

李晶晶, 颜 泽, 杨 敏, 等. 源于海洋贝类蛋白的 ACE 抑制肽研究现状[J]. 渔业研究, 2017, 39(5):411–418.

源于海洋贝类蛋白的 ACE 抑制肽研究现状

李晶晶, 颜 泽, 杨 敏, 吴兆明, 丁宇宁, 隋燕妮, 卢 航*

(大连海洋大学食品科学与工程学院, 辽宁 大连 116023)

摘要: ACE 抑制肽在血压调节方面起着重要作用, 而海洋贝类含有丰富的蛋白质, 并具有开发 ACE 抑制肽的潜能。本文主要简述了源于海洋贝类蛋白源的 ACE 抑制肽的制备、分离纯化、活性评价及构效关系等方面, 以期为海洋贝类蛋白的开发利用提供参考。

关键词: ACE 抑制肽; 贝类; 蛋白源; 降血压

中图分类号: TS254.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-5601(2017)05-0411-08

高血压是因动脉血压持续过高而引起中风、冠心病、血管瘤、肾衰竭、动脉粥样硬化等一类疾病, 被认定为生命“第一杀手”^[1]。血管紧张素转化酶 (Angiotensin convert enzyme, ACE) 在生物体内具有调节血压的功能, 是一种含 Zn²⁺辅基的二肽羧肽酶^[2], 在肾素-血管紧张素系统 (Renin-angiotensin system, RAS) 和激肽释放酶-激肽系统 (Kallikrein-kinin system, KKS) 中可催化无活性的血管紧张素 I (Ang I) 转化成具有收缩血管作用的血管紧张素 II (Ang II), 促使血压升高, 因此可通过抑制 ACE 的活性, 达到预防和治疗高血压等相关疾病^[3-4]。目前, 市面上常见的降血压药物, 如卡托普利、依那普利、阿拉普利和赖诺普利等, 均具有 ACE 抑制作用, 虽然此类药物药效明显, 但由于其为化学合成药物, 存在一定的副作用, 如过敏反应、皮肤皮疹、咳嗽、味觉紊乱等^[5], 因此研究者不断探求具有 ACE 抑制活性的天然成分, 如 ACE 抑制肽, 作为合成药物的替代品。

本文主要简述了源于海洋贝类蛋白源的 ACE 抑制肽的制备、分离纯化、活性评价及构效关系等方面, 以期为海洋贝类蛋白的开发利用提供参考。

1 ACE 抑制剂

血管紧张素转化酶抑制肽 (Angiotensin convert enzyme peptides, ACE 抑制肽) 是一类具有 ACE 抑制活性的多肽物质, 大多由 2~12 个氨基酸组成, 极个别由更多个氨基酸组成。如今, ACE 抑制肽的降压机制通常采用 Cushman 等^[6]所提出的抑制剂与 ACE 活性区域竞争性结合的假设模型来解释 (如图 1)。S₁、S₂、S₃ 是 ACE 活性区域的三个必需结合点, X-H 为氢键, 而 ACE 抑制肽 C 端的氨基酸残基或基团与 ACE 的结合度高于 Ang I, 从而起到竞争性抑制作用。

目前, 从植物 (谷类^[7]、豆类^[8]、水果^[9]等)、陆生动物 (牛^[10]、猪^[11]等) 和海洋生物 (鱼类^[12]、藻类^[13]、虾类^[14]、贝类^[15]等) 中

收稿日期: 2017-06-26

基金项目: 黄渤海区域主要水产品加工副产物高值化利用产业化关键技术集成及示范 (201505030); 贝类高质化加工装备和综合利用关键技术研发与应用 (201505029)。

作者简介: 李晶晶 (1992-), 女, 辽宁, 硕士研究生, 研究方向为食品科学. Tel: 18742040621. E-mail: 839405884@qq.com

通讯作者: 卢 航 (1982-), 女, 副教授, 博士, 研究方向为食品科学与海洋资源利用. Tel: 13842863331. E-mail: luhang@dlou.edu.cn

