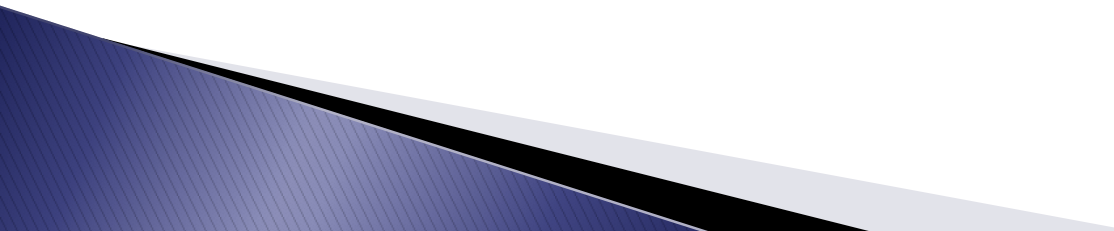


SÍNTESE DE POLIPEPTÍDIOS: GRUPOS DE PROTEÇÃO

Estratégia de Síntese da Ligação Peptídica:
N-Proteção e C-Ativação

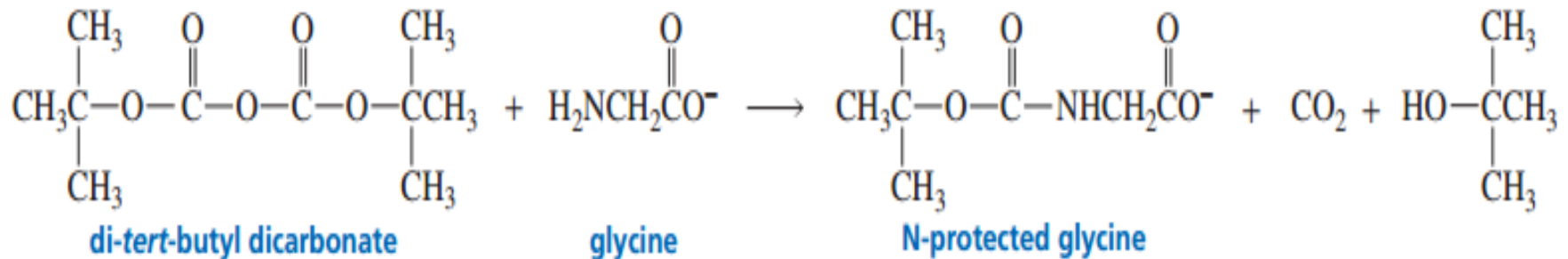
Carla Piola
Larissa Takiya
Saori Kiam
Seunghag Lee

Estratégia de Síntese da Ligação Peptídica: N-Proteção e C-Ativação

- ▶ A junção de dois peptídeos pode formar 4 tipos diferentes de dipeptídeos, pois aminoácidos tem dois grupos funcionais.
 - ▶ É necessário proteger a extremidade N-terminal e ativar o grupo carboxila antes de adicionar segundo peptídeo.
 - ▶ Assim o grupo amina do peptídeo preferencialmente reagiria com o grupo carboxila ativado do que não ativado.
- 

Proteção do grupo amino:

