

محاكيات الببتيد Peptidomimetics

د. نتالي موسى* ، حيدرة تامر** ، أحمد ملحم***

*(مدرس في كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: Nathali.moussa@manara.edu.sy)**(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: haedaratamer62@gmail.com)***(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: ahmadmlhem772@gmail.com)

المخلص

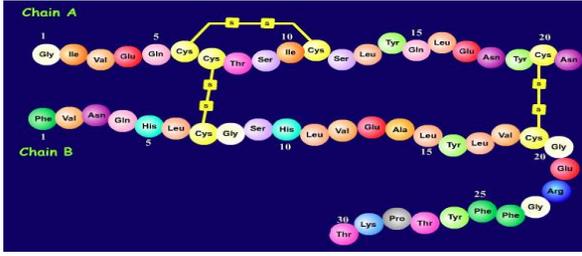
تعد جزيئات الببتيد جزءاً أساسياً من العمليات الحيوية في الجسم الحي، حيث إنها بمثابة ركائز في العديد من التفاعلات الأنزيمية ويمكنها تنظيم تنشيط وتثبيط العديد من المسارات الحيوية. بذلك تعتبر الببتيدات أهدافاً جذابة في مجال الأدوية العلاجية والأدوية الرائدة. فإذا بدأ المرء بمادة ببتيدية، فمن السهل نسبياً العثور على نظائر ببتيدية جديدة تكون أيضاً نشطة حيوياً. وعلى الرغم من الاختبارات الحيوية الجيدة التي تم إثباتها في الزجاج، لا يمكن تطوير مركبات الببتيد كأدوية فإن جزيئات الببتيد تعطي نتائج سلبية للغاية عندما يتم إدخالها في التجارب السريرية. يكمن الهدف من المحاكاة الببتيدية في اكتشاف جزيء غير ببتيدي يحاكي عمل رابطة الببتيد المرجعية، حيث تتمتع البنية غير الببتيدية بخاصية توفير التنوع البنيوي الذي يؤمن تحسين النوعية والتوافر الحيوي عن طريق الفم وخصائص الحركية الدوائية. لإجراء العديد من مشاريع محاكاة الببتيد النمذجية يتم معرفة وتحديد بنية جزيء الببتيد (ركيزة أو hit من مكتبة phage-display)، واكتشاف نظائر الببتيد الصغيرة الفعالة باستخدام برنامج كيميائي اصطناعي منهجي، حيث يمكن اكتشاف جزيئات الببتيد الفعالة بسهولة، ولكن السؤال هو كيفية جعلها دواءً مفيداً؟

كلمات مفتاحية _ الببتيدات، محاكاة الببتيد، مسارات المحاكاة الببتيدية، الأزببتيد، بيتا ببتيدات.

Abstract

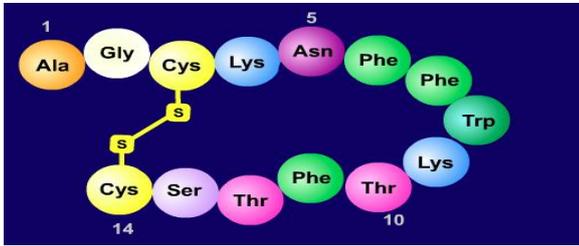
Peptide molecules are an essential part of biological processes in vivo, as they serve as substrates in many enzymatic reactions and can regulate the activation and inhibition of many biological pathways. Thus, peptides are attractive targets for therapeutic and pioneering drugs. If one starts with a peptide, it is relatively easy to find new peptide analogues that are also biologically active. Despite good in vitro bioassays, peptide compounds cannot be developed as drugs and peptide molecules give very negative results when introduced into clinical trials. The goal of peptidomimetics is to discover a non-peptide molecule that mimics the action of a reference peptide bond, where the non-peptide structure has the property of providing structural diversity that provides improved specificity, oral bioavailability and pharmacokinetic properties. For many typical peptide simulation projects, the structure of a peptide molecule (a substrate or hit from a phage-display library) is known and determined, and small functional peptide analogues are discovered using a systematic synthetic chemistry program. Active peptide molecules can be easily discovered, but the question is how to make them a useful drug?

Keywords _ Peptides, peptide mimetics, peptidomimetic pathways, azapeptides, beta peptides.



(6) السوماتوستاتين:

هرمون يثبط إفراز العديد من الهرمونات الأخرى مثل الانسولين، غلوكاغون، هرمون النمو، يستخدم بحالات أورام الجهاز الهضمي، القرحة واضطرابات الجهاز الهضمي ذات الصلة، مرض السكري، ضخامة النهايات والعملقة.



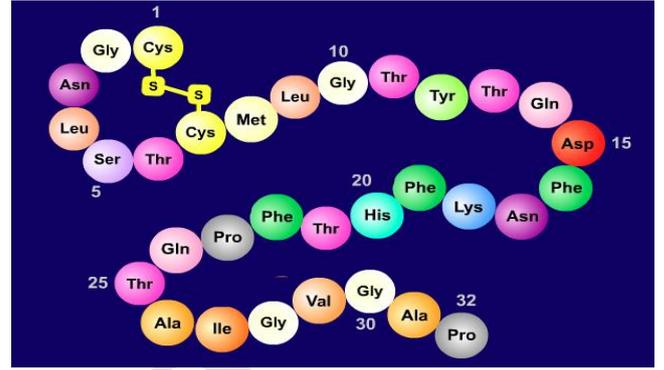
(7) المادة p:

ببتيد عصبي يشارك في الألم، وتقلص العضلات الملساء، وإفراز الغدد الصماء خارجية وداخلية الإفراز، والاستجابة الالتهابية، وتسرب البلازما وتعبئة خلايا الجهاز المناعي وتستخدم بحالات الاكتئاب والقلق والتهاب المفاصل والصداع.



