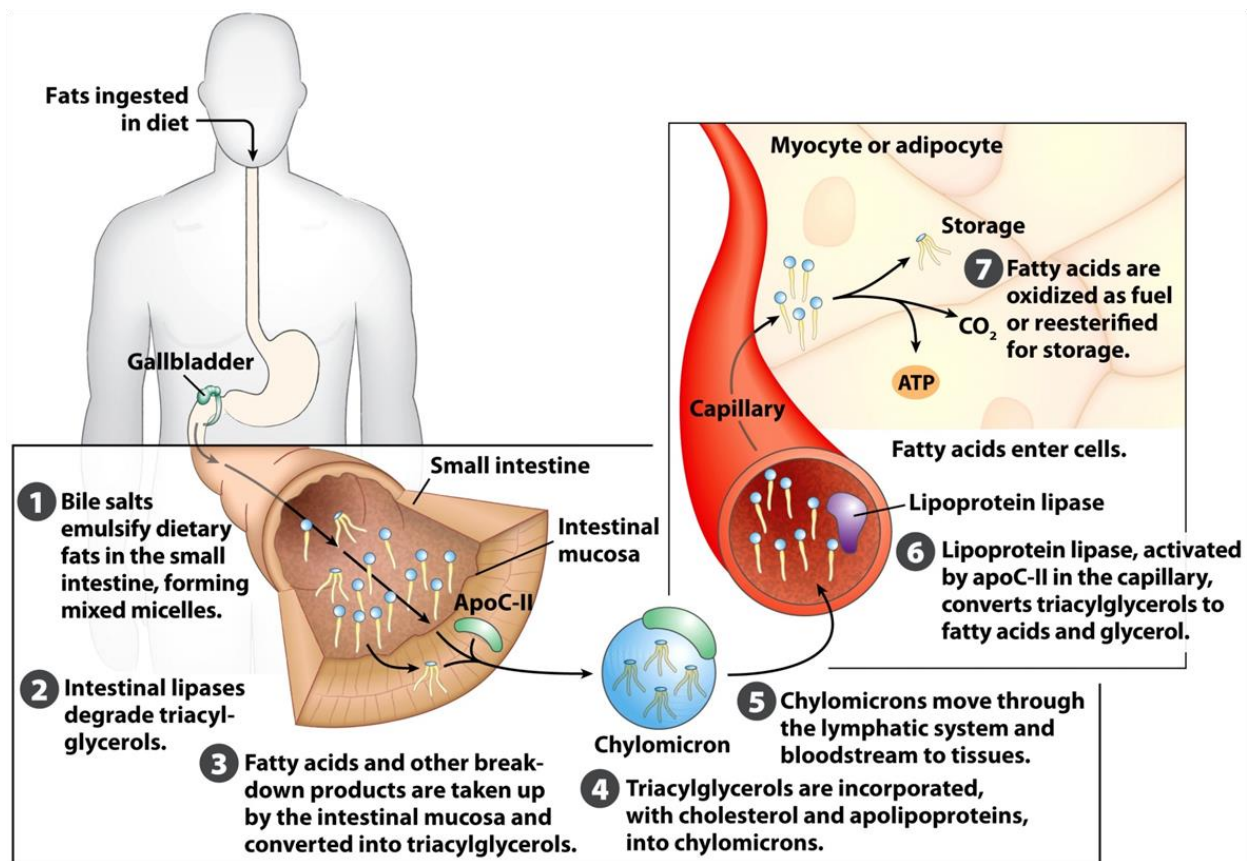


**FIGURE 17.4**

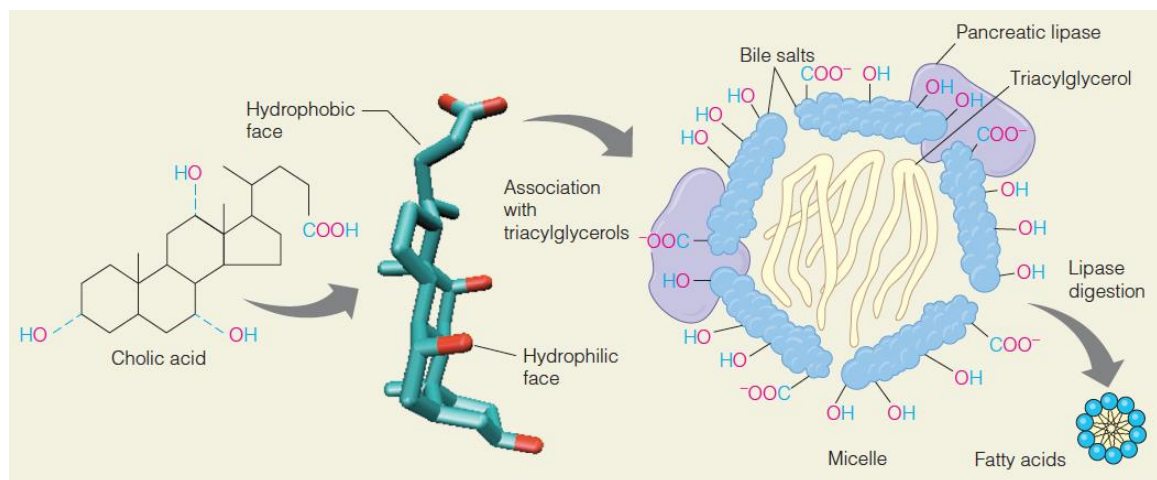
Action of bile salts in emulsifying fats in the intestine. Cholic acid, a typical bile acid, ionizes to give its cognate bile salt. The hydrophobic surface of the bile salt molecule associates with triacylglycerol, and several such complexes aggregate to form a micelle. The polar surface of the bile salts faces outward, allowing the micelle to associate with pancreatic lipase/colipase. Hydrolytic action of this enzyme frees the fatty acids to associate in a much smaller micelle that can be absorbed through the intestinal mucosa.



**Figure 17-1**  
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition  
© 2013 W. H. Freeman and Company

## Action of bile salts in emulsifying fats in the intestine:

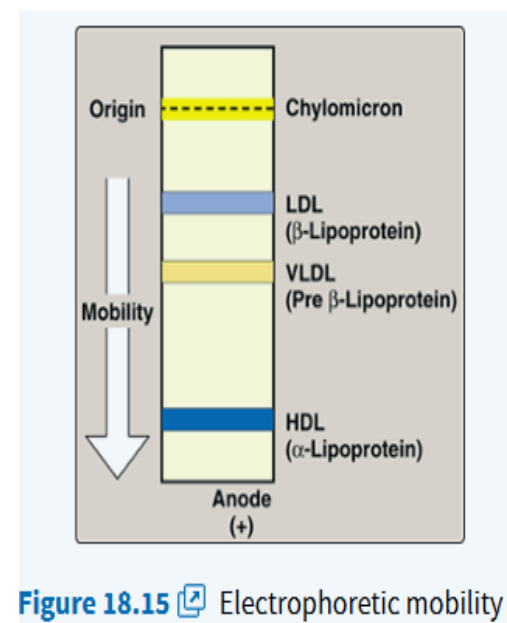
- **Emulsification of lipid aggregates:**膽汁酸會對食物中的脂肪進行分解或乳化成微小化，有洗滌劑的特徵。乳化不是消化本身，但是很重要，因為它大大增加了脂肪的表面積，使得脂肪酶作用的面積變大。
- **Solubilization and transport of lipids in an aqueous environment:**膽汁酸是脂質載體 (lipid carriers)，並能夠通過形成膠團 (micelles) 溶解許多脂質，即保持懸浮在水中。膽汁酸也可對脂溶性維生素 (fat soluble vitamin) 的吸收也扮演重要角色。



## Transport of fat to tissues: lipoprotein

可以被分為 5 種：

1. Chylomicrons - transport dietary fats and cholesterol from intestines to tissues.
2. Very Low Density Lipoproteins (VLDL) - transport endogenous fats and cholesterol from liver to tissues
3. Intermediate Density Lipoproteins (IDL) - transport endogenous fats and cholesterol from liver to tissues
4. Low Density Lipoproteins (LDL) transport endogenous fats and cholesterol from liver to tissues
5. High Density Lipoproteins (HDL) transport endogenous cholesterol from tissues to liver.



乳糜微粒是其中一個脂蛋白，可通過通過淋巴系統行進到血流中。  
 脂蛋白的多肽組分被稱為脫輔基蛋白（apoproteins），或載脂蛋白（apolipoproteins）（多數是在肝臟中合成，20%在腸道粘膜細胞）  
**乳糜小球(chylomicron)(100 to 500 nm)**

1. 外殼含有磷脂質、膽固醇以及輔脂蛋白(apolipoprotein)，裡面含有三酸甘油脂以及酯化的膽固醇
  2. 輔脂蛋白是在 lipoprotein 面的蛋白
  3. apo-C II 作用是活化 lipoprotein lipase
- ApoE 的作用與乳糜小球進入細胞有關，可被細胞吞吸收

TABLE 17.1 Properties of major human plasma lipoprotein classes

	Chylomicron	VLDL	IDL	LDL	HDL
Density (g/mL)	<0.95	0.950–1.006	1.006–1.019	1.019–1.063	1.063–1.210
Diameter (Å)	$10^3$ – $10^4$	300–800	250–350	180–250	50–120
Components (% dry weight)					
Protein	2	8	15	22	40–55
Triacylglycerol	86	55	31	6	4
Free cholesterol	2	7	7	8	4
Cholesterol esters	3	12	23	42	12–20
Phospholipids	7	18	22	22	25–30
Apoprotein composition	A-I, A-II, A-IV, B-48, C-I, C-II, C-III, E	B-100, C-I, C-II, C-III, E	B-100, C-I, C-II, C-III, E	B-100, E	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D, E

