

第七章 脂类代谢

脂类化合物包括甘油三酯和类脂质。甘油三酯是生物体的主要储能物质，类脂质大都是细胞的重要结构物质和生理活性物质。本章主要介绍脂类化合物的概念、类别、分布和生理功能，并重点讨论中性脂肪——三酰甘油在有机体内的合成和降解代谢。

脂类 (lipids) 是指一类在化学组成和结构上有很大差异，但都有一个共同特性，即不溶于水而易溶于乙醚、氯仿等非极性溶剂的物质。通常脂类可按不同组成分为五类，即单纯脂、复合脂、萜类和类固醇及其衍生物、衍生脂类及结合脂类。

脂类物质具有重要的生物功能。脂肪是生物体的能量提供者。1g 脂肪彻底氧化可放出 46.5kJ/mol 能量，比 1g 糖或蛋白质放出的能量大一倍以上，因此脂肪是生物体内贮藏能量最多的物质。

每 1g 蛋白质、糖和脂肪所产生的代谢能量比较为：

1g 蛋白质	20.5kJ/mol
1g 糖	20.5kJ/mol
1g 脂肪	46.5kJ/mol

这样大的能量差异是因为脂肪是非极性的，它以近于无水的形式储藏着，而糖类和蛋白质均具有极性，它们以高度水合形式储藏着。1g 干燥的糖元约结合 2g 水，所以实际上 1g 脂肪所贮存的能量为 1g 水合糖元贮存的六倍多。这就说明了为什么在进化过程中选择脂肪作为能量的储备形式。

脂肪也是组成生物体的重要成分，如磷脂是构成生物膜的重要组分，油脂是机体代谢所需燃料的贮存和运输形式。脂类物质也可为动物机体提供溶解于其中的必需脂肪酸和脂溶性维生素。某些萜类及类固醇类物质如维生素 A、D、E、K、胆酸及固醇类激素具有营养、代谢及调节功能。有机体表面的脂类物质有防止机械损伤与防止热量散发等保护作用。脂类作为细胞的表面物质，与细胞识别和种特异性以及组织免疫等有密切关系。

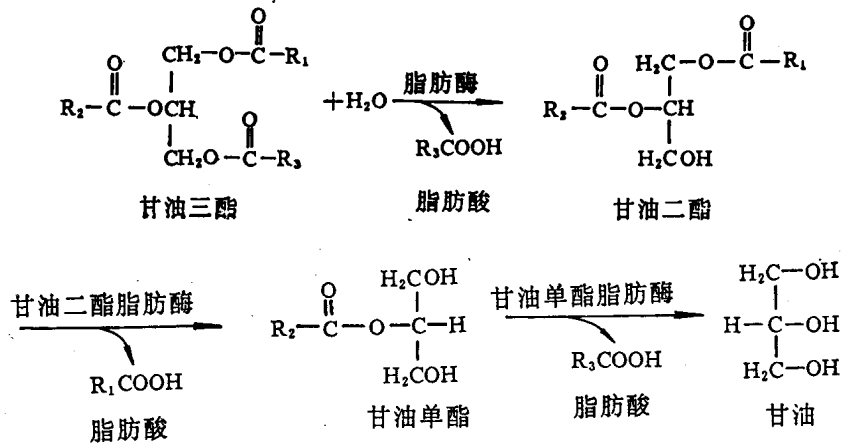
脂类代谢主要讨论脂类在有机体内的降解和合成过程。了解脂类代谢对农业、工业、医学等方面都有重要的意义。例如种子的发芽率直接和种子的脂类代谢有关；又如利用微生物氧化石油中脂肪烃、工业生产低凝点油及其他化工产品；脂蛋白异常和威胁人类健康的冠心病等都与脂肪代谢关系密切。

第一节 脂肪的降解

一、脂肪的酶促降解

脂肪即脂肪酸的甘油三酯 (triacyl glycerol) 是脂类中含量最丰富的一大类，它是甘油的三个羟基和三个脂肪酸分子缩合、失水后形成的酯，是植物和动物细胞贮脂的主要组分。

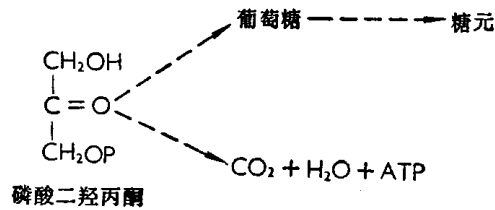
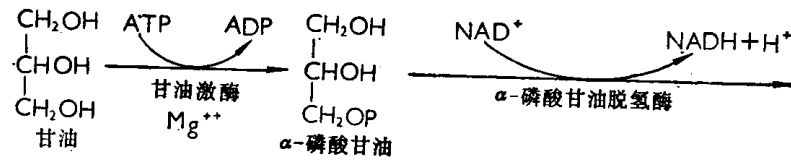
脂肪降解的第一步是水解成甘油和脂肪酸，此反应由脂肪酶（简称脂酶，lipase）催化。组织中有三种脂肪酶：即脂肪酶、甘油二酯脂肪酶和甘油单酯脂肪酶，逐步把甘油三酯水解成甘油和脂肪酸。这三种酶水解步骤为：



在人和动物消化道内有脂肪酶，分解食物中的脂肪；以后甘油和脂肪酸在组织内再进一步氧化分解。植物也有类似的脂肪消化作用。如油料作物的种子萌发时，种子内脂肪酶活力增加，促使脂肪发生分解。凡能利用脂肪的微生物也都有脂肪酶，生产春雷霉素的培养基中需含有一定配比的植物油，说明春雷霉菌能够产生脂肪酶，所以能利用植物油，假丝酵母、圆酵母等都能产生较多的脂肪酶，工业上已经利用它们作为制造脂肪酶制剂的原料。

二、甘油的降解与转化

甘油先与 ATP 作用，在甘油激酶（glycerol kinase）催化下生成 1-磷酸甘油。然后再被氧化生成磷酸二羟丙酮，再经异构化，生成 3-磷酸甘油醛，然后可经糖酵解途径转化成丙酮酸，进入三羧酸循环而彻底氧化，或经过糖异生途径合成糖元。因此甘油代谢和糖代谢的关系极为密切。甘油转化成磷酸二羟丙酮以及与糖的相互转变关系如下：



三、脂肪酸的氧化分解

(一) 饱和脂肪酸的 β -氧化作用

1. β -氧化作用的概念

脂肪酸的 β -氧化作用是指脂肪酸在一系列酶的作用下，在 α 、 β -碳原子之间断裂， β -碳原子氧化成羧基，生成含 2 个碳原子的乙酰-CoA 和较原来少 2 个碳原子的脂肪酸。脂肪酸的 β -氧化过程是在线粒体中进行的。

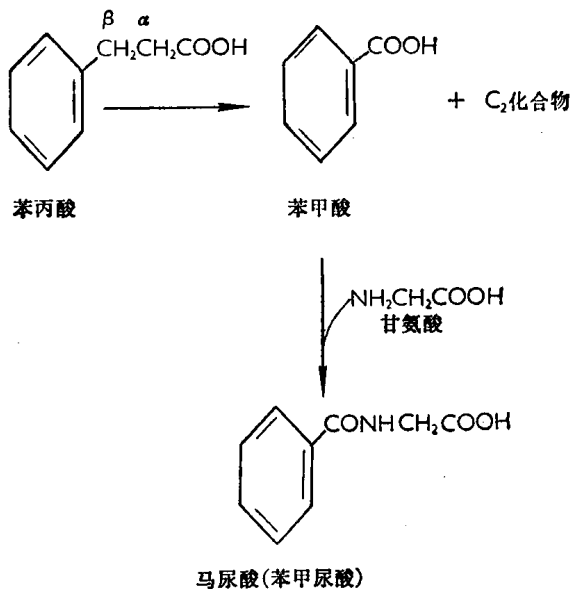
β -氧化作用最初是根据动物实验提出来的一个学说。通过制备一系列的 β -苯（基）脂（肪）酸，即脂肪酸的甲基（ $-\text{CH}_3$ ）上的一个氢原子被苯基取代而成的苯脂酸，再将它们饲喂动物。在动物体内，苯基不被破坏，而是通过解毒机制，形成无毒性的衍生物，从尿中排出。鉴定尿中含苯基的化合物，可以推测脂肪酸在体内的分解途径。将带有苯基的双数和单数碳的脂肪酸喂给狗吃，从尿中分离到两种含苯基的化合物。一种是由苯甲酸和甘氨酸缩合而成的马尿酸，另一种是由苯乙酸和甘氨酸缩合而成的苯乙尿酸。凡是吃了双数碳苯脂酸的狗，尿中的苯基化合物为苯乙尿酸，凡是吃了单数碳苯脂酸的狗，尿中的苯基化合物为马尿酸。由于每次断下 1 个碳或断下 3 个碳都不符合实验结果，Knoop 认为脂肪酸在体内氧化时每次都断下 1 个二碳物（见图 7-1）。他在 1904 年提出的 β -氧化学说，至今仍旧是正确的。

β -氧化作用并不是一步完成的，而是要经过活化、转运，然后再进入氧化过程。

2. 脂肪酸的活化

脂肪酸在进行 β -氧化降解前，在细胞质内必须先被激活成脂酰-CoA，该反应由脂酰-CoA 合成酶 (acyl-CoA synthetase) 催化，需要 ATP 和 CoA 参与，总反应为：

单数:



双数:

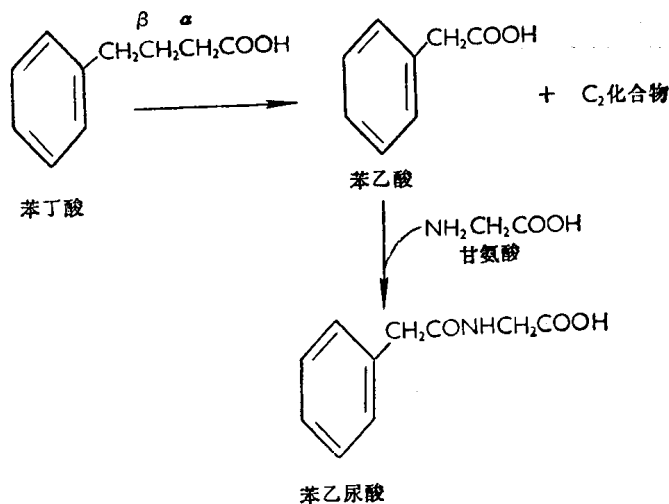


图 7-1 苯基脂肪酸氧化实验

由于体内焦磷酸酶可迅速将产物焦磷酸水解为无机磷,从而使活化反应自左向右几乎不可逆,形成一个活化的脂酰-CoA 需消耗 2 个高能磷酸键的能量。

3. 脂肪酸经线粒体膜外至膜内的转运

由于脂肪酸活化是在内质网或线粒体膜外,反应产物必须被转运至发生 β -氧化作用的线粒体基质中,而脂酰-CoA 不能直接穿过线粒体内膜,因此需要一个转运系统。转运脂酰-CoA 的载体是肉毒碱(carnitine),即 L- 羟基- β -三甲基铵基丁酸,是一个由赖氨酸衍生而成的兼性化合物。它可将脂肪酸以酰基形式从线粒体膜外转运至膜内。其转运机制如下:肉毒碱与脂酰-CoA 结合生成脂酰肉毒碱,该反应由肉毒碱脂酰转移酶(acyl-CoA transferase)催化,并在线粒体膜外侧进行,脂酰肉毒碱通过线粒体内膜的移位酶(translocase)穿过内膜,脂酰基与线粒体基质中的辅酶 A 结合,重新产生脂酰-CoA,释

