

SMALL MOLECULAR
BIOACTIVE PEPTIDES

丛峰松◎编著

神奇的小分子 活性肽



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

神奇的小分子活性肽

丛峰松 编著

上海交通大学出版社

内容提要

本书用通俗易懂的语言,简单地介绍了小分子活性肽的基本概念,活性肽的主要生理作用,活性肽在疾病辅助治疗中的作用,活性肽药物发展现状以及复合小分子肽临床应用研究等方面的知识。

本书可供生物医药领域研究人员参考,也是大众了解小分子活性肽与人类健康关系不可多得的读物。

图书在版编目(CIP)数据

神奇的小分子活性肽 / 丛峰松编著. -- 上海: 上海交通大学出版社, 2015
ISBN 978-7-313-12843-0

I. ①神… II. ①丛… III. ①生物活性—肽—基本知识 IV. ①Q516

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第068182号



神奇的小分子活性肽

编 著: 丛峰松

出版发行: 上海交通大学出版社

邮政编码: 200030

出 版 人: 韩建民

印 制: 上海景条印刷有限公司

开 本: 787mm×960mm 1/16

字 数: 83千字

版 次: 2015年5月第1版

书 号: ISBN 978-7-313-12843-0/Q

定 价: 29.00元

地 址: 上海市番禺路951号

电 话: 021-64071208

经 销: 全国新华书店

印 张: 8.5

印 次: 2015年5月第1次印刷

版权所有 侵权必究

告读者: 如发现本书有印装质量问题请与印刷厂质量科联系

联系电话: 021-59815625 转 8028

序 言

随着现代科学技术的进步和社会的发展,医疗卫生条件得到了极大的改善,人类的平均寿命在不断延长。然而,伴随着人们生活方式的改变和生活水平的提高,出现了一种被专家称之为“健康悖论”的现象。我们看到社会上越来越多的人患上了“富贵病”,并呈年轻化发展趋势,给人们带来了极大的困扰。糖尿病、高血压、冠心病和癌症等慢性病一旦患有,依靠当今的医学技术很难彻底治愈。这些“富贵病”已经严重影响到人们的健康,给家庭和整个社会带来了沉重的医疗负担。

《黄帝内经》上说:“上工治未病,不治已病,此之谓也。”“治”为治理管理的意思,“治未病”即采取相应的措施,防止疾病的发生发展,其中心思想就是,医学的最高目的应该是要善于预防疾病,防患于未然。

世界卫生组织(WHO)1996年在《迎接21世纪的挑战》报告中也明确指出:21世纪的医学将从“疾病医学”向“健康医学”发展;从重治疗向重预防发展;从针对病源的对抗治疗向整体治疗发展;从重视对病灶的改善向重视人体生态环境的改善发展;从群体治疗向个体治疗发展;从生物治疗向心身综合治疗发展;从强调医生作用向重视病

人的自我保健作用发展。

对于大多数人来说,生物活性肽还是一个较为陌生的概念。事实上,我们人体中几乎所有细胞都受肽调节,它涉及激素、神经、细胞生长和生殖等各个领域。肽在人体的生命活动中扮演着生理生化反应的信使角色,并维护着人体生命活动的稳定。科学家已经证实:所有疾病的发生、发展、治疗、康复都与肽有关。

本书作者深入浅出地对小分子活性肽的相关知识做了阐述,内容丰富,可读性强,既适合普通大众读者,也适合广大科技工作者阅读,是一本难得的科普读物。

李 晓 玉

于中科院药物所

2015年3月

神奇的生物活性肽

——诺贝尔奖获得者倾力佐证

“21世纪的生物工程就是研究基因工程和蛋白质工程。”

诺贝尔生物学奖获得者朱棣文，美国著名华裔科学家如是说。

肽是21世纪生物医药领域研究与应用的前沿课题。随着人类基因组计划的完成，蛋白质组学以及代谢组学研究的广泛开展，多肽研究也取得了突飞猛进的发展。

研究发现，人体中很多活性物质都是以肽的形式存在的。肽在人体的生命活动中扮演着生理生化反应的信使角色，并维护着人体生命活动的稳定。

近百年来，与多肽研究相关的诺贝尔奖得主为：

1923年，约翰·麦克劳德（John Macleod）与弗雷德里克（Sir Frederick Grant Banting）发现了胰岛素，获得诺贝尔生理学或医学奖。

1955年，美国科学家文森特·迪维尼奥（Vincent Du



文森特·迪维尼奥博士
多肽药理学研究先驱

1955年，因阐明催产素结构并后期合成催产素，而获得诺贝尔化学奖。

Vigneaud)因合成多肽激素——催产素而获得诺贝尔化学奖。

1977年，美国科学家罗歇·吉耶曼(Roger Guillemin)，安德鲁·沙利(Andrew V. Schally)因发现大脑分泌的多肽类激素；罗莎琳·苏斯曼·雅洛(Rosalyn Sussman Yalow)因开发多肽类激素的放射免疫分析获诺贝尔生理学或医学奖。

