

Lipoprotein metabolism

LIPIDI

Uloga lipida

1. Najveći energetski depo u organizmu (TG)
2. Strukturna
3. Sintetska – hormoni i lokalni medijatori
4. Apsorbcija liposolubilnih vitamina
5. Sinteza žučnih kiselina

Porijeklo lipida – egzogeno i endogeno.

Apsorbcija u 3 faze: intraluminalna, celularna i transportna

Apsorpcija holesterola se iz lumena GIT-a odvija kontrolisanom difuzijom.

Postoji način kojim se uklanja višak ili neželjeni holesterol, kao i steroli biljaka iz enterocita. Transport sterola iz enterocita u lumen GIT-a, je vezan za proizvod gena koji kodira ATP vezujuću kasetu (ABC) familiju proteina, ABC1, ABCG5, i ABCG8. Ovi proteini sprežu hidrolizu ATP-a sa transportom neželjenog ili viška holesterola nazad u lumen GIT-a.

Holesterol ne može da se metaboliše do CO_2 i H_2O , zbog čega iz organizma elimiše u obliku žučnih soli ili nereapsorbovanih sterola.

Kod povećane ekspresija ABC proteina, povećano je uklanjanje holesterola iz enterocita u lumen GIT-a.

Kod deficita ABC proteina (fitosterolemija, retko, autozomalno recesivno obolenje) holesterol i fitosteroli se nagomilavaju u enterocitima. Posledica je povećan nivo holesterola u cirkulaciji.

Holesterol je najznačajniji predstavnik grupe jedinjenja označenih kao *steroidi*; u osnovi se radi o derivatima *perhidrociklopentanofenantrena*, jedinjenja sačinjenog od četiri prstena.

- Holesterol imati **gradivnu ulogu** (ima važnu ulogu u održavanju odgovarajuće fluidnosti membrane), a služi i kao ishodno jedinjenje za **sintezu** steroidnih hormona i žučnih kiselina.
- Esterifikovani holesterol se nalazi u sastavu lipoproteinskih čestica i lipidnih kapljica u citosolu ćelija
- Konačno, poremećaji u metabolizmu holesterola imaju značajnu ulogu u nastanku kardiovaskulnog oboljenja.

Holesterol potiče iz ishrane ali i iz sinteze u organizmu

Hranom se prosečno unese oko 1 g holesterola/dan.
(apsorpcija je relativno niska, oko 30% do max 60%).

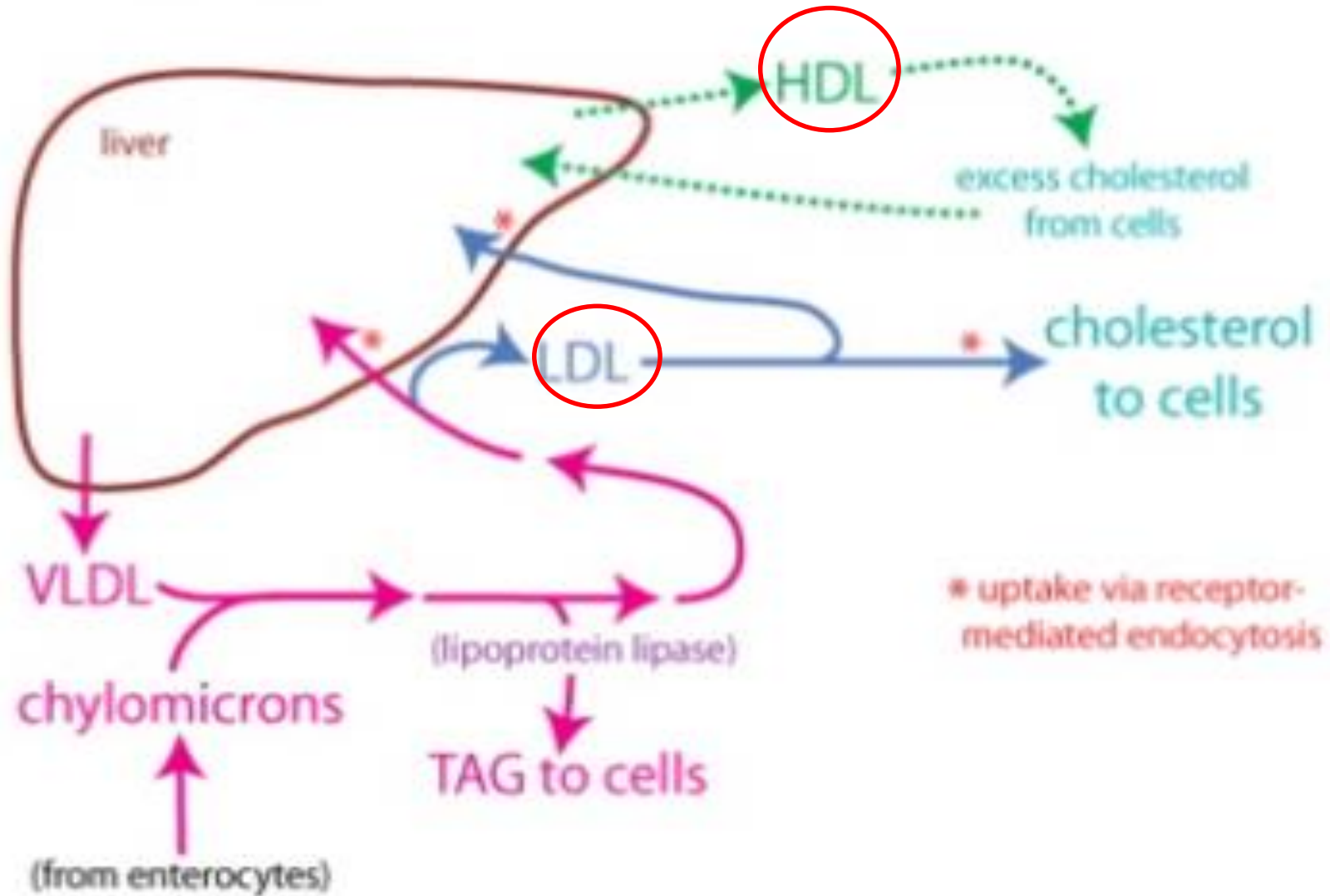
- U samom organizmu se sintetise 0,4-1,2 g (dnevne potrebe 1-1,5 g) prevashodno u jetri, a u izvesnom stepenu u kori nadbubrega, polnim žlezdama, crevu i placenti.

Sve ćelije koje imaju jedro mogu da sintetišu holesterol ali se on najvećim delom (50%) stvara u jetri.

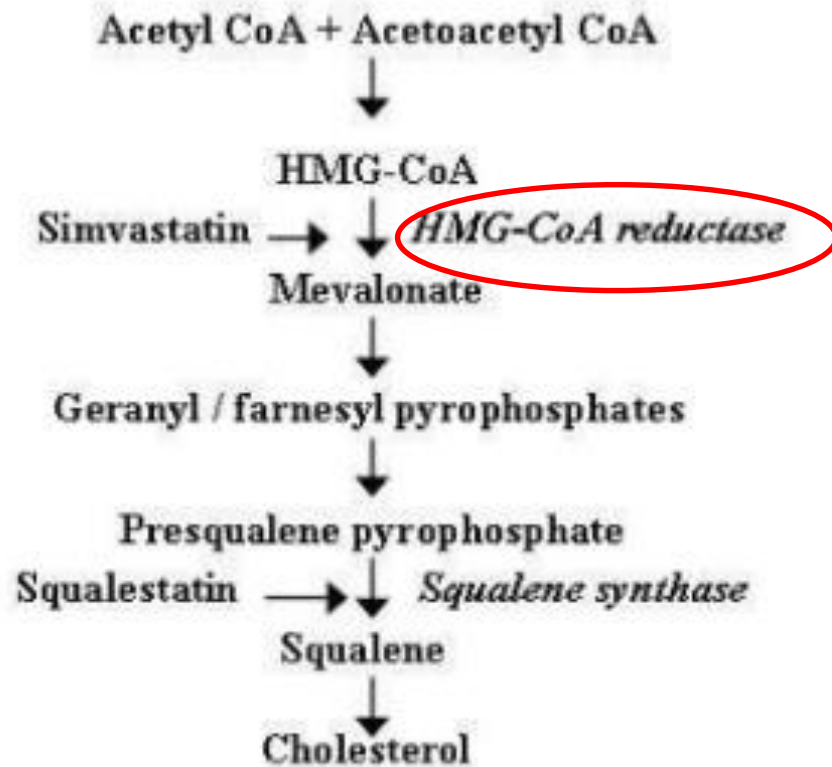
Tkiva u kojima se sintetišu steroidni hormoni (kora nadbubrega, žuto telo) takođe imaju veliki obim sinteze holesterola.

Najveći deo holesterola u organizmu (oko 140g ukupnog holesterola) je neesterifikovan a manji deo je esterifikovan i čini rezervu u vidu kapljica u citoplazmi.

REVERZNI TRANSPORT HOLESTROLA



Cholesterol biosynthesis



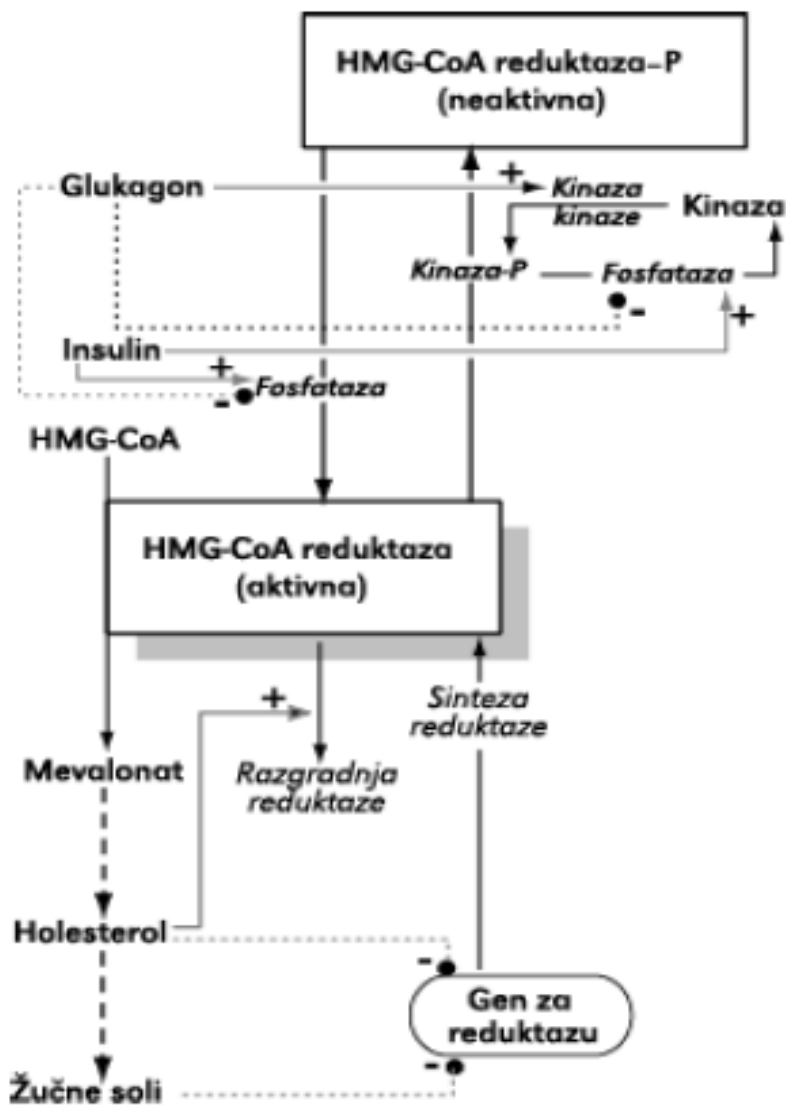
Holesterol je ishodno jedinjenje za sintezu:

