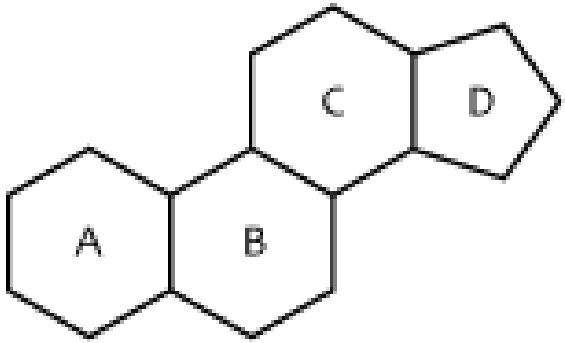
Lipide, Lipoproteine und Hyperlipoproteinämien

Prof. Dr. István **Karádi**

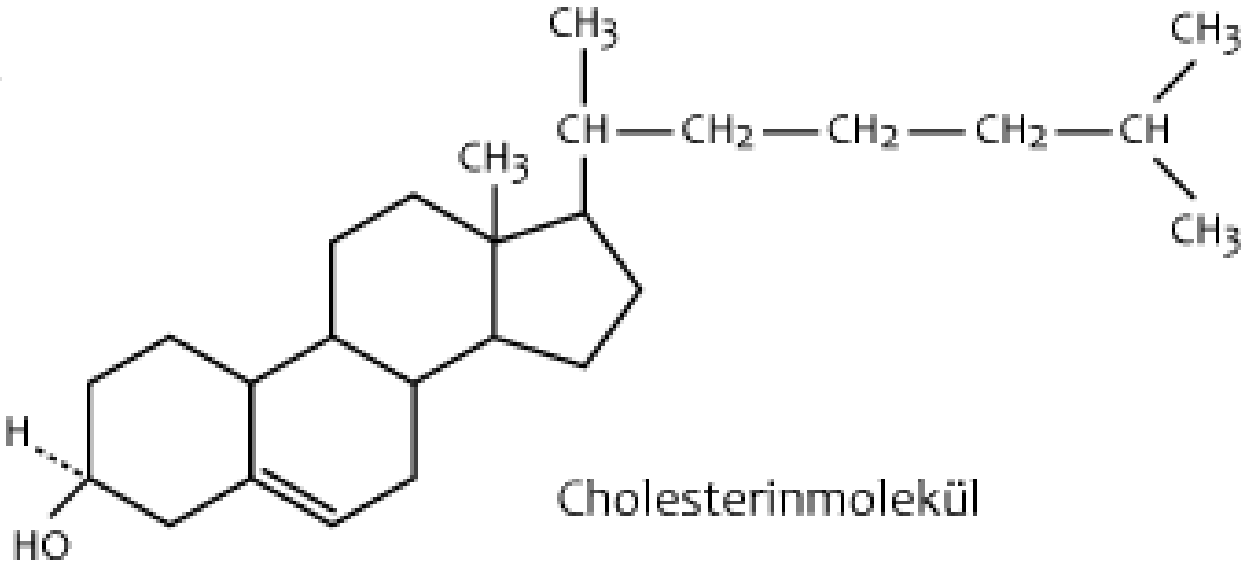
Semmelweis Universität

III.Medizinische Klinik

Molekülaufbau des Cholesterin



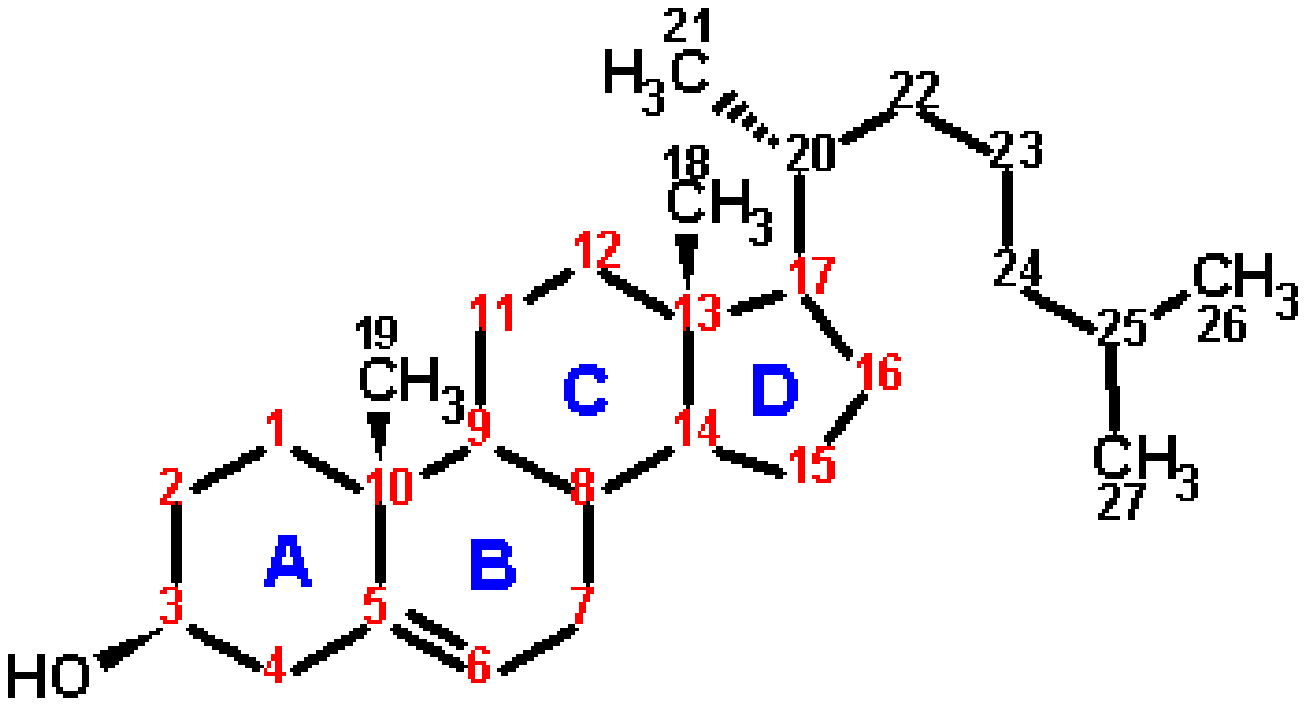
Sterangerüst

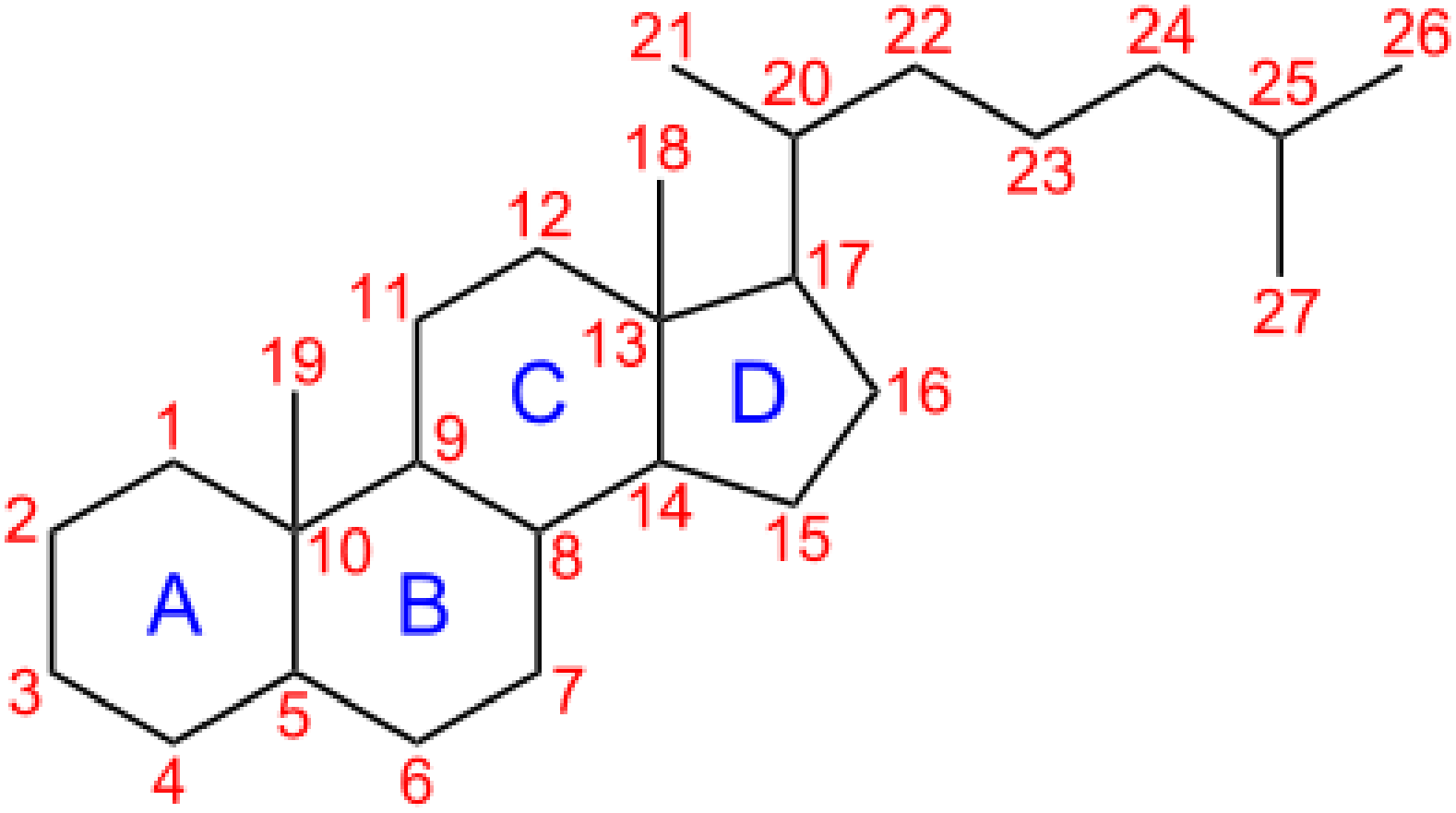


Cholesterinmolekül

Grundgerüst:

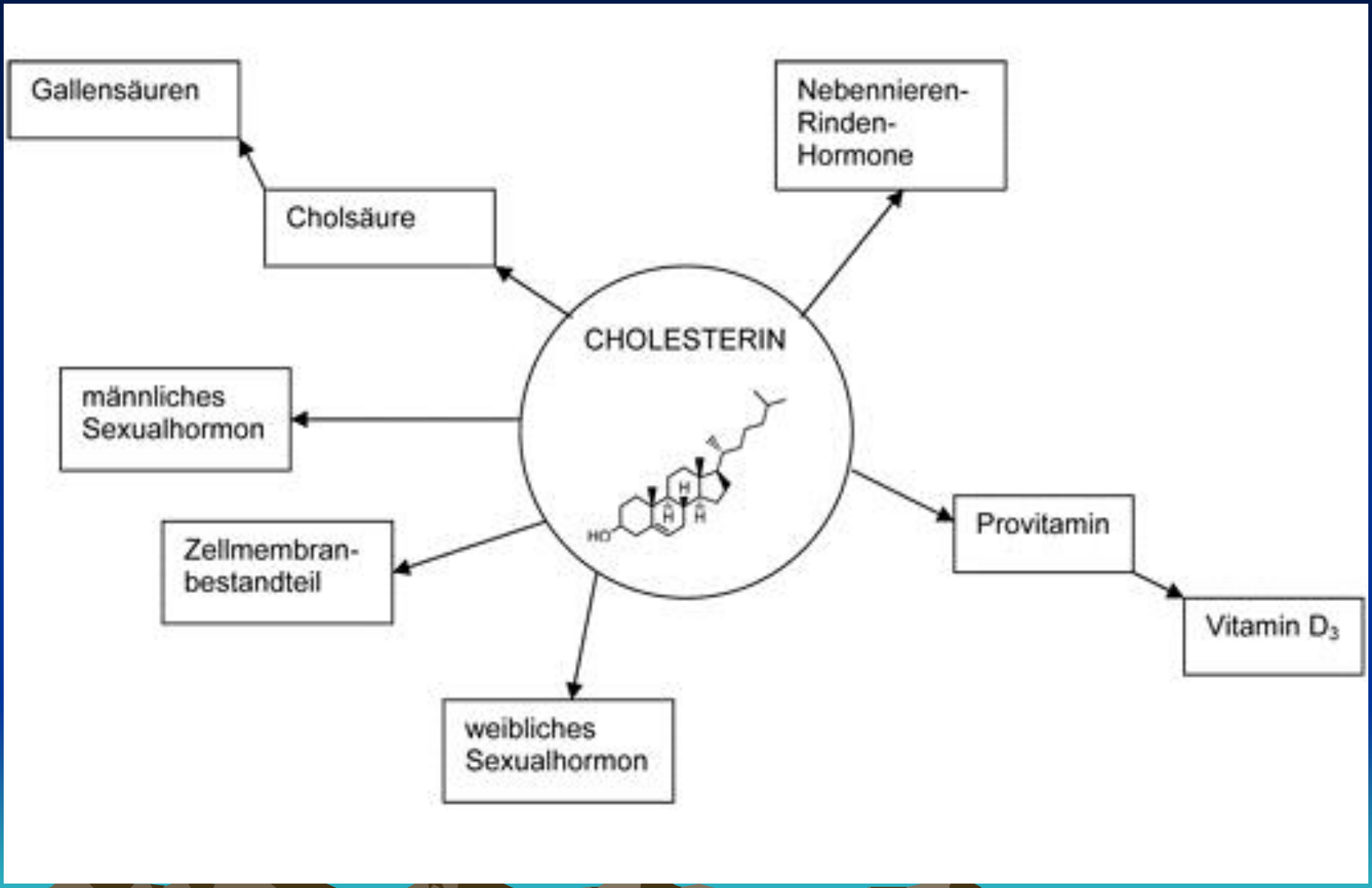
Cyclopentano-perhydrophenantren

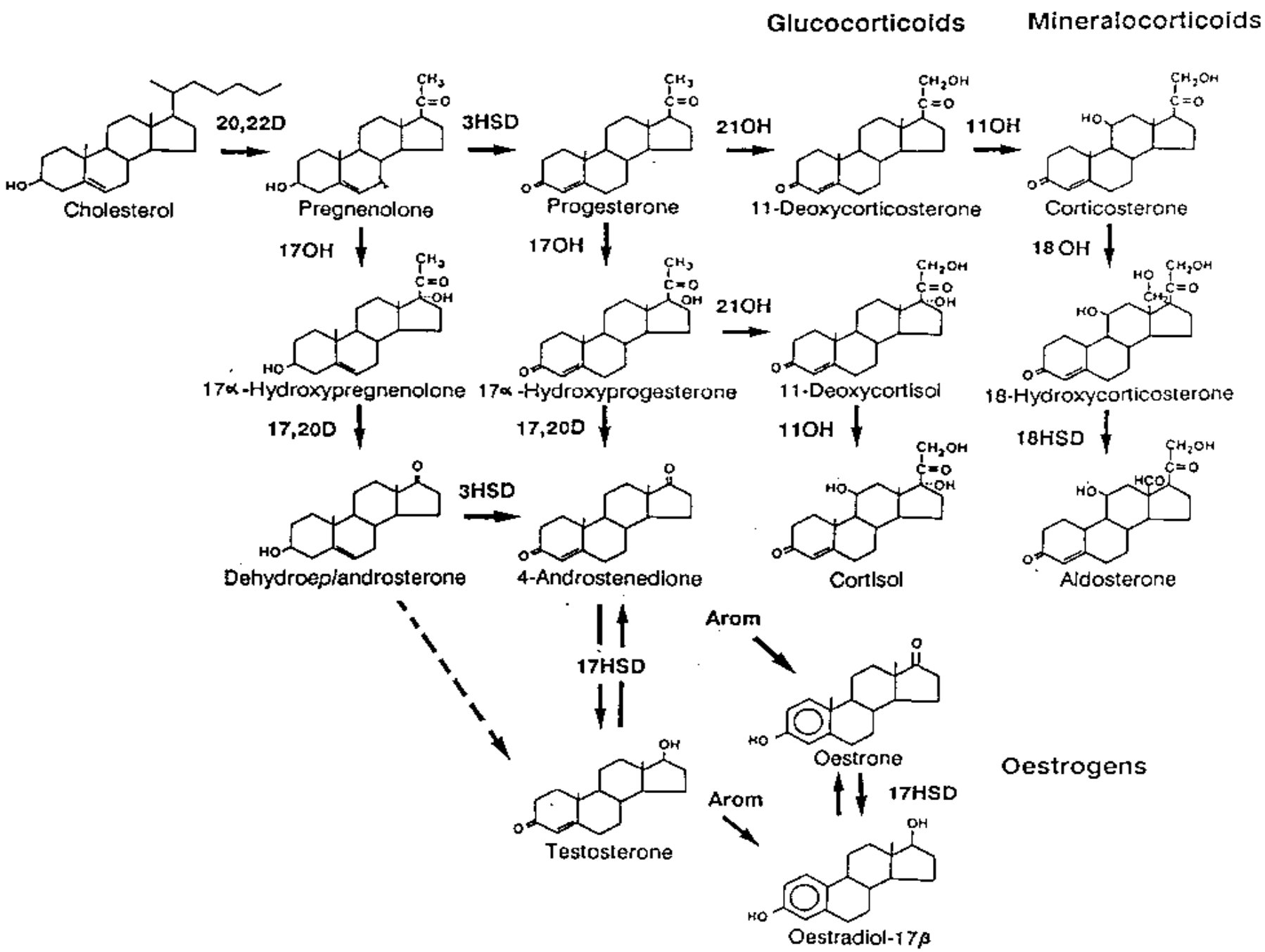

21
H3C
22
20
23
18
CH3
12
17
24
CH3
26
11
13
25
19
CH3
C
D
16
1
9
14
15
2
10
8
CH3
27
A
B
3
5
7
HO
4
6


21
22
24
26
20
25
18
23
12
17
11
27
13
19
C
D
16
1
9
2
14
15
10
8
A
B
3
7
5
4
6

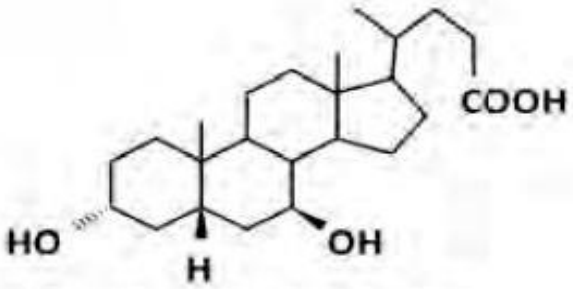
Cholesterin, ein ubiquitär Molekül

Vorläufer von Steroidhormonen und Gallensäuren

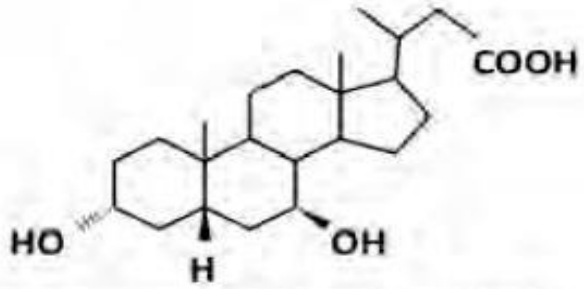

Gallensäuren
Cholsäure
Nebennieren-
Rinden-
Hormone
CHOLESTERIN
männliches
Sexualhormon
Zellmembran-
bestandteil
Provitamin
Vitamin D_3
weibliches
Sexualhormon


Glucocorticoids
Mineralocorticoids
Cholesterol
20,22D
Pregnenolone
3HSD
Progesterone
21OH
11-Deoxycorticosterone
11OH
Corticosterone
17OH
17OH
18 OH
17α-Hydroxypregnenolone
17α-Hydroxyprogesterone
21OH
11-Deoxycortisol
18-Hydroxycorticosterone
17,20D
17,20D
11OH
18HSD
Dehydroepiandrosterone
3HSD
4-Androstenedione
Cortisol
Aldosterone
Arom
17HSD
Oestrone
Oestrogens
Arom
17HSD
Testosterone
Oestradiol-17β
Androgens

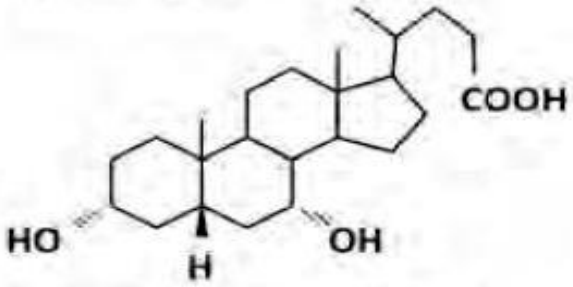
Die Struktur der Gallensäuren



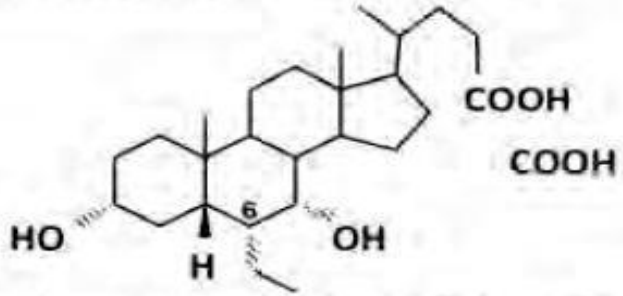
Ursodeoxycholsäure (UDCA)



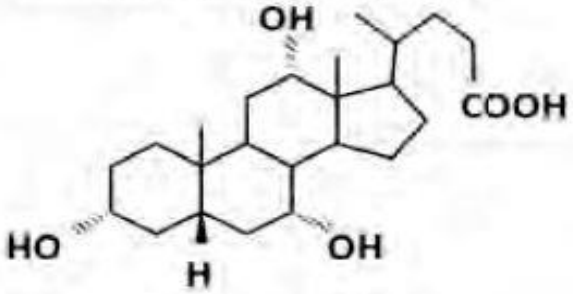
24-Norursosodeoxycholsäure (norUDCA)



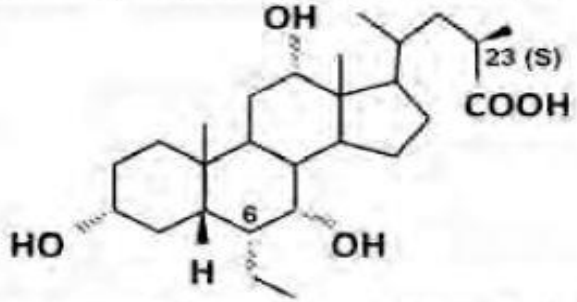
Chenodeoxycholsäure (CDCA)



6-Ethylchenodeoxycholsäure (OCA, 6-ECDCA, INT-747)



Cholsäure (CA)



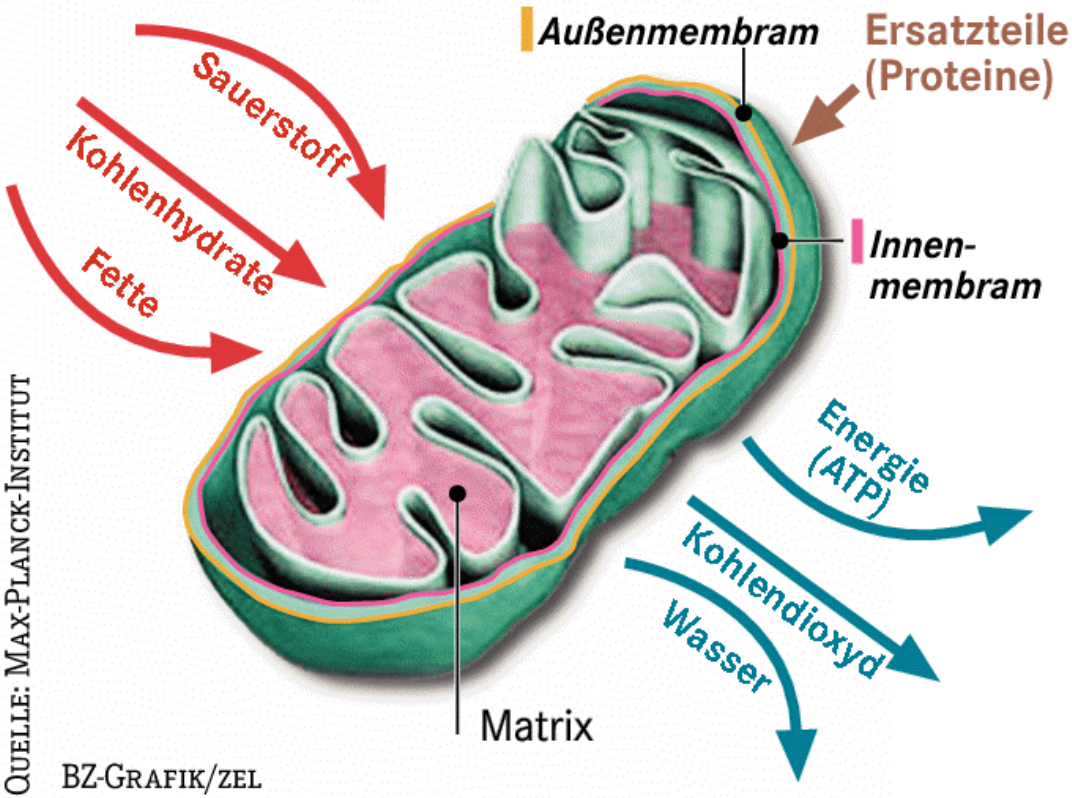
6-Ethyl-23(S)-methylcholsäure (S-EMCA, INT-777)

Abb.: Strukturformel von natürlichen und chemisch modifizierten Gallensäuren

Cholesterin,
ein ubiquitär Molekül

Bestandteil von Membranen und subzellulären Kompartimenten z.B. Mitochondrien

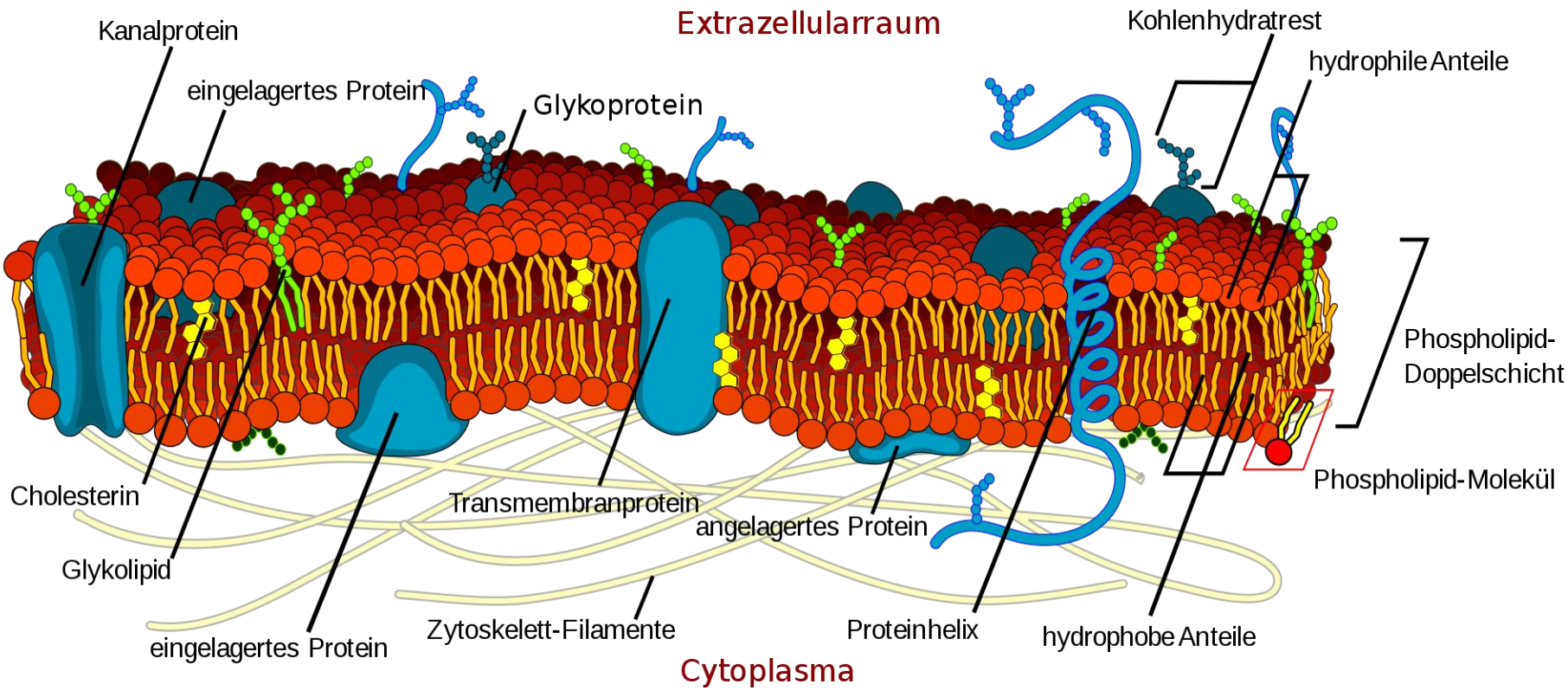
Mitochondrien: Die Kraftwerke der Zellen



Quelle: Max-Planck-Institut

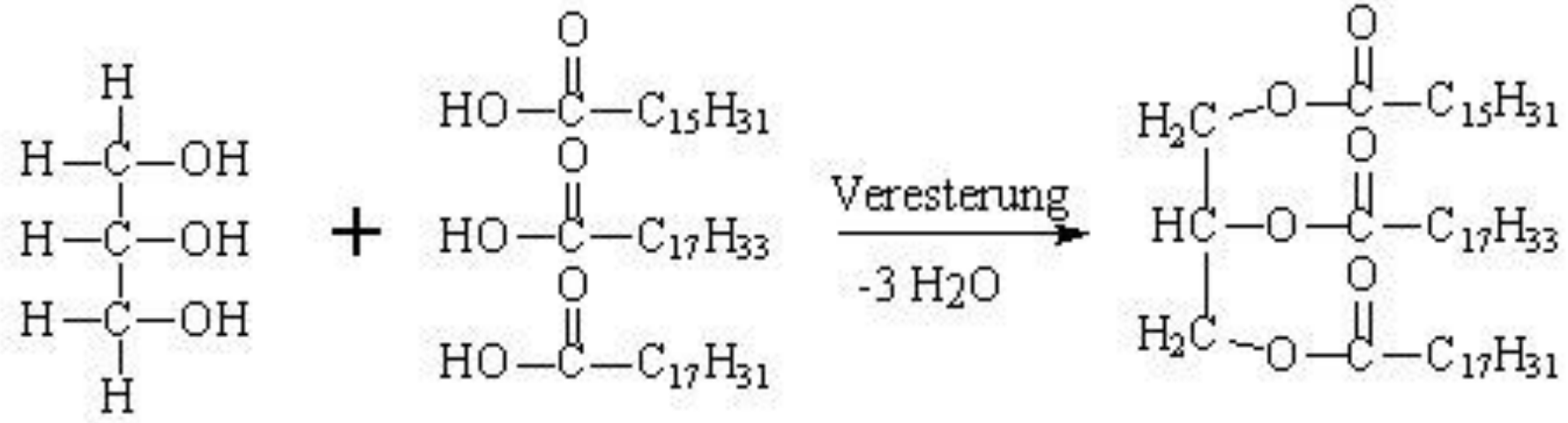
BZ-Grafik/zel

Mitochondrien enthalten mehrere hundert verschiedene Proteine, von denen sie nur wenige selbst produzieren können. Alle anderen Proteine müssen auf komplizierten Wegen über Innen- und Außenmembram importiert werden.


