

·综述·

DOI: 10.16605/j.cnki.1007-7847.2017.06.013

寡肽转运蛋白(PepT1)的研究进展

韩迪, 韩兴鹏, 郑健, 李树威, 于涛*

(东北林业大学 盐碱地生物资源与环境研究中心/东北盐碱植被恢复与重建教育部重点实验室, 中国黑龙江
哈尔滨 150040)

摘要:寡肽转运蛋白 1 (oligopeptide transporter 1, PepT1; solute carrier family 15 member 1, SLC15A1)是一种主要存在于小肠上皮细胞的质子依赖型转运蛋白质, 转运底物主要为蛋白质水解产物中的二肽、三肽以及与二肽、三肽结构类似的一些化合物。PepT1 的研究有助于促进药物生物利用度的提高, 对于肿瘤的治疗也具有十分重要的意义。现主要从 PepT1 的晶体结构、靶向前药、转运底物、相互作用的蛋白质及 PepT1 的疾病应答机制等几方面展开综述。

关键词:寡肽转运蛋白 1 (PepT1); 晶体结构; 靶向前药; 转运底物; 蛋白质互作; 应答机制

中图分类号: Q28

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2017)06-0542-05

Recent Advances of Oligopeptide Transporter 1 (PepT1)

HAN Di, HAN Xing-peng, ZHENG Jian, LI Shu-wei, YU Tao*

(Alkali Soil Natural Environmental Science Center, Northeast Forestry University/Key Laboratory of Saline-Alkali Vegetation Ecology Restoration in Oil Field, Ministry of Education, Harbin 150040, Heilongjiang, China)

Abstract: Oligopeptide transporter 1 (PepT1), a proton-dependent transporter, is widely distributed in intestinal epithelial cells. PepT1 is responsible for the transport of dipeptides, tripeptides and their analogues, all of which originate from the digestion of proteins. The investigation on PepT1 is of great advantage to improve the bioavailability of drugs, especially those for the treatment of cancer. Here, the crystal structure, prodrugs, substrates, interaction proteins of PepT1, as well as its response to diseases were reviewed.

Key words: oligopeptide transporter 1 (PepT1); crystal structure; prodrugs; substrates; interaction protein; response

(Life Science Research, 2017, 21(6): 542-546)

质子依赖型小肽转运蛋白家族(proton-coupled oligopeptide transporters, POTs), 包括寡肽转运蛋白 1 (oligopeptide transporter 1, PepT1; solute carrier family 15 member 1, SLC15A1)、寡肽转运蛋白 2 (oligopeptide transporter 2, PepT2)、磷酸盐转运蛋白 1 (phosphate transporter 1, PHT1)和磷酸盐转运蛋白 2 (phosphate transporter 2, PHT2)等。PepT1 是一种主要存在于小肠上皮细胞的质子依赖型转运蛋白质。1994 年, 研究人员首次从兔小肠克隆得到 PepT1^[1]; 1996 年, Doring 等^[2]从小肠克隆得到人寡肽转运体 1 (human oligopeptide transporter 1,

hPepT1)。此外, PepT1 在肾脏的近端小管、肝细胞、角膜和鼻粘膜中也有表达。PepT1 的转运底物主要为蛋白质水解产物中的二肽、三肽以及与二肽、三肽结构类似的化合物^[3,4]。PepT1 的转运特点主要包括两个方面: 1)作用底物广泛且 PepT1 是低亲和力、高转运能力的蛋白质, 这对蛋白质的吸收具有重要的作用; 2)在特定 pH 下, 不管底物净电荷是多少, 其转运过程都会伴随电现象, 与 H⁺协同转运但不依赖于 Na⁺、Cl⁻和 Ca²⁺^[5]。研究 PepT1 的晶体结构、靶向前药、转运底物、相互作用的蛋白质以及 PepT1 在疾病中的应答对药物的吸收

收稿日期: 2017-07-10; 修回日期: 2017-09-30

作者简介: 韩迪(1992-), 女, 黑龙江齐齐哈尔人, 硕士研究生; *通讯作者: 于涛(1969-), 男, 辽宁盘锦人, 工程师, 主要从事生物活性物质利用研究, Tel: 0451-82192185, E-mail: yutao@nefu.edu.cn.