Žučnih kiselina

Vitamina D3

Steroidnih hormona

Kontrola HMG-CoA reduktaze



➤ **Kratkoročna kontrola:**

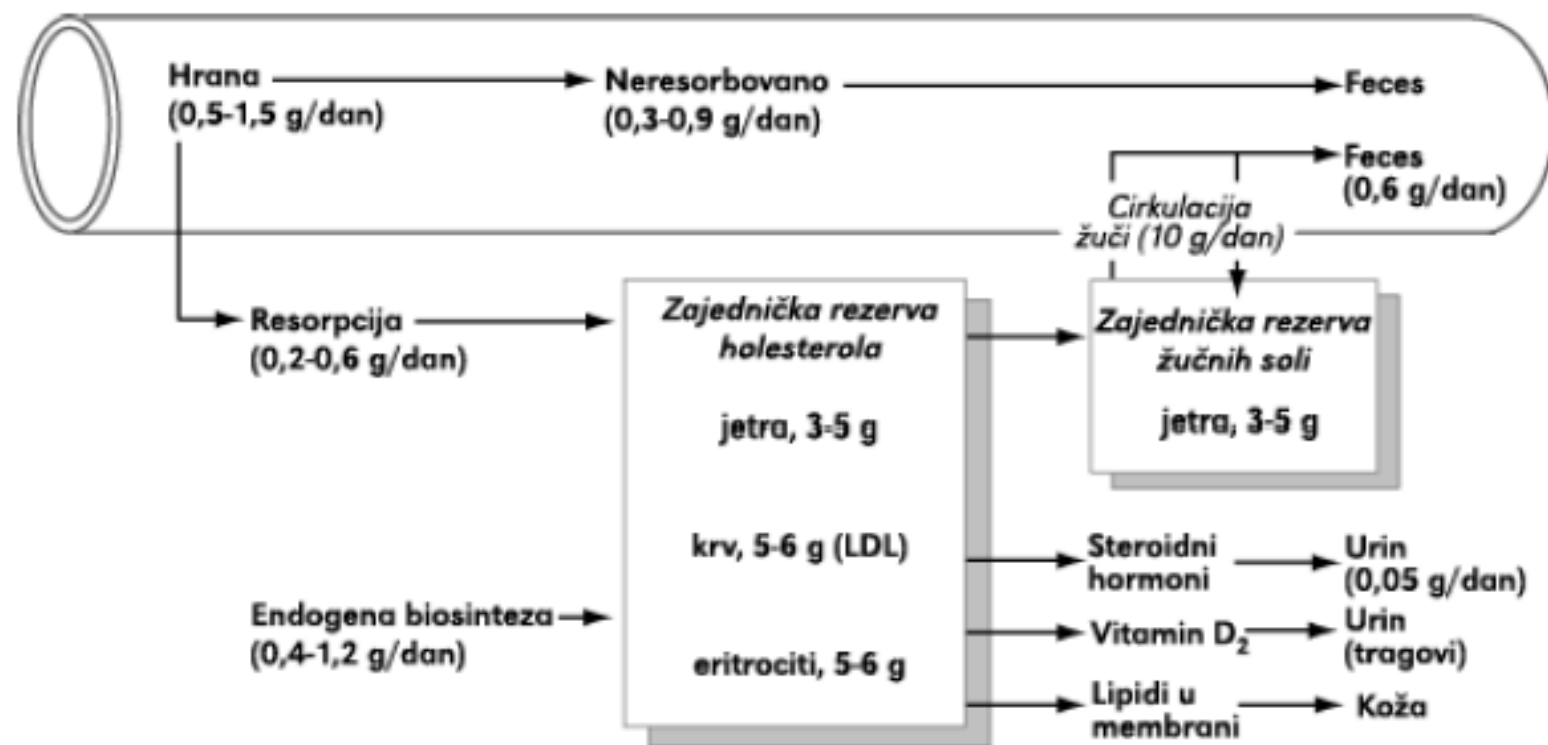
- Alosterni efektori (AMP - inhibitor, ATP - aktivator)
- **Kovalentna modifikacija** (enzim je aktivan u nefosforilisanom obliku).

➤ **Dugoročna kontrola:**

- promene u obimu sinteze HMG-CoA reduktaze (SREPB - transkrip. faktor, vezu je se za SER na DNK) - osnovni mehanizam kojim **egzogeni holesterol** inhibira sintezu endogenog holesterola
- Promene u **brzini razgradnje** HMG-CoA reduktaze (↑ **holesterola** menja konformaciju enzima čineći ga osetljivijim na proteolizu)

↑ **holesterola** u ćeliji ↓ **količinu mRNK** a time i **količinu HMG-CoA reduktaze**.

Metabolički obrt holesterola



U epitelnim ćelijama tankog creva vrši se esterifikacija holesterola unetog hranom (acil-CoA holesterol acil transferaza, ACAT). Nastali estri se zajedno sa drugim lipidima i proteinima pakuju u hilomikrone.

Holesterol sintetisan u organizmu se, iz jetre u sastavu VLDL lipoproteina-(LDL) transportuje u periferna tkiva.

U plazmi se holesterol, nalazi prevashodno u sastavu lipoproteina

Masne kiseline - Osnovni izvor energije u čoveka

- 30-40% dnevnog kalorijskog unosa čine MK iz fosfolipida i triacilglicerola unesenih hranom;
- 60% energije u bazalnom stanju obezbeđuje oksidacija MK (UH daju oko 30%, a ostatak AK).

Postoje razlike u obimu korišćenja masnih kiselina, kao energetskog izvora između raznih tkiva.

Srčani mišić i skeletni mišići troše značajne količine MK, dok **mozak gotovo uopšte ne oksidiše** ove molekule za energetske potrebe.

Pri **dugotrajnijem postu ili u gladovanju**, najveći broj tkiva koristi **masne kiseline ili ketonska tela** kao izvor energije.

Masne kiseline potiču iz hrane, masnog tkiva ili se sintetišu u jetri

Slobodne masne kiseline, koje tkiva preuzimaju iz cirkulacije i koriste za dobijanje energije, prevashodno nastaju razgradnjom triacilglicerola u masnom tkivu.

Masne kiseline se oslobađaju iz masnog tkiva u toku lipolize (hidrolize triacilglicerola), koja se vrši uzastopnom hidrolizom estarskih veza između masnih kiselina i glicerola.

Hidrolizu estarskih veza **katališu lipaze**, kojih ima više vrsta.

Prvu hidrolizu na molekulu triacilglicerola vrši lipaza, kontrolisana hormonima (**hormon-zavisna lipaza**) i ova reakcija određuje ukupnu brzinu razgradnje molekula triacilglicerola.

Masne kiseline oslobođene djelovanjem lipaza u masnom tkivu pojavljuju se u cirkulaciji kao **”slobodne masne kiseline”** nekovalentno vezane za albumine plazme.

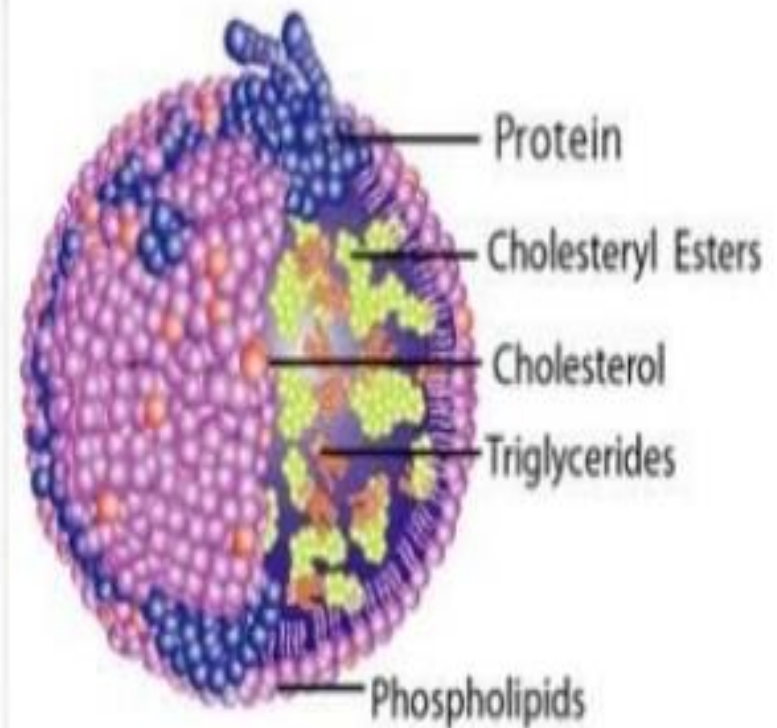
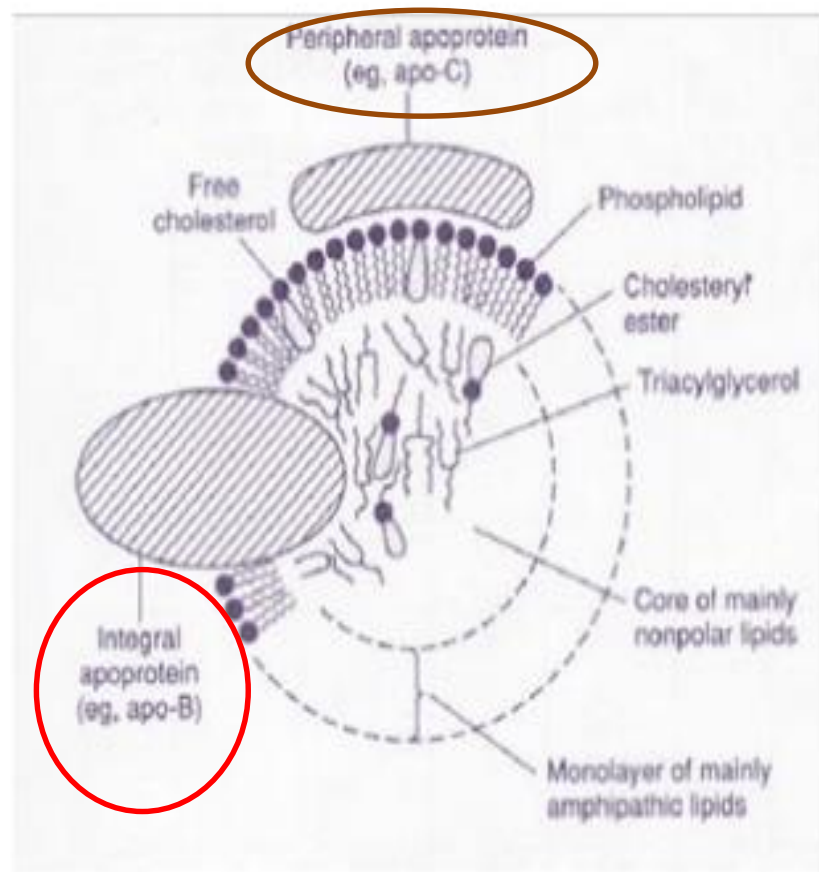
Ova veza se lako raskida i masne kiseline mogu da uđu u tkiva koja ih koriste kao izvor energije (npr. srčani mišić, skeletni mišići).

