

类胡萝卜素代谢物的生物学活性研究进展

何强强, 惠伯棣*, 宫平, 林孔亮
(北京联合大学应用文理学院, 北京 100191)

摘要: 类胡萝卜素在体内具有生物学活性。但是, 类胡萝卜素分子在体内代谢过程中最终会分解成片断, 形成代谢物。这些代谢物的生物学活性、代谢途径和化学变化应当被予以关注。在过去 20 年中, 许多研究结果表明: 类胡萝卜素的代谢物在体内也具有生物学活性, 对健康发挥了重要影响。这些结果对于探索食物中的类胡萝卜素在体内的生物学活性非常重要, 这方面的探索在今天和未来都将会继续下去。本文综述包括 VA 源(如 β -胡萝卜素)和非 VA 源(如番茄红素)类胡萝卜素代谢物的生物学活性研究进展, 并做出总结, 对营养学及食品科学的研究都有一定参考作用。

关键词: 类胡萝卜素; 分解片段; 代谢物; 对称分解; 非对称分解; 维生素 A 源类胡萝卜素; 非维生素 A 源类胡萝卜素; 生物学活性

Research Progress in Bioactivities of Carotenoid Metabolites

HE Qiang-qiang, HUI Bo-di*, GONG Ping, LIN Kong-liang
(College of Applied Arts & Science, Beijing Union University, Beijing 100191, China)

Abstract: Carotenoids have strong bioactivities *in vivo*. However, carotenoids can be finally decomposed into fragments to form metabolites *in vivo*. The bioactivities, metabolism and chemical conversion of those fragments have gained extensive attention. In the last two decades, many investigations have demonstrated that the decomposed fragments of carotenoids reveal strong bioactivities and effect on human health. Therefore, it is important to explore the bioactivities of carotenoids from foodstuffs. In this article, bioactivity studies on pro-vitamin A and non-pro-vitamin A carotenoids, such as β -carotene and lycopene, are reviewed with the aim of providing a reference for nutrition and food science.

Key words: carotenoid; decomposed fragment; metabolite; symmetrical cleavage; asymmetrical cleavage; pro-vitamin A carotenoid; non-pro-vitamin A carotenoid; bioactivity

中图分类号: TS201.24

文献标识码: A

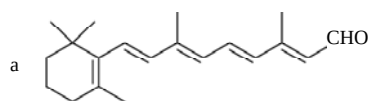
文章编号: 1002-6630(2011)15-0289-07

1 类胡萝卜素研究历史与现状

1.1 类胡萝卜素的分解

类胡萝卜素(carotenoid)是一类天然脂溶性化合物的总称。它们分子中央链上的一系列共轭双键结构导致其对光、热和酸等外界因素异常敏感。在这些条件下, 它们极易分解, 还会发生几何异构化(geometrical isomerization), 形成顺/反异构体(*E*-/*Z*-isomers)。类胡萝卜素分子在体内也可发生分解, 形成多种具有生物学活性的分解片段(decomposed fragment), 也被称为代谢

物(metabolite)。已被人们所熟知的类胡萝卜素体内代谢物是 β -胡萝卜素(β -Carotene)的分解产物——VA, 包括: 视黄醛(retinal)、视黄醇(retinol)、视黄酸(retinoic acid)和无环视黄醛(acycloretinal)等。它们的分子结构见图 1。



收稿日期: 2010-11-01

基金项目: “十一五”国家科技支撑计划项目(2008BAI58B06)

作者简介: 何强强(1986—), 男, 硕士研究生, 研究方向为生物活性物质制备及生理功能。E-mail: 8075874@163.com

*通信作者: 惠伯棣(1959—), 男, 教授, 博士, 研究方向为类胡萝卜素化学及生物化学。E-mail: bodi_hui@ygi.edu.cn

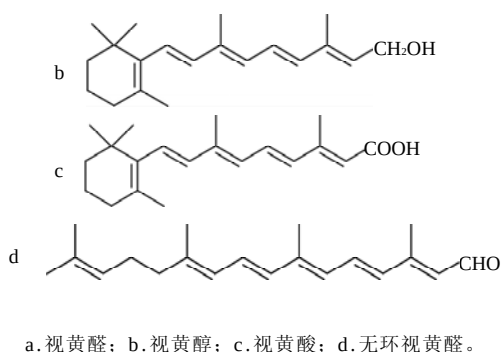


图1 VA源类胡萝卜素裂解片段的分子结构

Fig.1 Molecular structures of decomposed fragments from pro-vitamin A carotenoid

1.2 类胡萝卜素生物学活性的研究历史

在过去50年中,为了探索类胡萝卜素对人类健康和疾病方面的作用,人们开展了很多研究。纵观这个领域的研究历史,将其大致分成3个阶段:

1)早期的研究活动大多着眼于 β -胡萝卜素和其他VA源类胡萝卜素(pro-vitamin A carotenoid);

2)接下来的研究工作大多集中在非VA源类胡萝卜素(non-pro-vitamin A carotenoid),主要包括:番茄红素(lycopene)和叶黄素(lutein);

3)近年来,人们在进一步证实类胡萝卜素分子在体内的生物学活性的基础上,对其在体内代谢物(分解片段)的生物学活性开始了大量的探索。尤其是在近20年来,人们对于类胡萝卜素分子在体内的氧化分解片段的结构细节有了比较详细的认知。这些成果的获得有力地推动了类胡萝卜素体内代谢物在生理学和病理学上的研究。

