

2017国际生物技术高端论坛



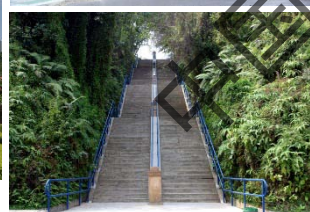
生物活性肽研究进展

赵谋明

长江学者特聘教授

华南理工大学食品科学与工程学院

2017年9月



1

功能性肽对人类的健康作用

2

功能性肽的应用现状及前景

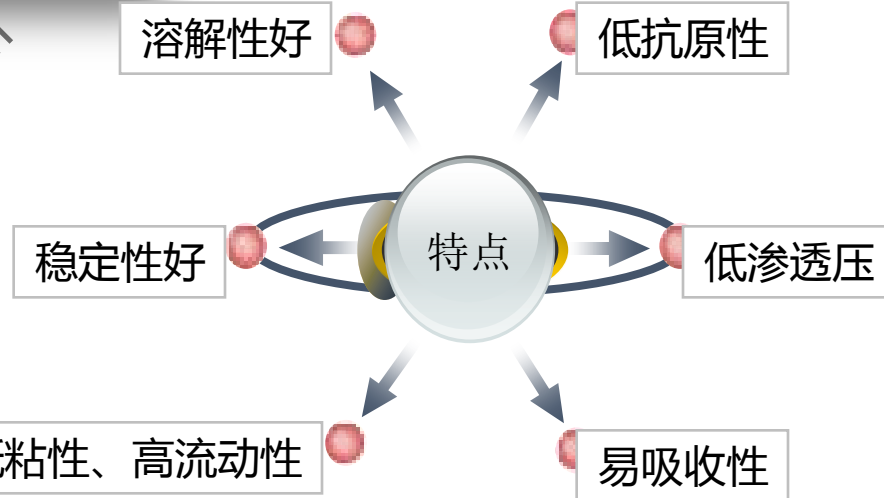
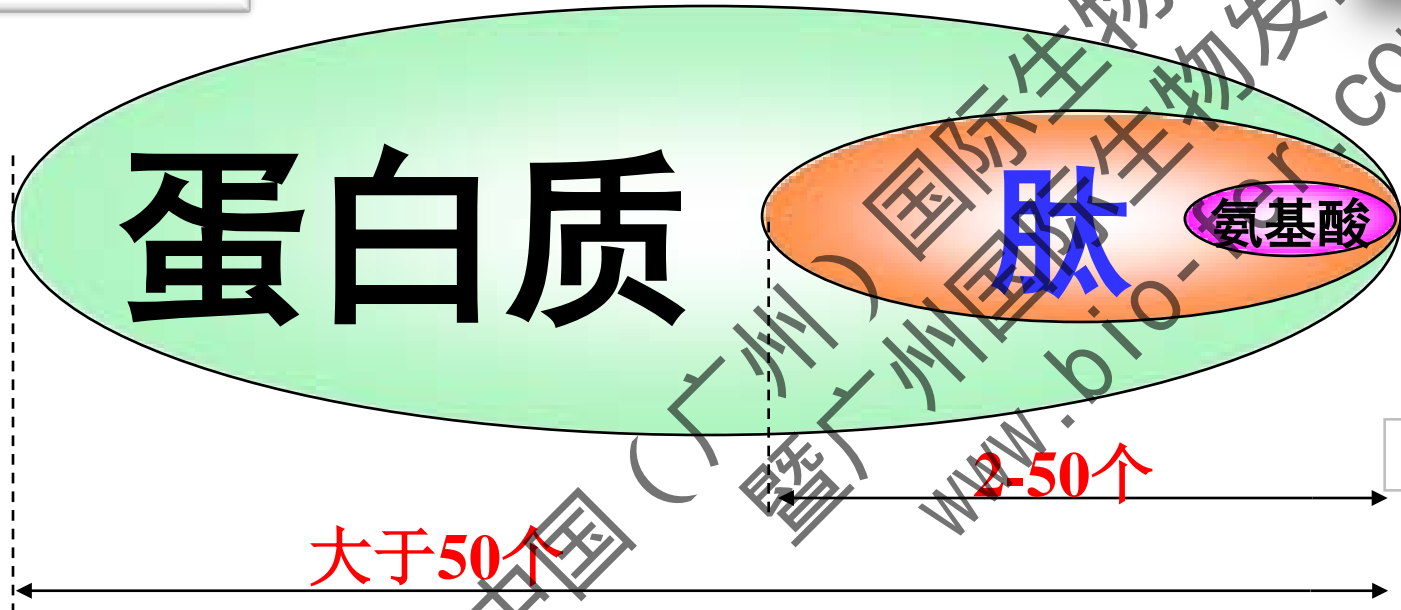
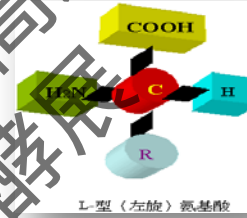
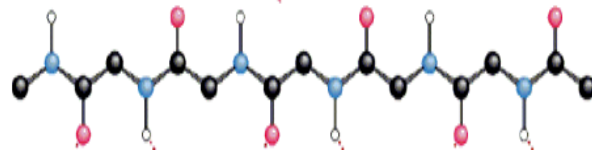
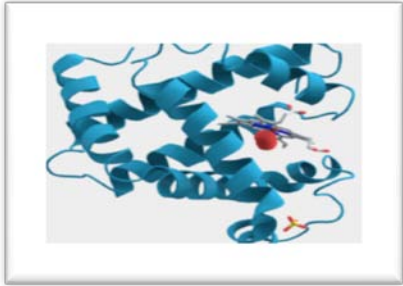
3

