

УДК 621.384.663, 577.3, 614.715

Щекатолина С. А., Жарюк В. Н.

Одесская национальная академия пищевых технологий

E-mail: skontush@odessaglobe.com

Обмен липидами между липопротеинами низкой и высокой плотности с учетом окисления липопротеинов низкой плотности

В работе предложена модифицированная модель переноса липидов между липопротеинами низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП). Модификация касается введения в модель обмена между ЛПНП, модифицируемых под действием потока радикалов в стенке сосуда, и ЛПВП. Изучено влияние потока радикалов, липидного состояния организма и концентрации СЕТР на обмен липидами. Анализ модельных расчетов показывает, что в условиях действия больших потоков радикалов перенос эфиров холестерина (СЕ) и триглицеридов (Тг) между ЛПНП и ЛПВП меняет свой характер: СЕ переносятся к ЛПВП, а Тг – к ЛПНП. Такое изменение характера переноса может повлиять на обратный транспорт холестерина (ОТХ).

Условные обозначения

ЛП – липопротеины

ЛПОНП (LP_1) – липопротеин очень низкой плотности

ЛПНП (LP_2) – липопротеин низкой плотности

ЛПВП₂ (LP_3), ЛПВП₃ (LP_4) – липопротеины высокой плотности

ЛПНП_{ок} (LP_5) – окисленный липопротеин низкой плотности

СЕ – эфиры холестерина

Тг – триглицериды

СЕТР – белок-переносчик эфиров холестерина

СЕ_{LP_j} – СЕ липопротеина LP_j, j = 1, 2, 3, 4, 5

Тг_{LP_j} – Тг липопротеина LP_j, j = 1, 2, 3, 4, 5

LP_j – СЕТР (LP_jC) – комплекс липопротеина LP_j с белком СЕТР

СЕ_{LP_jC} – СЕ комплекса LP_jC, j = 1, 2, 3, 4, 5

Тг_{LP_jC} – Тг комплекса LP_jC, j = 1, 2, 3, 4, 5

R – радикалы

Pt – поток радикалов

k_j – константы скорости обмена липидами или окислительных реакций, j = 1, ..., 58

C_j – концентрация, j – молекула, липопротеин

Введение. Предметом исследования в настоящей статье являются сосудистые изменения, происходящие в теле человека под влиянием различных неблагоприятных факторов и приводящие к одной из самых распространенных причин смертности человека в развитых странах – атеросклероза, заканчивающегося инфарктами и инсультами. Уровень развития медицины за последние десятилетия

тилетия вывел медицину из эмпирических наук в разряд физико-химических наук, когда экспериментальные и теоретические исследования организма человека проводятся физическими и химическими методами с широким использованием математики. Широко привлекаются также технические достижения, особенно в области электроники и нанотехнологий.

Как известно, атеросклероз – это поражение артерий, связанное с образованием и ростом бляшек на стенках артерий, при этом в начале развития процесса поражается поверхностный слой стенок артерий, обращенный к току крови. Этот слой называется субэндотелиальным. Зарождение и развитие атеросклероза связано с попаданием в субэндотелий особых частиц крови – липопротеинов (ЛП), содержащих АроВ протеины на поверхности липидной части ЛП. К ним относятся ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП (липопротеины промежуточной плотности). Эти частицы имеют нанометровые размеры и сравнительно большое липидное содержимое по сравнению с белковой частью.

Начало и развитие атерогенеза рассматривается на основе взаимодействия модифицированных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с внеклеточной матрицей субэндотелия, которое способствует различными путями модификации и разрушению липидов и началу воспалительного процесса в стенке сосуда. Широкое распространение получила модель «Отклик на задержание» [1, 2, 3, 4], по которой начало развития атеросклероза связано с задержкой модифицированных АроВ липопротеинов в чувствительной области эндотелия с последующей модификацией липопротеинов и развитием биологических откликов на эти изменения[5,6].

Модификация ЛПНП происходит различными путями. Из них достаточно хорошо изучены три пути: окисление ЛПНП, их агрегация и липолиз. В результате модификации липопротеины увеличивают свои размеры или свое взаимодействие с молекулами внеклеточной матрицы, в первую очередь, с протеогликанами [5,7-10].

В настоящей работе рассматривается один из трех вышеупомянутых путей модификации АроВ ЛП – окислительный, он связан с проникновением в организм разнообразных загрязнителей, среди которых наиболее опасными являются радикалы (в первую очередь, радикалы кислорода) или молекулы, побуждающие образование радикалов в организме. Показано [11], что окисленные ЛПНП присутствуют в атеросклеротических бляшках, однако степень окисления, а значит, и их характеристики меняются по мере развития бляшек. Липопротеины зарождаются в печени и кишечнике, секретируются в кровь и переносятся по всему организму током крови. Между липопротеинами низкой и высокой плотности – ЛПНП и ЛПВП – основными липопротеинами, присутствующими в циркуляции, может происходить обмен липидами как неокисленными, так и окисленными. На поверхности ЛПНП содержатся фосфолипиды и свободный холестерин, а в центральной части частиц, называемой кором, – более гидрофобные молекулы эфиров холестерина и триглицеридов.

Окисление ЛПНП в данной работе рассматривается как одно из важнейших событий в развитии атеросклероза. Хорошо известно, что уровни холестерина ЛП, находящихся в плазме крови (например, плазменных ЛПНП), можно

рассматривать как маркер атеросклеротической болезни, так как уровень холестерина в этой частице прямо коррелирует со степенью развития атеросклероза. В отличие от ЛПНП, уровни холестерина в ЛПВП обратно коррелируют с уровнем развития сердечнососудистых заболеваний [12]. В литературе установилось мнение о том, что антиатерогенная функция ЛПВП связана со способностью ЛПВП отбрасывать холестерин у ЛПНП и переносить его в печень для последующей экскрекции с помощью желчи. Этот процесс получил название обратного транспорта холестерина (ОТХ).

Перенос эфиров холестерина между ароВ- и ароА- содержащими липопротеинами осуществляется с помощью белка-переносчика эфиров холестерина (СЕТР). В нем участвуют также гидропероксиды фосфолипидов (PLOOH).

