



Biosynthese und Metabolismus der essentiellen Fettsäuren

Gute Therapiemöglichkeiten mit LIPISCOR

von Dr. phil. nat. Wolfgang Rothe

Vorbemerkung der Redaktion: Dieser Beitrag ist die erste *Folge* nach dem einführenden Beitrag des Autors in der Ausgabe Nr. 38, Seite 16, der SANUM-Post.

Einleitung

Nach neuesten Erkenntnissen der Evolutionsforschung ist das Leben im Kontakt von frischer glühender Lava und dem Wasser der Urozeane entstanden [4]. Energie war daher von Anfang an im Überfluß vorhanden und so entstanden wohl zunächst autotrophe Organismen. Die ersten Lebewesen waren also „Pflanzen“. Sehr bald nach ihrer Entstehung entwickelten sich aus ihnen wahrscheinlich Organismen mit heterotrophem Stoffwechsel. Bei ihnen, den Vorläufern der Tiere, stand die Weiterentwicklung einer eigenständigen Fortbewegung, der Lokomotion, im Vordergrund.

Die ursprünglich umfassenden Syntheseleistungen waren bei den heterotrophen Organismen nicht mehr erforderlich, da beliebig viele autotrophe Organismen erreicht und gefressen werden konnten. Dadurch konnte ihr Stoffwechsel vereinfacht, ökonomisiert werden. Deshalb sind Tiere auf die externe Zufuhr vieler Verbindungen angewiesen. Sie werden als sogenannte essentielle Verbindungen, wie essentielle Aminosäuren, essentielle Fettsäuren und Vitamine (als Vorläufer von Coenzymen) bezeichnet.

Stoffwechsel der Triglyceride

Der Abbau aller Fette (Triglyceride) folgt den allgemein bekannten Mechanismen: Nach Emulgierung durch die Gallenflüssigkeit und Einwirkung der Lipasen werden die Fettsäuren der Reihe nach vom Glycerin abgespalten. Sie sowie die entstehenden α - und β -Monoglyceride werden in die Zellen der Darmschleimhaut, die Enterozyten, aufgenommen. Dort werden neue Triglyceride resynthetisiert, die entweder aus dem Acyl-CoA der entsprechenden Fettsäuren und den Monoglyceriden oder de novo aus Fettsäuren und α -Glycerophosphat aufgebaut werden. Anschließend werden diese Triglyceride an Proteine, die sogenannten Apolipoproteine, gebunden. Die so entstehenden Addukte sind die Chylomikronen und die VLDL-Lipoproteine.

Biosynthese der essentiellen Fettsäuren

Bei den n-3-Fettsäuren beginnen die cis-Doppelbindungen bereits am 3. Kohlenstoffatom, vom Methylende des Moleküls an gezählt (Linolensäuretyp); bei den n-6-Fettsäuren dagegen erst am 6. Kohlenstoffatom der Kette (Linolensäuretyp). Tierische Organismen sind im Gegensatz zu den Pflanzen nicht in der Lage, diese spezifischen Grundstrukturen aufzubauen oder ineinander umzuwandeln. Deshalb verkörpern diese beiden Fettsäurefamilien, auch meta-

bolisch betrachtet, zwei streng getrennte Gruppen. Dessen ungeachtet ist eine Kettenverlängerung einschließlich der Einführung neuer Doppelbindungen in allen Organismen möglich.

So werden, wie Bild 1 zeigt, aus Linolensäure bzw. aus Linolensäure enzymatisch durch abwechselnde Desaturierung und Elongation die höheren Glieder beider Substanzklassen aufgebaut. Dabei können neue Doppelbindungen nur in Richtung auf das Carboxylende des Moleküls eingeführt werden. Auch die Kettenverlängerung erfolgt nur carboxylwärts. Die Dehydrierung erfolgt zwischen C-Atomen 6 und 7 der C-18-Verbindungen, zwischen den C-Atomen 5 und 6 bei den C-20-Säuren und den C-Atomen 4 und 5 bei den C-22-Säuren und ist Ausdruck der Aktivität von Δ -6-, Δ -5- und Δ -4-Desaturasen.

