



河北省科普专项

项目编号: 21552801K



生物多肽科普视频

科普小站

解读生物多肽中的 健康密码

郑晓冰 姜艳军 曹翠瑶 王立晖 著

 天津大学出版社
TIANJIN UNIVERSITY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

解读生物多肽中的健康密码 / 郑晓冰等著. -- 天津:
天津大学出版社, 2023.6
(科普小站)
ISBN 978-7-5618-7505-6

I. ①解… II. ①郑… III. ①肽—关系—健康—普及
读物 IV. ①Q516-49②R151.2-49

中国国家版本馆CIP数据核字(2023)第109638号

JIEDU SHENGWU DUOTAI ZHONG DE JIANKANG MIMA

出版发行 天津大学出版社
地 址 天津市卫津路92号天津大学内(邮编: 300072)
电 话 发行部: 022-27403647
网 址 www.tjupress.com.cn
印 刷 廊坊瑞德印刷有限公司
经 销 全国各地新华书店
开 本 710mm×1010mm 1/16
印 张 11
字 数 215千
版 次 2023年6月第1版
印 次 2023年6月第1次
定 价 48.00元

凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页等质量问题, 烦请与我社发行部门联系调换
版权所有 侵权必究



第一章 多肽概述 / 1

第一节 多肽的概念及性质 / 2

- 一、多肽的概念及分类 / 2
- 二、多肽的来源及理化性质 / 5

第二节 多肽的研究及应用 / 8

- 一、多肽的研究历程 / 8
- 二、多肽在医药领域的应用 / 9
- 三、多肽在其他行业的应用 / 16

第二章 天然多肽的来源 / 20

第一节 海洋生物多肽 / 20

- 一、鱼类肽 / 21
- 二、藻类肽 / 23
- 三、贝类肽 / 24
- 四、其他海洋生物肽 / 25

第二节 陆地生物多肽 / 27

- 一、植物肽 / 27
- 二、动物肽 / 39
- 三、其他陆地生物肽 / 47

第三章 生物多肽与食物营养 / 52

第一节 多肽与食物营养简述 / 52

- 一、多肽营养学的概念 / 52
- 二、活性肽营养学的地位 / 54
- 三、活性肽营养学的发展趋势 / 56
- 第二节 多肽在保健/功能食品中的应用 / 56
 - 一、多肽在抗氧化类食品中的应用 / 60
 - 二、多肽在增强免疫力类食品中的应用 / 67
 - 三、活性肽在增加骨密度类食品中的应用 / 73
 - 四、活性肽在缓解体力疲劳类食品中的应用 / 76
 - 五、活性肽在美容类食品中的应用 / 78
 - 六、活性肽在减肥类食品中的应用 / 81

第四章 多肽在医药方面的应用 / 85

- 第一节 多肽在医药方面发展简述 / 85
 - 一、多肽药物的研发历程 / 85
 - 二、多肽在医药方面的应用现状 / 86
 - 三、活性肽在医药方面的发展趋势 / 90
- 第二节 多肽在降血压药品中的应用 / 91
 - 一、高血压的概述 / 91
 - 二、高血压的治疗 / 96
 - 三、多肽在降血压方面的应用 / 98
 - 四、多肽在治疗高血压领域的发展前景 / 103
- 第三节 多肽在抗糖尿病药品中的应用 / 103
 - 一、糖尿病概述 / 104
 - 二、糖尿病的实验检查 / 106
 - 三、糖尿病的分型 / 107
 - 四、糖尿病的传统治疗 / 107
 - 五、多肽治疗糖尿病 / 110
- 第四节 多肽在抗肿瘤药品中的应用 / 113
 - 一、肿瘤不是不治之症 / 113
 - 二、生物肽在肿瘤治疗中的应用 / 117
- 第五节 多肽在抗炎症药品中的应用 / 121

- 一、炎症的概述 / 121
- 二、细菌引起的炎症 / 124
- 三、多肽在抗炎方面的应用 / 124
- 四、生物多肽抗炎症未来展望 / 126

第五章 生物多肽与抗冠状病毒 / 127

第一节 冠状病毒概述 / 127

- 一、冠状病毒研究历史 / 127
- 二、冠状病毒的形态结构 / 129
- 三、冠状病毒的分类 / 129
- 四、流行病学 / 130
- 五、临床特点 / 131
- 六、防控措施 / 133

第二节 多肽在抗冠状病毒中的应用 / 133

- 一、研究现状 / 134
- 二、作用机理 / 137
- 三、新型冠状病毒的紧急预防与治疗策略 / 138

第六章 活性肽的制备 / 142

第一节 常用活性肽制备方法 / 142

- 一、化学合成技术 / 142
- 二、分离提取法 / 145
- 三、基因表达法 / 146
- 四、其他常用方法 / 147

第二节 新式活性肽制备方法 / 148

- 一、里程碑式的发现 / 148
- 二、酶法多肽的作用 / 149
- 三、酶法多肽的合成 / 151
- 四、酶法多肽合成的特点及优势 / 153

第三节 合成多肽的检测验证 / 154

- 一、多肽的结构分析方法 / 154

- 二、多肽的一级结构确证 / 156
- 三、合成多肽的纯度检查 / 160
- 四、合成多肽生物学效价的测定 / 160

附录 / 161

1 第一章 多肽概述

多肽（如图 1-1 所示）是人体蛋白质功能的结构单位，是生命活动的必需活性物质，其广泛分布于人体各个组织和器官中，并调节各项生理功能。人体缺乏必要的多肽，就会令免疫系统和其他功能系统发生紊乱，甚至会引发各种慢性病。

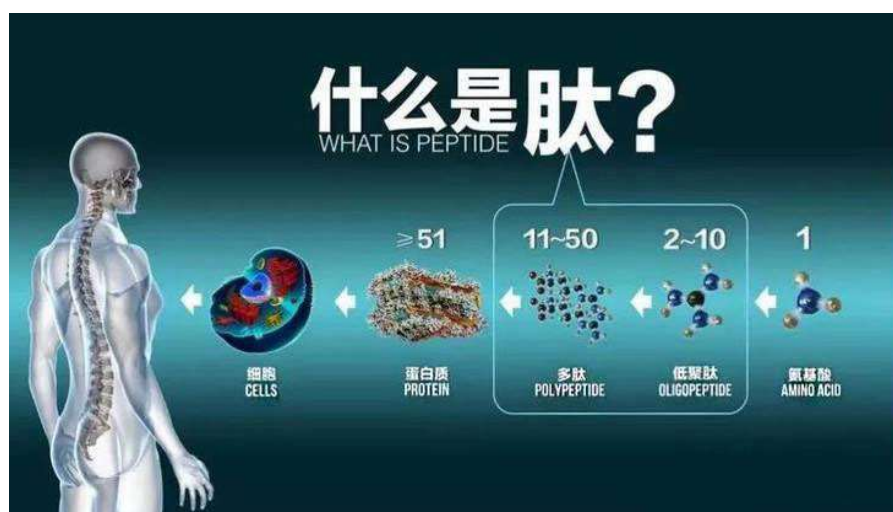


图 1-1 多肽示意图

第一节 多肽的概念及性质

一、多肽的概念及分类

(一) 氨基酸和蛋白质

多肽与氨基酸和蛋白质是密不可分的，在了解什么是肽以前，我们先了解一下什么是氨基酸、蛋白质。

1. 氨基酸

氨基酸 (amino acid)，是含有氨基和羧基的一类有机化合物的统称，是生物功能大分子蛋白质的基本组成单位，是构成动物营养所需蛋白质的基本物质。

生物体内的各种蛋白质是由 22 种基本氨基酸构成的。除甘氨酸外均为 L- α -氨基酸（其中脯氨酸是一种 L- α -亚氨基酸），其结构通式如图 1-2 所示（R 基为可变基团）。

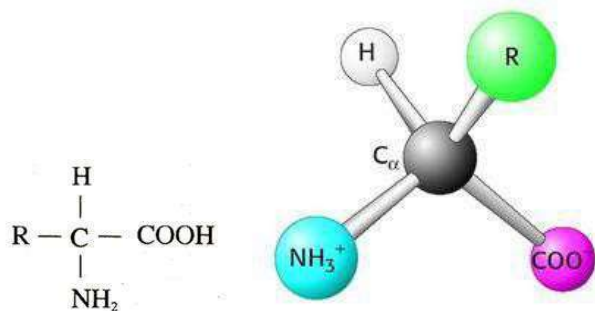


图 1-2 氨基酸的结构通式

除甘氨酸外，其他蛋白质氨基酸的 α -碳原子均为不对称碳原子（即与 α -碳原子键合的四个取代基各不相同），因此氨基酸可以有立体异构体，即不同的构型（D-型与 L-型）。

从营养学的角度，可以将氨基酸分为必需氨基酸和非必需氨基酸。必需氨基酸是指人体（或其他脊椎动物）自身不能合成或合成速度不能满足人体需要，必须从食物

中摄取的氨基酸。它是人体（或其他脊椎动物）必不可少，而机体内又不能合成的，必须从食物中补充的氨基酸。对成人来讲，必需氨基酸共有八种：赖氨酸、色氨酸、苯丙氨酸、蛋氨酸（甲硫氨酸）、苏氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸。如果饮食中经常缺少上述氨基酸，可能会影响健康。

非必需氨基酸的种类较多，包括丙氨酸、精氨酸、天冬氨酸、胱氨酸、脯氨酸、酪氨酸等。“非必需”并非人体不需要这些氨基酸，而是人体可以通过自身合成或从其他氨基酸转化来得到它们，不一定非从食物中摄取不可。有些非必需氨基酸的摄入量，还会影响必需氨基酸的需要量。例如，当膳食中半胱氨酸和酪氨酸充裕时，可分别减少对蛋氨酸和苯丙氨酸的需要。因此，半胱氨酸和酪氨酸又被称为半必需氨基酸或条件必需氨基酸。人体的必需氨基酸与非必需氨基酸见表 1-1。

表 1-1 人体的必需氨基酸与非必需氨基酸

必需氨基酸	非必需氨基酸
缬氨酸、亮氨酸、 异亮氨酸、赖氨酸、 蛋氨酸、苏氨酸、 苯丙氨酸、色氨酸	精氨酸、甘氨酸、丝氨酸、 组氨酸、天冬氨酸、丙氨酸、 酪氨酸、脯氨酸、羟氨酸、 半胱氨酸、谷氨酸、胱氨酸

2. 蛋白质

蛋白质是由 α -氨基酸按一定顺序结合形成一条多肽链，再由一条或一条以上的多肽链按照其特定方式结合而成的高分子化合物。蛋白质是构成人体组织器官的支架和主要物质，在人体生命活动中起着重要作用，可以说没有蛋白质就没有生命活动的存在。饮食中蛋白质主要存在于瘦肉、蛋类及豆类中。

蛋白质分子上氨基酸的序列和形成的立体结构构成了蛋白质结构的多样性。蛋白质具有一级、二级、三级、四级结构，如图 1-3 所示，蛋白质分子的结构决定了它的功能。

一级结构（primary structure）：氨基酸残基在蛋白质肽链中的排列顺序称为蛋白质的一级结构，每种蛋白质都有唯一而确切的氨基酸序列。

二级结构（secondary structure）：蛋白质分子中肽链并非直链状，而是按一定的规律卷曲（如 α -螺旋结构）或折叠（如 β -折叠结构）形成特定的空间结构，这是蛋白质的二级结构。蛋白质的二级结构主要依靠肽链中氨基酸残基亚氨基（—NH—）

上的氢原子和羰基上的氧原子之间形成的氢键而实现。

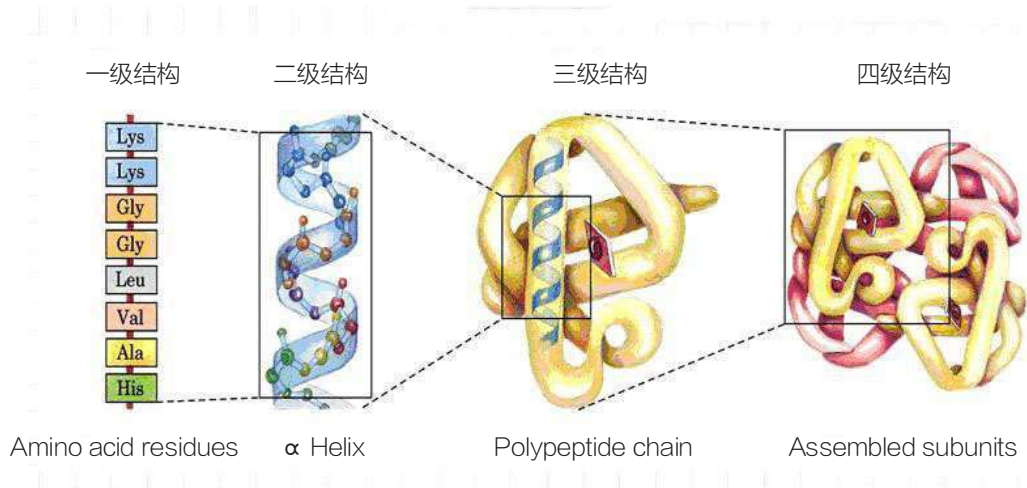


图 1-3 蛋白质的四级结构

三级结构 (tertiary structure): 在二级结构的基础上, 肽链还按照一定的空间结构进一步形成更复杂的三级结构。肌红蛋白、血红蛋白等正是因为这种结构才能使表面的空穴恰好容纳一个血红素分子。

四级结构 (quaternary structure): 具有三级结构的多肽链按一定空间排列方式结合在一起形成的聚集体结构称为蛋白质的四级结构。如血红蛋白由 4 个具有三级结构的多肽链构成, 其中两个是 α -链, 另两个是 β -链, 其四级结构近似椭球形状。

(二) 多肽的概念

多肽也简称肽 (peptide) (如图 1-4 所示), 是 α -氨基酸以肽键连接在一起而形成的化合物, 它也是蛋白质水解的中间产物。

一般肽中含有的氨基酸的数目为 2~9, 根据肽中氨基酸的数量的不同, 肽有多种不同的名称: 由 2 个氨基酸分子脱水缩合而成的化合物叫作二肽, 同理类推还有三肽、四肽、五肽等, 一直到九肽。通常由 10~100 个氨基酸分子脱水缩合而成的化合物叫多肽, 它们的相对分子质量低于 10 000 Da (Dalton, 道尔顿), 能透过半透膜, 不被三氯乙酸及硫酸铵所沉淀。也有文献把由 2~10 个氨基酸组成的肽称为寡肽 (小分子肽), 由 11~50 个氨基酸组成的肽称为多肽, 由 50 个以上的氨基酸组成的肽称为蛋白质。换言之, 蛋白质有时也被称为多肽。



图 1-4 生物多肽

（三）多肽的分类

多肽分为生物活性多肽和人工合成多肽两种。

生物活性多肽是蛋白质中 22 个天然氨基酸以不同组成和排列方式构成的从二肽到复杂的线性、环形结构的不同肽类的总称，是源于蛋白质的多功能化合物。生物活性多肽具有多种人体代谢和生理调节功能，易消化吸收，有促进免疫、激素调节、抗菌、抗病毒、降血压、降血脂等作用，食用安全性极高，是当前国际食品界最热门的研究课题和极具发展前景的功能因子。

人工合成多肽是以氨基酸为原料，用化学方法合成的多肽或蛋白质。合成其的目的是：①研究天然多肽或蛋白质的结构；②生产天然的、在生物体内含量极微但有医疗或其他生物效用的多肽；③改变部分结构，研究其结构与功能的关系，并设计更有效的药物。

