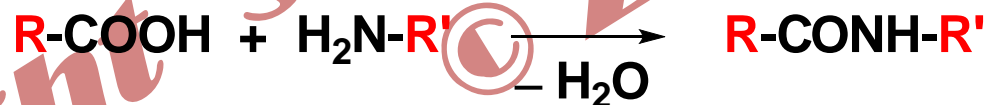


***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**  
**© 2018**

46. Пептиди и протеини. Електронна характеристика на пептидната връзка. Конформация на пептидна връзка, последствия за структурата на протеини. Синтез на пептиди: принципи, защитни и активиращи групи, основни методи, твърдофазен синтез.

Продуктът от кондензация между две протеиногенни  $\alpha$ -аминокиселини съдържа амидна връзка, която се нарича **пептидна връзка**.



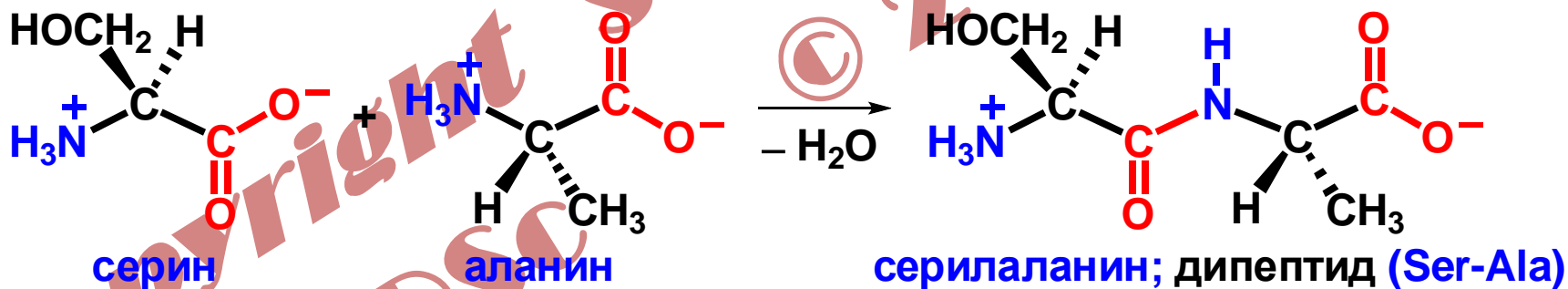
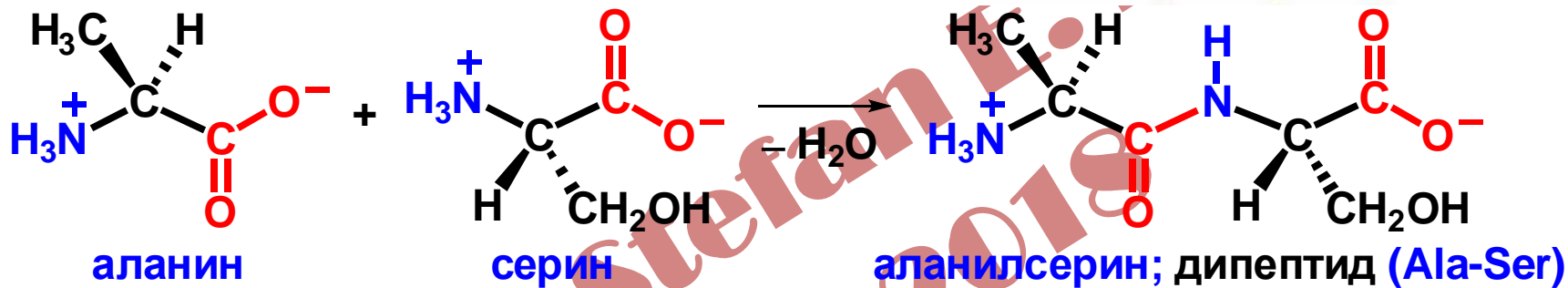
Когато **R** и **R'** са остатъци от  $\alpha$ -аминокиселини връзката  $-\text{CONH}-$  е пептидна и продуктът се нарича **дипептид**.

**Пептидите и протеините са полимери от  $\alpha$ -аминокиселини (АК).**

**Пептидите** (πεπτιδς, περτιός, смлян чрез храносмилане) са с по-къса верига – олигопептиди **до около 50 АК остатъка**.

**Протеините** са много по-дълги полимери, **>> 50 АК остатъка**.

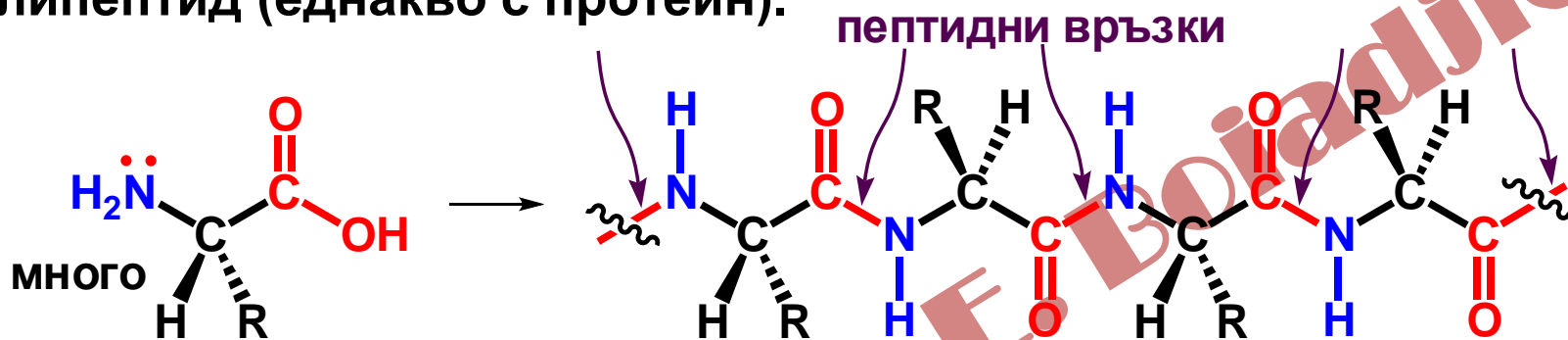
Две АК може да кондензират по два различни начина, давайки два дипептида. Веригата им се нарича протеинов скелет и по конвенция той се записва от N-края, със свободна  $-NH_2$  група, към С-края, със свободна  $COOH$  група.



N-край

C-край

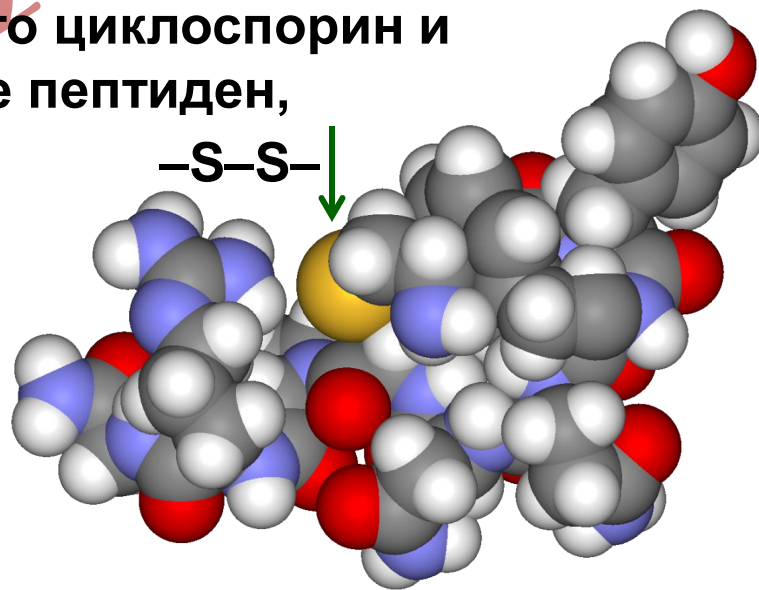
В зависимост от броя аминокиселинни остатъци пептидът се нарича дипептид, трипептид, ... , декапептид и т.н., олигопептид, полипептид (еднакво с протеин).



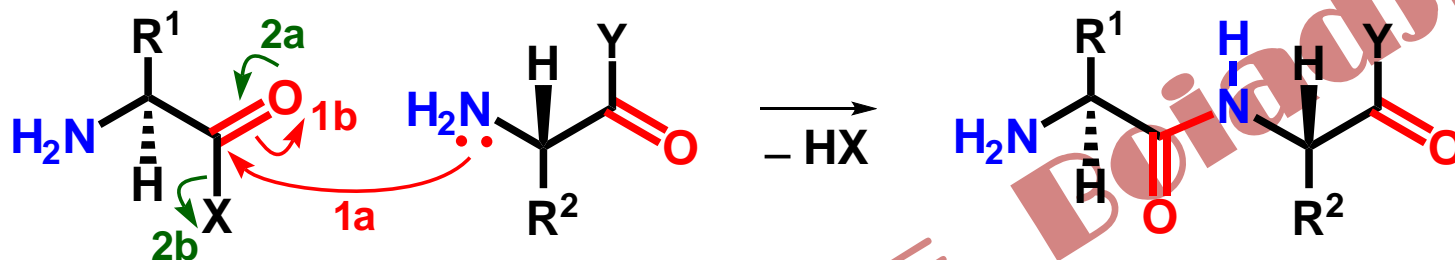
протеин; полипептид

Отбележете: алтерниране позицията на R пред / зад равнината на така написаната структурна формула.

Някои пептиди са макроциклени, както циклоспорин и показания аргинин вазопресин. Той е пептиден, антидиуретичен хормон регулиращ задържането на вода. Хормонът е нонапептид с макроцикъл от 6 АК и  $-S-S-$  връзка в пръстена.

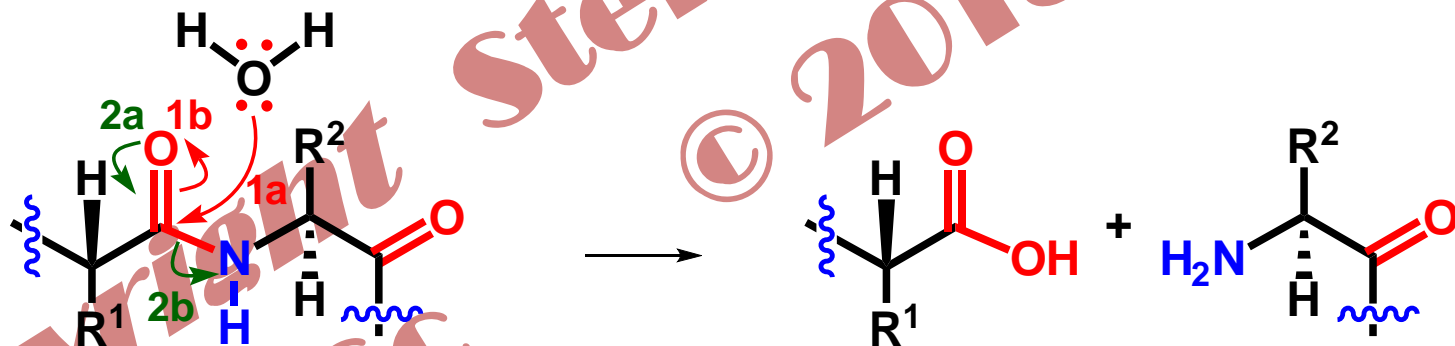


Механизмът на формиране и на хидролиза на пептидна връзка в живи организми, *in vivo*, е същият както *in vitro*, Тема 23.



Синтез на пептид чрез:

(1) нуклеофилно присъединяване,  
(2) елиминиране

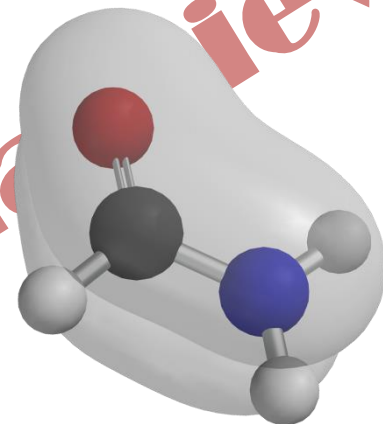


Хидролиза на пептид чрез:

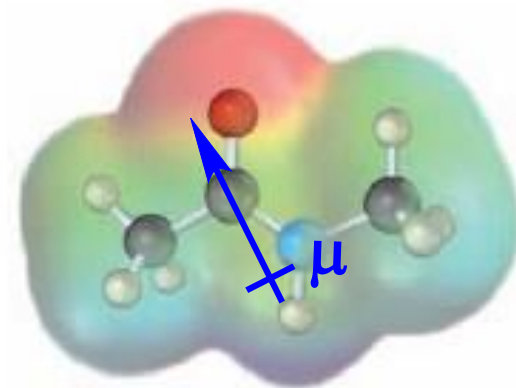
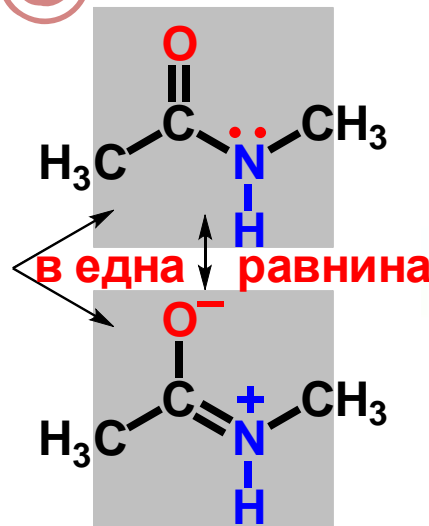
(1) нуклеофилно присъединяване,  
(2) елиминиране

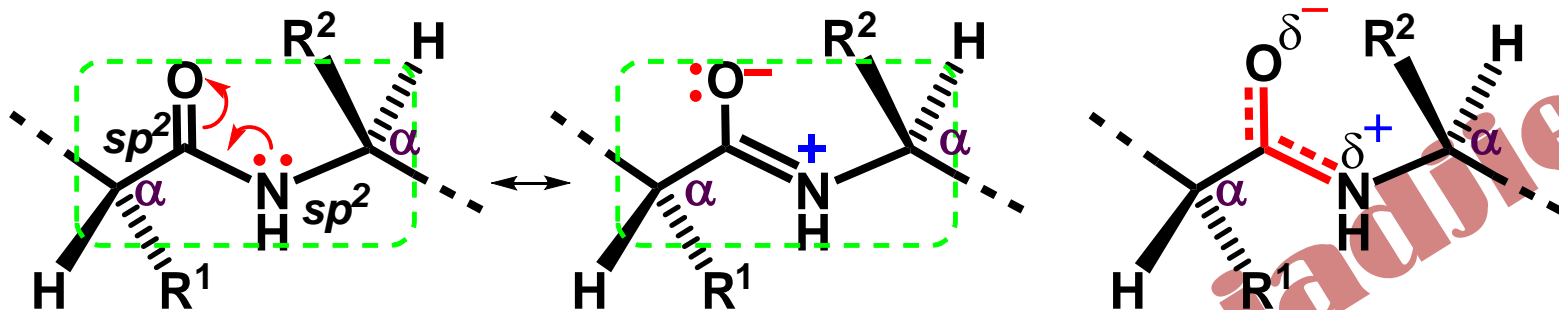
## Електронна характеристика на пептидната връзка

Характеристиките на пептидната връзка са типични за амидна връзка. Амидите притежават спрегнатата електронна система, която се простира по O, C и N атомите. Показана е най-ниско-енергетичната свързваща молекулна орбитала на формамида.



