

鱼类脂肪酸 β -氧化研究进展

宁丽军¹, 李加敏², 孙胜香³, 杜震宇^{3*}

(1. 华南农业大学海洋学院, 广东 广州 510642;

2. 中国海洋大学水产学院, 山东 青岛 266003;

3. 华东师范大学生命科学学院, 水生动物营养与环境健康实验室, 上海 200241)

摘要: 脂肪酸 β -氧化是动物脂肪酸分解代谢的主要途径, 在动物生理活动的能量供应和代谢内稳态的维持方面具有举足轻重的作用。在哺乳动物中, 关于脂肪酸 β -氧化的研究已有大量报道, 但是在鱼类中, 脂肪酸 β -氧化研究相对较少。随着水产养殖业对提高饲料脂肪分解供能和降低鱼体脂肪的要求日益迫切, 鱼类脂肪酸 β -氧化反应及其组成和调控体系越来越受到学界和产业界的关注。为此, 本文从鱼类脂肪酸 β -氧化体系组成和关键酶系、 β -氧化的组织和底物特异性、 β -氧化体系调控因子以及鱼类脂肪酸 β -氧化的影响因素等几个方面全面综述了鱼类脂肪酸 β -氧化的研究进展, 并比较了鱼类脂肪酸 β -氧化反应及其组成和调控体系在鱼类与哺乳动物之间, 乃至不同鱼种之间的异同, 以期为人们更深入地理解鱼类脂代谢与调控体系并开展相关应用研究提供有价值的参考资料。

关键词: 鱼类; 脂肪酸 β -氧化; 线粒体; 过氧化物酶体; 能量; 代谢调控

中图分类号: S 963

文献标志码: A

当前, 随着鱼粉等优质饲料蛋白源的日益匮乏, 学界和产业界都希望能通过各种技术手段提高饲料脂肪分解供能以减少蛋白质的供能比例, 从而发挥脂肪的“蛋白质节约效应”, 提高饲料蛋白质的利用效率。另一方面, 当前养殖鱼类普遍出现以脂肪严重沉积为表型的代谢综合征, 导致生长减缓、抗逆性能下降、食用品质受损, 严重阻碍水产业的可持续发展。基于以上原因, 鱼类的脂代谢研究, 尤其是鱼类的脂分解代谢, 已经逐渐成为当前鱼类营养生理学的研究热点。在动物的脂分解代谢中, 从甘油三酯解离的游离脂肪酸需要在线粒体或过氧化物酶体中进行氧化分解, 才能转化为乙酰辅酶A (CoA)进入TCA循环/氧化磷酸化产生ATP。因为脂肪酸在线粒体或过氧化物酶体中的氧化分解大多起始于羧基端的第二位(β -位)碳原子, 故名 β -氧化。脂肪酸的 β -氧化是动物体内最主要

的脂分解反应之一, 也是脂肪酸最终彻底分解为乙酰辅酶A的主要分解途径和脂源ATP产生的最主要来源。在哺乳动物中, 脂肪酸 β -氧化已有大量研究, 并已成为肥胖、糖尿病、心血管疾病等代谢综合征防治的重要代谢靶标, 但是在鱼类中, 脂肪酸 β -氧化研究相对较少, 极大地影响了人们对鱼类脂代谢机制的理解和产业应用。基于此, 本综述系统总结了鱼类脂肪酸 β -氧化的相关研究进展, 以期为进一步开展鱼类脂分解代谢研究提供参考资料。

1 鱼类脂肪酸 β -氧化体系

1.1 脂肪酸 β -氧化的反应细胞器

线粒体(mitochondria)和过氧化物酶体(peroxisome)是脂肪酸 β -氧化的场所^[1-2]。通常情况下, 过氧化物酶体将多不饱和脂肪酸在内的长链脂肪酸氧化分解成较短链的脂肪酸, 后者继

收稿日期: 2018-12-20 修回日期: 2018-12-26

资助项目: 国家重点研发计划(2018YFD0900400); 国家自然科学基金(31830102)

通信作者: 杜震宇, E-mail: zydu@bio.ecnu.edu.cn

续作为线粒体 β -氧化的底物。在动物细胞中,线粒体的数量远多于过氧化物酶体,正常生理条件下,线粒体能氧化90%的脂肪酸^[3-4]。Crockett等^[5-6]对南极隆头鱼(*Notothenia gibberifrons*)的线粒体和过氧化物酶体进行 β -氧化底物选择性试验后发现,过氧化物酶体的 β -氧化底物种类比线粒体的更广泛,而线粒体则往往倾向于分解20碳以下的脂肪酸。此研究还表明,不同组织中线粒体和过氧化物酶体对脂肪酸 β -氧化的贡献率存在差异,在肝细胞中过氧化物酶体 β -氧化占总 β -氧化的比例超过30%,大于其他组织。在安大略鱒(*Salmo salar*)和一些淡水鱼中也发现,线粒体在除肝外的所有组织的脂肪酸 β -氧化中占主导地位,而过氧化物酶体 β -氧化在肝中显得更为重要^[5-7]。Baumgart等^[8]的研究进一步表明,在脂肪酸 β -氧化能量代谢中,过氧化物酶体的分解效率只为线粒体的一半。

1.2 脂肪酸 β -氧化关键酶

β -氧化相关酶系主要存在于过氧化物酶体和线粒体中。线粒体内,一个典型的脂肪酸 β -氧化反应分为5个步骤,即:活化(activation)、氧化(oxidation)、水合(hydration)、氧化(oxidation)和断裂(cleavage)。通常情况下,在细胞质中的长链游离脂肪酸(10个碳原子上)要首先被脂酰辅酶A合成酶所活化成为脂酰辅酶A,然后需要穿越线粒体的双层膜进入线粒体基质进行 β -氧化。而脂酰辅酶A要穿越线粒体双层膜,则需要通过“脂酰—肉碱穿梭系统”的转运。在这个转运过程中,长链脂酰辅酶A在线粒体外膜存在的肉碱—脂酰转移酶 I (CPT-I)的催化作用下,辅酶A基团被肉碱分子所取代,得到的脂酰肉碱继而在肉碱/脂酰肉碱移位酶的催化下,被运送通过线粒体内膜进入线粒体基质,之后又在线粒体内膜内侧上的肉碱/脂酰肉碱移位酶 II (CPT-II)作用下,释放出游离肉碱,同时与线粒体基质中的辅酶A结合再次形成脂酰辅酶A,开始进入 β -氧化的五步反应。而所释放的肉碱又被转运出线粒体,与细胞质中的脂酰相结合,再次在CPT-I和CPT-II的催化下将线粒体外的脂肪酸转运进入线粒体。如此往复,从而驱动线粒体 β -氧化的持续发生。目前已知,CPT-I是脂肪酸向线粒体内转移和脂肪酸 β -氧化的主要限速酶,因此,CPT-I已经成为哺乳动物和鱼类脂代谢调控研究

中的重要调控靶标节点。与线粒体不同,过氧化物酶体为单层膜,没有肉碱棕榈酰转移酶,其 β -氧化的第二步脱氢反应中为酰基辅酶A氧化酶和烯酰脱氢酶/3-羟酰辅酶A,但是其他步骤则基本与线粒体酶系相同^[9]。

大量研究表明,鱼类和哺乳动物的脂肪酸分解代谢相关酶系和反应路径基本相同^[10-13]。然而,鱼类 β -氧化相关酶的活性在不同鱼种间则存在一定的差异。比如角鲨(*Heterodontus francisci*)的心肌和肝脏的CPT活性不到草鱼(*Ctenopharyngodon idella*)等硬骨鱼类相同组织活性的5%,而另一种圆口类的盲鳗(*Myxiniiformes*)的CPT活性也只占到硬骨鱼类的10%,然而各硬、软骨鱼类间的羟脂酰辅酶A脱氢酶的活性却相差不大^[14]。另外,海水鱼类和哺乳动物的比较生理生化研究发现,尽管海水鱼类的天然饵料中含有更为丰富的适宜过氧化物酶体进行 β -氧化的长链多不饱和脂肪酸(PUFA),但事实上其体内的过氧化物酶体执行脂肪酸 β -氧化的比例并不高,如鲱(*Clupea harengus*)线粒体关键酶CPT与过氧化物酶体的关键酶—酰基辅酶A氧化酶的比值为8.1,海水性盲鳗大于30,而该比值在成年鼠的为3.1^[15],这说明鱼类的线粒体和过氧化物酶体在 β -氧化中的分工可能与哺乳动物存在很大差异。