TABLE 17.2 Apoproteins of the human plasma lipoproteins

Apoprotein	Molecular Weight	Characteristics
A-I	28,300	Major protein in HDL; activates LCAT
A-II	17,400	Major protein in HDL
A-IV	44,000	Found in chylomicrons
B-48	241,100	Found exclusively in chylomicrons
B-100	513,000	Major protein in LDL
C-I	6,600	Found in chylomicrons; activates LCAT and LPL
C-II	8,900	Found primarily in VLDL and chylomicrons; activates LPL
C-III	8,800	Found primarily in chylomicrons, VLDL, and HDL; inhibits LPL
D	33,000	HDL protein, also called cholesterol ester transfer protein
E	34,000	Found in VLDL, LDL, IDL, and HDL

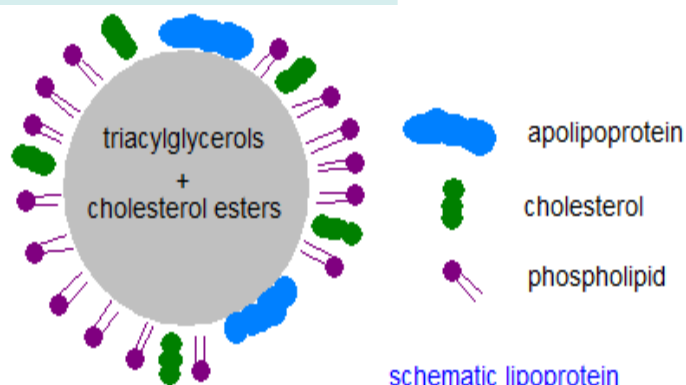
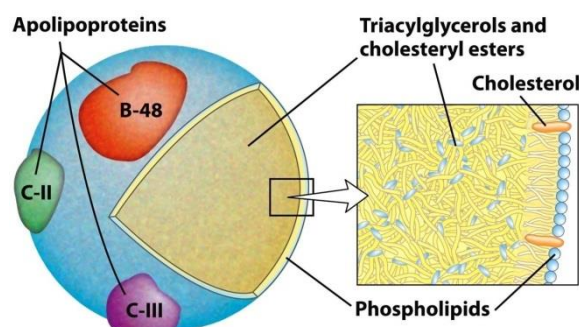
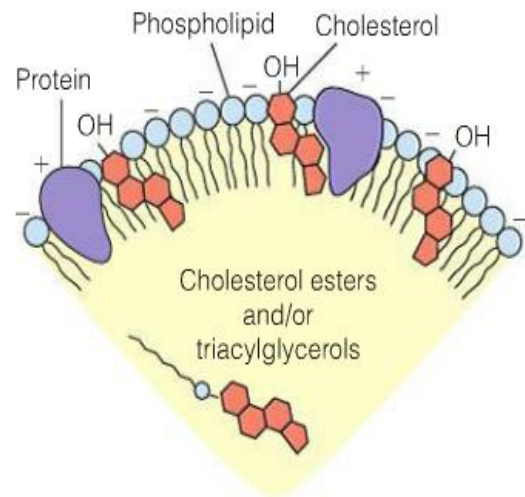
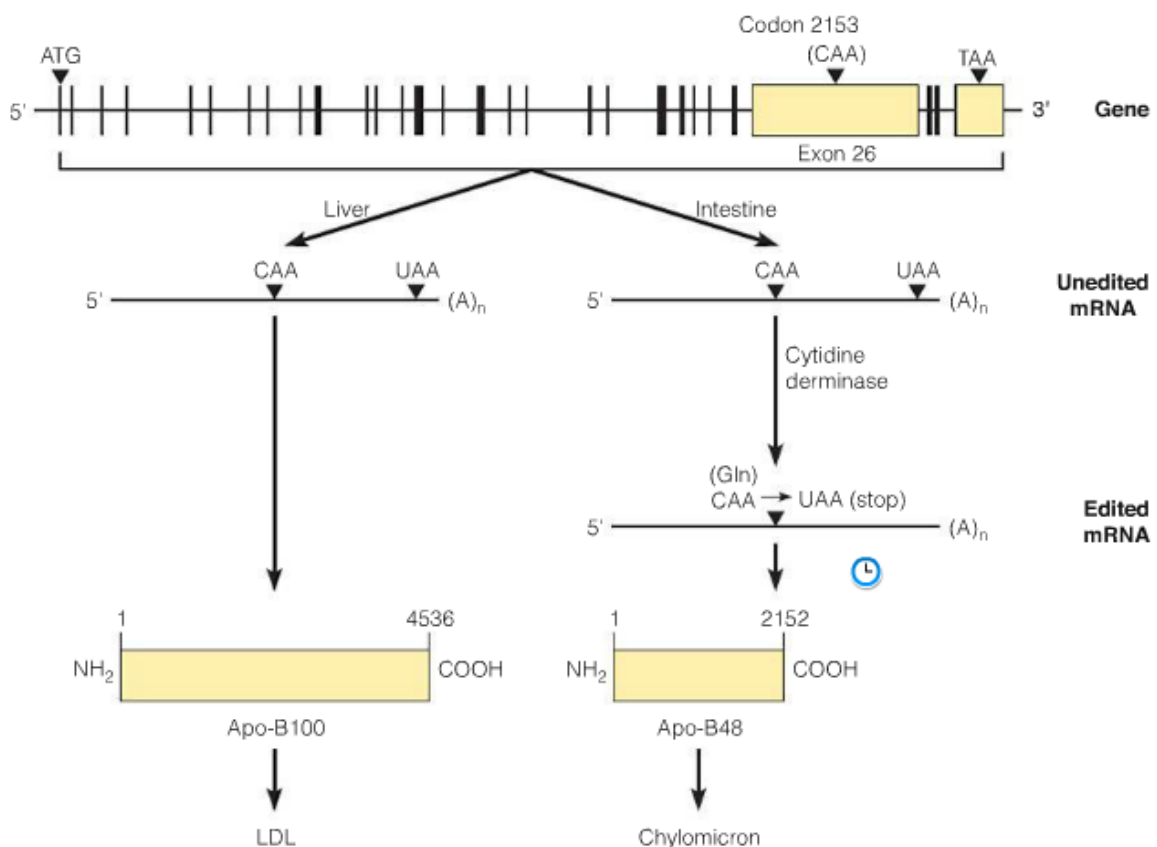


Figure 17-2  
 Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition  
 © 2013 W. H. Freeman and Company





**Generalized structure of a plasma lipoprotein.** The spherical particle, part of which is shown, contains neutral lipids in the interior and phospholipids, cholesterol, and protein at the surface.



大多數的肝功能障礙來自於無法合成載脂蛋白(apolipoproteins)以至於無法將脂肪運離肝臟，而高濃度的 LDL 膽固醇在血液中的累積則會導致動脈粥狀硬化斑塊(atherosclerotic plaque.)

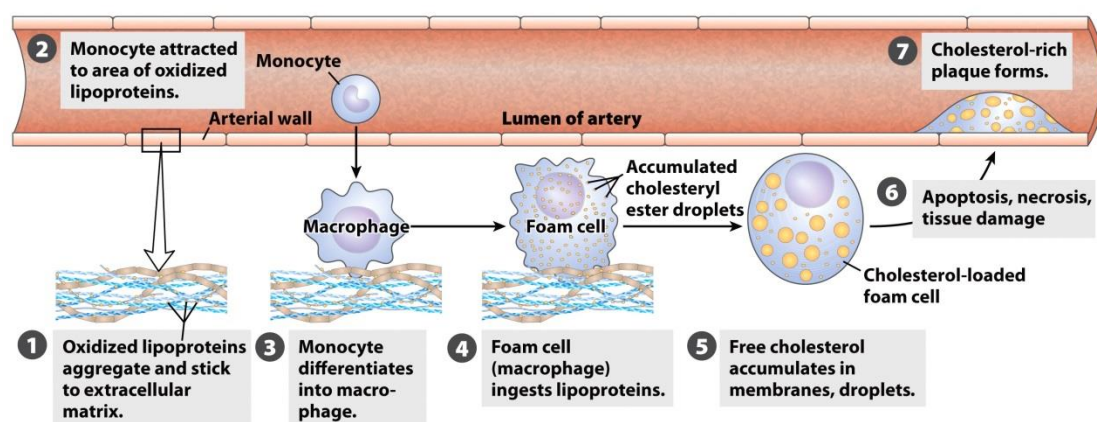


Figure 21-46  
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition  
© 2013 W. H. Freeman and Company

動脈粥狀硬化斑塊成型機制:

1. LDL 上帶有部分氧化的脂肪酰基(fatty acyl groups)附著在動脈管壁上。
2. 吸引免疫系統的巨噬細胞(macrophage)前來，但是巨噬細胞不會調節他們對類固醇的攝取，導致膽固醇(cholesterol)與膽固醇酯(cholesteryl esters)不斷累積，而形成泡沫細胞(foam cells)。
3. 泡沫細胞進行細胞凋亡(apoptosis)，而破裂後的碎片就會積聚造成堵塞，或是隨著血液流到別處再積聚造成別的動脈堵塞。如果堵塞出現在心臟血管，就會造成心臟病，如果堵塞出現在大腦就會造成中風。

### 家族性高膽固醇血症(Familial Hypercholesterolemia)

因為 LDL 受體基因的突變，而妨害到此受體調節的 LDL 膽固醇攝取，導致膽固醇積聚在血液和泡沫細胞，而細胞內以感應膽固醇的調節機制也全部都無法運作，致使同型合子的個體在青少年時期就會出現嚴重的心血管疾病。

