

Fettsäure-Biosynthese

Annalena Beck, SS 13

Gliederung

1	Ort der Fettsäure-Biosynthese	1
2	Das Tricarboxylat-Transportsystem.....	2
3	Die Acetyl-CoA-Carboxylase	2
4	Die Fettsäure-Synthase.....	3
5	Elongasen und Desaturasen	5

Einstieg: Früher wurden alle Waren noch per Hand produziert, meistens wurden dabei viele Arbeitsschritte von einer Person übernommen. Man hat aber schon früh erkannt, dass Arbeitsteilung viel Zeit spart. Diese wurde im Laufe der Zeit weiter optimiert, bis die Fließband-Arbeit eingeführt wurde. An den verschiedenen Stationen wird durch Maschinen oder Menschen immer wieder derselbe Vorgang wiederholt. So konnten die Waren in Massen produziert und die Preise gesenkt werden. Doch die Natur war uns schon immer einen Schritt voraus, denn auch alle Natur-Stoffe werden durch systematisierte Vorgänge synthetisiert. So gibt es in der Fettsäure-Synthese einen großen Enzym-Komplex, die Fettsäure-Synthase, in dem jede Fettsäure in einer festen immer gleichen Reaktionsabfolge synthetisiert wird.

1 Ort der Fettsäure-Biosynthese

Die Fettsäure-Biosynthese findet hauptsächlich in den Zellen der Leber, des Fett-Gewebes und der Milch-Drüsen statt. Die Fettsäure-Synthase der Tiere und Menschen befindet sich im Cytosol, dem flüssigen Teil des Cytoplasmas. Der Ausgangsstoff Acetyl-CoA wird jedoch in den Mitochondrien hergestellt.

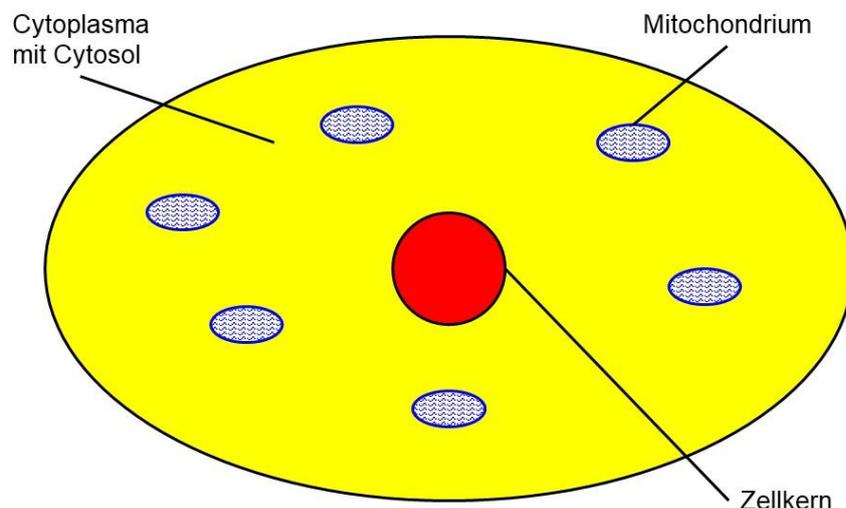


Abb. 1: Zell-Aufbau.

2 Das Tricarboxylat-Transportsystem

Da die innere Mitochondrien-Membran im Gegensatz zur äußeren für das Acetyl-CoA nicht durchlässig ist, wird es durch das Tricarboxylat-Transportsystem in das Cytosol transportiert. Hierbei wird das Acetyl-CoA über die Citrat-Synthase auf ein Oxalacetat-Molekül zum Citrat gebunden. Dieses passiert die Membran und wird dort über die Citrat-Lyase wieder in die Edukte zerlegt. Allerdings muss hierbei Energie aufgewendet werden, welche durch die Abspaltung von Phosphat aus dem Adenosintriphosphat (ATP) zum Adenosindiphosphat (ADP) entsteht.

