

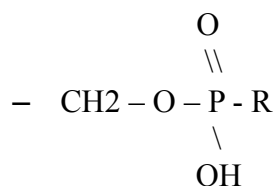
Fettsäuren und Lipide

Verdauung der Fette:

- muss vor dem Abbau emulgiert werden durch die Gallensäure
- Pankreaslipase baut daraufhin Fette ab → benötigt Aktivatoren und Colipasen und die Gallensäure
- Triacylglycerine werden durch Pankreaslipase zu β -Monoacylglycerine und zwei Fettsäuren
- → Produkte bilden mit der Gallensäure Mizellen, so wandern sie zu den Enterozyten
- Bei Kontakt mit der Membranoberfläche öffnet sich die Mizelle und jeder einzelner Stoff in der Mizelle (andere Lipide etc.) wird von dem Enterozyten aufgenommen
- im ER werden die einzelnen Bestandteile, Fettsäuren und Monoacylglycerine, wieder zu Triacylglycerine zusammengesetzt
- die Lipide werden daraufhin in Chylomikronen verpackt und über Lymphwege ins Blut transportiert

Fettsäuren und Lipide:

- Lipide gibt es in verseifbarer und nicht verseifbarer Form
- verseifbare:
 - Lipide mit einer Esterbindung $R - C - O - R'$
$$\begin{array}{c} \parallel \\ O \end{array}$$
 - entstehen durch Veresterung eines Alkohols mit einer oder mehreren Säuren
 - Acylglycerine:
 - Alkohol = Glycerin (3wertig)
 - Öle = Fette mit hohem Anteil an ungesättigten Fettsäuren
 - Phosphoglycerine:
 - Alkohol = Glycerin
 - Aufbau wie bei Acylglycerine, nur dass an der dritten OH Gruppe mit Phosphorsäure verestert:



- einfachste Phosphoglycerinform: Phosphatidsäure
- haben einen amphiphilen Charakter, können deshalb als Lösungsvermittler in der Gallenflüssigkeit fungieren
- meisten Phosphoglycerine sind Phosphorsäurediester:
 - Phosphorsäure ist zweimal verestert, einmal mit der OH Gruppe des Acylglycerins und einmal mit einem anderen Alkohol
 - Lecithin: Diester mit Alkohol Cholin, wichtiger Membranbaustein, bildet Lipiddoppelschichten
 - Kaphaline: Diester mit den Alkoholen Ethanolamin oder Serin, auch wichtige Membranbausteine
 - Inositolphosphatid: Diester mit dem Alkohol Inositol, wichtige second Messenger (IP3)
 - Cardiolipin: wichtiger Baustein von Mitochondrienmembranen, Phosphorsäure

am ersten und dritten C Atom des Glycerins, beide Phosphosäuren daraufhin wieder mit Glycerin Molekül verbunden

- Sphingolipide:
 - Alkohol ist Sphingosin → hat zwei OH Gruppen und eine Aminogruppe (in der Mitte des Glycerins)
 - Ceramid:
 - Sphingosin, das über die Aminogruppe mit einer Fettsäure verestert ist
 - Sphingomyelin
 - Ceramid, das über eine der OH-Gruppen mit Phosphorcholin verestert ist
 - Glykolipide
 - Cerebroside:
 - Ceramid, das über eine OH Gruppe mit einem Monosaccharid verbunden ist (Glucose, Galaktose, NANA)
 - Sulfatide:
 - Ceramid, das über eine der OH Gruppen mit einem sulfatierten Monosaccharid verknüpft ist
 - werden intralysosomal abgebaut
 - Ganglioside
 - Ceramid, dass über eine der OH Gruppen mit einem Oligosaccharid verbunden ist
- nicht-verseifbare:
 - einfache Lipide oder Esterbindung
 - Fettsäuren:
 - einfachste NV Lipide
 - bestehen aus Kohlenwasserstoffkette und Carboxylgruppe
 - wenn Kohlenwasserstoffkette Doppelbindungen enthält, spricht man von ungesättigten Fettsäuren → andere physikalische Eigenschaft z.B. niedrigeren SMP
 - Isoprenderivate:
 - Grundbaustein Isopren
 - Terpene:
 - einkettig, nicht zyklisierte Isoprenpolymere
 - bekannte Vertreter: Vit. K, A, E, Menthol, Pheromone, Kautschuk
 - Steroide:
 - haben Sterangerüst
 - zyklisierte Isopreneinheiten
 - wichtige Vertreter: Cholesterin, Vitamin D, Gallensäuren, Sexualhormone, Glucocorticoide, Mineralcorticoide, Cholesterol
 - Dolichol
 - Ubichinon

