

Abb. 27.11 Umsetzung von Malat zu Pyruvat durch das Malat-Enzym im Rahmen der Bereitstellung von Acetyl-CoA. Über diesen Reaktionsweg wird 1 NADH in 1 NADPH "konvertiert".

### 27.3.5 Das Malat-Enzym als Quelle von NADPH für die Fettsäuresynthese

Als Malat-Enzym bezeichnet man eine besondere **Malat-Dehydrogenase des Zytosols**. Das Malat-Enzym katalysiert im Zytosol die Umwandlung von **Malat** in **Pyruvat** und liefert dabei unmittelbar NADPH.

Malat entsteht **im Zuge der Bereitstellung von Acetyl-CoA** für die Fettsäuresynthese (Abb. 27.11): Das aus den Mitochondrien exportierte **Citrat** wird im Zytosol in Acetyl-CoA und **Oxalacetat** gespalten. Letzteres wird mithilfe von NADH zu **Malat** reduziert. Das Malat wird anschließend unter Bildung von NADPH und **Pyruvat** vom Malat-Enzym oxidiert und decarboxyliert (Abb. 27.11). Das Pyruvat wird wieder von den Mitochondrien aufgenommen. Im Endeffekt wird also **1 NADH verbraucht** und **1 NADPH gebildet**. Das verbrauchte NADH entstammt überwiegend der Glykolyse, wodurch ebenfalls eine Abhängigkeit der Fettsäuresynthese vom Kohlenhydratstoffwechsel gegeben ist.

## 27.4 Lipogenese: Biosynthese der Triacylglycerine (TAG)

### 27.4.1 Reaktionsschritte der TAG-Synthese

TAG und Phospholipide haben grundsätzlich unterschiedliche Funktionen (Energiespeicher/Membranlipide). Gleichwohl sind die ersten Schritte ihrer Biosynthese identisch:

- Fettsäuren werden durch Reaktion mit Coenzym A zu Acyl-CoA aktiviert.
- Glycerin wird i. d. R. durch Bildung von Glycerin-3-phosphat aktiviert.
- Die Fettsäuren werden auf Glycerin-3-phosphat übertragen. Dabei entsteht als Zwischenprodukt Phosphatidsäure (= Glycerinphosphat, verbunden mit 2 Fettsäuren).

Die **Bildung des Acyl-CoA** wird von mehreren Acyl-CoA-Synthetasen katalysiert, die sich in ihrer Spezifität für verschiedene Fettsäuren unterscheiden. Die Synthetasen sind im ER und in der äußeren Membran der Mitochondrien lokalisiert. Im ersten Schritt reagieren die Fettsäuren mit ATP zu **Acyladenylylat** (Abb. 27.12a). Dabei wird Pyrophosphat (PP<sub>i</sub>) freigesetzt, das anschließend sofort zu zwei Phosphat-Ionen (P<sub>i</sub>) hydrolysiert wird. Von Acyladenylylat werden die **Fettsäuren auf Coenzym A übertragen**. Ein erheblicher Teil der Energie, die bei der Hydrolyse der Anhydridbindung des ATP freigesetzt wurde, ist nun in der energiereichen Thioesterbindung des Acyl-CoA gespeichert.

Zwei Wege führen zur **Bildung von Glycerin-3-phosphat** (Abb. 27.12b):

▪ **Dihydroxyacetonphosphat** (= Glyceron-3-phosphat, Zwischenprodukt der Glykolyse) kann von einer NADH-abhängigen Dehydrogenase zu Glycerin-3-phosphat reduziert werden.

- **Glycerin** kann mithilfe einer Glycerin-Kinase (= Glycerokinase) zu Glycerin-3-phosphat phosphoryliert werden.

#### MERKE

Der **geschwindigkeitsbestimmende Schritt** in der Synthese der TAG und der Phospholipide besteht in einer **Übertragung einer Fettsäure von Acyl-CoA auf die OH-Gruppe von Glycerin-3-phosphat in Position 1**. In der Regel wird dabei eine **langkettige gesättigte Fettsäure** (C 16:0, C 18:0) übertragen.

Die Reaktion wird von Glycerin-3-phosphat-Acyltransferasen katalysiert, die sich wiederum sowohl im ER als auch in der mitochondrialen Außenmembran nachweisen lassen. Das Reaktionsprodukt wird als **Lysophosphatidsäure** bzw. als **Lysophosphatidat** bezeichnet (Abb. 27.13).

Acyltransferasen mit einer Spezifität für Lysophosphatidsäure katalysieren anschließend die **Veresterung der OH-Gruppe in Position 2**. In diesem Schritt wird meist Ölsäure (C 18:1 n-9) oder eine andere **ungesättigte Fettsäure** übertragen. Das Reaktionsprodukt ist die **Phosphatidsäure** bzw. das **Phosphatidat**, aus dem je nach Bedarf TAG oder auch Phospholipide gebildet werden können.

Eine **Phosphatidat-Phosphatase** kann den Phosphatrest an Position 3 ablösen und damit die Bildung von **1,2-Diacylglycerinen** (engl. Diacylglycerol, DAG) katalysieren. Durch Übertragung einer weiteren Acylgruppe entstehen aus Diacylglycerinen die **Triacylglycerine** (TAG = Triglyceride, TG) (Abb. 27.13).

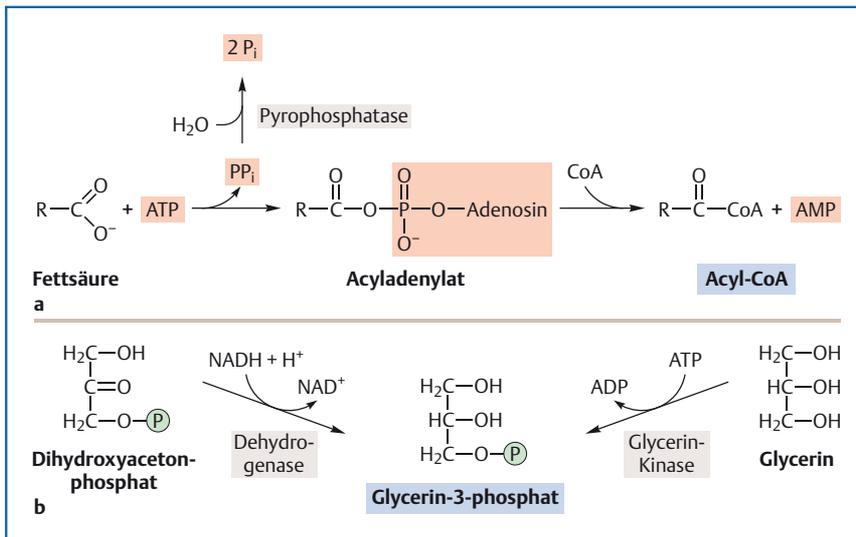


Abb. 27.12 Bereitstellung von Acyl-CoA (a) und Glycerin-3-phosphat (b), den Ausgangsverbindungen der TAG-Synthese.

a Acyl-CoA.

b Glycerin-3-phosphat.

