

第十一章 脂肪酸代谢

(FATTY ACID CATABOLISM)

1. 脂肪酸的调动和转运
2. 肉碱穿梭系统
3. 脂肪酸氧化
4. 酮体(Ketone Bodies)

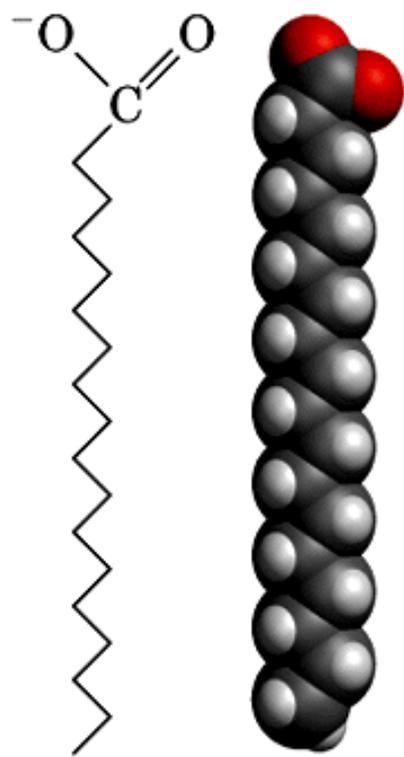
1. 脂肪酸的调动和转运

1.1. 脂肪酸的结构

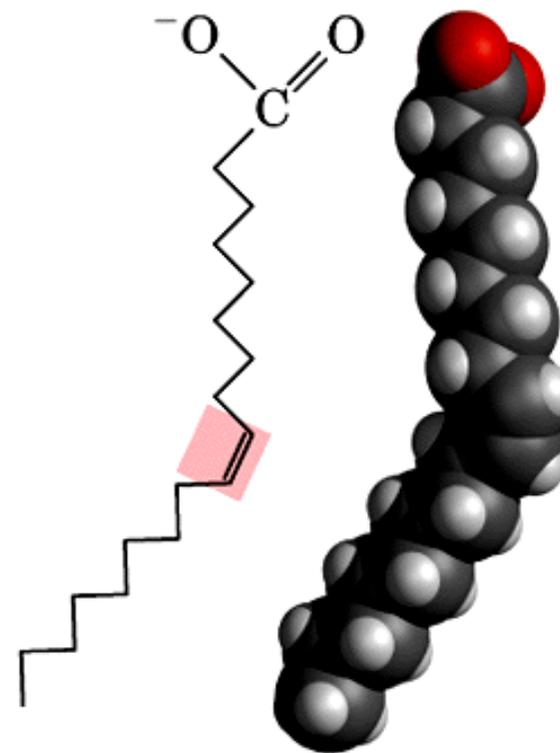
饱和脂肪酸

不饱和脂肪酸

最常见的是**16C**
和**18C**的脂肪酸



(a)

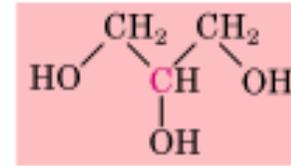


(b)

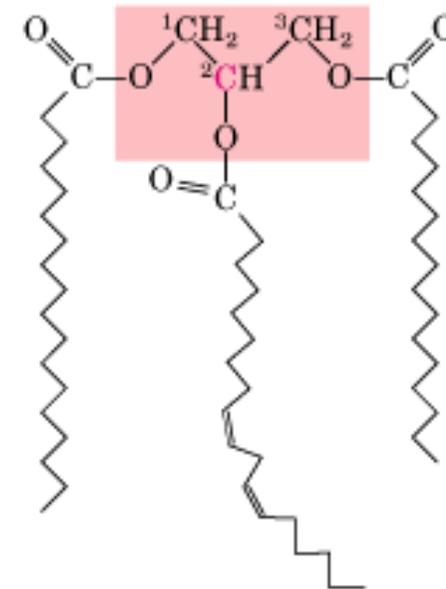
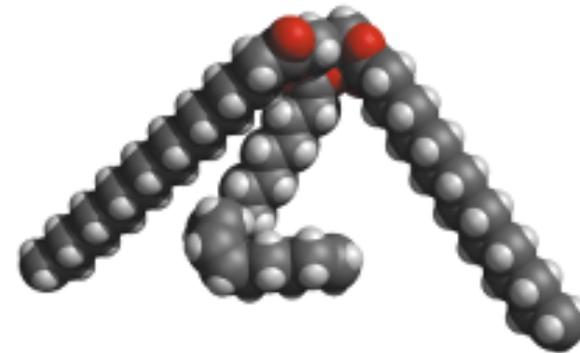
脂肪酸的氧化在某些组织中是最主要的产能途径，
如：**liver, heart, 80%**的能量来源是脂肪酸氧化

1.2. 脂肪酸以三酰甘油的形式贮存

三酰甘油是一种**脂 (Ester)**，又称为**中性脂肪 (neutral fats)**



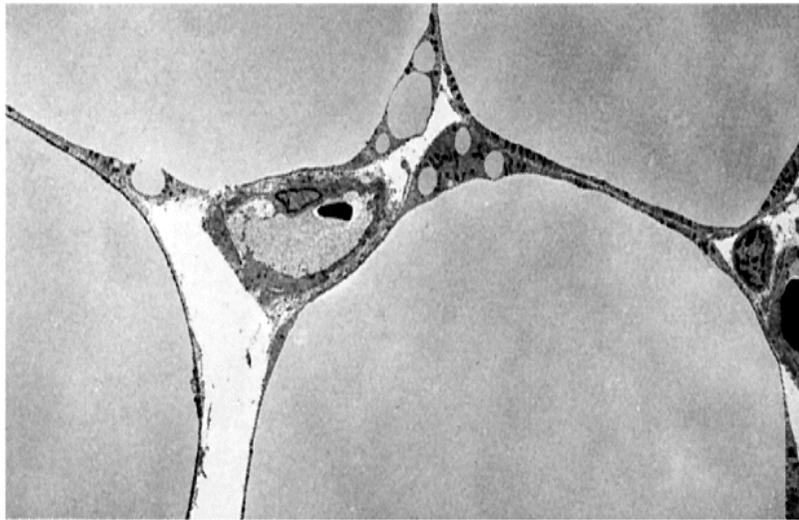
Glycerol



1-Stearoyl, 2-linoleoyl, 3-palmitoyl glycerol,
a mixed triacylglycerol

1.3. 脂肪储存在脂肪细胞中

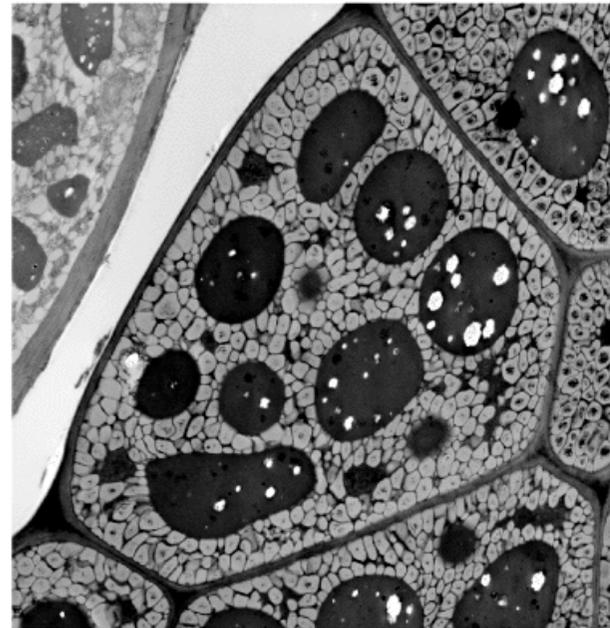
三酰甘油具有**能量储备**和**绝热作用**：它所包含的能量是同质量糖或氨基酸的**两倍**。



(a)

8 μm

Adipocyte (脂肪细胞)



(b)

3 μm

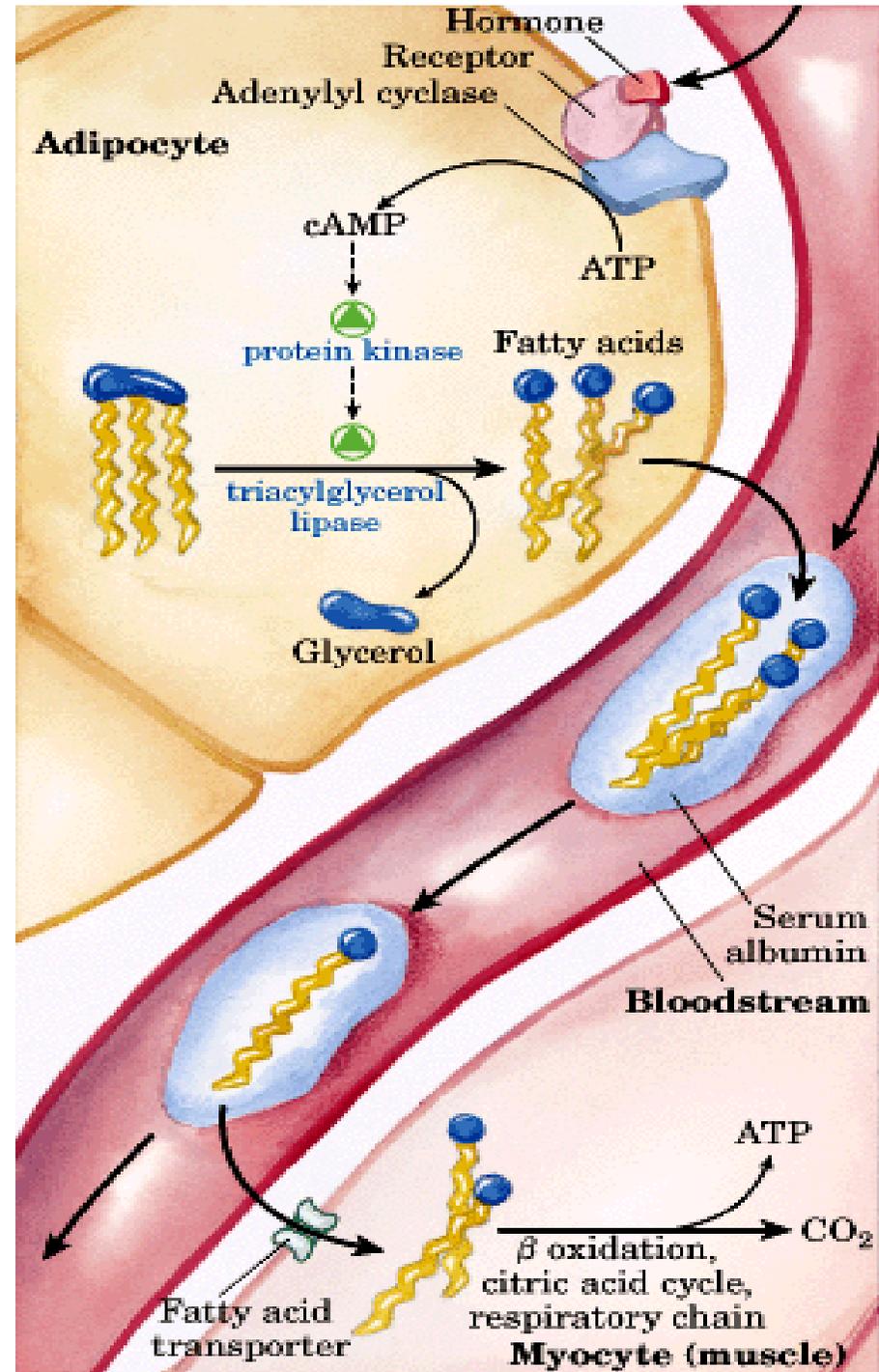
拟南芥种子
(*Arabidopsis*)

