

**HDL-fizioloji  
rolu və  
metabolizmi.**

**HDL  
mutasiyaları.**

**DR.PƏRVİZ CƏFƏROV**



# Nələrdən danışacağıq?

- Nə üçün bu mövzu?
- HDL quruluşu və izoformları
- HDL biyogenezi- remodelleşməsi-metabolizmi
- HDL funksiyaları
- HDL mutasiyaları
- Evə götürüləcək mesajlar

# Nə üçün bu mövzunu bilməliyik?

- Müxtəlif epidimioloji çalışmalarda HDL-C qoruyucu rolu göstərilmişdir.
- 1950 ci illərdə KAX-də aşağı HDL-C səviyyələri müşahidə edilmişdir.
- 1966 Gofman HDL-C səviyyəsi ilə ÜİX arasındakı əks əlaqəni göstərdi.
- HDL-C -1 mg/dl artışı KAX %2-3 azalma (Gordan et al.1989)
- HDL-C, LDL miqdarının hesablanması və kardiovaskulyar risk skorumalarında istifadə olunur.

# Nə üçün bu mövzunu bilməliyik?

- HDL-C > 60mg /dl yaxşı , <40 mg/dl artan UİX riski
- Fiziki aktivlik, kilo kontrolu, siqaret buraxılması,aralıq dənizi diyeti,bəzi dərmanlar- HDL C artırır.
- Tam tərsi və bəzi dərmanlar(b blokator,anabolic steroidlər,benzodiazepin,progesterin)- HDL-C azaldır.

# Ancaq və Lakin.....

- HDL-C səviyyəsini artıran dərmanların klinik faydasının olmaması
- Mövcud ÜİX olanlarda artan HDL-C ilə kardiovaskulyar hadisələrin azalmaması
- Bəzi genetik mutasiyalar nəticəsində azalan HDL-C səviyyələrinə baxmayaraq aterosklerozun sürətlənməməsi və ya yüksək HDL-C'ə baxmayaraq ateroskleroza qarşı qoruyuculuğun olmaması
- ESC lipid rəhbər tövsiyəsində online SCORE hesablanmasında HDL-C >90 mg/dl xəbərdarlıq
- Copenhagen General Population and the Copenhagen City Heart Study çalışmasının nəticələri

## Copenhagen General Population and the Copenhagen City Heart Study

LM M: 73 mg/dl  
LM W: 93 mg/dl  
HM M: 116 mg/dl  
HM W: 135 mg/dl

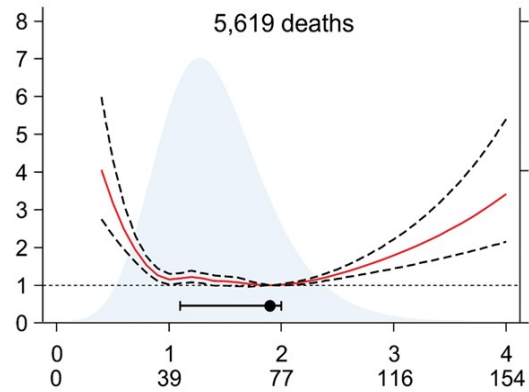
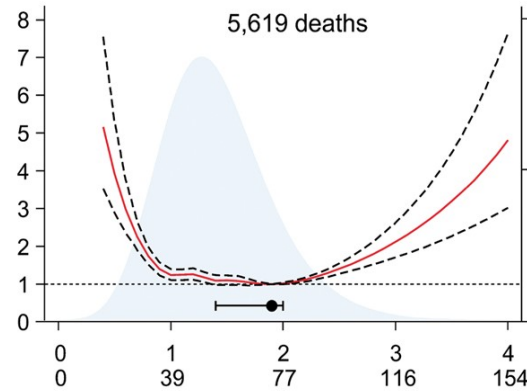
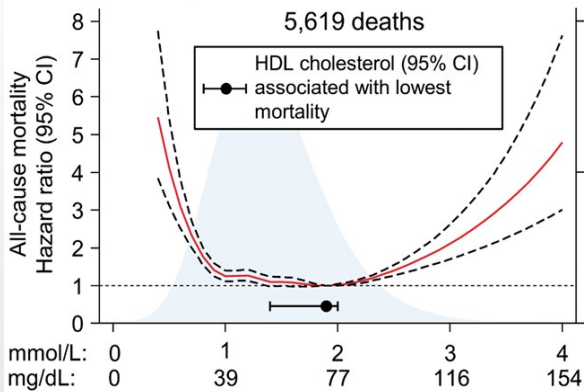
Plateau: 58-77 mg/dl

Adjusted for age and study

Adjusted for age, study and triglycerides

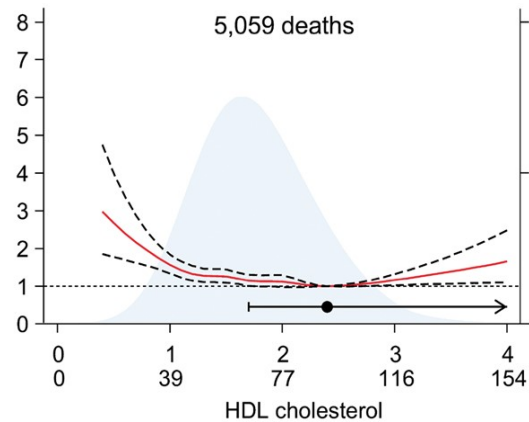
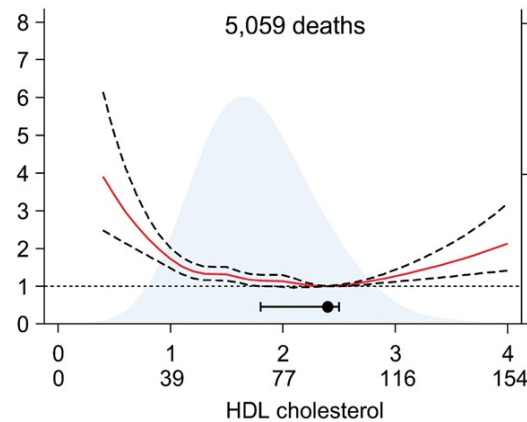
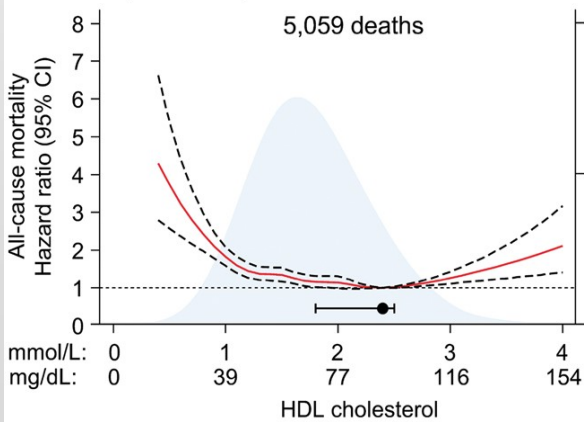
Multifactorially adjusted

