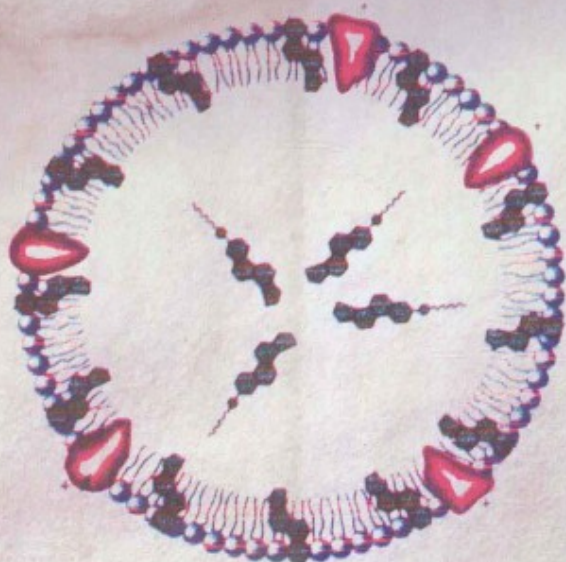


动脉粥样硬化 与生物化学检验

周 新 主编



●湖北科学技术出版社



ISBN 7-5352-1967-5



9 787535 219671 >

ISBN 7-5352-1967-5
R·397 定价: 28.00 元

动脉粥样硬化与生物 化学检验

周 新 主编

湖北科学技术出版社

动脉粥样硬化与生物化学检验

© 周 新 主编

责任编辑:谭学军

封面设计:王 梅

出版发行:湖北科学技术出版社

电话:6782508

地 址:武汉市武昌东亭路2号

邮编:430077

印 刷:湖北武汉峰迪印务有限责任公司印刷

邮编:430034

督 印:苏江洪

787×1092mm 16开本 21印张

500千字

1997年12月第1版

1997年12月第1次印刷

印 数:0001—3000

定价:28.00元(简精)

ISBN7-5352-1967-5/R·397

本书如有印装质量问题 可找承印厂更换

主 编 周 新
副主编 叶水清
编 者 (以姓氏笔画为序)

叶水清	约翰霍普金斯大学
叶 靛	湖北医科大学
孙续国	华北煤炭医学院
刘 芳	湖北医科大学
吴翠华	湖北医科大学
杨 钢	湖北医科大学
周 新	湖北医科大学
周明月	哥伦比亚大学
周 翔	弗吉尼亚大学
郑 芳	湖北医科大学
贺小玲	湖北医科大学
胡汉宁	湖北医科大学
钱士匀	海南医学院
涂建成	约翰霍普金斯大学
徐 琼	湖北医科大学
章晓联	马里兰大学
黄俊军	湖北医科大学
崔天盆	湖北医科大学
董学梅	湖北医科大学
储建中	湖北医科大学
鲁敏翔	湖北医科大学
鄢盛恺	中国协和医科大学
滕思勇	湖北医科大学

序 言

1929年 Macheboeuf 第一个提出血浆中脂质与蛋白质结合的形式存在以来,脂蛋白的研究已经历了 50 年的历史,走过了一条漫长而又艰辛的道路。与脂代谢有关的主要疾病是动脉粥样硬化。在动脉粥样硬化的发病机制、预防措施、诊断方法和治疗手段的科学研究领域里,可说是生气勃勃,迅猛发展,科研成绩,硕果累累。对于动脉粥样硬化的基础理论与医学检验尤其是生物化学检验的联系,有关专著不多。本书主要以脂代谢理论为基础,从分子生物学水平探讨动脉粥样硬化发病机制及其相关的脂质生物化学检验项目和方法学,从新颖而又实用的角度作一全面介绍,希望对动脉粥样硬化有关疾病的预防、诊断和治疗有所帮助。

该书的编者都是从事这方面研究的科研学者和生化检验的实际工作者。叶水清、周明月等五位博士在繁忙的科研工作中抽出时间撰写有关章节,一片赤子之情融于书稿之中。国内有关医科大学的九位硕士及生化检验人员,在百忙中抽出时间撰稿,并做了大量的编辑工作,辛苦的程度也是不言而喻的。这部专著是参编者集体创作的结晶。