放肉毒碱。线粒体内膜内侧的肉毒碱转移酶 (acyl-CoA transferase) 催化此反应。最后经肉毒碱移位

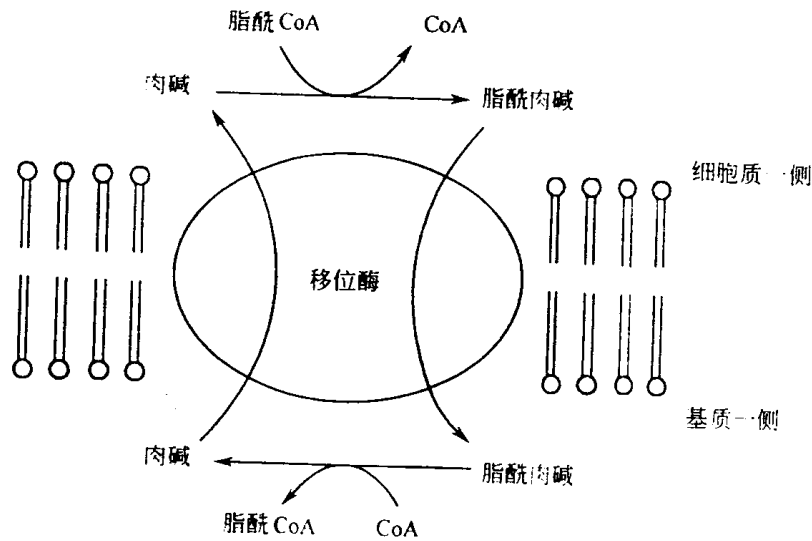


图 7-2 肉毒碱转运系统

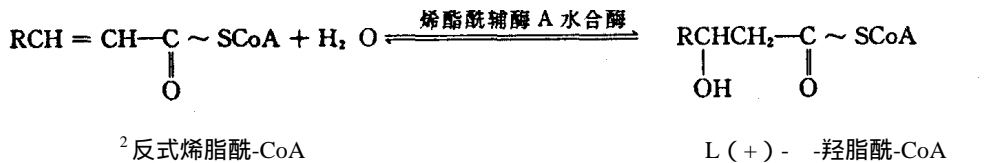
4. 脂肪酸 β -氧化作用的步骤

脂酰-CoA 进入线粒体后，在基质中进行 β -氧化作用，包括 4 个循环步骤：

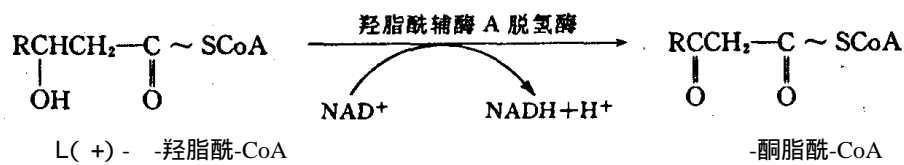
(1) 脂酰-CoA 的 α -脱氢作用：脂酰-CoA 在脂酰-CoA 脱氢酶 (acyl-CoA dehydrogenase) 的催化下，在 C_2 和 C_3 (即 α 、 β 位) 之间脱氢，形成的产物是 α -烯脂酰-CoA。在线粒体基质中发现有三种脂酰-CoA 脱氢酶，分别对短、中、长链的脂肪酸起专一反应。这 3 种酶均为黄素蛋白，可与 FAD 紧密结合，但只催化反式异构体的生成。



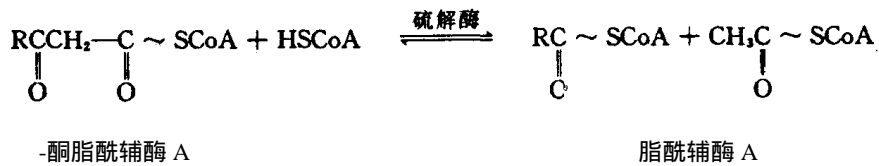
(2) α -烯脂酰-CoA 的水化： α -烯脂酰-CoA 在烯脂酰-CoA 水合酶 (enoyl CoA hydratase) 催化下，在双键上加水生成 L(+)- β -羟脂酰-CoA，此酶具立体化学专一性，只催化 L-异构体的生成。



(3) L- β -羟脂酰-CoA 的脱氢作用：在 β -羟脂酰-CoA 脱氢酶 (L-3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase) 催化下，在 L- β -羟脂酰-CoA 的 C_3 羟基上脱氢氧化成 β -酮脂酰辅酶 A，反应以 NAD^+ 为辅酶。



(4) β -酮脂酰-CoA 的硫解: 在硫解酶 (thiolase) 即酮脂酰硫解酶催化下 β -酮脂酰-CoA 被第二个 CoA-SH 分子硫解, 产生乙酰-CoA 和比原来脂酰-CoA 少 2 个碳原子的脂酰-CoA。



尽管 β -氧化作用中 4 个反应步骤都是可逆的, 但是由于 β -酮脂酰-CoA 硫解酶催化的硫解作用是高度的放能反应 ($G^0 = -28.03\text{kJ/mol}$), 整个反应平衡点趋于裂解方向, 难以进行逆向反应, 所以使脂肪酸氧化得以继续进行。

经上述 5 步反应, 原脂肪酸脱掉 2 个碳单位, 新形成的脂酰辅酶 A 又可经脱氢、加水、再脱氢和硫解四步反应进行再一次的 β -氧化作用。如此重复多次, 1 分子长链脂肪酸即可分解成许多分子的乙酰-CoA。 β -氧化的整个过程见图 7-3。

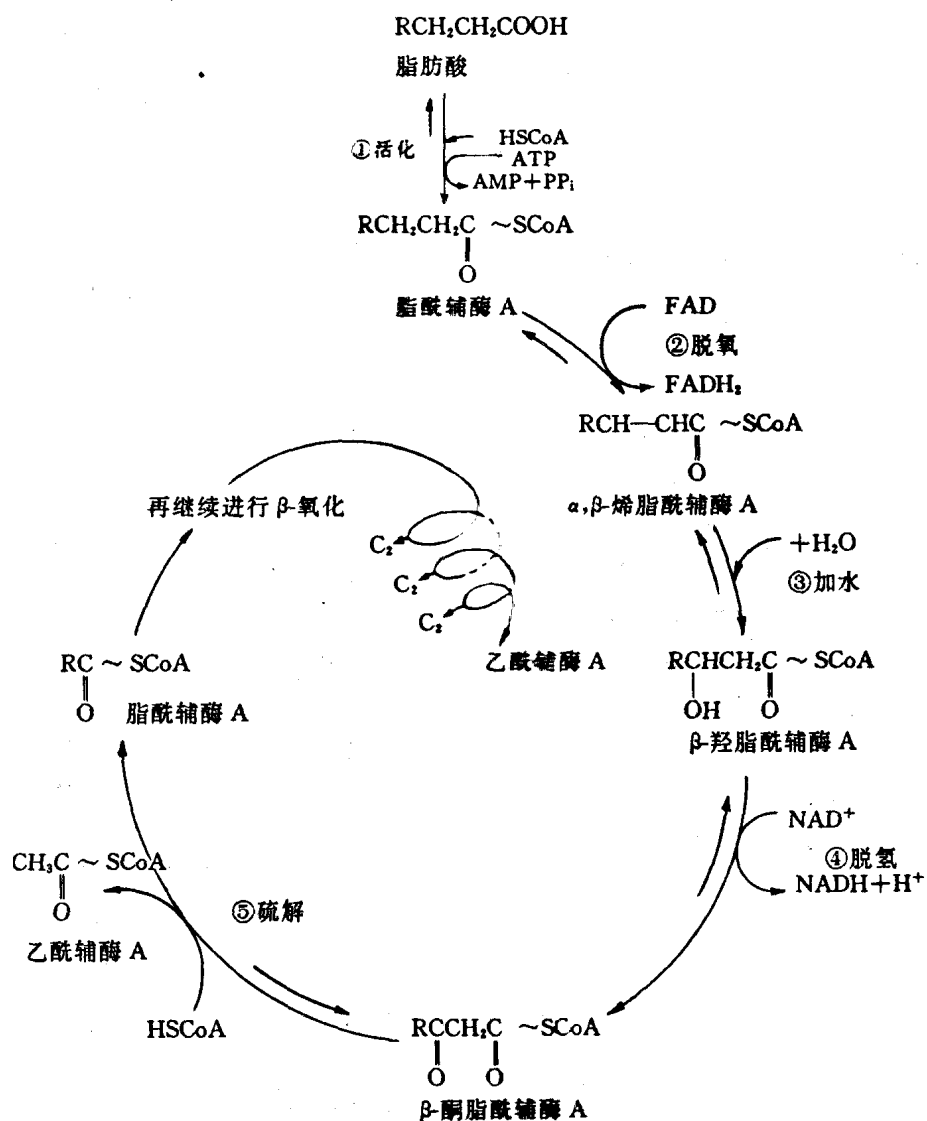


图 7-3 脂肪酸的 β -氧化作用

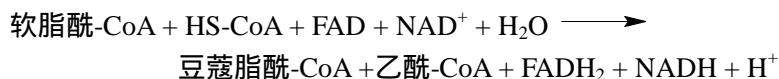
5. 脂肪酸 β -氧化作用的要点总结

- (1) 脂肪酸仅需一次活化，其代价是消耗 1 个 ATP 分子的 2 个高能键，其活化所需脂酰-CoA 合成酶在线粒体外。
- (2) 脂酰-CoA 合成酶在线粒体外活化的长链脂酰-CoA 需经肉毒碱携带，在肉毒碱脂酰转移酶催化下进入线粒体氧化。
- (3) 脂肪酸 β -氧化的酶都在线粒体内。
- (4) β -氧化包括脱氢、水化、脱氢、硫解 4 个重复步骤。

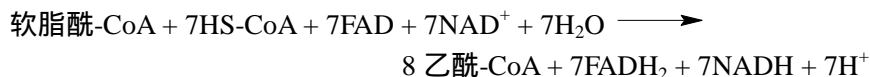
6. 脂肪酸 β -氧化过程中的能量贮存

脂肪酸 β -氧化后形成的乙酰-CoA 进入三羧酸循环，最后形成 CO_2 和 H_2O 。

脂肪酸在 β -氧化中，每形成 1 分子乙酰-CoA，就使 1 分子 FAD 还原为 FADH_2 ，并使 1 分子 NAD^+ 还原为 $\text{NADH} + \text{H}^+$ 。 FADH_2 进入呼吸链，生成 2 分子 ATP； $\text{NADH} + \text{H}^+$ 进入呼吸链，生成 3 分子 ATP。因此，每生成 1 分子乙酰-CoA，就生成 5 分子 ATP。现以软脂酰-CoA 为例，说明其产生 ATP 分子的过程如下：



