

第 9 版

现代营养学

Present Knowledge in Nutrition

原 著 Barbara A. Bowman and Robert M. Russell

主 译 荫士安 汪之顷 王 茵



人民卫生出版社

第9版

现代营养学

Present Knowledge in Nutrition

原 著 Barbara A. Bowman and Robert M. Russell

主 译 荫士安 汪之頔 王 茵

译 者 (以姓氏笔画为序)

马爱勤	毛丽梅	王 杰	王传现	王秀锦	计 融
刘 平	刘 敏	刘 臻	刘冬英	刘烈刚	孙 韬
孙旭照	孙忠清	那 娜	吴永宁	宋新娜	张 明
张鲁杰	李 蕾	李敬光	杨青俊	杨振宇	步文磊
汪何雅	周萍萍	庞 红	林建维	苗 虹	姚 平
胡余明	荫硕焱	赵百慧	赵学军	赵显峰	赵海燕
钟春梅	聂翠芳	郭丽霞	崔 瑾	崔莲花	隋海霞
曾 果	赖建强				

人民卫生出版社

Present Knowledge in Nutrition 9e

Barbara A. Bowman and Robert M. Russell

© 2006 International Life Sciences Institute

现代营养学 第9版 荫士安 汪之项 王 茵 主译

中文版权归人民卫生出版社所有。本书受版权保护。除可在评论性文章或综述中简短引用外, 未经版权所有人书面同意, 不得以任何形式或方法, 包括电子制作、机械制作、影印、录音及其他方式对本书的任何部分内容进行复制、转载或传送。

本书中提及的商品名或商业化来源仅用于识别, 并不意味着已经 ILSI 认可。书中表达的是作者个人观点, 并非是 ILSI 的观点。书中阐述信息在本书出版同时代是正确的, 但是随科学发展, 可能会有所改变。本书的作者、编辑和出版社将不对应用书中内容所造成的任何失误、遗漏和损失负责, 不保证本书内容表达的确切性和完整性。

图书在版编目 (CIP) 数据

现代营养学/荫士安等主译. —2 版. —北京: 人民卫生出版社, 2008.11

ISBN 978-7-117-10511-8

I. 现… II. 荫… III. 营养学 IV. R151

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 120483 号

现 代 营 养 学

第 2 版

主 译: 荫士安 汪之项 王 茵

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 60.5

字 数: 1828 千字

版 次: 1998 年 4 月第 1 版 2008 年 11 月第 2 版第 4 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-10511-8/R·10512

定 价: 168.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

译者序

自《现代营养学》于 1953 年问世以来,至今已经过了半个多世纪,先后进行了多次再版,内容不断更新,本次引进翻译的是第 9 版。我国分别于 1986 年、1998 年和 2003 年翻译出版了第 4 版、第 7 版和第 8 版。

与上一版相比,第 9 版在第 8 版 65 章的基础上增加了 5 个章节,尽管大多数章节的标题与第 8 版基本相同,但是执笔作者和内容均有了很大调整,增加了不少新内容,整体上反映了当今营养科学研究领域的最新进展,同时提出了今后研究的方向以及国际性关注的研究课题;同时这一版中还增加了很多新内容,例如:与营养有关的基因组学、蛋白质组学、代谢物组学以及系统生物学方法,营养素与基因表达,高血压,食物异黄酮,与肥胖和慢性病相关的味觉和食物选择,FAO 和 WHO 的国际膳食标准;特别强调了类胡萝卜素、胆碱与脑发育等方面的内容。我们相信该书中文版的面世,将给我国的读者提供一本营养领域内容最新、知识较全面的参考书。

本书各章节的撰写者均是国际上在相关学科或领域方面的著名专家,英文版出版后将先后有许多国家的译本出版。中文版得到国际生命科学出版社翻译和出版授权。本书的译者包括中国疾病预防控制中心营养与食品安全所、青岛大学医学院、浙江省医学科学院等单位从事营养与食品卫生学研究的专家、学者以及研究生等。在翻译过程中,力求准确和忠实原文;对于原文中个别内容有值得商榷的地方,以译者注的形式表述供参考;译文经过互相校对、总校和文字的加工整理。本书中没有注明国家的政府或机构、国家调查或研究项目,如无特指,通常指美国。

本书中有 7 幅图表(图 2.10,图 9.5,表 31.1,图 43.1,表 49.1,表 49.4,表 54.1)尚未获得中文版授权,故在正文中以英文的形式体现。如读者欲获取相关图表的中文信息,请与译者联系。联系方式为:shianyin@gmail.com。

国际生命科学会中国办事处主任陈君石研究员对引进版权和翻译出版本书给予了大力支持,在此表示衷心感谢。由于翻译时间的仓促,仍难免存在翻译不确切甚至错误之处,恳请读者批评指正。

蒯士安

2008 年 7 月于北京

序 言

营养学是一门迅速发展的学科。《现代营养学》(*Present Knowledge in Nutrition*, PKN)仍然是一本广受欢迎的随手翻阅的参考书籍,总是常驻我们的专业书架,当营养方面的疑惑袭来,它往往是寻找答案的首选资料。这本书以其章节的快速更新、作者知名度高、内容精练权威而著称。本书推出的每一个新版本,章节内容都在不断增加,通过实实在在的证据,展示营养学领域不断拓展的视野和面临的全新挑战。本书的每一个章节,都将致力于呈现相关新学科发展和当前营养学研究的最新景象。本版的最特别之处在于,它映现了基因组学对营养学领域的巨大影响,以及不断实现的基因组学知识改造人类健康的能力。