Extrazellularraum
Kanalprotein
eingelagertes Protein
Glykoprotein
Kohlenhydratrest
hydrophile Anteile
Phospholipid-
Doppelschicht
Phospholipid-Molekül
Cholesterin
Glykolipid
Transmembranprotein
angelagertes Protein
eingelagertes Protein
Zytoskelett-Filamente
Proteinhelix
hydrophobe Anteile
Cytoplasma

Triglyzeride

Neutralfette – die wichtigen Energieträger



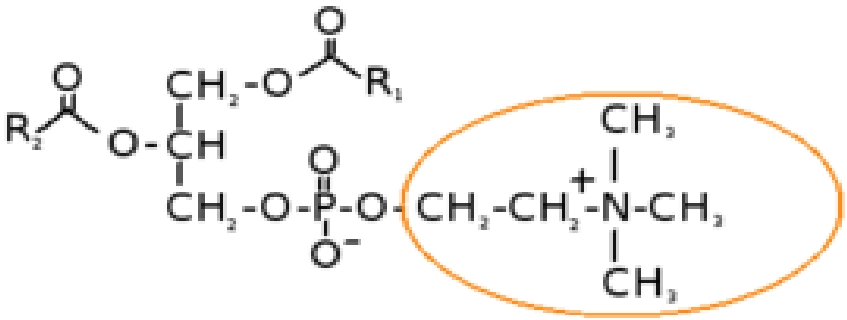
Glycerin

Palmitinsäure (16:0)
Ölsäure (18:1n-9)
Linolsäure (18:2n-6)

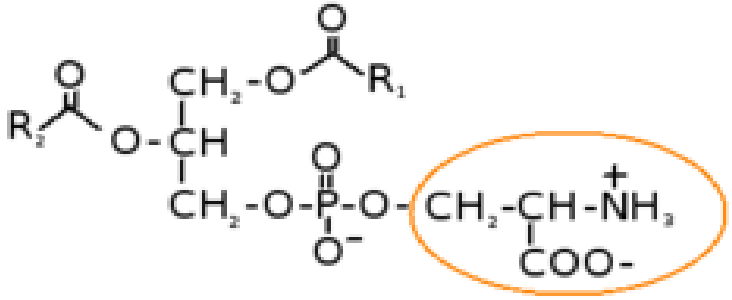
Triglycerid

Die Struktur der Phospholipide

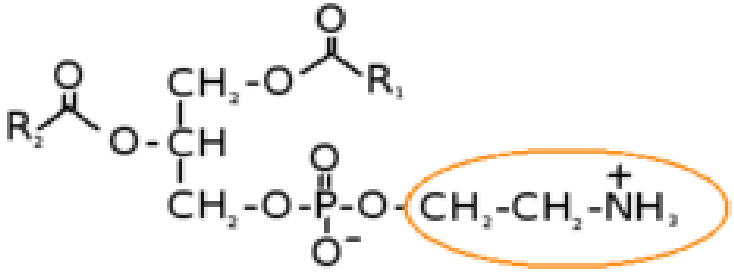
Phospholipide



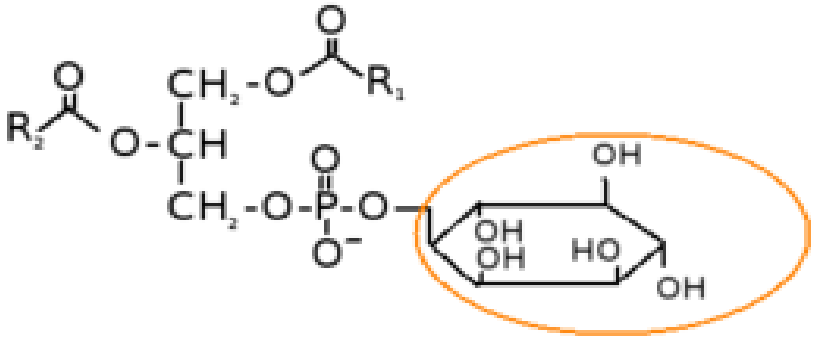
Phosphatidyl-cholin (Lecithin)
Alkoholkomponente: Cholin



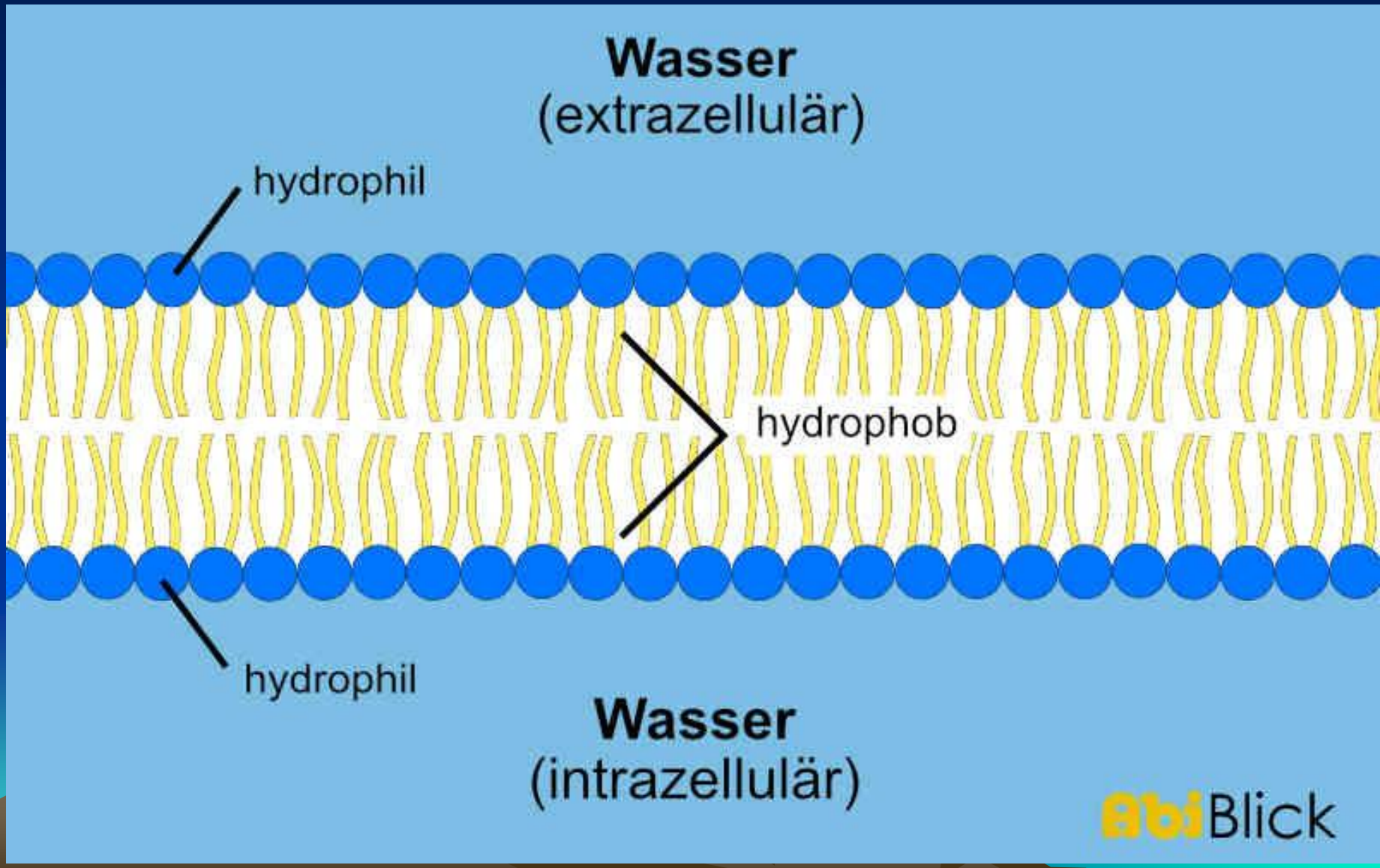
Phosphatidyl-serin
Alkoholkomponente: Serin

