

8 Stoffwechsel der Lipide

8.1 Einleitung

Lipide erfüllen zahlreiche und sehr unterschiedliche Aufgaben für unseren Organismus. Neben speziellen Funktionen – vor allem in unseren **Membranen** – sind sie der wichtigste **Energieträger** unseres Körpers. Zu diesem Zweck werden sie in den Adipozyten (Fettzellen) des Fettgewebes gespeichert.

Es gibt, im Gegensatz zur zentralen Rolle der Glukose, keine Zellen, die unbedingt auf Lipide als Energielieferanten angewiesen sind. Im Gegenteil: Nur wenige Zellen nutzen Lipide als Nährstoffe zur Grundversorgung. Lipide dienen dem Stoffwechsel hauptsächlich als **Energiereserve** für Notzeiten (z. B. Hunger) und lang anhaltende körperliche Belastung (z. B. Dauerlauf). Sie ersetzen dann die Glukose als Brennstoff und überlassen den darauf angewiesenen Zellen (z. B. Erythrozyten) den Zucker. Stehen unserem Organismus genügend andere Energieträger zur Verfügung (Glukose, Aminosäuren ...), werden kaum Lipide abgebaut.

Wie bei den Kohlenhydraten, findet man auch bei den Lipiden nicht in jeder Zelle alle Reaktionen. Die meisten Zellen können zwar alle Reaktionen ausführen, aber mengenmäßig sind für den Lipidstoffwechsel des Gesamtorganismus nur wenige Organe von Bedeutung; allen voran (wie könnte es anders sein ...) die **Leber**.

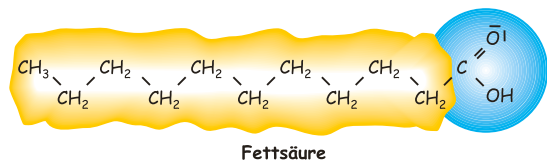
Bevor wir speziell in den Stoffwechsel der einzelnen Lipide einsteigen, soll wie gewohnt zunächst ein kleiner Überblick über verschiedene Aspekte der wichtigsten Vertreter und deren Stoffwechsel gegeben werden.

8.1.1 Überblick über die stoffwechselrelevanten Lipide

Eine Gemeinsamkeit der Lipide ist, dass sie alle aus **Acetyl-CoA** (aktivierter Essigsäure) aufgebaut und mehr oder weniger **lipophil** (fettlöslich) sind. Ansonsten handelt es sich hier aber um eine relativ heterogene Gruppe. Trotz ihrer Heterogenität lassen sie sich ganz passabel in 5 Klassen gliedern:

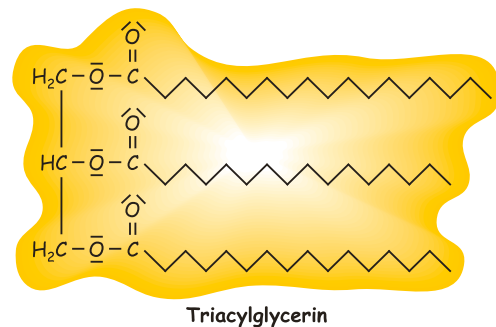
- Fettsäuren
- Triacylglycerine
- Phospholipide
- Glykolipide
- Isoprenoide

Fettsäuren. Bei den Fettsäuren (☞ 8.1) handelt es sich um Carbonsäuren, die einen langen Schwanz aus (meist 16 oder 18) Kohlenwasserstoffen besitzen. Diese Substanzen haben also sowohl einen hydrophilen (Säuregruppe) als auch einen lipophilen (Kohlenwasserstoffrest) Anteil und sind daher **amphiphil** (fett- und wasserlöslich).



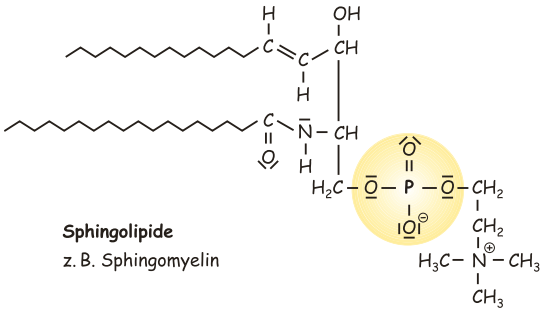
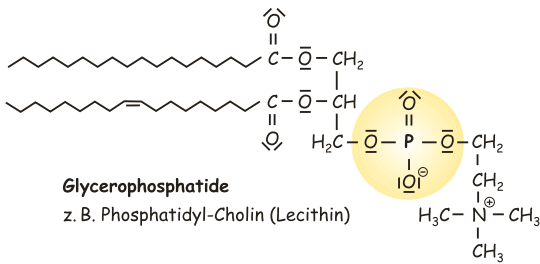
☞ 8.1 Fettsäure.

Triacylglycerine (TAGs). Triacylglycerine (☞ 8.2) bestehen aus einem Glyceringerüst, an dessen 3 OH-Gruppen über eine Esterbindung jeweils eine Fettsäure gebunden ist. Alle TAGs sind **lipophil**.



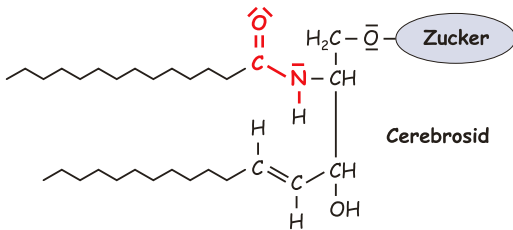
☞ 8.2 Triacylglycerin.

Phospholipide. Phospholipide (☞ 8.3) sind die Hauptbestandteile unserer Zellmembranen. Sie besitzen ein Grundgerüst aus Glycerin (**Glycerophosphatide**) oder Sphingosin (**Sphingosinphosphatide**), einen Schwanzteil aus Fettsäuren (lipophiler Anteil) und einen Kopfteil aus Phosphat mit einer weiteren hydrophilen Gruppe. Damit gehören sie zu den **amphiphilen** Stoffen.



☞ 8.3 Phospholipide.

