

醣類、脂質和蛋白質之 某些營養新知舊語

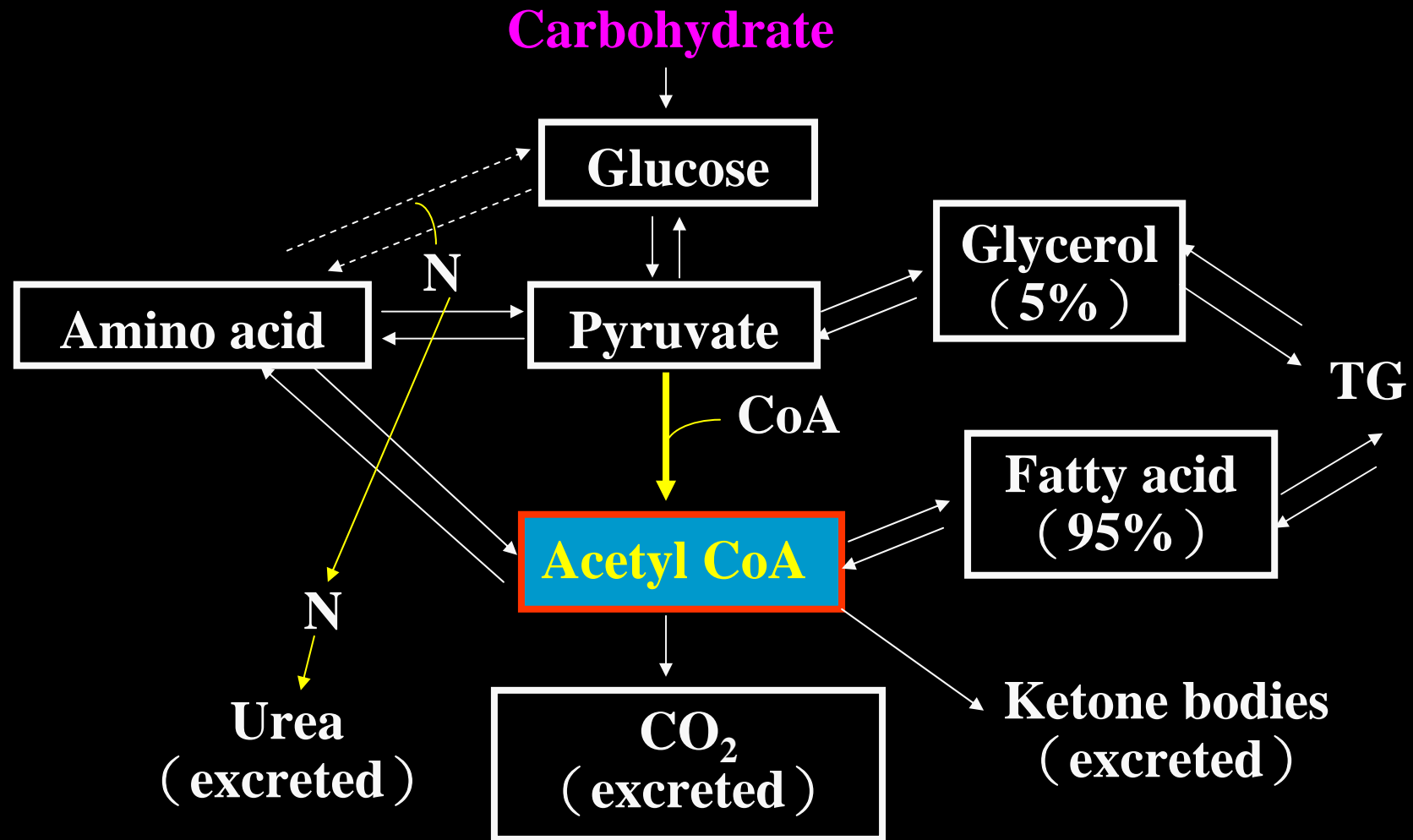
謝明哲

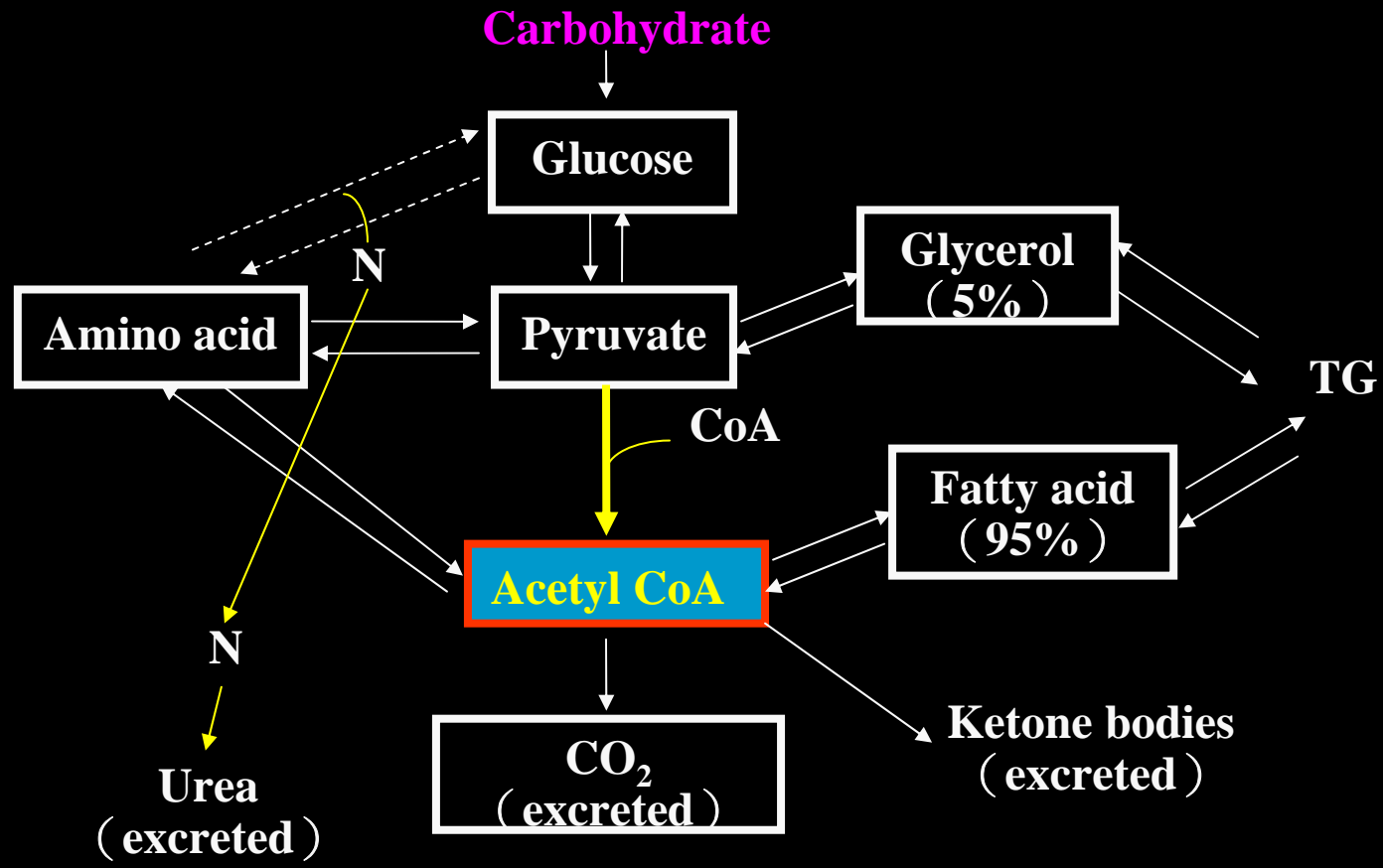
臺北醫學大學 公共衛生暨營養學院

保健營養學系、保健營養技術學系

保健營養學研究所

Carbohydrate, TG和Protein之代謝相關性

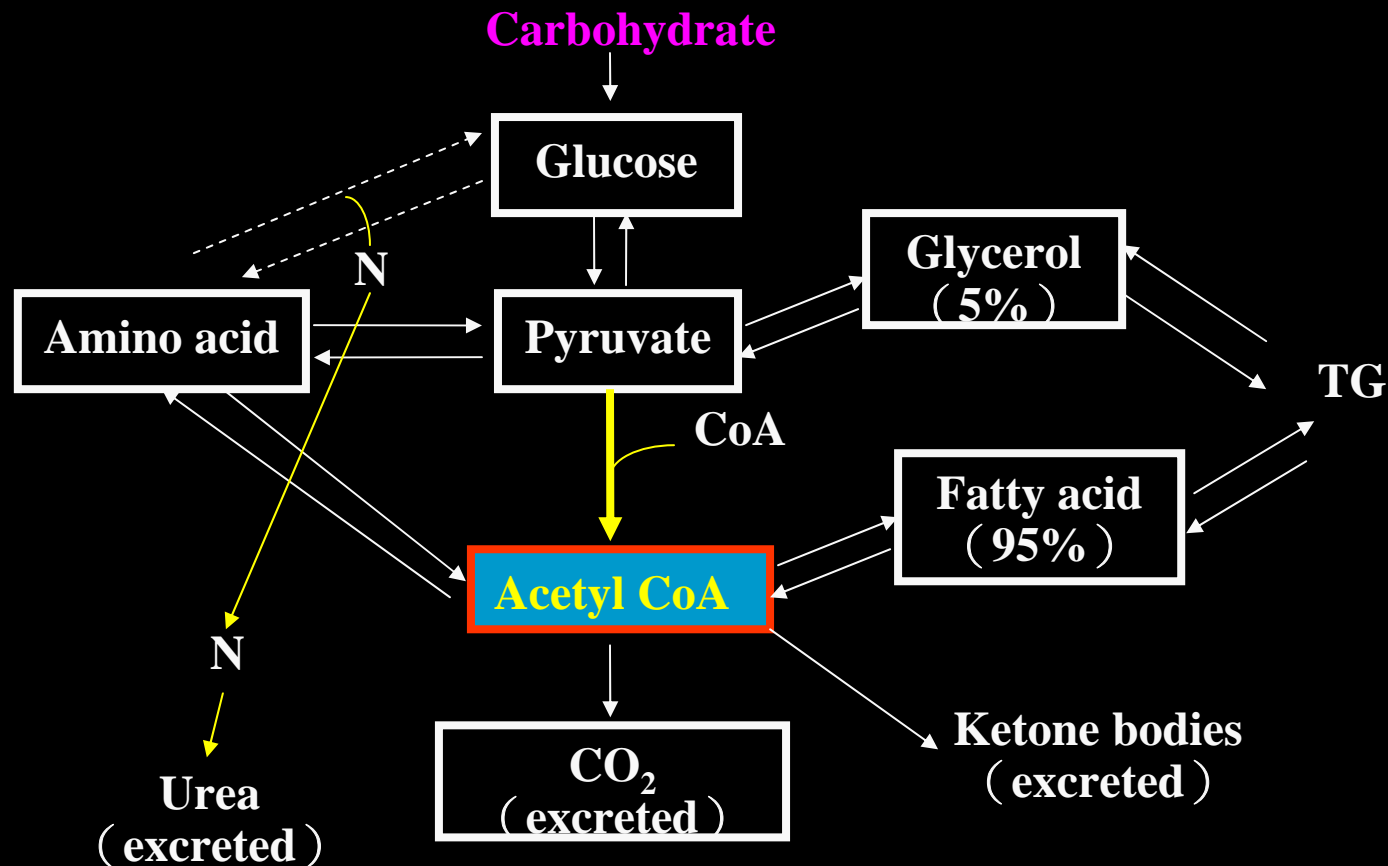




Glucose to Fat : One Way Only

Carbohydrate → Blood glucose – (through Acetyl CoA) → Body fat

