

DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20240128002

生物活性肽调控细胞凋亡作用机制的研究进展

徐琳杰¹, 蒋 蓉¹, 张成桂², 隋世燕^{1,2*}

(1. 大理大学公共卫生学院, 大理 671000; 2. 云南省昆虫生物医药研发重点实验室, 大理 671000)

摘 要: 生物活性肽相较于传统药物具有副作用小、安全性高的特点, 逐渐在被人们接受, 在治疗疾病和开发功能性食品的过程中极为重要。氧化应激对机体造成严重损害, 如何清除氧化应激产生的活性氧是我们目前面临的重大难题, 而生物活性肽能够抑制氧化应激诱导的细胞凋亡。本文对生物活性肽通过线粒体途径和死亡受体途径抑制正常细胞凋亡和促进癌细胞凋亡以及通过促进线粒体自噬来调控细胞凋亡的作用机制进行综述, 以期充分了解生物活性肽的生理功能及其作用机制, 为生物活性肽作用机制的深入研究及其开发利用提供参考依据。

关键词: 生物活性肽; 细胞凋亡; 氧化应激; 线粒体自噬; 线粒体途径; 死亡受体途径

Research progress on the mechanism of bioactive peptides regulating cell apoptosis

XU Lin-Jie¹, JIANG Rong¹, ZHANG Cheng-Gui², SUI Shi-Yan^{1,2*}

(1. School of Public Health, Dali University, Dali 671000, China; 2. Yunnan Provincial Key Laboratory of Entomological Biopharmaceutical Research and Development, Dali 671000, China)

ABSTRACT: Compared to traditional drugs, bioactive peptides have the characteristics of small side effects and high safety, and are gradually being accepted by people. They are extremely important in the treatment of diseases and the development of functional foods. Oxidative stress causes serious damage to the body, and how to clear the reactive oxygen species produced by oxidative stress is a major challenge we are currently facing. Bioactive peptides can inhibit oxidative stress-induced apoptosis. This article reviewed the mechanisms by which bioactive peptides inhibited normal cell apoptosis and promoted cancer cell apoptosis through the mitochondrial and death receptor pathways, as well as regulated apoptosis through the promotion of mitochondrial autophagy. The aim is to fully understand the physiological functions and mechanisms of bioactive peptides, and provide reference for the depth research and development of bioactive peptide mechanisms.

基金项目: 国家自然科学基金项目(32260865、31760719)、云南省科技厅科技特派团项目(202104BI090026)、云南省高层次科技人才及创新团队选拔专项(202305AC160037)、云南省科技厅基础研究计划项目(202101BA070001-202)、云南省科技人才与平台(专家工作站)计划项目(202305AF150083)、云南省昆虫生物医药重点实验室开放项目(AT2022001)

Fund: Supported by the National Natural Science Foundation of China (32260865, 31760719), the Science and Technology Mission Project of Science and Technology Department of Yunnan Province (202104BI090026), the Special Project for Selecting High-level Scientific and Technological Talents and Innovation Team of Yunnan Province (202305AC160037), the Basic Research Program of Science and Technology Department of Yunnan Province (202101BA070001-202), the Yunnan Science and Technology Talents and Platform (Expert Workstation) Plan (202305AF150083), and the Key Laboratory of Insect Biomedicine of Open Project in Yunnan (AT2022001)

*通信作者: 隋世燕, 博士, 教授, 主要研究方向为营养与生殖生理学。E-mail: sysui569@163.com

*Corresponding author: SUI Shi-Yan, Ph.D, Professor, School of Public Health, Dali University, Wanhua Road, Taihe Street, Dali City, Dali Bai Autonomous Prefecture, Yunnan Province, Dali 671000, China. E-mail: sysui569@163.com

KEY WORDS: bioactive peptide; apoptosis; oxidative stress; mitophagy; mitochondrial pathway; death receptor pathway

0 引 言

机体在新陈代谢过程中会产生活性氧(reactive oxygen species, ROS), 由于机体存在抗氧化防御系统免受氧化应激从而能够保持相对稳态^[1]。但是, 如果外界环境或机体自身因素如紫外线、药物、辐射或衰老等引起机体产生过量 ROS, 则会导致机体发生氧化应激^[2], 从而导致糖尿病、高血压、心血管疾病或者癌症等慢性病。因此, 寻找外源活性肽就成为了人们的焦点。生物活性肽(bioactive peptides)是由 2~20 个氨基酸组成, 分子量小于 10 kDa, 对生物机体的生命活动有益处或具有生理功能的肽类^[3], 其可通过酶解、微生物发酵、化学合成和基因重组等途径获得^[4]。目前已从动物、植物和微生物中分离出多种生物活性肽, 它们的生物活性会根据所含的氨基酸数量、种类、

序列、性质(亲/疏水性、极性/非极性和酸/碱性)的不同而发生变化(表 1)。生物活性肽具有多种生物学功能, 包括抗氧化、抗炎、抗癌和抗衰老等, 基于此功能, 世界各国研究学者欲开发功能肽作为人工合成药物的理想替代品。

细胞凋亡(apoptosis)指为维持机体内环境稳定, 由特定基因控制的细胞主动且高度有序的死亡方式^[36]。研究发现^[37], 细胞凋亡主要作用机制有 3 种: 线粒体途径、死亡受体途径和内质网途径。然而, 生物活性肽通过死亡受体途径和线粒体途径特别是线粒体自噬途径调控细胞凋亡的机制还未见系统报道。本文对生物活性肽通过线粒体途径和死亡受体途径抑制正常细胞凋亡和促进癌细胞凋亡以及通过促进线粒体自噬来调控细胞凋亡的作用机制进行综述, 从而充分了解生物活性肽的生理功能及其作用机制, 以期为后续活性肽的深入研究及应用开发提供参考。

表 1 生物活性肽的氨基酸特性、序列和大小以及调控机制总结
Table 1 Summary of amino acid characteristics, sequence, size and regulatory mechanism of bioactive peptides

来源	特性	氨基酸序列	分子量/Da	调控机制	参考文献
核桃	抗氧化	Glu-Val-Ser-Gly-Pro-Gly-Leu-Ser-Pro-Asn; Ser-Gly-Gly-Tyr; Ala-Asp-Ala-Phe	955.4611	增强抗氧化酶 SOD、CAT 和 GPx 的活性; 抑制 JNK、p38 和 MAPK 的磷酸化, 从而显著促进 Nrf2 的核翻译; 通过 Nrf2/HO-1 信号通路激活 PINK1 介导的线粒体自噬	[5-7]
金枪鱼	抗氧化	Trp-Gly-Asp-Ala-Gly-Gly-Tyr-Tyr	无	氨基酸残基提供氢从而清除自由基; 激活 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路, 进而提高抗氧化酶 SOD、CAT 和 GSH-Px 的活性	[8-9]
牡蛎	抗氧化	Leu-Ala-Asn-Ala-Lys	515.29	低分子量肽清除自由基能力较强	[10]
青蛙皮肤	抗衰老/抗氧化	GWANTLKNVAGGLCKMTGAA	无	降低 DNA 损伤标志蛋白(γ H2AX)和凋亡蛋白 Caspase-3 的表达, 并下调 ROS 和自由基 ABTS ⁺ 的水平	[11]
红鲷鱼	抗衰老	富含疏水氨基酸和极性氨基酸	<3000	提高果蝇体内抗氧化酶 SOD1、SOD2 和 CAT 的表达, 从而降低 MDA 含量延长果蝇的寿命	[12]
绿豆	抗炎	Gly、Val、Leu、Pro、Phe	无	抑制巨噬细胞 RAW264.7 中促炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 α 和 IL-6 的产生来发挥抗炎作用	[13]
大米	抗炎	Val-Ala-Glu-Glu-Glu-Leu-Ala-Gly-Asp-Val	1073	促进抗氧化酶以及抑制炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 等 mRNA 表达	[14]
海带	抗癌	Trp-Leu-His-Val	无	增强 p53 而减弱细胞周期蛋白 MDM2 的表达, 从而阻断 Caco-2 细胞进入 G0/G1 期	[15]
拟穴青蟹	抗菌/抗癌	无	无	促进 Ca ²⁺ 和 Cyt-C 的释放并增加 Bax/Bcl-2 的比值来激活 Caspase-3 级联反应导致细胞凋亡	[16]
海马	抗氧化	无	436.43; 573.65	激活核转录因子 Nrf2 核移位来增加抗氧化酶 HO-1 活性并显著增加抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达	[17]
豌豆	抗氧化	GGPFKSPF	无	上调线粒体膜电位和抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平, 而显著降低促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 的表达	[18]
柄海鞘	抗氧化	Leu-Trp-His-Thr-His	无	激活 PI3K/Akt 通路, 而抑制 JNK 信号通路来清除 ROS	[19]
毒蜥蜴	抗凋亡	无	无	上调 SIRT1 的水平以及线粒体膜电位	[20]
麦胚	抗氧化	ADWGGPLPH	无	抑制 Keap1 与 Nrf2 结合, 使得 Nrf2 蛋白移位至细胞核内激活下游抗氧化酶 SOD、CAT 和 GPx 活性	[21]
羊肚菌	抗癌	Ser-Leu-Ser-Leu-Ser-Val-Ala-Arg	831	降低 Bcl-2/Bax 比值以及抑制线粒体去极化, 进而增加 Cyt-C 的释放和促凋亡蛋白 Caspase-3 表达诱导人宫颈癌细胞凋亡	[22]

