

海洋生物功能肽构效关系研究进展

贺晓丽^{1,2}, 秦松^{2,3}, 李文军^{2,3}, 唐志红¹

(1. 烟台大学 生命科学学院, 山东 烟台 264005; 2. 中国科学院烟台海岸带研究所, 山东 烟台 264003; 3. 中国科学院海洋大科学研究中心, 山东 青岛 266071)

摘要: 海洋生物功能肽是从海洋生物中获得的一类具有多种生理活性、在体内担负着重要调节功能的功能肽化合物。目前已经从海洋生物中分离出两千多种功能肽, 这些功能肽具有抗肿瘤、抗菌、抗氧化、降血压等多种生理活性, 且来源广泛、毒性小、特异性强。海洋生物功能肽现已成为医药、食品、化妆品等领域研究的热点, 国内外有许多公司和机构致力于海洋生物功能肽类新型药物的研究, 大批海洋生物功能肽已经进入医药市场或临床研究阶段。功能肽的结构是其活性的基础, 研究它们的构效关系有利于对海洋生物功能肽进行结构改造和修饰, 对推进海洋生物资源的开发具有重要意义。本文对近年来国内外在海洋生物功能肽构效关系研究中所取得的主要进展进行综述, 为海洋活性物质的开发和应用提供参考。

关键词: 海洋生物; 功能肽; 生理活性; 构效关系

中图分类号: Q-1

文献标识码: A

文章编号: 1000-3096(2020)12-0144-09

DOI: 10.11759/hyhx20200313002

海洋生物功能肽是源自海洋生物的一类具有多种生理活性、在生物体内担负着重要调节功能的功能肽化合物, 因其具有功能多样、特异性强、毒副作用小等优势, 被广泛用于多种新型食品、化妆品和药物的研发^[1]。目前获得的海洋生物功能肽主要源于海洋植物(红藻、绿藻等)、海洋微生物(芽孢杆菌、链霉菌等)、侧生动物(海绵等)、脊索动物(鱼类、海鞘等)、节肢动物(虾类、蟹类、蜃等)和软体动物(牡蛎、文蛤、扇贝、鱿鱼等)^[2-10]。截止到 2018 年, 研究人员从海洋生物中分离出 30 000 多种生物活性化合物, 其中功能肽 2 200 多种^[1], 按功能可分为抗肿瘤肽、抗菌肽、抗冻肽、抗氧化肽、抗血栓肽、促钙吸收肽、免疫调节肽、血压调节肽、血脂调节肽、护肝肽等^[11]。

海洋和陆地温度、氧气含量、光照等方面存在巨大差异, 这使得海洋生物与陆地生物功能肽的结构、功能也具有较大差别。海洋生物功能肽的结构是其活性的基础, 因此探究海洋生物功能肽的构效关系, 揭示其可能的作用机理, 对于海洋生物功能肽的开发具有重要意义。近年来, 已有多篇文献介绍了海洋生物功能肽的相关研究进展, 例如 Mohammad 等^[12]综述了从海洋生物中获得抗菌肽的研究进展, Lee 等^[13]综述了海洋环肽的结构与分子机

制, 许旻等^[14]综述了氨基酸组成对海洋生物功能肽活性的影响。这些文献多侧重于对海洋生物功能肽构效关系的某个方面进行介绍, 到目前为止, 还未见到全面系统的介绍海洋生物功能肽构效关系的文章。本文从功能肽的结构出发, 综述了多种结构因素对海洋生物功能肽活性的影响及作用机理, 为海洋生物功能肽分子机制的深入研究及相关产品的研发提供参考。

1 分子量对海洋生物功能肽活性的影响

目前从海洋生物中获得的具有生理活性的功能肽分子量多为 3 kDa 以下, 10 kDa 以上的很少(见表 1)。抗肿瘤肽一般是由 3~40 个氨基酸组成的小分子多肽, 从海洋生物中获得的抗肿瘤肽半数以上为 1 kDa 以

收稿日期: 2020-03-13; 修回日期: 2020-04-23

基金项目: 烟台市重点研发项目(2019XDHZ101, 2020MSGY084)

[Foundation: Key Research and Development Projects of Yantai City, No. 2019XDHZ101, No. 2020MSGY084]

作者简介: 贺晓丽(1997-), 女, 山东青岛人, 硕士研究生, 研究方向为生物工程, E-mail: hexiaoli97@163.com; 李文军, 通信作者, 博士, 副研究员, 主要从事分子藻类学与产品工程, E-mail: wjli@yic.ac.cn; 唐志红, 通信作者, 博士, 副教授, 主要从事藻类功能蛋白的结构功能和应用研究, E-mail: tangzh111@126.com

下小分子肽, 部分在 1~3 kDa 之间^[15-18], 但从文蛤体液中得到一种分子量为 16 kDa 的多肽 MM-16 对肿瘤细胞同样具有强烈的增殖抑制活性^[9]。小分子量的抗肿瘤肽可能在生物体内更容易转运, 穿过生物膜与靶点结合; 大分子量的抗肿瘤肽可能与多糖或其他物质结合形成复杂的生物大分子从而发挥作用^[19], 或受功能肽空间结构等因素的影响更大。

表 1 海洋生物功能肽的分子量及生理活性
Tab. 1 Molecular weight and physiological activity of marine biological functional peptides