Im folgenden sollen die entsprechenden Syntheseschritte der Kettenverlängerung (= Elongation) und die Einführung neuer Doppelbindungen (= Desaturation) im einzelnen dargestellt werden:

Vor dem eigentlichen Beginn des Biosyntheseweges der Kettenverlängerung (Bild 2) wird an ein Acetylcoenzym A unter dem Einfluß eines spezifischen biotinhalten Enzyms Kohlendioxid angelagert, wodurch unter Verbrauch eines ATP-Moleküls das Malonylcoenzym A entsteht. Malonyl-CoA enthält eine besonders

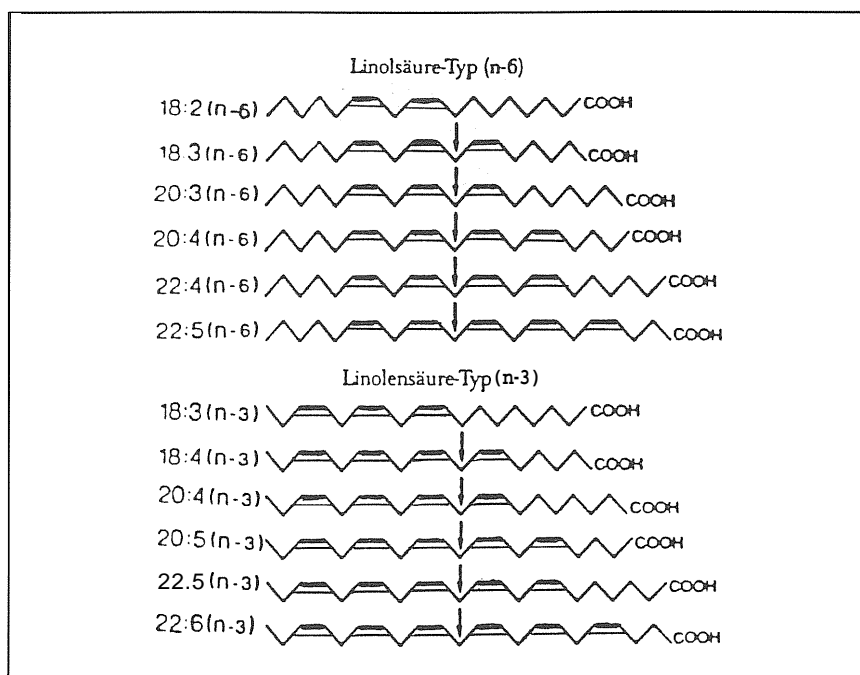
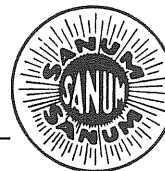


Bild 1: Fettsäuren vom Linolsäuretyp (n-6) und vom Linolensäuretyp (n-3) und deren Dehydrierungs- und Kettenverlängerungsfolgeprodukte.

reaktionsfähige CH_2 -Gruppe, die leicht mit der Carboxylgruppe der zu verlängernden Fettsäure reagiert. Gleichzeitig wird die zu verlängernde Fettsäure über Coenzym A an ein Enzym gebunden. Diese aktivierte Fettsäure

wird in Bild 2 mit $\text{R} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{SCoA}$ abgekürzt.

Die eigentliche Kettenverlängerung beginnt mit der Anlagerung von MalonylCoA an die aktivierte Fettsäure. In den Schritten 2, 3 und 4 wird die entstandene Ketogruppe durch NADPH-haltige Enzyme reduziert und dehydriert. Als Endprodukt entsteht eine um 2 Kohlenstoffatome verlängerte Fettsäure.

