

Sínteses de Polipeptídeos e Grupo de Proteção

Rodolfo Medeiros de Aquino NUSP 8669800

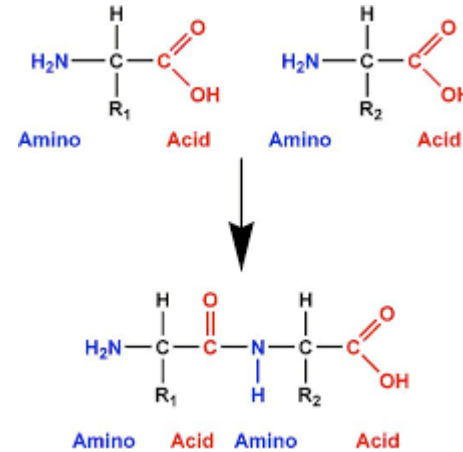
Rogério Kiyoshi Ozaki NUSP 8971374



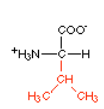


Introdução

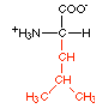
- Quantidade de aminoácidos e tipos
- Interferência do pH
- Eletroforese
- Ligação peptídica ou amídica



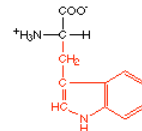
Os vinte aminoácidos que compõe as proteínas



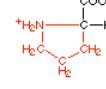
Valina
(Val)



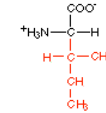
Leucina
(Leu)



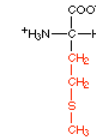
Triptofano
(Trp)



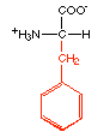
Prolina
(Pro)



Isoleucina
(Ile)



Metionina
(Met)



Fenilalanina
(Fen)



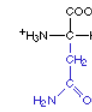
Alanina
(Ala)



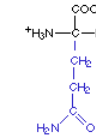
Treonina
(Tre)



Glicina
(Gli)



Asparagina
(Asn)



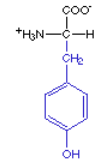
Glutamina
(Gln)



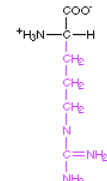
Cisteína
(Cis)



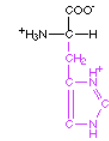
Serina
(Ser)



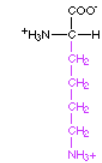
Tirosina
(Tir)



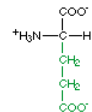
Arginina
(Arg)



Histidina
(His)



Lisina
(Lis)



Ácido glutâmico
(Glu)



Ácido aspártico
(Asp)

- cadeia lateral apolar
- cadeia lateral polar não-carregada
- cadeia lateral com grupo positivo (básico)
- cadeia lateral com grupo negativo (ácido)



Formação de Polipeptídeos

- O que são?
- Importância para a Farmácia.
- Descoberta.



Problemas da Síntese de Polipeptídeos

- Uso do método de desidratação para obtenção de Peptídeos.
- Não é possível devido a formação de misturas complexas.
- Oligomerização Aleatória.

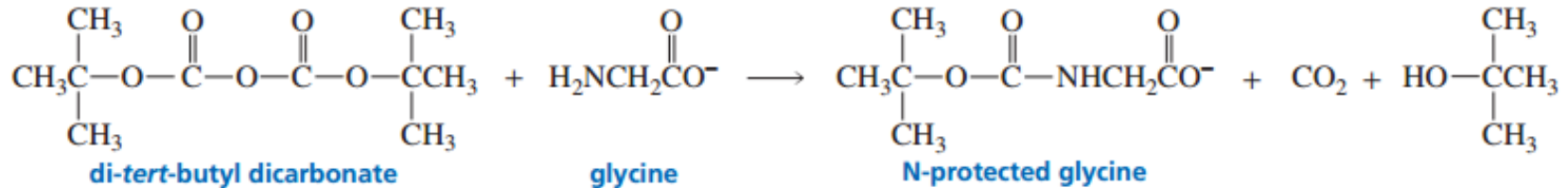
Exemplo:



Síntese de Polipeptídeos

N-Proteção e C-Ativação

- **N-Proteção:**
 - Reação com t-Boc:

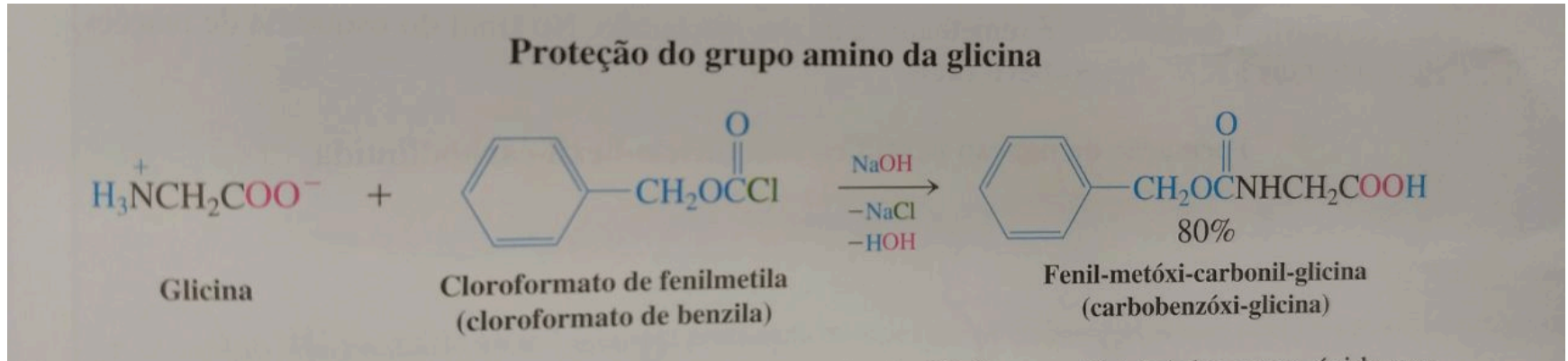


Para que não se forme uma mistura de complexos é necessário que se proteja a extremidade amino-terminal (N-terminal).

Síntese de Polipeptídeos

N-Proteção e C-Ativação

- N-Proteção:
 - Reação com Cbz:



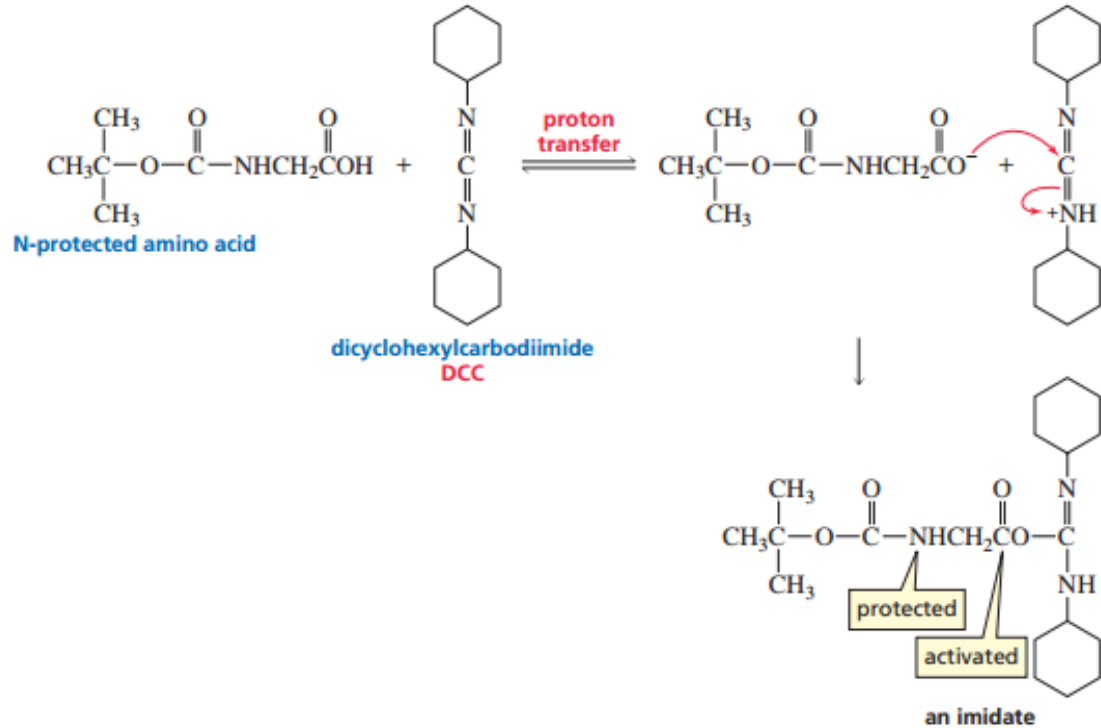
Síntese de Polipeptídeos

N-Proteção e C-Ativação

- **C-Ativação:**

O reagente mais comum para a ativação do grupo carbóxi é o diciclohexil-carbodiimida (DCC).

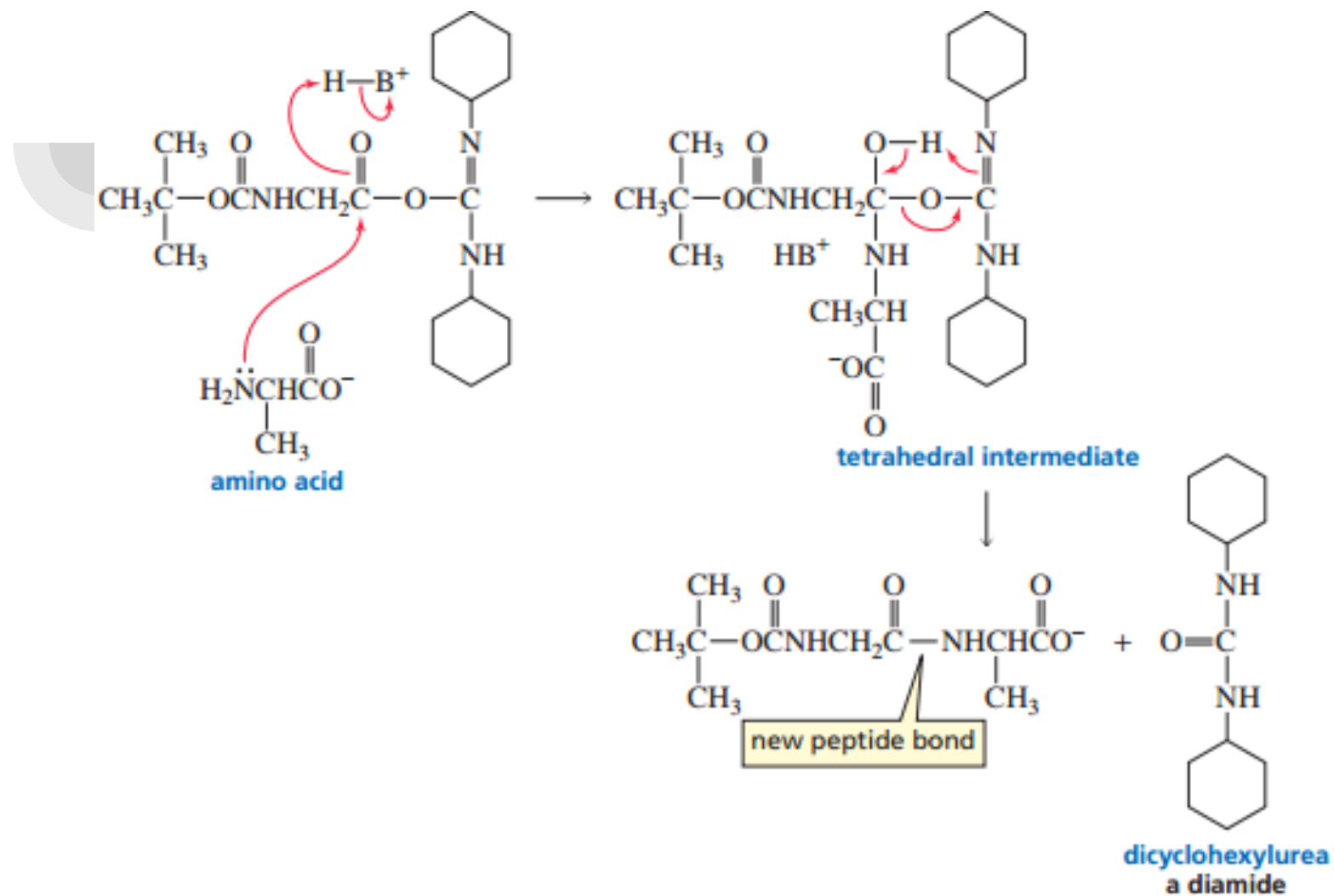
Com a ativação do grupo carbóxi (C-terminal), o grupo amino do outro peptídeo irá preferencialmente se ligar ao grupo que está ativado, e não aquele que está desativado.