本书于1953年首版,当时距最后一个被发现的维生素,也就是维生素B₁₂,被成功分离仅仅数年。第4版由Dr. Mark Hegstead主编,在1976年出版,包括53章;而我们当前的版本则为70章,体现了营养科学的研究领域广阔和跨学科的特点。

作为本书的合作编者实乃莫大的荣幸,但也担负着艰巨任务。营养学研究的重点发生了转移,已经不再仅限于探讨营养缺乏病时营养素摄入不足的作用,往往同时还要考虑营养对慢性疾病预防的作用,以及营养过剩所带来的后果。本版中大部分章节都是以对未来研究方向的讨论作为结束语,包括一些研究需要,以鼓励和帮助读者准备未来几年的发展。

《现代营养学》在营养学领域的广泛应用,使得我们作为编者的使命面临极大的挑战。这本书过去一直拥有难以置信的广大读者群,包括营养学、公共卫生学、临床医学以及其他相关专业的本科生、本科毕业生和研究生;营养师、医师和其他卫生专业人员;以及学术界、产业界和政府部门的研究人员。《现代营养学》的读者分布广泛,从食品研究人员、工程师到决策者、管理者和广大公众。希望第9版能成为世界各地的教室、图书馆、实验室、诊所和办公室里的标准教材和权威参考资料。我们相信,我们业已编出的是一部可读性强、组织完善、综合性和时间性都很强的最新营养学专著。

本版《现代营养学》凝聚了许多人士的贡献和艰辛工作。首先,我们要感谢来自世界7个国家的专家作者,他们的殷勤努力使每一个章节都浓缩了某个专题方面数十年专业研究的精华,并做到简洁易读,且提供了便于检索的参考文献。其次,我们还想感谢我们的编辑委员会全体成员,他们对规划本书框架给予了极其珍贵的帮助。然后,感谢我们在Tufts大学Jean Mayer USDA人类营养研究中心和美国疾病预防控制中心的同事们,特别是Tufts大学的Sarah Peterson。第四,特别感激Suzie Harris以及国际生命科学研究院(International Life Sciences Institute, ILSI)的病人、专业人员和许多乐于奉献的工作人员,特别是Suzanne White和Eleanore Tapscott。

最后,我们谨以此书献给我们的父母、家人、导师以及我们的同事和学生,从他们那里我们学到了很多很多。

Barbara A. Bowman, 亚特兰大, 乔治亚州

Robert M. Russell, 波士顿, 马萨诸塞州

本书中的结果和结论归属于相关作者,并不一定代表美国疾病预防控制中心的观点。

目 录

I 系统生物学	1
第1章 基因组学、蛋白质组学、代谢物组学和系统生物学方法与营养	3
II 能量生理学	19
第2章 体成分分析的启示	21
第3章 运动	31
第4章 能量代谢	41
III 能量和宏量营养素	53
第5章 蛋白质与氨基酸	55
第6章 碳水化合物	72
第7章 营养素与基因表达	83
第8章 膳食纤维	96
第9章 脂质的吸收与转运	105
第10章 脂类的细胞内代谢	119
第11章 乙醇:对健康和营养的影响	132
IV 脂溶性维生素及其相关营养素	149
第12章 维生素 A	151
第13章 类胡萝卜素	178
第14章 维生素 D	191
第15章 维生素 E	204
第16章 维生素 K	213
V 水溶性维生素及其相关营养素	225
第17章 维生素 C	227
第18章 硫胺素	236
第19章 核黄素	244
第20章 烟酸	254
第21章 维生素 B ₆	263
第22章 叶酸	273
第23章 维生素 B ₁₂	298
第24章 生物素	311
第25章 泛酸	324
第26章 肉碱	336

2 目 录

第 27 章 胆碱和脑发育	347
第 28 章 膳食黄酮	356
VI 矿物质和微量元素	367
第 29 章 钙	369
第 30 章 磷	379
第 31 章 镁	394
第 32 章 电解质:钠、氯、钾	403
第 33 章 人类水和电解质平衡	415
第 34 章 铁	423
第 35 章 锌	438
第 36 章 铜	451
第 37 章 碘和碘缺乏病	464
第 38 章 硒	473
第 39 章 铬	491
第 40 章 硼、锰、钼和其他微量元素	498
VII 营养和生命周期	517
第 41 章 妊娠和哺乳	519
第 42 章 婴儿营养	532
第 43 章 青春期	543
第 44 章 衰老与营养	558
VIII 营养和免疫	567
第 45 章 免疫应答的营养素调节:以维生素 E 为例	569
第 46 章 免疫功能的营养调节和传染病	587
第 47 章 食物过敏	608
IX 营养和慢性病	617
第 48 章 肥胖的健康影响	619
第 49 章 动脉粥样硬化性心血管疾病	630
第 50 章 糖尿病	650
第 51 章 骨质疏松症	667
第 52 章 癌症	677
第 53 章 胃肠道疾病	699
第 54 章 肾脏疾病	711
第 55 章 肝脏疾病	722
第 56 章 高血压	739
X 膳食、食物和营养	753
第 57 章 食物成分	755
第 58 章 膳食摄入量的评估	769
第 59 章 味道和食物的选择	781
第 60 章 能量摄入、肥胖症和膳食行为	789

第 61 章 改变膳食和运动行为的策略	795
第 62 章 美国的营养监测	810
第 63 章 美国的膳食标准	830
第 64 章 国际膳食标准:FAO 和 WHO	850
XI 公共卫生和国际营养	861
第 65 章 发展中国家膳食相关慢性疾病的突发事件	863
第 66 章 食品不安全、饥饿和营养不良	878
第 67 章 复杂危机环境中的公共营养	894
XII 新出现的问题	909
第 68 章 食源性疾病与食品安全	911
第 69 章 食品生物技术	921
第 70 章 食物和补充剂中促进健康的生物活性物质	929
索引	937

I 系统生物学

第 1 章 基因组学、蛋白质组学、代谢物组学和系统生物学方法与营养

第 1 章

基因组学、蛋白质组学、代谢物组学和系统生物学方法与营养

Eva M. Schmelz, May Dongmei Wang, and Alfred H. Merrill, Jr.

