

## 論文分享

 營養學系 / 楊乃成 老師

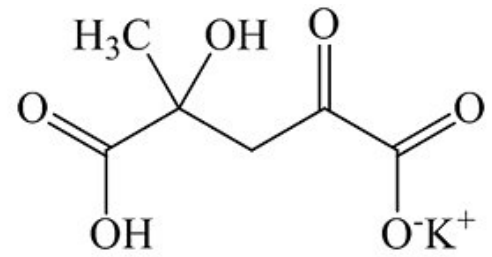
論文題目：Parapyruvate, an Impurity in Pyruvate Supplements, Induces Senescence in Human Fibroblastic Hs68 Cells via Inhibition of the  $\alpha$ -Ketoglutarate Dehydrogenase Complex

作者: Shih-Chung Chang, Inn Lee, Hua Ting, Yuan-Jhe Chang and Nae-Cherng Yang

**摘要：**丙酮酸鈣是市面上丙酮酸鹽膳食補充品主要的供應型式，被宣稱具有減重、增加肌肉耐力，以及調節代謝等功效。雖然，體外和許多動物研究發現丙酮酸具有抗氧化、抗發炎、減重、降血糖、降低胰島素阻抗等作用，然而，人體試驗結果顯示口服丙酮酸膳食補充品對人體健康並沒有明顯的幫助，甚至可能有害。Parapyruvate是由兩分子的丙酮酸進行醛酮縮合反應(alcohol condensation)所形成的雙分子聚合物，具有抑制 $\alpha$ -ketoglutarate dehydrogenase complex (KGDHC)的作用，而且可能是一種競爭型並且不可逆的抑制劑。已知KGDHC活性降低是阿滋海默症及帕金森氏症等老化相關之神經退化性疾病重要的致病機轉之一，而細胞衰老(cellular senescence)則是研究老化重要的模式之一，然而，抑制KGDHC是否造成細胞衰老目前並不清楚？

本研究的目的主要探討市售丙酮酸鈣膳食補充品中是否含有parapyruvate，以及parapyruvate是否因抑制KGDHC而促使人類Hs68纖維母細胞衰老。由於市面上無法購得parapyruvate，我們首先開發了合成parapyruvate的方法，利用HPLC及LC/MS/MS分析我們所合成的晶體，證實其純度高達 $99.8 \pm 0.1\%$ ，並且藉由測定晶體中鉀的含量，我們推測所合成的晶體是monopotassium parapyruvate。利用合成的parapyruvate作為標準品，我們測定從市面上購買之五種廠牌丙酮酸鈣膳食補充品膠囊或錠劑中parapyruvate的含量，結果發現parapyruvate的含量從 $1.4 \pm 0.1 \sim 10.6 \pm 0.2\%$ 不等，我們也證實所合成的parapyruvate純品具有抑制KGDHC的能力，其 $IC_{50} = 4.13 \text{mM}$ ，並具有誘發Hs68細胞衰老的作用，而且呈現濃度效應。此外，鈣離子是KGDHC的活化劑，研究顯示鈣離子具有拮抗parapyruvate誘發Hs68細胞衰老的作用，說明parapyruvate主要藉由抑制KGDHC活性而誘發細胞衰老，由此推論細胞衰老與神經退化機制，可能具有KGDHC活性降低的共同機轉，此論點非常有趣值得深入的研究。而且根據丙酮酸鈣膳食補充品中parapyruvate的含量，可以推得單次補充一錠市售丙酮酸鈣後，血中parapyruvate濃度可能達到 $0.23 \text{mM}$ ，此濃度已經非常接近parapyruvate誘發Hs68細胞衰老的最低濃度 $0.5 \text{mM}$ ，因此，未來有必要進行動物試驗，以評估parapyruvate是否可能造成食品安全的問題。至於，人體試驗主要以食品級丙酮酸鈣膳食補充品當作試驗品，而動物試驗通常使用丙酮酸鈉化學純品為試驗品，是否因不純物parapyruvate的存在與否，而造成丙酮酸鹽膳食補充品在人體和動物試驗的結果不一致，也有待進一步的驗證，並且開發產製不含parapyruvate丙酮酸鈣食品級純品的方法，也是未來重要的一環。

著作出處: Journal of Agricultural and Food Chemistry 2018;66:7504-7513.



Monopotassium parapyruvate