表 1(续)

来源	特性	氨基酸序列	分子量/Da	调控机制	参考文献
黄鱼	抗癌	Ser-Pro-Ser-Pro 和 Gly-Pro-Ala-Arg	无	促进凋亡小体形成从而促进前列腺癌细胞凋亡	[23]
鳄鱼	抗癌	无	无	诱导 HeLa 细胞线粒体膜电位丧失, 从而促使 AIF 和 Endo G 转移到细胞核内切割 DNA	[24]
壁虎	抗癌	无	无	刺激线粒体释放 Cyt-C 和促进 AIF 进入胞核	[25]
土豆	抗凋亡	无	无	激活细胞存活蛋白 PI3K/Akt, 抑制 Fas 与 FasL 蛋白	[26]
大豆	抗癌	Gln-Arg-Pro-Arg 和 His-Cys-Gln-Arg-Pro-Arg	723.12	下调促凋亡蛋白 Fas、FasL, 而上调抗凋亡蛋白 Bcl-xL、Bcl-2 的表达	[27–28]
南极磷虾	抗凋亡	富含疏水氨基酸和必需氨基酸	200~2000	降低 Fas-FasL 和 DR3-DR3L 促凋亡信号通路从而激活 NF-κB 信号通路	[29]
玉米	抗凋亡	无	无	抑制 Fas、FasL 和 NF-κB 的表达, 并提高 TNF-α 和 TGF-β1 的浓度; 增加自噬蛋白 LC3、ATG7 表达, 促进 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬抑制肝细胞凋亡	[30–31]
罗非鱼	抗氧化/抗炎	无	<3000	激活 ROS/Nrf2/HO-1 信号通路, 提高线粒体自噬受体蛋白 BNIP3 和 NIX 的表达从而促进线粒体自噬	[32]
美洲大蠊(蟑螂)	抗氧化	无	181~12355	促进 Bcl2L13 与 LC3B 之间相互作用, 促使线粒体自噬	[33]
蘑菇	抗癌	无	<3000	抑制线粒体融合蛋白 OPA1 的表达, 导致线粒体碎片化, 抑制癌细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡	[34]
细菌	抗癌	无	1882	诱导线粒体功能障碍, 促进 MCF-7 癌细胞凋亡	[35]

注: SOD: 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase); CAT: 过氧化氢酶(catalase); GPx: 谷胱甘肽过氧化物酶(glutathioneperoxidase); γH2AX: 人磷酸化组蛋白; Caspase-3: 半胱氨酸蛋白酶水解酶 3; MDA: 丙二醛(malondialdehyde); TNF-α: 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-α); TGF-β1: 转化生长因子 β1 (transforming growth factor-β1); IL-1α: 白细胞介素-1α (interleukin-1α); IL-6: 白细胞介素-6 (interleukin-6); IL-1β: 白细胞介素-1β (interleukin-1β); p53: 肿瘤蛋白 P53 (tumor protein P53); MDM2: 双微体 2 癌基因抗体(mouse double minute 2); Cyt-C: 细胞色素 C (cytochrome C); Bcl-2: B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2); Bax: Bcl-2 关联 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein); Nrf2: 核因子相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2); HO-1: 血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1); PI3K/Akt: 磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase)/蛋白激酶 B (protein kinase B); JNK: c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase); SIRT1: 沉默信息调节因子(silent mating type information regulation 2 homolog-1); Keap1: Kelch 样 ECH 相关蛋白(Kelch-like ECH-associated protein 1); AIF: 凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor); Endo G: 核酸内切酶 G (endonuclease G); ATG7: 自噬相关蛋白 7 (autophagy related protein 7); Bcl2L13: Bcl-2 样蛋白 13 (Bcl-2-like protein 13); OPA1: 视神经萎缩相关蛋白 1 (optic atrophy 1)。

1 生物活性肽的生理功能

1.1 抗氧化

生物活性肽对细胞氧化应激造成的机体损伤具有保护作用, 这样的肽也被称为抗氧化肽, 其可通过氨基酸残基供氢、供电子和提高抗氧化酶活性清除 ROS。LIU 等^[5]从核桃蛋白水解物中提取出具有显著抗氧化活性的十肽 (Glu-Val-Ser-Gly-Pro-Gly-Leu-Ser-Pro-Asn, 分子量 955.4611 Da), 它能够增强抗氧化酶 SOD、CAT 和 GPx 的活性, 从而发挥 H₂O₂ 诱导的 PC12 细胞神经毒性的保护作用。SAIDI 等^[8]从金枪鱼中水解得到含有 8 个氨基酸残基的副产物 P8 (Trp-Gly-Asp-Ala-Gly-Gly-Tyr-Tyr)具有良好的抗氧化活性, 原因可能是其 C-末端 Tyr 的酚羟基作为极好的氢供体通过清除脂质衍生自由基进而发挥抗氧化作用^[38]。UMAYAPARVATHI 等^[10]研究发现, 来源于牡蛎的 3 个肽段 SCAP1 (Leu-Ala-Asn-Ala-Lys, 分子量 515.29 Da),

SCAP3 (Pro-Ser-Leu-Val-Gly-Arg-Pro-Pro-Val-Gly-Lys-Leu-Thr-Leu, 分子量 1432.89 Da) 和 SCAP7 (Val-Lys-Val-Leu-Leu-Glu-His-Pro-Val-Leu, 分子量 1145.75 Da)清除自由基能力很强, 原因是低分子量肽具有较高的抗氧化活性; 此外, 疏水性氨基酸如亮氨酸(Leu)、甘氨酸(Gly)和丙氨酸(Ala), 一方面通过转移电子到自由基上发挥抗氧化作用, 另一方面, 其在脂质中的溶解度增加可以更好地与自由基物质相互作用, 最终抑制脂质发生过氧化^[39]。氨基酸残基序列对抗氧化肽的自由基清除有显著效应, 其分子量、结构和性质影响抗氧化性能也不容忽视。

1.2 抗衰老

一些应激因素可以通过不同的细胞信号传导损害皮肤, 触发皮肤病理改变, 如老化、癌症、自身免疫反应等。抗皮肤光老化活性肽主要通过两种机制发挥抗衰老作用, 一是清除自由基并激活内源性抗氧化系统, 二是促进成纤维细胞增殖。FENG 等^[11]研究发现, 含有 20 个氨基酸残基