Fat (except glycerol) ~~→ Blood glucose (impossible)~~



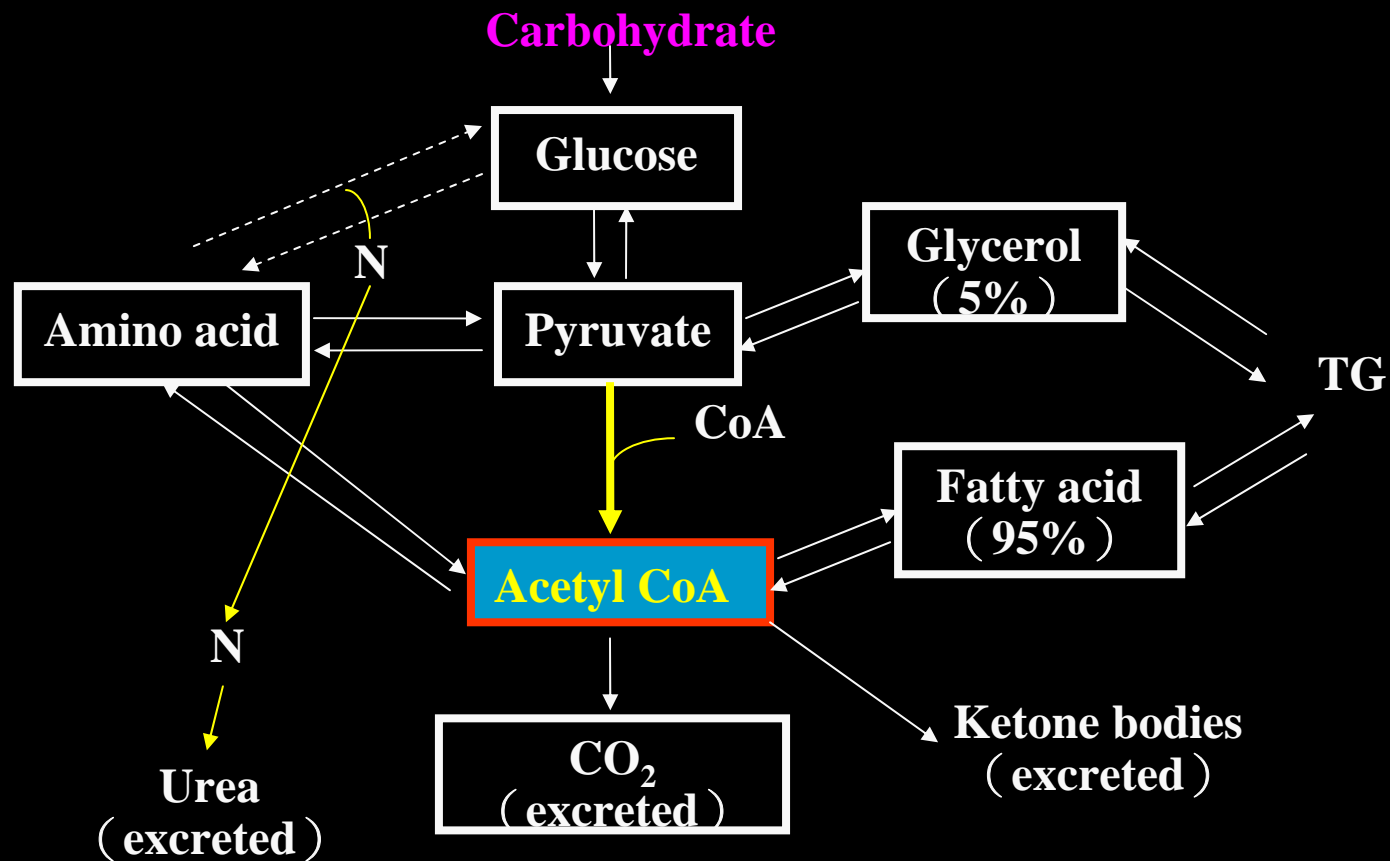
Amino acid to Glucose : Both Way

Carbohydrate \rightarrow Blood sugar $\xrightarrow{+N}$ (through Acetyl CoA) \rightarrow Amino acid (NEAA)

Amino acid – (gluconeogenesis) \rightarrow Blood sugar

FA – (gluconeogenesis) \rightarrow Blood glucose

“Too expensive”