Было показано, что липиды передаются как между липопротеинами низкой и высокой плотности, так и от липопротеинов к печени, при этом быстрее передаются окисленные липиды. Передача липидов к печени *in vitro* осуществляется путем селективного захвата клетками печеночной паренхимы [12]. Окисленные пероксиды эфиров холестерина СЕ (СЕ-ОН) тоже быстро убираются из ЛПВП с помощью печеночного клиренса *in vivo*, и это связано с секрецией желчи окисленным холестерином, полученным из липидов.

1. Модель. Настоящая работа - это попытка решить некоторые медицинские задачи возникновения и развития атеросклероза на базе теплофизических и экологических областей науки. В статье решается небольшая, но важная в развитии атеросклероза часть общей задачи – обмен липидами между различными липопротеинами. Новой частью этой задачи является включение в обмен окисленных липидов.

С физико-химической точки зрения в модель включены два процесса: окисление липопротеинов и обмен окисленными и неокисленными липидами. В окислении участвуют наиболее распространенные ЛПНП, а в обмене – липопротеины низкой плотности (ЛПОНП и ЛПНП) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП₂ и ЛПВП₃). Окисление производится потоком радикалов R, а обмен реализуется по челночной модели, разработанной в работе [14].

По челночной модели, СЕТР связывается с одним из липопротеинов ЛПНП, образуя комплекс ЛПНП-СЕТР. В этом комплексе происходит двунаправленный перенос эфиров холестерина (СЕ) и триглицеридов (Тg) между ЛП и СЕТР. Затем комплекс распадается, а высвободившиеся липопротеины и СЕТР имеют измененный липидный состав. Этот процесс распада можно рассматривать как диссоциацию. Считаем при этом, что и связывание, и диссоциация происходят без изменения активности участвующих в этих процессах частиц, а обмен липидами является эквимольным. Затем СЕТР сталкивается с другим ЛП - ЛПВП, образует с ним новый комплекс, внутри которого снова происходит двунаправленный обмен липидами и последующий распад комплекса на СЕТР и ЛП. Таким образом, СЕТР служит мостиком, осуществляющим обмен между двумя различными липопротеинами [14, 15, 16].

Наиболее важным в развитии атеросклероза является обмен липидами между ЛПНП и ЛПВП. Это объясняется тем, что ЛПНП поставляют в стенки со-

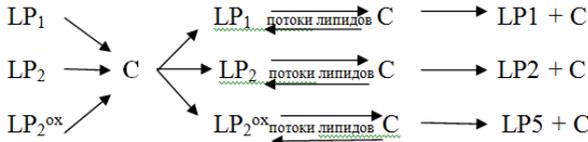
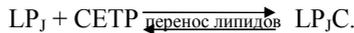


Рис. 1. Модель обмена липидами между липопротеинами низкой и высокой плотности с участием CETP [12]

суда избыточные липиды, которые могут модифицироваться в бляшке или при-бляшечной области, а ЛПВП уносят избыток холестерина из периферической ткани в печень и, следовательно, способны уменьшать атеросклеротические бляшки в процессе обратного транспорта холестерина (ОТХ).

2. Математическая формулировка модели обмена липидами. Образование комплексов липопротеинов с CETP и их распад могут быть записаны в виде химической реакции:



Аналогично может быть записано взаимодействие CE и Tg различных липопротеинов с молекулой CETP:



Потоки липидов можно записать через относительные концентрации CE и TG в комплексе и CE и TG в молекуле CETP для случая гетерообмена (CE на TG и наоборот) между apoB и apoA липопротеинами [14]:

$$\begin{aligned} J_{1j} &= (TG_{LP_jC} / (CE_{LP_jC} + TG_{LP_jC})) \cdot (CE_{CETP} / (CE_{CETP} + TG_{CETP})), \\ J_{2j} &= (CE_{LP_jC} / (CE_{LP_jC} + TG_{LP_jC})) \cdot (TG_{CETP} / (CE_{CETP} + TG_{CETP})). \end{aligned}$$

Скорости изменения со временем CE и TG комплексов определяются по уравнениям (2, 3) плюс перенос потоками:

$$\begin{aligned} &A \cdot [LP_jC] \cdot (J_{2j} - J_{1j}) \text{ для TG} \\ \text{и} &A \cdot [LP_jC] \cdot (J_{1j} - J_{2j}) \text{ для CE.} \end{aligned}$$

Здесь $A = 10^{-6} N_0 \cdot k_{tr} \cdot k_j \cdot (1 - \alpha)$ [14], N_0 – число Авогадро, $k_{tr} = 0,167 \cdot 10^{-14}$ 1/с, $k_j = 0,73$, $\alpha = 0,62$; $A = 279$.

Рассмотрим ЛПНП периферической ткани, в которую непрерывно поступает поток радикалов с постоянной скоростью r_f . Хорошо известно, что на один ЛПНП в среднем приходится 6 молекул – антиоксидантов α -ТосН, принимающих при попадании радикала в частицу удар на себя и нейтрализующих радикал за счет собственного разрушения.

Считаем, что вначале все ЛПНП содержат 6 молекул витамина Е и при каждом столкновении с радикалом поочередно утрачивают эти молекулы [11]. Окисление ЛПНП происходит лишь при столкновении с радикалом частицы, утратившей все молекулы – защитники, т.е. с концентрацией токоферола ТосН, равной нулю.

