Lunazyna – biologicznie aktywny peptyd z soi

Aleksandra Karmańska¹, Bolesław Tomasz Karwowski¹

¹ Zakład i Katedra Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Aleksandra Karmańska, Zakład i Katedra
Bromatologii, Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi,
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, Polska;
e-mail: aleksandra.karmanska@umed.lodz.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.09.13

Zaakceptowano: 2020.10.19

Opublikowano on-line: 2020.10.21

DOI

10.32383/farmpol/128611

ORCID

Aleksandra Karmańska (ORCID iD: 0000-0002-4417-0285)
Bolesław Tomasz Karwowski
(ORCID iD: 0000-0001-6922-7834)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,
na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Lunazine – biologically active peptide from soybean

Food is a source of biologically active peptides, which have a positive effect on a number of human physiological functions. An important and studied compound from the group of peptides is lunazine isolated from soybeans. It is also found in wheat, barley and rye grains but in smaller amounts. It consists of 43 amino acid residues with a molecular weight of 5.5 kDa. Studies have shown that lunazine has antioxidant, anti-inflammatory and chemoprotective properties and can also have a beneficial effect on the lipid profile. Lunazine's chemoprotective properties have been confirmed on various cell models – such as NIH/3T3 mouse fibroblasts, leukemia cells, HT-29 human colorectal cancer and RWPE-2 prostate epithelium, HepG2 human liver and MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer. Three domains are responsible for the anticancer activity of lunazine: the RGD motif (arginine, glycine and aspartic acid), the spiral region (EK HI MEI QG), which is structurally homologous to the region found in chromatin-binding proteins and the end of polyaspartic acid. Caco-2 cell line studies have proven that lunazine neutralizes ROS produced by hydrogen peroxide and tert-butyl hydrogen peroxide. The composition and sequence of amino acids, especially glycine, leucine, phenylalanine, proline against lipid peroxidation, tryptophan and cysteine, have the strongest influence on the antioxidant activity of lunazine peptides. Lunazine has anti-inflammatory properties by inhibiting the production of pro-inflammatory mediators induced by LPS lipopolysaccharide, which can also contribute to chemoprotection. This peptide is thermally stable and is not degraded in the gastrointestinal tract, which allows high bioavailability. Lunazine is protected from gastrointestinal enzymes (pepsin, pancreatin) thanks to the presence of Bowman-Birk protease inhibitors (BBI) and Kunitz trypsin inhibitors (KTI) in soy. This review presents some of the potential health and therapeutic benefits of lunazine.

Keywords: polypeptide, cancer prevention, lunasin, bioavailability of lunazine.

© Farm Pol, 2020, 76(9): 493–499

Wprowadzenie

Prawidłowe żywienie polega na pokryciu zapotrzebowania organizmu na energię i składniki odżywcze. Zalecenia Instytutu Żywności i Żywienia [1] dotyczące prawidłowego żywienia, które mogą promować utrzymanie organizmu w dobrej kondycji przez długi czas obejmują codzienne spożywanie co najmniej trzech porcji owoców lub warzyw (min. 400 g) oraz żywności z uwzględnieniem produktów pochodzących z różnych roślin.

Rośliny strączkowe należą do rodziny roślin motylkowych *Fabaceae* (*Papilionaceae*). Najbardziej popularne gatunki o znaczeniu odżywczym to: groch, fasola, bób, soja, soczewica. Nasiona roślin strączkowych są źródłem białka o wysokiej wartości odżywczej, błonnika, składników mineralnych zwłaszcza fosforu, potasu, wapnia, magnezu, żelaza, cynku, miedzi i manganu, witamin z grupy B oraz związków biologicznie aktywnych, takich jak: izoflawony soi: genisteina, daidzeina, glicyteina czy polifenole fasoli, grochu [2]. Jedną z najważniejszych roślin uprawnych jest soja (*Glycine max*) cechująca się dużą zawartością białka (40% s.m. nasion) oraz tłuszczu (20% s.m. nasion). W diecie wegetariańskiej/wegańskiej stanowi substytut mięsa. Podczas trawienia w przewodzie pokarmowym (również w procesach fermentacyjnych i technologicznych) powstają biologicznie czynne peptydy, m.in. zbudowane z glicyny i β -konglicyny, zawierające sekwencje Leu-Ile-Val-Thr-Gln czy peptydy opioidowe morfiny-5 (Tyr-Pro-Phe-Val-Val), wykazujące działanie przeciwnowotworowe, przeciwutleniające i immunomodulujące [3]. Odznaczają się termostabilnością, zachowują właściwości biologiczne nawet po podgrzaniu do temp. 100°C. Jednym z najważniejszych jest lunazyna (43-aminokwasowy peptyd). Została po raz pierwszy wyizolowana w 1987 r. w Niigata University School of Medicine w Japonii, podczas badania przesiewowego inhibitorów proteazy z nasion soi. Nazwa pochodzi od słowa lunas, co w języku tagalskim znaczy leczyć [4].

