



第三节

甘油三酯的代谢

Metabolism of Triglyceride



本节主要内容

- **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**
- **甘油三酯的合成代谢**
- **脂肪酸的合成代谢**



一、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。



➤ 主要酶及蛋白

- 脂肪组织甘油三酯脂肪酶 (adipose triglyceride lipase, ATGL)
- 激素敏感性甘油三酯脂肪酶
(hormone-sensitive triglyceride lipase, HSL)
- Perilipin-1

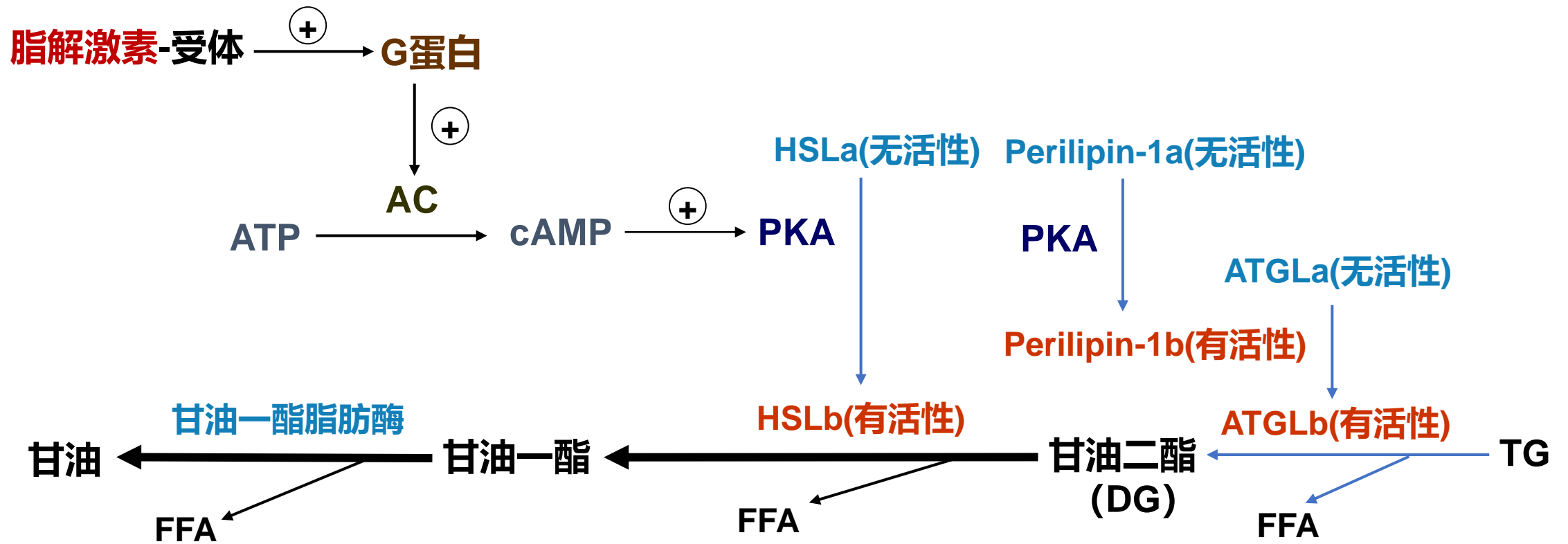
➤ 脂解激素

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。

➤ 抗脂解激素、因子

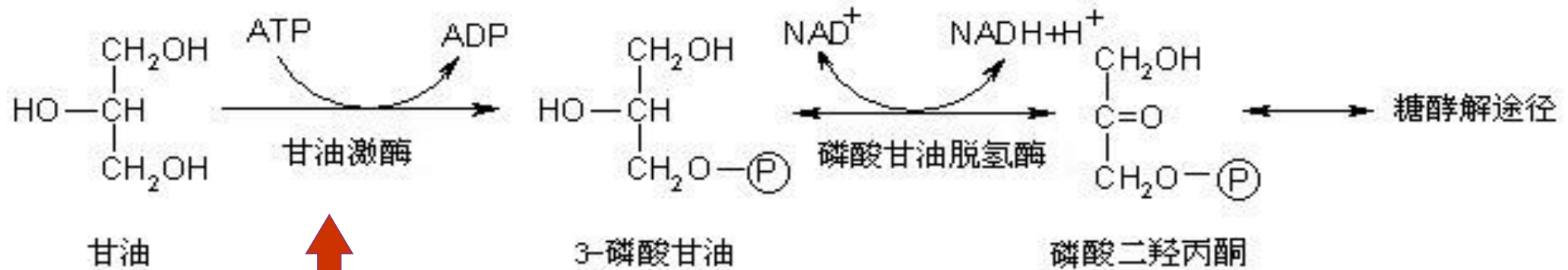
抑制脂肪动员，如胰岛素、前列腺素E₂、烟酸等。

■ 脂肪动员过程:



- ◆ HSL----- 激素敏感性甘油三酯脂肪酶
- ◆ ATGL----- 脂肪组织甘油三酯脂肪酶

(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

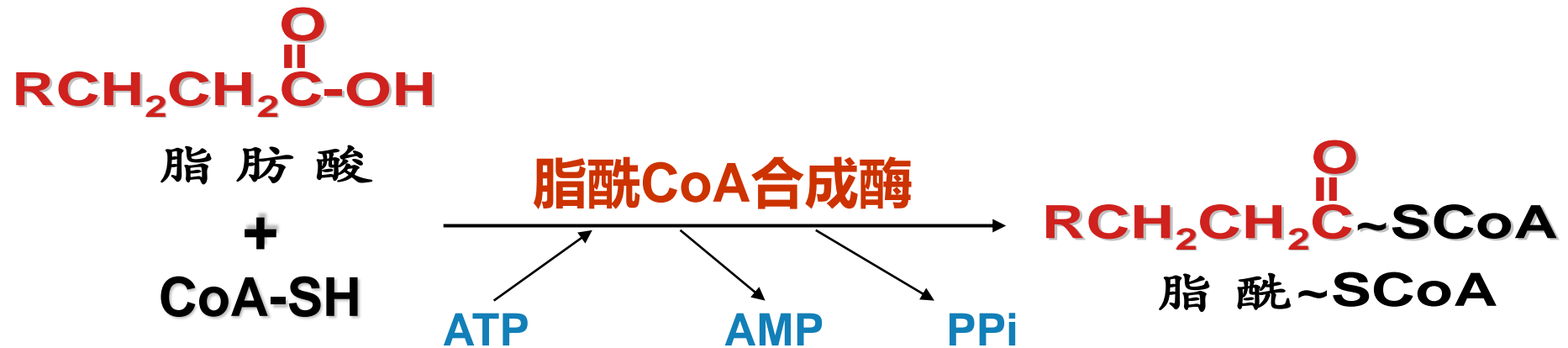
组织：除脑组织外,大多数组织均可进行, 其中**肝、肌肉**最活跃。

亚细胞：胞液、线粒体



➤ 主要过程

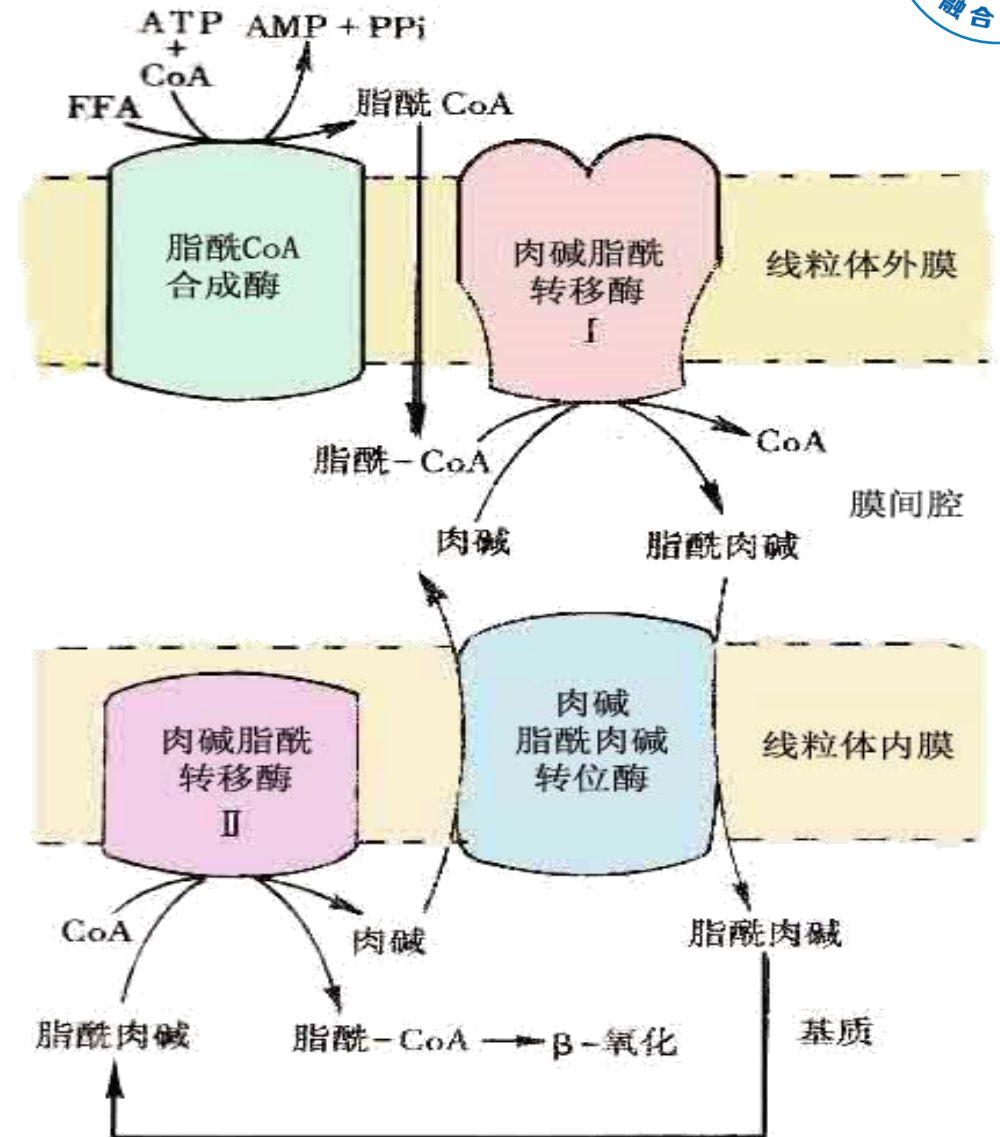
1. 脂肪酸的活化形式为脂酰CoA（胞液）



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

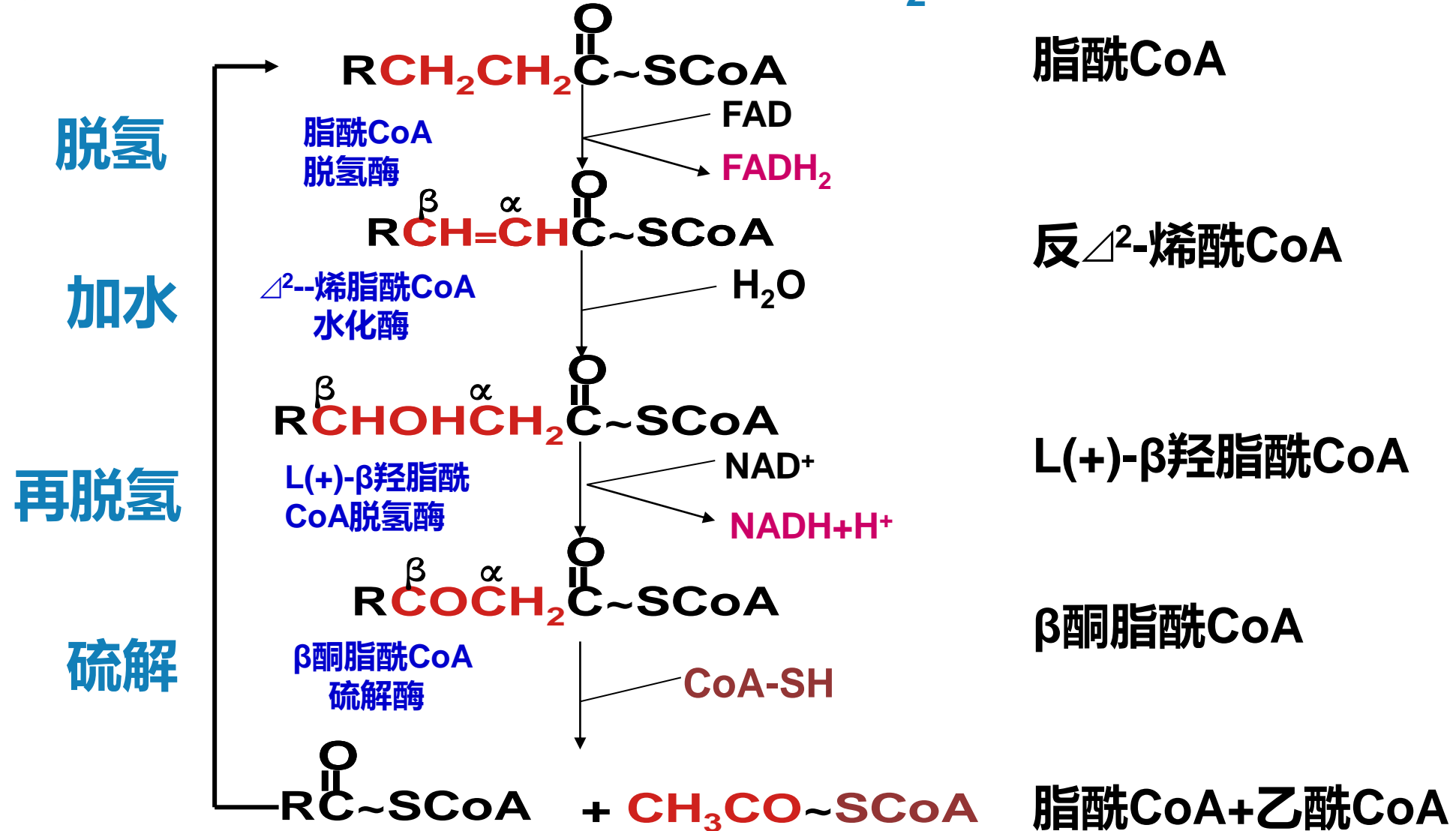
2.脂酰CoA经肉碱转运进入线粒体

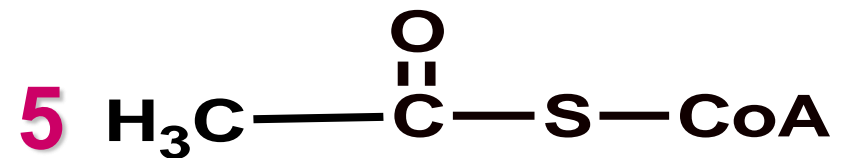
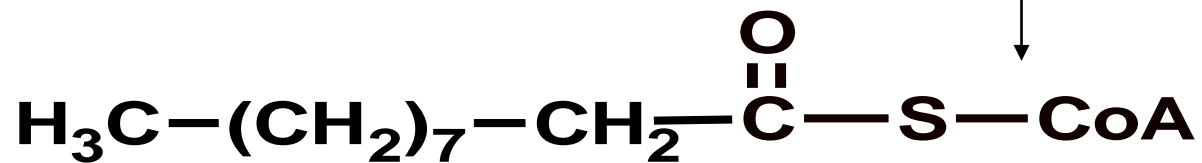
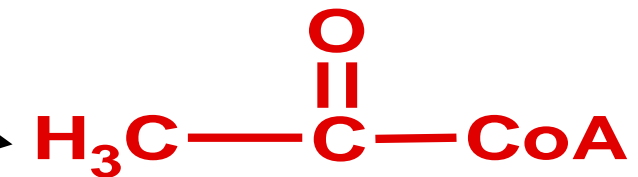
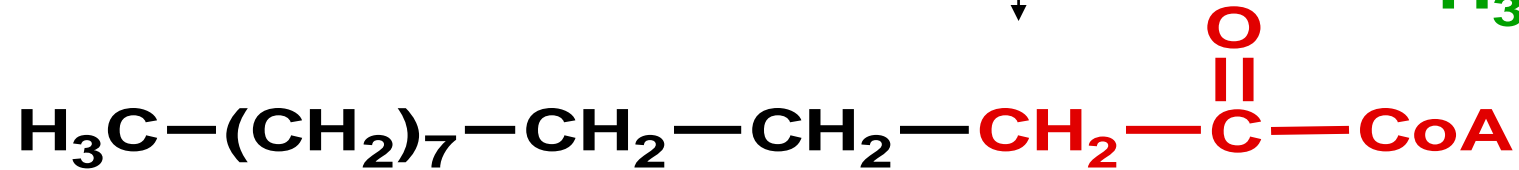
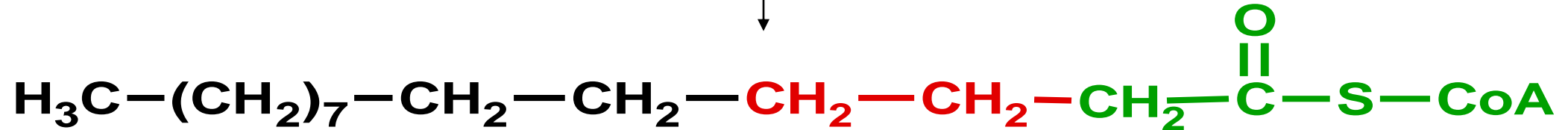
肉碱脂酰转移酶 I (carnitine acyl transferase I) 是脂酸 β -氧化的关键酶。

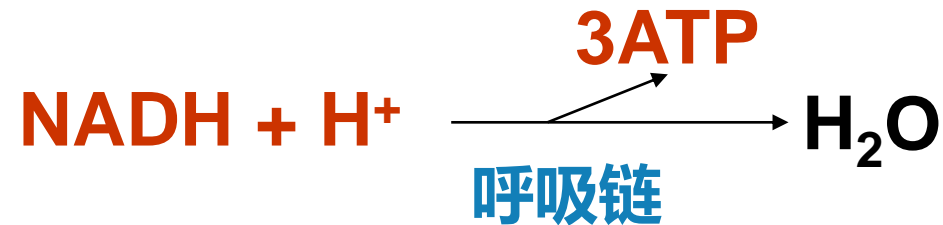
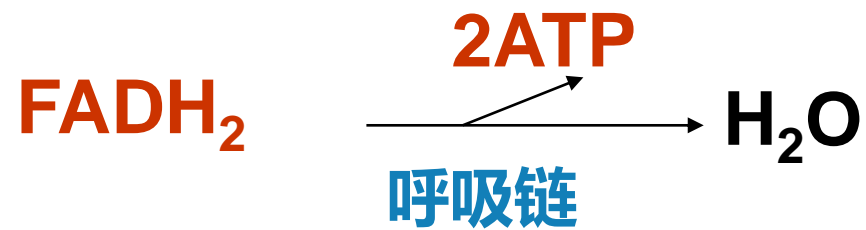
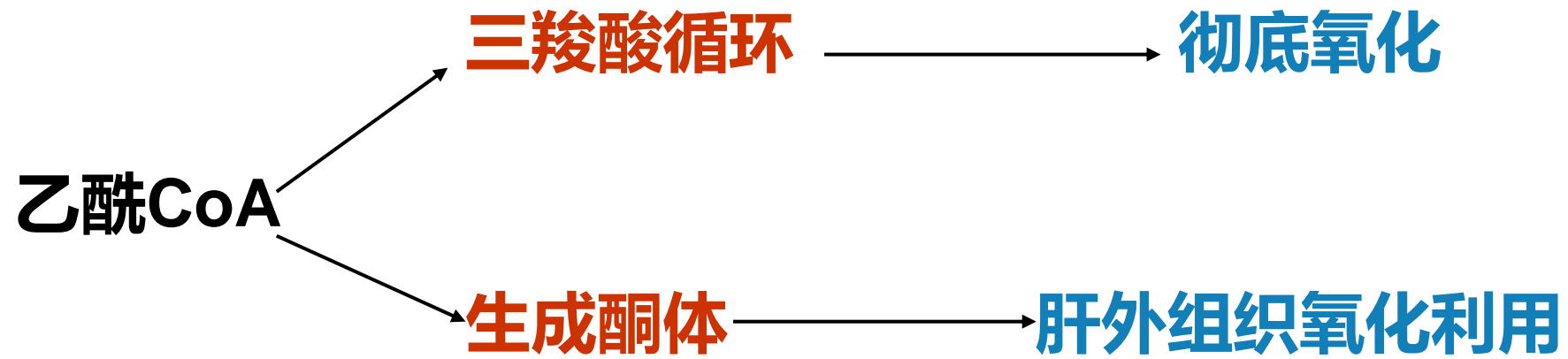


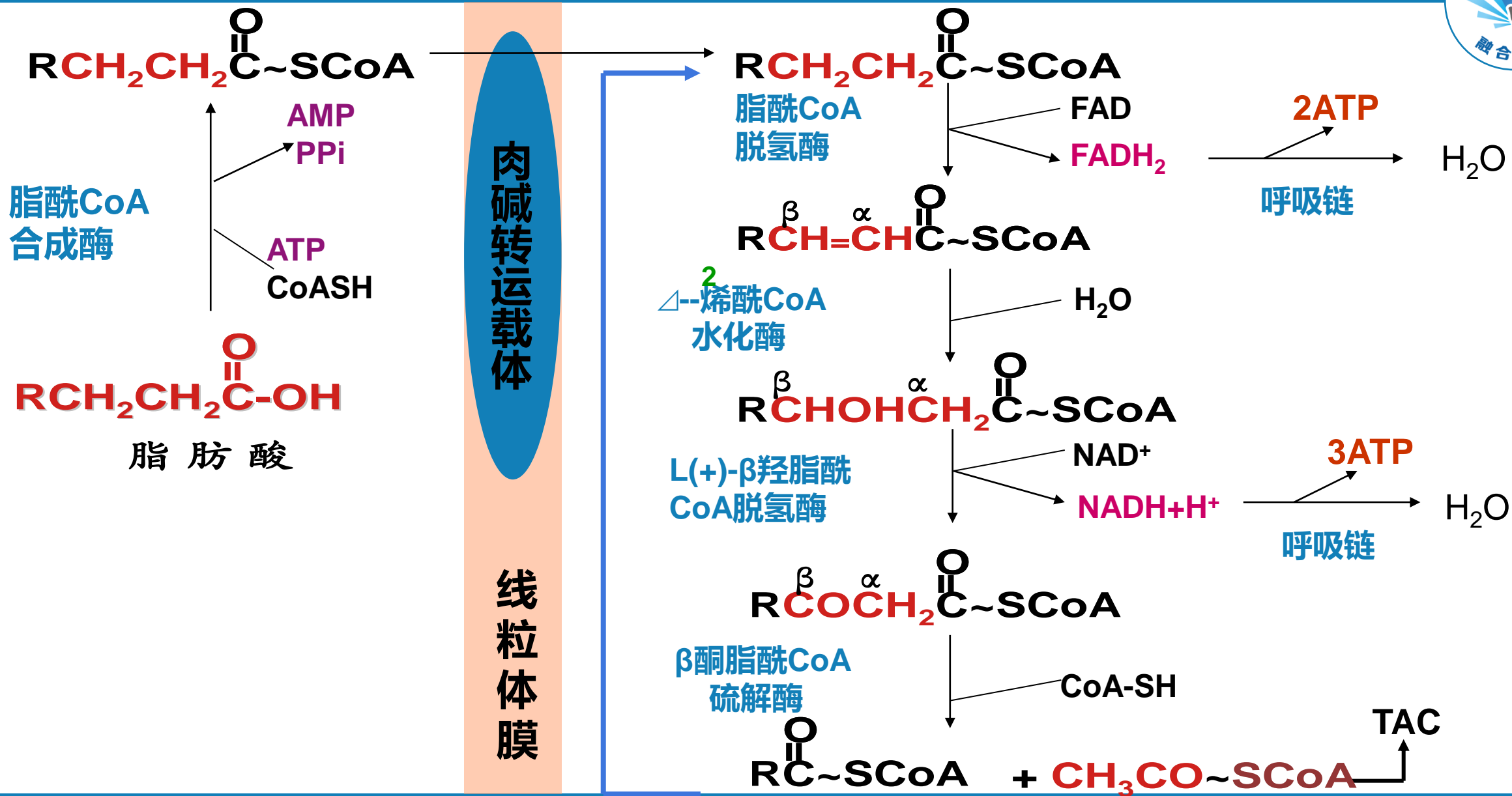


3. 脂酰CoA分解产生乙酰CoA、FADH₂、NADH











4. 脂肪酸氧化是机体ATP的重要来源

—— 以16碳软脂脂肪酸的氧化为例

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:

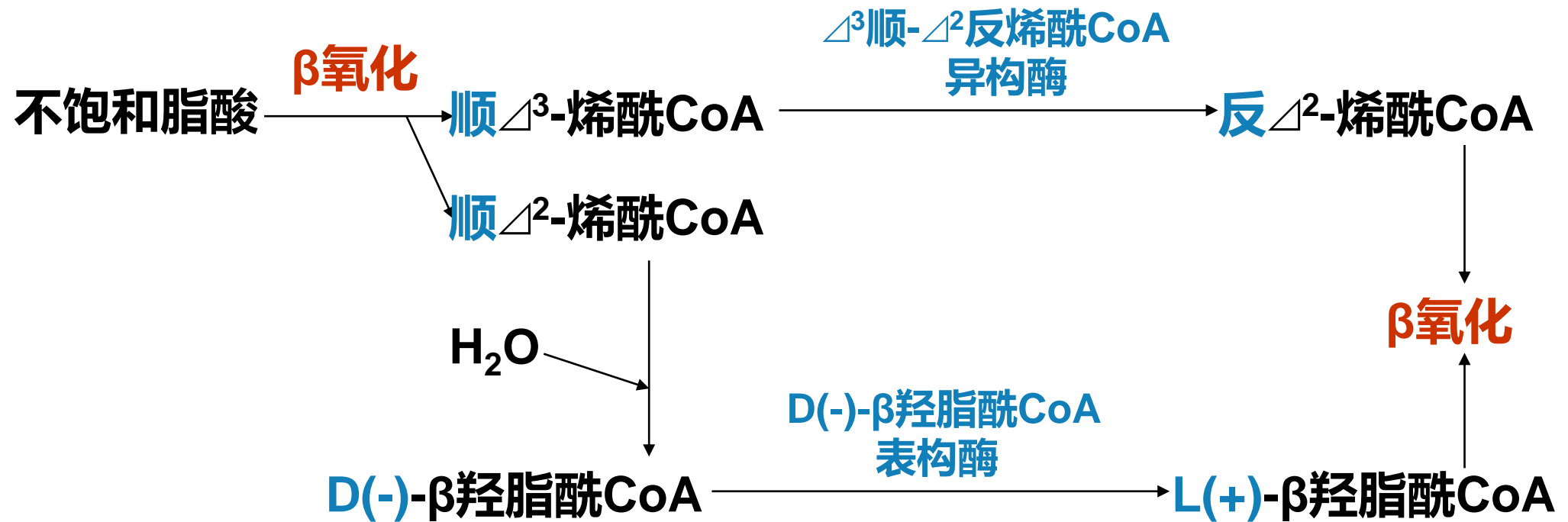
生成ATP $8 \times 10 + 7 \times 2.5 + 7 \times 1.5 = 108$

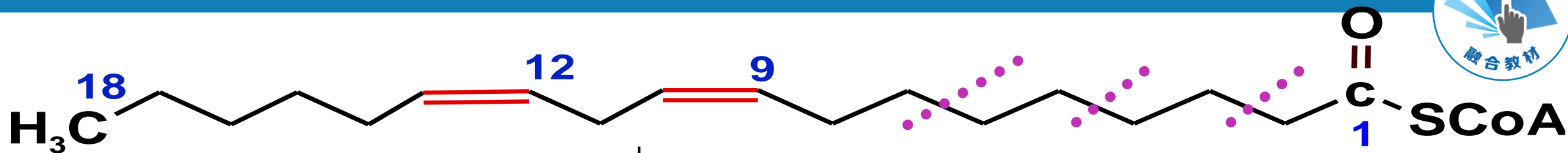
净生成ATP $108 - 2 = 106$



(四) 不同的脂肪酸还有不同的氧化方式

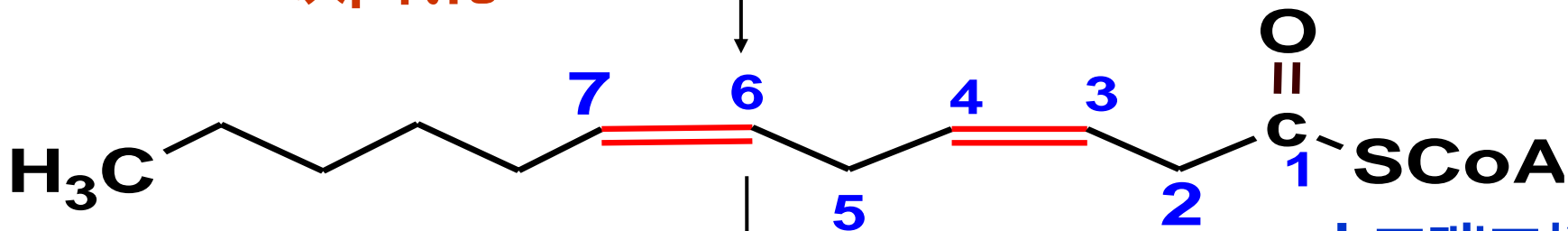
1. 不饱和脂酸 β -氧化需转变构型





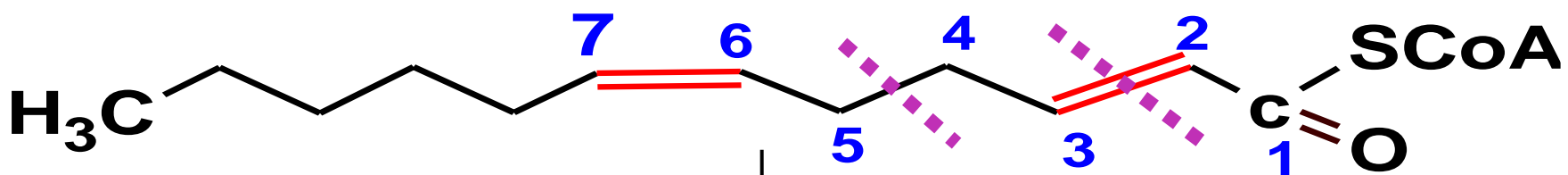
亚油酰CoA
(Δ^9 顺, Δ^{12} 顺)

3次 β 氧化



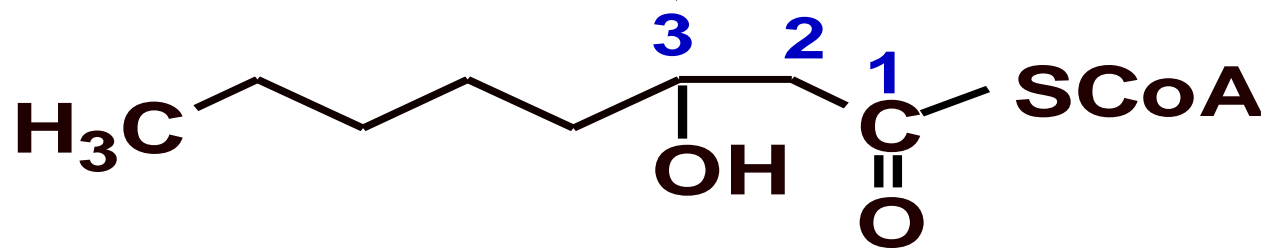
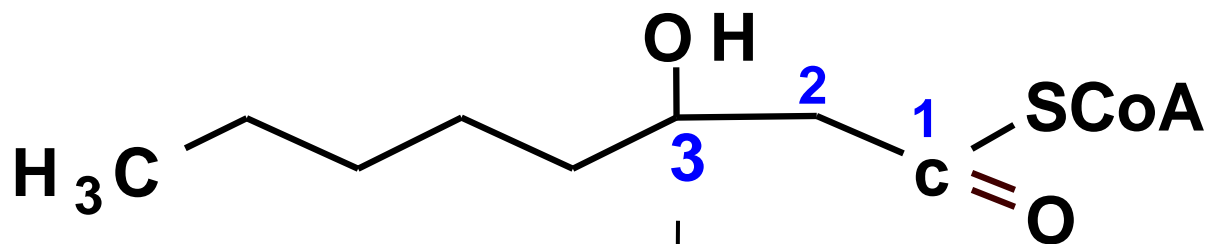
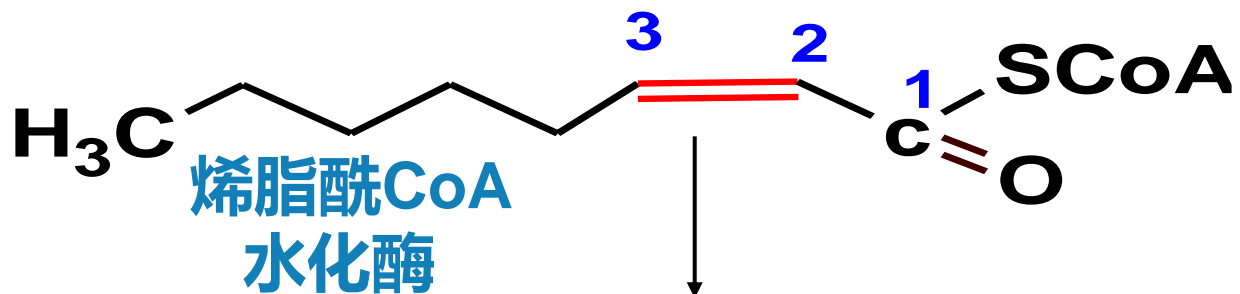
十二碳二烯脂酰CoA
(Δ^3 顺, Δ^6 顺)

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



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})

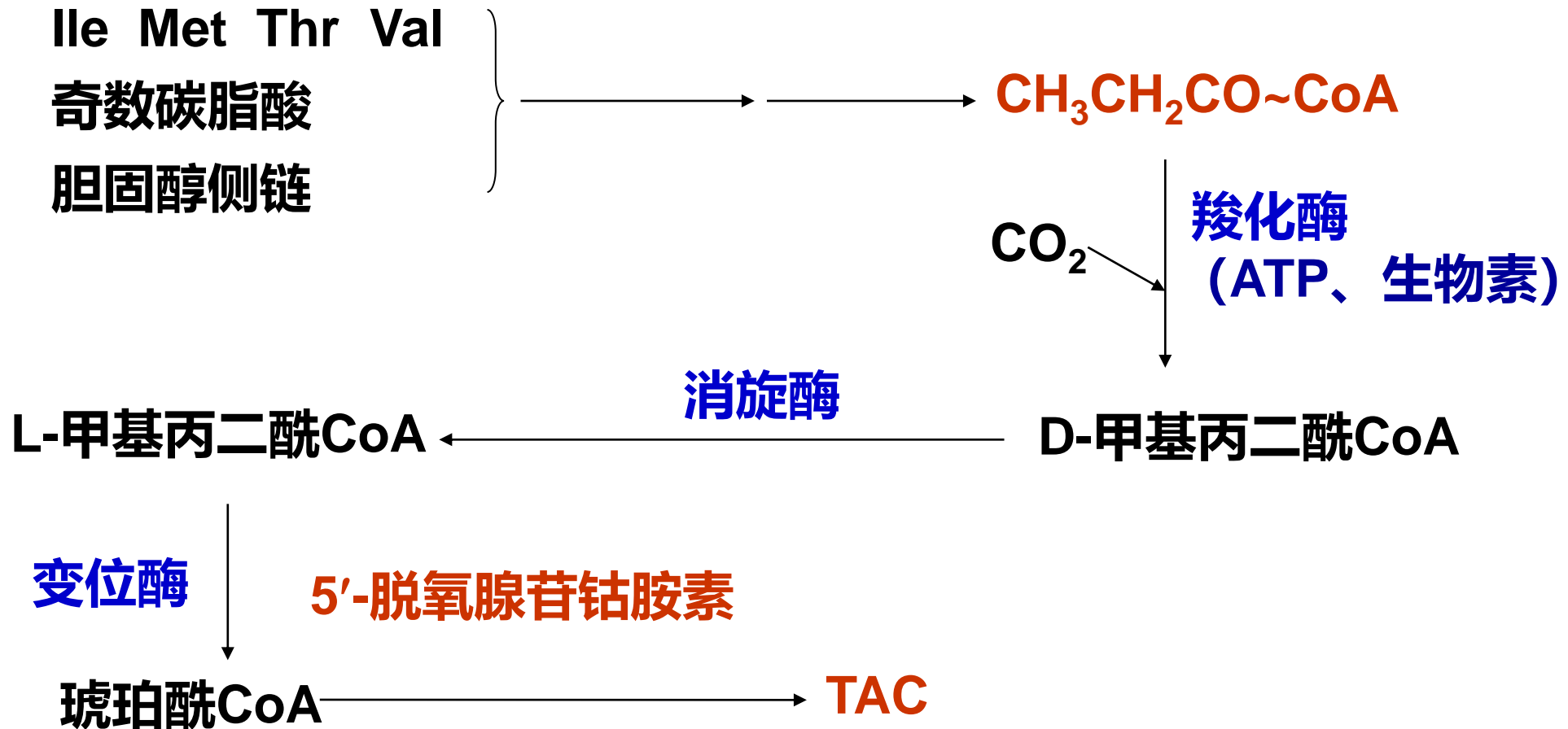
(过氧化酶体)
脂肪酸氧化酶
(FAD为辅酶)