的青蛙皮肤肽(GWANTLKNVAGGLCKMTGAA)能够下调 ROS 和自由基 $ABTS^+$ 的水平,从而有效抑制 DNA 损伤和细胞凋亡;同时,青蛙皮肤肽也能抑制核因子 κB (nuclear factor κB , NF- κB)信号通路,从而提高人皮肤成纤维细胞的存活率。CHEN 等^[12]研究报道,富含疏水氨基酸和极性氨基酸的红鲷鱼鳞肽 CSSPs(分子量<3000 Da)在质量浓度为 6 mg/mL 时能够显著提高果蝇体内抗氧化酶 SOD1、2 和 CAT 的表达,从而降低 MDA 含量而延长果蝇的寿命和存活天数。实际上,生物活性肽抗衰老的机制大多是提高其抗氧化能力来实现的。

1.3 抗炎

有研究证明氧化应激与炎症反应是相互联系的^[40],它可引起炎症,炎症也可加重氧化应激从而形成恶性循环,对人体健康造成严重威胁。抗炎肽可通过抑制促炎介质的释放、与促炎物质发生结合和抑制炎症相关信号通路和转录因子的表达等方面发挥抗炎作用。于笛等^[13]研究发现,富含疏水性氨基酸的低分子量绿豆寡肽 MBPs (Gly、Val、Leu、Pro、Phe)通过与脂多糖结合从而抑制巨噬细胞 RAW264.7 中促炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 α 和 IL-6 的产生来发挥抗炎作用。刘津良^[14]研究发现,含有 10 个氨基酸残基的大米活性肽 F2d (Val-Ala-Glu-Glu-Glu-Leu-Ala-Gly-Asp-Val, 分子量 1073 Da)可以显著上调抗氧化因子 Nrf2 及其下游抗氧化基因 *NQO1* 和 *HO-1* 的 mRNA 表达水平,而抑制炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 Cox-2 的 mRNA 表达,进而减轻高糖诱导的人脐静脉内皮细胞氧化应激和炎症损伤。崔会程等^[41]从美洲大蠊提取的衍生肽中发现,它能够降低 JNK、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、P38 的磷酸化从而抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路的活化,并降低一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, iNOS)、TNF- α 和 IL-6 等促炎因子的释放从而缓解炎症反应。

1.4 抗癌

一些抗癌药物存在很大副作用,容易对正常细胞造成损害,因此,开发利用天然的抗癌肽是一个必然趋势。抗癌肽通过阻滞癌细胞周期、抑制癌细胞增殖、破坏线粒体和裂解癌细胞膜等方式发挥抗癌效应。DU 等^[15]从海带中采用抗癌活性跟踪法分离得到 3 种日本乳香环肽(LCPs),其中低分子量的 LCP-3 (Trp-Leu-His-Val)在 4 种癌细胞系(SGC-790、MKN45、Caco-2 和 HepG2)中表现出比其他 LCPs 更强的抗增殖作用,并且 LCP-3 对 Caco-2 细胞的抗增殖活性最强[半抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC_{50})为(68.2 $\pm$ 7.11) μ mol/L],其作用机制是 LCP-3 增强细胞周期抑制剂 p53 而减弱细胞周期蛋白 MDM2 的表达,从而阻断 Caco-2 细胞进入 G0/G1 期。YANG 等^[16]研究发现,拟穴青蟹抗菌肽(scyreprocin)通过

提高人肺癌 NCI-H460 细胞(H460)内 ROS 水平进而促进 Ca^{2+} 和 Cyt-C 的释放,并增加线粒体膜蛋白 Bax/Bcl-2 的比值来激活 Caspase-3 级联反应导致细胞凋亡,体内实验还发现,瘤内注射 scyreprocin 可显著抑制 NCI-H460 细胞的生长,其抑制率达 69.94%。抗癌肽在一定的生理条件下通过静电相互作用与肿瘤细胞膜结合。一方面,它们可以渗透并分解细胞膜,最终迫使癌细胞死亡,另一方面,一旦肽进入细胞质,它们就会扰乱线粒体膜完整性。SHEU 等^[42]研究发现,肽通过亲水性和疏水性两水平穿透癌细胞,破坏膜的稳定性,进而导致其死亡。

2 生物活性肽调控细胞凋亡的机制

2.1 线粒体途径调控细胞凋亡

细胞凋亡途径中线粒体途径的作用最大^[43]。线粒体途径调控细胞凋亡主要依赖于 B 细胞淋巴瘤-2 基因(*Bcl-2*)家族成员,这些蛋白感知到凋亡信号的刺激,导致线粒体膜通透性增强,这一过程主要是依靠凋亡蛋白(Cyt-C、AIF 和 Endo G)从膜间隙释放到细胞质来实现的^[44]。

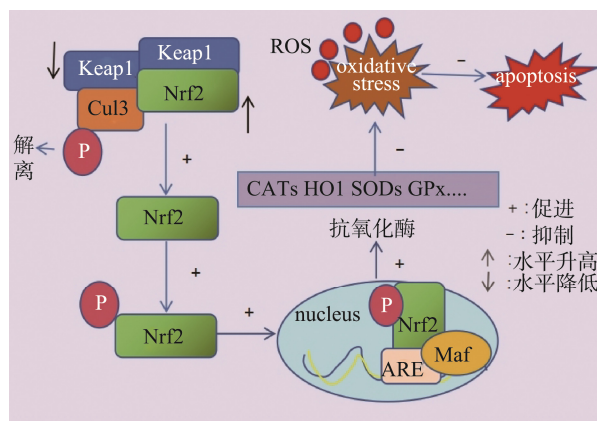
(1) 依赖 Caspase 途径

凋亡因子通过促使 Cyt-C 释放,并与脱氧腺苷三磷酸(deoxyadenosine triphosphate, dATP)、凋亡酶激活因子 1(apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)结合形成凋亡小体,激活促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase 活性,最终导致细胞凋亡^[45]。OH 等^[17]研究发现,两种海马肽(分子量分别为 436.43 Da 和 573.65 Da)按 1:1 比例混合在质量浓度为 100 μ g/mL 时能够抑制 Cyt-C 释放到细胞质,并下调 Bax 蛋白表达水平,抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达随着 Bax/Bcl-2 的下调而增加,从而抑制 H_2O_2 诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡;海马肽也可以激活核转录因子 Nrf2 核移位来增加抗氧化酶 HO-1 活性,从而发挥抗凋亡作用。HSIEH 等^[18]采用液相色谱-串联质谱法从豌豆蛋白水解物中提取的八肽(GGPFKSPF)能够显著上调线粒体膜电位和 Bcl-2 水平,而显著降低 Bax 和 Caspase-3 的表达,进而降低 ROS 和 MDA 的含量来保护 SH-SY5Y 细胞免于凋亡。

当然,生物活性肽也可通过 PI3K/Akt、SIRT1 和 Keap1-Nrf2 信号通路介导线粒体途径抑制细胞凋亡。DENG 等^[19]研究发现,来源于柄海鞘(*Styela clava*)的抗氧化五肽 CWHTH (Leu-Trp-His-Thr-His)能使 PI3K/Akt 通路磷酸化,而抑制 JNK 信号通路来清除 ROS,最终抑制 H_2O_2 诱导的肝细胞凋亡。研究发现,活性的 PI3K/Akt 通路可以通过磷酸化作用影响关键蛋白如 FoxO1 等的核质易位,从而抑制细胞凋亡^[46]。WANG 等^[20]研究发现,来源于毒蜥蜴唾液肽能够上调去乙酰化酶 SIRT1 的水平以及线粒体膜电位,从而抑制 ROS 的产生和线粒体途径引起的凋亡进而防止高脂诱导的细胞凋亡。SIRT1 已被证明在线粒体功能、