来源	分子量	生理活性	参考文献
文蛤体液	16 kDa	抗肿瘤	[9]
菲律宾蛤	<3 kDa	抗肿瘤	[17]
太平洋牡蛎	<3 kDa	抗肿瘤	[15]
乌贼	1 371.53Da	抗肿瘤	[27]
贻贝	<1 kDa	抗肿瘤	[18]
牡蛎	<1 kDa	抗肿瘤	[7]
虾蛄	811.80 Da	抗肿瘤	[28]
扇贝裙边	1~3 kDa	抗菌	[10]
文蛤肉	≤2 kDa	抗菌	[20]
鳕鱼骨架	≤5 kDa	抗氧化	[4]
长蛇鲻鱼肉	≤5 kDa	抗氧化	[22]
鲭	<2 kDa	抗氧化	[23]
海绵	≤5 kDa	降血压	[25]
红藻	<3 kDa	降血压	[2]
鱼胶原蛋白	<3 kDa	降血压	[26]

从海洋生物中获得的抗菌肽分子量主要在 3 kDa 以下。杨富敏等^[10]将扇贝裙边酶解液超滤分成 F1 (<1 kDa)、F2(1~3 kDa)、F3(3~5 kDa)、F4(>5 kDa) 四个组分, 实验结果表明只有 F2(1~3 kDa)具有抗菌活性, 且能明显抑制大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的生长。姚兴存等^[20]用胰蛋白酶对文蛤肉进行酶解, 发现分子量在 2 kDa 以下的小分子肽具有抗菌活性, 其中 1.6 kDa 左右的小分子肽抗菌活性最强, 能明显抑制大肠杆菌的增殖。

小分子的抗氧化肽会更有效地通过生物膜, 清除生物体内的自由基^[21], 具有更高的抗氧化活性。Jeon 等^[4]发现鳕鱼骨架酶解产物中相对分子质量为 5 kDa 的抗氧化活性约是分子量为 10 kDa 的 2 倍。包斐^[22]通过研究长蛇鲻鱼肉蛋白酶解产物超滤后各组分的生理活性发现相对分子量 ≤5 kDa 的组分较 >5 kDa 的组分具有更强的抗氧化活性。然而, Wu^[23]等通过研究发现鲭的酶解产物中相对分子质

量为 1.4 kDa 的组分抗氧化活性明显强于 <1 kDa 的组分。这说明功能肽的抗氧化活性与分子量之间并非简单的线性相关, 也可能与其氨基酸的组成等因素有关。

血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)抑制肽是一类常用于治疗高血压的药物, 分子量小的肽段更容易与 ACE 活性部位结合, 通过干扰 ACE 催化底物而发挥其抑制活性^[24]。Ko 等^[25]把从海绵水解产物中分离出的 ACE 抑制肽分为三个分子量范围, 其中低于 5 kDa 的组分 ACE 抑制活性最高, 纯化后的 ACE 抑制肽分子量在 300 Da 左右; Cao 等^[2]将红藻酶解液按分子量分为 >10 kDa、3~10 kDa 和 <3 kDa 的三个组分, 结果表明 <3 kDa 的组分 ACE 抑制活性最高, 为 78.15%±1.56% (2.0 mg/mL)。汪雨亭等^[26]也发现鱼胶原蛋白酶解产物中分子量 <3 kDa 的海洋胶原多肽 CP- I ACE 抑制活性远高于分子量 >3 kDa 的海洋胶原多肽 CP- II。

2 氨基酸组成和序列对海洋生物功能肽活性的影响

Tyagi 等^[29]提出半胱氨酸(Cys)、甘氨酸(Gly)、亮氨酸(Leu)、赖氨酸(Lys)和色氨酸(Trp)在抗肿瘤肽中具有重要作用, 除虾蛄外, 从十几种海洋生物中获得的抗肿瘤肽均至少含有上述一种或几种氨基酸, 其中 Gly 出现的频率最高, 其次为 Leu^[15-18]。除此之外, 通过对大量抗肿瘤肽氨基酸序列的对比发现大多数抗肿瘤肽含有碱性氨基酸, 这可能由于碱性氨基酸在体内解离后带正电荷, 易与带负电荷的肿瘤细胞膜结合并破坏其膜结构的完整性, 从而杀死肿瘤细胞。Umayaparvathi 等^[7]从牡蛎中分离纯化出一种抗肿瘤肽 SCAP1, 其氨基酸序列为 LANAK, 对人结肠癌(HT-29)细胞株具有抑制活性。但程林友^[8]从玻璃海鞘中分离出一种氨基酸序列为 MVVOPDGQSECPDGN 的抗肿瘤多肽不含有碱性氨基酸, 对人肝癌细胞(BEL-7402)、人结肠癌细胞(HCT-116)和人宫颈癌细胞(HeLa)三株肿瘤细胞表现出很高的抑制活性, 作用 48 h IC₅₀ 分别为 2.74 μmol/L、3.55 μmol/L、3.39 μmol/L。

β-防御素是一类富含 Cys 的抗菌肽, 广泛存在于植物、动物和真菌中^[30]。从海洋生物中获得的抗菌肽中大多符合 β-防御素的特点, 富含 Cys 并形成分子内二硫键以维持抗菌肽空间结构的稳定性, 保证其不会受到从溶液环境到细胞膜环境变化的影响^[14]。孙敬

敬等^[31]从厚壳贻贝中提取出一种含有由 6 个 Cys 形成 3 对二硫键的抗菌肽 Mytichitin-A, 对真菌、革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均具有抑制作用; Ruangsri 等^[32]也从大西洋鳕鱼中鉴定出一种具有 6 个保守 Cys 残基的防御素抗菌肽, 对桔小球菌和黄褐微球菌有明显的抑制作用。

