

# Lipidstoffwechsel und dessen Regulation

Wir schaffen das zusammen:  
Von Chemieprüfung bis Biochemie  
Rigorosum  
Dr. Lengyel Anna

**TABLE 10-3**

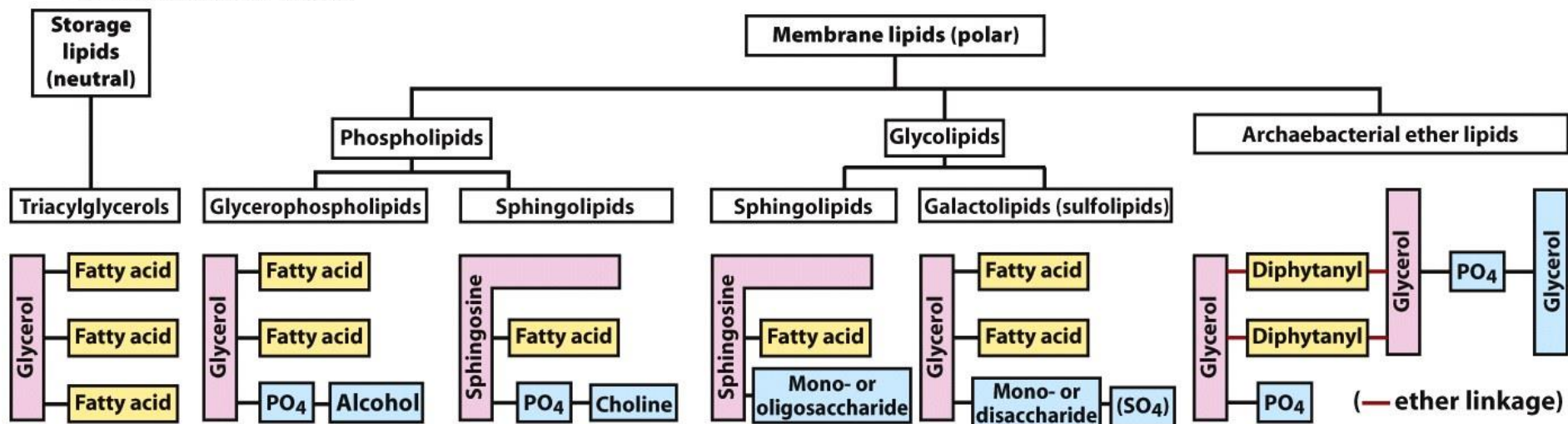
**Eight Major Categories of Biological Lipids**

Category	Category code	Examples
Fatty acids	FA	Oleate, stearoyl-CoA, palmitoylcarnitine
Glycerolipids	GL	Di- and triacylglycerols
Glycerophospholipids	GP	Phosphatidylcholine, phosphatidylserine, phosphatidylethanolamine
Sphingolipids	SP	Sphingomyelin, ganglioside GM2
Sterol lipids	ST	Cholesterol, progesterone, bile acids
Prenol lipids	PR	Farnesol, geraniol, retinol, ubiquinone
Saccharolipids	SL	Lipopolysaccharide
Polyketides	PK	Tetracycline, aflatoxin B <sub>1</sub>

**Table 10-3**

*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

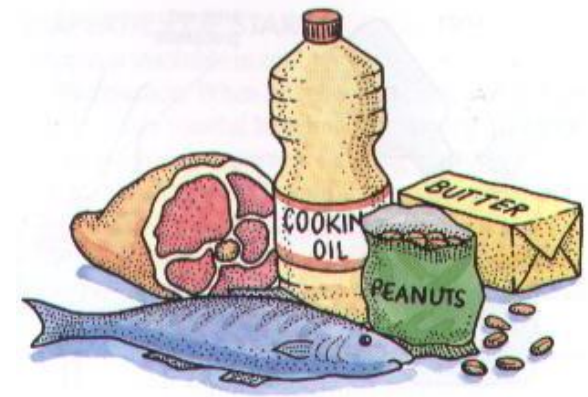
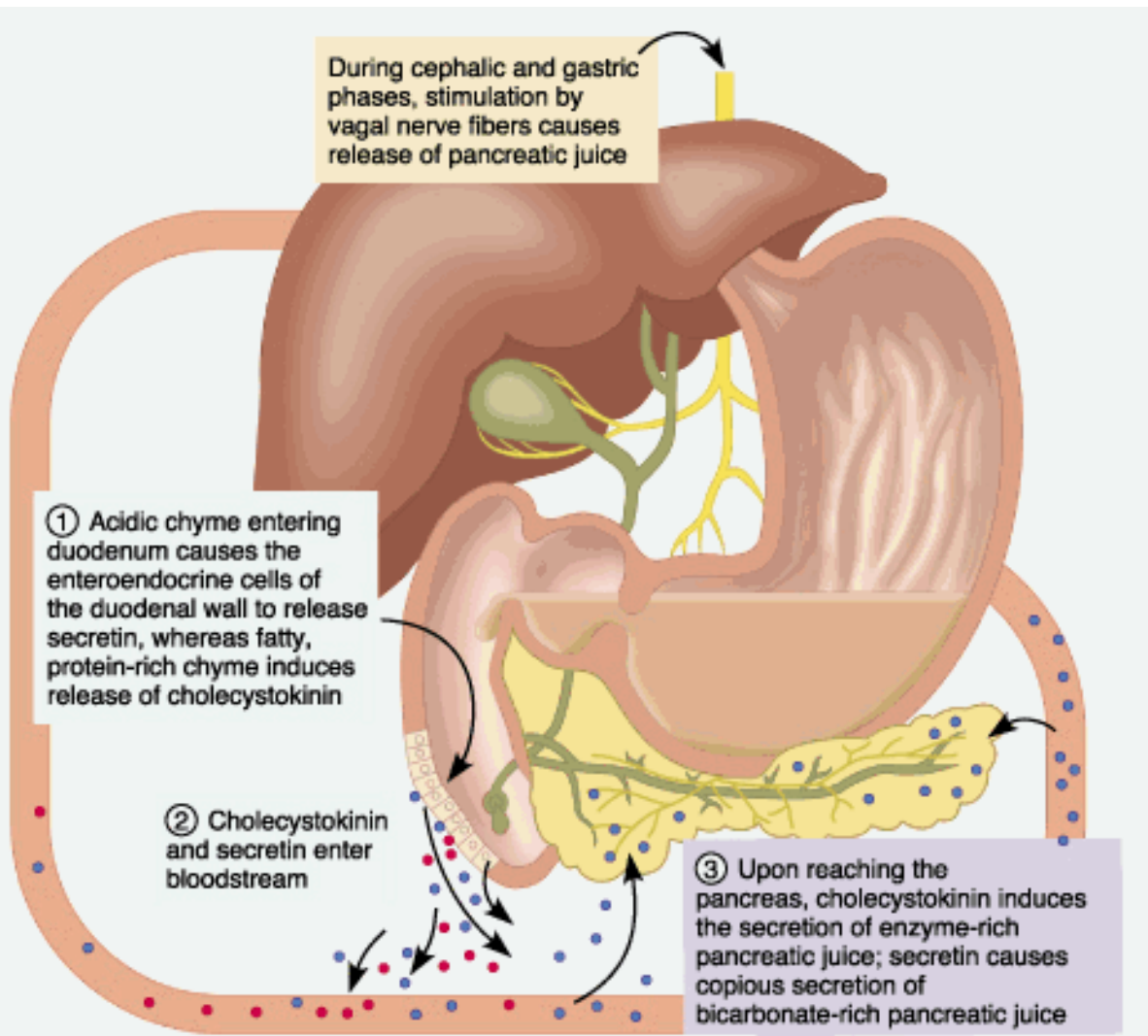
© 2008 W. H. Freeman and Company



**Figure 10-7**

*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

© 2008 W. H. Freeman and Company



## LIPID DIGESTION

Substrate	Extracellular enzymes	Intestinal mucosal enzymes	End Products
Triglycerides	<i>Lipase</i> <i>Colipase</i>		$\beta$ -mono-glyceride Fatty Acids
Phospholipids	<i>Phospholipase</i>	<i>Phosphatase</i>	Alcohols Fatty Acids Phosphate
Cholesterol Esters	<i>Cholesterol Esterase</i>		Cholesterol Fatty Acid
Waxes	<i>Lipase</i>		Monohydric Alcohol Fatty Acid

Der obere Teil des Gallengangs ist blockiert von einem Gallenstein. Welche von den folgenden erhöht sich?

(A) Die Chylomicronsynthese

(B) Die Rückgewinnung der Gallensalze

(C) Die Ausscheidung der Gallensalze

(D) Die Konjugation der Gallensalze

(E) Die Ausscheidung des Fetts in der Fäzes

# Absorption Of Food Lipids

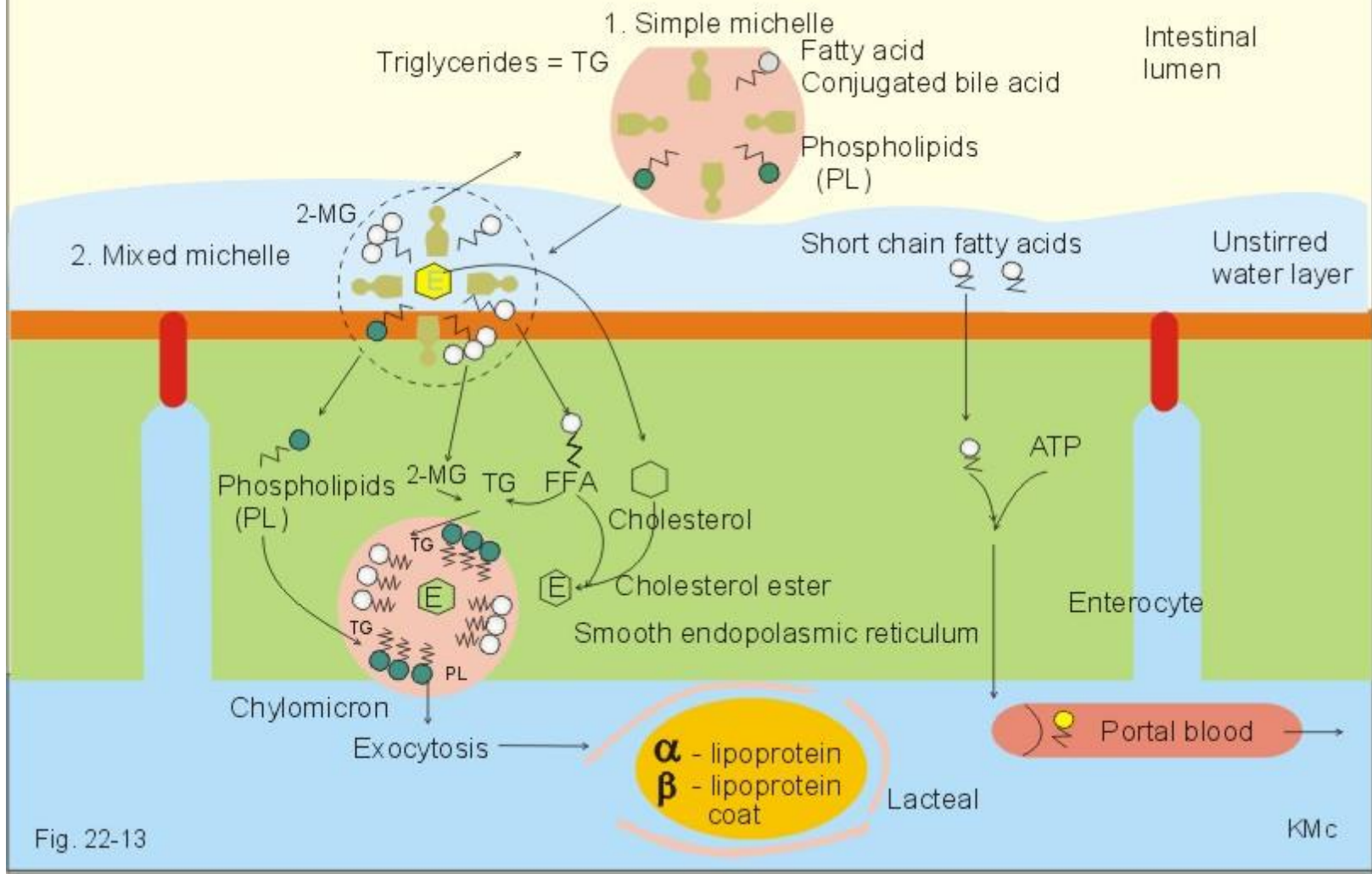
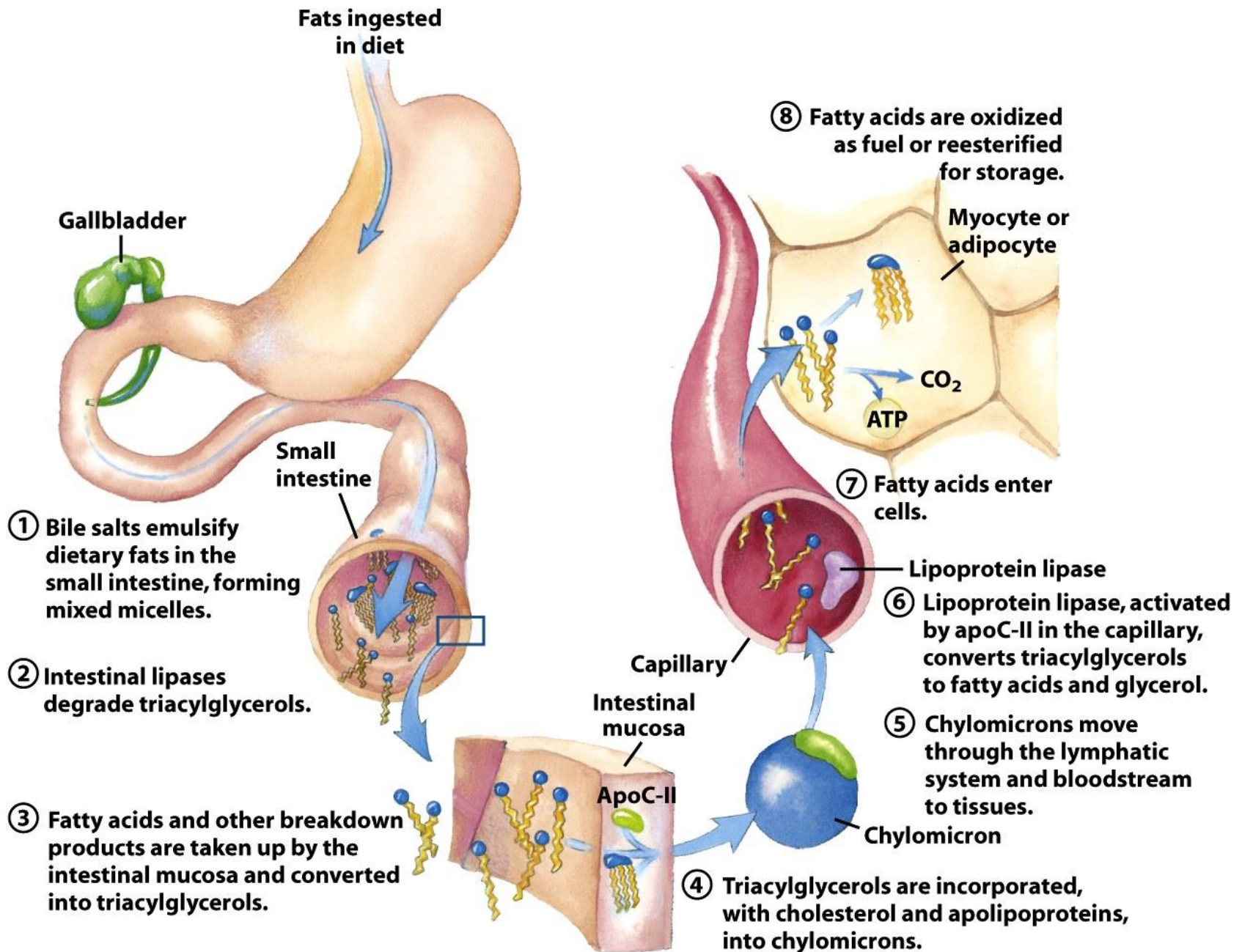


Fig. 22-13

KMc



**Figure 17-1**

*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

© 2008 W. H. Freeman and Company

Welche der folgenden Angaben ist korrekt im Falle von Leber- und Fettzellen?

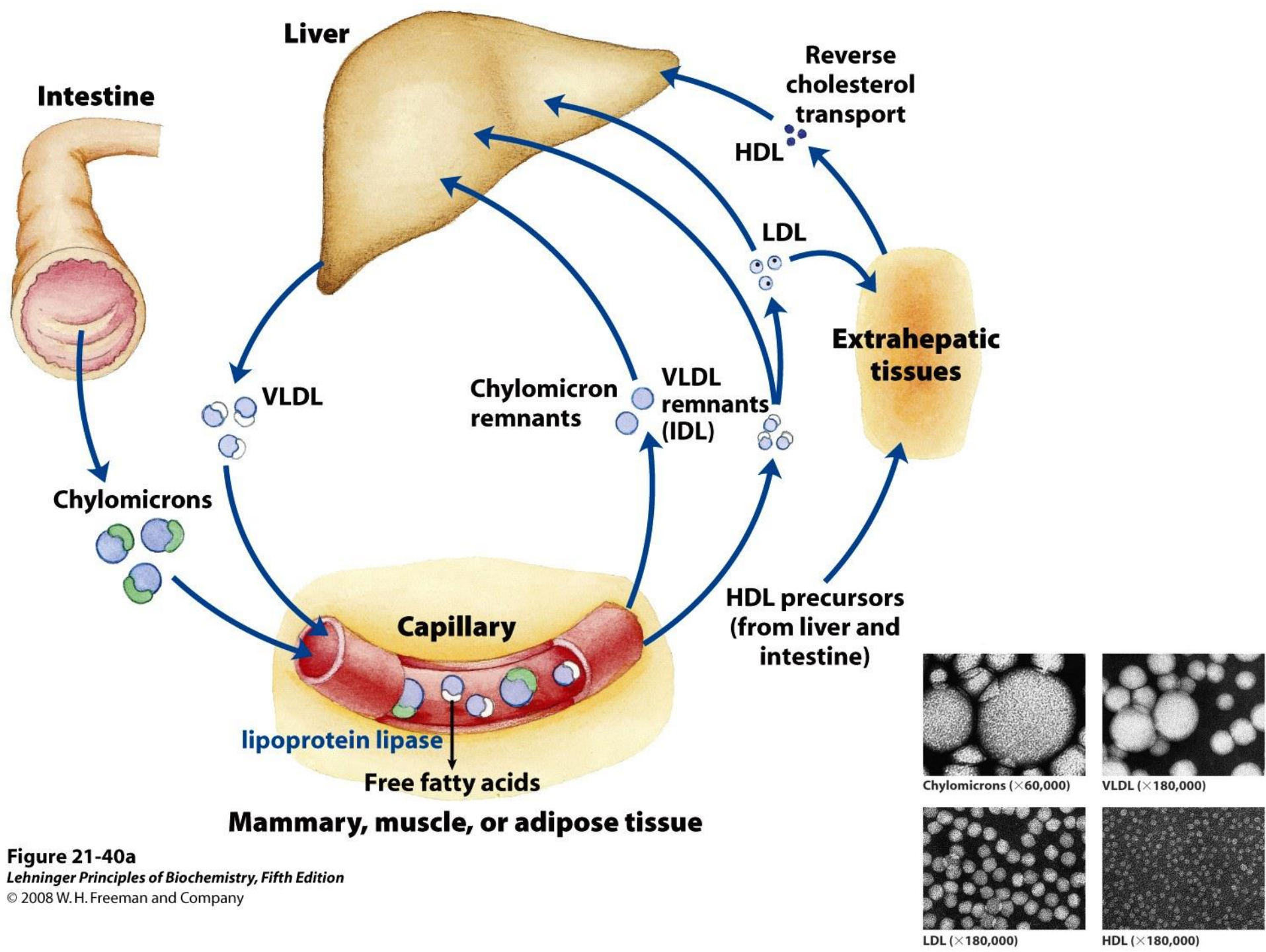
(A) Fettzellen beinhalten die Glycerol-Kinase.

(B) Leberzellen enthalten die hormonsensitive Lipase.

(C) Fettzellen haben ein Glukosetransportsystem das ist nicht durch Insulin reguliert.

(D) Leberzellen sezernieren Lipoproteine wenn die Insulinmenge des Blutes ist niedrig.

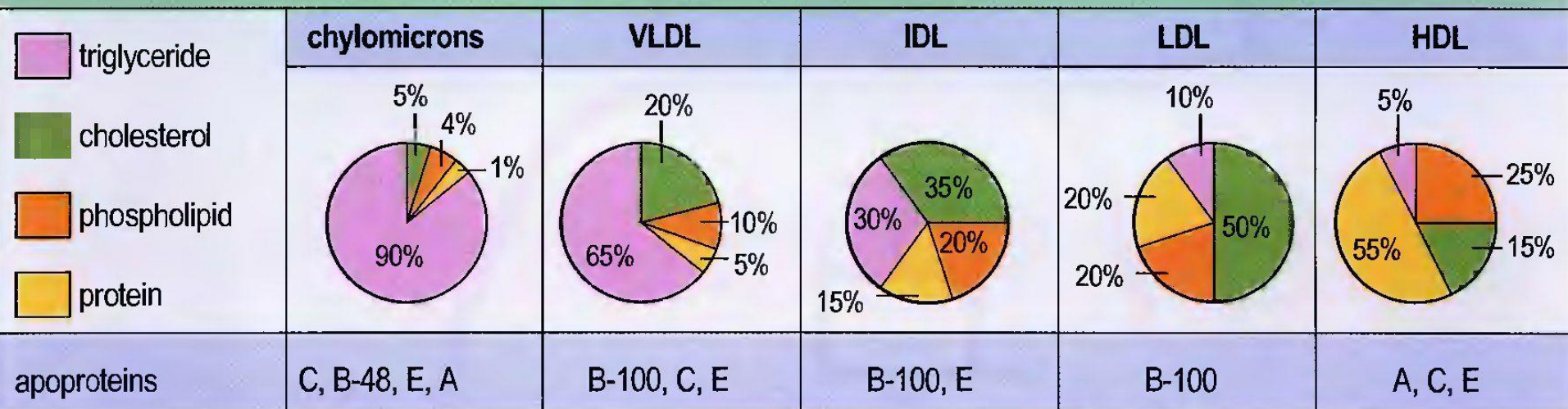
(E) Fettzellen sezernieren Lipoprotein-Lipase wenn die Insulinmenge des Blutes ist hoch.



**Figure 21-40a**  
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*  
 © 2008 W. H. Freeman and Company



## Composition of lipoproteins



**TABLE 21-1**

**Major Classes of Human Plasma Lipoproteins: Some Properties**

Lipoprotein	Density (g/mL)	Composition (wt %)				
		Protein	Phospholipids	Free cholesterol	Cholesteryl esters	Triacylglycerols
<b>Chylomicrons</b>	<b>&lt;1.006</b>	<b>2</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>85</b>
<b>VLDL</b>	<b>0.95-1.006</b>	<b>10</b>	<b>18</b>	<b>7</b>	<b>12</b>	<b>50</b>
<b>LDL</b>	<b>1.006-1.063</b>	<b>23</b>	<b>20</b>	<b>8</b>	<b>37</b>	<b>10</b>
<b>HDL</b>	<b>1.063-1.210</b>	<b>55</b>	<b>24</b>	<b>2</b>	<b>15</b>	<b>4</b>

Welches von den folgenden Apoproteinen kann die Lipoprotein-Lipase aktivieren?