1.3 类胡萝卜素生物学活性的研究现状

现在这个领域中所面临的首要问题是:需要进一步的证据来证实类胡萝卜素在体内的各种生物学活性及对疾病的防治与控制方面的作用是由其代谢物发挥的,还是由母体分子发挥的。

2 类胡萝卜素的分解

2.1 分解途径

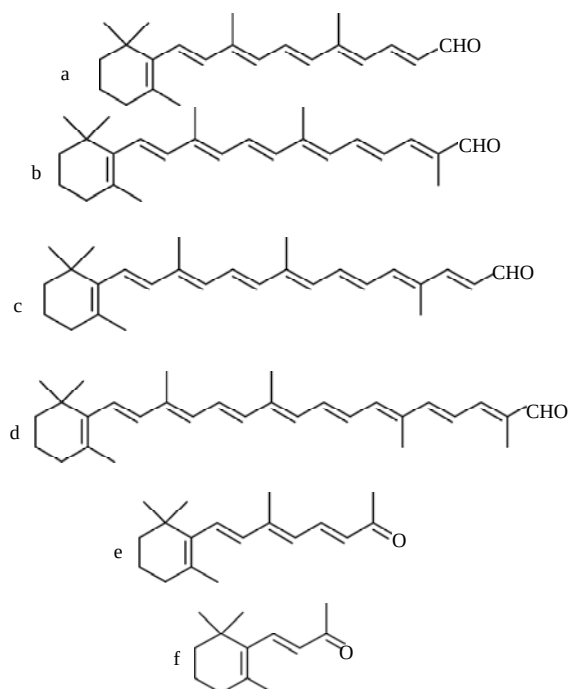
从分子断裂的空间位置和产物来分类,类胡萝卜素分子的分解途径可以分成对称分解和非对称分解。

2.1.1 对称分解

直观地讲,对称分解(symmetrical cleavage)又可被称为均裂(central cleavage),指分子从其几何中心断开。对于几何对称的分子,所形成的产物单一。对于几何上不对称的分子,可形成多种产物。对于维生素源类胡萝卜素,包括 β -胡萝卜素、 α -胡萝卜素(α -carotene)和 β -隐黄质(β -cryptoxanthin),对称分解是它们形成VA

及其衍生物的主要代谢途径^[1]。这种途径通过克隆中心裂解酶 β -胡萝卜素15-15'氧合酶已经被证实。该酶可将类胡萝卜素在15-15'碳双键上断裂。现已证明:VA源类胡萝卜素最重要的氧化产物——类VA在体内许多重要的生理和生化过程(如骨生长和胚胎发育)中起作用^[2]。还有大量证据证明:天然或合成的类VA在预防和治疗人类慢性疾病(包括癌症)时是有效的^[3]。其机理是:类VA可通过调节人体内特定靶器官中的基因表达来发挥这些作用^[4-5]。

2.1.2 非对称分解



a.14'-阿朴- β -胡萝卜素-14'-醛; b.12'-阿朴- β -胡萝卜素-12'-醛; c.10'-阿朴- β -胡萝卜素-10'-醛; d.8'-阿朴- β -胡萝卜素-8'-醛; e.13-阿朴- β -胡萝卜素-13-酮; f. β -紫罗酮。

图2 类胡萝卜素非对称分解片段的分子结构

Fig.2 Molecular structures of asymmetrical decomposed fragments from carotenoid

非对称分解(asymmetrical cleavage)又可被称为非均裂(ex-centric cleavage),指分子从其非几何中心断开,形成多种产物。在哺乳动物体内,类胡萝卜素分解的另一种途径即为非对称分解^[6-7]。这种代谢途径是否存在,曾经历过一个长时间的争论。在早期,来自美国Tufts大学的研究工作者坚持此观点,在其超过50年的职业生涯中,一直与以欧洲Roche公司为中心的研究群体在争论类胡萝卜素的分解途径。直到有一天,这种代谢途径通过对体内一系列属同系物的羰基分解产物的鉴定而得到了证实。这些产物包括:14'-阿朴- β -胡

胡萝卜素-14'-醛(14'-apo- β -caroten-14'-al)、12'-阿朴- β -胡萝卜素-12'-醛(12'-apo- β -caroten-12'-al)、10'-阿朴- β -胡萝卜素-10'-醛(10'-apo- β -caroten-10'-al)、8'-阿朴- β -胡萝卜素-8'-醛(8'-apo- β -caroten-8'-al)以及13-阿朴- β -胡萝卜素-13-酮(13-apo- β -caroten-13-one)。到目前为止,这些产物与视黄酸一起,已被发现于人类、白鼬及大鼠的组织匀浆中^[8-11]。它们的分子结构见图2。

经非对称分解产生的类胡萝卜素代谢物比起母体化合物分子可能具有更重要的生物学活性。这类代谢物可能对几种重要的细胞间传导途径和分子靶标具有特殊的功能,并对癌症的预防有着积极的作用^[3]。类胡萝卜素代谢物这种调节细胞间信息传递和信号通道的能力尤其体现在与细胞周期和细胞凋亡相关的过程中^[4-5]。