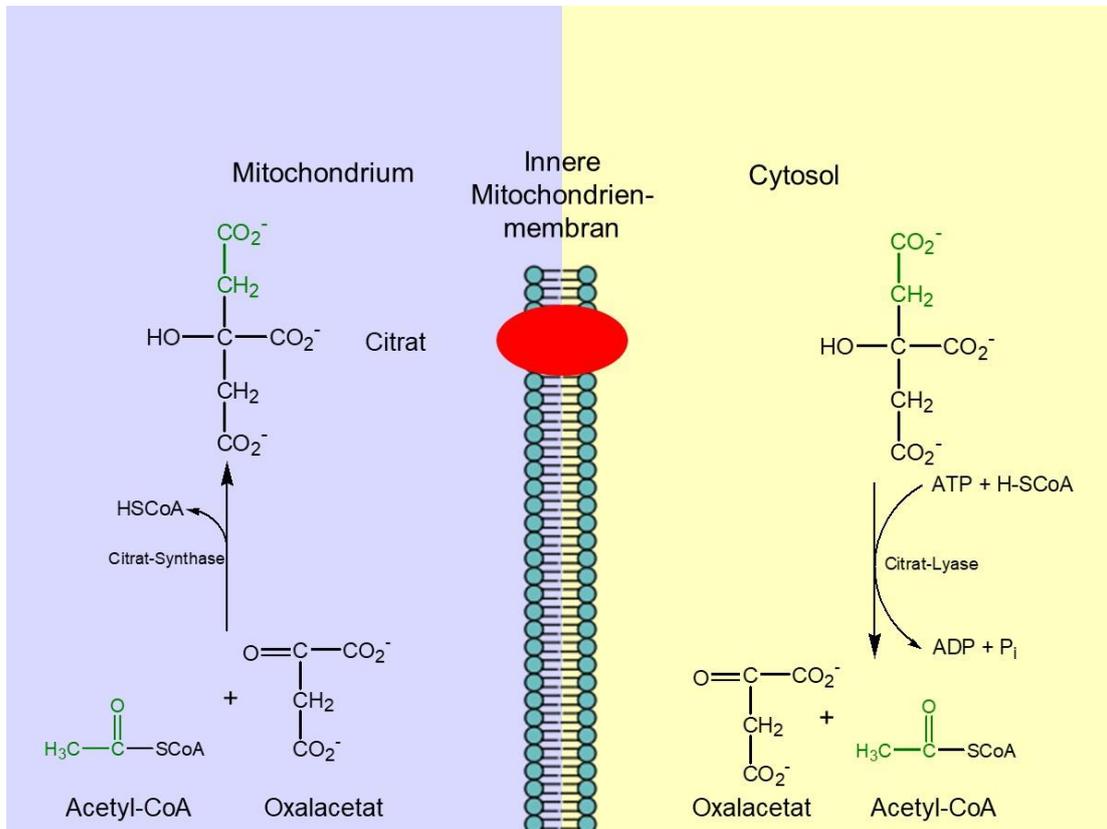


Abb. 2: Das Tricarboxylat-Transportsystem.

3 Die Acetyl-CoA-Carboxylase

Die Acetyl-CoA-Carboxylase katalysiert den ersten geschwindigkeitsbestimmenden Synthese-Schritt. Die Carboxylierung der Acetyl-Einheit. Das Enzym besitzt einen biotin-abhängigen Teil, der für die Carboxylierung sorgt, indem dieser die Carboxyl-Gruppe aus dem Hydrogencarbonat unter Energie-Verbrauch aufnimmt und an das Acetyl-CoA weitergibt. Das Produkt dieses ersten Schrittes ist das Malonyl-CoA.

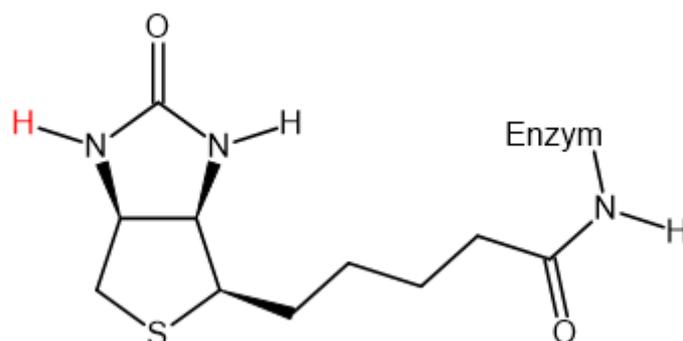


Abb. 3: Biotin-abhängiger Teil der Acetyl-CoA-Carboxylase.