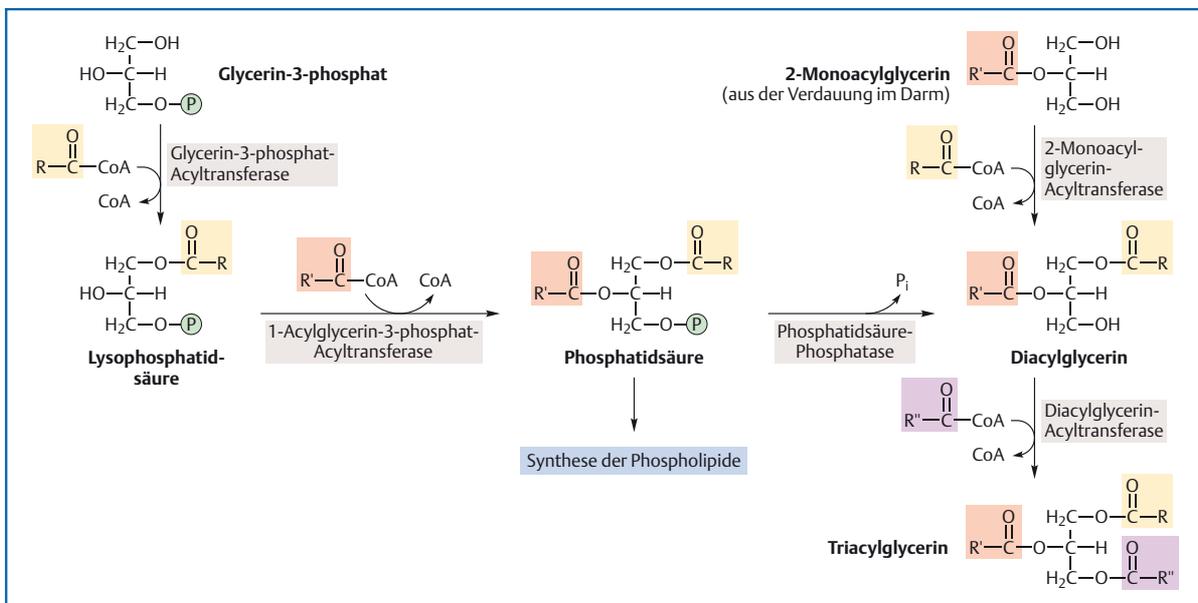


Abb. 27.13 Reaktionsschritte der TAG-Synthese. Glycerin-3-phosphat wird über mehrere Acyltransferase-Schritte in TAG überführt.

In Adipozyten werden die TAG in Form kleiner Fett-Tröpfchen im Zytosol gespeichert.

### 27.4.2 Regulation der TAG-Synthese

Die TAG-Synthese steht in den verschiedenen Organen in unterschiedlichen physiologischen Zusammenhängen und wird deshalb unterschiedlich reguliert:

- In der **Darmmukosa** werden aus den resorbierten 2-Monoacylglycerinen, aus freien Fettsäuren sowie teilweise auch aus freiem Glycerin abhängig vom Fettgehalt der Nahrung in großem Umfang TAG *resynthetisiert*. Auch in **Adipozyten** findet eine *Resynthese* statt: In den Fettgeweben werden die Lipoproteine (Chylomikronen und VLDL) des Blutes von der Lipoproteinlipase zu Glycerin und freien Fettsäuren hydrolysiert. Die freien Fettsäuren werden von den Adipozyten aufgenommen und zur Re-

synthese von TAG verwendet. Zudem kann in den Adipozyten aber auch eine erhebliche *Neusynthese* von Fettsäuren stattfinden. Diese wird bei Ausschüttung von **Insulin** massiv stimuliert. Insulin erleichtert über den Einbau von GLUT 4 in die Plasmamembran die Aufnahme von Glucose. Über den Abbau der Glucose wird im Zytosol das für die TAG-Synthese benötigte Glycerin-3-phosphat bereitgestellt. In den Mitochondrien wird mithilfe der Pyruvat-Dehydrogenase das zur Synthese der Fettsäuren erforderliche Acetyl-CoA synthetisiert.

- In der **Leber** hängt das Ausmaß der TAG-*Neusynthese* von den energetischen **Bedingungen** ab. Wenn der Organismus mit der Nahrung ausreichend Energie aufnimmt, wird eine TAG-*Neusynthese* in der Leber weitgehend unterdrückt. Dies gilt nicht für das Geflügel, das in der Leber umfangreich Fettsäuren aus Acetyl-CoA

synthetisiert. Rind, Ziege und Schwein betreiben demgegenüber keine Fettsäure-Biosynthese in der Leber.

- In der **laktierenden Milchdrüse** findet die Synthese von Fettsäuren und Triacylglyceriden kontinuierlich statt. Dieser Prozess wird vornehmlich hormonell (vor allem durch Prolaktin und Wachstumshormon) gesteuert.

Die Zusammensetzung der Triacylglyceride in der Milch (Tab. 27.1) ist hinsichtlich des Fettgehalts und der Verteilung der Fettsäuren sehr variabel. Zum einen ist der Lipidstoffwechsel zwischen den Haustieren sehr unterschiedlich, zum anderen hat das mit der Nahrung aufgenommene Fett (Menge, pflanzlicher oder tierischer Ursprung) einen Einfluss. Bei den Wiederkäuern werden die mit dem Futter aufgenommenen ungesättigten Fettsäuren in Pansen weitgehend hydriert, d. h. das Fettsäuremuster ist durch gesättigte Fettsäuren geprägt. Zudem finden sich bei Wiederkäuern relativ viele kurz- und mittelkettige Fettsäuren. Das Pferd als Pflanzenfresser hat einen hohen Anteil an Linolensäure (C 18:3 n-3). Dem Menschen am nächsten ist hinsichtlich des Fettsäuremusters der Hund. Die Meeressäuger weichen davon deutlich ab; sie zeigen einen extrem hohen Fettgehalt mit einem erheblichen Anteil an hochungesättigten n-3-Fettsäuren (sog. Fischöl-Fettsäuren). Diese Eigenschaften der Milch-Triglyceride lassen sich weitgehend auf die in den Fettgeweben übertragen. Besonders das Geflügel zeichnet sich durch Ölsäure-reiche Muster im Fettgewebe aus.