Таблица 1. Начальные концентрации исходных веществ [11, 14]

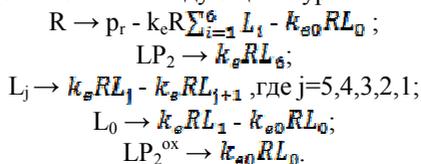
Частицы, молекулы, комплексы	C ₀ , мМ	Частицы, молекулы, комплексы	C ₀ , мМ	Частицы, молекулы, комплексы	C ₀ , мМ
LP ₁	1,622	LP ₃ C	0	L4	0
LP ₂	5,47	LP ₄ C	0	L3	0
LP ₃	1,625	СЕТР	0,52·10 ⁻²	L2	0
LP ₄	2,53	СЕСЕТР	1,04·10 ⁻³	L1	0
СЕ _{LP1}	0,265	TG _{СЕТР}	1,58·10 ⁻⁴	L0	0
СЕ _{LP2}	2,184	СЕ _{LP1} C	2,301·10 ⁻⁴	LP ₅ ^{ox}	0
СЕ _{LP3}	0,325	СЕ _{LP2} C	1,897·10 ⁻³	R	0,5·10 ⁻⁸
СЕ _{LP4}	0,406	СЕ _{LP3} C	2,822·10 ⁻⁴	СЕ _{LP5} ^{ox}	0
TG _{LP1}	0,806	СЕ _{LP4} C	3,526·10 ⁻⁴	TG _{LP5} ^{ox}	0
TG _{LP2}	0,442	TG _{LP1} C	6,999·10 ⁻⁴	LP ₅ C	0
TG _{LP3}	4,94·10 ⁻²	TG _{LP2} C	3,837·10 ⁻⁴	СЕ _{LP5} C	0
TG _{LP4}	5,98·10 ⁻³	TG _{LP3} C	4,29·10 ⁻⁵	TG _{LP5} C	0
LP ₁ C	0	TG _{LP4} C	5,193·10 ⁻⁵		

Модель содержит 3 параметра: P_r – скорость производства радикалов; k_e – скорость реакции молекул витамина Е внутри частицы ЛПНП при взаимодействии со свободным радикалом); k_{e0} по экспериментальным результатам – константа скорости для водорода, удаленного из бесаллиловой метиленовой группы жирной кислоты.

Объединение моделей окисления и обмена приводит к более реалистичной модели, охватывающей образование модифицированных липидов в стенке субэндотелия сосуда.

Обозначим $L_0(t)$, $L_1(t)$, $L_2(t)$, $L_3(t)$, $L_4(t)$, $L_5(t)$, $L_6(t) = LP_2$ и $L_{ox}(t) = LP_5$, где $L_i(t)$ - концентрации в мМ частиц ЛПНП, содержащих от 0 до 6 неокисленных молекул альфа-токоферола (α -ТосН).

Тогда процесс окисления ЛПНП радикалами кислорода R, поступающими в виде потока p_r , может быть описан следующими уравнениями [11]:



Постоянная k_e взята из экспериментов [14] и равна 3 мМ⁻¹с⁻¹ (для пероксил-радикалов); $k_{e0}=6 \cdot 10^{-2}$ мМ⁻¹с⁻¹ для удаления молекулы ТосН из ЛП. Так как ЛПНП состоят из этих групп и этот процесс соответствует конечной стадии перекисного окисления липидов, кажется разумным использовать эту оценку для констант скорости k_{e0} . В расчетах были приняты следующие значения величин: скорости поступления R в среду $p_r=0,0001$ мМс⁻¹; 0,0005 мМс⁻¹; 0,001 мМс⁻¹ и начальная концентрация радикалов $R(0) = 1$ мМ/с. В процессе расчетов выявлено слабое влияние $R(0)$ в условиях задачи.

Равенство констант связывания (нечетные константы) и диссоциации (чет-

Таблица 2. Значения констант скоростей процессов [11, 12, 14]

k_i	Значение k_i	k_i	Значение k_i						
k_1	167	k_{13}	167	k_{25}	167	k_{37}	279	k_{49}	$6 \cdot 10^{-2}$
k_{2*}	$3,7 \cdot 10^{-2}$	k_{14*}	$3,7 \cdot 10^{-2}$	k_{26*}	$3,7 \cdot 10^{-2}$	k_{38}	279	k_{50}	$6 \cdot 10^{-2}$
k_3	167	k_{15}	167	k_{27}	167	k_{39}	167	k_{51}	$3 \cdot 10^3$
k_{4*}	$3,7 \cdot 10^{-2}$	k_{16*}	$3,7 \cdot 10^{-2}$	k_{28*}	$3,7 \cdot 10^{-2}$	k_{40*}	$3,7 \cdot 10^{-2}$	k_{52}	1670
k_5	167	k_{17}	167	k_{29}	167	k_{41}	167	k_{53*}	$4 \cdot 10^{-1}$
k_{6*}	$3,7 \cdot 10^{-2}$	k_{18*}	$3,7 \cdot 10^{-2}$	k_{30*}	$3,7 \cdot 10^{-2}$	k_{42*}	$3,7 \cdot 10^{-2}$	k_{54}	1670
k_7	167	k_{19}	167	k_{31}	167	k_{43}	167	k_{55*}	$4 \cdot 10^{-1}$
k_{8*}	$3,7 \cdot 10^{-2}$	k_{20*}	$3,7 \cdot 10^{-2}$	k_{32*}	$3,7 \cdot 10^{-2}$	k_{44*}	$3,7 \cdot 10^{-2}$	k_{56}	1670
k_9	167	k_{21}	167	k_{33}	167	k_{45}	$6 \cdot 10^{-2}$	k_{57*}	$4 \cdot 10^{-1}$
k_{10*}	$3,7 \cdot 10^{-2}$	k_{22*}	$3,7 \cdot 10^{-2}$	k_{34*}	$3,7 \cdot 10^{-2}$	k_{46}	$6 \cdot 10^{-2}$	k_{58}	455
k_{11}	167	k_{23}	167	k_{35}	279	k_{47}	$6 \cdot 10^{-2}$		
k_{12*}	$3,7 \cdot 10^{-2}$	k_{24*}	$3,7 \cdot 10^{-2}$	k_{36}	279	k_{48}	$6 \cdot 10^{-2}$		

k_i^* относится к реакциям первого порядка и имеют размерность c^{-1} ; все остальные константы скорости относятся к реакциям второго порядка и имеют размерность $c^{-1} \text{ mM}^{-1}$.