能量稳态、寿命和细胞凋亡等代谢过程中发挥保护作用。

生物活性肽可以通过 Keap1-Nrf2 信号通路激活抗氧化酶的表达,从而防止细胞遭受内、外源性应激损伤^[47]。抗氧化肽通过竞争性结合 Keap1,抑制 Keap1 与核转录因子 Nrf2 结合,使得 Nrf2 进入细胞核与抗氧化反应元件 ARE 结合,启动下游抗氧化基因的转录和表达,从而发挥保护细胞的作用(图 1)。KONG 等^[9]从蓝鳍金枪鱼中分离得到 TCP3(PKK)和 TCP6(YEGGD)两种肽,它们通过结合 Keap1 蛋白的 Kelch 结构域来占据 Nrf2 的连接位点,导致 Nrf2 释放并易位到细胞核激活 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路,进而剂量依赖性地提高抗氧化酶 SOD、CAT 和 GSH-Px 的活性,有效抑制 UVB 诱导的 HaCaT 细胞凋亡。FENG 等^[6]从核桃提取到的抗氧化四肽 SGGY(Ser-Gly-Gly-Tyr)能够抑制 H₂O₂ 诱导的 JNK、p38 和 MAPK 的磷酸化,从而显著促进 Nrf2 的核翻译进而抑制线粒体途径介导的 SH-SY5Y 细胞凋亡。研究表明,MAPK 与氧化应激保护过程中的 Nrf2 核转位密切相关,即 MAPK 能抑制 Nrf2 核转位,而 Nrf2 对提高细胞的抗氧化能力至关重要^[48]。温留丁^[21]报道,小麦胚芽肽通过上调 Nrf2 蛋白表达并移位至细胞核内、下调 Keap1 和硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin interacting protein, TXNIP)蛋白表达,从而调节 Nrf2/Keap1/ TXNIP 信号通路提高细胞内抗氧化酶的活性,减缓铅诱导的 PC12 细胞凋亡。



注: Cul3: cullin-RING E3泛素连接酶复合体(cullin-RING E3 ligases 3); Maf: 肌腱膜纤维肉瘤蛋白(V-Maf musculoaponeurotic fibrosarcoma)。

图1 生物活性肽激活Keap1-Nrf2信号通路

Fig.1 Keap1-Nrf2 signaling pathway activated by bioactive peptides

生物活性肽调节细胞凋亡的方式具有选择性,可以抑制正常细胞凋亡,而抑制癌细胞增殖并诱导其凋亡。XIONG 等^[22]使用凝胶过滤色谱法从羊肚菌中提取了一种新型八肽 MIPP (Ser-Leu-Ser-Leu-Ser-Val-Ala-Arg, 分子量 831 Da)能够降低 Bcl-2/Bax 比值以及抑制线粒体去极化,进而增加 Cyt-C 释放和 Caspase-3 以及 Caspase-9 表达来诱导人宫颈癌细胞凋亡,并以浓度依赖方式降低 HeLa 细胞

的活力。彭东等^[23]研究发现,低分子量的黄鱼鱼鳔肽 YCSB-1c (Ser-Pro-Ser-Pro 和 Gly-Pro-Ala-Arg)通过上调促凋亡蛋白 Apaf-1 水平来增加线粒体膜通透性并促进 Cyt-C 释放,最终导致 Cyt-C、Apaf-1 和 Caspase-9 形成凋亡小体而激活促凋亡执行蛋白 Caspase-3 的表达,诱导前列腺癌 DU-145 细胞凋亡。

(2)不依赖 Caspase 途径

AIF 和 Endo G 介导的线粒体途径可以调控细胞凋亡。研究表明,AIF 介导不依赖 Caspase 的凋亡通路,而是通过引起染色质的浓缩和片段化诱导细胞凋亡^[49]。PATATHANANONE 等^[24]研究表明,从鳄鱼中提取的一种肽类物质可以诱导 HeLa 细胞线粒体膜电位丧失,促使 AIF 和 Endo G 转移到细胞核内切割 DNA,从而诱导细胞凋亡。JIN 等^[25]研究表明,壁虎肽一方面可刺激线粒体释放 Cyt-C 从而激活 Caspase 通路,另一方面,它也促进 AIF 进入胞核引起染色质的浓缩和片段化,从而诱导 HepG2 细胞凋亡。虽然 AIF 诱导的凋亡不依赖于 Caspase 级联反应,但 AIF、Caspase 和 Cyt-C 之间存在交叉和协同作用。可见,由于死亡信号和细胞类型多种多样,对细胞凋亡的调控实际上是通过多种相互作用和整个信号网络来完成的。

2.2 死亡受体配体途径调控细胞凋亡

(1) Fas 与 FasL 系统

Fas-FasL 系统介导的凋亡是细胞凋亡起始的主要途径,在正常细胞和肿瘤细胞中均可诱导细胞凋亡^[50]。LAI 等^[26]研究来源于土豆的二肽可激活细胞存活蛋白 PI3K 和 Akt,有效抑制 Fas 与 FasL 诱导的高脂饮食喂养衰老小鼠肝细胞凋亡。YI 等^[27]研究发现,大豆蛋白衍生肽 SBP(分子量 723.12 Da)在质量浓度为 1 mg/mL 时能够显著下调促凋亡蛋白 Fas 和 FasL,而上调抗凋亡蛋白 Bcl-xL 和 Bcl-2 的表达,剂量依赖性地抑制蛋白酶体抑制剂 MG132 诱导的 RAW264.7 细胞凋亡,研究还发现,SBP 具有类似 PI3K-AKT 通路激活剂的结构,可与生长因子受体 IGFR 或其他受体结合,上调 PI3K 和 AKT 的磷酸化水平进而激活 PI3K-AKT 通路发挥抗凋亡作用。WANG 等^[29]报道,富含疏水氨基酸和必需氨基酸的南极磷虾肽 AKP(分子量 200~2000 Da),通过降低促凋亡关键基因 Fas 和 FasL、DR3 和 DR3L 从而激活 NF- κ B 信号通路抑制软骨细胞凋亡。

(2) TNF- α 和 TNFRs 系统

作为一种多功能细胞因子,TNF- α 通过结合两种细胞受体 TNFR1 和 TNFR2 调控细胞凋亡。TNFR1 可以募集两种衔接蛋白 FADD 和 TRAF2,前者与 Procaspase-8 相互作用,启动细胞凋亡,后者则募集抗凋亡蛋白 cIAPs 并激活 NF- κ B 通路发挥细胞保护作用;而 TNFR2 直接招募 TRAF2 发挥促存活作用。TNFR 在许多正常细胞和肿瘤细胞表面都有表达,表达量因细胞种类及其状态的不同而有差异。王琳^[28]研究发现,低分子量的大豆寡肽 QRPR

(Gln-Arg-Pro-Arg)和 HCQRPR (His-Cys-Gln-Arg-Pro-Arg)均能促进 TNF- α 与其受体 TNFR1 结合,从而激活凋亡蛋白 Caspase-8 和 Caspase-3 表达进而诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡。MA 等^[30]研究发现,来源玉米的五肽(QLLPF)能抑制 Fas 和 FasL 蛋白表达,并提高 TNF- α 和转化生长因子 TGF- β 1 的浓度,从而抑制乙醇诱导的肝细胞凋亡。