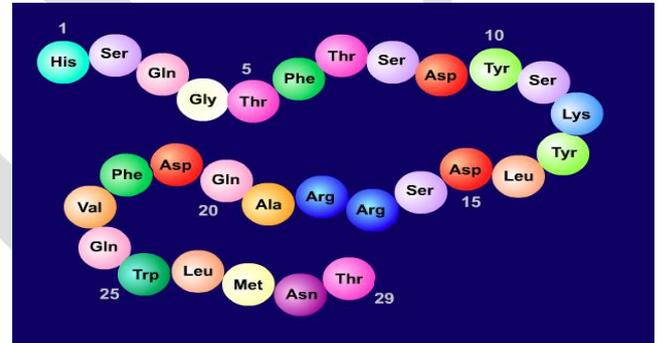
(8) TRH :

يتحكم الهرمون المطلق للثيروتروبين في إنتاج الغدة النخامية وإفراز العديد من الهرمونات (Tsh) والبرولاكتين) ويستخدم في قصور الغدة الدرقية [4].



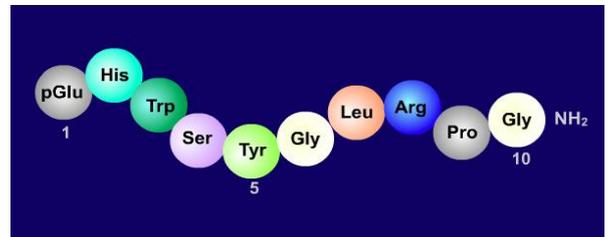
(3) الغلوكاغون:

هرمون مهم في استقلاب السكريات ويستخدم بعلاج بحالة نقص سكر الدم.



(4) GnRH :

الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية يتحكم في إنتاج الغدة النخامية وإطلاق هرمونات الغدد التناسلية ويستخدم في حالات العقم وأورام البروستاتا والثدي.



(5) الأنسولين:

على عكس الغلوكاغون، هرمون مهم في استقلاب السكريات ويستخدم بعلاج حالة ارتفاع سكر الدم.

D. مشاريع المحاكاة الببتيدية النموذجية

تم اتخاذ الخطوات التالية في العديد من مشاريع محاكاة الببتيد النموذجية :

- معرفة وتحديد بنية جزيء الببتيد (ركيزة أو hit من مكتبة (phage-display).
- اكتشاف نظائر الببتيد الصغيرة الفعالة باستخدام برنامج كيميائي اصطناعي منهجي [7].
- حيث يمكن اكتشاف جزيئات الببتيد الفعالة بسهولة، ولكن السؤال هو كيفية جعلها دواءً مفيداً؟



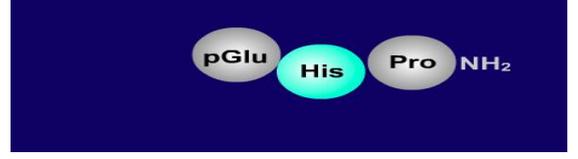
E. من الببتيدات إلى الجزيئات غير الببتيدية

يتم تمثيل الطيف الكامل للجزيئات بشكل مخطط في الرسم البياني التالي، حيث توجد البنى المرجعية الببتيدية الأولية على الجانب الأيسر بينما توجد البنى غير الببتيدية المثالية على الجانب الأيمن من الطيف. (كلما زادت المسافة، قلت الخصائص الببتيدية للجزيء).



وهناك مساران لمثل هذه التحولات:

1. المسار الأول: التعديلات المتعاقبة للببتيد
 2. المسار الثاني: تصميم De-Novo للمقلدات غير الببتيدية.
- يتكون المسار الأول من تعديلات متتالية على الببتيد الأولي المرجعي، والتي ستقل تدريجياً من طابعه الببتيدي من أجل



B. المشاكل المواجهة مع جزيئات الببتيد

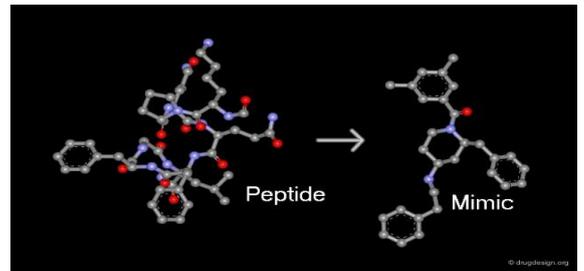
لا يمكن تطوير مركبات الببتيد كأدوية على الرغم من الاختبارات الحيوية الجيدة التي تم إثباتها في المخبر، فإن جزيئات الببتيد تعطي نتائج سلبية للغاية عندما يتم إدخالها في التجارب السريرية. والسبب هو أن الحرائك الدوائية ضعيفة (بما في ذلك الحملة السريعة للبروتينات والتمثيل الغذائي وضعف خصائص النقل والإفراز السريع) التي تعيق من تطور الببتيد والجزيئات الشبيهة بالببتيد [5].

فباختصار، الجزيئات الببتيدية هي:

Biologically unstable
Poorly absorbed
Rapidly metabolized

C. الهدف من المحاكاة الببتيدية

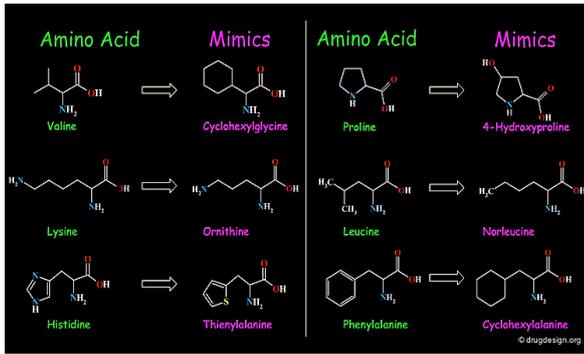
يكن الهدف من المحاكاة الببتيدية في اكتشاف جزيء غير ببتيدي يحاكي عمل رابطة الببتيد المرجعية، حيث تتمتع البنية غير الببتيدية بخاصية توفير التنوع البنوي الذي يؤمن تحسين النوعية والتوافر الحيوي عن طريق الفم وخصائص الحركة الدوائية. وأيضاً، عند تحديد سلسلة بديلة ذات خصائص دوائية مختلفة، يوفر تقليد الببتيد أداة قوية لإنشاء جزيئات خاصة تتمتع بمكانة قوية في مجال براءة الاختراع [6].