利用、肿瘤的诊断与治疗以及提高生物利用度都有很重要的意义。

1 PepT1 的晶体结构

2011年确定的第一个 POT 家族的晶体结构是来自希瓦氏菌属的 PepTso, 结构显示在 N 端和 C 端分布有编号为 1~12 的 12 个跨膜结构域, 另有两个螺旋束 HA 和 HB 分别插在 1~6 的跨膜结构域和 7~12 的跨膜结构域之间, PepTso 陷在内部闭合的结构中, 主要通过位于两旁中心的多肽结合部位的入口开关控制转运, 入口由来自 N 端螺旋束的 1、2、4、5 结构域和来自 C 端螺旋束的 7、8、10、11 结构域组成。之后人们对来自于嗜热链球菌和嗜热地芽孢杆菌的 POT 家族的另一个成员 PepTst 展开了研究, 确定了两对盐桥的相互作用可能负责调节蛋白质和多肽结合的入口开关^[6]。POT 家族通过表达蛋白质促进吸收, 相关预测结果显示 PepT1 mRNA 编码的蛋白质有 78 806 道尔顿, 胞外有很多糖基化位点, 位于跨膜区域的 3、4 环和 9、10 环是面向胞外的亲水环, 6、7 跨膜域和 8、9 跨膜域是胞内环, 它们之间分别有一个蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 和一个蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 的磷酸化位点^[7]。hPepT1 的 cDNA 包含 3 105 个碱基对, 定点突变研究表明组氨酸 57 (histidine 57, His57) 对底物的应答有非常重要的作用, 是主要的活性位点, 组氨酸 121 (histidine 121, His121)、酪氨酸 167 (tyrosine 167, Tyr167)、色氨酸 294 (tryptophan 294, Trp294) 和谷氨酸 595 (glutamic acid 595, Glu595) 会降低二肽及三肽的转运^[8]。与 POT 家族相比, hPepT1 有 50% 的整体序列相似性, 与 hPepT2 有 70% 的相似性^[9]。

2 PepT1 的靶向前药研究

近几年, 研究人员对 PepT1 的研究主要集中在 PepT1 的前药上。PepT1 靶向前药是指以 PepT1 为靶标, 利用 PepT1 的主动转运来增加药物膜通透性以提高生物利用度的前药, 未来可能会广泛应用于许多疾病的治疗中。Dai 等^[10]使用丝氨酸-谷氨酸二肽(dipeptide serine-glutamic acid, Ser-Glu (DIP))作为一种新的配体, 与纳米粒子(nano-particles, NPs) 结合形成 NPs-DIP 复合物, 通过 PepT1 主动靶向到胰腺癌细胞 AsPC-1, 为肿瘤的诊断和治疗提供了一个新的希望。Fang 等^[11]以 PepT1 靶向合成一系列带有一氧化氮(nitric oxide, NO)的

氨基酸/二肽齐墩果酸(oleanolic acid, OA)前药, 实验发现这类前药的细胞毒性更强、水溶性更好, 而且渗透性实验和甘氨酸肌氨酸(glycyl-sarcosine, Gly-Sar)抑制吸收实验的结果表明, 药物与 PepT1 具有较好的亲和性, 以上结果提示在 PepT1 高表达的癌细胞系中此药物可能会成为抗癌药的候选者。