Masne kiseline koje se sintetišu u jetri, ne pojavljuju se slobodne u serumu, već služe za sintezu triacilglicerola koji ulaze u sastav lipoproteina.

LIPOPROTEINI

- Apsorbovani lipidi iz hrane i oni endogeno sintetisani u jetri i masnom tkivu, se moraju transportovati do raznih ćelija i tkiva radi utilizacije i deponovanja.
- Lipidi su nerastvorljivi u vodi, što predstavlja problem u njihovom transportu. Prevazilaženje problema se rješava, sintezom ***LIPOPROTEINA*** - kompleksi lipida i proteina, koji su rastvorljivi u vodi.
- Proteini u sastavu lipoproteina su poznati kao ***APOPROTEINI***.

Neki apoproteini su **integralni dio čestice (apo B)** i ne mogu se pokretati, za razliku od drugih (**apo C**), koji se **slobodno razmjenjuju (transportuju)** u druge lipoproteinske čestice.

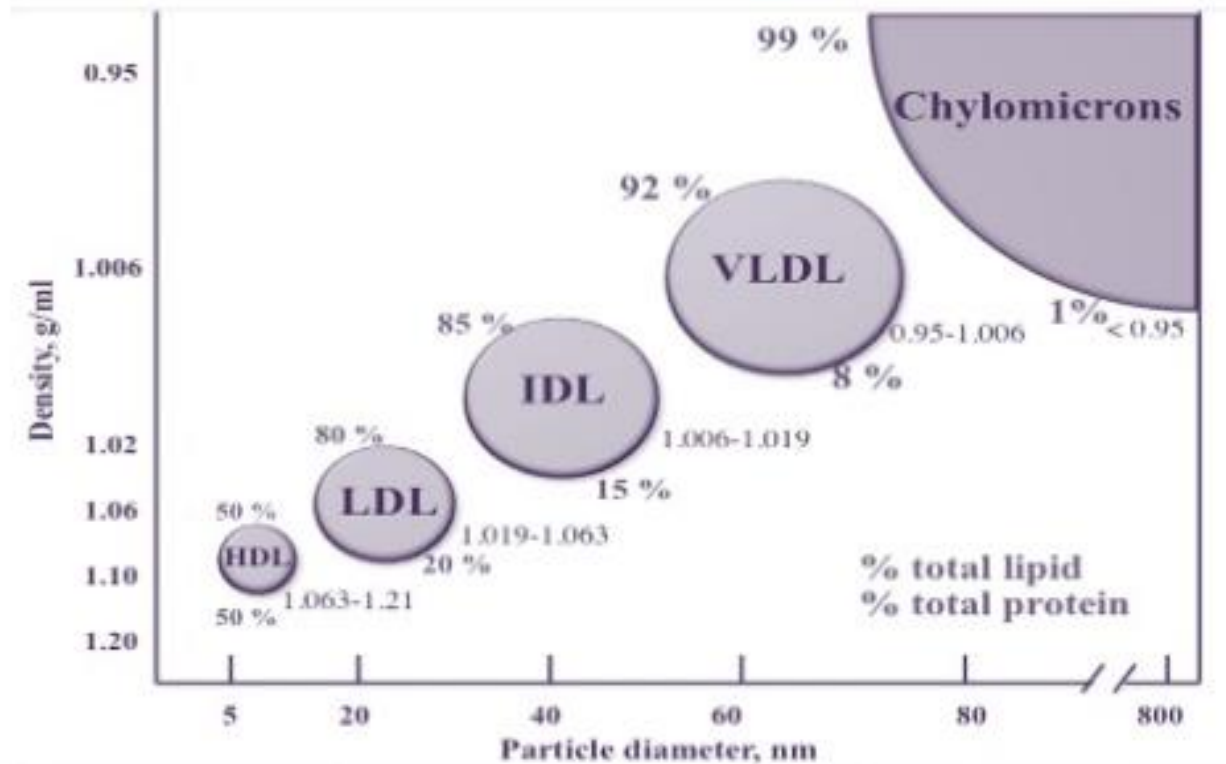


Klasifikacija lipoproteina

- Klasifikacija lipoproteina može biti na 3 načina:

1. Na osnovu njihove gustoće

– identifikovano 5 grupa LP



	Diameter nm	Protein %	Triglycerides %	Cholestery l esters %
Chylomicron	75-1200	1	88	3
VLDL	30-80	10	56	15
IDL	25-30	10	29	34
LDL	18-25	~20	13	48
HDL	5-12	~50	13	30

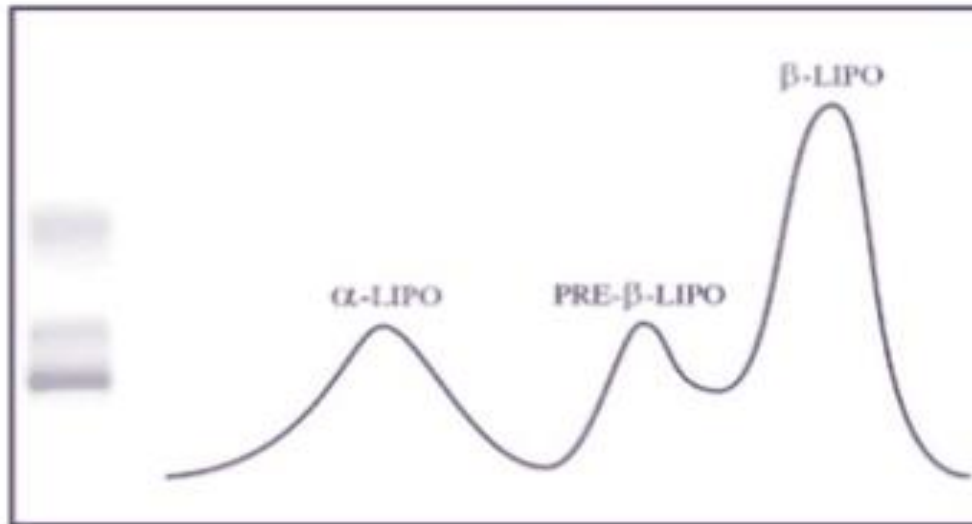
Klasifikacija lipoproteina

2. Na osnovu elektroforetske pokretljivosti

– α , pre β , jasna β frakcija.

HDL – α ; VLDL – pre β ; LDL, IDL – jasna β frakcija.

LIPOPROTEINS INTERPRETATION



Normal values range

Fraction	% Lipoproteine tot.
α -Lipo	20-48
Pre- β -Lipo	12-30
β -Lipo	45-70
Chilomicroni	0

Klasifikacija lipoproteina

3. Na osnovu sadržaja i prirode Apo -proteina

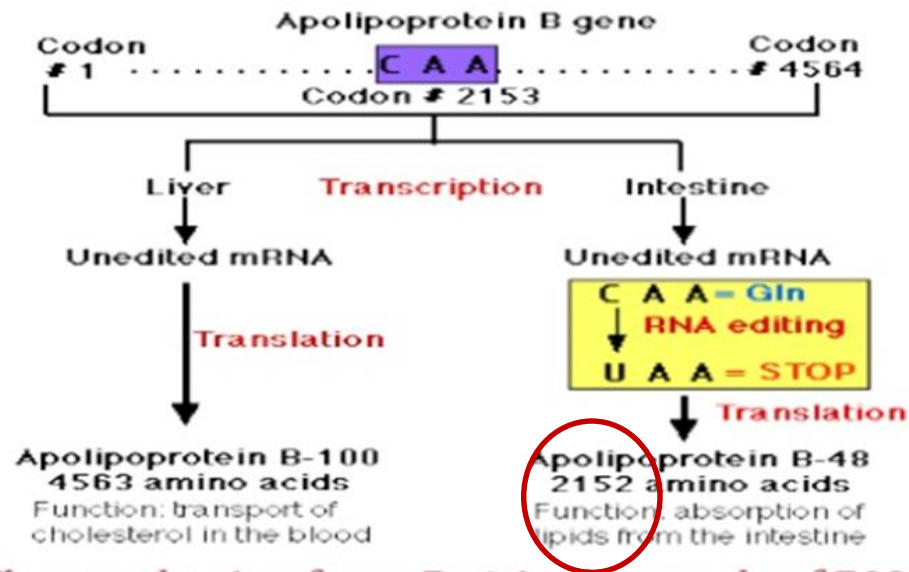
- Jedan ili više apoproteina se nalazi u svakom LP.
- Glavni apoprotein HDL, jeste ***apo A***.
- U LDL je determinisan ***apo B-100***, kao i u VLDL.
- Hilomikroni sadrže ***apo B-48***, koji se sintetiše u crijevima (apo B-100, sinteza u jetri).
- ***Apo E*** se nalazi u VLDL, HDL, hilomikronima i remnant česticama hilomikrona.

