

胆固醇运输方式的探讨

汪兴泽 (江苏省泰兴市教师发展中心 泰州 225400)

摘要 本文阐述了胆固醇运输的复杂性和多样性:既有以囊泡形式在细胞内的运输,又有以脂蛋白的形式在血液或淋巴中的运输;既有小肠上皮细胞以 NPC1L1(或肝细胞等依赖 LDLR)介导的胞吞,又有肝细胞以 VLDL 介导的胞吐等。

关键词 胆固醇 运输 内质网 胞吞 NPC1L1

胆固醇呈无色蜡状,不溶于水,易溶于乙醚等有机溶剂,分子式是 $C_{27}H_{46}O$,具环戊烷多氢菲(由 3 个六元环和 1 个五元环稠合而成)的基本结构,C3 上有一个 β 取向的羟基“头部”,C17 上游有一含 8 个碳原子的烃链“尾巴”。胆固醇属于双亲分子,但“头小身子大”,因此疏水性强而亲水性弱,可插入磷脂分子之间,调节磷脂双分子层流动性和相变^[1,2]。关于胆固醇吸收方式,曾一度认为是被动运输。大量游离的胆固醇在溶酶体内堆积,会导致一种严重的神经系统退行性疾病——C 型尼曼匹克病(NPC)。显然,胆固醇被动运输无法解释 NPC 的成因。

人和哺乳动物体内的胆固醇有两个主要来源:内源性合成和外源性吸收。据估算,成年人每天合成的胆固醇总量约为 1 g,是体内胆固醇的主要来源,约为从食物中获取的 2.3 倍。

1 肝脏是胆固醇合成、运输、转化的重要场所

1.1 内质网和内体囊泡系统处于胆固醇运输的中心
肝脏和肠黏膜合成大多数胆固醇,分别占合成总量的 1/2 和 1/4 左右。胆固醇合成的主要场所在内质网,质膜中游离的胆固醇含量最高,是内源性合成胆固醇的主要目的地。内源性合成胆固醇到达质膜后,既可能通过内体囊泡系统转运到其他细胞器膜上,也可

表 2 中美高中生物学“进化”概念体系对比

NGSS“进化”部分的三维框架			我国课标“进化”概念体系
科学和工程实践	跨学科概念	学科核心概念	概念 生物的多样性和适应性是进化的结果
<p>分析和解读数据:用统计和概率概念解决科学和工程问题,必要时使用数字工具</p> <p>运用数学和计算机思维:创造或修订一个现象、设计的工具、工程或系统的模型</p> <p>构建解释和设计解决问题方案:构建从不同渠道获得的可信证据的解释;构建描述自然世界的理论和规则的假设</p> <p>参与基于证据的讨论:评估支持目前已被接受的解释或方案的证据用以判断辩论的是非曲直</p> <p>获取、评估与交流信息</p>	<p>模式:一个系统中每个层级的不同模式能够证明解释某种现象的原因</p> <p>因果关系:经验主义证据需要被用来区别因果关系与相关性,以及用来得出特定因果关系的结论</p>	<p>A. 共同祖先与多样性的证据 遗传信息提供进化证据</p> <p>B. 自然选择 自然选择仅在遗传多样性与性状多样性均存在的前提下发生 有利于生存的性状更有可能遗传给后代并在种群中更普遍</p> <p>C. 适应 进化是以下四个因素相互作用的一个结果:物种有数量增加的趋势;种群的基因多样性是由突变和有性繁殖造成的;对有限资源的竞争以利于生存和繁殖;在某个环境中更能生存和繁殖的个体的确定增殖 自然选择产生适应性 适应性意味着种群里的性状分布能随环境变化而改变 环境的改变会导致某些物种的扩张、新物种的出现和某些物种的灭绝</p> <p>D. 生物多样性与人类 人类依赖生物多样性获取多种资源,但对生物多样性造成破坏。维持生物多样性对于人类及地球生命有益</p> <p>工程设计 B:设计可能的解决方案 设计解决方案时需考虑多种因素 物理模型和计算机对此非常有效</p>	<p>1. 地球上的现存物种丰富多样,它们来自共同祖先 尝试通过化石记录、比较解剖学和胚胎学等事实,说明当今生物具有共同的祖先 尝试通过细胞生物学和分子生物学等知识,说明当今生物在新陈代谢、DNA 的结构与功能等方面具有许多共同特征</p> <p>2. 适应是自然选择的结果 举例说明种群内的可遗传变异将赋予某些个体在特定环境中的生存和繁殖优势 阐明具有优势性状的个体在种群中所占比例将会增加 说明自然选择促进生物更好地适应特定的生存环境 概述现代生物进化理论以自然选择学说为核心,为地球上的生命进化史提供了科学的解释 阐述变异、选择和隔离可导致物种形成</p>

