

Fettsäurebiosynthese



Inhalt

- Fettsäuren
- Triacylglyceride
- FS-Biosynthese und einzelne Schritte

Fettsäuren

- Lange CH-Ketten mit einer endständigen Carboxylgruppe
- 3 Gruppen:
 - > gesättigte FS
 - > einfach ungesättigte FS
 - > mehrfach ungesättigte FS

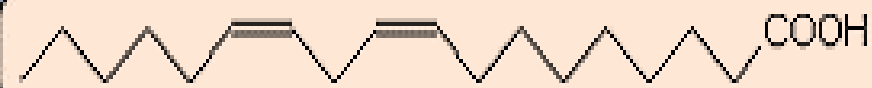
Palmitinsäure
(16:0)



Ölsäure
(18:1)



Linolsäure
(18:2)



4 physiologische Eigenschaften

1. Bausteine von Phospholipiden und Glykolipiden
2. Modifizieren durch kovalente Bindung die Proteine
3. Brennstoffmoleküle
(Triacylglyceride)
4. Hormone und Botenstoffe

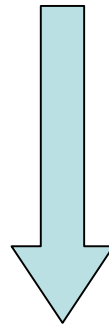
Triacylglyceride

- ungeladene Ester des Glycerins
- hochkonzentrierte Speicher für Stoffwechselenergie
- aus TAG mobilisierte FS werden oxidiert um den Energiebedarf der Zelle/des Organismus zu decken
- bei Säugern hauptsächlich im Cytoplasma der Fettzellen gespeichert (Adipocyten)

Potentielle Energie aus TAG im Vergleich zu Proteinen oder Kohlenhydraten

- TAG's liegen in reduzierter Form vor
- unpolar
- werden in fast wasserfreier Form gespeichert

- Proteine und Kohlenhydrate sind polar
- stark hydratisiert



1g wasserfreies Fett speichert über sechsmal mehr Energie als 1g hydratisiertes Glycogen!!!

FS-Biosynthese

einzelne Schritte

Entscheidender Schritt

- irreversible Carboxylierung von Acetyl-CoA zu Malonyl-CoA  „Schrittmacherreaktion“

