

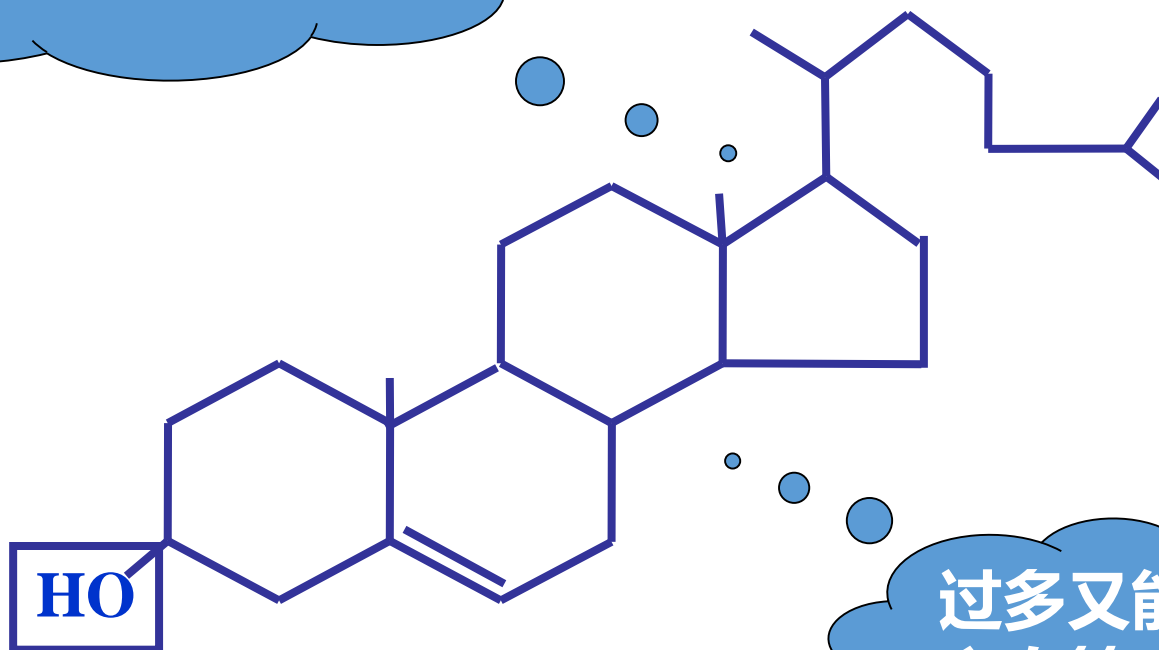
上海市精品课程系列

生物化学

第九章 脂代谢

胆固醇是一把双刃剑

转化为胆汁酸、类固醇激素及维生素D3



过多又能引起
心血管疾病

肥胖与脂代谢

- 许多疾病由基因引起，但能够真正从基因治疗的角度来解决疾病的还少之又少。
- 基因主要是通过饮食影响肥胖。
- 生活习惯对于肥胖的形成起着很大的作用。

第九章 脂代谢

9.1 概论

9.2 脂类的消化、吸收、运输和贮存

9.3 脂肪的分解代谢

9.4 脂肪酸及脂类的合成代谢

9.5 脂质代谢在工业上的应用

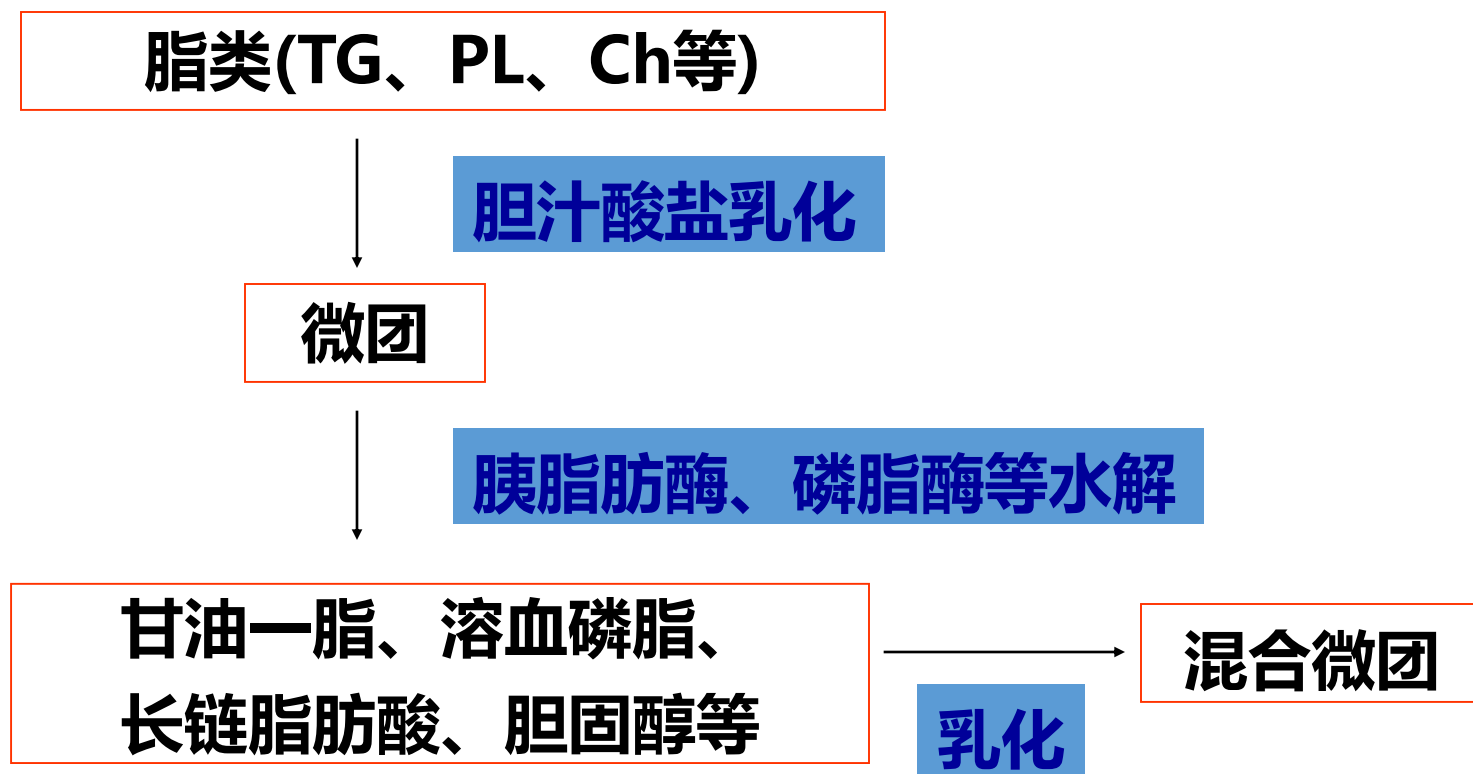
9.1 概论

- ❖ 脂肪是生物体**能量贮存**的主要形式。
 - ❖ 脂肪的热值最高
 - ❖ 脂肪是高度浓缩的代谢燃料分子
- ❖ 脂肪是生物体处于特定环境时的主要**能量来源**。
- ❖ 类脂是构成机体的组织结构成份、被称为**结构脂质**。
- ❖ 脂肪氧化分解的许多**中间产物可转化为糖类和氨基酸**。

