

现代生物技术前沿

〔德〕N. 休厄德

著

H.D. 贾库布克

刘克良 何军林 等

译

肽： 化学与生物学



科学出版社

www.sciencep.com

现代生物技术前沿

〔德〕N. 休厄德 著
H.D. 贾库布克
刘克良 何军林 等 译

肽： 化学与生物学

科学出版社
北京

内 容 简 介

肽化学的迅速发展不仅表现在肽的分离、合成、结构鉴定以及行为模式方面,而且表现在肽作为生命科学研究工具的应用方面。人们在对肽的生物化学感兴趣的同时,也涉足于肽的化学、生物学、药理学、药物化学、生物技术和基因技术等诸多方面。

本书涵盖肽化学和生物学的多种不同观点,致力于为多种不同学科的科研人员和学生针对某一要点快速查找文献服务。这样,本书为读者提供简明的、最新的信息,也为希望了解某些特别论点的人提供很多新文献。在本书中,淡化了肽与蛋白质之间的“虚拟界线”,这是因为从这些化合物的合成与生物功能角度看,不存在一条清楚的界线。

本书适于生命科学研究领域的研究生、科研人员以及制药公司的研发人员阅读参考。

Originally published in the English language by WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Boschstrasse 12, D-69469 Weinheim, Federal Republic of Germany, under the title "Sewald, Jakubke; Peptides: Chemistry and Biology".
Copyright 2002 by WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

图书在版编目(CIP)数据

肽:化学与生物学/(德)休厄德(Sewald, N.), 贾库布克(Jakubke, H. -D.) 著. 刘克良等译. —北京:科学出版社, 2005

(现代生物技术前沿)

ISBN 7-03-014874-6

I. 肽… II. ①休…②贾…③刘… III. ①肽-有机化学②肽-生物学

IV. ①O629.72②Q516

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 009615 号

责任编辑:莫结胜 王日臣 沈晓晶/责任校对:钟 洋

责任印制:钱玉芬/封面设计:陈 敬

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2005年7月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2005年7月第一次印刷 印张:31 3/4

印数:1—3 000 字数:732 000

定价:75.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换(环伟))

译者序

20 世纪初,化学合成二肽标志着肽科学的诞生,经过全世界科学家整整一个世纪的不懈努力,基于多种学科的肽科学不断发展壮大,硕果累累。在其发展历程中,所涉及的各个领域,都遍布着科学巨匠的足迹,每个辉煌的科学之颠,不乏荣获诺贝尔奖大师的身影。

对肽的研究,深化了人类对自然界的认识,在化学、生物学诸多方面打开了人类认识世界的一扇窗口,使人们认识到:肽是重要的生命物质基础之一,其作用涉及生命过程的各个环节。例如,促激素释放激素的发现,使人类找到了大脑指挥躯体这一信息传递过程的物质基础。在许多情况下,肽发挥着不可替代的作用,尤其是和蛋白质一起,构成了一大类物质——肽和蛋白质的连续谱,展现出结构的连续变化和功能范围的延展,所以应该把它们作为整体来认识和把握。从寡肽到多肽再到蛋白质,其构成和化学键的本质是相同的,蛋白质研究中的一些问题有时要还原为肽片段加以解决,肽研究中的有些问题又要从蛋白质的角度整体考虑;但随着分子质量从小到大的变化,到了一定限度,结构和功能又都发生了质的变化,其研究方法和侧重点也有所不同,所以有时又视为两个不同学科。

在肽科学发展中,方法学方面的突破使众多领域发生了革命性变化,并辐射到其他学科,推动着化学、生命科学以及相关学科的发展。例如,固相肽合成(SPPS)的观念和方法已经广泛用于化学、生物学等许多不同领域,直接导致了多肽和核酸的自动化合成,也催生了组合化学的诞生及其广泛应用。肽科学的不断发展和成熟,已经从多方面造福人类,尤其是肽类药物的应用;同时,也为广义的药物研发拓展了思路和方法。

