

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

第五章 脂类代谢

制作：姚富丽 审校：李洪

(2009年4月)

一、内容提示：

本章讲述脂类的消化和吸收、脂肪的合成及分解代谢、磷脂的合成及分解代谢、胆固醇的代谢以及血浆脂蛋白的代谢等内容。

(一) 脂类的分类及其生理功用：

脂类 (lipids) 是人体的重要营养物质之一，是一类不溶于水而易溶于有机溶剂，并能为机体利用的有机化合物。脂类分脂肪和类脂两大类：脂肪即甘油三酯 (triglyceride)，在体内的功用主要是储能和供能；类脂 (lipoids) 包括磷脂、糖脂、胆固醇及其脂，其主要功用是参与构成生物膜。

脂肪酸 (fatty acid) 是脂类分子中的重要组分，按碳原子数目不同可分为短链 (2-4C)、中链 (6-10C) 及长链 (12-26C) 脂肪酸；按是否含双键分为饱和及不饱和脂肪酸。多不饱和脂肪酸通常属于必需脂肪酸，这是一些在人体内不能合成或合成量不能满足人体需要，必须由食物提供的脂肪酸，常见的有亚油酸、亚麻酸和花生四烯酸等。

(二) 脂类的消化和吸收：

膳食脂类的消化主要在小肠上段进行。在胰脂酶、磷脂酶 A₂、胆固醇酯酶、辅脂酶及胆汁酸盐的共同作用下，脂类被水解成甘油一酯、脂肪酸、溶血磷脂、胆固醇等。脂类的消化产物主要在十二指肠下段及空肠上段被吸收。甘油及中、短链脂肪酸能直接进入门静脉；长链脂肪酸、甘油一酯、磷脂及胆固醇等与载脂蛋白组装形成乳糜微粒，经淋巴进入血循环。

(三) 脂肪的分解代谢：

1. 脂肪动员：

脂肪的分解代谢始于脂肪动员 (mobilization of fats)，即储存于脂肪细胞中的脂肪在其限速酶激素敏感脂肪酶 (HSL) 催化下逐步水解为游离脂肪酸和甘油并释放入血。其中，脂肪酸与血浆清蛋白结合形成复合体而转运至全身各组织细胞进行 β -氧化分解，而甘油则主要在肝中循糖代谢途径进行分解或转变为糖。

2. 脂肪酸 β -氧化：

脂肪酸分解的方式以 β -氧化为主。偶数碳原子的饱和脂肪酸氧化前需在胞液中活化为脂酰 CoA，由肉碱转运至线粒体基质进行 β -氧化，即脂酰 CoA 经 β -氧化多酶复合体催化，在脂酰基的 β -碳原子上依次进行脱氢、水化、再脱氢和硫解四步反应，释放出 1 分子乙酰 CoA，从而使原来的脂酰 CoA 转变为少 2 个碳原子的新脂酰 CoA 的过程。新脂酰 CoA 可再进行上述四步循环反应，最终将脂肪酸全部氧

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

化裂解成乙酰 CoA，可进入三羧酸循环彻底氧化分解生成 CO₂、H₂O，并释放出大量能量。1 分子软脂酸彻底氧化分解可净生成 106 分子 ATP。肉碱脂酰转移酶 I (carnitine acyl transferase I) 是脂肪酸 β-氧化的限速酶。

3. 酮体的生成与利用：

脂肪酸经 β-氧化产生的大量乙酰 CoA，除一部分进入三羧酸循环彻底氧化外，一部分则在肝线粒体中缩合生成酮体 (ketone bodies)。故酮体是脂肪酸在肝脏氧化分解的正常中间代谢产物，包括乙酰乙酸 (acetoacetate)、β-羟丁酸 (β-hydroxybutyrate) 及丙酮 (acetone)。HMG-CoA 合酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase) 是酮体生成的关键酶。

酮体只能通过血液运送至肝外组织细胞线粒体加以氧化利用，这是因为这些组织细胞中存在两种氧化利用酮体的酶，即琥珀酰 CoA 转硫酶和乙酰乙酸硫激酶。在正常情况下，酮体是肝脏输出能源的一种形式；在饥饿、疾病情况下，酮体为心、脑、肾等重要器官提供能源。饱食、糖供给充足，丙二酸单酰 CoA 抑制酮体生成；饥饿、糖供给不足促进酮体生成。

(四) 脂肪的合成代谢：

脂肪的合成主要在肝、脂肪组织及小肠进行，所需原料甘油及脂肪酸主要由糖代谢提供。小肠粘膜细胞主要循甘油一酯途径合成脂肪，肝及脂肪细胞主要循甘油二酯途径合成脂肪，磷脂酸是甘油二酯途径中重要的中间产物。

脂肪酸合成是在肝、脂肪组织等细胞胞液的脂肪酸合成酶体系作用下，以乙酰 CoA 为原料逐步缩合而成的。糖或脂肪酸氧化产生的乙酰 CoA 需借助柠檬酸-丙酮酸循环转移至胞液。进入胞液的大部分乙酰 CoA 要先羧化生成丙二酸单酰 CoA 后参与合成过程，每经转移、缩合 (脱羧)、加氢、脱水、再加氢循环反应一次，脂肪酸链延长两个碳，最终可合成含 16 碳的软脂酸，整个反应过程均结合在酰基载体蛋白 (acyl carrier protein, ACP) 上进行。乙酰 CoA 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase) 是脂肪酸合成的限速酶。

