

ВИВЧЕННЯ МЕДИЧНИХ ПРОБЛЕМ ФІЗИКО-ХІМІЧНИМИ МЕТОДАМИ: ОБМІН ЛІПІДІВ МІЖ ЛІПОПРОТЕЇНАМИ

С. А. Щекатоліна, В. Н. Жарюк, Н. Ю. Козирєва

Одеська національна академія харчових технологій, м.Одеса, Україна
skontush@odessaglobe.com

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 0.0001 мМ / с до 0.001 мМ / с 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).

Ключові слова: ліпопротеїни низької і високої щільності, перенесення ліпідів, окислення ліпідів, CETP - білок-переносник ефірів холестерину.

УДК 621.384.663, 577.3, 614.715

На даний час медицина з емпіричної науки вийшла по цілому переліку проблем в ряд точних наук, широко використовуючи фізико-хімічні методи дослідження, математичне моделювання, а також експериментальні фізичні методи лабораторних досліджень і складні фізичні прилади. Протягом двох десятиліть кафедра теплофізики (ТФ і ПЕ) ОНАХТ займається фізико-хімічними проблемами атеросклерозу і метаболізму ліпопротеїнів (ЛП). Детально вивчені шляхи модифікації ліпідів і білків в ЛП, зокрема, вплив окисного стресу, викликаного дією радикалів кисню на молекули ненасичених і насичених жирних кислот в ЛПНЩ в плазмі крові людини [1,2], а також на ліпіди і білки в спинномозковій рідині [3]. Окислювальна модифікація ЛПНЩ, як відомо, є одним із шляхів виникнення запальних процесів в епітеліальній стінці судини, дають поштовх до розвитку атеросклеротичної бляшки [4].

Важливим механізмом, що протидіє розвитку бляшки, є ЗТХ [4]. В процесі ЗТХ беруть участь такі важливі компартменти в організмі людини, як кишечник, печінка, плазма крові і периферична тканина. У цих чотирьох компартментах проходить весь життєвий цикл ЛП: їх утворення, взаємні перетворення, виконання своїх численних функцій і екскреція (видалення з організму). У всіх зазначених процесах важливу роль відіграє обмін ліпідами між різними класами ЛП.

В даний час вивчені три основні шляхи обміну ліпідами між ЛП [4]:

1. Обмін за допомогою рецепторів ЛПНЩ (LDL-R) і безрецепторний обмін, що відбувається за рахунок рецепторів клітин печінки або без них; в процесі такого обміну в печінці утворюються ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), із залишків хіломікронів, що надійшли в печінку з кишечника, і подальше утворення ЛПНЩ з ЛПДНЩ, все це супроводжується зміною пулу холестерину (Ch) в печінці.

2. Обмін ліпідами і білками між хіломікронами і ЛПВЩ в процесі ліполізу, що призводить до утворення залишків хіломікронів і зміни ліпідної і білкової частини ЛПВЩ.

3. Обмін ліпідами між ЛПНЩ і ЛПВЩ за допомогою білкових молекул - переносників ліпідів (СЕТР і РЛТР).

У статті вирішується невелика, але важлива в розвитку атеросклерозу частина загальної задачі - обмін ліпідами між різними ЛП. Запропоновано модель обміну ліпідами з урахуванням окислення ЛП потоками радикалів. Модифікацією цієї моделі є включення в обмін окислених ліпідів.

З фізико-хімічної точки зору, в модель включені два процеси: окислення ЛП і обмін окисленими і неокисленими ліпідами. У окисленні беруть участь ЛПНЩ, а в обміні - ЛП низької щільності і ЛП високої щільності. Окислення проводиться потоком радикалів R, а обмін реалізується по човникової моделі [5].

За човникової моделі, СЕТР зв'язується з одним з ЛП, утворюючи комплекс ЛП-СЕТР. У цьому комплексі відбувається двонаправлене перенесення СЕ і Tg між ЛП і СЕТР. Потім комплекс розпадається, а вивільнені ЛП і СЕТР мають змінений ліпідний склад. СЕТР служить містком, що здійснює обмін між двома різними ЛП (див.рис.1).