2.2 酶促分解

2.2.1 酶促对称分解

如前所述,一些类胡萝卜素(如 β -胡萝卜素、 α -胡萝卜素及 β -隐黄质)可在 β -胡萝卜素15-15'氧合酶(β -carotene 15,15'-oxygenase, BCO1)的作用下在分子的中心双键上对称分解^[12-13]。这种酶已从好几种动物的组织中被克隆出来。这些酶在生物学和酶学方面的特征也已有报道。它们对类胡萝卜素及VA的代谢起着重要作用。从几种小鼠和人体组织(如肝、肾、肠、睾丸)中,可以发现并分离出这些酶。有一种取自离体的人类肝脏cDNA库的BCO1酶表现出了对 β -胡萝卜素和仅含有一个 β 环的 β -隐黄质的分解活性^[14]。它对 β -隐黄质的亲和力大约为对 β -胡萝卜素的4倍,而未检测到它对番茄红素和玉米黄质产生分解作用^[15]。在另一项研究中,以番茄红素和BCO1饲喂果蝇或用天然的动物器官(如大鼠的肝脏和肠道)培养也没有检测到BCO1酶可催化番茄红素的分解。因此,可以认为:底物中 β 环的存在似乎是这种酶表现出活性的先决条件^[16]。

但许多证据表明:番茄红素在体内是可以发生对称分解的。有一项研究的结果表明:取自小鼠的BCO1就显示了对番茄红素的分解活性,产物为无环视黄醛^[17]。反应的前提条件是:番茄红素的浓度需是 β -胡萝卜素浓度的2.5~3倍。但是,在这项研究中,用作BCO1底物的番茄红素是全反式结构还是包含了顺式异构体,目前尚不清楚。如果BCO1可作用于番茄红素的顺式异构体,那产物是什么呢?这是一个值得在未来探索的问题。

2.2.2 酶促非对称分解

如前所述,在脊椎动物体内,类胡萝卜素有另外一种代谢途径:在其分子的多烯烃链上某个双键(而不是15-15'碳双键)上不对称分解,生成多样性的产物^[6-7]。这种分解的途径通过对 β -胡萝卜素9-10氧合酶(β -carotene 9,10-oxygenase, BCO2)的鉴定最终得以确认。近来的

研究表明:这种酶不仅可催化VA源类胡萝卜素的非对称分解,同时也可催化非VA源类胡萝卜素(如番茄红素)的非对称分解^[18]。这方面的研究工作可以归纳到如下几个方面:

2.2.2.1 β -胡萝卜素底物

小鼠、人类及斑马鱼中,催化类胡萝卜素分解的第二种裂解酶 β -胡萝卜素9-10氧合酶BCO2已经被克隆。BCO2对9-10位的双键碳有专一性。例如,对 β -胡萝卜素应用BCO2,可产生10'-阿朴- β -胡萝卜素-10'-醛和 β -紫罗兰酮^[19]。在体内或者体外,脱辅基- β -胡萝卜素进一步分解,可形成VA的前体。它们可进一步氧化为相应的脱辅基- β -视黄酸。脱辅基- β -视黄酸随之可能经历一个类似脂肪酸 β -氧化的过程,产生视黄酸^[11]。然而,更短碳链的其他脱辅基- β -视黄醇类化合物是由初级分解产物进一步代谢而来的,还是由类胡萝卜素其他双键断裂而形成的,目前尚不清楚。总体来讲,对BCO2分解类胡萝卜素的能力目前的了解有限。

在另一项实验中,人们也注意到BCO2的底物 β -胡萝卜素的构型。这项研究的结果表明:白鼬组织中的BCO2可催化分解全反式 β -胡萝卜素的9、10碳双键^[18]。

2.2.2.2 番茄红素底物

第一次证明小鼠体内BCO2可催化番茄红素裂解的能力是间接地观察大肠杆菌体内番茄红素的积累来进行的^[19]。当BCO2被诱导时,大肠杆菌中的番茄红素会出现脱色,原因是番茄红素的分解^[18]。

到目前为止,白鼬组织中的BCO2已被克隆,并被鉴定出了许多特性。在一项研究中,人们可以观察到:白鼬的BCO2无法分解全反式的番茄红素,但可分解顺式番茄红素。目前还不明确,为什么白鼬的BCO2会优先将5Z-和13Z-的番茄红素分解为10'-脱辅基番茄红素^[20]。可以被推测的原因包括:第一,番茄红素顺式异构体的结构类似 β -胡萝卜素分子的环结构,所以更适宜酶在底物上的结合;第二,不同的溶解性可能是另一个关键因素。顺式异构体比反式异构体表现了更好的溶解性,以及更小的聚集形成倾向。如果这些推测被证明,在通过消化道摄入全反式番茄红素后动物体内和人体血清和组织中顺式番茄红素浓度大幅度上升的现象就可以得到解释^[21]。

2.2.2.3 酶学特征的描述

在草地夜蛾这种昆虫体内,BCO2在细胞中表达时,可测得其对全反式 β -胡萝卜素底物的稳定酶特征性常数——米氏常数 K_m 的值。但对于番茄红素底物来讲,测出稳定的 K_m 值则很困难。难度来自于番茄红素分子无法控制的自动异构化^[22]。