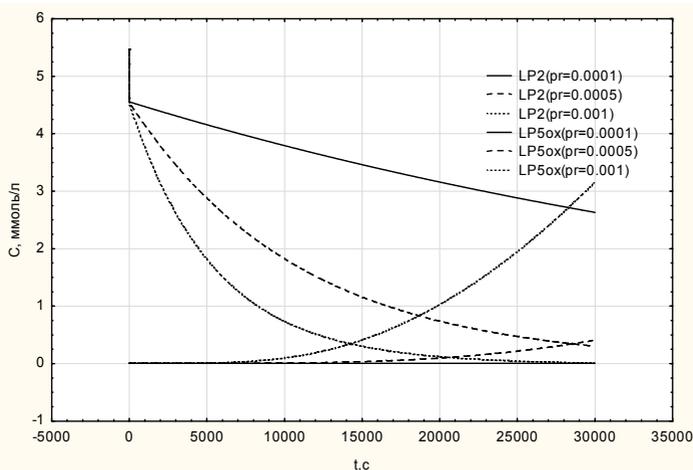


Рис. 2. Влияние потоков радикалов ($pr = 0.0001$, $pr = 0.0005$, $pr = 0.001$ mM c^{-1}) на разрушение LP_2 и появление LP_5

ные константы) для разных липопротеинов следует из кристаллической структуры СЕТР [17] и из того, что все липопротеины имеют одинаковое средство к связыванию с СЕТР [18].

Результаты расчета. Были проведены расчеты по изучению обмена липидами между липопротеинами низкой и высокой плотности с учетом окислительной модификации ЛПНП. Многочисленные эксперименты *in vitro* обнаружили обширную пероксидацию, когда ЛПНП модифицировались эндотелиальными или гладкими мышечными клетками, а также моноцитами и макрофагами [15]. Это послужило основанием гипотезы о том, что окисление липидов играет

ключевую роль в возникновении атерогенеза под действием окисленных ЛПНП, что подтверждалось обнаружением в бляшках малонового диальдегида и других конечных продуктов пероксидации холестерина и триглицеридов.

Целью расчетов было выявления влияния окисления на обмен СЕ и Тg в разных липидных состояниях организма и при различных концентрациях СЕТg. В работе принято, что модификация происходит под действием трех разных потоков радикалов $rg=0,0001; 0,0005$ и $0,001$ мМ/с. Такие потоки отвечают сред-

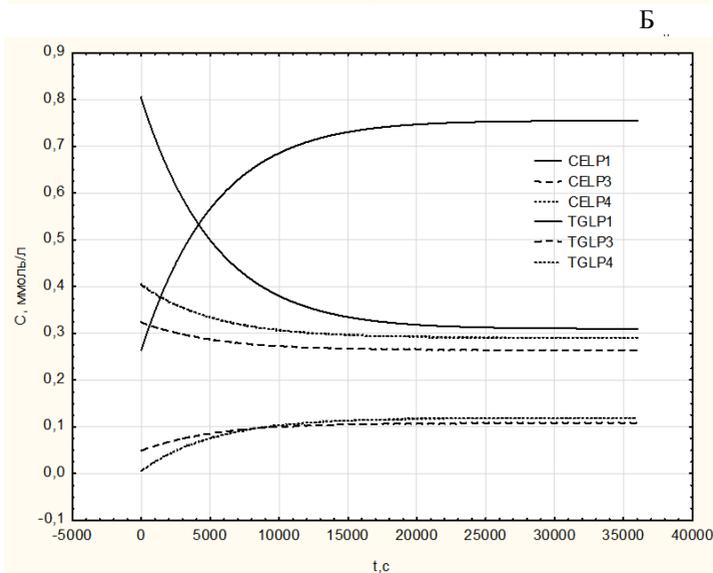
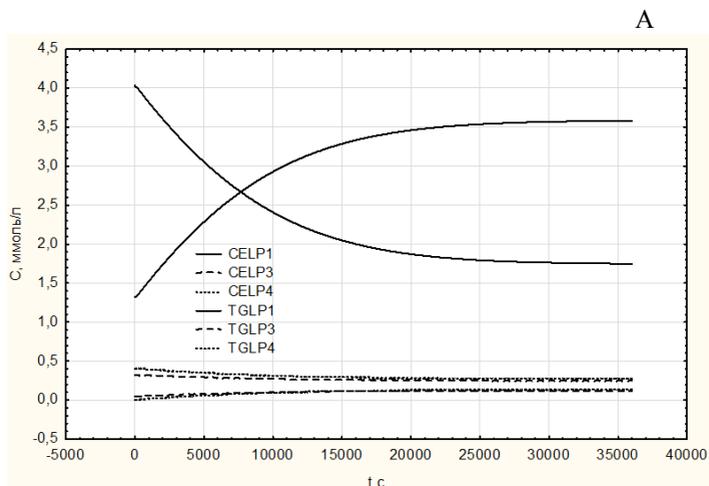


Рис.3. Влияние липидного состояния организма на обмен липидами между ЛПОНП и ЛПВП₂, ЛПВП₃: А – ожирение, Б – нормальный организм, В – истощение.

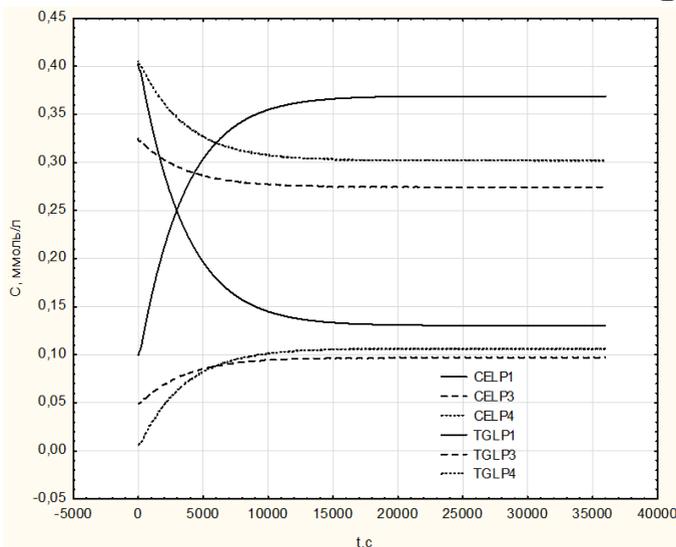


Рис. 3. Влияние липидного состояния организма на обмен липидами между ЛПОНП и ЛПВП₂, ЛПВП₃: А - ожирение, Б - нормальный организм, В - истощение