研究表明疏水性氨基酸在抗氧化肽序列中出现的频率较高, 这类氨基酸能够通过延缓脂质的过氧化反应起到抗氧化作用^[33], 从海洋生物中获得的抗氧化肽也符合该规律。Umayaparvathi 等^[7]从牡蛎中分离纯化出三种抗氧化肽 LANAK、PSLVGRPVGKLT 和 VKVLEHPVL 均含有疏水性氨基酸, 对 $\cdot$ DPPH 自由基具有较强的清除能力。姚翔等^[34]从低值紫菜酶解液中分离纯化出一种含有疏水性氨基酸 Val 的抗氧化肽—ELAP, 其氨基酸序列为 DGVGYG。包斐^[22]从长蛇鲻鱼肉提取出的抗氧化肽也富含脯氨酸(Pro)、甲硫氨酸(Met)、缬氨酸(Val)、苯丙氨酸(Phe)、异亮氨酸(Ile)、Leu、Trp 等疏水性氨基酸。

体细胞 ACE 的 3 个催化位点均具有明显的疏水性, 所以功能肽中疏水性氨基酸的含量在一定程度上决定了其 ACE 抑制活性的高低^[35]。目前从多种生物中提取的降压肽均含有疏水性氨基酸: Chizuru 等^[36]从珍珠牡蛎壳蛋白酶解液中分离出一种-N 末端为疏水性氨基酸的降压肽, 其氨基酸序列为 GVGSPY; Cao 等^[2]也从海洋红藻中分离出一种-N 末端为疏水性氨基酸的降压肽, 其氨基酸序列为 QVEY, IC_{50} 值为 $474.36 \mu\text{mol/L}$; Lee 等^[37]从大马哈鱼鱼皮酶解液中得到一种降压六肽—GLPLNP, 其中疏水性氨基酸占比 30% 以上。

3 空间结构对海洋生物功能肽活性的影响

抗肿瘤肽的空间结构会影响其分子机制。Teta 等^[38]从海绵中提取出一种含有多吡咯烷酮单元的混合肽/聚酮化合物 Smenamides A 和 B, 两种化合物的区别在于 C-13 的双键构型。研究发现二者抗肿瘤的分子机制不同可能取决于它们位于分子中心附近的 C-13/C-15 双键结构, 用不同类型的肿瘤细胞(如乳腺癌、卵巢癌和黑色素瘤细胞)对 Smenamides 生物活性进行初步检查均得出类似的结果。

从多种海洋生物中提取的抗菌肽含有 α -螺旋或 β -折叠结构。 α -螺旋结构区域一般具有较高的两亲性,

有利于抗菌肽与细菌生物膜的结合; β -折叠能维持抗菌肽空间结构的稳定性, 使其避免受环境影响^[14]。Zhu 等^[39]通过特定的氨基酸替换来改变抗菌肽的螺旋度, 发现其抗菌活性随螺旋度的降低而降低。

无规则卷曲对提高抗氧化肽的活性具有重要作用。Ma 等^[40]对从珠母贝中获得的多条抗氧化肽进行定点突变、分子修饰并在体外合成, 利用生物信息学技术和同源建模方法对其进行分析并研究抗氧化肽结构与活性之间的关系, 结果表明 PFMAP、NPFMAP 等多条肽段会产生具有抗氧化活性的无规则卷曲。与肽链长度、氨基酸组成、一级结构、侧链糖基化程度、侧链结构以及分子量大小相比, 这种无规则卷曲的空间构象在肽的抗氧化活性中可能起着更重要的作用。利用 SWISS-MODEL 建立 NPFMAP 空间构象的三维结构模型, 模拟结果表明这些无规则卷曲可以暴露更多的活性位点, 使 NPMFAP 中的氨基酸表现出更高的抗氧化活性。除此之外, β -折叠也能增加抗氧化肽的活性和稳定性。

研究表明, β -折叠能提高降压肽的稳定性。柯丽娟^[41]通过超滤对鲍鱼内脏胶原降压肽进行初步分离, 用红外光谱分析发现超滤前后多肽的结构差别主要出现在指纹区, 经过 DEAE-52 纤维素阴离子交换层析后的多肽二级结构中只发现 β -折叠结构, 可初步认为 β -折叠结构对鲍鱼内脏胶原降压肽的稳定性具有一定的作用。

4 其他因素对海洋生物功能肽活性的影响

4.1 氨基酸构型

近年来的研究表明氨基酸的构型会影响某些功能肽的活性。Zhao 等^[42]通过制备两种新的异吡啶 phakellistatin 2 环肽类似物发现含有 D-Pro 残基的化合物对人肝癌细胞(HepG2)的抗肿瘤活性比含有 L-Pro 残基的化合物强, 说明氨基酸的构型会影响抗肿瘤肽的生物活性。海洋环肽 Galaxamide 对人肺癌细胞(A549)、人宫颈癌细胞(HeLa)的 IC_{50} 分别为 $8.98 \mu\text{g/mL}$ 、 $6.48 \mu\text{g/mL}$, 陈萌等^[43]利用 D-型氨基酸取代和甲基化修饰分别得到两个 Galaxamide 类似物 a7 和 b1, a7 对 A549、HeLa 的 IC_{50} 分别为 $7.04 \mu\text{g/mL}$ 、 $5.85 \mu\text{g/mL}$, b1 对 A549、HeLa 的 IC_{50} 分别为 $7.39 \mu\text{g/mL}$ 、 $8.00 \mu\text{g/mL}$ 。这一结果表明与甲基化相比, 氨基酸的构型对提高 Galaxamide 的抗肿瘤活性影响更大。这

