

“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材
卫生部“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材

全国高等学校教材
供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

生物化学与分子生物学

吕凤娟

Lufj0@scut.edu.cn

 人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

第七章

脂质代谢

Metabolism of Lipids

1.掌握

- (1) 脂肪动员的概念和限速酶;
- (2) 脂肪酸 β -氧化的概念。掌握脂肪酸的活化、脂酰CoA进入线粒体、脂肪酸 β -氧化的脱氢、加水、再脱氢和硫解等步骤,掌握脂肪酸氧化过程中能量的计算;
- (3) 酮体的概念,酮体的生成和利用的部位、酮体生成的生理意义;
- (4) 磷脂的分类。甘油磷脂的组成、分类和结构;
- (5) 胆固醇的合成:部位、合成原料和限速酶。掌握胆固醇的转化产物;
- (6) 血脂的概念。血浆脂蛋白用电泳法和超速离心法分类的种类、主要组成成分和功能。

2. 熟悉

- (1) 甘油三酯的合成代谢：部位、合成原料和合成过程；
- (2) 酮体生成的调节；
- (3) 脂肪酸的合成：原料、部位和限速酶，熟悉脂肪酸合成酶的特点，激素对脂酸合成的调节；
- (4) 甘油磷脂的合成途径：甘油二酯合成途径和CTP-甘油二酯合成途径。甘油磷脂的降解：磷脂酶类对甘油磷脂的水解及产物的作用；
- (5) 胆固醇合成的主要步骤和调节；
- (6) 血浆脂蛋白的结构。载脂蛋白的功能，某些载脂蛋白对脂肪酶活性的激活作用；
- (7) 血浆脂蛋白的代谢。熟悉血浆脂蛋白代谢异常：高脂血症。

3 了解

- (1) 脂类的生理功能，脂肪酸的命名、来源和分类；
- (2) 脂类的消化和吸收；
- (3) 脂肪酸的其它氧化方式；
- (4) 脂酸碳链的加长和不饱和脂酸的合成过程；
- (5) 前列腺素等多不饱和脂酸的结构、命名、合成过程和生理功能；
- (6) 鞘磷脂的化学组成和结构，神经鞘磷脂的合成部位和原料。

第一节

脂质的构成、功能及分析

The composition, function and analysis
of lipids

体检单

性别: 男		住院号:	
年龄: 34岁		科室: 内科	
代号	项 目	结 果	参 考 值
GLU	葡萄糖	6.27 ↑	3.9--6.11 mmol/L
TG	甘油三酯	2.12 ↑	0.4--1.88 mmol/L
TCHO1	血清总胆固醇	6.36 ↑	2.8--5.7 mmol/L
HDL	高密度胆固醇	1.80	0.83--1.91 mmol/L
LDL	低密度胆固醇	4.32 ↑	0--3.15 mmol/L
APOA1	载脂蛋白A1	1.28	1--1.5 g/L
APOB	载脂蛋白B	0.93	0.6--1.14 g/L

一、脂质是种类繁多、结构复杂的一类大分子物质

■ 定义: 脂肪和类脂总称为脂质(lipids)。

■ 分类:

脂肪 (fat) 三脂酰甘油 (triacylglycerol, TAG), 也称为甘油三酯 (triglyceride, TG)

类脂 (lipoid)

胆固醇 (cholesterol, CHOL)

胆固醇酯 (cholesterol ester, CE)

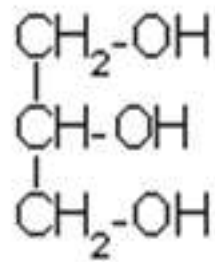
磷脂 (phospholipid, PL)

糖脂 (glycolipid)

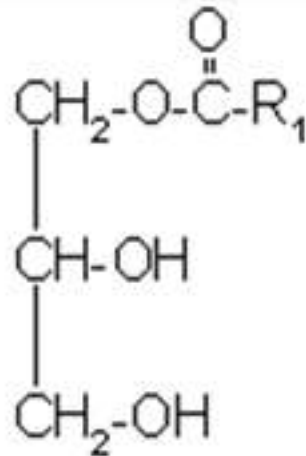
鞘脂 (sphingolipid)

（一）甘油三酯是甘油的脂酸酯

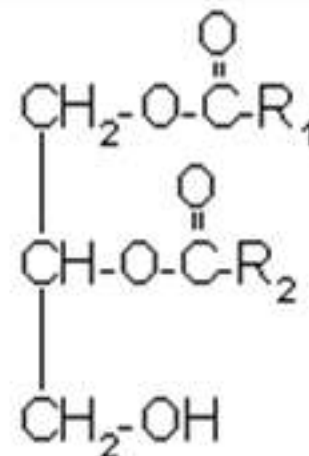
- 甘油三酯(triacylglycerol)是非极性、不溶于水的甘油脂酸三酯，基本结构为甘油的三个羟基分别被相同或不同的脂酸酯化。
- 其脂酰链组成复杂，长度和饱和度多种多样。
- 体内还存在着少量甘油一酯 (monoacylglycerol) 和甘油二酯 (diacylglycerol, DAG) 。



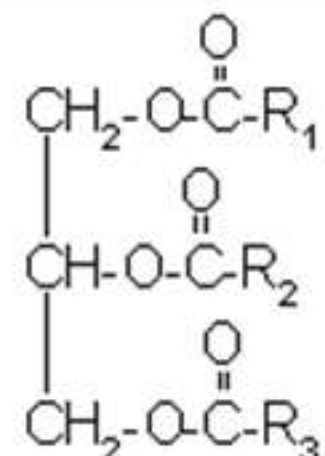
甘油



甘油一酯



甘油二酯

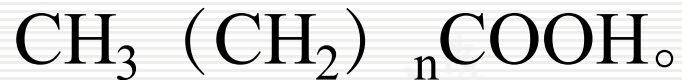


甘油三酯

脂酸组成的种类决定甘油三酯的熔点，随饱和脂酸的链长和数目的增加而升高。

（二）脂肪酸是脂肪烃的羧酸

脂肪酸（fatty acids）的结构通式为：



高等动植物脂肪酸碳链长度一般在14~20之间，
为偶数碳。

■ 系统命名法

标示脂酸的碳原子数即碳链长度和双键的位置。

← △ 编码体系



ω 或 n 编码体系 →

饱和脂酸和不饱和脂酸

1.饱和脂酸的碳链不含双键



2.不饱和脂酸的碳链含有一个或一个以上双键

- 单不饱和脂酸(monounsaturated fatty acid)
- 多不饱和脂酸(polyunsaturated fatty acid)

表7-1 常见的脂肪酸

惯名	系统名	碳原子数和 双键数	簇	分子式
饱和脂肪酸				
月桂酸 (lauric acid)	n-十二烷酸	12:0	—	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$
豆蔻酸 (myristic acid)	n-十四烷酸	14:0	—	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$
软脂酸 (palmitic acid)	n-十六烷酸	16:0	—	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$
硬脂酸 (stearic acid)	n-十八烷酸	18:0	—	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$
花生酸 (arachidic acid)	n-二十烷酸	20:0	—	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$
山箭酸 (behenic acid)	n-二十二烷酸	22:0	—	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$
掬焦油酸 (lignoceric acid)	n-二十四烷酸	24:0	—	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$

不饱和脂肪酸

棕榈(软)油酸 (palmitoleic acid)	9-十六碳一烯酸	16:1	ω-7	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
油酸(oleic acid)	9-十八碳一烯酸	18:1	ω-9	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
异油酸 (Vaccenic acid)	反式11-十八碳一烯酸	18:1	ω-7	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{COOH}$
亚油酸 (linoleic acid)	9,12-十八碳二烯酸	18:2	ω-6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_2(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$
α-亚麻酸 (α-linolenic acid)	9,12,15-十八碳三烯酸	18:3	ω-3	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$
γ-亚麻酸 (γ-linolenic acid)	6,9,12-十八碳三烯酸	18:3	ω-6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$
花生四烯酸 (arachidonic acid)	5,8,11,14-二十碳四烯酸	20:4	ω-6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$
timnodonic acid (EPA)	5,8,11,14,17-二十碳五烯酸	20:5	ω-3	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_5(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$
clupanodonic acid (DPA)	7,10,13,16,19-二十二碳五烯酸	22:5	ω-3	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_5(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$
cervonic acid (DHA)	4, 7,10,13,16,19-二十二碳六烯酸	22:6	ω-3	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_6\text{CH}_2\text{COOH}$

表7-2 不饱和脂肪酸

簇	母体不饱和脂肪酸	结 构
ω -7	软油酸	9-16:1
ω -9	油酸	9-18:1
ω -6	亚油酸	9,12-18:2
ω -3	亚麻酸	9,12,15-18:3

同簇的不饱和脂酸可由其母体代谢产生，如花生四烯酸可由 ω -6簇母体亚油酸产生。但 ω -3、 ω -6和 ω -9簇多不饱和脂酸在体内彼此不能相互转化。动物只能合成 ω -9及 ω -7系的多不饱和脂酸，不能合成 ω -6及 ω -3系多不饱和脂酸。

(三) 磷脂可分为甘油磷脂和鞘磷脂两类

- 磷脂 (phospholipids) 由甘油或鞘氨醇、脂肪酸、磷酸和含氮化合物组成。

- 分类:

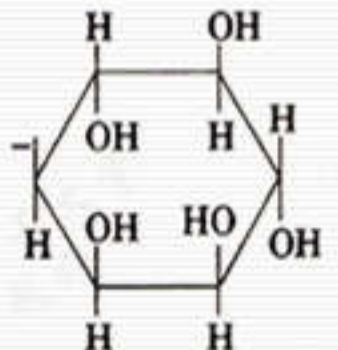
甘油磷脂: 由甘油构成的磷脂 (体内含量最多)

鞘磷脂: 由鞘氨醇构成的磷脂



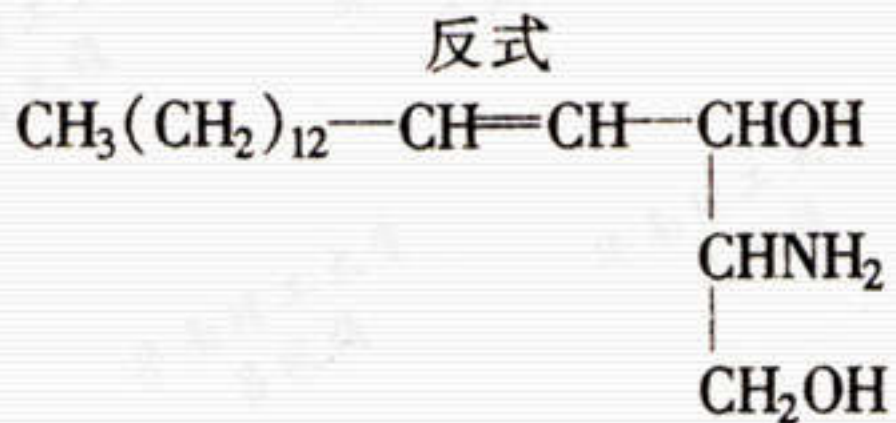
X指与磷酸羟基相连的取代基, 包括胆碱、水、乙醇胺、丝氨酸、甘油、肌醇、磷脂酰甘油等。

机体内几类重要的甘油磷脂

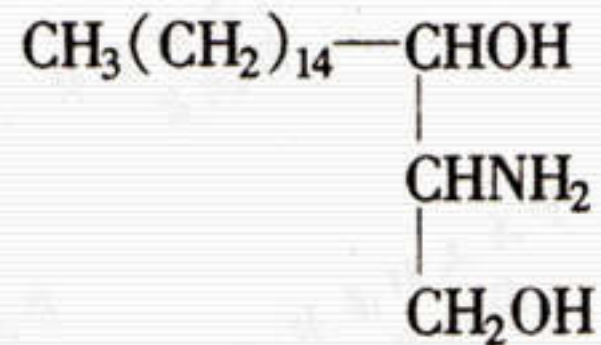
X-OH	X 取代基	甘油磷脂的名称
水	—H	磷脂酸
胆碱	$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	磷脂酰胆碱(卵磷脂)
乙醇胺	$\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$	磷脂酰乙醇胺(脑磷脂)
丝氨酸	$\text{—CH}_2\text{CHNH}_2\text{COOH}$	磷脂酰丝氨酸
甘油	$\text{—CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$	磷脂酰甘油
磷脂酰甘油	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OCOR}_1 \\ \\ \text{O} \quad \text{HCOCOR}_2 \\ \quad \\ \text{—CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{O—P—OCH}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array} $	二磷脂酰甘油(心磷脂)
肌醇		磷脂酰肌醇

鞘脂(sphingolipids)

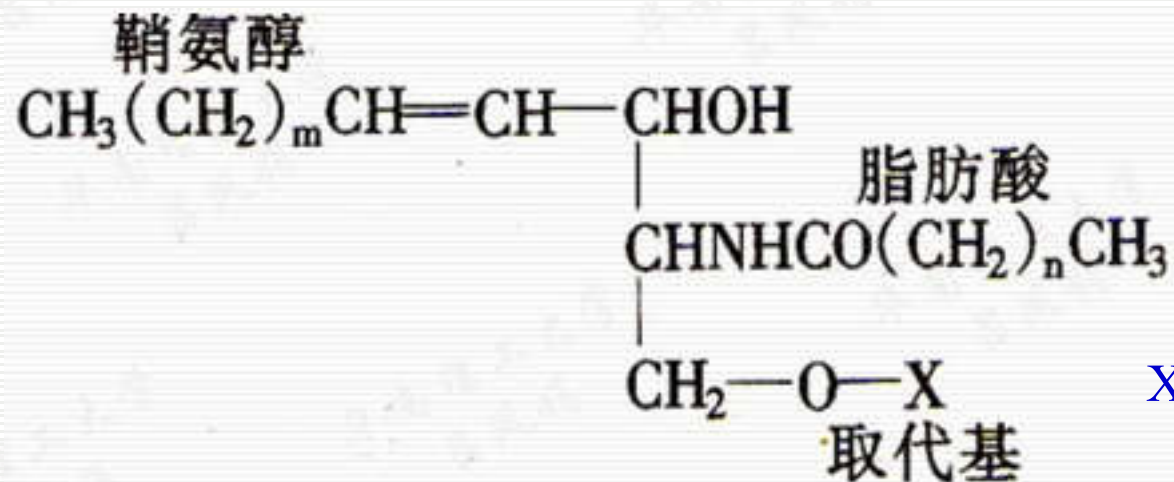
含鞘氨醇(sphingosine)或二氢鞘氨醇的脂类。



鞘氨醇



二氢鞘氨醇



X=磷脂胆碱、
磷脂乙醇胺、
单糖或寡糖

鞘脂的化学结构通式

m 多为 12; n 多在 12 ~ 22 之间

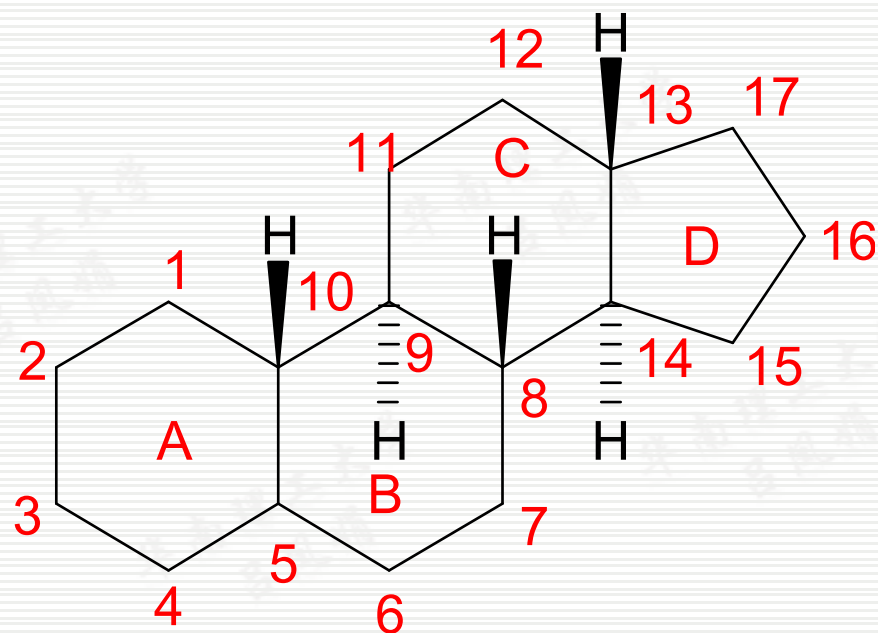
按取代基X的不同，鞘脂分为：鞘糖酯、鞘磷脂

（四）胆固醇以环戊烷多氢菲为基本结构

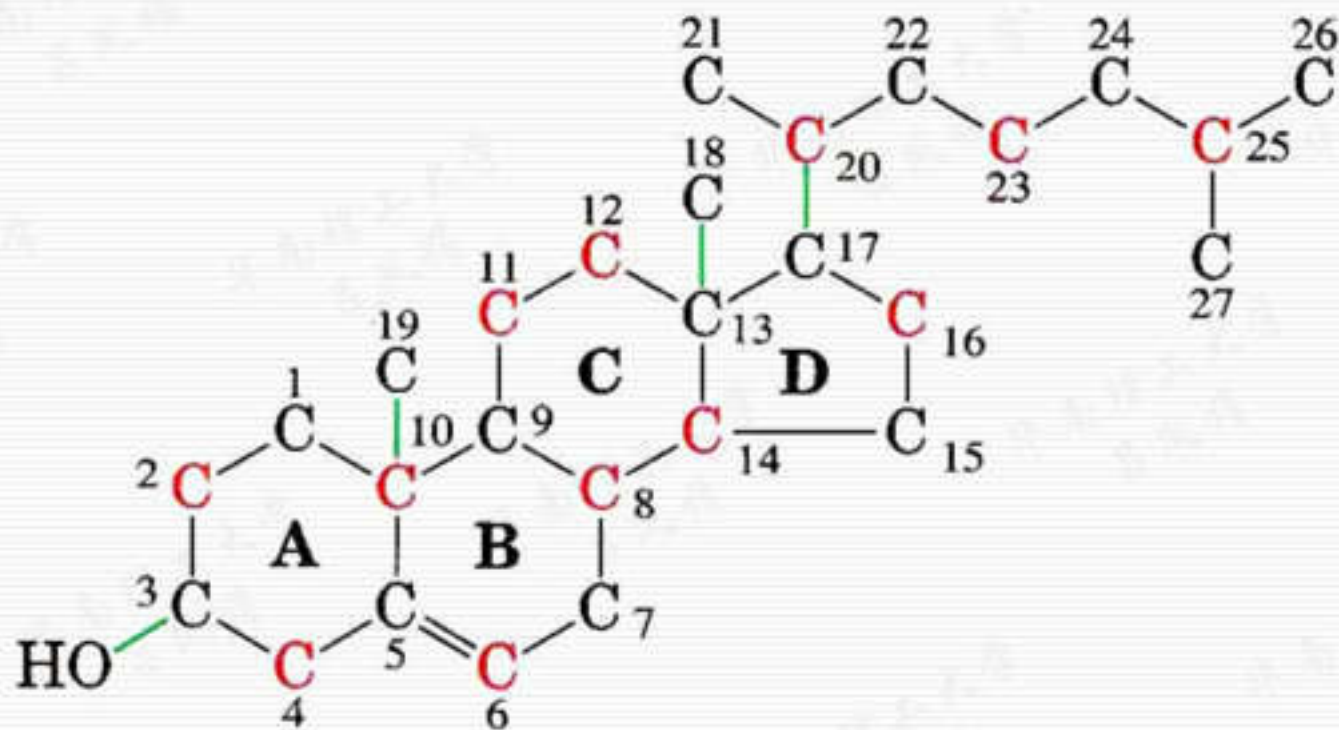
■ 胆固醇(cholesterol)结构:

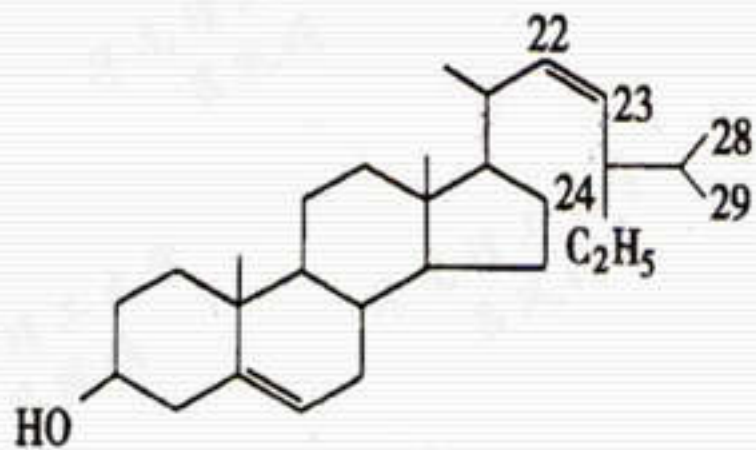
共同结构:

环戊烷多氢菲



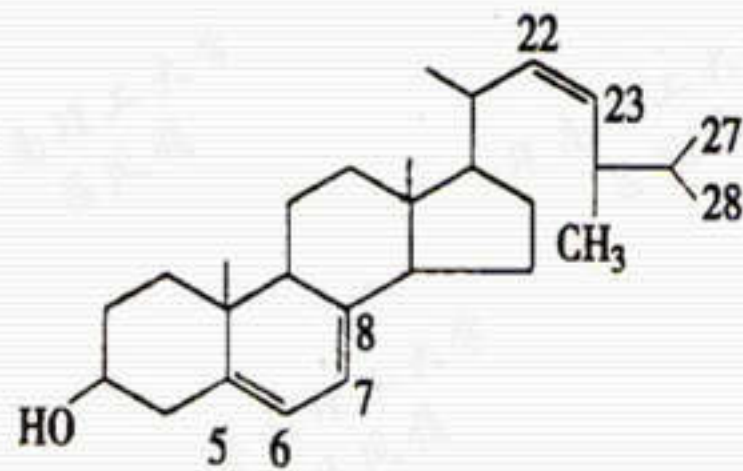
动物胆固醇(27碳)





β-谷固醇

植物(29碳)



麦角固醇

酵母(28碳)

二、脂质具有多种复杂的生物学功能

(一) 甘油三酯是机体重要的能源物质

首先，甘油三酯氧化分解产能多。

第二，甘油三酯疏水，储存时不带水分子，占体积小。

第三，机体有专门的储存组织——脂肪组织。

甘油三酯是脂肪酸的重要储存库。

甘油二酯还是重要的细胞信号分子。

$$1\text{g TG} = 38\text{KJ}$$

$$1\text{g 蛋白质} = 17\text{KJ}$$

$$1\text{g 葡萄糖} = 17\text{KJ}$$

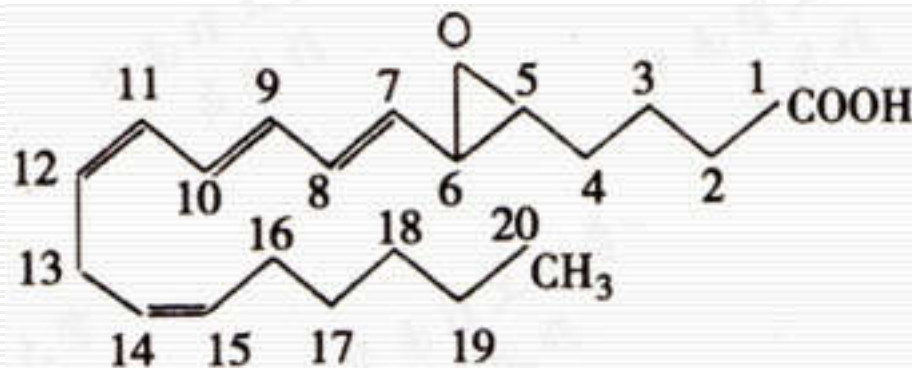
(二) 脂肪酸具有多种重要生理功能

1. 提供必需脂肪酸

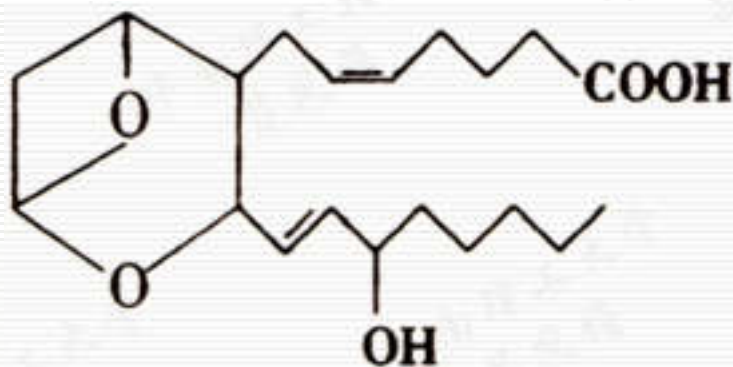
人体自身不能合成，必须由食物提供的脂肪酸，称为营养必需脂肪酸(essential fatty acid)，包括亚油酸（18:2, $\Delta^{9,12}$ ）、亚麻酸（18:3, $\Delta^{9,12,15}$ ）和花生四烯酸（20:4, $\Delta^{5,8,11,14}$ ）。

2. 合成不饱和脂肪酸衍生物

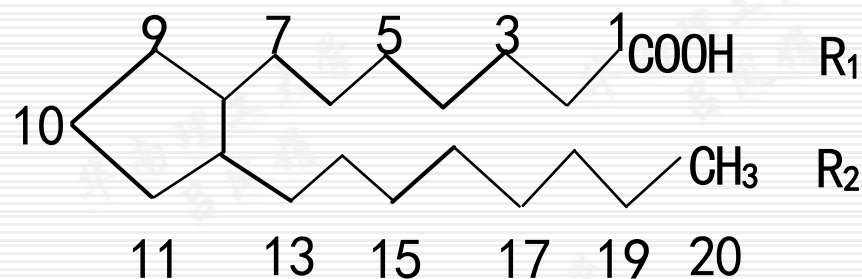
- 前列腺素 (prostaglandin, PG) 、 血栓烷 (thromboxane, TX) 、 白三烯 (leukotrienes, LT) 是廿碳多不饱和脂肪酸衍生物。



白三烯A₄(LTA₄)