**Men** (N=52,268)



Fraction of population (Density)

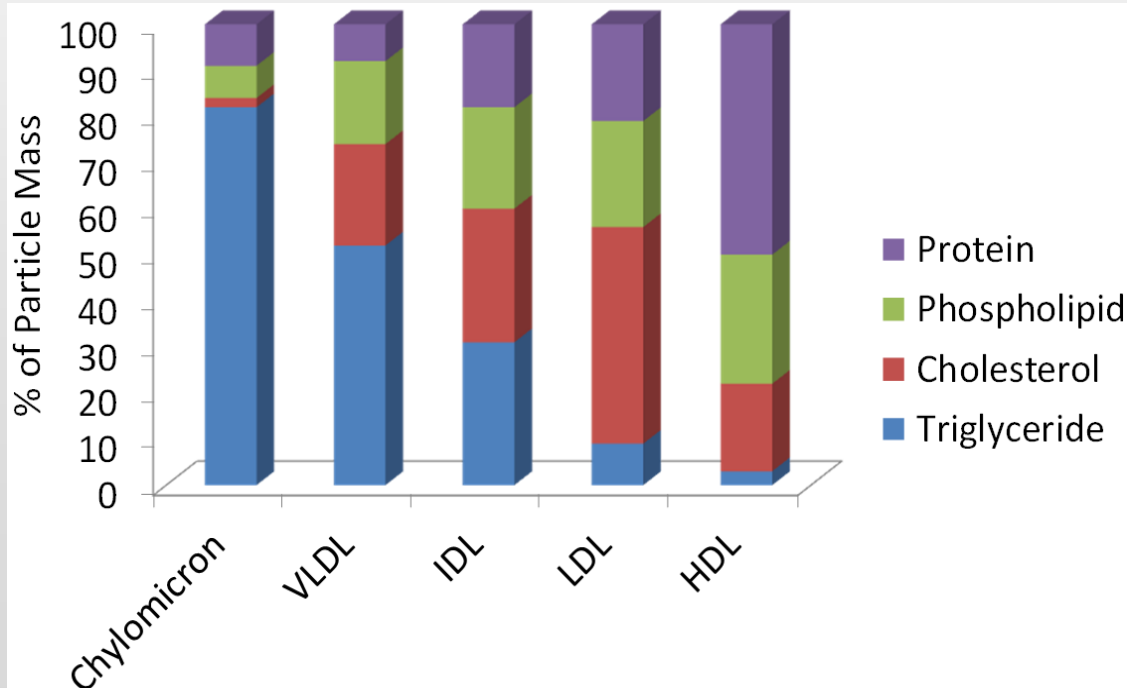
**Women** (N=64,240)



Fraction of population (Density)

# HDL quruluşu və izoformları

- Kiçik(5-17 nm ) sıx (1.063-1.21 g/ml) diskvari vəya sferik formada Lipoproteindir.
- Molekul ölçüsündən asılı olaraq kütləsinin adətən: %45-50 protein,%20-25 CH,%25 PLP,%5 TG
- Tərkibinə,ölçüsünə,formasına və yükünə görə heterogendirlər.



# 80 dən çox protein və 100 dən çox lipidə sahibdir.

8

A. Kontush et al.

**Table 2** Major components of the HDL proteome

Protein	M <sub>r</sub> , kDa	Major function	Number of proteomic studies in which the protein was detected <sup>a</sup>
<b>Apolipoproteins</b>			
ApoA-I	28	Major structural and functional apolipoprotein, LCAT activator	14
ApoA-II	17	Structural and functional apolipoprotein	13
ApoA-IV	46	Structural and functional apolipoprotein	14
ApoC-I	6.6	Modulator of CETP activity, LCAT activator	12
ApoC-II	8.8	Activator of LPL	12
ApoC-III	8.8	Inhibitor of LPL	14
ApoC-IV	11	Regulates TG metabolism	6
ApoD	19	Binding of small hydrophobic molecules	11
ApoE	34	Structural and functional apolipoprotein, ligand for LDL-R and LRP	13
ApoF	29	Inhibitor of CETP	8
ApoH	38	Binding of negatively charged molecules	8
ApoJ	70	Binding of hydrophobic molecules, interaction with cell receptors	11
ApoL-I	44/46	Trypanolytic factor of human serum	14
ApoM	25	Binding of small hydrophobic molecules	12
<b>Enzymes</b>			
LCAT	63	Esterification of cholesterol to cholesteryl esters	4
PON1	43	Calcium-dependent lactonase	12
PAF-AH (LpPLA <sub>2</sub> )	53	Hydrolysis of short-chain oxidised phospholipids	
GSPx-3	22	Reduction of hydroperoxides by glutathione	
<b>Lipid transfer proteins</b>			
PLTP	78	Conversion of HDL into larger and smaller particles, transport of LPS	5
CETP	74	Heteroexchange of CE and TG and homoexchange of PL between HDL and apoB-containing lipoproteins	3
<b>Acute-phase proteins</b>			
SAA1	12	Major acute-phase reactant	10
SAA4	15	Minor acute-phase reactant	10
Alpha-2-HS-glycoprotein	39	Negative acute-phase reactant	9