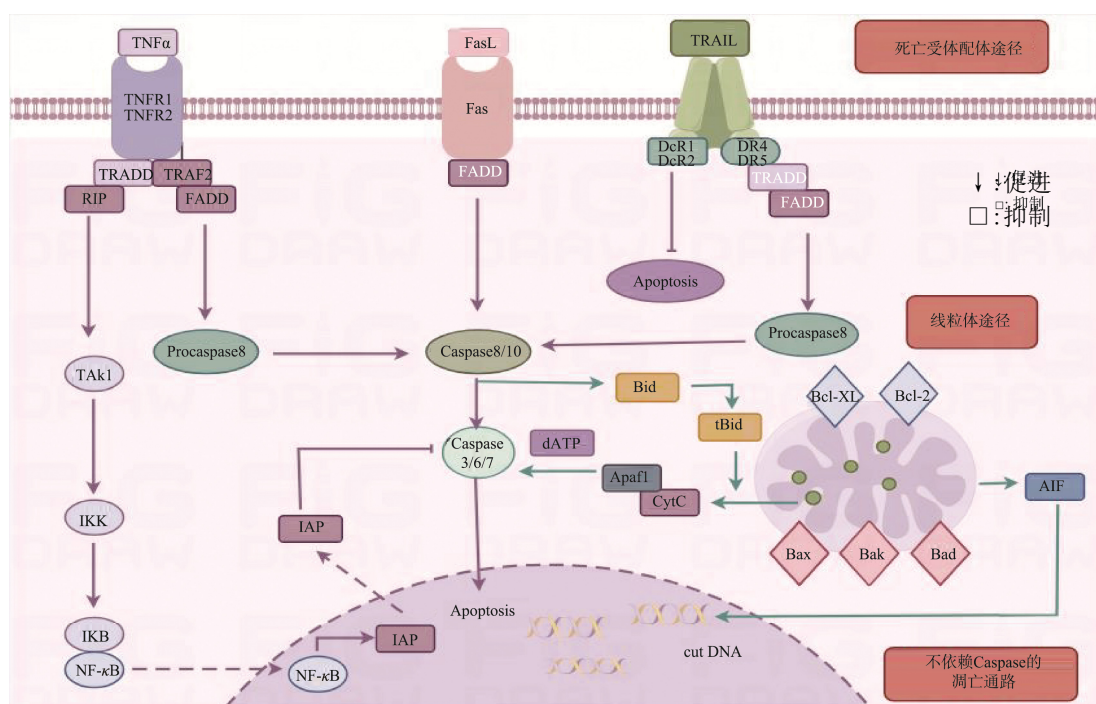
(3) TRAIL 和 TRAILRs 系统

TRAIL 被认为是 TNF- α 的同源物,它可以与一个非常复杂的受体家族促凋亡受体 DR-4、DR-5 以及抗凋亡受体 DcR-1 和 DcR-2 结合调控细胞凋亡,后两者与 TRAIL 的亲和力高于促凋亡受体 DRs,并与 DRs 竞争结合位点发挥抗凋亡作用。细胞凋亡被证明是 DR-4 和 DR-5 与细胞死亡共定位信号域的配体结合,引起胞质内的死亡受体 DD 结构域寡聚化,从而募集胞质内衔接蛋白并激活 Caspase 系列的酶联反应,直接或间接导致细胞凋亡^[51]。

TRAIL 可诱导多种肿瘤细胞凋亡,但对正常器官或组织没有细胞毒性^[52],这使得 TRAIL 成为癌症治疗的一

个非常有吸引力的研究靶点。VILELA 等^[53]研究发现,从大豆中提取的肽 BSE 在质量浓度在 1.5~1.9 mg/mL 之间时能够降低凋亡标记蛋白 PARP 表达,而上调 TRAIL 及其受体 DR4 蛋白水平,从而激活 Caspase-3 表达发挥促凋亡作用;当然,BSE 也可通过 IkK 抑制 IkB,活化 NF- κ B 信号通路,从而激活 p65/NF- κ B 复合物的核转位来诱导 A375 黑色素瘤细胞凋亡。研究表明,活化 NF- κ B 信号通路,不仅可以促进细胞存活和增殖,还能诱导癌细胞凋亡^[54]。WILSON 等^[55]利用噬菌体技术鉴定 PLVAP 多肽时发现,其可以与 DR5 相结合引发死亡受体 DR 构象变化和信号通路活化,诱导肺癌细胞凋亡。

实际上,不仅可以依赖 Fas 与 FasL、TNF- α 与 TNFRs 和 TRAIL 与 TRAILRs 系统调控细胞凋亡,也能够通过这 3 个系统来活化 Caspase 级联反应从而切割 Bcl-2 家族促凋亡蛋白 Bid,切割所产生的带羧基片段 tBid 转移并与线粒体膜结合,诱导线粒体释放促凋亡物质,从而引发凋亡反应(图 2),然而,生物活性肽可以通过上述过程调控细胞凋亡。



注: TNFRs: 肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptors); FADD: FasL相关死亡结构域蛋白(Fas-associated with death domain protein); TRAF2: 受体关联因子2 (TNF receptor associated factor 2); TRADD: TNF受体相关蛋白(TNF receptor 1 associated via death domain); TRAIL: TNF相关的凋亡诱导配体(TNF related apoptosis inducing ligand); FasL: 凋亡相关因子配体(factor related apoptosis ligand); Fas: 凋亡相关因子受体(factor related apoptosis receptor); DcR1/2: 诱捕受体1/2 (decoy receptor 1/2); DR4/5: 死亡受体4/5 (death receptors 4/5); NF- κ B: 核因子 κ B (nuclear factor κ B); RIP: 受体相互作用蛋白(receptor interacting protein); IAP: 凋亡抑制蛋白(inhibitors of apoptosis proteins); TAK1: 转化生长因子- β 激活激酶1 (transforming growth factor- β activated kinase-1); AIF: 凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor); IKK: kappa B抑制因子激酶 (inhibitor of kappa B kinase); IKB: 人核因子 κ B抑制蛋白(human nuclear factor κ B inhibitory protein); Bid: BH3相互作用域死亡激动剂(Bcl-2 homology 3 interacting domain death agonist); Bak: Bcl2关联K蛋白(Bcl2 associated K protein); Caspase-3/6/7/8/9: 半胱氨酸蛋白酶水解酶3/6/7/8/9; Bcl-XL: Bcl-2关联XL蛋白(Bcl-2 associated XL protein)。

图2 线粒体途径和死亡受体配体途径调控细胞凋亡信号通路

Fig.2 Regulate apoptosis signaling pathways through mitochondrial pathways and death receptor ligands

3 生物活性肽激活线粒体自噬调控细胞凋亡

线粒体自噬(mitophagy)是维持细胞正常功能的方式之一,当机体细胞遭受外界刺激或内在因素影响时,细胞内的自噬体能够特异性包裹受损线粒体并与溶酶体融合,进而降解损伤线粒体来维持细胞内环境稳定^[56]。线粒体自噬的调控机制主要包括两种:非受体介导的线粒体自噬和受体介导的线粒体自噬(图 3)。