Protein to Fat : Both Way

Amino acid – (through Acetyl CoA) —————> Body fat

–N

Fat – (through Acetyl CoA) —————> Amino acid

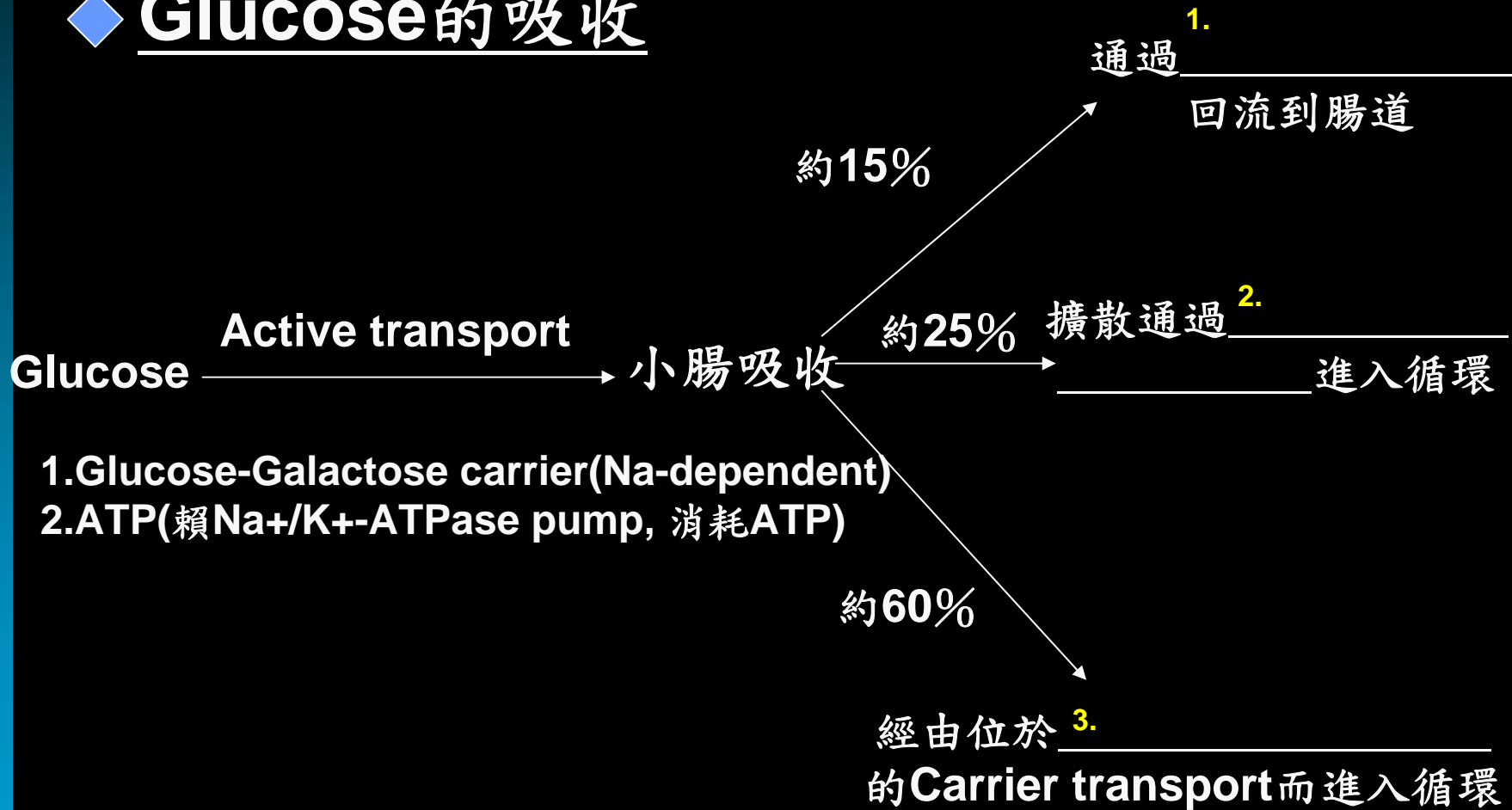
+N

第一節

醣類 (Carbohydrates)

I、吸收 (Absorption)

◆ Glucose 的吸收



◆ Fructose的吸收

1. Against a ⁴ _____
2. Independent of the active Na⁺-dependent transport
3. An inability to absorb completely does of fructose in the ⁵ _____ range

4. 不論經由 **Active transport** 或 **facilitated transport** 方式之吸收，均會達到⁶_____，可解釋健康成人為何最多只能吸收⁷_____的 **fructose**，且通常在消化 50g 純果糖後，會出現腸道不適的吸收不良症狀。
5. 和⁸_____一起食用能加速 **Fructose** 的吸收，且提高出現 **Fructose** 吸收不良的攝取量閾值 (**Threshold level**)，這可能是因為二種單糖藉運輸 **sucrose** 的水解產物，所謂的⁹_____而被吸收。

II、運輸 (Transport)

Glucose Transporter (GLUT)

為一^{10.}_____，為插入式橫跨細胞膜的雙脂質雙層。結構中的親水性部分凸出至細胞外及細胞質，疏水性的部分插入至細胞膜中，和細胞膜的脂質並列，結構如下圖：

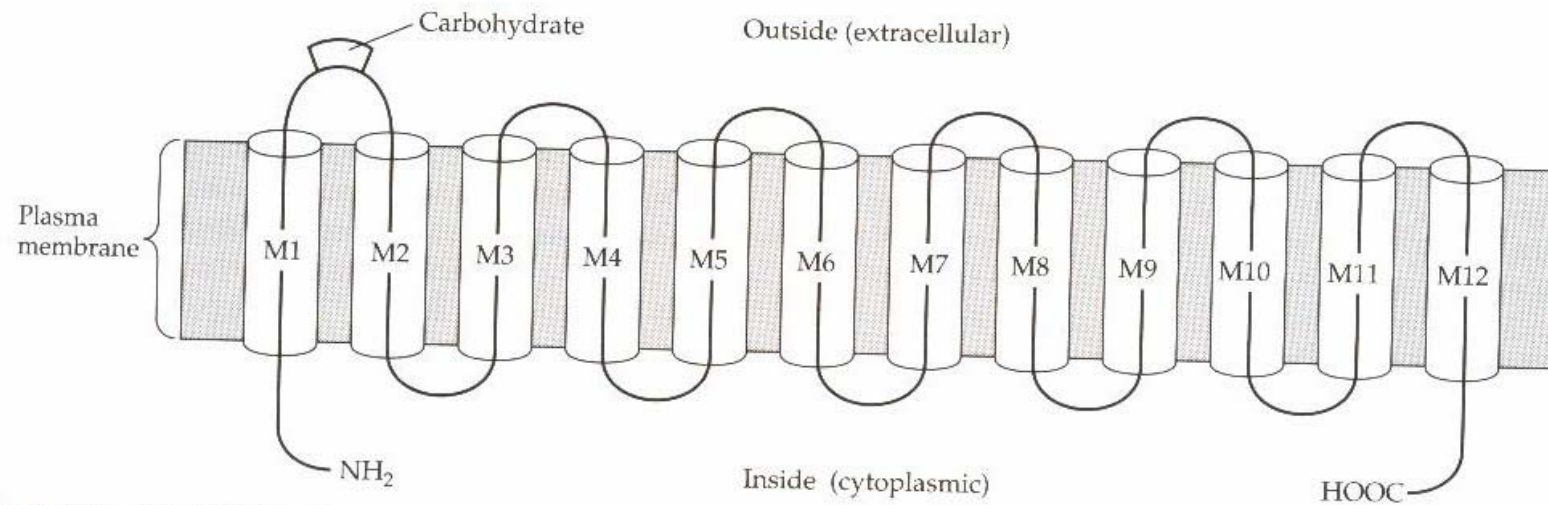


Figure 4.3 A model of a glucose transporter (GLUT1), showing its structural orientation in the plasma membrane. Alpha helical regions of the protein span the membrane 12 times at transmembrane sites designated M1-M12. Transmembrane segments consist largely of hydrophobic amino acids, whereas the loops on the extracellular and cytoplasmic sides of the membrane are primarily hydrophilic. The transporter is a single polypeptide chain composed of approximately 500 amino acid residues.

Transporter 之特性

- Has a ^{11.} _____ combining site for the molecule being transported;
- Undergoes a ^{12.} _____ change upon binding the molecule, allowing the molecule to be translocated to the other side of the membrane and released;

- Has the ability to ^{13.} _____ the conformational changes without the molecule's being bound to the transporter, so that the process can be ^{14.} _____.
- 有六個同功異構型 (Isoforms) 的 Glucose transporter，依其發現的順序命名為 GLUT1、GLUT2、GLUT3、GLUT4、¹⁵ GLUT5 和 _____。GLUT6 和 GLUT3 結構相同，但不具功能。這些 GLUT 分佈於不同組織中，且具有不同的生化性質。

GLUT的組織分佈如下

Designation	Major sites of Expression
GLUT 1	Erythrocyte(Human) 、 Blood-Brain Barrier 、 placenta 、 Fetal tissue in general
GLUT2	Liver 、 Pancreatic β cell 、 kidney 、 Small intestine
GLUT3	Brain (neurons)
GLUT4	Brown and white adipocytes 、 Heart and skeletal muscle
GLUT5	Small intestine
GLUT7	Endoplasmic reticulum of hepatocytes

GLUT簡要

1. 依不同的生理狀態，GLUT 精確地配置 Glucose 。
2. GLUT1 和 ^{16.}_____ 為負擔基礎或本質的 Glucose 的攝入。
3. 在一固定的細胞表面，GLUT1 和 GLUT3 的數量較穩定，不受 ^{17.}_____ 的刺激而增加。
4. 負責肝細胞雙向運輸 Glucose 的 ^{18.}_____ 具有相同的現象。