(五) 磷脂的代谢：

www.med126.com

磷脂 (phospholipids) 是含有磷酸的脂类，分为甘油磷脂 (phosphoglycerides) 和鞘磷脂两大类。甘油磷脂分子结构的特点是含有甘油，主要包括磷脂酰胆碱 (卵磷脂)、磷脂酰乙醇胺 (脑磷脂)、磷脂酰丝氨酸、二磷脂酰甘油 (心磷脂)、磷脂酰肌醇等。全身各组织细胞的内质网均可以脂肪酸、甘油、磷酸盐、胆碱、丝氨酸等为原料合成甘油磷脂，合成途径有两条：甘油二酯途径和 CDP-甘油二酯途径。甘油磷脂的合成还需 ATP 及 CTP 提供能量，由 CDP 参与构成活化中间物。甘油磷脂的分解是由一系列磷脂酶分别催化不同酯键的水解反应。

鞘脂 (sphingolipids) 分子中含鞘氨醇 (sphingosine)，神经鞘磷脂是人体内含量最多的鞘磷脂。神经鞘磷脂的合成是在内质网中，以软脂酰 CoA 及丝氨酸为原料先合成鞘氨醇，然后再经氨基脂酰化并加上磷酸胆碱即可合成。在溶酶体中，神经鞘磷脂由神经鞘磷脂酶、N-脂酰鞘氨醇酶等酶催化降解。

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

(六) 胆固醇的代谢:

1. 胆固醇的酯化:

胆固醇 (cholesterol) 及其酯均具有环戊烷多氢菲的共同结构。广泛分布于全身各组织细胞中。胆固醇的 C₃ 羟基与脂肪酸缩合生成胆固醇酯的过程称为胆固醇的酯化。卵磷脂胆固醇脂酰转移酶(LCAT)和脂酰 CoA 胆固醇脂酰转移酶(ACAT)是分别存在于血浆和组织细胞中催化胆固醇酯化的酶。

2. 胆固醇的合成:

胆固醇的合成主要在肝细胞胞液及内质网中进行, 以乙酰 CoA 为原料, 历经甲羟戊酸→鲨烯→胆固醇三个主要的合成阶段, HMG-CoA 还原酶 (HMG-CoA reductase) 是胆固醇合成的关键酶。膳食、胆固醇及其衍生物、激素通过影响 HMG-CoA 还原酶的活性来调节胆固醇合成。

3. 胆固醇的转化:

胆固醇在人体内可转化为胆汁酸、类固醇激素、维生素 D₃ 等。

(1) 胆汁酸 (bile acid) 是胆固醇在体内转化的主要去路, 其基本骨架为胆烷酸, 如果其羧基结合 1 分子甘氨酸或牛磺酸则生成结合型胆汁酸。胆汁酸可促进脂类的消化吸收, 抑制胆固醇在胆汁中析出沉淀 (结石)。初级胆汁酸是在肝实质细胞内质网中, 以胆固醇为原料直接合成的胆汁酸, 主要有胆酸和鹅脱氧胆酸两种形式。7 α 羟化酶是初级胆汁酸合成的限速酶。次级胆汁酸以结合型初级胆汁酸为前体, 在肠道中由细菌作用生成, 主要包括石胆酸和脱氧胆酸。

(2) 类固醇激素 (steroid hormones) 合成的原料也是胆固醇, 主要分肾上腺皮质激素和性激素两大类。糖皮质激素 (皮质醇等) 调节糖、脂、蛋白质代谢, 盐皮质激素 (醛固酮) 调节水、盐代谢, 性激素促进性器官的发育成熟, 促进并维持第二性征等。

(3) 维生素 D₃ 也是以胆固醇为原料合成的, 其活性形式为 1,25-(OH)₂ D₃。

(七) 血浆脂蛋白代谢:

1. 血脂:

血脂是血浆中脂类物质的统称, 由甘油三酯、磷脂、胆固醇及其酯、游离脂肪酸等组成。正常成人空腹血脂含量为 400 ~ 700mg/dl (平均 500mg/dl)。血脂含量受膳食、年龄等多种因素影响, 波动范围较大。血浆脂蛋白是血浆中的脂类与蛋白质结合形成的水溶性复合体, 是脂类在血浆中的运输形式。

2. 血浆脂蛋白的分类、命名及功能:

用电泳法可将血浆脂蛋白 (lipoprotein) 按泳动快慢顺序分为 α -、前 β -、 β -脂蛋白及乳糜微粒(CM) 四类; 用超速离心法也可将血浆脂蛋白按密度大小分为乳糜微粒(CM)、极低密度脂蛋白(VLDL)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)四类。血浆脂蛋白主要由蛋白质、甘油三酯、磷脂、胆固醇及其酯组成, 各种血浆脂蛋白具有大致相似的球状结构。CM 含甘油三酯最多, 蛋白质最少, 主要转运外源性甘油三酯至各组织。VLDL 中的脂类主要是甘油三酯, 其载脂蛋白主要是 apoB₁₀₀, 可将甘油三酯由肝脏转运至肝外组织。LDL 含胆固醇及其酯最多, 几乎只含 apoB₁₀₀, 主要将胆固醇由肝脏转运至肝外组