9.2 脂类的消化、吸收、运输和贮存

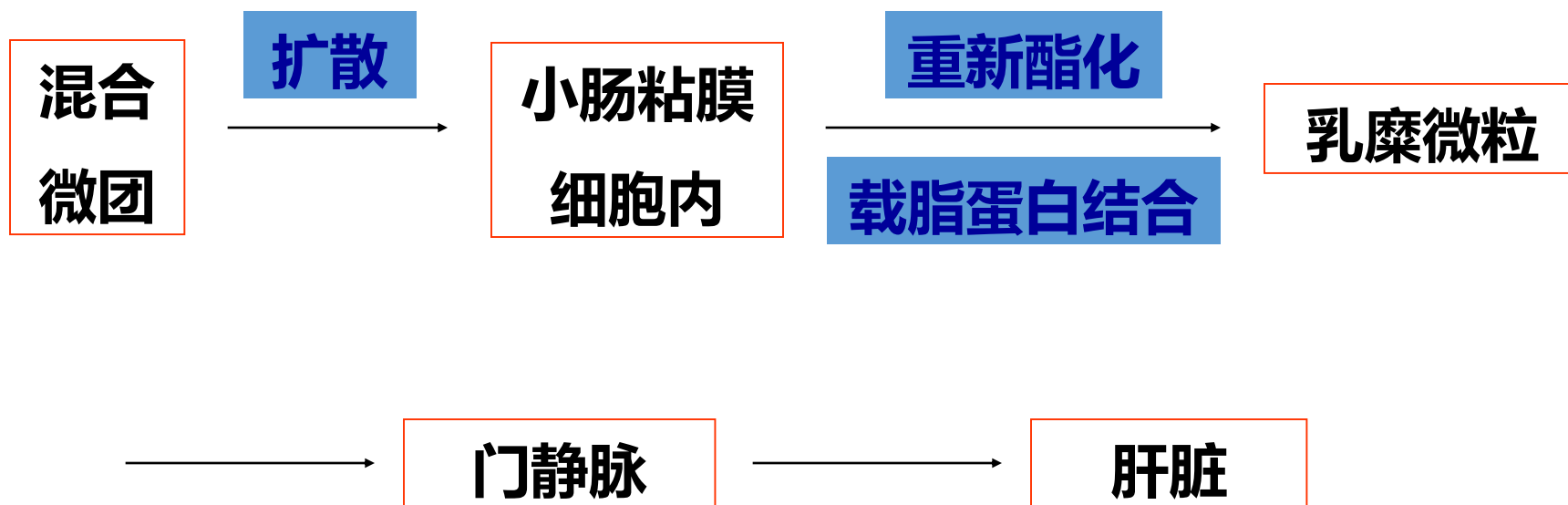
(一) 脂类的消化

小肠上段是主要的消化场所



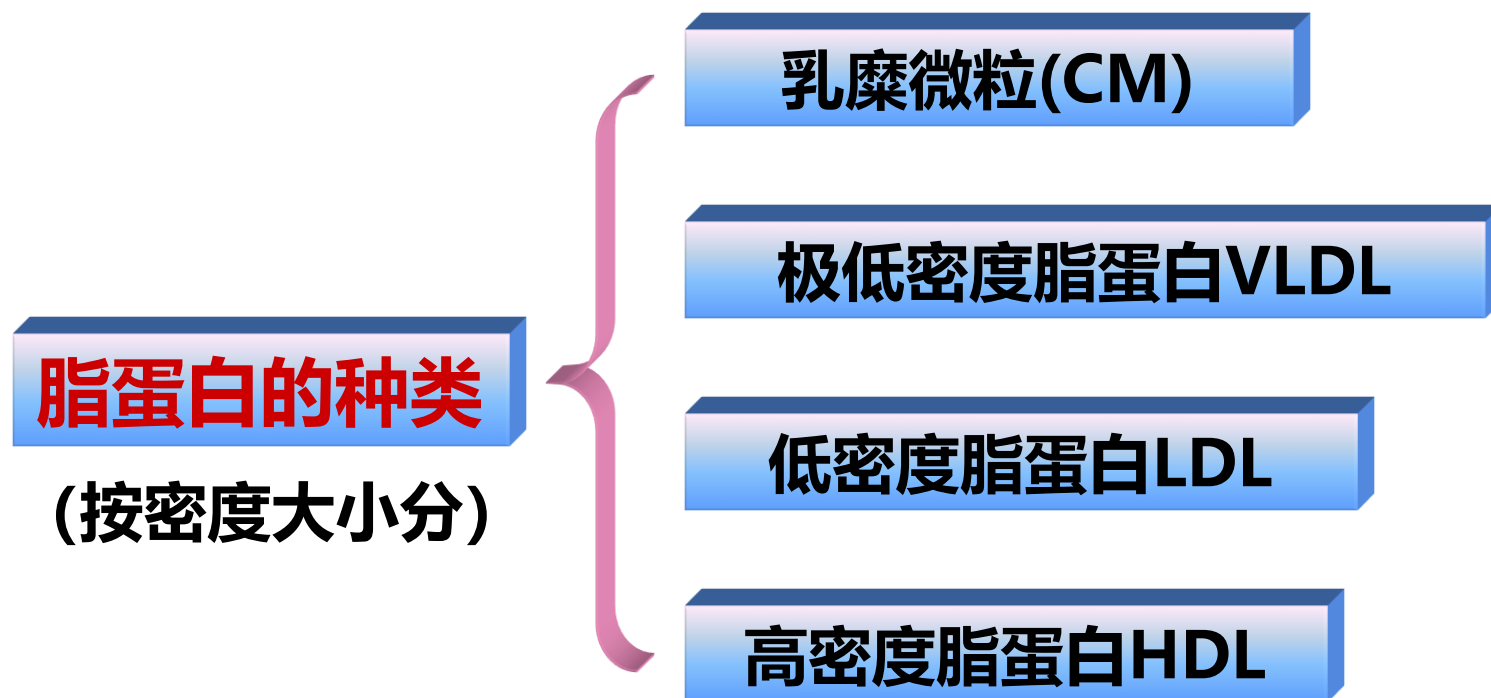
9.2 脂类的消化、吸收、运输和贮存

(二) 脂类的吸收 在十二指肠下段及空肠上段吸收



9.2 脂类的消化、吸收、运输和贮存

(三) 脂类的转运和脂蛋白的作用



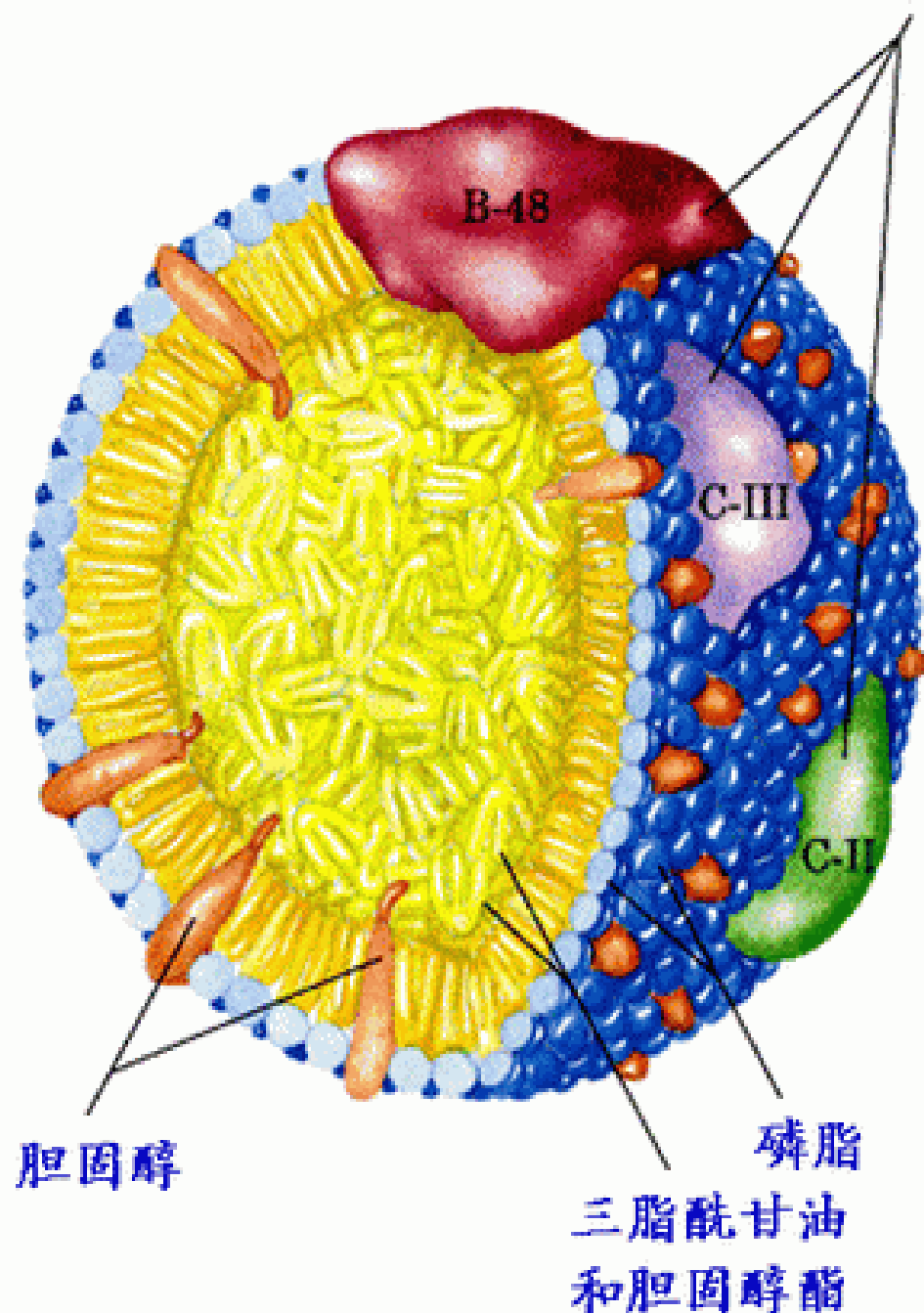
载脂蛋白

◆ 脂类物质是疏水的，在血液中不能运输

脂质(疏水)
+
载脂蛋白(亲水)
+
磷脂和胆固醇(两亲)
↓
血浆脂蛋白(亲水)

◆ 血浆脂蛋白种类

- ① CM(乳糜微粒), 小肠合成, 转运外源性脂肪(小肠→体内)
- ② VLDL(极低密度脂蛋白), 肝脏合成, 转运内源性脂肪(肝→肝外组织)
- ③ LDL(低密度脂蛋白), 血管中由VLDL脱脂肪形成, 转运胆固醇和磷脂至肝外
- ④ HDL(高密度脂蛋白), 最初在肝脏合成, 收集肝外胆固醇和磷脂至肝



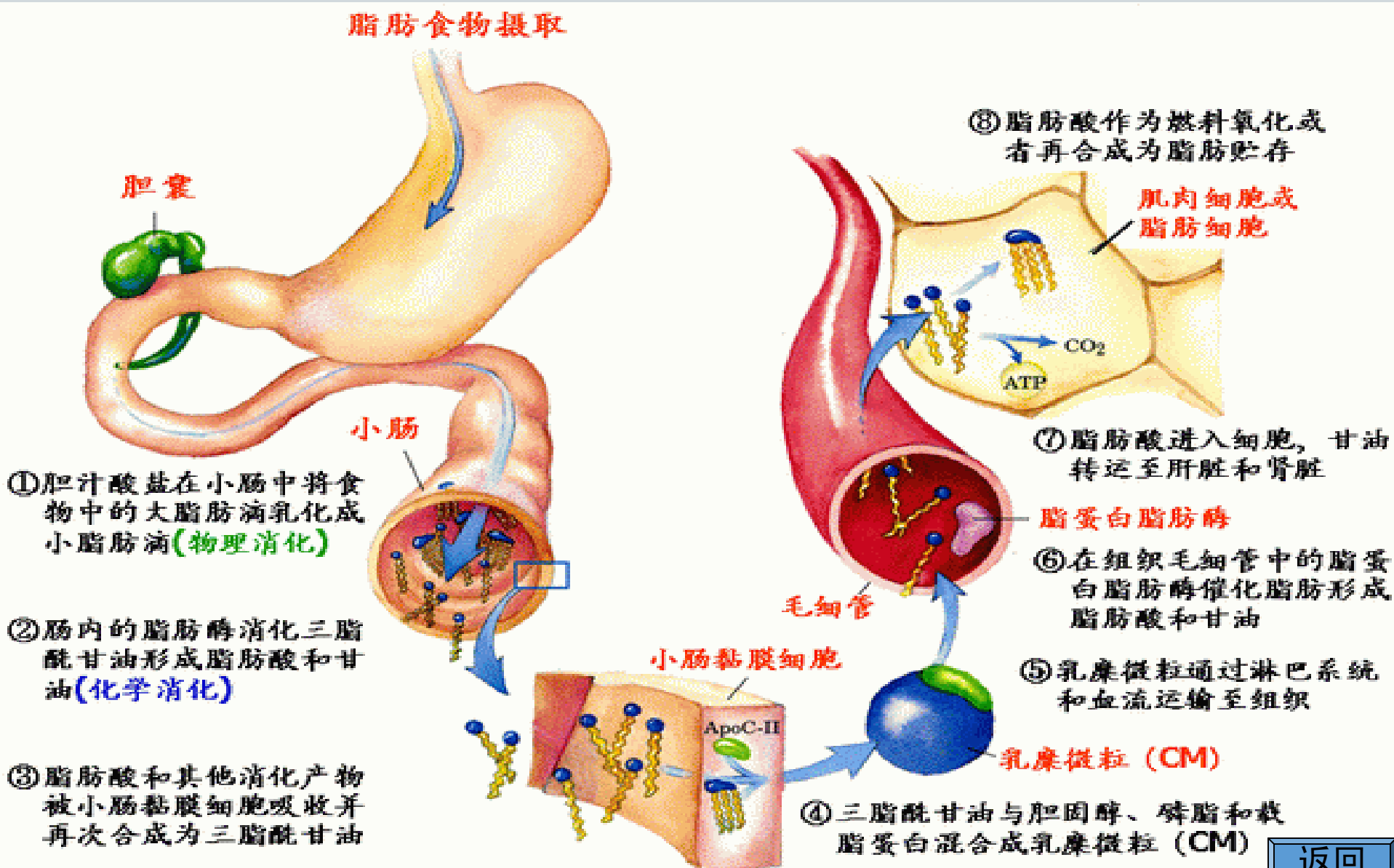
血浆脂蛋白的组成、性质及功能

	CM	VLDL	IDL	LDL	HDL
蛋白质	1~2	10	18	25	50
脂肪	84~85	50	30	5	3
胆固醇脂	4	14	22	40	17
胆固醇	2	8	8	9	3
磷脂	8	18	22	21	27
合成部位	小肠粘膜	肝细胞	血浆、肝	肝、小肠	肝细胞
功能	转运外源 甘油三脂	转运内源 甘油三脂	转运内源 胆固醇	转运内源 胆固醇酯	逆向转运 胆固醇

什么是好的脂蛋白？

- 正常人空腹血浆中不易检测CM与VLDL。
- LDL由VLDL转变而成，是空腹血浆的主要脂蛋白，其胆固醇含量相对较高，血浆中LDL高者易患动脉粥样硬化。
- HDL能将肝外组织衰老与死亡细胞膜上的胆固醇经血液逆向运回肝，转变成胆汁酸盐等排泄，一般认为它有防止动脉粥样硬化的作用。

