



© K. Oborny/Thieme

3 Abbau von Triacylglycerinen und Ketonkörpern

- 3.1 Chemische Struktur 149
- 3.2 Physiologische Bedeutung 150
- 3.3 Hydrolyse von Triacylglycerinen durch Lipasen 152
- 3.4 Was wird aus den Hydrolyseprodukten Glycerin und Fettsäuren? . . . 154
- 3.5 Abbau von Ketonkörpern 164

3.1 Chemische Struktur

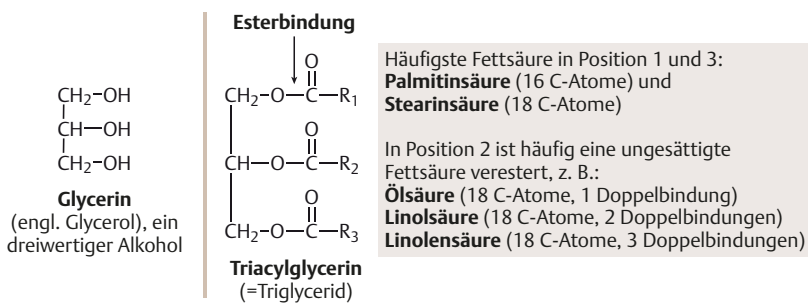
Die **Triacylglycerine** (Triglyceride, Fette), im Folgenden als **TAG** bezeichnet, gehören zur großen Gruppe der Lipide (S.55). Der Ausdruck verweist auf das altgriechische Wort λίπος/lipos für Fett.

In TAG sind jeweils drei Fettsäuren über Esterbindungen mit einem Glycerinmolekül verbunden (Abb. B-3.1). Von den drei („Tri“) Fettsäuren ist dabei jeweils eine Acylgruppe („acyl“) übriggeblieben, also eine Carbonylgruppe (C=O) zusammen mit dem Rest der Fettsäure (Abb. B-3.2). In der Biochemie zählt man zu den Lipiden neben den Fetten auch die fettartigen Bestandteile der zellulären Membranen (die Membranlipide), sowie viele weitere Stoffe. Allen diesen Stoffen ist gemeinsam, dass sie in Wasser unlöslich sind, sich aber leicht in organischen Lösungsmitteln wie z. B. in Aceton lösen lassen.

3.1 Chemische Struktur

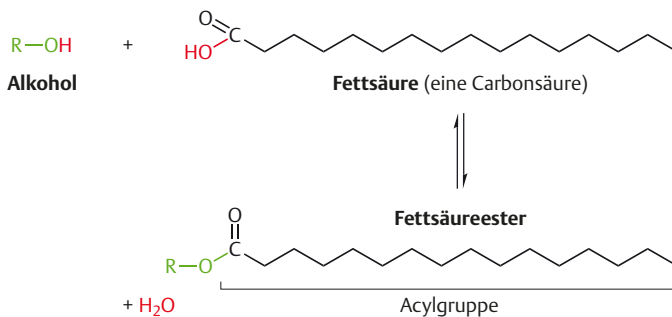
In einem Triacylglycerin sind drei Fettsäuren über Esterbindungen mit einem Glycerin verbunden (Abb. B-3.1, Abb. B-3.2). Die Triacylglycerine gehören zur großen Gruppe der Lipide.

B-3.1 Glycerin und Triacylglycerine



B-3.1

B-3.2 Fettsäureester



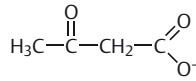
B-3.2

Als **Ketonkörper** bezeichnet man die drei Verbindungen **Acetoacetat**, **3-Hydroxybutyrat** und **Aceton**, die im Lipidstoffwechsel bei länger anhaltendem Nahrungsmangel gebildet werden (S.278) (Abb. B-3.3). Sie sind in Wasser gut löslich und werden daher trotz ihrer Herkunft aus dem Lipidstoffwechsel nicht als Lipide klassifiziert. Acetoacetat und auch Aceton enthalten beide eine Ketogruppe (eine nicht endständige Carbonylgruppe). Eine Ketogruppe ist im 3-Hydroxybutyrat hingegen nicht enthalten, es ist ein Derivat der Buttersäure mit einer OH-Gruppe am C-Atom 3. Dennoch werden alle drei Verbindungen traditionell als „Ketonkörper“ bezeichnet.

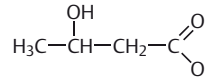
Als **Ketonkörper** bezeichnet man die Verbindungen Acetoacetat, 3-Hydroxybutyrat und Aceton.

B-3.3

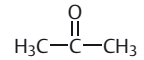
B-3.3 Ketonkörper



Acetoacetat



3-Hydroxybutyrat



Aceton

Triacylglycerine und Ketonkörper können im Stoffwechsel zu Acetyl-CoA abgebaut werden.

3.2 Physiologische Bedeutung

3.2.1 Triacylglycerine (TAG)

TAG erlauben es dem Organismus, **umfangreiche, langfristig nutzbare Energiespeicher** anzulegen. Die durchschnittlichen Fettreserven eines normal ernährten Erwachsenen reichen aus, um ohne Nahrungsaufnahme 2–3 Monate überleben zu können.

Speicherorte der TAG

Der größte Teil der TAG ist in spezialisierten Zellen, den **Adipozyten** gelagert. In den Zellen bilden TAG definierte **Lipidtröpfchen**, die von bestimmten Proteinen umgeben sind.

- Die Adipozyten, deren TAG als Energiespeicher dienen, bilden das **„weiße Fettgewebe“**.
- Das mitochondrienreiche **„braune Fettgewebe“** kommt vor allem bei Säuglingen vor und dient der Wärmeerzeugung.
- Vorübergehend** werden TAG auch in der **Leber** gespeichert.

► Klinik.

Nicht nur die Kohlenhydrate, sondern auch die Triacylglycerine und die Ketonkörper werden im Stoffwechsel zu Acetyl-CoA abgebaut, und die Acetylgruppen des Acetyl-CoA werden dann mithilfe des Citratzyklus zu CO_2 oxidiert.

3.2 Physiologische Bedeutung

3.2.1 Triacylglycerine (TAG)

Mit TAG kann der Organismus **umfangreiche Energiespeicher** anlegen, sodass er einen **längeren Zeitraum ohne Nahrungsaufnahme überleben kann**. Die individuellen Unterschiede im Umfang der angelegten Fettreserven sind erheblich. Der Anteil der TAG an der Körpermasse liegt bei manchen Menschen unter 4%, bei anderen über 40%. Die durchschnittlichen Fettreserven eines normal ernährten Erwachsenen reichen aus, um ohne Nahrungsaufnahme 2–3 Monate überleben zu können.

