

ULOGA HEPATOCITA U METABOLIZMU LIPOPROTEINA

Senada Dimić
Medicinski fakultet u Kragujevcu

ROLE OF HEPATOCYTES IN LIPOPROTEIN METABOLISM

Senada Dimic
Faculty of Medicine in Kragujevac

SAŽETAK

Lipoproteini su kompleksi lipida i jedne posebne grupe proteina, apoproteina. Lipoproteini su klasifikovani na osnovu dijametra, gustine i odnosa lipida i apoproteina na: hilomikrone, lipoproteine vrlo male gustine (VLDL), lipoproteine intermedijarne gustine (IDL), lipoproteine male gustine (LDL) i lipoproteine velike gustine (HDL). HDL čestice učestvuju u transportu holesterola iz perifernih ćelija do jetre i steroidnih organa, gde se on dalje koristi za sintezu lipoproteina, žučnih kiselina, vitamina D i steroidnih hormona.

Apoproteini se prevashodno sintetišu u jetri i igraju veoma važnu ulogu u metabolizmu lipoproteina. Oni učestvuju u transportu hidrofobnih molekula lipida u plazmi. I posreduju u vezivanju lipoproteina za receptore na površini ćelijskih membrana. I čime se obezbeđuje ulaz lipoproteina u ćelije ciljnih organa i tkiva organizma, takođe učestvuju u aktivaciji ili inhibiciji enzima uključenih u metabolizam lipida.

Otprilike oko 9mg holesterola po kilogramu telesne težine se svakodnevno sintetiše u perifernim tkivima i doprema do jetre, gde se odvija njegov katabolizam. Jetra igra glavnu ulogu u otklanjanju viška holesterola koji se iz perifernih ćelija ugrađuje u cirkulišuće lipoproteine velike gustine.

Cljučne reči: lipoproteini, apoproteini, metabolizam, hepatociti.

UVOD

Lipoproteini (LP) su kompleksi lipida i jedne posebne grupe proteina, apolipoproteina (apo). Lipoproteini su klasifikovani na osnovu dijametra, molekulske mase, gustine i odnosa lipida i apolipoproteina na: hilomikrone, lipoproteine vrlo male gustine (VLDL), lipoproteine intermedijarne gustine (IDL), lipoproteine male gustine (LDL) i lipoproteine velike gustine (HDL) (1).

Glavni lipidi u lipoproteinima su holesterol, trigliceridi i fosfolipidi. Trigliceridi i esterifikovani oblici holesterola (estri holesterola) su nepolarni lipidi nerastvorljivi u vodenoj sredini (hidrofobni) i čine srž lipoproteina. Fosfolipidi i mala količina slobodnog (neesterifikovanog) holesterola, koji su rastvorljivi i u lipidima i u vodenoj sredini (amfipatički), pokrivaju površinu lipoproteinskih čestica, tako da se ponašaju

SUMMARY

Lipoproteins consist of lipids and proteins called apoproteins. Lipoproteins are classified according to size, density, and lipid and apoprotein composition: chylomicrons (CHY), very low-density lipoprotein (VLDL), intermediate-density lipoproteins (IDL), low-density lipoproteins (LDL), and high-density lipoproteins (HDL). HDL-mediated efflux of cholesterol from nonhepatic cells and its subsequent delivery to the liver and steroidogenic organs, in which it is used for the synthesis of lipoproteins, bile acids, vitamin D, and steroid hormones.

Apoproteins are synthesized in the liver. Apoproteins play important roles in lipoprotein metabolism, such as transport of these hydrophobic molecules in plasma aqueous medium, binding to specific receptors in cell surface to correctly direct lipids to target organs and body tissues, and activation or inhibition of enzymes involved in lipid metabolism.

Approximately 9mg cholesterol per kilogram body weight is synthesized by peripheral tissues every day and must be moved to the liver for effective catabolism. The liver plays a key role in eliminating the cholesterol that has been removed from the periphery by incorporation into circulating high-density lipoproteins.

Keywords: lipoprotein, apoprotein, metabolism, hepatocytes.

kao međusloj između plazme i komponenata lipidnog jezgra (Tabela 1).

Apolipoproteini se takođe nalaze u površnom sloju lipoproteina, ali nemaju samo pasivnu ulogu polarnih molekula odgovornih za transport nepolarnih lipida, već i više uloga esencijalnih za promet lipoproteina.

Apolipoproteini pružaju strukturnu stabilnost lipoproteinima i određuju metaboličku sudbinu ostatka čestice. Neki su kofaktori enzima koji razlažu lipide, drugi poseduju ligande koji posreduju u vezivanju lipoproteina za receptore na površini ćelija čime se obezbeđuje ulaz lipoproteina u ćeliju i njihov katabolizam. Učestvuju u transferu lipida sa jednih na druge lipoproteine omogućavajući njihovo remodelovanje u plazmi. Dobili su naziv dogovorno, prema alfabetskom nizu (2).

Apolipoproteini B se javljaju u dve forme: apoB-100 i apoB-48. ApoB-100 se sintetiše u jetri i glavni je apolipoprotein VLDL, IDL i LDL, čineći približno

30%, 60% i 95% proteina u ovim lipoproteinima. ApoB-100 je neophodan za stvaranje i sekreciju VLDL iz jetre, ali je i ligand za specifičan LDL receptor, preko kojeg se uklanja LDL čestica. LDL receptor je protein na površini ćelije preko kojeg se vezuju i internalizuju (ulaze u ćelije) lipoproteini koji sadrže apoB-100 ili apoE. Vezujuće mesto u apoB-100 za LDL receptor je sekvenca aminokiselina između 3200 i 3600, a to je region koji nedostaje u apoB-48. ApoB-48 je neophodan za sintezu hilomikrona (3, 4).

