

Lipide

- Triacylglycerine
- Phospholipide
- Cholesterol
- Fettsäurestoffwechsel : β -Oxidation
- Fettsäurestoffwechsel: Synthese

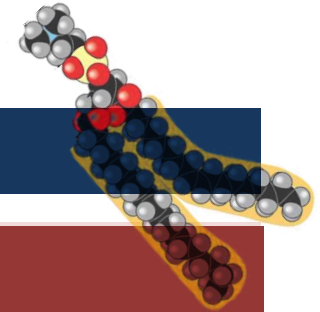
Was sind Lipide?

Begriff **Lipide** ist Sammelbezeichnung für **hydrophobe** Naturstoffe

- unlöslich in Wasser
- aber z.B. löslich in Hexan
- lange Kohlenwasserstoff-Reste
- Biologische Lipide sind oft (aber nicht immer) **amphiphil**
 - Bildung von Micellen
- Zellmembranen, Energiespeicher, Signalmoleküle, Hormone
- „Fett“ oft Synonym für Lipide, jedoch nur Untergruppe (Triacylglyceride)



Übersicht über die Stoffklasse der **Lipide**...



aus Acetyl – CoA (2 C – Block) Einheiten

Fettsäuren

FS + Glycerol

Triacylglycerin
(Neutralfett)

Phospholipide

FS + Sphingosin

Ceramid

Cerebroside

Ganglioside

Fettsäure: Arachidonsäure

Prostaglandine
Prostacycline
Thromboxane

Leukotriene

Isopren

Ubichinone

(10 Isopren-
Einheiten)

Dolichole

(17-21
Isopren-
Einheiten)

**Fettlösliche
Vitamine**

Vitamin A
Vitamin E
Vitamin K

Cholesterol (=Cholesterin)

**Steroid-
hormone**

Glucocortikoide

Mineralocortikoide

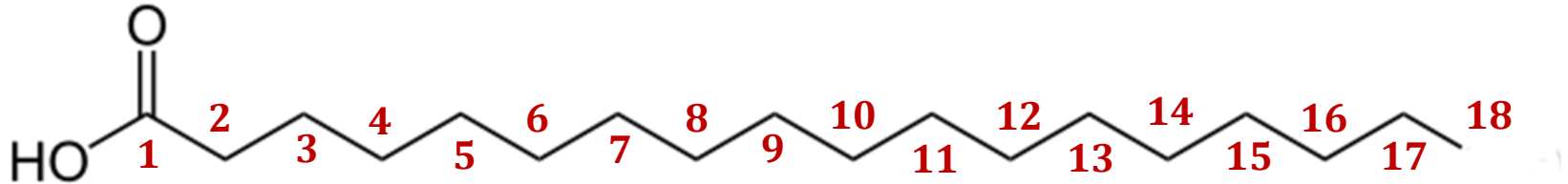
Gallensäuren

**Fettlösliche
Vitamine**

Vitamin D

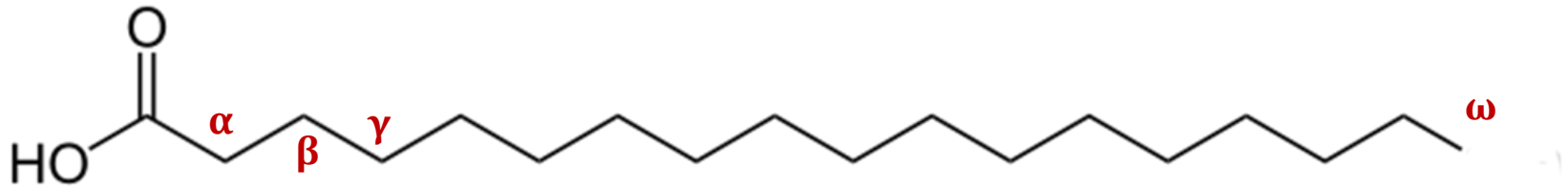
Triacylglycerine

Übersicht über biologisch relevante Fettsäuren:



- aliphatische Monocarbonsäuren mit (meist) unverzweigter Kohlenstoffkette
- gesättigt: keine Doppelbindung
- Nomenklatur: A) Carboxyl-Kohlenstoff trägt Nr. 1
B) C2 wird als alpha-Kohlenstoff bezeichnet

Übersicht über biologisch relevante Fettsäuren:



- aliphatische Monocarbonsäuren mit (meist) unverzweigter Kohlenstoffkette
- gesättigt: keine Doppelbindung
- Nomenklatur:
 - A) Carboxyl-Kohlenstoff trägt Nr. 1
 - B) C2 wird als alpha-Kohlenstoff bezeichnet
 - C) Zählung „rückwärts“: letztes C-Atom ist Omega-Kohlenstoff

Übersicht über biologisch relevante Fettsäuren:

gesättigte Fettsäuren (keine Doppelbindungen)

Trivialname	Struktur	System. Name	Kohlenstoffgerüst
Laurinsäure	$\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_{10} \text{COOH}$	Dodecansäure	12:0
Myristinsäure	$\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_{12} \text{COOH}$	Tetradecansäure	14:0
Palmitinsäure	$\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_{14} \text{COOH}$	Hexadecansäure	16:0
Stearinsäure	$\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_{16} \text{COOH}$	Octadecansäure	18:0
Arachinsäure	$\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_{18} \text{COOH}$	Eicosansäure	20:0
Behensäure	$\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_{20} \text{COOH}$	Docosansäure	22:0
Lignocerinsäure	$\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_{22} \text{COOH}$	Tetracosansäure	24:0

Übersicht über biologisch relevante Fettsäuren:



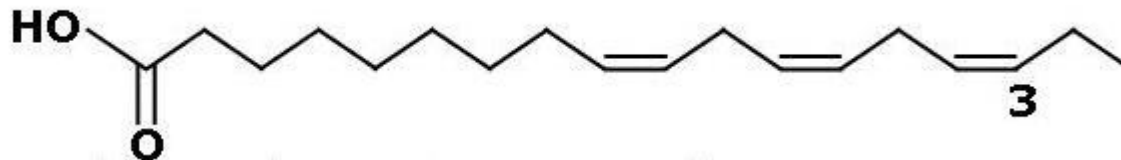
→ Nomen

Physiologisch relevante FS liegen in cis-Konfiguration vor

Kohlenstoff bezeichnet

„rückwärts“: letztes C-Atom ist Omega-Kohlenstoff

→ ungesättigt: mit einer/mehreren Doppelbindung(en)



→ Nomenklatur: Octadeca-tri-en-säure

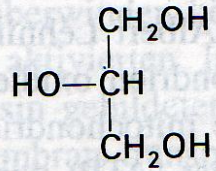
(**Linolensäure**)

C18:3

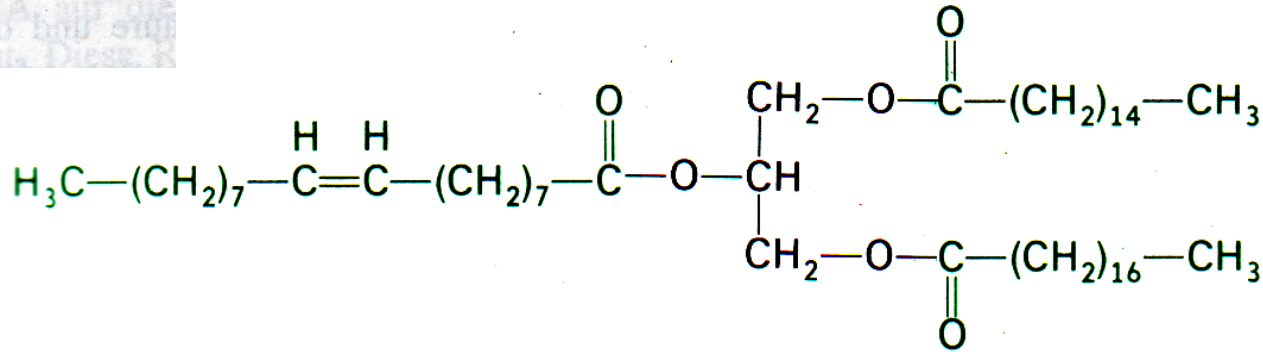
Omega-3-Fettsäure

ungesättigte Fettsäuren (mit Doppelbindungen)