药物与氨基酸或寡肽连接制成拟肽化衍生物, 主要有 3 种连接方式: 第一种连接方式是将药物与氨基酸或寡肽通过一个中间结构连接成拟肽化前药。Kohan 等^[12]通过加入酯键合成氨基葡萄糖(glucosamine, 2-amino-2-deoxy-D-glucose, GlcN)的 Gly-Val 酯类衍生物 Gly-Val-COO-GlcN (GVG), 该化合物通过 PepT1 转运吸收后快速分解为 GlcN 发挥作用, 与 GlcN 原药相比, 加入 GVG 的前药吸收较高且小肠稳定性较好。第二种连接方式是将药物的游离羟基与氨基酸或寡肽的羧基连接形成酯键。紫檀芪(pterostilbene)具有抗氧化、抗细胞增殖及降血脂等功效, Azzolini 等^[13]研究了紫檀芪系列前药, 发现当紫檀芪连接异亮氨酸(isoleucine, Ile)或 β -丙氨酸时, 紫檀芪的药时曲线下面积(area under the curve, AUC)最大; 而且与紫檀芪相比, 连接 Ile 的紫檀芪体内吸收更高、浓度更大且在所检测的大部分器官中都可检出紫檀芪; 此外, 用 Ca-co-2 细胞模型模拟加入 Ile 的紫檀芪肠吸收后, 同样发现紫檀芪吸收高, 研究人员认为这种吸收结果部分归因于药物被动扩散, 部分归因于 H⁺ 依赖的转运体在肠上皮细胞中的表达与调节。第三种连接方式是将药物的游离氨基与氨基酸或寡肽的羧基连接形成肽键, 制成拟肽化酰胺类前药。这种酰胺类前药非常稳定, 能够抵抗消化酶的降解, 从而到达小肠, 但是这种过于稳定的结构经常会使前体药物无法水解为活性药物^[14]。

通过 PepT1 转运可提高某些药物的小肠吸收率和生物利用度, Xie 等^[15]通过肠灌流实验和体外药代动力学研究发现, 在野生型(wild type, WT)小鼠的十二指肠、空肠、回肠中 5-氨基乙酰丙酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)的渗透率很高, 但是在 PepT1 敲除(knockout, KO)小鼠中 5-ALA 的小肠渗透率只有 WT 中的 10%, 说明 PepT1 对于 5-ALA 的小肠渗透和吸收很重要。其实, 提高药物的生物利用度不仅依靠 PepT1 的转运, 同时也需要其他蛋白酶的共同作用, 以使前药能够顺利代谢。Tao 等^[16]对地西他滨(decitabine, DAC)前药 L-val-DAC 的研究表明, L-val-DAC 在生物膜上能

够被 PepT1 转运;同时,体内药代动力学实验和分子对接实验显示,L-val-DAC 与联苯水解酶(biphenyl hydrolase, BPHL)之间具有很高的亲和性,L-val-DAC 作为 BPHL 的底物,通过小肠吸收之后可快速并几乎完全水解为 DAC 和 L-valine,从而发挥作用,因此,这种双靶向前药设计方案对于提高 DAC 的口服利用度来说非常有效。LY2140023 一水合物(pomaglumetad methionil)是一种代谢型谷氨酸 2/3 (metabotropic glutamate 2/3, mGlu2/3)受体激动剂前药,可通过 PepT1 转运提高吸收率,但是它的活性部分 LY404039 不是 PepT1 的作用底物^[17]。伐昔洛韦是已知最有效的经由 PepT1 转运的前药吸收抑制剂,相关体外实验表明前药和伐昔洛韦可能存在相互作用。但是 Pak 等^[17]的研究显示,LY2140023 和伐昔洛韦共同给药后两种药物之间并不会相互作用,药物在体内转变为活性分子发挥作用也不会受影响,表明即使和 PepT1 之间存在高亲和性,经由 PepT1 转运的药物和药物之间可能不会彼此影响。

3 PepT1 的转运底物研究

PepT1 的作用底物非常广泛,除比较熟知的头孢氨苄及伐昔洛韦外,近年来发现了很多新的作用底物,包括促甲状腺激素释放激素(thyrotropin releasing hormone, TRH)类似物、丝氨酸-谷氨酸(serine-glutamic acid, Ser-Glu)、5-ALA 等。Bagul 等^[18]利用 Caco-2 细胞模型研究了 TRH 类似物的转运,结果表明 PepT1 能够调节 TRH 类似物的转运,分子对接显示转运取决于 PepT1 活性部位与底物结合部位的亲和力,证明 TRH 类似物是 PepT1 的作用底物。有人通过药代动力学实验和体外肾脏排泄实验发现,苯丁抑制素和头孢克肟共同给药后,两种药的血浆浓度和生物利用度都降低,小肠吸收和肾排泄被抑制,利用 hPepT1-Hela 转染细胞发现苯丁抑制素和头孢克肟可能竞争 PepT1 的底物结合部位^[19]。Phe- Ψ -Ala (L-phenylalanyl- Ψ [CS-N]-L-alanine)是一个 pH 依赖吸收的硫脲多肽,Arakawa 等^[20]研究发现,Phe- Ψ -Ala 在 PepT1 过量表达的 Hela 细胞中吸收非常高,对大鼠同时口服给药 Phe- Ψ -Ala 与 Gly-Sar 之后,分析鼠肠粘膜和肝脏微粒,发现与只给药 Gly-Sar 相比,Phe- Ψ -Ala 和 Gly-Sar 同时给药组的血浆浓度明显下降,两种物质竞争性与 PepT1 结合,而 Phe- Ψ -Ala 吸收可能由 PepT1 调节,表