血栓烷A₂



前列腺酸

PG、TX和LT具有很强生物活性

1. PG

- PGE_2 诱发炎症，促局部血管扩张。
- PGE_2 、 PGA_2 使动脉平滑肌舒张而降血压。
- PGE_2 、 PGI_2 抑制胃酸分泌，促胃肠平滑肌蠕动。
- $\text{PGF}_{2\alpha}$ 使卵巢平滑肌收缩引起排卵，使子宫体收缩加强促分娩。

2. TX

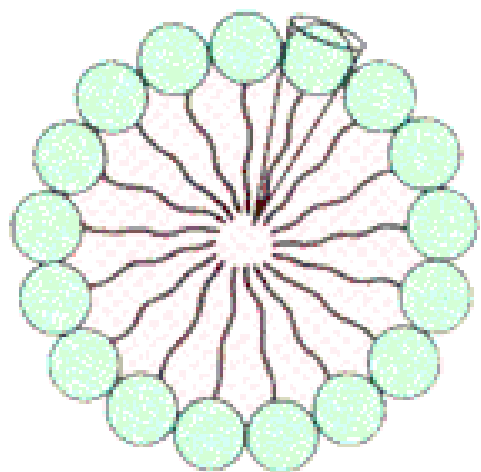
PGE₂

- **PGF₂**、**TXA₂** 强烈促血小板聚集，并使血管收缩促血栓形成，**PGI₂**、**PGI₃**对抗它们的作用。
- **TXA₃**促血小板聚集，较**TXA₂**弱得多。

3. LT

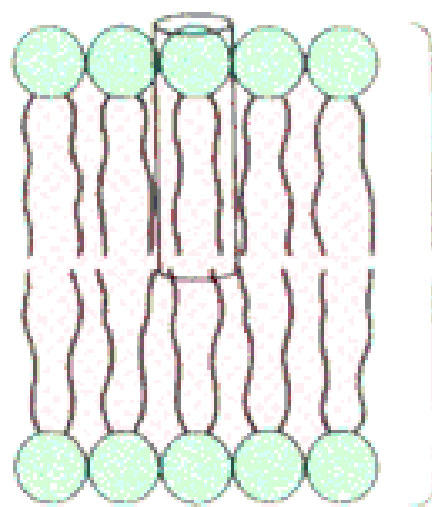
- **LTC₄**、**LTD₄**及**LTE₄**被证实是过敏反应的慢反应物质。
- **LTD₄**还使毛细血管通透性增加。
- **LTB₄**还可调节白细胞的游走及趋化等功能，促进炎症及过敏反应的发展。

磷脂双分子层的形成



微团

(a)

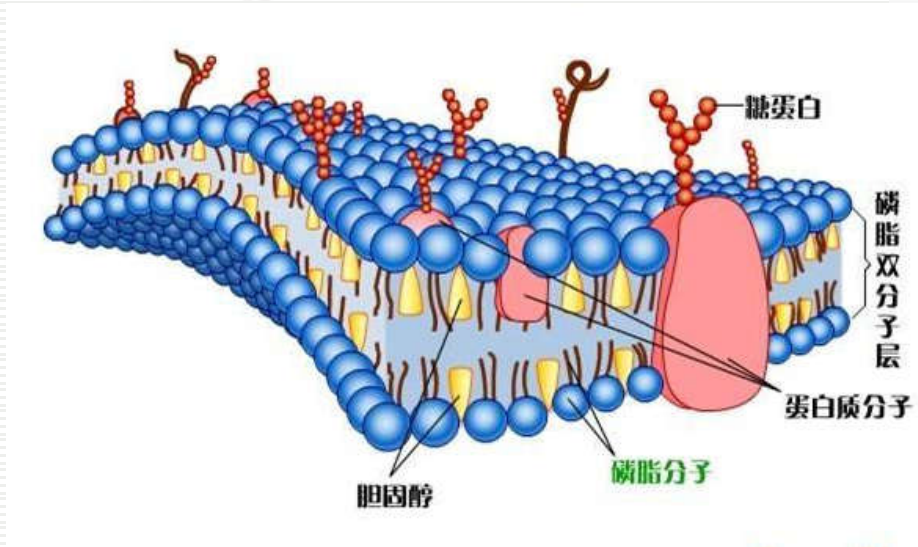


脂质双层

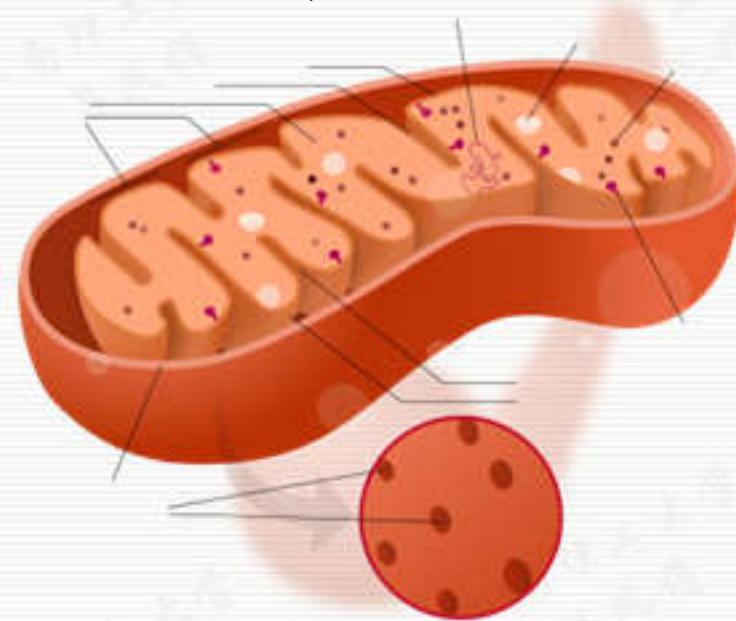
(b)

1. 磷脂是构成生物膜的重要成分

细胞膜



线粒体膜

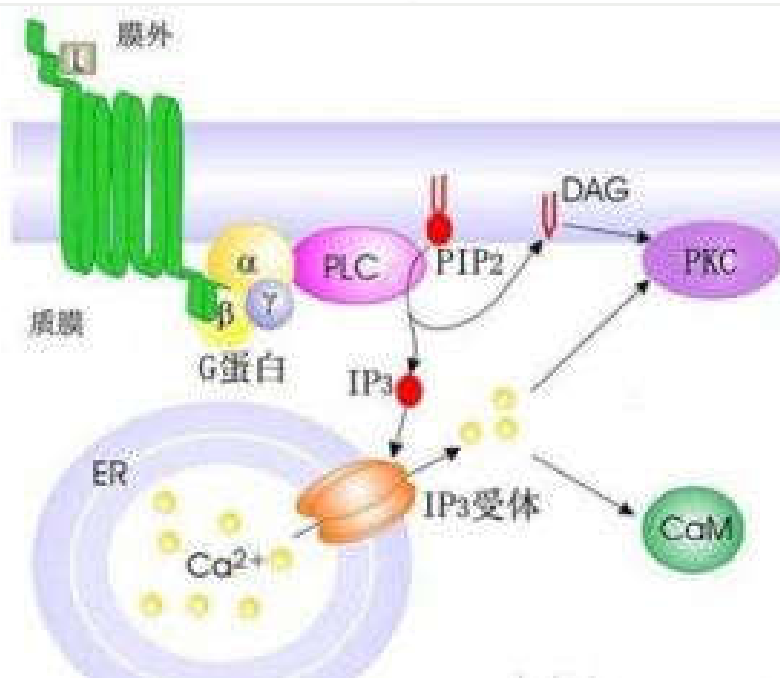


磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、神经鞘磷脂。。。。

心磷脂

2. 磷脂酰肌醇是第二信使的前体

- 磷脂酰肌醇4、5位被磷酸化生成的磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸（phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP_2 ）是细胞膜磷脂的重要组成，主要存在于细胞膜的内层。在激素等刺激下可分解为甘油二酯（ DAG ）和三磷酸肌醇（inositol triphosphate, IP_3 ），均能在胞内传递细胞信号。



(四) 胆固醇是生物膜的重要成分和具有重要生物学功能固醇类物质的前体

- 胆固醇是细胞膜的基本结构成分
- 胆固醇可转化为一些具有重要生物学功能的固醇化合物
 - 可转变为胆汁酸、类固醇激素及维生素D₃

三、脂质组分的复杂性决定了脂质分析技术的复杂性

- (一) 用有机溶剂提取脂质
- (二) 用层析分离脂质
- (三) 根据分析目的和脂质性质选择分析方法
- (四) 复杂的脂质分析还需特殊的处理

第二节

脂质的消化与吸收

Digestion and Absorption of Lipids

一、胆汁酸盐协助脂质消化酶消化脂质

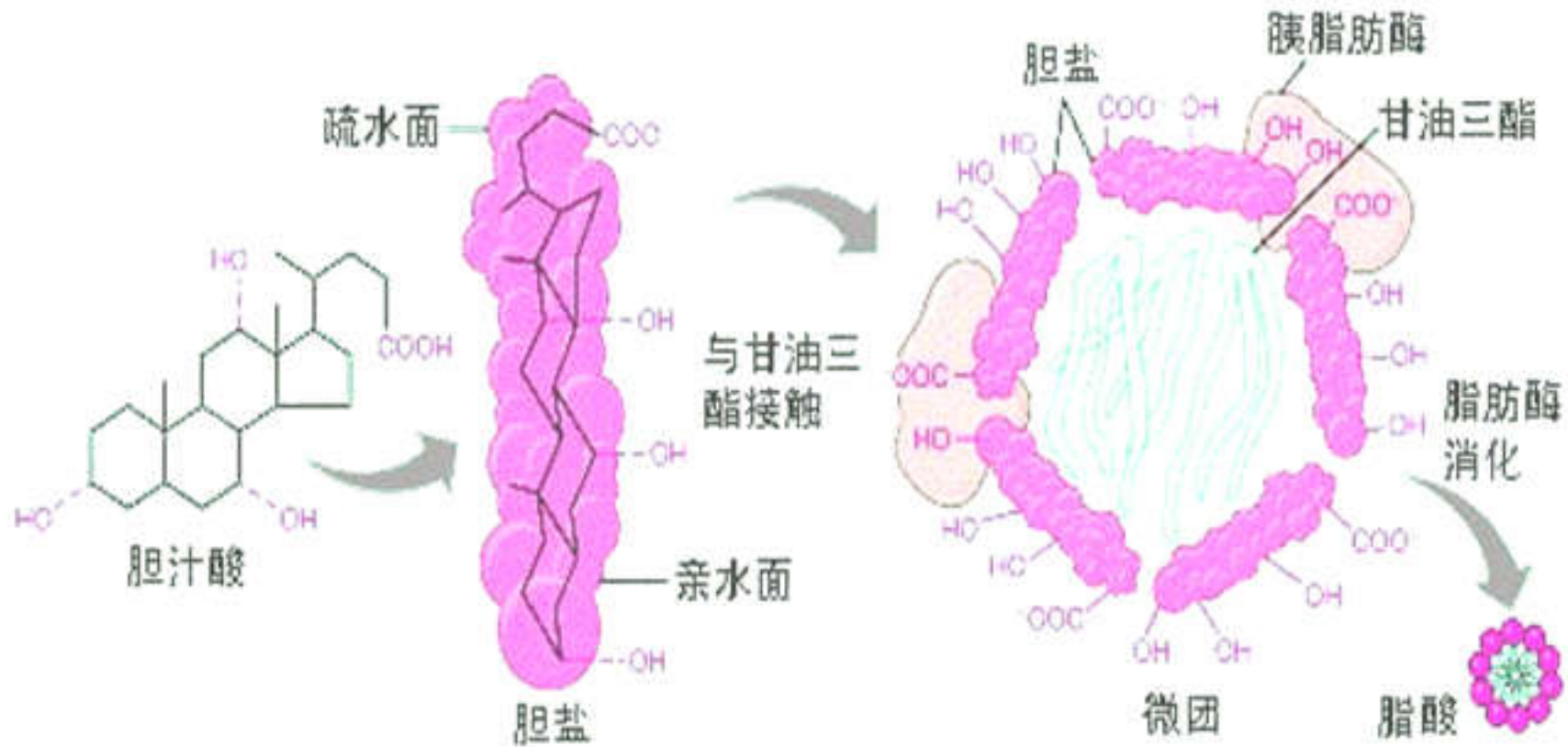
➤ 条件

- ① 乳化剂（胆汁酸盐、甘油一酯、甘油二酯等）的乳化作用；
- ② 酶的催化作用

➤ 部位

主要在小肠上段

胆盐在脂肪消化中的作用



➤ 消化脂类的酶

食物中的脂类
↓ 乳化
微团 (micelles)
↓ 消化酶

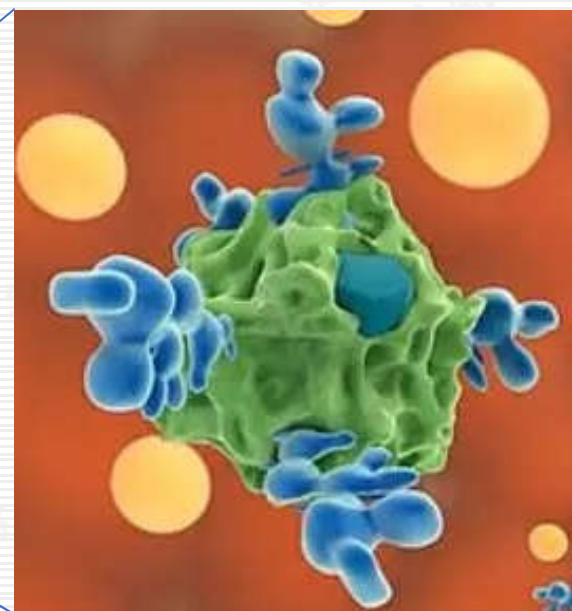
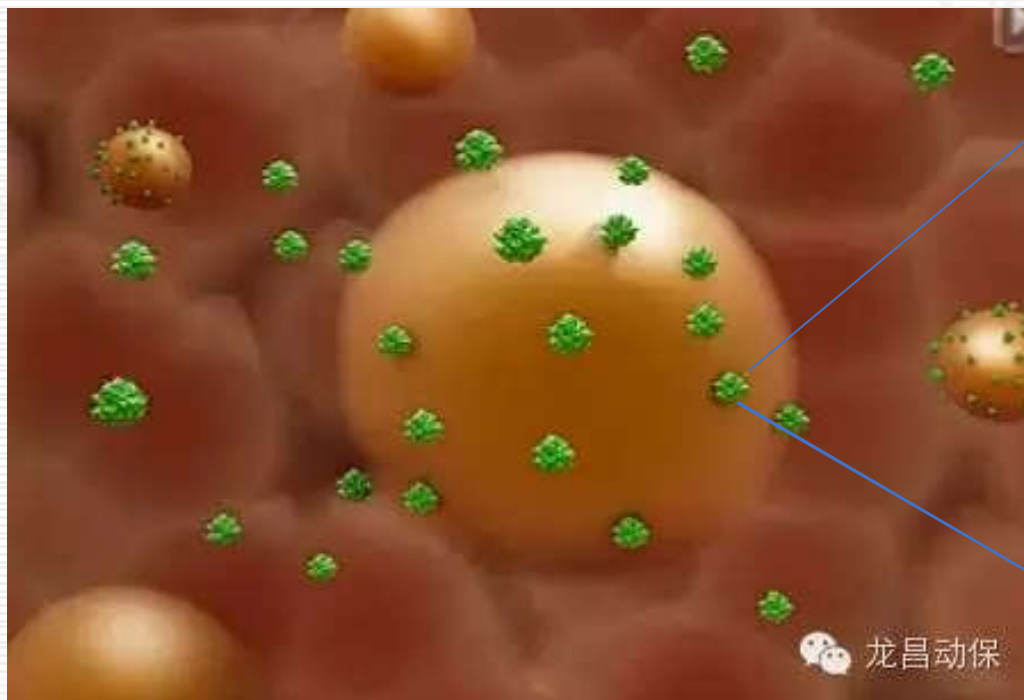


甘油三酯 $\xrightarrow[\text{辅脂酶}]{\text{胰脂酶}}$ 2-甘油一酯 + 2 FFA

磷脂 $\xrightarrow{\text{磷脂酶A}_2}$ 溶血磷脂 + FFA

胆固醇酯 $\xrightarrow{\text{胆固醇酯酶}}$ 胆固醇 + FFA

■ 辅脂酶



■ 辅脂酶

- 辅脂酶 (M_r , 10 kDa) 在胰腺泡以酶原形式存在，分泌入十二指肠腔后被胰蛋白酶从N端水解，移去五肽而激活。
- 辅脂酶本身不具脂酶活性，但可通过疏水键与甘油三酯结合、通过氢键与胰脂酶结合，将胰脂酶锚定在乳化微团的脂-水界面，使胰脂酶与脂肪充分接触，发挥水解脂肪的功能。
- 辅脂酶还可防止胰脂酶在脂-水界面上变性、失活。
- 辅脂酶是胰脂酶发挥脂肪消化作用必不可少的辅助因子。

➤ 消化的产物

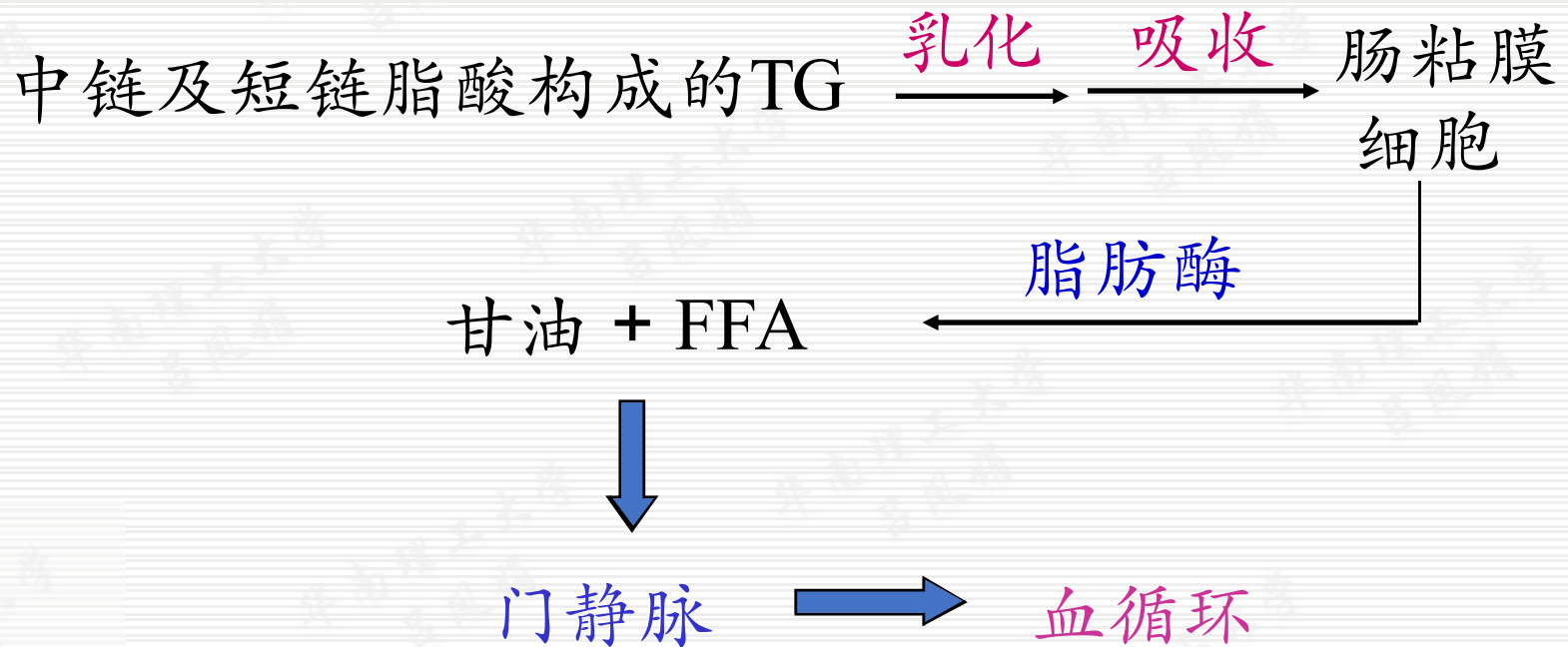
脂肪与类脂的消化产物，包括甘油一酯、脂酸、胆固醇及溶血磷脂等以及中链脂酸(6C~10C)及短链脂酸(2C~4C)构成的的甘油三酯与胆汁酸盐，形成混合微团(mixed micelles)，被肠粘膜细胞吸收。

二、吸收的脂质经再合成进入血液循环

➤ 吸收部位

十二指肠下段及空肠上段。

➤ 吸收方式



长链脂酸及2-甘油一酯 → 肠粘膜细胞
(酯化成TG)

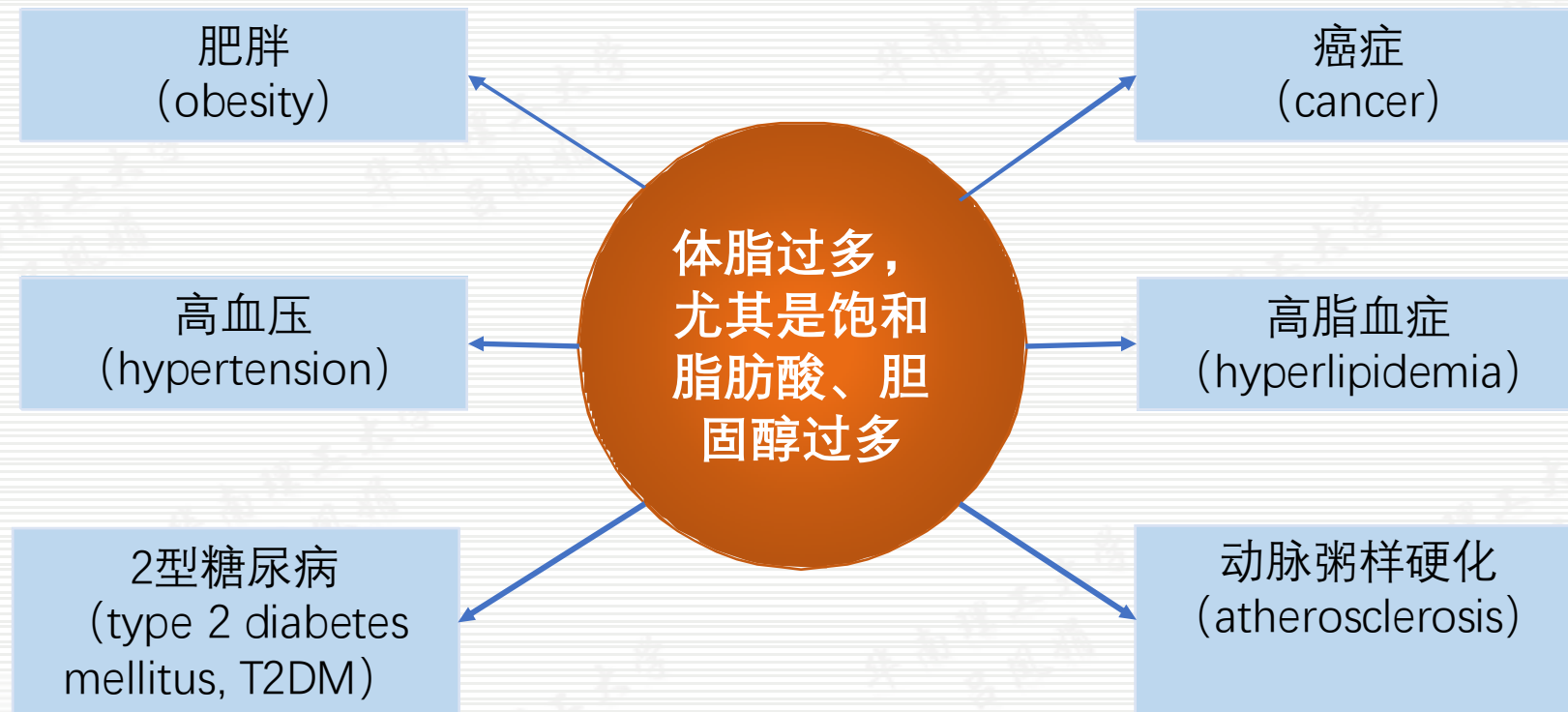
胆固醇及游离脂酸 → 肠粘膜细胞
(酯化成CE)

溶血磷脂及游离脂酸 → 肠粘膜细胞
(酯化成PL)