5. GLUT4 對^{19.}_____ 非常敏感，其在細胞膜上的濃度因此種 hormone 而顯著增加。這就是為什麼 GLUT4 出現於 Skeletal muscle 和^{20.}_____ 這類受 Insulin 影響的組織。

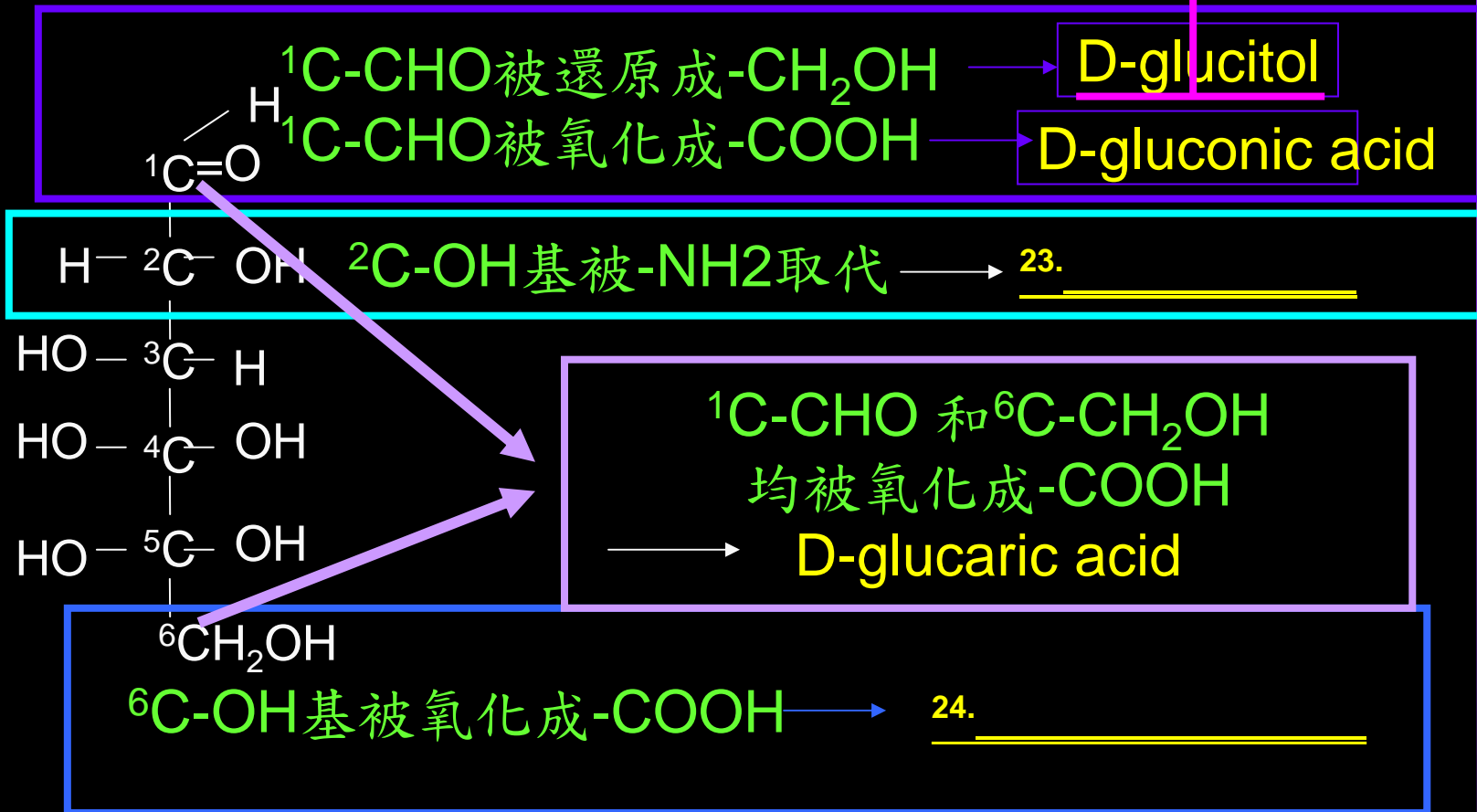
6. Liver、Brain 和^{21.}_____ 均缺乏 GLUT4，因此對^{22.}_____ 不敏感。

7. NIDDM 的特色之一是對 Insulin 的抗性，這相信是因為 GLUT4 不正常的合成 或 活性 所致。

III. 代謝 (Metabolism)

(Sugar alcohol)

1. 單糖代謝衍生物 (Monosaccharide derivatives)



2. Regulation of metabolism

1) 代謝調節的目的是為了維持^{25.} _____
_____和改善代謝反應，滿足身體營養和^{26.} _____上的需求

2) 調節代謝的三個機轉：

#1 Negative or positive modulation of allosteric enzymes by effector compounds --- ^{27.} _____ modulation

#2 Hormonal activation by covalent modification or induction of specific enzymes--- ^{28.} _____ regulation

#3 Directional shifts in reversible reactions by changes in reactant or product concentrations-- ^{29.} _____ in reversible reactions`

機轉3之例：



當活動時，Glycogen分解活性提高時，30.
濃度明顯上升，故使反應往 G-6-P 合成方向進行。
Glycogen \rightarrow G-1-P \rightarrow G-6-P \rightarrow Glucose

31.

身體在休息時，增加 濃度^{32.}使
Phosphoglucomutase 反應轉向為合成
和 Glycogen.

