

Rätsel um Fettsäurestoffwechsel gelöst: Form eines Enzyms steuert seine Aktivität

Fette sind für unseren Körper lebensnotwendig. Kernbestandteile aller Fette sind die Fettsäuren. Ihre Herstellung wird von dem Enzym ACC in die Wege geleitet. Forscher vom Biozentrum der Universität Basel haben nun erstmals zeigen können, wie sich das Enzym ACC zu verschiedenen Fasern zusammenlagert. Die Art der Faser, so die Forscher in «Nature», steuere die Enzymaktivität und damit die Fettsäureproduktion.

Fett ist nicht gleich Fett. Es gibt die unterschiedlichsten Arten von Fetten. Sie dienen als Brennstoff und Energiespeicher, sind Baustoffe für Zellmembranen, Hormone und Botenstoffe. Trotz der Vielfalt der Fette werden die darin enthaltenen Fettsäuren aus ein und demselben Ausgangsstoff hergestellt. Und nur ein einziges Enzym produziert diesen: die Acetyl-CoA-Carboxylase, kurz ACC. Das Enzym ist damit der Dreh- und Angelpunkt der Fettsäuresynthese.

Das Enzym selbst und seine Funktion im Stoffwechsel sind seit fast sechzig Jahren bekannt. Bereits seit langem findet man in Biochemielehrbüchern unscharfe Aufnahmen von Fasern, zu denen sich ACC Enzyme zusammengelagert haben. Doch das «Wie» und «Wozu» der Faserbildung war bislang ungeklärt.

In einer aktuellen Studie schärft nun ein Forscherteam um Prof. Timm Maier vom Biozentrum der Universität Basel das Bild. «Wir konnten erstmals den Aufbau der ACC-Fasern entschlüsseln und dessen Einfluss auf die Enzymaktivität aufzeigen», berichtet Maier. «Damit haben wir ein lange ungelöstes Rätsel im Stoffwechsel geklärt.»

Schrittmacher der Fettsäuresynthese

ACC ist eine wichtige Stellschraube im Stoffwechsel, es ist das Schrittmacherenzym der Fettsäureproduktion. Die Aktivität des Enzyms ist aussergewöhnlich aufwändig reguliert. Nur etwa die Hälfte der ACC besteht aus enzymatischen Bestandteilen, die chemische Reaktionen katalysieren. Die andere Hälfte des Enzyms ist rein für die Kontrolle der Aktivität zuständig. Sie fungiert als Sensor für den Bedarf an ACC Produkten und dient als An- und Ausschalter des Enzyms.

Form von ACC bestimmt Enzymaktivität

ACC ist nicht immer gleich aktiv. Je nachdem in welcher Form das Enzym vorliegt, ist seine Aktivität hoch oder niedrig. So bringen Stoffwechselprodukte, die einen Kohlenhydratüberschuss signalisieren, ACC in einen aktiven Zustand. «Dabei lagern sich Dutzende ACC-Enzyme zu einer Faser zusammen», sagt Maier. «In der Faser nimmt jedes Enzym eine stabile Form an, in der die enzymatischen Bereiche zueinander ausgerichtet sind. Nur so kann ACC chemische Reaktionen ausführen und die Fettsäureproduktion ankurbeln. Ist ACC nicht in eine Faser eingebunden, sind die enzymatischen Abschnitte beweglich und arbeiten nicht produktiv zusammen.»

Auch ein Ausschalten der ACC kann durch Faserbildung erfolgen. Dabei zwingen Kontrollfaktoren die ACC zur Bildung einer inaktiven Faser, in der die enzymatischen Bereiche der ACC strikt voneinander getrennt sind. Die vielfältige Regulation über die Veränderung der Form des Enzyms ist einzigartig und war vorher nicht verstanden.

ACC als Zielstruktur für Wirkstoffe

Aufgrund seiner zentralen Stellung im Stoffwechsel ist ACC ein wichtiges Zielmolekül für die Entwicklung von Medikamenten. Bei der Bekämpfung von Virus- und Krebserkrankungen könnte ACC als Angriffspunkt dienen. Denn membranumhüllte Viren oder sich rasant vermehrende Krebszellen benötigen besonders viele Fettsäuren als Membranbausteine.

ACC bietet auch einen Ansatzpunkt zur Behandlung von Entgleisungen des Stoffwechsels, zusammengefasst unter dem Namen «Metabolisches Syndrom», die das Risiko für Diabetes und Kreislauferkrankungen erhöhen. Die Studie zeigt nun ganz neue Ansätze für die Entwicklung von Hemmstoffen, die spezifisch in die Faserbildung und Aktivierung von ACC eingreifen und so auch die Fettsäuresynthese drosseln.

Weiterführende Links

- [Forschungsgruppe Prof. Timm Maier](#)

Originalbeitrag

Moritz Hunkeler, Anna Hagmann, Edward Stuttfeld, Mohamed Chami, Yakir Guri, Henning Stahlberg, Timm Maier

[Structural basis for regulation of human acetyl-CoA carboxylase](#)

Nature (2018), doi: 10.1038/s41586-018-0201-4