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

织。HDL 含蛋白质最多，主要将胆固醇由肝外组织转运至肝进行代谢。这种将胆固醇从肝外组织向肝转运的过程称为胆固醇的逆向转运。

3. 载脂蛋白的分类、命名及功能：

载脂蛋白(apoprotein)即血浆脂蛋白中的蛋白质部分，其命名是按照 ABC 命名法，主要包括 apoA(A I、A II、A IV)、apoB(B₁₀₀、B₄₈)、apoC(C I、C II、C III)、apoD、apoE 等类型。载脂蛋白在脂蛋白代谢方面发挥重要作用：① 结合转运脂质，稳定脂蛋白的结构；② 调节脂蛋白代谢关键酶活性；③ 参与对脂蛋白受体的识别；④ 脂质转运蛋白(LTP)促使脂类物质在不同脂蛋白间转运；⑤ 可作为连接蛋白使用。

4. 血浆脂蛋白的代谢：

各种血浆脂蛋白代谢过程较复杂。CM 在小肠粘膜细胞中合成，历经新生 CM→成熟 CM→CM 残粒等阶段，被肝细胞膜 apoE 受体识别清除。VLDL 主要在肝细胞中合成，历经新生 VLDL→成熟 VLDL→IDL 等阶段，部分被肝细胞膜 apoE 受体识别清除，部分转变成 LDL。LDL 在血浆中由 VLDL 降解产生，大部分被肝、肾上腺皮质等组织 LDL 受体识别摄取，小部分被清除细胞清除。HDL 在肝、肠中合成或在血浆中由 CM、VLDL 降解产生，历经新生 HDL→HDL₃→HDL₂→成熟 HDL 等阶段，被肝细胞膜 HDL 受体识别清除。

脂蛋白在血浆中的正常代谢需要许多酶的催化，重要的脂蛋白代谢酶有：脂蛋白脂肪酶(LPL)、卵磷脂胆固醇脂酰转移酶(LCAT)、肝脂肪酶(HL)等。LPL 催化 CM 及 VLDL 中甘油三酯(TG)的水解，促进 CM 及 VLDL 降解。LCAT 催化胆固醇酯(CE)生成，促进 HDL 成熟及胆固醇(Ch)逆向转运。HL 催化 HDL₂ 中 TG 及磷脂(PL)水解，促进 HDL₂ 转变成 HDL₃，催化 IDL 残余 TG 水解，促进 IDL 转变成 LDL。

血浆脂蛋白代谢异常可致高脂蛋白血症、动脉粥样硬化及冠心病等。VLDL 及 LDL 有致动脉粥样硬化作用，HDL 具有抗动脉粥样硬化作用。

二、重点解析：

www.med126.com

(一) 脂肪酸的合成及分解代谢：

脂肪酸的合成及分解代谢是脂肪代谢的核心内容，它们既有区别又有联系。脂肪酸的合成方式较单一，以软脂酸合成为基础，再进行碳链加长或氧化脱氢（去饱和）反应。脂肪酸的分解方式较多，以饱和脂肪酸在线粒体的 β-氧化为主，另有不饱和脂肪酸在线粒体的 β-氧化、过氧化酶体极长链脂肪酸（C₂₀、C₂₂）的 β-氧化、丙酸的氧化等。脂肪酸的合成不是脂肪酸 β-氧化的逆反应结果，因为两者发生在不同的亚细胞部位，由不同的酶催化，循不同的途径进行。但两者之间又存在必然的联系，脂肪酸 β-氧化的直接产物乙酰 CoA 可作为脂肪酸合成的原料，两者的基本过程均分为四大阶段（脂肪酸合成的第四阶段可概括为软脂酸合成后的加工），其主要步骤均是一个四步循环反应，都需特定的载体、辅助因子等。现以饱和脂肪酸为例，将两者比较如下：

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

	脂肪酸的合成	脂肪酸的分解
组织器官	肝、肾、脑、脂肪组织等	肝、肌肉等，除脑外
亚细胞部位	胞液	线粒体
原料	乙酰 CoA	饱和脂肪酸
直接产物	软脂酸	乙酰 CoA
基本过程	① 乙酰 CoA 从线粒体转运至胞液 ② 丙二酰 CoA 的生成 ③ 脂肪酸合成循环 ④ 软脂酸合成后的加工	① 脂肪酸的活化 ② 脂酰 CoA 从胞液进入线粒体 ③ 脂肪酸的 β -氧化 ④ 乙酰 CoA 进入 TAC 彻底氧化分解
主要步骤	脂肪酸合成循环	脂肪酸的 β -氧化循环
关键酶	乙酰 CoA 羧化酶	肉碱脂酰转移酶 I
载体	ACP	肉碱
电子传递辅酶	NADPH	FAD、NAD ⁺
硫酯键	ACP-SCOR	CoA-SCOR
β -羟中间代谢物的构型	D 型	L 型
能量	耗能（每合成 1 分子软脂酸 耗能 23 分子 ATP）	产能（1 分子软脂酸彻底氧化分解 净生成 106 分子 ATP）
利于反应的高能水平	ATP 含量高	ADP 含量高
对 HCO ₃ ⁻ 的需要	必需	无
增强反应的因素	高糖膳食、胰岛素、柠檬酸、 异柠檬酸	禁食、饥饿、高脂膳食、糖尿病、 胰高血糖素、肾上腺素、ACTH、TSH
抑制反应的因素	饥饿、高脂膳食、长链脂酰 CoA、 胰高血糖素、肾上腺素、生长素	饱食、丙二酰 CoA、高糖膳食、 胰岛素、前列腺素 E ₂