本书可供基础医学研究人员、临床医师、检验医师和医学院校生参考之用。

该书的编写自始至终是在湖北医科大学第二临床学院和附属第二医院领导关怀和支持下完成,同时还得到医学检验系和检验科全体同仁的关心和支持,并在湖北科学技术出版社的支持下正式出版,在此一并表示感谢。

编者才疏学浅,不妥之处在所难免,敬请批评指正。

主 编

1997 年 6 月于武昌

目 录

理论篇

第一章	脂质化学及其代谢	1
第一节	脂质种类及化学结构	1
第二节	脂质代谢	6
第三节	脂质的生理功能	18
第二章	脂蛋白的组成与结构	20
第一节	脂蛋白的种类	21
第二节	脂蛋白的化学组成	24
第三节	脂蛋白结构	27
第三章	载脂蛋白的种类与结构	33
第一节	载脂蛋白 A 族	33
第二节	载脂蛋白 B 族	34
第三节	载脂蛋白 C 族	36
第四节	载脂蛋白 E	37
第五节	载脂蛋白(α)	41
第六节	载脂蛋白 D	42
第七节	载脂蛋白 H	42
第四章	载脂蛋白基因结构及其基因型	45
第一节	载脂蛋白基因结构	45
第二节	载脂蛋白基因的染色体定位	49
第三节	载脂蛋白基因的多态性	50
第五章	脂类代谢有关酶类	63
第一节	脂蛋白脂肪酶	63
第二节	肝脂酶	67
第三节	卵磷脂胆固醇酯酰转移酶	68
第四节	HMGCoA 还原酶	68
第六章	脂蛋白受体	71
第一节	低密度脂蛋白受体	71
第二节	极低密度脂蛋白受体	75
第三节	清道夫受体	77
第七章	脂类代谢有关特殊蛋白质	83
第一节	胆固醇酯转移蛋白	83
第二节	血清碱性蛋白	85

第三节	LDL 受体相关蛋白	92
第四节	微粒体甘油三酯转移蛋白	95
第五节	胆固醇调节元件结合蛋白	98
第八章	脂蛋白代谢	107
第一节	乳糜微粒代谢	107
第二节	极低密度脂蛋白代谢	108
第三节	低密度脂蛋白代谢	108
第四节	高密度脂蛋白代谢	108
第五节	脂蛋白代谢主要途径	109
第九章	自由基与细胞凋亡	112
第一节	大气氧含量的变迁	112
第二节	自由基来源	113
第三节	机体对自由基的防御作用	118
第四节	氧化低密度脂蛋白	120
第五节	一氧化氮	127
第六节	自由基与细胞凋亡	128
第十章	脂类代谢紊乱	132
第一节	高脂血症	132
第二节	高脂蛋白血症	132
第三节	遗传性载脂蛋白代谢异常	142
第四节	继发性高脂蛋白血症	144
第五节	高脂血症的监控	144
第十一章	动脉粥样硬化有关细胞及生物活性因子	147
第一节	血管内皮细胞的功能	147
第二节	血管平滑肌细胞的形态及性质	150
第三节	单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞在动脉硬化中的作用	152
第四节	细胞因子、游走因子、生长因子的作用	155
第十二章	动脉粥样硬化	158
第一节	病理特征	158
第二节	病因与发病机制	159
第三节	自由基与动脉粥样硬化	161
第四节	脂蛋白代谢紊乱与动脉粥样硬化的相关性	162
第十三章	糖尿病高脂血症与动脉粥样硬化	166
第一节	糖尿病与动脉硬化	166
第二节	高血脂与动脉硬化	169
第十四章	抑扬基因表达对脂蛋白代谢及动脉粥样硬化的影响	173
第一节	载脂蛋白基因表达的抑扬	173
第二节	胆固醇酯转移蛋白基因表达的抑扬	176
第三节	参与脂代谢有关酶蛋白基因表达的抑扬	177
第四节	低密度脂蛋白受体基因表达的抑扬	178

