



Apolipoproteine und Lipoproteine

Testparameter

- ▶ [Apolipoprotein A-I](#)
- ▶ [Apolipoprotein B](#)
- ▶ [Apolipoprotein B-Genotypisierung](#)
- ▶ [Apolipoprotein E-Genotypisierung](#)
- ▶ [Apolipoprotein H](#)
- ▶ [Lipid/Lipoprotein-Diagnostik](#)
- ▶ [Lipoprotein-Autoantikörper](#)
- ▶ [Lipopolysaccharid-bindendes Protein](#)
- ▶ [Lipoprotein\(a\)](#)
- ▶ [α-Lipoproteine](#)
- ▶ [β-Lipoproteine](#)

Pathophysiologie

Lipoproteine (Lipoproteinkomplexe) bestehen aus einem Kern unpolarer Lipide (Neutralfette, Triacylglyceride; Cholesterol-Acylester), der von einer Hülle aus Apolipoproteinen und amphiphatischen Lipiden (Phospholipiden und Cholesterol) umhüllt wird. Die Hülle ist nach außen polar und ermöglicht dadurch die Wasserlöslichkeit der primär unlöslichen Lipide im Plasma. Die in der äußeren Hüllschicht vorhandenen Apoproteine (Apolipoproteine) bestimmen die funktionellen Eigenschaften der Lipoproteinkomplexe. Sie sind Strukturelemente, sie vermitteln mit ihrer hydrophilen Domäne den Kontakt zum wässrigen Milieu des Plasmas (Lipidtransport), sie sind Kofaktoren für Enzyme des Lipoprotein-Stoffwechsels und Liganden für spezifische Lipoprotein-Rezeptoren. Die Bindung des Apolipoproteins an den zellulären Apolipoprotein-Rezeptor ist der erste Schritt bei der Aufnahme von Lipoproteinkomplexen in die Zellen. So werden z. B. low density lipoproteine (LDL) von Zellen, die Cholesterol benötigen, durch die Bindung ihrer Apolipoproteine (Apo B-100 und Apo E) an den zellulären LDL-Rezeptor (Apo B/E-Rezeptor) an die Zellmembran angedockt und dann durch Endozytose in toto in die Zelle aufgenommen. Die Endozytose beginnt an dem als coated pit bezeichneten Clathrin-besetzten Zellmembranabschnitt, an dem sich durch Einstülpung und Abschnürung die coated vesicel bilden. Der Rezeptor-Lipoproteinkomplex wird in die endosomalen und lysosomalen Kompartimente aufgenommen, der Rezeptor wird durch Hydrolyse aus den Lipoproteinen entfernt und in die Zellmembran zurückverlagert und steht dort für die Aufnahme weiterer Lipoproteine wieder zur Verfügung, ein Vorgang, der etwa hundert Mal mit demselben Rezeptorprotein wiederholt werden kann. Der Lipoproteinkomplex wird in den Lysosomen verstoffwechselt.

Die Klassifikation der Lipoproteine erfolgt nach ihrer Dichte, elektrophoretischen Mobilität oder ihren Hauptproteinbestandteilen (Apolipoproteinen). Eine Übersicht über die Nomenklatur und die Eigenschaften der Apolipoproteine findet sich in Tabelle 1. Zehn Hauptlipoproteine wurden isoliert und charakterisiert: A-I, A-II, A-IV, B-48, B-100, C-I, C-II, C-III, D und E. Sie werden hauptsächlich im Dünndarm und in der Leber synthetisiert. Je größer der Lipidkern und damit der Anteil der unpolaren Lipide, desto geringer ist die Dichte der Lipoproteinkomplexe. Sie werden nach ihrer Dichte in Chylomikronen und Chylomikronen-Remnants (Chylomikronen-Reste), VLDL (very low density lipoproteins), IDL (intermediate density lipoproteins), LDL (low density lipoproteins) und HDL (high density lipoproteins) unterteilt (siehe Tabelle 1).

