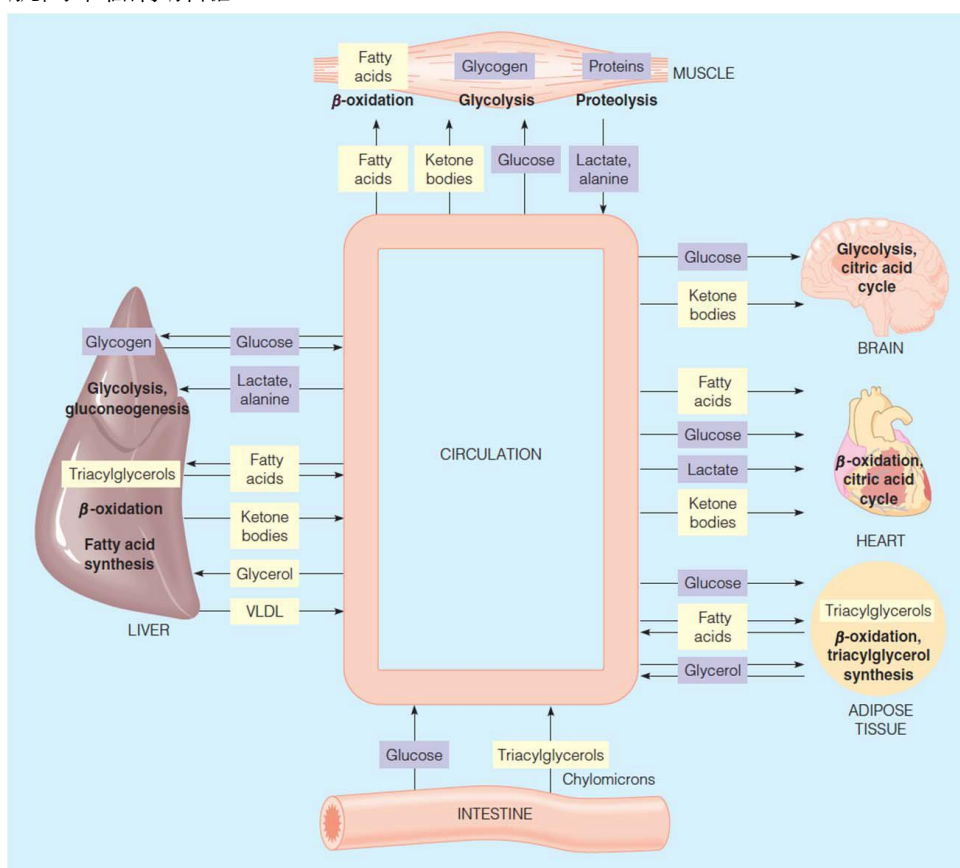


# M108 生化共筆

章節：CH18	
教師：鄭邑荃 老師	日期：2014/5/15
撰稿組：訓臻、明哲、弘欣、敬晏	審稿組：子勤、佳鴻、源升、星佐

- ◆ 細胞主要儲存能量的地方:脂肪細胞儲存三酸甘油酯、骨骼肌儲存蛋白質、肝臟和肌肉中儲存肝糖。



- ◆ 脊椎動物的主要代謝器官及代謝途徑

TABLE 18.1 Profiles of the major vertebrate organs in fuel metabolism

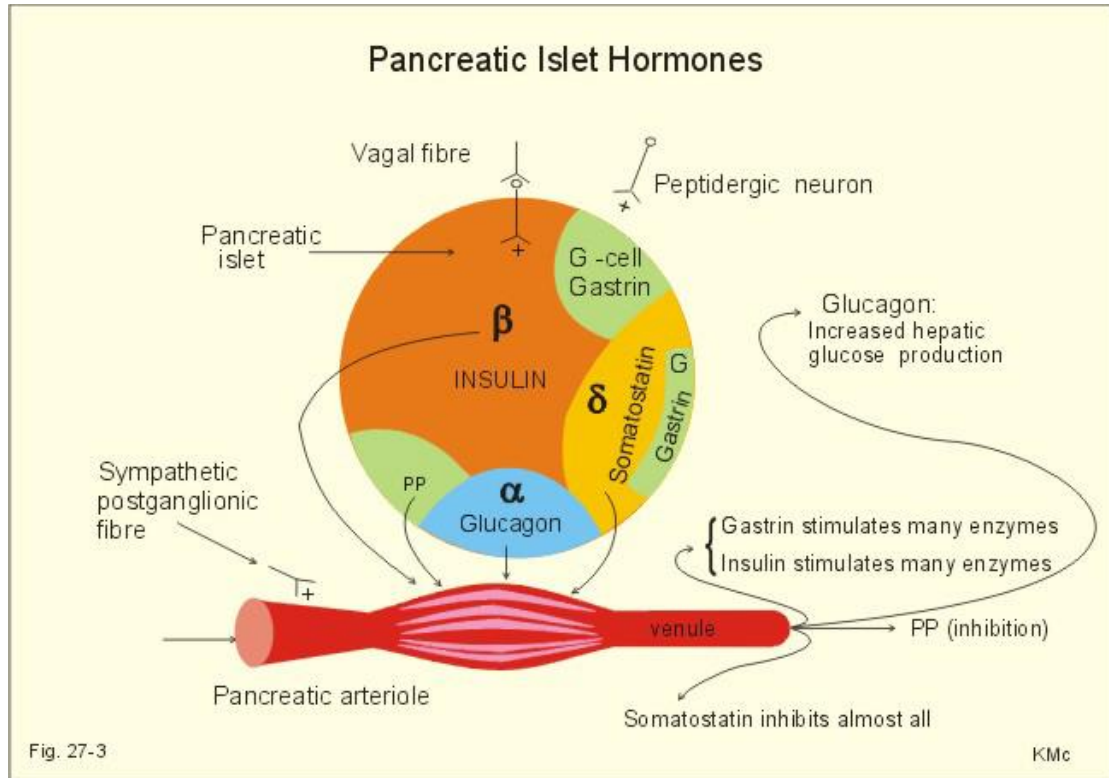
Tissue	Fuel Store	Preferred Fuel	Fuel Sources Exported
Brain	None	Glucose (ketone bodies during starvation)	None
Skeletal muscle (resting)	Glycogen	Fatty acids	None
Skeletal muscle (during exertion)	None	Glucose	Lactate, alanine
Heart muscle	None	Fatty acids	None
Adipose tissue	Triacylglycerols	Fatty acids	Fatty acids, glycerol
Liver	Glycogen, triacylglycerols	Amino acids, glucose, fatty acids	Fatty acids, glucose, ketone bodies