1.3 组织器官间的脂肪酸 β -氧化活性差异

很多文献表明,鱼类的不同组织和器官的 β -氧化活性存在较大差异。肝、红肌、白肌、心肌、肾和肠是拥有线粒体和过氧化物酶体较多的器官组织。红肌、心肌和肠一般被认为拥有较高的 β -氧化活性,而肝、肾和白肌相对较低,另外,肝脏还具有相对较高的过氧化物酶体 β -氧化活性^[16-20]。目前,人们已经意识到,不同组织器官的 β -氧化活性的差异与组织器官的功能特异性和其对能量需求的不同有关^[20-25]。如在动物心肌中,心肌细胞虽然拥有包括糖类和脂肪在内的广泛能量代谢底物,但是在摄入高脂食物或饥饿时,脂肪首先被动员,导致在含糖量较低的状态下,大量游离脂肪酸从血液进入心肌,促使心肌细胞中的 β -氧化活性大大增加^[26]。而在鱼类红肌与白肌中,红肌是保障鱼类长时间持续游动的主要组织,其肌红蛋白普遍较高,且内含大量线粒体,使得其 β -氧化活性在几种组织中最强;相反,白肌负责鱼类剧烈游动能力,

短期而快速的作用特点决定了其能量主要来自无氧酵解代谢,因此白肌含脂少,含线粒体较少, β -氧化能力也较低^[21, 27]。此外,红肌与肝、白肌、心相比,其线粒体膜流动性最高,这也能促进 β -氧化活性的提升^[28]。

1.4 脂肪酸 β -氧化的底物差异性

研究发现,在多种鱼类中,单不饱和脂肪酸(MUFA)是 β -氧化的最适底物,饱和脂肪酸(SFA)和长链不饱和脂肪酸(LC-PUFA)的 β -氧化效率次之,而极长链不饱和脂肪酸(VLC-PUFA)特别是DHA的 β -氧化效率最低^[6]。Egginton^[29]研究发现,在最适条件下,鳟、鲑、鳗、金鱼(*Carassius auratus*)和口孵非鲫饲料中的MUFA比其他脂肪酸更能促进CPT活性的升高。Torstensen等^[30]用菜籽油替代安大略鳟饲料中的鱼油,发现18:1n-9、22:1n-11、18:2n-6和18:3n-3在所有测定的组织中均能被很好地代谢分解,而DHA则在所有组织中进行沉积。以上现象可能是由于MUFA的脂肪柔性更大,去饱和酶对它的亲和性较其他脂肪酸更强。另外,水体中的浮游藻类与浮游动物中含MUFA较高,所以优先利用MUFA作为分解供能的底物,也是鱼类长期适应环境的结果,而DHA在组成磷脂成分构造上在双分子层呈特殊的六边形构造,较难被氧化^[30-31]。

Kiessling等^[32]的研究进一步表明,在虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*)中,将不同氧化速率的两种脂肪酸同时作为底物时,得到的 β -氧化速率并不是二者的叠加,而取决于氧化速率较快的那种脂肪酸。这表明,不同脂肪酸存在一个共同的氧化位点,而氧化酶一次只能氧化一种脂肪酸,所以脂肪酸的 β -氧化速率和顺序取决于 β -氧化对不同脂肪酸底物的亲和力和浓度。

2 鱼类脂肪酸 β -氧化的调控机制

鱼类脂肪酸 β -氧化是重要的脂代谢反应途径,受到精密的调控。然而,这部分内容的研究至今仍然较为缺乏,目前已有的研究主要从内分泌、核调控受体和miRNA几方面开展。

2.1 激素调控

包括鱼在内的许多动物中,调控脂肪酸代谢的主要激素有胰岛素和胰高血糖素。胰岛素与脂肪酸 β -氧化呈负相关,而胰高血糖素则与脂

肪酸 β -氧化呈正相关。在鱼体内,胰岛素分泌不足或受到抑制,比如动物处于饥饿状态时,胰高血糖素水平升高,能在较短时间内促使更多的甘油三酯分解后的游离脂肪酸进入 β -氧化体系,同时增强 β -氧化体系的代谢活性,从而释放更多的能量^[33]。这种 β -氧化的快速调节主要是通过调节脂肪酸 β -氧化的通路活性来实现的,主要的调节机制有共价调节(磷酸化/去磷酸化)和变构调节。在共价调节中,胰高血糖素升高,膜受体通过G蛋白耦联受体激活膜上的腺苷酸环化酶作用于ATP,生成第二信使cAMP,使依赖cAMP的蛋白激酶A磷酸化,发生级联激活反应,从而调节脂类 β -氧化相关酶类。例如,在饥饿时,腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)通过共价调节细胞骨架成分磷酸化激活CPT1^[34]。在变构调节中,脂肪酸合成中间产物是 β -氧化中一些酶的变构剂,它们可以对这些酶进行变构调节。许多研究表明,脂代谢 β -氧化中,乙酰辅酶A羧化酶活动的产物丙二酸单酰辅酶A能够变构下调CPT1、长链脂酰辅酶A脱氢酶的活动,从而减弱脂肪酸的 β -氧化^[35-36]。

2.2 核受体调控

除了激素介导的快速共价调节和变构调节之外,脂肪酸 β -氧化还受到核受体介导的慢调节。这种调节主要是通过对一大类核受体的表达水平和活性进行调节,从而诱发由这些核受体控制的下游脂代谢相关基因的表达改变^[37-38]。大量的研究表明,过氧化物酶体增殖激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)是控制脂肪分解代谢的主要核受体之一。PPARs是一类核激素超家族受体,共存在 α 、 β 、 γ 3个亚型,在脂肪酸 β -氧化的调控中, α 和 β 亚型起促进 β -氧化的调控作用,其中 α 亚型主要在肝脏中起作用, β 亚型则在各组织中起作用^[39-41],而 γ 亚型参与脂肪酸 β -氧化的调控过程^[42]。在哺乳动物中,自1990年在鼠中发现PPARs以来,其对动物脂代谢的调控作用和机理过程的研究逐渐完善^[43]。一般认为,包括PPAR α 在内的PPARs家族的调控过程大致为特定配基与转录因子PPARs结合激活,激活的PPARs与亲脂性的9-顺式视黄酸类受体(RXR)形成异二聚体功能转录单位,转录单位与DNA上的目的基因反应元件(PPRE)结合,从而激活转录。其调控编码脂肪酸 β -氧化的相关

基因包括脂蛋白脂肪酶、脂肪酸结合蛋白(FABP)、CPT、酰基辅酶A氧化酶、硫解酶和其他蛋白因子^[44-46]。目前,在哺乳动物中,已发现的特定PPARs配基有天然脂肪酸、类二十烷类(白三烯)、降脂药(α 型Wy 14,643)、前列腺素J2和抗糖尿病药物(γ 型噻唑烷二酮)等^[12]。

近年来,越来越多的研究表明,在鱼类中也存在着与哺乳动物类似的PPAR调控通路,某些鱼的PPAR α 也可与特定配基结合从而调控脂肪酸的 β -氧化^[47]。Ibabe等^[48]证实PPARs 3种亚型均存在于鲮(*Mugil cephalus*)中,PPAR α 在肝组织中表达最显著,这与哺乳动物相似。Leaver等^[49]等通过对欧洲鳎(*Pleuronectes platessa*)、金头鲷(*Sparus aurata*)两种鱼的PPARs基因序列定位和系统进化分析,表明其与哺乳动物PPARs基因类似,其PPAR α 的激活物成分也与哺乳动物PPAR α 的配基相似。同哺乳动物PPARs一样,Boukouvala等^[12]认为花鲈(*Lateolabrax japonicus*)也能够以9-顺式同维甲酸二聚体形式同型识别结合到PPRE,此外实验还发现天然的脂肪酸和人工合成的降脂药均能作为PPAR α 和PPAR β 的配基。

在有关鱼类脂肪酸 β -氧化受核受体调控的研究中,金头鲷CPT1 α 在肌肉和肝脏中的表达均更受PPAR β ,而不是PPAR α 或PPAR γ 调节,提示其脂肪酸 β -氧化可能是受PPAR β 调控,而不是PPAR α ^[50]。在更早的研究中则认为安大略鳟PPAR γ 是调节其脂肪酸 β -氧化的关键核受体。然而,需要说明的是,这些研究均主要在mRNA水平开展,尚没有得到蛋白和磷酸化蛋白水平的验证。近年来,Ning等^[51]在口孵非鲫PPAR α 上的一系列工作表明,与哺乳动物PPAR α 调控脂肪酸 β -氧化相类似,口孵非鲫脂肪酸 β -氧化同样受PPAR α 所调控。口孵非鲫PPAR α 激活后主要是通过线粒体增殖、提升线粒体脂肪酸 β -氧化活性以及上调CPT1a、ACO等PPAR α 靶基因表达来实现脂肪分解^[51-52]。此外,这些工作也表明,肝脏是口孵非鲫PPAR α 激活后的靶标调控组织,但其调控活性较弱,低于啮齿动物。不过与哺乳动物存在PPAR α 转录、蛋白表达水平和PPAR α 磷酸化水平调控脂肪酸 β -氧化不同,目前的初步研究表明口孵非鲫在蛋白层面的去磷酸化修饰似乎是口孵非鲫PPAR α 激活 β -氧化降脂的机制之一,只有当激活效应足够强时,才能通过上调PPAR α 的转录水平和总蛋白表达水平作为进一步的补充