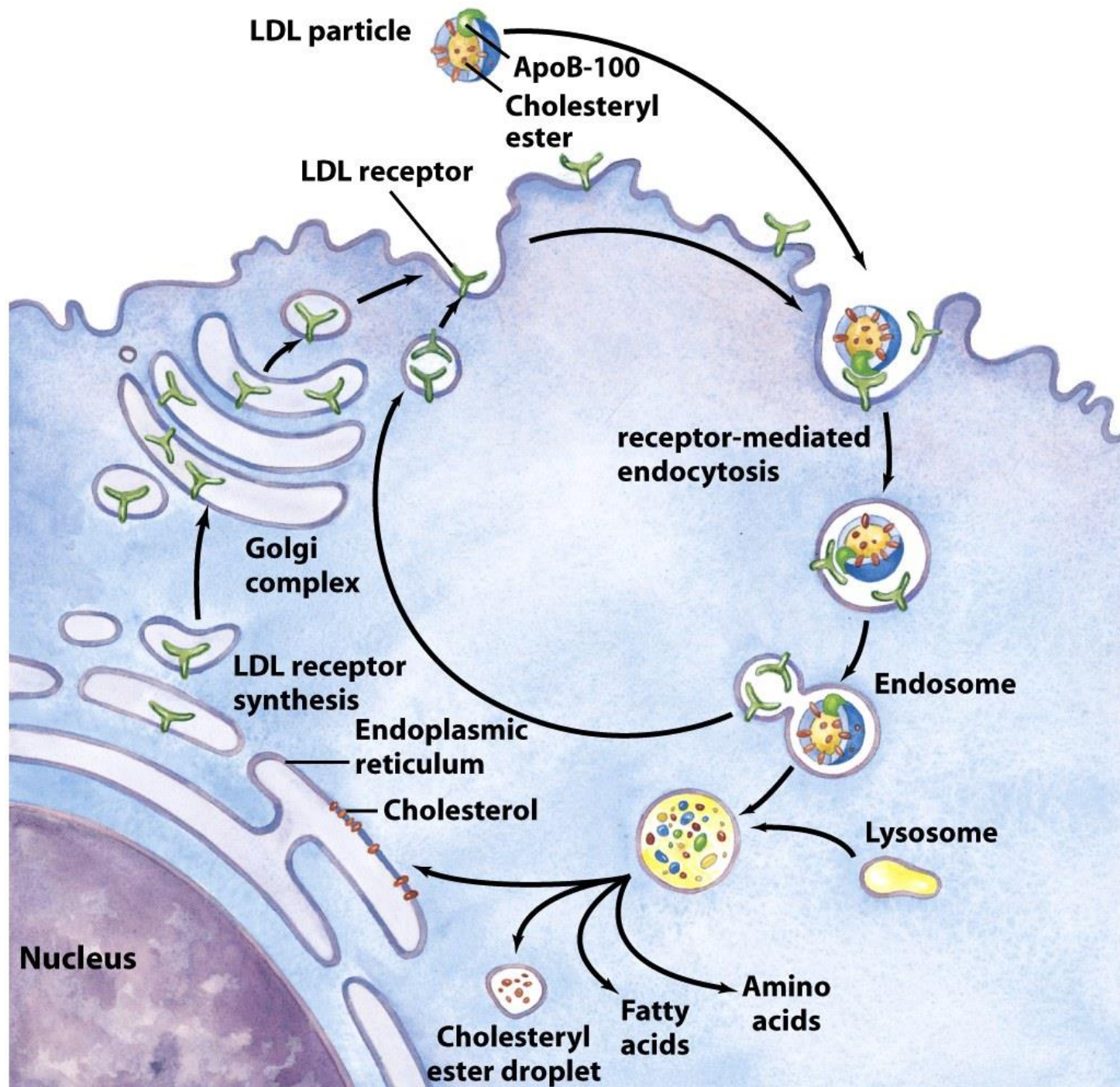
a) Apo A

b) Apo B

c) Apo C II

d) Apo D

e) Apo E



## Animal cells, yeast cells

## Plant cells

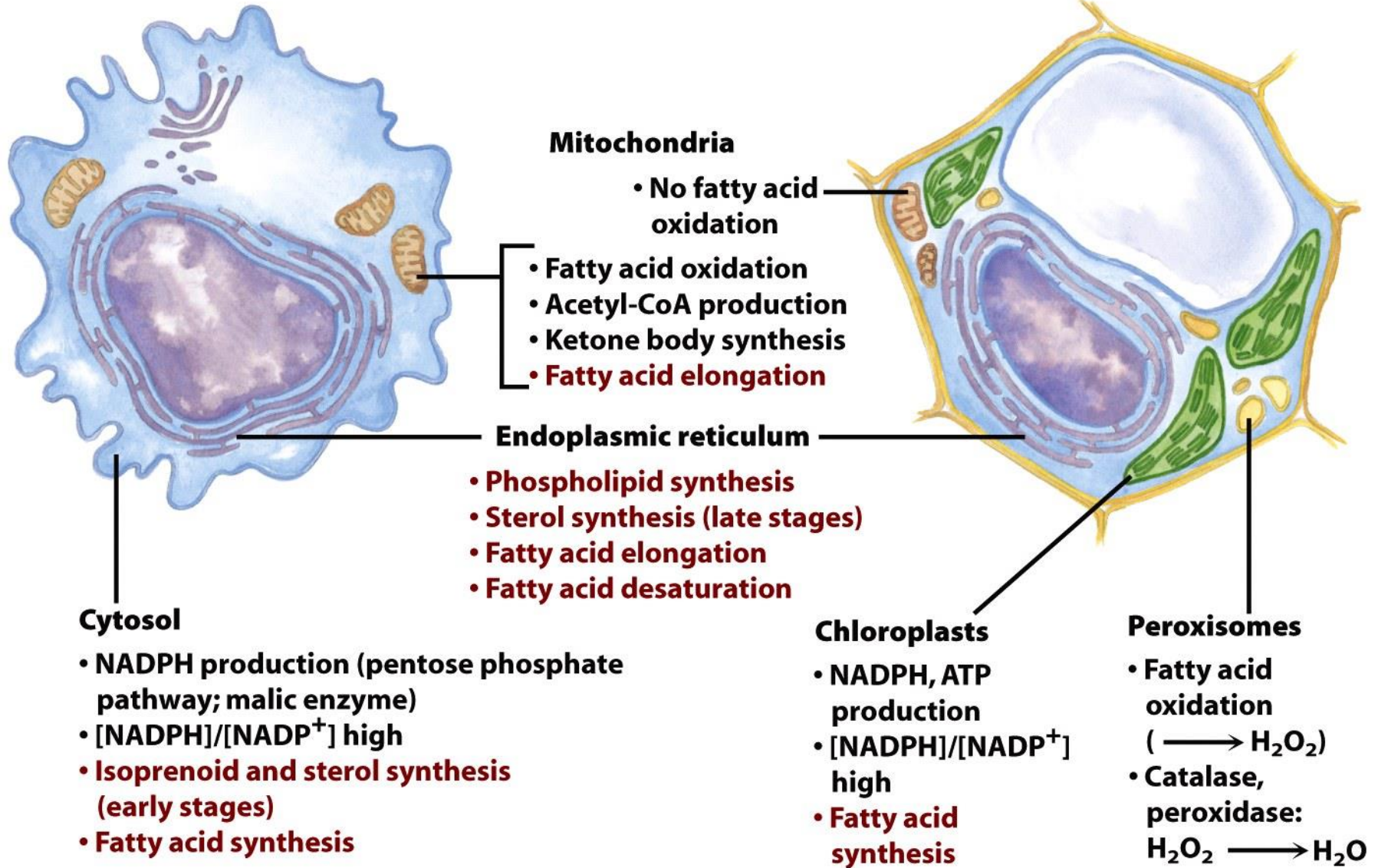


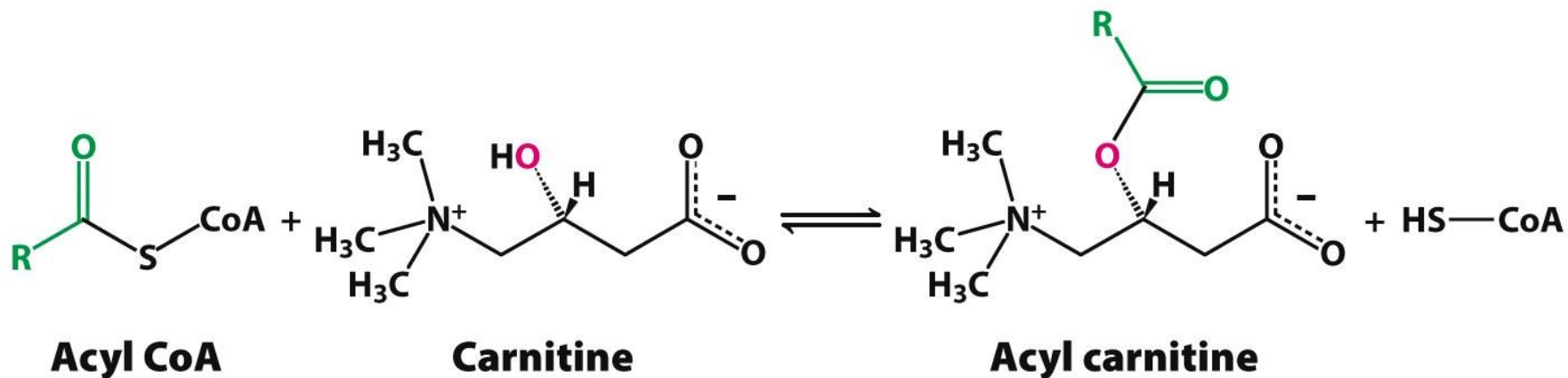
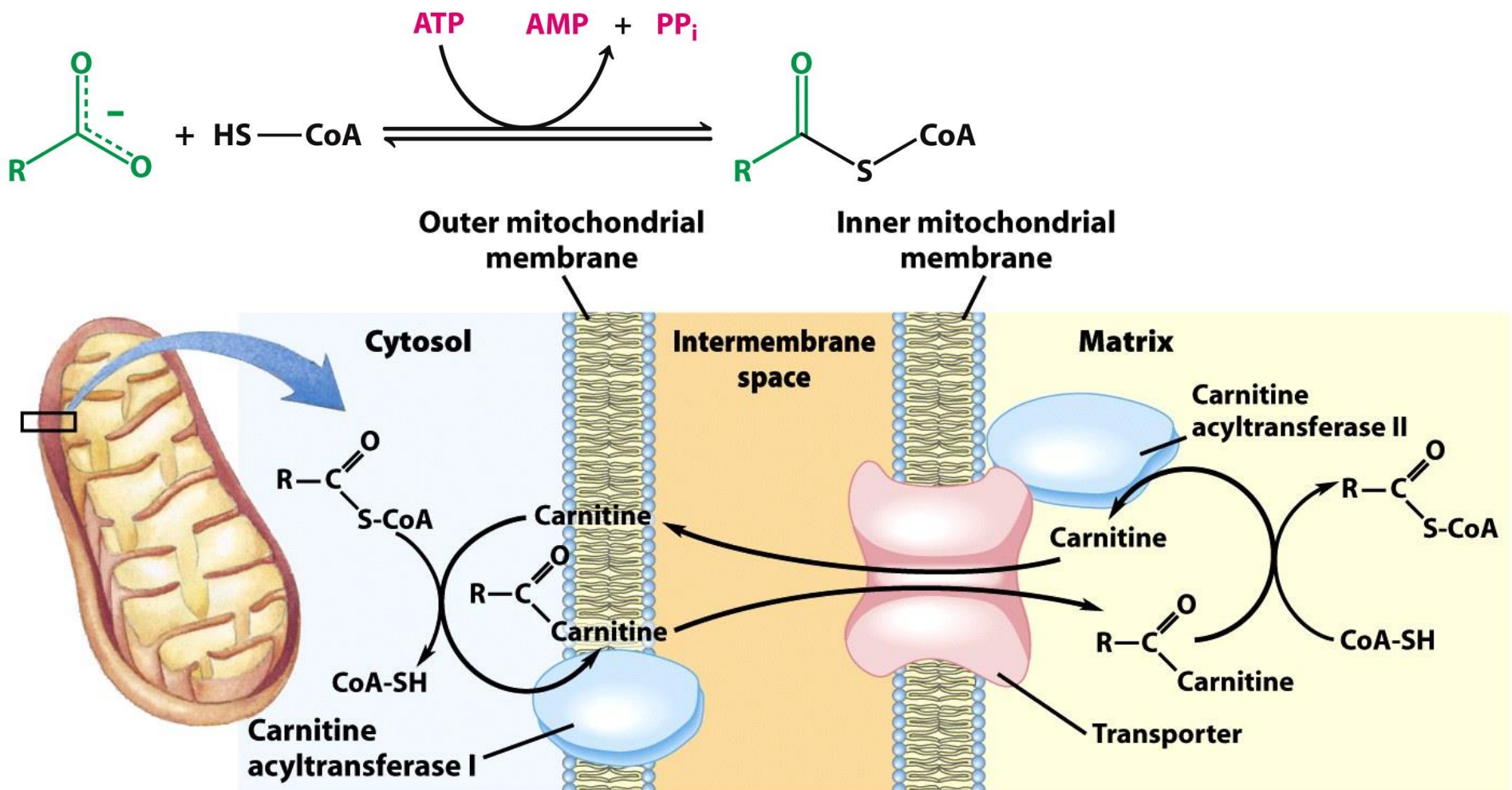
Figure 21-8

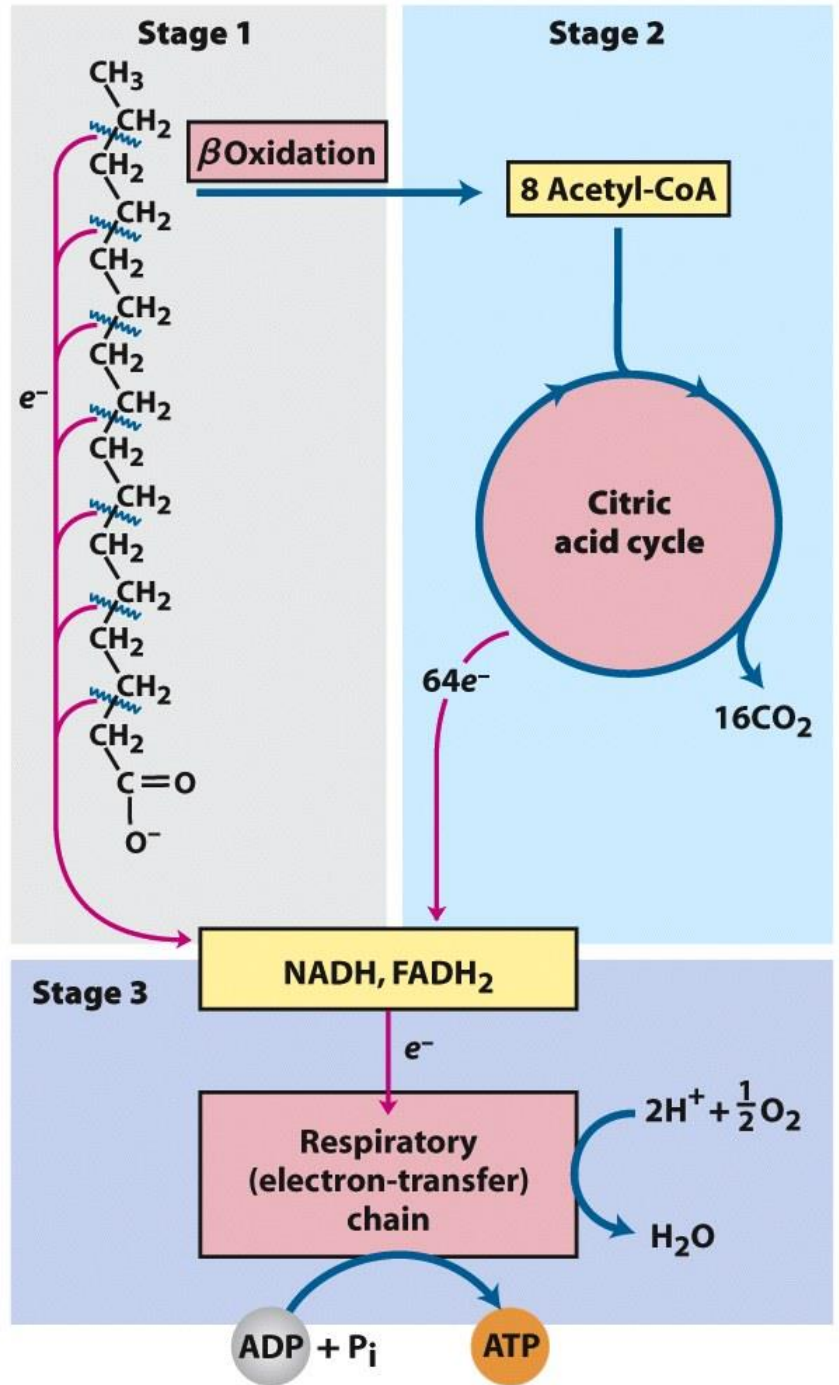
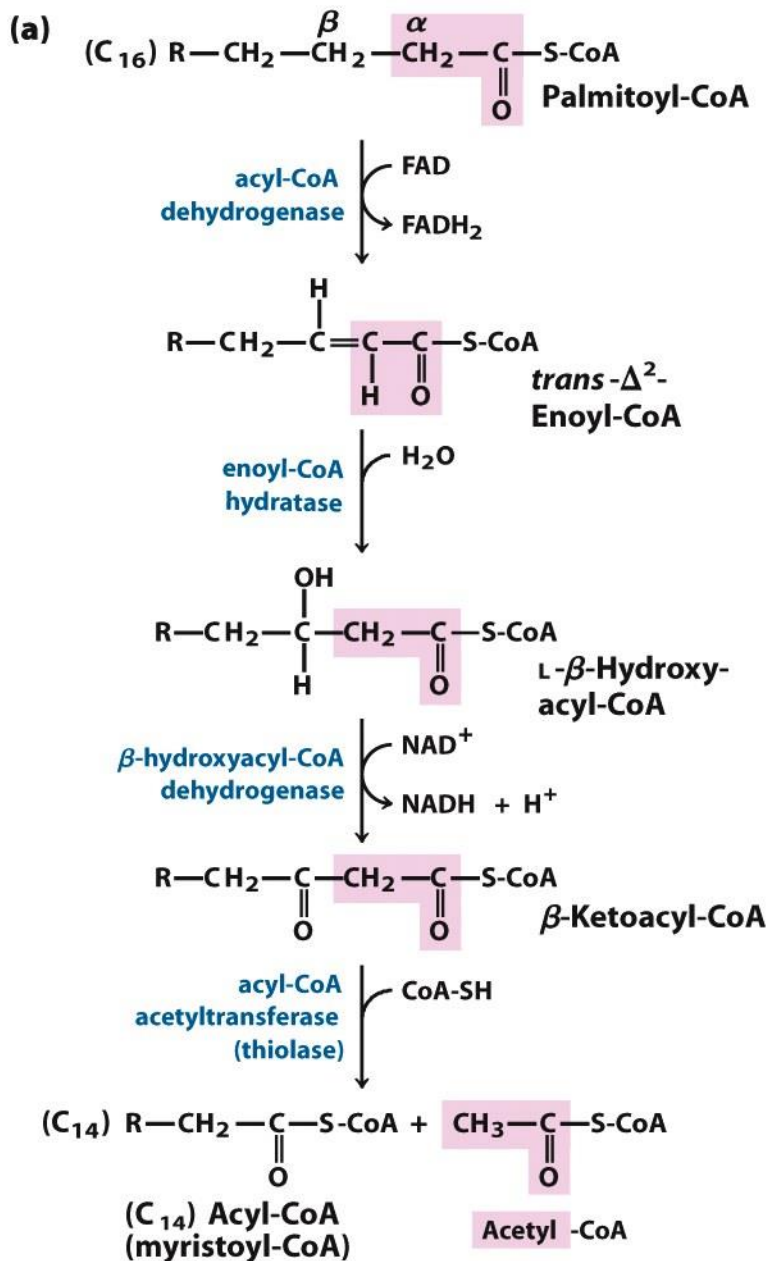
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Ein 5-jähriges Kind ist mit veränderten geistigen Status, Herzversagen und Muskelschwäche eingeführt. Seine Ketonkörper- und Glukose-Spiegel sind krankhaft niedrig. Er wird mit primärem Carnitinmangel diagnostiziert. In welchen der folgenden Vorgängen spielt Carnitin eine Rolle?

- (A) Aktivierung der Fettsäuren
- (B) Transport von Acyl-CoA
- (C)  $\beta$ -Oxidation
- (D)  $\omega$ -Oxidation
- (E)  $\alpha$ -Oxidation





**Figure 17-8**

*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

© 2008 W.H. Freeman and Company



**TABLE 17–1** Yield of ATP during Oxidation of One Molecule of Palmitoyl-CoA to CO<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O

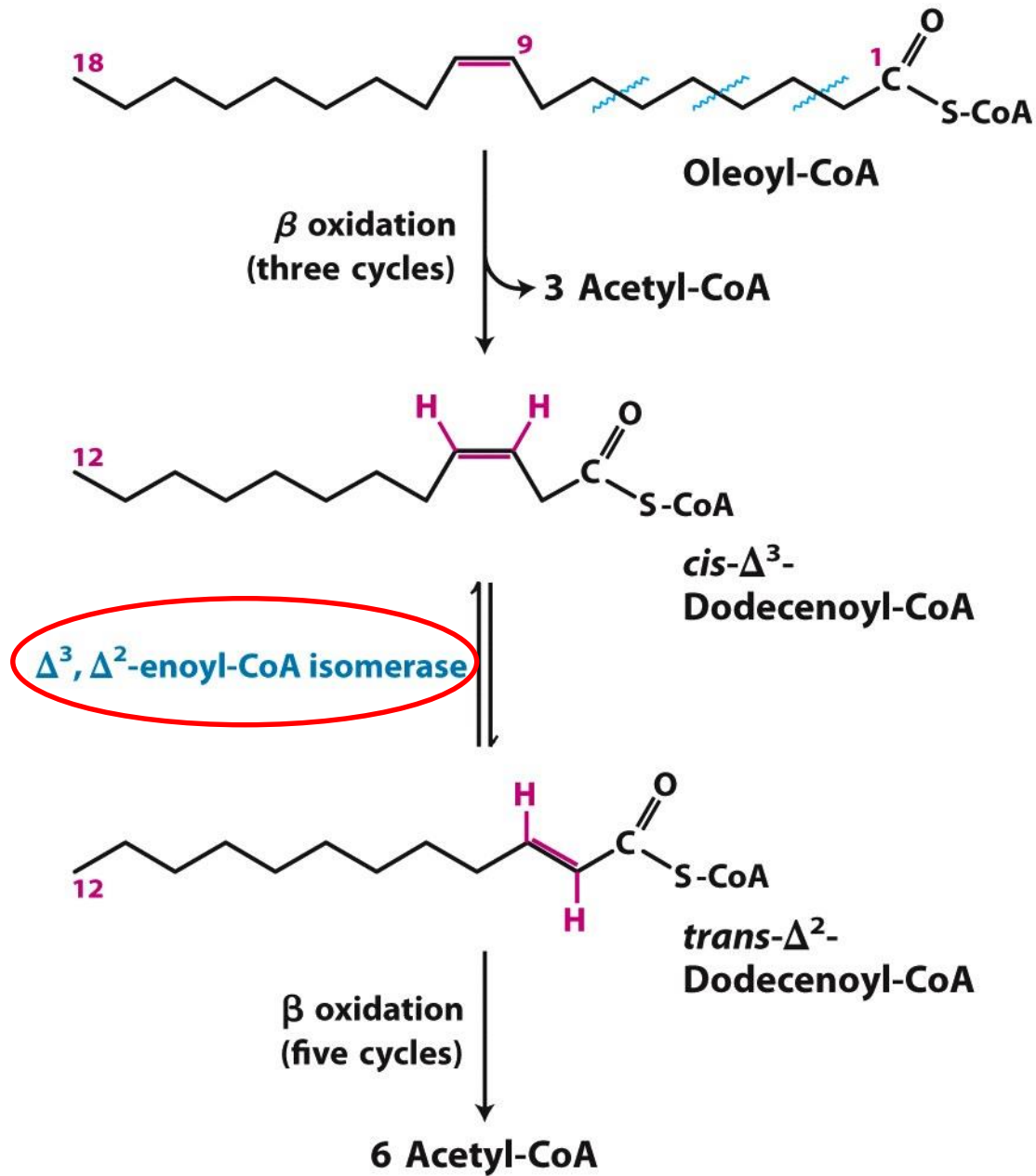
Enzyme catalyzing the oxidation step	Number of NADH or FADH <sub>2</sub> formed	Number of ATP ultimately formed*
Acyl-CoA dehydrogenase	7 FADH <sub>2</sub>	10.5
β-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	7 NADH	17.5
Isocitrate dehydrogenase	8 NADH	20
α-Ketoglutarate dehydrogenase	8 NADH	20
Succinyl-CoA synthetase		8 <sup>†</sup>
Succinate dehydrogenase	8 FADH <sub>2</sub>	12
Malate dehydrogenase	8 NADH	20
<b>Total</b>		<b>108</b>

\*These calculations assume that mitochondrial oxidative phosphorylation produces 1.5 ATP per FADH<sub>2</sub> oxidized and 2.5 ATP per NADH oxidized.

<sup>†</sup>GTP produced directly in this step yields ATP in the reaction catalyzed by nucleoside diphosphate kinase (p. 510).

Die energetischen Kosten der Aktivierung einer Fettsäure entsprechen 2 Molekülen ATP, und der Nettogewinn pro Molekül Palmitat beträgt 106 ATP.