引言

基因组学(基因及其表达的 mRNA 组群)、蛋白质组学(蛋白质,包括其转录后修饰产物)、代谢物组学(代谢产物)及其他“-组学”(表 1.1)是新的、处于进化过程的技术,这些技术用于获取与其相应主体或至少某一功能性次级群体(如脂质组学中的所有脂类)所涵盖的一切构件的定量或定性信息。“-组学”分析幕后之动因是生物系统的复杂性。若将个

人的视野局限在游离于囊括各级调解机制(图 1.1)的“大画面”之外的少数构件,可能会导致错误的结论。针对营养学,美国营养学会的长期计划委员会¹及其他科学家和临床医生一直督促营养学家采用这些新方法去建立“个体化的营养学建议”,因为“人类的基因和表型差异如此巨大,对某一个体而言最合适的饮食,可能会使另一个体生病”。其目标是甄别“营养表型”,即“对基因组学、蛋白质组学、代谢物组学、功能性和行为因素进行界定和整合,经量化后形成对人类营养状况进行评估的基础”²。

表 1.1 “-组学”技术 * 举例

名称(专用前缀) [†]	分析内容/应用类型
基因组学 genomics	
营养基因组学 nutrigenomics	营养学语义中的基因及其表达的 mRNA 组群
药理基因组学 pharmacogenomics	药理学语义中的基因及其表达的 mRNA 组群
毒理基因组学 toxicogenomics	毒理学语义中的基因及其表达的 mRNA 组群
化学基因组学 chemical genomics	利用分子化合物研究小分子物质的生物学功能及治疗潜能
结构基因组学 structural genomics	依据基因的同源性预测蛋白质结构
功能基因组学 functional genomics	生理功能与基因组序列信息相关联的组合方法
转录物组学 transcriptomics	转录因子/基因调控
蛋白质组学 proteomics	蛋白质(包括其转录后修饰物)
互动组学 interactomics	蛋白质-蛋白质互动,途径网络
拓扑组学 toponomics	蛋白质在细胞中的拓扑学位置
糖组学 glycomics	糖结合物(糖蛋白、糖脂)
代谢物组学 metabolomics	代谢产物组群(所有种类或次级组群,如脂质组学)
流量组学 fluxomics	通过复杂途径的代谢物流量
细胞组学 cytomics	细胞及细胞系统的结构与功能研究
人群组学 physiomics	人群遗传学及表型多样性,激起如何与环境互动以及其行为如何影响与疾病模式
营养动力学 nutridynamics	食物机制自身是如何影响食物成分以及它们在体内的作为
经济学 economics	不属于生物学的组学领域,是一个将其他组学整合成为系统方法时应该考虑的一个领域

* 本清单并不意在囊括一切“-组学”领域;并且这些定义并不一定被所有科学家所采用

[†] 本清单中的每一个主要类别从理论上均可按照基因组学项目下所列项目分成次级领域,例如营养代谢物组学

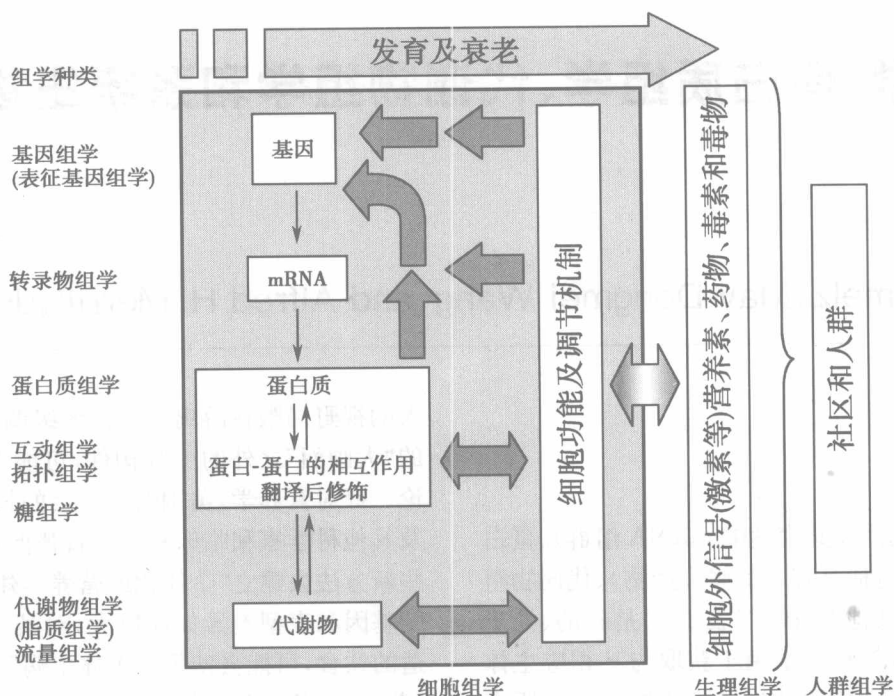


图 1.1 生物系统重要构件的中心法则概览及其受内部因素(起始基因组)和外部因素(从细胞-细胞沟通到营养素等)调节的概念。尽管仅显示少数相互作用的箭头,但足以显示“-组学”及系统方法的复杂性

表 1.2 对“-组学”技术的基本要求进行了概括。细究这一清单,使人想起分析化学家的常见驳辞:“是的,我能对您的样品以相对低廉的价格进行快速、准确的分析。但是最终我只能在同一时间内作两项分析”。这种情况在基因组学研究中是经常碰到的。在这些研究中,科学家可以用微矩阵的方法去分析千万个基因的相对表达状况。但是这些方法在检测痕量存在的微妙变化和错录方面无能为力(而且通常价格高昂);因此,人们对于感兴趣的个体化基因依旧采用较为繁琐(但却又敏感、准确)的技术,如定量实时多聚酶链式反应(QRT-PCR)进行分析。此外,一旦分析过程结束,对大容量数据集群的处理需要成熟的生物信息和视觉呈现技术来整合并诠释结果。通常所说的“系统生物学”方法

表 1.2 “-组学”技术能给我们带来什么?