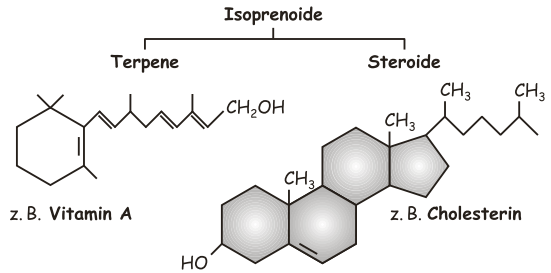
Glykolipide. Die Glykolipide (☞ 8.4) sind in unseren Zellmembranen ebenfalls zahlreich vertreten. Sie haben alle Sphingosin als Grundgerüst, eine Fettsäure als lipophilen Schwanz sowie einen oder mehrere Zucker als hydrophilen Anteil. Damit sind auch diese Lipide **amphiphil**.



☞ 8.4 Glykolipide.

Isoprenoide. Die Isoprenoide (☞ 8.5) leiten sich vom Isopren ab und lassen sich in 2 Gruppen einteilen:

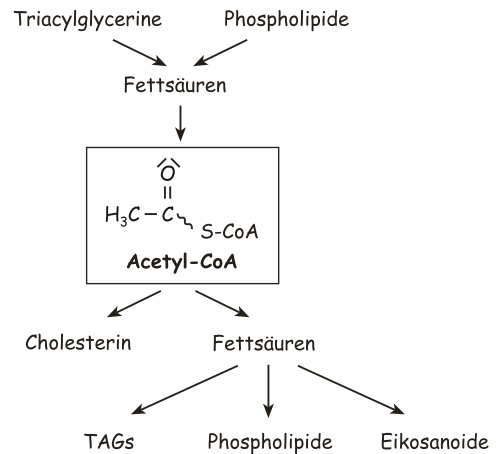
1. Moleküle mit einigen Isoprenen in Ketten hintereinander bezeichnet man als **Terpene**. Zu ihnen zählen die Vitamine A, E und K sowie das in der Atmungskette vorkommende Ubichinon (S. 59).
2. Durch die wundersame Faltung einer Isoprenkette entsteht **Cholesterin**, aus dem wiederum Steroidhormone, Calcitriol und Gallensäuren hergestellt werden können.



☞ 8.5 Isoprenoide.

8.1.2 Was können unsere Zellen mit Lipiden anfangen?

Im Zentrum des Lipidstoffwechsels steht das **Acetyl-CoA**, das nicht nur Sammelpunkt aller Abbauvorgänge, sondern auch Ausgangsverbindung für die Biosynthese sämtlicher Lipide in unseren Zellen ist (☞ 8.6).



☞ 8.6 Acetyl-CoA.

Die zahlreichen Stoffwechselreaktionen der Lipide lassen sich in 2 Kategorien einteilen. Die meisten Reaktionen stehen im Dienste der **Energiegewinnung** und **-speicherung**. Manche Lipide erfüllen jedoch ganz **spezielle Aufgaben** in unseren Zellen, vor allem im Zusammenhang mit den Membranen.

Lipide für den Energiestoffwechsel

Für die Energiegewinnung aus Lipiden sind vor allem die Fettsäuren wichtig. Unser Körper kann sie sowohl auf- als auch abbauen sowie in Form von Triacylglycerin im Fettgewebe speichern.

Bei Bedarf werden diese Fettdepots abgebaut und die Fettsäuren unter großem Energiegewinn oxidiert (β -Oxidation, Citratzyklus, Atmungskette) oder in der Leber zu Ketonkörpern umgewandelt. Die dadurch freigesetzte Energie (ATP) wird für andere Stoffwechselfvorgänge genutzt.

Wie schon angemerkt, gibt es keine Zellen, die ihre Energie ausschließlich aus Lipiden beziehen, und nur wenige Organe (so beispielsweise Herz und Leber), die Fettsäuren zur Grundversorgung verwenden.

β -Oxidation. Die β -Oxidation dient dem Abbau von Fettsäuren zu einzelnen Acetyl-CoA-Einheiten; sie spielt sich in den **Mitochondrien** unserer Zellen ab. Acetyl-CoA kann in den Citratzyklus eingeschleust werden, an den sich die Atmungskette anschließt und auf diesem Wege ATP herstellen. Vor allem für Leber, Skelett- und Herzmuskel spielt die Oxidation von Fettsäuren zur Energiegewinnung eine große Rolle.

Die Erythrozyten betreiben keine β -Oxidation, da sie nicht mit den erforderlichen Mitochondrien ausgestattet sind. Auch unser Gehirn kann keine Fettsäuren verbrennen, allerdings aus einem anderen Grund: Fettsäuren sind nicht in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu durchdringen.

Fettsäure-Biosynthese. Sie erfolgt im **Zytosol** der meisten unserer Zellen. Eine Ausnahme stellen die Erythrozyten dar, die gar keine Fettsäuren herstellen.

Bei der Biosynthese wird aus 8 Acetyl-CoAs Palmitinsäure hergestellt, die anschließend noch weiter umgebaut werden kann – zu längeren oder ungesättigten Fettsäuren. Die Fettsäure-Biosynthese ermöglicht den Zellen Folgendes:

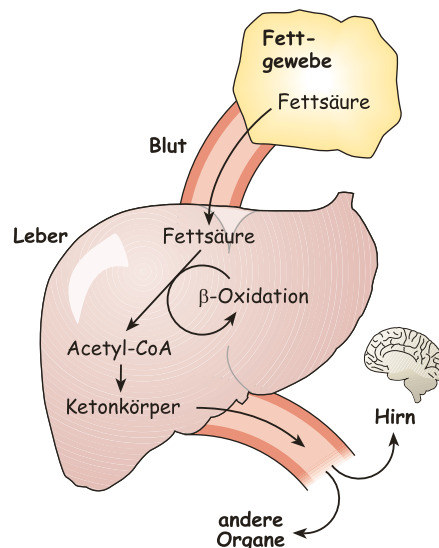
1. Unsere Zellen können wichtige Fettsäuren selbst herstellen, um sie z. B. in Membranen einzubauen.
2. Überschüssige Glukose wird in Fett (TAG) umgewandelt und kann so gespeichert werden. Dies erfolgt vor allem in der Leber und im Fettgewebe nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit.

Biosynthese der Triacylglycerine (TAGs). Die Biosynthese der Triacylglycerine dient in erster Linie der Speicherung der sehr energiereichen Fettsäuren im Fettgewebe. Entweder in der Leber oder im Fettgewebe werden jeweils 3 Fettsäuren mit einem Glycerin verbunden und anschließend als TAG im Fettgewebe gespeichert. Der **Abbau von TAGs**, die Lipolyse, erfolgt immer dann, wenn

unser Organismus vermehrt auf Energie angewiesen ist: in Hungerzeiten oder bei längerer körperlicher Anstrengung.