ним використовуваним в експерименті *in vitro* умовам окислення. Окислення ліпідів ЛПНП приводить до появи окислених модифікованих ліпопротеїнів, так як утворюючися гідроперокси́ди ліпідів можуть руйнувати і модифікувати білок apoB, внаслідок чого утворюються високоактивні стани ЛПНП. Точні події, що призводять до утворення окисленої модифікації ЛПНП *in vivo*, активно вивчаються в даний час; при цьому перенос існуючих в клітках (печінки або периферических тканин) окислених ліпідів від кліток або ліпопротеїнів важливий для процесів ОТХ і росту бляшок при атерогенезі. Нижче представлені кінетическі зміни концентрації ЛПНП і модифікованої ЛПНП^{ox} (LP₃). На рис.2 представлені ЛПНП і ЛПНП^{ox} в результаті окислення за 30 000 сек. Видно, що кількість модифікованих ЛПНП за цей час в разі мінімального потоку радикалів становить приблизно 0,006 ммоль і збільшується ~ в 9 раз при збільшенні потоку радикалів в 5 раз і в ~270 раз при збільшенні потоку радикалів в 10 раз.

Було досліджено вплив початкового ліпідного стану організму (ожиріння, нормальний організм, виснаження) на окислення і обмін ліпідами для неокисленого і модифікованого внаслідок окислення ЛПНП.

Обмін ліпідами між ліпопротеїнами низької і високої щільності представлений на рис.3.

Видно, що процес обміну ліпідами між ліпопротеїнами має дві фази – швидку (1) і повільну (2). В табл.3 наведені основні характеристики процесу обміну (концентрації ліпідів в початковий і кінцевий мо-

Таблица 3. Обмен липидами СЕ и Тg между LP₁ и LP₃, LP₄ при ожирении, в нормальном организме и в истощенном организме при $r_T = 0,0001$ за 10ч

С _Е _{LP1}							
	С _о , мМ	С _{гр} , мМ	С _к , мМ	t _{гр} , мМ/ч	V _{гр} , мМ/ч	V ₁ , мМ/ч	V ₂ , мМ/ч
Ожирение	1,325	1,77	3,59	3,08	0,29	0,144	0,074
Нормальный организм	0,265	0,65	0,748	2,3	0,073	0,168	0,013
Истощение	0,1	0,335	0,37	2,083	0,037	0,113	0,0044
Тg _{LP1}							
Ожирение	4,03	2,3	1,73	3,08	-0,287	-0,56	-0,082
Нормальный организм	0,806	0,388	0,312	2,61	-0,095	-0,203	-0,01
Истощение	0,405	0,172	0,13	1,94	-0,039	-0,12	-0,0052

Таблица 4. Изменение СЕ и Тg LP₂ в трех состояниях организма (ожирение, нормальный организм, истощение) при различных концентрациях СЕТР

СЕТР, мМ	0,052	0,0052	0,00052	0,052	0,0052	0,00052
С _Е _{LP2}						
	С _Е _о , мМ	С _Е _к , мМ			V _{ср} С _Е , мМ/ч	
Ожирение	4,368	3,94	4,21	4,36	-0,051	-0,00096
Нормальный организм	2,184	1,84	2,04	2,17	-0,041	-0,0017
Истощение	1,092	0,863	0,965	1,075	-0,027	-0,0020
Тg _{LP2}						
	Tg _о , мМ	Tg _к , мМ			V _{ср} Tg, мМ/ч	
Ожирение	0,884	1,27	1,03	0,9	0,046	0,0019
Нормальный организм	0,442	0,77	0,59	0,48	0,039	0,0046
Истощение	0,221	0,445	0,35	0,237	0,027	0,0019

мент времени С₀ и С_к, соответственно, и средние скорости обмена в быстрой и медленной фазах V₁ и V₂, а также время t_{гр} и скорость обмена V_{гр} на границе двух фаз) при различных липидных состояниях организма (нормальное состояние, ожирение и истощение).

Расчеты показывают, что липидное состояние не влияет на направление передачи липидов: Тg переносится от ЛПОНП к ЛПВП, а СЕ переносится от ЛПВП к ЛПОНП в любом липидном состоянии, что подтверждается работами [19, 20], а для ЛПНП наоборот: триглицериды переносятся от ЛПВП к ЛПНП, а СЕ – от ЛПНП к ЛПВП. Скорости передачи зависят от липидного состояния: чем выше начальная концентрация СЕ и Тg, тем больше скорость передачи липидов. Сравнение переданных и полученных другими ЛП липидов показывает, что гетерообмен не описывает полностью передачу липидов. Повидимому, определенную роль оказывают процессы передачи липидов по другим механизмам.

Таблица 5. Действие СЕТР на липидный обмен между LP₁ и LP₃, LP₄ при различных концентрациях СЕТР

СЕТР, мМ		0,00052	0,0052	0,052	0,00052	0,0052	0,052
СЕ _{LP1}							
	Начальная концентрация, мМ	Конечная концентрация, мМ			Средняя скорость обмена, мМ/ч		
Ожирение	1,325	1,413	2,066	3,55	0,0088	0,0741	0,2225
Нормальный организм	0,265	0,302	0,529	0,754	0,0037	0,0264	0,0489
Истощение	0,1	0,13	0,286	0,369	0,003	0,0186	0,0269
Тg _{LP3}							
Ожирение	0,0494	0,052	0,073	0,12	0,0026	0,00236	0,00706
Нормальный организм	0,0494	0,053	0,08	0,108	0,00036	0,003	0,00586
Истощение	0,0494	0,055	0,082	0,097	0,00056	0,00326	0,00476
Тg _{LP4}							
Ожирение	0,00598	0,011	0,048	0,132	0,0005	0,0042	0,00826
Нормальный организм	0,00598	0,0144	0,066	0,119	0,00084	0,006	0,0113
Истощение	0,00598	0,0172	0,076	0,107	0,00112	0,007	0,01
СЕТР, мМ		0,00052	0,0052	0,052	0,00052	0,0052	0,052
Тg _{LP1}							
	Начальная концентрация, мМ	Конечная концентрация, мМ			Средняя скорость обмена, мМ/ч		
Ожирение	4,03	3,95	3,288	1,788	-0,008	-0,0742	-0,2242
Нормальный организм	0,806	0,77	0,54	0,31	-0,0036	-0,0266	-0,049
Истощение	0,403	0,374	0,217	0,13	-0,0029	-0,0186	-0,0273
СЕ _{LP3}							
Ожирение	0,325	0,323	0,301	0,253	-0,0002	-0,0024	-0,0072
Нормальный организм	0,325	0,321	0,29	0,264	-0,0004	-0,0035	-0,0061
Истощение	0,325	0,319	0,292	0,274	-0,0006	-0,0033	-0,0051
СЕ _{LP4}							
Ожирение	0,406	0,402	0,365	0,279	-0,0004	-0,0041	-0,0127
Нормальный организм	0,406	0,398	0,345	0,29	-0,0008	-0,0061	-0,0116
Истощение	0,406	0,396	0,336	0,302	-0,001	-0,007	-0,0104