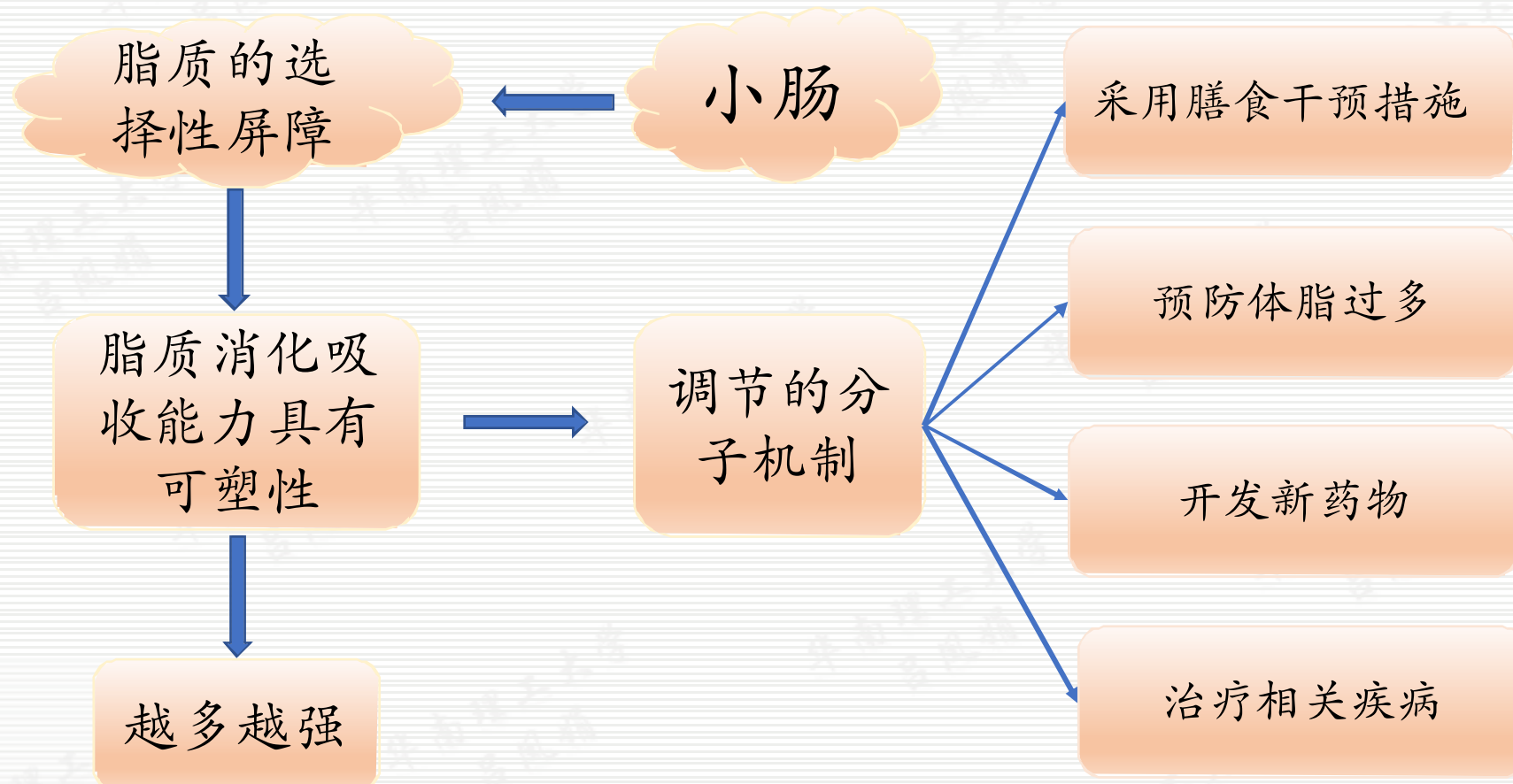
TG、CE、PL + 载脂蛋白(apo) B48、
C、AI、AIV

乳糜微粒
(chylomicron, CM) → 淋巴管 → 血循环

三、脂质消化吸收在维持机体脂质平衡中具有重要作用



三、脂质消化吸收在维持机体脂质平衡中具有重要作用



第三节

甘油三酯的代谢

Metabolism of Triglyceride

本节主要内容

- 甘油三酯的合成代谢
- 脂肪酸的合成代谢
- 甘油三酯的分解代谢
 - 脂肪动员
 - 甘油进入糖代谢
 - 脂酸的 β 氧化
 - 脂酸的其他氧化方式
 - 酮体的生成和利用

一、不同来源脂肪酸在不同器官以不完全相同的途径合成甘油三酯

（一）合成主要场所

肝脏：肝内质网合成的TG，组成VLDL入血。

VLDL生成障碍 → 脂肪肝

脂肪组织：主要以CM或VLDL中的FA合成脂肪，
也利用葡萄糖为原料合成脂肪。

小肠粘膜：利用脂肪消化产物再合成脂肪。

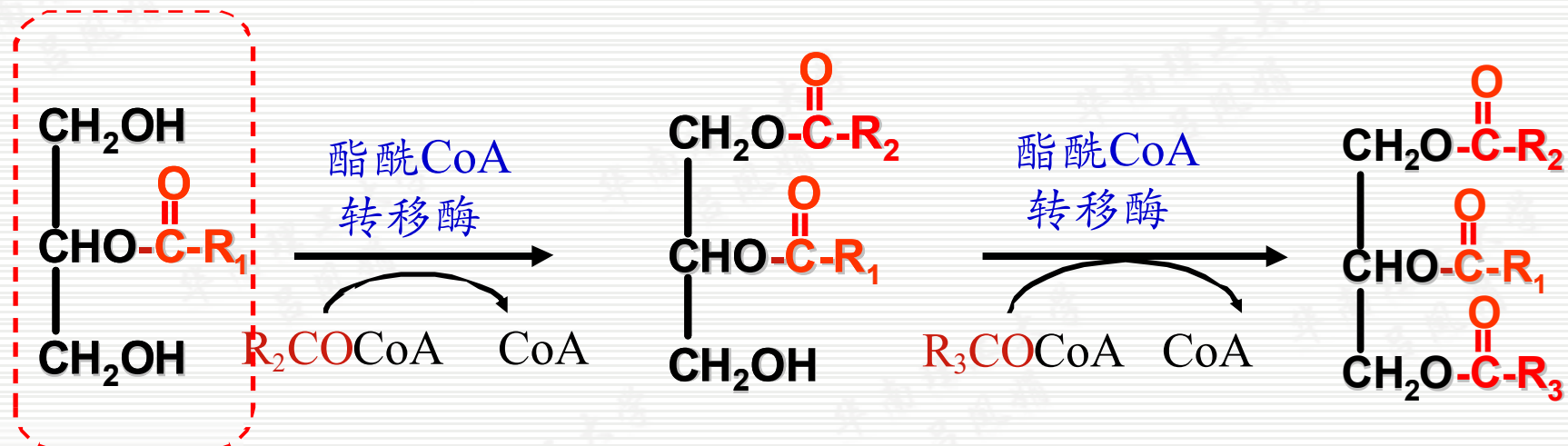
（二）合成原料

- 甘油和脂酸主要来自于葡萄糖代谢
- CM中的FFA（来自食物脂肪）

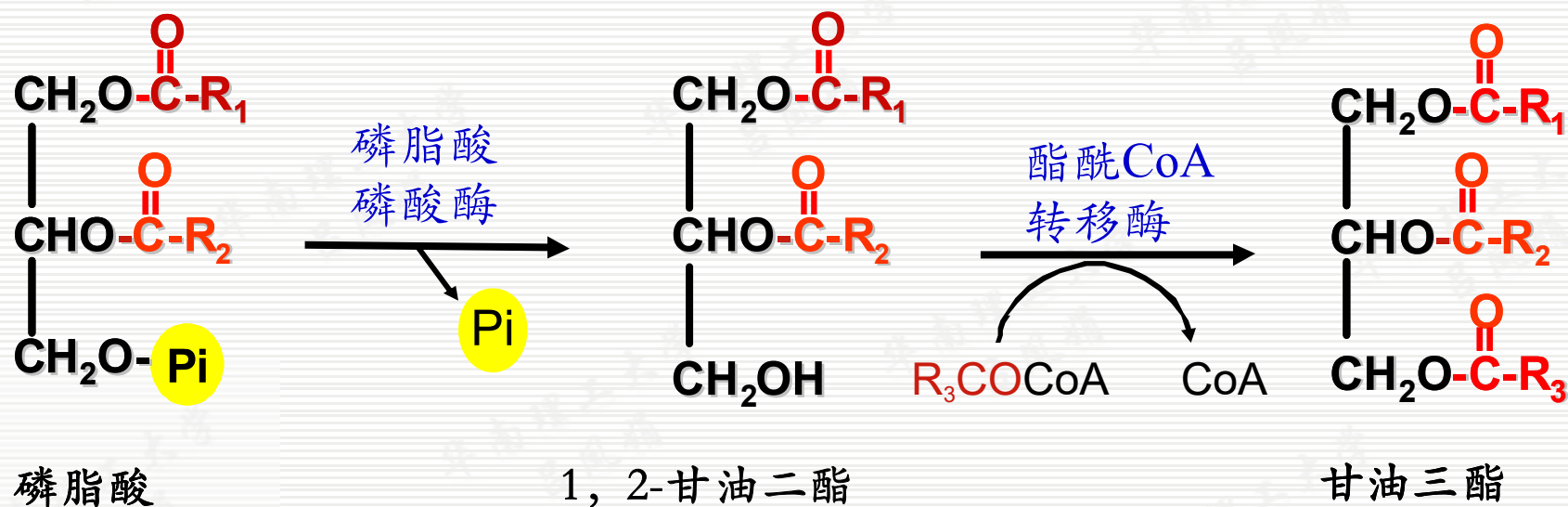
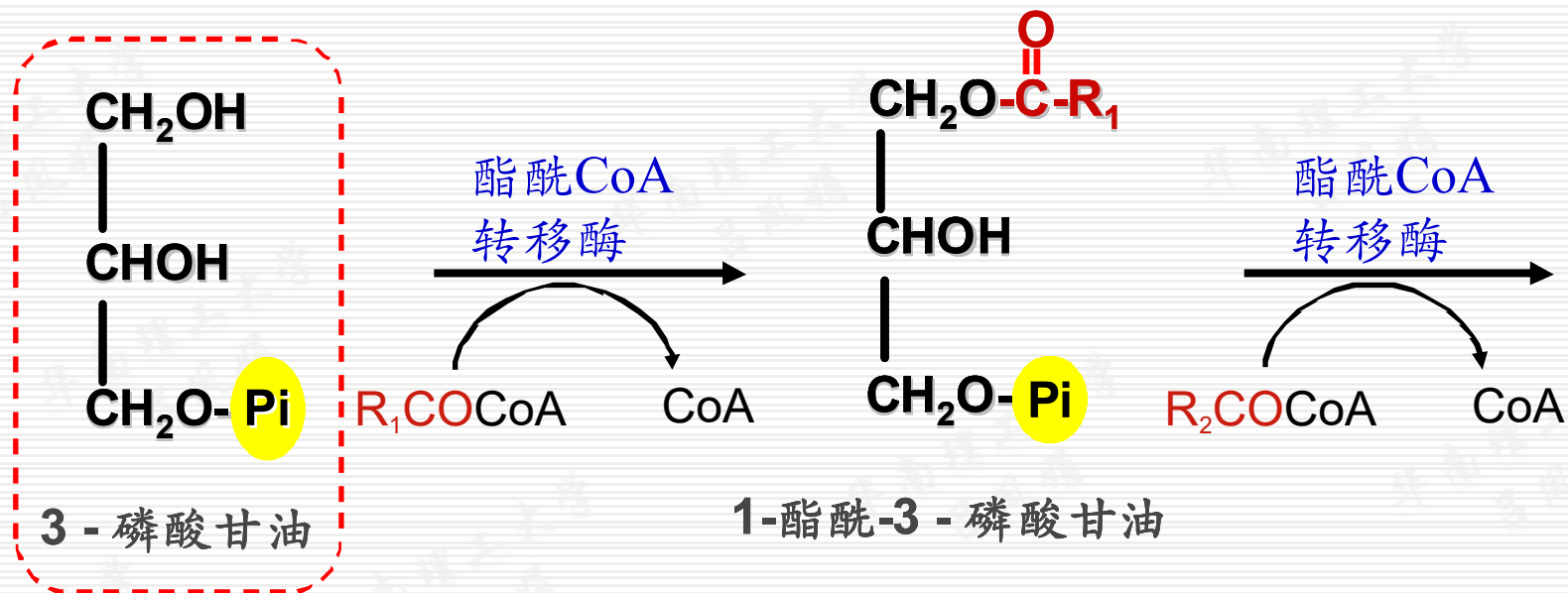
（三）合成基本过程

1. 甘油一酯途径（小肠粘膜细胞）
2. 甘油二酯途径（肝、脂肪细胞）

■ 甘油一酯途径



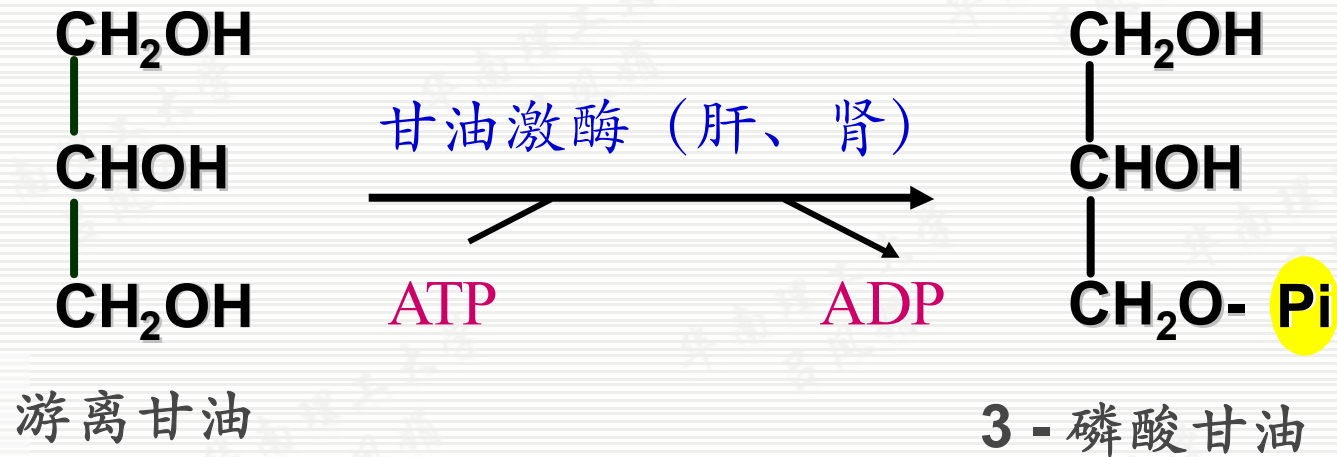
甘油二酯途径



➤ 3-磷酸甘油主要来自糖代谢。

➤ 肝、肾等组织含有甘油激酶，可利用游离甘油。

➤ 脂肪组织缺乏甘油激酶。



二、内源性脂肪酸的合成

组织：肝（主要）、肾、脑、肺、乳腺及脂肪等组织

1、软脂酸的合成

胞液

乙酰辅酶A



2、碳链延长

线粒体、
内质网

软脂酸

(一) 软脂酸的合成

原料：乙酰CoA、ATP、 HCO_3^- 、NADPH、 Mn^{2+}

■ 乙酰CoA的主要来源:

Glc (主要) $\xrightarrow{\text{green}} \xrightarrow{\text{green}}$ 乙酰CoA $\xleftarrow{\text{blue}} \xleftarrow{\text{blue}}$ 氨基酸

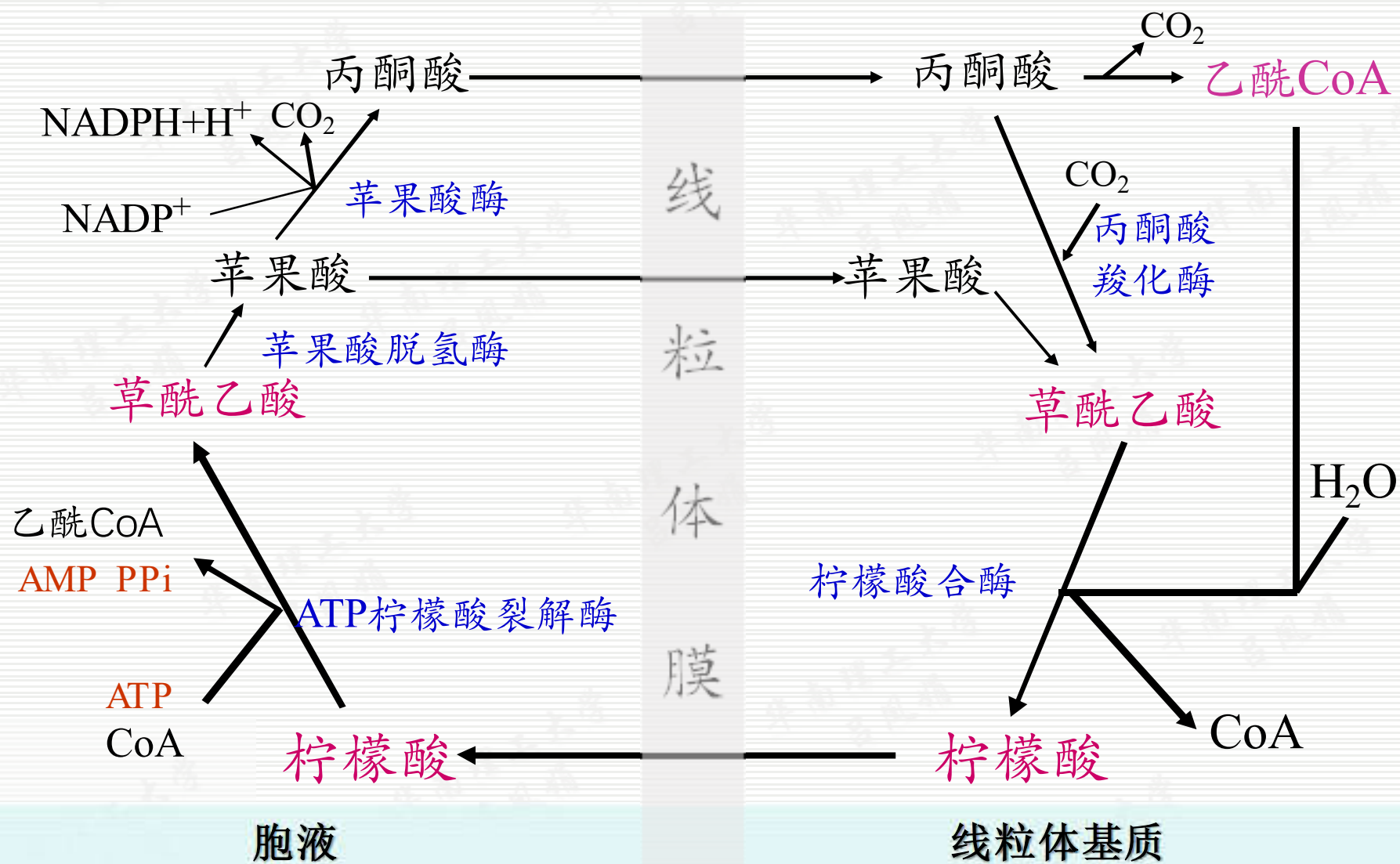
乙酰CoA全部在线粒体内产生，通过 柠檬酸-丙酮酸循环(citrate pyruvate cycle)出线粒体。

■ NADPH的来源:

磷酸戊糖途径 (主要来源)

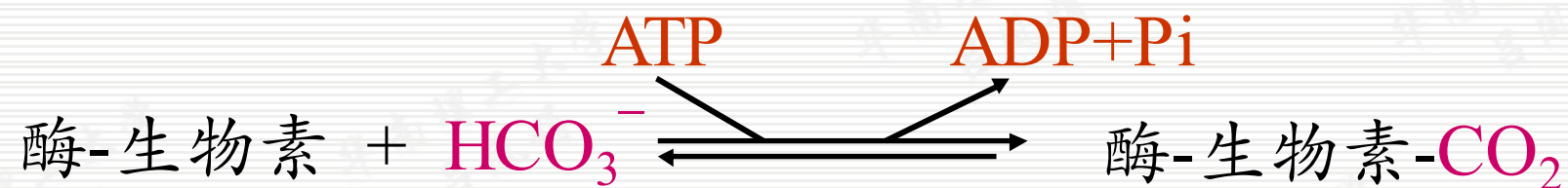
胞液中 异柠檬酸脱氢酶 及 苹果酸酶 催化的反应
(少量)

柠檬酸-丙酮酸循环



3.一分子软脂酸由1分子乙酰CoA与7分子丙二酸单酰CoA缩合而成

(1) 丙二酸单酰CoA的合成: 乙酰CoA羧化酶



■ 总反应式:



乙酰CoA羧化酶是脂肪酸合成的关键酶

- 辅基是生物素， Mn^{2+} 是激活剂。
- 活性受别构调节和共价修饰调节。
- 无活性单体 \leftrightarrow 有活性多聚体
- 共价修饰：AMP激活的蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK）催化发生（79、1200及1215位丝氨酸残基）磷酸化而失活。

(2) 脂酸合成

从乙酰CoA及丙二酸单酰CoA合成长链脂肪酸，是一个重复加成过程，每次延长2个碳原子。

各种生物合成脂肪酸的过程基本相似。

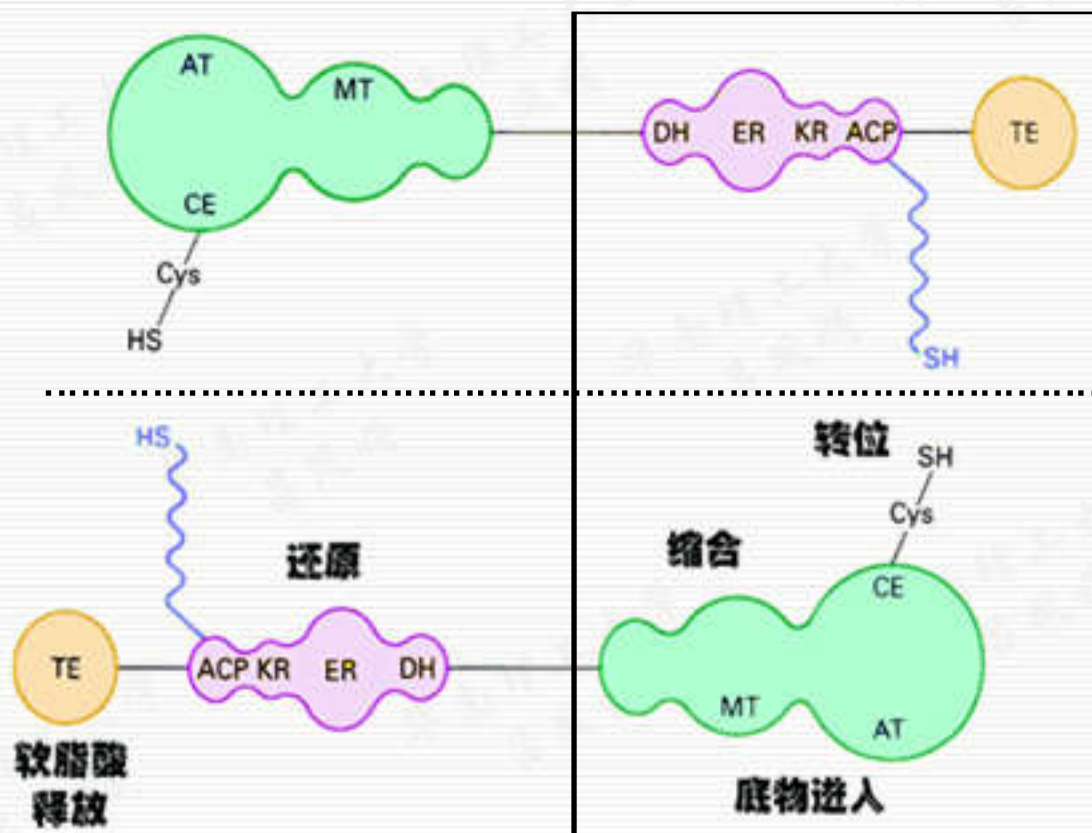
➤大肠杆菌脂肪酸合酶复合体

有7种酶蛋白（酰基载体蛋白、乙酰基转移酶、 β -酮脂酰合酶、丙二酸单酰转移酶、 β -酮脂酰还原酶、脱水酶和烯脂酰还原酶），聚合在一起构成多酶体系。

酰基载体蛋白：脂酰基载体。

■ 哺乳类动物脂肪酸合酶

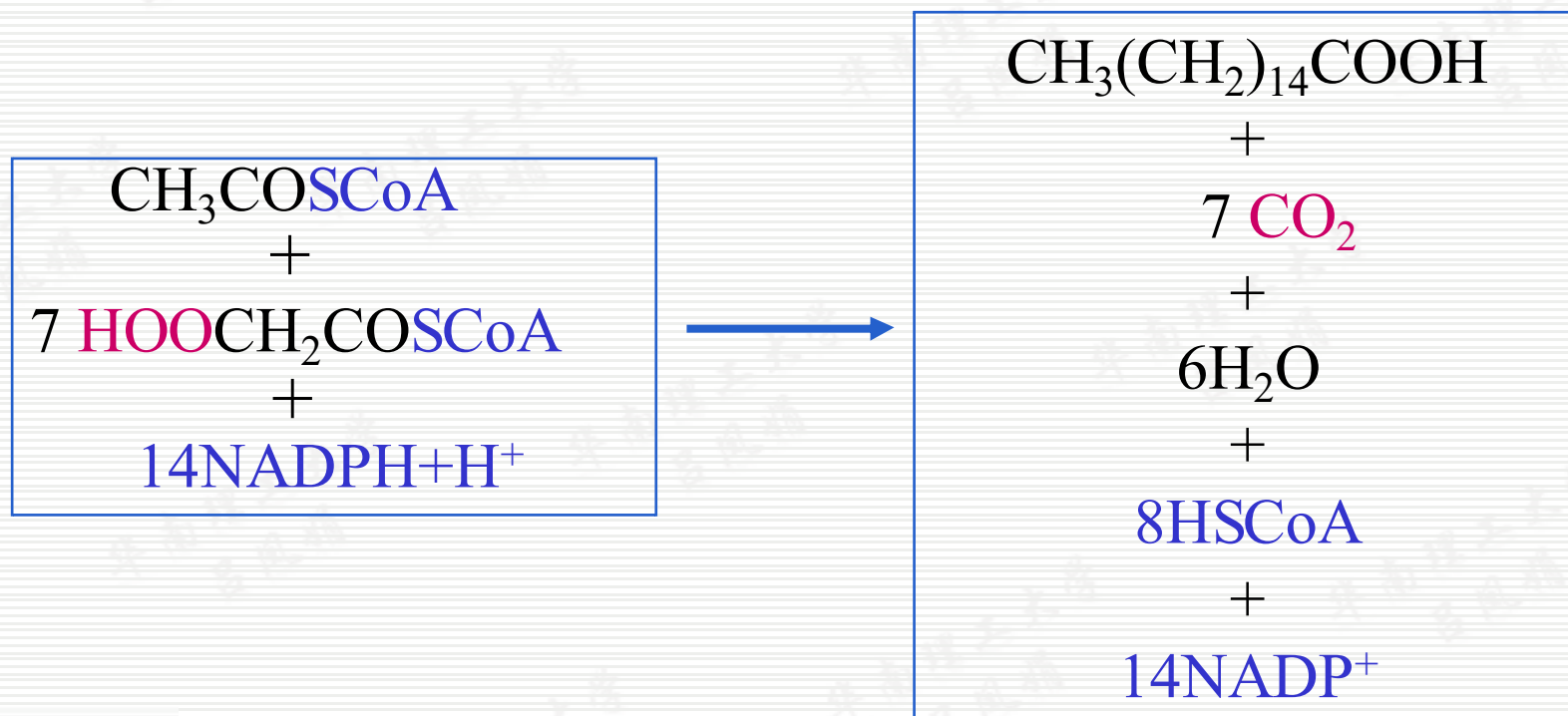
7种酶活性都在一条多肽链上，属**多功能酶**，
由一个基因编码；有活性的酶为两相同亚基首尾
相连组成的二聚体。