Síntese de Polipeptídeos

- A síntese de polipeptídios se dá quando o aminoácido está com o grupo N-terminal protegido e com o grupo C-terminal ativado.
- Com a adição do aminoácido desejada para a formação do polipeptídeo, o grupo que sai é aquele que se encontra no grupo C-terminal, por ele ser um grupo ativado, ele é um bom grupo de partida.

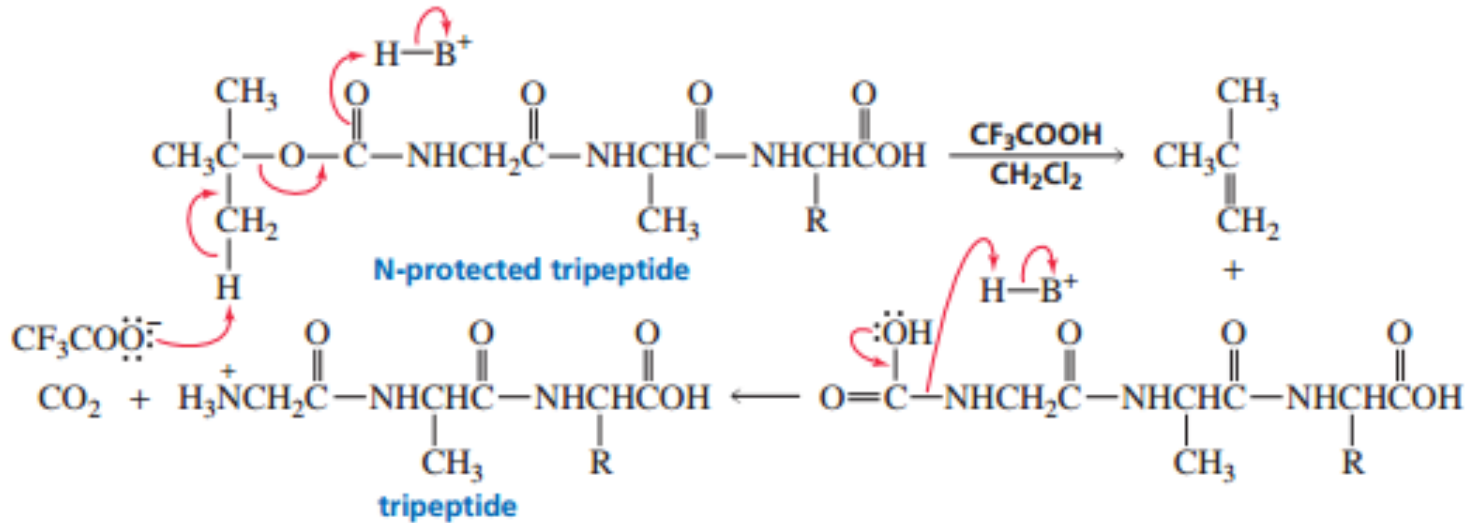




Reação de remoção do grupo protetor (t-Boc)

- Utilização do reagente que pode retirar este grupo é o ácido trifluoroacético e diclorometano.
- Grupo de t-Boc é removido através de uma reação de eliminação.
- Liberação de Gás Carbônico CO₂ e Isobutileno.