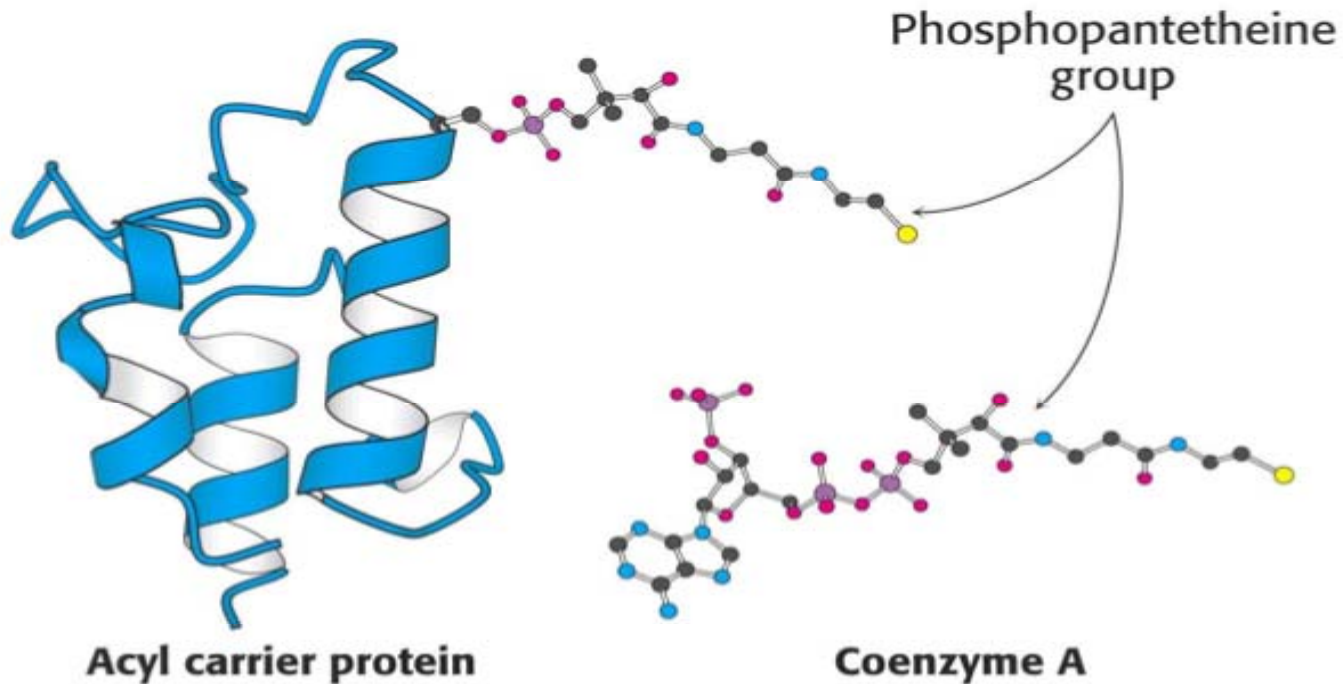


- katalysiert von **Acetyl-CoA-Carboxylase** und angetrieben durch ATP
- Dieses Enzym ist das wesentliche Regulationsenzym für den Fettsäurestoffwechsel

Acyl-Carrier-Proteine

- Zwischenprodukte liegen gebunden an **ACP** vor:

Phosphopantetein



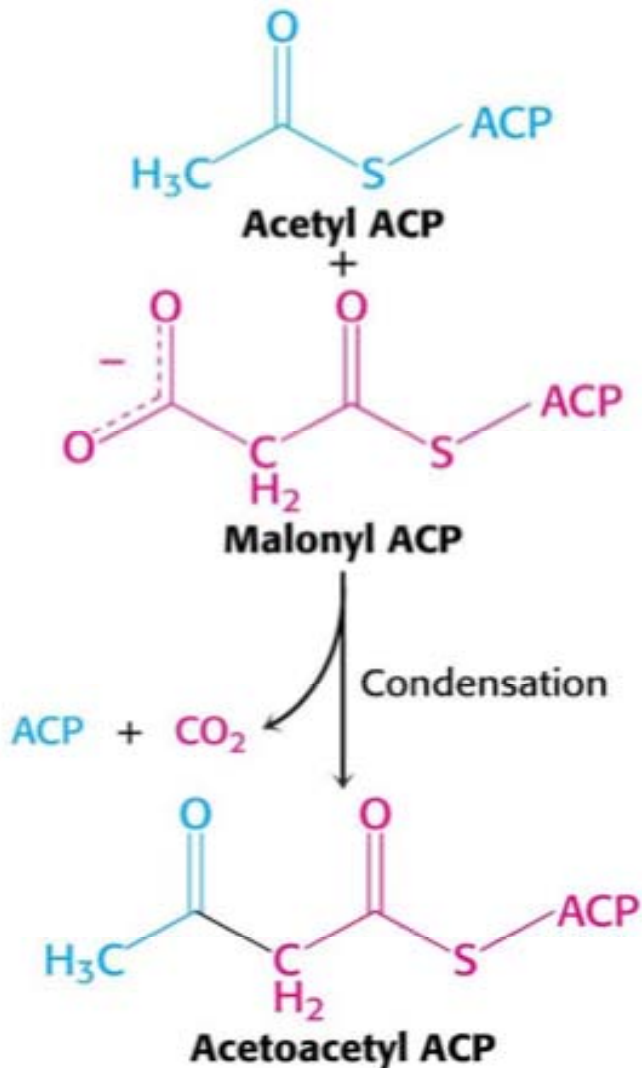
ACP

- > einzelne Polypeptidkette
aus 77 Aminosäuren
- > kann betrachtet werden
als „Makro-CoA“

Verlängerungszyklus in der FS-Biosynthese

- Verlängerungsphase beginnt mit Bildung von Acetyl-ACP und Malonyl-ACP katalysiert durch **Acetyl- und Malonyl-Transacylase**
- Acetyl-ACP und Malonyl-ACP kondensieren zu Acetacetyl-ACP katalysiert durch **Acyl-Malonyl-ACP-kondensierendes Enzym**

