

© ТИТОВ В. Н. 1995 г.
УДК 615.272.4.015.4.07 (048.8)

ТРАНСПОРТ В КРОВОТОКЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ КАК ОСНОВНАЯ ФУНКЦИЯ ЛИПОПРОТЕИДОВ

В. Н. ТИТОВ

Кардиологический научный центр РАМН, 122551 г. Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15-а,
тел. 414-63-10, факс (095) 415-29-62, 414-66-99

Система липопропротеидов предназначена для транспорта в кровотоке только одной субстанции, а именно жирных кислот. Каждая из кислот имеет индивидуальные физико-химические свойства, что делает их совместный транспорт невозможным. Индивидуальность жирных кислот можно снизить, если ковалентно связать их в форме сложных липидов. Для формирования сложных липидов природа выбрала реакцию этерификации кислот со спиртами, имеющими разную степень гидрофобности — глицерол, сфингозин, холестерол, цетиловый спирт. Выраженные стericкие различия насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот являются основой их структурирования в разных сложных липидах. Триацилглицериды являются транспортной формой насыщенных (мононенасыщенных и транс- форм) жирных кислот и формируют кристаллическую фазу. Фосфолипиды и эфиры холестерина являются транспортной формой полиненасыщенных жирных кислот в полярной фазе в первом случае и кристаллической во втором. Фосфатидилхолин, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтанолламин и фосфатидилсерин являются функциональным рядом сложных липидов по степени гидрофильности их головных групп. Даже в форме сложных липидов, насыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты транспортируют в кровотоке разные апобелки. АпоВ-48 транспортирует к гепатоцитам насыщенные жирные кислоты в структуре хиломикрон. АпоА-1 транспортирует полиненасыщенные жирные кислоты непосредственно к клеткам, в том числе и к гепатоцитам. АпоВ-100 имеет два липидсвязывающих домена и транспортирует насыщенные жирные кислоты в ассоциации с третьим, а этерифицирование холестерина полиненасыщенные жирные кислоты в ассоциации с пятым. Для структурной функции полиненасыщенные жирные кислоты АпоА-1 транспортируют липопропротеиды высокой плотности в полярной фазе и они попадают в клетки путем перэтерификации фосфолипидов. В фосфолипидах гидрофобность ацильных остатков и гидрофильность "головных групп" являются сбалансированными. Дифференцировка фосфолипидов по степени гидрофобности ацильных остатков и гидрофильности их головных групп позволяет упорядоченно структурировать разные фосфолипиды в одном АпоА-1 белоклипидном комплексе.

Ключевые слова: жирные кислоты, триацилглицериды, фосфолипиды, а. липопропротеины, АпоВ-100 рецептор, эйкозаноиды, тромбоксаны и простагланнины.

Введение. С целью переноса в гидратированной среде кровотока биологически важных гидрофобных веществ, природой отработаны транспортные системы. Для всех транспортных систем кровотока характерна высокая специфичность; каждая из них транспортирует только одно вещество. Специфичность свойственна и системе липопропротеидов (ЛП), основной функцией которых является транспорт только одной субстанции, а именно жирных кислот (ЖК). После гидролиза эндогенными липазами сложных экзогенных липидов, в энтероциты поступают простые липиды — ЖК и холестерин [2]. Действительно необходимой субстанцией являются только ЖК — насыщенные и ненасыщенные. Насыщенные ЖК являются основным субстратом для энергетических потребностей клеток. Ненасыщенные ЖК являются структурными компонентами, которые определяют функциональную специфику

биологических мембран и являются предшественниками в синтезе эйкозаноидов [1]. Для транспорта в гидратированной среде кровотока гидрофобных ЖК и функционирует единая система липопротеидов.

В энтероциты поступают короткие (менее десяти атомов углерода) средне- и длинноцепочечные ЖК, моно-, ди- и полиненасыщенные с разной длиной углеродной цепи. Физико-химические свойства каждой из ЖК выражены индивидуально [18, 35]. Каждая из ЖК образует кристаллическую фазу, однако сформировать единую фазу из насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, даже только из ненасыщенных, но с разным числом двойных связей, практически невозможно. В силу выраженной индивидуальности стерических и физико-химических свойств каждой из ЖК, природой сформирована система ЛП, в которой триацилглицериды, фосфолипиды и эфиры холестерина являются транспортными формами ЖК. Однако даже в форме сложных липидов, насыщенные и полиненасыщенные ЖК липопротеидам приходится транспортировать разными путями.

Жирные кислоты входят в состав жиров растительного и животного происхождения [4]. Углеродная цепь насыщенных ЖК не содержит двойных связей; число двойных связей в ненасыщенных составляет от одной до шести. В тканях ЖК являются компонентами полярных и неполярных липидов. Физико-химические свойства каждой из ЖК являются разными; температура плавления их тем выше, чем больше в цепи атомов углерода. Степень гидрофобности ЖК возрастает в такой же зависимости [3]. Среди ненасыщенных ЖК гидрофобность возрастает с увеличением числа двойных связей. Алифатическая цепь является гидрофобной частью молекулы; гидрофилен в ЖК — только карбоксильный остаток. В силу первичной структуры, все ЖК являются полярными, что и определяет особенности их структурирования. Чем больше длина структурированных в сложном липиде ацильных остатков, чем выше степень их ненасыщенности, тем гидрофобность сложных полярных и неполярных липидов оказывается выше [4].

Для всех ЖК, содержащих двойные связи, характерна геометрическая изомерия. В ненасыщенных ЖК животного и растительного происхождения доминируют цис-изомеры. Транс-изомеры, как продукты микрофлоры желудка, присутствуют в мясе жвачных животных, а также в твердых сортах маргарина. В маргаринах транс-изомеры образуются в ходе гидрогенизации ненасыщенных ЖК растительного происхождения [43]. Несмотря на единую первичную структуру цис- и транс-изомеров, стерические и физико-химические свойства ЖК существенно различаются; они имеют разную конформацию. Пилообразная алифатическая цепь насыщенных ЖК является прямой. В ненасыщенных кислотах пилообразная цепь атомов углерода изогнута по двойной связи под углом 120° . Стерические отличия насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот выражены в еще большей степени, поскольку в последних углеродная цепь изогнута многократно. Различие конформации полиненасыщенных ЖК лежит в основе отличия и их физико-химических свойств. В отличие от цис-изомеров, транс-изомеры ненасыщенных имеют прямую углеродную цепь.