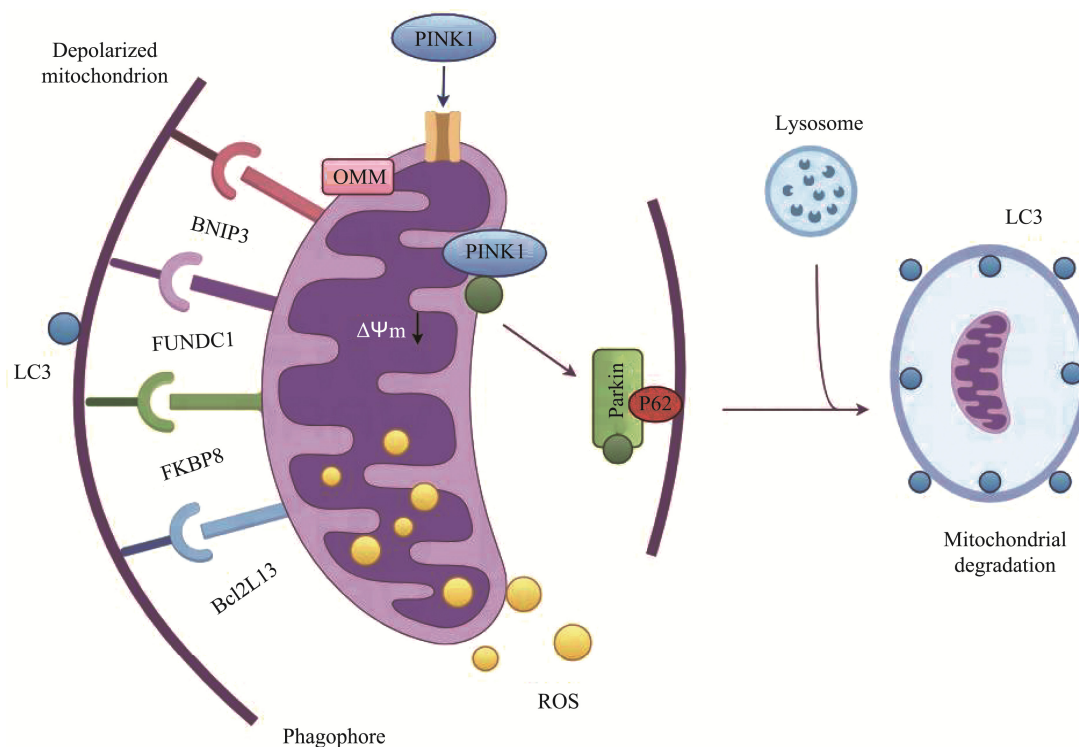
(1)非受体介导的线粒体自噬

在非受体介导的线粒体自噬中, PINK1/Parkin 通路发挥着关键作用。当机体遭受刺激时,线粒体膜电位降低, PINK1 大量聚集在线粒体外膜,进而磷酸化 Parkin 并与自噬受体蛋白 p62 结合,招募自噬体 LC3,从而吞噬受损的线粒体,最后自噬体转移至溶酶体完成降解^[57]。YAO 等^[31]研究发现,经酶解或微生物发酵制备的玉米多肽能够增加 LC3 和自噬蛋白 ATG7 表达,但抑制 PINK1 和 Parkin 向线粒体移位,从而促进 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬抑制肝细胞凋亡。YANG 等^[7]研究报道,核桃衍生四肽 TW-7 (Ala-Asp-Ala-Phe)通过降低 JNK 磷酸化来促进 PINK1 在 HT-22 细胞线粒体外膜(outer mitochondrial membrane,

OMM)中稳定积累,大量的 PINK1 蛋白特异性识别受损线粒体从而发生线粒体自噬,防止细胞进一步损伤和死亡。ZHAO 等^[58]研究发现,含有 8 个氨基酸残基的核桃衍生肽(YVLLPSPK)通过提高自噬标志物 Beclin-1、LC3-II/I 和 PINK1 以及溶酶体运动蛋白 LAMP1 的表达,并促进 Nrf2 核转位,从而增强抗氧化酶 HO-1 的活性来减弱 H₂O₂ 诱导的 HT-22 细胞凋亡,核桃衍生肽可能通过 Nrf2/HO-1 信号通路激活 PINK1 介导的线粒体自噬发挥抗凋亡作用。

(2)受体介导的线粒体自噬

BNIP3 和 Bcl2L13 均是位于 OMM 上的自噬受体,其可以通过 LC3 结合区域(LC3-interacting region, LIR)基序与 LC3 连接,诱导线粒体自噬的发生。JIN 等^[32]研究发现,罗非鱼皮肤肽 TSPs(分子量<3000 Da)能够提高线粒体自噬受体蛋白 BNIP3 和 Nip 样蛋白 X(Nip-like protein X, NIX)的表达,也能阻止线粒体碎片化从而改善线粒体功能障碍,最终抑制高糖诱导的肾小球系膜细胞凋亡。其基本原理是 BNIP3/NIX 具有 LC3 相互作用区(LIR),可以与 LC3-II 相互作用形成自噬溶酶体从而清除受损线粒体。FU 等^[33]研究发现,来自美洲大蠊(俗称蟑螂)的美蠊小肽 SPPA(分子量 181~12355 Da)在质量浓度 50 μg/mL 下对人卵巢颗粒



注: PINK1: PTEN诱导激酶1 (PTEN induced putative kinase 1); Parkin: 帕金森蛋白; BNIP3: Bcl-2/腺病毒E1B相互作用蛋白3 (Bcl-2/adenovirus E1B interacting protein 3); FUNDC1: FUN14结构域包含蛋白1 (FUN14 domain containing 1); P62: 自噬底物; FKBP8: FK506结合蛋白8 (recombinant FK506 binding protein 8); LC3: 微管相关蛋白1A/1B轻链3B (microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3B, MAP1LC3/LC3 或称RLC3)。

图3 线粒体自噬调控机制

Fig.3 Regulation mechanism of mitochondrial autophagy

细胞(KGN 细胞)无毒,其通过上调线粒体自噬蛋白 Bcl2L13 和自噬底物 p62 蛋白水平,降低自噬关键标志物 LC3B 蛋白的表达来提高 ATP 水平、线粒体膜电位和线粒体 DNA 拷贝数(mtDNA-CN),从而抑制 H₂O₂ 诱导的 KGN 细胞凋亡;可能的作用机制是 KGN 细胞暴露于氧化应激后, Bcl2L13 与 LC3B 之间的相互作用减弱,而加入 SPPA 后,二者的相互作用增强,从而促使线粒体自噬作用增强。其实,受体介导的线粒体自噬不仅仅通过 BNIP3/NIX 和 Bcl2L13 介导,还通过 FUNDC1、FKBP8 等,但生物活性肽主要通过上述 2 种途径介导线粒体自噬。

除了促进线粒体自噬,生物活性肽通过改善线粒体结构和功能也能够调节细胞凋亡。李梅青^[34]研究发现,从 *Gymnopus fusipes* 蘑菇中提取的天然环状 β -发夹结构肽 GA(分子量通常<3000 Da)通过抑制线粒体融合蛋白 OPA1 的表达,从而引起线粒体膜电势下降导致线粒体碎片化,从而抑制癌细胞增殖并诱导其凋亡。XUE 等^[35]研究报道,土壤中的短芽孢杆菌肽 A(分子量 1882 Da)可以定位于线粒体从而降低线粒体内膜(IMM)H⁺梯度导致线粒体内膜去极化,其也能抑制 ATP 的合成,导致 ATP 耗竭促使细胞周期停滞在 G1 期,由此产生的线粒体功能障碍诱导 MCF-7 癌细胞凋亡。

4 结束语

生物活性肽来源广泛,对生物机体的生命活动发挥着重要的作用,包括抗氧化、抗炎、抗衰老和抗癌等,其生物活性高低根据氨基酸的数量、种类、序列和性质不同而发生变化。生物活性肽可调控细胞凋亡来维持机体的内环境稳定,但其调控机制十分复杂,本文对生物活性肽通过线粒体途径和死亡受体途径抑制正常细胞凋亡和促进癌细胞凋亡以及通过促进线粒体自噬来调控细胞凋亡的作用机制进行综述。目前生物活性肽的研究并不完善,一方面,一种生物活性肽可能不仅仅发挥单一作用,而是发挥多种作用,这些作用之间的相互关系和作用机制需要深入研究;另一方面,一些生物活性肽的氨基酸组成及其理化性质也有待研究;最后,生物活性肽在线粒体自噬中通过经典的 PINK1/Parkin 通路调控细胞凋亡方面的研究比较多,但通过其他蛋白如线粒体受体蛋白(BNIP3/NIX、FKBP8 和 Bcl2L13 等)介导线粒体自噬来调控细胞凋亡方面研究较少,其调控机制的研究更是不够深入。天然来源的生物活性肽相较于传统药物,其自身副作用更小、安全性更高,因此深入研究和开发更为健康安全的功能性食品或药物这一工作仍需不断努力,进一步拓宽与发展肽产业。

参考文献

- [1] BHATTACHARYA S. Free radicals in human health and disease [M]. New Delhi: Springer India, 2015.