技术篇

第十五章 血清脂类定量	180
第一节 胆固醇测定	181
第二节 甘油三酯测定	185
第三节 磷脂测定	188
第四节 非酯化脂肪酸测定	191
第十六章 血浆脂蛋白的分离纯化及其定量	196
第一节 脂蛋白分离的方法学评价	196
第二节 血浆脂蛋白超速离心分离纯化法	198
第三节 血浆脂蛋白电泳分离定量法	201
第四节 血浆脂蛋白非电泳分离定量法	203
第十七章 血清载脂蛋白的分离纯化及其鉴定	212
第一节 载脂蛋白分离纯化	212
第二节 载脂蛋白纯品的鉴定	221
第三节 蛋白质浓度的测定	226
第十八章 血清载脂蛋白的免疫测定	229
第一节 血清载脂蛋白定量的方法学及其参考值的评价	229
第二节 载脂蛋白抗体的制备	236
第三节 单向免疫扩散法	239
第四节 免疫火箭电泳法	241
第五节 免疫透射比浊法	242
第十九章 载脂蛋白表型及基因型的检测	250
第一节 载脂蛋白(α)表型	250
第二节 载脂蛋白 E 表型	253
第三节 载脂蛋白 B 基因多态性的检测	259
第四节 载脂蛋白 CIII 基因型检测	263
第二十章 低密度脂蛋白受体的检测	268
第一节 受体与标记配体的结合分析	268
第二节 ^3H -TdR 掺入法与 MTT 比色法	269
第三节 抗体法检测低密度脂蛋白受体	271
第四节 低密度脂蛋白受体基因突变分析	271
第五节 低密度脂蛋白受体基因突变的常用研究方法	274
第二十一章 动脉血管壁的生化分析	277
第一节 动脉壁的组成与结构	277
第二节 动脉血管壁细胞组份的提取	279
第三节 动脉血管壁细胞间脂质成份的提取	280
第四节 动脉血管壁免疫化学鉴定方法	282
第二十二章 动脉粥样硬化模型与细胞培养	284
第一节 动物模型	284

第二节	动脉粥样硬化动物模型·····	284
第三节	家族性高脂血症动物模型·····	287
第四节	血管壁细胞的培养和鉴定·····	289
第五节	动脉平滑肌细胞的培养·····	291
第六节	血管细胞培养的鉴定·····	292
第二十三章	转基因动物在动脉粥样硬化研究中的应用·····	294
第一节	建立转基因动物的方法·····	294
第二节	转基因小鼠的制备·····	296
第三节	转基因小鼠模型与动脉粥样硬化·····	301
第二十四章	DNA 的克隆与序列测定·····	306
第一节	DNA 的克隆·····	306
第二节	DNA 的序列测定·····	311
第三节	基因序列的突变分析·····	313
附录一	参考值·····	315
附录二	索引·····	317

第一章 脂质化学及其代谢

第一节 脂质种类及化学结构

脂质(Lipids)又称脂类,是脂肪及类脂的总称,这是一类不溶于水而易溶于脂肪溶剂(醇、醚、氯仿、苯)等非极性有机溶剂,并能为机体利用的重要有机化合物。脂质包括的范围广泛,其分类方法亦有多种,通常根据脂质的主要组成成分分为:简单脂质、复合脂质、衍生脂质、不皂化脂质。

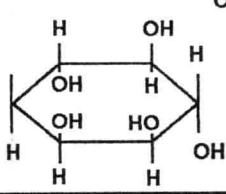
一、简单脂质

简单脂质是脂肪酸与各种不同的醇类形成的酯,简单脂质包括酰基甘油酯和蜡。

(一)酰基甘油酯

酰基甘油酯又称脂肪是以甘油为主链的脂肪酸酯。如三酰基甘油酯的化学结构为甘油分子中的三个羟基都被脂肪酸酯化,故称为甘油三酯(triglyceride)或中性脂肪。甘油分子本身无不对称碳原子,但它的三个羟基可被不同的脂肪酸酯化,则甘油分子的中间一个碳原子是一个不对称原子,因而有两种不同的构型(L-构型和D-构型)。天然的甘油三酯都是L-构型。酰基甘油酯分为甘油一酯、甘油二酯、甘油三酯、烷基醚(或 α 、 β -烯基醚)酰基甘油酯。

表1-1 机体几类重要的甘油三脂

X-OH	X 取代基	甘油磷酸的名称
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	— $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	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	— $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$	二磷脂酰甘油
磷脂酰甘油	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OCOR}_1 \\ \\ \text{HCOCOR}_2 \\ \\ \text{O} \\ \\ -\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{O}-\text{P}-\text{OCH}_2 \\ \\ \text{OH} \end{array} $	二磷脂酰甘油(心磷脂)
肌醇		磷脂酰肌醇