能返回到内质网中,由其中的胆固醇酯化酶(ACAT)催化,与长链脂肪酸结合成胆固醇酯而储存。利用可特异结合胆固醇的环糊精,结合放射性同位素标记法研究,发现 Caco-2 细胞内新生的胆固醇可从内质网快速转运到质膜上,且采取抑制胆固醇从质膜到内质网的运输措施后,对新生的胆固醇从内质网到质膜的运输影响甚微,说明胆固醇从内质网到质膜,与从质膜到内质网的运输采用的途径不同。

1.2 VLDL 可将内源性合成的胆固醇运输至靶细胞 将肝脏中内源性合成胆固醇(肝脏所需之外的)运至靶组织,主要依赖极低密度脂蛋白(VLDL)。脂蛋白主要由载脂蛋白(apo)、磷脂、甘油三酯、胆固醇及胆固醇酯组成,据其密度分类:除 VLDL 外,还有乳糜微粒(CM)、中间密度脂蛋白(IDL,所含脂肪和胆固醇的量介于 VLDL 和 LDL 之间)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)。

肝细胞可合成并分泌 VLDL,其中的载脂蛋白主要是 apo B-100。当血液流经脂肪组织或肌肉毛细血管,VLDL 中的甘油三酯接触到内壁上脂肪酶被水解、吸收,VLDL 渐变为 IDL。IDL 一部分被肝细胞膜上的 LDL 受体(LDLR)所识别并吸收,其余再渐变为 LDL。LDL 是血液中转运胆固醇的主力,其中的胆固醇和胆固醇酯含量较高,约占 LDL 质量的 50%。LDLR 广泛存在于哺乳动物细胞膜上,基因 *LDLR* 突变引起的高胆固醇血症患者,血浆中 LDL 含量达正常人的 4—6 倍。细胞通过 LDLR 介导的内吞作用摄入 LDL,囊泡进入细胞后脱去包被的网格蛋白等与早期内体结合,在随后形成的晚内体和溶酶体中低 pH 值的诱导下,LDL 与 LDLR 解离,胆固醇酯在多种酶的作用下水解为脂肪酸和游离的胆固醇,LDLR 则被转运至质膜并重新利用。

溶酶体中的胆固醇在 NPC1、NPC2 两种蛋白质的参与下继续转运。NPC1 位于溶酶体膜上,具 13 次跨膜结构;NPC2 位于溶酶体腔中,是可溶性蛋白。数据统计发现,NPC 疾病中由基因 *NPC1* 突变引起的占 95%,由基因 *NPC2* 突变引起的占 5%。可溶性 NPC2 首先结合游离的胆固醇,其疏水性口袋结合胆固醇的烷基侧链,亲水的羟基端则暴露在外。溶酶体膜上的 NPC1 蛋白 N 端进一步与胆固醇的羟基结合,接收由 NPC2 传递过来的胆固醇,并随即将胆固醇插入到溶酶体膜上,而后,继续向下游细胞器(如内质网、线粒体)等运输。

1.3 HDL 可将各组织外排的胆固醇运回肝脏 新生的 HDL 不含胆固醇,由肝脏和小肠合成并分泌,呈盘状,含磷脂和载脂蛋白 apo A1,能不断地收集血浆中的胆固醇、磷脂、脂肪等,逐渐转变为成熟的、富含胆固醇

等脂质的球形 HDL,胆固醇在其中被酯化成胆固醇酯。胆固醇酯既可能被肝脏细胞膜上的 B 族 1 型清道夫受体识别并摄取,也可能被相应的转运蛋白快速转移到 LDL 或 VLDL,继而被细胞内吞。

