

# 生物活性肽促钙吸收机制与钙离子通道

郭丹郡, 侯 焘, 何 慧\*

(华中农业大学食品科学与技术学院, 环境食品学教育部重点实验室, 武汉 430070)

**摘 要:** 近年来, 第 4 代补钙产品——促钙吸收肽(如酪蛋白磷酸肽)的研究已成为热点, 其主要是通过钙离子通道发挥促钙吸收作用。钙离子通道是一组跨细胞膜的蛋白质, 它控制着  $\text{Ca}^{2+}$  进入细胞的过程, TRPV6 和 Cav1.3 是钙在肠道跨膜吸收的 2 种重要钙离子通道。TRPV6 是 TRPV 离子通道家族成员中高选择性的  $\text{Ca}^{2+}$  转运通道, 由钙结合蛋白  $\text{D}_{9k}$ (Calbindin- $\text{D}_{9k}$ )和维生素 D 共同参与调节。Cav1.3 在去极化条件下被激活, 从而发挥重要的促钙吸收作用, 但其不依赖于 Calbindin- $\text{D}_{9k}$  和维生素 D 的调控。小肽转运蛋白是一种低亲和力、高容量的协同转运载体, 其不仅可以消除氨基酸之间的相互竞争, 加速蛋白合成, 也可促进动物对矿物质的吸收与利用。本文概述了生物活性肽通过其与 2 种最常见的钙离子通道(TRPV6、Cav1.3)的作用及小肽转运系统(PepT1 转运)转运, 以促进钙的高效吸收, 旨在阐明活性肽的高效促钙吸收机制。

**关键词:** 生物活性肽; 促钙吸收肽; 钙离子通道; 小肽吸收途径

## Mechanism of promoting calcium absorption by bioactive peptide and calcium ion channel

GUO Dan-Jun, HOU Tao, HE Hui\*

(College of Food Science and Technology, Huazhong Agricultural University, Key Laboratory of Environment Correlative Dietology, Wuhan 430070, China)

**ABSTRACT:** In recent years, the fourth generation of calcium supplements-calcium binding peptide (such as casein phosphopeptide) has become a research hotspot, which plays an important role in promoting calcium absorption through the calcium ion channels. The calcium ion channels are a group of transmembrane proteins, which control the process of  $\text{Ca}^{2+}$  into the cell. TRPV6 and Cav1.3 are the 2 kinds of important calcium ion channels in intestinal calcium absorption. TRPV6 is a high selectivity of  $\text{Ca}^{2+}$  transport channel in TRPV ion channel family, which is regulated by Calbindin- $\text{D}_{9k}$  and vitamin D. Cav1.3 is effective in promoting the absorption of calcium under the condition of depolarization, which does not depend on the regulation of Calbindin- $\text{D}_{9k}$  and vitamin D. PepT1 is a kind of co-transporter with low affinity and high capacity. It can not only eliminate the competition among amino acids, accelerate protein synthesis, but also promote the absorption and utilization of minerals. This paper summarized the interaction between bioactive peptides and 2 kinds of common calcium ion channels (TRPV6 and Cav1.3), and peptide transporter system (PepT1), so as to clarify the mechanism of promoting calcium uptake by bioactive peptide.

**KEY WORDS:** bioactive peptide; calcium binding peptide; calcium ion channel; peptide transporter routes

基金项目: 国家自然科学基金项目(31671803)

**Fund:** Supported by the National Natural Science Foundation of China (31671803)

\*通讯作者: 何慧, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为食品化学。E-mail: hehui@mail.hzau.edu.cn

\*Corresponding author: HE Hui, Professor, Doctoral Supervisor, College of Food Science and Technology, Huazhong Agricultural University, Key Laboratory of Environment Correlative Dietology, Wuhan 430070, China. E-mail: hehui@mail.hzau.edu.cn