機轉2之

Insulin-independent pathways

Insulin-dependent pathways

Glucuronates

Glycogenesis

UDP-glucuronate

UDP-glucose

Glycogen

**(Polyols pathway)
Fructose ← Sorbitol**

Glucose

G-6-P

Hexose monophosphate shunt

Proteoglycans

Glucosamine-6-P

F-6-P

**Glycolysis
And
Oxidation**

3. Glycemic response (Glycemic index, GI)

Food factors influencing glycemic response

Amount of carbohydrate

Nature of the monosaccharide components

Glucose

Fructose

Galactose

Nature of the starch

Amylose

Amylopectin

Starch-nutrient interaction

Resistant starch

Cooking/food processing

Degree of starch gelatinization

Particle size

Food form

Cellular structure

Other food components

Fat and protein

Dietary fiber

Antinutrients

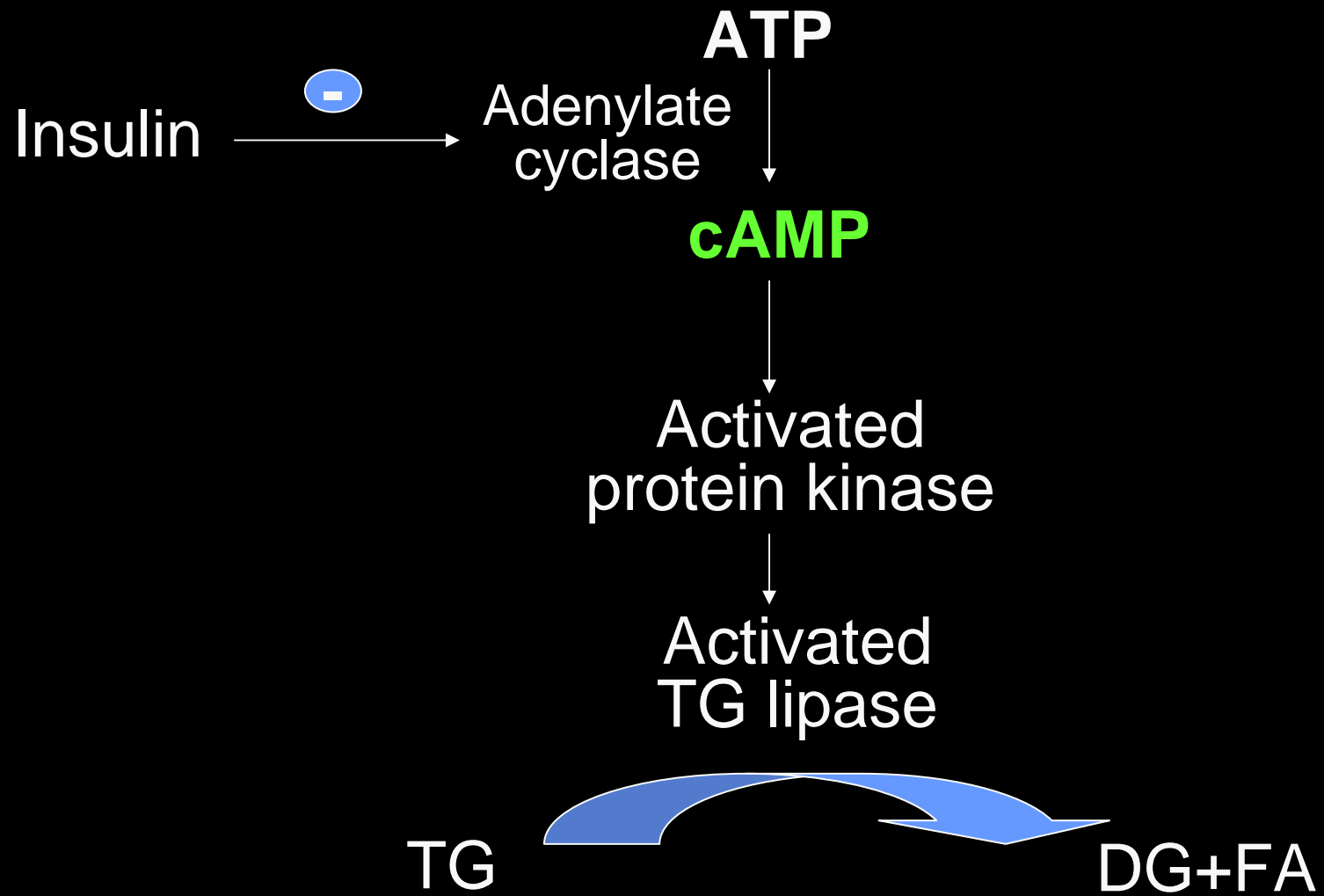
Organic acids

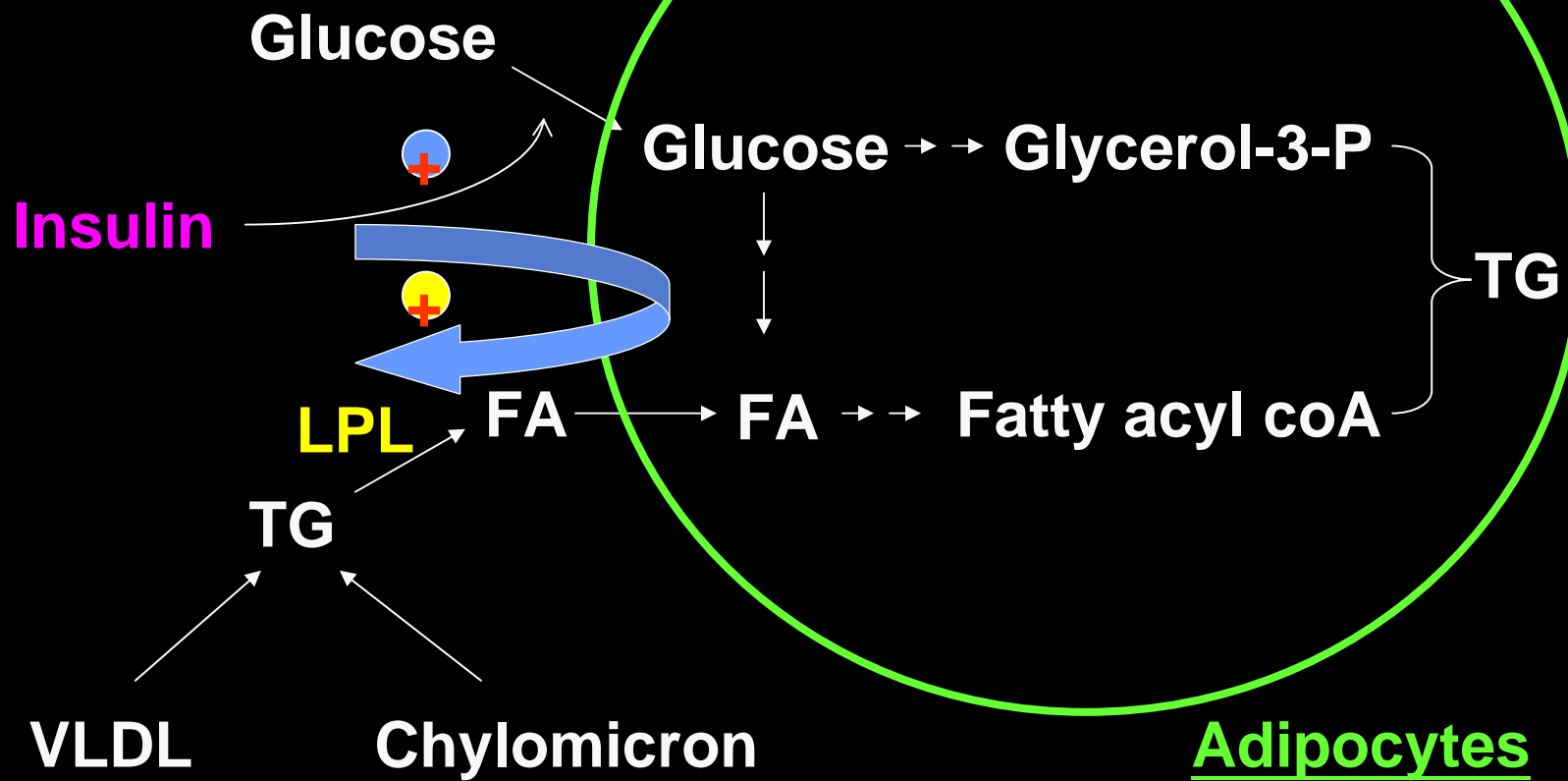
Glycemic response

- Gastric emptying
- Glucose absorption
- Insulin secretion

Lower insulin secretion

- ↓Lipogenesis
- ↑Lipolysis

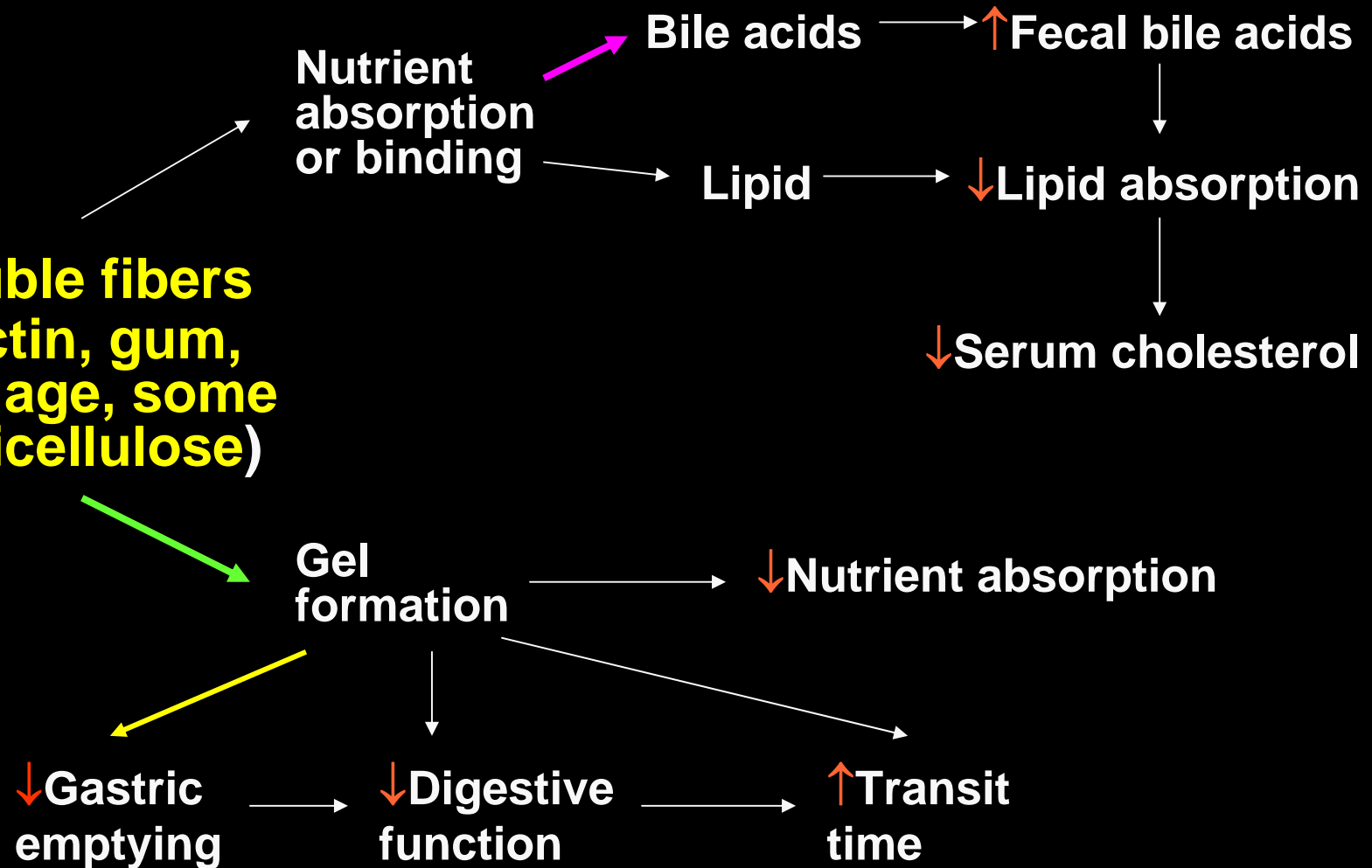




4. Possible mechanism of cholesterol lowering by dietary fiber

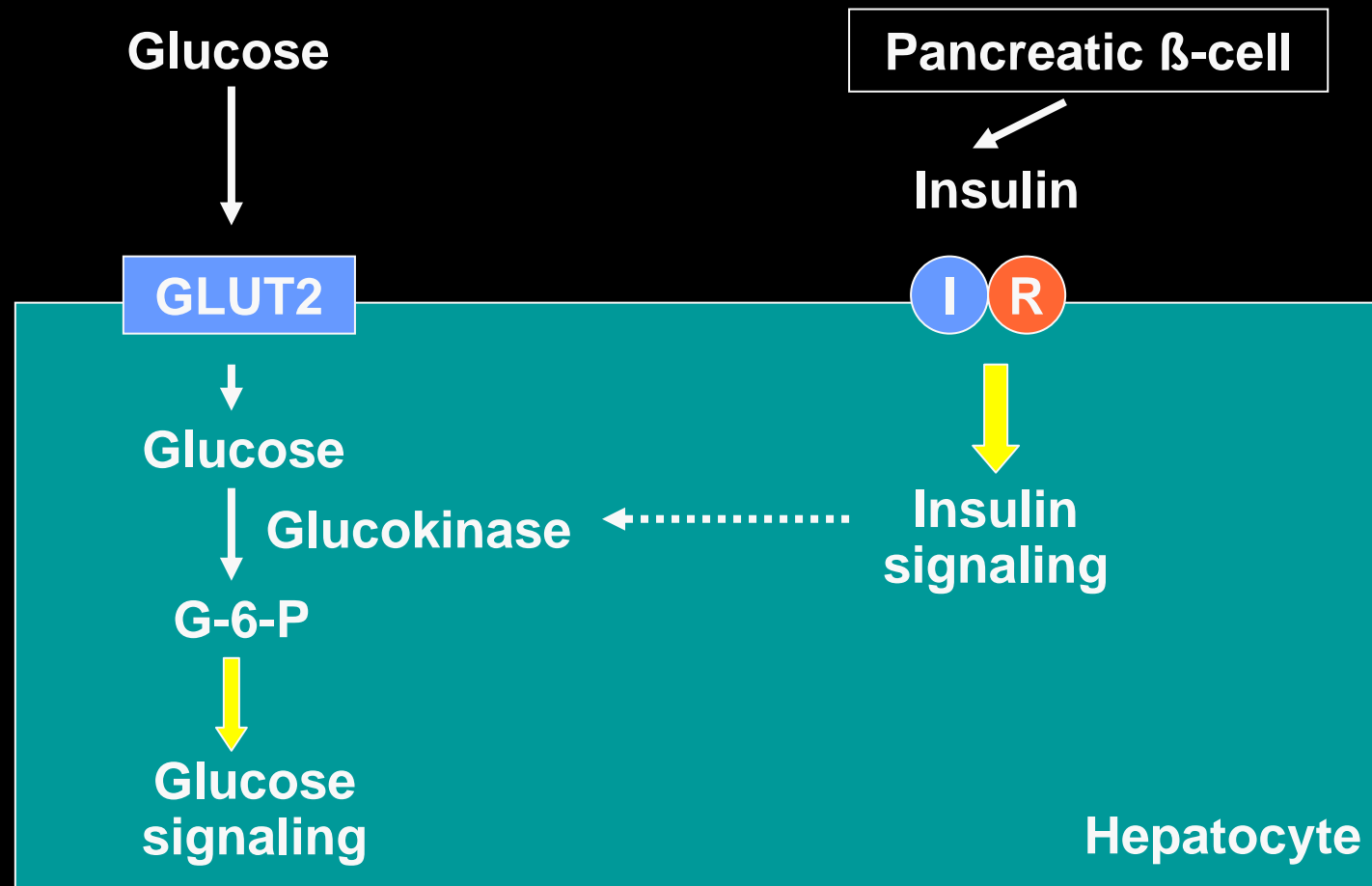
Effect	Possible mechanism	Property of fiber potentially involved
Increased bile acid excretion	Reduced reabsorption in the small intestine, decreased solubility in the colon	Bile acid binding, fermentation, viscosity
Decreased cholesterol absorption	Decreased micellar diffusion, delayed triacylglycerol digestion	Viscosity
Alteration in hepatic lipid metabolism	Insufficient hepatic cholesterol synthesis to compensate for increased bile acid excretion, decrease in fatty acid synthesis, reduced insulin stimulation of cholesterol synthesis	Fermentation, viscosity
Increased plasma cholesterol clearance	Greater transfer of cholesterol into triacylglycerol-rich lipoproteins	Viscosity

**Soluble fibers
(pectin, gum,
mucilage, some
hemicellulose)**



II、Carbohydrate and gene expression

Role of hormones and carbohydrate in hepatic lipogenesis



Monosaccharide (glucose, fructose, galactose)

Glycolysis
↓
Pyruvate

↓
Acetyl CoA

NADPH Fatty acid biosynthesis
↓
Palmitoyl CoA

Fatty acid
metabolism &
esterification
↓
TG

第二節

脂質 (Lipids)

I. 脂蛋白代謝

LDL receptor: genetic aberrations

由 110 個 familial hypercholesterolemia homozygotes 的研究發現 10 種不同異常的 LDL 這些已確認的突變型態可分為 4 類:

第1類: 沒有^{33.} _____ 被合成

第2類: 接受體的^{34.} _____ 有被合成, 但是沒有被修飾過, 而且沒有被運送到

第3類: LDL receptor 的前趨物有被合成且修飾過，但是修飾過程發生錯誤，接受體與^{36.}_____無法正常的接合。

第4類: 被合成的突變接受體，可以移到細胞表面，並且與 LDL 結合，但是不能在膜的凹洞上群聚。

II. 脂質、脂蛋白、和心血管疾病之危險性

1. 膽固醇、飽和與不飽和脂肪酸和血膽固醇的關係

Keys equation

$$\Delta \text{Cholesterol} = 1.35 (2S - P) + 1.5 C$$

Mensink-Katan equation