Рентгенострукурен анализ е показал, че пептидните връзки имат плосък строеж. Хибридно състояние на въглерода в C=O е  $sp^2$ . То предразполага значително спрежение между C=O и свободната електронна двойка на азотния атом, която се намира на  $p$ -орбитала със същата симетрия, както тези в  $\pi$  връзката на C=O.



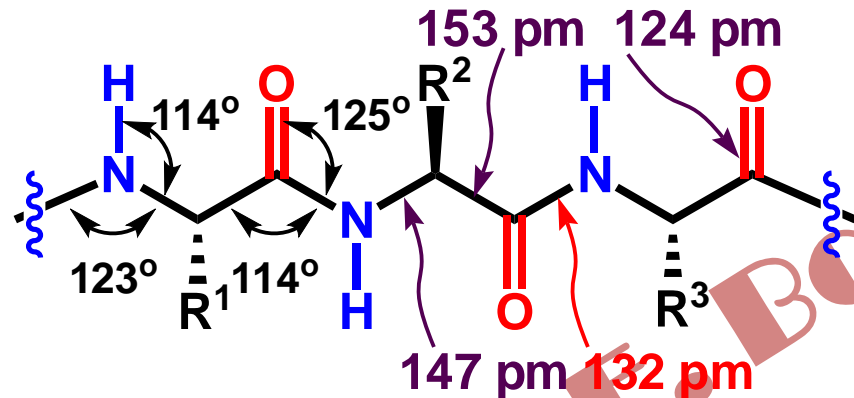


## Характерни черти на пептидна връзка

- **Планарност:** двата  $\alpha$ -C , NH и C=O лежат в една равнина;
- Стабилизиране чрез значителна **делокализация на свободната двойка на N** с карбонилния O, което намалява реактивността на amidната група в сравнение с подобни групи, напр. естерни;
- Пептидната връзка N–C е с **частично двоен характер**;
- Въртенето около N–C е затруднено – *транс* е предпочетената конформация, както е показано във всички структури по-горе;
- **Азотният атом не е базичен.** Пептидната група не е заредена при нормални pH стойности, но е с **необикновено голям диполен момент.**

Всички тези характеристики определят 3D структурата на протеините.

Структурните параметри в протеиновата верига са:

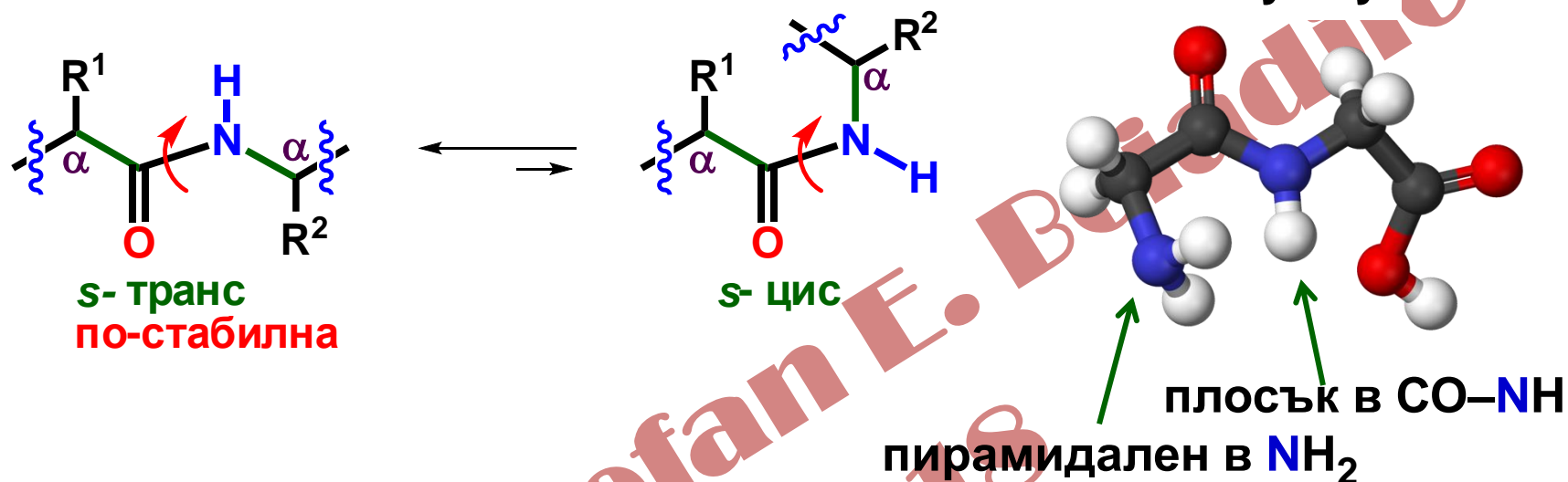


Дължината на пептидната C–N връзка е по-малка, **132 pm**, от тази на проста C–N връзка, **147 pm**, поради  $n, \pi$ -делокализация.

Амидният азотен атом не е базичен защото свободната електронна двойка е делокализирана чрез взаимодействие с карбонилната група. Тази делокализация придава значителен характер на двойна връзка на пептидната C(O)–N връзка. Въртенето около нея е силно затруднено.



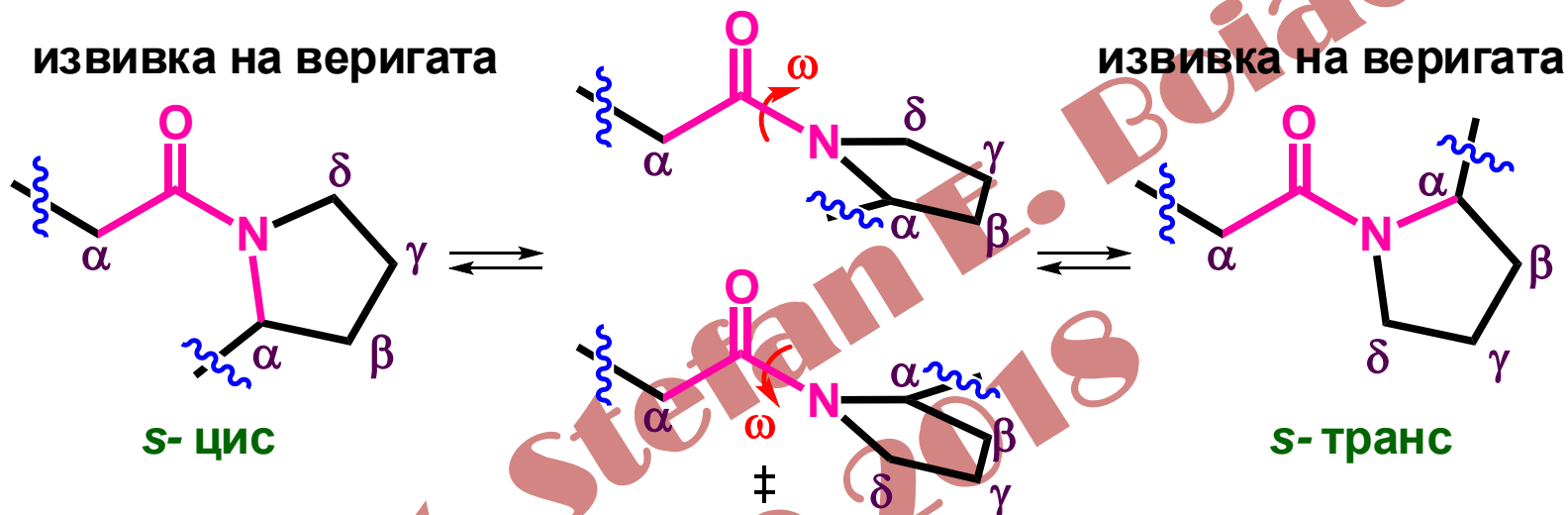
## Конформация на пептидна връзка, последствия за структурата на протеини



Въпреки че въртенето около пептидната връзка е затруднено (активираща енергия около 20 kcal/mol), чрез него се реализират две ясно различни конформации. Те се означават с **s-транс** и **s-цис**. Връзките  $\alpha$ -C-CO и N- $\alpha$ -C са от противоположни страни спрямо „простата“ пептидна връзка в *s*-транс и от една и съща страна в *s*-цис.

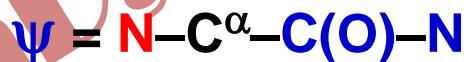
Поради стерична причина **s-транс** конформацията е силно **предпочетена** – около 1000:1 отношение на популациии транс:цис.

Пролинът, с неговия пръстен, извива протеиновата верига и е изключение с 3:1 съотношение s-транс : s-цис. Те са с почти еднаква енергия. Причината е приблизително еднаквите стерични изисквания на  $\alpha$ -C и на  $\delta$ -C.

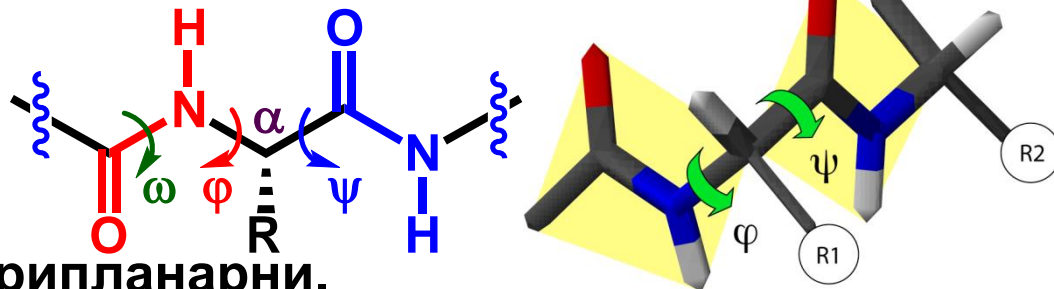


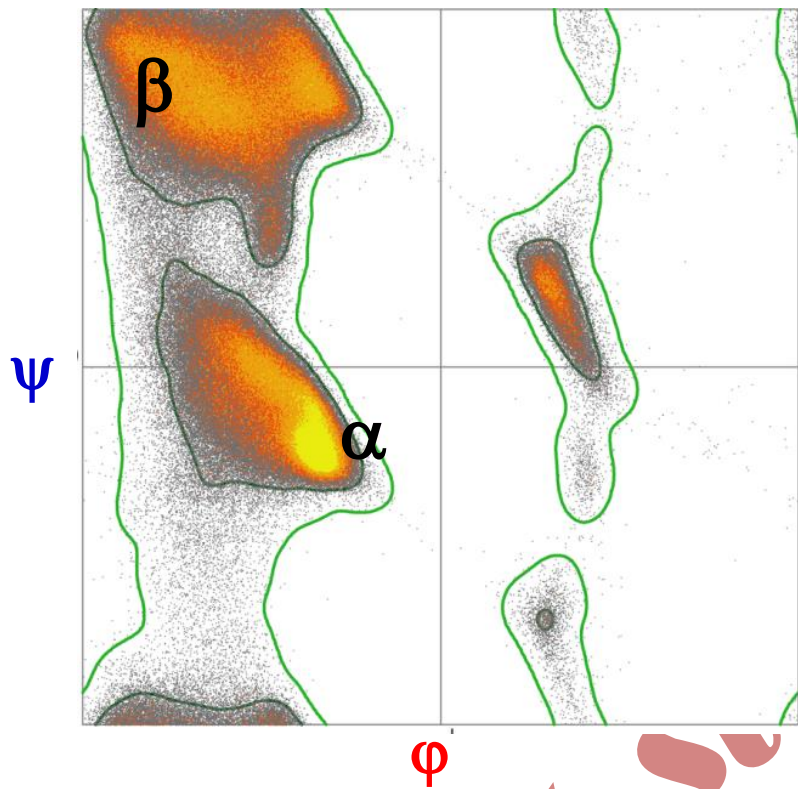
**Карта (диаграма) на Рамачандран** Тя показва енергетично позволените по теория стойности на торзионните ъгли  $\varphi$  и  $\psi$  за всеки остатък от АК или емпиричното разпределение на структурни данни от един протеин.

По дефиниция:



Обикновено  $\omega=180^{\circ}$ , антиперипланарни.