## 1 引言

补钙一直是营养学研究中的热点问题。钙离子通道 (calcium ion channel) 广泛存在于各种生物组织的细胞膜中, 是钙跨膜转运的通路, 其化学本质是蛋白质 (即载体),  $\text{Ca}^{2+}$  与载体结合后被转运。它们聚集并镶嵌在细胞膜上, 中间形成水分子占据的孔隙, 这些孔隙就是水溶性物质快速进出细胞的通道。

乳制品是高效补钙食品, 其在消化过程中形成的酪蛋白磷酸肽 (casein phosphopeptides, CPP) 能与  $\text{Ca}^{2+}$  形成可溶性螯合物, 避免了钙被食物中的植酸盐、草酸盐等沉淀, 故因其提高了钙的生物利用度而备受推崇。之后陆续发现的促钙吸收肽还有卵黄高磷蛋白磷酸肽 (phosvitin phosphopeptides, PPP)<sup>[1]</sup> 和大豆肽等<sup>[2,3]</sup>。

## 2 钙的肠道吸收与钙离子通道

90% 的钙是在小肠中被吸收的, 肠钙吸收方式分为主动转运 (即跨细胞转运) 和被动转运 (即旁路转运) 两种: 前者需耗能, 且转运量可饱和; 后者则主要依靠胞内外  $\text{Ca}^{2+}$  浓度差异打开细胞间紧密连接, 完成  $\text{Ca}^{2+}$  的转运, 其转运无需耗能, 且转运量不可饱和。

Replogle 等<sup>[4]</sup> 研究发现低钙膳食会显著影响小肠内蛋

白的表达, 从而影响骨量和小肠钙吸收, 但是并未影响肾脏中与钙重吸收相关蛋白水平的表达。主动转运主要存在 2 种通路: TRPV6 钙离子通道 (the transient receptor potential cation of the vanilloid subfamily V member 6) 和 L-型钙离子通道 (L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels, LTCCs), Cav1.3 (电压依赖型钙离子通道  $\alpha_1\text{D}$  亚基, calcium channel, voltage-dependent, L type,  $\alpha_1\text{D}$  subunit) 是后者的代表, 它们均是存在于小肠的钙跨细胞转运的通路, 如图 1 所示<sup>[5]</sup>。Kellett 等<sup>[6]</sup> 推测 TRPV6 和 Cav1.3 在  $\text{Ca}^{2+}$  吸收中具有互补作用。当钙摄入量低时, 主动吸收的钙比例较高, 低钙膳食通过提高血浆  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  浓度, 使正常鼠和基因敲除鼠 (敲除了 TRPV6 或/和钙结合蛋白 (calbindin)  $\text{D}_{9\text{k}}$ ) 的钙转运量增加, 这一新发现质疑了“对于维生素 D 诱导的肠钙主动转运, TRPV6 和 calbindin  $\text{D}_{9\text{k}}$  是“必不可少的”这一传统认知。当钙摄入量正常或充足时, 被动途径转运的钙量比例提高<sup>[7]</sup>。

### 2.1 TRPV6

TRPV6 是 TRPV 离子通道家族成员中高选择性的  $\text{Ca}^{2+}$  通道, 对肠道中  $\text{Ca}^{2+}$  的吸收发挥了重要作用。TRPV6 在极化条件下被激活, 将肠腔内  $\text{Ca}^{2+}$  转运至细胞质内, 再被 calbindin  $\text{D}_{9\text{k}}$  或囊泡运输至下层细胞膜, 在细胞膜钙泵 (PMCA1b) 蛋白转运下, 将  $\text{Ca}^{2+}$  泵出肠细胞进入血液; TRPV6、calbindin  $\text{D}_{9\text{k}}$ 、PMCA1b 均由维生素 D 调节。