机制^[51-52],然而,这一PPAR α 的激活机制仍需要在其他鱼类中作进一步的验证。

2.3 miRNA调控

miRNA (microRNA)是一类普遍由18~25个核苷酸组成的非蛋白编码小RNA分子,它可通过与其靶基因mRNA上3'UTR区序列互补配对,以抑制该靶基因的转录后表达而调控细胞凋亡、分化以及癌症等多种生理代谢过程。自从最早在线虫的发育筛选中发现miRNA以来,现已发现其在动物、植物和病毒中都有表达^[53-54]。近年来的研究表明,miRNA分子能够调控哺乳动物包括脂肪酸 β -氧化在内的脂代谢过程^[55-58]。基于miRNA在脂代谢调节中的潜在重要功能,近年来研究人员也开展了鱼类miRNA与脂代谢的相关性研究。初步研究表明,使用高饱和脂肪酸饲喂口孵非鲫后,口孵非鲫miR-29a可通过对SCD表达的调节影响脂代谢平衡^[59]。而高脂饲喂团头鲂(*Megalobrama amblycephala*) miR-30c和铜诱导黄颡鱼(*Pelteobagrus fulvidraco*) miR-205可能作用于FAS和SCD靶基因参与脂沉积代谢^[60]。此外,对饲喂后虹鳟miRNA序列检测发现,miR-33和miR-122b的高表达伴随肝脏CPT1a和CPT1b下调,提示和哺乳动物同源的miRNA在鱼类脂肪酸 β -氧化中也存在调控作用^[61]。类似地,对虹鳟腹腔注射miR-122抑制剂后,脂肪酸 β -氧化关键酶3-羟酰辅酶A脱氢酶基因显著上调^[62]。对高脂饲喂的吉富口孵非鲫(GIFT *Oreochromis niloticus*)进行高通量测序和在体miRNA沉默处理也发现,高脂饲料可能通过依赖miR-205-5p调控下调乙酰辅酶A羧化酶 β 基因表达,间接减少丙二酰辅酶A对CPT1的拮抗作用,从而促进鱼肝脏的脂肪酸 β -氧化^[63-64]。以上相关研究表明特定miRNA对鱼类脂肪酸 β -氧化调控存在潜在的调控功能,但其深入机制仍有待阐明。

3 鱼类脂肪酸 β -氧化的影响因素

鱼体脂肪酸的 β -氧化还受许多因素影响,包括营养状况、生长发育的阶段生理状况、环境因子(温度、低氧、盐度)、饲料成分(脂肪源、肉碱水平等)和外源性化学物质等。

3.1 生理因素

生长阶段 鱼的生长阶段与其 β -氧化能力有着密切的关系^[19, 65-66]。Stubhaug等^[67]发现同

龄的安大略鳟中,肝、白肌和红肌3个组织的 β -氧化能力与鱼的体质量成正相关。而Frøyland等^[20]通过对安大略鳟幼鱼和成鱼的比较发现,不同龄鱼的线粒体与过氧化物酶体 β -氧化能力不同,幼鱼的脂肪酸分解能力比成鱼更强,这一结果也与前人研究得到的幼龄鱼往往比成鱼体脂成分更少一致^[68]。此外,处于特定生长期的鱼通常需要更高的能量,Stubhaug等^[66]研究表明,当安大略鳟处于高能量需求的降海银化期时,其 β -氧化能力增强,此时用植物油源会抑制其 β -氧化能力。Kiessling等^[69]对非产卵期与产卵期雌性鳟进行比较,发现产卵期耗氧增加,此时白肌利用脂类 β -氧化活动增强。因此,鱼类在不同生理阶段的脂肪酸 β -氧化活性变化是与其特定生理阶段的能量需求相适应的。

营养状况 对于大多数处于饥饿期、尤其是长期饥饿期的动物而言,脂肪酸是其主要的能量来源,动物通过对 β -氧化的调节以满足饥饿期的能量需求。Kiessling等^[70]对饥饿5周的虹鳟的脂肪酸 β -氧化研究发现,饥饿期虹鳟红肌的线粒体数量远多于白肌,且红肌含有比白肌更高的单不饱和脂肪酸和较低的高度不饱和脂肪酸。相应的,其红肌和肝的线粒体 β -氧化效率分别增加2.5和1.7倍,CPT1对其抑制剂丙二酰辅酶A的敏感性分别下降67%和90%,相应的,所有组织中PPAR α 、PPAR β 的表达量均有所上调^[71]。

3.2 环境因素

水温 温度是动物维持正常生理功能不可缺少的关键因子。许多研究表明,低温驯化后的鱼类,其机体特别是骨骼肌对脂的 β -氧化能力明显增强。相反,热驯化后,机体能量代谢活动由脂分解转向碳水化合物的氧化代谢^[72-74]。在给定实验温度下,低温驯化比高温驯化的杜父鱼(*Myoxocephalus scorpius*)拥有更高的丙酮酸与棕榈酸氧化速率^[75]。Guderley等^[76]发现低温驯化的虹鳟肌肉的 β -氧化能力明显升高。Rodnick等^[77]对斑纹鲈(*Morone saxatilis*)的研究也得到了类似结果。Jones等^[78]表示鱼在低温环境下普遍会增加脂的氧化活动,而从分离的线粒体中也发现,其供能活动更偏向于脂的 β -氧化。

低温驯化后 β -氧化能力的升高,可能是由于线粒体本身属性对环境的适应性造成的。如鱼体通过增加膜流动性、线粒体嵴表面积、线粒

体蛋白量等来共调节线粒体有氧代谢的发生^[79-80]。同时Kolodziej等^[81]认为,低温时,鱼体线粒体膜流动性增加,CPT1对丙二酰辅酶A抑制敏感性降低,从而增加 β -氧化能力。

低氧 缺氧条件下,作为需氧的反应,即脂肪酸 β -氧化代谢反应会受到抑制。此外,Sheridan等^[82]认为缺氧条件下,儿茶酚胺类激素分泌上升,脂分解会造成游离脂肪酸的短暂上升。Plisetskaya^[83]认为外界缺氧环境会造成七鳃鳗(*Lampetra japonicum*)血浆游离脂肪酸和血糖水平升高,但 β -氧化未明显升高。而Van等^[84]将鲤(*Cyprinus carpio*)和虹鳟分别置于0.3 kPa和4.8 kPa的缺氧状态, β -氧化代谢降低。进一步的研究表明,缺氧可以激活机体儿茶酚胺类去甲肾上腺素的分泌,而大部分组织中存在的儿茶酚胺类去甲肾上腺素 β 1和 β 3受体抑制 β -氧化活性,只有少部分组织通过 β 2受体促进 β -氧化发生,但在更强的儿茶酚胺类去甲肾上腺素 β 1和 β 3受体作用下,缺氧最终造成 β -氧化的抑制^[85]。

盐度 许多溯河性鱼类研究表明,其在从淡水到海水的生活环境转换中,相关组织器官的 β -氧化能力和 β -氧化的优先底物均会发生变化。在淡水生长期的安大略鳟幼鱼各组织中,过氧化物酶体 β -氧化能力较强;而当转移到海水后,肝和红肌中的过氧化物酶体 β -氧化能力减弱, β -氧化作用几乎全在线粒体中进行^[66]。Kiessling等^[65]比较了虹鳟在淡、海水生长期的红、白肌 β -氧化能力后发现,淡水饲养时, β -氧化相关酶3-羟酰—辅酶A脱氢酶在红肌中上升,白肌中下降;而在海水中饲养时,这种酶在白肌和红肌中直到成熟均保持稳定。Tocher等^[86]对安大略鳟幼鱼研究发现,在海水生活期前,肝AA/EPA比例较高,但当安大略鳟进入海水生活期后该比值却降低,推测这与在不同渗透压下脂肪酸 β -氧化体系对脂肪酸底物的选择性发生改变有关。可见,在不同盐度下,鱼类脂肪酸 β -体系的活性及其优先分解底物均存在差异性。

环境污染物 自然水体中的环境污染物对鱼类的生殖发育、免疫和内分泌调控具有干扰作用,近年来,越来越多的研究表明,环境污染物对鱼类的营养代谢亦有影响。其中,对脂代谢干扰效应尤为显著。农药是水体环境污染物主要成分,Pedrajas^[87]向金头鲷体内注射0.15 mg/kg农药狄氏剂2 d和7 d后发现,狄氏剂

可显著提高肝脏中过氧化物酶体的蛋白含量,并增加棕榈酰基辅酶A氧化酶的活性,其活性可达对照组的9.3倍。Mather-Mihaich等将^[88]斑点叉尾鲷(*Ictalurus punctatus*)分别暴露于浓度为0%、10%、20%和40%的漂白硫酸盐纸浆及造纸废水中1、3、7和14 d,结果表明,鱼体肝脏中与过氧化物酶体 β -氧化相关的棕榈酰辅酶A和月桂酰辅酶A氧化酶活性均显著增加。