- ◆ 整个分子家族或至少次级组群的信息
- ◆ 对构件甄别的高度肯定性
- ◆ 定量信息(至少显示差异及变化)
- ◆ 相对轻松快速地获得信息的能力
- ◆ 按照现成格式获得信息的能力
- ◆ 获得有助于信息应用工具的现实性
- ◆ 交互平台(基因组学↔蛋白质组学↔代谢物组学,等)

是指将“-组学”技术与生物信息学工具相结合,用于对某一特定生物系统进行分析 and 诠释并做出结论的方法。

简单地说,系统生物学试图了解对某一生物学系统中的一切相关构件是如何随着时间,在不同状态下产生功能之间的交互作用。对“系统的界定是具有相当大的弹性”^{3,4},可以是一个相互作用的分子家族,如某一代谢通路或其他功能单元(如一个核糖体或一个细胞器),细胞、器官、个体、社区甚至生态系统。涉及营养学系统的范畴是巨大的,因为每个人实际上是由其自身组织加上相关的肠道微生物群所构成的一个复杂生态系统;食物是复杂的,其营养构成和生物利用率又有变化,故其参数是巨大的。的确,在“系统生物学”这个名词出现之前,营养学家就已经认识到普遍性方法的必要性,因为营养的需要量不是固定的,而是受遗传学和表征遗传学、年龄、体力活动及其他行为,加上为数众多的(病理)生理学和环境因素的影响,包括其他种类营养素的摄入量。

系统生物学的承诺是它将最终改善“各方面的卫生保健,包括对疾病的监测与检测、发现药物、评价治疗效果,以及最终的预测医学及预防医学”⁴。但是,系统生物学仍处于婴儿期,尽管这些技术已经

具有了强大的能力,但是无人知晓将需要多少时间才能完全了解人体的系统,达到预测并预防那些由多因素引发的疾病。这并不是对目前启动这一“长征”之举进行非议,因为即使花费数十年工夫去实施一个全面个体化的系统也还是值得的,这样可使我们尽早地从甄别疾病的新生物学标志物中获益,并能更好地了解与营养相关的疾病危险因素。有鉴于此,我们将在本章中按照那些希望去建立一个概念性的框架,以了解系统生物学方法如何发生进化、并影响到我们的领域的营养学家的视角去描述“组学”技术^{5,6}。

基因组学

基因组学指对基因的研究,包括在感兴趣的条件下对感兴趣的有机体内的结构基因群、调控性序列群及非编码 DNA 片段群及其表达产物(及 mRNA 群)的研究。基因组学已经衍生出额外的基因为基础的“组学”,其中一些用于界定基础细胞调控机制(转录物组学,由该基因组在任一时间点所产生的全套完整 RNA 转录物)和涉及其他学科的相关基因组学,如毒理基因组学和营养基因组学(与营养学有关的基因组学),旨在应用基因组学的方法去探究营养过程中遗传学差异是如何影响单一营养素或整个食物的利用情况,以及营养素(单体或组群)是如何影响基因表达的^{5~12}。

营养基因组学的目的在于了解膳食是如何影响到某一有机体的生命过程中健康与疾病之间的平衡,以及该有机体的需求变化,如健康维护、生长、成熟、妊娠、衰老、应激状态以及疾病。对于了解上述机制的目的,人们主要的假设是通过其找到更好的——甚至是个体化的——对疾病预防及慢性疾病管理方面的(很少有不良副作用的)膳食建议。对于单基因遗传性疾病,这可能是一个相当简单的过程,即单基因改变引起的以一种已经识别方式在家族中传递的疾病,但是对像癌症、2 型糖尿病及其他慢性疾病而言,则要困难得多。其原因是后者通常涉及遗传性的基因突变,或在生命期限内仅有某些细胞自发性地产生的突变和/或由于一个或更多的阶段特异性基因组群的控制或功能缺陷而导致的多步骤过程。再者,基因的改变可以发生于细胞核或线粒体,后者的基因组随时间而改变,而且受能量的限制,与许多退行性疾病以及寿命的延长有关¹³。

人类基因组及基因组技术

人类基因组由 29 亿核苷酸构成。它们所编码的具体的基因数目尚不明。但估计在 30 000 左右⁵。基因组中有着数量巨大的序列变异,称之为遗传多态性,引发这一变化的原因可以是单一核苷酸(称做单核苷酸多态性,或 SNP),序列的重复群组、插入群组、缺失群组以及重组群组,当多态性引发该基因产生使其个体功能有异于群体时——尤其是在导致疾病时——通常称之为突变。现已知的有外源性作用,如辐照或致癌物引发的 DNA 序列改变,也被称做突变而不是多态性。

