

Chapter 8 Lipid Metabolism (7h)

【教学目的】

通过本章教学,使学生掌握脂肪酸的 β -氧化及其氧化过程中能量的计算;酮体的生成和利用。熟悉脂肪酸的合成及其与脂肪酸分解的区别;甘油磷脂的降解和合成。了解脂类的分类和生理功能;消化和吸收;胆固醇合成的基本过程及其转化。

【重点难点】

重点:脂肪酸氧化分解的全部过程,酮体的生成及利用,脂酰 CoA 的跨线粒体膜运输。

难点:脂肪酸的合成代谢,磷脂的代谢。

【教学内容】

Overview:

1. 脂类是脂肪和类脂的总称,是一大类不溶于水而易溶于有机溶剂的化合物。按其化学组成可分为:单纯脂,复合脂和非皂化脂(油脂的碱水解变成甘油和脂肪酸称皂化)。

单纯脂---是脂肪酸和醇类所形成的脂。

它无极性,又称中性脂。

主要包括脂肪和蜡。(蜡是长链脂肪酸和长链一元醇或固醇形成的酯,如蜂蜡、白蜡、羊毛脂等。)

复合脂---由单纯脂和非脂溶性物质所构成的化合物,包括磷脂和糖脂。

2. Biological function of lipids:

1. 生物体的重要能源; 9.3kcal/g 脂肪
2. 构成生物膜的基本物质,其中磷脂,糖脂及胆固醇是膜脂类的三种重要类型;
3. 某些萜类(多个异戊二烯单位)及类固醇类物质
如 VA, D, E, K, 及固醇类激素具有营养代谢及调节功能;
4. 促进食物中脂溶性维生素及必需脂肪酸的吸收;
5. 作为细胞表面物质,与细胞识别,种特异性及组织免疫等有密切关系。

第一节 脂类的酶促水解(Hydrolyses of lipids)

脂类的消化(主要在十二指肠中)

食物中的脂类主要是甘油三酯 80-90%

还有少量的磷脂 6-10%

胆固醇 2-3%

胃的食物糜(酸性)进入十二指肠,刺激肠促胰液肽的分泌,引起胰脏分泌 HCO_3^- 至小肠(碱性)。脂肪间接刺激胆汁及胰液的分泌。胆汁酸盐使脂类乳化,分散成小微团,在胰腺分泌的脂类水解酶作用下水解。

胰腺分泌的脂类水解酶:

- ① 三脂酰甘油脂肪酶(水解三酰甘油的 C_1 、 C_3 酯键,生成 2-单酰甘油和两个游离的

脂肪酸。胰脏分泌的脂肪酶原要在小肠中激活)

- ②磷脂酶 A₂ (水解磷脂, 产生溶血磷脂酸和脂肪酸)
- ③胆固醇酯酶 (水解胆固醇酯, 产生胆固醇和脂肪酸)
- ④辅脂酶 (Colipase) (它和胆汁共同激活胰脏分泌的脂肪酶原)

第二节 甘油三酯的分解代谢(Catabolism of Triacylglycerol)

由脂肪酶催化。

脂肪酶(激素敏感性甘油三酯脂肪酶, 是限速酶)、甘油二酯脂肪酶、甘油单酯脂肪酶、肾上腺素、胰高血糖素、肾上腺皮质激素都可以激活腺苷酸环化酶, 使 cAMP 浓度升高, 促使依赖 cAMP 的蛋白激酶活化, 后者使无活性的脂肪酶磷酸化, 转变成有活性的脂肪酶, 加速脂解作用。

胰岛素、前列腺素 E₁ 作用相反, 可抗脂解。

油料种子萌发早期, 脂肪酶活性急剧增高, 脂肪迅速水解。

一、甘油的氧化分解(Oxidation of Glycerol)