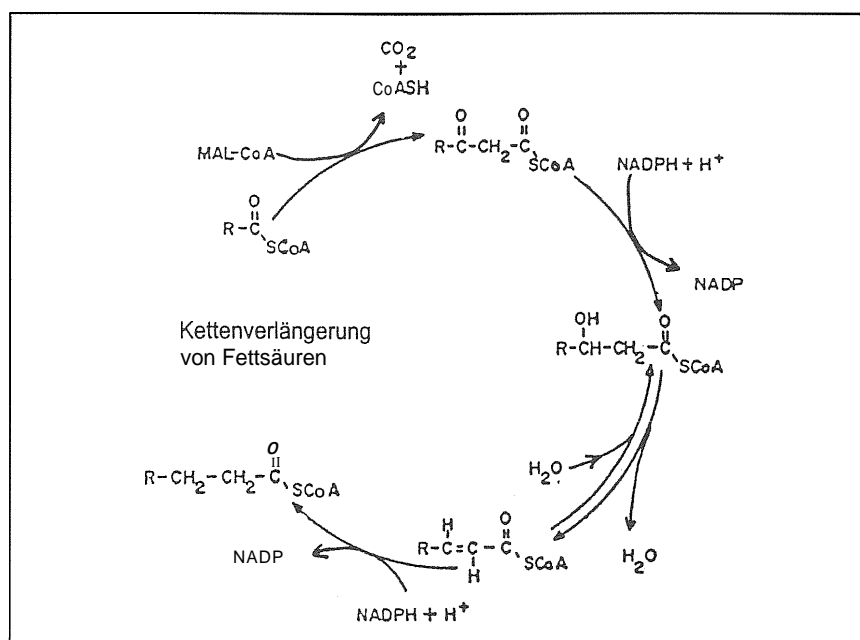


Bild 2: Kettenverlängerung von Fettsäuren.

Der Ablauf der Dehydrierung (= Desaturierung) ist in Bild 3 dargestellt. Sie erfolgt zwischen den C-Atomen 6 und 7 der C-18-Verbindungen, zwischen den C-Atomen 5 und 6 bei den C-20-Säuren und zwischen den C-Atomen 4 und 5 bei den C-22-Säuren. Diese Einführung einer Doppelbindung ist Ausdruck der Aktivität von relativ unspezifischen Enzymen, den Δ -6, Δ -5- und Δ -4-Desaturasen. Sie unterscheiden nicht streng zwischen den n-3- und n-6-Fettsäuren und desaturieren beide Fettsäuretypen. Allerdings gibt es Hinweise darauf, daß es Affinitätsunterschiede zu den einzelnen Familien gibt. Ihre Aktivitäten sind bei wechselwarmen Tieren außerdem temperaturabhängig.

Der Fettsäureabbau

Der Abbau der mehrfach ungesättigten Fettsäuren erfolgt nach dem Prinzip der β -Oxidation (Bild 4). Dabei wird beim Durchlaufen eines Zyklus' die Kette jeweils carboxylständig um eine C₂-Einheit (Acetylrest) verkürzt. Befindet sich eine Doppelbindung in 3,4-Position (entsprechend β, γ), dann beginnt der Abbau gleich mit dem zweiten Schritt des Zyklus'. Befindet sich eine Doppelbindung in 2'3-Position (entsprechend α, β), also an der „falschen“ Stelle, dann wird sie durch entsprechende isomerisierende Enzyme vor dem weiteren Abbau in eine β, γ -Doppelbindung umgewandelt. Dieser Abbau kann die Fettsäurekette letztlich sukzessiv vollständig in C₂-Bruchstücke zerlegen.

Da alle Reaktionen der β -Oxidation prinzipiell auch in umgekehrter Richtung ablaufen können, nahm man früher an, daß bei einem Überangebot aktivierter Essigsäure, also bei „kalorienreicher Ernährung“, der Aufbau langkettiger Fettsäuren direkt gefördert würde und nach dem gleichen Schema wie der Abbau abliefe.

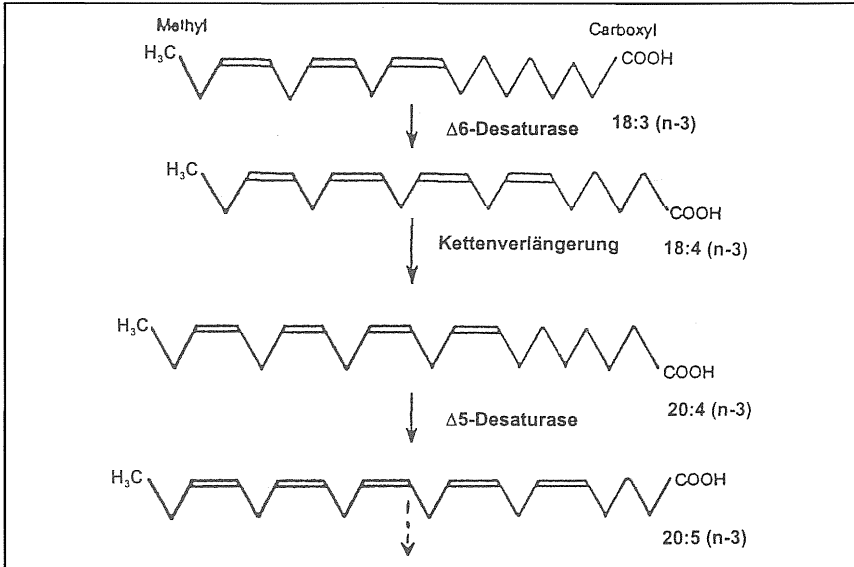
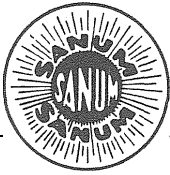


Bild 3: Desaturierung von Fettsäuren.

