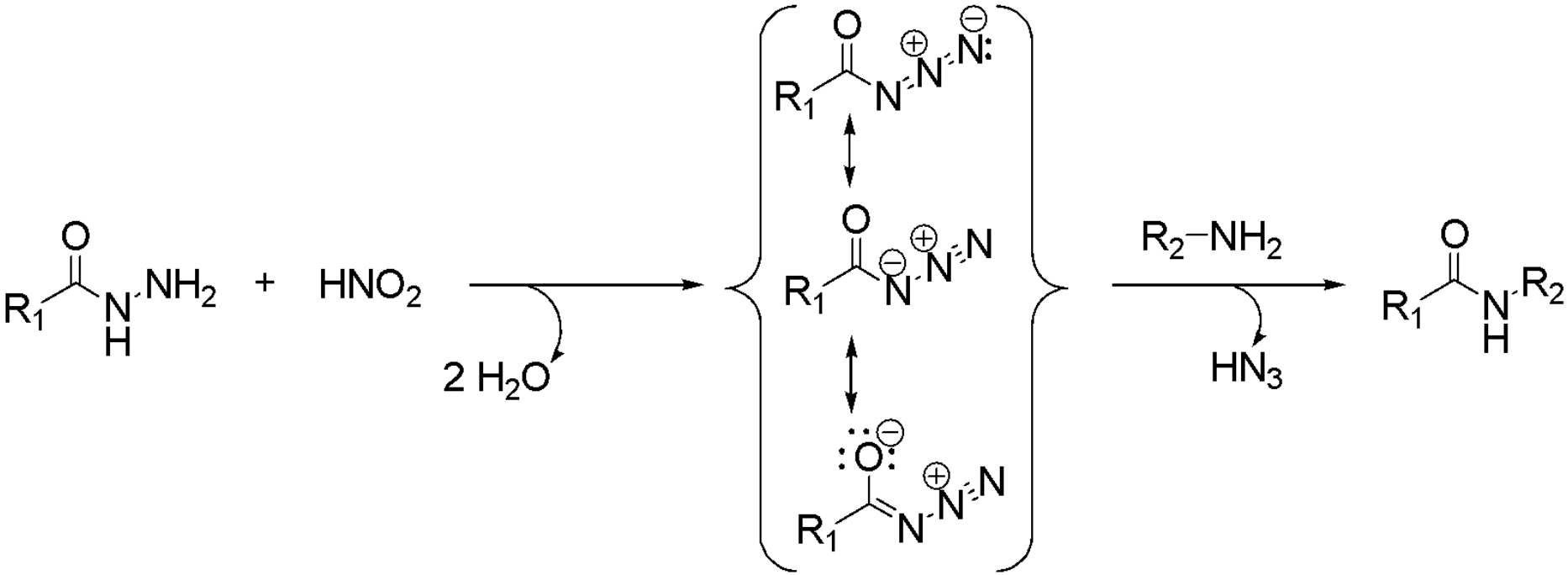
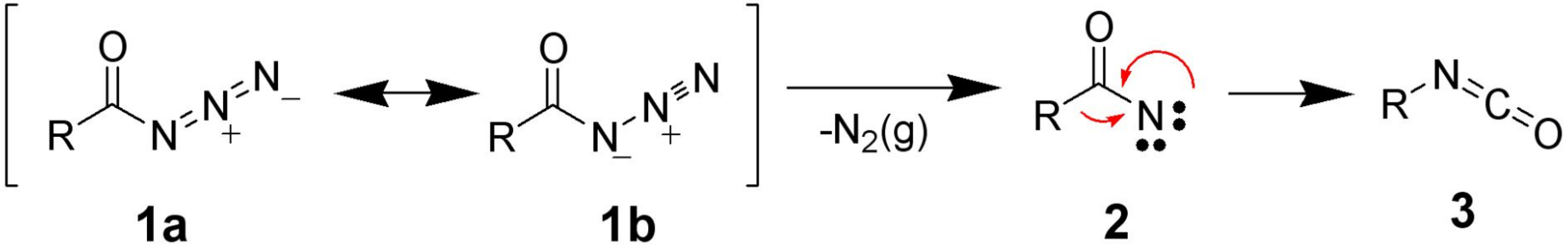
Методы пептидного синтеза

Азидный метод



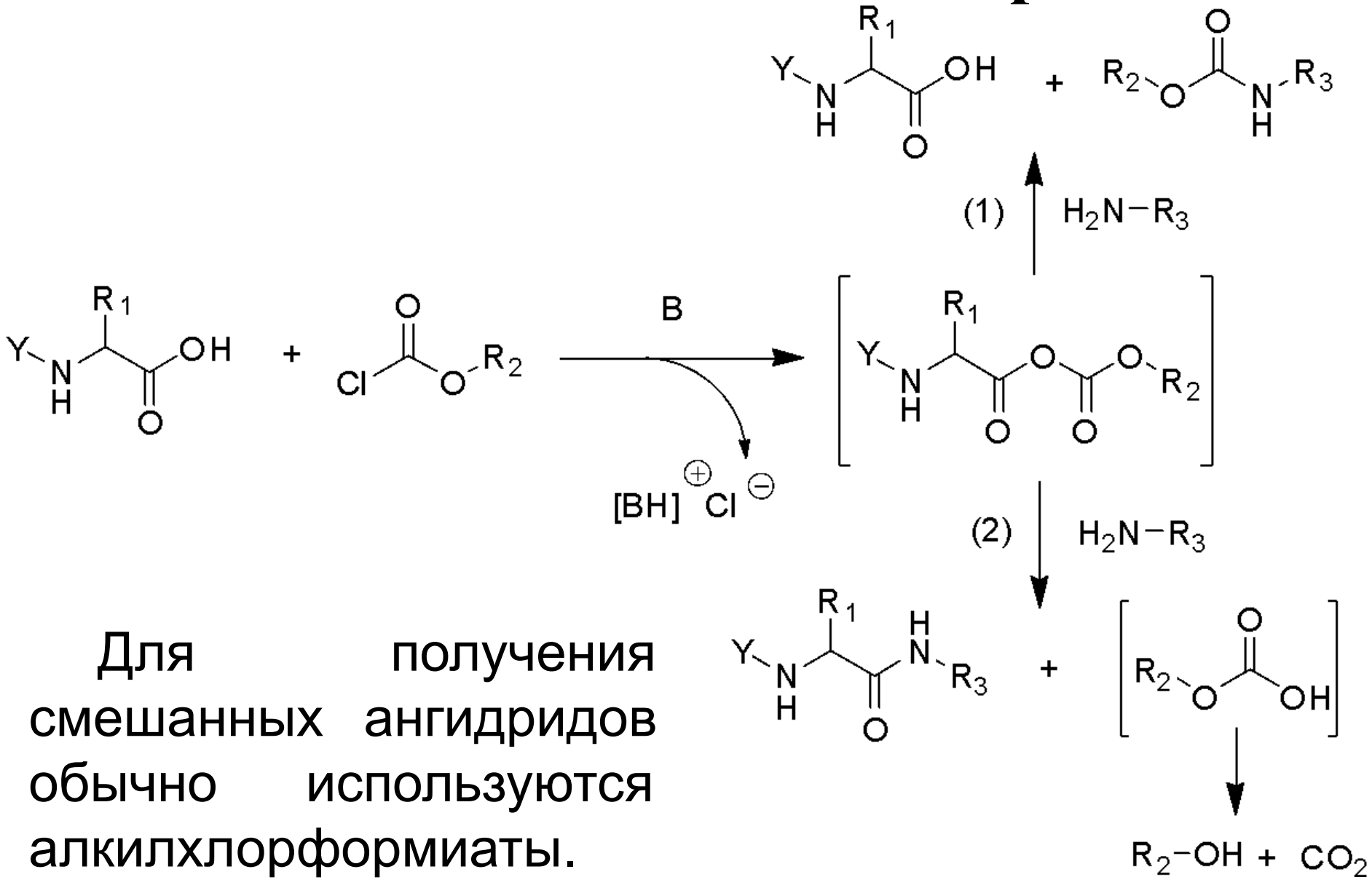
- Реакцию необходимо проводить при низкой температуре, т.к. при высокой температуре происходит расщепление азида с выделением азота и перегруппировка получившегося ацилнитрена в изоцианат (перегруппировка Курциуса).



- Выходы пептидов в азидном методе обычно не превышают 70%.

+ С другой стороны, в этом методе обычно отсутствует рацемизация

Метод смешанных ангидридов



Для получения смешанных ангидридов обычно используются алкилхлорформиаты.

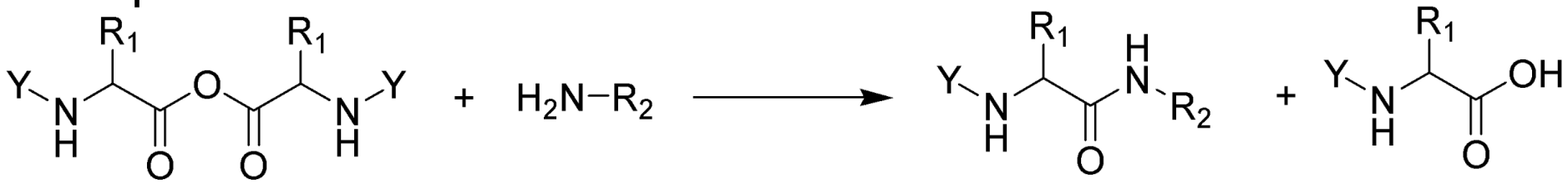
+ Региоселективность реакции аминолиза смешанного ангидрида – удовлетворительная.

В случае смешанных ангидридов, образованных с использованием алкилхлорформиатов, аминогруппа преимущественно атакует аминокислотный карбоксил, давая в результате желаемый пептид и соответствующую кислоту (в случае с алкилхлорформиатом – моноэфир угольной кислоты, который тут же распадается на углекислый газ и спирт).

Однако иногда атакуется противоположный карбоксил, и образуется смесь исходного карбоксикомпонента с уретаном, что может существенно снизить выход конденсации.

Симметричные ангидриды.

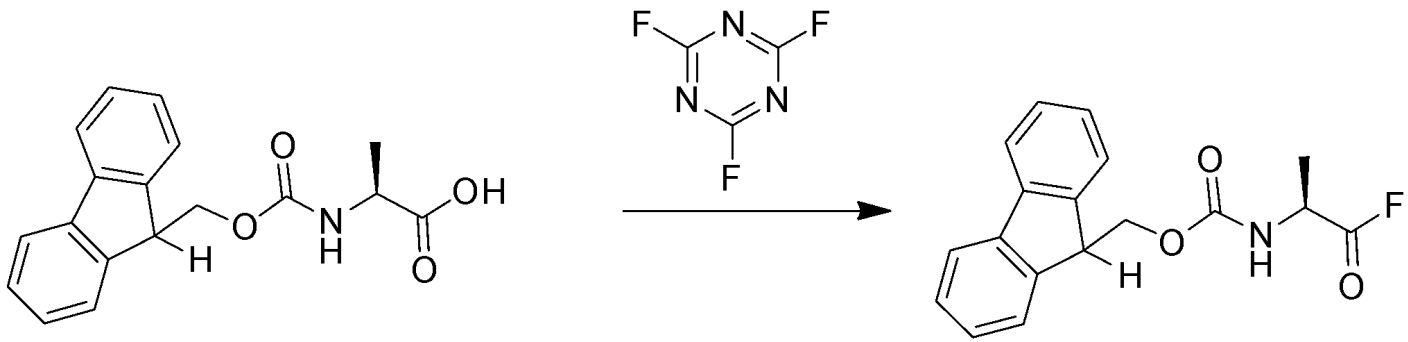
В случае симметричных ангидридов проблемы региоселективности не существует, однако, максимальный выход по карбоксикомпоненту не превышает 50%.