1. تقليد السلسلة الجانبية Side Chain Mimicry

هناك طريقة بسيطة نسبياً تتمثل في تعديل السلاسل الجانبية للأحماض الأمينية المختلفة. يتم استبدال الثمالات الهامة بأحماض أمينية طبيعية أو غير طبيعية ذات سلاسل جانبية متشابهة كيميائياً وبنوياً [10].

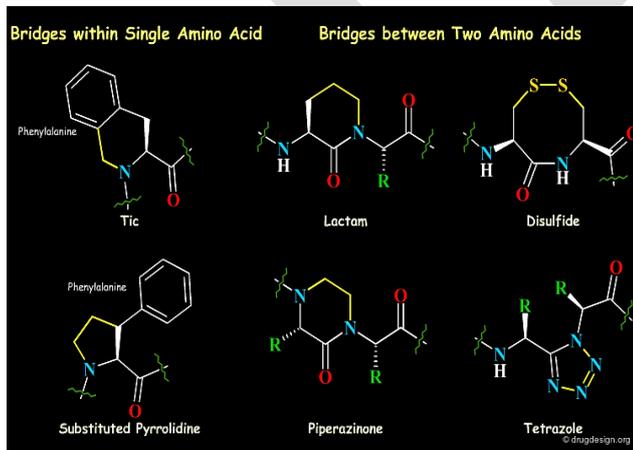
فيما يلي أمثلة لبعض البدائل المحتملة:



2. التحلق بمجال قصير (الجسر) Short-Range Cyclizations (Bridging)

تتضمن الاستراتيجية الناجحة لتطوير المحاكاة الببتيدية اصطناع نظائر الببتيد مقيدة التوضعات، والتي تحاكي الشكل المرتبط بالمستقبلات الببتيدية بأكبر قدر ممكن، مع إدخال جسور محلية بين الذرات المختلفة في الجزيء.

يمكن أن تكون هذه الجسور بأطوال مختلفة ويمكن أن تربط ذرتين من السلسلة الجانبية، أو ذرتين من الهيكل الكربوني، أو ذرة من السلسلة الجانبية وذرة من الهيكل الكربوني [10].

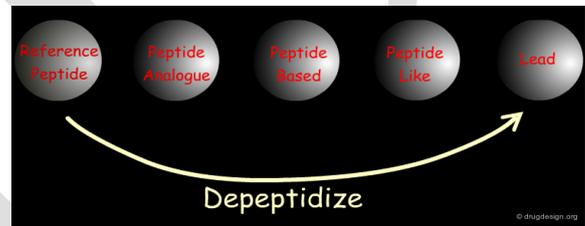


الحصول على مركب بعيد بما فيه الكفاية بخصائصه عن الببتيد المرجعي [8].



IV. نزع الببتيد DEPEPTIDIZATION

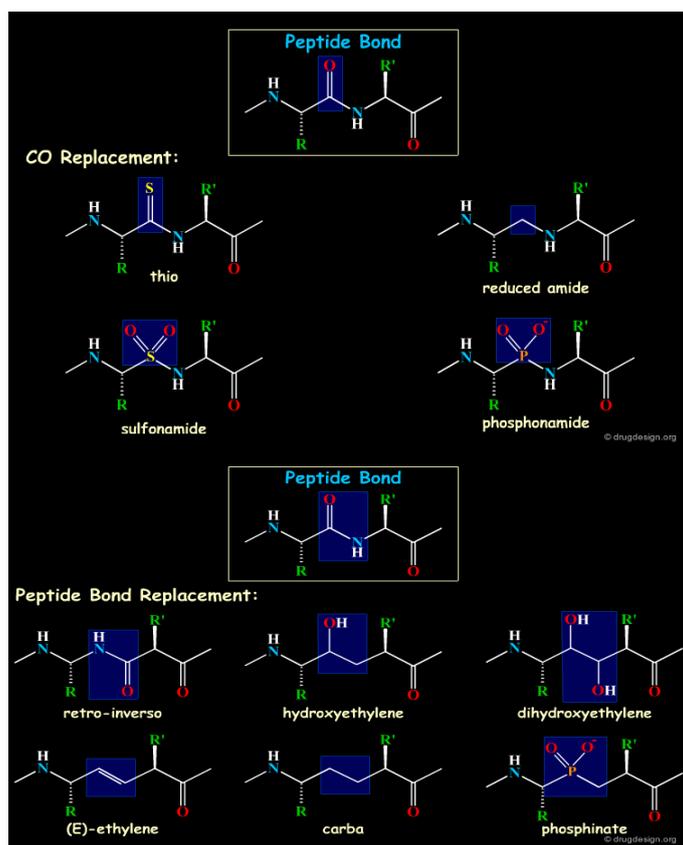
تعد التعديلات المتعاقبة على بنية الببتيد المرجعي عملية معقدة. يُطلق عليه أحياناً اسم 'إزالة الببتيدات' وهو أمر ذاتي نسبياً. يتطلب هذا المسار جهداً متواصلًا بالاصطناع الكيميائي [9].



V. مجموعة من التعديلات البنيوية RANGE OF STRUCTURAL MODIFICATIONS

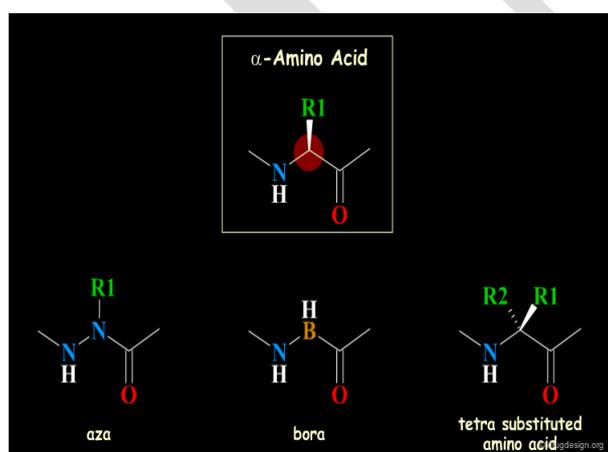
من وجهة نظر بنيوية، يمكن تصميم مقلد الببتيد من خلال نهج تتراوح من البدائل المحافظة على الخصائص الببتيدية نسبياً إلى التعديلات الأكثر جذرية. حيث يمكن أن يكون كل من هذه الأساليب بمثابة نقطة النهاية لمشروع المحاكاة الببتيدية أو مجرد خطوة واحدة في سلسلة من التعديلات التي تهدف إلى تقليل الخصائص الببتيدية [10].