Der Organismus macht von dieser Möglichkeit jedoch keinen Gebrauch, sondern führt die Synthese auf dem in Bild 2 beschriebenen anderen Weg über Malonyl-CoA durch. Der Grund dafür liegt wahrscheinlich darin, daß durch diesen Umweg über einen anderen Reaktionsweg eine bessere Regulation beider Stoffwechselvorgänge möglich ist.

Wie entstehen die Fettsäuremuster in den Lipiden?

Betrachtet man das Fettsäuremuster der Pflanzen, so stellt man fest, daß sich bei der Synthese mehrfach ungesättigter Fettsäuren während der Evolution offensichtlich eine teilweise Spezialisierung vollzogen hat. Während bei den entwicklungs-geschichtlich älteren Algen, Moosen und Farnen ein wesentlich höherer Anteil von n-3-Fettsäuren vorliegt, das Verhältnis n-3/n-6 also „ausgeglichener“ ist, fällt auf, daß bei den höheren Blütenpflanzen eine Spezialisierung stattfand, die allgemein die n-6-Fettsäuren bevorzugte, obwohl es auch Öle höherer Blütenpflanzen mit einem ausgesprochen hohen Anteil an 18:3-(n-3)-Linolensäure, einer n-3-Fettsäure, gibt, wie z. B. Sojaöl, Rapsöl und Leinöl,

Linolensäure 18:2 (n-6) ist im Pflanzenreich außerordentlich weit verbreitet, und zwar besonders in den Samenölen von Mais, Sonnenblume, Soja und Weizen. Ist sie bevorzugt in der Nahrung enthalten, so findet man sie auch im tierischen Organismus neben jenen Fettsäuren, die aus ihr durch Dehydrierung und/oder Kettenverlängerung entstehen. Die Linolensäure 18:3 (n-3) ist die primäre mehrfach ungesättigte Fettsäure des Phytoplanktons (Algen). Aus ihr entstehen in der Nahrungskette der Fische weitere Fettsäuren

nach Dehydrierung und/oder Kettenverlängerung. Hier dominieren die längeren Glieder der n-3-Fettsäuren, die Eicosapentaensäure 20:5 (n-3), die Docosapentaensäure 22:5 (n-3) und die Docosahexaensäure 22:6 (n-3).

Ist Fischöl durch kürzere n-3-Fettsäuren zu ersetzen?

Wir haben gesehen, daß heterotrophe Lebewesen den entscheidenden n-3- bzw. n-6-Teil des Moleküls einer mehrfach ungesättigten essentiellen Fettsäure nicht de novo synthetisieren können. Deshalb sollte das Fettsäuremuster ihrer jeweiligen Nahrungslipide auch das Verhältnis von n-3-/n-6-Fettsäuren in allen Lipiden des tierischen Organismus bestimmen.

Da die n-6-Fettsäuren und die n-3-Fettsäuren um dieselben Enzyme (Desaturasen) konkurrieren, wäre es denkbar, daß durch Reduktion von Linolensäure in der Kost, die üblicherweise über den Gehalt an Linolensäure 18:2 (n-6) stark dominiert, bei gleichzeitig vermehrtem Angebot an Linolensäure 18:3 (n-6) anstelle von üblicherweise Arachidonsäure 20:4 (n-4) körpereigen auch vermehrt Eicosapentaensäure 20:5 (n-5) syn-