Funktionen:

- Energiespeicher
 - vorallem Tryacylglycerine = Depotfett
- Strukturelemente
 - Organismus benutzt Fette, deren Fettsäuren gesättigt sind und hohe Kettenlängen haben = Baufett
 - findet man an der Fußsohle, in der Orbita und im Nierenlager

- Baustein von Signalmolekülen und Vitaminen
 - Eicosanoide z.B. Prostaglandine, Leukotriene
 - Steroide (Sexualhormone, Vitamin D)
 - Bausteine von Vit. E, D, K, A
- Bausteine biologischer Membrane
 - Phospholipide
 - ebenfalls enthalten Cholesterin und Sphingolipide
 - Membranfluidität wird bestimmt durch die Anzahl der Doppelbindungen der Fettsäuren und den Gehalt an Cholesterin
 - vielen Doppelbindungen, hohe Fluidität
 - viel Cholesterin, niedrige Fluidität
- Bausteine des Nervengewebes
 - vorallem Sphingomyelin

Abbau der Triacylglycerine und Fettsäuren

- Lipolyse
 1. Triacylglycerine werden bei Nahrungskarenz in Glycerin und Fettsäuren abgebaut und ins Blut abgegeben
 2. Fettsäuren werden im Blut ans Albumin gebunden und so zur Leber transportiert
 3. Bei Steigerung des cAMP Spiegels (z.B. durch Glykagon, Adrenalin, Cortison) wird Proteinkinase A aktiviert
 4. Proteinkinase A phosphoryliert Triacylglycerinlipase
 5. Triacylglycerinlipase ist nur im phosphoryliertem Zustand aktiv! Sie kann nun die gespeicherten Triacylglycerin spalten → zu Glycerin und Fettsäuren
 6. Das Glycerin gelangt über den Blutweg in die Leber und dient dort als Substrat der Gluconeogenese
 7. ein kleiner Teil der Fettsäuren wird zu Acyl-CoA verstert, der Rest wird in der Leber durch β -Oxidation zu Acetyl-CoA
- Hemmung:
 - Insulin: hält Fette in ihren Speichern
 1. Aktivierung der cAMP-Phosphodiesterase:
 - spaltet cAMP Moleküle und drosselt so die Lipolyse
 2. Induktion (= vermehrte Produktion) der extrazellulär lokalisierten Lipoprotease: Fettzellen werden durch dieses Enzym vermehrt Glycerin und Fettsäuren auf, aus denen dann wieder Triacylglycerin synthetisiert wird
 3. Induktion der Fettsäuresynthese: erhöht ebenfalls Gehalt der Fettsäuren in den Fettzellen
 4. Vermehrter Einbau von Glucose-Transportern (=GLUT 4-Transporter) in die Zellmembran der Fettzellen: innerhalb der Fettzellen wird die Glucose in der Glykolyse zu Acetyl-CoA abgebaut, was für die Fettsäuresynthese notwendig ist → Synthese von Triacylglycerinen
- Oxidation der Fettsäuren
 - Fettsäureaktivierung:
 1. Fettsäuren müssen vor der Verstoffwechslung durch Acetyl-CoA aktiviert werden → Coenzym A bildet mit seiner SH Gruppe mit der Fettsäure eine energiereiche Thioesterbindung durch das Enzym Thiokinase
 - zuerst reagiert die Fettsäure mit ATP zu Acyl-AMP