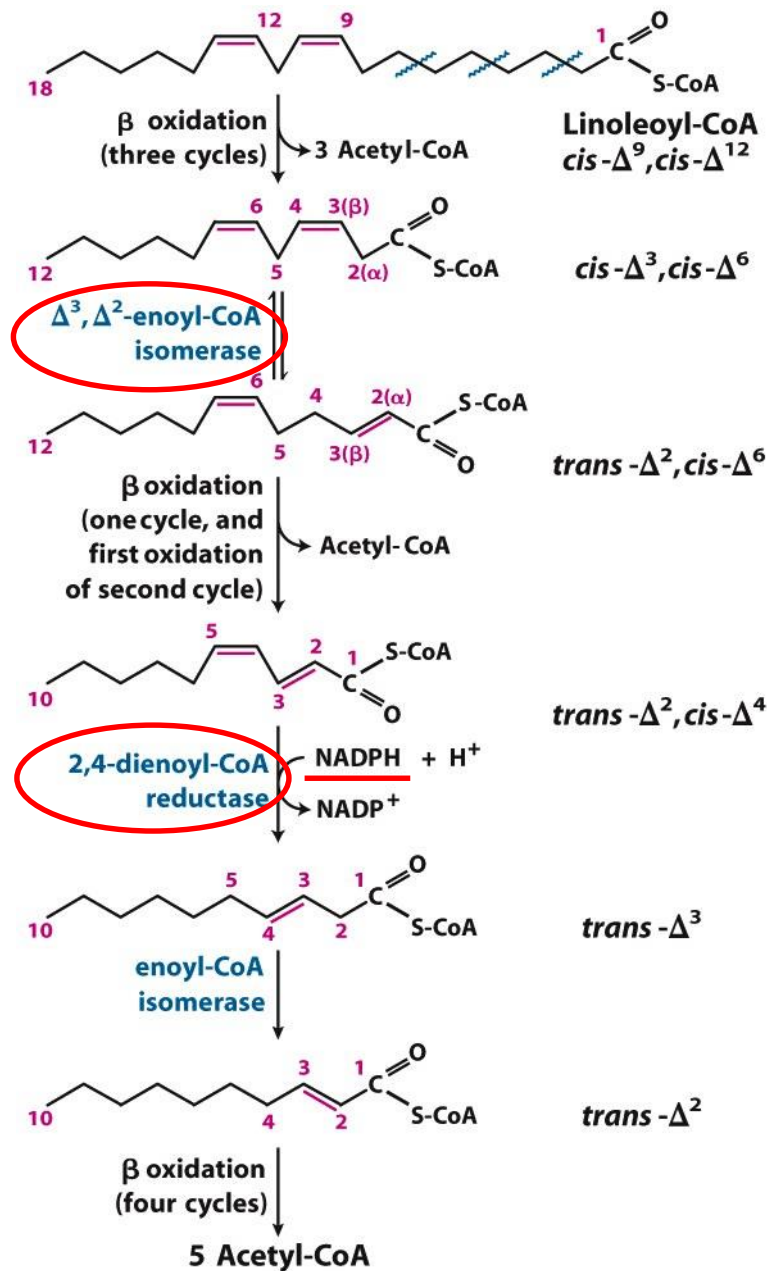




**Figure 17-9**

*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

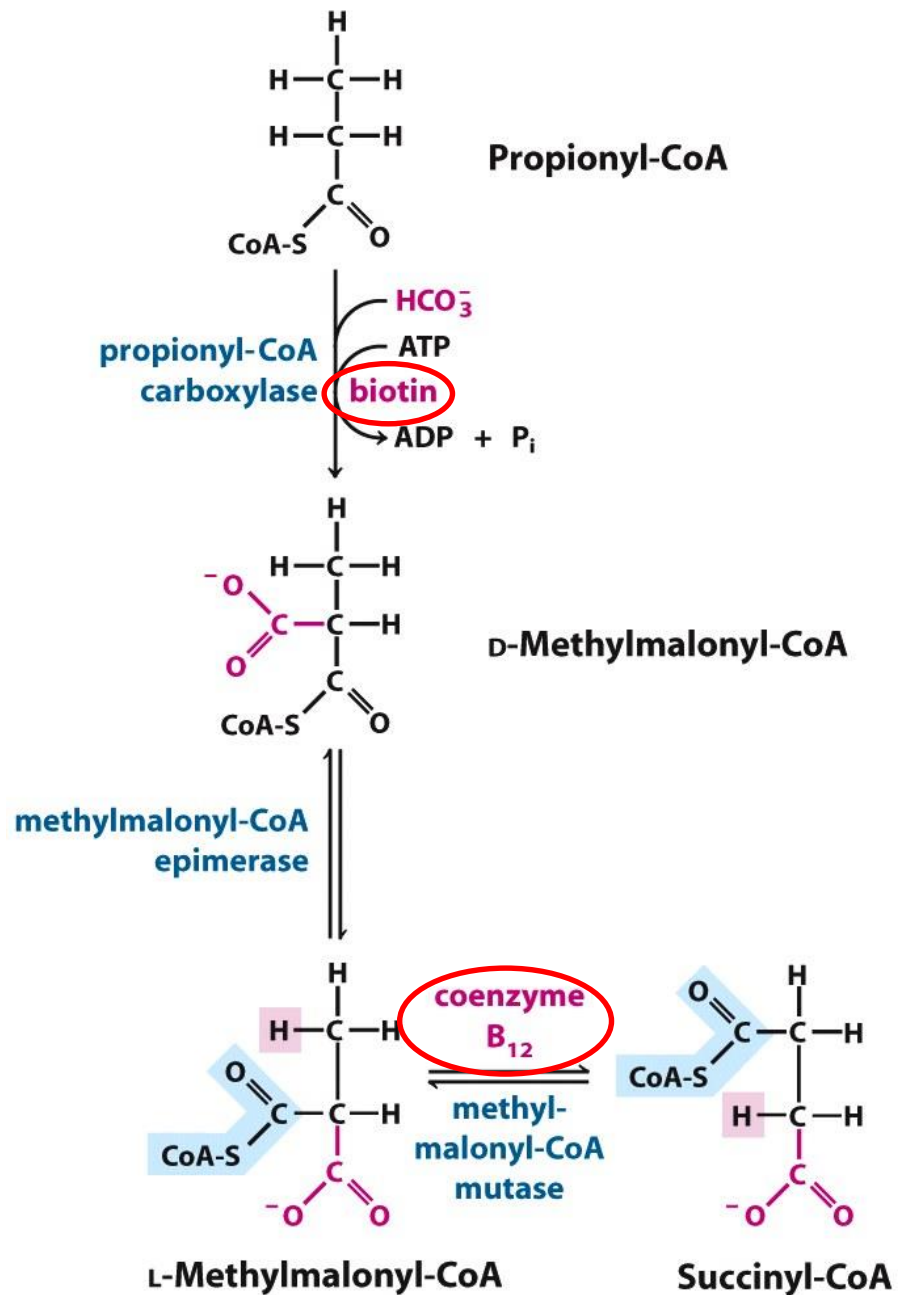
© 2008 W. H. Freeman and Company



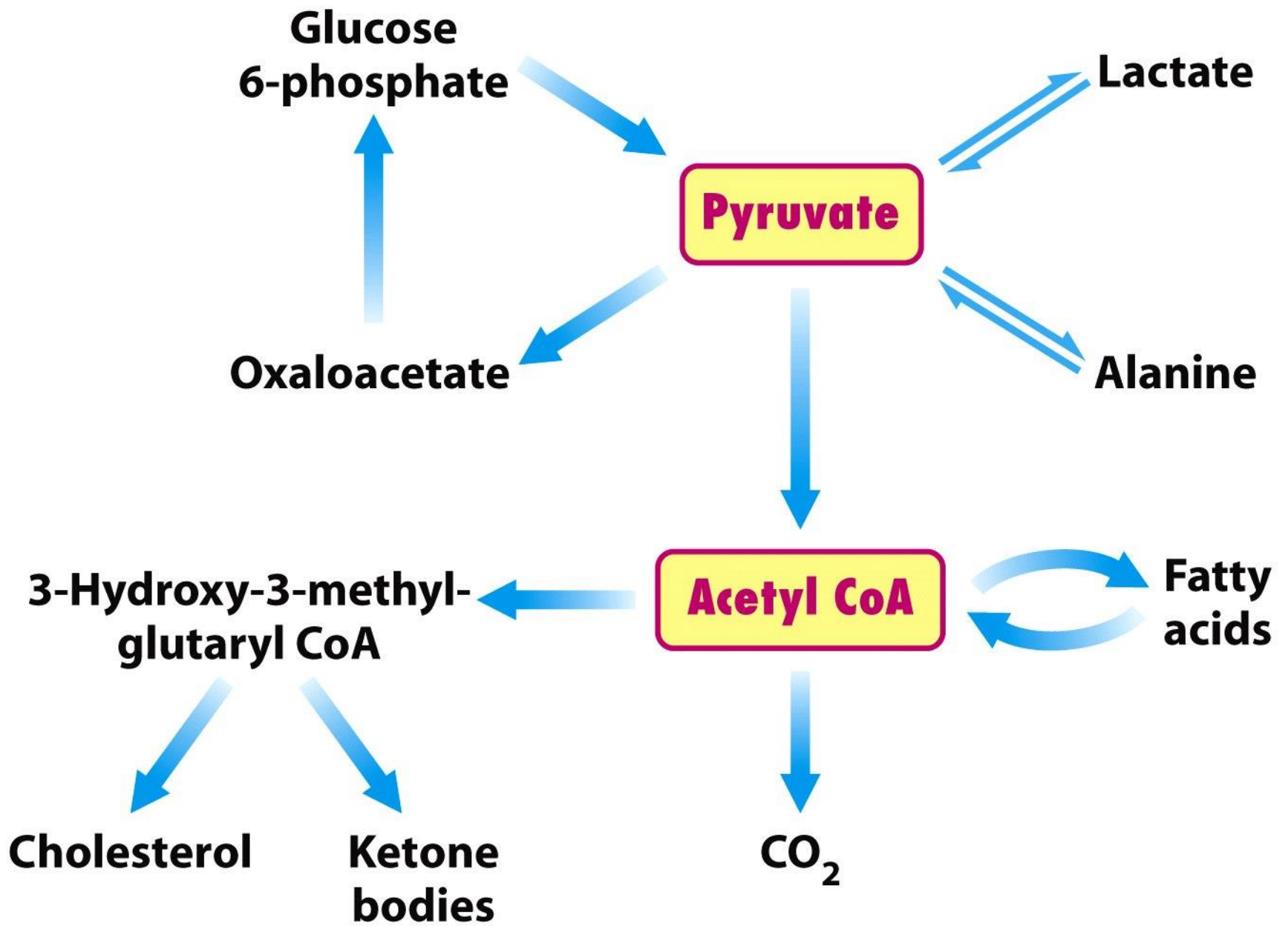
**Figure 17-10**

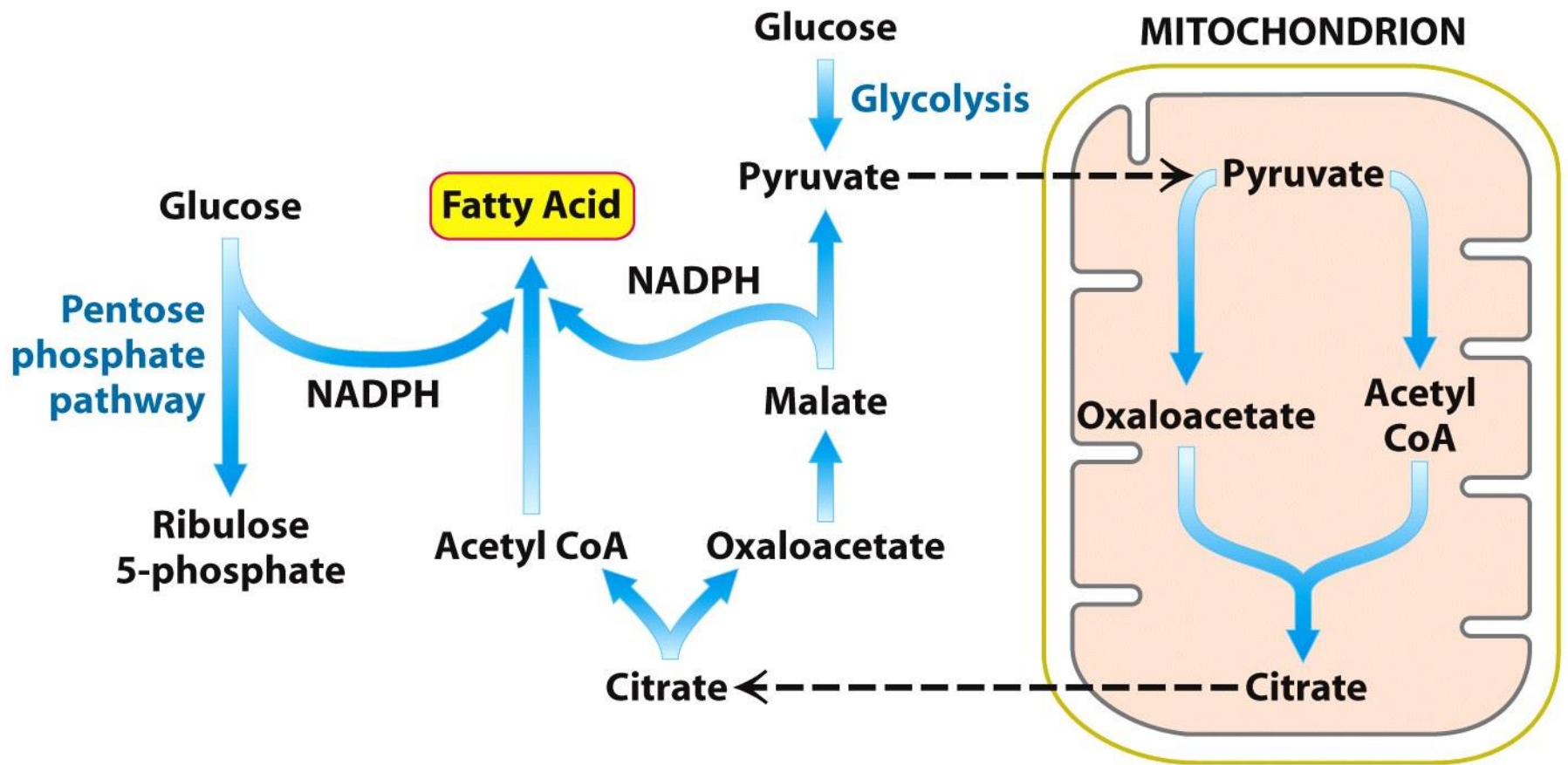
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

© 2008 W. H. Freeman and Company

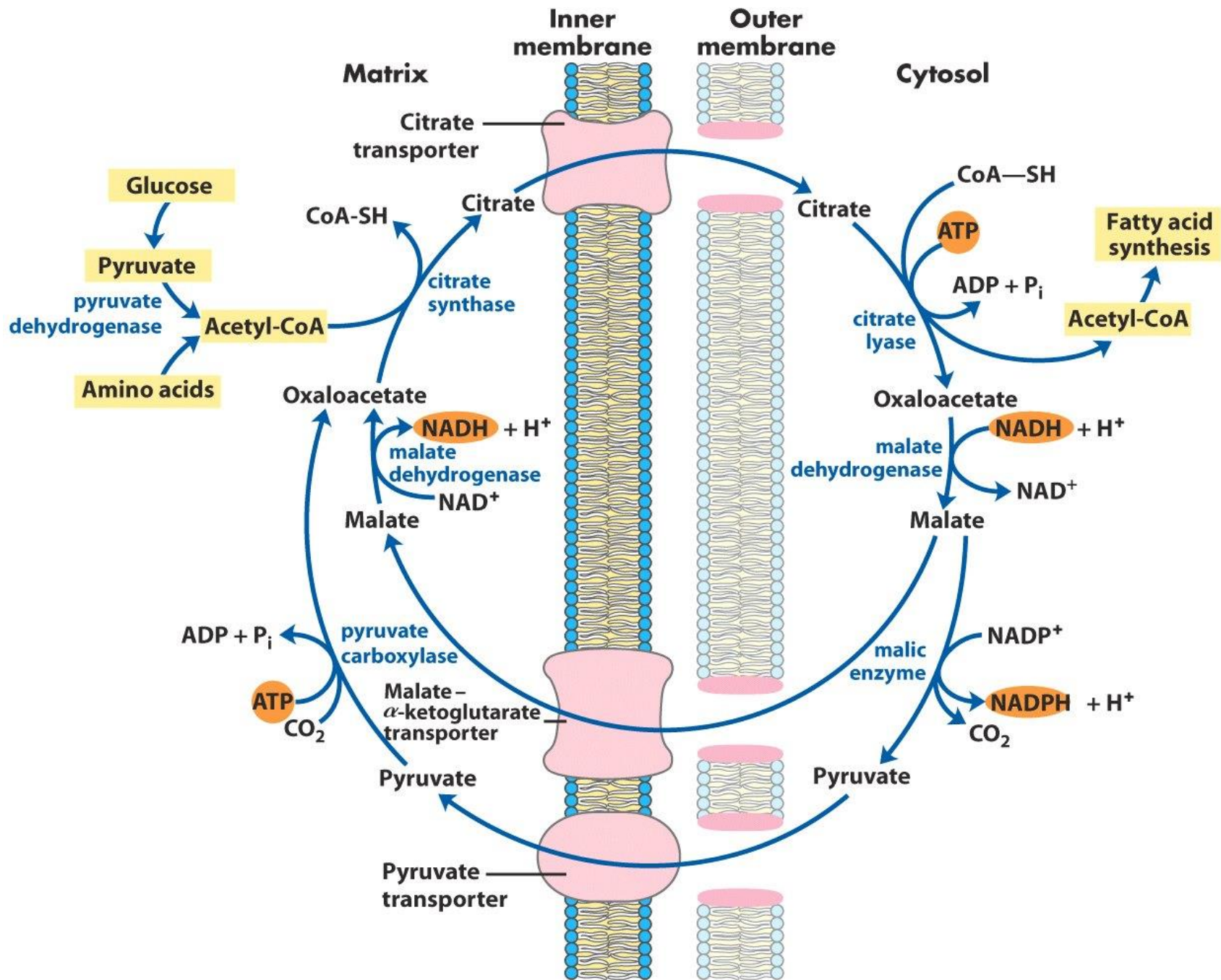


**Figure 17-11**  
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*  
 © 2008 W. H. Freeman and Company

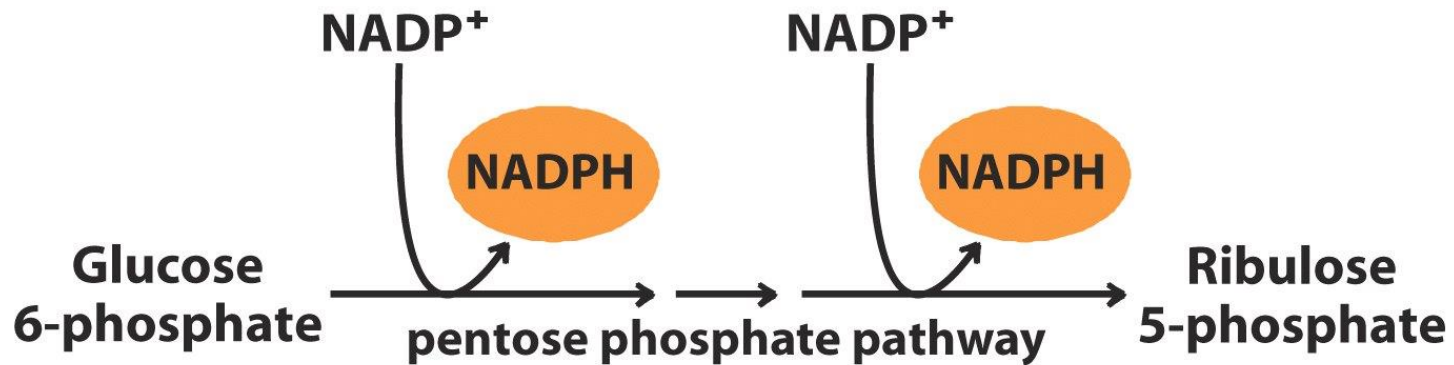
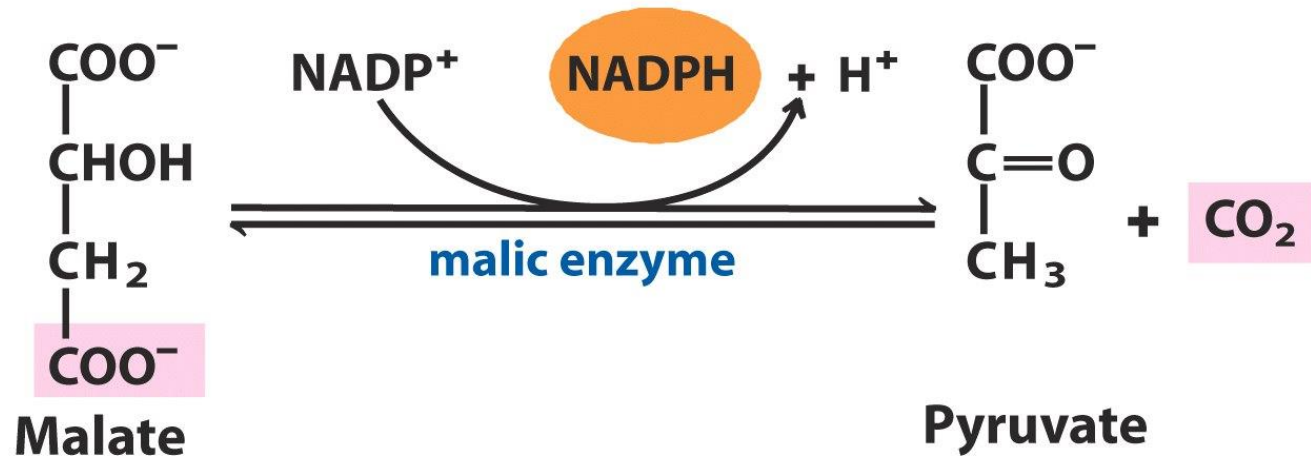




**Figure 22.30**  
*Biochemistry, Seventh Edition*  
 © 2012 W. H. Freeman and Company



# Quelle von cytosolischem NADPH



Cytosolische  
Coenzymkonzentrationen in  
Leberzellen:

NADPH/NADP<sup>+</sup> ~75

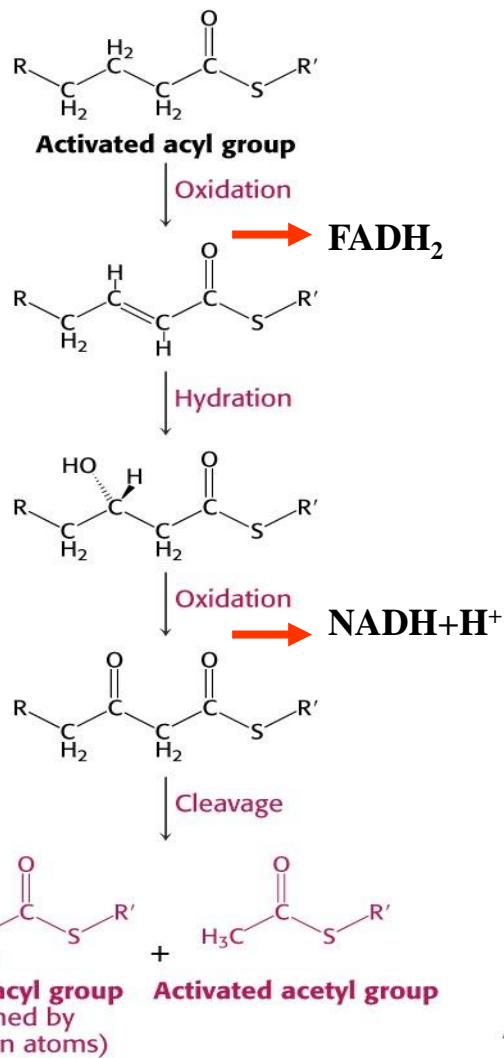
NADH/NAD<sup>+</sup> ~8x10<sup>-4</sup>

Eine 30-jährige schwangere Frau hat Zuckerrhunger, auch nach Süßigkeit-essen. Ihre Blutglukose-Spiegel erhöht sich und das verursacht Insulinfreisetzung. Insulin ist bekannt das Enzym Acetyl-CoA-Carboxylase zu aktivieren, welches die Schrittmacherreaktion der Fettsäuresynthese katalysiert. Welche der folgenden beschreibt am besten dieses regulierende Enzym?

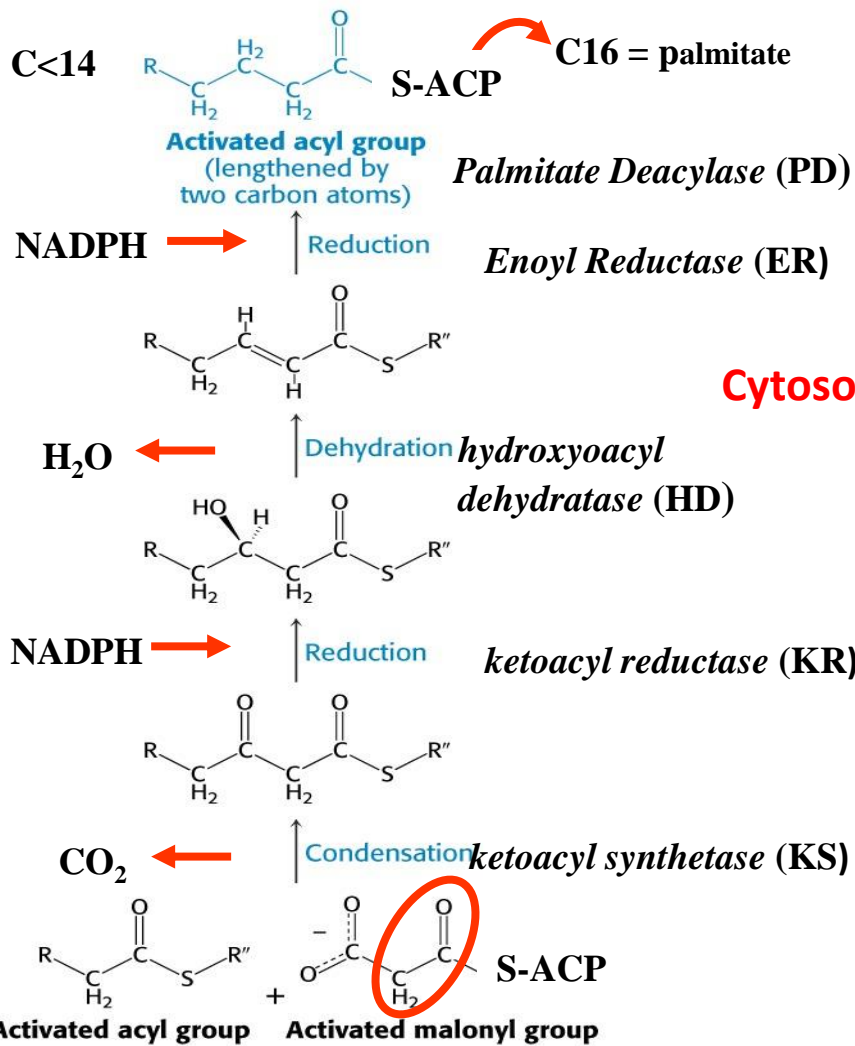
- a) Es ist aktiviert durch Carboxylierung
- b) Es katalysiert die Reaktion, welche kondensiert eine Acetylgruppe und eine Malonylgruppe.
- c) Es katalysiert eine Reaktion, die Biotin und ATP benötigt.
- d) Es umwandelt Malonyl-CoA zu Acetyl-CoA.
- e) Es ist durch Malonyl-CoA aktiviert.



**FATTY ACID DEGRADATION**

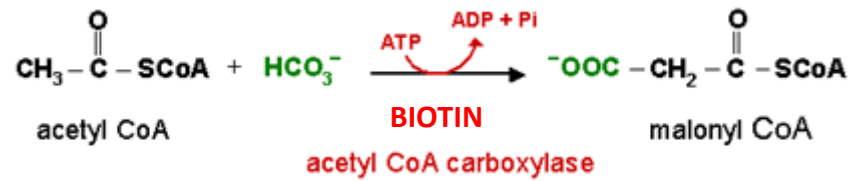
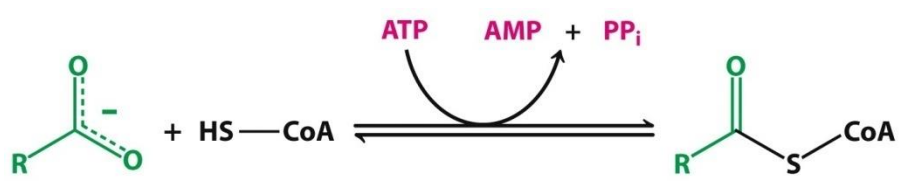


**FATTY ACID SYNTHESIS**

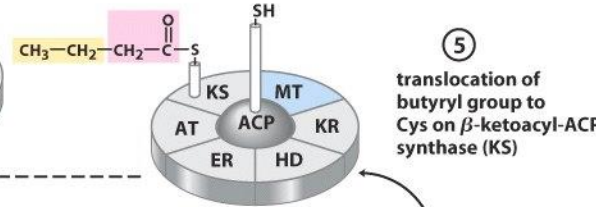
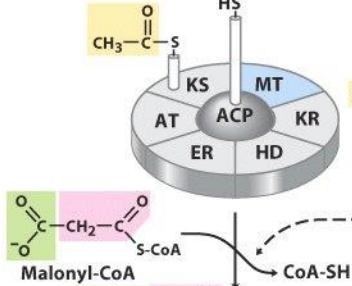
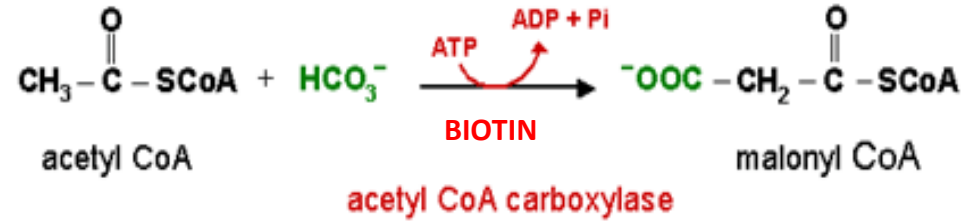
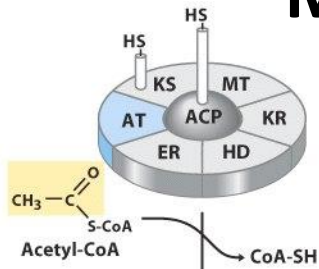


**Mitochondria**

**Cytosol**



# Mechanismus der Fettsäuresynthese



*Ketoacyl Synthase (KS)*

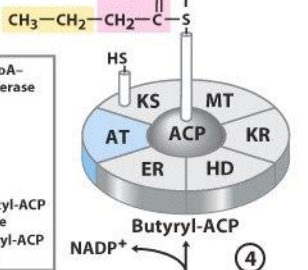
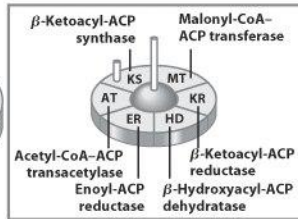
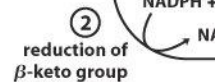
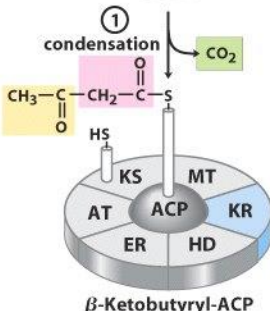
*Ketoacyl Reductase (KR)*

*Hydroxyacyl Dehydratase (HD)*

*Enoyl Reductase (ER)*

four "basic"

Fatty acid synthase complex charged with an acetyl and a malonyl group



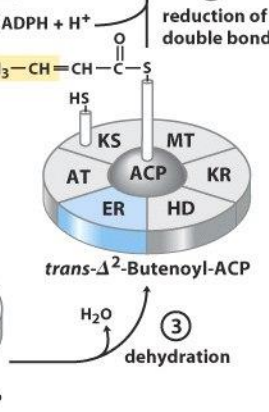
*Acyl Carrier Protein (ACP)*

*Malonyl-CoA-ACP acyltransferase (MAT)*

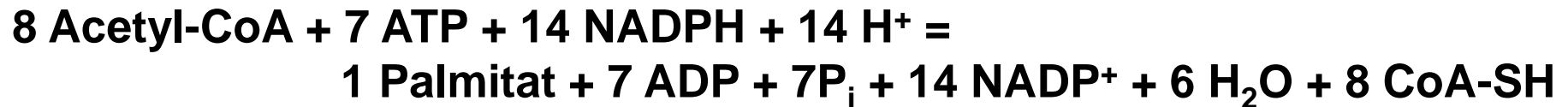
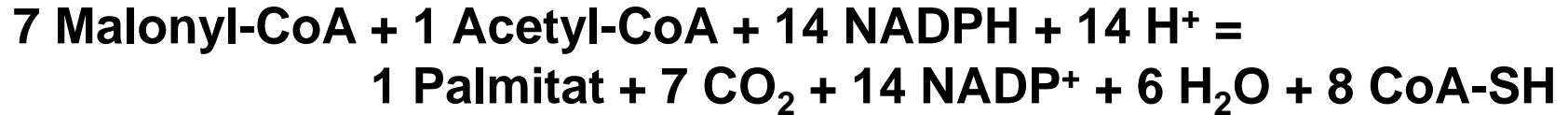
*Acetyl-CoA-ACP-acyltransferase (AT)*

*Palmitate Deacylase (PD)  
(Thioesterase TE)*

other four



# Die Gesamtreaktion bei der Synthese von Palmitat:



## Bemerkungen:

- Weil die Fettsäuren immer mit **C2** Einheiten verlängert sind, **die meisten haben gerade Kohlenstoffzahl**
- **Im Cytosol die Fettsäure-Synthase kann max. 16 C-Atom lange, gesättigte Fettsäuren synthetisieren**
- Fettsäuren mit mehr C und/oder ungesättigte-Fettsäuren werden in **Mitochondrien und ER** produziert
- Fettsäuren mit ungerade Zahlen von C-Atom entstehen wenn AT (als Irrtum) nimmt **Propionyl-CoA als Substrat**

Welche der folgenden Ursachen ruft hervor, dass die neusynthetisierte Fettsäuren können nicht sofort abgebaut werden?