$$\Delta \text{Cholesterol} = 1.2 (1.8S - 0.1 M - 0.5P)$$

Δ : changes S: SFA P: PUFA M: MUFA

C: cholesterol

2. 脂肪酸對serum lipid和lipoprotein濃度之影響

1) SFA to MUFA (MUFA取代SFA)

↓ LDL-C

↓ TG

No change HDL-C

2) SFA to PUFA (PUFA取代SFA)

↓ LDL-C

↓ TG

↓ HDL-C

3. SFA會提高血膽固醇之可能機制

- 1) 抑制^{37.}_____的分泌。
- 2) 對^{38.}_____的調節作用
或影響^{39.}_____的合成，促進
cholesterol 和 LDL 的合成。
- 3) 抑阻^{40.}_____的活性，或是調節 LDL
receptor 的攝入能力。

4. n-3 PUFA在antiatherogenic特性的作用 機制

- 1) 抑制 ^{41.} _____ 的合成，干擾 ^{42.} _____ 的凝集。
- 2) 減少脂肪斑 (fatty plaque) 形成細胞中，前發炎細胞激素 (pro-inflammatory cytokines) 的釋出
- 3) 降低血清 ^{43.} _____ 的形狀大小 (25-30%)

5. 不飽和脂肪酸降低血膽固醇的可能作用機制

- 1) 增加糞便^{44.}_____的排泄。
- 2) 改變^{45.}_____的組成。
- 3) 改變脂蛋白的代謝。
- 4) 降低 liver 中 fatty acid synthetase 及^{46.}_____，的 specific activity，因而降低 liver fatty acid 的合成。

6. 反式脂肪酸 (trans fatty acids)

- 1) 作用如同 SFA，且甚於 SFA，可能會造成血中 cholesterol 的升高，不僅使血中 total-C 和 LDL-C 升高，也會使 HDL-C 下降。
- 2) 有研究指出，食用 trans fatty acids 和 47.，罹患率之間呈現正相關性。
- 3) 對於 atherosclerosis 的高危險群，應特別避免 trans fats (milk fat, margarine, shortenings) 的大量攝取。

7. Apolipoprotein E (Apo E)

Apo E 為被 LDL receptor 辨識的成分，會調節肝臟對於含有 apo E 的脂蛋白的攝入。

Apo E 有 3 種 isoforms: 即 E_2 、 E_3 、和 E_4 ，其遺傳密碼是以 E_2 、 E_3 、和 E_4 等 3 個對偶基因表示，從父母中各遺傳一個單一的對偶基因，則含有 6 種類型其中的一種，如: $E_{2.2}$ 、 $E_{3.2}$ 、 $E_{3.3}$ 、 $E_{3.4}$ 、 $E_{4.2}$ 、和 $E_{4.4}$ 。

Apo E 基因型態和血漿^{48.}_____和^{49.}_____的影響有關，研究顯示：

- E₄ 的類型者的血清^{50.}_____濃度較高，且會增加 CVD 的危險性
- E₄ 對偶基因被認為是動脈粥狀硬化潛伏因子的預測指標，由對冠狀動脈心臟病的研究指出，具有 E₄ 對偶基因的死亡率是其他對偶基因者的^{51.}_____倍

8. LDL-和atherogenesis

高濃度的 oxidized LDL 已確定會對 endothelial cells 造成毒性，然後伴隨著 platelet 的滲透及凝集會增加^{52.}
加^{53.}_____，和_____吸附到受傷區域。

Atherogenesis之形成過程如下：
platelet



分泌growth factor
刺激動脈血管中層平滑肌細胞增生
平滑細胞會堆積LDL而改變LDL的性質
形成富含脂質的_____。^{54.}

Monocytes (or macrophages) 也會將 LDL 攝入變成^{55.}_____，由於 LDL 的攝入，會刺激 macrophages 分泌更多 growth factor 和^{56.}_____，後者會吸引更多的 macrophages 到受傷位置並且形成更多的^{57.}_____。

Foam cells 的 lipid 成分含量最多的是 cholesterol 和 cholesteryl ester，當 foam cells 增生，其脂質成分會堆積形成^{58.}_____，然後再增大進而使動脈管腔變狹，而影響血流。

LDL 一旦被氧化，即會快速地被 macrophage 攝入，事實上，macrophages 不會攝入^{59.}_____，oxidized LDL 亦會強烈地促進平滑肌細胞的^{60.}_____，且對^{61.}_____有更大的毒性。

Oxidized LDL 在致 atherogenesis 上至少
居有 3 種角色:

- 1) Oxidized LDL 對 monocytes 而言，如同
一個 ^{62.} _____，會誘導
monocytes 進入 subendothelial
space。
- 2) Oxidized LDL 會引致 monocytes 轉變
成 _____。
- 3) Oxidized LDL 會抑制 macrophage 的移
動性，造成其在 endothelial space 的堆
積。

LDL的氧化和金屬離子(如: Cu^{2+} 和 Fe^{3+})，
superoxide radical，和 heme-containing
compounds 等有關。

Oxidation 是發生於 LDL 粒子脂質部分
的^{64.} _____，的 peroxidation，
cholesterol 和 cholesteryl ester 可轉化
成^{65.} _____，而不飽和脂肪酸被氧
化成更短鏈的^{66.} _____。