明 Phe- Ψ -Ala 是一个高亲和力的 PepT1 底物,该结果可能对于以后 PepT1 的研究有帮助。

4 与 PepT1 相互作用的蛋白质

PepT1 可以与抗氧化剂共同促进蛋白质的吸收。白藜芦醇是一种天然的抗氧化剂,可预防癌症的发生及发展;苯丁抑制素是一种特异性靶向氨肽酶的金属蛋白酶抑制剂,可作为一种免疫调节剂用于抗肿瘤研究。Jia 等^[21]通过体内吸收实验和空肠灌流实验发现,在大鼠小肠中加入白藜芦醇后,通过 PepT1 的上调、多药耐药蛋白 1 (multi-drug resistance 1, MDR1)和多药耐药相关蛋白 2 (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)的下调,能促进苯丁抑制素的吸收;Caco-2 细胞转运实验中,加入白藜芦醇后通过 PepT1 mRNA 的激活和 PepT1 的表达,可显著提高苯丁抑制素的渗透。基于以上分析,我们认为在 PepT1 等转运蛋白调节下,白藜芦醇可促进苯丁抑制素的吸收。

PepT1 能促进某些蛋白质的吸收,反过来一些蛋白质可能会影响 PepT1 的表达。泛素特异性蛋白酶 18 (ubiquitin-specific protease 18, USP18)是一种在抗病毒和抗菌免疫应答中起关键作用的酶,Warsi 等^[22]将编码 PepT1 和 USP18 的 cRNA 先后注射进非洲爪蟾卵母细胞(*Xenopus laevis* oocytes)后发现,PepT1 和 USP18 共表达显著提高了 Gly-Gly (glycine-glycine)多肽电流并提高了 Gly-Gly 转运速率,表明 USP18 可以上调 PepT1 的活性。胃饥饿素是由 28 个氨基酸残基组成的生物活性肽,是一种作用广泛的激素。Liu 等^[23]在处理组中加入胃饥饿素后,通过免疫组织化学染色、实时聚合酶链反应以及免疫印迹等方法检测到,肠粘膜样本中 PepT1 mRNA 和蛋白质的表达水平更高,通过酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测到,血清和肠粘膜组织中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素- 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)水平降低,使体重下降和肠粘膜损伤程度得到缓解,并且样本的存活率提高;此外,通过高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)检测发现,上皮细胞 PepT1 转运的 Gly-Sar 吸收更高,这些结果表明胃饥饿素能减少炎症应答并上调肠上皮细胞中 PepT1 的活性。

Janus 激酶/信号传导及转录激活因子(Janus-activated kinase signal transducers and activators of

transcription, JAK-STAT)是近年发现的一条与细胞因子密切相关的细胞内信号传导通路。Janus 激酶是一种非受体型酪氨酸蛋白激酶,含有4个家族成员,分别是酪氨酸蛋白激酶1 (Janus kinase 1, JAK1)、酪氨酸蛋白激酶2 (Janus kinase 2, JAK2)、酪氨酸激酶2 (tyrosine kinase 2, TYK2)和酪氨酸蛋白激酶3 (Janus kinase 3, JAK3),其中JAK3调节淋巴细胞和肿瘤细胞的增殖与凋亡。Warsi等^[24]发现JAK3能够有效调节PepT1的表达,PepT1与JAK3同时在非洲爪蟾卵母细胞中过表达后,Gly-Gly的转运量明显提高(产生了较大的Gly-Gly电流);而与WT (*jak3^{+/+}*)相比,在KO小鼠(*jak3^{-/-}*)的小肠中Gly-Gly仅产生了较小的电流。OSR1 (oxidative stress responsive kinase 1)是一个锌指转录因子,参与肾小管离子转运、细胞容积、血压的调节,Warsi等^[25]将cRNA编码的PepT1注射到非洲爪蟾卵母细胞后再加入cRNA编码的几种OSR1,结果发现在PepT1表达的卵母细胞中加入OSR1共表达后Gly-Gly的多肽电流降低,认为在细胞膜上OSR1下调PepT1的转运。

