
بسم الله الرحمن الرحيم

متابولیسم کلسترول و لیپوپروتئین ها

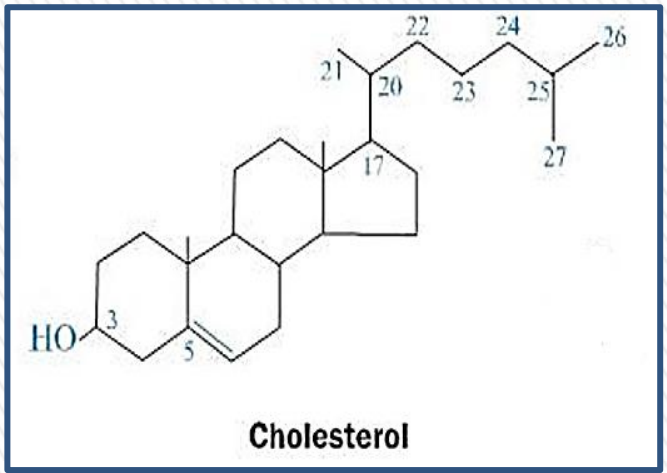
دکتر آسیه صادقی
دانشگاه علوم پزشکی کرمان

متابولیسم کلسترول

- یک ترکیب حیاتی است که در آتروژنز، بیماریهای قلبی–عروقی، غشای سلولی، هورمونهای استروئیدی نقش دارد.
- هم چنین در سنتز اسیدهای صفراوی و ویتامین D شرکت می کند.

- بیشترین ظرفیت سنتز آن در کبد، روده، قسمت قشری غده فوق کلیوی، بیضه ها، تخمدان و جفت است.

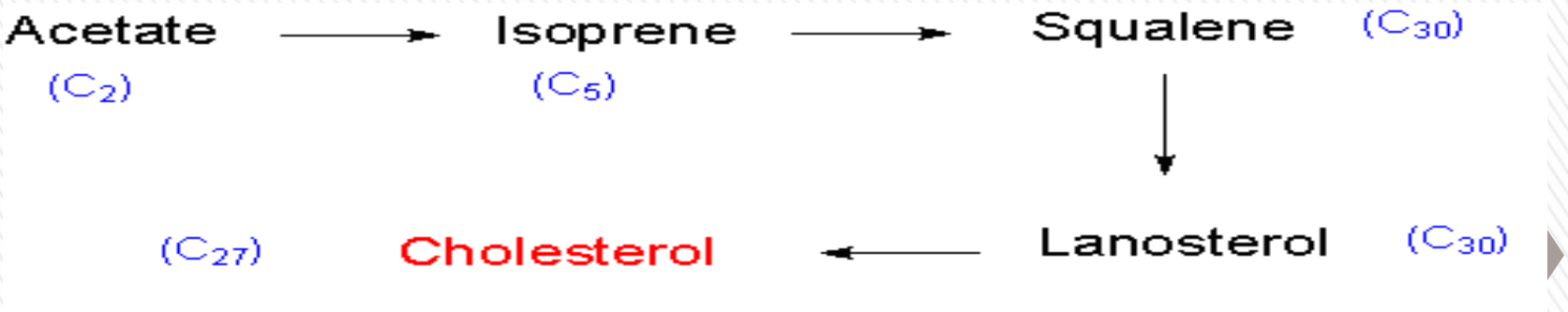
- سنتز در سیتوزول و شبکه آندوپلاسمی صورت می گیرد.
- سنتز به استیل کوآ و NADPH نیاز دارد.
-
- سنتز کلسترول در مسیر سنتز ایزوپرنوئیدها صورت می گیرد.