- ✧ 大腦進行大量代謝，用於保持細胞膜電位差及神經衝動。當飢餓時使用 **Ketone body** 作為燃料。
- ✧ 骨骼肌儲存人體約 **3/4** 的肝醣。
  - 休息時儲存肝醣，運動時則否。
  - 靜止時偏好使用脂肪酸為燃料，運動時則為葡萄糖。
  - 運動時的產物形成乳酸和丙胺酸，分別由 **TCA Cycle** 和 **Glucose-Alanine Cycle** 運輸離開。
- ✧ 心肌細胞主要使用脂肪酸，但也用 **Glucose**、**Lactate** 和 **Ketone body**
- ✧ 大多數小分子代謝產物被肝臟吸收代謝。

◆ 主要代謝途徑的激素調節

TABLE 18.2 Major hormones controlling fuel metabolism in mammals			
Hormone	Biochemical Actions	Enzyme Target	Physiological Actions
<b>Insulin</b>	↑ Glucose uptake (muscle, adipose tissue)	GLUT4	Signals fed state: ↓ Blood glucose level ↑ Fuel storage ↑ Cell growth and differentiation
	↑ Glycolysis (liver, muscle)	PFK-1 (via PFK-2/FBPase-2)	
	↑ Acetyl-CoA production (liver, muscle)	Pyruvate dehydrogenase complex	
	↑ Glycogen synthesis (liver, muscle)	Glycogen synthase	
	↑ Triacylglycerol synthesis (liver)	Acetyl-CoA carboxylase	
	↓ Gluconeogenesis (liver)	FBPase-1 (via PFK-2/FBPase-2)	
	↓ Lipolysis		
	↓ Protein degradation		
<b>Glucagon</b>	↑ Protein, DNA, RNA synthesis		Signals fasting state: ↑ Glucose release from liver ↑ Blood glucose level ↑ Ketone bodies as alternative fuel for brain
	↑ cAMP level (liver, adipose tissue)		
	↑ Glycogenolysis (liver)	Glycogen phosphorylase	
	↓ Glycogen synthesis (liver)	Glycogen synthase	
	↑ Triacylglycerol hydrolysis and mobilization (adipose tissue)	Hormone-sensitive lipase, perilipin, adipose triglyceride lipase	
	↑ Gluconeogenesis (liver)	FBPase-1 (via PFK-2/FBPase-2), pyruvate kinase, PEPCK	
	↓ Glycolysis (liver)	PFK-1 (via PFK-2/FBPase-2)	
<b>Epinephrine</b>	↑ Ketogenesis (liver)	Acetyl-CoA carboxylase	Signals stress: ↑ Glucose release from liver ↑ Blood glucose level
	↑ cAMP level (muscle)		
	↑ Triacylglycerol mobilization (adipose tissue)	Hormone-sensitive lipase, perilipin, adipose triglyceride lipase	
	↑ Glycogenolysis (liver, muscle)	Glycogen phosphorylase	
	↓ Glycogen synthesis (liver, muscle)	Glycogen synthase	
	↑ Glycolysis (muscle)	Glycogen phosphorylase, providing increased glucose	

- ✧ 肝臟在代謝調控的主要角色：
  - 作為 **Glucostat** 監控血糖濃度，調控身體處於 **Frd state** 或是 **Fasted state** 時的血糖
  - 保持腦中的血糖在固定的濃度
  - 參與 **Insulin**, **Glucagon**, **Epinephrine** 的調控機制(但是前兩激素在胰臟被生成)