В работе было изучено действие активности СЕТР на обмен липидами между липопротеинами низкой и высокой плотности (рис.4). Влияние СЕТР показало, что качественно поведение конечной концентрации СЕТР за ~10 часов и скорости изменения его концентрации при обмене липидами не зависит от ли-

пидного состояния организма и происходит уменьшение эфиров холестерина (СЕ) ЛПНП и увеличение триглицеридов (Tg) ЛПНП при обмене липидами. Количественно (см. таб.4) скорости обмена растут с ростом концентрации СЕТР как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения СЕ и Tg, и этот рост (падение) увеличивается ~ в 25 раз при изменении концентрации СЕТР в 100 раз по Tg и ~ в 50 раз по СЕ при тех же условиях.

Молекула СЕТР играет важную роль в обратном транспорте холестерина (ОТХ), обеспечивая перенос СЕ в обмен на Tg от ЛПВП к ЛПОНП и ЛПНП, которые образуются в печени при захвате ЛПНП с помощью молекул LDL-R (рецепторы ЛПНП). Это часть бинаправленного обмена, который включает также перенос триглицеридов от ЛПОНП и ЛПНП к ЛПВП, как было показано на рис.1.

Связь между СЕТР и атеросклерозом коронарных сосудов полностью не выяснена. Работы по влиянию концентрации СЕТР на результирующий обмен носят противоречивый характер. В настоящей работе проведен анализ действия СЕТР на обмен липидами по челночной модели. На рис. 4 приведены результаты действия СЕТР на обмен липидами между ЛП низкой и высокой плотности различных липидных состояниях. На каждом из рис. А, Б и В действие СЕТР происходит при нормальной концентрации СЕТР (Б), а также при десятикратно повышенной (А) и десятикратно пониженной концентрации СЕТР (В).

Выше были описаны особенности обмена липидами между ЛПОНП и ЛПВП. Рассмотрим теперь эти же особенности обмена при наличии окисления, то есть в случае обмена между ЛПНП и ЛПВП – при одновременном воздействии потока радикалов и концентрации СЕТР на процесс обмена липидами. Результаты расчетов приведены на рис.5 и в таб.6.

Как видно из анализа кинетических данных, передача липидов определялась окислением больше, чем обменом, в результате чего СЕ у LP_2 уменьшалось, а Tg_{LP_3} , Tg_{LP_4} увеличивалось и тем быстрее, чем больше rg (см. табл.6).

Проведенный анализ может быть полезен при разработке модели обратного транспорта холестерина и в целом – при изучении метаболизма липидов в организме.

Обсуждение результатов. Чтобы оценить вклад полученных в работе результатов модельных расчетов, необходимо помнить о роли ЛПНП-СЕ и ЛПВП-СЕ (холестерин ЛПНП и ЛПВП, соответственно) в очищении кровотока от холестерина. Как известно, ЛПВП переносят избыток холестерина ЛПВП-СЕ от периферических тканей в печень для последующего его удаления печенью из организма. В то же время удаление ЛПНП-С из кровотока регулируется молекулами LDL-R, находящимися на поверхности клеток печени. Они дезактивируются при увеличении печеночного пула холестерина, что обеспечивает рост плазменного ЛПНП-СЕ. Однако при постоянном притоке пищевого холестерина некоторые насыщенные жирные кислоты снижают активность, а ряд ненасыщенных жирных кислот повышает активность LDL-R, снижая печеночный пул холестерина. Так, по-видимому, регулируется пищевой поток холестерина ЛПНП-С в печени и частично в плазме.

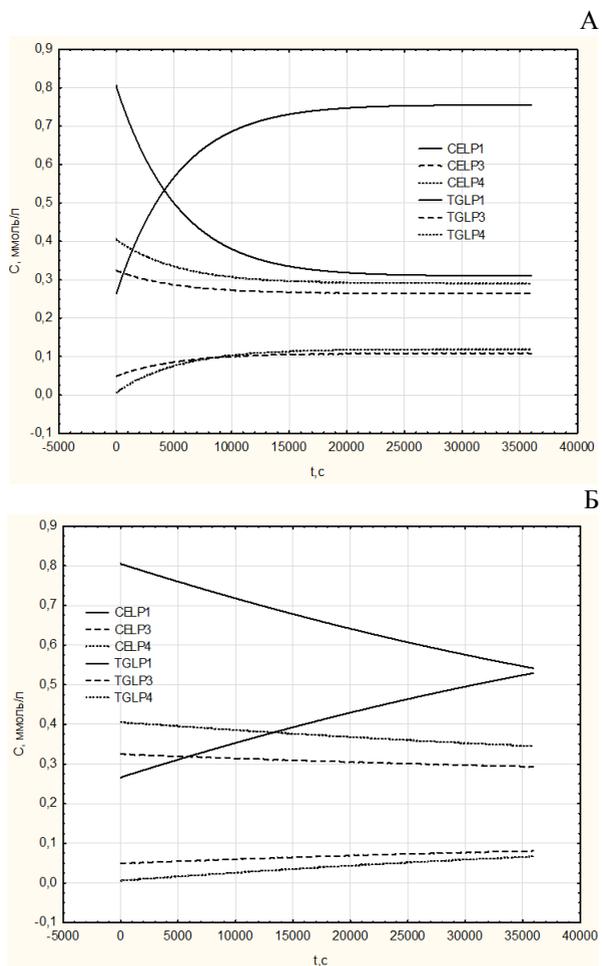


Рис. 4. Влияние концентрации СЕТР на передачу СЕ и Тg между ЛПОНП, ЛПВП₂, ЛПВП₃ в нормальном организме. А - СЕТР= 0.52e-1, Б - СЕТР = 0.52e-2, В - СЕТР = 0.52e-3