当前,随着全球药物消耗量的提高以及处理不当,使得药物亦成为水体中重要的环境污染物之一。贝特类(Fibrates)属于人用降脂药物,是PPAR α 的激活剂,介导过氧化物酶体和线粒体中的脂肪酸的 β -氧化。在水体残留的贝特类药物对鱼类的影响研究中发现,虹鳟腹腔分别注射环丙贝特(ciprofibrate, 35 mg/kg鱼体质量)和吉非罗齐(gemfibrozil, 152 mg/kg鱼体质量)2~3周后,可显著提高肝脏中脂酰辅酶A氧化酶的活性,这表明环丙贝特和吉非罗齐可增加肝脏中过氧化物酶体的脂肪酸 β -氧化效率^[89-90]。另一项研究亦发现,非诺贝特可提高草鱼的脂肪酸氧化效率,从而减少全鱼和肝脏中的脂肪和高度不饱和脂肪酸(EPA和DHA)的含量^[91]。目前,环境污染物调节鱼类脂肪酸 β -氧化的机制还没有明确定论,猜测其可能是鱼类应对外源刺激的一种自身保护防御机制。通过调整机体代谢路径,包括提高过氧化物酶体增殖,增加线粒体和过氧化物酶体中脂肪酸的 β 氧化效率,从而缓解外源物质对机体的干扰和损伤。同时通过增加体脂的分解代谢,为机体的应激反应提供充足的能量来源。

3.3 饲料因素

脂肪源 许多报道表明,鱼体组织 β -氧化能力与饲料中脂肪酸组成有密切关系^[23, 66, 92]。研究表明,安大略鳟在较高水温下,以60%菜籽油部分替代鱼油可显著提高鱼体红肌和肝的 β -氧化能力^[93]。Stubhaug等^[22]在相关的研究中,也得到了类似的结果。Bell等^[94]认为当饲料中除DHA外的其他脂肪酸浓度较高时,更多的脂肪酸会进入 β -氧化路径被分解。而Mourente等^[24]以鱼油为对照组,将菜籽油、亚麻籽油和橄榄油分别以60%比例替代金头鲷饲料中的鱼油,发现各饲料替代组的 β -氧化效率与鱼油对照组相比均无显著影响。Morais等^[95]用植物油大量替代安大略鳟

饲料中的鱼油,发现对脂肪酸 β -氧化活性也无明显影响。事实上,不同油源对鱼类脂肪酸 β -氧化的影响,更多地源自于不同油源所含有的脂肪酸与 β -氧化优先底物的匹配性差异。如能选用匹配鱼类脂肪酸 β -氧化底物特异性的油源,便能提高鱼类脂肪酸 β -氧化供能效率。

脂肪水平 营养代谢中,由于脂肪在鱼类能量利用中存在节约蛋白的作用,使得高脂饲料在水产中大量应用。但同时,高脂饲料的应用在影响鱼类机体营养代谢的同时,对其自身的脂肪酸代谢也产生着直接的影响。Du等^[25]对草鱼饲喂不同含量的不同脂肪源饲料后发现,高脂饲料造成鱼类出现脂肪沉积、代谢障碍的一个重要原因是持续的高脂摄入超过脂肪酸 β -氧化体系的分解能力,而不能分解的游离脂肪酸又继续引发炎症因子上升、氧化应激加剧等脂毒性效应,反过来造成细胞损伤、线粒体等细胞器结构破坏,导致脂肪酸 β -氧化体系受损,脂肪分解能力下降,从而造成恶性循环,加剧脂肪积累。而高脂饲料中过高的不饱和脂肪酸的存在,又会加剧体内的氧化应激,使得脂肪酸 β -氧化活性进一步下降。由此,杜震宇等^[25]提出了基于脂肪酸 β -氧化体系受损的鱼类脂肪沉积模型。此外,高脂饲料所导致的脂肪酸 β -氧化体系受损、活性下降也已在多种鱼类中被证实^[25, 60, 63-64]

营养性添加剂 基于脂肪酸 β -氧化在能量代谢中的重要作用,已有一些饲料添加剂以促进脂肪酸 β -氧化作为其主要功能之一。其中,肉碱、胆碱和甜菜碱是季铵型化合物,提供甲基供体,通过促进线粒体 β -氧化能力,增加对脂肪的利用,进而达到节约饲料蛋白的作用。此外,一些研究也发现,其他一些营养性添加剂也可通过促进脂肪酸 β -氧化发挥功能,其中,以维生素为典型的代表。

L-肉碱(L-carnitine),又称维生素BT和 β -羟基- γ -三甲胺丁酸,是一种类氨基酸,可在肝脏中合成并转运至其他组织^[96-97]。如前所述,L-肉碱是动物线粒体脂肪酸 β -氧化体系的组成成分,在脂肪酸转运进入线粒体过程中起到关键作用。因此,L-肉碱在哺乳动物和鱼类脂肪酸 β -氧化的调控中一直处于中心环节。当前,L-肉碱作为降脂因子已经受到鱼类营养学家的重视,并在鱼类养殖实践中大量应用。在安大略鳟中的

研究发现, L-肉碱可降低组织脂肪含量, 提升肝组织和肝细胞对¹⁴C标记的棕榈酸的氧化能力^[98]; 而Li等^[99]在斑马鱼(*Danio rerio*)中的研究进一步表明添加L-肉碱后可提高组织肉碱含量, 增强线粒体β-氧化能力和上调CPT1的基因表达, 降低体脂。Li等^[100]和Pan等^[101]进一步通过在饲料中添加肉碱合成酶抑制剂, 构建低肉碱斑马鱼和尼罗口孵非鲫模型, 其研究结果表明, 肉碱含量的降低可显著抑制肝脏线粒体β-氧化效率, 降低细胞对脂肪的分解, 增加肝脏脂肪沉积, 但同时也会补偿性增加线粒体β-氧化酶活性和CPT1的基因表达。Li等^[99-100]的研究进一步表明, 鱼类中添加肉碱或降低肉碱含量只影响线粒体的β-氧化体系, 但对过氧化物酶体的β-氧化体系无影响, 而这也说明鱼类中线粒体和过氧化物酶体β-氧化之间的协同作用与哺乳动物存在很大不同。

胆碱(choline), 又称2-羟基-N, N, N-三甲基乙铵, 是乙酰胆碱和磷脂酰胆碱的合成前体, 因此, 胆碱可以影响细胞的结构和功能, 是动物生长的基础营养物质^[102]。胆碱合成磷脂后, 将脂肪以脂蛋白的形式分泌到肝外, 减少脂肪在肝脏的沉积; 同时可增加脂肪的β-氧化, 促进机体对脂肪的利用, 因此胆碱也是动物脂肪沉积的重要调控因子^[103]。鱼类具有合成胆碱的能力, 但由于目前养殖上过多采用高能饲料和饱食性投喂, 使得鱼类自身合成的胆碱不能满足需要, 需额外添加, 以维持机体对能量的高效利用。对团头鲂和瓦氏黄颡鱼(*P. vachelli*)的研究表明^[104-105], 添加胆碱会通过上调脂肪转运关键因子apoB和MTTP的基因表达, 促进脂肪分泌至肝脏外部, 而这也被认为是鱼类中胆碱降低肝脂的最主要原因。但在吉富口孵非鲫幼鱼中发现^[106], 适宜浓度的胆碱可通过降低脂肪酸合成酶(FAS)活性和增加肉碱脂酰转移酶1(CPT1)的活性达到降脂的效果。这表明, 在鱼类中, 胆碱不仅可以通过增加肝脏脂肪的外分泌, 还可通过增强脂肪酸的β-氧化来调控肝脂沉积。

甜菜碱(betanine), 又称为三甲基甘氨酸, 三甲铵乙内酯, 为机体内一些与脂肪代谢有关的物质提供甲基, 直接参与甲基化反应, 通过促进脂肪分解、转移和抑制脂肪生成来促进脂质代谢, 从而减少肝中脂肪沉积以抑制脂肪肝生成^[107-108]。在鱼类的研究中发现, 甜菜碱可以通过促进脂肪酸的β-氧化以改善脂肪代谢。在对

短盖巨脂鲤(*Piaractus brachypomus*)的研究中发现, 甜菜碱可增加肝脏和肌肉中游离型和酸不溶型肉碱含量, 从而促进线粒体中脂肪酸的β-氧化^[109]。在团头鲂的肝脏中也发现, 饲料中添加甜菜碱后会降低FAS和增强CPT1、PPAR α 及MTTP的转录调控, 从而促进机体抑制脂肪酸合成, 增强脂肪酸β-氧化和肝内脂肪转运, 达到缓解高脂引起的肝脂过多沉积的现象^[110]。因此, 这些研究充分表明, 甜菜碱可通过增强脂肪酸的β-氧化以调控脂质代谢。由于甜菜碱与胆碱一样, 都可促进肝脂转运至肝外并增强脂肪酸β-氧化, 因此二者降脂的功效类似。