Opisana przez Galvez i de Lumen w 1997 r. [5] jest 43-aminokwasowym peptydem o masie

cząsteczkowej 5,5 kDa, kodowanym w obrębie genu Gm2S-1 soi (*Glycine max*). Obecna w soi frakcja albumin 2S zawiera dwa rodzaje białek: AL1 i AL3. Podjednostka AL3 składa się z dużej jednostki bogatej w metioninę, peptyd sygnałowy, peptyd łącznikowy i małej podjednostki zawierającej aktywny peptyd lunazyny. Pełna sekwencja aminokwasów cząsteczki lunazyny to: SKWQHQQQDSCRKQLQGVLNTPC-EKHIME-KIQG-RGD-DDDDDDDD [6,7]. Poszczególne fragmenty wyglądają następująco:

- SKWQHQQQDSCRKQLQGVLNTPC – fragment o nieznanym znaczeniu;
- EKHIMEKIQQG – struktura spiralna podobna do struktury białka wiążącego chromatynę z histonami H3/H4;
- RGD – moduł adhezji komórek zawierający argininę (R), glicynę (G) i pozostałości kwasu asparaginowego (D);
- DDDDDDDD – fragment zawierający osiem ujemnie naładowanych reszt kwasu asparaginowego, wykazujący funkcje antymitotyczne.

Tripeptyd RDG funkcjonuje jako matryca pozakomórkowa promująca wewnątrzkomórkową dostępność lunazyny. Ułatwia szybkie wiązanie peptydu z komórkami ssaków oraz jej lokalizację w jądrze komórek [5, 8].

Obecność lunazyny w innych roślinach

Lunazyna występuje również w jęczmieniu, pszenicy, życie, w roślinach z rodzaju *Solana-ceae*, ale jej najwyższy poziom oznaczono w soi (od 0,5 do 8,1 mg/g) (tabela 1). Zawartość jej zależy od czynników środowiskowych, tj. temperatury, wilgotności, rodzaju gleby, czasu kiełkowania oraz warunków przetwarzania i wzrostu podczas dojrzewania nasion [9]. Obecność lunazyny wykazano również w produktach sojowych wyprodukowanych w celach handlowych, w tym w mleku sojowym, preparatach mlekozastępczych dla niemowląt, wysokobiałkowym koktajlu sojowym, tofu, twarogu, cieście sojowym, tempeh i su-jae [9]. Stężenie lunazyny może się różnić w zależności od warunków przechowywania produktu, metody jego przygotowania, czynników środowiskowych oraz rodzaju genotypu soi wykorzystanego do produkcji produktu.

Niektóre badania oparte na analizie chemicznej (LC-ESI-MS) gatunków roślin oraz badania immunologiczne poprzez zastosowanie przeciwciał poliklonalnych specyficznych dla pierwszych 20 aminokwasów N-końcowego peptydu (SKWQHQQDSCRKQLQGVLNTPC) i 15 aminokwasów peptydu C-końcowego (CEKHIMEKI-QGRGDD) lunazyny, które ukazały się po 2016 r. sugerują, że peptydy występujące w innych

Tabela 1. Zawartość lunazyny w ekstraktach różnych nasion [9].

Table 1. Lunazine content in extracts of different seeds [9].

Roślina	Lunazyna (mg/g nasion)
Soja (<i>Glycine max</i>)	0,5–8,1
Jęczmień (<i>Hordeum vulgare</i>)	0,013–0,099
Pszenica (<i>Triticum vulgare</i>)	0,2–0,3
Żyto (<i>Secale cereale</i>)	0,045–0,150
Amarantus (<i>Amaranthus cruentus</i>)	–

gatunkach zbóż: pszenicy, jęczmieniu, nie są homologiczne z peptydami wyizolowanymi z soi (białka tych roślin nie reagowały z przeciwciałami peptydowymi fragmentu C-końcowego lunazyny). Dlatego niektórzy badacze podkreślają, że nazwa lunazyna powinna dotyczyć tylko soi, natomiast z innych zbóż określamy je jako lunazynopodobne [10].

Biodostępność lunazyny

Najważniejszym celem terapeutycznym jest uzyskanie dużej biodostępności lunazyny. Lunazyna to stabilny termicznie peptyd, który nie jest degradowany w przewodzie pokarmowym i w formie nienaruszonej i bioaktywnej dociera do różnych tkanek [11]. Peptyd ten jest odporny na działanie enzymów żołądkowo-jelitowych (pepsyna, pankreatyna) ze względu na obecność w soi inhibitorów proteaz Bowmana-Birka (BBI) i inhibitorów trypsyny Kunitza (KTI) [12]. Ochronną rolę proteaz potwierdzono w badaniach, w których obserwowano zachowanie lunazyny w symulowanym trawieniu w przewodzie pokarmowym w obecności i braku inhibitora z rodziny Bowmana-Birka [5]. W badaniach z zastosowaniem chromatografii cieczowej, połączonej ze spektrometrią mas (HPLC-MS/MS), oznaczono ilościowo pozostałą lunazynę na końcu fazy żołądkowej i żołądkowo-dwunastniczej. Ochrona przed działaniem pepsyny była niezależna od ilości BBI obecnej w analizowanych próbkach, natomiast działanie ochronne przed trypsyną i chymotrypsyną było zależne od dawki BBI [11, 14]. Badania z udziałem szczurów karmionych dietą sojową bogatą w lunazynę wykazały, że stabilność peptydu umożliwia dotarcie aktywnej postaci lunazyny do tkanek i narządów docelowych po podaniu doustnym, pełniąc tym samym ważną rolę w profilaktyce przeciwnowotworowej. Biodostępność lunazyny oceniano również u ludzi. U mężczyzn, którzy spożyli 50 g białka sojowego, średnio 4,5% biologicznie aktywnej lunazyny przedostawało się do osocza w ciągu 30 min. [15].

