



UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

Lipoproteiny osocza

mgr Rafał Świechowski

Lipidy

Heterogenna grupa związków chemicznych, do których zalicza się:

- **tłuszcze,**
- **woski,**
- **sterole,**
- **rozpuszczalne w tłuszczach witaminy (A, D, E, K),**
- **monoacyloglicerole, diacyloglicerole,**
- **fosfolipidy i wiele innych.**

Klasyfikacja lipidów

1. **Lipidy proste (estry kwasów tłuszczowych z różnymi alkoholami)**
 - a. **Tłuszcze właściwe – estry kwasów tłuszczowych z glicerolem**
 - ***tłuszcze nasycone**
 - ***tłuszcze nienasycone**
 - b. **Woski – estry kwasów tłuszczowych z długołańcuchowymi alkoholami monohydroksylowymi**

2. **Lipidy złożone (estry kwasów tłuszczowych zawierające prócz alkoholu inne grupy)**
 - a. **Fosfolipidy – dodatkowa reszta kwasu fosforowego**
 - b. **Glikolipidy – lipidy zawierające kwas tłuszczowy, sfingozyne i cukry**

3. **Prekursory i pochodne lipidów (należą do nich kwasy tłuszczowe, glicerol, steroidy, aldehydy tłuszczowe, witaminy rozpuszczalne w tłuszczach i niektóre hormony).**

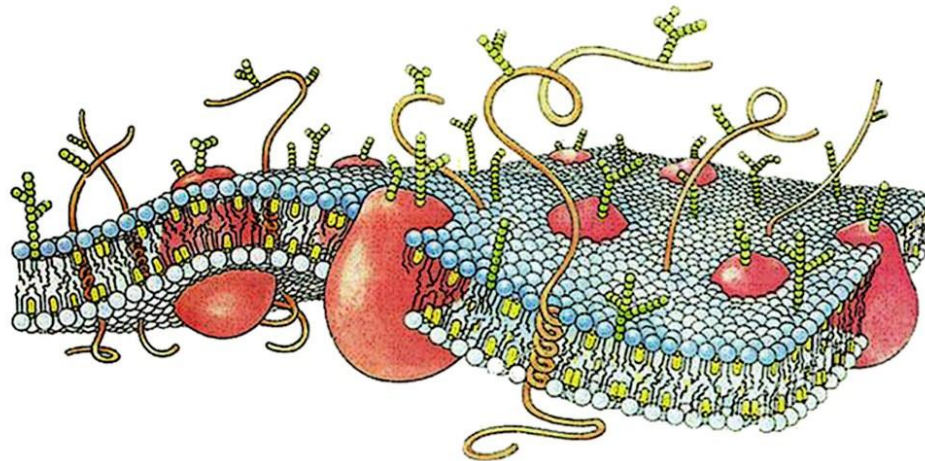
Dwie cechy wspólne wszystkich lipidów

**Nierozpuszczalność w wodzie i
rozpuszczalnikach polarnych**

**Rozpuszczalność w rozpuszczalnikach
niepolarnych**

Funkcje lipidów w organizmie człowieka

- Skoncentrowane źródło energii
- Izolacja termiczna
- Materiał zapasowy
- Funkcja budulcowa
- Izolatory elektryczne (rozprzestrzenianie się fal depolaryzacyjnych wzdłuż włókien mielinowych)



Lipidy osocza

5 głównych klas lipidów występujących w osoczu:

- 1. Triacyloglicerowe (triglicerydy) – estry glicerolu i długołańcuchowych, nasyconych i nienasyconych kwasów tłuszczowych (zawierają 45% kwasów tłuszczowych osocza)**
- 2. Fosfolipidy (35% kwasów tłuszczowych osocza)**
- 3. Estry cholesterolu (15% kwasów tłuszczowych)**
- 4. Wolny cholesterol**
- 5. Wolne kwasy tłuszczowe (WKT) – stanowią mniej niż 5% całkowitej ilości kwasów tłuszczowych w osoczu, ale są najbardziej aktywną frakcją lipidów osocza.**

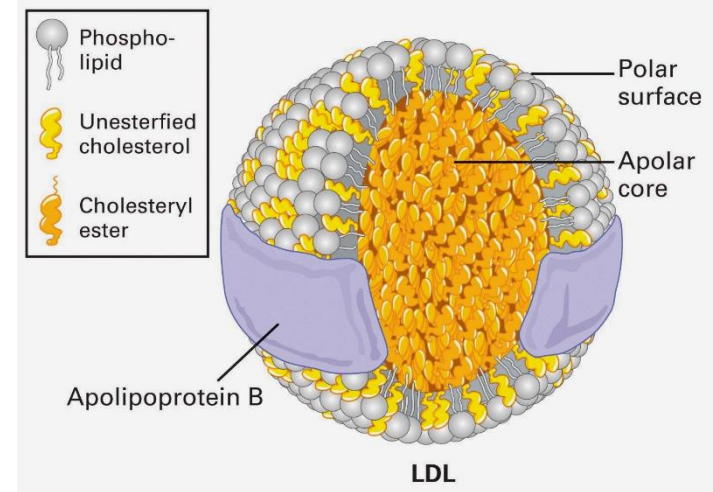
Lipoproteiny

Nierozpuszczalne w wodzie lipidy, aby mogły być transportowane w osoczu krwi muszą tworzyć kompleksy amfipatyczne z białkami

Budowa cząsteczki lipoproteiny

Jest to kompleks:

- hydrofobowego rdzenia lipidowego, który zawiera estry cholesterolu i triacyloglicerole
- oraz polarnej otoczki zawierającej fosfolipidy, wolny cholesterol i białka (apolipoproteiny) które odgrywają kluczową rolę w metabolizmie i transporcie lipidów.



http://1.bp.blogspot.com/-GVFuKkOX2zk/Uy1VdA_mPjI/AAAAAAAAABFQ/SM_PUQFMH-U/s1600/Estrutura+lipoproteina_ingles.jpg

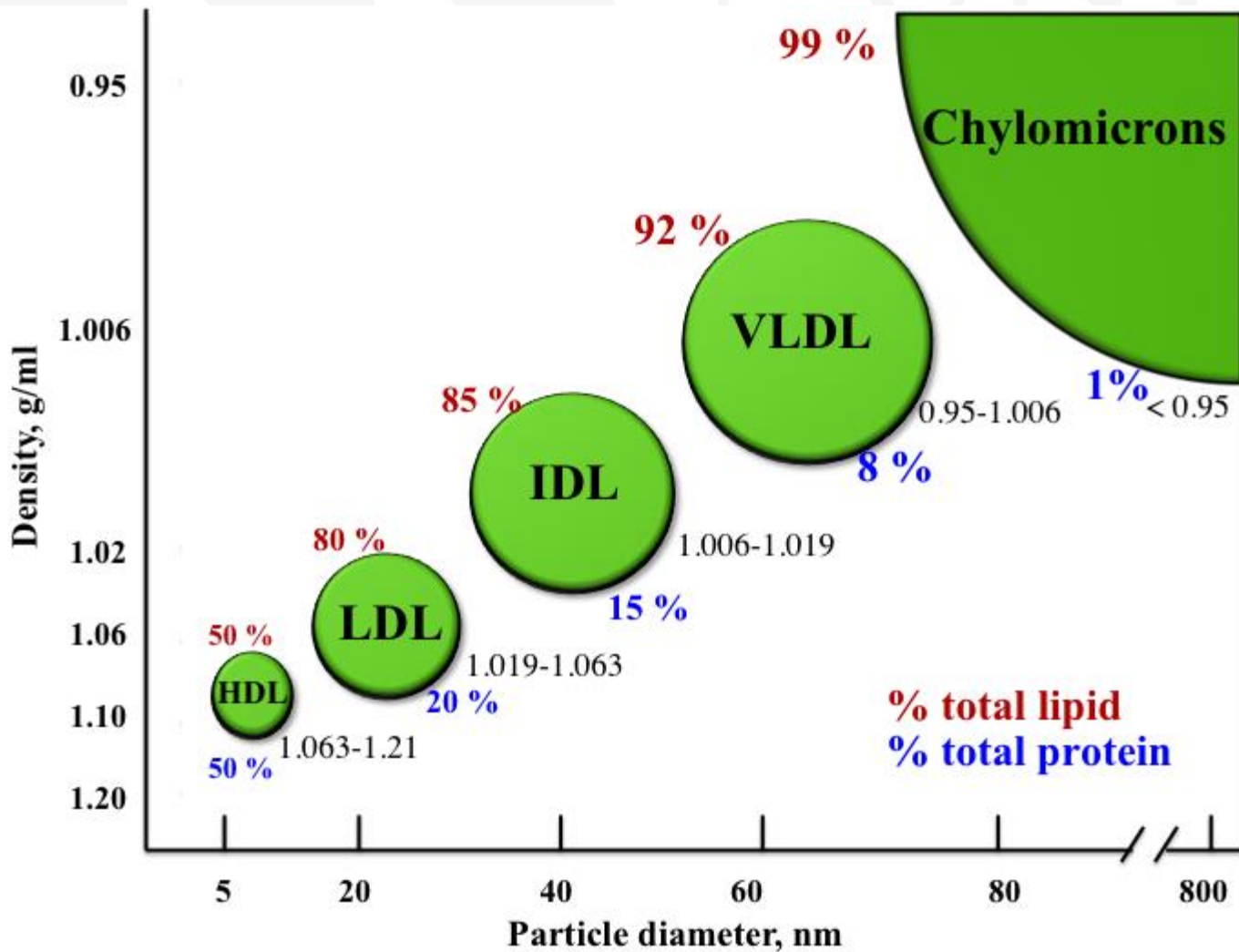
Klasyfikacja lipoprotein

Wyróżniamy 5 klas:

- **Chylomikrony**
- **VLDL** (lipoproteiny o bardzo małej gęstości, lub pre β -lipoproteiny)
- **IDL** (lipoproteiny o pośredniej gęstości)
- **LDL** (lipoproteiny o małej gęstości, lub β -lipoproteiny)
- **HDL** (lipoproteiny o dużej gęstości lub α -lipoproteiny)

Klasyfikacja lipoprotein

Klasa lipoprotein	Źródło	Średnica cząsteczki (nm)	Gęstość (g/ml)	Skład		Główne lipidy	Apoproteiny
				Białko (%)	Lipidy (%)		
Chylomikrony	Jelito	90-1000	<0,95	1 – 2	98 – 99	TG (86-94%)	A, B-48, C, E
VLDL	Wątroba	30-90	<1,006	5 - 10	90 – 95	TG (55-65%)	B-100, C, E
IDL	VLDL	25-35	1,006 – 1,019	15-20	85-80	TG, CHOL	B-100, C, E
LDL	VLDL	20-25	1,019 – 1,063	20-24	80-76	CHOL	B-100
HDL	Wątroba jelito, VLDL, chylomikrony	5-25	1,063 – 1,210	45-50	55-50	FOSFOLIPIDY, CHOL	A, C, D, E



http://4.bp.blogspot.com/-x8ePqXbiMIk/Uy1VcxkWk0l/AAAAAAAAABFY/3hkWG8EcJSU/s1600/Classes_lipoprote%25C3%25ADnas.png

