

乙酰辅酶 A 羧化酶脂肪酸代谢的关键酶及其基因克隆研究进展

一、本文概述

乙酰辅酶 A 羧化酶 (AcetylCoA Carboxylase, ACC) 是脂肪酸代谢过程中的关键酶, 它在生物体内催化乙酰辅酶 A (AcetylCoA) 转变为马来酰辅酶 A (MalonylCoA), 是脂肪酸合成的起始和限速步骤。ACC 的活性受到多种因素的调控, 包括激素、营养状态以及细胞内信号传导等。对 ACC 的研究不仅有助于我们深入理解脂肪酸合成的调控机制, 也为相关疾病的治疗提供了潜在的靶点。

近年来, 随着分子生物学技术的发展, ACC 基因的克隆和表达研究取得了显著进展。通过基因克隆, 研究者们能够获得 ACC 基因的全长序列, 进而分析其编码蛋白的结构和功能。同时, 基因敲除、过表达等技术的应用, 为揭示 ACC 在脂肪酸代谢中的具体作用提供了有力的实验手段。

本文将综述乙酰辅酶 A 羧化酶的结构特征、调控机制以及基因克隆的研究进展，旨在为进一步探索脂肪酸代谢的生物学过程及其在疾病发生中的作用提供理论基础和实验依据。通过对现有文献的梳理，本文还将讨论 ACC 研究中存在的问题和未来的研究方向，以期为相关领域的科研工作者提供参考和启示。

二、乙酰辅酶 A 羧化酶的结构与功能

乙酰辅酶 A 羧化酶（ACC）是脂肪酸代谢途径中的关键酶，它催化乙酰辅酶 A 转化为丙二酸单酰辅酶 A，这是脂肪酸合成的第一步。ACC 的结构复杂，由多个亚基组成，这些亚基协同工作以完成催化过程。其结构特点使得它能够有效地将乙酰基团转移到羧基上，从而生成丙二酸单酰辅酶 A。

在功能上，乙酰辅酶 A 羧化酶不仅参与了脂肪酸的合成，还在能量代谢、细胞信号转导等过程中发挥着重要作用。其活性的调节对脂肪酸合成的速率有着直接的影响，对于 ACC 的研究不仅有助于理解脂肪酸代谢的调控机制，也有助于发现治疗相关疾病的新靶点。

近年来，随着分子生物学和基因组学的发展，乙酰辅酶 A 羧化酶的基因克隆研究取得了显著进展。科学家们已经成功地从多种生物体中克隆出 ACC 基因，并对其进行了深入的研究。这些研究不仅揭示了 ACC 基因的结构特征，还阐明了其在不同生物体中的表达模式和调控

机制。

乙酰辅酶 A 羧化酶作为脂肪酸代谢的关键酶，其结构与功能的研究对于理解脂肪酸代谢的调控机制具有重要意义。随着研究的深入，我们有理由相信，未来将会有更多关于乙酰辅酶 A 羧化酶的研究成果问世，为相关疾病的治疗提供新的思路和方法。

三、乙酰辅酶羧化酶的基因克隆

乙酰辅酶 A 羧化酶（ACC）作为脂肪酸代谢中的关键酶，其基因克隆研究对于深入了解脂肪酸合成的调控机制以及相关疾病的诊断和治疗具有重要意义。近年来，随着分子生物学技术的快速发展，ACC 的基因克隆研究取得了显著进展。

在基因克隆方面，研究者们首先通过生物信息学分析，预测了 ACC 基因的结构和序列特征。随后，利用 PCR 技术，从基因组 DNA 中扩增出 ACC 基因的编码序列。在克隆过程中，研究者们还采用了各种表达载体和宿主细胞，如大肠杆菌、酵母和哺乳动物细胞等，以实现 ACC 基因的高效表达和纯化。

除了常规的基因克隆方法外，近年来还涌现出一些新技术，如 CRISPR/Cas9 基因编辑技术，为 ACC 基因的定点编辑和克隆提供了新的手段。这些新技术的应用不仅提高了基因克隆的效率和准确性，还有助于研究 ACC 基因在不同生物体中的功能和调控机制。

在基因克隆研究的基础上，研究者们还进一步开展了 ACC 基因的

功能分析。通过构建 ACC 基因敲除或敲入模型，研究者们发现 ACC 在脂肪酸合成中发挥着关键作用。ACC 基因的表达水平和酶活性也受到多种因素的调控，如激素、营养状况和细胞信号转导等。

随着基因克隆技术的不断进步和应用范围的扩大，我们对乙酰辅酶 A 羧化酶基因的认识将越来越深入。未来，通过深入研究 ACC 基因的结构、功能和调控机制，有望为脂肪酸代谢相关疾病的预防和治疗提供新的思路和方法。

四、乙酰辅酶羧化酶基因的表达调控

乙酰辅酶 A 羧化酶（ACC）作为脂肪酸代谢的关键酶，其表达调控对于生物体脂质代谢平衡具有重要影响。近年来，对于乙酰辅酶 A 羧化酶基因表达调控的研究取得了显著进展，不仅深化了我们对脂肪酸代谢调控机制的理解，也为相关疾病的预防和治疗提供了新的思路。

在基因转录水平，乙酰辅酶 A 羧化酶基因的表达受到多种转录因子的调控。这些转录因子通过与基因启动子区域的特定序列结合，影响 RNA 聚合酶的招募和转录起始过程。例如，固醇调节元件结合蛋白（SREBP）是一种重要的转录因子，在胆固醇和脂肪酸代谢中发挥关键作用。当细胞内胆固醇水平降低时，SREBP 被激活并转位至细胞核，与乙酰辅酶 A 羧化酶基因启动子区域的固醇调节元件结合，促进基因转录。

除了转录因子外，乙酰辅酶 A 羧化酶基因的表达还受到表观遗传学调控。DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 等表观遗传学机制能够影响基因转录的效率和稳定性。研究表明，乙酰辅酶 A 羧化酶基因启动子区域的 DNA 甲基化水平与其表达水平呈负相关，而特定的组蛋白修饰则能够促进基因转录。一些非编码 RNA 也能够通过与乙酰辅酶 A 羧化酶基因的 mRNA 结合，影响其稳定性和翻译效率。

在转录后水平，乙酰辅酶 A 羧化酶基因的表达受到 miRNA 的调控。miRNA 是一种短小的非编码 RNA，能够与 mRNA 的 3' 非翻译区结合，导致 mRNA 降解或翻译抑制。研究表明，一些 miRNA 能够特异性地靶向乙酰辅酶 A 羧化酶基因的 mRNA，从而调节其表达水平。这种调控机制在多种生物体和组织中均有发现，对于维持脂肪酸代谢平衡具有重要意义。

乙酰辅酶 A 羧化酶基因的表达还受到翻译后修饰的调控。例如，磷酸化、乙酰化等翻译后修饰能够影响乙酰辅酶 A 羧化酶的活性和稳定性。这些修饰过程通常由特定的激酶和去激酶催化，通过改变酶的构象或与其他蛋白质的相互作用来调节其活性。