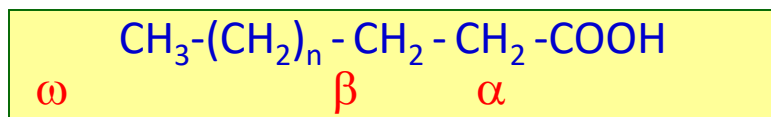
9.2 脂类的消化、吸收、运输和贮存



9.3 脂肪的分解代谢

+ 甘油的代谢

+ 脂肪酸的代谢



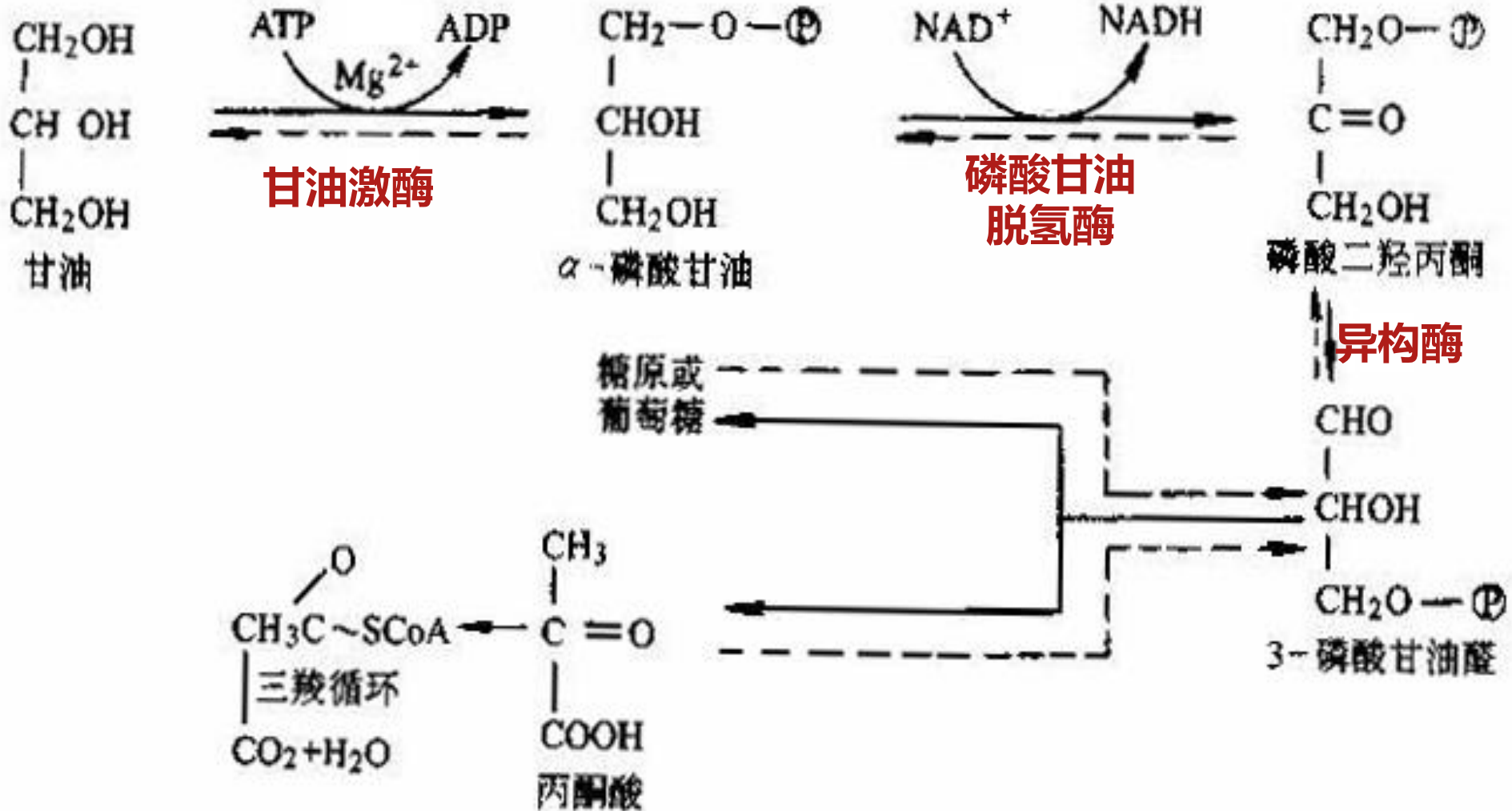
+ β -氧化作用

+ α -氧化作用

+ ω -氧化作用

+ 酮体的代谢

甘油的代谢



β -氧化作用

- ✚ 脂肪酸 β -氧化作用的发现
- ✚ 饱和偶数脂肪酸的 β -氧化作用
- ✚ 脂肪酸 β -氧化作用的生理意义

脂肪酸 β -氧化作用的发现

✚ β -氧化作用的概念

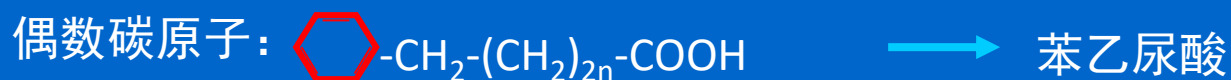
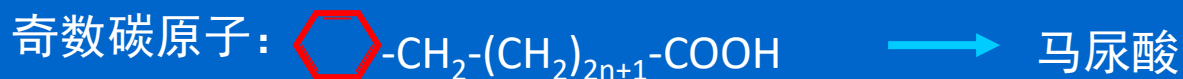
- ✚ 脂肪酸体内氧化时在羧基端的 β -碳原子上进行氧化，碳链逐次断裂，每次断下一个二碳单位，既乙酰CoA，该过程称作 β -氧化。

✚ β -氧化作用的试验证据

- ✚ 1904年F.Knoop用：
 - 1、苯甲酸和苯乙酸饲喂狗
 - 2、苯环标记的脂肪酸饲喂狗
- ✚ 证明了脂肪酸分解是每次二个碳单位。

脂肪酸 β -氧化作用的发现

✚ 脂肪酸 β -氧化作用学说

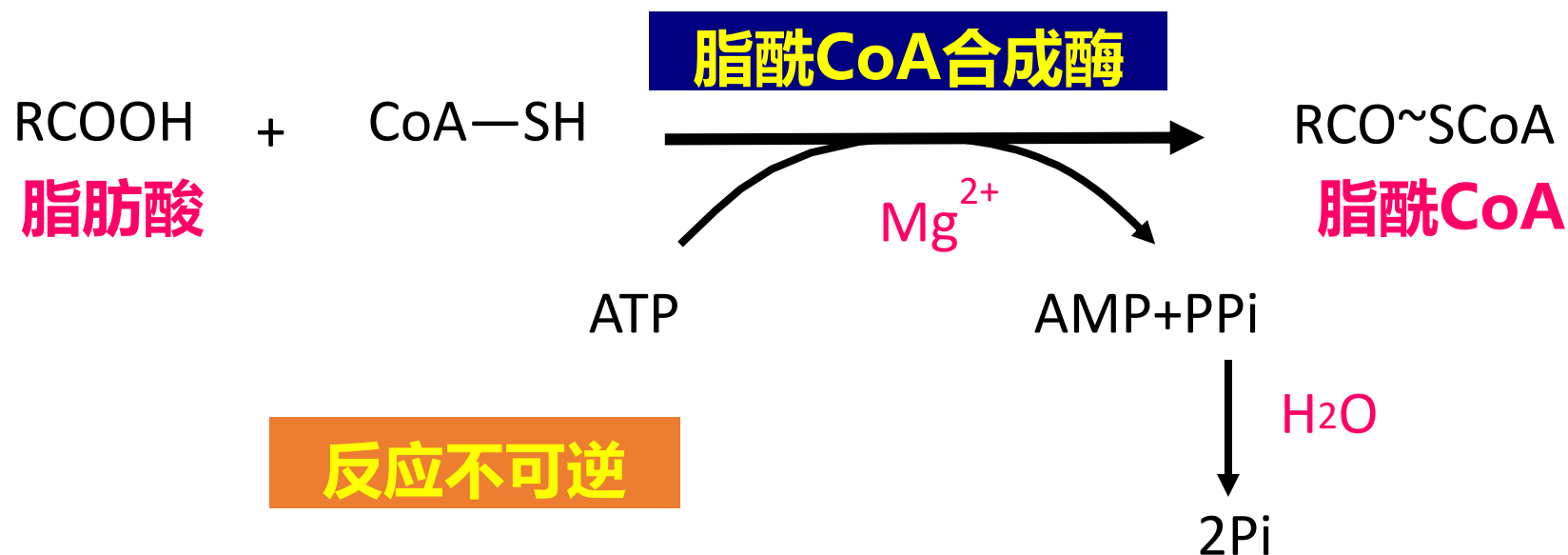


饱和偶数脂肪酸的 β -氧化作用

- ✚ 脂肪酸活化
- ✚ 脂酰~SCoA进入线粒体
- ✚ β -氧化反应过程
- ✚ 乙酰~SCoA的彻底氧化
- ✚ β -氧化的生化历程

脂肪酸活化成脂酰~SCoA

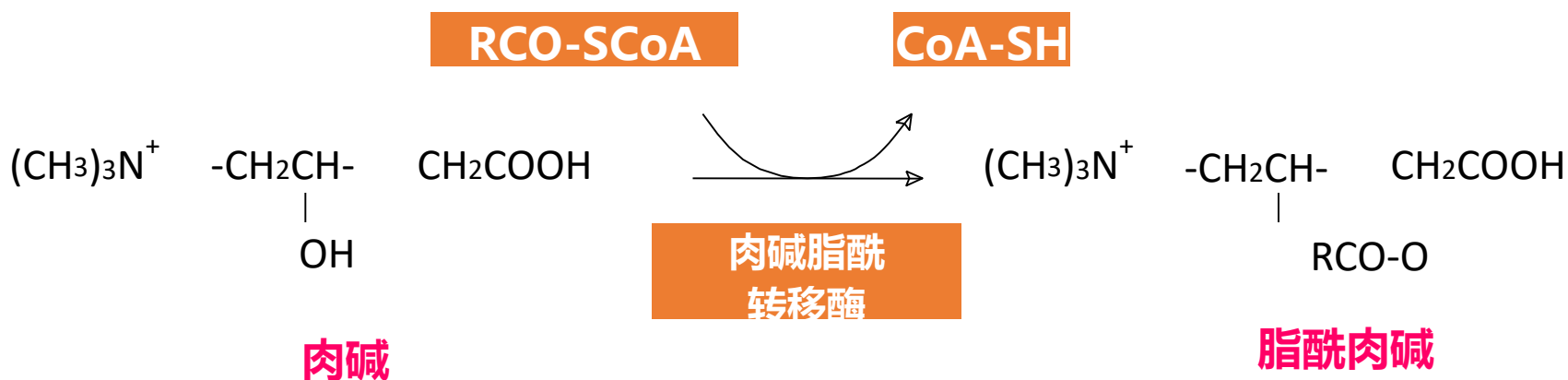
- 位于内质网和线粒体外膜的**脂酰CoA合成酶**催化脂肪酸与CoA-SH生成活化的脂酰CoA。



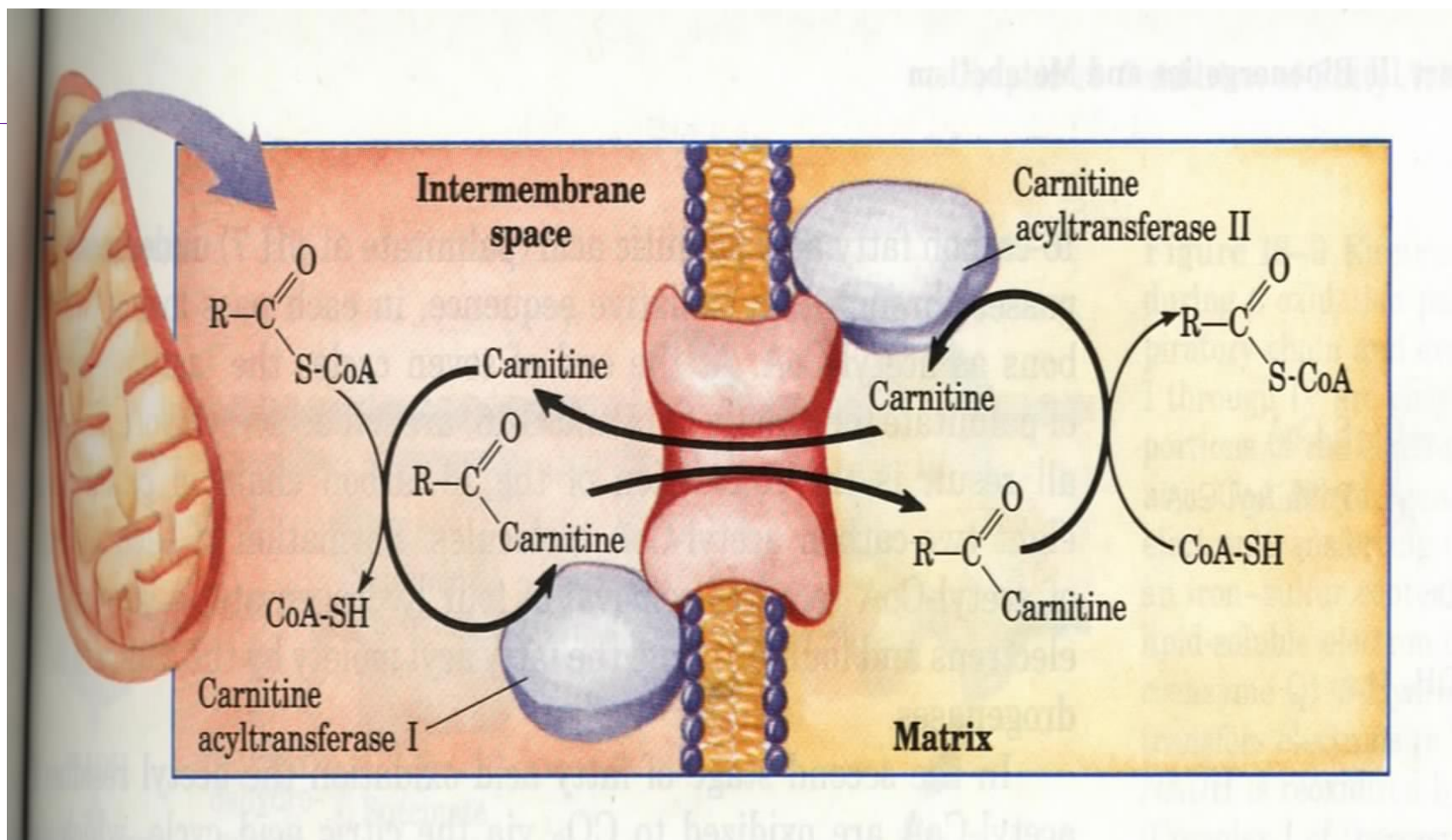
脂酰CoA进入线粒体

- 脂肪酸氧化的酶系存在**线粒体基质**内，但胞浆中活化的长链脂酰CoA(12C以上) 却不能直接透过线粒体内膜，必须与肉碱(carnitine)结合成脂酰肉碱才能进入线粒体基质。