- [2] OSTERGAARD JA, COOPER ME, JANDELEIT-DAHM KAM, *et al.* Targeting oxidative stress and anti-oxidant defence in diabetic kidney disease [J]. J Nephrol, 2020, 33(5): 917–929.
- [3] CHAI KF, VOO AYH, CHEN WN. Bioactive peptides from food fermentation: A comprehensive review of their sources, bioactivities, applications, and future development [J]. Compr Rev Food Sci F, 2020, 19(6): 3825–3885.
- [4] 杨文清, 黄秀芳, 陈耀兵, 等. 植物源生物活性肽的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2023, 14(1): 270–278.
YANG WQ, HUANG XF, CHEN YB, *et al.* Research progress of plant-derived bioactive peptides [J]. J Food Saf Qual, 2023, 14(1): 270–278.
- [5] LIU CL, GUO Y, ZHAO FR, *et al.* Potential mechanisms mediating the protective effects of a peptide from walnut (*Juglans mandshurica* Maxim.) against hydrogen peroxide induced neurotoxicity in PC12 cells [J]. Food Funct, 2019, 10(6): 3491–3501.
- [6] FENG L, WU Y, WANG J, *et al.* Neuroprotective effects of a novel tetrapeptide SGGY from walnut against H₂O₂-stimulated oxidative stress in SH-SY5Y cells: Possible involved JNK, p38 and Nrf2 signaling pathways [J]. Foods, 2023, 12(7): 1490.
- [7] YANG J, FANG L, LU H, *et al.* Walnut-derived peptide enhances mitophagy via JNK-mediated PINK1 activation to reduce oxidative stress in HT-22 cells [J]. Agric Food Chem, 2022, 70(8): 2630–2642.
- [8] SAIDI S, SAOUDI M, BEN AR. Valorisation of tuna processing waste biomass: Isolation, purification and characterisation of four novel antioxidant peptides from tuna by-product hydrolysate [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2018, 25(18): 17383–17392.
- [9] KONG J, HU XM, CAI WW, *et al.* Bioactive peptides from skipjack Tuna Cardiac Arterial Bulbs (II): Protective function on UVB-Irradiated HaCaT cells through antioxidant and anti-apoptotic mechanisms [J]. Marine drugs, 2023, 21(2): 105.
- [10] UMAPARVATHI S, MEENAKSHI S, VIMALRAJ V, *et al.* Antioxidant activity and anticancer effect of bioactive peptide from enzymatic hydrolysate of oyster (*Saccostrea cucullata*) [J]. Biomed Prev Nutr, 2014, 4(3): 343–353.
- [11] FENG G, WEI L, CHE H, *et al.* A frog peptide ameliorates skin photoaging through scavenging reactive oxygen species [J]. Front Pharmacol, 2022, 12: 761011.
- [12] CHEN S, YANG Q, CHEN X, *et al.* Bioactive peptides derived from crimson snapper and *in vivo* anti-aging effects on fat diet-induced high fat drosophila melanogaster [J]. Food Funct, 2020, 11(1): 524–533.
- [13] 于笛, 周伟, 郭增旺, 等. 绿豆寡肽对脂多糖诱导巨噬细胞 RAW264.7 的抗炎作用[J]. 中国食品学报, 2020, 20(8): 41–48.
YU D, ZHOU W, GUO ZW, *et al.* Anti-inflammatory effect of mung bean oligopeptides on lipopolysaccharide-induced macrophage RAW264.7 [J]. J Chin Inst Food Sci Technol, 2020, 20(8): 41–48.
- [14] 刘津良. 大米活性肽 F2d 抗氧化和抗炎功能的评估及其分子机理研究[D]. 长沙: 中南林业科技大学, 2022.
LIU JL. Evaluation of antioxidant and anti-inflammatory functions of rice active peptide F2d and its molecular mechanism [D]. Changsha: Central South University of Forestry and Technology, 2022.
- [15] DU XT, XIAO SW, LUO Q, *et al.* Laminaria japonica cyclic peptides exert anti-colorectal carcinoma effects through apoptosis induction *in vitro*

- and *in vivo* [J]. *Pept Sci*, 2022, 28(5): e3385.
- [16] YANG Y, CHEN HY, HAO H, *et al.* The anticancer activity conferred by the Mud Crab antimicrobial peptide scyrepocin through apoptosis and membrane disruption [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5500.
- [17] OH Y, AHN CB, JE JY. Cytoprotective role of edible seahorse (*Hippocampus abdominalis*)-derived peptides in H₂O₂-induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Mar Drugs*, 2021, 19(2): 86.
- [18] HSIEH LS, HSU YC, CHIANG WD. Neuroprotective peptides isolated from flavourzyme-pea protein hydrolysate protect human SH-SY5Y cells from A β_{1-42} induced apoptosis [J]. *J Funct Foods*, 2023. DOI: 10.1016/J.JFF.2023.105755
- [19] DENG X, MAI R, ZHANG C, *et al.* Synthesis and pharmacological evaluation of a novel synthetic peptide CWHTH based on the *Styela clava*-derived natural peptide LWHTH with improved antioxidant, hepatoprotective and angiotensin converting enzyme inhibitory activities [J]. *Int J Pharm*, 2021, 605: 120852.
- [20] WANG Y, HE W, WEI W, *et al.* Exenatide attenuates obesity-induced mitochondrial dysfunction by activating SIRT1 in renal tubular cells [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 622737.
- [21] 温留丁. 小麦胚芽肽缓解铅暴露 PC12 细胞氧化应激作用机制研究[D]. 郑州: 河南农业大学, 2023.
- WEN LD. Effect of wheat germ peptides on oxidative stress in PC12 cells exposed to lead [D]. Zhengzhou: Henan Agricultural University, 2023.
- [22] XIONG C, LI P, LUO Q, *et al.* Induction of apoptosis in HeLa cells by a novel peptide from fruiting bodies of *Morchella importuna* via the mitochondrial apoptotic pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5563367.
- [23] 彭东, 赖玉健, 田东昕, 等. 黄鱼鱼鳔肽分离及其诱导前列腺癌 DU-145 细胞凋亡的机制[J]. 中国食品学报, 2023, 23(2): 72–82.
- PENG D, LAI YJ, TIAN JX, *et al.* Isolation of swim bladder peptide from yellow croaker and its mechanism of inducing apoptosis of prostate cancer DU-145 cells [J]. *J Chin Inst Food Sci Technol*, 2019, 23(2): 72–82.
- [24] PATATHANANONE S, THAMMASIRIRAK S, DADUANG J, *et al.* Bioactive compounds from crocodile (*Crocodylus siamensis*) white blood cells induced apoptotic cell death in Hela cells [J]. *Environ Toxicol*, 2016, 31(8): 986–997.
- [25] JIN Y, DUAN LX, XU XL, *et al.* Mechanism of apoptosis induction in human hepatocellular carcinoma cells following treatment with a gecko peptides mixture [J]. *Biomed Rep*, 2016, 5(1): 73–78.
- [26] LAI PF, BASKARAN R, KUO CH, *et al.* Bioactive dipeptide from potato protein hydrolysate combined with swimming exercise prevents high fat diet induced hepatocyte apoptosis by activating PI3K/Akt in SAMP8 mouse [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(3): 2629–2637.
- [27] YI G, LI H, LI Y, *et al.* The protective effect of soybean protein-derived peptides on apoptosis via the activation of PI3K-AKT and inhibition on apoptosis pathway [J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(8): 4591–4600.
- [28] 王琳. 大豆寡肽(QRPR、HCQRPR)对 Hep G2 细胞凋亡的作用及机制的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2019.
- WANG L. Study on the effect and mechanism of soybean oligopeptides (QRPR, HCQRPR) on apoptosis of Hep G2 cells [D]. Changchun: Jilin University, 2019.
- [29] WANG K, LI Y, DAI Y, *et al.* Peptides from antarctic krill (*Euphausia superba*) improve osteoarthritis via inhibiting HIF-2 α -mediated death receptor apoptosis and metabolism regulation in osteoarthritic mice [J]. *Agric Food Chem*, 2019, 67(11): 3125–3133.
- [30] MA Z, HOU T, SHI W, *et al.* Inhibition of epatocyte apoptosis: An important mechanism of corn peptides attenuating liver injury induced by ethanol [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9): 22062–22080.
- [31] YAO Z, LI X, WANG W, *et al.* Corn peptides attenuate non-alcoholic fatty liver disease via PINK1/Parkin-mediated mitochondrial autophagy [J]. *Food Nutr Res*, 2023. DOI: 10.29219/fnr.v67.9547
- [32] JIN L, ZHENG D, YANG G, *et al.* Tilapia skin peptides ameliorate diabetic nephropathy in STZ-Induced diabetic rats and HG-Induced GMCs by improving mitochondrial dysfunction [J]. *Mar Drugs*, 2020, 18(7): 363.
- [33] FU R, KONG C, WANG Q, *et al.* Small peptides from *Periplaneta americana* inhibits oxidative stress-induced KGN cell apoptosis by regulating mitochondrial function through Bcl2L13 [J]. *Reprod Sci*, 2023, 30(2): 473–486.
- [34] 李梅青. 天然多肽在抗肿瘤药物研发中的应用及机制研究[D]. 深圳: 中国科学院大学(中国科学院深圳先进技术研究院), 2022.
- LI MQ. Application and mechanism study of natural peptides in anti-tumor drug development [D]. Shenzhen: University of Chinese Academy of Sciences (Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences), 2022.
- [35] XUE YW, ITOH H, DAN S, *et al.* Gramicidin A accumulates in mitochondria, reduces ATP levels, induces mitophagy, and inhibits cancer cell growth [J]. *Chem Sci*, 2022, 13(25): 7482–7491.
- [36] ZHAO YH, SHEN CF, KANG Y, *et al.* Curcumin prevents renal cell apoptosis in acute kidney injury in a rat model of dry-heat environment heatstroke via inhibition of the mitochondrial apoptotic pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(2): 126.
- [37] GAO T, XU H, JIA S, *et al.* Magnolol induces human ewing sarcoma SK-ES-1 cell apoptosis via the mitochondrial and death receptor pathways [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(5): 1672–1682.
- [38] OGAWA T, ARAKI M, MIYAMAE T, *et al.* Synthesis and antinociceptive activity of orally active opioid peptides: Improvement of oral bioavailability by esterification [J]. *Chem Pharm Bull*, 2003, 51(7): 759–771.
- [39] 颜宇, 张柏林, 石天玉, 等. 抗氧化肽延缓油脂氧化作用机制研究进展[J]. 中国油脂, 2021, 46(12): 50–55.
- JIE Y, ZHANG BL, SHI TY, *et al.* Progress on action mechanism of antioxidant peptides delaying lipid oxidation [J]. *China Oils Fats*, 2021, 46(12): 50–55.
- [40] HARMA P, FENTON A, DIAS IHK, *et al.* Oxidative stress links periodontal inflammation and renal function [J]. *J Clin Periodontol*, 2021, 48(3): 357–367.
- [41] 崔会程, 夏娜. 昆虫抗菌肽抗炎活性及基于信号通路抗炎机制的研究进展[J]. 天津医药, 2022, 50(9): 1002–1008.
- CUI HC, XIA Y. Research progress on the anti-inflammatory activity of insect antimicrobial peptides and their anti-inflammatory mechanisms based on signaling pathways [J]. *Tianjin Med*, 2022, 50(9): 1002–1008.
- [42] SHEU MJ, BALDWIN WW, BRUNSON KW. Cytotoxicity of rabbit macrophage peptides MCP-1 and MCP-2 for mouse tumor cells [J]. *Antimicro Agents Chem*, 1985, 28(5): 626–629.
- [43] HORBAY R, BILYY R. Mitochondrial dynamics during cell cycling [J].