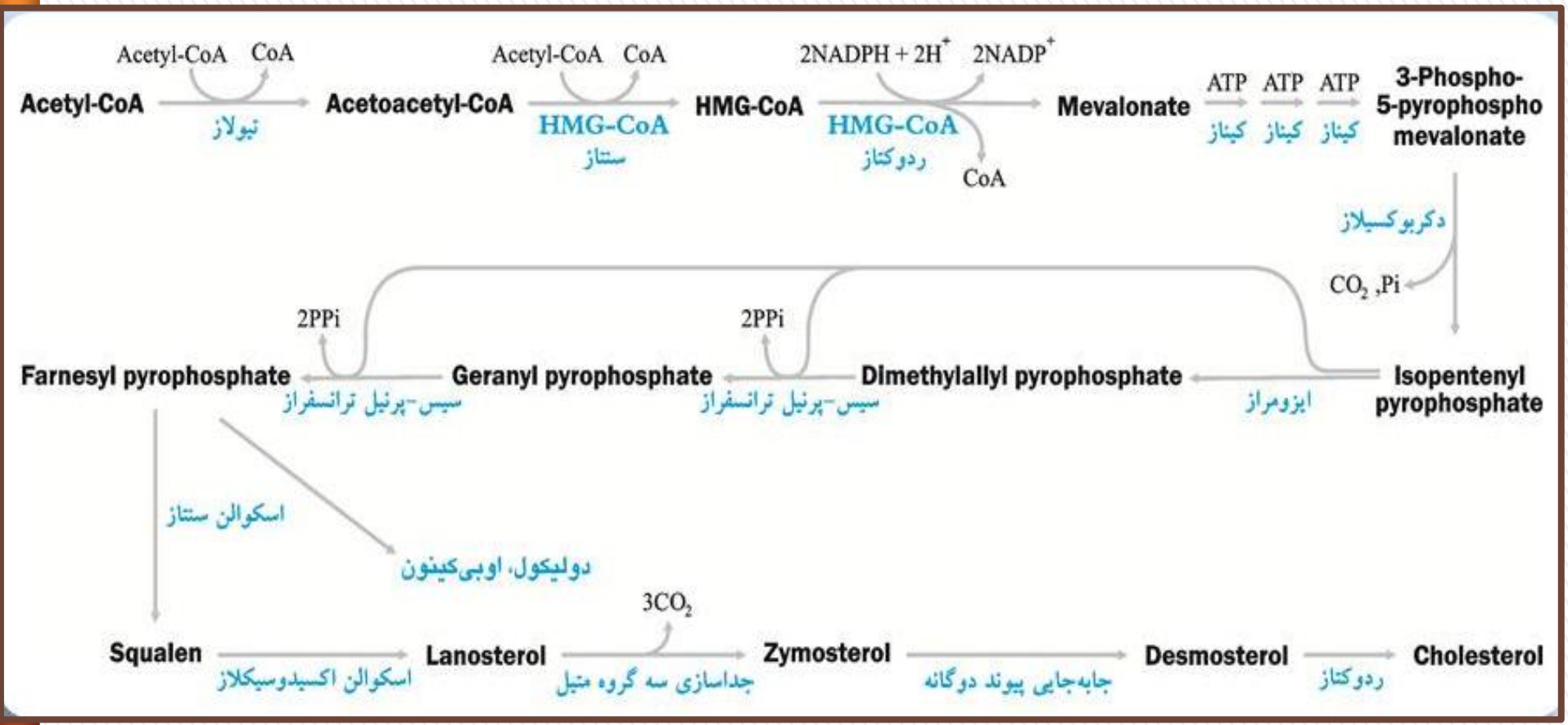
Cholesterol

سنتز کلسترول در ۵ مرحله صورت می گیرد

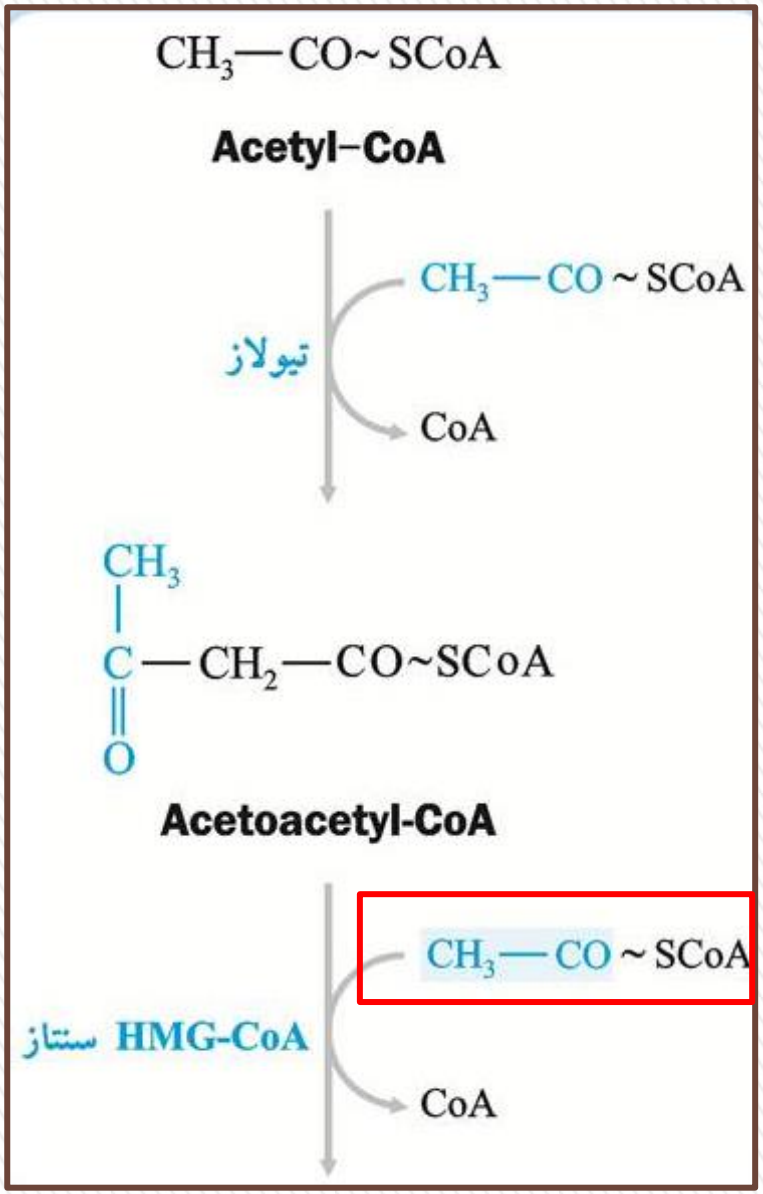
۱- سنتز HMG CoA
۲- تشکیل موالونات (۶ کربنه)
۳- تولید واحدهای ایزوپرنوئید (۵ کربنه)
۴- سنتز اسکوالن (۳۰ کربنه)
۵- تبدیل اسکوالن به کلسترول (۲۷ کربنه)