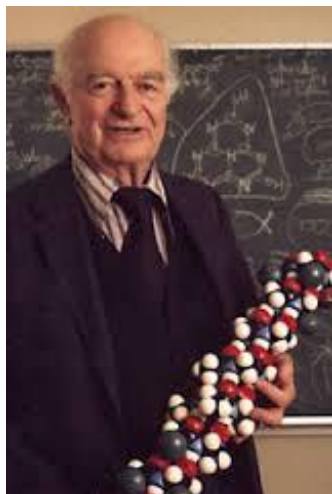
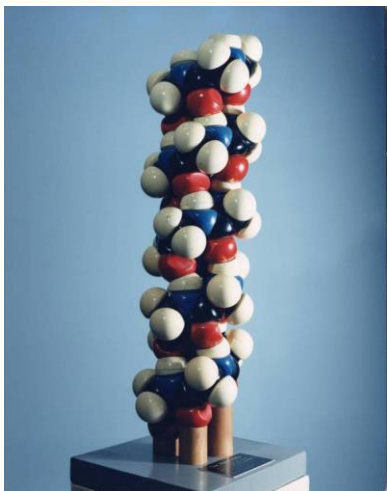
Карта на Рамачандран, 1963 г. Предпочетените стойности на торзионните ъгли  $\phi$  и  $\psi$  определят конформацията на локални участъци в протеиновата верига – вторичната структура (Тема 47). Най-често срещаните са  $\alpha$ -спирала ( $\alpha$ -helix) и  $\beta$ -листовидна нагъната структура ( $\beta$ -плисиран лист;  $\beta$ -pleated sheet).

Перфектна  $\alpha$ -спирала се формира когато  $\phi = -58^\circ$  и  $\psi = -47^\circ$ . В нагънатия  $\beta$ -лист, антипаралелните вериги имат  $\phi = -139^\circ$  и  $\psi = 135^\circ$ .

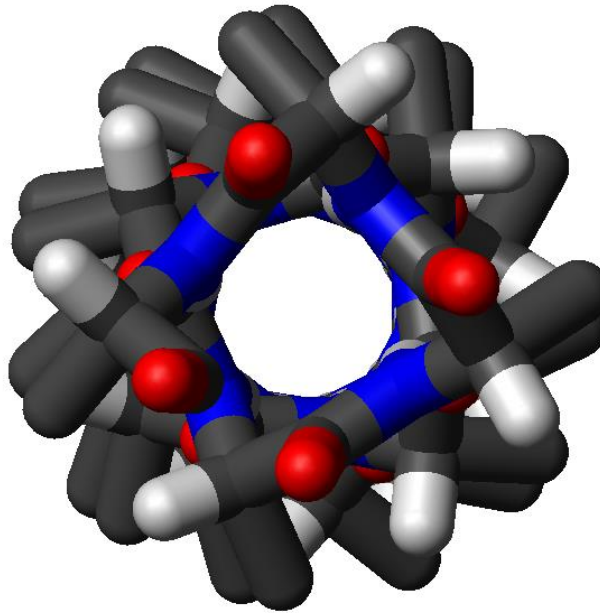
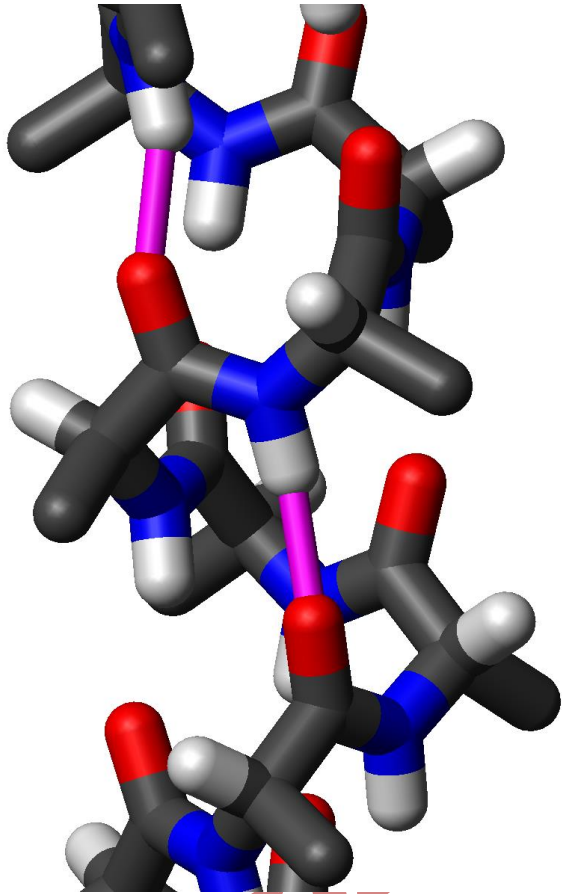
**$\alpha$ -Спирала** Тази конформация на протеините е предложена от Лайнъс Полинг, Роберт Кори и Херман Бренсън в 1951 г. предполагайки **планарност на пептидните връзки**. В част от обосновката за присъдената в 1954 г. Нобелова награда на Л. Полинг – “за изследванията му по природата на химичната връзка и приложения за **изясняване структурата на сложни съединения**” се има предвид именно  $\alpha$ -спиралният модел.

$\alpha$ -Спиралата е най-често срещаният мотив във вторичната структура на протеини и най-предсказуемият. След установяване на кристалната структура на миоглобина в 1960 г. е доказано, че обикновените  $\alpha$ -спирали са завити надясно.

$\alpha$ -Спиралата е възможно най-компактната форма на протеиновата верига. Тя се поддържа от водородни връзки  $\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}=\text{C}$  между всяка пептидна група и третата или четвъртата пептидна група преди нея.



Поглед от страни и поглед отгоре на  $\alpha$ -спирала

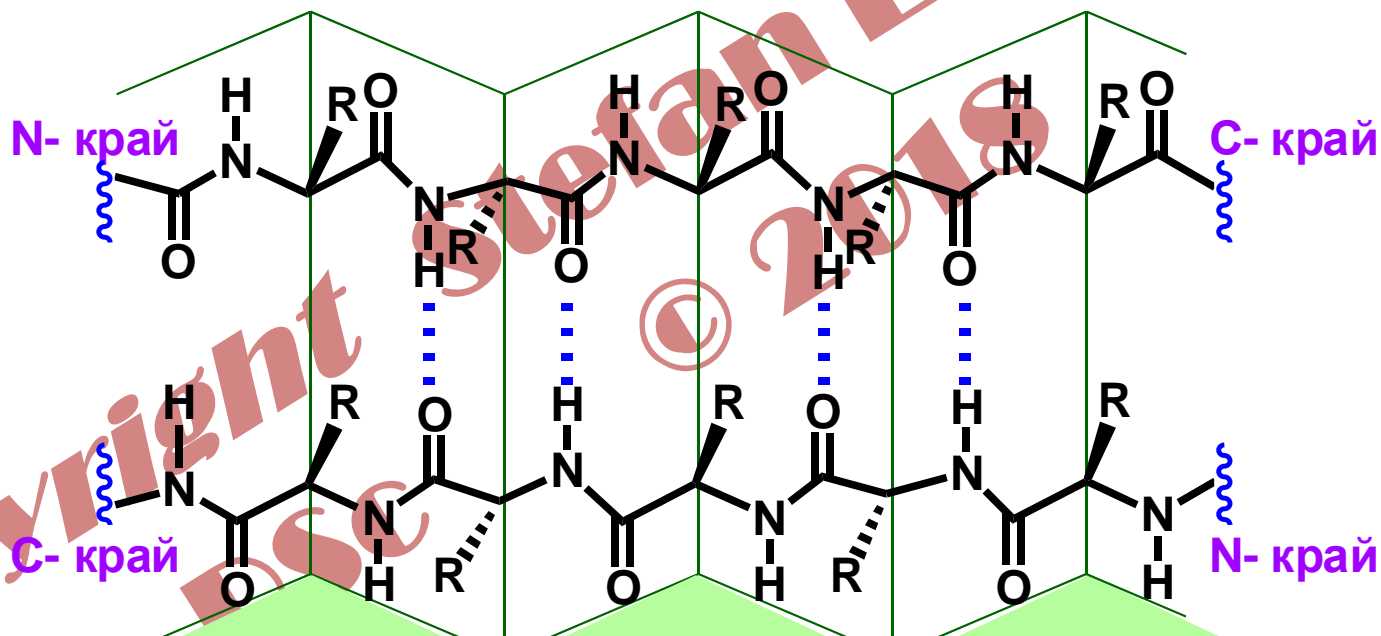


Един пълен оборот (една витка) на такава спирала съдържа 3.6 аминокиселинни остатъка и ходът е 0.54 nm.

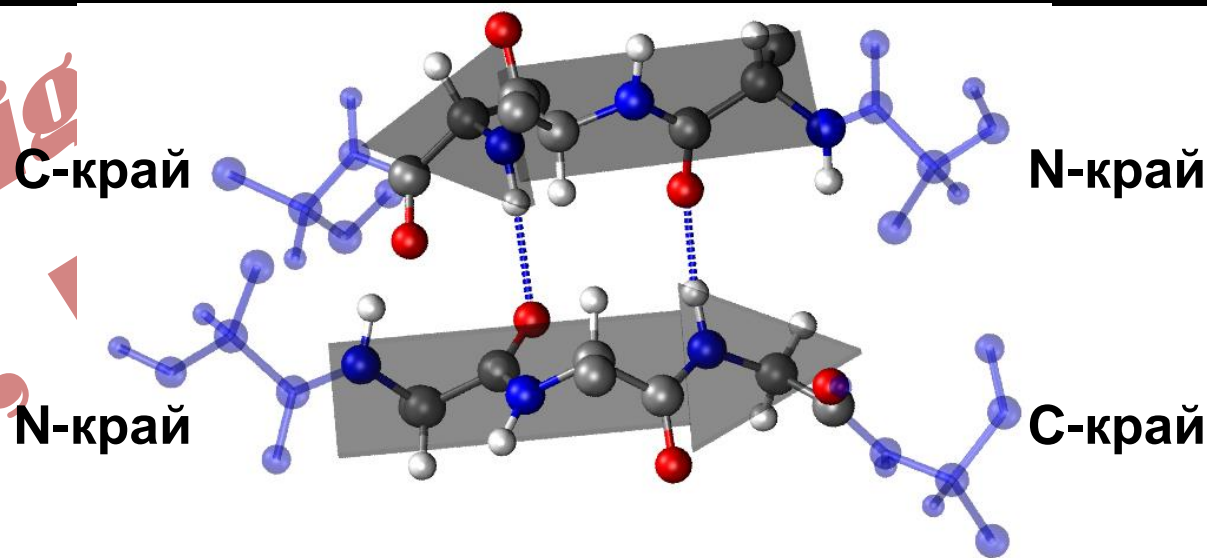
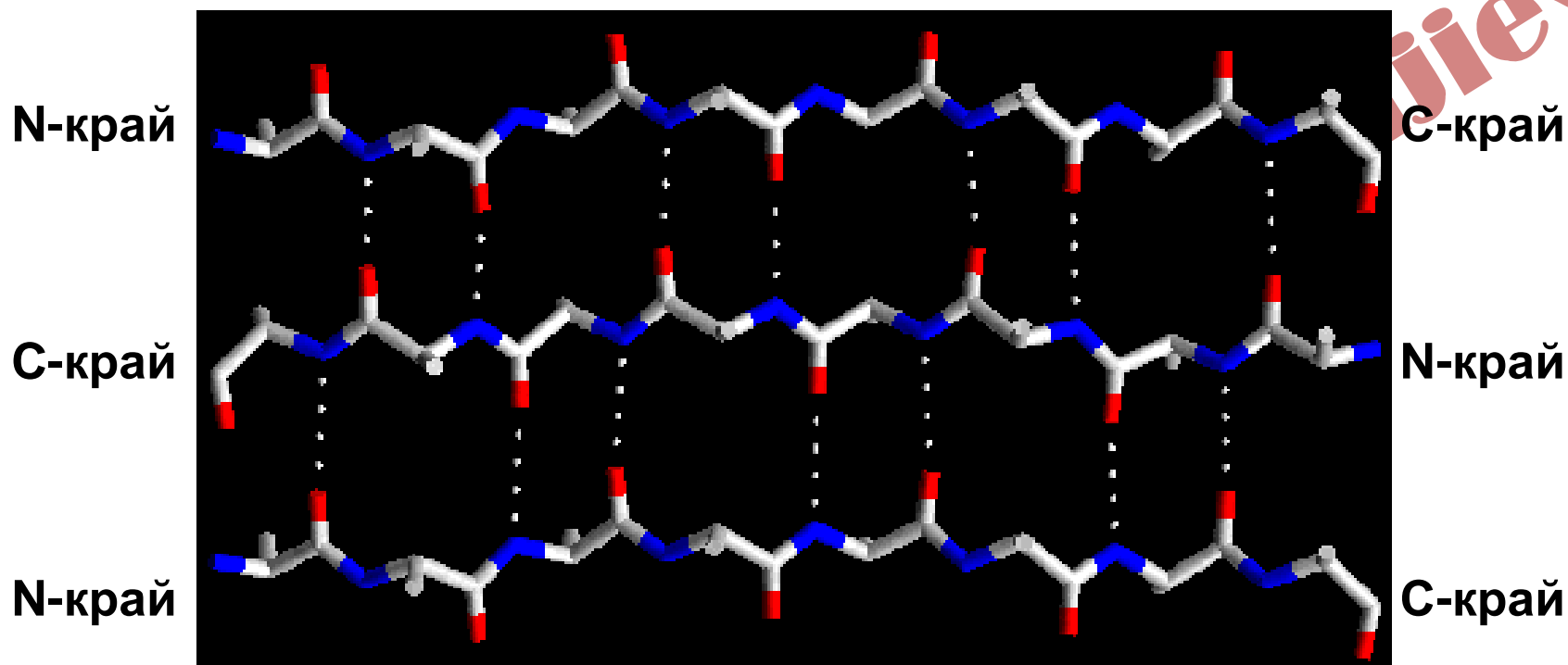
Дължината на един спирален участък варира между 4 и > 40 АК остатъци. Аланин, левцин, метионин, глутамат и лизин са много склонни към формиране на  $\alpha$ -спирала. Пролин прекъсва  $\alpha$ -спирален участък защото няма N-H, а глицин прекъсва спиралата защото е конформационно подвижен (няма  $\alpha$ -R).

## $\beta$ -Листовидна вторична протеинова структура

Обикновено е с дължина 3 до 10 АК киселинни остатъка и се поддържа от множество водородни връзки между две или повече разгънати протеинови вериги. Те може да са ориентирани паралелно или антипаралелно една спрямо друга. Антипаралелният  $\beta$ -лист е по-стабилен.