Ketonkörper. Ketonkörper sind kleine Moleküle, die sich aus Acetyl-CoA in der **Leber** bilden, wenn diese überreichlich damit versorgt ist. Dies ist vor allem in Notzeiten der Fall, wenn viel Lipolyse betrieben wird und dadurch massenhaft Fettsäuren in die Leber gelangen. Aus deren Abbau geht so viel Acetyl-CoA hervor, dass die Leber neben ihrem eigenen Energiebedarf auch noch den der restlichen Organe decken kann.

Dazu wandelt sie Acetyl-CoA, das selbst nicht in der Lage ist, Membranen zu durchdringen, in Ketonkörper um. Ketonkörper sind nur die **Transportform von Acetyl-CoA**: Sie durchdringen Membranen und lösen sich gut im Blut. Auf diese Weise gelangen die Ketonkörper in andere Organe, wo sie wieder in Acetyl-CoA umgewandelt und in den Citratzyklus eingeschleust werden. Bis auf die Leber (sie produziert Ketonkörper nur für andere Organe ...) und die Erythrozyten (sie haben ja keine Mitochondrien ...) können alle Organe Ketonkörper zur Energiegewinnung nutzen (☞ 8.7).



☞ 8.7 Ketonkörper sind die Transportform von Acetyl-Gruppen.

Ketonkörper sind daher ein lebenswichtiger Glukose-Ersatzstoff. Sogar unser Gehirn kann nach einiger Zeit mit wesentlich weniger Glukose auskommen, wenn es ausreichend mit Ketonkörpern versorgt wird.

Lipide und Membranen

Manche Lipide sind Bestandteil der Zellmembran und erfüllen spezielle Aufgaben, die primär nicht der Energieversorgung dienen. Hierbei handelt es sich zum einen um die Phospho- und Glykolipide, zum anderen um das Cholesterin.

Phospho- und Glykolipide sind die wichtigsten Bestandteile unserer **Zellmembranen**. Aus manchen Phospholipiden können auch intrazelluläre Botenstoffe (zweite Botenstoffe) freigesetzt werden, manche Glykolipide dienen als Membranrezeptoren. Alle unsere Zellen sind zur Biosynthese und zum Abbau dieser Lipide befähigt.

Cholesterin. Dieser für unsere Zellen lebenswichtige Stoff, hat als **Membranbaustein** einen entscheidenden Anteil an der Stabilität der Zellmembranen. Daneben können aus Cholesterin sämtliche **Steroidhormone** hergestellt werden, die viele Funktionen in unserem Körper ausüben. Die **Gallensäuren** sind nicht nur die Ausscheidungsform von Cholesterin, sondern auch wichtige Emulgatoren für die Fettverdauung und die Aufnahme fettlöslicher Vitamine.

Zur Biosynthese von Cholesterin sind zwar alle Zellen befähigt, aber auch hier ist die **Leber** einmal mehr der Hauptproduzent, der außer für sich selbst auch für den restlichen Organismus sorgt.

Berühmt und berüchtigt ist die Rolle des Cholesterins bei der Entstehung der **Arteriosklerose**, was es für angehende Ärzte zu einem der wichtigeren biochemischen Moleküle macht.

Lipide als Vitamine

Alle fettlöslichen Vitamine sind Lipide der **Isoprenoid**-Klasse. Die Vitamine A, E und K sind für unseren Körper essenziell und müssen daher mit der Nahrung aufgenommen werden. Vitamin D (Calcitriol) dagegen kann prinzipiell aus Cholesterin hergestellt werden und wird daher häufig den Steroidhormonen zugeordnet; allerdings findet sich auch oft noch der Begriff ‚Vitamin D‘, da bei unzureichender Sonnenstrahlung nicht genügend Calcitriol (S.489) gebildet werden kann.

8.1.3 Vom Teller bis in unsere Zellen

Was geschieht mit der Butter auf dem Brot, nachdem wir sie verspeist haben? Dieser überaus interessanten Frage werden wir jetzt nachgehen ...

Aufnahme über die Verdauung. Die Verdauung der Lipide stellt eine besondere Herausforderung für unseren Körper dar. Dummerweise sind die fettabbauenden Enzyme nämlich nicht in der Lage, im lipophilen Milieu zu arbeiten, da sie, als Proteine, wasserlöslich sind.

Da Lipide alle mehr oder weniger lipophil sind, müssen sie zunächst **emulgiert** werden. Dadurch bilden sich Grenzschichten zwischen den lipophilen und den hydrophilen Teilen. Nur an den Grenzschichten können die wasserlöslichen Enzyme angreifen und somit die Lipide zerlegen. Die Enzyme befinden sich also weitgehend in hydrophiler Umgebung, arbeiten aber im lipophilen Bereich.

Durch die Arbeit der Enzyme entstehen Lipidbruchstücke, die zusammen mit Gallensäuren **Mizellen** bilden und anschließend von den Darmzellen aufgenommen (resorbiert) werden.

Bemerkenswert ist, dass die Lipide nach der Aufnahme in die Darmzellen nicht ans Blut, sondern ans **Lymphsystem** abgegeben werden. Erst über den Ductus thoracicus gelangen die Lipide in den linken Venenwinkel und damit ins Blut.

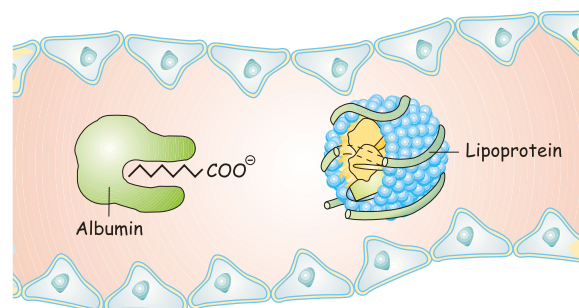
Der Grund für diesen Umweg ist die Funktion der Lipide als Energiespeicher unseres Körpers: Nach der Nahrungsaufnahme ist unser Körper mit reichlich Nährstoffen (Glukose, Aminosäuren, Lipiden) versorgt. Er muss also nicht auf die Lipide als Energiequelle zurückgreifen, sondern kann sie als Energiespeicher – an der Leber vorbei – direkt ins Fettgewebe transportieren.