Mutationen und Allelvarianten der kodierenden Gene der Apolipoproteine und deren Rezeptoren können zu hereditären Fettstoffwechselstörungen führen. Von Bedeutung sind die Apo E₂-Homozygotie (Typ-III-Hyperlipoproteinämie) und die häufige Apo B-100-Mutation mit einem Aminosäureaustausch in Nukleotid 3500 (Typ-II-



Apolipoproteine und Lipoproteine

Hyperlipoproteinämie) mit Verlust oder Verminderung der Bindungsfähigkeit an den LDL-Rezeptor sowie Mutationen (Klasse 1 - 5) in dem LDL-Rezeptor-Gen als Ursachen der familiären Hypercholesterolämie (siehe APOE-Gen, APOB-Gen, LDLR-Gen).

Tabelle 1	Apo L	Vorkommen	Synthese	[kDa]	Genort	Funktion	mg/L
	A-I	Chylomikronen HDL	Dünndarm Leber	30,7	11q23-q24	Strukturprotein der HDL. Aktivator der LCAT. Ligand des HDL- Rezeptors.	1.000 - 1.600
	A-II	Chylomikronen HDL	Dünndarm Leber	11,1	1q23.3	Strukturprotein von HDL. Aktivator der H-TGL. Ligand des HDL- Rezeptors.	300 - 500
	A-IV	Chylomikronen	Dünndarm	45,3	11q23.3	Aktivator der LPL. Aktivator der LCAT. Polymorphismus.	150
	B-100	VLDL LDL IDL	Leber	515,6	2p24.1	Strukturprotein von VLDL, IDL, LDL, Lp(a). Ligand des LDL- (Apo B/E) Rezeptors. Aufbau und Sekretion von VLDL.	500 - 900
	B-48*	Chylomikronen	Dünndarm	240,7	2p24.1	48 % des N-Terminus von B-100. Aufbau und Sekretion von Chylomikronen. Kein Ligand des LDLRe- zeptors, da die Rezep- tor- Bindungsstelle fehlt!	500 - 900
	C-I	Chylomikronen VLDL HDL	Leber	9,3	19q13.32	Aktivator der LCAT.	< 100
	C-II	Chylomikronen VLDL HDL	Leber	11,2	19q13.32	Aktivator der LPL.	30 - 80
	C-III	Chylomikronen VLDL HDL	Leber	10,8	11q23.3	Inhibiert die Triglycerid- Hydrolyse durch Hem- mung von LPL und H-TGL. Verzögert den Katabo- lismus Triglycerid-reicher Parti- kel.	80 - 150
	D	HDL (VHDL)	Leber, Darm u. a.	21,2	3q26.2qter	Kofaktor des CETP, Komplex mit LCAT.	100
	E	Chylomikronen VLDL IDL HDL	Leber, Gehirn, Milz, Lunge u. a.	36,1	19q13.2	Ligand des LDL- (Apo B/E) Rezeptors und des spezifischen Apo E- Rezeptors der Leber (Chylomikro- nen- Remnants).	30 - 50
CETP = Cholesterolester-Transferprotein H-TGL = hepatische Triglyceridlipase							



Apolipoproteine und Lipoproteine

LCAT = Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase
LPL = Lipoproteinlipase

* Apo B-48 wird nur im Dünndarm synthetisiert. Es ist die verkürzte Form von Apo B-100. Beide Proteine werden von dem gleichen Gen kodiert, von dem ein einzelnes sehr großes prä-mRNA-Transkript von mehr als 16 kb Länge synthetisiert und anschließend durch RNA-Editierung verarbeitet wird. Die beiden Proteine weisen die gleiche aminoterminal Sequenz auf; die Apo B-100-Isoform besteht aus 4.536 Aminosäuren und Apo B-48 aus 2.130 Aminosäuren.

Der Lipoproteinmetabolismus spielt sich in einem exogenen (Lipide der Nahrung; Chylomikronen) und einem endogenen (Lipide hepatischer Provenienz; VLDL/LDL) Transportsystem sowie in einem Rücktransportsystem für Cholesterol aus peripheren Zellen in die Leber (HDL) ab.