Speicherorte der TAG

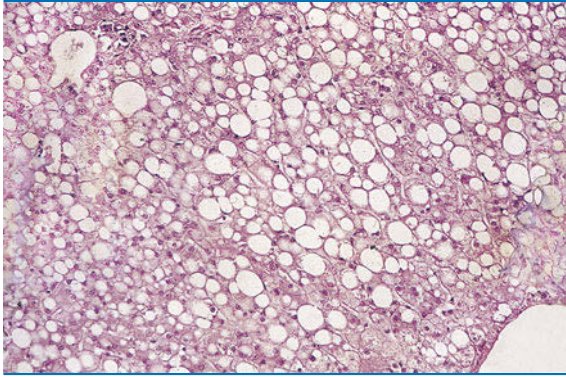
Kleine Lipidtröpfchen lassen sich in fast allen Zellen des Körpers nachweisen, einschließlich der Zellen der Skelettmuskulatur. Sie entstehen ausgehend von kleinen Lipidaggregaten in den Membranen des endoplasmatischen Retikulums. Der weitestgehend größte Teil der TAG ist in spezialisierten Zellen, den **Adipozyten** (Fettzellen) gelagert. Hier bilden die TAG im Zytosol große tröpfchenartige Aggregate, die in kleineren Mengen auch andere Lipide enthalten. Seit einigen Jahren ist man zunehmend geneigt, diesen **Lipidtröpfchen** (engl. lipid droplets) einen ähnlichen Status wie den Zellorganellen zuzuschreiben. Anders als Mitochondrien oder Peroxisomen sind sie allerdings nicht von einer Doppelschicht an Membranlipiden (einem „lipid bilayer“) umgeben, sondern lediglich von einer einfachen Schicht (einem „lipid monolayer“). In diese Membranlipidschicht ist **eine große Zahl an unterschiedlichen Proteinen** eingelagert, u. a. Lipasen, die für den Abbau der TAG verantwortlich sind. Viele dieser Proteine sind bislang kaum charakterisiert.

Prominent sind die Lipidtröpfchen vor allem im weißen und braunen Fettgewebe, sowie in geringerem Umfang in der Leber:

- Die Adipozyten, die TAG in großen Mengen als Energiespeicher akkumulieren, bilden das **weiße Fettgewebe**. Ihr Zytosol ist oft von einem einzelnen großen Fett-Tropfen ganz an den Rand gedrückt.
- Das weiße Fettgewebe ist zu unterscheiden vom **braunen Fettgewebe**, das in größerem Umfang nur bei Säuglingen vorkommt und eine ganz andere physiologische Funktion hat. Es enthält neben mehreren kleinen Fett-Tröpfchen außerordentlich viele Mitochondrien, die für die bräunliche Farbe des Gewebes verantwortlich sind. Die Mitochondrien des braunen Fettgewebes können Wärme produzieren. Es wird vermutet, dass dieses für die Säuglinge in früheren Zeiten als Schutz vor Unterkühlung wichtig gewesen ist.
- Vorübergehend** werden TAG auch in der **Leber** gespeichert. Normalerweise werden sie nach kurzer Zeit in Form kleiner Protein-Lipid-Aggregate (S. 281) der VLDL (very low density lipoproteins), an das Blut abgegeben und dann vor allem von den Fettgeweben aufgenommen.

► Klinik. Bei **chronischem Alkoholabusus** ist die Bildung von TAG in der Leber gesteigert, die Bildung von VLDL aber erschwert, sodass die Leber verfettet (Abb. B-3.4). Langfristig besteht die Gefahr, dass sich daraufhin eine Leberzirrhose entwickelt (S. 165).

B-3.4 Leberzellverfettung



Große Triacylglycerintropfen in Leberzellen bei Fettleber (Hämatoxylinfärbung). Vergr. 100-fach.

(Quelle: U.N. Riede, Freiburg)

B-3.4

TAG im Vergleich mit Glykogen

Triacylglycerine (TAG) werden bei einem gesteigerten Energiebedarf deutlich langsamer abgebaut als das Glykogen der Muskulatur und der Leber, dennoch haben sie als Energiespeicher erhebliche Vorteile: Sie sind wesentlich **leichter** und nehmen auch **wesentlich weniger Raum** als Glykogen ein. Bezogen auf die gleiche Masse ist der Energiegehalt der TAG mehr als doppelt so hoch wie der Energiegehalt der Kohlenhydrate: Er beträgt etwa 37 kJ/g für TAG und 17 kJ/g für Kohlenhydrate (und 17 kJ/g für Proteine). Der Unterschied der Volumina ist noch ausgeprägter: 14 kg TAG nehmen ein Volumen von ca. 16 Liter ein. Um die gleiche Energiemenge zu speichern, müssten 32 kg Glykogen eingesetzt werden, die dann ein Volumen von ca. 85 Liter einnehmen würden, also etwa das 6-fache des Volumens der TAG.

Dagegen ist Glykogen (S.118) wesentlich **schneller verfügbar**. Sein Nachteil besteht darin, dass es schnell erschöpft ist: In der Skelettmuskulatur werden maximal ca. 300 g, in der Leber maximal ca. 150 g Glykogen gespeichert. Diese Menge entspricht theoretisch dem Energiebedarf von 1 – 2 Tagen. Tatsächlich setzt eine intensive Nutzung der Fettreserven aber bereits wesentlich früher ein. Verzichtet man etwa morgens auf das Frühstück, stammt am Vormittag nur noch etwa die Hälfte der Glucose im Blut aus dem Abbau von Glykogen. Die zweite Hälfte stammt dann bereits aus der Gluconeogenese, und der Stoffwechsel stellt sich auf eine zunehmende Verwertung der Fettreserven um. Bei körperlicher Anstrengung, etwa bei einer Fahrradtour, setzt die erhöhte Nutzung der Fettreserven bereits nach 1 Stunde ein.

3.2.2 Ketonkörper

Ketonkörper werden im Stoffwechsel nur bei länger anhaltendem Nahrungsmangel (S.298) gebildet. Sie werden ausgehend von Fettsäuren in der Leber synthetisiert und **u. a. von den Zellen des ZNS** aufgenommen und **zur Energiegewinnung herangezogen**. Das Gehirn stellt sich innerhalb von 1 – 3 Tagen nach Beginn des Nahrungsmangels zunehmend auf eine Nutzung von Ketonkörpern ein.

► **Merke.** Während das Gehirn bei normaler Ernährung pro Tag ca. 150 g Glucose verbraucht, ist der Verbrauch beim Fasten auf ca. 50 g reduziert. Die Differenz wird ausschließlich durch die Aufnahme und den Abbau von Ketonkörpern kompensiert.

Ketonkörper werden in den Zellen zu Acetyl-CoA abgebaut, welches dem Citratzyklus (S.140) zugeführt wird. Nicht nur im Gehirn, sondern auch in vielen anderen Geweben sind Ketonkörper in Hungerzeiten wichtige Energielieferanten, das gilt insbesondere auch für die Herz- und die Skelettmuskulatur.