维生素是动物维持自身健康和促进生长发育所必需的一类微量小分子化合物。传统上, 鱼类营养学主要关注不同鱼类的维生素需要量及其对鱼类生长的影响^[111]。但近年来, 也有研究表明维生素A(V_A)、维生素C(V_C)、维生素D(V_D)和肌醇等也可影响鱼类的脂肪酸β-氧化。在斜带石斑鱼(*Epinephelus coioides*)中的研究表明, V_A添加量为2 000~4 000 IU/kg时, 尽管增强了肝脏HSL活性, 但降低了CPT1活性, 同时又增加了FAS的活性和基因表达, 从而使得肝脏脂肪含量增加, 这表明V_A在石斑鱼中或许会抑制线粒体脂肪酸β-氧化效率^[112]。

在虹鳟中的研究表明, 在饥饿过程中, 肝脏的V_C含量减少, 伴随着长链脂酰肉碱减少和游离型肉碱增加, 提升V_C可能通过影响肉碱合成进而影响脂肪代谢^[113]。在对普安银鲫(*C. auratus gibelio*)的研究也证实, 在仔鱼发育期, 30 mg/L的V_C溶液浸泡可增加CPT1的活性^[114]; 但在胚胎发育期, 该浓度V_C浸泡不影响CPT1的活性^[115]。因此, V_C可通过改变线粒体β-氧化过程中的脂酰肉碱含量和CPT1活性影响脂肪沉积。

对V_D的研究表明, 在饲料V_D浓度为2 000~4 000 IU/kg时, 斜带石斑鱼肝脏CPT1活性显著降低, 但由于又同时分别增加和降低了HSL和FAS活性, 从而使得肝脏脂肪减少^[112]。而对斑马鱼的近期研究显示, V_D合成相关基因Cyp2r1基因缺失后会降低斑马鱼脂肪组织V_D含量, 损伤线粒体功能, 抑制线粒体脂肪酸β-氧化效率, 增加脂肪组织中脂肪的堆积; 而添加V_D后会恢复上述代谢过程, 但肝脏中并未呈现这样的效果, 因此鱼类中V_D对线粒体β-氧化的影响存在组织特异性^[116]。

在对草鱼的研究发现, 不同饲料浓度的肌醇都可增加肝脏和肌肉中的CPT1酶活性, 降低肌肉脂肪含量, 但却增加肝脏脂肪含量^[17]。研究认为, 这种组织差异与脂肪酸合成相关酶ACC和CPT1的相对活性变化有关, 实验发现, 饲料中添加肌醇, 草鱼肌肉中ACC活性增幅小于CPT1, 但在肝脏中ACC活性增幅大于CPT1, 从而出现肝脏和肌肉脂肪含量变化相反的现象^[17]。

目前, 尽管已有一些研究发现多种维生素可以影响线粒体 β -氧化效率和脂肪积累, 但详细的机制尚需进一步的研究。

4 前景与展望

综上所述, 脂肪酸 β -氧化是一个复杂的代谢过程, 并受到体内和体外多种调控机制的影响。目前的研究表明, 鱼类的脂肪酸 β -氧化体系和哺乳动物有类似之处, 但在具体的酶学活性、特异性底物、调控元件、调控因子等方面, 鱼类和哺乳动物之间乃至不同鱼种间都存在一定差异。由于国际上从事鱼类脂肪酸 β -氧化的研究团队相对较少, 至今鱼类脂肪酸 β -氧化体系的运作细节和调控机制尚未得到充分阐明。随着集约化水产业的快速发展, 了解鱼类脂肪酸分解供能机制, 提高饲料脂肪的利用率, 节约宝贵的饲料蛋白质已经成为产业的发展需求。相信随着这一领域日益受到重视, 并伴随着一些新兴技术, 如基因编辑、高通量测序等在鱼类营养生理研究中的普遍应用, 人们对鱼类脂肪酸 β -氧化的研究必将进一步深入, 这必将有助于解决养殖鱼类体脂沉积问题, 并使得进一步节约饲料蛋白和降低生产成本成为可能。

参考文献:

- [1] Lazarow P B, De Duve C. A fatty acyl-CoA oxidizing system in rat liver peroxisomes; enhancement by clofibrate, a hypolipidemic drug[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1976, 73(6): 2043-2046.
- [2] Lazarow P B. Rat liver peroxisomes catalyze the beta oxidation of fatty acids[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1978, 253(5): 1522-1528.
- [3] Hovik R, Osmundsen H. Peroxisomal beta-oxidation of long-chain fatty acids possessing different extents of unsaturation[J]. *Biochemical Journal*, 1987, 247(3): 531-535.
- [4] Mannaerts G P, Debeer L J, Thomas J, *et al.* Mitochondrial and peroxisomal fatty acid oxidation in liver homogenates and isolated hepatocytes from control and clofibrate-treated rats[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1979, 254(11): 4585-4595.
- [5] Crockett E L, Sidell B D. Peroxisomal beta-oxidation is a significant pathway for catabolism of fatty acids in a marine teleost[J]. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 1993, 264(5): R1004-R1009.
- [6] Crockett E L, Sidell B D. Substrate selectivities differ for hepatic mitochondrial and peroxisomal beta-oxidation in an Antarctic fish, *Notothenia gibberifrons*[J]. *Biochemical Journal*, 1993, 289(2): 427-433.
- [7] Henderson R. Fatty acid metabolism in freshwater fish with particular reference to polyunsaturated fatty acids[J]. *Archives of Animal Nutrition*, 1996, 49(1): 5-22.
- [8] Baumgart E, Vanhooren J C, Fransen M, *et al.* Molecular characterization of the human peroxisomal branchedchain acyl-CoA oxidase: cDNA cloning, chromosomal assignment, tissue distribution, and evidence for the absence of the protein in Zellweger syndrome[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996, 93(24): 13748-13753.
- [9] Ruyter B, Dehli A, Ostlund F, *et al.* Peroxisome proliferator activated receptors in Atlantic salmon (*Salmo salar*): effects on PPAR transcription and acyl-CoA oxidase activity in hepatocytes by peroxisome proliferators and fatty acids[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, 1997, 1348(3): 331-338.
- [10] Buzzi M, Henderson R, Sargent J. The desaturation and elongation of linolenic acid and eicosapentaenoic acid by hepatocytes and liver microsomes from rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) fed diets containing fish oil or olive oil[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, 1999(2): 235-244.
- [11] Ibabe A, Grabenbauer M, Baumgart E, *et al.* Expression of peroxisome proliferator-activated receptors in

- zebrafish (*Danio rerio*)[J]. *Histochemistry and Cell Biology*, 2002, 118(3): 231-239.
- [12] Boukouvala E, Antonopoulou E, Favre-Krey L, *et al.* Molecular characterization of three peroxisome proliferator-activated receptors from the sea bass (*Dicentrarchus labrax*)[J]. *Lipids*, 2004, 39(11): 1085-1092.
- [13] Oxley A, Tocher D R, Torstensen B E, *et al.* Fatty acid utilisation and metabolism in caecal enterocytes of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) fed dietary fish or copepod oil[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2005, 1737(2-3): 119-129.
- [14] Moyes C, Buck L, Hochachka P. Mitochondrial and peroxisomal fatty acid oxidation in elasmobranchs[J]. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 1990, 258(3): 756-762.
- [15] Moyes C D, Suarez R K, Brown G S, *et al.* Peroxisomal β -oxidation: Insights from comparative biochemistry[J]. *Journal of Experimental Zoology*, 1991, 260(2): 267-273.
- [16] Bilinski E. Utilization of lipids by fish: I. fatty acid oxidation by tissue slices from dark and white muscle of rainbow trout (*Salmo gairdnerii*)[J]. *Canadian Journal of Biochemistry and Physiology*, 1963, 41(1): 107-112.
- [17] Bass A, Brdiczka D, Eyer P, *et al.* Metabolic differentiation of distinct muscle types at the level of enzymatic organization[J]. *European Journal of Biochemistry*, 1969, 10(2): 198-206.
- [18] Henderson R J, Tocher D R. The lipid composition and biochemistry of freshwater fish[J]. *Progress in Lipid Research*, 1987, 26(4): 281-347.
- [19] Torstensen B E, Lie Ø, Frøyland L. Lipid metabolism and tissue composition in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.)-effects of capelin oil, palm oil, and oleic acid-enriched sunflower oil as dietary lipid sources[J]. *Lipids*, 2000, 35(6): 653-664.
- [20] Frøyland L, Lie Ø, Berge R. Mitochondrial and peroxisomal β -oxidation capacities in various tissues from Atlantic salmon *Salmo salar*[J]. *Aquaculture Nutrition*, 2000, 6(2): 85-89.
- [21] Frøyland L, Madsen L, Eckhoff K M, *et al.* Carnitine palmitoyltransferase I, carnitine palmitoyltransferase II, and acyl-CoA oxidase activities in Atlantic salmon (*Salmo salar*)[J]. *Lipids*, 1998, 33(9): 923-930.
- [22] Stubhaug I, Frøyland L, Torstensen B E. β -Oxidation capacity of red and white muscle and liver in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.)-effects of increasing dietary rapeseed oil and olive oil to replace capelin oil[J]. *Lipids*, 2005, 40(1): 39-47.
- [23] Tocher D R, Fonseca-Madrigal J, Dick J R, *et al.* Effects of water temperature and diets containing palm oil on fatty acid desaturation and oxidation in hepatocytes and intestinal enterocytes of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. *Comparative biochemistry and physiology Part B: Biochemistry and molecular biology*, 2004, 137(1): 49-63.
- [24] Mourente G, Díaz-Salvago E, Bell J, *et al.* Increased activities of hepatic antioxidant defence enzymes in juvenile gilthead sea bream (*Sparus aurata* L.) fed dietary oxidised oil: attenuation by dietary vitamin E[J]. *Aquaculture*, 2002, 214(1-4): 343-361.
- [25] Du Z, Clouet P, Huang L, *et al.* Utilization of different dietary lipid sources at high level in herbivorous grass carp (*Ctenopharyngodon idella*): mechanism related to hepatic fatty acid oxidation[J]. *Aquaculture Nutrition*, 2008, 14(1): 77-92.
- [26] Grynberg A, Demaison L. Fatty acid oxidation in the heart[J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1996, 28(Suppl 1): S11-17.
- [27] Brett J. The respiratory metabolism and swimming performance of young sockeye salmon[J]. *Journal of the Fisheries Board of Canada*, 1996, 21(5): 1183-1226.
- [28] Morash A J, Kajimura M, McClelland G B. Intertissue regulation of carnitine palmitoyltransferase I (CPTI): mitochondrial membrane properties and gene expression in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 2008, 1778(6): 1382-1389.
- [29] Egginton S. Effect of temperature on the optimal substrate for β -oxidation[J]. *Journal of Fish Biology*, 1996, 49(4): 753-758.
- [30] Torstensen B E, Stubhaug I. β -Oxidation of 18: 3n-3 in atlantic salmon (*Salmo salar* L.) hepatocytes treated with different fatty acids[J]. *Lipids*, 2004, 39(2): 153-160.

