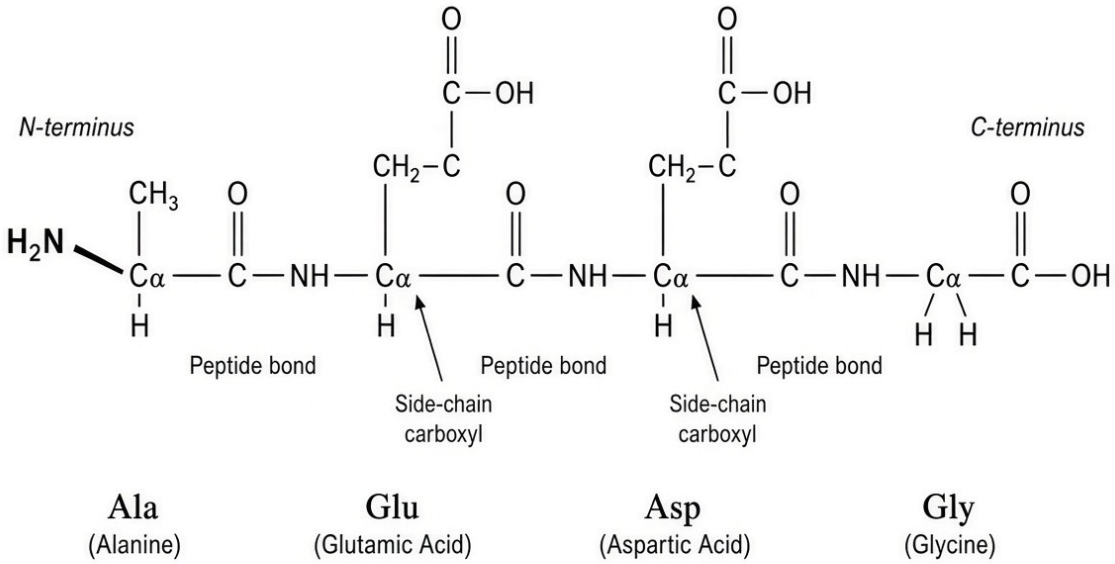
Epithalon: identidade química e ensaios publicados

28 de novembro de 2026

Epithalon (Ala-Glu-Asp-Gly ou AEDG, $C_{14}H_{22}N_4O_9$, 390,35 Da) é um tetrapéptido sintético fornecido como Epithalon apenas para investigação laboratorial. Esta síntese descreve a sua estrutura química definida juntamente

Epithalon (também conhecido como Epitalon ou péptido AEDG; H-Ala-Glu-Asp-Gly-OH, $C_{14}H_{22}N_4O_9$, massa molecular média 390,35 Da, massa monoisotópica 390,1387 Da, CAS 307297-39-8) é um tetrapéptido sintético linear fornecido exclusivamente para investigação laboratorial em /compounds/epithalon. Foi concebido com base na composição em aminoácidos do extrato pineal bovino de epitalamina e é quimicamente distinto da mistura polipeptídica parental. Esta síntese resume a sua identidade química e os ensaios cromatográficos, espetrométricos, espectroscópicos, biofísicos e funcionais referidos em artigos revistos por pares, revisões e dados de qualificação analítica. Todos os materiais deste sítio destinam-se apenas a investigação laboratorial e não são medicamentos. A comunicação de resultados de ensaios publicados ou de resultados obtidos em células não constitui orientação para utilizar qualquer produto Rierink num sistema vivo.



Estrutura molecular do Epithalon (H-Ala-Glu-Asp-Gly-OH).