Funkcija apoproteina

- 1. Strukturna** – apo B integralni protein VLDL
- 2. Kofaktori enzimske aktivacije** – CII za LPL; AI – LCAT; ili **enzimske inhibicije** – apo AII i CIII – LPL a CI – holesterol ester transfer protein (CETB)
- 3. Ligandi za interakciju sa R** na tkivu – B-100 i apo E za LDL R i apo AI – HDL R

Metabolizam hilomikrona

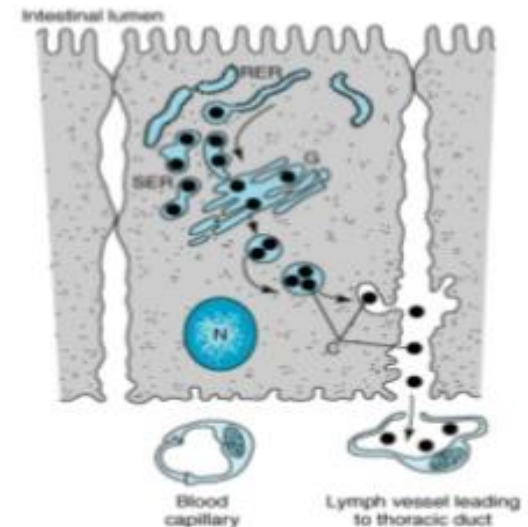
- Glavna uloga hilomikrona je transport egzogenih triglicerida
- Sadrži apo B-48, koji se sintetiše u enterocitima na hrapavom EPR kao rezultat transkripcije i translacije (*CITIDIN DEAMINAZA*)



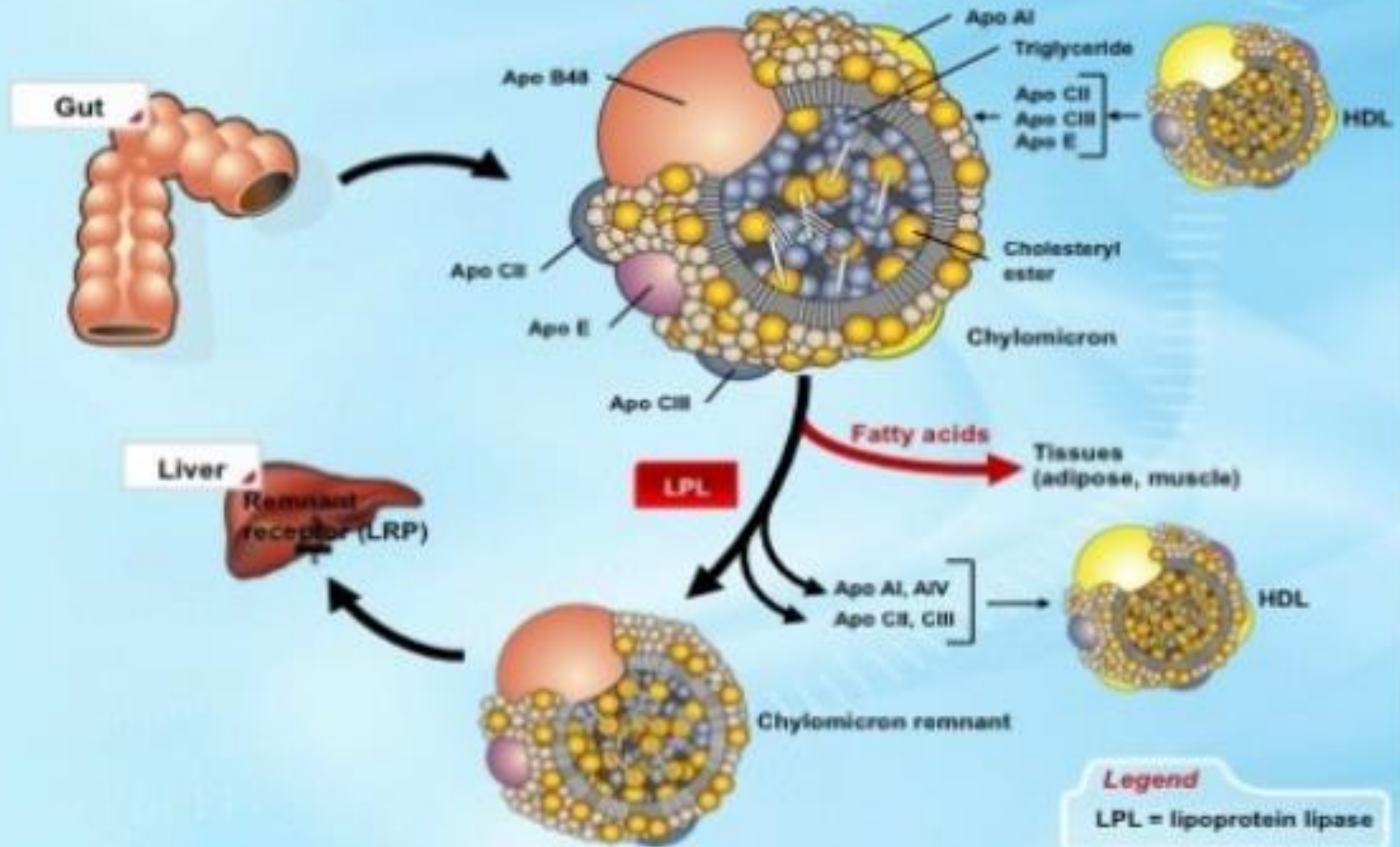
*Sinteza hilomikrona u enterocitima (ugradnja esterifikovanog holesterola, TG), putem limfotoka u cirkulaciju, gdje od HDL preuzima **apo CII, E**.*

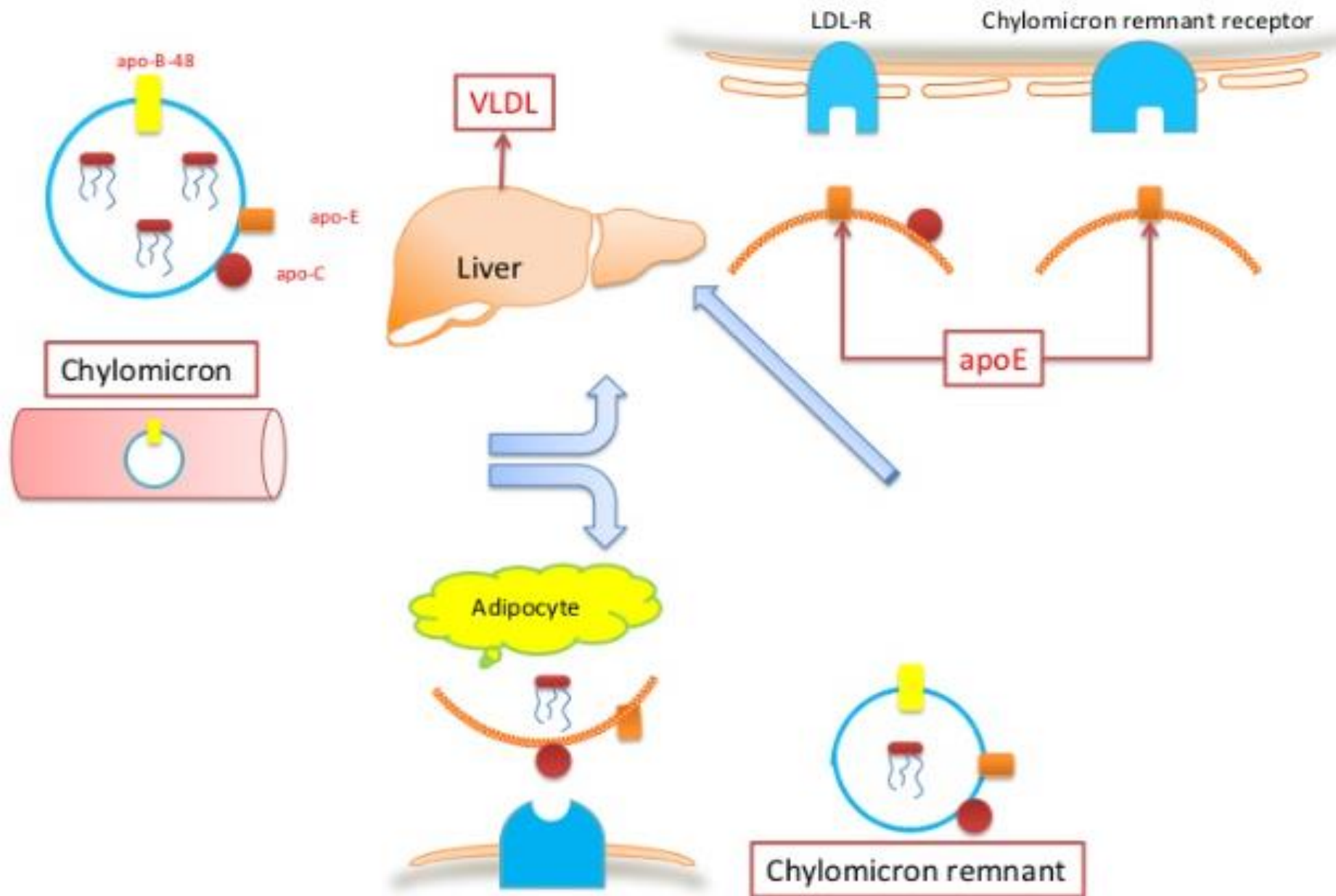
*Apo CII aktivira LPL – hidroliza TG, smanjuje se veličina hilomikrona „**remnant hilomikronska čestica**“ – uslov za iv. sintezu HDL.*

*Remnant čestica sadrži **apo E**, ligand za LDL R (u jetri), nastali produkti služe za sintezu VLDL.*