三个结构域：

- 底物进入缩合单位
- 还原单位
- 软脂酰释放单位

■ 软脂酸合成的总反应:



（二）软脂酸延长在内质网和线粒体内进行

1. 脂肪酸碳链在内质网中的延长

以丙二酸单酰CoA为二碳单位供体，由NADPH+H⁺ 供氢经缩合、加氢、脱水、再加氢等一轮反应增加2个碳原子，合成过程类似软脂酸合成，但脂酰基连在CoASH上进行反应，可延长至24碳，以18碳硬脂酸为最多。

2. 脂肪酸碳链在线粒体中的延长

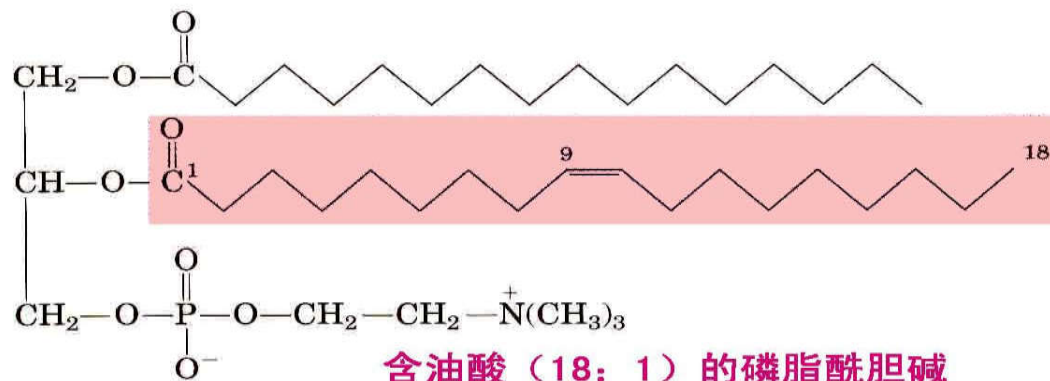
以乙酰 CoA 为二碳单位供体，由 $\text{NADPH} + \text{H}^+$ 供氢，过程与 β -氧化的逆反应基本相似，需 α - β 烯酰还原酶，一轮反应增加 2 个碳原子，可延长至 24 碳或 26 碳，以硬脂酸最多。

(三) 不饱和脂酸的合成需多种去饱和酶催化

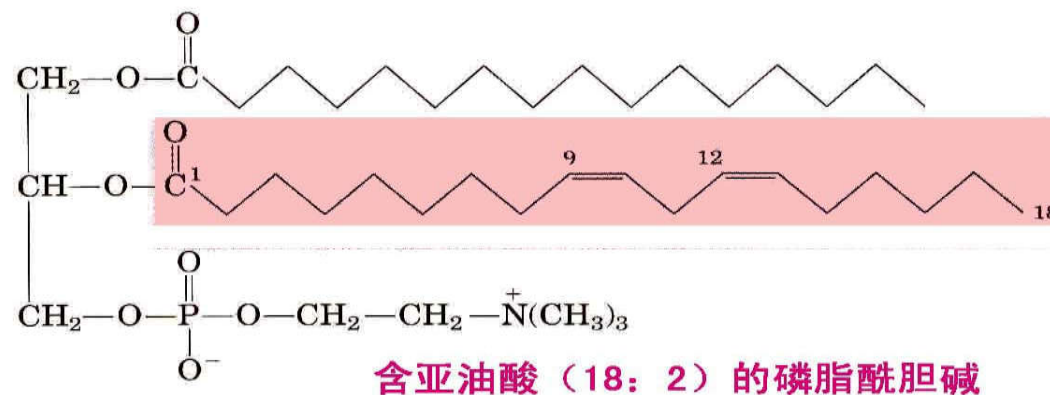
动物：有 Δ^4 、 Δ^5 、 Δ^8 、 Δ^9 去饱和酶，镶嵌在内质网上，脱氢过程有线粒体外电子传递系统参与。

植物：有 Δ^9 、 Δ^{12} 、 Δ^{15} 去饱和酶

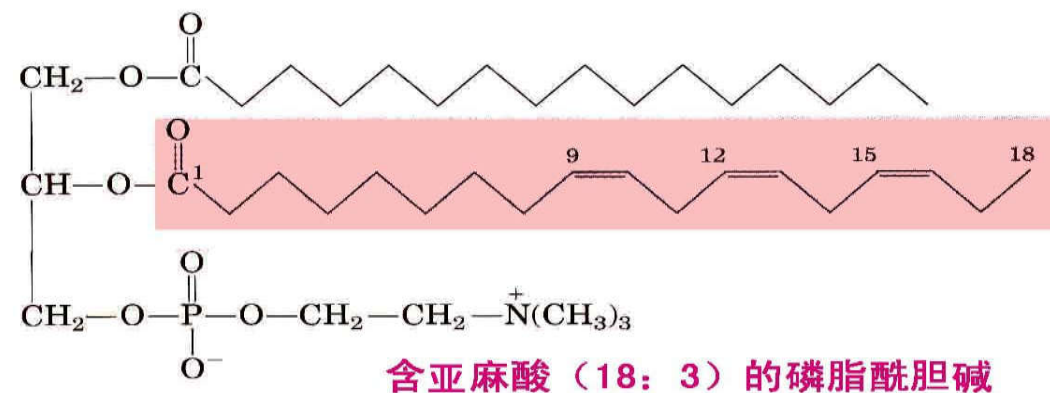
亚油酸的合成



去饱和酶↓



去饱和酶↓



（四）脂肪酸合成受代谢物和激素调节

1. 代谢物改变原料供应量和乙酰CoA羧化酶活性调节脂肪酸合成

乙酰CoA羧化酶的别构调节物

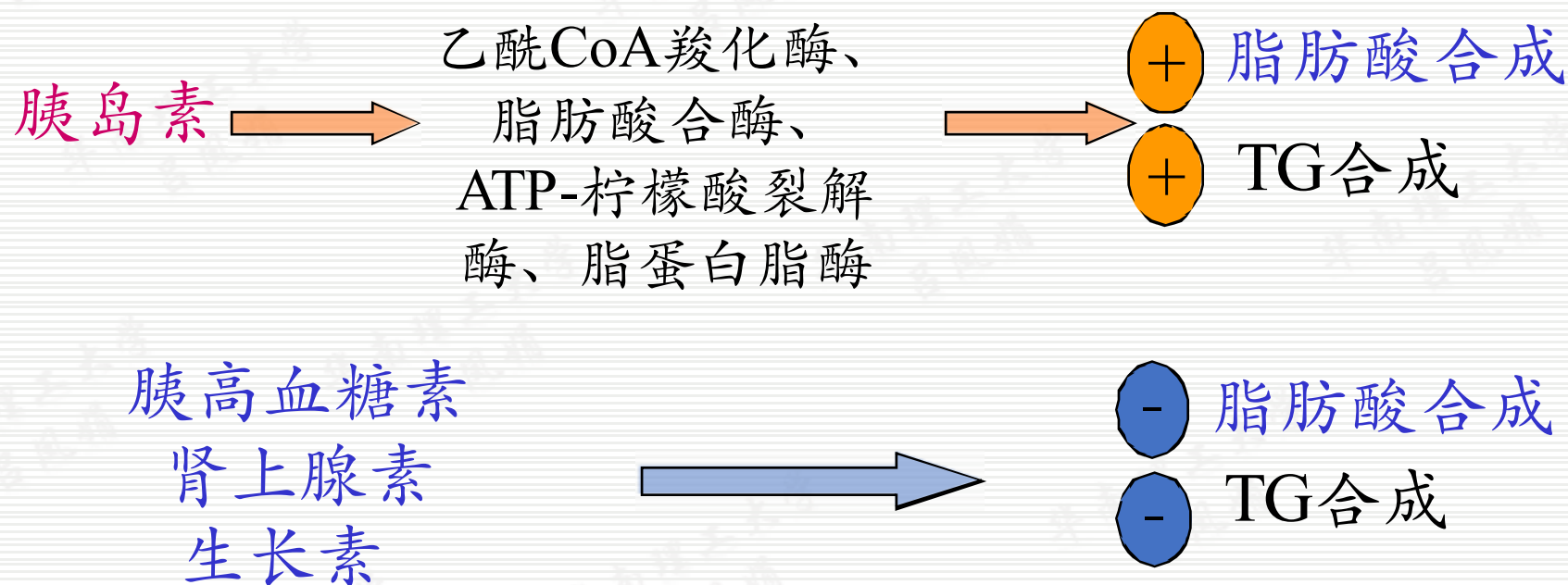
抑制剂：软脂酰CoA及其他长链脂酰CoA

激活剂：柠檬酸、异柠檬酸

进食糖类而糖代谢加强，NADPH及乙酰CoA供应增多，异柠檬酸及柠檬酸堆积，有利于脂酸的合成。

大量进食糖类也能增强各种合成脂肪有关的酶活性从而使脂肪合成增加。

2. 胰岛素是调节脂肪酸合成的主要激素



■ 乙酰CoA羧化酶的共价调节:

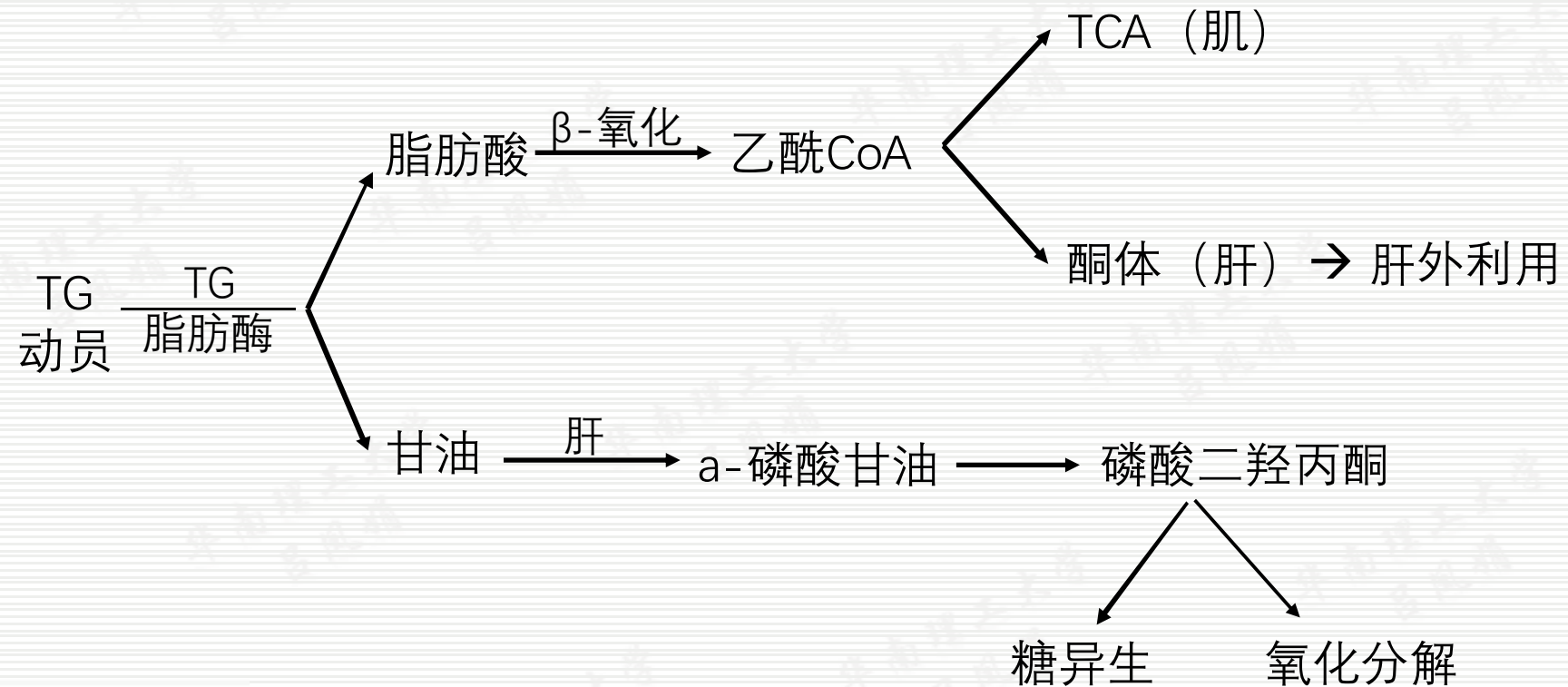
胰高血糖素: 激活AMPK, 使之磷酸化而失活

胰岛素: 通过磷蛋白磷酸酶, 使之去磷酸化而复活

3. 脂肪酸合酶可作为药物治疗的靶点

脂肪酸合酶（复合体组分）在很多肿瘤高表达。动物研究证明，脂肪酸合酶抑制剂可明显减缓肿瘤生长，减轻体重，是极有潜力的抗肿瘤和抗肥胖的候选药物。

三、甘油三酯的分解代谢



糖尿病为什么会酸中毒？



三、甘油三酯氧化分解产生大量 ATP供机体需要

（一）甘油三酯分解代谢从脂肪动员开始

➤ 定义

脂肪动员(fat mobilization)是指储存在脂肪细胞中的脂肪，在脂肪酶作用下逐步水解释放FFA及甘油供其他组织氧化利用的过程。

➤ 关键酶

激素敏感性甘油三酯脂肪酶

(hormone-sensitive triglyceride lipase , HSL)

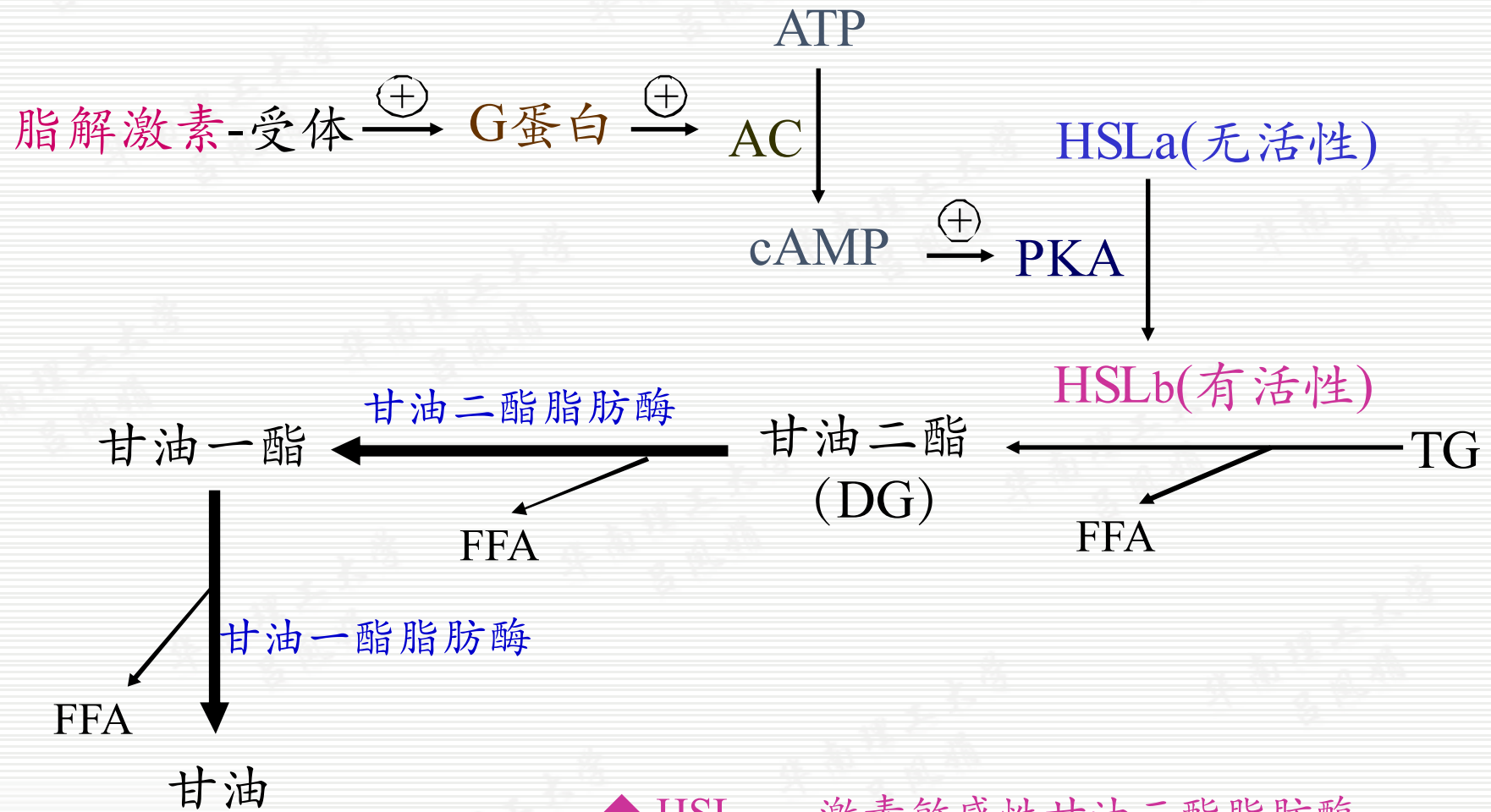
➤ 脂解激素

能促进脂肪动员的激素，如胰高血糖素、去甲肾上腺素、ACTH、TSH等。

➤ 对抗脂解激素因子

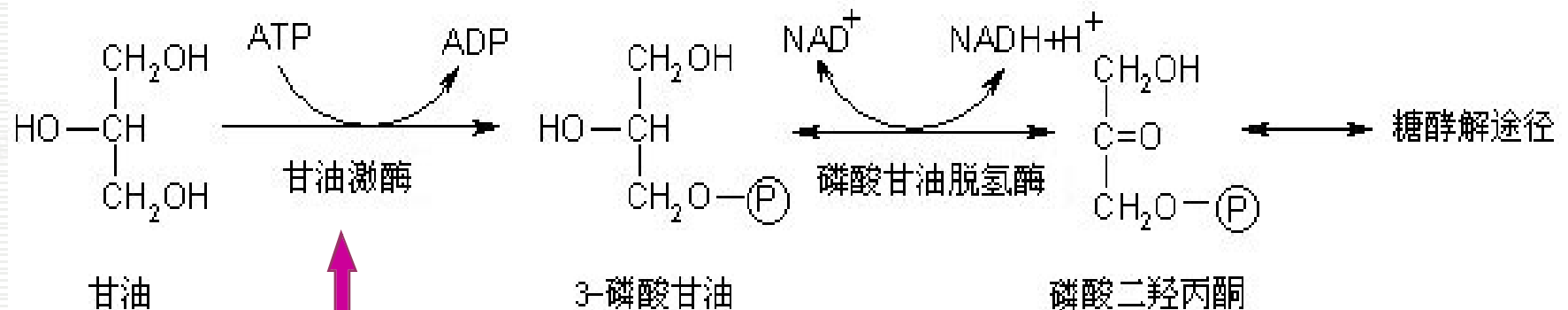
抑制脂肪动员，如胰岛素、前列腺素E₂、烟酸等。

■ 脂肪动员过程:



◆ HSL-----激素敏感性甘油三酯脂肪酶

(二) 甘油转变为3-磷酸甘油后被利用



肝、肾、肠
等组织

(三) β -氧化是脂肪酸分解的核心过程

1904年，努珀（F. Knoop）采用不能被机体分解的苯基标记脂肪酸 ω -甲基，喂养犬，检测尿液中的代谢产物。发现不论碳链长短，如果标记脂肪酸碳原子是偶数，尿中排出苯乙酸；如果标记脂肪酸碳原子是奇数，尿中排出苯甲酸。据此，努珀提出脂肪酸在体内氧化分解从羧基端 β -碳原子开始，每次断裂2个碳原子，即“ β -氧化学说”。

(三) β -氧化是脂肪酸分解的核心过程

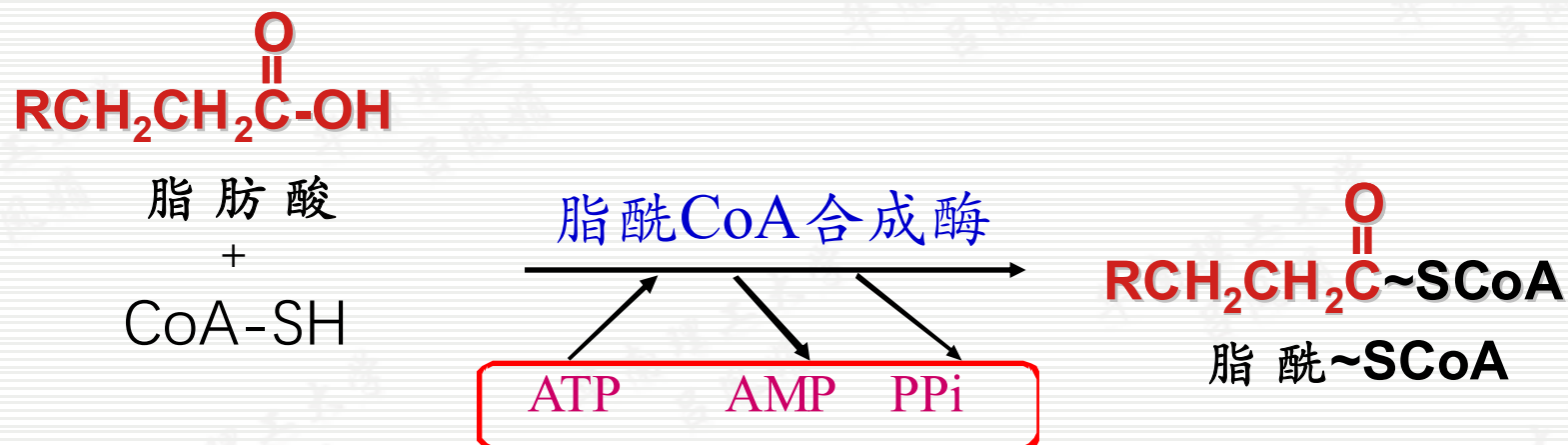
➤ 部位

组 织：除脑组织外,大多数组织均可进行，
其中**肝、肌肉**最活跃。

亚细胞：胞液、线粒体

➤ 主要过程

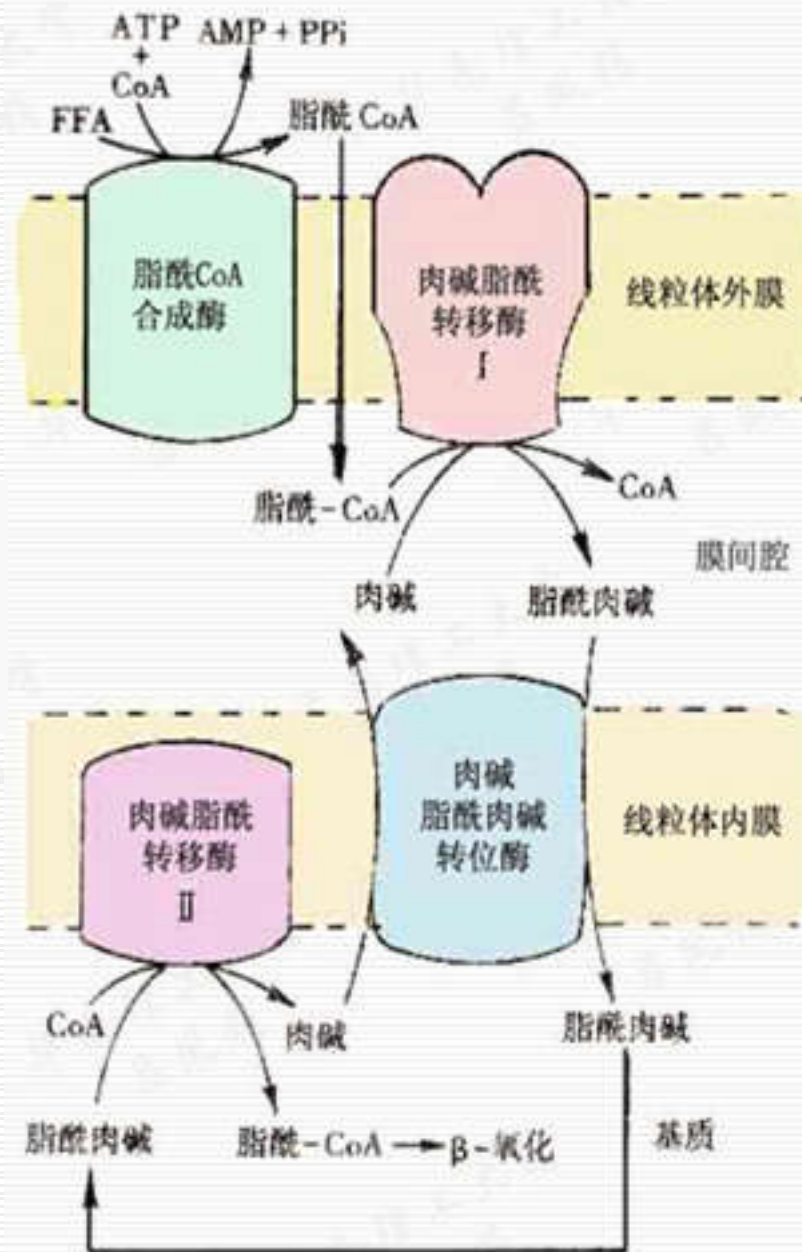
1. 脂肪酸的活化形式为脂酰CoA（胞液）



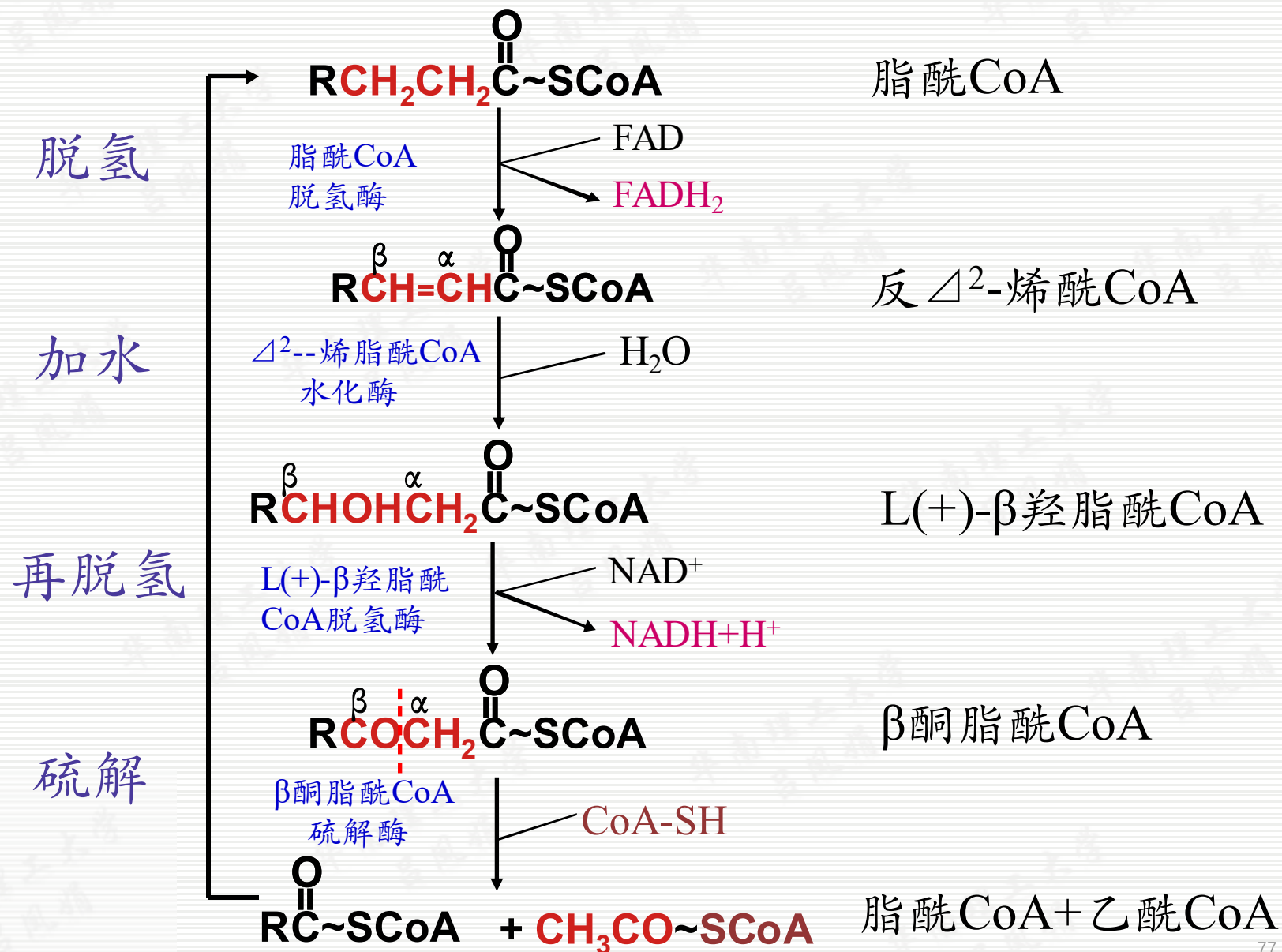
脂酰CoA合成酶(acyl-CoA synthetase)存在于内质网及线粒体外膜上。