На двойные связи полиненасыщенных ЖК можно воздействовать с образованием активных метаболитов карбоновых кислот. Атом углерода, следующий за карбоксильной группой именуют α -углеродом; углерод концевой метильной группы ЖК обозначают омега (ω) углеродом. В жирных кислотах двойные связи всегда расположены в определенных местах карбонильной цепи. Ненасыщенные ЖК составляют четыре независимых семейства, на основе количества атомов углерода между терминальной метильной группой и ближайшей к ней двойной связью. Это семейство пальмитоолеиновой (ω -7), олеиновой (ω -9), линолевой (ω -6) и линоленовой (ω -3) кислот. Ли-

нолевая 18:2 (ω -6) и линоленовая 18:3 (ω -3) не могут быть синтезированы в организме эукариотов и являются эссенциальными. Только клетки растений способны десатурировать жирнокислотную цепь у 9-го атома углерода. В клетках же животного происхождения дополнительные двойные цис-связи при десатурации ЖК могут быть образованы только в положениях 4, 5, 6 и, возможно, 8. Каждая полиненасыщенная жирная кислота представляет собой микроструктуру с индивидуальной конформацией молекулы и индивидуальными физико-химическими свойствами. Индивидуальные стерические свойства полиненасыщенных ЖК объясняют их конкурентные взаимоотношения как субстрата в ассоциации с ферментными системами при перэтерификации жирнокислотных остатков фосфолипидов [40]. В соответствии со степенью ненасыщенности, ЖК подразделяют на моноеновые, полиеновые и эйкозаноиды. Последние образуются из эйкозо (20:4) полиеновых ЖК и их подразделяют на простаиноиды и лейкотриены. Простаиноиды включают простагландины, простацклины и тромбоксаны.

Все ЖК способны формировать кристаллическую фазу. Каждая кислота формирует только для нее характерную фазу, что затрудняет транспорт разных ЖК в одной ЛП частице. Поэтому природой отработаны биохимические приемы, которые позволяют нивелировать индивидуальность ЖК. Так, реакции элонгации и десатурации унифицируют спектр жирных кислот, позволяя формировать более однородную кристаллическую фазу. В мононенасыщенной олеиновой кислоте возможно такое вращение фрагментов карбонильной цепи вокруг двойной связи, при котором угол сгиба алифатической цепи становится меньшим. Одновременно полиненасыщенные — линолевая, линоленовая и арахидоновая кислоты и после элонгации сохраняют специфичную цис-форму. Следовательно, биохимические превращения способны несколько сгладить стерические различия насыщенных и мононенасыщенных кислот. Однако формирование единой кристаллической фазы из насыщенных и полиненасыщенных, а также из разных по числу двойных связей полиненасыщенных ЖК, остается невозможным.

Формирование единой кристаллической фазы из разных ЖК становится более реальным, если уменьшить степень их стерической свободы путем ковалентного связывания в более сложные структуры [35]. Поскольку в насыщенных кислотах реакционноспособным является только карбоксил, природа предпочла ковалентно связывать их путем этерификации. В качестве компонентов этерификации выступают многоатомный спирт глицерол, одноатомный вторичный спирт холестерин, аминокспирт, сфингозин, а также высоко молекулярные цетиловый спирт и долихол [31]. Когда в энтероците ЖК подвергаются этерификации, то образуемые триацилглицериды и фосфолипиды являются транспортной формой ЖК. Эфиры холестерина также являются транспортной формой полиненасыщенных ЖК, но образование их в энтероцитах не происходит. Менее гидрофобные насыщенные ЖК и цис- и транс-изомеры мононенасыщенных кислот этерифицируются с глицерином и образуются триацилглицериды [23]. Не столь зависимо от длины углеродной цепи и наличия транс-изомеров, насыщенные и мононенасыщенные ЖК в форме триацилглицеридов уже могут формировать достаточно гомогенную кристаллическую фазу. Более гидрофобные цис-полиненасыщенные ЖК, в силу стерических свойств не могут быть этерифицированы в триацилглицериды; они этерифицируются в фосфолипиды. Гидроксил первого атома углерода в глицерофосфате может реагировать как с длинноцепочной насыщенной, так и ненасыщенной ЖК [10]. Полиненасыщенные же жирные кислоты в силу их стерических особенностей (конформации) могут быть этерифицированы только во второй позиции глицерола. Это определено стеричес-

кими особенностями структуры фосфолипидов, в которых в третьем положении глицерина вместо ацильного остатка имеется остаток ортофосфорной кислоты, ковалентно связанной с остатком холина, этаноламина или серина. При расположении гидрофильной (головной) части молекулы фосфолипида противоположно ацильным остаткам полиненасыщенная ЖК имеет достаточное пространство, чтобы расположиться в нем в индивидуальной конформации. Именно во втором положении в фосфолипидах удастся структурировать наибольшие по длине и степени ненасыщенности эйкозопентаеновую и докозогексаеновую кислоты [11]. Стерические особенности этерифицированных ЖК определяют различия физико-химических свойств сложных липидов. Полиненасыщенные жирные кислоты семейства $\omega 6$ этерифицируются в фосфатидилхолин, а $\omega 3$ — в фосфатидилэтаноламин, — инозитол, фосфатидилсерин [27]. Поскольку в фосфолипидах гидрофильная “головная” группа направлена в противоположную от ацильных остатков сторону, фосфолипиды являются полярными и обладают свойством амфифильности. Несмотря на то, что гидрофобность ЖК в фосфолипидах выше, чем в триацилглицеридах, стерические особенности делают их полярными молекулами. В силу полярности гидрофобность фосфолипидов ниже, чем триацилглицеридов. В формируемых аполипопротеинами белок-липидных комплексах триацилглицериды образуют кристаллическую фазу, а фосфолипиды формируют монослой, бислойные и мицеллярные структуры.

