

# 多肽 Lunasin 的生物活性和药理作用研究进展<sup>Δ</sup>

干飞<sup>1\*</sup>, 薛承斌<sup>1#</sup>, 陈正望<sup>2</sup>(1. 华中科技大学医院, 武汉 430074; 2. 华中科技大学生命科学与技术学院, 武汉 430074)

中图分类号 R915 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)28-3993-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.28.34

**摘要** 目的: 为多肽 Lunasin 的研究与开发提供参考。方法: 以“生物活性肽”“药理作用”“Lunasin”为关键词, 组合查询 2009—2014 年中国知网、PubMed 等数据库中的相关文献, 并对文献从 Lunasin 生物活性和药理作用两个方面分类整理后进行综述。结果与结论: 共查询到相关文献 46 条, 其中有效文献 27 条。Lunasin 主要具有抗炎和抗氧化的生物活性, 且已被证实具有相应药理作用。此外, 还具有明显的抗癌作用, 可考虑用作一种皮肤癌、前列腺癌、结肠癌和乳腺癌的抑制剂。Lunasin 来源于天然, 具有毒副作用小、安全性高、不良反应小的特点, 使其有可能成为一线抗癌药物。但目前对其部分氨基酸功能及三维结构仍不是很明确, 是否还具有更多的生物活性和药理作用还有待进一步研究。

**关键词** Lunasin; 生物活性肽; 药理作用

Lunasin 最初是由日本新泻大学医学部的研究小组从大豆中分离纯化并鉴定出来的一种多肽, 后来又发现小麦、大麦、苋菜、曼陀罗等多种植物中均含有此多肽。Lunasin 由 43 个氨基酸组成, 分子质量为 5.5 kDa。其一级结构如图 1 所示, 1~22 号氨基酸功能目前还未得到确切的研究; 23~31 号氨基酸是一个螺旋结构, 与染色质结合蛋白保守区结构相似, 其功能主要是能与染色质 H3~H4 组氨酸结合; 32~34 号氨基酸序列是精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp), 该序列与细胞外基质相连, 从而使 Lunasin 进入到胞内; 35~43 号氨基酸为 9 个天冬氨酸序列, 是 Lunasin 行使抗有丝分裂功能的关键序列。对于 Lunasin 结构的研究, 虽然采用经典的分子动力学方法已经证实它的三维构象轮廓, 但其精确的三维结构还是没有很明确的描述<sup>[1]</sup>。

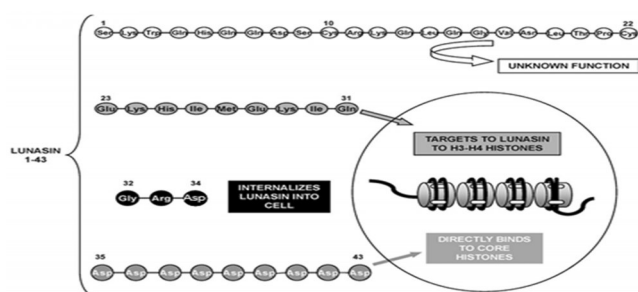


图 1 Lunasin 一级结构示意图

虽然多种植物中都含 Lunasin, 但含量均较低, 且人工合成 Lunasin 成本昂贵, 导致 Lunasin 原料的缺乏, 从而制约了其研究和应用的发展。盖文丽等<sup>[2]</sup>利用基因重组技术成功地表达出了具有生物活性的 Lunasin, 并对此进行了纯化, 为 Lunasin 提供了新的来源途径。Lunasin 不仅有预防癌症的作用, 还有预防心血管疾病和降低胆固醇的功效, 相比于其他抗癌药物

<sup>Δ</sup> 基金项目: 武汉市科技人才培养计划项目(No. 2014070404-010203)

