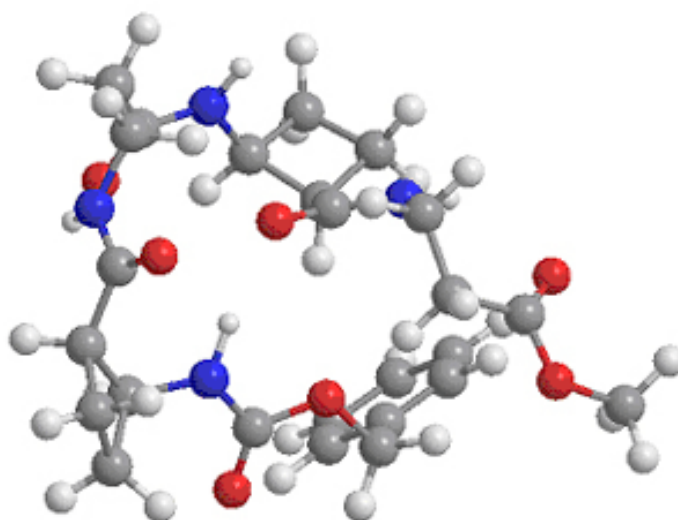


02/2006

Los aminoácidos y el diseño de nuevos fármacos



En el diseño de nuevos medicamentos tiene gran importancia saber como se caracterizan las funciones de las proteínas. La tesis doctoral de Sandra Izquierdo, titulada "Àcids (+) i (-) aminociclobutan-1-carboxílics i la seva incorporació en β -pèptids. Estudi sintètic i estructural", ha estudiado cómo se determinan las estructuras secundarias de las partículas que forman las proteínas, los β -péptidos.

Els β -aminoàcids són menys abundants a la natura que els seus anàlegs α (Figura 1). No obstant, constitueixen un grup d'aminoàcids no proteínogènics que es troben a la natura tant en forma lliure com formant part de pèptids amb propietats farmacològiques com ara antibiòtics, antifúngics i citotòxics.



Figura 1. L'esquelet carbonat d'un aminoàcid es nomena, des del grup carboxílic, seguint l'alfabet grec. Si el grup amino es troba en la posició α , parlem de α -aminoàcid, en canvi si

es troba en la posició C β , parlem de β -aminoàcid.

Els β -aminoàcids s'uneixen entre sí per donar lloc als β -pèptids. Un dels trets més característics dels β -pèptids recau en el fet que poden formar estructures secundàries estables de tipus helicoïdal anàlogues a les hèlixs- α en proteïnes. De fet, s'ha observat que fins i tot són necessaris menys residus en el cas d'un β -pèptid per tal d'adoptar un plegament estable. Així, s'ha constatat que poden formar diferents tipus d'estructures helicoïdals, laminars i girades.

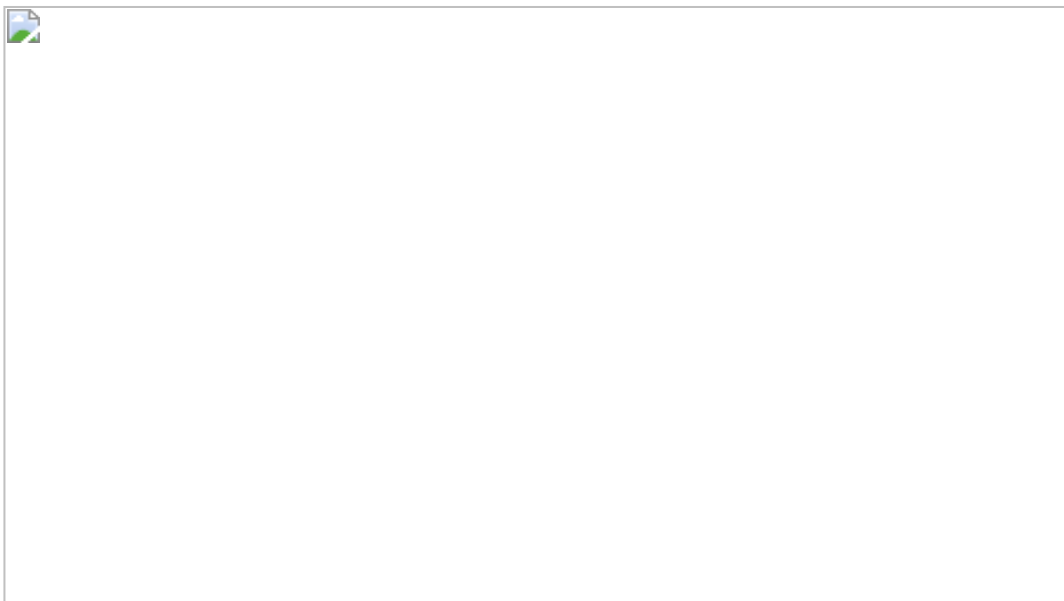
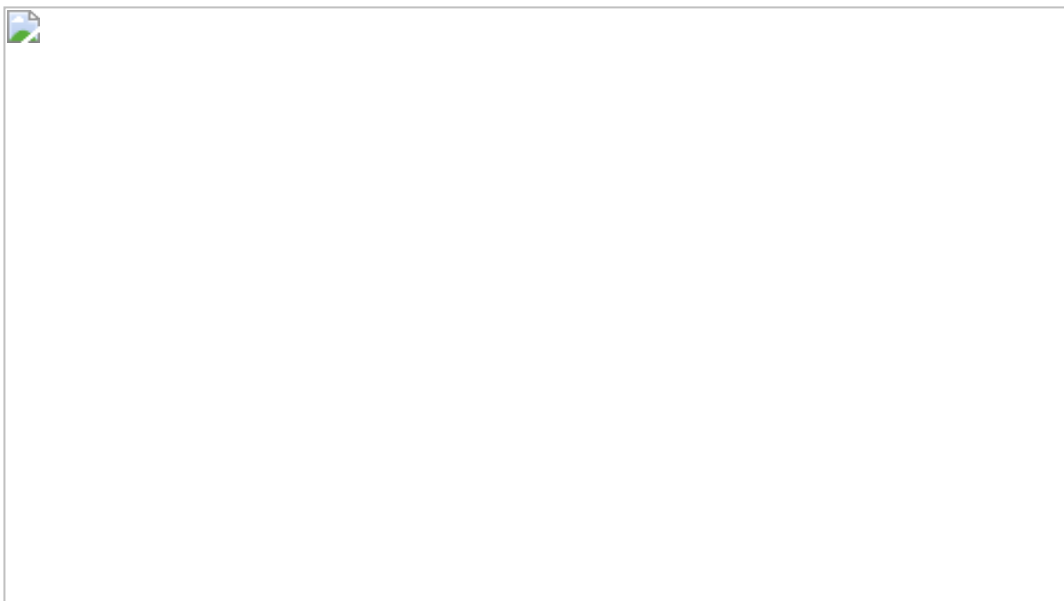
Tenint en compte que el mecanisme d'actuació d'un fàrmac depèn en gran mesura de l'estructura secundària que adopta en solució, el fet que els β -pèptids puguin adoptar determinats plegaments fa que siguin molt útils en el disseny de nous medicaments.

