

Эта часть работы выложена в ознакомительных целях. Если вы хотите получить работу полностью, то приобретите ее воспользовавшись формой заказа на странице с готовой работой:

<https://stuservis.ru/referat/317992>

Тип работы: Реферат

Предмет: Органическая химия

Введение 3

1. Защитные группы в пептидном синтезе 5

2. Снятие защиты и гидролиз 14

Заключение 23

Список литературы 25

Введение

Актуальность темы. Пептидный синтез — это построение линейной пептидной цепи путем соединения аминокислот с помощью химических методов. Обычно речь идет о получении пептидов, содержащих не более 40-50 аминокислотных остатков, таким способом можно осуществить также синтез небольших молекул белков.

Сложности синтеза пептидов связаны с необходимостью обеспечения строго определенной последовательности аминокислот и созданием условий, препятствующих их рацемизации.

Учитывая функциональность аминокислот, даже в простейшем случае сочетания двух аминокислот, например аланина и валина, возможно получение четырех разных дипептидов: Ала-Вал, Вал-Ала, Вал-Вал, Ала-Ала. Естественно, что число возможных сочетаний будет возрастать с увеличением количества соединяемых аминокислот. Кроме того, требуются специальные методы, обеспечивающие заданную последовательность аминокислот в пептиде. В общем случае синтез любого пептида включает три основные стадии:

- 1) защита (блокирование) не участвующих в образовании пептидной связи функциональных групп;
- 2) активирование карбоксильных групп, образующих амидную связь, и их конденсация с аминогруппой другой аминокислоты;
- 3) удаление защитных групп для продолжения синтеза или выделения свободного пептида.

Пептиды используются для получения эпитоп-специфических антител, картирования эпитопов антител и сайтов связывания ферментов, а также для разработки новых ферментов, лекарств и вакцин. В то время как синтез пептидов раньше был трудоемким и давал низкие выходы, улучшенные методы производства и пептидная химия сделали синтез пептидов более доступным для общих исследовательских целей.

Цель работы - рассмотреть синтез пептидов на твердом носителе.

Задачи работы:

- рассмотреть защитные группы в пептидном синтезе;
- рассмотреть процесс снятия защиты и гидролиз.

1. Защитные группы в пептидном синтезе

Синтез пептидов характеризуется образованием пептидной связи между двумя аминокислотами. Хотя окончательного определения пептида не существует, обычно он относится к гибким (небольшим вторичным структурам) цепям, состоящим из 30-50 аминокислот.

«Способность образовывать пептидные связи для связывания аминокислот существует уже более 100 лет, хотя первые синтезированные пептиды, в том числе окситоцин и инсулин, появились только через 50-60 лет, что свидетельствует о сложной задаче химического синтеза цепей аминокислот». За последние 50 лет достижения в области химии и методов синтеза белка достигли такой степени, что сегодня синтез пептидов является обычным подходом даже в высокопроизводительных биологических исследованиях и разработке продуктов и лекарств.

Преимущество современных стратегий синтеза пептидов заключается в том, что, помимо возможности создавать пептиды, которые обнаруживаются в биологических образцах, можно использовать творческий подход и воображение для создания уникальных пептидов для оптимизации желаемой биологической реакции или другого результата.

Твердофазный синтез пептидов предложен Р. Б. Меррифилдом из университета Рокфеллера (Нобелевская премия 1984 г.). Этот метод основан на сборке пептида на нерастворимой полимерной подложке последовательным присоединением остатков аминокислот с защищенными α -амино- и боковыми группами. План состоял в том, чтобы собирать пептидную цепь постадийно, причем во время синтеза цепь должна быть одним концом привязана к твердому носителю. В результате выделение и очистка промежуточных и целевых производных пептидов сводились просто к фильтрованию и тщательной промывке твердого полимера для удаления всех избыточных реагентов и побочных продуктов, остающихся в растворе.

«Термин твердофазный (solid-phase) относится скорее к физическим характеристикам вещества на носителе, так как химическая реакция на полимерном носителе протекает в одной фазе — в растворе. В подходящем растворителе полимер набухает, превращаясь в мало вязкий, но сильно структурированный гель (сшитые полимеры), или же растворяется (в случае не сшитых полимеров), и процесс синтеза происходит на ультрамикрорегетерогенном уровне, в практически гомогенной системе».

Для твердофазного органического синтеза требуется полимерная основа — смола S, к которой прикреплен линкер L. На первой стадии к линкеру присоединяют молекулу субстрата A. Молекула A иммобилизуется (т.е. перестает быть мобильной), но сохраняет способность реагировать с другим реагентом B (стадия 2). Продукт AB остается на смоле, что позволяет отделить его от избытка реагента B (и побочных продуктов) простым промыванием. (Можно добавлять все новые реагенты, последовательно усложняя исходный субстрат A, главное чтобы линкер в этих реакциях оставался неизменным). Бифункциональный линкер L подбирается так, чтобы его связь со смолой S была более прочна, чем с субстратом A. Тогда на последней стадии целевое соединение AB можно отделить от смолы, разрушив его связь с линкером. Понятно, что связь L-AB должна расщепляться в мягких условиях, не повреждая ни само соединение (связь A-B), ни контакт линкера со смолой (связь L-S).