Tab. 27.1 Fettgehalte (%) und typische Fettsäuremuster (mol%) der Milchlipide verschiedener Säugetierspezies (zusammengefasst aus Parodi 1982, Iverson et al. 1995, Yuhas et al. 2006).

	Pferd	Meerschwein	Rind	Schwein	Hund	Mensch	Seehund
Fettgehalt	1,3	3,9	3,8	8,2	8,3	4,5	50
<b>Fettsäuren</b>							
C 4, C 6, C 8	2,6	–	16,3	–	–	0,2	–
C 10, C 12, C 14, C 15	13,1	3,2	27,2	2,7	8,8	13,3	23,6
C 16:0	16,4	30,9	28,0	26,9	26,5	18,7	15,0
C 16:1 (zumeist n-7)	4,0	3,0	2,3	4,0	7,8	2,8	13,7
C 18:0	6,8	2,8	8,3	6,8	3,7	5,8	2,1
C 18:1 (zumeist n-9)	15,2	33,8	14,1	30,3	40,9	35,2	39,5
C 18:2 n-6	9,3	20,3	1,1	27,3	9,2	11,5	2,1
C 18:3 n-3	29,8	4,9	0,9	1,4	2,1	1,2	0,5
C 18:4, C 20:5, C 22:5, C 22:6 (alle n-3)	–	–	–	–	–	0,6	14,0

#### ZUM WEITERLESEN

##### Konjugierte Linolsäure (CLA) in der Wiederkäuermilch als „Functional Food“

Nahrungsmittel liefern nicht nur Nährstoffe, sondern enthalten auch Bestandteile, die der Gesunderhaltung und der Prävention chronischer Krankheiten des Menschen dienen können. In der Milch ist einer dieser funktionellen Nahrungsbestandteile die Pansensäure (C 18:2 cis-9, trans-11-Isomer der Linolsäure). Molkereiprodukte sind die Hauptquelle von CLA in der Ernährung von Menschen. Durch die Anpassung der Fütterung von Milchkühen und die Auswahl von Kühen mit dem höchsten Gehalt an Pansensäure in der Milch ist es möglich, Molkereiprodukte mit dieser Fettsäure anzureichern. Im Milchfett ist auch Vaccensäure (C 18:1 trans-11) enthalten, deren Beitrag als funktionelle Nahrungskomponente der Milch ebenfalls in Betracht gezogen wird, da sie Vorläufer der endogenen Synthese von Pansensäure sowohl bei Kühen als auch bei Menschen ist. Pansensäure wirkt in Tiermodellen antikanzerogen und senkt die Blutlipide. Damit stellen auch Milchprodukte prinzipiell funktionelle Lebensmittel dar, die das Potenzial haben, die menschliche Gesundheit zu fördern und chronischen Krankheiten vorzubeugen.

## 27.5 Ketonkörpersynthese (Ketogenese)

### 27.5.1 Grundlagen

**DEFINITION** Als **Ketonkörper** bezeichnet man die drei Metabolite Acetoacetat,  $\beta$ -Hydroxybutyrat und Aceton (Abb. 27.14).

#### MERKE

- Bildungsort der Ketonkörper sind die Mitochondrien der Hepatozyten.
- Ketonkörper werden synthetisiert, wenn die Konzentration an Acetyl-CoA im Hepatozyten erhöht ist. Dies ist bei länger anhaltendem Nahrungsmangel, aber auch bei Diabetes mellitus der Fall.
- Beim Wiederkäuer wird in der Pansenwand der Ketonkörper  $\beta$ -Hydroxybutyrat synthetisiert.

**Acetoacetat** und  **$\beta$ -Hydroxybutyrat** sind bei Nahrungsmangel wichtige Energielieferanten, insbesondere in der Skelettmuskulatur und im Herzmuskel. Nach einer gewissen Adaptation sind sie auch als Energiequelle des Gehirns von großer Bedeutung. **Aceton** hat im Stoffwechsel hingegen keine Funktion. Es wird, wie auch die anderen Ketonkörper, bei Ketonämie mit Urin, Schweiß, Milch und mit der Atemluft ausgeschieden.

Nach einem halben Tag ohne Nahrungsaufnahme ist beim Menschen die Konzentration der Ketonkörper im Blutplasma noch gering. Im Hunger kann die Ketonkörperkonzentration dann innerhalb weniger Tage auf 8 mM steigen. Bei unseren Haussäugetieren spielen die Ketonkörper bis auf die Wiederkäuer keine besondere Rolle, da sie im Energiemangel nur in geringem Umfang produziert werden.

### 27.5.2 Die Reaktionen der Ketonkörpersynthese

#### MERKE

Primäres Reaktionsprodukt der Ketonkörpersynthese ist Acetoacetat. Aus ihm entsteht durch Reduktion  $\beta$ -Hydroxybutyrat, durch spontane Decarboxylierung Aceton (Abb. 27.14).

#### Synthese von Acetoacetat

- 2 Acetyl-CoA reagieren unter Freisetzung von CoA-SH zu Acetoacetyl-CoA.

Die Reaktion wird von dem Enzym **Thiolase** katalysiert und entspricht einer Umkehrung des letzten Schrittes der  $\beta$ -Oxidation.

- Acetoacetyl-CoA reagiert mit einem weiteren Acetyl-CoA zu 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA).

Dieser Schritt wird von der mitochondrialen HMG-CoA-Synthase katalysiert. HMG-CoA-Synthase ist auch ein wichtiges Enzym der Cholesterinbiosynthese (S.40). Diese Reaktion findet allerdings im Zytosol statt und ist ein Beispiel für konkurrierende Stoffwechselwege.

#### MERKE

HMG-CoA ist ein Zwischenprodukt sowohl der Ketonkörpersynthese als auch der Cholesterinsynthese.

- Von HMG-CoA wird Acetyl-CoA abgespalten, dabei bleibt Acetoacetat übrig. Die Reaktion wird von einer HMG-CoA-Lyase katalysiert.

**Synthese von  $\beta$ -Hydroxybutyrat** Ein großer Teil des Acetoacetats wird mit NADH durch die  $\beta$ -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase zu  $\beta$ -Hydroxybutyrat reduziert. Sowohl  $\beta$ -Hydroxybutyrat als auch Acetoacetat wird an das Blut abgegeben. Im Blut ist  $\beta$ -Hydroxybutyrat der Ketonkörper mit der höchsten Konzentration. Da es sich bei Acetoacetat und  $\beta$ -Hydroxybutyrat um Carbonsäuren handelt, kann die verstärkte Synthese der Ketonkörper sowohl im Hunger als auch bei Diabetes mellitus mit einer Ansäuerung des Blutes (Azidose) verbunden sein.