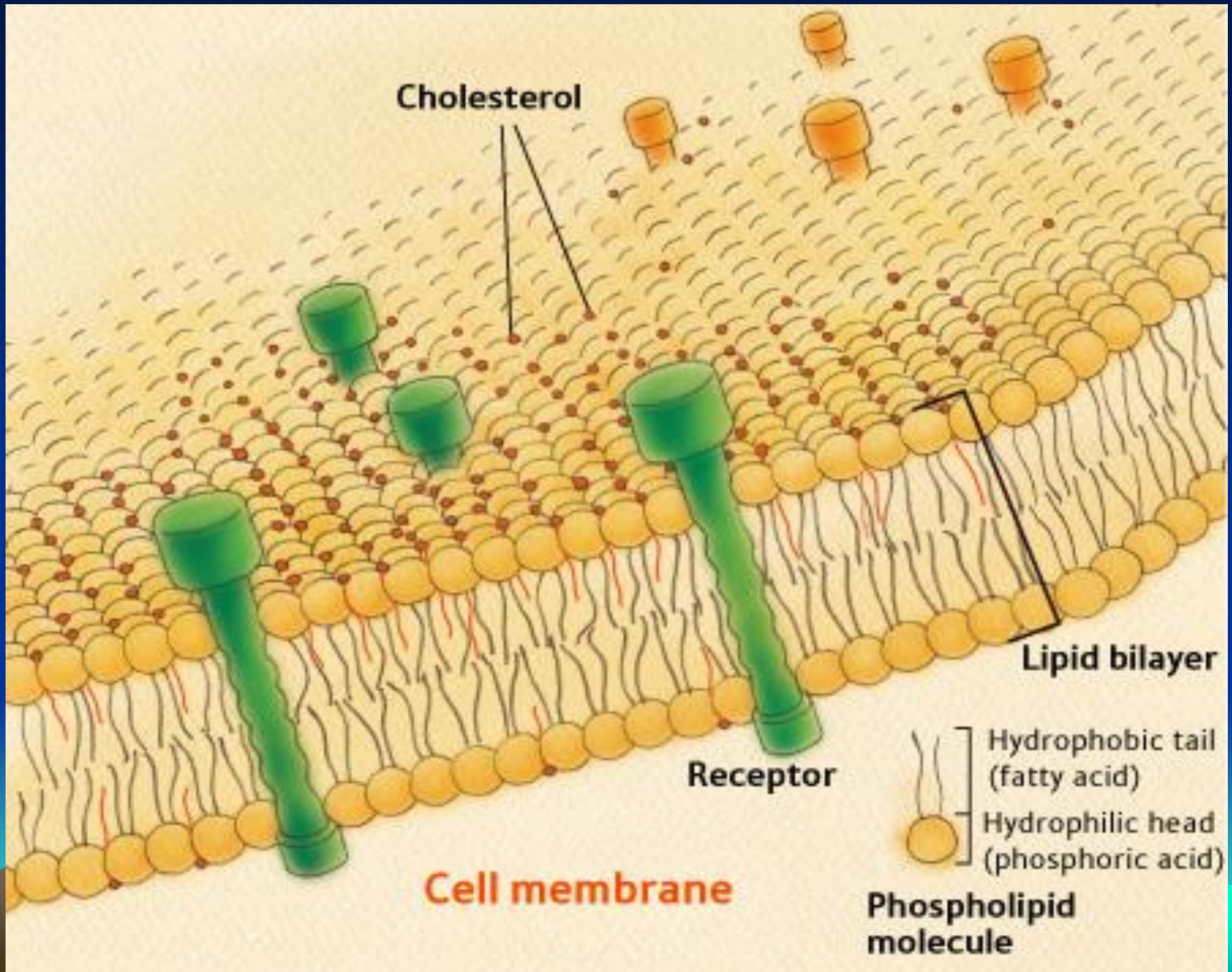


Phosphatidyl-ethanolamin
Alkoholkomponente: Ethanolamin

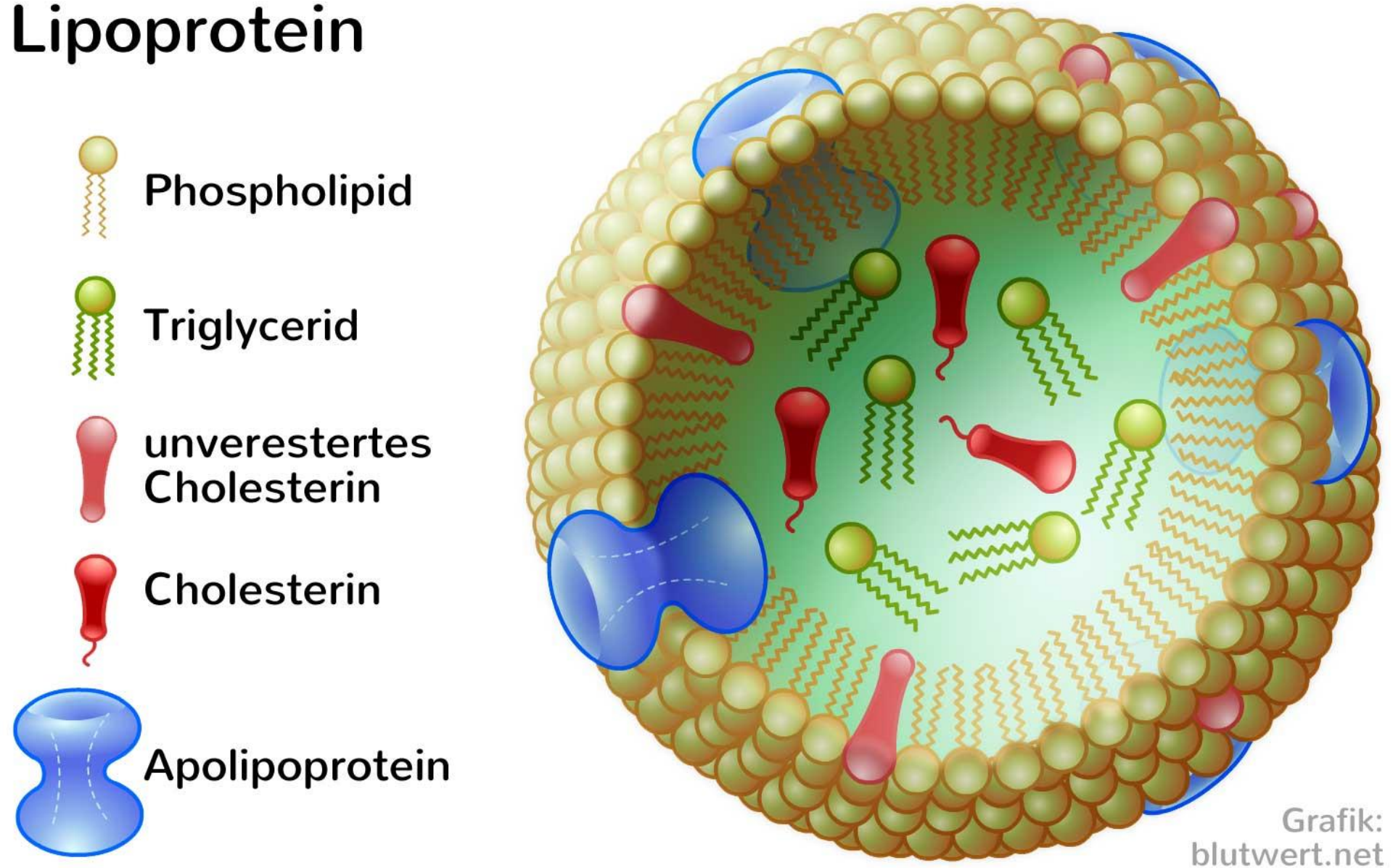


Phosphatidyl-inositol
Alkoholkomponente: Inositol

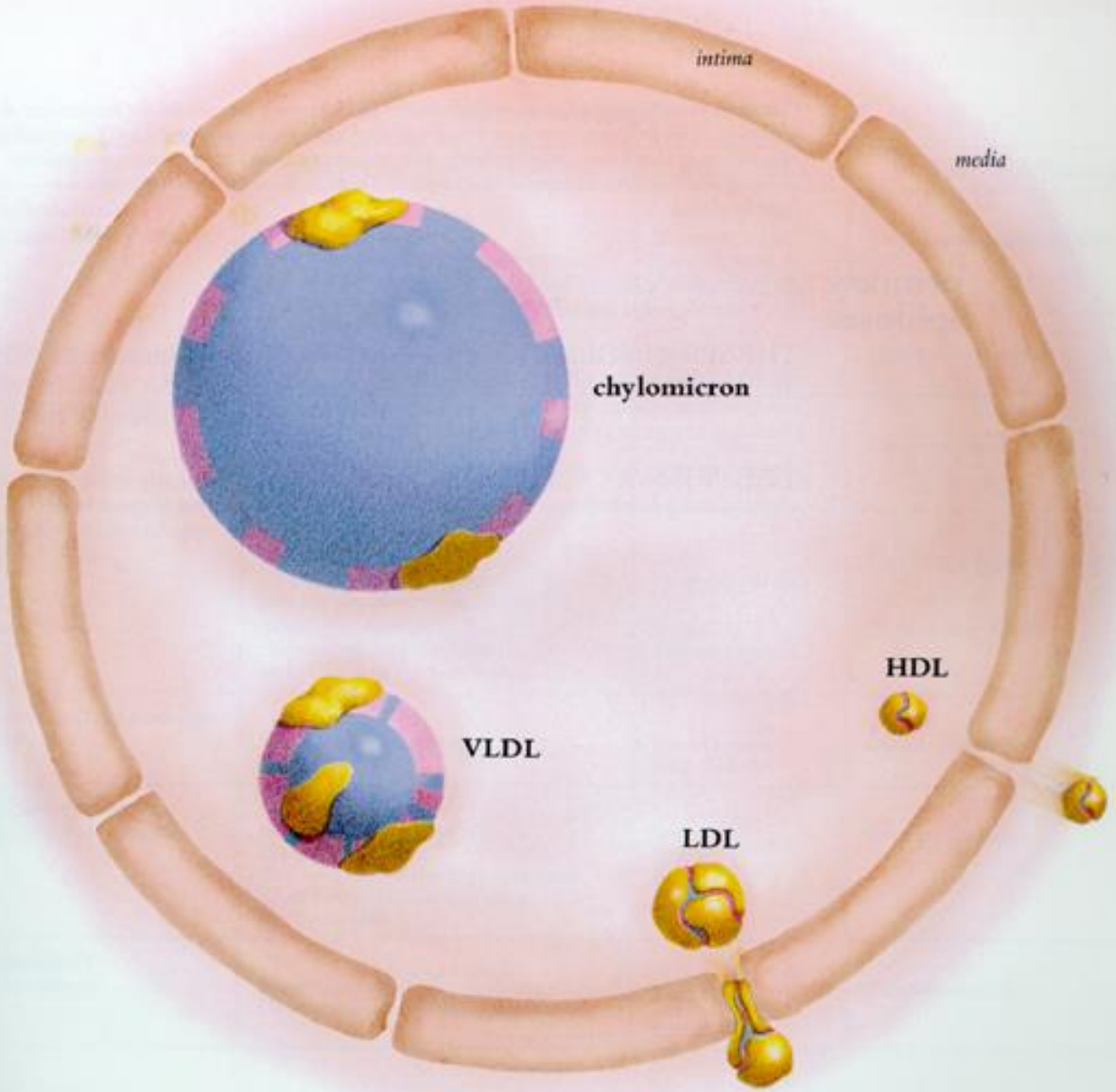

Wasser
(extrazellulär)
hydrophil
hydrophob
hydrophil
Wasser
(intrazellulär)
BiBlick


Cholesterol
Lipid bilayer
Receptor
Hydrophobic tail
(fatty acid)
Hydrophilic head
(phosphoric acid)
Cell membrane
Phospholipid
molecule

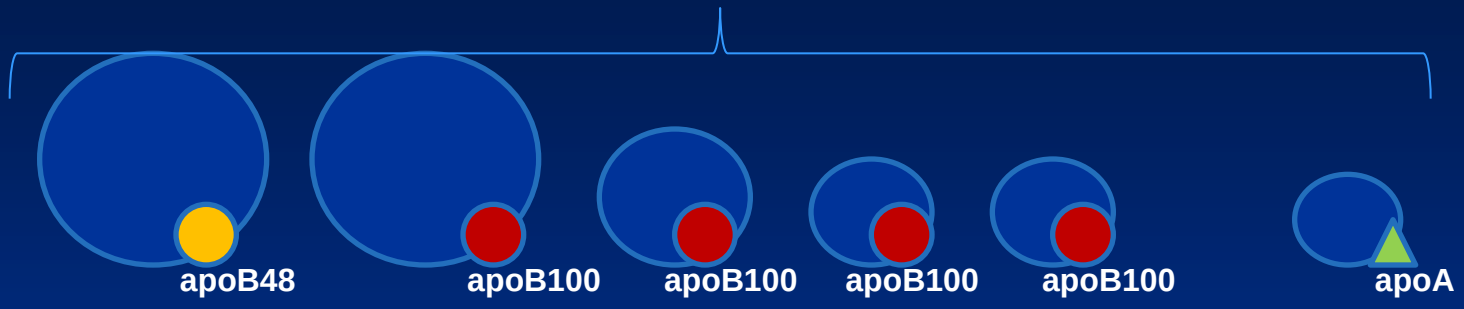
Lipoprotein



Lipoproteins and the arterial wall



Plasma LIpoproteine



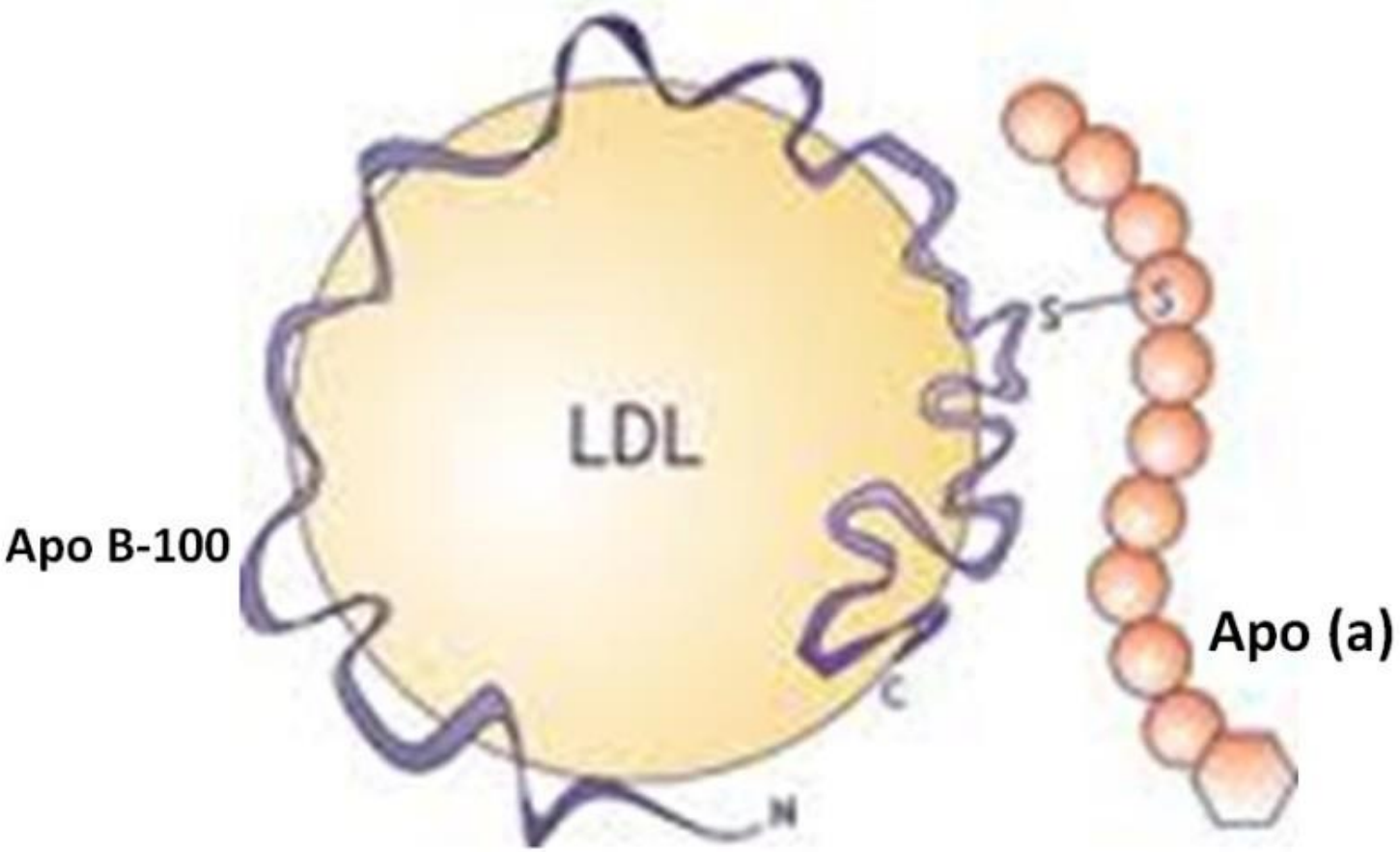
Chylomikronen und Remnante Partikel

VLDL **IDL** **LDL** **Lp(a)** **HDL**

atherogene LIpoproteine reich an Triglyzeriden

LDL-C

atherogene Lipoproteine = non-HDL-C


Apo B-100
LDL
S
S
C
N
Apo (a)

Die Gesamt-Cholesterin Bestimmung I.

- Die gesamte Cholesterin-Bestimmung im Serum ist für die klinische Diagnostik von größter Bedeutung, gehört doch die Hypercholesterinämie zu den wesentlichen Risikofaktoren der Atherosklerose und deren Folgeerscheinungen.

Die Gesamt-Cholesterin Bestimmung II.

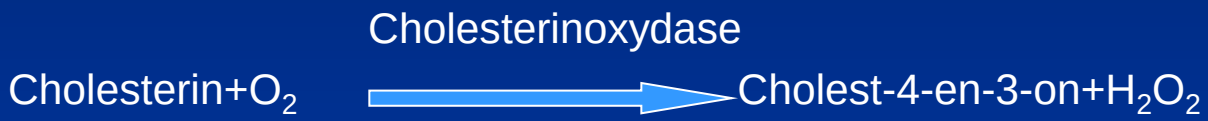
- Cholesterin kommt im Blut in relativ hoher Konzentration vor.
- Es ist normalerweise zu etwa 75 % mit Fettsäuren verestert und aufgrund seiner schlechten Wasserlöslichkeit an Lipoproteine gebunden.
- Diagnostisch von Bedeutung ist vor allem die Bestimmung des Gesamt-Cholesterins, d. h., der Summe des freien und veresterten Cholesterins.

Die Gesamt-Cholesterin Bestimmung III.

- Die bisher gebräuchlichen Verfahren zur Bestimmung des Cholesterins sind chemische Methoden basierend auf den Arbeiten von **Salkowski, Liebermann und Burchard.**

- Alle diese Methoden sind nicht spezifisch, besitzen eine große Fehlerbreite und werden bereits durch geringe Feuchtigkeitsmengen empfindlich gestört.
- So täuschen z. B. 0,17 mmol/l Bilirubin eine Erhöhung der gesamte Cholesterin-Konzentration um etwa 0,78 mmol/l Serum vor.
- Der Hauptnachteil dürfte jedoch in der Verwendung von stark ätzenden Reagenzien, wie konzentrierter Schwefelsäure, Essigsäureanhydrid und Essigsäure, liegen.

Die Gesamt-Cholesterin Bestimmung III.



Meerrettich-peroxydase

$2\ H_2O_2$ + DEA-HCl/AAP → $4\ H_2O$ + oxydiertes DEA-HCl/AAP

(N,N –diaethylaniline -HCl/4- aminoantipyrine)

(absorbiert bei 540 nanometer)

Die Gesamt-Triglyzeride Bestimmung I.