Właściwości chemoprotekcyjne lunazyny

Właściwości chemoprotekcyjne lunazyny zostały potwierdzone na różnych modelach komórkowych, takich jak: fibroblasty myszy NIH/3T3 [16], komórki białaczki L1210 [17], raka jelita grubego ludzkiego HT-29 [18] i KM12L4 [19], nabłonka prostaty RWPE-2 [20], wątroby ludzkiej HepG2 [21] oraz raka piersi MCF-7 i MDA-MB-231 [22].

W badaniach *in vitro* wykazano również, że lunazyna hamuje transformację normalnych komórek do komórek nowotworowych wywołaną przez onkogeny takie jak: E1A (białko adenowirusa) [23], H-Ras [24] oraz chemiczne substancje o działaniu rakotwórczym 7,12-dimetylobenz(a) antracen (DMBA) i 3-metylocholantrén [22, 23]. Chemoprotekcyjne działanie lunazyny potwierdzono również w procesie indukcji przez DMBA nowotworu skóry w badaniach na myszach [23].

Za aktywność przeciwnowotworową lunazyny odpowiedzialne są trzy domeny: motyw RGD (arginina, glicyna i kwas asparaginowy), region spiralny (EK HI MEI QG), który jest strukturalnie homologiczny do regionu występującego w białkach wiążących chromatynę i koniec z kwasem poliasparaginowym [25]. Motyw tripeptydu RGD konkuruje z integrzynami $\alpha 5 \beta 1$, $\alpha V \beta 3$ i $\alpha V \beta 5$, które odgrywają rolę w adhezji i proliferacji komórek nowotworowych o miejsce związania z macierzą zewnątrzkomórkową (ECM) [26, 27].

Cytokiny to białkowe mediatory uczestniczące we wszystkich etapach tworzenia nowotworów, wykazują bardzo różnorodne, często odmienne działania na progresję nowotworu. Pełnią rolę regulacyjną w układzie immunologicznym. Działają cytotoksycznie, prozapalnie lub przeciwzapalnie, niektóre z nich służą jako element terapii nowotworowej w postaci immunoterapii cytokinowej. Lunazyna działa synergistycznie z cytokinami (IL-12 lub IL-2) i poprawia aktywność przeciwnowotworową komórek NK (natural killer) w modelach *in vitro* i *in vivo* nowotworów [28].

Antyproliferacyjne i apoptozowe działanie lunazyny wykazano w badaniach na liniach komórkowych nowotworów, w tym liniach białaczki [17], raka piersi [22] oraz raka okrężnicy [19]. Działania te związane były z aktywacją kaspazy-3 w komórkach białaczki L1210 [17], C29 [18]. Obserwowano również zmniejszoną ekspresję cykliny D1/D3, a także obniżoną regulację kinazy białkowej B α (PKB α) i białka aktywatora 1 (AP-1) w komórkach raka piersi ludzkiej MDA-MB-231 [22].

Ponadto, lunazyna moduluje ekspresję genów zaangażowanych w cykl komórkowy i proces apoptozy. Geny warunkujące cykl podziału komórek (ang. *cell division cycle*, CDC) są jednymi z głównych regulatorów i podziałów komórkowych. Cykl komórkowy kontrolowany jest przez złożone oddziaływania pomiędzy cyklina i zależnymi od nich kinazami. U osób chorych na raka piersi może dojść do zmian białek regulatorowych (cyklin) czy produktu genu RB (pRB, RB gene product), które odgrywają kluczową rolę w regulacji cyklu komórkowego i przechodzenia komórki z fazy G1 do S. W komórkach

nowotworowych piersi może dochodzić do nadekspresji cyklin D1 i D3. Cykliny D współdziałają z kinazami CDK4 lub CDK6, tworząc katalitycznie aktywny kompleks, który fosforyluje RB, powodując hamowanie jego aktywności i uwolnienie kompleksu transkrypcyjnego E2F. Fosforylacja tego białka jest niezbędna dla przejścia przez komórkę z fazy G1 do S. Zahamowanie cyklu komórkowego w komórkach nowotworowych uważane jest za skuteczną strategię opóźniania lub zatrzymywania wzrostu guza [29]. Lunazyna reguluje ekspresję genu RB, nie doprowadzając do jego fosforylacji zatrzymuje cykl komórkowy w fazie S w 45%, a także wywołuje efekt redukcji poziomu mRNA CDK2, CDK4, CDC25A, kaspazy 8 [30].

