

Metabolismus lipidů a lipoproteinů

Chylomikrony

Chylomikrony (částice velmi bohaté na triacylglyceroly) se tvoří v buňkách sliznice tenkého střeva vstřebáním tuku v potravě. Podmínkou sekrece chylomikrů z cisteren Golgiho aparátu enterocytů je přítomnost apolipoproteinu B₄₈ (=ApoB₄₈). Tento apolipoprotein obsahuje pouze 48 % peptidové molekuly jaterního apolipoproteinu, který je proto označován jako ApoB₁₀₀ (tedy 100% peptidového řetězce).

Po 12–14 hodinách lačnění už nejsou chylomikrony v krevní plazmě běžně přítomny. Jsou ihned hydrolyzovány při vstupu do krevního kapilárního řečiště působením endotelové lipoproteinové lipasy (LPL) za vzniku chylomikronových zbytků (chylomikronové remnanty). Během lipolytického působení těchto enzymů se uvolňují mastné kyseliny.

Některé složky chylomikronů (apoA-I, apoA-II, apoC a fosfolipidy) jsou přenášeny na částice HDL a jiné složky (apoE a cholesterolestery) jsou přenášeny z HDL na chylomikrony. Chylomikronové zbytky, obsahující apoB₄₈ a apoE jsou vychytávány svými receptory v játrech. Vznik těchto receptorů v buňkách jaterní tkáně je regulován množstvím cholesterolu a tuků v dietě. Jejich aktivita klesá s věkem. ApoE usnadňuje vychytávání chylomikronových zbytků, zatímco apo C-III tento proces brzdí. Fyziologický význam chylomikronů spočívá v dodávce mastných kyselin z potravy adipocytům a svalovým buňkám.

VLDL

Syntéza VLDL se děje v játrech a je intenzivnější u obézních jedinců. Je regulována částečně dietou a hormony a je bržděna vychytáváním chylomikronových zbytků v játrech. Působením lipoproteinové lipasy (LPL) umístěné na membráně endotelových kapilár, se za účasti apoC-II jako kofaktoru hydrolyzují triacylglyceroly nesené částicemi VLDL, aby byly k dispozici v příslušných buňkách jako zdroj energie nebo pro uložení ve formě zásobních triacylglycerolů. Při tomto procesu jsou některé složky z VLDL (apoE, apoC) přenášeny na HDL, zatímco apoB₁₀₀ zůstává na VLDL-zbytcích (VLDL-remnants neboli intermediární lipoproteinové částice = IDL). Konečným produktem katabolismu VLDL jsou LDL.

Za patologických stavů (u některých pacientů s těžkou hypertriacylglycerolemií) jsou VLDL odstraňovány z krevní plazmy bez přeměny na částice LDL. Játra produkují různé druhy VLDL-částic: Při dietě chudé na tuky jsou to částice o Sf 60–400, které jsou větší a neaterogenní; při stravě bohaté na tuky vznikají převážně malé denzní VLDL o Sf 12–60, které jsou naopak velmi aterogenní, tvoří se z nich malé denzní LDL-B.

Receptorem pro lipoproteinové „zbytky“ (VLDL remnants a chylomikronové remnanty) je tzv. protein příbuzný LDL-receptoru (=LDL receptor related protein). Specifický ligandem je Apo E *Lipoproteinová lipasa* (=LPL), která katalyzuje odštěpování mastných kyselin z triacylglycerolů v chylomikronech a VLDL je v povrchové části endotelových kapilár především v tukové tkáni a svalstvu, kde je nutná jednak pro tvorbu zásobních triacylglycerolů a pro utilizaci mastných kyselin jako zdroje energie. Aktivátorem je Apo CII. Insulin neovlivňuje přímo aktivitu LPL ale je třeba pro její udržení. Naproti tomu tzv. hormon-senzitivní lipasa (=HSL), která hydrolyzuje intracelulární triacylglyceroly (uvolněné mastné kyseliny se dostávají do krevní cirkulace a ve vazbě na albumin do jater), je ovlivňována insulinem přímo, a to ve smyslu inhibice. Glukagon naopak její aktivitu stimuluje. Tedy po jídle insulin podporuje ukládání mastných kyselin v adipocytech a naopak za hladovění dochází k jejich uvolňování do cirkulace a vychytávání v játrech a ve svaích.

LDL

LDL jsou hlavní částice, které přenášejí cholesterol v krevní plazmě. Největší část pochází z transformace VLDL, ale některé jsou syntetizovány přímo (zvláště u pacientů s familiární hypercholesterolemií). Hlavní bílkovinnou komponentou LDL je apoB₁₀₀. LDL mohou být katabolizovány různými typy buněk, a to jak *LDL-receptordependentním mechanismem*, tak *LDL-receptorindependentním mechanismem* („scavenger“ mechanismus).