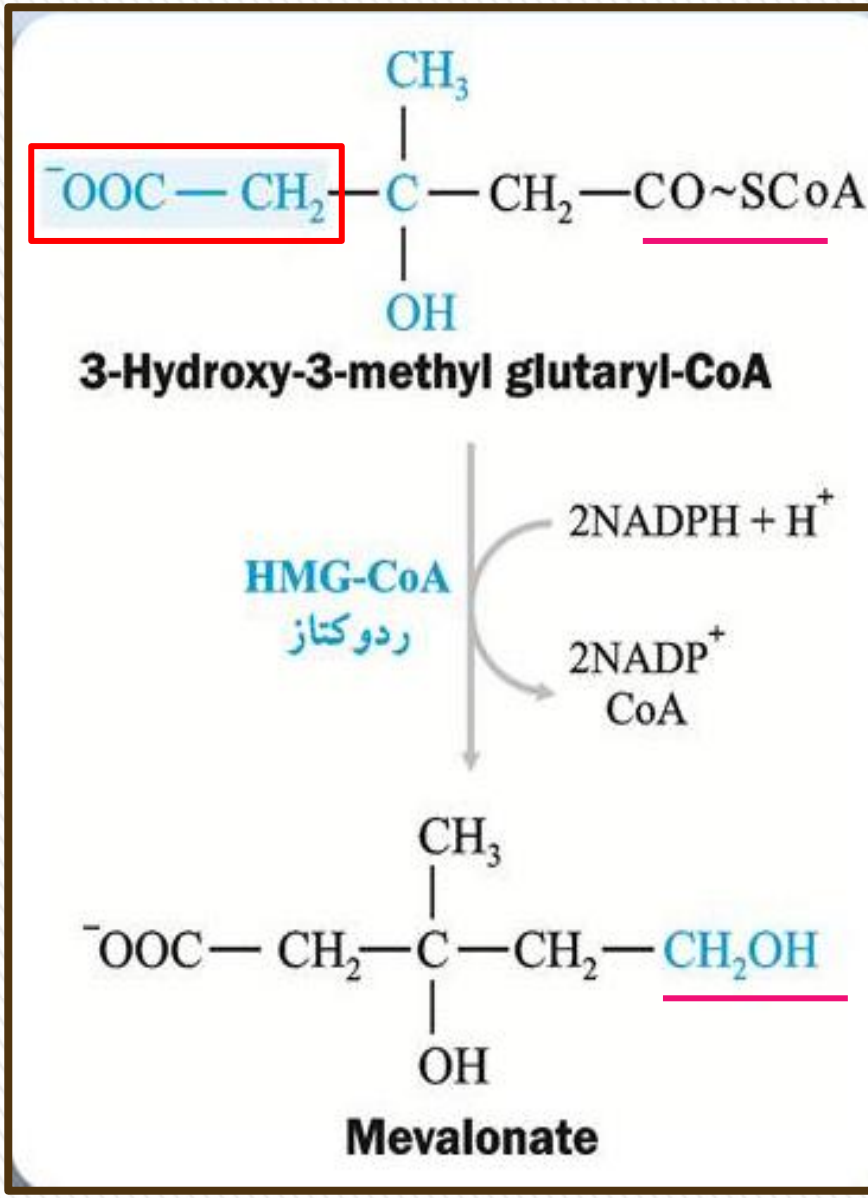


مسیر بیوسنتز کلسترول

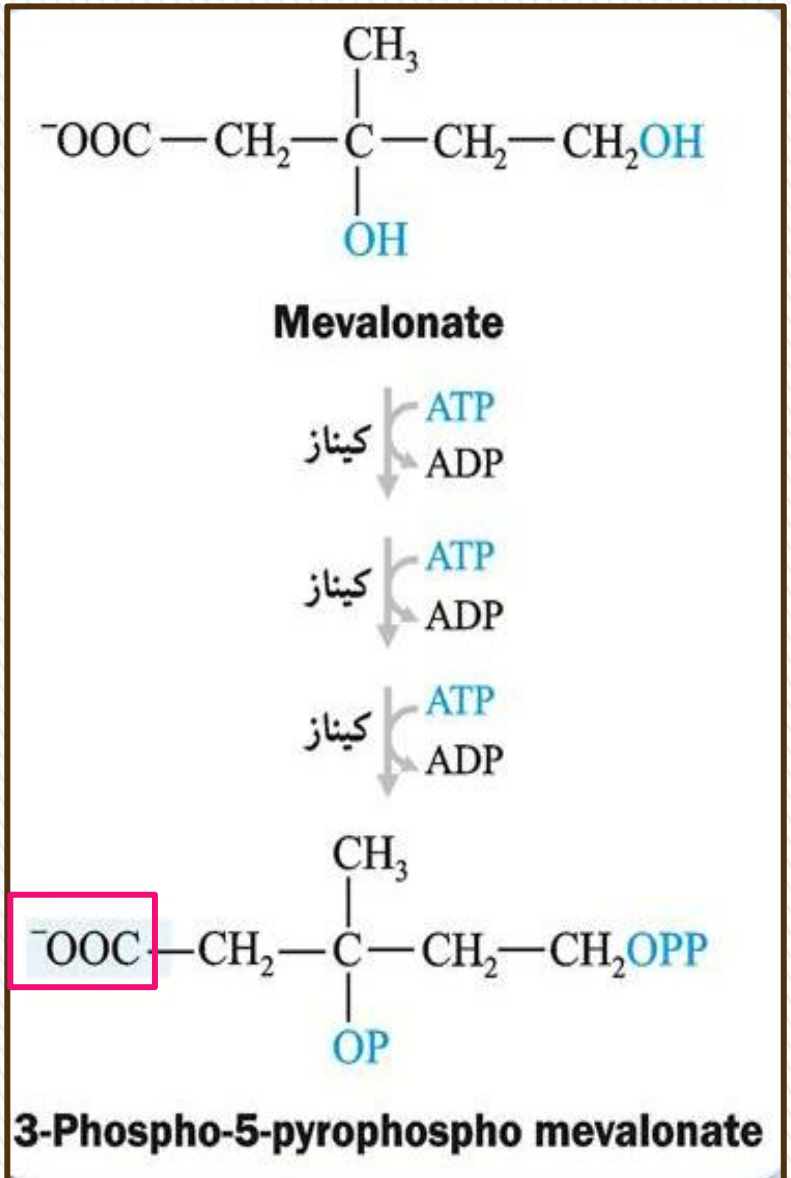