Oprócz wspomnianego wyżej hamowania proliferacji komórek nowotworowych, przeanalizowano również mechanizmy epigenetyczne zachodzące podczas stosowania lunazyny. Acetylowanie jest jednym z najważniejszych szlaków sygnalizacji nowotworów. Uszkodzenie DNA i zaburzenie transkrypcji chromatyny wykazuje związek z występowaniem acetylacji specyficznych reszt lizyny na histonach. W normalnych warunkach histony H3 i H4 znajdują się w stanie deacetylacji lub stłumionym. Zmniejszona aktywność acetyltransferaz histonowych (HATs), w tym acetyltransferazy lizyny 2A/2B i p300, związana jest ze zmniejszoną częstością występowania raka jelita grubego i raka piersi [31]. Lunazyna zapobiega zmianom modyfikacji histonów poprzez konkurencję z enzymami acetyltransferazy histonowej (HATs) takimi jak GCN5 i PCAF, co w konsekwencji doprowadza do zahamowania progresji cyklu komórkowego [32, 33, 23].

Mechanizmy molekularne leżące u podstaw wiązania lunazyny z histonami nie są jasne, sugeruje się, że związane są z jej strukturą helikalną utworzoną przez peptydy aminokwasowe w pozycjach 23–31 oraz specyficzną strukturą przestrzenną (po stronie końca zawierającego grupę karboksylową znajduje się 8 ujemnie naładowanych reszt Asp, stanowiących przeciw jon dla dodatnio naładowanych grup zawartych w H3 i H4). Sekwencja ta jest bezpośrednio poprzedzona motywem Arg-Gly-Asp (RGD), który jest odpowiedzialny za addycję do macierzy pozakomórkowej i ułatwienie penetracji do komórek. Drugorzędowa struktura lunazyny jest tworzona przez α -helise 29%, kartkę β 28%, skręt 23% i 20% niesklasyfikowane.

Hamowanie HAT przez lunazynę jest zależne od jej stężenia w osoczu – 10 nmol/l zmniejsza acetylację o 20–25%; natomiast w stężeniu < 1 μ mol/l acetylacja histonów H3 i H4 ulega zmniejszeniu odpowiednio o 80% i 74% [21].

Antyoksydacyjna i przeciwzapalna aktywność lunazyny

W badaniach Garcia-Nebot i wsp. [34] na liniach komórkowych Caco-2 udowodniono, że lunazyna neutralizuje ROS powstałe w wyniku działania nadtlenu wodoru i wodoronadtlenku tert-butylu. Pod wpływem lunazyny dochodzi do zahamowania (blokowania) reakcji jonów żelaza z nadtlakiem wodoru (reakcja Fentona). Według Zou i wsp. [35] najsilniejszy wpływ na aktywność antyoksydacyjną peptydów lunazyny ma skład i sekwencja aminokwasów, w szczególności glicyny, leucyny, fenyloalaniny, proliny, przeciwdziałających peroksydacji lipidów oraz tryptofanu i cysteiny. Stężenie lunazyny w komórkach jelita grubego jest wyższe niż w surowicy, peptyd może chronić błonę śluzową jelit przed uszkodzeniami oksydacyjnymi.

Obok stresu oksydacyjnego, drugim czynnikiem związanym z zaburzeniami zwyrodnieniowymi oraz karcynogenezą jest stan zapalny. Badania wykazały, że przewlekły stan zapalny bierze udział w rozwoju około 15–20% nowotworów złośliwych na świecie [30]. Lunazyna hamuje indukowaną przez lipopolisacharyd (LPS) produkcję prozapalnych mediatorów interleukiny –6 (IL-6), czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α), oraz prostaglandyny (PG E2) w makrofagach RAW 264.7. Peptyd wykazuje silną aktywność przeciwzapalną również poprzez hamowanie aktywności transkrypcyjnej kompleksu białkowego NF- κ B (aktywacja NF- κ B indukuje ekspresję genów zaangażowanych w odpowiedzi zapalne, w tym IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8 i IL-1) [36, 37].

W badaniach de Mejia [38] z odtłuszczonej maki sojowej oczyszczono trzy peptydy (5, 8 i 14 kDa), które badano w komórkach makrofagów RAW264.7 stymulowanych lipopolisacharydami LPS. Peptyd 5 kDa hamował najsilniej prozapalne markery, w tym produkcję interleukiny-6, interleukiny-1 β , tlenku azotu, aktywację czynnika jądrowego-kappa B (NF- κ B) i ekspresję cyklooksygenazy-2.

