

Omega-7(POA)脂肪酸的功能作用 与海洋微藻生产新资源



中国营养保健食品协会

刘天中, 博士, 研究员

藻类生物技术团队

中国科学院青岛生物能源与过程研究所

2018年11月1日

汇报提纲

- 一、背景—代谢综合紊乱症及其危害
- 二、 ω -7脂肪酸及其功能作用
- 三、 ω -7 (POA)生产新资源—基于海洋微藻
黄丝藻异养发酵生产技术
- 四、致谢

一、背景—代谢综合 紊乱症及其危害



代谢综合紊乱症 (MS)

糖代谢紊乱

脂肪代谢障碍

蛋白质代谢障碍

“八高症”

中国营养保健食品协会

高血糖，高血脂，高血压，高血粘稠度，高尿酸血症，
高脂肪肝，高胰岛素血症、高体重(肥胖症)。

代谢综合症也被称为“死亡四重奏”：

---中心性肥胖、高血糖、高甘油三酯血症和高血压

我国代谢综合症患病率很高，发展迅速

代谢综合征 (MS) 的诊断标准

具备以下5项组成成分中的2项以上者：

- (1) 超重和 (或) 肥胖： $BMI \geq 30.0 \text{Kg/m}^2$
- (2) 高血糖： $FPG \geq 6.1 \text{mmol/L} (110 \text{mg/dl})$
和(或) $2\text{hPG} \geq 7.8 \text{mmol/L} (140 \text{mg/dl})$ ，
和(或) 已确诊糖尿病并治疗者
- (3) 高血压： $SBP/DBP \geq 140/90 \text{mmHg}$
和(或) 已确诊高血压并治疗者
- (4) 血脂紊乱：空腹血 $TG \geq 1.7 \text{mmol/L} (110 \text{mg/dl})$
 $LDL_C < 0.9 \text{mmol/L} (35 \text{mg/dl})$ (男)，
 $< 1.0 \text{mmol/L} (39 \text{mg/dl})$ (女)
- (5) 微量尿蛋白：尿蛋白排泄率 $\geq 20 \mu\text{g/min}$ ，
或白蛋白/肌肝 $\geq 30 \text{mg/g}$

我国成年人MS患病率**25.9%**

老年人(60~96岁)MS患病率**36.41%**

超重人数**3.99亿 (30.1%)**
肥胖人数**1.57亿 (11.9%)**

高血糖人群约**6亿**
糖尿病患者**1.26亿 (9.7%)**
糖尿病前期人群**4.9亿 (37.5%)**

高血压检出率为**37%**，
高血压患者**2.7亿 (25.2%)**

血脂异常者**40.4%**，
TC患者**4.9%**；
TG患者**13.1%**；
LDL患者**33.9%**
老年人群血脂紊乱者**69.63%**

二、 ω -7脂肪酸及其功能作用

不饱和脂肪酸具有广泛的保健功能和巨大的市场需求



保护心脑血管

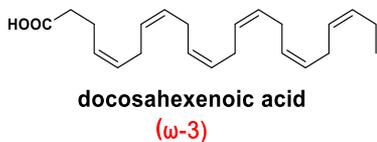


抗氧化

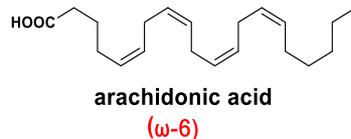


预防肥胖、糖尿病

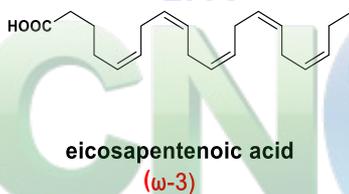
DHA



蛛形酸



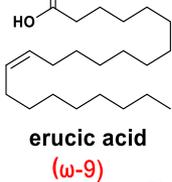
EPA



γ 亚麻酸



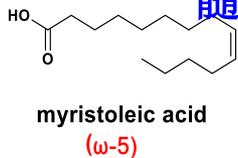
芥酸



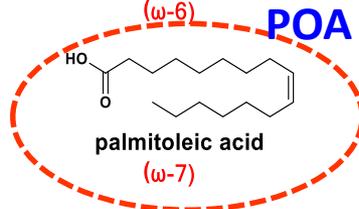
柳油酸



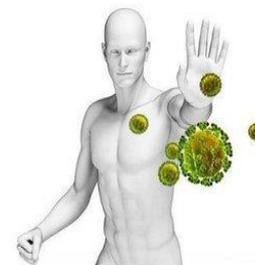
髓油酸



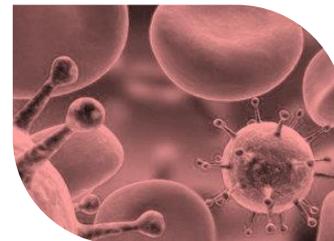
POA



婴幼儿视力和脑发育



提高免疫力



抗炎、抗感染

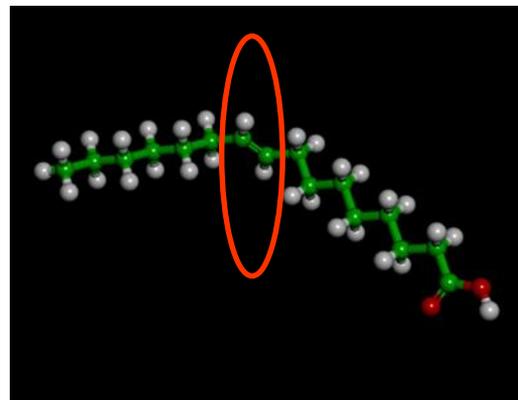
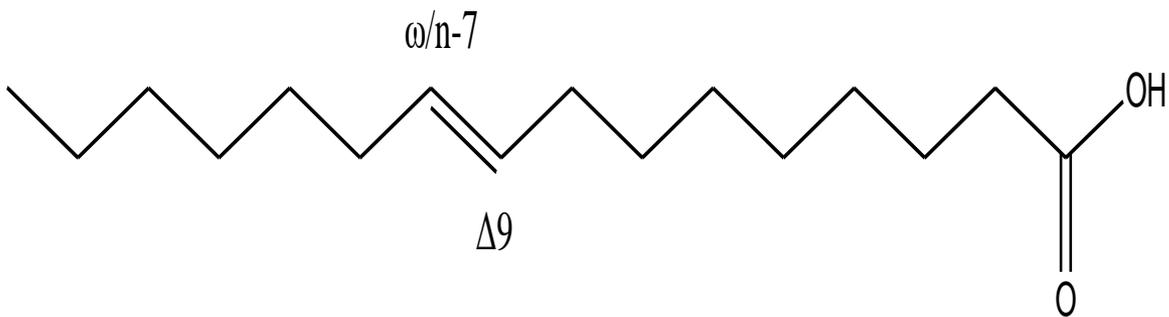
不饱和脂肪酸的市场规模已达数百亿美元规模，持续高增长

Omega-7: 一组单不饱和脂肪酸，常见于深海鱼类和某些植物中，因其不饱和双键的部位始于碳链末端甲基基团的第7位，故命名n-7脂质，或称 Omega-7。

自然界中最常见的 ω -7之一是棕榈油酸。

棕榈油酸: Palmitoleic Acid (16:1 Δ 9)，也称顺-9-十六碳烯酸或鲨鱼油酸

化学结构式： $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_9-\text{CO}_2\text{H}$ 。也称 **POA**



Omega-7 被称为是一种新型的脂肪酸类荷尔蒙

- **能降低C-反应蛋白(CRP)的水平**。通过减少炎症，能使心脏疾病，中风，记忆丧失，皱纹，甚至阳痿的风险大大降低。心脏病的发作和中风通常是因为炎症导致动脉内壁的脂肪脱落所造成的；
- **对糖尿病，代谢综合征和动脉粥样硬化有效**，因为它已被证明能提高人体对胰岛素敏感性，降低肝脂肪的蓄积和减少炎症，并没有明显的副作用；
- **降低低密度脂蛋白LDL**。增加高密度脂蛋白HDL，降低甘油三酯。减少血管中粥样硬化斑块形成而造成的阻塞血管，从而减少严重的冠状动脉心脏病和高血压等；
- **有助于皮肤健康**；
- **降低食欲，控制体重**。