Im Gegensatz zu den Kohlenhydraten gibt es für unseren Organismus **essenzielle Lipide**, also solche, die nicht selbst synthetisiert werden können, sondern mit der Nahrung zugeführt werden müssen. Dies sind:

- 2 essenzielle Fettsäuren, die **Linolsäure** und die **Linolensäure**,
- die 3 lipophilen **Vitamine A, E und K**.

Alle anderen Lipide können von unserem Organismus in ausreichenden Mengen selbst hergestellt werden.

Transport der Lipide im Blut. Nicht nur die Resorption, sondern auch der Transport der Lipide im Blut stellt für unseren Organismus ein Problem dar. Als lipophile Stoffe können Fette nicht einfach so im wässrigen Blut zu unseren Zellen schwimmen. Zur Lösung dieses Problems verfügt unser Blut über 2 Lipidtransporter (☞ 8.8):



☞ 8.8 Lipidtransporter.

1. Viele Lipide werden gebunden an das Protein **Albumin** transportiert (z. B. Fettsäuren und Schilddrüsenhormone). Für manche gibt es dann zusätzlich noch spezielle Transportproteine wie das Schilddrüsenhormon-bindende Globulin (S.467).
2. TAGs und Cholesterinester werden vor allem im Inneren von **Lipoproteinen** zu den Zielorganen transportiert. Die Hülle bilden amphiphile Moleküle (Phospholipide und Cholesterin), die nach innen lipophil und nach außen hydrophil sind.

So kommen die Lipide in die Zellen. Bisher ist die Lipophilie unserer Lipide meist als Nachteil in Erscheinung getreten. Für die Aufnahme in die Zellen erweist sie sich jedoch als durchaus vorteilhaft, da die fettige Zellmembran für Lipide kein Hindernis darstellt. Sie diffundieren ohne weitere Hilfsmittel in ihre Zielzellen.

Neue Untersuchungen lassen vermuten, dass es auch für Lipide aktive Transportmechanismen gibt. Ob und welche das sein könnten, bleibt jedoch noch abzuwarten.



Lipide und Krankheiten

Der Lipidstoffwechsel ist für angehende Ärzte in vielerlei Hinsicht von erheblichem Interesse: Zum einen sind auch in diesem Bereich einige **Enzymdefekte** bekannt (sie spielen jedoch keine so große Rolle wie beim Aminosäurestoffwechsel), zum anderen sind die Zusammenhänge des Lipidstoffwechsels wesentlich für das Verständnis der **Arteriosklerose**, deren Folgen in unseren Ländern die häufigste Todesursache darstellen. Gerade die Kenntnis des Cholesterinstoffwechsels ist daher für jeden Arzt heutzutage unabdingbar.

Bei einer **Gangliosidose** handelt es sich beispielsweise um eine Krankheit, bei der aufgrund eines Enzymdefektes übermäßig viele Ganglioside – vor allem im Gehirn – gespeichert werden. Die Prognose ist in aller Regel schlecht und eine wirkungsvolle Therapie ist nicht bekannt.

8.1.4 Regulation des Lipidstoffwechsels

Wie üblich kann man zwischen einer allosterischen und einer hormonellen Regulation unterscheiden.

Allosterische Regulation. Sie erfolgt auf verschiedenen Ebenen bei allen Reaktionswegen und dient dazu, ein unkontrolliertes Ablaufen von Reaktionen zu verhindern. Beispielsweise hemmt die Ausgangsverbindung der Fettsäure-Biosynthese die β -Oxidation (Fettsäureabbau). Dadurch wird wirkungsvoll ein gleichzeitiges Ablaufen von Fettsäureaufbau und -abbau innerhalb einer Zelle – was eine sinnlose Energieverschwendung wäre – verhindert.

Hormonelle Regulation. Wie bei den Kohlenhydraten bereits angesprochen, gibt es 5 Hormone, die für die Koordination des Energiestoffwechsels zuständig sind.

- Glukagon
- Adrenalin
- Insulin
- Glukokortikoide
- Schilddrüsenhormone

Alle 5 Hormone sind jedoch in erster Linie mit der Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels beschäftigt, da ein Absinken des Blutglukosespiegels für unsere glukoseabhängigen Organe (z. B. Erythrozyten und Gehirn) fatale Folgen hätte.

Die Regulation des Lipidstoffwechsels steht ebenfalls ganz im Zeichen der Blutglukose. Soll z. B. der Blutglukosespiegel angehoben werden, muss die Leber vermehrt Glukoneogenese betreiben und ist für ihr eigenes Überleben auf die Energie aus der β -Oxidation von Fettsäuren angewiesen. Daher macht es Sinn, dass bei einer Anregung der Leber zur Glukoneogenese auch das Fettgewebe zur Lipolyse angeregt wird, wodurch die Leber mit Fettsäuren und Glycerin versorgt wird.

