

植物中的褪黑激素及其功能

张贵友,刘伟华,戴尧仁

(清华大学 生物科学与技术系,北京 100084)

摘要: 褪黑激素是普遍存在于动物体内的吲哚类激素,具有多种复杂的生物学功能。近年来人们发现植物中也含有褪黑激素并已经在多种植物中特别是食用和药用植物中检测出来。在植物中广泛进行褪黑激素的研究将对人类的营养、医药和农业提供非常有益的信息。

关键词: 褪黑激素;植物;自由基

中图分类号: R282.71 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2003)01-0087-03

Presence and possible function of melatonin in plants

ZHANG Gui-you, LIU Wei-hua, DAI Yao-ren

(Department of Biological Sciences and Biotechnology, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

Key words melatonin; plants; free radical

褪黑激素(melatonin)又称松果体素,化学名称为 *N*-乙酰基-5-甲氧基色胺。自 1958 年 Lerner 首先从动物松果体中提取出来以后,人们对其进行了广泛的研究,并且已经证实从低等的涡虫类、软体类直至脊椎动物体内都有褪黑激素的存在。褪黑激素作为一种生物时相药(chronobiotic agent)可以有效地改善睡眠,尤其是对于长时间乘坐飞机、长期夜间工作而造成的时差综合症和盲人睡眠节律紊乱有明显的疗效。近年研究表明褪黑激素具有提高机体免疫功能、延缓衰老等作用,因此受到普遍重视。自 20 世纪 90 年代初首次在植物中发现褪黑激素以后,人们陆续从多种植物中检测出褪黑激素,说明其在植物中也是普遍存在的。

1 植物中褪黑激素的含量

1993 年开始有了关于高等植物中褪黑激素的报道,以后陆续在食用植物、药用植物^[1]和其他一些植物中发现了褪黑激素的存在^[2]。到目前为止,人们已经对近 50 种与人类生活密切相关的植物进行了褪黑激素含量的测定。其中包括粮食作物、蔬菜以及药用植物。特别引人注目的是一些褪黑激素含量很高的药用植物,如表 1。而一般脊椎动物血浆中的褪黑激素含量在 20 到几百 pg/mL 的水平。有趣的是,迄今为止在马铃薯和烟草叶中没有检测到褪黑激素的存在^[3],而且早在 20 世纪 50 年代就有人报道作为褪黑激素合成过程中的一种重要中间产物 5 羟色氨,在马铃薯中的检测含量为零。除马铃薯外,所有检测过的植物种子中都含有褪黑激素。如果确实如此,那么马铃薯就可以作为一种研究褪黑激素的对照材料。

由于植物组织中含有非常复杂的化学成分,所以许多学者采用 HPLC-RIA 液相色谱-质谱联用(LC-MS)、气相色谱-

质谱联用(GC-MS)方法以提高检测的准确性。通过实验探索出一种高回收率的纯化方法和高灵敏度的检测手段对研究植物中褪黑激素的含量水平及分布是十分重要的。

表 1 一些药用植物中褪黑激素的含量

Table 1 Melatonin contents in various medicinal plants

植物名称	样品	含量/(ng·g ⁻¹)
菊蒿 <i>Tanacetum parthenium</i>	新鲜绿叶	2.45×10 ³
	新鲜黄叶	1.92×10 ³
	冻干绿叶	2.19×10 ³
	冻干黄叶	1.61×10 ³
	烤干绿叶	1.69×10 ³
	烤干黄叶	1.37×10 ³
贯叶连翘 <i>Hypericum perforatum</i>	花	4.39×10 ³
	叶	1.75×10 ³
黄芩 <i>Scutellaria baicalensis</i>		7.11×10 ³
美黄芩 <i>Scutellaria lateriflora</i>		90
tanacet		570
苦苣菜 <i>Silybum marianum</i>		2
罂粟 <i>Papaver somniferum</i>		6
茴芹 <i>Pimpinella anisum</i>		7
亚麻 <i>Linum usitatissimum</i>		12
小豆蔻 <i>Elettaria cardamomum</i>	干种子	15
紫苜蓿 <i>Elettaria cardamomum</i>		16
胡芦巴 <i>Trigonella foenum-graecum</i>		43
枸杞 <i>Lycium barbarum</i>		103
黑芥 <i>Brassica nigra</i>		129
白芥 <i>Brassica hirta</i>		189