乙酰辅酶 A 羧化酶基因的表达调控是一个复杂而精细的过程，涉及多个层次的调控机制。这些调控机制共同作用，确保乙酰辅酶 A 羧化酶在适当的时间和空间表达，以维持生物体脂肪酸代谢的平衡。未

来随着研究的深入，我们有望更加全面地理解乙酰辅酶 A 羧化酶基因的表达调控机制，并为相关疾病的预防和治疗提供新的策略和方法。

五、乙酰辅酶羧化酶及其基因克隆的研究进展

乙酰辅酶 A 羧化酶 (AcetylCoA carboxylase, ACC) 是脂肪酸代谢中的关键酶, 它在乙酰辅酶 A 的羧化过程中生成丙二酸单酰辅酶 A (MalonylCoA), 后者进一步参与脂肪酸的合成。对乙酰辅酶 A 羧化酶及其基因克隆的研究不仅有助于深入理解脂肪酸的生物合成过程, 而且为通过基因工程手段调控脂肪酸代谢提供了可能。

近年来, 随着分子生物学和基因编辑技术的快速发展, 乙酰辅酶 A 羧化酶及其基因克隆的研究取得了显著进展。在基因克隆方面, 研究者们已经成功地从多种生物体内克隆出了乙酰辅酶 A 羧化酶基因, 包括哺乳动物、植物和微生物等。这些基因的成功克隆不仅为后续的基因表达调控和蛋白质功能研究提供了重要的物质基础, 也为利用基因工程技术改良生物体的脂肪酸代谢提供了可能。

在乙酰辅酶 A 羧化酶的功能研究方面, 研究者们通过基因敲除、基因过表达和蛋白质结构分析等手段, 深入探讨了乙酰辅酶 A 羧化酶在脂肪酸代谢中的关键作用。研究发现, 乙酰辅酶 A 羧化酶的活性受到多种因素的调控, 包括激素、营养状况和能量状态等。乙酰辅酶 A 羧化酶还参与了其他生物过程, 如细胞信号转导和基因表达调控等。

在乙酰辅酶 A 羧化酶的基因编辑方面, 研究者们利用 CRISPRCas9 等基因编辑技术, 成功地在多种生物体内实现了乙酰辅酶 A 羧化酶基因的定点编辑。这些基因编辑技术的应用, 为深入了解乙酰辅酶 A 羧化酶的生理功能和调控机制提供了新的手段, 同时也为通过基因工程手段改良生物体的脂肪酸代谢提供了可能。

乙酰辅酶 A 羧化酶及其基因克隆的研究进展为我们深入理解脂肪酸的生物合成和代谢调控提供了重要的理论支持和技术手段。随着未来分子生物学和基因编辑技术的不断发展, 相信我们对乙酰辅酶 A 羧化酶及其基因克隆的研究将会取得更加深入的进展。

六、展望

基因克隆与表达研究: 进一步优化 ACCase 基因的克隆方法, 提高基因的表达效率和稳定性。同时, 探索新的表达系统, 如植物体系、酵母体系等, 以期获得更高产量和活性的 ACCase 酶。

结构与功能关系研究: 通过射线晶体学、核磁共振 (NMR) 等技术, 解析 ACCase 的三维结构, 揭示其催化机制和底物特异性。结合生物信息学方法, 预测和验证关键活性位点和结构域, 为酶的改造和优化提供理论基础。

酶的改造与优化: 利用定向进化、基因编辑等技术, 对 ACCase 进行改造, 提高其催化效率、热稳定性和底物适应性。同时, 探索酶

的融合表达和固定化技术，以便于工业生产中的应用。

代谢工程与合成生物学: 通过代谢工程手段, 构建高效的脂肪酸生产细胞工厂。利用合成生物学策略, 设计和构建新的代谢途径, 提高脂肪酸的合成效率和产物多样性。

生物信息学与系统生物学: 运用生物信息学工具, 分析 ACCase 在不同生物体中的表达模式和调控机制。结合系统生物学方法, 研究 ACCase 在脂肪酸代谢网络中的作用和调控关系, 为代谢疾病的治疗和健康食品的开发提供新的思路。

应用研究: 将 ACCase 的研究成果转化应用于医药、食品、能源等领域, 开发新的生物制品和生物燃料。同时, 探索 ACCase 在农业中的应用, 如通过基因工程提高作物的脂肪酸含量和品质。

七、结论

乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 在脂肪酸代谢中扮演着至关重要的角色, 其活性调控对于理解生物体内脂肪酸的合成与分解过程, 以及相关的生理和病理机制具有深远意义。本文综述了近年来关于乙酰辅酶 A 羧化酶及其基因克隆的研究进展, 特别是在基因表达调控、酶活性调控、以及其在不同生物模型中的应用等方面取得了显著的成果。

在基因克隆方面, 研究人员成功地分离并克隆了多种来源的乙酰辅酶 A 羧化酶基因, 这为深入研究其结构、功能和调控机制提供了基础。随着高通量测序技术的发展, 越来越多的乙酰辅酶 A 羧化酶基因

序列被揭示，这不仅有助于我们理解其在进化上的保守性和多样性，
也为疾病诊断和治疗提供了新的思路。

在酶活性调控方面，研究发现乙酰辅酶 A 羧化酶的活性受到多种因素的精细调控，包括基因转录、翻译后修饰、蛋白质相互作用等。这些调控机制的揭示有助于我们理解脂肪酸代谢在生物体内的动态平衡，也为通过调控乙酰辅酶 A 羧化酶活性来干预脂肪酸代谢提供了理论依据。

在应用方面，乙酰辅酶 A 羧化酶已成为研究脂肪酸代谢相关疾病的重要工具。例如，在肥胖、糖尿病、心血管疾病等代谢性疾病的研究中，乙酰辅酶 A 羧化酶的表达和活性变化成为了重要的研究指标。同时，通过调控乙酰辅酶 A 羧化酶的活性，也为这些疾病的预防和治疗提供了新的可能。

乙酰辅酶 A 羧化酶作为脂肪酸代谢的关键酶，其研究不仅有助于我们深入理解脂肪酸的合成与分解过程，也为代谢性疾病的诊断和治疗提供了新的思路和方法。未来，随着研究的深入和技术的发展，我们期待在乙酰辅酶 A 羧化酶及其基因克隆的研究领域取得更多的突破和进展。

参考资料:

乙酰辅酶 A 是辅酶 A 的乙酰化形式，可以看作是活化了了的乙酸基团 ($\text{CH}_3\text{CO}-$ =

乙酰基)与辅酶 A 的半胱氨酸残基的 SH-基团相连。这其实是高能键硫酯键。它是脂肪酸的 β -氧化及糖酵解后产生的丙酮酸氧化脱羧的产物。在许多代谢过程中起着关键的作用。

乙酰辅酶 A 是人体内重要的化学物质。丙酮酸氧化脱羧,脂酸的 β -氧化的产物。同时,它是脂酸合成,胆固醇合成和酮体生成的碳来源。三大营养物质的彻底氧化殊途同归,都会生成乙酰辅酶 A 以进入三羧酸循环。