Таким образом, в идеальном случае, промывая смолу после каждой стадии и расщепляя связь с носителем, получают чистое вещество. Естественно полагать, что применение большого избытка реагентов и последующее отделение от смолы во многих случаях позволяют сдвигать химическое равновесие в сторону образования целевого продукта и сократить время синтеза. К недостаткам твердофазного органического синтеза можно отнести необходимость использования достаточно большого избытка (2—30 эквивалентов) реагентов, сложности при идентификации промежуточных продуктов синтеза, а также сравнительно высокую стоимость модифицированных полимерных носителей, которая определяется стоимостью линкера. «Основная проблема при синтезе пептидов — проблема защиты аминогруппы. При взаимодействии карбоксильной группы одной аминокислоты с аминогруппой другой кислоты необходимо исключить возможность протекания реакции между карбоксильной группой и аминогруппой молекул одной и той же аминокислоты».

Стадия 1. Иммобилизация N-защищенной аминокислоты на полимерный носитель.

Первой стадией схемы является иммобилизация аминокислоты на полимерный носитель. Для того чтобы избежать таких побочных процессов, как образование олигопептидов, аминокислоту предварительно защищают. Как правило, используют N-защищенные аминокислоты, и образующаяся связь между аминокислотой и носителем является связью амидного или сложноэфирного типа.

Наиболее часто применяемыми защитами аминогруппы в твердофазном органическом синтезе являются защитные группы карбаматного типа трет-бутоксикарбонильная (Boc) и 9H-

флуоренилметоксикарбонильная защита (Fmoc), X — защищаемая группа:

Иммобилизация Fmoc-аминокислот на полимерный носитель Ванга (X=O) с образованием сложноэфирного линкера бензильного типа осуществляется карбодиимидным методом при помощи диизопропилкарбодиимида (DIC) в присутствии 4-(диметиламино)пиридина (DMAP) в качестве катализатора. Реакция иммобилизации со стерически незатрудненными аминокислотами протекает при комнатной температуре. Иммобилизация стерически затрудненных аминокислот требует проведения реакции при 40—60 °С в течение 2-х дней и повторного проведения иммобилизации. Иммобилизация Fmoc-аминокислот на полимерный носитель Ринка (X=NH) с образованием амидного линкера бензгидрильного типа осуществляется в присутствии реагента Кастро (1Н-1,2,3-бензотриазол-1-илокси) трис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (BOP), основания диизопропилэтиламина (DIEA) и 1-гидроксibenзотриазола (HOBt), в качестве катализатора. Реакция протекает при комнатной температуре в течение 2 ч для стерически незатрудненных и 4—6 ч в случае стерически затрудненных аминокислот. Необходимо отметить, что выбор защитной группы определяется используемым типом полимерного носителя. Условия иммобилизации защищенных аминокислот различны для различных типов полимерных носителей. Иммобилизация Boc-аминокислот на смолу Меррифилда, представляющую собой хлорметилированный полистирол, проводится *in situ* в виде цезиевых солей при добавлении суспензии карбоната цезия в диметилфталате (DMF) и каталитических количеств йодида калия.