То, что сформированные в энтероцитах триацилглицериды и фосфолипиды являются транспортной формой ЖК, подтверждает наличие в тканях липолитических ферментов, которые гидролизуют эфирную связь как в триацилглицеридах, так и в фосфолипидах. В клетках освобожденные ЖК подвергаются элонгации и десатурации. При этом в клетках из экзогенных ЖК образуются индивидуальные эндогенные, количество и структура которых определяют специфику состава фосфолипидов этой клетки. В ряде клеток полиненасыщенные ЖК являются предшественниками синтеза простаноидов и лейкотриенов. Процессы элонгации и десатурации жирных кислот протекают в клетках в несколько этапов, пока не будет сформирован тот специфичный жирнокислотный состав фосфолипидов мембран, который определяет специфичные функции отдельных клеток [17]. Таким образом, фосфолипиды выполняют транспортную и структурную функцию [19]. Изменение жирнокислотного спектра фосфолипидов при включении в них наиболее гидрофобных жирных кислот увеличивает жидкость мембран и повышает функциональную активность интегральных белков.

Аполипопротеином является лишь тот белок, который формирует белок-липидный комплекс из одного класса липидов, определяет специфику строения комплекса, его функциональные свойства и вызывает развитие дислипопротеидемии при генетически обусловленном недостатке или отсутствии его синтеза [5]. Первичная структура липидтранспортных белков аполипопротеинов, сходство и различие их физико-химических свойств определяют особенности белок-липидного взаимодействия. В энтероцитах аполипопротеины формируют белок-липидные комплексы (БЛК) для транспорта ресинтезированных триацилглицеридов и фосфолипидов. Среди всех аполипопротеинов только два способны формировать в энтероцитах БЛК, которые функционально являются контейнерами для жирных кислот. Транспортная функция этих апобелков предопределена их первичной структурой, количеством гидрофобных повторов, образованием α -спиральных цепей и β -складчатых структур [16]. Транспортируют жирные кислоты от энтероцитов два апобелка - АпоВ-48 и АпоА-1. Несмотря на различие величины их молекул, степени гидрофобности, функция обоих апобелков является схожей. Отличие первичной структуры, а следова-

тельно и физико-химических свойств АпоВ-48 и АпоА-1 предопределило то, что строение АпоВ-48 и АпоА-1 БЛК является разным. Поскольку каждый апобелок структурирует только один сложный липид, в БЛК всегда присутствует один аполипопротеин. Это отличает их от липопротеида, который является ассоциатом нескольких БЛК, каждый из которых образован одним аполипопротеином из одного класса липидов. Среди аполипопротеинов структурировать большие количества неполярных липидов способен только Апо-В. Апо-В представлен двумя изобелками: апоВ-48 и апоВ-100 [20]. АпоВ-48 формирует апоВ-48 БЛК (хиломикрон) и транспортирует этерифицированные в триацилглицериды экзогенные насыщенные и мононенасыщенные ЖК от энтероцитов к гепатоцитам. Транспорт же эндогенных ЖК от гепатоцитов к клеткам осуществляет уже апоВ-100, который формирует апоВ-100 БЛК или насцентный ДП очень низкой плотности.

Первичная структура апоВ-100 предопределила не только формирование в гепатоцитах насцентных ЛП очень низкой плотности, но и все последующие их превращения в кровотоке. Янг с соавт. [42] выделили в структуре апоВ-100 пять доменов, обозначив их цифрами от 1 до 5. Домены отличаются первичной структурой, степенью гидрофобности, а следовательно и функцией [6]. Домен первый является лигандом для апоВ-100 рецептора плазматической мембраны клеток. Второй и четвертый домен несут структурную функцию; именно они определяют конформацию белковой молекулы в форме амфифильного диска. Функция третьего и пятого доменов состоит в структурировании нейтральных липидов; гидрофобность пятого домена выше, чем третьего. В силу этого третий домен способен структурировать только насыщенные ЖК в форме триацилглицеридов, пятый же домен способен связывать как триацилглицериды, так и структурированные в эфирах холестерина более гидрофобные полиненасыщенные жирные кислоты. Наличие в структуре апоВ-100 двух липидных доменов предопределило существование двух независимых этапов липолиза в ЛП очень низкой плотности. АпоВ-48 изобелок имеет только три структурных домена [6], из которых средний домен способен структурировать триацилглицериды. В соответствии с первичной структурой, апоВ-48 изобелок, в отличие от апоВ-100, лишен первого домена-вектора и пятого домена, способного структурировать этерифицированные холестерином полиненасыщенные ЖК. Наличие в апоВ-48 только трех функциональных доменов определяет отличие в структуре и метаболических превращениях апоВ-48 БЛК, по сравнению с такими же, формируемыми апоВ-100. Наличие в апоВ-48 одного липидсвязывающего домена предопределило один этап липолиза в хиломикронах и то, что белком-вектором апоВ-48 БЛК является апоЕ. В соответствии со спецификой третьего липидсвязывающего домена, апоВ-48 структурирует в энтероцитах только триацилглицериды, т. е. является транспортной формой для насыщенных ЖК.

