

Received: 2006.03.15
Accepted: 2006.05.31
Published: 2006.06.13

Biologia lipoproteiny HDL i jej przeciwmiażdżycowe działanie

The biology of HDL lipoprotein and its antisclerotic activity

Małgorzata Kuliszkwicz-Janus¹, Abdulrahman Saeed Mohamed¹, Nagi Abod²

¹ Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Akademii Medycznej we Wrocławiu

² Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „TATRZAŃSKA” w Legnicy

Streszczenie

Zarówno badania kliniczne, jak i epidemiologiczne wykazały istnienie odwrotnej zależności między stężeniem lipoprotein HDL w osoczu a ryzykiem rozwoju miażdżycy. Spowodowało to wzrost zainteresowania lipoproteinami HDL. Zwłaszcza gdy okazało się, że mają one również znaczenie w procesach nowotworowych.

Przedstawiono podział biochemiczny lipoprotein osocza, budowę strukturalną cząsteczki HDL, oraz charakterystykę apolipoprotein zawartych w lipoproteinie HDL. Ponadto omówiono syntezę cząsteczki HDL, czynniki modulujące jej wielkość i kształt w tym: czynniki zwiększające i zmniejszające wielkość cząsteczki oraz czynniki mające wpływ na stężenie HDL w osoczu. W przeciwmiażdżycowym działaniu HDL zwrócono uwagę na stymulację transportu zwrotnego cholesterolu oraz antyoksydacyjne, przeciwzapalne, przeciwwakrzepowe i fibrynolityczne działania HDL.

Słowa kluczowe:

HDL cholesterol • miażdżycy

Summary

Clinical and epidemiological studies showed an inverse relationship between the level of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and the development of atherosclerosis. This fact aroused more interest in HDLs and it was found that these lipoproteins have significance in malignant diseases. In this review the biochemical classification of plasma lipoproteins, the structure of HDL, and the structural characterization of HDL-apolipoproteins are presented. The synthesis of HDL cholesterol and factors that regulate their structure and function are also considered.

We discuss the antiatherogenic activity of HDL through its reverse cholesterol transport and antioxidant, anti-inflammatory, antithrombotic, and profibrinolytic effects.

Key words:

HDL cholesterol • atherosclerosis

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_60/9400.pdf

Word count: 2700

Tables: 4

Figures: 7

References: 59

Adres autorki: dr hab. Małgorzata Kuliszewicz-Janus, Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM, ul Pasteura 4, 50-367 Wrocław; e-mail: mkj@ak.am.wroc.pl

Wykaz skrótów: **apo A-I** – apolipoproteina A-I (apolipoprotein A-I); **apo A-II** – apolipoproteina A-II (apolipoprotein A-II); **apo A-IV** – apolipoproteina A-IV (apolipoprotein A-IV); **Apo** – apolipoproteiny (apolipoproteins); **apo C** – apolipoproteina C (apolipoprotein C); **apo D** – apolipoproteina D (apolipoprotein D); **apo E** – apolipoproteina E (apolipoprotein E); **apo J** – apolipoproteina J (apolipoprotein J); **CE** – estry cholesterolu (cholesterol ester); **CETP** – białko przenoszące estry cholesterolu (ester cholesterol transfer protein); **CHOL** – cholesterol (cholesterol); **FC** – wolny cholesterol (free cholesterol); **HDL** – lipoproteiny o dużej gęstości (high density lipoprotein); **HL** – lipaza wątrobowa (hepatic lipase); **ICAM-1** – cząstka adhezji międzykomórkowej-1 (intercellular adhesion molecule-1); **IDL** – lipoproteiny o pośredniej gęstości (intermediate density lipoprotein); **LCAT** – acetylotransferaza lecytyno-cholesterolowa (lecithin: cholesterol acetyltransferase); **LDL** – lipoproteiny o małej gęstości (low density lipoprotein); **NMR** – jądrowy rezonans magnetyczny (nuclear magnetic resonance); **NO** – tlenek azotu (nitric oxide); **PAF-AH** – acetylohydrolaza czynnika aktywującego płytki (platelet activating factor acetylhydrolase); **PDGF** – płytkowy czynnik wzrostu (platelet-derived growth factor); **PL** – fosfolipidy (phospholipids); **PLTP** – białko transportujące fosfolipidy (phospholipids transfer protein); **PON-1** – paraoksonaza-1 (paraoxonase); **RCT** – zwrrotny transport cholesterolu (reverse cholesterol transport); **SR-B-I** – receptor zmiatający typ B-I (scavenger receptor type B-I); **TG** – triglicerydy (triglycerids); **VCAM-1** – cząstka adhezji komórki naczyń-1 (vascular cell adhesion molecule-1); **VLDL** – lipoproteiny o bardzo małej gęstości (very low density lipoprotein).

W wielu badaniach epidemiologicznych i klinicznych wykazano istnienie odwrotnej zależności między stężeniem lipoprotein HDL w osoczu krwi a ryzykiem rozwoju miażdżycy, głównej przyczyny choroby niedokrwiennej serca [5,24,49,51]. Stanowi ona najczęstszą przyczynę zgonów wśród ludzi w większości rozwiniętych krajach. Spowodowało to wzrost zainteresowania lipoproteinami HDL, które stały się przedmiotem intensywnych badań. Badania te mają na celu wyjaśnienie ich struktury, metabolizmu, właściwości i funkcji HDL. Ważna też okazała się znajomość czynników, które mogą mieć wpływ na metabolizm HDL we krwi.

PODZIAŁ BIOCHEMICZNY LIPOPROTEIN OSOCZA

Lipoproteiny osocza są heterogenną grupą kompleksów lipidowo-białkowych, różniących się między sobą wielkością cząsteczki, gęstością i składem lipidowo-białkowym. Metodą ultrawierowania osocza człowieka wyizolowano pięć głównych klas lipoprotein, mających znaczenie fizjologiczne i diagnostyczne, których właściwości fizyczne i skład biochemiczny przedstawiono w tabeli 1.

BUDOWA STRUKTURALNA CZĄSTECZKI HDL

Cząsteczki HDL, izolowane metodą ultrawierowania w granicach gęstości 1,063–1,121 g/ml, są zbiorem mniejszych cząsteczek różniących się wielkością, gęstością, składem lipidowo-białkowym oraz właściwościami fizykochemicznymi

[17]. Na podstawie badań chemicznych, enzymatycznych, mikroskopowych i obrazowych (NMR), model cząsteczki HDL został przedstawiony jako kulista micela o średnicy 7–13 nm. Składa się ona z niepolarnego rdzenia lipidowego, zawierającego głównie estry cholesterolu i małe ilości trójglicerydów, otoczonego powłoką zawierającą wolny cholesterol, fosfolipidy, głównie fosfatydylocholinę i sfingomielinę i małe ilości fosfatydyloseryny, fosfatydyloetanolaminy i fosfatydyloinozytolu oraz białka apolipoproteiny, zanurzone częściowo w lipidach (ryc.1) [17].