### 高脂蛋白血症(Hyperlipoproteinemia)

I 型：突變在載脂蛋白 apoC-II 上（無效的脂蛋白脂肪酶），會導致乳糜微粒與 VLDL 的累積，但是 LDL 和 HDL 兩者濃度皆低。

II-a 型：即家族性高膽固醇血症，突變在載脂蛋白 apoB-100 的配體結合區或是有缺陷的 LDL 受體，所以會有高 LDL 的現象。

II-b 型：除此之外，VLDL 的濃度也很高。

III 型：突變在載脂蛋白 apoE(肝臟無法淨空)，會導致乳糜微粒和 VLDL 的累積。

### HDL 的逆向膽固醇運輸(Reverse cholesterol transport)

HDL 可以將膽固醇從非肝臟細胞的組織中(甚至連硬化斑塊中的泡沫細胞都辦得

到)帶回肝臟，其步驟為先由 ABC（ATP-Binding Cassette）將膽固醇從細胞內運往細胞膜，再由 HDL 與載脂蛋白 ApoA-I 的結合體將這些膽固醇運回肝臟處理。

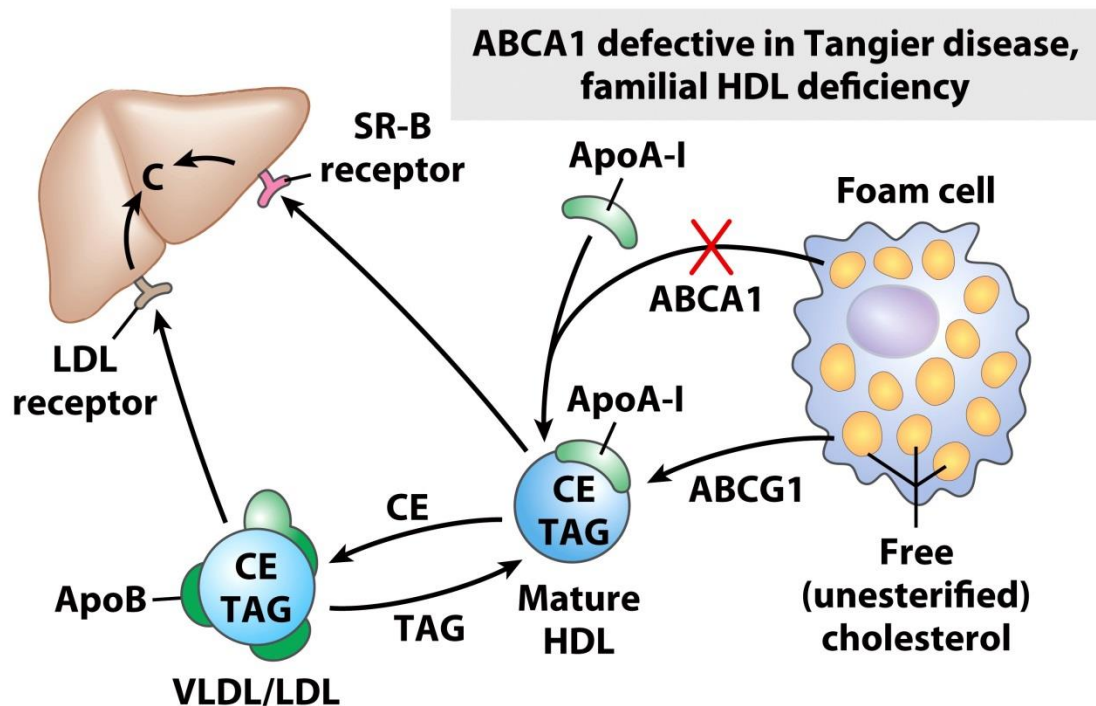
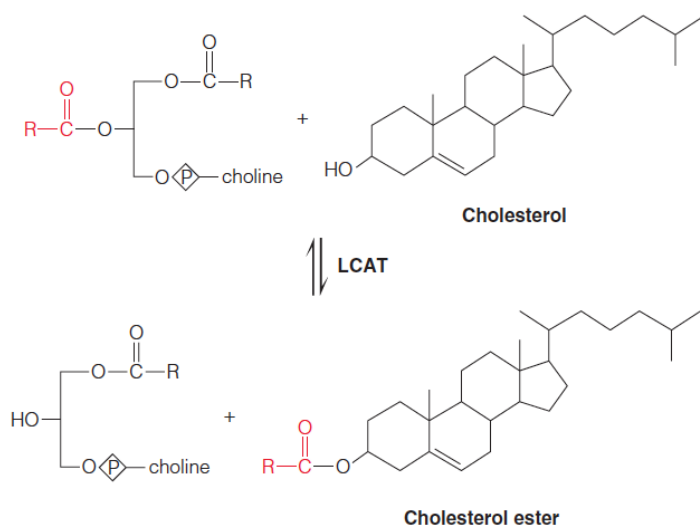
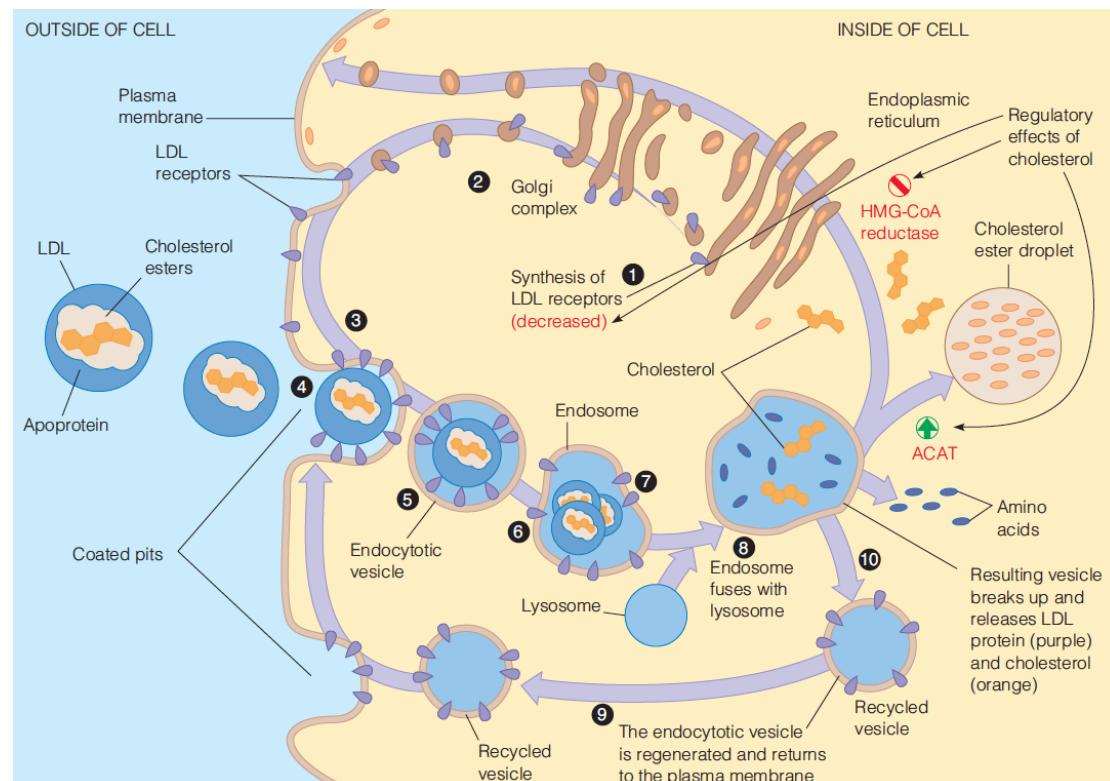


Figure 21-47  
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition  
© 2013 W. H. Freeman and Company

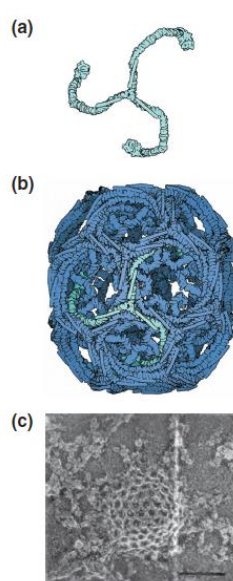
膽固醇脂在血清中以膽固醇與卵磷脂(lecithin)的酰基鍵在 LCAT(卵磷脂：膽固醇酰基轉移酶)的催化下合成而得，其中 LCAT 又是從肝臟分泌而來，用以連結 LDL 與 HDL，而膽固醇脂肪又比膽固醇的疏水性更強。



LDL 受體藉由受體調節內吞作用(receptor-mediated endocytosis)從血液中涉入膽固醇:



1. 細胞內膽固醇調節其自身的水平，通過控制：(1)從頭開始的膽固醇生物合成(2)膽固醇酯的形成和儲存(3)LDL 受體密度 這三者來調節，而清道夫受體對於氧化 LDL 的攝取則在動脈粥狀硬化中扮演很重要的角色。
2. 另外，脂肪細胞內脂肪的運輸是受賀爾蒙調控，藉由脂解酶(lipolytic enzymes)和脂滴相關蛋白(lipid droplet-associated proteins)的 cAMP 依賴磷酸化(cAMP-dependent phosphorylation)完成。
3. 網格蛋白(Clatrin)的結構：

