

Φυσιολογία και μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών

1. Η ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

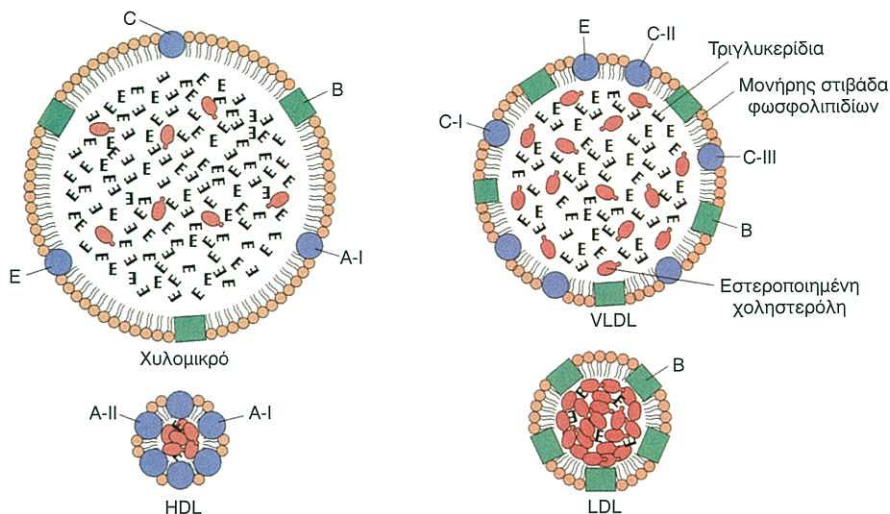
Οι λιποπρωτεΐνες είναι σφαιρικά μακρομοριακά συμπλέγματα λιπιδίων, αποτελούμενα κυρίως από ελεύθερη και εστεροποιημένη χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, φωσφολιπίδια και μια ομάδα πρωτεϊνών, τις αποπρωτεΐνες ή απολιποπρωτεΐνες (εικόνα 1.1).

Τα τριγλυκερίδια και οι εστέρες της χοληστερόλης, των οποίων τα μόρια έχουν πολικότητα και είναι υδρόφοβα, αποτελούν τον πυρήνα των λιποπρωτεϊνών. Τα αμφιπολικά μόρια των φωσφολιπιδίων, της ελεύθερης χοληστερόλης και των αποπρωτεϊνών σχηματίζουν το επιφανειακό στρώμα τους, το οποίο παρεμβάλλεται μεταξύ του πλάσματος και των υδρόφοβων συστατικών του πυρήνα.

Οι λιποπρωτεΐνες αποτελούν ομάδα ετερογενών σωματιδίων που διαφέρουν μεταξύ τους σε σύσταση, μέγεθος, πυκνότητα και λειτουργία. Με βάση τα φυσικά και χημικά χαρακτηριστικά τους έχουν χωριστεί σε πέντε επιμέρους ομάδες (πίνακας 1.1):

1. Χυλομικρά
2. Πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL)
3. Ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (IDL)
4. Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL)
5. Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL)

Α. ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ. Είναι το κύριο συστατικό των χυλομικρών και των VLDL σωματιδίων. Αποτελούν τη σταθερή σύνδεση τριών μορίων ελεύθερων λιπαρών οξέων με ένα μόριο γλυκερόλης. Μεταβολίζονται στο ήπαρ και στους περιφερικούς ιστούς, κυρίως στους μυς, προσφέροντας ενέργεια κατά την υδρολύσή τους. Τα μόρια τους είναι υδρόφοβα, γι' αυτό μεταφέρονται στον πυρήνα των λιποπρωτεϊνών. Τα τριγλυκερίδια μπορεί να μεταφέρονται από μια λιποπρωτεΐνη σε άλλη (π.χ μεταξύ VLDL και HDL με ανταλλαγή χοληστερινικών εστέρων), συνδεδεμένα πάντα με την πρωτεΐνη-μεταφορέα τους, η οποία είναι η μεταφέρουσα τους εστέρες χοληστερόλης πρωτεΐνη (Cholesterol Ester Transfer Protein-CETP).