1.4. 激素引发脂肪的调动

肾上腺素和胰高血糖素促进 **cAMP** 的合成，激活**磷脂酶**的活性，使**脂肪**水解为**脂肪酸**。

游离脂肪酸与血清白蛋白 (serum albumin) 结合后，可随**血液**运输到其靶细胞。

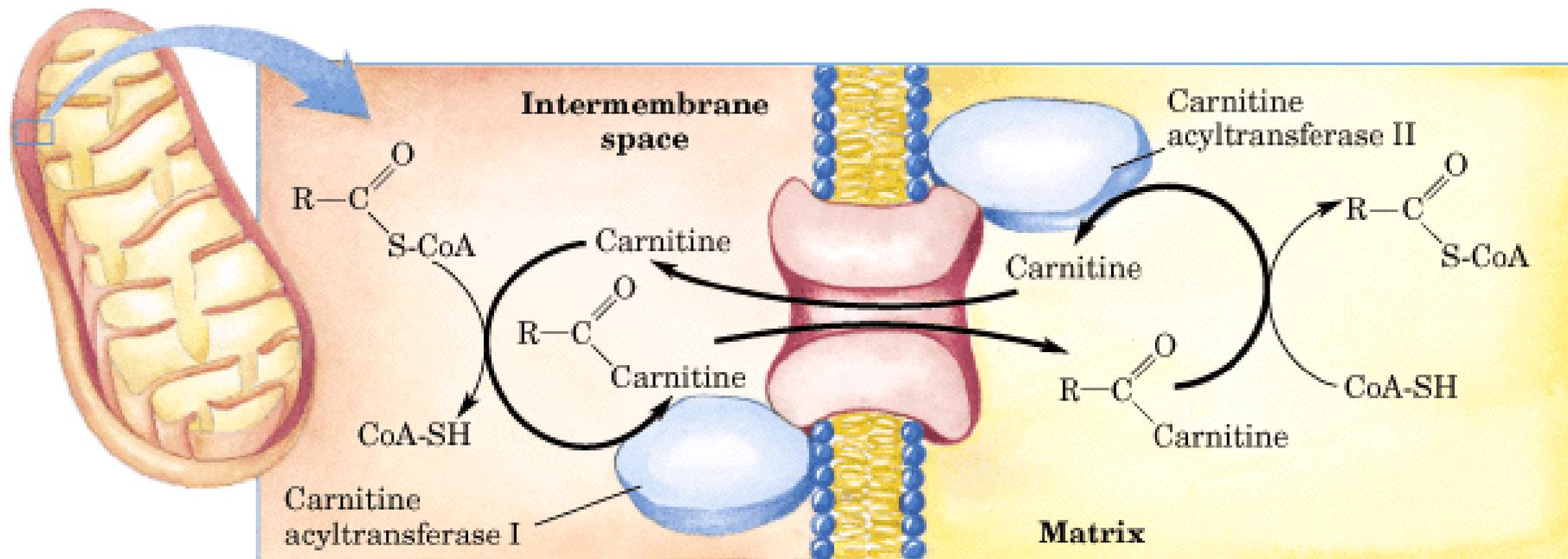
脂肪酸在**线粒体**内被氧化



2. 肉碱穿梭系统 (the Carnitine shuttle)

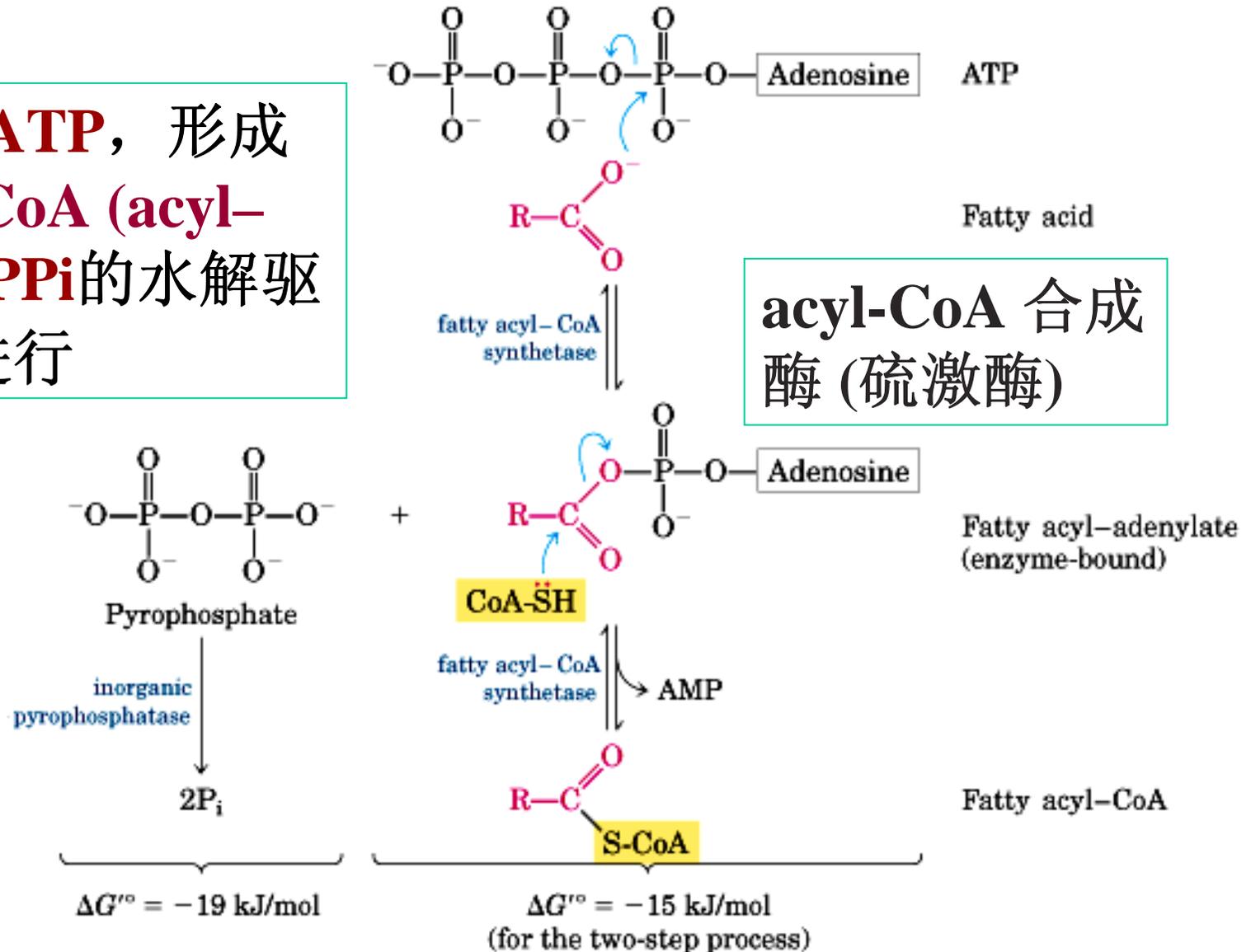
脂肪酸被活化为酯酰-CoA并转移到线粒体

1. Fatty acyl-CoA (酯酰-CoA)
2. Fatty acyl-carnitine (酯酰-肉碱)
3. Fatty acyl-CoA (酯酰-CoA)



2.1. 酯酰-CoA合成酶将脂肪酸活化为酯酰-CoA

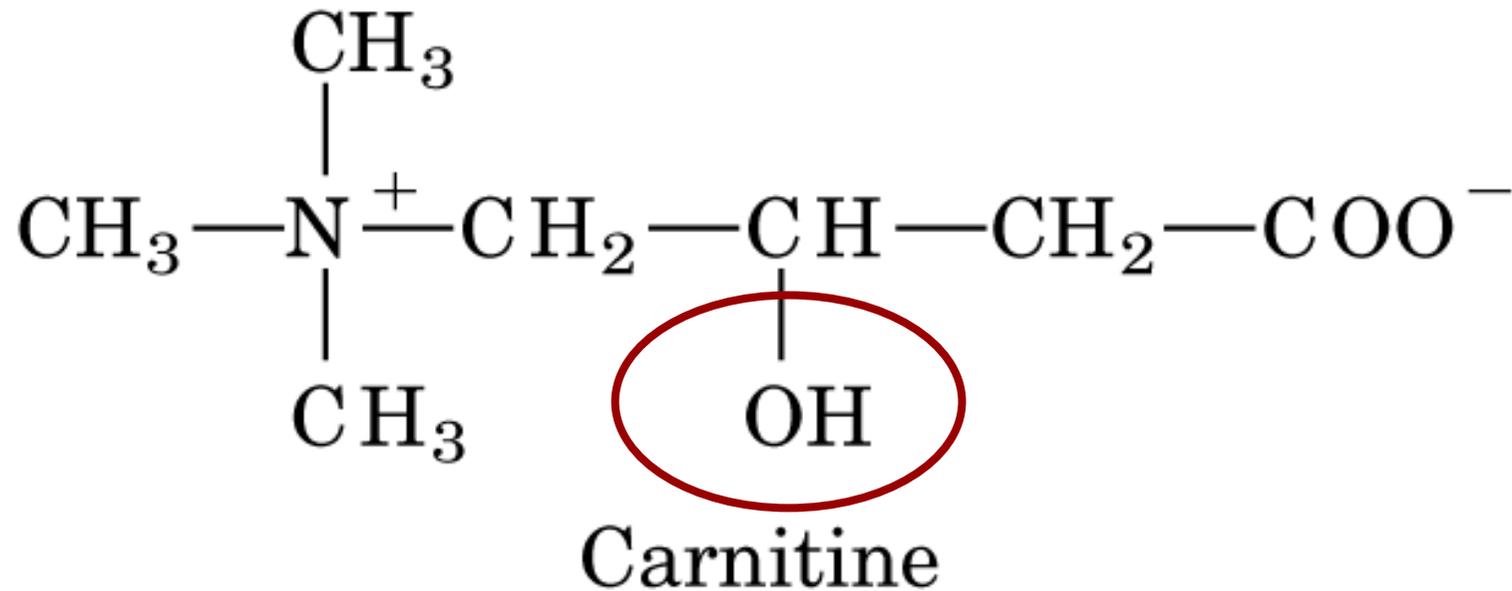
消耗1个ATP，形成
脂肪酰-CoA (acyl-
CoA)；PPi的水解驱动反应进行



Conversion of a fatty acid to a fatty acyl-CoA

2.2.肉碱酰基转移酶I将酯酰-CoA转化为酯酰-肉碱

肉碱酰基转移酶I (M_r 88,000)