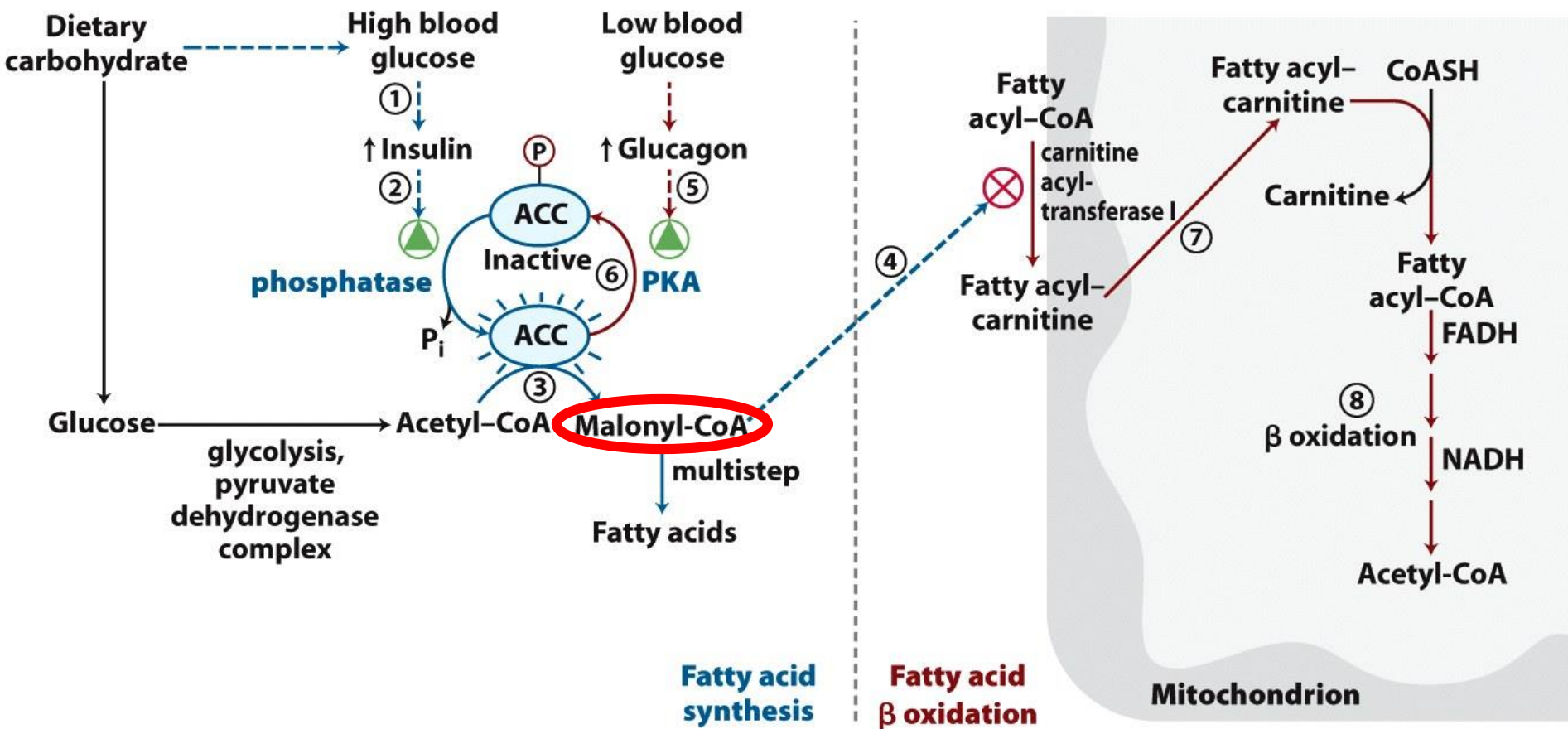
(A) Die Fettsäuresynthese läuft nur in solchen Geweben ab, wobei die Enzyme des Abbaus stehen nicht zur Verfügung.

(B) Ein hoher NAD<sup>+</sup> Spiegel hemmt den Fettsäureabbau.

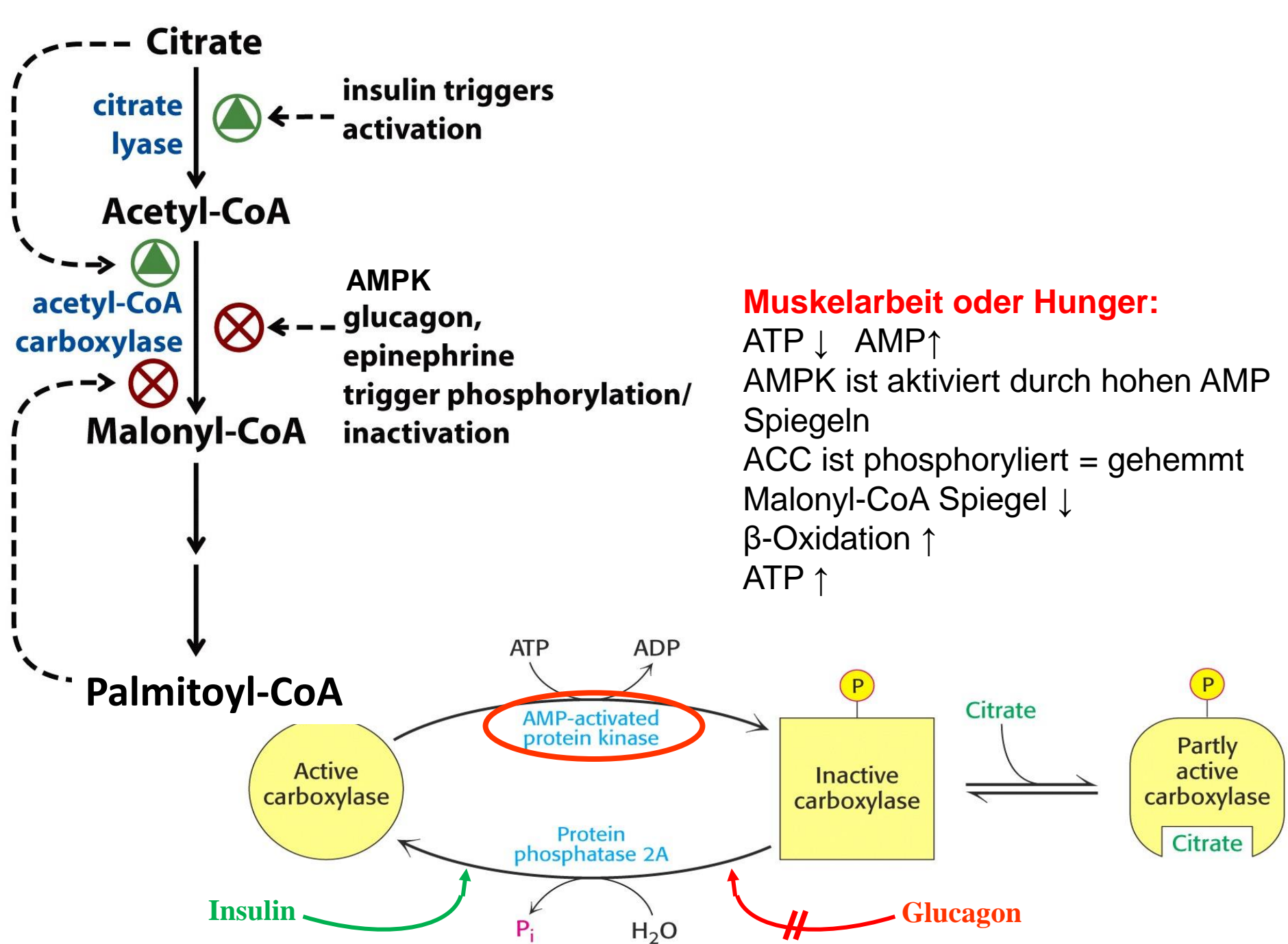
(C) Der Transport von Fettsäuren in den Mitochondrien ist während der Fettsäuresynthese gehemmt.

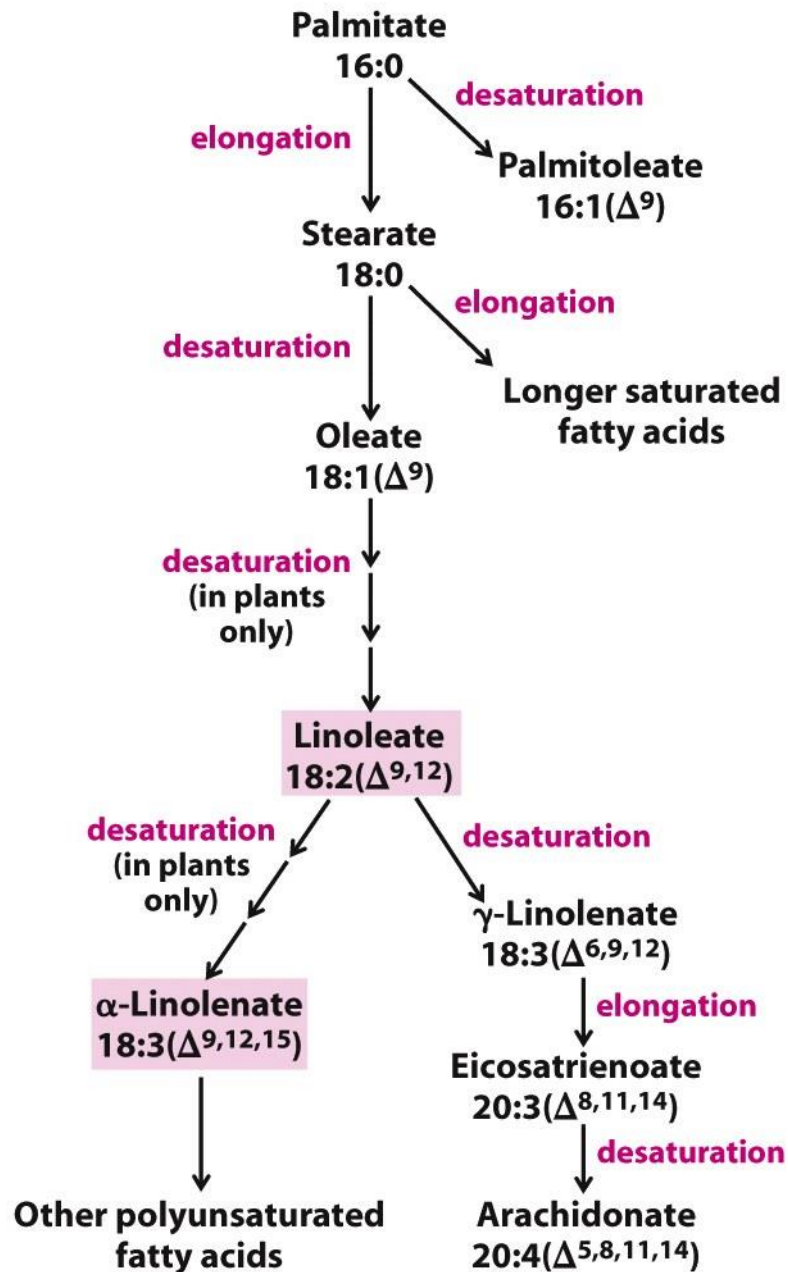
(D) Die Fettsäuresynthese läuft in den Mitochondrien ab, aber die  $\beta$ -Oxidation der Fettsäuren findet im Zytosol statt.

(E) Die neusynthetisierte Fettsäuren können nicht in CoenzymA (CoA)-Derivate umgewandelt werden.



**NADH** hemmt Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase  
**Ac-CoA** hemmt Thiolase





**Figure 21-12**

*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

© 2008 W. H. Freeman and Company

# Phospholipase A<sub>1</sub>

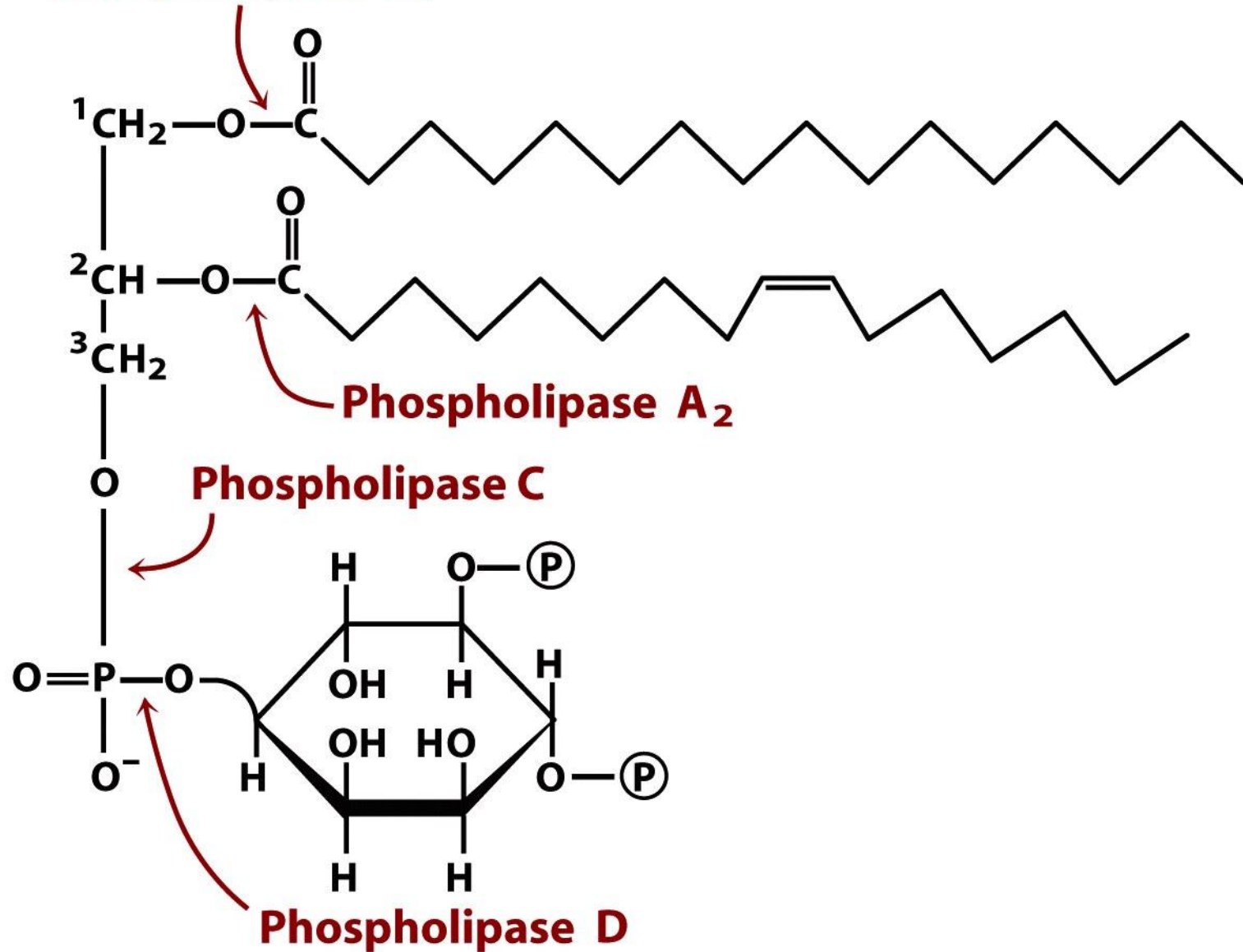


Figure 10-16

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

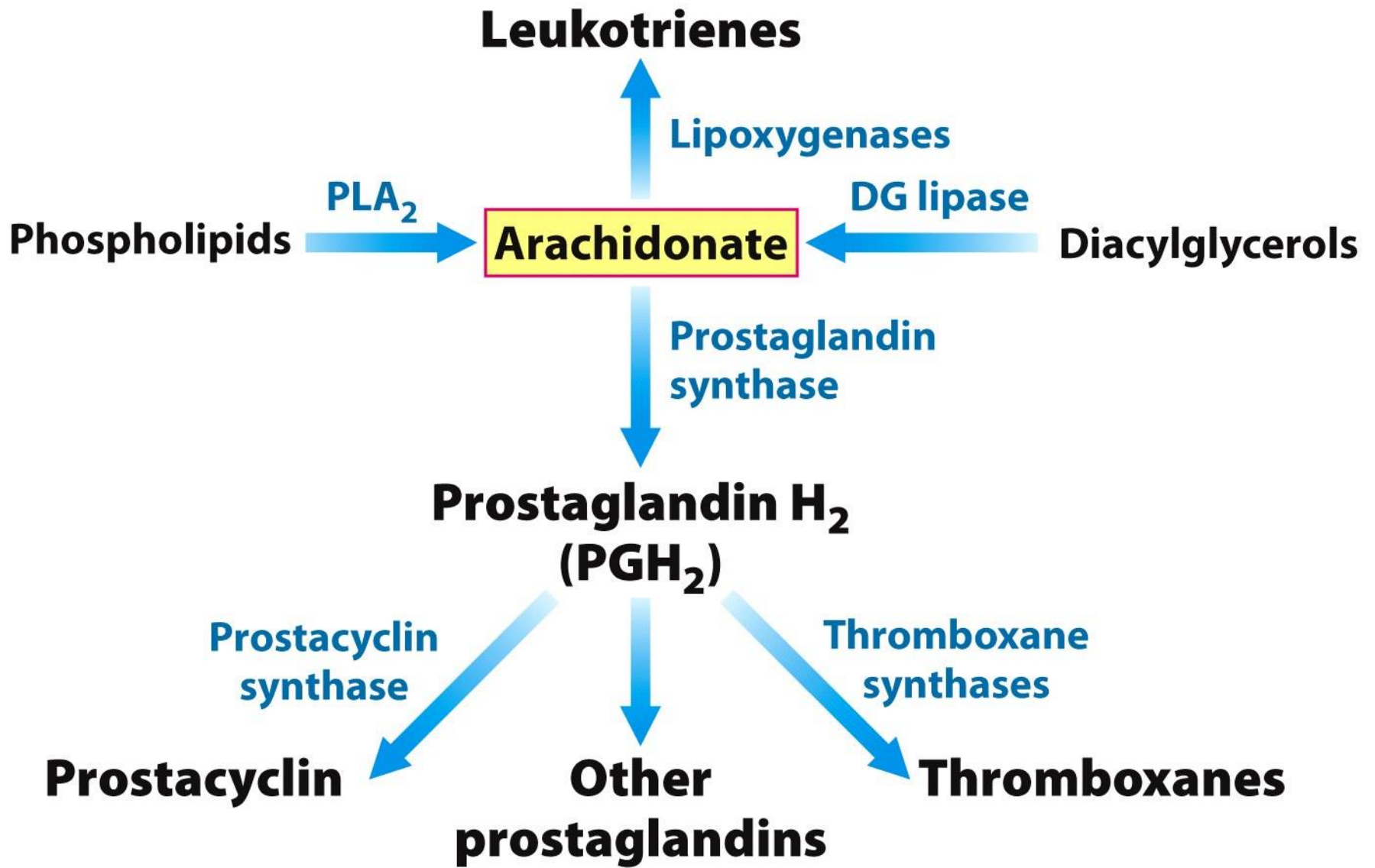
© 2008 W. H. Freeman and Company



Eine 40-jährige Frau hat Rheumatoid Arthritis, eine Gelenkentzündung, welche schwerwiegende Schmerzen und die Deformierung der Fingergelenke verursacht. Prednison ist verordnet, ein steroidales, entzündungshemmendes Mittel.

Was ist das Wirkungsmechanismus der steroidalen Antiphlogistika?

- a) Hemmen die Umwandlung von Arachidonsäure zu Epoxide.
- b) Hemmen Phospholipase A<sub>2</sub>
- c) Fördern die Aktivierung der Prostacycline
- d) Abbauen die Thromboxane
- e) Fördern die Leukotrienbildung aus HPETE



**Figure 22.32**  
*Biochemistry, Seventh Edition*  
© 2012 W. H. Freeman and Company

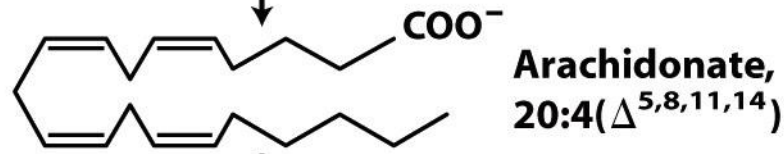
Was ist das Wirkungsmechanismus der nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID=non steroid anti-inflammatory drug)?

- a) Fördern die Leukotrienbildung aus HPETE
- b) Hemmen Phospholipase A2
- c) Fördern die Aktivierung der Prostacycline
- d) Abbauen die Thromboxane
- e) Hemmen das Enzym Cyclooxygenase (COX)

# Phospholipid containing arachidonate

phospholipase A<sub>2</sub>

Lysophospholipid

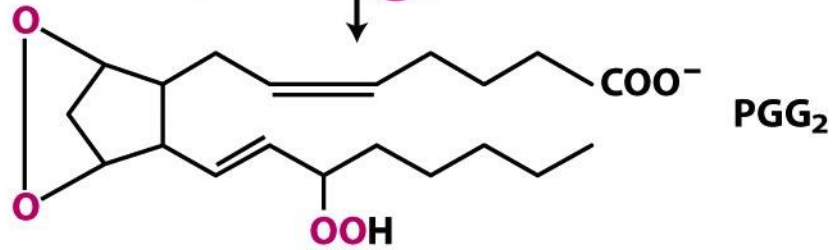


cyclooxygenase activity of COX

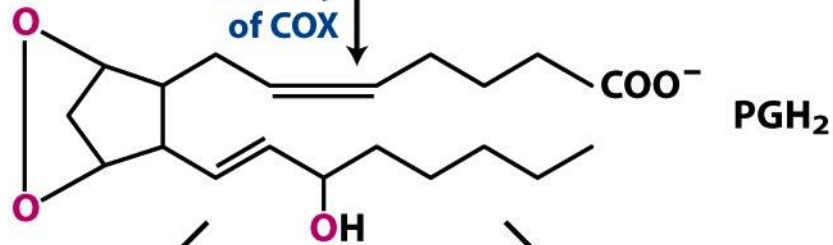
2O<sub>2</sub>



aspirin, ibuprofen



peroxidase activity of COX



Other prostaglandins

Thromboxanes

Figure 21-15a

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Lehn.,4<sup>th</sup> ed. p. 888

# Phospholipids

Steroids



## Arachidonate

(20:4)

Steroids inhibit: Prostaglandins  
Tromboxans  
Leukotriens

Non-steroids (aspirin)  
inhibit: Tromboxans  
Prostaglandins

Non-steroids  
(aspirin)



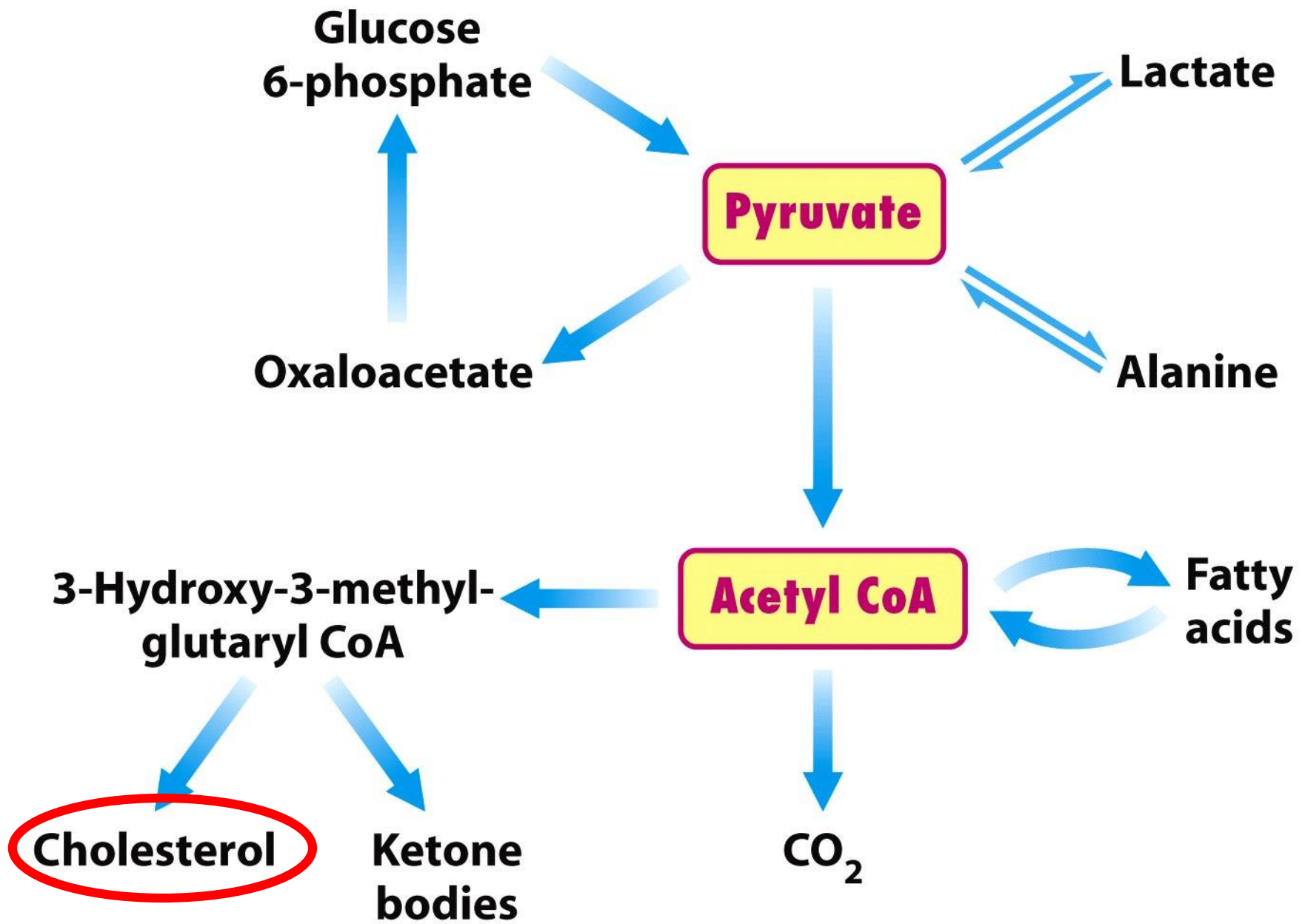
*Cyclooxygenase (COX 1,2)*

*lipoxygenase*

Prostaglandins

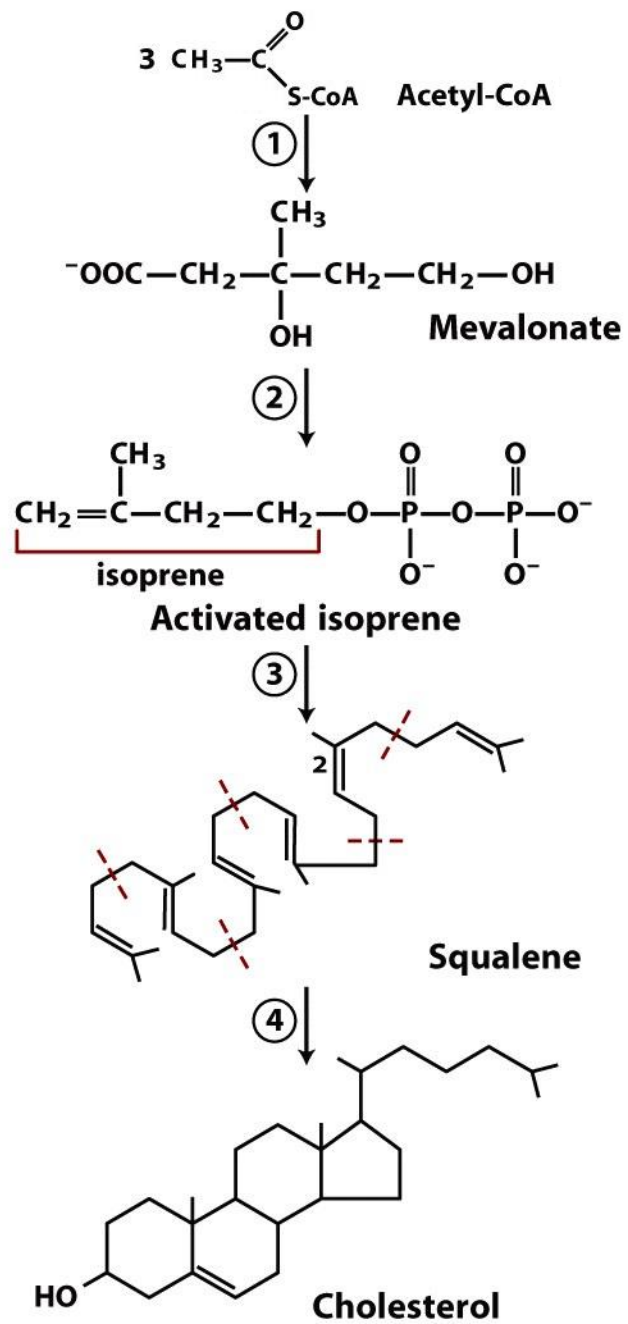
Thromboxanes

Leukotrienes



Das Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese ist:

- a) HMG-CoA-Synthase
- b) HMG-CoA-Lyase
- c) HMG-CoA-Reductase
- d) Mevalonat-Kinase



**Figure 21-33**

*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

© 2008 W. H. Freeman and Company



# Synthese von Mevalonat

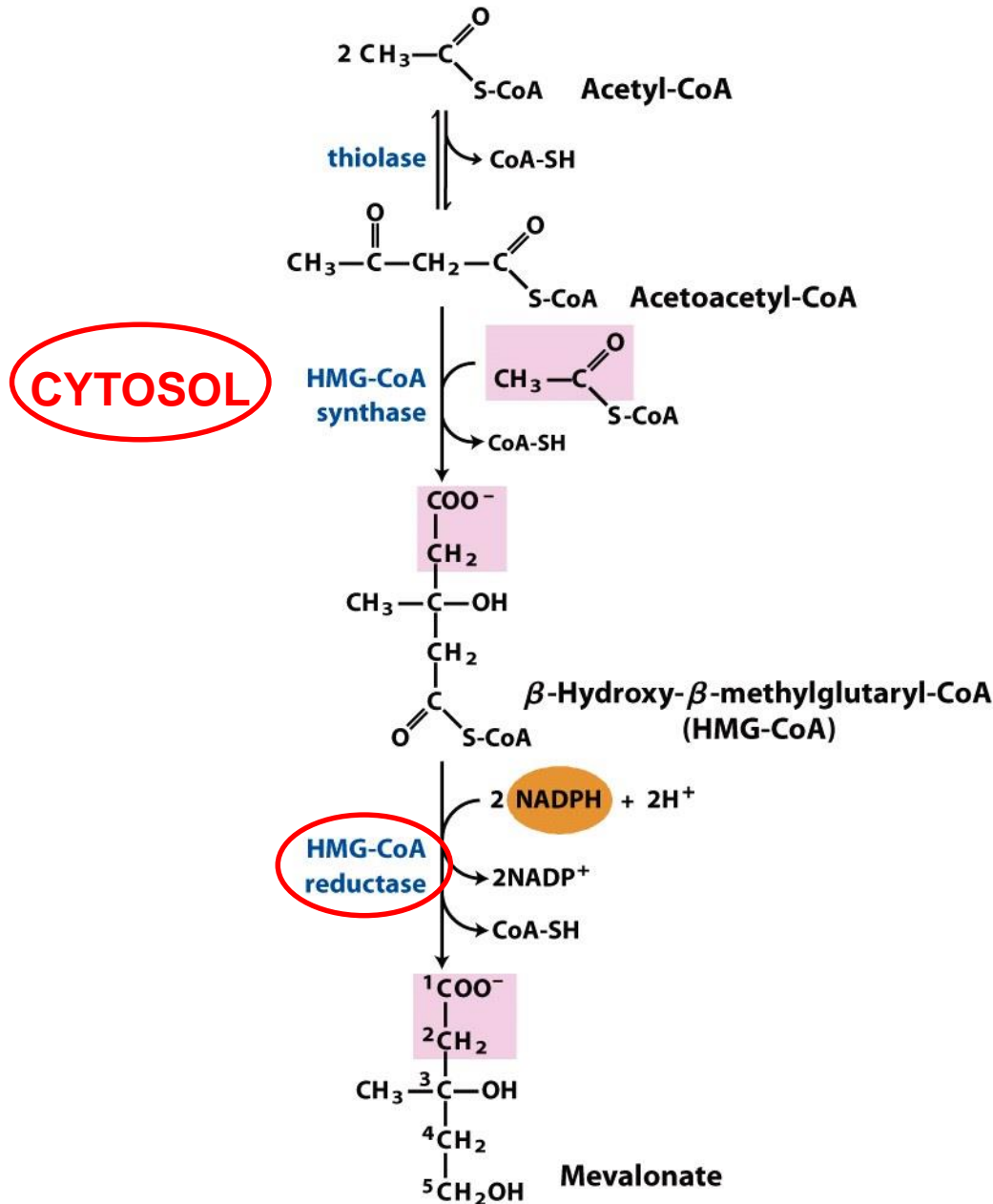
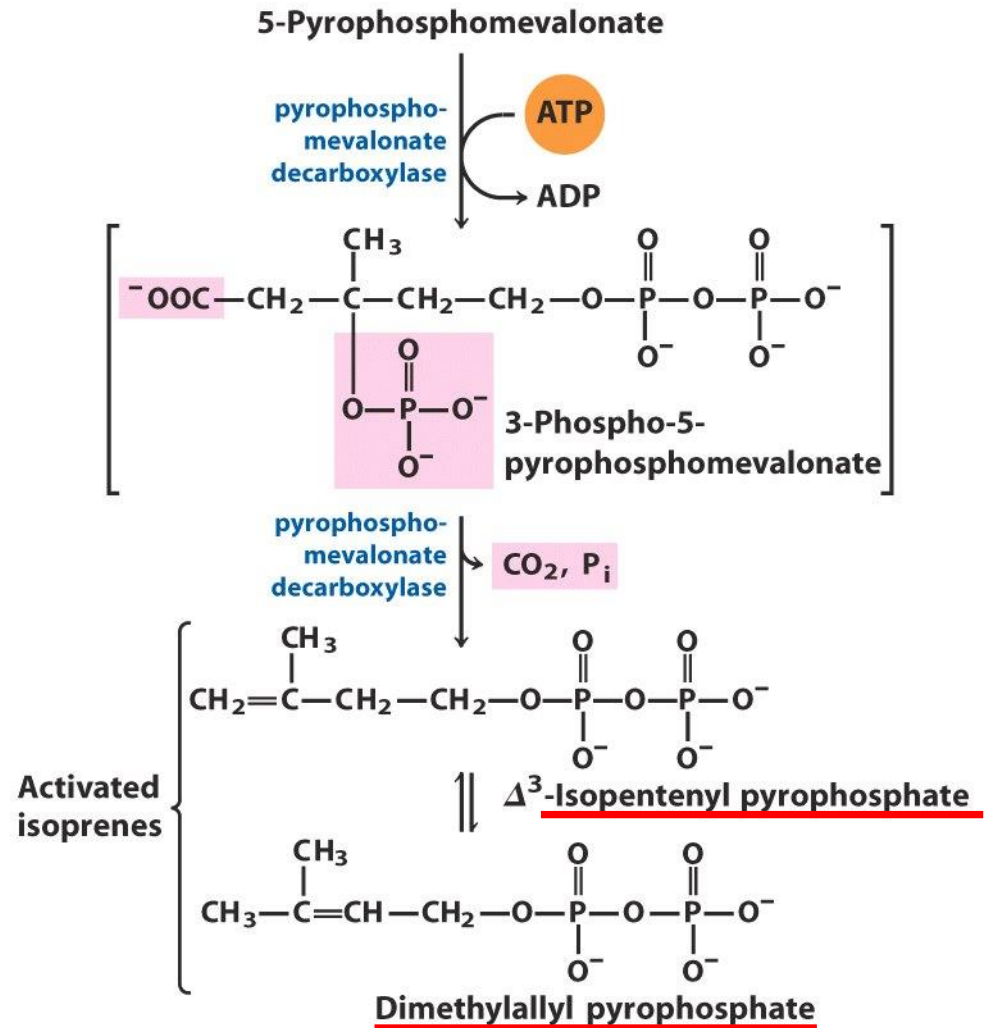
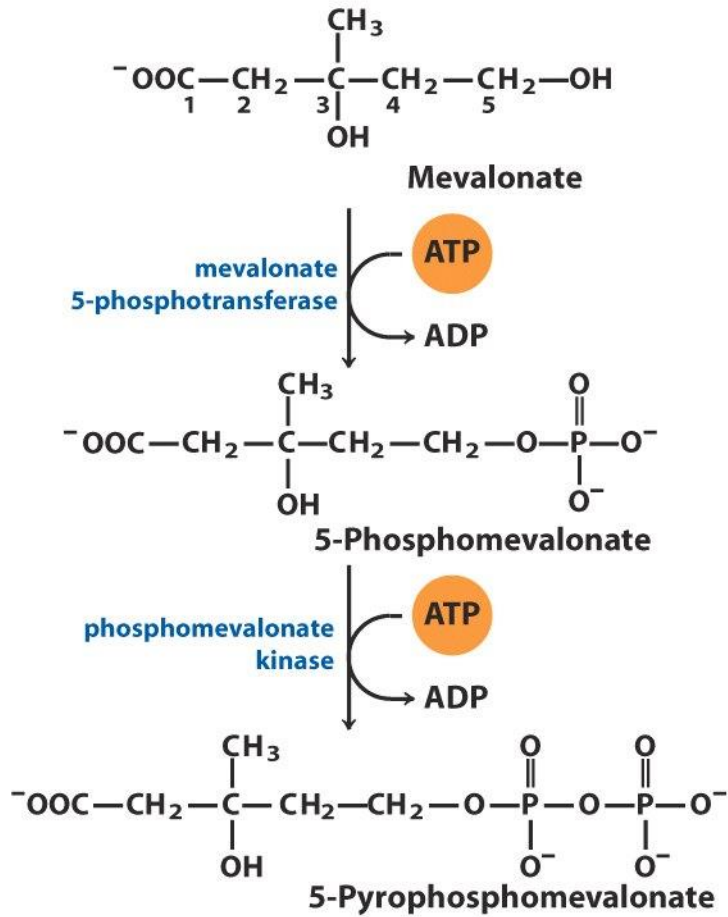


Figure 21-34

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

# Synthese der aktivierten Isoprene



# Synthese von Squalen

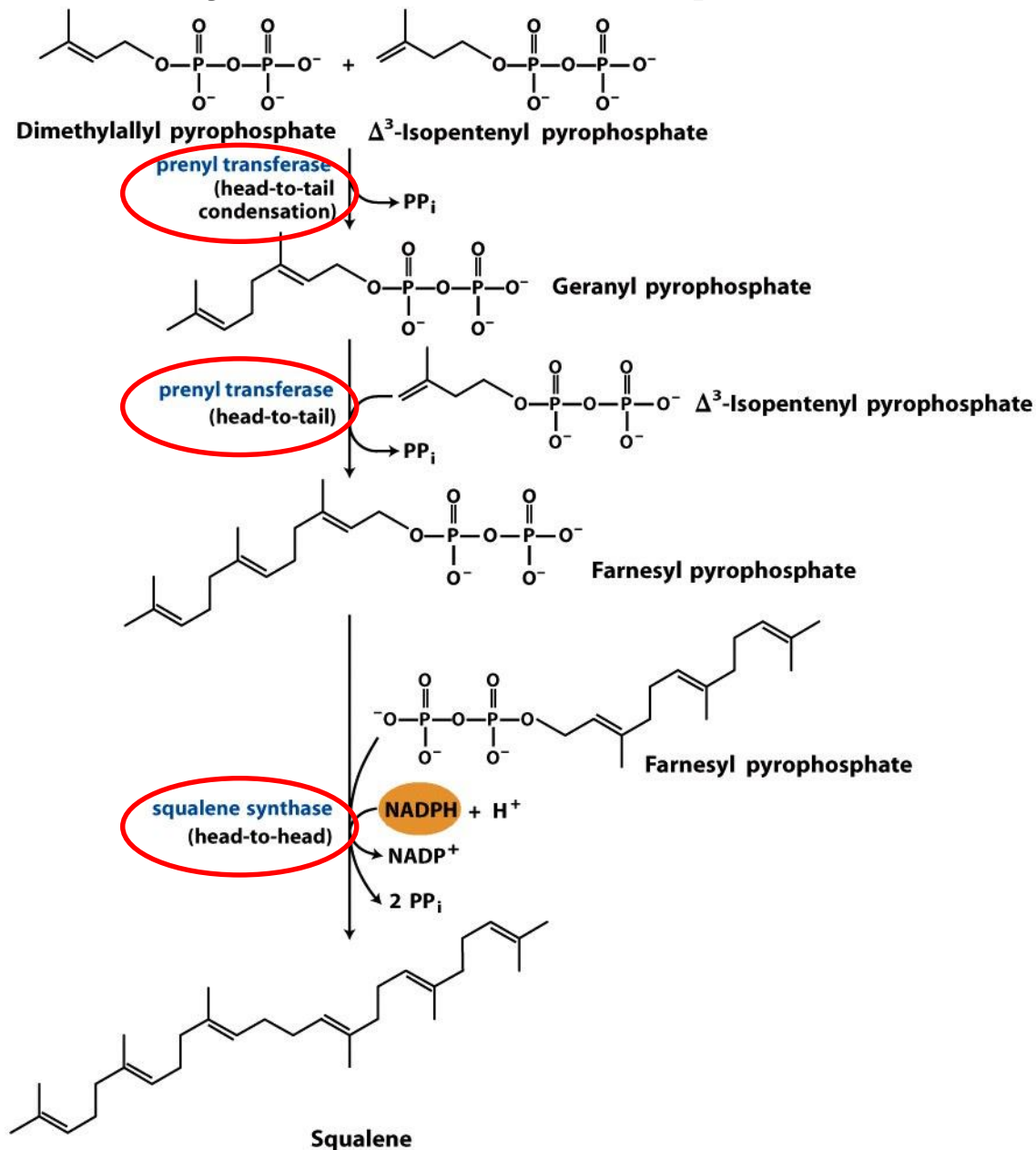
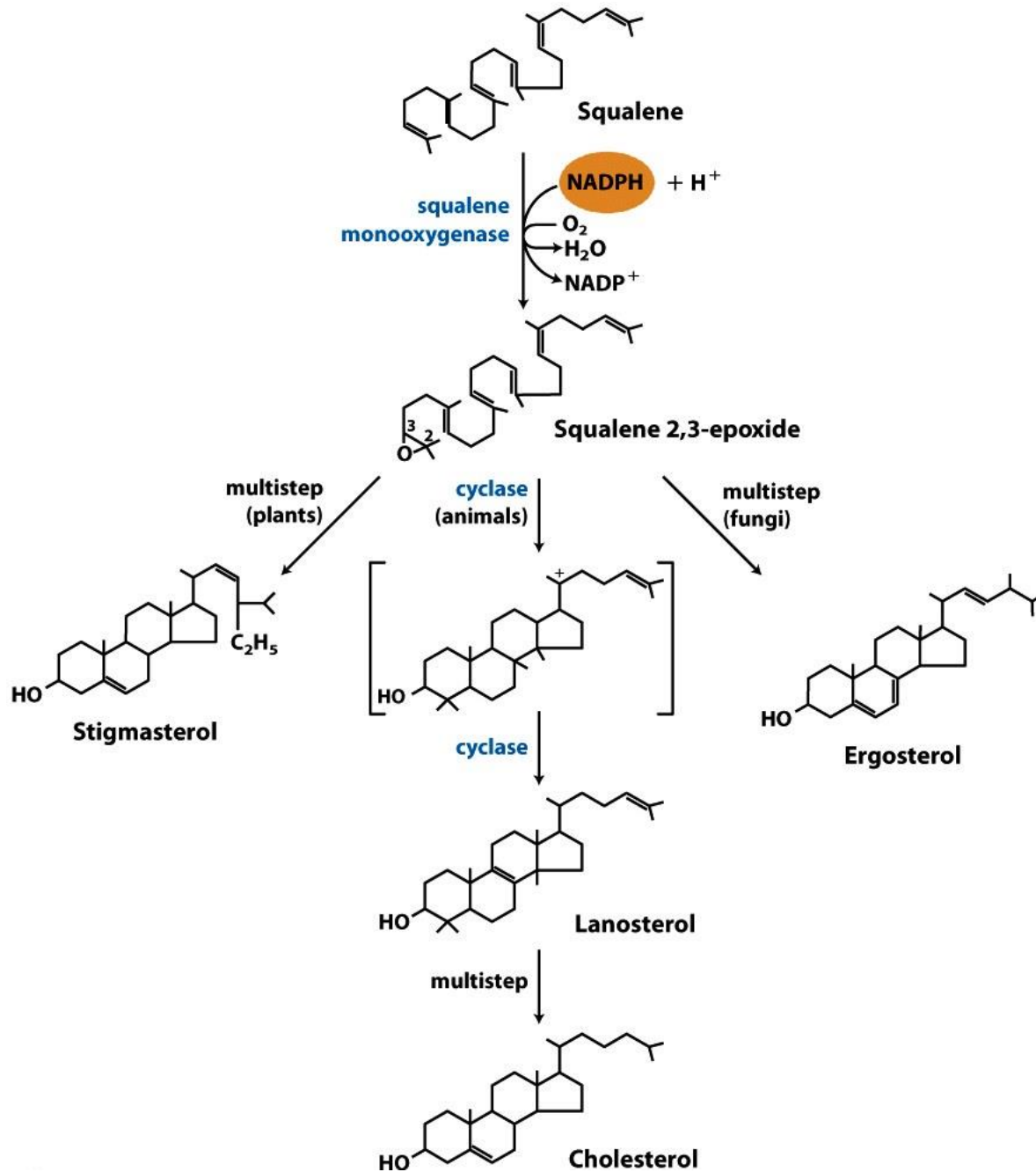


Figure 21-36

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W.H. Freeman and Company

# Synthese von Cholesterin



# Synthese von Cholesterinestern

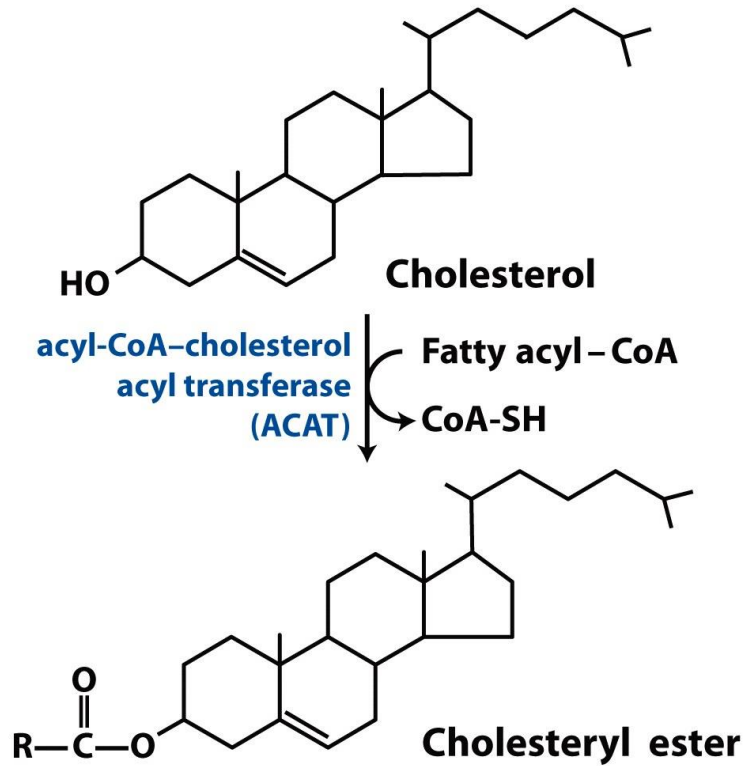


Figure 21-38  
 Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
 © 2008 W.H. Freeman and Company

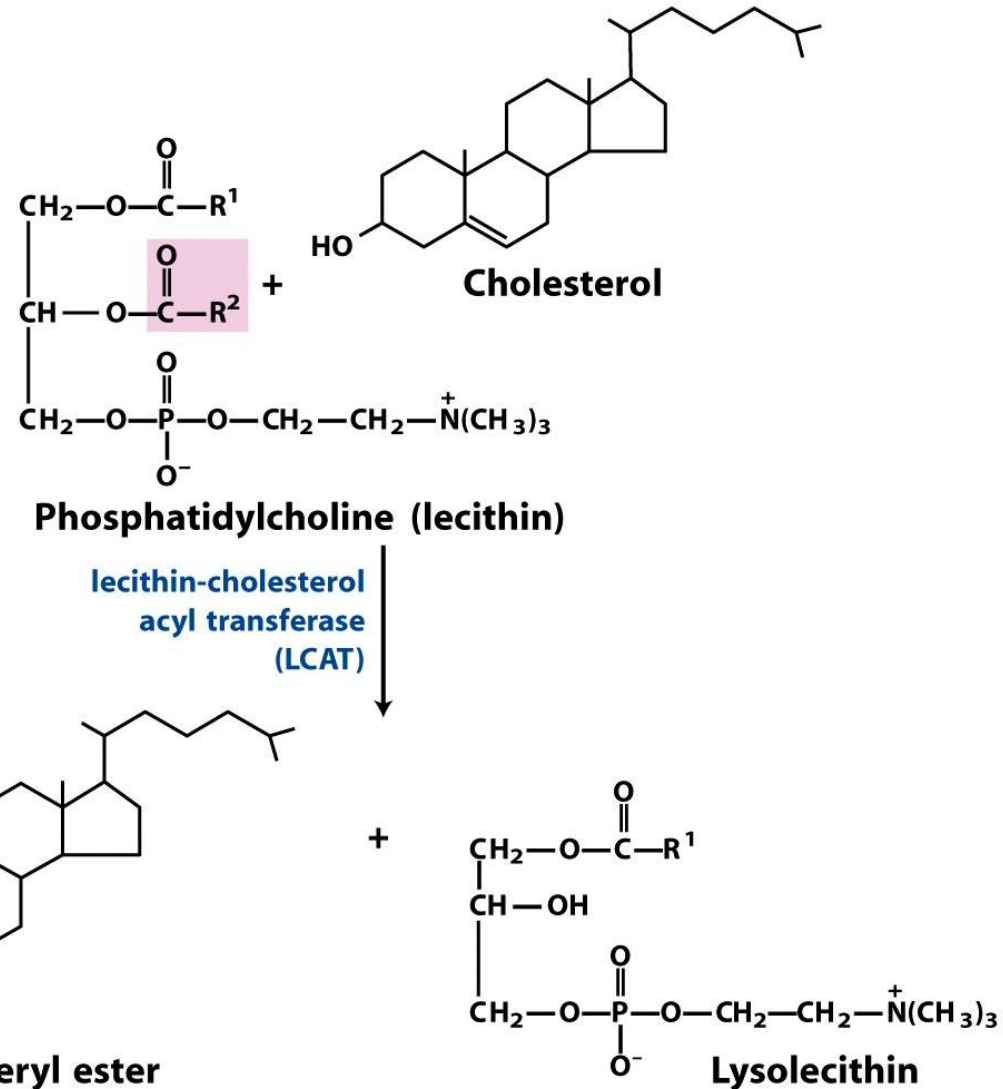
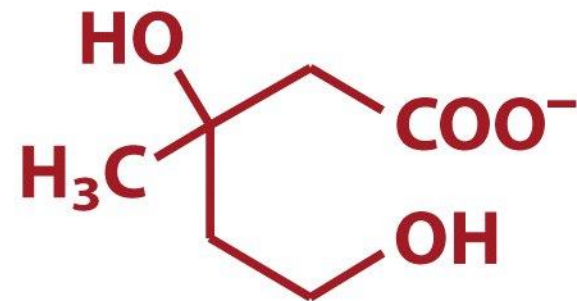
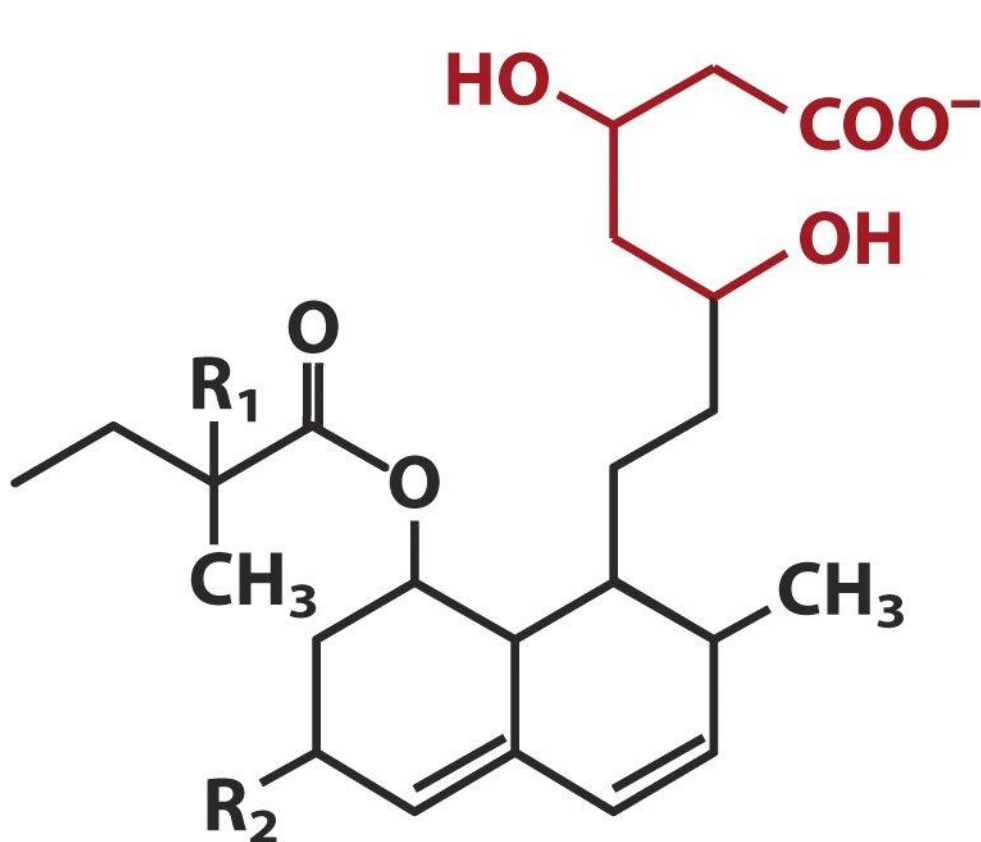


Figure 21-41  
 Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
 © 2008 W.H. Freeman and Company

Ein 40-jähriger Mann wurde untersucht, mit Brustkorbschmerz, welcher in den linken Kiefer und linken Schulter ausstrahlt. Bei ihm wurde Herzinfarkt festgestellt und Statin-Therapie verwendet. Statine sind kompetitive Inhibitoren von HMG-CoA-Reduktase, welches wandelt HMG-CoA zu welchem Molekül unter den folgenden?