Kondensation

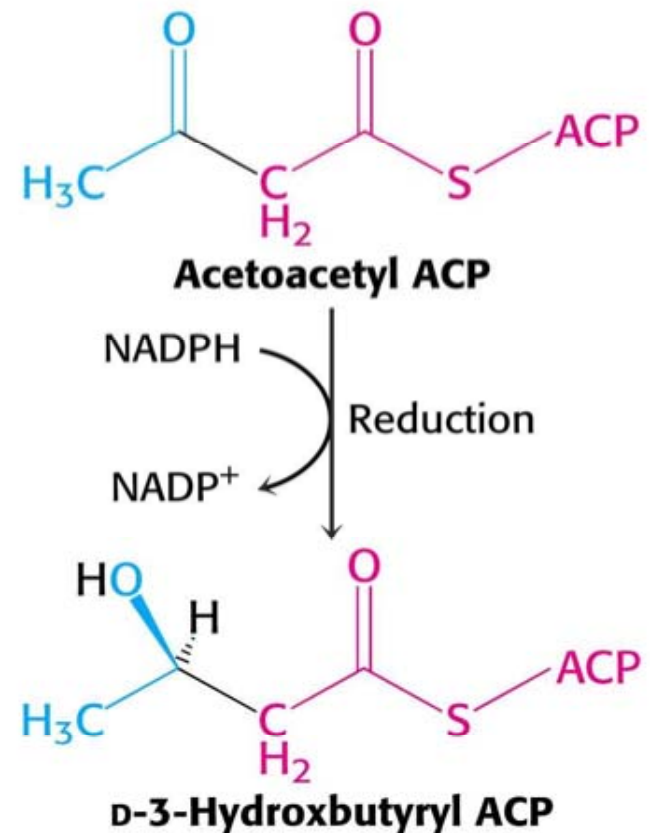


- C₄-Kette setzt sich zusammen aus C₂- und C₃-Kette
- CO₂ wird abgespalten

Verlängerungszyklus

- 3 Schritte um Ketogruppe der Acetyl-Einheit zu einer Methylgruppe zu reduzieren:

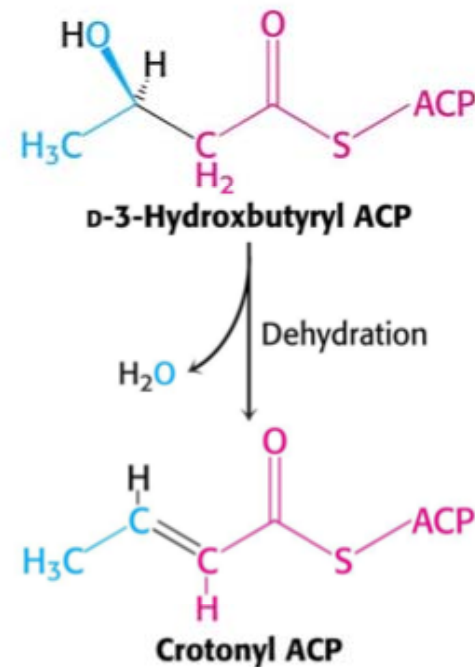
1. Reduktion von Acetacetyl-ACP zu **D-3-Hydroxybutyryl-ACP**



Verlängerungszyklus

2. **Crotonoyl-ACP**
durch H₂O-
Abspaltung
(trans- Δ^2 -Enoyl-
ACP)

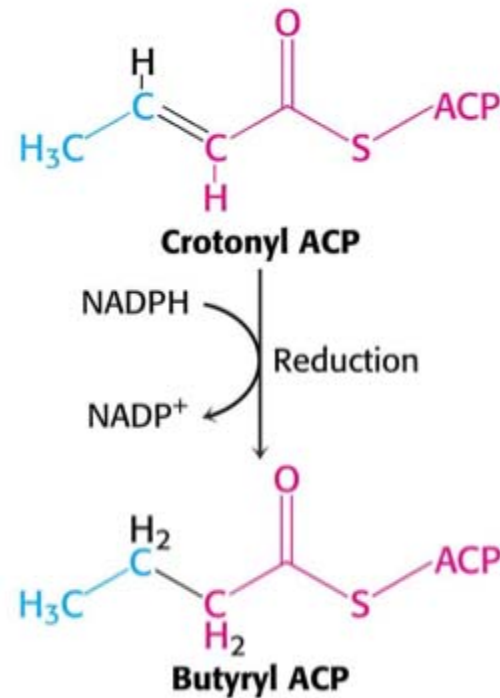
2.Schritt



Verlängerungszyklus

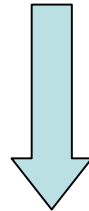
3. Schritt

3. Reduktion von
Crotonoyl-ACP zu
Butyryl-ACP
Katalysator:
**Enoyl-ACP-
Reduktase**



Verlängerungszyklus

1. **Butyryl-ACP** kondensiert mit **Malonyl-ACP** zu **C₆-β-Ketoacyl-ACP**
2. Reduktion
3. H₂O-Abspaltung
4. Reduktion