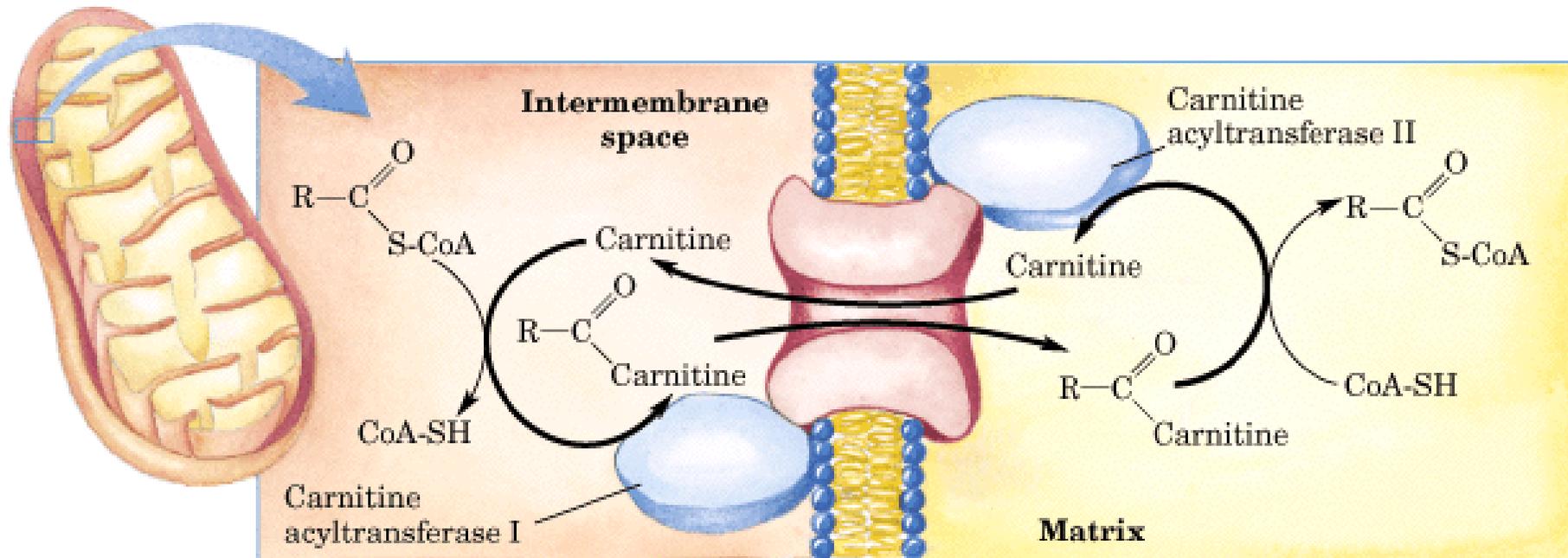


carnitine(肉碱)

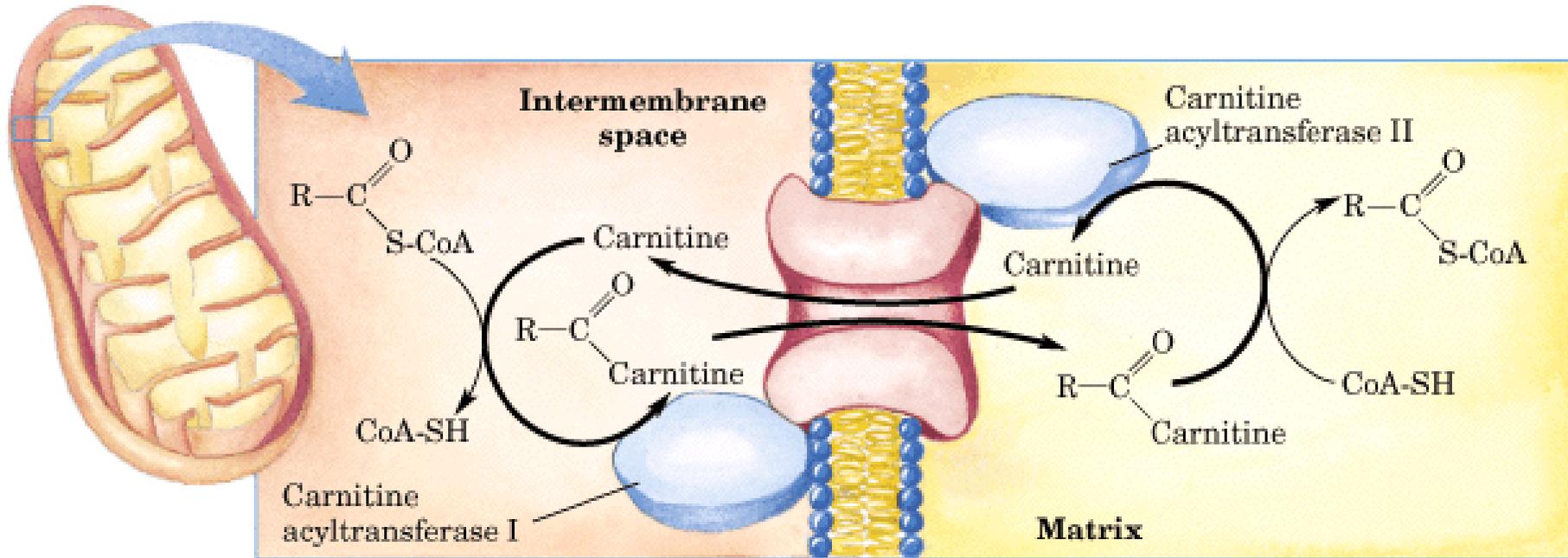
2.3. 酯酰-肉碱转运蛋白将脂肪酸转入线粒体

carnitine acyltransferase I (M_r 88,000)
carnitine acyltransferase II
(肉碱酰基转移酶)

acyl-carnitine/carnitine transporter: 协助扩散



2.4. 肉碱酰基转移酶II将酯酰-肉碱转化为酯酰-CoA

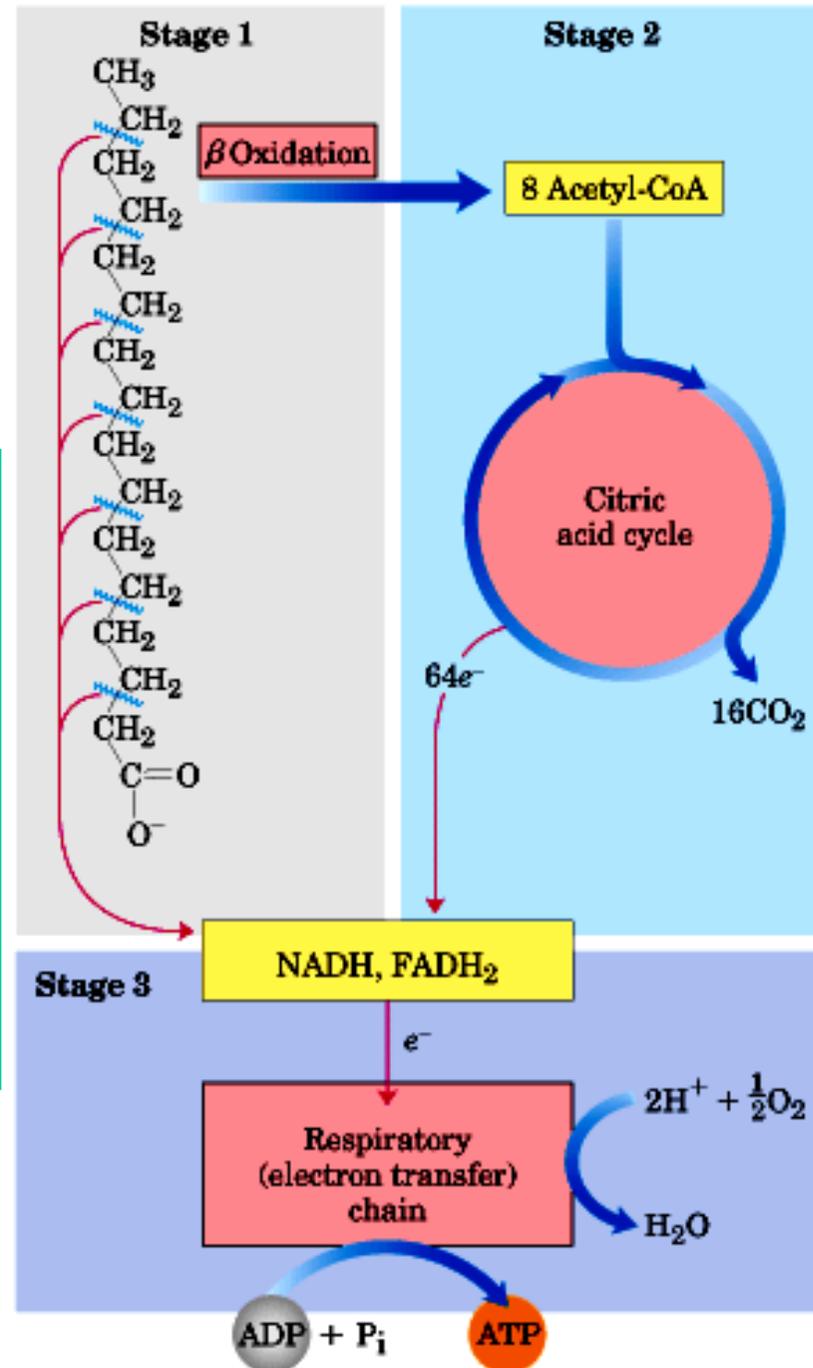


肉碱介导的脂肪酸进入线粒体是脂肪酸氧化的**限速步骤**和**调控位点**

3. 脂肪酸的氧化

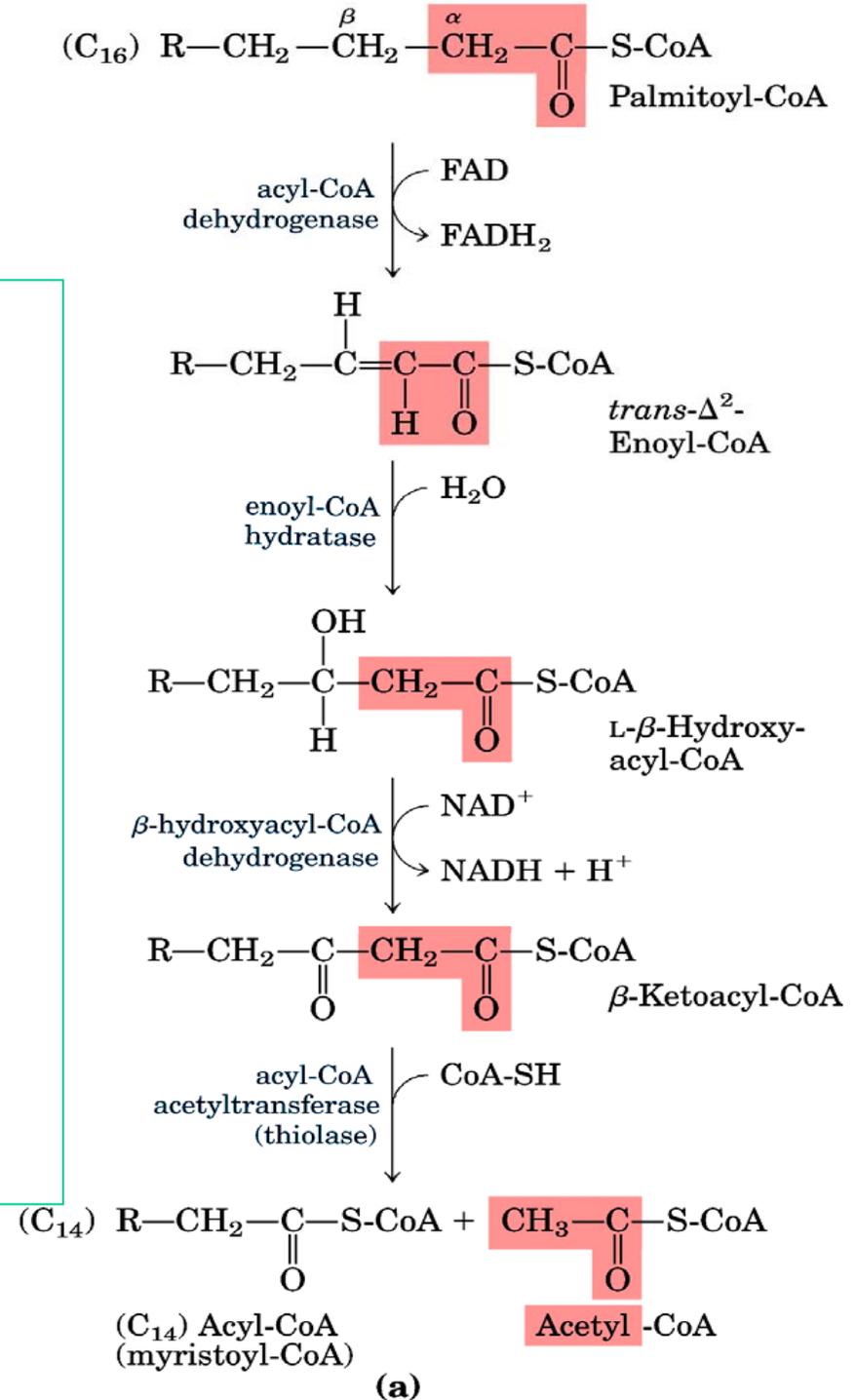
脂肪酸彻底氧化的3个阶段

1. β -氧化: 产生乙酰-CoA和NADH、 $FADH_2$;
2. 三羧酸(TCA)循环
3. 呼吸链(电子传递链)