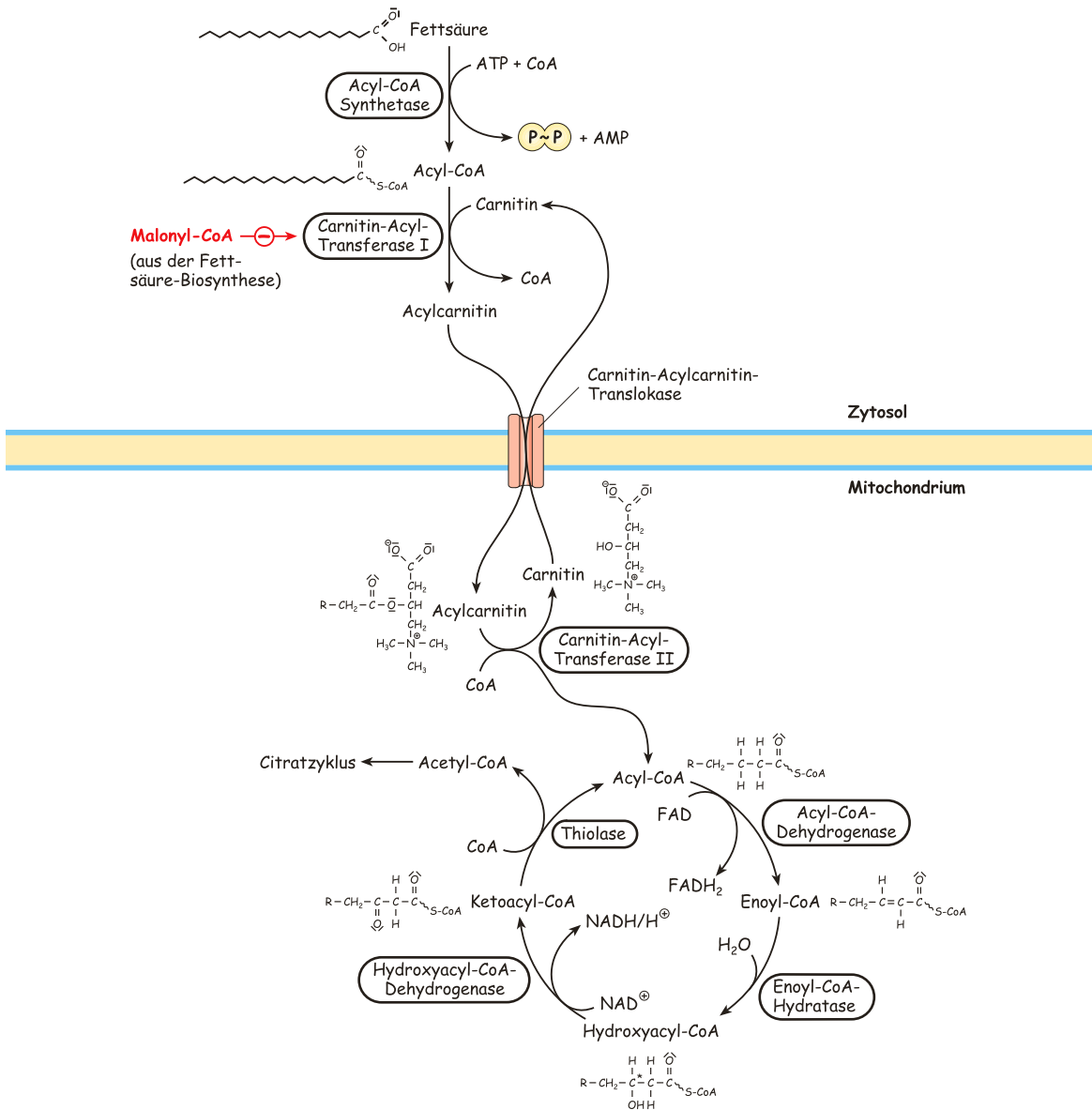
Glukagon und **Adrenalin** sind für eine Anhebung des Blutglukosespiegels zuständig. Da hierzu – wie gerade angesprochen – Energie aus der Oxidation von Fettsäuren erforderlich ist, veranlassen diese Hormone nicht nur die Leber zur Glukoneogenese, sondern auch das Fettgewebe zur Lipolyse.

Insulin ist das einzige Hormon, das dafür sorgt, dass Lipide in die Speicher im Fettgewebe eingelagert werden und auch dort bleiben.

Für die langfristige Regulation sind die **Glukokortikoide** (v. a. Kortisol) und die **Schilddrüsenhormone** zuständig. Ihre Aufgabe ist es, den Blutglukosespiegel langfristig anzuheben. Hierzu fördern sie auch die Herstellung der für den Abbau von Fettsäuren notwendigen Enzyme.

8.2 Fettsäureabbau

Der Abbau der Fettsäuren (☞ 8.9) erfolgt im Rahmen der **β -Oxidation**, die in den **Mitochondrien** unserer Zellen stattfindet. Die **meisten** unserer **Zellen** können Fettsäuren abbauen; bemerkenswerte Ausnahmen sind die Gehirnzellen, da Fettsäuren die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können, und die Erythrozyten, die keine Mitochondrien besitzen.



8.9 Abbau der Fettsäuren.

Fettsäuren werden nur unter aeroben Bedingungen abgebaut, da das ATP – im Unterschied zur Glykolyse – erst in der Atmungskette entstehen kann.

Obwohl Fettsäuren ganz brauchbare Energielieferanten sind, sind sie nicht gerade die reaktionsfreudigsten Moleküle. Vor Eintritt in den energieliefernden Abbauvorgang müssen sie daher **aktiviert** werden. Diese Aktivierung erfolgt im **Zytosol**. Da der Abbau jedoch in den **Mitochondrien** stattfindet und die aktivierten Fettsäuren die innere Mitochondrienmembran nicht durchdringen können, benötigen sie außerdem noch einen **Transporter**, der sie ins Innere der Mitochondrien befördert. Erst dort können sie durch die β -Oxidation abgebaut werden.

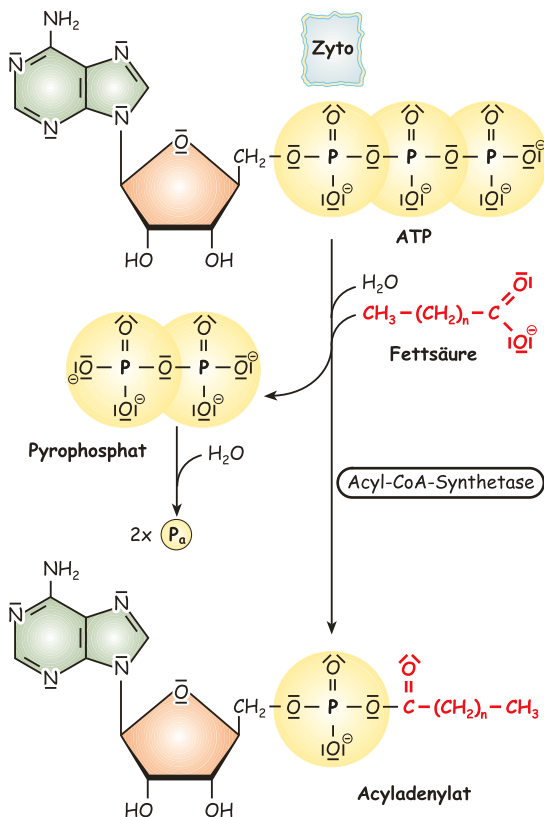
Einige Organe beziehen mehr als 50% ihrer benötigten Energie aus der Oxidation von Fettsäuren: die Leber, das Herz und die arbeitende Skelettmuskulatur.

Erwähnt sei noch, dass hier versucht wurde, möglichst einfache Enzymnamen zu wählen. In der Literatur findet man für jedes Enzym mindestens 3 verschiedene Namen, einer komplizierter als der andere. Häufig bleibt da vor lauter Namen-Lernerei ganz auf der Strecke, was überhaupt hinter den Reaktionen steckt.