TAG im Vergleich mit Glykogen

Im Vergleich zum Glykogen sind TAG wesentlich leichter, nehmen **wesentlich weniger Raum ein** und sie haben einen **höheren Energiegehalt**.

Glykogen ist dagegen wesentlich **schneller verfügbar**. Da es schnell erschöpft ist, setzt nach kurzer Zeit ein vermehrter Abbau der Fettreserven ein: im Fasten nach wenigen Stunden, bei körperlicher Anstrengung bereits nach 1 Stunde.

3.2.2 Ketonkörper

Ketonkörper werden innerhalb von 1 – 3 Tagen nach Eintreten von Nahrungsmangel **von den Zellen des ZNS zur Energiegewinnung herangezogen**.

► **Merke.**

3.3 Hydrolyse von Triacylglycerinen durch Lipasen

Verschiedene **Lipasen** hydrolysieren die Esterbindungen in TAG:

- Die Pankreaslipase (S. 233) wirkt im Dünndarm.
- Die Lipoproteinlipase (S. 282) auf der Oberfläche der Kapillarendothelzellen baut TAG der Lipoproteine ab.
- Andere Lipasen sind für den Abbau von TAG innerhalb der Zellen verantwortlich.

An der **Lipolyse der Triacylglycerine im Fettgewebe** sind mindestens drei verschiedene Enzyme beteiligt (Abb. B-3.5):

- Die **Adipose Triglyceride Lipase (ATGL)** katalysiert die Ablösung der **Fettsäure in Position 1**, sodass ein **Diacylglycerin** entsteht.
- Die **hormonsensitive Lipase (HSL)** katalysiert die **Ablösung der Fettsäure der Position 3**, sodass ein **Monoacylglycerin** entsteht.
- Die **Monoacylglycerin-Lipase (MAGL)** katalysiert die **Hydrolyse der Esterbindung in Position 2**, sodass **Glycerin** entsteht.

► Klinik.

3.3 Hydrolyse von Triacylglycerinen durch Lipasen

Lipasen: katalysieren den **Abbau der TAG durch Hydrolyse** der Esterbindungen. Dabei entstehen **Glycerin** und **freie Fettsäuren**. Lipasen sind in unterschiedlichen physiologischen Zusammenhängen von Bedeutung:

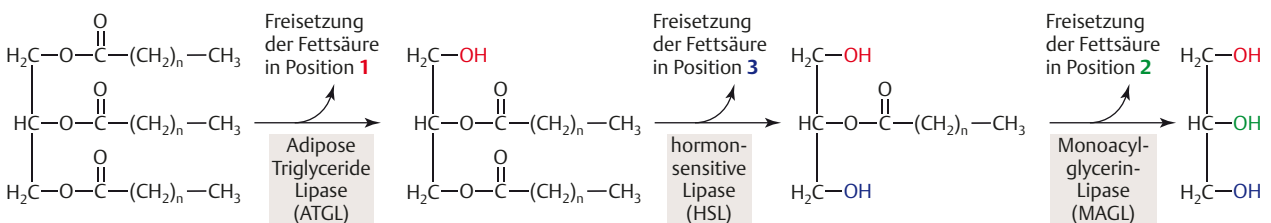
- Die Pankreaslipase (S. 233) dient der Verdauung der **TAG der Nahrung** im Dünndarm.
- Die Endothelzellen der Blutkapillaren exponieren auf ihrer Oberfläche eine Lipoproteinlipase (S. 282), die die Hydrolyse der TAG der Lipoproteine katalysiert. **Lipoproteine** sind kleine Aggregate aus Lipiden und Proteinen, die im Blutkreislauf zirkulieren und dem Transport von Lipiden zu den Zellen der peripheren Gewebe dienen. Die Fettsäuren, die bei der Hydrolyse der TAG in den Kapillaren freigesetzt werden, können dann von den Geweben aufgenommen werden.
- Am **Abbau der TAG der Lipidtröpfchen** in den Adipozyten und in anderen Zellen sind mindestens drei unterschiedliche Lipasen beteiligt. Unter diesen ist die **hormonsensitive Lipase (HSL)** am bekanntesten.

Lipolyse der Triacylglycerine im Fettgewebe: Der Abbau von Triacylglycerinen im Fettgewebe wird traditionell als Lipolyse bezeichnet. Bereits in den 60er-Jahren hatte man die „hormonsensitive Lipase“ identifiziert, mehrere Jahrzehnte lang blieb sie dann aber das einzige Enzym, dem man eine Funktion in der Lipolyse zuordnen konnte. Erst 2004 zeigten neue Studien, dass an der Lipolyse im Fettgewebe regulär mindestens drei verschiedene Enzyme beteiligt sind (Abb. B-3.5):

- Im ersten Schritt der Lipolyse wird von den TAG zunächst spezifisch die **Fettsäure der Position 1** abgelöst. Die Reaktion wird von der **Adipose Triglyceride Lipase (ATGL)** katalysiert. Die Triacylglycerine werden so zu Diacylglycerinen abgebaut. Die ATGL katalysiert den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Lipolyse.
- Erst im zweiten Schritt greift die **hormonsensitive Lipase (HSL)** ein. Sie ist wesentlich für die **Ablösung der Fettsäure der Position 3** verantwortlich. Sie katalysiert im Fettgewebe primär den Abbau von Diacylglycerinen zu Monoacylglycerinen. Ihre Spezifität ist vergleichsweise gering und sie ist auch am Abbau verschiedener anderer Lipide beteiligt, etwa am intrazellulären Abbau von Cholesterinestern.
- Der letzte Schritt der Lipolyse wird von der **Monoacylglycerin-Lipase (MAGL, auch MGL oder MGLL)** katalysiert. Sie vermittelt die Hydrolyse der Esterbindung in Position 2. Erst in dieser Reaktion entsteht freies Glycerin.

► Klinik. Die Monoacylglycerin-Lipase (MAGL) ist nicht nur an der Lipolyse beteiligt, sondern auch an der **Inaktivierung des 2-Arachidonylglycerins im Gehirn**. Im 2-Arachidonylglycerin ist die mittlere Hydroxylgruppe des Glycerins mit Arachidonsäure verestert. Die Verbindung ist das **häufigste Endocannabinoid**: Es handelt sich dabei also um einen physiologischen Liganden der gleichen Rezeptoren, an die beim Cannabiskonsum das Tetrahydrocannabinol (THC) bindet (S. 57). Erste tierexperimentelle Studien lassen vermuten, dass die MAGL eine interessante Zielstruktur für neue Psychopharmaka sein könnte.