W patogenezie otyłości i chorób metabolicznych duże znaczenie ma proces zapalny zachodzący w tkance tłuszczowej. W trakcie zapalenia dochodzi do napływu makrofagów, które aktywują adipocyty do produkcji cytokin prozapalnych, takich jak: IL-1 β , IL-6, TNF- α , i mediatorów zapalnych, w tym reaktywnych formy tlenu (RFT) i tlenku azotu [39].

Przeciwzapalne działanie lunazyny wykazano w badaniach na mysiej linii komórkowej 3T3-L1 – modelu badawczego *in vitro*, służącego do analizy procesów adipogenezy w adipocytach [40]. W celu oceny aktywności przeciwzapalnej lunazyny,

przeanalizowano jej wpływ na adipokiny. Lunazyna nie miała wpływu na różnicowanie i kumulację lipidów 3T3-L1 adipocytów, natomiast, jeżeli wywołany był stan zapalny, zmniejszała poziom białka chemotaktycznego monocytów MCP-1 [41]. W badaniach Hsieh i wsp. [42] stan zapalny w adipocytach 3T3-L1 indukowany był 10 ng/mL TNF- α , 50% RAW-CM lub 1 μ g/mL LPS. Wykazano, że lunazyna w ilości 5,25 i 50 μ M hamowała procesy zapalne w adipocytach, zmniejszała wzajemny wpływ adipocytów i makrofagów tkanki tłuszczowej na uwalnianie lipidów i cytokin prozapalnych.

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ang. *osteoarthritis*, OA) – proces wieloczynnikowy przyczyniający się do destabilizacji procesów tworzenia i degeneracji chrząstki. Proces zapalny przebiega z udziałem mediatorów takich jak; interleukiny IL-1 β , które stymulują wydzielanie metaloproteinaz (m.in. MMP-1, -3, -13) i tlenku azotu (NO) w chondrocytach. Substratem dla MMP-13 jest kolagen typu II, natomiast MMP-3 może rozszczepiać wiele macierzy pozakomórkowych, w tym proteoglikany. Aktywność fizjologiczna MMP jest antagonizowana przez inhibitory tkankowe metaloproteinaz (TIMP) takie jak: TIMP-1 i TIMP-2.

W badaniach Weihua Dai i wsp. [43] zastosowano ludzką chrząstkę stawu kolanowego. Komórki hodowano z IL-1 β (10 ng/ml) i lunazyną (50 μ M, 100) lub bez niej. Stwierdzono, że lunazyna hamowała wzrost MMP-3 i MMP-13 i jednocześnie zapobiegała spadkowi ekspresji TIMP-1 i TIMP-2 oraz hamowała indukowaną przez IL-1 β aktywację IRF-1 (czynniki regulujące interferony) poprzez regulację szlaku JAK2/STAT1.

Wpływ lunazyny na profil lipidowy

Cholesterol powstaje z acetylo-CoA pod wpływem reakcji enzymatycznych. Ważnym elementem w biosyntezie cholesterolu jest transkrypcyjna aktywacja reduktazy HMG Co- poprzez acetylację histonu H3 przez czynnik związany z P300/CBP (PCAF). Lunazyna zaburza niezbędny etap produkcji reduktazy HMG-CoA poprzez redukcję acetylacji histonu H3 w pozycji K14 przez PCAF. Kluczową rolę w metabolizmie cholesterolu LDL odgrywa białko PCSK9 (protein convertase subtilisin/kexin 9), które występuje głównie na hepatocytach. PCSK9 zmniejsza ekspresję białek receptorowych dla LDL, co doprowadza do zmniejszonego

Rycina 1. Model przedstawiający mechanizm działania lunazyny.

Następuje blokada neurodegeneracyjnego działania A β 42. Nagromadzenie się płytek A β 42 wywołuje kaskadę zdarzeń, która aktywuje sygnalizację JNK. Aktywacja sygnalizacji JNK w neuronie powoduje śmierć komórki. Lunazyna blokuje sygnalizację JNK i działa ochronnie na neurony siatkówki w oku *Drosophila*. [47].

Figure 1. A model showing the mechanism of lunazine. The accumulation of A β 42 plates triggers an event cascade that activates JNK signaling. Activation of JNK signaling in the neuron causes cell death. Lunazine blocks the JNK signaling and protects the retinal neurons in *Drosophila*'s eye [47].

wychwytu LDL z krwiobiegu i zwiększenia ich stężenia we krwi. Statyny (takie jak simwastatyna) – leki obniżające poziom cholesterolu, będące inhibitorami HMG-CoA, powodują wzrost aktywności PCSK9. W badaniach Gu i wsp. [44] do komórek HepG2 wprowadzono 1 μ M simwastatyny i 5 μ M lunazyny, po 24 h zaobserwowano obniżenie cholesterolu całkowitego, zwiększony wychwyt LDL w hepatocytach w porównaniu z podawaniem samej simwastatyny.