- a) Mevalonat
- b) Isopentenyl-Pyrophosphat
- c) Geranyl-Pyrophosphat
- d) Farnesyl-Pyrophosphat
- e) Cholesterin



**Mevalonate**

**R<sub>1</sub> = H**

**R<sub>2</sub> = H**

**Compactin**

**R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>**

**R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>**

**Simvastatin (Zocor)**

**R<sub>1</sub> = H**

**R<sub>2</sub> = OH**

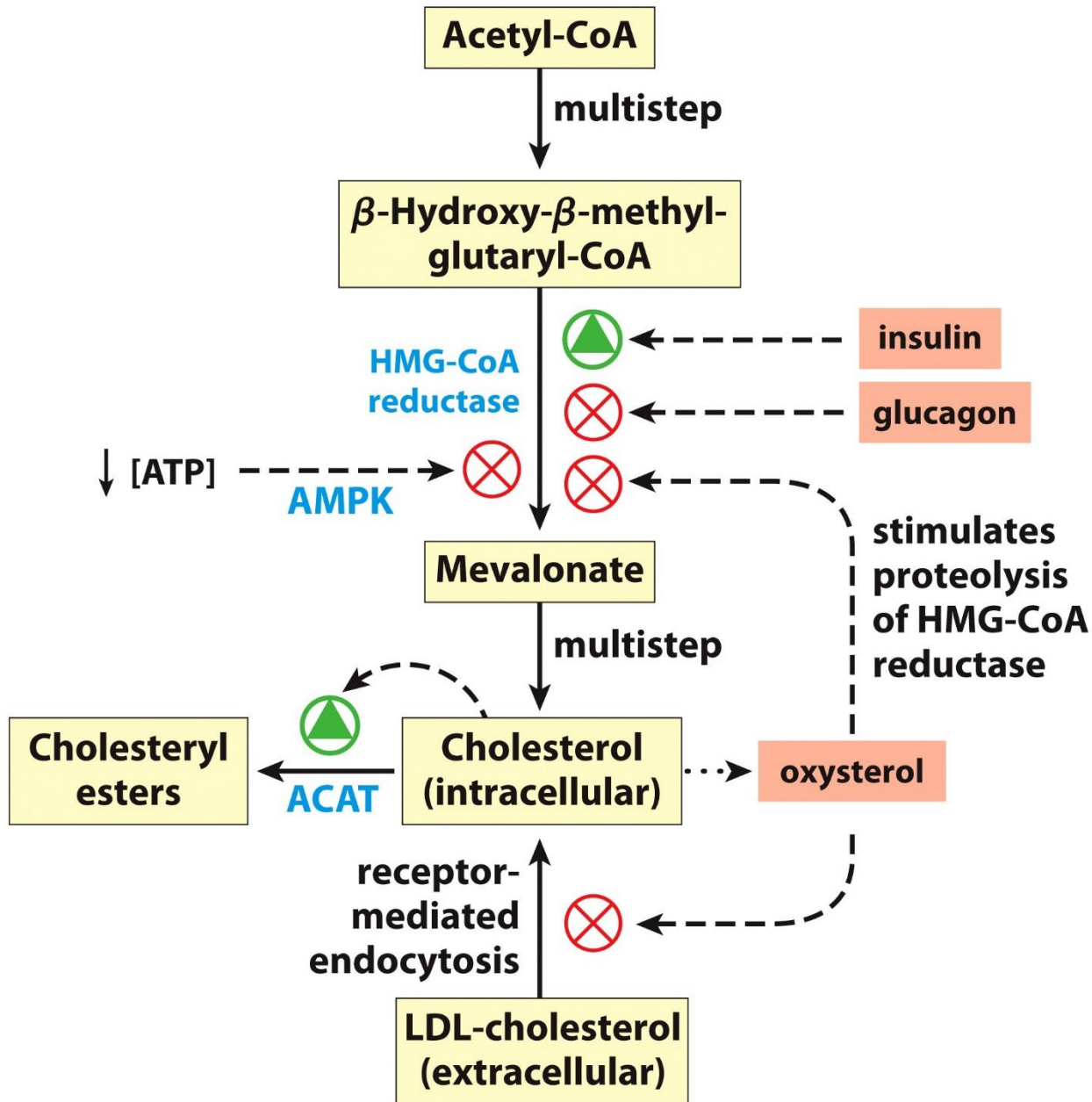
**Pravastatin (Pravachol)**

**R<sub>1</sub> = H**

**R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>**

**Lovastatin (Mevacor)**

# Regulation der Cholesterinsynthese





Wie verursacht die Hemmung von HMG-CoA-Reduktase Senkung der Cholesterin- und LDL-Spiegeln?

- a) Es erhöht die Serum-Konzentration von HDL.
- b) Es erniedrigt die Serum-Konzentration von LDL durch Beförderung des Katabolismus.
- c) Es hemmt die Bildung von LDL aus IDL.
- d) Es hemmt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Cholesterin-Biosynthese.
- e) Es hemmt die Synthese von LDL-Rezeptoren.

Welche von den Folgenden kann die Genexpression der HMG-CoA-Reduktase direkt hemmen?

a) Squalen

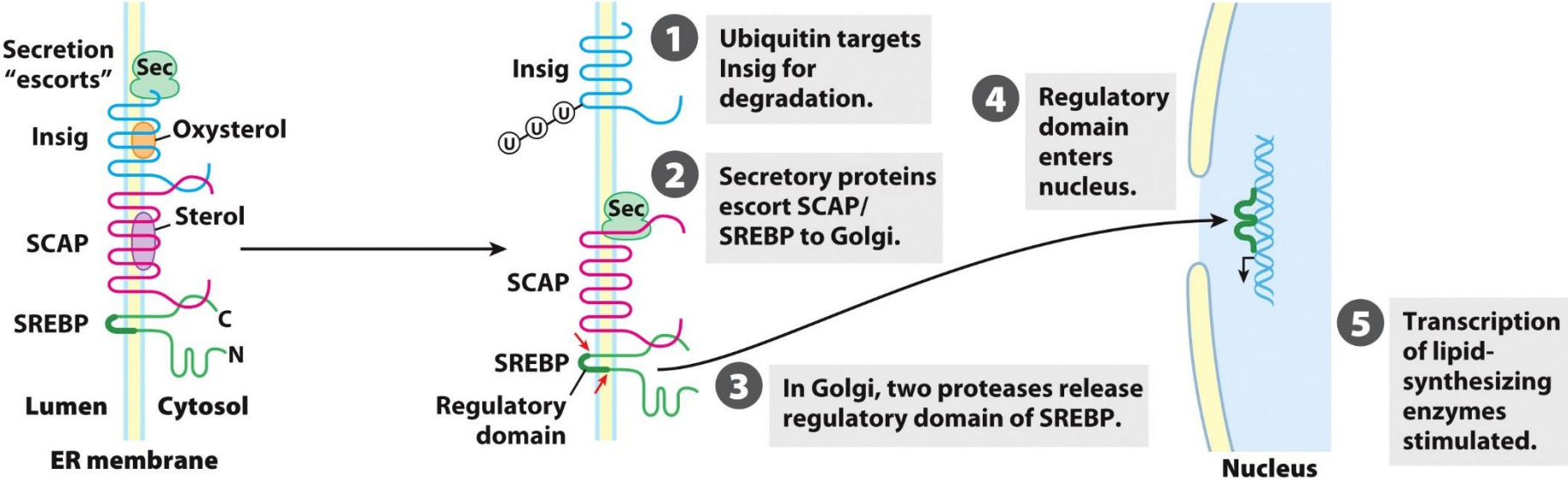
b) HMG-CoA

c) Lanosterol

d) Isopentenyl-Pyrophosphat

e) Cholesterin

# Transkriptionelle Regulation der Cholesterinsynthese



(a) High [sterol] in ER  
SCAP/SREBP retained  
in ER, bound to Insig

(b) Low [sterol] in ER  
Regulatory domain of SREBP  
released by proteolysis

(c) Increased cholesterol  
synthesis in ER

# Familiäre Hypercholesterinämie

Autosomal-dominant vererbte Krankheit,  
Heterozygoter Form: 1:500, Homozygoter Form:  
1:1.000.000

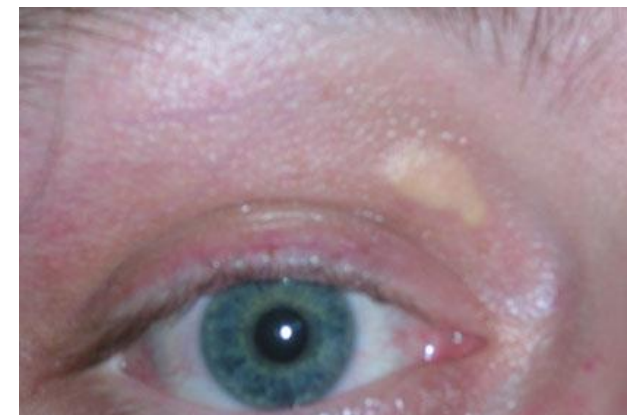
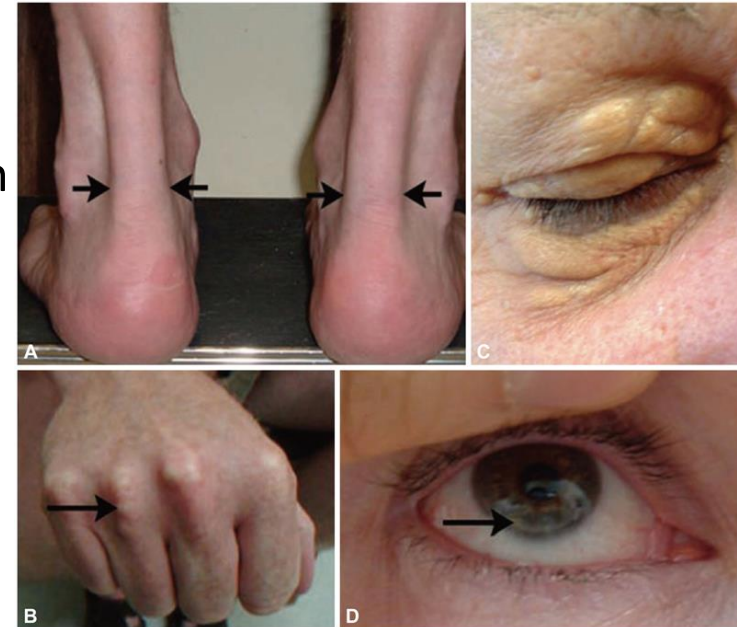
Serumcholesterin und LDL-Konzentration sind hoch  
(VLDL, Triglyceridkonzentration ist i.a. normal)

**Ursache:** Mangel oder Dysfunktion von LDL-  
Rezeptor, bzw. Mutation von ApoB100

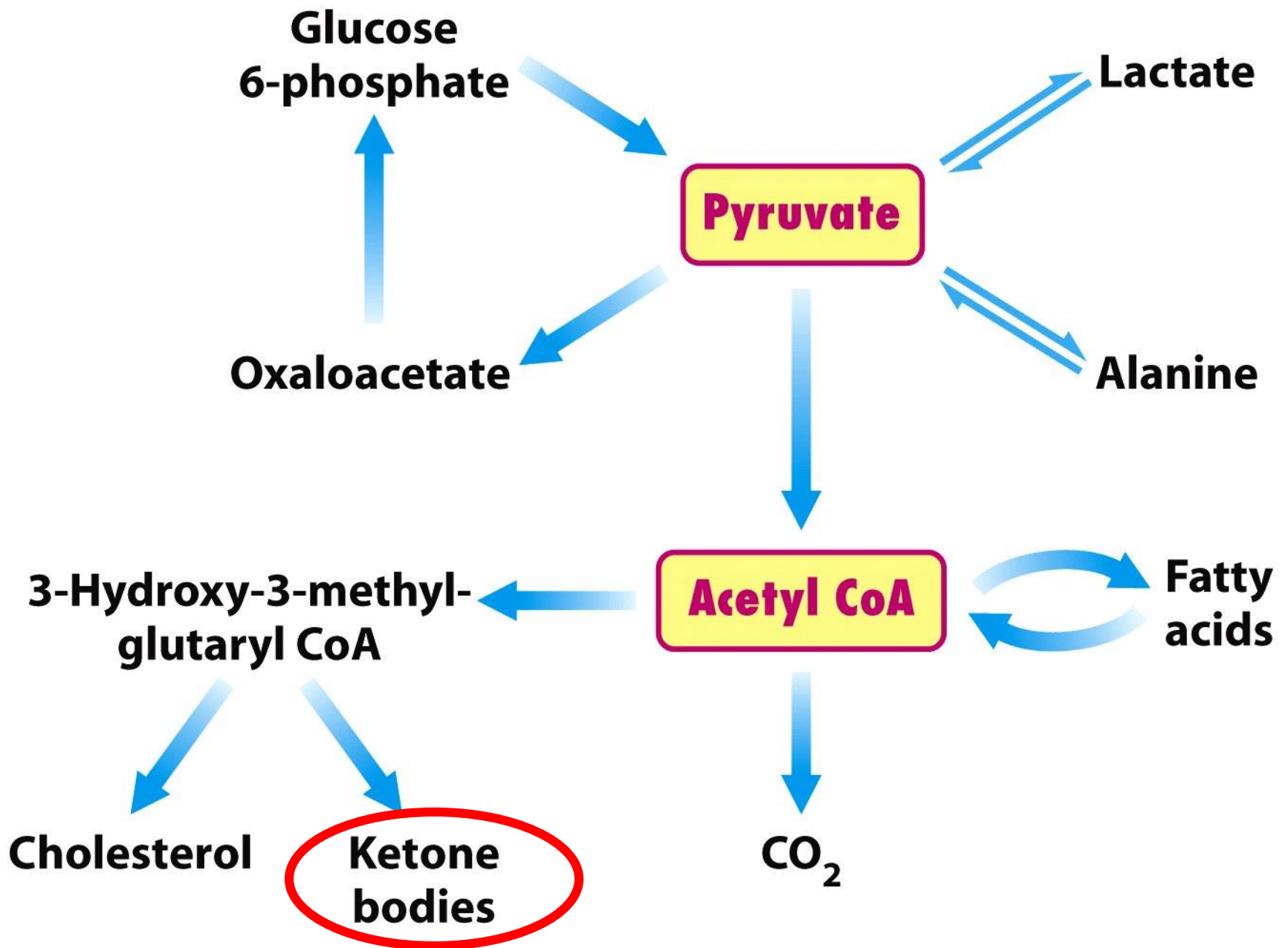
Statt Leberzellen Macrophagen nehmen LDL auf →  
Schaumzellen

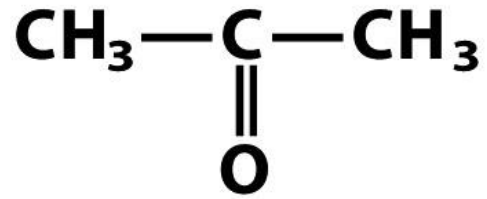
## **Symptome:**

- Verfettung
- Gefäßverkalkung
- Frühere Herz-Kreislauf-Krankheiten
- Frühere Gefäßverkalkung in der Familienanamnese
- Xanthomen, Xanthelasma Palpebrum
- Braunlichen Flecken an dem Haut
- Früherer Tod (2.-3. Dekad bis 50er mit Therapie)

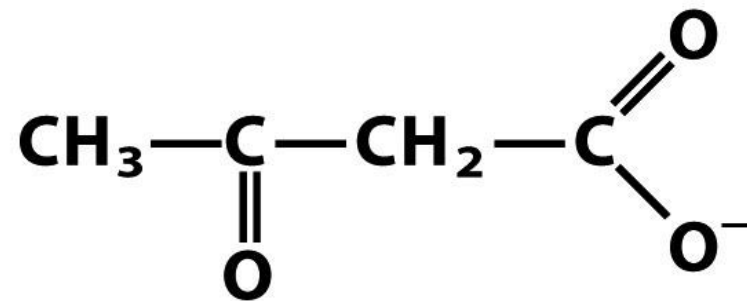


*Xanthelasma Palpebrarum*

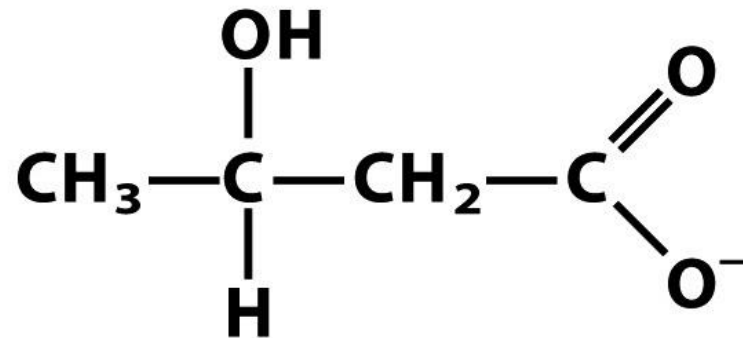




**Acetone**



**Acetoacetate**



**D- $\beta$ -Hydroxybutyrate**

# Bildung von Ketonkörpern

**MITOCHONDRORIUM**

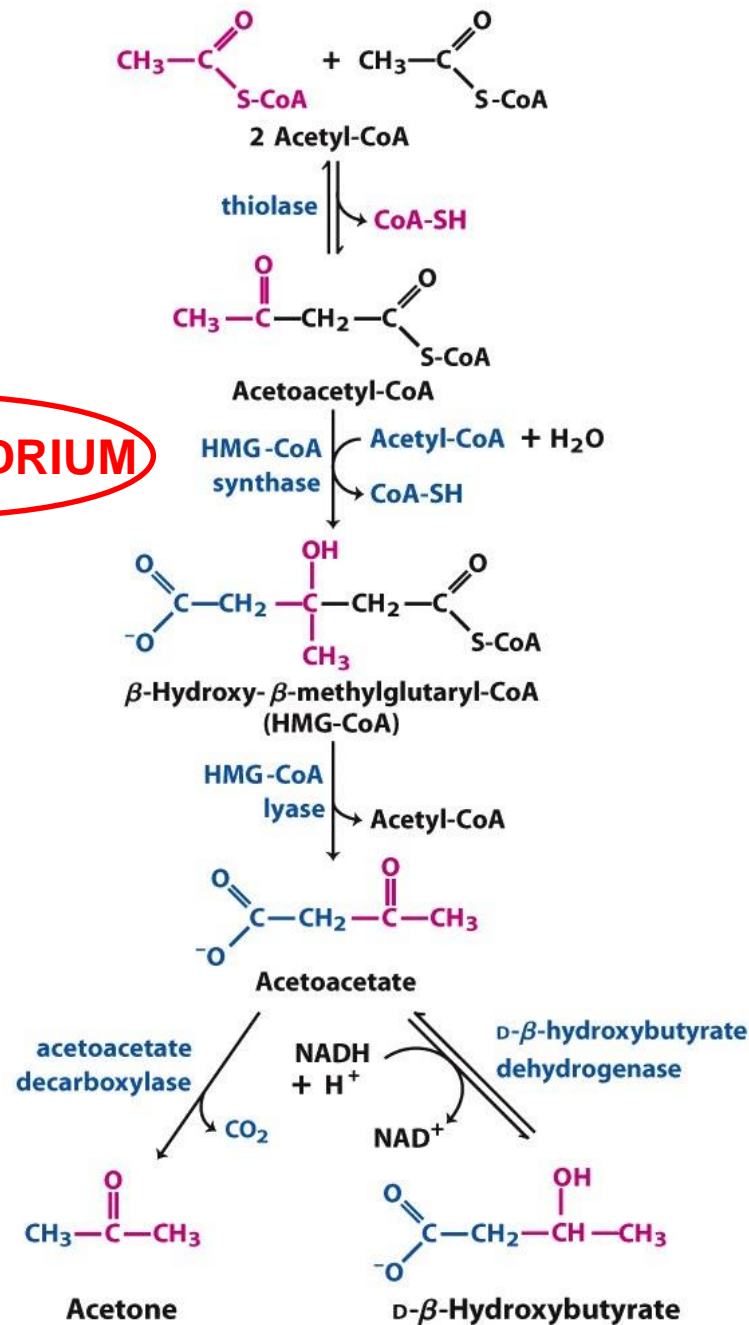


Figure 17-18

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

# Die Verwendung von Ketonkörpern als Brennstoff

Ketonkörper werden in allen Geweben als Brennstoff verwendet, mit **Ausnahme der Leber**, der dieses Enzym fehlt.

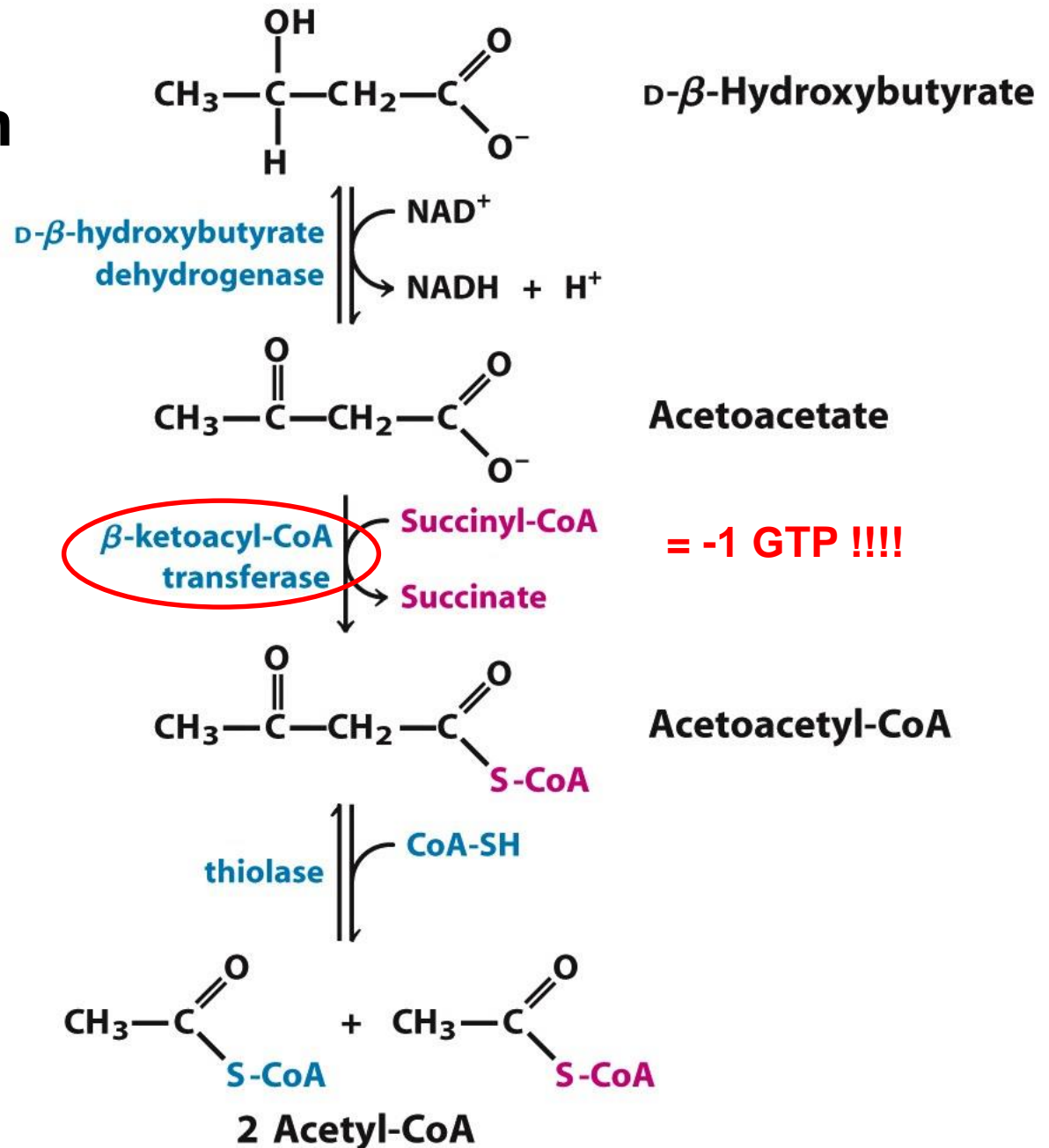
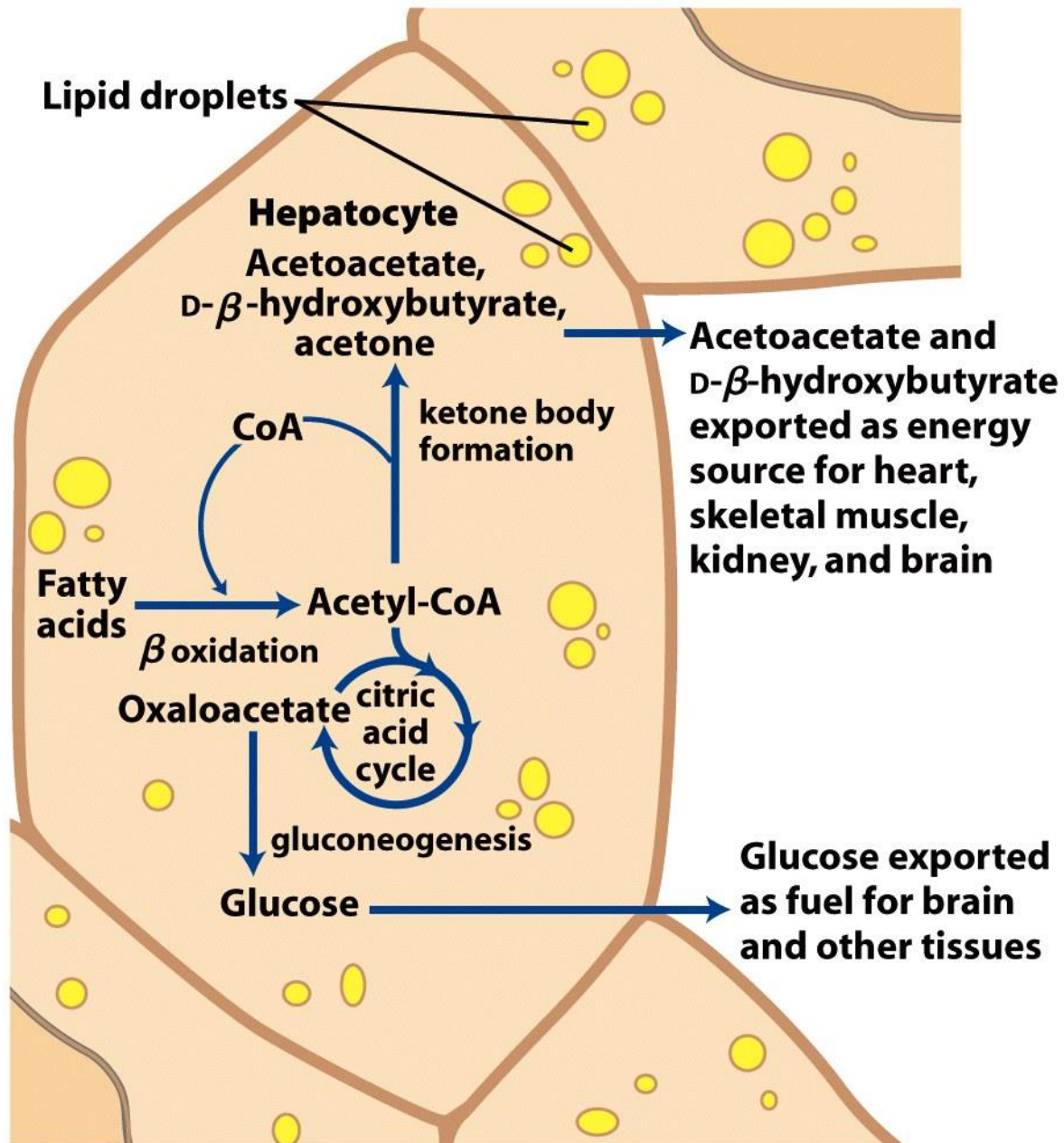