**Table 3** Major components of the HDL lipidome

Lipid class	HDL content in mol % of total lipids
<i>Phospholipids</i>	
Phosphatidylcholine	32–35
PC-plasmalogen	2.2–3.5
LysoPC	1.4–8.1
Phosphatidylethanolamine	0.70–0.87
PE-plasmalogen	0.54–0.87
Phosphatidylinositol	0.47–0.76
Cardiolipin	0.077–0.201
Phosphatidylserine	0.016–0.030
Phosphatidylglycerol	0.004–0.006
Phosphatidic acid	0.006–0.009
<i>Sphingolipids</i>	
Sphingomyelin	5.6–6.6
Ceramide	0.022–0.097
Hexosyl Cer	0.075–0.123
Lactosyl Cer	0.037–0.060
S1P d18:1	0.015–0.046
S1P d18:0	0.007
SPC d18:1	0.001
<i>Neutral lipids</i>	
Cholesteryl esters	35–37
Free cholesterol	8.7–13.5
Triacylglycerides	2.8–3.2
Diacylglycerides	0.17–0.28
<i>Minor lipids</i>	
Free fatty acids	16:0, 18:0, 18:1 <sup>a</sup>
Isoprostane-containing PC	ND (IPGE2/D2-PC (36:4)) <sup>a</sup>



# HDL quruluşu və izoformları

- HDL molekulu sıxlıq, ölçü, yükü və protein tərkibinə görə təsnif oluna bilər.
- Biyogenez mərhələsindən remodelləşmə və katabolizma dövrlərinə qədər müxtəlif formalarda görünür.

## *Density (ultracentrifugation)*

HDL2 (1.063–1.125 g/mL)

HDL3 (1.125–1.21 g/mL)

## *Size (GGE)*

HDL2b (9.7–12.0 nm)

HDL2a (8.8–9.7 nm)

HDL3a (8.2–8.8 nm)

HDL3b (7.8–8.2 nm)

HDL3c (7.2–7.8 nm)

## *Size (NMR)*

Large HDL (8.8–13.0 nm)

Medium HDL (8.2–8.8 nm)

Small HDL (7.3–8.2 nm)

## *Shape and charge (agarose gel)*

$\alpha$ -HDL (spherical)

Pre $\beta$ -HDL (discoidal)

## *Charge and size (2D electrophoresis)*

Pre $\beta$ -HDL (pre $\beta_1$  and pre $\beta_2$ )

$\alpha$ -HDL ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$  and  $\alpha_4$ )

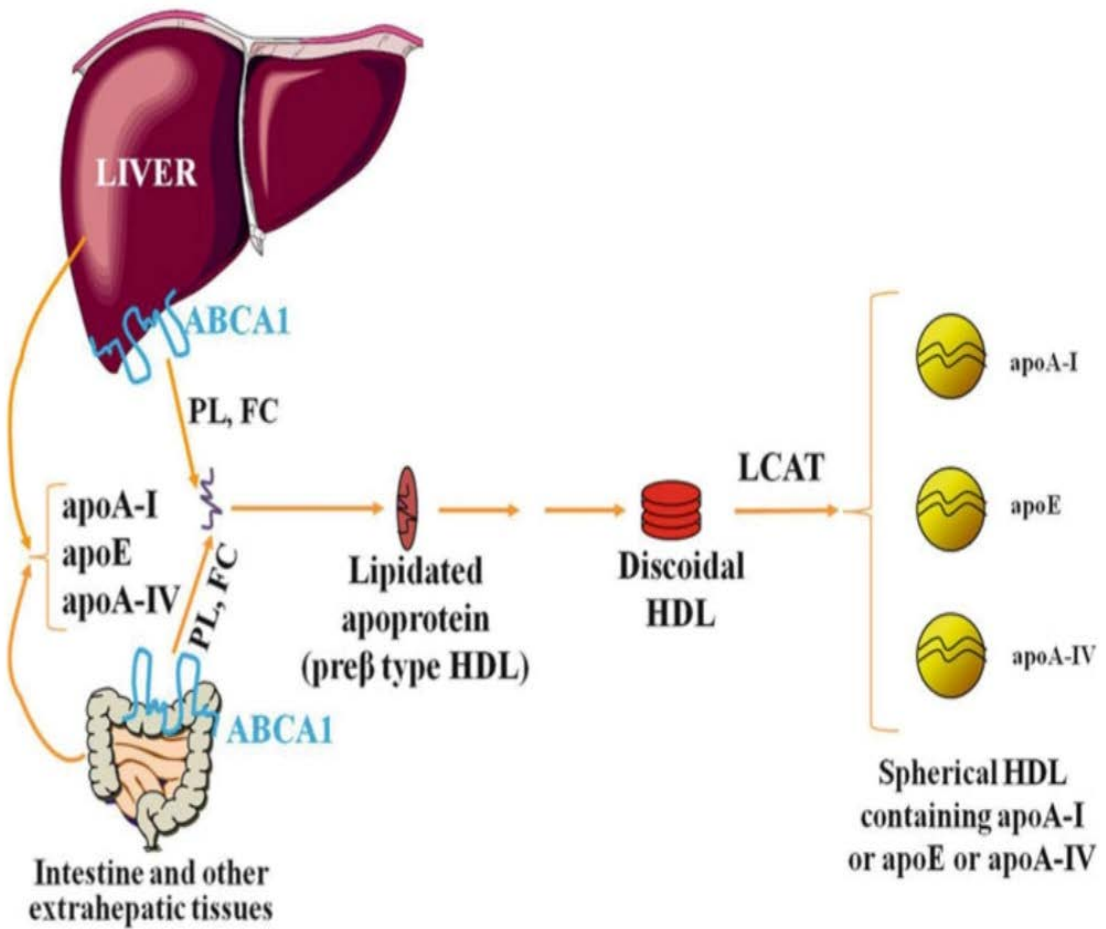
Pre $\alpha$ -HDL (pre $\alpha_1$ , pre $\alpha_2$ , pre $\alpha_3$ )