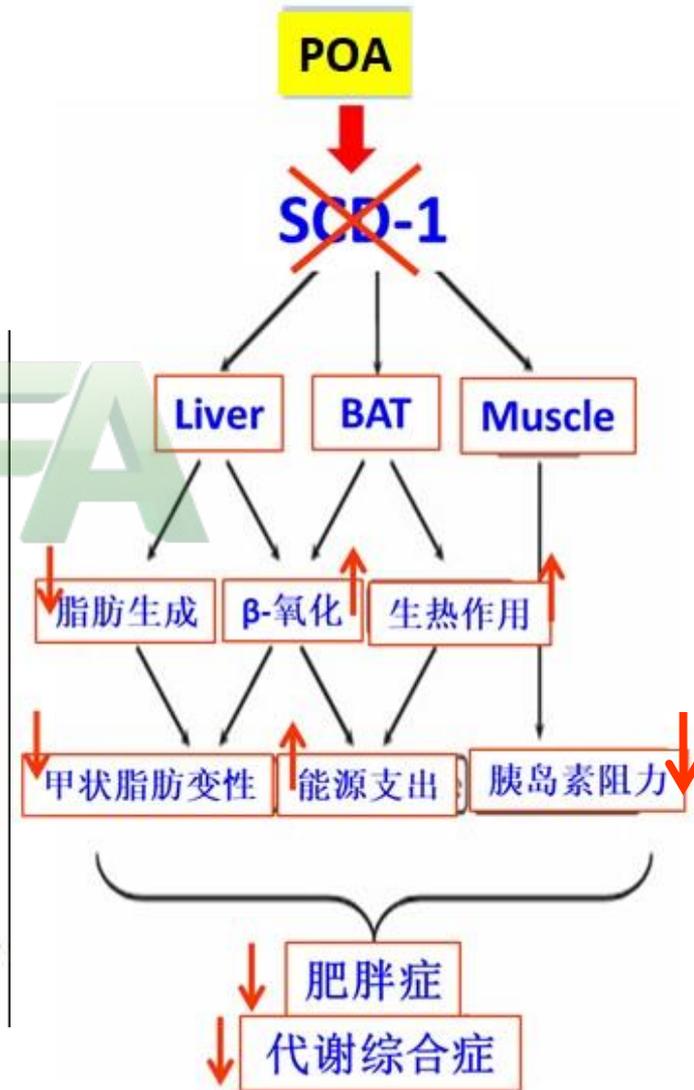
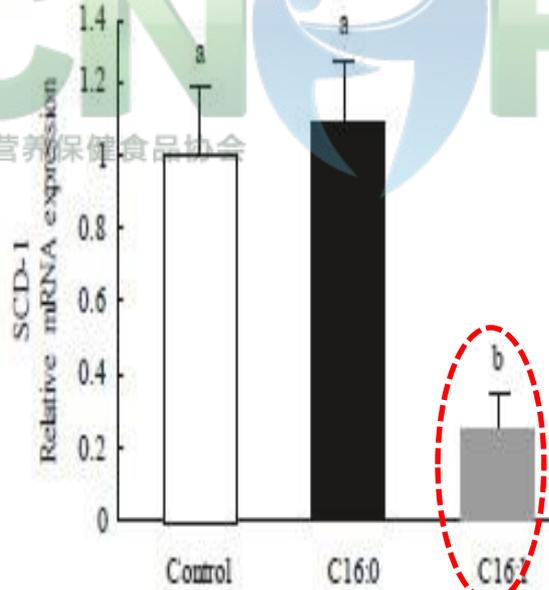
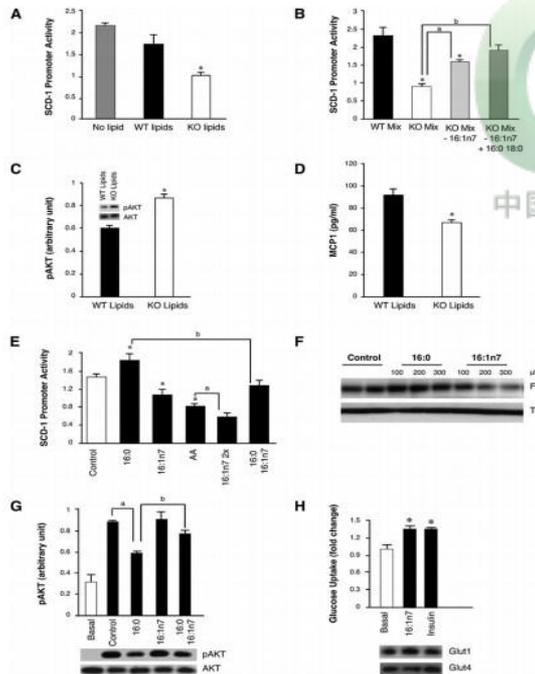
Mol. Nutr. Food Res. 2018, 62, 1700504
Cell. 2008,19;134(6):933-44.



1. POA(ω -7)是很强的SCD-1 基因表达和活性抑制剂，降低脂肪合成，加速脂肪氧化-----用于肥胖症处理

POA通过多种机制调节 SCD-1丰度，快速降低肝组织中SCD-1的活性

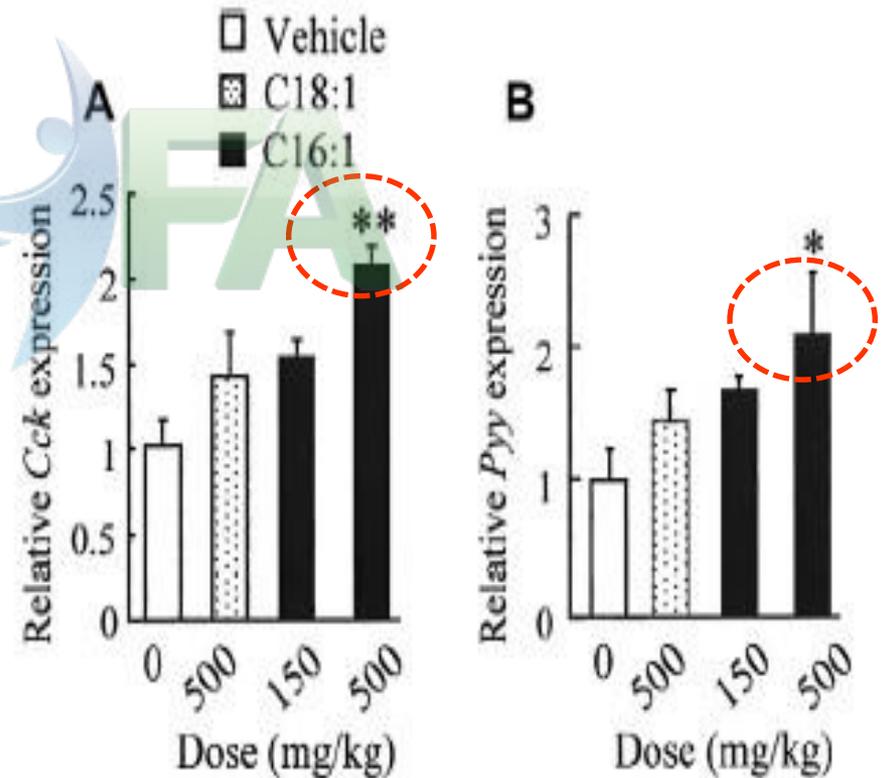
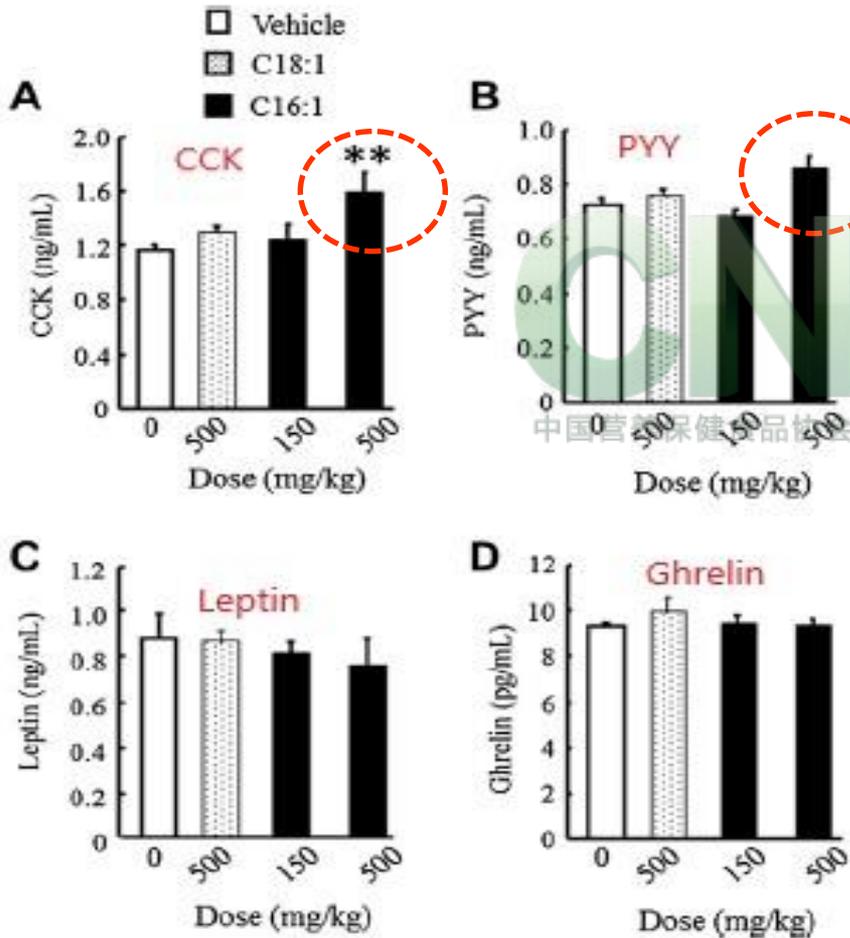
POA能够直接大幅度下调肝组织中 SCD-1基因的表达