Der exogene Stoffwechselweg beginnt mit der Fettverdauung und der Aufnahme des aus der Nahrung freigesetzten Cholesterols und der Fettsäuren im Dünndarm. In den Enterozyten werden freie Fettsäuren mit Glycerin zu Triglyceriden verestert, Cholesterol wird durch die Acyl-Cholesterol-Acyltransferase (ACAT) in Cholesterolester umgewandelt. Triglyceride und Cholesterolester werden in den Enterozyten in die Chylomikronen eingebaut. Sie enthalten als Hauptapolipoproteine Apo B-48 sowie Apo A-I, Apo A-IV und Phospholipide in der Hülle. Das Apo B-48 erlaubt die Bindung von Lipiden an die Chylomikronen, bindet selbst aber nicht an den LDL-Rezeptor (Apo B/E-Rezeptor) und verhindert dadurch die frühzeitige Entfernung von Chylomikronen aus der Zirkulation. Bei vermehrter Aufnahme von Cholesterol und Fettsäuren werden ab einem Schwellenwert nicht vermehrt Hüllsubstanzen für die Chylomikronen gebildet. Die Chylomikronen nehmen zahlenmäßig nicht zu, sie vergrößern sich. Chylomikronen gelangen über die Lymphe und den Ductus thoracicus in die Blutbahn. Dort nehmen sie das Apolipoprotein C-II auf, das die in Fettzellen und Skelettmuskulatur vorkommende und an den Membranen der Endothelien gebundene Lipoproteinlipase (LPL) aktiviert. Apo C-II ist ein Kofaktor der LPL, welche die Chylomikronen durch Hydrolyse der Triglyceride und Freisetzung von Fettsäuren und β -Monoglyceriden verkleinert. Während dieses Prozesses wird auch das Apo E aus HDL in die Hülle der Chylomikronen aufgenommen sowie Apo A-I und Apo C an HDL abgegeben. Die freigesetzten Fettsäuren werden als Energiequelle sowie zur Synthese von anderen Lipiden verwendet oder wiederum zu Triglyceriden verestert im Fettgewebe und Muskel gespeichert. Das Endprodukt dieses Prozesses sind Chylomikronen-Remnants (Reste), die durch den hepatischen Chylomikronen-Remnant-Rezeptor, für den Apo E einen hoch affinen Liganden darstellt, aus der Zirkulation entfernt werden. Die Chylomikronen-Remnants enthalten einen kleineren Lipidkern mit einem Überschuss an Hüllsubstanzen. Diese überschüssigen Hüllsubstanzen (z. B. Apo A-I und Apo C) werden von den Chylomikronen-Remnants entfernt und dienen der Bildung von HDL.

Der endogene Lipidmetabolismus beginnt mit der VLDL-Synthese in der Leber. An das in den Membranen des endoplasmatischen Retikulum in der Leber gebundene Apo B-100 lagern sich Lipide an. Ein mikrosomales Triglycerid-Transferprotein schleust die Triglyceride in das endoplasmatische Retikulum ein, wo die VLDL aufgebaut werden und dann zusammen mit Apo B-100 als so genannte naszierende VLDL-Partikel sezerniert werden. VLDL-Partikel enthalten einen Kern aus den von der Leber nicht benötigten Triglyceriden (60 % der Masse) und Cholesterol (20 %). Daneben finden sich weitere Membranproteine, wie Apo C-II, ein Aktivator der LPL, Apo C-III, das die LPL inhibiert sowie Apo C-I, das die Aufnahme in die Leber hemmt und Apo E, das neben Apo-B100 einen Ligand des LDL-Rezeptors darstellt. Die naszierenden



Apolipoproteine und Lipoproteine

Partikel gelangen in den Golgi-Apparat, wo die Proteine glykosyliert werden. Phospholipide werden eingebaut. Nach Konzentrierung in den sekretorischen Vesikeln werden die VLDL durch die Zellmembran ausgeschleust.