3.1. 饱和脂肪酸的β-氧化 化分为4步基本反应

1. 反式- Δ^2 -烯酰-CoA
(酰酰-CoA 脱氢酶)
2. β-羟酰-CoA
(烯酰-CoA 水合酶)
3. β-酮脂酰-CoA,
(β-羟酰-CoA 脱氢酶)
4. 乙酰-CoA
(thiolase 硫解酶)



3.2. (1) 酯酰-CoA 脱氢反应

产物: 烯酰-CoA

酯酰-CoA脱氢酶有3种同工酶:

VLCAD: 12-18 carbons;

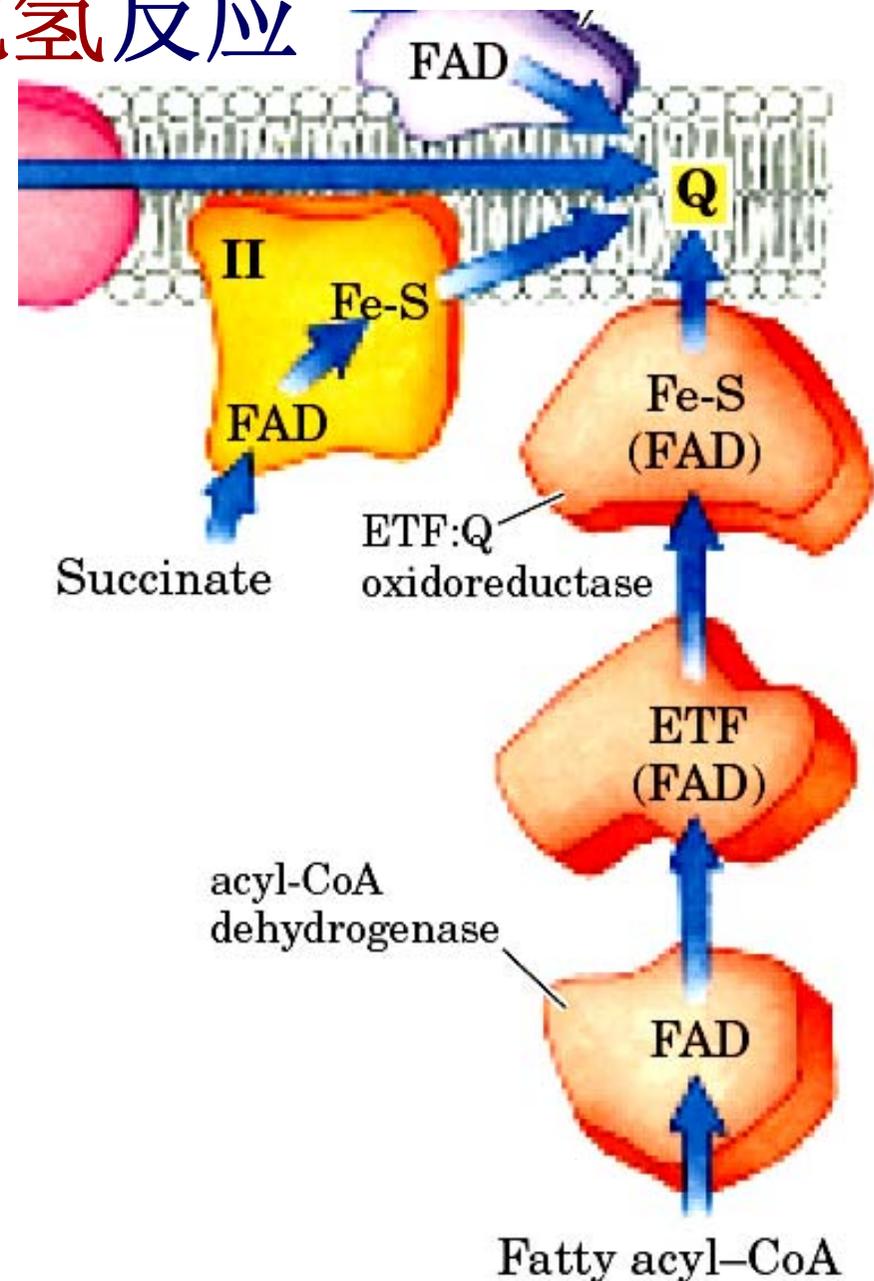
MLCAD: 4-14 carbons;

SLCAD: 4-8 carbons;

FAD是电子受体

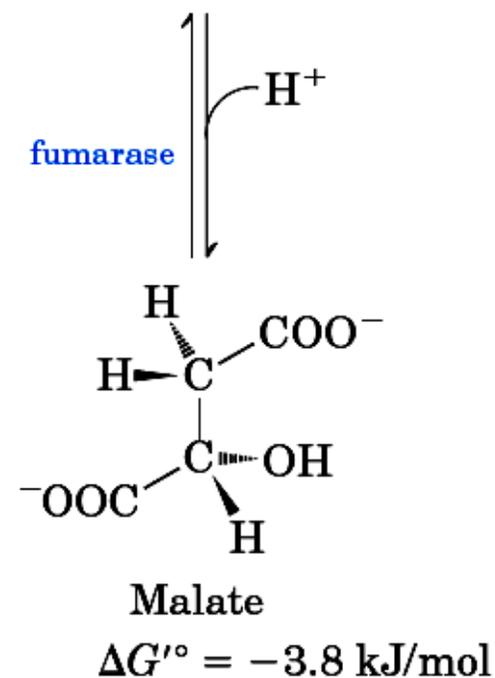
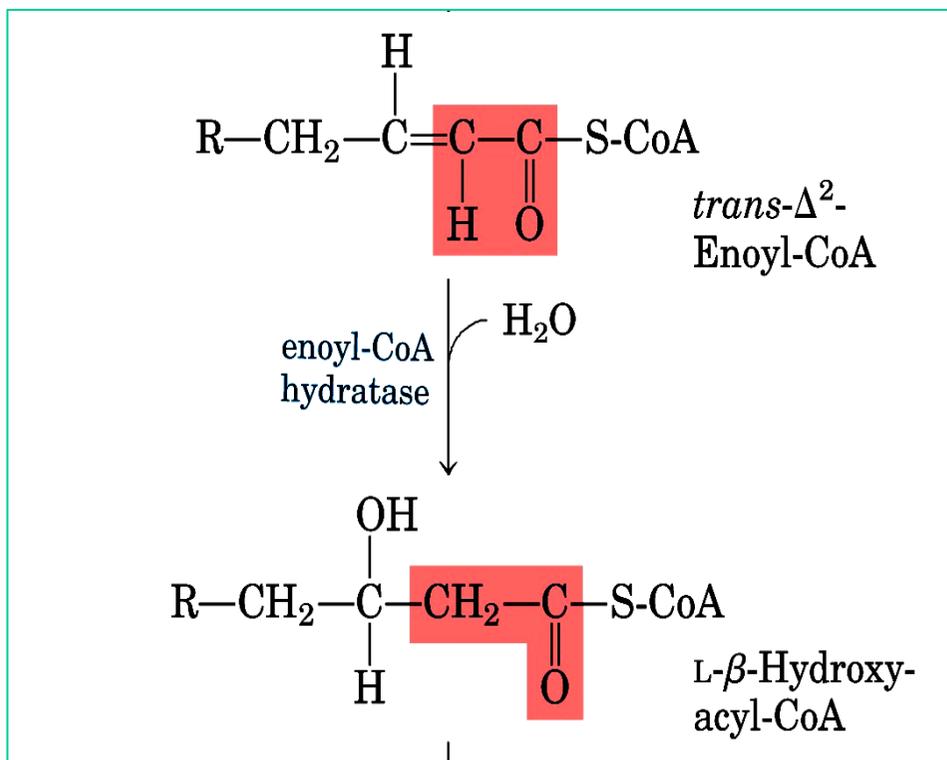
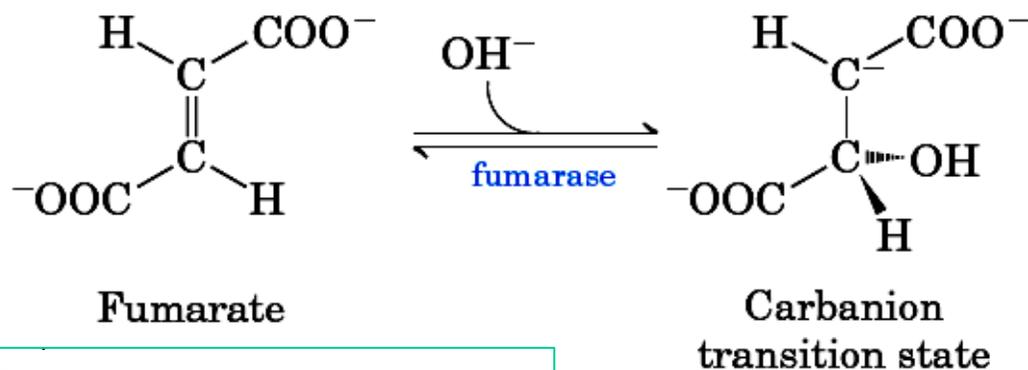
电子传递黄素蛋白

Electron transferring flavoprotein (ETF)