2 褪黑激素的合成节律

2.1 动物中褪黑激素的合成节律: 在脊椎动物中,褪黑激素主要在松果腺中合成。其浓度变化总是和光暗相联系,且以 24 h 为周期。在自然条件下,白天浓度很低甚至检测不到,夜

* 收稿日期: 2002-05-11

基金项目: 国家重点基础研究项目《水稻重要性状功能基因组学研究》子课题(1999011600)

作者简介: 张贵友(1960-),男,副教授,硕士,主要从事植物细胞及分子生物学研究工作,承担和参加多项国家自然科学基金项目,发表论文 30 余篇。Tel (010)62772254 E-mail zhang-gy@mail.tsinghua.edu.cn

间合成增加,一般其分泌高峰出现在黑暗期的第 4~5 h,且受人工光照的影响。如果在合成高峰期突然施加光照,褪黑激素的含量将急剧下降。动物体内褪黑激素含量的节律性变化与动物表现出的许多周期性行为相关,如睡眠-觉醒、迁徙和繁殖等。但是动物中除松果腺外其他部位褪黑激素的合成并不遵循严格的昼夜节律性。

2.2 植物中褪黑激素的合成节律:在检测红叶藜 *Chenopodium rubrum* L. 中褪黑激素时,以 12-12 h 光照-黑暗的光周期中,光照时几乎检测不到褪黑激素,在黑暗期开始合成,并于黑暗处 4~6 h 达到峰值。这与动物松果体中的昼夜节律十分相似^[4]。我们在检测黄芩叶中褪黑激素含量时也发现白天和夜晚存在很大的差异,夜间合成量约是白天的 3~4 倍(待发表)。但究竟植物中是否存在类似动物松果体的节律以及生物学意义还需要进行深入的实验加以考证。Van Tassel D L 等实验表明,西红柿和牵牛花的器官中并未出现昼夜节律性,而西红柿的果实中褪黑激素的含量随着果实的成熟、完熟和后熟而呈升高趋势^[5]。在翠叶芦荟 *Aloe vera* Auth 和贯叶连翘中褪黑激素的含量也不存在昼夜差异。有些植物在不同的环境温度下,褪黑激素的合成出现明显差异。因此不同的植物、植物的不同部分、不同的生长时期以及植物生长发育所处的环境不同都与褪黑激素的合成有关。

3 褪黑激素的合成途径

3.1 动物中褪黑激素的合成途径:有关动物体内褪黑激素的合成路线已经研究的比较清楚。它的合成前体来源于体内的一种必需氨基酸——色氨酸,在脑中由松果体细胞摄入后,经过色氨酸羟化酶(TPH)的作用生成 5-羟色氨酸(5-HTP),5-HTP 在芳香氨基酸脱羧酶的作用下形成 5-羟色胺(5-HT)。松果体内的 5-HT 再经芳香烷胺乙酰转移酶(AANAT)的催化生成 *N*-乙酰 5-HT,最后经羟基吲哚甲基转移酶(HIOMT)的催化形成褪黑激素。

3.2 植物中褪黑激素的合成途径:植物是否遵循动物体内的合成途径目前还不清楚,但动物体内褪黑激素合成的前体物质 5-羟色胺早在 20 世纪 50 年代就已经从水果和蔬菜中检测出来^[3],而且有实验证实色氨酸为 5-羟色胺的合成前体^[5]。由此推测,从色氨酸到褪黑激素的合成途径在动植物中是类似的。因为褪黑激素具有亲水和亲脂的双重性质,可以自由出入细胞,所以植物中具体合成器官以及合成位点现在还不清楚。

4 褪黑激素的功能

4.1 动物中褪黑激素的功能:在动物体内褪黑激素的功能可概括为以下 4 种:(1)免疫系统作用。如褪黑激素可与 T 细胞上的受体结合激活 cAMP,促进 Th1 细胞释放白介素 2、4 和 γ 干扰素,促进人体单核细胞释放白介素 1、6、12,从而提高免疫系统的机能^[6]。(2)生殖系统作用。在哺乳动物的垂体、下丘脑、甲状腺等处存在着褪黑激素的受体,调节着动物的生殖行为。(3)抗氧化剂作用。褪黑激素作为一种电子供体,可以直接解除过氧化氢、羟自由基、一氧化氮等的毒性^[7],也可以通过激活体内的抗氧化酶体系而发挥作用。(4)