乙酰辅酶 A 是能源物质代谢的重要中间代谢产物,在体内能源物质代谢中是一个枢纽性的物质。糖、脂肪、蛋白质三大营养物质通过乙酰辅酶 A 汇聚成一条共同的代谢通路——三羧酸循环和氧化磷酸化,经过这条通路彻底氧化生成二氧化碳和水,释放能量用以 ATP 的合成。乙酰辅酶 A 是合成脂肪酸、酮体等能源物质的前体物质,也是合成胆固醇及其衍生物等生理活性物质的前体物质。

氨基酸的主要功用是作为蛋白质合成的原料;其次可合成其它含氮物质(如嘌呤、嘧啶等);过多的氨基酸在体内不能贮存,这部分氨基酸可通过各种代谢方式先转变为三羧酸循环的中间产物,然后经三羧酸循环彻底氧化为 CO_2 和 H_2O ,也可通过糖异生作用转变为葡萄糖,还可转变为脂肪贮存。各种氨基酸具有共同的结构特点,故有共同的代谢途径,但不同的氨基酸由于结构的差异也有不同的代谢方式。

葡萄糖或糖原的葡萄糖单位通过糖酵解途径分解为丙酮酸，这个过程称为糖的无氧分解。由于此过程与酵母菌使糖生醇发酵的过程基本相似，故又称糖酵解。反应在胞液中进行，不需要氧气。

糖酵解的反应过程可分两个阶段：①活化吸能阶段，通过消耗 2 分子 ATP 使 1 分子葡萄糖裂解为 2 分子 3 碳糖。②3 碳糖氧化释放能量阶段，产生 2 分子丙酮酸、2 分子 NADH 和 4 分子 ATP。糖酵解过程净产生 ATP 2 分子。

在糖酵解进行过程中，有三种酶催化的反应不可逆，这三个酶称为关键酶，它们使糖酵解由葡萄糖向丙酮酸方向进行。

【己糖激酶】或肝中**【葡萄糖激酶】**催化葡萄糖磷酸化生成 6-磷酸葡萄糖，由 ATP 提供能量和磷酸基团。这一步反应不仅活化了葡萄糖，使其能进入各种代谢途径，还能捕获进入细胞内的葡萄糖，使之不再透出细胞膜。反应不可逆，反应过程中消耗 1 分子 ATP。己糖激酶或葡萄糖激酶是糖酵解途径的第一个限速酶。

【磷酸果糖激酶-1】催化 6-磷酸果糖转变为 1,6-二磷酸果糖，这是酵解途径中的第二个磷酸化反应，需要 ATP 和 Mg，反应不可逆。磷酸果糖激酶-1 是糖酵解过程中最重要的限速酶。此酶为变构酶。柠檬酸、ATP 为变构抑制剂，ADP、AMP 和 F-1,6-BP 等为变构激活剂。胰岛素诱导其生成。

【丙酮酸激酶】催化磷酸烯醇式丙酮酸转变为丙酮酸，磷酸烯醇式丙酮酸的高能磷酸键在催化下转移给 ADP 生成 ATP，自身生成烯醇式丙酮酸后自发转变为丙酮酸。反应不可逆。是糖酵解途径中第二个以底物水平磷酸化方式生成 ATP 的反应。丙酮酸激酶是糖酵解途径中的又一个限速酶，具有别构酶特性，ATP 是其别构抑制剂，ADP 是别构激活剂。

在糖酵解过程中有 2 步反应生成 ATP，其一是在磷酸甘油酸激酶催化下将 1,3-二磷酸甘油酸分子上的 1 个高能磷酸键转移给 ADP 生成 ATP；另 1 个是丙酮酸激酶催化使磷酸烯醇式丙酮酸的高能磷酸键转移给 ADP 生成 ATP。这两步反应的共同点是底物分子都具有高能键，底物分子的高能键转移给 ADP 生成 ATP 的方式称为**【底物水平磷酸化】**。底物水平磷酸化是 ATP 的生成方式之一，另一种 ATP 的生成方式是氧化过程中脱下的氢（以 NADH 和 FADH₂ 形式存在）在线粒体中氧化成水的过程中，释放的能量推动 ADP 与磷酸合成为 ATP，这种方式称为**【氧化磷酸化】**（见本章第二节）。

1. 生成乙酰辅酶 A：丙酮酸在有氧气和线粒体存在时进入线粒体，经丙酮酸脱氢酶复合体（表 5-1-2）催化氧化脱羧产生 NADH、CO₂ 和乙酰辅酶 A，乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环和氧化磷酸化彻底氧化为 CO₂ 和 H₂O，释放的能量在此过程中可产生大量 ATP。这是糖的有氧

氧化过程。糖的有氧氧化是机体获得 ATP 的主要途径。

丙酮酸生成乙酰辅酶 A 的反应是糖有氧氧化过程中重要的不可逆反应。丙酮酸脱氢产生 $\text{NADH}+\text{H}$ ，释放的自由能则贮于乙酰辅酶 A 中。乙酰辅酶 A 可参与多种代谢途径。

丙酮酸脱氢酶系的多种辅酶中均含有维生素，TPP 中含有维生素 B1，辅酶 A (HSCoA) 中含有泛酸，FAD 含有维生素 B2，NAD 含尼克酰胺 (维生素 PP)。所以，当这些维生素缺乏，特别是维生素 B1 缺乏时，丙酮酸及乳酸堆积，能量生成减少，可发生多发性末梢神经炎，严重时可引起典型脚气病。

2. 丙酮酸在无氧或无线粒体条件下加氢还原为乳酸。糖酵解过程生成的产物有 3 个： NADH 、ATP 和丙酮酸。 NADH 、ATP 的生成必将导致底物 NAD 和 ADP 的显著减少，而这两种底物的减少将严重抑制糖酵解的继续进行。ATP 在体内会很快被消耗而生成 ADP 和磷酸，因此 ATP 的抑制作用几乎可以忽略不计。 NADH 在有氧气存在的条件下在线粒体中被氧化为水而重新生成 NAD ，但在无氧或无线粒体的细胞中是无法进行这个过程的，因此 NAD 的减少和 NADH 的增多在无氧或无线粒体的细胞中对糖酵解的抑制非常显著。在这些细胞中解决的办法是，产物丙酮酸作为受氢体将 NADH 的氢接受重新生成 NAD ，丙酮酸加氢还原为乳酸。

乳酸的生成使NAD再生,能在一定时间内暂时解除糖酵解的抑制,但是如果乳酸进一步增多,乳酸的抑制作用将增强,最后糖酵解被完全抑制。同时乳酸解离产生的H也增多,体液pH下降。这些综合结果被称为【乳酸酸中毒】。在缺氧和剧烈运动时最容易产生乳酸中毒现象。乳酸中毒的解除需依赖氧气的充分供应,此时,乳酸可脱氢生成丙酮酸通过有氧氧化代谢或进入肝脏进行糖异生。