✧ 胰臟細胞中的蘭氏小島(Langerhans Islet)是激素產生處

- $\alpha$  細胞產生 Glucagon
- $\beta$  細胞產生 Insulin
- $\delta$  細胞產生 Somatostatin
- $\epsilon$  細胞產生 Ghrelin (又稱飢餓素“Hunger hormone”，刺激食慾。)
- F 細胞產生 Pancreatic polypeptide

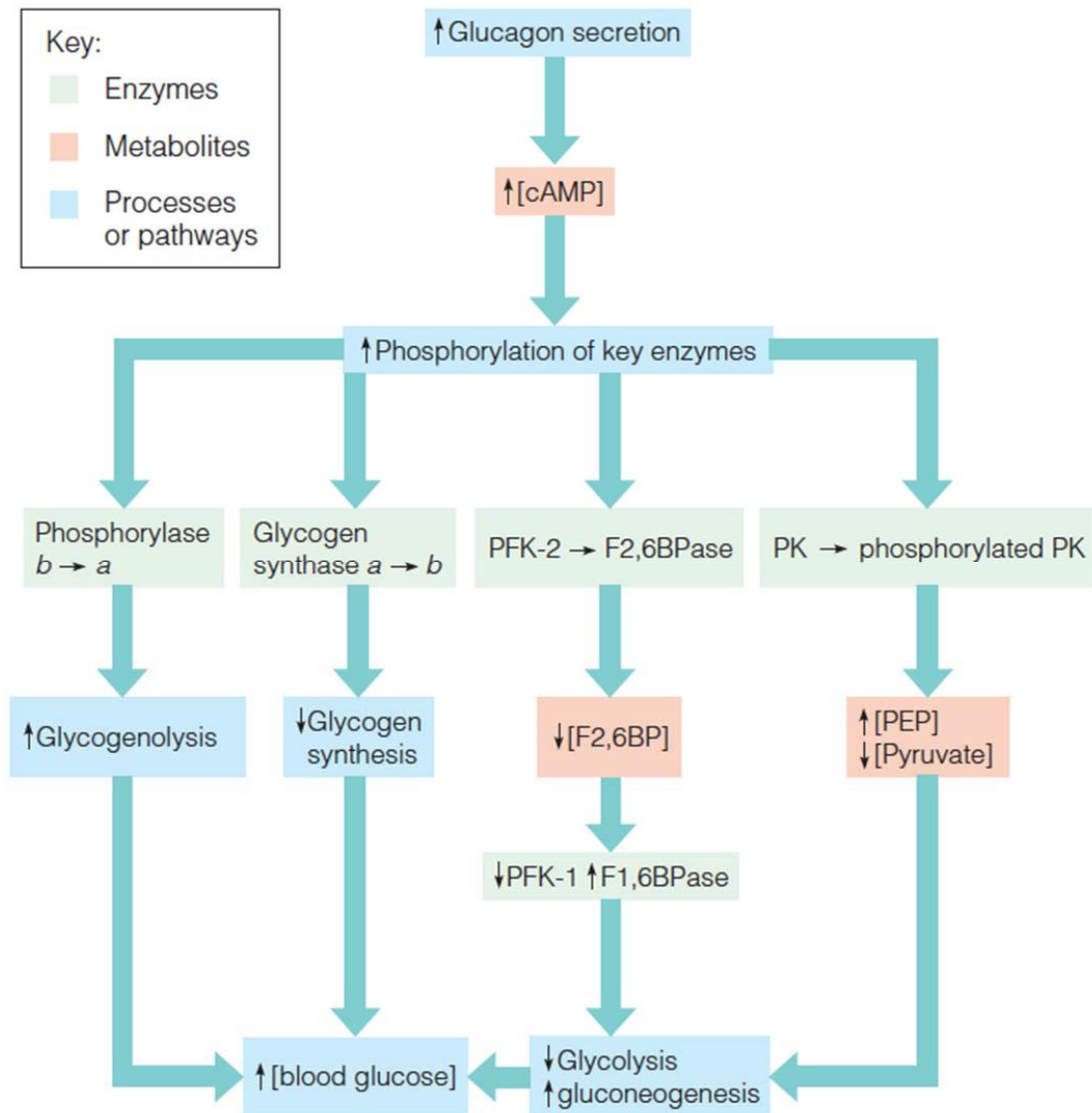
◆ Insulin 的功能

✧ 在飽食狀態

- 細胞吸收能源受質(Fuel substrate)
- 儲存能源
- 大分子生合成

✧ 其他效益

- 肌肉細胞和脂肪細胞中的葡萄糖吸收增加
- 肌肉細胞和脂肪細胞中的肝醣生合成增加
- 肌肉細胞的氨基酸吸收增加，連帶使蛋白質生合成增加
- 脂肪細胞中的脂肪酸和三酸甘油脂生合成增加
- 抑制蛋白質降解
- 肝的糖解作用啟動
- 抑制肝的糖質新生