Po vazbě na membránový receptor (jeho trvání je 5–7 minut) je částice LDL buňkou internalizována a rozložena. Vzniklý volný cholesterol inhibuje aktivitu 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-reduktasy, která je klíčovým enzymem pro syntézu (de novo) cholesterolu v buňce. Tímto způsobem je *řízena syntéza cholesterolu podle potřeb buněk*. LDL nezachycené receptory periferních buněk (asi jedna třetina) jsou katabolizovány



Metabolismus VLDL



LDL receptor

"zametacími" (=scavenger) buňkami. Tento způsob však není řízen potřebou buněk. Část LDL se též metabolizuje v játrech. Uvolněný cholesterol je buď katabolizován na žlučové kyseliny a vyloučen do žluče, nebo je znovu použit k syntéze lipoproteinů.

Oxidované LDL částice jsou „patologické“ částice, silně aterogenní, které vznikají oxidací konjugovaných dvojných vazeb v mastných kyselinách působením volných kyslíkových radikálů. Oxidace LDL pozitivně koreluje s obsahem polynenasycených mastných kyselin (PUFA) a naopak negativně s obsahem mononenasycených kyselin v lipoproteinových částicích, a dále s obsahem ubiquinol (=koenzym Q₁₀) a neesterifikovaným cholesterolem. Ubichinol inhibuje časně stadium oxidace LDL a je významný jako první antioxidant, které vychytává volné radikály. Dalšími látkami bránícími oxidaci LDL jsou flavan-3-oly, β-karoten (poslední ochrana). Neesterifikovaný cholesterol snižuje fluiditu povrchu částic a brzdí tak difúzi volných radikálů do nitra částice. Naopak urychlení oxidace působí Cu, Fe, Ni, Cd, dále nedostek Mg, ale i světlo.

Malé denzní LDL-B jsou snázeji oxidovatelné než *větší LDL-A*, které mají vyšší obsah antioxidantů. Oxidace LDL částic se pravděpodobně neděje v krevní plasmě, která obsahuje hodně antioxidantů i látky vážající kovové ionty potřebné k Fentonově reakci, ale ve stěně arterií, kde může dojít snadněji k oxidačnímu stresu. Oxidované LDL jsou vysoce aterogenní, protože nejsou vychytávány LDL-receptory, ale receptory „zametacích buněk“ a napomáhají tak ke vzniku pěnových buněk ateromových plátů. Časté stavy trvalí hyperglykemie vedoucí ke zvýšené tvorbě glykovaných proteinů (tedy i lipoproteinů) stimuluje oxidaci LDL. Vytvářejí se i pokročilé konečné produkty glykace (=AGE = Advanced Glycosylation End products), které tvoří křížové vazby (cross links) s LDL částicemi, které jsou pak snázeji oxidovatelné.

HDL

Částice HDL jsou syntetizovány v hepatocytech a enterocytech. Od svého vzniku procházejí několika stupni vývoje; Do krve se dostávají ve formě prekurzoru zvaného *nascentní HDL*. Tyto mají diskoidní tvar a sestávají pouze s dvojvrstvy fosfolipidů a Apo A I, Apo A II, Apo C a Apo E. Nascentní HDL jsou akceptory. neesterifikovaného cholesterolu, který pochází z buněčných membrán různých tkání nebo z povrchových struktur jiných krevních lipoproteinů. Na povrchu HDL částice je cholesterol esterifikován za katalýzy enzymu lecithin: cholesterol-acyltransferasy (LCAT). Aktivátorem je Apo A I, Apo C I a snad i Apo A-IV. Akumulací esterů cholesterolu se diskoidní částice přeměňuje na *sférickou* – *HDL₃*. Další akumulací esterů cholesterolu se *HDL₃* mění na *HDL₂*. V séru zdravých osob je poměr *HDL₃/HDL₂* 2: 1 až 3: 1. Částice HDL procházejí při interakci s lipoproteiny bohatými na triacylglyceroly cyklickou přeměnou: *HDL₃* je akumulací cholesterolesterů transformována na *HDL_{2a}*; ta se výměnou cholesterolesterů za triacylglyceroly mění na *HDL_{2b}*. Této výměny se účastní především částice VLDL a chylomikrony, které postupně přecházejí na částice remnantní (IDL a nebo chylomikronové zbytky). Výměna je zprostředkována specifickým proteinem: CETP (=Cholesterol-Ester-Transfer-Protein). Částice *HDL_{2b}* obohacené o triacylglyceroly jsou opět transformovány na *HDL₃* lipolýzou triacylglycerolů a fosfolipidů účinkem jaterní triacylglycerolové lipasy (=HTGL). Jako aktivátor přitom působí Apo A II.