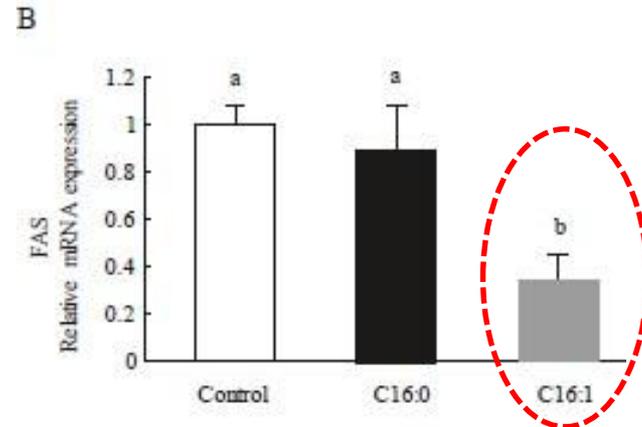
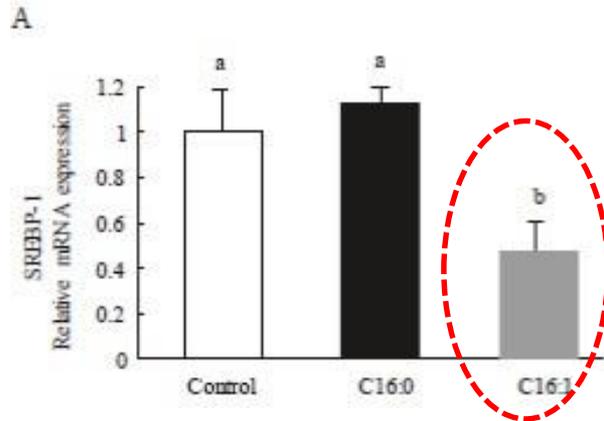
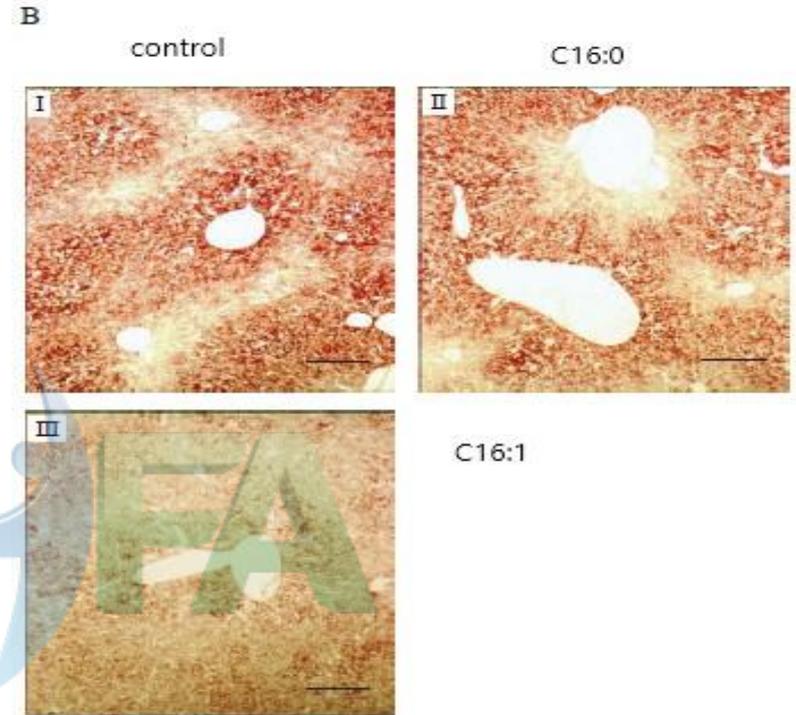
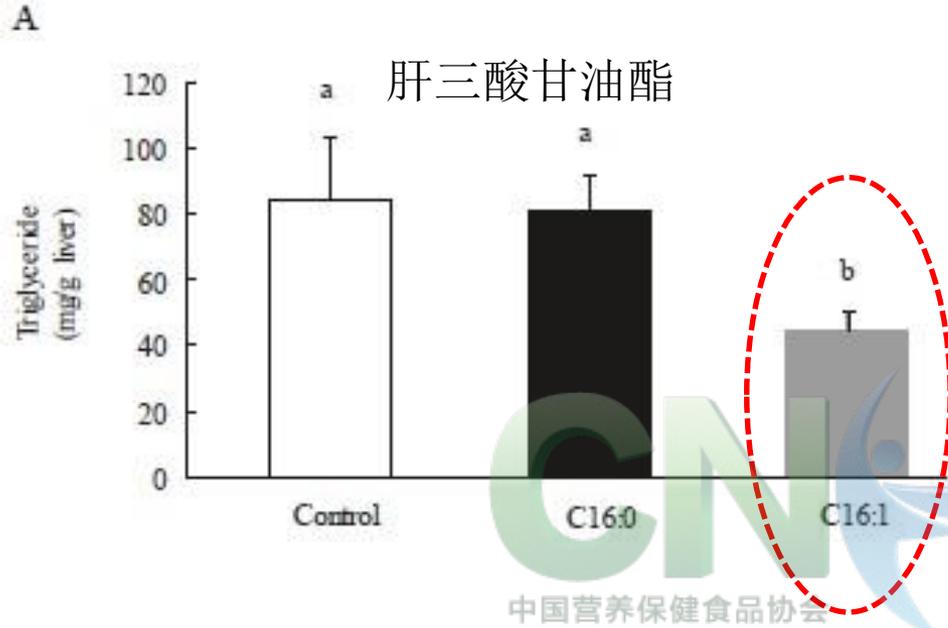
2. POA(ω -7)能够明显降低对食物的摄取欲望---用于体重管理

口服不同剂量POA 1小时后血浆中摄食
满足感相关荷尔蒙水平

口服不同剂量POA 1小时后摄食满足感
相关基因表达水平



3. POA(ω -7)能够大幅度降低肝三酸甘油酯水平 ----用于血脂控制和非酒精性脂肪肝处理

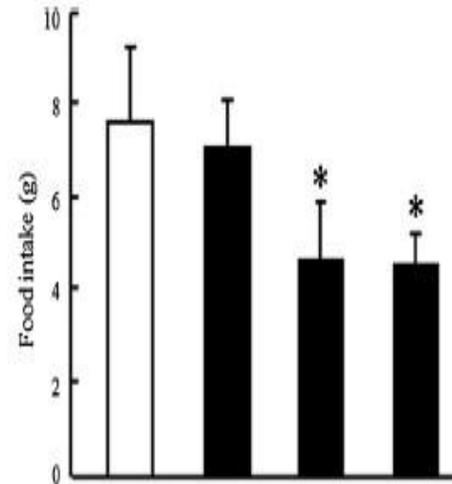
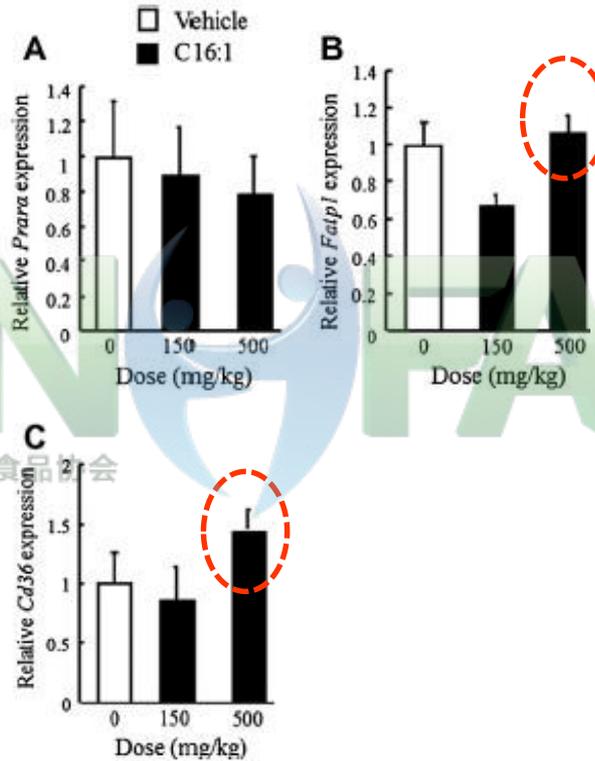
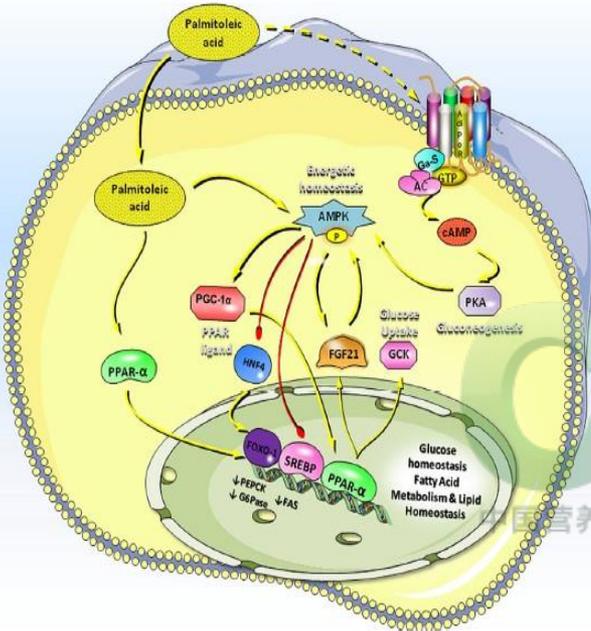


肝组织中脂蛋白相关基因表达水平

POA通过激活AMPK和FGF-21，上调PPAR α 基因表达，从而刺激脂肪酸氧化

口服不同剂量POA 1小时后
PPAR α 目标基因的表达

POA口服剂量与
PPAR α 表达的关系

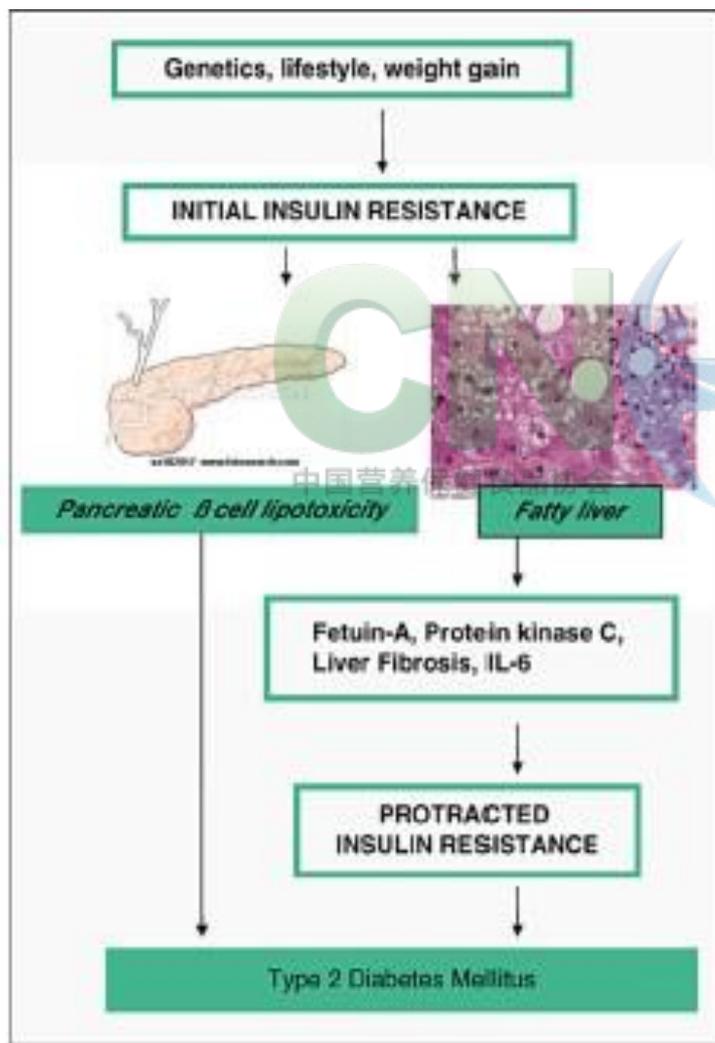


DMSO/Saline (i.p.)	+	-	+	-
GW1427 (i.p.)	-	+	-	+
Vehicle (p.o.)	+	+	-	-
C16:1 (p.o.)	-	-	+	+