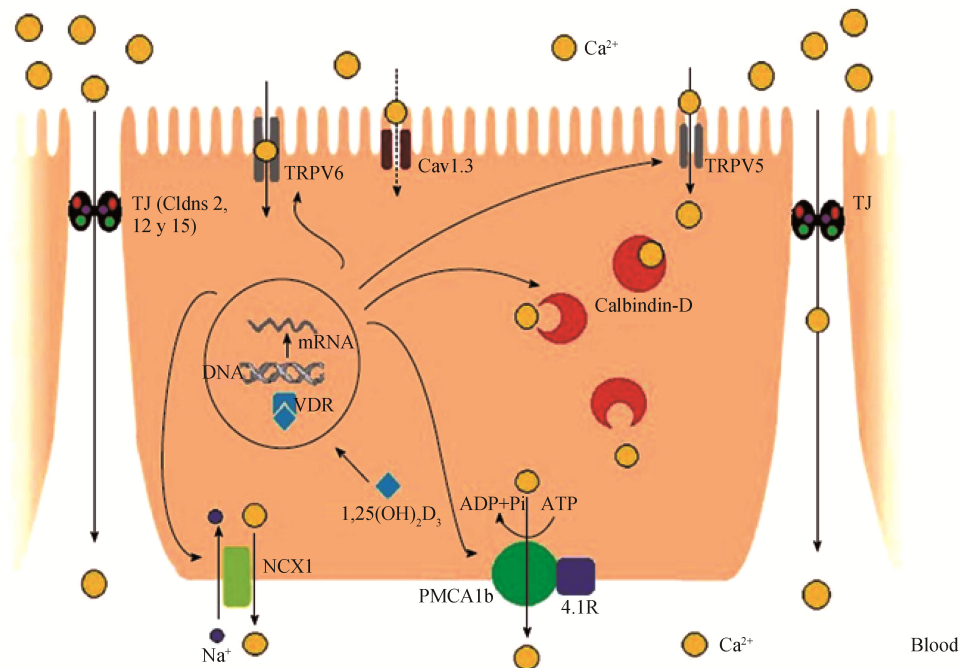


图 1  $\text{Ca}^{2+}$  吸收的主要途径

Fig. 1 Principal pathway of  $\text{Ca}^{2+}$  absorption

在低钙膳食条件下, TRPV6 基因表达量升高 20~30 倍, calbindin D<sub>9k</sub> 基因表达量升高 8~10 倍。在十二指肠处, TRPV6 在超极化条件下被激活, Ca<sup>2+</sup>通过 TRPV6 通道进入肠上皮细胞。TRPV6 在鼠和人等多个物种中均有表达, 并且表现出蛋白序列的高度同源性<sup>[6]</sup>。Bianco 等<sup>[8]</sup>发现与正常鼠相比, TRPV6 基因敲除鼠的小肠钙吸收减少了 60%, 体内钙稳态紊乱; 大鼠股骨的骨密度下降, 由此推测 TRPV6 可能直接参与了骨的形成和钙化; TRPV6 的缺陷或异常表达会导致体内钙稳态的失衡<sup>[9]</sup>。

## 2.2 Cav1.3

L 型钙离子通道(L-type Ca<sup>2+</sup> channels, LTCCs)是一种高电压激活通道, 是由  $\alpha_1$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\alpha_2$  及  $\delta$  等多个亚基组成的复合体。其中  $\alpha_1$  亚基是选择离子传导的功能单元和钙离子拮抗剂的结合位点, 决定了 LTCCs 的生理活动。 $\alpha_1$  有 4 种亚型, 分别称为 Cav1.1、Cav1.2、Cav1.3、Cav1.4。其中, Cav1.3 在小肠中发挥重要的促钙吸收作用。Morgan 等<sup>[10]</sup>发现 Cav1.3 蛋白在近空肠端至回肠中段表达量最高, 推测 Cav1.3 可能在这部分发挥促进钙吸收的作用; 且 Cav1.3 不依赖于 Calbindin-D<sub>9k</sub> 和维生素 D 的调控。