均已发现大量结构不同的 ACE 抑制肽，其中海洋生物因特殊的生活环境，导致其蛋白结构组成及氨基酸序列异于陆生生物^[16]，因此，许多研

究学者对海洋生物中的贝类蛋白进行开发，以期寻找高效安全的 ACE 抑制肽。

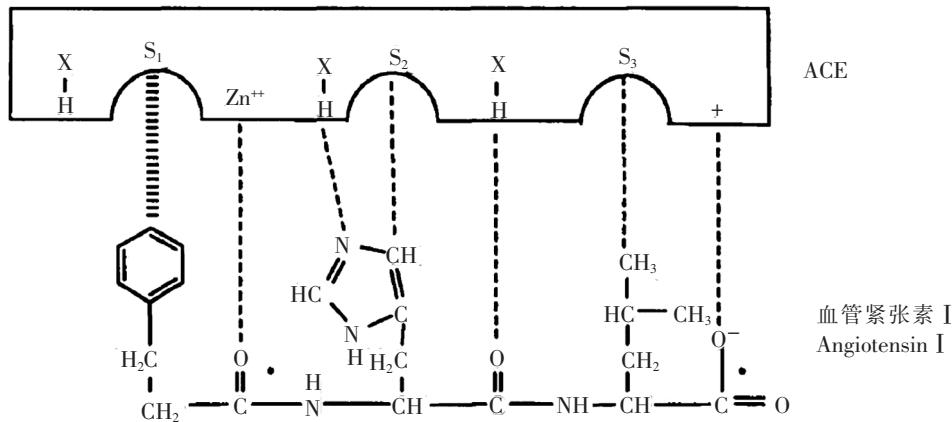


图 1 ACE 抑制剂的作用机理

Fig.1 ACE inhibitory peptide action mechanism

2 海洋贝类 ACE 抑制剂的制备

目前，研究学者已经从牡蛎、扇贝、贻贝、文蛤及鲍鱼等多种贝类中分离出具有 ACE 抑制活性的肽段。制备 ACE 抑制剂的步骤主要包括 ACE 抑制剂提取、纯化、结构鉴定、活性评估等几方面。

2.1 ACE 抑制剂的提取方法

源于海洋贝类蛋白源的 ACE 抑制剂^[17]制备方法主要有三种：物理及化学提取法、合成法、酶解法。

2.1.1 物理及化学提取法

采用加热、剧烈振荡、超声波破碎等物理方法，或通过添加适宜的溶剂、调节适宜的 pH 值等化学方法（如盐析法、层析法、沉淀法^[18]）将蛋白质变成短肽，此类方法工艺简单、成本低，但水解程度难以控制，影响肽的结构和功能，所能提取到的 ACE 抑制剂资源有限，不仅浪费了原料的营养成分，而且提取过程可能残存有机溶剂，导致安全问题^[19]。

2.1.2 合成法

合成法包括化学合成法和 DNA 重组法。化学合成法^[20]是指将已知氨基酸序列的目标多肽的 C 端羧基与一个不溶性的高分子树脂之间形成共价键，另一端的氨基与下一个氨基酸的羧基

形成肽键，以此类推，便可形成目标多肽，此技术比较成熟，可实现自动化，但设备及试剂昂贵，又存在消旋化、毒性残留等问题；DNA 重组法是指根据已知的 mRNA 和肽链，以碱基互补配对法推算 DNA 序列，再经 PCR 技术得到目的基因，此方法可大量合成所需要的活性肽，但其主要用于大分子肽段的制备，限制了应用于 ACE 抑制剂的合成。目前，未见合成法应用于海洋贝类 ACE 抑制剂的制备中，但 Xie Cheng-liang 等^[21]将来自于牡蛎水解产物的 YA、KY 和 TAY，通过在 C 末端修饰 Trp 合成四种新型三肽 VKW、YAW、KYW 和 TAW，测得它们的 IC₅₀ 分别为 0.009、0.232、0.228 和 0.259 μg/mL，比相应的原始肽段的 ACE 抑制活性增加了 27~1 450 倍。

2.1.3 酶解法

利用酶解法制备 ACE 抑制剂的研究最为广泛，主要包括蛋白酶直接酶解和微生物发酵间接酶解。酶解法制备 ACE 抑制剂具有反应条件温和、成本低、安全性高、无副作用等优点，是目前海洋贝类蛋白源 ACE 抑制剂提取最常采用的方法。各蛋白酶因其来源、反应条件、酶切位点等不同，可得到不同结构的多肽混合物，这决定了 ACE 抑制剂的不同抑制效果^[22]。白仁奥等^[23]以水解度为评定指标，通过正交试验确定