- AMP Rest des Acyl-AMPs wird durch Coenzym A ersetzt, so dass Acyl-CoA und AMP entstehen
- Energieverbrauch dieser Reaktion beträgt 2 ATP pro Fettsäure!
- Findet im Cytoplasma statt
- Fettsäuretransport:
 - Abbau durch β -Oxidation findet in Mitochondrium statt, vorallem in Leber- und Muskelzellen
 - äußere M-Membran kann wegen den Poren leicht überwunden werden, die innere M-Membran bietet ein Hindernis, so dass ein spezielles Transportsystem benutzt werden muss → Carnitin-Shuttle
 1. Fettsäurerest wird auf Carnitin übertragen → Acyl-Carnitin + Coenzym A
Enzym: Carnitin-Acyl-Transferase I
 2. Acyl-Carnitin wird in Austausch mit Carnitin durch die innere Mitochondrienmembran getauscht
 3. im Mitochondrium wird Fettsäurerests den Acyl-Carnitins wieder auf ein Coenzym A übertragen → Acyl CoA entsteht; Enzym: Carnitin-Acyl-Transferase II
- Ablauf β -Oxidation:
 - Acyl-CoA (aktivierte Fettsäure) wird zu Acetyl-CoA
 1. Oxidation:
 - es wird eine Doppelbindung in die Fettsäure eingebaut, es entsteht alpha- β -ungesättigte Fettsäure
 - Oxidationsmittel: FAD
 - Enzym: Acyl-CoA-Dehydrogenase
 2. Hydratisierung
 - Einbau von Wasser in die ungesättigte Fettsäure
 - Hydroxyl-Atom wird am β -C-Atom angehängt
 - Produkt: L- β -Hydroxy-Acyl-CoA
 - Enzym: Enol-CoA-Hydratase
 3. Oxidation
 - Hydroxylgruppe wird zur Ketogruppe, es entsteht β -Keto-Acyl-CoA
 - Oxidationsmittel: NAD
 - Enzym: β -Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase
 4. Thiolytische Spaltung
 - Coenzym A greift mit seiner SH Gruppe an die Bindungsstelle vom alpha- und β -Atom von β -Keto-Acyl-CoA und spaltet diese zu Acetyl-CoA und die Fettsäure um zwei C Atome verkürzt
 - die β -Oxidation läuft so lange ab, bis die Fettsäure abgebaut ist
 - Beim Abbau geradzahligter Fettsäuren entstehen am Ende 2 Moleküle Acetyl-CoA
 - beim Abbau ungeradzahligter Fettsäuren entstehen am Ende 1 Molekül Acetyl-CoA und ein Molekül Propionyl-CoA → reagiert durch Carboxylierung und Umlagerung über Methyl-Malonyl-CoA zu Succinyl-CoA → wird anschließend in den Citratzyklus eingeschleust
 - ungesättigte Fettsäuren können nach Auflösung der Doppelbindung als Zwischenprodukte in die β -Oxidation eingeschleust werden, dafür müssen sie Isomerisiert und Hydratisiert werden!
 - Es findet keine direkte ATP-Bildung statt
 - es entsteht pro Durchlauf ein Molekül Acetyl-CoA, ein Molekül NADH+H⁺ und ein

Molekül FADH₂

- Aufbau und Verwertung der Ketonkörper
 - Verbindungen, die einen Ketonkörper haben (u.a. Acetoacetat, Aceton)
 - Ketogenese:
 - findet auch in der Mitochondrienmatrix statt, aber nur in den Hepatozyten
 - ist dann wichtig, wenn zuviel Acetyl-CoA gebildet worden ist und nicht mehr in den Citratzyklus verstoffwechselt werden können
 1. $2 \text{ Acetyl-CoA} \rightarrow \text{Acetoacetyl-CoA}$; Enzym: β -Keto-Thiolase
 2. $\text{Acetoacetyl-CoA} + \text{Acetyl-CoA} \rightarrow \text{HMG-CoA}$; Enzym: β -HMG-CoA-Synthase
 3. $\text{HMG-CoA} - \text{Acetyl-CoA} \rightarrow \text{Acetoacetat}$ (erster Keto-Körper); Enzym: β -HMG-CoA-Lyase
 4. zwei Möglichkeiten nun:
 1. Acetoacetat wird weiter reduziert zu β -Hydroxybutyrat, dient der Peripherie als gut verwertbare Energiequelle; Enzym: β -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase
 2. spontane Decarboxylierung von Acetoacetat zu Aceton, das über das Ausatmen ausgeschieden wird
 - Ursachen gesteigerter Keton-Körperbildung:
 - nach längerer Nahrungskarenz
 - sind wasserlöslich
 - können über die Niere ausgeschieden werden
 - sind schwache Säuren, führen deshalb zur metabolischen Azidose
 - Verwertung der Ketonkörper:
 - nur von extrahepatischen Zellen
 1. Ketonkörper, vorallem β -Hydroxybutyrat, werden in extrahepatischen Zellen zu zwei Moleküle Acetyl-CoA gespalten. Zuerst wird das β -Hydroxybutyrat oxidiert (Oxidationsmittel $\text{NAD} \rightarrow \text{NADH} + \text{H}^+$) zu Acetoacetat
 2. Acetoacetat wird aktiviert durch eine Bindung ans Coenzym A zu Acetoacetyl-CoA
 3. thiolytische Spaltung des Acetoacetyl-CoAs durch ein Coenzym A (Enzym: Thiolase)

Biosynthesen der Fettsäuren:

- findet im Zytoplasma statt, Synthese von Acetyl-CoA aus Glucose findet im Mitochondrium statt
- findet bei Nahrungsüberschuss statt
- dabei muss Acetyl-CoA aus dem Mitochondrium ins Zytosol mit Hilfe eines Shuttle-Systems
 - Acetyl-CoA reagiert mit Oxalacetat zu Citrat
 - dieser kann dann durch die Membran ins Zytosol
 - dort wird es unter ATP Verbrauch wieder zu Acetyl-CoA und Oxalacetat
- Acetyl-CoA-Carboxylasereaktion
 - Damit Acetyl-CoA zur Fettsäure aufgebaut werden kann, muss es aktiviert werden, indem es mit Biotin eine Carboxylierung eingeht und so zu Malonyl-CoA wird. Biotin ist somit Coenzym des Enzyms Acetyl-CoA-Carboxylase
 - Das Enzym ist nur im desphosphoryliertem Zustand aktiv
 - ist auch das Schrittmachereenzym der Fettsäurebiosynthese
- Ablauf der Fettsäurebiosynthese:

- im Zytoplasma aller kernhaltigen Zellen
- erfolgt an einem Multienzymkomplex
- zum Aufbau von geradzahigen Fettsäuren wird Acetyl-CoA als Ausgangsmaterial benutzt
- zum Aufbau ungeradzahiger Fettsäuren Propionyl-CoA
- Fettsäuresynthase besteht aus zwei Untereinheiten:
 - zentrale SH Gruppe
 - SH Gruppe stammt aus einem Panthethinrest
 - periphere SH Gruppe
 - SH Gruppe stammt aus einem Cysteinrest
- an den SH Gruppen werden die Substrate über kovalente Thioesterbindungen gebunden
 1. Ausgangssubstrat: Acetyl-CoA, wird von der zentrale SH Gruppe aufgenommen, CoA Rest wird abgespalten, nur noch Acetyl Rest sitzt an der SH Gruppe
 2. Acetylrest wird auf die periphere SH Gruppe übertragen
 3. Malonyl-CoA wird auf die zentrale SH Gruppe übertragen (kommt aus der Acetyl-CoA-Carboxylasereaktion) → auch hier wird CoA abgespalten
 4. Malonyl wird zu Acetyl decarboxyliert = CO_2 wird abgespalten
 5. Erster Acetylrest von der peripheren SH Gruppe wird auf den zweiten Acetylrest auf die zentrale SH Gruppe übertragen → auf zentraler SH Gruppe entsteht Acetacetylrest mit einer Ketogruppe
 6. $\text{NADPH} + \text{H}^+$ reduziert die Ketogruppe ab β -C-Atom des Acetacetyls zu einer OH Gruppe → D- β -Hydroxyacyl entsteht
 7. Dehydratisierung der entstandenen OH Gruppe → ungesättigter Fettsäurerest mit eine Doppelbindung geht hervor → α - β -Dehydroacyl-Rest
 8. zweite Reduktion durch $\text{NADPH} + \text{H}^+$ → gesättigte Fettsäurerest entsteht = Acylrest
 9. dieser Acylrest wird nun auf die periphere SH Gruppe übertragen
 10. an der zentralen SH Gruppe kann wieder Malonyl-Rest aufgenommen werden und der Kreislauf beginnt von vorne
- Kohlenstoffkette wird pro Umlauf um zwei C Atome verlängert
- bevorzugte Produkte: Pamitinsäure und Stearinsäure
- $\text{NADPH} + \text{H}^+$ stammt aus dem Pentosephosphatweg und der Malat-Dehydrogenase-Reaktion ($\text{Malat} + \text{NADP}^+ \rightarrow \text{Pyruvat} + \text{CO}_2 + \text{NADPH} + \text{H}^+$)
- für die Fettsäuresynthese ungesättigter Fettsäuren wird noch O_2 und noch ein $\text{NADPH} + \text{H}^+$ benötigt → erfolgt im ER der Hepatozyten; Enzymkomplex: Cytochrom B5 + Desaturase
- so kann Ölsäure hergestellt werden
- mehrfach ungesättigte Fettsäuren kann der Körper nicht herstellen, daher ist Linolensäure zB. Essentiell
- Biosynthese der Triacylglycerine:
 - synthetisierte Fettsäuren werden in Form von Triacylglycerine gespeichert
 1. Fettsäuren (Acylrest) werden in einer ATP-abhängigen Reaktion aktiviert zur Acyl-CoA
 2. Aktivierung von Glycerin:
 - in Leber und Niere: durch die Glycerokinase wird Glycerin direkt phosphoryliert zu Glycerin-3-Phosphat
 - in Fettgewebe und Muskulatur: Dihydroxyacton aus der Glykolyse wird