可能是由于体内代谢氨基酸的酶,绝大多数均只能作用于 L-型氨基酸,而不能作用于 D-型氨基酸,所以含 D-型氨基酸的功能肽在体内往往具有更强的稳定性。但氨基酸构型并非是影响功能肽抗肿瘤活性的必要因素。Luesch 等^[44]从海洋蓝藻中分离出一种环酯肽类化合物-apratoxin A,其氨基酸残基均为 L-型,在体外实验中表现出较强的抗肿瘤活性,对人口腔表皮癌 KB 细胞和人结肠癌 LoVo 细胞的 IC₅₀ 值分别为 0.52 nmol/L 和 0.36 nmol/L。

Chen 等^[45]发现大豆抗氧化肽的构型与活性之间存在相关性,将抗氧化肽 LLPH 中的 L-型组氨酸(L-His)替换为 D-His 后,该肽的抗氧化活性明显下降。但在海洋生物功能肽构效关系的研究中,氨基酸构型对功能肽活性影响的研究较少,主要集中在海洋生物功能肽绝对构型和生物活性的测定^[46, 47]。

4.2 环肽

能否穿透生物膜以及在生物体内的稳定性是限制多肽类药物应用的主要因素^[48]。环肽是一类含有环结构的多肽链,研究表明它们具有良好的稳定性、对外肽酶和内肽酶水解较高的抵抗性以及靶分子的结合性和选择性^[49]。李晓晖等^[50]研究发现带

正电荷的环肽可以通过增加细胞膜表面的粗糙程度增加磷脂双分子层的流动性,从而提高细胞的内吞作用来促进跨膜转运。Biron 等^[51]研究发现 N-甲基化可以通过增加环肽分子的脂溶性来增加细胞膜的穿透性。

近年来从海洋生物中获得的部分环状肽见表 2,它们主要来源于海绵、藻类和海洋微生物。这些环状肽具有多种结构形式,例如环状寡肽、环状糖肽、环状脂肽和环状缩肽等,并且表现出广泛、有效的药理活性,包括抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗肥胖和细胞毒性等。这些环状肽的结构对其活性和作用方式有着重要影响,Zhao 等^[42]从海绵中获得的环状寡肽 Phakellistatin 2 能够通过膜破裂机制杀死肿瘤细胞;Routhu 等^[6]从芽孢杆菌 AKLSR1 中提取的环状脂肽 CLPs 能够诱导肺癌细胞 A549 的凋亡;Pangestuti 等^[52]从海绵中获得的环状糖肽 DiscoderminsA-H 可以通过改变生物膜的通透性抑制细菌的生长。海洋生物环状肽在药物开发方面也表现出很好的前景,例如普利提环肽(Plitidepsin)在治疗骨髓瘤的 III 期临床研究中表现出良好的疗效和安全性^[53],艾莉丝环肽(Elisidepsin)也进入转移性或晚期胃食管癌治疗的 II 期临床研究^[54]。

表 2 从海洋生物中提取的环肽

Tab. 2 Cyclic peptides extracted from marine life

环肽	类型	来源	生理活性	作用机理/对象	参考文献
Phakellistatin 2	环状寡肽	海绵	抗肿瘤	通过膜破裂机制杀死肿瘤细胞	[42]
Galaxamide	环状同五肽	丝状藻	抗肿瘤	线性亮氨酸二肽可以通过抑制细胞周期和诱导细胞凋亡来抑制肿瘤细胞的增殖	[55]
Apratoxin A	环状脂肽	蓝藻	抗肿瘤	对多种人肿瘤细胞具有细胞毒作用	[44]
CLPs	环状脂肽	芽孢杆菌 AKLSR1	抗肿瘤	诱导肺癌细胞 A549 凋亡	[6]
Trikoramide A	环状寡肽	蓝藻	抗肿瘤	对人急性淋巴母细胞白血病细胞(MOLT-4)和人急性髓系白血病细胞(AML2)具有细胞毒作用	[56]
Euryjanicin A	环状寡肽	海绵	抗肿瘤	对人宫颈癌细胞株 HeLa 具有细胞毒作用	[57]
DiscoderminsA-H	环状糖肽	海绵	抗菌	改变生物膜的通透性	[52]
Rakicidin F	环状缩肽	链霉菌	抗菌	抑制细菌的生长	[5]
Theonellamide A	环状多肽	海绵	抗菌	有效地结合至含 3 β -羟基甾醇的双分子层,破坏生物膜的完整性	[58]
Hassallidins	环状糖脂肽	蓝藻	抗菌	破坏细胞膜,导致细胞溶解/坏死死亡,外膜迅速解体,并伴有碘化丙二钠等小分子内化到细胞内	[3]
StylissatinA	环状寡肽	海绵	抗炎、抗肥胖	有效抑制成熟脂肪细胞前脂肪细胞的分化,降低甘油三酯的积累,具有很小的细胞毒性	[59]

4.3 电荷量

功能肽所带电荷对其抗肿瘤活性和抗菌活性有重要影响。正常哺乳动物细胞膜一般呈中性,肿瘤细胞和细菌细胞膜表面一般呈负电性,含正电荷的功能肽更容易与带负电荷的膜表面特异性结合,造成其细胞膜损伤且不损伤正常组织细胞^[60]。Hsu 等^[61]从红海鲷中得到一种阳离子抗菌肽——Chrysopsin-1, Chssopsin-1 可以破坏生物膜膜中阴离子脂质成分的脂质酰基链顺序,并且该抗菌肽羧基端的 RRRH 序列可以形成类似于蜂毒蛋白的非螺旋亲水结构域,使抗菌肽具有双亲性,能优先结合并插入带负电的细胞膜。Ahn 等^[62]采用氨基酸替换法使不具抗菌活性的 Tenecin1 螺旋区域正电荷数增加,结果其抗菌活性也显著增加。Yang 等^[63]报道多肽 Tritipicin 的衍生物在正电荷数大于 5 之后抗菌活性不再随正电荷数增加而提高,说明抗菌肽正电荷数和抗菌活性间也并非绝对正相关性。