Apolipoproteini C serije (apoC-I, apoC-II, apoC-III) sintetise se u jetri i nalaze se u svim lipoproteinima plazme (u LDL samo u tragovima). Različite podvrste apolipoproteina C imaju različite metaboličke uloge, ali sve inhibišu uklanjanje hilomikrona i ostataka VLDL iz plazme preko jetre. Povećana ekspresija apoC-I kod transgeničkih miševa inhibiše preuzimanje hilomikrona i VLDL-a od strane jetre. ApoC-II je neophodan aktivator lipoproteinske lipaze (LPL), koja hidrolizuje trigliceride u hilomikronima i VLDL. Osobe koje nemaju apoC-II imaju teške hipertrigliceridemije. ApoC-III inhibiše LPL. Osobe kojima nedostaje apoC-III imaju ubranu lipolizu triglicerida u VLDL.

Apolipoprotein E (ApoE) se sintetise prevashodno u hepatocitima, ali takođe i u drugim ćelijama (makrofagi, neuroni i ćelije glijne). ApoE se nalazi u hilomikronima, IDL, VLDL, HDL i reguliše preuzimanje ovih lipoproteina od strane jetre i preko LDL receptora i proteina koji je u vezi sa LDL receptorom (LRP-LDL povezan protein). Postoje tri glavna alela apoE: E2, E3, E4. ApoE-2 vezuje se za LDL receptor manjim afinitetom nego apoE-3 ili apoE-4. Kompletan nedostatak apoE-2 povećava nivoe hilomikrona i ostataka VLDL u plazmi i uzrokuje ranu aterosklerozu (5).

Apolipoproteini A-I, apoA-II i apoA-IV nalaze se prevashodno na HDL. ApoA-I i apoA-II se sintetise u tankom crevu i u hepatocitima, a apoA-IV se stvara samo u crevima(4). ApoA-I čini oko 70%-80% proteina u HDL, i ima važnu ulogu u strukturi HDL čestica. Osobe sa teškim nedostatkom apoA-I tkode nemaju ni HDL. ApoA-I aktivniše enzim lecitin holesterol aciltransferazu (LCAT), koji esterifikuje slobodan holesterol u plazmi. ApoA-II je drugi po količini apoprotein u HDL, ali funkcija nije još uvek određena. ApoA-IV je manje zastupljen u HDL i hilomikronima, a može učestvovati u aktivaciji LCAT (6).

Apolipoprotein (a) je veliki glikoprotein, koji ima visok stepen homologih sekvenci sa plazminogenom, stvara se u hepatocitima i nalazi u samo jednom vrlo aterogenom lipoproteinu (Lp (a)), koji ima osobine LDL.

Cilj ovog rada je da ukaže na ulogu i značaj hepatocita u metabolizmu lipoproteina.

ENZIMI PLAZME UKLJUČENI U METABOLIZAM LIPOPROTEINA

Lipoproteinska lipaza (LPL) je glikoprotein i predstavlja glavni enzim za hidrolizu triglicerida hilomikrona i VLDL na slobodne masne kiseline (SMK) i glicerol. Sintetiše se u masnom i mišićnom tkivu, sekretuje se u intersticijske prostore, transportuje se kroz endotelne ćelije i vezuje za proteoglikane na luminalnoj površini kapilarne mreže. LPL se takođe nalazi i u makrofagima, uključujući i makrofage napunjene holesterolskim estrima (penaste ćelije) u aterosklerotičnoj leziji. Najveći deo cirkulišuće LPL udružen je sa LDL. Insulin stimuliše sintezu i sekreciju LPL, smanjenje aktivnosti LPL u dijabetesu može dovesti do smanjenog uklanjanja triglicerida (5,7).

Hepatička trigliceridna lipaza (HTGL) je član familije enzima koja uključuje LPL i pankreasnu lipazu, a sintetise se u jetri i stupa u interakcije sa lipoproteinima u hepatičkim sinusoidima. HTGL uklanja trigliceride iz ostatka VLDL (IDL) čime promovise pretvaranje VLDL u LDL i učestvuje u čišćenju hilomikronskih ostataka i pretvaranju HDL₂ u HDL₃ u jetri, jer hidrolizuje trigliceride i fosfolipide u HDL. Nedostatak HTGL dovodi do povišenja triglicerida uz normalan HDL.

Lecitin holesterol aciltransferaza (LCAT) je polipeptid, koji se sintetise u jetri i vrši esterifikaciju holesterola u plazmi. U plazmi se uglavnom vezuje za HDL. ApoA-I je najvažniji LCAT aktivator. LCAT posreduje u transferu linoleata iz lecitina do slobodnog holesterola na površini HDL da bi se formirali estri, koji se potom prenose na VLDL i eventualno na LDL. Deficit LCAT može biti uzrokovan mutacijom enzima ili u apoAI. LCAT nedostatak uzrokuje nizak nivo holesterolskih estera i HDL (7, 8, 9).

Fosfolipidni transfer protein (PLTP) sintetise se u jetri i plućima. Prenosi veliki spektar fosfolipida, sfingomijelina, diglicerida, liposaharida i alfa tokoferol i posreduje u transferu holesterola. PLTP prenosi fosfatidil holin između površine lipida. PLTP posredovano remodelovanje HDL uključuje fosfolipidni transfer, otpuštanje apoA-I i na kraju formiranje malih i velikih partikula (7, 9).

