

В.А. КОШЕЧКИН, П.П. МАЛЫШЕВ, Т.А. РОЖКОВА

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЛИПИДОЛОГИЯ С МЕТОДАМИ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

РУКОВОДСТВО



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2015

Глава 1

Характеристика структур, участвующих в метаболизме липопротеинов крови

1.1. ЛИПОПРОТЕИНЫ

Липопротеины (липопротеиды) представляют собой комплексы, состоящие из белков (аполипопротеинов; сокращенно — «апо») и липидов, связь между которыми осуществляется посредством гидрофобных и электростатических взаимодействий. Выделяют 5 основных классов липопротеинов (ЛП): хиломикроны (ХМ); липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП); липопротеины промежуточной плотности (ЛППП); липопротеины низкой плотности (ЛПНП); липопротеины высокой плотности (ЛПВП) (табл. 1.1). Циркулируя в крови, частицы липопротеинов обмениваются между собой поверхностными липидами и апопротеинами. При этом апопротеины поддерживают структурную целостность липопротеинов, участвуют в процессах обмена между липопротеинами и отвечают за взаимодействие липопротеинов с их рецепторами.

В табл. 1.1 указаны физико-химические характеристики **ХМ, ЛПОНП, ЛПНП** и **ЛПВП**. Липопротеиды промежуточной плотности (ЛППП) образуются при липолитической деградации ЛПОНП под действием липопротеинлипазы. Они характеризуются коротким вре-

менем жизни в крови, так как в нормальном организме быстро поглощаются рецепторным путем печенью или превращаются в еще более мелкие липопroteины низкой плотности под действием печеночной липазы. Физико-химические характеристики ЛППП находятся в пределах таковых ЛПОНП и ЛПНП.

Таблица 1.1. Физико-химическая характеристика основных классов липопротеинов

Физико-химические свойства и состав	Классы липопротеинов			
	ХМ	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Гидратированная плотность, г/мл	0,93–0,94	0,94–1,006	1,006–1,063	1,063–1,21
Размер частиц, А°	750–12 000	280–750	215–220	75–150
Электрофоретическая подвижность*	старт	пре-бета	бета	альфа
Состав, %				
Белки	0,5–2	7–13	21–25	45–55
Триглицериды (ТГ)	84–87	50–60	10–12	3–7
Холестерин (ХС)	5–7	13–18	35–45	17–22
Фосфолипиды (ФЛ)	4–7	12–19	22–24	27–30
Содержание апо, %				
A1	7,4	следы	–	67
A2	4,2	следы	–	22
B-48	22,5	36,9	–	следы
B-100	–	–	98	1–3
C1	15	10	следы	1–3
C2	15	6,7	следы	3–5
C3	36	39,9	следы	–
E	–	12	–	–
D	–	–	следы	–
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0

* Электрофоретическая подвижность липопротеинов плазмы крови в норме представлена на рис. 1.1.

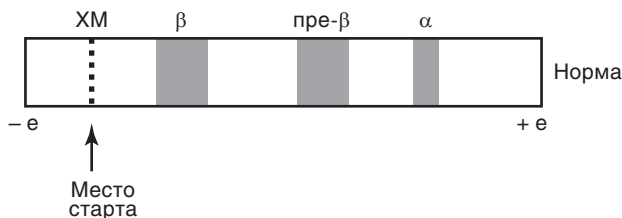


Рис. 1.1. Электрофоретический профиль липопротеинов (схема)

Денситометрия обеспечивает точную относительную количественную оценку отдельных фракций липопротеинов (рис. 1.2). Такая оценка может оказаться полезной для контроля состояния пациента путем наблюдения за изменениями содержания фракций.