- [31] Sargent J R, Tocher D R, Bell J G. The lipids. In: Halver J E, Hardy R W (eds) Fish nutrition[M]. New York: Academic Press, 2002: 181-257.
- [32] Kiessling K H, Kiessling A. Selective utilization of fatty acids in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum) red muscle mitochondria[J]. *Canadian Journal of Zoology*, 1993, 71(2): 248-251.
- [33] Cahill J G, Herrera M, Morgan A, *et al.* Hormone-fuel interrelationships during fasting[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 1966, 45(11): 1751-1769.
- [34] Hillgartner F B, Salati L M, Goodridge A G. Physiological and molecular mechanisms involved in nutritional regulation of fatty acid synthesis[J]. *Physiological Reviews*, 1995, 75(1): 47-76.
- [35] McGarry J D, Leatherman G F, Foster D W. Carnitine palmitoyltransferase I. The site of inhibition of hepatic fatty acid oxidation by malonyl-CoA[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1978, 253(12): 4128-4136.
- [36] Faergeman N J, Knudsen J. Role of long-chain fatty acyl-CoA esters in the regulation of metabolism and in cell signalling[J]. *Biochemical Journal*, 1997, 323(1): 1-12.
- [37] Robinson-Rechavi M, Carpentier A S, Duffraisse M, *et al.* How many nuclear hormone receptors are there in the human genome?[J]. *Trends in Genetics*, 2001, 17(10): 554-556.
- [38] Robinson-Rechavi M, Marchand O, Escriva H, *et al.* Euteleost fish genomes are characterized by expansion of gene families[J]. *Genome Research*, 2001, 11(5): 781-788.
- [39] Desvergne B, Ijpenberg A, Devchand P R, *et al.* The peroxisome proliferator-activated receptors at the cross-road of diet and hormonal signalling[J]. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 1998, 65(1-6): 65-74.
- [40] Price P T, Nelson C M, Clarke S D. Omega-3 polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression[J]. *Current Opinion in Lipidology*, 2000, 11(1): 3-7.
- [41] Berger J, Moller D E. The mechanisms of action of PPARs[J]. *Annual Review of Medicine*, 2002, 53: 409-435.
- [42] Dreyer C, Krey G, Keller H, *et al.* Control of the peroxisomal β -oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors[J]. *Cell*, 1992, 68(5): 879-887.
- [43] Passilly P, Schohn H, Jannin B, *et al.* Phosphorylation of peroxisome proliferator-activated receptor α in rat Fao cells and stimulation by ciprofibrate[J]. *Biochemical Pharmacology*, 1999, 58(6): 1001-1008.
- [44] Krey G, Braissant O, L'Horset F, *et al.* Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay[J]. *Molecular Endocrinology*, 1997, 11(6): 779-791.
- [45] Kersten S, Seydoux J, Peters J M, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor α mediates the adaptive response to fasting[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 1999, 103(11): 1489-1498.
- [46] Tan N S, Michalik L, Desvergne B, *et al.* Multiple expression control mechanisms of peroxisome proliferator-activated receptors and their target genes[J]. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2005, 93(2-5): 99-105.
- [47] Latruffe N, Cherkaoui M M, Nicolas-Frances V, *et al.* Regulation of the peroxisomal beta-oxidation-dependent pathway by peroxisome proliferator-activated receptor alpha and kinases[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2000, 60(8): 1027-1032.
- [48] Ibabe A, Grabenbauer M, Baumgart E, *et al.* Expression of peroxisome proliferator-activated receptors in the liver of gray mullet (*Mugil cephalus*)[J]. *Acta Histochemica*, 2004, 106(1): 11-19.
- [49] Leaver M J, Boukouvala E, Antonopoulou E, *et al.* Three peroxisome proliferator-activated receptor isoforms from each of two species of marine fish[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(7): 3150-3162.
- [50] Boukouvala E, Leaver M J, Favre-Krey L, *et al.* Molecular characterization of a gilthead sea bream (*Sparus aurata*) muscle tissue cDNA for carnitine palmitoyltransferase 1B (CPT1B)[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology-Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 2010, 157(2): 189-197.
- [51] Ning L J, He A Y, Li J M, *et al.* Mechanisms and metabolic regulation of PPAR α activation in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*)[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2016, 1861(9): 1036-1048.

- [52] Tamasi V, Miller K K, Ripp S L, *et al.* Modulation of receptor phosphorylation contributes to activation of peroxisome proliferator activated receptor alpha by dehydroepiandrosterone and other peroxisome proliferators[J]. *Molecular Pharmacology*, 2008, 73(3): 968-976.
- [53] Fernándezhernando C, Suárez Y, Rayner K J, *et al.* MicroRNAs in lipid metabolism[J]. *Current Opinion in Lipidology*, 2011, 22(2): 8692.
- [54] Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843-854.
- [55] Moore K J, Rayner K J, Suárez Y, *et al.* The role of microRNAs in cholesterol efflux and hepatic lipid metabolism[J]. *Annual Review of Nutrition*, 2011, 31: 49-63.
- [56] Christine E, Scott D, Murray S F, *et al.* miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by *in vivo* antisense targeting[J]. *Cell Metabolism*, 2006, 3(2): 87-98.
- [57] Iliopoulos D, Drosatos K, Hiyama Y, *et al.* MicroRNA-370 controls the expression of microRNA-122 and *Cpt1a* and affects lipid metabolism[J]. *Journal of Lipid Research*, 2010, 51(6): 1513-1523.
- [58] Gerin I, Clerbaux L A, Haumont O, *et al.* Expression of miR-33 from an SREBP2 intron inhibits cholesterol export and fatty acid oxidation[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(44): 33652-33661.
- [59] Qiang J, Tao Y F, He J, *et al.* miR-29a modulates SCD expression and is regulated in response to a saturated fatty acid diet in juvenile genetically improved farmed tilapia (*Oreochromis niloticus*)[J]. *Journal of Experimental Biology*, 2017, 220(8): 1481-1489.
- [60] Cui H Y, Chen Q L, Tan X Y, *et al.* MiR-205 mediated Cu-Induced lipid accumulation in yellow catfish *Pelteobagrus fulvidraco*[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(10): 2980.
- [61] Mennigen J A, Panserat S, Larquier M, *et al.* Postprandial regulation of hepatic microRNAs predicted to target the insulin pathway in rainbow trout[J]. *Plos One*, 2012, 7(6): e38604.
- [62] Mennigen J A, Martyniuk C J, Seiliez I, *et al.* Metabolic consequences of microRNA-122 inhibition in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*[J]. *BMC Genomics*, 2014, 15: 70.
- [63] Tao Y F, Qiang J, Bao J W, *et al.* miR-205-5p negatively regulates hepatic acetyl-CoA carboxylase β mRNA in lipid metabolism of *Oreochromis niloticus*[J]. *Gene*, 2018, 660: 1-7.
- [64] Tao Y F, Qiang J, Yin G J, *et al.* Identification and characterization of lipid metabolism-related microRNAs in the liver of genetically improved farmed tilapia (GIFT, *Oreochromis niloticus*) by deep sequencing[J]. *Fish and Shellfish Immunology*, 2017, 69: 227-235.
- [65] Kiessling A, Storebakken T, Åsgård T, *et al.* Changes in the structure and function of the epaxial muscle of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) in relation to ration and age: I. growth dynamics[J]. *Aquaculture*, 1991, 93(4): 335-356.
- [66] Stubhaug I, Lie Ø, Torstensen B. Fatty acid productive value and β -oxidation capacity in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) fed on different lipid sources along the whole growth period[J]. *Aquaculture Nutrition*, 2007, 13(2): 145-155.
- [67] Stubhaug I, Tocher D R, Bell J, *et al.* Fatty acid metabolism in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) hepatocytes and influence of dietary vegetable oil[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2005, 1734(3): 277-288.
- [68] Zhol S, Ackman R G, Morrison C. Storage of lipids in the myosepta of Atlantic salmon (*Salmo salar*)[J]. *Fish Physiology and Biochemistry*, 1995, 14(2): 171-178.
- [69] Kiessling A, Larsson L, Kiessling K H, *et al.* Spawning induces a shift in energy metabolism from glucose to lipid in rainbow trout white muscle[J]. *Fish Physiology and Biochemistry*, 1995, 14(6): 439-448.
- [70] Kiessling A, Johansson L, Storebakken T. Effects of reduced feed ration levels on fat content and fatty acid composition in white and red muscle from rainbow trout[J]. *Aquaculture*, 1989, 79(1-4): 169-175.
- [71] Morash A J, McClelland G B. Regulation of carnitine palmitoyltransferase (CPT) I during fasting in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) promotes increased mitochondrial fatty acid oxidation[J]. *Physiological and Biochemical Zoology*, 2011, 84(6): 625-633.
- [72] Thibault M, Blier P, Guderley H. Seasonal variation of