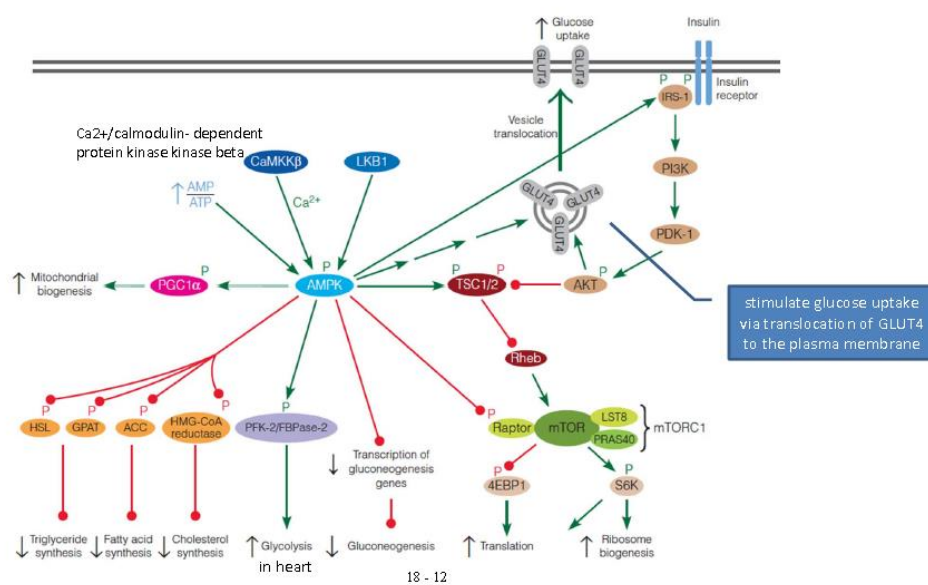


◆ Glucagon 的功能:

- 造成 cAMP 濃度增加
- 間接造成 F2,6BP 濃度下降，糖解作用下降
- 間接使丙酮酸激酶被磷酸化，造成 PEP 濃度上升、丙酮酸濃度下降，最後抑制糖解作用
- 糖質新生增加
- 肝糖生合成被抑制

## Hormonal Regulation of Fuel Metabolism

- ◆ AMPK(AMP-activated protein kinase)與 mTOR(mammalian target of rapamycin)在執行哺乳類細胞的代謝活動中扮演著核心的角色。
- ◆ AMPK
  - ✧ 當細胞內的能量不足時(高的 AMP/ATP 比率)，AMPK 將被活化。
  - ✧ AMPK 可啟動信息傳遞，使得促進 ATP 合成的路徑與抑制利用 ATP 的路徑作用，以達到保存能量的目的。
    - 增加能量產生的路徑：
      - i. 刺激 Glucose 的吸收(將 GLUT4 轉運至細胞膜上)
      - ii. 於心臟執行糖解作用(刺激 PFK-2/FBPase-2 激酶的活性; see Chapter 13, page 555)
      - iii. 刺激粒線體的合成
    - 抑制能量消耗的路徑：
      - i. 抑制肝臟糖質新生的作用(降低糖質新生相關酶的轉錄)
      - ii. 抑制脂肪酸的合成(抑制 ACC(acetyl-CoA carboxylase); see Figure 17.36, page 746)
      - iii. 抑制三酸甘油酯合成(抑制 GPAT(glycerophosphate acyltransferase)與 HSL(hormone-sensitive lipase); see Figure 17.38, page 748)
      - iv. 抑制膽固醇合成(抑制 HMG-CoA reductase; see Chapter 19, page 802)
- ✧ AMPK 與 mTOR 在調控代謝活動的訊息路徑上扮演相反的角色(如下圖)。





## ◆ mTOR

- ✧ mTOR 是在對一種強效免疫抑制劑—rapamycin 的細菌性巨環類抗生素進行生化研究時被發現的。
- ✧ 不同於 AMPK，mTOR 在養分充足的條件下才會活化，而在養分不足時不會活化。
- ✧ 活化的 mTOR 會促使合成作用，包括細胞增殖、蛋白質合成、生物合成，且會抑制分解作用進行。
- ✧ mTOR 以兩種不同多蛋白複合物的形式存在
  - rapamycin-sensitive complex (mTORC1) 包含 mTOR, mLST8, raptor, and PRAS40
  - rapamycin-insensitive complex (mTORC2) 包含 mTOR, mLST8, rictor, Sin1, and PRR5/Protor
- ✧ Rapamycin 與一小細胞蛋白 FKBP12 結合所形成的 FKBP12-rapamycin complex 會異位抑制 mTORC1，對 mTORC2 則無影響。
- ✧ mTORC1 有兩個重要受質
  - 4EBP1 (eukaryotic initiation factor 4E-binding protein 1)
    - i. 4EBP1 一般會抑制轉譯起始因子 eIF4E(see Chapter 28)。
    - ii. mTORC1 能使 4EBP1 磷酸化，藉以降低 4EBP1 對於 eIF4E 的結合及抑制轉譯因子的能力，使促進轉譯。
  - S6K (ribosomal protein S6 kinase)

