

lipidstoffwechsel

abbau der triacylglycerine / lipolyse

löffler 426, 448, 472

extrazellulär

durch VLDL bzw. chylomikronen angelieferte triglyceride werden membranständig (BG-endothel) durch lipoproteinlipase (LPL) in glycerin und fettsäuren aufgespalten;

- **glycerin** kehrt über den **blutweg** in die **leber** zurück.
nur in der **leber** und in darmmucosazellen (vorkommen der **glyceorkinase**) kann glycerin durch **ATP-abhängige phosphoryllierung** über α -glycerolphosphat und **dihydroxyacetonphosphat** in die **glycolyse** eingeschleust werden.
- die **fettsäuren** werden (verm. über ein spezifisches transportersystem) in die zellen **aufgenommen** und durch die **thiokinase** in **Acyl-CoA** übergeführt.

intrazellulär

abgespeicherte triglyceride werden acylgruppe um acylgruppe abgebaut. daran beteiligt sind drei arten von enzymen:

- **triacylglycerinlipasen** ; bestimmt die **reaktionsgeschwindigkeit**.
- diacylglycerinlipase
- monoacylglycerinlipases

lipase in adipociten ist regulierbar!
insulin, adrenalin

die triacylglycerinlipase wird durch die **cAMP** abhängige proteinkinase A phosphorylliert und damit in die **aktive form** gebracht. PKA wird unter anderem durch den **β 2-rezeptor** induziert.

die durch lipolyse freigesetzten fettsäuren sind für die meisten zellen ein **gutes substrat** zur deckung ihres **energiebedarfs**.

ausnahmen: **zns**, sowie die ausschliesslich glykolyseabhängigen **erythrozyten** und **nierenmark**

betaoxidation

löffler 427

enzymatischer **fettsäureabbau** in der **mitochondrienmatrix** in **vier schritten** mit spaltung der fettsäuren in **C₂-bruchstücke** in form von **acetyl-CoA**

...die entweder zur erneuten biosynthese von fettsäuren verwendet oder im zitronensäurezyklus und in der atmungskette zu CO₂ u. H₂O oxidiert werden:

aktivierung der fettsäuren:

da fettsäuren **chemisch reaktionsträge** moleküle sind, müssen sie zuerst **–vor allem im cytosol–** zu einem **aktiven zwischenprodukt**, dem **acyl-CoA** aktiviert werden.

für diese umwandlung ist die **thiokinase** notwendig. diese katalysiert **zuerst** eine **bindung** von **acetyl an ATP**; wobei **acyl-AMP entsteht**, dabei wird anorganisches pyrophosphat freigesetzt:



dieses wird sofort durch die ubiquitäre **pyrophosphatase** in zwei anorganische phosphate gespalten, wodurch das gleichgewicht der reaktion auf die seite der acyladenat-bildung verschoben wird.

im **zweiten teil der reaktion** wird das acyladenylat mit CoA gespalten, so dass **Acyl-CoA** und AMP **entstehen**.

auf diese weise wird die energiereiche anhydridbindung in eine energiereiche thioesterbindung umgewandelt.

die **pyrophosphatase** braucht wie alle kinasen **magnesium** als **cofaktor**.

fettsäureaktivierende enzyme finden sich sowohl **intra-** als auch **extramitochondrial** und unterscheiden sich in ihrer substratspezifität hinsichtlich der **kettlänge** der zu aktivierenden fettsäuren.

(**kurzkettige** FA diffundieren z.T frei in die **mitochondrien**)