5 PepT1在疾病应答中的作用

PepT1在疾病的应答中发挥了重要的作用。Hagiya等^[26]对经过5-氨基乙酰丙酸光动力学疗法(5-aminolevulinic acid-based photodynamic diagnosis, ALA-PDD)后的膀胱癌临床病人进行了相关因子的mRNA水平检测分析,结果表明经治疗后的膀胱癌患者中PepT1 mRNA水平显著提高,证实PepT1是肿瘤特异性光敏化原卟啉(protoporphyrin IX, PpIX)积累调节的主要作用者之一。胞壁酰二肽(muramyl dipeptide, MDP)是分枝杆菌细胞骨架中具有免疫佐剂活性的最小结构单位,能促进机体对外源性抗原的特异性免疫反应,细胞内核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, NOD)蛋白家族中的NOD2是一类参与天然免疫的胞浆蛋白质, Ma等^[27]通过MDP和Gly-Gly空肠灌流实验发现,随着NOD2和受体互作蛋白2 (receptor-interacting protein 2, RIP2)表达增加,肠道炎症以及NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)这种核内转录因子的活性和炎症因子的表达均显著增强,灌流过程中涉及的Nod2-Rip2-NF- κ B信号通路是由PepT1转运的MDP引起的肠炎免疫应答。PepT1不仅在炎症的免疫应答中有显著

作用,还能作为可诱导的核转录因子2 (transcription factor NF-E2-related factor 2, Nrf2)通路的目标基因。Geillinger等^[28]构建PepT1启动子后和Nrf2表达质粒共转染,报告基因显示出PepT1启动子经过转录激活来应答Nrf2的表达;迁移率实验(electrophoretic mobility shift assay, EMSA)和染色质免疫沉淀(chromatin immunoprecipitation, ChIP)确定Nrf2与位于起始密码子最近的抗氧化反应原件1 (antioxidant response element 1, ARE1)结合,通过MG132的自噬可以提高Nrf2与PepT1-ARE1的结合,从而促进PepT1表达,实验确定了生物活性分子Nrf2在PepT1启动子的结合部位。不仅如此,PepT1在炎症细胞通讯中也发挥作用。MicroRNA (miRNA)是一类内源性具有调控功能的非编码RNA, Ayyadurai等^[29]检测了小肠上皮细胞PepT1的表达对于结肠炎组和对照组中miRNA表达/分泌的影响,结果显示:在两组中均发现结肠miRNA表达下调,但是miRNA表达/分泌下调是PepT1特异性作用且不会影响其他组织,表明小肠PepT1的表达以组织特异性的方式调节结肠miRNA的表达/分泌,在结肠炎细胞与细胞间的通讯中,PepT1发挥非常重要的作用。

6 PepT1的其他新发现

对于PepT1的研究不仅在于传统的几方面,在其他方面也有一些新颖发现。Xu等^[30]从新生出的荷兰小牛中取出瓣胃上皮细胞(omasal epithelial cells, OECs)进行体外培养后细胞生长稳定,OECs表达PepT1 mRNA的同时吸收Gly-Sar,当Gly-Sar浓度是2.5 mmol/L时PepT1转运饱和,而且低底物浓度下小肽经由PepT1转运吸收比被动转运吸收更高,表明底物浓度较低时PepT1更有助于小肽吸收,OECs可以作为一种细胞模型用于研究小肽吸收。人源化小鼠模型(humanized PepT1 mouse model, huPepT1)是指带有功能性的人类基因、细胞或组织的小鼠模型, Hu等^[31]在huPepT1的一系列实验基础上进行了Gly-Sar的小肠灌流和口服药代动力学实验,发现在小肠所有区域中有大量的PepT1表达,在结肠的一些区域有着比较低但是可被检测出来的表达量,与WT相比在huPepT1中Gly-Sar的 V_{max} 和米氏常数均下降,实验第一次报道了人源化小鼠PepT1的发展和特征,这种新颖的转基因人源化小鼠模型或许可用来探索在饮食、疾病和药物发现过程中PepT1的调节作用。