Reação de remoção do grupo protetor (t-Boc)



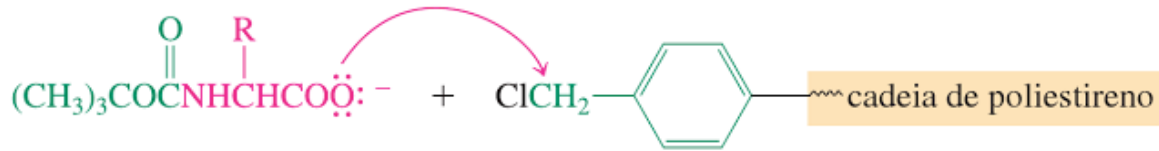


Síntese Sólida de Merrifield

- Introduzido por Bruce R. Merrifield na década de 1960.
- Método rápido e de alto rendimento.
- A síntese é feita por uma técnica automatizada através de uma placa de resina de poliestireno.
- Usada para confirmar a estrutura de polipeptídeos pela degradação e sequenciamento da cadeia
- Usada também para construir proteínas artificiais mais ativas e específicas do que as proteínas naturais.
- Após os aminoácidos necessários serem adicionados um por um, o peptídeo pode ser removido.

Síntese Sólida de Merrifield

Etapa 1. Etapa do Acoplamento da cadeia de poliestireno no aminoácido de:

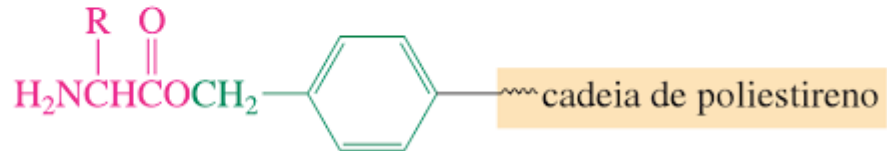
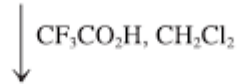


1. Acoplamento do aminoácido protegido



Etapa

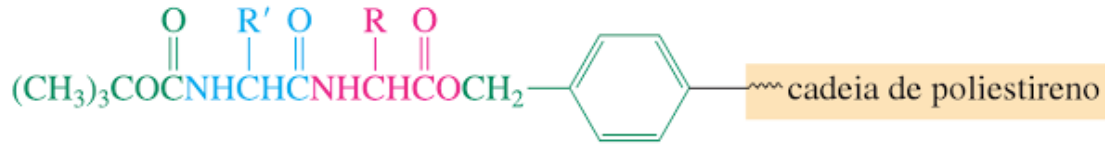
2. Desproteção do término amino



Síntese Sólida de Merrifield

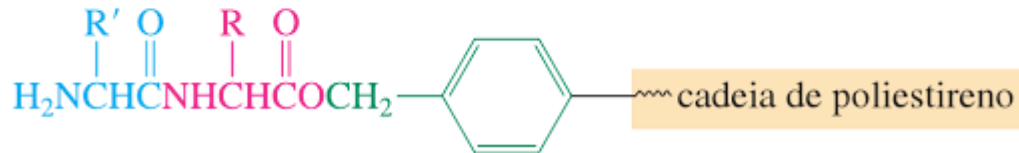
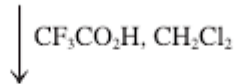
Etapa 3 . Etapa do Acoplamento do segundo aminoácido protegido.

3. Acoplamento do segundo aminoácido protegido



Etapa 4. Etapa da Desproteção do Amino terminal do aminoácido acoplado.

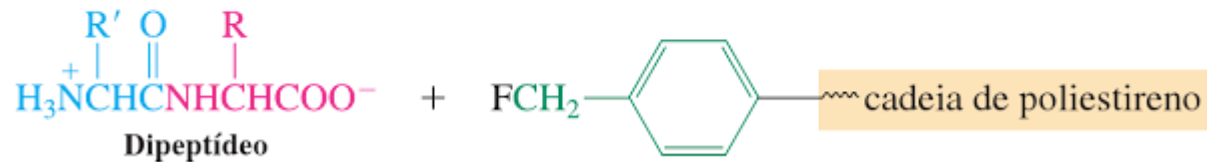
4. Desproteção do término amino



Síntese Sólida de Merrifield

Etapa 5. Etapa da Desconexão do Dipeptídeo do polímero.

5. Desconexão do
dipeptídeo do polímero





Referências

- Vollhardt, P., Schore N. “Química Orgânica, Estrutura e Função” 6º Edição, 2013
- Bruice, P.Y. “Organic Chemistry” 5th Edition, 2007