В

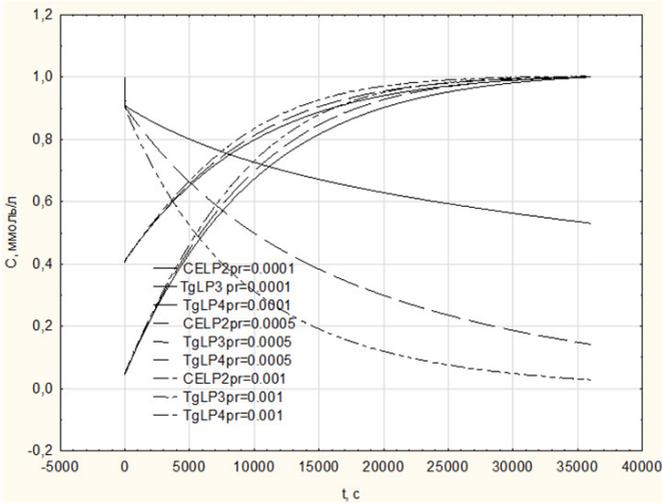


Рис. 4. Влияние концентрации СЕТР на передачу СЕ и Тg между ЛПОНП, ЛПВП₂, ЛПВП₃ в нормальном организме. А - СЕТР= 0.52e-1, Б - СЕТР = 0.52e-2, В - СЕТР = 0.52e-3

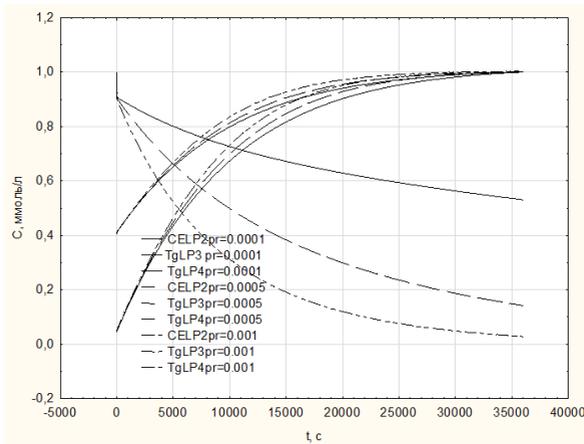


Рис. 5. Влияние окисления и обмена на передачу СЕ и Тg между ЛПНП, ЛПВП₂ и ЛПВП₃. Расчет проводился при СЕТР=0,052 мМ при ожирении. Окисление проводилось при разных потоках радикалов. Концентрации липидов даны для пула на 1 л плазмы в приведенном виде: путем деления на максимальную концентрацию ($CE_{\text{poolLP2}}^{\text{max}}=119,46$; $Tg_{\text{poolLP3}}^{\text{max}}=0,195$; $Tg_{\text{poolLP4}}^{\text{max}}=0,332$)

Таблица 6. Основные характеристики обмена липидами LP₂ и LP₃, LP₄ при окислении LP₂

рг, мМ/с							
CE _{LP2}							
	Начальная концентрация, мМ	Граничная концентрация, мМ	Конечная концентрация, мМ	Гра-ничное время, сек	Средняя скорость в I фазе, мМ/ч	Средняя скорость во II фазе, мМ/ч	Средняя скорость за полное время окисления, мМ/ч
0,0001	1	0,783	0,52	6400	-0,0122	-0,0032	-0,0048
0,0005	1	0,44	0,14	11500	-0,175	-0,044	-0,0086
0,001	1	0,27	0,04	11500	-0,228	-0,029	-0,00925
Tg _{LP3}							
0,0001	0,045	0,77	1	12000	0,218	0,0234	0,0882
0,0005	0,045	0,82	1	10500	0,266	0,0466	0,110
0,001	0,045	0,83	1	9500	0,303	0,0538	0,119
Tg _{LP4}							
0,0001	0,407	0,65	1	11500	0,0757	0,0441	0,0542
0,0005	0,407	0,72	1	12000	0,0939	0,042	0,0593
0,001	0,407	0,8	1	12500	0,113	0,0326	0,0605

Что касается роли ЛПВП в ОТХ, то здесь на первый план выступают процессы обмена липидами между ЛПОНП и ЛПВП в периферических тканях с последующим переносом липидов в печень. Обмен липидами в коре липопротеинов, как известно, регулируется концентрацией СЕТР, при этом с ростом концентрации СЕТР, как показали расчеты, растет количество липидов, участвующих в обмене. Однако, в случае, когда ЛПНП проникают в эпителий и попадают в окислительные условия, под действием потока радикалов ЛПНП модифицируются и количество неокисленных липидов уменьшается. Это уменьшение за счет окисления при небольших потоках радикалов невелико и им можно пренебречь. Оно может превышать перенос неокисленных липидов только при очень больших потоках радикалов. Такой эффект при определенных условиях может существенно изменить ОТХ. И это может сказаться как на методах подбора лекарств, так и на методах лечения больных сердечнососудистыми заболеваниями для людей, находящихся в неблагоприятных экологических условиях (сильно загрязненные промышленные города).

Литература:

1. *Tabas I., Williams K. J., Boren J.* Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis // *Circulation*. – 2007. - Vol. 116. – P. 1832-1844.
2. *Williams K. J., Feig J. E., Fisher E. A.* Rapid regression of atherosclerosis: insights from the clinical and experimental literature // *Cardiovascular medicine*. – 2008. – Vol.5. - №2. – P. 91-102.