2.3 非酶促分解

根据有机化学的知识,许多类胡萝卜素在体外的非酶促氧化降解(non-enzymic oxidative breakdown)产物是人们可以认知的。以番茄红素为例,由于番茄红素对自氧化和自由基氧化的敏感性,这个化合物在有氧化剂存在的条件下可以迅速分解成一系列可知的片段。同样,在体内,如果人体或动物的组织暴露于诸如吸烟和饮酒这样的高氧化压力环境中,其中的番茄红素在体内非酶促环境中也可以发生分解,形成分解产物,即代谢物^[23]。这个过程和产物可能具有很重要的生物学意义。遗憾的是:到目前为止,这一过程并未被完全理解和重视,人们对体内这一过程的分解产物的结构也知之甚少。在国际上,美国、以色列、法国等国的研究人员都对此进行过探索。在国内,北京联合大学应用文理学院惠伯棣教授的实验室曾经试图用体外高锰酸钾氧化和臭氧氧化模拟的方法对此进行过研究,但得出的结论性结果有限。毫无疑问,这是一个非常值得付出努力去探索的领域。在这一领域中的探索将会得到意想不到的收获。

2.4 分解产物在体内的检测

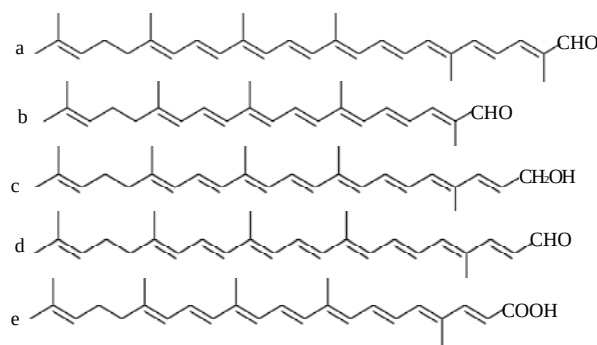
2.4.1 β -胡萝卜素分解产物的检测

视黄醛、视黄醇、视黄酸及视黄基醛都可以在人体或动物的血浆及组织中检出。目前可采用 C_{14} 标记物示踪的方法进行定量检测^[24]。在给鸡饲喂定量的 β -胡萝卜素后,从其肠道中可定量检出丰富的 8'-阿朴- β -胡萝卜素-8'-醛、10'-阿朴- β -胡萝卜素-10'-醛及 12'-阿朴- β -胡萝卜素-12'-醛^[7]。同时,从灌胃了 β -胡萝卜素的白鼬肠黏膜中可定量检出 10'-阿朴- β -胡萝卜素-10'-醛及 12'-阿朴- β -胡萝卜素-12'-醛^[25-26]。

2.4.2 番茄红素分解产物的检测

用 C_{14} 标记的番茄红素定量饲喂大鼠 24h 后,从其肝脏中可检测到 8'-阿朴-番茄红素-8'-醛(8'-apolycopene-8'-al)及 12'-阿朴-番茄红素-12'-醛(12'-apolycopene-12'-al)。同时被检出的还有大量未知的极性短链化合物。当以番茄红素补充剂饲喂白鼬 9 周后,取其肺组织进行 HPLC 检测,可看到 10'-阿朴-番茄红素-10'-醇(10'-apolycopene-10'-ol)^[18]。这种化合物应是 10'-阿朴-番茄红素-10'-醛(10'-apolycopene-10'-al)的氧化产物。但 10'-阿朴-番茄红素-10'-醛和 10'-阿朴-番茄红素-10'-羧酸(10'-apolycopene-10'-oic acid)都未见检出。可能的情况是:10'-阿朴-番茄红素-10'-醛是一种存在时间很短的中间体。如果 10'-阿朴-番茄红素-10'-羧酸是存在的话,则可能是其浓度低到无法被检出^[27]。这些物质的分子结构见图 3。然而,在不同动物模型中,并没有一致的发现。

在从事本类胡萝卜素的体内代谢研究工作中,其分子裂解片断的定性和定量检测是首要的工作内容,性能优越、数据可靠的 HPLC-MS 设备和出色使用能力是基本的所需。目前,在国内从事类胡萝卜素代谢相关研究工作的实验室中,具备这种条件的并不多。这是国内研究工作者需要付出努力去建设的重点。



a. 8'-阿朴番茄红素-8'-醛; b. 12'-阿朴番茄红素-12'-醛; c. 10'-阿朴番茄红素-10'-醇; d. 10'-阿朴番茄红素-10'-醛; e. 10'-阿朴番茄红素-10'-羧酸。

图3 番茄红素在体内裂解产物的分子结构

Fig.3 Molecular structures of decomposed fragments from lycopene in vivo

3 类胡萝卜素体内代谢物的生物学活性研究

3.1 VA 及其信号通道

3.1.1 VA 源类胡萝卜素及其代谢物

在体内,VA 源类胡萝卜素(如 β -胡萝卜素)及它的非均裂代谢产物可作为全反式视黄酸和 9-顺式视黄酸的前体。它们分别是视黄酸受体和 VA 受体的配位体^[11,28-29]。这方面的研究工作主要集中在视觉生理及相关领域中。此外,在以癌细胞为对象的研究中也涉及了这方面的内容^[30]。

由于在体内 VA 受体的表达和功能调节的作用,VA 源类胡萝卜素可能在癌细胞的抑制方面发挥重要作用。已有报道:用 β -胡萝卜素和其氧化代谢物 14'-阿朴- β -胡萝卜素-14'-羧酸治疗癌症时,在正常的支气管上皮细胞中,致癌因子可以被完全逆转^[31]。近期,这方面的报道有许多,但结果相互矛盾的现象令人对这些结果产生质疑。人们还需经过进一步的探索才能得到最终的结论。其他 VA 源类胡萝卜素(如 β -隐黄质、 α -胡萝卜素)对细胞的保护作用近来也有报道^[32]。但关于这些类胡萝卜素任何的作用机制及其代谢物的代谢途径均未被阐明。其境况可能与 β -胡萝卜素的情况相似,但需要证实。