(二)蜡

蜡(waxes)是不溶于水的固体,是高级脂肪酸和长链一羟基脂醇所形成的酯,或者是高级脂肪酸与甾醇所形成的酯。常见有真蜡、固醇蜡等。

真蜡是一类长链一元醇的脂肪酸酯。

固醇蜡是固醇与脂肪酸形成的酯,如维生素 A 酯、维生素 D 酯等。

二、复合脂质

复合脂质(complex lipids)即含有其他化学基团的脂肪酸酯,体内主要含磷脂和糖脂两种复合脂质。

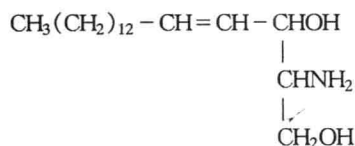
(一) 磷脂

磷脂(phospholipid)是生物膜的重要组成部分,其特点是在水解后产生含有脂肪酸和磷酸的混合物。根据磷脂的主链结构分为磷酸甘油酯和鞘磷脂。

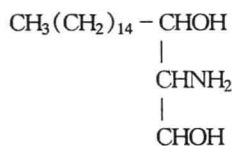
1. 磷酸甘油酯(phosphoglycerides) 主链为甘油-3-磷酸,甘油分子中的另外两个羟基都被脂肪酸所酯化,磷酸基团又可被各种结构不同的小分子化合物酯化后形成各种磷酸甘油酯。体内含量较多的是磷脂酰胆碱(卵磷脂)、磷脂酰乙醇胺(脑磷脂)、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰甘油、二磷脂酰甘油(心磷脂)及磷脂酰肌醇等,每一磷脂可因组成的脂肪酸不同而有若干种,见表 1-1。

从分子结构可知甘油分子的中央碳原子是不对称的,因而有不同的立体构型。天然存在的磷酸甘油酯都具有相同的主体化学构型。按照化学惯例,这些分子可以用二维投影式来表示。D-和 L-甘油醛的构型就是根据其 X 射线结晶学结果确定的,右旋为 D 构型,左旋为 L 构型。磷酸甘油酯的立体化学构型及命名由此而确定。

2. 鞘磷脂(sphingomyelin) 鞘磷脂是含鞘氨醇或二氢鞘氨醇的磷脂,其分子不含甘油,是一分子脂肪酸以酰胺键与鞘氨醇的氨基相连。鞘氨醇或二氢鞘氨醇是具有脂肪族长链的的氨基二元醇,有疏水的长链脂肪烃尾和两个羟基及一个氨基的极性头。其化学结构式为:



鞘氨醇



二氢鞘氨醇

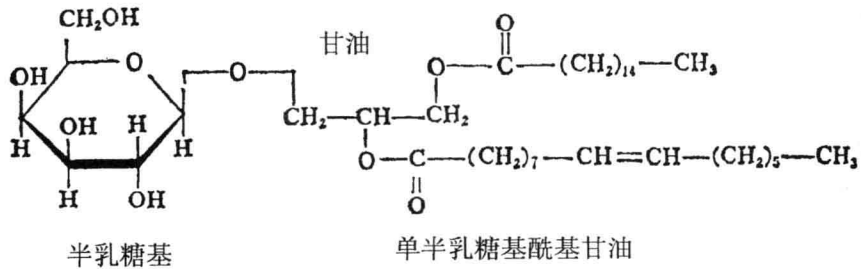
鞘磷脂含磷酸,其末端羟基取代基团为磷酸胆碱或磷酸乙醇胺。人体含量最多的鞘磷脂是神经鞘磷脂,由鞘氨醇、脂肪酸及磷酸胆碱构成。神经鞘磷脂是构成生物膜的重要磷脂,它常与卵磷脂并存于细胞膜的外侧。

(二)糖脂

糖脂(glycolipids)这是一类含糖类残基的复合脂质化学结构各不相同的脂类化合物,且不断有糖脂的新成员被发现。糖脂亦分为两大类:糖基酰基甘油和糖鞘脂。糖鞘脂又分为中性糖鞘脂和酸性糖鞘脂。