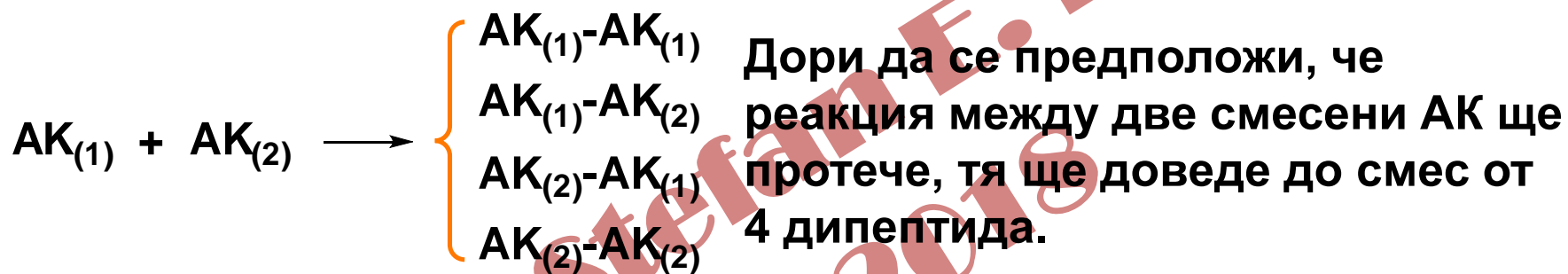


# Антипаралелна $\beta$ -листовидна структура



## Синтез на пептиди: принципи, защитни и активиращи групи, основни методи

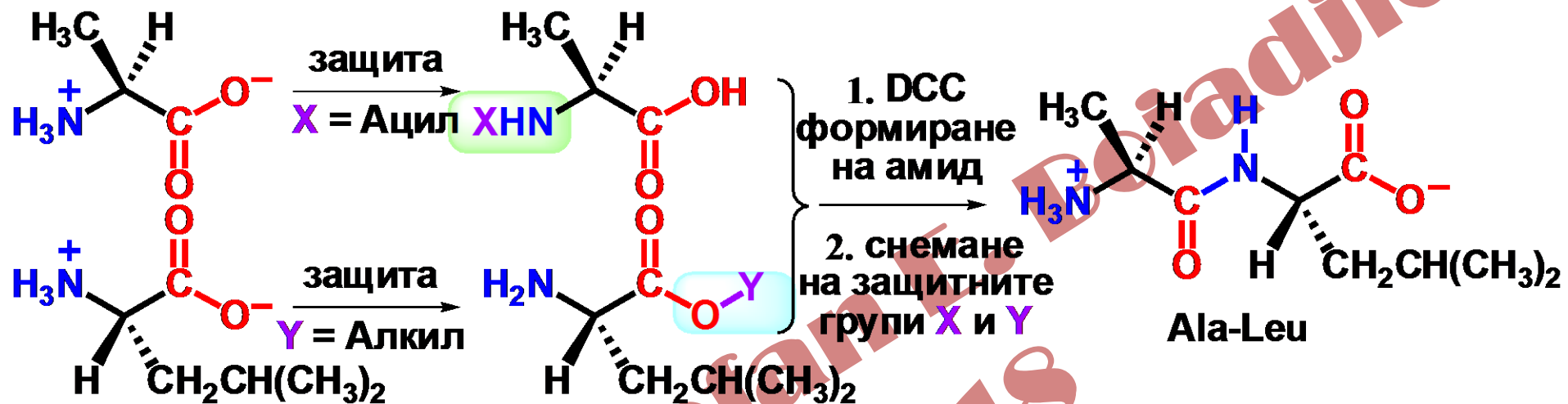
Класически синтез на пептиди *in vitro* е много труден, трудоемък и вече не се практикува често. В пълен контраст – *in vivo* е напълно селективен и изключително бърз в живи организми.



За да се осъществи селективен синтез, по принцип, трябва да се блокира една от функционалните групи в бифункционалната аминокиселина –  $\text{NH}_2$  в едната участваща и  $\text{COOH}$  във втората.

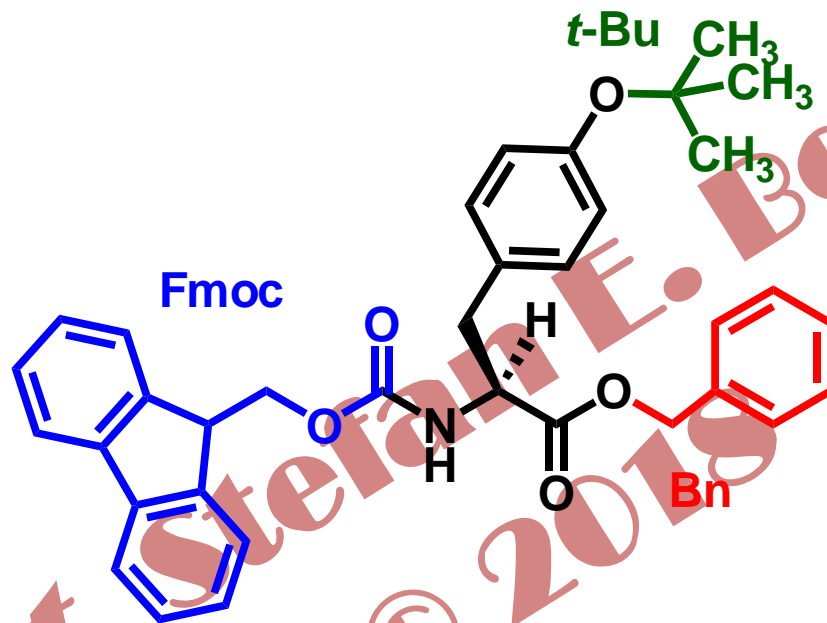


Този основополагащ принцип е илюстриран със синтеза на желан аланиллевцин.

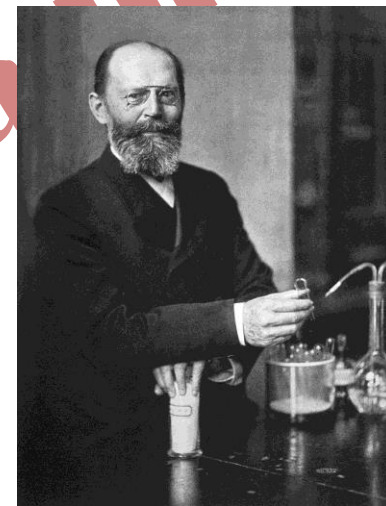
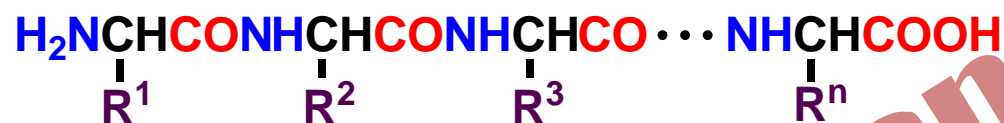
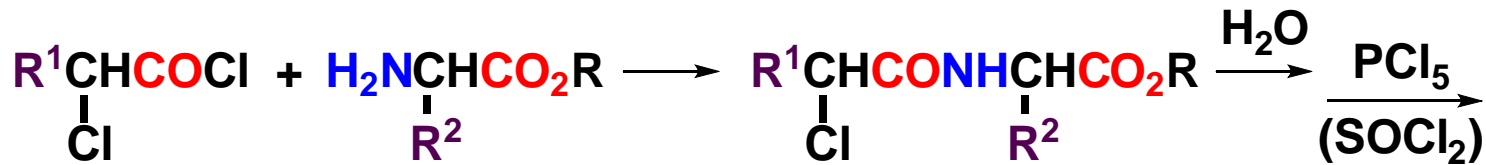


По принцип, удължаване на пептидната верига в този дипептид или от N-края, или от C-края може да се извърши когато е възможно защитните групи X и Y да се отстранят селективно. Такива групи се наричат **ортогонални защитни групи**.

Ортогонална защита е стратегия в органичния синтез позволяваща снемане на една от няколко ортогонални защитни групи в условия, които не засягат останалите.



Например, L-тирозин може да се защити по трите функционални групи, като бензилов естер (защита на COOH група с **Bn**, да не се смесва с Bz (бензоил)), който се сема чрез хидрогенолиза ( $H_2/Pd$ ). Фенолната OH е защитена като *трет*-бутилов етер (**t-Bu**) и може да се освободи само фенолната OH група с киселина (TFA). Амино групата е защитена с **N-флуоренилметилокси-карбонилна група (Fmoc)**, която се откъсва от основи, типично с пиперидин.



Много преди въвеждането в практиката на защитни групи, Емил Фишер разработва метод за синтез на пептиди, 1903 г., в който N-краят е маскиран като хлорен атом. Един киселинен хлорид на  $\alpha$ -хлорокиселина кондензира с естер на АК (защита на  $\text{COOH}$  в АК). Естерът на дипептида се хидролизира и освободената киселина се превръща в киселинен хлорид, който позволява удължаване на C-края с друг естер на АК. Накрая, хлорният атом се замества с амино група.

Методът на Е. Фишер кулминира със синтез на олигопептид от 18 аминокиселинни остатъка, с характеристики на природен белтък.

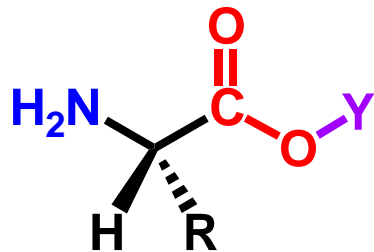
Фундаментално погледнато, пептидният синтез изисква ацилиране на свободен амин. За формиране на желаната амидна функция трябва да се дезактивират други, странични аминокиселини функции за да не се конкурират за ацилиращия агент. Трябва да се има предвид, че директен синтез на амид от амин и киселина не е практически възможен (Тема 23). Затова селективно се активира желаната карбоксилна група, която ще ацилира свободна  $\text{NH}_2$ . Последователността трансформации е:

1. Защита на  $-\text{COOH}$  чрез естерификация или на  $-\text{NH}_2$  чрез ацилиране;
2. Активирване на N-защитена аминокиселина с цел гладко ацилиране по  $-\text{NH}_2$  групата на C-защитена аминокиселина;
3. Образуване на пептидната връзка между активираната N-защитена АК и C-защитената АК по  $\text{A}_\text{N}-\text{E}$  механизъм ( $\text{Ac-S}_\text{N}2$ );
4. Снемане на защитните групи в дипептида;  
или
5. Селективно отстраняване на N-защитната група и повторение на стadiите 2-4 колкото пъти е необходимо за синтез на олигопептид.

## Защитни групи за –COOH

Понастоящем на тях се обръща по-малко внимание защото крайната –COOH група е имобилизирана когато се провежда твърдофазен пептиден синтез (ТФПС; SPPS) и тази група не участва / не пречи на нарастването на веригата.

Типични защитни групи за –COOH в пептиден синтез са:



Y

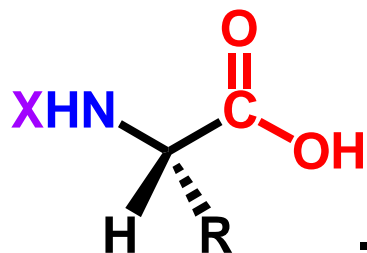
Въвежда се с

Снемане на защитата с

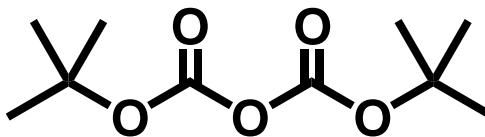


# Защитни групи за $-NH_2$

X

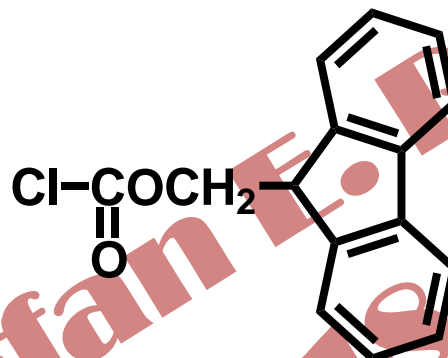
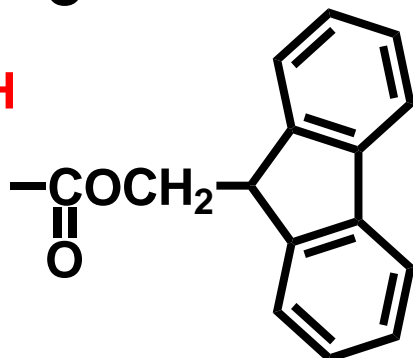


Въвежда се с

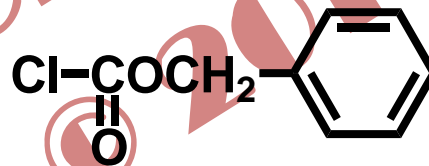
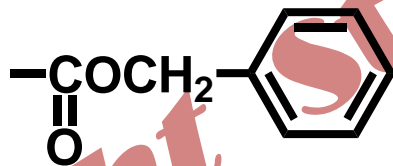


Снемане на защитата с

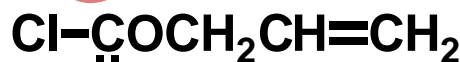
TFA или  
HCl в  $CH_3OH$



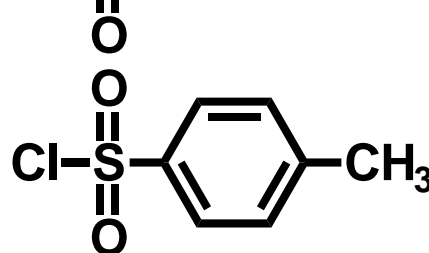
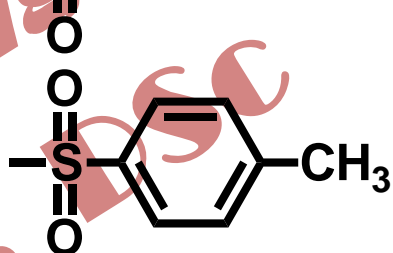
пиперидин; база