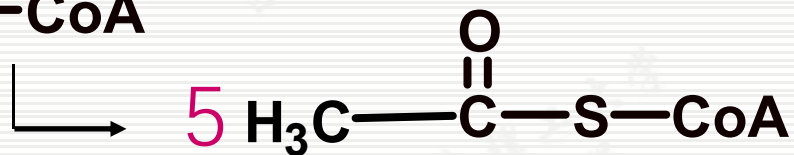
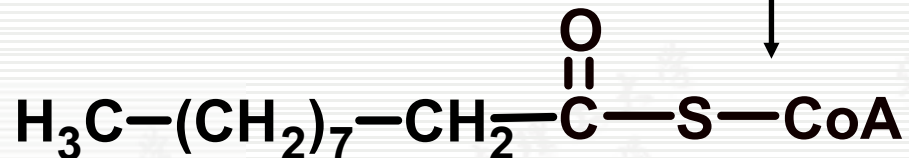
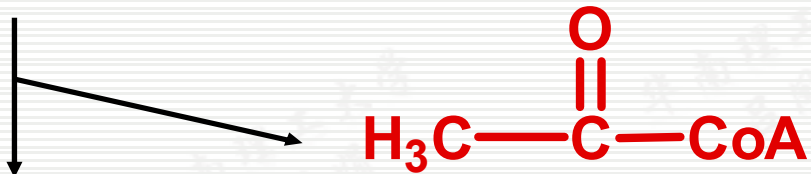
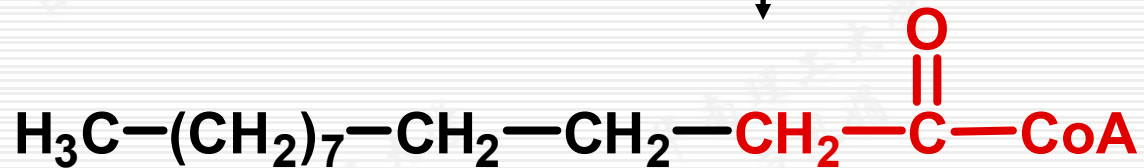
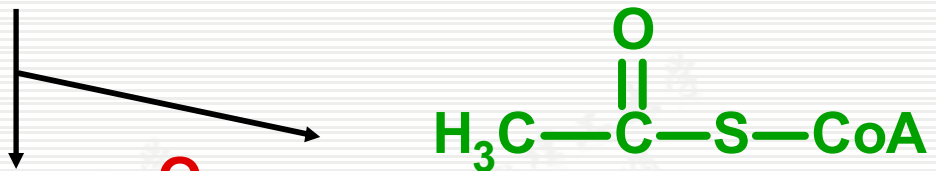
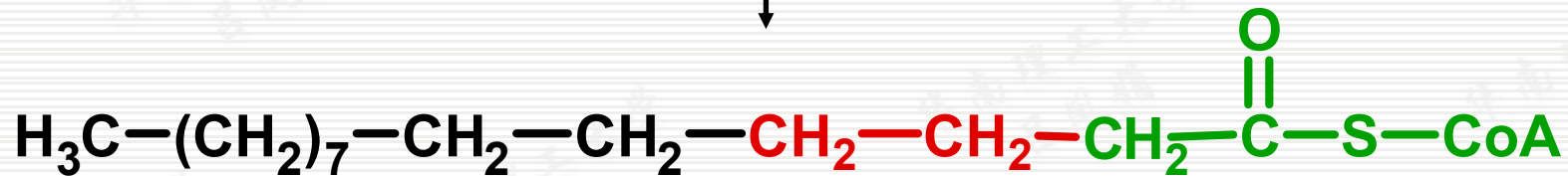
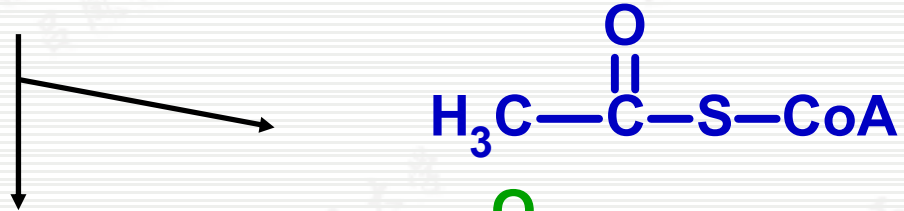
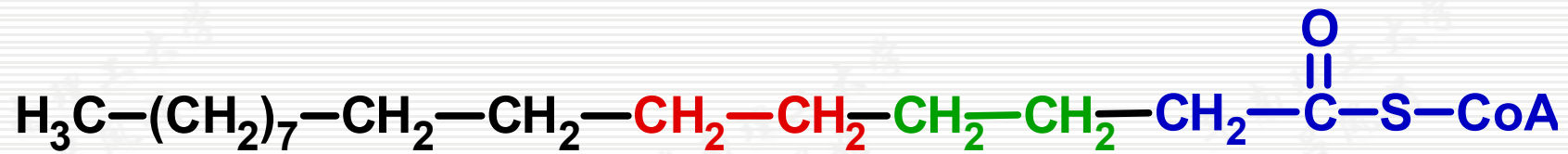
2. 脂酰CoA经肉碱转运进入线粒体

肉碱脂酰转移酶I (carnitine acyl transferase I) 是脂酸 β -氧化的关键酶。



3. 脂酰CoA分解产生乙酰CoA、FADH₂、NADH





4. 脂肪酸氧化是机体ATP的重要来源

—— 以16碳软脂酸的氧化为例

活化：消耗2个高能磷酸键

β -氧化：

每轮循环

四个重复步骤：脱氢、水化、再脱氢、硫解

产物：1分子乙酰CoA

1分子少两个碳原子的脂酰CoA

1分子NADH+H⁺

1分子FADH₂

7 轮循环产物：8分子乙酰CoA

7分子NADH+H⁺

7分子FADH₂

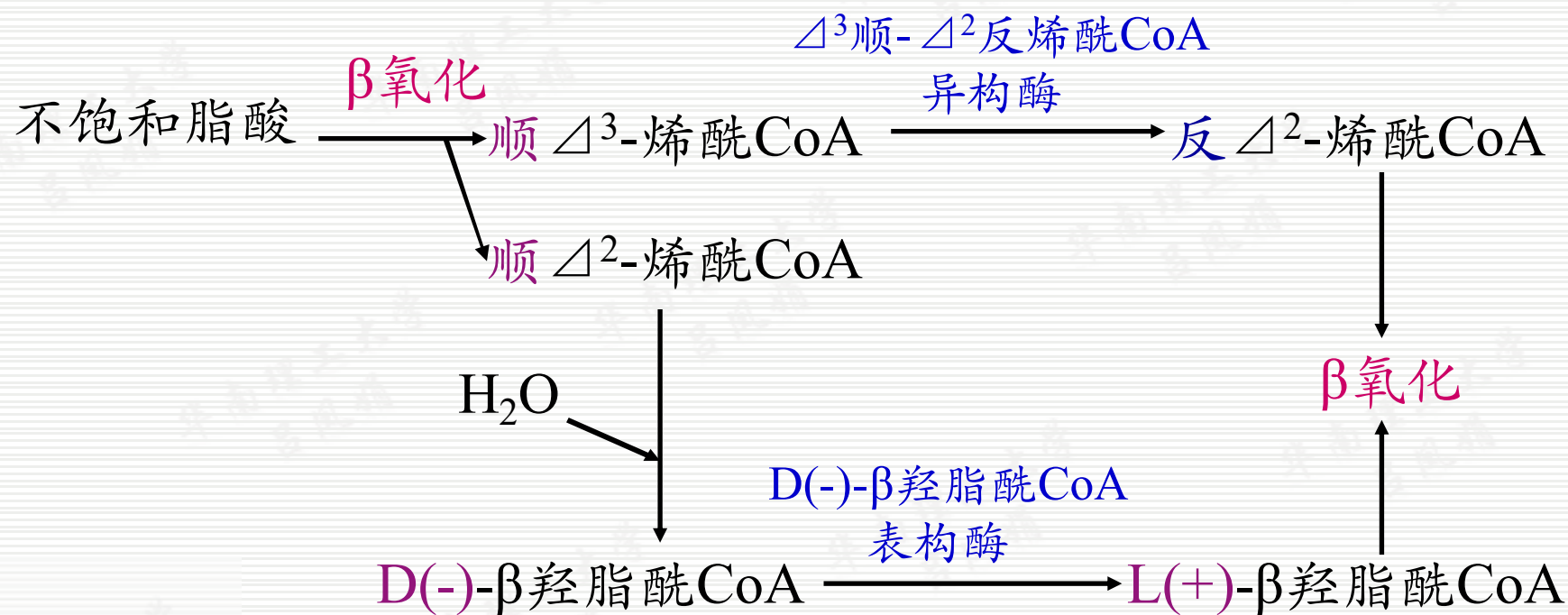
能量计算：

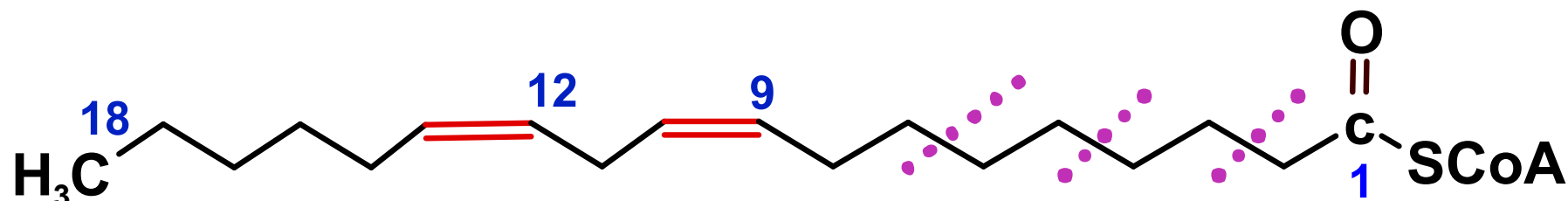
生成ATP $8 \times 10 + 7 \times 2.5 + 7 \times 1.5 = 108$

净生成ATP $108 - 2 = 106$

(四) 不同的脂肪酸还有不同的氧化方式

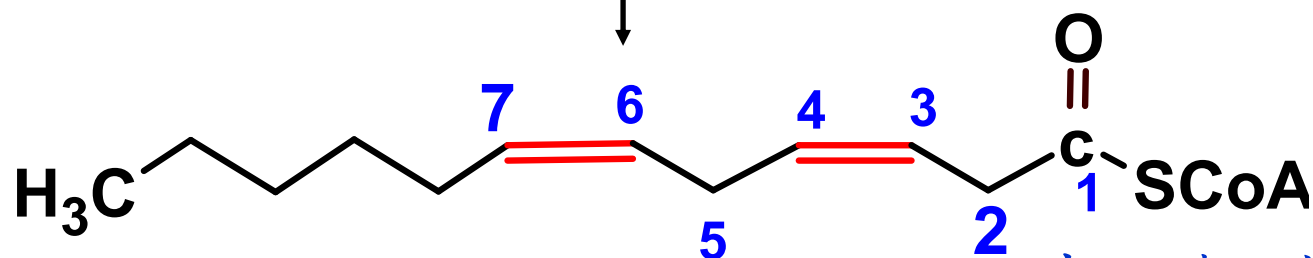
1. 不饱和脂酸 β -氧化需转变构型





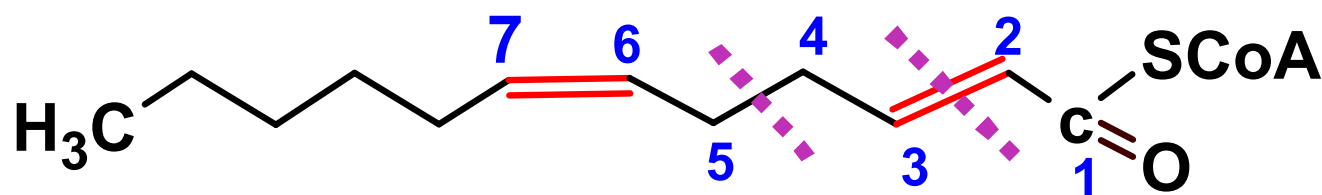
亚油酰CoA
(Δ^9 顺, Δ^{12} 顺)

3次 β 氧化



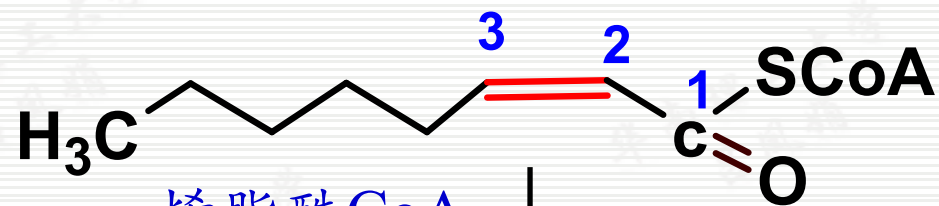
十二碳二烯脂酰CoA
(Δ^3 顺, Δ^6 顺)

Δ^3 顺, Δ^2 反-烯脂酰
CoA异构酶



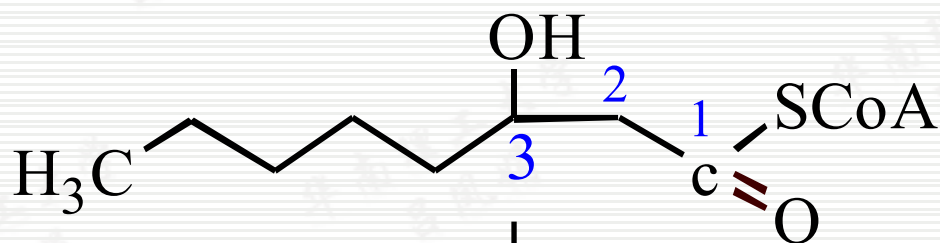
十二碳二烯脂酰CoA
(Δ^2 反, Δ^6 顺)

2次 β 氧化



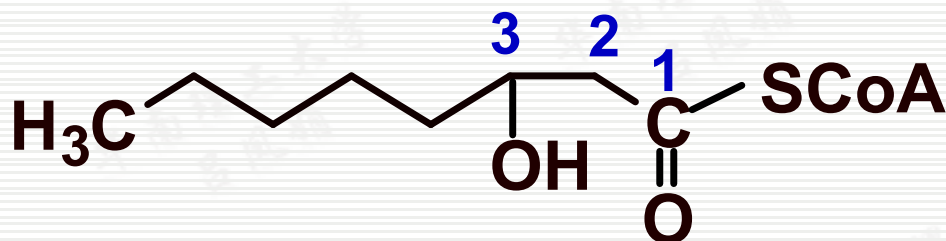
八碳烯脂酰CoA
(Δ^2 顺)

烯脂酰CoA
水化酶



D(+)- β -羟八碳脂酰CoA

β -羟脂酰CoA
表构酶



L(-)- β -羟八碳脂酰CoA

4次 β 氧化

4 乙酰CoA

2. 超长碳链脂肪酸需先在过氧化酶体氧化成较短碳链脂肪酸

长链脂酸(C_{20} 、 C_{22})

(过氧化酶体)

脂肪酸氧化酶

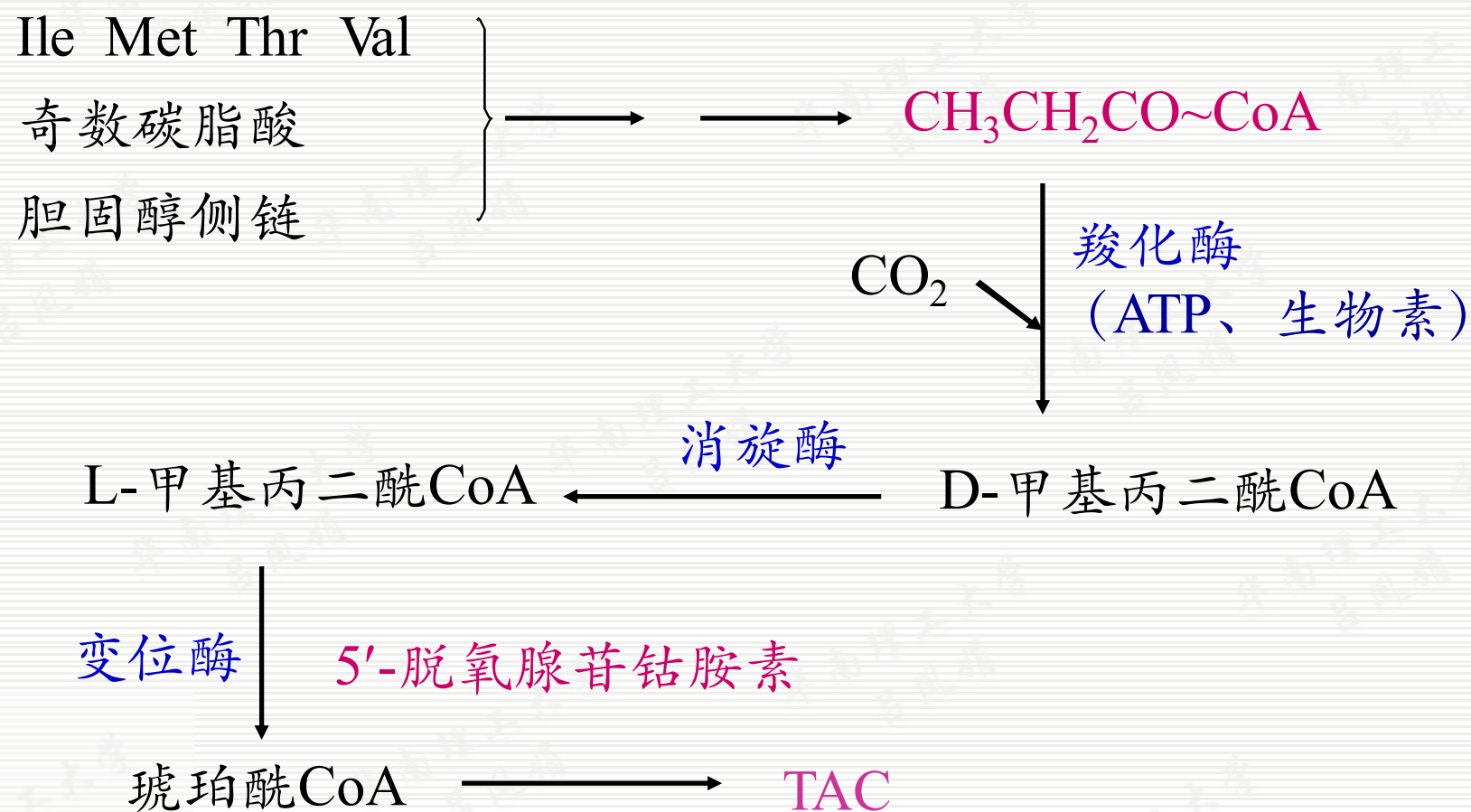
(FAD为辅酶)

较短链
脂酸

(线粒体)

β 氧化

3. 丙酰CoA转变为琥珀酰CoA进行氧化



4. 脂肪酸氧化还可从远侧甲基端进行

ω -氧化 (ω -oxidation)

与内质网紧密结合的脂肪酸 ω -氧化酶系由羧化酶、脱氢酶、NADP、NAD⁺及细胞色素P-450 (cytochrome P₄₅₀, Cyt P₄₅₀) 等组成。

脂肪酸 ω -甲基碳原子在脂肪酸 ω -氧化酶系作用下, 经 ω -羟基脂肪酸、 ω -醛基脂肪酸等中间产物, 形成 α , ω -二羧酸。这样, 脂肪酸就能从任一端活化并进行 β -氧化。

(五) 脂肪酸在肝分解可产生酮体

乙酰乙酸 (acetoacetate) 、 β -羟丁酸 (β -hydroxybutyrate)、丙酮 (acetone) 三者总称为酮体 (ketone bodies)。

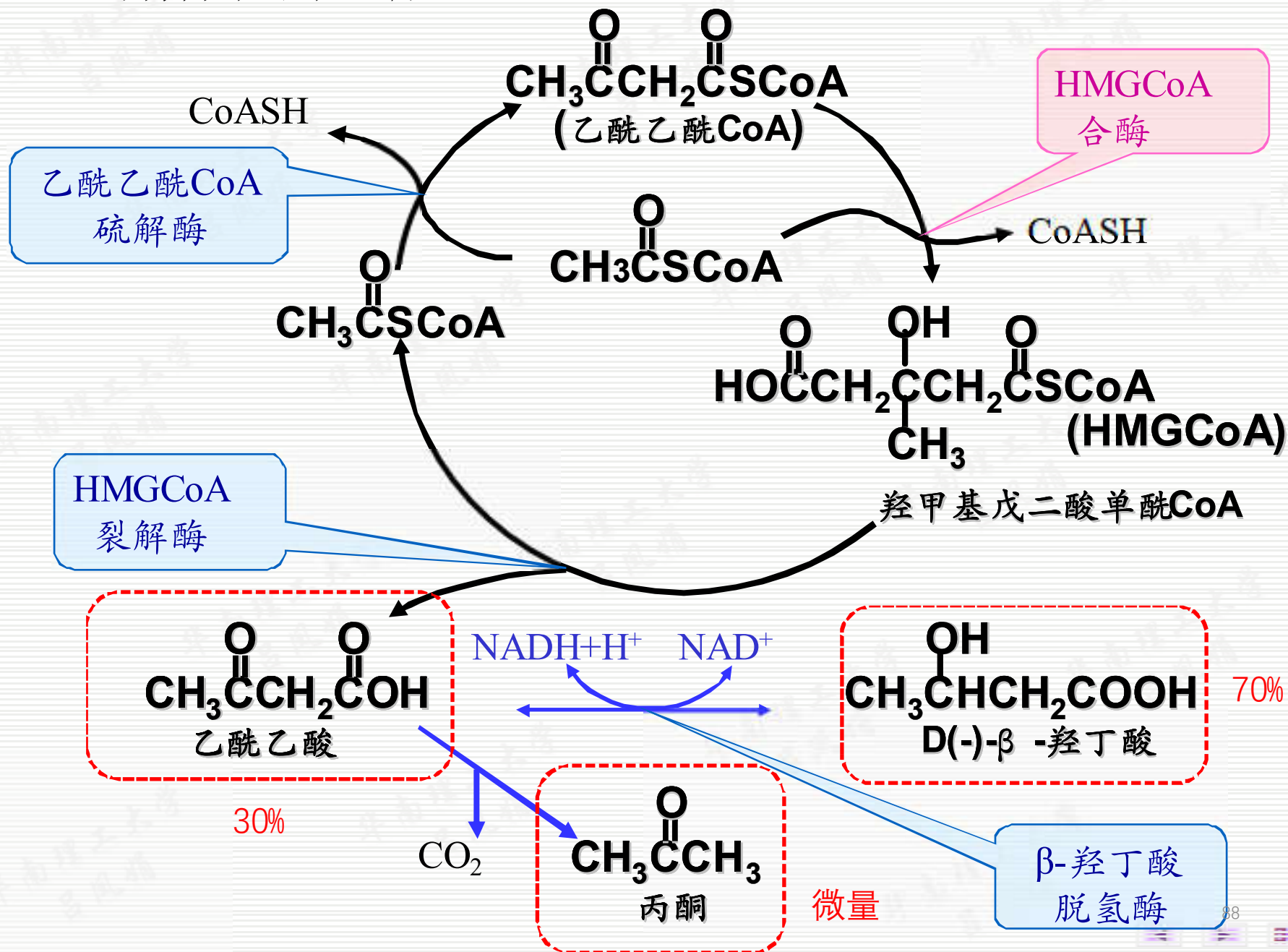
- 血浆水平：0.03~0.5mmol/L(0.3~5mg/dl)