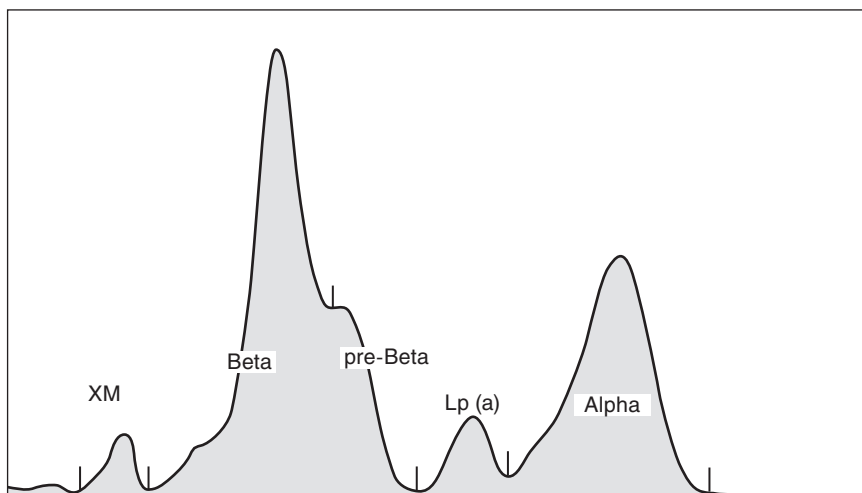


Рис. 1.2. График денситометрии

При электрофорезе сывороток, полученных из крови, взятой натощак, на электрофореграммах обычно обнаруживаются три основные полосы с последовательно увеличивающейся подвижностью, соответствующие ЛПНП (бета), ЛПОНП (пре-бета) и ЛПВП (альфа). Если в плазме или во фракции с $d > 1,006$ содержится много липопротеинов (а), то между ЛПНП и ЛПОНП появляется полоса пре-бета, или «тонущих» пре-бета-липопротеинов. Полоса с бета-подвижностью во фракции с $d < 1,006$ («плавающие» бета) служит диагностическим призна-

ком III типа гиперлипопротеинемии, для которой характерно также увеличение ширины бета-полосы.

Каждый класс липопротеинов выполняет специфические функции по поддержанию гомеостаза (табл. 1.2).

Таблица 1.2. Функции липопротеинов

Класс липопротеинов	Функции
ХМ	Транспорт холестерина и жирных кислот, поступающих с пищей, из кишечника в периферические ткани и печень
ЛПОНП	Транспорт ХС, ТГ и ФЛ от печени к периферическим тканям
ЛППП	Транспорт ХС, ТГ и ФЛ от печени к периферическим тканям
ЛПНП	Транспорт ХС, ТГ и ФЛ от печени к периферическим тканям
ЛПВП	Транспорт ХС от периферических тканей к печени

1.1.1. Структура липопротеинов

Сердцевина сферической липопротеиновой частицы состоит из двух неполярных липидов — ТГ и эфиров холестерина, количества которых в разных липопротеинах различны, и белковых молекул (апопротеинов) на поверхности частицы (рис. 1.3).

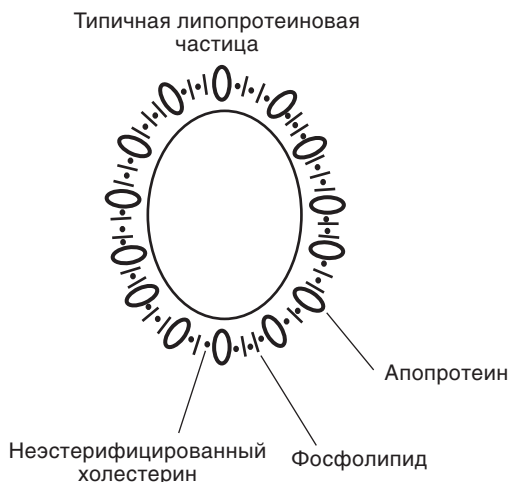


Рис. 1.3. Схематическое изображение структуры липопротеиновой частицы

Хиломикроны

ХМ — самые крупные липопротеинные комплексы, они содержат 85—92% ТГ, 6—12% фосфолипидов, 1—3% белков; основной белок ХМ — апо В-48. Насцентные ХМ формируются в энтероцитах тонкого кишечника.