在脂肪细胞中, 没有甘油激酶, 无法利用脂解产生的甘油。甘油进入血液, 转运至肝脏后才能被甘油激酶磷酸化为 3-磷酸甘油, 再经磷酸甘油脱氢酶氧化成磷酸二羟丙酮, 进入糖酵解途径或糖异生途径。

二、脂肪酸的 β 氧化(β-Oxidation Pathway)

There are several different pathways of fatty acid oxidation in organisms, mainly including: β-oxidation, α-oxidation, ω-oxidation

(一) β-oxidation of saturated fatty acids 饱和偶数碳脂肪酸的 β 氧化

1. β 氧化学说

早在 1904 年, Franz 和 Knoop 就提出了脂肪酸 β 氧化学说。

用苯基标记含奇数碳原子的脂肪酸, 饲喂动物, 尿中是苯甲酸衍生物马尿酸。

用苯基标记含偶数碳原子的脂肪酸, 饲喂动物, 尿中是苯乙酸衍生物苯乙尿酸。

结论: 脂肪酸的氧化是从羧基端 β-碳原子开始, 每次分解出一个二碳片段。

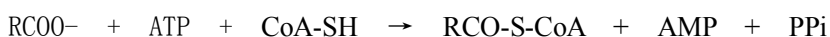
产生的终产物苯甲酸、苯乙酸对动物有毒害, 在肝脏中分别与 Gly 反应, 生成马尿酸和苯乙尿酸, 排出体外。

β-氧化发生在肝及其它细胞的线粒体内。

2. 脂肪酸的 β 氧化过程

脂肪酸进入细胞后, 首先被活化成酯酰 CoA, 然后再入线粒体内氧化。

(1) 脂肪酸的活化(细胞质)



生成一个高能硫脂键, 需消耗两个高能磷酸键, 反应平衡常数为 1, 由于 PPi 水解, 反应不可逆。

细胞中有两种活化脂肪酸的酶:

内质网脂酰 CoA 合成酶, 活化 12C 以上的长链脂肪酸

线粒体脂酰 CoA 合成酶, 活化 4~10C 的中、短链脂肪酸

(2) 脂肪酸向线粒体的转运

中、短链脂肪酸(4-10C)可直接进入线粒体, 并在线粒体内活化生成脂酰 CoA。

长链脂肪酸先在胞质中生成脂酰 CoA，经肉碱转运至线粒体内。

肉(毒)碱：L-β-羟基-L-三甲基胺基丁酸

脂酰 CoA 进入线粒体后，在基质中进行 β 氧化作用

(3) β 氧化 4 个循环的步骤。

脂酰 CoA 脱氢生成 β-反式烯脂酰 CoA

脂酰 CoA 脱氢酶

Δ²反式烯脂酰 CoA 水化生成 L-β-羟脂酰 CoA

β-烯脂酰 CoA 水化酶

L-β-羟脂酰 CoA 脱氢生成 β-酮脂酰 CoA

L-β-羟脂酰 CoA 脱氢酶

β-酮脂酰 CoA 硫解生成乙酰 CoA 和 (n-2) 脂酰 CoA

酮脂酰硫解酶

3. 脂肪酸 β-氧化作用小结

脂肪酸 β-氧化时仅需活化一次，其代价是消耗 1 个 ATP 的两个高能键

- (1) 长链脂肪酸由线粒体外的脂酰 CoA 合成酶活化，经肉碱运到线粒体内；中、短链脂肪酸直接进入线粒体，由线粒体内的脂酰 CoA 合成酶活化。
- (2) β-氧化包括脱氢、水化、脱氢、硫解 4 个重复步骤
- (3) β-氧化的产物是乙酰 CoA，可以进入 TCA