二、多肽的来源及理化性质

（一）多肽的来源

多肽大体上有以下几种来源（图 1-5）。



图 1-5 多肽来源丰富

乳肽：主要由动物乳中的酪蛋白与乳清蛋白酶解制得，比原蛋白更易溶解于水并被人体消化吸收，且耐酸、耐热、渗透压低，是活性肽中需求量最大、应用最广的保健食品素材。

大豆肽：由大豆蛋白酶解制得。具有低抗原性、抑制胆固醇、促进脂质代谢及发酵等特点和功能。用于食品能快速补充蛋白质源，消除疲劳以及作为双歧杆菌增殖因子。

玉米肽：由玉米蛋白酶解制得。具有抗疲劳，改善肝、肾、肠胃疾病患者营养的功能，并可促进酒精代谢，用作醒酒食品。

豌豆肽：酶解豌豆蛋白制得。口味温和，价廉，可用于婴儿配方乳粉。

卵白肽：酶解卵蛋白制得。具有易消化吸收、低抗原性、耐热等特点，可用于流动食品、营养食品或糕点中。

畜产肽：由牲畜肌肉、内脏、血液中的蛋白经酶解制得，如脱脂牛肉酶解制得牛肉肽，其含较多支链氨基酸和肉毒碱，是低热量蛋白质补充剂；新鲜猪肝经酶解、脱色、脱臭、超滤精制得肝肽，可用作促铁吸收剂，用于婴儿食品、饮料、糕点等中；猪血经酶解制得血球蛋白肽，可用于各类食品中。

水产肽：各种鱼肉蛋白酶解制得的肽，如沙丁鱼肽，是血管紧张素转换酶抑制肽，不含苦味，可用于防治高血压的保健食品或制剂中。

丝蛋白肽：蚕茧丝蛋白经酶解制得的低肽，具有促进酒精代谢、降低胆固醇、预防痴呆等多种功能，可用于醒酒食品和特种保健食品。

复合肽：动植物、水产、畜产等多种蛋白质混合物经酶解制得的复合肽，具有改善脂质代谢的功能，可用于各类保健食品中。

（二）多肽的理化性质

1. 多肽的物理性质

与氨基酸相似，肽类物质也具有两性性和等电点。利用多肽的等电点，可以进行肽类物质的分离。

黏度与溶解度：当天然蛋白水溶液浓度超过 13% 时就会形成凝胶，不利于蛋白溶液的制备；而多肽即使在 50% 的高浓度下和在较宽的 pH 值范围内仍能保持溶解状态，同时还具有较强的吸湿性和保湿性，这使原本无法实现的高蛋白饮料和高蛋白果冻的生产成为可能。

渗透压：当一种液体的渗透压比体液高时，易使人体周边组织细胞中的水分向胃肠移动而出现腹泻。多肽溶液的渗透压比氨基酸溶液要低，因此可以克服因氨基酸溶液渗透压高而导致的问题。

对食品质构的调节作用：多肽具有抑制蛋白质形成凝胶的性能，可利用此性质来调整食品的质构。如水产、肉、禽蛋白在加热时因形成凝胶而变硬，适量加入大豆多肽，能起到软化的作用。

2. 多肽的化学性质

肽类物质基本的化学性质和氨基酸基本的化学性质相同，都是由其特征性官能团决定的，如与茚三酮的反应、与邻苯二甲醛的反应、与荧光胺的反应等。但肽和蛋白质可以发生双缩脲反应，而氨基酸则不能。

第二节 多肽的研究及应用

一、多肽的研究历程

从肽的发现到后来的逐步发展和产业化（图 1-6），已经有一百多年的历史，其研究发展的大致脉络如下。

1902 年，伦敦医学院的两位生理学家贝利斯（Bayliss）和斯塔林（Starling）在动物胃肠里发现了胰泌素。这是人类第一次发现多肽物质，他们也因此被授予诺贝尔生理学或医学奖。



图 1-6 多肽的应用已引起广泛关注

1952 年，美国生物化学家斯坦利·科恩（Stanley Cohen）在将肉瘤植入小鼠胚胎的实验中，发现小鼠交感神经纤维生长加快、神经节明显增大。1960 年，这种现象被证明是一种多肽物质在起作用的结果，此多肽物质被称为神经生长因子（NGF）。

20 世纪 60 年代，梅里菲尔德（Merrifield）首次提出多肽固相合成法（简称 SPPS），并因此于 1984 年荣获诺贝尔化学奖。

1965 年，我国科学家成功合成结晶牛胰岛素，这是世界上第一次人工合成多肽类生物活性物质，此胰岛素就是 51 肽。

20 世纪 70 年代, 神经肽的研究进入高峰, 脑啡肽及阿片肽相继被发现, 人类开始了对多肽影响胚胎发育的研究。

1975 年, 休伊斯 (Hughes) 和科斯特里兹 (Kosterlitz) 从人和其他动物的神经组织中, 分离出了内源性肽, 开拓了“细胞生长调节因子”这一生物制药新领域。

1986 年, 诺贝尔生理学或医学奖同时授予发现“生长因子”的美国生物化学家斯坦利·科恩 (Stanley Cohen) 和意大利女生物学家丽塔·列维·蒙塔尔奇尼 (Rita Levi-Montalcini)。

1987 年, 美国批准了第一个基因药物——人胰岛素。

20 世纪 90 年代, 人类基因组计划启动。随着一个个基因被解密, 多肽研究及其应用出现空前繁荣的局面。基因表达的生命现象都是由蛋白质呈现的, 于是科学家把眼光放在生物工程的另一个庞大的计划上, 那就是蛋白质工程, 而蛋白质工程从某种意义上说就是多肽研究。

1996 年, 中国制药企业三九集团旗下的武汉九生堂生物工程有限公司用生物酶降解全卵蛋白, 人工合成世界上第一个小分子活性多肽, 即“酶法多肽”, 并实现了工业化和产业化。《人民日报》海外版报道了这一消息, 震惊了世界。发明人邹远东获得联合国“和平使者”称号及中国发明创业奖。

2005 年, 瑞典皇家科学院宣布, 将 2004 年诺贝尔化学奖授予以色列科学家阿龙·切哈诺沃 (Aaron Ciechanover)、阿夫拉姆·赫什科 (Avram Hershko) 和美国科学家欧文·罗斯 (Irwin Rose), 以表彰他们发现了泛素调节的蛋白质降解。

蛋白质是构成包括人类在内的一切生物的基础, 科学家在这个领域的研究成果, 代表了 21 世纪的高端科技水准。

二、多肽在医药领域的应用

(一) 治疗用多肽

自然界中存在着大量的生物活性多肽, 其在生理过程中发挥着非常重要的作用, 涉及分子识别、信号转导、细胞分化及个体发育等诸多领域。这些活性多肽可以开发为药物、疫苗等应用于临床。

近十年来, 国外对生物活性多肽进行了大量的基础和应用研究, 并将一系列多肽药物推向市场, 获得了巨大的经济及社会效益 (图 1-7)。



图 1-7 多肽在药物领域应用广泛

1. 内源性多肽

随着人类基因组计划的完成，蛋白质组学及其他组学研究的广泛开展，人类对自身的认识越来越深入，对于体内多肽、蛋白质功能的了解越来越透彻。存在于体内的信号分子有相当数量是肽和蛋白质，许多疾病的发生、发展均与这些物质的失衡有关。因此，源于生物体本身的蛋白质、多肽类药物日益受到重视，它们被称为内源性活性多肽或蛋白质。生物活性多肽在体内含量极少而生理效应极强，分布广泛，因而为多种药物研发提供了天然先导化合物。

2. 外源性多肽

生物活性多肽的另一重要来源是外源性多肽，尤其是源于动物的多肽类毒素和抗生素，如蜂毒、蛇毒、蛙毒、蝎毒及芋螺毒素等。其生理效应强，作用广泛，在药物研发中已引起极大关注，特别是在镇痛、抗炎、抗肿瘤及治疗神经系统疾病领域，不乏已经开发为药物的先例。目前主要是从生物多肽库（噬菌体、细菌、酵母以及哺乳细胞表面多肽库）内筛选生物活性多肽。

3. 合成多肽

内源性和外源性生物活性多肽为多肽药物研发提供了巨大的天然活性多肽库，尽管它们可以直接开发为药物，但由于其固有的特性，往往需要经过化学修饰，赋予其适合药物开发的特性，才能开发为有价值的药物。以内源性或外源性生物活性多肽为先导的多肽药物研发是新药研发的捷径之一，给多肽药物提供了更广阔的发展空间。20 世纪 80 年代末至 90 年代出现的生物（基因）合成多肽库和化学合成多肽库，为

多肽药物领域以及制药工业带来革命性进展。其于 1998 年被美国科学家评为进展最快的十个领域之一。

4. 多肽药物的优点

多肽药物多数源于内源性多肽或其他天然多肽，其结构清楚，作用机制明确。与一般有机小分子药物相比，多肽药物具有活性高、用药剂量小、毒副作用低、无代谢异化等突出特点；与蛋白质类药物相比，较小的多肽免疫原性相对较小，可化学合成，产品纯度高，质量可控。另外，多肽药物可运用多种手段进行化学修饰，例如对多肽药物本身的分子结构进行改造，以改变其理化性质和药代动力学性质（易酶解、半衰期短、口服生物利用度低等）。而化学修饰是多肽药物的重要研究内容。科研人员可以根据多肽药物的这些特点，进行结构设计和化学修饰，充分发挥其优点，克服或避免其缺点，针对相应的适应证，达到研发的预期目标。

5. 多肽药物的不足

1) 多肽药物的结构限制

多肽药物的化学结构决定其活性，影响活性的结构因素主要包括氨基酸及其排序、末端基团、肽链和二硫键位置等。此外，药物的空间结构即二维、三维结构也同样影响其生物活性。另外，多肽的相对分子质量较大，颗粒大小为 1~100 nm，因此不能透过半透膜，这也是其药用的限制因素之一。

2) 多肽药物的稳定性限制

多肽药物在体内外环境可能因受到多种复杂的化学降解和物理变化而失活，如凝聚、沉淀、消旋化、水解及脱酰胺基等。多肽药物还会受到生物利用度的限制：多肽及蛋白质药物半衰期短、清除率高、胞膜转运能力差、易被体内酶和细菌及体液破坏等。而且多肽药物的非注射给药生物利用度低，一般仅为百分之几。

(二) 诊断用多肽

目前，用多肽抗原装配的抗体检测试剂包括肝炎病毒、艾滋病病毒、人巨细胞病毒、风疹病毒、梅毒螺旋体、囊虫、锥虫、莱姆病及类风湿等检测试剂。使用的多肽抗原大部分是从相应致病体的天然蛋白内分析筛选获得的，有些是从多肽库内筛选的全新小肽。同时可制备标记多肽用作造影剂，进行影像性检查和诊断。

(三) 多肽作为药物载体及前体药物的应用

多肽在体内表现出载体作用,可将目的药物吸附、粘贴、装载于载体上。而且多肽是一种生物活性物质,毒性作用较小,具有良好的生物相容性,可制成各种载体材料控制药物释放。因此,近年来将多肽作为药物载体、利用多肽对药物载体进行修饰及将多肽用于前体药物等领域逐渐引起人们的关注,具有良好的应用前景,也拓宽了多肽在医药领域的应用范围(图 1-8)。



图 1-8 多肽药物市场巨大

1. 受体导向的多肽靶向药物载体

小片段多肽具有低毒性、靶向性、无免疫原性、良好的生物相容性等特点。研究已发现,肿瘤细胞表面会高表达多肽类受体,因此一些短肽可作为导向物,以配体-受体特异性结合的方式应用于靶向药物递送系统。短肽在各种受体介导的靶向药物递送系统中的作用得到越来越深入的研究。

1) 蛙皮素(bombesin, BN)/胃泌素释放多肽(gastric releasing peptide, GRP)受体介导的靶向药物递送系统

Keller 等应用 RT-PCR 技术及放射配基综合实验对 3 种肾癌细胞株(A498、ACHN 及 786-0)进行了分析,结果表明这些细胞株的细胞膜上都有 BN/GRP 受体的表达。将一种蛙皮素 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-I/J(CH₂-NH)-Leu-NH₂(RC-3094)作为配体,与吡咯啉阿霉素(2-pyrrolinodoxorubicin, P-DOX, AN-201)制成蛙皮素复合物(AN-215),研究发现 AN-215 与肾癌细

胞膜上的 GRP 受体的亲和力较高; 与游离的 AN-201 比较, 其抑瘤效果更显著, A498、ACHN 及 786-0 肿瘤体积和重量分别减少了 64.9%、74.9%、59.2%和 60.7%、67.6%、65.4%; 而游离的 AN-201 对肾癌细胞增殖基本没有抑制效果。

Nagy 等将羧基末端 BN-(6-14) 或 BN-(7-14) 五肽序列的蛙皮素与阿霉素 (doxorubicin, DOX) 或 AN-201 制成蛙皮素复合物, 其结构共同点是在 13 位和 14 位之间存在一个缺失的肽键 ($\text{CH}_2\text{-NH}$ 或 $\text{CH}_2\text{-N}$), 与五肽序列 BN/GRP 受体的亲和力高。体外实验证明, 二者对表达 BN/GRP 受体的胰腺癌细胞、肺癌细胞、前列腺癌细胞和胃癌细胞具有相似的抑瘤效果。

2) 生长抑素 (somatostatin, SRIF) 受体 (SSTs) 介导的靶向药物递送系统
结直肠癌的治疗通常面临抑癌基因 p53 的变异, 这种变异严重阻碍了治疗的进展。Szepeshazi 等研究发现结直肠癌细胞膜上高表达 SSTs。将 SRIF 类似物 RC-121 与 AN-201 连接, 形成靶向 SRIF 复合物 (AN-238), 能将药物 AN-201 定向转运到肿瘤细胞, 使肿瘤细胞内药物的浓度得到显著提高。

3) 十肽 SynB₃ 受体介导的靶向药物递送系统

近年来, Castex 等研究了许多小分子多肽类载体及其应用, 例如十肽 SynB₃ 可通过受体、介导药物 (包括抗肿瘤药物) 在脑部的吸收, 将 SynB₃ 与 AN-201 通过丁二酸即共价连接形成复合物 P-DOX-SynB₃。该复合物能显著增加 AN-201 的脑部吸收, 同时减少 DOX 的心脏毒副作用。

4) 黄体酮释放激素 (luteinizing hormone releasing hormone, LHRH) 受体介导的靶向药物递送系统

Buchholz 等把 LHRH 作为靶向配体, 连接 DOX 或 AN-201 形成复合物 (AN-207)。对乳腺癌细胞的体外实验结果表明, LHRH 可作为多肽配体, 将药物靶向转运到各种表达 LHRH 受体的肿瘤细胞, 如乳腺癌细胞、卵巢癌细胞、子宫内膜癌细胞及前列腺癌细胞等, 从而更好地发挥抗癌作用, 显著抑制肿瘤细胞增殖。对 3 种卵巢癌细胞株 UCI-107、OV-1063 和 ES-2 以不同方式给药的体内实验结果显示, 靶向蛙皮素的复合物 (AN-215)、靶向生长抑素的复合物 (AN238) 和靶向黄体酮释放激素的复合物 (AN-207) 单独给药均对卵巢癌细胞有显著抑制作用, 而不会诱导耐药基因表达。

5) 其他多肽介导的靶向药物递送系统

Pan 等证明包含 RGD (Arg-Gly-Asp) 序列的寡肽 (K)₁₆GRGDSPC 是一种易合成的、高效无毒的载体, 可把外源性基因靶向转入小鼠的骨髓基质细胞