1984年，美国生物化学家梅里菲尔德(Bruce Merrifield)因发明多肽固相合成法以及发展新药物和遗传工程的重大贡献，使多肽研究具备商业生产价值从而获得当年诺贝尔化学奖。

1986年,美国科学家斯坦利·科恩(Stanley Prusiner)和意大利神经生物学家蒙塔尔奇尼(Rita Levi-Montalcini)因发现生物活性多肽“神经生长因子”和“表皮生长因子”共同获得当年度诺贝尔医学奖。

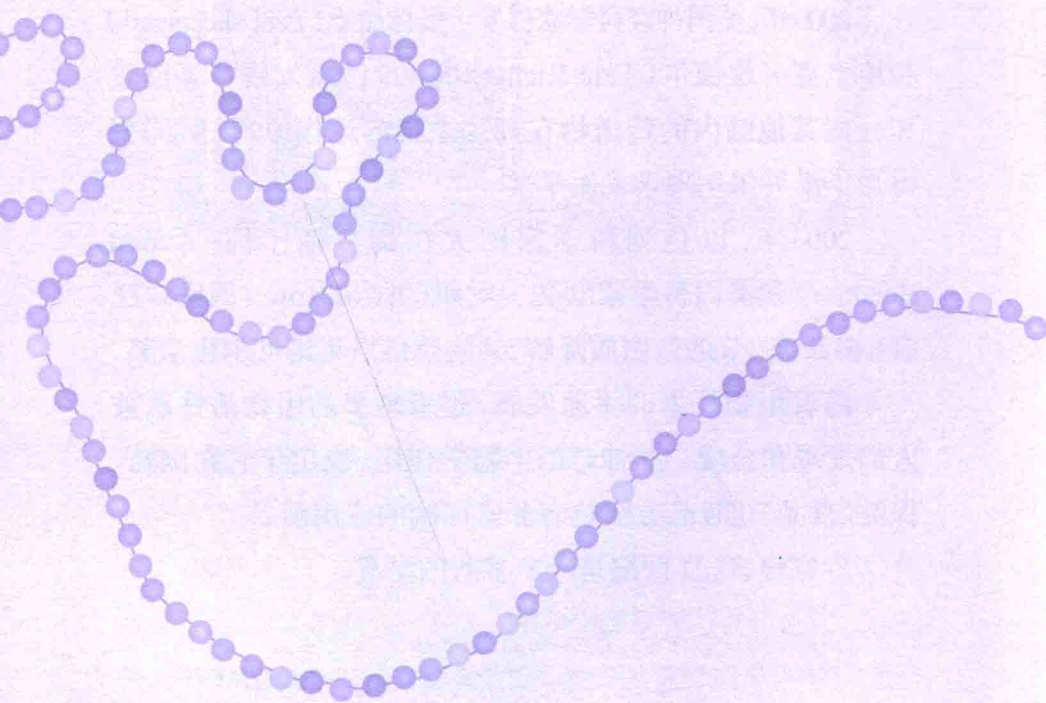
1999年,美国生物学家古特·布洛伯尔(Günter Blobel)因发现信号肽被授予诺贝尔生理学或医学奖。

2000年,美国神经科学家保罗·格林加德(Paul Greengard)和埃里克·坎德尔(Eric Richard Kandel)因发现了多巴胺和一些其他脑内的传送物在神经系统的运作原理,共同获得当年诺贝尔生理学或医学奖。

2004年,以色列科学家阿夫拉姆·赫什科(Avram Herskho)和美国科学家欧文·罗斯(Irwin Rose)因发现泛素(多肽)调节的蛋白质降解,共同获得当年诺贝尔化学奖。

随着生物技术的飞速发展,越来越多的生物活性肽被人们发现和合成。肽神奇的生物学作用,决定了它在医药、保健、食品、化妆品方面具有非常广阔的应用前景。

专家预言,21世纪是一个多肽的世界。



目 录

第 1 章 小分子肽——最为优越的营养物质 / 1

- 1.1 肽的定义和分类 / 3
- 1.2 小分子肽、蛋白质和氨基酸 / 7
- 1.3 小分子肽的特点 / 10
- 1.4 小分子肽的营养吸收机制 / 11

第 2 章 活性肽的主要生理功能 / 15

- 2.1 人体内几种重要的活性肽 / 17
- 2.2 活性肽的主要生理功能 / 20
- 2.3 活性肽的分泌周期 / 28
- 2.4 活性肽在疾病辅助治疗中的应用 / 30