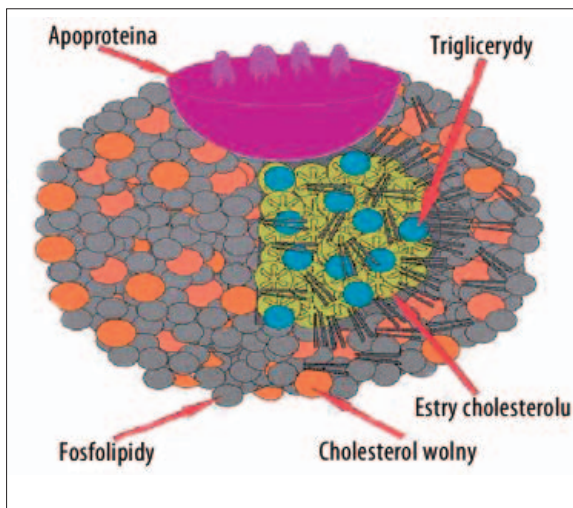
Cząsteczka HDL składa się z lipidów oraz białka, lipidy stanowią 45%, w tym 25% to fosfolipidy, 20% cholesterol a 5% trójglicerydy. Aż 55% całkowitej zawartości cząsteczki HDL stanowią białka apolipoproteiny [45]. Dystrybucja lipidów w lipoproteinach HDL jest odwrotna do ich dystrybucji w VLDL i LDL, gdyż zawierają one tylko małą ilość trójglicerydów i dużą ilość estrów cholesterolu. Obecność wolnego cholesterolu w rdzeniu zwiększa natomiast zdolność HDL do przyjmowania cholesterolu z innych lipoprotein, czego następstwem jest zwiększenie rdzenia HDL i całości cząsteczki [17].

SUBKLASY HDL

Za pomocą metod ultrawierowania, polianionowego wytrącania oraz elektroforezy podzielono lipoproteiny HDL na dwie główne podklasy w zależności od gęstości cząsteczki:

Tabela 1. Właściwości fizyczne i skład biochemiczny lipoprotein osocza

Lipoproteina	Gęstość [g/ml]	Ruchliwość elektroforetyczna	Skład biochemiczny [%]			
			CHOL	TG	PL	apolipoproteiny
Chylomikrony	<0,93	miejsce nałożenia	1–3	80–90	3–7	1–2
VLDL	0,93–1,006	pre- β_1	10–20	50–70	15–20	8–20
IDL	1,006–1,019	β – pre- β_2	pośrednie między VLDL i LDL			
LDL	1,019–1,063	β	45–55	5–10	20–22	20–25
HDL	1,063–1,21	α	5–20	3–5	20–30	45–55



Ryc. 1. Model cząsteczki lipoproteiny HDL (schemat)

HDL₂ izolowane w gradiencie gęstości 1,06–1,125 g/ml, HDL₃ izolowane w gradiencie gęstości 1,125–1,25 g/ml [6,33].

Cząsteczki HDL₂ są znacznie większe niż HDL₃ i zawierają 3–4 razy więcej estrów cholesterolu i trójglicerydów. Do niedawna uważano, że HDL₂ wykazują większą aktywność przeciwmiażdżycową niż HDL₃, obecnie niektórzy autorzy przypisują większą rolę ochronną HDL₃. W obrębie każdej klasy można wyizolować kilka mniejszych podklas. Stosując metodę elektroforezy w gradiencie stężenia żelu poliakrylamidowego podzielono HDL₂ na HDL_{2a}, które zawierają cząsteczki o średnicy 9,7–12,9 nm i HDL_{2b} zawierające cząsteczki o średnicy 8,2–9,7 nm [7,58]. Wśród HDL₃ wyróżniono trzy subpopulacje: HDL_{3a} o średnicy 8,8–8,2 nm, HDL_{3b} o 8,2–7,8 nm i HDL_{3c} o 7,8–7,2 nm [58]. Oprócz podfrakcji HDL₂ i HDL₃ w osoczu krwi człowieka są obecne jeszcze inne podfrakcje HDL, spośród których na szczególną uwagę zasługują HDL₁ i HDL₄. HDL₁ są dużymi cząsteczkami, większymi od HDL₂, charakteryzującymi się dużą zawartością apo E, metodą ultrawiwiania zostały wyizolowane w zakresie gęstości 1,055–1,085 g/ml. Zaobserwowano, iż podwyższenie stężenia tej frakcji występuje u osób z rodzinną hipercholesterolemią [47]. Lipoproteiny HDL₄ to małe, sferyczne cząsteczki, które zostały wyizolowane z osocza osób z abetalipoproteinemią [14].

Drugi podział lipoprotein HDL jest zależny od rodzaju przeciwciał skierowanych przeciw apolipoproteinom apo A-I czy apo A-II. Stosując metody immunologiczne, lipoproteiny HDL podzielono również na dwie subpopulacje:

HDL zawierające zarówno białka apo A-I jak i apo A-II [Lp(AI-AII)] oraz

HDL zawierające białko apo A-I, ale niezawierające apo A-II [Lp(A-I)] [22,38].

Apo A-I w osoczu jest umiejscowione głównie w Lp(A-I) (65%), w mniejszym stopniu w Lp(AI-AII). Natomiast apo A-II w osoczu znajduje się głównie w Lp(AI-AII) (69%). Cząsteczki apo A-I wykazują dużo większe powinowactwo do receptorów HDL niż apo A-II i są bardziej aktywne w transporcie zwrotnym cholesterolu z komórek obwodowych do wątroby [22]. Z nimi związane są także białka stymulujące odwrotny transport cholesterolu, takich jak acylotransferaza lecytyno-cholesterolowa (LCAT), białko przenoszące estry cholesterolu (CETP) i inne białka, takie jak albuminy, apolipoproteina J oraz paraoksonaza. Enzym ten jest ściśle związany z powierzchnią cząsteczki HDL i wykazuje właściwości przeciwutleniaacza, dzięki temu odgrywa istotną rolę w zapobieganiu powstawania i rozwoju miażdżycy [2].

CHARAKTERYSTYKA APOLIPOPROTEIN ZAWARTYCH W HDL

Apolipoproteiny – białkowe części lipoprotein stanowią 60% masy niektórych HDL i tylko 1% masy chylomikronów. Skład apolipoprotein jest charakterystyczny dla danej lipoproteiny. Różnią się one między sobą budową cząsteczkową, składem aminokwasowym oraz właściwościami przeciwmiażdżycowymi. Lipoproteiny HDL zawierają prawie wszystkie apolipoproteiny, oprócz apo B.