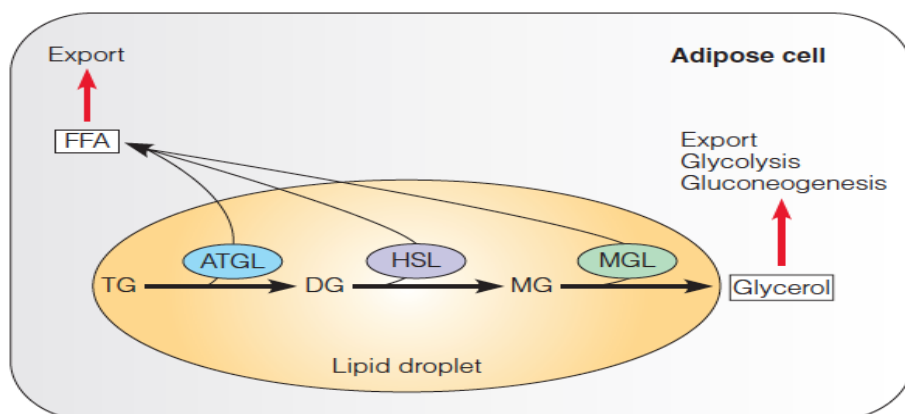


- (1)網格蛋白是表面的主要蛋白，會形成 triskelions 的形狀(從中央以輻射狀伸出三條線的符號命名)，它可以組裝成六邊形和五邊形組成的多面體格，如在下一張圖中顯示的桶
- (2)此為由 36 個 triskelion 形成的網格蛋白。每個桶子皆由電子低溫顯微鏡圖像重建，並且每個 triskelion 皆已淡藍色顯示。



## 從脂肪細胞得到脂肪酸進行氧化作用

### 大略簡圖



- 三種 lipase: ATGL、HSL、MGL
- 將 TA 逐步分解成 FFA(free fatty acid)和 Glycerol
- FFA 會被送到血液組織中和 albumin 結合，並被送到肝或其他組織，進而被氧化分解
- Glycerol 會被送到血液中，被肝細胞吸收後，作為 gluconeogenesis 的原料

### 詳細機制

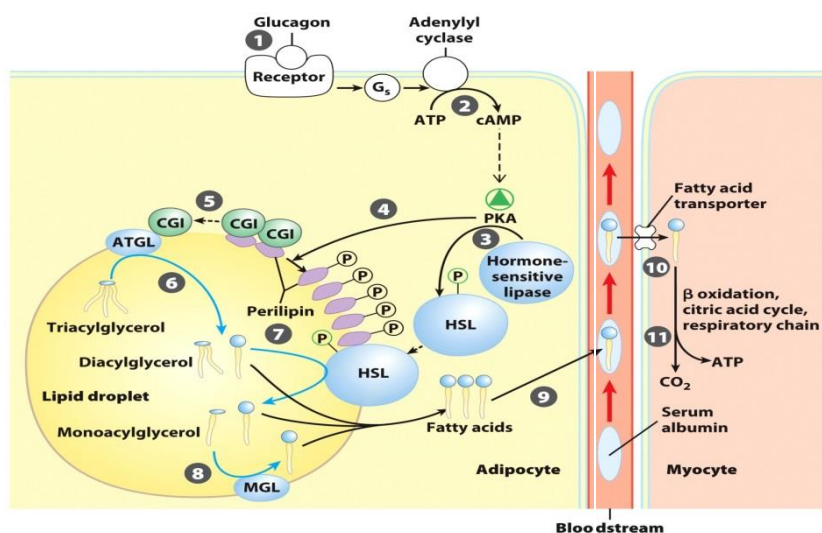
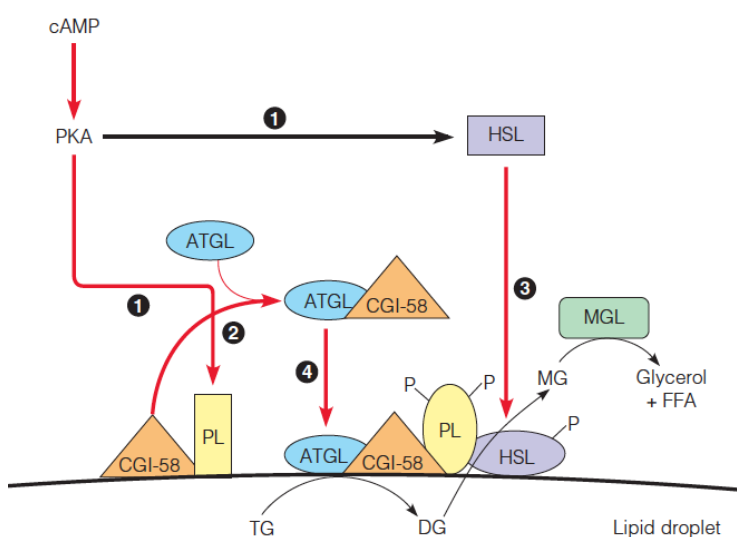


Figure 17-3  
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition  
© 2013 W. H. Freeman and Company

### 1. 賀爾蒙調控血調

腎上腺素、升糖素  $\Rightarrow$  讓血糖上升

胰島素  $\Rightarrow$  讓血糖下降

2. 賀爾蒙接上受器後，會活化 G-protein，使 adenylyl cyclase 將 ATP 轉變成 cAMP(second messenger)，並活化 PKA

### 3. PKA

(1) 對 HSL(hormone-sensitive lipase) 進行磷酸化，提高活性

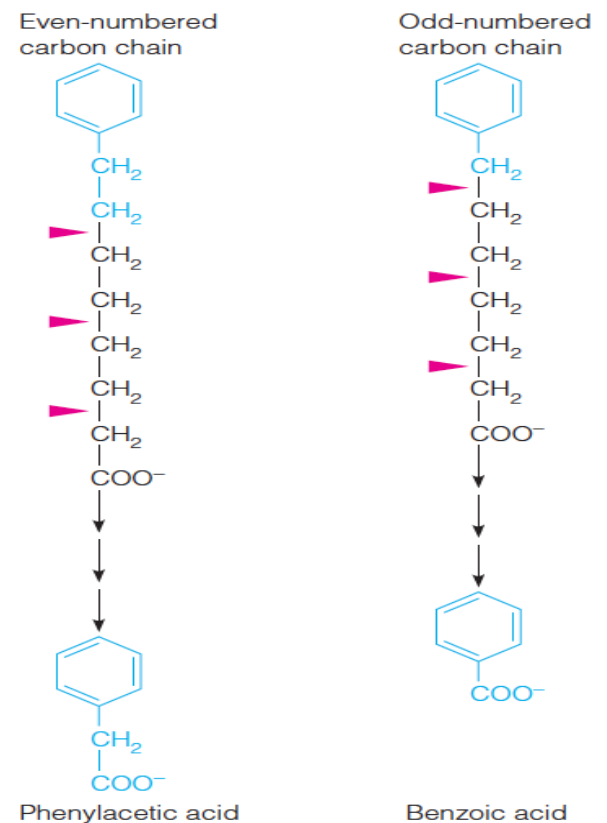
(2) 對 PL(perilipin) 磷酸化，結構改變(CGI-58 蛋白離開 PL，和 ATGL 結合，形成 ATGL/CGI-58 complex : 此為分解 TAG 成 DAG 的 lipase)，使 lipid droplet 有空隙讓 hormone-sensitive Lipase 靠近，HSL 將 DAG 轉化成 MAG，將脂肪酸釋放出來，進入血管運輸

(3) 脂肪酸會與血液中的白蛋白(占血漿 50% 的蛋白質) 結合，以 1 個白蛋白攜帶 10 個脂肪酸的比例運送至目標細胞

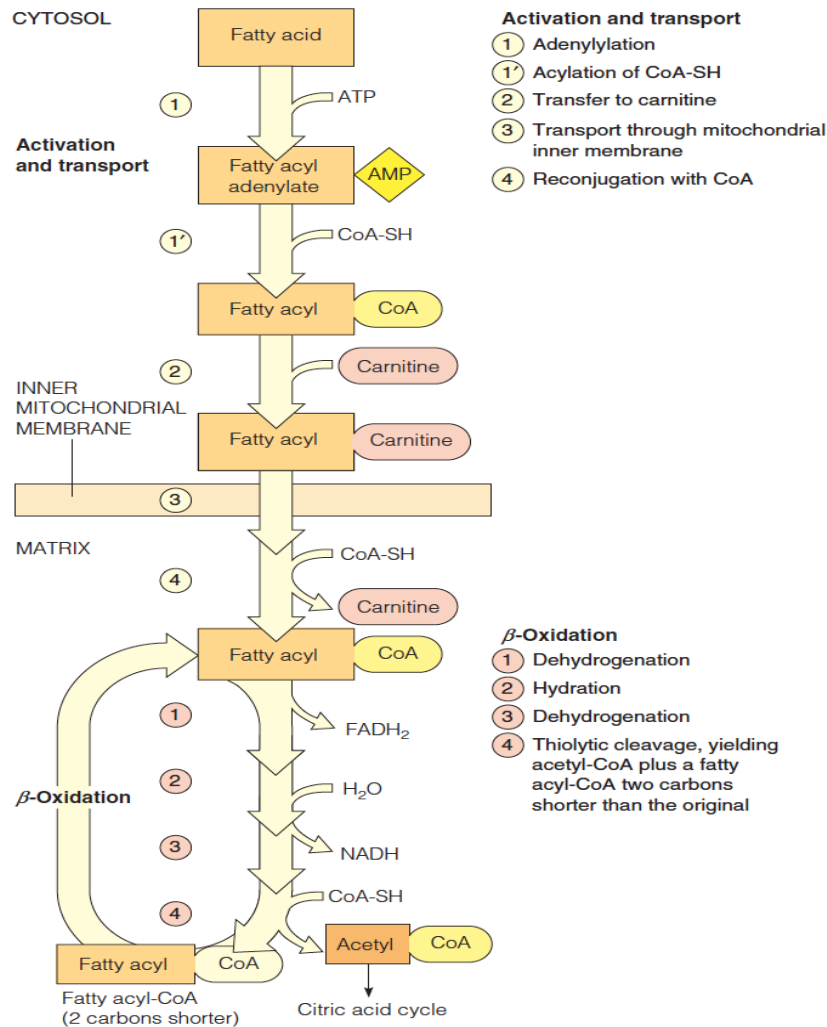
(4) 運送至目標細胞時，脂肪酸與白蛋白分離，由 fatty acid transporter 運送入細胞內進行 beta-oxidation，產生能量