Holesterol estar transfer protein (CETP) sintetise se primarno u jetri i cirkuliše u plazmi udruženo sa HDL. CETP posreduje u izmeni holesterolskih estera iz HDL sa trigliceridima iz hilomikrona ili VLDL (5). Na ovaj način se objašnjava postojanje inverznog odnosa između nivoa triglicerida i HDL u plazmi. Holesterolski estri iz LDL takođe mogu biti izmenjeni sa trigliceridima iz hilomikrona i VLDL, izazivajući stvaranje malih, gustih LDL. CETP i PLTP su pod transkripcionom kontrolom žučne kiseline i hidroksi-

sterol intermedijernih produkata koji su prirodni ligandi za farnesoid X receptore i jetrine X receptore (oksidisani LDL receptori)(1). Ova dva strukturno i funkcionalno blisko povezana receptora imaju glavnu ulogu u kontroli katabolizma holesterola, time što regulišu ekspresiju holesterol 7-alfa-hidroksilazu koja je ograničavajući enzim u sintezi žučne kiseline. Ovi receptori takođe mogu uticati na reverzni transport holesterola zbog njihove kontrole u ekspresiji CETP i PLTP.

Nedavno je dokazano da **jetrin X receptor (LHR)**, koji pripada porodici nuklearnih receptora, učestvuje u metabolizmu holesterola i biosintezi lipida. LHR se sastoji od LHR- α i LHR- β . LHR- α se nalazi pre svega u jetri, a ima ga i u adipoznom tkivu, intestinumu, adrenalnom tkivu i makrofagama, dok je LHR- β ubikvitarni protein. Oba receptora aktiviraju oksisteroli. Nakon aktivacije LHR heterodimerizuje sa retinoid H receptorima (RHR) i iniciraju transkripciju ATP-vezujući kaset transportera 1 (ABCA1), sterol regulatornog vezujućeg proteina, apolipoproteina E i specifičnog skavendžer receptora klase B (scavenger-receptora čistača), tip 1 (SRB1), koji imaju glavnu ulogu u kontroli katabolizma holesterola. Fiziološka uloga LHR u održavanju homeostaze holesterola dokazana je u eksperimentima na miševima, koji su bili na visoko holesterolskoj dijeti, a razvili su masivnu akumulaciju holesterola u hepatocitima (7, 10, 11, 12).

METABOLIZAM, TRANSFORMACIJA I PREUZIMANJE LIPOPROTEINA

Metabolizam lipoproteina je složen proces, još uvek nejasan u mnogo detalja. U njemu aktivno učestvuju brojni ćelijski receptori i enzimski sistemi. Iz praktičnih razloga, transport i metabolizam lipoproteina mogu se podeliti u 3 dela :

1. egzogeni put koji podrazumeva transport i metabolizam holesterola i triglicerida unetih hranom;
2. sistem za transportovanje i metabolisanje endogenih lipoproteina koji sadrže apoB-100, odnosno lipida koji ulaze u cirkulaciju iz jetre;

3. metabolizam lipoproteina koji učestvuju u uklanjanju holesterola iz perifernih tkiva.

METABILIZAM HILOMIKRONA

Hilomikroni se formiraju u enterocitima nakon unosa hrane bogate mastima. Esterifikovani holesterol i resintetisani triacilgliceroli sa apoB-48 i fosfolipidima sintetisanim u enterocitima ugrađuju se u hilomikronske čestice koje imaju najviše triacilglicerola (84-89%), a najmanje proteina (1-2%). ApoB-48 je marker lipoproteina intestinalnog porekla.

Nascentni hilomikroni sadrže fosfolipide, slobodni holesterol, apoB-48, apoA-I, apoA-II, apoA-IV, apoC-II i apoE. Skoro odmah nakon sekrecije hilomikrona apoA-I i apoA-II prenose se do HDL ili sponatnim transferom ili delom površinskog ostatka koji se oslobađa tokom lipolize. ApoA-IV prelazi u vodenu fazu i nije striktno povezan ni sa jednom klasom lipoproteina. ApoB-48 ostaje u hilomikronu i marker je za katabolizam zato što se ne prenosi u vodenu fazu do drugih lipoproteina. U plazmi apoC se prebacuje sa HDL na hilomikrone. Posredovano apoC-II aktivira se LPL u kapilarnom endotelu masnog i mišićnog tkiva i vrši hidrolizu triglicerola hilomikrona na masne kiseline i glicerol. Proizvod hidrolize hilomikrona je hilomikronski ostatak koji je bogat estrima holesterola, fosfolipida, apoB-48 i apoE i odstranjuje se iz plazme receptorom za hilomikronski ostatak u hepatocitima. ApoE se prenosi od hilomikronskog ostatka do HDL, a manja količina ostaje i učestvuje u vezivanju hilomikronskih ostataka sa receptorom za ostatke u jetri.

Ne postoji koncezus o mehanizmu kojim se hilomikronski ostaci odstranjuju. Prema jednom modelu, smanjene veličine čestica tokom hidrolize omogućuju čestici da prođe kroz endotelijalnu fenestru, dospe do Diseovog prostora, odakle se ostaci direktno odstranjuju putem receptora. Neki ostaci su prolazno vezani za proteoglikane putem apoE, neki bivaju sekvstrirani na površinu ćelije hepatičnom lipazom putem apoB-48 i prenose sa mesta sekvstrira-

Lipoprotein	Gustina (g/dl)	Molekulska masa (kDa)	Dijametar (nm)	Lipidi (%)		
				TG	Hol	FL
Hilomikroni	0,95	400x103	75-1200	80-95	2-7	3-9
VLDL	0,95-1,006	10-80x103	30-80	55-80	5-15	10-20
IDL	1,006-1,019	5-10x103	25-35	20-50	20-40	15-25
LDL	1,019-1,063	2,3x103	18-25	5-15	40-50	20-25
HDL	1,063-1,210	1,7-3,6x102	5-12	5-10	15-25	20-30

Tabela 1. Fizičko-hemijske osobine lipoproteina

cije do LDL receptora. Preuzimanje ostataka stimulirano hepatičkom lipazom nezavisno je od lipolize i alternativno sekvstrirani ostaci mogu zahtevati dodatni apoE iz hepatocita koji aktivira prepoznavanje čestice pomoću LDL-receptor-povezanog proteina (LRP). ApoE je neophodan za brzo uklanjanje ostataka posredstvom LRP hepatocita. Vezivanje lipoproteina za LRP inhibira se sa apoC-I koji je kompetitivan sa apoE.