3.1.2 非VA源类胡萝卜素及其代谢物

非VA源类胡萝卜素(如番茄红素)和其代谢物是否以相似的方式发挥作用目前不清楚的细节很多^[31-32]。已知的一些信息包括:

无环视黄醛和无环视黄酸是番茄红素非的均裂产物。有报道评价了它们对RARE的转移活化能力^[33]。现已证明,无环视黄酸可以通过与RAR α 的相互作用转移活化RARARE受体基因。这种活化能大约是视黄酸的100倍。然而,亲和力和研究显示,无环视黄酸对RXR α 的解离常数大约在50~150nmol/L之间,低于全反式视黄酸两个数量级,同时完整的番茄红素分子没有对任何受体表现出明显的亲和力。但服用番茄红素可引起RARE受体基因转移活性的减弱^[33]。在RAR β 2上曾经有相似的发现。只有当无环视黄酸的浓度为视黄酸的500倍时,才可以观察到其对荧光素酶和 β -半乳糖受体的活性作用^[34]。在这项研究中,若将无环视黄酸换成完整的番茄红素分子,则即使给予同样高的浓度,也观察不到它对受体转移活性的影响^[35]。

现在关注的一个问题是:10'-阿朴番茄红素-10'-羧酸是否可以作为RARS的激活剂。选用不同阶段的3种肺癌细胞株:NHBE(正常的人体支气管上皮细胞株)、BEAS-2B(一种支气管上皮细胞株)以及A549(一种非小细胞癌细胞株),在渐增浓度的10'-阿朴番茄红素-10'-羧酸中培养48h后,在NHBE和BEAS-2B细胞株中观察到了RAR β mRNA量的依赖性增长。这证明了10'-阿朴番茄红素-10'-羧酸的作用类似于全反式视黄酸。RAR β mRNA表达量增加的原因可能是由于增加了RAR β 启动区的转移活化性^[36-37]。

另外,已证明番茄红素氧化产物可以加强细胞间隙连接通讯^[38]。尽管细胞水平的实验中可观察到这些现象,但这些现象都未在生物体内检出过。所以,对番茄红素的许多生理学意义至今仍不明确。

3.2 类胡萝卜素代谢物对细胞通道与信号传导的影响

除了参与VA代谢途径,类胡萝卜素代谢物还可能参与不依赖于VA的代谢途径^[3]。综述已有的文献报道,这方面的结果可被例举如下:

3.2.1 类胡萝卜素代谢物在体内诱导酶的作用

不仅 β -胡萝卜素还有一些非VA前体类胡萝卜素(包括番茄红素)都显示了在体内和体外诱导第二相酶的能力^[39-41]。在用多种类胡萝卜素饲喂的大鼠体内观察到了葡糖醛酸基转移酶和NQO1酶的诱导反应。斑蝥黄素和虾青素被确切地证明可以诱导第二相酶的活性^[40]。在另一项研究中,以0.001~0.1g/kg体质量的剂量范围饲喂Wistar雄性大鼠番茄红素两周,结果发现了几种第一相酶和第二相酶剂量依赖型的诱导反应。另外,在补充番茄红素后,肝脏以及红细胞中的第二相酶(如GR、

GST和NQO1)的活性都有所上升^[42]。这种番茄红素引起的第二相酶的诱导在其他的动物研究中也有报道。但是,这是由番茄红素分子引起的,还是由其代谢物引起的?目前还不能确定。

那么,所诱导的酶的功能是什么呢?抗氧化是一个比较被集中关注的活性。如果番茄红素(也可能是10'-阿朴番茄红素-10'-羧酸)可能通过诱导抗氧化酶而具有抗氧化活性,那么,其他的类胡萝卜素或其代谢物是否也可以通过诱导第二相酶而发挥抗氧化功能呢?目前,这些还都需要进一步的探索。

3.2.2 类胡萝卜素代谢物与有丝分裂蛋白活化激酶

有丝分裂蛋白活化激酶家族中包括激酶(JNK)和细胞外信号调节激酶(ERK)等。它们受细胞外部的刺激后会发生磷酸化,并被活化。这是癌症发病的过程之一。换言之,环境压力可能是致癌的重要成因。JNK表现出了对位于Ser-63和Ser-67的原癌基因的调节作用,并增强了蛋白的转录活性,从而可上调细胞的增生和凋亡。ERK也同样可以调节原癌基因^[43-44]。番茄红素显示了对JNK、p38和ERK及转录因子NF- κ B的抑制作用^[45]。10'-阿朴番茄红素-10'-羧酸也显示了对人类肝脏细胞THLE-2的诱导凋亡作用^[46-47]。