Głównymi składnikami białkowymi HDL są: apo A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III, D, E i apo J, różniące się właściwościami immunologicznymi, ruchliwością elektroforetyczną oraz funkcjami klinicznymi. Apo A-I i apo A-II stanowią 90% wszystkich białek zawartych w cząsteczce HDL [46]. Proporcja apo A-I do apo A-II w cząsteczce HDL wynosi 4:1, a wartość tej proporcji w podklasie HDL₂ jest większa aniżeli w podklasie HDL₃. Apo A-I i apo A-II odgrywają ważną rolę nie tylko w tworzeniu i stabilności cząsteczki HDL, lecz także w jej metabolizmie i funkcji (tabela 2) [22].

Tabela 2. Charakterystyka apolipoprotein zawartych w HDL [46]

Apolipoproteina	Masa [Da]	Miejsce syntezy	Stężenie [g/l]	Funkcje	Związek z zaburzeniami klinicznymi
A-I	28000	jelito, wątroba	1,0–1,6	aktywator LCAT, ligand receptora HDL, rola strukturalna w cząsteczce HDL	choroba tangierska, rodzinny niedobór apo A-I
A-II	17000	wątroba, jelito	0,3–0,5	rola strukturalna, inhibitor LCAT	rodzinny niedobór apo A-I
A-IV	46000	jelito	0,16	transport lipidów, aktywator LCAT	
C-I	6500	wątroba	0,04–0,06	aktywator LCAT	
C-II	8800	wątroba	0,03–0,05	aktywator lipazy lipoproteinowej	genetycznie uwarunkowana hiperchylomikronemia
C-III	8900	wątroba	0,12–0,14	inhibitor lipazy lipoproteinowej	rodzinny niedobór apo A-I, apo C-III
D	20000	???	0,12	transport lipidów	inhibitor PDGF
E	39000	wątroba	0,025–0,1	ligand receptora apo- B, E, transport lipidów	genetycznie uwarunkowana hiperlipidemia typ III
J	70000	wątroba		rola immunologiczna	

Apo A-I jest pojedynczym łańcuchem polipeptydowym złożonym z 243 reszt aminokwasowych. Syntetyzowana jest w błonie śluzowej jelita cienkiego, skąd zostaje transportowana przez chylomikrony do wątroby [21]. Wątroba także może syntetyzować apo A-I. Stężenie apo A-I w osoczu krwi zdrowego człowieka wynosi 1,0–1,6 g/l, przy czym około 99% tego białka znajduje się w lipoproteinach HDL [46]. Apo A-I jest uważana za aktywatora LCAT, enzymem przenoszącym łańcuch acylowy z pozycji *sn-2* lecytyny na cząsteczkę cholesterolu, przez co przyczynia się do prawidłowego funkcjonowania mechanizmów tworzenia estrów cholesterolu [46]. Apo A-I odgrywa, główną rolę w transporcie zwrotnym cholesterolu z komórek obwodowych do wątroby. Zmniejszenie jej stężenia zwiększa ryzyko rozwoju miażdżycy [21].

Apo A-II składa się z dwóch łańcuchów polipeptydowych, połączonych dwusiarczkowym mostkiem [8]. Podobnie jak apo A-I, w około 90% występuje w lipoproteinach HDL. Poprzez wiązanie fosfolipidów stabilizuje strukturę cząsteczki HDL, jest uważana za inhibitor LCAT. Przeciwmiażdżycowa rola apo A-II jest kontrowersyjna. Badania z użyciem kultur adypocytów wykazały, że podczas gdy apo A-I i apo A-IV przyspieszają napływ cholesterolu z adypocytów do przestrzeni pozakomórkowej, apo A-II nie tylko nie bierze udziału w tym procesie, lecz przeciwnie, utrudnia jego napływ [3].

Apo A-IV jest glikoproteina syntetyzowaną jedynie w ścianie jelita cienkiego. Jest białkiem heterogennym i występuje w różnych izoformach: apo A-IV-0, apo A-IV-1, apo A-IV-2, apo A-IV-3, apo A-IV-4 i apo A-IV-5 [15, 57]. W osoczu krwi człowieka najczęściej występują izoformy apo A-IV-1 i apo A-IV-2, rzadko występują apo A-IV-3 i apo A-IV-4. W osoczu tylko 25% apo A-IV wchodzi w skład HDL, natomiast około 75% tej apolipoproteiny występuje w osoczu w postaci wolnej. Stężenie apo A-IV w płynie śródkomórkowym jest siedem razy większe niż w osoczu.

Niektóre badania wykazały, że apo A-IV aktywuje LCAT, nasila działanie białka (CETP) i służy jako ligand HDL podczas ich przyjmowania przez hepatocyty [50].

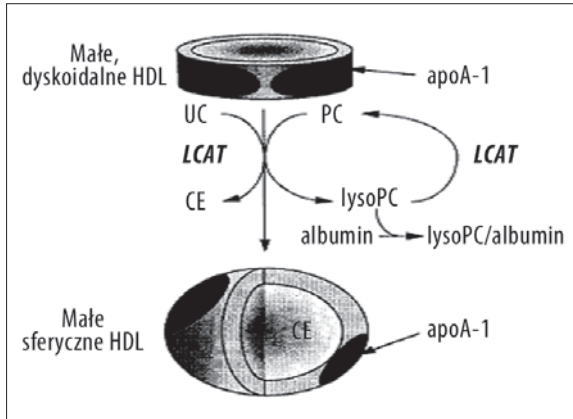
Apolipoproteiny z rodziny C (C-I, C-II i C-III) stanowią 5% wszystkich apolipoprotein osocza i są traktowane jako jedna rodzina z powodu ich podobieństwa dotyczącego masy cząsteczkowej i dystrybucji wewnątrz poszczególnych klas lipoprotein. Apolipoproteiny grupy C różnią się między sobą funkcją w metabolizmie lipoprotein. Apo C-I jest uważana za aktywator LCAT. Hamuje wychwytywanie lipoprotein bogatych w TG przez receptory komórek wątrobowych, powodując przedłużenie czasu ich przebywania w krążeniu i ułatwiając ich przekształcenia w LDL. Apo C-II, przez aktywację lipazy lipoproteinowej, nasila proces lipolizy lipoprotein bogatych w TG, skracając ich czas przebywania w krążeniu. Apo C-III hamuje natomiast lipolizę lipoprotein bogatych w TG (VLDL i LDL) [28].