3. Skålén K, Gustafsson M, Rydberg E. K., Hulthen L. M., Wiklund O, Innerarity T. L., Borén J. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis // *Nature*. – 2002. – Vol. 417. – P. 750–754.
4. Vikramadithyan R. K., Kako Y, Chen G, Hu Y, Rikawa-Hirasawa E, Yamada Y, Goldberg I. J. Atherosclerosis in perlecan heterozygous mice // *J Lipid Res*. – 2004. – Vol. 45. – P. 1806–1812.
5. Khalil M. F., Wagner W. D., Goldberg I. J. Molecular interactions leading to lipoprotein retention and the initiation of atherosclerosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2004. – Vol. 24. – P. 2211–2218.
6. Williams K. J., Fless G. M., Petrie K. A., Snyder M. L., Brocia R. W., Swenson T. L. Mechanisms by which lipoprotein lipase alters cellular metabolism of lipoprotein, low density lipoprotein, and nascent lipoproteins: roles for low density lipoprotein receptors and heparan sulfate proteoglycans // *J Biol Chem*. – 1992. – Vol. 267. – P.13284 – 13292.
7. Williams K. J. Arterial wall chondroitin sulfate proteoglycans: diverse molecules with distinct roles in lipoprotein retention and atherogenesis // *Curr Opin Lipidol*. – 2001. – Vol. 12. – P. 477–487.
8. Chait A, Wight T. N. Interaction of native and modified low-density lipoproteins with extracellular matrix // *Curr Opin Lipidol*. – 2000. – Vol. 11. - P. 457–463.
9. Talusan P, Bedri S, Yang S, Kattapuram T, Silva N, Roughley P. J., Stone J. R. Analysis of intimal proteoglycans in atherosclerosis-prone and atherosclerosis-resistant human arteries by mass spectrometry // *Mol Cell Proteomics*. – 2005. – Vol. 4. – P. 1350 – 1357.
10. Little P. J., Tannock L, Olin K. L., Chait A, Wight T. N. Proteoglycans synthesized by arterial smooth muscle cells in the presence of transforming growth factor-beta1 exhibit increased binding to LDLs // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2002. – Vol. 22. – P. 55–60.
11. Cobbold C. A., Sherratt J. A., Maxwell S. R. Lipoprotein Oxidation and Significance for Atherosclerosis: a Mathematical Approach // *Free Radic. Biol. Med*. – 2002. - Vol. 23. - P. 87-117.
12. Kontush A., Chapman M. J. High-density lipoproteins // *Wiles*. - 2012. – 605 pp.
13. Morton R. E. Binding of plasma-derived lipid transfer protein to lipoprotein substrates. The role of binding in the lipid transfer process // *J. Biol. Chem*. - 1985. – Vol. 260. – P. 12593-12599.
14. Potter L. K., Specher D. L., Walker M. C., Tobin F. L. Mechanism of inhibition defines CETP activity: a mathematical model for CETP in vitro // *J. Lipid Research*. - 2009. - Vol.50. – P. 2222-2234.
15. Barter, P. J., and M. E. Jones. Kinetic studies of the transfer of esterified cholesterol between human plasma low and high density lipoproteins // *J. Lipid Res*. – 1980. - Vol.21. – P.238 – 249.
16. Vogen C. R. Computational methods for inverse problems // *SIAM*. Philadelphia. - 2002.
17. Pawzenbock U., Stoker R. Formation of methionine sulfoxide-containing specific forms of oxidized high-density lipoproteins // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2005. - Vol. 1703. - P. 171-181.
18. Qiu X, Mistry A, Ammirati M. J., Chrnyk B. A., Clark R.W., Cong Y., Culp J. S., Danley D. E., Freeman T. B., Geoghegan K. F., et.al. Crystal structure of cholesterol ester transfer protein reveals a long tunnel and four bound lipid mole-

- cules//Nat.Struct.Mol.Biol. - 2007. – Vol. 14. – P. 106-113.
19. Wang X., Driscoll D. M., and Morton R. E. Molecular cloning and expression of lipid transfer inhibitor protein reveals its identity with apolipoprotein F//J.Biol.Chem.-1999. - Vol. 274. - P.1814-1820.
20. Connolly D. T., McIntyre J., Heuvelman D., Remsen E. E., McKinnie R. E., Vu L. Melton M., Monsell R., Krul E.S. and Glenn K. Physical and kinetic characterization of recombinant human cholesteryl ester transfer protein // Biochem. J. – 1996. – Vol. 320. – P. 39-47.

Щекатоліна С. А., Жарюк В. Н.

Обмін ліпідами між ліпопротеїнами низької і високої щільності з урахуванням окислення ліпопротеїнів низької щільності

АНОТАЦІЯ

У роботі запропонована модифікована модель перенесення ліпідів між ліпопротеїнами низької і високої щільності (ЛПНЩ і ЛПВЩ). Модифікація стосується введення в модель обміну ліпідами в стінці судини ЛПНЩ, модифікуються під дією потоку радикалів, з ЛПВЩ. Вивчено вплив потоку радикалів, ліпідного стану організму і концентрації CETP на обмін ліпідами. Аналіз модельних розрахунків показує, що в умовах дії потоків радикалів зі швидкістю перенесення ефірів холестерину (CE) і тригліцеридів (Tg) між ЛПНЩ і ЛПВЩ змінює свій характер: CE переносяться до ЛПВЩ, а Tg - до ЛПНЩ. Така зміна характеру перенесення може вплинути на зворотний транспорт холестерину (ЗТХ).

Tshekatolina S. A., Garyuk V. N.

Lipid exchange between lipoproteins of low and high density taking into account the oxidation of low-density lipoproteins

SUMMARY

A modified model of lipid transfer between low and high density lipoproteins (LDL and HDL) has been proposed. The modification concerns the introduction of a model for the exchange between LDL modified by the flow of radicals in the vessel wall and HDL. The influence of the flow of radicals, the lipid state of the organism and the concentration of CETP on the exchange of lipids was studied. Analysis of model calculations shows that under the conditions of the action of large radical fluxes, the transfer of cholesterol esters (CE) and triglycerides (Tg) between LDL and HDL changes its character: CE is transferred to HDL and Tg - to LDL. Such a change in the nature of the transfer may have an effect on cholesterol reverse transport (RCT).