5 展望

我国丰富的海洋生物资源为功能肽提供了充足的来源,这些功能肽从营养品到药物有着广泛的应用,包括抗菌、抗病毒、抗癌、降血压、降血糖和细胞毒性等多个方面。海洋活性肽药物如 Ziconotide、Brentuximab Vedotin 等已获食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准成功进入医药市场^[64]。尽管海洋生物功能肽在药理学应用方面具有巨大潜力,但许多海洋生物活性肽由于免疫原性差、半衰期短和口服利用度低等缺陷,还未被批准进入市场,正处于临床应用阶段,研究其构效关系有利于对海洋生物功能肽进行结构改造和修饰,以延长其半衰期,降低免疫原性,推进新型药物的筛选和研发工作。例如,从海洋无壳软体动物截尾海兔中获得海兔毒素 10(Dolastatin 10, D10)是由 4 个氨基酸组成的线性缩肽类天然毒性蛋白,由于能使 40% 的患者产生中度的外周神经毒性,Ⅱ期临床实验已经终止。利用其构效关系,合成了具有高活性、低毒性的 D10 衍生物 TZT-1027,该化合物能在细胞分裂期干扰微管的聚合及稳定性,目前已进入治疗软组织肉瘤的Ⅱ期临床试验阶段^[65]。

本文主要综述了几种结构因素(如分子量的大小、氨基酸的构型及排列顺序、功能肽的空间结构等)对海洋生物功能肽活性的影响,但主要集中在抗

肿瘤肽、抗菌肽、抗氧化肽和降压肽,对其他功能肽的构效关系仍需进一步研究。随着技术和设备的进步,未来不仅有望发现更多的海洋生物功能肽,并且对功能肽构效关系的研究也会进一步深入。明确海洋生物功能肽的构效关系,可以结合现代基因工程和发酵工程技术,获得更符合市场需求的目标产物,实现海洋生物功能肽的高效和规模化生产,从而创造更多的经济效益。

参考文献:

- [1] 崔琪,陈敬蕊,姜秀云,等.海洋生物活性肽药物应用的研究进展[J].中国海洋药物,2019,38(2):54-60.
Cui Qi, Chen Jingrui, Jiang Xiuyun, et al. Advances in the application of marine bioactive peptide drugs[J]. Chinese Journal of Marine Drugs, 2019, 38(2): 54-60.
- [2] Cao D Q, Lv X J, Xu X T, et al. Purification and identification of a novel ACE inhibitory peptide from marine alga *Gracilariopsis lemaneiformis* protein hydrolysate[J]. European Food Research and Technology, 2017, 243(10): 1829-1837.
- [3] Humisto A, Jokela J, Teigen K, et al. Characterization of the interaction of the antifungal and cytotoxic cyclic glycolipopeptide hassallidin with sterol-containing lipid membranes[J]. Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes, 2019, 1861(8): 1510-1521.
- [4] Jeon Y J, Byun H G, Kim S K. Improvement of functional properties of cod frame protein hydrolysates using ultrafiltration membranes[J]. Process Biochemistry, 1999, 35(5): 471-478.
- [5] Kitani S, Ueguchi T, Igarashi Y, et al. Rakicidin F, a new antibacterial cyclic depsipeptide from a marine sponge-derived *Streptomyces* sp[J]. Journal of Antibiotics, 2018, 71(1): 139-141.
- [6] Routhu S R, Chary R N, Shaik A B, et al. Induction of apoptosis in lung carcinoma cells by antiproliferative cyclic lipopeptides from marine algiculous isolate *Bacillus atrophaeus* strain AKLSR1[J]. Process Biochemistry, 2019, 79: 142-154.
- [7] Umayaparvathi S, Meenakshi S, Vimalraj V, et al. Antioxidant activity and anticancer effect of bioactive peptide from enzymatic hydrolysate of oyster (*Saccostrea cucullata*)[J]. Biomedicine & Preventive Nutrition, 2014, 4(3): 343-353.
- [8] 程林友.玻璃海鞘多肽的分离纯化及抗肿瘤机制研究[D].青岛:中国科学院海洋研究所,2012.
Cheng Linyou. Isolation, purification and antitumor mechanism of hypothecium polypeptide[D]. Qingdao: Institute of Oceanography, Chinese Academy of Sciences, 2012.