Apo D nazywane białkiem cienkiej linii („thin line protein”), ponieważ tworzy wąskie pasmo precipitacyjne w pobliżu studzienki z antygenem w teście antygen-przeciwciała [8]. Rola fizjologiczna apo D nie została do końca wyjaśniona. Uważa się, że może hamować uwalnianie płytkowego czynnika wzrostowego (PDGF) [44]. Stężenie apo D w surowicy osób zdrowych wynosi 12 mg/dl i koreluje dodatkowo ze stężeniem apo A-I. U osób ze zmniejszonym stężeniem lipoprotein HDL, stężenie apo D może być dwukrotnie niższe niż u osób z prawidłowym stężeniem HDL.

Apo E jest glikoproteina, która występuje w trzech postaciach izomerycznych apo E2, apo E3 i apo E4, różniących się zawartością argininy i cysteiny w pozycjach 112 i 158. Apo E odgrywa ważną rolę w zapobieganiu miażdżycy, gdyż przyspiesza napływ cholesterolu z komórek obwodowych do przestrzeni pozakomórkowej i usuwa pozostałości (remnants) lipoprotein przez wątrobę [36]. Apo E występuje

Tabela 3. Czynniki modulujące lipoproteiny HDL [wg 43]

Czynniki zwiększające wielkości cząsteczki HDL	Czynniki zmniejszające wielkości cząsteczki HDL
LCAT – acylotransferaza lecytyno: cholesterolowa (lecithin: cholesterol acyltransferase)	CETP – białko przenoszące estry cholesterolu (cholesterol ester transfer protein)
PLTP – białko przenoszące fosfolipidy (phospholipid transfer protein)	HL – lipaza wątrobowa (hepatic lipase)
	PLA ₂ – fosfolipaza A ₂ (phospholipase A ₂)



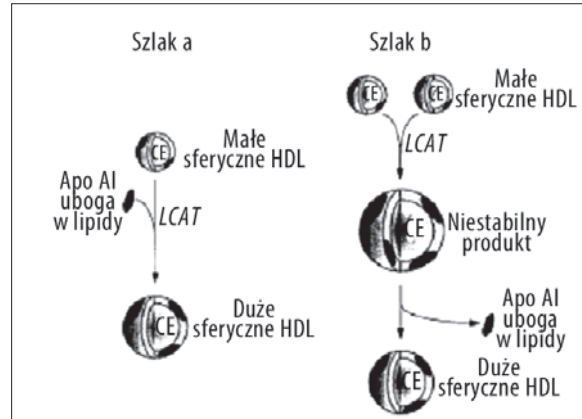
Ryc. 2. Konwersja małej dyskoidalnej cząsteczki HDL w małą, sferyczną cząsteczkę pod wpływem LCAT [wg 43; zmodyfikowano]

je również w płynie mózgowo-rdzeniowym. Przypuszcza się, że to białko, szczególnie izoforma apo E4, może odgrywać rolę w chorobach degeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego [25].

Apo J jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 70 kDa. Jest związana przede wszystkim z lipoproteinami HDL. Odgrywa rolę w transporcie lipidów, dojrzewaniu plemników i programowanej śmierci komórek [16]. Apo J jest głównym inhibitorem reakcji aktywacji dopełniacza, co może świadczyć o potencjalnej roli HDL w procesach immunologicznych.

SYNTEZA CZĄSTECZKI HDL

Cząsteczki HDL są syntetyzowane zarówno w wątrobie jak i w jelitach. Występują tam jako prekursorzy HDL, składające się z lipidów i białek apolipoprotein. W prekursorach HDL pochodzących z jelita cienkiego występują białka apo A-I, A-II i A-IV. W prekursorach pochodzenia wątrobowego są obecne tylko apo A-I, apo A-II i apo E. Zawierają około 10-krotnie więcej apo E niż apo A, w odróżnieniu od „dojrzałych” postaci HDL, w których proporcja ta wynosi 1:7. Część lipidowa HDL, składa się z fosfolipidów, głównie lecytyny (fosfatydylocholiny), wolnego cholesterolu oraz trójglicerydów [17]. Nowo powstające cząstki, tzw. rodzące się (nascent) zostają dostarczone do krwiobiegu jako dyskoidalne pre- β -1 migrujące cząstki. Jako pre- β -1 migrujące cząstki HDL mogą z łatwością przyjmować wolny cholesterol z innych lipoprotein bogatych w cholesterol i trójglicerydy, przekształcając się pod wpływem działania LCAT w duże, dojrzałe pre- β -2 migrujące cząsteczki HDL₃ [43]. HDL mogą również powstawać w wyniku łączenia się składników białkowych i lipidowych uwalnianych



Ryc. 3. Schemat konwersji małej sferycznej cząsteczki HDL w dużą, sferyczną HDL pod wpływem LCAT [wg 43 ; zmodyfikowano]

w procesie hydrolizy lipoprotein bogatych w trójglicerydy. Kompleks ten stanowi odpowiedni substrat dla działania LCAT, enzymu pod wpływem, którego dochodzi do dalszego przekształcenia się cząsteczki HDL i tworzenia sferycznych, dojrzałych i bardziej efektywnych w usuwaniu cholesterolu cząsteczek HDL₂ [43].

CZYNNIKI MODULUJĄCE WIELKOŚĆ I KSZTAŁT CZĄSTECZKI HDL

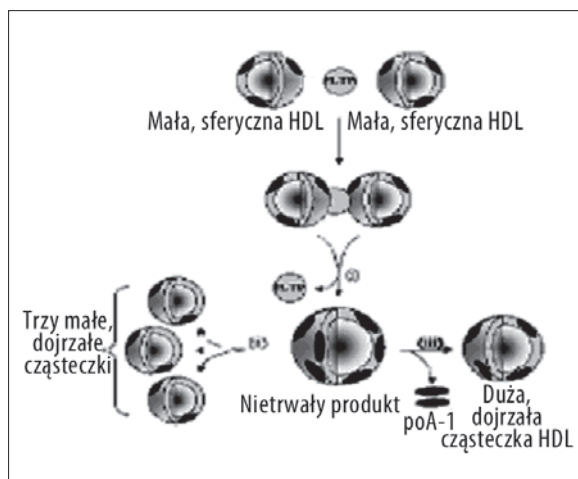
Cząstka lipoproteiny HDL może być modulowana przez wiele czynników osocza, których podział przedstawiono w tabeli 3.

CZYNNIKI ZWIĘKSZAJĄCE WIELKOŚCI CZĄSTECZKI HDL

Acetylotransferaza lecytyno-cholesterolowa (LCAT)

LCAT jest hydrofobową glikoproteiną, składającą się z 416 aminokwasów o masie cząsteczkowej 67 kDa. Enzym syntetyzowany jest w wątrobie w postaci nieaktywnej i uwalniany do krążenia z lipoproteinami apo A-I. Odgrywa on ważną rolę w metabolizmie lipoprotein HDL i w transporcie zwrotnym cholesterolu. Katalizuje reakcję przeniesienia grupy acylowej z pozycji sn-2 fosfatydylocholiny na 3-OH grupę cholesterolu, generując w ten sposób tworzenie estrów cholesterolu i lizofosfatydylocholiny [22]. Reakcja ta zachodzi, głównie na powierzchni cząsteczki apo A-I HDL, która stanowi odpowiednie miejsce do działania LCAT [43]. W przypadku braku lub niedoboru LCAT nie następuje tworzenie dojrzałych, sferycznych cząsteczek HDL [32,55].

