

博士丛书

多肽药物化学

彭师奇 著

科学出版社

R912.5

P5Q

博 士 丛 书

多肽药物化学

彭师奇 著

科 学 出 版 社

1 9 9 7

内 容 简 介

本书从多肽合成的一般方法、多肽合成方法学评述、多肽纯化与均一性、多肽的立体化学、预测多肽立体化学的经验方法、生物活性多肽及多肽药物设计中的新思维等七个方面论述了多肽及相关药物在合成、构象（包括各种现代仪器及教学方法的应用）、活性、设计等方面的历史发展及前沿。

本书可供从事药学、医学、生物学及结构、化学和光谱仪器等学科的教学、科研人员及相应学科的本科生、硕士、博士研究生等阅读。

博 士 丛 书

多肽药物化学

彭师奇 著

责任编辑 杨淑兰

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

1993年12月第 一 版

开本: 850×1168 1/32

1997年6月第二次印刷

印张: 12 5/8

印数: 2 001—4 000

字数: 322 000

ISBN 7-03-003989-0/O·701

定 价 : 23.00 元

国家自然科学基金委员会资助

中国博士后科学基金会资助

序

环顾当今世界，国家的发达，民族的振兴，无一例外地离不开科学技术的推动作用。年轻博士们历来是科技队伍中最活跃、最富创造性的生力军。他们的科研成果是学科发展强有力的推动力量，是体现一个国家高层次教育水平和科研水平的窗口。为了系统地反映年轻博士们的科研成果，促使他们的快速成长，加强国际国内的学术交流，在老一辈科学家的热心支持下，科学出版社决定出版一套《博士丛书》。

我们指导思想是突出本丛书的学术性、创造性、新颖性、先进性和代表性，使之成为所有青年博士平等竞争的学术舞台和优秀科研成果的缩影。

这套丛书以专著为主，并适时组织编写介绍学科最新进展的综述性著作。它将覆盖自然科学各个领域，是一套充分体现我国青年学者科研成果和特色的丛书。

丛书编委会将在由著名科学家组成的专家委员会指导下开展编辑工作。本丛书得到了国家自然科学基金委员会和全国博士后管理协调委员会的特别资助。在此我们深表谢意。

《博士丛书》编委会
一九九三年十月

《博士丛书》专家委员会

王 元	王 仁	母国光	庄逢甘
庄 毅	刘西拉	沈克琦	汪培庄
李 未	肖纪美	谷超豪	张存浩
陈述彭	张光斗	郝柏林	赵忠贤
唐敖庆	郭慕孙	高景德	高为炳
谈德颜	阎隆飞	谢希德	路甬祥

《博士丛书》编委会

名誉主编	卢嘉锡	钱伟长		
副主编	白春礼	刘增良		
常务编委	王晋军 屠鹏飞	尤政	邬伦	林鹏
编委	王世光 冯恩波 刘增良 许文 杨国平 熊夏幸	王晋军 冯守华 安超 宋岩 林鹏	王颢安 白春礼 乔利杰 张新生 周文俊	尤政 白硕 邬伦 汪屹华 屠鹏飞

前 言

从 Curtius 人工合成第一个多肽到今天，已经过了整整一个世纪。现在，只要方法选择得当，几乎可以随心所欲地合成普通氨基酸组成的各种多肽。多肽氨基酸序列测定的自动化，可以在很短的时间内确定多肽的一级结构。各种保护基与脱保护基方法的配套，以及偶联方法的高度可靠性，使多肽合成实现了机械化。

由于过去 20 年间分离纯化技术的进展，以及检测手段的现代化，大大加快了发现新活性多肽的速度。内分泌器官概念的扩大，加上大量多肽调节因子在医学上的潜在重要性，使得合成多肽的数目急剧增加。有许多肽类药物在临床上显示了巨大的应用价值，其中优秀的代表有胰岛素和环孢菌素 A。作为药物化学的重要分支，多肽药物化学已经形成并迅速发展。在今后的十多年里，多肽药物会受到越来越多的重视。国际高新技术领域的竞争，势必包括多肽药物的研究与开发。