## Knoop' s experiments to determine the *b*-oxidation of fatty acids

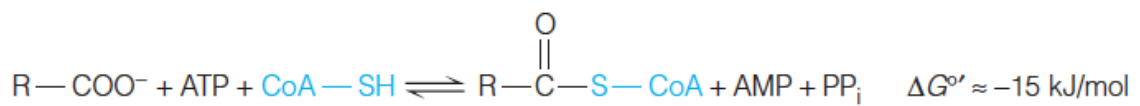
- 擁有偶數個碳原子，經 *b*-oxidation 後，產物會是 Phenylacetic acid
- 擁有奇數個碳原子，經 *b*-oxidation 後，產物會是 benzoic acid
- 經 *b*-oxidation 後的產物，會在行其他的氧化作用



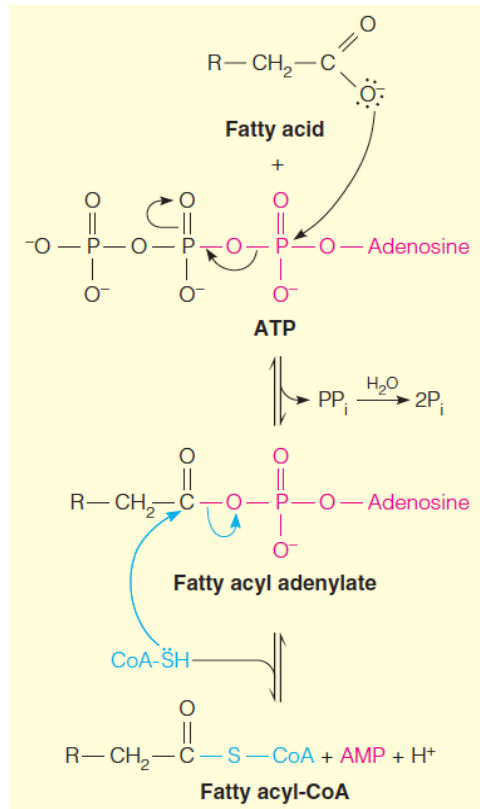
## Overview of the fatty acid oxidation pathway



### 一、Fatty acyl CoA synthesis

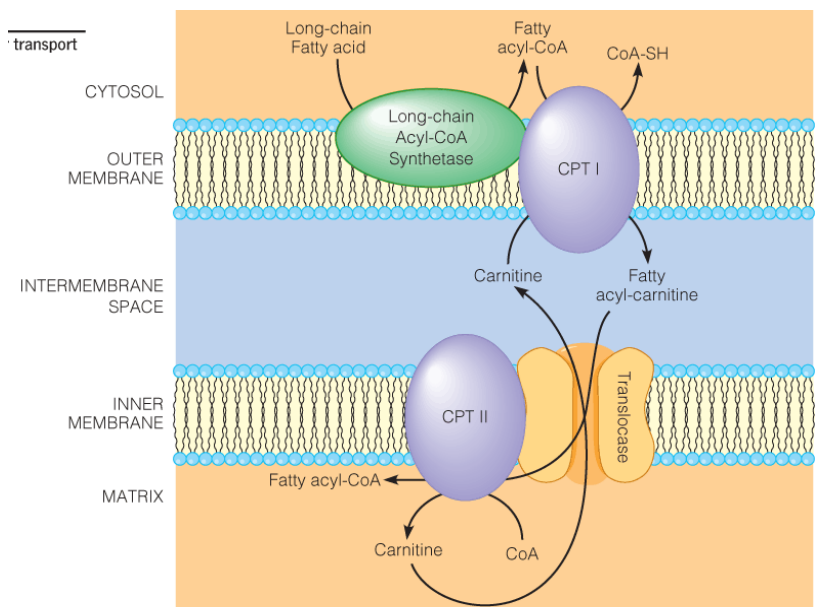
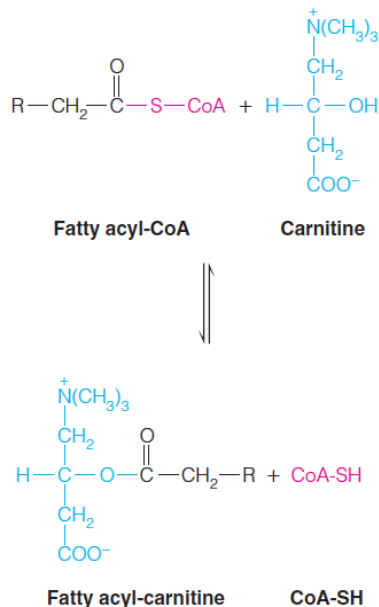


- acetyl-CoA synthetase 催化此反應
- 脂肪酸會由 ATP-dependent acylation of ac enzyme A 所氧化
- 兩個磷酸根的在氧化，會使得整個反應放熱更多，使反應更趨向又進行，整個步驟變成 irreversible
- 失去兩個磷酸根等同於消耗掉兩個 ATP
- 反應機制



1. fatty acyl CoA synthesis 的 carboxyl end 會接在 ATP 的第一個磷酸根上，釋放出兩個磷酸根，叫做 pyrophosphate，是不穩定的化合物，此化合物會裂解出兩個磷酸根，釋放出能量
2. CoA-SH 的 S 接在 fatty acyl-adenylate 的碳上，使 AMP 斷裂分解出來，形成 fatty acyl CoA，過程也會釋放能量
3. 使用 1 個 ATP 的定義:打斷一個磷酸根。因為這邊打斷了兩個磷酸根，所以此反應使用了 2 個 ATP

## 二、fatty acyl-CoA transported into mitochondrial matrix



1. fatty acyl-CoA 被粒線體外膜上的 carnitine acyltransferase I(CPT I) 催化產生 fatty acyl-carnitine
2. fatty acyl-carnitine 經由內膜上的 translocase 進入了基質(matrix)
3. 基質的 CoA-SH 與 fatty acyl-carnitine 經由 carnitine acyltransferase II(CPT II)催化生成 fatty-acyl CoA
4. carnitine 經 translocase 被回收至粒線體膜間腔內，準備進行下一輪的反應



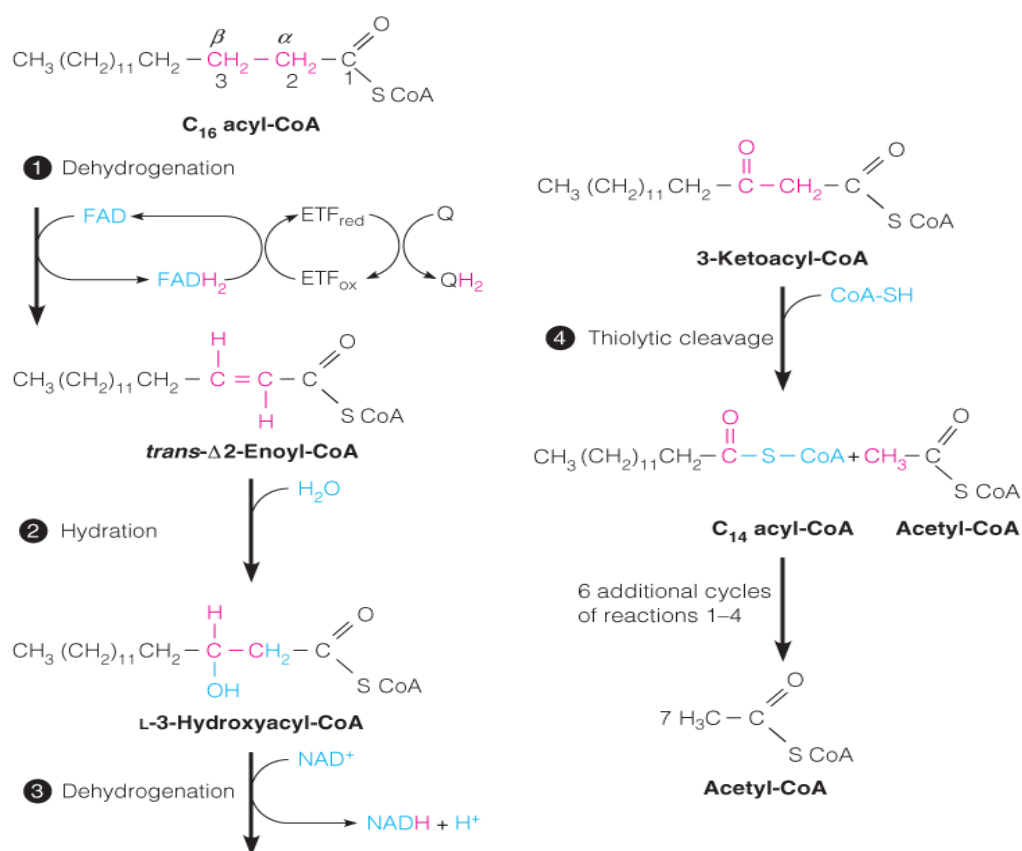
5. 這個步驟是脂肪酸氧化的速率決定步驟(rate limit step)，是主要被調控的地方

6. 如果缺少 carnitine 或是 carnitine acyltransferase 的活性有問題，會讓 lipid 無法被氧化使用而堆積，無法產生足夠的能量，而 acetyl CoA 無法促進糖質新生(glucogenesis)，導致低血糖症(hypoglycemia)