Funkcija hilomikrona je da triacilglicerola hrane dopreme do adipocita i mišićnih ćelija u obliku masnih kiselina, a holesterol iz hrane preuzme jetra, u kojoj može biti upotrebljen za stvaranje žučnih kiselina, za ugrađivanje u membrane ili se sekretuje kao holesterol lipoproteina i ponovo vraća u cirkulaciju ili se ekskretuje kao holesterol u žuči. Holesterol iz hrane takođe kontroliše endogenu hepatičku sintezu holesterola (13, 14, 15).

METABOLIZAM LIPOPROTEINA VRLO MALE GUSTINE - VLDL

Lipoproteini vrlo male gustine- VLDL sintetišu se u lumenu endoplazmatskog retikuluma (ER) hepatocita. Javljaju se u dve forme, kao VLDL₁ partikule, koje su veće i bogate trigliceridima, i VLDL₂, koje su manje i sadrže manje triglicerida. Aterogeni potencijal lipoproteina zavisi od tipa VLDL-a. Sekretacija VLDL₁ povećava nivo malih, gustih LDL-III čestica, a istovremeno dovodi i do smanjenja HDL-a, tako da obe, promene ubrzavaju razvoj ateroskleroze.

Sekretacija VLDL je mnogo složenija nego sekretacija proteina, jer zahteva koordinisanu sintezu proteina i različitih polarnih i nepolarnih lipida koji obrazuju jezgro i omotač lipoproteinske partikule. Produkcija VLDL koreliše sa količinom triglicerida u hepatocitima. Dokazano je da povećana sinteza triglicerida, uzrokovana povećanim prilivom masnih kiselina u jetru, rezultuje povećanom sintezom VLDL. Sekretacija VLDL₁ apo B-100 raste sa porastom koncentracije jetrinih lipida.

Fiziološki značaj ovih lipoproteina u plazmi je da transportuju endogene triacilglicerole i holesterol sintetisane u jetri iz ugljenih hidrata, glicerola i masnih kiselina. Najnoviji model sinteze VLDL podrazumeva simultano formiranje delimično lipidovane čestice koja sadrži apoB u grubom ER i lipidne (bez proteina) čestice u glatkom ER hepatocita. U ER se sintetiše apo B koji pri prolazu kroz membranu ER odvaja fosfolipide dvoslojne membrane i dovodi do stvaranja proteinsko-lipidnog kompleksa. Zatim se translocira u lumen gde se polipeptidni lanac povezuje sa estrima holesterola i triacilglicerolima. Lipidacioni proces počinje pre nego se polipeptidni lanac sintetiše. U

odsustvu lipidizacije javlja se delimična degradacija apoB-100 u ER. Fosfatidil holin je neophodan za prikupljanje kompetentnih VLDL za sekretaciju. Partikula koja sadrži apoB-100 je kompletna odmah nakon završene sinteze proteina. Čestice migriraju ka mestu gde se spajaju glatki i grubi ER, gde se formiraju skoro zrele VLDL čestice. Spojene čestice migriraju dalje ka Goldžijevom aparatu, gde se odvija proces glikolizacije, ulaze u sekretorne vezikule koje se stapaju sa plazma membranom, odakle se oslobađaju u Disove prostore, a potom difunduju preko sinusoida odlazeći u cirkulaciju, gde podležu remodelovanju od strane lipid-transfer proteina i lipaze.

Posle prelaska u cirkulaciju VLDL primaju apoC (C-I, C-II, C-III), apoA i apoE od HDL. Istovremeno počinje delipidacija VLDL dejstvom lipoproteinske i hepatične lipaze koje vrše hidrolizu triacilglicerola i estara holesterola. Oslobođene masne kiseline preuzimaju ekstrahepatična tkiva, na taj način se endogeno sintetisani triacilgliceroli dopremaju do različitih tkiva organizma. Poluzivot triacilglicerola u VLDL iznosi od 1 do 3 časa. U toku katabolizma VLDL deo fosfolipida iz slobodnog holesterola, apoC i apoA prenose se na HDL. Delovanjem holesterol estar transfer proteina (CETP), VLDL primaju esterifikovani holesterol od HDL. Svim ovim procesima VLDL se transformiše u IDL kratkoživeće lipoproteine, koji sadrže podjednake količine holesterola i triacilglicerola, a kao najvažnije apolipoproteine apoB i apoE. Daljom delipidacijom prelaze u LDL te ih u plazmi normalno nema.

Kod čoveka se oko polovina IDL čestica odstranjuje iz cirkulacije za 2 do 6 sati. Odstranjivanje se pripisuje apoE. CETP je značajan i za transport TG sa VLDL na HDL i LDL i smatra se da posredovanjem u ovom procesu omogućuje produkciju trigliceridima bogatih HDL i LDL čestica. IDL čestice koje ne preuzme jetra zadržavaju se duže u cirkulaciji, od njih se odvaja apoE i prelaze u LDL čestice koje imaju samo apoB-100 (14, 15, 16.).