4. 脂肪酸 β-氧化产生的能量

以硬脂酸为例，18 碳饱和脂肪酸

胞质中：(1)活化：消耗 2ATP，生成硬脂酰 CoA

线粒体内：

(2)脂酰 CoA 脱氢：FADH₂，产生 2ATP

(3)β-羟脂酰 CoA 脱氢：NADH，产生 3ATP

(4)β-酮脂酰 CoA 硫解：乙酰 CoA → TCA，12ATP

(n-2)脂酰 CoA → 第二轮 β 氧化

活化消耗：-2ATP

β 氧化产生：8 × (2+3) ATP = 40

9 个乙酰 CoA：9 × 12 ATP = 108

净生成：146ATP

饱和脂酸完全氧化净生成 ATP 的数量：(8.5n-7)ATP (n 为偶数)

硬脂酸燃烧热值：-2651 kcal

β-氧化释放：146ATP × (-7.3Kcal) = -1065.8Kcal

转换热效率

$$\frac{1065.8}{2651} = 40.2\%$$

(二) Oxidation of unsaturated fatty acids (不饱和脂肪酸的 β-氧化)

Unsaturated fatty acids require some additional processing before they can be degraded complete.

1. 单不饱和脂肪酸的氧化——油酸的 β 氧化

Δ³顺—Δ²反烯脂酰 CoA 异构酶 (改变双键位置和顺反构型)

(146-2) ATP

2. 多不饱和脂酸的氧化——亚油酸的 β 氧化

Δ³顺—Δ²反烯脂酰 CoA 异构酶 (改变双键位置和顺反构型)

β-羟脂酰 CoA 差向酶 (改变 β-羟基构型：D→L 型)

(146-2-2) ATP

3. 奇数碳脂肪酸的 β 氧化

奇数碳脂肪酸经反复的 β 氧化，最后可得到丙酰 CoA，丙酰 CoA 有两条代谢途径：

(1) 丙酰 CoA 转化成琥珀酰 CoA，进入 TCA。

动物体内存在这条途径，因此，在动物肝脏中奇数碳脂肪酸最终能够异生为糖。

反刍动物瘤胃中，糖异生作用十分旺盛，碳水化合物经细菌发酵可产生大量丙酸，进入宿主细胞，在硫激酶作用下产丙酰 CoA，转化成琥珀酰 CoA，参加糖异生作用。

(2) 丙酰 CoA 转化成乙酰 CoA，进入 TCA

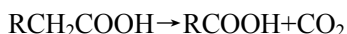
这条途径在植物、微生物中较普遍。

有些植物、酵母和海洋生物，体内含有奇数碳脂肪酸，经 β 氧化后，最后产生丙酰 CoA。

(三) 脂酸的其它氧化途径

1. α —氧化（不需活化，直接氧化游离脂酸）

植物种子、叶子、动物的脑、肝细胞，每次氧化从脂酸羧基端失去一个 C 原子。



α —氧化对于降解支链脂肪酸、奇数碳脂肪酸、过分长链脂肪酸（如脑中 C_{22} 、 C_{24} ）有重要作用

2. ω —氧化（ ω 端的甲基羟基化，氧化成醛，再氧化成酸）

动物体内多数是 12C 以上的羧酸，它们进行 β 氧化，

ω —氧化涉及末端甲基的羟基化，生成一级醇，并继而氧化成醛，再转化成羧酸。

ω —氧化在脂肪烃的生物降解中有重要作用。泄漏的石油，可被细菌 ω 氧化，把烃转变成脂肪酸，然后经 β 氧化降解。

第三节 酮体代谢(Metabolism of Ketone Bodies)

脂肪酸 β -氧化产生的乙酰 CoA，在肌肉和肝外组织中直接进入 TCA，然而在肝、肾脏细胞中还有另外一条去路：生成乙酰乙酸、D- β -羟丁酸、丙酮，这三种物质统称酮体。

酮体在肝中生成后，再运到肝外组织中利用。

一、酮体的生成(Formation of Ketone Bodies)