功能性肽制备关键技术

4

本团队研究成果

生物活性肽：通常具有2-20个AA残基



研究历程

1960年

- 从生物体中分离、纯化生物活性肽并鉴定结构；
- 化学合成后研究结构与活性关系。

1980年

- 核磁共振、质谱、高效液相及毛细管电泳等技术在生物活性肽领域广泛应用，大大促进肽的研究。

1990年

- 计算机辅助设计多肽分子
- 构象约束生物大分子识别
- 多肽合成新方法
- 多肽疫苗

2000年

- 多肽模拟物
- 肽与生物大分子相互作用
- 核苷酸杂合肽
- 糖肽

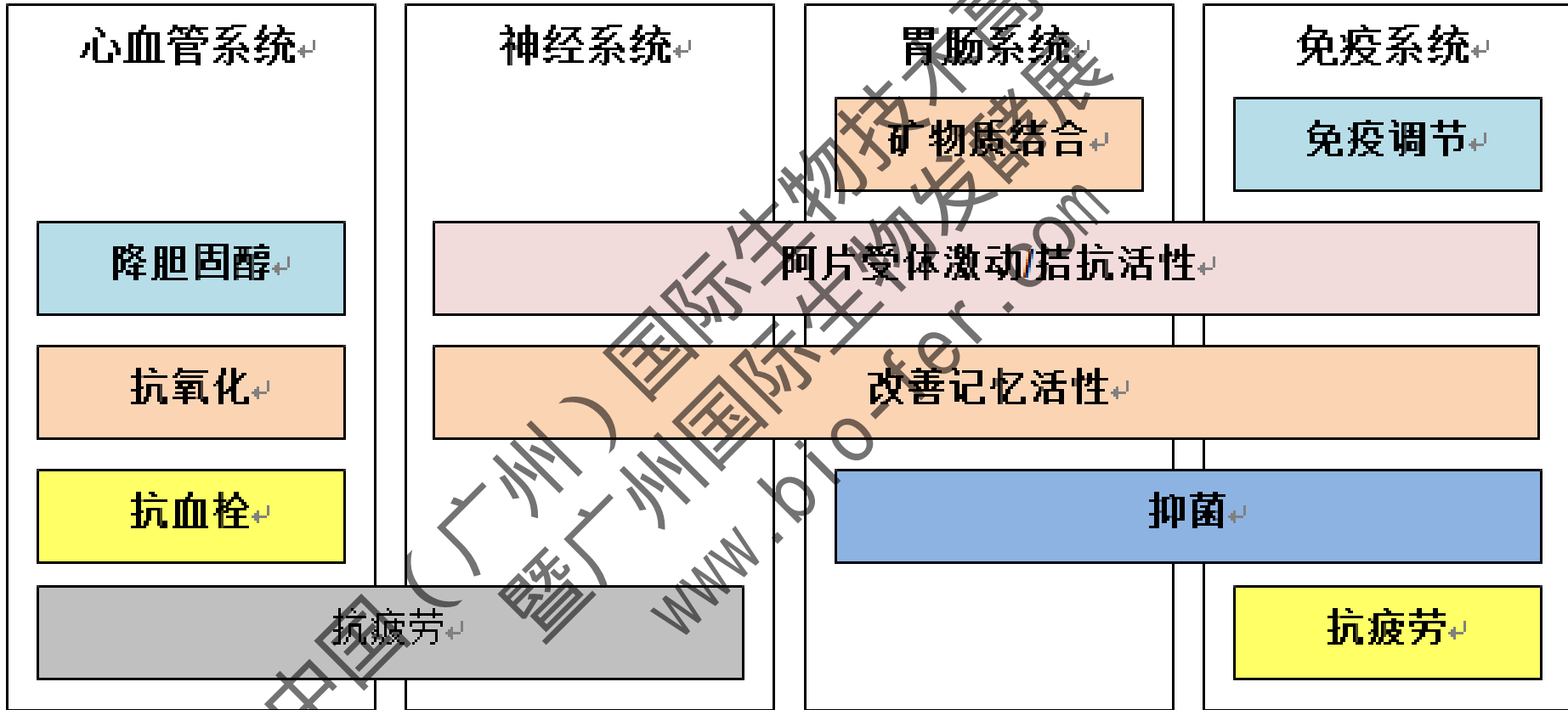
中国

广州) 国际生物技术论坛
暨广州国际生物技术论坛
www.bio-fe



健康作用

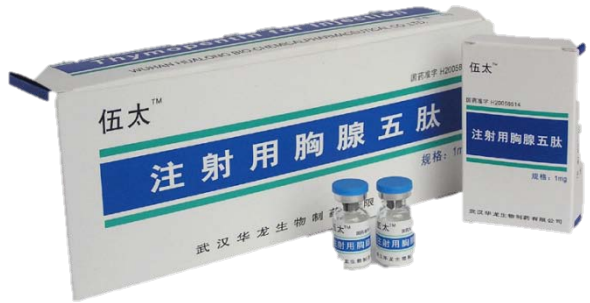
对人类的健康作用



广州) 国际生物技术高峰论坛
www.bio-fer.com



现状前景



医药行业

药物载体、降血压、增强免疫等



食品行业

抗疲劳、增加免疫力、醒酒护肝等



化妆品行业

抗皱、美白、祛斑等



养殖畜牧行业

诱食剂、增强免疫力、抗菌等；

（广州）国际生物技术高峰论坛
暨广州国际生物发酵展
www.bio-fe.com



医药行业



- ◆ 研究报告指出，现在全球可能有500-600个进入临床研究的多肽药，占新药比例的30%左右，未来可能有近1/3的新药是多肽药物。
- ◆ 截至2012年底，全球获准上市的多肽药物有68个，其中51个为治疗药物，总销售额约130亿美元，年复合增长率为7.5%至10%，超越了全球医药市场的平均增长速度。

多种多肽药物的销量已经达到超过10亿美元“重磅炸弹”级药物的销售水平，包括醋酸格拉替雷、醋酸亮丙瑞林、醋酸戈舍瑞林、醋酸奥曲肽

品牌名	化学名	2011年全球销售额 (亿美元)	特点	治疗领域
Copaxone	醋酸格拉替雷	36	Ala-Glu-Lys-Tyr的多肽聚合物醋酸盐	多发性硬化
Lupron	醋酸亮丙瑞林	21	促性腺素释放激素的九肽类似物	前列腺癌
Zoladex	醋酸戈舍瑞林	11	促性腺素释放激素的九肽类似物	乳腺癌、前列腺癌
Sandostat in	醋酸奥曲肽	14	天然生长抑素的八肽衍生物	类癌综合征、肢端肥大症等