## *Protein composition (electroimmunodiffusion)*

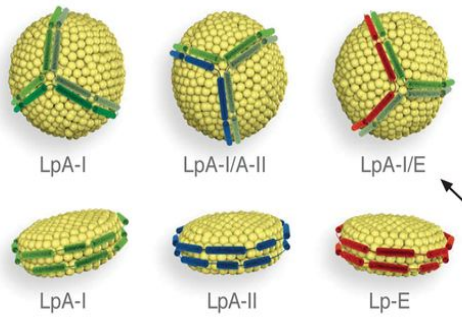
LpA-I

LpA-I:A-II

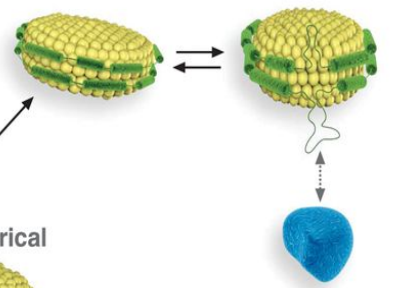
# HDL biyogenezi- remodelleşmesi-metabolizmi



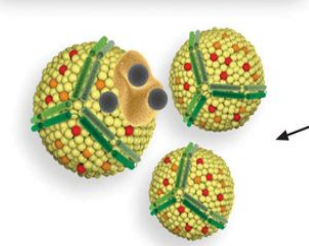
**A** Several exchangeable apolipoproteins  
 ApoA-I (70%), ApoA-II (15-20%), ApoE a.o. < 10%



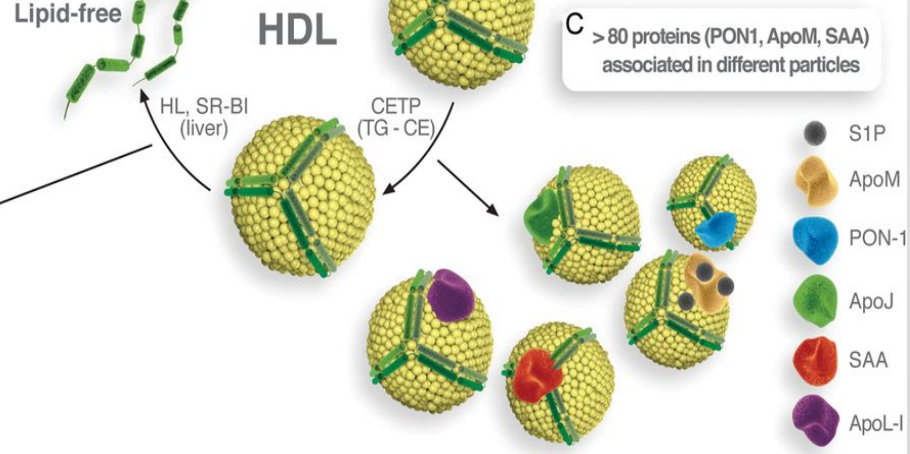
**B** Conformational plasticity of apolipoproteins expose or hide important regions/domains



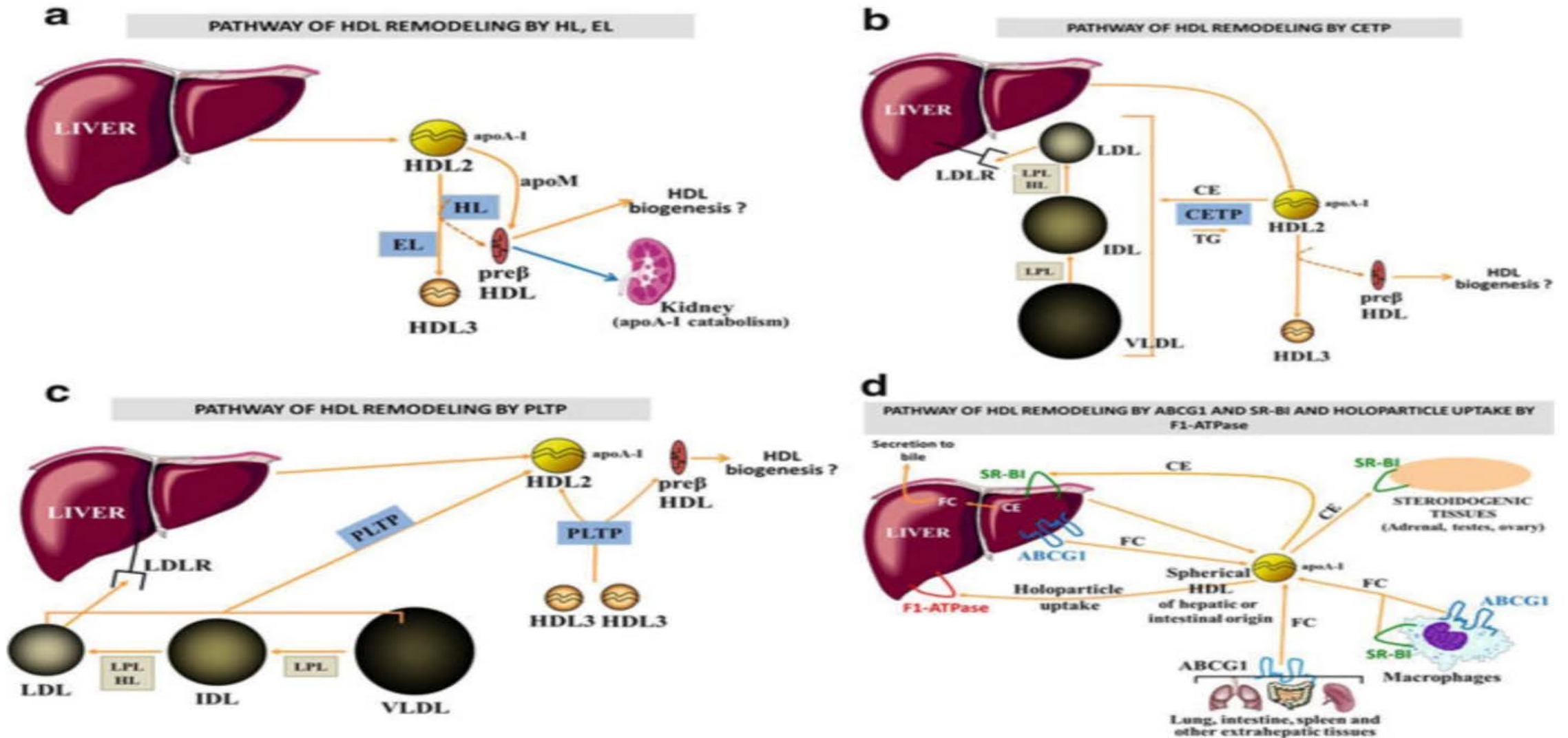
**D** Complex lipid composition: structural and functional relevance