Katabolizam hilomikrona



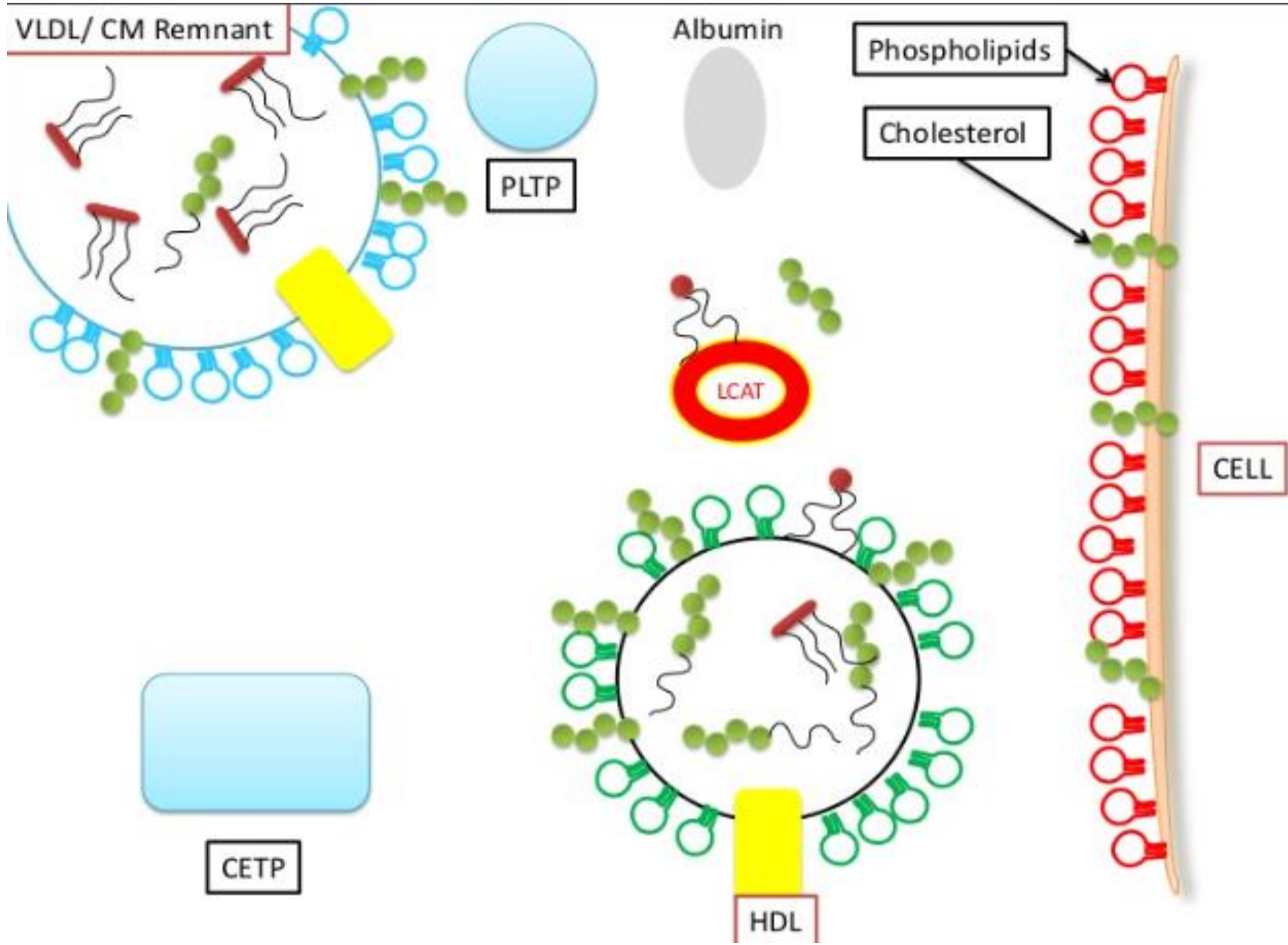


When TGs < 20% remaining, they lose apoC

Metabolizam VLDL

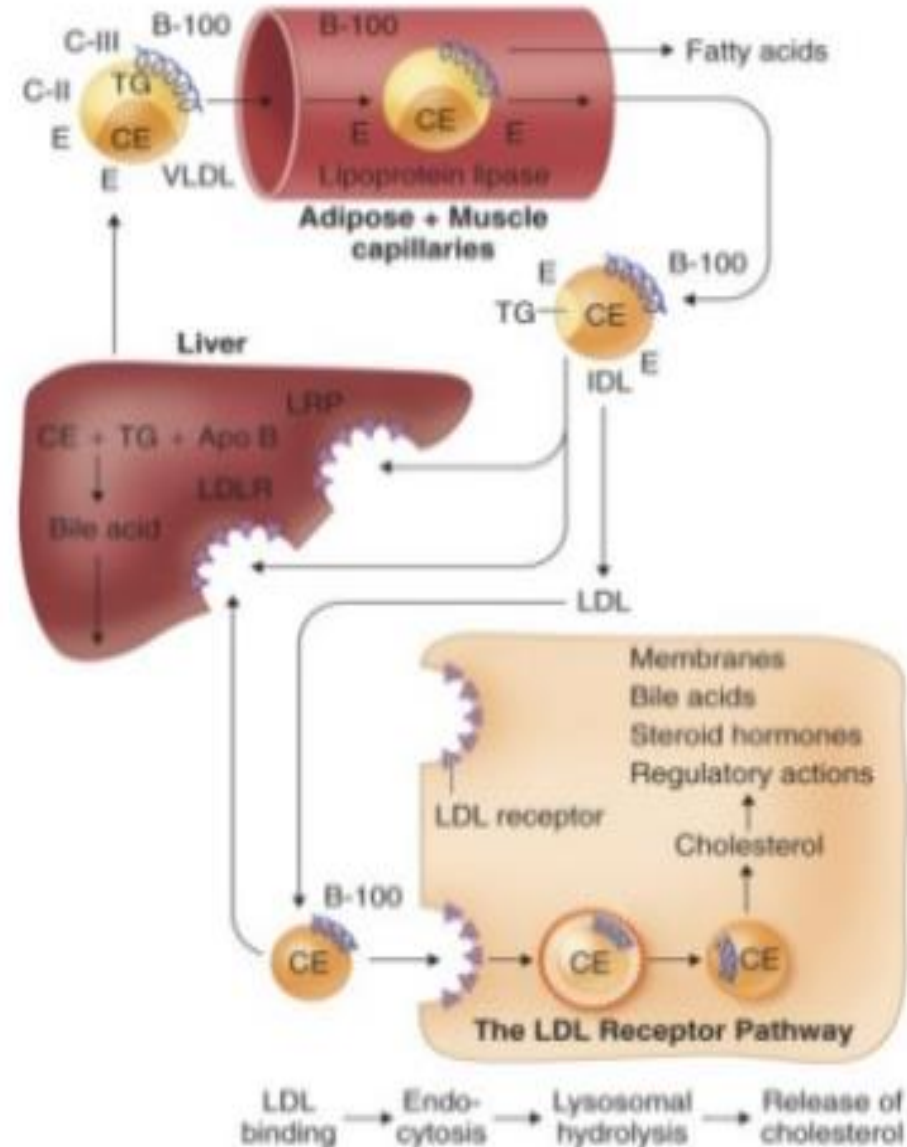
- Sličan je mehanizam sinteze hilomikrona u enetrocitima i VLDL u jetri.
- Apo B-100 je esencijalan za VLDL a druge, apo C i E dobija u cirkulaciji od HDL.
- Katabolizam VLDL je sličan hilomikronskom, gdje ***fosfolipidi i apo CII aktiviraju LPL***, dok apo AII i CIII je inhibiraju.
- VLDL se hidrolizuje na glicerol i MK, koje se transportuju u tkiva a manjim dijelom u cirkulaciju vezane za albumine.

- U reakciji sa LPL, VLDL gubi oko 90 % TG i apo C (vraća se HDL), ne i apo E, pa je takva čestica ***IDL – remnantska čestica VLDL***.
- IDL, zbog apo E i B-100 se može metabolizovati ***preko LDL R*** ili se u jetri djelovanjem ***HEPATIČNE TRIGLICERID LIPAZE*** i daljim gubitkom TG, apo C i E, ***prevesti u LDL***.
- Metabolizam IDL je genetski determinisan ***polimorfizmom apo E***, gdje je fenotip ***E2/E2*** udružen sa hiperlipoproteinemijama tip III (povećanje IDL).



Metabolizam LDL

- Jetra i mnoga druga ekstrahepatična tkiva **ispoljavaju ekspresiju za LDL R (apo B-100).**
- U familijarnoj hiperholesterolinemiji postoji **defekt ovog receptora.**
- 30% LDL se razgradi ekstrahepatično a **oko 70% u jetri.**
- Perzistira **pozitivna korelacija** između incidence za aterogenezu i plazmatske koncentracije LDL.

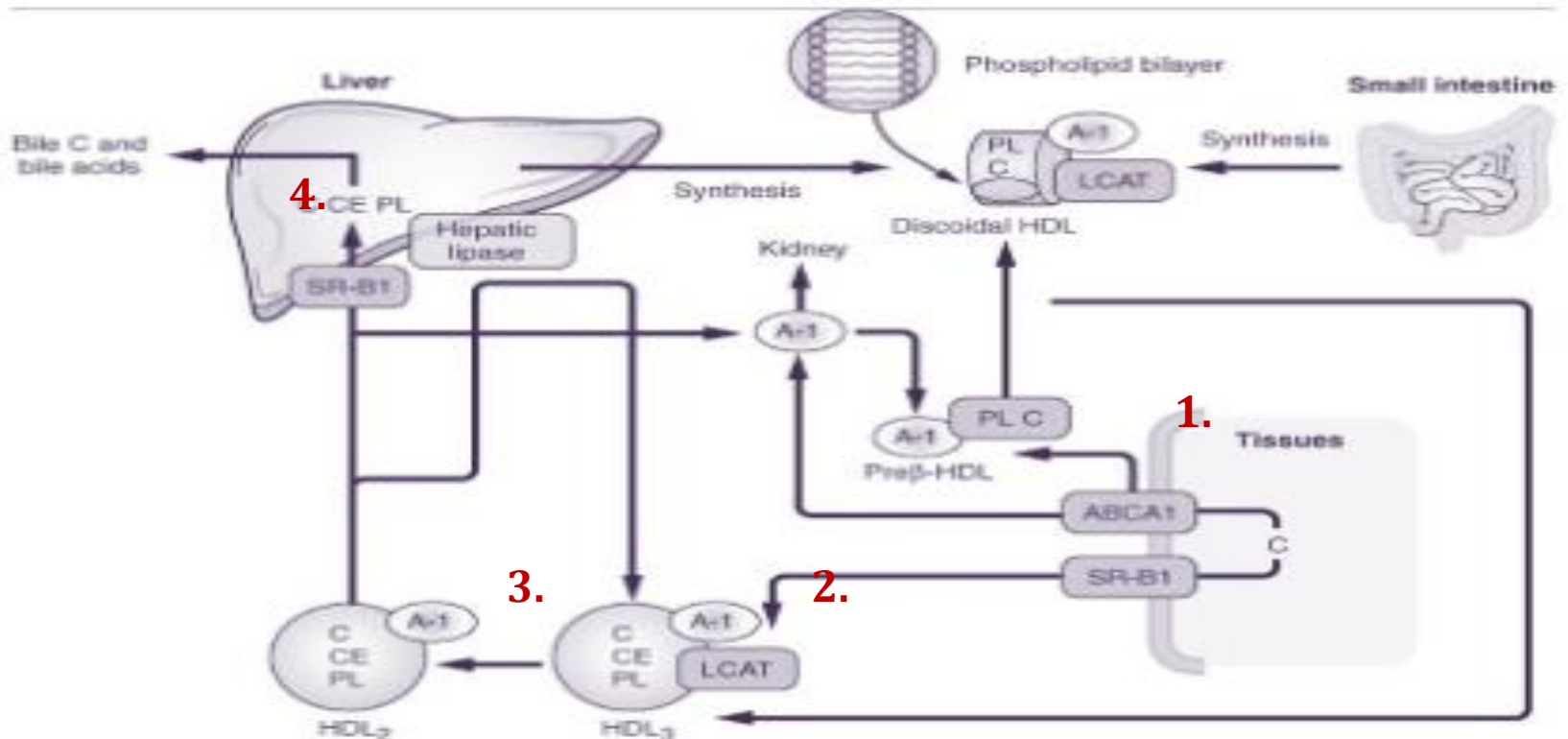


Metabolizam HDL

- HDL se sintetiše i sekretuje u ***jetri i intestinumu***
- Glavni apoprotein HDL jeste ***apo A I***
- U jetri se sintetiše apo C i E koji se prebacuju na HDL, koji zatim te iste apoproteine predaje hilomikronima i VLDL.
- Razlikuje se ***nascentni*** (diskoidni) HDL i ***zreli*** (sferični) HDL koji ima dvije frakcije ***HDL3 i HDL2***
- Uloga HDL jeste ***transport holesterola*** sa periferije ka jetri.

Reverzni transport holesterola

Apo AI, HDL aktivira *LCAT* koja vrši esterifikaciju preuzetog holesterola iz ćelija tkiva, uz pomoć *ABCA1 transportnog* proteina. Tako bogat holesterolom HDL prelazi u *HDL3*.