www.med126.com

再将饱和脂肪酸的合成及 β -氧化循环比较如下表：

	脂肪酸的合成循环	脂肪酸的 β -氧化循环
亚细胞部位	胞液	线粒体
起始物	乙酰 CoA、丙二酰 CoA	长链脂酰 CoA
产物	2NADP ⁺ 、CO ₂ 、H ₂ O、 多 2 碳的新脂酰 CoA	NADH、FADH ₂ 、CH ₃ CO~SCoA、 少 2 碳的新脂酰 CoA
酶	脂肪酸合成酶系	脂肪酸氧化酶系
辅助因子	NADPH、HS-ACP	NAD ⁺ 、FAD、HSCoA

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

基本步骤	→缩合→还原→脱水→再还原←	→脱氢→加水→再脱氢→硫解←
β-羟中间代谢物的构型	D 型	L 型
每循环一次的能量变化	无	产能 (17ATP)

(二) 酮体的生成与利用:

酮体是脂肪酸在肝内氧化分解时特有的正常中间代谢物, 包括 β-羟丁酸、乙酰乙酸和丙酮。脂肪酸在肝内经 β-氧化后生成的大量乙酰 CoA, 一部分在线粒体中通过三羧酸循环彻底氧化, 一部分在线粒体中缩合生成酮体, 此过程不耗能。由于肝具有活性较强的合成酮体的酶系, 而又缺乏利用酮体的酶系, 故酮体的利用在肝外组织进行。β-羟丁酸和乙酰乙酸在心、肾、脑等组织细胞线粒体中可通过两条途径, 在骨骼肌细胞中可通过一条途径分解生成乙酰 CoA, 再进入三羧酸循环彻底氧化生成 CO₂、H₂O, 并释放出能量。

在乙酰乙酸硫激酶催化途径中, 1 分子 β-羟丁酸彻底氧化分解净生成 20.5 分子 ATP, 1 分子乙酰乙酸净生成 18 分子 ATP; 在琥珀酰 CoA 转硫酶作用下, 1 分子 β-羟丁酸彻底氧化分解净生成 22.5 分子 ATP, 1 分子乙酰乙酸净生成 20 分子 ATP。

现将酮体的生成与利用比较如下:

	酮体的生成	酮体的利用
亚细胞部位	线粒体	线粒体
组织器官	肝	心、肾、脑、骨骼肌
原料	乙酰 CoA	β-羟丁酸、乙酰乙酸
直接产物	β-羟丁酸、乙酰乙酸、丙酮	乙酰 CoA
重要酶	www.med126.com HMG-CoA 合酶	琥珀酰 CoA 转硫酶 乙酰乙酸硫激酶 乙酰乙酰 CoA 硫解酶
基本过程	2 乙酰 CoA → 乙酰乙酰 CoA → HMG-CoA → 乙酰乙酸 → (β-羟丁酸或丙酮)	β-羟丁酸 ↔ 乙酰乙酸 → 乙酰乙酰 CoA → 2 乙酰 CoA → TAC
能量	不耗能	产能
生理意义	脂肪酸 β-氧化的正常中间代谢物	供给肝外组织能量

(三) 偶数碳饱和脂肪酸 β-氧化分解的能量计算:

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

偶数碳饱和脂肪酸 β -氧化分解的过程分四大阶段：第一阶段每分子脂肪酸活化耗能 2 分子 ATP；第二阶段进入线粒体时既不产生也不消耗能量；第三阶段 β -氧化每次循环生成 1 分子 FADH_2 、1 分子 NADH、1 分子乙酰 CoA，其中每分子 FADH_2 通过琥珀酸氧化呼吸链产生 1.5 分子 ATP，每分子 NADH 通过 NADH 氧化呼吸链产生 2.5 分子 ATP，故一次 β -氧化循环生成 4 分子 ATP 和 1 分子乙酰 CoA；第四阶段乙酰 CoA 进入三羧酸循环彻底氧化分解，每分子乙酰 CoA 可产生 10 分子 ATP。

设 1 分子偶数碳饱和脂肪酸含碳数为 n ，共进行 $(n/2-1)$ 次 β -氧化，生成 $(n/2-1)$ 分子 FADH_2 、 $(n/2-1)$ 分子 NADH、 $n/2$ 分子乙酰 CoA，其彻底氧化分解净生成的 ATP 数为：

$$\begin{array}{r} (n/2-1) \text{ 分子 } \text{FADH}_2 \quad \times 1.5 \text{ ATP} \\ (n/2-1) \text{ 分子 } \text{NADH} \quad \times 2.5 \text{ ATP} \\ n/2 \text{ 分子乙酰 CoA} \quad \times 10 \text{ ATP} \\ \text{脂肪酸活化} \quad \quad \quad -2 \text{ ATP} \\ \hline (n/2-1) \times 4 + n/2 \times 10 - 2 = 14 \times (n/2) - 6 \text{ ATP} \end{array}$$