(BMSCs) 内。

Szynol 等筛选出一个源于富组蛋白的含有 14 个氨基酸的小分子多肽 (dhvar5), 其具有高度疏水的 N 末端及带阳离子的 C 末端, 因此具有两亲性。利用重组技术将合成的 dhvar5 与一种重链抗体 VHH 进行重组形成免疫交联物 VHH-dhvar5, 并在 VHH 和 dhvar5 之间插入 Xa 因子切割位点, 可增加活性物质的释放。

2. 穿膜肽作为药物载体的应用

近年来一些具有生物膜穿透作用的多肽, 即穿膜肽 (cell-penetrating peptides, CPPs) 相继被发现。研究表明, 这些多肽具有水溶性和低裂解性, 并可通过非吞噬作用进入细胞, 甚至细胞核, 可以将大于本身 100 倍的分子运入细胞内, 而且对宿主细胞几乎没有毒性作用。

迄今为止, 已发现穿膜肽可介导蛋白质、多肽、寡聚核苷酸、DNA、质粒及脂质体等一系列生物大分子进入各种不同的组织和细胞, 发挥各自的生物活性。天然穿膜肽的发现始于 1988 年 Green 等证实 HIV-1 反式激活蛋白 Tat 能跨膜进入细胞质和细胞核内; 1997 年, Vives 等发现 HIV-Tat 中一个富含碱性氨基酸、带正电荷的多肽片段与蛋白转导功能密切相关, 称之为蛋白转导域 (protein transduction domain, PTD)。

研究较多的天然穿膜肽有三种, 分别来自 HIV-1、SIV 的 Tat、果蝇同源异型转录因子 Antp 和单纯疱疹病毒 1 型 (HSV-1) VP22 转录因子。此外, 四川大学研究发现人鼠同源的 CLOCK 蛋白的 DNA 结合序列也是一种穿膜肽, 称为钟蛋白穿膜肽, 该穿膜肽已申请国家专利。另外, 在人周期蛋白 (human period-1)、信号转导蛋白 Syn-B1、纤维母细胞生长因子 FGF-4、HIV 融合蛋白 gp41、朊病毒、外毒素 A、 γ 分泌酶等其他蛋白质中也已发现具有穿膜效应的多肽序列。这表明穿膜肽可能广泛存在于自然界中。

在对天然穿膜肽的研究中, 人们逐渐发现了一些与穿膜活性有关的结构特点, 从而利用这些特点设计合成了一些穿膜多肽, 进一步促进了穿膜肽的研究和发展。天然穿膜肽均为带正电荷的长短不等的多肽片段, 其中富含 Arg 和 Lys 等碱性氨基酸残基。利用这一特性, 现已人工合成了多聚 Arg 和多聚 Lys, 也具有穿膜能力; 而且 9 个 Arg 和 9 个 Lys 残基构成的序列比 Tat 蛋白转导域的蛋白转导活性更强。圆二色谱分析发现, 众多天然穿膜多肽均具有 α -螺旋结构, 目前已在这一理论上设计出具有更加规则 α -螺旋的穿膜肽, 体内外试验证实, 改良的穿膜肽穿透力更强、效率更高。

3. 聚多肽共聚物自组装的药物载体作用

由氨基酸及其衍生物聚合形成的聚多肽，因其独特的结构和性能，近年来在分子链构象研究、蛋白质结构模拟和生物医学等领域受到了关注。其中两亲性聚多肽共聚物的自组装行为的研究为开发具有生物安全性、可控释、可降解的新型药物载体创造了条件。有关两亲性聚多肽共聚物，特别是接枝共聚物的自组装行为和载药性能的研究报道目前尚不多，许多影响因素也未作研究。

4. 多肽在药物载体修饰剂方面的应用

除直接用作药物载体外，多肽也可用于对其他常用药物载体，如脂质体、PEG 等进行修饰。

Maria 等将包含 RGD 三肽序列的多肽连接到脂质体的磷脂基团，同时对所制备的脂质体多肽进行纯化与分析。制备的 RGD 脂质体具有良好的靶向性。

Maeda 等分离出 Ala-Pro-Arg-Pro-Gly (APRPG) 多肽，能特异性结合于肿瘤新生血管。应用 APRPG 修饰的脂质体几乎可以主动靶向到所有的实体瘤。

5. 多肽在前体药物方面的应用

阿霉素具有广泛的抗肿瘤作用，但是由于缺乏靶向性，其毒性比较大。Diatos-SA 公司研发的 DTS-201，将阿霉素与小肽结合制成前体药物。实验表明，该前体药物可被两种肿瘤特异性多肽酶分解，在肿瘤部位释放出阿霉素，从而提高阿霉素的靶向性，降低其毒副作用，而该前体药物本身没有药理活性。临床前研究已证明其疗效优于阿霉素，I 期临床试验所用剂量达到阿霉素的 3.75 倍仍具有良好的耐受性。

(四) 多肽芯片 (polypeptide chip) 的应用

多肽芯片是生物芯片的一种，它采用光导原位合成或微量点样等方法，将大量多肽分子有序地固化于支持物（如玻片、硅片、聚丙烯酰胺凝胶及尼龙膜等）表面，组成密集的二维分子排列，可利用分子间的特异性相互作用，对待测物质进行快速、并行、高效的检测分析，用于药物的高通量筛选及蛋白质鉴定等。将待分析的蛋白质与相互之间的构造存在细微差别的多个多肽相结合后，可通过蛋白质与多肽的结合模式来鉴定蛋白质。如果能够获知与特定的蛋白质特异结合的多肽，则可将其用于候选药物的设计。生物芯片应用领域如图 1-9 所示。

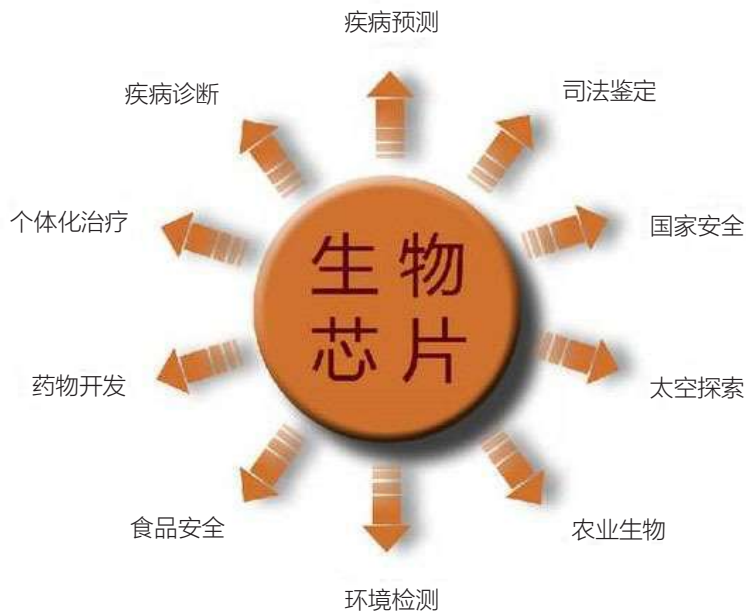


图 1-9 生物芯片已应用于很多领域

一般而言，制造 α -螺旋和 β -折叠等多肽立体结构需要特定的氨基酸序列。目前已合成了具有立体结构的多肽。每次只需把多肽中氨基酸的种类稍加改变，就可合成出 100 多种具有相同立体结构而内部序列有微妙差异的多肽。一枚芯片上固定多肽的数量大约为 3 000 个。多肽与蛋白质不同，可以将其作为化合物处理，所以将多肽固定在基板上比较容易，而且其立体结构也比较稳定。

三、多肽在其他行业的应用

(一) 多肽在食品行业的应用

多肽在食品行业主要用于功能食品和食品添加剂。20 世纪 60 年代，从牛乳中提取的酪蛋白磷酸肽作为促进钙吸收的功能多肽开始在幼儿食品中应用。目前酪蛋白磷酸肽作为食品添加剂已在全世界 80 多个国家得到应用。

1997 年，日本森永乳业将乳清中分离的乳蛋白多肽添加到婴儿奶粉中，用于调节婴幼儿对牛奶的超敏反应。目前已有 8 种含乳蛋白多肽的产品上市。此外，森永乳业还开发了营养多肽 W-8、脂蛋白多肽 C-2500 及用以发泡和乳化的乳化多肽 C-80。

多肽抗生素乳酸链球菌素对革兰氏阳性菌具有广泛抑制作用，对人体基本无毒，

也不会与医药抗生素产生交叉耐药，已被作为食品防腐剂，用于阻止乳制品腐败。生物多肽功能食品如图 1-10 所示。



图 1-10 生物多肽功能食品

阿斯巴甜是由 Phe 与 Asp 组成的二肽非糖甜味剂，其甜度为蔗糖的 200 倍，可供糖尿病患者等忌糖者食用，且热量低，可用于减肥保健品。目前二肽甜味素已被 70 多个国家批准用于食品。此外，Lys 二肽已被证明是有效的阿斯巴甜替代品，其不呈现酯的性质，因而在食品加工和储存过程中更加稳定。

除作为甜味素外，一些其他多肽也可作为食品感官肽，如苦味肽、酸味肽、咸味肽、风味肽、抗氧化肽及表面活性肽等。风味肽可作为加工食品的风味和香味的前体，起到增强食品风味的作用。表面活性肽则可作为食品稳定剂和乳化剂。食品感官多肽在我国的生产 and 应用刚刚起步，但市场潜力巨大，值得进一步研究与开发。

（二）多肽在化妆品行业的应用

皮肤生理学及分子生物学研究表明，低相对分子质量小肽在化妆品中具有广阔的应用前景。阿基瑞林（argireline）是由 6 个氨基酸组成的多肽，也称为类肉毒杆菌，在对 10 名健康女性进行的试验中，受试者使用阿基瑞林 30 d，皱纹深度显著降低。对其作用机理进行研究发现，其作用机制类似肉毒神经毒素，但毒性较低，高剂量下未发现口服毒性及刺激性，目前已被应用于化妆品中。两种五肽的棕榈酸衍生物也已被开发用于皮肤修复，体外研究发现棕榈酰五肽-4 可以促进胶原、弹力蛋白及氨基葡聚糖的合成，临床试验则显示，其可以修复光辐射对皮肤的损伤。

（三）多肽在农牧业的应用

1. 多肽在农业的应用

1) 植物内源性多肽激素

到目前为止，被普遍认可的植物多肽激素有 4 种：系统素、SCR、CLV3 和植物磺肽素。它们分别参与植物的防御反应、花粉-柱头识别过程、茎端生长点干细胞数目维持和细胞的分裂。

（1）系统素：Pearce 等于 1991 年从被昆虫攻击的番茄叶中发现了高等植物中第一个多肽激素——系统素（systemin）。系统素是植物系统性防御反应的信号分子，能诱导受伤叶片及一定距离内的未受伤叶片产生蛋白酶抑制剂，这些蛋白酶抑制剂进入昆虫肠道后，能直接影响其消化系统功能，从而抑制昆虫对植物的进一步侵害。

（2）SCR：很多植物特别是芸薹属植物中存在自交不亲和（self-incompatibility, SI）现象，即一株植物的花粉落到自身的柱头上时不能完成授粉过程，这种防止自交的机制有利于保持物种遗传多样性。分子生物学研究表明，雌蕊中存在两个 SI 位点蛋白——SLG 和 SRK，它们均在柱头表面乳突中表达。在花药中，SI 位点编码一个只在绒毡层中表达的富含 Cys 的胞外多肽——SCR/SPI1，并将其分泌到花粉粒。当花粉粒落到柱头上时，SCR/SPI1 能够与柱头上的受体复合体 SLG/SRK 相互作用。

（3）CLV3：20 世纪 80 年代剑桥大学分离出第一组茎端生长点变大的突变体。除了生长点变化外，这些突变体的花器官数目也有不同程度增加。其心皮数目增加导致其种荚呈现棒球棍的形状，被命名为 CLV1。此后又得到了另外两个生长点变大的遗传位点，并分别命名为 CLV2 和 CLV3。CLV3 是研究较为清楚的一个调控植物发育的多肽激素。生物信息学分析发现 CLV3 中含有一个 14 个氨基酸的保守序列。到目前为止，已在拟南芥、水稻、玉米和线虫等物种中发现了至少 46 个蛋白质含有该序列。

（4）植物磺肽素：植物悬浮培养细胞存在密度效应。培养细胞稀释到一定程度后就很难再分裂，甚至在补充植物激素和营养物质之后也难以提高其有丝分裂活性。这说明悬浮培养细胞存在一种能够感受培养细胞密度的非激素因子。研究人员采用辅助培养的方法（即把低密度的靶细胞靠近高密度辅助细胞一起培养，但不直接接触），发现低密度培养细胞能够感受由高密度培养细胞释放到胞外的一种细胞分裂促进因

子,即植物磺肽素(phytosulfokine, PSK)。PSK是在植物中发现的第一个多肽类生长因子。现已证明PSK可以促进诸如日本柳杉体细胞胚胎发生和根、芽的形成及花粉的产生,高浓度PSK能够延长热胁迫幼苗的衰老、影响单个细胞生长和寿命。

以上激素在植物病虫害防治及农作物培育方面具有重要的价值。

2) 多肽作为肥料增效剂的应用

聚Asp属于聚氨基酸的一种。相对分子质量为3 000~5 000 Da的聚Asp供给植物时(通常在根部或叶片),能增强植物对肥料的摄取,使植物更有效地利用养分,故其被称为肥料增效剂。研究显示,在相同施肥量情况下,使用聚Asp能增加谷物产量,在得到相同谷物产量的情况下,可使用聚Asp减少1/3~1/2的肥料用量,聚Asp对稻飞虱的防治有明显的增效作用,虫口减退率比单用杀虫剂处理有显著提高。

2. 多肽在畜牧业的应用

诺西肽(nosiheptide)属于含硫多肽抗生素,1961年由法国化学家首先发现,后在比利时、美国、法国等多个国家进行动物喂养实验。实验结果表明,其具有良好的促进动物生长的作用,可以提高饲料利用率,且具有用量小、无残留、毒性小等优点。20世纪80年代,其工业化生产技术获得突破后在日本上市,当年销售额达10亿日元。我国于1998年批准其作为国家三类新兽药,允许其作为药物添加剂在饲料中长期使用。

2

第二章 天然多肽的来源

第一节 海洋生物多肽

早在 2 000 多年前，中国人就懂得利用海洋生物来防病治病，中国可谓是世界上最早应用海洋药物的国家。历代本草均有海洋药物的记载，诸如《黄帝内经》记载以乌贼骨作为丸饮、以鲍鱼汁治血枯，《山海经》记载的海洋药物就有 27 种，《神农本草经》记载的海洋药物有 10 种，《本草纲目》记载的海洋药物近 100 种。海洋生物的生态环境比陆地生物的环境复杂得多，故海洋生物的某些特异化学结构是陆地生物所不具有的。肽与蛋白质是海洋生物中含量极其丰富的生理活性物质，这就使海洋成为生物活性肽的资源宝库。如图 2-1 所示，海洋生物是多肽的重要来源。



图 2-1 海洋生物是多肽的重要来源

海洋生物活性肽即从海洋生物蛋白质中获得的生物活性肽。目前研究的海洋生物活性肽类主要来源于海绵、海鞘、芋螺、海葵、海星、海藻、海兔和海洋鱼类等海洋生物。很多海洋肽类具有抗肿瘤、抗艾滋病、抗真菌、抗病毒以及免疫调节等生物活性。源自海洋的生物肽种类有海参多肽、鲍鱼多肽、海虾环肽、龙虾多肽、磷虾多肽、鲑鱼多肽等。从海洋植物蛋白质中获得的生物活性肽有紫菜多肽、海藻多肽、海带多肽等。

