

甲硫氨酸脑啡肽类似物对大鼠 增重作用的观察*

董 明 辉

(中国科学院动物研究所内分泌室)

薛楚标 李崇熙 邢其毅

(北京大学化学系)

根据鲍威斯 (Bowers) 等^[1] 报道, 在大鼠垂体离体培养液中, 如加入甲硫氨酸脑啡肽类似物(酪·D-色·甘·苯丙·甲硫酰胺 Tyr·D-Trp·Gly·Phe·MetNH₂) 能促进垂体细胞分泌生长激素。此外, 还证实它对促黄体生长激素 (LH)、促甲状腺激素 (TSH)、催乳激素 (PRL) 和促肾上腺皮质激素 (ACTH) 无交叉反应。

从研究结构与功能关系中得出^[1], 甲硫氨酸脑啡肽类似物的第二位残基必须是芳香环 D 型氨基酸, C-末端是酰胺, 否则就无活性。蒙曼尼 (Momany) 等^[4] 根据上述结论, 并应用构象能量计算, 推导出另一种五肽类似物酪·D-色·丙·色·D-苯丙酰胺 (Try·D-Trp·Ala·Trp·D-Phe NH₂ 简称 GRPs)。这种类似物已经证明其促进垂体释放生长激素 (GH) 的作用比上述甲硫氨酸脑啡肽高一千倍。为此, 我们采用固相合成的酪·D-色·丙·色·D-苯丙酰胺^{[2][3]}, 用 21 日龄雌性大鼠进行试验, 观察其体重、骨骼增重和增长的情况。

本实验采用新活泼酰胺法, 固相合成促生长激素释放五肽。经氨基酸组分分析和质谱分析与理论值相符, 薄板层析和高效液相色谱表明为一纯物质。

(二) 促生长激素释放五肽的生理活性鉴定 实验均选用 21 日龄同窝 Sprague Dawley 雌性大鼠。鉴定时, 将促生长激素释放五肽先溶于微量无水乙醇, 再用生理盐水稀释。对照组皮下注射等体积的生理盐水。实验动物分 2 组。第 1 组每天皮下注射 50 微克促生长激素释放五肽, 连续 5 天。50 日龄时称重。第 2 组每天注射 50 微克促生长激素释放五肽, 连续 9 天。51 日龄和 99 日龄称重。注射时间均为每天上午 9:00。实验组和对照组除进行增重观察外, 还对注射两种不同剂量大鼠随机抽样, 测量右侧股骨, 颅基骨和总骨骼变化并称重。同时对主要内脏器官——心、肝、肾作了组织切片观察。

材 料 和 方 法

(一) 促生长激素释放五肽合成 (GRPs)

* 本工作蒙张致一先生指导, 柳建昌、祝诚、陈大元、潘星光、赵学坤、曹咏清、陈幼珍、叶宗耀等同志对本工作给予很大帮助, 在此表示感谢。

结果与讨论

实验结果表明,对 21 日龄雌性大鼠,注射促生长激素释放五肽 50 微克,连续 5 天。在第 50 日龄称重,实验组比对照组体重净增重 14.6%(净增重均以对照为 100%), P 值 < 0.01 (见表 1)

表 1 促生长激素释放五肽对大鼠体重的作用

项 目	对照组	实验组
动物数	15	15
注射前平均每只体重(克)	32.08 \pm 0.86	32.66 \pm 1.29
50日龄实验鼠平均每只体重(克)	109.29 \pm 4.78	125.21 \pm 4.05

连续注射促生长激素释放五肽 9 天,在 51 日龄称重,实验组与对照组体重无变化,而在 99 日龄时,实验组比对照组体重净增重 14.3%, P 值 < 0.1 (见表 2)。

表 3 注射不同剂量促生长激素释放五肽对雌性大鼠右侧股骨、颅基骨和总骨骼重量和长度的影响

组 别		股骨长(厘米)	股骨重(毫克)	颅基骨长(厘米)	颅基骨重(毫克)	总骨骼重(克)
1 注射 GRPs 50 微克 \times 5	实验动物	3.40	500	44.0	1.98	12.30
	对照动物	3.05	400	40.1	1.41	8.8
	净增长%	11.48	25	9.7	40.40	39.80
2 注射 GRPs 50 微克 \times 9	实验动物	3.35	500	43.0	2.00	13.22
	对照动物	3.15	380	41.5	1.42	10.02
	净增长%	6.35	31	3.6	40.80	31.90

射 9 天明显。这表明注射剂量增大及次数增多,对生长激素的释放有影响,剂量过高会产生抑制作用,这和某些释放激素的特性有类似之处。这里是否存在反向调节,尚有待进一步证明。

对实验动物的心、肝、肾作组织学切片观察,均未见异常病变。

对大鼠体重观察期间,也发现促生长激素释放五肽,对大鼠体重的增重效应发生在大鼠青春后期,在早期并不明显。因此,选择促生长激素释放五肽的最佳注射时间是十分有意义的。

总结本实验初步结果得出,促生长素释放

表 2 促生长激素释放五肽对大鼠体重的作用

项 目	对照组	实验组
动物数	10	10
注射前平均每只体重(克)	38.22 \pm 1.17	38.44 \pm 1.29
51日龄实验鼠平均每只体重(克)	147.78 \pm 3.21	147.78 \pm 4.11
99日龄实验鼠平均每只体重(克)	208.31 \pm 14.40	238 \pm 6.20

分析注射次数过多,对 51 日龄动物体重增加不明显的结果表明,给动物注射促生长激素释放五肽多次后,在一定时间里,促生长激素释放五肽,对垂体释放生长激素有暂时抑制作用。

给大鼠注射促生长激素释放五肽不同天数后,大鼠右侧股骨、颅基骨和总骨骼的重量和长度,均比对照动物增加(见表 3)

由实验结果看出,注射促生长激素释放五肽 5 天,对股骨、颅基骨和总骨骼增重均比注

五肽,对大鼠的体重和骨骼的增重有一定的效果,这对今后将此药应用于家禽、家畜及其他经济动物的增产开辟了新的途径和可能性。

参 考 文 献

- [1] Bowers, C. Y. et al 1981 Structure-activity relationships of a synthetic pentapeptide that specifically releases growth hormone *in vitro*. *Endocrinology*. 106: 663.
- [2] Li Chung-his et al. 1981 3-Aminoacyl-tetrahydrothiazole-2-thione as an active amide for peptide synthesis. *Tetrahedron Letters*. 22(36): 3467.
- [3] Merrifield, R. B. 1963 Solid phase peptide synthesis. *J. Amer. Chem. Soc.* 85: 2149.
- [4] Momamy, F. A. et al. 1981 Design synthesis and biological activity of peptides which release growth hormone *in vitro*. *Endocrinology*. 108: 31.