## ◆ Insulin-AKT-TSC-mTORC signaling pathway

- ✧ mTORC1 上游的訊號：tuberous sclerosis complex(TSC)
  - TSC 包含了 TSC1 (hamartin)與 TSC2 (tuberin)
  - 其中，TSC2 包含了 GTPase activating protein (GAP) 的 domain，此作用區會使小 Ras-like GTPase—Rheb 失去活性。Rheb 一般會活化 mTORC1，因此 TSC1 或 TSC2 的喪失會使 mTORC1 過度活化。
- ✧ Insulin signaling
  - Insulin 接到胰島素受體後，受體上的酪氨酸激酶(tyrosine kinase)活化，使得 insuline receptor substrate(IRS)proteins 磷酸化。
  - IRS proteins 整合活化的胰島素受體上的訊息後，誘發下游的 adaptor proteins and enzymes。
  - 因此，磷酸化的 IRS 活化 phosphoinositide 3-kinase (PI3K)，活化的 PI3k 將 phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (*PIP*<sub>2</sub>)轉變成 phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (*PIP*<sub>3</sub>)。
  - *PIP*<sub>3</sub>接著活化另一個 protein kinase—PDK-1，活化的 PDK-1 繼續活化 Akt，活化的 Akt 會使 TSC 磷酸化以致 TSC 失去活性而無法抑制 Rheb，導致 mTORC1 的活化。

## Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ co-activator 1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ )

- ◆ **發現：**為轉錄因子 peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) 的共活化劑；可與許多轉錄因子結合並刺激其轉錄活性，其中包含核呼吸因子( NRF1, NRF-2)和 FOXO。

Ps:

- ✧ NRF：一種轉錄因子，可活化主要代謝基因，這些基因調控了細胞生長、細胞核的呼吸基因、血紅素的合成及粒線體基因的轉錄和複製。
- ✧ FOX：一種轉錄因子，可調控基因表現，包括細胞生長、增殖、分化及細胞的生命長短。

- ◆ **作用：**

- ✧ NAD<sup>+</sup>/NADH 的比例高時(即缺乏營養時)，去乙酰化的 PGC-1 $\alpha$  會引發它的共活化劑的功能。

Ps:

PGC-1 $\alpha$  可被 SIRT1 去乙酰化，使 PGC-1 $\alpha$  有活性。

舉例：在缺乏營養時

- 在肝臟，PGC-1 $\alpha$  刺激 PEPCK 及 glucose-6-phosphatase 的基因轉錄，促使糖質新生。
- 在骨骼肌和心臟，則促使脂肪酸的氧化及減少葡萄糖的使用。
- ✧ 去乙酰化的 PGC-1 $\alpha$  也可以共同活化細胞核的基因中有關粒線體呼吸鏈的基因次單元的轉錄，使骨骼肌和心臟的細胞對脂肪酸的氧化增加。
- ✧ PGC-1 $\alpha$  能整合並許多監控細胞能量的訊號。

例如：透過 AMPK 可調控 AMP/ATP 比例。

透過 SIRT1 可調控 NAD<sup>+</sup>/NADH 比例。

下表介紹 SIRT1-7。(應該不會考這麼細)