据报道, 葡萄糖通过 Na<sup>+</sup>-葡萄糖共转运载体(SGLT1)转运进入小肠而引起膜去极化<sup>[11]</sup>。当进食后, 葡萄糖间接使膜去极化, 从而激活 Cav1.3 而促进钙吸收<sup>[6]</sup>。一些营养物质的消化产物也可以引起膜去极化作用, 如氨基酸和多肽等, 并推测其可以激活 Cav1.3 和抑制 TRPV6。而且当摄入高糖膳食时, SGLT1 和二糖的合成会增加, 从而去极化作用会加强<sup>[12]</sup>。Mace 等<sup>[13]</sup>发现了 20 mmol/L 的葡萄糖足以引起膜去极化而促进钙吸收。

在进食后和消化过程中, 去极化和复极化作用会交替发生, 此时 Cav1.3 在 Ca<sup>2+</sup>吸收中发挥主要的作用<sup>[6]</sup>。当肠细胞膜顶端葡萄糖含量达到 30~100 mmol/L 时, 膜电压(V<sub>m</sub>)会发生变化, 因而 TRPV6 通道会被抑制<sup>[13]</sup>。另一方面, 在两餐之间的极化条件下, TRPV6 便成了强大的“清道夫”。随着肠腔内营养物质的减少, 如处于饥饿状态, 肠细胞膜顶端便会复极化, 小肠的作用逐渐弱化, 剩余的 Ca<sup>2+</sup>则会流失; 而此时 TRPV6 在复极化作用下被激活, 从而起到了防止 Ca<sup>2+</sup>从体内流失的作用, 与 Cav1.3 形成了互补<sup>[6]</sup>。Nakkrasae 等<sup>[14]</sup>通过基因沉默 Caco-2 单层模型上的 TRPV5、TRPV5/TRPV6、TRPV5/Cav1.3、TRPV6/Cav1.3、TRPV5/TRPV6/Cav1.3, 提出了当 Cav1.3 和 TRPV6 钙离子通道二者中一个缺乏表达时, 另一个钙离子通道并不会代偿性的表达。

## 3 CPP 促钙吸收作用及机制研究

CPP 和 PPP 均富含可磷酸化的丝氨酸(S), 其优异的促钙吸收性质与磷酸化密切相关。Caco-2 细胞和 HT-29 细胞均为人源结肠癌细胞, 体外培养时, 能自发地进行类似

肠道细胞的形态学和生化学上的分化, 是研究钙转运优异的体外人肠道细胞模型<sup>[15]</sup>。意大利学者 Ferraretto 及其团队用这两种细胞模型对 CPP 促钙吸收作用及机制进行了系统的研究<sup>[16-23]</sup>。

CPP 是含有“酸性中心(acidic motif)”——S(P)S(P)S(P)EE 的 25 肽, Ferraretto 等<sup>[24]</sup>通过合成 CPP 及其片段结构的肽, 详细研究了 CPP 促进肠细胞 HT-29 摄入 Ca<sup>2+</sup>与 CPP 结构的关系, 发现仅有“酸性中心”是不够的, 其氮端氨基酸序列也是必不可少的, 而碳端的四个氨基酸去掉后却对 Ca<sup>2+</sup>进入肠细胞无影响; 并且 CPP 中的丝氨酸磷酸化也是必须的。Caco-2 细胞主要表达 TRPV6 钙离子通道, HT-29 细胞则主要表达 L 型钙离子通道<sup>[21]</sup>。Perego 等<sup>[22-23]</sup>认为这两种通道均是 CPP 的作用靶标。在 CPP 的刺激下, 分化了的 HT-29 和 Caco-2 细胞均能摄入胞外的 Ca<sup>2+</sup>。此外, Ferraretto 的研究还发现<sup>[20]</sup>: CPP 与 Ca<sup>2+</sup>可组装成具有生理活性的 CPP-钙聚集体(agggregates), 聚集体呈  $\beta$ -折叠片结构, 这种结构可能适合于插入到响应细胞的质膜上, 自构建不受调节的钙离子通道(unregulated Ca<sup>2+</sup> channels)。