恰值肽科学诞生 100 周年之际,休厄德(Sewald)和贾库布克(Jakubke)两位教授出版了他们的著作《肽:化学与生物学》(*Peptides: Chemistry and Biology*),全面地记述和讨论了 100 年来肽科学的发展过程、学科全貌、基本原理、重大事件、最新进展和发展前景,在诸多论述肽科学的专著中,堪称一本难得的佳作。它在传播知识的同时,也描绘出肽科学发展脉络与起伏,及其与多种学科的交叉、渗透,所提出的科学技术难题,对科学家构成了巨大的挑战和诱惑,激励人们产生创造和发现的冲动。科学家要有超乎常人的执著和严谨,同时也要有艺术家一样的浪漫、诗人一样的激情,去追求,去发现,去创造。

在亲身科研实践中,笔者深感对肽学科有个全面、深入的了解是非常必要的。尤其是在科技迅速发展、信息量大的时代,在纷繁复杂的知识海洋中,快速准确地把握

一个学科的发展方向实属不易。恰在此时,《肽:化学与生物学》给我们提供了一个很好的读本。受科学出版社委托,我们将其译成了中文,呈献给从事肽科学研究和对生命科学感兴趣的朋友,共享此书带给我们的知识和教益。对从事生物活性肽研究、教学的科学工作者和从事肽类药物生产的工程技术人员,本书是一本极有价值的参考书,有志于生命科学的青年学子,也会从中受到启迪,获得灵感。

由于我们知识和语言能力有限,错误在所难免,敬请各位读者指正。

刘克良

2004年10月于北京

前 言

在过去几十年里,不论是在肽的分离、合成、结构鉴定和作用机制方面,还是它们作为工具在生命科学中的应用,肽化学都经历了长足的发展。肽化学的重要意义不仅体现在生物化学上,还体现在化学、生物学、药理学、药物化学、生物技术和基因技术等学科的发展中。

由于不同的氨基酸以肽键连接为肽或蛋白质时,构建单元的种类和肽链的长度的不同使各种不同的序列成为可能。又由于肽链构象的高度多样性,因而可以观察到丰富多样和高度特异性的结构。这些重要的天然产物就其复杂性而言,涵盖的范围非常广。

以前出版的许多专著都毫无例外地论述了肽化学的合成方面,而本书还覆盖了肽化学涉及的生化研究,以及相关的拟肽和组合化学领域。这本书以 Hans-Dieter Jakubke 的德文版专著“*Peptide, Chemie und Biologie*”(Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford)为基础,首次发行于 1996 年。在这一新版中,对很多材料进行了重新组织,并加入了许多最新的研究方向和课题,实际上是一本新书。我们尽最大的努力以新版式出版它,是为了给读者提供有关这一领域的深入而详尽的知识。词汇表采用简明词典的形式,包含了 500 多种生理活性肽和蛋白质,占本书内容的 20%。

本书涵盖了肽化学和生物学的许多不同方面,适用于从事各种不同领域的学生和科学家,作为快速搜索有关某一实质性问题的参考。为此,它为读者提供了简明而新颖的信息,并为那些想就某一特定问题进行更深入了解的读者提供了许多新的参考文献。本书消除了肽与蛋白质之间的“虚拟屏障”,因为从这些化合物的合成或生物功能来看,这一屏障并不存在。

本书仅代表作者在肽化学和生物学上的个人观点,但我们知道,尽管我们尽了最大努力,也不可能在一本书中囊括肽研究的所有方面。虽然我们进行了精心的准备,但也不能认为全文没有任何错误。确实,有些同仁和读者会感到在有关肽研究各个方面的优先选择和处理上并不是总能如愿。无论如何,我们热忱欢迎和感谢有关本书的评论、批评和建议,以改进以后的版本。

