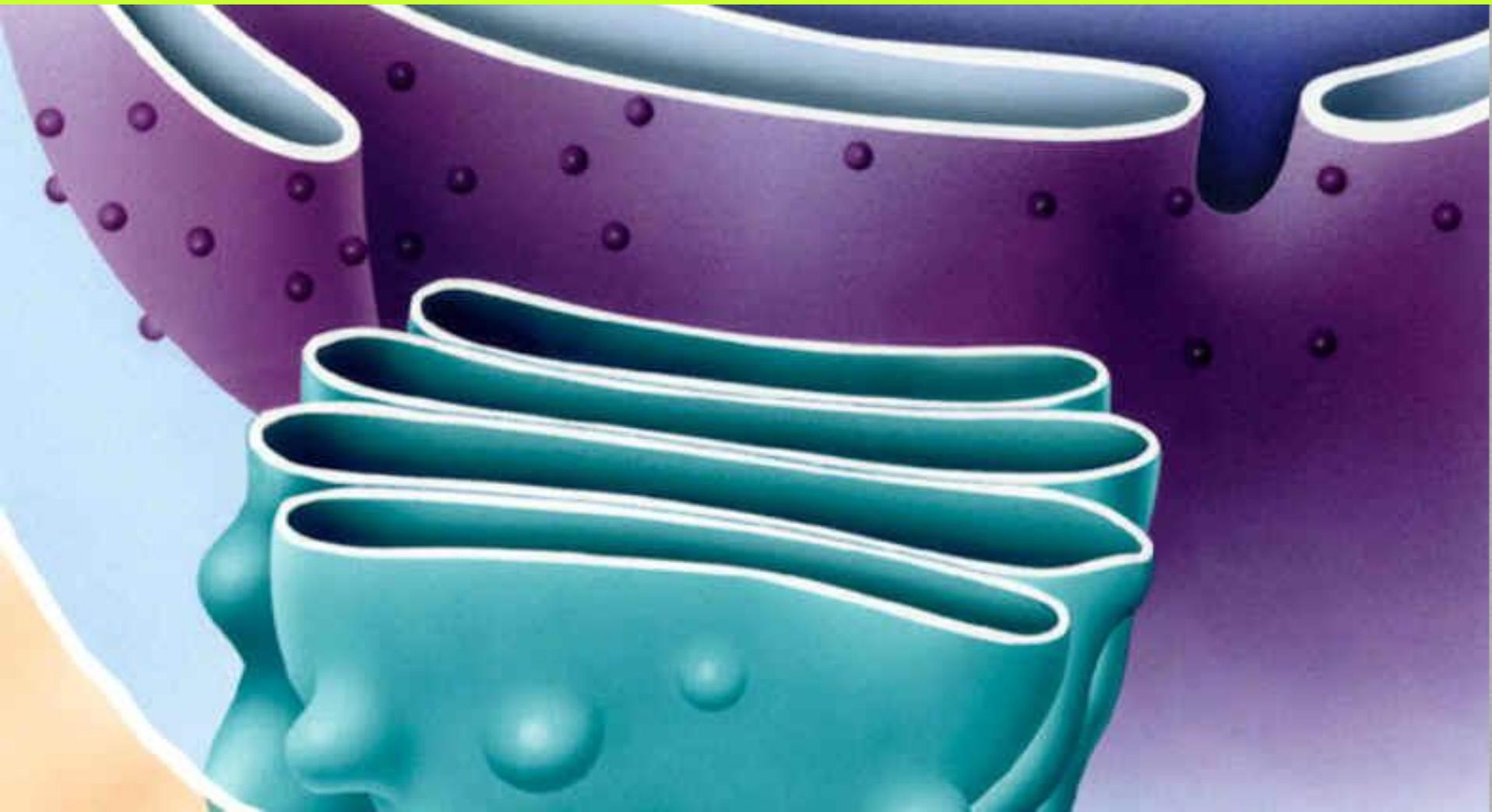


第10章 脂肪代谢



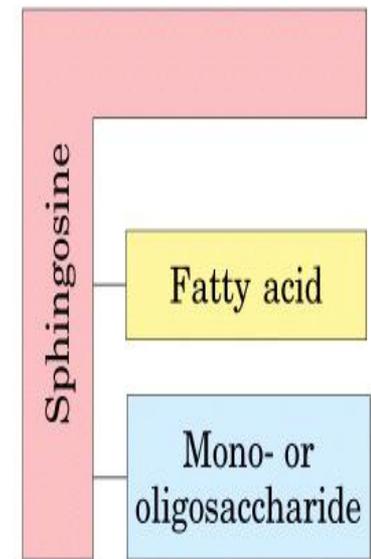
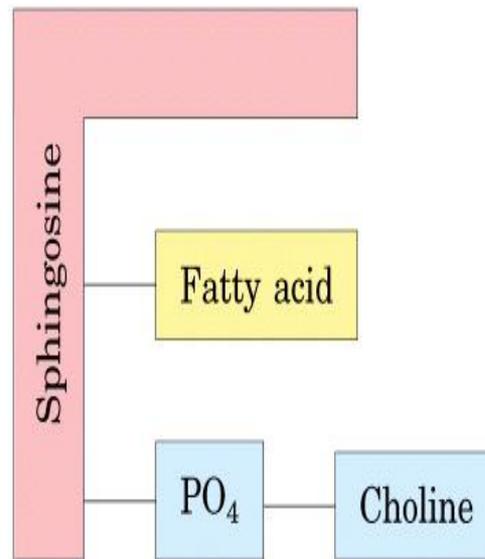
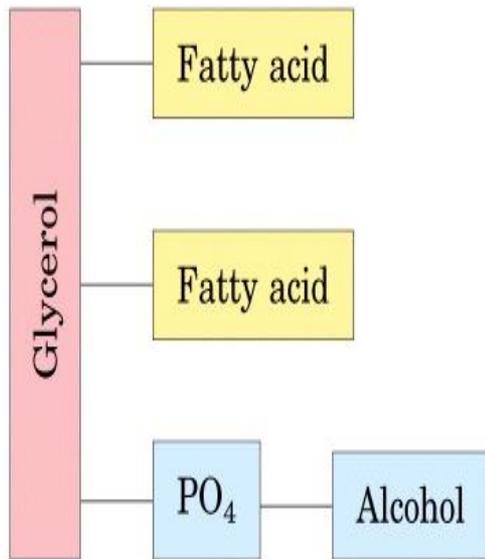
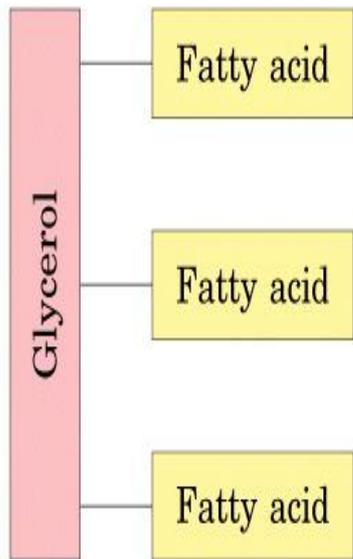
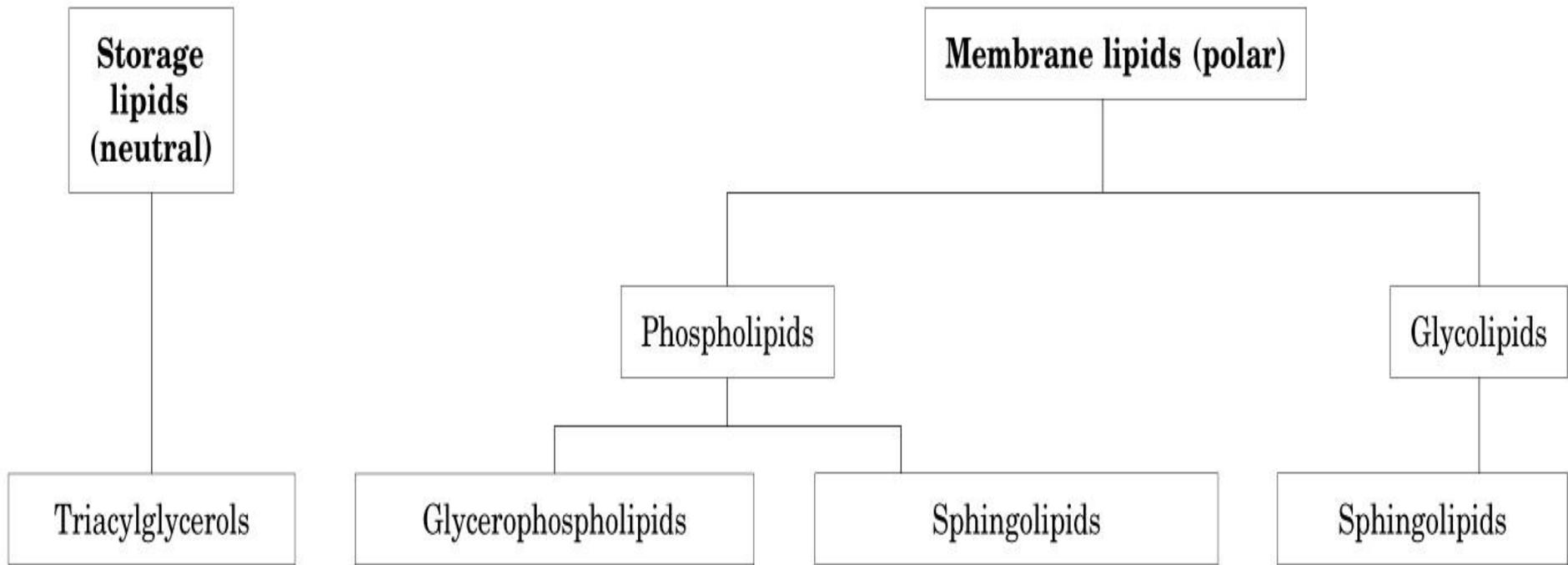
概述

- 一、脂质的消化、吸收和传送
- 二、脂肪酸的氧化
- 三、不饱和脂肪酸的氧化
- 四、磷脂的代谢与鞘脂类的代谢
- 五、甾醇的代谢

提要

概述

- 关于脂质的生物学功能已在前面讨论过，这里不再重复。而脂代谢是研究脂类物质在机体内的合成、分解作用以及在体内是如何进行转换的。脂类物质代谢在体内的重要性如下：
 - 1、质方式高等动植物体内重要的能源贮备。每克脂肪完全氧化可生成9千卡的热量比糖和蛋白质（4千卡 / 克）高一倍以上。脂肪酸对正常人提供大约40%所需的能量。尤其对饥饿、冬眠、候鸟、高寒动物脂肪尤为重要。
 - 2、脂代谢和糖、蛋白质、核酸代谢有着极为密切的联系。
 - 3脂代谢与人类的某些疾病如冠心病、高血脂、脂肪肝、肥胖等有关。与人类生产活动有关，如石油污染的清除、发酵制取脂肪酸等。