**C** > 80 proteins (PON1, ApoM, SAA) associated in different particles



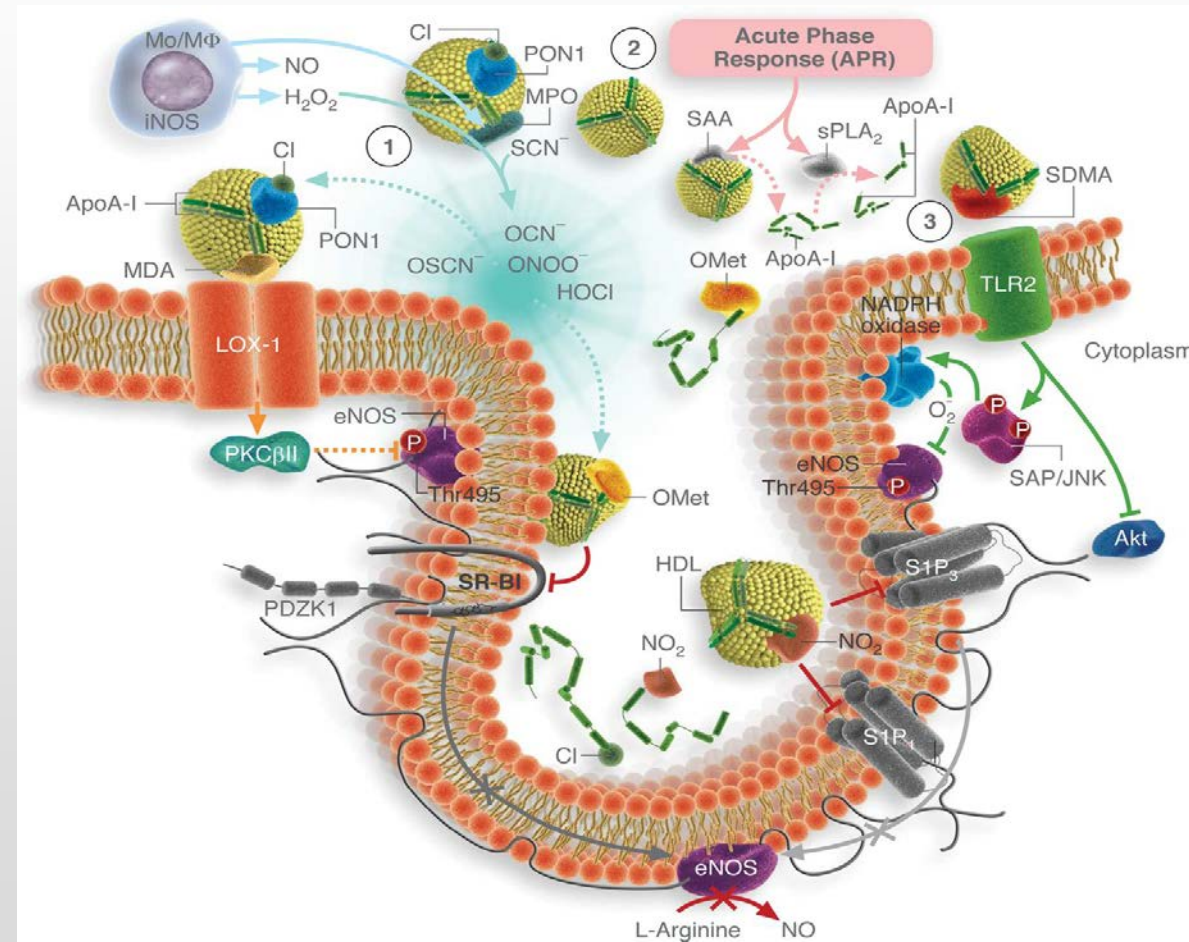
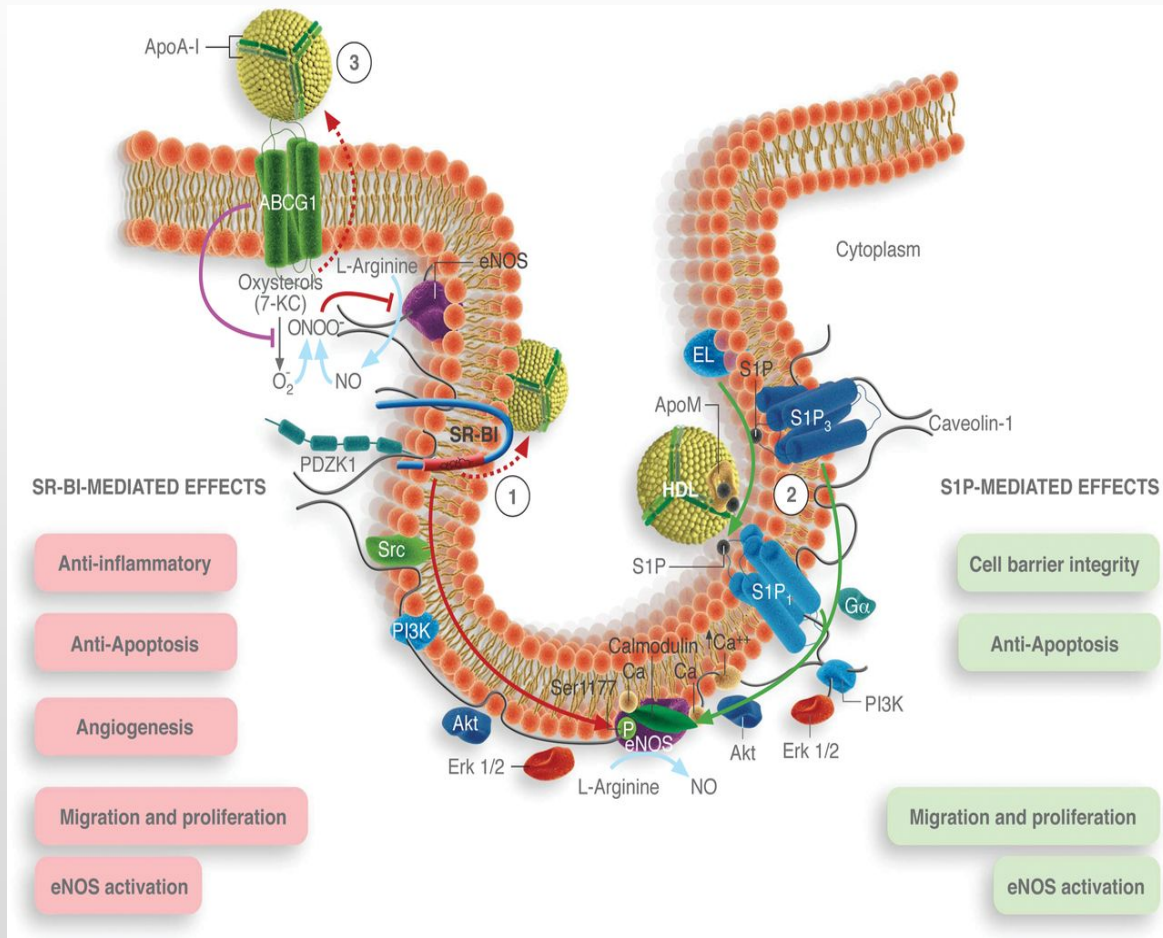
# HDL biyogenezi- remodelleşmesi-metabolizmi