有几位同仁对本书手稿做出了相当大的贡献。Katherina Stembera 博士制作了所有的图形资料,录入了大部分手稿,并提出了很有价值的建议,完成了所有的版面设计工作。我们感谢 Robert Bruce Merrifield 教授、Bernhard Streb 博士和 Rainer Obermeier 博士为本书提供了图片资料。Margot Müller 和 Helga Niermann 录入了部分内容。Frank Schumann 博士和 Jörg Schröder 博士分别提供了图 2.19 和图 2.25。我们还要感谢 Dirk Böchl、Kai Jenssen、Micha Jost、Jörg Schröder 博士和 Ulf

Strijowski 等人的评论及对部分手稿的校对工作。

Gudrun Walter 博士、Maike Petersen、Bill Down 博士和 Hans-Jörg Maier 的关心使得手稿能在很短的时间内整理成册,并表示谢意。

N. 休厄德

H.-D. 贾库布克

于比勒费尔德德累斯顿

2002. 4

目 录

译者序

前言

1 绪论	1
参考文献	3
2 基本化学结构准则	4
2.1 肽键的定义和主要构象特征	4
2.2 构建单元、分类及命名法	5
2.3 肽与蛋白质的共价结构分析	9
2.3.1 分离与纯化	9
2.3.2 一级结构确定	15
2.4 三维结构	27
2.4.1 二级结构	27
2.4.2 三级结构	32
2.5 结构分析方法	36
2.5.1 圆二色谱	36
2.5.2 红外光谱	37
2.5.3 NMR 谱	38
2.5.4 X 射线晶体学	39
2.5.5 紫外荧光光谱	40
参考文献	41
3 生物活性肽	45
3.1 现状与生物学作用	45
3.2 生物合成	54
3.2.1 核糖体合成	54
3.2.2 翻译后修饰	56
3.2.3 非核糖体合成	66
3.3 重要的生物活性肽家族	68
3.3.1 肽与蛋白类激素	68
3.3.2 神经肽	81
3.3.3 肽类抗生素	91
3.3.4 肽类毒素	97

参考文献	100
4 肽合成	104
4.1 原理与目的	104
4.1.1 肽合成的主要目标	104
4.1.2 肽键形成的基本原理	107
4.2 官能团的保护	109
4.2.1 N^{α} -氨基保护	109
4.2.2 C^{α} -羧基的保护	118
4.2.3 C端与骨架 N^{α} -酰胺保护	123
4.2.4 侧链保护	124
4.2.5 对酶敏感的保护基	138
4.2.6 保护基的匹配	141
4.3 肽键的形成	141
4.3.1 酰基叠氮物法	142
4.3.2 酸酐法	143
4.3.3 碳二亚胺法	147
4.3.4 活化酯法	150
4.3.5 酰卤法	153
4.3.6 磷鎓盐试剂法	154
4.3.7 脲鎓试剂法	155
4.3.8 其他特殊方法	156
4.4 肽合成中的消旋化	157
4.4.1 直接烯醇化机制	157
4.4.2 5(4H)-噁唑酮机制	158
4.4.3 消旋的检测:立体化学产物分析	159
4.5 固相肽合成(SPPS)	160
4.5.1 固相载体和连接臂	162
4.5.2 变构保险连接臂	169
4.5.3 保护策略	172
4.5.4 肽链的延长	175
4.5.5 固相肽合成的工艺自动化	179
4.5.6 特殊方法	180
4.5.7 肽树脂的裂解	181
4.5.8 线性固相肽合成实例	182
4.6 生物化学合成	183
4.6.1 重组 DNA 技术	183
4.6.2 酶促肽合成	189
4.6.3 抗体催化形成肽键	194