^{67.} _____ 的毒性會誘發 smooth
muscle cells 造成^{68.} _____，apoptosis
與 lipid peroxidation 作用所產生的 oxidizing
species 有關。

不飽和脂肪酸的 peroxidation 所產生的較短鏈的 aldehydes 會與^{69.}_____ 粒子組成上的^{70.}_____，形成共價鍵，此種經化學修飾過的 apoprotein 被 macrophage 的 receptors 辨識，因此，攝入 LDL 最後形成^{71.}_____。

第三節

蛋白質 (Protein)

◆ Protein turnover: Starvation versus “stress”

Protein turnover

- Protein synthesis Healthy adult Protein degradation
- 與 Metabolic mass ($W^{0.75}$) 有關 $W = \text{body weight (Kg)}$
- 在生物期間，如：infection 或 Sepsis 或 During starvation 和 Malnutrition，尤其是^{72.}_____ (包括 Surgery、Trauma和Burns) 時，則發生 Protein synthesis 和 degradation 的不平衡現象。

1. Starvation (Malnutrition)

Malnutrition

↓ mRNA

↓ RNA activity

↓ ↓ Protein synthesis rates

如 Plasma protein(↓ 30-40%)

Muscle protein

↓ Protein degradation rates

2. Adjustment to starvation

1) Change in hormone balance

a. Insulin分泌急遽降低

肌肉和脂肪細胞變得稍微對insulin具有抗性，使得insulin對^{73.}_____和^{74.}_____變得較不具影響效率

b. Glucagon合成增加

促進 Fatty acid 由 adipose tissue 游離^{75.}_____，以及糖質新生之對胺基酸的利用。

c. Glucocorticoids 分泌減少

使身體對飢餓的^{76.}_____增加

d. Tri-iodothyronine (T₃) 合成減少

使^{77.}_____降低

2) 生理的代謝變化

a. 肝醣分解 (Glycogenolysis)

飢餓的前幾天，Liver 中的 Glycogen 會先
被消耗

b. 肌肉蛋白質進行 Proteolysis

- 尿中^{78.}_____排出量而增加
表示尿中myofibrillar protein 發生 Catabolism
- 肌肉 Protein 進行分解
釋出高濃度的^{79.}_____和^{80.}_____的
胺基酸混合物

Alanine當作為肝臟進行Gluconeogenesis的主要
substrate並可促進^{81.}_____的分泌

Glutamine主要是在腸胃道和^{82.}_____被攝入利用，
並不是肝臟。肝臟中之Glutamine合成增加，
83._____合成減少，可促Glutamine被腎臟利用以
維持^{84.}_____。