酮体的合成发生在肝、肾细胞的线粒体内。

形成酮体的目的是将肝中大量的乙酰 CoA 转移出去，乙酰乙酸占 30%， β —羟丁酸 70%，少量丙酮。（丙酮主要由肺呼出体外）

肝脏线粒体中的乙酰 CoA 走哪一条途径，主要取决于草酰乙酸的可利用性。饥饿状态下，草酰乙酸离开 TCA，用于异生合成 Glc。当草酰乙酸浓度很低时，只有少量乙酰 CoA 进入 TCA，大多数乙酰 CoA 用于合成酮体。

当乙酰 CoA 不能再进入 TCA 时，肝脏合成酮体送至肝外组织利用，肝脏仍可继续氧化脂肪酸。

肝中酮体生成的酶类很活泼，但没有能利用酮体的酶类。因此，肝脏线粒体合成的酮体，迅速透过线粒体并进入血液循环，送至全身。

二、酮体的利用(Oxidation of Ketone Bodies)

肝外许多组织具有活性很强的利用酮体的酶。

乙酰乙酸被琥珀酰 CoA 转硫酶（ β -酮脂酰 CoA 转移酶）活化成乙酰乙酰 CoA 心、肾、脑、骨骼肌等的线粒体中有较高的酶活性，可活化乙酰乙酸。

乙酰乙酸+琥珀酰 CoA → 乙酰乙酰 CoA+琥珀酸

然后, 乙酰乙酰 CoA 被 β 氧化酶系中的硫解酶硫解, 生成 2 分子乙酰 CoA, 进入 TCA。

β —羟基丁酸由 β —羟基丁酸脱氢酶催化, 生成乙酰乙酸, 然后进入上述途径。

丙酮可在一系列酶作用下转变成丙酮酸或乳酸, 进入 TCA 或异生成糖。

肝脏氧化脂肪时可产生酮体, 但不能利用它 (缺少 β —酮脂酰 CoA 转移酶), 而肝外组织在脂肪氧化时不产生酮体, 但能利用肝中输出的酮体。

在正常情况下, 脑组织基本上利用 Glc 供能, 而在严重饥饿状态, 75%的能量由血中酮体供应。

三、酮体生成的生理意义

酮体是肝内正常的中间代谢产物, 是肝输出能量的一种形式。

酮体溶于水, 分子小, 能通过血脑屏障及肌肉毛细血管壁, 是心、脑组织的重要能源。脑组织不能氧化脂酸, 却能利用酮体。长期饥饿, 糖供应不足时, 酮体可以代替 Glc, 成为脑组织及肌肉的主要能源。

正常情况下, 血中酮体 0.03~0.5 mmol/L。在饥饿、高脂低糖膳食时, 酮体的生成增加, 当酮体生成超过肝外组织的利用能力时, 引起血中酮体升高, 导致酮症酸 (乙酰乙酸、 β —羟基丁酸) 中毒, 引起酮尿。

第四节 甘油三酯的合成代谢(Synthesis of Triacylglycerol)

一、脂肪酸的合成(Fatty Acid Synthesis)

生物体内的脂肪酸多种多样, 脂肪酸链的长短不一, 不饱和键的数目和位置也各不相同。

脂肪酸的合成是在细胞质中以乙酰 CoA 为原料, 消耗 ATP 和 NADPH, 生成 16C 的软脂酸, 经过加工生成各种脂肪酸。

脂肪酸合成过程包括: 饱和脂肪酸的从头合成; 脂肪酸碳链的延长; 不饱和键的形成。

所有的生物都可用糖合成脂肪酸, 有两种合成方式。

A. 从头合成 (乙酰 CoA) ——在胞液中 (16 碳以下)

B. 延长途径——在线粒体或微粒体中

高等动物的脂类合成在肝脏、脂肪细胞、乳腺中占优势。

(1) 饱和脂肪酸的从头合成

合成部位: 细胞质中

合成的原料: 乙酰 CoA (主要来自 Glc 酵解)、NADPH (主要来自磷酸戊糖途径)