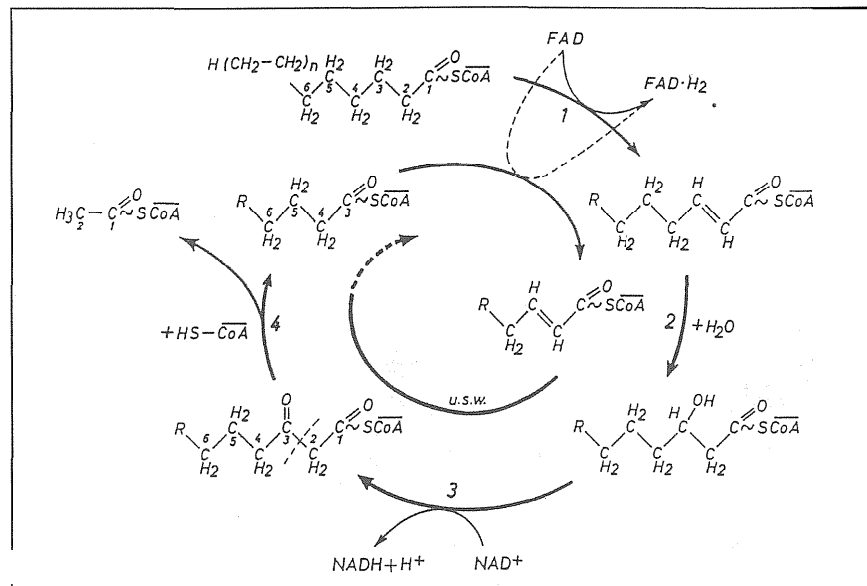


Bild 4: β -Oxidation der Fettsäuren.

thetisiert und nachfolgend in die Phospholipide der Zellmembranen eingebaut wird [11].

Untersuchungsergebnisse bei gesunden Probanden unterstützen diese Annahme grundsätzlich, zeigen aber gleichzeitig auch, daß ein therapeutischer Effekt nur mit etwa der zehnfachen Menge Linolensäure, bezogen auf Eicosapentaensäure als Standard, erzielbar ist [1]. Insbesondere bei der quantitativen Übertragung von Untersuchungsergebnissen auf den Menschen ist immer Vorsicht geboten, wenn diese Ergebnisse an Versuchstieren gewonnen wurden. Während z. B. Ratten ebenso wie andere Säugetiere eine hohe Δ -6- und Δ -5-Desaturaseaktivität aufweisen [3] mit der Folge, daß supplementierte Eicosapentaensäure wegen gesteigerter Biosynthese von Arachidonsäure aus Linolsäure nicht ausreichend in die Membranen der Thrombozyten eingebaut werden kann, also auch keine Hemmung der Thrombozytenaggregation zur Folge hat [9], ist im Gegensatz dazu die Δ -6-Desaturaseaktivität beim Menschen niedrig [3].

Dadurch ist die Umwandlung von Linolsäure in Arachidonsäure bei geringem Linolsäureangebot bereits gesättigt und kann durch eine weitere Supplementierung nicht mehr gesteigert werden. Linolsäure kann also beim Menschen die Wirkung der z. B. mit Fischöl zugeführten Eicosapentaensäure nicht mehr beeinträchtigen. Beim Menschen ließen sich die Hemmung der PGF₂-Biosynthese und der Thrombozytenaggregation sowie die Verlängerung der Blutungszeit erst ab einer Linolensäurezufuhr von 12 Prozent der gesamten zugeführten Energie erkennen [1].

Bei dieser hohen Zufuhr von Linolensäure war der EPA-Anteil in den Cholesterinestern des Plasmas bereits auf 1 Prozent angestiegen, lag also in dem Bereich der EPA-Zufuhr, die sich als wirksam erwiesen hatte.

Möglicherweise besitzt daher Linolensäure keinen direkten eigenen Einfluß auf die Thrombozytenaggregation und die Blutungszeit, sondern wirkt nur über die durch Kettenverlängerung und Desaturierung aus ihr entstehende EPA. Offensichtlich läuft die Umwandlung der Linolensäure in EPA aber so langsam ab, daß sehr große Mengen, das heißt das Zehnfache dieser Fettsäure, verglichen mit EPA, zugeführt werden müssen, um den gleichen therapeutisch ausreichenden Effekt zu erzielen. Die Mengen sind offensichtlich so groß, daß ein therapeutischer Einsatz von Leinöl schon wegen der Compliance nicht lohnend erscheint. Verstärkt wird die Wirkung des Fischöls dadurch, daß Docosahexaensäure C 22:6 (n-3) nicht nur aus Eicosapentaensäure entsteht, sondern auch, wie Untersuchungen *in vivo* [12, 14] und in subzellulären Fraktionen [8] gezeigt haben, infolge p-Oxidation zumindest partiell wieder in Eicosapentaensäure zurücküberführt werden kann [5], ein Vorgang, der in den inneren Membranen der Mitochondrien [14] und den Peroxisomen [6, 7] nachgewiesen werden konnte.