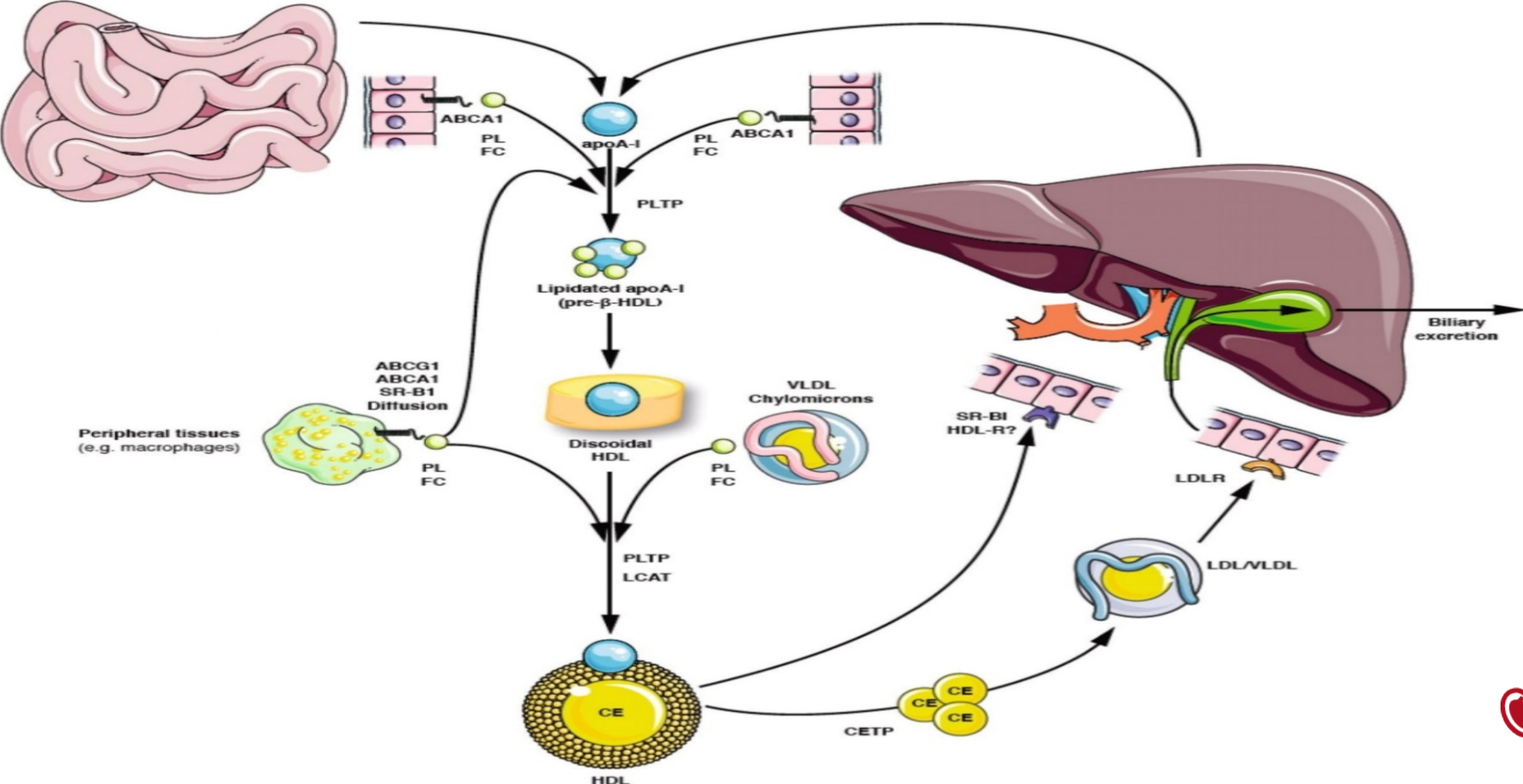
# HDL funksiyaları

- **1.RCT**
  - a)birbaşa
  - b)dolayı
- **2.ED üzərinə müsbət təsirlər**
- **3.Anti-Oxidative(ApoA-1/PON1)-HDL3 və Vitamin E-SRB1**
- **4.Antitrombotik**
- **5.Transport-CARGO (hormon,vitamin,miRNA)**
- **6.Digər**