ATP、 HCO_3^-

① 乙酰 CoA 的转运

细胞内的乙酰 CoA 几乎全部在线粒体中产生, 而合成脂肪酸的酶系在胞质中, 乙酰 CoA 必须转运出来。

转运方式: 柠檬酸-丙酮酸循环

② 丙二酸单酰 CoA 的生成 (限速步骤)

脂肪合成时, 乙酰 CoA 是脂肪酸的起始物质 (引物), 其余链的延长都以丙二酸单酰 CoA 的形式参与合成。

所用的碳来自 HCO_3^- (比 CO_2 活泼), 形成的羧基是丙二酸单酰 CoA 的远端羧基

乙酰 CoA 羧化酶：(辅酶是生物素)为别构酶，是脂肪酸合成的限速酶，柠檬酸可激活此酶，脂肪酸可抑制此酶。

③ 脂酰基载体蛋白 (ACP)

脂肪酸合成酶系有 7 种蛋白质，其中 6 种是酶 (乙酰 CoA: ACP 转移酶、丙二酸单酰 CoA: ACP 转移酶、β-酮脂酰-ACP 合酶、β-酮脂酰-ACP 还原酶、β-羟脂酰-ACP 脱水酶、烯脂酰-ACP 还原酶)，1 种是脂酰基载体蛋白 (ACP)，它们组成了脂肪酸合成酶复合体

ACP 上的 Ser 羟基与 4-磷酸泛酰巯基乙胺上的磷酸基团相连，4-磷酸泛酰巯基乙胺是 ACP 和 CoA 的共同活性基团。

脂肪酸合成过程中的中间产物，以共价键与 ACP 辅基上的-SH 基相连，ACP 辅基就象一个摇臂，携带脂肪酸合成的中间物由一个酶转到另一个酶的活性位置上。

④ 脂肪酸的生物合成步骤

第一阶段：缩合

第二阶段：还原(包括还原、脱水、还原)

第三阶段：释放

第一次循环，产生丁酰-S-ACP。

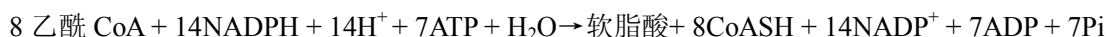
第二次循环，丁酰-S-ACP 的丁酰基由 ACP 转移至 β-酮脂酰-ACP 合成酶上，再接受第二个丙二酸单酰基，进行第二次缩合。

奇数碳原子的饱和脂肪酸也由相此途径合成，只是起始物为丙二酸单酰-S-ACP，而不是乙酰-S-ACP，逐加的二碳单位也来自丙二酸单酰-S-ACP。

多数生物的脂肪酸合成步骤仅限于形成软脂酸 (16C)。经过 7 次循环后，合成的软脂酰-S-ACP 经硫脂酶催化生成游离的软脂酸，或由 ACP 转到 CoA 上生成软脂酰 CoA，或直接形成磷脂酸。

对链长有专一性的酶是 β-酮脂酰 ACP 合成酶，它不能接受 16C 酰基。

由乙酰-S-CoA 合成软脂酸的总反应：



从脂肪酸的合成过程可看出：脂类代谢与糖代谢密切相关。脂肪酸合成所需要的碳原子，ATP，NADPH 等都来自糖的分解代谢。

附：脂肪酸氧化与合成途径的比较

	合成 (从乙酰 CoA 开始)	氧化 (生成乙酰 CoA)
细胞中部位	细胞质	线粒体
酶 系	7 种酶，多酶复合体或多酶融合体	4 种酶分散存在
酰基载体	ACP	CoA
二碳片段	丙二酸单酰 CoA	乙酰 CoA
电子供体 (受体)	NADPH	FAD、NAD
β-羟脂酰基构型	D 型	L 型
对 HCO ₃ ⁻ 及柠檬酸的要求	要求	不要求
能量变化	消耗 7 个 ATP 及 14 个 NADPH，共 49ATP。	产 生 (7FADH ₂ +7NADH-2ATP) 共 33ATP
产物	只合成 16 碳酸以内的脂酸，延长需由别的酶完成。	18 碳酸可彻底降解