METABOLIZAM LIPOPROTEINA MALE GUSTINE - LDL

Lipoproteini male gustine - LDL, sadrže oko 70% od celokupnog holesterola prisutnog u krvi (80%-90% je u esterifikovanom obliku) i smatraju se glavnim transporterom holesterola do različitih tkiva. Zbog manjeg vezivanja apoB za LDL receptore, LDL čestice imaju dug poluzivot, oko 2,5 dana.

Frakcija LDL je vrlo heterogena i pomoću različitih metoda moguće je razdvajanje sedam subpopulacija, ali je danas uobičajena podela na tri: velike, flotirajuće

LDL-I čestice srednjeg dijametra od 27nm, intermedijarne (LDL-II) dijametra 26,6nm, označene i kao fenotip A i male, guste LDL-III, dijametra 26nm (fenotip B), koje pokazuju snažnije aterogeno delovanje. LDL-I čestice se nalaze u oko 65% odrasle populacije, LDL-II u oko 10%, dok je incidenca LDL-III u opštoj populaciji 25-44% i udružena je sa višim koncentracijama VLDL i IDL, odnosno česticama bogatim triacilglicerolima. Klinički značaj LDL subfrakcija bazira se na kvalitativnim razlikama, jer LDL-I čestice nose više holesterola, dok male, guste LDL-III partikule sadrže manje holesterola i fosfolipida, ali imaju više triacilglicerola. Sve subfrakcije sadrže samo jedan molekul apoB-100, što u LDL-III česticama smanjuje odnos holesterola i apoB.

Najveći deo LDL iz plazme preuzima jetra, a ostatak se donosi do perifernih tkiva, uključujući nadbubrežne žlezde, gonade, gde se holesterol koristi kao prekursor u sintezi steroidnih hormona.

U normalnom metabolizmu, oko 70-80% LDL čestica se uklanja iz cirkulacije posredstvom specifičnih LDL receptora. Mehanizam vezivanja za receptore i način ulaska LDL čestica u ćelije označava se terminom "receptorom posredovana endocitoza". LDL se vezuje za specifične receptore LDL ili B receptore ćelijske membrane, pomoću apoB. Svaka LDL sadrži samo jedan molekul apoB-100 kao svoj jedini veliki protein. Većina deljivih ćelija imaju receptore koji vezuju LDL putem specifičnog liganda za apoB-100. LDL vezan za receptor internalizuje se u obliku vezikule u unutrašnjost ćelije, a zatim se oslobađa od receptora koji se vraća na površinu ćelije, dok se preostali endozom konvertuje u lizozom. Lizozomalne proteaze hidrolizuju proteinski deo čestice do aminokiselina, a holestrol-esteraza razlaže esterifikovani holesterol. Nastali slobodni holesterol napušta lizozome i stavlja se na raspolaganje ćeliji (za potrebe membrane, hormona i žučnih kiselina). Nagomilani holesterol u citoplazmi reguliše svoj intraćelijski nivo pomoću tri mehanizma:

1. inhibiše aktivnost ključnog enzima u sintezi endogenog holesterola hidroksi-metil-glutaril-KoA- reduktaza (HMG- KoA- reduktaza), a deluje i suprimi-rajajući sintezu ovog enzima;
2. stimuliše acil-holesterol-acil-transferazu (ACAT) da esterifikuje slobodni holesterol, a nastali estri se talože u vidu holesterolskih kapljica;
3. inhibiše sintezu LDL receptora (down regulacija) čime se prekida dalji ulazak ekstraćelijskog holesterola u ćelije.

Isporuka holesterola, preko LDL čestica, reguliše i stepen endogene sinteze holesterola u jetri i broj LDL receptora na površini hepatocita. Kada dođe do

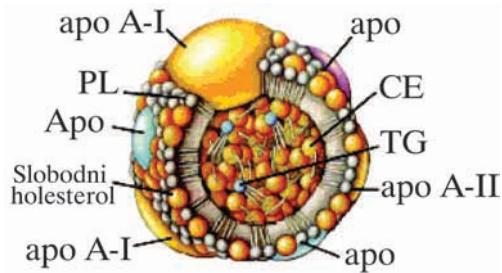
neadekvatnog snabdevanja ćelije holesterolom, dodatni broj receptora se sintetiše. Sinteza LDL receptora je posredovana preko sterol-element-vezujućih proteina, koji stimulišu ekspresiju LDL receptora. Ovi transkripcioni faktori se aktiviraju u nedostatku holesterola, proteolitičkim cepanjem i prenosom od endoplazmatskog retikuluma u jedro, gde i stimulišu ekspresiju LDL receptora. Iz ovog modela lako je razumeti kako aktivnost LDL receptora reguliše koncentraciju holesterola i kako odsustvo LDL receptora dovodi do povećanja nivoa holestrola u plazmi. Zbog nedostatka holesterola iz LDL koji bi smanjio biosintezu holesterola, ćelija nastavlja da proizvodi holesterol, čak i kada to nije potrebno. Misli se da je LDL receptor glavni faktor koji određuje nivo LDL holesterola u plazmi, stepen ulaska VLDL u plazmu, kao i efikasnost kojom se VLDL partikule pretvaraju u LDL, što takođe utiče na održavanje stalne koncentracije LDL u plazmi.

Dakle, u normalnim okolnostima oko 80% LDL čestica se uklanja iz cirkulacije posredstvom specifičnih LDL receptora. Preostalih 20% odstranjuje se iz cirkulacije pomoću alternativnog puta posredstvom receptora čistača. Za ovaj put ne postoje autoregulatorni mehanizmi pa ćelije koje ga koriste nisu zaštićene od nekontrolisanog nagomilavanja holesterola. U takve ćelije spadaju glatkimišićne ćelije, monociti i makrofage, ćelije koje imaju značajnu ulogu u razvoju ateroskleroze jer degenerišu u penaste ćelije prepunjene holesterolom. Ovaj se proces dešava u slučajevima kada su LDL receptori insuficijentni ili, češće, kada su ćelije izložene većem prilivu LDL čestica iz plazme usled ishrane bogate zasićenim masnim kiselinama i holesterolom (16, 17, 18).