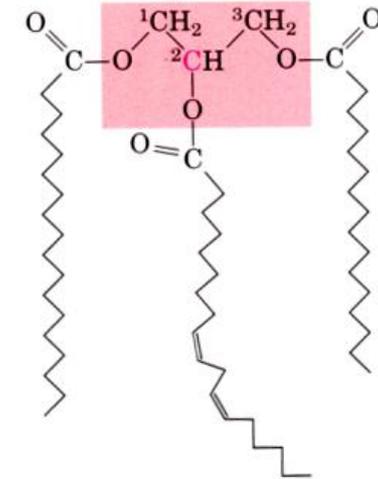
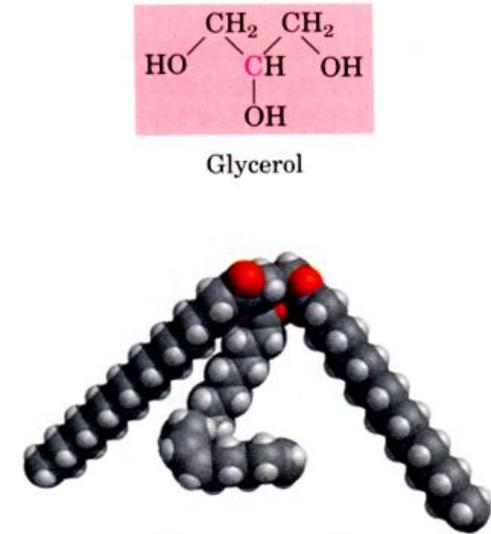
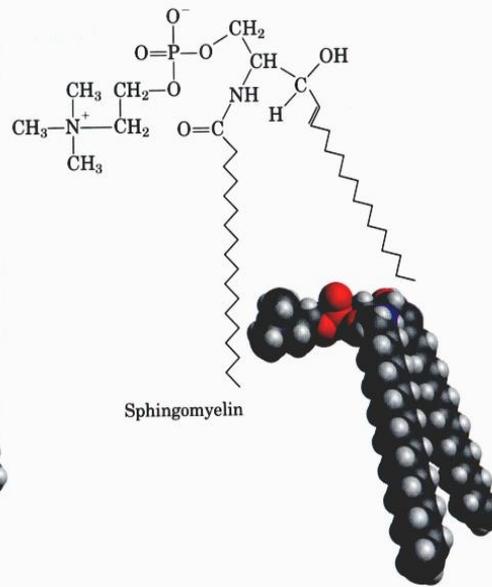
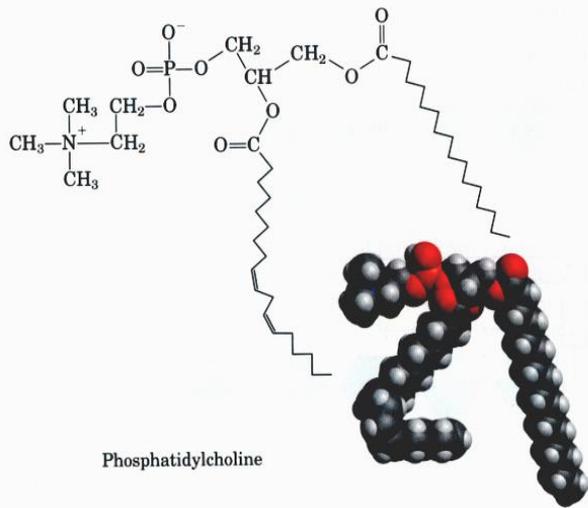


一、脂质的消化、吸收和传送

- (一) 脂肪的消化发生在脂质—水的界面处
- (二) 胆汁盐促进脂类在小肠中被吸收
- (三) 吸收

（一）脂肪的消化发生在脂质—水的界面处

- 脂类在动物体内的消化和吸收主要是在小肠中进行。在胃中虽然也有胃脂肪酶，由于食物在胃中停留时间短，食物的消化不可能在胃中。脂肪进入到小肠后，与胆汁酸盐混合形成乳糜微滴。脂肪在表面与水的界面处，由于与表面活性剂混合，所以特别容易变性。易于被脂肪酶所水解。



1-Stearoyl, 2-linoleoyl, 3-palmitoyl glycerol, a mixed triacylglycerol

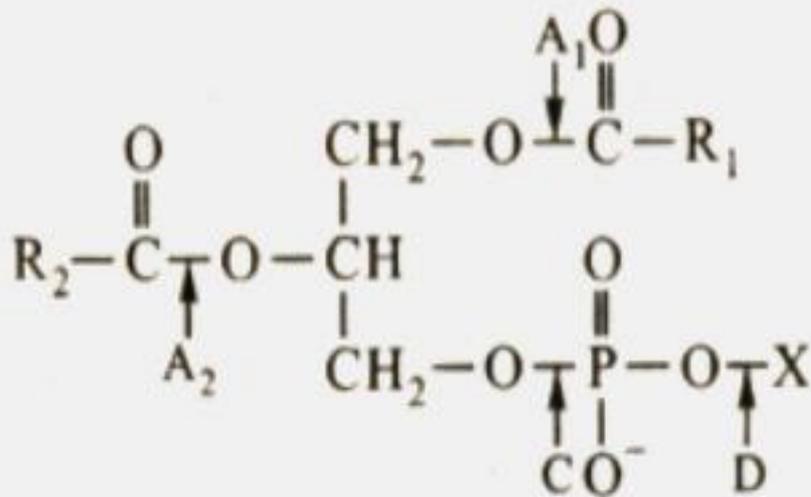


figure 11-2

Glycerol and a triacylglycerol. The mixed triacylglycerol shown here has three different fatty acids attached to the glycerol backbone. When glycerol has two different fatty acids at C-1 and C-3, the C-2 is a chiral center (p. 59).

（二）胆汁盐促进脂类在小肠中被吸收

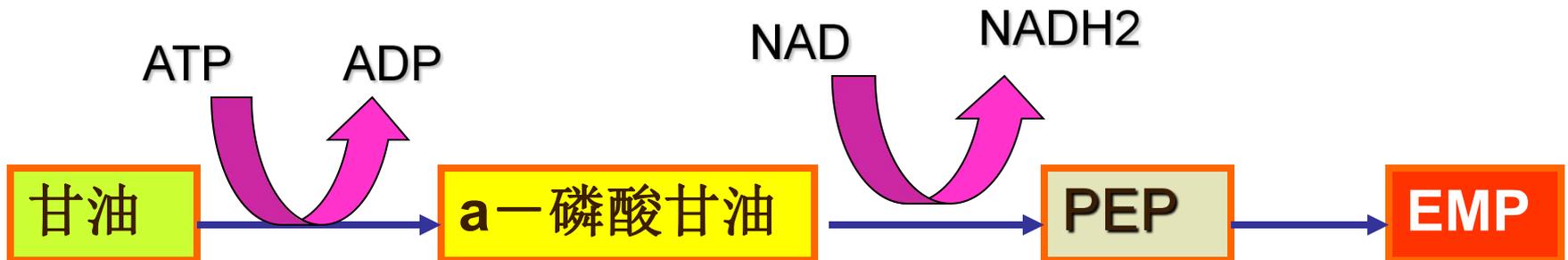
- 胆汁酸盐包括胆酸、甘氨酸胆酸和牛黄胆酸，它们是胆固醇的衍生物。胆汁酸盐与脂肪结合，使脂肪乳化成乳糜微团。胰脏分泌的胰液中含有大量的脂肪酶，对脂类物质进行酶水解。
 - 1、三酰甘油酯水解后生成甘油和脂肪酸。
 - 2、简单脂类水解，在特异性酶的作用进行水解。
 - 3、磷脂类水解，有四种不同的水解酶作用。

（三）吸收

- 经过水解大分子的脂质变为小分子物质如甘油、脂肪酸胆碱、磷酸基等，被小肠上皮细胞吸收。
- 未被吸收的脂类及入大肠后被大肠菌群分解成甘油、脂肪酸、磷酸等，被大肠吸收。大肠中的某些菌群可以将脂肪分解成低级脂肪酸，可刺激大肠引起癌变。也有人研究报道，食动物性脂肪要比食植物性脂肪，大脑和神经反应快25%。

甘油的代谢

- 1、甘油在甘油激酶（glycerol kinase）催化下消耗1分子ATP，生成 α -磷酸甘油。
- 2、 α -P-甘油在 α -P-甘油脱氢酶作用下生成磷酸二羟丙酮。此酶需要NAD为辅酶。磷酸二羟丙酮是EMP的中间代谢物，可进入糖代谢途径中去。



二、脂肪酸的氧化

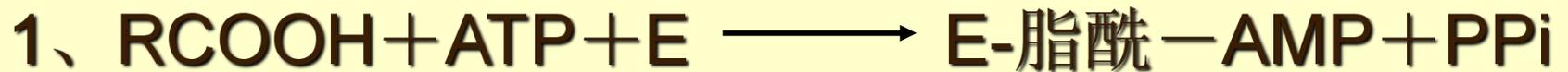
- (一) 脂肪酸的活化
- (二) 脂肪酸转入线粒体
- (三) β 一氧化
- (四) 脂肪酸氧化是高度的放能过程

(一) 脂肪酸的活化

- 与其它分子一样，如果要参加反应，首先分子本身要具有一定的能量，使分子达到具有反应能力的能量过程，称分子的活化。
- 脂肪酸在脂肪硫激酶（脂酰CoA合成酶）的催化下与辅酶A反应，生成脂酰CoA。这个过程要消耗1个ATP。



这个反应分为两步进行：



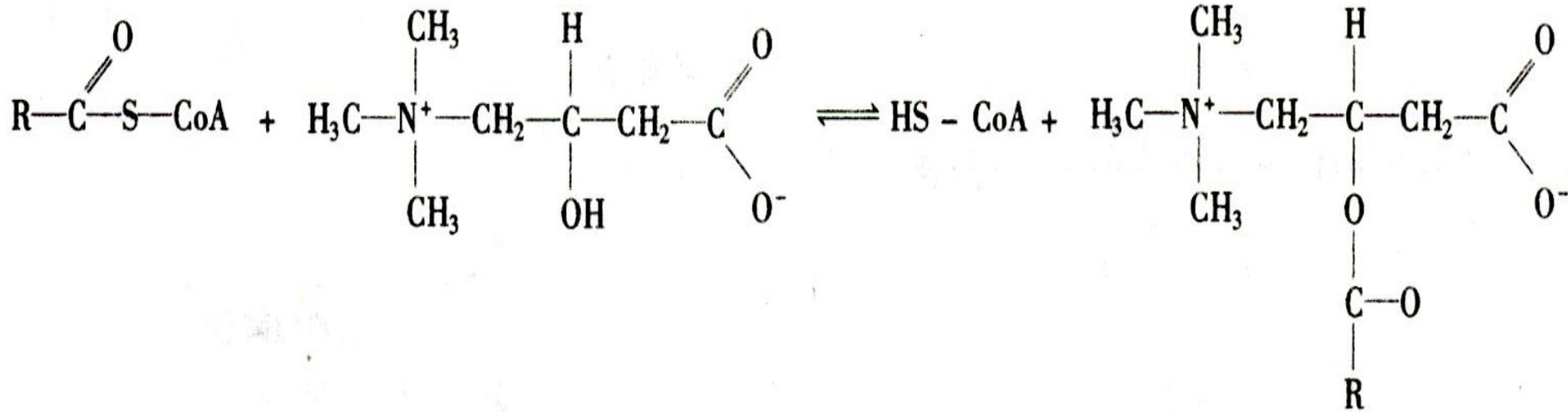
(二) 脂肪酸转入线粒体

- 活化后的脂酰CoA是在线粒体外需要一个特殊的转运机制才能进入线粒体内膜。在膜内外都含有肉毒碱，脂酰CoA和肉毒碱结合，通过特殊通道进入膜内然后再与肉毒碱分离。催化这一反应的酶是：

肉毒碱：脂酰CoA转移酶。

- 目前所发现这种酶至少有3种：
 - 1、**肉毒碱：脂酰转移酶**，转移催化短链脂肪酸。
 - 2、**肉毒碱：脂酰转移酶 I**，主要催化中等长度脂肪酸
 - 3、**肉毒碱：脂酰转移酶 II**，专一催化逆向反应。
- 在线粒体内膜上有载体蛋白专一转运酰基肉毒碱的穿膜作用。

形成脂酰肉碱



脂酰 - CoA

肉碱
(carnitine)

辅酶 A

脂酰肉碱
(acylcarnitine)