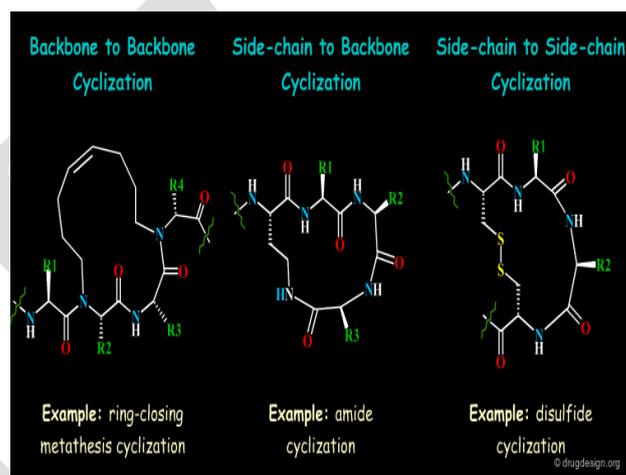
5. تعديلات ذرة الكربون ألفا α Modifications

يعد تعديل كربون ألفا α -carbon بالحمض الأميني طريقة أخرى لتقليد أو محاكاة البنية الأساسية للبيبتيد. على سبيل المثال، من الممكن استبدال $C\alpha$ بذرة نتروجين (إعطاء الأزابيبتيدات) أو البورون (إعطاء البوراببيبتيد)، وكذلك النظر في بدائل أحادية أو ثنائية لذرة الكربون α [10].



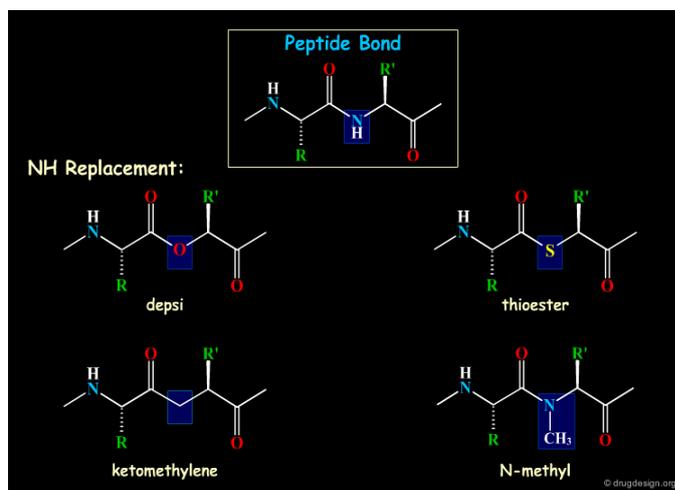
3. التحلق بمجال طويل Long Range Cyclizations

إنّ تقييد توّضع البيبتيد ممكن عن طريق الحد من مرونة سلاسل البيبتيد من خلال التحلق، ومن أجل الحفاظ على الفعالية الحيوية، يجب أن تعمل قيود التحلق على تشكيل الهيكل الأساسي للبنية البيبتيدية للسماح بتعزيز تداخلات السلسلة الجانبية الهامة مع المستقبل [10].



4. محاكاة الرابطة البيبتيدية Mimicking the Peptidic Bond

يمكن استبدال بعض الذرات أو مجموعة ذرات البنية الأساسية للبيبتيد بمجموعات بنيوية مكافئة (isosteres). الأمثلة التالية هي بعض البدائل الأكثر شيوعاً التي يتم أخذها في الاعتبار في تقليد البنية الأساسية للبيبتيد.

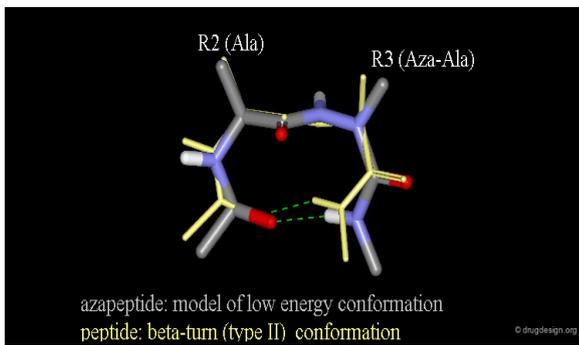


VII. الأزاببتيد AZAPEPTIDE

ظهرت الأزاببتيدات كقئة مهمة أخرى من مقدرات البنية الببتيدية الثابتة حيويًا والمقيدة توضعياً، حيث توفر الأحماض الأمينية Aza خاصية توضعية فريدة لبنية الببتيد بسبب فقدان المركز الكيرالي (الكربون ألفا) واستطالة الرابطة المسطحة مقارنة بمنطقة رابطة الأמיד العادية [11].

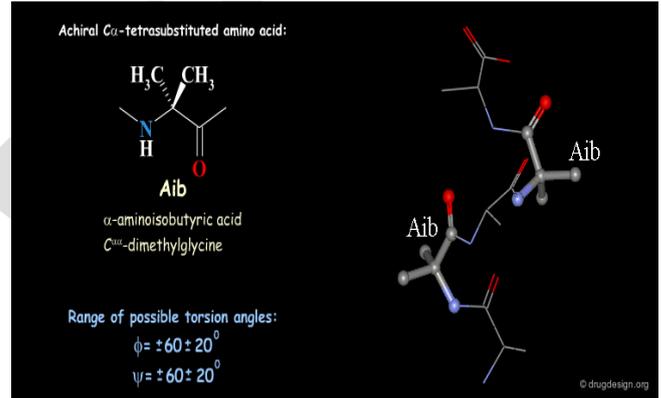
لقد وُجد أن هذه البنية الأساسية للببتيد الأكثر تقييداً التي تحد من المطابقات الببتيدية إلى المطابقات المشابهة والبنى الحلزونية.