Vollenzymatische Triglyzeride Bestimmung durch die Verwendung einer Enzymkombination

Lipoprotein Lipase

Triglyzeride ⟶ Glycerin+Fettsäure

Glycerin-kinase

Glycerin + ATP ⟶ Glycerin-3-Phosphat + ADP

Glycerin-3-phosphat-oxydase

Glycerin-3-Phosphat+O_2 ⟶ Dihydroxyaceton-Phosphat+ H_2O_2

•

POD

2 H_2O_2+aminoantipyrine + 4-chlorophenol ⟹ Quinoneimine (Kinonimin) + HCl + 4H_2O

Messung mit bichromatischer Technik (510, 700 nanometer)

HDL-Cholesterin Bestimmung

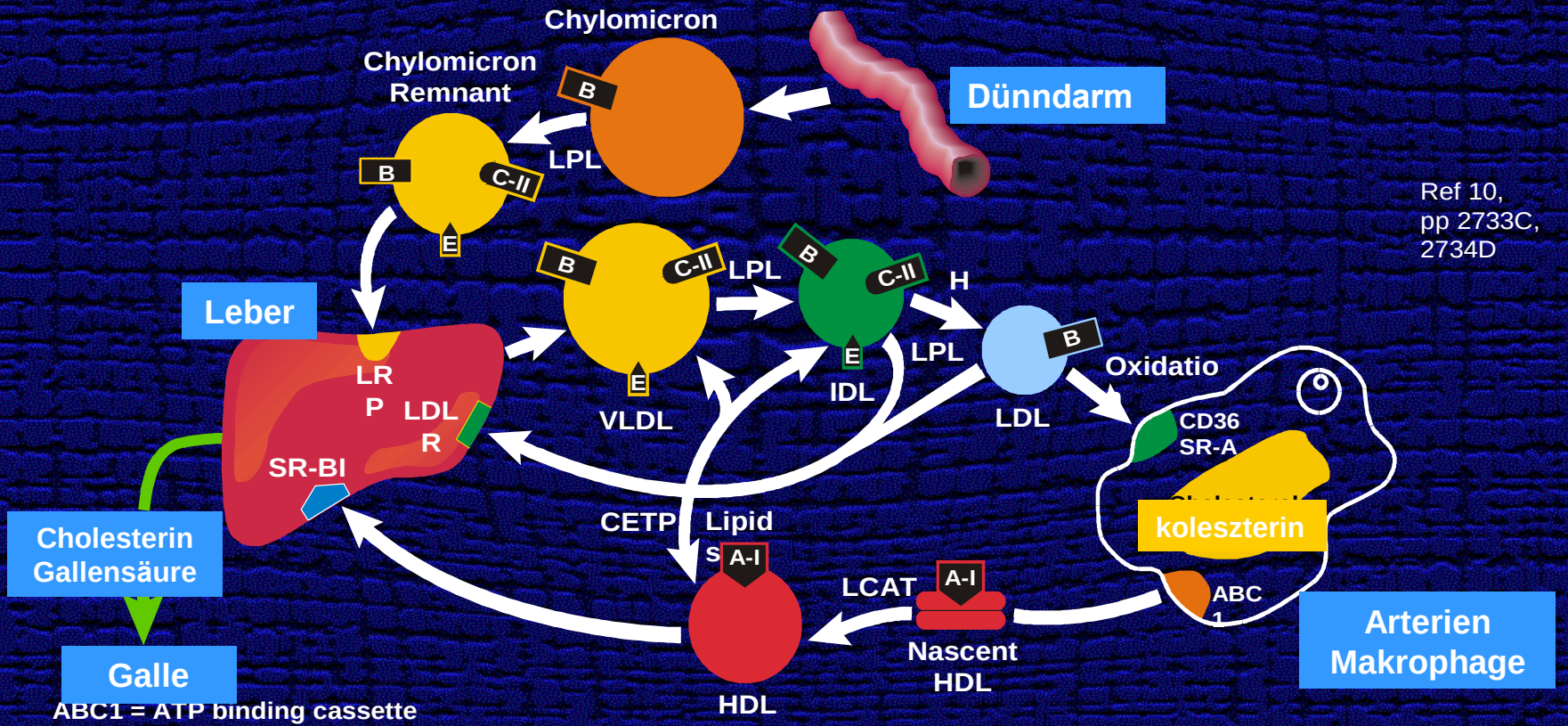
Grundlagen des Verfahrens (automatische HDL-C Bestimmung)

Erste Reaktion: Chylomikrone, VLDL, LDL bilden in Gegenwart von Magnesiumsulphat

wasserlösliche Komplexe mit Dextransulphate (resistent gegenüber PEG)

Weitere Schritte: PEG-modifizierte Cholesterinesterase und Cholesterinoxydase Wirkung ergibt 4-Cholestanon und H_2O_2 ⟶ Farbentwicklung + H_2O

lipoprotein metabolizmus



Klinisch wichtigste secundäre Hyperlipoproteinämien

- Hypothyreosis
- Diabetes mellitus
- Nephrosis
- Alkoholismus

Klinische Formen der Hyperlipoproteinämien (Fredrickson Typen)

- Familiäre Hyperchylomicronämie (Typ I.)
- Familiäre Hypercholesterinämie (Typ IIa)
- Gemischter Typ Hyperlipoproteinämie (Typ IIb)
- Dysbetalipoproteinämie (Typ III)
- Familiäre Hypertriglyceridämie (Typ IV)
- Familiäre Hypertriglyceridämie mit Chylomicronämie (Typ V)

Donald S. Fredrickson

Familiäre Hyperchylomicronämie (Typ I.)

- Mangel der Lipoprotein Lipase (oder des Aktivators Apo C II)
- Autosomal rezessive Vererbung
- Prevalenz 1 : 1 Million in der kaukasischer Population

Klinische Symptomen: Extreme hohe Konzentration der Triglyzeride verursacht Kreislaufstörungen in dem Dünndarm und im Pancreas

Familiäre Hyperchylomicronämie (Typ I.)

- Rezidive Pancreatitis, abdominale Krämpfe wegen Kreislaufstörungen im Dünndarm, sehr selten neurologische Symptomen.

- Lipaemia retinalis, eruptive Xanthomatosis

- Laboratorische Ergebnisse:
- Cholesterin<6 mmol/l
- Triglyzeride extrem erhöht (10-150 mmol/l)

  bei Pancreatitis: abhängig von der Entzündung hohe Amylase und Pancreas-Lipase werte im Blut und im Urin

24 Stunden im Kühlschrank auf 4°C

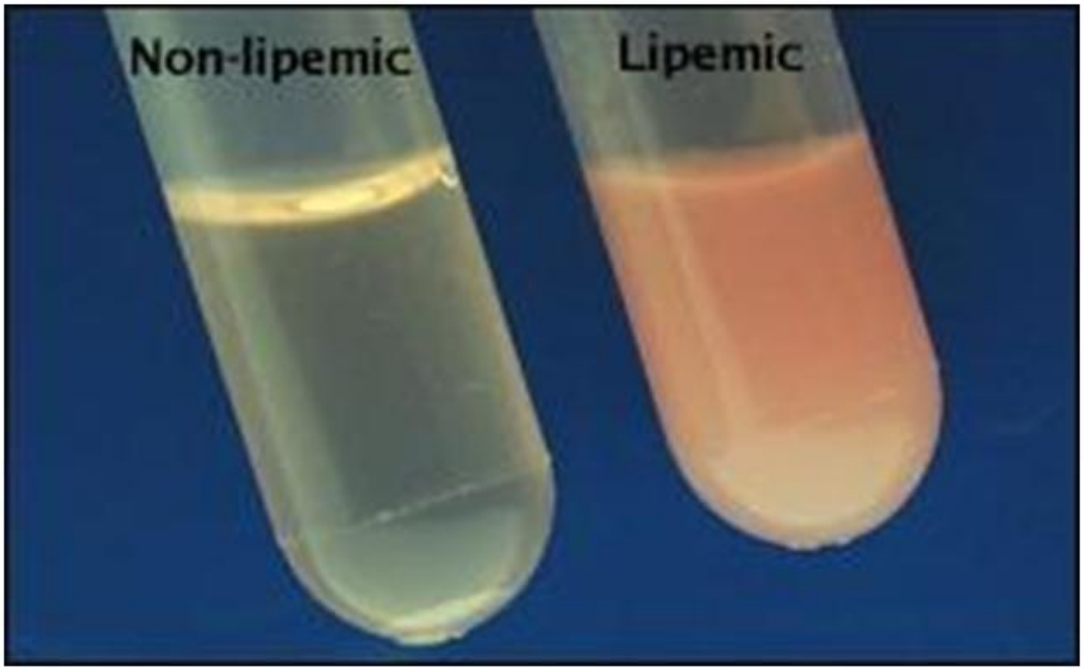
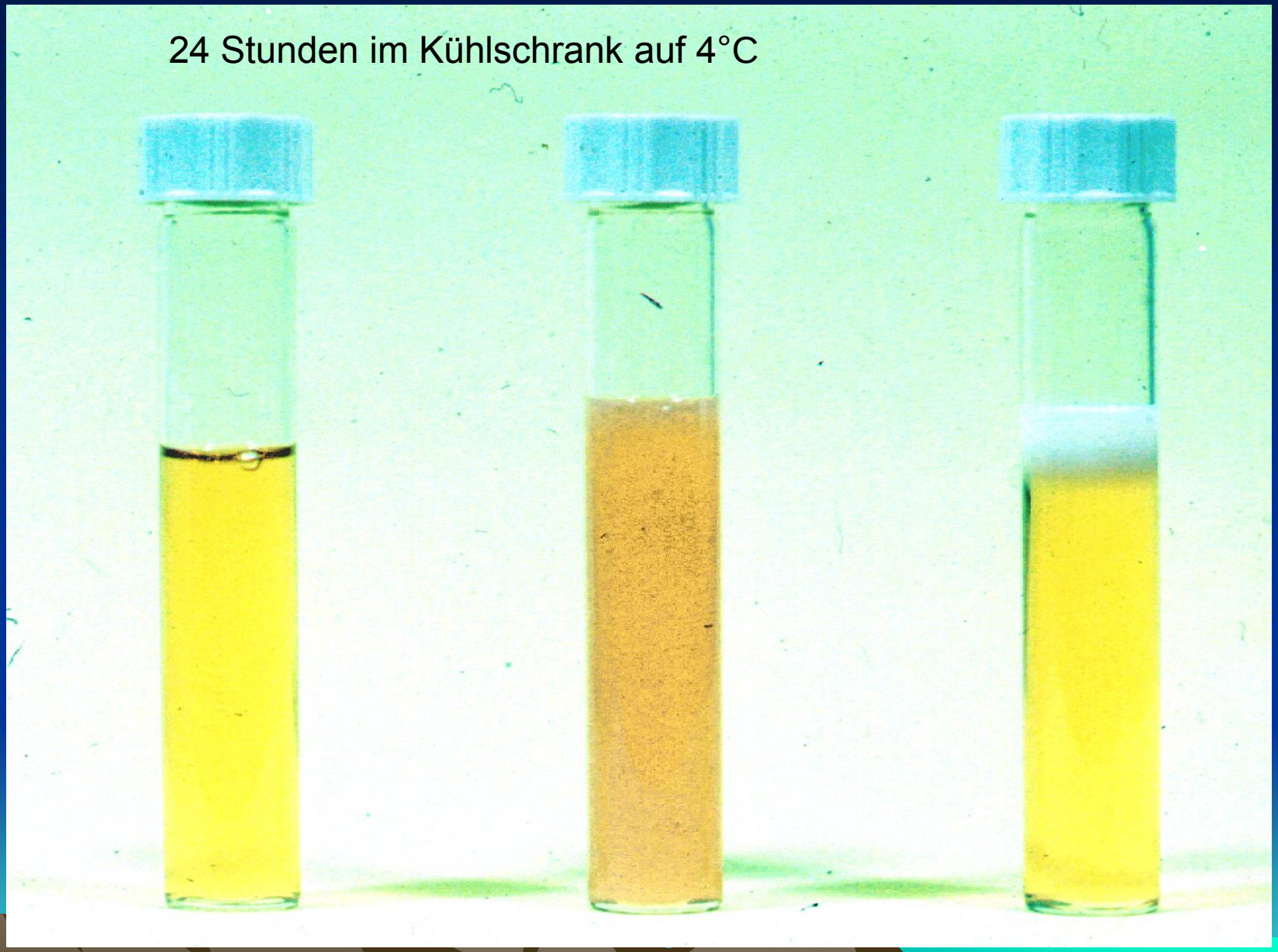


Figure 3. Lipemic serum (right)
Courtesy of Courtesy of R. A. Bowen DVM PhD
Department of Biomedical Sciences
Colorado State University

24 Stunden im Kühlschrank auf 4°C



Eruptive Xanthomas

Typ II/a Hyperlipoproteinämie

- Hypercholesterinämie - Cholesterin>6,5 mmol/l, Triglyzeride < 2,0 mmol/l,HDL-Cholesterin veränderlich

- Familiäre Hypercholesterinämie (FCH)
- Polygenische Hypercholesterinämie

lipämisch

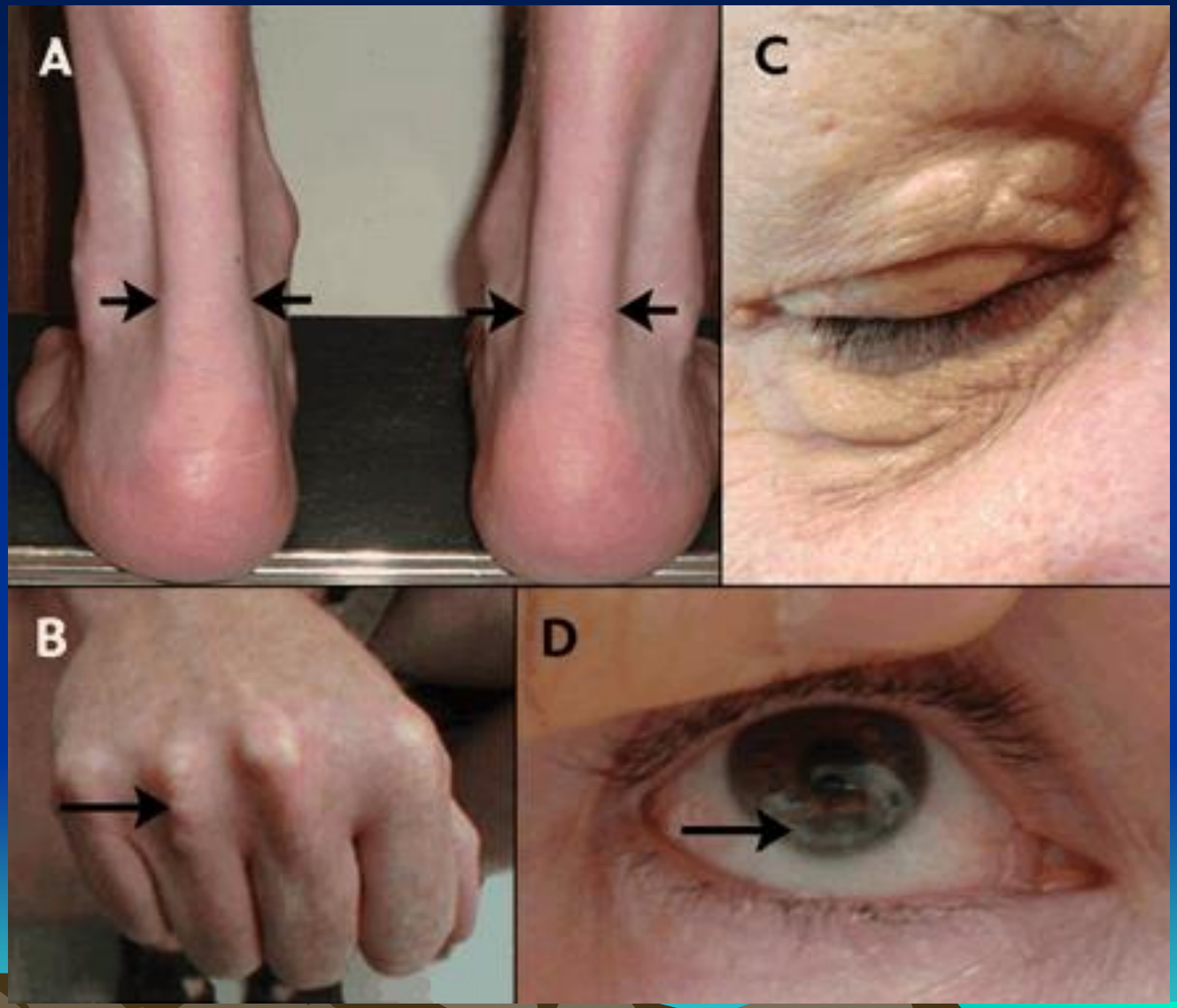
normal

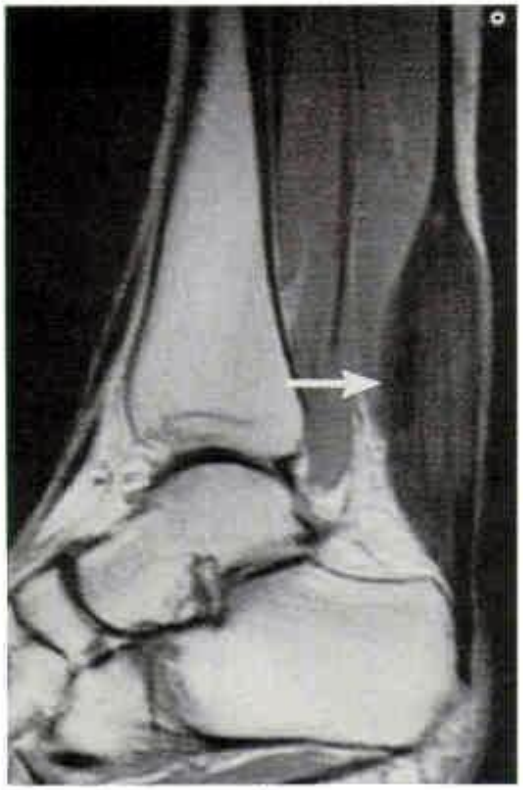
Familiäre Hypercholesterinämie (FCH)