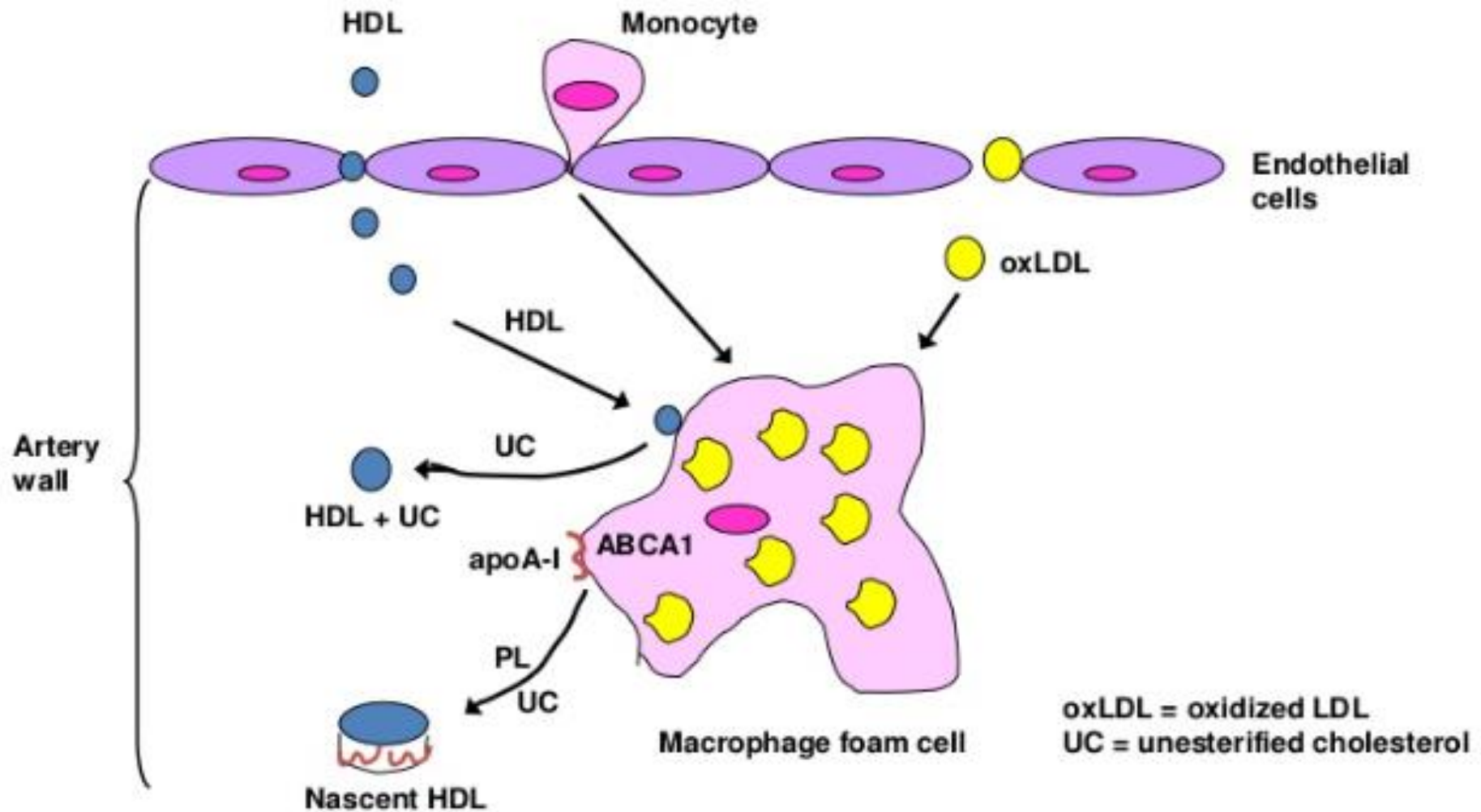


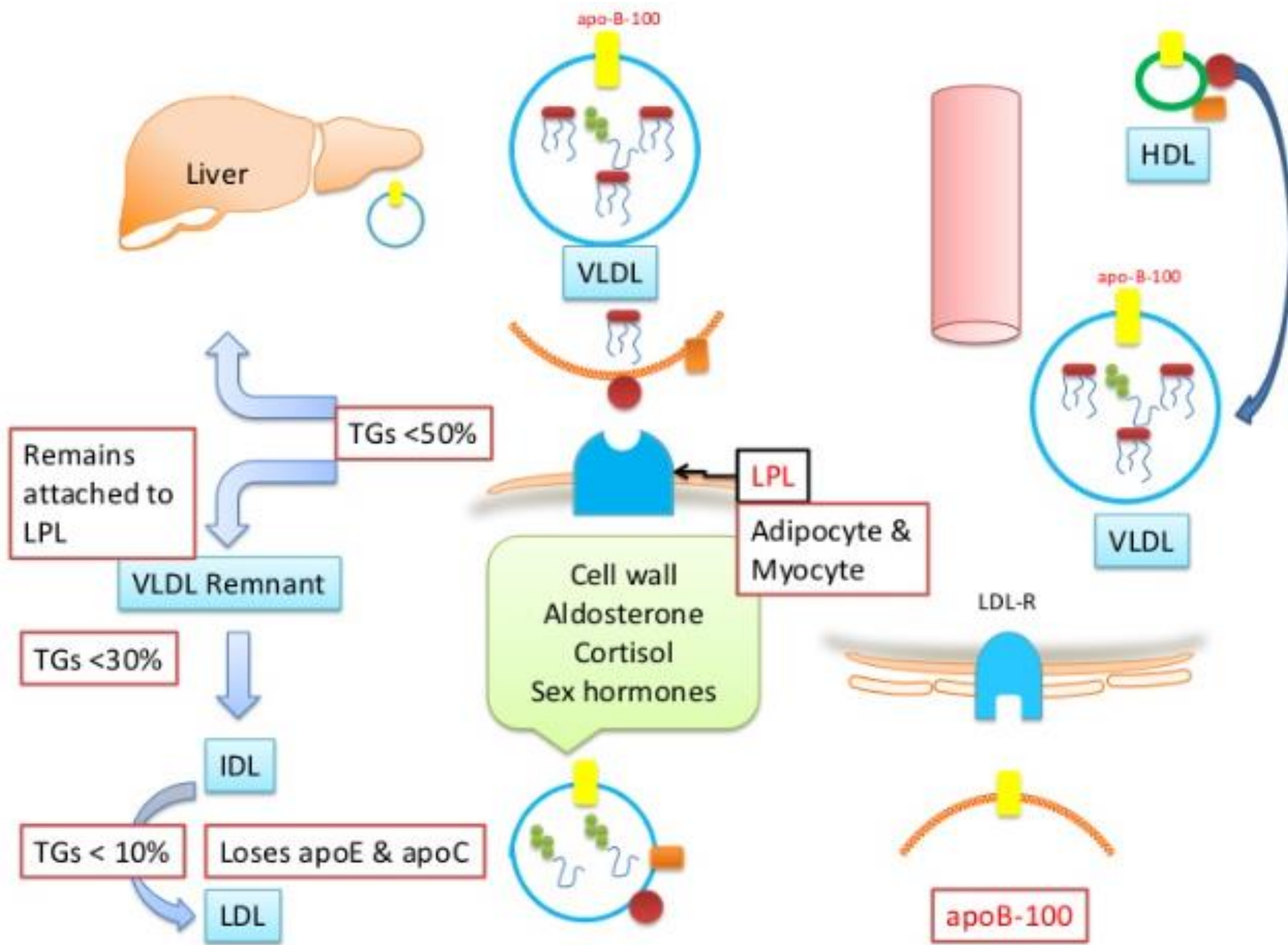
- Klasa B skavendžer R (***SR-B1***) identifikovani kao HDL R sa dvostrukom ulogom u njegovom metabolizmu.
- U jetri i endokrinim (steroidnim) tkivima HDL se veže za R za apo A1 uz **medijator SR-B1** da preuzme i kolesterol, koji predaje jetri za sintezu žuči i njegovo izlučivanje u tanko crijevo, što se zove ***reverznim transportom holestrola***.
- ***ABCA1*** (ATP binding kasetni transportni protein) olakšava prenos holesterola iz ćelije na HDL uz potrošnju energije

Uloga HDL

- 1. Prikuplja holesterol*** sa periferije kroz reverzni transport holesterola
- HDL uz pomoć apo E, ***sprečava prodor LDL u subendotel***, vezujući se za površinu endotela
- HDL predaje apo C i E, VLDL i hilomikronima, za R, koji ***pokreću endocitozu***
- HDL stimuliše ***prostaciklin sintetazu*** u endotelnim ćelijama i na taj način prevenira razvoj tromboze
- HDL pomaže u ***uklanjanju makrofaga*** iz arterijskog zida

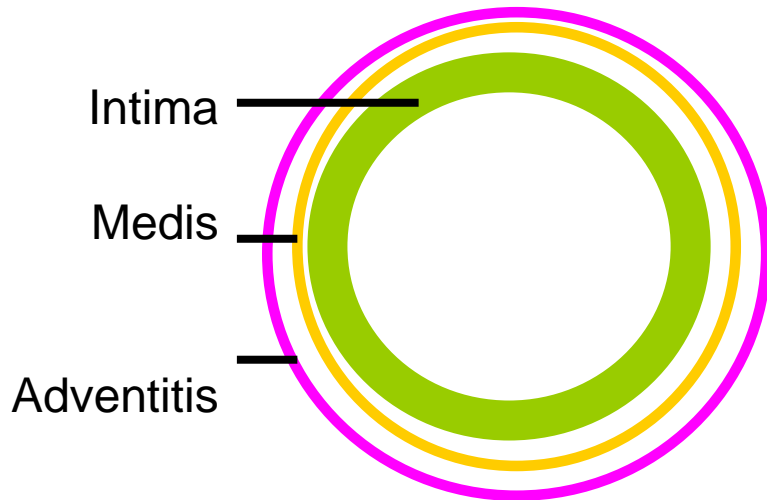
HDL Protective Role Fitting the pieces together