虽然生物工程可以在工业化水平上生产多肽药物，但至少在目前还有许多限制，只是在一定程度上使药物化学家有所解脱；借助于蛋白水解酶生成肽键虽然鼓舞人心，但尚未达到普遍应用的地步；用蛋白水解片段进行的半合成，离普遍应用也还有不小的差距。药物化学家在多肽合成中不得不担负重任。

包括固相合成在内，药物化学家可以选择各种技术，在适宜的规模合成相当大的多肽。肽键的长度适中，并需要商业规模时，液相合成仍是首选方法。液相法不仅可以提供结构确切的中间体，

还可以逐步纯化，使产品满足对纯度的苛刻要求。考虑到液相合成的特殊地位，本书着重介绍液相合成的方法学。为了使读者对于与合成方法学有关的技术有全面的了解，对各种不同的方法学有分析、比较和批判接受的能力，并能把握今后的发展，本书除全面介绍多肽合成的一般方法学外，专门用一章的篇幅，对方法学进行了全面的评述。

药物的作用与结构，尤其与立体化学有非常严格的依赖关系，在多肽药物中功能对结构的要求更加苛刻。文献中已把多肽蛋白及构象分析的模型系统化，并进行了广泛研究。这些工作为理解光谱中的结构内涵、构象转换、以及与构象势能计算相吻合的分子几何学提供了途径。在过去的十年里，光谱、CD、ORD 以及各种计算方法在我国的各实验室已经普及。本书力图全面介绍用来推演多肽构象的原则和各种方法学，并把这些方法学，主要指光谱方法和计算方法有机地组合为“多肽的立体化学”。期望介绍的方法学能够成为研究人员得心应手的工具，为解决新的结构问题制定策略。药物构象的理论处理往往能为构效关系提供有用的信息，可是许多专门的数学问题总是让药物化学家望而生畏。为了普及一般的理论处理，本书特地安排了一章简单的统计处理，使一些研究多肽立体化学的经验方法能被广泛接受。

生物活性多肽在内源性物质中占有非常重要的地位，除酶、受体、金属蛋白和病毒等生物大分子外，许多合成或分离的多肽对正常的生理过程或病理过程，对疾病的发生、发展或治疗过程有重要意义。为了使读者了解各种类型的多肽的氨基酸序列、生理功能、临床价值以及结构修饰的主要方面，本书专门用一章叙述生物活性多肽。因为生物活性多肽被发现，分离，并确定结构的速度太快，在有限的篇幅内试图覆盖所有素材，明显是徒劳的。

因此,这种介绍只能是例证性的。

与多肽发现有关的生物学研究进展,可以说是日新月异。由于传统观念的束缚,把药物化学单纯理解为合成化学的思维方式与研究模式仍然存在。实际上,药物化学从来都是与医学和生物学紧密相关的,也正是在这里划清了药物化学与化学的界限。根据生物学的研究进展,药物化学家可以非常巧妙地设计药物。为了使读者看到一些有说服力的例子,本书最后一章介绍作者的研究室根据与生物学有关的纤维蛋白降解产物与血小板表面受体的相互作用、血管内皮舒张因子、缀合激素、色氨酸在天然产物全合成中的手性诱导作用及抗肿瘤药物的设计等多方面展开的新思维,阐明药物化学研究与生物学相协同的效用。应当再次强调的是,其中给出的仅仅是一些例子,这些例子的局部目标是,给读者一些观念,那就是药物化学不应该与医学及生物学脱节,而应当有机地结合于一个整体之中;这些例子的整体目标是,勾画一种全新的研究模式,采用这种研究模式可以使研究工作获得更多的信息与结果,并体现药物化学学科发展的趋势。