复合蛋白酶、中性蛋白酶、木瓜蛋白酶、碱性蛋白酶、风味蛋白酶等五种单一酶解文蛤的最适条件，结果得出，当五种蛋白酶的水解产物浓度为 2 mg/mL 时，其 ACE 抑制率达到最高，分别为复合蛋白酶 42.33%、中性蛋白酶 41.8%、木瓜蛋白酶 50.22%、碱性蛋白酶 64.01%、风味蛋白酶 35.92%；陈应运等^[24]以 ACE 抑制率和总肽含量为指标，采用五因素三水平正交试验优化纳豆菌液态法发酵蛤蜊制备 ACE 抑制肽，得到在发酵温度 45℃、发酵时间 24 h、接种量 5%、料液比 1:25、蔗糖添加量 10% 的条件下，发酵产物的 ACE 抑制率达 80.49%，总肽含量达 11.53 mg/mL。

2.2 ACE 抑制肽的分离纯化

分离纯化是 ACE 抑制肽制备过程中最重要的环节，主要是因为多肽提取物成分复杂，且 ACE 抑制肽含量甚少。分离纯化的方法有盐析法、电泳法、超滤法、色谱法、联用技术等^[25]，其中常用于海洋贝类蛋白 ACE 抑制肽分离纯化的方法是超滤法和色谱法。

超滤法是膜分离技术中的一种方法，即在压差的作用下，以过膜孔径的大小使多肽混合物进行分离^[26]，而在分离纯化过程中，通常采用一种或多种不同孔径的超滤膜进行分离，从而可获得不同分子量范围的多肽组分，提高样品的纯度。该方法进样量大、成本低，适用于工业化生产。张艳萍等^[27]将紫贻贝酶解物先后经 10 kDa、1 kDa 超滤膜分离，得到截留分子量小于 10 kDa 的酶解物，并且其 ACE 抑制率提高到 89.42%，IC₅₀降低到 40.03 μg/mL。但由于超滤法不能将分子量极其相近的多肽进行分离，故在后续的纯化工作中往往还采用色谱法对目标多肽进行纯化。

色谱法在贝类蛋白源 ACE 抑制肽分离纯化过程中起到至关重要的作用。常采用的色谱法有凝胶过滤色谱法（GFC）、离子交换层析法（IEC）和反相高效液相色谱法（RP-HPLC）等^[28]，其中凝胶过滤色谱法即分子筛，根据多肽分子量的大小进行初步分离，其实验条件温和、填料可反复使用；离子交换层析法即阴阳离子柱，根据被分离组分与固定相之间的离子交换能力进行分离，该方法分离效果差，主要用于粗

分离；反相高效液相色谱法具有高效、快速、准确等优点，但其设备及试剂昂贵，处理量少，主要用于精细分离纯化。现大多数研究学者将上述三种色谱法联合使用，取长补短以达到更好的纯化效果。如 Je J Y 等^[29]将蓝贻贝在 20℃ 温度下用 25% NaCl (w/w) 发酵 6 个月，经 40 目过筛和电渗析仪脱盐后冻干，得到的样品 IC₅₀ 值为 1 010 μg/mL，之后通过 Sephadex G-75 凝胶色谱、SP-Sephadex C-25 离子交换层析及反相高效液相色谱法（C₁₈ 柱）纯化后，获得 N-末端序列为 EVMAGNLYPG 的 10 个氨基酸残基，其 ACE 抑制活性升高，IC₅₀ 值为 19.34 μg/mL。

除此之外，将超滤法与色谱法结合应用于贝类蛋白源 ACE 抑制肽分离纯化，可以使分离效果更为清晰，纯化后的样品更可能为单一组分，也是目前许多研究学者常常采用的方法之一，如陈小艺等^[30]将皱纹盘鲍内脏胶原经 3 kDa 超滤膜分离，分子量小于 3 kDa 的组分通过 DEAE-52 纤维素柱层析分离后，再用葡聚糖凝胶 G-25 分子筛柱洗脱，得到单一组分峰，ACE 抑制率为 82.12%，经傅里叶红外光谱分析，初步认为得到的鲍鱼内脏胶原 ACE 抑制肽中具有的 β-折叠和 α-螺旋结构对 ACE 抑制活性起到重要作用。

2.3 ACE 抑制肽的结构鉴定

多肽的结构鉴定即为其氨基酸序列的确定，氨基酸的排列顺序是蛋白质或多肽高级结构的基础，决定着空间结构及功能特性等。多肽的氨基酸序列测定最初采用的是 Edman 降解法，该方法分为耦合、切割、萃取、转化、鉴定等步骤，程序复杂且工作量大，所需的样品量较多，对待测样品的纯度要求更高，并且由于降解过程始于蛋白 N-末端的第一个氨基酸，因此 Edman 降解法不能用于 N-末端封闭或是经过修饰的蛋白质样品的鉴定^[31]。