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)

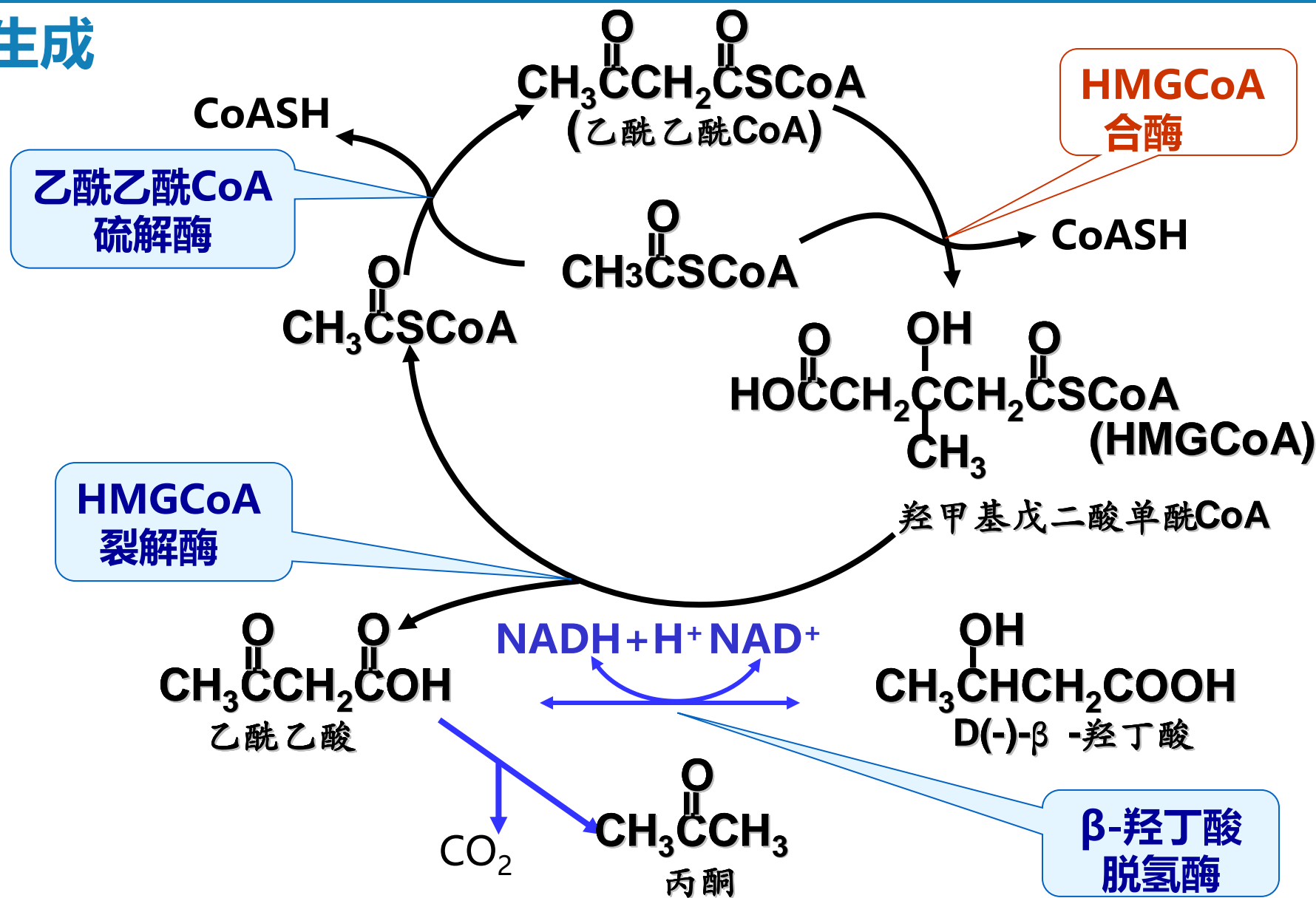
- **代谢定位:**

生成: 肝细胞线粒体

利用: 肝外组织 (心、肾、脑、骨骼肌等) 线粒体

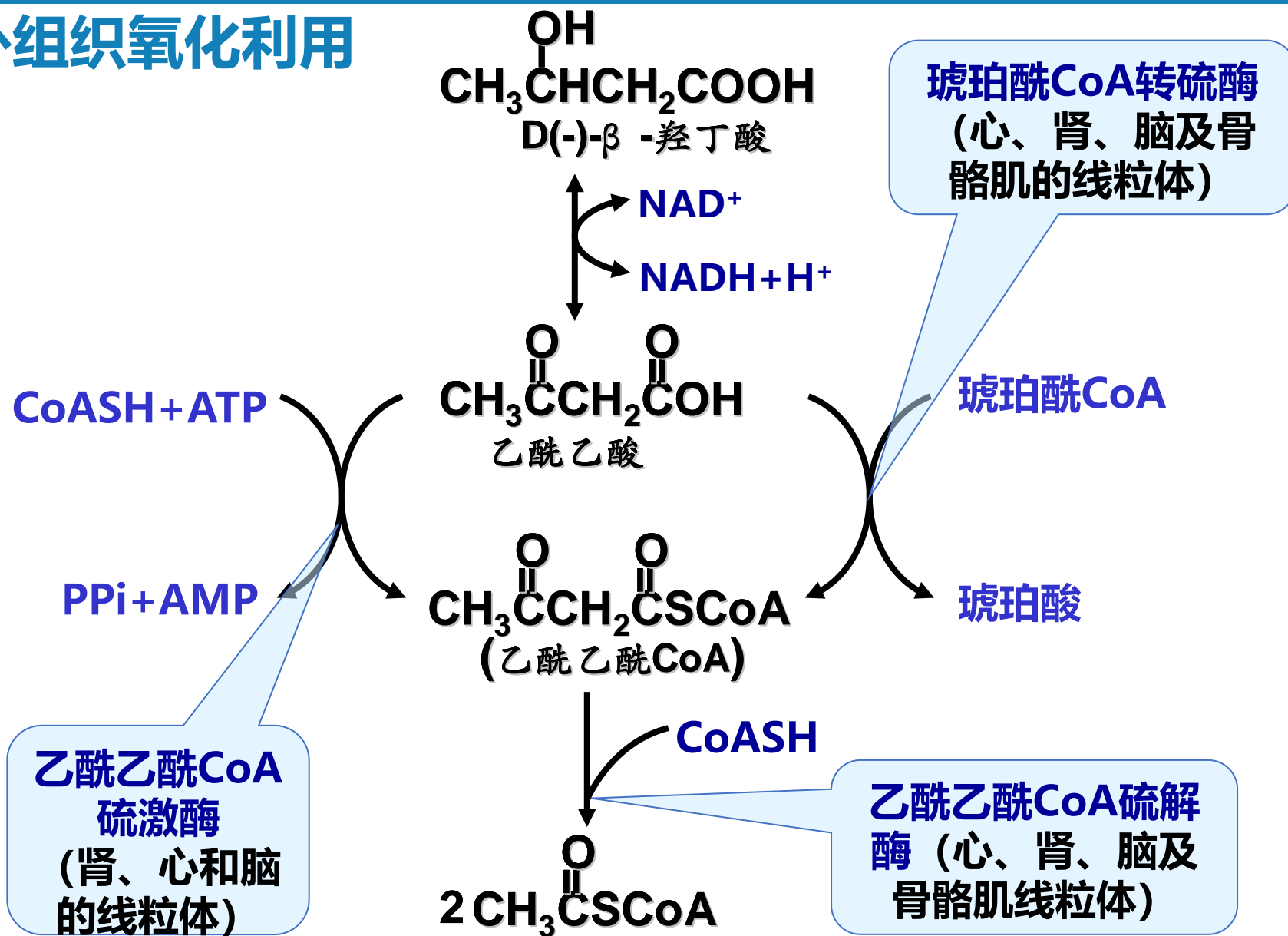


1. 酮体在肝生成

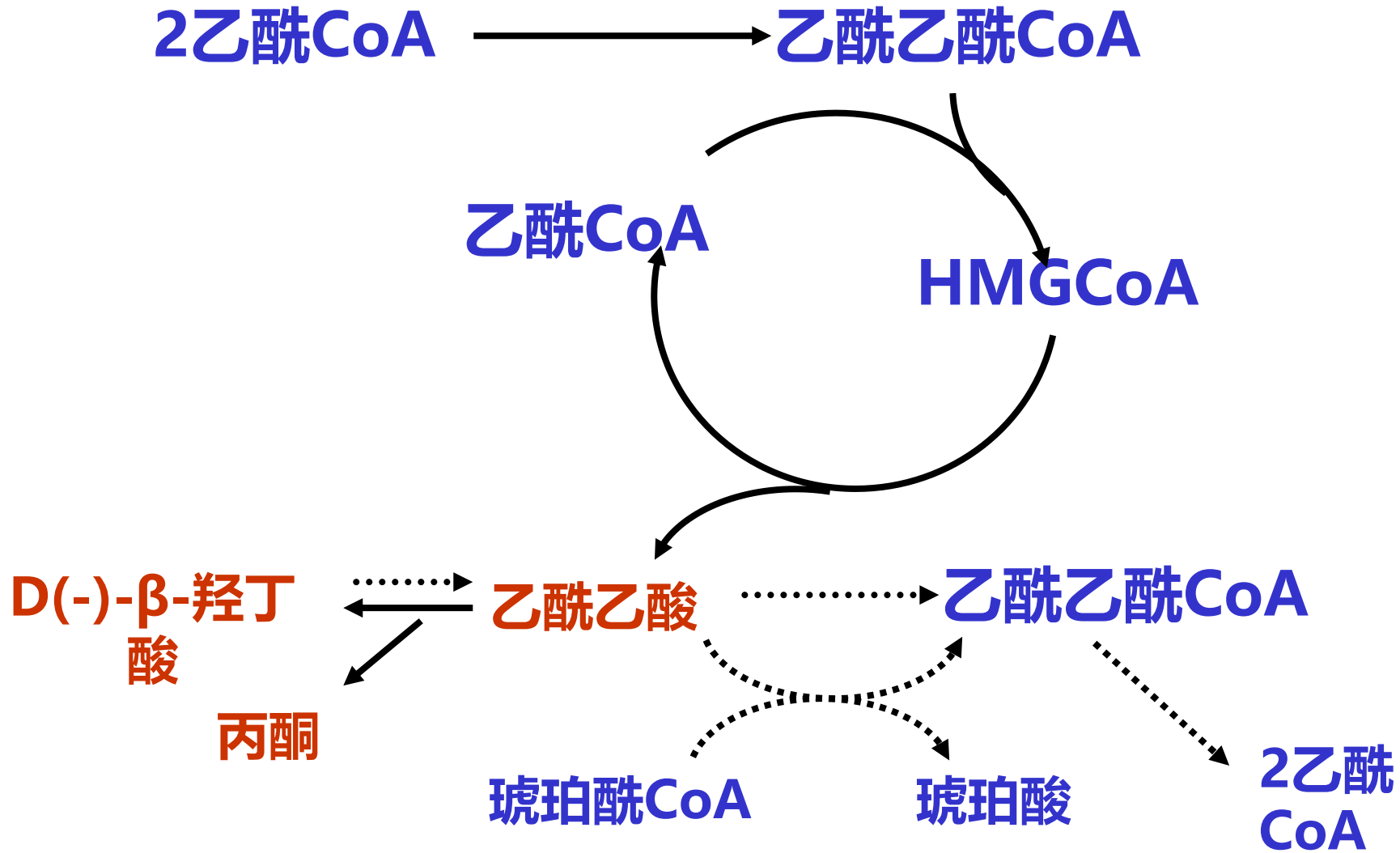




2. 酮体在肝外组织氧化利用



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**。



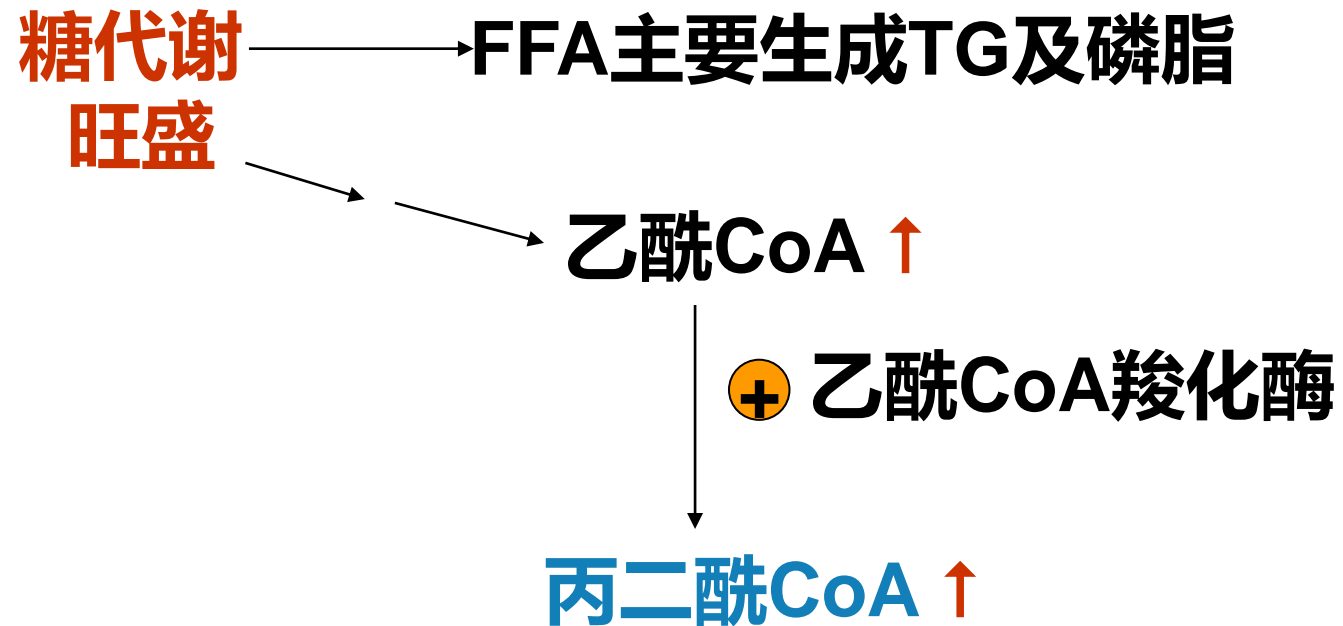
4. 酮体生成受多种因素调节

(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。



二、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。

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

小肠粘膜：利用脂肪消化产物再合成脂肪。



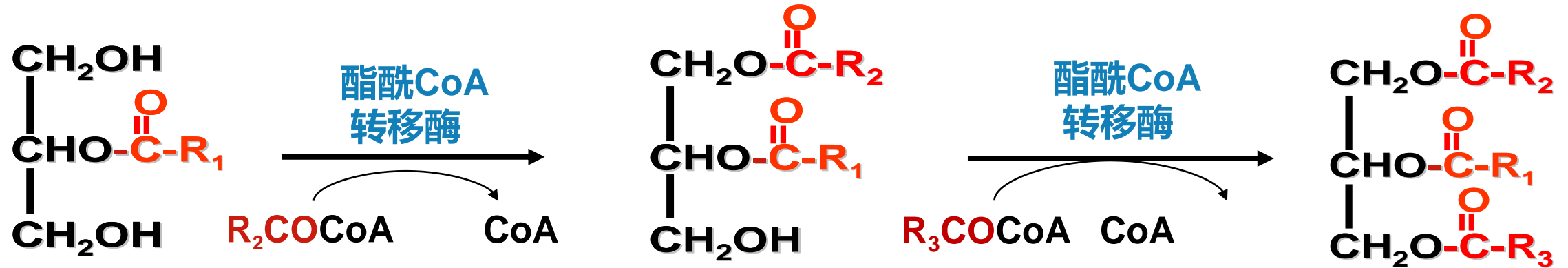
(二) 合成原料

- 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