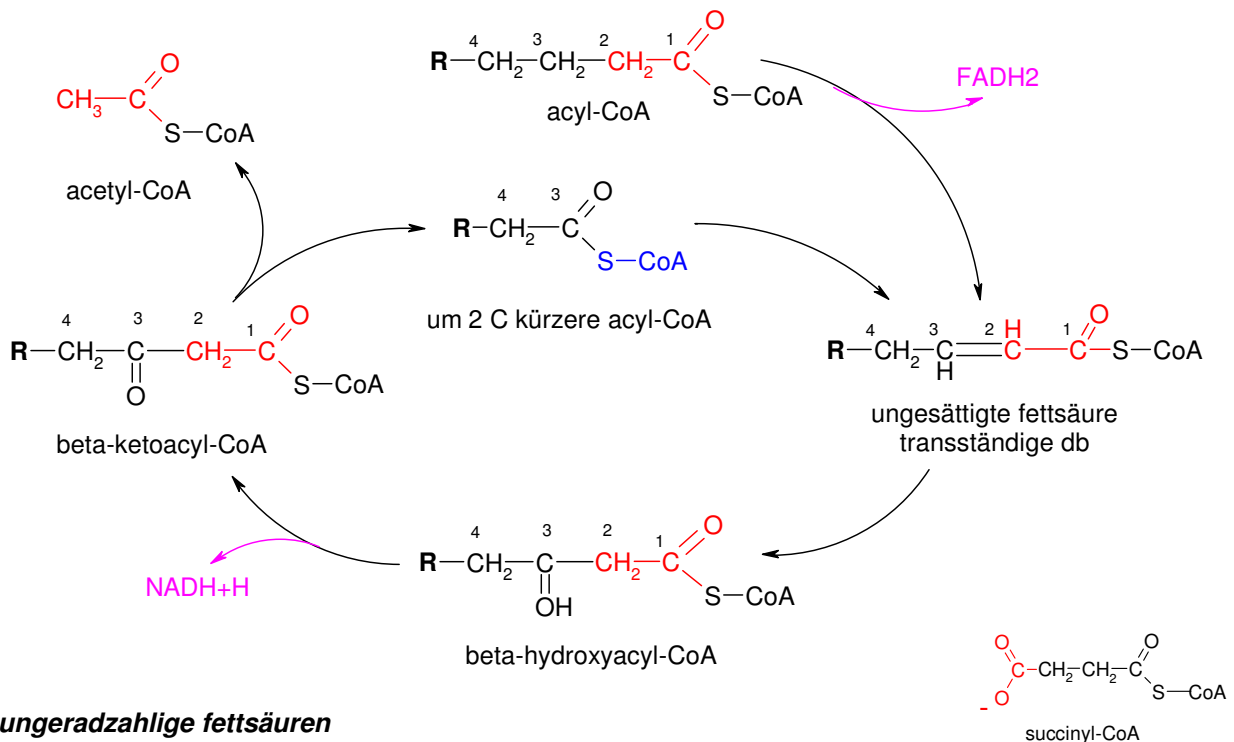
β-oxidation

nach erfolgter aktivierung der fettsäuren im cytoplasma wird das entstandene acyl-CoA mittels des carriers **carnitin** (s.u.) in die mitochondrien eingeschleust.

die anschliessende β -oxidation der fettsäuren besteht aus **vier einzelreaktionen**:

1. **dehydrierung**: zuerst kommt es zu einer dehydrierung des acyl-CoA an den **C-atomen 2 und 3**. dadurch entsteht zwischen diesen eine **transständige doppelbindung**. das dabei entstehende **FADH₂** gibt seine reduktionsäquivalente weiter an **ubichinon** in der atmungskette.
2. **hydratisierung**: an die entstandene doppelbindung wird nun (durch enoyl-CoA-hydratase) wasser angelagert. dabei hängt sich die hydroxygruppe an C3 an \Rightarrow es entsteht betahydroxy-acyl-CoA.
3. **dehydrierung**: in der **zweiten oxidationsreaktion** wird (durch β -hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase) die soeben entstandene **hydroxygruppe oxidiert**; das oxidationsmittel ist bei dieser reaktion **NAD⁺** es entsteht β -keto-acyl-CoA.
4. **thioklastische bzw. thiolytische spaltung**: unter katalyse der beta-keto-thiolase wird:
 - die **CoA-acetylgruppe C1/C2** thiolytisch¹ abgespalten und
 - die **um zwei C-atome verkürzte fettsäurekette** einem **CoA** angehängt.es entsteht eine **um zwei C-atome verkürzte** fettsäurekette als **CoA-verbinding**, die erneut oxidiert werden kann sowie ein moleköl **acetyl-CoA** das im zitronensäurecyclus verbraten werden kann.

der energiegewinn bei vollständiger oxidation z.B. von palmitinsäure entspricht dem energiegehalt von **131** molekülen **ATP**.