Обычно симметричные ангидриды получают взаимодействием двух эквивалентов соответствующей N-защищенной аминокислоты с 1 эквивалентом карбодиимида (как правило, дициклогекил- или диизопропилкарбодиимида). В результате реакции получается ангидрид и соответствующая мочевина.

Галогенангидриды кислот

Очевидным методом активации карбоксильной группы является ее превращение в галогенангидрид. Однако, галогенангидриды до последнего времени использовались редко, т.к. они очень активны и склонны к многочисленным побочным реакциям, в том числе к рацемизации. Однако, поскольку Fmoc-группа стабильна в кислых условиях и не вступает в реакции S_N1 и S_N2, Fmoc-звщищенные аминокислоты были первыми соединениями, на которых были опробованы новые галогенангидридные методы.



Фторангидриды можно получить из Fmoc-защищенных аминокислот реакцией **гексафторфосфатом тетраметилфторформамидиния** или фторангидрида циануровой кислоты

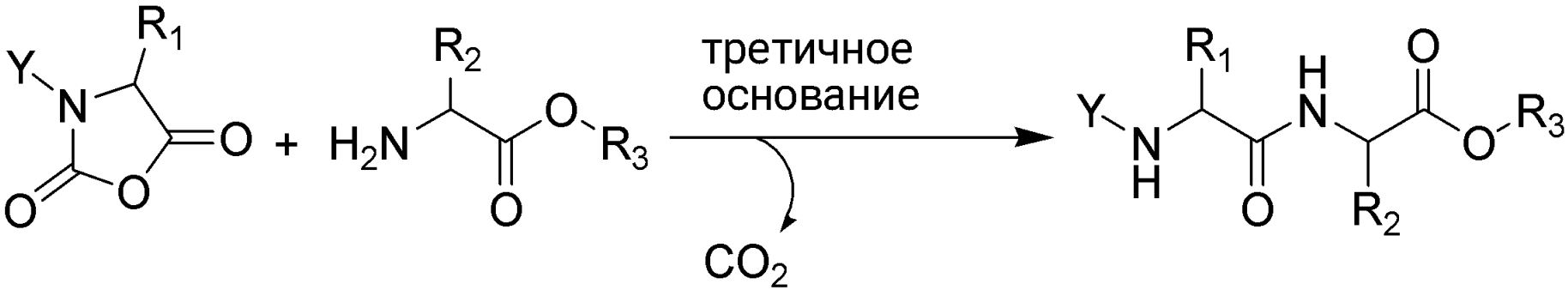
Чаще хлорангидридов в настоящий момент используют фторангидриды, т.к. они:

- более стабильны,
- хуже разлагаются водой,
- менее склонны к образованию оксазолонов при обработке третичными основаниями.

Фторангидриды Fmoc-защищенных аминокислот оказались эффективны при синтезе пептидов, как в растворе, так и на твердой фазе.

Реакции с фторангидридами **не требуют присутствия основания**, что позволяет **минимизировать рацемизацию**.

N-карбоксиангидриды

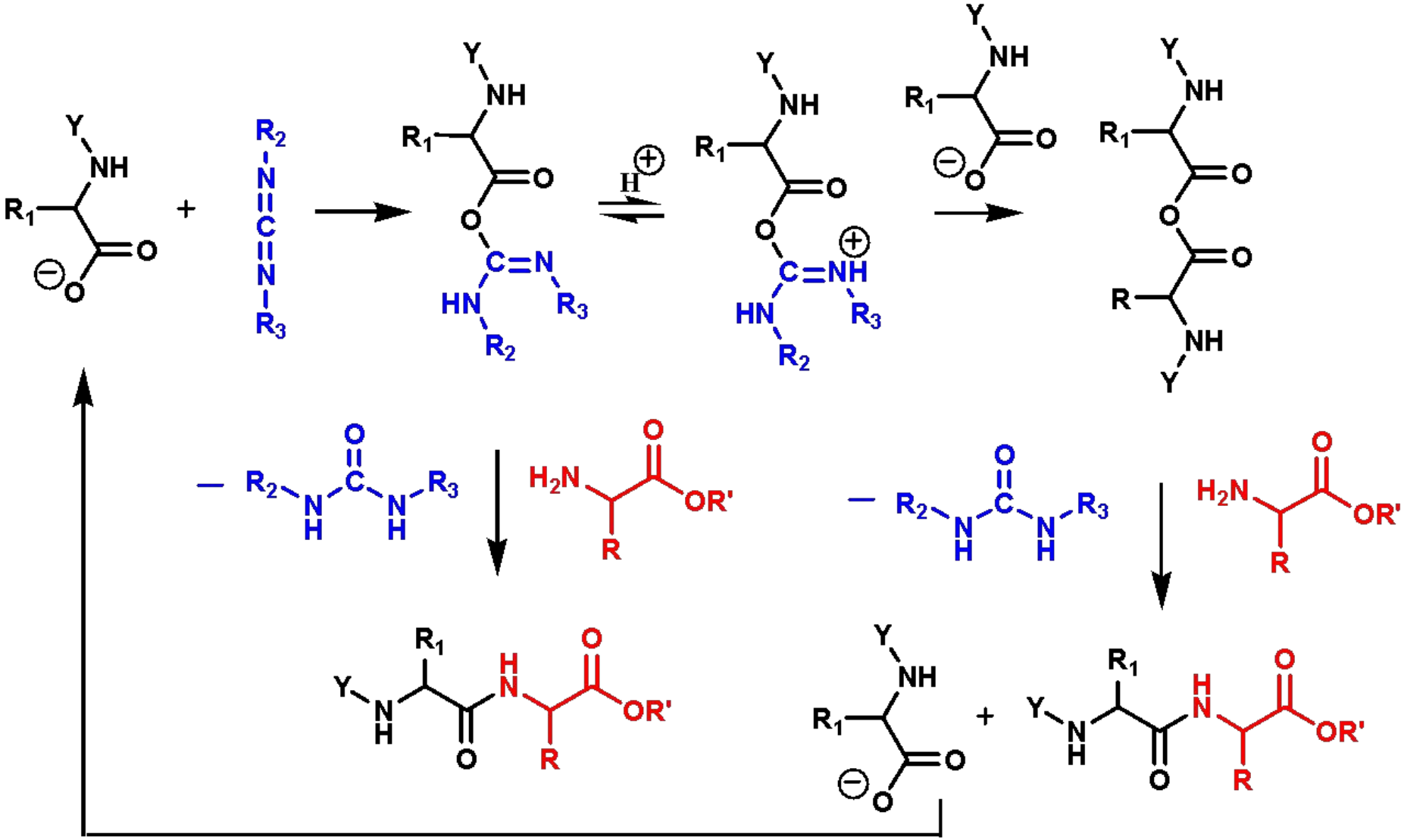


В N-карбоксиангидридах одна и та же карбонильная группа одновременно и находится в активированном состоянии, и защищает ее аминогруппу. Однако даже следы воды ведут к полимеризации N-карбоксиангидридов с выделением углекислого газа.

Это долгое время ограничивало использование этих соединений, пока не были получены **уретан-защищенные N-карбоксиангидриды**. Они очень реакционноспособны и не полимеризуются, так как после раскрытия цикла аминогруппа все равно остается защищенной.

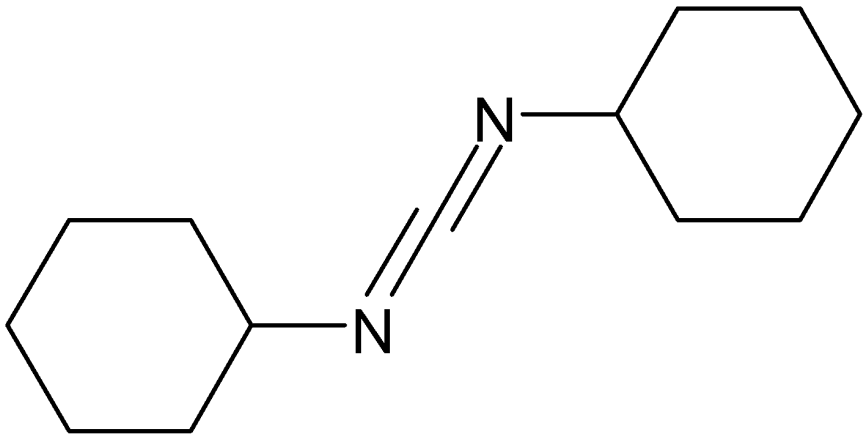
Метод активированных эфиров

Карбодиимидный метод



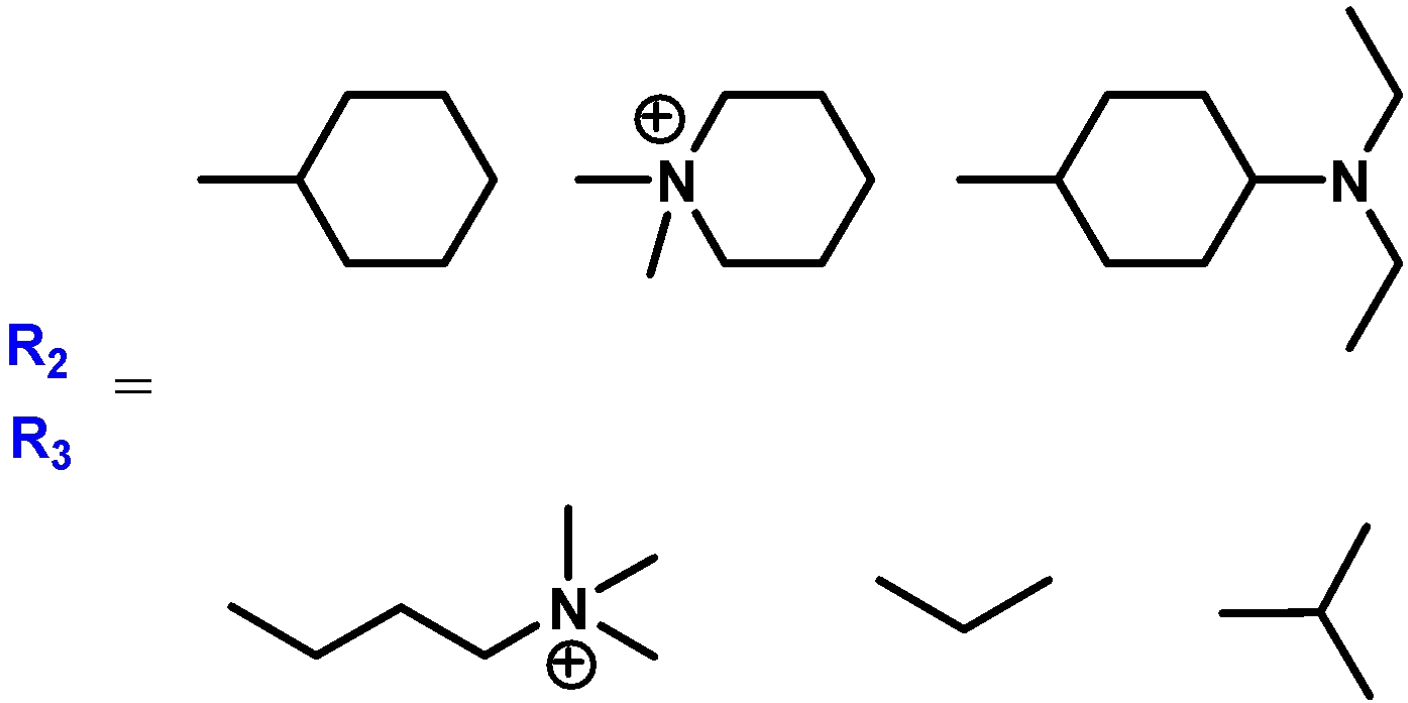
Карбодиимиды используют для конденсации карбоксильной и аминогрупп.