Konwersję małej, dyskoidalnej cząsteczki HDL pod wpływem LCAT w małą, sferyczną, przedstawiono na ryc. 2, na-



Ryc. 4. Schemat konwersji małych sferycznych HDL w małe i duże, sferyczne cząsteczki pod wpływem PLTP [wg 48; zmodyfikowano]

tomiast konwersję małej, sferycznej HDL w dużą, sferyczną na ryc. 3. HDL o średnicy 7,7 nm i z dwiema cząsteczkami apo A-I, może dalej przekształcić się na skutek działania LCAT i PLTP w dużą, kulistą cząsteczkę HDL.

Białko przenoszące fosfolipidy (PLTP)

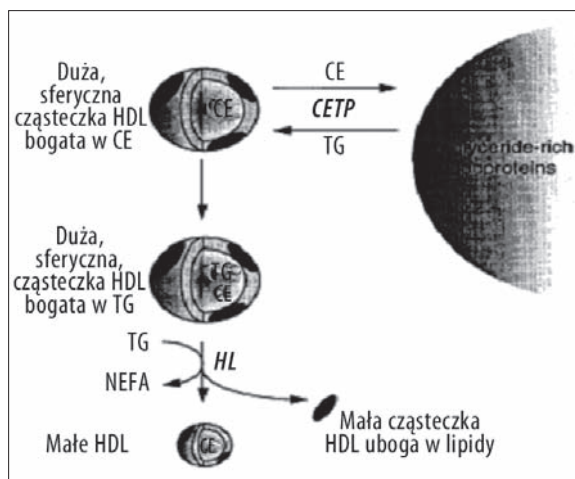
PLTP jest hydrofobową glikoproteiną osocza, odgrywającą główną rolę w przenoszeniu fosfolipidów oraz wolnego cholesterolu pomiędzy lipoproteinami HDL a innymi lipoproteinami osocza [27]. Mogą one przekształcić cząsteczkę HDL zarówno w duże, jak i w małe cząsteczki. Proces ten może się odbywać w dwóch etapach.

- W pierwszym, pod wpływem PLTP dochodzi do połączenia się dwóch małych, sferycznych cząsteczek HDL każda z nich zawiera trzy cząsteczki apo A-I. Powstaje w ten sposób niestabilny produkt z sześcioma cząsteczkami apo A-I. Następnie mogą z niego powstać: trzy małe, dojrzałe cząsteczki HDL, każda z nich zawierająca dwie cząsteczki apo A-I, albo może być
- Przekształcony w jedną, dojrzałą, sferyczną cząsteczkę HDL, zawierającą cztery cząsteczki apo A-I po odłączeniu dwóch cząsteczek apo A-I (ryc. 4) [48].

CZYNNIKI ZMNIEJSZAJĄCE WIELKOŚCI CZĄSTECZKI HDL

Białko przenoszące estry cholesterolu (CETP)

CETP jest hydrofobową glikoproteiną o masie cząsteczkowej 66-74 kDa, składającą się z 476 aminokwasów połączonych czterema końcowymi atomami azotu w reakcji N-glikozytacji. Syntetyzowana jest głównie w wątrobie i adypocytach, a w mniejszym stopniu również w jelitach, korze nadnerczy i nerkach [52]. CETP jest odpowiedzialna za przenoszenia estrów cholesterolu i trójglicerydów między różnymi klasami lipoprotein oraz między poszczególnymi podfrakcjami wewnątrz każdej klasy [20]. Końcowym etapem tych zmian jest transport estrów cholesterolu estryfikowanych przez LCAT z cząsteczki HDL do lipoprotein VLDL i LDL, a trójglicerydy zostają transportowane odwrotną drogą z VLDL i LDL do HDL [11]. W ten sposób HDL tracą estry cholesterolu, natomiast nabierają trójglicerydy z innych lipoprotein. Przyłączone trójglicerydy zos-



Ryc. 5. Schemat konwersji dużej sferycznej cząsteczki HDL w małą sferyczną pod działaniem CETP i HL [wg 43; zmodyfikowano]

ją następnie hydrolizowane przez lipazę wątrobową, czego następstwem jest redukcja zawartości rdzenia cząsteczki HDL i tym samym wielkości cząsteczki HDL [11].

Lipaza wątrobowa (HL)

Lipaza wątrobowa jest lipolitycznym enzymem, związanym przez glikozaminoglikany z powierzchnią komórek śródbłonka w zatokach sinusoidalnych wątroby. Obecna jest również w łożysku naczyń włosowatych tkanek syntetyzujących hormony steroidowe [40]. Mechanizm działania HL polega na hydrolizowaniu trójglicerydów i fosfolipidów zawartych w HDL, co prowadzi do powstania populacji cząsteczek HDL o mniejszych rozmiarach [11]. HL wykazuje takie działanie na wszystkie lipoproteiny zawierające trójglicerydy. Brak lub niedobór HL jest przyczyną ciężkiej hipertrójglicydemii z akumulacją LDL oraz chylomikronów w osoczu [26].

Fosfolipaza A₂ (PLA₂)

PLA₂ należy do grupy enzymów hydrolizujących głównie fosfolipidy. Są to enzymy wewnątrzkomórkowe, ale mogą być wydzielane w świetle komórek śródbłonka i mają potencjalny wpływ na fosfolipidy poszczególnych klas lipoproteiny osocza, w tym również HDL [12]. Mogą one hydrolizować fosfolipidy na powierzchni cząsteczki HDL zmieniając ich skład lipidowy, co może w konsekwencji prowadzić do zmniejszenia wielkości cząstki HDL [43].

CZYNNIKI MAJĄCE WPŁYW NA STĘŻENIE HDL W OSOCZU

Stężenie lipoproteiny HDL jest regulowane przez wiele czynników; genetycznych, hormonalnych oraz środowiskowych. Można je podzielić na:

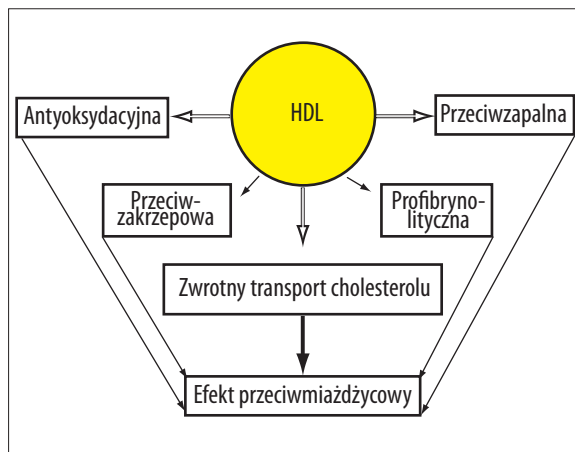
- czynniki zwiększające stężenie HDL,
- czynniki zmniejszające ich stężenie (tabela 4) [30].