Apolipoproteiny

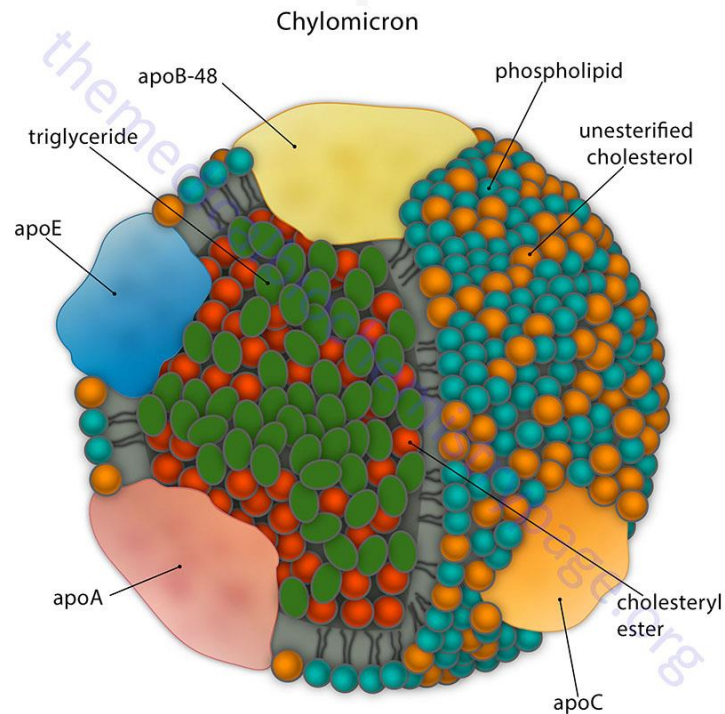
- **apo AI** – główna apolipoproteina HDL
- **Apo B48** – główna apolipoproteina chylomikronów, syntetyzowana w jelicie
- **Apo B100** – główna apolipoproteina LDL i VLDL, syntetyzowana w wątrobie
- **Apo CI, CII, CIII** – przenoszone pomiędzy różnymi lipoproteinami
- **Apo E** – bogata w argininę, obecna na VLDL, HDL, chylomikronach.

Funkcje apolipoprotein

- 1. Inhibitory enzymów**
 - a. Apo AII – inhibitor acylotransferazy lecytyna:cholesterol (LCAT)
 - b. Apo CIII – inhibitor lipazy lipoproteinowej (LPL)
- 2. Kofaktory dla enzymów**
 - a. Apo AI – kofaktor LCAT
 - b. Apo CII – kofaktor LPL
 - c. APO CI, CIII, E, AIV – aktywator LCAT
- 3. Stabilizatory cząsteczki**
 - a. ApoB48, ApoB100
- 4. Ligandy dla receptorów lipoprotein w tkankach**
 - a. Apo AI – ligand dla receptorów HDL
 - b. Apo E – ligand dla receptora remnantów
 - c. Apo B100, apo E – ligand dla receptora LDL

Chylomikrony

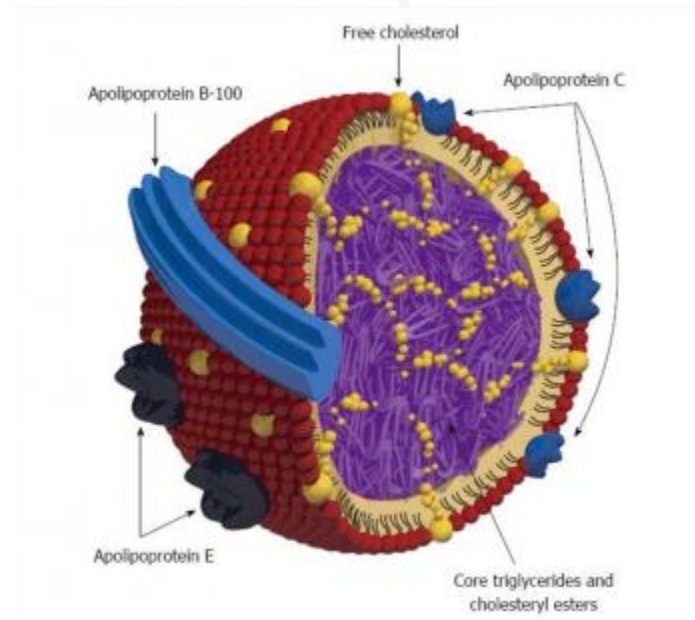
- Pierwotne lipoproteiny
- Syntetyzowane przez enterocyty, w układzie odprowadzającym chłonkę z jelita
- Biorą udział w transporcie egzogennych lipidów z jelita do większości tkanek



<https://themedicalbiochemistrypage.org/images/chylomicron.jpg>

VLDL

- Zaliczane do pierwotnych lipoprotein
- Wytwarzane przez hepatocyty z lipidów endogennych
- Transport lipidów z wątroby do tkanek pozawątrobowych



https://www.docsoption.com/wp-content/uploads/2017/05/VLDL-e1485712141880_nfoq3.png