8.2.1 Aktivierung der Fettsäuren

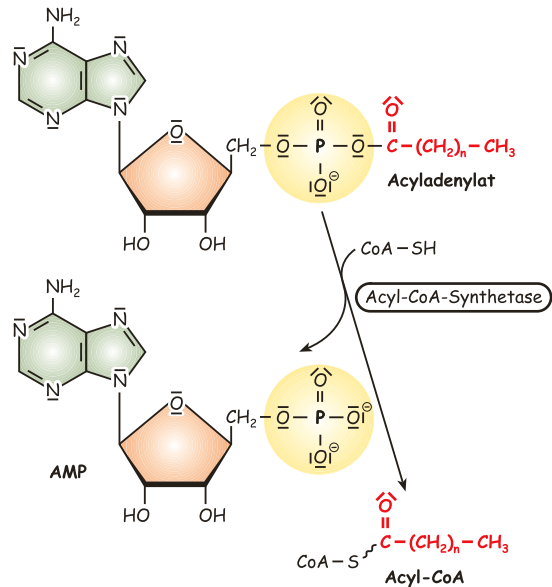
Die Aktivierung der Fettsäuren erfolgt im Zytosol mittels **Coenzym A**. Allerdings geht das nicht direkt, sondern in 2 Schritten:

Im ersten Schritt gehen die Fettsäure und ATP eine recht kurzlebige Verbindung ein, wobei vom ATP Pyrophosphat (PP_a) abgespalten wird. Das katalysierende Enzym, die **Acyl-CoA-Synthetase**, hält das Zwischenprodukt, das man als Acyl-Adenylat bezeichnet, weiterhin gebunden. Hierbei handelt es sich um ein gemischtes Säureanhydrid, da es aus einer Phosphorsäure und einer Fettsäure besteht (☞ 8.10).



☞ 8.10 Aktivierung der Fettsäuren: erster Schritt.

Im zweiten Schritt erscheint der nächste Akteur, das **Coenzym A**, und verdrängt das AMP aus seiner Bindung. Aus Acyl-Adenylat entsteht Acyl-CoA, das eine Thioesterbindung enthält. Auch diese Reaktion wird von der **Acyl-CoA-Synthetase** katalysiert (☞ 8.11).



☞ 8.11 Aktivierung der Fettsäuren: zweiter Schritt.

Die Rolle des Pyrophosphats. Bei dieser Reaktion ist ein sehr interessanter Mechanismus zu beobachten, der häufig in biochemischen Systemen angewandt wird, um irreversible Reaktionen zu erzeugen.

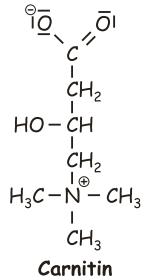
Die Energie, die bei der Abspaltung des Pyrophosphats aus ATP frei wird, und die Energie, die zur Bildung des gemischten Säureanhydrids benötigt wird, sind annähernd gleich. Das Gleichgewicht des ersten Reaktionsschritts der **Acyl-CoA-Synthetase** liegt somit ziemlich in der Mitte (ΔG ist nur etwas über 0).

Da der Organismus aber sehr an der Entstehung des Acyl-CoA interessiert ist, muss das Gleichgewicht auf die rechte Seite verschoben werden. Dies geschieht mittels der in jeder Zelle reichlich vorhandenen **Pyrophosphat-asen**, die PP_a in 2 anorganische Phosphate spalten. Das Pyrophosphat wird dadurch aus dem Gleichgewicht entfernt und die Reaktion damit irreversibel.

8.2.2 Transport der Fettsäuren ins Mitochondrium

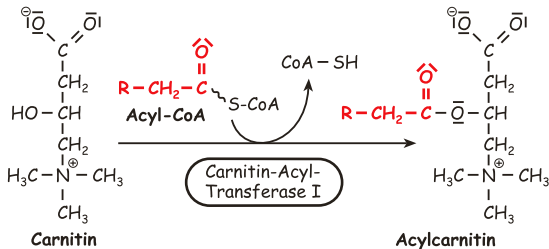
Obwohl Fettsäuren durch Zellmembranen diffundieren können, also auch ungehindert die Mitochondrienmembran überwinden könnten, gibt es ein großes Problem: Die Enzyme der β -Oxidation können mit noch nicht aktivierten Fettsäuren nichts anfangen und die Aktivierung findet nur im Zytosol statt. Die aktivierten Fettsäuren (Acyl-CoAs) sind nicht mehr in der Lage, Membranen zu durchdringen.

Fettsäuren müssen daher **aktiv** in das Mitochondrium hineintransportiert werden. Diesen Transport übernimmt ein Hilfsstoff, das **Carnitin**, das aus der Aminosäure **Lysin** gebildet wird (☞ 8.12).



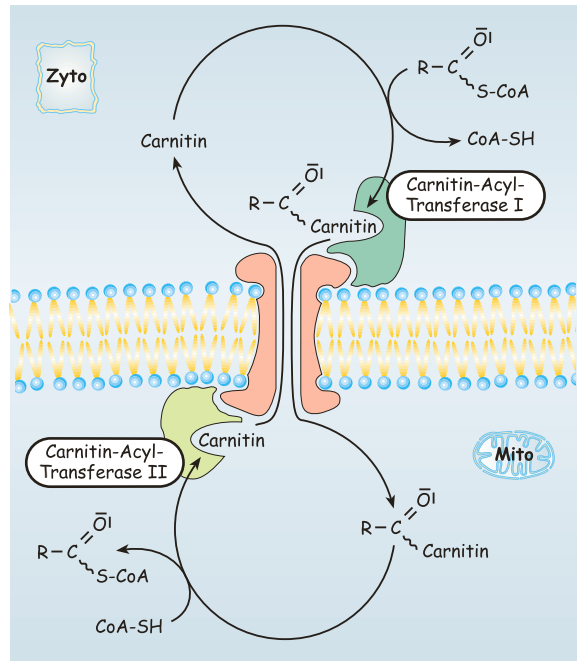
☞ 8.12 Carnitin.

Die zum Acyl-CoA aktivierten Fettsäuren treffen auf der Außenseite der inneren Mitochondrienmembran auf das Enzym **Carnitin-Acyl-Transferase I**. Dieses katalysiert die Übertragung des Acyl-Rests vom Coenzym A auf das Carnitin (☞ 8.13).



☞ 8.13 Das Enzym Carnitin-Acyl-Transferase I katalysiert die Übertragung des Acyl-Rests vom Coenzym A auf das Carnitin.