Одним из первых в этом методе был использован дициклогексилкарбодиимид (DCC). Теперь это широко распространенный реагент.

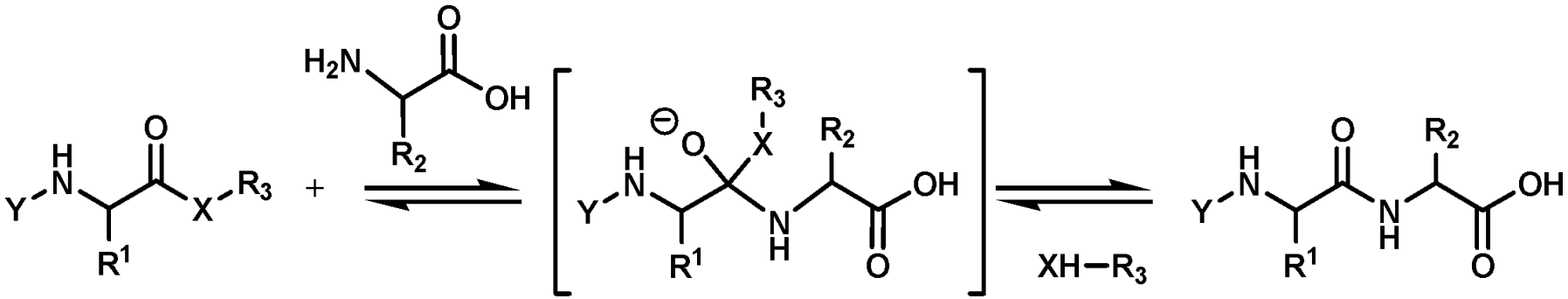


В процессе образования пептидной связи карбодиимид превращается в соответствующую мочевину, которая, в случае N,N’-дициклогексилмочевины выпадает из раствора в осадок.