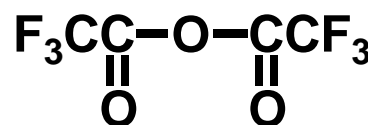
$H_2 / Pd; Pd(OAc)_2$



$Pd[P(Ph)_3]$

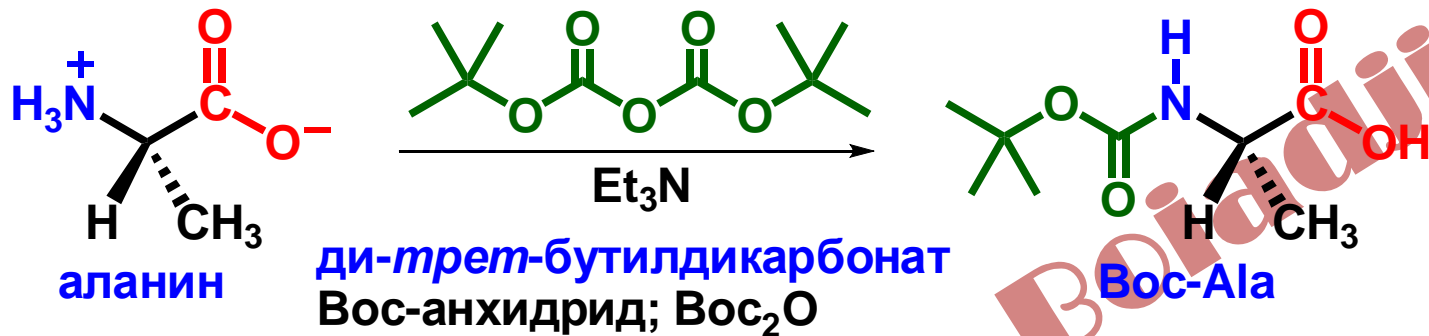


HBr / AcOH или  
Na / т.  $NH_3$

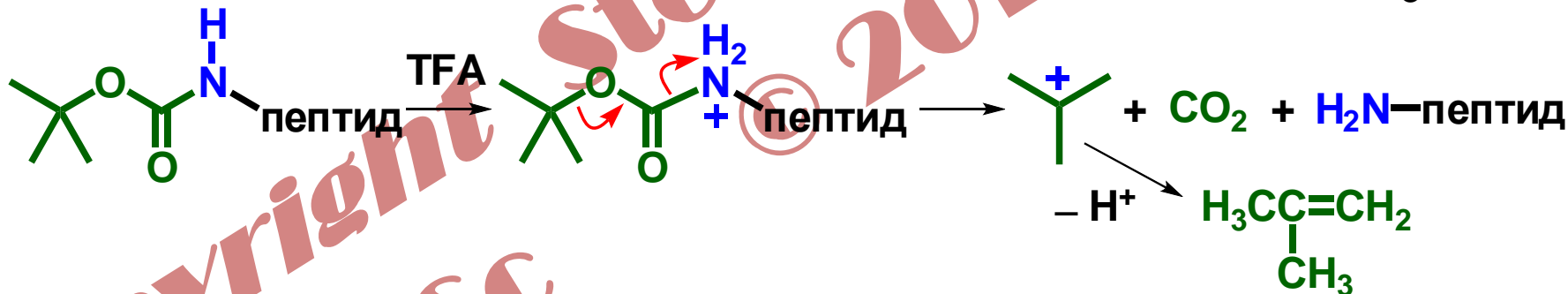


$H_2O / NaOH$

## трет-Бутилоксикарбонилна група, Boc

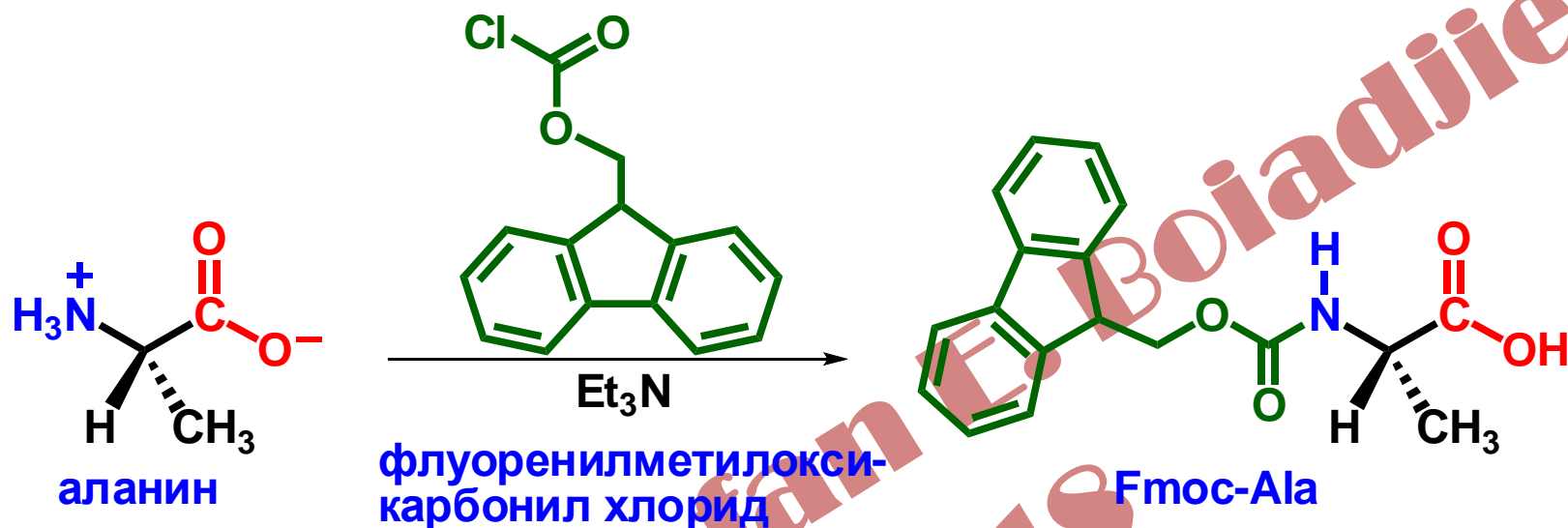


Амино защитната Boc група се въвежда с реагента ди-трет-бутилдикарбонат чрез реакция на нуклеофилно ацилно заместване,  $\text{A}_\text{N}-\text{E}$ . Защитата се сменя чрез кратко третиране с трифлуорооцетна к-на, TFA, или друга силна к-на, HCl в  $\text{CH}_3\text{OH}$ .



Показаният пептиден продукт е след неутрализация и промиване с DMF. Някои изследователи предпочитат Boc в ТФПС за сложни синтези, в които се използва 2-4 молена излишък на активирана и N-Boc защитена АК. Добивите са ~ 99% за всеки цикъл.

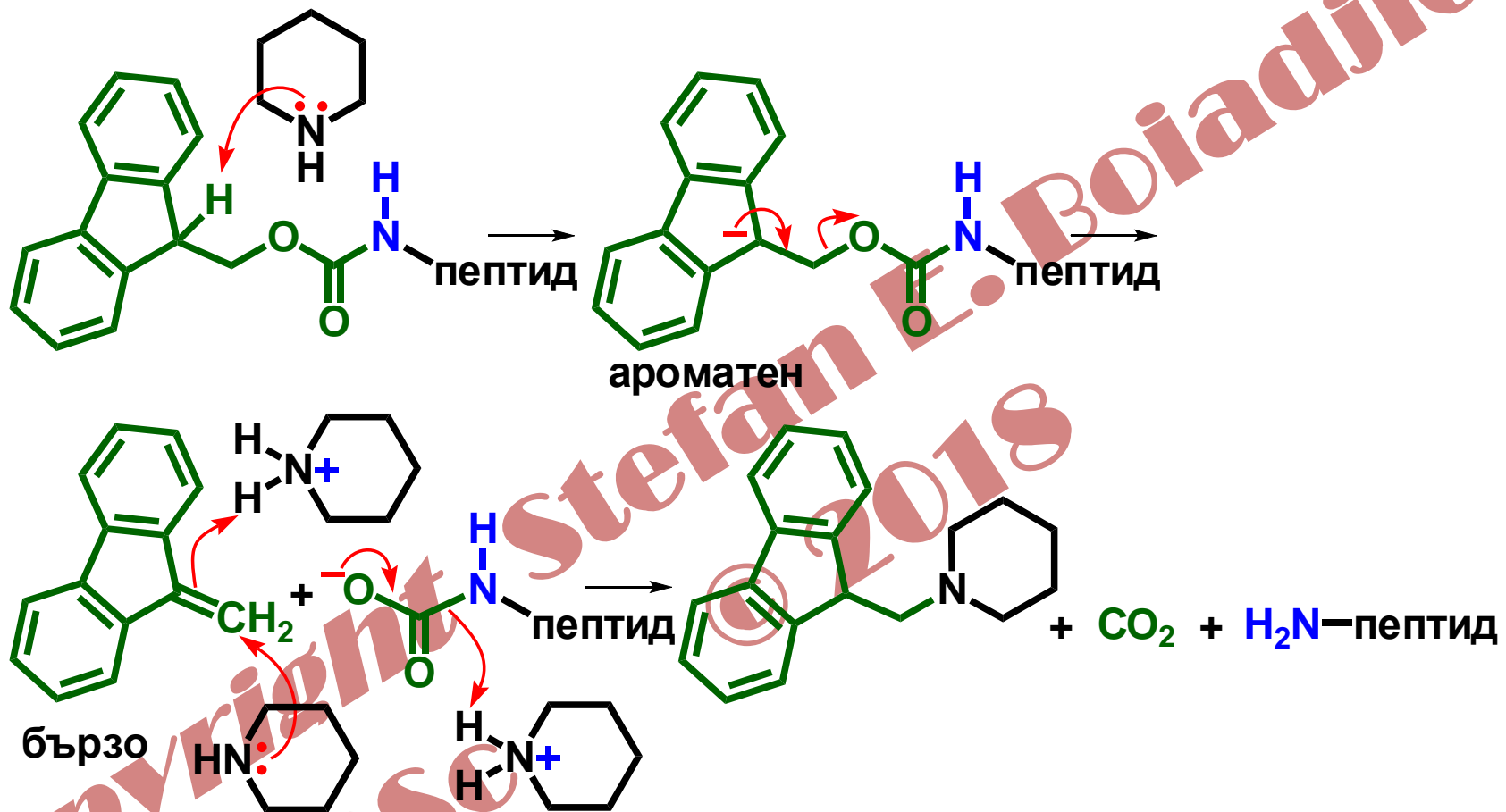
## Защита на $-NH_2$ с флуоренилметилоксикарбонилна група, Fmoc



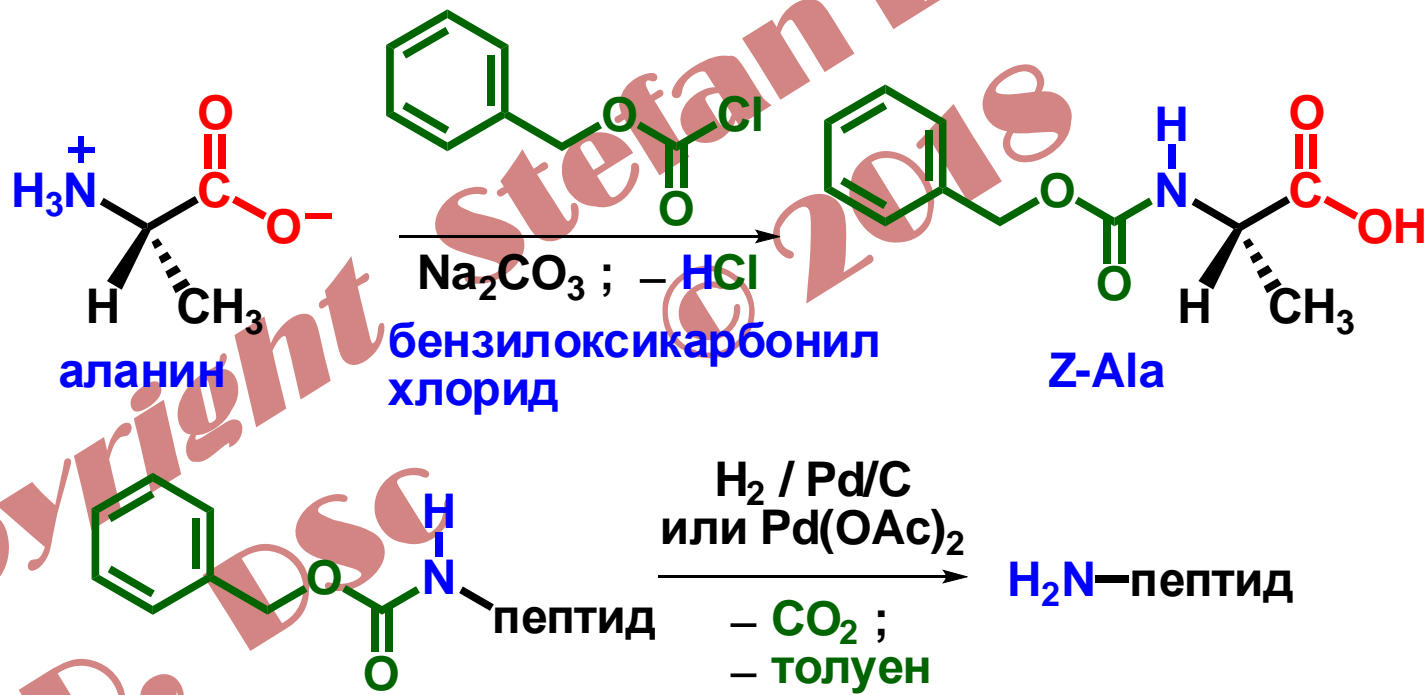
Fmoc се въвежда с хлороформатния естер флуоренилметилоксикарбонил хлорид. Тази N-защита се прилага често в ТФПС поради много меките условия за нейното отцепване.



Защитата с Fmoc се премахва с основа, която в автоматизираните синтезатори е най-често пиперидин.