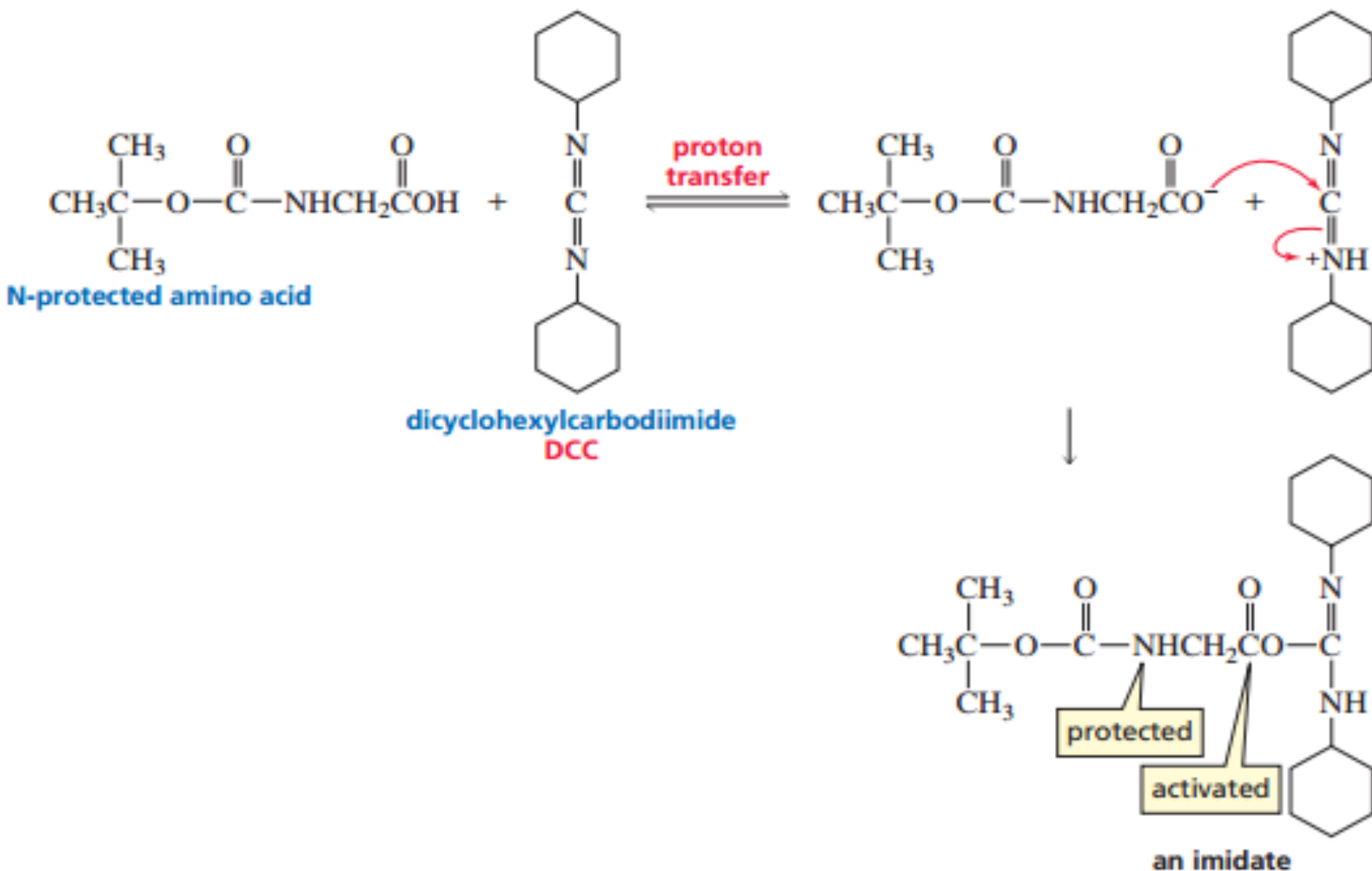
- ▶ O reagente mais usado é Dicarbonato de di-terc-butila.(t-BOC)
- ▶ Reação de proteção do grupo amino:



Ativação do grupo carboxila

- ▶ O método preferível de ativação de um grupo carboxila de um aminoácido N-protetido é convertendo-o em um imidato usando o diciclohexilcarbodiimida (DCC).
- ▶ Ele ativa o grupo carboxila ao colocar um bom grupo de partida no carbono carbonílico.