Regulacja VLDL

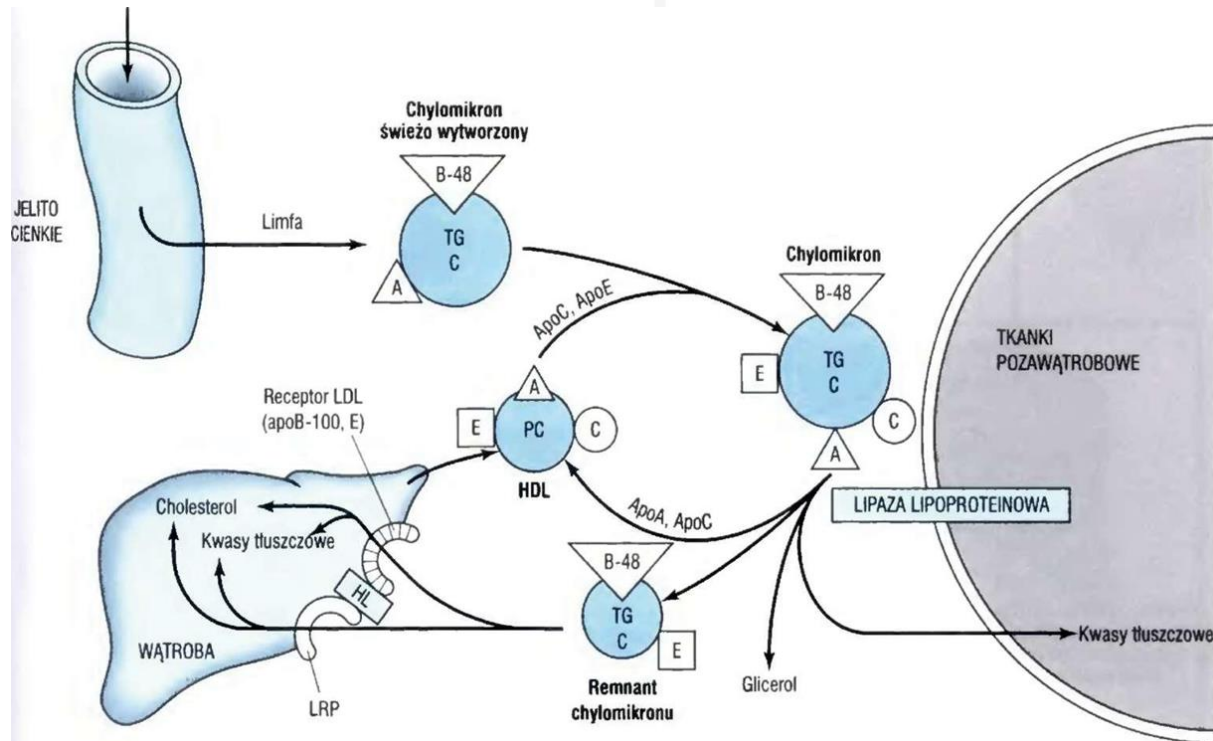
Do czynników pobudzających wydzielanie VLDL zaliczamy:

- Stan sytości
- Dietę bogatą w węglowodany
- Wysokie stężenia WKT podczas głodzenia
- Spożywanie etanolu
- Wysokie stężenia insuliny, przy niskich stężeniach glukagonu