In der Pansenwand der Wiederkäuer wird  $\beta$ -Hydroxybutyrat aus Acetat und Butyrat synthetisiert. Die Stoffwechselwege im Pansenepithel gleichen denen der Leber,

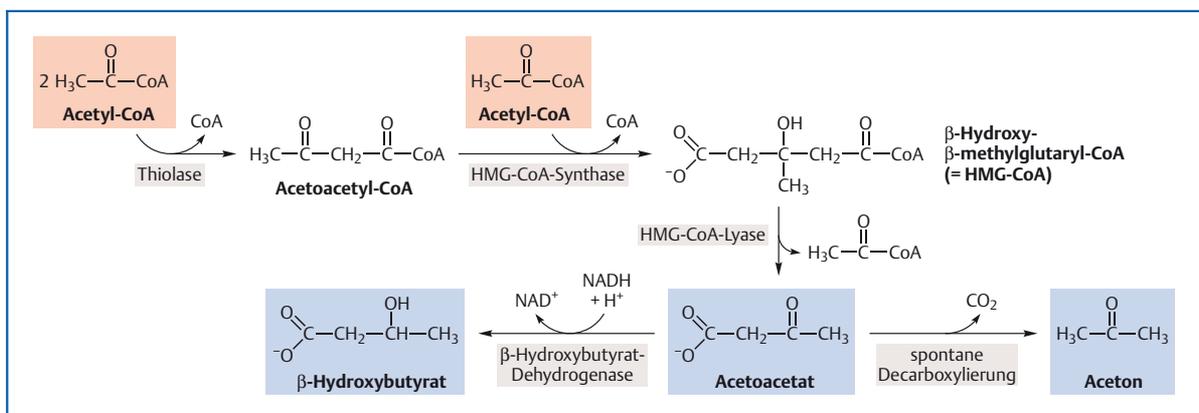


Abb. 27.14 Ketonkörpersynthese. Bei erhöhten Acetyl-CoA-Konzentrationen kommt es zur Synthese von Ketonkörpern.

was das Acetat angeht. Butyrat dagegen reagiert mit Acetoacetyl-CoA zu Butyryl-CoA, was zu Crotonyl-CoA oxidiert wird. Durch Anlagerung von Wasser an die Doppelbindung entsteht  $\beta$ -Hydroxybutyryl-CoA, was dann sein Coenzym A verliert oder zu Acetoacetyl-CoA oxidiert wird. Damit ist der Anschluss an die reguläre Ketogenese hergestellt. Auch in der Pansenwand sind das streng mitochondriale Reaktionen.

### KLINISCHER BEZUG

#### Ketose der Wiederkäuer

Die Ketose tritt bei Kühen in der Übergangsphase zwischen Hochträchtigkeit und Früh-laktation, i. d. R. in der 2.–4. Laktationswoche auf. Da die rasche Zunahme der Milchproduktion nach dem Abkalben nicht von einer erhöhten Energiezufuhr begleitet ist, befinden sich Kühe in der frühen Laktation in einer negativen Energiebilanz. Dies ruft einen Anstieg der Lipolyse im Fettgewebe hervor, um den Energiebedarf der Milchproduktion möglichst zu decken. Nun übersteigt aber die Freisetzung von Fettsäuren aus Körperfett die Fähigkeit der Leber, die Fettsäuren vollständig zu oxidieren. Der Engpass ist hier das Oxalacetat, was dem Citratzyklus entzogen wird, da es für die Gluconeogenese der Wiederkäuer (S. 248) benötigt wird. Die reichlich anfallenden Acetyl-CoA werden deshalb in die Ketonkörper, vor allem  $\beta$ -Hydroxybutyrat (BHBA), umgewandelt. Diese können durchaus in der Peripherie zur Energiegewinnung herangezogen werden. Da dies nicht unbegrenzt möglich ist, kommt es zur Ketonämie. Klinische Zeichen einer beginnenden Erkrankung sind fallende Milchleistung und sinkende Futteraufnahme. Zur Behandlung werden Glucoseinfusionen oder die orale Gabe von Propionat oder Propylenglycol empfohlen. Die Verabreichung von Glucocorticoiden zur Förderung der Gluconeogenese ist dagegen umstritten.

Auch bei Schafen kann es zu einer Ketose kommen, die aber gegen Ende der Trächtigkeit auftritt. Schlimmstenfalls kommt es zum Festliegen der Muttertiere. Auch hier ist der Energiemangel, der besonders bei Mehrlingsträchtigkeiten auftritt, die Hauptursache.

Der Zusammenhang zwischen der Verfettung der Leber (Lipomobilisation) und der Ketose (S. 337) ist schon seit Langem bekannt. Die erhebliche Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe überfordert die Kapazität der Leber, diese Fettsäuren abzubauen. Als Ausweg betreibt die Leber dann Resynthese von Triglyceriden, die in der Leber verbleiben und das Lebergewebe auf Dauer schädigen (Hepatosteatose).

## 27.6 Lipoproteine: Transport von Lipiden im Blut

**DEFINITION** Als **Lipoproteine** bezeichnet man mizelläre Aggregate aus Lipiden und Proteinen. Ihre entscheidende Funktion besteht im Transport der hydrophoben Lipide in wässriger Umgebung (Blut, Lymphe, Milch).

### 27.6.1 Aufbau und Einteilung

Lipoproteine enthalten neben den **Lipiden** spezifische Proteine, die als **Apolipoproteine** bezeichnet werden. Diese weisen vielfach amphiphile  $\alpha$ -Helices auf: an der den Lipiden zugewandten Seite exponieren sie überwiegend hydrophobe Aminosäuren, während die übrigen Aminosäuren hydrophil sind und so die Emulsion der Lipoproteine in der wässrigen Umgebung vermitteln. Apolipoproteine sind wichtig für

- die Bildung der Lipoproteine (ApoB-48 und ApoB-100).
- die Bindung an Lipoprotein-Rezeptoren der Zielzellen (ApoB-100, ApoA-I und ApoE).
- die Aktivierung der Lipoprotein-abbauenden Enzyme (ApoA-I aktiviert die LCAT, ApoC-II aktiviert die Lipoproteinlipase) (Tab. 27.2).

Lipoproteine unterscheiden sich in Zusammensetzung und Anteil ihrer Lipide und Apolipoproteine. Unterschiede im Lipid- bzw. Proteinanteil führen zu **Dichteunterschieden**, anhand derer sich beim Menschen fünf Lipoproteinklassen abgrenzen lassen (Tab. 27.2).

In der klinischen Chemie werden Lipoproteine i. d. R. mittels **Elektrophorese** analysiert.