[11]



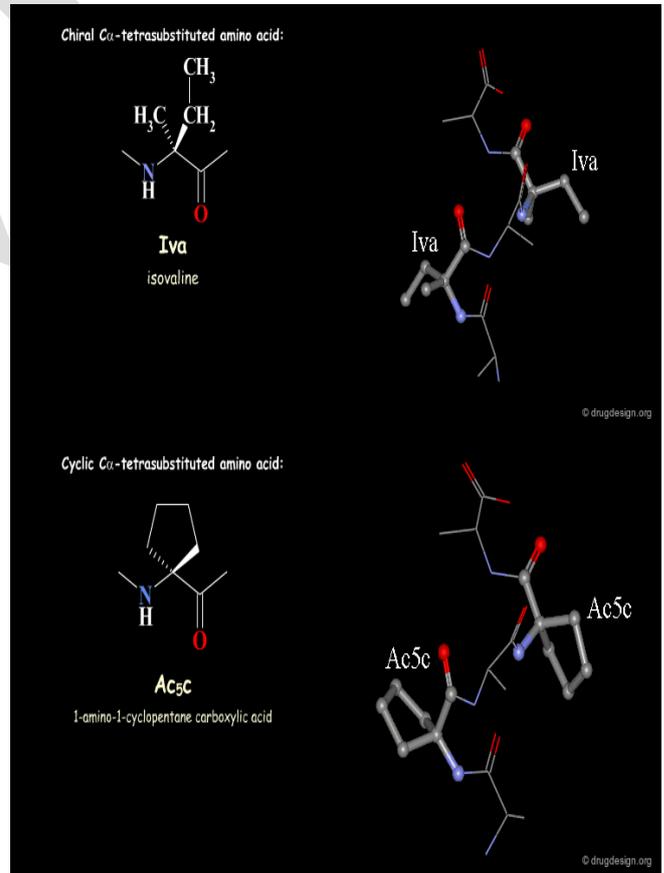
VI. الأحماض الأمينية رباعية الاستبدال CA

تُستخدم الأحماض الأمينية رباعية الاستبدال على نطاق واسع في المحاكاة الببتيدية لخصائصها التوضعية التي تكون مقيدة بالتأثيرات الفراغية مع البدائل. حيث عند إدخالها في سلسلة الببتيد، فإن معظم الأحماض الأمينية رباعية الاستبدال تكون محفزات قوية للتوضعات المطوية والحلزونية مثل صفائح β وحلزون ألفا وحلزونات 310 [11].



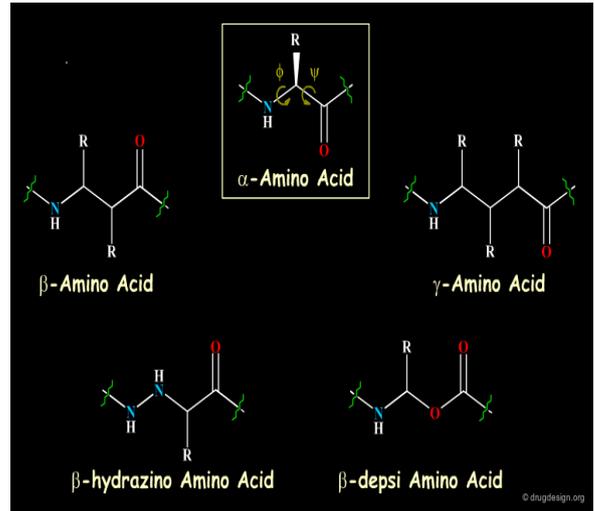
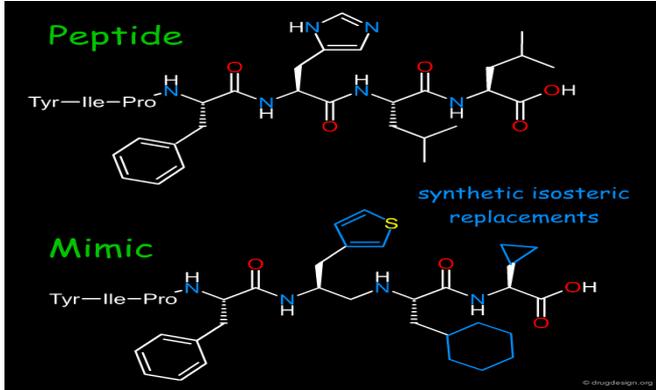
VIII. EXTENSION OF استطالة سلسلة الببتيد THE PEPTIDE CHAIN

تعد استطالة البنية الأساسية للببتيد طريقة أخرى لتقليد ومحاكاة الببتيد المقاوم للإنزيمات المحللة للبروتين، حيث تقدم البنية المستطالة درجات إضافية من الحرية الالتوائية مقارنة بدرجاتي الأحماض الأمينية ألفا. ومع ذلك، فإن المسافة التوافقية لزوايا الالتواء المركبة محدودة جداً، وبالتالي، يمكن للأوليغوميرات oligomers جيدة التصميم أن تتبنى بنى ثانوية محددة جيداً مثل الحلزونات والانحرافات والبنى الصغيرة الشبيهة بالصفائح. وتعرف مثل هذه الأوليغوميرات والبوليميرات الأخرى التي تميل إلى اعتماد تطابقات مركبة معينة باسم Foldamers.



X. المشاكل مع النظائر القائمة على بنية الببتيد

المشكلة الرئيسية في المسار الأول (التعديلات المتتالية للببتيد المرجعي) هي معرفة متى يجب إيقاف العملية [13].