Lunazyna a choroby neurodegeneracyjne

Choroba Alzheimera (AD), postępujące zaburzenie neurodegeneracyjne, jest m.in. wynikiem nagromadzenia nierozpuszczalnych płytek amyloidowych beta 42 (A β 42) i białek Tau. Płytki A β 42 powstają z białka prekursora amyloidu (App), który jest glikoproteiną błonową typu I i stanowią centra blaszek starczych. Odkładają się wewnątrz- i zewnątrzkomórkowo. Nadmierna fosforylacja białka tau powoduje rozerwanie cytoszkieletu komórki nerwowej i doprowadza do destrukcji komórki nerwowej. *Drosophila melanogaster* (muszka owocowa) jest bardzo wszechstronnym modelowym organizmem do badania przebiegu i leczenia chorób neurodegeneracyjnych występujących u ludzi. W układzie nerwowym muszki, podobnie jak u człowieka, powstają zmiany związane z procesem starzenia się: zanik neuronów, nagromadzenie się amyloidu, redukcja receptorów dla neuroprzekazników [45, 46]. W badaniach Sarkara i wsp. [47] wykorzystano transgeniczną muszkę owocową UAS- A β 42 (do muszki UAS, poprzez mikroiniekcje wprowadzone zostały dwie kopie ludzkiego amyloidu – β 1-42). Do krzyżówek genetycznych wykorzystano muchy transgeniczne EGFP-Lunasin. Wyniki badań potwierdzają korzyści terapeutyczne lunazyny w chorobie Alzheimera (**rycina 1**).

Podsumowanie

Lunazyna jest jednym z najczęściej badanych peptydów roślinnych. Badania z wykorzystaniem hodowli komórkowych i na modelach zwierzęcych wykazały chemoprotekcyjną rolę lunazyny przeciwko różnym rodzajom nowotworów. Ponadto, wywiera działanie przeciwzapalne, przeciwutleniające, obniża poziom cholesterolu. Wyniki badań biodostępności i bioaktywności przemawiają za włączeniem produktów spożywczych zawierających lunazynę do diety człowieka. Wciąż jednak pozostaje wiele do odkrycia na temat wpływu i mechanizmów działania lunazyny na profilaktykę/terapię raka. Należy również przeprowadzić

szerokie badania kliniczne potwierdzające właściwości lunazyny. Ponadto, nie jest wyjaśniony w pełni mechanizm epigenetyczny działania peptydu. Nie ma również badań dotyczących interakcji ze składnikami żywności oraz lekami.

Piśmiennictwo

- Gwóźdź E, Gębczyński P. Prozdrowotne właściwości owoców i warzyw i ich przetworów. *Post Fitoter.* 2015; (16)4: 268–271.
- Górnicka M, Pierzynowska J, Wiśniewska M, Frackiewicz J. Analiza spożycia suchych nasion roślin strączkowych w latach 1999–2008 w Polsce. *Bromat Chem Toksykol.* 2011; 44(4): 1034–1038.
- Agyei D. Bioactive proteins and peptides from soybeans. *Recent Pat Food, Nutr Agric* 2015; 7(2): 100–107. doi:10.2174/2212798407666150629134141
- Liu J, Jia SH, Kirberger M, Chen N. Lunasin as a promising health-beneficial peptide. *Eur Rev Med Pharmacol Scie.* 2014; 18(14): 2070–2075.
- Galvez AF, de Lumen BO. A soybean cDNA encoding a chromatin-binding peptide inhibits mitosis of mammalian cells. *Nat Biotechnol.* 1999; 17(5): 495–500.
- Ferrier DR. *Biochemia*, wyd. 7 Edra Urban & Partner.
- Balasubramanyam K, Swaminathan V, Ranganathan A, Kundu TK. Small molecule modulators of histone acetyltransferase p300. *J Biol Chem.* 2003; 278(21): 19134–19140.