Εικόνα 1.1. Απεικόνιση με το σχηματικό μοντέλο της σταγόνας λίπους της σύστασης των λιποπρωτεϊνών: χυλομικρών, πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (VLDL), χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) και της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL). Οι απολιποπρωτεΐνες (απορ) παρεμβάλλονται στη μονήρη εξωτερική στιβάδα των φωσφολιπιδίων και υποδεικνύονται με τα αρχικά τους κεφαλαία γράμματα στην αγγλική. Η ελεύθερη χοληστερόλη που βρίσκεται σχεδόν αποκλειστικά μέσα στη μονήρη εξωτερική στιβάδα των φωσφολιπιδίων δεν απεικονίζεται. Οι κύριες διαφορές μεταξύ των διαφόρων λιποπρωτεϊνών είναι: α. Το μέγεθος του πυρήνα που περιέχει το ουδέτερο λίπος (τριγλυκερίδια και εστεροποιημένη χοληστερόλη), β. Η σύνθεση του λίπους του πυρήνα και γ. Η σύνθεση των αποπρωτεϊνών στην εξωτερική στιβάδα. Τροποποιημένο από Oberman A, Kreisberg RA, Henkin T, eds; *Principles and Management of Lipid Disorders*, Baltimore:Williams & Wilkins;1992:82-105. [3]

Β. ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ. Είναι το μείζον λιπίδιο στην LDL και βασικό συστατικό της HDL. Χρησιμεύει ως κύριο δομικό συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών όλων των κυττάρων του οργανισμού, ως πρόδρομος ουσία για το σχηματισμό στεροειδών ορμονών από τα επινεφρίδια και τις γονάδες και ως πρώτη ύλη για τη σύνθεση των εκκρινόμενων από το ήπαρ χολικών οξέων. Η χοληστερόλη μεταφέρεται στις λιποπρωτεΐνες κυρίως με τη μορφή χοληστερινικών εστέρων, στον πυρήνα των σωματιδίων. Ένα μικρό ποσοστό μεταφέρεται ως ελεύθερη χοληστερόλη, στην επιφάνεια των λιποπρωτεϊνών. Οι εστέρες της χοληστερόλης που περιέχουν λινολεϊκό οξύ και σχηματίζονται με τη δράση του ενζύμου του πλάσματος λεκιθιν-χοληστερο-ακετυλο-τρανσφεράση (LCAT) αποτελούν την πλειονότητα των εστέρων της χοληστερόλης των λιποπρωτεϊνών.

Γ. ΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΑ. Σχηματίζουν σε πολύ μεγάλη αναλογία την επιφάνεια των λιποπρωτεϊνών, δημιουργώντας έτσι ένα διαχωριστικό επιφανειακό στρώμα που περικλείει τα υδρόφοβα συστατικά του πυρήνα. Η λεκιθίνη είναι το πιο ση-

Πίνακας 1.1. Χαρακτηριστικά λιποπρωτεϊνών.

Ιδιότητες	Χυλομικρά	VLDL	IDL	LDL	HDL
Πυκνότητα (g/ml)	<0.96	0.96-1.006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.063-1.210
Διάμετρος (nm)	75-1.000	25-75	20-30	20-38	4-10
Ηλεκτροφορητική κινητικότητα	εκκίνηση	προ-β(α2)	β	β	α1
Σύνθεση -προέλευση	έντερο	ήπαρ ή μετατροπή σε IDL	VLDL	IDL	ήπαρ, έντερο
Αποδόμηση	ήπαρ	μετατροπή	ήπαρ ή μετατροπή σε LDL	περιφέρεια και ήπαρ	ήπαρ
Λειτουργία	μεταφορά χοληστερόλης από το έντερο	ενδογενής μεταφορά τριγλυκεριδίων	ενδογενής μεταφορά τριγλυκεριδίων	μεταφορά χοληστερόλης στα κύτταρα	ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης
Ημιπερίοδος ζωής	1 ώρα	1-3 ώρες	1-3 ώρες	2-3 ημέρες	5-6 ημέρες
Κύριες αποπρωτεΐνες	B48, AI, AII, AIV, C, E	B100, C, E	B100,E	B100	AI, AII, AIV, C, D, E
Σύνθεση σε βάρος %					
A. Επιφάνεια	10	34	49	54	78
Μη εστεροποιημένη χολ.	2	5	8	8	5
Φωσφολιπίδια	6	20	22	24	23
Πρωτεΐνες	2	9	19	22	50
B. Πυρήνας	90	66	51	46	22
Εστεροποιημένη χολ.	6	11	29	36	17
Τριγλυκερίδια	84	55	22	10	5