Palmitoleinsäure	$\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_5 \text{CH}=\text{CH} (\text{CH}_2)_7 \text{COOH}$	9-Hexadecensäure	16:1 ($\Delta 9$)
Ölsäure	$\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_7 \text{CH}=\text{CH} (\text{CH}_2)_7 \text{COOH}$	9-Octadecensäure	18:1 ($\Delta 9$)
Linolsäure	$\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_4 \text{CH}=\text{CH} \text{CH}_2 \text{CH}=\text{CH} (\text{CH}_2)_7 \text{COOH}$	9,12-Octadecadiens.	18:2 ($\Delta 9,12$)
alpha-Linolensäure (essentiell)	$\text{CH}_3 \text{CH}_2 \text{CH}=\text{CH} \text{CH}_2 \text{CH}=\text{CH} \text{CH}_2 \text{CH}=\text{CH} (\text{CH}_2)_7 \text{COOH}$	9,12,15-Octadecatriens.	18:3 ($\Delta 9,12,15$)
gamma-Linolensäure (essentiell)	$\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_4 \text{CH}=\text{CH} \text{CH}_2 \text{CH}=\text{CH} \text{CH}_2 \text{CH}=\text{CH} (\text{CH}_2)_4 \text{COOH}$	6,9,12-Octadecatriens.	18:3 ($\Delta 6,9,12$)
Arachidonsäure (essentiell)	$\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_4 \text{CH}=\text{CH} \text{CH}_2 \text{CH}=\text{CH} \text{CH}_2 \text{CH}=\text{CH} \text{CH}_2 \text{CH}=\text{CH} (\text{CH}_2)_3 \text{COOH}$	5,8,11,14-Eicosatetraensäure	20:4 ($\Delta 5,8,11,14$)
EPA (essentiell)	$\text{CH}_3 (\text{CH}_2) \text{CH}=\text{CH} \text{CH}_2 \text{CH}=\text{CH} \text{CH}_2 \text{CH}=\text{CH} \text{CH}_2 \text{CH}=\text{CH} \text{CH}_2 \text{CH}=\text{CH} (\text{CH}_2)_3 \text{COOH}$	5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure	20:5 ($\Delta 5,8,11,14,17$)
Nervonsäure (essentiell)	$\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_7 \text{CH}=\text{CH} (\text{CH}_2)_{13} \text{COOH}$	15-Tetracosensäure	24:1 ($\Delta 15$)



Glycerin (Glycerol)



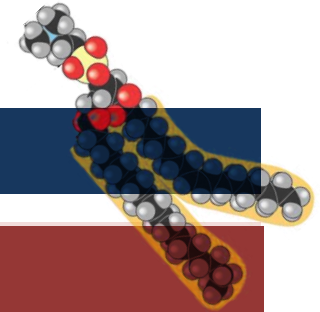
ein Triacylglycerin

Auch: Triacylglycerid, Neutralfett

Meist langkettige Fettsäuren, typischerweise C12- C22

Hochkonzentrierte Energiespeicher !

Übersicht über die Stoffklasse der **Lipide**...



aus Acetyl – CoA (2 C – Block) Einheiten

Fettsäuren

FS + Glycerol

Triacylglycerin
(Neutralfett)

Phospholipide

FS + Sphingosin

Ceramid

Cerebroside

Ganglioside

Fettsäure: Arachidonsäure

Prostaglandine
Prostacycline
Thromboxane

Leukotriene

Isopren

Ubichinone

(10 Isopren-
Einheiten)

Dolichole

(17-21
Isopren-
Einheiten)

**Fettlösliche
Vitamine**

Vitamin A
Vitamin E
Vitamin K

Cholesterol (=Cholesterin)

**Steroid-
hormone**

Glucocortikoide

Mineralocortikoide

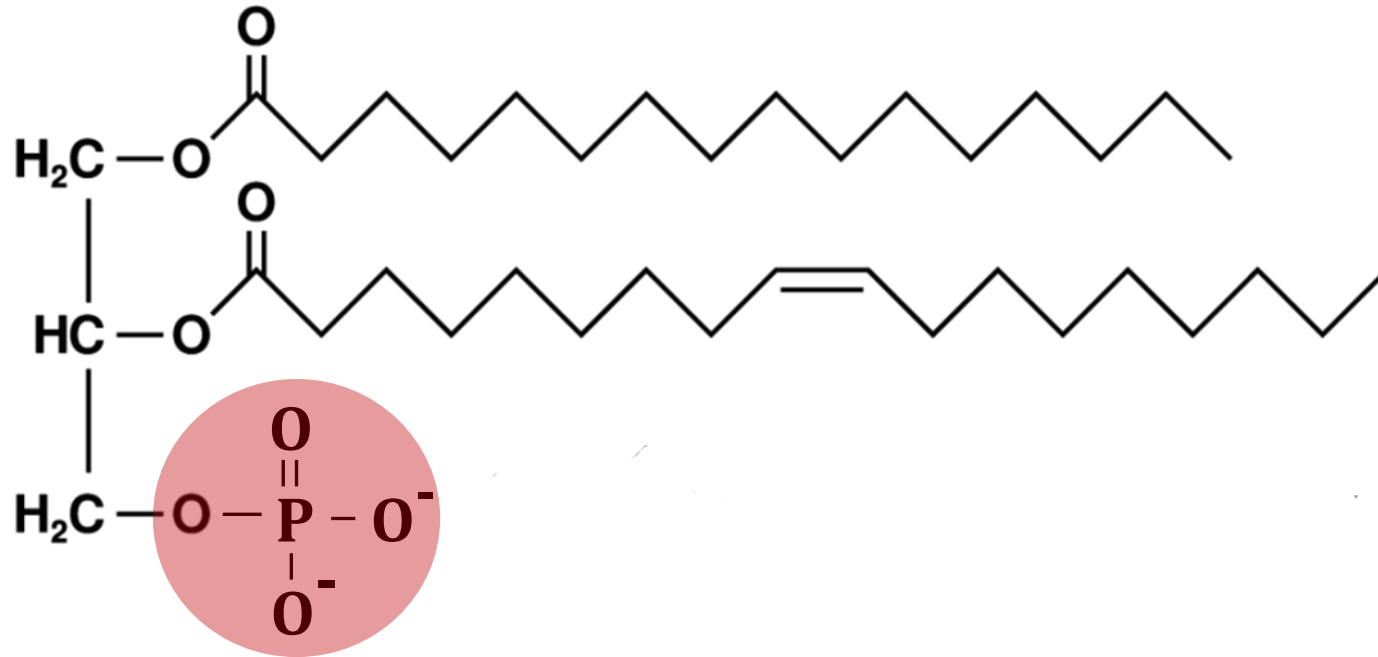
Gallensäuren

**Fettlösliche
Vitamine**

Vitamin D

Phospholipide

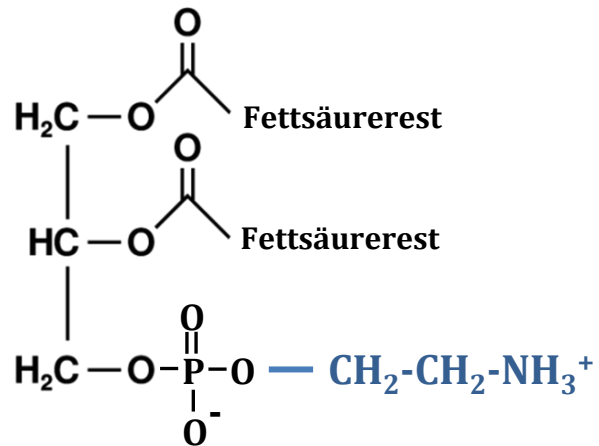
Phospholipide sind aus **Glycerinphosphat**, **Fettsäuren** & **Rest** aufgebaut:



Phosphatidsäure (Salz: **Phosphatidat**)

→ bildet das Grundgerüst der Phospholipide

Phospholipide sind aus **Glycerinphosphat**, **Fettsäuren** & **Rest** aufgebaut:

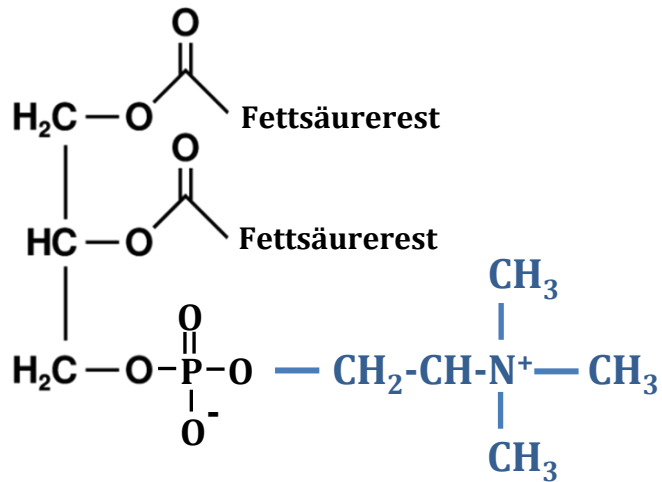


Phosphatidylethanolamin



Ethanolamin

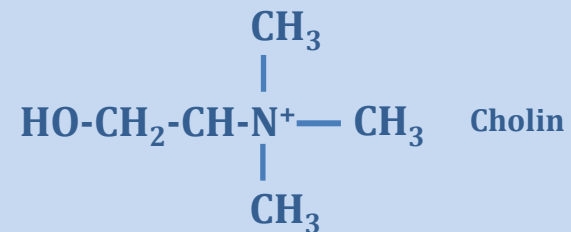
Phospholipide sind aus **Glycerinphosphat**, **Fettsäuren** & **Rest** aufgebaut:



Phosphatidylcholin (= **Lecithin**)

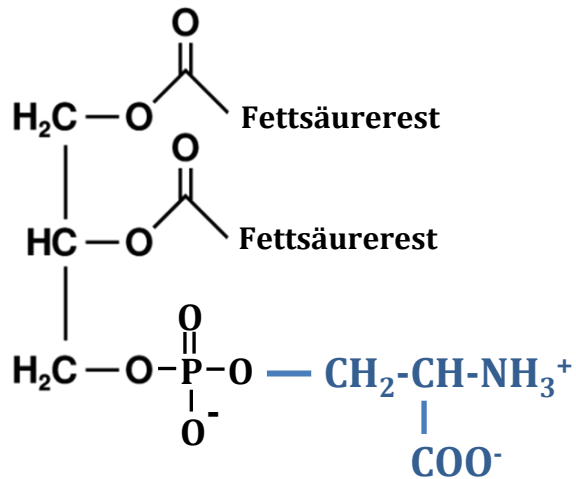


Ethanolamin



Cholin

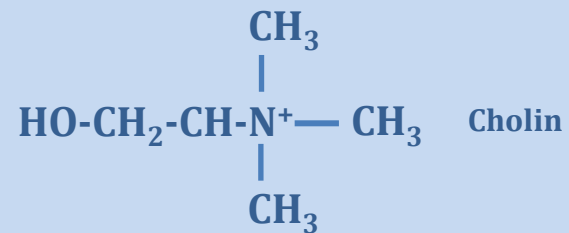
Phospholipide sind aus **Glycerinphosphat**, **Fettsäuren** & **Rest** aufgebaut:



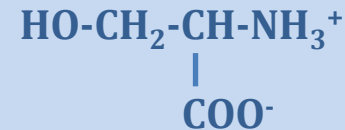
Phosphatidyl**serin**



Ethanolamin

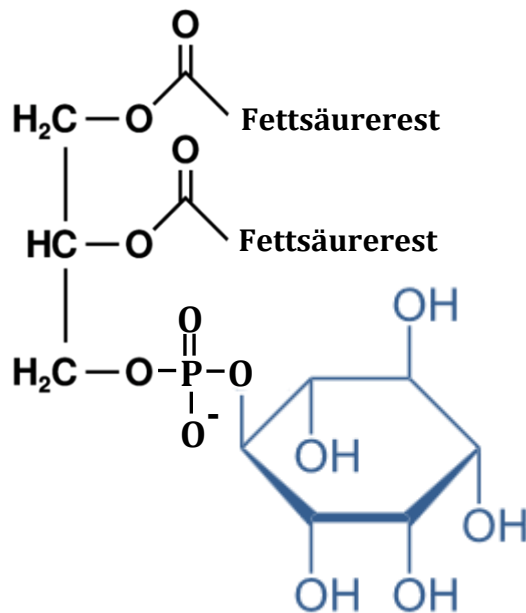


Cholin



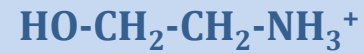
Serin

Phospholipide sind aus **Glycerinphosphat**, **Fettsäuren** & **Rest** aufgebaut:

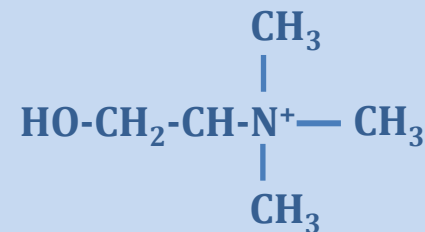


Phosphatidylinositol

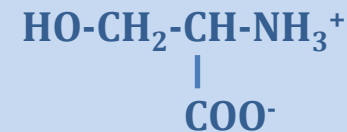
→ Vorläufer wichtiger *second messenger* (IP3)



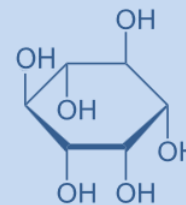
Ethanolamin



Cholin

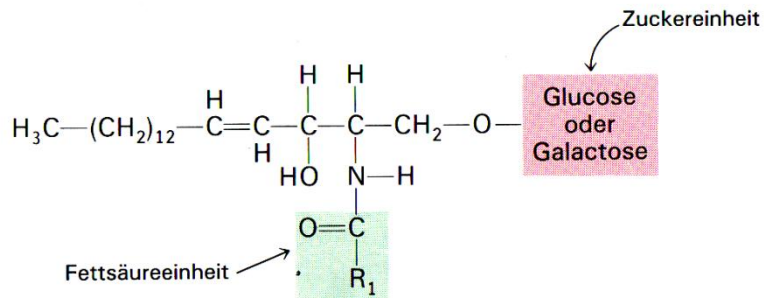
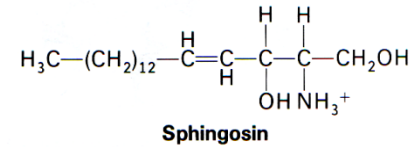
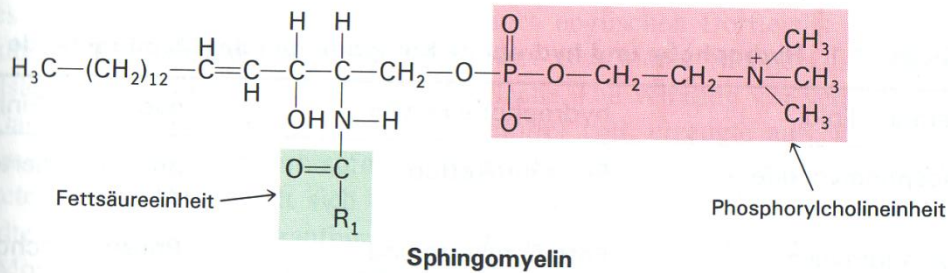


Serin



Inositol

Sphingolipide sind aus **Sphingosin**, **Fettsäuren** & einem **Rest** aufgebaut:



Cerebrosid (ein Glykolipid)

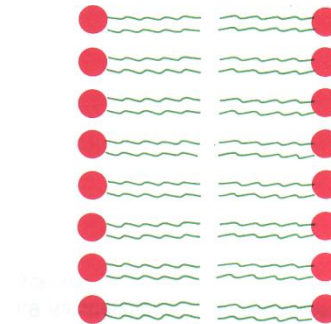
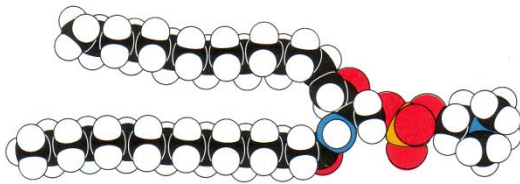
Biologische Membranen

Funktionen biologischer Membranen

- Abgrenzung von der Umgebung (Plasmamembran)
- Hochselektive Permeabilitätsschranken
- Enthalten Transportsysteme (Pumpen und Kanäle)
- Abgrenzung von Zellorganellen bei Eukaryonten (Mitochondrien)
- Informationsfluß (Rezeptoren z.B. für Hormone)

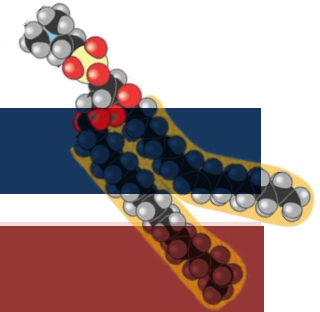
Merkmale biologischer Membranen

- Membranen sind blattartige Strukturen (Dicke zwischen 6 und 10 nm)
- Membranen bestehen aus Lipiden und Proteinen
- Membranlipide (hauptsächlich Phospholipide) sind amphiphile Moleküle, die spontan Lipiddoppelschichten ausbilden



- Membranen sind flüssige Strukturen
- Spezifische Proteine vermitteln spezielle Membranfunktionen als Pumpen, Kanäle, Rezeptoren, Enzyme
- Membranen sind elektrisch polarisiert (Membranpotential)

Übersicht über die Stoffklasse der **Lipide**...



aus Acetyl – CoA (2 C – Block) Einheiten

Fettsäuren

FS + Glycerol

Triacylglycerin
(Neutralfett)

Phospholipide

FS + Sphingosin

Ceramid

Cerebroside

Ganglioside

Fettsäure: Arachidonsäure

Prostaglandine
Prostacycline
Thromboxane

Leukotriene

Isopren

Ubichinone

(10 Isopren-
Einheiten)

Dolichole

(17-21
Isopren-
Einheiten)

**Fettlösliche
Vitamine**

Vitamin A
Vitamin E
Vitamin K

Cholesterol (=Cholesterin)

**Steroid-
hormone**

Glucocortikoide

Mineralocortikoide

Gallensäuren

**Fettlösliche
Vitamine**

Vitamin D

Cholesterol (Cholesterin)

- Bestandteil von Membranen
- Steroidhormone – Glucocorticoide, Mineralocorticoide, Gestagene, Androgene und Östrogene
- Gallensäuren
- Vitamin D (Calcitriol)

Wo stammt das Cholesterol her ?