(四) 各种血浆脂蛋白的比较：

血浆脂蛋白的组成、结构、分类、生理功能与缩写符号均属重点掌握内容。各种血浆脂蛋白之间既有区别又有联系，如果列表比较并加以分析，不仅利于速记又利于掌握。

1. 血浆脂蛋白的组成与其性质、分类相关：

由于蛋白质的比重比脂类大，因而脂蛋白内蛋白质含量越高，脂类含量越低，其密度越大。CM 含脂类高达 98%~99%，蛋白质最少，故 CM 密度最小；HDL 含蛋白质最多，约 50%，脂类最少，故密度最大；LDL 含蛋白质高于 VLDL，含脂类量低于 VLDL，故 LDL 密度大于 VLDL，用超速离心法（密度法）将血浆脂蛋白按密度由小至大分为 CM、VLDL、LDL、HDL 四类。由于电泳速率主要取决于颗粒的带电荷量和质量之比，即荷质比，而球形颗粒的质量主要与颗粒直径相关，故颗粒带电荷越多，直径越小，泳动越快。脂类物质不带电，因而含蛋白质越多，直径越小的血浆脂蛋白在电场中泳动越快。
www.med126.com
乳糜微粒(CM)组成中 98%~99%为不带电的脂类，颗粒最大，故在电泳时基本上停留于原点不动； α -脂蛋白（相当于 HDL）含蛋白质最多，颗粒最小，故泳动最快；前 β -脂蛋白（相当于 VLDL）电泳速率快于 β -脂蛋白（相当于 LDL）。故可用电泳法将血浆脂蛋白按电泳速率由快至慢分为 α -脂蛋白、前 β -脂蛋白、 β -脂蛋白及乳糜微粒四类。

2. 血浆脂蛋白的组成、结构与其功能相关：

CM、VLDL 的主要成分及内核构成均是甘油三酯，两者功能均与转运甘油三酯有关。CM 转运外源性甘油三酯，VLDL 转运内源性甘油三酯。LDL 主要成分是胆固醇及其酯，以胆固醇酯为主；HDL 主要成分是蛋白质，但含胆固醇酯及胆固醇量较多，故两者内核构成均是胆固醇酯，功能均与转运胆固醇

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

醇及其酯有关。LDL 将肝脏合成的内源性胆固醇转运至肝外组织，HDL 则将胆固醇由肝外组织转运至肝脏进行代谢。所谓外源性及内源性，是指血脂来源之分。外源性指食物摄取的脂类经消化吸收进入血液者，内源性表示由肝、脂肪细胞以及其它组织合成后释放入血者。

3. 血浆脂蛋白所含载脂蛋白种类与载脂蛋白功能相关：

CM 中含特异的 apoB₄₈，后者促进 CM 在小肠粘膜细胞中的组装。VLDL 中含 apoB₁₀₀、C I、C II、CIII，apo C I 可激活 LCAT，apo C II 激活 LPL，apo CIII 抑制 LPL 及肝 apoE 受体。VLDL 降解产生 LDL。LDL 主要含 apoB₁₀₀，后者与 LDL 受体的识别有关。HDL 主要含 apo A I、A II，apo A I 激活 LCAT 并识别 HDL 受体；apo A II 稳定 HDL 结构，激活 HL。

三、知识扩展：

(一) 脂肪代谢与糖、蛋白质代谢之间的相互联系：

脂肪、糖、蛋白质是人体内三大营养要素，三大物质代谢通过三羧酸循环相互联系、相互影响、相互转变。

1. 脂肪转变成糖：

脂肪分子中的甘油可以经过磷酸化生成 α -磷酸甘油，再转变成磷酸二羟丙酮，后者沿糖酵解途径逆行(糖异生)即可生成糖。而脂肪酸转变成糖则有一定限度。脂肪酸通过 β -氧化生成乙酰 CoA。在植物或微生物体内存在乙醛酸循环，可以由 2 分子乙酰 CoA 合成 1 分子琥珀酸，琥珀酸再进入三羧酸循环转变成草酰乙酸，由草酰乙酸脱羧生成丙酮酸，丙酮酸即可异生为糖。但在动物体内，不存在乙醛酸循环。通常情况下，乙酰 CoA 都是经三羧酸循环生成 CO₂ 和水，生成糖的机会很少。虽然同位素实验表明，脂肪酸在动物体内也可以转变成糖，但在这种情况下，需要有其它来源补充三羧酸循环中的有机酸。

2. 糖转变成脂肪：

葡萄糖或糖原经糖酵解作用生成磷酸二羟丙酮及丙酮酸。磷酸二羟丙酮可加氢还原为 α -磷酸甘油；丙酮酸进入线粒体氧化脱羧生成乙酰 CoA，后者经柠檬酸-丙酮酸循环转移至胞液，再缩合生成脂肪酸。甘油与脂肪酸缩合即生成脂肪。

3. 脂肪转变成蛋白质：

脂肪转变成蛋白质可通过 α -酮酸途径。脂肪分子中的甘油可转变为磷酸丙糖，生成某些 α -酮酸。能转变成氨基酸的 α -酮酸有丙酮酸、 α -酮戊二酸、草酰乙酸等。 α -酮酸被氨基化后生成氨基酸，氨基酸再合成蛋白质。

由脂肪酸合成氨基酸碳链结构的可能性是受到限制的。脂肪酸经 β -氧化生成的乙酰 CoA 可进入三羧酸循环生成 α -酮酸。但当由乙酰 CoA 进入三羧酸循环，从而形成氨基酸时，需要消耗三羧酸循环中的有机酸。如无其它来源补充，反应便不能进行。