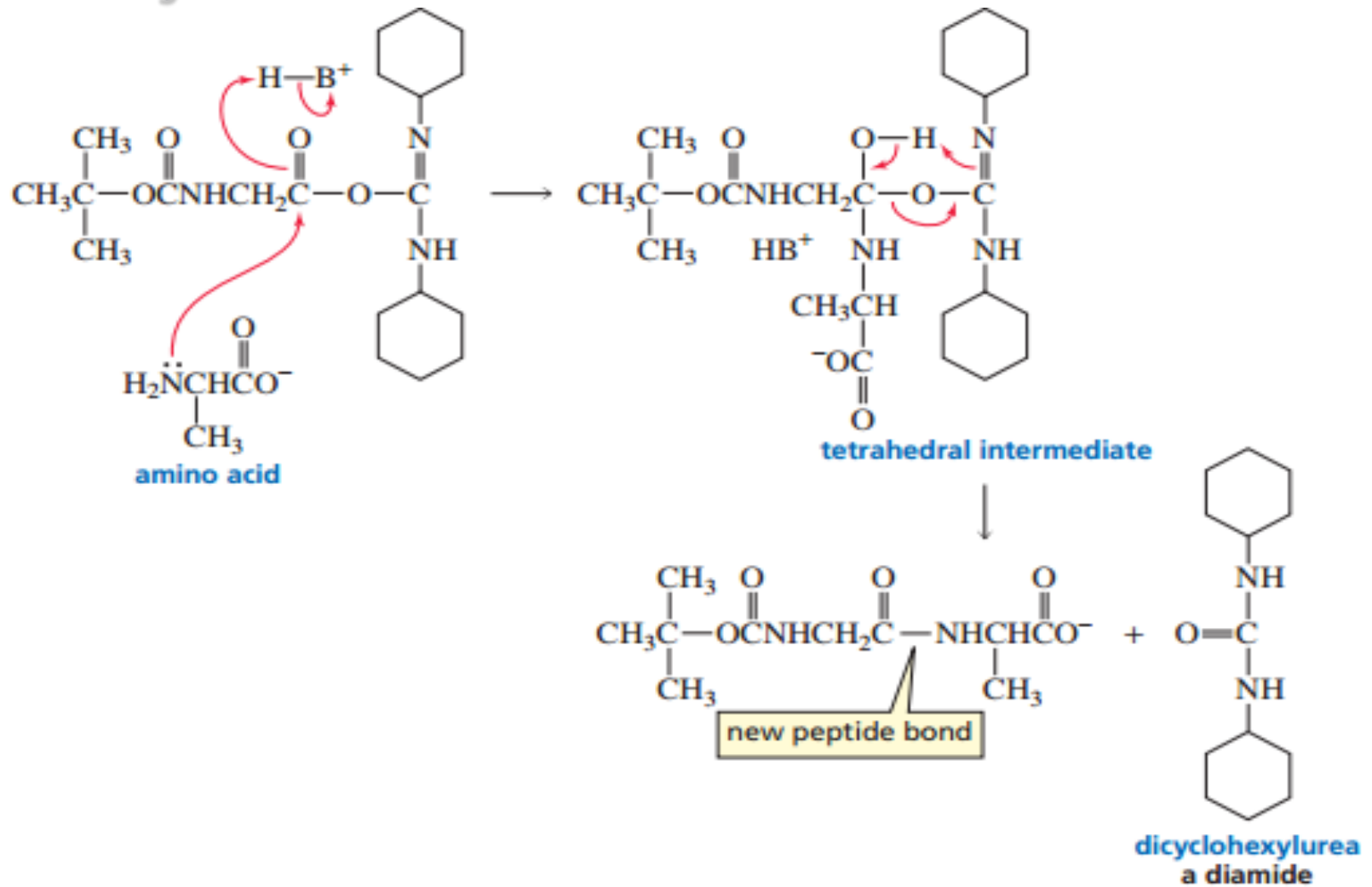
Reação:



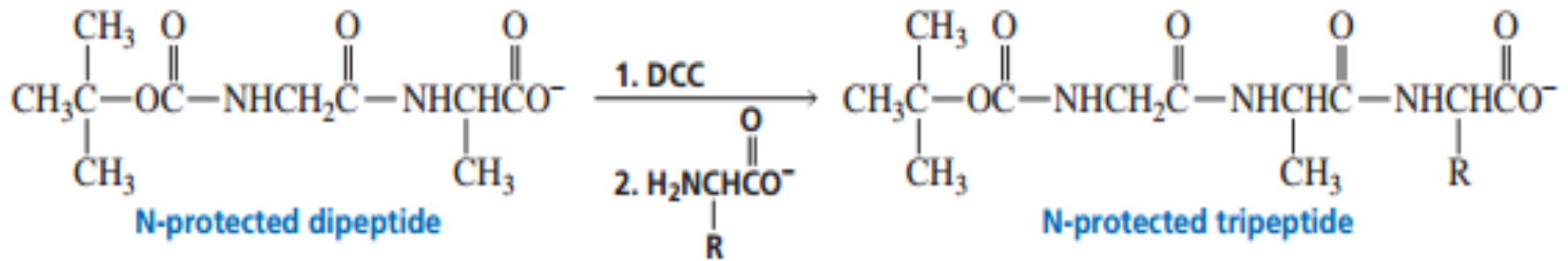
Síntese do polipeptídeo

- ▶ Com o grupo N-terminal protegido e o C-terminal ativado, o segundo aminoácido pode ser adicionado.
- ▶ A ligação C-O do intermediário tetraédrico é facilmente rompida, pois os elétrons da ligação são deslocalizados, formando o dicicloexilureia, uma diamida estável.