B-3.5 Lipolyse der Triacylglycerine im Fettgewebe



Hormonelle Regulation der Lipolyse im Fettgewebe: Die Lipolyse (S.618) der Adipozyten ist in die Regulation des Energiestoffwechsels eingebunden (Abb. B-3.6):

- Wenn der Energiebedarf im Organismus steigt, wird das Katecholamin **Adrenalin** ausgeschüttet. An der Außenseite der Adipozyten bindet es an Adrenalinrezeptoren (β_2 -Adrenozeptoren) und bewirkt dadurch eine Aktivierung der Adenylatzyklase und eine **erhöhte cAMP-Konzentration**. cAMP, zyklisches Adenosinmonophosphat, wird ausgehend von ATP synthetisiert, es dient als intrazelluläres Hungersignal. In den Adipozyten bewirkt es eine **Steigerung der Lipolyse**.
- Wenn das Angebot an Energieträgern im Blut steigt, z.B. im Anschluss an eine Mahlzeit, wird im Pankreas **Insulin** ausgeschüttet. Zu den vielfältigen Wirkungen des Insulins zählt u.a. die Aktivierung einer Phosphodiesterase, die den **Abbau des cAMP** katalysiert. Entsprechend wird die **Lipolyse in den Adipozyten gehemmt**.

Hormonelle Regulation der Lipolyse im Fettgewebe: Adrenalin löst in den Fettzellen eine Erhöhung der cAMP-Konzentration aus. cAMP aktiviert die Proteinkinase A (PKA), diese phosphoryliert Proteine, die mit den Lipidtröpfchen assoziiert sind. Details (S.618), s. auch Abb. B-3.6.

B-3.6 Regulation der Lipolyse im Fettgewebe über cAMP



B-3.6

Eine entscheidende Funktion kommt in diesem Regelkreis dem **cAMP** als Second Messenger zu. Wenn die cAMP-Konzentration steigt, aktiviert dieses die **Proteinkinase A (PKA)**. Die PKA phosphoryliert dann mehrere Proteine an der Oberfläche der Lipidtröpfchen, u.a. die hormonsensitive Lipase, die damit aktiviert werden. Indirekt – aufgrund der Phosphorylierung wichtiger Partnerproteine – wird dabei auch die ATGL aktiviert, die den geschwindigkeitsbestimmenden ersten Schritt der Lipolyse katalysiert. Für die Monoacylglycerin-Lipase hat sich hingegen noch kein regulatorischer Mechanismus nachweisen lassen.

Lange Zeit wurde angenommen, dass die Proteinkinase A bei einem gesteigerten Energiebedarf in den Zellen weitgehend allein für die Koordination der Umstellung des Stoffwechsels auf eine vermehrte ATP-Synthese verantwortlich sei. In den vergangenen 20 Jahren ist jedoch zunehmend deutlich geworden, dass neben der PKA auch andere Systeme an der Regulation der Lipolyse beteiligt sind:

- Parallel zum Adrenalin ist auch das **Atriale Natriuretische Peptid (ANP)** ein ausgesprochen effizienter Aktivator der Lipolyse. Das ANP ist ein kleines Peptidhormon von 28 Aminosäuren, das in der Herzmuskulatur bei vermehrter Dehnung der Vorhöfe von spezialisierten Kardiomyozyten sezerniert wird. Bei intensiver körperlicher Aktivität wird vermehrt ANP freigesetzt, das dann die Lipolyse stimuliert. Der intrazelluläre *Second Messenger* des ANP ist nicht cAMP, sondern **cGMP** (zyklisches Guanosinmonophosphat). Dieses aktiviert die **Proteinkinase G (PKG)**, die ähnlich wie die PKA an der Außenseite der Lipidtröpfchen mehrere Proteine phosphoryliert und damit die Lipolyse induziert.
- Das **Brain Natriuretic Peptide (BNP)** ist ein Peptidhormon mit vergleichbarer Funktion wie ANP. Überwiegend wird dieses nicht von speziellen Kardiomyozyten der Vorhöfe, sondern der Ventrikel produziert. Parallel zum ANP wirkt es ebenfalls als Aktivator der Lipolyse.
- Das häufigste Lipidtröpfchen-assoziierte Protein ist das **Perilipin 1**. Dieses bildet an der Oberfläche der Lipidtröpfchen gleichsam ein Gerüst (engl. scaffold), mit dem verschiedene andere Proteine assoziiert sind. Neben der hormonsensitiven Lipase gehört auch das Perilipin 1 zu den Proteinen, die von den Kinasen PKA und PKG phosphoryliert werden. Indem sich daraufhin das Netzwerk der Proteinkomplexe an der Oberfläche der Lipidtröpfchen neu ordnet, wird die Lipolyse wesentlich erleichtert.

Bei intensiver körperlicher Aktivität wird die Lipolyse in erheblichem Umfang vom **Atrialen Natriuretischen Peptid (ANP)** stimuliert. Second Messenger des ANP ist nicht cAMP sondern **cGMP**.

Das BNP ist ein Peptidhormon mit ähnlicher Funktion wie ANP.

Das Protein **Perilipin 1** ist mit den Lipidtröpfchen assoziiert. Es wird u.a. von den Proteinkinasen PKA und PKG phosphoryliert und ist an der Regulation der Lipolyse beteiligt.

► **Exkurs. Adipokine und die Entwicklung von Atherosklerose, Typ-II-Diabetes und Krebserkrankungen**

Die Lipolyse im Fettgewebe wird im Wesentlichen durch Hormone gesteuert, die außerhalb des Fettgewebes sezerniert werden. Andererseits wird aber auch eine Vielzahl von Mediatoren im Fettgewebe synthetisiert und ans Blut abgegeben, das Fettgewebe ist also selbst ein endokrines Organ (Abb. B-3.7). Die vom Fettgewebe produzierten Hormone und immunologisch aktiven Proteine werden mitunter pauschal als **Adipokine** bezeichnet.

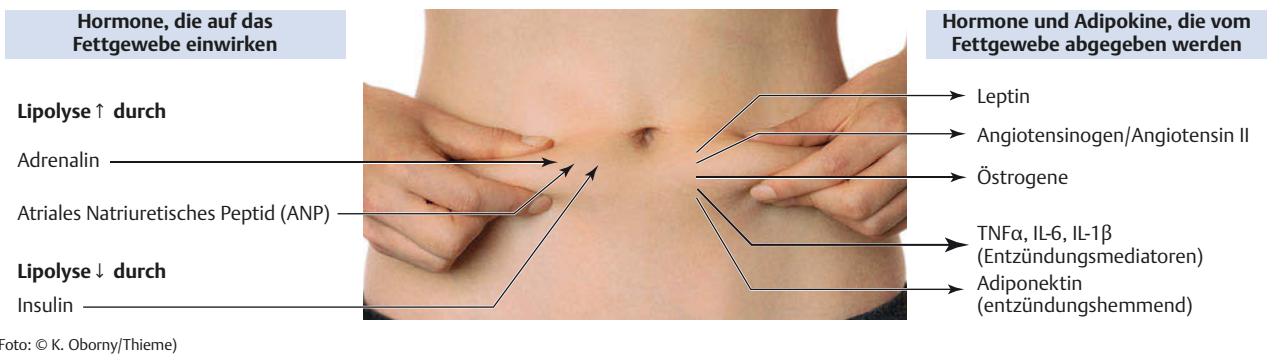
Wichtige, vom Fettgewebe produzierte Mediatoren