\* 硕士研究生。研究方向: 药剂学、生物化学。E-mail: 805915442@qq.com

# 通信作者: 副主任药师, 博士。研究方向: 药物毒理学。电话: 027-87543969。E-mail: xcb-2000@163.com

和化学合成的心血管疾病药物, 其来源于可用于食物的天然植物(小麦、大豆等), 安全性相对较高, 几乎没有毒副作用且不良反应少, 使其可能成为抗癌、保护心血管方面的一线药物<sup>[3-5]</sup>。因此, 对 Lunasin 的系统研究显得尤为重要。故笔者以“生物活性肽”“药理作用”“Lunasin”为关键词, 组合查询 2009—2014 年中国知网、PubMed 等数据库, 得到相关文献 46 条, 其中有效文献 27 条。对有效文献总结后就 Lunasin 的生物活性和药理作用研究进展作如下综述。

## 1 Lunasin 的生物活性

Lunasin 的生物活性是由 Arg、Gly 和 Asp 残基以及由位于 Lunasin 羧基酸性端的 9 个天冬氨酸残基组成的细胞黏附亚基决定的。含有 Arg-Gly-Asp 的 Lunasin 通过与整联素结合而黏附细胞, 这种结合对细胞的迁移、生长、分化及凋亡有调控作用。从 Lunasin 被发现至今, 其生物效应及作用机制已经被逐渐证实。其抗炎活性主要是通过抑制巨噬细胞产生白细胞介素、前列腺素 E<sub>2</sub>、核转录因子 NF- $\kappa$ B 的产生而体现<sup>[3-4]</sup>。Narkurte I 等<sup>[5]</sup>也证实了 Lunasin 能够抑制 NF- $\kappa$ B 通路, 从而抑制炎症反应。此外, Lunasin 可通过抑制肿瘤细胞凋亡发挥抗癌作用<sup>[6]</sup>; 通过下调羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶基因的表达、上调低密度脂蛋白受体基因的表达而降低胆固醇; 通过激活自然杀伤细胞(NK), 从而调节免疫功能; 通过增加谷胱甘肽过氧化物酶活性、清除二苯基苦肼基, 从而保护 DNA 免受氧化损伤<sup>[6-7]</sup>。并且其抗炎、抗肿瘤和抗氧化活性已被证实具有相应药理作用。

## 2 Lunasin 的药理作用

### 2.1 抗癌作用

在发现 Lunasin 对有丝分裂的抑制效应后, 研究者对 Lunasin 的抗癌作用及机制进行了研究。结果发现 Lunasin 可抑制鼠皮肤肿瘤细胞的复制, 但对正常细胞的形态和增殖没有影响<sup>[8]</sup>; 其对腺病毒 5 型早期区 1A 基因(E1A)转染的细胞有选择性的诱导凋亡作用, 而对未转染的细胞没有影响<sup>[9]</sup>。另有研究表明, Lunasin 在体内要通过胃肠道消化酶、血清蛋白酶以及肽酶进行分解, 最后才能以活性形式到达靶器官和靶组织<sup>[10]</sup>。而 Bowman-Birk 型胰蛋白酶抑制剂(BBI)的主要作用是能够抑