Карбодиимиды

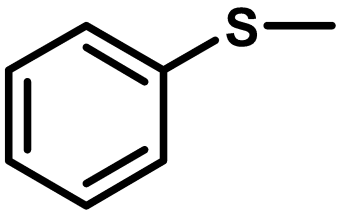


Метод активированных эфиров



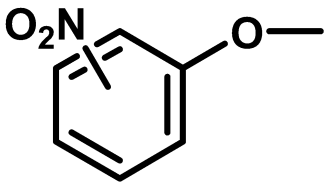
X = S

X = O, S, Se

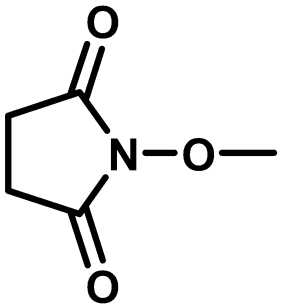


Метод активированных эфиров

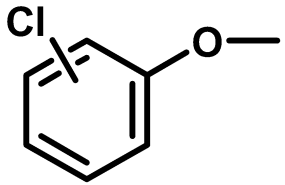
X = O



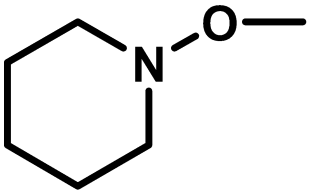
Нитрофенил-



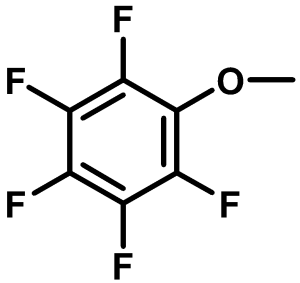
N-ггидроксисукцинимидил-



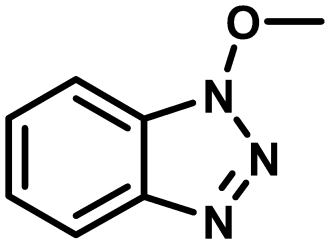
Хлорфенил-



N-гидроксипиперидил-



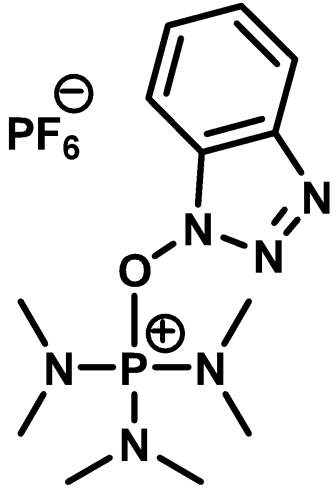
Пентафторофенил-



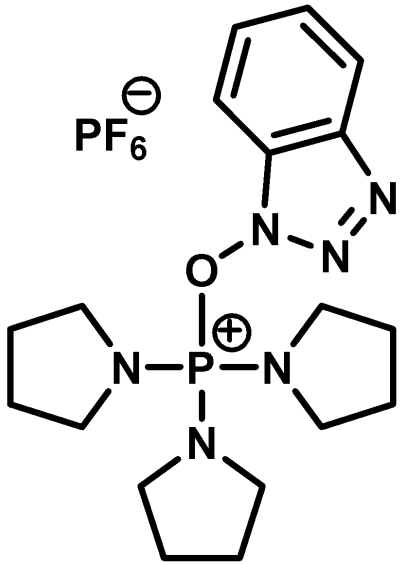
1-гидроксибензотриазол-

Производные фосфония

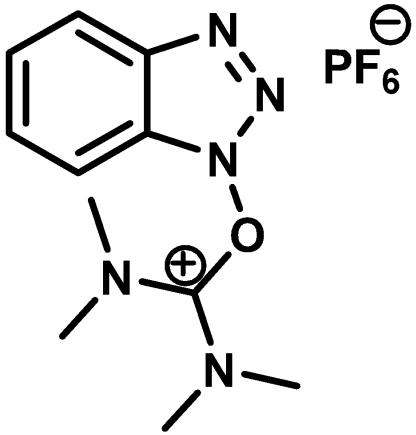
Производные уронния



BOP



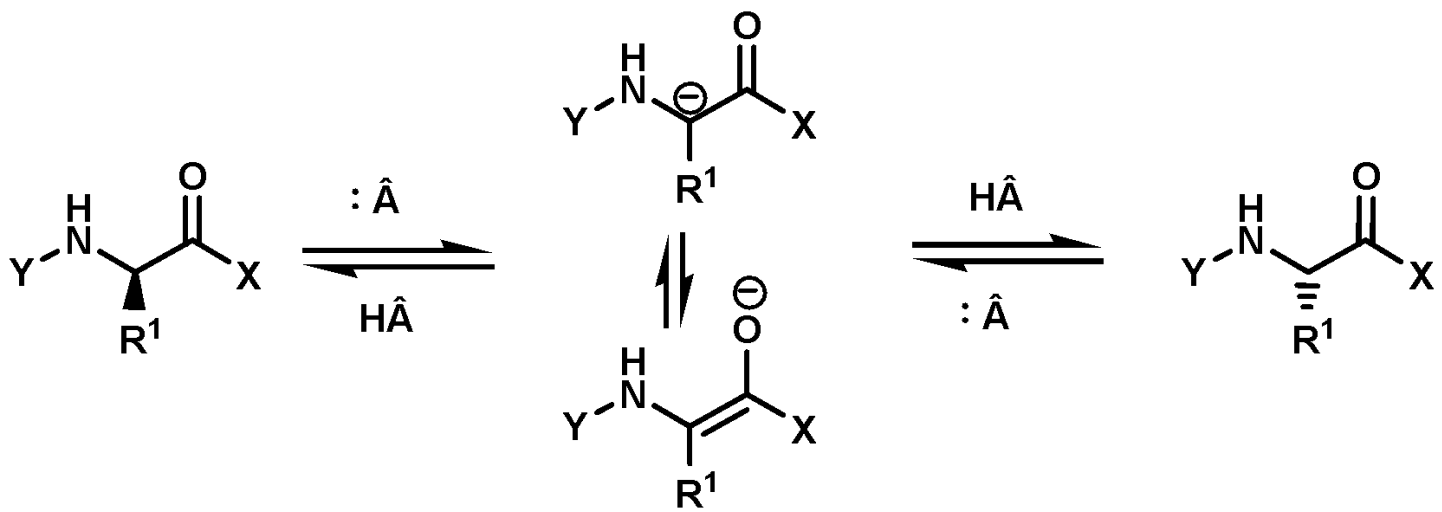
PyBOP



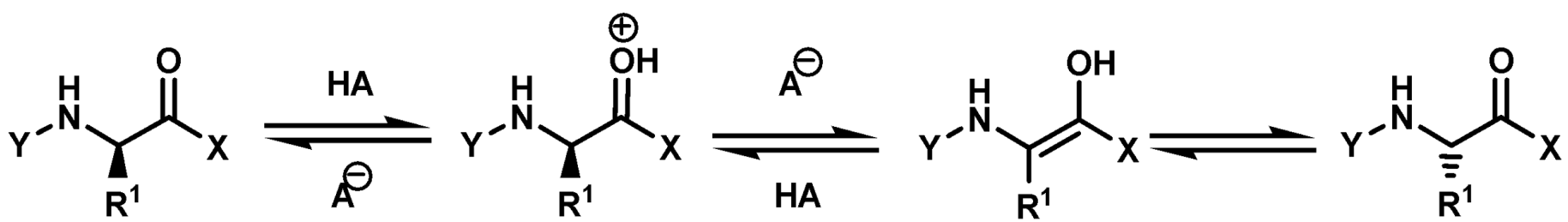
HBTU

TBTU: $X^- = BF_4^-$

Рацемизация

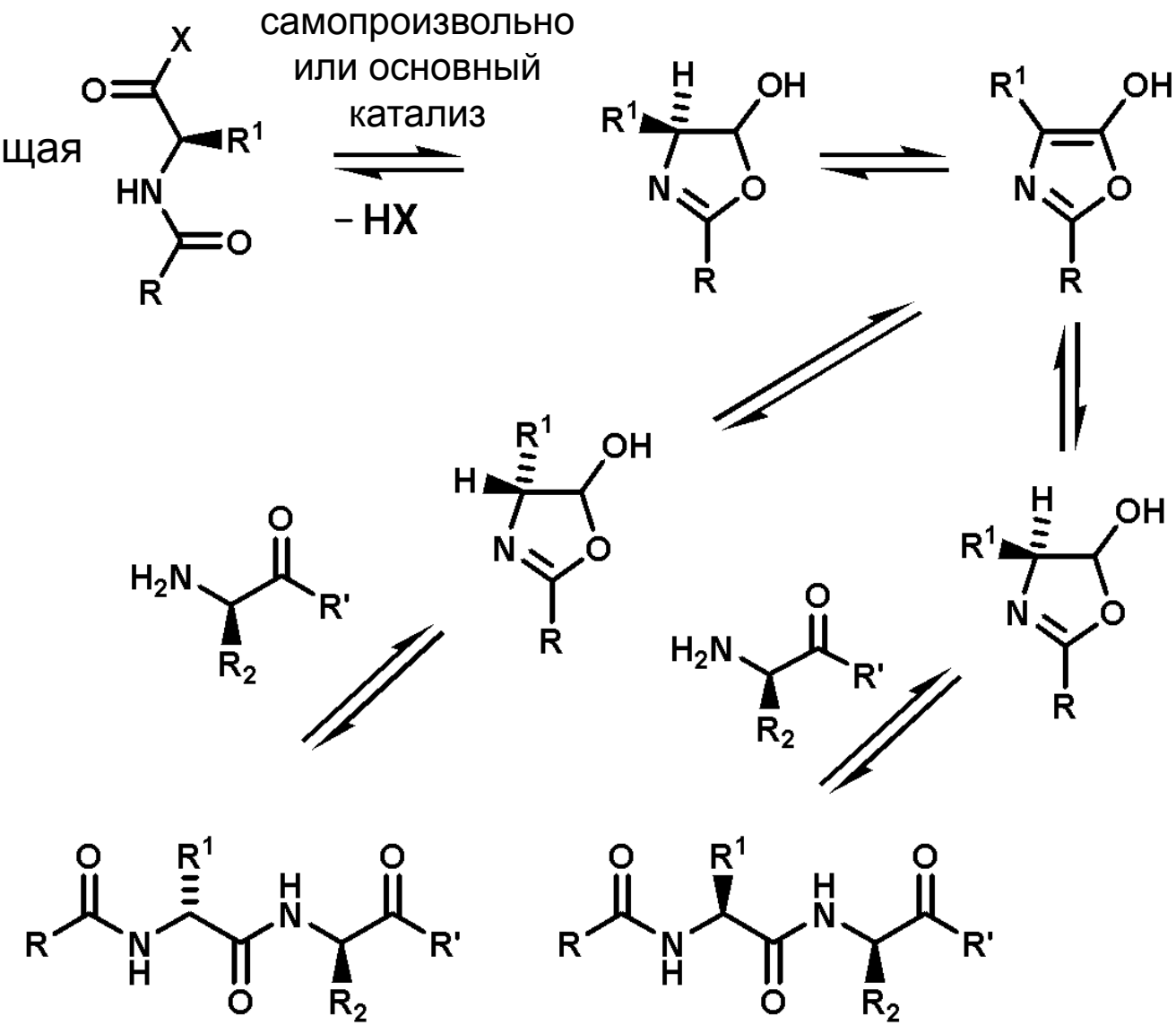


Енольный механизм (катализ основанием и кислотой)



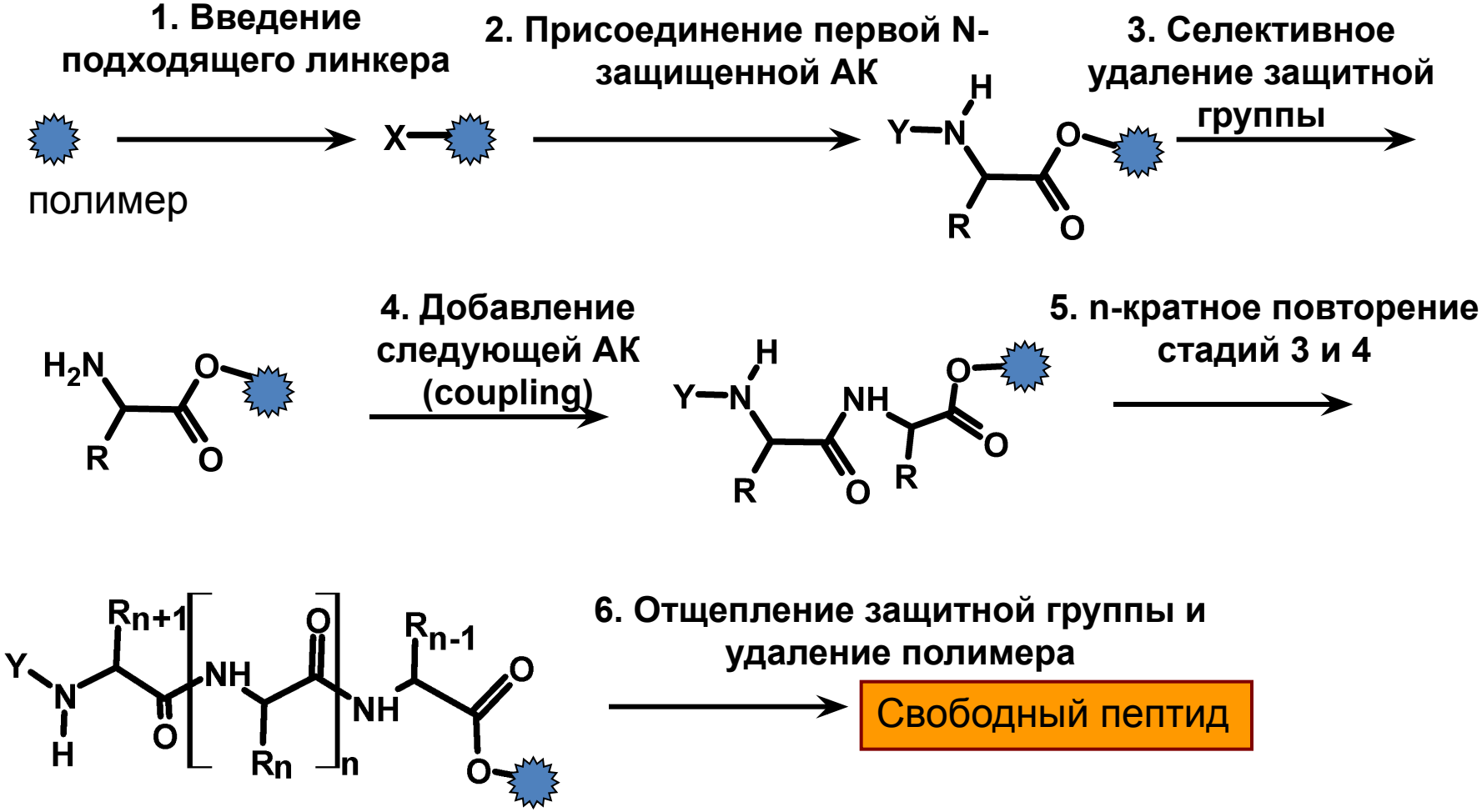
Рацемизация

X – активирующая группа



5(4*H*)-оксазолоновый механизм (при синтезе)

Общий принцип твердофазного синтеза

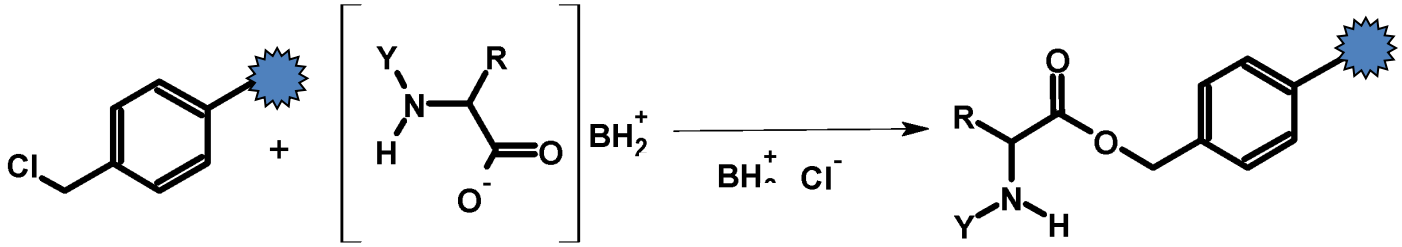


Требования к носителям

- химическая инертность
- механическая стабильность
- нерастворимость в используемом растворителе
- легкое удаление путем фильтрации
- достаточное количество реакционных центров

Смолы для твердофазного синтеза

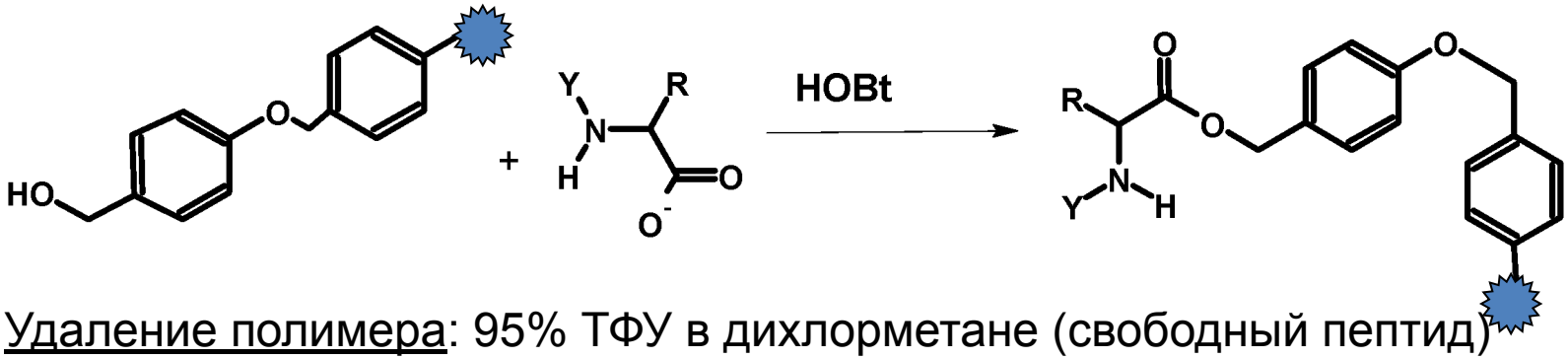
1. **Смола Меррифильда (хлорметилированный полистирол)**



Удаление полимера: HF, HBr/ТФУ, щелочной гидролиз (выделяется свободный пептид), аммонолиз (амид пептида), переэтерификация (эфир пептида)

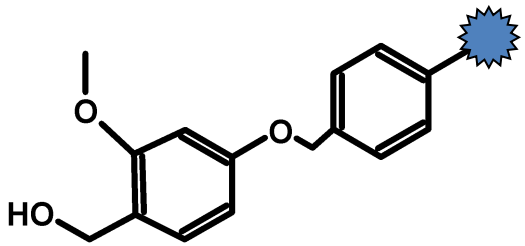
Растворители: диоксан, этанол, ТГФ

2. Смола Ванга (алкоксибензильный полимер)



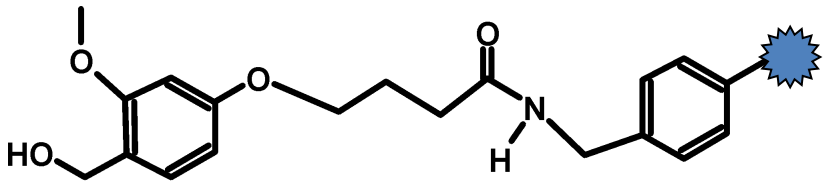
Удаление полимера: 95% ТФУ в дихлорметане (свободный пептид)

3. Смола SASRIN (super acid-sensitive resin, 2-метокси-4-алкоксибензильный полимер)