多态性中 SNPs 最为常见,其发生可以是嘌呤(A,G)或嘧啶(C,T)之间的一过性替代(最为常见)以及易位替代(嘌呤与嘧啶之间的替代)。将两个个体的等价染色体进行比较,就会发现大约每 1300 个碱基对中会有一个碱基有差异¹⁴,其中大多数发生在对其作用知之甚少或没有任何了解的基因组非编码区域(近 2/3)。位于基因编码区域的 SNPs 几乎是平均分布在两种情况之间,即“沉默”突变(称为同名密码子改变),指替代结果不引发编码蛋白质中的氨基酸改变,以及非同名密码子改变,指替代结果置换了其编码的氨基酸(称做误义突变)或导致蛋白质的未成熟终止(称做无意义突变)。

尽管某一个体的基因型描述着构成他或她的特有征貌(表型)的遗传学构成,研究者还在收集有关单倍体的信息(涉及在每条染色体上发现的遗传学模式的分型),因其可以提供进一步了解涉及人类疾病的遗传学变异模式,一些提案,如国际单倍体图项目¹⁵(International Haplotype Map Project, Hap-Map),是采用高通量基因分型技术来完成基因组规模的 SNPs 测定加以甄别,并对遗传学的相似性及差异性进行分类。单倍体也是甄别基因重组的有效方法。

另一方法是对以机制为基础的候选基因群组作图,即特定目标基因群组,或已知与某一疾病关联的全部已知信号途径群组。对于基因组中某一小型次级群组中所存在的大量 SNPs 而言,这种方法的小规模特性使之更具操作性,而在因病因学知识的局限性所引发的研究范围过于狭窄的情况下,则无法明确甄别风险模式,较易思辨。对于这两种方法,人们期待着可以使用数学模型对人类基因组中大量的 SNPs 进行甄别,在这些位点的分析与疾病和复杂的环境互动之间建立起联系。对于更加复杂的事

物,基因调控方面的新特点持续被发现,如含有非传统碱基或非寻常特征的寡聚核苷酸、表征遗传控制机制以及在曾以为熟知的基因组群中所发现的新断裂变异。总之,去应付上述情况,再加上大量的在这个方程中加入营养因素之后所附加的额外变量,对营养基因组学而言,是个挑战。

基因组学技术

通常采用 DNA 测序技术对基因组序列所产生的变化进行测定,这一技术正在迅速地被高通量技术所替代,如允许对 DNA 和 RNA 序列及数量变异进行系统分析的基因矩阵技术。其他分析方法包括实时 PCR、限制性片段长度多态性分析、单链构型多态性分析、等位基因特异性寡聚核苷酸杂交术、寡核苷酸配体分析,以及更多使用放射活性物质、荧光技术、化学发光技术或酶学测定方法,或者分析带电状况、大小或质量的方法。对基因表达快速检测系统的发展,可以使我们评价营养素如何影响下列状况下基因的表达:某一特定基因、某一基因家族、完整的信号途径,或使用 DNA 微矩阵方法或被称做基因表达序贯分析(SAGE)的技术所检测的千万条基因。由于这些技术已经得到广泛应用,人们有理由去期待,在其继续演化过程中去解决问题、克服极限,并通过采用自动化技术(如机器人和工作站)降低成本,将样品和试剂的使用量最小化,并使速度倍增。从横向来看,纳米技术(“纳米”指任何尺寸小于 100nm 的分子装置)将会使在有机活体中进行原位——并最终在体内——测定基因多态性和表达成为可能¹⁶。

图 1.2 所示是常用的基因组分析结果的表达方式。上方是一个表格,通常用来显示感兴趣成分的相关变化情况(增加者以“热”红色表示),如在一段时间之内具有相似变化的基因组群,研究人员根据选定的标准对其进行归类。因此方式很难解释成千或上万条基因的变化,人们通常采用其他方法将其结果视觉化,如将细胞水平的代谢和调控途径叠加,如图 1.2 中的 B、C 部分所示(本章中将有讨论)。

这些分析方法成功的关键是对细胞系统的正确选择以及对实验条件的控制。被永生或转化过的细胞系——无论是自发性的或病毒诱导的——在研究条件下可能会,也可能不会如实地反映实际的遗传学本底状态,使其与在有机体完整状态下的细胞所做出的相应回应一致。不同实验室之间(甚至在同一实验室之内)对细胞处置过程中的某些细微的差

异可能会显著影响结果,如由于研究人员在制备培养基时出现的微小不同所产生的细小差别、细胞置留于室温及室内环境中时间的长短以及其他难以控制的因素如培养皿在组织培养箱中的方位等。

如果使用初级人体组织,其复杂性会明显地倍增。这不仅事关是否可以获得所需要的细胞种系,而且关乎是否可以维持足够的细胞数量和质量以使整个过程及时结束。多种初级细胞种系被用来为营养学研究提供有用的信息,如毛囊细胞、脱落胃肠细胞(包括口腔细胞)以及许多类型的血液细胞,尽管这些细胞有明显不同的生物学功能、发育状况和寿命期限;因此会呈现与其他感兴趣组织不同的基因表达谱系。营养学之所以复杂的一个主要原因是我们不仅需要了解某一特定细胞种系的行为如何,还要了解其行为在个体的整个寿命期限内以及在不同的激素和环境刺激下是如何改变的。所有这些重要的情况,目前尚无模型系统可以模拟。

营养基因组学

营养基因组学研究营养素如何影响基因的表达及稳定,以及遗传学(和表征遗传学)如何影响营养素的利用^{5~12}。进食是一个不可思议的“刺激因素”,因为食物中有上千种营养素和其他具有生物活性的化学物质,其数量和吸收及清除率差异很大,再加上它们所触发的激素因子,体温的改变、活动、甚至肠道菌群产生的活性物质,所有这些因素均可影响到直接或间接与保持健康以及疾病的基因组群的短期表达;当某一营养素的存在或缺乏造成对某些特定表型的选择性压力的正向或负向表现,或者激活某一发育进程或者程序的终止时,就会产生影响发育的长期效果。此外,膳食中也可能含有损害或保持基因组自身稳定性的因子。