一、鱼类肽

鱼类是人们最早食用的海洋生物之一，其体内含有丰富的蛋白质成分，营养价值相当高。但从其中开发具有药用价值的活性物质的研究却较少。曾有报道从蓝鳃太阳鱼中分离并鉴定出 4 种具缓激肽活性的肽类，对鱼肠组织细胞具有强烈的刺激作用。还有研究从大西洋鳕鱼、虹鳟、欧洲鳗鲡等鱼类的嗜铬细胞组织中提取到一系列的生物活性肽及其类似物，并利用免疫组织化学方法研究其在细胞组织中的作用，发现此类肽与肾上腺素受体具有一定的亲和性，可能具有控制儿茶酚类物质释放的作用。

（一）鲨肝肽

郭昱等研究了鲨肝肽对小鼠免疫性肝损伤的保护作用及免疫调节作用，结果表明，鲨肝肽能有效抑制免疫性肝炎小鼠血清转氨酶含量的异常升高，明显减轻肝脏损伤，提示鲨肝肽可研发治疗肝炎和调节免疫的药物。吕正兵等研究了鲨肝肽对硫代乙酰胺所致小鼠急性肝损伤的保护功能，经病理切片观察和细胞分子水平的分析表明，鲨肝肽具有减少肝细胞凋亡、保护亚细胞结构和抗肝细胞坏死的作用。范秋领等也研究了鲨肝肽对硫代乙酰胺所致大鼠急性肝损伤和对肝线粒体功能的影响，结果表明，鲨肝肽能明显抑制硫代乙酰胺造成的急性肝损伤和脂质过氧化，改善因硫代乙酰胺而受损的线粒体呼吸功能。袁述等用鲨鱼肝再生因子（sHRF）给切除部分肝脏的大鼠注射给药，观察其对肝脏细胞再生的促进作用。结果发现，sHRF 在短期内对大鼠肝脏部分切除术后再生有明显的促进作用，其机制可能是 sHRF 在促进肝脏细胞再生过程中，使血清甲胎蛋白和肝细胞中一氧化氮的含量升高，从而促进肝细胞再生加速。

（二）鲨鱼多肽

鲨鱼软骨中存在一类多肽，能通过阻止肿瘤周围毛细血管生长而达到抑制肿瘤的作用，对肺癌、肝癌、乳腺癌、消化道肿瘤、子宫颈癌、骨癌等均有抑制作用。陈建鹤等用盐酸胍抽提姥鲨软骨蛋白，采用超滤和分子筛柱层析等方法分离纯化获得新生血管抑制因子 Sp8，Sp8 在体外能抑制血管内皮细胞增殖，抑制新生血管生长，在体内能抑制小鼠移植 S180 肉瘤生长。

（三）鱼精蛋白肽

李龙江等研究认为，鱼精蛋白肽可明显降低肿瘤内血管密度，具有抗肿瘤作用，其治疗效果归因于鱼精蛋白可抑制血管生成和诱导细胞凋亡。体外实验研究发现，鱼精蛋白能明显抑制鸡胚绒毛膜膜上的血管生成。给移植瘤和瘤动物皮下注射鱼精蛋白，肿瘤生长明显受到抑制。

（四）鱼类抗菌肽

目前有关鱼类抗菌肽的活性和功能研究多数在体外进行，许多抗菌肽对鱼类特异的甚至其他动物的病原微生物都具有杀伤活性。Oren 等从豹鲂体上分离到一种 33 个氨基酸残基的抗菌肽并命名为 pardaxin。此肽具有比蜂毒素更强的抗菌活性和比人红细胞更低的溶血活性，其作用可与其他天然的抗菌肽如蛙皮素等相媲美。Jorge 等从彩虹鲑鱼的皮肤分泌物中分离提取到一种新的抗菌肽 Oncorhyncin II，指出这种抗菌肽的前 17 个氨基酸残基与来自彩虹鲑鱼组蛋白 H1 的 138~154 个残基相同，并测得其相对分子质量为 7 195.3 Da。从而指出这种 Oncorhyncin II 抗菌肽是组蛋白 H1 的 C 末端 69 残基的片段。随后 Jorge 等又从彩虹鲑鱼的血细胞中分离得到具有抗菌特性的活性片段，研究得出这种活性片段对热敏感且能被蛋白酶所消化，从而推断这一活性片段为一种类似蛋白质的具有抗菌性的天然成分。

（五）鱼类抗高血压肽

Suesuna 和 Osajima 最先报道了沙丁鱼和带鱼的水解物中含有血管紧张素转化酶（ACE）抑制肽，其相对分子质量为 1 000~2 000 Da。Matsufuji 利用碱性蛋白酶水解沙丁鱼获得 11 种 ACE 抑制肽，为 2~4 肽。Ukeda 研究发现沙丁鱼的胃蛋白酶水解物可产生最强的 ACE 抑制成分，对沙丁鱼在蛋白酶水解之前进行热处理，所产生的肽具有更强的抑制活性；从其水解物中分离出的 3 种 ACE 抑制肽，在体外

的 ACE 抑制活性较强。Hee-Guk 等通过对阿拉斯加青鳉鱼鱼皮水解, 从其水解物中分离出相对分子质量为 900~1 900 Da 的肽片段, 它具有 ACE 抑制因子的活性。吴建平报道, 日本已对各种鱼蛋白进行了研究, 如沙丁鱼肽具有 ACE 阻碍作用, 实验表明来自沙丁鱼肌肉相对分子质量为 1 000~2 000 Da 的肽有降血压作用。Fujital 报道了鲑鱼的嗜热菌蛋白酶消化液表现出最强的 ACE 抑制活性。

(六) 其他鱼类活性肽

鱼类中的鳗鱼、鳕鱼、沙丁鱼、金枪鱼的肌肉中含 15%~22% 的蛋白质, 是其他动物蛋白所不能比拟的。鱼肉中还含对人类代谢非常重要的谷胱甘肽, 其在许多重要的生物学现象中起着直接或间接的作用。

二、藻类肽

海藻种类繁多, 其中含有的生物活性物质也多种多样(图 2-2)。从培养的蓝藻中分离出一种具有鱼毒性、抗菌、杀伤细胞活性的生物活性肽, 已具备大规模生产能力。Hormothamnion 是从海藻中提取的毒素肽, 具有溶细胞、细胞毒和神经毒等活性, 其作用机制主要是影响脑垂体细胞静止期的钙离子通道、提高电压敏感性钙离子通道的释放, 促进脑内激素如催乳素的分泌。



图 2-2 藻类可用于提取多肽

三、贝类肽

如图 2-3 所示，海洋贝类也是多肽的重要来源。



图 2-3 海洋贝类也是多肽的重要来源

（一）扇贝多肽

扇贝多肽 (polypeptide from *Chlamys farreri*, PCF) 是近年来从栉孔扇贝中提取的一种具有生物活性的小分子水溶性八肽，其成分包括脯氨酸、天冬酰胺、苏氨酸、羟基赖氨酸、丝氨酸、半胱氨酸、精氨酸和甘氨酸，其相对分子质量为 800~1 000 Da。阎春玲等探讨了 PCF 对小鼠胸腺淋巴细胞辐射损伤的保护作用及机制，结果表明，PCF 对紫外线辐射损伤的小鼠胸腺淋巴细胞具有一定的保护作用。其作用机制与 PCF 能清除氧自由基、提高抗氧化酶活性及保护细胞膜组织结构有关。杜卫等利用 RP-HPLC 从栉孔扇贝中分离得到 4 个相对分子质量为 800~1 000 Da 的小分子多肽 (PCF)，并对其进行了药理活性测试。采用地塞米松与脾脏和胸腺淋巴细胞共培养，地塞米松会显著降低脾脏和胸腺淋巴细胞的活性，而扇贝多肽不仅能显著减轻其对免疫细胞的抑制作用，同时还可以促进免疫细胞活性。这说明扇贝多肽能减轻地塞米松引起的淋巴细胞抑制。此外，车勇良等发现 PCF 对受双氧水氧化损伤的小鼠胸腺细胞凋亡有抑制作用，并能促进细胞增殖，且作用优于维生素 C。刘晓萍等研究表明，PCF 具有抗紫外线氧化损伤的作用，在一定剂量范围内可减轻或抑制紫外线对胸腺细胞和脾细胞的氧化损伤；在正常条件下可显著增强免疫细胞的活性，并可拮抗

雌激素对免疫细胞的抑制作用。PCF 还可抵抗辐射对胸腺细胞的损伤作用。

（二）贻贝肽

国外对贻贝药理活性的研究多集中于贻贝抗菌肽，而对它的活性研究报道不多。目前从蓝贻贝和地中海贻贝体内分离和纯化出多种抗菌肽。根据它们的一级结构可以分为 4 种，即防御素（defensin）、贻贝素（mytilin）、贻贝肽（myticin）和贻贝霉素（mytimycin），皆为小分子肽。毛文君等研究表明，贻贝肽可使移植性肿瘤生长受到抑制，小鼠的存活时间延长。肖湘等建立了 3 个活性模型，研究贻贝肽对氧自由基和脂质过氧化的作用。结果表明，它具有清除氧自由基和抑制脂质过氧化作用。可见，贻贝肽对多种氧自由基有清除作用，这对于自由基引起的疾病如炎症、辐射损伤、肿瘤，以及衰老等，有一定的意义，它作为天然药物的开发有一定的价值。

四、其他海洋生物肽

（一）海鞘多肽

海鞘属于脊索动物门。海鞘纲与尾索动物亚门的另外两个纲的物种称为被囊动物，约有 2 000 种，海鞘是被囊动物中种类最丰富、含有重要生物活性物质最多的一类。自 1980 年 Ireland 等从海鞘中发现一个具有抗肿瘤活性的环肽 Ulithiacyclamide 以来，不断有环肽在此类海洋生物中被发现。

（二）海葵多肽

海葵是另一类富含生物活性物质的海洋生物。文献报道从海洋生物海葵中提取到的活性肽可分为 3 类：（1）存在于 16 种海葵中的鞘磷脂抑制性碱性多肽，平均相对分子质量为 15 000~21 000 Da；（2）从 *Metridium senile* 属海葵中分离得到的具胆固醇抑制活性肽，其平均相对分子质量在 80 000 Da 左右；（3）从 *Aiptasia pallida* 属海葵中分离提取的、活性未知的 Aiptasiolysin A 多肽。

（三）海绵多肽

海绵是最低等的多细胞动物，结构较简单，但作为一个特殊生物群体含有极丰富的生物活性物质。富含活性多肽的海绵包括离海绵目、外射海绵目、石海绵目、软海

绵目、硬海绵目。从斐济和几内亚海域离海绵目 *Jaspis* 属海绵中分离得到的环肽，实验证明其具有杀伤线虫活性和细胞毒活性作用，其结构的全合成已经完成。

（四）芋螺多肽

芋螺是海洋腹足纲软体动物，其在猎取鱼、海洋蠕虫、软体动物时常分泌一系列毒性物质，称为芋螺毒素（conotoxin）。经过近 20 年的研究已发现的芋螺毒素有近百种，主要包括 α -芋螺毒素、 μ -芋螺毒素、 ω -芋螺毒素、 δ -芋螺毒素。它们是由 10~30 个氨基酸残基组成的小肽，富含 2 对或 3 对二硫键，是迄今发现的最小核酸编码的动物神经毒素肽，也是二硫键密度最高的小肽。其活性与蛇毒、蝎毒等动物神经毒素相似，可引起动物出现惊厥、颤抖及麻痹等症状。

（五）海星多肽

从烫灼或自主运动的海星所分泌的体液中分离纯化到一种自主刺激因子，凝胶电泳分析表明该肽的相对分子质量为 1 200 Da，HPLC 检测为单峰组分，具有刺激细胞运动并使之产生应激反应的功能。

（六）海兔多肽

从印度海兔中分离到 10 种细胞毒性环肽 Dollabilatin 1~10。其中 Dollabilatin 10 对 B16 黑色素瘤的治疗剂量仅为 $1.1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，是目前已知活性最强的抗肿瘤化合物之一。

（七）虾类活性肽

目前报道的多数为虾类抗菌肽。Destoumieux 等从养殖的南美白对虾的血细胞和血浆中分离了几种抗菌活性因子，其中 3 种具有抗真菌和抗细菌，尤其是抗革兰氏阳性菌的活力。Destoumieux 等后来又用免疫化学方法研究南美白对虾抗菌肽合成和储存的部位，发现受细菌感染后血浆中抗菌肽浓度升高，抗菌肽的免疫反应发生在角质层，说明几丁质具有与抗菌肽结合的活性。

第二节 陆地生物多肽

陆地生物多肽首先是从陆地动物蛋白质中获得的生物活性肽，如各种动物的乳（乳中含有大量乳蛋白）中都存在多种生物活性肽，包括表皮生长因子、转化生长因子、神经生长因子、胰岛素和胰岛素样生长因子等。此外，乳蛋白中还包含潜在的生理调节因子，经过酶解作用，便可释放和激活具有一定生理活性的肽类物质，这些肽类物质包括抗菌肽、阿片活性肽、免疫促进肽、血管紧张素转化酶抑制肽、抗血栓肽和酪蛋白磷酸肽等。动物蛋白质中鸡蛋蛋白和其他鸟类卵蛋白是外源性动物蛋白肽的主要原料。这类肽具有极强的活性、多样性及重要的生物学功能，对提高免疫、抗辐射、调节胃肠道、促进睡眠、改善味觉、抗菌、抗炎、抗病毒等具有良好的功效。

一、植物肽

植物生物活性多肽主要存在于叶、种子、胚及子叶中，大多富含 Cys，且所有的 Cys 都形成分子内二硫键。植物环肽（plant cyclopeptides）一般是指高等植物中主要由氨基酸通过肽键连接形成的一类环状含氮化合物。目前发现的植物环肽主要由 2~37 个 L-构型的编码或非编码氨基酸组成。直至 1959 年，Kaufmann 和 Tob-schirbel 才从亚麻科植物中分离并鉴定出 Cyclolinopeptide A 的结构。按照植物环肽结构骨架及分布的不同，可将其分为两大类和 8 个类型，如图 2-4 所示。

大豆、玉米、花生等农作物，不但是主要植物油原料，也是重要的植物蛋白源。大豆是最大的植物蛋白源之一，各种大豆蛋白已广泛应用于食品工业，在保障人类蛋白营养方面发挥着重要的作用。现代食品营养研究表明，大豆蛋白是一种优质的植物蛋白质，其中 8 种人体必需氨基酸的含量与人体需要比较，仅蛋氨酸略显不足，与肉、鱼、蛋、奶相近似，属全价蛋白质，且没有动物蛋白的副作用，如引发肥胖、心血管病、高胆固醇等。以大豆蛋白、玉米蛋白和花生蛋白等植物蛋白为原料，经酶水解，分离纯化，可制得蛋白质含量高，相对分子质量在 1 000 Da 以下的小肽混合物，既提高了蛋白营养价值，又具有低抗原、降血压、降血脂、增强免疫等多种生物活性。