3.3. (2) 烯酰-CoA 水合反应

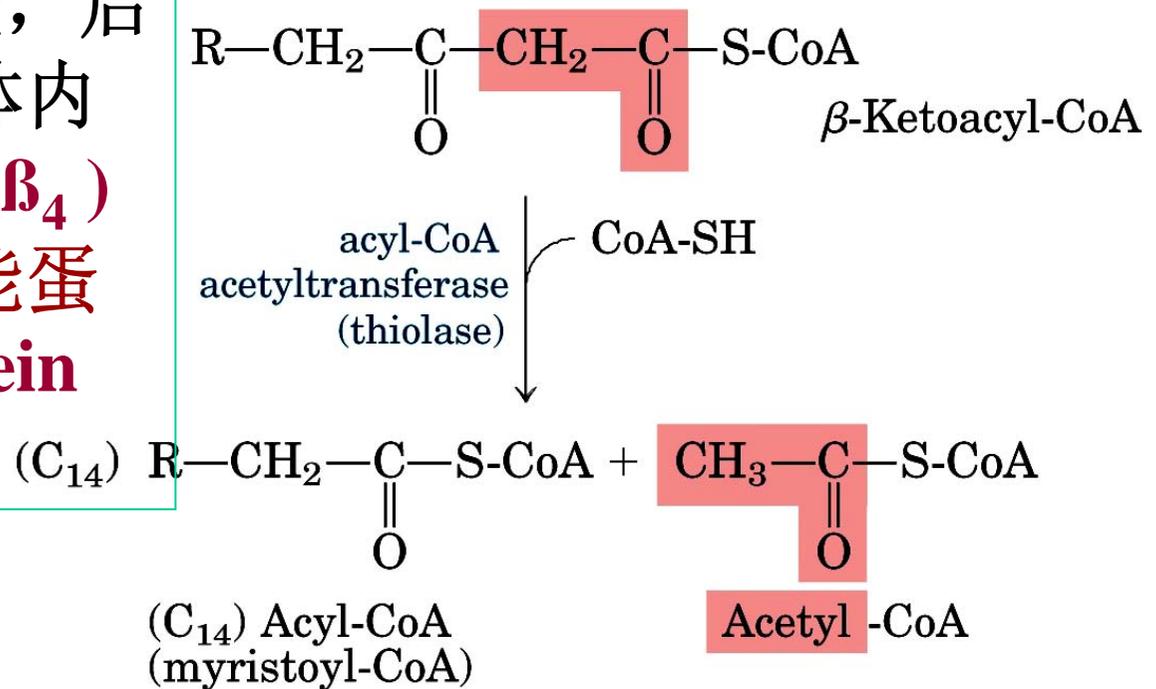
类似于延胡索酸水合反应



酶: 烯酰-CoA 水合酶; 产物: β-羟酰-CoA

3.5. (4) 硫解酶催化乙酰-CoA的生成

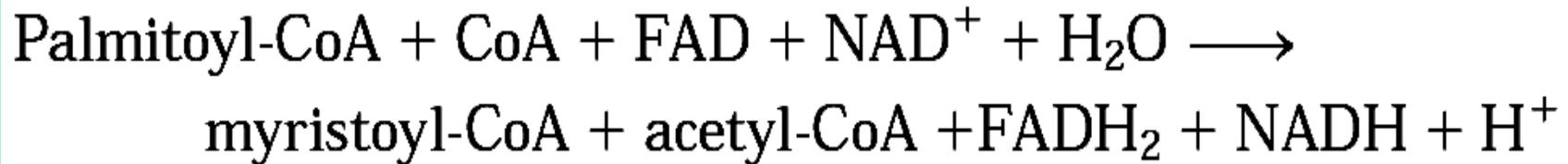
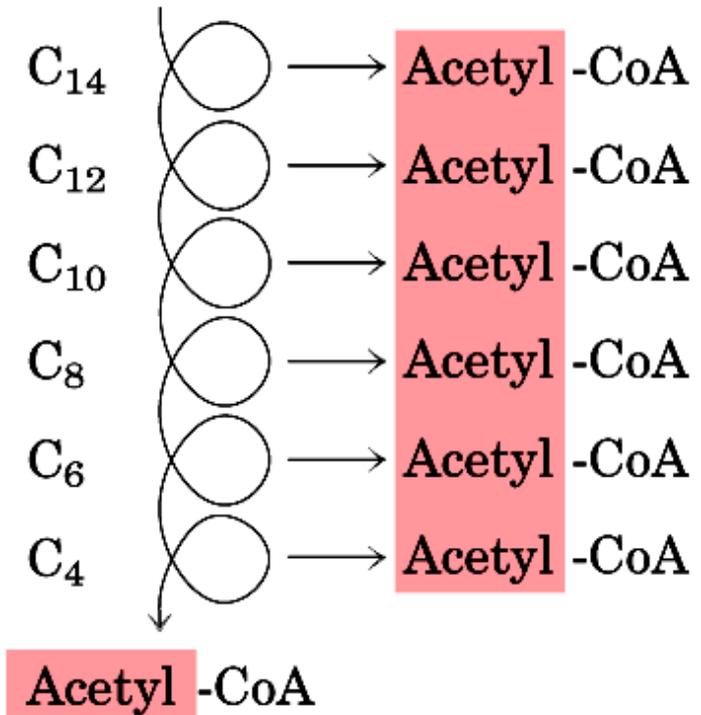
对**12C**以上的脂肪酸，后3步反应由**1**个线粒体内膜上的**异八聚体($\alpha_4\beta_4$)**催化，被称为**三功能蛋白trifunctional protein (TFP)**。



β 氧化的前三步反应使稳定的C-C变得很不稳定，即**C-2**与**两个羰基**相连，形成 β -酮酰-CoA中间物.为二碳单位的断裂创造了条件。

3.6. 重复的 β -氧化反应将脂酰-CoA降解为乙酰-CoA，产生NADH和FADH₂

棕榈酰-CoA (Palmitoyl-CoA): 16C, 7 Cycle

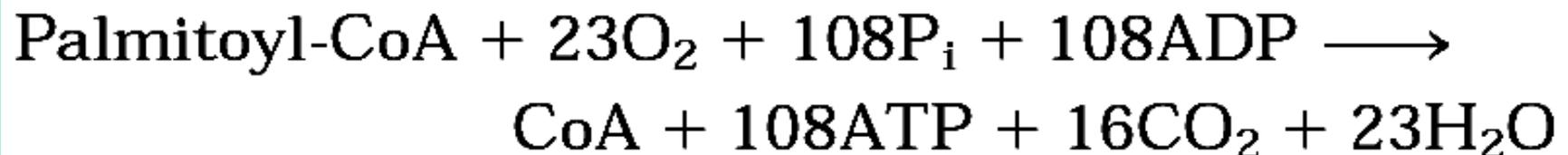


3.7. Acetyl-CoA 进入三羧酸循环被进一步氧化

Enzyme catalyzing the oxidation step	Number of NADH or FADH₂ formed	Number of ATP ultimately formed*
Acyl-CoA dehydrogenase	7 FADH ₂	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 [†]
Succinate dehydrogenase	8 FADH ₂	12
Malate dehydrogenase	8 NADH	20
Total		108

*These calculations assume that mitochondrial oxidative phosphorylation produces 1.5 ATP per FADH₂ oxidized and 2.5 ATP per NADH oxidized.

[†]GTP produced directly in this step yields ATP in the reaction catalyzed by nucleoside diphosphate kinase (p. 578).



Fat Bears Carry Out β Oxidation in Their Sleep



expends about 25,000 kJ/day (6,000 kcal/day)