## 4 小肽吸收途径

小肽转运蛋白(peptide transporter 1, PepT1)是一种低亲和力、高容量的协同转运载体, 主要在小肠的刷状缘膜上表达, 在胰腺、肝脏以及肺中也有微弱表达。人类的 PepT1 由 708 个氨基酸组成, 其核心部分的分子质量在 79 kDa 左右。据报道, 除了二肽和三肽外, 很多药物也是通过 PepT1 转运的, 如  $\beta$ -类酰胺抗生素<sup>[25]</sup>、拟肽类药物<sup>[26]</sup>等。

Meredith 等<sup>[27]</sup>模拟出 PepT1 的拓扑结构, 提出 PepT1 主要由 12 个跨膜区(transmembrane domains, TMD)、6 个胞外环(extracellular loops)和 7 个胞内环(intracellular loops)组成, 其中 7 个胞内环包括氨基端和羧基端。Pedretti 等<sup>[28]</sup>将 12 个跨膜区分为内部区域和外部区域, 他们推测内部区域形成了一个中心孔, 并有识别底物的关键性的残基。在 TMD 9 和 10 之间有个大胞外环(氨基酸残基 378 至 582), 但因其间没有合适的模板, 故难以进行模拟<sup>[29]</sup>。PepT1 蛋白链上存在多个 N-糖基化位点和蛋白激酶(PKA 和 PKC)识别位点, 它们参与了小肽转运的调控<sup>[30]</sup>。

通过定点突变技术和同源建模分析, 确定了一些与 PepT1 识别和转运相关的关键氨基酸残基, 并推测其可能为发挥转运功能时的关键结合点, 比如位于 TMD1 的 Thr-12、Glu-26, 位于 TMD3 的 His-57、Tyr-91, 位于 TMD4 的 His121, 位于 TMD5 的 Tyr-167、Asn-171、Ser-174 和 Pro-182, 位于 TMD 7 的 Arg-282、Trp-294, 位于 TMD8 的 Asp-341, 位于 TMD10 的 Glu-595、Thr-588<sup>[31,27,29]</sup>。His-57 是最关键的氨基酸残基, 其通过氢键相互作用与底物的羧基结合, 它可能是转运小肽时发挥吸收功能的最关键

的结合位点<sup>[25]</sup>。

据报道,理论上任何小肽都可以作为 PepT1 的底物,但亲和力有很大不同,并不是所有二肽、三肽均可被 PepT1 转运<sup>[32]</sup>。PepT1 具有广泛的底物选择性,可以转运大约 400 种二肽和 8000 种三肽。PepT1 对底物的转运是受多种因素影响的,如肽段长度、底物的疏水性、氨基酸的立体异构等。Ma 等<sup>[33]</sup>提出基于甘氨酸肌氨酸(Gly-Sar)设计,且具有蛋白酶抗性的寡肽可以优先地被 PepT1 转运。Hong 等<sup>[34]</sup>基于 Gly-Sar 的结构设计出新的寡肽肽段,通过 Caco-2 单层模型探讨新合成的三肽、四肽及五肽的转运途径。实验结果显示,二肽和三肽是通过 PepT1 转运,而四肽及五肽是通过细胞旁途径转运的。有研究表明, Gln-Ile-Gly-Leu-Phe、Lys-Val-Leu-Pro-Val-Pro 也是通过细胞旁途径转运的<sup>[35,36]</sup>。