Identidade química e contexto de catálogo

O Epithalon é o tetrapéptido definido L-alanil-L-glutamil-L-aspartilglicina. O seu registo

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

PubChem (CID 219042) indica o nome IUPAC sistemático (4S)-4-[[(2S)-2-aminopropanoíl]amino]-5-[[(2S)-3-carboxi-1-(carboximetilamino)-1-oxopropan-2-il]amino]-5-oxopentanoico e o InChIKey HGHOBRRUMWJWCU-FXQIFTODSA-N. A molécula não contém cadeias laterais aromáticas, com enxofre ou básicas. Três grupos carboxilo (cadeia lateral de Glu, cadeia lateral de Asp, Gly C-terminal) e uma amina N-terminal conferem um caráter fortemente ácido (pI teórico 3,1–3,55, carga líquida –2 a pH 7). É altamente hidrofílico (GRAVY –1,4) e dissolve-se facilmente em água ou em tampões aquosos diluídos sem solubilizantes adicionais. Não há absorvância a 280 nm; a quantificação baseia-se na absorvância da ligação peptídica a 205–220 nm. No catálogo Rierink é oferecido como material liofilizado de qualidade de investigação, cujo certificado de análise específico do lote deve documentar tanto a pureza cromatográfica como a identidade por espetrometria de massa. Integra, no catálogo, outros biorreguladores curtos do tipo Khavinson, como Pinealon e Thymalin.

Sequência primária e propriedades físico-químicas

A estrutura primária é Ala-Glu-Asp-Gly, com ligações α-peptídicas padrão e extremidades livres. Todos os resíduos têm a configuração L natural no material utilizado na maioria dos estudos publicados. O motivo Asp-Gly é quimicamente lábil; pode formar um intermediário succinimida (aspartimida) que se abre numa mistura de isómeros α- e β-aspartilo. A forma β-isoAsp tem massa idêntica, mas tempo de retenção alterado, e pode surgir como um ombro de eluição próxima ou como um pico separado em RP-HPLC. A estabilidade térmica no estado sólido é boa quando o material se mantém seco e frio (–20 °C); em solução aquosa, o péptido curto é suscetível à atividade de exopeptidases. Não existem pontes dissulfureto nem locais de oxidação. Estas propriedades determinam a estratégia analítica: eluição precoce em colunas de fase reversa, deteção por UV a baixo comprimento de onda e confirmação de massa ortogonal. !Esquema de cromatograma de RP-HPLC para a pureza do Epithalon Traçado representativo de RP-HPLC para avaliação da pureza do Epithalon (deteção por UV a baixo comprimento de onda).