Figure 17-19

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

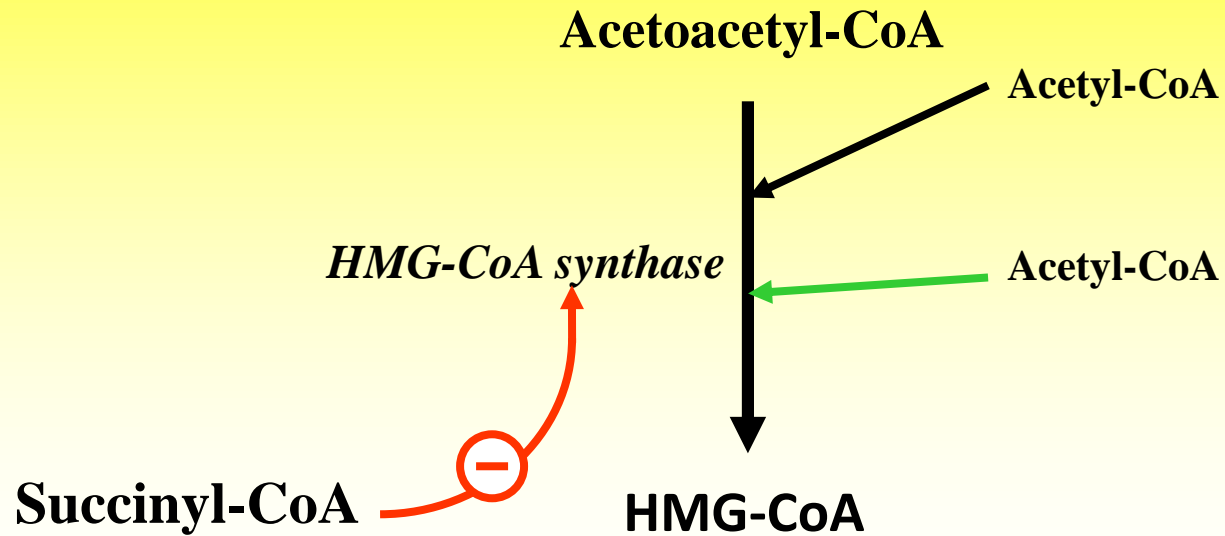
© 2008 W.H. Freeman and Company

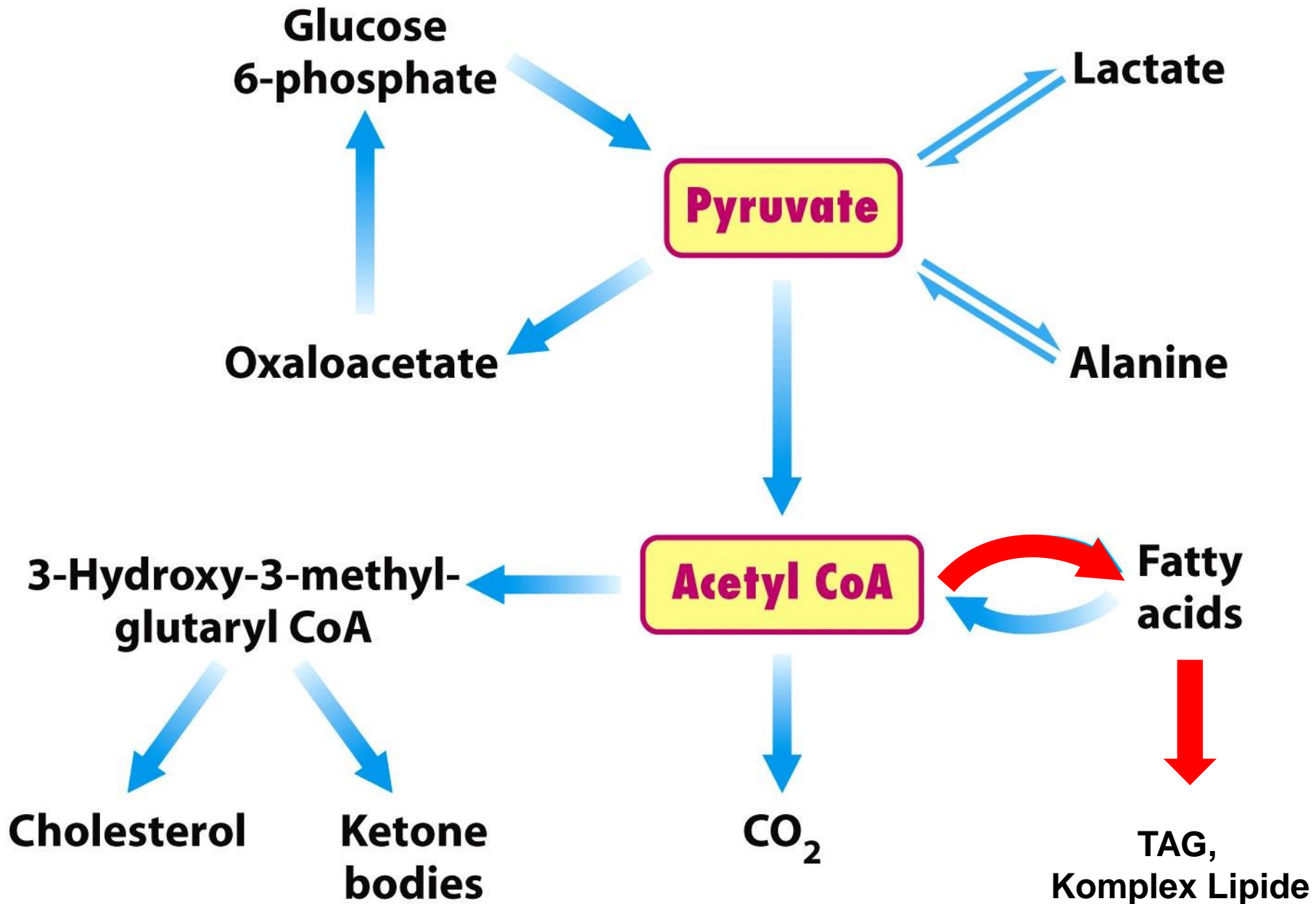




**Figure 17-20**  
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*  
 © 2008 W. H. Freeman and Company

## Regulation of ketone body synthesis via HMG-CoA synthase





# Der Triacylglycerinzyklus

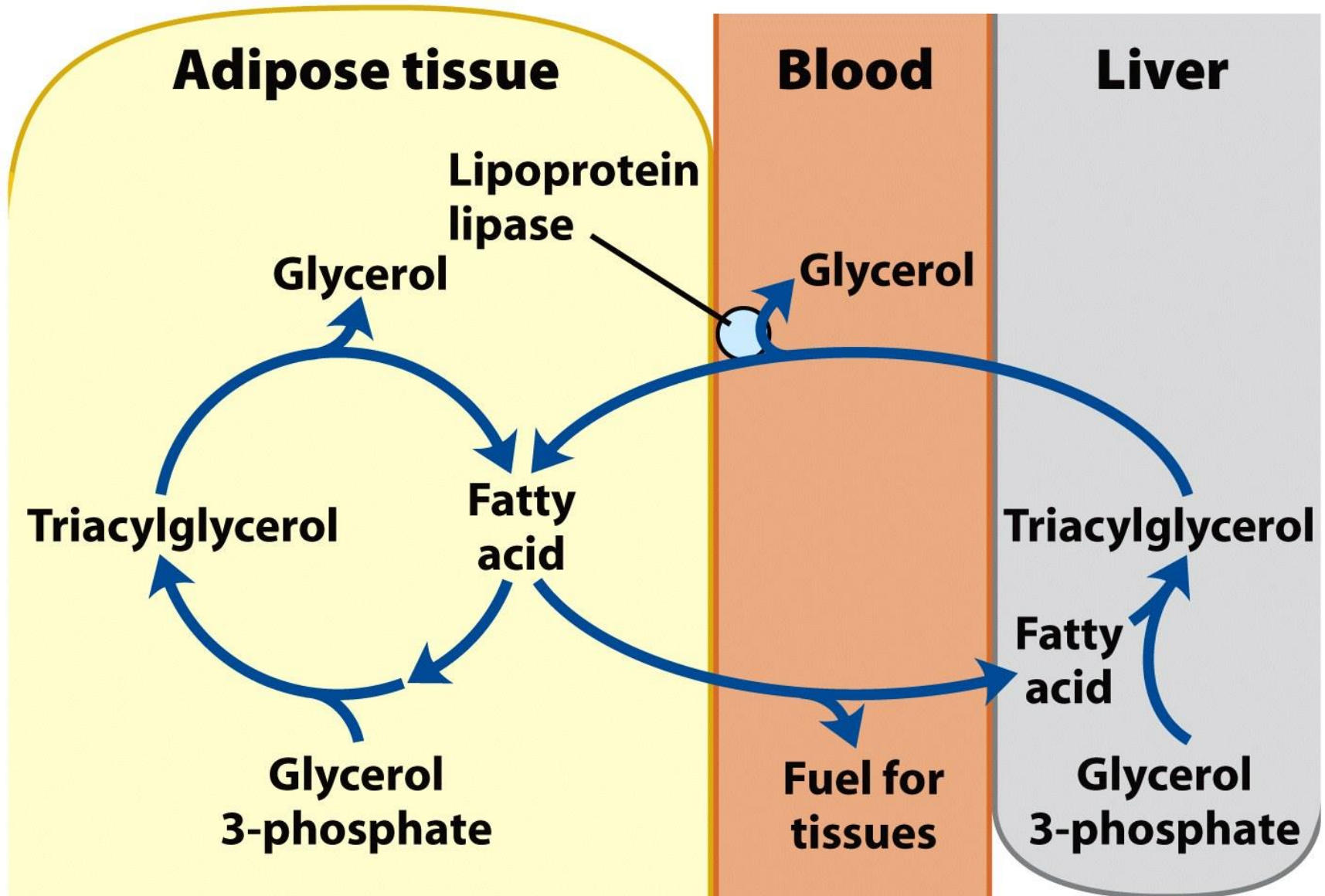
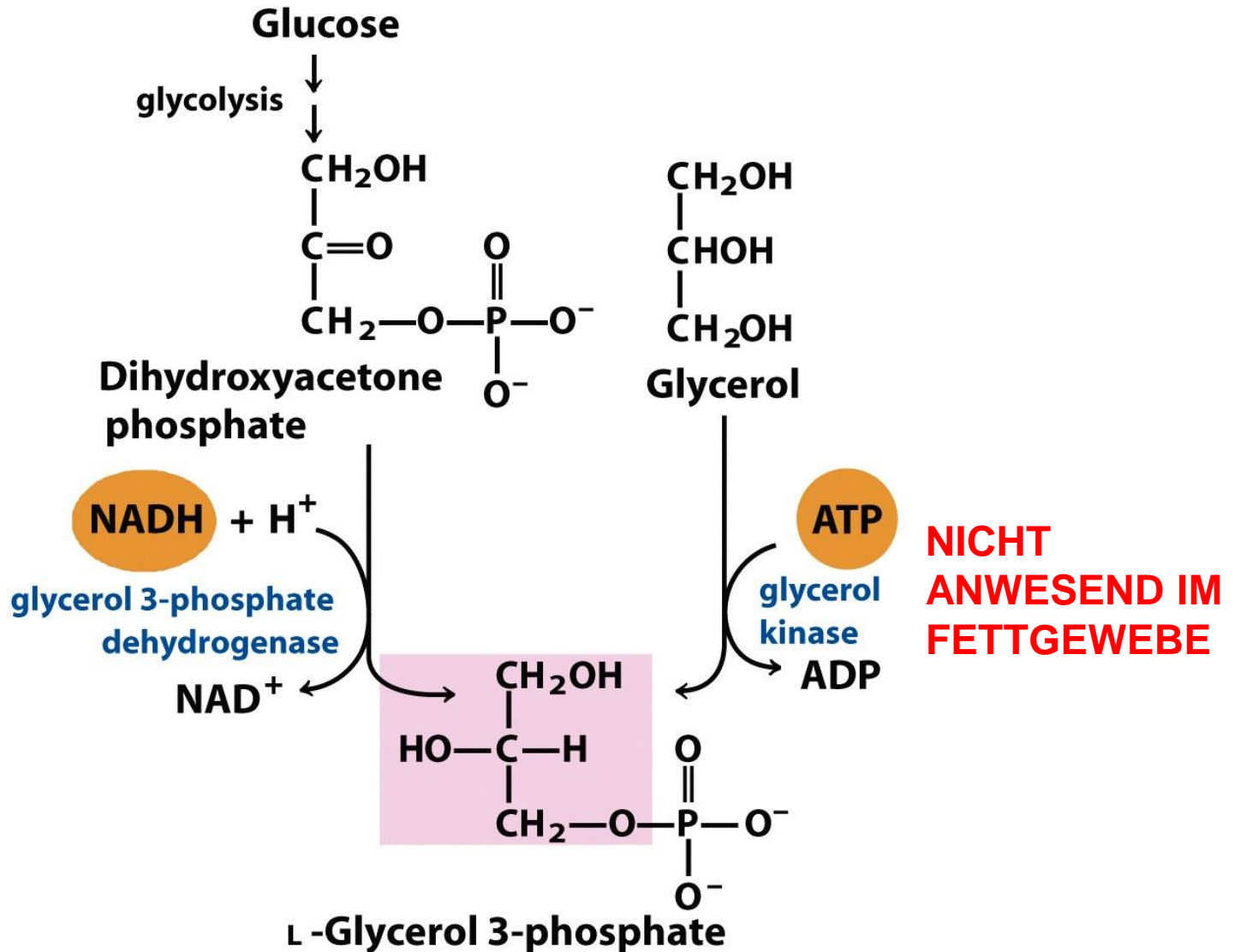


Figure 21-20

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

# Synthese von Glycerin-3-Phosphat



# Glyceroneogenesis

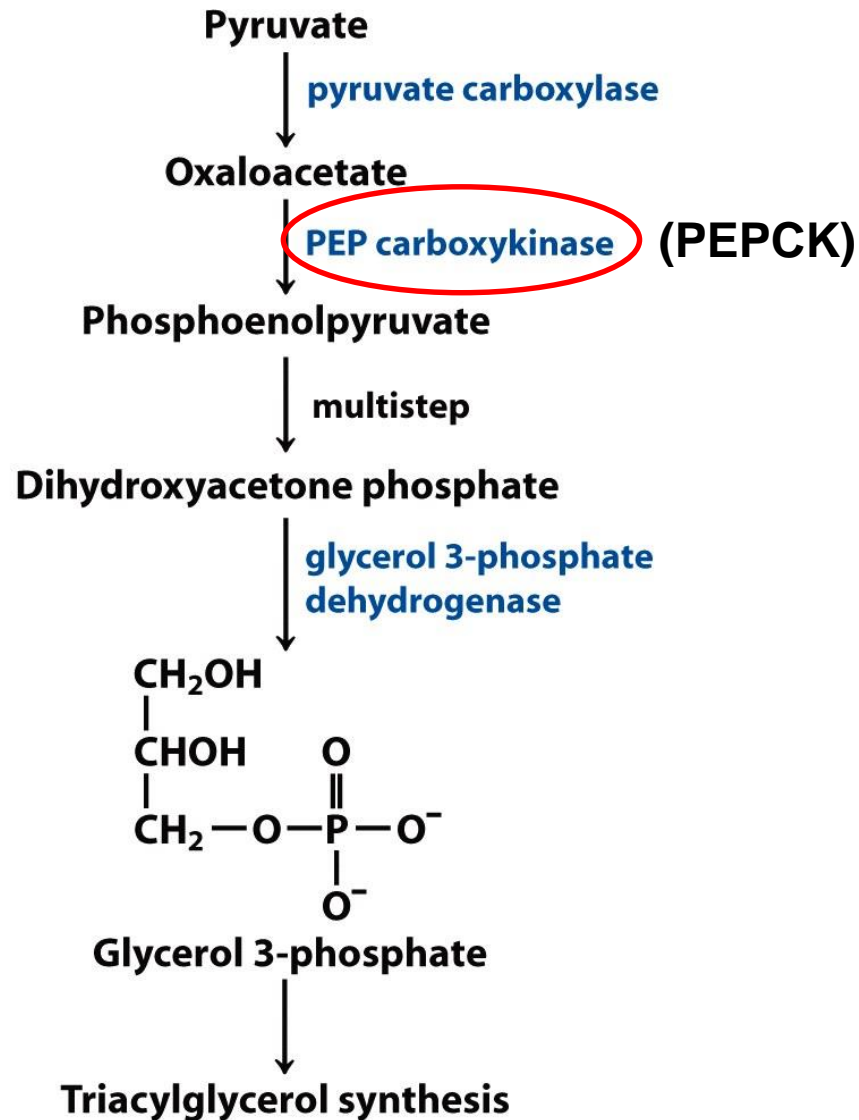
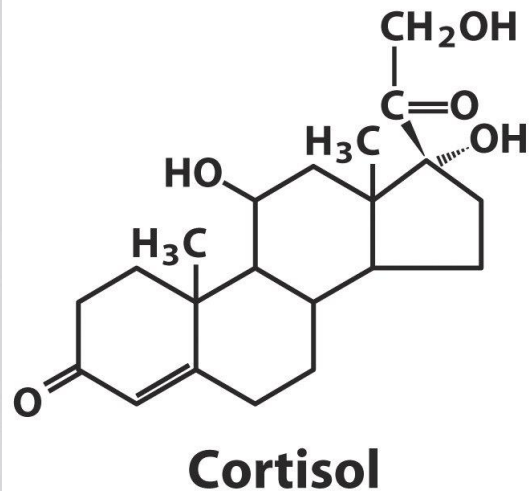
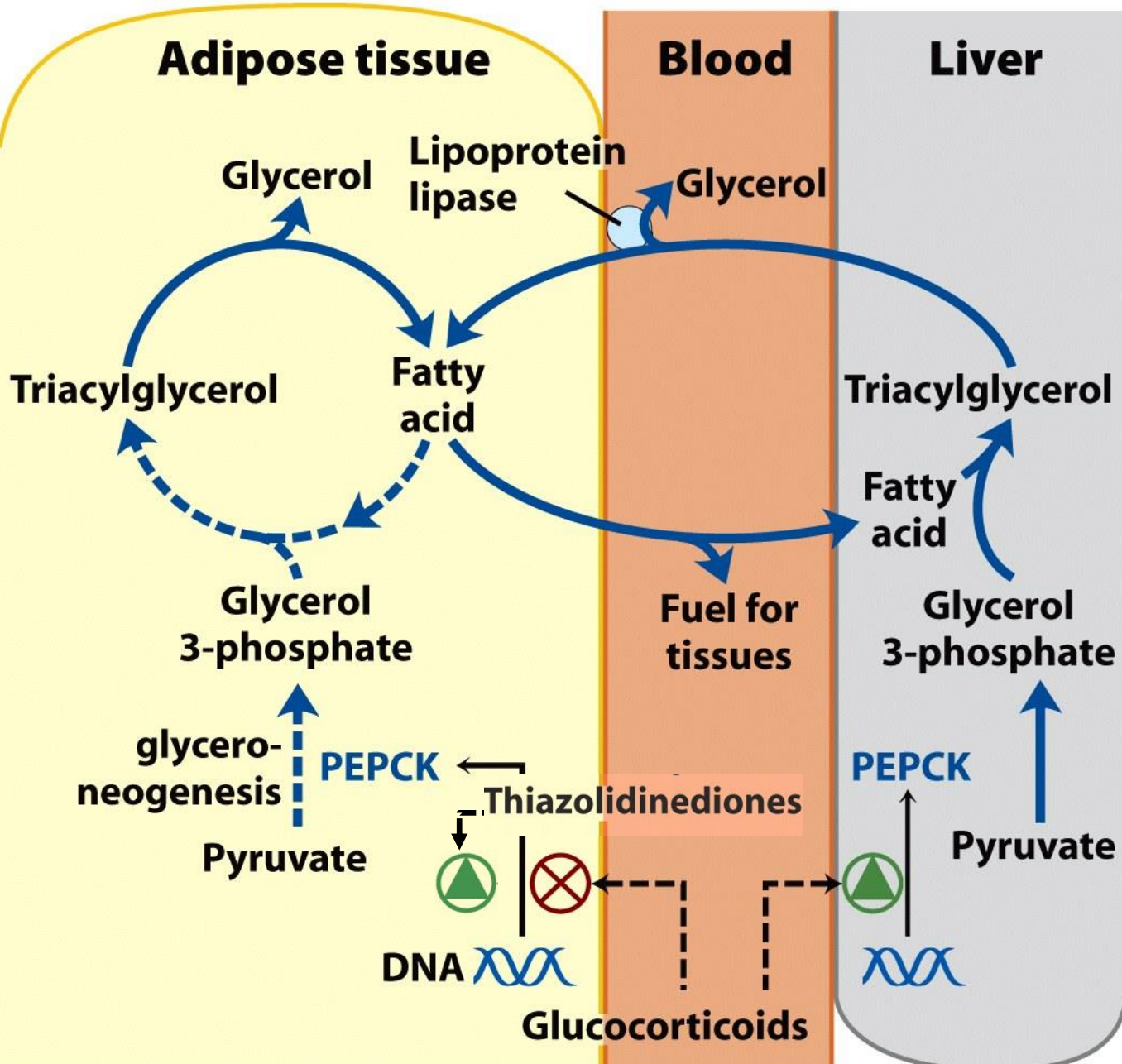
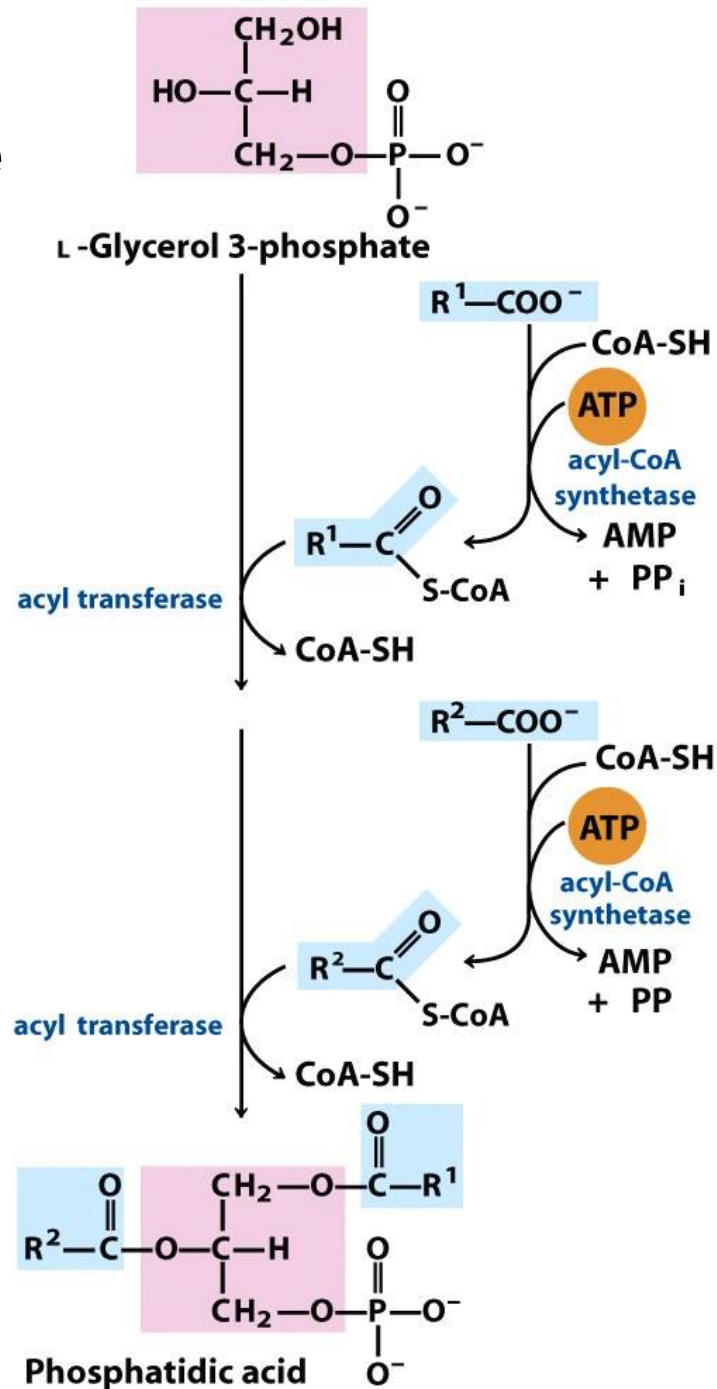


Figure 21-21  
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*  
© 2008 W. H. Freeman and Company

# Regulation der Glyceroneogenese

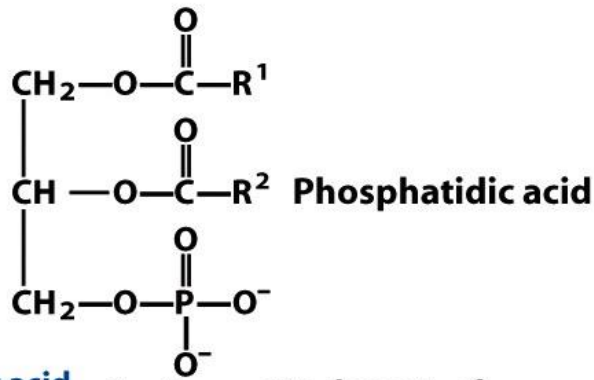


# Synthese der Triacylglycerine



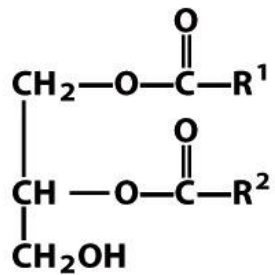


# Synthese der Glycerophospholipide

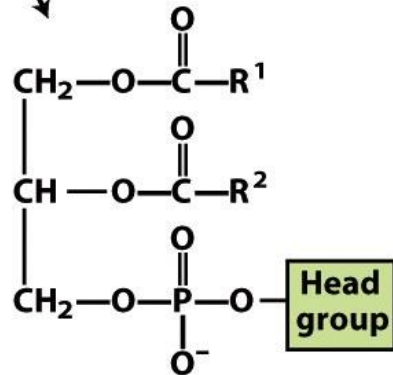


phosphatidic acid phosphatase

attachment of head group (serine, choline, ethanolamine, etc.)