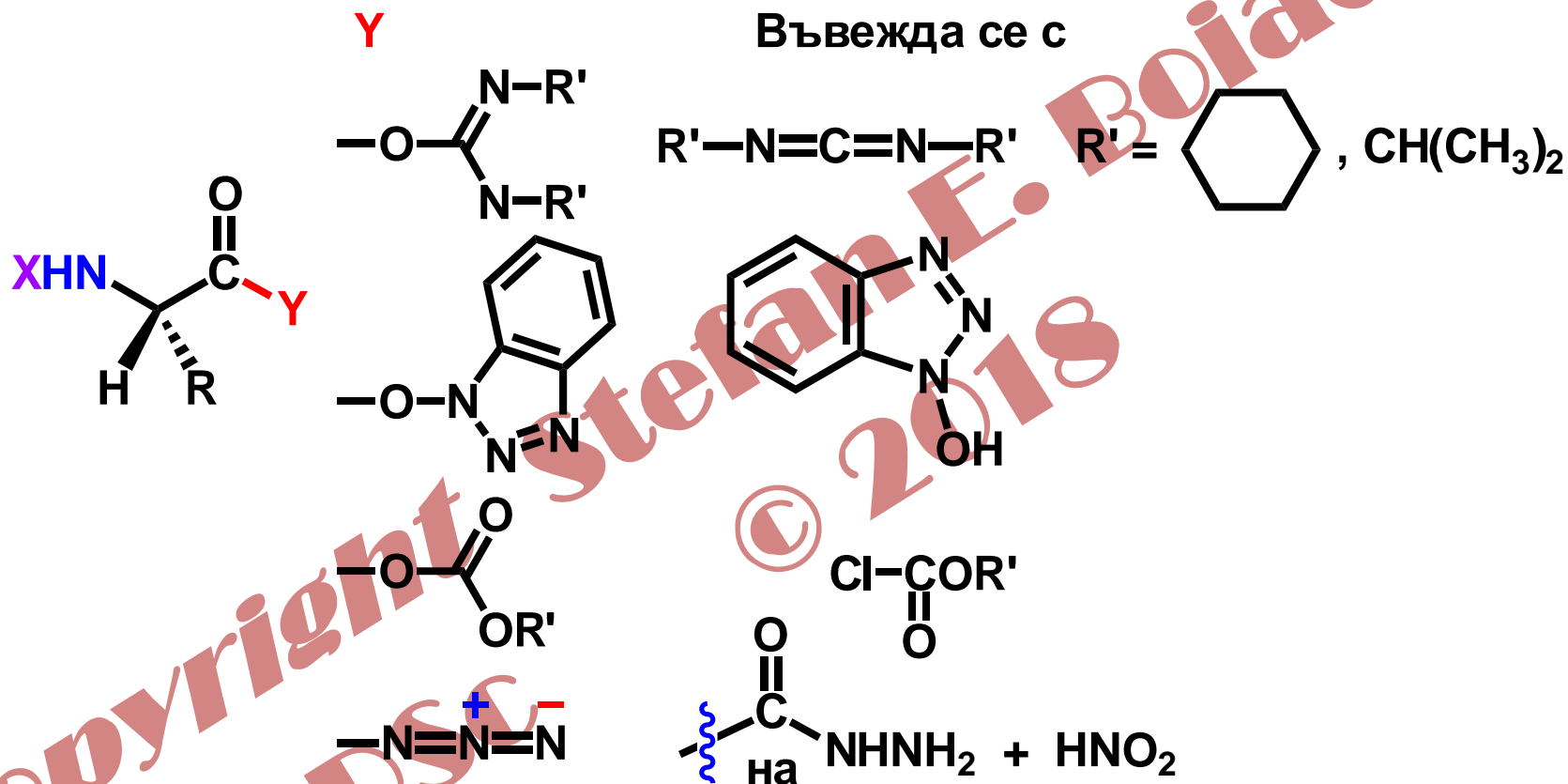
Защита на  $-\text{NH}_2$  с бензилоксикарбонилна група, Cbz или Z (от Зервас) С тази защитна група се поставя началото на класическия течнофазен пептиден синтез: Bergmann, Max, Zervas, Leonidas "Über ein allgemeines Verfahren der Peptid-Synthese" [Общ метод за пептиден синтез]. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. 65 (7): 1192–1201, 1932. Амино група се защитава като карбамат с бензилхлороформиат, който се синтезира лесно от бензилов алкохол и фосген.



Хидрогенолиза с паладиев катализатор премахва Z групата.

## Активиращи групи

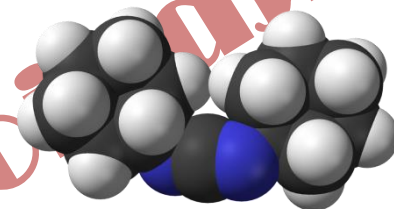
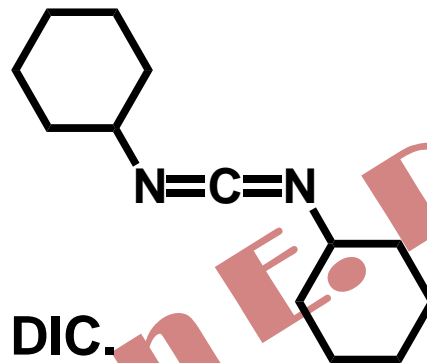
За успешното свързване на amino и карбоксилна група в amidна в пептид, както в класическия, така и в съвременния ТФПС, е необходимо активиране на  $-\text{COOH}$  групата.



Активиращият заместител **Y** повишава електрофилността на карбоксилния въглероден атом и осигурява успешна нуклеофилна атака от  $-\text{NH}_2$  от защитена аминокиселина.

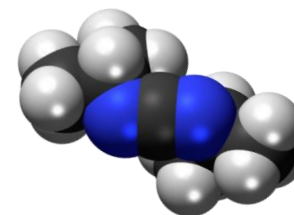
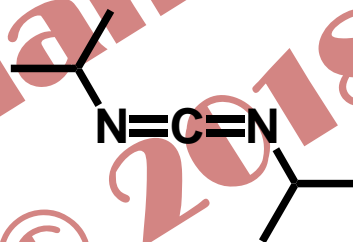
## Карбодимиди като активиращи групи

Най-често се използват дициклохексилкарбодимид, DCC



съмнителна конфигурация

и диизопропилкарбодимид, DIC.



Механизмът на действие на DCC бе изяснен в Тема 23.

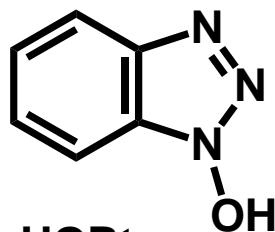
От тях междинно се образува O-ацилизоуреа (в предходната таблица), която е много склонна към нуклеофилна атака.

Проблемът с карбодимидите идва от голямата им реактантност, която може да причини рацемизация.

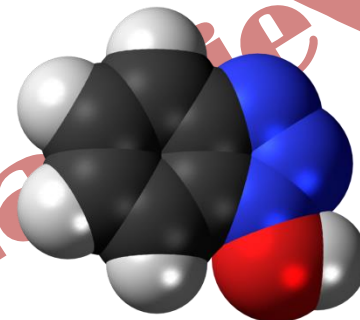
**Триазоли** като активиращи групи

Най-популярни са 1-хидроксibenзотриазол,

HOBT

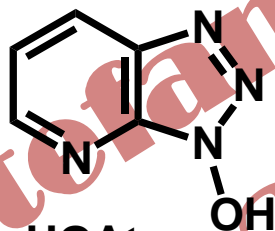


HOBT

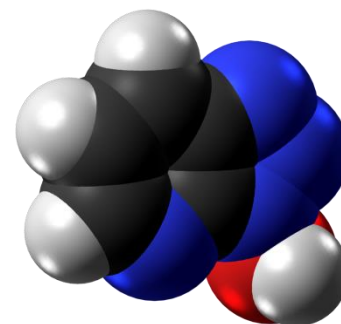


и 1-хидрокси-7-азабензотриазол,

HOAt.



HOAt



Те се използват заедно с DCC за ускоряване на реакцията с N-защитена аминокиселина и за потискане на рацемизацията.

Анхидридният (активиране с алкилхлороформиат) и азидният (активиране чрез третиране на киселинен хидразид с азотиста киселина) методи са класически и не се използват в ТФПС.

**Основните методи за пептиден синтез се групират:**

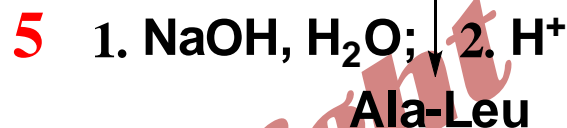
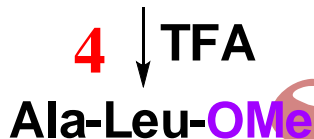
- **течнофазен синтез в хомогенна среда;**
- **твърдофазен синтез по повърхността на зрънца неразтворима смола.**

**Течнофазният синтез е класически подход. Той е заменен понастоящем в изследователските лаборатории с твърдофазен синтез (ТФПС, SPPS), който е несравнимо по-бърз и по-ефективен – с по-високи добиви. Течнофазният синтез е все още полезен за индустриално производство на къси пептиди в голям мащаб.**

**Copyright**  
**PhD, DSC**

**Stefan E. Boiadjiev,**  
**© 2019**

Необходимите стъпки за синтез на показания по-рано дипептид Ala-Leu изглеждат конкретно:



1 и 2 : защита на аланин с Boc и на левцин като метилов естер;

3 : образуване на пептидна връзка чрез активиране на Boc-Ala-OH с DCC;

4 : освобождаване на N-края, премахване на Boc групата с TFA;

5 : освобождаване на C-края с алкална хидролиза на метиловия естер.

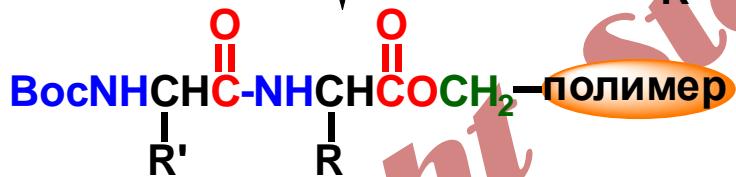
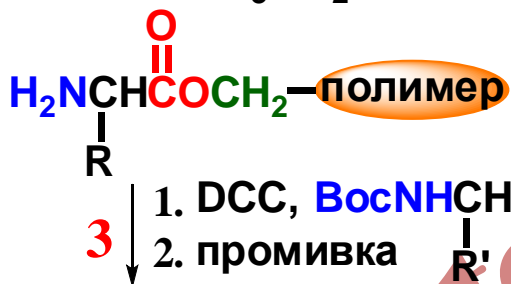
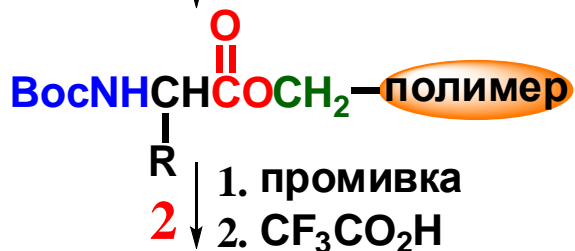
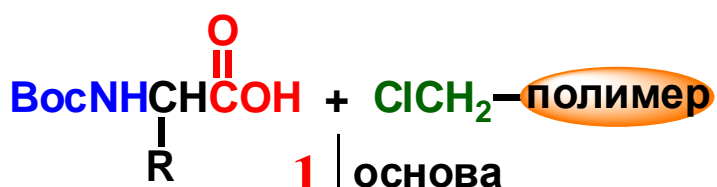
Ако синтезът трябва да продължи до трипептид, една от защитните групи се премахва селективно като се запазва другата.

## Твърдофазен синтез на пептиди

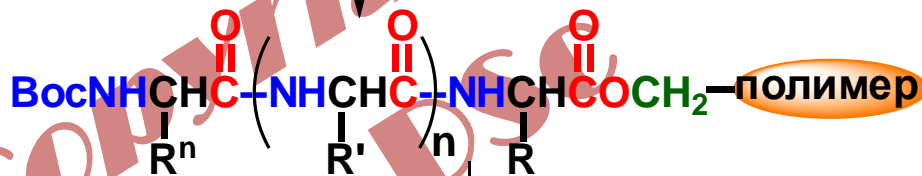
Огромно опростяване и промяна в парадигмата на пептидната химия настъпва след въвеждане на синтеза върху твърд носител. Понастоящем твърдофазният синтез е стандартен метод за получаване на пептиди и по-големи протеини в лабораториите, не само поради простотата си, високите добиви и чистота на продукта, но и поради пълното му автоматизиране.

Оновната идея в ТФПС е да се имобилизира чрез ковалентна връзка единият край, типично С-краят, върху малки зрънца неразтворим полимер. Пептидът расте откъм другия, N-край, докато веригата остава върху полимера. Това позволява промиване за отстраняване излишък реагенти и странични продукти, без да се изолира междинен пептид. Накрая, целевият пептид се откъсва от полимера, където е свързан към разумно проектирани функционални групи, наречени свързващи звена (linkers).





4 | цикълът се повтаря много пъти



5 | HF



По принцип ТФПС използва същите повтарящи се стадии 3 и 4 в предходната схема: снемане на защита от N-край – промиване – куплиране с N-защитена АК – промиване (в тази схема са 2–4).