- Apoptosis, 2016, 21(12): 1327–1335.
- [44] KONG C, SU J, WANG Q, *et al.* Signaling pathways of *Periplaneta americana* peptide resist H₂O₂-induced apoptosis in pig-ovary granulosa cells through FoxO1 [J]. *Theriogenology*, 2022, 183: 108–119.
- [45] 高嘉敏, 金京顺, 金庆国, 等. 哺乳动物卵巢细胞凋亡的研究进展[J]. *延边大学农学报*, 2014, 36(4): 356–361.
- GAO JM, JIN JS, JIN QG, *et al.* Research progress of mammalian ovarian cell apoptosis [J]. *J Agric Yanbian Univ*, 2014, 36(4): 356–361.
- [46] AHN JY, RONG R, LIU X, *et al.* PIKE/nuclear PI3-kinase signaling mediates the antiapoptotic actions of NGF in the nucleus [J]. *Embo J*, 2004, 23: 3995–4006.
- [47] WANG K, LI Y, DAI Y, *et al.* Peptides from Antarctic krill (*Euphausia superba*) improve osteoarthritis via inhibiting HIF-2 α -mediated death receptor apoptosis and metabolism regulation in osteoarthritic mice [J]. *Agric Food Chem*, 2019, 67(11): 3125–3133.
- [48] PRASAD KN. Simultaneous activation of Nrf2 and elevation of antioxidant compounds for reducing oxidative stress and chronic inflammation in human Alzheimer's disease [J]. *Mech Ageing Dev*, 2016, 153: 41–47.
- [49] NORBERG E, ORRENIUS S, ZHIVOTOVSKY B. Mitochondrial regulation of cell death: Processing of apoptosis-inducing factor (AIF) [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2010, 396(1): 95–100.
- [50] HAKUNO N, KOJI T, YANO T, *et al.* Fas/APO-1/CD95 system as a mediator of granulosa cell apoptosis in ovarian follicle atresia [J]. *Endocrinology*, 1996, 137(5): 1938–1948.
- [51] SARHAN D, DARCY P, LUNDQVIST A. Regulation of TRAIL-receptor expression by the ubiquitin-proteasome system [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 18557–73.
- [52] WALCZAK H, MILLER RE, ARIAIL K, *et al.* Tumorcidal activity of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand *in vivo* [J]. *Nat Med*, 1999, 5(2): 157–163.
- [53] VILELA FM, SYED DN, CHAMCHEU JC, *et al.* Biotransformed soybean extract (BSE) inhibits melanoma cell growth and viability *in vitro*: Involvement of nuclear factor-kappa B signaling [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e103248.
- [54] STARK LA, DIN FV, ZWACKA RM, *et al.* Aspirin-induced activation of the NF-kappa B signaling pathway: A novel mechanism for aspirin-mediated apoptosis in colon cancer cells [J]. *Faseb J*, 2001, 15(7): 1273–1275.
- [55] WILSON NS, YANG A, YANG B, *et al.* Proapoptotic activation of death receptor 5 on tumor endothelial cells disrupts the vasculature and reduces tumor growth [J]. *Cancer Cell*, 2012, 22 (1): 80–90.
- [56] KILLACKEY SA, PHILPOTT DJ, GIRARDIN SE. Mitophagy pathways in health and disease [J]. *J Cell Biol*, 2020, 219(11): e202004029.
- [57] NGUYEN TN, PADMAN BS, LAZAROU M. Deciphering the molecular signals of PINK1/Parkin mitophagy [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(10): 733–744.
- [58] ZHAO FR, LIU CL, FANG L, *et al.* Walnut-derived peptide activates PINK1 via the Nrf2/Keap1/HO-1 pathway, promotes mitophagy, and alleviates learning and memory impairments in a mice model [J]. *Agric Food Chem*, 2021, 69(9): 2758–2772.

(责任编辑: 于梦娇 蔡世佳)

作者简介



徐琳杰, 硕士研究生, 主要研究方向为营养与食品卫生学。

E-mail: 1059254944@qq.com



隋世燕, 博士, 教授, 主要研究方向为营养与生殖生理学。

E-mail: sysui569@163.com