C₆-Acyl-ACP

FS-Synthese bei Eukaryoten

- Grundlegende Reaktionen bei E. coli und Eukaryoten sind gleich
- Unterschied liegt bei **Synthase-Struktur:** bei Eukaryoten sind einzelne Enzyme in einer großen Polypeptidkette zusammengefasst
- Die Synthase ist ein Dimer aus identischen 260-kd-Untereinheiten
- man differenziert 8 verschiedene katalytische Zentren an einer Kette die in 3 Domänen gefaltet sind:

Tierische Fettsäure-Synthase

1. Domäne:

Einheit für Substrateintritt und Kondensation

(Acetyl-Transferase, Malonyl-Transferase, β -Ketoacyl-Synthase)

2. Domäne:

Reduktionseinheit

(ACP, β -Ketoacyl-Reduktase, Dehydratase, Enoyl-Reduktase)

3. Domäne:

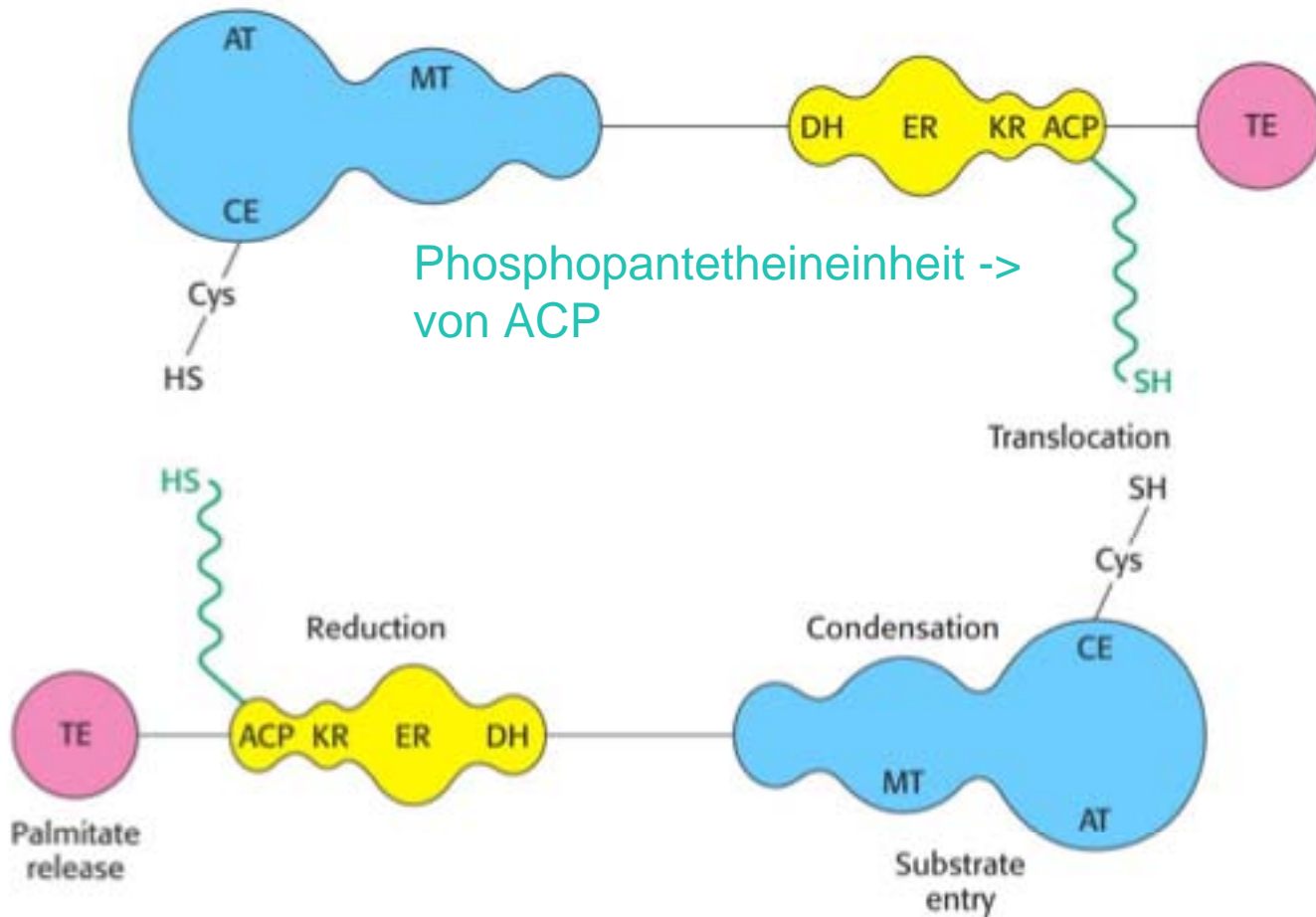
Einheit für Palmitatfreisetzung

(Thioesterase)

Tierische Fettsäure-Synthase

- viele eukaryotische Enzymkomplexe sind multifunktionelle Proteine in denen mehrere Enzyme in einer Kette kovalent verknüpft sind
 - > stabiler als nicht kovalent verknüpfte Komplexe