1. Aus der Nahrung
2. Aus der endogenen Biosynthese in Leber und Darm

Nahrungscholesterol verringert die endogene Biosynthese durch Verringerung der Aktivität des Schrittmacher-Enzyms

Zellen außerhalb von Leber und Darm erhalten ihr Cholesterol aus dem Plasma, wo es in Form von LDL-Lipoproteinen transportiert wird.

Die Aufnahme in die Zellen erfolgt über den LDL-Rezeptor, dessen genetischer Mangel zu Hypercholesterinämie führt.

Cholesterol-Biosynthese

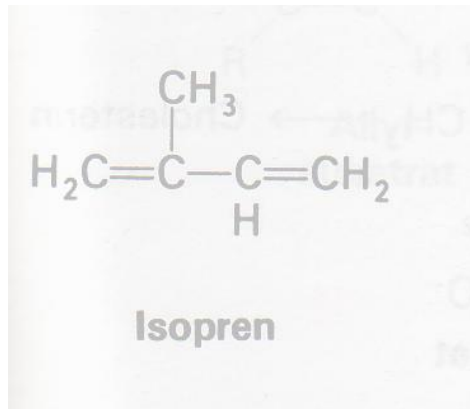
Acetat $\longrightarrow$ Isopren $\longrightarrow$ Squalen $\longrightarrow$ Cholesterol

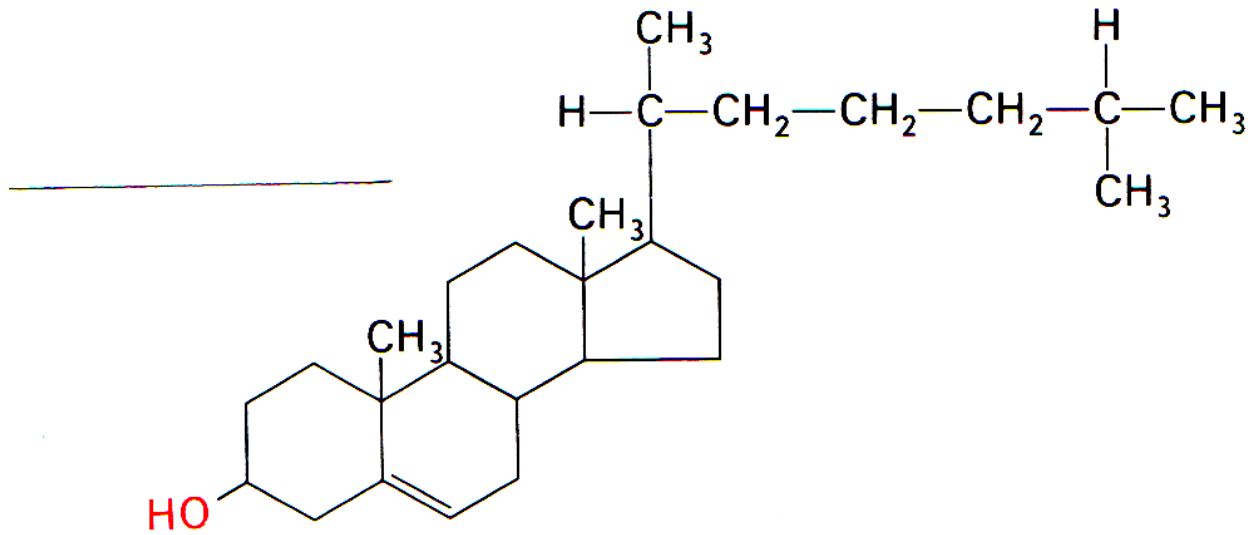
C₂

C₅

C₂₀

C₂₇





Cholesterin

8 asymmetrische C-Atome

256 Stereoisomere

Bei der Biosynthese entsteht nur **ein** Stereoisomer !

Cholesterol

Steroidhormone

Östrogene (Estradiol / Estratriol)
Gestagene (Progesteron)
Androgene (Testosteron)

Glucokortikoide

beeinflussen den Zuckerhaushalt

z.B. Cortisol

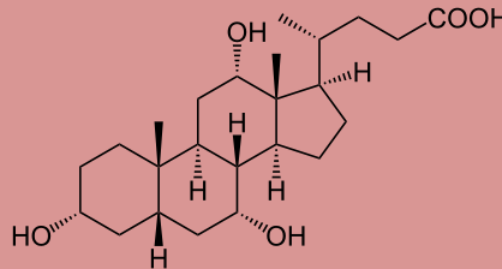
Mineralokortikoide

beeinflussen den
Elektrolythaushalt

z.B. Aldosteron

Gallensäuren

z.B. Cholsäure

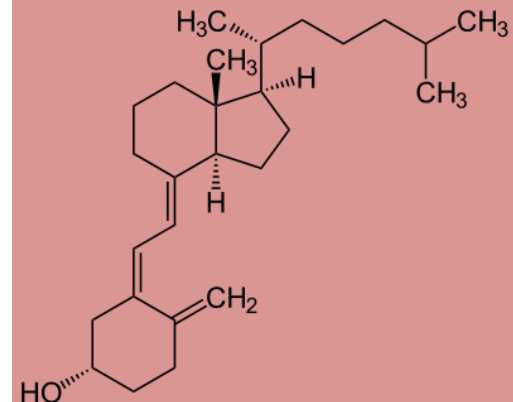


→ Emulgierung von Fettsäuren im Duodenum

→ Als Micellen leichter resorbierbar

Fettlösliche Vitamine

Vitamin D
(Colecalciferol)



→ Umwandlung zu Calcitriol
(Sonnenlicht !)

Lipidstoffwechsel

Lipide sind aufgrund ihrer hohen Energiedichte ideale Energiespeicher. Leber, Herz und der arbeitende Skelettmuskel beziehen 50 % Ihres Energiebedarfs aus der β -Oxidation von Fettsäuren.

Wie lange hält der Energievorrat bei geringer Belastung, z.B. für den Winterschlaf ?



Energiebedarf bei geringer Belastung:

ca.8400kJ pro Tag

Glykogen in Muskel & Leber	400g	8000 kJ	ein Tag
Proteine in Muskulatur	je nach Trainingszustand	100 000 kJ	11 Tage
Lipide in Fettgewebe	12% des KG, davon 95% Triacylglyceride	400 000 kJ	47 Tage

Wie werden gespeicherte Triacylglycerine mobilisiert ?

Hormonaktivierte Lipasen:

Adrenalin

Noradrenalin

Glucagon

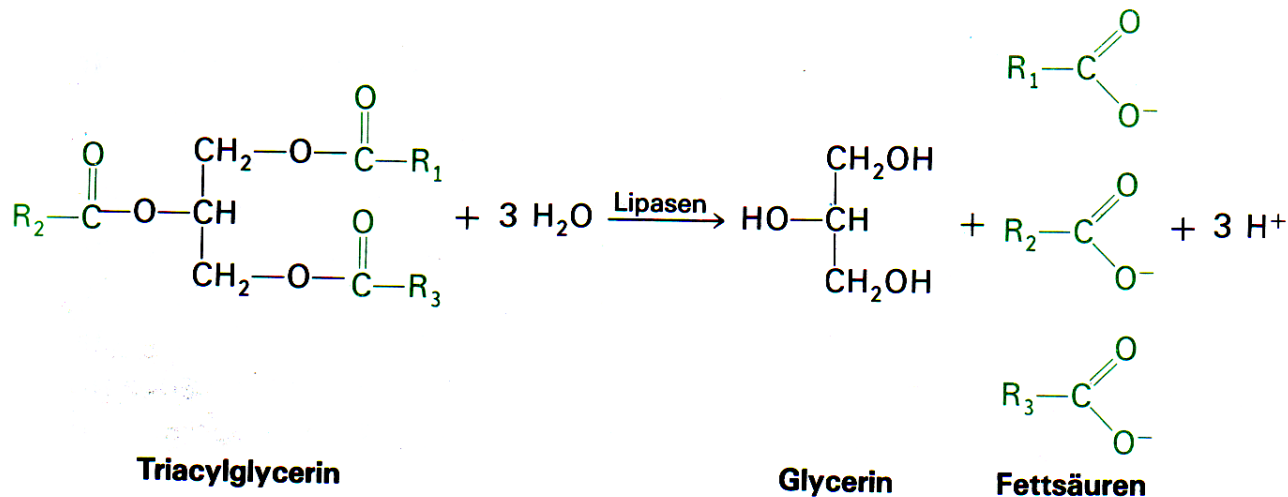
ACTH



lipolytisch



24.2 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Fettzelle. (Aus Kessel, R.G.; Kardon, R.H. *Tissues and Organs*. © 1979 bei Freeman.)