红细胞缺乏线粒体,红细胞只能依赖糖的无氧氧化(酵解)获得能量,所释放的乳酸经血液循环至肝脏代谢(糖异生)。某些组织细胞如视网膜、睾丸、白细胞、肿瘤细胞等,即使在有氧条件下仍以糖酵解为其主要供能方式。

机体在缺氧情况下,尤其在剧烈运动时肌肉的氧分得不到足够供应(尽管此时气喘吁吁),糖的无氧氧化(葡萄糖→乳酸)是机体获得能量的一种有效方式,但无法维持很长时间,如果导致严重的乳酸中毒,又不能恢复氧气供应,糖酵解被完全抑制,ATP消耗不能再生,生命过程将终止。

4. 在植物和酵母菌细胞内,无氧情况下丙酮酸脱羧产生乙醛,乙醛由NADH还原为乙醇(乙醇发酵)。乙醇发酵有很大的经济意义,在发面、制作面包和馒头,以及酿酒工业中起着关键性的作用。在酿醋工业上,微生物也是先在不需氧条件下形成乙醛而后在有氧条件下

氧化为乙酸（醋酸）。

正常生理条件下,人体内的各种代谢过程受到严格而精细的调节,以保持内环境稳定,适应机体生理活动的需要。这种调节控制主要是通过改变酶的活性来实现的。己糖激酶(葡萄糖激酶)、磷酸果糖激酶-丙酮酸激酶是糖酵解的关键酶,它们的活性大小,直接影响着整个代谢途径的速度和方向,其中以磷酸果糖激酶-1最为重要。

1. 激素的调节 胰岛素可诱导 GK、PFK-PK 的合成,因而使糖酵解过程增强。

2. 代谢物对限速酶的变构调节磷酸果糖激酶-1 (PFK-1) 是三个限速酶中催化效率最低的,故而是糖酵解途径中最重要的调节点。该酶分子为四聚体。分子中不仅具有与底物结合的部位,还具有与变构激活剂和变构抑制剂结合的部位。F-1,6-BP、ADP、AMP 等是其变构激活剂,而 ATP、柠檬酸等为其变构抑制剂。在这些代谢物的共同调节下,机体可根据能量需求调整糖分解速度。当细胞内能量消耗增多,ATP 浓度降低,AMP、ADP 浓度增加,则磷酸果糖激酶-1 被激活,糖分解速度加快,使 ATP 生成量增加;当细胞内有足够的 ATP 储备时,ATP 浓度增加,AMP、ADP 浓度下降,磷酸果糖激酶-1 被抑制,糖分解速度减慢,减少 ATP 生成量,避免能量的浪费;当饥饿时,机体动员储存脂肪分解氧化,生成大量乙酰 CoA,乙酰 CoA 可与草酰乙酸缩合成柠檬酸,抑制磷酸果糖激酶-1 的活性,从而减少糖的分解,以

维持饥饿状态下血糖浓度。

磷酸戊糖途径 (pentose phosphate pathway) 由 6-磷酸葡萄糖开始, 全过程可分为二个阶段: 第一阶段是 6-磷酸葡萄糖脱氢氧化生成 $\text{NADPH}+\text{H}$ 、 CO_2 和 5-磷酸核糖。第二阶段为一系列基团转移反应。

(1) 5-磷酸核糖生成 6-磷酸葡萄糖在 6-磷酸葡萄糖脱氢酶和 6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶相继催化下, 经 2 次脱氢和 1 次脱羧, 生成 2 分子 $\text{NADPH}+\text{H}$ 和 1 分子 CO_2 后生成 5-磷酸核酮糖, 5-磷酸核酮糖经异构酶催化转变为 5-磷酸核糖。

(2) 基团移换反应 此阶段由 4 分子 5-磷酸木酮糖和 2 分子 5-磷酸核糖在转酮基酶、转醛基酶催化下, 通过一系列反应, 最后生成 4 分子 6-磷酸果糖和 2 分子 3-磷酸甘油醛。2 分子 3-磷酸甘油醛可缩合成 1 分子 6-磷酸果糖。1 分子 6-磷酸葡萄糖经磷酸戊糖途径氧化, 需 5 分子 6-磷酸葡萄糖伴行, 最后又生成 5 分子 6-磷酸葡萄糖, 实际消耗 1 分子 6-磷酸葡萄糖。

磷酸戊糖途径中的限速酶是 6-磷酸葡萄糖脱氢酶, 此酶活性受 $\text{NADPH}+\text{H}$ 浓度影响, $\text{NADPH}+\text{H}$ 浓度增高时抑制该酶活性, 因此磷酸戊糖途径的代谢速度主要受细胞内 $\text{NADPH}+\text{H}$ 需求量的调节。

(1) 生成 5-磷酸核糖 (R-5-P)：磷酸戊糖途径是体内利用葡萄糖生成 5-磷酸核糖的唯一途径。5-磷酸核糖是合成核酸和核苷酸辅酶的重要原料。对于缺乏 6-磷酸葡萄糖脱氢酶的组织如肌肉，也可利用糖酵解中间产物 3-磷酸甘油醛和 6-磷酸果糖经转酮基酶和转醛基酶催化的逆反应生成。故损伤后修复的再生组织、更新旺盛的组织，此途径都比较活跃。

(2) 生成 NADPH+H：
①NADPH+H 是体内许多合成代谢中氢原子的供体，如脂肪酸、胆固醇和类固醇激素等化合物的合成，都需要大量 NADPH，因此在脂肪、固醇类化合物合成旺盛的组织，如肝脏、哺乳期乳腺、脂肪组织、肾上腺皮质及睾丸等组织中，磷酸戊糖途径特别活跃。
②NADPH+H 是谷胱甘肽 (GSH) 还原酶的辅酶，对于维持细胞中谷胱甘肽于还原状态起重要作用。GSH 是细胞中重要的抗氧化物质，有清除 H₂O₂ 和过氧化物，保护细胞中含巯基的酶和蛋白质免遭氧化破坏的作用，以维持细胞结构和功能的完整。红细胞中如发生 H₂O₂ 和过氧化物的积累，将使红细胞的寿命缩短并增加血红蛋白氧化为高铁血红蛋白的速率，后者没有运氧功能。遗传性 6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺陷的患者，磷酸戊糖途径不能正常进行，NADPH+H 缺乏，GSH 含量减少，常在进食蚕豆或使用某些药物后诱发急性溶血性黄疸。
③NADPH+H 是加单氧酶系的组成成分，参与激素、药物、毒物的生物

转化过程。

(3) 中间产物 3-磷酸甘油醛：3-磷酸甘油醛是三种代谢途径的枢纽。如果磷酸戊糖途径受阻，3-磷酸甘油醛则可进入糖的无氧分解或糖的有氧分解途径；反之，若用碘乙酸抑制 3-磷酸甘油醛脱氢酶，使糖的无氧分解和有氧分解不能进行，则 3-磷酸甘油醛可进入磷酸戊糖途径。磷酸戊糖途径在整个代谢过程中没有氧的掺入，但可使葡萄糖降解，这在种子萌发的初期作用很大。植物染病或受伤时，磷酸戊糖途径增强，所以它与植物的抗病能力有一定关系。