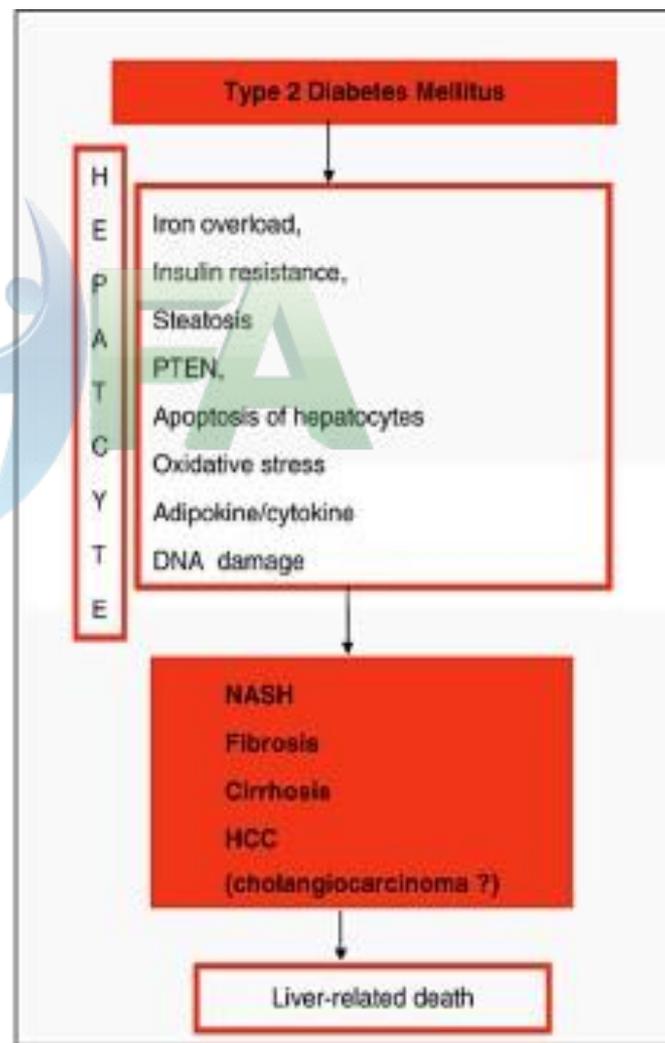
过氧化物酶体增生物激活受体基因PPAR α 是脂质代谢中非常重要的非类固醇激素受体，在脂肪组织中有高丰度表达，与脂肪细胞分化、胰青岛素敏感性和脂肪细胞因子分泌有密切关系。

4. POA(ω -7)改善肝脏的胰岛素敏感性---用于II型糖尿病的管理

从脂肪肝到 糖尿病

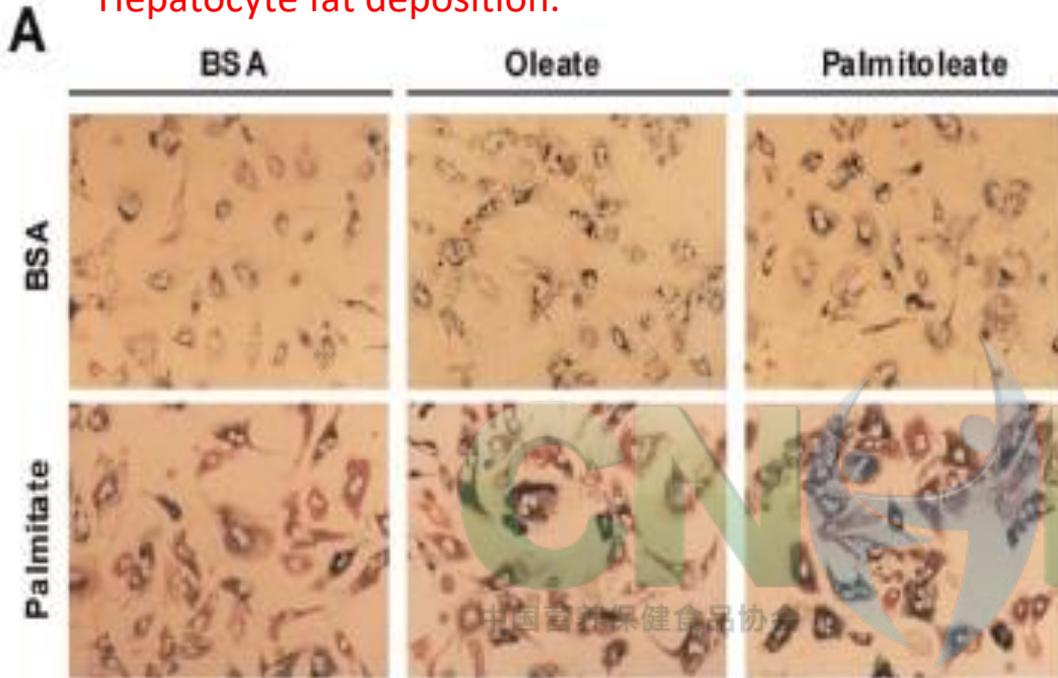


从 糖尿病到进行性肝损伤

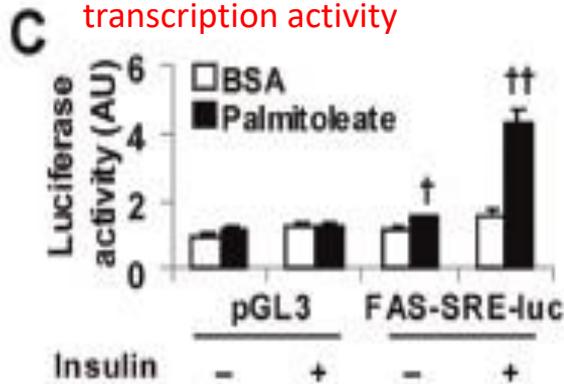


POA 诱导肝细胞的脂肪分解, 降低胰岛素阻力, 改善其敏感性

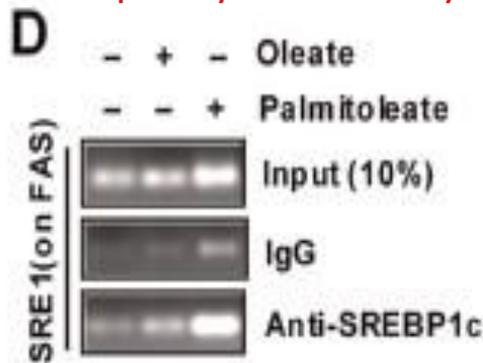
Hepatocyte fat deposition.



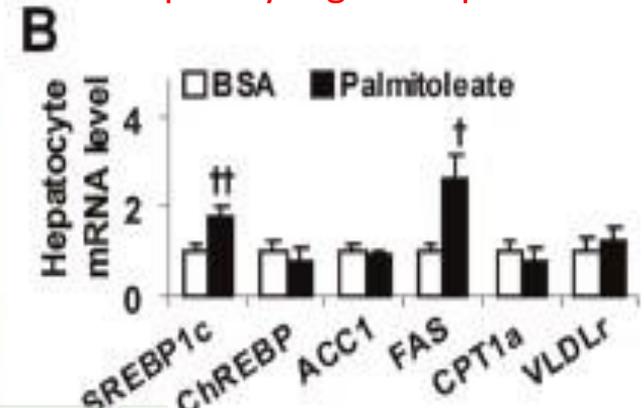
Hepatocyte SREBP1c transcription activity



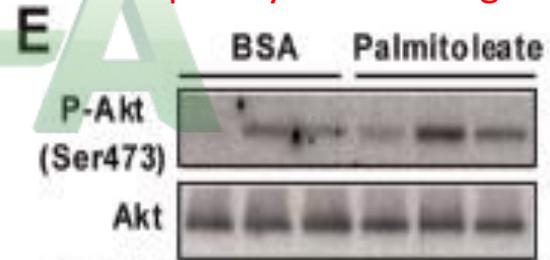
Hepatocyte ChIP assay



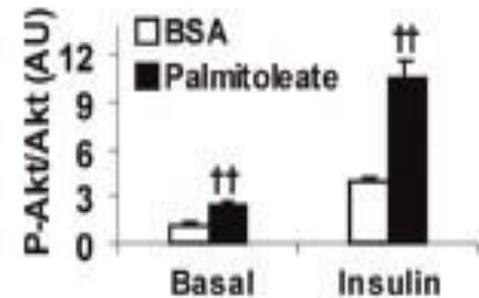
Hepatocyte gene expression.