经过 7 次上述的 β -氧化循环，即可将软脂酰-CoA 转变为 8 分子的乙酰-CoA。



每分子乙酰-CoA 进入三羧酸循环彻底氧化共生成 12 分子 ATP。因此由 8 个分子乙酰-CoA 氧化为 H_2O 和 CO_2 ，共形成 $8 \times 12 = 96$ 分子 ATP。

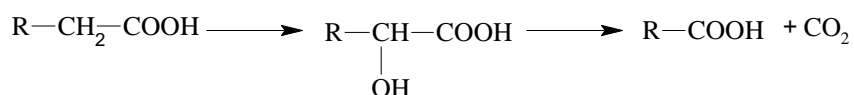
由于软脂酸转化为软脂酰-CoA 消耗 1 分子 ATP 中的两个高能磷酸键的能量，因此净生成 $131 - 2 = 129$ 个 ATP。

当软脂酸氧化时，自由能的变化是 -9790.56 kJ/mol 。ATP 水解为 ADP 和 P_i 时，自由能的变化为 -30.54 kJ/mol 。软脂酸生物氧化净产生 129 个 ATP，可形成 3962.3 kJ/mol 能量。因此在软脂酸氧化时约有 40% 的能量转换成磷酸键能。

(二) 脂肪酸的 α -氧化

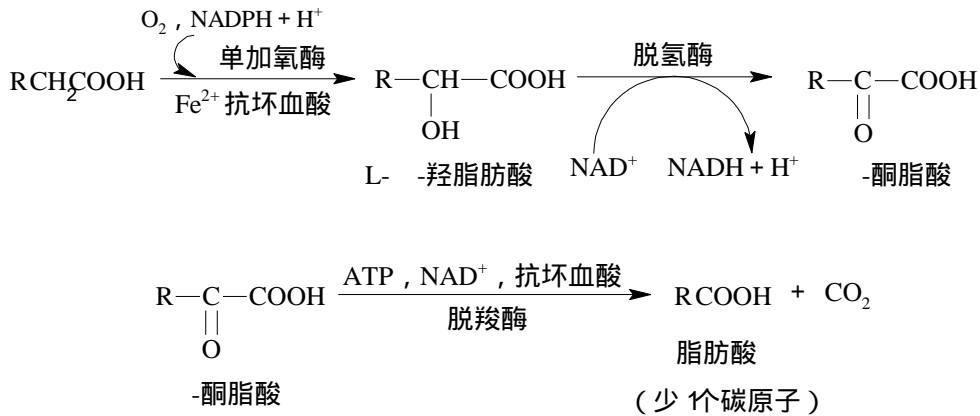
Stumpf, P. K. (1956) 发现植物线粒体中除有 β -氧化作用外，还有 1 种特殊的氧化途径，称为 α -氧化作用。这种特殊类型的氧化系统，首先发现于植物种子和植物叶子组织中，但后来也在脑和肝细胞中发现。在这个系统中，仅游离脂肪酸能作为底物，而且直接涉及到分子氧，每 1 次氧化经脂肪酸羧基端只失去 1 个碳原子，产物既可以是 D- α -羟基脂肪酸，也可以是少 1 个碳原子的脂肪酸。

脂肪酸 α -氧化概念是脂肪酸在一些酶的催化下，其 α -碳原子发生氧化，结果生成 1 分子 CO_2 和比原来少 1 个碳原子的脂肪酸。



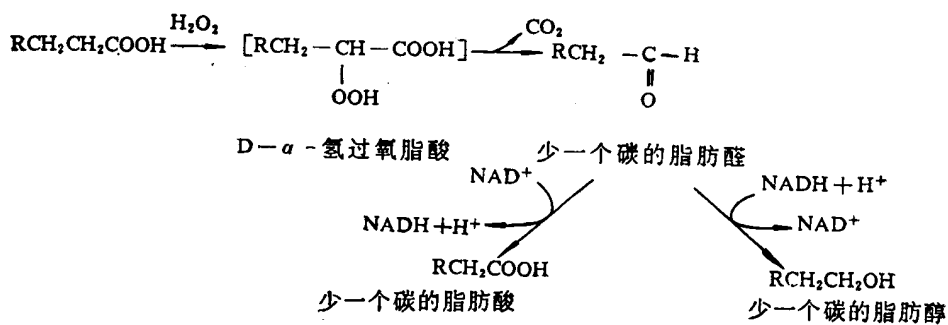
α -氧化的机制尚不十分清楚，其可能的途径是：

1. 长链脂肪酸在一定条件下，可直接羟化，产生 α -羟基脂肪酸，再经氧化脱羧作用，形成以 CO_2 形式去掉一个碳原子的脂肪酸。



D- 羟基脂肪酸不能被脱氢酶催化，但可经脱羧和脱氢协同作用最后产生脂肪醛。

2. 在过氧化氢存在下，脂肪酸经过氧化物酶催化下，形成 D- 氢过氧脂肪酸，再脱羧成为脂肪醛，然后被以 NAD⁺ 为辅酶的专一性的醛脱氢酶氧化成脂肪酸，也可以被还原成脂肪醇。



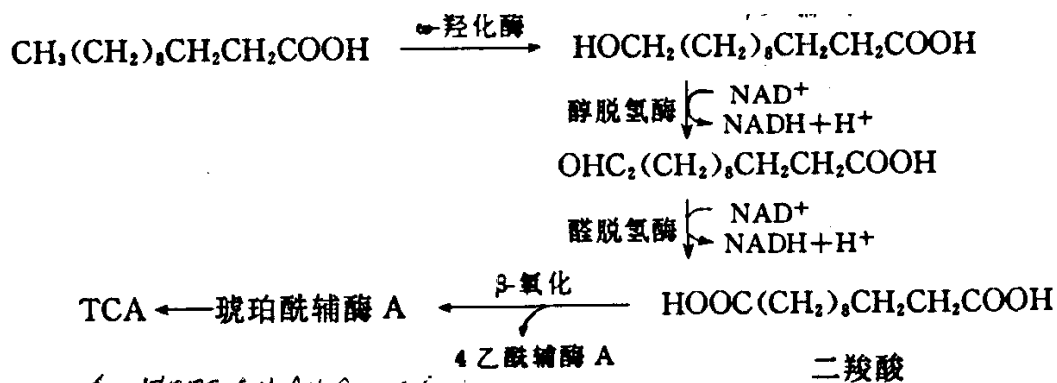
-氧化对降解支链脂肪酸，奇数碳脂肪酸或过分长链脂肪酸有重要作用。

(三) 脂肪酸的 -氧化途径

动物体内贮存的多是碳原子数在 12 个以上的脂肪酸，这些脂肪酸可进行 -氧化，不产生二羧酸。但机体体内也存在有少量的十二碳以下的脂肪酸，如十碳的癸酸和十一碳酸，这些脂肪酸通过 -氧化途径进行氧化降解。

脂肪酸的 -氧化作用是指脂肪酸在混合功能氧化酶等酶的催化下，其 -碳（末端甲基碳）原子发生氧化，先生成 -羟脂酸，继而氧化成 -二羧酸的反应过程。

脂肪酸 -氧化过程可简示如下：



最后生成的， β -二羧酸可以从两端进行 β -氧化降解。

早在 1932 年 Verkade 等人就用动物实验证明了脂肪酸的 β -氧化降解作用途径。因其在脂肪酸分解代谢中不占重要地位,所以未受到重视。新近从土壤中分离出许多细菌及某些海面浮游生物具有 β -氧化途径,能将烃类和脂肪酸迅速降解成水溶性产物,有的海面浮游细菌对脂肪酸分解速率达 $0.5\text{g}/(\text{d} \cdot \text{m}^2)$ 。这些微生物对清除海洋中的石油污染具有重大意义,因此 β -氧化作用的研究日益受到重视。

(四) 不饱和脂肪酸的氧化

不饱和脂肪酸的氧化途径和上述饱和脂肪酸基本一样,但需有其他的酶存在。以油酸、亚油酸为例进行说明。

1. 单不饱和脂肪酸的氧化

例如油酸是 18 个碳的一烯酸,在 C_9 和 C_{10} 之间有一个不饱和键。它按着饱和脂肪酸同样的方式活化和转入线粒体内,并且进行三次 β -氧化循环,在第三轮中形成 3 顺式烯脂酰-CoA。 3 顺式烯脂酰辅酶 A 不能被烯脂酰-CoA 水化酶作用,因此需要烯脂酰-CoA 异构酶催化其形成 2 反式烯脂酰-CoA,后者可被烯脂酰-CoA 水化酶作用。因此油酸完全氧化生成 9 个乙酰-CoA,油酸的氧化过程见图 7-4。

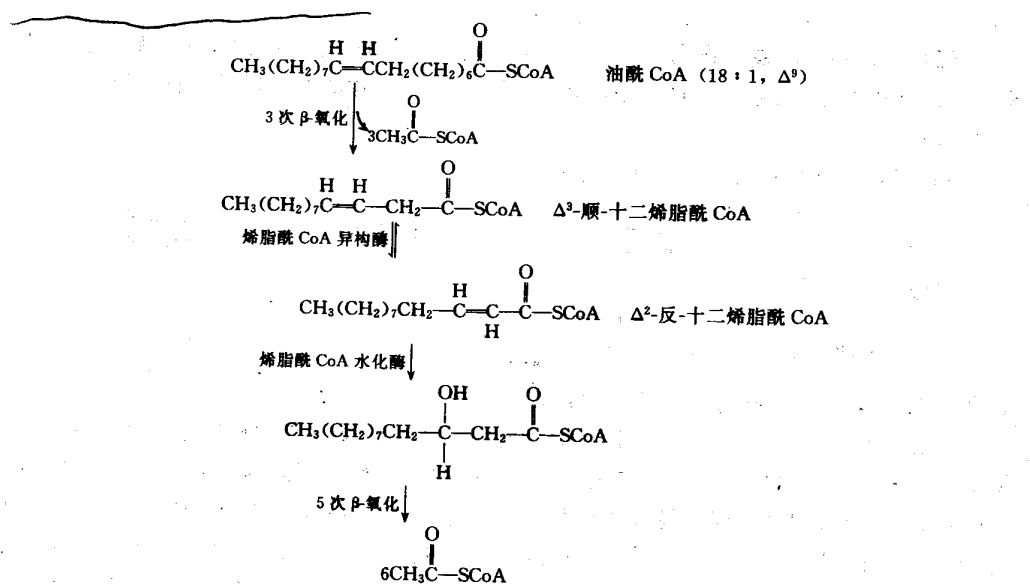


图 7-4 油酰-CoA 的氧化作用

2. 多不饱和脂肪酸的氧化

多不饱和脂肪酸氧化需要差向酶的参与。以亚油酸为例，亚油酸是 18 碳二烯酸，在 C₉ 和 C₁₀ 及 C₁₂ 和 C₁₃ 之间有顺式双键。亚油酸经三次 β-氧化产生 3 分子乙酰-CoA 和一个在 C₉ 和 C₁₀ 之间及 C₁₂ 和 C₁₃ 之间有顺式双键的脂肪酸。