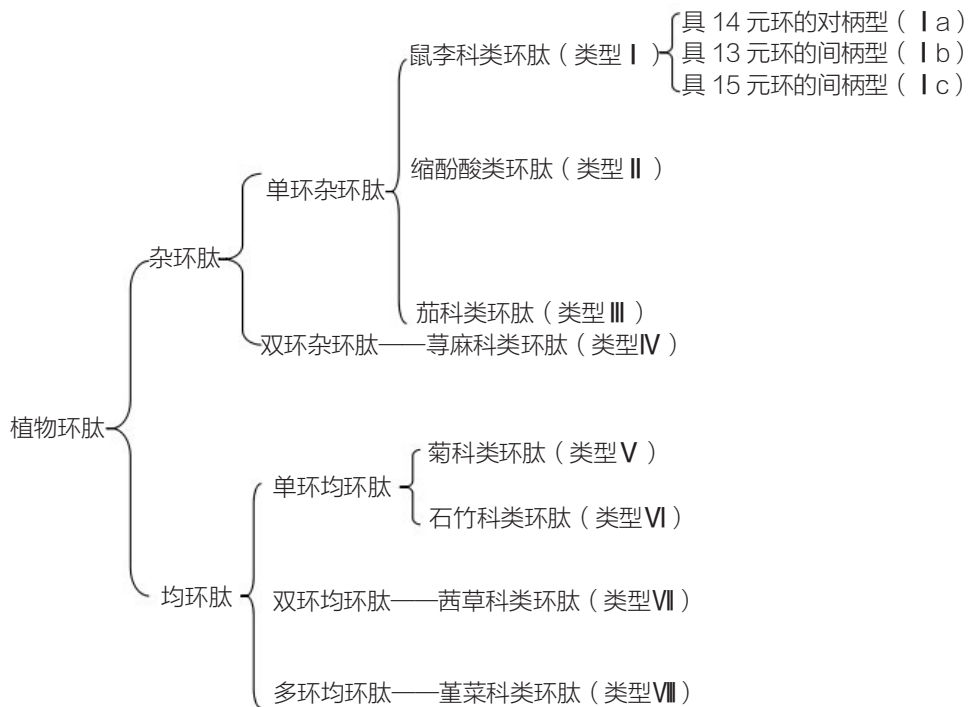


图 2-4 植物环肽类化合物的结构类型

(一) 大豆肽

1. 大豆蛋白

大豆含有 35%~40% 的蛋白质 (图 2-5)。大豆蛋白中有 85%~95% 是球蛋白, 这些球蛋白可在 pH 为 4.5~4.8 之间沉淀, 故称酸沉淀蛋白质 (acid-precipitable protein)。以水溶液萃取大豆蛋白时, 利用超离心方式, 按沉降速率不同, 可分为 2S、7S、11S 和 15S 等 4 种成分 (表 2-1)。其中 7S 和 11S 两种蛋白质分别约占 37% 和 31%。低相对分子质量部分如 2S 部分主要含一些具有生物活性的蛋白质, 如胰蛋白酶抑制剂 (trypsin inhibitors) 等。大豆蛋白具有一定的抗原性, 特别是 7S 和 2S 成分抗原性最大。80% 的大豆蛋白相对分子质量在 10 万 Da 以上, 结构复杂, 所以大豆蛋白溶解度低。这些因素限制了大豆蛋白作为功能成分在食品, 尤其是液体食品中的应用。近年来, 通过化学或酶法对大豆蛋白进行改性或制成大豆肽, 有效地弥补了大豆蛋白的不足, 扩大了大豆蛋白资源的应用范围。

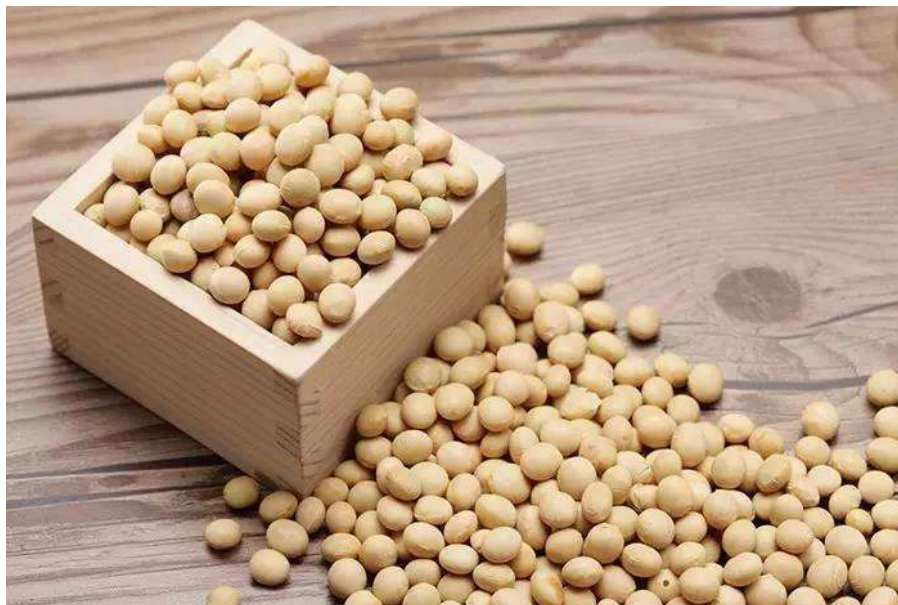


图 2-5 大豆富含蛋白质

表 2-1 大豆蛋白的组成

成分	含量 (%)	相对分子质量 (Da)
2S	22	8 000~21 000
7S	37	6 700~210 000
11S	31	350 000
15S	10	300 000

2. 大豆肽研究进展

国外对蛋白质水解的研究始于 100 多年前, 从 1886 年开始把水解蛋白质 (hydrolyzed protein, HP) 应用于食品工业, 当时把酸水解 HP 作为调味剂添加到食品中。酸碱水解产物存在安全问题, 故而转向酶水解方面。20 世纪 40 年代, 一些西方学者进行蛋白质改性, 研究如何改善蛋白质加工性能, 如水溶性、乳化性、起泡性、热稳定性及风味特性等。由于受技术水平的限制, 水解过程不易控制, 水解物的苦味、臭味等问题未能解决等, 大豆肽的研究无太大进展。大豆蛋白溶解度低, 无法作为功能性配料在乳品、饮料、糖果等食品体系中加以利用; 另一方面, 大豆蛋白具有一定的抗原性, 而且大豆蛋白的消化率远不及牛奶、鸡蛋等动物性蛋白, 从而大大限制了大豆蛋白的应用范围。这些问题主要与大豆蛋白的分子组成和结构有关。大豆蛋白的 70% 左右是 7S 和 11S, 80% 的大豆蛋白相对分子质量在 10 万 Da 以上; 大

多数分子内部结构复杂，呈反平行的 β -折叠和非有序结构，高度压缩、折叠。大豆球蛋白的 3 级结构、4 级结构高度结构化形成坚实体（特别是二硫键使其亚基牢固结合），对酸、碱及酶法水解作用具有很强的抵抗力。在除去抗营养因子等成分后，大豆蛋白的生物效价仍只有理论上的 80%。由此可见，通过酸、碱或酶法水解，降低大豆蛋白的相对分子质量，对于提高其溶解性能、改善营养价值和其他功能特性、进一步扩大其应用范围具有重要意义。另一方面，最新的研究表明，许多蛋白质水解产物是具有多种生理活性的肽类，这些肽类具有抗氧化、抗衰老、促进减肥等多种生理功效，这也促使人们以来源丰富、质优价廉的大豆蛋白为原料研究和开发活性肽。蛋白质水解的方法多种多样，包括化学法与生物法。其中化学法是利用酸碱水解蛋白，但反应剧烈，水解程度不易控制，且破坏了氨基酸原有构型，产物多为游离氨基酸，而且容易产生有毒物质，已逐渐被弃用。生物法即酶法，酶法多肽由于生产原料安全，反应条件温和，水解程度较易控制，能生产高纯度的肽，成为食物源生物活性肽产品的发展新方向。

美国在 20 世纪 70 年代初研制出大豆肽产品之后，Deldown Specialties 公司建成了年产 5 000 t 食用大豆肽的工厂。中国在 20 世纪 80 年代中后期开始研究大豆肽，中国食品发酵工业研究院、江南大学、华南理工大学和中国农业大学等相继开展了对大豆蛋白的酶法水解工艺、大豆肽的功能性质和生理活性的研究。目前，中国已成功建成了一些酶法和发酵法生产大豆肽的专业生产厂，生产技术日臻成熟。一大批以大豆肽为功能原料的保健食品、运动食品等新型功能食品陆续推向市场。

3. 大豆肽的理化性质

1) 大豆肽的质量规格

大豆肽由高分子大豆蛋白经蛋白酶水解而成，再经特殊的分离提纯处理，得到高纯度蛋白水解产物，是由一定相对分子质量的多种小肽组成的混合物，产品中还含有少量的游离氨基酸、糖类和无机盐等成分，其总蛋白质含量为 85%~90%，游离氨基酸含量在 5%左右，纯肽含量在 80%左右。表 2-2 为大豆肽粉行业标准。

表 2-2 I 型大豆肽粉理化指标

项目	指标
总蛋白质（以干基计）（%）	≥90.0
大豆肽（以干基计）（%）	≥80.0
90%以上的大豆肽的相对分子质量（Da）	≤10 000

续表

项目	指标
pH (10.0%水溶液)	7.0±0.5
干燥失重 (%)	≤7.0
灰分 (%)	≤6.5
总砷 (以 As 计) (mg/kg)	≤0.5
铅 (Pb) (mg/kg)	≤0.5
脲酶	阴性

引自: QB/T 2653—2004

2) 大豆肽的氨基酸组成

从表 2-3 和表 2-4 可知, 大豆肽的氨基酸组成与大豆原蛋白近似, 其中几种必需氨基酸的组成与粮农组织/世界卫生组织/联合国大学 (FAO/WHO/UNU) (1985 年) 的参考模式相比, 具有很好的平衡性, 只是含硫氨基酸如胱氨酸和蛋氨酸的量偏低。因此在使用大豆肽作为配料时可根据实际情况强化一定的含硫氨基酸, 进一步提高大豆肽的营养价值。

表 2-3 大豆肽的氨基酸组成

氨基酸名称	含量 (g/100 g)	氨基酸名称	含量 (g/100 g)
天冬氨酸 (Asp)	9.40	半胱氨酸 (Cys)	0.74
谷氨酸 (Glu)	15.87	缬氨酸 (Val)	3.55
丝氨酸 (Ser)	4.40	蛋氨酸 (Met)	1.04
组氨酸 (His)	1.44	苯丙氨酸 (Phe)	4.35
甘氨酸 (Gly)	3.38	异亮氨酸 (Ile)	3.43
精氨酸 (Arg)	5.02	赖氨酸 (Lys)	4.32
丙氨酸 (Ala)	3.39	脯氨酸 (Pro)	3.49
酪氨酸 (Tyr)	3.26	色氨酸 (Trp)	0.08
苏氨酸 (Thr)	3.19	亮氨酸 (Leu)	6.08

表 2-4 大豆肽的必需氨基酸 (EAA) 组成与 FAO/WHO/UNU 参考模式的比较 (g/100 g)

必需氨基酸 (EAA)	含量	FAO/WHO/UNU 标准 (1985 年)		
		婴儿	2~5 岁	成人
苏氨酸 (Thr)	3.19	4.3	3.4	0.9
酪氨酸 (Tyr)				
苯丙氨酸 (Phe)	7.61	7.2	6.3	1.9
半胱氨酸 (Cys)				
蛋氨酸 (Met)	1.78	4.2	2.5	1.7
缬氨酸 (Val)	3.55	5.5	3.5	1.3
异亮氨酸 (Ile)	3.43	4.6	2.8	1.3
亮氨酸 (Leu)	6.08	9.3	6.6	1.9
赖氨酸 (Lys)	4.32	6.6	5.8	1.6
组氨酸 (His)	1.44	2.6	1.9	1.6
色氨酸 (Trp)	0.08	1.7	1.1	0.5

3) 大豆肽的功能特性

大豆蛋白的水溶性、乳化性、起泡性和热稳定性都较差,从而限制了它在食品中的应用。大豆肽是大豆蛋白经过蛋白酶水解处理得到的产物,其溶解性、乳化性、起泡性等功能特性有所改善。大豆肽相对分子质量小,氮溶指数 (nitrogen solubility index, NSI) 超过 98%,水溶性很高,因此,它作为食品原料,具有低黏度、速溶和无沉淀等特点,可用作蛋白饮料和高蛋白果冻。在临床营养支持方面,大豆肽可用作患者流食和鼻饲营养液。

4) 大豆肽的感官特性

大豆蛋白具有豆腥味,不利于大豆蛋白食品的开发。大豆蛋白经过酶解处理后,除去了与蛋白结合的风味物质和脂类化合物,使豆腥味减轻。另一方面,大豆蛋白的平均疏水性较大,酶解后会产生少量疏水性氨基酸残基的苦味肽,使产物的苦味增强,影响产品的风味。采用物理、化学及生物方法可全部或部分除去苦味肽,改善大豆肽的感官特性。

5) 大豆肽的营养特性

1. 体内直接吸收特性

大豆肽,尤其是相对分子质量在 1 000 Da 以下的大豆低聚肽 (soyo ligopeptides) 具有很好的营养吸收特性。当用大豆蛋白、乳蛋白、大豆肽和同组成的氨基

酸混合物做吸收试验时, 结果表明大豆肽吸收最为迅速。大豆肽这样的小分子肽类能被有特殊身体条件和蛋白质吸收障碍的人群有效吸收利用, 帮助其维持和改善蛋白质营养状态。表 2-5 是对大白鼠进行强制灌喂蛋白质、大豆肽和氨基酸混合物, 1 h 后测定其消化道内残留量的试验结果。结果表明, 大豆肽从胃至小肠的迁移率比其他两种优质蛋白和同组成的混合氨基酸都高, 吸收率也较高, 表明大豆肽在体内易消化、易吸收的特性。

表 2-5 对大白鼠灌喂各种蛋白源 1 h 后的吸收率

指标	大豆肽	乳清蛋白	酪蛋白	氨基酸混合物
胃至小肠的迁移率	72.6 (100)	68.2 (95)	66.1 (92)	43.4 (61)
吸收率	68.4 (100)	57.5 (84)	53.2 (78)	38.6 (56)

大豆肽尤其是大豆低聚肽相对分子质量为 200~700 Da, 大多由 2~6 个氨基酸组成, 具有体内直接吸收和快速吸收特性以及多种生理活性。大豆肽在营养上的功能性取决于产品的相对分子质量分布和其在体内消化道的稳定性。

II. 大豆肽的氮代谢特性

剧烈运动中肌肉蛋白质出现净降解, 而运动后骨髓肌蛋白质合成代谢加强, 骨髓肌的修复、重建以及功能的恢复, 需要在运动后第一时间尽快补充氮源。研究表明, 机体对不同的食物蛋白质具有不同的消化、吸收速度。因此, 研究具有高效消化、快速吸收、在体内迅速发挥生理作用的活性蛋白质, 势必对运动训练实践和运动营养研究具有重要的意义。

李世成等从补充大豆肽影响大鼠氮代谢的角度, 研究小肠对短肽的吸收特点。他们用大豆肽、大豆分离蛋白和普通饲料饲喂大鼠, 比较不同饲料对大鼠氮代谢的影响。

结果表明, 大鼠在补充大豆肽后, 通过与阴性对照(水)和阳性对照(大豆分离蛋白)的比较, 发现补充大豆肽组大鼠氮平衡值最高, 提示补充大豆肽后, 进入机体的氮最多; 补充大豆肽组大鼠氮储存率最高, 提示摄入大豆肽后, 机体的保氮力显著增加; 补充大豆肽组大鼠氮净利用率最高, 提示摄入大豆肽后, 机体对氮的利用更加完全、彻底。因此, 大豆肽符合优质氮源的标准。补充大豆肽组大鼠表观消化率最高, 提示大豆肽进入消化道后, 更易消化、吸收, 为机体所利用。而且短肽的保氮力