Cholesterolestery ve VLDL a chylomikronových zbytcích se dostávají do jater dvojí cestou:

1. vychytáváním remnantních částic receptorem pro Apo B/E na hepatocytech
2. nepřímou cestou IDL, které podléhají v játrech další hydrolýze účinkem jaterní triacylglycerolové lipasy a mění se na LDL. Tyto jsou ze 2/3 vychytávány v játrech cestou LDL-receptorů; pouze 1/3 končí v periferních buňkách, kde jsou zachytávány LDL-receptory.

Kromě toho se předpokládá, že celé částice HDL mohou být vychytávány hepatocyty a degradovány, takže i touto cestou končí cholesterol z periferních tkání v játrech. Částice HDL tak hrají klíčovou úlohu v tzv. reverzním transportu cholesterolu, který umožňuje odstraňování přebytečného cholesterolu z periferních tkání a z lipoproteinů jiných tříd zpět do jater, které jsou jediným orgánem, který dovede cholesterol odbourávat (na žlučové kyseliny) a vylučovat cestou žluče z organismu. Zabrání se tak akumulaci cholesterolu v makrofázích ve stěně arterií. a zpomaluje se tak vývoj aterosklerózy.

Metabolické vztahy mezi HDL a triacylglyceroly.

Částice bohaté na triacylglyceroly (VLDL, ev. IDL, chylomikrony, chylomikronové zbytky, LDL-B) a lipoproteiny o vysoké hustotě (HDL) si vzájemně vyměňují své komponenty: Z HDL je transportován apolipoprotein E a C a estery cholesterolu; naopak část triacylglycerolů z VLDL (ev. dalších lipoproteinů bohatých na triacylglyceroly) je přenášena na HDL. Na tuto interakci má vliv LCAT a CETP; aktivita CETP je ovlivňována též koncentrací mastných kyselin uvolňovaných při lipolýze VLDL zejména za stavů vedoucích k hypertriacylglycerolemii. Zvýšená aktivita CETP vede ke snížení HDL-cholesterol. Tato zvýšená aktivita CETP byla prokázána např. u kuřáků nebo obézních pacientek, kde je pokles HDL-C typickým nálezem. Při zanechání kouření nebo při redukci nadváhy se aktivita CETP normalizuje. Nesporně rozhodujícím faktorem v regulaci esterifikace a remodelaci (přeměna *HDL_{2a} → HDL_{2b}*) HDL částic a tím i v regulaci hladin HDL-C je koncentrace triacylglycerolů v plasmě. Prvotní příčinou poklesu HDL-C u hypertriacylglycerolemie je pravděpodobně nejvíce hladina volných mastných kyselin (=VMK). Typickým příkladem je *metabolický syndrom X (Reaven)*: Insulinorezistence vede nejen k poruše vstupu glukosy do buněk ale též k poruše vstupu VMK do tukové tkáně. Zvýšená plasmatická koncentrace VMK pak k jejich zvýšenému vychytávání v játrech, kde jsou z nich tvořeny nové triacylglyceroly, které jsou pak inkorporovány do VLDL a vylučovány do cirkulace. V důsledku insulinorezistence (a tedy hyperinzulinemie) je inhibována aktivita LPL, což je další příčinou přetrvávající hypertriacylglycerolemie. Nejde však pouze o kvantitativní změnu v množství syntetizovaných VLDL, ale i o změnu kvality VLDL; místo „normálních“ VLDL o S_f 60–400, se tvoří atypické VLDL velmi bohaté na triacylglyceroly, které jsou navíc rezistentní k účinku LPL. Atypické VLDL jsou konvertovány na velmi aterogenní

denzní částice (=„small dense LDL“) za současného poklesu HDL-C. Vysoká koncentrace atypických VLDL velmi bohatých na triacylglyceroly vede ke zvýšené výměně triacylglycerolů za estery cholesterolu s HDL-částicemi účinkem CETP; to způsobuje postupnou depleci cholesterolu v částicích HDL.

Určitá část lipoproteinových částic (zvláště když jsou v plazmě zvýšeny nebo je-li jejich složení abnormální, kupř. následkem lipoperoxidace), jsou vychytávány tzv. „zametacími“ buňkami („scavenger cells“ tj. makrofágy a histiocyty RES) prostřednictvím zvláštních receptorů za vzniku pěnových buněk. Tento proces není regulován podle obsahu cholesterolu v buňkách a může být spojen se vznikem xantomu, s lymfadenopatií nebo s hepatosplenomegalií.

Odkazy

Související články

- Lipoproteiny

Zdroj

- MASOPUST, Jaroslav a Richard PRŮŠA, et al. *Patobiochemie metabolických drah* [online] . 2. vydání. Praha : vlastním nákladem, 2004. 208 s. Dostupné také z <<http://dotdiag.cz/page.php?cid=8>>.