肉碱穿梭作用

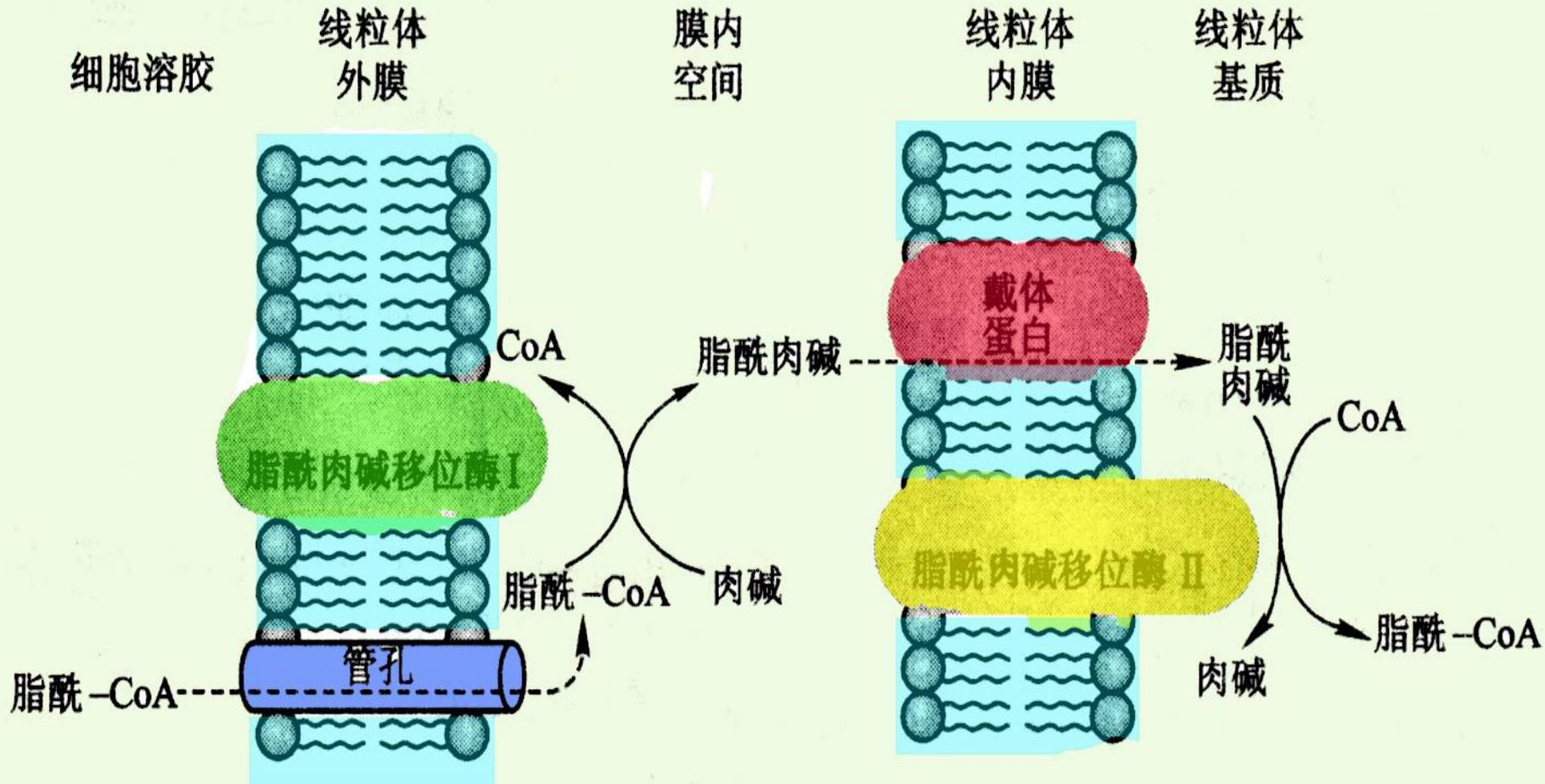


图 28-5 脂酰-CoA 跨线粒体内膜机制

(三) β 一氧化

- 1、Knoop的重要发现，1904年，1905年他将结果作了一系列报道。
- 1944年，Louis. Leloir用无细胞体系实验发现脂肪酸代谢中有活性乙酸参加。随后，Albert. Lehninger的实验也证实了活性乙酸的存在。接着Fritz. Lipmann明确了活性乙酸就是乙酰CoA。直到1954年，应用同位素示踪技术确定了脂肪酸的氧化途径。即 β 一氧化。

2、脂肪酸的氧化作用： 脂肪酸氧化分为5个步骤

- (1) 活化
- (2) 氧化
- (3) 水化
- (4) 再氧化
- (5) 硫解。

- 脂肪酸在开始氧化时需要活化，以后的循环只是重复后4步骤。 β 一氧化总图：

以软脂酸为例经过 β - 氧化，每次氧化掉2个碳，产生8分子乙酰 CoA，都进入TCA循环可产生大量的ATP。

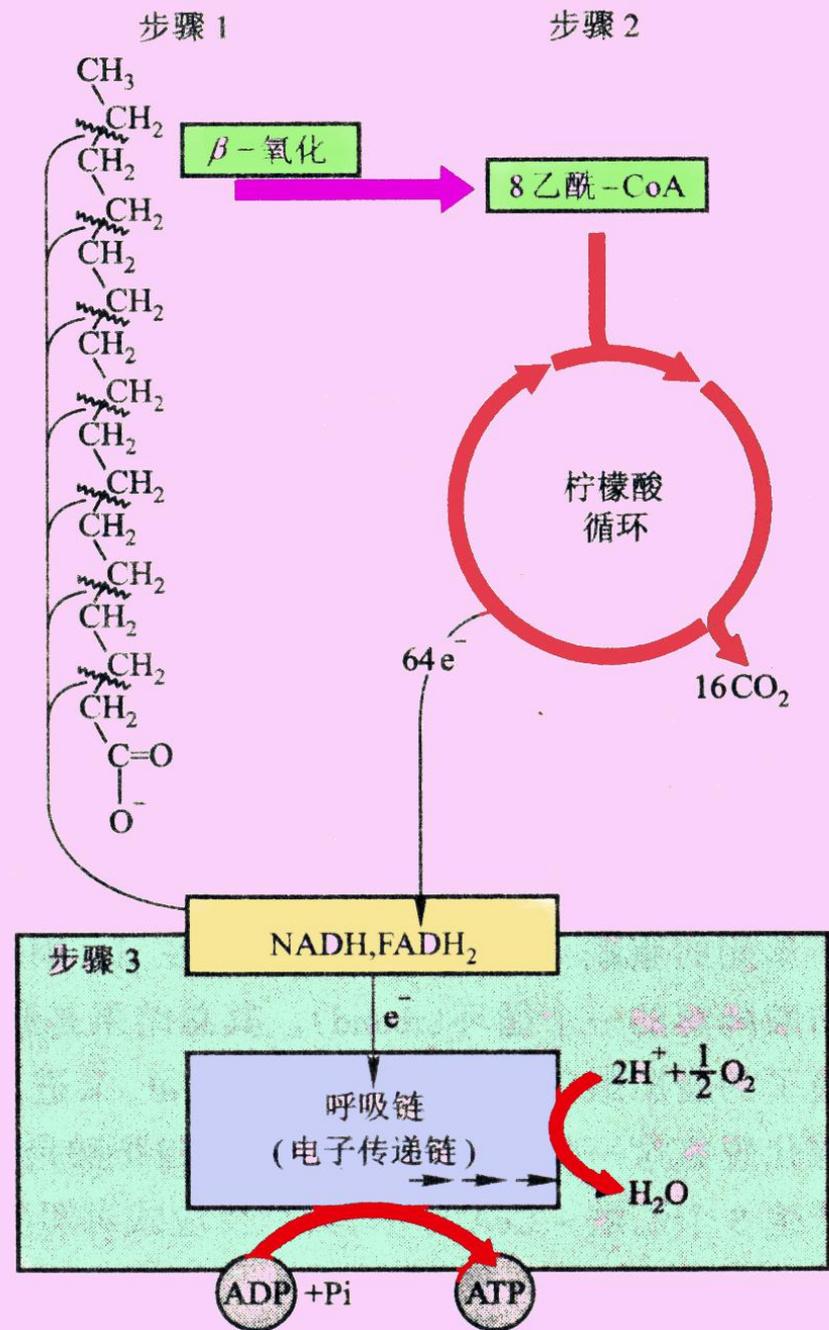
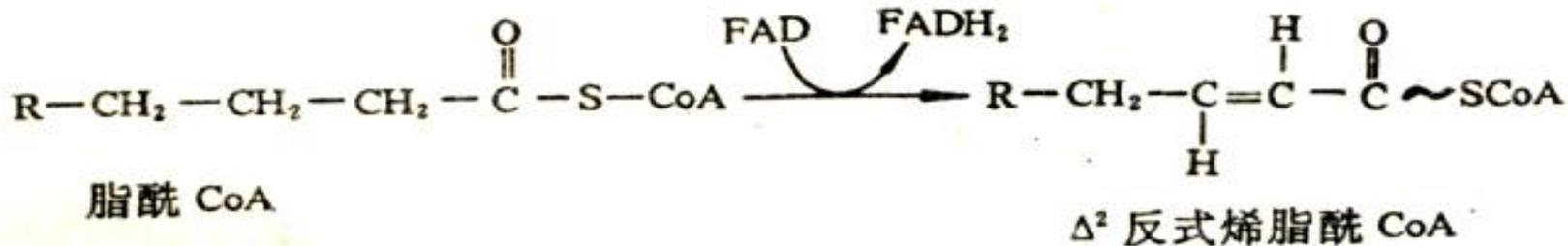


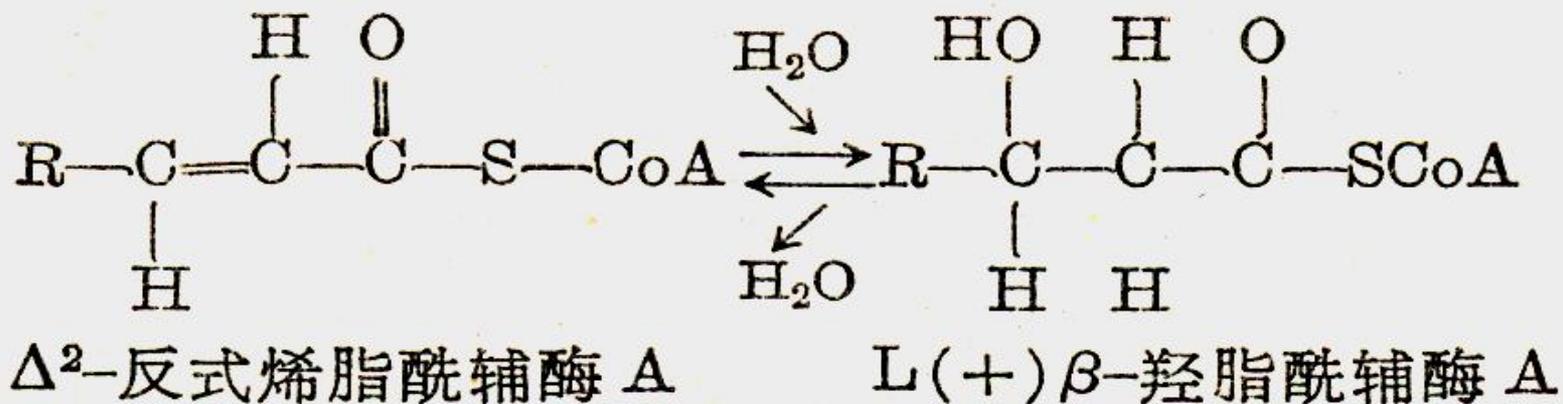
图 28 - 7 线粒体中脂肪酸彻底氧化的三大步骤

- β 一氧化具体反应步骤:
- 1、经过活化的脂酰CoA, 的 α , β 位脱氢作用。
- 在脱氢酶的催化下生成: Δ^2 -反式一烯脂酰CoA。
- 在线粒体中有3个脂酰CoA脱氢酶, Mt4—20万之间。
- 酶 I 催化4C-6C脂酰CoA脱氢
- 酶 II 催化6C-14C脂酰CoA脱氢
- 酶III催化8C-16C脂酰CoA脱氢
- 均需FAD为辅酶。