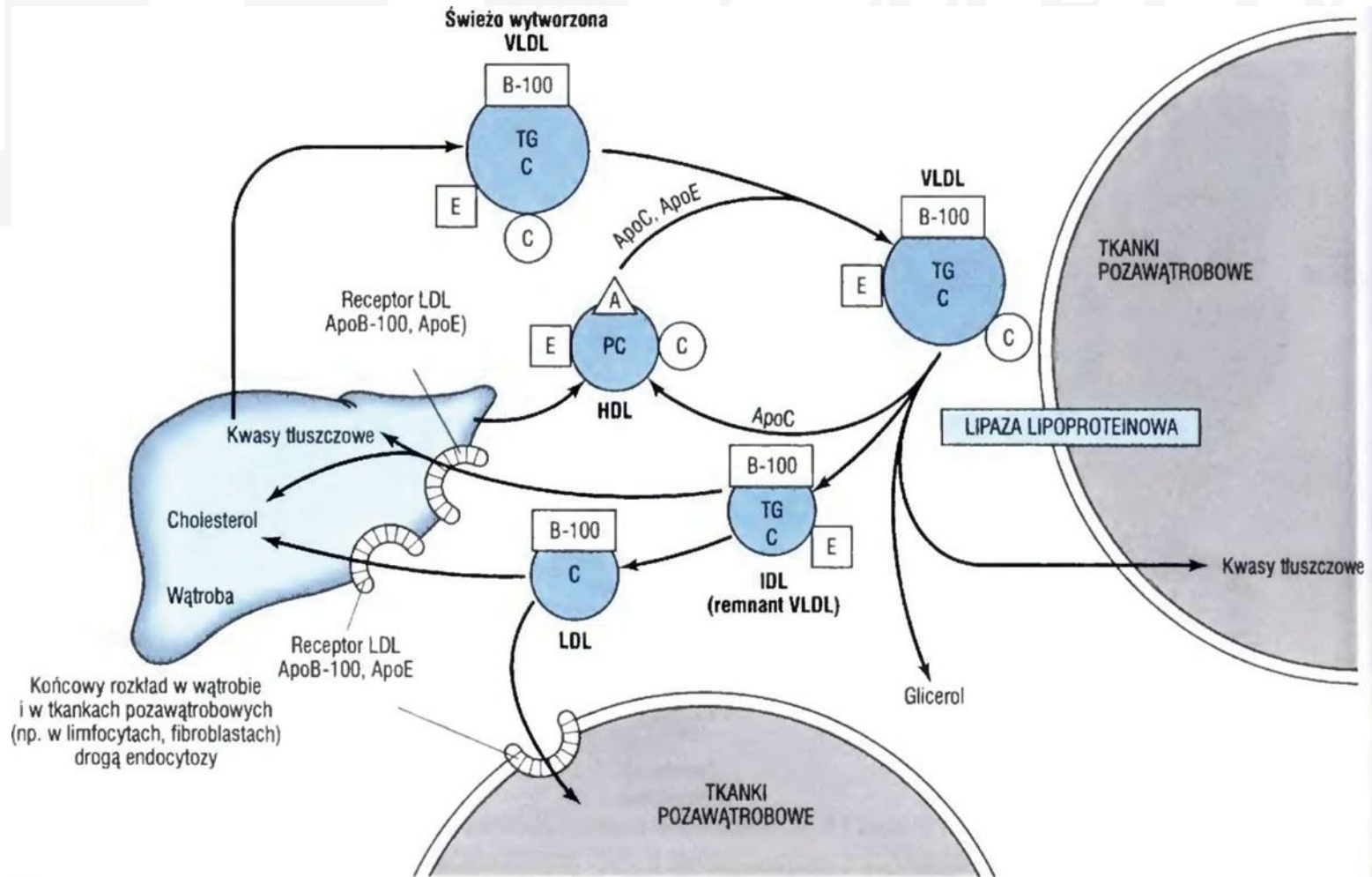
Metaboliczne losy chylomikronu

Chylomikrony po dostaniu się do układu krążenia posiadają apolipoproteinę B48 oraz apoA.

W układzie krążenia dochodzi do przyłączenia apo C i E, dostarczonych przez HDL oraz ustraty apo AI i AII na rzecz HDL.



Metabolizm VLDL



Enzymy biorące udział w metabolizmie lipoprotein pierwotnych

Lipaza lipoproteinowa (LPL)

Synteza: komórki tłuszczowe

Występowanie: śródbłonek naczyń włosowatych tkanki mięśniowej, tłuszczowej, płucnej. Również tkanka mięśnia sercowego oraz gruczoł sutkowy w czasie laktacji. W krwi występuje po podaniu heparyny

Aktywatory: Fosfolipidy i apo CII

Inhibitory: apo AI i apo CIII

Funkcja: stopniowa hydroliza triacylogliceroli do wolnych kwasów tłuszczowych oraz glicerolu

Lipaza wątrobowa

Występowanie: powierzchnia zatokowa komórek wątroby

Aktywator: apoAII

Rola: usuwanie triacylogliceroli z resztkowych chylomikronów oraz hydrolizowanie triacylogliceroli i fosfolipidów zawartych w HDL, co prowadzi do powstania populacji cząsteczek HDL o mniejszych rozmiarach.

Metabolizm lipoprotein pierwotnych cd

Większość uwolnionych monoacylogliceroli i WKT z chylomikronów i VLDL jest pobierana przez tkankę mięśniową oraz tkankę mięśnia sercowego w celach energetycznych lub powtórnie estryfikowana do TG i magazynowana w tkance tłuszczowej.

Niewielka ilość WKT wraca do krwiobiegu gdzie związana jest z albuminą

W wyniku działania LPL lipoproteiny pierwotne zostają przekształcone w remnanty resztkowe.



Metabolizm lipoprotein pierwotnych w wątrobie

Wychwytywanie remnantów lipoprotein przez hepatocyty przy udziale odpowiednich receptorów:

- Remanty chylomikronów wychwytywane przy udziale receptora swoistego dla apo E
- IDL wychwytywane przy udziale receptora LDL (wiążących apoB100 i apoE)

Przenikanie do hepatocytów na drodze endocytozy i metabolizm estrów cholesterolu i triacylogliceroli zawartych w remnantach

LDL

- Większość powstaje z VLDL, niewielka ilość bezpośrednio w wątrobie
- Transportują cholesterol i jego estry do tkanek poza wątrobowych w celu ich regeneracji
- Zawierają większość cholesterolu osoczowego
- Zawiera apoB-100



<https://i0.wp.com/www.jestesmyfajni.pl/wp-content/uploads/2016/01/LDL-HDL-z%C5%82y-i-dobry-cholesterol.gif?resize=500%2C171>

Receptor LDL (apo B-100, E)

Receptor ten występuje w wątrobie i w wielu innych tkankach. Jest swoisty dla apoB-100, która zawiera ligand dla tego receptora. Nie jest swoisty dla apoB-48.

Defekty tego receptora stwierdza się w rodzinnej hipercholesterolemii.