现状前景

化妆品行业



目前应用于化妆品行业主要是胶原蛋白肽，具有美白、保湿、除皱、紧致皮肤等功效



澳洲 Dr Lewinn's 莱文医生
八胜肽赋活套装
售价 > 1000元



丸美三肽胶原紧致套装
售价 > 2000元

国际生物技术高峰论坛
www.bio-fer.com

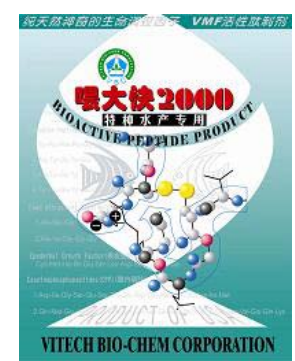


养殖畜牧业



美国华达VBC最早系统研制饲用肽，是美国最大的饲用肽产品专业供应商。研制成肽制品“Peptiva”、“LB-1（初生一号）”、“VMF2000”（维他快）系列，具全球行业领先地位。

- 提高动物生产性能
- 抗菌、杀菌并替代部分抗生素
- 提高动物机体免疫力
- 促进骨骼生长、提高蛋壳质量
- 改善饲料适口性，增加采食量



- 诱食抗病减少应激
- 促进幼小动物胃肠道、酶系统提前发育完善
- 具极强免疫调节功能
- 与疫苗及抗生素有极佳的协同作用
- 显著提高哺乳母猪的泌乳量
- 提高种猪的育种年限
- 增加饵料适口性
- 促进生长、缩短饲养周期
- 增强抗病能力
- 降低饵料系数
- 提高养殖群体繁殖力



国内外功能性肽应用情况对比

国外

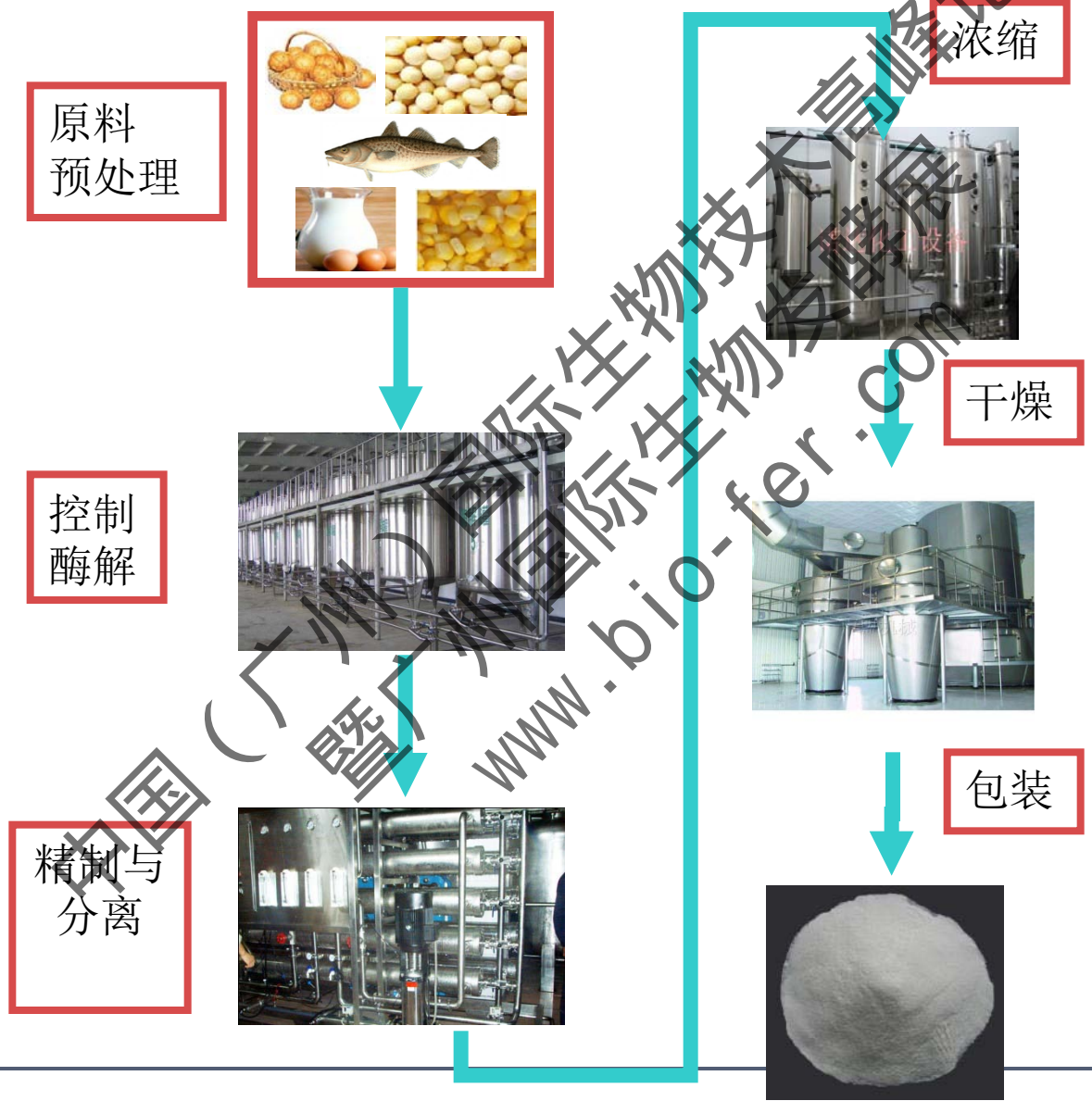
- 功能性肽种类较多
- 在食品药品产业普遍应用
- 功能比较突出

国内

- 品种相对较少
- 处于推广应用阶段
- 消费者认同度提升

活性肽类食品在日本、美国以及西欧早已上市, 而我国对活性肽的研究和开发尚处于起步阶段!