 - > koordinierte Synthese der Enzyme
 - > Zwischenstufen werden von einem aktiven Zentrum zum anderen weitergereicht ohne das Aggregat verlassen zu müssen
- erhöht Wirkungsgrad des gesamten Prozesses !!!

Die Fettsäuresynthese



Tierische Fettsäure-Synthese

beginnt mit...

1. Übertragung der Acetylgruppe des Acetyl-CoA auf den Serinrest im aktiven Zentrum der Acetyl-Transferase
2. Übertragung des Acetylrestes auf Schwefelatom eines Cysteinrestes im aktiven Zentrum des kondensierenden Enzyms
3. Malonylgruppe des Malony-CoA wird auf den Serinrest im aktiven Zentrum der Malonyl-Transferase übertragen;
anschließend gelangt sie auf das Schwefelatom der Phosphopantetheingruppe des ACP der anderen Kette

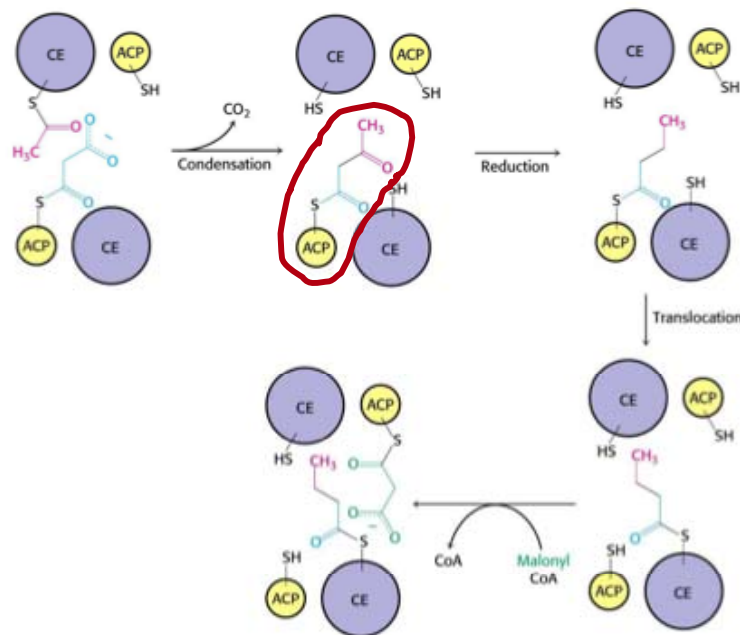
Tierische Fettsäure-Synthese

Verlängerungszyklus

Beginnt mit der Reaktion von der Acetyleinheit am kondensierenden Enzym (KE) mit dem C₂-Teil der Malonyleinheit am ACP zum