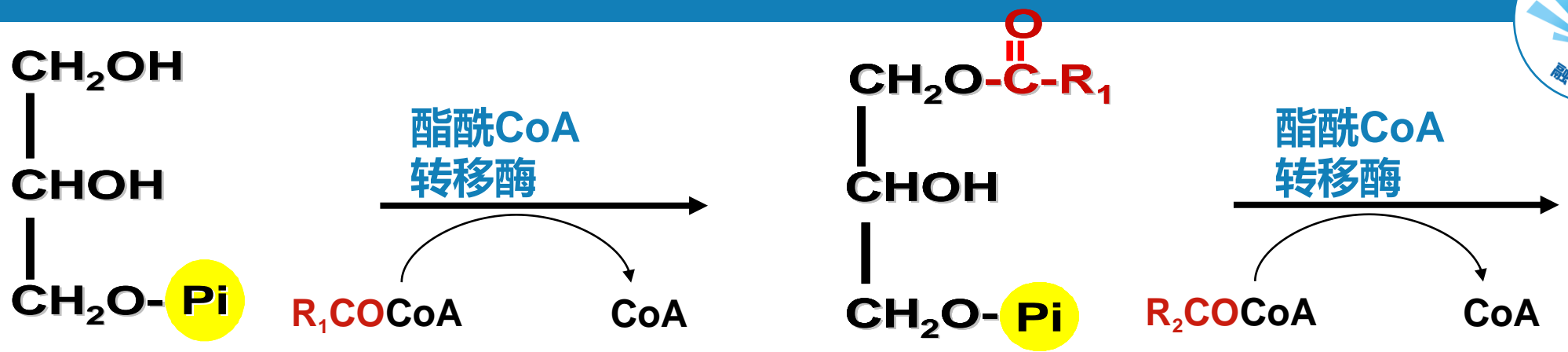
1. 甘油一酯途径 (小肠粘膜细胞)
2. 甘油二酯途径 (肝、脂肪细胞)

■ 甘油—酯途径



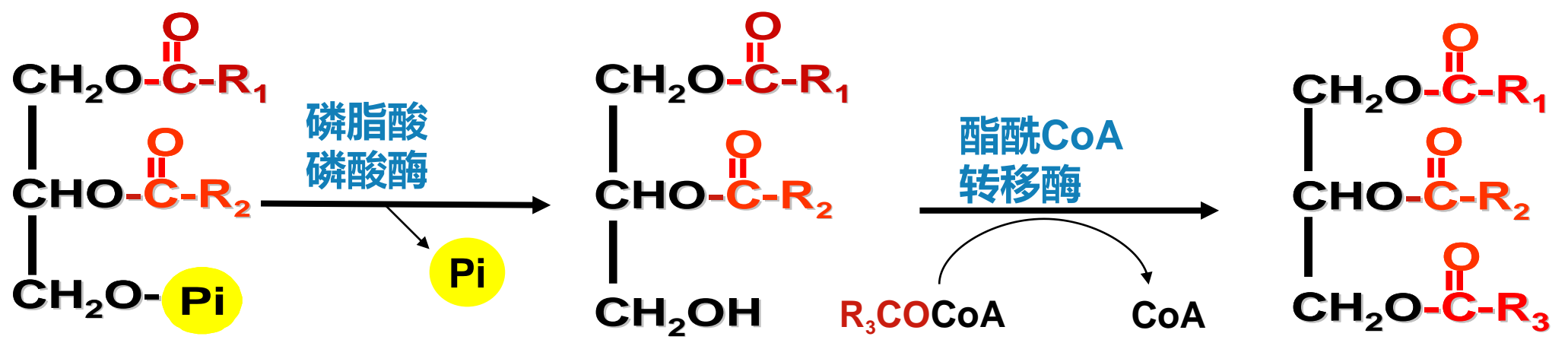


甘油二酯途径



3 - 磷酸甘油

1-酯酰-3 - 磷酸甘油



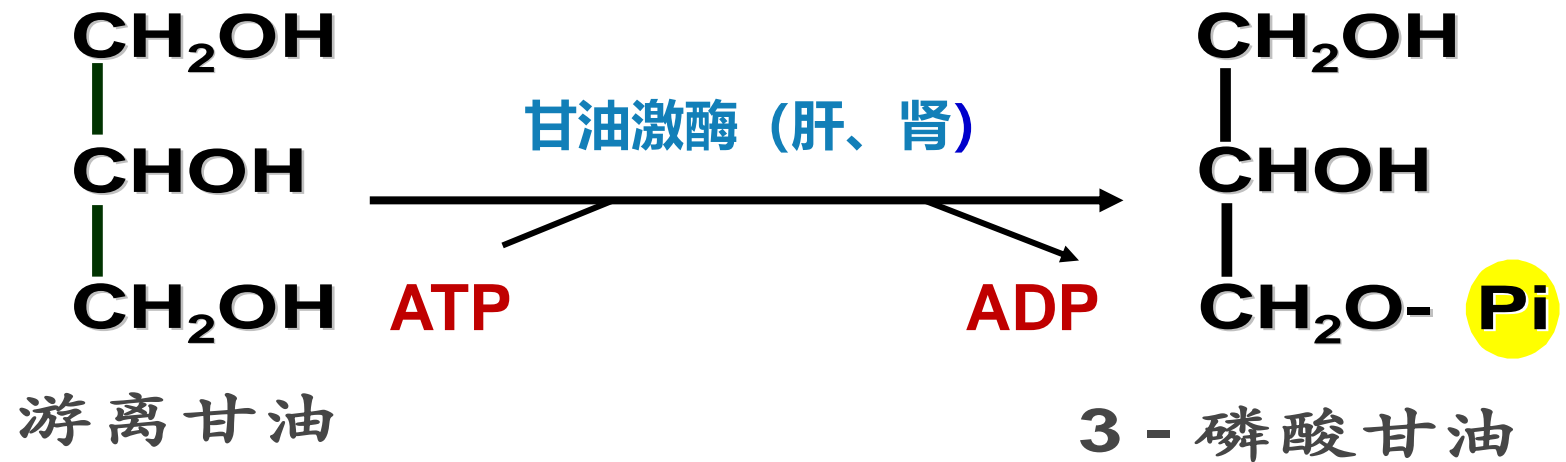
磷脂酸

1, 2-甘油二酯

甘油三酯



- 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。





三、内源性脂肪酸的合成需先合成软脂酸再加工延长

(一) 软脂酸的合成

1. 合成部位

组织：肝（主要）、肾、脑、肺、乳腺及脂肪等组织

亚细胞：

胞液：主要合成16碳的软脂酸（棕榈酸）

肝线粒体、内质网：碳链延长



2. 合成原料

乙酰CoA、ATP、 HCO_3^- 、NADPH、 Mn^{2+}

■ 乙酰CoA的主要来源:

Glc (主要) $\xrightarrow{\quad}$ $\xrightarrow{\quad}$ 乙酰CoA \leftarrow \leftarrow 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:

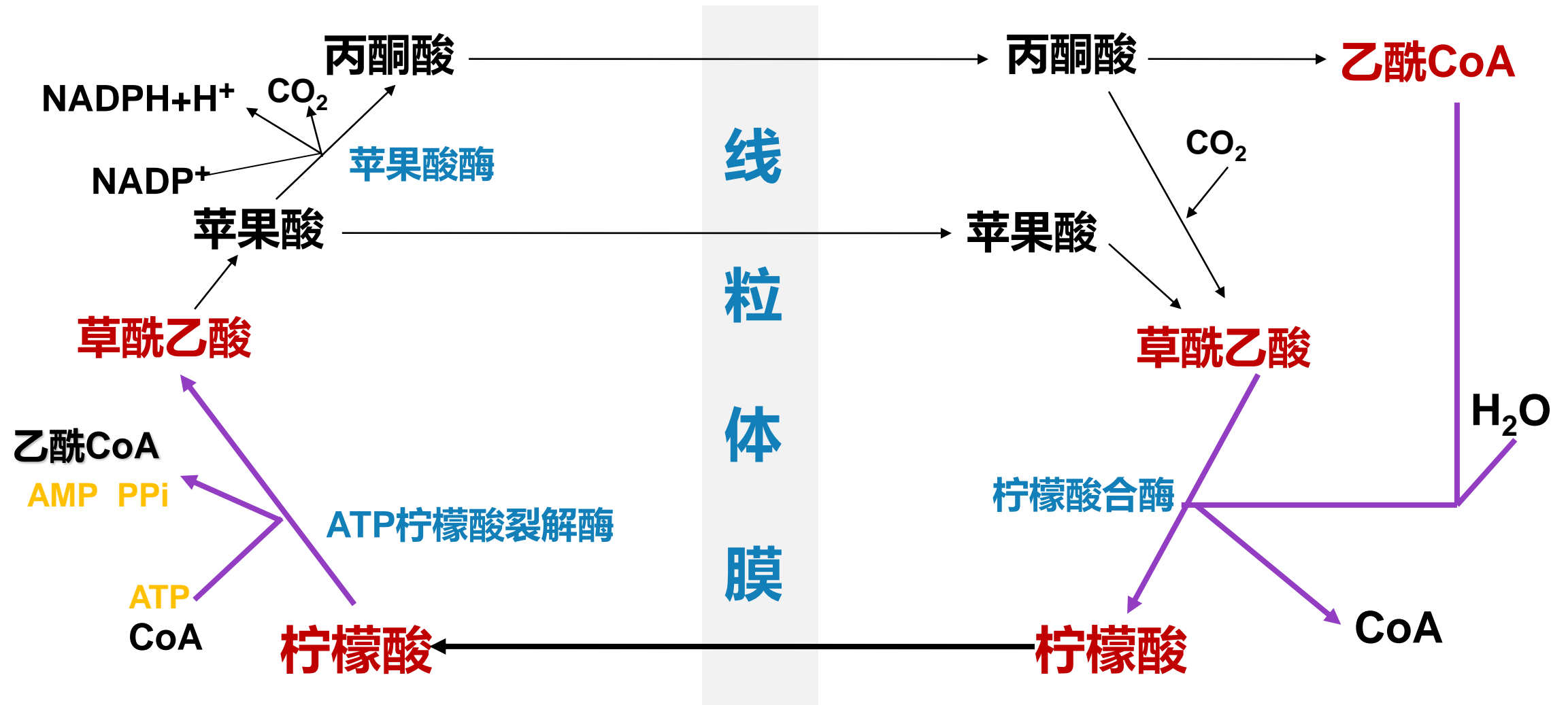
磷酸戊糖途径 (主要来源)