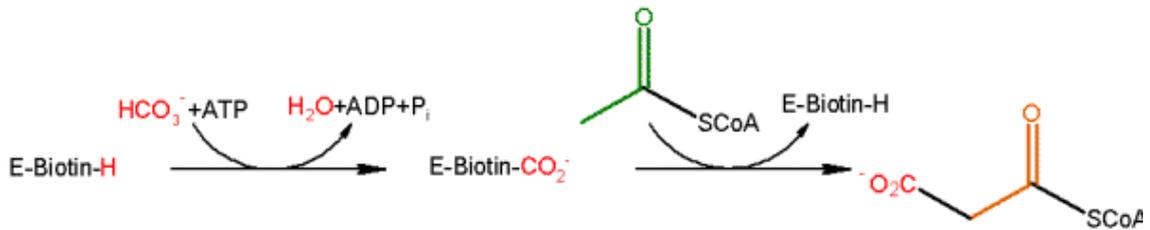


Abb. 4: Carboxylierung der Acetyl-Einheit.

4 Die Fettsäure-Synthase

Die Verlängerungsschritte laufen an der Fettsäure-Synthase ab, die bei Tieren ein multifunktionales Dimer aus zwei identischen Unter-Einheiten darstellt, welche jeweils alle sechs katalytischen Domänen besitzen. Diese sind durch Protein-Ketten miteinander verbunden. Die Monomere arbeiten ineinander verschränkt. Die Lage des Acyl-Carrier-Proteins (ACP) und der Thioesterase konnten durch die Röntgen-Strukturanalyse nicht bestimmt werden. Ihre vermutete Lage wird durch den Stern gekennzeichnet.

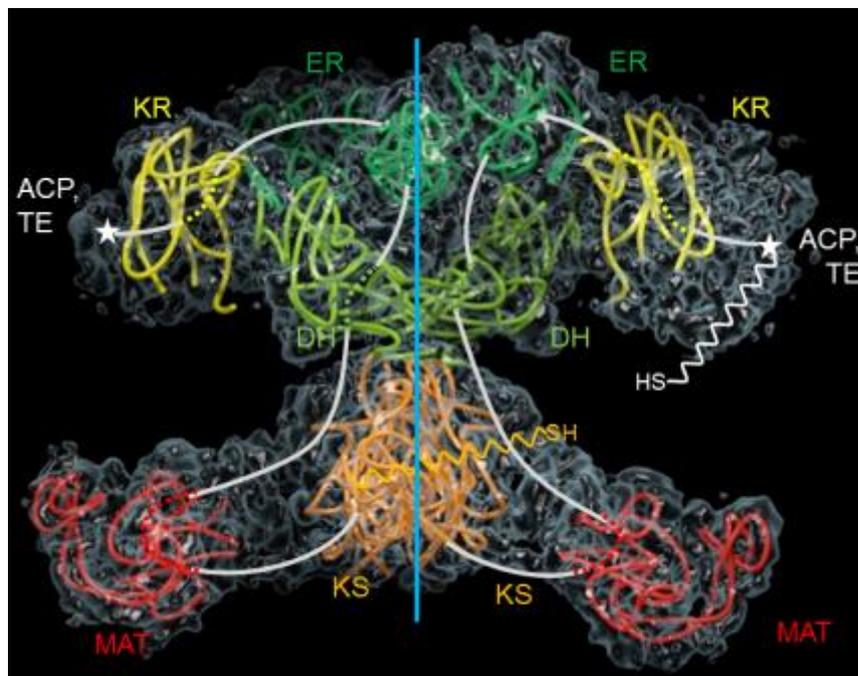


Abb. 5: Die Fettsäure-Synthase von Säugetieren. [5]

Modelle der katalytischen Domänen sind farbig gekennzeichnet, die Struktur-Matrix grau. Die weißen Sternchen stellen die vermutliche Lage von ACP und der Thioester-Domäne dar. Die Verbindungslinien repräsentieren die Protein-Ketten.