LDL skład

Składnikami lipoprotein LDL są:

- 38% cholesterol zestryfikowany**
- 22% fosfolipidy**
- 22% apolipoproteina apoB100**
- 10% triglicerydy**
- 8% cholesterol wolny**

Fenotypy LDL

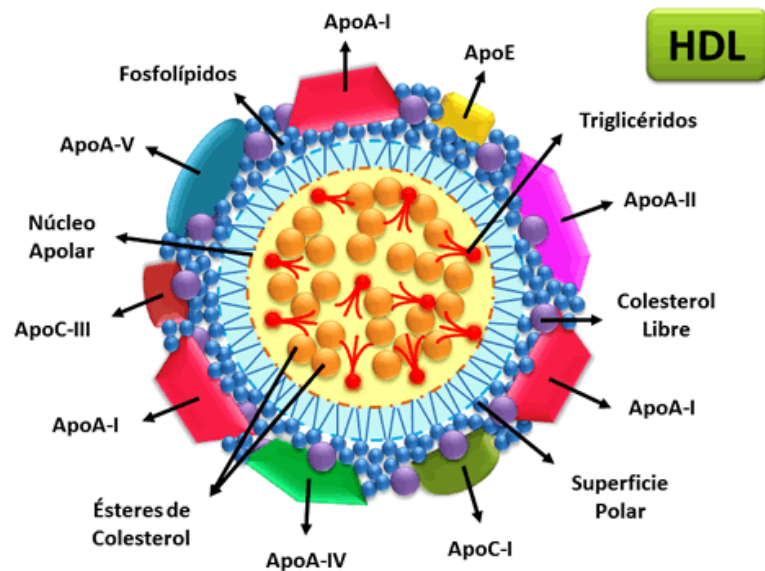
Fenotyp A – duże lekkie LDL, dominuje u ludzi z niezaburzonym metabolizmem lipidowym.

Fenotyp B – małe, gęste cząsteczki. Dominuje u osób z otyłością, cukrzycą typu II i zespołem metabolicznym

Fenotyp B wiąże się z podwyższonym stężeniem lipoprotein bogatych w TG oraz obniżonym stężeniem cholesterolu we frakcji HDL

HDL

- **Cząsteczka o wysokiej gęstości składająca się w 50 procentach z białek, a w 50% z lipidów.**
- **Syntetyzowana zarówno w wątrobie jak i w jelicie.**
- **Forma jelitowa zawiera jedynie apoA. ApoE i apoC otrzymuje po dostaniu się do krwiobiegu**



<http://poskromic-hashimoto.blog.pl/wp-content/blogs.dir/1896194/files/ph/hdl.png>

Rola HDL

UNIWE
MEDYCY

Magazyn apoC i apoE potrzebnych w metabolizmie chylomikronów i VLDL

Transport zwrotny cholesterolu z tkanek obwodowych bezpośrednio do wątroby lub poprzez resztkowe chylomikrony i VLDL.

LCAT

- **Acylotransferaza lecytyna:cholesterol** syntetyzowana jest w wątrobie, substratem dla tego enzymu jest cholesterol
- Katalizuje reakcję estryfikacji cholesterolu, odpowiedzialna za powstawanie większości estrów cholesterolu

Aktywatory: apoAI, apoCI i apoE

Inhibitor: apoAII

Powierzchniowy fosfolipid oraz wolny cholesterol zostają przekształcone w estry cholesterolu oraz lizolecytynę. Niepolarne estry przechodzą do rdzenia cząsteczki, a lizolecytyna przenoszona jest na albuminę. Powstaje hydrofobowy rdzeń, z polarną warstwą lipidów i apoprotein.

Układ LCAT uczestniczy w usuwaniu nadmiaru niezestryfikowanego cholesterolu z lipoprotein i tkanek. Odpowiada za odwrócony transport cholesterolu.

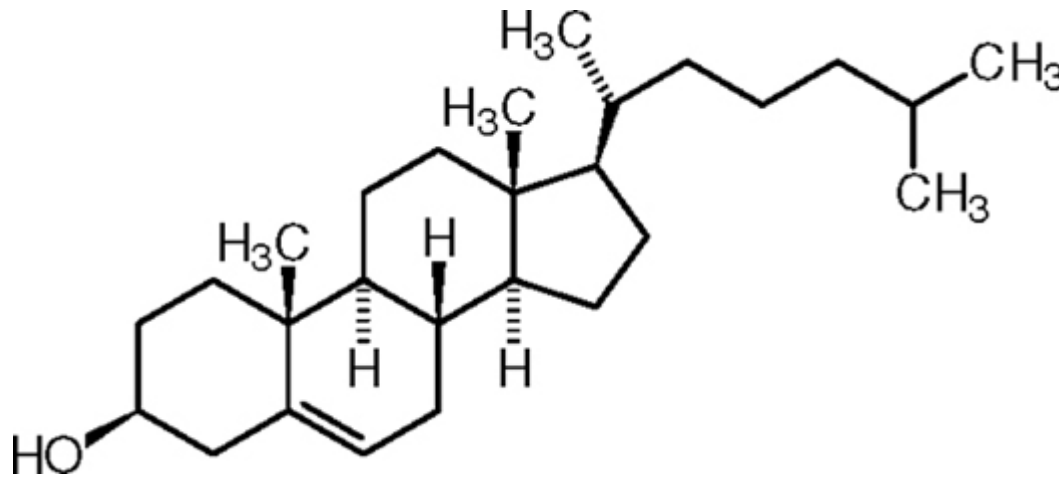
Receptor SR-B1

Receptor o podwójnej roli w metabolizmie HDL:

- **W wątrobie i tkankach steroidogennych wiąże HDL za pośrednictwem apoA1, a ester cholesterolu jest selektywnie dostarczany do komórek wątroby**
- **Pośredniczy w przejmowaniu cholesterolu z komórki na HDL, która następnie transportuje go do wątroby w celu wydalenia z żółcią (odwrotny transport cholesterolu)**

Synteza Cholesterolu

- Cholesterol syntetyzowany jest praktycznie we wszystkich komórkach organizmu. Wątroba odpowiada za syntezę 10% całej puli, kolejne 10% pochodzi z syntezy w jelitach.
- W drodze syntezy powstaje tylko połowa puli całkowitej cholesterolu, druga połowa pochodzi z diety.