### 27.6.2 Der Stoffwechsel der Lipoproteine

Im Folgenden wird der Lipoprotein-Stoffwechsel von Mensch und Equiden vergleichend dargestellt, da die Equiden wegen der bei diesen Spezies auftretenden Hyperlipämie aus tiermedizinischer Sicht besonders wichtig sind (zusammenfassend s. Abb. 27.17 als Überblick über den Stoffwechsel der Lipoproteine).

Die Equiden gehören, wie die anderen Haustiere, zu den Spezies, die zum HDL-Typ gerechnet werden. Das Schwein zeigt deutlich mehr LDL und ist damit von den Haustieren dem Menschen am nächsten.

#### ■ Chylomikronen

Chylomikronen bestehen zu **mehr als 90%** aus den **TAG**, die in der **Darmmukosa** im Zusammenhang mit der Verdauung der Nahrungslipide resynthetisiert werden. Wegen des hohen Fettanteils ist die **Dichte** der Chylomikronen **gering**. Sie entstehen in den Enterozyten im Lumen des ER durch Aggregation von TAG und geringen Mengen weiterer Lipide mit **ApoB-48**.

Die Chylomikronen gelangen in die **Lymphe** und über den Ductus thoracicus in den großen **Kreislauf**. Im Anschluss an eine fettreiche Mahlzeit werden in kurzer Zeit sehr viele Chylomikronen in das Blut geschwemmt. Wenn

Tab. 27.2 Übersicht über die Lipoproteine des Menschen.

Lipoprotein-klasse	Funktion	wichtige Apolipoproteine	Durchmesser	TAG-Anteil	Dichte	elektrophoretisches Verhalten
Chylomikronen	Transport der Lipide (insbes. TAG) der Nahrung	<b>ApoB-48</b> <b>ApoC-II</b> <b>ApoE</b>	75–500 nm	~90 %	<0,95 g/ml	wandern nicht
VLDL (Very low Density Lipoproteins)	Transport von TAG und aus der Leber zu den extrahepatischen Geweben	<b>ApoB-100</b> <b>ApoC-II</b>	30–70 nm	55 %	ca. 0,95 g/ml	prä- $\beta$ -Fraktion
IDL (Intermediate Density Lipoproteins)	entstehen beim Abbau von VLDL	<b>ApoB-100</b>	20–30 nm	20 %	1,01–1,02 g/ml	$\beta$ -Fraktion
LDL (Low Density Lipoproteins)	entstehen aus IDL, Cholesterin-reich, verteilen Cholesterin im Körper	<b>ApoB-100</b>	20 nm	6 %	1,02–1,06 g/ml	$\beta$ -Fraktion
HDL (High Density Lipoproteins)	Aufnahme von Cholesterin der peripheren Gewebe und anderer Lipoproteine und Transport zur Leber	<b>ApoA-I</b> <b>ApoE</b>	< 10 nm	4 %	bis zu 1,2 g/ml	$\alpha$ -Fraktion

in dieser Phase Blutplasma aus Blutproben gewonnen wird, zeigt es eine deutliche Trübung (Abb. 27.15).

Im Blutkreislauf **nehmen** die Chylomikronen **ApoC-II** und **ApoE** von HDL auf.

#### MERKE

**ApoC-II** ist Cofaktor der Lipoproteinlipase. Dieses Enzym wird im Gewebe gebildet und wandert zur Blutseite der Endothelzellmembran der Blutkapillaren. Hier spaltet es die TAG der Chylomikronen in Glycerin und Fettsäuren. Während das Glycerin mit dem Blut zur Leber transportiert wird, werden die Fettsäuren vom Gewebe aufgenommen.

Entgegen früheren Vermutungen erfolgt die Aufnahme langkettiger Fettsäuren in den Zellmembranen der peripheren Gewebe nicht spontan, sondern unter Vermittlung mehrerer Transportproteine (FATP, FAT/CD 36 und FABPpm).

Durch den Verlust von TAG werden die Chylomikronen zu **Chylomikronen-Resten (Remnants)** und weisen nun einen **erhöhten Cholesterinanteil** auf. Sie gelangen in die **Leber**, wo **ApoE** ihre **Aufnahme** in die Hepatozyten **durch Endozytose vermittelt**. ApoE bindet an zwei Rezeptorproteine, die unabhängig voneinander in der Plasmamembran der Hepatozyten verankert sind und die Endozytose der Remnants auslösen. Dies sind

- der LDL-Rezeptor (LDLR) und
- das LDL-Rezeptor-verwandte Protein 1 (LDLR-related Protein, LRP1).

Beide gehören zu derselben Proteinfamilie. Bei Equiden als reinen Pflanzenfressern kommen Chylomikronen außer bei saugenden Fohlen nicht vor.



Abb. 27.15 Menschliche Blutseren mit verschiedenen Lipidkonzentrationen.

**Linkes Röhrchen:** Gesamt-Cholesterin 173 mg/dl, Triglyceride 121 mg/dl.

**Mittleres Röhrchen:** Gesamt-Cholesterin 370 mg/dl, Triglyceride 897 mg/dl.

**Rechtes Röhrchen:** Gesamt-Cholesterin 1008 mg/dl, Triglyceride 9294 mg/dl.

[Quelle: Prof. Dr. Füleßl, Haar]

#### ■ VLDL (Very low Density Lipoproteins)

VLDL werden im Darm, hauptsächlich aber in der **Leber** gebildet. Sie enthalten vor allem **TAG**, die in der Leber synthetisiert wurden. Sie enthalten einen vergleichsweise hohen Cholesterinanteil (ca. 20 % Cholesterinester; Equiden 6–10%). Vor dem Einbau in die VLDL wird das Cholesterin in den Hepatozyten unter Vermittlung der **Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase (ACAT)** weitgehend mit Fettsäuren verestert und liegt somit als Cholesterinester vor.

Das Apolipoprotein, an das sich die Lipide während der Biogenese der VLDL anlagern, ist das **ApoB-100**. Dieses besteht aus 4536 Aminosäuren und zählt mit einer Masse von 513 kDa zu einem der größten Proteine. Es wird vom gleichen Gen kodiert wie ApoB-48 und von derselben mRNA translatiert. In den Enterozyten wird bei Primaten, Schwein, Wiederkäuern und der Katze das Cytidin in Nukleotidposition 6666 der mRNA desaminiert, wodurch das Codon CAA, das Glutamin kodiert, zum Stoppcodon UAA wird [C-to-U-RNA-Editing (S.129)]. Dadurch entsteht in den Enterozyten die verkürzte Version ApoB-48. In Hepatozyten bleibt bei den genannten Spezies die mRNA unverändert und es wird das vollständige ApoB-100 synthetisiert. Bei Hund und Pferd findet das C-to-U-RNA-Editing dagegen auch in der Leber statt. Damit ist beim Pferd davon auszugehen, dass in der Leber sowohl ApoB-100 als auch ApoB-48 synthetisiert werden.