褪黑激素作为一种节律信号^[8],可以控制睡眠与觉醒周期以及季节性行为等。从褪黑激素的分泌位点和受体分布的多样性也可以看出,其在有机体内的作用是复杂的。

4.2 植物中褪黑激素的功能:目前对于褪黑激素在植物中作用的研究还不深入,许多观点都是根据褪黑激素在动物体内的功能推测而来。早在 1973 年就有人发现褪黑激素可以抑制洋葱根尖的有丝分裂,但此后没有相关的报道。现在有实验表明对短日照开花植物红叶藜施以外源褪黑激素可以影响开花^[9],这与动物中褪黑激素对生殖的影响有些类似。有学者认为褪黑激素作为一种黑暗的信号分子通过叶中的光受体传导到顶端分裂组织,进而诱导植物的成花过程。还有学者提出褪黑激素可能参与种子休眠过程的调节。褪黑激素在植物中的作用机制还需进一步研究,特别在植物成花过程中的作用仍有许多谜底尚待揭开。

褪黑激素可与羟自由基反应生成 cyclic-3-hydroxymelatonin,与过氧化氢反应生成 *N*¹-acetyl-*N*²-formyl-5-methoxytryptamine 等^[7,10]。同时,褪黑激素可以通过激活体内的抗氧化酶体系间接起到抗氧化作用。因此可以推测褪黑激素在植物体内也起着抗氧化剂作用^[11,12],尤其是在花和种子中存在较高含量的褪黑激素可以起到良好的种质保护作用。高含量的褪黑激素可以使其抵御由于低温、干旱、紫外线辐射等逆境对植物造成的胁迫,有效防止其细胞结构和生物大分子受到氧化伤害。一些生长在高海拔地区的植物,生长环境极其恶劣,但这些植物体内往往含有较多的褪黑激素。西红柿是呼吸跃变型植物,在果实成熟过程中呼吸作用增强,各种酶的表达量不断增加,代谢水平显著提高,同时也导致过氧化物、自由基升高,而此时褪黑激素的表达水平也明显提高。当把在 25℃ 下培养的芦荟转移到 4℃ 时,褪黑激素的含量增加^[11],可见褪黑激素与植物对低温胁迫的抵御作用存在某种联系。有学者发现芥菜(mustard)等植物可以在受到金属污染的土壤中生存在^[13],这种抵御金属污染的能力可能与这些植物体内含有较高水平的褪黑激素有关,因为褪黑激素可以通过与金属螯合而起到保护细胞和生物大分子的作用^[14]。

5 展望

一些研究显示,以富含褪黑激素的植物饲喂鸟类后,血浆中褪黑激素浓度升高。而且从植物中获得的褪黑激素可以结合在老鼠脑中的褪黑激素的受体上,因此植物来源的褪黑激素同样可以在动物体内发挥作用。人口服 0.1 mg 褪黑激素就可使血浆中褪黑激素浓度升高^[15]。我们曾以一定浓度的褪黑激素饲喂小鼠,发现可以使其退化的胸腺得到一定程度的恢复,同时在体外实验中观察到褪黑激素可以明显抑制由羟自由基诱导的胸腺细胞的凋亡^[16]。而经常食用富含褪黑激素的食品,可明显提高血液中褪黑激素的浓度。一些菊科植物的制备物和黄芩的叶子,可以用于偏头痛以及轻微的神经系统疾病的治疗^[16]。

尽管人们对植物中褪黑激素的研究还很少,但是毕竟开拓了褪黑激素研究的一个新的、富有吸引力的领域。对植物中褪黑激素的含量和功能的深入研究,将有助于人们深刻揭

示植物光周期运动的内在机制,同时也将为人合理利用植物资源提供理论依据。我们相信许多学者对大量的药用和食用植物中褪黑激素的含量水平的研究将会为人类的营养、医药和农业生产等提供非常有益的信息。