PepT1 对疏水性且侧链体积大的底物或含支链氨基酸的小肽具有较高的亲和力。Vig 等<sup>[32]</sup>发现 N 端含疏水性氨基酸的小肽容易被 PepT1 转运。Andersen 等<sup>[37]</sup>报道三肽若有较大的疏水区域, PepT1 则对于其亲和性更大,并推测三肽中疏水性氨基酸均匀分布和其集中于一个区域,前者与 PepT1 的亲和性更高。Khomane 等<sup>[29]</sup>通过 Caco-2 单层模型转运实验、分子对接及分子动力学模拟对比了 2 种三肽药物 NP-647 和 TRH 的转运和结合亲和性,也证实了底物的疏水性氨基酸残基对于其与 PepT1 亲和性和转运至关重要,并推测可能是由于 NP-647 上疏水性氨基酸残基与 PepT1 上的疏水腔反应,从而增加了底物与 PepT1 的亲和性。

## 5 展 望

美国农业部国家营养数据库的数据表明<sup>[38]</sup>,通常食用的谷物中钙含量几乎均无法达到推荐的 3.3% 的高钙摄入量。虽然乳制品是我们普遍认为的高钙食品,如马苏里奶酪、低脂酸奶和脱脂牛奶等,然而其钙含量仅仅分别为 0.735%、0.18% 和 0.13%,远远低于许多实验动物饲料中的钙含量。其他食物中钙含量则更少,因为钙一般在肠道略偏碱性的条件下溶解性不好,使其生物可利用率降低,故适当地给予钙补充剂对于国民营养是必要的。

本研究团队近年来研究发现,从鸭蛋蛋清酶解获得的肽(主要是低分子质量的小肽),具有可与 CPP 相媲美的促钙吸收活性,但因其分子质量比 CPP 小很多,故其促钙吸收机制可能与之不同,很可能是继 CPP 后的又一新型促钙吸收肽<sup>[39,40]</sup>。鉴于小肽有独立的转运系统,我们提出假说“富含酸性氨基酸的鸭蛋蛋清小肽能携钙被 PepT1 转运”,这不仅有利于肽和钙这 2 种营养素的吸收,也可防止补钙造成的高钙血症,使  $\text{Ca}^{2+}$  可在需要时释放,然而这个假说还需要在今后的实验中加入证明。鸭蛋清是食品工业加工的下脚料,使之得到高值化利用,从理论和实际上均是值得深入研究的课题。