如今，随着科技的发展，质谱技术已成为多肽序列测定最广泛使用的方法之一，该方法能精准地测定蛋白质或多肽的分子质量及在分析过程中可能产生的碎片离子的分子质量，具有快速、高灵敏度的特点。吴体智等^[15]以超滤技术与离子交换法对杂色蛤酶解物进行分离，通过质谱分析与已有序列比对得到 67 个多肽，用 Chem Bio

Draw Ultra3.0软件绘制已知的67个多肽的分子结构式,用DS中CleanGeometry工具对其进行结构优化,然后再利用CHARMM工具对其进行能量优化,即为配体;再根据ACE-lisinopril复合物(1086.pdb)X衍射三维结构数据(PDB code:1086),确定抑制肽与ACE相互作用的结合位点,并利用Discovery Studio3.0软件处理该蛋白质,即为受体蛋白;最后按照计算机模拟分子对接程序,使用CDOCK程序将配体对接到受体中去。根据所得结果中-CDOCKER_ENERGY值,发现QIIVQDLTKR、LDYRPGDKFKGT、NTQIIVQDLTKR和LLFDRAPVNFGNYR这四个多肽能与ACE稳定结合,从而建立了一种能快速地从混合多肽中筛选、鉴定活性多肽的方法。

2.4 ACE抑制肽的活性评估

目前,ACE抑制肽的活性评估方法主要采取体外检测和体内检测两种。

2.4.1 贝类蛋白源ACE抑制肽体外活性检测

体外检测是指根据ACE具有可特异性地切除多肽C末端两个氨基酸的这一特点,利用人工合

成的马尿酸-组氨酸-亮氨酸(HHL)或呋喃丙烯酰三肽(FA-Phe-Gly-Gly,FAPGG)为底物进行检测分析。

ACE抑制肽的体外活性检测主要有三种方法:1)分光光度法,以Cushman等^[32]首创的紫外分光光度法最为经典,即以HHL为底物,在37℃条件下,同时加入ACE和ACE抑制剂,其中ACE可将HHL分解成马尿酸(Hippuric Acid,Hip)和二肽(His-Leu,HL),根据Hip的生成量来判断ACE抑制剂的强弱,然而HHL和Hip在波长228 nm处均有特征吸收峰,故必须用乙酸乙酯萃取Hip,但操作繁琐,易使实验结果偏高;2)可见光光度法,即ACE可将蓝色的FAPGG水解成氨基酸(FA-Phe)和二肽(Gly-Gly),通过测定加入ACE抑制剂前后,FAPGG在波长340 nm下光吸收减弱的程度来评价ACE抑制剂作用的强弱;3)高效液相色谱法,以紫外分光光度法原理为基础,使实验操作简便且实验数据更为准确,是最常用的测定方法。部分源于海洋贝类蛋白源ACE抑制肽体外检测结果如表1所示。

表1 源于海洋贝类蛋白源ACE抑制肽体外检测结果

Tab. 1 Marine shellfish protein source ACE inhibitory peptide in vitro detection

原料 Material	半抑制浓度/(μg/mL) IC_{50}	分子结构 Molecular structure	参考文献 References
大连湾牡蛎 Oyster	79	VVYPWTQRF	[33]
牡蛎 Oyster	3.314	VEV	[20]
牡蛎蛋白 <i>Ostrea gigas thunberg</i>	0.006、0.007、0.168、0.326、0.269	TAY、VK、KY、FYN、YA	[21]
长牡蛎 <i>Crassostrea gigas</i>	0.099	DLTDY	[34]
长牡蛎 <i>Crassostrea gigas</i>	-	RQI、LGATNA	[35]
珍珠牡蛎 <i>Ostrea gigas thunberg</i>	5.609	LVE	[36]
丽文蛤 <i>Meretrix Cusoria</i>	0.159	YN	[37]
淡水蛤 <i>Clam</i>	1.398、427	VKP、VKK	[38]
四角蛤蜊 <i>Mactra veneriformis</i>	3.21	VVCVPW	[39]
菲律宾蛤仔 <i>Ruditapes philippinarum</i>	800	DWPH	[40]
扇贝裙边 <i>Argopecten irradians</i>	19.2	LVIVP	[41]
蓝贻贝发酵物 Blue mussel sause	19.34	EVMAGNLYPG	[29]

注: IC_{50} 即抑制50% ACE活性所需的ACE抑制剂浓度。

Note: IC_{50} was the ACE inhibitor concentration that required to inhibit 50% ACE activity.