В эндоплазматическом ретикулуле энтероцитов апоВ-48 в дискообразной конформации структурирует на гидрофобной стороне диска триацилглицериды [26]. В силу выраженной гидрофобности и низкой гидратированной плотности триацилглицеридов, в гидратированной среде формируется шарообразный БЛК [33]. На гидрофобной поверхности апоВ-48 БЛК на границе липид:вода спонтанно формируется монослой из полярных фосфолипидов и холестерина. В поверхностном монослое хиломикронов, который выполняет структурную функцию, основным фосфолипидом является фосфатидилхолин, а ненасыщенной жирной кислотой — олеиновая (18:1,9) [21]. Холестерин конденсируется в поверхностном монослое хиломикрон между молекулами фосфатидилхолина и выполняет структурную функцию. Содержание холестерина в поверхностном монослое хиломикронов меняется незначитель-

но [34]; отношение фосфолипиды/холестерин не превышает значений, характерных для наружного слоя плазматической мембраны клеток. Таким образом, хиломикроны представляют собой транспортную форму для насыщенных ЖК, этерифицированных в триацилглицериды, а фосфолипиды и холестерин являются только минорными структурными компонентами хиломикрона; эфиры холестерина в хиломикронах отсутствуют. Для структурирования фосфолипидов, образованных при этерификации полиненасыщенных ЖК, места в хиломикронах нет. Увеличение количества транспортируемых в хиломикронах триацилглицеридов происходит только при увеличении в пище содержания насыщенных ЖК. Следовательно, количество насыщенных ЖК в пище (субстратная индукция) определяет синтез в энтероцитах апоВ-48, а также количество транспортируемых хиломикронами холестерина и фосфатидилхолина [15]. Монослой на гидрофобной поверхности массы триацилглицеридов в хиломикронах всегда сформирован фосфатидилхолином. Это определено тем, что фосфатидилхолин участвует в процессе диссоциации БЛК из структуры липопroteидов. В ходе гидролиза фосфатидилхолина при действии фосфолипазы образуется лизофосфатидилхолин, в структуре которого имеется четвертичный атом азота и лизофосфатидилхолин является активным сурфактантом. Понижая величину поверхностного натяжения на вновь образуемых поверхностях БЛК, лизофосфатидилхолин способствует их диссоциации.

Полиненасыщенные ЖК, структурированные в энтероцитах в фосфолипиды, не могут быть транспортированы в хиломикронах [30]. Поэтому в составе триацилглицеридов хиломикронов практически отсутствуют ω -3 и ω -6 ЖК. Одновременно в составе триацилглицеридов присутствуют ω -9 ненасыщенные ЖК [14]. Жирные кислоты семейства ω -3 и ω -6 этерифицируются с образованием фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола и фосфатидилэтаноламина. Наиболее длинные и ненасыщенные эйкозопентаеновая и докозогексаеновая ЖК этерифицируются с образованием фосфатидилэтаноламина. Существуют стерические условия, определяющие именно этот вариант этерификации в фосфолипиды полиненасыщенных жирных кислот. Исходя из сказанного, можно утверждать, что фосфолипиды в БЛК структурирует апоА-1 и транспорт полиненасыщенных ЖК от энтероцитов непосредственно к клеткам разных органов является функцией этого апобелка.

Белок-липидные комплексы, сформированные апоА-1 в энтероцитах из полярных фосфолипидов имеют форму диска [41]. АпоА-1 и апоВ-48 БЛК в ассоциации формируют хиломикроны. Ассоциация происходит в эндоплазматическом ретикулуме, или гидратированной среде лимфотока. Поэтому апоА-1 часто находят в составе хиломикронов. Стерические и физико-химические свойства цис-полиненасыщенных ЖК остаются индивидуальными, даже будучи ковалентно структурированным в фосфолипидах. Различие степени гидрофобности и конфигурации индивидуальных ЖК реализуется и в индивидуальных свойствах, сформированных из них фосфолипидов. Этерифицироваться при взаимодействии с первым гидроксильным глицерина может как насыщенная ЖК, так и ненасыщенная. Существуют фосфолипиды, в молекуле которых, как в первом, так и во втором положениях этерифицированы две ненасыщенные или насыщенные ЖК. Естественно, что в процессе структурирования фосфолипидов в апоА-1 БЛК стерические отличия индивидуальных фосфолипидов представляют трудности для формирования монослоя или мицеллярных структур. Это приводит к тому, что апоА-1 формирует БЛК из каждого фосфолипида в отдельности. В исследованиях Стоффель с соавт. [37] апоА-1 взаимодействовал с тремя сфингомиелинами, которые отличались только по степени ненасыщенности их ЖК: стеариновая (18:0), олеиновая (18:1) и линолевая (18:2) кислоты. Из каждого из

сфингомиелинов апоА-1 формировал отдельный БЛК. При электронной микроскопии все БЛК имели форму диска. Различие же физико-химических свойств выражалось в характере их самоассоциации. Тенденция к самоассоциации уменьшалась с повышением ненасыщенности ЖК. Если апоА-1 БЛК из "насыщенного" сфингомиелина ассоциировались в цилиндрические структуры, то (18:2) апоА-1 БЛК формировали гексагональные [29]. Методы стохиометрии, определение мол. массы, размеров белок-липидных комплексов и круговой дихроизм показали, что в каждом БЛК апоА-1 структурировал одинаковое число молекул сфингомиелина [37]. Различие физико-химических свойств апоА-1 БЛК, сформированных из индивидуальных по длине и степени ненасыщенности жирных кислот фосфолипидов является основой того, что в гидратированной среде кровотока ЛП высокой плотности выполняют разные функции. Одновременно самоассоциация апоА-1 БЛК в цилиндрические и гексагональные структуры приводит к тому, что и в мембране упаковка фосфолипидов, в зависимости от степени ненасыщенности их жирнокислотных остатков, является разной [24].

Мы полагаем, что апоВ-48 и апоА-1 БЛК разделяют транспортируют от гепатоцитов неполярные и полярные липиды. Соотношение в пище насыщенных и полиненасыщенных ЖК меняет соотношение массы их транспортных форм (триацилглицеридов и фосфолипидов) и количество формируемых в энтероцитах апоВ-48 и апоА-1 БЛК. Чем больше в пище полиненасыщенных ЖК, тем выше в кровотоке содержание апоА-1 и ниже апоВ-48 [36]. Транспорт насыщенных ЖК в составе хиломикронов происходит к гепатоцитам. Фосфолипиды же апоА-1 БЛК транспортируют непосредственно к клеткам тканей, в том числе и к гепатоцитам. Это различие транспорта предопределено функциональной ролью насыщенных и полиненасыщенных ЖК.