- [9] 徐巍, 姜丽阳, 李坤. 文蛤抗肿瘤活性的研究进展[J]. 西部皮革, 2019, 41(4): 96.
Xu Wei, Jiang Liyang, Li Kun. Research progress on antitumor activity of clam[J]. West Leather, 2019, 41(4): 96.
- [10] 杨富敏, 王向红, 桑亚新, 等. 碱性蛋白酶酶解扇贝裙边制备抗菌肽[J]. 食品科技, 2013, 38(12): 14-19.
Yang Fumin, Wang Xianghong, Sang Yaxin, et al. Preparation of antimicrobial peptide from scallop skirt by alcalase hydrolysis[J]. Food Science and Technology, 2013, 38(12): 14-19.
- [11] 马文领, 秦铁军, 孙永华. 生物活性肽功能分类及研究进展[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2019, 14(2): 149-152.
Ma Wenling, Qin Tiejun, Sun Yonghua. The classification and advances of bioactive peptides[J]. Chinese Journal of Injury Repair and Wound Healing (Electronic Edition), 2019, 14(2): 149-152.
- [12] Mohammad H S, Mohammed I E G, Shifaa A, et al. Recent updates of marine antimicrobial peptides[J]. Saudi Pharmaceutical Journal, 2018, 26: 396-409.
- [13] Lee Y, Phat C, Hong S C. Structural diversity of marine cyclic peptides and their molecular mechanisms for anticancer, antibacterial, antifungal, and other clinical applications[J]. Peptides, 2017, 95: 94-105.
- [14] 许旻, 乔琨, 路海霞, 等. 海洋多肽功能活性与氨基酸组成的研究进展[J]. 渔业研究, 2017, 39(6): 502-508.
Xu Ming, Qiao Kun, Lu Haixia, et al. Development of the functional activity and amino acid composition of marine-derived bioactive peptides[J]. Journal of Fisheries Research, 2017, 39(6): 502-508.
- [15] Cheong S H, Kim E K, Hwang J W, et al. Purification of a novel peptide derived from a shellfish, *Crassostrea gigas*, and evaluation of its anticancer property[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2013, 61(47): 11442-11446.
- [16] Karpinski T M, Adameczak A. Anticancer Activity of bacterial proteins and peptides[J]. Pharmaceutics, 2018, 10(2): 1-26.
- [17] Kim E, Kim Y, Hwang J, et al. Purification and characterization of a novel anticancer peptide derived from *Ruditapes philippinarum*[J]. Process Biochemistry, 2013, 48(7): 1086-1090.
- [18] Yang Y F, Yan H Q, Ding G F, et al. Isolation and purification of an anti-cancer activity peptide from protein hydrolysate of *Mytilus coruscus*[J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2011, 42(3): 272-275.
- [19] 梁秋元, 陈洪雨, 郝红伟, 等. 海湾扇贝糖蛋白的抗肿瘤活性及其机制[J]. 中国食品学报, 2015, 15: 25-31.
Liang Qiuyuan, Chen Hongyu, Hao Hongwei, et al. Anti-tumor effect of glycoprotein from argopectens irradians on s180 tumor-bearing mice and its mechanism[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2015, 15: 25-31.
- [20] 姚兴存, 邱春. 文蛤蛋白抗菌肽制备工艺优化与抗菌活性研究[J]. 安徽农业科学, 2010, 38(31): 17729-17730.
Yao Xingcun, Qiu Chun. Optimization of preparation process and antibacterial activity of clam protein anti-bacterial peptide[J]. Journal of Anhui Agricultural Sciences, 2010, 38(31): 17729-17730.
- [21] 韦绪芹, 张建华, 占文婷, 等. 海洋生物源抗氧化活性肽的制备和构效关系[J]. 安徽农业科学, 2015, 43(25): 15-20.
Wei Xuqin, Zhang Jianhua, Zhan Wenting, et al. Study on enzymatic hydrolysis process of fish collagen and antihypertensive peptides of collagen[J]. Journal of Anhui Agricultural Sciences, 2015, 43(25): 15-20.
- [22] 包斐. 长蛇鲻鱼肉蛋白酶解制备抗氧化肽的研究[D]. 南宁: 广西大学, 2019.
Bao Fei. Study on the preparation of antioxidant peptides by enzymatic hydrolysis of anchovy[D]. Nanning: Guangxi University, 2019.
- [23] Wu H C, Chen H M, Shiau C Y. Free amino acids and peptides as related to antioxidant properties in protein hydrolysates of mackerel (*Scomber austriasicus*)[J]. Food research international, 2003, 36(9): 949-957.
- [24] Sun S Q, Xu X T, Sun X, et al. Preparation and identification of ACE inhibitory peptides from the marine *Macroalga Ulva intestinalis*[J]. Marine Drugs, 2019, 17(3): 179.
- [25] Ko S C, Jang J Y, Ye B R, et al Purification and molecular docking study of angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory peptides from hydrolysates of marine sponge *Stylotella aurantium*[J]. Process Biochemistry, 2017, 54: 180-187.
- [26] 汪雨亭, 黄儒强, 王娟. 鱼胶原蛋白酶解工艺及其活性肽抑制 ACE 酶的研究[J]. 食品工业科技, 2017, 38(17): 17-23.
Wang Yuting, Huang Ruqiang, Wang Juan. Study on enzymatic hydrolysis process of fish collagen and antihypertensive peptides of collagen[J]. Science and Technology of Food Industry, 2017, 38(17): 17-23.
- [27] Huang F F, Jing Y W, Ding G F, et al. Isolation and purification of novel peptides derived from Sepia ink: Effects on apoptosis of prostate cancer cell PC-3[J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 16(4): 4222-4228.
- [28] 李云涛, 卜天, 曹玉昊, 等. 虾蛄活性肽的分离与纯化及其对肿瘤细胞凋亡的影响[J]. 安徽农业科学, 2015, 43(34): 219-221.
Li Yuntao, Bu Tian, Cao Yuhao, et al. Separation and purification of squillid active peptides and its effect on apoptosis of tumor cells[J]. Journal of Anhui Agricultural Sciences, 2015, 43(34): 219-221.