Ensaios cromatográficos publicados para pureza, impurezas e estabilidade

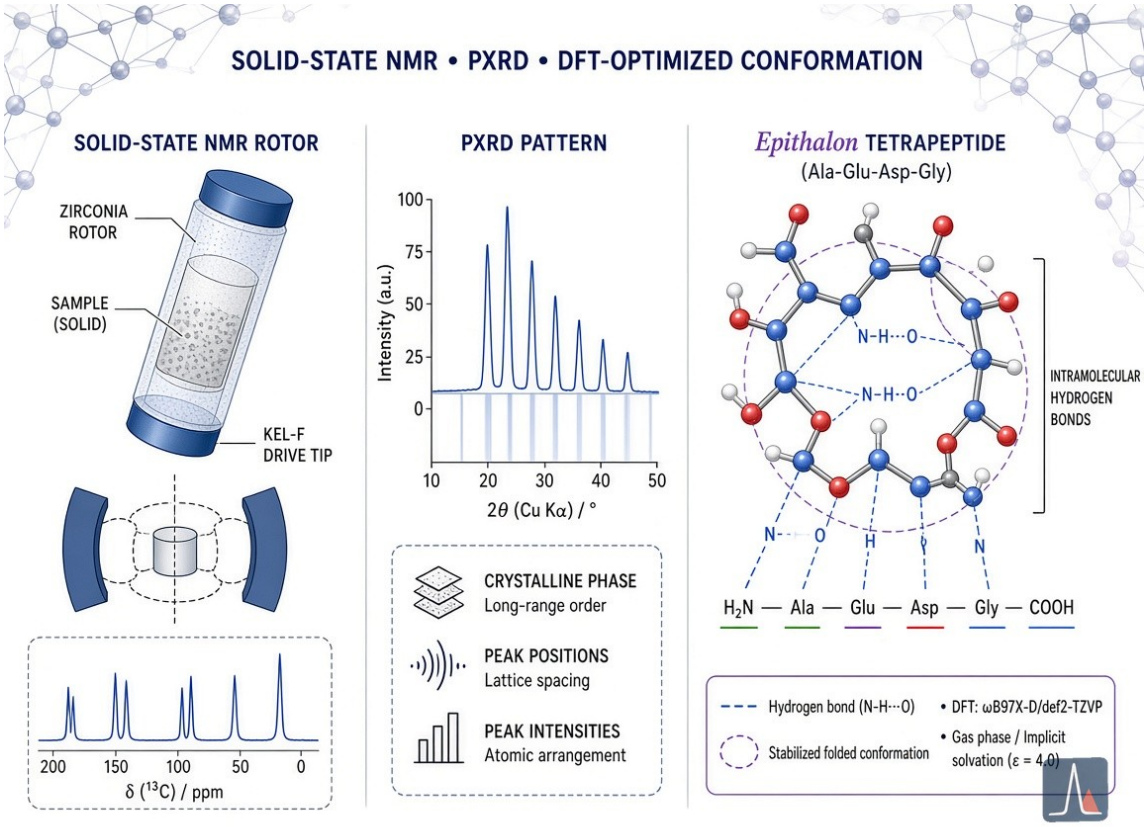
A HPLC de fase reversa em colunas C18 com fases móveis ácidas de emparelhamento iónico (gradientes de água/acetonitrilo com 0,1 % de TFA) é o método principal referido em documentos de qualificação de fornecedores e em artigos de síntese. A deteção é efetuada a 214 nm ou 220 nm. Em condições típicas, o pico principal elui cedo (muitas vezes 4–11 min, consoante o declive do gradiente e as dimensões da coluna) devido à elevada polaridade da molécula. Exemplos publicados de certificados de análise referem rotineiramente valores de pureza normalizados pela área de 98–99,7 % para material de qualidade de investigação, sendo a maior impureza isolada tipicamente < 1 %. As impurezas comuns incluem sequências de deleção (p. ex., des-Ala ou des-Gly), produtos de aspartimida/isoAsp, reagentes residuais de síntese e, ocasionalmente, agentes de volume como o manitol. Métodos indicativos de estabilidade mostraram que o Epithalon liofilizado permanece quimicamente intacto durante anos a –20 °C; as soluções reconstituídas exigem conservação a frio e utilização dentro de janelas laboratoriais definidas, de modo a limitar a degradação enzimática ou química. A confirmação ortogonal por LC-MS é universalmente recomendada, porque a deteção por UV a baixo comprimento de onda não distingue espécies isobáricas coeluentes. !Espetro de massa do

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

Epithalon Espetro de ESI-MS a confirmar a identidade do Epithalon (M+H+ □ 391.15).

Ensaios de espetrometria de massa e confirmação molecular

A espetrometria de massa por ionização por eletrospray (ESI-MS ou LC-MS) é o ensaio padrão de identidade. O ião molecular protonado $[M+H]^+$ aparece a m/z 391.146 (monoisotópico teórico). Observam-se frequentemente aductos de sódio e de potássio (m/z 413.128 e 429.102). A fragmentação MS/MS produz iões característicos das séries b e y: b_1 (Ala) m/z 72, b_2 (Ala-Glu) m/z 201, b_3 (Ala-Glu-Asp) m/z 316; y_1 (Gly) m/z 76, y_2 (Asp-Gly) m/z 191, y_3 (Glu-Asp-Gly) m/z 320. Estes iões permitem a confirmação da sequência. Vários relatórios laboratoriais independentes (incluindo os indexados em serviços de análise) confirmam massas medidas dentro de ± 0,5 Da do valor teórico e demonstram a ausência de produtos significativos de deleção ou de inserção. A LC-MS foi também utilizada para identificar Epithalon em misturas polipeptídicas pineais complexas e em materiais de investigação apreendidos, distinguindo-o de tetrapéptidos isobáricos pelo tempo de retenção e pelo padrão de fragmentação. A análise de aminoácidos (AAA) é ocasionalmente referida como método quantitativo complementar que confirma a estequiometria 1:1:1:1.