4. 蛋白质转变成脂肪：

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、赖氨酸、酪氨酸等生酮氨基酸在代谢过程中能生成乙酰乙酸，乙酰乙酸再缩合生成脂肪酸；而大多数生糖氨基酸通过丙酮酸可以转变成甘油，也可以在氧化脱羧后转变为乙酰 CoA，再经丙二酰途径合成脂肪酸。

(二) 脂肪酸合成酶系与脂肪酸合成反应：

在各种生物体内，脂肪酸的合成均由脂肪酸合成酶系催化，但酶的结构和性质及细胞内定位在不同物种间存在着不小的差异。低等生物如大肠杆菌的脂肪酸合成酶系是由 7 种不同功能的酶与一低分子量蛋白质——酰基载体蛋白（ACP）聚集形成多酶复合体，脂肪酸合成的各步反应均在酰基载体蛋白的辅基 4'-磷酸泛酰氨基乙硫醇（Pan）上进行；而在高等生物如哺乳类动物中，这 7 种酶活性集于一条多肽链上，由一个基因所编码，形成多功能酶，通常由两个相同的亚基构成二聚体参与催化脂肪酸合成，每一亚基均具有中心巯基（ACP-SH）及边缘巯基（Cys-SH），均能与脂酰基结合，且一个亚基的 ACP-SH 与另一个亚基的 Cys-SH 紧密相邻。由于这两个 -SH 均参与脂肪酸合成酶的作用，故仅二聚体才显活性。

虽然不同生物的脂肪酸合成酶系存在差异，但各种生物体内脂肪酸合成的过程是一致的。脂肪酸合成反应是从乙酰 CoA 的乙酰基转移到 β -酮脂酰合成酶的边缘巯基，丙二酸单酰 CoA 的丙二酸单酰基与中心巯基结合开始的。乙酰基再转移到丙二酸单酰基的第二个碳原子上，缩合并脱羧生成乙酰乙酰~S-ACP，缩合脱掉的 CO_2 来自乙酰 CoA 羧化时进入的 HCO_3^- ，所以 HCO_3^- 实际上起着催化作用，并未掺入到脂肪酸分子中。乙酰乙酰~S-ACP 依次经还原、脱水、再还原过程，形成丁酰~S-ACP。至此，碳原子数已由 2 个增加到 4 个，完成了合成脂肪酸的第一轮循环。然后丁酰基转移到边缘巯基上，ACP 又可接受丙二酸单酰基，丁酰基与丙二酸单酰基缩合脱羧，继续第二轮循环。如此重复进行，不断延长碳链，最后形成软脂酰~S-ACP。经长链脂酰硫解酶作用，水解释放出软脂酸。脂肪酸合成酶系只能合成到软脂酸为止，这是由于 β -酮脂酰合成酶在合成软脂酰~S-ACP 后，即易在酰基转移酶作用下脱离 ACP，生成软脂酰 CoA，后者对脂肪酸合成酶系能起负反馈调节作用。

脂肪酸的合成是还原性合成， $\text{NADPH}+\text{H}^+$ 是脂肪酸合成过程中必需的供氢体。 $\text{NADPH}+\text{H}^+$ 主要来自磷酸戊糖通路，胞液中异柠檬酸脱氢酶及苹果酸酶（二者均以 NADP 为辅酶）催化的反应也可提供少量。动物的肝、乳腺和脂肪组织合成脂肪酸的能力均较强，因而磷酸戊糖通路也较活跃。

(三) 血浆脂蛋白的代谢过程：

1. CM 及 VLDL 的代谢过程：

CM 及 VLDL 的主要成分及内核构成均是甘油三酯，它们的代谢过程也大体相同。小肠或肝细胞合成的甘油三酯连同磷脂、胆固醇、载脂蛋白在内质网中组装形成新生 CM 或 VLDL。新生的 CM 或 VLDL 进入血循环后，从 HDL 获得 apoCs 及 apoE，成为成熟脂蛋白。成熟脂蛋白中含有 apoC II，能激活脂蛋白脂肪酶（LPL），后者使内核中的甘油三酯水解，脂肪酸和甘油扩散入各组织细胞，用于氧化供能或合成脂肪，这种作用称为血浆脂蛋白的廓清作用。廓清作用进行得很快，脂蛋白半寿期短，所以正常人空腹血浆中几乎不含 CM，VLDL 含量也很少。在内核甘油三酯水解的同时，颗粒变小，脂蛋

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

白表面的磷脂、胆固醇及部分载脂蛋白离开颗粒，形成新生 HDL，其余部分缩小为残粒，残粒可被肝细胞膜 apoE 受体识别清除。VLDL 残粒即 IDL 还可降解产生 LDL。CM 及 VLDL 的代谢过程差异见下表。

	CM	VLDL
合成部位	小肠粘膜细胞	肝细胞(主要)、小肠粘膜细胞(次要)
原料来源	外源性	内源性
合成甘油三酯途径	甘油一酯途径	甘油二酯途径
组装所需载脂蛋白	apoB ₄₈ , apoA I、apoA II、apoAIV	apoB ₁₀₀ 、apoE
入血方式	经胸导管入血	直接入血
与新生 HDL 关系	$\text{apoA、apoC、PL、Ch} \\ \text{CM} \longrightarrow \text{HDL}$	$\text{apoCs、PL、Ch} \\ \text{VLDL} \xrightleftharpoons{\text{CE}} \text{HDL}$
残粒主要组成	CE、apoB ₄₈ 、apoE	TG、CE、apoB ₁₀₀ 、apoE
降解方式	肝 apoE 受体途径	① 肝 apoE 受体途径 ② 转变成 LDL
半寿期	5~15 分钟	6~12 小时