Reação:



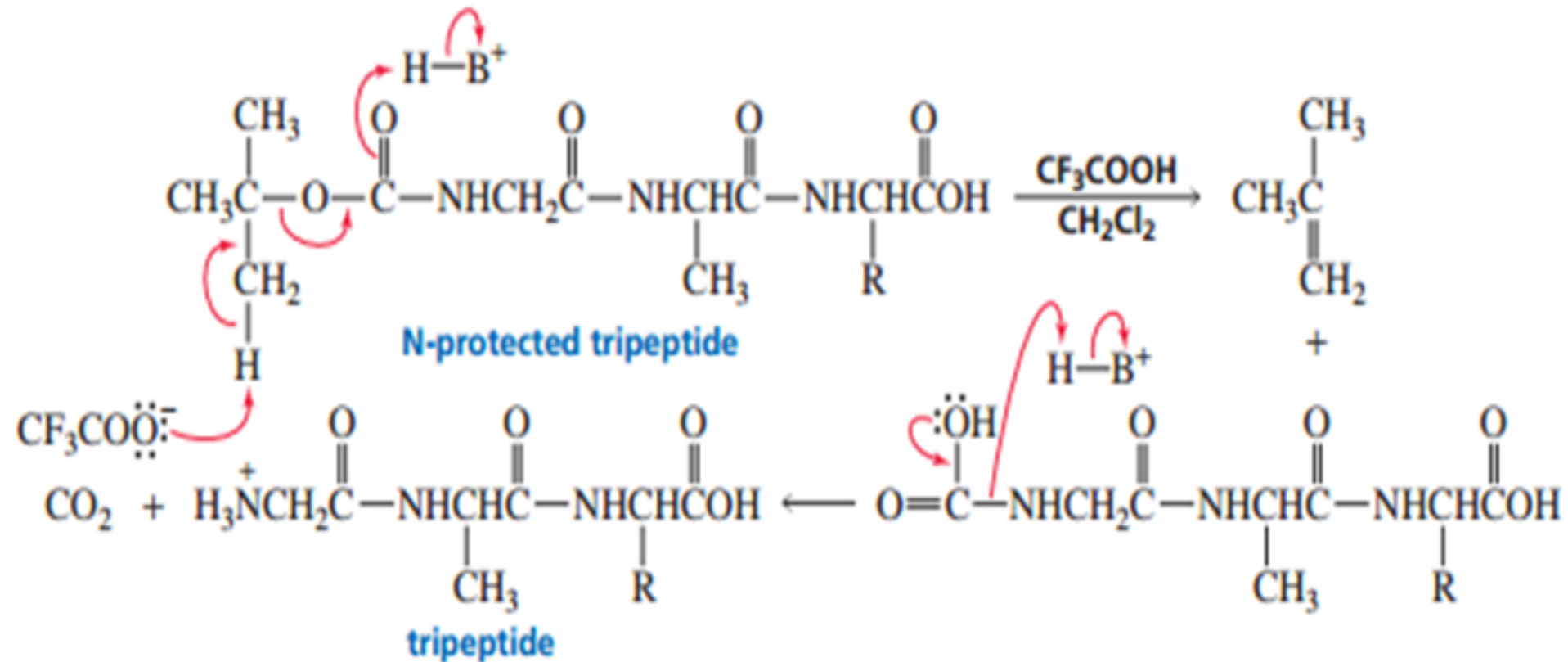
- Os aminoácidos podem ser adicionadas à extremidade C-terminal repetidamente ao ativar grupo carboxila da extremidade pelo DCC.



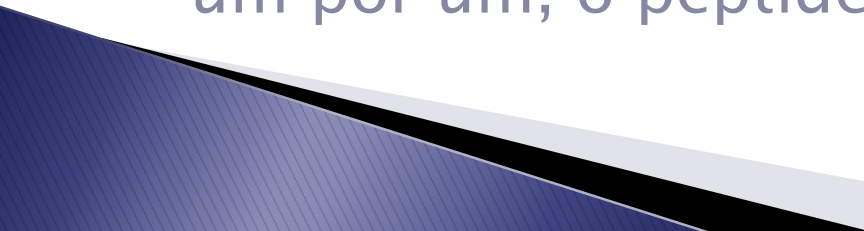
- Quando a quantidade desejada de aminoácidos é adicionada à cadeia, o grupo protetor na extremidade N-terminal é removido por uma reação de eliminação, formando o isobutileno e dióxido de carbono.

Reação:

- ▶ É utilizado ácido trifluoroacético e diclorometano, reagentes que não quebram nenhuma outra ligação covalente



Síntese automatizada de peptídeos

- ▶ Desenvolvida em 1969, por Bruce Merrifield
 - ▶ Método rápido e de alto rendimento
 - ▶ O aminoácido C-terminal é adicionada a um suporte sólido contido numa coluna.
 - ▶ São adicionados os aminoácidos um de cada vez e a proteína é sintetizada da extremidade C-terminal para a N-terminal.
 - ▶ Após os aminoácidos necessários serem adicionados um por um, o peptídeo pode ser removido.
- 

Merrifield automated solid-phase synthesis of a tripeptide