2.4.2 贝类蛋白源 ACE 抑制肽体内活性检测

体内检测，是指通过动物实验来证明 ACE 抑制肽的降血压效果，较体外活性检测更能准确地评估 ACE 抑制肽的活性强弱，这是因为一些食源性 ACE 抑制肽在消化道内，可能会被消化酶分解，而降低其 ACE 抑制活性^[42]。

动物实验有两种方法：1) 对原自发性高血压大鼠 (Spontaneously hypertensive rats, SHRs 大鼠) 通过直接灌胃、胃插管或静脉注射等方式给予 ACE 抑制剂。2) 首先对麻醉的大鼠静脉注射六甲胺 (排除其他对肾素 - 血管紧张素系统干扰的药物)，再继续静脉注射 ACE 抑制剂；通过测定动脉收缩压的大小 (鼠尾套法) 或各血脂指标的含量 (试剂盒法) 来评价其降血压的效果。Zhang Li 等^[43] 混合使用中性蛋白酶与胰蛋白酶解扇贝裙边，得到的酶解液中含有大量的 Glu、Gly、Asp、Arg、Ala 和 Pro 等氨基酸，体外检测 IC_{50} 值为 10.28 mg/mL，用该酶解液灌胃高脂症大鼠 56 d 后，通过试剂盒法测出大鼠血清中胆固醇和甘油三酯含量降低，高密度脂蛋白含量升高，表明该酶解液对高脂大鼠有降脂作用。Shiozaki K 等^[34] 发现用胰蛋白酶解牡蛎后得到的酶解液具有 ACE 抑制活性，将酶解液分别短期和长期地灌胃高脂症大鼠，通过鼠尾套法测得短期给药 6 h 时的大鼠心脏收缩压最小，长期给药可以有效降低大鼠的心脏收缩压，可能是因为牡蛎横纹肌中所发现肽段为 Asp - Leu - Thr - Asp - Tyr (IC_{50} 值为 0.089 4 mg/mL) 的 ACE 抑制肽抑制了 ACE 活性，进而降低了大鼠的心脏收缩压。

3 ACE 抑制肽的构效关系

目前，国内外研究表明，ACE 抑制肽的活性大小与其分子量大小、氨基酸序列及氨基酸构象密切相关。普遍认为分子量越小的肽段，其 ACE 抑制能力越大^[44]，但有相关文献表明并不是所有的 ACE 抑制肽都符合这一规律，如于娅等^[45] 用碱性蛋白酶将牡蛎蛋白酶解后，通过 Sephadex G - 15 得到的具有 ACE 抑制活性的短肽，其中相对分子质量较大和较小的部分抑制率均较低，当相对分子质量在 202 ~ 602 Da 之间时，即大致为 2 肽到 5 肽的牡蛎短肽具有很强的

ACE 抑制活性。

此外，不同原料中得到的 ACE 抑制肽，因氨基酸序列差异大，而表现出参差不齐的 ACE 抑制能力。相关文献发现，ACE 抑制肽 C 末端三个氨基酸的种类是抑制 ACE 活性强弱的关键^[46]，当 C 末端氨基酸为芳香族氨基酸 (Trp、Tyr、Phe)、脂肪族氨基酸 (Ile、Ala、Leu、Met) 或倒数第二个氨基酸为脂肪族氨基酸 (Val、Ile、Ala)、碱性 (Lys、Arg、His) 和芳香族氨基酸 (Tyr、Phe) 时，ACE 抑制肽具有较强的 ACE 抑制能力，并且 N 末端为脂肪族氨基酸 (Val、Ile) 时，也可增强抑制 ACE 的能力。Suetsun 等^[47] 通过分析源于贝类 ACE 抑制肽的氨基酸组成，发现来源于贝类的 ACE 抑制肽中富含 Asp、Gly、Lys。