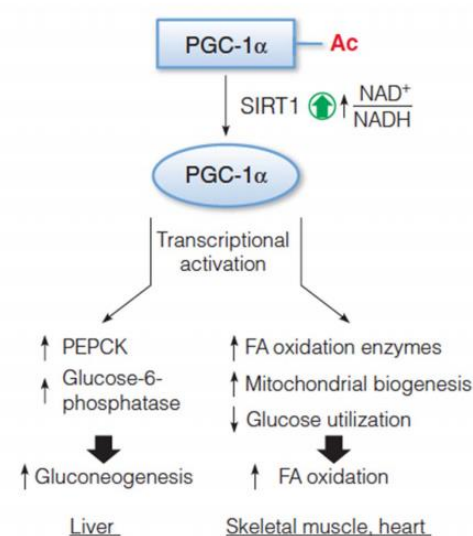


TABLE 18.3 Substrates and cellular locations of mammalian sirtuins

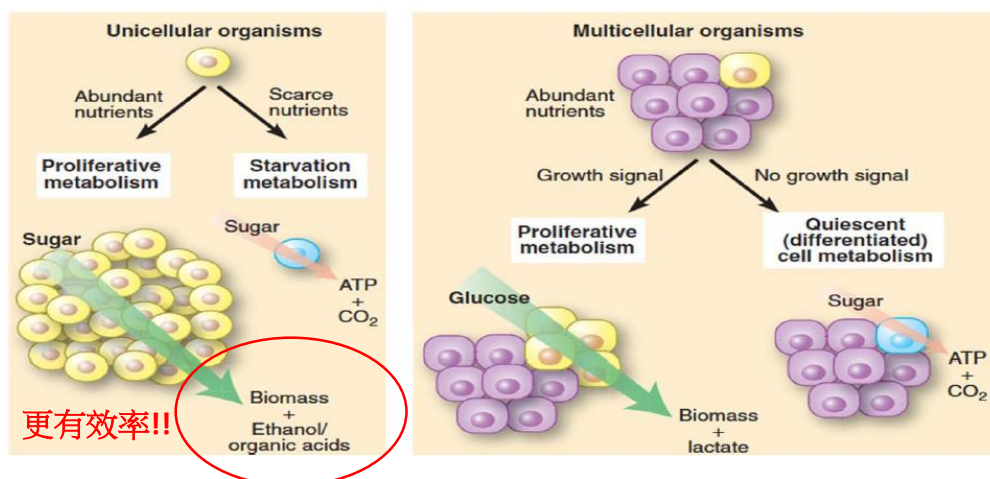
	Subcellular Location	Deacetylation Substrates
SIRT1	Nucleus, cytoplasm	Histones PGC-1 $\alpha$ , FOXO, and many other transcription factors IRS-2
SIRT2	Nucleus, cytoplasm	Histones FOXO and other transcription factors
SIRT3	Mitochondrial matrix	Acetyl-CoA synthetase 2 (Chapter 17) Long-chain acyl-CoA dehydrogenase (Chapter 17) Complex I of electron transport chain (Chapter 15) Glutamate dehydrogenase (Chapter 20) Ornithine transcarbamoylase (Chapter 20) NADP <sup>+</sup> -dependent isocitrate dehydrogenase (Chapter 14) Superoxide dismutase (Chapter 15)
SIRT4	Mitochondrial matrix	Glutamate dehydrogenase <sup>2</sup> (Chapter 20)
SIRT5	Mitochondrial matrix	Carbamoyl phosphate synthetase I (Chapter 20)
SIRT6	Nucleus	Histones
SIRT7	Nucleolus	RNA polymerase I <sup>3</sup>

## Sirtuin(沉默調節因子)

- ◆ 作用：Sirtuins 與細胞壓力回應、基因穩定度、腫瘤形成及細胞老化有關。
- ◆ 舉例：Calorie restriction (CR, 藉由減少食物 30%~40%的攝取，生命能延長最多 50%)。CR 作用範圍從酵母菌、齧齒動物及哺乳類都有效。
  - ◇ 實驗：將 SIRT1 去除的老鼠並不會有 CR 的作用，反觀有過度表現 SIRT1 基因的老鼠，即使沒有進行 food restriction 依舊有 CR 的表現，但是 CR 的反應機制尚未了解。
- ◆ 百藜蘆醇(Resveratrol)：一種的多酚類(polyphenolic compound)，存在葡萄類、莓類及多種植物中。能使被餵食的動物有 CR 的表型。

## 內分泌調節能量生成

- ◆ 增殖細胞與非增殖細胞產生能量的方式不同。
  - ◇ 單細胞生物是在養分充足時，利用糖解作用產生 ATP，此反應快速但效率不彰。
  - ◇ 單細胞生物在養分不足是利用效率較高、速率較慢的氧化代謝(直接將醣類氧化產生 ATP 和 CO<sub>2</sub>)，此反應也會被不在分裂且已分化的細胞使用。
  - ◇ 在養分充足的狀況下，多細胞生物 Proliferative and quiescent metabolism 之間的轉換依據在於是否有無適當的生長因子(hormones)而不是營養源是否充足。

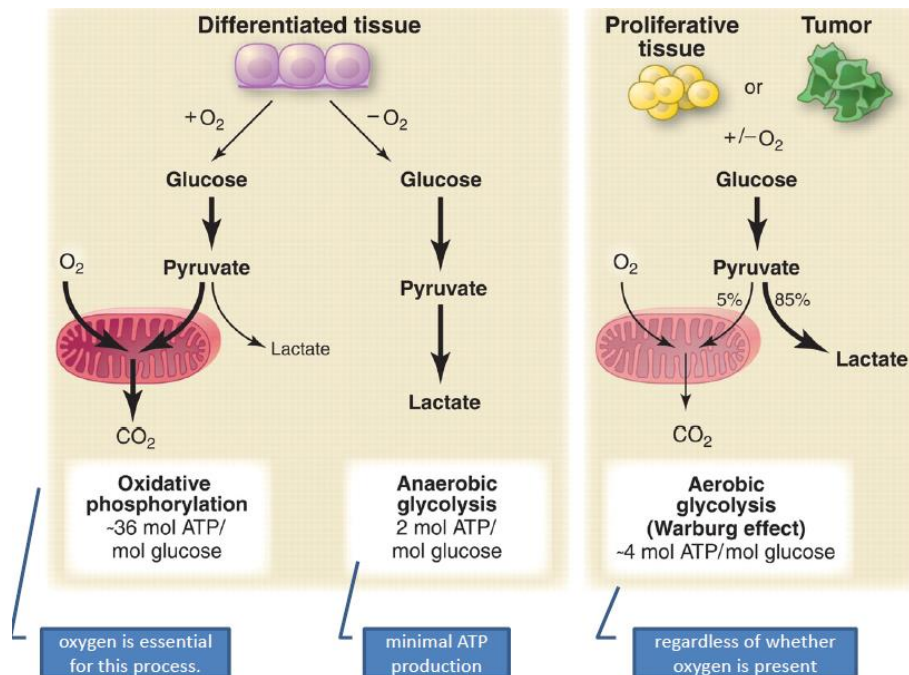




## Warburg effect

已分化細胞與未分化細胞用不同代謝方式產生能量，已分化細胞通常使用有氧呼吸(糖解作用+檸檬酸循環)。然而未分化細胞、癌細胞及受生長因子刺激(e. g: insulin)的已分化細胞則使用更快糖解作用取得需要的能量(ATP)。