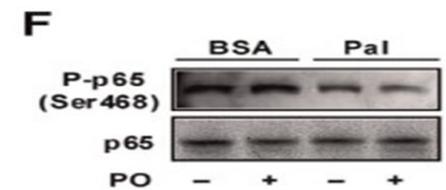
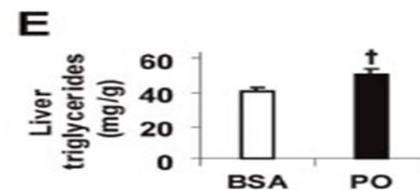
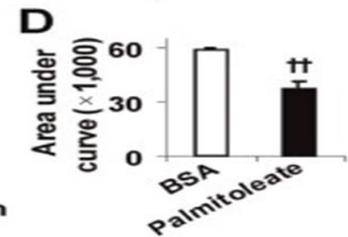
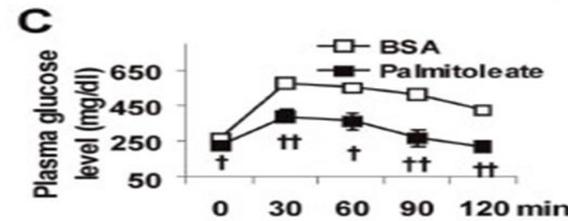
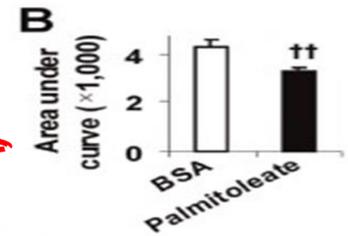
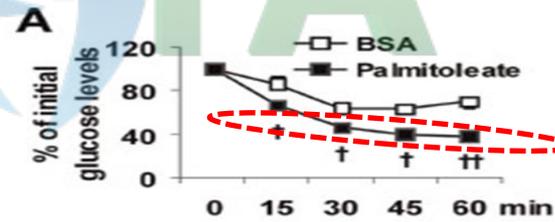
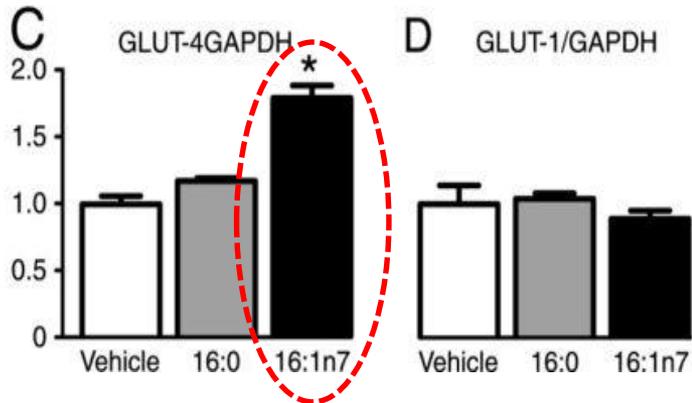
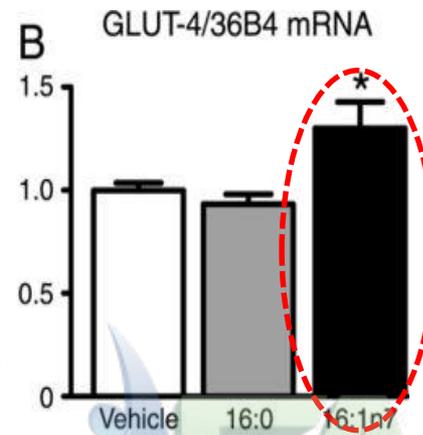
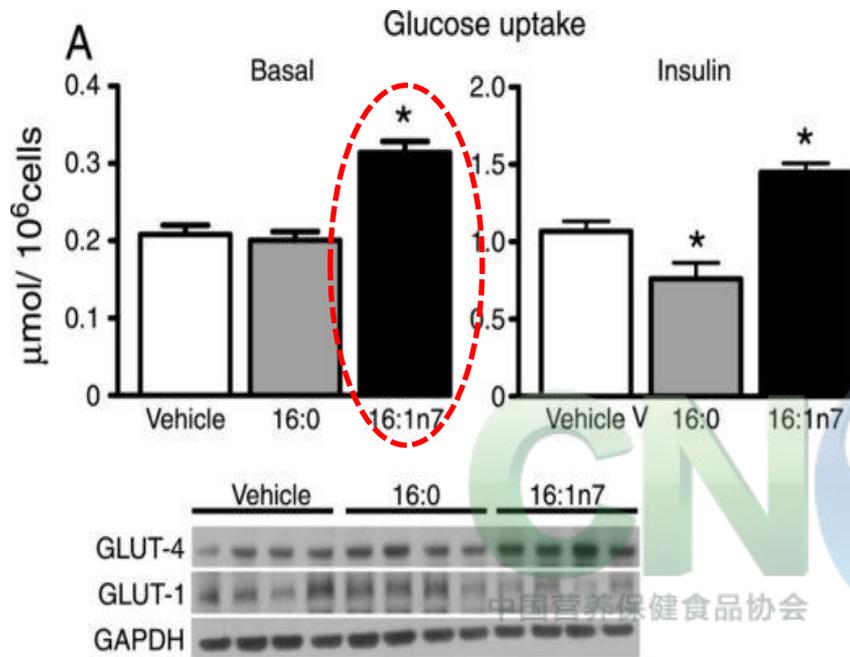
Hepatocyte insulin signaling



Insulin - + + - + +



POA 提高对葡萄糖的摄入，转运蛋白 (GLUT1, GLUT4) 表达，控制血糖水平



5. POA(ω-7)能降低C-反应蛋白(CRP)的水平, 明显抑制人体动脉壁和肝脏炎症

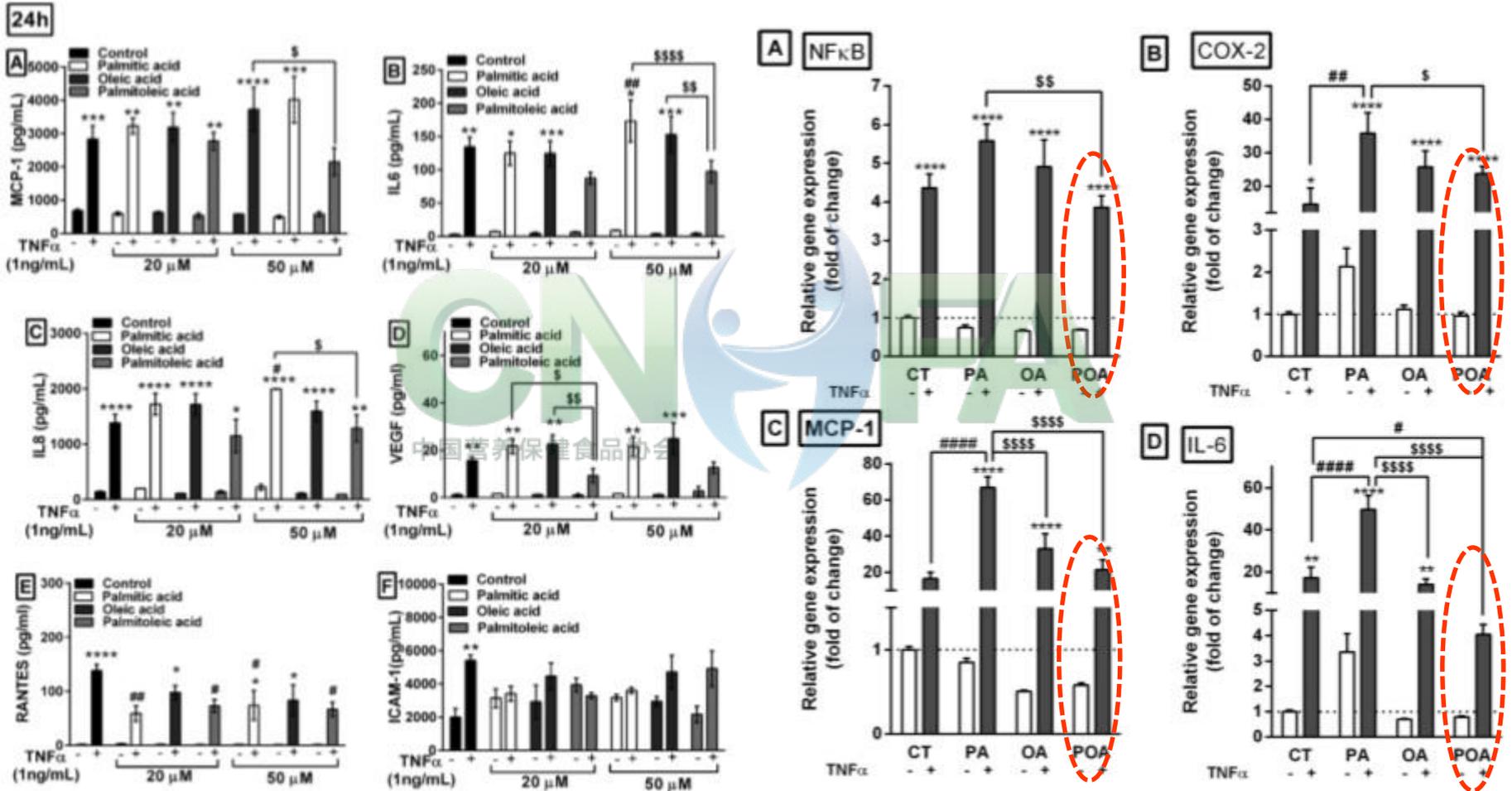
---用于肝组织炎症管理

Biomarker	Intervention (n = 30)	Control (n = 30)	Effect estimate	P value
C-reactive protein (mg/L)				
Baseline	4.3 (0.2)	4.3 (0.1)		.88
30 day CRP	2.1 (0.2)	4.0 (0.2)	下降44% -1.9 (-2.3 to -1.4)	<.001 <.0001
Triglyceride (mg/dL)				
Baseline	202.4 (11.9)	210.6 (11.0)		.70
30 day	170.3 (9.6)	207.2 (10.7)	下降15% -30.2 (-40.2 to -25.3)	.01 <.0001
Low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)				
Baseline LDL	114.1 (4.3)	119.6 (4.9)		.41
30 days	105.8 (3.7)	119.2 (4.3)	下降8% -8.9 (-12.0 to -5.8)	.02 <.0001
High-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)				
Baseline HDL	45.7 (1.0)	43.3 (1.0)		.10
30 days	47.1 (0.9)	42.7 (0.9)	提高5% 2.4 (1.5, 3.3)	<.001 <.0001

*Means (standard errors of the mean) shown for baseline and 30-day values; effect estimate determined by analysis of covariance adjusted for baseline levels of each biomarker (mean and 95% CI shown); P values for baseline, 30 days, and effect estimates values represent between-group differences.