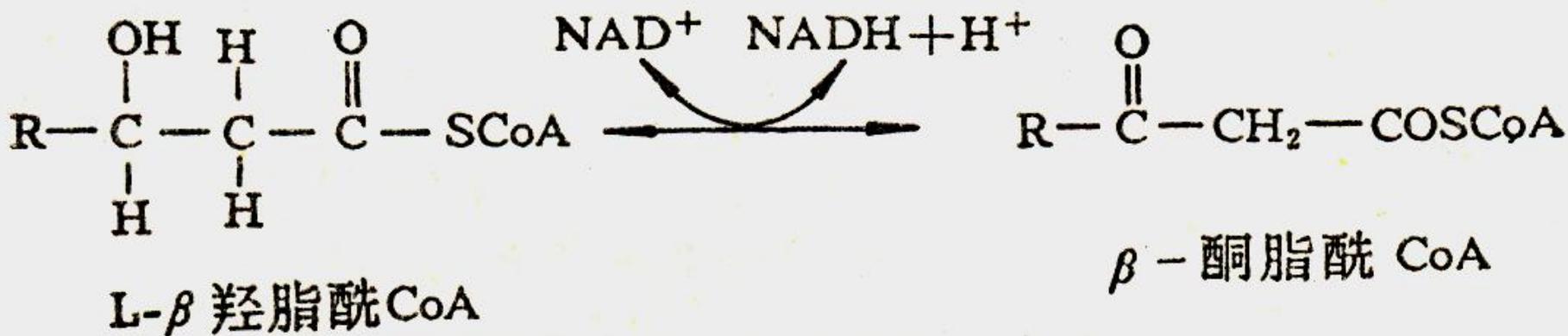




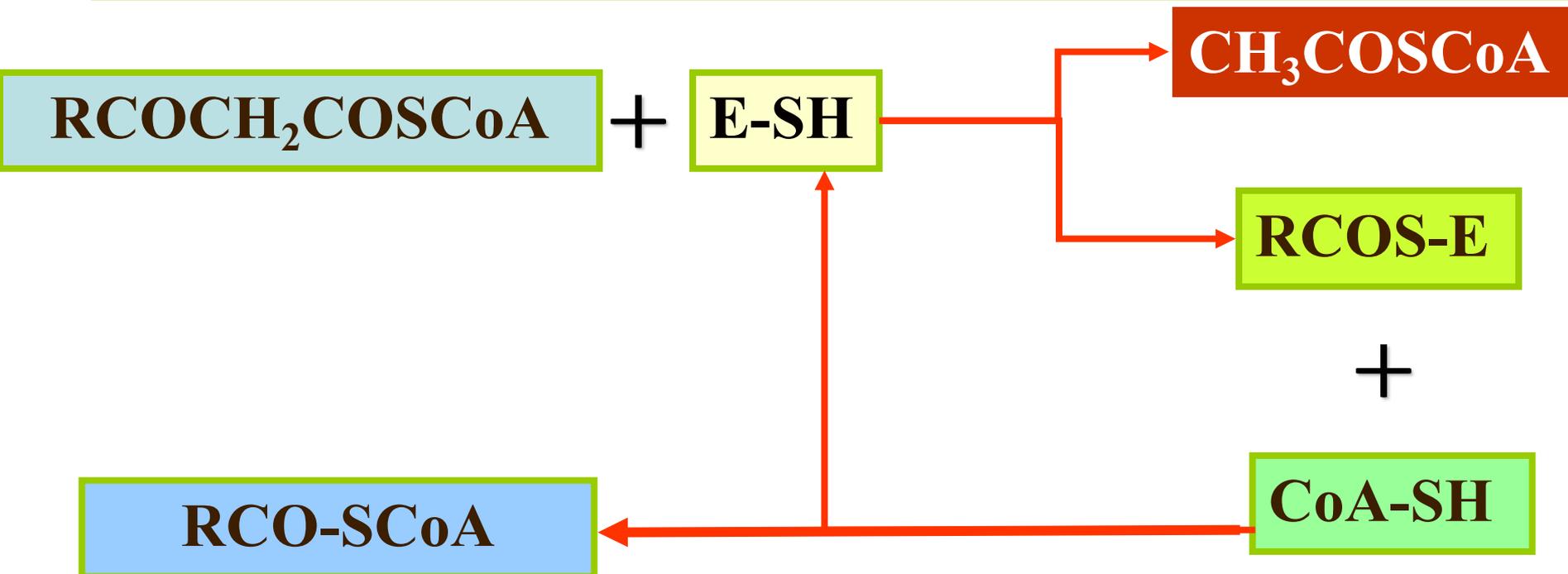
- 2、水化：在烯脂酰CoA水化酶的催化下， Δ^2 -反式-烯脂酰CoA加1分子水形成L- β -羟脂酰CoA。烯脂酰水化酶已被分离，Mt 210000，专一性强只催化顺式或反式结构。顺式产物是D-型，反式产物L-型。



- 3、再氧化（或称脱氢），在 β - 羟脂酰CoA脱氢酶催化下， β - 羟脂酰CoA脱去2分子H，生成 β - 酮脂酰CoA，脱去的H由NAD接受。该没有较强的专一性，只作用L-型不作用D-型。



- β-酮脂酰CoA的硫解作用，在β-酮脂酰CoA硫解酶的作用下，β-酮脂酰CoA与1分子CoA-SH反应，生成1分子乙酰CoA和少2C的脂酰CoA。硫解酶有3种可催化不同数目的脂酰辅酶A硫解。反应机理为：



（四）脂肪酸氧化是高度的放能过程

- 脂肪酸氧化的功能无疑是产生代谢能。

β -氧化每一轮回产生 1个 NADH, 1个 FADH₂和 1个乙酰COA。

乙酰CoA进入柠檬酸循环又生成FADH₂及NADH, 每1分子乙酰COA可产生12个ATP; 每1分子NADP被氧化呼吸链氧化产生3个ATP); 每1分子FADH₂氧化产生2个ATP。

- 以软脂酸彻底氧化为例，1分子软脂酰CoA（16C）需经β-氧化的7个轮回，产生8个分子的乙酰CoA，因此软脂酰CoA彻底氧化的化学计算为：
- 8分子乙酰CoA $8 \times 12 = 96 \text{ ATP}$
- 7分子FADH $7 \times 2 = 14 \text{ ATP}$
- 7分子NADH $7 \times 3 = 21 \text{ ATP}$
- 共计：131ATP，再活化时消耗了2个ATP实际生成129个ATP。
- ATP水解的标准自由能为： $129 \times 7.3 \text{ kc} = -974 \text{ kc}$ ，软脂酸的标准自由能为 -2340 kCal 。所以在标准状态下软脂酸氧化的能量净转化率约为 40%。

总反应方程式:

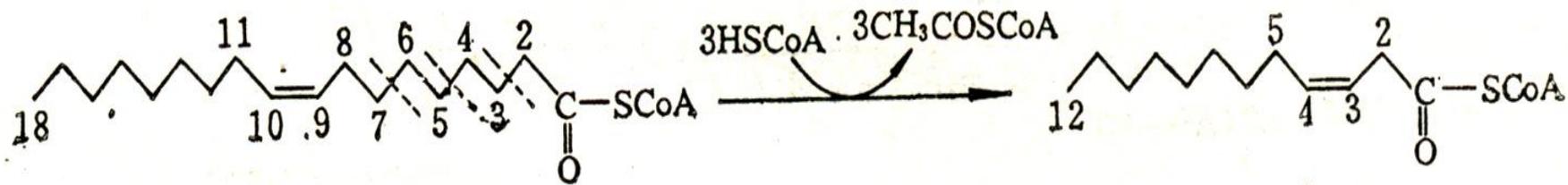


三、不饱和脂肪酸的氧化

- (一) 不饱和脂肪酸的氧化
- (二) 奇数碳原子脂肪酸的氧化生成丙酰-CoA
- (三) 脂肪酸 α -氧化。 ω -氧化

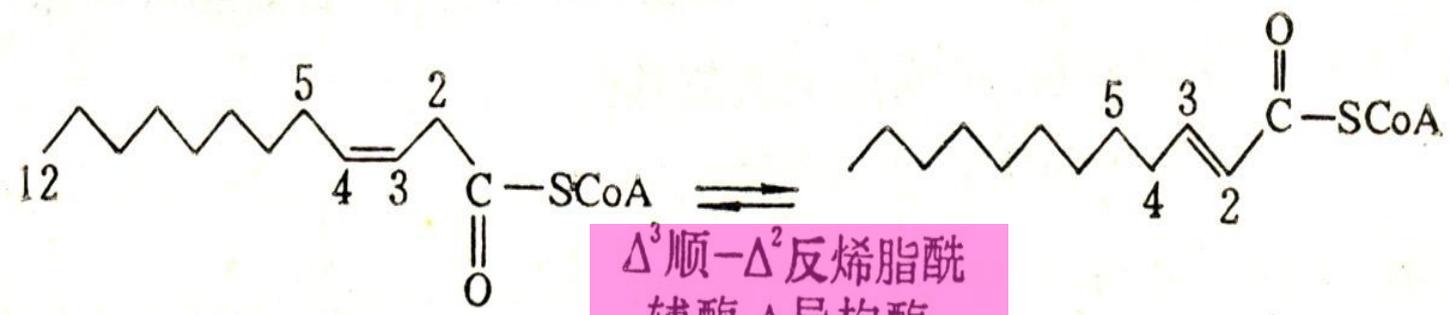
(一) 不饱和脂肪酸的氧化

- 1、单价不饱和脂肪酸的氧化
- 不饱和脂肪酸的氧化与饱和的相同，只是需要有其它酶参加。不饱和脂肪酸有双键，如果是反式，与氧化相同，如果是顺式，则需 Δ^3 -顺- Δ^2 -反-烯脂酰CoA异构酶催化。



油脂酰 CoA

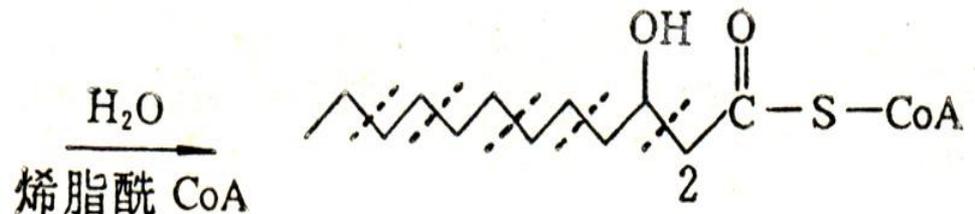
Δ^3 -顺-烯脂酰 CoA



Δ^3 顺- Δ^2 反烯脂酰
辅酶 A 异构酶

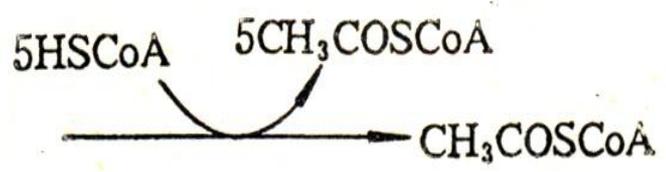
Δ^3 -顺-烯脂酰 CoA

Δ^2 -反-烯脂酰 CoA



烯脂酰 CoA
水化酶

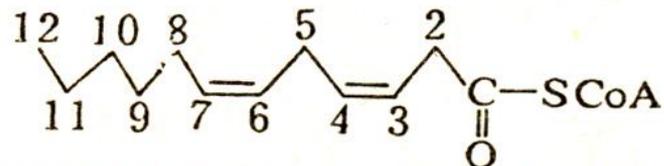
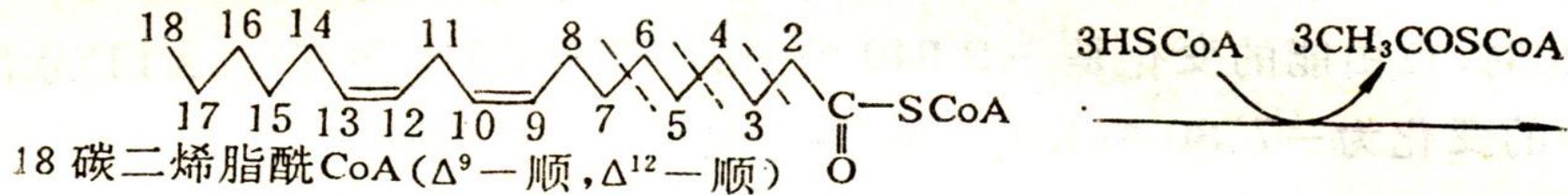
β -羟脂酰 CoA



CH₃COSCoA

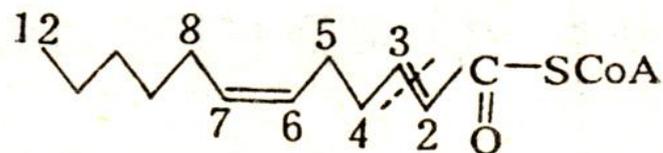
2、多价不饱和脂肪酸的氧化

- 对于多价不饱和脂肪酸的氧化，如果是两个顺式二烯酸 Δ^9 , Δ^{12} ； Δ^9 位上的双键可被 Δ^3 -顺- Δ^2 -反-烯脂酰CoA异构酶转成反式得到解决， Δ^{12} 位上在烯脂酰CoA水化酶的作用下形成D- β -羟脂酰CoA，而羟脂酰CoA脱氢酶制作用L-型不作用D-型结构。所以需要另一个酶参加： β -羟脂酰CoA差向酶，将D-催化为L-型，就可以继续进行氧化了。

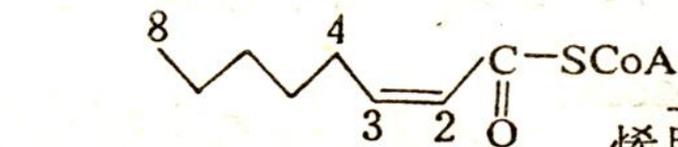
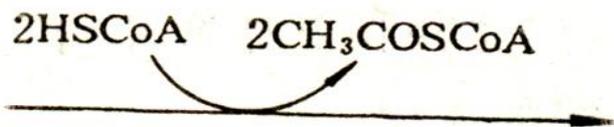