METABOLIZAM LIPOPROTEINA VELIKE GUSTINE - HDL

HDL čestice se sintetišu u hepatocitima i tankom crevu, a nastaju i u samoj cirkulaciji razgradnjom lipoproteinskih čestica bogatih triacilglicerolima. U odnosu na druge lipoproteinske čestice sadrže najviše proteina, 50% apoproteina, 20% slobodnog holesterola i esterifikovanog holesterola, 15% fosfolipida i 5% triglicerida. ApoA-I čini oko 70-80% proteina u HDL čestici. Kao rezultat toga plazma apoA-I koncentracija usko koreliše sa plazma koncentracijom HDL-a. ApoA-II je drugi po učestalosti apolipoprotein u sastavu HDL-a. U sastavu HDL-a ulaze i drugi proteini: apoA-IV, apoC-I, apoC-II, apoC-III, apoD, apoE, apoI, apoJ, apoL-I, apoM, serum amiloid A proteini, ceruloplazmin, transferin i enzimi (7) (Slika 1).

Sastavni delovi HDL-a su identifikovani lipoproteinskom separacijom korišćenjem ultracentri-



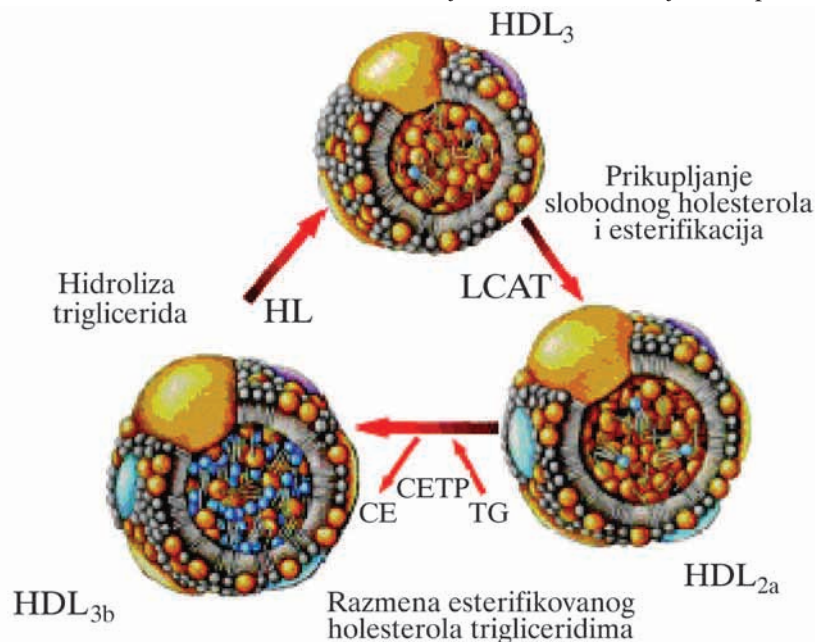
Slika 1. Struktura lipoproteina velike gustine (HDL)
fugiranja, elektroforeze i magnetne rezonance (MR). Ultracentrifugiranjem HDL čestice su podeljene prema gustini u rasponu od 1,063 do 1,210. Daljom separacijom HDL se pojavljuje u vidu dve različite subfrakcije HDL₂ gustine 1,063 do 1,125 i HDL₃ gustine 1,125 do 1,210. VHDL partikule su nađene između gustina 1,121 i 1,125. Elektroforezom 90% do 95% HDL čestica koje sadrže više apo-A i (LpA-I) pokazuju α mobilnost, a samo 5% do 10% imaju β mobilnost. Nedenaturacionom poliakrilamid gel elektroforezom HDL partikule prethodno separisane ultracentrifugiranjem podeljene su u pet subfrakcija HDL_{2a}, HDL_{2b}, HDL_{3a}, HDL_{3b} i HDL_{3c}. MR takođe daje pet subfrakcija HDL-a: H₅, H₄ i H₃ koje odgovaraju HDL₂ i H₂ i H₁ koje odgovaraju HDL₃. Na osnovu toga da li u svom sastavu imaju apoA-I ili apoA-II nazivaju se LpA-I i LpA-I + A-II (1).

Nascentna HDL čestica sekretovana iz jetre (pokazuje mobilnost pre- -frakcije) je diskoidnog oblika, izgrađena iz dvostrukog sloja fosfolipida, apoA-I i apoA-II i slobodnog holestreola. Transformiše se u zrelu HDL česticu zahvaljujući aktivnosti lecitin-

holesterol-acil-transferaze (LCAT), hepatične lipaze (HL) i fosfolipid transfer proteina. LCAT je jedini poznati enzim koji vrši esterifikaciju holesterola u krvnoj plazmi, gde se nalazi u kompleksu sa fosfolipidima, apoD i apoA-I u VLDL. Pokazuje dve aktivnosti, jedna je sinteza estara holesterola iz fosfolipida i holesterola, a druga, da u odsustvu holesterola deluje kao fosfolipaza A2. Nezrele diskoidne čestice prihvataju slobodni holesterol sa površine ćelijskih membrana pri čemu su fiziološki akceptori fosfolipidi. LCAT katalizuje esterifikaciju slobodnog holestreola prenoseći na njega masnu kiselinu sa fosfolipida pri čemu se apoAI ponaša kao aktivator, a apoA-II inhibitor ovog enzima. Nastali neutralni steroli ulaze u hidrofobnu unutrašnjost dvostrukog sloja (1,7, 8, 19, 20).