En la present Tesi Doctoral es descriu la preparació de β -aminoàcids que contenen en la seva estructura un anell de ciclobutà. La incorporació d'aquests β -aminoàcids en diferents cadenes peptídiques dóna lloc a l'obtenció de diferents tipus de β -pèptids ciclobutànics. No obstant, independentment d'altres factors, hom creu que la presència de l'anell de ciclobutà aporta una gran rigidesa a l'estructura que clarament indueix i condiona la formació de plegaments molt concrets.

Per tal de confirmar aquesta hipòtesi, les estructures d'aquest β -aminoàcid i dels diferents β -pèptids ciclobutànics s'han estudiat tant en solució com en estat sòlid. En solució s'han realitzat diferents experiments utilitzant la Ressonància Magnètica Nuclear (RMN). En estat sòlid s'ha portat a terme l'estudi per Difracció de Raigs X. Aquests estudis s'han complementat mitjançant l'ús de diferents tipus de càlculs, depenent, en cada cas, de la complexitat de l'estructura.

Com a resultat d'aquest estudi estructural en solució es pot concloure que s'ha constatat que efectivament l'anell de ciclobutà té un efecte constrictor alhora que modulador en la formació de diferents tipus de plegaments en β -pèptids.

Així, depenent de la rigidesa del sistema s'indueixen diferents tipus de plegaments. Generalment s'ha determinat que aquells sistemes més rígids, com és el cas dels β -dipèptids bisciclobutànics, donen lloc a la formació d'estructures laminars girades, mentre que aquells una mica menys rígids donen lloc a la formació de plegaments helicoïdals. Concretament, en el β -tetrapèptid s'ha observat l'adopció d'un plegament que rep el nom de tipus hèlix-14 (Figura 2).



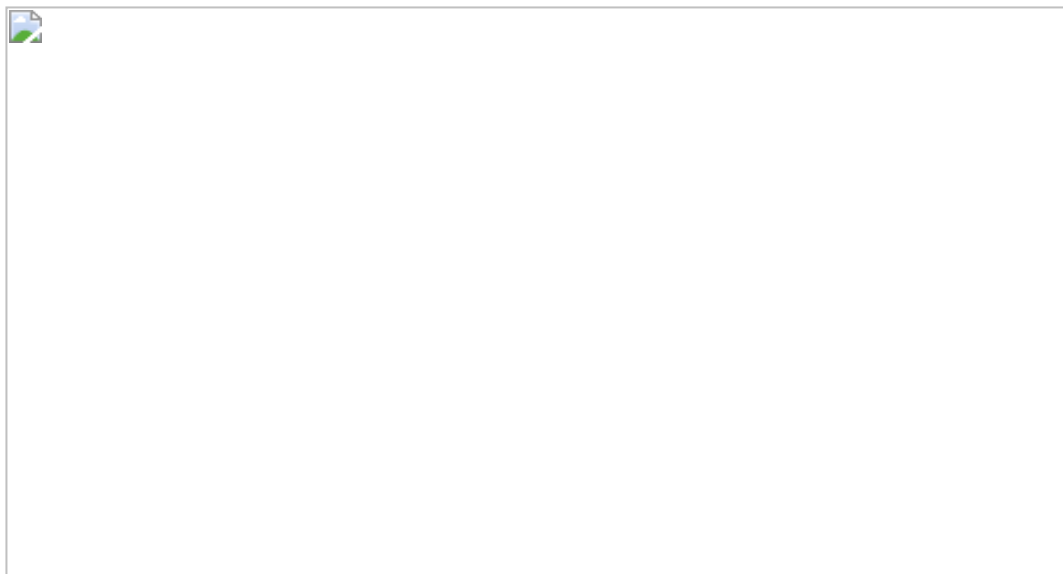


Figura 2. *Estructures determinades en solució per a alguns dels derivats estudiats.*

Sandra Izquierdo Salado

Universitat Autònoma de Barcelona

sandra@klignon.uab.es

Referencias

Tesis: "Àcids (+) i (-) aminociclobutan-1-carboxílics i la seva incorporació en β -pèptids. Estudi sintètic i estructural". Llegida per Sandra Izquierdo Salado, el 30 de novembre de 2005, i dirigida per Rosa M. Ortuño Mingarro i Vicenç Branchadell Gallo

[View low-bandwidth version](#)