PRZECIWMIAŻDZYCOWE DZIAŁANIE HDL

Mechanizmowi ochronnego, przeciwmiażdżycowego działania HDL, jako najważniejszej funkcji, którą spełniają HDL w ustroju, przypisuje się przede wszystkim rolę w zwrotnym transporcie cholesterolu (reverse cholesterol transport

Tabela 4. Czynniki mające wpływ na stężenie lipoprotein HDL [wg 30]

Czynniki podwyższające stężenie HDL	Czynniki obniżające stężenie HDL
<p>Mała masa ciała Płeć żeńska Aktywność fizyczna Etanol w małych ilościach Niedobór reduktazy HMG-CoA Estrogeny, glukokortykosteroidy Fibraty i niacyny Dieta wysokotłuszczowa</p>	<p>Otyłość, mała aktywność fizyczna Płeć męska, palenie papierosów Dieta wysokowęglowodanowa Cukrzyca, choroby nerek, niewydolność wątroby Leki: beta-blokery, tiazidy, probucol, Androgeny, progestageny, insulina Izolowane niskie stężenie HDL, mutacja genowa apo A-I, choroba tangerska</p>



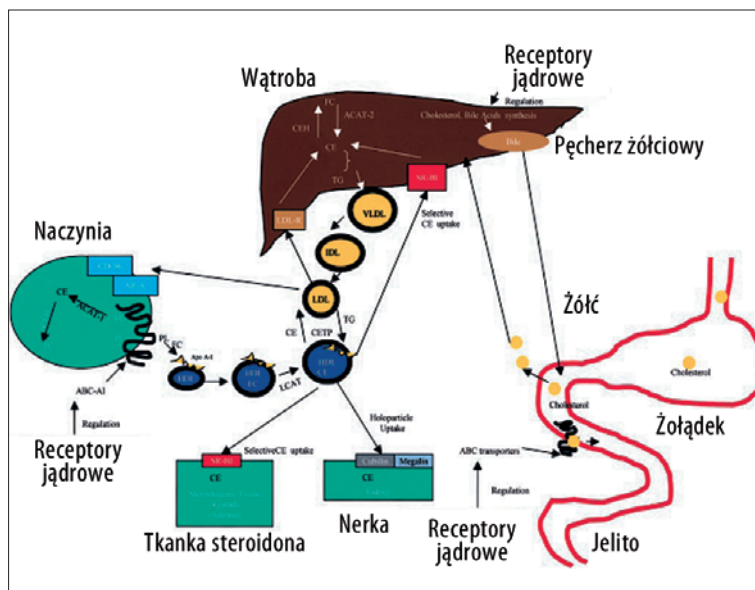
Ryc. 6. Schemat mechanizmu działania HDL w zapobieganiu miażdżycy

– RCT). Polega on na przenoszeniu cholesterolu wytwarzanego lub zgromadzonego w tkankach obwodowych do wątroby lub innych tkanek steroidogennych. Istnieją również inne, nielipidowe działania ochronne HDL, do których zalicza się: antyoksydacyjne, przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe i fibrynolityczne (ryc. 6).

STYMULACJA TRANSPORTU ZWROTNEGO CHOLESTEROLU

Proces ten polega na przenoszeniu nadmiaru wolnego cholesterolu z tkanek obwodowych i tłuszczowych do wątroby lub innych tkanek steroidogennych, w celu jego magazynowania, utylizacji lub wydalania z ustroju wraz z żółcią. Proces ten jest bardzo skomplikowany i do końca nie został wyjaśniony. W jego przebiegu można wyróżnić trzy fazy [18,19,37]:

1. Faza napływowa, w której główną rolę odgrywa apo A-I. W fazie tej dochodzi do napływu wolnego cholesterolu z błon komórkowych do przestrzeni pozakomórkowej, gdzie wiąże się z cząsteczkami HDL przez receptory błonowe.
2. Faza estryfikacji pod wpływem LCAT dochodzi do estryfikacji wolnego cholesterolu i powstają w ten sposób rozpuszczalne produkty, jakimi są estry cholesterolu.
3. W fazie przenoszenia następuje transport estrów cholesterolu do docelowych narządów przez:
 - a) selektywny wychwyt estrów cholesterolu z cząsteczki HDL przez swoiste receptory zmiatające klasy B typu I (scavenger receptor class B type I – SR-BI), obecne na powierzchni komórek wątrobowych i komórek steroidogennych lub
 - b) przez wymianę estrów cholesterolu pod wpływem CETP z lipoproteinami LDL, które następnie zosta-



Ryc. 7. Rola HDL w zwrotnym transporcie cholesterolu

ją selektywnie wychwytywane przez receptory LDL albo

- c) zostaną całkowicie wychwycone przez receptor zwany kubuliną i jego koreceptor mesalinę, obecne na nabłonkach proksymalnych cewek nerkowych ryc. 7 [1,31].

NIELIPIDOWE PRZECIWMIAŻDŻYCOWE DZIAŁANIE HDL

Oprócz udziału w zwrotnym transporcie wolnego cholesterolu z komórek obwodowych do wątroby, lipoproteiny HDL wykazują również inne działanie przeciwmiażdżycowe. Należy do nich:

ANTYOKSYDACYJNE DZIAŁANIE HDL

Główną rolę w rozwoju miażdżycy przypisuje się oksydatywnej modyfikacji lipoprotein LDL wewnątrz ściany naczyń [59]. Ten proces stymuluje uwalnianie licznych substancji o różnych prozapalnych działaniach, które mogą inicjować proces miażdżycowy [59]. Badania eksperymentalne wykazały, że HDL hamują oksydacyjną modyfikację LDL przez detoksykację oksydowanych fosfolipidów, wytwarzanych podczas peroksydacji lipidów [42]. Ten antyoksydacyjny efekt jest możliwy dzięki antyoksydacyjnym właściwościom apo A-I i obecności takich enzymów jak

paraoksonaza 1 (PON-1), acetylohydrolaza czynnika aktywującego płytki (PAF-AH).