Acetacetyl-S-Phosphopantetheinrest

Reaktionen der Fettsäuresynthese

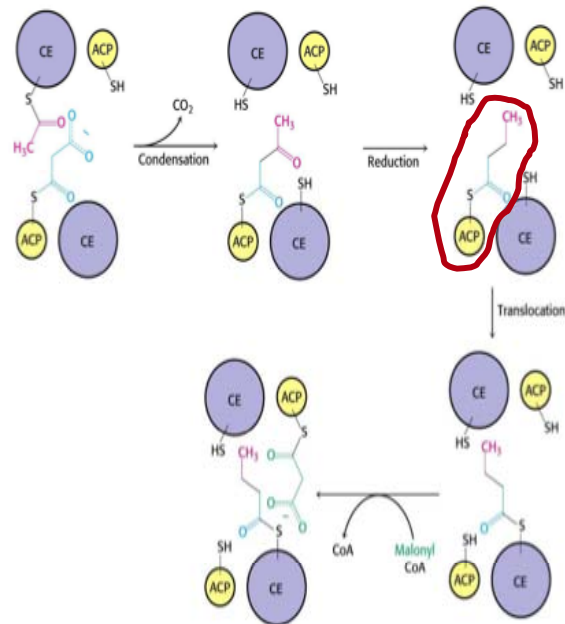


Tierische Fettsäure-Synthese

Verlängerungszyklus

Der Acetacetylrest wird übertragen auf die 2. Domäne der 2. Kette und zum **Butyrylrest** reduziert

Reaktionen der Fettsäuresynthese

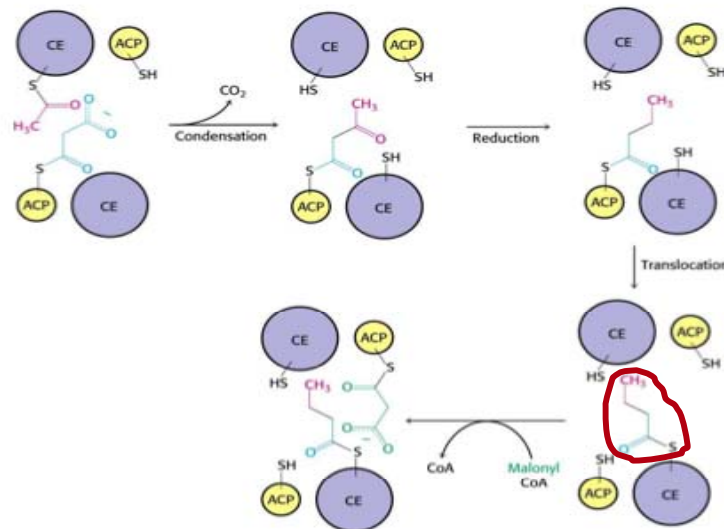


Tierische Fettsäure-Synthese

Verlängerungszyklus

Die gesättigte C₄-Kette wandert jetzt zum Schwefelatom des kondensierenden Enzyms

Reaktionen der Fettsäuresynthese



=> Synthese ist jetzt bereit für weitere Verlängerung!!!

Tierische Fettsäure-Synthese

Verlängerungszyklus

- Der Butyrylrest wird am KE mit der C2-Einheit einer neuen Malonyl-Gruppe am ACP verknüpft -> **C6-Einheit**
- nach 5 weiteren Kondensationen und Reduktionen entsteht ein **Palmitoylrest** (C16) am KE
- die Thioesterase von der 3. Domäne der anderen Kette hydrolysiert es zu **Palminat** => Verlängerungstopp!!!

Unterschiede zwischen Synthese und Abbau von Fettsäuren

Synthese

- im Cytosol
- Zwischenprodukte sind kovalent mit ACP verbunden
- Enzyme der höheren Organismen sind zusammengefasst in einer Polypeptidkette
-> **FS-Synthase**
- NADPH als Reduktionsmittel
- FS-Kette durch Addition von C_2 -Einheiten verlängert (aktivierter Donor: Malonyl-ACP)
- Verlängerung stoppt bei Palminat (weitere Verlängerung durch andere Enzymsysteme)

Abbau

- mitochondriale Matrix
- Zwischenprodukte an CoA gebunden
- Abbauenzyme sind nicht assoziiert
- NAD^+ und FAD als Oxidationsmittel

Stöchiometrie