参考文献	196
5 肽和蛋白质的合成理念	208
5.1 策略与战术	208
5.1.1 线性或逐步合成	208
5.1.2 片段缩合或收敛式合成	210
5.1.3 策略考虑	211
5.2 液相合成	213
5.2.1 最大保护片段的收敛式合成	214
5.2.2 最小保护片段的收敛式合成	218
5.3 多聚物载体上的最佳策略	221
5.3.1 逐步延长的固相肽合成	221
5.3.2 收敛式固相肽合成	223
5.3.3 相变化合成	226
5.3.4 可溶性把手方法	226
5.4 未保护肽片段的连接	228
5.4.1 主干修饰连接	229
5.4.2 优先捕获介导的连接	230
5.4.3 生物化学蛋白质连接	235
参考文献	238
6 特殊肽以及肽结合物的合成	242
6.1 环肽	242
6.1.1 主链环合(头-尾环合)	243
6.1.2 侧链-头以及尾-侧链的环合反应	248
6.1.3 侧链-侧链环合反应	248
6.2 胱氨酸肽	249
6.3 糖肽	251
6.4 磷酸肽	256
6.5 脂肽(lipopeptide)	259
6.6 硫酸酯肽	260
参考文献	261
7 肽及蛋白质设计,假肽和肽模拟物	264
7.1 肽设计	265
7.2 结构修饰肽	268
7.2.1 侧链修饰	268
7.2.2 骨架修饰	271
7.2.3 组合修饰(球形限制)法	273
7.2.4 二级结构模拟物的修饰	274

7.2.5 过渡态抑制剂	275
7.3 肽模拟物	276
7.4 伪生物聚合物	278
7.4.1 类肽	279
7.4.2 肽核酸	280
7.4.3 β 肽、胍基肽、氨氧基肽及寡聚磺酰胺类	281
7.4.4 寡聚氨基甲酸酯类	283
7.4.5 寡聚吡咯啉酮类	283
7.5 多肽、大肽及蛋白质的从头设计	284
7.5.1 蛋白质设计	284
7.5.2 多肽枝聚物	288
7.5.3 多肽聚合物	290
参考文献	291
8 组合多肽合成	297
8.1 平行合成	299
8.1.1 茶袋法	299
8.1.2 聚乙烯树脂针上的合成(多针合成)	300
8.1.3 单一化合物在纤维素或聚合物带上的平行合成	301
8.1.4 光导和空间定位的平行合成	302
8.1.5 可溶性聚合载体上的液相合成	303
8.2 混合物合成	304
8.2.1 混合试剂法	304
8.2.2 均分组合法	304
8.2.3 编码方法	306
8.2.4 肽库迭代	309
8.2.5 肽库合成的生物方法	310
参考文献	312
9 多肽和蛋白质的应用	315
9.1 蛋白质药物	315
9.1.1 重要性来源	315
9.1.2 内源性蛋白质药物	315
9.1.3 治疗用蛋白质工程	317
9.2 大规模肽合成	321
9.3 肽类药物	325
9.3.1 肽类药物与候选药物	325
9.3.2 肽类药物转运系统	327
9.3.3 肽作为药物发现中的工具	329
参考文献	332

缩写及中英文名称.....	335
词汇表.....	367
索引.....	474
氨基酸名称、结构式、三字母及单字母缩写.....	495

1 绪 论

过去几十年中,肽研究经历了长足的发展。大量科学数据反映了有关这一重要天然产物的学科的进步。肽研究领域的科学出版物的数量逐年增加,已经从1980年的大约10 000篇增至2002年的20 000篇以上。新的国际性杂志对这一研究领域的介入,也反映了其日新月异的发展。

John H. Jones 出版了一本关于肽研究的非常有用的图书目录^[1]。Murray Goodman (主编)、Arthur Felix、Luis Moroder 和 Claudio Toniolo 编辑的 Houben-Weyl 试用卷 E22《肽和拟肽的合成》^[2]是这一领域最详尽的综合性论著的代表作。此著作是对首次人工合成肽100周年纪念的献礼,也是 Erich Wunsch 于1974年编辑的两卷德文版 Houben-Weyl 的续编^[3]。

肽影响着生物体内许多重要的生理生化功能。它们作为神经递质、神经调节因子和激素参与受体介导的信号传导。已知有100多种活性肽在中枢和外周神经系统、心血管系统、免疫系统和肠中起作用。肽还通过与受体的相互作用影响细胞间的信息交流,并参与许多生化过程,如代谢、疼痛、再生和免疫反应等。