Насыщенные ЖК для большинства клеток являются энергетическим субстратом: процесс их β -окисления сопровождается образованием АТФ. Полиненасыщенные же ЖК выполняют в клетках структурные функции. В клетках разных тканей происходит индивидуальный синтез полиненасыщенных ЖК и их структурирование в фосфолипиды, специфичные для этого вида клеток. Эта специфика и определяет функциональные особенности мембран клеток. В клетках происходит элонгация и десатурация ЖК, поэтому эссенциальными являются только те полиненасыщенные кислоты семейства ω -6 и ω -3, которые не могут быть синтезированы в организме, но из которых путем элонгации и десатурации можно синтезировать более длинные и полиненасыщенные ЖК этого же семейства. Во многих клетках полиненасыщенные ЖК являются предшественниками синтеза простаноидов и лейкотриенов. Вероятно, полиненасыщенные ЖК для структурной функции и синтеза простаноидов и лейкотриенов транспортируются к клеткам разными путями.

Структурированные в апоВ-48 БЛК (хиломикрона) насыщенные ЖК попадают в гепатоциты. По пути в гидратированной среде лимфо- и кровотока с хиломикронами ассоциируются апоС-11 БЛК, в которых структурирована гепаринзависимая липопроотеидлипаза. Это приводит к тому, что частичный гидролиз триацилглицеридов начинается уже в кровотоке, а освобождающиеся ЖК акцептируют альбумин. Гидролиз в хиломикронах подвергаются те насыщенные ЖК, которые альбумин связывает с наибольшей аффинностью [39] и которые стерически являются оптимальными для гидролиза постгепариновой липопроотеидлипазой [28]. Поскольку апоВ-48 не имеет домена-лиганда, белком-вектором хиломикронов является апоЕ [25]. АпоЕ БЛК ассоциируется в хиломикронах в лимфотоке. Хотя апоЕ рецепторы имеют на плазматической мембране многие клетки, основная масса хиломикронов связывает

ся с апоЕ рецепторами гепатоцитов. Это определено тем, что лимфотоком и по порտальной вене хиломикроны поступают именно в печень.

В энтероцитах человека апоВ-48 БЛК структурируют все насыщенные ЖК пищи, независимо от их длины. Естественно, что в хиломикронах кристаллическая фаза, образованная из существенно разных по длине насыщенных ЖК, является выражено гетерогенной. Большое различие в длине ЖК не только затрудняет их структурирование в кристаллической фазе, но и в дальнейшем акцепцию их липидпереносящими белками в цитозоле, ассоциацию их с карнитином и транспорт их через мембрану митохондрий, процесс β -окисления [13]. Желательно, чтобы для β -окисления в клетках тканей насыщенные ЖК имели бы оптимальную длину углеродной цепи. Для этого в гепатоцитах ЖК с короткой и средней длиной подвергаются β -окислению в митохондриях, а длинноцепочные ЖК удлинняются [38]. В результате этого в гепатоцитах апоВ-100 структурирует в насцентные ЛП очень низкой плотности (апоВ-100 БЛК) преимущественно 16:0 и 18:0 ЖК [7, 3]. Следовательно, жирнокислотный состав поступивших в гепатоциты хиломикронов и секретируемых гепатоцитами насцентных ЛП очень низкой плотности является разным. Существенно разными являются и сами изопротеины апоВ-100 и апоВ-48, а также структура формируемых ими апоВ-48 и апоВ-100 БЛК.

Ресинтезированные в гепатоцитах и этерифицированные в триацилглицериды С 16:0 и С 18:0, насыщенные ЖК, структурируют в гепатоцитах апоВ-100, образуя насцентные ЛП очень низкой плотности. Однако по сравнению с апоВ-48, структура апоВ-100 БЛК является более сложной. АпоВ-100 содержит пять функциональных доменов, из которых третий и пятый способны структурировать неполярные липиды. Наличие в апоВ-100 двух липидсвязывающих доменов является основой того, что в структуре апоВ-100 БЛК формируются две функционально разные зоны триацилглицеридов. Структурировать триацилглицериды начинает пятый, наиболее гидрофобный домен. Он формирует внутреннюю функциональную зону апоВ-100 БЛК, которая и определяет начальную конформацию апоВ-200 в форме диска, изогнутого в гидрофобную сторону. Дальнейшее структурирование триацилглицеридов продолжает третий домен апоВ-100; он формирует наружную транспортную зону. Триацилглицериды транспортной зоны не меняют конфигурацию апоВ-100 диска, но увеличивают размеры насцентных ЛП очень низкой плотности. Величина транспортной зоны определена только количеством поступивших с пищей насыщенных ЖК, и если поступление их снижено, транспортной зоны в апоВ-100 белок-липидном комплексе может не быть. В этом случае в гепатоцитах формируются насцентные ЛП частицы с плотностью ЛП низкой плотности. Это привело к ошибочным представлениям о возможности синтеза в гепатоцитах ЛП низкой плотности. Однако, несмотря на одинаковую гидратированную плотность, секретируемые гепатоцитами ЛП частицы являются все-таки ЛП очень низкой плотности, поскольку их кристаллическая фаза состоит из триацилглицеридов и апоВ-100 в них имеет начальную конформацию. В то же время в ЛП низкой плотности кристаллическая фаза представлена эфирами холестерина и апоВ-100 имеет финальную конформацию.