7 展望

目前对于 PepT1 的转运研究已引起重视, 制备 PepT1 靶向前药可以提高某些药物的生物利用度, 研究 PepT1 与其他蛋白质的相互作用以及 PepT1 在疾病中的应答对疾病的预防以及治疗有重要的意义, PepT1 的广泛应用将会使它在转运蛋白中的地位进一步提升。但是对于药理学家和生物学家来说, PepT1 仍有一些问题有待解决: 解决多肽结合部位的识别方式并适应各种各样范围较大的底物后, 是否可以利用 PepT1 提高药物的体内吸收? 具有不同基团的药物是否可以经过修饰后提高与 PepT1 的亲合性进而转运进人体? PepT1 转运前药在酶解时如何在适当时间使前药水解为活性药物? 是否能挑选出比 Caco-2 细胞表达更高 PepT1 的体外细胞模型? 这些有价值的课题相信在不久的将来会有更新的进展。

参考文献(References):

- Fei Y J, Kanai Y, Nussberger S, *et al.* Expression cloning of a mammalian proton-coupled oligopeptide transporter[J]. *Nature*, 1994, 368(6471): 563-566.
- Döring F, Dorn D, Bachfischer U, *et al.* Functional analysis of a chimeric mammalian peptide transporter derived from the intestinal and renal isoforms[J]. *The Journal of Physiology*, 1996, 497(Pt 3): 773-779.
- 刘畅, 魏刚, 陆伟跃. 寡肽转运载体 PepT1 的转运机制及其介导的药物吸收[J]. *中国医药工业杂志(Liu Chang, Wei Gang, Lu Wei-yue. Transport mechanism of oligopeptide transporter PepT1 and drug absorption mediated by PepT1[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals)*, 2013, 44(6): 618-624.
- Brandsch M. Drug transport via the intestinal peptide transporter PepT1[J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2013, 13(6): 881-887.
- 邓敦, 李铁军, 黄瑞林, 等. 小肽转运蛋白(PepT1)及其活性调控[J]. *广西农业生物科学(Deng Dun, Li Tie-jun, Huang Rui-lin, et al. Oligopeptide transporter (PepT1) and its activity regulation[J]. Journal of Guangxi Agricultural and Biological Science)*, 2005, 24(4): 352-358.
- Newstead S. Recent advances in understanding proton coupled peptide transport via the POT family[J]. *Current Opinion in Structural Biology*, 2017, 45: 17-24.
- 朱宇旌, 王秉玉, 张勇, 等. 小肽转运载体 1 的生物学特性及其功能[J]. *动物营养学报(Zhu Yu-sheng, Wang Bing-yu, Zhang Yong, et al. The biological characteristics and function of PepT1[J]. Chinese Journal of Animal Nutrition)*, 2012, 24(10): 1847-1853.
- Brodin B, Nielsen C U, Steffansen B, *et al.* Transport of peptidomimetic drugs by the intestinal di/tri-peptide transporter, PepT1[J]. *Pharmacology & Toxicology*, 2002, 90(6): 285-296.
- Zhang Y X, Sun J, Sun Y B, *et al.* Prodrug design targeting intestinal PepT1 for improved oral absorption: design and performance[J]. *Current Drug Metabolism*, 2013, 14(6): 675-687.
- Dai T C, Li N, Zhang L Z, *et al.* A new target ligand Ser-Glu for PepT1-overexpressing cancer imaging[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2016, 11: 203-212.
- Fang L, Wang M, Gou S H, *et al.* Combination of amino acid/dipeptide with nitric oxide donating oleanolic acid derivatives as PepT1 targeting antitumor prodrugs[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 57(3): 1116-1120.
- Kohan H G, Kaur K, Jamali F. Synthesis and characterization of a new peptide prodrug of glucosamine with enhanced gut permeability[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126786.
- Azzolini M, Mattarei A, La Spina M, *et al.* New natural amino acid-bearing prodrugs boost pterostilbene's oral pharmacokinetic and distribution profile[J]. *European Journal of Pharmacology and Biopharmaceutics*, 2017, 115: 149-158.
- Cheon E P, Han H K. Pharmacokinetic characteristics of L-valyl-ara-C and its implication on the oral delivery of ara-C[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2007, 28(2): 268-272.
- Xie Y H, Hu Y J, Smith D E. The proton-coupled oligopeptide transporter 1 plays a major role in the intestinal permeability and absorption of 5-aminolevulinic acid[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2016, 173(1): 167-176.