反应由肉碱脂酰转移酶(CAT- I 和CAT-II)催化:



肉碱转运脂酰CoA进入线粒体



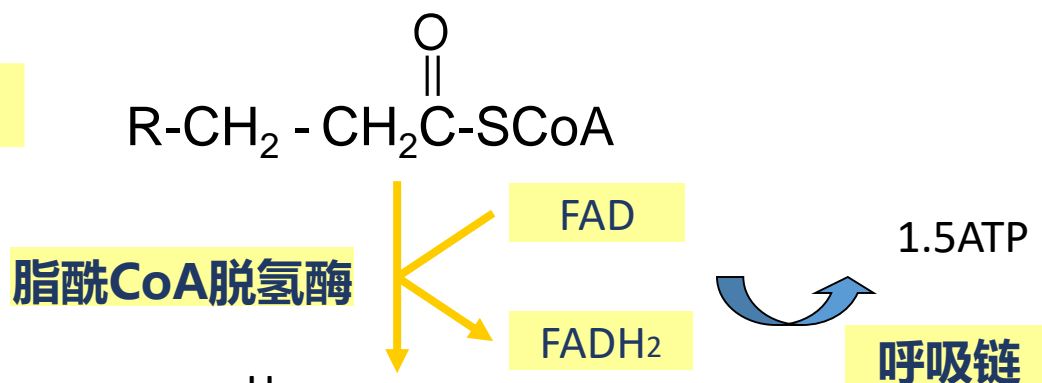
- ✦ 此过程为脂肪酸 β -氧化的限速步骤，**CAT-I** 是限速酶，**丙二酸单酰CoA**是强烈的竞争性抑制剂。

脂肪燃烧因子——左旋肉碱

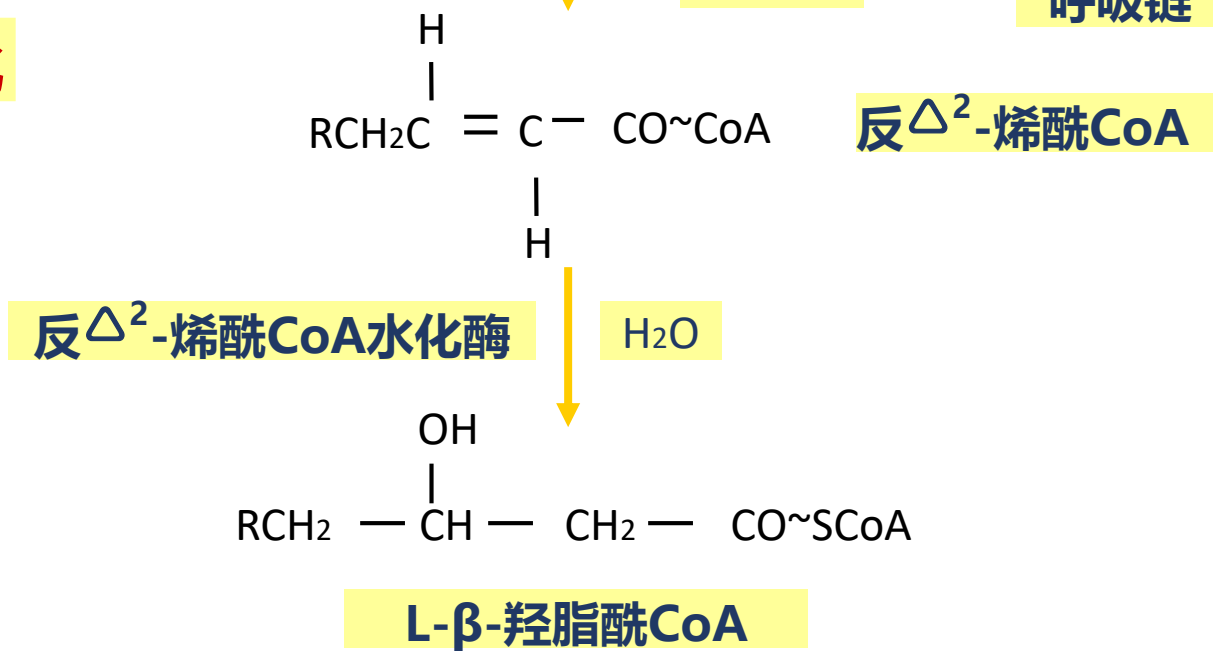
- ✦ **左旋肉碱**能促进脂肪酸进入线粒体进行氧化分解。
- ✦ 随着年龄的增长，体内左旋肉碱含量水平在逐渐降低，所谓“千金难买老来瘦”。
- ✦ 左旋肉碱在脂肪燃烧中发挥着巨大的作用，是促进脂肪“燃烧”的减肥药。

β-氧化反应过程

(1) 氧化(脱氢)

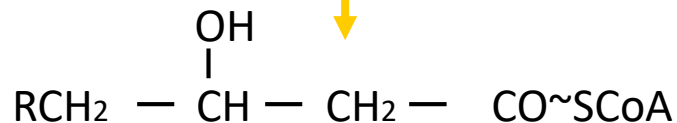


(2) 水化



β-氧化反应过程

(3) 再氧化 (再脱氢)



L-β-羟脂酰CoA

L-β-羟脂酰CoA脱氢酶

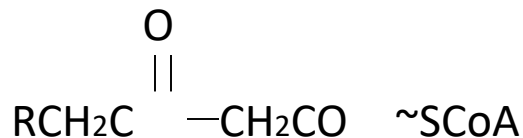
NAD^+

$\text{NADH} + \text{H}^+$

2.5ATP

呼吸链

(4) 硫解



β-酮脂酰CoA

β-酮脂酰 CoA 硫解酶

CoA-SH

$\text{CH}_3\text{CO} \sim \text{SCoA}$

乙酰CoA

$\text{RCH}_2\text{CO} \sim \text{SCoA}$

脂酰CoA(14C)

(1)(2)(3)(4)

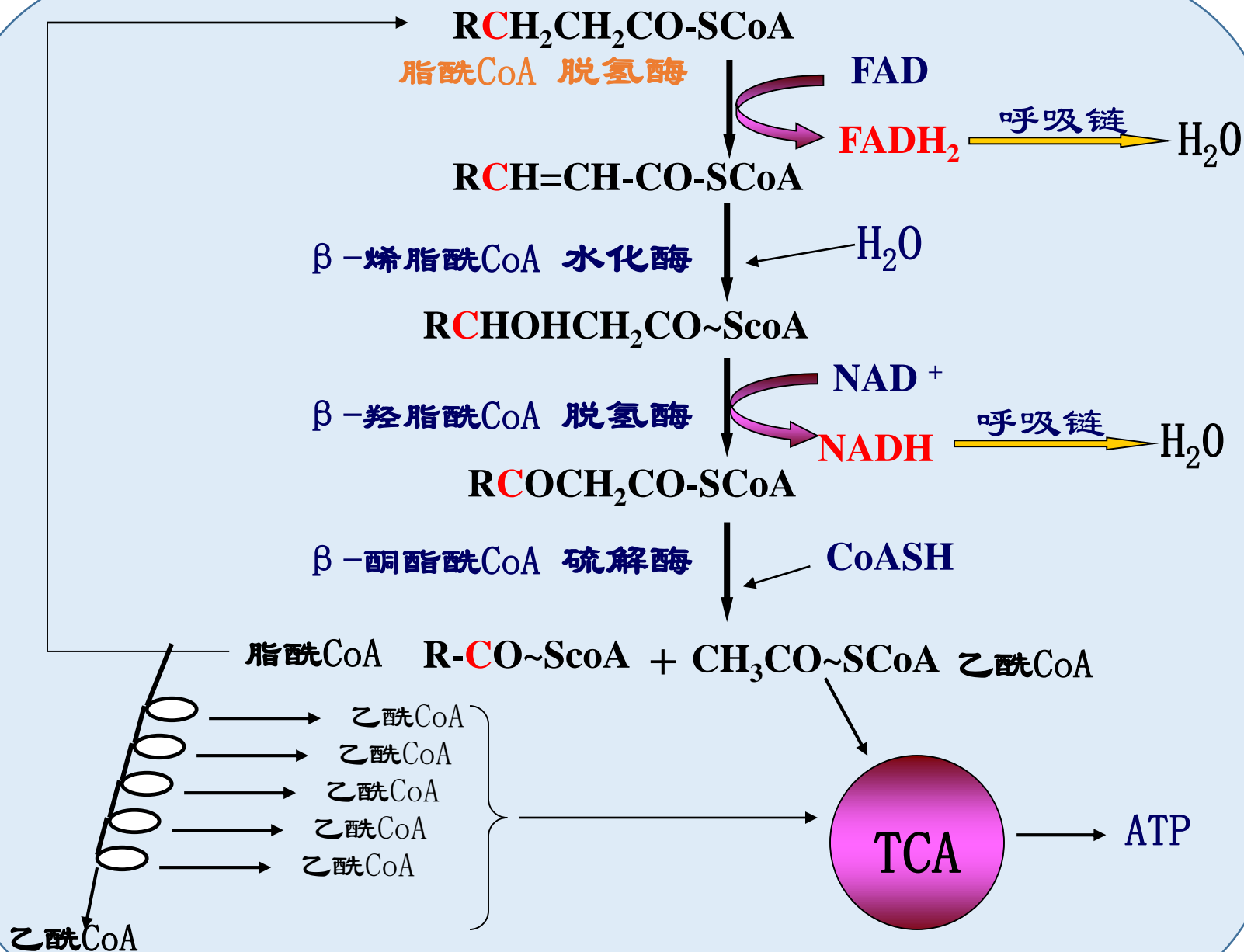
重复反应

返回

乙酰~SCoA的彻底氧化

- ✦ 脂肪酸 β -氧化产生乙酰~SCoA，可与来自糖代谢中丙酮酸氧化脱羧生成的乙酰~SCoA一样**进入三羧酸循环**，可彻底被氧化生成 CO_2 ，同时产生 $\text{NADH} + \text{H}^+$ 和 FADH_2 。
- ✦ 在 β -氧化生成乙酰~SCoA过程中产生的 $\text{NADH} + \text{H}^+$ 和 FADH_2 ，与三羧酸循环中乙酰基氧化产生的 $\text{NADH} + \text{H}^+$ 和 FADH_2 一样，都能**经氧化呼吸链将氢原子传递给氧，通过呼吸链氧化与磷酸化偶联产生ATP**。

β-氧化反应的生化历程

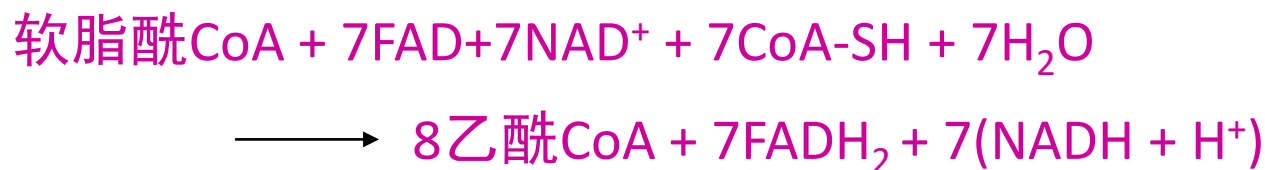


脂肪酸 β -氧化作用的生理意义

- ✦ β -氧化作用能为机体提供大量的能量。
- ✦ β -氧化作用能提供乙酰~SCoA作为合成脂肪酸、糖和某些氨基酸的原料。
- ✦ β -氧化作用产生大量的水可提供陆生动物对水的需要。