³ 双键经过异构酶催化成反式 ² 烯脂酰-CoA，继续 β-氧化断裂 2 分子乙酰-CoA 后，产生的 ² 顺式 8 碳烯脂酰-CoA，在经过烯脂酰-CoA 水化酶水化后，生成 D(-) 羟脂酰-CoA。这一产物不能被 β-羟脂酰-CoA 脱氢酶所催化，因为它要求具有 L 型异构体的底物。线粒体中有 β-羟脂酰-CoA 差向酶可催化羟脂酰-CoA，由 D 型转变成 L 型，因而成为 β-氧化的正常底物，使之继续按 β-氧化途径进行氧化(见图 7-5)。

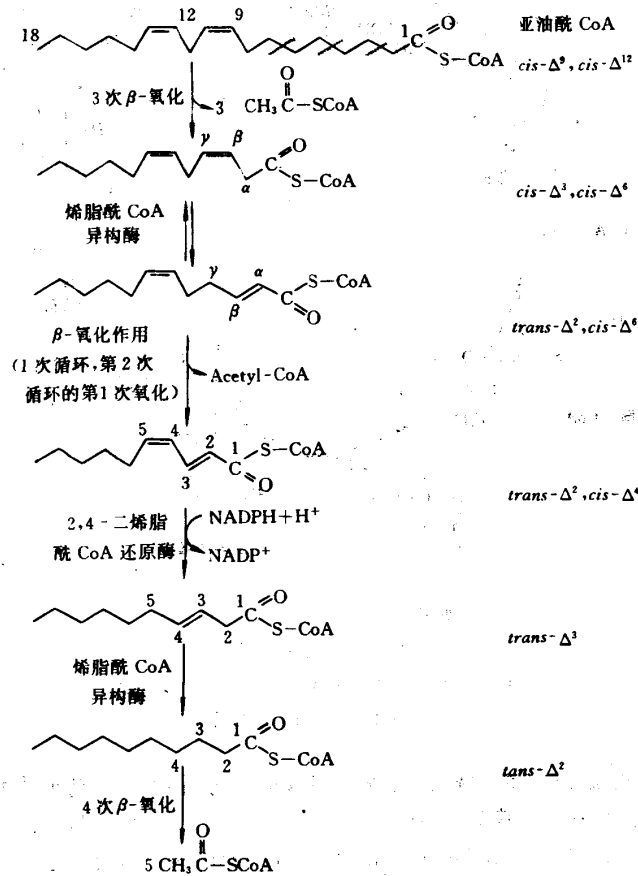


图 7-5 亚油酰-CoA 的氧化作用

四、乙醛酸循环

许多植物、微生物能够以乙酸为碳源合成其生长所需的其它含碳化合物，同时种子发芽时可以将脂肪转化成糖，这都是因为存在着一个类似于三羧酸循环的乙醛酸循环的缘故，该循环不存在于动物中。

乙醛酸循环从草酰乙酸和乙酰-CoA 开始，形成柠檬酸后，异构化成异柠檬酸。与三羧酸循环不同的是异柠檬酸不经脱羧，而是被异柠檬酸裂解酶 (isocitrate lyase) 裂解成琥珀酸及乙醛酸。乙醛酸与另一个乙酰-CoA 缩合形成苹果酸，此反应由苹果酸合酶 (malate synthetase) 催化，最后同三羧酸循环一样，苹果酸氧化成草酰乙酸，进入下一次循环。其反应途径见图 7-6。

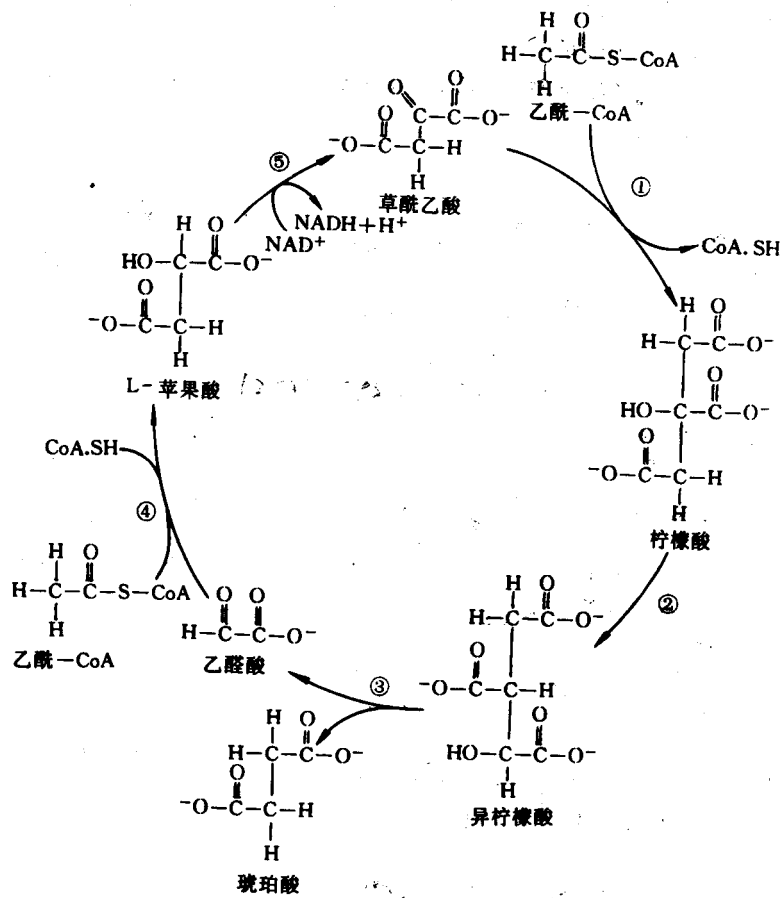


图 7-6 乙醛酸循环途径

柠檬酸合酶 顺乌头酸酶 异柠檬酸裂解酶 苹果酸合酶 酸脱氢

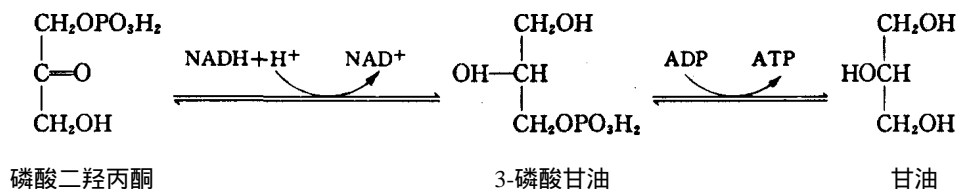
乙醛酸循环的主要生理意义在于它对三羧酸循环起着协助作用，因为乙醛酸循环所产生的四碳化合物可以弥补三羧酸循环中四碳化合物的不足，即当四碳化合物缺乏时，二碳化合物就不能充分氧化。

第二节 脂肪的生物合成

脂肪的生物合成可以分为三个阶段：甘油的生成；脂肪酸的合成；甘油和脂肪酸分别转变为 3-磷酸甘油和脂酰-CoA 后的缩合。

一、甘油的生物合成

生物体内，糖酵解的中间产物磷酸二羟丙酮，在胞质内的 3-磷酸甘油脱氢酶催化下还原为 3-磷酸甘油，后者在磷酸酶作用下生成甘油。



二、饱和脂肪酸的从头合成

脂肪酸合成过程比较复杂，与氧化降解步骤完全不同。它可分为饱和脂肪酸的从头合成、脂肪酸碳链的延长和不饱和脂肪酸的生成几部分。脂肪酸合成的碳源主要来自糖酵解产生的乙酰-CoA，合成场所是在胞液中进行。

(一) 饱和脂肪酸的从头合成

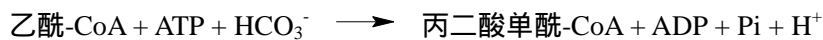
1. 乙酰-CoA 的转运

大部分脂肪酸合成定位于细胞质中，而脂肪酸 β -氧化作用仅在线粒体中发生。脂肪酸合成所需碳源来自乙酰-CoA，但代谢产生的乙酰-CoA 不能穿过线粒体的内膜到胞液中去，所以要借助“柠檬酸穿梭”来达到进入胞液的目的。柠檬酸穿梭途径是指乙酰-CoA 与草酰乙酸结合形成柠檬酸，然后通过三羧酸载体透过膜，再由膜外柠檬酸裂解酶裂解成草酰乙酸和乙酰-CoA。草酰乙酸又被 NADH 还原成苹果酸再经氧化脱羧产生 CO_2 、NADPH 和丙酮酸。丙酮酸进入线粒体后，在羧化酶催化下形成草酰乙酸，又可参加乙酰-CoA 转运循环。其过程见图 7-7。

2. 丙二酸单酰-CoA (malonyl CoA) 的形成

人们在用细胞提取液进行脂肪酸从头合成的研究时发现，脂肪酸的从头合成需要 HCO_3^- 。研究发现，在合成过程中，乙酰-CoA 是引物，加合物则是丙二酸单酰-CoA。以合成 1 分子软脂酸为例，合成中所需的 8 个二碳单位中，只有 1 个是以乙酰-CoA 形式，而其它 7 个均以丙二酸单酰-CoA 形式参与合成反应。

丙二酸单酰-CoA 是由乙酰-CoA 和在乙酰-CoA 羧化酶 (acetyl-CoA Carboxylase) 的催化下形成的，该酶的辅基为生物素，反应中消耗 ATP，其反应为：



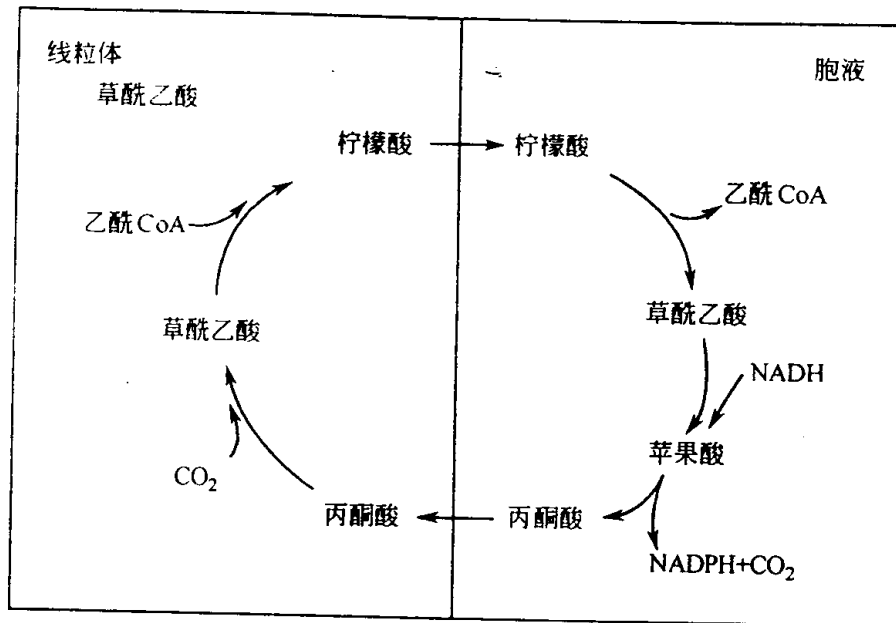
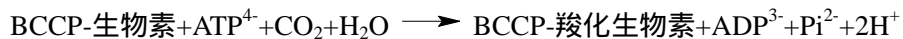