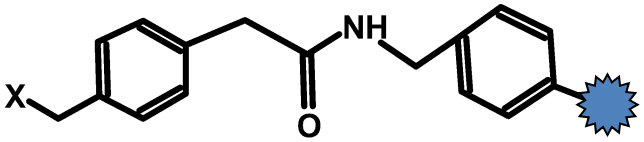
Взаимодействие с АК аналогично смоле Ванга.
Удаление полимера: 0.5-1% ТФУ в дихлорметане (выделяется свободный пептид)

4. Смола HMPB (полимер на основе 4-гидрокси-3-метоксифеноксибутановой кислоты)



Взаимодействие с АК аналогично смоле Ванга.
Удаление полимера: 1% ТФУ в дихлорметане (выделяется свободный пептид)

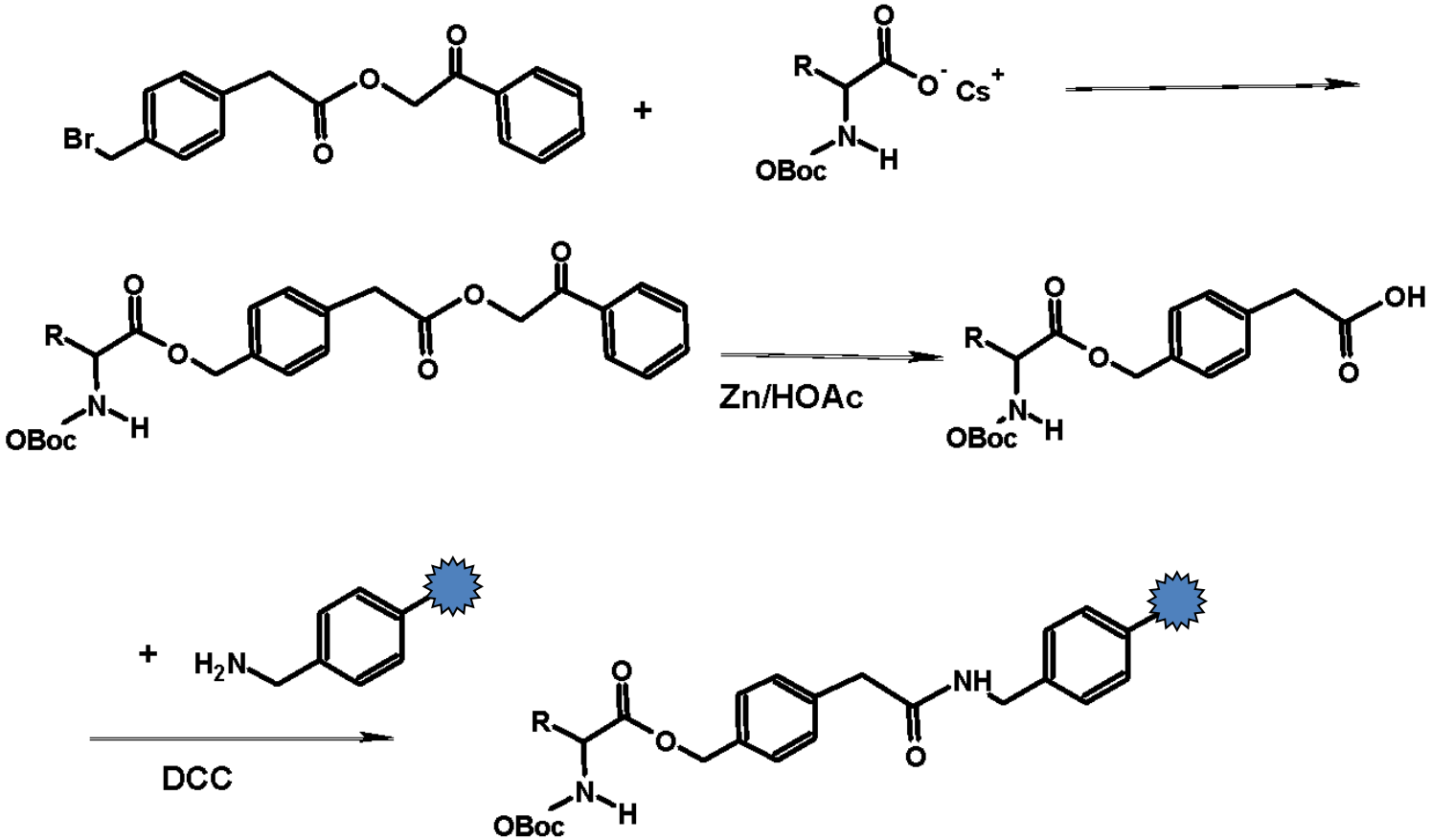
5. PAM-смола (4-(оксиметил)фенилацетильный полимер)



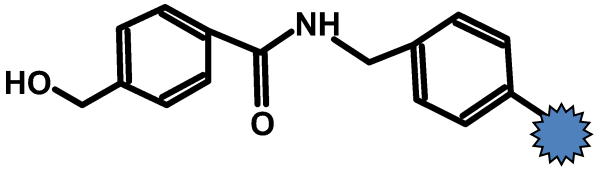
X= -OH, -Br

Удаление полимера: HF, HBr/ТФУ,щелочной гидролиз, TFMSA (выделяется свободный пептид), аммонолиз (амид пептида), переэтерификация

Альтернативная схема связывания АК с полимером



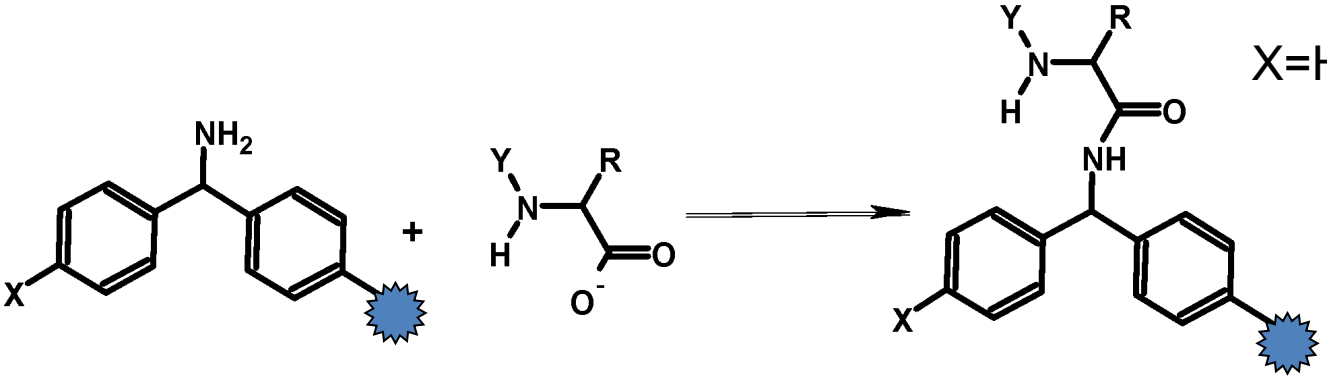
6. Смола HMBA (полимер на основе гидроксиметилбензойной кислоты)



Взаимодействие с АК аналогично PAM-смоле

Удаление полимера: щелочной гидролиз (свободный пептид), переэтерификация (эфир пептида), аммонолиз (амид пептида), гидразин (гидразид), $LiAlH_4$ (в виде спирта)

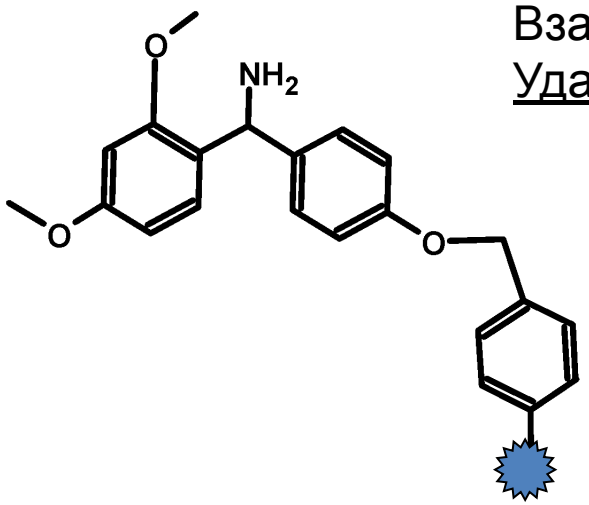
7. Смолы на основе бензигидриламина и 4-метилбензгидриламина (BHA и MBHA)



X=H (BHA), CH_3 (MBHA)

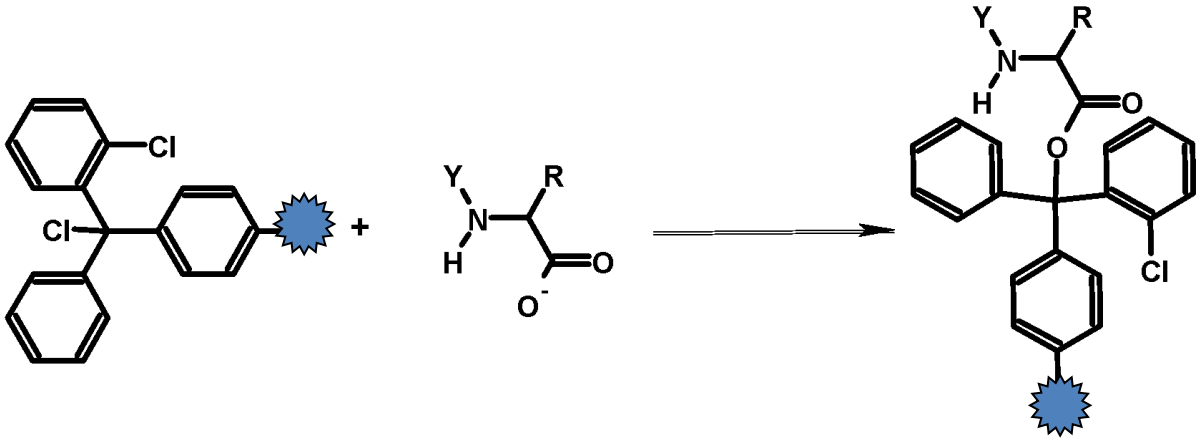
Удаление полимера: TFMSA, HF, ТФУ в дихлорметане (амид пептида)

8. Смола на основе (2,4-диметокси)бензигидриламина



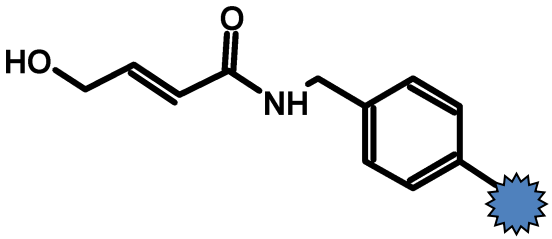
Взаимодействие с АК аналогично смолам BHA и MBHA
Удаление полимера: 95% ТФУ (амид пептида)

9. о-Хлортритилхлоридная смола (смола Барлос)



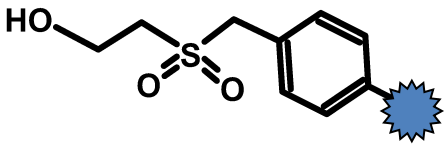
Удаление полимера:
0.5% ТФУ в дихлорметане, 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропанол в дихлорметане