Métodos de caracterização biofísica e confórmero dominante de baixa energia do Epithalon.

Caracterização espectroscópica, biofísica e conformacional

Um estudo abrangente de 2025–2027 utilizou difração de raios X de pó (PXRD), espetroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), calorimetria diferencial de varrimento/análise termogravimétrica (DSC/TGA), RMN de ^{13}C em solução e no estado sólido, e cálculos de teoria do funcional da densidade (DFT). O Epithalon liofilizado comercial é em grande

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

parte amorfo; a recristalização a partir de água produz uma forma cristalina monoclínica $P2_1$, com bandas de FTIR marcadamente mais nítidas e maior cristalinidade por PXRD. Os espetros de RMN de ^{13}C CP-MAS no estado sólido correspondem aos desvios químicos calculados para uma conformação compacta estabilizada por uma extensa rede de ligações de hidrogénio intramoleculares. A RMN em solução (^{1}H, ^{13}C, COSY, HMBC) confirma a sequência linear e a ausência de modificações inesperadas. A análise térmica mostra eventos de desidratação seguidos de decomposição, sem um ponto de fusão claro, o que é compatível com um hidrato peptídico. Estes dados representam a caracterização físico-química publicada mais pormenorizada e sustentam a interpretação de que o confórmero dominante de baixa energia, tanto no estado sólido como em solução, é dobrado e não totalmente estendido. Os dados de dicroísmo circular são escassos, como seria de esperar num tetrapéptido curto e flexível sem restrições aromáticas ou de dissulfureto. !Esquema do ensaio TRAP Esquema simplificado do ensaio TRAP para a atividade da telomerase.

Atividade da telomerase, comprimento dos telómeros, expressão génica e bioensaios funcionais

Os ensaios laboratoriais funcionais centram-se na indução da telomerase, na manutenção dos telómeros e em parâmetros de expressão génica, sobretudo em modelos de cultura celular. O estudo fundacional de 2003 utilizou o protocolo de amplificação de repetições teloméricas (TRAP) para demonstrar aumento da atividade da telomerase e alongamento dos telómeros em fibroblastos fetais humanos negativos para telomerase e em certas linhas epiteliais após exposição ao Epithalon. Trabalhos subsequentes utilizaram RT-PCR quantitativa para medir o aumento da expressão do ARNm de hTERT, PCR quantitativa ou Southern blot para o comprimento dos telómeros (razão T/S ou análise de fragmentos de restrição terminais) e imunofluorescência para proteínas associadas aos telómeros. Foram descritos efeitos diferenciais entre células normais e transformadas; alguns estudos de 2025 descrevem alongamento dependente da telomerase em células normais e marcadores de alongamento alternativo dos telómeros (ALT) (C-circles, corpos APB) em linhas cancerosas selecionadas. Outros bioensaios incluem ELISA ou RIA para a produção de melatonina em explantes pineais ou no soro, matrizes de qRT-PCR para genes marcadores de senescência, de cromatina e neurogénicos (p. ex., nestina, GAP43, β-III-tubulina) e ensaios de proliferação celular que acompanham a extensão do tempo de vida replicativo para além do limite de Hayflick. A penetração nuclear e uma possível interação direta com a histona H1 ou com a cromatina foram exploradas por marcação por fluorescência e por modelação molecular. A maioria destes estudos funcionais provém do grupo de investigação de Khavinson, com replicação independente limitada em laboratórios ocidentais; revisões narrativas recentes (2025–2026) compilam os dados, assinalando o predomínio de modelos pré-clínicos celulares e em pequenos animais.