ACE 抑制能力的大小除了与 ACE 抑制肽的一级结构氨基酸的数量、种类和序列有关外，也与其构象存在一定的关系，如裙带菜经酶解^[48] 和热水浸提^[49] 得到的 ACE 抑制肽肽段的氨基酸序列均为 FY，但它们的 IC_{50} 却有所不同，分别为 14.639 μg/mL、1.280 μg/mL，可能是由于提取的手段不同，导致氨基酸构象存在差异，以致 ACE 抑制能力大小也不同。

4 展望

以天然、健康为主题的 21 世纪，食疗和保健已成为当今社会的热门话题之一，其中来源于食物蛋白源的 ACE 抑制类降血压药物的开发已受到人们的关注^[50]。目前，国内外提取 ACE 抑制肽的手段主要是发酵或酶解法，分离纯化过程较复杂，仍需要更多的关键性技术使研究过程更为方便、快捷。对于未来海洋贝类 ACE 抑制肽的研究应更倾向于海洋低值贝类或人工养殖品种的加工副产物，如扇贝裙边、鲍鱼性腺、蒸煮液、牡蛎汁等，它们本身含有丰富的蛋白质，且不逊色于肉，因此如何更高效、综合地利用贝类蛋白资源以制备出更多新型 ACE 抑制肽可能会成为未来研究的热点。

参考文献：

- [1] Ahn C B, Jeon Y J, Kim Y T, et al. Angiotensin I converting enzyme (ACE) inhibitory peptides from

- salmon byproduct protein hydrolysate byalcalase hydrolysis [J]. Process Biochemistry, 2012, 47 (12): 2240 - 2245.
- [2] Cudennec B, Violle N, Chataigné G, et al. Evidence for an antihypertensive effect of a land snail (*Helix aspersa*) by - product hydrolysate - identification of involved peptides [J]. Journal of Functional Foods, 2016, 22: 602 - 611.
- [3] Rawendra R D, Aisha, Chang C I, et al. A novel angiotensin converting enzyme inhibitory peptide derived from proteolytic digest of Chinese soft - shelled turtle egg white proteins [J]. Journal of Proteomics, 2013, 94 (20): 359 - 369.
- [4] Lin L, Lü S, Li B. Angiotensin - I - converting enzyme (ACE) - inhibitory and antihypertensive properties of squid skin gelatin hydrolysates [J]. Food Chemistry, 2012, 131 (1): 225 - 230.
- [5] Bougaté A, Nedjararroume N, Ravallecplé R, et al. Angiotensin I - converting enzyme (ACE) inhibitory activities of sardinelle (*Sardinella aurita*) by - products protein hydrolysates obtained by treatment with microbial and visceral fish serine proteases [J]. Food Chemistry, 2008, 111 (2): 350 - 356.
- [6] Cushman D W, Cheung H S. Development and design of specific inhibitors of angiotensin - converting enzyme [J]. American Journal of Cardiology, 1982, 49 (6): 1390 - 1394.
- [7] Wu Q, Du J, Jia J, et al. Production of ACE inhibitory peptides from sweet sorghum grain protein using alcalase: Hydrolysis kinetic, purification and molecular docking study [J]. Food Chemistry, 2016, 199: 140 - 149.
- [8] Ambigaipalan P, Al - Khalifa A S, Shahidi F. Antioxidant and angiotensin I converting enzyme (ACE) inhibitory activities of date seed protein hydrolysates prepared using alcalase, flavourzyme and thermolysin [J]. Journal of Functional Foods, 2015, 18: 1125 - 1137.
- [9] Vasquez - Villanueva R, Marina M L, García M C. Revalorization of a peach [*Prunus persica*, (L.) Batsch] byproduct; Extraction and characterization of ACE - inhibitory peptides from peach stones[J]. Journal of Functional Foods, 2015, 18:137 - 146.
- [10] Jang A, Lee M. Purification and identification of angiotensin converting enzyme inhibitory peptides from beef hydrolysates [J]. Meat Science, 2005, 69 (4): 653 - 661.
- [11] 张莹, 王宏艳, 马良, 等. 猪皮胶原 ACE 抑制肽的纯化与鉴定 [J]. 现代食品科技, 2016, (8): 115 - 122.
- [12] Zou P, Wang J L, He G Q, et al. Purification, identification, and in vivo, activity of Angiotensin I - Converting Enzyme inhibitory peptide, from ribbonfish (*Trichiurus haumela*) backbone [J]. Journal of Food Science, 2014, 79 (1): C1 - C7.
- [13] Wu H, Xu N, Sun X, et al. Hydrolysis and purification of ACE inhibitory peptides from the marine microalga *Isochrysis galbana* [J]. Journal of Applied Phycology, 2015, 27 (1): 351 - 361.
- [14] Kleekayai T, Harnedy P A, O'Keeffe M B, et al. Extraction of antioxidant and ACE inhibitory peptides from Thai traditional fermented shrimp pastes [J]. Food Chemistry, 2015, 176: 441 - 447.
- [15] 吴体智, 盛乃娟, 杨丽, 等. 杂色蛤中 ACE 抑制肽的分离鉴定与分子对接研究 [J]. 食品工业科技, 2016, 37 (19): 153 - 162.
- [16] 操德群, 何艳丽, 余虹, 等. 海洋生物 ACE 抑制肽研究进展 [J]. 核农学报, 2017, 31 (5): 927 - 937.
- [17] Hernández - Ledesma B, Contreras M D M, Recio I. Antihypertensive peptides: Production, bioavailability and incorporation into foods [J]. Advances in Colloid & Interface Science, 2010, 165 (1): 23 - 35.
- [18] 刘轶, 马良, 张宇昊. 胶原 ACE 抑制肽研究进展 [J]. 食品科学, 2013, 34 (13): 350 - 355.
- [19] 林端权, 郭泽镔, 张怡, 等. 海洋生物活性肽的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2016, 37 (18): 367 - 373.
- [20] Matsumoto K, Ogikubo A, Yoshino T, et al. Separation and purification of Angiotensin I Converting Enzyme inhibitory peptide in peptic hydrolysate of oyster. [J]. Journal of the Japanese Society for Food Science & Technology, 2011, 41 (9): 589 - 594.
- [21] Xie C L, Kim J S, Ha J M, et al. Angiotensin I - Converting Enzyme inhibitor derived from cross - linked oyster protein [J]. Biomed Research International, 2014, (3): 379234.
- [22] 许金光, 杨智超, 刘长江, 等. 血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制肽的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2011, 32 (5): 425 - 427.
- [23] 白仁奥. 酶法制备文蛤活性多肽的研究 [D]. 厦