References

[1] Murch S J, Simmons C B. Melatonin in feverfew and other medicinal plants [J]. *Lancet*, 1997, 350: 1598-1599.
 [2] Manchester L C, Tan D X, Reiter R J, *et al.* High levels of melatonin in the seeds of edible plants possible function in germ tissue protection [J]. *Life Sci*, 2000, 67(25): 3023-3029.
 [3] Dubbels R, Reiter R J, Klenke E, *et al.* Melatonin in edible plants identified by radioimmunoassay and by high performance liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *J Pineal Res*, 1995, 18: 28-31.
 [4] Jan K, Ivana M, Josef E, *et al.* Melatonin occurrence and daily rhythm in *Chenopodium rubrum* [J]. *Phytochemistry*, 1997, 44: 1407-1413.
 [5] Van Tassel D L, Roberts N, Lewy A, *et al.* Melatonin in plant organs [J]. *J Pineal Res*, 2001, 31(1): 8-15.
 [6] Maestroni G J M. The immunotherapeutic potential of melatonin [J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2001, 10(3): 467-476.
 [7] Tan D X, Manchester L C, Reiter R J, *et al.* Melatonin directly scavenges hydrogen peroxide a potentially new metabolic pathway of biotransformation [J]. *Fre Rad Biol Med*, 2000, 29(11): 1177-1185.
 [8] Weaver D R, Capodice C E. Postmortem stability of melatonin receptor binding and clock-relevant mRNAs in mouse

suprachiasmatic nucleus [J]. *J Biol Rhythm*, 2001, 16(3): 216-223.
 [9] Jan K, Carl H J, Ivana M. Presence and possible role of melatonin in a short-day flowering plant, *Chenopodium rubrum* [J]. *Adv Exp Med Biol*, 1999, 460: 391-393.
 [10] Tan D X, Manchester L C, Reiter R J, *et al.* A novel melatonin metabolite, cyclic 3-hydroxymelatonin a biomarker of melatonin interaction with hydroxyl radicals [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 253: 614-620.
 [11] Tan D X, Lucien C M, Reiter R J, *et al.* Significance of melatonin in antioxidative defense system reactions and products [J]. *Biol Signal Recept*, 2000, 9: 137-159.
 [12] Reiter R J, Tan D X, Burkhardt S, *et al.* Melatonin in plants [J]. *Nutr Rev*, 2001, 59(9): 286-290.
 [13] Moffat A S. Plants proving their worth in toxic metal clean-up [J]. *Science*, 1995, 269: 302-303.
 [14] Susa N, Ueno S, Furukawa Y, *et al.* Potent protective effect of melatonin on chromium (VI)-induced DNA single-strand breaks, cytotoxicity, and lipid peroxidation in primary cultures of rat hepatocytes [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1997, 144: 377-384.
 [15] Murphy J J, Mitchell J R A, Heptinstall S. Randomized double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention [J]. *Lancet*, 1988, 2: 189-192.
 [16] Tian Y M, Li P P, Zhang G Y, *et al.* Rejuvenation of degenerative thymus by oral melatonin administration and the antagonistic action of melatonin against hydroxyl radical-induced apoptosis of cultured thymocytes in mice [J]. *J Pineal Res*, 2001, 31(3): 214-221.

人工神经网络在中药领域中的应用现状及前景

张东方¹,沙明¹,杨松松¹,李一波²,曹爱民¹,孟宪生¹

(1. 辽宁中医学院 中药系,辽宁 沈阳 110032; 2. 沈阳航空工业学院,辽宁 沈阳 110032)

摘要: 随着模式识别理论的发展,人工神经网络的实践也得到了迅速的提高,在诸多领域都有广泛应用。1990年以来,人工神经网络技术在中药研究领域得到了大量的应用,在中药材的分类识别、中药制剂分析、中药药理学、药效学以及中药化学结构预测等学科有广阔的应用前景。

关键词: 人工神经网络; B-P网络; 中药

中图分类号: R28 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2003)01-0089-03

Present condition and perspective of utilization of artificial neural network in Chinese materia medica field

ZHANG Dong-fang¹, SHA Ming¹, YANG Song-song¹, LI Yi-bo², CAO Ai-min¹, MENG Xian-sheng¹

(1. Department of Chinese Materia Medica, Liaoning College of TCM, Shenyang 110032, China;

2. Aviation Polytechnic College of Shenyang, Shenyang 110032, China)

Key words artificial neural network (ANN); B-P networks; Chinese materia medica