

Ciclación de péptidos sintéticos a través de la formación de lactamas y puentes disulfuro. Aplicación a diferentes modelos de interés biológico.

RECIBIDO: 20/5/08

ACEPTADO: 14/8/08

Santi, M.N. • Lorenzón, E. • Costabel, F. • Tonarelli, G.G.

Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Bioquímica y Cs. Biológicas, Universidad Nacional del Litoral (U.N.L). Ciudad Universitaria - Paraje El Pozo, C.C. 242- Santa Fe. Argentina.

Correspondencia: Georgina G. Tonarelli. Departamento de Química Orgánica, Facultad de Bioquímica y Cs. Biológicas, U.N.L., C.C 242, C.P. 3000 Ciudad Universitaria, Santa Fe, Argentina.

Email: tonareli@fbc.unl.edu.ar.

Tel: 54-342-4575206 int.224, Fax: 54-0342-4575221

RESUMEN: Los péptidos cíclicos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y poseen un amplio espectro de actividad biológica. Por lo tanto, son considerados como compuestos líderes en el descubrimiento de fármacos.

Con la finalidad de estudiar la factibilidad de reemplazar los puentes disulfuro por enlaces amida en la síntesis de péptidos cíclicos, se eligieron moléculas con secuencias y tamaño de anillo diferentes. Se utilizaron tres modelos de estudio: -la cadena A de la hormona relaxina humana y -dos péptidos antigénicos del virus de la anemia infecciosa equina (VAIE) correspondientes a la glicoproteína de transmembrana gp45, y a la proteína de la cápside p26; las secuencias nativas contienen puentes disulfuro tipo cadena lateral-cadena lateral.

Los resultados demuestran que diferentes factores estructurales, entre ellos el tamaño del ciclo, la hidrofobicidad y la estructura secundaria de las secuencias pueden influir en etapas clave de las ciclaciones por puente lactama, realizadas en fase sólida.

PALABRAS CLAVE: Síntesis en fase sólida, péptidos cíclicos, lactamas, disulfuro.

SUMMARY: *Cyclization of synthetic peptides through the formation of lactams and disulfide bridges. Applicability to different models of biological interest.*

Cyclic peptides are broadly distributed in nature and they possess a wide spectrum of biological activity. Therefore, they are considered as leading compounds for drug discovery.

With the purpose of studying the feasibility of replacing the disulphide bridges by amide bonds in the synthesis of cyclic peptides, molecules were chosen with different sequences and ring size.

Three models were used in this study: - the chain A of human relaxin hormone and -two antigenic peptides from the equine infectious anemia virus (VAIE), corresponding to the transmembrane glycoprotein gp45 and to the capsid protein p26; the native sequences contain side chain-side chain disulphide bridges. Results demonstrate that different structural factors, among them the size of the cycle, the hydrophobicity and the secondary structure of the sequences, may influence key steps of lactam bridge cyclizations performed in solid-phase.

KEYWORDS: Solid phase synthesis, cyclic peptides, lactams, disulphide.