图 7-7 柠檬酸穿梭系统

乙酰-CoA 羧化酶为别构酶,大肠杆菌中的乙酰-CoA 羧化酶是三个酶或蛋白的复合体。其中的蛋白质叫生物素羧基载体蛋白 (biotin carboxyl-carrier protein, BCCP), 作为生物素的载体, 生物素共价连接到蛋白的一个赖氨酸的 γ -氨基上, 组成了生物胞素。乙酰-CoA 羧化酶的另外 2 个蛋白都是酶, 即生物素羧化酶 (biotin carboxylase) 和羧基转移酶 (transcarboxylase), 在大肠杆菌中, 载体蛋白和两个酶的分子量分别为 23 000, 98 000 和 130 000。真核生物的乙酰-CoA 羧化酶是含有两个相同亚基的二聚体 (每个亚基的分子量为 260 000), 每个亚基包含 1 分子生物素, 两种酶活性 (生物素羧化酶和羧基转移酶), 该酶催化下面的反应:



羧基转移酶催化 BCCP-羧化生物素上有活性的羧基转移到乙酰-CoA 上, (见图 7-8), 产生丙二酸单酰-CoA 和 BCCP-生物素。

3. 脂肪酸合成酶系

从乙酰-CoA 和丙二酸单酰辅酶 A 开始的脂肪酸合成反应由脂肪酸合成酶系催化。脂肪酸合成酶系包括六种酶和一个酰基载体蛋白, 即 ACP-酰基转移酶 (ACP-acyl transferase) ACP-丙二酸单酰转移酶 (ACP-malonyl transferase) β -酮脂酰-ACP 合酶 (β -ketoacyl-synthase) β -酮脂酰-ACP 还原酶 (β -ketoacyl reductase) β -羟脂酰-ACP 脱水酶 (β -hydroxyacyl-ACP dehydrase) 烯脂酰-ACP 还原酶 (enoyl-ACP reductase)。

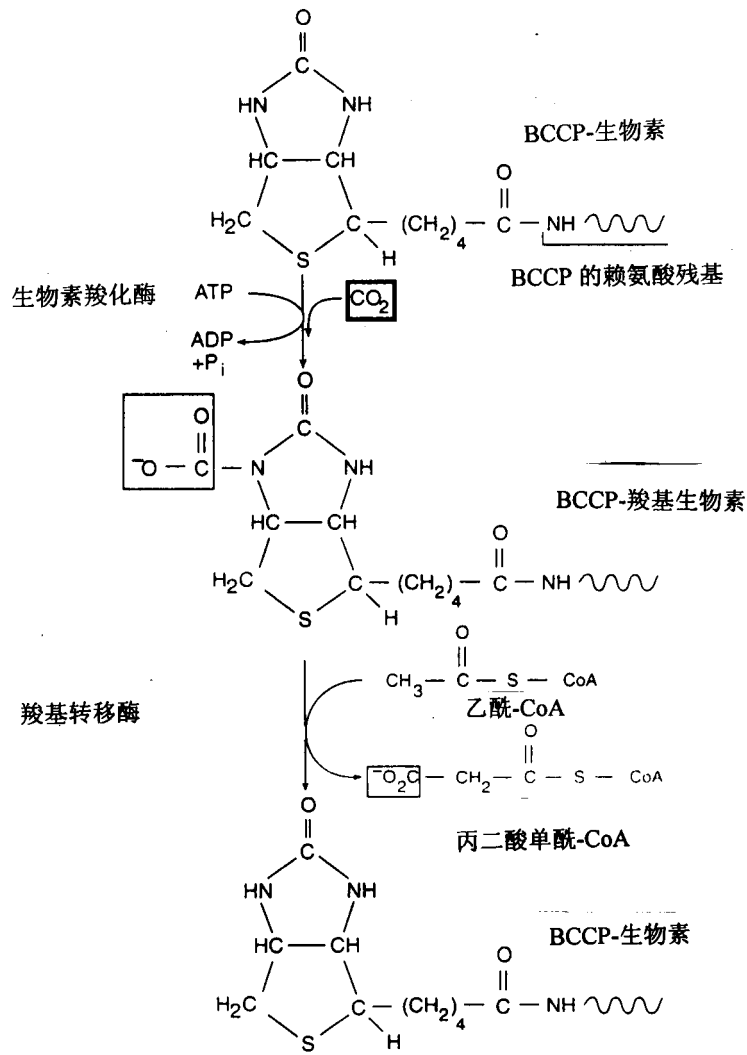
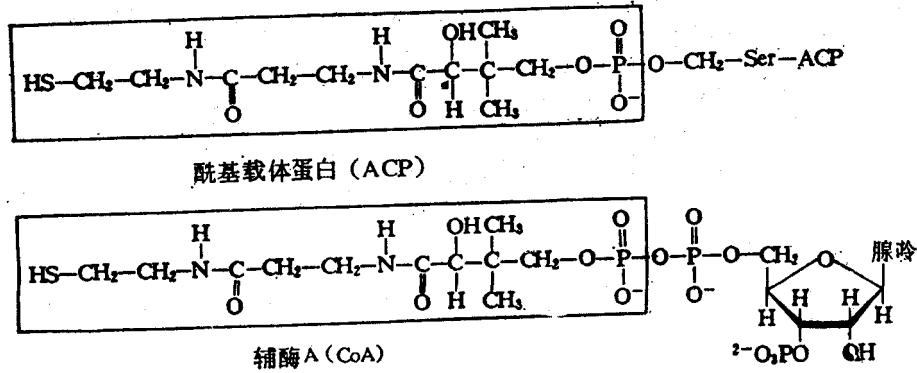


图 7-8 乙酰辅酶 A 羧化酶催化丙二酸单酰辅酶 A 的生成

酰基载体蛋白 (acyl carrier protein, ACP) 是一个小分子蛋白, 其在脂肪酸合成中的作用如同 CoA 在脂肪酸降解中的作用一样重要。在 γ -氧化中, 脂肪酸衍生物连接到磷酸泛酰巯基乙胺基团的-SH 上, 组成了 CoA-SH 的部分结构。在脂肪酸合成中, 脂肪酸衍生物连接到磷酸泛酰巯基乙胺基团的-SH 上, 是共价连接到一个脂酰基载体蛋白上。ACP 和与之连接的磷酸泛酰巯基乙胺在脂肪酸合成中运载脂酰基, 如同辅酶 A 在脂肪酸降解中的作用一样。这个长的磷酸泛酰巯基乙胺基团起到一个“摆臂”的作用, 它能将底物在酶复合物上从一个催化中心转移到另一个催化中心。



酰基载体蛋白是从大肠杆菌中首次分离得到的。4'-磷酸泛酰巯基乙胺基团与此蛋白的 Ser₃₆ 羟基酯化，此蛋白本身包含 77 个氨基酸残基 (MW=10 000)。ACP 和脂肪酸合成酶的组装取决于各自不同的有机体。

在动物中,脂肪酸合成酶系含 ACP 和七种酶,它们均位于一种多功能肽链上(图 7-9),多肽链上相邻区域以唯一的方式折叠,从而产生了不同酶活性。此酶是一个二聚体,包含两个相同的亚基,每个亚基的分子量为 260 000,两亚基头尾相接反平行组装在一起。动物脂肪酸合成所需的一个酶为软脂酰-ACP 硫解酶,它催化最后的软脂酰-ACP 水解生成软脂酰和 ACP;它只在 C₁₆ 的脂肪酸的合成后才有活性,其它生物缺少软脂酰-ACP 硫解酶,但它们能直接利用软脂酰-ACP。

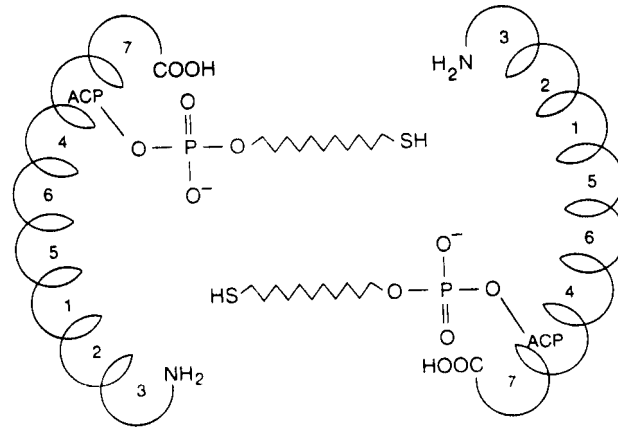
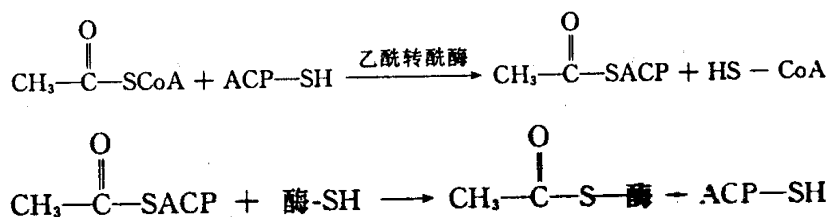


图 7-9 原核生物脂肪酸合成酶的二聚体结构

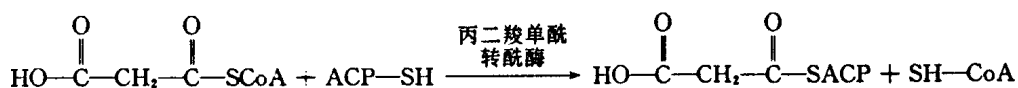
1. 酰转酰酶;
2. 丙二酸单酰转酰酶;
3. β -酮脂酰 ACP 合酶;
4. β -酮脂酰 ACP 还原酶;
5. β -羟脂酰 ACP 脱水酶;
6. 烯脂酰-ACP 还原酶;
7. 软脂酰-ACP 硫解酶。

4. 反应历程：

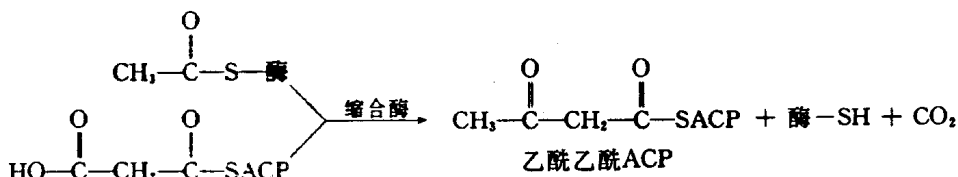
(1) 转酰基反应：乙酰-CoA 与 ACP 作用，生成乙酰 ACP：该反应是一个起始反应，由乙酰转酰酶催化，将乙酰-CoA 先转运至 ACP，再转运至 β -酮脂酰-ACP 合成酶的巯基上。