PRZECIWPALNE DZIAŁANIE HDL

Wiadomo, że w rozwoju blaszki miażdżycowej istotną rolę odgrywa stan zapalny charakteryzujący się akumulacją makrofagów i monocytów w ścianie tętnic [13,39] oraz wzrostem markerów zapalnych [35,41]. W interakcji między tymi komórkami a komórkami śródbłonna pośredniczą cząstki adhezji komórkowej: VCAM-1, ICAM-1 i E-selektyna, które znajdują się w dużych ilościach w blaszce miażdżycowej [29]. Niedawne badania wykazały, że HDL hamuje wywoływaną przez cytokiny ekspresję VCAM-1, ICAM-1 i E-selektyny [4] oraz znosi prozapalne działanie CRP w komórkach śródbłonna [56].

STYMULACJA SYNTEZY PROSTACYKLIN

Prostacyklina (PGI₂) jest syntetyzowana m.in. w komórkach śródbłonna naczyń przez cyklooksyzogazę. Podobnie jak tlenek azotu (NO) wykazuje działanie naczyniorozszerzające i hamuje aktywację płytek. HDL dostarcza komórkom śródbłonna kwasu arachidonowego, który jest głównym substratem cyklooksyzogazy [54], również nasila ekspresję cyklooksyzogazy-2 (COX-2) [10].

PIŚMIENNICTWO

- Acton S., Rigotti A., Landschulz K.T., Xu S., Hobbs H.H., Krieger M.: Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science*, 1996; 271: 518–520
- Aviram M., Rosenblat M.: Paraoxonases and cardiovascular diseases: pharmacological and nutritional influences. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2005; 16: 393–399
- Barbaras R., Puchois P., Fruchart J.C., Ailhaud G.: Cholesterol efflux from culture adipose cells is mediated by LpAI particles but not by LpAI: AII particles. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1987; 142: 63–69
- Barter P.J., Nichollas S., Rye K.A., Anantharamaiah G.M., Navab M., Fogelman A.M.: Antiinflammatory properties of HDL. *Circ. Res.*, 2004; 95: 764–772
- Barter P.J., Rye K.A.: High density lipoproteins and coronary heart disease. *Atherosclerosis*, 1996; 121: 1–12
- Bittilo-Bon G., Cazzolato G., Avogaro P.: Preparative isotachopheresis of human plasma high density lipoproteins HDL₂ and HDL₃. *J. Lipid. Res.*, 1981; 22: 998–1002
- Blanche P.J., Gong E.L., Forte T.M., Nichols A.V.: Characterisation of human high density lipoprotein by gradient gel electrophoresis. *Biochem. Biophys. Acta*, 1981; 665: 408–419
- Blanco-Vaca F., Escola-Gil J.C., Martin-Campos J.M., Julve J.: Role of apo A-II in lipid metabolism and atherosclerosis: advances in the study of an enigmatic protein. *J. Lipid. Res.*, 2001; 42: 1727–1739
- Blanco-Vaca F., Via D.P., Yang C.Y., Massey J.B., Pownall H.J.: Characterization of disulfide-linked heterodimers containing apolipoprotein D in human lipoproteins. *J. Lipid. Res.*, 1992; 33: 1785–1796
- Cockerill G.W., Saklatvala J., Ridley S.H., Yarwood H., Miller N.E., Oral B., Nithyanathan S., Taylor G., Haskard D.O.: High-density lipoproteins differentially modulate cytokine-induced expression of E-selectin and cyclooxygenase-2. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, 1999; 19: 910–917
- Collet X., Tall A.R., Serajuddin H., Guendouzi K., Royer L., Oliveira H., Barbaras R., Jiang X.C., Francone O.L.: Remodeling of HDL by CETP *in vivo* and by CETP and hepatic lipase *in vitro* results in enhanced uptake of HDL CE by cells expressing scavenger receptors B-I. *J. Lipid. Res.*, 1999; 40: 1185–1193
- Crowl R.M., Stoller T.J., Conroy R.R., Stoner C.R.: Induction of phospholipase A₂ gene expression in human cells by mediators of the acute phase response. *J. Biol. Chem.*, 1991; 266: 2647–2651
- Davenport P., Tipping P.G.: The role of interleukin-4 and interleukin-12 in the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Am. J. Pathol.*, 2003; 163: 1117–1125
- Deckelbaum R.J., Eisenberg S., Oschry Y., Cooper M., Blum C.: Abnormal high density lipoproteins of abetalipoproteinemia: relevance of normal HDL metabolism. *J. Lipid. Res.*, 1982; 23: 1274–1282
- de Knijff P., Rosseneu M., Beisiegel U., de Keersgieter W., Frants R.R., Havekes L.M.: Apolipoprotein A-IV polymorphism and its effect on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *J. Lipid. Res.*, 1988; 29: 1621–1627
- de Silva H.V., Stuart W.D., Park Y.B., Mao S.J., Gil C.M., Wetterau J.R., Busch S.J., Harmony J.A.: Purification and characterization of apolipoprotein J. *J. Biol. Chem.*, 1990; 265: 14292–14297
- Eisenberg S.: High density lipoprotein metabolism. *J. Lipid. Res.*, 1984; 25: 1017–1058
- Fielding C.J.: Reverse cholesterol transport. *Curr. Opin. Lipidol.*, 1991; 2: 376–378
- Fielding C.J., Fielding P.E.: Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J. Lipid. Res.*, 1995; 36: 211–228
- Fielding C.J., Havel R.J.: Cholesteryl ester transfer protein: friend or foe? *J. Clin. Invest.*, 1996; 97: 2687–2688
- Frank P.G. i Marcel Y.L.: Apolipoprotein A-I: structure; function relationship. *J. Lipid. Res.*, 2000; 41: 853–872
- Fruchart J.C.: HDL subclasses impact of metabolic and therapeutic interventions. *Atherosclerosis (Suppl.)*, 1999; 146: 14
- Glomset J.A.: The plasma lecithin:cholesterol acyltransferase reaction. *J. Lipid. Res.*, 1968; 9: 155–167
- Gordon D.J., Probstfield J.L., Garrison R.J., Neaton J.D., Castelli W.P., Knoke J.D., Jacobs D.R. Jr., Bangdiwala S., Tyroler H.A.: High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular diseases. Four prospective American studies. *Circulation*, 1989; 79: 8–15
- Han X., Cheng H., Fryer J.D., Fagan A.M., Holtzman D.M.: Novel role for apolipoprotein E in the central nervous system: Modulation of sulfatide content. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 8043–8051
- Jansen H., Verhoeven A.J., Sijbrands E.J.: Hepatic lipase: a pro- or anti-atherogenic protein? *J. Lipid. Res.*, 2002; 43: 1352–1362
- Jauhainen M., Ehnholm C.: Determination of human plasma phospholipid transfer protein mass and activity. *Methods*, 2005; 36: 97–101