Dieses Acyl-Carnitin wird nun mittels der **Carnitin-Acylcarnitin-Translokase** durch die Membran ins Mitochondrieninnere transportiert (☞ 8.14). Der Name legt schon nahe, dass im Gegenzug ein unbeladenes Carnitin wieder ins Zytosol geschafft wird. Dieses entsteht durch die im Matrixraum der Mitochondrien erfolgende entgegengesetzte Reaktion. Die **Carnitin-Acyl-Transferase II** überträgt den Acyl-Rest auf ein (mitochondriales) CoA, Carnitin wird wieder frei und kann zurück ins Zytosol befördert werden (☞ 8.14).



☞ 8.14 Transport der Fettsäuren ins Mitochondrium.

Regulation. Vorgehend sei schon einmal erwähnt, dass der entscheidende Mechanismus zur Regulation vor der β -Oxidation eingreift.

Die **Carnitin-Acyl-Transferase I** wird durch **Malonyl-CoA** gehemmt. Malonyl-CoA hemmt so den Transport von Fettsäuren in die Mitochondrien und damit auch deren Abbau. (Malonyl-CoA ist ein Ausgangsstoff der Biosynthese von Fettsäuren.)

Sind (aktivierte) Fettsäuren nämlich erst einmal im Mitochondrium, werden sie auch abgebaut. Abgesehen davon, haben unsere Zellen bei einem so aufwendigen Transportmechanismus wahrscheinlich keine Lust, sie erst hinein und dann gleich wieder herauszuschaffen ...

8.2.3 Die β -Oxidation

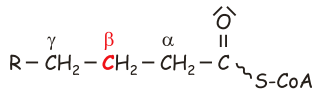
Fettsäuren werden in unseren Mitochondrien derart abgebaut, dass jeweils 2 C-Atome in Form von **Acetyl-CoA** abgespalten werden.

Da Acetyl-CoA eine Keto-Gruppe enthält, die Fettsäureschwänze jedoch nicht, muss dieses Sauerstoffatom zunächst in die Fettsäure eingebaut werden. Dazu sind 4 Reaktionen erforderlich:

1. Oxidation in Form einer Dehydrierung (2 H weg)
2. Hydratisierung (H_2O dran)
3. Oxidation in Form einer Dehydrierung (2 H weg)
4. Thiolyse (Abspaltung mithilfe einer SH-Gruppe)

Diese 4 Reaktionen entsprechen übrigens den letzten 4 Reaktionen im Citratzyklus (S.248), bei denen ebenfalls ein Sauerstoffatom – auch hier als Keto-Gruppe – eingefügt werden muss.

Noch was zum Namen dieser Reaktionen: Die Fettsäure-Oxidation heißt β -Oxidation, weil das Einfügen des Sauerstoffs (also die Oxidation) jeweils am β -C-Atom der Fettsäure stattfindet (☞ 8.15).



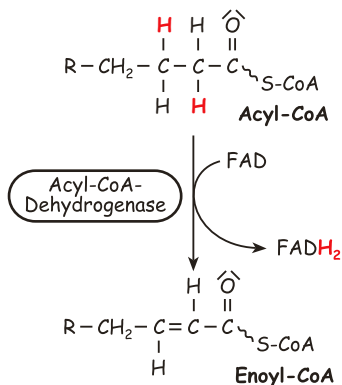
☞ 8.15 Oxidation am β -C-Atom der Fettsäure.

Die 4 Reaktionen der β -Oxidation

Die Reaktionen der β -Oxidation liefern pro Durchlauf ein FADH_2 und ein NADH/H^+ , die an die Atmungskette abgegeben werden. Zusätzlich erhält man noch ein **Acetyl-CoA**, das an den Citratzyklus weitergereicht wird und eine um 2 C-Atome verkürzte aktivierte Fettsäure: ein **Acyl-CoA**. Die 4 Reaktionsschritte wiederholen sich nun so lange, bis die Fettsäure vollständig abgebaut ist.

Zu Beginn werden wir den einfachsten Fall, die Oxidation einer geradzahligen, gesättigten Fettsäure besprechen. Alle anderen Fettsäuren bedürfen einer kleinen Sonderbehandlung.

Erste Reaktion – Dehydrierung. Zunächst wird das Acyl-CoA mittels der Acyl-CoA-Dehydrogenase zu Enoyl-CoA dehydriert (oxidiert). Es werden also **2 Wasserstoffatome entfernt**, wodurch eine (trans-)Doppelbindung entsteht (☞ 8.16).



☞ 8.16 Dehydrierung.

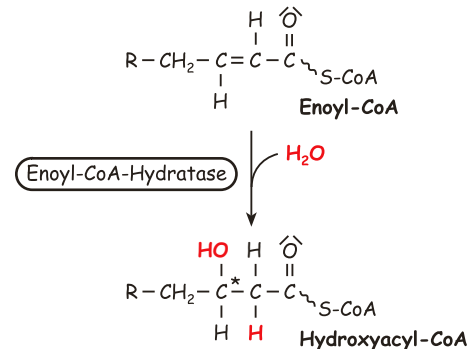
Die Acyl-CoA-Dehydrogenase enthält dabei FAD als prosthetische Gruppe, das die Elektronen (zusammen mit 2 Protonen) aufnimmt und so zu FADH_2 wird. Der Wasserstoff wird sofort an ein Flavoprotein, das Elektronen-

Transportprotein (ETF), weitergegeben. Das ETF steht in direktem Kontakt mit der Atmungskette und gibt die Elektronen an das Ubichinon weiter, den zentralen Aufnahmeort für Elektronen in der Atmungskette.

Die Acyl-CoA-Dehydrogenase gleicht dabei in vielem der Succinat-Dehydrogenase des Citratzyklus, die ihren Wasserstoff allerdings direkt an das Ubichinon abgibt.

Der Grund, warum bei dieser Reaktion FAD und nicht NAD^+ reduziert wird, ist, dass diese Dehydrierung nicht genügend Energie abwirft, um ein NAD^+ reduzieren zu können. Für eine Reduktion von FAD ist viel weniger Energie erforderlich. In der Atmungskette bringt das energieärmere FADH_2 dann aber auch weniger ATP als ein NADH/H^+ .

Zweite Reaktion – Hydratisierung. Der zweite Reaktionsschritt besteht in der Wasseranlagerung (Hydratisierung) an das Enoyl-CoA. Damit wird die Doppelbindung zwischen C^2 und C^3 aufgelöst, und es entsteht L- β -Hydroxyacyl-CoA mit einem asymmetrischen C-Atom in β -Position (☞ 8.17).