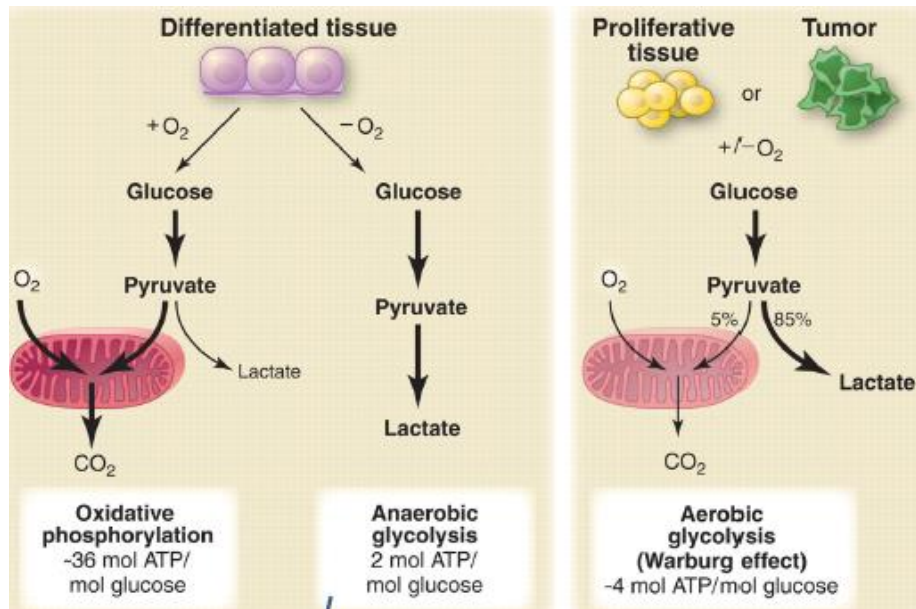
- ◆ 定義：未分化細胞、癌細胞及受生長因子刺激的已分化細胞即使在氧氣豐富的狀態下使用需氧的糖解作用仍會產生乳糖(lactate)。



- ☆ 在癌細胞中常有PI3K的基因突變，此基因能控制細胞增殖，癌細胞因為此基因突變而失去控制功能。

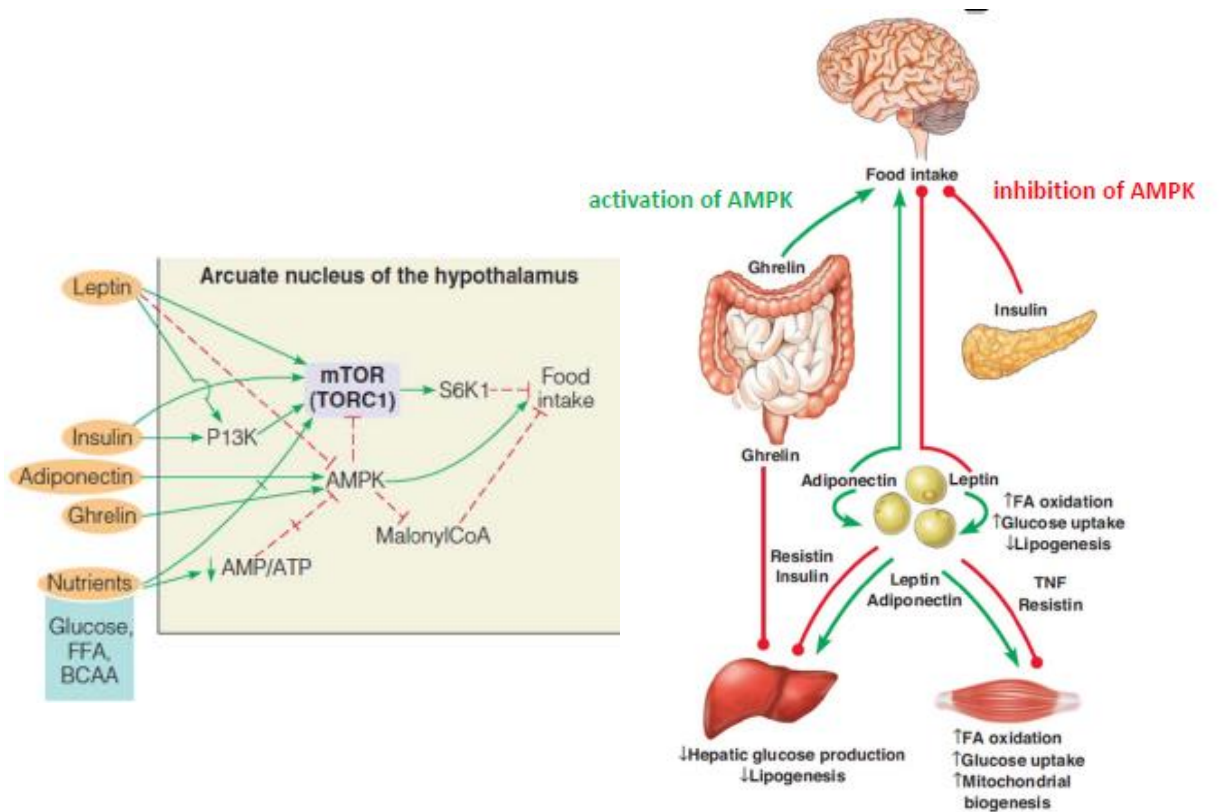
◆ 氧化磷酸化、無氧糖解、需氧糖解作用(Warburg effect)