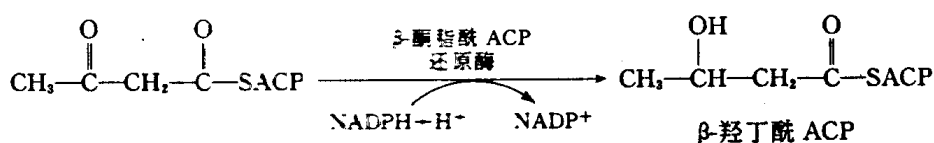
(2) 转酰基反应：丙二酸单酰-CoA 与 ACP 作用，生成丙二酸单酰 ACP：丙二酸单酰转酰酶催化丙二酸加载到 ACP 上，为 β -酮脂酰-ACP 合成酶提供第二底物。在此反应中，ACP 的自由巯基攻击丙二酸单酰-CoA 的羰基，形成丙二酸单酰 ACP。这样的起始反应与负载反应，为下一步缩合反应分别生成了所需的两种底物。



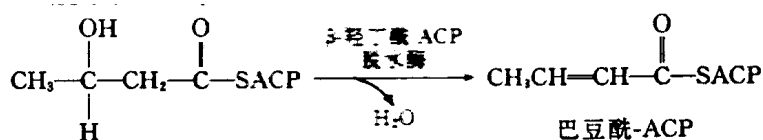
(3) 缩合反应：此步反应为乙酰基和丙二酸单酰基的缩合反应。脱羧反应激活了丙二酸单酰-CoA 的亚甲基碳，使之成为一个好的亲核基团，可攻击乙酰基团的羰基碳原子，形成的产物含有连在 ACP 上的乙酰乙酰基团。



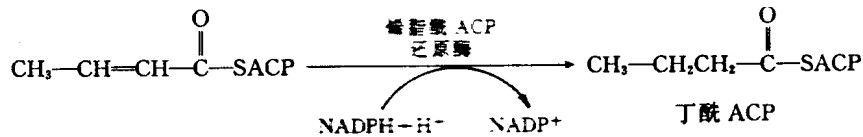
(4) 还原反应：由 β -酮脂酰-ACP 还原酶催化的反应是脂肪酸合成中的第一个还原反应。此还原反应类似于 β -氧化中发生在 β -碳原子上的氧化反应，NADPH 作为还原剂，产物为 D-构型的 β -羟丁酰 ACP。



(5) 脱水反应 β -羟丁酰 ACP 脱水生成相应的 β -烯丁酰 ACP (巴豆酰 ACP)：



(6) 再还原反应： β -烯丁酰 ACP 再由 NADPH 还原为丁酰 ACP。



这步还原反应由 NADPH 作为电子供体，在 β -碳原子上发生反应，由烯脂酰 ACP 还原酶催化，产生一个连接 ACP 的四碳脂肪酸，这是一个完整的脂肪酸合成的最后一步。

这样由乙酰 ACP 作为二碳受体，丙二酸单酰 ACP 作为二碳供体，经过缩合、还原、脱水、再还原几个反应步骤，即生成含 4 个碳原子的丁酰 ACP。如果丁酰 ACP 再与丙二酸单酰 ACP 反应，经过上述重复的反应步骤，即可得到己酰 ACP。如此不断地进

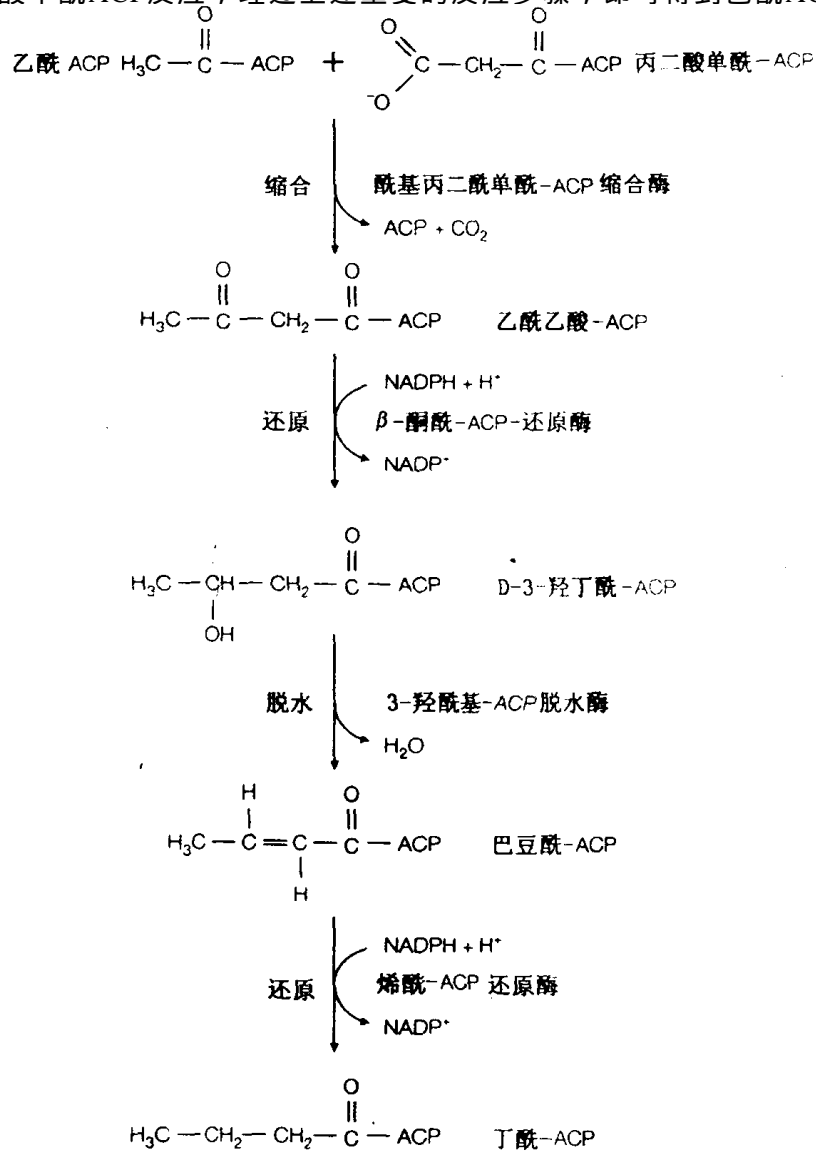


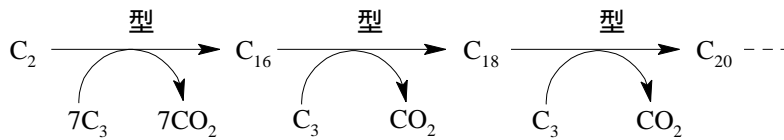
图 7-10 脂肪酸的从头合成

综上所述，脂肪酸合成每循环一次，碳链延长 2 个碳原子；CO₂ 虽然在脂肪酸合成中参与起初的羧化反应，但在缩合反应中又重新释放出来，并没有消耗，它似乎仅仅起催化剂作用；在羧化反应中消耗 ATP，此 ATP 由糖酵解提供；每次循环，经两次还原，消耗 2NADPH + 2H⁺，试验表明，脂肪酸合成需要的 NADPH 有 60% 是由磷酸戊糖途径提供的，其余部分可由糖酵解间接生成。

(二) 脂肪酸碳链的延长

脂肪酸的从头合成是在细胞质的可溶性部分进行的，又称非线粒体系统合成途径，也称 I 型系统。因为 β -酮脂酰 ACP 合成酶对软脂酰 ACP 无活性，所以由 I 型系统合成脂肪酸时，碳链的延长只能到生成 16 个碳的软脂酸为止。若要继续延长碳链，则需另外的延长系统途径，即线粒体(或微粒体)系统合成途径，延长系统也称为 II 型系统和 III 型系统。

在植物中，软脂酸的碳链延长在细胞质中进行，由延长酶系统和 β -酮脂酰 ACP 催化，形成 18 碳、20 碳的脂肪酸。Harwood 和 Stump (1971) 发现植物体内的脂肪酸合成酶系统至少有三个类型，其作用如下式：



上式中的 C₂ 代表乙酰基，C₃ 代表丙二酸单酰基，C₁₆、C₁₈、C₂₀ 分别代表不同长度的脂酰基。

在人和动物中软脂酸的碳链的延长在内质网(微粒体)或线粒体中进行。在内质网上的延长以软脂酰-CoA 为基础。以丙二酸单酰-CoA 为二碳供体，以 CoA-SH 为酰基载体，经过缩合、还原、脱水 and 再还原。生成硬脂酰-CoA。然后重复循环，生成 20 碳以上的脂酰-CoA。在线粒体中软脂酸的延长是与 β -氧化相似的逆向过程：以软脂酰-CoA 与乙酰-CoA (二碳供体) 进行缩合，还原、脱水和再还原，生成硬脂酰-CoA。重复循环，可继续加长碳链(延长到 C₂₄ 至 C₂₆)。可见脂肪酸的从头合成是 ACP 作酰基载体，以丙二酸单酰 ACP 作二碳供体，而延长途径是以 CoA-SH 为酰基载体，以丙二酸单酰-CoA 或乙酰-CoA 作为二碳供体。总之，不同生物的延长系统在细胞内的分布及反应物均不同，如表 7-1 所示。

表 7-1 不同生物的脂肪酸延长系统

生物	在细胞内的部位	反应物
植物	细胞质	软脂酰 ACP, 丙二酸单酰 ACP, NADPH + H ⁺
动物	内质网	软脂酰-CoA, 丙二酸单酰-CoA, NADPH + H ⁺
	线粒体内外膜	软脂酰-CoA, 乙酰-CoA, NADPH

把软脂酸的从头合成与上文所述的 β -氧化相比较可以看出，虽然它们有一些共同的中间产物基团，如酮脂酰基、羟脂酰基、烯脂酰基等，但两个过程概括起来有许多不同点，概括如下：

1. 两个过程反应的空间不同,合成代谢在细胞质中,而降解代谢则在线粒体中。
2. 脂肪酸合成过程包括羧化、转酰基、转酰基、缩合、还原、脱水、再还原,脂肪酸的氧化过程包括活化、脱氢、水合、再脱氢、硫解。
3. 两个过程所连接的载体不同,合成代谢的载体是 ACP,降解代谢的载体是 CoA-SH。
4. 两个过程在线粒体和细胞质中的转运机制不同,在脂肪酸合成中,是经柠檬酸转运系统转运乙酰-CoA,在脂肪酸降解中,是经肉毒碱载体系统转运脂酰-CoA。
5. 两个过程中,二碳单位的加减方式不同。在脂肪酸合成中,每循环一次加上一个丙二酸单酰-CoA,减去一个 CO₂;在降解代谢中,每循环一次减去一个乙酰-CoA。
6. 脂肪酸是从甲基到羧基的方向合成的;降解时方向相反。
7. 脂酰基中间物在脂肪酸合成中是 D-构型,但在降解时是 L-构型;
8. 脂肪酸合成是一个需要 NADPH 的还原途径,需消耗 ATP;脂肪酸降解是一个需要 FAD 和 NAD⁺的氧化途径,可生成 ATP。