- muscle metabolic organization in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. *Fish Physiology and Biochemistry*, 1997, 16(2): 139-155.
- [73] Guderley H. Metabolic responses to low temperature in fish muscle[J]. *Biological Reviews*, 2004, 79(2): 409-427.
- [74] Windisch H S, Kathöver R, Pörtner H O, *et al.* Thermal acclimation in Antarctic fish: transcriptomic profiling of metabolic pathways[J]. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2011, 301(5): R1453-R1466.
- [75] Guderley H, Johnston I. Plasticity of fish muscle mitochondria with thermal acclimation[J]. *Journal of Experimental Biology*, 1996, 199(6): 1311-1317.
- [76] Guderley H, Gawlicka A. Qualitative modification of muscle metabolic organization with thermal acclimation of rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*[J]. *Fish Physiology and Biochemistry*, 1992, 10(2): 123-132.
- [77] Rodnick K J, Sidell B D. Cold acclimation increases carnitine palmitoyltransferase I activity in oxidative muscle of striped bass[J]. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 1994, 266(2): R405-R412.
- [78] Jones P L, Sidell B D. Metabolic responses of striped bass (*Morone saxatilis*) to temperature acclimation. II. Alterations in metabolic carbon sources and distributions of fiber types in locomotory muscle[J]. *Journal of Experimental Zoology*, 1982, 219(2): 163-171.
- [79] Tyler S, Sidell B D. Changes in mitochondrial distribution and diffusion distances in muscle of goldfish upon acclimation to warm and cold temperatures[J]. *Journal of Experimental Zoology*, 1984, 232(1): 1-9.
- [80] Guderley H, Pierre J S, Couture P, *et al.* Plasticity of the properties of mitochondria from rainbow trout red muscle with seasonal acclimatization[J]. *Fish Physiology and Biochemistry*, 1997, 16(6): 531-541.
- [81] Kolodziej M P, Zammit V A. Sensitivity of inhibition of rat liver mitochondrial outer-membrane carnitine palmitoyltransferase by malonyl-CoA to chemical-and temperature-induced changes in membrane fluidity[J]. *Biochemical Journal*, 1990, 272(2): 421-425.
- [82] Sheridan M A. Regulation of lipid metabolism in poikilothermic vertebrates[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology-Part B: Comparative Biochemistry*, 1994, 107(4): 495-508.
- [83] Plisetskaya E. Fatty acid levels in blood of cyclostomes and fish[J]. *Environmental Biology of Fishes*, 1980, 5(3): 273-290.
- [84] van Raaij M, Pit D S, Balm P H, *et al.* Behavioral strategy and the physiological stress response in rainbow trout exposed to severe hypoxia[J]. *Hormones and Behavior*, 1996, 30(1): 85-92.
- [85] van den Thillart G, Vianen G, Zaagsma J. Adrenergic regulation of lipid mobilization in fishes: a possible role in hypoxia survival[J]. *Fish Physiology and Biochemistry*, 2002, 27: 189-204.
- [86] Tocher D R, Bell J, Dick J R, *et al.* Polyunsaturated fatty acid metabolism in Atlantic salmon (*Salmo salar*) undergoing parr-smolt transformation and the effects of dietary linseed and rapeseed oils[J]. *Fish Physiology and Biochemistry*, 2000, 23: 59-73.
- [87] Pedrajas J, Lopez-Barea J, Peinado J. Dieldrin induces peroxisomal enzymes in fish (*Sparus aurata*) liver[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology-Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, 1996, 115(2): 125-131.
- [88] Mather-Mihaich E, Di Giulio R T. Oxidant, mixed-function oxidase and peroxisomal responses in channel catfish exposed to a bleached kraft mill effluent[J]. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 1991, 20(3): 391-397.
- [89] Scarano L J, Calabrese E J, Kostecki P T, *et al.* Evaluation of a rodent peroxisome proliferator in two species of freshwater fish: rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and Japanese medaka (*Oryzias latipes*)[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 1994, 29(1): 13.
- [90] Yang J H, Kostecki P T, Calabrese E J, *et al.* Induction of peroxisome proliferation in rainbow trout exposed to ciprofibrate[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1990, 104(3): 476-482.
- [91] Du Z Y, Clouet P, Degrace P, *et al.* Hypolipidaemic effects of fenofibrate and fasting in the herbivorous grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) fed a high-fat diet[J]. *British Journal of Nutrition*, 2018, 100(6): 1200-