(2) The elongation of fatty acids beyond C16 palmitate (16C 以上脂肪酸碳链的延长)

β -酮脂酰-ACP 合成酶最多只能接受 14 碳的酰基, 不能接受 16 碳酰基。因此, 从头合成只能合成 16C 软脂酸。

① 线粒体脂肪酸延长酶系

能够延长中、短链 (4-16C) 饱和或不饱和脂肪酸, 延长过程是 β -氧化过程的逆转, 乙酰 CoA 作为二碳片段的供体, NADPH 作为氢供体。

② 内质网脂肪酸延长酶系

哺乳动物细胞的内质网膜能延长饱和或不饱和长链脂肪酸 (16C 及以上), 延长过程与从头合成相似, 只是以 CoA 代替 ACP 作为脂酰基载体, 丙二酸单酰 CoA 作为 C_2 供体, NADPH 作为氢供体, 从羧基端延长。

(3) 不饱和脂肪酸的合成

Formation of double bonds 去饱和途径

脂酰 CoA 去饱和酶, 催化软脂酰 CoA 及硬脂酰 CoA 分别在 C_9 - C_{10} 脱氢, 生成棕榈油酸 (Δ^9 16:1) 和油酸 (Δ^9 18:1)

在人类及多数动物体内, 只能合成一个双键的不饱和脂肪酸 (Δ^9), 如硬脂酸脱氢生成油酸, 软脂酸脱氢生成棕榈油酸。

植物和某些微生物可以合成 (Δ^{12}) 二烯酸、三烯酸, 甚至四烯酸。

某些微生物 (*E. coli*)、酵母及霉菌能合成二烯、三烯和四烯酸。

由于缺乏在脂肪酸的第四位碳原子以上位置引入不饱和双链的去饱和酶, 人和哺乳动物不能合成足够的十八碳二烯酸 (亚油酸)、十八碳三烯酸 (亚麻酸)。必须由食物供给, 称必需脂肪酸。

二、3-磷酸甘油的合成 (Synthesis of Glycerol 3-phosphate)

三、甘油三酯的合成 (Synthesis of Triacylglycerol)

第五节 磷脂代谢 (Metabolism of Phospholipids) (see Fig)

一、磷脂的分解代谢 (Catabolism Phospholipids) (see Fig)

二、甘油磷脂的生物合成 (Synthesis of Phospholipids)

Phosphatidic acid is the common precursor for the syntheses of both triacylglycerols and glycerophospholipids. Two strategies are taken for converting phosphatidic acid to glycerophospholipid.

第六节 胆固醇代谢 (Metabolism of Cholesterol)

一、胆固醇的合成 (Synthesis of Cholesterol)

The process occurs in four stages:

Stage 1: the three acetate units condense to form a six-carbon intermediate, mevalonate.

Stage 2: involves the conversion of mevalonate into activated isoprene units,

Stage 3: the polymerization of six 5-carbon isoprene units to form the 30-carbon linear structure of squalene.

Stage 4: the cyclization of squalene forms the four rings of the steroid nucleus, and a further series of changes leads to the final product, cholesterol.

二、胆固醇的转化(Transform of Cholesterol)(see Fig)

第七节 脂代谢的调控(Regulation of Lipid Metabolism)

【思考题】

1、Define the following terms: β - oxidation; α - oxidation; ω - oxidation;

Ketone bodies

2、How dose fatty acid synthesis in plants differ from fatty acid synthesis in animals?

3、计算 1mol 硬脂酸彻底氧化可净产生多少 mol ATP?

4、不饱和脂肪酸与饱和脂肪酸氧化途径的区别?

5、酮体是如何产生和氧化的? 为什么肝脏产生的酮体要在肝外组织才能被利用?