(三) 不饱和脂肪酸的合成

不饱和脂肪酸的合成,是在去饱和酶系的作用下,在原有饱和脂肪酸中引入双键的过程。去饱和作用也是在内质网膜上进行的。

哺乳动物主要有四类不饱和脂肪酸:

棕榈油酸 (-7): 16:1	⁹	十六碳单烯脂酸, 双键位于第 9 位
油酸 (-9): 18:1	⁹	十八碳单烯脂酸, 双键位于第 9 位
亚油酸 (-6): 18:2	^{9, 12}	十八碳二烯酸, 双键位于第 9, 12 位
亚麻酸 (-7): 18:3	^{9, 12, 15}	十八碳三烯酸, 双键位于第 9, 12, 15 位

其中亚油酸和亚麻酸是人体必需脂肪酸,因为人和其他哺乳动物缺乏在脂肪酸第 9 位碳原子以上位置引入双键的酶系,所以自身不能合成亚油酸和亚麻酸,必须从植物中获得。亚油酸和亚麻酸广泛存在于植物油(花生、芝麻和棉籽油等)中。其他多不饱和脂肪酸都是由以上 4 种不饱和脂肪酸衍生而来,通过延长和去饱和作用交替进行来完成的。

不饱和双键的引入具有以下特点:

1. 哺乳动物只能在 ⁹ 位与羧基之间引入双键,而不能在 ⁹ 位与 -甲基之间任何位置引入双键;
2. 多烯脂酸分子中的两个双键之间通常间隔一个亚甲基,即 -CH=CH-CH₂-CH=CH-。如棕榈油酸和油酸都是在 ⁹ 位引入双键,从亚油酸可以合成花生四烯酸。花生四烯酸是重要的不饱和脂肪酸,是前列腺素、血栓素和白三烯等十二烷酸类合成的前体。不饱和脂肪酸对于促进生长、降低血脂、增加细胞膜的流动性等有重要作用。

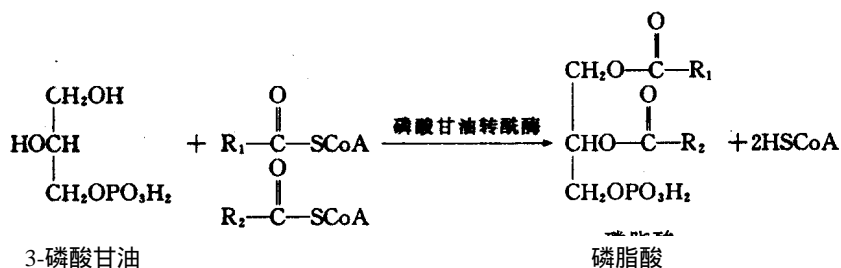
三、三酰甘油的生物合成

三酰甘油是由 3-磷酸甘油和脂酰辅酶 A 逐步缩合生成的。其中,3-磷酸甘油有两个来源,一是由甘油与 ATP 在甘油激酶催化下生成的,二是直接由糖酵解产生的磷酸二羟丙酮还原生成的。脂酰-CoA 由脂肪酸在脂酰-CoA 合成酶催化下生成,反应式见脂肪酸 -氧化中脂肪酸活化一节。

三酰甘油的合成过程如下：

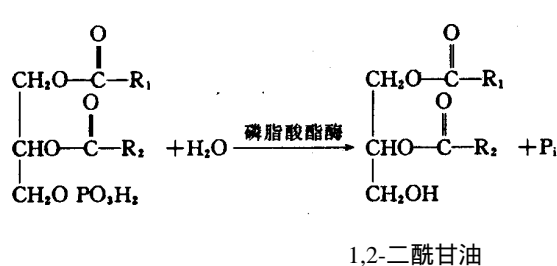
1. 磷脂酸的生成

3-磷酸甘油在磷酸甘油转酰酶催化下分别与 2 分子脂酰-CoA 缩合，形成磷脂酸：



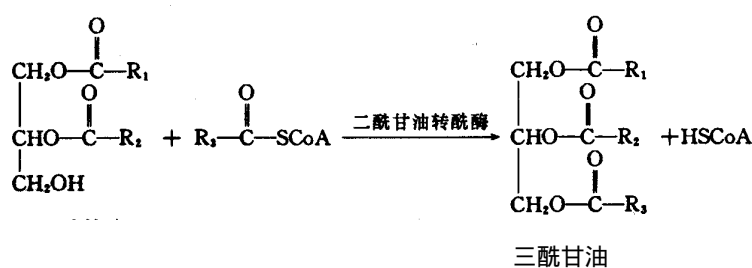
2. 二酰甘油的生物合成

磷脂酸在磷脂酸酯酶作用下，水解去掉磷酸，生成 1,2-二酰甘油。



3. 三酰甘油的生物合成

二酰甘油在二酰甘油转酰酶作用下与 1 分子脂酰-CoA 缩合成三酰甘油：



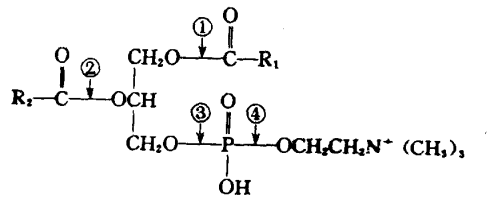
第三节 甘油磷脂的降解与生物合成

磷酸甘油的衍生物称为甘油磷脂。甘油磷脂一般还含有一个含氮碱基，如卵磷脂是由甘油、脂肪酸、磷酸和胆碱组成，称为磷脂酰胆碱。甘油磷脂具有重要的生物学功能，在淋巴液中，甘油磷脂在脂蛋白中起到使非极性的胆固醇、甘油三酯和极性的蛋白质结合起来的的作用，某些甘油磷脂还具有促进凝血的作用。细胞生物膜的双脂层结构中，大部分的磷脂是甘油磷脂。生物膜的许多特性如柔韧性，对极性分子的不可透性等、均与甘油磷脂有关。含甘油磷脂丰富的部位有肝、血浆、神经髓鞘、蛋黄、豆科植物种子、线粒体、红

细胞膜、内质网等。在甘油磷脂中，以卵磷脂(即磷脂酰胆碱)和脑磷脂(即磷脂酰乙醇胺)分布最广。现仅对甘油磷脂的代谢作一简要介绍。

(一) 甘油磷脂的降解

参与甘油磷脂分解代谢的酶有磷脂酶 A (phospholipase A) 磷脂酶 A₂、磷脂酶 B、磷脂酶 C 和磷脂酶 D 等，其中磷脂酶 A 又分为磷脂酶 A₁ 和磷脂酶 A₂ 两种。它们在自然界中分布很广，存在于动物、植物、细菌、真菌中。在动物小肠内对卵磷脂分解起作用的磷脂酶主要是磷脂酶 A₁、磷脂酶 A₂、磷脂酶 B、



磷脂酶 A₁ 广泛存在于动物细胞内，能专一性地作用于卵磷脂 2 位酯键，生成 2-脂酰甘油磷酸胆碱（简称为 2-脂酰 GDP）和脂肪酸。

磷脂酶 A₂ 主要存在于蛇毒及蜂毒中，也发现在动物胰脏内以酶原形式存在，专一性地水解卵磷脂 1 位酯键，生成 1-脂酰甘油磷酸胆碱（简称为 1-脂酰 GDP）和脂肪酸。

磷脂酶 A₁ 与磷脂酶 A₂ 作用后的这两种产物都具有溶血作用，因此称为溶血卵磷脂（lysophosphoglyceride）。蛇毒和蜂毒中磷脂酶 A₂ 含量特别丰富，当毒蛇咬人或毒蜂蛰人后，进入人体内的毒液中磷脂酶 A₂，催化卵磷脂脱去一个脂肪酸分子而生成会引起溶血的溶血卵磷脂，使红细胞膜破裂而发生溶血。不过被毒蛇咬伤后致命并不只是由于溶血，而主要是由于蛇毒中含有多种神经麻痹的蛇毒蛋白。

磷脂酶 B 催化磷脂水解脱去一个脂酰基，又称溶血磷脂酶（lysophospholipase），它可分为 L₁ 和 L₂ 两种，L₁ 催化由磷脂酶 A₂ 作用后的产物 1-脂酰甘油磷酸胆碱上 1 位酯键的水解。L₂ 催化由磷脂酶 A₁ 作用后的产物 2-脂酰甘油磷酸胆碱上 2 位酯键的水解，产物都是 L- 甘油磷酸胆碱和相应的脂肪酸。L- 甘油磷酸胆碱先通过甘油磷酸胆碱二酯酶的作用水解 2 位酯键，再通过磷酸单酯酶的作用水解 1 位酯键，最终生成磷酸、甘油、和胆碱。见图 7-11。