脂肪酸 β -氧化作用的能量生成

- ✦ 1分子软脂酸(16C)活化生成的软脂酰 CoA 经7次 β -氧化.总反应式如下:



- ✦ 1分子软脂酸彻底氧化共生成:

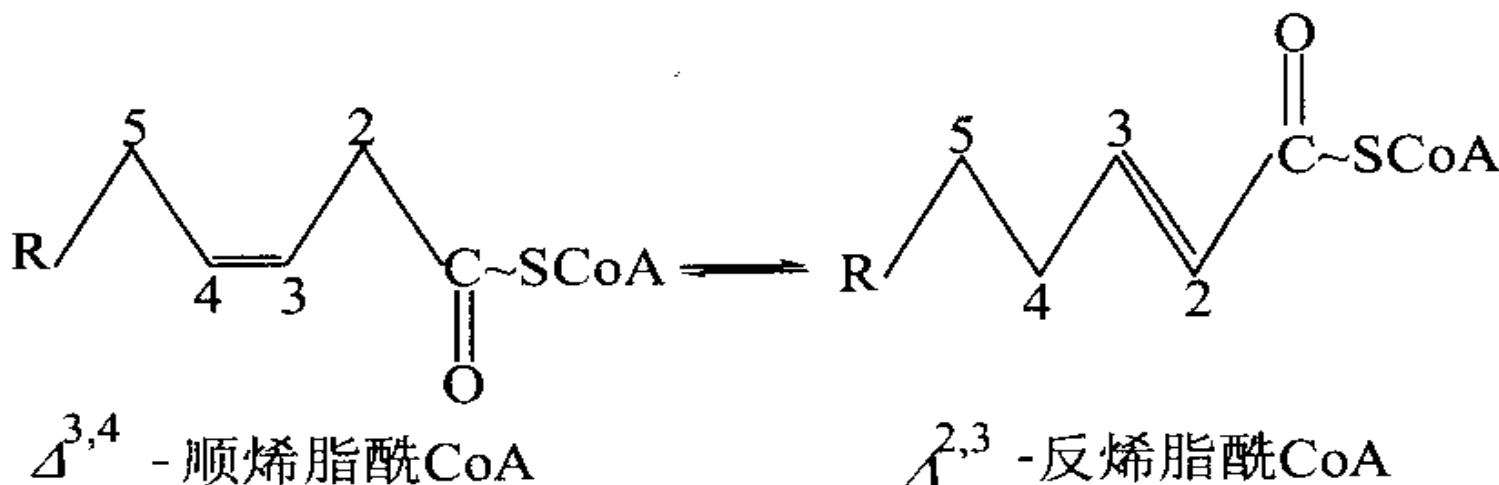
$$(1.5 \times 7) + (2.5 \times 7) + (10 \times 8) = 108 \text{ 分子ATP}$$

- ✦ 减去脂肪酸活化时消耗 ATP 的 2 个高能磷酸键净生成 106 分子ATP。

不饱和脂肪酸的氧化

顺反异构酶

体内不饱和脂肪酸约占脂肪酸**总量的一半以上**。
也在线粒体中进行 β -氧化。由于不饱和脂肪酸的双键处于顺式构型，所以需要另一个特异性的酶：
 Δ^3 -顺， Δ^2 -反烯酰CoA异构酶催化：



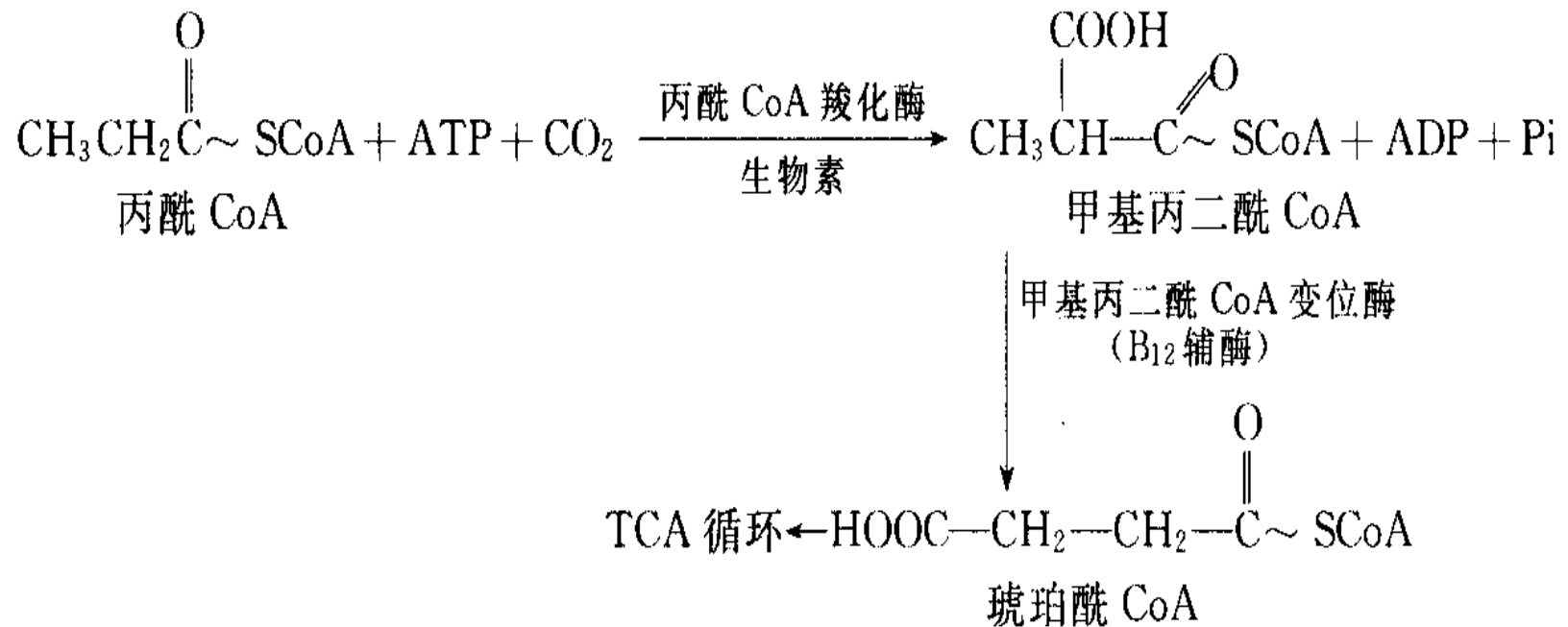
不饱和脂肪酸的氧化

差向异构酶

当双键处于偶数位时，不饱和脂肪酸经几次 β -氧化后的产物为D(-) β -羟脂酰~SCoA。这个产物不能被 β -羟脂酰~SCoA脱氢酶所催化，因为它要求L型异构体的底物。这时需要 β -羟脂酰~SCoA差向异构酶的作用，使之转变为L(+) β -羟脂酰~SCoA，使之能继续进行 β -氧化反应

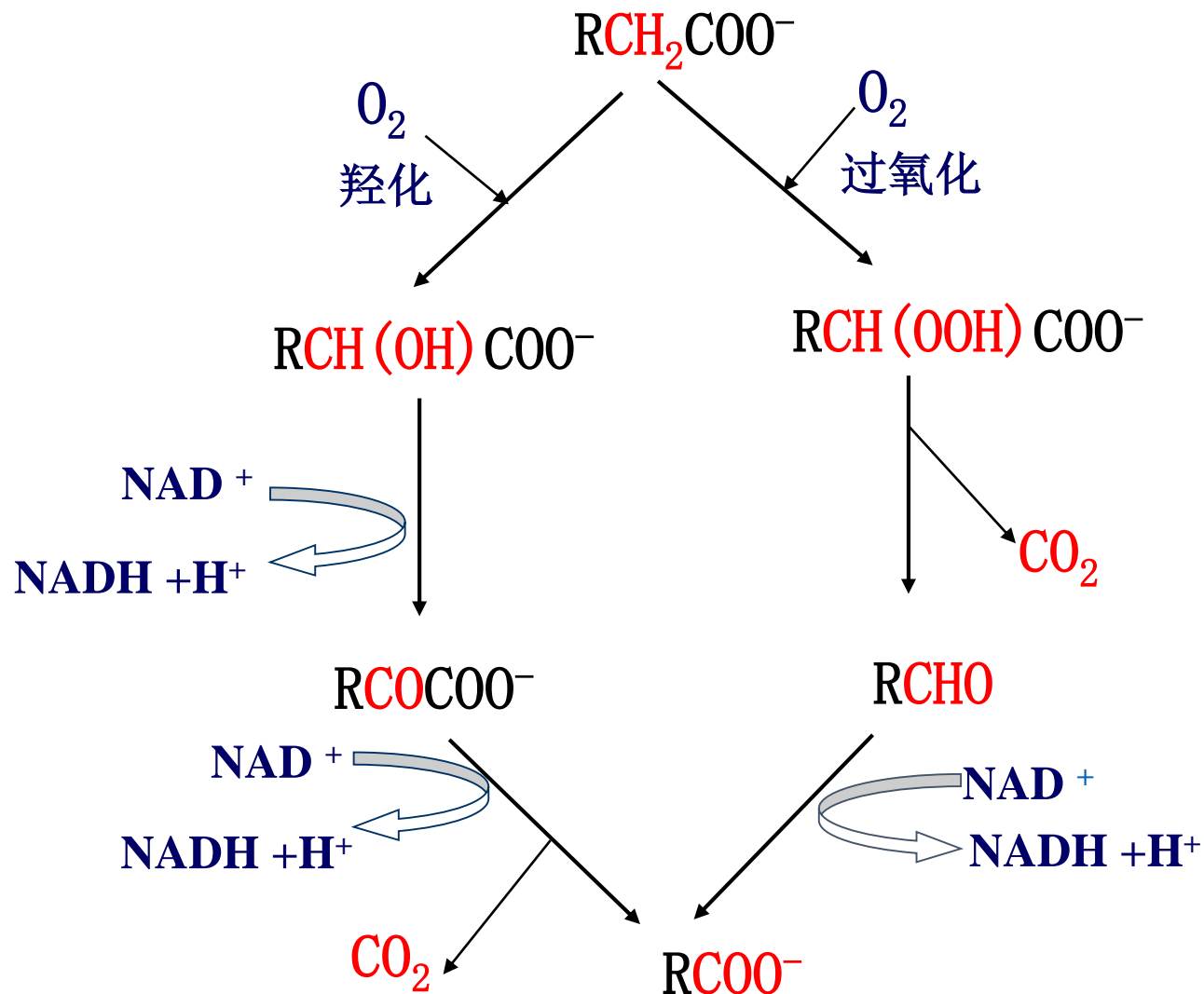
奇数碳脂肪酸的氧化

奇数碳脂肪酸经 β -氧化可产生 $n-1$ 个乙酰~SCoA和一个丙酰~SCoA:



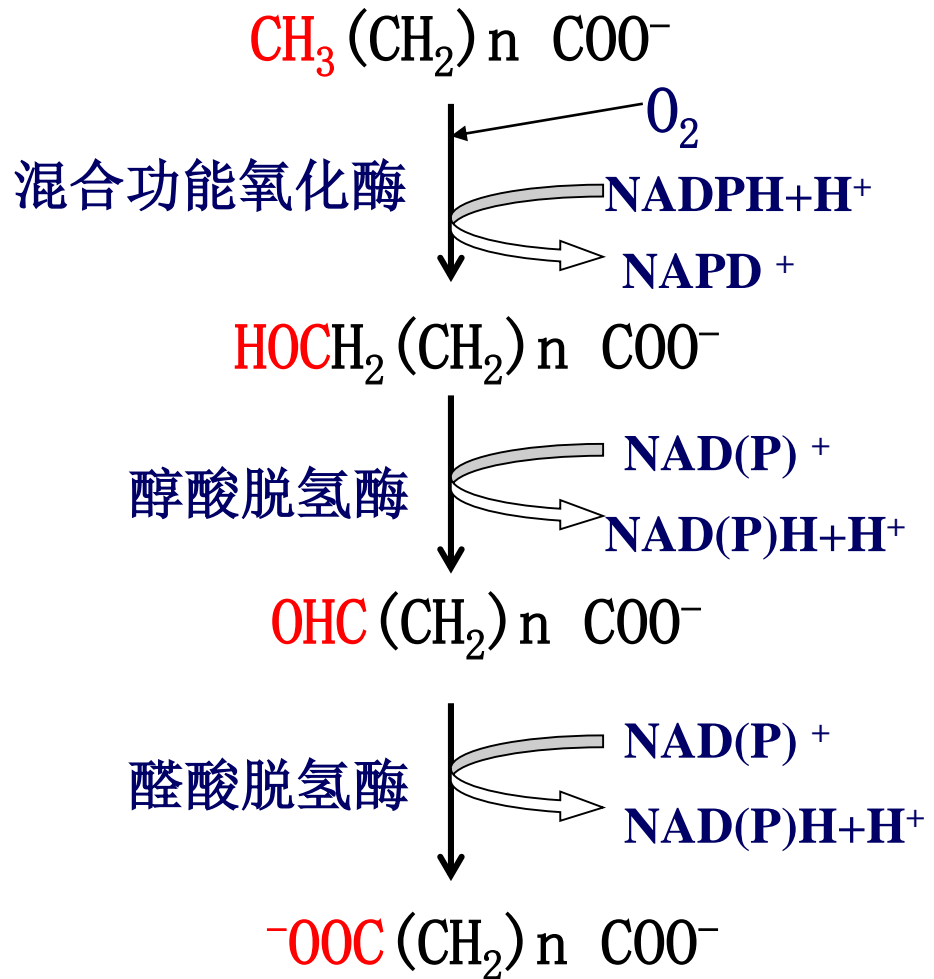
脂肪酸的 α -氧化作用

脂肪酸氧化作用发生在 α -碳原子上，分解出 CO_2 ，生成比原来少一个碳原子的脂肪酸，这种氧化作用称为 α -氧化作用。



脂肪酸的 ω 氧化作用

脂肪酸的 ω -氧化指脂肪酸的末端甲基 (ω -端) 经氧化转变成羟基, 继而再氧化成羧基, 从而形成 α, ω -二羧酸的过程。



酮体的代谢

● 酮体的生成

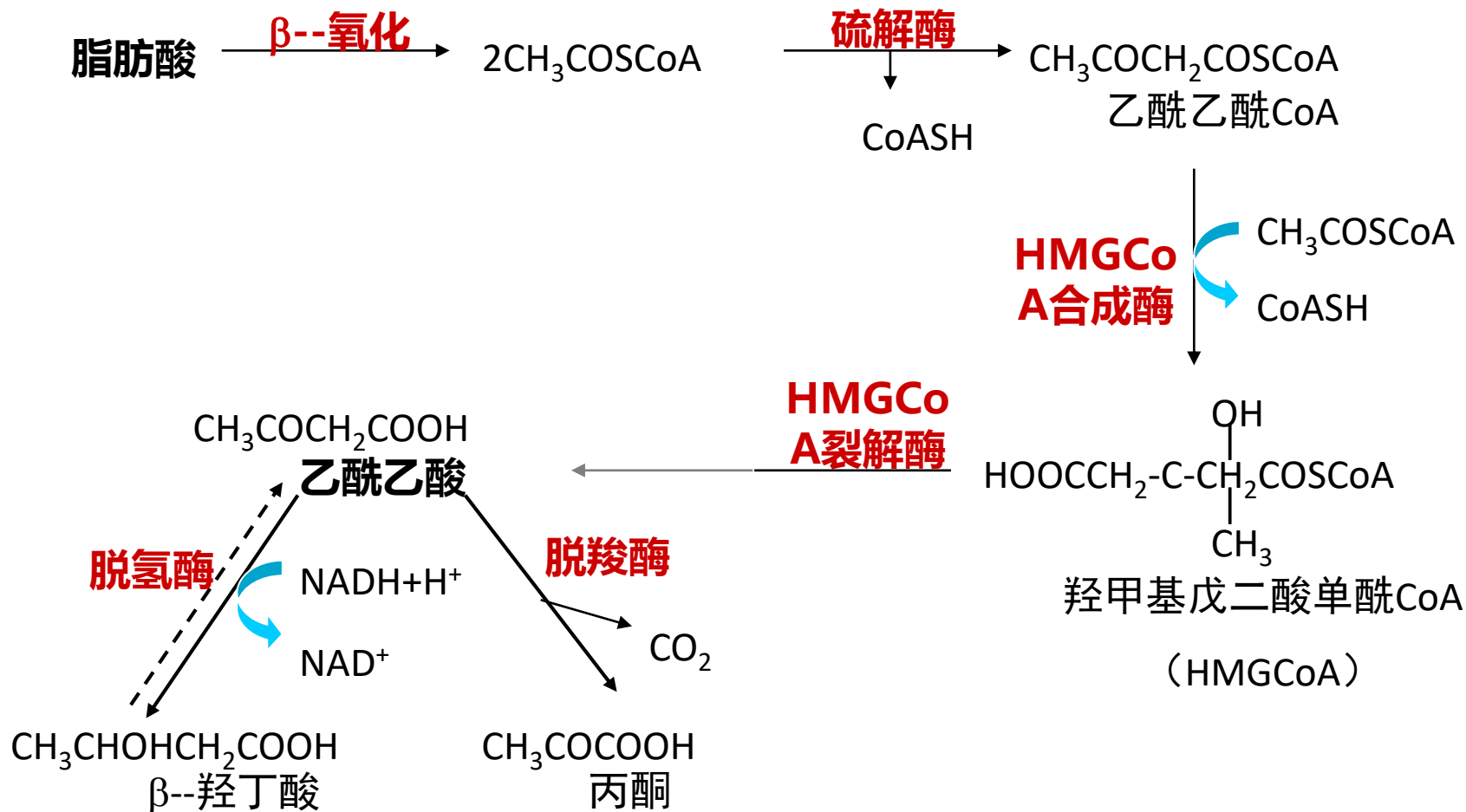
脂肪酸在肝脏中不完全氧化的中间产物，是 β -羟丁酸(约占总量70%)、乙酰乙酸(约占30%) 和丙酮 (含量极微) 的统称。

乙酰CoA是酮体生成的原料。

● 酮体的利用

● 酮体生成的生理意义

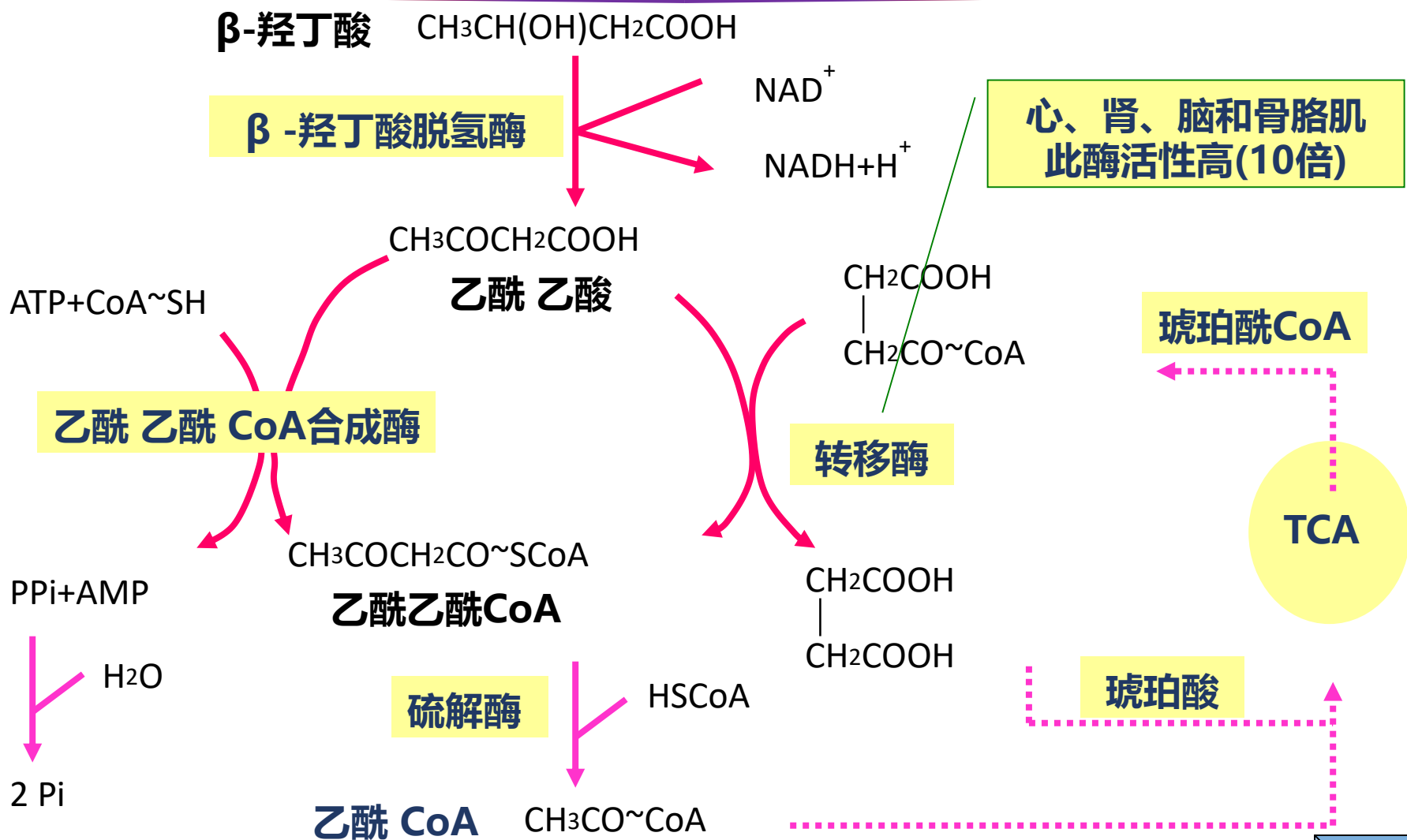
酮体的生成



酮体的利用

- ✦ 肝脏细胞的线粒体中含有生成酮体的酶体系，故**肝脏是生成酮体的器官**，但缺乏氧化酮体的酶，因此不能利用酮体，**肝脏产生的酮体必须经血液被运输到肝外组织进一步氧化分解。**
- ✦ **肝外组织(如心肌、骨骼肌、肾、肾上腺、脑组织等)有活性很强的利用酮体的酶，所以可利用酮体供能。**

酮体的利用



酮体生成的生理意义

- ✦ 酮体具**水溶性**，能透过血脑屏障及毛细血管壁，是**输出脂肪能源**的一种形式。
- ✦ 长期饥饿时，酮体**供给**脑组织50~70%的**能量**。
- ✦ 禁食、应激及糖尿病时，心、肾、骨骼肌摄取酮体代替葡萄糖供能，节省葡萄糖以供脑和红细胞所需，并可防止肌肉蛋白的过多消耗。