- 代谢定位：

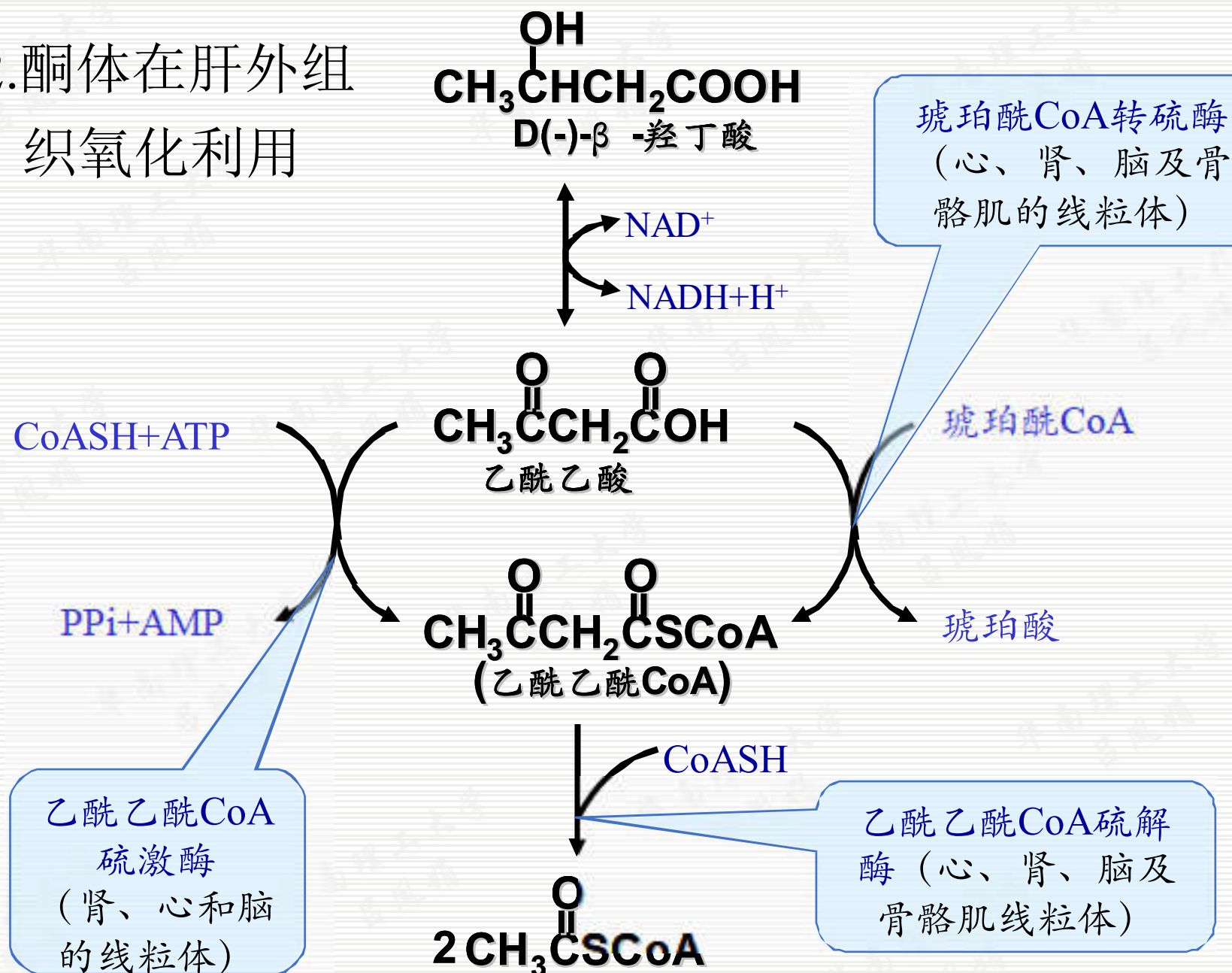
生成：肝细胞线粒体

利用：肝外组织（心、肾、脑、骨骼肌等）线粒体

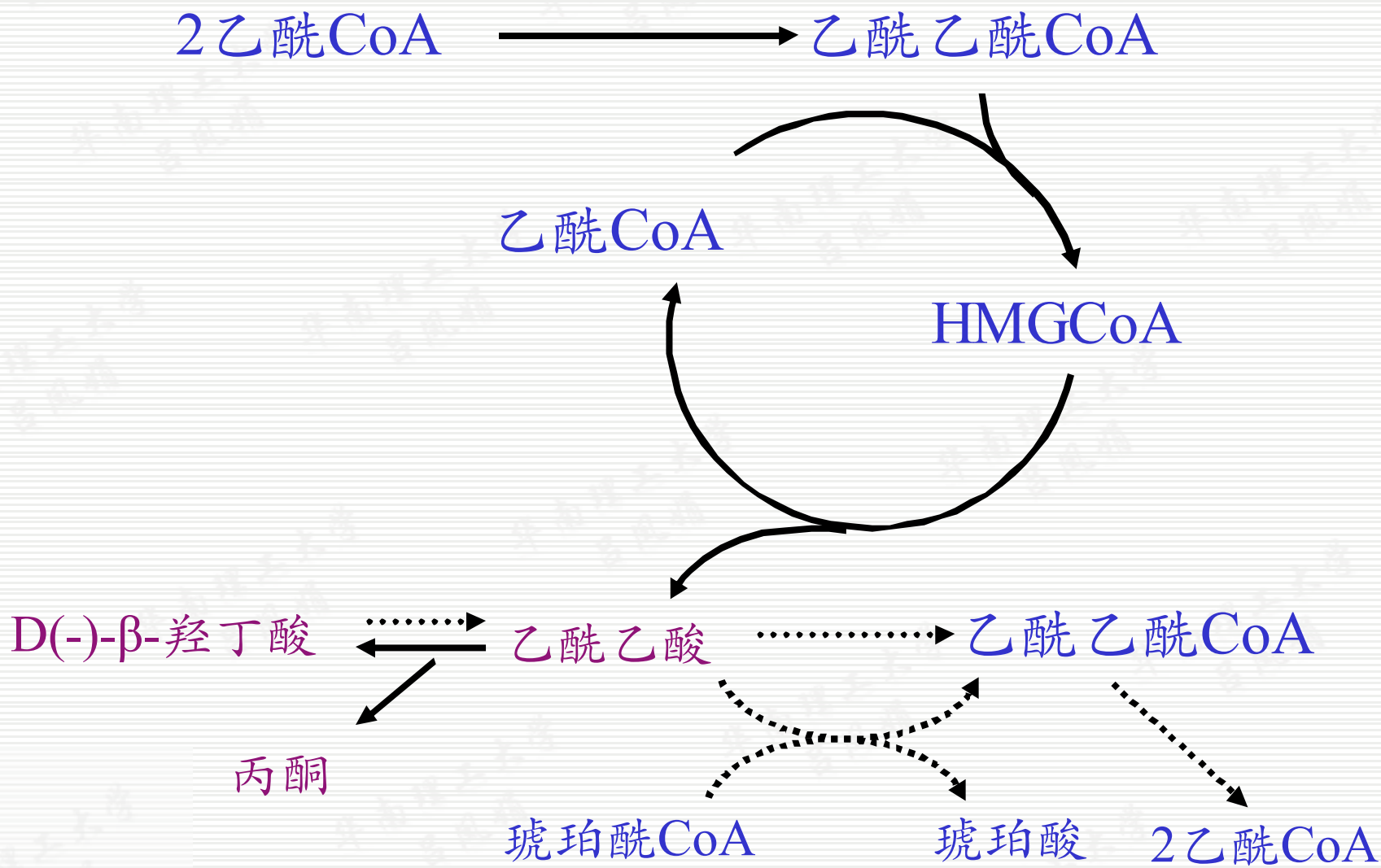
1.酮体在肝生成



2. 酮体在肝外组织氧化利用



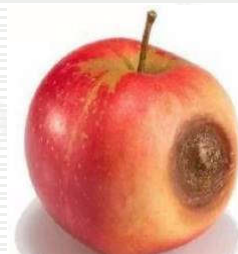
酮体的生成和利用的总示意图



3. 酮体是肝向肝外组织输出能量的重要形式

- 酮体是**肝脏输出能源**的一种形式。并且酮体可通过**血脑屏障**，是**肌肉**尤其是**脑组织**的重要能源。
- 酮体利用的增加可减少糖的利用，有利于**维持血糖水平恒定**，**节省蛋白质的消耗**。

糖尿病酮症酸中毒



喂，120吗？我可能
出现了糖尿病酮症
酸中毒……急救！

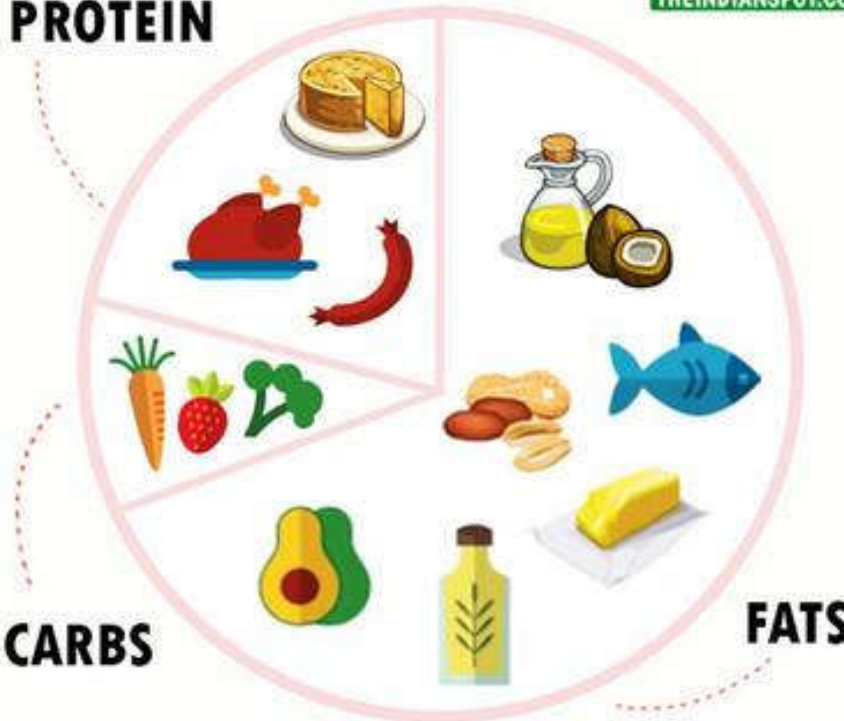
酮体中的乙酰乙
酸和 β -羟丁酸都
是酸性物质

生酮饮食真的健康吗？

KETOGENIC DIET WHAT TO EAT

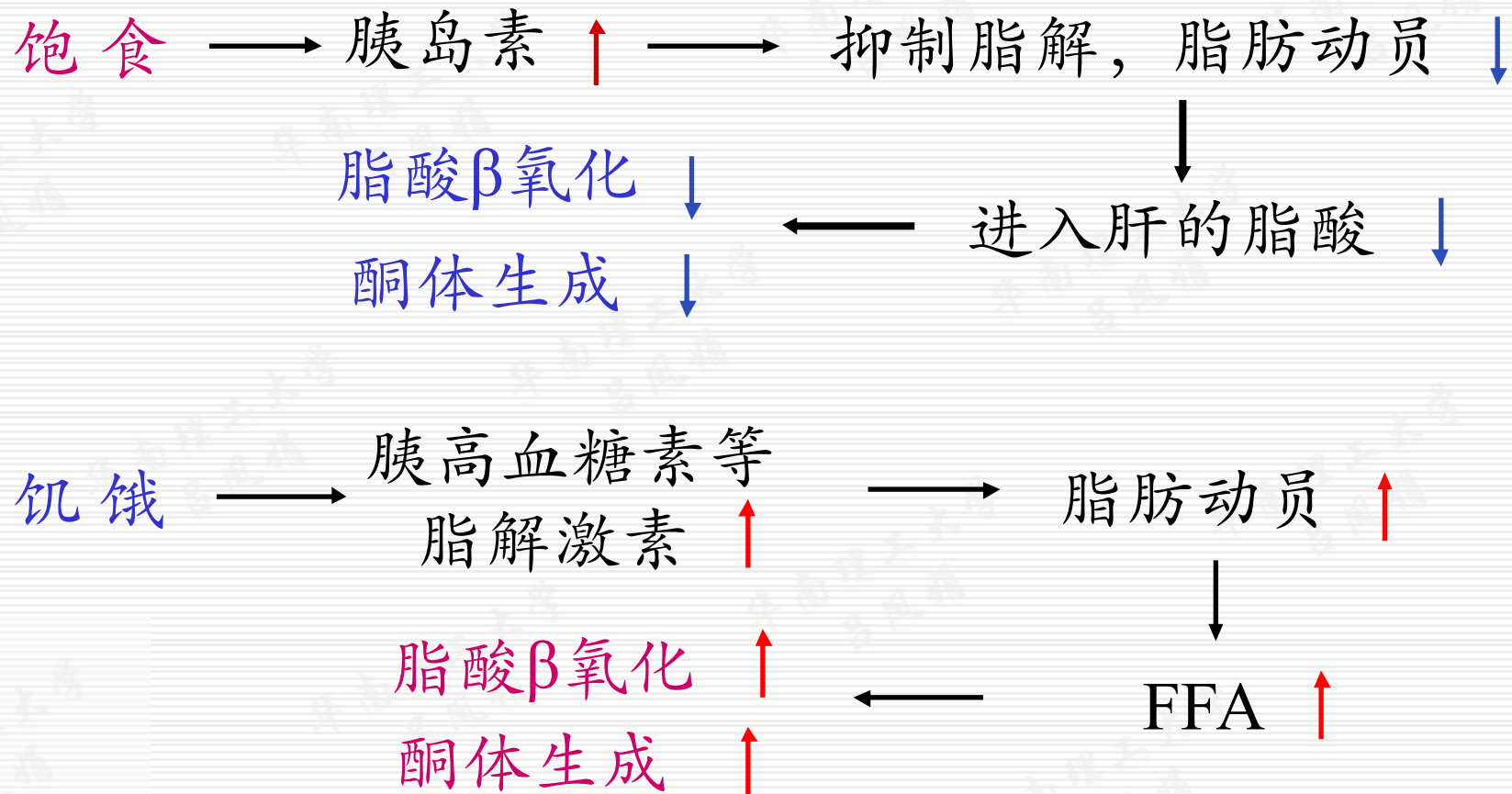
THEINDIANSPOT.COM

PROTEIN

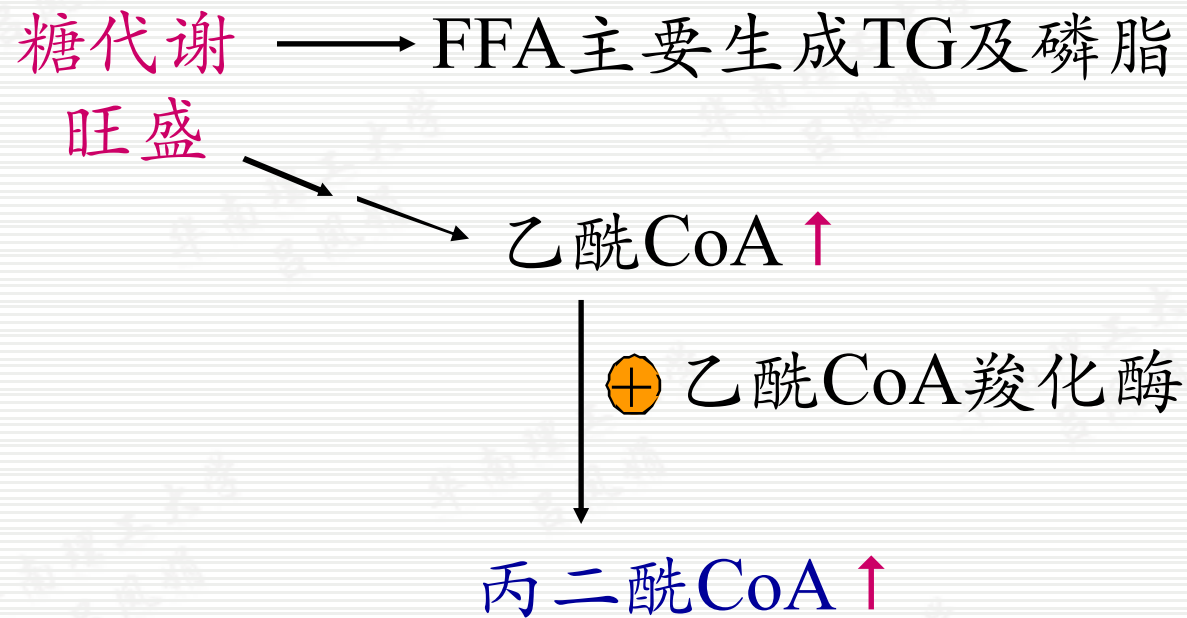


4. 酮体生成受多种因素调节

(1) 餐食状态影响酮体生成（主要通过激素的作用）



(2) 糖代谢影响酮体生成



反之，糖代谢减弱，脂酸 β -氧化及酮体生成均加强。

(3) 丙二酸单酰CoA抑制酮体生成

丙二酰CoA竞争性抑制肉碱脂酰转移酶I，抑制脂酰CoA进入线粒体，脂酸 β 氧化减弱，酮体生产减少。

第四节

磷脂的代谢

Metabolism of Phospholipid

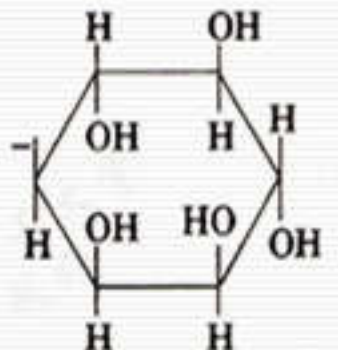
磷脂可分为甘油磷脂和鞘磷脂两类

- 磷脂 (phospholipids) 由甘油或鞘氨醇、脂肪酸、磷酸和含氮化合物组成。
- 分类:
 - 甘油磷脂：由甘油构成的磷脂（体内含量最多）
 - 鞘磷脂：由鞘氨醇构成的磷脂



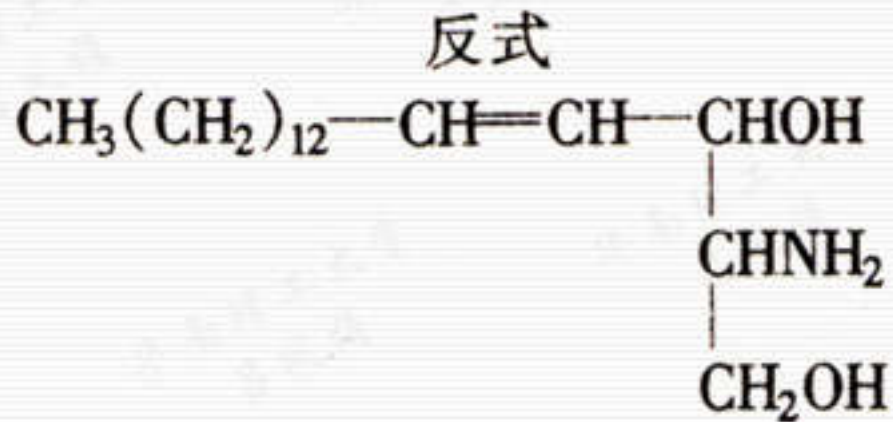
X指与磷酸羟基相连的取代基，包括胆碱、水、乙醇胺、丝氨酸、甘油、肌醇、磷脂酰甘油等。

机体内几类重要的甘油磷脂

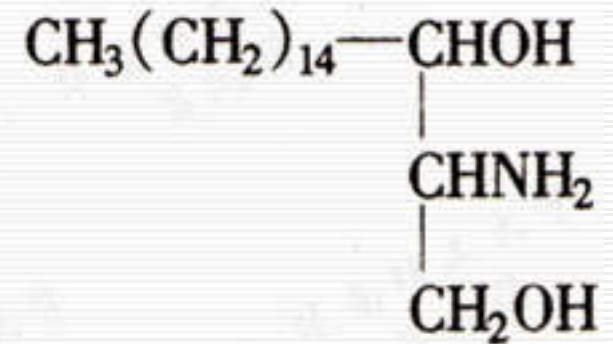
X-OH	X 取代基	甘油磷脂的名称
水	—H	磷脂酸
胆碱	—CH ₂ CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	磷脂酰胆碱(卵磷脂)
乙醇胺	—CH ₂ CH ₂ NH ₃ ⁺	磷脂酰乙醇胺(脑磷脂)
丝氨酸	—CH ₂ CHNH ₂ COOH	磷脂酰丝氨酸
甘油	—CH ₂ CHOHCH ₂ OH	磷脂酰甘油
磷脂酰甘油	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OCOR}_1 \\ \\ \text{O} \quad \text{HCOCOR}_2 \\ \quad \\ \text{—CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{O—P—OCH}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array} $	二磷脂酰甘油(心磷脂)
肌醇		磷脂酰肌醇

鞘脂(sphingolipids)