参与任何一场竞争都需要广泛的准备,和我同时代的同仁,或更加年轻的学者们,都无法回避 21 世纪科技领域的国际竞争,象多肽药物化学这样的高新领域的竞争必然空前激烈,更需要超前准备。与我在大学时期(60 年代中)接受的药物化学相比,今天的药物化学发生了革命性的变化。与我攻读博士学位时期(80 年代初)接受的药物化学相比,今天的药物化学发生了重大变化。这些变化既包括内容方面的更新,也包括方法学的现代化。例如在内容方面过去的药物化学提及与内源性活性物质相关的药物及设计不多,在方法方面过去的药物化学与生物学及数学结合不够。在这本书里,我尽量反映有关的变化,用最新的进展或成就开拓学

生的思想也是我在教学中追求的重要目标，本书是这种服务心态的表达之一。我衷心希望为祖国的富强及科学事业的繁荣，不断探索。

本书成文后彭司勋教授在百忙中进行了全面审阅，提出了许多宝贵意见；本研究室的同事赵明及于亭老师担负了全部计算机文字处理及排版工作，在此，我表示深切的谢意。

作 者

1993 年 2 月 6 日

目 录

第一章 多肽合成方法学概述	(1)
一、活泼酯	(3)
1. 对硝基酚酯(ONP)	(3)
2. <i>N</i> -羟基琥珀酰亚胺(HOSu)	(3)
3. 2,4,5-三氯酚酯(OCP)	(4)
4. 五氯酚酯(OPCP)	(4)
5. 五氟酚酯(OPFP)	(5)
6. 哌啶酯(OPiP)	(6)
7. 2-哌啶酯(OPY)	(6)
8. 2-哌啶硫酯(OSPy)	(6)
9. 8-羟基喹啉及儿茶酚酯	(7)
二、高聚活泼酯	(8)
三、 <i>N</i> -羧基内酸酐(NCA)	(11)
四、NCA 的硫类似物	(14)
五、反复过量的混合酸酐法(REMA)	(14)
六、片段组合	(16)
1. 叠氮法	(17)
2. DCC 法	(19)
3. 异恶唑盐	(25)
4. 混合酸酐法	(27)
5. 六甲基磷酰胺活泼衍生物法	(28)
6. 氧化-还原缩合法	(29)

7. 消除法	(31)
七、脱保护	(31)
1. 金属钠-液氨	(31)
2. 在液氨中催化氢解	(32)
3. 氟化氢(HF)	(32)
八、保护基	(33)
1. 氨基保护基	(33)
2. 羧基保护基	(35)
3. 侧链保护	(36)
九、固相合成	(38)
第二章 多肽合成方法学评价	(49)
一、肽键的形成	(49)
1. 羧端的活化形态	(50)
2. 偶联试剂	(58)
二、脱保护和侧链功基的保护	(62)
1. 脱保护	(63)
2. 侧链功能基的保护	(73)
三、战术和战略	(77)
四、重要的技术改进	(79)
五、多肽的纯化与纯度	(82)
1. 重结晶	(83)
2. 逆流分布	(84)
3. 电泳	(84)
4. 离子交换色谱	(85)
5. 分子筛	(86)
6. 亲和色谱	(87)

7. 纯度的评价	(88)
六、结论	(93)
第三章 多肽的立体化学	(103)
一、螺旋多肽	(103)
二、紫外吸收研究	(105)
三、旋光色散和圆二色散	(114)
四、核磁共振研究	(127)
五、红外研究	(132)
六、螺旋结构的一些特殊方面	(140)
1. 非氢键多肽	(141)
2. 芳香多肽	(146)
七、随机盘绕多肽	(150)
八、多肽的 β 结构	(150)
九、构象转换	(161)
1. 螺旋-盘绕和螺旋-螺旋转换	(161)
2. 转换动力学	(170)
3. 转换热力学	(172)
4. 聚 - <i>L</i> - 脯氨酸中的螺旋-螺旋转换	(176)
十、优势构象的计算	(178)
1. 构制空间地图	(180)
2. 势能函数	(183)
3. 均聚多肽的构象	(189)
十一、结论	(196)
第四章 预测多肽立体化学的经验方法	(214)
一、Lim 方法	(214)
1. 各种不同氨基酸残基的通用符号及表述	(214)