3.8. 单不饱和脂肪酸的降解需增加一个酶反应

异构化反应

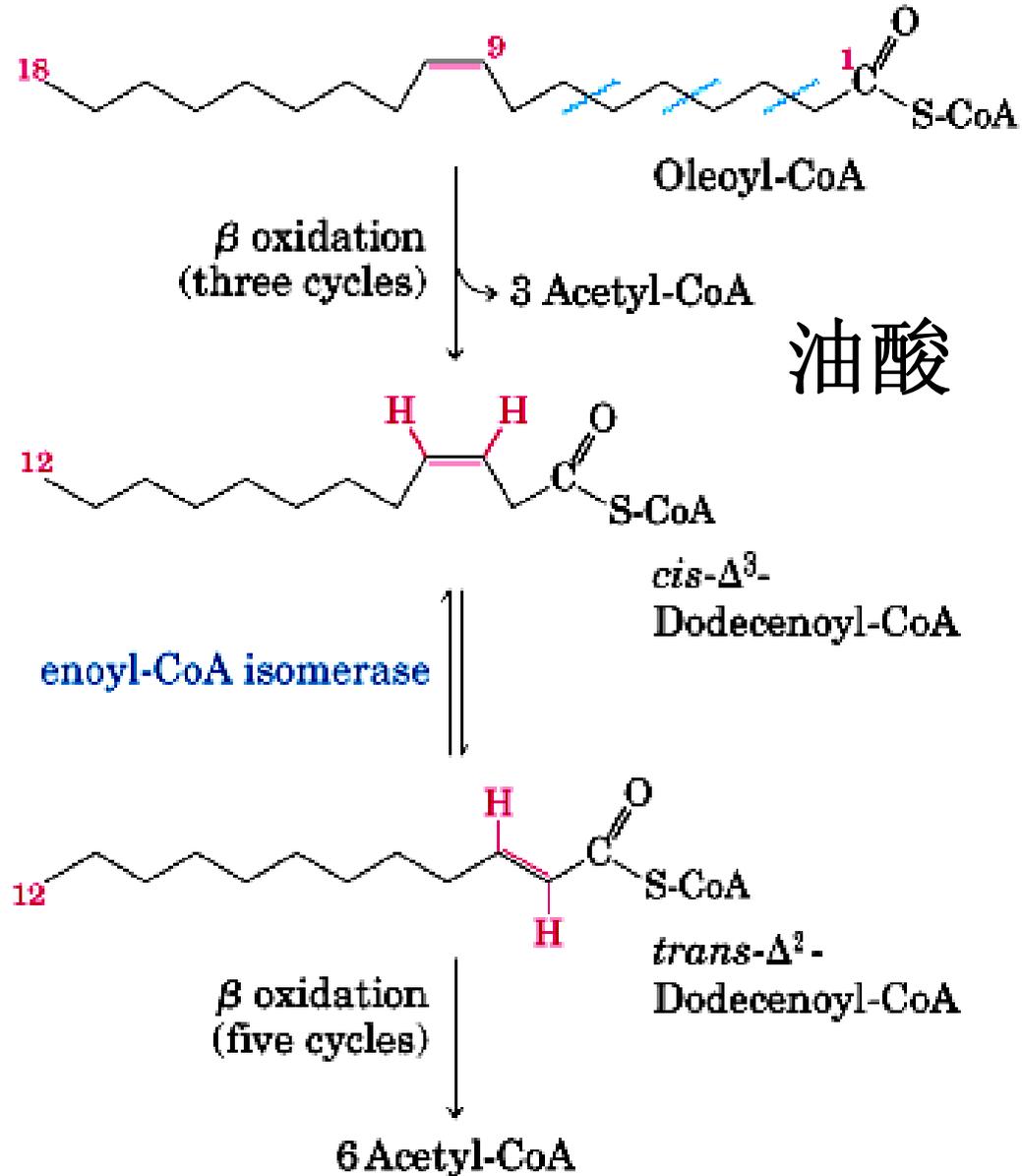
cis- Δ^3 -烯酰-CoA

异构为

trans- Δ^2 -烯酰-CoA

3,2-烯酰-CoA

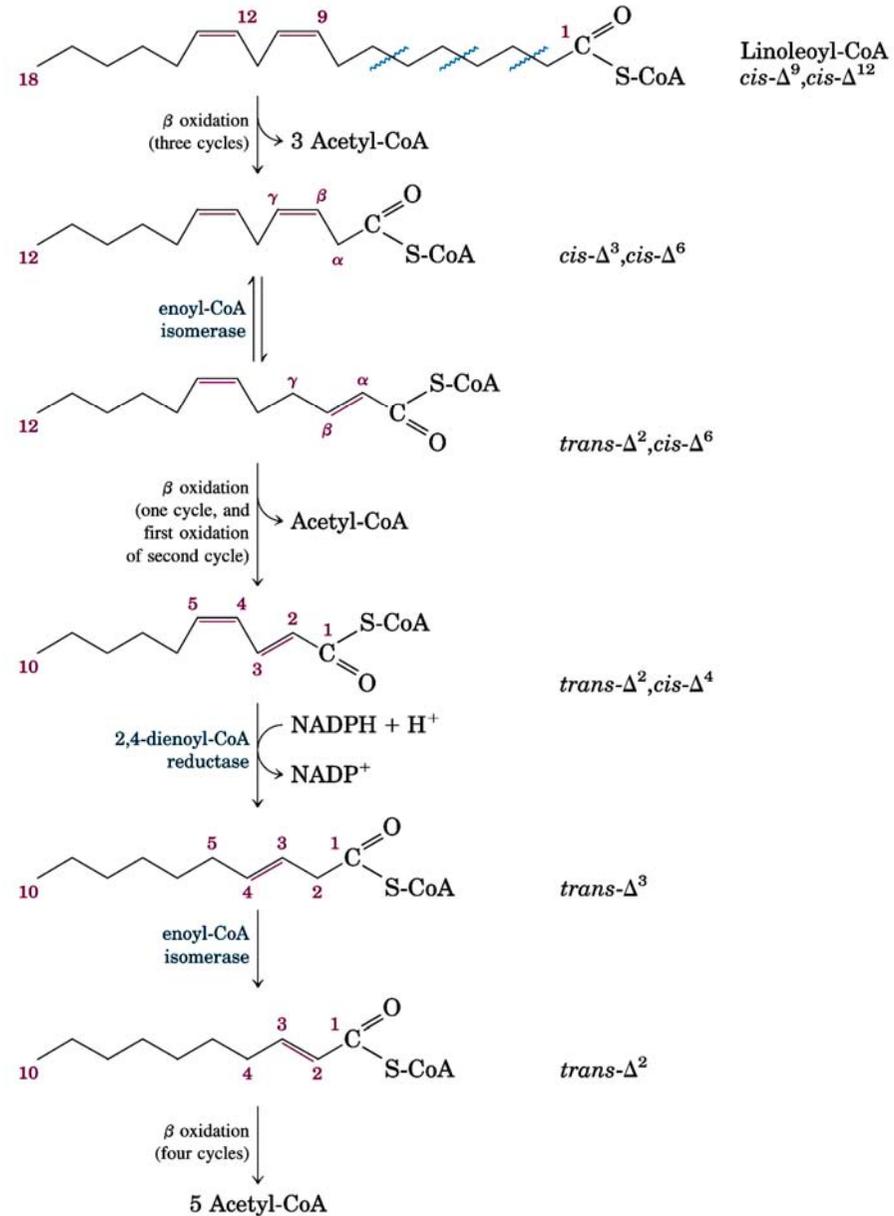
异构酶



3.9. 多不饱和脂肪酸的降解需增加两个酶反应

- (1) 异构化反应
- (2) 还原反应
- (3) 异构化反应

多不饱和脂肪酸的氧化降解还需
2,4-二烯酰-CoA还原酶

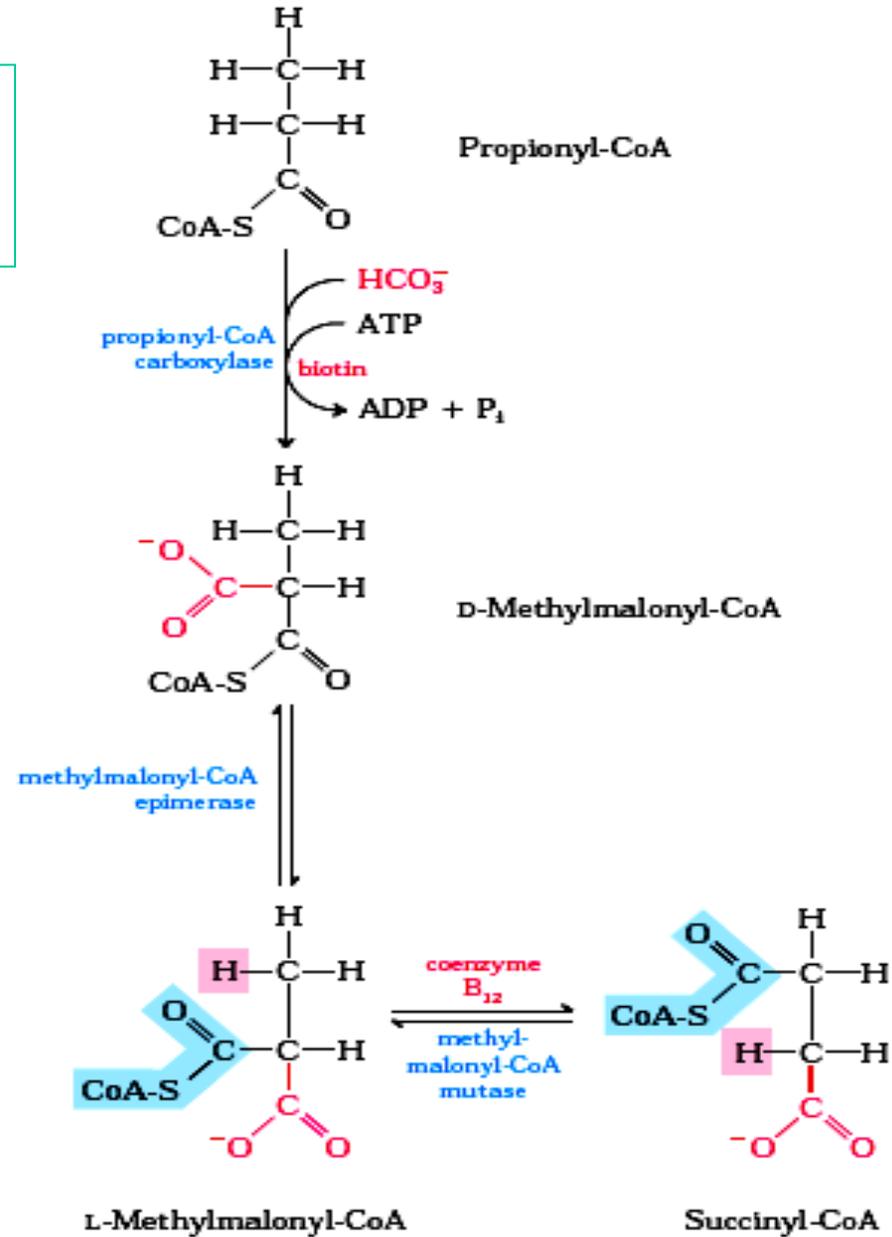


3.10. 奇数碳原子脂肪酸的彻底氧化还需三步反应

丙酰-CoA经三步反应
转变为琥珀酰-CoA

1. 丙酰-CoA 羧化酶
2. 甲基丙二酰-CoA 差向异构酶
3. 甲基丙二酰-CoA 变位酶

变位酶需维生素 B₁₂
(钴胺素)为辅酶



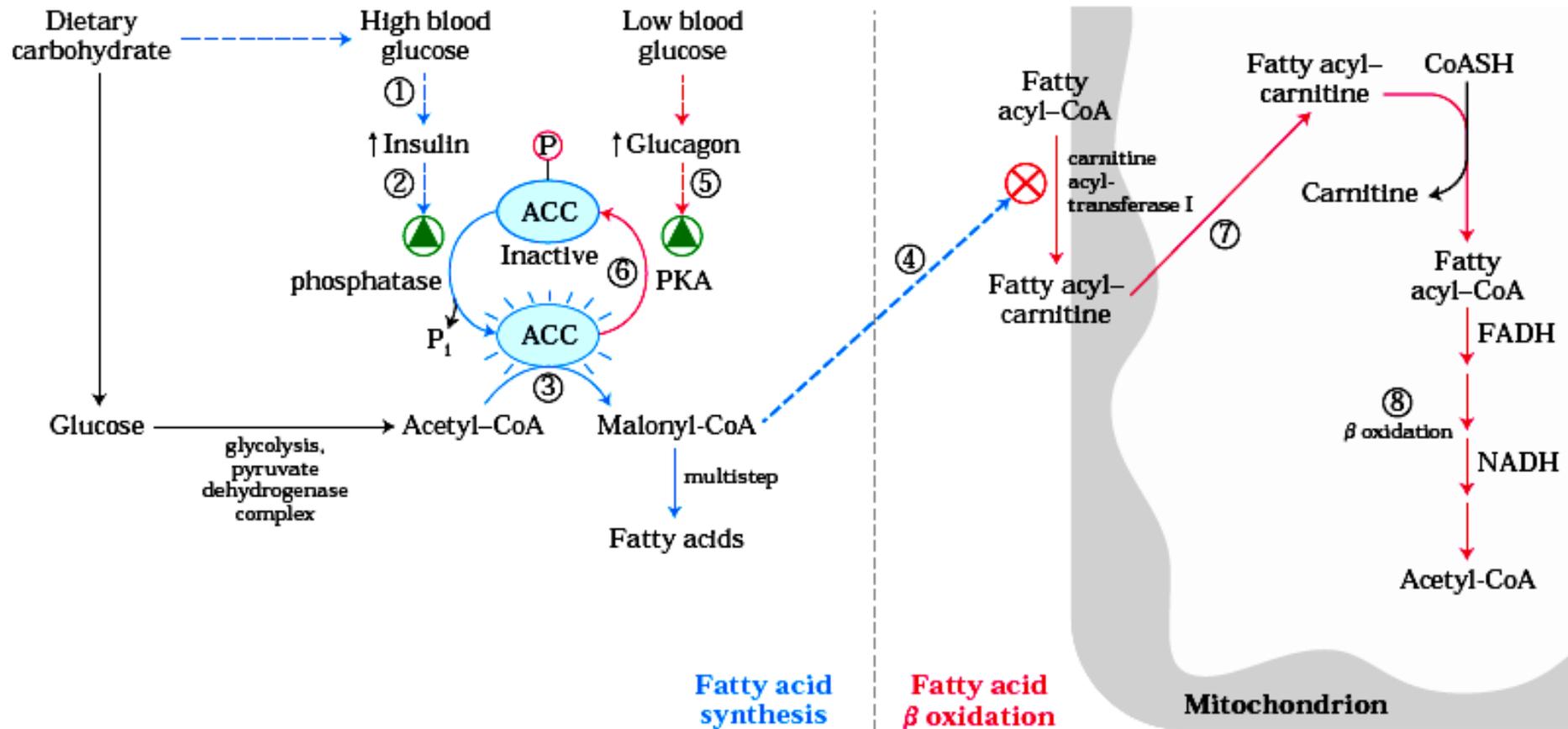
3.11. 脂肪酸氧化受到严格调控

在肝脏，**脂酰-CoA**有两个去路：

- 在**线粒体**中，经 **β -氧化**降解产能
- 在**细胞质**中，合成为**脂肪或磷脂**

脂肪酸合成的前体—丙二酰-CoA