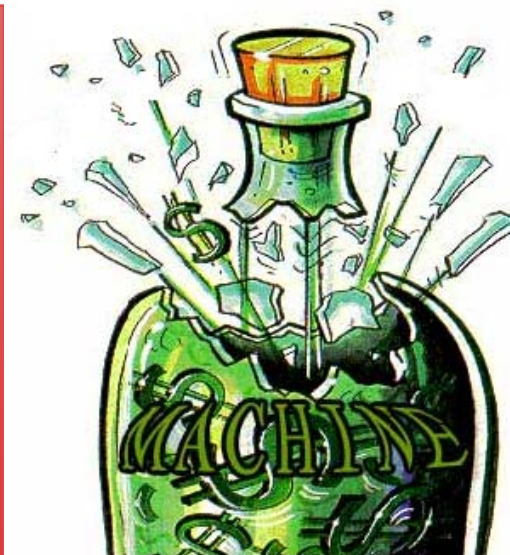
生物活性肽酶法制备基本工艺



广州国际生物技术高峰论坛
www.bio-fer.com

酶法制备功能性肽存在的关键技术瓶颈

- 大多功能性肽构效关系不清楚。
- 原料蛋白利用率低、生产成本偏高。
- 功能性肽的有效成分含量低、功效不突出。
- 蛋白酶对肽键的专一性不强，难以靶向酶解。
- 小分子肽的分离纯化技术大多难适应于工业化生产。
- 功能性肽与食品其它成分在加工、储藏过程中反应复杂，难以控制。



六项关键技术



中国(广州)暨广州国际生物技术高峰论坛
www.bio-for.com

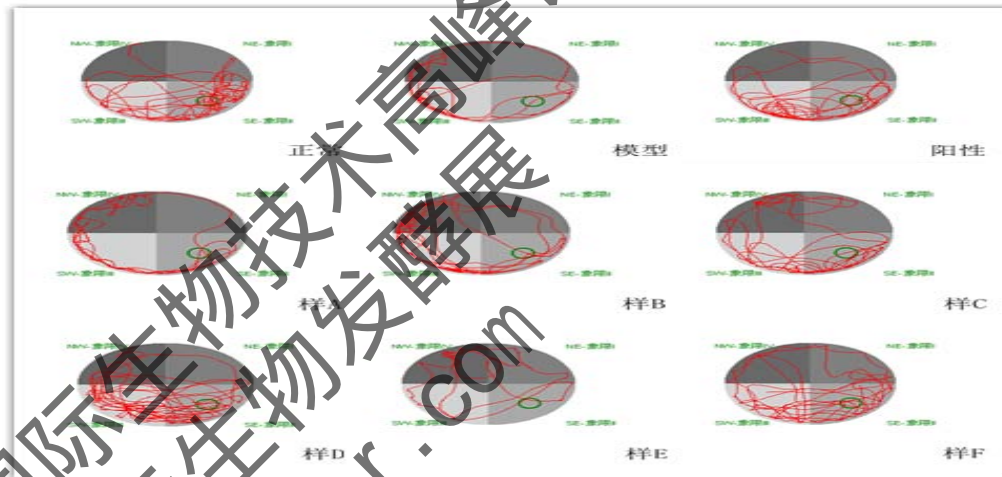
本团队已开展的相关研究及产业化应用



中国（广州）暨广东省国际生物技术高峰论坛
www.bio-fer.com



(一) 记忆改善肽



蛋白肽对小鼠获得记忆的影响（水迷宫）

组别	潜伏期(s)	错误次数/次	错误动物数/只
正常对照组	170.27 ± 6.72	0.13 ± 0.09	2
模型对照组	117.18 ± 21.02	0.92 ± 0.26	8
吡拉西坦片组	139.79 ± 15.82	0.57 ± 0.25	5
核桃肽	127.69 ± 19.77	0.62 ± 0.18	5
花生肽	132.23 ± 19.21	0.69 ± 0.26	6
海洋鱼肽	105.43 ± 20.66	0.79 ± 0.24	6

◆ 蛋白肽可减少小鼠寻找安全平台的时间及提高小鼠穿过安全平台的次数，提示蛋白肽有助于小鼠记忆获得。

◆ 蛋白肽可使小鼠触电潜伏期明显延长，走错次数明显减少，学习记忆能力提高。

蛋白肽对小鼠学习记忆的影响（跳台法）

(一) 记忆改善肽



蛋白肽对小鼠脑内乙酰胆碱胆碱能系统影响

组别	Ach (ng/ml)	AchR(pg/ml)
正常对照组	4.08 ± 0.25	1003.55 ± 42.40
模型对照组	3.02 ± 0.10 [△]	670.53 ± 91.92 ^{△△}
吡拉西坦片组	4.15 ± 0.29*	903.96 ± 16.97*
核桃肽	3.62 ± 0.14*	913.97 ± 22.60*
花生肽	3.45 ± 0.09*	885.17 ± 20.61*
海洋鱼肽	3.78 ± 0.17*	841.73 ± 22.01*

模型对照组小鼠脑内Ach和AhR含量显著低于正常对照组，提示乙酰胆碱胆碱能系统受损，而蛋白肽可显著提高小鼠脑内Ach和AchR水平，表明蛋白肽可**改善胆碱系统作用，增强记忆**。