Среди ЖК триацилглицеридов в насцентных ЛП очень низкой плотности доминируют пальмитиновая и стеарионовая, мононасыщенная олеиновая кислота семейства ω -9. Именно эти кислоты, этерифицированные в триацилглицериды, являются стерически оптимальным субстратом для гидролиза их гепаринзависимой липопро-теидлипазой [32]; именно они наиболее аффины в ассоциации с альбумином-липидтранспортным белком гидратированной среды кровотока. По окончании первого этапа липолиза формируются ЛП промежуточной плотности. Даже полный гид-

ролиз триацилглицеридов в транспортной зоне ЛП очень низкой плотности не меняет конфигурацию апоВ-100 диска. Поэтому в насцентных ЛП очень низкой плотности ЛП очень низкой плотности и ЛП промежуточной плотности апоВ-100 имеет начальную конформацию. На этом основании все эти ЛП частицы принадлежат к одному классу апоВ-100 ЛП — начальному классу.

Наличие в апоВ-100 двух липидсвязывающих доменов и двух функционально разных зон триацилглицеридов в ЛП очень низкой плотности являются основой того, что липолиз в кровотоке протекает в два последовательных, но функционально разных этапа. Первый этап липолиза составляет гидролиз триацилглицеридов транспортной зоны ЛП очень низкой плотности, и его активирует постгепариновая липопроотеидлипаза. На втором этапе происходит гидролиз триацилглицеридов внутренней функциональной зоны ЛП промежуточной плотности. Второй этап является более сложным, поскольку в ходе его меняется конформация апоВ-100 белка и образуется следующий класс апоВ-100 ЛП.

Гидролиз триацилглицеридов функциональной зоны в апоВ-1200 протекает в условиях функционального дефицита субстрата. Под дефицитом мы имеем в виду не недостаточное содержание триацилглицеридов в ЛП промежуточной плотности, а их доступность для гидролиза. Скорость гидролиза триацилглицеридов в функциональной зоне апоВ-100 БЛК определена, в первую очередь, не активностью печеночной триглицеролгидролазы, а скоростью эквимольного замещения триацилглицеридов на эфиры холестерина в ассоциации с пятым доменом апоВ-100 [6]. В физиологических условиях полное замещение триацилглицеридов функциональной зоны на эфиры холестерина индуцирует вначале промежуточную, а затем финальную конформацию апоВ-100 [9]. Только при финальной конформации апоВ-100 домен-лиганд (первый домен апоВ-100) стерически может взаимодействовать с апоВ-100 рецептором плазматических мембран клеток.

Принимая во внимание тот факт, что и триглицериды и эфиры холестерина являются транспортными формами ЖК, насыщенных в первой и ненасыщенных во второй, становится ясным, что финальная конформация апоВ-100 и активное положение доменалиганда будет индуцирована только тогда, когда в ассоциации с пятым доменом апоВ-100 транспортная форма насыщенных ЖК будет эквимольно замещена на транспортную форму полиненасыщенных ЖК. Обладая большей степенью гидрофобности именно полиненасыщенные ЖК, этерифицированные холестерином, и индуцируют финальную конформацию апоВ-100. Таким образом, можно говорить о том, что апоВ-100 ЛП начального класса являются контейнерами для насыщенных ЖК. ЛП же финального класса апоВ-100, ЛП низкой плотности, являются контейнерами для транспорта полиненасыщенных ЖК. Следовательно, специфичное рецепторзависимое поглощение апоВ-100 ЛП произойдет только тогда, когда в ЛП низкой плотности все насыщенные ЖК будут заменены на полиненасыщенные.

Каким же образом и откуда переходят полиненасыщенные ЖК в форме эфиров холестерина в ЛП промежуточной плотности?

В зависимости от степени ненасыщенности входящих в фосфолипиды ЖК, апоА-1 в энтероцитах формирует БЛК (пре — ЛП высокой плотности). Самоассоциируясь в гидратированной среде, апоА-1 БЛК, содержащие менее ненасыщенные ЖК, формируют цилиндрические ассоциаты; содержащие ненасыщенные ЖК образуют гексагональные структуры. Именно гексагональная структура характерна для ЛП высокой плотности. Поскольку принципы самоассоциации неполярных и полярных липидов разные, строение ЛП высокой и низкой плотности существенно различаются. Общий принцип построения БЛК состоит в том, что апобелок в ассоциации с липи-

дами всегда имеет форму диска с верхней гидрофобной и нижней гидрофильной поверхностью. Вместе с тем конфигурация диска (изгибы его в гидрофильную или гидрофобную стороны) в отдельных классах ЛП являются разными. Конфигурацию аподиска определяет степень гидрофобности ассоциированных в БЛК липидов. Структурирование неполярных липидов на гидрофобной поверхности апоВ-100 диска происходит путем формирования α -спиральных структур и их гидрофобного взаимодействия с кристаллической фазой триацилглицеридов. Формируя множество α -спиральных структур, липидсвязывающая поверхность оказывается достаточно большой и апоВ-100 структурирует значительное количество триацилглицеридов. При формировании α -спиральных структур диск в центре истончается и изгибается, формируя на гидрофильной стороне глубокую щель. В этой щели и оказывается апоВ-100 домен-лиганд. При такой конфигурации апоВ-100 диска домен-лиганд не может взаимодействовать с апоВ-100 рецептором плазматической мембраны клеток. Поскольку триацилглицериды имеют низкую гидратированную плотность и выраженно гидрофобны, большинство апоВ-100 ЛП имеют в гидратированной среде сферическую форму.

АпоА-1 БЛК сформирован из полярных липидов и его структура отличается от комплекса, формируемого апоВ-100. Структурирование фосфолипидов в апоА-1 БЛК происходит на обеих сторонах диска. При этом структуре в одном апоА-1 БЛК удастся структурировать большое количество полярных липидов [22]. Тогда ацильные остатки фосфолипидов взаимодействуют с гидрофобными группами аминокислотных остатков, а гидрофильные группы аминокислотных остатков апобелка ассоциируются с гидрофильными "головками" фосфолипидов. Сформированный таким образом БЛК является амфифильным.