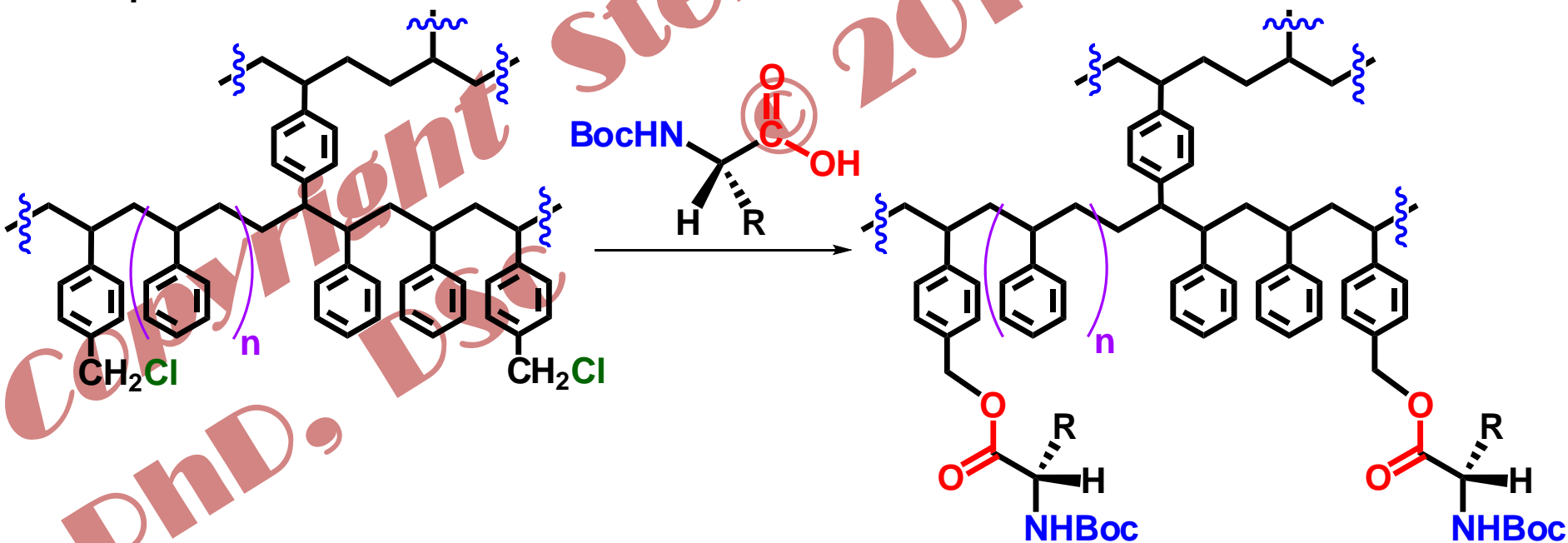
Тук стъпка 1 е ковалентно свързване на C-крайната АК към зрънцето полимер и стъпка 5 е откъсване на готовия пептид от полимера.

Създателят на метода е Роберт Брус Мерифийлд. Присъдена му е Нобелова награда по химия за 1984 г. за „неговото разработване на химичен синтез върху твърда матрица“.

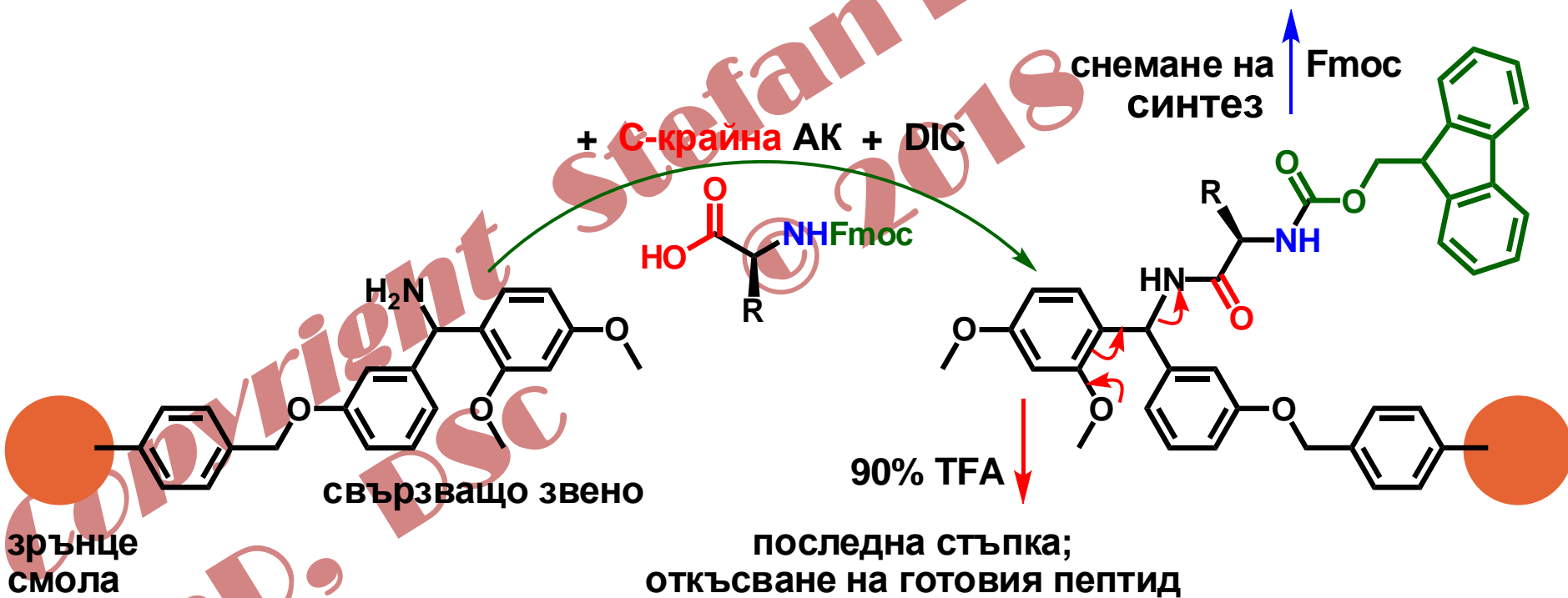


В оригиналната процедура е била използвана омрежена с дивинилбензен полистиренова смола, в която се съдържат ~ 1% хлорметиленени бензенови ядра (наречена смола на Мерифийлд).

Към тях ковалентно се прикачва чрез  $S_N2$  реакция С-крайната N-защитена аминокиселина.



Понастоящем са разработени и широко се използват, в зависимост от методиката, няколко вида смоли, напр. със специално модифицирано свързващо звено, което осигурява почти количествено отцепване с TFA на готовия пептид от твърдия носител. За тази реакция спомагат *орто*- и *пара*-метокси групите в N-диарилметилмов фрагмент, който напуска. Методът на откъсване с TFA и Fmoc защита има предимство пред този с HF.



За разлика от рибозомния протеинов синтез, твърдофазният пептиден синтез протича от С-крайна към N-крайна аминокиселина – веригата расте откъм N-края.

Междинните пептиди по пътя към целевия продукт остават незасегнати по време на циклите промиване, активиране / куплиране, промиване, премахване на защитна група.

**Най-често използваните защитни групи в ТФПС са Boc и Fmoc.**

Несравнимото с другите методи предимство на ТФПС е неговото пълно автоматизиране, след като са оптимизирани вариантите за използване на носителя в колона. **Желаната секвенция се кодира в компютър и останалото върши апаратът, който е снабден с колекция защитени АК, разтвори на реагенти и промивни разтворители.** Всяка стъпка в циклите протича с висок добив > 90% и механичните загуби са сведени до минимум.

С помощта на автоматизирания подход рутинно може да се синтезират > 25-30 mg пептид от около 20 аминокиселинни остатъка за няколко часа. Лимитът е ~ 70 АК.



**Автоматизирани пептидни синтезатори**



**Сменяема реакционна колонка за еднократна употреба**

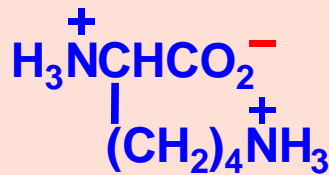
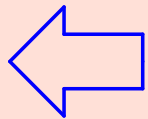
Анализът на пептиди се извършва по класически, химични или ензимни методи. Разнообразни ЯМР и мас-спектрални методи се прилагат за доказване на секвенцията АК.

В медицината се използва **електрофореза за разделяне** на кръвните протеини. Електрофорезата е електрокинетичен феномен, изразяващ се в **насочено движение на заредени частици в постоянно електрично поле**. Различните аминокиселини мигрират по твърда повърхност наситена с електролит с различни скорости **зависещи от техните изоелектрични точки** и рН на водния буфер. На същия принцип се основава разделянето на протеините, които носят множество заряди в страничните си вериги.

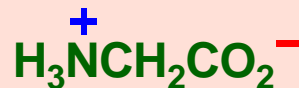
(-)

хартиена лента напоена с воден буфер с рН = 5.97

(+)



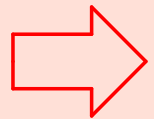
лизин  
pI = 9.74



глицин  
pI = 5.97



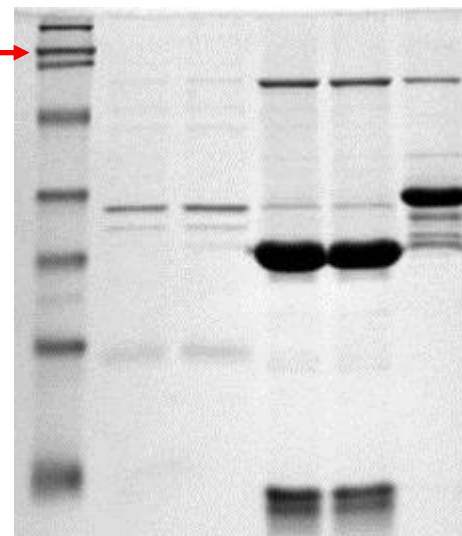
аспартова к-на  
pI = 2.77



## Електрофореза

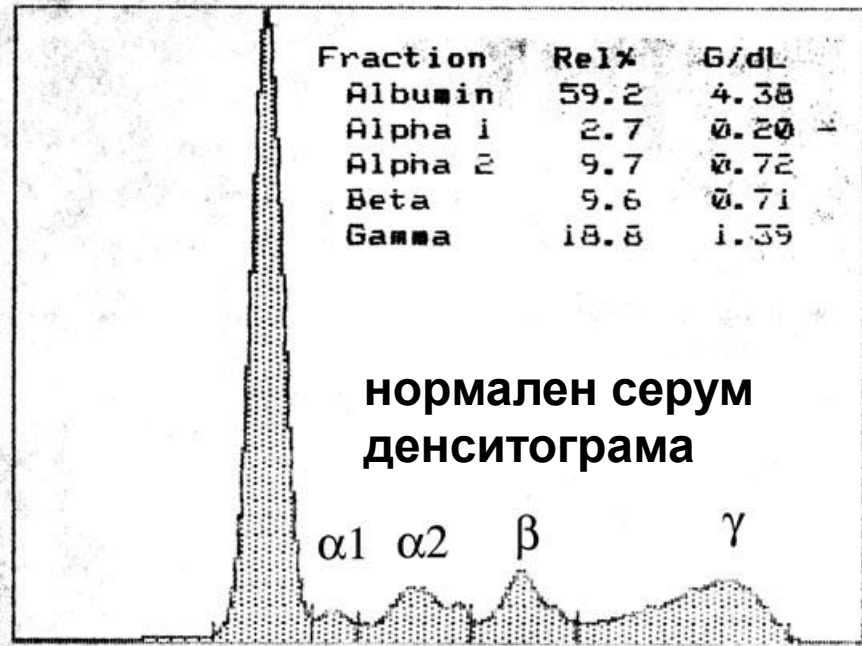
- Протеините имат **pI**, която зависи от обобщената киселинност / базичност на страничните вериги
- Когато  $pH < pI$ , протеините носят положителен заряд, а когато  $pH > pI$  – отрицателен сумарен заряд
- Разликите в **pI** на различните протеини се използват за разделянето им върху твърда фаза, наситена с течност, напр. хартия, полиакриламиден гел (PAG)

молекулни маркери  
на тази писта

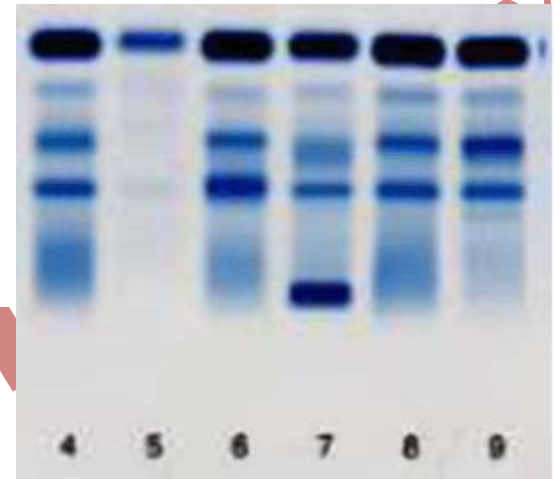


Типична методика за разделяне на протеини е SDS-PAGE (натриев додецилсулфат – полиакриламид гел електрофореза)

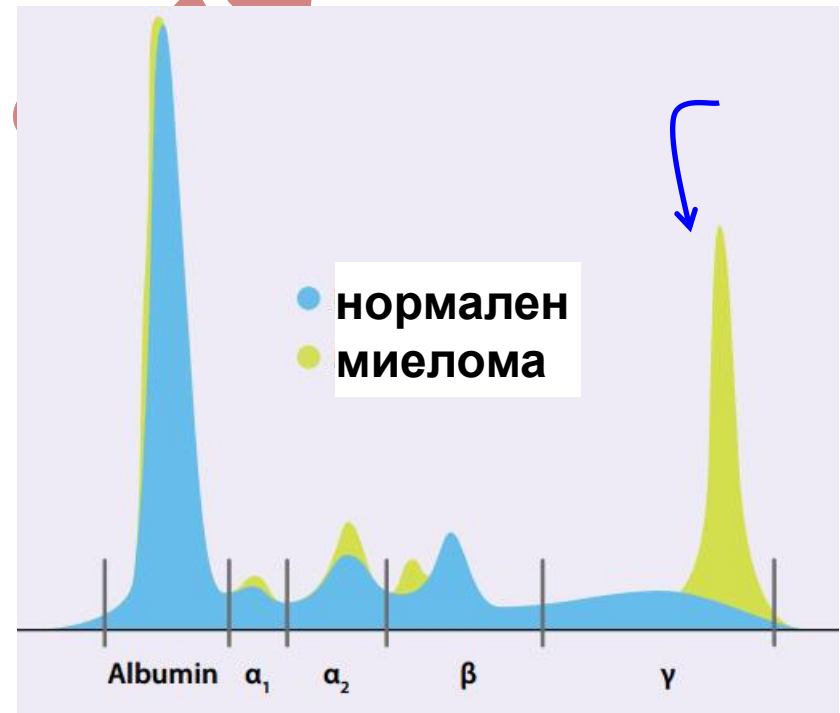
# Електрофорези на човешки кръвен серум



албумин  
алфа-1  
алфа-2  
бета  
гама



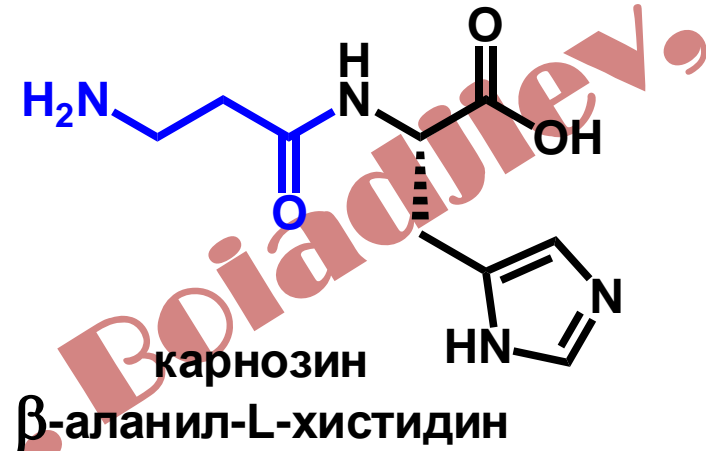
Ивици на пациент с рак на белите кръвни клетки.