Was geschieht mit den
Nahrungslipiden ?

Verdauung und Resorption von Lipiden:

- Durch **Lipasen (Pankreas)** entstehen im intestinalen Lumen....

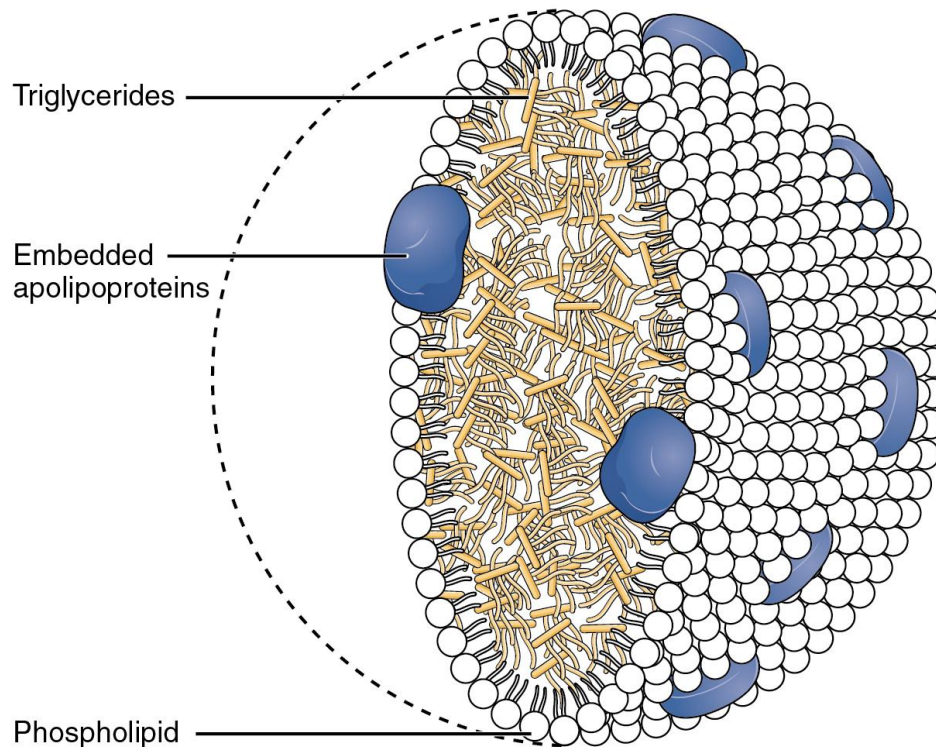
...freie Fettsäuren

...Monoacylglycerine

- Durch emulgierende Wirkung des **Gallensaftes** entstehen **Micellen**, die weitere Lipide und fettlösliche Vitamine einschließen.
- Zerfall der Micellen am Bürstensaum der Mukosa und passive oder Carrier-vermittelte **Resorption**

- **Re-Veresterung** von Monoacylglycerinen und Fettsäuren in Mukosazellen
- Exocytose von **Chylomikronen**
- Transport in **Lymphgefäßen** und Ductus thoracicus ins Blut
- Transport zu Fettgewebe und Leber

Transport von hydrophoben Neutralfetten (**Triacylglycerinen**) im Blut durch entsprechende Verpackung...

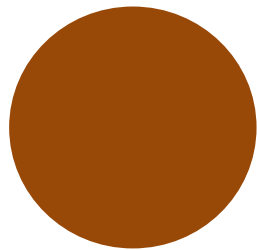


Chylomikronen, eine Form der Lipoproteine

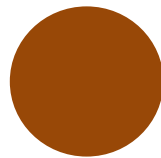
Apolipoproteine: Solubilisierung der Lipide und Signal für den Transport zu bestimmten Zellen

Transport von hydrophoben Neutralfetten (**Triacylglycerin**) im Blut durch entsprechende Verpackung...

- Geringer Anteil an freien **Fettsäuren** wird im Blut an **Albumin** gebunden.
- Alle anderen Lipide des Blutplasmas werden als **Lipoproteine** verpackt:



Chylomikron



VLDL
*very low
density
lipoprotein*



IDL
*intermediate
density
lipoprotein*



LDL
*low density
lipoprotein*



HDL
*high
density
lipoprotein*

Chylomikron	VLDL	IDL	LDL	HDL
80-1200 nm	28-80	25-30	19-25	6-11
0,95 g/ml	<1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	> 1,063
Anteil an Triacylglyceriden				
86 %	55 %		6 %	4 %
Anteil an Phospholipiden				
7 %	18 %		22 %	34 %
Anteil an Protein				
2 %	8 %		22 %	42 %
Anteil an Cholesterin/-ester				
5 % Nahrung	19 %		50 %	19 %

Was geschieht mit den Lipoproteinen im Blut ?

- Die Triacylglycerine der Chylomikronen werden durch Lipoprotein-Lipasen in der Auskleidung der Blutgefäße peripherer Organe hydrolysiert (Brennstoff oder Synthesevorstufen).
- Die cholesterinreichen Restpartikel werden von der Leber aufgenommen.
- Die von der Leber nicht benötigten Triacylglycerine und Cholesterin werden in Form von VLDL an das Blut abgegeben.
- In den Gefäßwänden erfolgt erneut ein Abbau von Triacylglycerinen, der cholesterinreiche Rest wird als IDL bezeichnet.
- IDL werden teilweise von der Leber aufgenommen und teilweise zu LDL umgewandelt, die als wichtigste Carrier für Cholesterin zu peripheren Organen dienen.
- HDL nehmen Cholesterin auf, das von abgestorbenen Zellen an das Blut abgegeben wird. Nach Veresterung wird das Cholesterin an VLDL oder LDL weitergegeben.

Wie werden Fettsäuren abgebaut ?

....durch β -Oxidation

Die β -Oxidation findet im Mitochondrium statt !



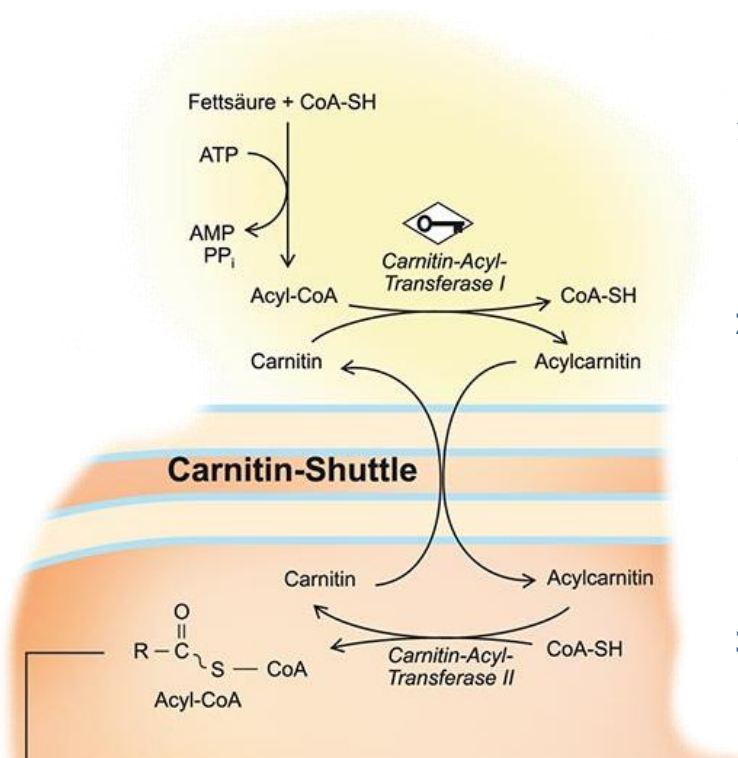
Aber wie kommen die Fettsäuren dorthin?