Этерифицированные в фосфолипиды разные по длине и степени ненасыщенности ЖК, тем не менее, не утрачивают присущей им индивидуальности и структурировать их в одном монослое по-прежнему трудно. АпоА-1 не в силах преодолеть стерическое различие фосфолипидов и поэтому структурирует их отдельно на двух сторонах диска. В силу выраженной гидрофобности этерифицированные в фосфолипиды полиненасыщенные ЖК структурируются на гидрофобной стороне апоА-1 диска, удерживаемые силами гидрофобного взаимодействия с ацильными остатками. Эта ассоциация настолько прочна, что разрушить ее можно только путем биохимических превращений фосфолипидов. Одновременно менее гидрофобные (более короткие и менее ненасыщенные) ЖК, этерифицированные в фосфолипиды, структурированы на гидрофильной стороне апоА-1 диска, удерживаемые взаимодействием головных групп фосфолипидов и гидрофильных групп аминокислотных остатков апоА-1. Следовательно, на гидрофобной стороне апоА-1 диска структурированы фосфолипиды, имеющие более гидрофобные ацильные остатки. На гидрофильной же стороне апоА-1 диска структурированы фосфолипиды с более гидрофильными "головками" и менее гидрофобными ацильными остатками. Следовательно, амфифильные фосфолипиды функционально различаются как по степени гидрофобности их ацильных остатков, так и по степени гидрофильности их головных групп. Для ацильных остатков такое разделение базируется на основе длины их карбонильной цепи и числа двойных связей. Относительно головных групп такое разделение основано на различии гидрофильности фосфатидилхолина, этаномалина, инозитола и серина [12]. Исходя из первичной структуры этих веществ, следует, что наименьшей гидрофильностью обладает головная группа фосфатидилхолина, а наибольшей - фосфатидилсерина. В силу этого в структуре фосфатидилхолина этерифицируются, главным образом, мононенасыщенные ЖК, а наиболее гидрофобные из кислот — эйко-

зопентаеновая и докозогексаеновая кислоты этерифицируются с образованием фосфатидилэтаноламина и серина. Можно полагать, что в молекуле фосфолипидов гидрофобность ацильных остатков и гидрофильность головной группы являются сбалансированными. Возможно полагать также, что холин, этаноламин, инозитол и серин отобраны на путях филогенеза как вещества, формирующие функциональный ряд головных групп фосфолипидов по степени их гидрофильности. Дифференцировка фосфолипидов по степени гидрофобности их ацильных остатков и гидрофильности их головных групп позволяют понять принципы упорядоченного структурирования разных фосфолипидов в одном апоА-1 БЛК.

При такой структуре апоА-1 БЛК между гидрофобной поверхностью апобелка и ацильными остатками полиненасыщенных жирных кислот фосфолипидов формируется гидрофобный "карман". Существование в апоА-1 БЛК такой структуры дает основание полагать, что при этерификации полиненасыщенных ЖК образующие эфиры холестерина акцептируются именно в этом кармане. По мере накопления в апоА-1 БЛК этерифицированных холестерином полиненасыщенных ЖК, ЛП частица из плоского диска превращается в сферическую. В гидратированной среде кровотока акцепция растворенного стерина будет происходить на обеих сторонах апоА-1 БЛК. В отличие от апоВ-100 ЛП частиц, в которых поверхностный монослой фосфолипидов представлен фосфатидилхолином, фосфолипиды апоА-1 белок-липидного комплекса имеют другие головные группы и большую длину ненасыщенных карбоновых цепей. На гидрофобной стороне апоА-1 диска оказываются структурированными наиболее гидрофобные фосфолипиды — образование полиненасыщенных ЖК. С гидрофильной же стороной апоА-1 диска взаимодействуют головные группы фосфолипидов, имеющие менее ненасыщенные жирнокислотные остатки. При разном отношении в белок-липидном комплексе моно- и полиненасыщенных ЖК, а также головных групп фосфолипидов, физико-химические свойства эфиров холестерина, образующихся на разных сторонах апоА-1 БЛК будут разными не только по жирнокислотному составу, но и по функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дятловицкая Э. В. // Биохимия. -1995. -Т. 60, N2. -С. 843 — 850.
2. Климов А. Н., Никольцева Н. Г. // Липиды, липопротеиды и атеросклероз. -1995. -Изд. Питер. Снт.-Петербург. -С. 94 — 152.
3. Лопухин Ю. М., Арчаков А. И., Владимиров Ю. А., Коган Э. Т. // Холестериноз. -1983. -Медицина. -С. 4 — 62.
4. Рабинович А. Л., Рупатти П. О. // Успехи совр. биол. -1994. -Т. 114. -С. 581 — 593.
5. Титов В. Н. // Вопр. мед. химии. -1995. -Т. 40, N1. -С. 3 — 8.
6. Титов В. Г. // Биохимия. -1995. -Т.60, N9. -С. 1371 — 1381.
7. Титов В. Н. // Биохимия. -1978. -Т.43. N1. -С. 83 — 88.
8. Титов В. Н., Пицин Д. Г., Федорова М. П. // Биохимия. -1978. -Т. 43, N11. -С. 2002 — 2009.
9. Van Antwerpen R., Gilkey J.C. // J. Lipid. Res. -1994. -V.25. -P. 2223 — 2231.
10. Applegate K. R., Glomset J. A. // J. Lipid Res. -1986. -V. 27. -P. 658 — 680.
11. Applegate K. R., Glomset J. A. // J. Lipid Res. -1991. -V. 32. -P. 1635 — 1644.
12. Bull H. B., Breese K. // Archiv Biochem. Biophys. -1974. -V. 161. -P. 655 — 670.
13. Coates P. M., Tanaka K. // J. Lipid Res. -1992. -V. 33. -P. 1099 — 1110.
14. Cunnane Sh. C., Huang Y. Sh., Manku M. S. // Biochim. Biophys. Acta. -1986. -V. 876. -P. 183 — 186.