Die Synthese der Fettsäuren erfolgt, indem die wachsende Kette, bzw. anfangs die Acetyl-Gruppe, immer wieder um ein C_2 -Einheit aus der Malonyl-Gruppe erweitert wird.

1. Die **Malonyl/Acetyl-CoA-ACP-Transacyclase (MAT)** sorgt für die Übertragung der Acetyl- (1a) und Malonyl-Einheit (1b) von CoA auf das ACP, welches die Edukte über ein Thiol-Gruppe als Thioester bindet.
2. Vor der Übertragung der Malonyl-Einheit auf das ACP wird die Acetyl-Einheit auf einen Cystein-Rest der **β -Ketoacyl-ACP-Synthase (KS)** übertragen (2a). Dort findet die Kondensationsreaktion statt (2b), bei der Malonyl-ACP decarboxyliert wird und das entstehende Carb-Anion den Acetylthioester angreift. Die Decarboxylierung ist der Antrieb dieser ansonsten endergonen Kondensationsreaktion.
3. Die **β -Ketoacyl-ACP-Reduktase (KR)** reduziert mit Hilfe des Coenzym Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADPH) die Reduktion der β -Ketogruppe in einen Alkohol.

- Der Alkohol wird durch die **β -Hydroxyacyl-ACP-Dehydrase (DH)** unter Wasser-Abspaltung reduziert.
- Die Doppel-Bindung wird durch die **Enoyl-ACP-Reduktase (ER)** mit Hilfe von NADPH reduziert.

Die Butyryl-Gruppe wird wieder vom ACP auf die KS übertragen und mit einer weiteren Malonyl-Einheit um eine C_2 -Einheit verlängert. Für die Synthese einer C_{2n} -Fettsäure werden die Schritte 2-5 (n-1)mal hintereinander durchgeführt. Nach sieben Zyklen entsteht die gesättigte C_{16} -Fettsäure Palmitin, das häufigste Produkt der Fettsäure-Biosynthese.

- Der Palmitoyl-Rest wird schließlich von der Palmitoyl-Thioesterase (TE) erkannt und vom Enzym abgespaltet.