随着对生物活性肽作用模式的了解日益增多,人们对其在药理和医学上的应用产生了越来越浓厚的兴趣。分离这些极具潜在药用价值的内源性物质并应用于疾病治疗显得越来越重要。这一新型治疗方法的应用,将使人们产生治愈这些疾病的希望,而肽在其中起着关键性作用。

肽化学对生命科学研究领域贡献很大。在生化或医学病理学过程研究中,合成的肽类化合物可作为抗原产生抗体,也可作为酶的底物研究酶的活性部位,或作为酶抑制剂影响信号传递。将肽配体固定在固相载体上还便于纯化特定的蛋白。合成的小肽可调控蛋白-蛋白分子间的相互作用。“肽切割法”用于对蛋白质的部分肽片段进行研究。对合成肽的独立折叠能力的研究则有助于提高对蛋白折叠过程的认识。

然而,从天然来源中分离肽很困难。通常每毫克鲜组织中肽的浓度为 $10^{-15} \sim 10^{-12}$ mol,因此,只有高度灵敏的测量方法,如免疫组化技术才可能检测出其在细胞内的位置。虽然并不是所有的生物活性肽浓度都这样低,但用分离方法获取活性肽一般受其固有弱点的制约,如人体组织来源的限制等。收集和储存器官时的复杂程序,如用于生产胰岛素的猪胰脏或牛胰脏的收集和存储,更增加了利用天然来源的难度。如果用于分离活性肽和蛋白质的组织受到了致病病毒的感染,则会对健康造成巨大的危险。用于治疗血友病的Ⅷ因子,曾被人免疫缺陷病毒(HIV)所感染;同样,从解剖后的人垂体中分离得到的不纯的生长激素导致了中枢神经系统疾病(Creutzfeld-Jacob, 克雅氏病)的传播。如今,许多用于治疗肽和蛋白质是采用重组技术得到的。但人们发现,通过重组技术从动物源得到的肽和蛋白质用于临床会产生免疫排斥反应。因此,肽类药物的合成是必须首先解决的问题。

虽然早在 20 世纪初, Theodor Curtius 和 Emil Fisher 就已奠定了肽的化学合成基础, 但经典的合成方法是在过去 40 年里发展起来的。合成肽常用于天然微量肽的最终结构确证。

用重组技术制备多肽和蛋白质, 对方法学的发展也有重要的贡献。基因工程蛋白质药物证实了内源性蛋白质药物治疗的概念。心血管疾病、肿瘤、自身免疫性疾病及传染性疾病是其最重要的适应证。而传统的肽合成, 并未由于这些技术的出现而受到质疑。小肽, 如人工甜味素阿斯巴甜(年产超过 5000t) 和中等大小的肽仍然是传统合成的主要目标。用于磁共振(NMR) 结构研究的非蛋白源性氨基酸, 或用 ^{13}C 或 ^{15}N 选择性标记氨基酸残基的肽衍生物只能用化学方法合成。

应用于生物学的合成肽的需求在稳步上升。这些新的应用使得肽化学不可能只定位于合成。现代交叉科学研究要求将合成、分析、分离纯化、结构确定、构象分析和分子模拟作为紧密结合的整体, 由生理学家、生物化学家、药理学家、医学家、生物物理学家和生物信息学家之间协作进行。构效关系的研究涉及大量序列变化和含有非蛋白源性构建单元的合成肽类似物。固相肽合成的理念对生命科学产生了广泛的影响, 而肽的组合合成方法则可以同时创建至少含几百个不同肽段的肽库, 且合成产率高、纯度高, 可用于体外和体内生物活性筛选。一些特殊的技术可创建含几十万个肽段的肽库, 这些技术为药物研究中筛选新的先导结构提供了很有用的途径。

然而, 由于其化学和酶敏感性, 肽类药物在临床治疗中的应用很有限。许多肽类药物口服无效, 甚至不经肠道给药(静脉或皮下注射)也不奏效, 因为在使用部位发生了蛋白质的降解, 通过黏膜给药较为理想(如鼻黏膜)。虽然有特殊的缓释剂型和新的给药方法(计算机程序化的微型泵移植、离子电渗疗法), 肽化学研究中主要的策略仍是通过进行化学修饰来提高肽的化学和酶稳定性, 延长作用时间, 提高活性和对受体的选择性。