- Von Adipozyten wird **Leptin** synthetisiert, ein vergleichsweise großes Peptidhormon von 18,6 kDa, das aus 167 Aminosäuren besteht. Es signalisiert dem Gehirn, dass die Energiespeicher des Körpers hinreichend aufgefüllt sind (S.303). Je mehr TAG im Fettgewebe gespeichert sind, desto mehr Leptin wird an das Blut abgegeben.
- Nicht nur von der Leber, sondern – in geringerem Umfang – auch von Adipozyten wird das Protein **Angiotensinogen** gebildet und an das Blut abgegeben. Teilweise bereits im Fettgewebe entsteht als Abbauprodukt des Angiotensinogens das 8-Aminosäuren-Peptid **Angiotensin II**, das eine Blutdrucksteigerung bewirkt.
- Im Fettgewebe werden die Proteine **TNF α** (S.746), **Interleukin 6** (IL-6) und **Interleukin 1 β** (IL-1 β) freigesetzt. Dabei handelt es sich um die drei wichtigsten Entzündungsmediatoren (S.740) des Immunsystems, die eine systemische (auf den gesamten Körper bezogene) Wirkung haben. TNF α , IL-1 β und IL-6 werden überwiegend von den **Makrophagen des Fettgewebes** sezerniert, teilweise aber auch von den Adipozyten. Bei Adipositas nimmt die Zahl der Makrophagen im Fettgewebe erheblich zu.
- Schließlich produzieren Adipozyten auch bestimmte Steroidhormone, nämlich **Östrogene**. Bei Frauen ist das Fettgewebe nach der Menopause der wichtigste Synthesort für Östrogene. Bei Männern werden generell etwa 90% der Östrogene außerhalb der Gonaden synthetisiert, dabei ist das Fettgewebe eine wichtige Quelle für diese Hormone. Die Adipozyten nehmen Vorstufen (Androgene, etwa aus der Nebenniere) aus dem Blut auf und wandeln diese mithilfe des Enzyms Aromatase (S.644) in Östrogene um (Abb. G-3.24).

Adipositas und die sog. Zivilisationskrankheiten

- **Adipositas und Atherosklerose:** Aus epidemiologischen Studien ist seit langer Zeit bekannt, dass Adipositas (Fettleibigkeit, engl. obesity) mit einem erhöhten Risiko von Atherosklerose (Arteriosklerose) verbunden ist (S.59). Lange Zeit war aber ungeklärt, wie Fettgewebe einen Einfluss auf Prozesse haben kann, die – weit entfernt – in den Herzkranzgefäßen oder in den Gefäßen des Gehirns ablaufen. Inzwischen zeichnet sich ab, dass hier die vom Fettgewebe produzierten Mediatoren eine wichtige Rolle spielen:
 - Oft entwickelt sich eine Atherosklerose ausgehend von kleinen Schädigungen der Gefäßwände, die sich bei einem Bluthochdruck ergeben. Vermutlich wird der Bluthochdruck bei Adipositas durch das **Angiotensinogen** verstärkt, das im Fettgewebe produziert und zu **Angiotensin II** umgesetzt wird.
 - In jedem Fall handelt es sich bei der Entwicklung einer Atherosklerose um einen **entzündlichen Prozess** in der Intima der betroffenen Gefäße. Bei Adipositas wird der Körper durch die gesteigerte Ausschüttung der Entzündungsmediatoren **TNF α , IL-6 und IL-1 β** im Fettgewebe in den Zustand einer ständigen leichten Entzündung versetzt (low grade inflammation), durch den auch Entzündungsprozesse in der Intima der Gefäße verstärkt werden.
- **Adipositas und Typ-2-Diabetes:** Auffällig häufig entwickelt sich bei älteren Menschen mit Adipositas ein Diabetes vom Typ 2. Bei dieser weit verbreiteten Form des Diabetes wird in der Bauchspeicheldrüse zwar weiterhin Insulin an das Blut abgegeben, dieses hat in den Zielgeweben aber keine ausreichende Wirkung mehr, es liegt eine **Insulinresistenz** vor. Die im Fettgewebe produzierten Adipokine scheinen zur Entwicklung der Insulinresistenz beizutragen. Die entscheidenden molekularen Zusammenhänge zwischen der Insulinresistenz und der Adipositas konnten bislang allerdings noch nicht befriedigend geklärt werden.
- **Adipositas und Krebserkrankungen:** Adipositas ist auch mit einer erhöhten Prävalenz von Krebserkrankungen verbunden. Auch für diesen Zusammenhang sind die molekularen Mechanismen bislang unbekannt.

⊙ **B-3.7 Das Fettgewebe im System der hormonellen Regulation**



3.4 Was wird aus den Hydrolyseprodukten Glycerin und Fettsäuren?

3.4 Was wird aus den Hydrolyseprodukten Glycerin und Fettsäuren?

► **Merke.**

► **Merke.** 95% der in TAG gespeicherten Energie werden beim Abbau der Fettsäuren frei, nur 5% beim Abbau des Glycerins.

3.4.1 Abbau von Glycerin

In der Leber (**Hepatozyten**) wird **Glycerin** zu **Dihydroxyacetonphosphat** umgesetzt und der Glykolyse oder der Gluconeogenese zugeführt.

3.4.1 Abbau von Glycerin

In der Leber wird Glycerin aus dem Blut aufgenommen. Das **Glycerin** wird dann im **Zytosol der Hepatozyten in Dihydroxyacetonphosphat** umgewandelt und in die Glykolyse (S.100) eingespeist. Bei Nahrungsmangel wird es der Neusynthese von Glucose, der Gluconeogenese (S.250) zugeführt.

Die Überführung des Glycerins in Dihydroxyacetonphosphat erfolgt in zwei Schritten (Abb. B-3.8):

1. Die Glycerin-Kinase katalysiert eine Phosphorylierung des Glycerins zu **Glycerin-3-phosphat**.
2. Anschließend katalysiert eine NAD⁺-abhängige Glycerin-3-phosphat-Dehydrogenase die Oxidation zu **Dihydroxyacetonphosphat**.