15. *Dashti N., Smith E. A., Alaupovic P.* // J. Lipid Res. -1990. -V. 31. -P. 113 — 123.
16. *Fidle N., Sviridov D.* // Atherosclerosis X. -1995. -Elsevier Science B. V. Ed. by Woodford F. P., Davignon J., Sniderman A. -P. 488 — 491.
17. *Hagve T. A., Christofersen B. O.* // Biochim. Biophys. Acta. -1986. -V. 6. -P. 165 — 173.
18. *Han G. W., Graven B. M.* // J. Lipid Res. -1991. -V. 27. -P. 523 — 529.
19. *Hanahan D. J., Welson D. R.* // J. Lipid Res. -1984. -V. 25. -P. 1528 — 1535.
20. *Hospattankar A. V., Higuchi K., Law S. W., Meglin N., Brener H. B.* // Biochim. Biophys. Res. Commun. -1987. -V. 148. -No.1. -P. 279 — 285.
21. *Ibdah J. A., Lund-Katz S., Phillips M. C.* // Biochemistry. -1989. -V. 28. -P. 1126 — 1133.
22. *Jonas A., Mason W. R.* // Biochemistry. -1981. -V. 20. -P. 3801 — 3805.
23. *Katan M. B., Mensink R. P. van Tol A., Zock P. L.* // Atherosclerosis X. -1995. -Elsevier Science B. V. -Ed. by Woodford F. P., Davignon J., Sinderman A. -P. 258 — 261.
24. *Lindblom G., Rilfors L.* // Biochim. Biophys. Acta. -1989. -V. 988. -P. 221 — 256.
25. *Mahley R. W.* // Science. -1988. V. 240. -P. 622 — 630.
26. *Marleen M., van Greevenbroek J., Voorhout W. F., Ekelens D. W., van Meer G., De Bruin T. W. A.* // J. Lipid Res. -1995. -V. 36. -P. 13 — 24.
27. *Morisaki N., Kanzaki T., Fujiyama Y., Osawa I., Shirai K., Matsuoki N., Saito Y., Yoshida Sh.* // J. Lipid Res. -1985. -V. 26. -P. 930 — 939.
28. *Nilsson A., Landin B., Schotz.* // J. Lipid Res. -1987. -V. 28. -P. 510 — 517.
29. *Ohtsuki M., Edelstein C., Sogard M., Scanu A. M.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. -1977. -V. 74. -No. 11. -P. 5001 — 5005.
30. *Riehl T. E., Turk J., Stenson W. F.* // J. Lipid Res. -1992. -V. 33. -P. 323 — 331.
31. *Rip J. W., Blais M. M., Jiang L. W.* // Biochem. J. -1994. -V. 297. -P. 321 — 325.
32. *Saxena U., Goldberg I. J.* // Biochim. Biophys. Acta. -1990. -V. 1043. -P. 161 — 168.
33. *Schumaker V. N., Adams G. H.* // J. Theoret. Biol. -1970. -V. 26. -P. 89 — 91.
34. *Schwartz M. A., McConnell H. M.* // Biochemistry. -1978. -V. 17. -No. 5. -P. 837 — 840.
35. *Small D. M.* // J. Lipid Res. -1984. -V. 25. -P. 1490 — 1500.
36. *Sprady D. K.* // J. Lipid Res. -1993. -V. 34. -P. 1337 — 1346.
37. *Stoffel W., Darr W., Salm K. P.* // Hopeseyley's Z. Physiol. Chem. -1977. -V. 358. -P. 1 — 11.
38. *Sugaira T., Kudo N., Ojima T., Kondo S., Yamashita, Waku K.* // J. Lipid Res. -1995. -V. 36. -P. 440 — 450.
39. *Wang Ch., Hartsuck J. A., Downs D., Bass H. A.* // Biochim. Biophys. Acta. -1990. -V. 1043. -P. 143 — 148.
40. *Wilson H. M. P., Neumuller W., Eibl H., Welch W. H., Reitz R. C.* // J. Lipid Res. -1995. -V. 36. -P. 429 — 439.
41. *Winkler K. E., March J. B.* // J. Lipid Res. -1989. -V. 30. -P. 979 — 987.
42. *Yang Ch., Gu Z. W., Weng Sh., Kim T. W., Chen S. H., Pownall H. J., Sharp P. M., Liu Sh. W., Li W. H., Gotto A., Chan L.* // Atherosclerosis. -1989. -V. 9. -P. 96 — 108.
43. *Zock P., Katon M.* // J. Lipid Res. -1992. -V. 33. -P. 399 — 410.

TRANSPORT OF FATTY ACIDS IN THE BLOOD AS THE MAIN FUNCTION OF LIPOPROTEINS

V. N. Titov

Cardiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, ul. 3-ya Cherepkovskaya
15a, Moscow, 122551, Russia; fax: (095) 414-6699

System of lipoproteins serves for the transport of fatty acids in the blood.

Triacylglycerols are the transport form of saturated (mono-unsaturated and trans-forms) fatty acids forming crystal phase. Phospholipids and cholesterol ethers are transport forms of polyunsaturated acids in the polar and crystal phases, respectively. Even in the forms of complex lipids saturated and polyunsaturated fatty acids are transported in the blood by various apoproteins. ApoB-48 transports saturated fatty acids to hepatocytes in the form of chylomicrons. ApoA-1 transports polyunsaturated fatty acids directly to cells including hepatocytes.

ApoA-100 contains two lipid binding domains. It transports saturated fatty acids and their cholesterol ethers associated with the third and fifth domains, respectively. For the structural function polyunsaturated fatty acids are transported by ApoA-1 high density lipoproteins in the polar phase and they penetrate into cells via phospholipid re-esterification.

Key Words: fatty acids, triacylglycerols, phospholipids, apolipoproteins, apo-B100 receptor, eicosanoids, tromboxanes and prostacyclines.