Липопротеиды очень низкой плотности

Липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) транспортируют продукты эндогенного происхождения, чем отличаются от ХМ, которые транспортируют ХС и ТГ экзогенного (диетического) происхождения. ЛПОНП продуцируются печенью в виде насцентных форм, содержат апо В-100, апо С—I и апо Е, ХС, эфиры ХС и ТГ. В кровотоке насцентные ЛПОНП захватывают апо С2 и апо Е, содержащиеся в ЛПВП, в результате чего становятся зрелыми ЛПОНП. Последние могут взаимодействовать с липопротеин-липазой (ЛПЛ) в капиллярных сетях жировой ткани, сердечной и скелетных мышц. ЛПЛ отщепляет от ЛПОНП ТГ, которые накапливаются в клетках и служат субстратом выработки энергии. По мере того как ТГ отщепляются от ЛПОНП при участии ЛПЛ и белка, переносящего эфиры ХС, состав ЛПОНП изменяется и они превращаются в липопротеины промежуточной плотности (ЛППП).

Липопротеиды промежуточной плотности

Отличие липопротеинов промежуточной (средней) плотности (ЛППП) от ЛПОНП состоит в том, что ЛППП содержат небольшое количество ТГ, при этом сохраняют в своем составе эфиры ХС. Некоторые ЛППП захватываются печенью, другие остаются в кровотоке, где оставшиеся в них ТГ подвергаются гидролизу и ЛППП превращаются в ЛПНП.

Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)

Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) — главный представитель группы ЛП, богатых ХС. Их размер позволяет пересекать эндотелий сосуда и проникать в тканевую жидкость, снабжая ткани ХС. Исключение составляет центральная нервная система, поскольку ЛПНП не пересекают гематоэнцефалический барьер. Липидное ядро ЛПНП почти целиком состоит из эфиров ХС (приблизительно 1500 молекул на одну ЛПНП-частицу). На поверхности этих ЛП содержится единственный апобелок — апо В-100.

Подклассы липопротеинов низкой плотности

Доказана гетерогенность циркулирующих в плазме ЛПНП-частиц; они включают два подкласса (А и В), отличающихся по ряду физических свойств: размеру частиц, показателю флотации (плавучести) и плотности. Фенотип подкласса А характеризуется преобладанием более крупных и плавучих частиц, тогда как фенотип подкласса В — преобладанием мелких и более плотных ЛПНП-частиц. Большинство (85—90%) лиц может быть идентифицировано как имеющие либо тот, либо другой подкласс ЛПНП-частиц, тогда как у оставшейся части популяции будет промежуточный фенотип. Распространенность фенотипа В составляет приблизительно 30% среди взрослых мужчин, 5—10% среди подростков мужского пола и женщин <20 лет и примерно 15—25% среди женщин постклимактерического периода.

Липопротеиды высокой плотности

Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) — гетерогенный класс ЛП, он включает несколько подклассов, различающихся по размеру и заряду. ЛПВП синтезируются в печени и содержат в основном апо А1 и апо А2. Печень синтезирует ЛПВП в виде комплексов, состоящих из аполипопротеинов и фосфолипидов, напоминающих сплюснутые сферические структуры, не содержащие холестерина. Подклассы ЛПВП разделяют с помощью различных методов на: 1) ЛПВП2 и ЛПВП3 (по плотности при ультрацентрифугировании); 2) крупные, средние и мелкие ЛПВП-частицы (по размеру частиц при ядерном магнитном резонансе); 3) 12 отдельных видов частиц, отличающихся по заряду и размеру при электрофорезе. ЛПВП играют решающую роль в обратном транспорте ХС, предназначенного для удаления избытка ХС из периферических клеток и его доставки в печень и стероидогенные клетки для последующего катаболизма. Понятие обратного транспорта ХС описывает процесс, в котором ЛПВП способствуют захвату ХС на периферии и его возврату в печень для выделения в виде желчных кислот и с калом. В норме около 30% ХС от общего его содержания в крови содержится в ЛПВП.

Липопротеин (а)

Липопротеин (а) как особая ЛП-частица характеризуется уникальным гликопротеином (а), связанным с апо В-100 дисульфидными связями. Плотность ЛП (а) занимает промежуточное положение между ЛПНП и ЛПВП. Гетерогенность апо (а) определяет изменения концентрации ЛП (а) в плазме; между молекулярным весом апо (а)