10. Гидроксикротоноиламинометильная смола



Удаление полимера: пропускание над Pd катализатором

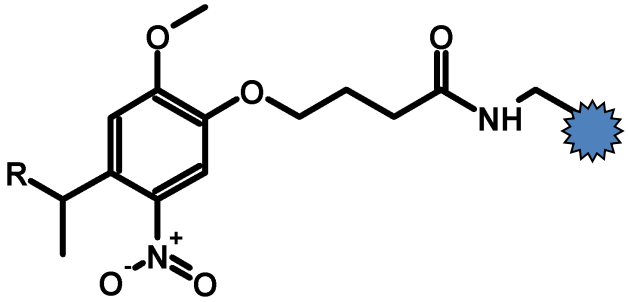
11. Оксиэтилтиометильная смола



Удаление полимера:
надхлорбензойная кислота,
NaOH в смеси диоксан\метанол
(свободный пептид)

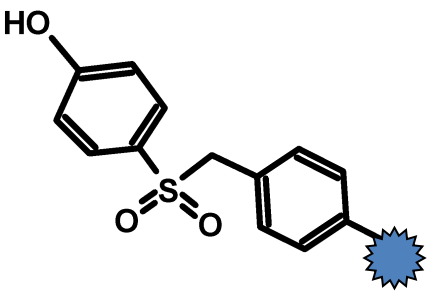
12. Фотолабильные линкеры

1



Удаление: фотолиз

13. 4-Оксифенилтиометильные смолы

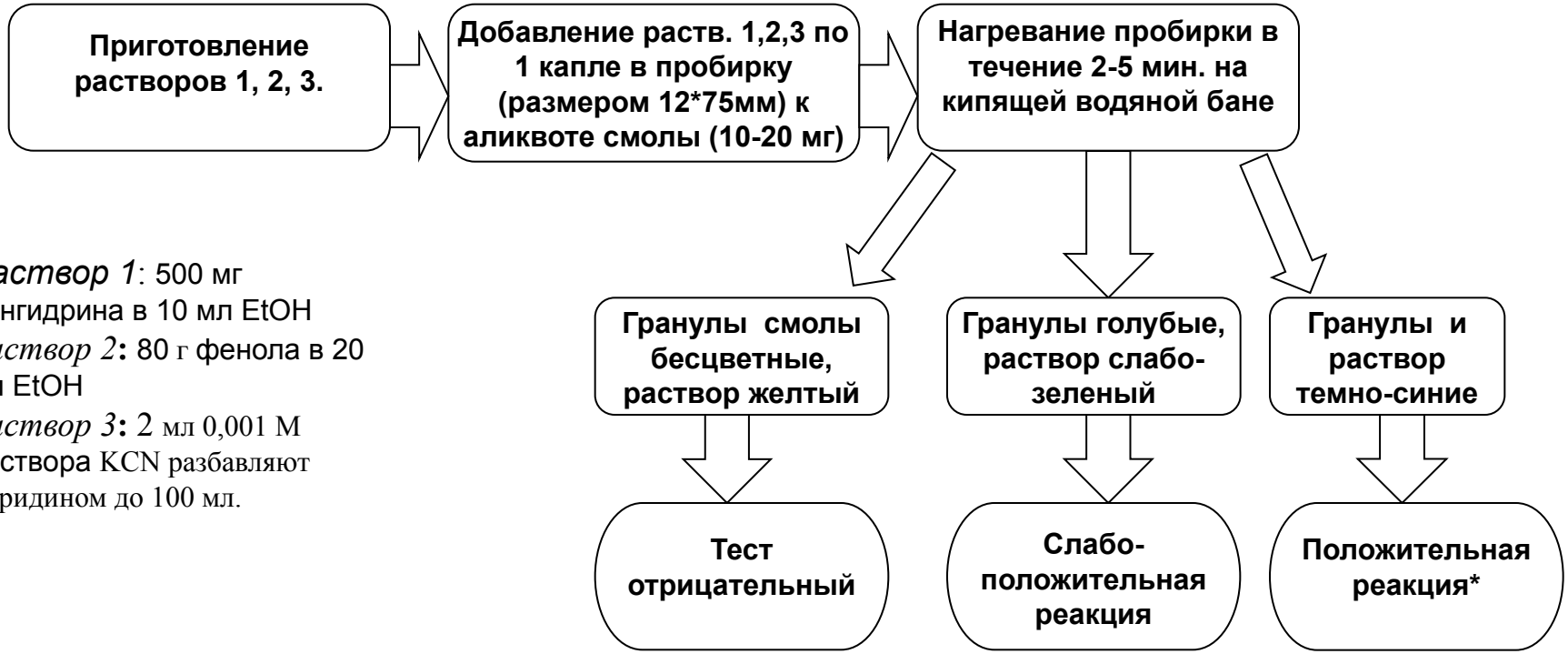


Удаление полимера: щелочной гидролиз, перекись водорода в уксусной кислоте (свободный пептид), спирты в присутствии трет-аминов (эфир пептида), аммиак (амид пептида), гидразин (гидразид пептида)

Нингидриновый тест Кайзера - метод контроля реакции пептидообразования

Ключевым подходом твердофазного синтеза является стремление довести выход реакций до 100%. Разработаны разнообразные количественные и качественные методы, чтобы удостовериться в этом. Наиболее распространенным является нингидриновый тест Кайзера.

Тест Кайзера. Методика 1.



Раствор 1: 500 мг нингидрина в 10 мл EtOH
Раствор 2: 80 г фенола в 20 мл EtOH
Раствор 3: 2 мл 0,001 М раствора KCN разбавляют пиридином до 100 мл.

Метод позволяет определить 5 мкмоль свободных аминогрупп на 1 грамм смолы

*Если концевая ак- пролин или β-бензиласпарагиновая кислота, то окраска коричневая.

Количественный тест Кайзера. Методика 2.

Готовят следующие реагенты:

Раствор1: В 10 мл абсолютного этанола при нагревании растворяют 40 г фенола, добавляют 4г смолы Амберлит МВ-3, перемешивают 45 мин и отфильтровывают.

Растворяют 65 мг KCN в 100 мл воды. 2 мл этого раствора разбавляют до 100 мл водой, добавляют 4 г Амберлит МВ-3, размешивают и смолу удаляют. К фильтрату прибавляют предыдущий раствор фенола.

Раствор 2: В 50 мл абсолютного этанола растворяют 2,5 г нингидрина, склянку хранят в темноте над азотом. Пробу анализируемой смолы промывают 2 раза 5% раствором диизопропилэтиламина в хлористом метилене, трижды – хлористым метиленом и сушат в вакууме при комнатной температуре.

Процедуры определения свободных аминогрупп (АГ)

При низком их содержании (до 0,1 мкмоль)

К навеске (2-5мг) пептидил-полимера прибавляют 100 мкл раствора 1 и 25 мкл раствора 2. В пробирку сравнения добавляют лишь эти растворы. Пробирки выдерживают при 100 ◦С 10 мин, охлаждают. К смеси добавляют 1 мл 60% этанола, перемешивают. Пробирки двукратно ополаскивают 0,20 мл раствора хлористого тетраэтиламмония в хлористом метилене. Содержимое разбавляют 60% этанолом до 2 мл и измеряют поглощение на 570 нм против контрольного раствора.

При высоком содержании (0,1-2 мкмоль)

Чувствительность метода - 0,3 мкмоль АГ на 1 г смолы. Можно определить свободные АГ при блокировании их на 99,9%. Навеску пептидил- полимера (2-5 мг) обрабатывают как и при низком содержании АГ. Но добавляют 2 мл этанола и пробирки ополаскивают 0,5 мл раствора хлористого тетраэтиламмония.Содержимое разбавляют 60% этанолом до 25 мл. Количество свободных АГ вычисляют по формуле:

$$Ф = \frac{A_{570} \cdot V}{\varepsilon'_{570} \cdot W} \cdot 10^6$$

Где *A*- поглощение света при 570 нм; *V* - объем пробы, мл; *ε'* - коэффициент экстинкции, $1{,}5 \cdot 10^4$ $М \cdot см^{-1}$; *W* -навеска, мг.

Нингидриновый тест используют при исследовании явления агрегации в твердофазном синтезе пептидов. Он является самым простым и доступным методом (хотя и неспецифическим).

Надежные критерии агрегации в рамках данного подхода:

- устойчиво положительные результаты теста нескольких подряд аминоацилирований
- тест остается положительным после повторной посадки АК.

Другие методы контроля

Хлораниловый тест

Чувствительность 5-8 мкмоль АК на 1 г смолы

пептидил-полимер (1 мг)

+

200 мкл реагентов: ацетальдегид (при анализе первичных аминов) или ацетон (на вторичную аминогруппу (АГ))

Наблюдение окраски

- черный цвет → много непрореаги-ровавших АГ
- синий цвет → много свободных АГ
- зеленый цвет → меньше 0,5 % АГ
- желтый цвет → все АГ проацили-рованы

Пикриновый тест

Аликвоту смолы (20 мг) оставляют набухать в хлористом метилене (0,5 мл) в течение 5 мин

Нейтрализуют 5% р-ром диизопропилэтиламина в хлористом метилене (2 раза по 3 мин). Промывают хлористым метиленом.

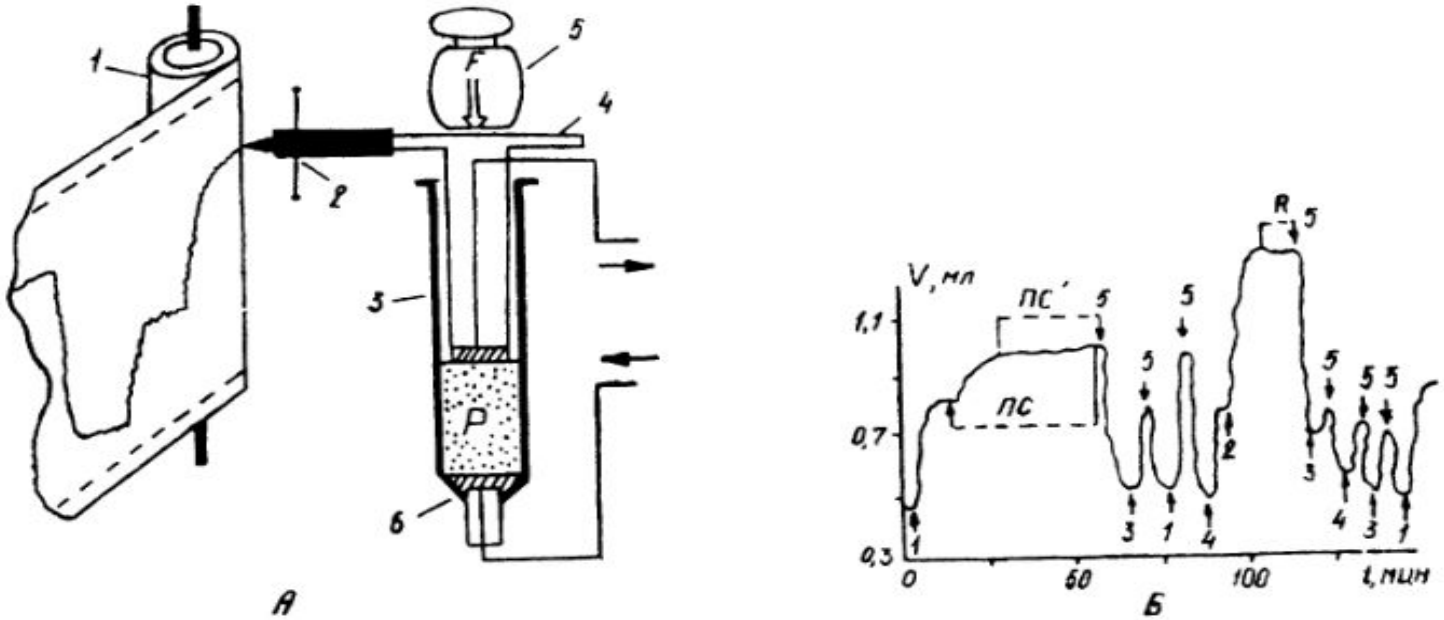
Обрабатывают 0,1 М р-ром пикриновой кислоты в хлористом метилене

Избыток пикриновой кислоты вымывают хлористым метиленом

Пикриновую кислоту, сорбированную на смоле в результате взаимодействия со свободными АГ, элюируют диизопропилэтиламином

Полимер промывают хлористым метиленом и разбавляют 95% этанолом до 10 мл

Измерение поглощения света при 358 нм позволяет вычислить количество свободных АГ, используя ε=14500 пикриновой кислоты.