ungeradzahlige fettsäuren

...beim letzten umgang bleibt ein C3-körper übrig: **propionyl-CoA**
durch **3 enzyme** wird dieses zu **succinyl-CoA (C4)** umgewandelt \Rightarrow citratcyclus

- **biotin**abhängige **propionyl-CoA-carboxylase** (**hängt** unter **ATP-verbrauch** ein **CO₂** an)
 - (L-)methylmalonyl-CoA-racemase \Rightarrow D-methylmalonyl-CoA
 - (D-methylmalonyl-CoA-Mutase = **Vitamin B₁₂**) \Rightarrow umgruppierung der substituenten an C2
- \Rightarrow aus propionyl-CoA kann für die gluconeogenese verwertet werden!

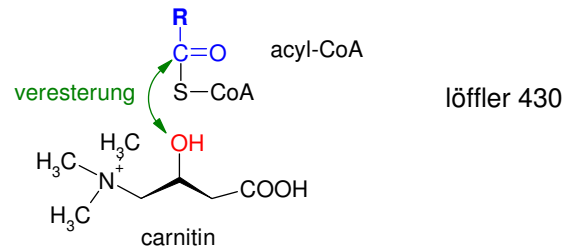
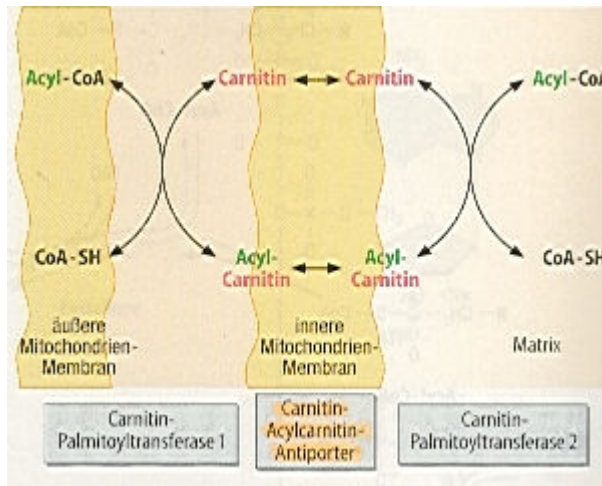
¹ würde diese spaltung anstatt mit CoA **hydrolytisch** geschehen, so entstünde als produkt acetyl-CoA sowie eine um zwei C verkürzte freie fettsäure. **die freiwerdende energie bliebe ungenutzt**: sie ist so gross, dass mit ihrer hilfe eine weitere thioesterbindung mit CoA geknüpft werden kann.

bei der β -oxidation wird im vergleich zur oxidation von glukose oder aminosäuren ein **beträchtlich höherer energiegewinn** erwirtschaftet.

bei der oxidation von stearinsäure (18C) entstehen z.B. 92 ATP-äquivalente in form von **NADH/H⁺** und **FADH₂**.

sie kann jedoch **nur unter aeroben bedingungen** ablaufen; da es in den **mitochondrien** keine hilfsreaktionen gibt, die die wasserstoffübertragenden coenzyme **NADH/H⁺** und **FADH₂** in der abwesenheit von sauerstoff **reoxidieren** könnten!

carnitin-transporter



- die enzyme der **β -oxidation** sind **ausschliesslich in der matrix** lokalisiert.
- der weitaus grösste teil des für diese verwendeten **Acyl-CoA entsteht** jedoch im **cytosol**. (aus lypolyse oder aufnahme von FA aus dem extrazellulären raum)
- **acyl-CoA kann** die **innere** mitochondrienmembran **nicht passieren**

⇒ deshalb braucht es ein **transportsystem**:

durch die carnitin-acyl-transferase 1 (cpt1) wird die **acylgruppe auf carnitin umgepflanzt**. dabei wird CoA-SH freigesetzt.

acyl-carnitin wird im **austausch** gegen ein **carnitin** über den carnitin-acylcarnitin-antiporter **durch die innere mitochondrienmembran geschleust**.

in der matrix wird die **acylgruppe** durch die carnitin-acyltransferase 2 (cpt2) wieder **vom carnitin** abgehängt und auf ein CoA-SH aufgeestert.

carnitin kommt in den meisten organen vor. die **muskelzelle**, deren kapazität zur β -oxidation beträchtlich ist, verfügt auch einen besonders hohen carnitin-gehalt.