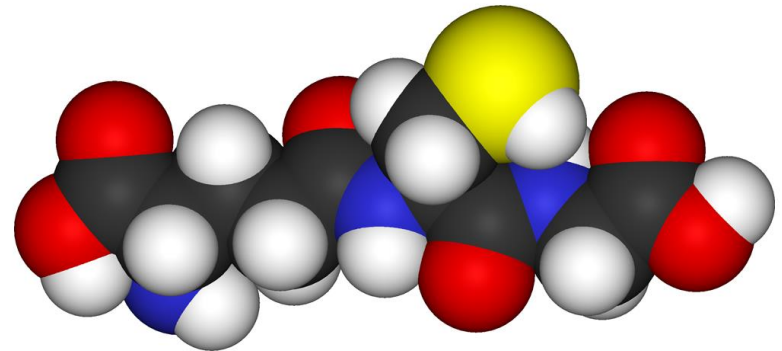
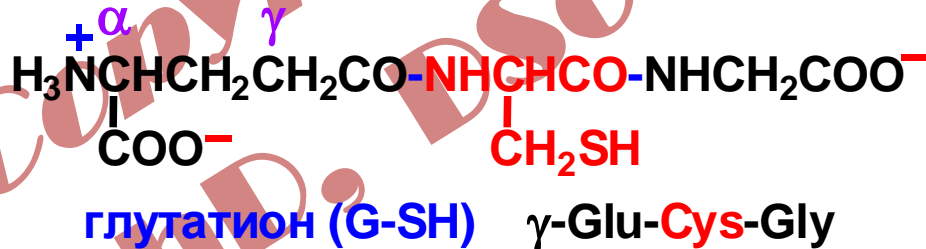
## Природни малки пептиди

**Карнозин** Съдържа се главно в мускулите и мозъка. Дипептидът е мощен антиоксидант и намалява риска от атеросклероза. Продава се като хранителна добавка; шеговито – „антистарин“.

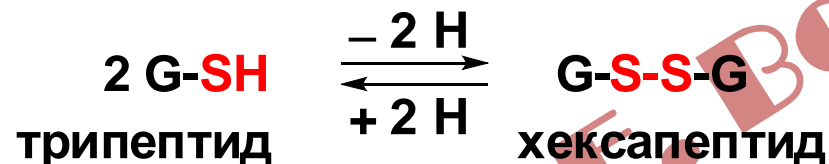


**Лактопептиди** Те се срещат в млечни продукти, напр. Ile-Pro-Pro, Val-Pro-Pro и произхождат от протеина казеин. Не са активни както оригиналните млечни протеини.

**Глутатион** Трипептид с γ-L-глутамоил пептидна връзка към цистеин, свързан с глицин.



Тиоловите групи са редуциращи агенти. Поради това **глутатионът е основен антиоксидант** и обезвреждащ ксенобиотици (тежки метали, пестициди и др.). След неговото окисление (обезвреждане на ROS) се получава хексапептид съдържащ **дисулфидна връзка**.



Друг характерен тип връзки в протеините са **дисулфидните връзки, дисулфидните мостове**. Те се формират обикновено чрез **окисление на тиолови (-SH, сулфанилна) групи**, специално в биохимичен контекст. Прототип е цистин от две молекули цистеин. **Дисулфидните връзки -S-S-** имат много важна роля в **сгъването и стабилността на някои протеини (Тема 47)**.

**Цитозолът има редуционни свойства** поради съдържание на глутатион, до високата концентрация 7 mM в черния дроб, като ~90% е G-SH и <10% е G-S-S-G. По-високо ниво на глутатион-дисулфид индикира оксидативен стрес.

Храните с най-високо съдържание на глутатион са боровинки, броколи, авокадо, аспержи, домати и други зеленчуци.

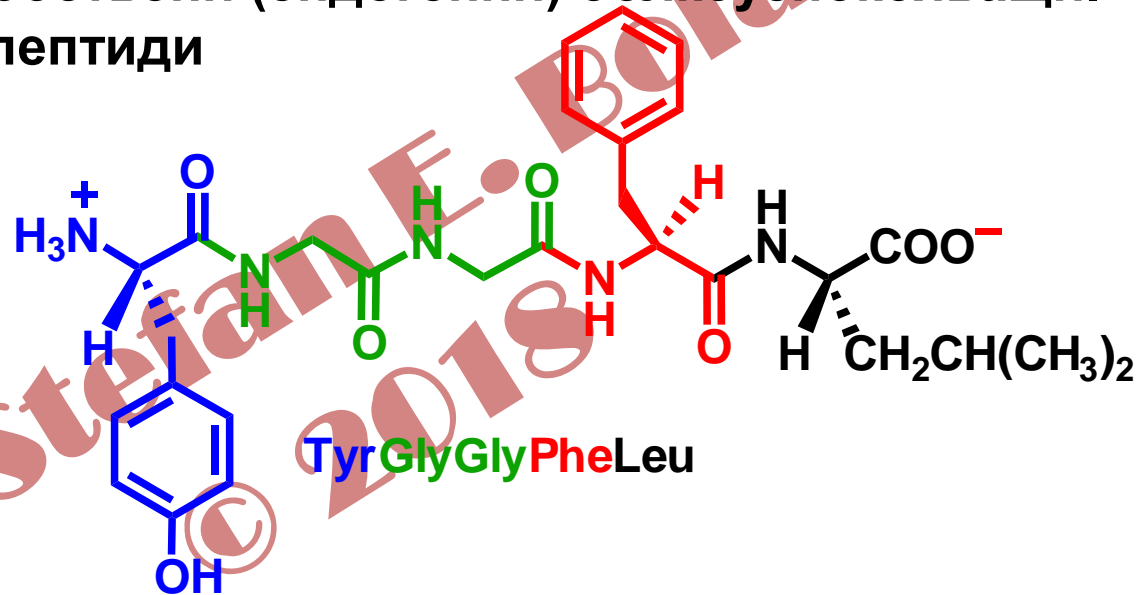
Къси пептиди в нервна тъкан

**Енкефалини и ендорфини** (ендогенен + морфин) са ендогенни опиоидни невропептиди, открити в 1974 г. в мозъчна тъкан. Тези присъщи за организма пептиди блокират нервните сигнали за болка и действат като собствени (ендогенни) болкоуспокояващи.

Енкефалините са пентапептиди с подобна структура:

Leu-енкефалин

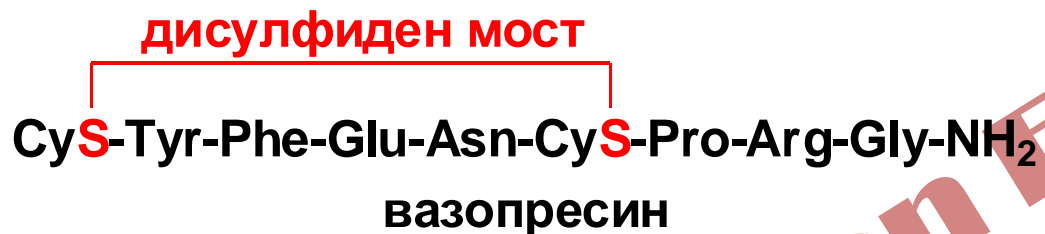
и Met-енкефалин



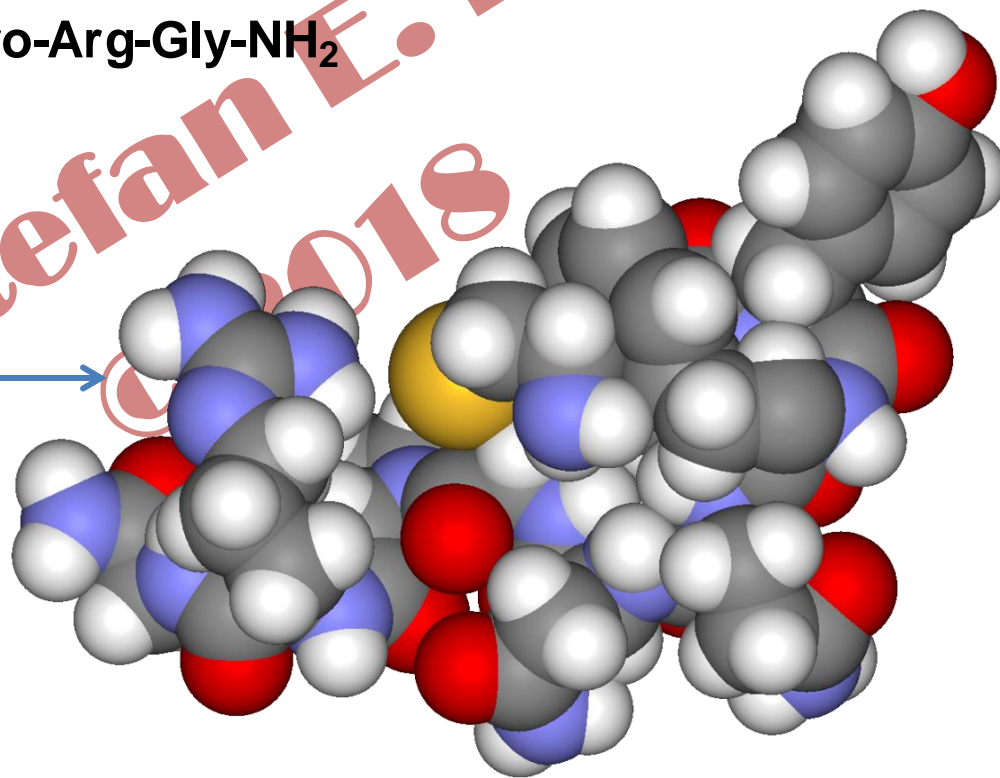
Ендорфините са по-дълги пептиди с 16-31 АК. Асоциират се с усещане на глад, болка, майчинска грижа и съдействат да се намали стреса и се поддържа хомеостаза.

**Грелин** Пептид от 28 АК открит в 1996 г. Секретира се от клетки в храносмилателния тракт, когато стомахът е празен, „хормон на глада“.

**Вазопресин** е член на група нонапептиди, често съдържащи аргинин. Те се срещат у повечето бозайници и се секретират от хипоталамуса. Основната функция на вазопресина е да регулира задържането на вода – антидиуретичен хормон.

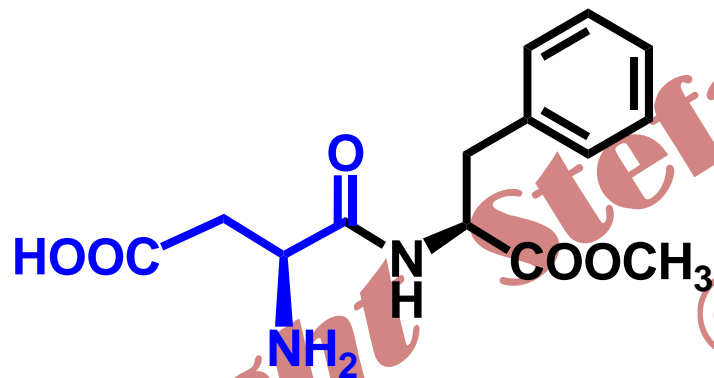


Arg



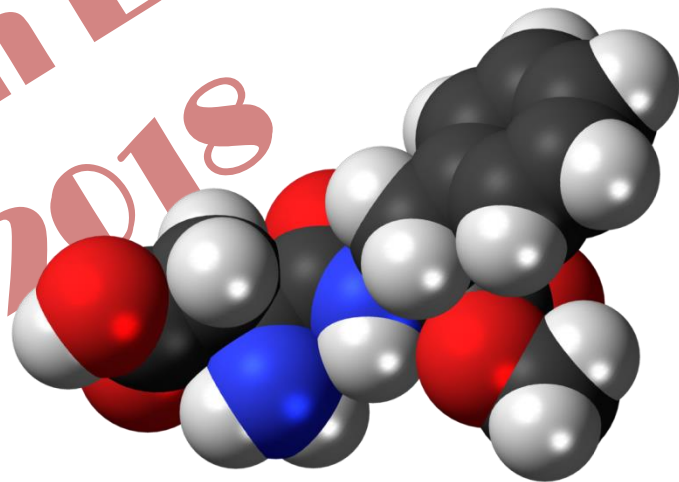
**Аспартам** е синтетичен, изкуствен подсладител, 200 пъти по-сладък от захарозата. Той е дипептид с широка ежедневна употреба. Съединението замества захарта в много напитки и храни предназначени за диабетици или за хора, които ограничават консумацията на захар.

Той може да застраши здравето на родените с фенилкетонурия – генетично обусловено заболяване свързано с нарушен метаболизъм на фенилаланин.



Asp-Phe-OMe

метил естер на N-(L-α-аспартил)-  
L-фенилаланин



Открит е случайно в 1965 г. когато синтетикът, работещ по получаване на друг тетрапептид, близнал пръста си – не позволено действие в химична лаборатория.

***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**  
**© 2018**