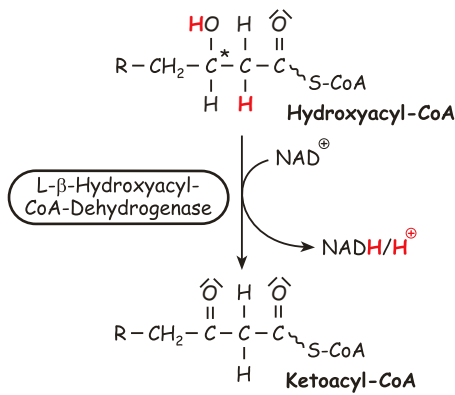


* asymmetrisches C-Atom

☞ 8.17 Hydratisierung.

Das katalysierende Enzym, die Enoyl-CoA-Hydratase, kann nur die trans-Form des Enoyl-CoA umsetzen. Eine bemerkenswerte Tatsache, wenn man bedenkt, dass die meisten Doppelbindungen in der Natur – und damit auch die in unserer Nahrung – cis-konfiguriert sind, doch dazu später mehr ...

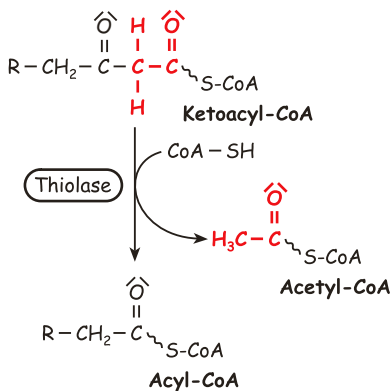
Dritte Reaktion – Dehydrierung. Nun findet erneut eine Dehydrierung (Oxidation) statt, da aus der OH-Gruppe eine Keto-Gruppe gemacht werden soll. Die L- β -Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase katalysiert die Abspaltung zweier H-Atome und damit die Ausbildung einer Keto-Gruppe am β -C-Atom. Das Produkt heißt daher β -Ketoacyl-CoA (☞ 8.18).



8.18 Dehydrierung.

Da die Hydroxyacyl-Dehydrogenase spezifisch nur L-β-Hydroxyacyl-Isomere umsetzt, ist nun auch klar, warum im dritten Schritt unbedingt dieses Isomer entstehen musste. Bei dieser Art von Reaktion wird genügend Energie frei, um ein NAD⁺ zu reduzieren. Das entstandene NADH/H⁺ schwimmt ganz allein zum Komplex I der Atmungskette, der den Wasserstoff dann wieder auf Ubichinon überträgt.

Vierte Reaktion – Thiolyse. Im letzten Reaktionsschritt wird nun ein Acetyl-CoA vom ursprünglichen Acyl-Rest abgespalten. Die Spaltung erfolgt vor der neu gebildeten Keto-Gruppe und zwar thiolytisch (Spaltung unter Anlagerung von Schwefel). Unter Mithilfe eines zweiten Coenzym A wird Acetyl-CoA abgespalten und das neue CoA an den ‚nackten‘ Acyl-Rest angelagert. Das beteiligte Enzym wird als Thiolase bezeichnet (8.19).



8.19 Thiolyse.

Und wieder von vorne. Das um 2 C-Atome verkürzte Acyl-CoA kann nun erneut in die β-Oxidation eintreten, beginnend mit der Acyl-CoA-Dehydrogenase. Die 4 Reaktionen laufen dann so oft ab, bis die Fettsäure ganz zerlegt ist.

Der letzte Schritt. Vor dem letzten Schritt der letzten β-Oxidationsrunde muss die Zelle eine Entscheidung treffen: Bei den geradzahligen Fettsäuren entsteht an dieser Stelle Acetoacetyl-CoA. Diese Substanz kann je nach Stoffwechsellage 2 Wege einschlagen:

1. Sie kann durch die Acetoacetyl-CoA-Thiolase zu 2 Molekülen Acetyl-CoA zerlegt werden, die in den Citratzyklus gelangen.
2. Bei Glukosemangel im Blut dient Acetoacetyl-CoA in der **Leber** der Biosynthese von **Ketonkörpern**, die für manche Organe (z. B. Gehirn) überlebensnotwendig sind.

Energieausbeute der β-Oxidation

Auch an dieser Stelle sollte man berücksichtigen, dass (noch ...) keine ganz genauen Angaben über die Menge des gebildeten ATP gemacht werden können. Wie schon bei den Kohlenhydraten geht man davon aus, dass pro FADH₂ im Mittel 1,5 und pro NADH/H⁺ rund 2,5 ATP gebildet werden.

Wird nun Palmitinsäure (16 C-Atome) in die β-Oxidation eingeschleust, muss diese Reaktionskette 7-mal durchlaufen werden, bis nur noch Acetyl-CoA-Moleküle übrig sind. In jedem Zyklus entstehen je ein FADH₂ und ein NADH/H⁺.

Die Oxidation eines Acetyl-CoA im Citratzyklus erzeugt 10 ATP. Für die 8 Acetyl-CoA aus der Palmitinsäure ergibt das insgesamt 80 ATP. Zusätzlich liefert die Oxidation jedes FADH₂ 1,5 und jedes NADH/H⁺ 2,5 ATP in der Atmungskette. Das ergibt für die 7 FADH₂ und NADH/H⁺ aus der Palmitinsäure insgesamt 28 ATP. Damit liefert der vollständige Abbau einer schlappen C₁₆-Fettsäure 108 ATP! Obwohl die vor dem Abbau notwendige Aktivierung des Palmitinrests 2 ATP, verschlingt, bleiben netto noch satte **106 ATP** übrig.

8.2.4 Abbau anderer Fettsäuren

Viele Fettsäuren, die wir aufnehmen, lassen sich leider nicht so einfach in der β-Oxidation abbauen wie die Palmitinsäure.

- **Ungesättigte Fettsäuren** (also solche mit einer oder mehreren Doppelbindungen) benötigen zum Abbau zusätzlich Enzyme.
- Bei **ungeradzahligen Fettsäuren** entsteht am Ende des Abbaus noch ein Propionyl-CoA, das auch entsorgt werden muss.

Beide Wege sollte man sich merken: Den der ungesättigten Fettsäuren, weil wir sie einfach zahlreich und häufig mit der Nahrung aufnehmen, den der ungeradzahligen, weil man zu ihrem vollständigen Abbau die Hilfe von gleich 2 Vitaminen benötigt, was auch das IMPP sehr interessiert ...