1.4 肝脏将多数胆固醇转化成胆汁酸 肝脏将其中大约 80% 的胆固醇转化生成胆酸和脱氧胆酸,再分别与甘氨酸或牛磺酸结合为甘氨酸胆酸或牛磺胆酸(总称为胆汁酸)。胆汁中尚存较多游离的胆固醇,为肝细胞膜上的甾醇转运蛋白 ABCG5/ABCG8 所转运而来。在人或其他灵长动物体内,朝向胆汁的胆小管膜上的蛋白质 NPC1L1(Niemann-Pick C1 Like 1)能重吸收胆汁中的胆固醇。随胆汁流入小肠的胆固醇或胆汁酸,多数被重吸收,经门静脉返回肝脏,未被吸收的通常随粪便排出。

2 外源性胆固醇主要通过小肠上皮细胞的胞吞吸收

小肠是吸收胆固醇的主要器官,其中胆固醇主要有 3 个来源:食物、胆汁、脱落的肠上皮细胞。NPC1L1 蛋白在小肠中高水平表达,定位于小肠上皮细胞刷状缘膜上。敲除 *NPC1L1* 基因的小鼠对胆固醇的吸收效率下降约 70%,而其他脂质如甘油三酯等的吸收影响甚小,表明 NPC1L1 特异性参与胆固醇的吸收。

游离的胆固醇在与 NPC1L1 结合之前,须穿越肠腔与上皮细胞间的一层静水层。胆汁酸形成的球状微团可将胆固醇在内的脂质掺入其中并穿越静水屏障到达上皮细胞的表面。NPC1L1 也是 13 次跨膜蛋白,其氨基端位于质膜外侧朝向肠腔,羧基端位于细胞内,含有一个保守的内吞信号即 YVN_{xx}F,3—7 跨膜区段构成了甾醇感受结构域。魏健等^[3]提出了一个 NPC1L1 感受胆固醇浓度的分子模型:当质膜上的胆固醇含量较低时,YVN_{xx}F 区段与质膜结合,不能启动内吞;当肠道中有胆固醇时,NPC1L1 蛋白特异性结合胆固醇,形成一个富含胆固醇的微结构,局部的高胆固醇改变 NPC1L1 蛋白的构象,使 YVN_{xx}F 从质膜上脱离出来,从而启动囊泡内吞。如此,富含胆固醇的囊泡便可沿着微丝转运到内吞循环小泡(ERC,属于内体囊泡系统)。

在 ERC 中,NPC1L1 蛋白与胆固醇分离,NPC1L1 蛋白重新转运到质膜上,继续参与胆固醇的吸收。ERC 中的胆固醇,一部分可能通过质膜上的甾醇转运蛋白 ABCG5/ABCG8 转送回小肠腔;另一部分则可能运输到内质网上被酯化,再在载脂蛋白 apo B-48(与 apo B-100 为同一基因所编码,在小肠中表达时被截短)和微粒体甘油三酯转移蛋白(MTTP)等的作用下,与甘油三酯、磷脂及少量的游离胆固醇一起组装成 CM,由基底膜胞吐进入淋巴循环。CM 由淋巴回流入血液,其中的脂肪被脂肪酶水解,CM 蜕变成 CM 残体,经过

“细胞的物质输入和输出”主题中相异概念的探查与分析

贺媛钰 戴 国* (湖南师范大学生命科学学院 长沙 410081)

摘 要 为了了解高中生“细胞的物质输入和输出”主题相异概念的情况及其成因,本研究采用自编的调查问卷,对湖南省某学校高一年级学生进行调查分析。结果发现,所测学生相异概念较多,且在不同性别、班级层次等方面存在差异,原因与学生的跨学科思维缺乏、日常生活经验干扰、知识负迁移、概念学习不牢固等有关。该研究结果对一线教师更好地开展该主题的教学有一定参考意义。