营养素对基因稳定的影响 众所周知,营养素通过对上游事件如解毒/灭活致癌剂,或对那些最终调控基因表达的信号传播事件进行调控,来影响基因组的稳定性。但基因表型与宏量营养素之间的相互作用情况尚未清晰,微量营养素缺乏基本上是模拟致癌剂以及辐照诱发的 DNA 损伤,从而参与衰老、癌症以及退行性病变过程。叶酸、锌和维生素 B₁₂ 以及维生素 B₆ 的摄入机制受损,引发一过性单链或双链 DNA 损伤。维生素 A、C、E 和硒、类胡萝卜素、番茄红素及其他营养素因其具有的抗氧化作用,至少会部分地对 DNA 氧化产生影响。而另一些营养素如铁,可能在其缺乏时产生一种作用(以铁为例,

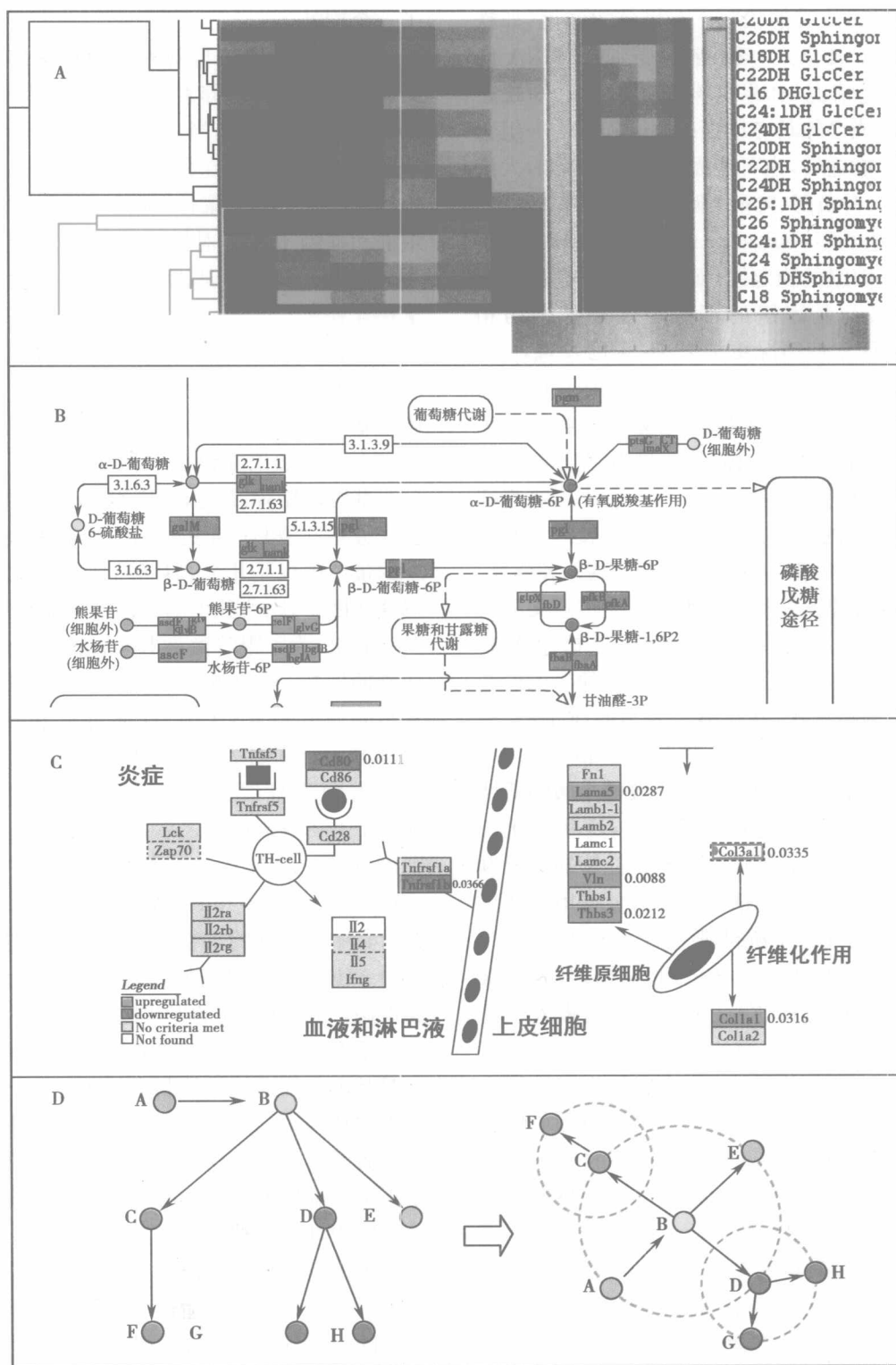


图 1.2 展示“组学”数据如何复杂的举例。在 A 部分中,某一成分的相对量(或变化)通常用“热”图表示,其中某一成分的最低量(或相对于对照或其他组成倍减少者)以“冷”蓝色显示最高量(或成倍增加者)以“热”红色表示。如 A 部分所示,有时数据是按照成分(基因、蛋白质、代谢物或任一关注的物质)的类型而簇集,物种之间的联系用交联线联系起来(如左边所示)。B 部分勾勒出数据是如何按照途径示意图表达的(本例中相关的是 KEGG 途径⁸³);有时这些途径被认为是反映了某一生物学功能。如 C 部分所示为血液或淋巴与上皮组织中的炎症介质³⁸。D 部分勾画出两种方式展示代谢途径的数据,其中的节点表示单一的代谢物,连线表示引发其交互转换的酶;传统的途径呈现方式位于左边,而相同的步骤以“焦点+语义”格式标示于右边,以便读者圈点感兴趣的化合物(本图中为 B 化合物),这样就使得示意图发生旋转以更加突出地展示这一物质,显示其生成或消亡