c. 利用 Fatty acid 和 Glucose 作為能量來源，亦開始利用 ^{85.} _____

如此可使體內 protein catabolism 和 Gluconeogenesis 之代謝降低

d. Kidney 對 Glutamine catabolism 增加，產生 ammonia，可幫助導正 ^{86.} _____

下圖是表示體蛋白如何調適Starvation 即

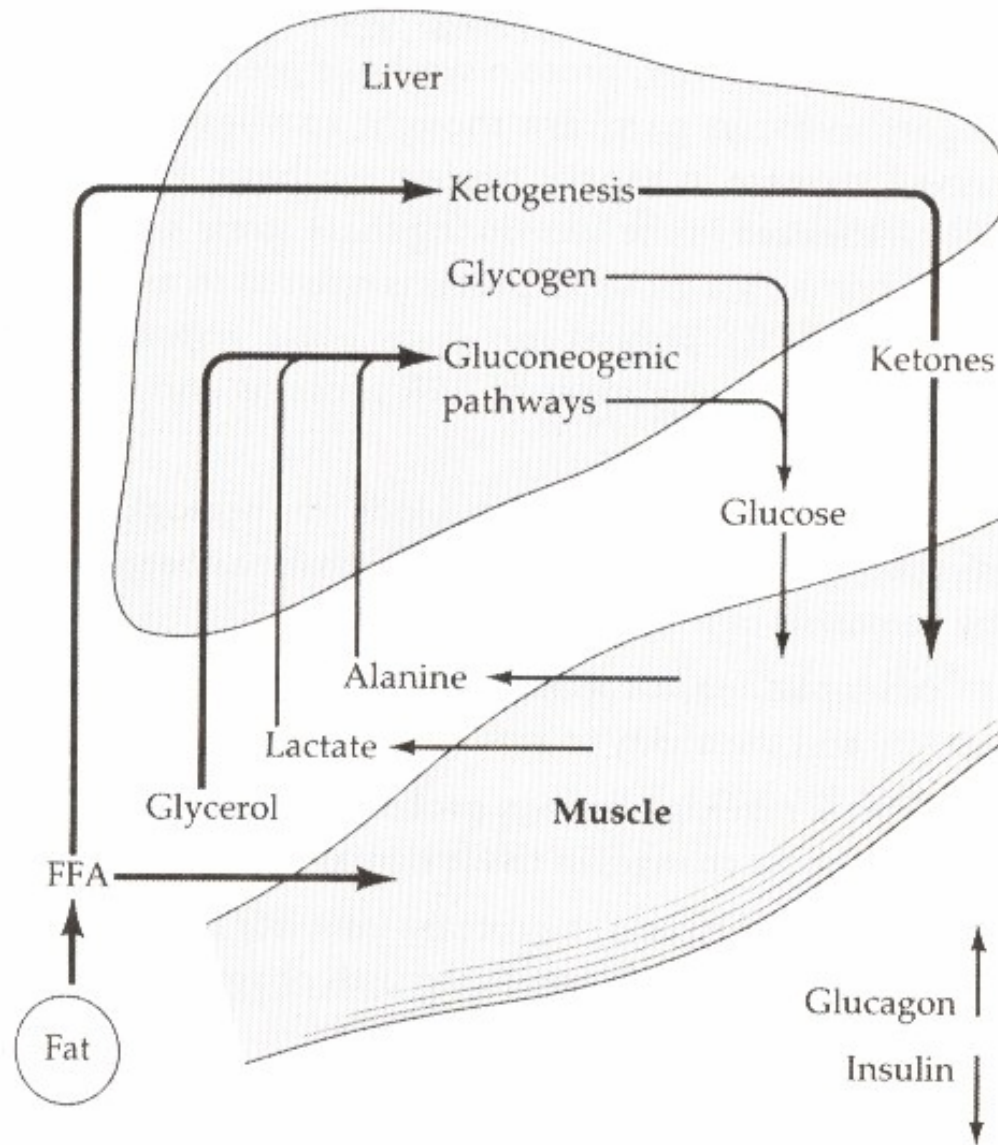
(1) Fatty acid → Ketone bodies供muscle利用

如此可降低Glucose之需要量與節省
Protein 之分解消耗

(2) Muscle tissue發生Proteolysis以供合成
Visceral proteins，如^{87.}_____。

其轉換速率為Muscle protein的^{88.}_____倍

Normal—Starvation—Adapted

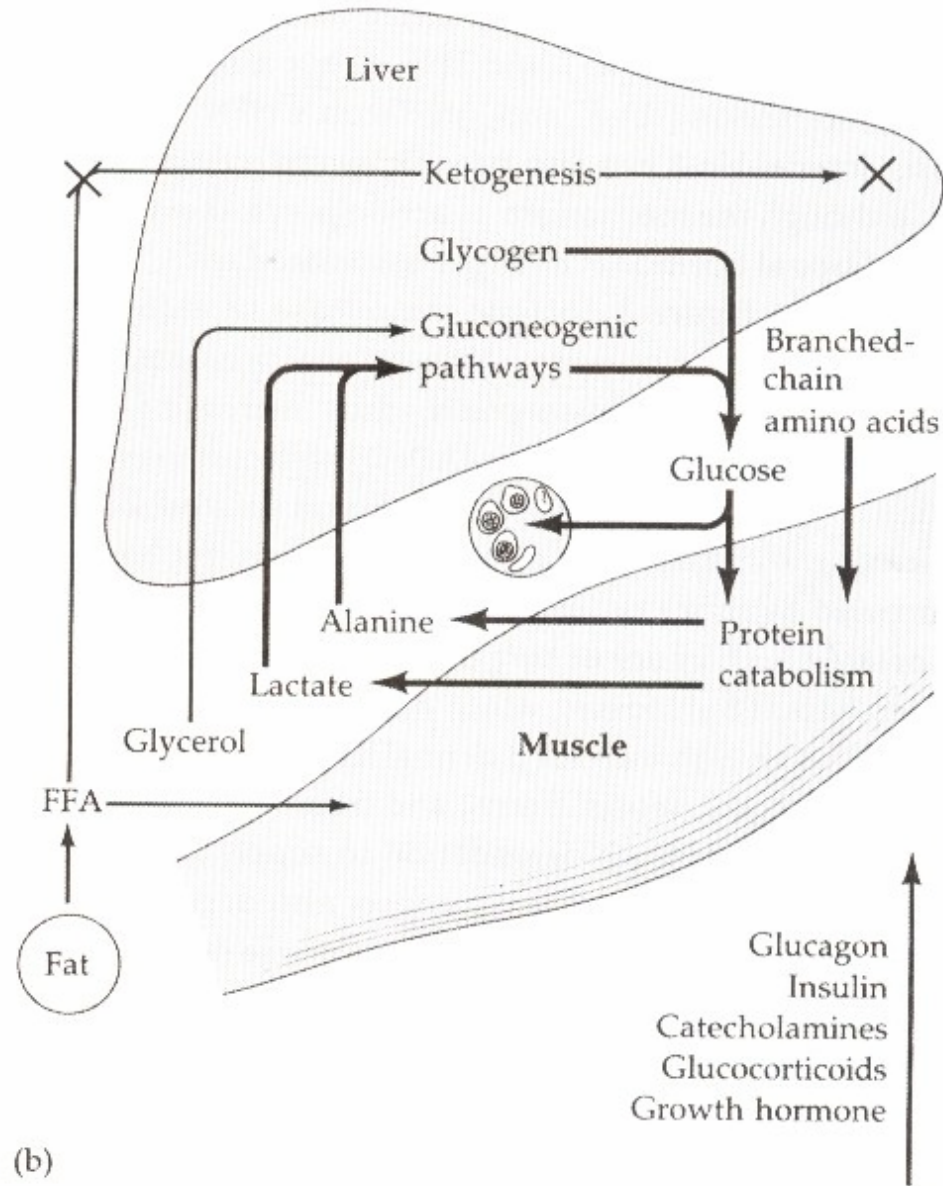


3. Sepsis

敗血症時對Substrate之利用如下圖

Sepsis(stress的一種)如同starvation，亦發生Lipolysis。但與starvation不同的是，身體對injury、trauma、surgery和(或)infection則無類似防禦機制、其Ketogenesis⁸⁹受到_____所抑制。在缺乏Ketone bodies之利用下、體蛋白不斷分解以合成_____。故在Sepsis、injury、trauma和burns時，其protein degradation超過starvation。每流失1g的nitrogen⁹¹，約等於消耗hydrated lean tissue。

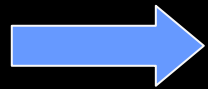
Sepsis



(b)

4. Starvation和Sepsis時對substrate利用的不同與Hormone有關

在stress時，包括sepsis、trauma、surgery和burns時



Glucocorticoids (主為Cortisol)
Catecholamine (如Epinephrine)
Insulin
Glucagon

之釋放增加

但

(1) Glucagon/insulin ratio 偏向於 ^{92.} _____，故組織對 insulin resistance 增加，造成 ^{93.} _____。

(2) Cortisol 促進 proteolysis 和 ^{94.} _____。

(3) Glucocorticoids 可促進 hepatic protein synthesis。
在 sepsis 時，能合成的 protein 稱為 acute phase reactant proteins (APRPs)

如: hepatoglobin、^{95.} _____、

α -2 macroglobulin、 α -1 antitrypsin、fibrinogen、
C-reactive protein、 α -1 acid glycoprotein、serum amyloid A 和 metalothionein 等。

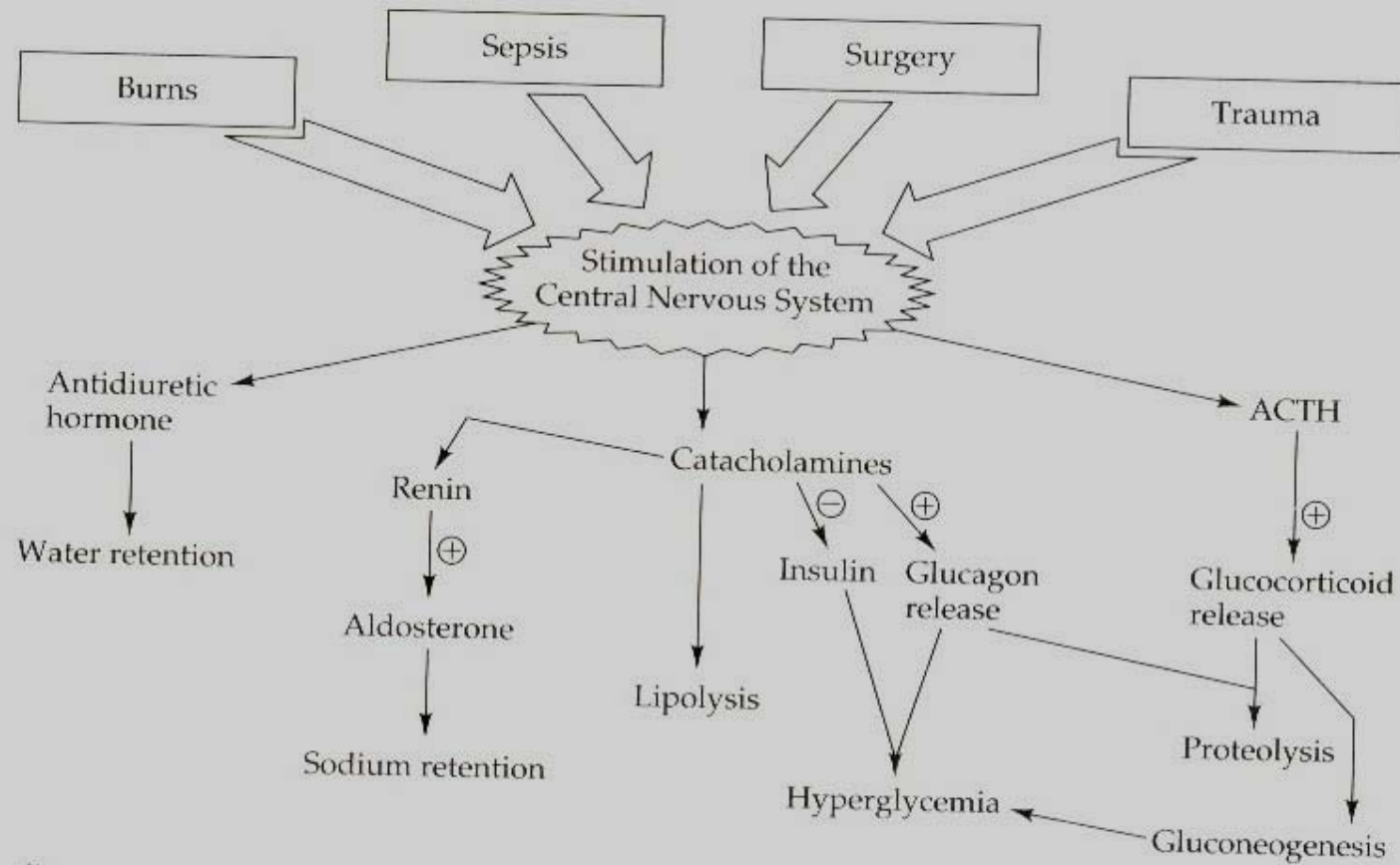


Figure 2 Metabolic stress response.

5. Cytokines 亦影響 stress 時對 substrate 之利用

cytokines，如interleukin-1(IL-1)和tumor necrosis factor(TNF)- α (TNF- α)合成增加，可吸引免疫細胞至受傷或發炎部位，促進免疫細胞的增生和功能，亦可部份調節proteolysis和hormone response。

在sepsis時，IL-1可促進^{96.}_____，但其mechanism不明。

6. Glutamine對Sepsis預防和治療的重要性

在sepsis時，protein的缺乏會造成acute phase response和增加抗氧化防禦物質^{97.}的合成。甚至腸道營養的缺乏亦會導致腸黏膜^{98.}。腸細胞萎縮會使得細菌或毒素更容易穿透腸道細胞而進入血液中。這種細菌(尤其是格蘭氏陰性菌)的轉移會增加^{99.}的危險性。

Glutamine已被認為是腸道細胞的最重要之^{100.}_____來源。在疾病期間，Glutamine由體組織(主要是muscle、lungs、adipose tissue)產生的速度並無法滿足腸道細胞的需要。在stress情況下，缺乏足夠的Glutamine會造成不足量^{101.}_____產生，故對於患有catabolic illnesses的住院病人，建議使用含^{102.}_____之腸道營養產品，以提供腸道細胞足夠的代謝^{103.}_____。

附註: Glutamine 之補充尚被推薦應用於 -

- ✓ Preventing muscle 104. _____
- ✓ 105. _____ the stomach and intestine
- ✓ Strengthening the 106. _____ system
- ✓ Helping against depression, anger, and fatigue
- ✓ Fighting cancer 等方面

Glutamine 之一般功用如下:

1. Substrate of protein synthesis
2. Anabolic and trophic substance for muscle, intestine
3. Control for acid-base balance (renal ammoniogenesis)
4. Substrate for hepatic ureogenesis
5. Substrate for hepatic and renal gluconeogenesis
6. Fuel for intestinal enterocytes

7. Fuel and nucleic acid precursor and important for generation of cytotoxic products in immunocompetent cells
8. Ammonia scavenger
9. Substrate for citrulline and arginine synthesis
10. Nitrogen donor (nucleotide, amino sugar, coenzymes)
11. Nitrogen transport (1/3 circulating nitrogen) (muscle, lung)
12. Precursor of GABA (via glutamate)

13. Shuttle for glutamate (CNS)
14. Preferential substrate for glutathione production
15. Osmotic signaling mechanism in regulation of protein synthesis?
16. Stimulator of glycogen synthesis
17. Metabolism of L-arginine-nitric oxide