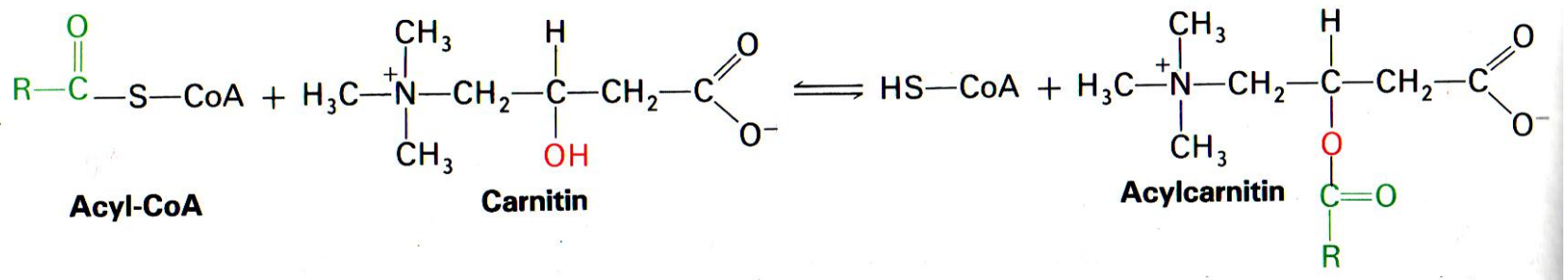
1. Koppeln der abzubauenen Fettsäuren an Coenzym A

2. Zwischenlagerung auf Carnitin

.... und Translokation ins Mitochondrium

3. Wieder zurück auf Coenzym A





Reaktionsschritte der β -Oxidation

1

Dehydrierung
→ Alken

2

Hydratation
→ Alkohol

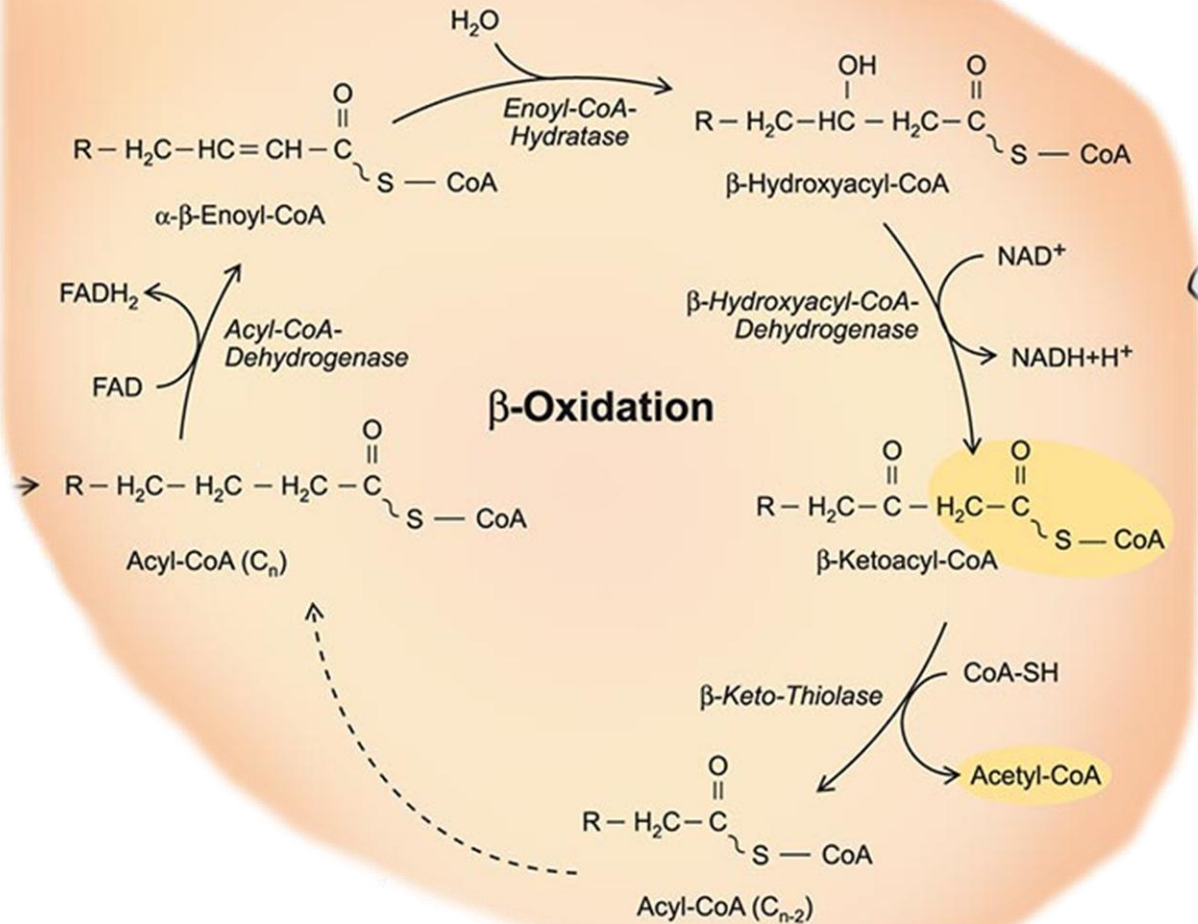
3

Dehydrierung
→ Keton

4

Thiolyse

Wiederholung bis nur noch
Acetyl-CoA übrig bleibt



Energiebilanz der β -Oxidation

Beispiel: Vollständige Oxidation von Palmitat (C16)

- pro Reaktionszyklus entstehen je ein Molekül FADH_2 , NADH und Acetyl-CoA
- Der Abbau von Palmityl-CoA erfordert 7 Reaktionszyklen
- Stöchiometrie:



Pro NADH : $2,5 \text{ ATP} = 17,5$

Pro FADH_2 : $1,5 \text{ ATP} = 10,5$

Oxidation von Acetyl-CoA im Citratzyklus: $10 \text{ ATP} = 80$

108

Aktivierung des Palmitats:

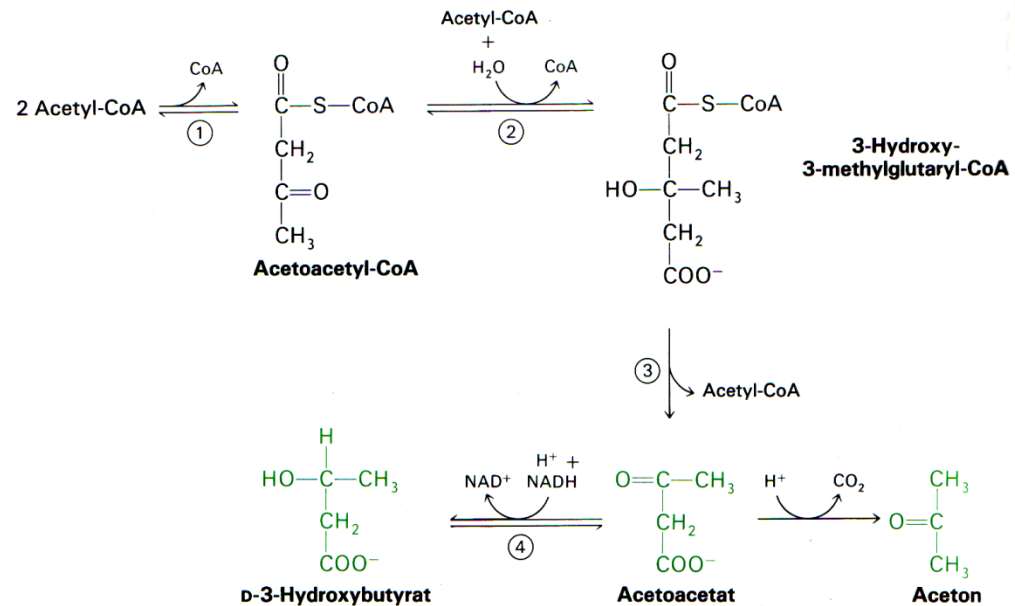
- 2

106 ATP

Metabolismus: Was passiert bei vorherrschendem Fettabbau (Hungerzustand, Diabetes mellitus) ?