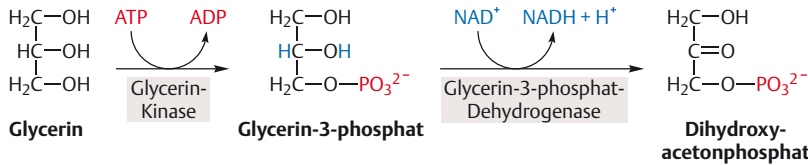
Adipozyten enthalten **keine Glycerin-Kinase**. Sie geben das gesamte Glycerin, das bei der Hydrolyse von TAG entsteht, an das Blut ab. In erheblichem Umfang wird das Glycerin dann von der Leber aufgenommen.

Glycerin wird in zwei Schritten abgebaut (Abb. B-3.8):

1. Phosphorylierung zu Glycerin-3-phosphat
2. Oxidation zu Dihydroxyacetonphosphat

Adipozyten enthalten **keine Glycerin-Kinase**. Sie geben Glycerin an das Blut ab.

B-3.8 Abbau des Glycerins zu Dihydroxyacetonphosphat



B-3.8

3.4.2 Abbau der Fettsäuren (β-Oxidation)

Ein erster Überblick

Fettsäuren können in den Zellen durch Lipolyse aus gespeicherten TAG freigesetzt werden, sie können von den Zellen aber auch mithilfe bestimmter Proteine der Plasmamembran aus dem Blut aufgenommen werden. Im Blut sind Fettsäuren an Albumin gebunden, das weitaus häufigste Protein des Blutplasmas. Innerhalb der Zellen können die Fettsäuren dann von Mitochondrien aufgenommen und oxidiert werden, der entsprechende Stoffwechselweg ist **die β-Oxidation der Fettsäuren**. Bei der β-Oxidation entsteht kein CO₂, die Fettsäuren werden vielmehr **zu Acetyl-CoA abgebaut**. Alle an der β-Oxidation beteiligten Enzyme befinden sich **in der mitochondrialen Matrix**.

Prinzip der β-Oxidation: Die Fettsäuren werden in der Matrix der Mitochondrien zunächst mit Coenzym A verbunden und dann schrittweise zu mehreren Acetyl-CoA abgebaut. Die CoA-gebundenen Fettsäuren (= „Acyl-CoA“) werden dabei oxidiert und die bei der Oxidation anfallenden Elektronen werden von FAD und von NAD⁺ aufgenommen (Abb. B-3.9):

- Zunächst wird das β-C-Atom eines Acyl-CoA zu einer Carbonylgruppe oxidiert (= „β-Oxidation“).
- Das oxidierte β-C-Atom reagiert dann mit der SH-Gruppe eines freien Coenzym A.
- Das Acyl-CoA wird dabei gespalten. Ein Acetyl-CoA löst sich ab, zurück bleibt ein um zwei C-Atome verkürztes Acyl-CoA.

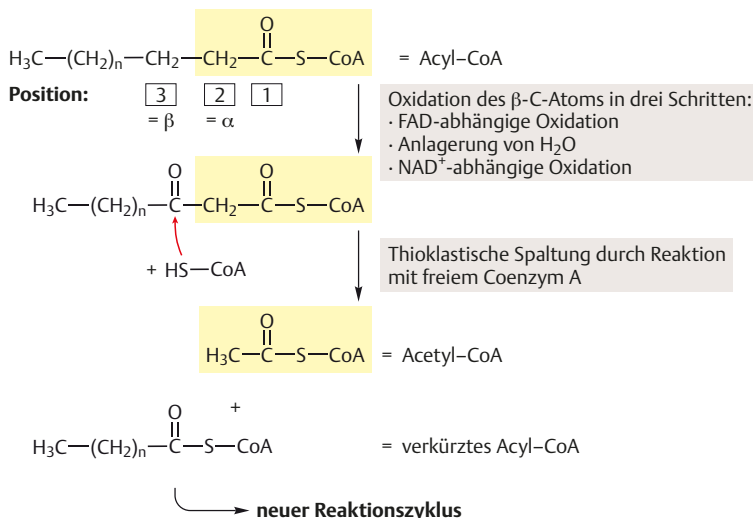
3.4.2 Abbau der Fettsäuren (β-Oxidation)

Ein erster Überblick

Die **β-Oxidation** ist ein Prozess, in dem **Fettsäuren in der Matrix der Mitochondrien schrittweise oxidiert und zu Acetyl-CoA** abgebaut und werden.

Prinzip der β-Oxidation: Das β-C-Atom eines Acyl-CoA wird zunächst oxidiert, dabei entstehen NADH und FADH₂. Das β-C-Atom reagiert dann mit der SH-Gruppe eines freien Coenzym A, dabei entsteht ein Acetyl-CoA und ein verkürztes Acyl-CoA (Abb. B-3.9).

B-3.9 Prinzip der β-Oxidation



B-3.9

Daraufhin kann der nächste Reaktionszyklus beginnen, es wird also erneut das β -C-Atom des (nunmehr verkürzten) Acyl-CoA oxidiert und dann ein weiteres Acetyl-CoA gebildet.

► **Merke.**

► **Merke.** In jedem Reaktionszyklus der β -Oxidation entsteht ein Acetyl-CoA. Dabei wird von der Fettsäure jeweils eine Einheit mit 2 C-Atomen abgespalten (Abb. B-3.9). Zum Abbau der Palmitinsäure (16 C-Atome) sind demnach 7 Reaktionszyklen erforderlich.

Bedeutung: Die β -Oxidation stellt NADH und FADH_2 für das System der oxidativen Phosphorylierung (OXPHOS) bereit.

Bedeutung: Der Sinn der β -Oxidation besteht primär in der **Bereitstellung von NADH und FADH_2** . In diesen Coenzymen werden die Elektronen gesammelt, die während der β -Oxidation von den Fettsäuren abgegeben werden. Die Energie dieser Elektronen wird in den Mitochondrien anschließend vom System der oxidativen Phosphorylierung zur ATP-Synthese genutzt.

► **Exkurs.**

► **Exkurs. Der Entdecker der β -Oxidation: Franz Knoop**

Die Entdeckung, dass Fettsäuren grundsätzlich in Einheiten von jeweils zwei C-Atomen abgebaut werden, machte bereits 1904 der Tübinger Biochemiker Franz Knoop. Er fütterte Hunde mit Fettsäuren, die an ihrem ω -Ende (dem von der Carboxylgruppe aus gesehen letzten C-Atom) mit einer Phenylgruppe markiert waren, und analysierte die Abbauprodukte. Von Fettsäuren mit einer geraden Zahl an C-Atomen blieb als Abbauprodukt stets Phenylacetat, von Fettsäuren mit einer ungeraden Zahl an C-Atomen Benzoesäure übrig. Knoop schloss hieraus, dass der Abbau der Fettsäuren über eine Oxidation der β -C-Atome abläuft. Er war mit diesen Versuchen der Erste, der eine künstliche Markierung einsetzte, um die Stoffwechselprodukte eines Metaboliten identifizieren und analysieren zu können.