含稀有氨基酸、连接臂或间隔分子以及修饰肽键的肽类似物的合成, 是为了开发有效的内源性肽类激活剂和拮抗剂。一旦揭示出某一蛋白完成特定生理功能所必需的氨基酸, 一个重要的目标就是将这些氨基酸上的药效基团插入小肽, 进而开发口服有效的药物。合理的药物设计对开发能抗蛋白酶降解的内源肽类似物尤其重要, 如 D-氨基酸的插入、共价键的修饰及环肽的形成都是值得注意的方法。

肽模拟物是对生物活性肽的模拟。天然生物活性肽通过与相应受体的专一性相互作用诱发生理效应, 其结构极难分析, 因此, 将肽的结构改造为非肽类药物是目前对肽化学家的又一挑战, 因为只有对肽的生物活性构象及其与受体的相互作用有充分的认识, 才能合理地设计这样的肽模拟物。

以上所述的研究领域使得肽研究成为现代生命科学中一门重要的、充满吸引力的学科。虽然基因技术飞速发展, 但肽化学的诱人前景丝毫未减, 相反, 肽化学与基因技术两个方向相得益彰。

(何军林 魏 霞 译 刘克良 校)

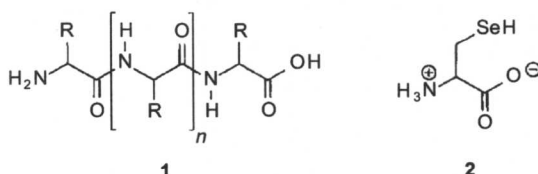
参 考 文 献

- 1 J. H. JONES, *J. Pept. Sci.* **2000**, 6, 201.
- 2 M. GOODMAN, A. FELIX, L. MORODER, C. TONIOLO, *Synthesis of Peptides and Peptidomimetics* in Houben-Weyl-Methoden der organischen Chemie, Vol. E 22, K. H. BüCHEL (Ed.), Thieme, Stuttgart, **2002**.
- 3 E. WÜNSCH, *Synthese von Peptiden*, in Houben-Weyl-Methoden der organischen Chemie, Vol. 15, 1/2, E. MÜLLER (Ed.), Thieme, Stuttgart, **1974**.

2 基本化学结构准则

2.1 肽键的定义和主要构象特征

肽 1 的形式为氨基酸的聚合物,前一个构建单元的羧基与后一单元的氨基以酰胺键(肽键)连接。



由 DNA 编码的天然肽和蛋白质,通常含 21 种不同的 α -氨基酸(包括亚氨基酸脯氨酸和稀有氨基酸硒代半胱氨酸 2)。氨基酸的不同侧链 R 对氨基酸的生化作用模式起重要作用。各氨基酸名称、结构、三位代码及一个字母的缩写形式见书末。硒代半胱氨酸 2,在原核和真核动物中均存在,由一种含反密码子 UCA 的特定 tRNA 编码,这种 tRNA 能识别 mRNA 上的 UGA 三联密码子,通过核糖体组装入蛋白质。UGA 密码子常作为终止密码子。

除了各种线性肽,还有环肽,即由氨基酸连接而成的大小不同的环。环肽 3 是由线性肽的氨基端和羧基端形成肽键而构成。1951 年,Pauling 和 Corey 通过对氨基酸、氨基酸酰胺及简单的线性肽的 X 射线衍射谱研究证实:肽键的 C—N 键长比普通单键短,离域共振作用使 C—N 键表现出部分双键特性。肽骨架构象以三个扭角 φ [C(=O)—N—C $^{\alpha}$ —C(=O)], ψ [N—C $^{\alpha}$ —C(=O)—N], ω [C $^{\alpha}$ —C(=O)—N—C $^{\alpha}$]为特征,如图 2.1 所示。