(4) 与植物光合作用有关：磷酸戊糖途径产生的三碳糖、五碳糖、七碳糖都是植物光合作用的中间产物，有的反应是光合作用与卡尔文循环中某些反应的相应逆反应，而且它与卡尔文循环还有一些相同的酶。

脂肪（三脂酰甘油或甘油三酯）在体内主要功能是氧化分解，为机体提供生命活动所需要的能量。储存于脂肪组织中的三脂酰甘油（triglyceride），被脂肪酶逐步水解为游离脂肪酸（free fatty acid, FFA）及甘油释放入血，供给全身各组织氧化利用的过程，称为三脂酰甘油动员。脂肪组织中含有的脂肪酶，一种是对激素敏感的三脂酰甘油脂肪酶，称激素敏感脂肪酶（hormone-sensitive triglyceride lipase, HSL）

，也是三脂酰甘油动员的限速酶。另外还有二脂酰甘油脂肪酶和一脂酰甘油脂肪酶，这两种酶活性较高，对激素不敏感。胰高血糖素、肾上腺素、去甲肾上腺素等能激活三脂酰甘油脂肪酶，促进脂肪分解，故称为脂解激素；胰岛素的作用则与之相反，使三脂酰甘油脂肪酶活性降低，拮抗脂解激素的脂解作用，故称抗脂解激素。一分子脂肪被脂肪酶水解为1分子甘油和3分子脂肪酸后，分别进入各自的代谢途径。

甘油主要由心、肝、骨骼肌等组织摄取利用，在细胞内经甘油激酶（glycerokinase）的作用，生成 α -磷酸甘油（3-磷酸甘油），后者在 α -磷酸甘油脱氢酶的催化下生成磷酸二羟丙酮，磷酸二羟丙酮可循糖代谢途径氧化分解释放能量，1分子甘油彻底氧化可净生成5~5分子ATP。也可以在肝脏循糖异生途径转变为糖原和葡萄糖。

在氧供给充足的条件下，脂肪酸可在体内分解成二氧化碳和水，释出大量能量。除脑组织和成熟红细胞外，大多数组织均能氧化脂肪酸，但以肝及肌肉组织最活跃。

脂肪酸的活化反应在胞液中进行，脂肪酸在脂酰 CoA 合成酶（acyl-CoA synthetase）催化下，在 ATP、CoA-SH、Mg 存在的条件下，活化为脂酰 CoA。脂酰 CoA 含有高能硫酯键，而且水溶性增大，使脂酰基的代谢活性明显增加。分子中的 CoA 是脂酰基的载体。由于

反应过程中生成的焦磷酸（PPi），迅速被细胞内的焦磷酸酶水解，阻止了逆向反应的发生，因此 1 分子脂肪酸活化成脂酰 CoA，实际上消耗了 2 个高能磷酸键。

脂肪酸的活化在胞液中进行，而催化脂肪酸氧化分解的酶系存在于线粒体基质，因此活化的脂酰 CoA 必须进入线粒体才能分解。脂酰 CoA 不能直接透过线粒体内膜，其脂酰基需经肉毒碱（carnitine 即 3-羟-4-三甲氨基丁酸）转运才能进入基质。线粒体内膜的两侧存在着肉毒碱脂酰转移酶 I 及 II，在位于线粒体内膜外侧面的酶 I 的催化下，脂酰 CoA 转化为脂肪酰肉毒碱，而移到膜内侧，进入膜内侧的脂肪酰肉毒碱又经酶 II 的催化而重新转变成脂酰 CoA，并释放出肉毒碱。肉毒碱脂酰转移酶 I 是限速酶，脂酰 CoA 进入线粒体是脂肪酸氧化的限速步骤，当饥饿、高脂低糖膳食或糖尿病时，体内糖利用发生障碍，需要脂肪酸供能，这时肉毒碱脂酰转移酶 I 活性增加，脂肪酸氧化增强。

脂酰基进入线粒体基质后，从脂酰基的 β -碳原子开始，经过脱氢、加水、再脱氢及硫解四步连续的反应，脂酰基断裂产生 1 分子乙酰 CoA 和 1 分子比原来少两个碳原子的脂酰 CoA。催化这些反应的酶彼此结合形成多酶复合体，称脂肪酸氧化酶系。

(1) 脱氢：脂酰 CoA 在脂酰 CoA 脱氢酶的催化下， α 、 β 碳原子各脱去一个氢原子，生成 α ， β -烯脂酰 CoA，脱下的 2H 由 FAD 接受生成 FADH₂。一分子 FADH₂ 进入呼吸链通过氧化磷酸化产生 5 分子 ATP（过去的理论值为 2 分子 ATP，详见氧化磷酸化一节）。

(2) 加水：在水化酶催化下，烯脂酰 CoA 加水生成 β -羟脂酰 CoA。

(3) 再脱氢：在 β -羟脂酰 CoA 脱氢酶催化下， β -羟脂酰 CoA 脱下 2H，生成 β -酮脂酰 CoA，脱下的 2H 由 NAD 接受，生成 NADH+H。一分子 NADH+H 进入呼吸链通过氧化磷酸化产生 5 分子 ATP（过去的理论值为 3 分子 ATP）。

(4) 硫解（加 CoASH 分解）： β -酮脂酰 CoA 在硫解酶的催化下，加入 CoASH 使 α 、 β 碳原子之间化学键断裂，生成 1 分子乙酰 CoA 和 1 分子比原来少两个碳原子的脂酰 CoA。

以上生成的比原来少 2 个碳原子的脂酰 CoA 可再进行脱氢、加水、再脱氢及硫解反应，如此反复进行，直至最后生成丁酰 CoA，后者再进行一次 β -氧化，即完成脂肪酸的 β -氧化。

4. 乙酰 CoA 的去路：脂肪酸 β -氧化的终产物是乙酰 CoA，其进一步的代谢变化可进入三羧酸循环彻底氧化为二氧化碳和水，也可转变为其它物质。

脂肪酸氧化是体内能量的重要来源。以 16 个碳原子的软脂酸为例：一分子软脂酰 CoA 需经 7 次 β -氧化，生成 8 分子乙酰 CoA。因此 1 分子软脂酸彻底氧化共生成 $(7 \times 5) + (7 \times 5) + (8 \times 10) = 108$ 分子 ATP。减去软脂酸活化时消耗的两个高能磷酸键，净生成 106 分

子 ATP。

脂肪酸在肝外组织(如心肌、骨骼肌等)经 β -氧化生成的乙酰 CoA, 能彻底氧化生成二氧化碳和水, 而在肝细胞中因为具有活性较强的合成酮体的酶系, β -氧化反应生成的乙酰 CoA, 大多转变为乙酰乙酸 (acetoacetate), β -羟丁酸 (β -hydroxybutyrate) 和丙酮 (acetone), 这三种中间产物统称酮体 (ketone bodies)。由于肝内缺乏氧化利用酮体的酶系, 所以酮体不能在肝内氧化, 必须透过细胞膜进入血液循环运输到肝外组织才能进一步氧化分解供能。