Durch diese Effekte steigt beim Menschen der Eicosapentaensäureanteil der Thrombozyten, Hepatozyten und Serumlipide nach Fischölapplikation deutlich an [2, 10]. Insgesamt bietet der menschliche Organismus also gute metabolische Voraussetzungen für eine Fischöltherapie. □

Anschrift des Autors:

Dr. phil. nat. Wolfgang Rothe
Viermärkerweg 7
61440 Oberursel

Schrifttum

[1] Adam, O.; Zöllner, N., et al.: Vergleich der Wirkungen von Linolensäure und Eicosapentaensäure auf die Prostaglandinsynthese und Thrombozytenfunktion beim Menschen. *Klin. Wochenschr.* 64, 1986: S. 274–280.

- [2] Aeberhard, E. E., et al.: Polyenoic Acid Metabolism in Cultured Human Skin Fibroblasts. *Lipids* 13 (11), 1978: 758–767.
- [3] de Gomez Dumm, I. N. T., et al.: Oxidative Desaturation of α -Linolenic, Linoleic, and Stearic Acids by Human liver Microsomes. *Lipids* 10 (6), 1975: S. 315–317.
- [4] FAZ, 16. 4. 1997, Nr. 88: S. N1.
- [5] Haagsma, N., et al.: Preparation of an ω -3 fatty acid concentrate from cod liver oil. *JAOCS* 59, 1982: 117–118.
- [6] Hagve, T. A., et al.: Evidence for peroxisomal retroconversion of adrenic acid (22:4 (n-6)) and docosahexaenoic acids (22:6 (n-3)) in isolated rat liver cells. *Biochim. Biophys. Acta* 875, 1986: 165–173.
- [7] Hagve, T. A., et al.: Sex differences in the metabolism of essential fatty acids studied in isolated rat liver cells. *Biochim. Biophys. Acta* 875, 1986: 655–658.
- [8] Kunau, W. H., et al.: Studies on the partial degradation of polyunsaturated fatty acids in subcellular fractions of rat liver. *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 352, 1971: 1297–1305.
- [9] Morita, I., et al.: A proposed method for exploring anti-aggregatory effects of eicosapentaenoic acid in the rat, Prostaglandins Leukotriens and Medicine 14, 1984: S. 123–129.
- [10] Mortensen, J. Z.: The Effect of N-6 and N-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Hemostasis, Blood Lipids and Blood Pressure. *Thromb. Haemostas.* 50 (2), 1983: 543–546.
- [11] Schacky v., C.; Siess, W.; Lorenz, R.; Weber, P. C.: Ungesättigte Fettsäuren, Eicosanoide und Atherosklerose. *Der Internist* 25, 1984: S. 268–274.
- [12] Sprecher, H.: The synthesis and metabolism of hexadeca-4,7,10-trienoate, eicosa-8,11,14-trienoate, docosa-10,13,16-trienoate and docosa-6,9,12,15-tetraenoate in the rat. *Biochim. Biophys. Acta* 152, 1968: 519–530.
- [13] Sprecher, H.; James, A. T.: Biosynthesis of Long Chain Fatty Acids in Mammalian Systems, in: Geometrical and Positional Fatty Acids Isomers (E. A. Emken and H. Dullon, eds.). *Amer. Oil Chemists Soc.*, Champaign, IL. 1979: S. 302–339.
- [14] Stoffel, W., et al.: Enzymatic studies on the mechanism of the retroconversion of C₂₂-Polyenoic fatty acids to their C₂₀-homologues. *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 351, 1970: 1545–1554.
- [15] Wächtershäuser, G.; Huber, C.: *Science* 276, 1997: S. 222 u. 245.
- [16] Weber, P. C.; Schacky v., C.; Lorenz, R.: Hochungesättigte Fettsäuren vom ω -3-Typ. *Prävention und Therapie. DAZ* 126, Nr. 1/2, 1986: S. 4–7.