Cholesterin > 8 mmol/l, Triglyzeride < 2,0 mmol/l

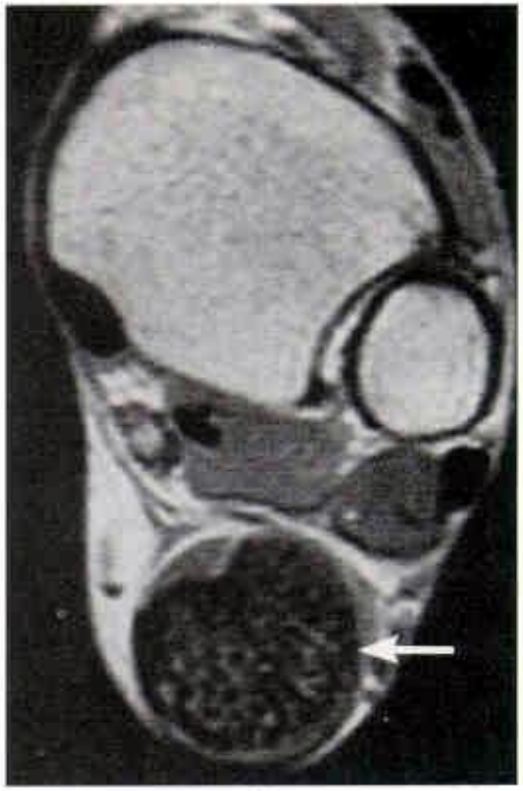
Schwere, früh manifestierende atherosklerotische Erkrankungen der Koronarien, Xanthelasmen, Xanthomen

Xanthelasmen

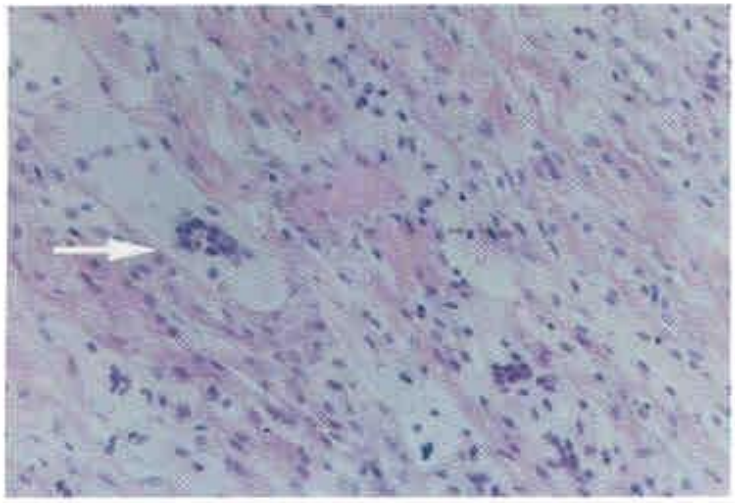

A
C
B
D



A

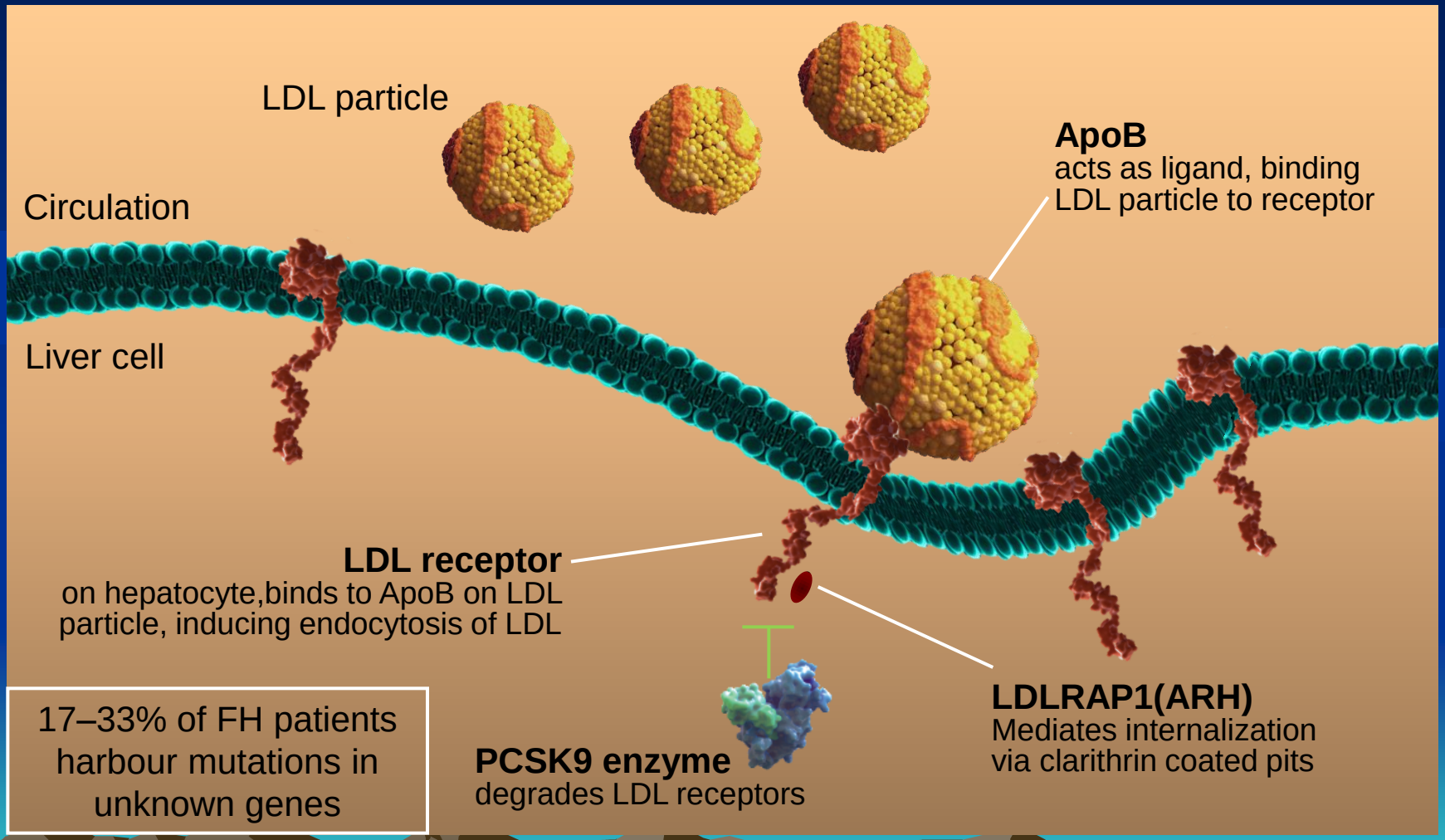


B



C

Familial hypercholesterolemia can be caused by mutations in 4 known genes

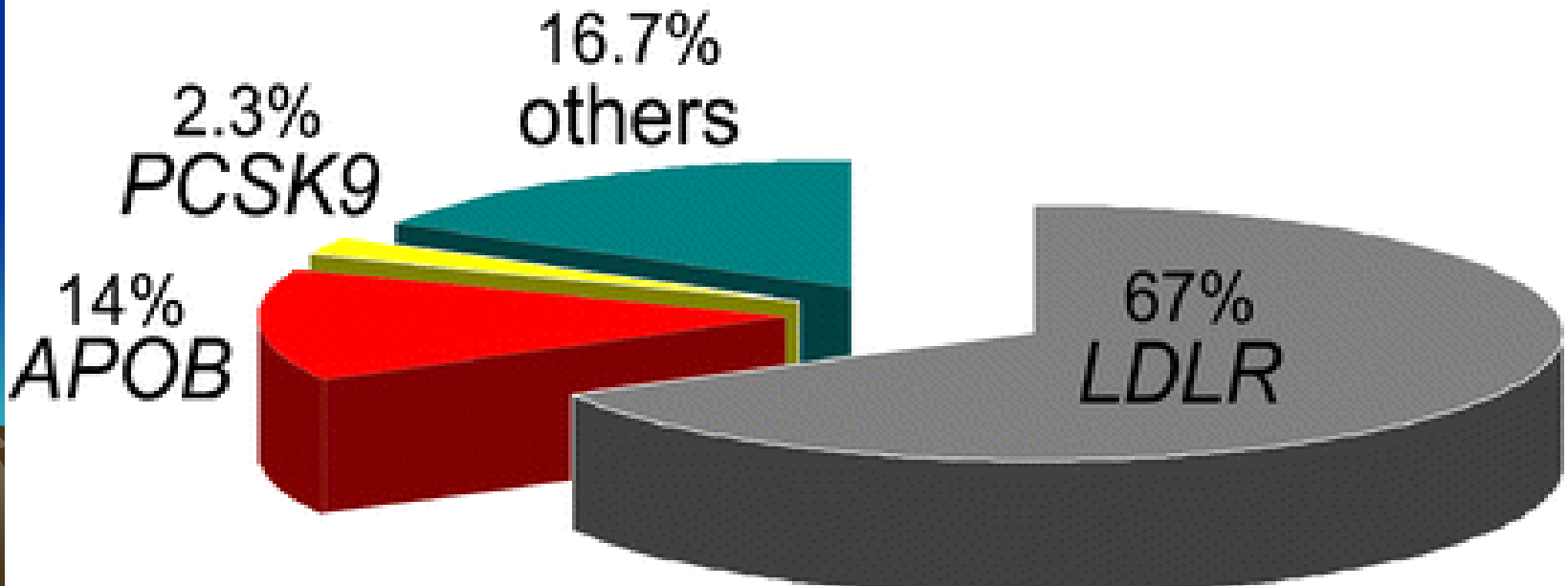


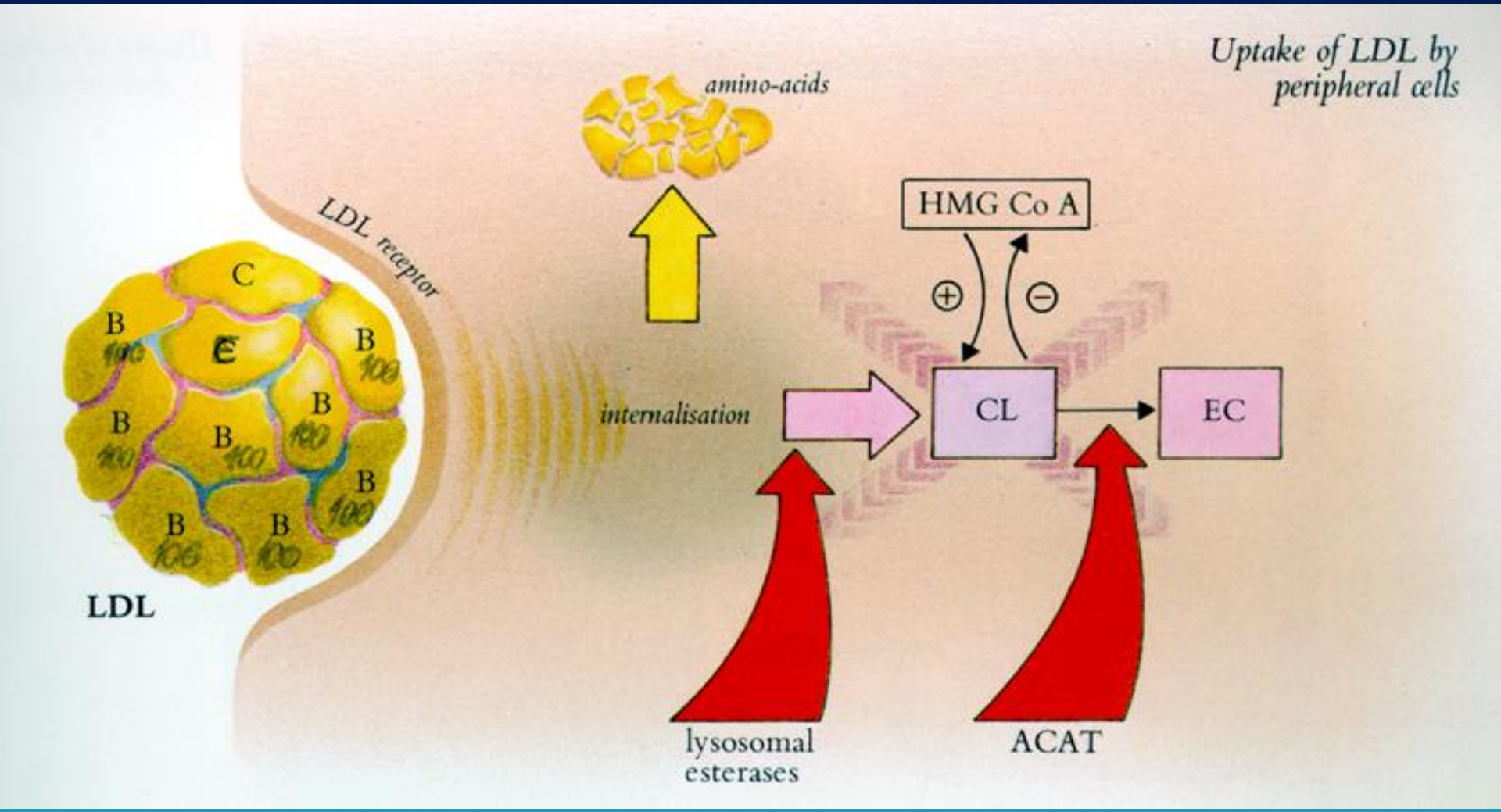
ApoB, apolipoprotein B; FH, familial hypercholesterolemia; GoF, gain of function; LDL, low-density lipoprotein; LDLRAP1, low-density lipoprotein receptor adapter protein 1; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

De Castro-Oros I, et al. Appl Clin Genet 2010;3:53–64.