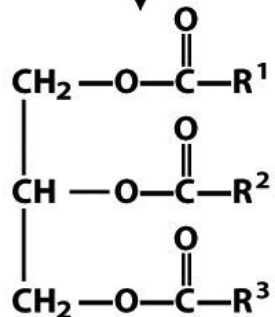
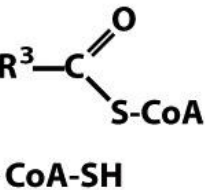


1,2-Diacylglycerol

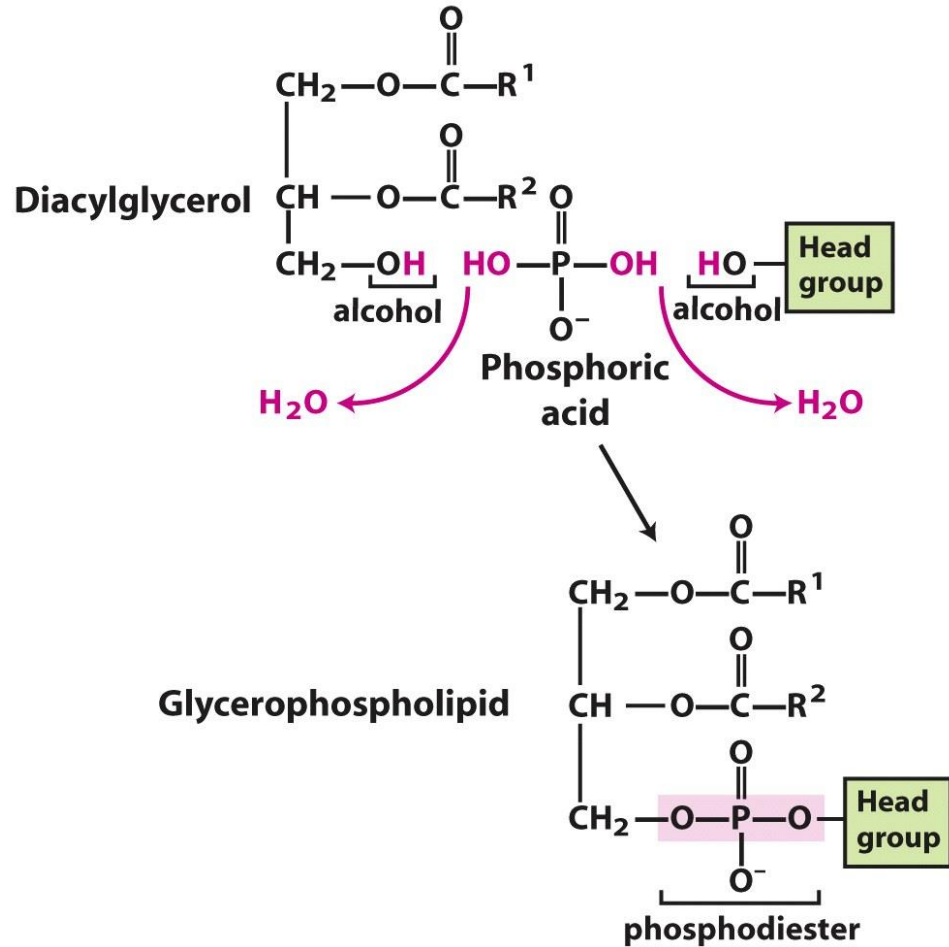


Glycerophospholipid

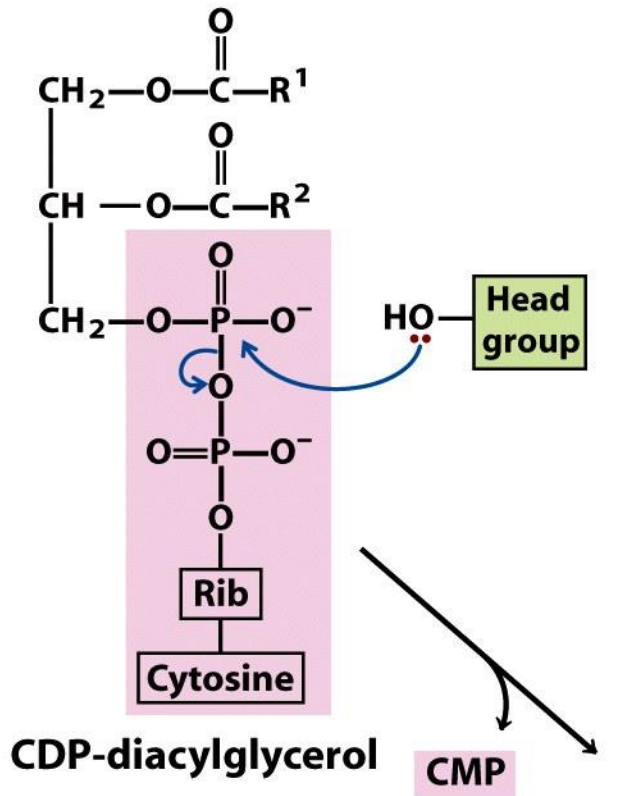
acyl transferase



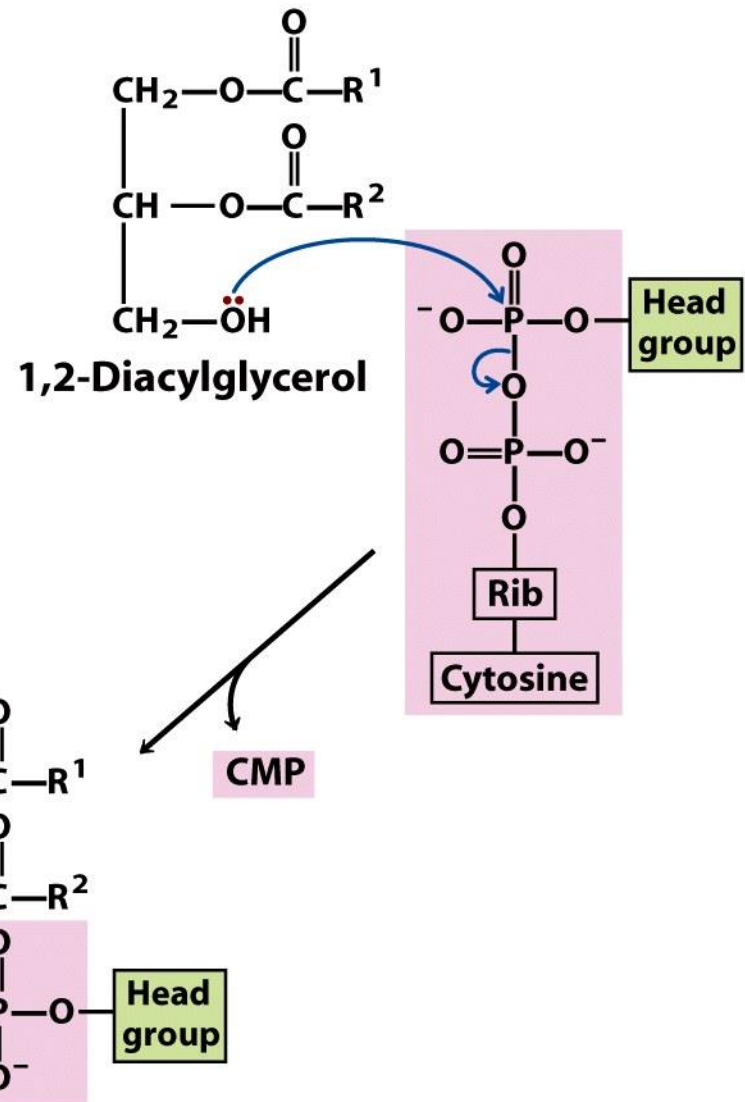
Triacylglycerol



**Strategy 1**  
**Diacylglycerol**  
 activated with CDP



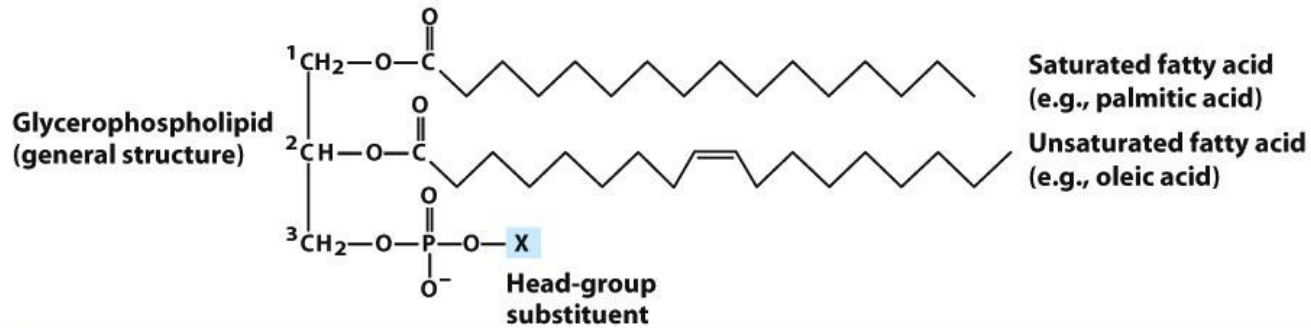
**Strategy 2**  
**Head group**  
 activated with CDP



**Figure 21-24**

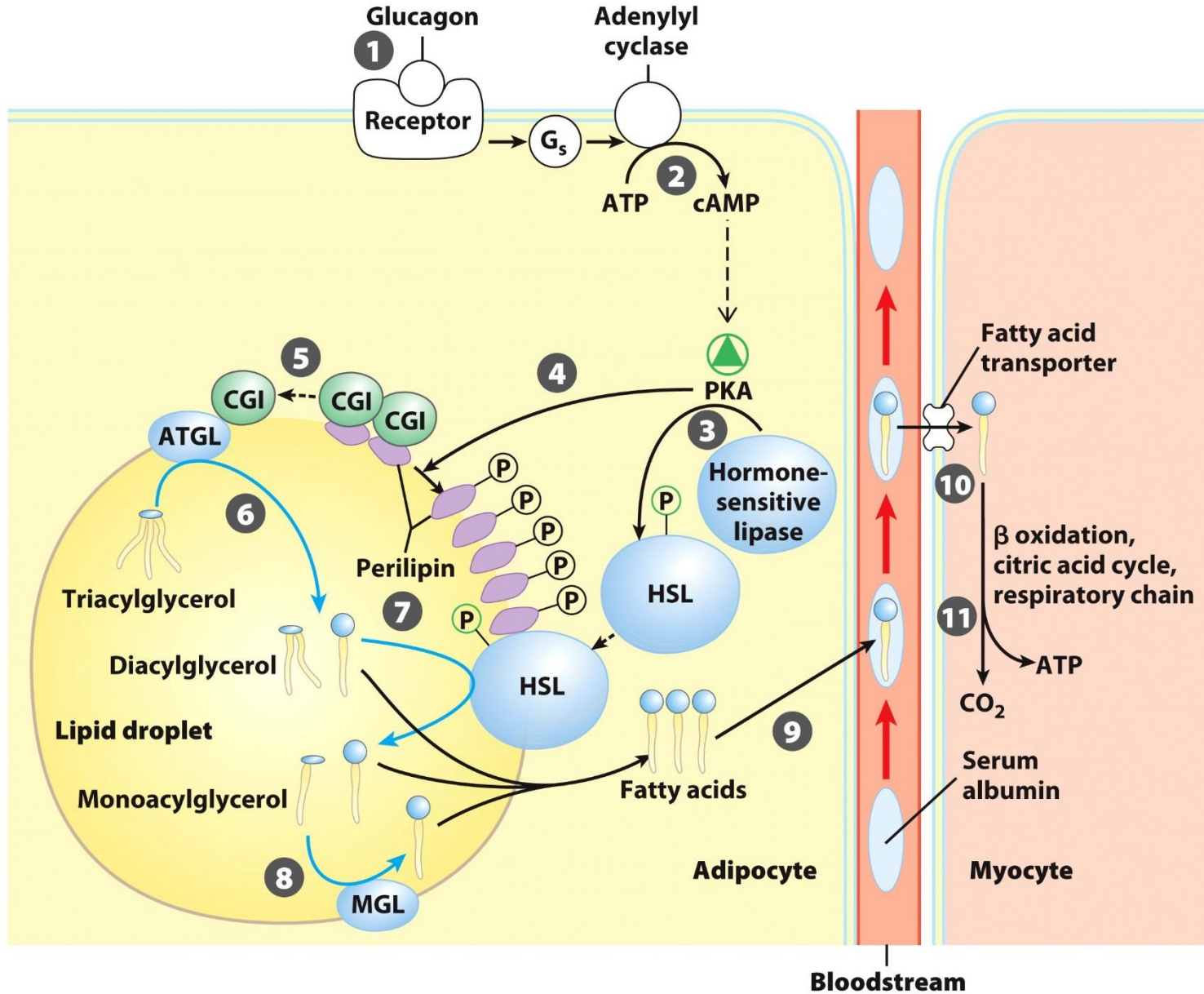
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

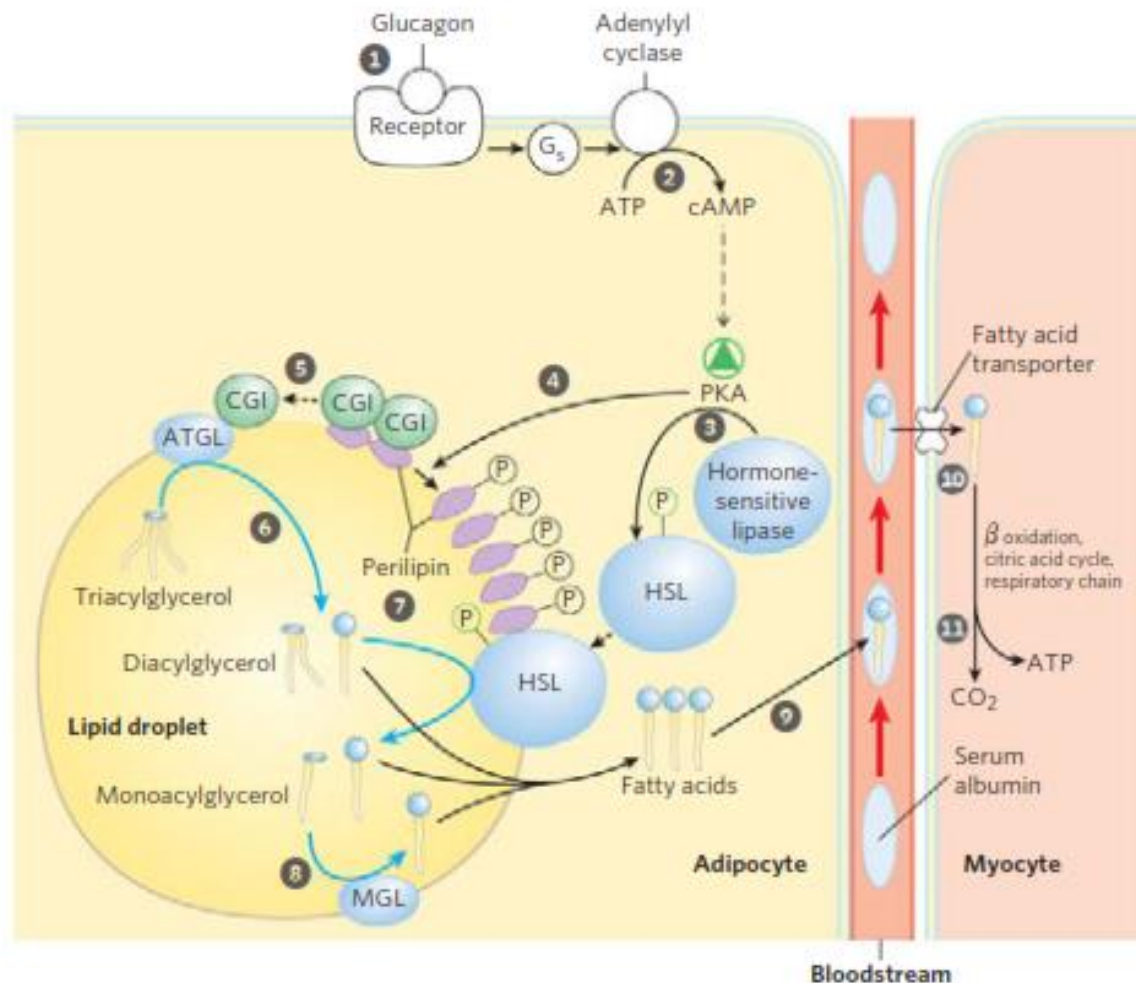
© 2008 W. H. Freeman and Company



Name of glycerophospholipid	Name of X	Formula of X	Net charge (at pH 7)
Phosphatidic acid	—	— H	- 1
Phosphatidylethanolamine	Ethanolamine	— CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	0
Phosphatidylcholine	Choline	— CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0
Phosphatidylserine	Serine	— CH <sub>2</sub> —CH <sup>+</sup> (NH <sub>3</sub> )   COO <sup>-</sup>	- 1
Phosphatidylglycerol	Glycerol	— CH <sub>2</sub> —CH—CH <sub>2</sub> —OH   OH	- 1
Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate	<i>myo</i> -Inositol 4,5-bisphosphate		- 4
Cardiolipin	Phosphatidylglycerol		- 2

# Mobilisierung von Triacylglycerine



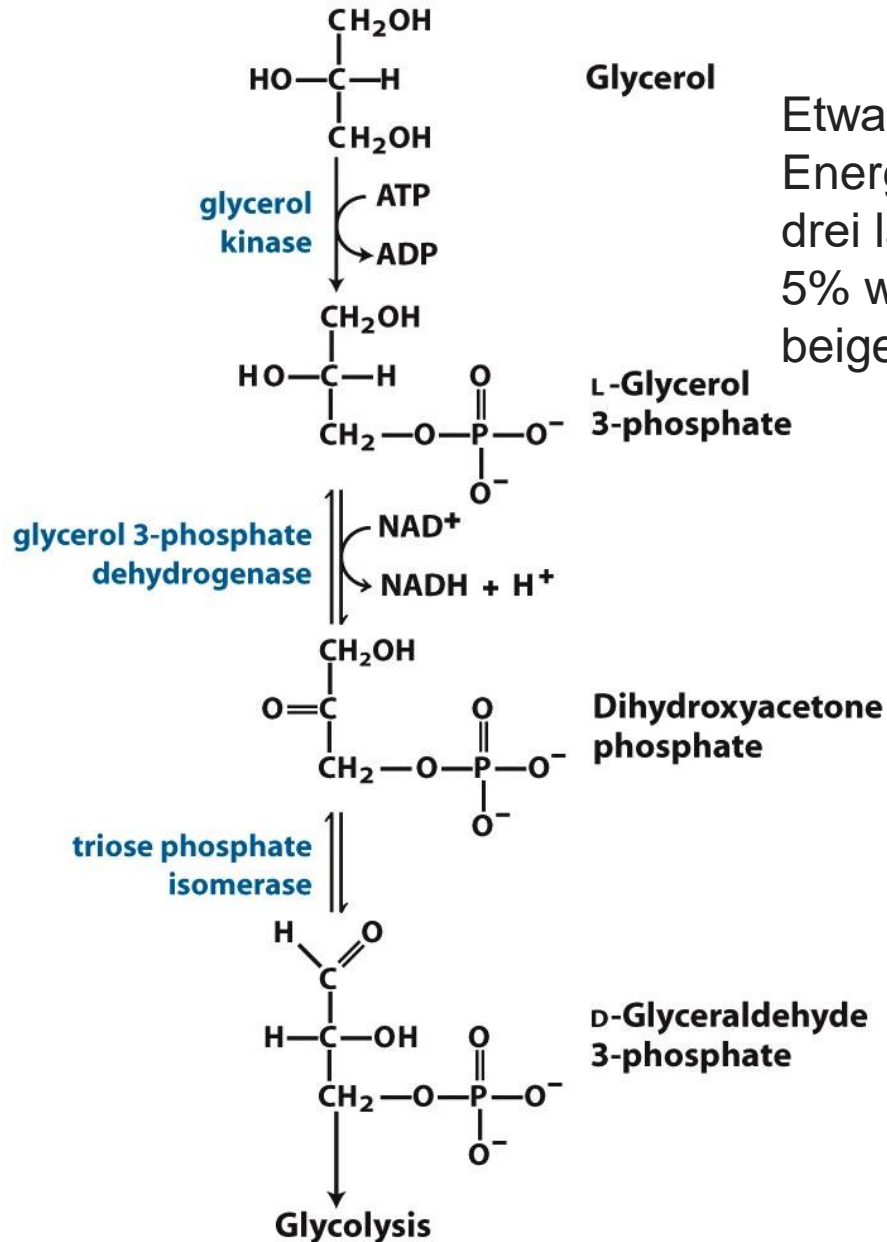


**FIGURE 17-3 Mobilization of triacylglycerols stored in adipose tissue.**

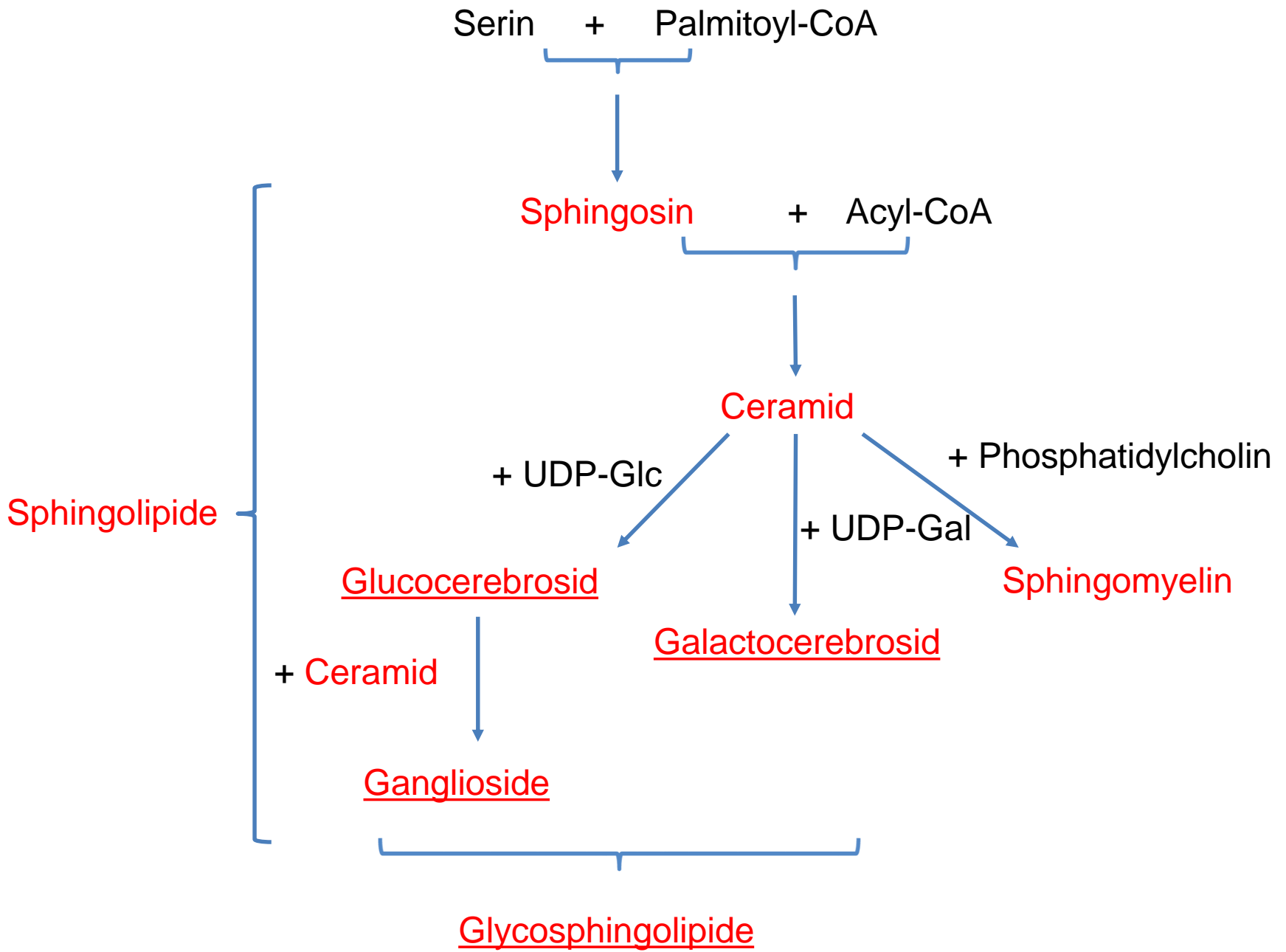
When low levels of glucose in the blood trigger the release of glucagon, **1** the hormone binds its receptor in the adipocyte membrane and thus **2** stimulates adenylyl cyclase, via a G protein, to produce cAMP. This activates PKA, which phosphorylates **3** the hormone-sensitive lipase (HSL) and **4** perilipin molecules on the surface of the lipid droplet. Phosphorylation of perilipin causes **5** dissociation of the protein CGI from perilipin. CGI then associates with the enzyme adipose triacylglycerol lipase (ATGL), activating it. Active ATGL **6** converts triacylglycerols to diacylglycerols. The

phosphorylated perilipin associates with phosphorylated HSL, allowing it access to the surface of the lipid droplet, where **7** it converts diacylglycerols to monoacylglycerols. A third lipase, monoacylglycerol lipase (MGL) **8**, hydrolyzes monoacylglycerols. **9** Fatty acids leave the adipocyte, bind serum albumin in the blood, and are carried in the blood; they are released from the albumin and **10** enter a myocyte via a specific fatty acid transporter. **11** In the myocyte, fatty acids are oxidized to CO<sub>2</sub>, and the energy of oxidation is conserved in ATP, which fuels muscle contraction and other energy-requiring metabolism in the myocyte.

# Eintrag von Glycerin in die Glykolyse



Etwa 95% der biologisch verfügbaren Energie von Triacylglycerinen sind in ihren drei langkettigen Fettsäuren enthalten, nur 5% werden von der Glycerineinheit beigesteuert.



Ein Säugling im Alter von 4 Monaten wurde mit Krämpfen eingeliefert. Die Mutter erzählte, dass das Kind in den letzten Tagen irritiert und lethargisch war. Der Säugling zeigte sehr tiefen Glukose-Niveau (Hypoglykämie) und niedrige Ketonkörper-Werte. Die Diagnose ist Medium-Kettige-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MCADD= Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency).

Was ist die Krankheitsursache der Symptomen?

- (A) Die  $\beta$  -Oxidation der Fettsäuren ist blockiert.
- (B) Diät mit zu wenig Protein.
- (C) Triacylglycerole sind im Fettgewebe gespeichert.
- (D) Glukose wird für Fettsäuresynthese aufgebraucht.
- (E) Acyl CoA kann nicht in den Mitochondrien geliefert werden.





Storm Tyler Hall  
Sept. 23 - 25, 1996



Tiger Jordan Hall  
May 27 - 28, 1999