—抑制**肉碱酰基转移酶I**，从而抑制**脂肪酸氧化降解**。

3.12. 丙二酰-CoA抑制肉碱酰基转移酶I



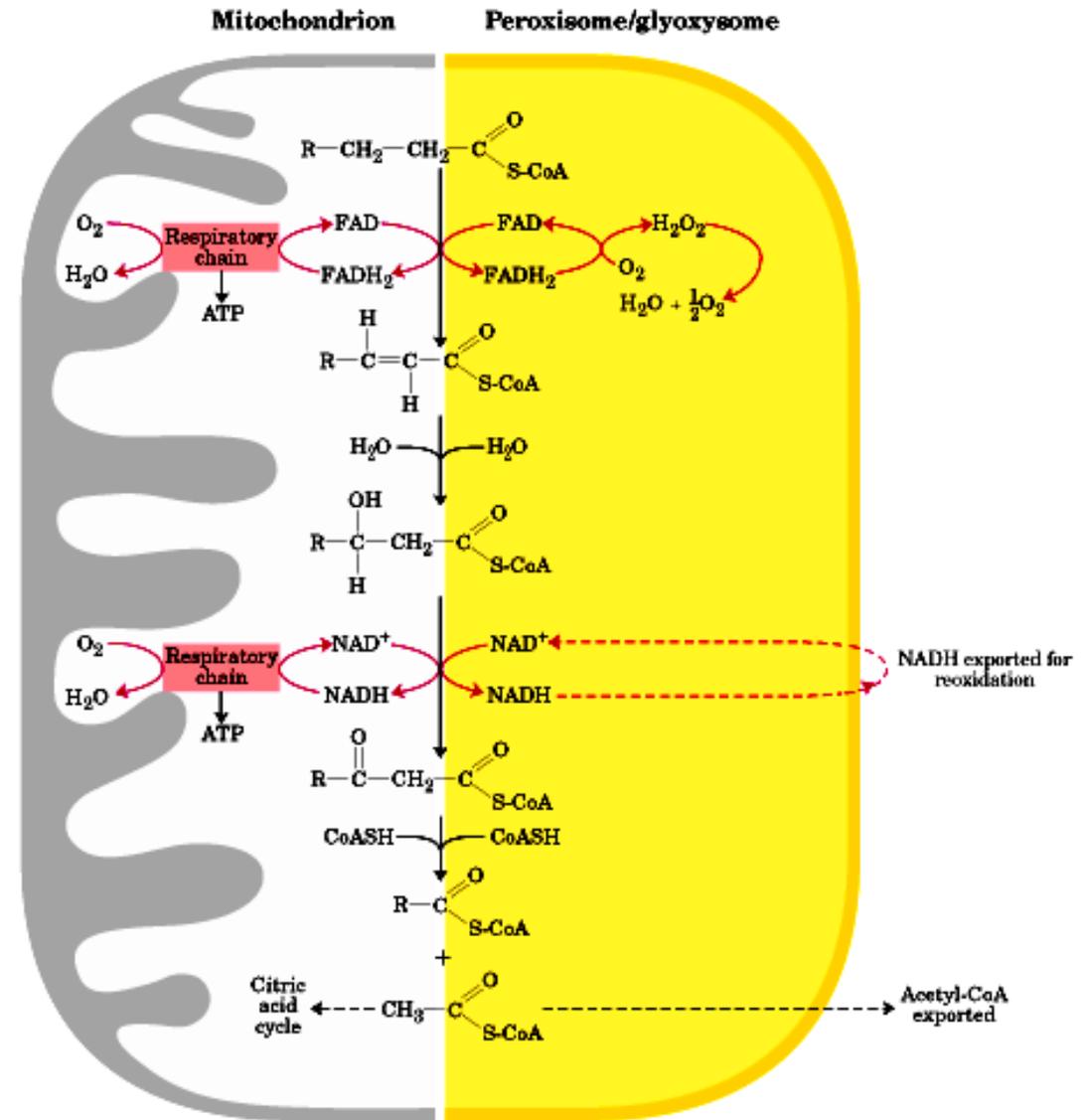
乙酰-CoA羧化酶(ACC:acetyl-CoA carboxylase)使乙酰-CoA羧化为丙二酰-CoA

3.13.过氧化物酶体(Peroxisomes)也可进行 β -氧化

第一步脱氢反应还原的**FADH₂**把电子直接交给**O₂**, 产生 **H₂O₂** ;

H₂O₂立即被**过氧化氢酶(catalase)**分解为**H₂O** 和**O₂**。

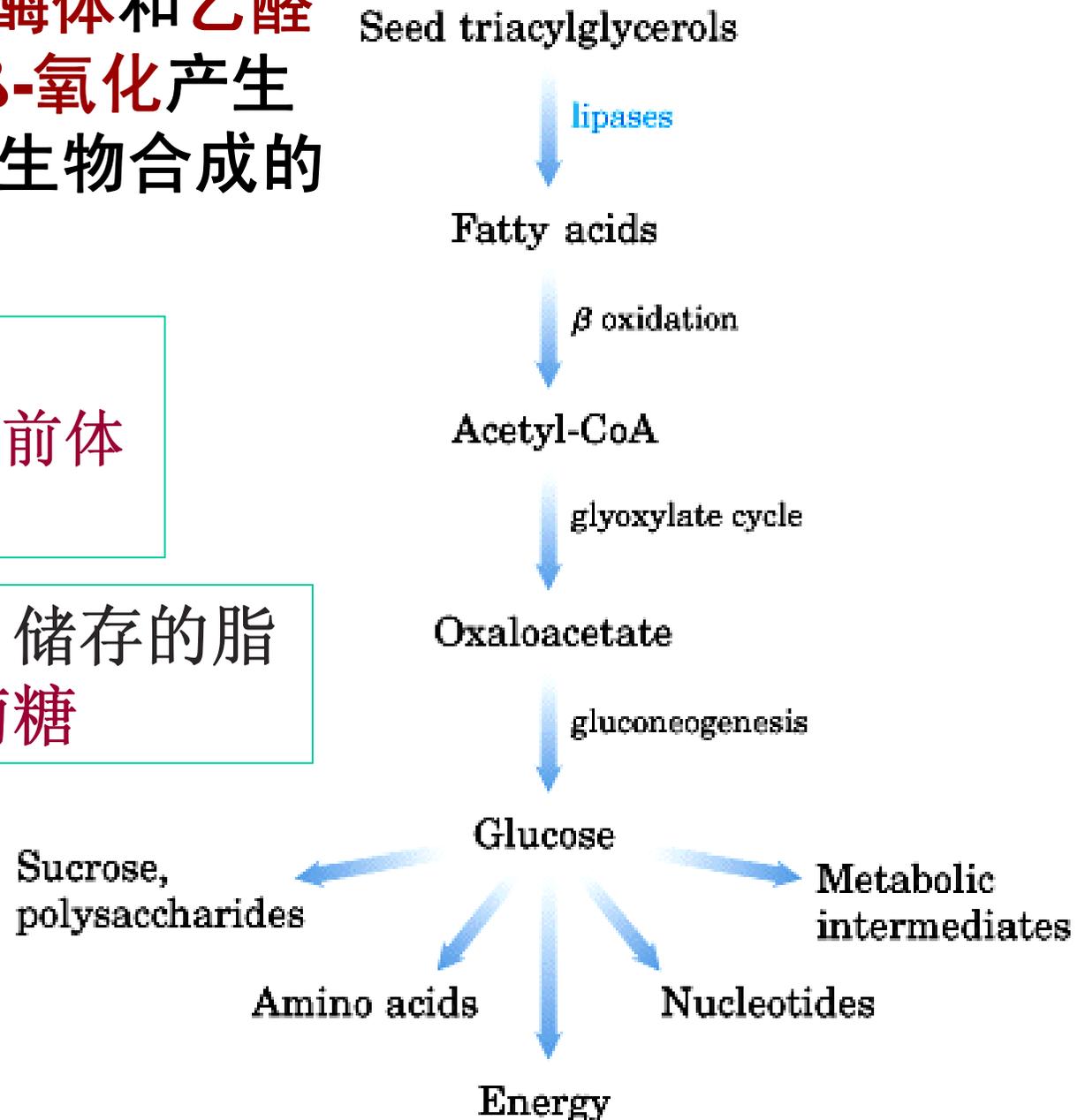
动物脂肪中含量较高的长碳链(26C)或分支脂肪酸大多在过氧化物酶体氧化降解



3.14. 植物过氧化物酶体和乙醛酸体利用脂肪酸 β -氧化产生的乙酰-CoA 作为生物合成的前体

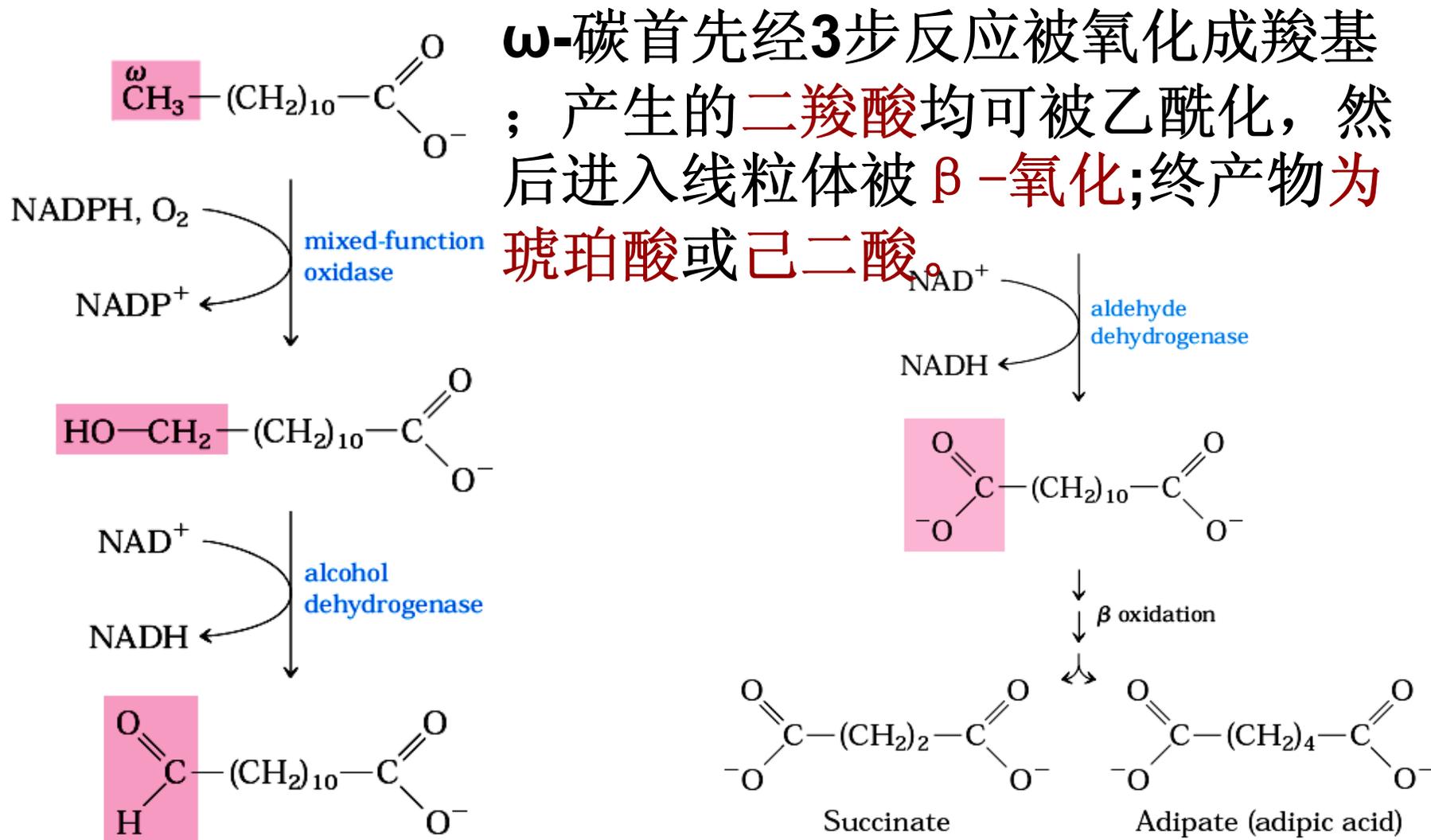
生物学功能：
提供生物合成的前体
而不是能量

在萌发的种子中，储存的脂肪被转变成葡萄糖



3.15. 脂肪酸的 ω -氧化

ω -氧化是发生在肝和肾的内质网的次要途径

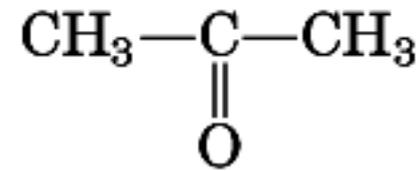


4. 酮体(Ketone Bodies)