- [28] Jong M.C., Hofker M.H., Haveks L.M.: Role of apo Cs in lipoprotein metabolism: Function differences between apo C1, apo C2 and apo C3. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1999; 19: 472–484
- [29] Jude E.B., Douglas J.T., Anderson S.G., Young M.J., Boulton A.J.: Circulating cellular adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, P- and E-selectin in the prediction of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Eur. J. Intern. Med.*, 2002; 13: 185–189
- [30] Kashyap M.L.: Mechanistic studies of high-density lipoproteins. *Am. J. Cardiol.*, 1998; 82: 42U–48U
- [31] Kozyraki R., Fyfe J., Kristiansen M., Gerdes C., Jacobsen C., Cui S., Christensen E.L., Aminoff M., de la Chapelle A., Krahe R., Verroust P.J., Moestrup S.K.: The intrinsic factor vitamin B₁₂ receptor, cubilin, is a high-affinity apolipoprotein A-I receptor facilitating endocytosis of high-density lipoprotein. *Nat. Med.*, 1999; 5: 656–661
- [32] Kuivenhoven J.A., Pritchard H., Hill J., Frohlich J., Assmann G., Kastelein J.: The molecular pathology of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency syndrome. *J. Lipid. Res.*, 1997; 38: 191–205
- [33] Kulkarni K.R., Marcovina S.M., Krauss R.M., Garber D.W., Glasscock A.M., Segrest J.P.: Quantification of HDL₂ and HDL₃ cholesterol the vertical auto profile-II (VAP-II) methodology. *J. Lipid. Res.*, 1997; 38: 2353–2364
- [34] Lane D.M., Boatman K.K., McConathy W.J.: Serum lipids and lipoproteins in women with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 1995; 34: 161–169
- [35] Libby P., Ridker P.M.: Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am. J. Med.*, 2004; 116(Suppl.6A): 9S–16S
- [36] Mahley R.W., Innerarity T.L., Rall S.C.Jr., Weisgraber K.H.: Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J. Lipid. Res.*, 1984; 25: 1277–1294
- [37] Nowicka G. Lipoproteiny o wysokiej gęstości i ich rola w zwrótnym transporcie cholesterolu. *Czynniki Rzyzka*, 1993; 2: 18
- [38] Ohta T., Hattori S., Nishiyama S., Matsuda I.: Studies on the lipid and lipoprotein composition of two species of apo AI containing lipoproteins in normolipidemic males and females. *J. Lipid. Res.*, 1988; 29: 721–728
- [39] Osterud B., Bjorklid E.: Role of monocytes in atherogenesis. *Physiol. Rev.*, 2003; 83: 1069–1112
- [40] Perret B., Mabile L., Martinez L., Terce F., Barbaras R., Collet X.: Hepatic lipase: structure, function relationship, synthesis and regulation. *J. Lipid. Res.*, 2002; 43: 1163–1169
- [41] Ridker P.M.: On evolutionary biology, inflammation, infection and the causes of atherosclerosis. *Circulation*, 2002; 105: 2–4
- [42] Robbesyn F., Auge N., Vindis C., Cantero A.V., Barbaras R., Negre-Salvayre A., Salvayre R.: High-density lipoproteins prevent the oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial growth factor receptor activation and subsequent matrix metalloproteinase-2 upregulation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005; 25: 1206–1212
- [43] Rye K.A., Clay M.A., Barter P.J.: Remodeling of high density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis*, 1999; 145: 227–238
- [44] Sarjeant J.M., Lawrie A., Kinnear C., Yablonsky S., Leung W., Massaelli H., Pritchett W., Veinot J.P., Rassart E., Rabinovitch M.: Apolipoprotein D inhibits platelet-derived growth factor-BB-induced vascular smooth muscle cell proliferation by preventing translocation of phosphorylated extracellular signal regulated kinase 1/2 to the nucleus. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003; 23: 2172–2177
- [45] Schaefer E.J., Eisenberg S., Levy R.I.: Lipoprotein apoprotein metabolism. *J. Lipid. Res.*, 1978; 19: 667–687
- [46] Schaefer E.J., Zech L.A., Jenkins L.L., Bronzert T.J., Rubalcaba E.A., Lindgren F.T., Aamodt R.L., Brewer H.B. Jr.: Human apolipoprotein A-I and A-II metabolism. *J. Lipid. Res.*, 1982; 23: 850–862
- [47] Schmitz G., Assmann G.: Isolation of human serum HDL-1 by zonal ultracentrifugation. *J. Lipid. Res.*, 1982; 23: 903–910
- [48] Settasatian N., Duong M., Curtiss L.K., Ehnholm C., Jauhainen M., Huuskonen J., Rye K.A.: The mechanism of the remodeling of high density lipoproteins by phospholipids transfer protein. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 26898–26905
- [49] Stein O., Stein Y.: Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis*, 1999; 144: 285–301
- [50] Steinmetz A., Utermann G.: Activation of lecithin:cholesterol acyltransferase by human apolipoprotein A-IV. *J. Biol. Chem.*, 1985; 260: 2258–2264
- [51] Tall A.R.: Plasma high density lipoproteins: Metabolism and relationship to atherogenesis. *J. Clin. Invest.*, 1990; 86: 379–384
- [52] Tall A.R.: Plasma cholesteryl ester transfer protein. *J. Lipid. Res.*, 1993; 34: 1255–1274
- [53] Tribble D.L., Krauss R.M.: HDL and coronary artery disease. *Adv. Intern. Med.*, 1993; 38: 1–29
- [54] Van Sickle W.A., Wilcox H.G., Malik K.U., Nasjletti A.: High density lipoprotein-induced cardiac prostacyclin synthesis *in vitro*: relationship to cardiac arachidonate mobilization. *J. Lipid. Res.*, 1986; 27: 517–522
- [55] Vanloo B., Peelman F., Deschuymer K., Taveirne J., Verhee A., Gouyette C., Labeur C., Vandekerckhove J., Tavernier J., Rosseneu M.: Relationship between structure and biochemical phenotype of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) mutants causing fish-eye disease. *J. Lipid. Res.*, 2000; 41: 752–761
- [56] Wadham C., Albanese N., Roberts J., Wang L., Bagley C.J., Gamble J.R., Rye K.A., Barter P.J., Vadas M.A., Xia P.: High-density lipoproteins neutralize C-reactive protein proinflammatory activity. *Circulation*, 2004; 109: 2116–2122
- [57] Weinberg R.B., Cook V.R., Beckstead J.A., Martin D.D., Gallagher J.W., Shellness G.S., Ryan R.O.: Structure and interfacial properties of human apolipoprotein A-V. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 34438–34444
- [58] Weisgraber K.H., Mahley R.W.: Subfractionation of human high density lipoprotein by heparin-sepharose affinity chromatography. *J. Lipid. Res.*, 1980; 21: 316–325
- [59] Witztum J.L.: The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*, 1994; 344: 793–795