3.2.3 类胡萝卜素代谢物与胰岛素生长因子IGFs途径

研究表明:含有胰岛素生长因子的信号系统在番茄红素的代谢中起作用^[48]。IGF-1和IGF-2都是有丝分裂原。它们在调节细胞增殖、分化和凋亡中起重要的作用^[49]。事实上,有充足的证据表明:细胞质中的IGF-1浓度与患前列腺癌^[50]、乳腺癌^[51]、结肠癌^[52]的风险相关。目前流行病学研究提出的正面证据认为:番茄红素对一系列上皮细胞癌有预防作用,特别是对前列腺癌、乳腺癌、结肠癌和肺癌有显著的预防作用。目前的流行性病学研究与体外实验一致认为:饮食中番茄红素的高摄入量与IGF-1de循环浓度和IGFBPs高浓度有关^[53]。

3.2.4 类胡萝卜素代谢物和细胞间隙连接通道

细胞间隙连接通路可起控制细胞的生长、分化、增殖和凋亡的作用^[54]。现在已有大量的证据表明细胞间隙连接通路的丢失是一个致癌的标志^[55]。同时,连接蛋白和结合蛋白已被作为化学预防癌症的目标蛋白。VA和类胡萝卜素已被证明可增加正常细胞和转化细胞之间的连接^[56-57]。一些研究的结果表明:VA和非VA源类胡萝卜素都可上调细胞间隙连接蛋白43(Cx43)mRNA的表达^[54-55]。在治疗过程中,视黄酸在6h内就能增加细胞间隙连接蛋白的表达。而对于类胡萝卜素分子,产生同样效果的治疗需要大约需3倍以上的时间^[58-59]。这一反应的滞后,往往是由于代谢产物形成的滞后。从体外实验得出的若干证据表明:类胡萝卜素(尤其是番茄红

素)氧化代谢物的作用是增加细胞间隙连接的通路。在番茄果实中发现的5,6-环氧番茄红素能增加间隙连接蛋白在人角质层中的表达^[60]。

4 总 结

从本文的综述中,似乎可以得出这样的结论:适量的类胡萝卜素代谢物对慢性疾病和甚至某些癌症具有防治作用。了解类胡萝卜素代谢物的生物学活性是很重要的,因为这有助于理解它们具有健康功能的机理。尽管如此,在本文开始所提到的重要问题至今仍然是没有确切答案的,那就是:这些作用是由完整的类胡萝卜素分子直接作用的结果,还是其代谢物(对称或非对称分解产物)作用的结果。许多人确实在支持代谢物作用的观点。即使如此,仍需要付出更多的努力去证实这种观点。

参考文献:

- [1] WANG Xiangdong, KRINSKY N I. The bioconversion of beta-carotene into retinoids[J]. Subcell Biochem, 1998, 30: 159-180.
- [2] CHAMBON P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors[J]. FASEB, 1996, 940(10): 940-954.
- [3] ALTUCCI L, GRONOEMEYER H. The promise of retinoids to fight against cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2001, 1(3): 181-193.
- [4] FIELDS A L, SOPRANO D R, SOPRANO K J. Retinoids in biological control and cancer[J]. Cell Biochem, 2007, 102(4): 886-898.
- [5] DUESTER G. Retinoic acid synthesis and signaling during early organogenesis[J]. Cell, 2008, 134(6): 921-931.
- [6] GLOVER J. The conversion of beta-carotene into vitamin A[J]. Vitam Horm, 1960, 18: 371-386.
- [7] SHARMA R V, MATHUR S N, DMITROVSKII A A, et al. Studies on the metabolism of beta-carotene and apo-beta-carotenoids in rats and chickens[J]. Biochim Biophys Acta, 1976, 486(1): 183-194.
- [8] WANG Xiangdong, TANG Guanwen, FOX J G, et al. Enzymatic conversion of beta-carotene into beta-apo-carotenals and retinoids by human, monkey, ferret, and rat tissues[J]. Arch Biochem Biophys, 1991, 285(1): 8-16.
- [9] TANG Guanwen, WANG Xiangdong, RUSSELL R M, et al. Characterization of beta-apo-13-carotenone and beta-apo-14'-carotenal as enzymic products of the excentric cleavage of beta-carotene[J]. Biochemistry, 1991, 30(41): 9829-9834.
- [10] WANG Xiangdong, KRINSKY N I, TANG Guanwen, et al. Retinoic acid can be produced from excentric cleavage of β -carotene in human intestinal mucosa[J]. Arch Biochem Biophys, 1992, 293(2): 298-304.
- [11] WANG Xiangdong, RUSSELL R M, LIU Chun, et al. beta-Oxidation in rabbit liver *in vitro* and in the perfused ferret liver contributes to retinoic acid biosynthesis from beta-apo-carotenoids acid[J]. Biol Chem, 1996, 271(43): 26490-26498.
- [12] GOODMAN D S, HUANG H S. Biosynthesis of vitamin A with rat intestinal enzymes[J]. Science, 1965, 149: 879-880.
- [13] OLSON J A, HAYAISHI O. The enzymatic cleavage of β -carotene into vitamin A by soluble enzymes of rat liver and intestine[J]. Proc Natl Sci USA, 1965, 54(5): 1364-1369.
- [14] SHARONI Y, DANILENKO M, DUBI N, et al. Carotenoids and transcription[J]. Arch Biochem Biophys, 2004, 430(1): 89-96.
- [15] LINDQVIST A, ANDERSSON S. Biochemical properties of purified recombinant human β -carotene 15, 15'-monooxygenase[J]. Biol Chem, 2002, 227(26): 23942-23948.
- [16] NAGAO A, OLSON J A. Enzymatic formation of 9-*cis*, 13-*cis*, and all-*trans* retinals from isomers of β -carotene[J]. FASEB J, 1994, 8(12): 968-973.
- [17] REDMOND T M, GENTLEMAN S, DUNCAN T, et al. Identification, expression and substrate specificity of a mammalian beta-carotene 15,15'-dioxygenase[J]. Biol Chem, 2001, 276(9): 6560-6565.
- [18] HU Kangquan, LIU Chun, ERNST H, et al. The biochemical characterization of ferret carotene-9', 10'-monooxygenase catalyzing cleavage of carotenoids *in vitro* and *in vivo*[J]. Biol Chem, 2006, 281(28): 19327-19338.
- [19] KIEFER C, HESSEL S, LAMPERT J M. Identification and characterization of a mammalian enzyme catalyzing the asymmetric oxidative cleavage of provitamin A[J]. Biol Chem, 2001, 276(17): 14110-14116.
- [20] LIU Chun, LIAN Fuzhi, SMITH D E, et al. Lycopene supplementation inhibits lung squamous metaplasia and induces apoptosis via up-regulating insulin-like growth factor-binding protein 3 in cigarette smoke-exposed ferrets[J]. Cancer Res, 2003, 63(12): 3138-3144.
- [21] LIU Chun, RUSSELL R M, WANG Xiangdong. Lycopene supplementation prevents smoke-induced changes in p53, p53 phosphorylation, cell proliferation[J]. Nutr, 2006, 136(1): 106-111.
- [22] BOILEAU A C, MERCHEN N R, WASSON K, et al. Cis-lycopene is more bioavailable than trans-lycopene *in vitro* and *in vivo* in lymph-cannulated ferrets[J]. Nutr, 1999, 129(6): 1176-1181.
- [23] WU Kana, SCHWARTS S J, PLATZ E A, et al. Variation in blood lycopene and its isomers over time in a cohort of US men[J]. Journal of Nutrition, 2003, 133(6): 1930-1936.
- [24] HO C C, de MOURA F F, KIM S H, et al. Excentric cleavage of beta-carotene *in vivo* in a healthy man[J]. Clin Nutr, 2007, 85(3): 770-777.
- [25] WANG Xiangdong, MARINI R P, HEBUTERME X, et al. Vitamin E enhances the lymphatic transport of beta-carotene and its conversion to vitamin A in the ferret[J]. Gastroenterology, 1995, 108(3): 719-726.
- [26] HEBUTERME X, WANG Xiangdong, SMITH D E, et al. *in vivo* biosynthesis of retinoic acid from beta-carotene involves and excentric cleavage pathway in ferret intestine[J]. Lipid Res, 1996, 37(3): 482-492.
- [27] GAJIC M, ZARIPHEH S, SUN Furong, et al. Apo-8'-lycopenal and apo-12'-lycopenal are metabolic products of lycopene in rat liver[J]. Nutr, 2006, 136(6): 1522-1527.
- [28] NAPOLI J L, RACE K R. Biogenesis of retinoic acid from beta-carotene. Differences between the metabolism of beta-carotene and retinal[J]. Biol Chem, 1988, 263(33): 17372-17377.
- [29] WANG Xiangdong, KRINSKY N I, BENOTTI P N, et al. Biosynthesis of 9-*cis*-retinoic acid from 9-*cis*-beta-carotene in human intestinal mucosa *in vitro*[J]. Arch Biochem Biophys, 1994, 313(1): 150-155.
- [30] PONNAMPERUMA R M, SHIMIZU Y, KIRCHHOFF S M, et al. beta-Carotene fails to act as a tumor promoter, induces RAR expression, and prevents carcinoma formation in a two-stage model of skin carcinogenesis in male Sencar mice[J]. Nutr Cancer, 2000, 37(1): 82-88.
- [31] PRAKASH P, LIU Chun, HU Kangquan, et al. beta-Carotene and beta-apo-14'-carotenoids prevent the reduction of retinoic acid receptor beta in benzo[a]pyrene-treated normal human bronchial epithelial cells[J]. Nutr, 2004, 134(3): 667-673.
- [32] LIAN Fuzhi, HU Kangquan, RUSSELL R M, et al. beta-Cryptoxanthin inhibits the growth of immortalized human bronchia epithelial cells and non-small cell lung cancer cells and up-regulates retinoic acid receptor Beta expression[J]. Cancer, 2006, 119(9): 2084-2089.
- [33] BEN-DOR A, NAHUM A, DANILENKO M, et al. Effects of acyclo-