7. 為甚麼不直接利用葡萄糖呢?因為如果有葡萄糖就會先用來反應，但是現在要用到 lipid 表示沒有那麼多的葡萄糖可以運用，所以會產生低血糖的現象，而造成 muscle weakness

8. malonyl-CoA 會抑制 CPT I 的活性，對 CPT II 則無影響

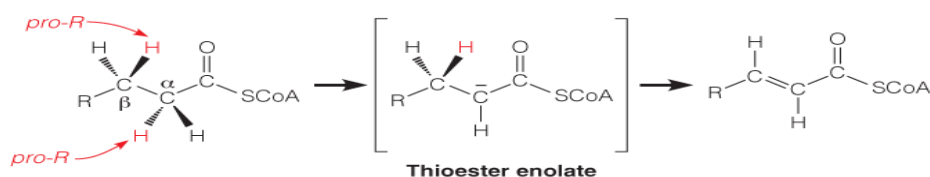
### 三、Outline of the $\beta$ -oxidation of fatty acids



$\beta$ -oxidation 分為四個步驟

目標：在  $\alpha$  與  $\beta$  碳上面進行裂解，產生 2 碳單位。

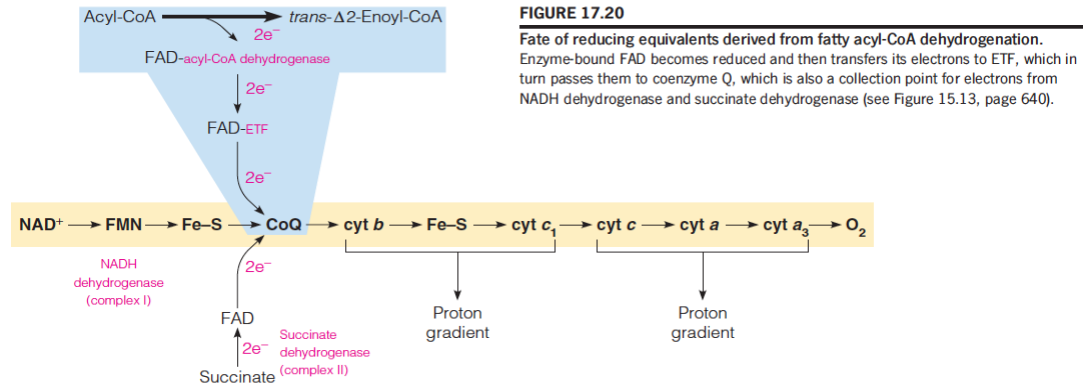
(1) Initial dehydrogenation:



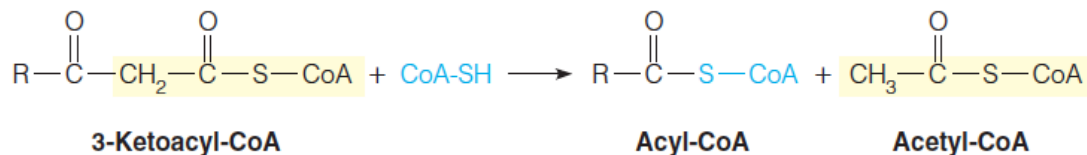
Copyright © 2013 Pearson Canada Inc.

●  $\alpha$  與  $\beta$  碳上脫氫反應形成雙鍵(伴隨  $\text{FADH}_2$  產生)

- 由 acyl-CoA dehydrogenase 所催化
- 從 fatty acyl-CoA 上轉移兩個電子到 FAD 上變成 FADH<sub>2</sub>，FADH<sub>2</sub> 會再將此兩個電子傳給 ETF(electron transferring flavoprotein)，ETF 在將電子傳給 CoQ，從中途進行電子傳遞鏈以產生能量(如下圖)

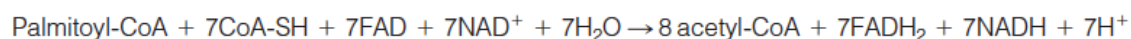


- 不同長度的脂肪酸會與不同的 Acyl-CoA dehydrogenase 作用。
- (2) Hydration:
- 水合使  $\beta$  碳上面多一個 OH group
  - 由 enoyl-CoA hydratase 所催化
- (3) Dehydrogenation:
- $\beta$  碳上面脫氫形成 keto group (伴隨 NADH 產生)
  - 由 3-L-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase 所催化
  - 當 NADH 濃度很高，NADH/NAD<sup>+</sup> 超過一定的值時，會抑制  $\beta$ -hydroxyacyl-CoA dehydrogenase
- (4) Thiolytic cleavage:

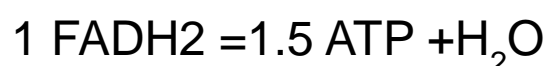
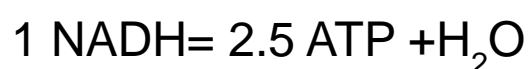


- 在  $\alpha$  與  $\beta$  碳上面進行裂解，同時有一個 Coenzyme A 接在  $\beta$  碳上形成少兩個碳的 fatty acyl-CoA，能再次進行  $\beta$ -oxidation
- 另一個產物為 Acetyl-CoA 可做其他用途
- Acetyl-CoA 濃度很高時，會抑制 Acetyl-CoA acetyltransferase (thiolase)。

## Energy Yield from Fatty Acid Oxidation:

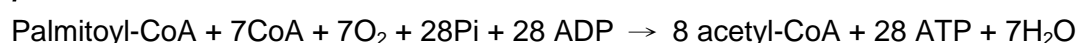


Reaction	ATP Yield
Activation of palmitate to palmitoyl-CoA	-2
Oxidation of 8 acetyl-CoA	$8 \times 10 = 80$
Oxidation of 7 FADH <sub>2</sub>	$7 \times 1.5 = 10.5$
Oxidation of 7 NADH	$7 \times 2.5 = 17.5$
Net: Palmitate $\longrightarrow$ CO <sub>2</sub> + H <sub>2</sub> O	106



所以 Palmitoyl-CoA 的氧化反應如下：

β-oxidation：



TCA cycle：



故產生  $28 + 8 \times 10 = 108$  個 ATP

**TABLE 17-1 Yield of ATP during Oxidation of One Molecule of Palmitoyl-CoA to CO<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O**

Enzyme catalyzing the oxidation step	Number of NADH or FADH <sub>2</sub> formed	Number of ATP ultimately formed*
Acyl-CoA dehydrogenase	7 FADH <sub>2</sub>	10.5
β-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	7 NADH	17.5
Isocitrate dehydrogenase	8 NADH	20
α-Ketoglutarate dehydrogenase	8 NADH	20
Succinyl-CoA synthetase		8 <sup>†</sup>
Succinate dehydrogenase	8 FADH <sub>2</sub>	12
Malate dehydrogenase	8 NADH	20
<b>Total</b>		<b>108</b>

\*These calculations assume that mitochondrial oxidative phosphorylation produces 1.5 ATP per FADH<sub>2</sub> oxidized and 2.5 ATP per NADH oxidized.

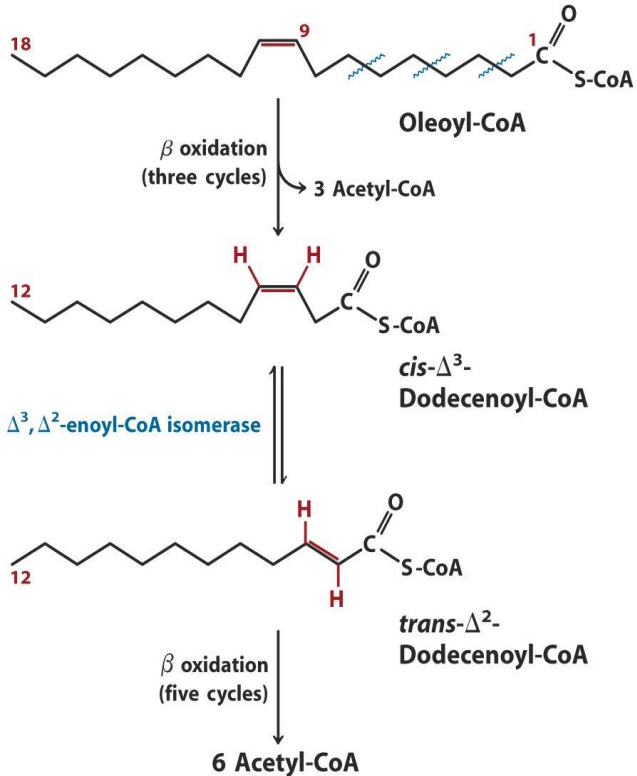
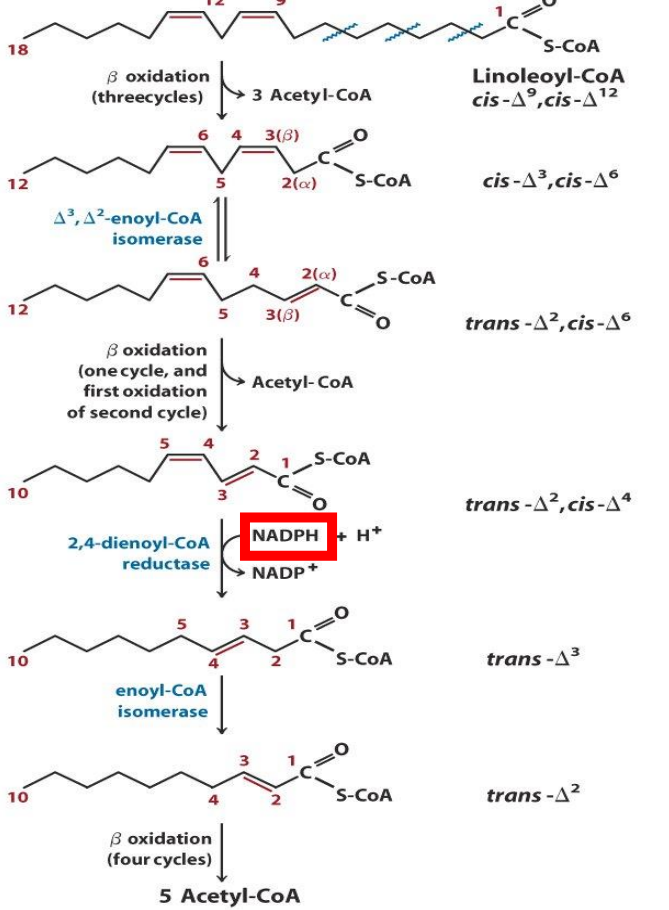
<sup>†</sup>GTP produced directly in this step yields ATP in the reaction catalyzed by nucleoside diphosphate kinase (p. 510).