酮体生成的部位是在肝细胞线粒体内。脂肪酸 β -氧化生成的乙酰 CoA 是合成酮体的原料。其合成过程分三步进行。

1. 两分子乙酰 CoA 在硫解酶 (thiolase) 催化下缩合成 1 分子乙酰乙酰 CoA。
2. 乙酰乙酰 CoA 再与 1 分子乙酰 CoA 缩合成 β -羟- β -甲基戊二酸单酰 CoA (HMG-CoA), 催化这一反应的酶为 HMG-CoA 合成酶, 是酮体合成的限速酶。
3. HMG-CoA 经裂解酶催化分解成乙酰乙酸和乙酰 CoA。乙酰乙酸加氢还原成 β -羟丁酸, 少量乙酰乙酸自发脱羧生成丙酮。酮体总量中约 70% 为 β -羟丁酸, 30% 为乙酰乙酸, 丙酮只占少量, 丙酮可通过肾和肺排出。

肝外组织（心肌、骨骼肌、大脑）中有活性很强的利用酮体的酶。乙酰乙酸在乙酰乙酸硫激酶或琥珀酰 CoA 转硫酶催化下，转变为乙酰乙酰 CoA，然后再被硫解酶分解为两分子乙酰 CoA，乙酰 CoA 进入三羧酸循环彻底氧化。可见肝内生酮肝外用是脂肪酸在肝中氧化的一个代谢特点。

酮体是脂肪酸在肝脏氧化的正常中间产物，是肝脏为肝外组织提供能源物质的一种形式，酮体分子小、溶于水，便于通过血液运输，也易于通过血脑屏障及肌肉等组织的毛细血管壁，是肌肉，尤其是脑组织的重要能源。脑组织不能氧化脂肪酸，却能利用酮体。长期饥饿、糖供应不足时，酮体可以代替葡萄糖，成为脑组织的主要能源物质。

正常情况下血中仅含少量酮体。但在饥饿、妊娠呕吐及糖尿病时，三脂酰甘油动员加强，肝中酮体生成过多，超出肝外组织利用的能力，可引起血中酮体升高，尿中出现酮体，即酮血症和酮尿症，可导致酮症酸中毒，严重者危及生命。

图 1 显示氨基酸进入三羧酸循环的方式。从中可以看出，10 种氨基酸最后分解产生乙酰 CoA；5 种氨基酸转变成三羧酸循环的中间产物 α -酮戊二酸；4 种氨基酸转变成琥珀酰 CoA；2 种氨基酸转变为延胡索酸；2 种氨基酸转变为草酰乙酸。然后可经三羧酸循环进一步彻底氧化为 CO_2 和 H_2O 。

氨基酸也可异生为糖或生成酮体。凡是能转变为丙酮酸、草酰乙酸、琥珀酰 CoA、 α -酮戊二酸和延胡索酸的氨基酸称为生糖氨基酸，这是因为三羧酸循环的中间产物和丙酮酸能转变为磷酸烯醇式丙酮酸，然后很容易循糖异生途径异生为糖。凡是能分解为乙酰 CoA 和乙酰乙酰 CoA 的氨基酸称为生酮氨基酸，因为乙酰 CoA 或乙酰乙酰 CoA 亦可用于合成脂肪。20 种氨基酸中，只有亮氨酸和赖氨酸是唯一生酮的氨基酸；异亮氨酸、苯丙氨酸、色氨酸和酪氨酸是生酮兼生糖氨基酸；剩余 14 种是生糖氨基酸。

氨基酸脱氨基作用是氨基酸分解代谢的最主要反应。体内大多数组织细胞均可进行。氨基酸可通过多种方式脱去氨基，如转氨基、氧化脱氨基、联合脱氨基等，其中以联合脱氨基最为重要。

大多数氨基酸在进行分解代谢之初，首先通过转氨基作用将 α -氨基转移给 α -酮戊二酸，使其形成谷氨酸和相应的 α -酮酸 (α -ketoacid)。

转氨基作用是氨基酸在氨基转移酶 (aminotransferase) 或称转氨酶 (transaminase) 催化下, 可逆地把 α -氨基酸的氨基转移给 α -酮戊二酸, 使 α -氨基酸转变为相应的 α -酮酸, 而原来的 α -酮戊二酸接受氨基转变成相应的谷氨酸。可见, 转氨基作用既是氨基酸的分解代谢过程, 又是某些非必需氨基酸合成的重要途径。转氨酶的辅酶是维生素 B6 的磷酸酯磷酸吡哆醛。体内大多数氨基酸均能进行转氨基反应, 转氨酶的种类很多, 专一性强, 分布也最广。以丙氨酸氨基转移酶 (alanine transaminase, ALT; 又称谷丙转氨酶, GPT) 以及天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST; 又称谷草转氨酶, GOT) 最重要, 前者在肝细胞含量最高, 后者在心肌细胞含量最高。正常情况下它们在血清中含量都很低, 当肝细胞或心肌受损时血清中含量增高, 故可用于临床上肝脏或心肌疾病的辅助诊断。

通过以上转氨基作用生成的谷氨酸由谷氨酸脱氢酶 (glutamate dehydrogenase) 催化, 脱氢的同时又脱去氨基的反应, 称为氧化脱氨基作用。在体内氨基酸氧化酶种类很多, 其中以谷氨酸脱氢酶的作用最重要。谷氨酸脱氢酶是以 NAD 或 NADP 为辅酶的不需氧脱氢酶, 催化谷氨酸脱氢生成亚谷氨酸, 然后水解生成 α -酮戊二酸和 NH_3 。谷氨酸脱氢酶广泛存在于肝、肾及脑中, 反应可逆, 通过还原氨基化作用, α -酮戊二酸和氨可合成谷氨酸, 它不仅在氨基酸的分解中起

作用，而且在非必需氨基酸合成中也起着重要作用。

联合脱氨基作用是体内脱氨基的主要方式，生物体内存在二种联合脱氨基方式。

(1) 转氨酶与谷氨酸脱氢酶的联合脱氨基作用: ①氨基酸首先与 α -酮戊二酸进行转氨基反应, 生成相应的 α -酮酸和谷氨酸, ②谷氨酸在谷氨酸脱氢酶作用下脱去氨基生成 α -酮戊二酸。全过程可逆, 通过其逆过程可以合成新的非必需氨基酸。此过程主要存在于肝、肾和脑组织中, 心肌和骨骼肌中不能进行, 因为心肌和骨骼肌中谷氨酸脱氢酶活性低。

肌肉组织中-谷氨酸脱氢酶活性不高, 难以进行上述联合脱氨基作用, 在肌肉中氨基酸是通过嘌呤核苷酸循环脱去氨基的。过程为: ① α -氨基酸首先与 α -酮戊二酸转氨基作用生成谷氨酸, 后者再与草酰乙酸转氨基反应, 生成天冬氨酸; ②天冬氨酸与次黄嘌呤核苷酸 (IMP) 由腺苷酸代琥珀酸合成酶催化生成腺苷酸代琥珀酸 ③腺苷酸代琥珀酸裂解生成腺苷酸 (AMP) 和延胡索酸; ④AMP 在腺苷酸脱氨酶 (此酶在肌肉组织中活性较强) 催化下脱去氨基生成 IMP, 完成氨基酸的脱氨基作用。IMP 可以再参加循环, 延胡索酸经三羧酸循环转变为草酰乙酸后再次参加转氨反应。