1. 糖基酰基甘油(glycosylacylglycerids) 糖基酰基甘油结构与磷脂相类似,主链是甘油,

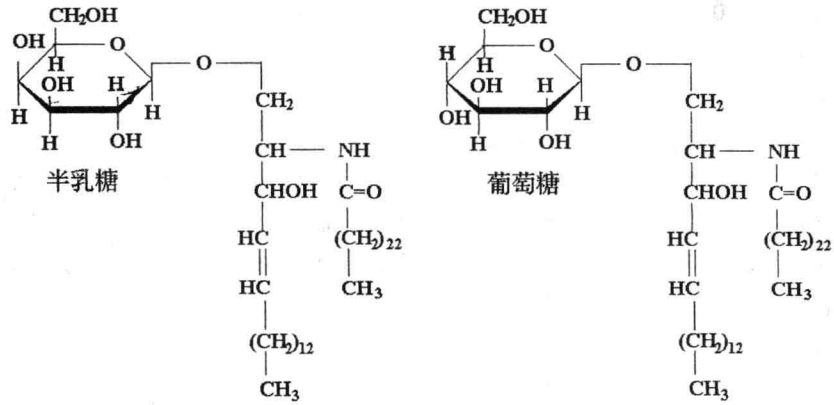
含有脂肪酸,但不含磷酸及胆碱等化合物。糖类残基是通过糖苷键连接在 1,2-甘油二酯的 C-3 位上构成糖基甘油酯分子。已知这类糖脂可由各种不同的糖类构成它的极性头。不仅有二酰基甘油酯,也有 1-酰基的同类物。



自然界存在的糖脂分子中的糖主要有葡萄糖、半乳糖,脂肪酸多为不饱和脂肪酸。根据国际生物化学名称委员会的命名:单半乳糖基甘油二酯和二半乳糖基甘油二酯的结构分别为 1, 2-二酰基-3-O-β-D-吡喃型半乳糖基-甘油和 1,2-二酰基-3-O-(α-D-吡喃型半乳糖基(1→6)-O-β-D-吡喃型半乳糖基)-甘油。

此外,还有三半乳糖基甘油二酯,6-O-酰基单半乳糖基甘油二酯等。

2. 糖鞘脂(glycosphingolipids) 有人将此类物质列为鞘脂和鞘磷脂一起讨论,故又称鞘糖脂。糖鞘脂分子母体结构是神经酰胺。脂肪酸连接在长链鞘氨醇的 C-2 氨基上,构成的神经酰胺糖类是糖鞘脂的亲水极性头。含有一个或多个中性糖残基作为极性头的糖鞘脂类称为中性糖鞘脂或糖基神经酰胺,其极性头带电荷,最简单的脑苷脂是在神经酰胺的羟基上,以 β 糖苷键连接一个糖基(葡萄糖或半乳糖)。



重要的糖鞘脂有脑苷脂和神经节苷脂。脑苷脂在脑中含量最多,肺、肾次之,肝、脾及血清也含有。脑中的脑苷脂主要是半乳糖脑苷脂,其脂肪酸主要为二十四碳脂酸;而血液中主要是葡萄糖脑苷脂神经节苷脂是一类含唾液酸的酸性糖鞘酯。唾液酸又称为 N-乙酰神经氨酸,它通过 α-糖苷键与糖鞘脂相连。神经节苷脂分子由半乳糖(Gal)、N-乙酰半乳糖(GalNAc)、葡萄糖(Glc)、N-脂酰鞘氨醇(Cer)、唾液酸(NeuAc)组成。神经节苷脂广泛分布于全身各组织的细胞膜的外表面,以脑组织最丰富。

三、衍生脂质

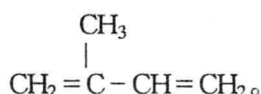
1. 脂肪酸及其衍生物前列腺素等。
2. 长链脂肪醇,如鲸蜡醇等。

四、不皂化的脂质

不皂化的脂质是一类不含脂肪酸的脂质。主要有类萜及类固醇。

(一)类萜(terpens)

类萜亦称异戊烯脂质。异戊烯是具有两个双键的五碳化合物,也叫做“2-甲基-1,3-丁二烯”。其结构式为:



烯萜类化合物就是很多异戊二烯单位缩合构成的聚合体。两个异戊二烯单位头尾连接就形成单萜;含有4个、6个和8个异戊二烯单位的萜类化合物分别称为双萜、三萜或四萜。异戊二烯单位以头尾连接排列的是规则排列;相反尾尾连接的是不规则排列。两个一个半单萜以尾尾排列连接形成三萜,如鲨烯;两个双萜尾尾连接形成四萜,如 β -胡萝卜素。还有些类萜化合物是环状化合物,有遵循头尾相连的规律,也有不遵循头尾相连的规律。另外还有一些化合物尽管与类萜有密切关系,但其结构式并不是五碳单位的偶数倍数;例如蒎烯是具有二环结构的单萜,结构相似的檀烯却缺少一个碳原子。异戊烯脂质包括多种结构不同的物质,对这些自然界存在的复杂结构的物质给予系统的命名是困难的。现在习惯上沿用的名称多来自该化合物的原料来源,更显得杂乱无章。