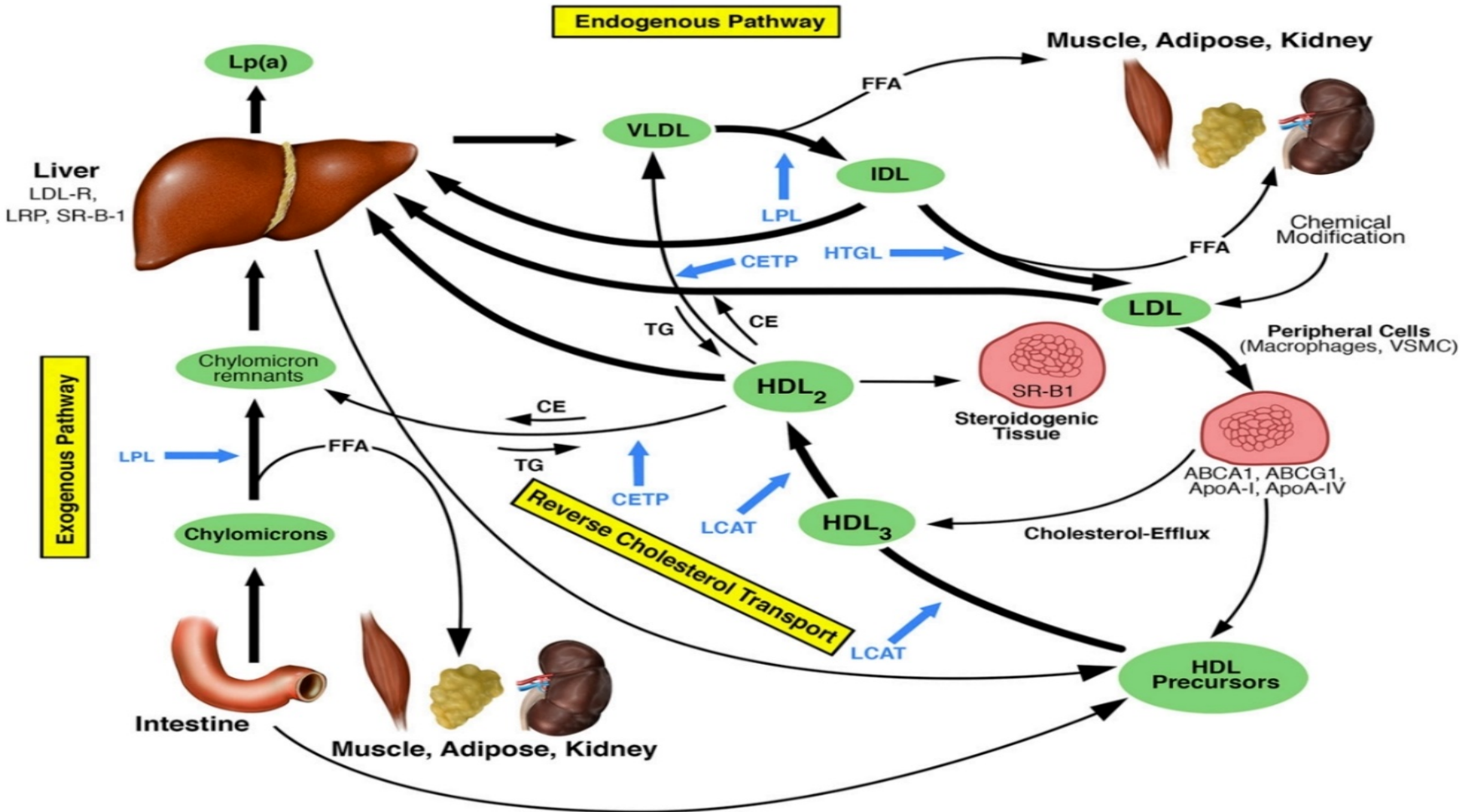
# ED üzərinə müsbət təsirlər



# REVERSE CHOLESTEROL TRANSPORT



# REVERSE CHOLESTEROL TRANSPORT



# HDL mutasiyaları.

## **Artan** HDL-C səbəb olan mutasiyalar

- Birincili Ailəvi HALP
- ApoC-III mutasiyası
- CETP çatışmazlığı
- SR-B1 mutasiyası
- EL mutasiyası