- 1212.
- [92] Henderson R, Sargent J. Chain-length specificities of mitochondrial and peroxisomal β -oxidation of fatty acids in livers of rainbow trout (*Salmo gairdneri*)[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology-Part B: Comparative Biochemistry*, 1985, 82(1): 79-85.
- [93] Karalazos V, Bendiksen E, Bell J. Interactive effects of dietary protein/lipid level and oil source on growth, feed utilisation and nutrient and fatty acid digestibility of Atlantic salmon[J]. *Aquaculture*, 2011, 311(1-4): 193-200.
- [94] Bell J G, McEvoy J, Tocher D R, *et al.* Replacement of fish oil with rapeseed oil in diets of Atlantic salmon (*Salmo salar*) affects tissue lipid compositions and hepatocyte fatty acid metabolism[J]. *The Journal of Nutrition*, 2001, 131(5): 1535-1543.
- [95] Morais S, Silva T, Cordeiro O, *et al.* Effects of genotype and dietary fish oil replacement with vegetable oil on the intestinal transcriptome and proteome of Atlantic salmon (*Salmo salar*)[J]. *BMC Genomics*, 2012, 13: 448.
- [96] Bremer J. Carnitine-metabolism and functions[J]. *Physiology Review*, 1983, 63(4): 1420-1480.
- [97] Bieber L. Carnitine[J]. *Annual Review Biochemistry*, 1988, 57(1): 261-283.
- [98] Ji H, Bradley T M, Tremblay G C. Atlantic salmon (*Salmo salar*) fed L-carnitine exhibit altered intermediary metabolism and reduced tissue lipid, but no change in growth rate[J]. *Journal of Nutrition*, 1996, 126(8): 1937-1950.
- [99] Li J M, Li L Y, Qin X, *et al.* Systemic regulation of L-carnitine in nutritional metabolism in zebrafish, *Danio rerio*[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 40815.
- [100] Li J M, Li L Y, Qin X, *et al.* Inhibited carnitine synthesis causes systemic alteration of nutrient metabolism in zebrafish[J]. *Frontiers in Physiology*, 2018, 9: 509.
- [101] Pan H, Li L Y, Li J M, *et al.* Inhibited fatty acid β -oxidation impairs stress resistance ability in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*)[J]. *Fish and Shellfish Immunology*, 2017, 68: 500-508.
- [102] Mai K S, Xiao L, Ai Q H, *et al.* Dietary choline requirement for juvenile cobia, *Rachycentron canadum*[J]. *Aquaculture*, 2009, 289(1-2): 124-128.
- [103] 谢明, 侯水生, 黄苇. 胆碱降低动物脂肪沉积的营养作用机理[J]. *中国饲料*, 2005, 17: 19-20.
- Xie M, Hou S S, Huang W. Nutritional mechanism of choline on reducing fat deposition in animals[J]. *China Feed*, 2005, 17: 19-20(in Chinese).
- [104] Li J Y, Zhang D D, Xu W N, *et al.* Effects of dietary choline supplementation on growth performance and hepatic lipid transport in blunt snout bream (*Megalobrama amblycephala*) fed high-fat diets[J]. *Aquaculture*, 2014, 434: 340-347.
- [105] Luo Z, Wei C C, Ye H M, *et al.* Effect of dietary choline levels on growth performance, lipid deposition and metabolism in juvenile yellow catfish *Pelteobagrus fulvidraco*[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology-Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 2016, 202: 1-7.
- [106] 刘康. 饲料脂肪和胆碱水平对吉富罗非鱼幼鱼生长性能及生理机能的影响[D]. 南宁: 广西大学, 2014.
- Liu K. Effects of dietary fat and choline levels on growth performance and physiological function of juvenile tilapia, *Oreochromis niloticus*[D]. Nanning: Guangxi University, 2014.
- [107] Craig S A. Betaine in human nutrition[J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2004, 80(3): 539-549.
- [108] Xu L, Huang D, Hu Q, *et al.* Betaine alleviates hepatic lipid accumulation via enhancing hepatic lipid export and fatty acid oxidation in rats fed with a high-fat diet[J]. *British Journal of Nutrition*, 2015, 113(12): 1835-1843.
- [109] 陆清儿, 李忠全, 李行先. 盐酸甜菜碱对短盖巨脂鲤脂肪代谢的影响[J]. *海洋与湖沼*, 2003, 34: 306-312.
- Lu Q E, Li Z Q, Li X X. Effect of betaine hydrochloride on lipid metabolism of *Colossoma brachypomum*[J]. *Oceanologia Et Limnologia Sinica*, 2003, 34: 306-312(in Chinese).
- [110] Adjoumani J J, Wang K, Zhou M, *et al.* Effect of dietary betaine on growth performance, antioxidant capacity and lipid metabolism in blunt snout bream fed a high-fat diet[J]. *Fish Physiology and Biochemistry*, 2017, 43(6): 1733-1745.
- [111] 张璐. 鲈鱼和大黄鱼几种维生素的营养生理研究和蛋白源开发[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2006.
- Zhang L. Nutritional physiology of several vitamins

- and protein sources development for Japanese seabass, *Lateolabrax japonicus* and large yellow croaker, *Pseudosciaena crocea* [D]. Qingdao: Ocean University of China, 2006 (in Chinese).
- [112] 丁明岩. VA, VD对两种规格斜带石斑鱼生长, 饲料利用, 脂肪代谢及FAS, HL mRNA表达量的影响研究, 湛江: 广东海洋大学, 2015.
- Ding M Y. Effect of VA and VD different levels in dietary, respectively, on growth, feed utilization, immunity, fat metabolism enzyme activities and FAS, HL mRNA expression of grouper (*Epinephelus coioides*) at two stages[D]. Zhanjiang: Guangdong Ocean University, 2015 (in Chinese).
- [113] Miyasaki T, Sato M, Yoshinaka R, *et al.* Effect of vitamin C on lipid and carnitine metabolism in rainbow trout[J]. *Fish Science*, 1995, 61(3): 501-506.
- [114] 蒋左玉, 熊铧龙, 姚俊杰. 葡萄糖和维生素C对普安银鲫卵黄囊仔鱼ACC, FAS及CPT I 活性的影响[J]. 动物学杂志, 2014, 49: 904-912.
- Jiang Z Y, Xiong H L, Yao J J. Effects of glucose and Vitamin C on activities of ACC, FAS and CPT I during Yolk-sac larva development of *Carassius auratus gibelio*[J]. *Chinese Journal of Zoology*, 2014, 49: 904-912(in Chinese).
- [115] 蒋左玉, 姚俊杰, 安苗, 等. 葡萄糖, 维生素C浸泡对普安银鲫胚胎发育中乙酰辅酶A羧化酶, 脂肪酸合成酶及肉毒碱棕榈酰转移酶 I 活性的影响[J]. *动物营养学报*, 2014, 26: 3510-3516.
- Jiang Z Y, Yao J J, An M, *et al.* Effects of glucose and vitamin C inhabitation on activities of acetyl-CoA carboxylase, fatty acid synthase and carnitine palmitoyltransferases I during embryo development of *Carassius auratus gibelio*[J]. *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2014, 26: 3510-3516(in Chinese).
- [116] Peng X, Shang G, Wang W, *et al.* Fatty acid oxidation in zebrafish adipose tissue is promoted by $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [J]. *Cell reports*, 2017, 19(7): 1444-1455.
- [117] 林肯, 冯婧昀, 杨慧施, 等. 实用饲料添加肌醇对草鱼生长, 脂质代谢及抗氧化机能的影响[J]. *水产学报*, 2018, 42: 1428-1437.
- Lin K, Feng J Y, Yang H S, *et al.* Effects of inositol supplementation to practical dietary on growth performance, lipid metabolism and antioxidant activity of *Ctenopharyngodon idella*[J]. *Journal of Fisheries of China*, 2018, 42: 1428-1437(in Chinese).

Fatty acid β -oxidation in fish: a review

NING Lijun¹, LI Jiamin², SUN Shengxiang³, DU Zhenyu^{3*}

(1. College of Marine Science, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China;

2. Fisheries College, Ocean University of China, Qingdao 266003, China;

3. Laboratory of Aquaculture Nutrition and Environmental Health, School of Life Sciences, East China Normal University, Shanghai 200241, China)

Abstract: Beta-oxidation is a main pathway of fatty acid catabolism. Although this pathway has been studied for almost half a century in mammals, lots of metabolic details and the related regulatory mechanisms are still unknown in fish. With the rapid development of aquaculture industry, more and more attention is being paid to fish fatty acid β -oxidation, not only because it could help to promote dietary lipid utilization as an alternative energy source for protein, but also it could help to alleviate the severe fat accumulation in farmed fish. In this review paper, we systemically review the research progress of fatty acid β -oxidation in fish. As in mammals, fish fatty acid β -oxidation occurs in mitochondria and peroxisome. In most of fishes, mitochondrial β -oxidation is the main contributor of total fatty acid β -oxidation. Nevertheless, the activity of fatty acid β -oxidation differs from different fish tissues, and in general, the activity of peroxisomal fatty acid β -oxidation in liver is much higher than that in other tissues. Moreover, mitochondrial and peroxisomal β -oxidation has different substrate preference. Peroxisome prefers to oxidize the fatty acids containing more than 18 carbons, while mitochondria prefer to oxidize the fatty acids containing no more than 18 carbons. In fish fatty acid β -oxidation, carnitine palmitoyl transferase (CPT-1) is the speed-limited enzyme and plays key roles in transferring fatty acid from cellular matrix into mitochondria. Fish fatty acid β -oxidation could be regulated by hormone, nuclear receptors (for example peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) and microRNA, and so on. Recently, the mechanisms of PPAR α activation and related metabolic regulation have been revealed in Nile tilapia. The activated PPAR α could stimulate proliferation of mitochondria and activity of mitochondrial fatty acid β -oxidation, and cause decrease of liver lipid content. In fish, fatty acid β -oxidation is also affected by physiological factors (such as age and body weight), nutritional status (fed and fasting), dietary factors (dietary lipid sources and levers, and some dietary additives, such as L-carnitine) and some environmental pollutants. Among them, dietary lipid content and sources could significantly affect efficiency of fatty acid β -oxidation. In fact, the impaired fatty acid β -oxidation is an important cause or consequence of high energy diet-induced metabolic diseases in fish. Recently, more and more dietary additives, which target on fatty acid β -oxidation, have been widely used. Among these dietary additives, L-carnitine has been intensively studied and the related studies show that L-carnitine could improve fatty acid β -oxidation through increasing transferring efficiency of fatty acids as substrate from cellular matrix into mitochondria for further fatty acid β -oxidation. Moreover, some vitamins, such as V_C and V_D have also been demonstrated to play positive roles through regulating fatty acid β -oxidation-related enzymes or genes. All in all, fatty acid β -oxidation is essential in fish metabolism and energy homeostasis, and more studies are necessary in future fish nutrition studies.

Key words: fish; fatty acid β -oxidation; mitochondria; peroxisome; energy; metabolism regulation

Corresponding author: DU Zhenyu. E-mail: zydu@bio.ecnu.edu.cn

Funding projects: National Key R & D Program of China (2018YFD0900400); National Natural Science Foundation of China (31830102)