1. Голосов Р. Д. Ключевые реагенты, применяемые в твердофазном синтезе пептидов / Р.Д. Голосов // Научное образование. – 2022. - №7. - 113 с.
2. Дёмин А.М. Синтез новых производных rgd-пептида / А. М. Дёмин // Российский биотерапевтический журнал. – 2016. - № 15. - С. 33-34.
3. Зефирова О. А. История исследований по синтезу пептидов на химическом факультете МГУ (к 40-летию кафедры химии природных соединений химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова) / О.иА. Зефирова // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. – 2006. – С. 291-296.
4. Орлова Т. И. Биологически активные нерибосомальные пептиды. Iii. Механизм биосинтеза нерибосомальных пептидов / Т. И. Орлова. – 2012. - № 5. – 34 с.
5. Полянский М. А. Основные концепции синтеза пептидов как нового поколения биологически активных препаратов / М. А. Полянский // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). - 2021. -№ 2. – 12 с.
6. Степанов, Евгений Александрович. Синтез, структура и биологическая активность аминокислот и пептидов, содержащих адамантановый фрагмент // тема диссертации и автореферата по ВАК РФ 02.00.03, кандидат химических наук Степанов, Евгений Александрович. – 2010, 154 с.
7. Халиков Н. А. Синтез и биологическое исследование аспираминокислот и пептидов / Н. А. Халиков // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2006. – № 4. – 56 с.
8. Филимонов Д.А. Виртуальная система предсказания спектра биологической активности химических соединений / Д. А. Филимонов // Хим.-фарм. журнал. - 2002. - №10. - С.21-26.
9. Холназаров Б. М. Синтез потенциально иммуноактивных лизинсодержащих пептидов / Б. М. Холназаров // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2013. – 67 с.
10. Шабанов П. Д. Фармакология лекарственных препаратов пептидной структуры / П. Д. Шабанов // Психофармакология и биологическая наркология. – 2008. - № 4. – С. 2399.
11. Агенты связывания пептидов [Электронный ресурс] // <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/peptide-coupling-reagent> (дата обращения 22.01.2023).
12. Гидролиз образцов для аминокислотного анализа [Электронный ресурс] // <https://experiments.springernature.com/articles/10.1385/1-59259-342-9:111> (дата обращения 22.01.2023).
13. Гидролиз пептидных эфиров различными ферментами [Электронный ресурс] // <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1446967/> (дата обращения 22.01.2023).
14. Гидролиз и синтез пептидов [Электронный ресурс] // <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9783527639861.ch17> (дата обращения 22.01.2023).
15. Некоторые защитные группы, используемые в синтезе пептидов [Электронный ресурс] //

<https://www.chem21.info/info/1036419/> (дата обращения 22.01.2023).

16. Основы твердофазного синтеза пептидов [Электронный ресурс] //

https://www.biotechnologies.ru/catalog/_Tverdofaznyi_sintez_peptidov.html (дата обращения 22.01.2023).

17. Пептиды. Строение пептидной связи. Гидролиз пептидов. Первичная структура белка и методы её установления. Вторичная и третичная структура белка. [Электронный ресурс] //

<https://infopedia.su/8x116ec.html> (дата обращения 22.01.2023).

18. Пептидная связь - определение, образование, деградация, примеры [Электронный ресурс] //

<https://microbenotes.com/peptide-bond/#peptide-bond-hydrolysis> (дата обращения 22.01.2023).

19. Пептидный синтез блокирующие группы [Электронный ресурс] // <https://www.chem21.info/info/293350/> (дата обращения 22.01.2023).

20. Путеводитель по органическому синтезу [Электронный ресурс] //

https://scask.ru/i_book_p_orgs.php?id=118 (дата обращения 22.01.2023).

21. Реагенты для синтеза пептидов [Электронный ресурс] // <https://cem.com/en/spps-chemicals> (дата обращения 22.01.2023).

22. Реагенты для синтеза пептидов [Электронный ресурс] // <https://www.peptide.com/products/peptide-synthesis-reagents/> (дата обращения 22.01.2023).

23. Связывающие реагенты [Электронный ресурс] // <https://www.peptide.com/resources/solid-phase-peptide-synthesis/coupling-reagents/> (дата обращения 22.01.2023).

24. Синтез пептидов [Электронный ресурс] // <https://www.thermofisher.com/ru/ru/home/life-science/protein-biology/protein-biology-learning-center/protein-biology-resource-library/pierce-protein-methods/peptide-synthesis.html> (дата обращения 22.01.2023).

25. Твердофазный синтез пептидов: от стандартных процедур к синтезу сложных последовательностей [Электронный ресурс] // <https://www.nature.com/articles/nprot.2007.454> (дата обращения 22.01.2023).

26. Твердофазный синтез пептидов (SPPS) в исследованиях и биофармацевтических разработках

[Электронный ресурс] // <https://www.gyrosproteintechnologies.com/peptides/spps-applications> (дата обращения 22.01.2023).

27. Why solid-phase synthesis? [Электронный ресурс] // <https://cpcscientific.com/why-solid-phase-synthesis/> (дата обращения 22.01.2023).

28. Peptide Synthesis [Электронный ресурс] // <https://www.sigmaaldrich.com/RU/en/applications/chemistry-and-synthesis/peptide-synthesis> (дата обращения 22.01.2023).

29. Peptide Coupling Reagents Selection Guide [Электронный ресурс] //

<https://www.sigmaaldrich.com/RU/en/technical-documents/technical-article/chemistry-and-synthesis/peptide-synthesis/peptide-coupling-reagents-selection-guide> (дата обращения 22.01.2023).

30. Reagents for peptide synthesis [Электронный ресурс] // <https://www.anaspec.com/en/catalog/c150~reagents-for-peptide-synthesis> (дата обращения 22.01.2023).

Эта часть работы выложена в ознакомительных целях. Если вы хотите получить работу полностью, то приобретите ее воспользовавшись формой заказа на странице с готовой работой:

<https://stuservis.ru/referat/317992>