12 碳二烯脂酰CoA (Δ^3 -顺, Δ^6 -顺)

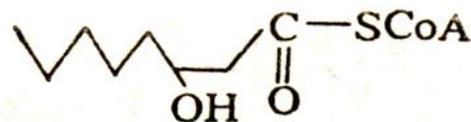
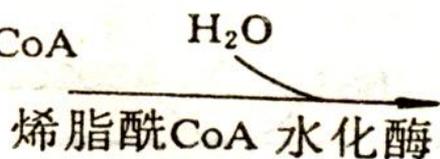
Δ^3 -顺- Δ^2 -反-烯脂酰CoA 异构酶



12 碳二烯脂酰CoA (Δ^6 -顺, Δ^2 -反)

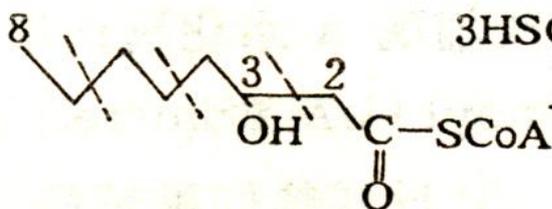


8 碳烯脂酰CoA (Δ^2 -顺)

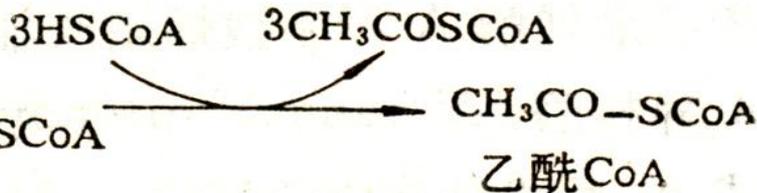


β -羟 8 碳脂酰CoA (顺式)

β -羟脂酰CoA 差向酶



β -羟 8 碳脂酰CoA (反式)



(三) 脂肪酸 α -氧化、

- 1956年Stumpf首先发现在植物中有 α -氧化现象，后来证明动物体也存在而且还很重要。动物体摄入绿色植物，含有植醇，经氧化后生成植烷酸，在第3碳上有甲基， β -氧化酶不能识别，只能由 α -氧化完成。如果体内缺乏 β -氧化酶类，植烷醇大量积累使神经受到侵害。称为Refsum's病。

α -氧化

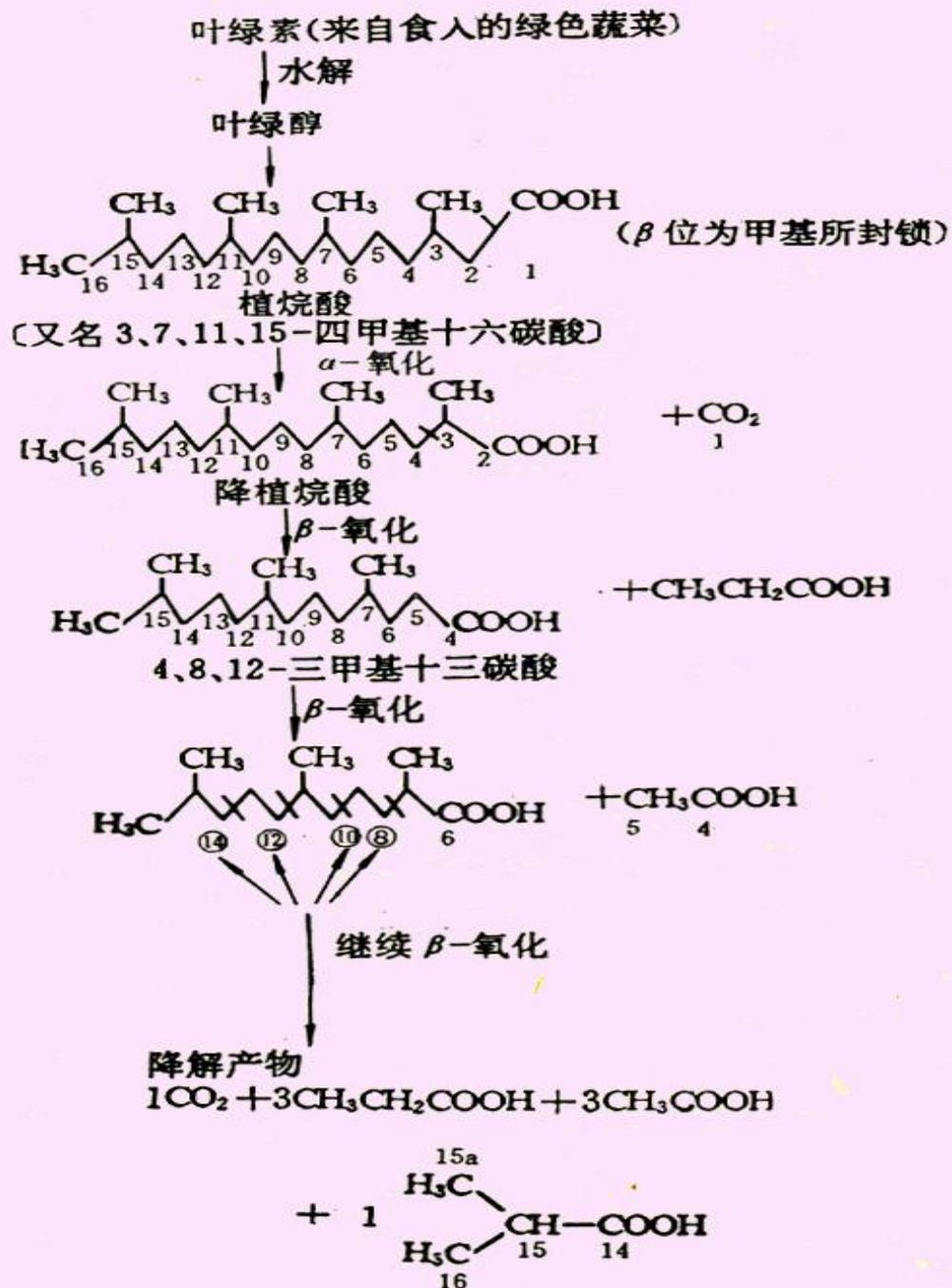


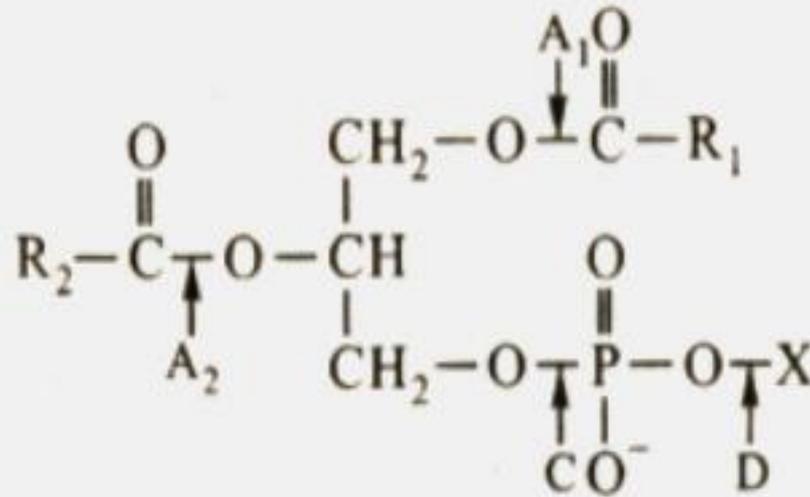
图 15-3 正常动物细胞的植烷酸的代谢

（四） ω 一氧化

- 1932年Verkade发现小鼠肝脏细胞微粒体中脂肪酸的氧化不同于其它氧化。它的氧化方式是从甲基端（ ω 端）开始。首先氧化成醇，然后成醛，最后形成酸。在微生物中有很重大意义，利用微生物将石油转化生产脂肪，和控制石油污染等。

五、磷脂的代谢与鞘脂类的代谢

- 磷脂可被磷脂酶完全水解成甘油、脂肪酸、磷酸和各种取代基。

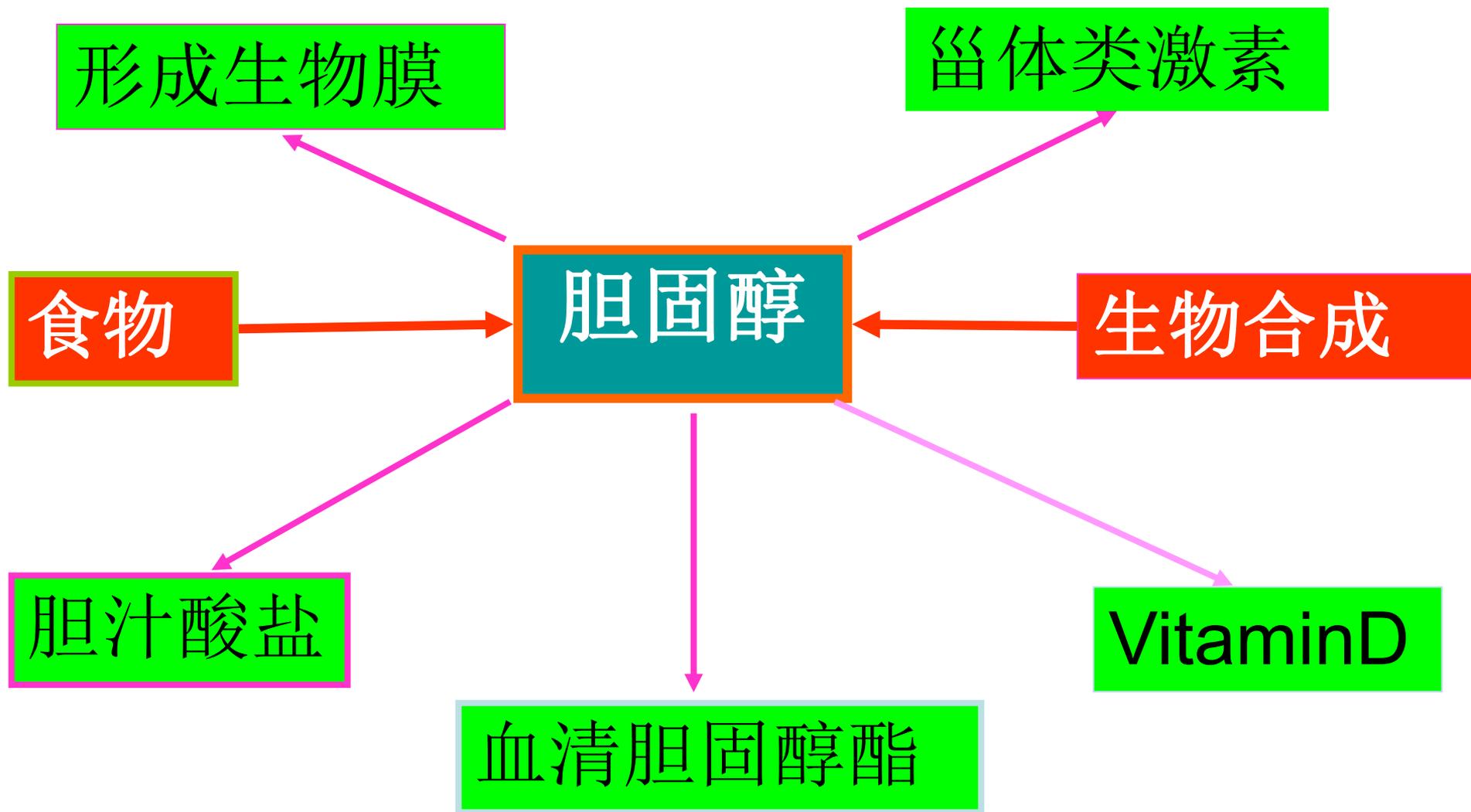


- 鞘脂类的代谢与磷脂类一样在酶的催化下可将鞘脂类水解成鞘氨醇、磷酸、脂肪酸和各种取代基。

七、甾醇的代谢

- 甾体化合物存在于真核细胞膜的结构脂中，它的结构特点已在前面讲过。它是膜、血浆脂蛋白的重要组成部分，而且是很多重要物质的前体如胆汁酸盐、固醇类激素以及VD等。胆固醇的代谢与一般脂肪代谢不同，它不是被氧化成 CO_2 和水，而是在体内转化成其他生物活性物质。胆固醇代谢的主要部位是肝脏，其他部位可合成部分。正常人每天排出1.1克，其中体内合成0.85克。从食物中获得0.25克。