胞液中异柠檬酸脱氢酶及苹果酸酶催化的反应



胞液

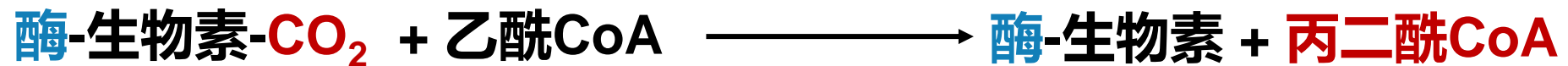
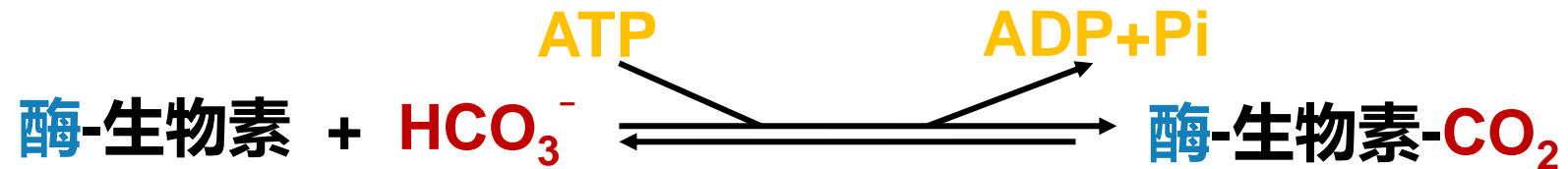
线粒体基质





3. 脂肪酸合酶及反应过程

(1) 丙二酸单酰CoA的合成



■ 总反应式:





乙酰CoA羧化酶 (acetyl CoA carboxylase)是脂肪酸合成的**关键酶**，其辅基是**生物素**， Mn^{2+} 是其激活剂。其活性受别构调节和磷酸化、去磷酸化修饰调节。

该酶有两种存在形式。**无活性单体**分子质量约4万；**有活性多聚体**通常由10~20个单体系状排列构成，分子质量60万~80万，活性为单体的10~20倍。

柠檬酸、异柠檬酸可使此酶发生**别构激活**——由单体聚合成多聚体；软脂酰CoA及其他长链脂酰CoA可使多聚体解聚成单体，**别构抑制**该酶活性。乙酰CoA羧化酶还可在一种AMP激活的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, **AMPK**) 催化下发生酶蛋白(79、1200及1215位丝氨酸残基) **磷酸化而失活**。

胰高血糖素能激活AMPK，抑制乙酰CoA羧化酶活性；**胰岛素**能通过蛋白磷酸酶的去磷酸化作用，使磷酸化的乙酰CoA羧化酶脱磷酸恢复活性。

高糖膳食可促进乙酰CoA羧化酶蛋白合成，增加酶活性。



(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。

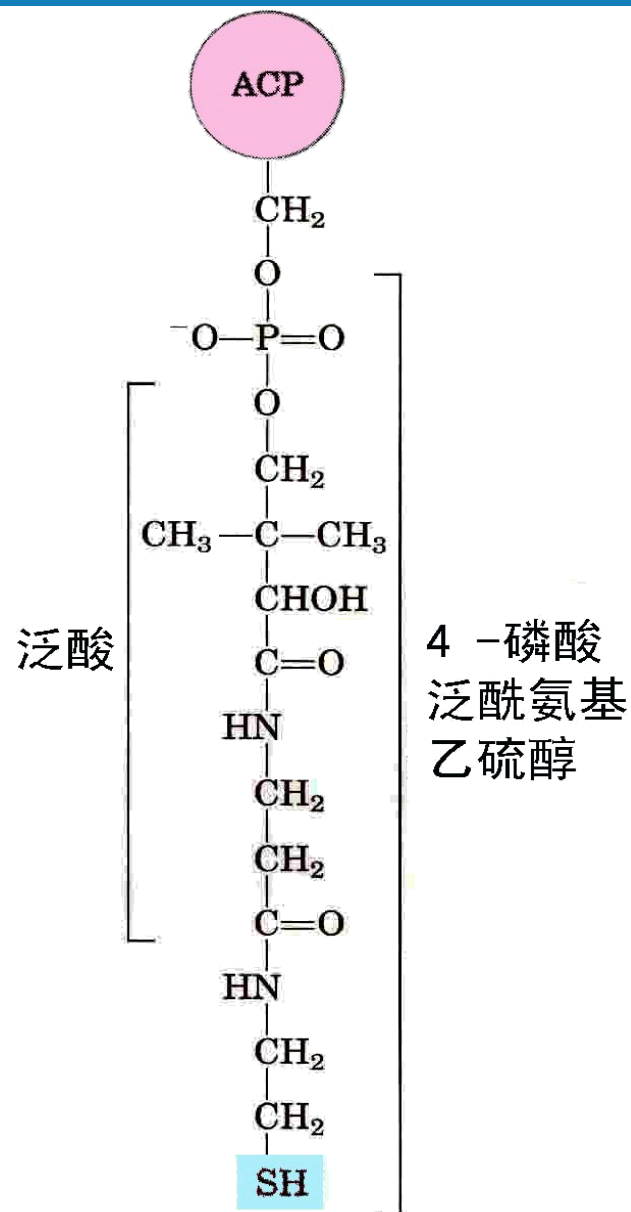


➤ 大肠杆菌脂肪酸合酶复合体

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。

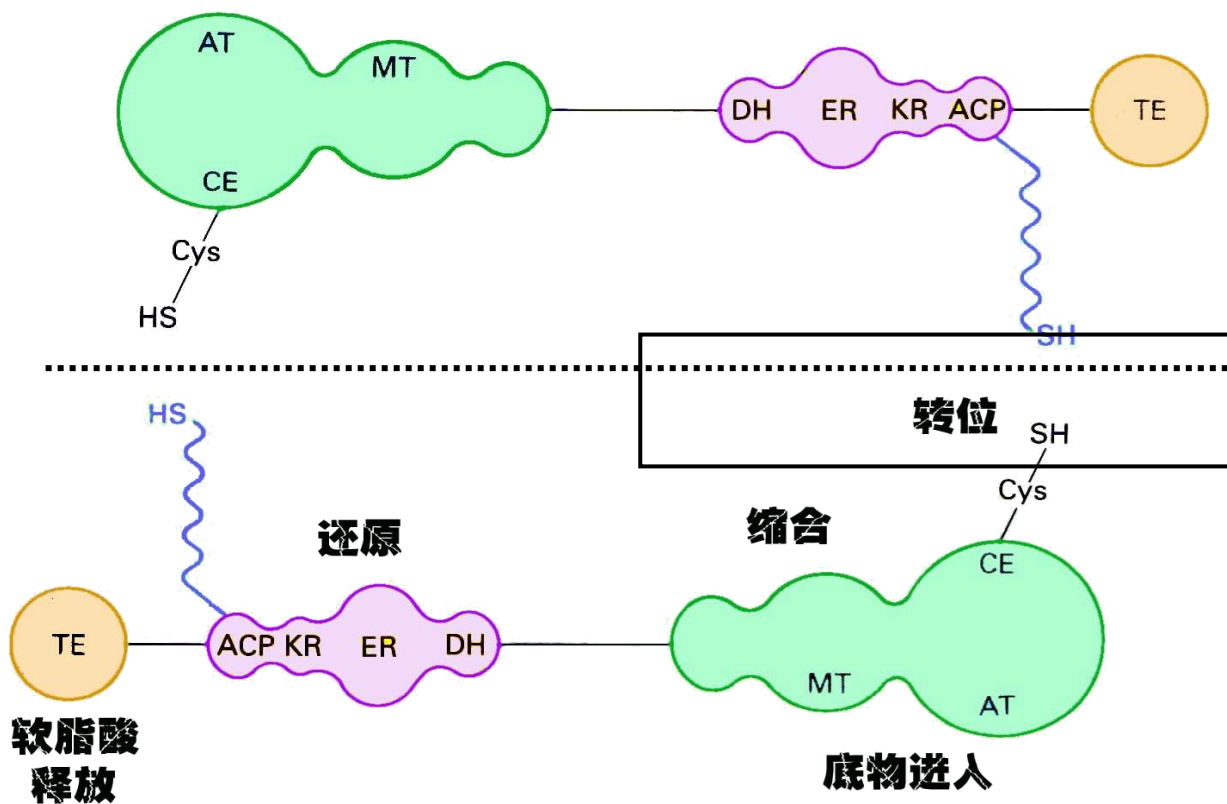
酰基载体蛋白(ACP)

- 其辅基是4'-磷酸泛酰氨基乙硫醇,
- 是脂酰基载体。



■ 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。

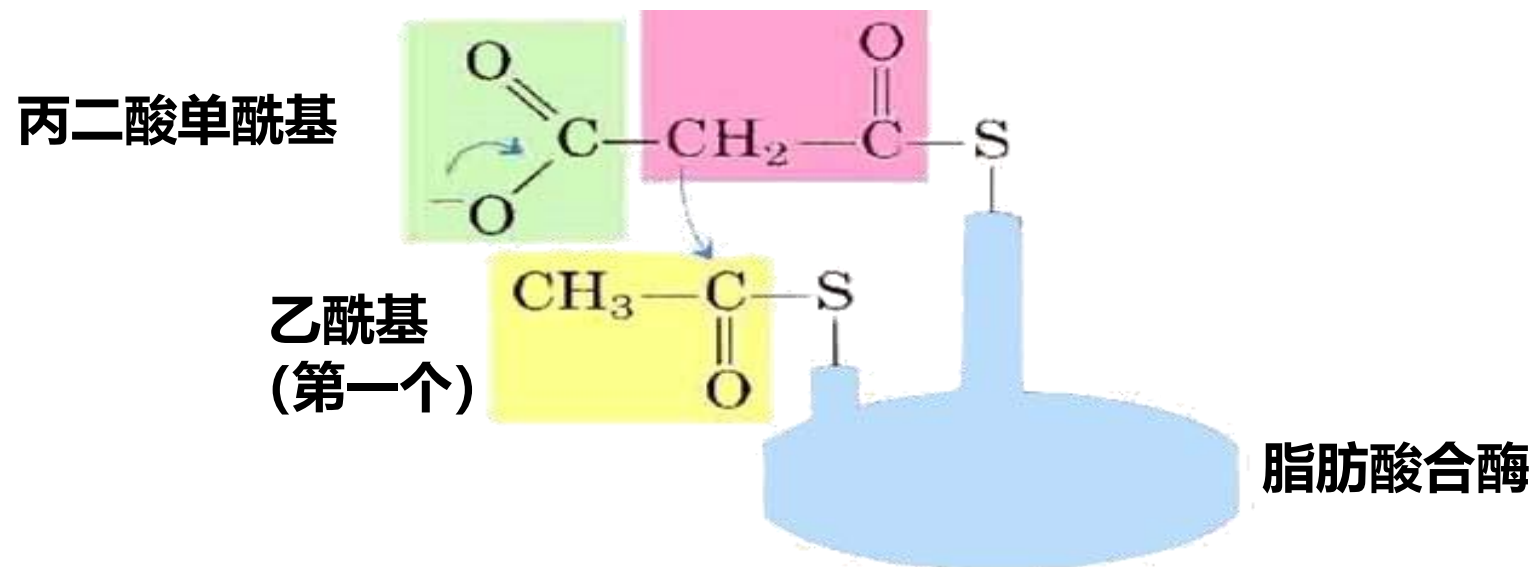
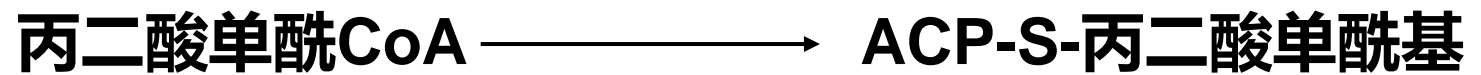
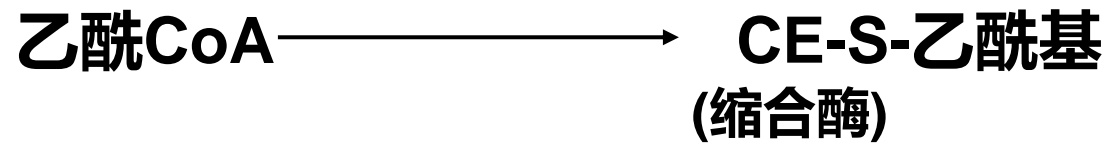