5 etapów biosyntezy cholesterolu

1. **Synteza mewalonianu z acetylo-CoA**
2. **Utworzenie jednostki izoprenoidowej z mewalonianu**
3. **Kondensacja sześciu jednostek izoprenoidowych z utworzeniem skwalenu**
4. **Cyklizacja skwalenu do macierzystego steroidu (lanosterolu).**
5. **Uwotnienie cholesterolu**

Synteza mewalonianu

1. Kondensacja dwóch cząsteczek acetylo-CoA
2. Acetyloacetylo-CoA kondensuje z kolejną cząsteczką acetylo-CoA w reakcji katalizowanej przez syntazę HMG-CoA tworząc HMG-CoA
3. Redukcja HMG-CoA do mewalonianu przez NADPH w reakcji katalizowanej przez reduktazę HMG-CoA

Etap reduktazy jest głównym momentem ograniczającym szybkość biosyntezy cholesterolu!

Reduktaza HMG-CoA



Zwrotne hamowanie mewalonianem
Zwrotne hamowanie cholesterolem
Glukagon
Glikortykoidy
Zwiększenie podaży cholesterolu w diecie
Statyny



insulina
hormony tarczycy

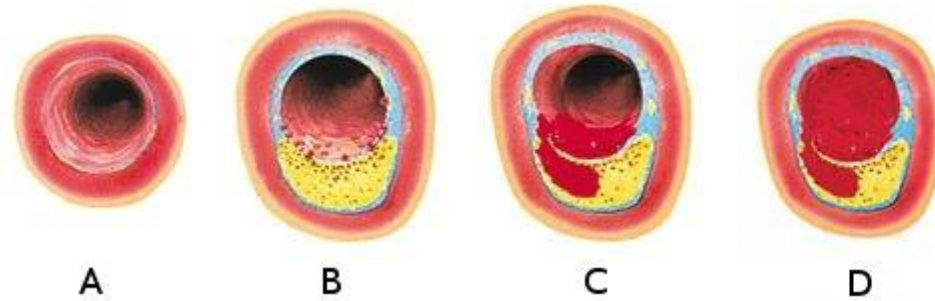
Wydalanie cholesterolu

- Z tkanek cholesterol jest usuwany przy udziale HDL w transporcie zrotnym do wątroby.
- **Dziennie wydalamy około 1 grama cholesterolu, połowa tej wartości wydalana jest w kale po przekształceniu w kwasy żółciowe.**
- **Druga część wydalana jest w postaci niezmięnionej**

W zaawansowanej miażdżycy w tętnicach może być nawet do 1kg odłożonego cholesterolu. Jego usunięcie (po 1 gramie dziennie) wymaga więc minimum 3 lat czasu.

Miażdżyca

Miażdżyca to choroba tętnic, prowadząca do zwężenia ich światła. Przyczyną zwężenia jest blaszka miażdżycowa zbudowana głównie z cholesterolu, która wyrasta ze ściany tętnicy, doprowadzając do zmniejszenia przepływu krwi skutkującego niedotlenieniem narządów.

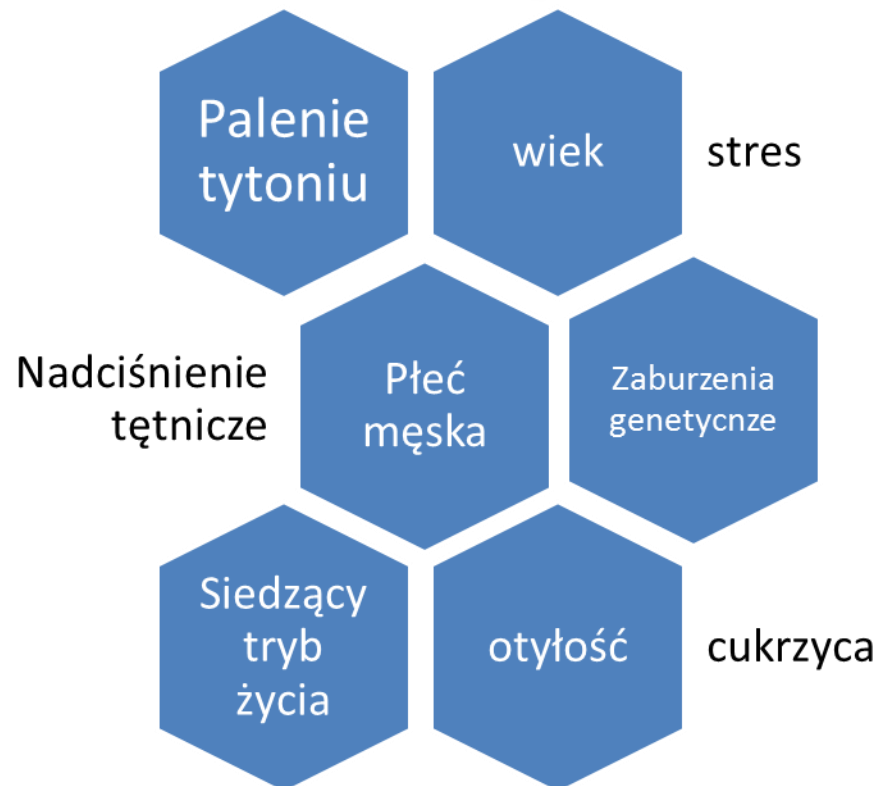


https://adst.mp.pl/img/articles/miazdzyca/___Ryc1_2.jpg

Czynniki ryzyka

Bezpośrednie:

- **Podwyższony poziom cholesterolu we frakcji LDL, VLDL**
- **Podwyższony poziom triacylogliceroli**
- **Obniżony poziom HDL**



Patogeneza

1. **Uszkodzenia powierzchni śródbłónka**
2. **Lipoproteiny LDL gromadzą się w przestrzeni podśródbłónkowej**
3. **Utlenianie cząsteczek LDL przez wolne rodniki**
4. **Przyleganie monocytów krwi (oraz innych leukocytów) do śródbłónka, po którym następuje ich migracja do błony wewnętrznej i transformacja w makrofagi i komórki piankowe.**
5. **Akumulacja płytek krwi**
6. **Uwalnianie przez aktywowane płytki, makrofagi lub komórki naczyń czynników powodujących migrację komórek mięśni gładkich z błony środkowej do błony wewnętrznej.**
7. **Proliferacja komórek mięśniowych gładkich w błonie wewnętrznej i produkcja macierzy pozakomórkowej, co prowadzi do odkładania kolagenu i proteoglikanów.**
8. **Rozrost blaszki miażdżycowej i stopniowe zamykanie światła tętnic**

Profil lipidowy (lipidogram)

cholesterol całkowity

poniżej 190 mg/dl (5,0 mmol/l)

HDL cholesterol

**powyżej 40 mg/dl (1,0 mmol/l) u mężczyzn
powyżej 46 mg/d (1,2 mmol/l) u kobiet**

LDL cholesterol

poniżej 115 mg/dl (3,0 mmol/l)

TG triglicerydy

poniżej 150 mg/dl (1,7 mmol/l)

Osoba z grupy ryzyka:

Cholesterol całkowity: poniżej 175 mg/dl lub 4,5 mmol/l

LDL: poniżej 100 mg/dl lub 2,5 mmol/l

Leki stosowane w zaburzeniach lipidowych

Żywnice jonowymiennie:

- ✓ Wiążą kwasy żółciowe w jelicie i nasilają ich wydalanie z kałem poprzez zmniejszenie ich zwrotnego wchłaniania
- ✓ Zmniejszenie puli kwasów żółciowych nasila ich biosyntezę z cholesterolu co prowadzi do zmniejszenia puli cholesterolu i zwiększeniem liczby receptorów LDL na hepatocytach. → **wzrost wychwytu LDL z krążenia i obniżenie jego stężenia**
- ✓ Nieznacznie zwiększają stężenie HDL
- ✓ Zwiększenie biosyntezy VLDL i niewielki wzrost stęż TG

Nie należy stosować w przypadkach znacznej hipertriglicerydemi >500 mg/dl

Leki stosowane w zaburzeniach lipidowych

Działania niepożądane

- Zwiększenie aminotransferaz wątrobowych
- Zwiększenie fosfatazy alkalicznej
- Nudności, zaparcia, wzdęcia

Przykładowe preparaty:

Kolestyramina, Kolestipol

Leki stosowane w zaburzeniach lipidowych

Statyny:

- ✓ Inhibitory reduktazy HMG-CoA, blokują syntezę cholesterolu na pierwszym etapie co powoduje zmniejszenie jego puli w komórkach → **zwiększenie ekspresji receptorów LDL**
- ✓ Zmniejszenie stężenia LDL o 20-40%, wzrost HDL o 5-15% i spadek TG o 10-20%
- ✓ Stosowane w leczeniu hipercholesterolemii, hiperlipidemii mieszanej
- ✓ Stosowane u chorych po zawale i po zabiegach na naczyniach wieńcowych

Przykładowe preparaty:

Simwastatyna, Fluwastatyna

Leki stosowane w zaburzeniach lipidowych

Działania niepożądane:

- Zaburzenia układu pokarmowego
- Duże dawki działają toksycznie na wątrobę i mięśnie

Leki stosowane w zaburzeniach lipidowych

Fibraty:

- ✓ Zmniejszenie stężenia TG w osoczu poprzez **aktywację LPL co powoduje spadek stężenia frakcji VLDL. Hamowanie wytwarzania apoB prowadzi do obniżenia wydzielania VLDL**
- ✓ Zmniejszenie frakcji LDL poprzez nieznaczne zmniejszenie aktywności reduktazy HMG-CoA
- ✓ Zwiększenie HDL poprzez pobudzanie wytwarzania apolipoprotein A
- ✓ Stosowane w leczeniu hipertriglicerydemii, hiperlipidemii mieszanej

Leki stosowane w zaburzeniach lipidowych

Działania niepożądane:

- Zaburzenia jelitowe
- Zmiany skórne
- Zaburzenia potencji
- Zapalenie mięśni
- Wypadanie włosów

W czasie terapii należy monitorować stężenie aminotransferaz wątrobowych i mocznika.

Przykładowe preparaty:

Bezafibrat, fenofibrat, etofibrat

Leki stosowane w zaburzeniach lipidowych

Kwas nikotynowy:

- ✓ **Hamowanie lipolizy w tkance tłuszczowej przez co mniej wolnych kwasów tłuszczowych napływa do wątroby i ulega estryfikacji z cholesterolem**
- ✓ **Działanie hipolipemiczne dopiero po stosowaniu wysokich dawek**