μαντικό φωσφολιπίδιο των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος και χρησιμεύει ως δότης λινολείκου οξέος στη δημιουργία χοληστερινικών εστέρων.

Δ. ΑΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ. Είναι οι πρωτεΐνες της επιφάνειας των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων. Μερικές από αυτές παρέχουν δομική σταθερότητα στις λιποπρωτεΐνες, άλλες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό απομάκρυνσης των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων από την κυκλοφορία και άλλες συμμετέχουν ενεργά στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, δρώντας ως ενισχυτές ή αναστολείς ενζύμων του πλάσματος που συμμετέχουν ουσιαστικά στον μεταβολισμό αυτό. Οι μείζονες γνωστές αποπρωτεΐνες είναι 11 (πίνακας 1.2) και σχηματίζουν πέντε ομάδες, που ονομάστηκαν με τα γράμματα του λατινικού αλφάβητου.

Πίνακας 1.2. Χαρακτηριστικά αποπρωτεϊνών.

Αποπρωτεΐνη	Μοριακό βάρος daltons	Λιποπρωτεΐνη	Κύριες δράσεις
A-I	28.016	HDL, χυλομικρά	Δομική σταθερότητα HDL, ενεργοποιητής LCAT
A-II	17.414	HDL, χυλομικρά	Ενεργοποιητής ηπατικής τριγλυκεριδικής λιπάσης
A-IV	56.465	HDL, χυλομικρά	Ενεργοποιητής C-I I και LCAT, μεταφορά άλλων αποπρωτεϊνών μεταξύ HDL και χυλομικρών
(α)	400.000-800.000	Λιποπρωτεΐνη (α)	Επούλωση τραυμάτων, ανταγωνιστής πλασμινογόνου
B-48	246.000	Χυλομικρά	Σχηματισμός χυλομικρών
B-100	512.000	VLDL, IDL, LDL	Σχηματισμός VLDL, σύνδεση με τον LDL υποδοχέα των κυττάρων
C-I	6.630	όλες	Άγνωστη
C-II	8.900	όλες	Ενεργοποιητής λιποπρωτεϊνικής λιπάσης
C-III	8.800	όλες	Αναστολέας λιποπρωτεϊνικής λιπάσης
D	22.000	HDL	Ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης
E	34.145	όλες	Σύνδεση με τον LDL υποδοχέα των κυττάρων

I. Αποπρωτεΐνες Β

α. Β-48. Παράγεται μόνο στο λεπτό έντερο. Χρησιμεύει στο σχηματισμό των χυλομικρών, των οποίων αποτελεί το 48% του πρωτεϊνικού περιβλήματος.

β. Β-100. Β (Φ.Τ 80-120 mg/dl). Είναι η κύρια αποπρωτεΐνη των VLDL, IDL και LDL και αποτελεί το 30%, 60%, και 95% της πρωτεΐνης τους αντίστοιχα. Είναι η δεύτερη μεγαλύτερη σε μέγεθος αποπρωτεΐνη και συντίθεται κυρίως στο ήπαρ. Έχει περιοχές αμινοξέων που είναι πολύ υδρόφοβες και ταυτόχρονα πολύ ισχυρά λιποδεσμευτικές. Η περιοχή μεταξύ των αμινοξέων 3100-3600 (λείπει από την Β-48, η οποία έχει μόνο 2153 αμινοξέα) είναι δεσμευτική του LDL υποδοχέα των ηπατικών κυττάρων. Δε μεταφέρεται από μια λιποπρωτεΐνη σε άλλη ούτε επαναχρησιμοποιείται από τα ηπατικά κύτταρα, όπου αποδομείται στα συστατικά της.