(二) 胆固醇的代谢





第二节 脂类的生物合成

•

一、 贮存脂肪

二、 脂类合成

二、脂类的合成

- (一) 脂肪酸的生物合成准备
- (二) 脂肪酸的生物合成过程
- (三) 脂肪酸合成具体步骤
- (四) 脂肪酸合成总结
- (五) 脂肪酸的延长
- (六) 烯脂酸的生成
- (七) 脂肪酸生物合成的调节
- (八) 其他脂类的生物合成

(一) 脂肪酸的生物合成

-

1、脂肪酸合成的特点：

- 1) 在细胞液里进行
- 2) 原料是乙酰CoA
- 3) 高速合成时需要柠檬酸
- 4) 需要CO₂参加
- 5) 合成酶是多酶复合体
- 6) 产物是16C的软脂酸

2、脂肪酸合成的C源（乙酰CoA的来源）：

- 1) EMP途径生成丙酮酸——脱羧形成乙酰 CoA
- 2) 氨基酸脱氨形成乙酰CoA
- 3) 长链脂肪酸 β -氧化产物

- **3、乙酰CoA进入细胞质：**

- 以上所产生的乙酰CoA都在线粒体内，它们如何进入到细胞质中：

- **柠檬酸途径：**

在柠檬酸合成酶催化下，乙酰CoA与草酰乙酸合成柠檬酸，后者可自由出入线粒体内膜。柠檬酸脱乙酰CoA生成草酰乙酸，后者可形成苹果酸或丙酮酸可进入线粒体内膜。[具体看下图：](#)

线粒体

细胞溶胶

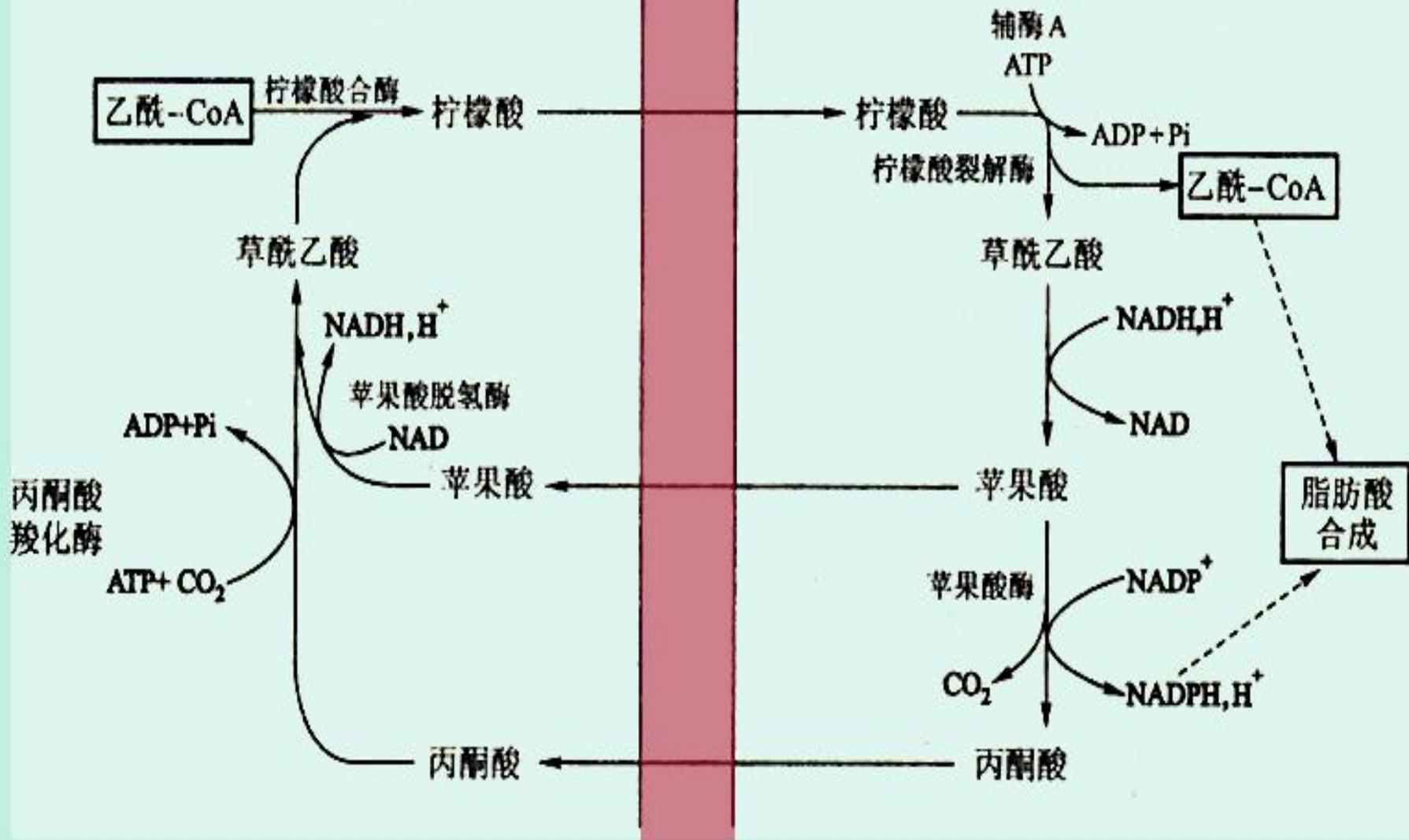


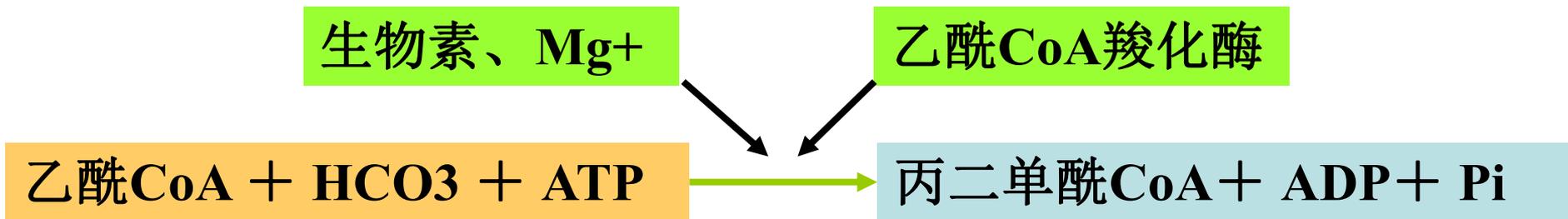
图 29-3 三羧酸转运体系



4、丙二单酰CoA的形成是来自乙酰CoA:

脂肪酸的合成起始物是丙二单酰CoA，而不是乙酰CoA。

因此乙酰CoA首先要转化为丙二单酰CoA。在乙酰CoA羧化酶的催化，需生物素、 HCO_3^- 、 Mg^{2+} 、ATP参加。



乙酰CoA羧化酶：限速酶，受柠檬酸激活，受脂酰CoA抑制。

反应机理如下图：



形成
丙二
单酰
CoA

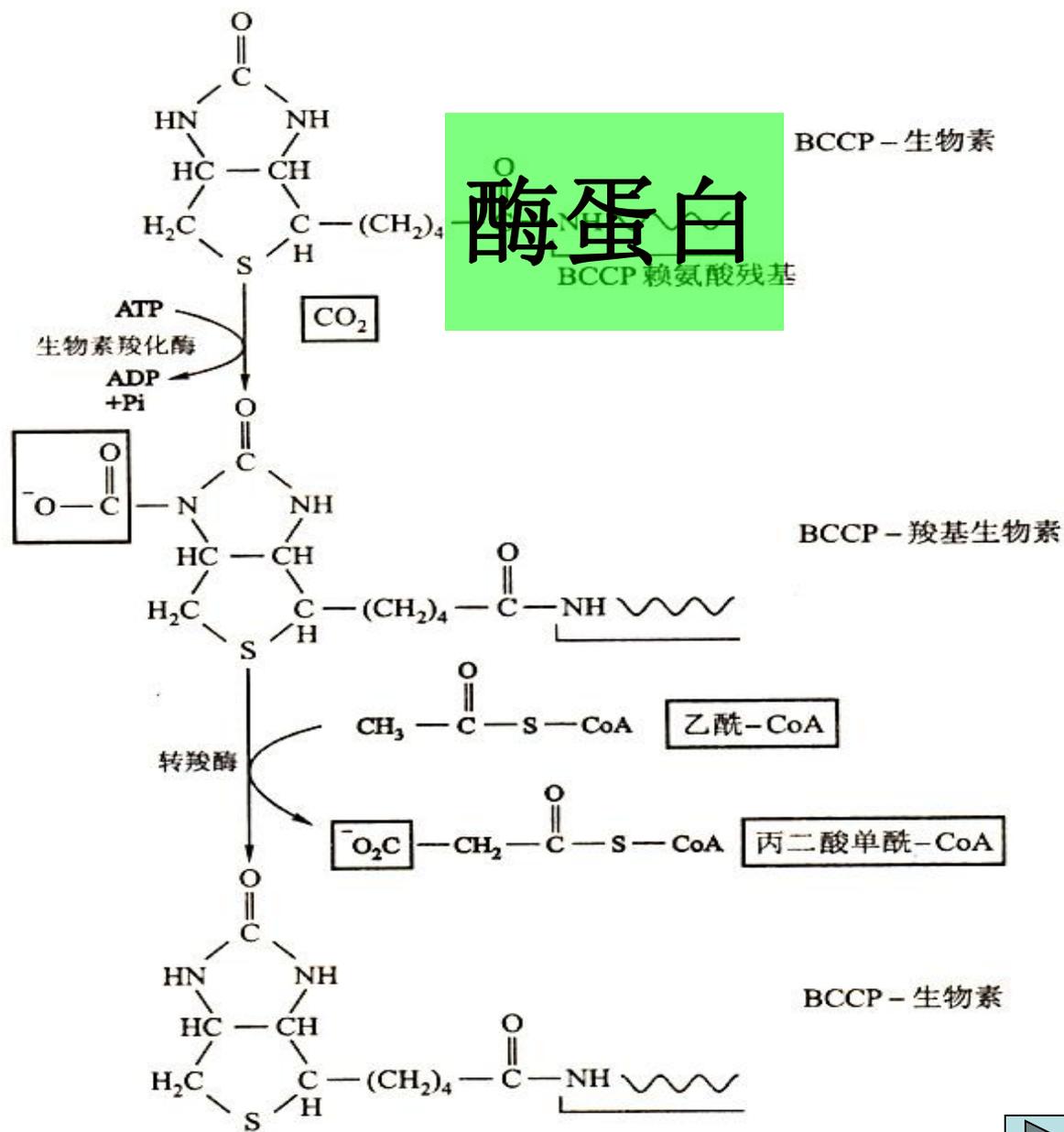


图 29 - 5 在乙酰 - CoA 转羧酶作用下丙二酸单酰 - CoA 的形成

5、酰基载体蛋白 (Acyl carrier protein, ACP)

- 是多酶复合体组分之一，没有酶活性，分子量较小 Mt10,000，如E.Coli的ACP含77个AA残基。ACP一面可以和酶结合，另一端有巯基可以和酰基结合。ACP-SH是酰基酯化部位，通过巯基酯化将酰基固定在酶上。