明显大于大豆分离蛋白，使得机体对氮的利用率明显增高。

III . 大豆肽的生理活性

I) 大豆肽的抗氧化活性

早在 20 世纪 30 年代人们已经注意到大豆中含有许多具有天然抗氧化活性的物质，如异黄酮类、磷脂类、肽类和各种氨基酸。后来这些物质陆续被从大豆粉中分离出来，并证实具有一定的抗氧化活性。大豆蛋白抗氧化活性的研究主要集中在如下方面。一是非蛋白成分，大豆中含许多有强抗氧化活性的物质，而这些物质往往不是大豆蛋白本身，仅是其共存物如黄酮类、多酚类等，在大豆蛋白质的提取和加工过程中，并没有被完全除去或破坏其抗氧化活性，而残留于大豆蛋白之中，人们就采用水或有机溶剂如乙醇将其浸提出来；也可以将其保留在蛋白中，使蛋白显示抗氧化性。二是糖蛋白产物，近年来有些报道利用大豆蛋白含赖氨酸相对比较高的特性，促使赖氨酸的侧链基团 $\epsilon\text{-NH}_2$ 和还原糖发生非酶褐变反应（即美拉德反应），由此生成的产物具有很强的抗氧化活性，反应时工艺条件、设备均较简单，但反应时间较长，有待改进并使其工业化。另一种大豆蛋白经酸水解、碱水解和蛋白酶水解得到大豆蛋白水解物。水解的主要产物是大豆肽和游离氨基酸混合物。众所周知，许多氨基酸自身表现出抗氧化性，这类氨基酸是脯氨酸、组氨酸、色氨酸、赖氨酸、精氨酸和亮氨酸。其中有些氨基酸的衍生物，如 5-羟基色氨酸就具有很强的抗氧化能力。大豆蛋白水解物通过控制水解程度和大豆肽的相对分子质量大小，可制得具有较好抗氧化活性的大豆肽。

II) 大豆肽的调节血压作用

降血压肽指的是一类具有 ACE 抑制活性的肽类物质，这些肽类的氨基酸序列和肽链长度各有不同，但都具有类似的作用。迄今为止，已经发现鱼类蛋白、胶原蛋白、大豆蛋白、牛乳蛋白等食物蛋白源可经酶解分离出具有血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI）活性的肽类降血压肽。

植物蛋白和动物蛋白中均可分离出 ACE 抑制肽。牛乳蛋白经酶水解后，可产生许多不同大小、长短的短肽类物质，其中部分肽有抑制 ACE 的活性，降血压效果明显，鱼蛋白肽也具有明显的降血压效果。大豆蛋白经酶解后，也可产生类似 ACE 抑制剂的物质，其源于天然植物蛋白，安全性较高，因此前景较好。

大豆肽对于原发性高血压患者具有明显的降压作用，尤其是使收缩压出现了明显的下降，又无明显的副作用，这对于原发性高血压具有很大的改善作用。大豆肽中含有丰富的 ACE 抑制肽，它对于血压维持及其重要的 RAS 中的 ACE 进行了抑制，

减少了血液中对血管具有强大收缩作用的 AngE 形成，从而降低了原发性高血压患者的血压。

III) 大豆肽提高免疫调节的作用

Furnia 等报道，大豆肽与原蛋白相比能显著增强大鼠肺泡巨噬细胞吞噬绵羊红细胞的功能，而且大豆肽的作用优于酪蛋白肽。杨小军研究发现，大豆蛋白酶解物能显著促进大鼠腹腔巨噬细胞吞噬能力，刺激外周血淋巴细胞转化，提高肠腔 sIgA 水平，而且大豆蛋白酶解物的作用优于面筋蛋白酶解物。潘翠玲等也发现，大豆蛋白和酪蛋白酶解物均能不同程度地刺激 10 日龄仔猪外周淋巴细胞的转化，且大豆蛋白酶解物的促淋巴细胞转化作用最强。

(二) 玉米肽

1. 玉米肽的发展概况

玉米起源于南美洲，经欧洲、非洲传入亚洲，在我国已有 470 多年的历史。我国的玉米分布很广泛，南到海南岛，北至黑龙江，东至台湾，西至新疆，均有玉米种植。我国的玉米生产地区主要有三大区：一是北方春玉米区，播种面积约占全国的 27%，其单产也最高；二是黄淮平原春、夏玉米区，其播种面积约占全国的 40%；三是西南丘陵玉米区，播种面积约占 25%。目前，我国的玉米年产量约为 1.1 亿 t，占世界总产量的 20%，居第二位，其中近 400 万 t 用来生产淀粉。玉米淀粉的副产物称为玉米蛋白粉 (corn gluten meal, CGM)，因其色泽为玉米黄，又称“黄粉”。因其中所含蛋白质缺少赖氨酸、色氨酸等人体必需氨基酸，所以其生物学价值低，严重影响了其在食品工业中的应用，当今国内主要将玉米蛋白粉用于饲料工业。玉米蛋白粉国际上每吨仅 200 多美元，国内价也仅为 2 500 元左右。而利用玉米蛋白粉可提取天然食用色素、玉米醇溶蛋白和谷氨酸等，还能制备具有多种生理功能的玉米活性肽，如谷氨酰胺肽、高 F 值低聚肽、降血压肽和玉米蛋白肽等，从而大幅度提升玉米的附加值。因此研究利用玉米蛋白粉，开发其新用途，提高玉米的综合利用价值成为当前的一个重要研究课题。

玉米蛋白的各组分及相关性质如下。

1) 玉米蛋白粉的成分

玉米蛋白粉是玉米经湿磨法工艺制得粗淀粉乳，再经蛋白质分离得到麸质水，然后浓缩干燥而制得的。它是玉米湿法加工淀粉时的主要副产物，含蛋白质 60%以上，

有的达 70%。玉米蛋白粉中除含有丰富的蛋白类营养物质外，尚含有其他无机盐及多种维生素。

2) 玉米蛋白种类

淀粉生产时分离出来玉米蛋白粉，其中主要含玉米醇溶蛋白（zein, 68%）、谷蛋白（glutenin, 28%）、球蛋白（globulin, 1.2%）和白蛋白（albumin）等四种蛋白。

3) 玉米蛋白的营养价值

就氨基酸组成而言，玉米蛋白的 Ile、Leu、Val 和 Ala 等疏水性氨基酸和 Pro、Gln 等含量很高，Lys、Trp 必需氨基酸含量较低，为限制性氨基酸。虽然 Lys 和 Trp 含量低，但支链氨基酸和中性氨基酸含量均相当高，是植物蛋白中少见的特色组成。以往这是玉米蛋白利用的限制因素，但近年来它却变成深层次加工的依据。正是这种氨基酸的特殊构成使得玉米蛋白具有独特的生理功能，通过生物工程手段，控制一定水解度可获得具有多种生理功能的活性肽。

2. 玉米肽的开发

目前，针对玉米蛋白大多作为动物饲料的现实情况，如何充分地利用玉米蛋白资源成为许多食品科技工作者的研究课题。玉米蛋白的水溶性很差，难以消化，因此通过酶工程技术水解制备水溶性好、易吸收的活性肽可以很好地解决这一矛盾。利用玉米蛋白中氨基酸的不平衡性，可以制备出具有各种生物活性的功能肽。我国关于玉米肽的研究起步较晚，但发展很快。不过，众多研究还停留在实验室阶段，没有真正意义的玉米肽上市。因此，玉米蛋白肽的工业化生产是今后玉米蛋白深加工的一大发展方向，这将从根本上有效利用玉米蛋白资源。

1) 蛋白醒酒肽

据报道，玉米蛋白经酶处理后，分离提纯出相对分子质量在 6 000 Da 左右的肽。此类肽因其含有的丙氨酸对减轻麻醉、防止酒醉有良好的效果，故称醒酒肽。它可使身体吸收乙醇的速度减慢，并能促进酒精代谢，减少其毒性，可大大降低暴饮引起的急性酒精中毒的发生率。以其为原料的饮料与目前已有市售解酒、醒酒药物不同，其属天然绿色保健食品，安全性高，必将受到消费者的欢迎。经小白鼠试验结果表明，此肽 4 g/kg 能明显降低酒精中毒小鼠的死亡率。

2) 降血压肽

血管紧张素转化酶在人体血压调节过程中起重要的生理作用。一方面，它使无

活性的血管紧张素Ⅰ转化为升压物质——血管紧张素Ⅱ；另一方面它能使降压物质——缓激肽分解成失活片段，从而导致血压升高。因此，通过抑制血管紧张素转化酶的活性可以起到降血压的作用。玉米醇溶蛋白中含有高比例的 Ile、Leu、Val、Ala 等疏水性氨基酸和 Pro、Gln 等，很少含 Lys 等人类必需氨基酸，这种不平衡的氨基酸组成使玉米醇溶蛋白成为多种生物活性肽，尤其是降血压肽的良好来源。Kim 等对玉米蛋白进行脱淀粉热处理等操作后，运用 6 种酶复合水解制备降血压肽。

3) 谷氨酰胺肽

玉米蛋白氨基酸组成显示其谷氨酰胺 (Gln) 含量很高。选择适当的蛋白酶作用，就可制取纯谷氨酰胺肽。谷氨酰胺肽在体内易分解成谷氨酰胺，从而补充机体的谷氨酰胺不足。谷氨酰胺在生物体代谢过程中居重要地位，它是构成蛋白质的氨基酸，又是合成含氮物质的氮源，并与生长和修补有密切关系。不同组织中谷氨酰胺具有不同的代谢功能，起着重要的生理作用。作为药物在维持肠道机能，提高机体免疫功能，改善酸碱平衡失调及提高机体对应激的适应性等方面极有应用价值。谷氨酰胺无论在健康还是疾病状态下，对维持胃肠代谢功能都具有良好的作用。缺乏谷氨酰胺可导致肠黏液降解，造成消化不良。目前，日本已有谷氨酰胺二肽作为商品出售。

4) 高 F 值低聚肽

高 F 值低聚肽是玉米蛋白经蛋白酶酶解形成的一种具有高“支”低“芳”组成特征的低相对分子质量生物活性肽。 F 值是支链氨基酸 (BCAA: Val、Ile、Leu) 的物质的量与芳香族氨基酸 (AAA: Tyr、Phe) 的物质的量之比，称为 Fisher Ratio，简称 F 值。大量的动物实验和临床证明，注射或口服高 F 值氨基酸混合物可使病人血液中 BCAA/AAA 值 (F 值) 接近 3 或大于 3，并能有效维持血液中支链氨基酸模式，改善肝昏迷程度和精神状态；还可通过增加氮潴留来降低病人血氨浓度，甚至可使血氨浓度恢复正常水平。

高 F 值低聚肽还可用作高强度工作者及运动员的食品营养强化剂，可及时补充能量、增强体力。我国临床上使用的高 F 值制剂一般是采用纯净结晶的氨基酸按一定比例配制的，因此价格高昂。以玉米蛋白为原料制备高 F 值低聚肽，具有原料来源丰富、价格低廉、安全性好等特点，可作为天然药物和保健食品的营养剂。

5) 疏水性肽

玉米蛋白属疏水性蛋白，选择合适的酶可开发出富含疏水氨基酸的肽。疏水性肽

能刺激肠高血糖素分泌，降低胆固醇，促进内源性胆固醇代谢亢进。所以具有抑制胆固醇上升，降低血清胆固醇浓度的作用。疏水氨基酸还可在多种创伤中起辅助康复作用，能够补充由外伤引起的体内葡萄糖和脂肪酸的不足。

（三）花生肽

1. 花生肽的发展概况

花生是我国六大油料作物之一，我国花生年产量居世界第一。花生是三大重要的植物蛋白源。花生含有 26%~33% 的优质蛋白，与其他植物蛋白相比，它的抗营养因子很少。花生可直接生产各种食品如花生糖、花生蛋白饮料、花生酱、花生冰激凌及各种花生小食品等，用量不断增加。花生的主要用途是榨油。榨油后可产生大量的花生粕。花生粕价格低廉，具有极大的开发潜力。制约花生蛋白利用的主要因素是花生在榨提油时经高温热榨，蛋白受热变性，难以食用。近年来，国际上开展了大量花生蛋白的研究。据报道，印度大规模用花生开发蛋白营养食品添加剂。印度中央食品研究所利用花生蛋白与牛奶粕生产牛奶混合乳，其理化性能与牛奶相似，既补充了学龄前儿童的营养，又充分利用了其国内花生资源，减少脱脂奶粉的进口，而且价格便宜，仅为牛奶的三分之二，这对于发展中国家动物性蛋白缺乏且价格较贵的现实情况来说，是极好的替代产品。20 世纪 70 年代以来，人们为了更好地开发花生蛋白，对其功能特性的改善进行了研究。在研究酶解法改善花生蛋白功能特性的同时，对花生肽的研究和开发应运而生。郭兴凤等对花生肽及其抗氧化活性进行了研究。黎观红等研究了花生肽的血管紧张素抑制活性。据报道，花生肽在中国已投入工业化生产，对花生肽的功能特性和应用的研究正逐步开展。

2. 花生蛋白及其肽的营养特性

花生蛋白中含有大量的人体必需氨基酸，天冬氨酸含量比其他植物蛋白源都高，其有效利用率高达 98.4%，只是蛋氨酸和色氨酸较少。

3. 花生肽的制备

高纯度的花生肽是用制油副产物低温浸出脱溶花生粕为原料，经碱溶酸沉法，除去粕中的淀粉、纤维素和糖等成分，得到高纯度的花生蛋白，再经酶水解、分离、精制而成的。何东平等采用冷榨花生粕为原料，运用酶法水解工艺提取制备出小分子花

生肽。花生肽的制备工艺如下:

冷榨花生粕→碱提→分离→酸沉→分离→花生蛋白→酶水解→分离→精制→干燥
→花生肽

(四) 其他植物肽

植物蛋白包括豆类蛋白和谷物蛋白, 其中大豆、花生和菜籽等既是食用油料作物, 又是重要的植物蛋白源。谷物如大米、玉米、小麦等主要供日常食用, 还可作为淀粉工业的主要原料。除大豆蛋白及大豆肽已得到广泛开发和利用外, 其他蛋白源仅以制油和淀粉工业的副产物出现, 大部分用作饲料, 利用率都较低。目前国内外对这类低价值的蛋白资源的开发与利用方面的研究非常重视, 各种新蛋白和酶解肽不断研发问世。如从大米蛋白酶解物中提取出免疫活性肽; 用小麦蛋白进行酶解, 可以得到小麦肽, 小麦肽同样具有抑制胆固醇上升、降血压、阿片肽样活性等功能, 小麦蛋白是人们极其关注的活性肽来源之一。由于谷物蛋白大部分是淀粉工业的副产物, 蛋白质含量低, 目前一般用作饲料。随着蛋白提纯及酶解新工艺的不断开发, 必将更有效地利用这些低廉的蛋白资源。