IX. الببتيدات بيتا B-PEPTIDES

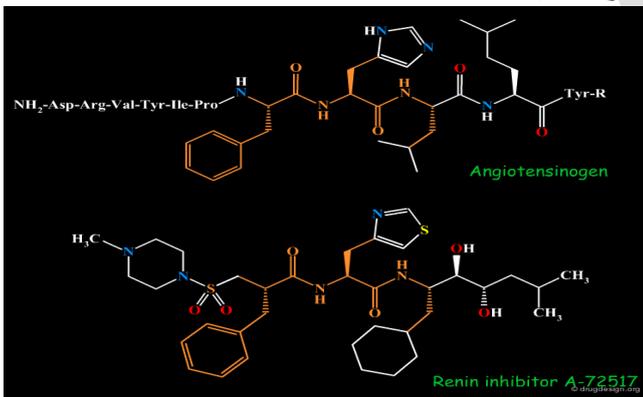
الببتيدات بيتا عبارة عن أوليغوميرات مبنية من أحماض أمينية بيتا، والتي تتضمن كربوناً إضافياً في البنية الأساسية. لقد كانت تأثيرات البديل على تكوين الأحماض الأمينية بيتا موضوعاً لدراسات تجريبية ونظرية واسعة النطاق. بشكل عام، سيؤدي التوضع الفراغي cis حول زاوية الالتواء θ للرابطة C2-C3 كما يظهر في الشكل إلى بنى حلزونية أو شبيهة بالدوران للببتيدات β بينما يؤدي التوضع trans إلى بنية شبيهة بالصفحة [12].

مثال على خفض الخصائص الببتيدية:

كان التسلسل الببتيدي لمولد الأنجيوتنسين (ركيزة الرينين) بمثابة الأساس لاكتشاف مثبطات الرينين.

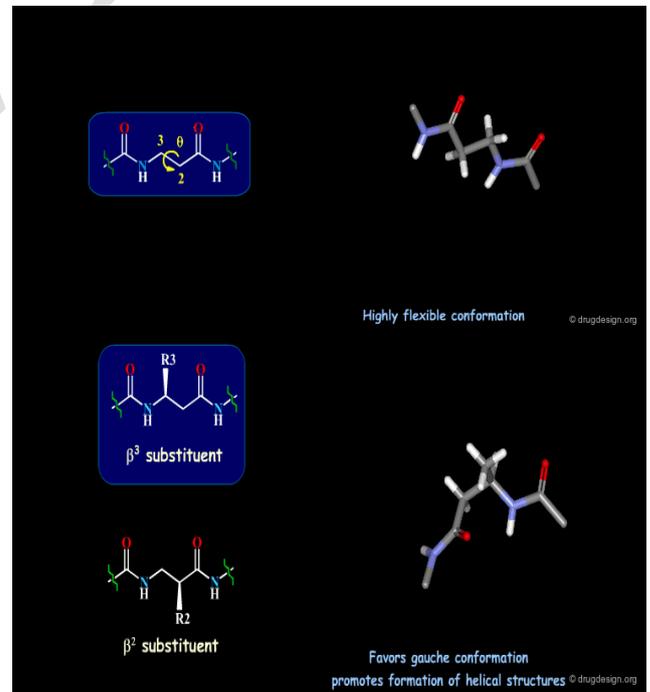
A-72517 (Zankiren) هو مثال على مثبط قوي للغاية ذو

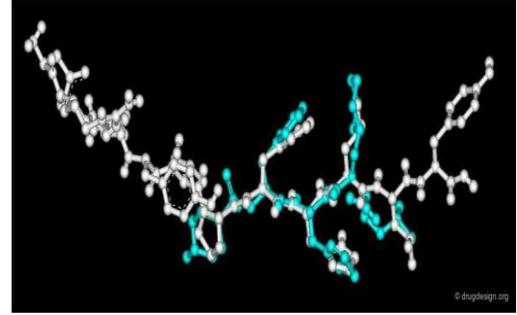
طابع ببتيدي منخفض بشكل كبير. [13]



A-72517 هو مقلد لمولد الأنجيوتنسين:

يتم عرض تراكب A-72517 مع الببتيد المرجعي أدناه ويوضح كيف يتطابق الهيكل المصمم بشكل جيد ثلاثي الأبعاد مع الأحماض الأمينية المجاورة للرابطة القابلة للاستطالة لمولد الأنجيوتنسين (في الوسط) [13].



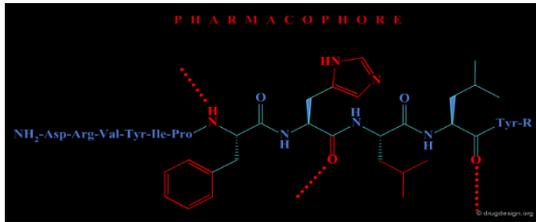
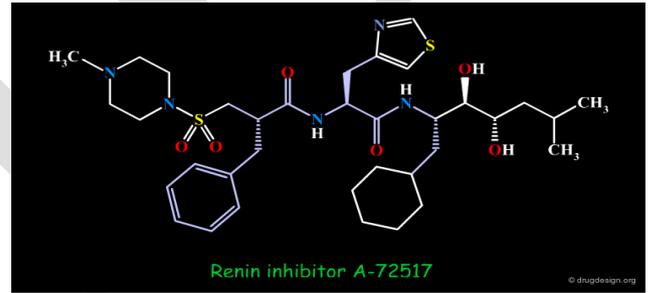


طريق مسدود في تطوير A-72517 :

على الرغم من نشاطه الشديد في الزجاج، إلا أن التطور السريري لـ A-72517 تتم إعاقته بسبب ضعف الحرائك الدوائية، والتي تضمنت انخفاض التوافر الحيوي عن طريق الفم والإفراز السريع. تم إيقاف التجارب السريرية على مثبط الرينين A-72517 ؛ بذلك لم يصل Zankiren إلى السوق. لذا تتطلب عملية 'نزع الببتيدات' مزيداً من المتابعة.