Autosomal Dominant Hypercholesterolemia
Familial Hypercholesterolemia

	FH1	FH2	FH3…
chromosome	19p13	2p23-24	1p32
defect	LDL ↑	LDL ↑	LDL ↑
gene	*LDLR*	*APOB*	*PCSK9*

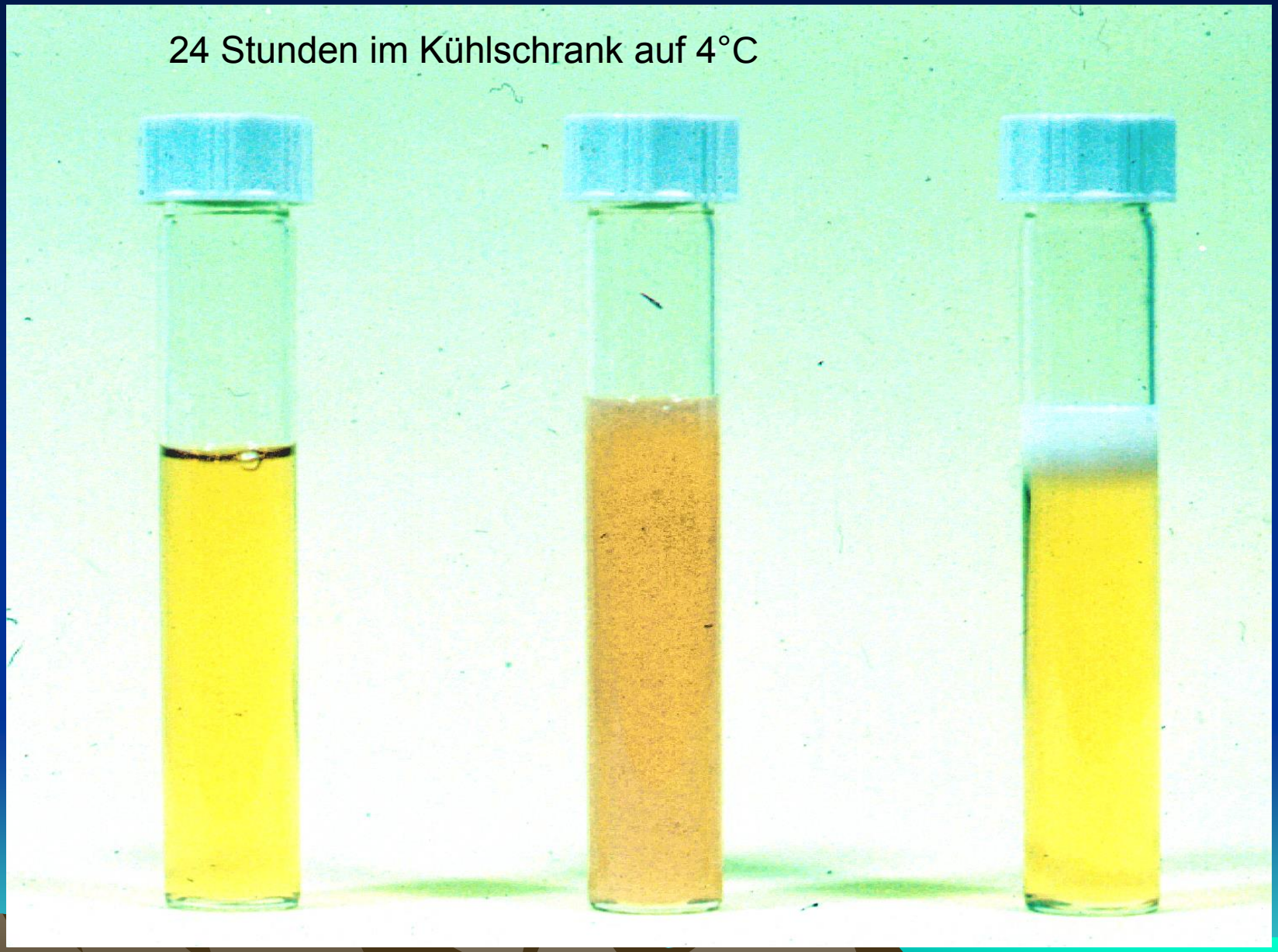



Uptake of LDL by peripheral cells
amino-acids
LDL receptor
HMG Co A
C
B
E
B
B
B
B
B
B
B
B
LDL
internalisation
CL
EC
lysosomal esterases
ACAT

Familiäre kombinierte (gemischte) Hyperlipidämie

- Chol > 6,5 TG > 3,0 mmol/L
- Autosomal dominant vererbte Erkrankung (Häufigkeit ca. 1 : 100), molekulargenetisch noch unvollständig (genetische Värenderungen von USF-1-upstream stimulatory factor-1 in einzelnen Familien)
- Erhöhte Synthese von Apolipoprotein B 100
- Vorzeitige Atherosklerose –Akute Myokardial Infarktion
- Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom

24 Stunden im Kühlschrank auf 4°C



lipämisch

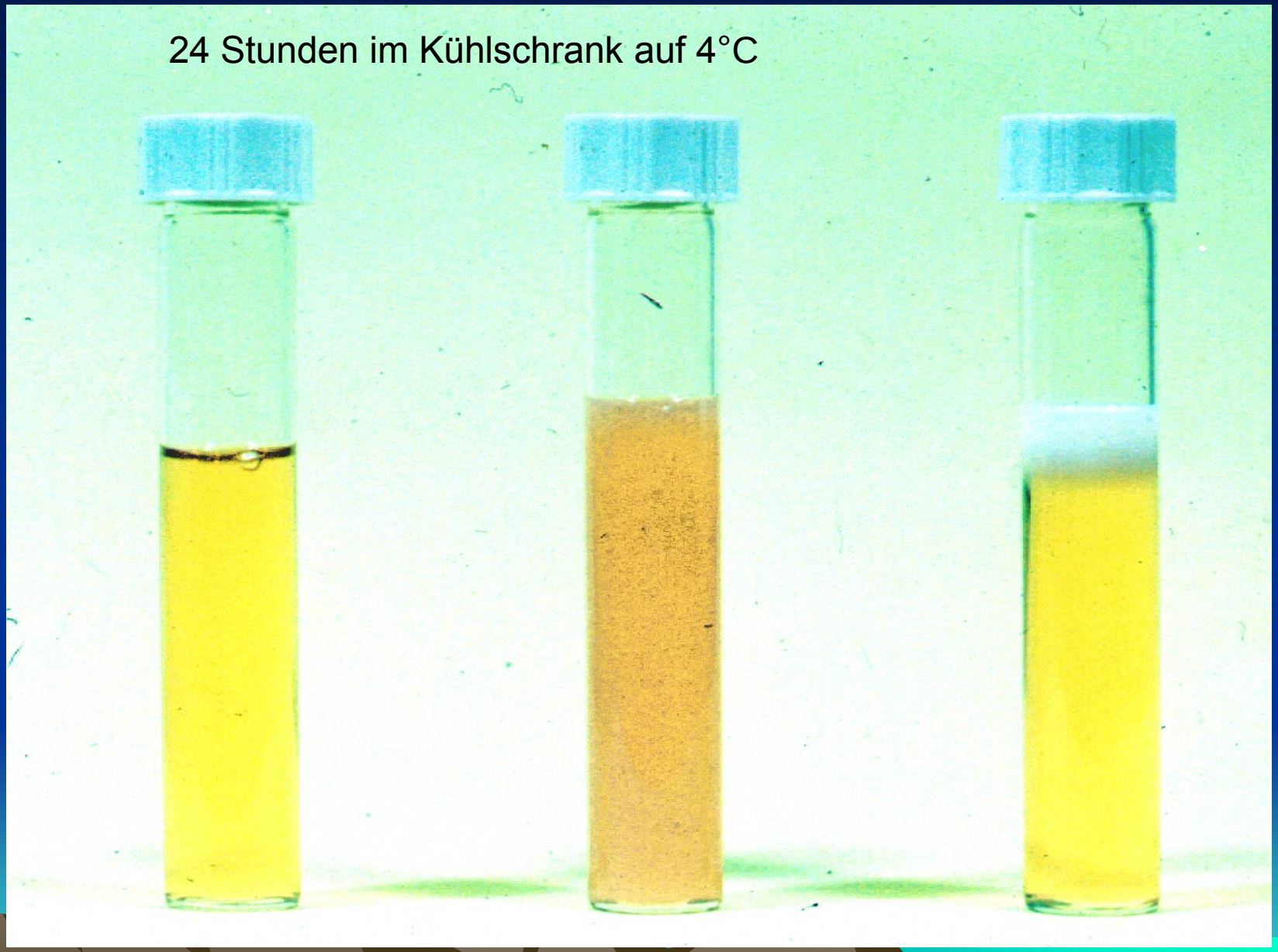
normal

Familiäre Dysbetalipoproteinämie (Typ III-Hyperlipoproteinämie)

- Obwohl die genetische Variante (Apolipoprotein Phänotyp E 2/2 = Apo E 2-Homozygotie) mit 1 : 100 relativ häufig ist, manifestiert sich die Stoffwechselstörung nur selten (1 : 5.000 bis 1 : 10.000).
- Die Cholesterinwerte liegen zwischen 8 und 20 mmol/l, die Triglyceride zwischen 5 bis über 15 mmol/l. Hoche Konzentration der Remnant(Rest)-Molekülen sind für erhöhte Plasma Lipide verantwortlich.
- Bei hohen Werten sind gelbe Handlinienxanthome charakteristisch (xanthoma striatum palmare).
- Die Patienten leiden unter vorzeitiger Atheroskelose – typisch an peripherischen Veränderungen.

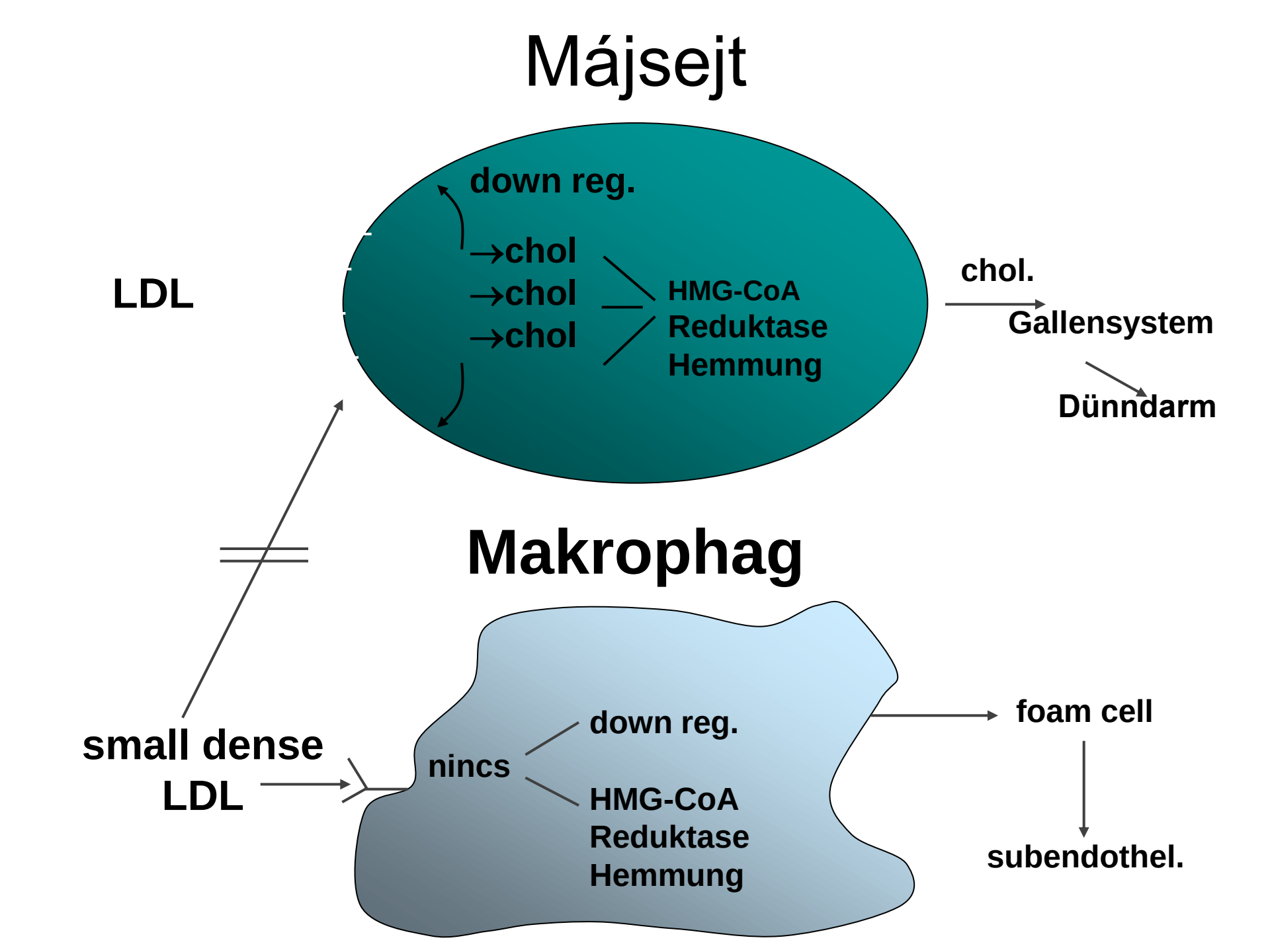
Xanthoma striatum palmare

24 Stunden im Kühlschrank auf 4°C



Familiäre Hypertriglyzeridämie Typ IV

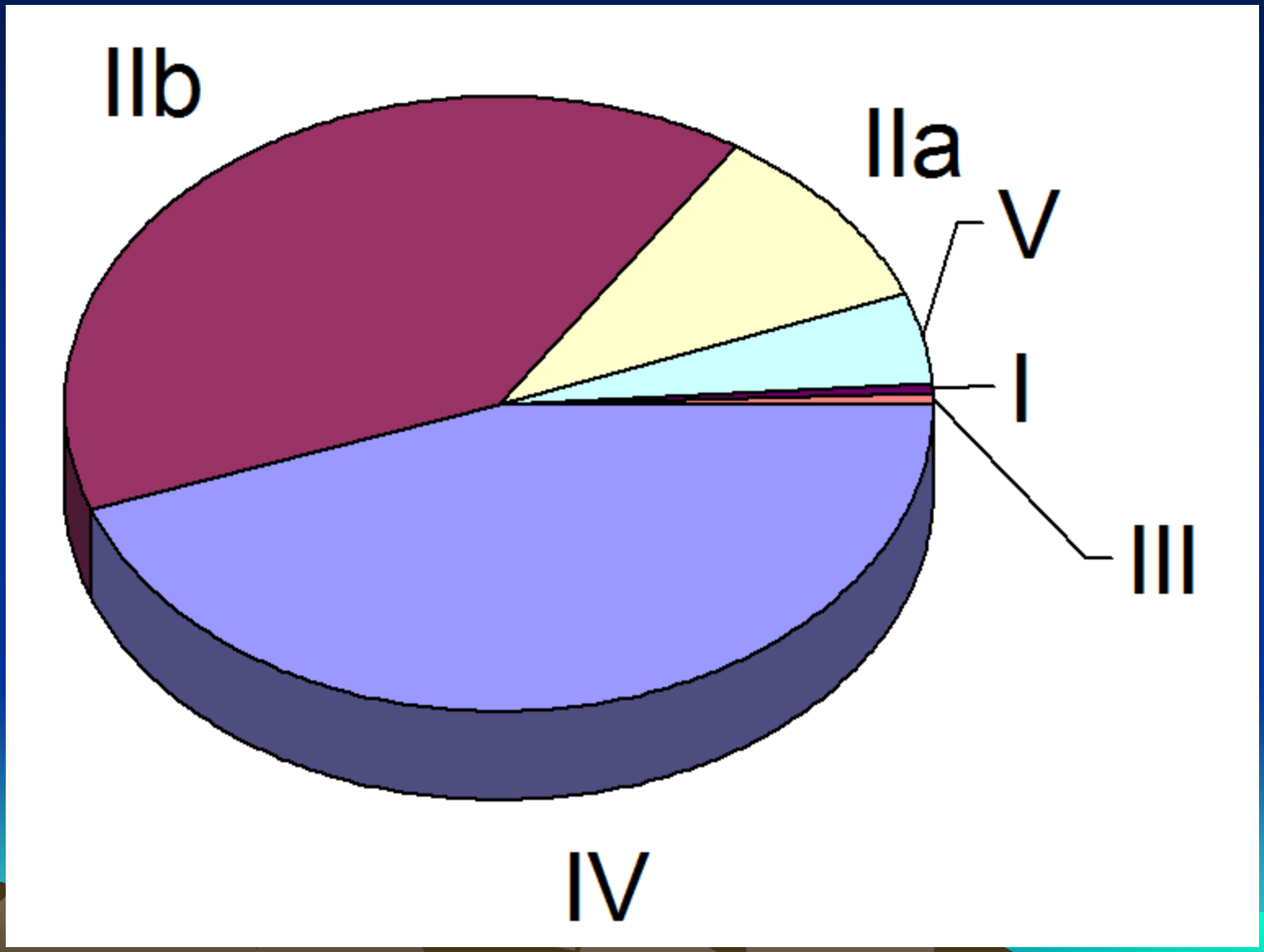
- Familiäre Hypertriglyzeridämie
- Familiäre kombinierte (gemischte) Hyperlipidämie
- Sporadische Hypertriglyzeridämie
- Wenn die HDL-Cholesterin Konzentration gering ist – wir sprechen von einer atherogene Dyslipidämie
- Gelegentlich tritt sie im Rahmen eines metabolischen Syndroms auf.