9.4 脂肪酸及脂类的合成代谢

- 脂肪酸的合成代谢
- 脂肪酸碳链的延长
- 脂肪的合成
- 脂类的合成代谢

脂肪酸的合成代谢

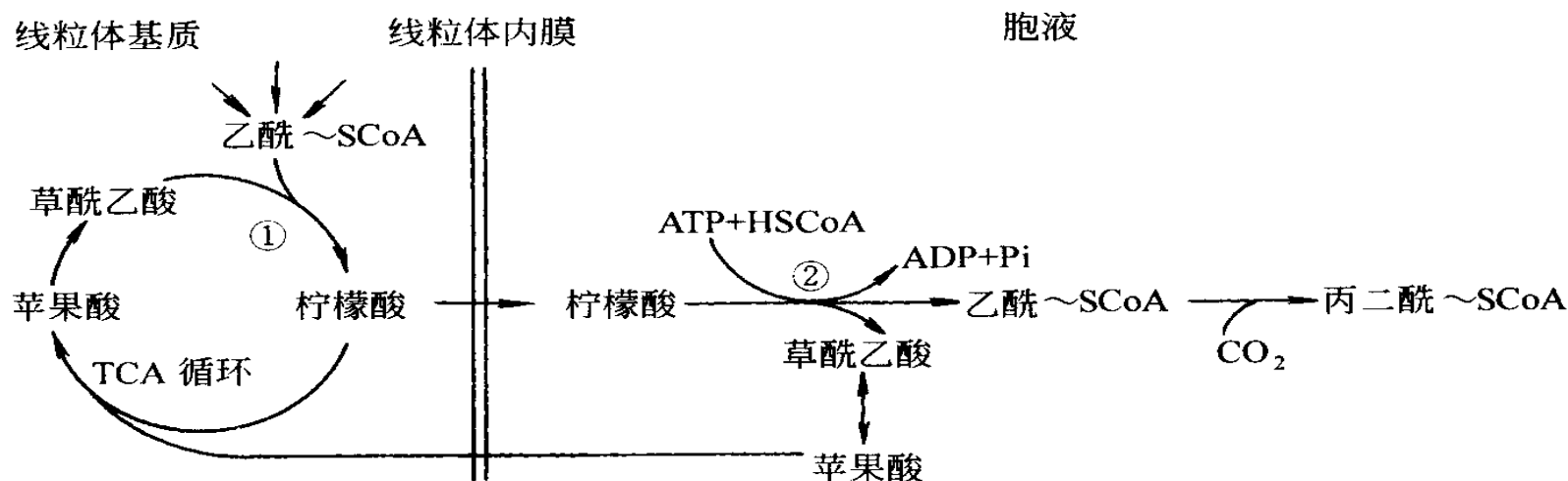
✦ 脂肪酸合成部位

在肝、肾、脑、肺、乳腺及脂肪等多种组织的胞浆中均含有脂肪酸合成酶系，肝脏是人体合成脂肪酸的主要部位，其合成能力最强，约比脂肪组织大8~9倍。

脂肪酸的合成代谢

✦ 脂肪酸合成的原料

碳源：糖氧化分解、 β -氧化和氨基酸氧化分解产生的**乙酰CoA**，它们都存在于**线粒体**中。线粒体中的**乙酰CoA**，需通过**柠檬酸穿梭系统**运到胞浆，才能供脂肪酸合成所需。



脂肪酸的合成代谢

✦ 脂肪酸合成的原料

ATP、NADPH、 HCO_3^- (二氧化碳) 及 Mn^{2+} 等

其中 **NADPH** 在肝脏细胞和哺乳动物乳腺中主要来自胞浆中的磷酸戊糖途径，在脂肪细胞中，主要来自苹果酸酶催化反应产生的 **NADPH**:



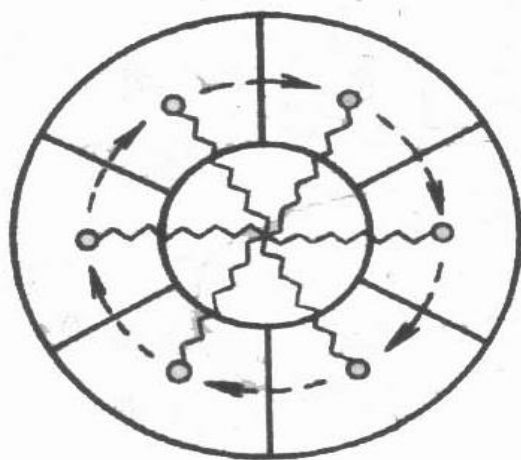
脂肪酸的合成代谢

✦ 脂肪酸合成酶系

动物细胞脂肪酸合成酶系包括7种不同功能的酶和酰基载体蛋白(ACP)，都存在于一条肽链上的七个功能区(结构域)，由一个基因编码；酵母细胞中该酶系包含六个酶和ACP，定位于两条肽链上；大肠杆菌的该酶系含六个酶及ACP共七条肽链。

脂肪酸的合成代谢

✦ 脂肪酸合成酶系结构模式



①乙酰CoA羧化酶

②ACP - 丙二酰转移酶

③ β -酮脂酰-ACP合成酶

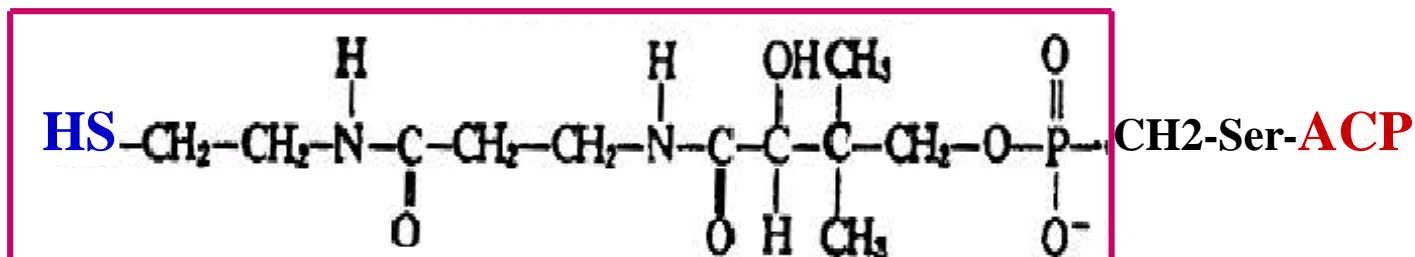
④ β -酮脂酰-ACP还原酶

⑤ β -羟脂酰-ACP脱水酶

⑥ 烯脂酰-ACP还原酶

脂肪酸的合成代谢

✦ CoA-SH与ACP-SH的比较

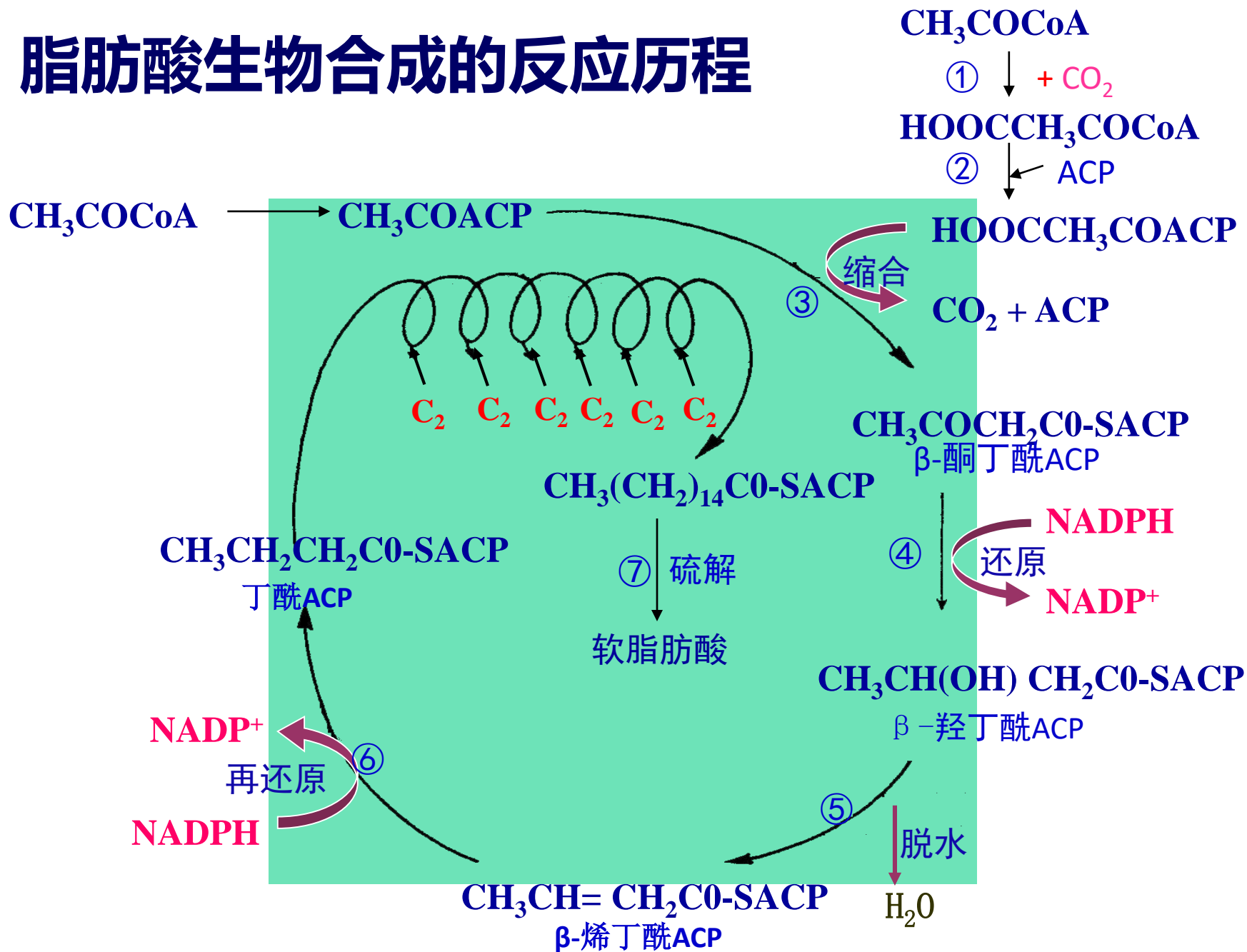


辅基：4-磷酸泛酰巯基乙胺

CoA分子中也有4-磷酸泛酰巯基乙胺



脂肪酸生物合成的反应历程



脂肪酸的合成代谢

✦ 软脂酸合成的总反应



脂肪酸合成酶系 (7次循环)



脂肪酸从头合成与 β -氧化比较

区别点	从头合成	β -氧化
细胞中发生部位	细胞质	线粒体
酰基载体	ACP-SH	CoA-SH
二碳片段的加入与裂解方式	丙二酰ACP	乙酰CoA
电子供体或受体	NADPH	FAD、NAD ⁺
酶系	七种酶和一个蛋白质组成复合物	四种酶
原料转运方式	柠檬酸转运系统	肉碱穿梭系统
羟脂酰化化合物的中间构型	D-型	L-型
对二氧化碳和柠檬酸的需求	要求	不要求
能量变化	消耗7个ATP和14NADPH	产生106个ATP

脂肪酸碳链的延长

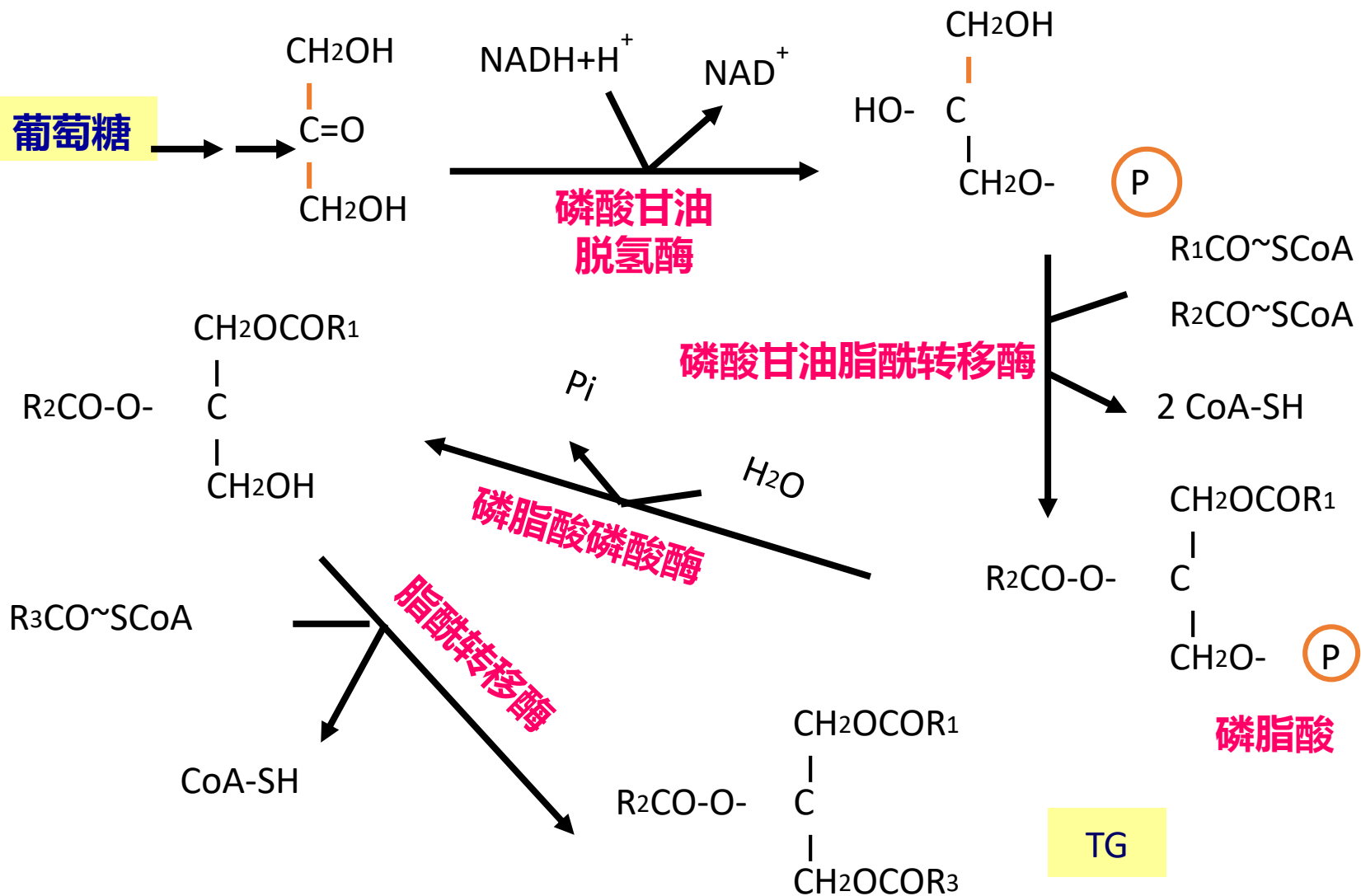
- ✦ 软脂酰CoA或软脂酸生成后，可在滑面内质网及线粒体经脂肪酸碳链延长酶系的催化作用下，形成更长碳链的饱和脂肪酸。