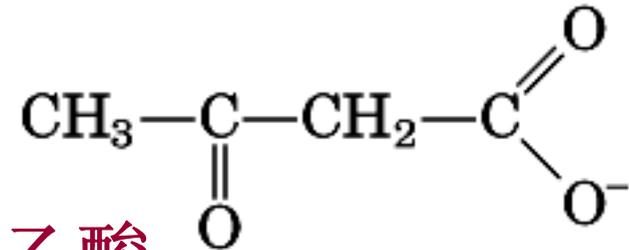
酮体包括丙酮、乙酰乙酸和β-羟丁酸；酮体在肝脏中由乙酰-CoA 合成，然后输出到其它组织中。

丙酮Acetone经呼吸排出。

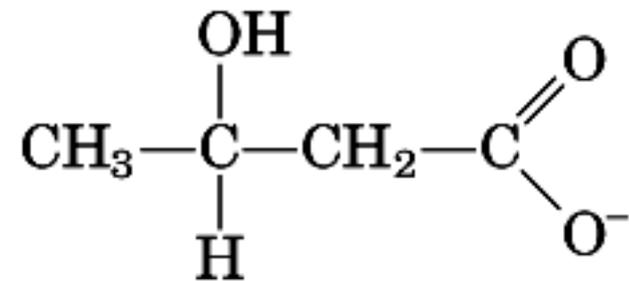
乙酰乙酸和D-β-羟丁酸转移到肝外组织重新转化为乙酰-CoA并经三羧酸循环氧化产能。



丙酮 Acetone



乙酰乙酸 Acetoacetate

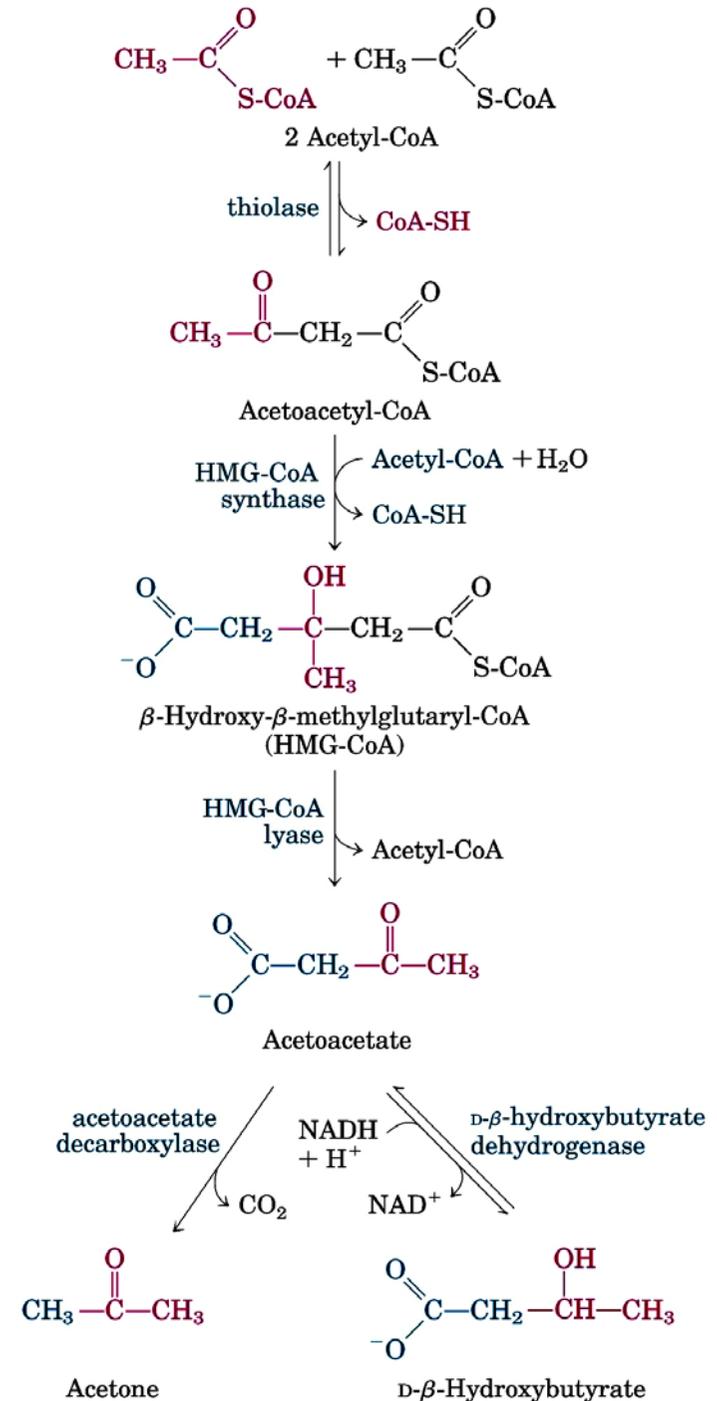


D-β-Hydroxybutyrate

β-羟丁酸

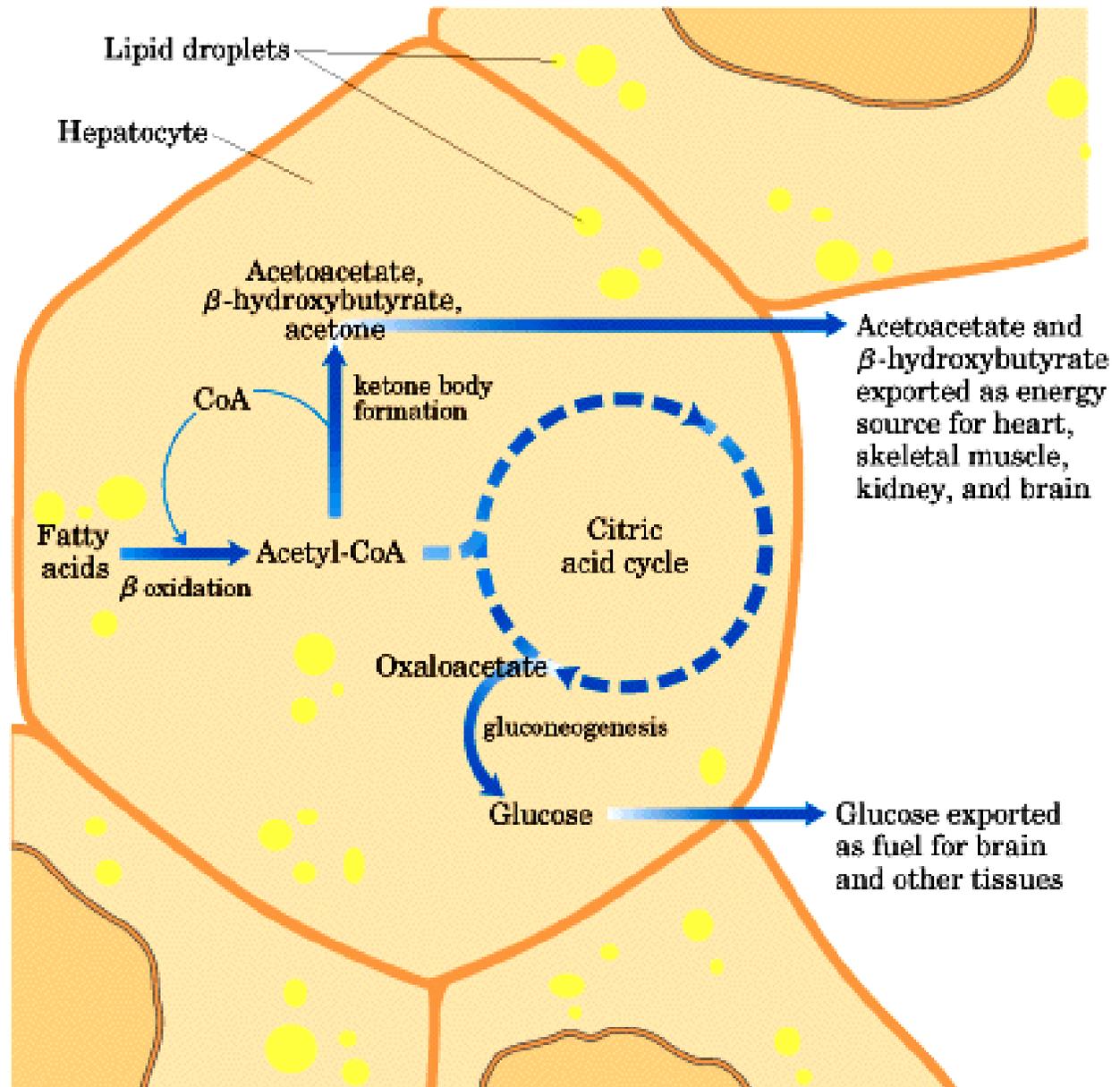
4.1. 由乙酰-CoA形成酮体

1. 硫解酶催化2分子乙酰-CoA缩合成1分子乙酰乙酰-CoA;
2. HMG-CoA合酶催化乙酰乙酰-CoA和乙酰-CoA缩合成HMG-CoA;
3. HMG-CoA裂解酶催化HMG-CoA裂解为乙酰乙酸和乙酰-CoA;
4. 乙酰乙酸被还原为D-β-羟丁酸;或脱羧产生丙酮。



4.4. 酮体的产生和输出

当肝脏TCA循环能力低时，如**饥饿**或**糖尿病**，会产生更多的酮体。



4.5. 糖尿病或饥饿时会产生过量酮体

当严重饥饿时，糖异生会消耗掉TCA循环的中间物**草酰乙酸**，从而使TCA循环能力低下。

糖尿病时，**丙二酰-CoA** 水平低， β -氧化得不到抑制，产生大量 **Acetyl-CoA**，同时TCA循环能力低下，导致**酮体**过量产生。

酸毒症(Acidosis): 血液中酮体过高导致pH降低

例: ketosis (酮症)

table 17-2

Ketone Body Accumulation in Diabetic Ketosis

	Urinary excretion (mg/24 h)	Blood concentration (mg/100 mL)
Normal	≤ 125	< 3
Extreme ketosis (untreated diabetes)	5,000	90

酮症(Ketosis) : 减肥时需注意检测酮体的水平