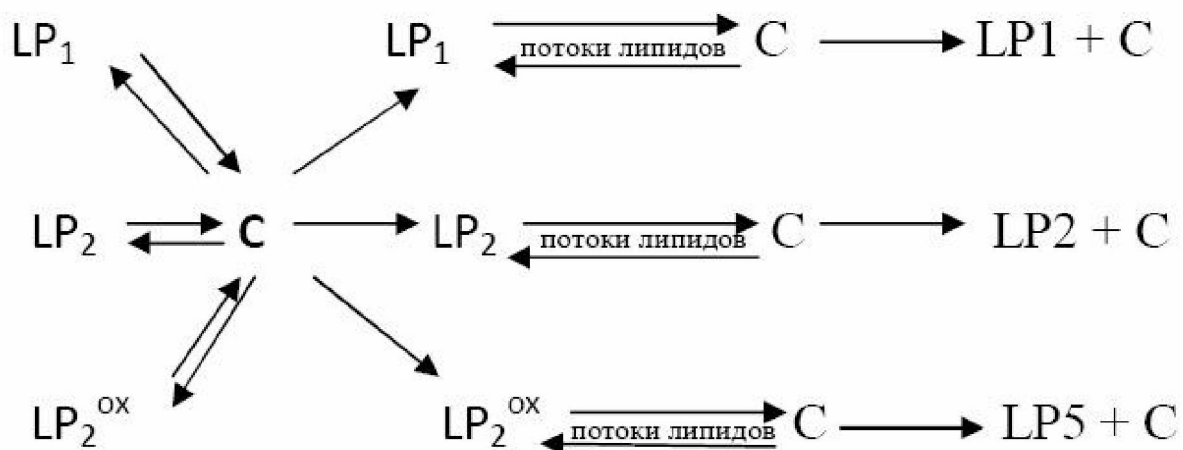


Рис.1. Модель обміну ліпідами між ліпопротеїнами низької і високої щільності за участю СЕТР.

Модель окислення ЛП враховує, що окислення відбувається під дією потоків радикалів і що окислюються тільки ЛПНЩ, в яких захисником від окислення служать молекули альфа-токоферолу.

Метою розрахунків було виявлення впливу окислення на обмін СЕ і Тg в різних ліпідних станах організму і при різних концентраціях СЕТР. У роботі прийнято, що модифікація ЛП відбувається під дією трьох різних потоків радикалів $pr = 0.0001, 0.0005$ і 0.001 мм / с. Такі потоки відповідають середнім, використаним в експерименті *in vitro* умовам окислення. Окислення ліпідів ЛПНЩ приводить до появи окислених модифікованих ЛП, тому що утворюються гідропероксиди ліпідів, які можуть руйнувати і модифікувати білок apoB, внаслідок чого утворюються високоактивні стани ЛПНЩ.

З математичної точки зору модель являє собою жорстку систему 17 простих диференціальних рівнянь другого порядку. Для вирішення цієї системи була використана програма Ode23s з пакета Matlab. Початкові умови і константи швидкостей були взяті з [4,6].

Щоб оцінити внесок отриманих в роботі результатів модельних розрахунків, необхідно пам'ятати про роль ЛПНЩ-С і ЛПВЩ-С в очищенні кровотоку від холестерину. Як відомо, ЛПВЩ переносять надлишок холестерину ЛПВЩ-С від периферичних тканин в печінку для подальшого його видалення печінкою з організму. У той же час видалення ЛПНЩ-С з кровотоку регулюється LDL-R, що знаходяться на поверхні клітин печінки. Так, мабуть, регулюється харчової потік холестерину ЛПНЩ-С в печінці і частково в плазмі.

Що стосується ролі ЛПВЩ в ЗТХ, то тут на перший план виступають процеси обміну ліпідами між ЛПНЩ і ЛПВЩ в периферичних тканинах з подальшим перенесенням ліпідів в печінку. Обмін ліпідами, як відомо, регулюється концентрацією СЕТР, при цьому з ростом концентрації СЕТР, як показали розрахунки, зростає кількість перенесених ліпідів. Однак, в разі, коли ЛПНЩ проникають в епітелій і потрапляють в окислювальні умови, під дію потоку радикалів, ЛПНЩ модифікуються, і кількість неокислених ліпідів зменшується. Це зменшення за рахунок окислення при розглянутих потоках радикалів перевищує перенесення неокислених ліпідів, тому сумарний ефект від перенесення і окислення змінює процес перенесення на зворотний: СЕ переносяться до ЛПНЩ, а Тg в гетерообміні - до ЛПВЩ. Такий ефект при певних умовах може істотно змінити ЗТХ. І це може позначитися як на методах підбору ліків, так і на методах лікування хворих серцево-судинними захворюваннями.

Література

1. І.М. Бараненко, С.А. Щекатоліна, У. Байзигель, А.С. Контуш . *Роль радикалів у окислюванні ліпопротеїнів плазми крові людини*. Одеський медичний журнал, 6(80),9-12(2003).

2. A.Kontush, S.Schekatolina. *An update on using vitamin E in Alzheimer disease.* Expert Opinion Drug Disc., 3 (2), 261-271 (2008).
3. A.Kontush, S.Schekatolina. *Vitamin E and neurodegenerative disorders Alzheimer disease.* Annals N.-Y. Acad. Sci., 1031, 249-262 (2004).
4. A.Kontush, J Chapman, *High-density lipoproteins*, Wiles, (2012).
5. L.K.Potter, D.L.Specher, M.C.Walker, F.L.Tobin. *Mechanism of inhibition defines CETP activity: a mathematical model for CETP in vitro.*J.Lipid Research, 50, 2222-2234 (2009).
6. C.A. Cobbold, J.A. Sherratt and S.R. Maxwell. *Lipoprotein Oxidation and Significance for Atherosclerosis: a Mathematical Approach*// Free Radic. Biol. Med.-2002- Vol. 23. - P. 87-117.