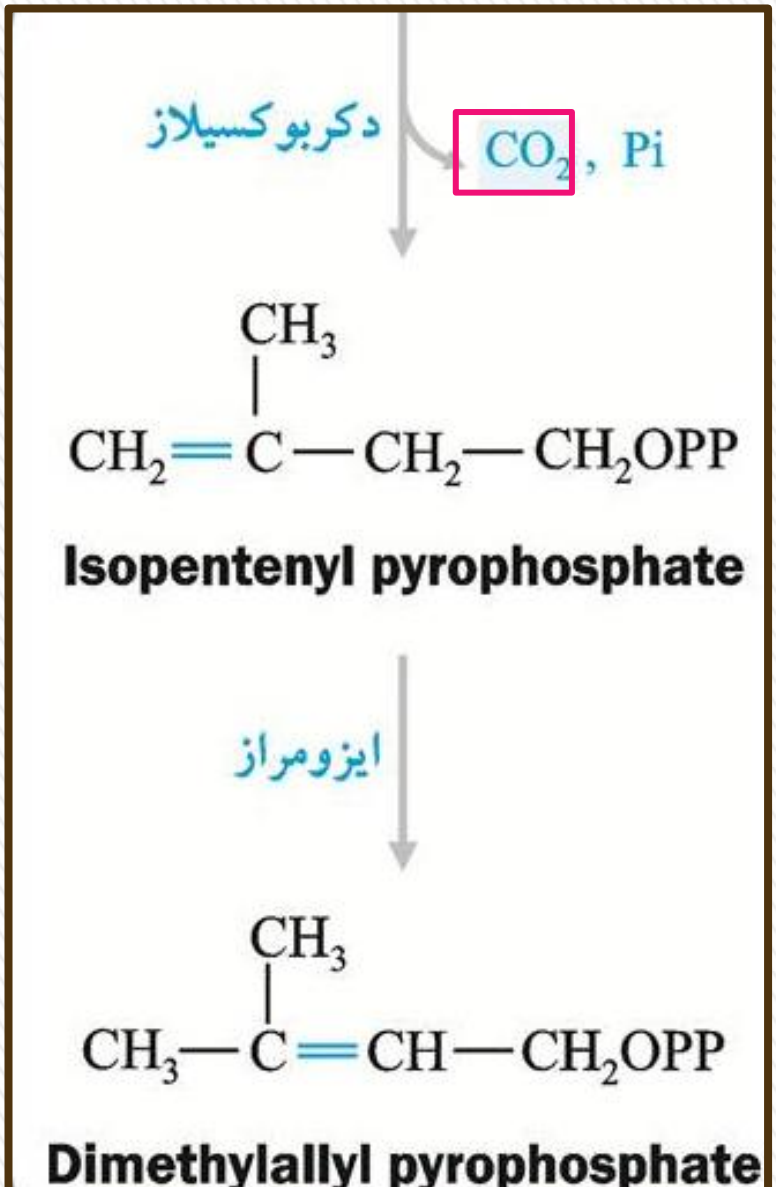
مرحله اول: سنتز HMG-coA و تشکیل موالونات