2. LDL 的代谢过程:

LDL 在血浆中由 VLDL 转变而来，是正常人空腹血浆中主要的脂蛋白。LDL 降解主要通过 LDL 受体途径，占每天 LDL 降解总量的 2/3。肝细胞膜上 LDL 受体较多，故肝脏是降解 LDL 的主要器官。当血浆中 LDL 与 LDL 受体(又称 apoB,E 受体)结合后，受体将聚集成簇，内吞入胞内与溶酶体融合。在溶酶体蛋白水解酶作用下，LDL 中的 apoB₁₀₀ 水解为氨基酸，胆固醇酯被胆固醇酯酶水解为游离胆固醇及脂肪酸。另有 1/3 的 LDL 由单核吞噬细胞系统中的巨噬细胞清除。LDL 在血浆中的半寿期为 2~4 天。

LDL 在血浆中来源于 VLDL 的降解，而 LDL 降解可释放出游离胆固醇。人血浆总胆固醇的 60%~70%由 LDL 转运，且血浆 LDL 水平升高与动脉粥样硬化呈正相关。目前认为，LDL 是冠心病发生的重要的危险因素。

3. HDL 的代谢过程:

HDL 按密度大小分为 HDL₁、HDL₂ 及 HDL₃。HDL₁ 又称为 HDL_C，仅在摄取高胆固醇膳食时才在血中出现，正常人血浆中主要含 HDL₂ 及 HDL₃。新生 HDL 主要由肝细胞合成，小肠粘膜细胞亦可合成少量。此外，血浆 CM 及 VLDL 经脂蛋白脂肪酶分解后的表面部分亦可形成新生 HDL。刚合成入血循

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

环的新生 HDL 主要含磷脂、游离胆固醇、apoA、apoC、apoE，形成圆盘状磷脂双层结构。新生 HDL 中的 apoA I 可激活由肝细胞合成分泌入血的卵磷脂胆固醇脂酰转移酶 (LCAT)，使胆固醇酯化为胆固醇酯，后者移入 HDL 的核心部位，形成 HDL₃。酯化胆固醇继续增多，并接受 CM 及 VLDL 降解释出的磷脂、apoA I、apoA II 等，然后转变为密度较小、颗粒较大的 HDL₂。HDL₂ 继续在 LCAT 作用下，胆固醇酯进入 HDL 内核越来越多，使双脂层的盘状 HDL 逐步膨胀为单脂层的球状 HDL，同时其表面的 apoC、apoE 又转移到 CM 及 VLDL 上，成为成熟 HDL。HDL 主要在肝降解，可能与肝细胞膜的 HDL 受体结合，然后被肝摄取，其中的胆固醇可用以合成胆汁酸或直接通过胆汁排出体外。HDL 在血浆中半寿期为 3~5 天。

HDL 代谢与 CM、VLDL、LDL 代谢联系密切。胆固醇酯化产生的胆固醇酯除大部分移入 HDL 内核，小部分则转移至 VLDL、IDL、LDL，而胆固醇酯是 VLDL 降解产生 IDL、LDL 所必需的。在胆固醇酯化过程中，消耗的卵磷脂及游离胆固醇可从 CM 及 VLDL 得到补充。HDL₃ 转变成 HDL₂ 需接受 CM 及 VLDL 降解释放的磷脂、apoA I、apoA II，而 CM 及 VLDL 降解产生的磷脂、胆固醇、apoA 可组装成新生 HDL。HDL 降解产生的 apoC、apoE 转移给新生 CM 及 VLDL，成为成熟 CM 及 VLDL，当 CM 及 VLDL 内核中甘油三酯水解后，这些载脂蛋白又可回到 HDL 颗粒中。上述磷脂、胆固醇、载脂蛋白在血浆脂蛋白间互相转运及交换过程中，脂质转运蛋白 (LTP) 发挥了重要作用。

(四) 脂类代谢的遗传性缺陷及高脂血症：

由于某些代谢酶类、载脂蛋白及受体在脂类代谢中具有重要作用。因此，当这些蛋白质分子的结构或功能发生缺陷时，即可引起脂蛋白代谢的严重障碍。

1. 脂类代谢酶类的遗传性缺陷：

(1) LPL 缺乏：LPL 是脂蛋白代谢的关键酶之一。该酶分布于毛细血管内皮细胞表面，与氨基葡聚糖结合。在肝素的作用下，LPL 释放入血浆，催化 CM 及 VLDL 中的甘油三酯及磷脂水解。ApoC II 可激活 LPL，使其活性增高约 20 倍。如 LPL 遗传性缺乏，则患者血浆中 CM 及 VLDL 中的甘油三酯不能分解，引起血 CM 及 VLDL 极度增高，产生 I 型(高 CM)或 V 型(高 CM 并 VLDL)高脂血症。患者血浆甘油三酯含量高达 2000~3000 mg/dl，而胆固醇含量基本正常。