Die Triglyceride der sezernierten VLDL-Partikel werden durch die LPL hydrolysiert. Es entstehen kleinere cholesterolreiche VLDL-Remnants (IDL, intermediate density lipoproteins). Ein Teil der Hüllsubstanzen aus diesen IDL, wie die Apolipoproteine A, C und E, Phospholipide und freies Cholesterol werden auf HDL übertragen. Das freie Cholesterol wird in den HDL verestert und kann später durch das Cholesterol-Transferprotein auf Apo B-haltige Lipoproteine zurück übertragen werden. Die IDL werden entweder über den LDL-Rezeptor oder den hepatischen Remnant-Rezeptor aus der Zirkulation entfernt oder im Blut durch die hepatische Triglycerid-Hydrolase (H-TGL) zu LDL-Partikeln umgewandelt (50 - 90 % der VLDL). Es bestehen vier Sequenz-Polymorphismen im Promotor der H-TGL. Die häufigste ist die C → T-Substitution. Die Anwesenheit eines C-Allels ist mit einer höheren Aktivität der H-TGL verbunden. Es werden dann sehr kleine, dichte und stärker atherogene LDL- und weniger HDL-Partikel gebildet. Beim Metabolismus der VLDL werden die Apolipoproteine, ausgenommen des Apo B-100, aus den IDL entfernt und Cholesterolester aus HDL eingebaut. Die LDL-Rezeptoren der Leber binden sowohl Apo B-100 als auch Apo E (Apo B/E-Rezeptor). Apo E besitzt jedoch eine höhere Affinität für den Rezeptor. Nach dem Verlust von Apo C-I haben daher die IDL eine höhere Affinität für den Rezeptor (hoher Apo E-Anteil) als die LDL (Fehlen von Apo E). LDL werden durch die auf fast allen Zellen vorhandenen LDL-Rezeptoren aus der Zirkulation entfernt (Hauptmasse in der Leber). Die Aktivität und Expression der LDL-Rezeptoren wird hormonell und durch Stoffwechselprodukte (gesättigte Fettsäuren senken die Aktivität) reguliert. Im Wesentlichen erfolgt jedoch die Regulation durch den Cholesterolgehalt der Zellen. Das aus LDL in den Zellen freigesetzte freie Cholesterol unterdrückt die zelleigene Cholesterolsynthese und die Transkription der LDL-Rezeptorproteine.

30 - 40 % der LDL werden über einen Scavenger-Stoffwechselweg metabolisiert, der im Gegensatz zu der Verstoffwechslung über den LDL-Rezeptor nicht sättigbar ist. Er erfolgt über die Endozytose durch niederaffine Rezeptoren, Pinozytose oder Scavenger-LDL-Rezeptoren, die vor allem in Makrophagen und im RES vorkommen. Das in den Lysosomen freigesetzte Cholesterol wird durch die ACAT verestert in den Zellen gespeichert. Eine extreme Anreicherung in den Makrophagen führt zur Entwicklung von Schaumzellen.

Die LDL-Partikel sind die wichtigsten Cholesterolträger, sie haben einen Durchmesser von 22 nm und eine Masse von 3.000 kDa. Sie enthalten einen Kern aus etwa 1.500 veresterten Cholesterolmolekülen und wenig Triglyceriden sowie das Hüllprotein Apo B-100. LDL können von der Leber und anderen Geweben aufgenommen werden. Hepatisches LDL-Cholesterol kann zu Gallensäuren umgewandelt werden, in anderen Geweben kann LDL-Cholesterol zur Steroidhormonproduktion (hoher Gehalt an LDL-Rezeptoren in Ovarien, Nebennieren, Leber), zur Produktion von Vitamin D₃, zum Aufbau von Zellmembranen verwendet oder als Speicherform deponiert werden. Die Aufnahme von LDL wird durch das zelluläre Cholesterol-Bedürfnis über die Expression von LDL-Rezeptoren geregelt (negativer Rückkopplungsmechanismus). Bei positiver Cholesterolbilanz wird die Expression der LDL-Rezeptoren reduziert. Die Zellen außerhalb der Leber und des Dünndarms erhalten ihr Cholesterol vorwiegend aus den LDL des Plasmas und nicht durch eigene Neusynthese. Das in die Zellen aufgenommene unveresterte Cholesterol aktiviert die ACAT. Defekte der LDL-