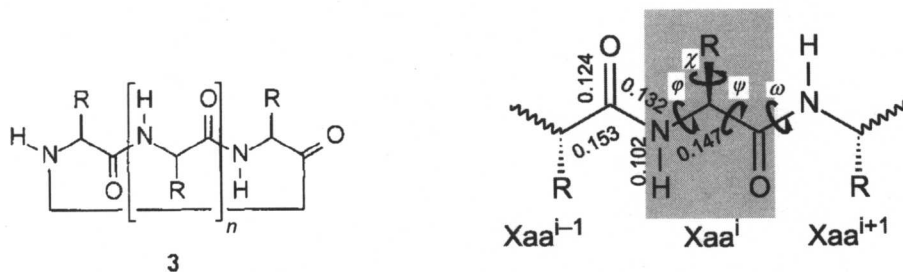


图 2.1 肽链中氨基酸 Xaaⁱ 的扭角 $\varphi, \psi, \omega, \chi^1$ 和键长

由于酰胺键的部分双键性,C—N 键的自由转动大大受限,旋转能垒约为 105kJ/mol。因而,肽键存在两个旋转异构体(图 2.2),反式肽键($\omega=180^\circ$)和顺式肽键($\omega=0^\circ$)。反式肽键能量比顺式肽键低 8 kJ/mol,存在于不含脯氨酸的多数肽中。对于亚氨基酸脯氨酸

的亚胺基形成的肽键,反式构型 Xaa-Pro 键能量升高,因而顺反异构体能量差异降低。

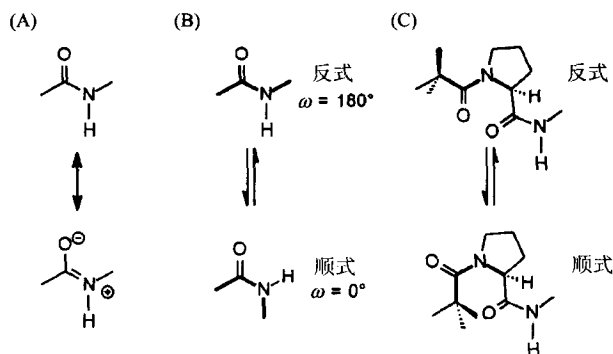


图 2.2 (A) 肽键的共振, (B) 肽键的顺式/反式异构化, (C) Xaa-Pro 的肽键的顺式/反式异构体

顺式 Xaa-Pro 键的比例(6.5%)大约比所有其他氨基酸的顺式肽键比例高两个数量级(0.05% *cis*)。然而,在几例 X 射线晶体学研究中,错误地将顺式肽键定为反式。含脯氨酸亚氨基的肽键的顺/反异构化常存在于许多蛋白质中,半衰期为 10~1000s。肽基-脯氨酸顺/反异构酶(PPIases)可显著加速细胞内顺反异构体的构象转换。它催化 N 端为脯氨酸的肽段的 C—N 键旋转(Xaa-Pro),这是一种对细胞功能极其重要的新型酶促反应^[1]。

二酮哌嗪 4 中的肽键为顺式肽键,它可看作环二肽。具有三个顺式肽键的环三肽也是稳定的。由于 Pro 不能稳定反式肽键,因而可以合成环肽-(Pro)₃ 和环肽-(Pro-Pro-Sar) 5。



2.2 构建单元、分类及命名法

根据所连接的氨基酸的数目,用希腊字母作为前缀对肽进行分类,表示为 di-、tri-、tetra-、penta-、octa-、nona-、decapeptide 等。对于较长的肽,可用阿拉伯数字代替希腊字母前缀,如 deca-肽可叫做 10 肽,同时 dodecapeptide 被称为 12 肽。

以前,常将含氨基酸残基数小于 10 的肽叫寡肽(希腊文 oligo 表示“少”的意思)。含 10~100 个氨基酸残基的肽称为多肽。

从化学角度看,多肽和蛋白质的区别并无明确界线。根据现今接受的命名法则,“寡