- durch $\text{NADH} + \text{H}^+$ zu Glycerin-3-Phosphat reduziert → keine Glycerokinase hier vorhanden! Enzym: Glycerin-3-Phosphat-Dehydrogenase
- 2 Acyl-CoA + 1 Glycerin-3-Phosphat → Phosphatidsäure (unter Abspaltung von CoA!)
 - Phosphatrest wird abgespalten → 1,2-Diacylglycerin entsteht
 - ein drittes Acyl-CoA wird unter Abspaltung von CoA an Diacylglycerin angeheftet → Triacylglycerin entsteht
- Cholesterinbiosynthese:
 - findet im Zytoplasma aller kernhaltigen Zellen statt
 - Substrat: Acetyl-CoA
 - verbraucht viel ATP → Cholesterinabbau nicht zur Energiegewinnung!
 - 3 Acetyl-CoA → β -HMG-CoA
 - β -HMG-CoA wird durch $\text{NADPH} + \text{H}^+$ reduziert zur Mevalonsäure, Enzym: β -HMG-Reduktase → Geschwindigkeitsbestimmender Schritt!
 - Mevalonsäure wird unter ATP Verbrauch phosphoryliert und dann carboxyliert → Isopentenyl-Pyrophosphat (aktives Isopren)
 - durch Isomerisierung und Polymerisierung aus 6 Isopentenyl-Pyrophosphat → 1 Molekül Squalen
 - Squalen wird zyklisch → Lanosterin
 - Hydroxylierung, Sättigung der Seitenkette und Abspaltung von 3 Methylgruppen → Cholesterin (C27 Körper!)
 - Regulation:
 - negative Rückkopplung durch Cholesterin und Gallensäuren bei der β -HMG-Reduktase → Reprimierung (Senkung) der Transkriptionsrate des Enzyms

Lipoproteine:

- Aufbau und Funktion:
 - Transportsystem für Lipide im Blut
 - apolare Lipide (Triacylglycerine, Cholesterin)
 - amphiphile Lipide (Phospholipide)
 - Proteine (Apolipoproteine)
 - werden im Darm und in der Leber synthetisiert
- Einteilung nach der Dichte:
 - Chylomikrone: geringste Dichte
 - Very Low Density Lipoprotein (VLDL): sehr geringe Dichte
 - Low Density Lipoprotein (LDL): geringe Dichte
 - High Density Lipoprotein (HDL): hohe Dichte
 - Dichte nimmt mit Anteil an Proteinen zu!
- Einteilung nach Wanderung in der Elektrophorese
- Stoffwechsel:
 - Lipide aus der Nahrung:
 - aus dem Darm resorbierten Fette werden in den Enterozyten zu Triacylglycerine
 - werden zu Chylomikrone verpackt und an Lymphe abgegeben, gelangen dann in den systemischen Blutkreislauf
 - nach fettigem Essen führen die Lipoproteine kurzzeitig zur Trübung des Blutplasmas

4. sie schwimmen in die Kapillaren des peripheren Gewebe (Muskeln, Fettgewebe) und haften sich an das Endothel
5. die außen anliegenden Lipoproteinlipasen spalten die Triacylglycerine der Chylomikrone in Glycerin und Fettsäuren
6. Fettsäuren werden vom extrahepatischen Gewebe aufgenommen, Glycerin aber wandert ohne Transportmechanismus in die Leber
7. Lipoproteinlipase wird durch Insulin induziert
8. Chylomikrone schrumpfen unter Abgabe von Lipiden zu Remnants
9. Remnants schwimmen zur Leber und werden durch Endozytose aufgenommen
10. VLDL werden in der Leber synthetisiert; besteht aus endogenen und exogenen Lipiden
11. verhält sich wie Chylomikronen, aktiviert ebenfalls Lipoproteinlipase durch Abgabe von APO CII
12. unter Abgabe der Lipide schrumpfen sie auch, aber zu IDL
 - kann entweder zurück zur Leber
 - oder wird im peripheren Blut zu LDL umgewandelt
 - Umwandlung durch Abgabe alle Apolipoproteine des IDL außer APO B100
13. LDL (böse!) sehr cholesterinreich, dient zur Versorgung der Peripherie mit Cholesterin → LDL wird durch Endozytose in Zellen aufgenommen
14. HDL (gut) wird im Leber und Darm synthetisiert und enthalten Lipide, transportiert Cholesterin aus der Peripherie in die Leber zur Ausscheidung und Bildung von Gallensäuren
 - Cholesterin + Phosphatidylcholin → Cholesterinester + Lysophosphatidylcholin