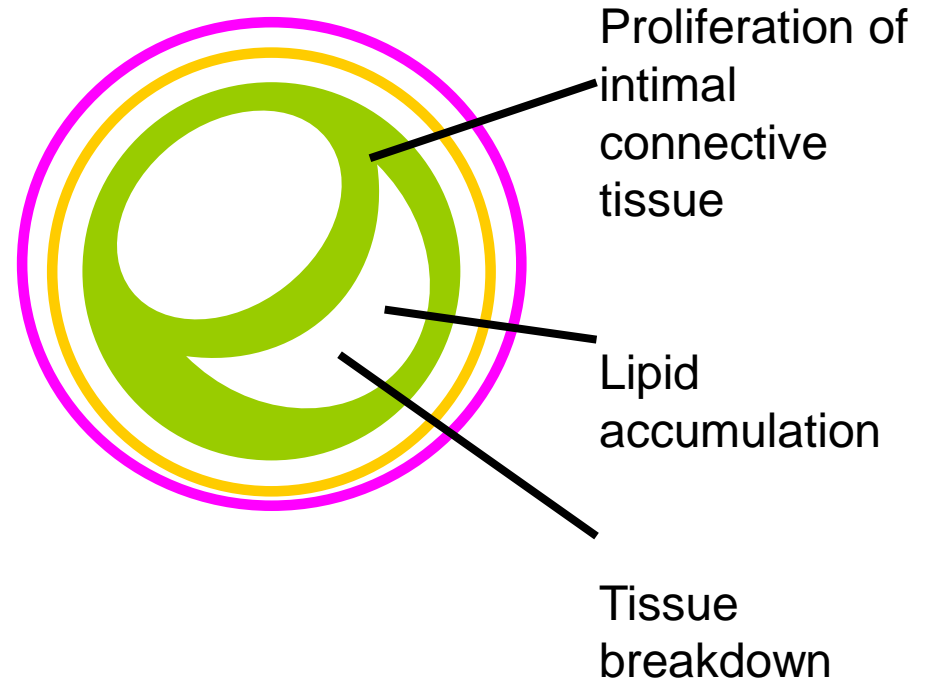


ATHEROSCLEROSIS

Normal



Atherosclerosis

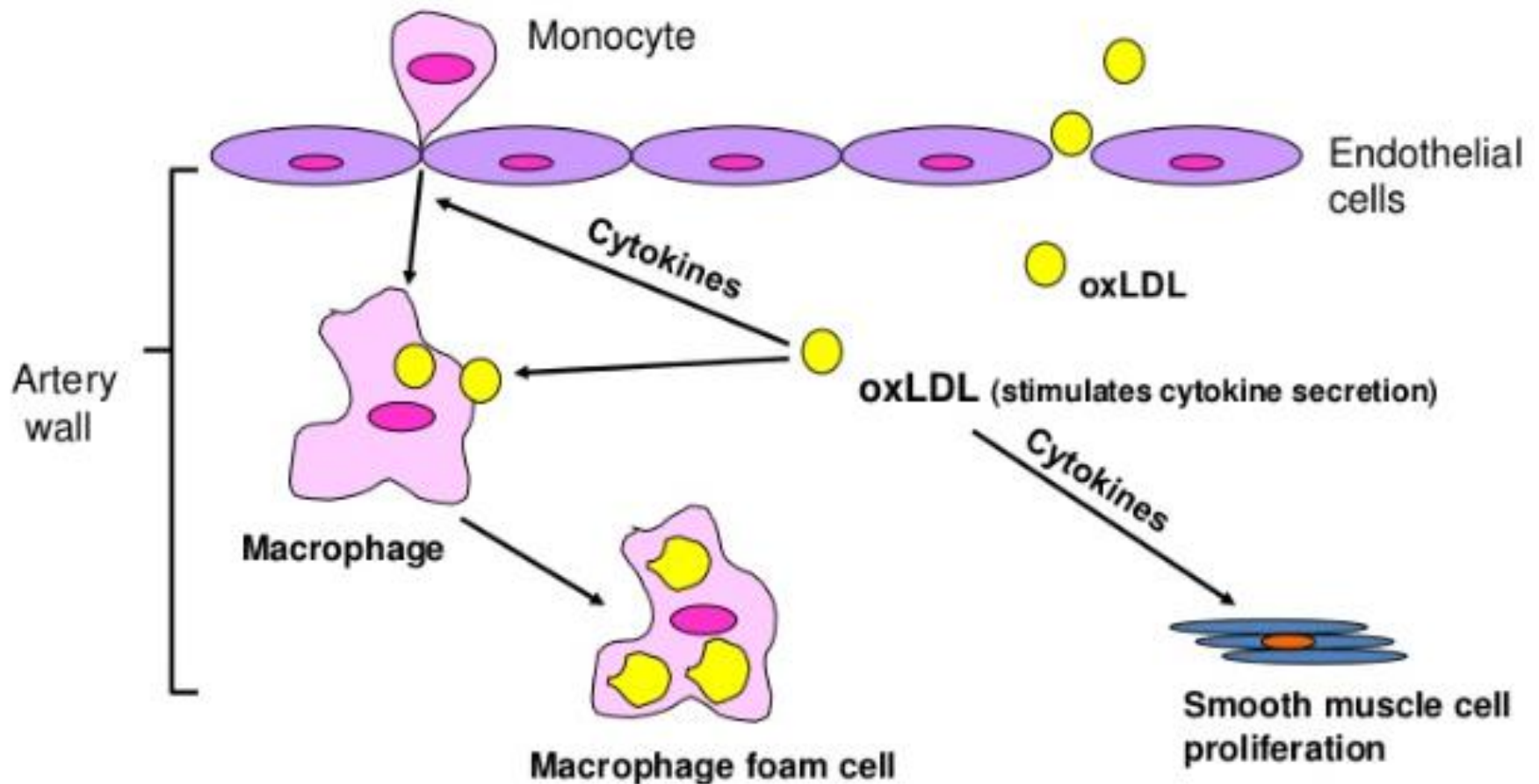


Factors such as high plasma cholesterol, smoking, hypertension, diabetes and family history are all associated with atherosclerosis.

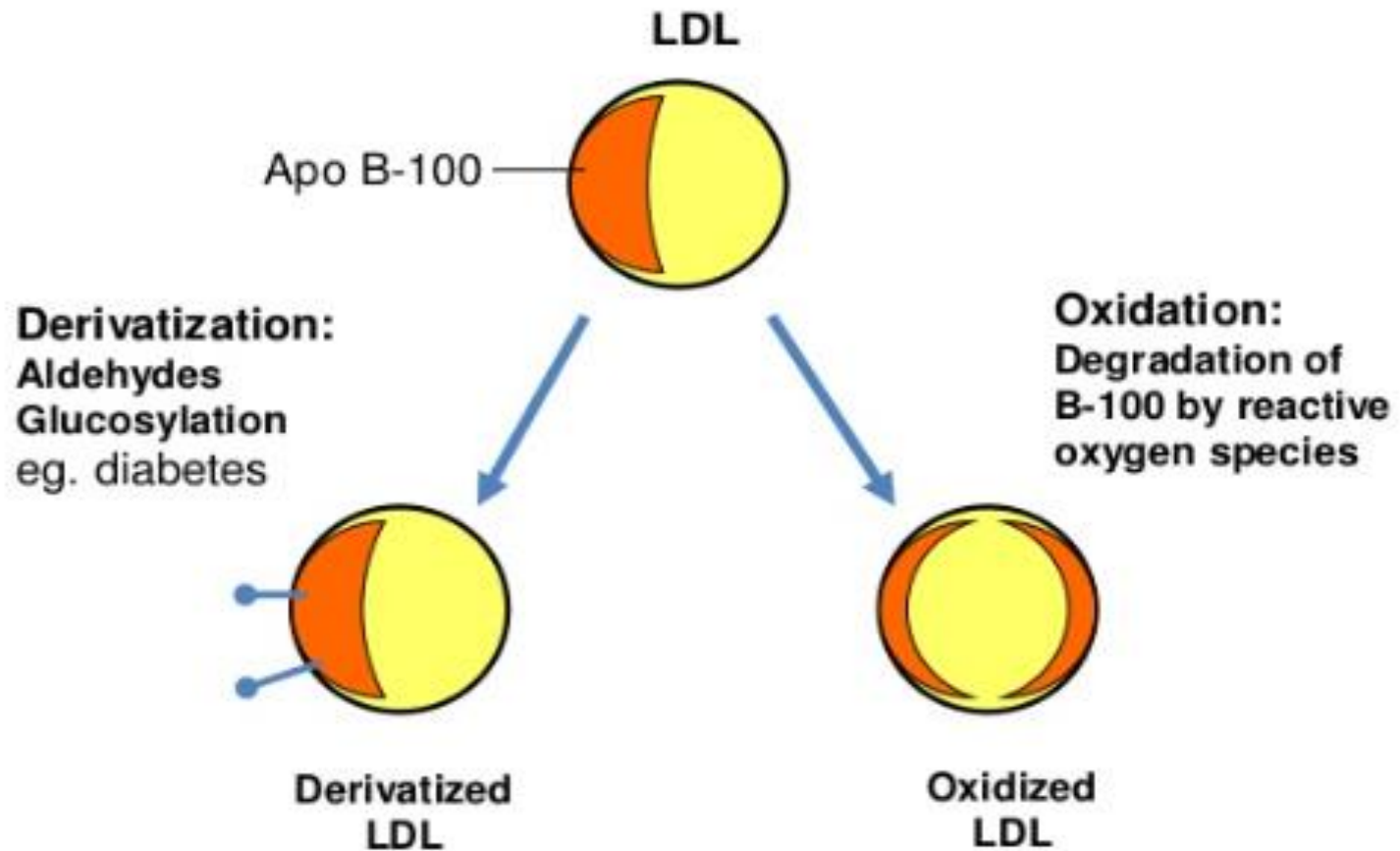
LDL and Atherosclerosis

Fitting the pieces together

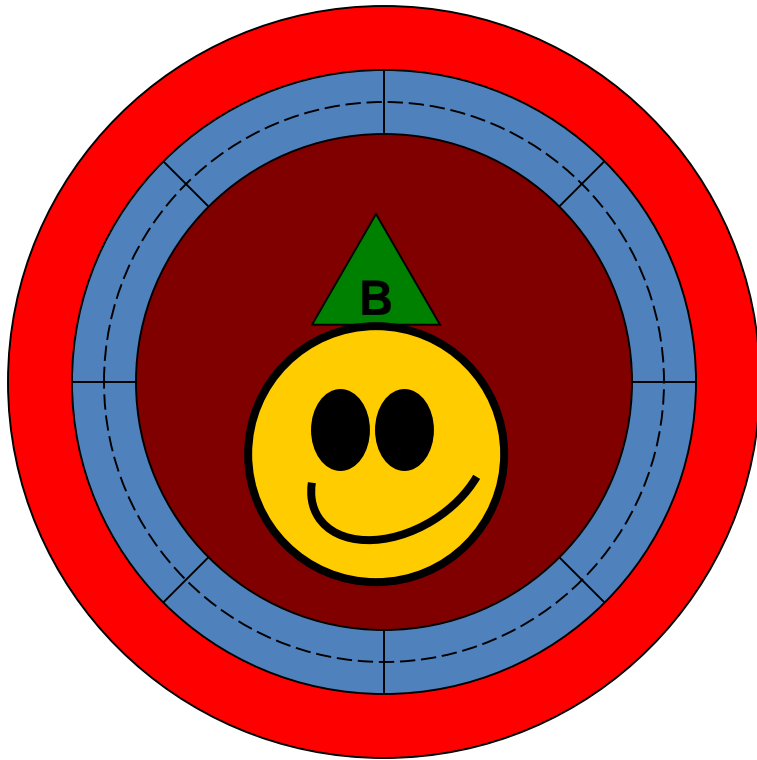
Elevated LDL: Increased residence time in plasma
Increased modification/oxidation of LDL