## 参考文献

- [1] Jiang B, Mine Y. Phosphopeptides derived from hen egg yolk phosphitin: effect of molecular size on the calcium-binding properties [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2001, 65(5): 1187–1190.
- [2] Kumagai H, Koizumi A, Sato N, *et al.* Effect of phytate-removal and deamidation of soybean proteins on calcium absorption in the in situ rats [J]. *BioFactors*, 2004, 22(1–4): 21–24.
- [3] Bao XL, Zhang J, Chen Y, *et al.* Calcium-binding ability of soy protein hydrolysate [J]. *Chin Chem Lett*, 2007, 18(9): 1115–1118.
- [4] Replogle RA, Li Q, Wang LB, *et al.* Gene-by-diet interactions influence calcium absorption and bone density in mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(3): 657–665.
- [5] Gabriela Díaz, Solange G, Nori Tolosa de Talamoni. Molecular aspects of intestinal calcium absorption [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(23): 7142–7154.
- [6] Kellett GL. Alternative perspective on intestinal calcium absorption: proposed complementary actions of Ca(v)1.3 and TRPV6 [J]. *Nutr Rev*, 2011, 69(7): 347–370.
- [7] Bronner F. Recent developments in intestinal calcium absorption [J]. *Nutr Rev*, 2009, 67(2): 109–113.
- [8] Bianco SD, Peng JB, Takanaga H, *et al.* Marked disturbance of calcium homeostasis in mice with targeted disruption of the Trpv6 calcium channel gene [J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(2): 274–85.
- [9] Thyagarajan B, Benn BS, Christakos S, *et al.* Phospholipase C-mediated regulation of transient receptor potential vanilloid 6 channels: implications in active intestinal  $\text{Ca}^{2+}$  transport [J]. *J Mol Pharm*, 2009, 75(3): 608–616.
- [10] Morgan EL, Mace OJ, Affleck J, *et al.* Apical GLUT2 and Cav1.3: regulation of rat intestinal glucose and calcium absorption [J]. *J Physiol*, 2007, 580(Pt2): 593–604.
- [11] Morgan EL, Mace OJ, Helliwell PA, *et al.* A role for Ca(v)1.3 in rat intestinal calcium absorption [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 312(2): 487–493.
- [12] Miyamoto K, Hase K, Takagi T, *et al.* Differential responses of intestinal glucose transporter mRNA transcripts to levels of dietary sugars [J]. *Biochem J*, 1993, 295(Pt1): 211–215.
- [13] Mace OJ, Morgan EL, Affleck JA, *et al.* Calcium absorption by Cav1.3 induces terminal web myosin II phosphorylation and apical GLUT2 insertion in rat intestine [J]. *J Phys*, 2007, 580(Pt2): 605–616.
- [14] Nakkrasae L, Thongon N, Thongbunchoo J, *et al.* Transepithelial calcium transport in prolactin-exposed intestine-like Caco-2 monolayer after combinatorial knockdown of TRPV5, TRPV6 and Cav1.3 [J]. *J Physiol*, 2010, 60(1): 9–17.
- [15] Blais A, Aymard P, Lacour B. Paracellular calcium transport across Caco-2 and HT29 cell monolayers [J]. *Eur J Phys*, 1997, 434(3): 300–305.
- [16] Ferraretto A, Signorile A, Gravaghi C, *et al.* Casein phosphopeptides influence calcium uptake by cultured human intestinal HT-29 tumor cells [J]. *J Nutr*, 2001, 131(6): 1655–1661.
- [17] Ferraretto A, Signorile A, Gravaghi C, *et al.* Casein-derived bioactive phosphopeptides: role of phosphorylation and primary structure in promoting calcium uptake by HT-29 tumor cells [J]. *Febs Lett*, 2003, 551(1–3): 92–98.
- [18] Gravaghi C, Del Favero E, Cantu L, *et al.* Casein phosphopeptide promotion of calcium uptake in HT-29 cells-relationship between