Принцип работы «свеллографа» в синтезаторах типа УДПС:

а — упрощенная схема «свеллографа»: *1* — регистрирующее устройство; *2* — перо самописца; *3* — стеклянная трубка; *4* — подвижный поршень; *5* — груз для прижимания поршня к полимеру; *6* — устройство в нижней части реактора; Р — полимер; *б* — «свеллограмма» процесса твердофазного синтеза с использованием Boc-аминокислот: *1* — промывка ДМФА; *2* — деблокирование 50 % ТФУ/ метиленхлорид; *3* — нейтрализация 10 % раствором триэтиламина в ТГФ; *4* — промывка метиленхлоридом; *5* — промывка 50 % раствором *трет*-бутанола в ТГФ; ПС — образование пептидной связи; ПС' — повторная операция

В ИБХ используют следующий принцип контроля за ходом реакций в твердофазном синтезе. В проточном реакторе (рис. выше) установлен подвижный поршень – датчик, связанный с регистрирующим устройством. Поршень прижимается к полимеру и передвигается по вертикали при изменении объема смолы, которое происходит в процессе промывок, образования пептидной связи, деблокирования, нейтрализации и т.д. В процессе образования пептидной связи объем смолы увеличивается. Прекращение увеличения объема свидетельствует о прекращении реакции. Таким образом легко установить оптимальное время всех стадий твердофазного синтеза.

Применение пептидов в медицине

Источники

Эндогенные фармацевтические белки

Разработка терапевтических белков

Вакцины

Антитела

Перспективы

Промышленный синтез пептидов

Фармацевтические пептидные препараты

Способы введения пептидных препаратов

Пептиды – инструменты в поиске лекарств

Источники

Белки – основная фракция биополимеров во всех организмах.

До конца 70-х г.г. человеческое тело - основной источник эндогенных белков типа фактора роста и фактора коагуляции VIII, используемых для заместительной терапии.

Критерии выбора источника:

✔Легкость получения ткани в достаточных количествах

✔Высокое содержание белка в ткани

✔Свойства помогающие стабилизировать и извлечь белок

Основные источники:

✔Домашние животные

✔Микроорганизмы

✔Растения

✔Трансгенные организмы

Эндогенные фармацевтические белки

Фармацевтическое приложение эндогенных белков:

- Открытие и синтез белков с терапевтическим потенциалом, используя генные технологии
- Выяснение их биологического действия *in vitro* и *in vivo*
- Создание лекарственного препарата на основе первичной лидерной белковой молекулы.

Применяют при:

Рак

Генетические заболевания

Болезни крови

Болезни органов пищеварения

Инфекционные болезни

Астма

Аутоиммунные нарушения

Бесплодие

Трансплентации

Нарушение роста

Диабет

Нарушение покровного слоя

Эндогенные фармацевтические белки

Protein (abbreviation)	*AA*	*Isolated from*	*Application/mode of action*
Albumin (HSA)	585	Liver (1975)	Plasma expander
Angiogenin (TAF)	123	Bowel cancer cells (1985)	Wound healing; tumors
α_1-Antitrypsin (AAT)	394	Blood (1978)	Anticoagulant
Antithrombin III (AT3)	432	Liver (1979)	Anticoagulant
Erythrocyte differentiation factor (EDF)	110	Leukemia cells (1987)	Tumors
Erythropoietin (EPO)	165	Urine (1977)	Aplastic anemia
Factor VII	406	Plasma (1980)	Blood clotting
Factor VIII	2332	Liver (1983)	Hemophilia A
Factor IX	416	Plasma (1975)	Hemophilia B
Factor XIII	1372	Plasma (1971)	Surgical adhesive
Fibroblast growth factor (basic) (bFGF)	146	(1986)	Wound healing, tumors
Fibronectin (FN)	96	(1970)	Wound healing
Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)	174–177	Tumor cells (1986)	Leukemia, other tumors
Granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF, CSF-2)	127	T cell (1984)	Anemia, tumors
Hepatitis B surface antigen (HBS, HbsAg)	226	Virions (1977)	Hepatitis vaccine
Human collagenase inhibitor (HCI, TIMP)	184	Fibroblasts (1983)	Arthritis
Interferon-α (IFN-α)	166	Leucocytes (1979)	Hairy cell leukemia, tumors

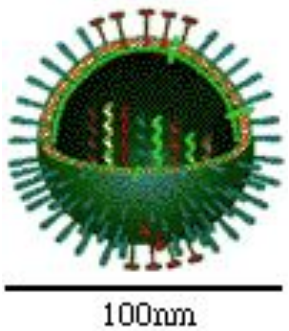
Эндогенные фармацевтические белки

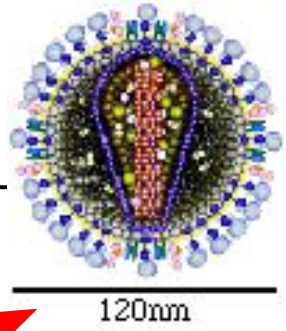
Protein (abbreviation)	*AA*	*Isolated from*	*Application/mode of action*
Interferon-β (IFN-β)	166	Fibroblasts (1979)	Keratitis, hepatitis B
Interferon-γ (IFN-γ; MAF)	146	Lymphocytes (1981)	Tumors, arthritis
Interleukin-1 (IL-1, ETAF, LAF)	152	Neutrophils (1984)	Tumors
Interleukin-2 (IL-2, TCGF)	133	T cells (1980)	Tumors
Interleukin-3 (IL-3, Multi-CSF, BPA, MCGF)	133		Leukemia, other tumors
Interleukin-4 (IL-4, BSF-1, BCGF-1)	129		Leukemia, infections
Interleukin-5 (Il-5, TRP, BCGF-II)	112		Autoimmune diseases
Interleukin-6 (IL-6, BSF2, IFN-β2, BCDF)	184	T cells (1985)	Leukemia
Lipase	135	Microbial	Digestive disturbances
Lipomodulin, lipocortin (AIP)	346		Arthritis, allergies
Lung surfactant protein (LSP, PSF)	248	Sputum (1986)	Emphysema, pulmonary
Lymphotoxin (LT, TNF-β)	171	Lymphocytes (1984)	Tumors
Macrophage inhibitory factor (MIF)	Het.	Lymphocytes (1981)	
Macrophage colony stimulating factor (CSF-1, M-CSF)	224	Urine (1982)	Leukemia, tumors

Эндогенные фармацевтические белки

Protein (abbreviation)	*AA*	*Isolated from*	*Application/mode of action*
Monoclonal antibody OKT3, Orthoclone OKT3		Hybridoma (1979)	Transplantation
Nerve growth factor (NGF-β)	118		Injuries
Platelet-derived growth factor (PDGF)	241	Platelets (1983)	Wound healing
Plasminogen activator (PAI I)	376–379	Lymphosarcoma (1984)	Blood clotting
Protein C (PC)	262	Plasma (1979)	Anticoagulant
Protein S	635		Anticoagulant
Streptokinase	416	*Streptococcus*	Myocardial infarction, thromboses
Superoxide dismutase (SOD)	153	Placenta (1972)	After-treatment of myocardial infarction
Tissue plasminogen activator (tPA)	527	Uterus (1979)	Myocardial infarction, embolism
Transforming growth factor-α (TGF-α)	50	Tumor cells (1982)	Wound healing
Transforming growth factor-β (TGF-β)	112	Kidney tumor (1983)	Wound healing, tumors
Tumor necrosis factor (TNF-α, cachectin, DIF)	157	Tumor (1985)	Tumors
Urokinase (UK)	366	Urine (1982)	Thromboses, embolism
Uromodulin, Tamm-Horsfall protein	616	Urine (1985)	Inflammations

Разработка терапевтических белков





Цели:

✔Минимизация иммуногенности белка

✔Улучшение фармакокинетики

✔Улучшение эффекторных свойств

✔Увеличение аффинности

Вакцины, основанные на пептидах:

✔Выделение из антигена пептидов, содержащих эпитоп

✔Естественные иммуногенные пептиды

✔Синтетические пептиды, соответствующие консервативным областям антигена

Эффективная иммунная реакция без потенциального риска

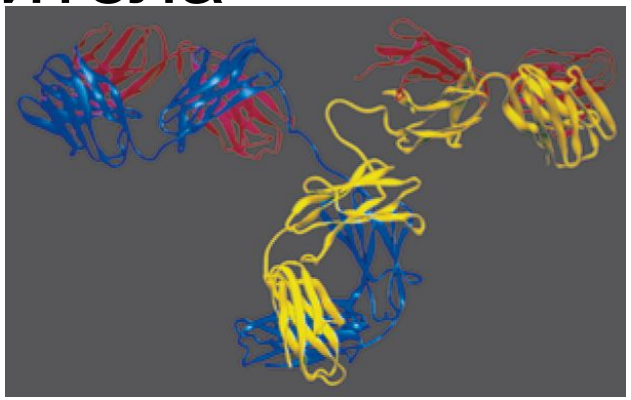
Болезнь:	**Вакцина:**
Гепатит В	пептиды вирусного капсида
Вирус гриппа	иммунный усилитель Pam_3Cys-Ser-Ser
ВИЧ	на основе 4-х эпитопов проверена *in vitro*

Терапевтические МАТ

Наименование	Мишень	Терапевтическое применение	Дата	Компания
Mabthera/Rituxan (Rituximab) [b]	CD 20 surface antigen of B lymphocytes	Treatment of non-Hodgkin's lymphoma	1997 (US) 1998 (EU)	Genentech/IDEC Hoffmann La-Roche (EU)
Zenapax (Daclizumab) [c]	α-chain of the IL-2 receptor (CD 25)	Prevention of acute kidney transplant rejection	1997 (US) 1999 (EU)	Hoffmann La-Roche
Herceptin (Trastuzumab) [c]	Human EGF-like receptor 2 (HER-2)	Treatment of metastatic breast cancer over-expressing HER-2 protein	1998 (US)	Genentech
Synagis (Palivizumab) [c]	Undisclosed epitope on the surface of respiratory syncytial virus	Prophylaxis of lower respiratory disease caused by respiratory syncytial virus in children	1998 (US) 1999 (EU)	Medimmune (US) Abbot (EU)
Simulect (Basilixmab) [b]	α-chain of the IL-2 receptor (CD 25)	Prophylaxis of acute organ rejection in allogeneic renal transplantation	1998 (EU)	Novartis
Remicade (Infliximab) [b]	TNF-α	Treatment of Crohn's disease Treatment of rheumatoid arthritis	1998 (US) 1999(EU) 1999 (US) 2000(EU)	Centocor
Campath (Alemtuzumab) [c]	B lymphocytes	Treatment of B-cell chronic lymphocytic leukemia	2001 (US)	Millenium Pharm. Inc. ILEX Oncology Inc.