- tural Sciences, 2015, 43(34): 219-221.
- [29] Tyagi A, Kapoor P, Kumar R, et al. In silico models for designing and discovering novel anticancer peptides[J]. Scientific Reports, 2013, 3(10): 2984.
- [30] 刘洪岩, 薛晖, 张世勇, 等. 鱼类抗菌肽研究进展(一)[J]. 水产养殖, 2019, 40(9): 20-22, 25.
Liu Hongyan, Xue Hui, Zhang Shiyong, et al. Research progress on antibacterial peptides in fish (1)[J]. Journal of Aquaculture, 2019, 40(9): 20-22, 25.
- [31] 孙敬敬, 刘慧慧, 周世权, 等. 一种新型贻贝抗菌肽的分离纯化及鉴定[J]. 水生生物学报, 2014, 38(3): 563-570.
Sun Jingjing, Liu Huihui, Zhou Shiquan, et al. A novel antimicrobial peptide identified from mytilus coruscus[J]. Acta Hydrobiologica Sinica, 2014, 38(3): 563-570.
- [32] Ruangsri J, Kitani Y, Kiron V, et al. A novel beta- defensin antimicrobial peptide in Atlantic cod with stimulatory effect on phagocytic activity[J]. PloS One, 2013, 8(4): 1-5.
- [33] 朱蕴菡, 刘睿, 吴皓, 等. 活性肽构效关系的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(10): 2625-2628.
Zhu Yunhan, Liu Rui, Wu Hao, et al. Progress of structure-activity relationship of bioactive peptides[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2012, 27(10): 2625-2628.
- [34] Yao X, Tian Y P. Purification and identification of antioxidant peptides from low-value laver proteolytic products[J]. Journal of Food Science and Biotechnology, 2012, 31(6): 647-653.
- [35] 林凯, 韩雪, 张兰威, 等. ACE 抑制肽构效关系及其酶法制备的研究进展[J]. 食品科学, 2017, 38(3): 261-270.
Lin Kai, Han Xue, Zhang Lanwei, et al. Progress in structure-activity relationship and enzymatic preparation of ace inhibitory peptides[J]. Food Science, 2017, 38(3): 261-270.
- [36] Chizuru S, Satoshi T, Riho T, et al. Isolation and identification of an angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptide from pearl oyster (*Pinctada fucata*) shell protein hydrolysate[J]. Process Biochemistry, 2019, 77: 137-142.
- [37] Lee J K, Jeon J K, Byun H G. Antihypertensive effect of novel angiotensin converting enzyme inhibitory peptide from chum salmon (*Oncorhynchus keta*) skin in spontaneously hypertensive rats[J]. Journal of Functional Foods, 2014, 3(7): 381-389.
- [38] Teta R, Irollo E, Della S G, et al. Smenamides A and B, chlorinated peptide/polyketide hybrids containing a dolapyrrolidinone unit from the caribbean sponge *Smenospongia aurea*. Evaluation of their role as leads in antitumor drug research[J]. Marine Drugs, 2013, 11(11): 4451-4463.
- [39] Zhu W L, Park Y, Park I-S, et al. Improvement of bacterial cell selectivity of melittin by a single Trp mutation with a peptoid residue[J]. Protein and peptide letters, 2006, 13(7): 719-725.
- [40] Ma Y K, Wu Y Y, Li L H. Relationship between primary structure or spatial conformation and functional activity of antioxidant peptides from *Pinctada fucata*[J]. Food Chemistry, 2018, 264: 108-117.
- [41] 柯丽娟. 鲍鱼内脏胶原 ACE 抑制肽的分离纯化及其理化性质的研究[D]. 福州: 福建农林大学, 2015.
Ke Lijuan. Isolation, purification and physicochemical properties of ACE inhibitory peptide from abalone visceral collagen[D]. Fuzhou: Fujian Agriculture and Forestry University, 2015.
- [42] Zhao L S, Wu J W, Bao Y J, et al. Synthesis of novel isoindole-containing phakellistatin 2 analogs and the conformation features affecting their antitumor activities[J]. New Journal of Chemistry, 2019, 43(32): 12609-12613.
- [43] 陈萌, 曲桐, 徐石海. 两个海洋环肽 Galaxamide 类似物的合成及抗肿瘤活性研究[J]. 化学与生物工程, 2012, 29(5): 8-11.
Chen Meng, Qu Tong, Xu Shihai. Study on synthesis and anti-tumor activity of two Galaxamide analogues[J]. Chemistry and Biotechnology, 2012, 29(5): 8-11.
- [44] Luesch H, Yoshida W Y, Moore R E, et al. Total structure determination of apratoxin A, a potent novel cytotoxin from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*[J]. Journal of the American Chemical Society, 2001, 123: 5418-5423.
- [45] Chen H M, Muramoto K, Yamauchi F, et al. Antioxidant activity of designed peptides based on the antioxidative peptide isolated from digests of a soybean protein[J]. Journal of Agricultural & Food Chemistry, 1996, 44: 2619-2623.
- [46] Phyto Y, Ribeiro J, Fernandes C, et al. Marine natural peptides: determination of absolute configuration using liquid chromatography methods and evaluation of bioactivities[J]. Molecules, 2018, 23(2): 306.
- [47] Song J, Jeon J E, Won T H, et al. New cyclic cystine bridged peptides from the sponge *Suberites waedensis*[J]. Marine Drugs, 2014, 12: 2760-2770.
- [48] 梁妍钰, 唐姗, 郑基深. 细胞穿透环肽[J]. 化学进展, 2014, 26(11): 1793-1800.
Liang Yanyu, Tang Shang, Zheng Jishen. Cell-permeable cyclic peptides[J]. Progress in Chemistry, 2014, 26(11): 1793-1800.
- [49] Ong Y S, Gao L Q, Kalesh K A, et al. Recent advances in synthesis and identification of cyclic peptides for bioapplications[J]. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2017, 17(20): 2302-2318.
- [50] 李晓晖, 常明明, 汪晴, 等. 阳离子环肽对 Caco-2 细