2. α 螺旋定域区域的计算	(218)
3. β 结构定域区域的计算	(224)
4. 解释和实例	(226)
二、Fasman 方法	(228)
1. 蛋白构象参数	(231)
2. 蛋白中的螺旋边界残基	(234)
3. 螺旋边界残基的 σ 估算	(237)
4. 蛋白中的 β 片层边界残基	(240)
5. 螺旋和 β 区域的 $\langle P_{\alpha} \rangle$ 和 $\langle P_{\beta} \rangle$ 值比较	(242)
6. 从螺旋中心残基估算 σ	(244)
7. 蛋白构象的预测	(245)
• 8. 蛋白链折叠	(246)
9. S 值的溶剂规则	(247)
10. 有关的公式	(249)
11. 预测二级结构的实施规则	(250)
第五章 生物活性多肽	(264)
一、神经肽	(264)
1. P 物质(SP)	(264)
2. 神经激肽	(266)
3. 神经紧张素(NT)	(266)
4. 内啡肽、脑啡肽、Dynorphin 和 Dermorphin (鸦片肽)	(266)
5. 京都啡肽和新京都啡肽	(270)
6. Delta 催眠肽(DSIP)	(270)
二、下丘脑的释放激素和释放抑制激素	(271)
1. 促甲状腺素释放激素(TRH)	(271)
2. 黄体激素释放激素(LHRH) 或促性腺激素释放激素	(272)

3. Somatostatin (生长激素释放抑制激素)	(273)
4. CRH(或 CRF)、MRH、和 PRH	(274)
5. 生长激素释放激素 (GH-RH 或 GRF)或 Somatocrinin	(275)
6. 垂体蛋白激素	(276)
7. 生长激素	(276)
8. 促肾上腺皮质激素 (ACTH)	(276)
9. 催产素和后叶加压素	(277)
三、肌肽	(278)
四、无脊椎动物神经肽激素	(278)
五、DBI 肽 (苯并二氮杂卓结合抑制剂)	(279)
六、胃肠肽 (胃、肠和胰腺肽)	(279)
1. 肠促胰液肽、胰高血糖素、VIP、PHI、和 GIP	(279)
2. 促胃液素、缩胆囊素-促胰酶素(CCK-PZ)和 Galanin	(280)
3. 促胃液素释放肽 (GRP)、Bombesin 和 蠕动素	(282)
七、胰岛素	(283)
八、具有免疫重要性的多肽	(284)
1. 胸腺肽	(284)
2. Thymopoietin 衍生物 (TP)	(285)
3. 胸腺素 α_1	(285)
4. 血清胸腺因子 (FTS 或 Thymulin)	(285)
5. Tuftsin	(285)
九、环孢菌素	(286)
十、胞壁酰肽 (糖肽)	(287)
十一、多肽疫苗	(290)
1. FK-156 和 FK-565	(291)
2. Chlamydocinns 和 Peptidylacivicins	(292)

3. Bestatin (293)

十二、肾素-血管紧张素系统的多肽 (293)

1. 肾素-血管紧张素系统的蛋白水解连续效应 (293)

2. 血管紧张素Ⅱ拮抗剂和 ACE 抑制剂 (294)

3. 肾素抑制剂 (296)

十三、血浆激肽 (300)

1. 缓激肽和胰激肽 (300)

2. 速激肽 (300)

十四、心钠素 (ANP 或 ANF) (301)

十五、甲状腺激素 (303)

十六、肽类抗菌素 (304)

1. Monamycins (304)

2. 磷肽 (305)

3. 放线菌素 (305)

4. 白霉素 (306)

5. 乳酸链球菌肽 (306)

6. Nikkomycins(尼可霉素族) (307)

7. Cecropin A (308)

8. Alamethicins(丙甲菌素) (308)

十七、Peptide Leukotrienes (309)

十八、肽类杀虫剂和除草剂 (310)

十九、毒肽 (311)

二十、甜肽和苦肽 (313)

二十一、结束语 (314)

第六章 多肽及相关药物设计的新思维 (333)

一、引言 (333)