(一) 记忆改善肽

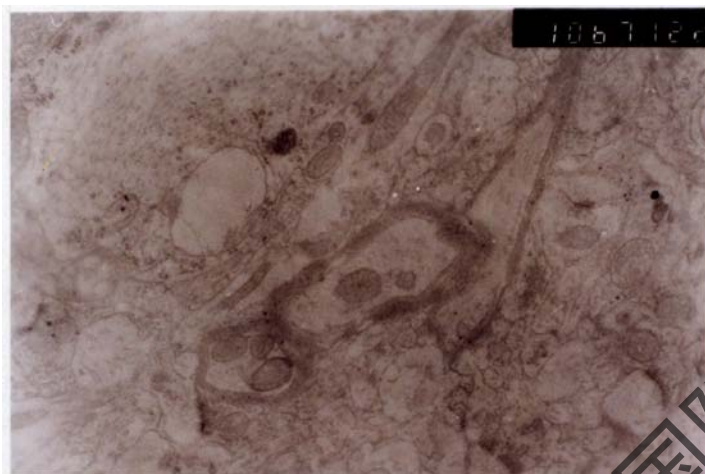


蛋白肽对小鼠脑内AChE活性及ChAT mRNA表达的影响

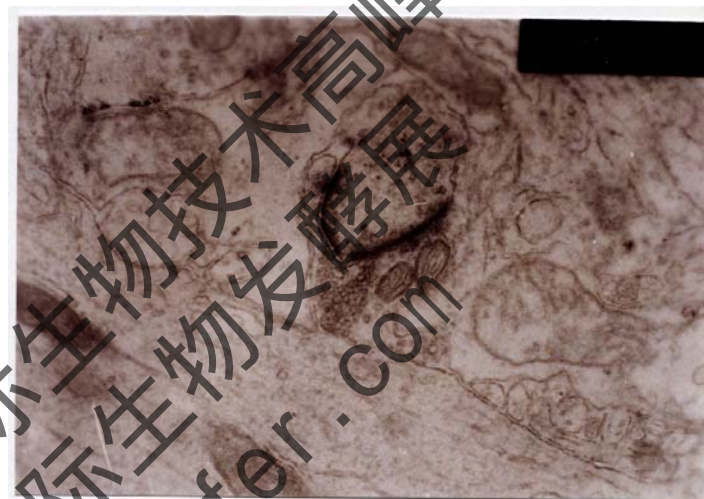
组别	AChE(U/g.prot)	ChAT(2- $\Delta\Delta$ Ct)
正常对照组	233.96 \pm 28.52	1.05 \pm 0.18
模型对照组	477.04 * 82.84 Δ	0.60 \pm 0.07 Δ
吡拉西坦片组	104.20 \pm 51.27*	1.82 \pm 0.42*
核桃肽	124.53 \pm 20.94*	1.89 \pm 0.38*
花生肽	124.53 \pm 20.94*	2.98 \pm 0.55*
海洋鱼肽	66.82 \pm 26.53**	1.14 \pm 0.17*

蛋白肽可显著抑制AChE的活性提高ChAT mRNA表达；表明蛋白肽促进小鼠学习记忆的作用可能通过对ACh的释放和胆碱能的功能活动的调节来实现。

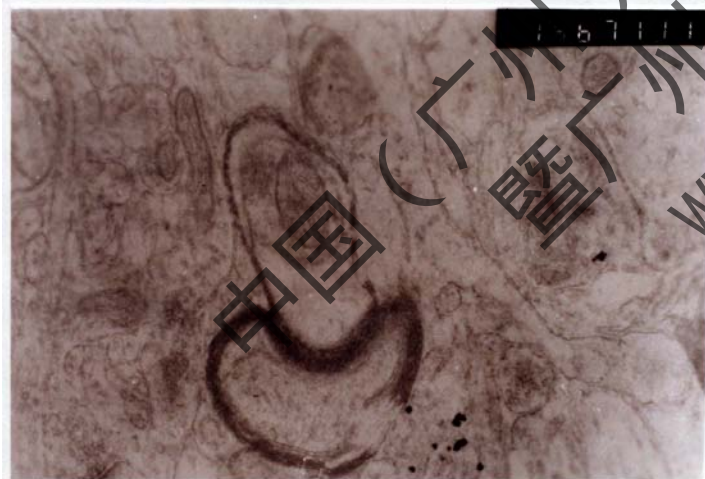
(一) 记忆改善肽



对照组：示几种突触类型，突触膜前后膜可分，无增厚。
突触小泡和线粒体呈二般状。



高剂量组：示特殊突触



中剂量组：示几种突触类型及突触膜明显变厚

结果表明实验组：

- ◆突触类型增多；
- ◆突触膜变厚；
- ◆突触小泡显著增多；
- ◆线粒体增多且大型化。

证实海洋鱼肽十分有益于大脑皮层生长发育。

(一) 记忆改善肽



改善记忆肽的功能学人体试验报告——记忆测验评分

	试食组 (56人)		对照组 (54人)	
	试验前(X±SD)	试验后(X±SD)	试验前(X±SD)	试验后(X±SD)
1---100	10.82±1.81	12.07±1.64**	10.24±2.08	11.48±2.05**
100---1	12.14±1.63	13.36±0.86**	12.69±1.28	13.22±1.11*
积累	10.20±2.20	12.23±1.41**	11.06±2.16	12.02±2.09*
图片	9.36±2.11	11.39±1.67**	9.66±2.22	9.68±2.56
再认	10.55±2.20	12.77±0.71**	9.89±2.48	12.42±1.18**
再生	10.45±1.65	11.52±0.79**	9.96±1.66	10.95±1.08**
联想	10.55±2.10	11.66±1.80**	10.38±2.51	9.75±3.06
触觉	10.63±1.06	12.60±0.73**	10.78±1.08	11.59±0.90**
理解	10.13±2.19	14.34±1.44**	10.44±2.61	12.55±2.38**
背数	11.59±2.62	14.13±2.42**	12.76±2.73	12.06±3.13

■ 结果显示：该肽可显著提高试验人群的记忆能力！

(二) 美容肽



弹性蛋白肽对小鼠皮肤含水量及胶原蛋白的影响

组别	含水量 (g)	羟脯氨酸 ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	胶原蛋白 ($\mu\text{g}/\text{mg}$)
正常组	0.074 ± 0.021	1.404 ± 0.715	10.81 ± 5.503
对照组 (日本 Fancl)	0.067 ± 0.028	$3.379 \pm 0.777^{\Delta\Delta}$	$25.99 \pm 5.977^{\Delta\Delta}$
胶原蛋白肽组	0.071 ± 0.012	1.890 ± 0.856	14.54 ± 6.581
弹性蛋白肽组 (日本)	$0.105 \pm 0.033^{**}$	1.670 ± 0.328	12.85 ± 2.521
胶原蛋白肽+弹性蛋白肽2	$0.089 \pm 0.022^*$	$3.125 \pm 0.680^{**}$	$24.04 \pm 5.321^{**}$
弹性蛋白肽1	$0.099 \pm 0.028^*$	$1.818 \pm 0.644^*$	$16.29 \pm 3.883^*$
弹性蛋白肽2	0.079 ± 0.027	1.232 ± 0.707	9.48 ± 5.438
弹性蛋白肽3	$0.094 \pm 0.022^*$	1.088 ± 0.560	8.37 ± 4.307
弹性蛋白肽4	$0.096 \pm 0.031^*$	0.926 ± 0.575	7.12 ± 4.425
弹性蛋白肽5	$0.109 \pm 0.031^{**}$	1.359 ± 0.666	10.45 ± 5.977

日本Fancl产品无明显保水作用，可显著提高小鼠皮肤的胶原蛋白含量。

日本产弹性蛋白肽和实验室制备的弹性蛋白肽均具有显著保水作用，但无提高胶原蛋白的作用。

弹性蛋白肽与胶原蛋白肽复配具有明显的保水和提高皮肤胶原蛋白肽的作用。

(二) 美容肽



弹性蛋白肽对皮肤及血清中透明质酸含量的影响

组别	皮肤中透明质酸 ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	血清中透明质酸 ($\mu\text{g}/\text{L}$)
正常组	4.21 ± 0.227	1.65 ± 0.609
对照组 (日本Fancl)	-	1.94 ± 0.839
胶原蛋白肽组	4.15 ± 0.218	1.86 ± 0.881
弹性蛋白肽组 (日本)	3.92 ± 0.080	2.18 ± 0.799
胶原蛋白肽+弹性蛋白肽2	4.04 ± 0.216	$2.38 \pm 0.588^*$
弹性蛋白肽1	3.83 ± 0.306	$2.58 \pm 0.671^{**}$
弹性蛋白肽2	4.23 ± 0.278	$2.22 \pm 0.448^*$
弹性蛋白肽3	3.93 ± 0.220	2.07 ± 0.676
弹性蛋白肽4	3.85 ± 0.101	1.81 ± 0.513
弹性蛋白肽5	3.90 ± 0.192	1.94 ± 0.670