Wie die Chylomikronen **nehmen** auch **VLDL** während der Zirkulation **im Blut Apoproteine** von HDL **auf**, u. a. **ApoC-II**. Dieses vermittelt an den Endothelzellen der Kapillaren die Hydrolyse der in VLDL enthaltenen TAG durch die Lipoproteinlipase. Auf diese Weise werden VLDL beim Menschen rasch zu IDL und dann zu LDL abgebaut. Die durchschnittliche Überlebenszeit der VLDL im Blut beträgt ca. 20 Minuten. Da sie TAG leichter abgeben als Cholesterin, **steigt** dabei der relative **Anteil des Cholesterins**.

Eine IDL-Fraktion wird bei den Equiden zumeist nicht beobachtet.

## ■ LDL (Low Density Lipoproteins)

Beim Menschen haben LDL bis auf **ApoB-100** alle Apolipoproteine verloren. Sie enthalten kaum noch TAG, dafür aber **Cholesterinester** in hoher Konzentration. Der Anteil der Cholesterinester an den Lipiden der LDL beträgt bis zu 50%, und diese werden im Körper verteilt.

Beim Pferd liegt der Anteil der Cholesterinester bei 40%, dazu kommen noch ca. 5% freies Cholesterin.

Für die Verteilung des Cholesterins ist der **LDL-Rezeptor** von entscheidender Bedeutung. Er **vermittelt eine Endozytose des kompletten LDL-Partikels**. TAG und Cholesterin (ester) werden in den Zielorganen also durch grundsätzlich unterschiedliche Mechanismen aufgenommen. Der LDL-Rezeptor wird in unterschiedlichem Ausmaß **von sämtlichen Zellen** des Körpers **gebildet**. Über die kontrollierte Expression des LDL-Rezeptors können die Zellen bestimmen, wie viel LDL und damit wie viel Cholesterin sie aufnehmen. LDL, die von den Geweben der peripheren Organe nicht resorbiert werden, binden an LDL-Rezeptoren der Leber und werden von den Hepatozyten aufgenommen. Der LDL-Rezeptor erkennt sowohl das ApoB der LDL als auch das ApoE der HDL.

### MERKE

Die Bindung der LDL an den LDL-Rezeptor wird durch ApoB-100 vermittelt.

Die **rezeptorvermittelte Endozytose** der LDL (Abb. 27.16) ist an die Beteiligung von Clathrin gebunden. Clathrin ist ein Protein, das sich in Bereichen hoher Rezeptordichte an die zytosolische Seite der Zellmembran anlagert und dann die Bildung eines Vesikels auslöst, indem es eine korbartige Struktur bildet. Die auf diese Weise entstandenen Vesikel werden als Endosomen bezeichnet. Nach Fusion der Endosomen mit primären Lysosomen werden die LDL im sauren Milieu der Lysosomen aufgelöst und ihre **Inhaltsstoffe** den **hydrolytischen Enzymen** der Lysosomen **ausgesetzt**. Eine lysosomale Lipase hydrolysiert die Cholesterinester. **Cholesterin** wird **freigesetzt** und aus den Lysosomen ausgeschleust.

- Im Zytosol **hemmt** Cholesterin die **HMG-CoA-Reduktase**, das **Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese**. Je

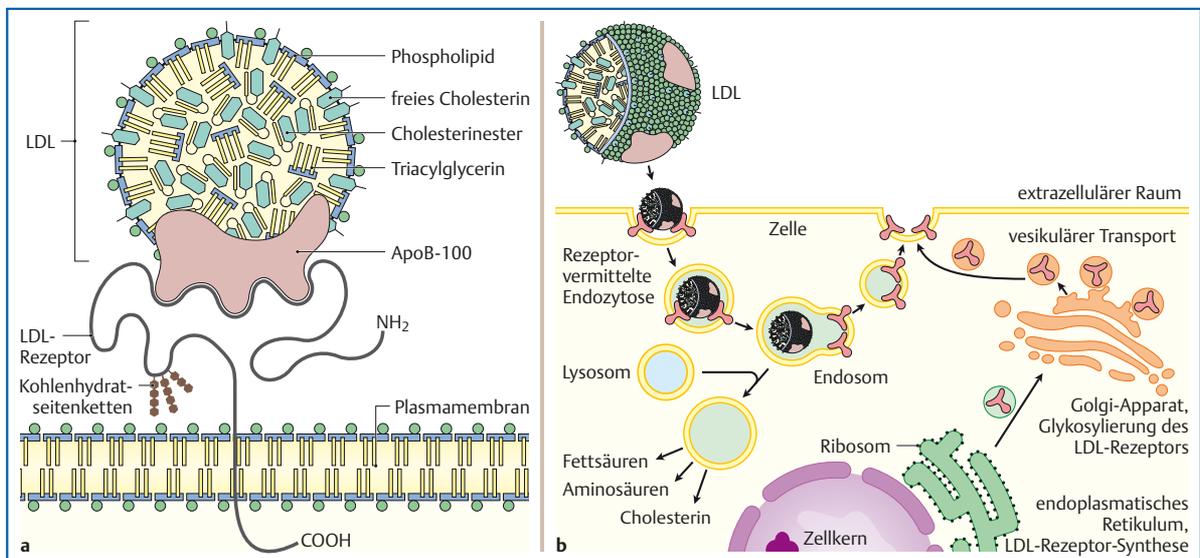


Abb. 27.16 Rezeptorvermittelte Endozytose von LDL. [Quelle: Biesalski HK, Grimm P. Taschenatlas der Ernährung. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011]

a LDL-Rezeptor.

b Endozytose.

mehr Cholesterin eine Zelle von außen aufnimmt, desto weniger Cholesterin wird sie selbst synthetisieren.

- Cholesterin wird in die **Membranen** der Zelle eingelagert oder
- durch die **Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase (ACAT)** erneut mit einer Fettsäure verestert und in Lipidtröpfchen gespeichert. Die ACAT, ein Enzym des endoplasmatischen Retikulums, verwendet vor allem Fettsäuren mit einer Kettenlänge von C 16 und C 18.

Der **LDL-Rezeptor** ist gegen die hydrolytischen Enzyme im Lysosom hinreichend resistent und wird mithilfe von Vesikeln **zurück zur Plasmamembran** transportiert. Der Weg eines LDL-Rezeptors von der Zelloberfläche zu einem Lysosom und zurück benötigt beim Menschen nur etwa zehn Minuten.