- 门: 集美大学, 2013.
- [24] 陈应运, 魏玉西, 苏东海, 等. 纳豆菌液态发酵蛤蜊制备 ACE 抑制肽的工艺研究 [J]. 核农学报, 2016, 30 (11): 2189–2195.
- [25] 于志鹏, 樊玥, 赵文竹, 等. 海洋蛋白源 ACE 抑制肽研究进展 [J]. 食品工业科技, 2017, 38 (1): 395–400.
- [26] 蔡康鹏, 蔡水淋, 吴靖娜, 等. 海洋贝类活性肽研究进展 [J]. 渔业研究, 2016, 38 (2): 157–164.
- [27] 张艳萍, 戴志远, 张虹. 紫贻贝酶解物中降血压肽的超滤分离 [J]. 食品与发酵工业, 2010, 9 (3): 46–51.
- [28] 王晶, 吴燕燕, 杨贤庆. 海洋贝类活性肽的研究现状和应用前景 [J]. 食品工业科技, 2013, 34 (13): 346–349.
- [29] Je J Y, Park P J, Byun H G, et al. Angiotensin I converting enzyme (ACE) inhibitory peptide derived from the sauce of fermented blue mussel, *Mytilus edulis* [J]. Bioresource Technology, 2005, 96 (14): 1624–1629.
- [30] 陈小艺, 柯丽娟, 方婷, 等. 鲍鱼内脏胶原 ACE 抑制肽纯化及结构初探 [J]. 食品科技, 2017, 42 (4): 212–217.
- [31] 刘哲. 马鲛鱼鱼肉水解物中 ACE 抑制肽的分离纯化 [D]. 海南: 海南大学, 2013.
- [32] Cushman D W, Cheung H S. Spectrophotometric assay and properties of the angiotensin – converting enzyme of rabbit lung [J]. Biochemical Pharmacology, 1971, 20 (7): 1637–1648.
- [33] Wu J, Aluko R E, Muir A D. Improved method for direct high – performance liquid chromatography assay of angiotensin – converting enzyme – catalyzed reactions [J]. Journal of Chromatography A, 2002, 950 (1–2): 125–130.
- [34] Shiozaki K, Shiozaki M, Masuda J, et al. Identification of oyster – derived hypotensive peptide acting as angiotensin – I – converting enzyme inhibitor [J]. Fisheries Science, 2010, 76 (5): 865–872.
- [35] 冯晓梅, 韩玉谦, 赵志强, 等. 牡蛎酶解产物中多肽的分离纯化及其结构研究 [J]. 中国海洋药物, 2009, 28 (2): 1–5.
- [36] Suetsuna K. Identification of antihypertensive peptides from peptic digest of the short – necked clam *Tapes philippinarum*, and the pearl oyster *Pinctada fucata martensi* [J]. Fisheries Science, 2002, 68 (1): 233–235.
- [37] Tsai J S, Chen J L, Pan B S. ACE – inhibitory peptides identified from the muscle protein hydrolysate of hard clam (*Meretrix lusoria*) [J]. Process Biochemistry, 2008, 43 (7): 743–747.
- [38] Tsai J S, Chen T C L L, Pan B S. The inhibitory effects of freshwater clam (*Corbicula fluminea*, Muller) muscle protein hydrolysates on angiotensin I converting enzyme [J]. Process Biochemistry, 2006, 41 (11): 2276–2281.
- [39] Rui L, Zhu Y, Jiao C, et al. Characterization of ACE Inhibitory Peptides from *Mactra veneriformis* hydrolysate by Nano – liquid chromatography electrospray ionization mass spectrometry (Nano – LC – ESI – MS) and molecular docking [J]. Marine Drugs, 2014, 12 (7): 3917.