□ 日本Fancl产品对小鼠皮肤和血清透明质酸并没有显著的提升作用。

□ 弹性蛋白肽1和弹性蛋白肽2可增加血清透明质酸含量，但对皮肤中血清透明质酸无提升作用。

□ 弹性蛋白肽与胶原蛋白肽组合也可增加血清透明质酸含量，但对皮肤中血清透明质酸无提升作用（短时间内难于体现出来）。

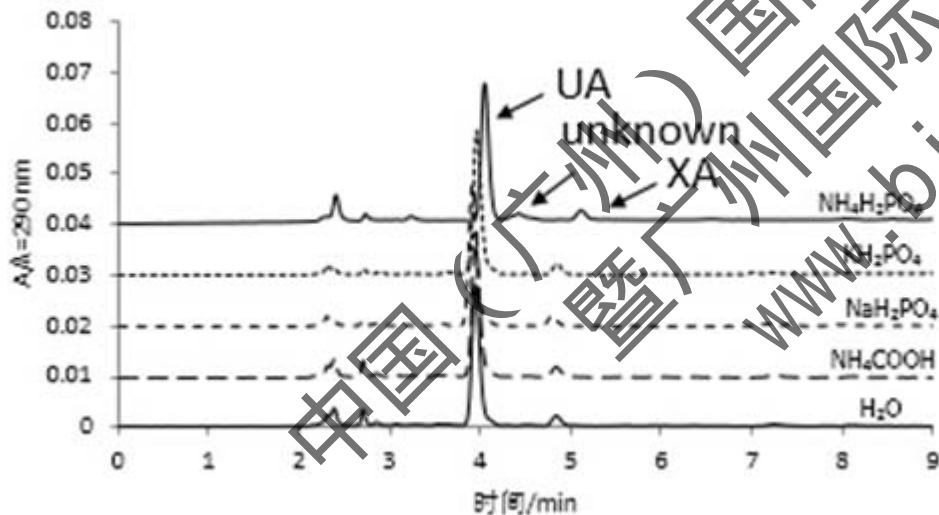
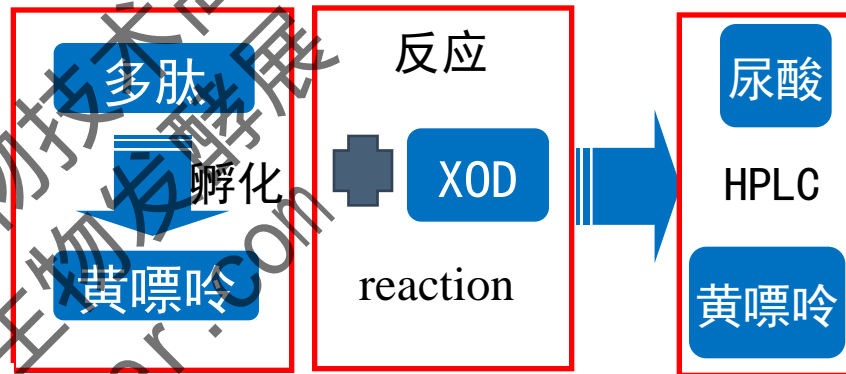
(三) 降尿酸肽



建立降尿酸体外检测方法

机制：调控嘌呤代谢关键酶系

通过抑制嘌呤代谢关键酶——黄嘌呤氧化酶（XOD）的活性，从而抑制尿酸的生产。



通过对黄嘌呤氧化酶水解体系过程参数及HPLC对尿酸的分离条件的优化，建立准确快速测定体外降尿酸活性的检测方法。

黄嘌呤代谢体系组分液相分离效果图

(三) 降尿酸肽



降尿酸肽的小鼠功效验证

	给药前	给药10天
正常组	83.3 ± 17.6	86.9 ± 18.0
模型组	188.2 ± 37.8	199.4 ± 19.5 ^b
别嘌醇组	187.4 ± 22.2	51.7 ± 6.0 ^a
3h	182.7 ± 25.8	161.0 ± 27.9 ^a
4h	190.6 ± 35.2	164.8 ± 19.3 ^a
5h	175.2 ± 24.9	154.7 ± 36.1 ^a
6h	194.9 ± 32.3	141.8 ± 26.7 ^a

应用：降尿酸肽产品为乳白色，可快速水溶，基本无腥味。

动物功效：不同酶解时间的降尿酸肽均能显著降低高尿酸血症老鼠的尿酸水平，其中以6h的样品效果最为显著，4h样品次之，结果过与体外XOD抑制活性结果一致。

(三) 降尿酸肽



降尿酸肽的人体功效验证



每日口服量：0.8克（4片）

口服周期：60天

检验指标：血尿酸变化、痛风发作周期、痛风相关症状

- ◆ 口服一个周期（60天）后，绝大部分试用人群的血尿酸值基本恢复至正常水平（ $600^+ \mu\text{mol/L}$ 降至 $400 \mu\text{mol/L}$ 左右）；
- ◆ 口服半个周期（30天）后，试用人群的关节有明显感觉；
- ◆ 口服半个周期（30天）后，试用人群吃海鲜等诱发痛风食物不再出现痛风症状；
- ◆ 口服一个周期（60天）后，停用降尿酸肽半年后其血尿酸值逐步上升。

(五) 元阳肽



实验室制备元阳肽的小鼠功效验证

组别	剂量 (g/kg)	捕捉次数	捕捉潜伏期 (s)	捕捉百分率 (%)
对照组	---	5.08 ± 1.86	479.50 ± 139.03	75
元阳肽1	0.5	2.42 ± 0.68	465.00 ± 149.70	75
元阳肽2	0.5	12.33 ± 1.47*	32.00 ± 7.39**	100
元阳肽2	1	7.58 ± 1.18	130.08 ± 42.42**	100
元阳肽3	0.5	4.42 ± 0.48	84.42 ± 16.91**	100
元阳肽4	0.5	5.33 ± 0.43	59.00 ± 16.96**	100