- Oxalacetat wird verwendet, um über die Gluconeogenese Glucose zu synthetisieren
- Oxalacetat fehlt für den 1. Schritt des Citratzyklus
- Acetyl-CoA wird zu Ketonkörpern umgewandelt

Ketogenese (vorwiegend in der Leber) :



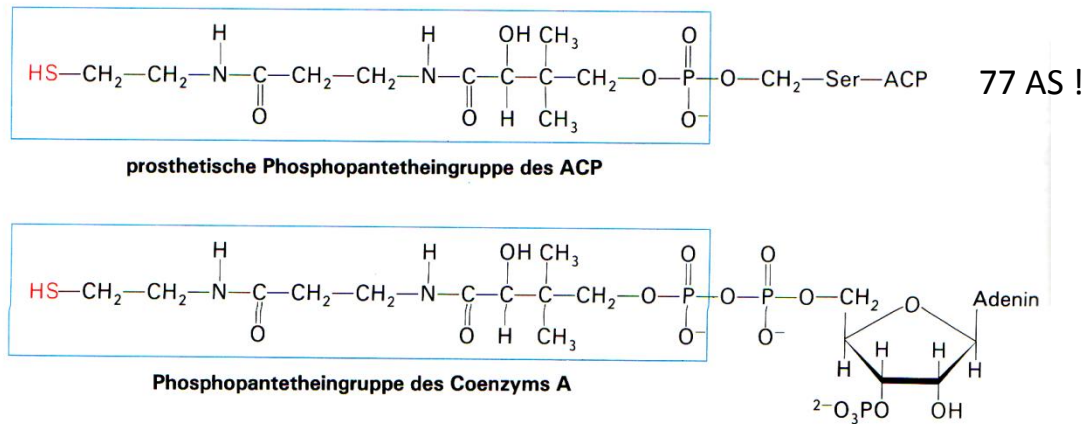
3-Hydroxybutyrat und Acetoacetat können als Brennstoffe verwendet werden (Herzmuskel, Niere). Im Hungerzustand kann auch das Gehirn Acetoacetat verwenden.

....und wie werden Fettsäuren
synthetisiert ?

Synthese und Abbau von Fettsäuren erfolgen auf getrennten Wegen

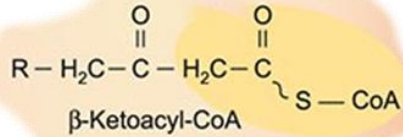
- Synthese im Cytosol, Abbau in der mitochondrialen Matrix
- Die Zwischenprodukte der Synthese sind an ein Acylcarrierprotein (ACP) geknüpft, die des Fettsäureabbaus an Coenzym A
- Die Enzyme der Synthese sind in einer einzigen Polypeptidkette zusammengefaßt (Fettsäure-Synthase), die Abbauenzyme sind nicht assoziiert
- Die Kettenverlängerung erfolgt durch C-2-Einheiten, die von Acetyl-CoA stammen, aber als Malonyl-CoA eingeschleust werden
- Bei der Fettsäuresynthese tritt **NADPH** als Reduktionsmittel auf, beim Abbau sind NAD und FAD die Oxidationsmittel

Fettsäuren werden durch ein Acylcarrierprotein (ACP) aktiviert :

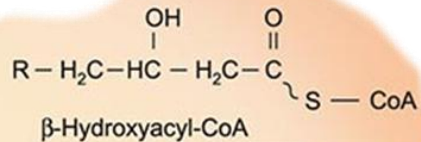


β-Oxidation

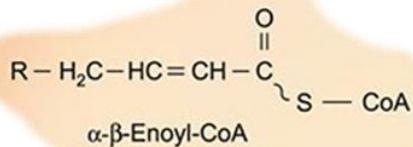
Thiolyse



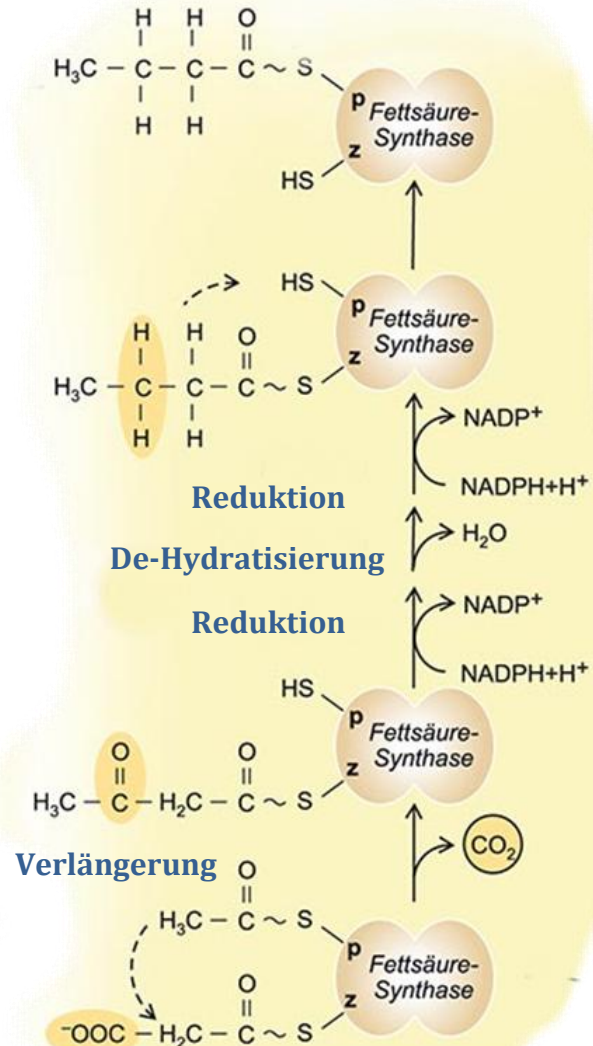
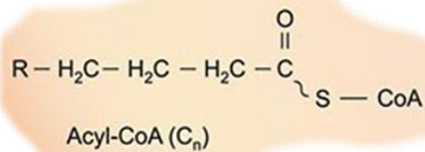
Oxidation



Hydratisierung

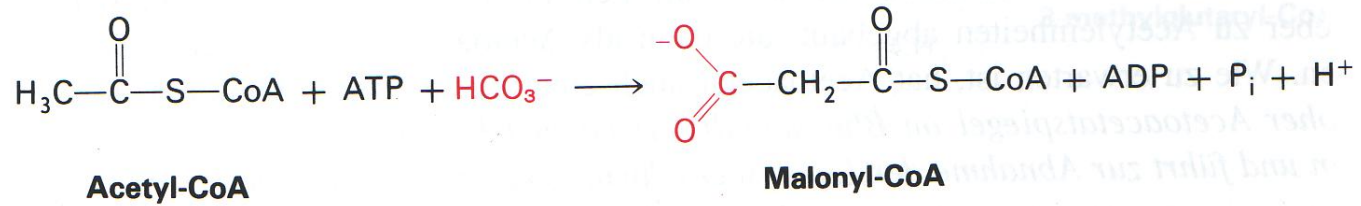


Oxidation

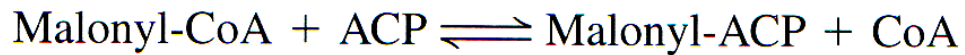


Fettsäuresynthese

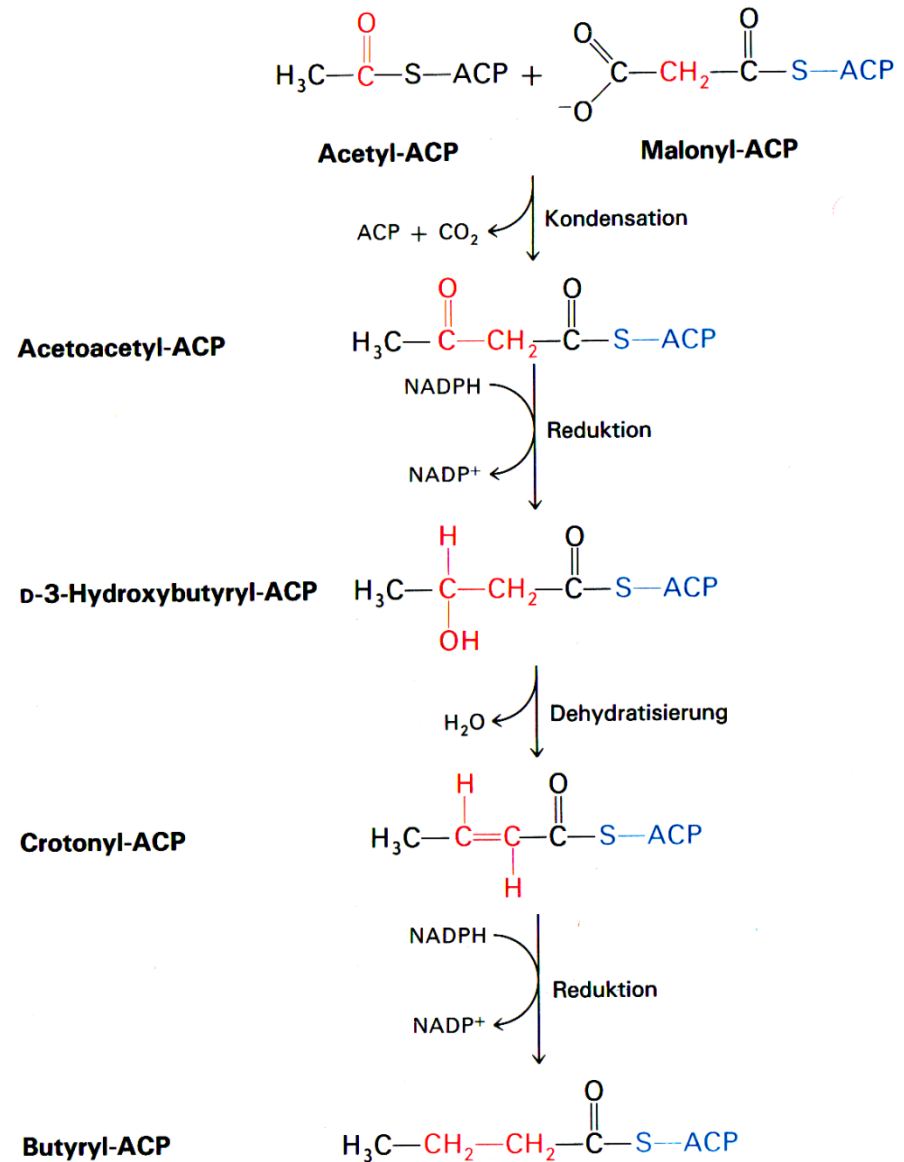
Entstehung von Malonyl-CoA:



Verlängerungsphase:

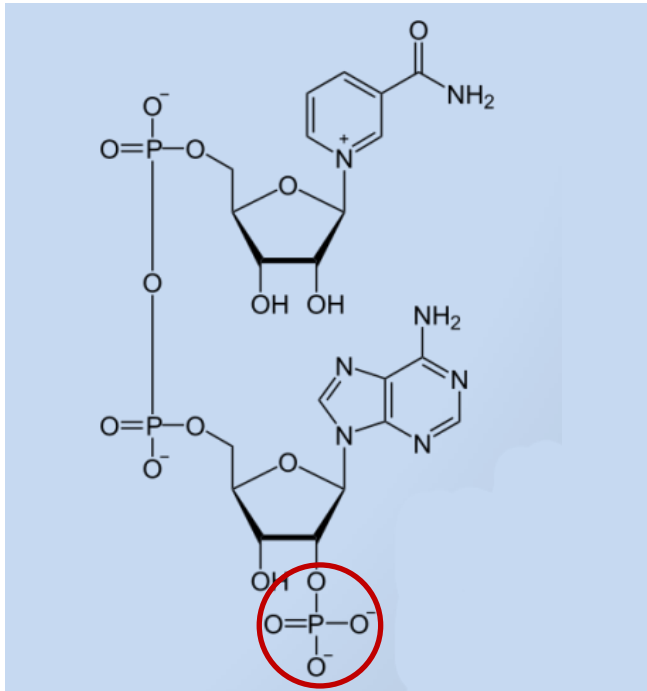


Reaktionsfolge der Fettsäuresynthese:





NADPH – wo kommt das her?



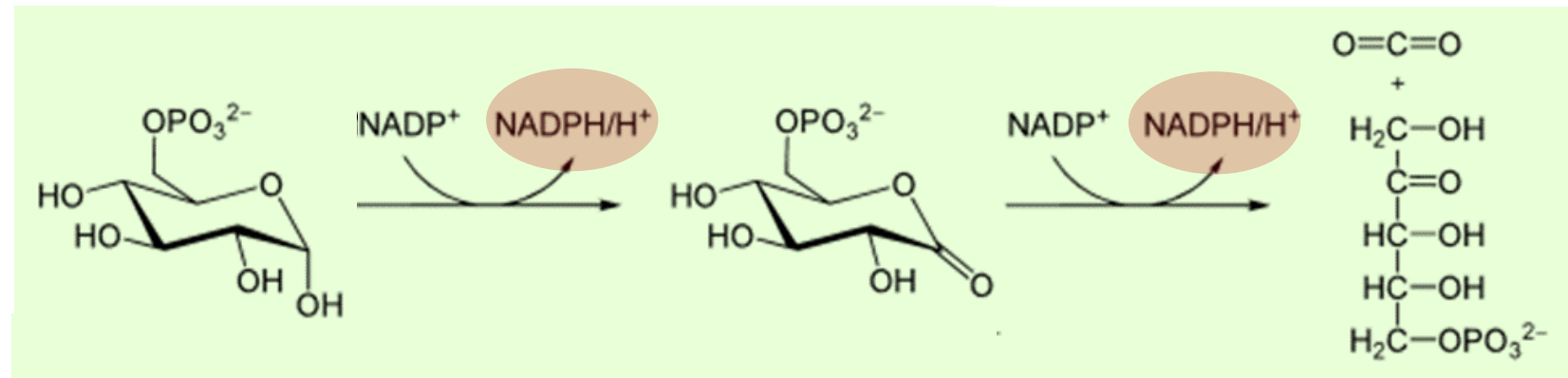
Einige der Elektronen hohen Potentials aus den Brennstoffmolekülen werden nicht zur ATP-Erzeugung genutzt, sie müssen als Reduktionsäquivalente für Biosynthesen erhalten bleiben

Ein alternativer Weg des Glucose-6-phosphats: Der Pentosephosphatzyklus (PPZ)

Der Pentosephosphatzyklus

- Findet im Cytosol statt
- Liefert NADPH für reduktive Biosynthesen
- Erzeugt Ribose-5-phosphat (für RNA, DNA, Nucleotid-Coenzyme)
- Ist besonders aktiv im Fettgewebe

Der **Pentosephosphatweg** als NADPH/H⁺ Lieferant



Glucose
-6-
Phosphat

6-Phospho-
Glucono-
lacton

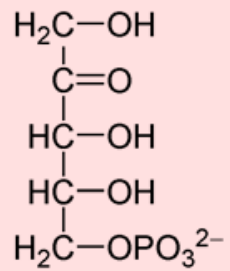
Ribulose
-5-
Phosphat

Glucose-6-
Phosphat-
DH

6-Phospho-
Gluconat-
DH

Oxidation

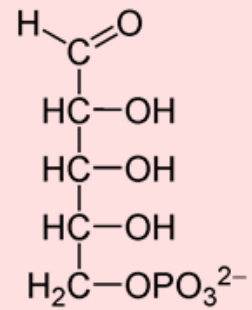
Oxidative Decarboxylierung



C₅

Ribulose-5-phosphat

Isomerisierung
durch die
Pentose-5-
phosphat-
Isomerase

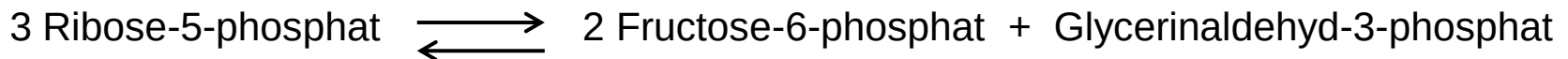


C₅

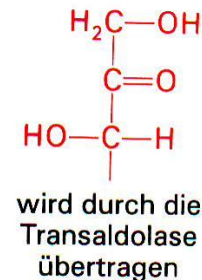
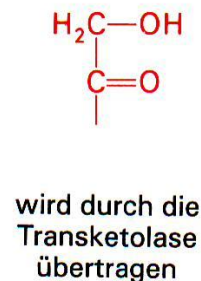
Ribose-5-phosphat

Da manche Zellen wesentlich mehr NADPH als Ribose brauchen (z.B. Erythrozyten), besteht im nicht-oxidativen Zweig des PPZ die Möglichkeit, Ribose-5-phosphat in Zwischenstufen der Glykolyse umzuwandeln.

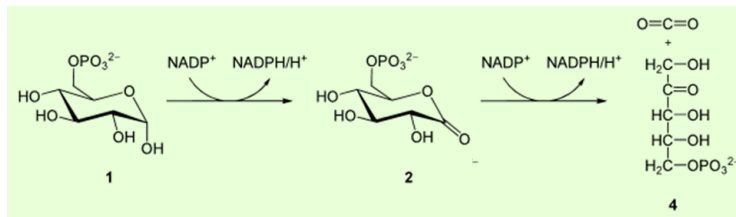
Nettogleichung:



Diese Umwandlung geschieht durch sukzessive Übertragung von C₂- und C₃-Einheiten durch Transketolase und Transaldolase:



Oxidativer Teil: (irreversibel)



- 1 Glucose-6-phosphat
- 2 6-Phosphogluconsäure (als Lacton)
- 4 Ribulose-5-phosphat

Nicht-oxidativer Teil: (reversibel)