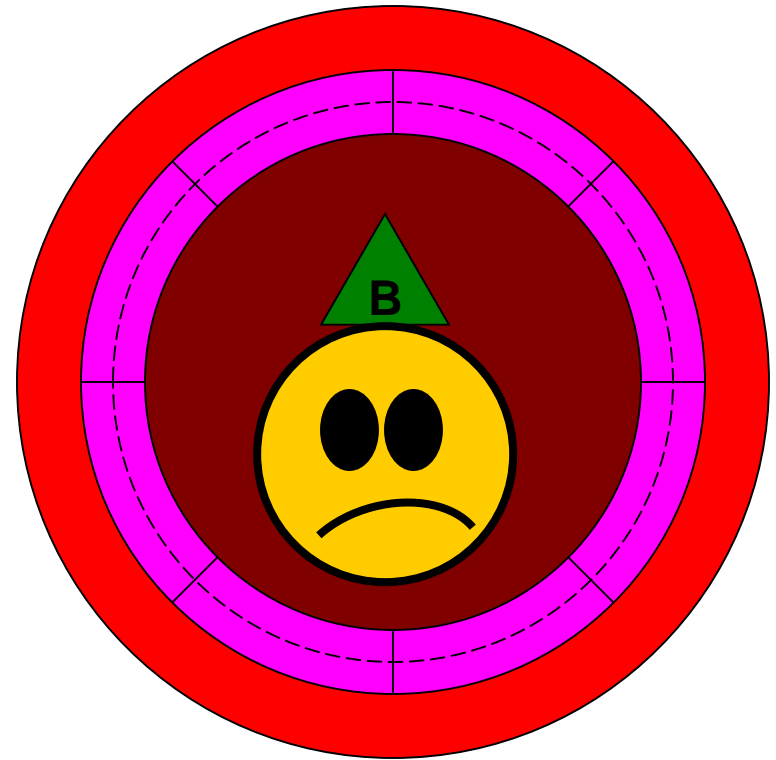
Modification of LDL



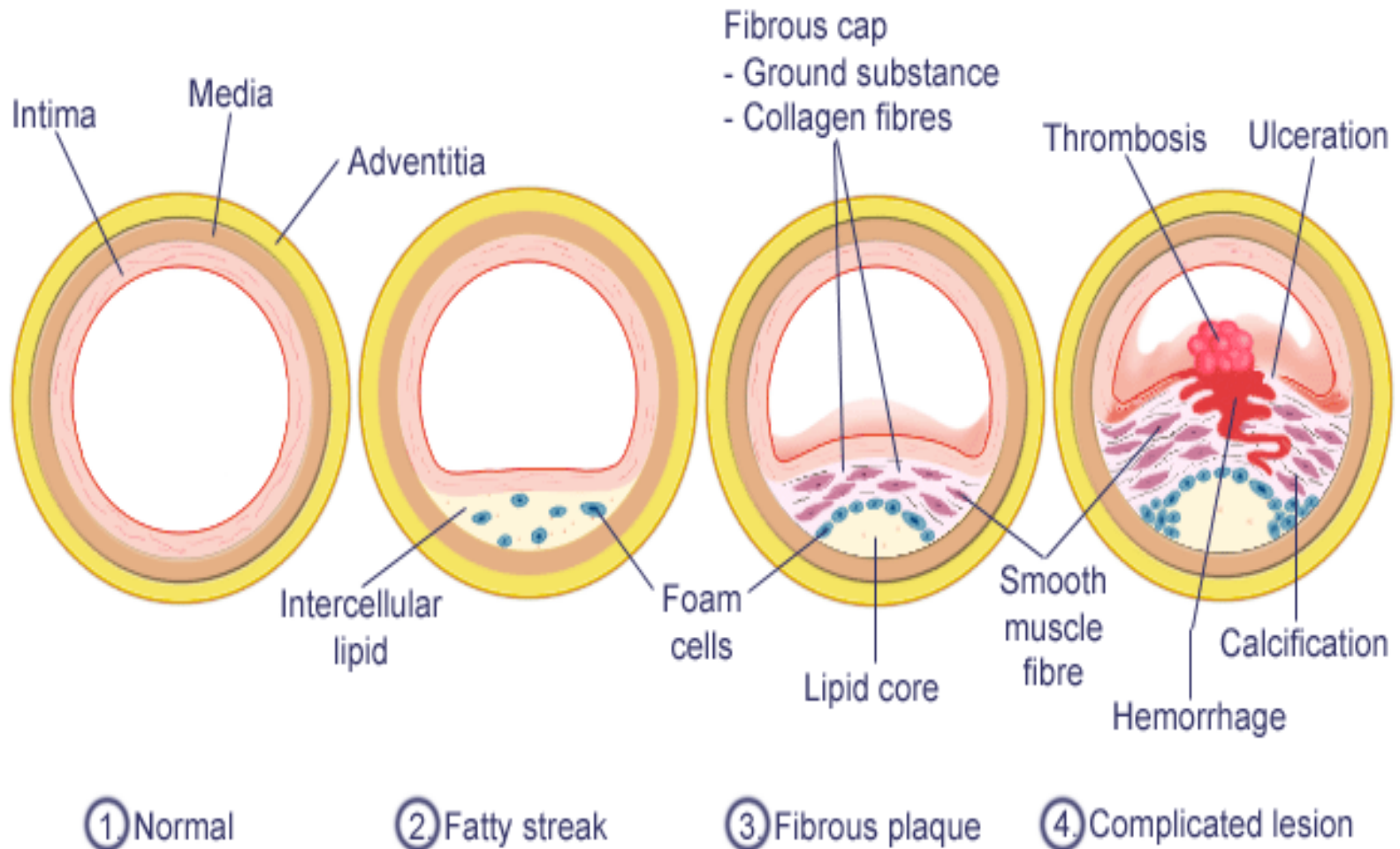
N-LDL



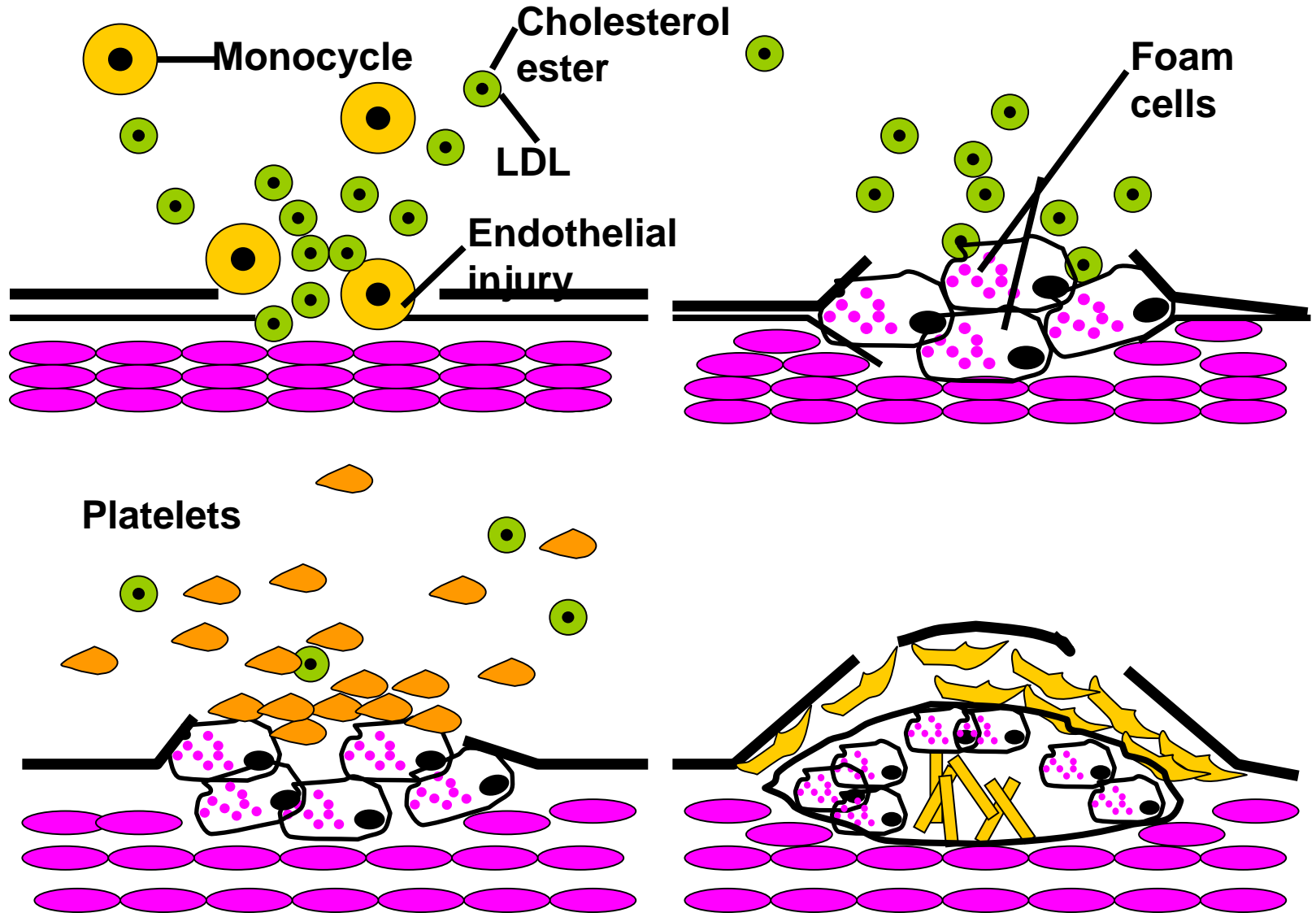
OX-LDL



Progression Of Atherosclerosis



Role of LDL in atherosclerosis- oxidation



HIPERLIPOPROTEINEMIJE

<p>SMANJENA AKTIVNOST LIPOPROTEINSKE LIPAZE</p> <p>TIP I</p>	<p>povišen nivo hilomikrona i TAG</p>
<p>NEDOSTATAK Apolipoproteina C-II</p>	<p>Poremećaj metabolizma hilomikrona čime se povećava koncentracija TAG u plazmi</p>
<p>DISBETALIPOPROTEINEMIJA (tip III)-nemogućnosti adekvatnog uklanjanja ostataka hilomikrona i VLDL od strane jetre.</p>	<p>povećana koncentracija TAG i holesterola dok je koncentracija LDL i HDL snižena</p>
<p>PORODIČNA HIPERHOLESTEROLEMIJA- poremećaj na nivou gena za LDL receptor</p> <p>TIP II</p>	<p>LDL i Apo B-100, kao glavni protein LDL je takođe povišen.</p>
<p>PORODIČNI POREMEĆAJ APOLIPOPROTEINA B-100- mutacije na genu za apo B-100</p> <p>TIP IIB</p>	<p>povećan nivo LDL u plazmi.</p>

<p>KOMBINOVANA FAMILIJARNA HIPERLIPIDEMIJA- povećana sinteza VLDL i apo B-100 u jetri.</p>	<p>Povišen je nivo LDL holesterola ili TAG ili i jedno i drugo .U oba slučaja, povišen je nivo Apo B-100.</p>
<p>HIPERAPOBETALIPOPROTEINEMIJA- povećana sinteza VLDL i apo B-100 u jetri.</p>	<p>Povećana koncentracija Apo B-100 sa normalnom ili malo povišenom koncentracijom LDL holesterola</p>
<p>PORODIČNA HIPERTRIGLICERIDEMIJA- povećana sinteza velikih VLDL čestica sa visokim sadržajem TAG. TIP III</p>	<p>Umereno povišena koncentracija TAG.</p>
<p>TIP V HIPERLIPOPROTEINEMIJE- povećano nastajanje ili smanjeno uklanjanje VLDL TIP V</p>	<p>Povišen nivo i hilomikrona i VLDL.</p>
<p>POREMEĆAJ APOLIPOPROTEINA A-I- smanjena sinteza ili povećana razgranja HDL ili apo A-I</p>	<p>HDL je snižen</p>