POA 降低了TNF- α 激发的炎症细胞因子的合成

POA 明显下调了TNF- α 激发的炎症相关基因的表达



6. 代谢综合征的常用药物及POA(ω -7)棕榈油酸的使用效果比较

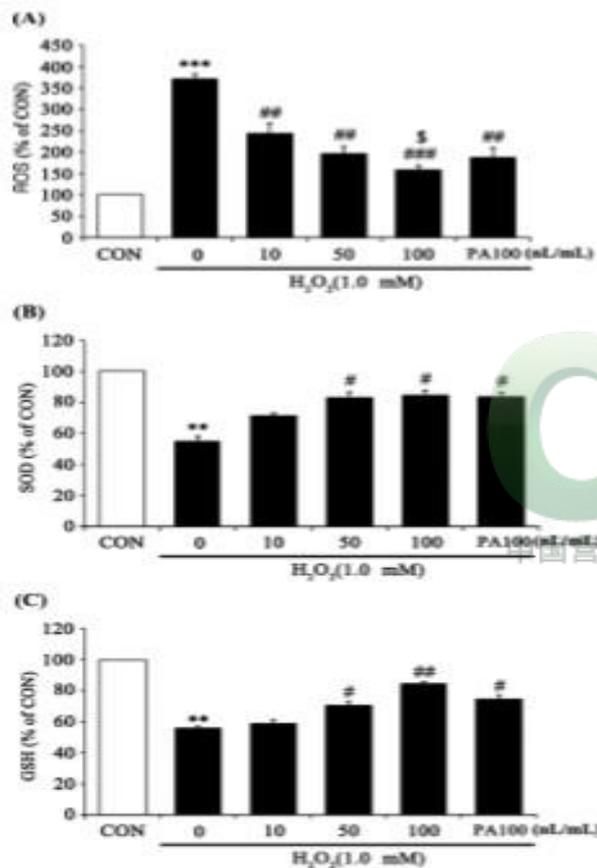
MS 指征	Statins (他汀类) 降低胆固醇	Fibrates (贝丁酸类) 降血脂	Glitazones (格列酮类) 胰岛素增敏剂	Sulfonylureas (磺脲类) 降血糖	Omega-7 POA (棕榈油酸)
LDL	Reduce	Reduce	Increase	No effect	Reduce
HDL	Little effect-	Increase	Increase	Decrease	Increase
Blood sugar	May increase	No effect	Reduce	Reduce (but increase insulin)	Reduce
Insulin resistance	May worsen	No effect	Reduce	May improve	Reduce
Body weight/ composition	Increase weight, decrease fat-free mass	May increase weight and fat mass	Decrease fat	Increase	Reduce appetite
Inflammation	May reduce	May reduce	Reduce	No effect	Reduce
Side effects	Muscle pain may increase risk of diabetes	Gallstones, muscle pain	May increase risk of cardiovascular death	Increased risk of cardiovascular death	None known

J Anim Sci. 2012 Oct;90(10):3433-41;Lipids Health Dis. 2011;10:120;Diabetes Care. 2010 Feb;33(2):405-7; Atherosclerosis. 2002 Oct;164(2):361-9; Endocr Regul. 2013 Jan;47(1):3-14;Arch Physiol Biochem. 2013 Oct;119(4):139-50; Cardiovasc Diabetol. 2012;11:125; Adv Ther. 2012 Sep;29(9):736-46. etc.

7. POA(ω-7)增强细胞抗氧化, 抗皱和弹性----用于皮肤护理

ω-7保护细胞免受细胞氧化损伤

ω-7增强皮肤细胞弹性, 降低皱褶



古源修护保湿液

击退自由基, 全面抵抗环境侵害, 延缓衰老, 提高皮肤的透明度, 强效抗皱。



Fig.1 Effect of 7-MEGA on reactive oxygen species (ROS) generation and anti-oxidative activity (SOD, GSH) in H₂O₂-treated HaCaT cells.

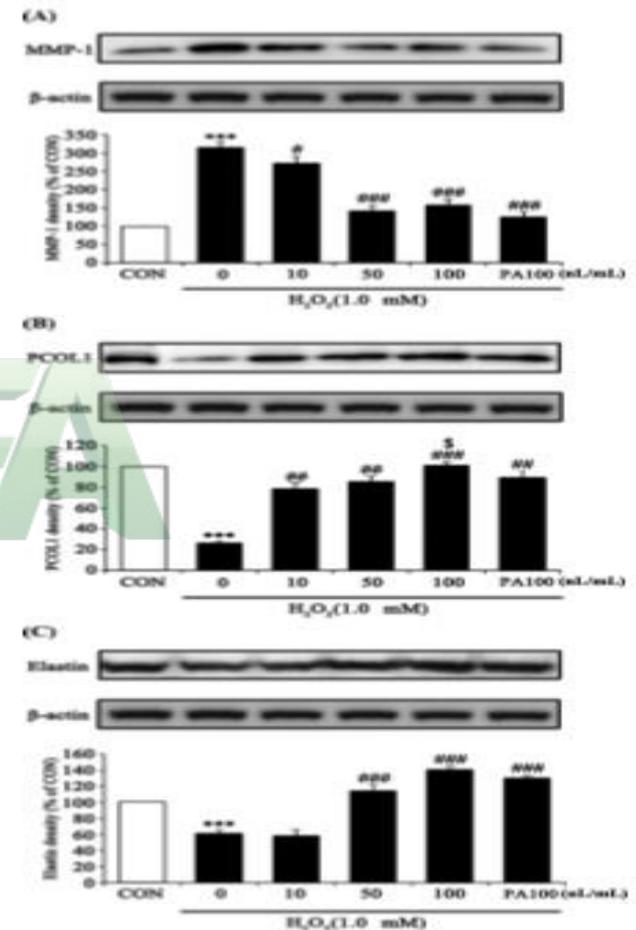


Fig. 2 Effect of 7-MEGA on MMP-1, procollagen type 1, Elastin protein expression in H₂O₂-treated HaCaT cells

POA(ω-7)棕榈油酸是目前功能性脂肪酸研究的新热点

POA(ω-7)正成为不饱和脂肪酸健康产品新热点，产品市场规模增长迅速



New Chapter-临界 Omega 7
混合-60 素食胶囊



现价: ¥297

用券后 ¥292



上海慕彬医药有限公司

Cardia 7 - Purified Provinal Omega 7 Fatty Acids - Compare

价格	¥569.00	0	0
淘宝价	¥455.20	累计评论	交易成功

数量: 1 (库存99件)

立即购买 加入购物车

承诺: 7天无理由

支付: 蚂蚁花呗 信用卡支付 易分宝



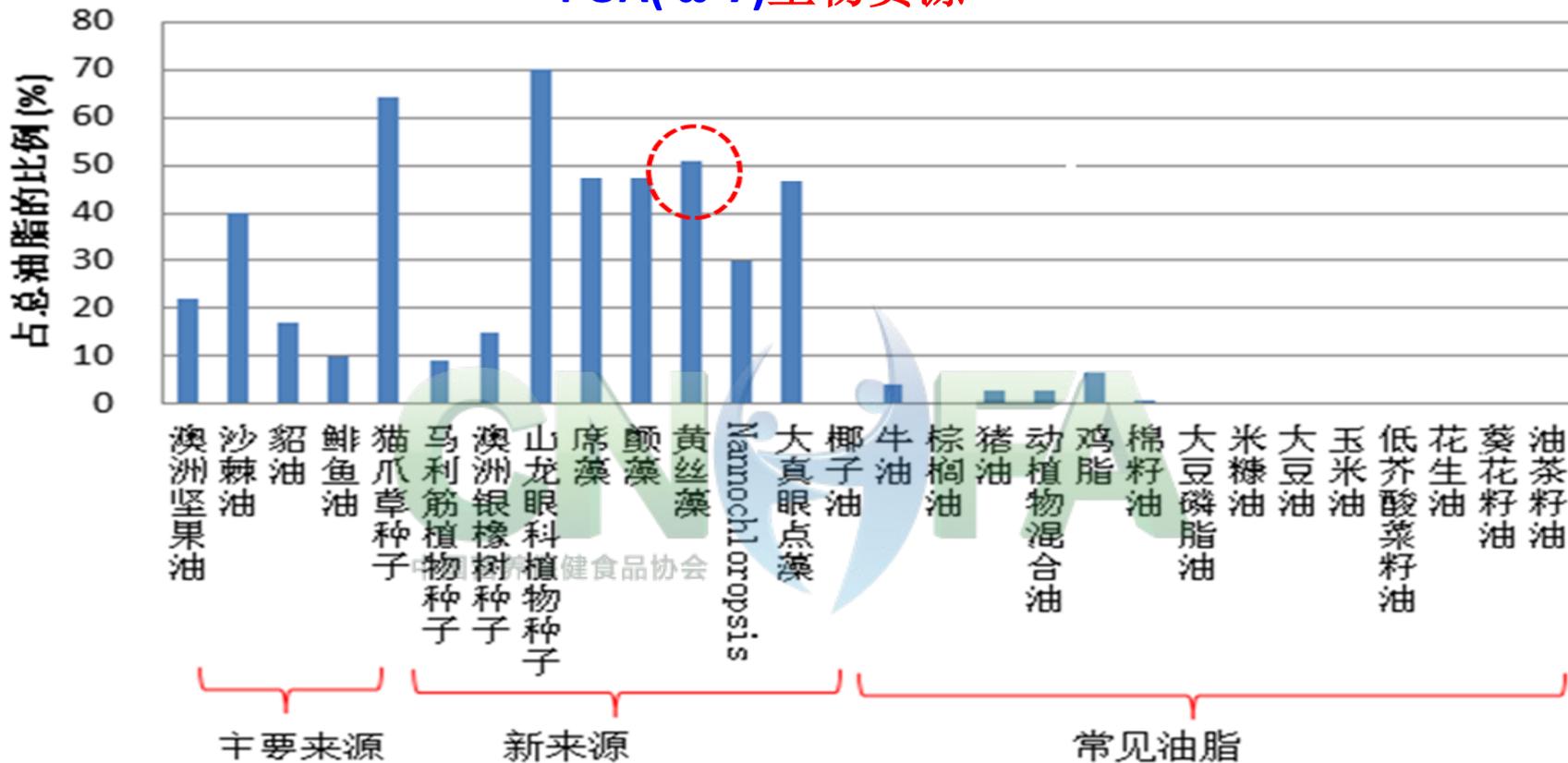
近15年来POA(ω-7)及其功能为主题的研究文献

关注度迅速增加 (Web of Science)