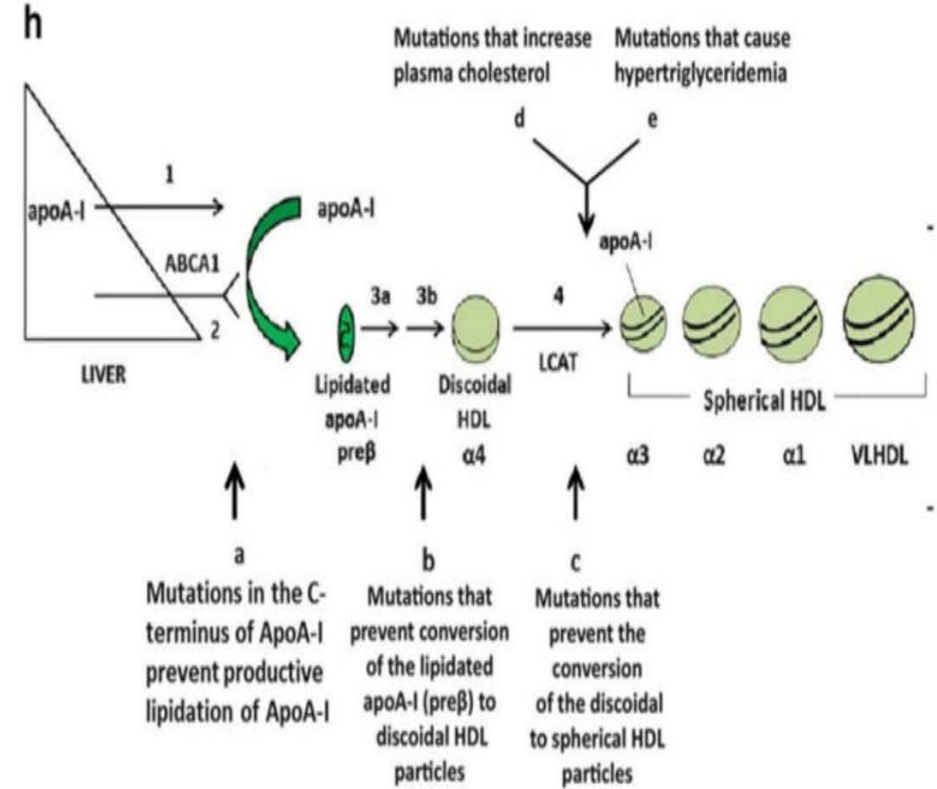
## **Azalan** HDL-C səbəb olan mutasiyalar

- ApoA-I çatışmazlığı
- LCAT çatışmazlığı
- ABCA1 çatışmazlığı(Tangier xəst.)



# Azalan HDL-C səbəb olan mutasiyalar

- ApoA-I çatışmazlığı
- AR
- HDL-C <5 mg/dl, 0-ApoA-1, N TG ,N LDL
- Ksantoma, korneal opasifikasiya
- Artan ateroskleroz+(premature ÜİX)
- ApoA-I(Milano) və ApoA-I(Paris)
  - arginin –sistein
  - HDL-C və Apo-1 azalmış,TG N/ Yüngül artmış
  - KVX riski azalmış



# Azalan HDL-C səbəb olan mutasiyalar

- **LCAT çatışmazlığı**
- Maturasiya fermenti (C-CE)
- Azalmış HDL və ApoA-1(<10 mg/dl, <50 mg/dl), azalmış LDL, artan TG
- 2 Formu mövcud- FLD(komplet-beta+alfa) FED(inkomplet-**alfa-artan ateroskleroz**)
- Xolesterolun plazma ve hüceyrələrdə birikimi
- Klinik prezentasiya - hepatosplenomegali, normositik normoxrom anemi(hemoliz)  
korneal opasifikasiya-proteinuri-XBÇ( mortality+morbidity)

# Azalan HDL-C səbəb olan mutasiyalar

- **ABCA1 çatışmazlığı(Tangier xəst.)**
- 1961 Tangier adası-Virginia
- AR-ABCA1 gen mutasiyası
- C və PHL –Apo- A1 transfer olmur.
- ApoA-1(-4mg/dl), HDL-C( <5 mg/dl),TG(> 200 mg/dl),azalan LDL
- Böyümüş sarı-turuncu tonsil,periferik nevropatiya,HSM,trombositopeniya
- Heterzigot ve homozigot fərdlərdə 30 yaş sonrası müvafiq: 3 ve 6 qat artan KVD riski(ÜİX)



Teddy Laird  
Is in his 50's now, his health is deteriorating from the Tangier Disease; yet his love for Tangier Island is as strong as was the days he lived on Tangier.  
His dad and sister are now passed, his mother is in bad health. Each of the family had health issues due to the Tangier Disease.



# Artan HDL-C səbəb olan mutasiyalar

## 1. Birincili Ailəvi HALP

- Autosomal dominant keçişli ApoA-I (overproduction)mutasiyasıdır.
- HDL dəyəri >80 mg/dl
- Ateroskleroza qarşı qoruyucu olduğu düşünülür

## 2. ApoC-III mutasiyası

- Lipoprotein lipaz aktivliyini inhibə edən ApoC-III funksiya itkisi
- %39 TG və %16 LDL azalması,%22 HDL artışı
- KvX riskində azalma

## 3.CETP çatışmazlığı

- Autosomal recessive keçişli
- İlk dəfə 1980 ci ildə Yaponiyada göstərilmişdir.
- Artan HDL(>100 mg/dl),normal vəya azalan LDL dəyərləri var
- KvX riski üzərində təsiri bilinmir.

# Artan HDL-C səbəb olan mutasiyalar

## 4.SR-B1 mutasiyası

- SCARB-1 gen mutasiyası-SRB1 ekspresiyasının azalması
- Artan HDL-C dəyəri ancaq həmdə artan K VX riski(RCT disfonksiyonu)
- adrenal qlukokortikosteroid çatışmazlığı+trombosit disfonksiyonu

## 5.EL mutasiyası

- artan HDL2(-70 mg/dl) və TG dəyəri(parçalanma azalır)
- K VX riski aydın deyil(bəzi hallarda artmışdır)

# Evə Mesajlar...

- 1.HDL-C təkbaşına yetərli deyil...Funksionallıq önəmli..
- 2.CEC- gələcək çalışmaları üçün önəmli
- 3.Daha koordinasiyalı genetik-klinik-epidimiolojik çalışmaları - “HDL-C Story” –hələ bitmir.
- 4.Kardiyovaskulyar risk skoru hesablamalarında yüksək HDL –C unutmayaq.
- 5.Ateroskleroz –iltihab+lipoprotein metabolizma pozğunluğudur.Ona görə bütün risk faktorlarının(DM,AH,siqaret,kilo) kontrolu şərt.

**Diqqətinizə görə Təşəkkürlər !!!**