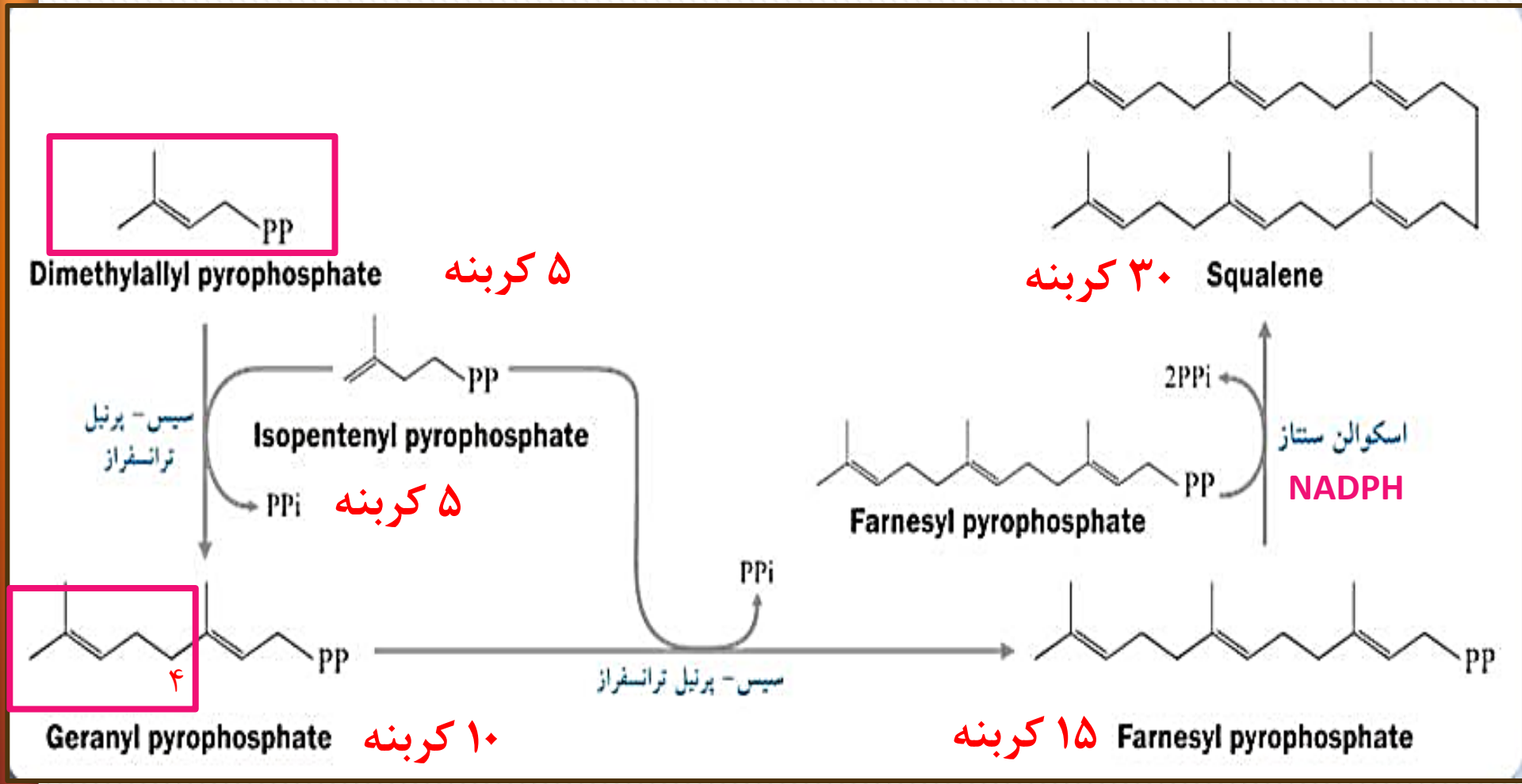


مرحله دوم : تولید واحدهای ایزوپرنوئید

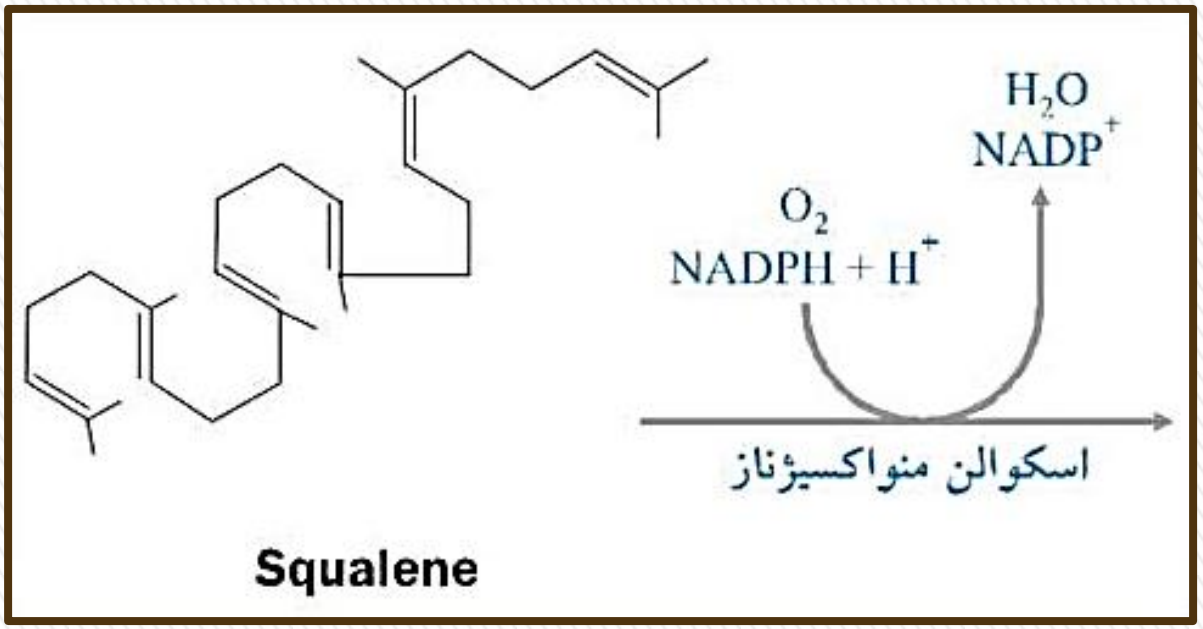


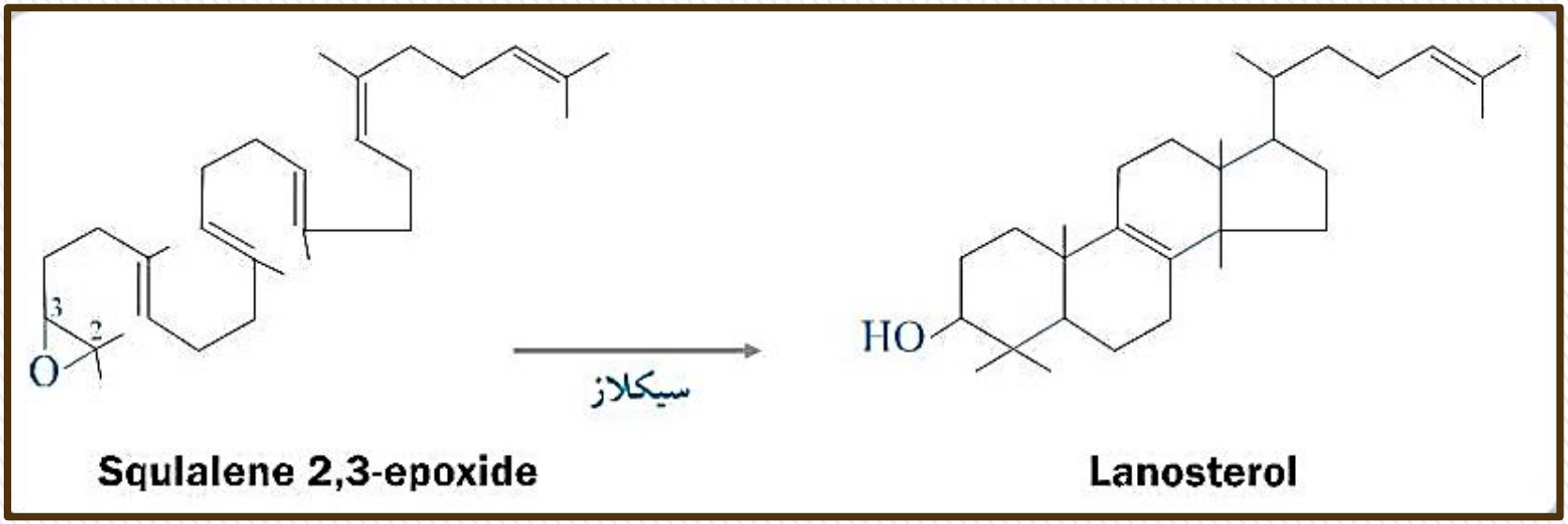


مرحله سوم: تولید اسکوالن

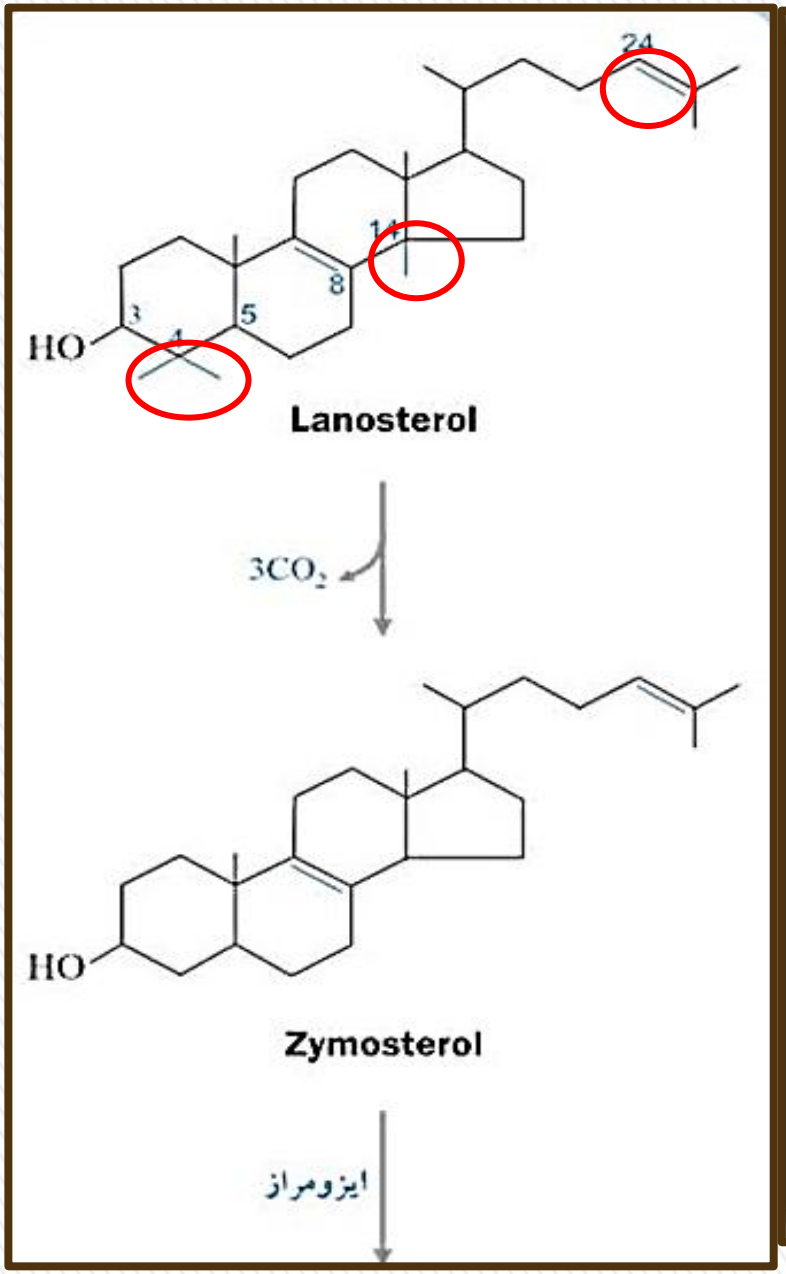


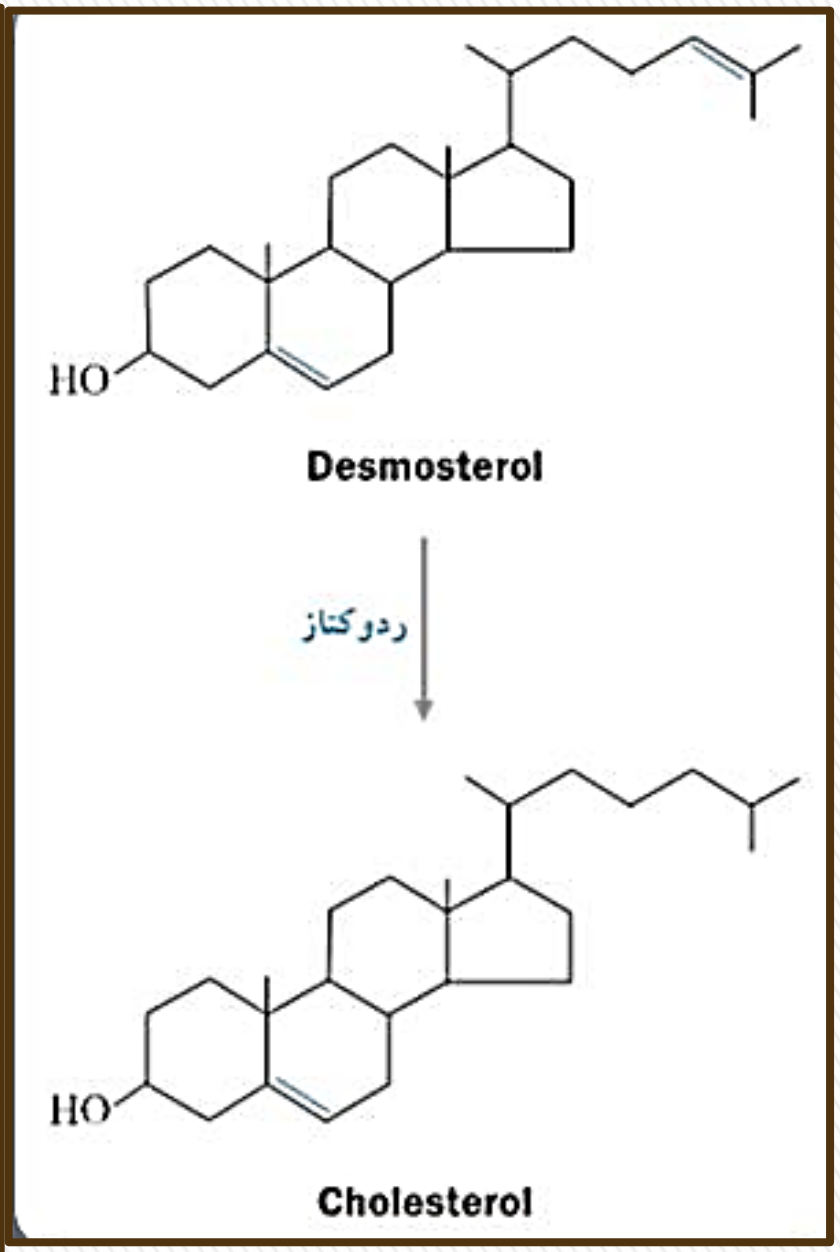
مرحله چهارم: تولید لانوسترول





مرحله پنجم: تولید کلسترول