Apolipoproteine und Lipoproteine

Rezeptoren (Mangel oder Defizienz funktioneller Rezeptoren) führen zu der familiären Hypercholesterolämie, da die Aufnahme von LDL in die Leber und andere Zellen beeinträchtigt ist (siehe LDLR-Gen). Das Gesamt-Cholesterol und die LDL im Plasma sind bei diesem genetischen Defekt deutlich erhöht. Der Cholesterolspiegel liegt bei Homozygoten bei 680 mg/dL, bei Heterozygoten um 300 mg/dL. Mutationen im Apo B-Gen führen zu einer verminderten Affinität des Apo B gegenüber dem LDL-Rezeptor und dadurch zu einer Erhöhung der LDL in der Blutbahn (Hyperlipoproteinämie Typ II, siehe APOB-Gen).

Für den Rücktransport von Cholesterol aus der Peripherie sind die in Leber und Dünndarm synthetisierten HDL-Partikel verantwortlich. Sie bestehen aus Phospholipiden und Apolipoproteinen (Leber A-I, A-II und E; Dünndarm A-I, A-IV). Die diskusförmigen HDL interagieren mit den Membranen peripherer Zellen (Rezeptor-vermittelte Bindung oder Aufnahme) und adsorbieren freies Cholesterol, das von der Lecithin-Cholesteryl-Acyl-Transferase (LCAT) mit Fettsäuren verestert wird. Die veresterten hydrophilen Cholesterole können in den Kern der HDL eingelagert werden. Die LCAT-vermittelte Veresterung von Cholesterol lässt aus den HDL₃ die HDL₂ entstehen. Die Cholesterolester können durch die Wirkung des Cholesterol-Transferproteins (CETP) auf Apo B-haltige Lipoproteine übertragen werden und dann über den LDL-Rezeptorweg aus der Zirkulation entfernt werden. Die HDL lagern Hüllsubstanzen (Phospholipide, Cholesterol und Apolipoproteine) aus Triglycerid-armen Chylomikronen oder VDL-Remnants ein. Bei der Cholesterolaufnahme spielt Apolipoprotein A-I eine entscheidende Rolle. Es ist ein Signaltransduktionsprotein, das an der Freisetzung der Cholesterolester aus intrazellulären Speichern beteiligt ist und die Lecithin-Cholesterol-Acyl-Transferase (LCAT) aktiviert. Mutationen in dem Apo A-I kodierenden Gen führen zu einer Apolipoprotein A-I-Defizienz (siehe APOA1-Gen).

Ein weiteres Protein, das die Cholesterol-Ausschleusung regulierende Protein, scheint ebenfalls eine bedeutende Rolle bei der Aufnahme von zellulärem Cholesterol in die HDL zu spielen. Es fördert den Transfer von intrazellulärem Cholesterol an die Zellmembran. Mutationen in dem kodierenden Gen (siehe ABCA1-Gen) sind mit niedrigeren HDL-Konzentrationen im Blut bei der familiären HDL-Defizienz und der Tangier-Krankheit assoziiert.

Lipidtransferproteine wie das Cholesterolester-Transferprotein (CETP) erleichtern die Aufnahme frisch synthetisierter Cholesterolester in Apo B-haltige Lipoproteine (VLDL, IDL, LDL). Es transferiert Cholesterolester von HDL zu VLDL und Triglyceride von VLDL zu HDL. Das Cholesterol kann dann den steroidhormonbildenden Zellen und zur Speicherung zur Verfügung gestellt werden. Der Nettoeffekt der beiden letzten Schritte ist die Entfernung eines Überschusses von Cholesterol aus den Zellen, was zum größten Teil den anti-atherogenen Effekt der HDL ausmacht.

H.-P. Seelig