氨基酸脱氨基作用的终产物是 α -酮酸和氨。它们将分别进入各自的代谢途径。

实验证明人体不能合成赖、异亮、苯丙、亮、色、缬、苏、蛋等 8 种氨基酸相对应的 α -酮酸，因而这些氨基酸不能在体内合成，必须从食物摄取，称为营养必需氨基酸。其它十二种氨基酸则称为营养非必需氨基酸，所谓非必需氨基酸并不是它们在代谢中的作用不重要，而是可以在人体合成，主要通过联合脱氨基作用的逆反应生成，故食物不给与一般不会引起缺乏。

如前述，在体内可以转变成糖的氨基酸称为生糖氨基酸 (glucogenic amino acid)，能转变为酮体者称为生酮氨基酸 (ketogenic amino acid)，二者兼有的则称为生糖兼生酮氨基酸 (glucogenic and ketogenic amino acid)。

3. 氧化供能 不同的 α -酮酸在体内可以通过三羧酸循环与氧化磷酸化彻底氧化，产生 CO_2 和水，并释放出能量供生命活动的需要。

氨是一种剧毒物质，脑组织对氨的作用尤为敏感，需要及时处理以免在组织中堆积。正常人除门静脉血液外，血液中氨的浓度极低，一般不超过 $60 \mu\text{mol/L}$ (1mg/dl)。

(1) 氨基酸分解产生氨：氨基酸脱氨基作用是氨的主要来源；胺类物质的氧化分解也可产生氨。

(2) 肠道吸收：肠道氨主要来自①肠道细菌对未被消化的蛋白质和未被吸收的氨基酸作用(称腐败作用)产生的氨；②血中尿素扩散

入肠管后在肠道细菌尿素酶作用下水解产生的氨。NH₃ 比 NH₄ 容易穿过细胞膜而被吸收，在碱性环境中，NH₄ 转变为 NH₃，所以肠管 pH 偏碱时，氨的吸收增加。临床上对高血氨病人采用酸性透析液做结肠透析而不用碱性肥皂水灌肠就是这个道理。肠道每日产氨约有 4g，腐败作用增强时，氨的产生更多。

(3) 肾脏产生：谷氨酰胺在肾远曲小管上皮细胞谷氨酰胺酶的催化下，水解生成谷氨酸和 NH_3 ， NH_3 分泌到肾小管腔与尿中 H^+ 结合生成 NH_4^+ 由尿排出。碱性尿液不利 NH_3 的分泌， NH_3 被吸收入血，成为血氨的另一个来源。故肝硬化腹水者不宜使用碱性利尿药以防血氨升高。

氨是有毒物质，各组织中产生的氨必须以无毒形式经血液运输至肝合成尿素或以铵盐形式随尿排出。氨在血液中有两种运输形式：

(1) 丙氨酸运氨作用：主要将肌肉氨基酸脱下的氨经血液运输到肝。过程为：①肌肉中的氨基酸经转氨基作用将氨基转移给丙酮酸生成丙氨酸，经血液运输至肝；②在肝中，丙氨酸经联合脱氨基作用释放出氨，氨用于合成尿素，生成的丙酮酸则异生为葡萄糖；③葡萄糖经血液运送到肌肉，在肌肉活动供能的过程中又可分解为丙酮酸，再次接受氨基生成丙氨酸输送到肝脏。如此通过丙氨酸和葡萄糖的互变把氨从肌肉运输到肝脏的循环称丙氨酸-葡萄糖循环 (alanine glucose cycle)。

(2) 谷氨酰胺的运氨作用：氨与谷氨酸在 ATP 供能和谷氨酰胺合成酶催化下合成谷氨酰胺，经血液输送到肝或肾，经谷氨酰胺酶水解为谷氨酸及氨，在肝可合成尿素，在肾则以铵盐形式由尿排出。谷氨酰胺生成的意义：①肝外组织解除氨毒；②是从脑、肌肉等组织向肝或肾运输氨的主要形式；③氨的储存形式，为某些含氮化合物的合成提供原料，如嘌呤及嘧啶的合成。临床上对肝性脑病患者可服用或输入谷氨酸盐以降低血氨浓度。

氨在体内的主要去路是在肝内通过鸟氨酸循环（尿素循环）生成无毒的尿素，然后由肾排出体外）。鸟氨酸循环的过程可分为以下四步：

1) 氨基甲酰磷酸的合成：氨由丙氨酸与谷氨酰胺转运入肝细胞线粒体在氨基甲酰磷酸合成酶 I（carbamoyl phosphate synthetase I, CPS-I）催化下，与 CO₂ 和 H₂O 分子结合，消耗 2 分子 ATP，合成氨基甲酰磷酸。反应不可逆。

(2) 瓜氨酸的合成：在鸟氨酸氨甲酰转移酶（ornithine carbamoyl transferase, OCT）催化下，将氨基甲酰磷酸的氨甲酰基转移至鸟氨酸的 δ-NH₂ 上生成瓜氨酸。反应不可逆。所需的鸟氨酸是由胞液经线粒体内膜上的载体转运进入线粒体的。合成的瓜氨酸又由线粒体内膜上的载体转运进入胞液。

(3) 精氨酸的合成：在胞液内，瓜氨酸与天冬氨酸在精氨酸代琥珀酸合成酶 (argininosuccinate synthetase) 的催化下，由 ATP 供能合成精氨酸代琥珀酸并生成 AMP+PPi，精氨酸代琥珀酸在精氨酸代琥珀酸裂解酶 (argininosuccinate

lyase) 催化下, 分解成为精氨酸和延胡索酸。在此过程中, 天冬氨酸起着供给氨基的作用; 生成的延胡索酸经三羧酸循环转变为草酰乙酸后可与 α -氨基酸经转氨作用转变为天冬氨酸。由此可见, 鸟氨酸循环与三羧酸循环可联系在一起。

(4) 精氨酸水解生成尿素: 精氨酸在胞液中精氨酸酶 (arginase) 的作用下, 水解生成尿素和鸟氨酸。鸟氨酸再进入线粒体参与瓜氨酸的合成, 反复循环, 不断合成尿素。

尿素分子中的两个 -NH_2 , 一个由丙氨酸或谷氨酰胺转运入肝细胞线粒体的 NH_3 , 另一个由天冬氨酸提供, 碳原子来自 CO_2 , 天冬氨酸和谷氨酸均是氨的载体。尿素合成是耗能过程, 每合成 1 分子尿素需消耗 3 分子 ATP (消耗 4 个高能磷酸键)。

尿素主要通过肾脏排泄。如肾排泄功能障碍, 必然导致血尿素增高。故临床常测定血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 来反映肾功能。