二、动物肽

动物蛋白是优质蛋白的重要来源, 主要包括肉类蛋白、乳类蛋白和禽卵蛋白。陆地肉类蛋白主要以畜禽肉类如猪、牛、羊、鸡、鸭肉等为主, 乳蛋白源主要以牛乳、羊乳为主, 卵蛋白主要指鸡、鸭蛋等。迄今为止, 人们已从乳蛋白的酶解物中分离出多种生物活性肽, 如吗啡样活性肽、降血压肽、免疫调节肽、促进矿物质吸收的肽、抗菌肽、促细胞生长肽等。目前, 已工业化生产的乳肽有乳清蛋白肽、酪蛋白磷酸肽等。谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 是一种广泛存在于生物体内的生物活性肽, 在生物体内具有多种重要的生理功能。生产 GSH 的方法有萃取法、化学合成法、酶法和发酵法, 酵母萃取以及酵母发酵法的研究成功, 使其成为一种最普遍的工业化生产方法。GSH 已广泛应用于医药、保健食品等领域中。另外, 畜禽血、蚕丝等也是开发生物活性肽的潜在原料。总之, 随着新的动物活性肽的开发成功, 其将不断为保健食品和新药开发提供新的原料资源。

（一）胶原肽

1. 胶原与胶原蛋白

胶原是一种天然蛋白质，广泛存在于动物的皮肤、骨、软骨、牙齿、肌脏和血管中，起到支撑器官、保护机体的作用。胶原一般是白色透明、无分支的原纤维，在它的周围是由糖胺聚糖和其他蛋白质构成的基质。胶原主要存在于皮肤中，其次存在于骨髓中。胶原蛋白家族包括 19 种胶原蛋白及 10 种以上胶原样蛋白。胶原不同于胶原蛋白。胶原是指生物体组织中存在的一类蛋白质，或者指在提取胶原时，其结构没有改变的那类蛋白质。胶原蛋白是指从生物体中提取的、结构和相对分子质量都发生了变化的胶原。两者最大的区别是，胶原不溶于水，而胶原蛋白可溶于水；另一个大的区别是胶原不能被蛋白酶利用，而胶原蛋白可被蛋白酶利用。因此胶原蛋白英文为 Collagen protein，胶原用 Collagen 表示。

胶原蛋白是由三条肽链拧成的螺旋形纤维状蛋白质，是动物结缔组织中最主要的一种结构性蛋白质，在动物细胞中起到了黏结功能。结缔组织除了含 60%~70% 的水分外，胶原蛋白占 20%~30%。正是因为有了高含量的胶原蛋白，结缔组织才具有了一定的结构与机械力学性质。

胶原蛋白具有很强的生物活性及生物功能，能参与细胞的迁移、分化和增殖，使骨、肌腱、软骨和皮肤具有一定的机械强度。胶原因其弱的抗原性和良好的生物相容性，在治疗烧伤、创伤、眼角膜疾病，美容，矫形，硬组织修复，创面止血等医药卫生领域用途广泛。胶原蛋白是皮肤组织的主要成分，口感柔和、味道清淡、易于消化，也一直受到食品工业的青睐，在许多食品中被用作营养成分和功能配料。

2. 胶原肽概述

胶原蛋白的提取方法通常有酸法、碱法和酶法，以及酸、酶的结合使用，碱、酶的结合使用。酸法一般使用盐酸等强酸作用于动物皮、骨原料，根据所用酸的浓度、水解温度、水解时间等条件的不同，可以得到相对分子质量分布范围较宽的胶原蛋白及其水解物，甚至彻底水解成混合氨基酸，而且在水解过程中色氨酸全部被破坏，丝氨酸和酪氨酸部分被破坏。同样碱法水解不仅使胶原中的羟基、巯基全部破坏，且产物发生消旋作用，工业制明胶主要采用此法。胶原蛋白的酸碱提取法能耗高、时间长、污染严重，还破坏了胶原中氨基酸的组成和结构，其营养价值和生理活性也随之减少或降低，给胶原蛋白的应用带来了极大的限制。蛋白酶水解胶原方法反应条件温

和, 所需设备简单, 减少了环境污染, 根据所使用的蛋白水解酶不同, 对一定的胶原蛋白中的肽链进行酶切水解, 不破坏其氨基酸组成和结构, 相对分子质量分布相对均匀, 产品纯度高, 水溶性好, 理化性质稳定, 保留甚至增加营养特性和生理活性。目前, 市场上销售的酶解胶原蛋白, 平均相对分子质量在几千道尔顿范围内, 实际上是一类胶原肽。胶原肽是胶原或明胶经蛋白酶降解后的产物, 相对分子质量为200~30 000 Da, 是由3~22个氨基酸组成的多个多肽片段的混合物。胶原肽具有较高的消化吸收性, 不具有明胶的性能, 与大豆肽、乳蛋白肽相比, 由于其特殊的氨基酸组成而使其无苦味。

胶原肽可以作为胶原蛋白的新陈代谢促进剂, 它可以促进生物体胶原的生物合成, 改善随着年龄增长而导致的生物组织衰老和功能的衰退, 可以延缓皮肤的衰老, 高纯度的胶原多肽还是皮肤增白、抑斑的补充剂, 对老年退行性骨关节病、胃黏膜损伤和溃疡、高血压都有调节和治疗作用。

1) 用于美容

胶原蛋白是皮肤组织的主要成分, 随着年龄的增加, 成纤维细胞的合成能力下降, 若皮肤中缺乏胶原蛋白, 胶原纤维就会发生交联固化, 使细胞黏多糖减少, 皮肤便会失去弹性和光泽, 不再柔软, 发生老化, 同时, 真皮的纤维断裂, 脂肪萎缩, 汗腺及皮脂腺分泌减少, 使皮肤出现色斑、皱纹等一系列老化现象。

美容胶原是一种新型抗衰老材料。注射胶原不仅具有支撑填充作用, 还能诱导宿主细胞向注射胶原内转移, 合成宿主自身胶原及其他细胞外间质成分。早在20世纪70年代, 美国就率先推出注射用牛胶原, 用于除皱及修复瘢痕, 取得了令人满意的效果。人胶原是新一代美容材料, 它是从健康人体(如胎盘)中提取的胶原蛋白, 经化学纯化, 不含细胞及组织相容性胶原, 不会诱发抗体和免疫反应, 从而更为安全。近年来, 英美等国采用注射性胶原来修复面部软组织的各种损伤, 如痤疮痕、水痘痕及衰老引起的面部皱纹或皱褶。中国研制的胶原注射剂已广泛应用于美容界, 在延缓皮肤衰老、重建受损肌肉等方面取得了良好的效果。美容胶原与人体组织的亲和性很好, 有利于自身组织的再生。实验证明, 当注射胶原蛋白几周后, 体内成纤维细胞、脂肪细胞向注射的胶原蛋白内移行, 形成自身胶原蛋白, 从而形成正常的结缔组织, 使受损老化的皮肤得以填充和修复, 达到延缓皮肤衰老的目的。0.1%的胶原蛋白溶液还有很强的抗辐射作用, 且能形成较强的保水层保护皮肤。

由于胶原肽具有良好的渗透性, 在化妆品中添加胶原蛋白肽, 胶原肽可被皮肤吸收, 填充在皮肤基质之间, 使皱纹舒展, 皮肤丰满, 具有弹性。随着人的年龄增长,

皮肤的结构也发生变化,老化的皮肤更容易干燥。鱼皮胶原肽是一种用深海鱼类精炼的鱼蛋白提取物,含有丰富的小分子肽,被称为“能吃的化妆品”,穆源浦等人研究了鱼皮蛋白肽对人体皮肤水分、油分的调节作用,证实鱼胶原蛋白肽具有保持皮肤水分的作用。胶原肽分子中亲水基团羧基和羟基的大量存在,使胶原蛋白肽具有良好的保湿性能。

近年的研究表明,胶原蛋白肽具有明显改善与老化相关的胶原合成低下的作用。经老鼠投食试验表明胶原蛋白肽具有促进胶原合成的效果,可促进皮肤胶原代谢作用(美容效果)。目前胶原蛋白及其肽、角蛋白、弹性蛋白在化妆品中的应用日趋普遍,它们为人类保持青春发挥越来越大的作用。

2) 胶原肽与降血压作用

据报道,某些动物胶原用酶催化水解后可产生具有降血压作用的活性寡肽(≤ 10 个氨基酸),酶解产物的水解度与其ACE抑制率之间存在一定的相关性,水解度较高的水解产物,其ACE抑制活性也较高,并且相对分子质量较低的低聚肽具有更高的ACE抑制活性。张义军等报道了胶原蛋白酶解物对大鼠血压、豚鼠肠平滑肌及猪肺ACE的作用的降压效应,得出其降压作用和兴奋豚鼠平滑肌的作用可能与抑制ACE有关。

3) 胶原肽的其他用途

胶原多肽具有良好的营养功能、理化性质以及生理功能,所以它的应用范围非常广泛。随着年龄的增长,人体对能量的需求量呈下降趋势,但单位体重氮的需求量并未下降,老年人可通过摄入胶原肽来解决这一矛盾。胶原多肽具有保护胃黏膜、抗溃疡、抑制血压上升、提高骨髓强度、促进皮肤胶原代谢等功能。同时酶解胶原蛋白制备的胶原肽具有更低的相对分子质量,并且更易消化吸收,在营养保健品和日用化学品开发方面有广阔的市场,可将其开发成各种美容护肤品、美容饮料或者降血压、预防骨质疏松等的功能保健品。此外胶原肽还可应用于运动保健食品中,实验证明:肽在胃中排空及小肠吸收快,负氮平衡及由此产生的肌肉分解代谢阶段将进一步缩短或消失,胶原肽可作为在运动中或运动结束时的恢复性饮料。蛋白水解物属于高蛋白低热量物质,还可应用于减肥食品。

(二) 乳肽

乳蛋白因其高营养价值和优异的加工性能,可用于各种食品,历来被认为是最重要、最优质的蛋白源。然而,近年来研究表明,除了乳蛋白自身具有较好的营养和加

工性能外，乳蛋白及其肽类还具有许多保健作用，可作为高附加值的功能食品配料。研究表明，乳蛋白及其肽具有抗癌、免疫调节、促进矿物质吸收和降低高血压等生理作用。

1. 牛乳蛋白的种类

牛乳中主要存在着两大类蛋白，即酪蛋白和乳清蛋白。牛乳中蛋白质含量为 32 g/L，其中 76%~86%是酪蛋白，14%~24%是乳清蛋白。酪蛋白是含磷的几种蛋白的复合体。在 20 ℃和 pH 值为 4.6 时，酪蛋白沉淀，大多数酪蛋白的主要成分是 α s1、 α s2、 β 和 κ 四种酪蛋白。在 pH 值为 4.6 时，乳中可溶的蛋白质为乳清蛋白。乳清蛋白的主要组分是 β -乳球蛋白和 α -乳白蛋白、免疫球蛋白等。表 2-6 为酪蛋白和乳清蛋白的一些主要性质。

表 2-6 酪蛋白和乳清蛋白的主要性质

性质	酪蛋白				乳清蛋白		
	α s1-CNB	α s2-CAN	β -CAN	κ -CNB	α -La-B	β -Lg-B	血清白蛋白
相对分子质量 (Da)	23 614	25 230	23 983	19 023	14 176	18 363	66 267
氨基酸	199	207	209	169	123	162	582
脯氨酸	17	10	35	20	2	8	34
半胱氨酸	0	2	0	2	8	5	35
—S—S—	0	7	0	7	4	2	17
磷酸根	8	11	5	1	0	0	0
碳水化合物	0	0	0	+			
疏水性	4.9	4.7	5.6	5.1	4.7	5.1	4.3

2. 乳蛋白的营养价值

乳蛋白的营养价值可以用一系列参数来评价，如热量、消化性、主要营养素（如必需氨基酸、脂肪酸、维生素和矿物质）。牛乳和人乳有相似的营养成分，但其蛋白质含量是人乳的 4 倍。乳清蛋白比酪蛋白有更好的生物效价、净利用率和蛋白质效价比（PER）。总体来说，不同乳源的营养价值取决于它们的必需氨基酸含量，而牛乳含有丰富的必需氨基酸，在改善人类营养方面有更大的用途。然而，一些人尤其是婴

幼儿，在消化牛乳蛋白时有过敏反应。这种过敏反应与牛乳中某些蛋白质的变应性有关。丹麦的一项研究表明，西方国家有 2%~3% 的婴幼儿对牛乳蛋白质有过敏反应，这种免疫过敏性不限于婴幼儿，少数成人也有此类反应。因食用牛乳蛋白而引起过敏的临床症状，轻者为腹泻、呕吐，重者为心绞痛、血管性水肿、荨麻疹等，对患者的健康造成极大威胁。研究表明，蛋白质的酶法降解是降低或消除蛋白过敏原的最有效方法。因此在西方国家，乳蛋白水解物已广泛用于婴幼儿特殊营养制品中。

3. 来源于乳蛋白的生物活性肽

众所周知，许多乳源蛋白，如免疫球蛋白 (Ig)、特殊酶，还有与矿物质、脂肪酸以及维生素结合的蛋白质、生长因子和抗菌因子，对人的生长发育有重要的生理活性。乳蛋白亦是生理活性成分如生物活性肽的重要来源，将乳蛋白用蛋白酶水解，可提取出多种生物活性肽。研究表明乳蛋白活性肽具有调节人体内某些生理系统的作用，能促进人体健康。乳蛋白活性肽的生理活性包括抗菌作用、免疫调节作用、降血压作用、类吗啡活性、与矿物质结合活性等。

1) 免疫调节肽

免疫系统是哺乳动物体内重要的防御机制，负责保护人体免受感染和癌的危害。免疫系统存在缺陷使人体极易受到感染，甚至加重某些疾病。人体内存在许多天生的化合物，在调节免疫系统方面起着至关重要的作用。一些乳蛋白酶解肽也具有调节免疫的活性，外源免疫调节肽能够促进淋巴细胞增殖，调节巨噬细胞、自然杀伤细胞、粒性 (白) 细胞的活性。

2) 降血压肽

目前已从乳蛋白及其酶解物中分离鉴定出许多具有生物活性的肽，其中一些肽类具有抑制血管紧张素转化酶 (ACE) 的活性，从而能够降低血压。要从乳蛋白中获取 ACE 抑制肽，可以通过乳蛋白酶解物提取，也可通过乳蛋白的酸乳发酵制取，还可以根据已确定具有 ACE 抑制活性的乳肽的氨基酸序列进行合成得到。

3) 阿片肽

阿片肽 (opioid peptide) 又称类鸦片肽，是一类具有吗啡样活性的小分子活性肽，这些肽与吗啡一样，具有镇静、催眠、抑制呼吸等作用，与目前使用的镇痛剂的不同之处在于：它经过消化道进入人体后无副作用。许多食物蛋白经过酶解后都会产生吗啡样活性肽，如酪蛋白、牛奶中的其他蛋白、小麦蛋白、大米蛋白等。乳源是阿片肽的重要来源，相关学者对此进行了深入的研究与开发。

I. 乳源阿片肽的结构与特性

Brant 等 1979 年首次研究了具有阿片拮抗活性的酪蛋白肽，他们在给豚鼠饲喂一种蛋白酶制剂时，发现回肠纵行肌毛细血管中存在一种阿片样肽活性物质。阿片肽通过与相对应的受体结合而发挥作用，阿片拮抗剂如纳洛酮可以抑制其作用，阿片肽结构中含有典型的 N 末端序列 Tyr-Gly-Gly-Phe，其中第一位 Tyr 残基对阿片样活性十分重要，更换后将丧失与阿片受体的结合能力。