- retinoic acid and lycopene on activation of the retinoic acid receptor and proliferation of mammary cancer cells[J]. Arch Biochem Biophys, 2001, 391(2): 295-302.
- [34] STAHL W, VONLAAR J, MARTIN H D, et al. Stimulation of gap junctional communication: comparison of acyclo-retinoic acid and lycopene [J]. Arch Biochem Biophys, 2000, 373(1): 271-274.
- [35] ARAKI H, SHIDOJI Y, YAMADA Y, et al. Retinoid agonist activities of synthetic geranylgeranoic acid derivatives[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1995, 209(1): 66-72.
- [36] LIAN Fuzhi, SMITH D E, EMST H, et al. Apo-10'-lycopenoic acid, inhibits the growth of lung cancer cells *in vitro* and suppresses lung carcinogenesis in A/J mice *in vivo*[J]. Carcinogenesis, 2007, 28(7): 1567-1574.
- [37] SUZUKI T, MATSUI M, MURAYAMA A. Biological activity of (all-E)-beta-apo-12'-carotenoic acid and the geometrical isomers on human acute promyelocytic leukemia cell line HL-60[J]. Nutr Sci Vitaminol, 1995, 41(6): 575-585.
- [38] VINE A L, LEUNG Y M, BERYRAM J S. Transcriptional regulation of connexin 43 expression by retinoids and carotenoids: similarities and differences[J]. Mol Carcinogenesis, 2005, 43(2): 75-85.
- [39] BEN-DOR J, STEINER M, GHEBER M, et al. Carotenoids activate the antioxidant response element transcription system[J]. MOL, Cancer Ther, 2005, 4(1): 177-186.
- [40] GRADELET S, ASTORG P, LEJCERC J, et al. Effects of canthaxanthin, astaxanthin, lycopene and lutein on liver xenobiotic-metabolizing enzymes in the rat [J]. Xenobiotica, 1996, 26(1): 49-63.
- [41] BREINHOLT V, LAURIDSEN S T, DANESHVAR B, et al. Dose-response effects of lycopene on selected drug-metabolizing and antioxidant enzymes in the rat[J]. Cancer Lett, 2000, 154(2): 201-219.
- [42] BHUVANESWARI V, VELMURUGAN B, BALASENTHIL S, et al. Chemopreventive efficacy of lycopene on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis[J]. Fitoterapia, 2001, 72(8): 865-874.
- [43] DAVIS R J. Signal transduction by the JNK group of MAP kinase[J]. Cell, 2008, 103: 239-252.
- [44] KARIN M, LIU Zhenggang, ZANDI E. AP-1 function and regulation[J]. Curr Opin Cell Biol, 1995, 9(2): 240-246.
- [45] KIM G Y, KIM J H, AHN S C, et al. Lycopene suppresses the lipopolysaccharide-induced phenotypic and functional maturation of murine dendritic cells through inhibition of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor-kappaB[J]. Immunology, 2004, 113(2): 203-211.
- [46] HU Kangquan, LIU Chun, ERNST H, et al. The biochemical characterization of ferret carotene-9',10'-monooxygenase catalyzing cleavage of carotenoids *in vitro* and *in vivo*[J]. Biol Chem, 2006, 281(28): 19327-19338.
- [47] SRINIVAS H, JUROSKE D M, KALYANKRISHNA S, et al. c-Jun N-terminal kinase contributes to aberrant retinoid signaling in lung cancer cells by phosphorylating and inducing proteasomal degradation of retinoic acid receptor[J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(3): 1054-1069.
- [48] KARAS M, AMIR H, FISHMAN D, et al. Lycopene interferes with cell cycle progression and insulin-like growth factor I signaling in mammary cancer cells[J]. Nutr Cancer, 2000, 36(1): 101-111.
- [49] YU H, ROHAN T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression[J]. Natl Cancer Inst, 2000, 92(18): 1472-1489.
- [50] CHEN J M, STAMPFER M J, GIOVANNUCCI E, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study [J]. Science, 1998, 279(5350): 563-566.
- [51] HANKINSON S E, WILLETT W C, COLDITZ G A, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-1 and risk of breast cancer[J]. Lancet, 1998, 351(9113): 1393-1396.
- [52] MA J, POLLAK M N, GIOVANNUCCI E, et al. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature [J]. Natl Cancer Inst, 1999, 91(4): 317-331.
- [53] CLINTON S K, EMENHISER C, SCHWARTZ S J, et al. *cis-trans* Lycopene isomers, carotenoids, and retinol in the human prostate[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1996, 5(10): 823-833.
- [54] TROSKO J E, CHANG Chiacheng, UPHAM B, et al. Epigenetic toxicology as toxicant-induced changes in intracellular signalling leading to altered gap junctional intercellular communication[J]. Toxicol Lett, 1998, 102: 71-78.
- [55] KING T J, BERTRAM J S. Connexins as targets for cancer chemoprevention and chemotherapy[J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 1719(1/2): 146-160.
- [56] ZHANG Hong, KOTAKE-NARA E, ONO H, et al. A novel cleavage product formed by autooxidation of lycopene induces apoptosis in HL-60 cells[J]. Free Radic Biol Med, 2003, 35(12): 1653-1663.
- [57] HHOSSAIN M Z, WILKENS L R, MHTA P P, et al. Enhancement of gap junctional communication by retinoids correlates with their ability to inhibit neoplastic transformation[J]. Carcinogenesis, 1989, 10(9): 1743-1748.
- [58] RGRS M, BERESTECKY J M, HOSSAIN M Z, et al. Retinoid-enhanced gap junctional communication is achieved by increased levels of connexin 43 mRNA and protein[J]. Mol Carcinogenesis, 1990, 3(6): 335-343.
- [59] ZHANG Lixin, COONEY R V, BERTRAM J S, et al. Carotenoids enhance gap junctional communication and inhibit lipid peroxidation in C3H/10T1/2 cells: relationship to their cancer chemopreventive action [J]. Carcinogenesis, 1991, 12(11): 2109-2114.
- [60] KHACHIK F, BEECHER G R, SMITH J C. Lutein, lycopene, and their oxidative metabolites in chemoprevention of cancer[J]. Cell Biochem, 1995, 59(22): 236-246.