- Lule VK, Garg S, Pophaly SD, Tomar SK. Potential health benefits of Lunasin: A Multifaceted Soy-Derived Bioactive Peptide. *J Food Sci* 2015; 80(3): R485–494.
- Hernandez-Ledesma B, Hsieh CC, de Lumen BO. Lunasin, a seed peptide with promising cancer preventive properties. *Protein Peptide Letters* 2013; 20(4): 1–9. doi: 10.2174/092986613805290327.
- Alaswad AA, Krishnan HB. Immunological investigation for the presence of lunasin, a chemopreventive Soybean peptide, in the seeds of diverse plants. *J Agric Food Chem.* 2016; 64(14): 2901–2909. doi:10.1021/acs.jafc.6b00445.
- Cruz-Huerta E, Fernández-Tomé S, Arques MC, Amigo L, Recio I, Clemente A, Hernández-Ledesma B. The protective role of the Bowman-Birk protease inhibitor in soybean lunasin digestion: the effect of released peptides on colon cancer growth. *Food Funct.* 2015; 6(8): 2626–2635. doi: 10.1039/c5fo00454c.
- Park JH, Jeong HJ, de Lumen BO. In vitro digestibility of the cancer-preventive soy peptides lunasin and BBI. *J Agric Food Chem.* 2007; 55(26): 10703–10706. doi:10.1021/jf072107c.
- Gonzales de Mejia, Vasconez M, de Lumen BO, Nelson R. Lunasin concentration in different soybean genotypes, commercial soy protein, and isoflavone products. *J Agric Food Chem.* 2004; 52(19): 5882–5887. doi: 10.1021/jf0496752.
- Hernández-Ledesma B, Hsieh CC, de Lumen BO. Lunasin, a novel seed peptide for cancer prevention. *Peptides* 2009; 30(2): 426–430. doi:10.1016/j.peptides.2008.11.002.
- Dia VP, Torres S, De Lumen BO, Erdman JW Jr, De Mejia EG. Presence of lunasin in plasma of men after soy protein consumption. *J Agric Food Chem.* 2009; 57(4): 1260–1266. doi: 10.1021/jf803303k.
- Lam Y, Galvez AF, de Lumen BO. Lunasin suppresses E1A-mediated transformation of mammalian cells but does not inhibit growth of immortalized and established cancer cell lines. *Nutr Cancer.* 2003; 47(1): 88–94. doi: 10.1207/s15327914nc4701_11.
- De Mejia EG, Wang W, Dia VP. Lunasin, with an arginine-glycine-aspartic acid motif, causes apoptosis to L1210 leukemia cells by activation of caspase-3. *Mol Nutr Food Res.* 2010; 54(3): 406–414. doi: 10.1002/mnfr.200900073.
- Dia VP, Gonzales de Mejia. Lunasin promotes apoptosis in human colon cancer cells by mitochondrial pathway activation and induction of nuclear clusterin expression. *Cancer Lett.* 2010; 295(1): 44–53. doi: 10.1016/j.canlet.2010.02.010.
- Dia VP, Gonzales de Mejia. Lunasin induces apoptosis and modifies the expression of genes associated with extracellular matrix and cell adhesion in human metastatic colon cancer cells. *Mol Nutr Food Res.* 2011; 55(4): 623–634. doi: 10.1002/mnfr.201000419.
- Galvez AL, Huang L, Magbanua MJ, Dawson K, Rodriguez RJ. Differential expression of thrombospondin (THBS1) in tumorigenic and nontumorigenic prostate epithelial cells in response to a chromatin-binding soy peptide. *Nutr Cancer* 2011; 63: 623–636. doi: 10.1080/01635581.2011.539312.
- Fernández-Tomé S, Hernández-Ledesma B. An Update on lunasin research, a bioactive seed peptide for health promotion. 2016;