诱发 DNA 裂断)或其他状况下有另外的作用(如铁过量使得 DNA 氧化)⁷,烟酰胺缺乏抑制 DNA 修复¹⁷。对于上述情况,如果再补充某一种已知缺乏的单一营养素或已知具有增强或协同作用的一组营养素之后就可能逆转,也可能无法逆转。例如,大量摄入维生素 E、视黄醇、叶酸、烟酸、钙以及锌、硒、或儿茶素-3-没食子酸(epigallocatechin-3-gallate)可以明显增强基因组的稳定性,而大量摄入核黄素、泛酸以及生物素与基因组的不稳定性下降密切相关^{18~20}。下列因素使情况更加复杂:现已发现, β -胡萝卜素并不是按照剂量的多少产生作用的;适宜的摄入量增加稳定性,但摄入量过高或过低,都会产生相反的作用¹⁹,由此可知大体轮廓,微量营养素是如何展示其严格的剂量依赖性回应,无论是其缺乏抑或过多,都是有害的。营养素除直接或间接调整基因的稳定性之外,还调控 DNA 合成、维持、代谢和修复。

基因突变对营养素利用的影响 遗传意义上的突变也影响营养素的利用。乳糖根皮甙水解酶(lactase-phlorizin hydrolase, LCH)基因的多态性变换着 LCH 的调控方式,并在整个人类的成年期(与其他哺乳动物相比)决定着乳糖耐受的情况²¹。甲酰四氢叶酸还原酶基因的多态性导致整个酶的活性下降²²以及血浆同型半胱氨酸的倍增,这些变化长期以来一直被认为与心脏病、卒中、神经管缺陷及淋巴瘤细胞性淋巴瘤有关。酶活性的降低使得甲酰四氢叶酸池耗竭,减少 DNA 断裂,降低结肠癌的风险²³。但是,叶酸水平低下时,这一多态性可能以危险因素的形式出现。有报道称,在这种情况下需摄入较高水平的叶酸²⁴。锰过氧化物歧化酶的一个常见多态性增加对氧化性应急的敏感性,从而可能增加维生素 C 和维生素 E 的需要量²⁵。在某一位点和单倍体特异性方式,O⁶-甲基鸟苷 DNA 转移酶的 SNPs(单核苷酸多态性)调节水果和蔬菜消费量或补充抗氧化剂与乳腺癌呈负相关²⁶。

营养素对基因表达的影响 有关营养素改变单一基因表达的文献众多,无法简单在此处进行概括,如营养素直接作用于感兴趣的基因、营养素直接或间接地作用于转录过程、营养作用与另外的调控因子如激素甚至作用于细胞信号机制之中。从基因组学(或转录物组学)的角度,需要做的是对营养学研究过程中所获得的微矩阵数据进行储存、管理、分析之后建立加注的数据库(并经营养学家通过网络建立共享数据库)。Saito 等²⁷近来依此为目的,在 <http://a-yo5.ch.a.u-tokyo.ac.jp/index.phtml> 开办

了一个网站。

基因表达调控与营养基因组学出现的新概念 最近涌现出的与营养素可能调控转录的一些新概念值得提一下。首先,当考虑转录的启动时,有时约束涉及远离基因组散在分布的转录控制因子、并将其信号协调整合成多聚体“调解子”复合物时,启动子组群和抑制子组群对转录的调控就变得极为复杂了^{28,29}。因此,营养基因组学需要与营养转录物组学相互补充。

再者,因最初被转录的 RNAs 备选裂变(alternative splicing)所产生的许多编码几个蛋白质异构体的基因以及对这些基因的控制是由转录后裂解机制产生的。如果在设计检测感兴趣的 mRNAs(如一个基因微矩阵或 QRT-PCR 引物的捕手核苷酸无法区分备选裂断产生的变异——这些变异有时在最终的蛋白中仅是几个氨基酸的变化)的探针时,不考虑这些因子,则所获得的数据就不能物尽其用。

其次,为了跟踪微小 RNAs(miRNA)的表达及功能的发挥,需要额外的分子工具。这些 miRNA 是小的非编码 RNA 组群,通过与 mRNAs 的碱基配对方式对基因表达进行转录后的修饰。自数年前在秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)中发现首个 miRNA 基因之后,已在多细胞有机体中甄别出许多 miRNAs。人类基因组群中约 2% 编码 miRNAs³⁰。许多 miRNAs 在进化方面是保守的,尽管其中大多数的生物学功能尚不清楚。在发育过程中 miRNAs 是必需的,而且已经显示了其参与人类疾病,尤其是癌症的发生过程。

第四个快速发展的令人感兴趣的领域是营养素在对基因表征遗传学控制中的角色——即通过对基因组的特定位点(CpG 岛)甲基化的调控来调控基因的激活与沉默。这是一个潜在可逆的过程,但又是正常细胞中不常使用的基因表达调控方法。在真核细胞中,DNA 被绕在核心蛋白(核蛋白)周围,带一只由该复合物中伸出的核蛋白 N-端的“尾巴”,使其更易被修饰。表征遗传学基因的沉默过程是一个复杂的、系列协调事件的结果,这些事件包括核蛋白去乙酰化、磷酸化、甲酰化或生物素化、基因启动子区域内 CpG 岛的 DNA 超甲酰化、募集甲基结合域蛋白及其他染色质重塑因子对转录的抑制。因此营养素的潜在目标是那些调控 DNA 甲酰化的酶:调控核蛋白尾部乙酰化的组蛋白去乙酰酶、DNA 甲酰基转移酶、激酶或磷酸酶,以及调控核蛋白磷酸化、生物素化和甲酰化的酶类。