Beim Pferd werden bis zu drei LDL-Klassen unterschieden, die sich vor allem im Proteingehalt unterscheiden. In klinischer Hinsicht spielt das aber keine Rolle.

#### KLINISCHER BEZUG

##### Hyperlipämie der Equiden

Hyperlipämie ist eine häufige Erkrankung bei Ponys, Kleinpferden und Eseln. Sie ist durch stark erhöhte Plasmatriglycerid-Werte (> 5 mmol/l) und anschließende Infiltration der parenchymatösen Organe mit Fett charakterisiert. Bei Großpferden ist die häufig tödlich verlaufende Krankheit viel seltener. Diese Stoffwechselstörung entsteht als Reaktion auf eine negative Energiebilanz, die zu einer massiven Mobilisierung von Körperfett führt. Unter der negativen Energiebilanz wird die Aktivität der hormonsensitiven Lipase im Fettgewebe erhöht. Die Insulin-Konzentration dagegen ist deutlich erniedrigt, womit der antilipolytische Effekt des Insulins fehlt. Es kommt zu sehr hohen Konzentrationen an freien Fettsäuren (FFS) im Blutkreislauf. Die Leber nimmt die FFS auf, verestert sie zu Triglyceriden und setzt sie in Form der Lipoproteine sehr niedriger Dichte (VLDL) in den Blutkreislauf frei (Hyperlipidämie). Diese erhöhte Produktion von VLDL bei einer verminderten Clearance von VLDL aus dem Serum führt zur vollständigen Dysregulation des Fettstoffwechsels. Wenn dieser Prozess fortgesetzt wird, werden die Organe fettig infiltriert, was dann letzten Endes zum Organversagen führt.

Die Hyperlipämie der Equiden kann eine primäre Erkrankung sein oder sekundär zu einer anderen Erkrankung auftreten. Risikofaktoren sind Fettleibigkeit, mangelnde Bewegung, Trächtigkeit und Stress. Die schlechte Prognose gerade bei Ponys macht die Prävention (Gewichtsabnahme) oder Behandlung in frühen Stadien entscheidend.

Bei der Behandlung steht im Vordergrund, die Zufuhr von Energie zu gewährleisten, um so das Energiedefizit zu mindern. Wenn die Tiere kein Futter mehr aufnehmen, können eine enterale Ernährung mit leicht verdaulichen Kohlenhydraten oder auch eine parenterale Zufuhr mit Dextrose und Aminosäuren versucht werden. Die Gabe von Insulin ist eine weitere Möglichkeit, wobei aber der Blutzucker streng kontrolliert werden muss, um eine Hypoglykämie zu vermeiden.

#### ■ HDL (High Density Lipoproteins)

Die Funktion der HDL-Partikel ist sehr komplex. Grundsätzlich sind HDL in der Lage, Cholesterin, Triglyceride, Phospholipide und verschiedene Proteine zu transportieren und auszutauschen. Für das Cholesterin werden sogar „Vorwärts- und Rückwärts-Richtungen“ zwischen den verschiedenen Geweben unterschieden, was kollektiv als reverser Cholesterin-Transport (RCT) bezeichnet wird. HDL führen jedoch etliche weitere Funktionen aus. So tragen sie eine Vielzahl von Oberflächenproteinen mit entzündungshemmenden, gerinnungshemmenden, profibrinolytischen und antioxidativen Funktionen.

HDL haben unter den Lipoproteinen die höchste Dichte. Anders als die VLDL und die Chylomikronen entstehen sie nicht intrazellulär. Das amphipathische HDL-Vorläuferprotein ist ApoA-I, das von Hepatozyten oder Enterozyten hergestellt und ohne Lipide sezerniert wird. ApoA-I bindet an zelluläre Cholesterin-Effluxpumpen (ATP-bindende Kassettentransporter A1 oder ABCA1) und wird mit freiem Cholesterin und Phospholipiden lipidisiert, wobei sich discoidale HDL bilden. Ohne diese ersten Lipidierungsschritte gibt es keine weitere Entwicklung zu reifem HDL.

ApoA-I aktiviert ein Enzym namens Lecithin-Acyl-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT), das ein Cholesterinmolekül schnell mit einer Fettsäure verestert und so einen Cholesterylester (CE) bildet. Donator der Fettsäure ist das Lecithin (Phosphatidylcholin), woraus das deutlich hydrophile Lyso-Phosphatidylcholin entsteht. Da verestertes Cholesterin sehr viel hydrophober ist, reichert es sich in dem inneren Teil der sich bildenden HDL-Teilchen an. Die HDL verlieren an Dichte und ändern ihre Form von diskoidal nach globulär.

Die HDL tauschen mit anderen Lipoproteinen auch Apolipoproteine aus. Unter anderem **nehmen sie ApoE auf**, das sie benötigen, um ihre Cholesterinester abgeben zu können.

Zudem geben HDL über das Cholesterinester-Transferprotein (CETP) Cholesterinester an Chylomikronen und VLDL im Tausch gegen Triacylglyceride ab. Vor allem bei erhöhten Triglycerid-Spiegeln tauscht das Cholesterylester-Transferprotein (CETP) ein Molekül Cholesterinester gegen ein Triacylglycerid-Molekül aus. Dieser neutrale Transfer von Lipiden zwischen Lipoproteinen führt zu Cholesterin-armen HDL und zu Cholesterin-angereicherten VLDL. LDL-Rezeptoren (LDLR) in der Leber erkennen die Partikel und können sie aufnehmen.

Bei Equiden und den meisten anderen Haustierspezies (Wiederkäuer, Schwein, Fleischfresser) konnte das CETP nicht nachgewiesen werden. Hier werden die HDL-Cholesterinester vor allem auf LDL übertragen, die dann von der Leber aufgenommen werden. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, dass Arten mit CETP-Aktivität (Mensch, Affe, Kaninchen, Hamster, Geflügel) auch eine hohe Empfindlichkeit für Atherosklerose aufweisen. Daher werden diese Spezies häufig als Tiermodelle für die menschliche Erkrankung herangezogen.