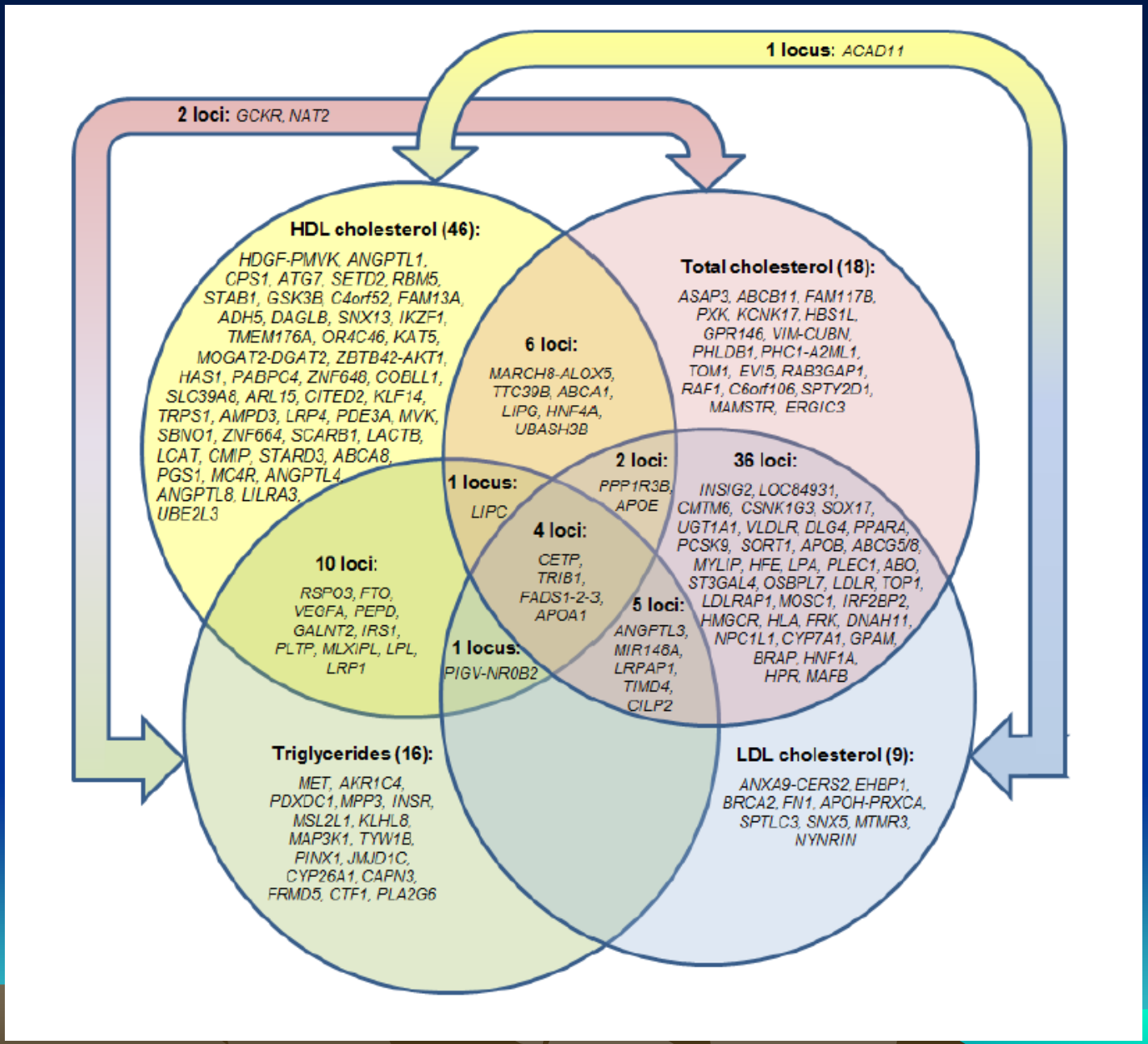

Májsejt
down reg.
→chol
→chol
→chol
HMG-CoA
Reduktase
Hemmung
LDL
chol.
Gallensystem
Dünndarm
Makrophag
small dense
LDL
nincs
down reg.
HMG-CoA
Reduktase
Hemmung
foam cell
subendothel.

Familiäre hypertriglyzeridemie mit Chylomikronemie Typ V

- Erhöhte Synthese der VLDL Molekülen und Lipoprotein Lipase Defizienz (oder Apo C II Mangel)
- Die klinischen Symptomen sind gemischt, ähnlich zum Typ I. und Typ IV.
- Häufige, rezidive Bauchspeicheldrüsenentzündungen
- Eruptive Xanthomen
- Atherosklerose der peripherischen Arterien

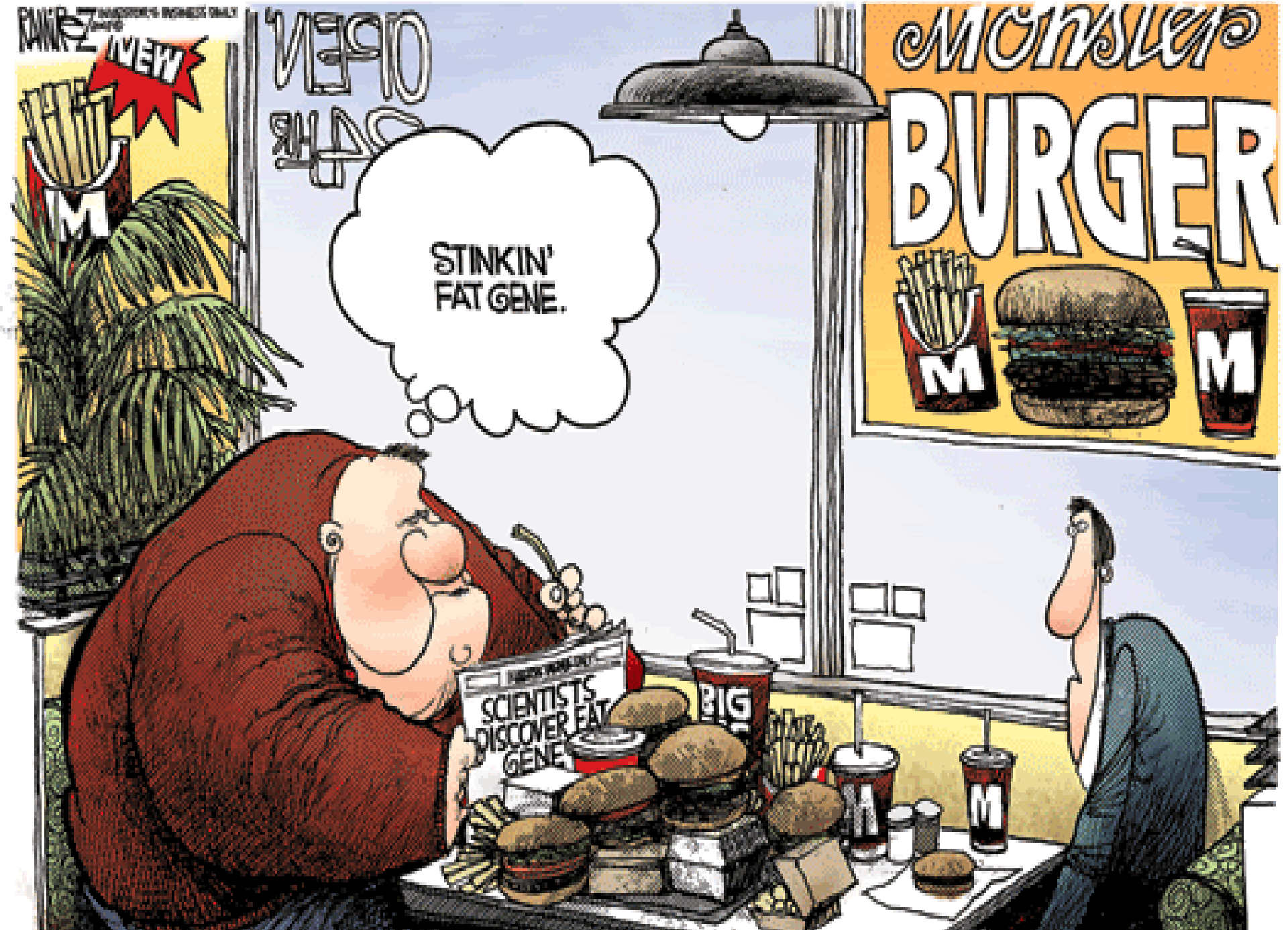
Eruptive Xanthomatose


IIb
IIa
V
I
III
IV


1 locus: ACAD11
2 loci: GCKR, NAT2
HDL cholesterol (46):
HDGF-PMVK, ANGPTL1, CPS1, ATG7, SETD2, RBM5, STAB1, GSK3B, C4orf52, FAM13A, ADH5, DAGLB, SNX13, IKZF1, TMEM176A, OR4C46, KAT5, MOGAT2-DGAT2, ZBTB42-AKT1, HAS1, PABPC4, ZNF648, COBLL1, SLC39A8, ARL15, CITED2, KLF14, TRPS1, AMPD3, LRP4, PDE3A, MVK, SBNO1, ZNF664, SCARB1, LACTB, LCAT, CMIP, STARD3, ABCA8, PGS1, MC4R, ANGPTL4, ANGPTL8, LILRA3, UBE2L3
Total cholesterol (18):
ASAP3, ABCB11, FAM117B, PXK, KCNK17, HBS1L, GPR146, VIM-CUBN, PHLDB1, PHC1-A2ML1, TOM1, EVI5, RAB3GAP1, RAF1, C6orf106, SPTY2D1, MAMSTR, ERGIC3
6 loci:
MARCH8-ALOX5, TTC39B, ABCA1, LIPG, HNF4A, UBASH3B
2 loci:
PPP1R3B, APOE
36 loci:
INSIG2, LOC84931, CMTM6, CSNK1G3, SOX17, UGT1A1, VLDLR, DLG4, PPARA, PCSK9, SORT1, APOB, ABCG5/8, MYLIP, HFE, LPA, PLEC1, ABO, ST3GAL4, OSBPL7, LDLR, TOP1, LDLRAP1, MOSC1, IRF2BP2, HMGCR, HLA, FRK, DNAH11, NPC1L1, CYP7A1, GPAM, BRAP, HNF1A, HPR, MAFB
1 locus:
LIPC
4 loci:
CETP, TRIB1, FADS1-2-3, APOA1
10 loci:
RSPO3, FTO, VEGFA, PEPD, GALNT2, IRS1, PLTP, MLXIPL, LPL, LRP1
5 loci:
ANGPTL3, MIR146A, LRPAP1, TIMD4, CILP2
1 locus:
PIGV-NR0B2
Triglycerides (16):
MET, AKR1C4, PDXDC1, MPP3, INSR, MSL2L1, KLHL8, MAP3K1, TYW1B, PINX1, JMJD1C, CYP26A1, CAPN3, FRMD5, CTF1, PLA2G6
LDL cholesterol (9):
ANXA9-CERS2, EHBP1, BRCA2, FN1, APOH-PRXCA, SPTLC3, SNX5, MTMR3, NYNRIN

GLGC meta-analysis of genetic loci associated with concentrations of both plasma TG and HDL-C

Locus	Lead trait[a]	Role in lipoprotein metabolism	TG *P*	HDL *P*	SNP[b]
APOA5	TG	Activator of lipoprotein lipase	7×10^{-240}	5×10^{-47}	rs964184
LPL	TG	Hydrolysis of TG-rich lipoproteins	2×10^{-115}	9×10^{-98}	rs12678919
MLXIPL/ChREBP	TG	Activation of glycolytic and lipogenic enzymes	9×10^{-59}	1×10^{-9}	TG rs7811265HDL rs17145738
TRIB1	TG	Unknown	3×10^{-55}	6×10^{-19}	TG rs2954029HDL rs10808546
APOB	TG	Backbone of atherogenic lipoproteins	1×10^{-45}	1×10^{-30}	rs1042037
APOE	TG	TG-rich lipoprotein receptor ligand for the LDLR and LDLR-related protein (LRP1)	1×10^{-30}	4×10^{-21}	TG rs439401HDL rs4420638
FADS	TG	Fatty acid desaturation	5×10^{-24}	2×10^{-22}	TG rs174546HDL rs174601
PLTP	HDL-C	Transfer phospholipid between TG-rich lipoprotein and HDL	5×10^{-18}	2×10^{-22}	HDL rs6065906TG rs4810479
GALNT2	HDL-C	*O*-linked glycosylation of proteins	2×10^{-14}	4×10^{-21}	HDL rs4846914TG rs1321257
LIPC	HDL-C	TG lipase	2×10^{-13}	3×10^{-96}	HDL rs1532085TG rs261342
CETP	HDL-C	Exchanges cholesteryl ester for TG between HDL and TG-rich lipoproteins	1×10^{-12}	7×10^{-380}	HDL rs3764261TG rs7205804
COBLL1	TG	Unknown	2×10^{-10}	3×10^{-10}	TG rs10195252HDL rs12382675
LRP1	TG	TG-rich lipoprotein receptor via apoE	4×10^{-10}	2×10^{-8}	TG rs11613352HDL rs3741414
IRS1	HDL-C	Involved in insulin signaling	2×10^{-8}	2×10^{-9}	HDL rs2972146TG rs2943645
ZNF664	HDL-C	Unknown	1×10^{-8}	3×10^{-10}	HDL rs4765127TG rs12310367


NEW
M
STINKIN' FAT GENE.
MONSTER BURGER
M
M
SCIENTISTS DISCOVER FAT GENE
BIG
M