verbindung zu anderen stoffwechselwegen

glucose-stoffwechsel:

löffler 574

beim abbau **geradzahligter fettsäuren** (zu Acetyl-CoA) entstehen **keine produkte** –wie z.B. succinat oder pyruvat- die in die **gluconeogenese** eingeschleust werden könnten.

das beim abbau **ungerader fettsäuren** entstehende **propionyl-CoA** kann jedoch zur **glucose-synthese** verwendet werden;

allerdings machen die ungeradzahligen fettsäuren nur einen kleinen teil des fettsäurepools aus, so dass diese möglichkeit -z.B. bei fastenperioden- **kaum von bedeutung** ist.

ketonkörper

432 / 451 löffler

aceton, **β -hydroxybuttersäure** sowie **acetessigsäure** werden (historisch bedingt) als ketonkörper bezeichnet.

ketonkörper sind gut wasserlöslich \Rightarrow **gute transportfähigkeit** im blut ohne dafür nötige transportproteine!

ketonkörper sind **leicht oxidierbar** und daher für die meisten organe eine geschätzte energiequelle und werden der glucose bzw. fettsäuren vorgezogen.

biosynthese

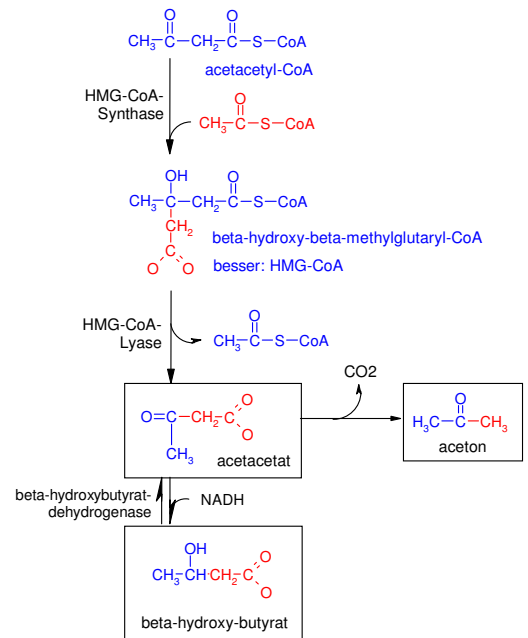
die leber hat als einziges organ im menschlichen körper die fähigkeit zur ketonkörper-biosynthese (aus fettsäuren) in einem nebenweg der β -oxidation; allerdings kann sie diese selber nicht verwerten.

- in einem nebenweg der β -oxidation werden mitochondrial **zwei moleküle acetyl-CoA** zu einem molekül **acetacetyl-CoA** zusammengefügt.
- anschliessend wird an **C3** ein weiteres **acetyl-CoA** angehängt.
- in einem dritten schritt wird nun das ursprüngliche **acetyl-CoA** wieder abgetrennt.

es entsteht dabei **acetessigsäure**

diese wird durch β -hydroxy-butyrat-dehydrogenase (**β -HBDH**) in einer gleichgewichtsreaktion **NADH-abhängig** zu β -hydroxybuttersäure reduziert.

β -HBDH kommt ausser der leber **in vielen anderen gewebe** vor (zur ketonkörper**verwertung**); so z.B. im **herzen!**



ketonkörperentgleisungen

löffler 452

in vivo findet eine **steigerung der ketonkörperbiosynthese** dann statt, wenn der leber **gesteigert fettsäuren** angeboten werden.

nimmt die leber mehr fettsäuren auf, als dass sie zur deckung ihres eigenen energiebedarfs benötigt, stehen ihr **zwei stoffwechselwege** zur verfügung:

- die aufgenommenen FA werden zur biosynthese von triglyceriden und cholesterinestern benutzt
- die aufgenommenen FA werden über die **β -oxidation** zu **acetyl-CoA** abgebaut, welches entweder über den **cytratcyclus** oxidiert oder in **ketonkörper** umgewandelt werden kann.

da die **kapazität** der leber zur **speicherung** von triglyceriden und cholesterinestern **begrenzt** sind², bleibt ihr schliesslich nur noch der zweite weg zur verfügung:

da durch die β -oxidation eine **unmenge an reduktionsäquivalenten** in form von **FADH** und **NADH** anfällt, wird der hepatozyt bei gesteigerter fettsäureoxidation mit diesen reduktionsäquivalenten geradezu **überschwemmt**:

für die unterhaltung des **cytratcyclus** stehen **nicht mehr genügend oxidierte NAD⁺** und **FAD** zur verfügung.