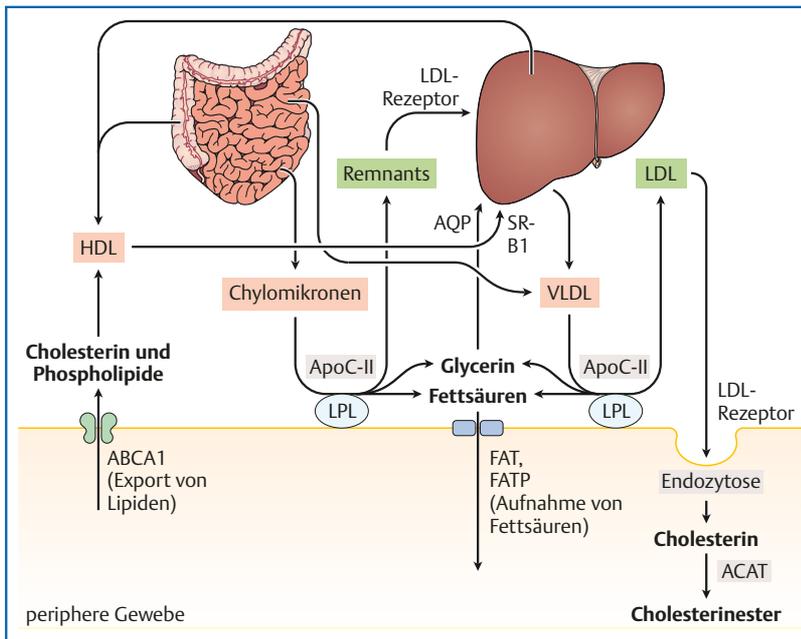


Abb. 27.17 Überblick über den Stoffwechsel der Lipoproteine. ABCA1: ATP-binding Cassette Transporter A1; AQP: Aquaporin; FAT, FATP: Transportproteine für Fettsäuren in der Plasmamembran; LPL: Lipoproteinlipase der Endothelzellen; SR-B1: Scavenger Receptor Class B Type 1; weitere Abkürzungen s. Text.

## KLINISCHER BEZUG

### Cholesterin

Cholesterin unterliegt wie die Gallensäuren einem enterohepatischen Kreislauf (S. 236). Hohe Cholesterinspiegel im Blut tragen erheblich zum **Arteriosklerose-Risiko** bei, was dann zu Herzinfarkt oder Schlaganfall führen kann. Eine besondere Rolle spielen dabei **Makrophagen**, die im Endothel der großen Arterien Cholesterin akkumulieren und dabei zu „**Schaumzellen**“ werden. Die Makrophagen nehmen das Cholesterin dabei nicht mithilfe von LDL-Rezeptoren auf, sondern unter Beteiligung von besonderen „**Scavenger-Re-**

**zeptoren**“. Dabei handelt es sich *nicht* um SR-B1, sondern um Rezeptoren, die normalerweise bei Entzündungsprozessen eine Rolle spielen. Je effizienter überschüssiges Cholesterin von den HDL zur Leber transportiert wird, desto langsamer entwickeln sich die Makrophagen zu Schaumzellen. Deshalb ist eine hohe Konzentration an HDL im Blut prognostisch günstig. Eine hohe Konzentration an LDL hingegen ist prognostisch ungünstig. Patienten mit einem hohen Herzinfarktrisiko erhalten HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), um den Cholesterinspiegel des Blutes drastisch zu senken.

## 27.7 Fallbeispiel: Hypertriglyceridämie beim Pony

Herbert Fuhrmann

### FALLBEISPIEL

#### Hypertriglyceridämie beim Pony

Die Besitzerin einer Hobby-Reitpferde-Haltung ruft in der Praxis an und bittet um einen Besuch des Bestandes. Sie berichtet am Telefon von Pony-Stute „Else“, die schon seit ca. fünf Jahren Beistellpferd im Bestand ist. Die Stute ist seit einer Woche lethargisch und frisst oder trinkt kaum noch. Seit gestern hat sie Durchfall und steht bewegungslos auf der Weide.

Dr. Tierlieb fährt noch am selben Tag zur Weide, um das Tier zu untersuchen. Dabei stellt sich heraus, dass die wohlgenährte Stute seit drei Wochen mit Zahnproblemen zu tun hat. Anzeichen für eine Infektion oder eine Kolik liegen nicht vor, jedoch ist ein leichter Ikterus erkennbar. Dr. Tierlieb äußert den Verdacht, dass es sich um eine Stoffwechselerkrankung handelt, und nimmt eine Blutprobe.

Für die Laboruntersuchung wird das Blut zentrifugiert. Dabei fällt sofort auf, dass das Plasma des Ponys milchig-trüb ist. Im Labor wird festgestellt, dass die Triacylglycerid-

Werte stark erhöht sind. In diesem Fall ist die Lipoprotein-Fraktion VLDL erhöht. Die anderen Laborbefunde sprechen für eine Schädigung von Leber und Niere.

Damit ist die Diagnose bestätigt. Das Pony leidet unter einer lebensbedrohlichen Hypertriglyceridämie.

Die Behandlung einer Hypertriglyceridämie hat folgende Säulen:

1. Identifizierung und Behandlung der möglicherweise zugrunde liegenden Krankheit  
Dr. Tierlieb untersucht das Gebiss und korrigiert die dabei festgestellten sog. „Haken“ oben außen und unten innen.
2. Korrektur von Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt  
Die entstandene metabolische Azidose behandelt er mittels Infusionslösungen, womit auch der Elektrolyt- und Wasserhaushalt ausgeglichen werden soll.
3. Ernährungsunterstützung
4. Verringerung der Lipolyse im Fettgewebe
5. Erhöhung der Clearance von Plasmalipiden

## 27.8 Fragen zur Wissensüberprüfung

Herbert Fuhrmann

### FRAGEN ZUR WISSENSÜBERPRÜFUNG

#### Fragen mit biochemischen Hintergrund

Welche Maßnahmen könnte Dr. Tierlieb zu den folgenden Punkten ergreifen und was sind die biochemischen Hintergründe dafür?

1. Ernährungsunterstützung
  2. Verringerung der Lipolyse im Fettgewebe
  3. Erhöhung der Clearance von Plasmalipiden
- Die Antworten finden Sie in Kapitel 44.7 (S. 581).

# 28 Abbau von Triacylglycerinen und Ketonkörpern

Wilfried A. Kues, Maren von Köckritz-Blickwede; frühere Bearbeitung durch Joachim Rassow

## 28.1 Grundlagen

### DEFINITION

- **Triacylglycerine (Triglyceride, Fette)** sind Ester aus einem Molekül Glycerin und drei Fettsäuren (Abb. 28.1). Sie zählen zu den Lipiden (S. 224).
- Als **Ketonkörper** bezeichnet man die Verbindungen Acetoacetat, 3-Hydroxybutyrat und Aceton, die im Stoffwechsel bei länger anhaltendem Nahrungsmangel ausgehend von Fettsäuren gebildet werden (Abb. 28.2).

## 28.2 Physiologische Bedeutung

### 28.2.1 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 (10–14 kg) reichen im Prinzip aus, um ohne Nahrungsaufnahme 2–3 Monate überleben zu können.