Table 17-1

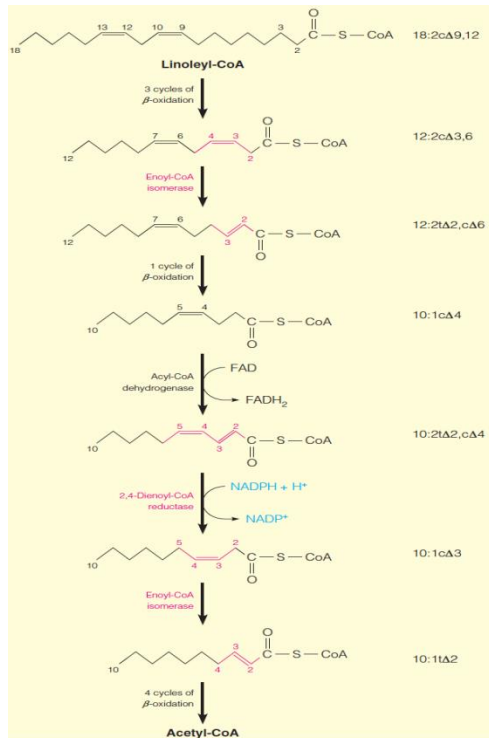
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

注意：若 Palmitic acid 還沒活化成 Palmitoyl-CoA 時需再扣掉  $2 \times 7 = 14$  個 ATP.

## 不飽和脂肪酸(unsaturated fatty acid)的 $\beta$ -oxidation

單元不飽和脂肪酸 (Monounsaturated fatty acid)	多元不飽和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid)
 <p>當碰到 <math>\beta</math> 碳和 <math>\gamma</math> 碳上有雙鍵時透過 isomerase 將雙鍵轉移至 <math>\alpha</math> 與 <math>\beta</math> 碳之間，成為 <math>\beta</math>-oxidation 的第一個中間產物。</p>	 <p>與單元不飽和脂肪酸氧化一樣利用 isomerase 將雙鍵轉移至 <math>\alpha</math> 與 <math>\beta</math> 碳之間進行 <math>\beta</math>-oxidation，唯碰到 <math>C=C-C=C</math> 時，因為雙鍵位於錯誤的位置和錯誤的構型(cis,而非 trans)，故會經由 reductase 利用 NADPH 上的 H 還原 4.5 號碳上的雙鍵再繼續進行 <math>\beta</math>-oxidation。</p>



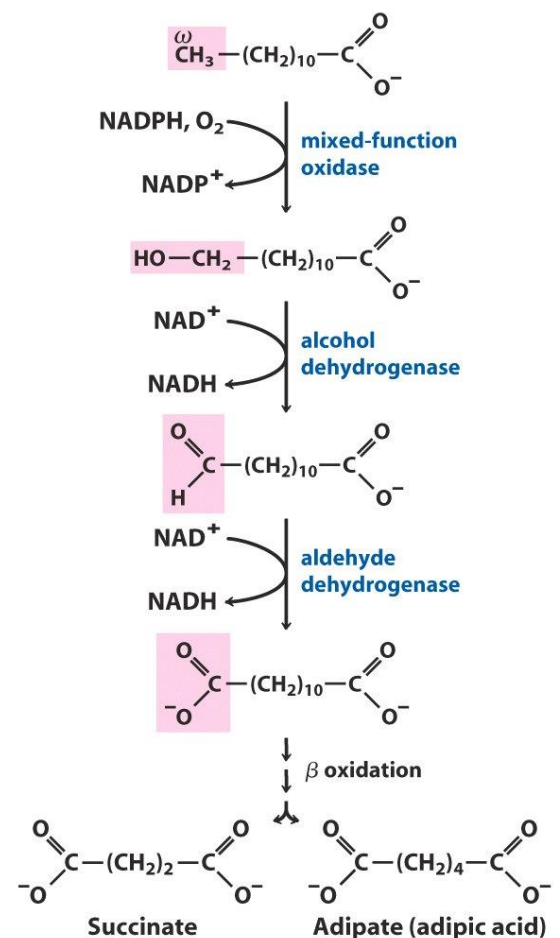


### polyunsaturated fatty acid

-Enoyl-CoA isomerase and 2,4-dienoyl-CoA reductase play essential roles in the oxidation of unsaturated fatty acids.

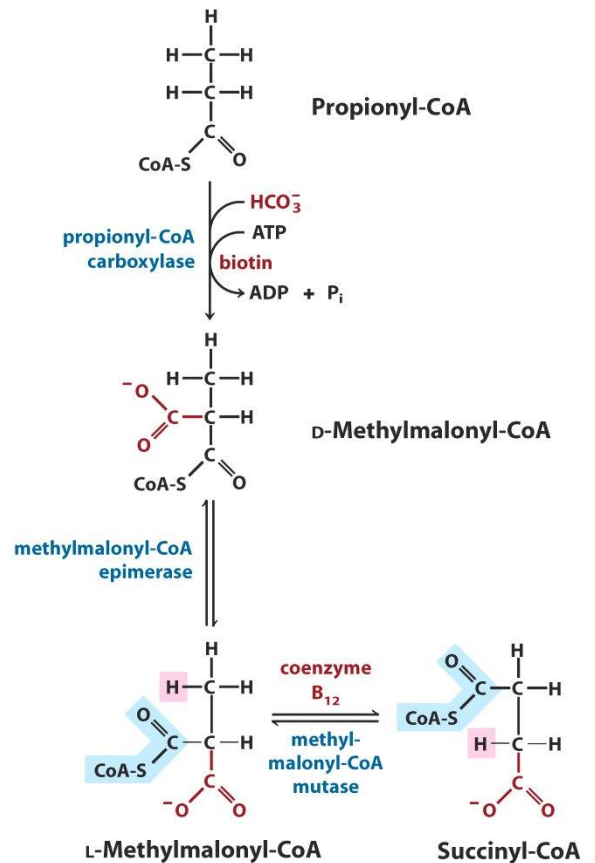
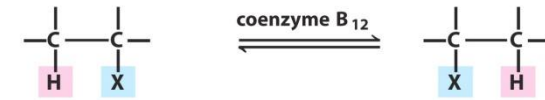
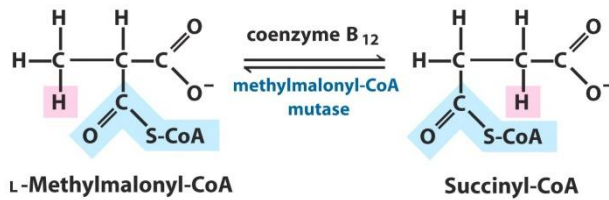
### $\omega$ -oxidation of fatty acids in ER (肝及腎)

- ✓  $\omega$  表示 Carbonyl group 上最遠端的 C。
- ✓  $\omega$ -oxidation 把 C $\omega$  變成 -OH  $\rightarrow$  -CHO  $\rightarrow$  -COOH，因此加速  $\beta$ -oxidation 的進行。
  - \*MCAD: medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase (6~12 個碳)，缺乏此 enzyme 會導致 **medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase Deficiency (MCADD)**
  - \*Carrier 1 in 40    \*Disease 1 in 10,000 (mortality:25-60%)
  - 這類病患的 6~12 個碳的 fatty acids 沒辦法進行  $\beta$ -oxidation，但依然可以進行  $\omega$  oxidation，所以造成 High blood level of octanoic acid (8C) & high level of 6 to 10 C dicarboxylic acid in urine. (強酸的狀態)
  - 進行  $\beta$ -oxidation 時處於 Low blood glucose 的狀況。電解質為了要平衡強酸，會被流失，造成 Coma
- ✓ 這類病患只能攝取碳水化合物之飲食來控制。