第 3 章 活性肽与常见慢性疾病 / 35

- 3.1 活性肽与高血压 / 37
- 3.2 活性肽与糖尿病 / 42
- 3.3 活性肽与高脂血症 / 45
- 3.4 活性肽与老年痴呆 / 47
- 3.5 活性肽与肿瘤 / 50
- 3.6 活性肽与肝损伤 / 53
- 3.7 活性肽与骨质疏松 / 56

第 4 章 小分子肽与营养支持 / 61

4.1 术后病人及其他体弱者的营养支持 / 63

4.2 小分子肽与生长发育 / 67

4.3 小分子肽与皮肤养护 / 69

第 5 章 活性肽药物的开发 / 73

5.1 活性肽药物的特点 / 75

5.2 活性肽药物的发展现状 / 77

5.3 活性肽的生产方法 / 80

第 6 章 复合小分子肽 / 85

6.1 与神摔跤的人 / 87

6.2 人血清蛋白的理想替代者 / 90

6.3 高效安全靶向酶解技术 / 94

6.4 复合小分子肽的临床应用研究 / 97

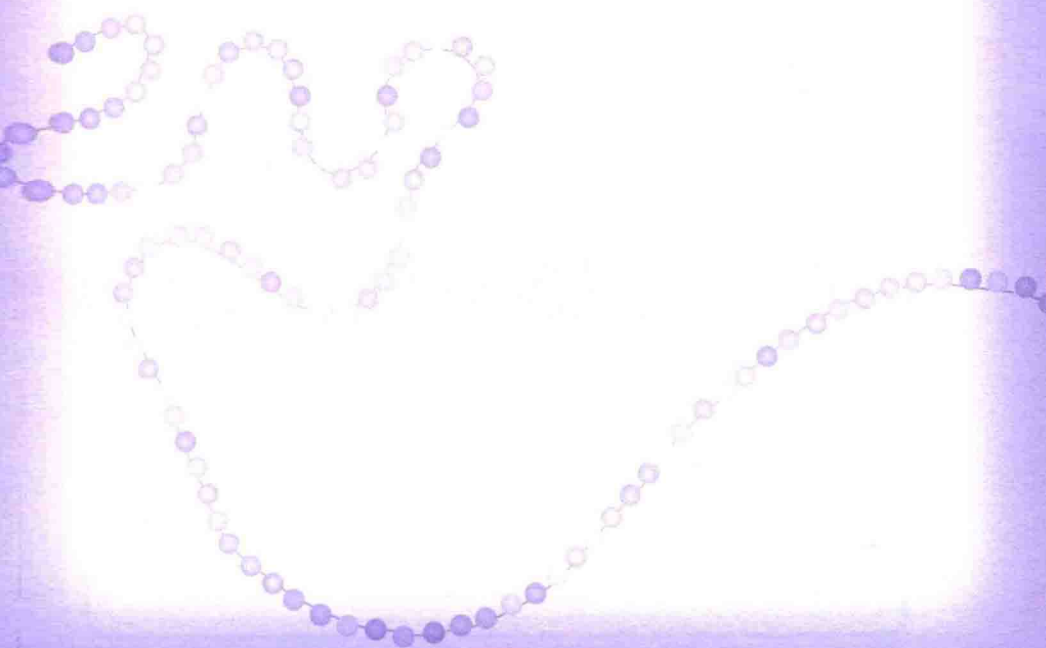
附录一 院士专家手稿 / 103

附录二 临床实验 / 109

参考文献 / 123

第 1 章

小分子肽 ——最为优越的营养物质

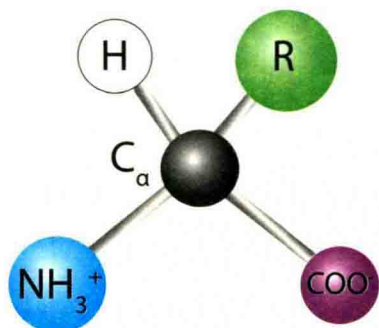


1.1 肽的定义和分类

对于大多数人来说,肽还是一个较为陌生的概念。事实上,我们人体中几乎所有细胞都受肽的调节,它涉及激素、神经、细胞生长和生殖等各个领域。科学家已经证实:所有疾病的发生、发展、治疗、康复都与肽有关。