II. 乳源阿片肽的生理功能

研究发现，在新生牛犊的血液中含有大量的 β -CM-7 免疫反应物质。成年人饮用牛奶后其小肠内容物中也发现有免疫反应性的 β -酪啡肽。在婴幼儿奶粉和酸奶中也可用放射免疫的方法检测到酪啡肽。可见由乳源获得的阿片肽对人体是安全的，乳源阿片肽是一种有发展前途的治疗剂，它有许多生理功能。

I) 镇静、镇痛作用

阿片肽最突出的作用就是镇痛效果，常用于临床上灼伤等慢性疼痛的治疗。另外它也常用于镇静，有舒缓精神和减轻压力的作用。酪啡肽也可用于促进婴幼儿的镇静和睡眠，如研究中发现，在预处理的婴儿乳制品中，高含量的 β -CM-7 及其衍生物能减少婴儿的啼哭并促进他们的睡眠。

II) 对胃肠道运动的影响

乳源性酪啡肽可调节消化道运动、肠上皮细胞对离子的转运以及其消化液的分泌，有延长胃肠蠕动和刺激胃肠激素的释放等功能，具有抗腹泻的作用。饲喂酪蛋白或酪蛋白水解物可降低狗和牛消化道运动的振幅和频率，减缓大鼠胃的排空。食用乳蛋白或酪蛋白水解物后，牛胃收缩的幅度和频率降低，大鼠胃排空和胃肠道内容物的转换减慢。Schusdziarra 用含有氨基化合物的食物喂狗，发现狗胃肠的蠕动受到抑制；50 mg 剂量时可抑制人的肠蠕动。后者的剂量相当于临床治疗腹泻的剂量，因此这种氨基化合物可作为临床治疗腹泻的潜在药物。

III) 对采食的影响

阿片活性肽能调节动物的采食量，影响营养素的吸收和代谢。一般认为它通过调节胰岛素的分泌而刺激摄食，加强采食量，而阿片拮抗肽则相反。在给湖羊饲喂添加有乳源活性肽的饲料试验中发现，随着食糜中活性物质含量的增加，粗采食量增加 7.99%。

IV) 对脂肪代谢及氨基酸转运的影响

牛的酪蛋白水解液能够提高过氧化物酶对低密度脂蛋白的氧化作用，促进高脂肪

食物的消化吸收。另外 β -CM 能够与小肠上皮细胞的表面紧密接触，并能改变 L-亮氨酸穿过小肠上壁绒毛膜刷状缘的动力常数 V_{\max} 和 K_m ，因此被称为肠物质转运系统的化学信号。

V) 对内分泌的影响

阿片活性肽对机体内分泌有调节作用。Kanarrogirr 等认为， β -CM 可使血浆中生长激素 (GH) 和胰岛素生长因子 (IGF) 水平升高。在雌性大鼠腹腔内注射 β -CM-7 (10 g/L)，其血液中催乳素的浓度也明显提高。近年来，随着对乳源活性肽研究的不断深入，人们发现它还可用于妇产科内分泌疾病的治疗，如痛经、子宫内膜异位症、更年期综合征等，而部分阿片拮抗肽已经应用于促排卵，治疗闭经、不孕、溢乳症等。

VI) 对免疫系统的调节

阿片肽在免疫系统内也起到多方面的调节作用。根据阿片肽浓度的不同及机体免疫状态的差异，阿片肽有增强或抑制免疫功能（即双向调节功能），具体的机理有待进一步探讨。另外阿片肽可通过调节淋巴细胞增殖而促进胎儿免疫系统的发育。

4) 酪蛋白磷酸肽

酪蛋白磷酸肽 (casein phosphopeptide, CPP)，是 α_s1 、 α_s2 、 β 型酪蛋白等牛乳酪蛋白的不同区域的肽段，酪蛋白中大量磷酸丝氨酸残基能够结合二价的金属离子，如 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Cu^{2+} 和 Fe^{2+} 。CPP 可与 Ca^{2+} 结合形成可溶性复合物，增加了可溶性钙的浓度，防止在中性到偏碱性的小肠环境内磷酸钙的沉淀。

I. CPP 的组成与结构

酪蛋白是牛乳蛋白的主要蛋白成分，占牛乳总蛋白的 80% 左右，它含有 α_s1 、 α_s2 、 β 和 κ 型酪蛋白四种成分，它的一级结构均已精确确定。

II. CPP 的理化性质

何唯平等对 CPP 的理化性质进行了研究，用氨基酸分析仪法测定了其氨基酸组成，比较了 CPP 和原材料酪蛋白钙的氨基酸组成。CPP 的氨基酸组成几乎与酪蛋白钙相同。同时，用凝胶过滤色谱分析法测定了 CPP 的相对分子质量分布及其平均相对分子质量。结果表明，CPP 的平均相对分子质量为 2 862 Da，磷酸多肽含量为 12.6%。

III. CPP 的持钙特性及促进钙吸收功能

早在 20 世纪 50 年代初，Mellander 就证实了 CPP 可以促进钙的吸收，并首次从酪蛋白的膜蛋白水解产物中分离出磷酸肽，发现这些肽的钙盐在生理条件下具有非

常好的溶解性，无论正常婴儿还是佝偻病患儿，与自然状态的钙相比，能更好地利用 CPP 形式的钙。此后，Reeve 从酪蛋白的水解产物中分离到 CPP。

IV. CPP 的用途

I) 改善骨质疏松的功能

CPP 能促进人体对钙、铁的吸收。在体外模拟试验中，CPP 能显著地延缓或阻止难溶性磷酸盐结晶的形成。由食物摄入的 Ca^{2+} 或 Fe^{2+} ，在胃肠的酸性条件下，能处于良好的溶解状态，但在小肠中下部 pH 值为 7~8 的弱碱性条件下，就会形成不溶性的盐类沉淀，故无法被吸收。CPP 的加入，大大减弱了不溶性盐类的形成，从而保证了 Ca^{2+} 和 Fe^{2+} 被吸收。另一方面，经大鼠试验，添加 CPP 后， Ca^{2+} 向血中的移行量为对照组的 20 多倍， Fe^{2+} 向血中的移行量为对照组的 10~20 倍。暨南大学医学院用广州轻工研究所研制的 CPP 进行了大鼠生长试验和代谢试验，表明 CPP 对提高钙的吸收率和潴留率具有显著的促进作用。

II) 防龋齿的功能

CPP 能提高钙、铁、锌、镁等元素的生物利用率，并具有预防龋齿的功能，可用于预防和治疗牙结石。CPP 中的丝氨酸 (P)-丝氨酸 (P)-丝氨酸 (P)-谷氨酸-谷氨酸片段的肽，有抗龋齿功能，称为抗龋齿 CPP (anticariogenic casein phosphopeptide, ACPP)。ACPP 能通过络合作用稳定非结晶磷酸钙，并使之集中在牙斑部位，充当 Ca^{2+} 和 PO_4^{3-} 的缓冲剂，从而防止牙细胞所产生的酸对釉质的脱矿质作用。Reyhold 和 Thwaites 共同证明了 CPP 具有明显的防龋齿功能。所以，用 ACPP 制成的糖果诱发龋齿的危险性大大降低。

(三) 其他动物肽

除上述主要的动物肽外，还有很多动物蛋白可作为生物活性肽的来源，其中动物血肽和卵蛋白肽是最有发展潜力的活性肽类。畜血是肉类屠宰厂的副产品，主要用作饲料，仅有一小部分用于食品。因为血蛋白相对分子质量大，难消化，适口性差，在食用方面受到限制，绝大部分白白扔掉，严重污染环境。近年来，人们对血蛋白酶解成氨基酸和肽类进行了大量研究，证明猪血肽具有很好的免疫增强作用。

三、其他陆地生物肽

谷胱甘肽 (GSH) 是一种具有重要生理功能的活性三肽，它由谷氨酸、半胱氨

法, X射线、紫外线、 γ 射线或 ^{60}Co 照射等方法, 其中药剂处理较容易掌握, 投资较小。

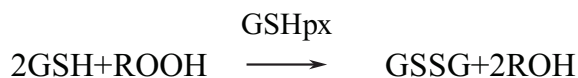
通过培育 GSH 合成能力强和胞内 GSH 含量高的微生物, 筛选和优化培养基配方, 建立和优化发酵控制策略, 改进和提高下游工程技术等, 最终提高 GSH 产率和质量。

(二) GSH 的生理功能及临床应用

随着自由基病因学的推出, GSH 的抗氧化、消除自由基、激活酶等作用愈来愈受到人们的重视。通过人工合成方法制得的 GSH (如古拉定、阿拓莫兰) 已被广泛用于临床, 其疗效确切, 副作用小, 在抗损伤及代谢调节中起关键作用。

1. 清除体内氧化物和自由基

GSH 可在含硒氧化物酶 (GSHpx) 的催化下将体内有害的过氧化物、自由基 (O_2^- , HO^-) 加以化解和清除, 如下式所示:



ROOH 和自由基不仅氧化某些具有重要生理作用的含巯基的酶蛋白质, 使之丧失活力, 而且还将细胞膜磷脂分子中的多不饱和脂肪酸氧化, 而生成的过氧化脂质又通过自身的催化连续生成大量过氧化物, 因此 GSH 通过自身氧化能中止脂质过氧化的连锁反应。

2. 维护红细胞的形态和带氧能力

红细胞内氧的代谢非常旺盛, GSH 则是重要的抗氧化物质。当某些氧化剂或毒物进入人体内后可使红细胞膜磷脂和胞内血红蛋白 (Hb) 的一SH 氧化, 后者的氧化产物附着于红细胞膜内侧面, 损坏膜的功能, 使红细胞过早地破坏沉淀, 甚至出现黄疸。尤其是有遗传缺陷而先天缺乏 6-磷酸葡萄糖脱氢酶 (G-6PD) 的人更易受到伤害, 因为这种个体不能使 G-6PD 脱氢转化为 6-磷酸葡萄糖酸 (6-P-G) 而将脱下的氢传递给氧化型辅酶 (NADP), 使其转化为还原型辅酶 (NADPH), 从而胞内 GSH 难以形成, 如图 2-7 所示。

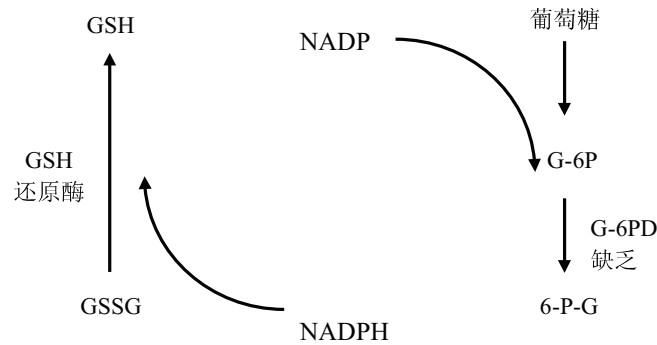


图 2-7 NADPH 与 GSH 的关系

由于体内没有足量的 GSH，红细胞膜、血红蛋白以及细胞内其他含巯基的酶极易遭受氧化性物质的伤害，红细胞尤其是较老的红细胞易于破裂，发生溶血性黄疸。如有人吃了新鲜蚕豆突然感到头疼、恶心、寒战、发热、血红蛋白尿、黄疸、贫血，重者出现酸中毒及氮质血症，可在 2 d 内死亡。这种蚕豆病的发病就与先天性缺乏 G-6PD 有关。蚕豆内含有潜在的毒性成分，如具有醌式结构的蚕豆嘧啶和异氨基巴比妥酸，它们的氧化能力较强，通过一系列的氧化过程损伤红细胞而发生溶血。

同理，先天性缺乏 G-6PD 的人由于体内没有足够的 GSH，而不能有效保护红细胞膜，极易遭受伯氨喹、磺胺类、硝基呋喃类、阿司匹林、氯霉素、亚甲蓝等 54 种药物的伤害而出现溶血性贫血。如美国有些黑人对某些抗疟药特别敏感就因此。

GSH 还可以保持血红蛋白的铁为 2 价，具有氧化性的药物以及血液内自然产生的一些过氧化物可使血红蛋白中的 Fe^{2+} 变成 Fe^{3+} ，这种高铁血红蛋白是没有输送氧的能力的。GSH 具有还原性从而防止血红蛋白变性。

3. 参与某些蛋白质的合成和酶的激活

GSH 是甘油醛磷酸脱氢酶的辅酶，又是乙二醛酶、前列腺素 E 合成酶等多种酶的辅酶，对酶的催化活性十分重要。GSH 参与蛋白质分子中二硫键的重排作用，使其形成一种热力学上最稳定的结构，对维持蛋白质（酶）的稳定性有重要意义。

4. 保肝解毒

病毒性、药物性、酒精性及其他化学毒物引起的肝损伤与细胞内自由基浓度增高有关。自由基引起肝细胞膜和细胞器膜的脂质过氧化，使膜失去流动性，膜的功能丧失；同时，自由基氧化细胞内的大分子生命组分（DNA、RNA、蛋白质、酶），导致细胞代谢紊乱。GSH 对各种吞噬细胞在反应中所产生的过氧化物、活性氧均有拮抗

作用，从而防止过氧化物对肝细胞的损害，如图 2-8 所示。

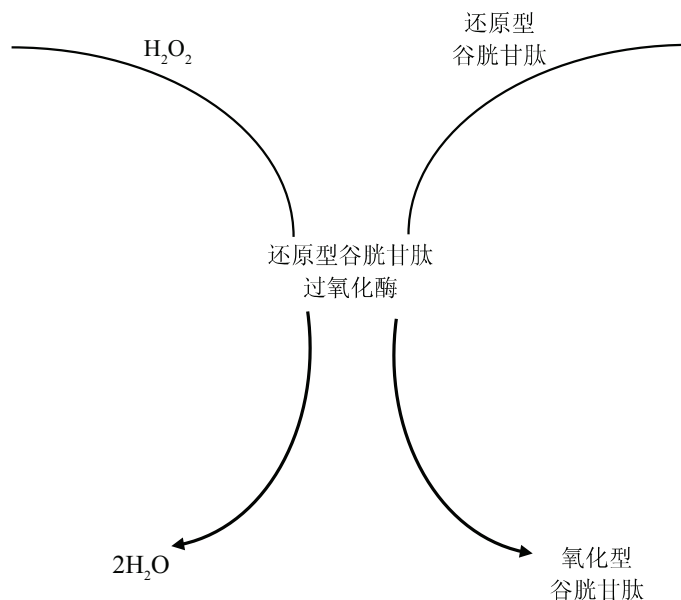


图 2-8 还原型谷胱甘肽氧化过程

另一方面，GSH 通过维持肝脏的蛋氨酸含量，保证转甲基和转丙基反应，以维护肝脏的合成、解毒，胆红素代谢与激素灭活等功能。

GSH 是生物体的一种解毒物质，它可与外界侵入生物体内的各种有毒化合物、重金属离子以及致癌物质等有害物质相结合，并促使其排出体外，起到中和解毒的作用。临床上已利用 GSH 解除丙烯腈、氟化物、一氧化碳、重金属及有机溶剂的中毒现象。

5. 防治白内障

GSH 眼药水 (Tathion Eye Drops) 早在 20 世纪 70 年代被用于白内障的治疗。GSH 在眼晶状体及角膜中含量较高，当晶状体混浊时，GSH 含量下降。晶状体混浊与不溶性蛋白含量升高、含有一SH 的可溶性蛋白含量下降有关。滴入该眼药水 (体外补给 GSH)，不仅能保护可溶性蛋白的一SH 不受氧化，而且还能使含—S—S—键的不溶性蛋白质还原成含 SH 的可溶性蛋白质，从而阻止白内障的发展。河南眼科研究所用本品治疗 34 只眼睛，显效 26.4%，有效 67.6%。