天然的异戊烯聚合物与其他多聚物的共同点为:①由具有通用结构的重复单位所组成(异戊烯骨架相当于糖,氨基酸或核苷酸单位);②此单位的结构在细节上可有所变动(例如在类异戊二烯中的双键)并按顺序排列;③链长变化极大,小到两个单位聚合而成单萜,多至数百倍的单位聚合而成的橡胶。不同点为:①重复单位以C-C键连接在一起;②相对地说它们是非极性的,属于脂质。异戊烯脂质一旦聚合,就不能再裂解回复到单体形式。

(二)类固醇

类固醇(steroid)是环戊稠全氢化菲的衍生物。天然类固醇分子中的双键数目和位置,取代基团的类型、数目和位置,取代基团与环状核之间的构型,环与环之间的构型各不相同。其化学结构是由三个六碳环己烷(A、B、C)和一个五碳环(D)组成的稠和回环化合物。类固醇分子中每个碳原子都按序编号,且不管任一位置有没有碳原子存在,在类固醇母体骨架结构中保留该碳原子的编号。存在于自然界的类固醇分子中的六碳环A、B、C都呈“椅”式构象(环己结构),这也是最稳定的构象。唯一的例外是雌激素分子内的A环是芳香环为平面构象。类固醇的A环和B环之间的接界可能是顺式构型,也可能是反式构型;而C环与D环接界一般都是反式构型,但强心苷和蟾蜍毒素是例外。

类固醇的母体化合物通常是饱和的碳氢化合物,母体化合物用来作为命名的基础,表1-2为类固醇母体化合物。

表 1-2 类固醇母体化合物的名称

母体化合物	碳原子	天然类固醇类别	举 例
性甾烷 gonane	1-17	无	—
雌烷 estrane	1-18	雌激素	雌二醇
雄烷 androstane	1-19	雄激素	睾酮、雄烯二酮
孕烷 pregnane	1-21	孕激素和肾上腺皮质激素	孕酮、皮质醇、醛固酮
胆烷 cholane	1-24	胆汁酸	胆酸、甘氨酸胆酸钠
胆甾烷 cholestane	1-27	固醇类	胆固醇、鲨胆固醇
麦角甾烷 ergostane	1-28	固醇类	麦角固醇
豆甾烷 stigmasterane	1-29	固醇类	豆甾醇
羊毛甾烷 lanostane	1-27, 30-32	三甲基固醇类	羊毛固醇
强心甾交酯 cardanolide	1-23	强心苷类	毛地黄毒苷配基
蟾蜍甾交酯 bufanolide	1-24	蟾蜍毒	蟾毒素

类固醇母体化合物结构的修饰主要有:①引入双键或三键,例如胆固醇分子 C-5 和 C-6 之间的双键;②引入羟基取代基团,例如固醇类化合物都是 3-羟基类固醇化合物;③引入羰基,例如胆固醇的 3 β -羟基经氧化就产生胆甾-5-烯-3-酮。类固醇的命名有三种方法:①俗名:即根据其来源(如胆固醇、睾酮、豆甾醇等),结构特征(醛固酮),或生物功能(雄酮)等分别给它们命名;②在俗名前加上词头形成部分系统的,部分通俗的名称,例如 7 α -羟基胆固醇;③系统名称。按照 IUPAC-IUB(International Union of Pure and Applied Chemistry-International Union of Biochemistry)的系统命名原则命名。以类固醇化合物的母体物质为基础,加上词头和词尾系统地描绘类固醇的功能基团类别、数目、位置和取向。表 1-3 为一些重要固醇的俗名、系统名称和来源。