关键词 相异概念 细胞的物质输入和输出 高中生物学

生物学概念的学习是学生生命观念形成的基础,也是影响学生生物学学科核心素养发展的重要因素。“细胞的物质输入和输出”概念作为生物学知识体系中的重要内容,不仅影响着学生对“被动运输、主动运输”等核心知识的理解,也能为后续光合作用、呼吸作用等相关内容的学习打下基础。但这部分内容较为抽象,学生在学习过程中往往会产生一些与科学概念不一致的想法,常被称为“相异概念”(Alternative Conception)。相异概念的产生会对科学概念的学习产生干扰,进而对学生核心素养的发展造成不利影响^[1]。本研究主要探查学生在“细胞的物质输入和输出”主题中可能存在的相异概念,及其在不同性别、班级层次之间的差异,并分析其形成的原因,从而为改进教学提供建议。

1 研究设计

1.1 探查工具 参考 Treagust^[1]提出的二阶层测试法编制了“细胞的物质输入和输出”主题相异概念调查问卷,编制过程包括 4 个步骤:①结合高中生物学课程标准及教科书,构建“细胞的物质输入和输出”主题概念命题清单及概念图(©电子资源);②通过“文献搜集”“一线教师访谈”“学生作业整理”等方式收集学生可能产生的相异概念;③结合命题清单和概念图编制双向细目表,利用收集的相异概念编制二阶层测试问卷,确保测试题能全面覆盖该主题的概念;④随机抽取

低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)受体介导的内吞作用被肝细胞吸收^[4,5]。

综上所述:人和哺乳动物体内的胆固醇既有内源性合成,又有外源性吸收;既有游离的形式,又有胆固醇酯等形式;既有以囊泡形式在细胞内的运输,又有以脂蛋白的形式在血液或淋巴中的运输;既有小肠上皮细胞以 NPC1L1(或肝细胞等依赖 LDLR)介导的胞吞,又有肝细胞以 VLDL 介导的胞吐等。种种事实表明,胆固醇的运输具有独特的复杂性和多样性,从而调节机体内胆固醇代谢的动态平衡。

(基金项目:江苏省教育科学“十三五”重点自筹课题“初中生物学实验教学中‘科学探究’能力提升的

部分学生进行预测,结合预测结果进一步修正问卷,使其具有良好的信度和效度。该问卷总共 33 道试题,每一道试题均分为两层,第一层为是非题,由题干和“是/否”两个选项组成,主要测量学生对相关概念的掌握情况;第二层是理由段,该部分采用开放式回答的形式,让学生自由撰写所选答案的原因。

1.2 探查过程 在学校进行“细胞的物质输入和输出”相关内容教学一周后,选择湖南省某学校高一年级不同层次的六个班级进行调查,包括 3 个平行班(学业成绩为良好等级)和 3 个实验班(学业成绩为优秀等级),共发放问卷 229 份,回收有效问卷 207 份,问卷回收率为 90.4%,符合问卷调查的标准。

1.3 统计方法 收集到的数据采用 SPSS 进行统计分析。首先,计算每一道题目的答错率,参考 Treagust 等^[1]提出的相异概念判定标准,设定答错率超过 50% 为强相异概念,其他的为弱相异概念。随后,统计各题不同性别的错误率、平行班和实验班的班级错误率,利用 χ^2 检验相异概念在性别和班级层次的差异显著性, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 研究结果与讨论

2.1 高中生“细胞的物质输入和输出”主题相异概念整体分析 回收问卷后,首先对各题的答错率进行统计,答错率超过一半的题有第 8、9、14、19、20、21、

实践研究”,No.XC-b/2020/19)

主要参考文献

- [1] 王镜岩,朱圣庚,徐长法.生物化学·3 版[M].北京:高等教育出版社,2002: 113.
- [2] 朱正威,赵占良.普通高中教科书教师教学用书·生物学 1 [M].北京:人民教育出版社,2019: 152-153.
- [3] 魏 健,江路易,宋保亮.胆固醇的内源合成与小肠吸收[J].生命科学,2015,27(7): 847-853.
- [4] 黄 勋.细胞内胆固醇运输[J].生命的化学,2014,34(3): 346-353.
- [5] 廖雅成,宋保亮.胆固醇的代谢调控与细胞内运输机制[J].科技导报,2016,34(13): 53-56.◇