- Tao W H, Zhao D Y, Sun M C, *et al.* Enzymatic activation of double-targeted 5'-O-L-valyl-decibaine prodrug by biphenyl hydrolase-like protein and its molecular design basis[J]. *Drug Delivery and Translational Research*, 2017, 7(2): 304-311.
- Pak Y A, Long A J, Annes W F, *et al.* In vitro and clinical evaluations of the drug-drug interaction potential of a metabotropic glutamate 2/3 receptor agonist prodrug with intestinal peptide transporter 1[J]. *Drug Metabolism and Disposition*, 2017, 45(2): 137-144.
- Bagul P, Khomane K S, Kesharwani S S, *et al.* Intestinal transport of TRH analogs through PepT1: the role of *in silico* and *in vitro* modeling[J]. *Journal of Molecular Recognition*, 2014, 27(10): 609-617.
- Wang L, Wang C Y, Liu Q, *et al.* PepT1- and OAT1/3-mediated drug-drug interactions between bestatin and cefixime *in vivo* and *in vitro* in rats, and *in vitro* in human[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2014, 63: 77-86.
- Arakawa H, Saito S, Kanagawa M, *et al.* Evaluation of a thiodipeptide, L-phenylalanyl-psi [CS-N]-L-alanine, as a novel probe for peptide transporter 1[J]. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2014, 29(6): 470-474.
- Jia Y M, Liu Z H, Huo X H, *et al.* Enhancement effect of resveratrol on the intestinal absorption of bestatin by regulating PepT1, MDR1 and MRP2 *in vivo* and *in vitro*[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015, 495(1): 588-598.
- Warsi J, Hosseinzadeh Z, Elvira B, *et al.* USP18 sensitivity of peptide transporters PepT1 and PepT2[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129365.
- Liu J Q, Shi B, Shi K, *et al.* Ghrelin upregulates PepT1 activity in the small intestine epithelium of rats with sepsis[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 86: 669-676.
- Warsi J, Hosseinzadeh Z, Dong L, *et al.* Effect of Janus kinase 3 on the peptide transporters PepT1 and PepT2[J]. *The Journal of Membrane Biology*, 2013, 246(12): 885-892.
- Warsi J, Elvira B, Bissinger R, *et al.* Downregulation of peptide transporters PepT1 and PepT2 by oxidative stress responsive kinase OSR1[J]. *Kidney & Blood Pressure Research*, 2014, 39(6): 591-599.
- Hagiya Y, Fukuhara H, Matsumoto K, *et al.* Expression levels of PepT1 and ABCG2 play key roles in 5-aminolevulinic acid (ALA)-induced tumor-specific protoporphyrin IX (PpIX) accumulation in bladder cancer[J]. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2013, 10(3): 288-295.
- Ma G G, Shi B, Liu J Q, *et al.* Nod2-Rip2 signaling contributes to intestinal injury induced by muramyl dipeptide via oligopeptide transporter in rats[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2015, 60(11): 3264-3270.
- Geillinger K E, Kipp A P, Schink K, *et al.* Nrf2 regulates the expression of the peptide transporter PepT1 in the human colon carcinoma cell line Caco-2[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-General Subjects*, 2014, 1840(6): 1747-1754.
- Ayyadurai S, Charania M A, Xiao B, *et al.* Colonic miRNA expression/secretion, regulated by intestinal epithelial PepT1, plays an important role in cell-to-cell communication during colitis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87614.
- Xu Q B, Wu Y M, Liu H Y, *et al.* Establishment and characterization of an omasal epithelial cell model derived from dairy calves for the study of small peptide absorption[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e88993.
- Hu Y J, Xie Y H, Wang Y Q, *et al.* Development and characterization of a novel mouse line humanized for the intestinal peptide transporter PepT1[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2014, 11(10): 3737-3746.