表 1-3 某些重要的固醇及其生物体分布

俗 名	系统名称	生物体分布
胆固醇	胆甾-5-烯-3 β -醇	动物、脊椎动物组织的主要固醇
粪甾醇	5 β -胆甾烷-3 α -醇	脊椎动物粪便
胆甾烷醇	5 α -胆甾烷-3 β -醇	次要的脊椎动物固醇,豚鼠和兔肾上腺
7-烯胆甾烷醇	5 α -胆甾-7-烯-3 β -醇	脊椎动物皮肤、肠
7-脱氢胆固醇	胆甾-5,7-二烯-3 β -醇	哺乳动物皮肤、肠
链甾醇	胆甾-5,24-二烯-3 β -醇	鸡 胚
酵母甾醇	5 α -胆甾-8,24-二烯-3 β -醇	酵母的次要的固醇
麦角甾醇	麦角甾-5,7,22-三烯-3 β -醇	酵母、麦角菌的主要固醇
豆甾醇	豆甾-5,22-二烯-3 β -醇	许多绿色植物、大豆
谷甾醇	豆甾-5-二烯-3 β -醇	许多绿色植物、麦胚
岩藻甾醇	豆甾-5,24(28)-二烯-3 β -醇	海生藻的主要固醇
羊毛固醇	5 α -羊毛甾-8(9),24-二烯-3 β -醇	皮肤、绵羊毛脂肪、酵母
环阿屯醇	9,19-环-羊毛甾-24-烯-3 β -醇	波罗蜜的次要固醇

第二节 脂质代谢

一、脂肪酸代谢

(一) 脂肪酸(fatty acid)的分解代谢 - 脂肪动员

动物将脂肪酸以甘油三酯的形式贮存在脂肪组织内。一旦机体需要时,脂肪酶即可逐步水解甘油三酯为游离脂肪酸(free fat acid, FFA)及甘油并释放入血以供其他组织氧化利用,这一过程称为脂肪动员。调节这一过程的关键酶为激素敏感性甘油三酯脂肪酶。当禁食、饥饿或交感神经兴奋时,肾上腺素、去甲肾上腺素、胰高血糖素等分泌增加,作用于脂肪细胞膜表面受体,激活腺苷酸环化酶,促进 cAMP 合成,激活 cAMP-蛋白激酶,使胞液内甘油三酯脂肪酶磷酸化而活化。后者使甘油三酯水解成甘油二酯及脂肪酸。甘油三酯脂肪酶对激素的调控敏感,故称为激素敏感性脂肪酶。

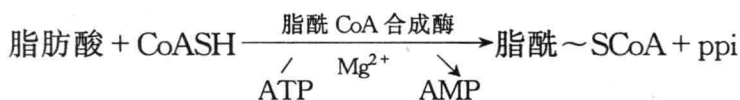
脂肪分解成游离脂肪酸和甘油后进入血。血浆白蛋白具有结合游离脂肪酸的能力,脂肪酸不溶于水,与白蛋白结合后由血流运送至全身各组织,主要由心、肝、骨骼肌等摄取利用。甘油溶于水,直接由血液运送至肝、肾、肠等组织。在肝甘油激酶(glycerokinase)作用下,转变为 α -磷酸甘油,然后脱氢生成磷酸二羟丙酮,循糖代谢途径而代谢。

(二) 脂肪酸的 β -氧化

脂肪酸是人及哺乳动物的主要能源物质。供能方式是通过 β -氧化,在 O_2 供给充足的条件下,脂肪酸在体内被分解成 CO_2 和 H_2O 并释放出大量能量以ATP形式供机体利用。除脑组织外,大多数组织均能氧化脂肪酸,但以肝和肌肉最为活跃。脂肪酸氧化的亚细胞器是线粒体,而脂肪酸是不能自由通过其内膜的,因此脂肪酸在进入线粒体之前必然被活化和转载。

1. 脂肪酸的活化-脂酰 CoA 的生成。

在ATP、CoASH、 Mg^{2+} 存在下,脂酰 CoA 合成酶(acyl-CoA synthetase)催化脂肪酸活化,生成脂酰 CoA。



2. 脂酰 CoA 进入线粒体

在线粒体内膜两侧有肉毒碱脂酰转移酶(carnitine acyl transferase) I 和 II,该酶促进脂酰 CoA 将脂酰基转移到肉毒碱生成脂酰肉毒碱,后者与载体结合进入线粒体内侧,在内侧由肉毒碱脂酰转移酶 II 催化脂酰肉毒碱转变为脂酰 CoA 并释放肉毒碱。