- 胞膜超微结构与渗透性的影响[J]. 药学学报, 2014, 49(7): 1062-1068.
- Li Xiaohui, Chang Mingming, Wang Qing, et al. Influence of cationic cyclopeptide on microstructure and permeability of Caco-2 cell membrane[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2014, 49(7): 1062-1068.
- [51] Biron E, Chatterjee J, Ovadia O, et al. Improving oral bioavailability of peptides by multiple N-methylation: somatostatin analogues[J]. Angewandte Chemie (International ed. in English), 2008, 47(14): 2595-2599.
- [52] Pangestuti R, Kim S K. Bioactive peptide of marine origin for the prevention and treatment of non-communicable diseases[J]. Marine Drugs, 2017, 15(3): 67.
- [53] Spicka I, Ocio E M, Oakervee H E, et al. Randomized phase III study (ADMYRE) of plitidepsin in combination with dexamethasone vs. dexamethasone alone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. Annals of Hematology, 2019, 98(9): 2139-2150.
- [54] Petty R, Anthoney A, Metges J P, et al. Phase Ib/II study of elisidepsin in metastatic or advanced gastroesophageal cancer (IMAGE trial)[J]. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2016, 77(4): 819-827.
- [55] Lei Y, Yang X X, Guo W, et al. Antineoplastic activity of linear leucine homodipeptides and their potential mechanisms of action[J]. Anti-Cancer Drugs, 2018, 29(6): 503-512.
- [56] Phyto M Y, Ding C Y G, Goh H C, et al. Trikoramide A, a prenylated cyanobactin from the marine cyanobacterium *Symploca hydroides*[J]. Journal of Natural Products, 2019, 82(12): 3482-3488.
- [57] Anand M, Alagar M, Ranjitha J, et al. Total synthesis and anticancer activity of a cyclic heptapeptide from marine sponge using water soluble peptide coupling agent EDC[J]. Arabian Journal of Chemistry, 2019, 12(8): 2782-2787.
- [58] Cornelio K, Espiritu R A, Todokoro Y, et al. Sterol-dependent membrane association of the marine sponge-derived bicyclic peptide Theonellamide A as examined by ¹H NMR[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2016, 24(21): 5235-5242.
- [59] Zhang M H, Sunaba T, Sun Y T, et al. Anti-inflammatory marine cyclic peptide stylissatin A and its derivatives inhibit differentiation of murine preadipocytes[J]. Chemical Communications, 2019, 55(38): 5471-5474.
- [60] 谢书越, 穆利霞, 廖森泰, 等. 抗肿瘤活性肽的研究进展[J]. 食品工业科技, 2015, 36(2): 368-372.
- Xie Shuyue, Mu Lixia, Liao Sentai, et al. Research progress on the anti-tumor peptides[J]. Science and Technology of Food Industry, 2015, 36(2): 368-372.
- [61] Hsu J C, Lin L C, Tzen J T C, et al. Characteristics of the antitumor activities in tumor cells and modulation of the inflammatory response in RAW264.7 cells of a novel antimicrobial peptide, chrysopsin-1, from the red sea bream (*Chrysophrys major*)[J]. Peptides, 2011, 32(5): 900-910.
- [62] Ahn H S, Cho W, Kang S H, et al. Design and synthesis of novel antimicrobial peptides on the basis of alpha helical domain of Tenecin1, an insect defensin protein, and structure-activity relationship study[J]. Peptides, 2006, 27(24): 640-648.
- [63] Yang S T, Shin S Y, Hahn K S, et al. Design of perfectly symmetric Trp rich peptides with potent and broad spectrum antimicrobial activities[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2006, 27(4): 325-330.
- [64] Sable R, Parajuli P, Jois S. Peptides, Peptidomimetics, and Polypeptides from Marine Sources: A Wealth of Natural Sources for Pharmaceutical Applications[J]. Marine Drugs, 2017, 15(4): 124-161.
- [65] Petit K, Biard J-F. Marine natural products and related compounds as anticancer agents: an overview of their clinical status[J]. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2013, 4: 603-663.

Research progress on structure-activity relationship of marine biological functional peptides

HE Xiao-li^{1, 2}, QIN Song^{2, 3}, LI Wen-jun^{2, 3}, TANG Zhi-hong¹

(1. College of Life Sciences, Yantai University, Yantai 264005, China; 2. Yantai Institute of Coastal Zone Research, Chinese Academy of Sciences, Yantai 264003, China; 3. Center for Ocean Mega-Science, Chinese Academy of Sciences, Qingdao 266071, China)

Received: Apr. 8, 2020

Key words: marine organism; functional peptides; physiological activity; structure-activity relationship

Abstract: Marine functional peptides are peptides obtained from marine organisms. They have a variety of physiological activities and play important regulatory roles *in vivo*. More than 2 000 kinds of functional peptides have been isolated from marine organisms. These functional peptides have many physiological activities, such as anti-tumor, antibacterial, antioxidant, and anti-hypertensive activities. Marine functional peptides have become a research hotspot in the medicine, food, cosmetics, and other fields. Many companies and institutions in China and abroad are committed to research new marine functional peptide drugs. A large number of marine functional peptides have entered the pharmaceutical market or are in the clinical research stage. The structures of the functional peptides are the basis of their activity. A study of their structure-activity relationships is conducive to transforming and modifying marine functional peptides to promote the development of marine resources. This article provides a critical review on recent advances in structure-activity relationships of marine biological peptides and will act as a reference for the development and application of marine bioactive substances.

(本文编辑: 赵卫红)