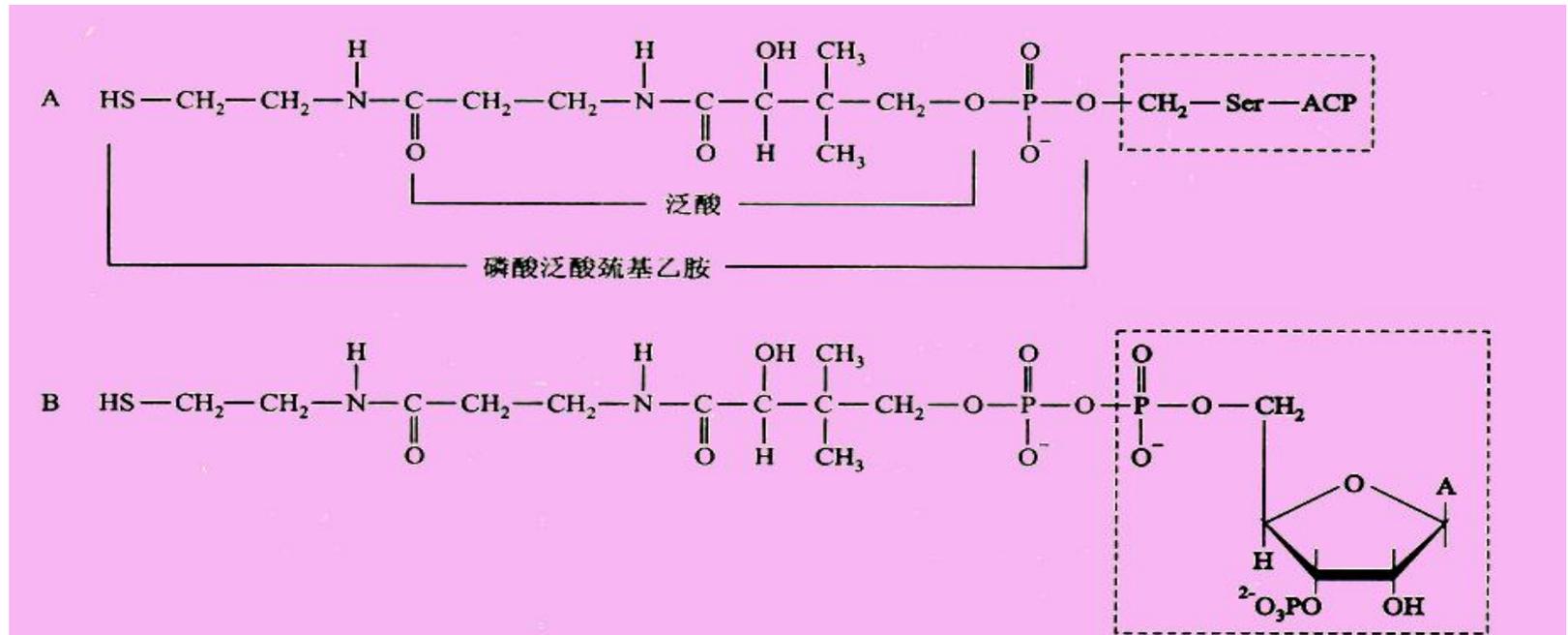


图 29 - 6 磷酸泛酰巯基乙胺 (phosphopantetheine) 是 ACP 和辅酶的活性单位

A. ACP 与辅基磷酸泛酰巯基乙胺连接的复合体

B. 辅酶 A 中的磷酸泛酰巯基乙胺单元

(二) 脂肪酸的生物合成过程

- 在动物细胞中脂肪生物合成包括7个反应步骤，和所用的酶类：

1、活化；乙酰CoA：ACP转酰基酶

2、转移：丙二酸单酰CoA：ACP转酰基酶

3、缩合： β -酮酰基ACP合成酶

4、还原： β -酮酰基ACP还原酶

5、脱水： β -羟酰-S-ACP脱水酶

6、再还原： β -烯酰ACP还原酶

7、释放。

E.Coli的 脂肪合成 过程。

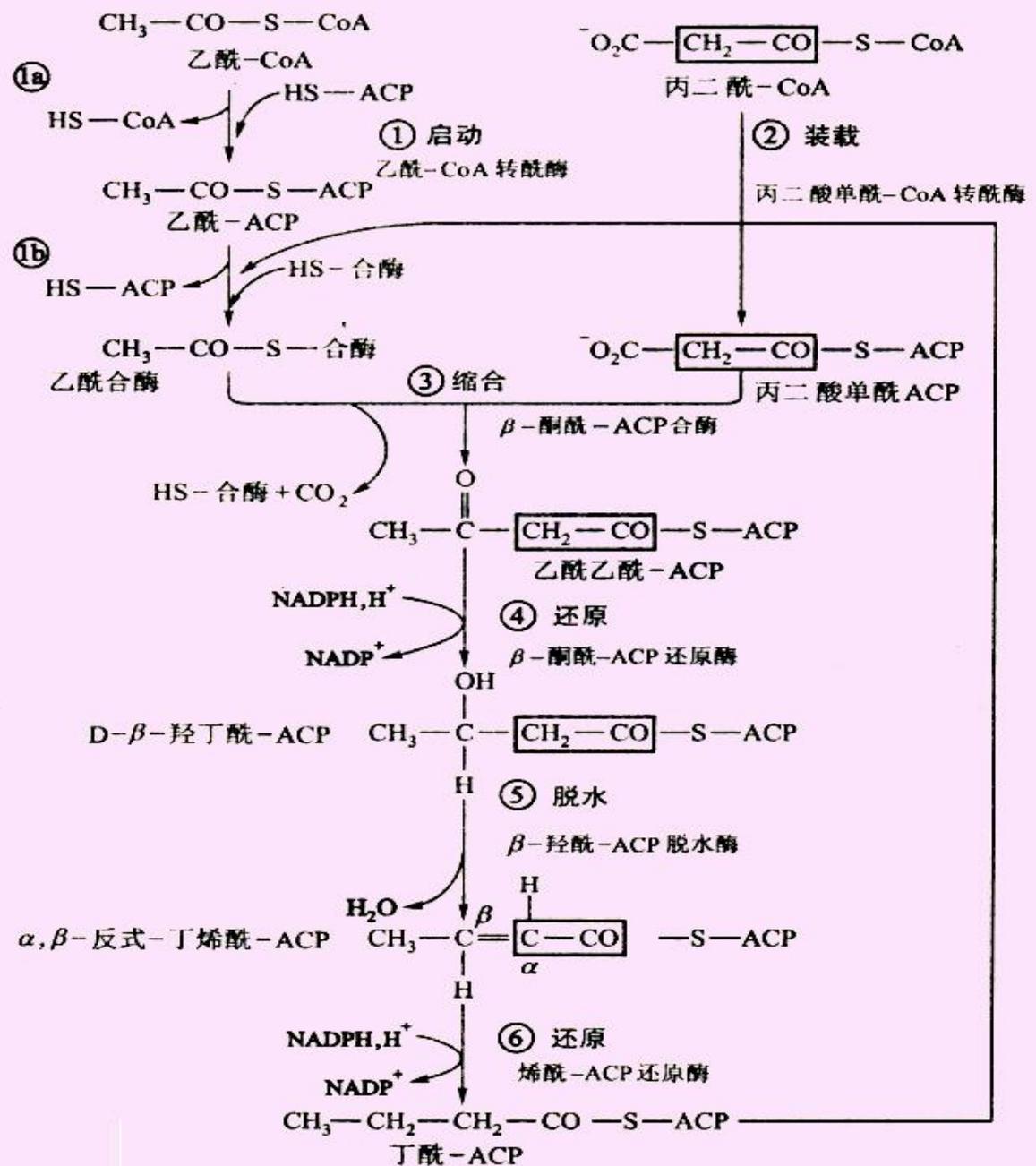
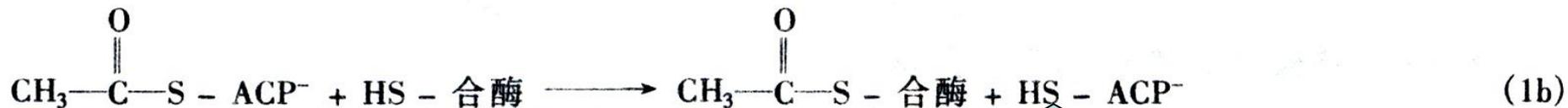
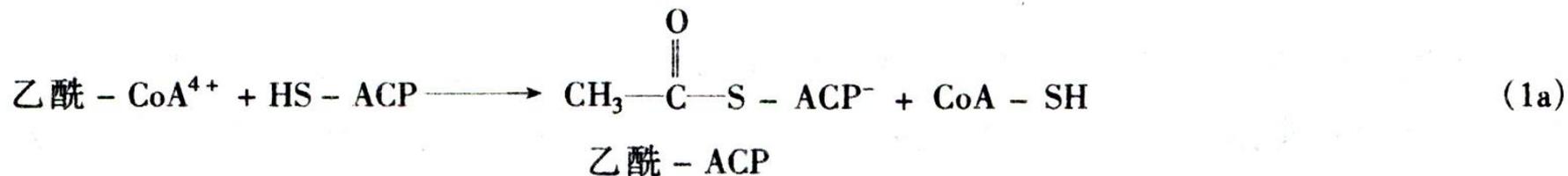


图 29-8 *E. coli* 中的脂肪酸合成

(三) 脂肪酸合成具体步骤

1、活化;

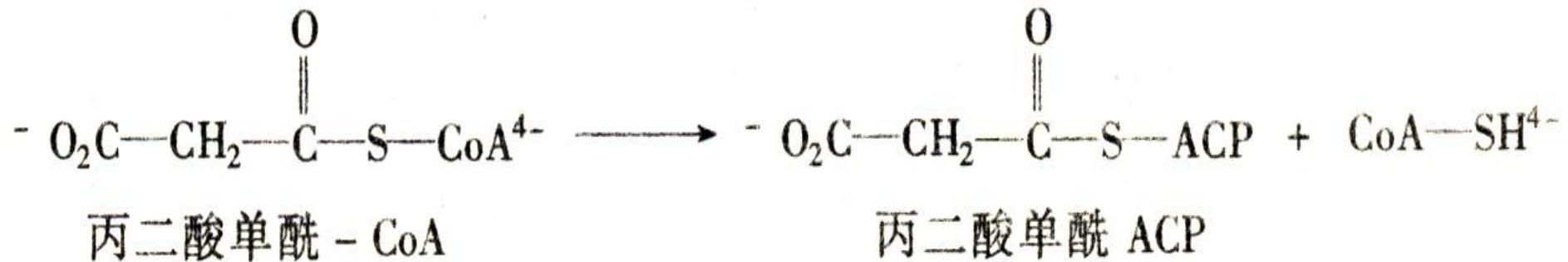
在ACP酰基转移酶催化下，乙酰CoA和ACP的SH结合，乙酰基并不停留在ACP的SH上，而是立即转移到一个酶单体的SH上，这个酶是②β-酮酰基ACP合成酶。



ACP-SH的巯基空出接收下一个脂酰基

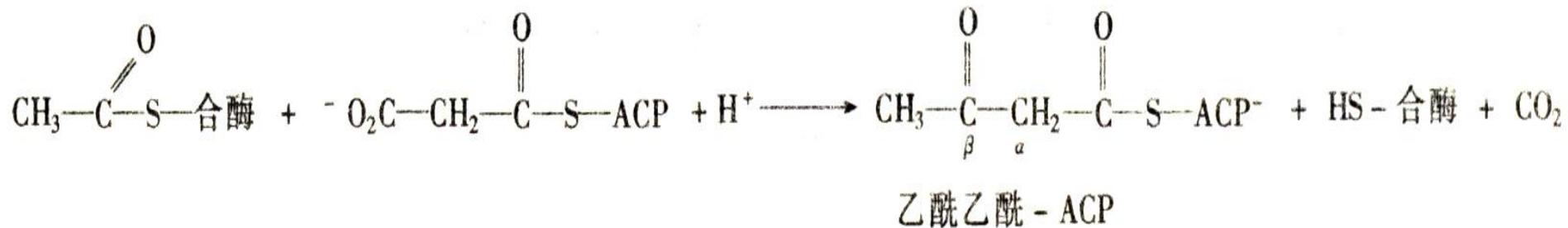
2、丙二酸单酰CoA转移反应：

- 在ACP丙二酸单酰CoA转移酶催化下，将丙二酸单酰基转移在ACP上。CoA-SH脱落。



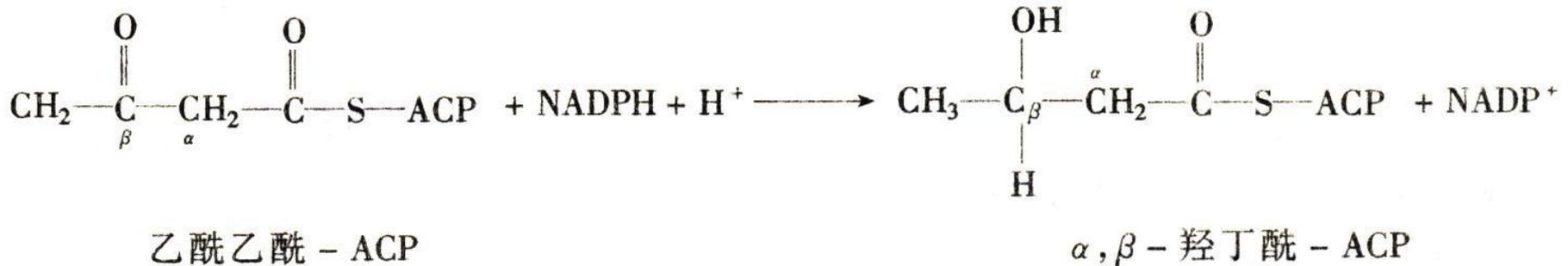
• 3、缩合反应:

在酮酰基ACP合成酶催化下丙二酸单酰基的2位C缩合生成乙酰乙酰ACP同时使丙二酸单酰基上的羧基以CO₂形式脱去。



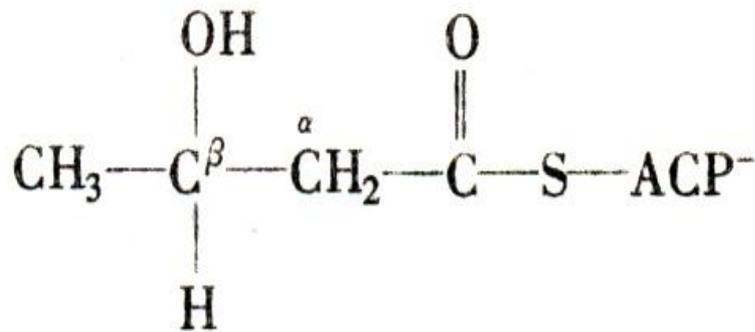
4、第一次还原反应：

乙酰乙酰ACP在 β -酮脂酰ACP还原酶作用下，由NADPH₂提供2个H，形成D- β -羟丁酰ACP。在 β -氧化中产生的是L-型。

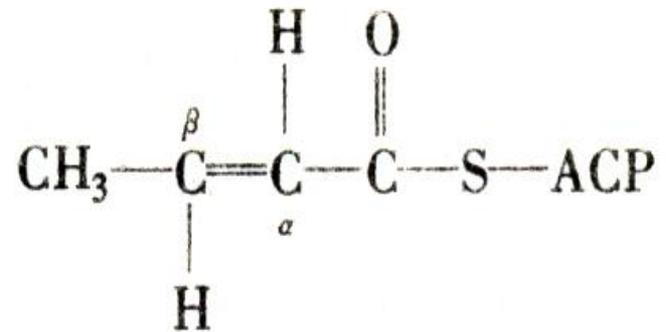


5、脱水反应:

- 在羟酰ACP脱水酶催化下D-β-羟丁酰ACP脱去1分子水，形成不饱和的反式丁烯酰基ACP即巴豆酰ACP



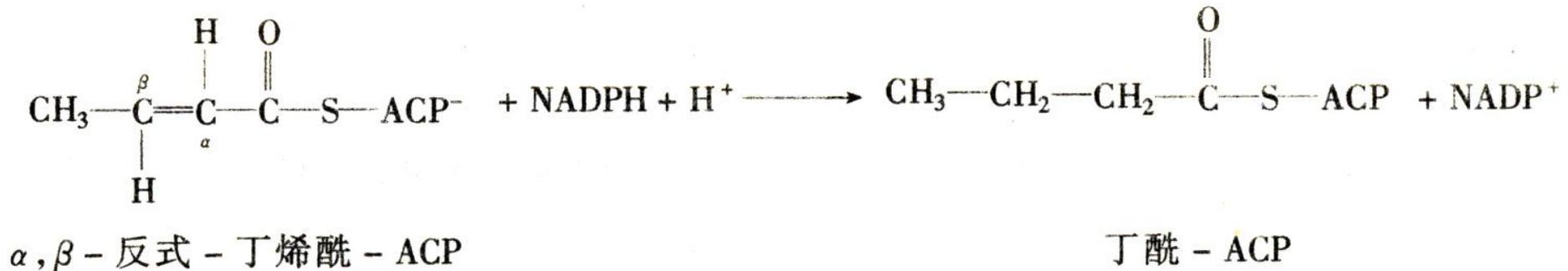
D-β-羟丁酰 - ACP



α,β-反式-丁烯酰 - ACP

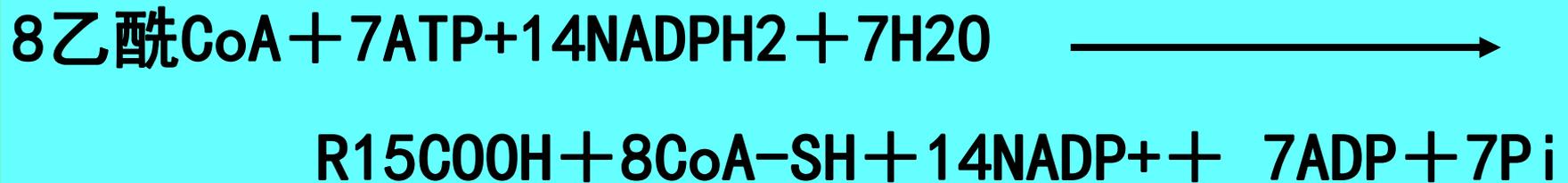
6、第二次还原反应:

- 巴豆酰ACP由烯酰ACP还原酶催化，NADPH₂提供H，还原为丁酰ACP。



- 经过一次循环生成比原来多两个碳原子碳链。如果经一步循环，丁酰ACP将丁酰基转移到酶上，空出ACP的SH基接收下一个分子。如此循环7次生成16C的软脂酸，软脂酰ACP硫酯酶开始作用将脂肪酸从酶复合体中释放出来。

总反应方程式



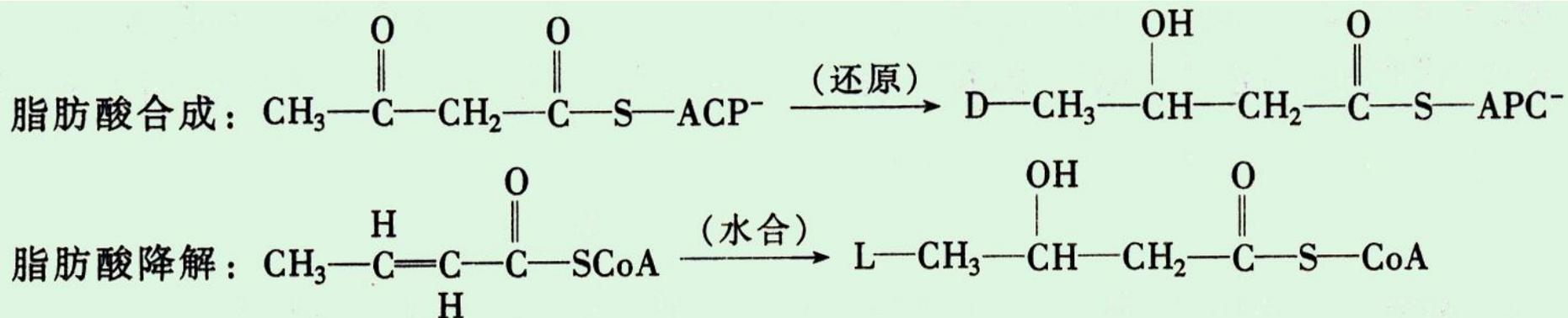
（四）脂肪酸合成总结

- 脂肪酸的合成和氧化的区别：
 - （1）两条途径的发生场所不同，脂肪酸合成发生于细胞溶胶，降解发生于线粒体。
 - （2）两条途径中都有一中间体与载体连接，脂肪酸合成中载体为**ACP**，降解中的载体则为**CoA**。
 - （3）在两个途径中有4步反应，从化学上看一条途径的4步反应是另一途径的4步反应的逆方向，它们所用的酶和辅助因子也不相同。脂肪酸合成中的4步反应是：缩合，还原，脱水和还原；在脂肪酸降解中的这4步反应是：氧化，水合，氧化和裂解。

- (4) 两条途径都具有转运机制将线粒体和细胞溶胶沟通起来。在脂肪酸合成中，有三羧酸转运机制它的功能是运送乙酰CoA；在脂肪酸降解中，有肉碱载体系统，它的功能是运送脂酰CoA。
- (5) 两条途径都以脂肪酸链的逐次、轮番的变化为特色，在脂肪酸合成中，脂肪链获取2碳单元而成功地得到延伸，即得自于乙酰CoA，它必须与丙二酸单酰CoA缩合，后者又是乙酰CoA衍生而来；在脂肪酸降解中则是使乙酰CoA形式的2碳单元离去，以实现脂肪链的缩短。

(6) 脂肪酸合成时，是从分子的甲基一端开始到羧基为止，即羧基是最后形成的；脂肪酸降解则持相反的方向，羧基的离去开始于第一步。

(7) 羟酰基中间体在脂肪酸合成中有着D-构型，但在脂肪酸降解中则为L-构型。



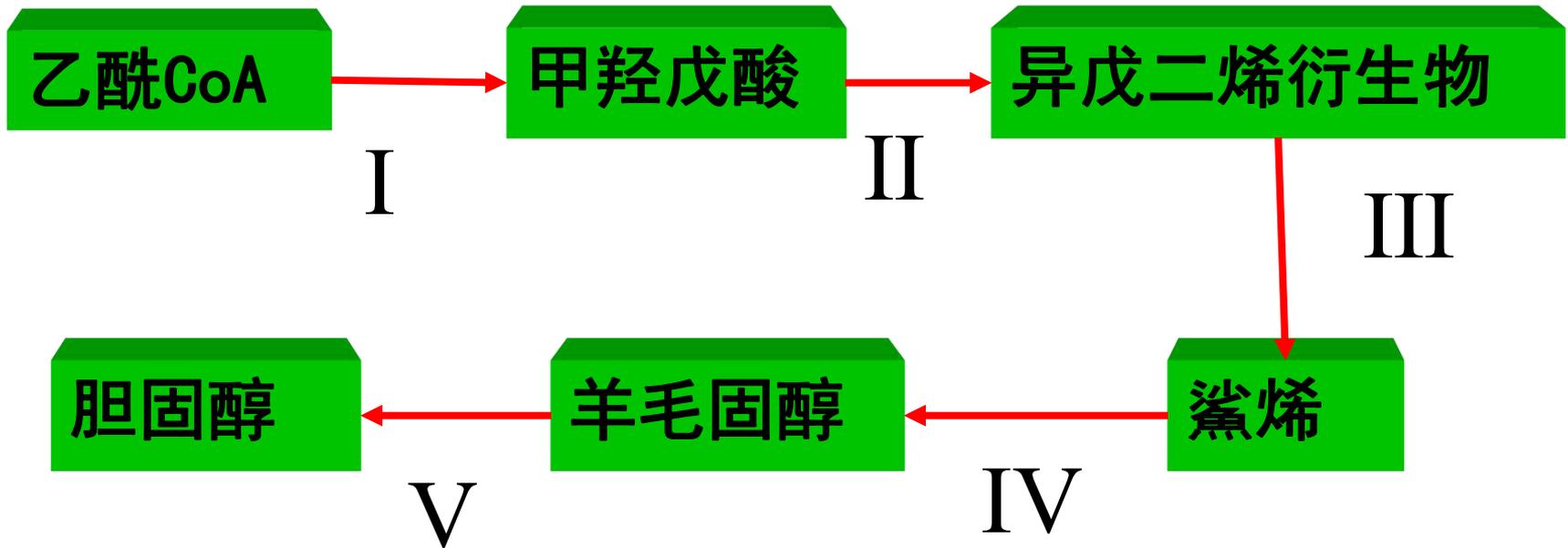
- (8) 脂肪酸合成由还原途径构成，需要有NADPH参与，脂肪酸降解则由氧化途径构成，需要有FAD和NAD参与。
- (9) 这两个途径的循环，每一轮回可延伸或除去两个碳原子单元。以16碳脂肪酸为例，不论合成或降解都是进行7个轮回为止。
- (10) 在动物体中，脂肪酸合成用的酶全都设置在单一多肽链上，此多肽链是脂肪酸合酶的一部分。

(五) 脂肪酸的延长

- 由于酮脂酰**ACP**合成酶最多只能接受**14C**脂酰基，所以只能到**16**处为止。但在细胞内有**18C**或**20C**或以上的脂肪酸。它们的合成途径如下：
 - 1、线粒体内：按 β -氧化逆途径每次加**2C**单位。
 - 2、在内质网中：不是按 β -氧化逆途径，而是将丙二酸单酰**CoA**加载脂肪酸分子上放出**1**个**CO₂**。但载体不是**ACP**，是**CoA-SH**。

• 6、胆固醇的生物合成

- 胆固醇全合成可分为5个阶段（1）甲羟戊酸形成；（2）异戊二烯衍生物生成；（3）鲨烯的形成；（4）形成羊毛固醇（5）胆固醇



思考