含鞘氨醇(sphingosine)或二氢鞘氨醇的脂类。



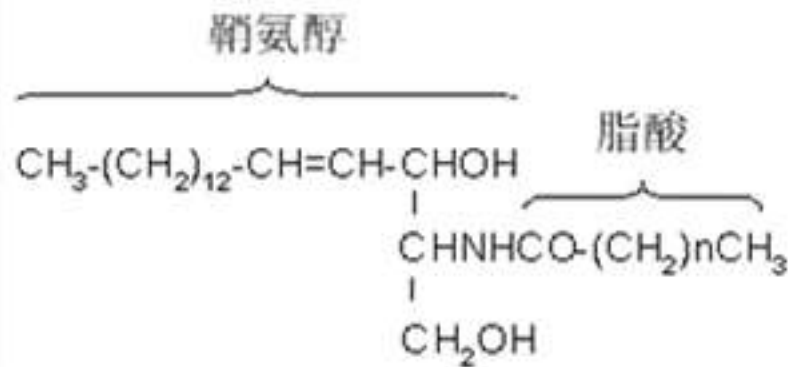
鞘氨醇



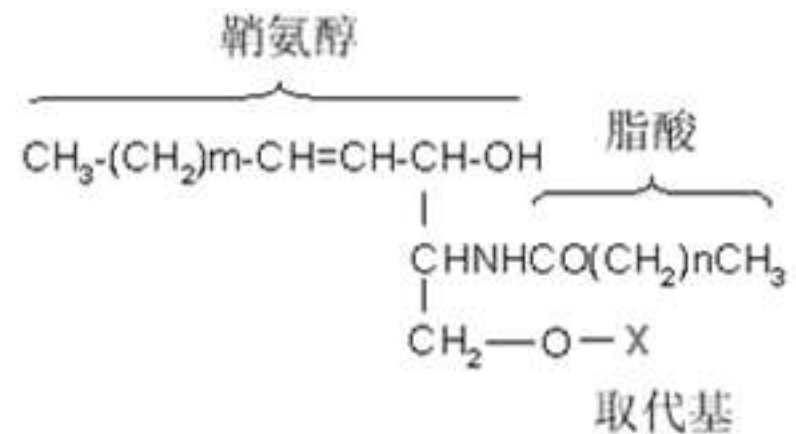
二氢鞘氨醇

鞘脂的母体结构是神经酰胺

鞘氨醇的氨基通过酰胺键与1分子长链脂酸相连形成神经酰胺(ceramide)，为鞘脂的母体结构。



神经酰胺



鞘脂

一、磷脂酸是甘油磷脂合成的重要中间产物

（一）甘油磷脂合成的原料来自糖、脂质和氨基酸代谢

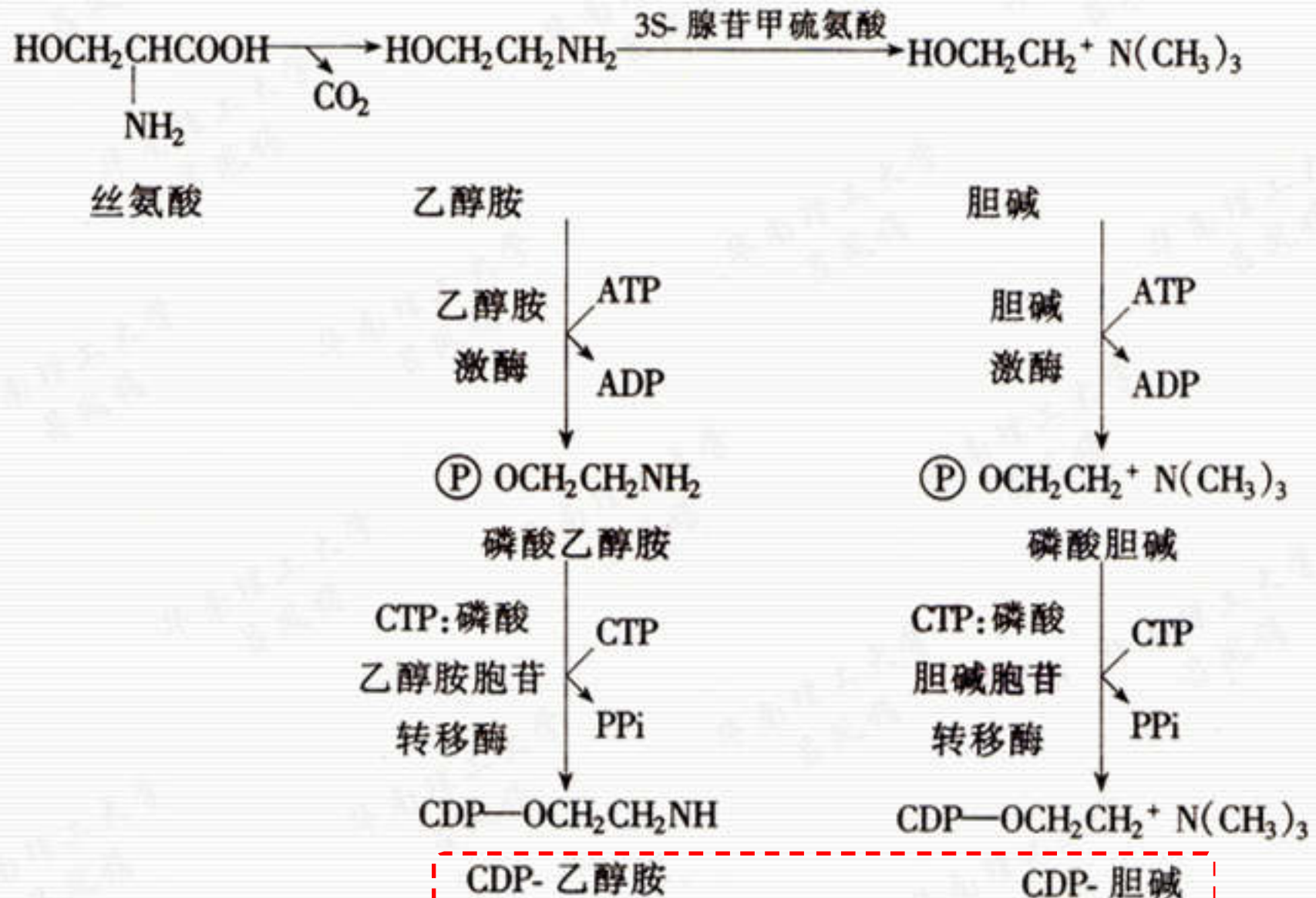
1. 合成部位

全身各组织内质网，肝、肾、肠等组织最活跃。

2. 合成原料及辅因子

脂肪酸、甘油、磷酸盐、胆碱、丝氨酸、肌醇、ATP、CTP

丝氨酸是合成磷脂酰乙醇胺和磷脂酰胆碱的原料



(二) 甘油磷脂合成有两条途径

(1) 磷脂酰胆碱和
磷脂酰乙醇胺通过甘
油二酯途径合成



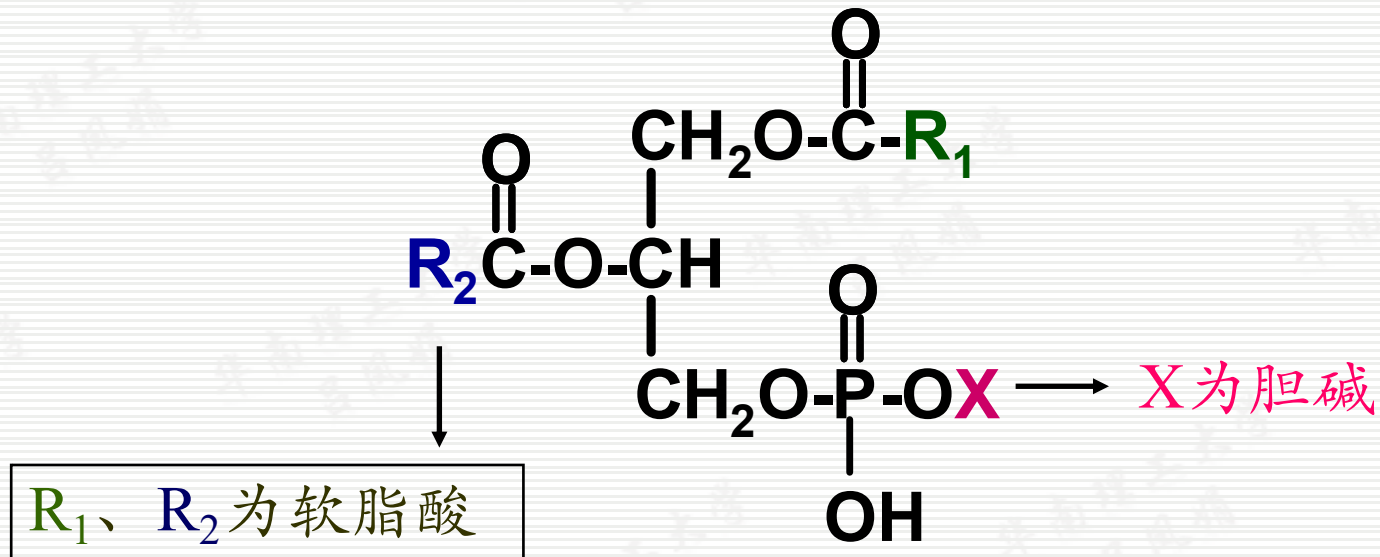
- 磷脂酰胆碱 (PC) 和磷脂酰乙醇胺 (PE) 这两类磷脂占组织及血液磷脂75%以上。
- 哺乳类动物细胞PC的合成主要通过甘油二酯途径完成，也被称为CDP-胆碱途径。CTP:磷酸胆碱胞苷转移酶 (CCT) 是关键酶，它催化磷酸胆碱与CTP缩合成CDP-胆碱。
- PC是真核生物细胞膜含量最丰富的磷脂
增殖、分化、细胞周期
- 肿瘤、阿尔茨海默病和脑卒中-- PC代谢异常

- 磷脂酰胆碱可由磷脂酰乙醇胺从S-腺苷甲硫氨酸获得甲基生成。但这种方式合成量仅占人PC合成总量10%~15%。
- 磷脂酰丝氨酸也可由磷脂酰乙醇胺羧化或其乙醇胺与丝氨酸交换生成。

甘油磷脂的合成部位：内质网膜外侧面。

在胞质中存在一类能促进磷脂在细胞内膜之间进行交换的蛋白质，称**磷脂交换蛋白**(**phospholipid exchange proteins**)，催化不同种类磷脂在膜之间交换，使新合成的磷脂转移至不同细胞器膜上，更新膜磷脂。

二软脂酰胆碱:

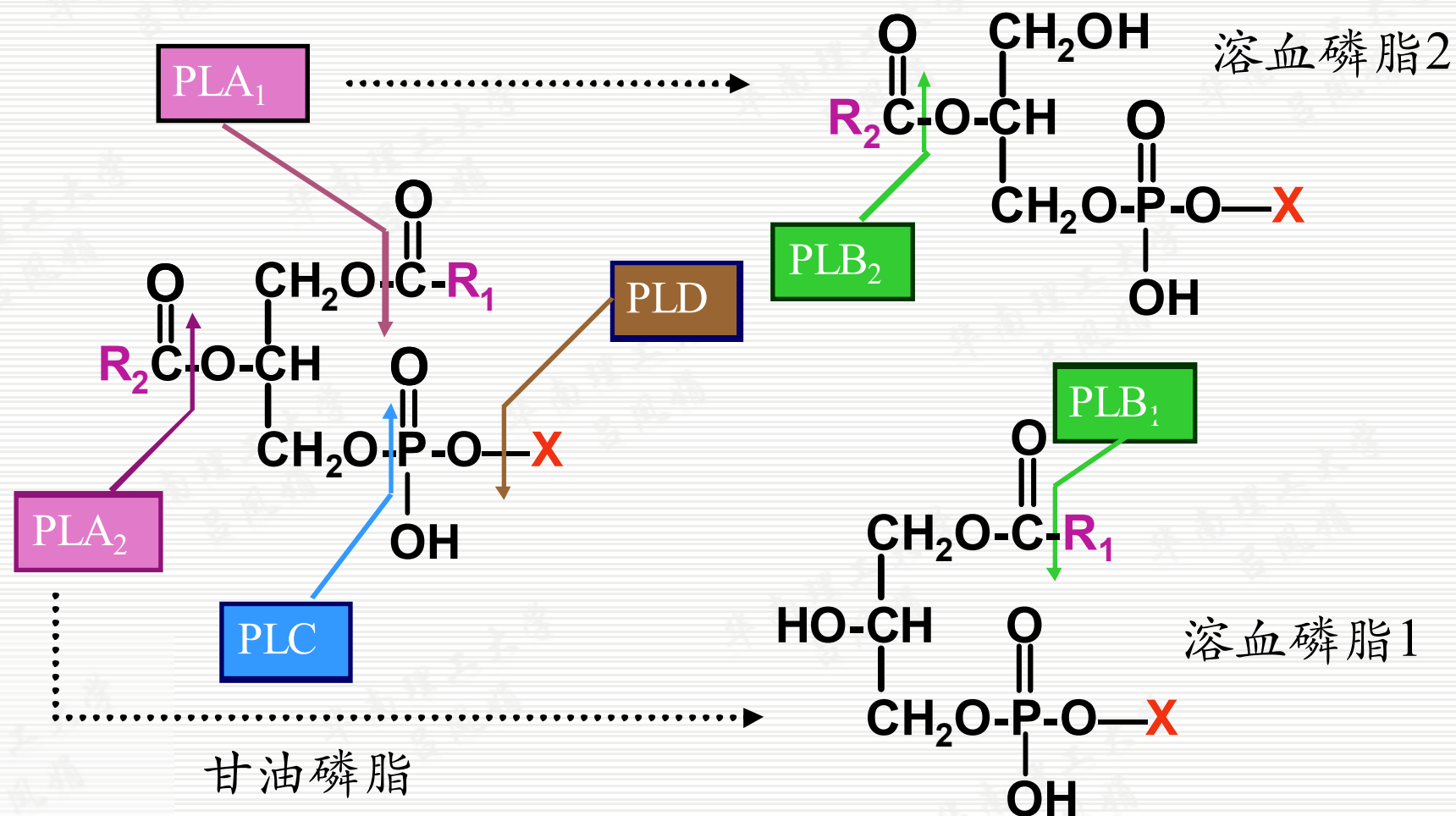


由Ⅱ型肺泡上皮细胞合成，可降低肺泡表面张力。

合成障碍 → 新生儿肺不张

二、甘油磷脂由磷脂酶催化降解

磷脂酶 (phospholipase, PLA)



三、鞘氨醇是神经鞘磷脂合成的重要中间产物

(一) 鞘氨醇的合成

1. 合成部位

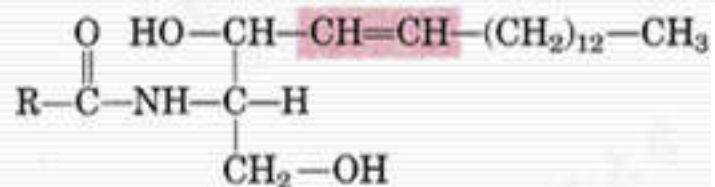
全身各细胞内质网，脑组织最活跃。

- 合成原料

软脂酰CoA、丝氨酸、磷酸吡哆醛

$\text{NADPH} + \text{H}^+$ 及 FADH_2

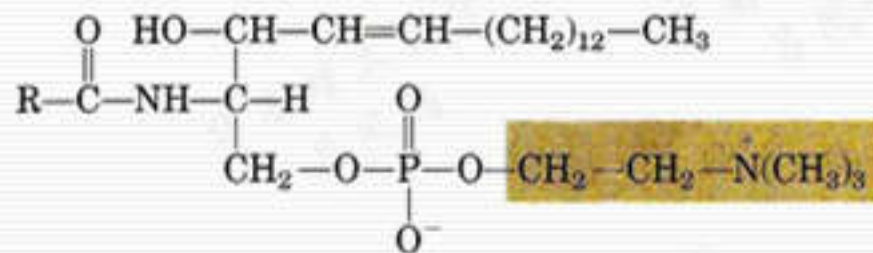
(二) 神经鞘磷脂的合成



N-脂酰鞘氨醇

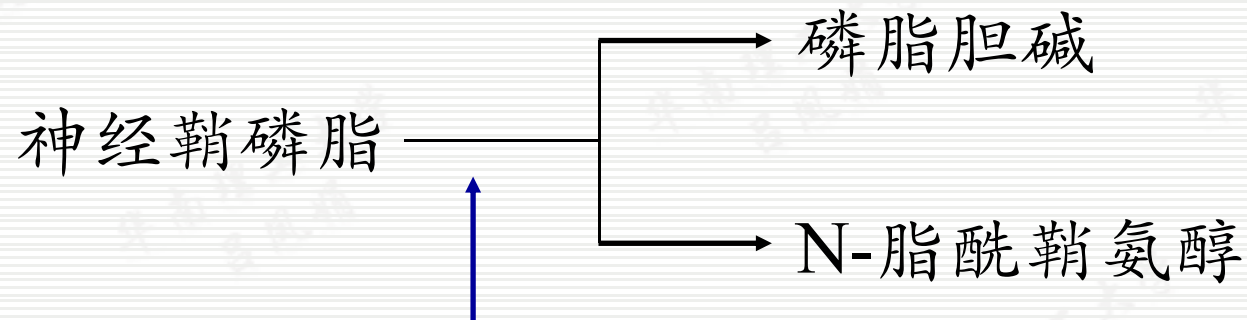
磷脂酰胆碱

甘油二酯



神经鞘磷脂

四、神经鞘磷脂在神经鞘磷脂酶催化下降解



脑、肝、肾、脾等细胞溶酶体中的
神经鞘磷脂酶 (属于PLC类)

↓

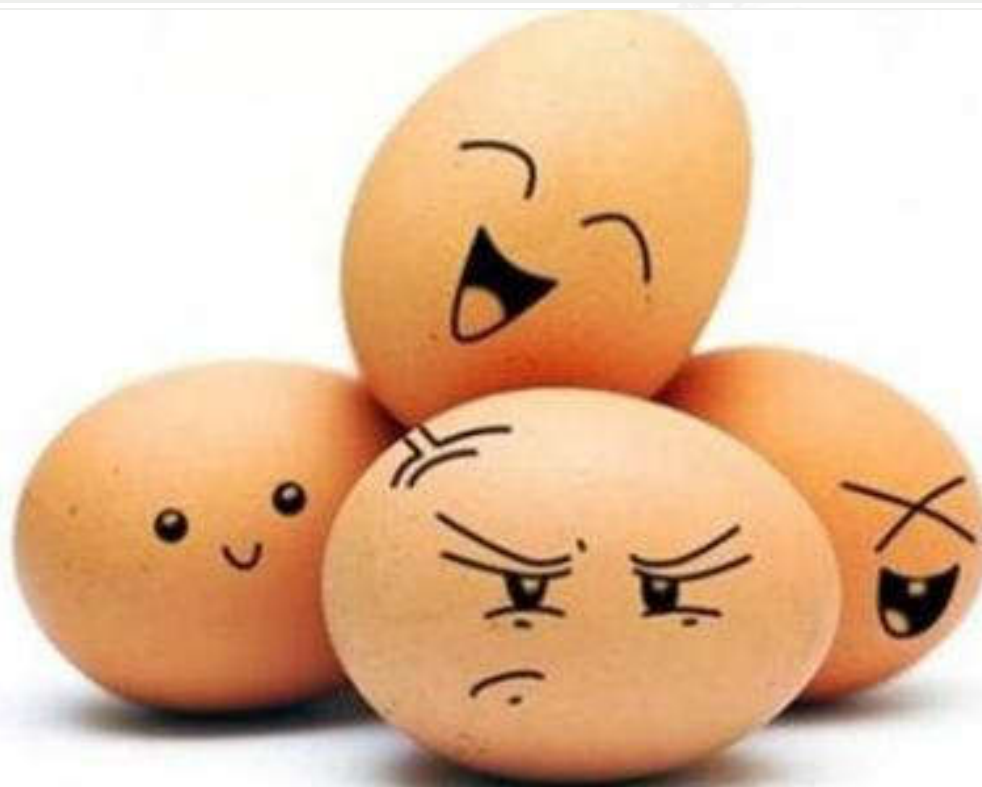
缺乏：肝脾肿大，痴呆

第五节

胆固醇代谢

Metabolism of Cholesterol

鸡蛋吃多了会升高胆固醇吗？



一、体内胆固醇来自食物和内源性合成

存在形式：游离胆固醇、胆固醇酯

含量：约140克

分布：

大约 $\frac{1}{4}$ 分布在脑、神经组织；

内脏、皮肤、脂肪组织中也较多；

肌肉组织含量较低；

肾上腺、卵巢等合成类固醇激素的腺体含量较高。

（一）体内胆固醇合成的主要场所是肝

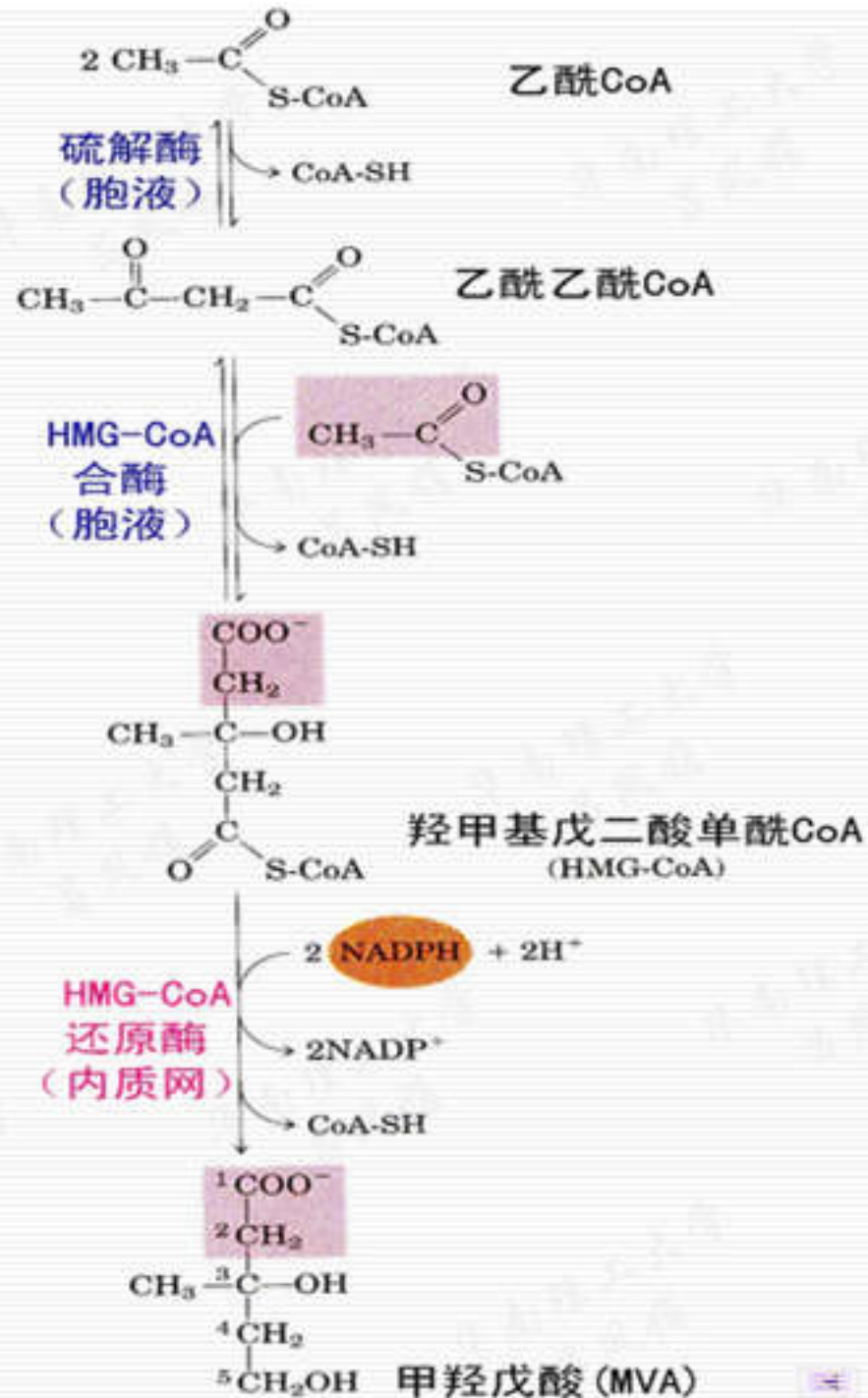
内源性胆固醇占人体胆固醇的80%，其中肝合成的
占70-80%

组织定位：除成年动物脑组织及成熟红细胞外，
几乎全身各组织均可合成，以肝、小
肠为主。

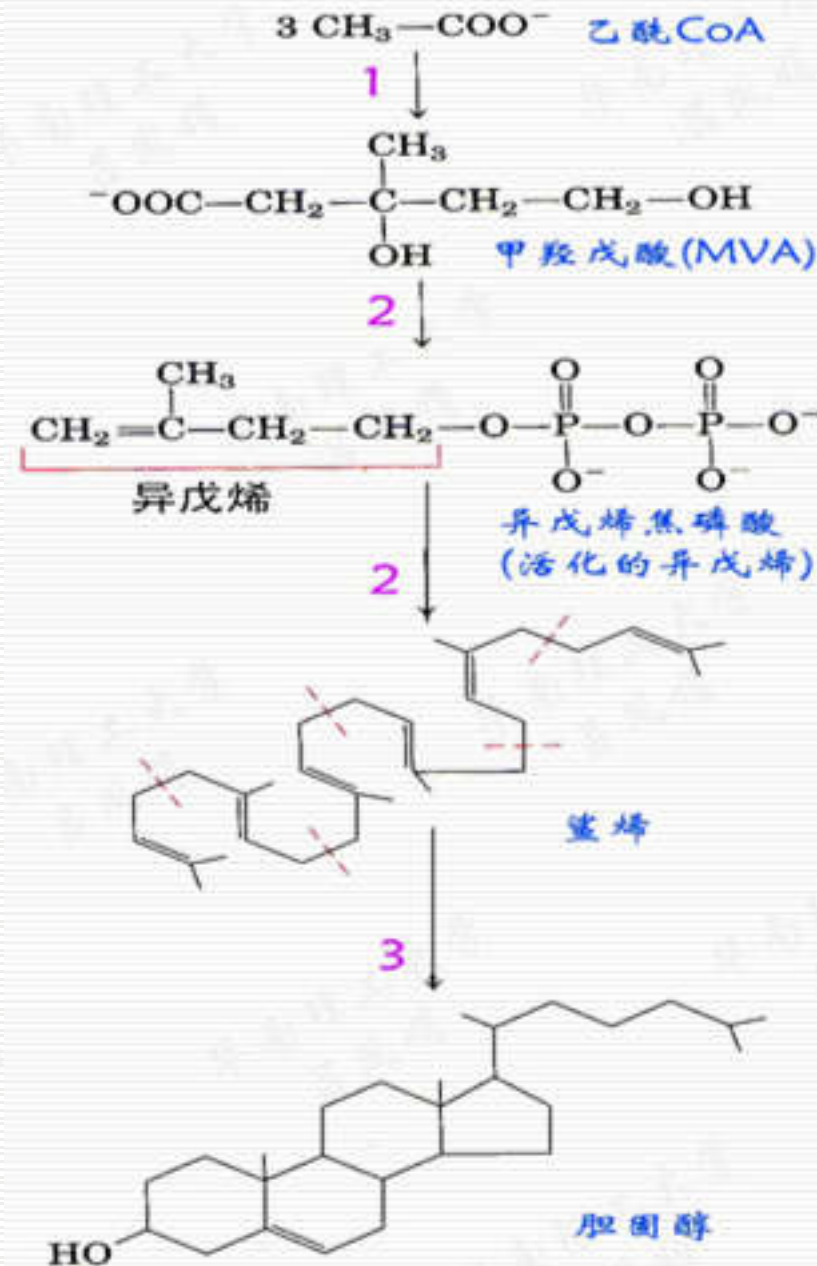
细胞定位：胞质、光面内质网膜

1. 由乙酰CoA合成甲羟戊酸

合成胆固醇
的关键酶



- 甲羟戊酸经15
碳化合物转变
成30碳鲨烯



- 鲨烯环化为羊毛
固醇后转变为胆
固醇

（四）胆固醇合成通过HMG-CoA还原酶调节

- 酶的活性具有昼夜节律性(午夜最高，中午最低)
- 可被磷酸化而失活，脱磷酸可恢复活性



二、转化成胆汁酸是胆固醇的主要去路

胆固醇的母核不能被降解
但侧链可被氧化、还原或降解。

(一) 胆固醇可转变为胆汁酸

胆固醇在肝细胞中转化成胆汁酸(bile acid)，随胆汁经胆管排入十二指肠，是体内代谢的主要去路。

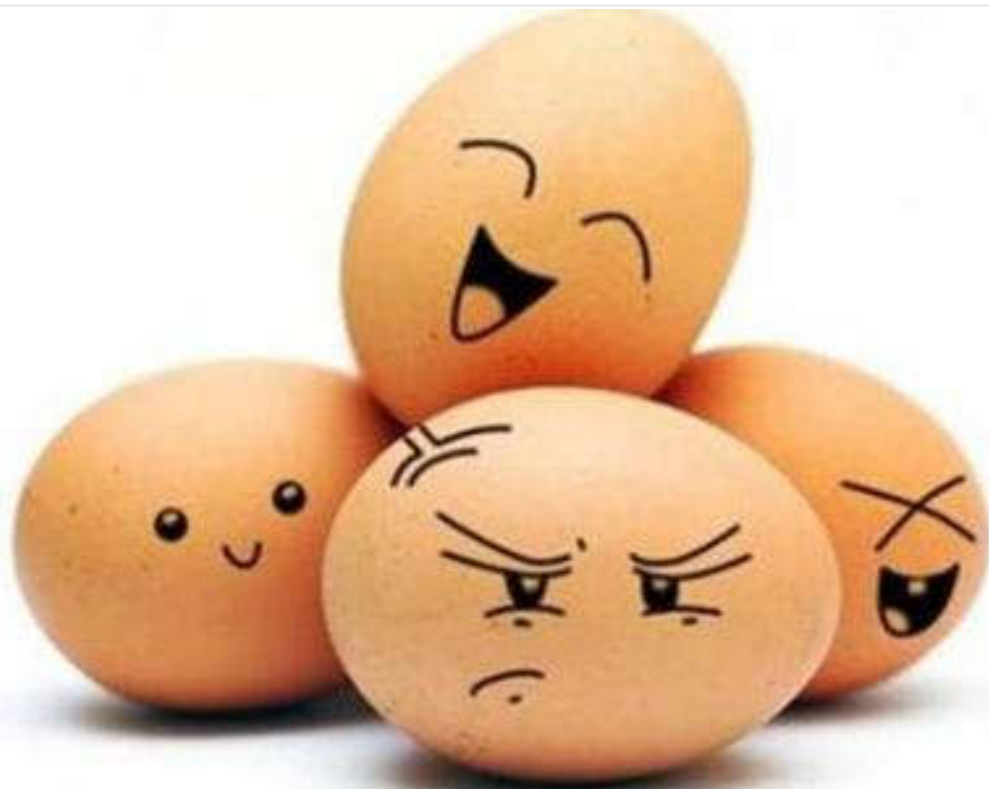
(二) 胆固醇可转化为类固醇激素

	器官	合成的类固醇激素
肾上腺	皮质球状带	醛固酮
	皮质束状带	皮质醇
	皮质网状带	雄激素
睾丸	间质细胞	睾丸酮
卵巢	卵泡内膜细胞	雌二醇、孕酮
	黄体	

(三) 胆固醇可转化为维生素D₃的前体

7-脱氢胆固醇

鸡蛋还能吃不？



内源性合成的胆固醇占人体胆固醇的80%，食物来源的只占很小比例

研究发现，血液胆固醇水平的高低，与每天摄入的胆固醇总量关系不大

第六节

血浆脂蛋白代谢

Metabolism of Lipoprotein

atherosclerosis



一、血脂是血浆所有脂质的统称

■ 定义:

血浆所含脂质统称**血脂**，包括：甘油三酯、磷脂、胆固醇及其酯以及游离脂肪酸。

■ 来源:

外源性——从食物中摄取

内源性——肝、脂肪细胞及其他组织合成后
释放入血

正常成人空腹血脂的组成及含量

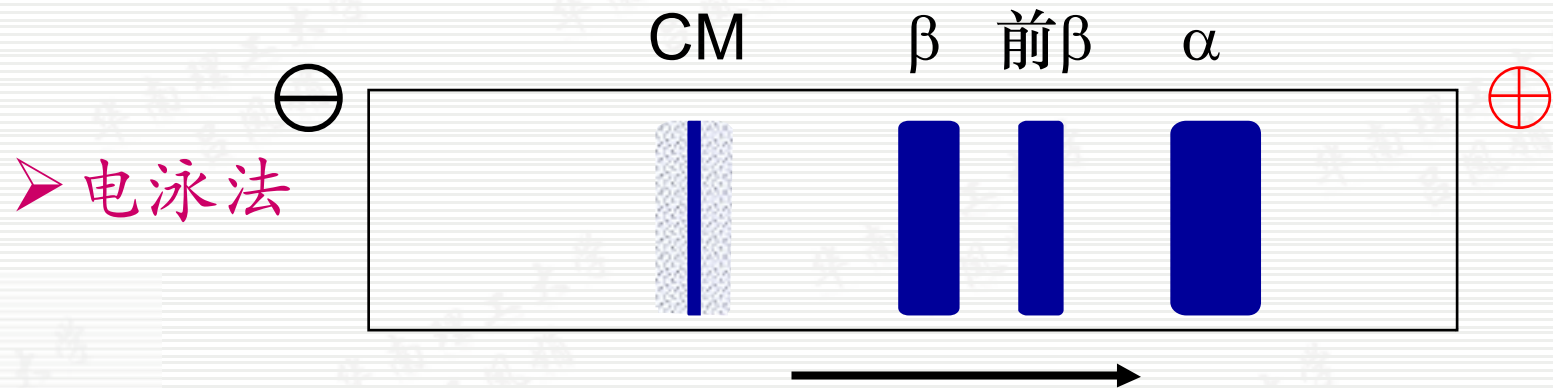
组成	血浆含量		空腹时主要来源
	mg/mL	mmol/L	
总脂	400~700(500)		
甘油三酯	10~150(100)	0.11~1.69(1.13)	肝
总胆固醇	100~250(200)	2.59~6.47(5.17)	肝
胆固醇酯	70~250(200)	1.81~5.17(3.75)	
游离胆固醇	40~70(55)	1.03~1.81(1.42)	
总磷脂	150~250(200)	48.44~80.73(64.58)	肝
磷脂酰胆碱	50~200(100)	16.1~64.6(32.3)	肝
神经磷脂	50~130(70)	16.1~42.0(22.6)	肝
脑磷脂	15~35(20)	4.8~13.0(6.4)	肝
游离脂酸	5~20(15)		脂肪组织

血脂含量受膳食、年龄、性别、职业及代谢等的影响，波动范围很大。

二、血浆脂蛋白是血脂的运输及代谢形式

血脂与血浆中的蛋白质结合，以脂蛋白(lipoprotein)形式而运输。

(一) 血浆脂蛋白可用电泳法和超速离心法分类



➤超速离心法：CM、VLDL、LDL、HDL

乳糜微粒
chylomicron (CM)

极低密度脂蛋白
very low density lipoprotein (VLDL)

低密度脂蛋白
low density lipoprotein (LDL)

高密度脂蛋白
high density lipoprotein (HDL)

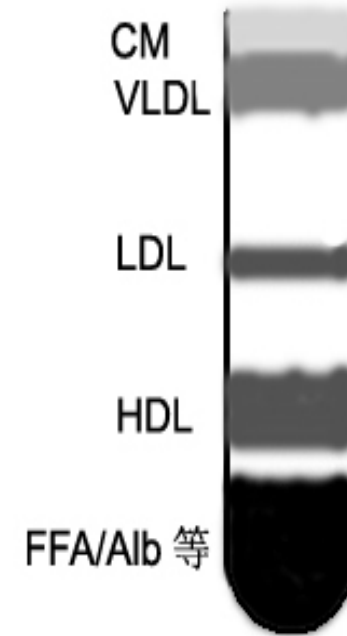


图 5-14 超速离心分离血浆脂蛋白示意图

血浆脂蛋白的分类、性质、组成及功能

		CM	VLDL	LDL	HDL
密度		< 0.95	0.95~1.006	1.006~1.063	1.063~1.210
组成	脂类	含TG最多， 80~90%	含TG 50~70%	含胆固醇及其酯最多， 40~50%	含脂类50%
	蛋白质	最少，1%	5~10%	20~25%	最多，约50%
载脂蛋白组成		apoB48、E AI、AII AIV、 CI CII、CIII	apoB100、CI、 CII CIII、 E	apoB100	apo AI、 AII
合成部位		小肠黏膜细胞	肝细胞	血浆	肝、肠、血浆
功能		转运外源性 甘油三酯及 胆固醇	转运内源性 甘油三酯及 胆固醇	转运内源性胆固醇	逆向转运胆固醇

- 人血浆还有中密度脂蛋白 (intermediate density lipoprotein, IDL) 和脂蛋白a [lipoprotein (a), Lp (a)]。
- IDL: 是VLDL在血浆中向LDL转化的中间产物，组成及密度介于VLDL及LDL之间。
- Lp (a): 脂质成分与LDL类似，除含一分子载脂蛋白B100外，还含一分子载脂蛋白a，是一类独立脂蛋白，由肝产生，不转化成其他脂蛋白。

（二）血浆脂蛋白是脂质与蛋白质的复合体

1. 血浆脂蛋白中的蛋白质称为载脂蛋白

载脂蛋白(apolipoprotein, apo) 指血浆脂蛋白中的蛋白质部分。

■ 种类（20多种）

apo A: AI、AII、AIV 、AV

apo B: B100、B48

apo C: CI、CII、CIII、CIV

apo D

apo E

■ 功能:

① 结合和转运脂质，稳定脂蛋白的结构

② 载脂蛋白可参与脂蛋白受体的识别:

AI识别HDL受体

B100, E 识别LDL受体

③ 载脂蛋白可调节脂蛋白代谢关键酶活性:

AI激活LCAT (卵磷脂胆固醇脂转移酶)

CII激活LPL (脂蛋白脂肪酶)

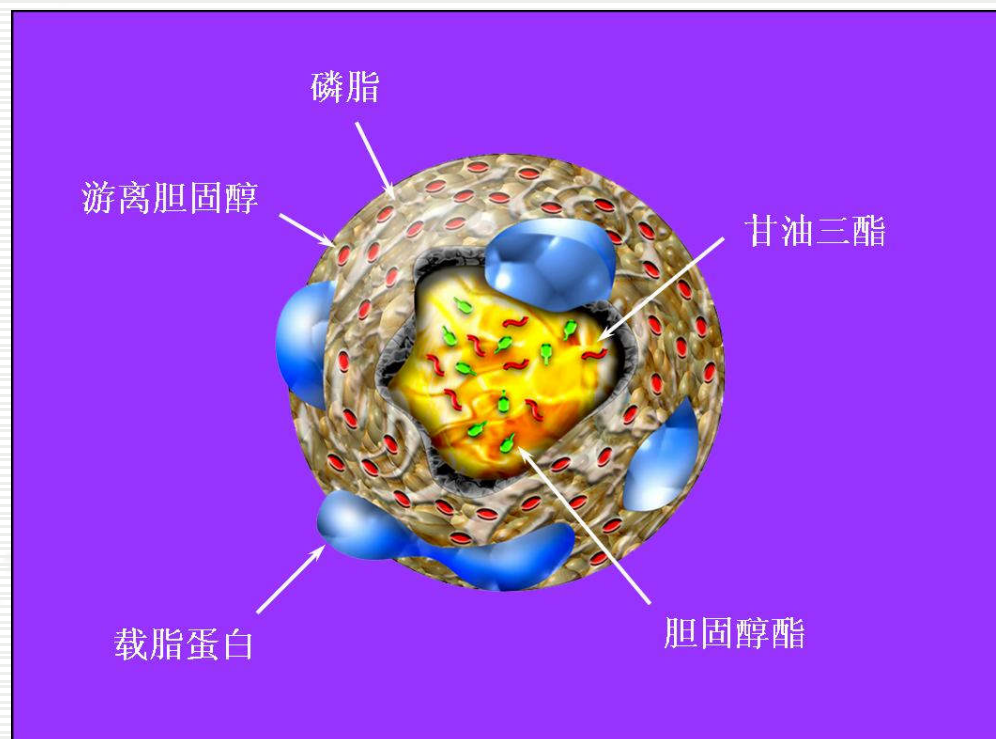
AIV辅助激活LPL

CIII抑制LPL

AII激活HL (肝脂肪酶)

2. 不同脂蛋白具有相似基本结构

具极性 & 非极性基团的载脂蛋白、磷脂、游离胆固醇，以单分子层借其非极性疏水基团与内部疏水链相联系，极性基团朝外。



疏水性较强的TG及胆固醇酯位于内核。

三、不同来源血浆脂蛋白具有不同功能和不同代谢途径

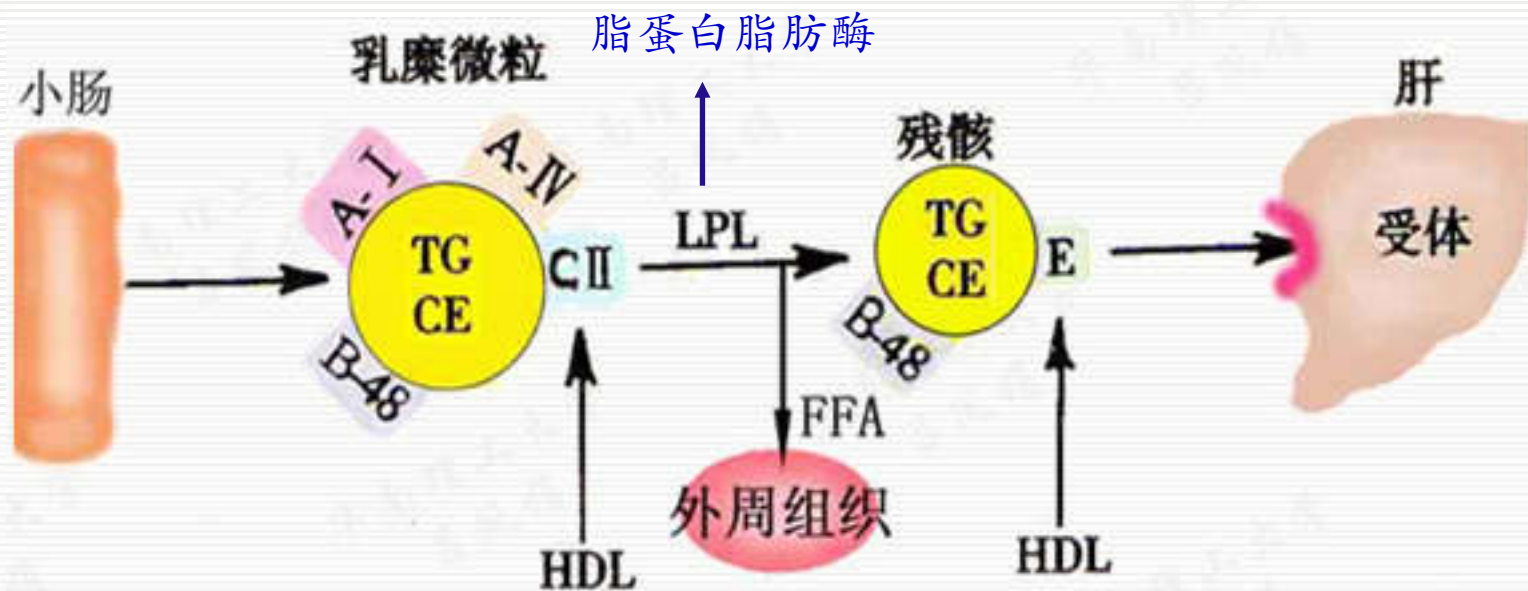
- (一) 乳糜微粒要转运外源性甘油三酯及胆固醇
- (二) 极低密度脂蛋白主要转运内源性甘油三酯
- (三) 低密度脂蛋白主要转运内源性胆固醇
- (四) 高密度脂蛋白主要逆向转运胆固醇

（一）乳糜微粒主要转运外源性甘油三酯及胆固醇

■ 来源:

小肠合成的TG
和合成及吸收的
磷脂、胆固醇

+ apo B48、AI、
AII、AIV



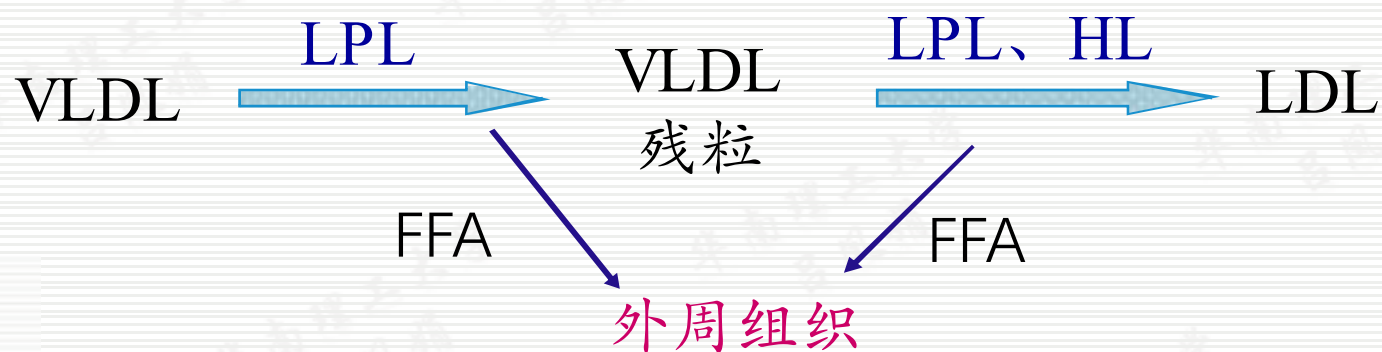
（二）极低密度脂蛋白主要转运内源性甘油三酯

■ 来源:

以肝脏为主，小肠可合成少量。

肝细胞合成的TG
磷脂、胆固醇及其酯 + apo B100、E

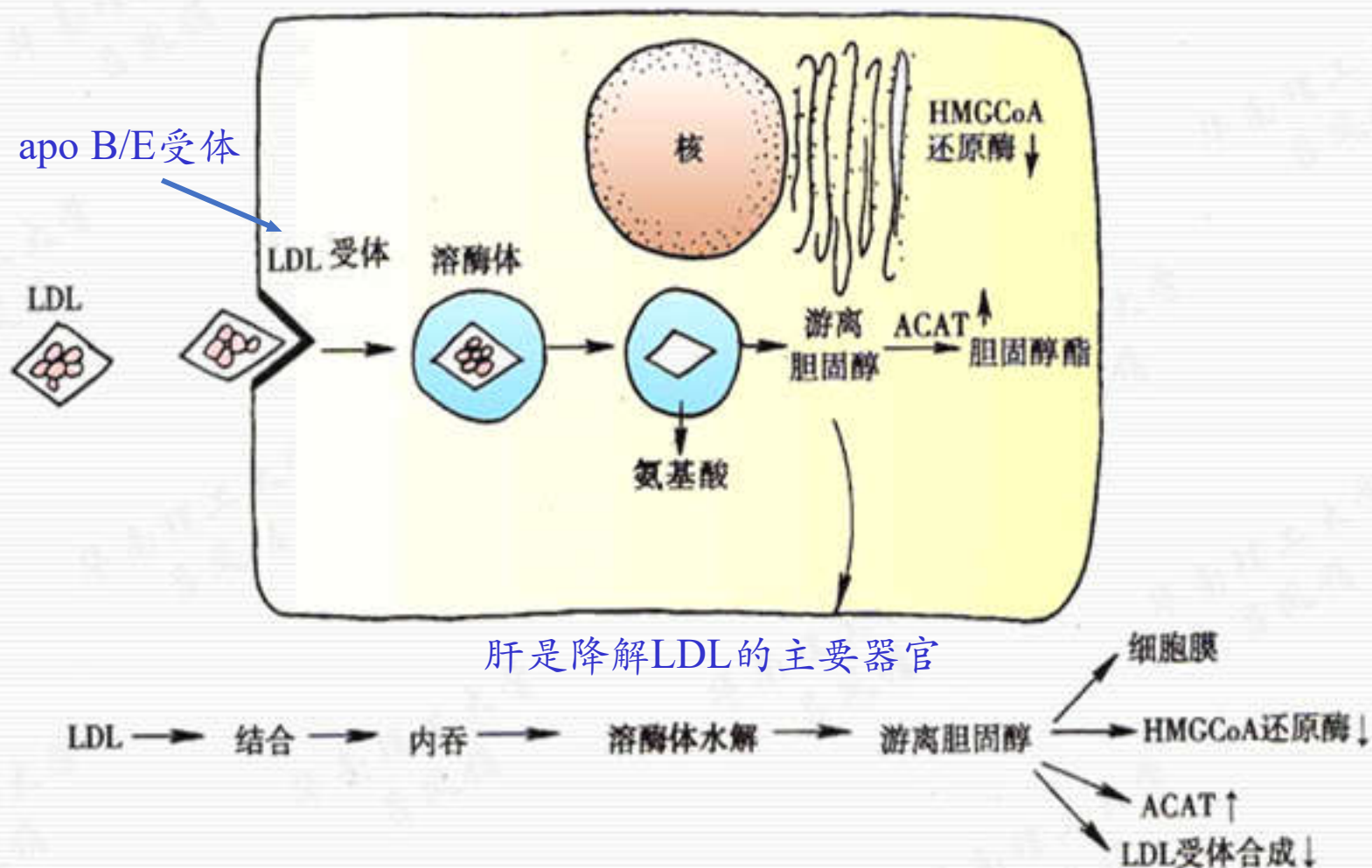
■ 代谢:



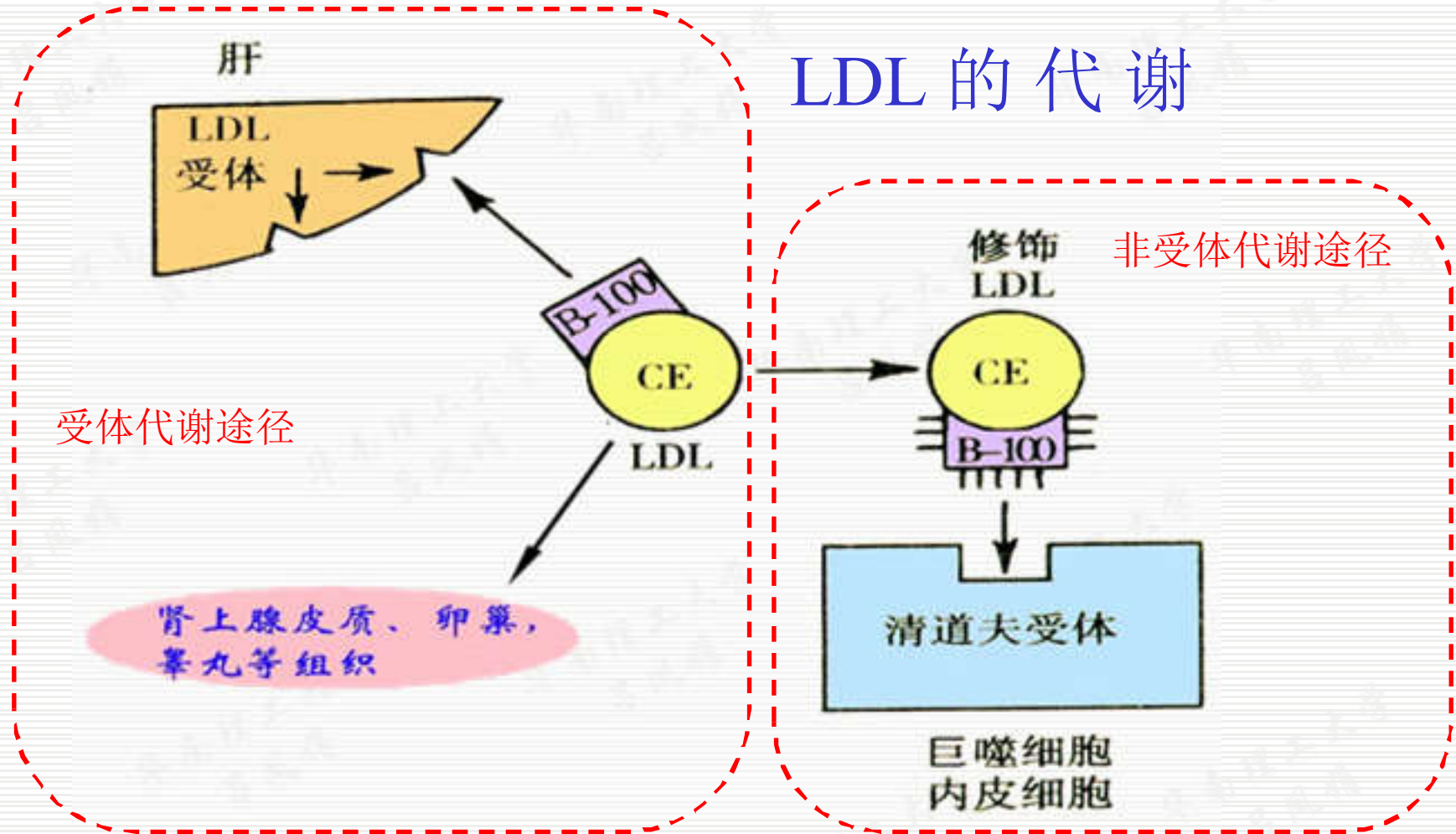
LPL——脂蛋白脂肪酶 HL——肝脂肪酶

(三) 低密度脂蛋白主要转运内源性胆固醇

1. LDL的受体代谢途径:



LDL 的代谢



2/3

1/3

正常人每天降解45%的LDL

（四）高密度脂蛋白主要逆向转运胆固醇

■ 来源：

主要在肝合成；小肠亦可合成。

CM、VLDL代谢时，其表面apo AI、AII、AIV、apo C及磷脂、胆固醇等离开亦可形成新生HDL。

■ 分类（按密度）：

- HDL₁
- HDL₂
- HDL₃

■ HDL的生理功能:

主要是参与胆固醇的逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT), 即将肝外组织细胞内的胆固醇, 通过血循环转运到肝, 在肝转化为胆汁酸后排出体外。

HDL是apo CII的储存库。

RCT

第一步：胆固醇从肝外细胞包括动脉平滑肌细胞及巨噬细胞等的移出，HDL是不可缺少的受体(acceptor)。ABCA1转运蛋白可介导细胞内胆固醇及磷脂转运至胞外，在RCT中发挥重要作用。

第二步：HDL载运胆固醇的酯化以及CE的转运。

LCAT: 卵磷脂: 胆固醇脂酰转移酶

最终步骤：肝内进行,合成胆汁酸或直接以游离胆固醇形式排出体外。

四、血浆脂蛋白代谢紊乱导致 脂蛋白异常血症

(一) 不同脂蛋白的异常改变引起不同类型高脂血症

——血脂高于参考值上限。

■ 诊断标准:

成人 (空腹14~16h) $TG > 2.26\text{mmol/l}$ 或 200mg/dl ;

胆固醇 $> 6.21\text{mmol/l}$ 或 240mg/dl

儿童

胆固醇 $> 4.14\text{mmol/l}$ 或 160mg/dl

■ 分类:

① 按脂蛋白异常血症分六型

分 型	脂蛋白变化	血脂变化
I	乳糜微粒增高	甘油三酯↑↑↑ 胆固醇↑
II a	低密度脂蛋白增加	胆固醇↑↑
II b	低密度及极低密度脂蛋白同时增加	胆固醇↑↑ 甘油三酯↑↑
III	中间密度脂蛋白增加 (电泳出现宽β带)	胆固醇↑↑ 甘油三酯↑↑
IV	极低密度脂蛋白增加	甘油三酯↑↑
V	极低密度脂蛋白及乳糜微粒同时增加	甘油三酯↑↑↑ 胆固醇↑

② 按病因分: •原发性(病因不明)

•继发性(继发于其他疾病, 如糖尿病等)

坏角色



低密度脂蛋白



高密度脂蛋白



再来看看这张体检单？

性别: 男	住院号:		
年龄: 34岁	科 室: 内科		
代号	项 目	结 果	参 考 值
GLU	葡萄糖	6.27 ↑	3.9--6.11 mmol/L
TG	甘油三酯	2.12 ↑	0.4--1.88 mmol/L
TCHO1	血清总胆固醇	6.36 ↑	2.8--5.7 mmol/L
HDL	高密度脂固醇	1.80	0.83--1.91 mmol/L
LDL	低密度脂固醇	4.32 ↑	0--3.15 mmol/L
APOA1	载脂蛋白A1	1.28	1--1.5 g/L
APOB	载脂蛋白B	0.93	0.6--1.14 g/L

（二）血浆脂蛋白代谢相关基因遗传性缺陷引起脂蛋白异常血症

已发现脂蛋白代谢关键酶如LPL及LCAT，载脂蛋白如AI、 B、 CII、 CIII 和E，脂蛋白受体如LDL受体等的遗传缺陷，都能导致血浆脂蛋白代谢异常，引起脂蛋白异常血症。



小 结

- ✓ 脂质的分类、消化和吸收
- ✓ 甘油三酯的合成:
- ✓ 脂肪酸的合成:
- ✓ 甘油三酯的分解:
- ✓ 脂肪酸的分解:
- ✓ 酮体: 来源、意义、种类
- ✓ 磷脂的分类:
- ✓ 甘油磷脂合成: 两条途径
- ✓ 胆固醇的来源、合成与去路
- ✓ 血浆脂蛋白: 分类、功能