中国营养保健食品协会

三、POA(ω -7)生产新资源——于海洋微藻黄丝藻异养发酵生产技术

POA(ω -7)生物资源



POA野生资源严重不足

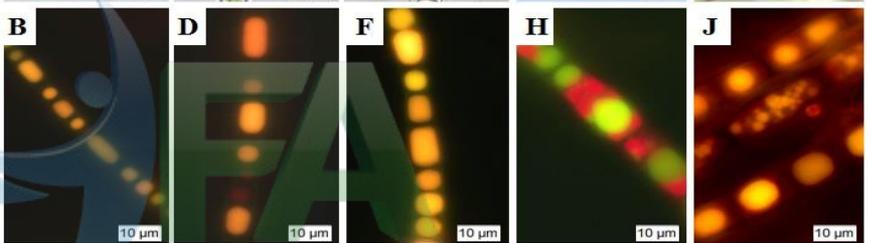
澳洲坚果年产量约20万吨/年，主要直接以干果食用。我国沙棘年产量约30万吨占世界90%，但沙棘果肉含油量极低。

含棕榈油酸的油脂	油中 ω 7含量 (%)	价格 (元/Kg)
澳洲坚果油	22%	120
沙棘肉油	40%	400
貂油	17%	90
鲱鱼油	10%	800



海洋微藻细胞中含油丰富的棕榈油酸

Oil [⊖]	16:0 [⊖]	16:1 [⊖]	18:0 [⊖]	18:1 [⊖]	18:2 [⊖]	18:3 [⊖]
<i>Scenedesmus</i> [⊖]	8.9% [⊖]	4.3% [⊖]	0.9% [⊖]	4.6% [⊖]	4.9% [⊖]	45.3% [⊖]
<i>Nannochloropsis</i> [⊖]	15.3% [⊖]	16.9% [⊖]	⊖	57.7% [⊖]	⊖	⊖
<i>Phaeodactylum</i> [⊖]	26.8% [⊖]	35.4% [⊖]	⊖	⊖	⊖	⊖
<i>Platymonas</i> [⊖]	16.8% [⊖]	5.3% [⊖]	⊖	9.1% [⊖]	⊖	25.6% [⊖]
<i>Tribonema</i> [⊖]	28.4% [⊖]	50.7% [⊖]	⊖	⊖	⊖	⊖
<i>Synechocystis</i> [⊖]	18.8% [⊖]	30.1% [⊖]	⊖	⊖	⊖	⊖
<i>Pavlova lutheri</i> [⊖]	23.6% [⊖]	28.3% [⊖]	⊖	12.4% [⊖]	⊖	⊖
<i>Heterosigma</i> [⊖]	46.3% [⊖]	12.7% [⊖]	⊖	⊖	⊖	⊖

总脂含量高、ω-7 脂肪酸比例高

首次发现黄丝藻具有高的油脂含量和PLA含量 (Wang, et al., BITE, 2013, 2014; BSBP, 2015; Guo et al., BITE, 2014))

黄丝藻含油含油量**50-60%** (DW%)，其中ω-7含量占总油脂的**50%**，

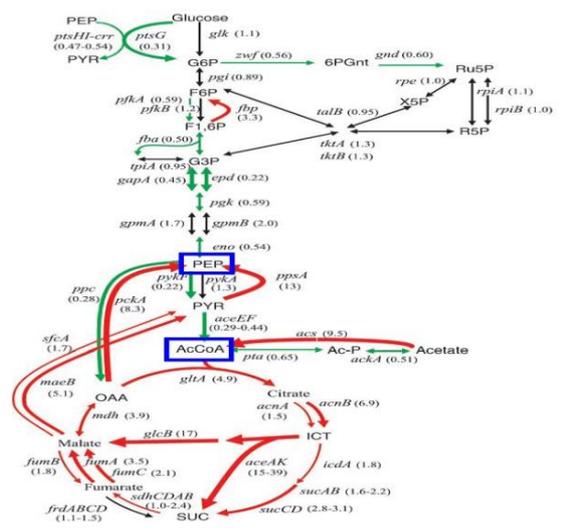
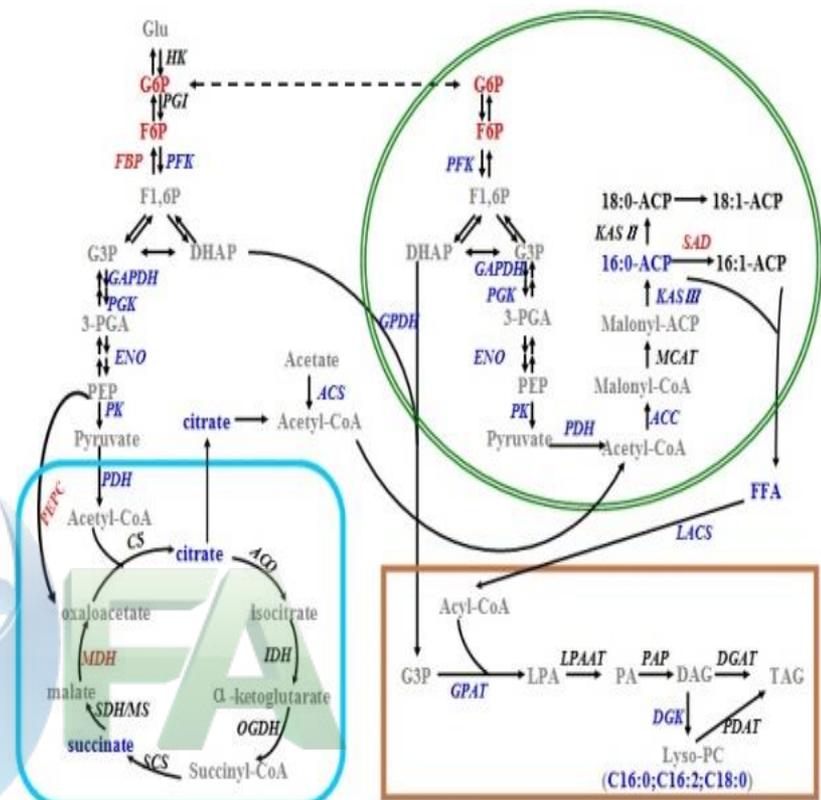
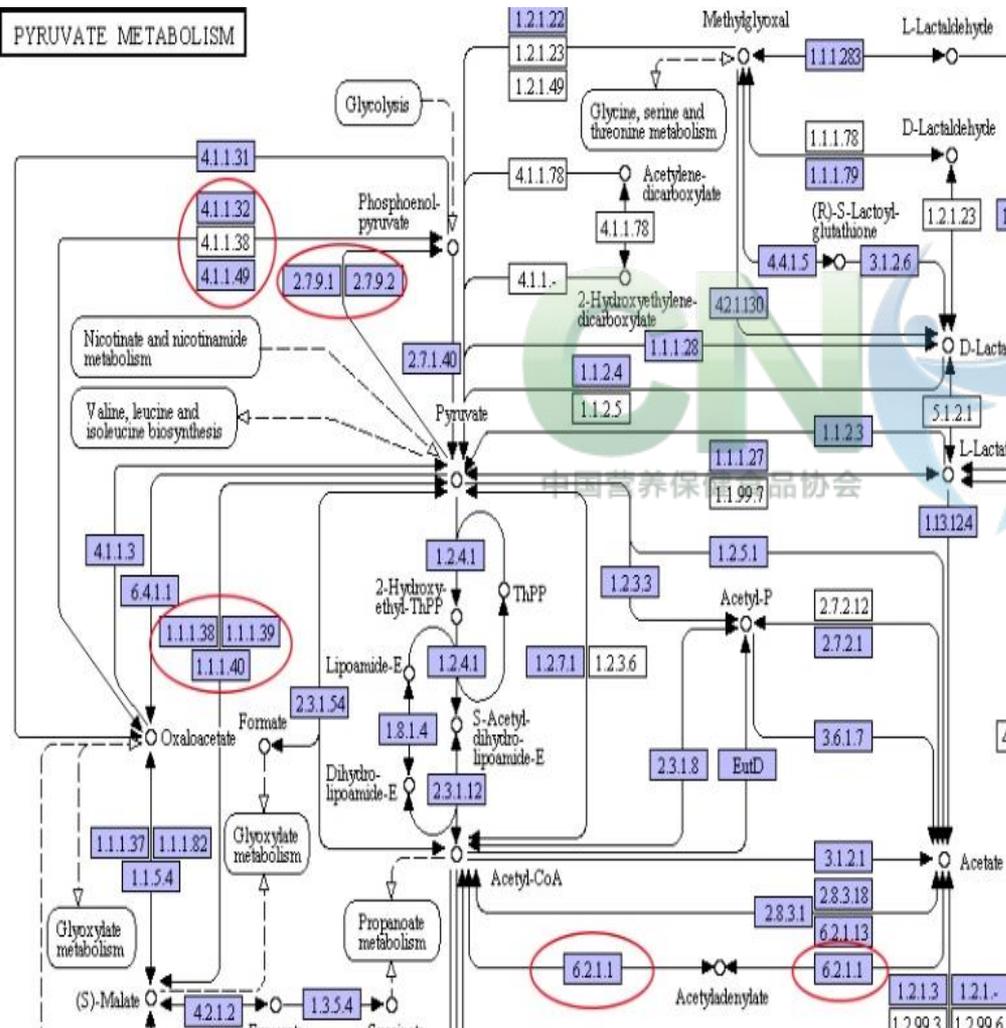
自然界中ω-7含量最高的生物之一。