延长途径

线粒体延长途径：基本上是 β -氧化的逆过程，只是NADPH₂ 作为供氢体参与第二次还原反应。

滑面内质网延长途径：与从头合成类似，只是辅酶A作为酰基载体，丙二酰辅酶A提供二碳单位。

脂肪的合成



脂类的合成代谢

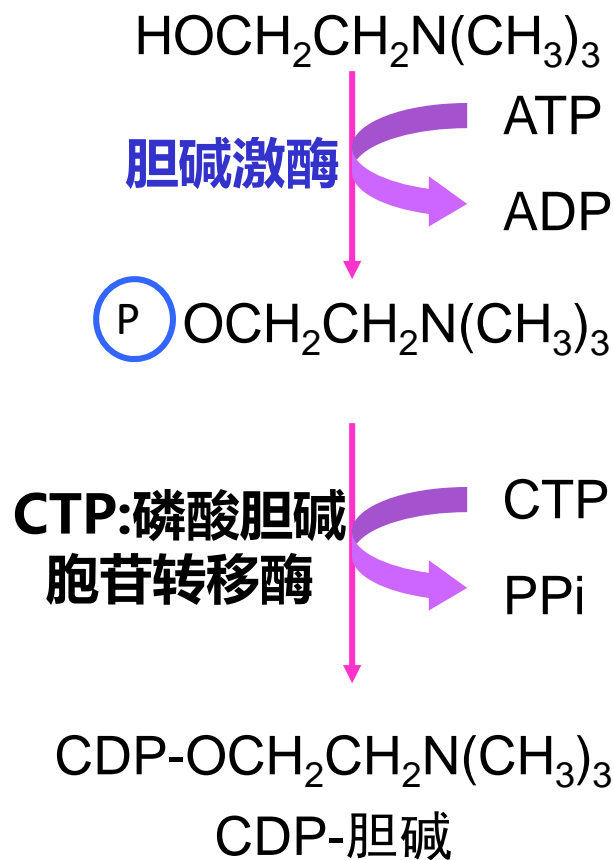
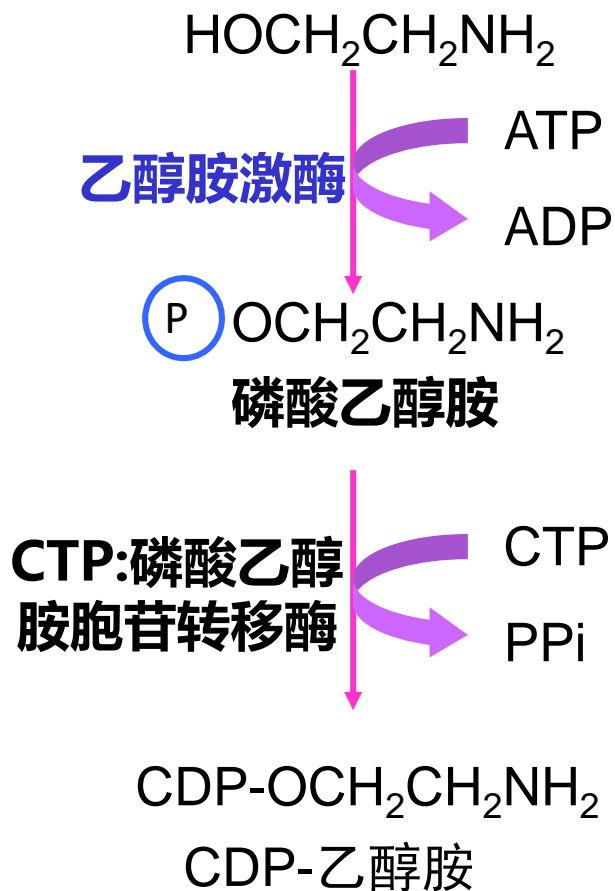
(一) 甘油磷脂的合成

- **合成部位**：全身各组织，肝、肾、肠最活跃。
- **合成原料**：

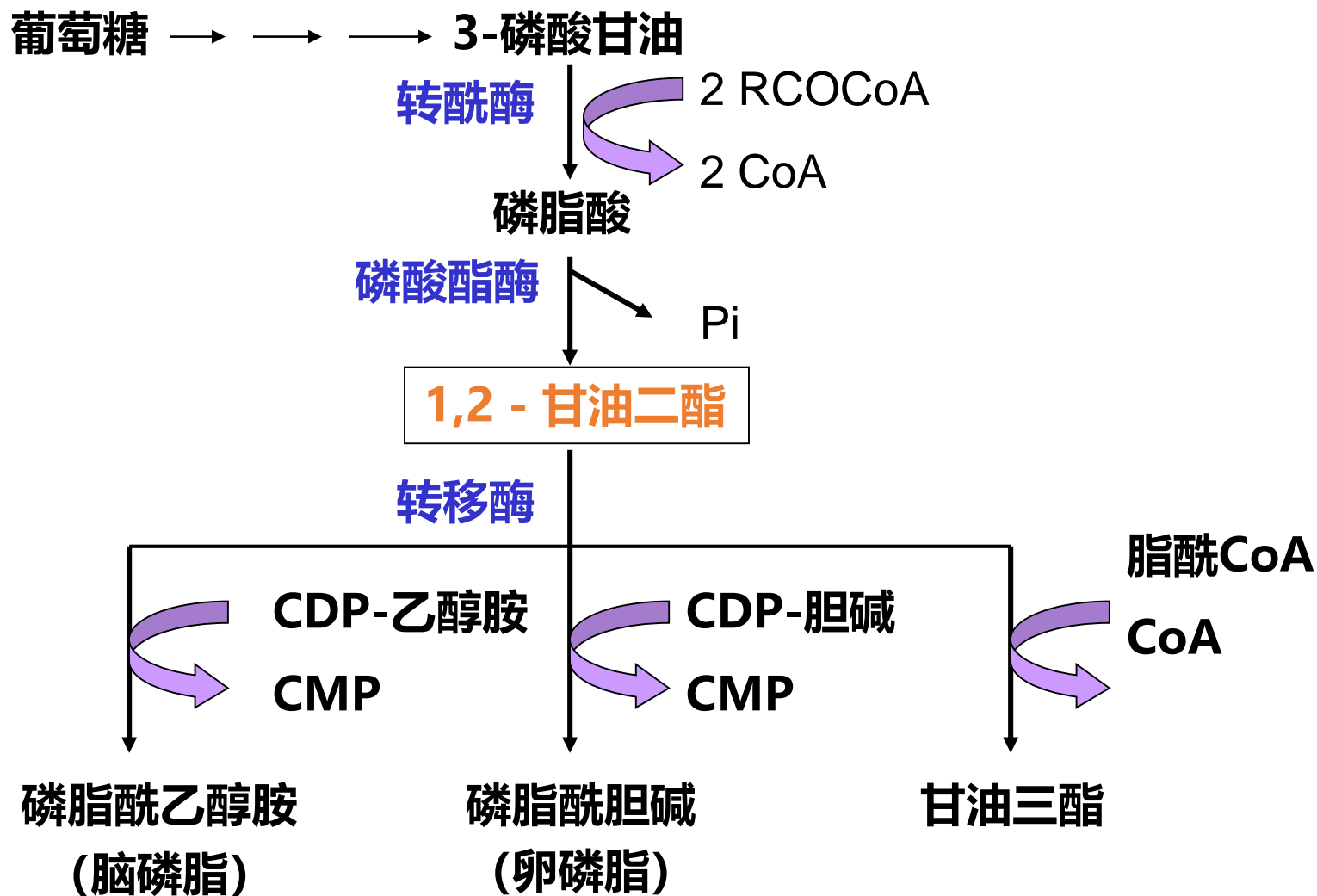


- ✦ **合成过程**：

乙醇胺和胆碱的活化



甘油磷脂的合成



脂类的合成代谢

(二) 胆固醇的合成

- **合成部位**：全身各组织（特别是肝）的胞液及内质网。

- **合成原料**：

乙酰CoA（来自柠檬酸-丙酮酸循环）、NADPH+H⁺、ATP

- **合成过程**：

包括近30步反应，分3个主要阶段，**HMG-CoA还原酶**是整个反应限速酶。

胆固醇合成的调节

1. 食物种类的影响

★ 高糖、高饱和脂肪膳食时，能诱导

肝HMG-CoA还原酶合成。

★ 糖及脂肪代谢产生的乙酰CoA、

ATP、NADPH+H⁺等增多。

★ 过多的蛋白质，因丙氨酸及丝氨酸

等代谢提供了原料乙酰CoA。

饥饿、禁食则相反。

胆固醇合成增加

胆固醇合成的调节

2. 食物胆固醇的影响

- ★ 食物Ch有限地反馈抑制HMG-CoA合成(~ 25%)。
- ★ 无Ch摄入时解除此种抑制，故适量的Ch摄入有利于此反馈抑制作用。

3. 激素的影响

- | | | |
|---------|---|---------|
| ★ 胰高血糖素 | → | 胆固醇合成 ↓ |
| ★ 胰岛素 | → | 胆固醇合成 ↑ |

9.5 脂质代谢在工业上的应用

④ 食品工业上的应用

1. 脂酶水解食品中的脂肪从而影响食品风味

- ④ 脂酶水解食品中的油脂产生游离脂肪酸，后者的氧化产物影响食品风味。

2. 脂酶催化酯交换反应

- ④ 如脂酶在非水相下催化类可可酯的合成。

④ 脂肪酸发酵

- ④ 利用假丝酵母以C11-C15为原料生产脂肪酸。

9.5 脂质代谢在工业上的应用

④ 共轭亚油酸(CLA)及其制备

1. 概念

④ 十八碳共轭二烯酸的多个位置异构体和几何异构体的混合物

2. 生理功能

④ 抗动脉硬化、抗血栓、降血压、降血脂等活性，此外，还表现出多种抗肿瘤活性，可作为保健食品。

3. CLA制备

④ 用特定的酶或微生物催化亚油酸转化成CLA。

9.5 脂质代谢在工业上的应用

@ γ -亚麻酸(GLA)及其制备

1. γ -亚麻酸是十八碳三烯酸，为人体必需脂肪酸，是合成前列腺素的前体。
2. GLA的应用：防止冠心病和心绞痛、抗高血压、治疗糖尿病、降低胆固醇、抑制溃疡、肥胖症等。
3. 制备：采用微生物发酵是获取GLA的重要途径。

9.5 脂质代谢在工业上的应用

@ 石油开采和处理石油污染

1. 将某些特殊微生物活细胞注入油井，利用其能分解烷烃、石蜡的能力，来提高石油的采出率。
2. 新近从油浸土壤中分离出许多需氧细菌及其某些海面浮游微生物具有 ω -氧化途径，能将烃类和脂肪酸迅速降解成水溶性产物。这些微生物对清除海洋石油污染具有重大意义。