- [40] 杨永芳, 杨最素, 丁国芳, 等. 菲律宾蛤仔酶解寡肽的分离及体外抗氧化作用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29 (5): 1069–1072.
- [41] 吴秉宇, 张建华, 左琦. 羧肽酶 A/B 水解港湾扇贝裙边分离 ACE 抑制肽 [C] // 中国食品科学技术学会. 北京: 中国食品科学技术学会, 2014.
- [42] 肖斌. 鲍鱼内脏蛋白质酶解制备降血压多肽的研究 [D]. 福州: 福建农林大学, 2013.
- [43] Zhang L, Liu Y, Lu D, et al. Angiotensinconverting enzyme inhibitory, antioxidant activities, and antihyperlipidaemic activities of protein hydrolysates from scallop mantle [J]. International Journal of Food Properties, 2015, 18 (1): 33–42.
- [44] 王晓丹, 薛璐, 胡志和, 等. ACE 抑制肽构效关系研究进展 [J]. 食品科学, 2017, 38 (5): 305–310.
- [45] 于娅, 杨瑞金, 王璋. 牡蛎功能短肽的制备及 ACE 抑制活性 [J]. 无锡轻工大学学报(食品与生物技术), 2004, 23 (2): 49–52.
- [46] 张艳萍. 贻贝蛋白中 ACE 抑制肽的制备及其构效关系研究 [D]. 杭州: 浙江工商大学, 2011.
- [47] Suetsuna K, Yamagami M. Inhibitory activity against Angiotensin I – Converting Enzyme of peptides originating from fish and shellfish muscle [J]. Nippon Suisan Gakkaishi, 1988, 54 (10): 922–925.
- [48] Sato M, Hosokawa T, Yamaguchi T, et al. Angiotensin I – converting enzyme inhibitory peptides derived from wakame (*Undaria pinnatifida*) and their antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats [J]. Journal of Agricultural & Food Chemistry,

- 2002, 50 (21): 6245–6252.
- [49] Suetsuna K, Maekawa K, Chen J R. Antihypertensive effects of *Undaria pinnatifida* (wakame) peptide on blood pressure in spontaneously hypertensive rats [J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2004, 15 (5): 267–272.
- [50] 刘亚, 章超桦, 张静. 贝类功能性成分的研究现状及其展望 [J]. 海洋科学, 2003, 27 (8): 34–38.

Research status of ACE inhibitory peptides from marine shellfish protein

LI Jingjing, YAN Ze, YANG Min, WU Zhaoming,
DING Yuning, SUI Yanni, LU Hang^{*}

(College of Food Science and Engineering, Dalian Ocean University, Dalian 116023, China)

Abstract: ACE inhibitory peptides play an important role in blood pressure regulation, while marine shellfish are rich in proteins and have the potential to develop ACE inhibitory peptides. The paper reviewed the antihypertensive principle, preparation, separation and purification, activity determination methods and structure–activity relationship of ACE inhibitory peptides derived from marine shellfish protein in order to provide reference for the development and utilization of marine shellfish protein.

Key words: ACE inhibitory peptide; shellfish; protein source; hypertension