3. 脂肪酸的 β -氧化

在线粒体基质中疏松结合的脂肪酸 β -氧化多酶复合体的催化下,从脂酰基的 β -碳原子开始进行脱氢,加水,再脱氢及硫解等四步连续反应,脂酰基断裂生成-分子比原来少两个碳原子的脂酰 CoA 和-分子乙酰 CoA。

4. 脂肪酸氧化的能量生成

体内能量的重要来源之一是脂肪酸的氧化。以软脂酸为例,进行7次 β -氧化,生成7分子 FADH_2 ,7分子 $\text{NADH} + \text{H}^+$ 及8分子乙酰 CoA。每分子 FADH_2 通过呼吸链氧化产生2分子ATP,每分子 $\text{NADH} + \text{H}^+$ 氧化产生3分子ATP,每分子乙酰 CoA通过三羧酸循环氧化产生12分子ATP。因此一分子软脂酸彻底氧化共生成 $(7 \times 2) + (7 \times 3) + (8 \times 12) = 131\text{ATP}$ 。减去脂酸活化时耗去的2个高能磷酸键,相当于2个ATP,净生成129分子ATP或 $129 \times 30.5 = 3935\text{KJ/mol}$ 。软脂酸在体外彻底氧化成 CO_2 及 H_2O 时的自由能为 9791KJ 。故其能量利用率为:

$$\frac{3935}{9791} \times 100\% = 40\%$$

5. 脂肪酸的其他氧化方式

除 β -氧化之外,机体还存在脂肪酸氧化的其他方式:①不饱和脂肪酸的氧化。不饱和脂肪酸也在线粒体中进行 β -氧化,所不同的是饱和脂肪酸 β -氧化过程中产生的脂烯酰 CoA 是反式 Δ^2 脂烯酰 CoA,而天然不饱和脂肪酸中的双键均为顺式。因此,需经线粒体特异的 Δ^3 顺 $\rightarrow$ Δ^2 反脂烯酰 CoA 异构酶的催化,将 Δ^3 顺式转变为 β -氧化酶系所需的 Δ^2 反式构型,然后沿 β -氧化途径进行代谢;②过氧化酶体脂肪酸氧化,除线粒体外,过氧化酶体中亦存在脂肪酸 β -氧化酶系,它能使极长链脂肪酸氧化成较短链脂肪酸,而对较短链脂肪酸无效;在脂肪酸氧化酶(FAD 为辅基)催化下,脱下的氢不与呼吸链偶联产生ATP而是生成 H_2O_2 ,后者为过氧化氢酶分解;③丙酸的氧化,人体含有极少量奇数碳原子脂肪酸, β -氧化后除生成乙酰 CoA 外,最终生成丙酰 CoA。另外,支链氨基酸氧化亦可产生丙酰 CoA。丙酰 CoA 经 β -羧化及异构酶的作用可转变为琥珀酰 CoA,然后参加三羧酸循环而被氧化。

6. 酮体的生成及利用

酮体是乙酰乙酸(acetoacetate), β -羟丁酸(β -hydroxybutyrate)及丙酮(acetone)三者的统称。酮体是脂肪酸在肝分解氧化时特有的中间代谢物,因为只有肝具有合成酮体的酶系,但缺乏利用酮体的酶系。

酮体的利用,除肝外,心、肾、脑及骨骼肌线粒体具有较高活性的利用酮体酶。其一是琥珀酰 CoA 转硫酶,催化乙酰乙酸转变为乙酰乙酰 CoA,其二是乙酰乙酰 CoA 硫解酶催化乙酰乙酰 CoA 生成乙酰 CoA,后者即可进入三羧酸循环而被氧化供能。其三是乙酰乙酸硫激酶,此酶可直接活化乙酰乙酸生成乙酰乙酰 CoA,后者在硫解酶的作用下硫解为2分子乙酰 CoA。

另外, β -羟基丁酸在 β -羟丁酸脱氢酶的催化下,脱氢生成乙酰乙酸,然后循上述途径代谢。而丙酮不能按上述方式活化,除随尿排出外,在血中酮体剧烈升高时,可从肺直接呼出。总之,肝是生成酮体的器官,但不能利用酮体,而肝外组织不能生成酮体,却可利用酮体。

(三)脂肪酸的合成代谢

长链脂肪酸以乙酰 CoA 为原料在胞液内由不同于 β -氧化的脂肪酸合成酶及多功能酶等催化而完成。

1. 脂肪酸合成酶系及反应过程