Разработка терапевтических белков

Моноклональные антитела



Химерные (гумманизированные) антитела – вариабельные домены мышиных АТ, константные домены человеческих АТ

АТ и их производные – 25% всех производимых фармацевтических белков

Белковые препараты

Факторы роста
Интерфероны
Интерлейкины
Факторы свертывания крови
Эритропоэтин
Инсулин

Модификации:

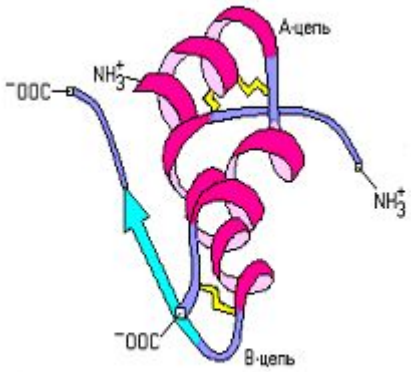
Введение активных доменов

Модификации для снижения токсичности

Увеличение полураспада введением PEG

80 лет истории использования белков в терапевтических целях:
1923 год – начало комерческого производства инсулина

До 1985 года единственным источником гормона роста были гипофизы, извлеченные при вскрытии трупов.



Стоимость разработки лекарства около 600 млн. $
Время разработки около 10 лет
Окупаемость – 188 млн.$ за первый год продажи химерных АТ.

Перспективы

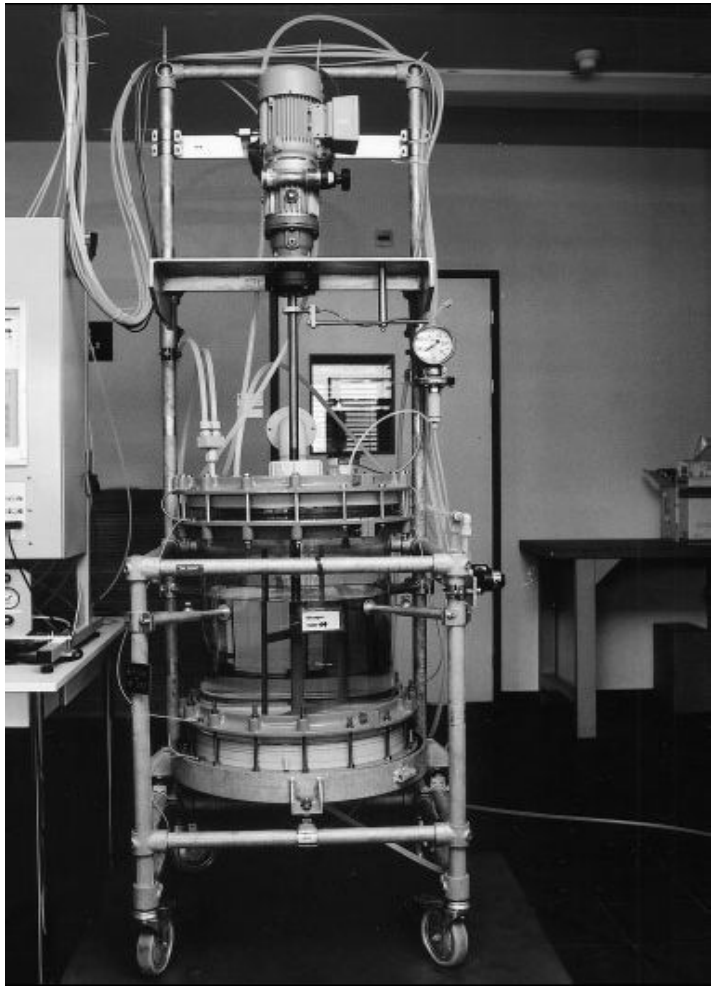
Протеом – набор белков, экспрессируемых клеткой в определенное время в известных условиях.

Число белков в организме превышает число генов за счет посттраннсляционная модификация

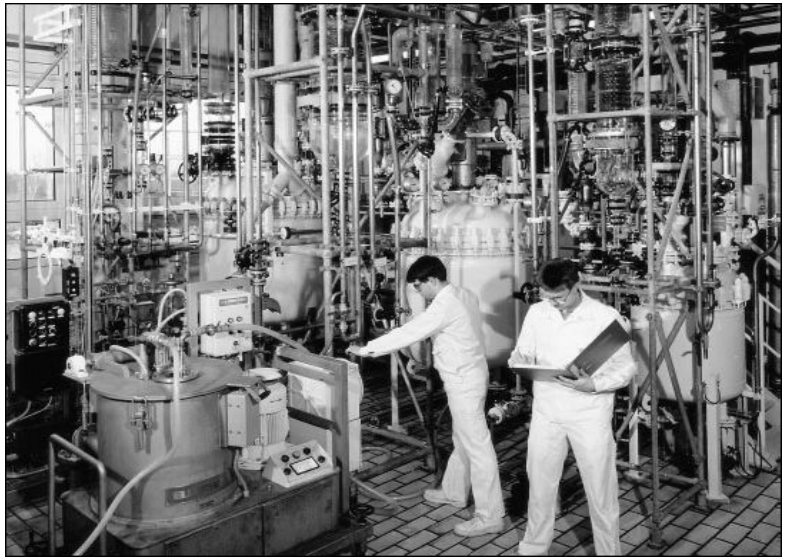
Протеом динамически отражает изменение состояния клетки

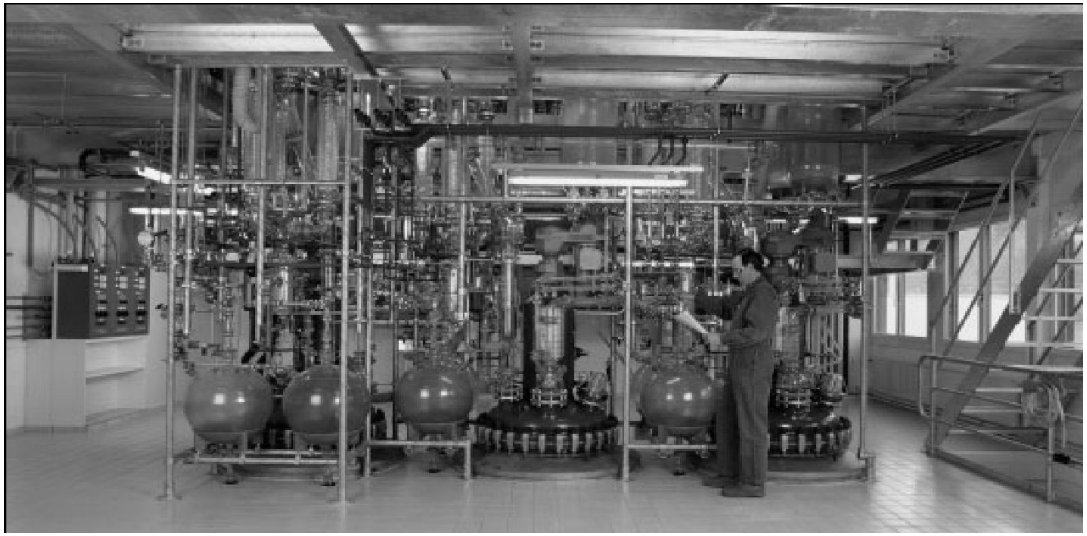
Фундаментальная задача – понимание структуры, функциональных и молекулярных взаимодействий, регулирования белков в различных типах клеток.

Методы получения пептидов



Прибор для твердофазного синтеза





Установка для жидкофазного синтеза

Методы получения пептидов

Пептид	Количество АК	Жидкая фаза	Твердая фаза	Генная инженерия	Экстракция
Oxytocin and analogues					
Oxytocin	9	X			
Atosiban	9	X			
Vasopressin analogues					
Pitressin	9	X			
Lypressin	9	X			
Desmopressin	9	X	X		
Terlipressin	12	X	X		
Adrenocorticotropic hormone	39				
ACTH-(1-24)	24	X			
Insulin [b]	51	X		X	X
Glucagon	29		X	X	X
Secretin	27				X
Calcitonins					
Human	32	X			
Salmon	32	X	X		
Eel	32	X	X		
Dicarba-Eel (Elcatonin)	31	X	X		
LH-RH and analogues					
LH-RH	10	X	X		
Leuprolide	9	X			

Методы получения пептидов

Пептид	Количество АК	Жидкая фаза	Твердая фаза	Генная инженерия	Экстракция
Deslorelin	9		X		
Triptorelin	10		X		
Goserelin	10		X		
Buserelin	9		X		
Parathyroid hormone (PTH)	84				
PTH-(1-34)	34		X		
Corticoliberin (CRH)	41				
Human	41		X		
Ovine	41		X		
Growth hormone-releasing hormone (Somatoliberin)	44		X		
GRH-(1-29)	29				
Somatostatin and analogues					
Somatostatin	14	X	X		
Lanreotide	8		X		
Octreotide	8	X			
Thyroliberin (TRH)	3	X			
Thymosin-α_1	28		X		
Thymopentin (TP-5)	5	X			
Cyclosporin	11				X
Integrilin	7	X			

Пептидные фармацевтические препараты

Пептидные препараты содержат < 40 аминокислот

Пептиды – 0,0025% массы всех производимых лекарств

Продажи циклосприна – 1 млрд.$/год.
Циклоспорин применяют при трансплантации органов

Создание пептидных ингибиторов белок-белковых взаимодействий

Конечные цели при создании пептидных лекарств:
Высокая эффективность в естественных условиях
Сродство к целевому белку
Отсутствие побочных действий и высокая биодоступность
Основной недостаток – метаболическая неустойчивость

Способы введения пептидов

Пероральное применение приводит к низкой биодоступности

Другие способы введения:

Подкожное

Сублингвальное

Интраназальное и др.

Применение аналогов *per os*:

Вазопрессин - десмопрессин

Аналоги соматостатина

Присоединение PEG к пептидам:

Увеличение биодоступности при пероральном применении

Увеличение времени циркуляции в кровотоке

Пептиды не способны к транспортировке из крови в мозг **ГЭБ!**

Присоединение к пептиду лигандов рецептор опосредованного трансцитоза решает эту проблему

Радиоакивно меченные (^{125}I) пептиды – диагностические и терапевтические препараты для опухолевых клеток

Пептиды в открытии лекарств

Идентификация и выделение рецептора нейромедиатора или гормона

Количество потенциальных белковых мишеней для лекарств от **2000 до 5000**

Все существующие лекарства направлены на **500** целевых белков

Использование пептидов для изучения структуры функциональных областей целевого белка

Пептиды – как агонисты или антогонисты рецепторов

Конструирование пептидомиметиков

Пептиды для целевой проверки данных

Выяснение функций целевого белка в биохимическом пути

Пептиды как идентификаторы лигандов для HTS

HTS (высокопроизводительный скрининг) технология основана на конформационном взаимодействии пептида и рецептора