Površinski fosfolipidi nestali u toku LCAT aktivnosti zamenjuju se drugim proteinima spontanom transferom fosfolipida ili aktivnošću fosfolipid transfer proteina (PLTP). Opisane reakcije se nastavljaju formirajući nepolarne jezgrovane čestice koje potiskuju dvostruki omotač sve dok ne nastane sverna čestica. Tako sa HDL₃ čestica pretvara u HDL₂ koje je veće i sadrži veći procenat lipida, a ova nadalje u HDL₁ koja prima apoE i vezuje se za LDL ili apoB, apoE receptore u jetri i ekstrahepatičnim tkivima (Slika 2).

Ove čestice se uklanjaju iz cirkulacije putem receptora na hepatocitima i bubrezima. Smatra se da je bubrežno mesto selektivnog preuzimanja apoA-I, a da postoji relativno mali ili nikakav katabolizam lipida u njemu, i da se HDL holesterol estar selektivno otklanja u jetri i nadbubrežnoj žlezdi putem receptora.



Slika 2. Interkonverzija HDL2 i HDL3 frakcije

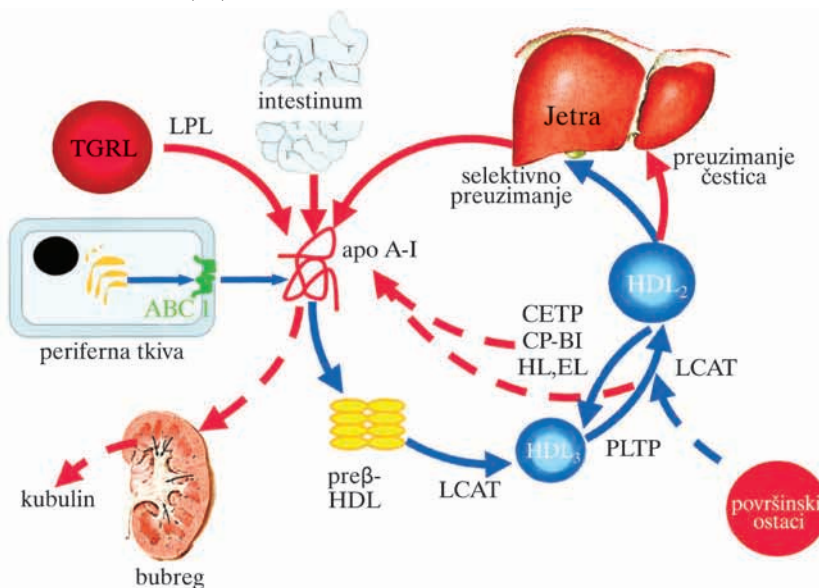
"Novi receptor", kubulin (receptor za intrinzični faktor/vitamin B12) ima važnu ulogu u renalnom klirensu filtriranih A-I/HDL i predstavlja receptor sa visokim afinitetom za endocitozu HDL i apoA-I, a megalin je transmembranski protein koji pripada grupi LDL receptora. Kubulin i megalin nalaze se u više tkiva i smatra se da megalin učestvuje u internalizaciji kubulina i njegovih liganada. Oba receptora su važna za normalnu tubularnu resorpciju proteina, albumina i apoA-I (1, 5, 21, 22) (Slika 3).

U jetri, ovarijumima, testisima i nadbubrežnim žlezdama neke komponente HDL se uklanjaju selektivnim mehanizmom, drugačijim od receptorom posredovane endocitoze, a nazivaju se selektivnim zbog preuzimanja HDL holestetrol-estra sa minimalnim preuzimanjem HDL apoA-I. Ovaj proces zavisi od vezivanja određenog lipoproteina za ćelijsku površinu i reguliše specifični skavendžer receptori klase B, tip 1 (SRB1). Fosfolipidi, trigliceridi, kao i LDL takođe se mogu selektivno internalizovati ovim receptorom. Faktori plazme su važni u remodelovanju HDL i njegovog preuzimanja putem SRB1. Hepatička lipaza igra važnu ulogu u preuzimanju i remodelovanju HDL i smatra se da je glavni modulator u selektivnom preuzimanju HDL holesterol-estra uz pomoć SRB1. Remodelovanje HDL od strane CETP i LCAT je takođe bitna determinanta u preuzimanju HDL pomoću SRB1. Deo antiaterogenog efekta klase B, tip 1 skavendžer može se objasniti putem odstranjivanja aterogenih lipida koji su se akumulirali u HDL direktnim transferom iz arterijskog zida preko ATP-vezujućeg kaset transportera 1 (ABCA1) ili putem transfera lipoproteina koji sadrže apoB. Fosfolipidi kao i proteini utiču na interakciju lipoproteina i SRB1 što rezultuje efluksom holesterola (23). Ovi rezultati

pomažu da se objasne podaci koji pokazuju povišen rizik od ateroskleroze kod osoba sa sniženim nivoom HDL fosfolipida, čak i kod normalnih vrednosti HDL holesterola. SRB1 mogu imati i proaterogene i antiaterogene efekte što zavisi od nivoa njihove ekspresije. Razumevanje modela reverznog transporta holesterola je postalo jasnije otkrivanjem ABCA1 transportera i SRB1. Smatra se da ABCA1 luči veoma ranu formu HDL koja se modifikuje brojnim faktorima iz plazme, naročito lipolitičkim enzimima, transfer faktorom i esterifikacijom holesterola, a SRB1 su odgovorni za hepatično odstranjivanje zrelih formi HDL.