组别	剂量 (g/kg)	射精次数	射精潜伏期 (s)	射精百分率 (%)
对照组	---	1.50 ± 1.04	1017.33 ± 112.18	25%
元阳肽1	0.5	0.00 ± 0.00	1200.00 ± 0.00	0%
元阳肽2	0.5	7.08 ± 1.10*	73.75 ± 9.36**	100%
元阳肽2	1	3.92 ± 0.60*	181.25 ± 58.51**	100%
元阳肽3	0.5	3.25 ± 0.33	287.17 ± 21.74**	100%
元阳肽4	0.5	3.92 ± 0.34*	284.33 ± 31.21**	100%

元阳肽2低剂量较高剂量具有更强的活性，可显著提高小鼠的性欲和性能力以及射精质量；

元阳肽3和元阳肽4可显著提高小鼠的性欲，但性能力和射精质量稍差；

元阳肽1对小鼠无明显壮阳功效。

(五) 元阳肽



大生产元阳肽的小鼠功效验证

组别	剂量 (mg/kg)	扑捉次数	扑捉潜伏期 (s)	扑捉百分率 (%)
空白组	—	1.9±1.0	763.0±155.6	50
元阳肽1	500	3.7±1.2	351.3±149.1 ^{##}	80
元阳肽2	500	5.6±1.1	195.7±71.7 ^{##}	100
元阳肽3	500	8.8±1.6	74.3±26.3 ^{##}	70
元阳肽肽+中药材	1033	4.6±0.6	50.0±12.9 ^{##}	100

组别	剂量 (mg/kg)	射精次数	射精潜伏期 (s)
空白组	—	1.8±0.3	991.2±140.1
元阳肽肽1	500	5.7±1.1 ^{##}	1123.9±76.1
元阳肽肽2	500	5.0±1.1 [#]	1200±0
元阳肽肽3	500	4.8±1.2 [#]	1200±0
元阳肽肽+中药材	1033	8.8±1.2 ^{##}	1200±0

- 三种元阳肽产品均能显著提高小鼠的射精质量，并增强射精耐受力，其中元阳肽3的功效最佳。
- 元阳肽+中药材产品的壮阳功效较单独元阳肽的功效更佳。
- 表明元阳肽具有壮阳效果外，以及较好的抗疲劳的作用。



(六) 镇静安眠肽

剂量 (mL/kgBW)	动物数 (只)	入睡动物数 (只)	睡眠 发生率(%)	睡眠时间 X ± SD(min)
0.00	15	1	6.7	70.5 ± 22.8
4.17	15	7	46.7*	84.2 ± 21.4
8.34	15	9	60**	88.7 ± 15.8*
12.51	15	9	60**	88.5 ± 14.9*

