



通过序列设计解决关于多肽的一些问题

多肽是由复杂分子组成的化合物，每一条序列都有其独特的化学和物理属性。除了有些多肽难于合成，大多数多肽相对容易合成，但是纯化可能较困难。很多肽水溶性较差，因此在纯化时，这些疏水性多肽常常需要溶解在有机溶剂或者特定的缓冲溶液中。这些有机溶剂或者缓冲溶液有时并不适合生物学等方面的实验，所以客户就不能用这些多肽进行研究工作。

因此，当接到多肽的订单时，我们会对这些多肽序列进行分析，以确定是否难以合成或水溶性的问题。针对一些有着特殊序列的多肽，我们多肽专业人员经过仔细地分析研究后，会给客户提出合理的建议。例如，当遇到难于合成或水溶性差的多肽序列时，我们不会拒绝合成，而是提供客户一些可以改善的方法，最终使客户得到满意的产品。这些方法包括改变序列或其两端等方面。我们根据常见氨基酸的特性来进行分类，详见后面的附表。接下来我们列出多肽问题的类型及减少或克服问题的方法，以供客户参考。只有通过和赛百盛工作人员沟通协商后，这些特殊多肽的设计方案才能最终确定。

难于合成的多肽序列的设计方案

1. 缩短序列

一般来讲，肽链长度越长，所得到粗肽的纯度越低。大多数含有少于 15 个残基的多肽比较容易合成。然而，当肽链的长度超过 20 个残基时，就应该考虑如何才能得到目的肽。多数情况下，缩短肽的长度使其少于 20 个残基，能够达到理想的结果。

2. 减少疏水性残基的数目

如果序列中含有较多的疏水性残基，尤其分布在距离羧基端 7-12 位置时，多肽就会难于合成。这可能是在合成过程中，由于多肽侧链形成 β 折叠造成不完全耦合所导致。这种情况下，用一些极性残基来替换一个或多个疏水性残基，也可以插入一个 Gly 或 Pro，就可以打开 β 折叠。

3. 使“困难”残基最少化

如果序列中含有较多的 Cys、Met、Arg、Trp 残基时，多肽就会难于合成。因为 Cys、Met、Trp 或者其侧链很容易氧化。如果可能的话应尽量避免这些残基在序列中出现，或者做一些保守的替换。例如，用 Ser 代替 Cys，Norleucine 代替 Met，Lys 代替 Arg，而 Tyr、Phe 或其他一些疏水性残基如 Leu 可用来代替 Trp。

改善溶解性的多肽序列的设计方案

1. 改变序列的 N 或 C 端

- 对酸性肽（即在中性条件下多肽带负电荷），我们推荐多肽为这样的形式：

Acetyl-peptide-COOH（多肽 N 端乙酰化，C 端自由羧基），以使多肽尽可能多的



带负电荷。

- 对碱性肽（即在中性条件下多肽带正电荷），我们推荐多肽为这样的形式：
H-peptide-amide（多肽 N 端自由氨基，C 端酰胺化），以使多肽尽可能多的带正电荷。

2. 缩短或延长多肽序列

如果序列中疏水性残基（W、F、V、I、L、M、Y、A）的含量大于 50%时，多肽的溶解性显著降低。此时，延长序列增加的极性残基往往有助于提高多肽的极性。相反，缩短序列以减少疏水性残基也能增强多肽的极性。总之，多肽的极性越强，其水溶性越好。

3. 增加亲水性残基

为了改善多肽的溶解性，有些多肽序列是可以任意添加一些极性残基的。我们建议，在酸性肽的 N 或 C 端加入 Glu-Glu，在碱性肽的 N 或 C 端加入 Lys-Lys。如果序列中不允许加入带电基团，我们建议在序列的 N 或 C 加入 Ser- Gly-Ser。显然，如果多肽序列两端都不允许改变的话，这种方法就不适合了。

4. 通过代替一个或多个残基来改变序列

改变序列中的某些残基就可以改善多肽的溶解性。一个相对保守又简单的替换能够显著地增强多肽的溶解性，如用 Gly 代替 Ala。

5. 对一组重叠肽选择不同结构来改变序列

如果想要合成一些连续的或重叠的多肽，应当对每一条多肽的起始点进行适当的改变，使每条多肽序列中的疏水性和亲水性残基达到平衡。或者把“困难”残基分配到不同的序列中（如，将两个 Cys 划分到两个序列中，而不要使其出现在在同一个序列里）。

氨基酸不同特性的分类

根据氨基酸不同特性，可以将 20 种氨基酸及其它一些常见氨基酸分为不同的种类。下面列出一些常见的分类方法：

1. 20 种氨基酸及其缩写

A	Ala - Alanine	M	Met - Methionine
C	Cys - Cysteine	N	Asn - Asparagine
D	Asp - Aspartic acid	P	Pro - Proline
E	Glu - Glutamic acid	Q	Gln - Glutamine
F	Phe - Phenylalanine	R	Arg - Arginine
G	Gly - Glycine	S	Ser - Serine
H	His - Histidine	T	Thr - Threonine



I	Ile - Isoleucine	V	Val - Valine
K	Lys - Lysine	W	Trp - Tryptophan
L	Leu - Leucine	Y	Tyr - Tyrosine

2. 蛋白中其它常见的氨基酸:

- Hydroxyproline (hydroxylated proline - two isomers)
- Cystine (oxidised cysteines)
- Pyroglutamic acid (cyclised N-terminal glutamic acid)

3. 多肽序列中的其它氨基酸:

- Alpha-amino butyric acid (cysteine replacement)
- Beta-amino alanine (straight chain isomer of alanine)
- Norleucine (linear sidechain isomer of leucine)

4. 按亲水性/疏水性来划分:

- 亲水性: D, E, H, K, N, Q, R, S, T, Hydroxyproline, pyroglutamic acid
- 疏水性: A, F, I, L, M, P, V, W, Y, alpha-amino butyric acid, beta-amino alanine, norleucine
- 中性: C, G

5. 其它的一些氨基酸分类:

- 温和条件下易被氧化: Cys, Met
- 易发生脱酰胺作用: Asn, Gln, C 端氨基
- 易降解: Met, Trp
- 带正电荷: Lys, Arg, His, N 端氨基
- 带负电荷: Asp, Glu, Tyr, C 端羧基

北京赛百盛基因技术有限公司

全国统一热线: 400 666 3029

地址: 北京市海淀区上地四街 1 号院 2 号楼 202 室 邮编: 100085

电话: 010-62969345/46, 010-82784296/92 传真: 010-82784290

Email: info@sbsbio.com

<http://www.sbsbio.com>