制引发或促进肿瘤发生的蛋白酶的活性,因此BBI可以增加Lunasin的生物利用度。

Lunasin还可以通过诱导核簇连蛋白的表达和活化线粒体通路来促进乳腺癌细胞凋亡<sup>[11]</sup>。Inaba J等<sup>[12]</sup>分别用Lunasin处理对Lunasin敏感(H661)和不敏感(H1299)的非小细胞肺癌细胞,通过比较两类细胞对Lunasin的吸收、组蛋白乙酰化程度、整合素的信号响应强弱差别来探讨Lunasin对肺癌细胞的抑制作用。结果表明,与H1299细胞相比,H661细胞组蛋白乙酰化程度明显提高,能更大程度地与含 $\alpha$ 、 $\alpha$ 5、 $\beta$ 1和 $\beta$ 3亚基的整合素结合;此外,在H661细胞中Lunasin可破坏 $\beta$ 1和 $\beta$ 3亚基与下游信号[下游信号包含磷酸化黏着斑激酶(pFAK)和整合素有关的激酶]组件的结合;H661细胞中pFAK水平降低,然而H1299细胞中磷酸化蛋白激酶(pAKT)和磷酸化细胞外信号调节激酶(pERK1/2)的含量没有变化;H661细胞中 $\alpha$ v表达沉默,确认了包含 $\alpha$ v在内的信号通路整合素对细胞增殖至关重要,在 $\alpha$ v表达沉默的H661细胞中,Lunasin无法进一步抑制细胞增殖。另有研究表明,Lunasin在大鼠体内外都能够抑制乳腺癌、结肠癌和肺癌等癌细胞的生长,可考虑用作一种皮肤癌、前列腺癌、结肠癌和乳腺癌的抑制剂<sup>[13-14]</sup>。以上研究结果均提示Lunasin可能发展成治疗癌症的药物。

在细胞周期控制中,涉及到组蛋白乙酰化和脱乙酰化。当组蛋白呈过乙酰化或低乙酰化状态时,基因的正常转录、表达受到影响,使染色质发生改变,导致肿瘤的发生<sup>[11]</sup>。Lunasin紧紧地结合在脱乙酰化的组蛋白上,破坏了组蛋白的乙酰化,降低脱乙酰化的作用能力,导致肿瘤细胞异常而最终死亡<sup>[15-16]</sup>。组蛋白乙酰化转移酶(HAT) $\gamma$ GCN5和PCAF能将乙酰辅酶A上的乙酰基转移到组蛋白N端赖氨酸(Lys)残基上,起着给组蛋白加乙酰基的作用。Lunasin是HAT抑制剂,和酶竞争性结合到脱去乙酰基的组蛋白上,从而抑制细胞周期复制<sup>[17-18]</sup>。

## 2.2 抗炎作用

慢性炎症可引起整合素 $\alpha$ V $\beta$ 3受体的高度表达,随后此受体诱发炎症性细胞因子的释放<sup>[19]</sup>。Lunasin通过与 $\alpha$ V $\beta$ 3整合素的相互作用,抑制 $\alpha$ V $\beta$ 3整合素介导的炎症反应,并抑制AKT介导的NF- $\kappa$ B途径;此外,Lunasin的抗炎性质可能是其与细胞膜上的整合素RGD受体相互作用<sup>[20]</sup>。慢性炎症长期以来一直作为许多癌症(结肠、肝脏、膀胱和胃)发生的一个启动因素,在炎症期间,白细胞通过产生包括活性氧(ROS)和一氧化氮(NO)在内的基因毒素,引起DNA损伤。Lunasin通过抑制NO和促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素 $\beta$ 3(IL-1 $\beta$ 3)的释放从而减轻炎症。抗炎效应的研究有助于发现Lunasin对治疗其他由炎症直接或间接引起的疾病(包括关节炎、糖尿病、心脏病和阿尔茨海默病)可能有重要作用。Lunasin可以抑制脂多糖(LPS)刺激的巨噬细胞释放炎症因子<sup>[21]</sup>。Lunasin抑制炎症形成的机制主要是通过抑制NF- $\kappa$ B通路<sup>[4,22]</sup>。因此,Lunasin可能对由炎症直接导致或放大引起的疾病有一定的疗效作用。