Import der Fettsäuren in die Mitochondrien

► **Merke.**

Import der Fettsäuren in die Mitochondrien

► **Merke.** Fettsäuren werden in der mitochondrialen Matrix abgebaut. Kurzkettige Fettsäuren (Länge < 10 C-Atome) diffundieren vermutlich frei in die Mitochondrien, **längere Fettsäuren** können erst nach **Bindung an Carnitin** durch die mitochondrialen Membranen transportiert werden.

Für die β -Oxidation müssen die langkettigen Fettsäuren in einem aufwendigen Prozess in die Mitochondrien transportiert werden. Im Zytosol werden die Fettsäuren zunächst **ATP-abhängig auf Coenzym A** übertragen, dabei entsteht **Acyl-CoA** (Abb. B-3.10).

Der Import langkettiger Fettsäuren (≥ 10 C-Atome) in die Mitochondrien erfordert mehrere Schritte. Zunächst werden die Fettsäuren im Zytosol auf Coenzym A übertragen, mit dem sie dann durch energiereiche Thioesterbindungen verbunden sind. Die Übertragung auf das Coenzym A wird von einer Gruppe ATP-abhängiger Acyl-CoA-Synthetasen katalysiert, die sich untereinander in ihrer Spezifität für Fettsäuren bestimmter Länge unterscheiden. Die einzelnen Enzyme katalysieren zwei Schritte (Abb. B-3.10):

1. **Die Fettsäure reagiert zunächst mit ATP.** Dabei entsteht **Acyl-AMP** und es wird eine Diphosphatgruppe freigesetzt, die dann umgehend in zwei Phosphat-Ionen zerfällt.
2. Die Acylgruppe des Acyl-AMP wird dann – katalysiert vom gleichen Enzym – auf Coenzym A übertragen. Dabei entsteht **Acyl-CoA**. Die Energie, die ursprünglich in der Triphosphatgruppe des ATP enthalten war, ist nun weitgehend in der **energiereichen Thioesterbindung** des Acyl-CoA gespeichert.

Acylgruppen können nicht zusammen mit Coenzym A, sondern nur gebunden an das kleine Molekül **Carnitin** über die mitochondrialen Membranen transportiert werden (Abb. B-3.11).

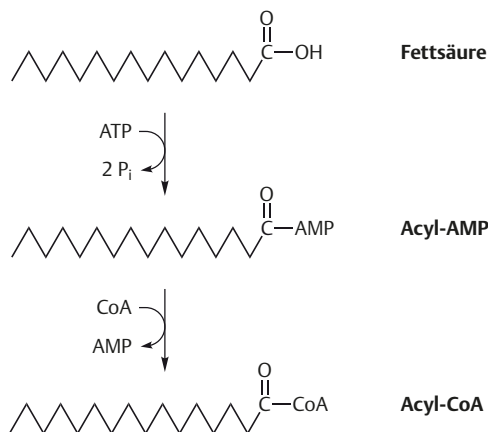
- Die Übertragung der Fettsäure auf das Carnitin wird an der Oberfläche der Mitochondrien von der **Carnitin-Palmityltransferase 1 (CPT 1)** katalysiert, die in die mitochondriale Außenmembran eingebettet ist. Im dabei entstehenden **Acylcarnitin** ist die Fettsäure über eine Esterbindung mit dem Carnitin verbunden.
- Wie das Acylcarnitin die mitochondriale Außenmembran überquert, ist nicht bekannt. Man vermutet, dass es durch die Poren diffundiert, die in der Außenmembran von den zahlreichen Porinen gebildet werden. Die Translokation über die Innenmembran vermittelt die **Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CACT)**. Im Gegensatz zur Außenmembran enthält die mitochondriale Innenmembran keine Poren: Für die Funktion der Innenmembran ist ein permanentes Membranpotenzial essenziell, das nur bestehen kann, wenn Poren nicht vorhanden sind. Ein Transport von Metaboliten ist hier nur mithilfe spezifischer Transportsysteme möglich.

Die **Carnitin-Palmityltransferase 1 (CPT 1)** katalysiert die Übertragung der Acylgruppe von Coenzym A auf Carnitin (Abb. B-3.11).

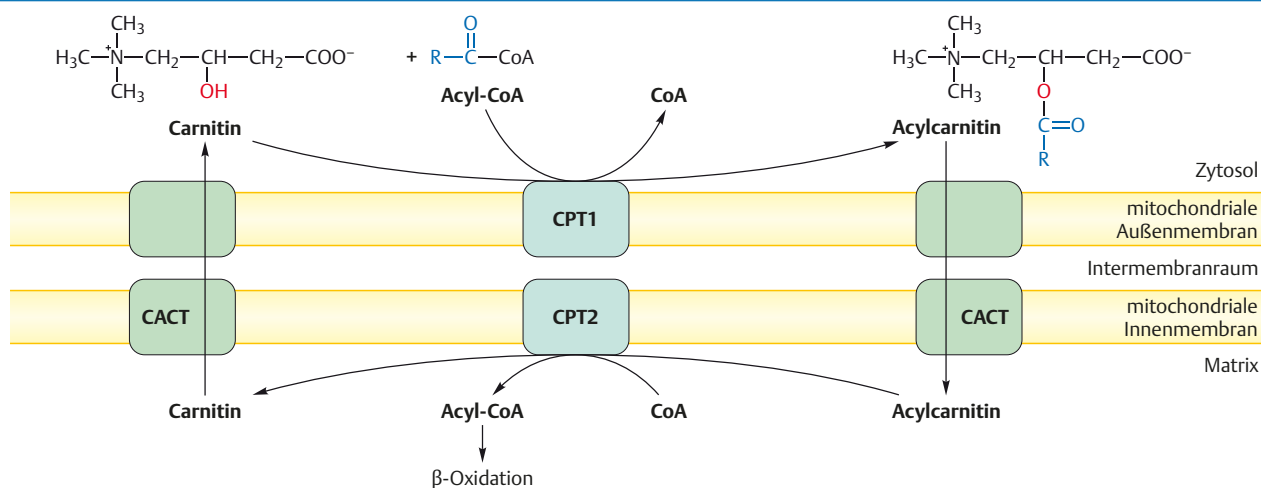
Das Acylcarnitin wird dann in die mitochondriale Matrix importiert. Den Transport über die mitochondriale Innenmembran vermittelt die **Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CACT)**.

B-3.10 Übertragung einer Fettsäure auf Coenzym A mithilfe einer Acyl-CoA-Synthetase

B-3.10



B-3.11 Transport langkettiger Fettsäuren in die Mitochondrien



- In der Matrix, dem inneren Kompartiment der Mitochondrien, wird die Acylgruppe dann wieder auf ein Coenzym A übertragen, es entsteht damit erneut Acyl-CoA. Die Reaktion wird von der **Carnitin-Palmityltransferase 2 (CPT 2)** katalysiert, die in die mitochondriale Innenmembran eingebettet ist. Das dabei anfallende Carnitin gelangt über die Carnitin-Acylcarnitin-Translokasen (CACT) zurück in den Intermembranraum und von dort auch wieder zurück in das Zytosol. Das Acyl-CoA bleibt in der mitochondrialen Matrix, wo es nun durch β -Oxidation abgebaut werden kann.