- biological activity and supramolecular structure [J]. *Febs J*, 2007, 274(19): 4999–5011.
- [19] Donida BM, Mrak E, Gravaghi C, *et al.* Casein phosphopeptides promote calcium uptake and modulate the differentiation pathway in human primary osteoblast-like cells [J]. *Peptides*, 2009, 30(12): 2233–2241.
- [20] Cosentino S, Donida BM, Marasco E, *et al.* Calcium ions enclosed in casein phosphopeptide aggregates are directly involved in the mineral uptake by differentiated HT-29 cells [J]. *Int Dairy J*, 2010, 20(11): 770–776.
- [21] Cosentino S, Gravaghi C, Donettic E, *et al.* Caseinphosphopeptide-induced calcium uptake in human intestinal cell lines HT-29 and Caco2 is correlated to cellular differentiation [J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(3): 247–254.
- [22] Perego S, Cosentino S, Fiorilli A, *et al.* Casein phosphopeptides modulate proliferation and apoptosis in HT-29 cell line through their interaction with voltage-operated L-type calcium channels [J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(7): 808–816.
- [23] Perego S, Zabeo A, Marasco E, *et al.* Casein phosphopeptides modulate calcium uptake and apoptosis in Caco-2 cells through their interaction with the TRPV6 calcium channel [J]. *J Funct Foods*, 2013, 5(2): 847–857.
- [24] Ferraretto A, Signorile A, Gravaghi C, *et al.* Casein phosphopeptides influence calcium uptake by cultured human intestinal HT-29 tumor cells [J]. *J Nutr*, 2001, 131(6): 1655–1661.
- [25] Kohda-Shimizu R, Li YH, Shitara Y, *et al.* Oral absorption of cephalosporins is quantitatively predicted from in vitro uptake into intestinal brush border membrane vesicles [J]. *Int J Pharm*, 2001, 220(1–2): 119–128.
- [26] Kexin L, Yukio K, Kaku TI, *et al.* Hydroxypropylserine derivatives JBP923 and JBP485 exhibit the antihepatitis activities after gastrointestinal absorption in rats [J]. *J Pharm Exp Ther*, 2000, 294(2): 510–515.
- [27] Meredith D, Price RA, Molecular Modeling of PepT1-Towards a Structure [J]. *J Membr Biol*, 2006, 213(2): 79–88.
- [28] Pedretti A, De Luca L, Marconi C, *et al.* Modeling of the intestinal peptide transporter hPepT1 and analysis of its transport capacities by docking and pharmacophore mapping [J]. *Chem MedChem*, 2008, 3(12): 1913–1921.
- [29] Khomane KS, Nandekar PP, Wahlang B, *et al.* Mechanistic Insights into PEPT1-Mediated Transport of a Novel Antiepileptic, NP-647 [J]. *Mol Pharm*, 2012, 9(9): 2458–2468.
- [30] Chen H, Pan Y, Wong EA, *et al.* Molecular cloning and functional expression of a chicken intestinal peptide transporter (cPepT1) in *Xenopus* oocytes and Chinese hamster ovary cell [J]. *J Nutr*, 2002, 132(3): 387–393.
- [31] Bolger MB, Haworth IS, Yeung AK, *et al.* Structure, function, and molecular modeling approaches to the study of the intestinal dipeptide transporter PepT1 [J]. *Pharm Sci*, 1998, 87(11): 1286–1291.
- [32] Vig BS, Stouch TR, Timoszyk JK, *et al.* Human PEPT1 pharmacophore distinguishes between dipeptide transport and binding [J]. *J Med Chem*, 2006, 49(12): 3636–3644.
- [33] Ma K, Hu Y, Smith DE. Peptide transporter 1 is responsible for intestinal uptake of the dipeptide glycylsarcosine: studies in everted jejunal rings from wild-type and Pept1 null mice [J]. *Pharm Sci*, 2011, 100(2): 767–774.
- [34] Hong SM, Tanaka M, Koyanagi R, *et al.* Structural design of oligopeptides for intestinal transport model [J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(10): 2072–2079.
- [35] Ding L, Zhang Y, Jiang Y, *et al.* Transport of egg white ACE-inhibitory peptide, Gln-Ile-Gly-Leu-Phe, in human intestinal caco-2 cell monolayers with cytoprotective effect [J]. *Agric Food Chem*, 2014, 62(14): 3177–3182.
- [36] Sun H, Liu D, Li S, *et al.* Transepithelial transport characteristics of the antihypertensive peptide, Lys-Val-Leu-Pro-Val-Pro, in human intestinal Caco-2 cell monolayers [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2009, 73(2): 293–298.
- [37] Andersen R, Jørgensen FS, Olsen L, *et al.* Development of a QSAR model for binding of tripeptides and tripeptidomimetics to the human intestinal di-/tripeptide transporter hPEPT1 [J]. *J Pharm Res*, 2006, 23(3): 483–492.
- [38] Zhao NN, Hu J, Hou T, *et al.* Effects of desalted duck egg white peptides and their products on calcium absorption in rats [J]. *J Funct Foods*, 2014, (8): 234–242.
- [39] Hou T, Wang C, Ma Z, *et al.* Desalted duck egg white peptides: promotion of calcium uptake and structure characterization [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(27): 8170–8176.
- [40] U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. USDA National Nutrient Database for Standard Reference [DB/OL]. [2011-5-9]. <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>.

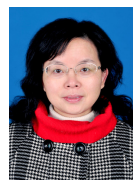
(责任编辑: 姚 菲)

## 作者简介



郭丹郡, 硕士, 主要研究方向为功能食品。

E-mail: guodj@webmail.hzau.edu.cn



何 慧, 博士, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为食品化学。

E-mail: hehui@mail.hzau.edu.cn