(2) LCAT 缺乏：LCAT 由肝脏分泌入血，分子量可达 70 kD。它主要催化 HDL 中卵磷脂 β 位的不饱和脂酰基转移至游离胆固醇，生成胆固醇酯和溶血卵磷脂。在挪威等地已发现遗传性家族性 LCAT 缺乏患者，血浆脂蛋白代谢严重紊乱。特别是纯合子患者，血浆中胆固醇酯显著降低，游离胆固醇与卵磷脂几乎呈等克分子增加；VLDL 及 LDL 中脂类堆积，HDL 中脂类下降；可表现为 II α 型高脂血症(高 LDL)；HDL 呈盘状，类似于新生 HDL。大量的异常脂蛋白沉积在组织器官，早发动脉粥样硬化，引起肾功衰、贫血、角膜混浊等。此外，尚发现继发于肝损伤的 LCAT 缺乏患者。

(3) 肝脂酶(HTGL)缺乏：HTGL 存在于肝和肾上腺血管内皮细胞，也必须通过肝素作用释放入血浆后，才能发挥其作用。HTGL 可水解 HDL 中磷脂的脂肪酸-甘油酯键，从而有助于 HDL 与其它脂蛋白

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

成分的相互转换及 HDL 的分解代谢。HTGL 也可继续 LPL 的作用，催化经 LPL 作用后的残余颗粒中甘油三酯水解，直至 80%~90% 的甘油三酯被去除。在 III 型宽 β 脂蛋白血症患者中，HTGL 活力表现不足。

2. 脂类代谢受体的遗传性缺陷：

(1) LDL 受体缺乏：LDL 受体在 LDL 的代谢上具有重要作用。LDL 受体缺乏使 LDL 的分解代谢减少，并使 IDL 转化为 LDL 的量增加，引起血浆 LDL 及胆固醇含量明显增高，表现为 II α 型高脂血症。其纯合子患者血浆胆固醇含量为正常人的 6~8 倍，早发动脉粥样硬化。

(2) ApoE 受体缺乏：ApoE 受体主要分布于肝细胞表面，与 VLDL 的降解残骸 IDL 的摄取及代谢有关。ApoE 受体缺乏可引起 III 型宽 β 脂蛋白血症。

3. 载脂蛋白相关的遗传性缺陷：

(1) ATP 结合转运蛋白 A₁ 缺陷病：Tangier 氏病是一种 ATP 结合转运蛋白 A₁ 缺陷病。它是 1961 年由 Fredrickson 等在美国发现的。其命名乃借用最初检出的两个病人的家姓。Tangier 氏病人血浆 HDL 完全或几乎完全缺乏，系 ATP 结合转运蛋白 A₁ 缺陷导致胆固醇流出及 HDL 装配受阻所致。Tangier 氏病患者血浆脂蛋白电泳谱缺乏 α -脂蛋白(HDL)，LDL 和总胆固醇减少，但 CM 和 VLDL 则增加，游离胆固醇增高。胆固醇酯聚集于扁桃、淋巴结、骨髓、胸腺等组织的网状内皮细胞内形成泡沫细胞，但未发现明显动脉粥样硬化的体征。

(2) ApoB 缺陷病：原发性低/无 β 脂蛋白血症患者的分子基础是 ApoB 的缺乏。因此，其肠和肝细胞均不能合成和分泌含 ApoB 的脂蛋白，故血浆缺乏 CM、VLDL、IDL 及 LDL。无 β 脂蛋白血症患者，由于 CM 不能形成，肠道脂肪吸收障碍，导致机体脂溶性维生素和必需脂肪酸缺乏。此病患者常在 10~20 岁产生严重的并发症，如神经疾患、色素性视网膜炎等。

(3) ApoC 缺陷病：ApoC II 是 LPL 的激活剂，故缺乏 ApoC II 亦可导致 LPL 活性极度降低，产生与 LPL 缺乏相似的 I 型或 V 型高脂血症。ApoCIII 可抑制 LPL 对富含甘油三酯脂蛋白的水解，是 LPL 的一种非竞争性抑制剂。这种生理作用主要与 ApoCIII₂ 有关。而 ApoCIII₁ 则可抑制肝细胞 ApoE 受体对 VLDL 残骸的识别、结合和清除作用。1982 年，Norum 等在一家族性早发动脉粥样硬化患者中检出了在 ApoA I 基因的第 4 外显子中有 ApoCIII 基因插入。这两个相邻基因的重排导致了血浆 ApoA I 和 ApoCIII 的缺乏，引进血浆 HDL 和甘油三酯含量降低，LCAT 活力仅为正常的 40%；而总胆固醇却正常。

(4) ApoE 缺陷病：ApoE 可激活 LCAT，并可作为配体与 ApoE 受体结合。家族性 III 型高脂蛋白血症患者，由于遗传缺陷，其 CM 和 VLDL 残骸所含 ApoE₂(第 158 位为半胱氨酸残基) 及 ApoE₂* (第 145 位为半胱氨酸残基) 均不能正常地被 ApoE 受体识别，导致上述残骸降解受阻，以致血浆 β -VLDL，IDL 乃至 LDL 浓度大大升高，电泳时表现为宽 β 脂蛋白带。患者血浆中蓄积的残骸被巨噬细胞吞噬，从而转变为泡沫细胞，诱发黄色瘤及动脉粥样硬化。