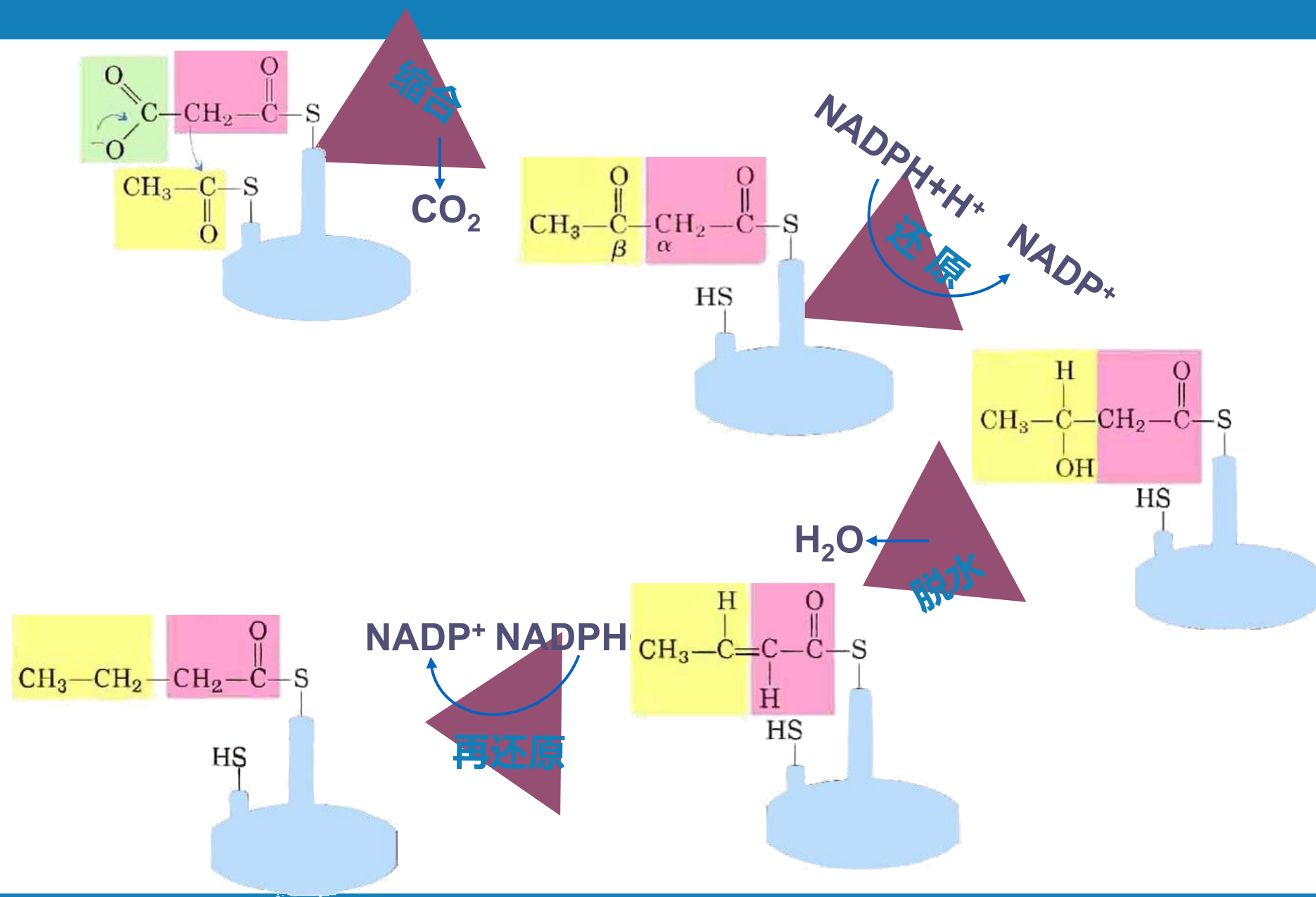
三个结构域:

- 底物进入缩合单位
- 还原单位
- 软脂酰释放单位

➤ 软脂酸的合成过程

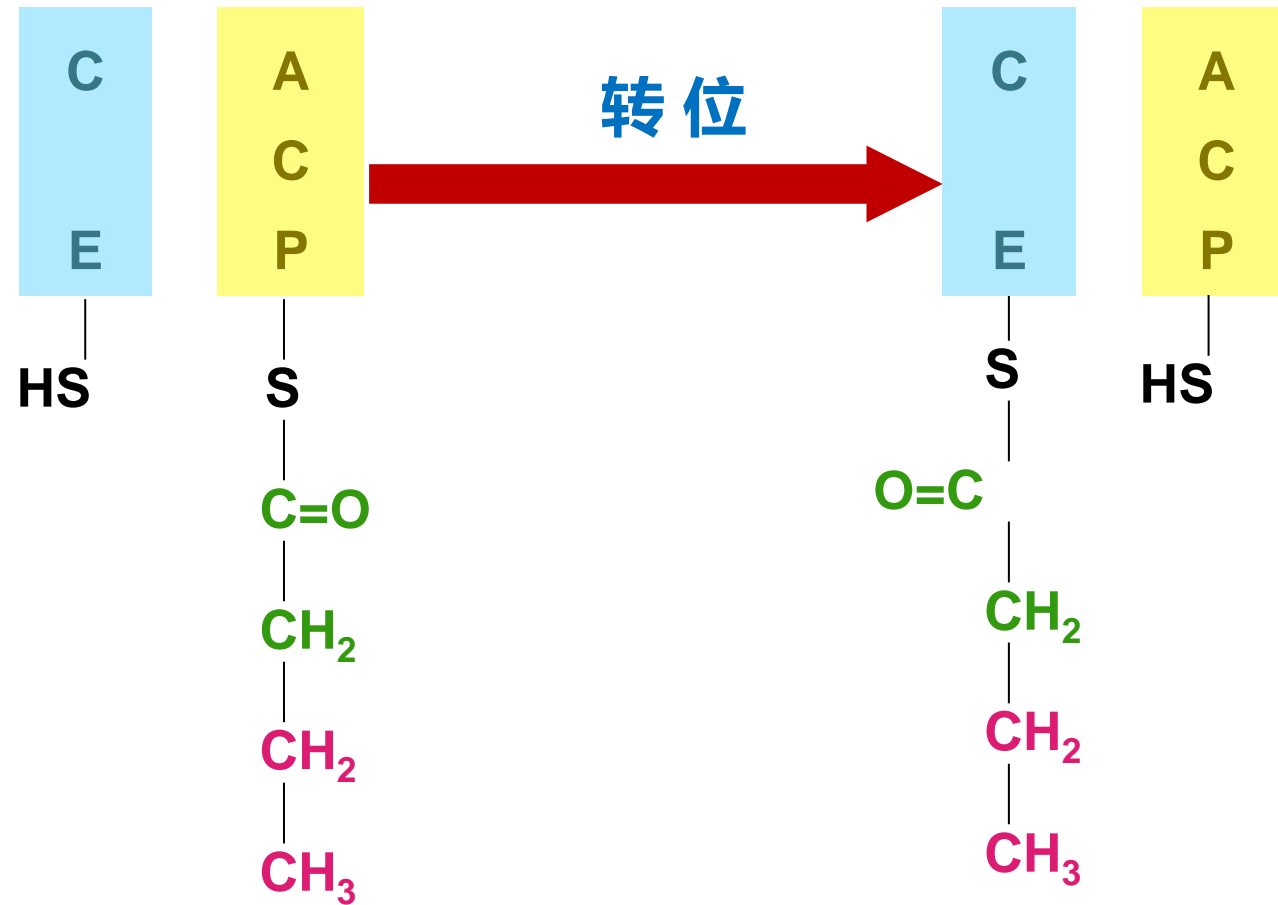
■ 底物进入



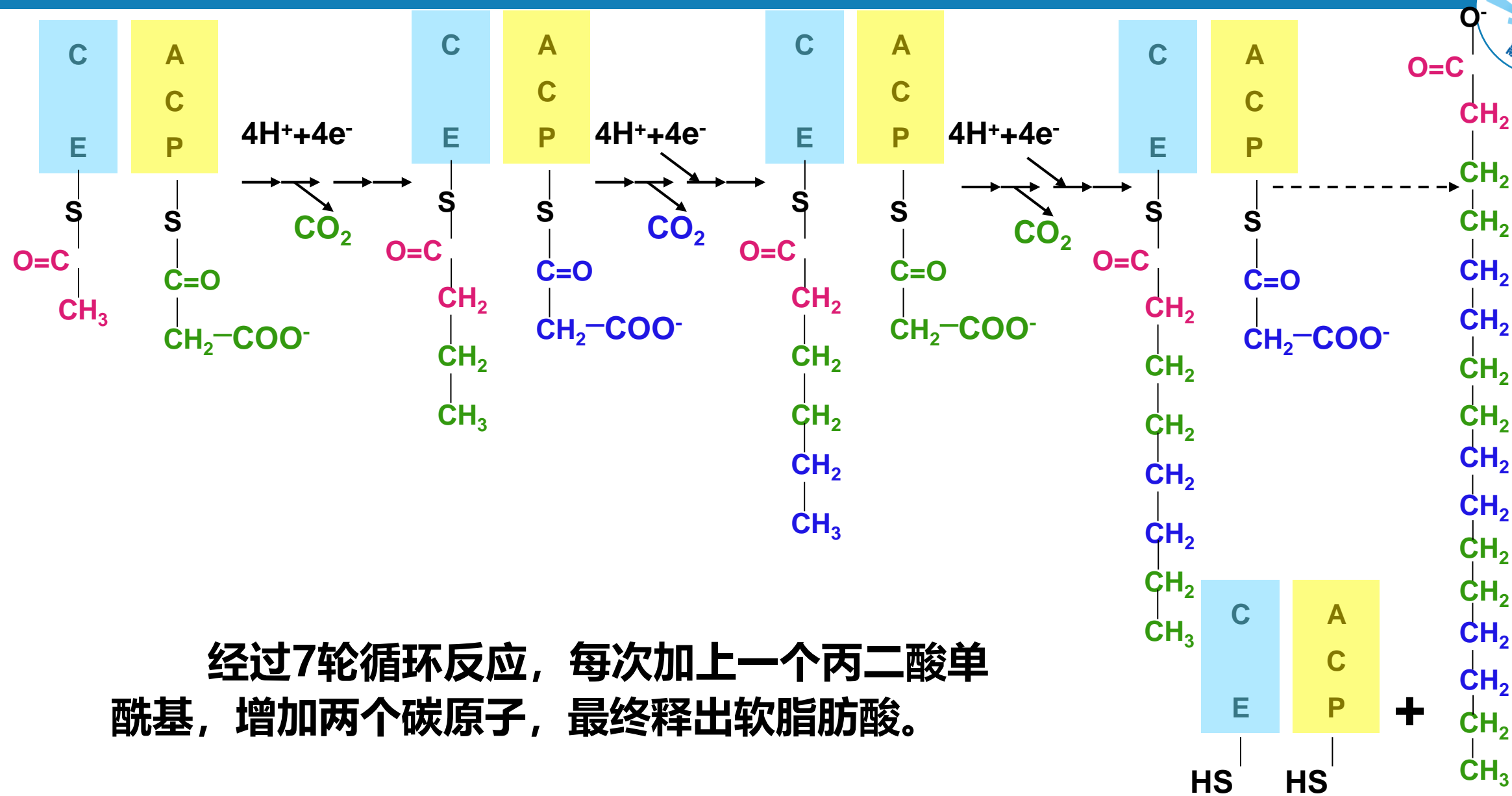




■ 转位



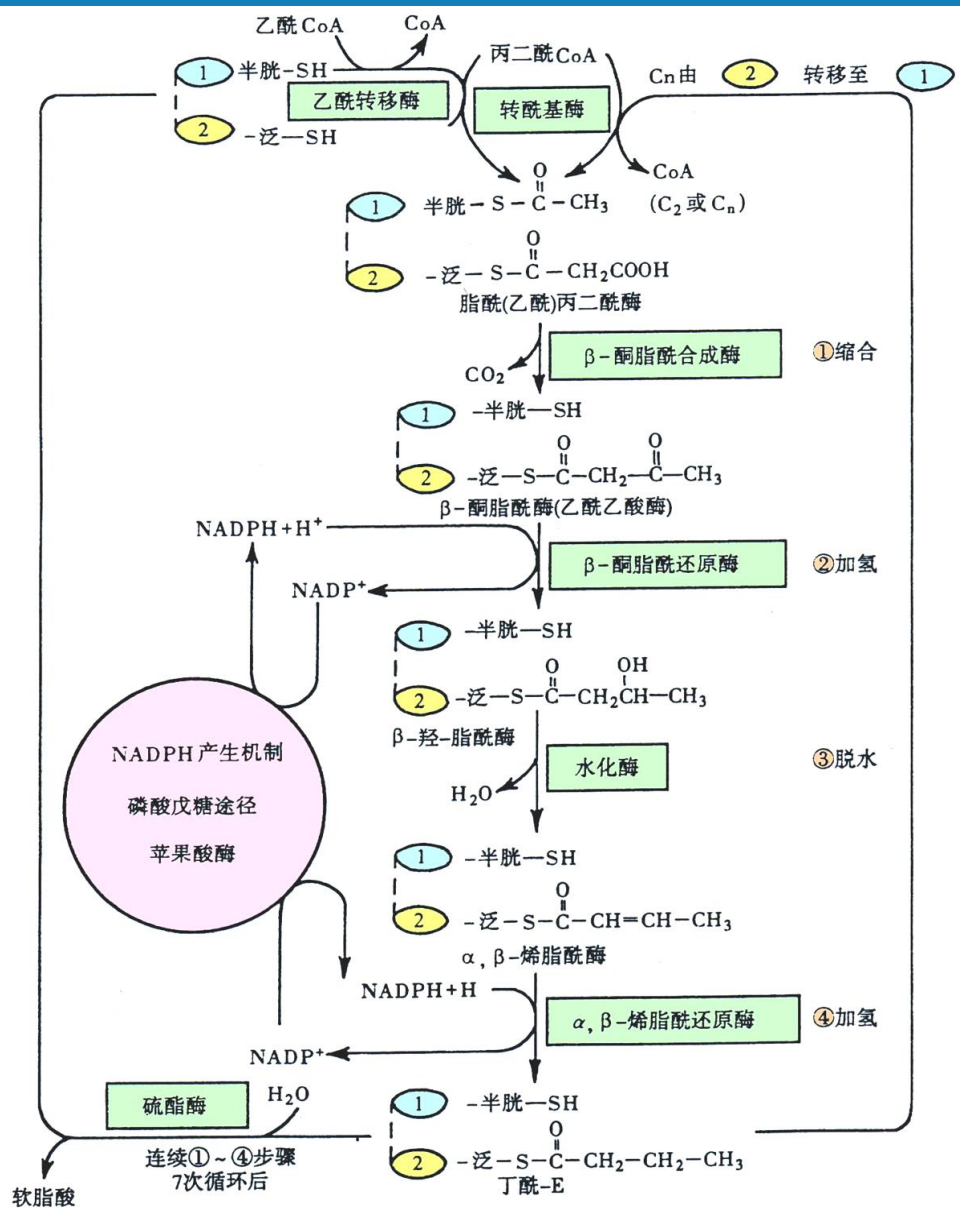
丁酰基由E₂-泛-SH (ACP上)转移至 E₁-半胱-SH (CE上)。



经过7轮循环反应，每次加上一个丙二酸单酰基，增加两个碳原子，最终释出软脂肪酸。

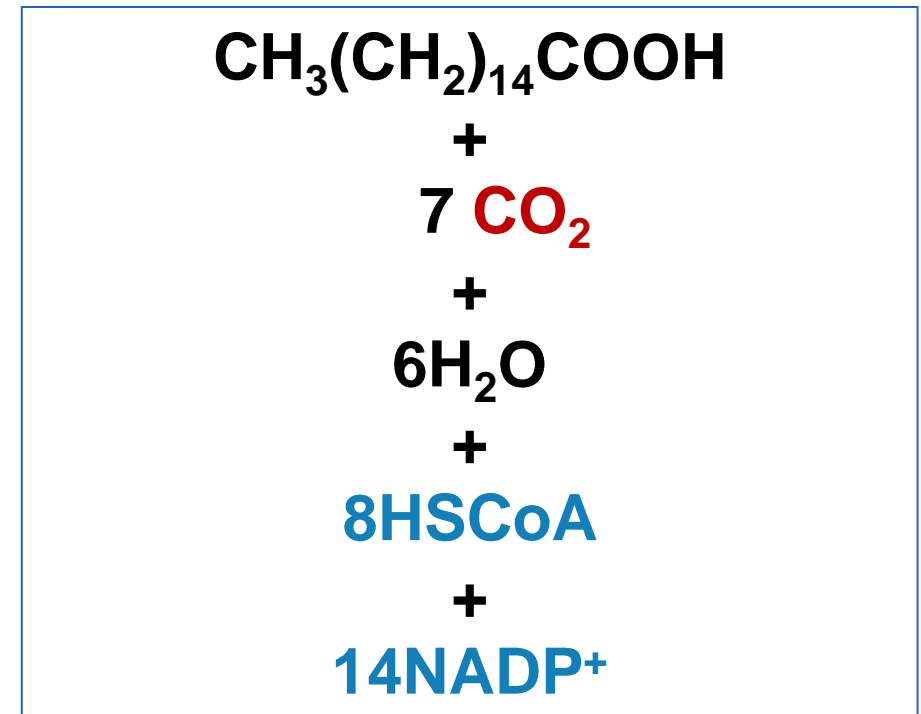
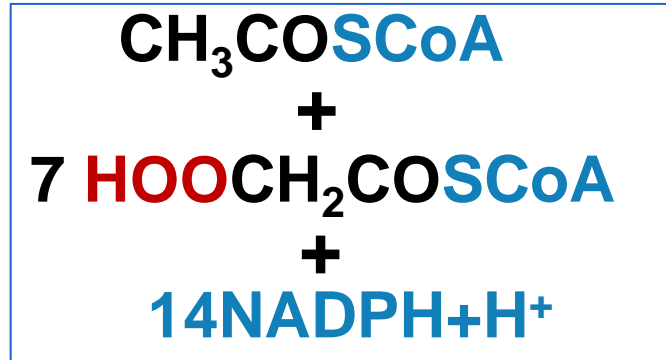


软脂酸的合成总图





■ 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 $\text{NADPH}+\text{H}^+$ 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 **NADPH+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。



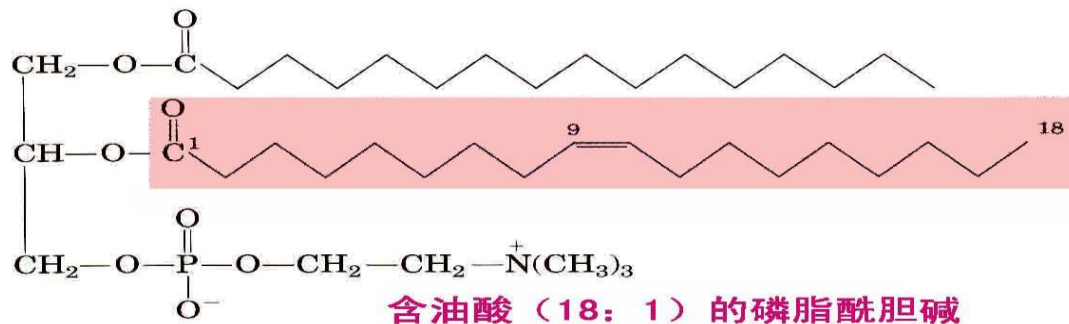
(三) 不饱和脂酸的合成需多种去饱和酶催化

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。

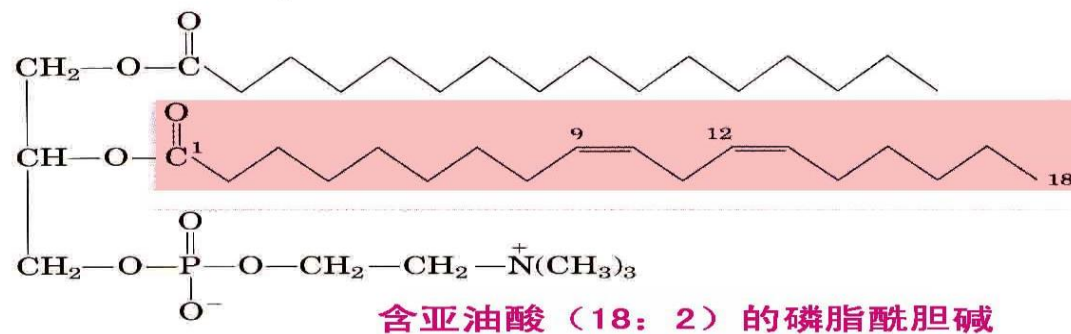
植物：有 Δ^9 、 Δ^{12} 、 Δ^{15} 去饱和酶



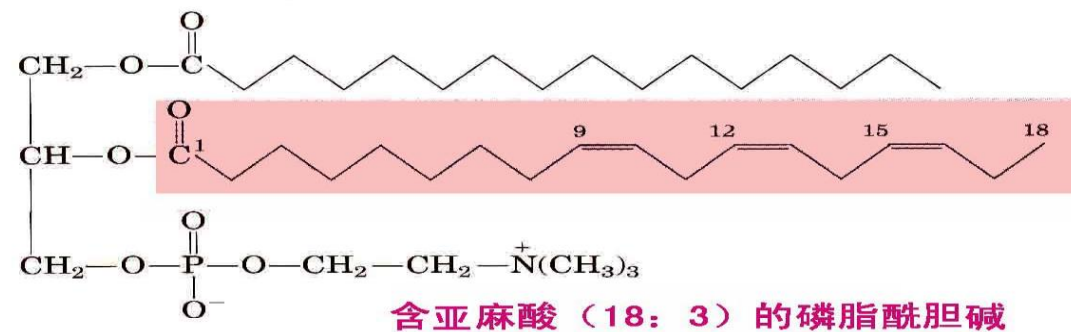
亚油酸的合成



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

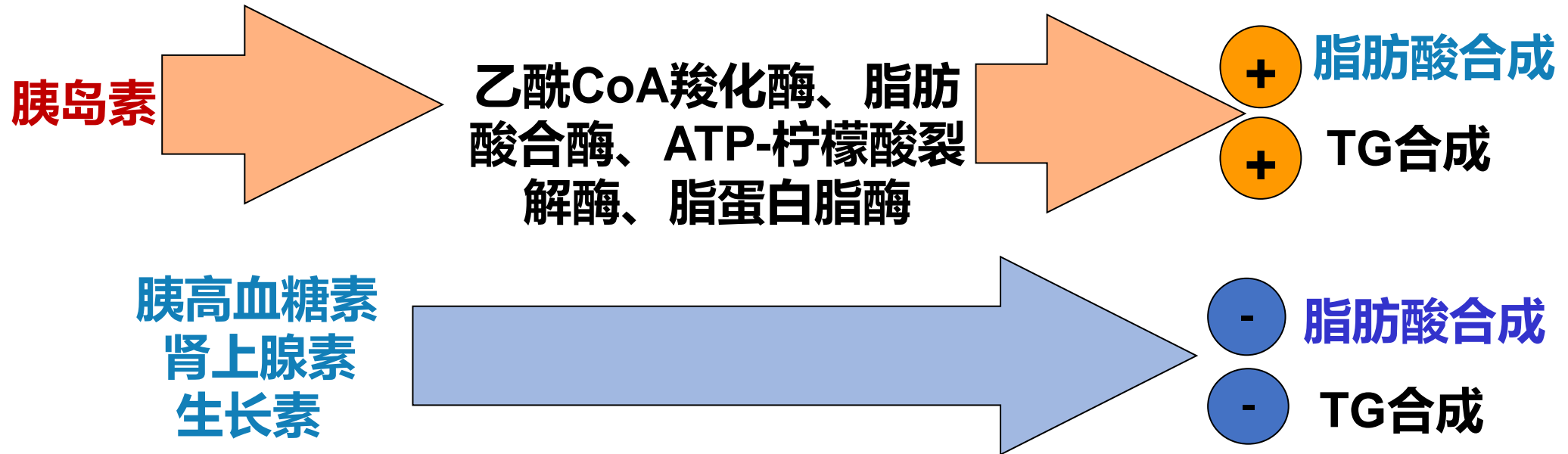
抑制剂：软脂酰CoA及其他长链脂酰CoA

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。