磷脂酶 C 存在于动物脑、蛇毒以及一些微生物分泌的毒素中，能专一地水解卵磷脂 3 位磷酸酯键，生成二酰甘油和磷酸胆碱。

磷脂酶 D 主要存在于高等植物中，能专一地水解卵磷脂 3 位酯键，生成磷脂酸和胆碱。

总之，卵磷脂在以上磷脂酶作用下生成的 3-甘油磷酰胆碱、磷脂酸和磷酸胆碱等物质，在磷酸酯酶及脂肪酶的作用下进一步发生降解。

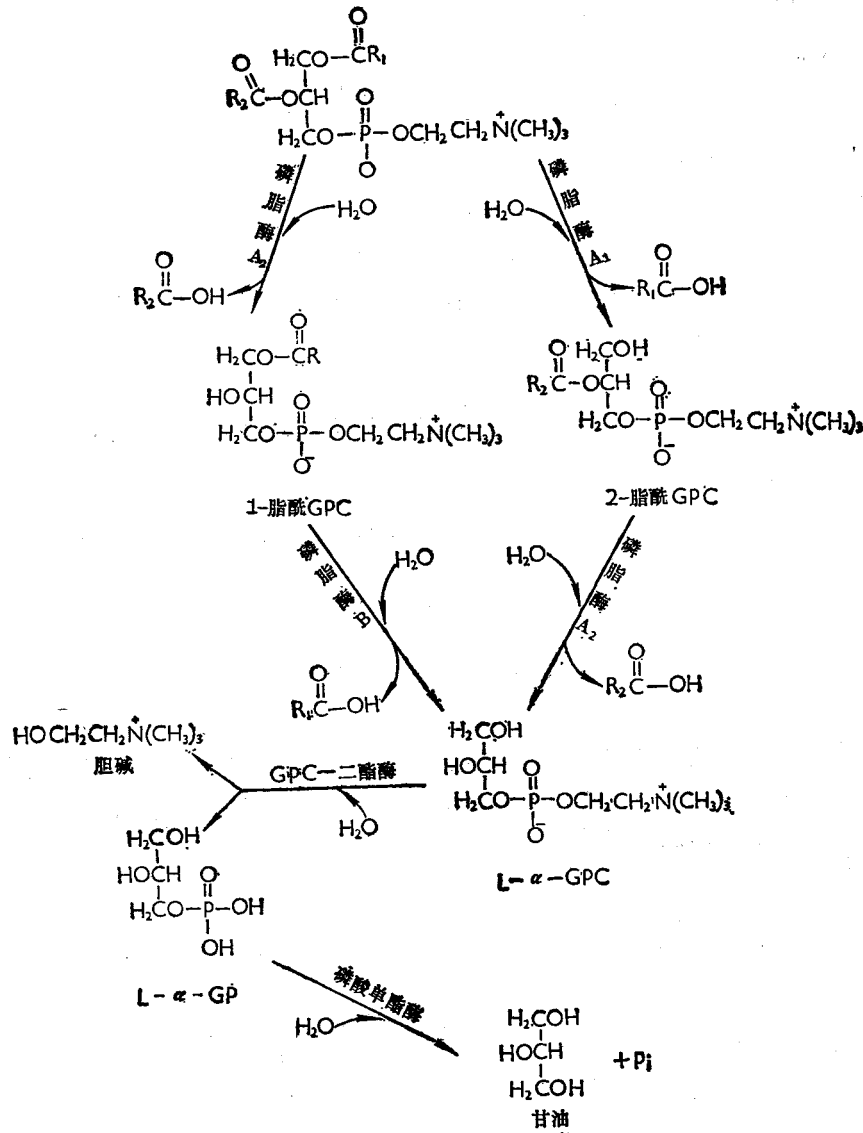


图 7-11 动物中磷脂酰胆碱的分解途径

(二) 甘油磷脂的生物合成

在生物细胞内的甘油磷脂有多种，其合成途径也不一样，以脑磷脂（磷脂酰胆碱）及卵磷脂（磷脂酰胆碱）的合成过程为例说明如下。

在高等动植物体内磷脂合成的一般途径是，乙醇胺或胆碱在激酶催化下生成磷酸乙醇胺或磷酸胆碱，然后在转胞苷酶的催化下与胞苷三磷酸（CTP）作用生成胞苷二磷酸乙醇胺（CDP-乙醇胺）或胞苷二磷酸胆碱（CDP-胆碱），它们再与甘油二酯作用生成磷脂酰乙醇胺（脑磷脂）或磷脂酰胆碱（卵磷脂）。这种合成脑磷脂或卵磷脂的途径称之为 CDP-乙

醇胺途径或 CDP-胆碱途径。磷脂合成途径如图 7-12 所示。

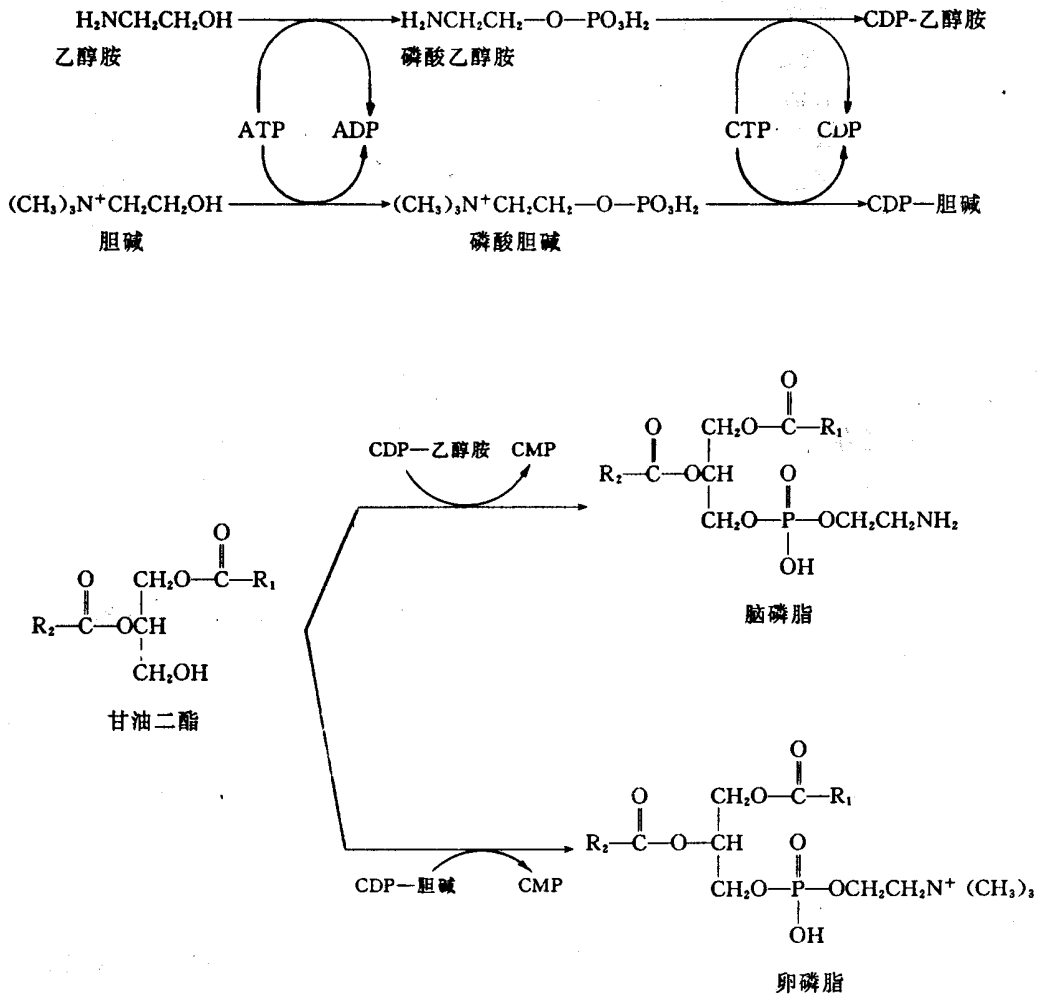


图 7-12 磷脂合成途径

另外，植物、微生物及动物肝脏中还有与上述途径略有不同的磷脂合成途径，现介绍如下，磷脂酸与胞苷三磷酸（CTP）作用生成胞苷二磷酸甘油二酯，后者与丝氨酸作用生成的磷脂酰丝氨酸再脱羧生成磷脂酰乙醇胺，磷脂酰乙醇胺接受甲基发生甲基化便生成磷脂酰胆碱（如图 7-13）。

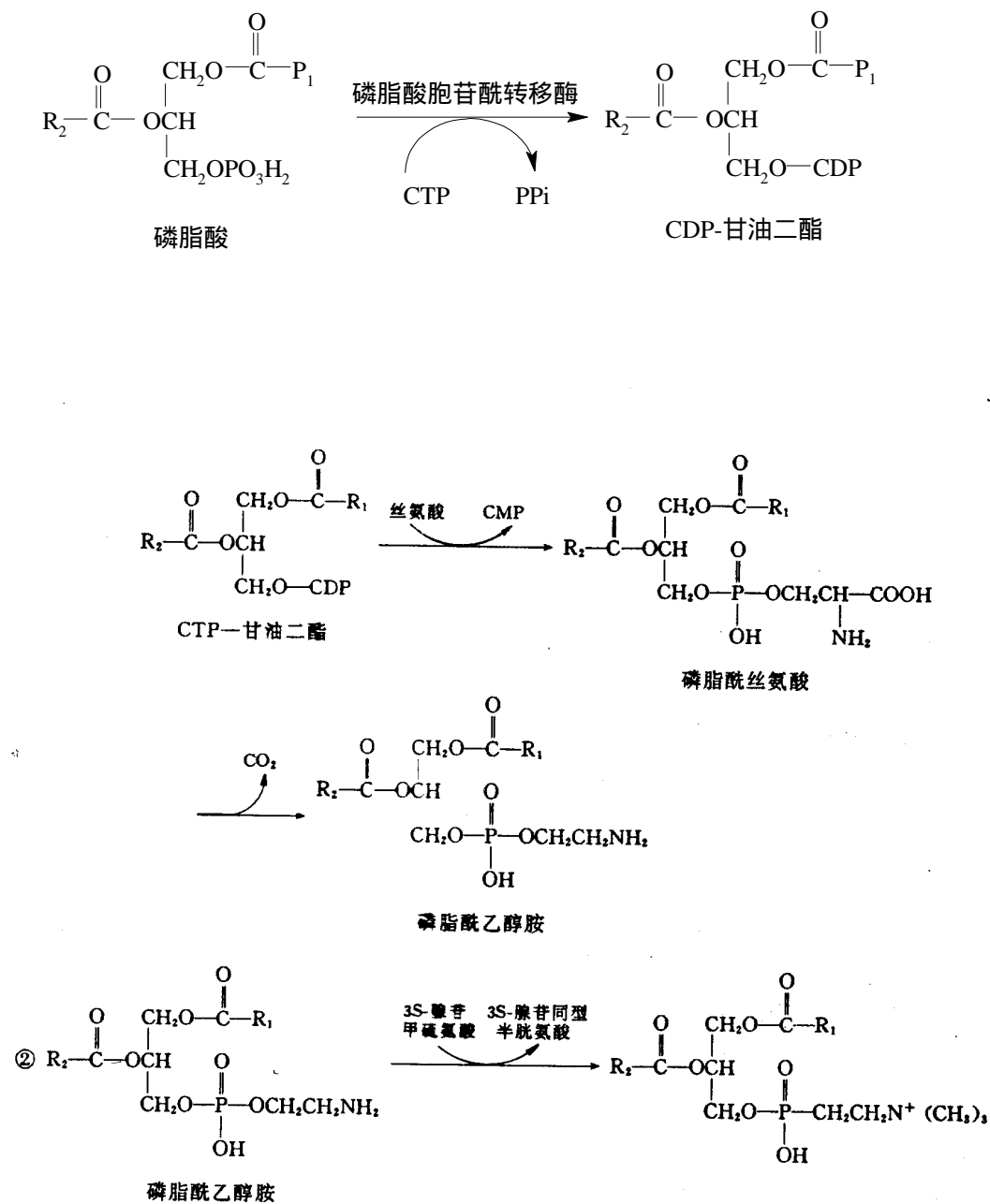


图 7-13 微生物中磷脂合成途径

实际上，在某些生物体内（特别是细菌）仅仅利用一个或两个甲基，生成磷脂酰甲基乙醇胺或磷脂酰二甲基乙醇胺而不是磷脂酰胆碱。

主要参考文献

- [1] 沈同,王镜岩 生物化学 北京;高等教育出版社, 1991
- [2] 于自然,黄熙泰 现代生物化学 北京;化学工业出版社, 2001
- [3] 魏述众 生物化学 北京;中国轻工业出版社, 2002
- [4] 唐咏 基础生物化学 长春;吉林科学技术出版社, 1995
- [5] L Stryer.Biochemistry.4th Edition.New York; W. H Freeman and Company,Fifth printing 1998
- [6] D L Nelson. Principles of Biochemistry.3rd ed. New York; Worth publisher,2000
- [7] B D Hames,N M Hooper and J D Houghton.Instant Notes in Biochemistry.BIOS Scientific Publishers Limited , 1997

陈红漫

第七章 脂类代谢	225
第一节 脂肪的降解	225
一、脂肪的酶促降解	225
二、甘油的降解与转化	226
三、脂肪酸的氧化分解	227
四、乙醛酸循环	237
第二节 脂肪的生物合成	238
一、甘油的生物合成	239
二、饱和脂肪酸的从头合成	239
三、三酰甘油的生物合成	246
第三节 甘油磷脂的降解与生物合成	247