Osnovna uloga HDL čestica je u otklanjanju viška holesterola iz perifernih ćelija i njegov reverzni transport u jetru, verovatno posredstvom specifičnih HDL receptora, gde se dalje metabolizuje ili ponovo ugrađuje u druge lipoproteinske čestice. Otprilike oko 9mg holesterola po kilogramu telesne težine se svakodnevno sintetiše u perifernim tkivima i doprema do jetre, gde se odvija njegov katabolizam. Poremećaj reverznog transporta holesterola može dovesti do nagomilavanja holesterola u zidovima krvnih sudova i učestvovati u nastanku arterioskleroze (5, 8, 24, 25).

S obzirom da omogućavaju odstranjivanje viška holesterola iz perifernih tkiva, imaju protektivan efekat u odnosu na proces ateroskleroze. Svoje antiaterogeno dejstvo HDL holesterol ostvaruje zaštitom LDL čestice od slobodnih radikala i posledične oksidacije. Pokazano je da HDL stimuliše produkciju prostanglandina iz ćelija arterijskog endotela i snažno pokreće oštećenu endotel zavisnu relaksaciju izazvanu oksidativno modifikovanim LDL. Značajna uloga HDL čestice je da i učestvuje u intravaskularnoj razgradnji triacilglicerolima bogatih lipoproteinskih čestica (hilomikrona i VLDL) (24, 26).



Slika 3. Procesi formiranja i konverzije HDL čestica

ZAKLJUČAK

Na osnovu navedenog može se zaključiti da hepatociti imaju vodeću ulogu u životnom ciklusu lipoproteina, s obzirom na to da su uključeni u metabolizam kako holesterolskih tako i proteinskih partikula. Svi apolipoproteini se sintetisu u hepatocitima. U hepatocitima ne samo da se odvija sinteza holesterola, već i katabolizam holesterola prispelog iz perifernih tkiva.

LITERATURA

1. Forti N, Diament J. High-density lipoproteins: metabolic, clinical, epidemiological and therapeutic intervention aspects. *Arq Bras Cardiol* 2006;87(5):671-679.
2. Lima LM, Carvalho MG, Sousa MO. Apo B/apo A-I ratio and cardiovascular risk prediction. *Arq Bras Cardiol* 2007;88(6):187-190.
3. Olofsson SO, Wiklund O, Borén J. Apolipoproteins A-I and B: biosynthesis, role in the development of atherosclerosis and targets for intervention against cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3(4):491-502.
4. Sniderman AD, Marcovina SM. Apolipoprotein A1 and B. *Clin Lab Med* 2006;26(4):733-750.
5. Von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High Density Lipoproteins and Arteriosclerosis. Role of Cholesterol Efflux and Reverse Cholesterol Transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:13.
6. Barter PJ, Rye KA. The rationale for using apoA-I as a clinical marker of cardiovascular risk. *J Intern Med* 2006;259:447-454.
7. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005;96:1221-1232.
8. Assmann G, Gotto AM. HDL-cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III8-14.
9. Krimbou L, Marcil M, Genest J. New insights into the biogenesis of human high-density lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:258-267.
10. Steffensen KR, Gustafsson JA. Putative metabolic effects of the liver X receptor (LXR). *Diabetes* 2004;53(Suppl 1):S36-S42.
11. Papadopoulos V. Cholesterol Homeostasis and Infertility: The Liver X Receptor Connection. *Endocrinology* 2005;146(6):2517-2518.
12. Francis GA, Fayard E, Picard F, Auwerx J. Nuclear receptors and the control of metabolism. *Annu Rev Physiol* 2003;65:261-311.
13. Larsson SL, Skogsberg J, Bjorkegren J. The Low Density Lipoprotein Receptor Prevents Secretion of Dense ApoB100-containing Lipoproteins from the Liver. *J Biol Chem* 2004;279:831-836.
14. Stillemark-Billton P, Beck C, BorÅn J, Olofsson SO. Relation of the size and intracellular sorting of apoB to the formation of VLDL 1 and VLDL 2. *J Lipid Res* 2005;46(1):104-114.
15. Adiels M, BorÅn J, Caslake MJ, Stewart P, Soro A, Westerbacka J, et al. Overproduction of VLDL1 driven by hyperglycemia is a dominant feature of diabetic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(8):1697-1703.
16. Berneis K, Rizzo M. LDL size: does it matter? *Swiss Med Wkly* 2004;134:720-724.
17. Siddiqi SA. VLDL exits from the endoplasmic reticulum in a specialized vesicle, the VLDL transport vesicle, in rat primary hepatocytes. *Biochem J* 2008;413(2):333-342.
18. Đerić M. Pathophysiology and clinical significance of atherogenic lipoprotein phenotype and small dense LDL particles. *Jugoslav Med Biochem* 2003;22:101-107.
19. Groen AK, Oude Elferink RP, Verkade HJ, Kuipers F. The ins and outs of reverse cholesterol transport. *Ann Med* 2004;36:135-145.
20. Assmann G, Gotto Jr AM. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III-8öIII-14.
21. Wang X, Rader DJ. Molecular regulation of macrophage reverse cholesterol transport. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22(4):368-372.
22. Brewer HB Jr. HDL metabolism and the role of HDL in the treatment of high-risk patients with cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2007;9(6): 486-492.
23. Oram JF, Vaughan AM. ATP-Binding cassette cholesterol transporters and cardiovascular disease. *Circ Res* 2006;99:1031-1043.
24. Barter PJ, Puranik R, Rye KA. New insights into the role of HDL as an anti-inflammatory agent in the prevention of cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2007;9(6):493-498.
25. Movva R, Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clin Chem* 2008;54:788-800.
26. Santos-Gallego CG, Ibanez B, Badimon JJ. HDL-cholesterol: Is it really good?: Differences between apoA-I and HDL. *Biochemical Pharmacology* 2008;76:443-452.