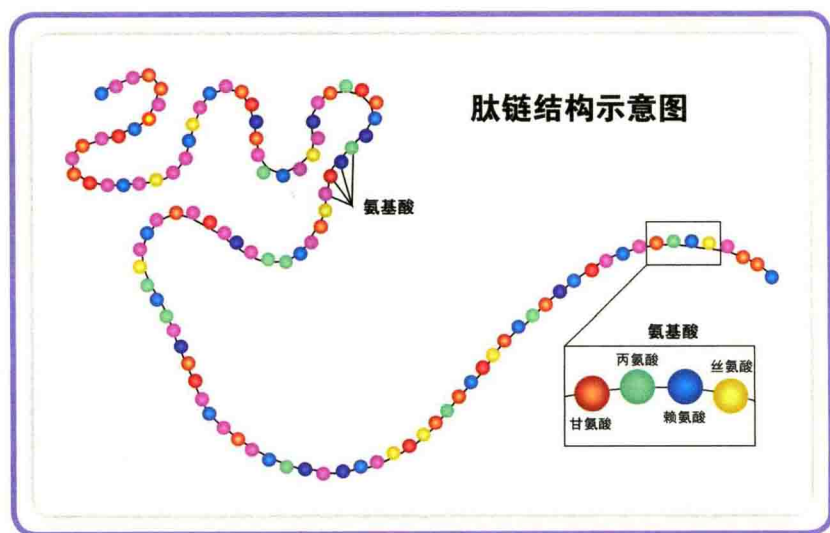
肽究竟是什么?

众所周知,蛋白质是细胞结构中最重要有机物质之一。蛋白质就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,蛋白质(protein)是生命的物质基础,没有蛋白质就没有生命。



氨基酸是蛋白质的基本组成单位。所有生物,从最简单的病毒到最高级的人类,千变万化的生物都是由完全相同的20种氨基酸组成的蛋白质构成的。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。蛋白质的氨基酸序列由对应基因所编码。除了遗传密码所编码的20种基本氨基酸外,在蛋白质中,某些氨基酸残基还可以被翻译后修饰而发生化学结构的变化,从而对蛋白质进行激活或调控。不同蛋白质的区别在于其氨基酸的种类、数目、排列顺序和肽链空间结构的不同。

现代生物学在研究蛋白质时发现了一种不同于蛋白质的中间物质。这种介于氨基酸与蛋白质之间的生物物质被称为肽,它比蛋白质分子量小,比氨基酸分子量大,是蛋白质的一个片段。





肽(peptide)是2个或2个以上 α —氨基酸以肽键连接在一起而形成的化合物。

通常,由2个或3个氨基酸脱水缩合而成的肽分别称为2肽或3肽,依此类推为4肽、5肽等。一般认为,以氨基酸数量来划分,肽链上氨基酸数目在2~10个以内的为寡肽(oligopeptide),其中由2~4个氨基酸组成的就称为小肽;10~50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就称为蛋白质。下面简单介绍几种肽。

1) 小分子肽

小分子肽又称寡肽,或称为低聚肽,一般由2~10个氨基酸组成,拥有很多独特的生物活性,是蛋白质结构的功能片断,在生物体内具有重要的生理功能。小分子肽可介导细胞与细胞、蛋白质与蛋白质、细胞与蛋白质及其他非肽类药物、蛋白调控因子与基因表达之间的相互作用。所以,小分子肽虽然在生物体中含量较少,但活性强、作用大,是细胞分化、识别、免疫、应激、衰老及分子进化等一切生命过程的参与者或调节因子。

小分子肽具有分子量小、组织穿透性强、溶解性好、稳定性高、口服或注射给药都比较理想、可大量制备和较低免疫原性等特点。

2) 生物活性肽

生物体内存在着天然的肽类分子,对机体的正常生命活动不可或缺,这些参与机体的生理活动的肽类分子称为生物活性肽(bioactive peptides),简称活性肽。生物活性

肽是由氨基酸以不同组成和排列方式构成的,是从2肽到复杂的线性、环形结构的不同肽类的总称。氨基酸作为肽的基本构成单位,其种类、数目与排列顺序的不同,决定了肽纷繁复杂的生物结构与功能。这些肽类可通过磷酸化、糖基化或酰基化被激活而发挥重要的生理和代谢调控作用。

通常,按照肽类化合物的不同来源,又可将其分为内源性肽和外源性肽。

3) 内源性肽

内源性肽顾名思义是指源于生物体本身的活性肽,其特点是在体内含量极少而效应极强,分布广泛。

内源性肽在人体内有成百上千种,特别是大脑中的含量是最多的,如神经肽、脑啡肽、胃肠肽、胸腺肽等,它涉及人体的激素、神经、细胞生长和生殖各个领域,其重要性在于调节体内各个系统和细胞的生理功能。

4) 外源性肽

外源性肽是指人体以外的肽类物质,即存在于天然动植物和微生物体内的天然肽类物质,以及动植物蛋白质经过降解后产生的肽类物质。那些直接或间接地来源于动物性食物或植物性食物蛋白质的肽,通常又称为食源性肽。

外源性活性肽在蛋白质消化过程中释放出来,通过直接与肠道受体结合参与机体的生理调节作用或被吸收进入血液循环,从而发挥与内源性活性肽相同的功能。如当