CpG 岛乙酰化的个体模式由 Dnmt-1 活性维持,并依赖于乙酰基供体及来自膳食的辅助因子的供应(蛋氨酸、胆碱、叶酸、维生素 B₁₂ 及焦磷酸³¹)。营养素缺乏(如叶酸、蛋氨酸/胆碱、锌、硒)或过剩的维甲酸可导致与染色体不稳定性增加有关的 DNA 普遍甲基化不足³²。而特定基因的沉默是超甲基化的结果。这一特定的甲基化模式也存在于肿瘤细胞和衰老组织,改变着细胞的增殖与分化,使基因组面临进一步的偏差性甲基化,并最终增加肿瘤发生的风险。DNA 去甲基化的改变也可导致 Dnmt-1 和去甲基化酶的活性。这些酶是乙醇、镉和镍的靶³³。为细胞提供的营养素不足,导致甲基化状态的复活。但是母体的营养状况通过甲基化来调整胎儿基因组及基因的表达,这种模式可能一直会被保留到整个成年期³⁴。母体的营养不良因此可能导致基因表达偏差,参与成年期慢性疾病的形成。膳食中营养素及其他生物活性物质对甲基化偏差的调控及对基因表达改变的逆转可能是对疾病有效的预防干预。

最终,尽管营养基因组学(及其他营养组学)的终极目的之一是实现可以将衰老及慢性疾病所产生的后果降到最低程度的个体化膳食建议,但有时其价值可能体现为“探索性的科学”,即作为与膳食和健康之间相互关系之间新假说的发生器(抑或生物标志物)。的确,基因组学研究总体显示在许多基础结构和调控机制在进化过程中持续保守的同时,其间的复杂性随下列情况而增加,交互对话、互补性以及环境改变和应激时为增加生存的可能性(在整个生育期)而产生的冗余。这样一来,膳食中的有益(有害)因子其靶靶似乎不可能是单一的(如果是,那么一定是具有引发额外的细胞调控途径的一个靶),就像下列已知的研究结果所呈现的那样:

- ◆ 长期在膳食中补充维生素 E,引发抗氧化剂作用网络发生变化(对大鼠肝脏中凝血因子 IX、5- α -甾醇 1 型还原酶和 CD36 进行下调,而肝脏 γ -谷酰基-半胱酰基合成酶是被显著地上调控³⁵),而不是仅单一生物化学靶的变化。
- ◆ 膳食中鞘磷脂对结肠癌发生过程的抑制在小鼠中引发 β -连接素的核外流和降解,并伴有 APC 基因的突变(该基因参与 β -连接素的周转);但是微矩阵分析显示鞘磷脂还减少 β -连接素的核结合伴侣,一个有利于增殖的转录因子,TF4 的表达³⁶。
- ◆ 绿茶多酚对广泛谱系基因的作用涉及胞核及胞

浆的转运、转构、氧化还原系统对缺氧的反应,多环芳香烃的代谢³⁷,以及细胞周期控制和免疫调控³⁸。

同样,若最适合的效果也许得益于对多靶的轻微影响的叠加,则食物可能与疾病危险性有关,是因其为化合物的集群,而非单一物质。食物中多种生物活性化合物的协同作用,可能有助于揭示为何在模型系统中(经培养的细胞中)所获得的单一化合物的有效剂量,通常高于其在体内的浓度³⁹。

上述举例勾勒出基因组与其环境变量——从营养素到毒性化合物——之间相互作用的复杂性。虽然目前多有所闻,但是因为这些因子可以改变细胞行为而不波及基因组,故还是获得些信息。因此,其他的技术如蛋白质组学作为对基因组分析的关键性补充,正日益广为接受。

蛋白质组学

蛋白质组学描述所有各种类型蛋白质所具有的特征,包括翻译后修饰(对糖蛋白而言,称之为糖组学)、蛋白质-蛋白质互动(互动组学)以及某些定义,对某种感兴趣的有机体(群)在感兴趣的条件下描述的亚细胞方位(有时称之为拓扑组学)。这样的信息是基因组学的重要伴侣,仅揭示某一有机体中所呈现的基因及每一种 mRNA 的数量,这对其生成的蛋白质的数量及活性的界定可能有用,也可能没有用。由于重组和置换的数量可能十分巨大,对翻译后修饰的复杂性的认识刚起步。例如,若有人考虑跨膜蛋白的可能性,可有糖基化、对多个氨基酸的磷酸化、其他多肽的共价结合和/或与其他蛋白质的非共价关联,还有其他酶和辅助因子的联系(包括一些像生物素一样的共价结合物)以及通过共价结合的脂类(如脂肪酸、胶样基质及磷酸酰肌醇糖苷)和非共价(如磷脂、胆固醇和鞘磷脂)的相互作用,后者可有不同程度的结构选择性。正如前面指出的那样,其中某些分子的特征如此复杂,使其自身就是“组学”(如糖组学和脂质组学)。

蛋白质组学技术

因长期以来一直用生物化学和免疫化学方法研究蛋白质,研究人员从事蛋白质组学有几种方法,已有数篇佳作对此进行了详细综述^{40~42}。

质谱法 质谱法(MS)因其对结构的高度特异性与敏感性,是蛋白质分析的一种特别有用的方法,