Die **Carnitin-Palmityltransferase 2 (CPT 2)** katalysiert dann an der Innenseite der Innenmembran die Übertragung der Acylgruppe von Carnitin auf Coenzym A. Entstanden ist damit erneut Acyl-CoA.

β -Oxidation gesättigter, geradzahligter Fettsäuren

Schritt 1: Einfügen einer Doppelbindung zwischen α - und β -C-Atom

Bei der β -Oxidation der Fettsäuren werden die einzelnen Oxidationen von **Dehydrogenasen** katalysiert. Dabei gelten – wie in der Glykolyse und im Citratzyklus – folgende Regeln (Kap. 2.3.1):

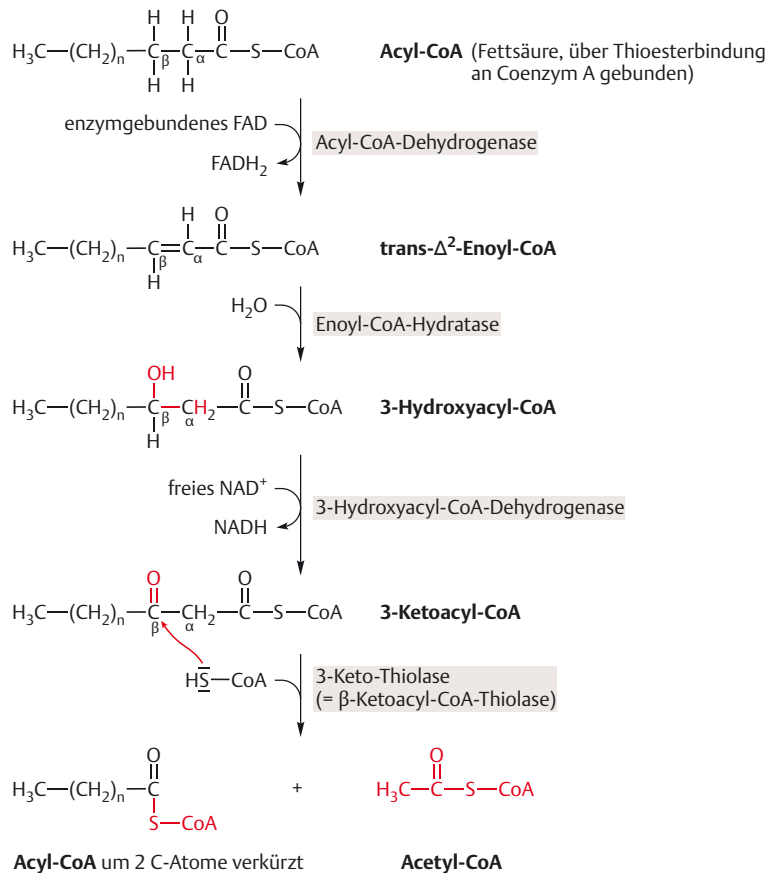
- CH₂-CH₂-Gruppen** werden von **FAD-abhängigen Dehydrogenasen** oxidiert. Dabei entsteht aus einer -CH₂-CH₂-Gruppe eine -CH=CH-Gruppe.
- HO-C-H-Gruppen** werden von **NAD⁺-abhängigen Dehydrogenasen** oxidiert. Dabei entsteht aus einer HO-C-H-Gruppe eine C=O-Gruppe (Carbonylgruppe).

β -Oxidation gesättigter, geradzahligter Fettsäuren

Schritt 1: Einfügen einer Doppelbindung zwischen α - und β -C-Atom

Um die Abspaltung der C-Atome 1 und 2 der Fettsäure als Acetyl-CoA vorzubereiten, wird an der zukünftigen Spaltstelle eine Doppelbindung eingefügt. Dabei entsteht **FADH₂**. Enzym: Acyl-CoA-Dehydrogenase

B-3.12

B-3.12 Die Reaktionsschritte der β -Oxidation

Die Acylgruppe eines Acyl-CoA zeigt zunächst nur eine Kette von $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -Einheiten. Damit ist die Acylgruppe offensichtlich am ehesten für eine FAD-abhängige Oxidation geeignet (Abb. B-3.12). Tatsächlich katalysiert eine FAD-abhängige Dehydrogenase die **Bildung einer Doppelbindung zwischen den C-Atomen der Positionen α und β** . Wie auch sonst üblich, wird die Dehydrogenase nach ihrem Substrat benannt, es ist also die **Acyl-CoA-Dehydrogenase**. Die bei der Oxidation anfallenden Elektronen werden von FAD aufgenommen, es entsteht FADH₂.

► Merke.

► Merke. Die Doppelbindung wird an der Stelle eingeführt, an der sich später die endständigen C-Atome der Positionen 1 und 2 in Form von **Acetyl-CoA** abspalten sollen. Die Doppelbindung entsteht also **zwischen den C-Atomen 2 und 3**. Die alternative Nomenklatur der griechischen Buchstaben definiert als α -C-Atom das erste C-Atom *neben* der endständigen Carboxyl- bzw. *neben* der Carbonylgruppe. Damit entspricht die Bindung zwischen den C-Atomen 2 und 3 der Bindung zwischen den C-Atomen α und β .

Das Reaktionsprodukt heißt **trans-Enoyl-CoA**.

Die der Doppelbindung benachbarten chemischen Gruppen zeigen nicht, wie es in der Regel für ungesättigte Fettsäuren charakteristisch ist (S.56), zur gleichen Seite, sondern in entgegengesetzte Richtung. Sie stehen also in *trans*-Stellung. Unmittelbar benachbart zur $-\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppe enthält das Reaktionsprodukt eine Carbonylgruppe. Eine derartige Anordnung kann als Enoylgruppe bezeichnet werden. Damit ist bei der FAD-abhängigen Oxidation **trans-Enoyl-CoA** entstanden.

Schritt 2: Anlagerung von Wasser zur Bildung einer OH-Gruppe

Mit der Doppelbindung des *trans*-Enoyl-CoA passiert nun das Gleiche wie mit den Doppelbindungen im Aconitat und im Fumarat des Citratzyklus: Es wird H₂O angelagert, sodass sich eine HO-C-H-Gruppe bildet, die dann im nächsten Schritt zum Substrat einer NAD⁺-abhängigen Dehydrogenase werden kann.

Schritt 2: Anlagerung von Wasser zur Bildung einer OH-Gruppe