- Recent Progress in Medicinal Plants, Chapter; Phytotherapeutics II. Studium Press LLC, 2016, pp 331–352.
22. 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. *Chem Biol Interact* 2010; 186(2): 127–134. doi: 10.1016/j.cbi.2010.04.027.
 23. Galvez AF, Chen N, Macasieb J, de Lumen BO. Chemopreventive property of a soybean peptide (lunasin) that binds to deacetylated histones and inhibits acetylation. *Cancer Res*. 2001; 61(20): 7473–7478. Published October 2001.
 24. Jeong, HJ, Lam Y, de Lumen BO. Barley lunasin suppresses ras-induced colony formation and inhibits core histone acetylation in mammalian cells. *J Agric Food Chem*. 2002; 50(21): 5903–5908. doi: 10.1021/jf0256945.
 25. Shidal Ch, Inaba JI, Yaddanapudi K, Davis KR. The soy-derived peptide lunasin inhibits invasive potential of melanoma initiating cells. *Oncotarget* 2017; 8(15): 25525–25541. doi: 10.18632/oncotarget.16066.
 26. Jiang Q, Pan Y, Cheng Y, Li H, Liu D, Li H. Lunasin suppresses the migration and invasion of breast cancer cells by inhibiting matrix metalloproteinase-2/-9 via the FAK/Akt/ERK and NF- κ B signaling pathways. *Oncol Rep*. 2016; 36(1): 253–262. doi: 10.3892/or.2016.4798.
 27. Russo MA, Paolillo M, Sanchez-Hernandez Y, Curti D, Cuisani E, Serra M, Colombo L, Schinelli S. A small-molecule RGD-integrin antagonist inhibits cell adhesion, cell migration and induces anoikis in glioblastoma cells. *Int J Oncol*. 2012; 42(1): 83–92. doi: 10.3892/ijo.2012.1708.
 28. Chang HC, Lewis D, Tung CY, Han L, Henriquez SMP, Voiles L, Lupov IP, Pelloso D, Sinn AL, Pollok KE, de Lumen BO, Li F, Blum JS, Srivastava S, Robertson MJ. Soy peptide lunasin in cytokine immunotherapy for lymphoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2014; 63(3): 283–295. doi: 10.1007/s00262-013-1513-8.
 29. Rózanowski P, Kos T, Zajac G, Pawlęga J. Teoretyczne podstawy molekularnego leczenia celowanego w onkologii. *NOWOTWORY J Oncol*. 2005; 55(3): 242–251. https://journals.viamedica.pl/nowo-twory_journal_of_oncology.
 30. Hernández-Ledesma B, de Lumen B, Hsieh Ch. 1997–2012: Fifteen years of research on peptide lunasin. Reviewed. *Bioactive Food Peptides in Health and Disease IntechOpen* 2013; 20(4): 1–9. <http://dx.doi.org/10.5772/52368>.
 31. Poczęta M, Nowak E, Bieg D, Bednarek I. Modyfikacje epigenetyczne a ekspresja genów w nowotworzeniu. *Ann. Acad. Med. Siles*. 2018; 72: 80–89. doi:10.18794/aams/77013.
 32. Jeong HJ, Jeong JB, Kim DS, de Lumen BO. Inhibition of core histone acetylation by the cancer preventive peptide lunasin. *J. Agric. Food Chem*. 2007a; 55: 632–637. doi: 10.1021/jf062405u.
 33. Jeong HJ, Jeong JB, Kim DS, Park JH, Lee JB, Kweon DH, Chung GY, Seo EW, de Lumen BC. The cancer preventive peptide lunasin from wheat inhibits core histone acetylation. *Cancer Lett*. 2007; 255(1): 42–48. doi: 10.1016/j.canlet.2007.03.022.
 34. Garcia-Nebot MJ, Recio I, Hernandez-Ledesma B. Antioxidant activity and protective effects of peptide lunasin against oxidative stress in intestinal Caco-2 cells. *Food Chem Toxicol*. 2014; 65: 155–61. doi: 10.1016/j.fct.2013.12.021.
 35. Zou TB, He TP, Li HB, Tang HW, Xia EQ. The structure-activity relationship of the antioxidant peptides from natural proteins. *Molecules* 2016; 21(1): 72. doi: 10.3390/molecules21010072.
 36. Zhang W, Hao Y, Teng C, Fan X, Yang X, Liu M, Ren G, Tan C. Effects of salt stimulation on lunasin accumulation and activity during soybean germination. *Foods* 2020; 9(118): 1–9. doi: 10.3390/foods9020118.
 37. Ren G, Zhu Y, Shi Z, Li J. Detection of lunasin in quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) and the *in vitro* evaluation of its antioxidant and anti-inflammatory activities. *J Sci Food Agric* 2017; 97(12): 4110–4116. doi: 10.1002/jsfa.8278.
 38. de Mejia EG, Dia P. Lunasin and lunasin-like peptides inhibit inflammation through suppression of NF- κ B pathway in the macrophage. *Peptides* 2009; 30(12): 2388–2398. doi: 10.1016/j.peptides.2009.08.005.
 39. Arango Duque G, Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front. Immunol*. 2014; 5: 491. doi: 10.3389/fimmu.2014.00491.
 40. Green H, Kehinde O. Sublines of mouse 3T3 cells that accumulate lipid. *Cell* 1974; 1(3): 113–116.
 41. Cam A, Sivaguru M, de Mejia EG. Endocytic mechanism of internalization of dietary peptide lunasin into macrophages in inflammatory condition associated with cardiovascular disease. *Plos One* 2013; 8(9): e72115 doi: 10.1371/journal.pone.0072115.
 42. Hsieh CC, Chou MJ, Wang CH. Lunasin attenuates obesity-related inflammation in RAW264.7 Cells and 3T3-L1 adipocytes by inhibiting inflammatory cytokine. *Plos One* 2017; 12(2): e0171969. doi: 10.1371/journal.pone.0171969.
 43. Dai W, Liang Z, Liu H, Zhao G. Lunasin abrogates the expression of matrix metalloproteinases and reduction of type II collagen. *Artif Cells Nanomed. Biotechnol*. 2019; 47(1): 3259–3264. doi: 10.1080/21691401.2019.1623227.
 44. Gu L, Gong Y, Zhao C, Wang Y, Thian Q, Lei G, Liang Y, Zhao W, Tan S. Lunasin improves the LDL-C lowering efficacy of simvastatin via inhibiting PCSK9 expression in hepatocytes and ApoE Mice. *Molecules* 2019; 24(22): 4140. doi: 10.3390/molecules24224140.
 45. De Greeve P, De Leeuw WD, van Zutphen BF. Trends in animal use and animal alternatives. *Altern Lab Anim* 2004; 32 Suppl 1A: 13–19. doi: 10.1177/026119290403201s06.
 46. Walkowiak K, Pacholska-Bogalska J, Szymczak M, Rosiński G. Owady – alternatywne organizmy modelowe do badań chorób człowieka. *Kosmos* 2015; 64(1): 11–20.
 47. Sarkar A, Gogia N, Glenn N, Singh A, Jones G, Powers N, Srivastava A, Kango-Singh M, Sing A. A soy protein Lunasin can ameliorate amyloid-beta 42 mediated neurodegeneration in *Drosophila* eye. *Sci Rep* 2018; 8(1): 13545. doi: 10.1038/s41598-018-31787-7.