## 2.3 抗氧化性

Samuel FT等<sup>[23]</sup>研究了Lunasin在人肝癌HepG2细胞的稳定性,以及它对叔丁基过氧化氢诱导的氧化应激的保护作

用。相比没有用Lunasin处理的细胞,用Lunasin预处理的细胞可以显著阻止ROS的产生,升高谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶的活性,减缓还原型谷胱甘肽的耗尽。Lunasin通过抑制ROS的产生,引起巯基下降,从而抑制细胞的凋亡。这些结果表明,Lunasin在生理浓度下对氧化应激相关的肝损害有着显著的保护作用,而在许多胃肠道疾病的发生中(如炎症性肠疾病和结肠癌),氧化应激是主要原因之一。Garcia NMJ等<sup>[24]</sup>研究了Lunasin的体外抗氧化活性,证明了Lunasin是一种过氧化氢和超氧阴离子自由基有效的清除剂,在过氧化氢和叔丁基过氧化氢的作用下,Lunasin对细胞活性和人Caco-2细胞的抗氧化防御系统具有保护作用。在细胞培养期间Lunasin可使细胞保持部分完整,可阻止由于化学试剂诱导的氧化损害;在生理范围浓度内,Lunasin对暴露于氧化物中的肠上皮细胞有直接抗氧化作用,使其有望成为维护肠黏膜完整性免受有关疾病的氧化损伤的药物<sup>[24]</sup>。

## 3 结语

Lunasin是一种新的很有发展前景的肽类物质,它来源于大豆、小麦、大麦以及其他植物的种子。对其抗癌活性以及口服后生物利用度的研究证实,其能够成为一种新型的抗癌活性因子。同时,Lunasin还有预防心血管疾病和降低胆固醇的功效,对于我国逐渐增多的癌症患者和心血管疾病患者来说,将其开发成新的药物制剂以满足临床上相应的治疗显得至关重要。目前已证实Lunasin经过胃肠道后,以一个完整、活性的形式进入血液和靶器官。研究还发现,Lunasin能通过血脑屏障,还可能对中枢神经疾病有一定的治疗作用<sup>[25-26]</sup>。有必要对其生物活性和药理作用的机制进行更深入的研究,这样才能转化到临床的应用;同时,还需要研究如何得到丰富的Lunasin来源以满足研究和开发需求。

## 参考文献

- [1] Singh P, Bisetty K. A molecular dynamics study of Lunasin[J]. *S Afr J Chem-S Afr T*, 2012, 65(1): 115.
- [2] 盖文丽, 颜冬菁. 生物活性肽Lunasin的原核表达和分离纯化[J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(5): 805.
- [3] Hernandez LB, Hsieh CC. Antioxidant and anti-inflammatory properties of cancer preventive peptide Lunasin in RAW 264.7 macrophages[J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2009, 390(3): 803.
- [4] De MEG, Dia VP. Lunasin and Lunasin-like peptides inhibit inflammation through suppression of NF- $\kappa$ B pathway in the macrophage[J]. *Peptides*, 2009, 30(12): 2388.
- [5] Nakurte I, Kirchner I, Namniece J, et al. Detection of the Lunasin peptide in oats (*Avena sativa* L)[J]. *J Cereal Sci*, 2013, 57(3): 319.
- [6] Moon C, Han JR, Park HJ, et al. Synthetic RGDS peptide attenuates lipopolysaccharide-induced PL monary inflammation by inhibiting integrin signaled MAP kinase pathways[J]. *Resp Res*, 2009, 10(1): 596.
- [7] Jeong JB, De Lumen BO, Jeong HJ. Lunasin peptide purified from *Solanum nigrum* L. protects DNA from oxida-