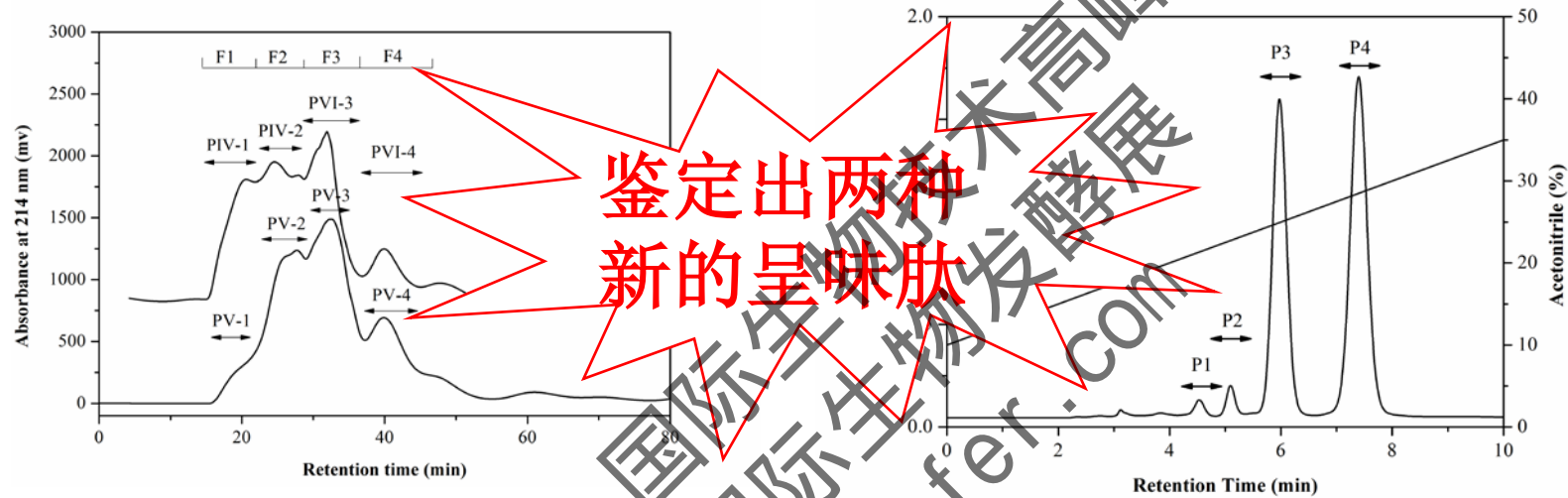
■ 结果显示：该肽可显著提高受试小鼠的睡眠发生率，并延



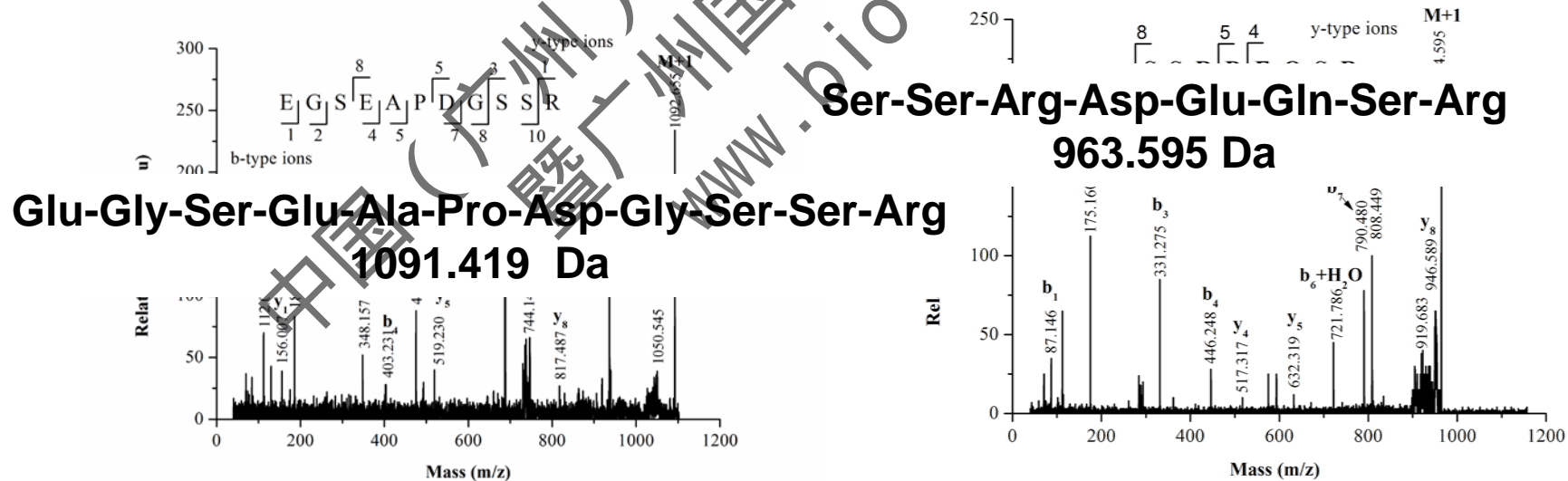
(七) 呈味肽



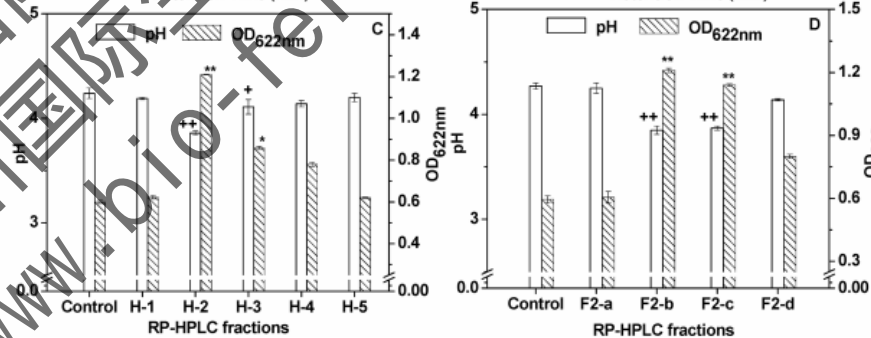
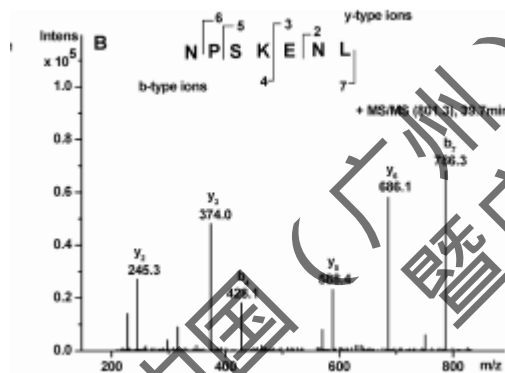
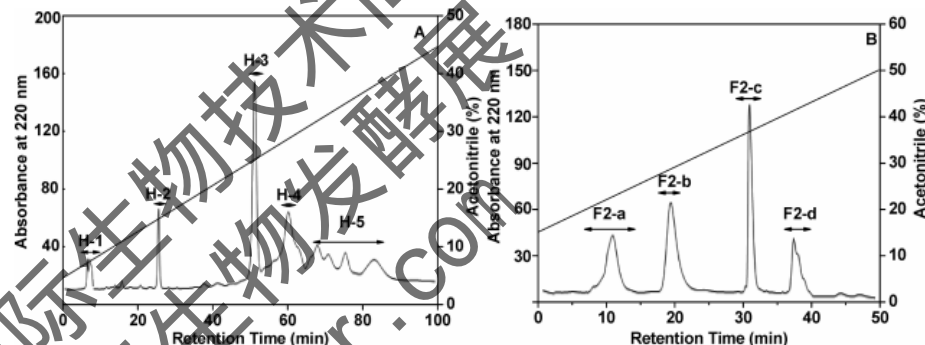
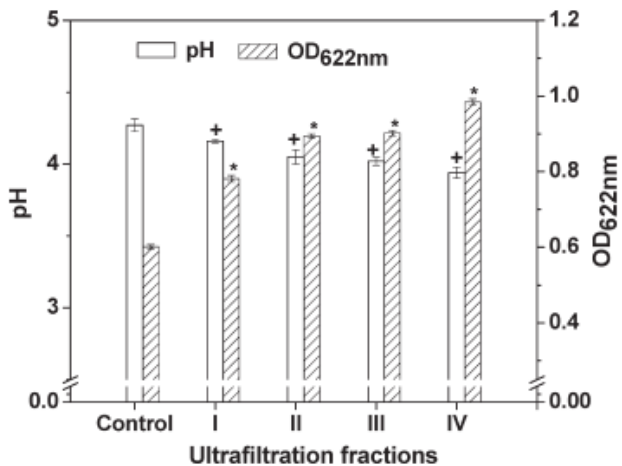
采用多种分离手段从花生粕酶解物中分离纯化鉴定呈味肽



鉴定出两种新的呈味肽



(八) 促乳酸发酵肽



- 从酪蛋白水解物中分离鉴定出三个具有促乳酸菌生长
 - □ □ □ NPSKENL, DIPNPI, PIVLNP

本团队在相关领域取得的研究成果



华南理工大学
South China University of Technology

项 目



获得国家科技进步奖二等奖3项

广东省科技进步奖一等奖2项

中国专利优秀奖1项

广东省专利金奖1项

轻工业联合会科技进步奖一等奖1项

广州市科技进步一等奖1项

SCI(ED)收录论文278篇

申请国家发明专利140件

*Welcome to SCUT and
our lab!*



华南理工大学
South China University of Technology



华南理工大学
South China University of Technology

谢谢!