XI. الإطار التشغيلي OPERATIONAL FRAMEWORK

ترجع فعالية الجزيء إلى ترتيب بنية ثلاثية الأبعاد الأفضل للعناصر الهامة للفعالية. تتطلب هذه الطريقة بيانات ذات محتوى معلوماتي عالي يتم استخدامها لتحديد الأجزاء الهامة للفعالية الدوائية [15].

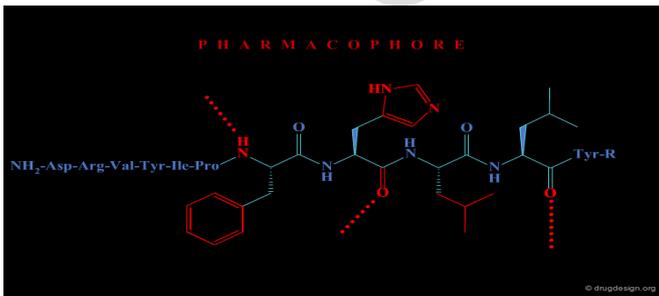


المسار الثاني: تصميم دي نوفو De Novo للمقلدات غير الببتيدية

في النهج الثاني، يُنظر إلى فعالية الببتيد الأولي على أنه تم إنشاؤه بواسطة الترتيب الأفضل للبنية ثلاثية الأبعاد لعناصر ال-pharmacophore. ستكون هذه المعلومات أساساً لتصميم 'جديد' للمواد غير المرتبطة كيميائياً والتي تحاكي بشكل ثلاثي الأبعاد الأجزاء (الأشداق) المهمة من الببتيد المرجعي [14].

1. إزالة الأجزاء غير الأساسية

في المرحلة الثانية، واستناداً إلى التحليل السابق، تتم إزالة جميع الأجزاء البنوية غير الأساسية من الببتيد المرجعي. وهذا يوفر نظام جاهز للتطوير المنهجي تتم فيه إزالة العناصر الببتيدية. [16]



2. تصميم جزيئات جديدة

XII. إذاً ما هو الطريق الذي يجب استخدامه؟

المسار الأول واضح ومباشر من الناحية النظرية، في حين أن المسار الثاني أكثر تعقيداً من ناحية التطبيق. في كلتا الحالتين، من الصعب تقدير مقدار الجهد الذي سيكون ضرورياً للحصول على مركبات تلي معايير الفعالية للإعطاء الفموي الجيد والخصائص الحركية الدوائية [18].

XIII. التحديات في تعديلات البنية الببتيدية

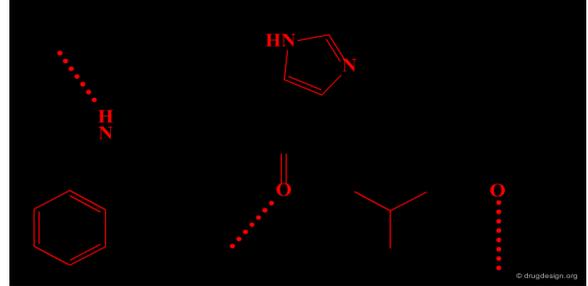
التعديلات المتعاقبة على بنية الببتيد المرجعي ممكنة، حيث مزاي هذا النهج متعددة: يتم إنشاء عدد من الجزيئات الفعالة حيويًا؛ وتلقي الضوء على المتطلبات البنوية للفعالية البيولوجية؛ ويمهدون الطريق لتحديد الجزيئات التي سيتم تصنيعها بعد ذلك. غير أن هذا النهج يتطلب جهداً متواصلًا للاصطناع الكيميائي. ولكن في هذا النهج من الصعب تقييم ما إذا كان قد تم إحراز تقدم كبير حتى تشير التجارب السريرية الحقيقية إلى الوضع الدقيق. إذا نجحت، يمكن بسهولة نقل المعرفة المكتسبة إلى مشاريع أخرى مماثلة. إذا فشلت، فإن المعلومات البنوية المكتسبة تكون ذات قيمة كبيرة للنظر في استراتيجية تصميم جديدة للتقليد غير الببتيدي [19].

XIV. التحديات في التقليد غير الببتيدي

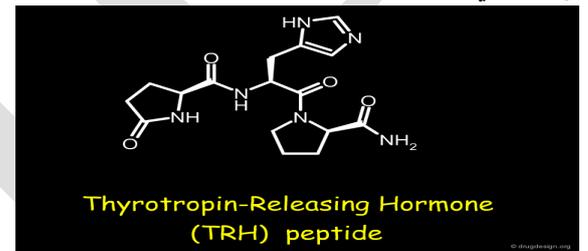
تعد استراتيجية تصميم de novo للتقليدات غير الببتيدية طريقة بديلة للاستفادة من المعلومات المكتسبة عن الببتيد المرجعي. عندما يتم اكتشاف مركب غير ببتيدي، توفر البنية الأساسية الخاصة به الإطار اللازم لتحسين النوعية والتوافر الحيوي عن طريق الفم وخصائص الحركية الدوائية.

تعد تقنيات التصميم الجزيئي المحوسبة المتقدمة مفيدة للاستغلال الأمثل للمعلومات المتاحة وللتصميم والجهود التركيبية التي يجب تطويرها بطريقة متكاملة. قد تكون هناك حاجة إلى وقت كافٍ، كما يلزم الصبر عند الحصول على جزيئات غير نشطة [20].

يسمح النظام التشغيلي المحدد مسبقاً بمواصلة التصميم. في هذه المرحلة، يتم تصميم جزيئات جديدة تحمل العناصر الهامة للفعالية الدوائية ثلاثية الأبعاد المناسبة [16].