正常情况下血氨浓度维持在较低水平。肝脏几乎是体内唯一能合成尿素的器官, 当肝功能严重损伤时, 尿素合成障碍, 血氨浓度升高, 称为高氨血症。一般认为, 氨进入脑组织可与 α -酮戊二酸结合生成谷氨酸, 氨与谷氨酸再进一步结合生成谷氨酰胺。脑中氨的增加, 可消耗脑组织中 α -酮戊二酸, 导致三羧酸循环速度减弱,

ATP 生成减少，引起大脑功能障碍，严重时可产生昏迷，即氨中毒（肝性脑病）。

乙酰 CoA 是生化代谢中的一个枢纽性物质，如前所述，糖、脂肪、氨基酸分解代谢都能产生乙酰辅酶 A；乙酰辅酶 A 有多种代谢去路，可以合成脂肪酸、胆固醇、酮体等，乙酰辅酶 A 彻底氧化释放能量的途径是三羧酸循环。通过三羧酸循环和氧化磷酸化，乙酰 CoA 氧化产生 CO_2 ，释放能量推动 ATP 合成。在营养物质产能代谢中，三羧酸循环和氧化磷酸化是释放能量最多的环节，是营养物质产能代谢和相互转化的枢纽。

三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle) 是由 Hans Adolf Krebs 于 1937 年首先提出，故又称为 Krebs 循环(尿素循环也是 Krebs 提出的)。此循环是从活性二碳化合物—乙酰辅酶 A 和四碳草酰乙酸在线粒体内缩合成含三个羧基的柠檬酸开始，经过一系列脱氢脱羧反应，最后重新生成草酰乙酸而成为循环。此反应过程是由含有三个羧基的柠檬酸作为第一个中间产物的循环反应，故称为三羧酸循环，也称柠檬酸循环。三羧酸循环在线粒体内进行。

此反应为三羧酸循环的关键反应之一，是由柠檬酸合成酶催化的不可逆反应，所需能量来自乙酰 CoA 的高能硫酯键水解供应。

柠檬酸本身不易氧化，在顺乌头酸酶作用下，通过脱水与加水反应，使羟基由 β 碳原子转移到 α 碳原子上，生成易于脱氢氧化化的异柠檬酸，为进一步的氧化脱羧反应作准备。

异柠檬酸在异柠檬酸脱氢酶的催化下，氧化脱羧生成 α -酮戊二酸，反应脱下的氢由 NAD 接受生成 NADH+H，脱羧使 6 碳化合物变为 5 碳化合物。这是三羧酸循环中第一次氧化脱羧生成 CO₂ 的反应。此反应不可逆，是三羧酸循环中的限速步骤。

这是三羧酸循环的第二次氧化脱羧反应，此反应类似于丙酮酸的氧化脱羧，也是不可逆反应，生成的琥珀酰 CoA 含有高能硫酯键。催化此反应的 α -酮戊二酸脱氢酶复合体是三羧酸循环的限速酶，它由三个酶（ α -酮戊二酸脱氢酶、琥珀酰基转移酶、二氢硫辛酸脱氢酶）和五个辅助因子（TPP、硫辛酸、HSCoA、NAD、FAD）组成。

琥珀酰 CoA 在琥珀酸硫激酶的作用下，高能硫酯键水解，能量转移给 GDP 生成 GTP 和琥珀酸。生成的 GTP 可直接利用，也可将其高能磷酸基团转移给 ADP 生成 ATP。这是三羧酸循环中唯一的一次底物磷酸化反应。

琥珀酸在琥珀酸脱氢酶的催化下脱氢生成延胡索酸，脱下的氢由 FAD 接受生成 FADH₂。

苹果酸在苹果酸脱氢酶催化下脱氢生成草酰乙酸，脱下的氢由

NAD 接受生成 NADH+H。再生的草酰乙酸可再次进入三羧酸循环用于柠檬酸的合成。

三羧酸循环的产物有 NADH+H、FADHATP、CO₂，这些产物对三羧酸循环的抑制效果不同。CO₂ 经血循环至肺排出浓度降低，ATP 快速消耗再生出 ADP，因此在正常情况下这两种产物对三羧酸循环的抑制可以忽略不计。NADH、FADH₂ 的受氢体主要是氧，因此在缺氧情况下 NADH 和 FADH₂ 无法将氢传递出去，致使 NAD 和 FAD 无法再生，三羧酸循环因此被抑制。这就是为什么三羧酸循环不消耗氧气但却只能在有氧条件下进行的原因。

每循环一周，1 分子的乙酰辅酶 A 被氧化，三羧酸循环直接消耗的底物是乙酰基。循环中有两次脱羧和四次脱氢反应，两次脱羧反应生成两分子 CO₂；四次脱氢反应，有三次由 NAD 接受共生成 3 分子 NADH+H，有一次由 FAD 接受生成 1 分子 FADH₂。每个 NADH+H 经氧化磷酸化产生 5 个 ATP 共 5 个 ATP，每个 FADH₂ 经氧化磷酸化产生 5ATP 共 5 个 ATP，循环一周以此种方式可生成 9 分子 ATP；加上一次底物磷酸化生成的 GTP，三羧酸循环一周共可生成 10 分子 ATP。

三羧酸循环中的柠檬酸合成酶、异柠檬酸脱氢酶、 α -酮戊二酸脱氢酶复合体是该代谢途径的限速酶，所催化的是单向不可逆反应，所以三羧酸循环是不能逆转的，这保证了线粒体供能系统的稳定性。

三羧酸循环的中间产物，从理论上讲，可以循环不消耗，但是由于体内各代谢途径的相互交汇和转化，三羧酸循环的中间产物常移出循环而参与其它代谢途径，如草酰乙酸可转变为天冬氨酸而参与蛋白质合成，琥珀酰辅酶 A 可用于血红蛋白的合成， α -酮戊二酸可转变为谷氨酸等。

所以为了维持三羧酸循环中间产物的一定浓度，保证三羧酸循环的正常运转，就必须补充消耗的中间产物，称为回补反应。草酰乙酸的浓度，直接与乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环的速度有关，因此不断补充草酰乙酸是使三羧酸循环得以顺利进行的关键，因而由丙酮酸形成草酰乙酸是最重要的回补反应。

草酰乙酸可以脱羧生成磷酸烯醇式丙酮酸，后者可以在肝脏和肾脏中逆糖酵解而生成葡萄糖或糖原，这就是非糖物质转化为糖的途径，称为【糖异生】，三羧酸循环中所有的中间产物都能异生成糖。注意，乙酰 CoA 是无法异生成糖的，为什么？

5. 三羧酸循环是三大营养物质彻底氧化的共同通路，是氧化释放能量产生 ATP 最多的阶段。糖、脂肪、蛋白质在体内氧化分解都将产生乙酰辅酶 A，然后进入三羧酸循环进行降解，因此三羧酸循环是三大营养素在体内氧化的最终代谢通路。循环中脱下的四对氢，可进入呼吸链氧化磷酸化生成 ATP，是体内 ATP 生成最多的反应阶段。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。

如要下载或阅读全文，请访问：

<https://d.book118.com/206134034013010120>