Contexto da evidência, limitações recorrentes e implicações para o catálogo

Os dados analíticos publicados estabelecem que o Epithalon é um tetrapéptido quimicamente bem definido, cuja identidade é facilmente confirmada por métodos ortogonais de HPLC-MS e cuja pureza é rotineiramente >98 % em material de qualidade de investigação. O recente estudo

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

espectroscópico e computacional abrangente preenche uma lacuna há muito assinalada na caracterização físico-química. Bioensaios funcionais, em particular TRAP, qPCR de hTERT e medições do comprimento dos telómeros, foram descritos de forma consistente em vários modelos celulares; contudo, a maior parte do trabalho mecanístico e relacionado com a longevidade provém de uma única linhagem de investigação. A replicação independente, em larga escala e com ocultação, em laboratórios diversos, é limitada. Não foram publicados ensaios clínicos aleatorizados com poder adequado que cumpram as normas regulamentares atuais para qualquer indicação; estudos fisiológicos pequenos anteriores (p. ex., retinite pigmentosa) permanecem contexto histórico e não evidência terapêutica. A variabilidade da qualidade do produto entre fontes não regulamentadas sublinha a necessidade de certificados de análise específicos do lote que incluam tanto a pureza cromatográfica (UV a baixo comprimento de onda) como a identidade por espetrometria de massa. No catálogo Rierink, o Epithalon é fornecido com a expectativa de que os investigadores verifiquem estes parâmetros antes da utilização em modelos celulares, bioquímicos ou animais. Os dados de estabilidade sustentam a conservação a longo prazo do pó liofilizado; o manuseamento após reconstituição segue as boas práticas gerais para péptidos descritas em sínteses relacionadas do catálogo. Trabalho analítico futuro poderia incluir, de forma útil, estudos pormenorizados de degradação forçada, métodos validados indicativos de estabilidade sob pH e temperatura variados, e técnicas ortogonais como a electroforese capilar ou a RMN quantitativa para o teor absoluto. Incentiva-se os investigadores a solicitar certificados que documentem a identidade e a pureza de cada lote.

Fontes

• PubChem CID 219042 (registos de Epitalon/Epithalon).
• Araj SK et al. (2025) Overview of Epitalon—Highly Bioactive Pineal Tetrapeptide with Promising Properties. *Int J Mol Sci* (PMC11943447; DOI 10.3390/ijms26062691). Revisão que resume 25 anos de dados in vitro, in vivo e in silico, assinalando uma caracterização físico-química limitada. 1 2
• Khavinson VK et al. (2003) Epithalon peptide induces telomerase activity and telomere elongation in human somatic cells. *Bull Exp Biol Med* (PMID 12937682; artigo fundacional do ensaio TRAP).
• Artigo abrangente de caracterização no estado sólido (PXRD, FTIR, DSC/TGA, RMN em solução e no estado sólido, análise conformacional por DFT) de Araj, Szeleszczuk et al. (J Mol Struct, ~2026–2027).
• Várias compilações de certificados de análise de fornecedores e de laboratórios independentes (HPLC a 214–220 nm, confirmação por ESI-MS de m/z 391.15, pureza típica 98–99,7 %).
• Revisão narrativa da evidência mecanística, pré-clínica e clínica limitada (PMC13664938, 2026).

Foi consultada literatura primária adicional indexada no PubMed/Europe PMC sob “Epitalon OR Epithalon OR AEDG peptide” para as descrições dos ensaios. Guias técnicos de fornecedores sobre o desenvolvimento de métodos de RP-HPLC para tetrapéptidos polares e sobre padrões de fragmentação de MS foram cruzados com relatórios revistos por pares. Não são feitas alegações para além do que está documentado nas fontes citadas. Toda a utilização permanece estritamente reservada a investigadores laboratoriais qualificados.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.