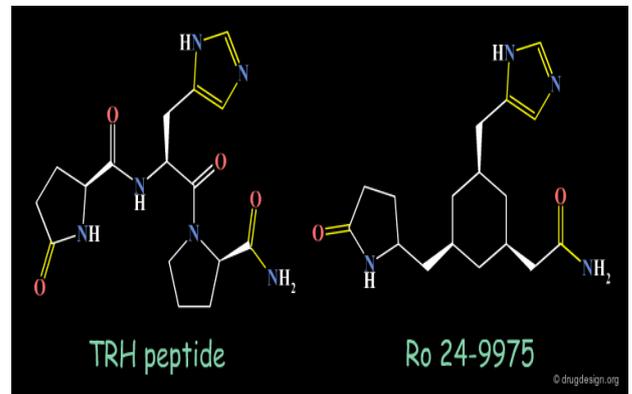


مثال على ذلك الهرمون المحرر للثيروتروبين (TRH) يتم إنتاج TRH (الهرمون المحرر للثيروتروبين) من منطقة ما تحت المهاد ويعتبر هذا الببتيد هدفاً لعلاج مرض ألزهايمر وإصابة النخاع الشوكي [17].



Ro-24-9975 is a Non-Peptidic Mimic of TRH

نجحت جهود التصميم لتحديد المحاكاة غير الببتيدية لـ TRH في تكوين جزيئات مثل Ro 24-9975 كمرشح دوائي محتمل. كانت بنية الأشعة السينية X-ray لـ TRH ودراسات الرنين المغناطيسي النووي NMR والنمذجة الجزيئية تقنيات أساسية في اكتشاف مثل هذه المحاكاة [17].



- [8]. Synthesis of Chiral Piperazin-2-ones as Model Peptidomimetics DiMaio J and Belleau B J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 9 1989
- [9]. Bioactive Conformation of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone: Evidence from a Conformationally Constrained Analog. Freidinger RM, Veber DF, Perlow DS, Brooks JR and Saperstein R Science 210 1980
- [10]. A New Approach to Receptor Ligand Design: Synthesis and Conformation of a New Class of Potent and Highly Selective Opioid Antagonists Utilizing Tetrahydroisoquinoline Carboxylic Acid Kazmierski W and Hruby VJ Tetrahedron 44 1988
- [11]. A Molecular Constraint that Generates a cis Peptide Bond Sukumaran DK, Prorok M, and Lawrence DS J. Am. Chem. Soc. 113 1991
- [12]. Conformational Mimicry. 1. 1,5-Disubstituted Tetrazole Ring as a Surrogate for the Cis Amide Bond Zabrocki J, Smith GD, Dunbar JB Jr., Iijima H, and Marshall GR J. Am. Chem. Soc. 110 1988
- [13]. Emerging Approaches in the Molecular Design of Receptor-selective Peptide Ligands: Conformational, Topographical and Dynamic Considerations Hruby VJ, al-Obeidi F, and Kazmierski W Biochem. J. 268 1990
- [14]. Backbone Cyclization: A New Method for Conferring Conformational Constraint on Peptides Gilon C, Halle D, Chorev M, Selinger Z, and Byk G. Biopolymers 31 1991
- [15]. Cyclization Strategies in Peptide Derived Drug Design Li P and Roller PP Curr. Top. Med. Chem. 2 2002
- [16]. Application of Ring-Closing Metathesis to the Synthesis of Rigidified Amino Acids and Peptides Miller SJ, Blackwell HE, and Grubbs RH J. Am. Chem. Soc. 118 1996
- [17]. Synthesis of Cyclic Peptides by Ring-Closing Metathesis Reichwein JF, Versluis C, and Liskamp RMJ J. Org. Chem. 65 2000
- [18]. Protease Inhibitors: Current Status and Future Prospects Leung D, Abbenante G and Fairlie DP J. Med. Chem. 43 2000
- [19]. Structure-Based Inhibitors of HIV-1 Protease Wlodawer A and Erickson JW Annu. Rev. Biochem. 62 1993
- [20]. Spatola AF Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins, Vol. III Marcel Dekker 1983
- [21]. Non-Standard Amino Acids in Peptide Design and Protein Engineering Balam P Curr. Opin. Struct. Biol. 2 1992

XV. وجهات نظر في المحاكاة الببتيدية

لا توجد طريقة منهجية لتحويل الببتيد إلى مادة دوائية. في الماضي، كان الكيميائيون الطبيون يميلون إلى الشروع في عملية اصطناع نظائر الببتيد بسرعة كبيرة، على أمل العثور خلال فترة زمنية معقولة على مركب له خصائص حركية دوائية مختلفة تماماً. اليوم منذ أن تم الإبلاغ عن العديد من قصص النجاح في محاكاة الببتيد نهج De Novo، أصبح هذا النهج أكثر قبولاً. وفي الوقت الحالي، يشجع هذا الاتجاه على تطوير حزم محوسبة متطورة تسمح باستغلال الكم الهائل من البيانات التجريبية المتراكمة في سياق العديد من المشاريع بطريقة عالمية. وهذا يشجع على خلق ظروف جديدة تماماً لتصميم الأدوية وتحديد طريقة جديدة تماماً للنظر في اكتشاف المركبات القائدة [21].



المراجع:

- [1]. Converting a Peptide into a Drug: *Strategies to Improve Stability and Bioavailability* Adessi C and Soto C Curr. Med. Chem. 9 2002
- [2]. Peptidomimetic-Tailored Enzyme Inhibitors Gante J Angew. Chem. Int. Ed. 33 1994
- [3]. Peptidomimetics for Receptor Ligands Discovery, Development and Medical Perspectives Giannis A and Kotler T Angew. Chem. Int. Ed. 32 1993
- [4]. Peptidomimetic Design. Ripka AS and Rich DH Curr. Opin. Chem. Biol. 2 1998
- [5]. Peptidomimetics Derived from Natural Products. Wiley RA and Rich DH. Med. Res. Rev. 13 1993
- [6]. Conformationally Restricted Peptides Through Short-Range Cyclizations Toniolo C Int. J. Pept. Protein Res. 35 1990
- [7]. Conformationally Constrained Amino Acids. Synthesis and Optical Resolution of 3-Substituted Proline Derivatives Chung JYL, Wasicak JT, Arnold WA, May CS, Nadzan AM, and Holladay MW J. Org. Chem 55 1990