黄丝藻可以替代传统的野生植物与动物，成为一种全新的生产棕榈油酸的原料。

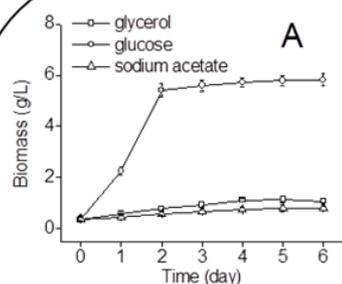
黄丝藻脂肪酸代谢机制解析

结合基因组学、转录组学与代谢物组学数据，

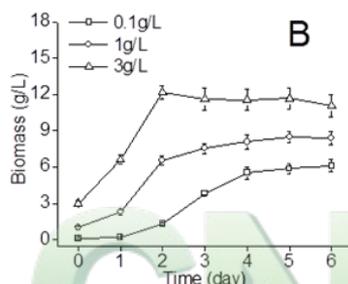
解析细胞内主要脂肪酸的代谢途径



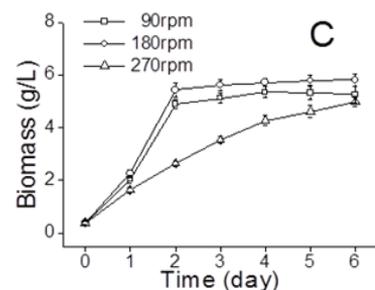
发现了黄丝藻不但能够光合自养，还能利用葡萄糖等进行高密度异养发酵（Zhou et al., 2017; Wang et al., 2017）



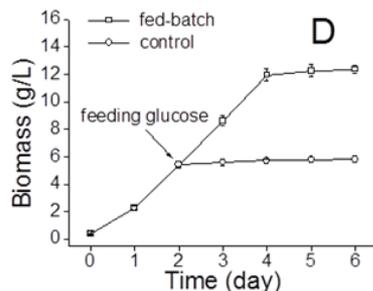
A: 以甘油、葡萄糖、醋酸钠分别作为兼养黄丝藻的有机碳源，葡萄糖效果最佳



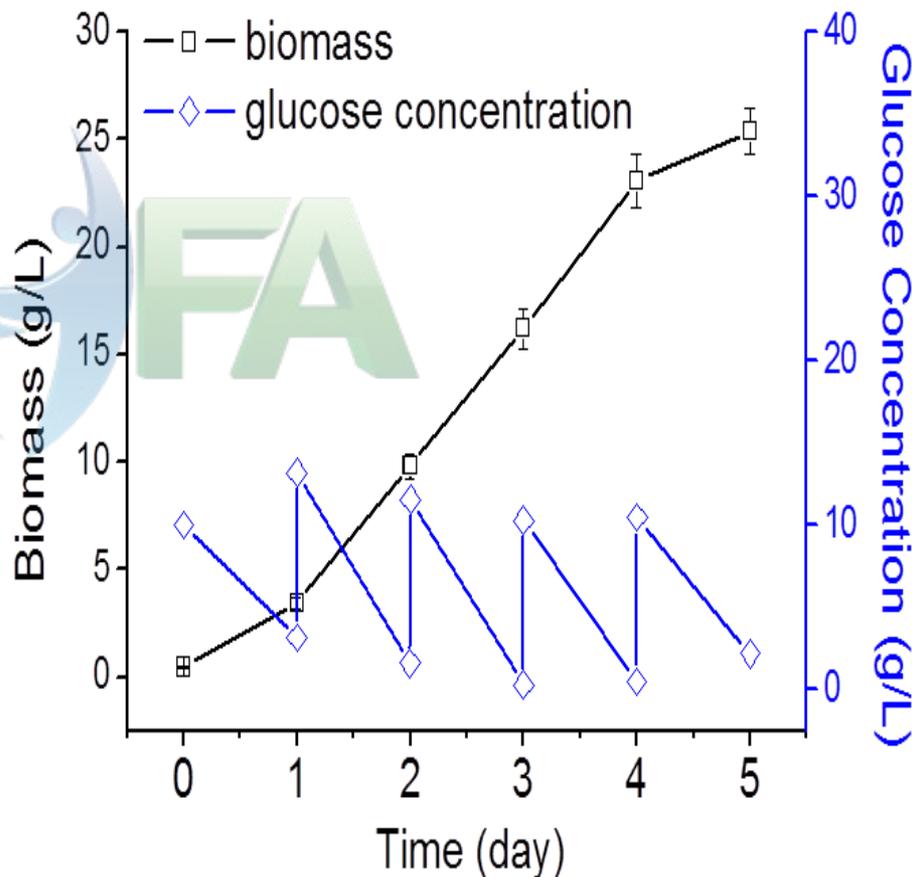
B: 增大初始接种量可显著提高生长速度与最大生物量，并有效缩短培养周期



C: 较为缓和的搅拌速率更有利于黄丝藻的兼养生长，转速以90rpm~180rpm为宜



D: 流加培养可使黄丝藻继续保持较快的生长速度，并最终达到更高的生物量



含油量: 38-40%, POA含量: 48-51%

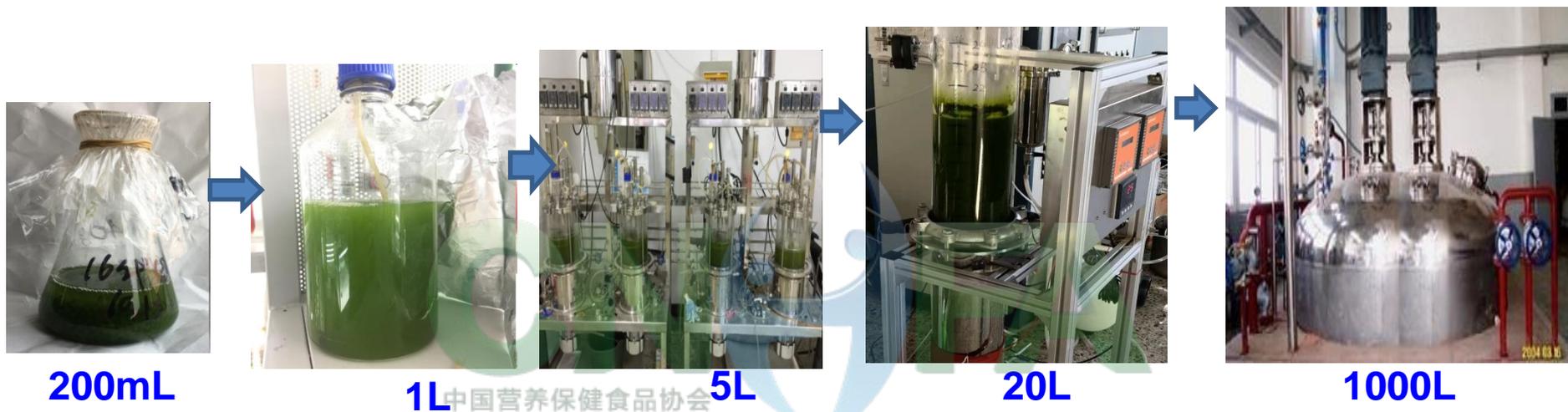
建立了世界上首个利用黄丝藻异养发酵生产POA(ω -7)技术

(中国专利2017110259425, CN201310034308.3)

(PCT专利 WO2017166831-A1 CN107287252-A)

(澳大利亚专利AU2016399463-A1 德国专利DE112016001656-T5

美国专利US2018042839-A1 日本专利 JP2018520636-W)



藻粉



毛油提取



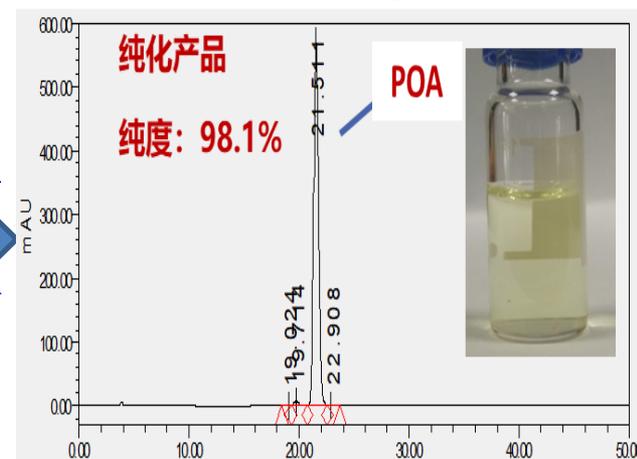
粗油

脂肪酸组成%	
C14	4.08
C15	0.38
C16:1	56.04
C16	12.61
C17:1	0.67
C18:3	0.94
C18:2	3.52
C18:1	7.15
C18	1.18
C20:4	5.97
C20:5	5.73
C20:3	1.74



制备
色谱

ω -7纯品



正在进行吨级/年的放大

感谢