\Rightarrow abfall des oxalacetat-spiegels \Rightarrow citratcyclus und damit die verbrennung von Acetyl-CoA werden stark verlangsamt \Rightarrow umso mehr muss der weg über die ketonkörperbiosynthese begangen werden.

jede gesteigerte ketonkörperbildung ist eine unweigerliche reaktion der leberzellen auf ein gesteigertes fettsäureangebot!

² und unter den bedingungen einer gesteigerten fettsäuremobilisierung das dazu benötigte α -glycerophosphat eh begrenzt ist

oxidation der ketonkörper

löffler 433

acetacetat ist der ausgangspunkt der ketokörperoxidation.

acetacetat **tauscht mit succinyl-CoA** die coenzymgruppe, so dass **acetacetyl-CoA** sowie **Succinat** entstehen.

acetacetyl-CoA kann in der **β -oxidation** verwertet werden
succinat fließt in den **zytratcyklus** ein.

b-hydroxybutyrat wird zuerst NAD^+ abhängig **zu acetacetat oxidiert**.
aceton kann nicht in nennenswertem umfang verwertet werden.

coma diabeticum

löffler 451

die **lipolyse** in den adipozyten wird durch **katecholamine** und andere lipolytischen hormone via cAMP gesteigert. **insulin hemmt** gleichzeitig die **katecholamin-wirkung**.
(über eine **verminderte glucose-aufnahme** in die adipocyten \Rightarrow **weniger α -glycerolphosphat** aus dem glycogenstoffwechsel \Rightarrow **triacylglycerinsynthese nimmt ab** \Rightarrow gleichgewicht fällt auf die seite der lipolyse).

aufgrund des **absoluten insulinmangels** kommt es zu einem **überwiegen der lipolytischen hormone**, so dass die fettsäuremobilisation und damit die ketonkörperbildung weit über der maximalkapazität zur ketonkörperoxidation liegen.

da die fähigkeit der niere zur ketonkörperausscheidung limitiert ist, steigt jetzt die konzentration dieser säuren im blut so weit an, dass **alle puffersysteme überfordert** sind und eine schwere metabolische azidose entsteht. (pH z.T. < 7 !!!)

der patient riecht nach aceton weil dieses –gasförmig!- über die lunge abgeatmet wird.

„cholesterin“

LDL / HDL

löffler 469ff

schädliche LDL

Ein Zuviel an Cholesterin bedeutet meist ein **zuviel an gefährlichen LDL**-Cholesterin. LDL erhalten den größten Teil des Cholesterins im Blut.

Sie transportieren Cholesterin **zu den verschiedenen Organen** unseres Körpers, wo sie durch spezielle Aufnahmestellen (Rezeptoren) in die Zellen eingeschleust werden.

Schwimmen zuviele LDL im Blutstrom oder werden nicht genügend Aufnahmestellen gefunden bzw. fehlen diese völlig, können sich in den Gefäßwänden leicht **atherosklerotische Ablagerungen** bilden:

Diese entstehen dadurch, daß überschüssige LDL von **Makrophagen** aus dem Blut aufgenommen werden. Diese lagern es ein, bis sie völlig **mit Cholesterin überladen in der Gefäßwand liegenbleiben („überfressen“)**.

Mit der Zeit wölben sich dadurch kleine Pölsterchen vor, die das Gefäß einengen und die Blutversorgung gefährden können.

Die guten HDL

HDL sind dagegen **nützliche** Cholesterinpackungen. Sie haben die besondere Eigenschaft, **bereits in der Gefäßwand abgelagertes Cholesterin aufzunehmen und zur Leber zurückzutransportieren**.

Dort wird es zu **Gallensäuren** umgebaut und kann mit der Galle in den Darm ausgeschieden werden.

HDL **schützen daher vor atherosklerotischen Ablagerungen** in den Gefäßen.

\Rightarrow Deshalb gilt: Je mehr HDL - desto besser.