- ✧ 氧化磷酸化:產生最多 ATP
- ✧ 無氧糖解:產生最少 ATP
- ✧ 需氧糖解作用(Warburg effect):發生於複製中的細胞或癌細胞，產生 lactate，但只有 4ATP per glucose



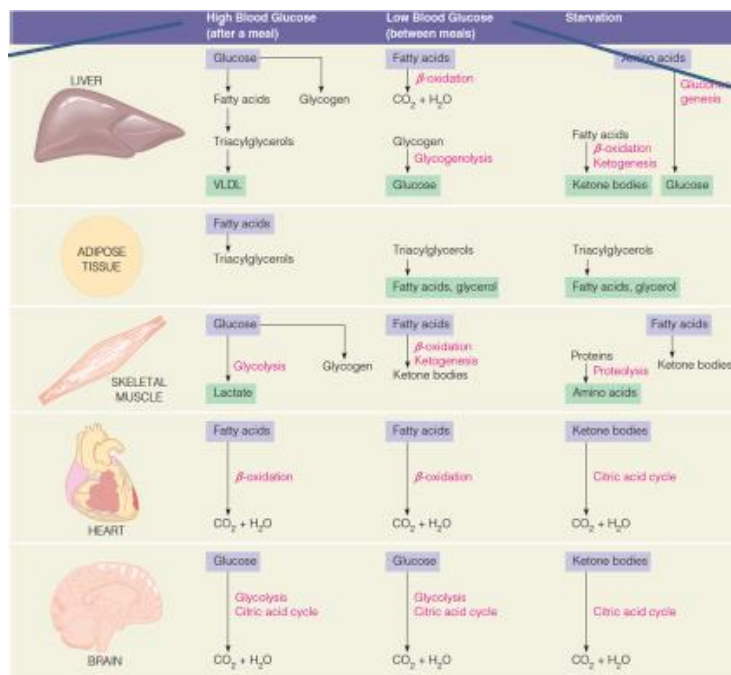
◆ 養分代謝的賀爾蒙調節

- ✧ 單磷酸腺苷激酶(AMPK)的激發可以促進食物的攝取
- ✧ 胰島素和瘦素(Leptin)則可以透過 PIP3 和 mTOR 的鏈鎖反應來抑制食物的攝取
- ✧ 瘦素(Leptin)也可直接抑制 AMPK
- ✧ 肌連素(Adiponectin)和飢餓素(Ghrelin)則可以促進 AMPK 的功能
- ✧ 內分泌腺的調節可影響 AMPK，並在腦、脂肪細胞、肝臟和骨骼肌中調控能量的平衡(PS 綠線代表促進、紅線則代表抑制)

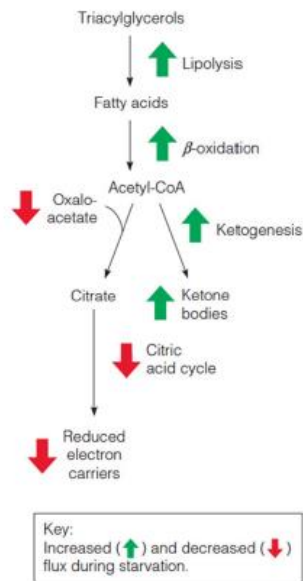


# ◆ 飢餓(Starvation)與糖尿病(diabetes)

- ✧ 在高血糖、低血糖與飢餓時，養分的儲存和分解狀況(重要)(紫色代表運進組織、綠色代表運出組織)



- ✧ 飢餓時生物體會經由調控增加脂質的使用，同時也會增加酮類(Ketone body)的生成作為替代能量



- ✧ 糖尿病

- **Type1:**“胰島素依賴型”-自體免疫的關係，使得胰臟的 **beta** 細胞無法分泌胰島素，可以透過直接施打胰島素達到降血糖的功能。
- **Type2:**“非胰島素依賴型”又稱為“胰島素阻抗型”-通常是由肥胖引起的，因為肥胖使得所有細胞對於 **insulin** 的感受性慢慢下降，最終完全無法對 **insulin** 有反應，使得血糖無法下降。這類患者特色是體內因為肝臟過多的脂肪酸無法被完全氧化使得 **keto bodies** 會過多，造成身體的 **ketosis**(酮血症)、**acidosis**(酸血症)，95%的患者是這型。

- ✧ **Type2** 的病人無法運葡萄糖進細胞(因為 **GLUT4** 的異常)，導致蛋白質的分解上升，同時，肝臟的糖脂新生和脂質分解也會上升以應付寫意中增加的氨基酸和脂肪酸