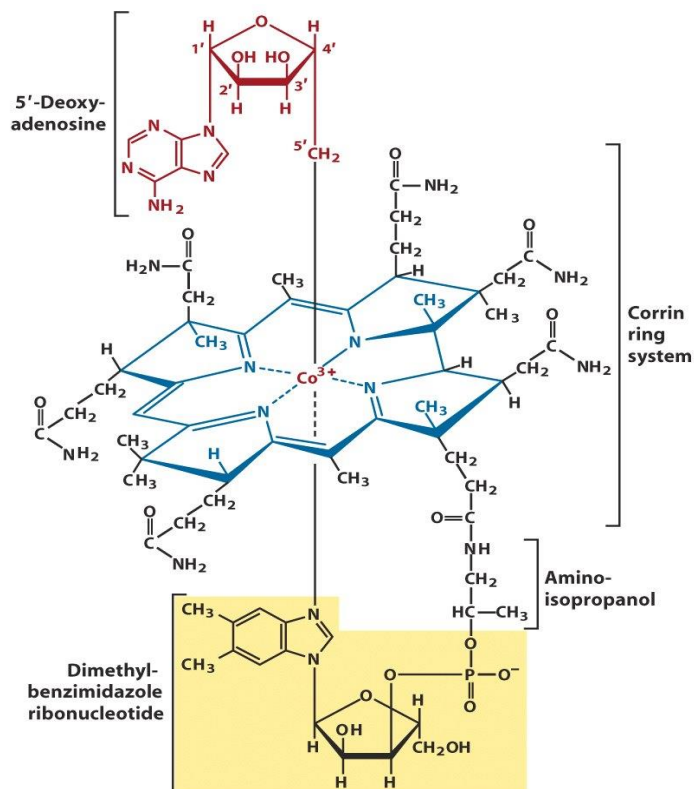
## 奇數脂肪酸裂解

- 經由  $\beta$ -oxidation 至剩下 3 個碳時 (propionyl-CoA)，經 carboxylase 催化 (involves a biotin-dependent carboxylation  $B_{12}$ -dependent rearrangement.)，加 1 個碳 (from  $HCO_3^-$ ) 並經 epimerase (從 D form 變成 L form) 和 methylmalonyl-CoA mutase 轉換成 succinyl-CoA (可見於 TCA cycle 中)。



## Coenzyme $B_{12}$

- 下圖為 coenzyme  $B_{12}$  (又稱 5'-deoxyadenosylcobalamin)，是由 Vit.  $B_{12}$  環狀中心的  $Co^{3+}$  以其第六位置與 ATP 反應所形成。



2. Coenzyme B<sub>12</sub> 主要的功能是利用自由基來轉換 functional group，此反應發生於 mitochondria 中。

3. Coenzyme B<sub>12</sub> 反應機制:

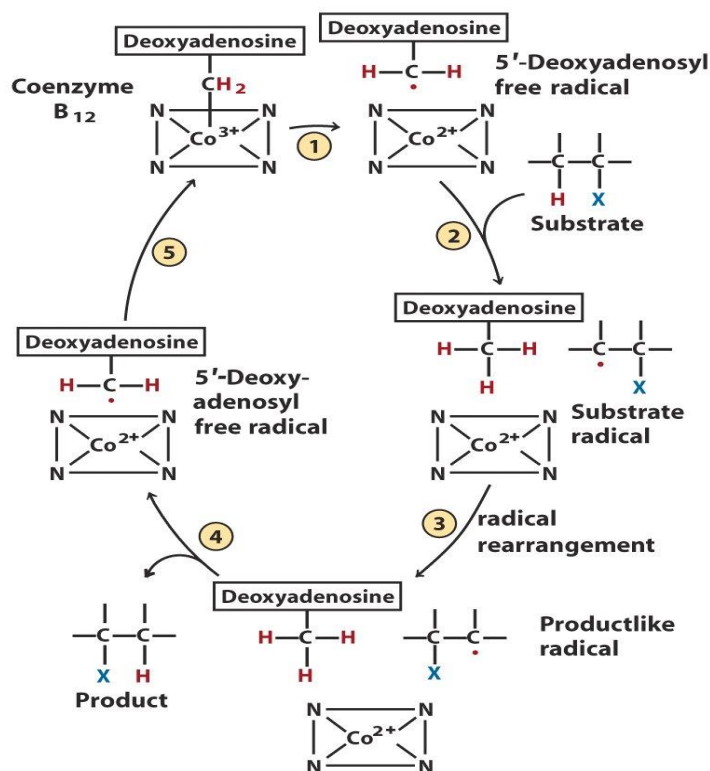
(i). 由於 5'-deoxyadenosylcobalamin 上的 C-5' 與 CO<sup>3+</sup> 的鍵能小，容易被切斷，形成 free radical。

(ii). 此 Free radical 會與 substrate 反應使其變成 free radical。

(iii). Substrate radical 的 functional group 會重新排列，這 process 稱做 radical rearrangement。

(iv). Productlike radical 再度與 deoxyadenosine 反應產生 adenosyl free radical & product。

(v). 其餘的 free radical 組合形成原來的 coenzyme 繼續循環反應。



\*Vit. B<sub>12</sub> 是由 microorganisms 所製造，可藉由飲食來補給。

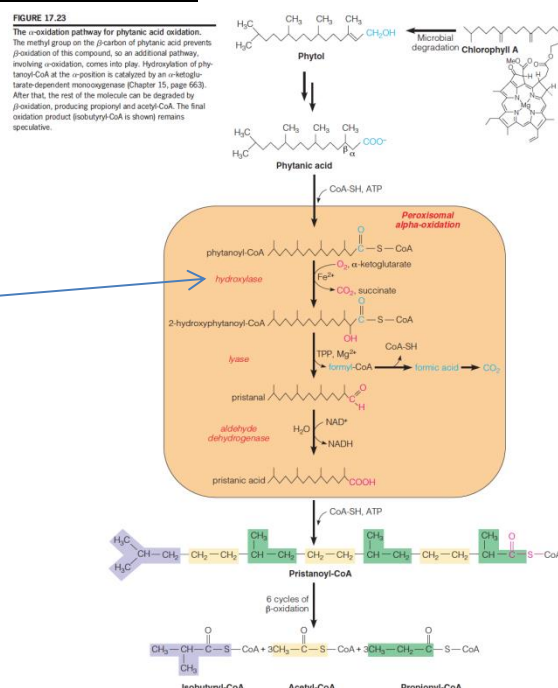
\*靠著胃液中的 intrinsic factor (一種 glycoprotein) 協助，避免其被分解，並在小腸中被吸收，它的缺乏會導致 Pernicious anemia、中樞神經缺陷... 等。

## The $\alpha$ -oxidation of a branched-chain fatty acid in peroxisomes

1. Branched-chain fatty acids 上的 C <sub>$\beta$</sub>  有 -CH<sub>3</sub>，故不能直接進行  $\beta$ -oxidation。

2. 此反應的原則就是以去 CO<sub>2</sub> 的方式把 C <sub>$\beta$</sub>  變成 C <sub>$\alpha$</sub> ，這樣就不會影響  $\beta$ -oxidation 的進行。

3.  $\alpha$ -oxidation 過程中需要 phytanoyl-CoA hydroxylase，缺乏此 enzyme 就會得 Refsum's disease。



## Ketone Bodies

### 形成機制

1.Acetyl CoA 會進行兩種途徑，TCA cycle 或是形成 ketone body，其產生是為了方便運送到其他組織，再轉回成 Acetyl CoA 以進行 TCA cycle。然而在形成的過程中，CoA 會被釋放，並幫助  $\beta$  oxidation 的進行

2.步驟：

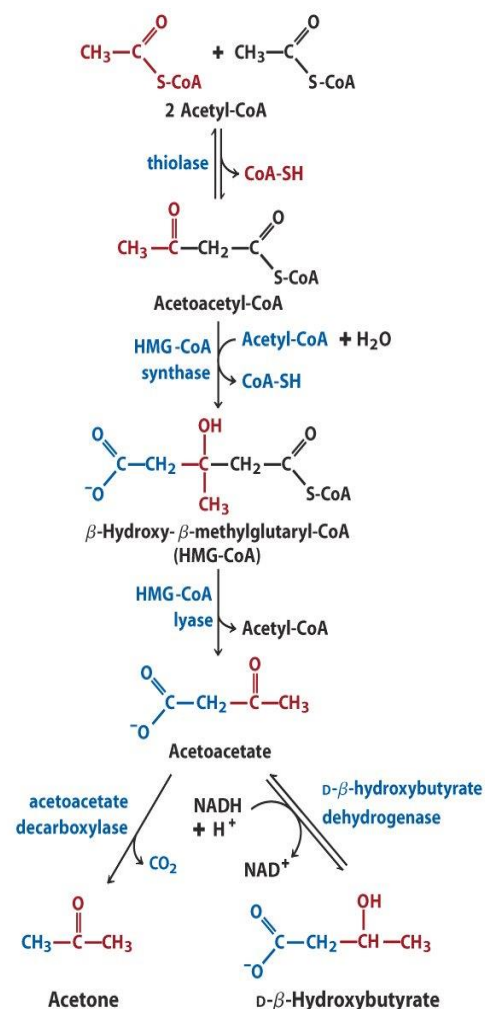
(1)兩個 Acetyl CoA 濃縮形成

Acetoacetyl-CoA，釋放一個 Coenzyme A，(2)再加入另一個 Acetyl CoA 以及 HMG-CoA

synthase 的催化，形成 HMG-CoA (此物質與在細胞質發生的膽固醇合成相關，而此反應是在粒線體中進行)

(3)HMG-CoA 經過 HMG-CoA lyase 的催化後脫去一個 acetyl CoA，形成 Acetoacetate，而 Acetoacetate 即為一種 ketone body。

\* lyase 只存在於粒線體中，



### Ketone Bodies 產生

1.飢餓(starvation)

在飢餓狀態下，由於缺乏 glucose，故細胞會進行醣質新生(gluconeogenesis)，於是會使用到 TCA cycle 中的 oxaloacetate(OAA)，導致 TCA 的速率下降，便促進 ketone body 的產生。

2.糖尿病(diabetes)

(1)血糖很高，但細胞中缺乏 glucose，故也會發生醣質新生。

(2)低濃度的胰島素則會造成 malonyl-CoA 濃度下降，導致 carnitine acyltransferase I 不受控制，使大量脂肪酸進入粒線體，反應變成 acetyl CoA，但因為 OAA 已被用去進行醣質新生，所以 acetyl CoA 無法進行 TCA cycle，最後導致 ketone bodies 大量產生，而由於 D-}\beta\text{-Dehydrogenase 和 acetoacetate 呈酸性，會降低血液 pH 值(降至 7.25 以下便有危險)，此現象稱為 acidosis。