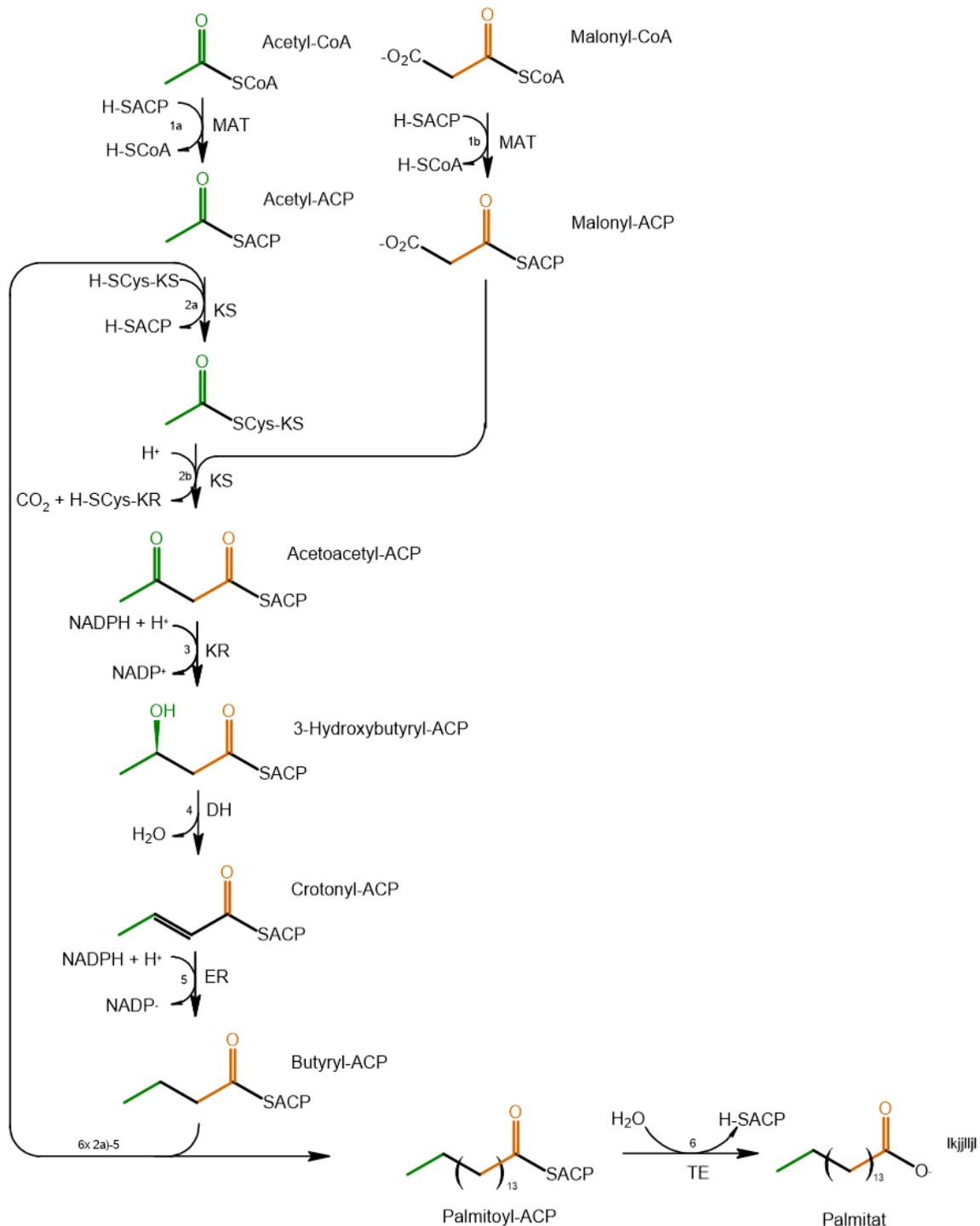


Abb. 6: Reaktionsfolge an der Fettsäure-Synthese.

5 Elongasen und Desaturasen

Zur Synthese von länger-kettigen Fettsäuren wird die Palmitinsäure durch sogenannte Elongasen weiter verlängert. Jede ungesättigte Fettsäure entsteht aus einer gesättigten, bei der nachträglich durch sogenannte Desaturasen an ganz bestimmten Stellen meistens cis-Doppel-Bindungen eingebracht werden. Die meisten Desaturasen oxidieren die Fettsäuren mit elementarem Sauerstoff.

Zusammenfassung: Die Fettsäure-Biosynthese von Tieren und Menschen findet im Cytosol von Leber-, Fett- und Milchdrüsen-Zellen statt. Der Ausgangsstoff Acetyl-CoA wird jedoch in den Mitochondrien hergestellt. Durch das Tricarboxylat-Transportsystem wird er in das Cytosol geschleust. Zunächst wird das Acetyl-CoA zum Malonyl-CoA carboxyliert und anschließend findet ausgehend von diesen beiden Stoffen an der Fettsäure-Synthase die Kondensation und nachfolgende Reduktionen statt. Bei jedem Zyklus wird die Fettsäure dabei um eine C₂-Einheit verlängert. Verlängerungen für Fettsäuren mit mehr als 16 C-Atomen werden über Elongasen realisiert, Doppel-Bindungen werden durch Desaturasen eingefügt.

Quellen:

1. Voet, D., J.: Lehrbuch der Biochemie, Wiley-VCH, Weinheim, 2010.
2. Püschel, G.: Taschenlehrbuch Biochemie, Thieme, Stuttgart, 2011.
3. Berg, J., Tymoczko, J., Stryer, L.: Stryer Biochemie, Springer, Heidelberg, 7. Auflage, 2013.
4. Habermehl, G., Hammann, P., Krebs, H., Ternes, W.: Naturstoffchemie, Springer, Berlin, 3. Auflage, 2008.
5. <http://archiv.ethlife.ethz.ch/articles/sciencelife/banFAShumfung.html> (13.06.13)
6. <http://www.zum.de/Faecher/Materialien/beck/11n/bs11-4n.htm> (13.06.13)