- tive damage by suppressing the generation of hydroxyl radical via blocking fenton reaction[J]. *Cancer Lett*, 2010, 293(1):58.
- [ 8 ] Cam A, Sivaguru M, Mejia E. Endocytic mechanism of internalization of dietary peptide Lunasin into macrophages in inflammatory condition associated with cardiovascular disease[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):72 115.
- [ 9 ] Cam A, Sivaguru M. Endocytic mechanism of internalization of dietary peptide Lunasin into macrophages in inflammatory condition associated with cardiovascular disease[J]. *PLoS One*, 2013, 8(72):115.
- [10] Hsieh CC, Hernandez LB. Complementary roles in cancer prevention: protease inhibitor makes the cancer preventive peptide Lunasin bioavailable[J]. *PLoS One*, 2010, 5(10):8 890.
- [11] Dia VP, Mejia EG. Lunasin promotes apoptosis in human colon cancer cells by mitochondrial pathway activation and induction of nuclear clusterin expression[J]. *Cancer Lett*, 2010, 295(1):44.
- [12] Inaba J, McConnell EJ, Davis KJ. Lunasin sensitivity in non-small cell lung cancer cells is linked to suppression of integrin signaling and changes in histone acetylation[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(12):23 705.
- [13] Hsieh CC, Hernández-Ledesma B, de Lumen BO. Lunasin, a novel seed peptide, sensitizes human breast cancer MDA-MB-231 cells to aspirin-arrested cell cycle and induced apoptosis[J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 186 (2) : 127.
- [14] De MEG. Lunasin, with an arginine-glycine-aspartic acid motif, causes apoptosis to L1210 leukemia cells by activation of caspase-3[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54 (3) : 406 .
- [15] Hernandez LB, Hsieh CC, De LBO. Lunasin, a novel seed peptide for cancer prevention[J]. *Peptides*, 2009, 30 (2):426.
- [16] Hernandez LB, Hsieh CC, Du Mumen BO, *et al.* Relationship between Lunasin's sequence and its inhibitory activity of histones H3 and H4 acetylation[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2011, 55(7):989.
- [17] Hernandez LB, Hsieh CC, Du Mumen BO, *et al.* Lunasin, a seed peptide with promising cancer preventive properties[J]. *Protein Pept Lett*, 2012, 20(4):424.
- [18] Pabona JM, Dave B, Su Y, *et al.* The soybean peptide Lunasin promotes apoptosis of mammary epithelial cells via induction of tumor suppressor PTEN: similarities and distinct actions from soy isoflavone genistein[J]. *Genes Nutr*, 2013, 8(1):79.
- [19] Cam A, De Mejia EG. RGD-peptide Lunasin inhibits Akt-mediated NF- $\kappa$  B activation in human macrophages through interaction with the  $\alpha$ V $\beta$ 3 integrin[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2012, 56(10):1 569.
- [20] Caswell PT, Vadrevu S, Norman JC. Integrins: masters and slaves of endocytic transport[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(12):843.
- [21] Dia VP, Wang W, Oh VL, *et al.* Isolation, purification and characterisation of Lunasin from defatted soybean flour and in vitro evaluation of its anti-inflammatory activity[J]. *Food Chemistry*, 2009, 114(1):108.
- [22] Hernandez LB, Hsieh CC, De LBO. Antioxidant and anti-inflammatory properties of cancer preventive peptide Lunasin in RAW 264.7 macrophages[J]. *Biochem Biop Res Co*, 2009, 390(3):803.
- [23] Samuel FT, Sonia R, Cordero H, *et al.* In vitro chemoprotective effect of bioactive peptide Lunasin against oxidative stress in human HepG2 cells[J]. *Food Res Int*, 2014, 62(8):793.
- [24] Garcia NMJ, Recio I, Hernandez LB. Antioxidant activity and protective effects of peptide Lunasin against oxidative stress in intestinal Caco-2 cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 65(3):155.
- [25] Dia VP, Frankland-Searby S, Hierro FL, *et al.* Structural property of soybean Lunasin and development of a method to quantify Lunasin in plasma using an optimized immunoassay protocol[J]. *Food Chem*, 2013, 138(1):334.
- [26] Dzirakale Z, Rumaks J, Svirskis S, *et al.* Lunasin-induced behavioural effects in mice: focus on the dopaminergic system[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 256(1):5.

(收稿日期:2015-01-26 修回日期:2015-03-04)

(编辑:林 静)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊, 欢迎投稿、订阅