تنظیم سنتز کلسترول

از طریق کنترل فعالیت HMG-CoA ردوکتاز است.

- ✓ فسفریلاسیون با عث کاهش فعالیت آنزیم می شود
- ✓ کلسترول فسفریلاسیون آن را افزایش می دهد.

تحریک توسط میزان بالای کربوهیدرات غذایی و انسولین (دفسفریلاسیون آنزیم) و هورمونهای تیروئیدی

مهار توسط PUFA ، گلوکاگون، گلوکوکورتیکوئیدها (دفسفریلاسیون آنزیم) و استاتین ها

- ✓ ارتباط عکس بین سنتز کلسترول در داخل سلول و میزان مصرف خوراکی آن وجود دارد به همین دلیل کاهش مصرف غذا به تنهایی تأثیر زیادی در کاهش کلسترول خون ندارد.

متابولیت هایی نظیر **پرواستاتین، لوواستاتین و سیمواستاتین** به عنوان دارو (کاهنده کلسترول) این آنزیم را مهار می کنند

عوامل موثر بر مقادیر کلسترول داخل سلولی

- **علل افزایش‌دهنده میزان کلسترول سلولی**

۱. برداشت سلولی LDL از طریق گیرنده LDL و گیرنده زباله‌روب
۲. انتقال کلسترول آزاد از HDL به‌غشاء سلولی از طریق گیرنده SR−B1
۳. سنتز کلسترول در مسیر ایزوپرنوئید که HMG−CoA ردوکتاز آنزیم تنظیمی آن است
۴. هیدرولیز استرهای کلسترول توسط آنزیم کلسترول استر هیدرولاز

- **علل کاهش‌دهنده میزان کلسترول سلولی**

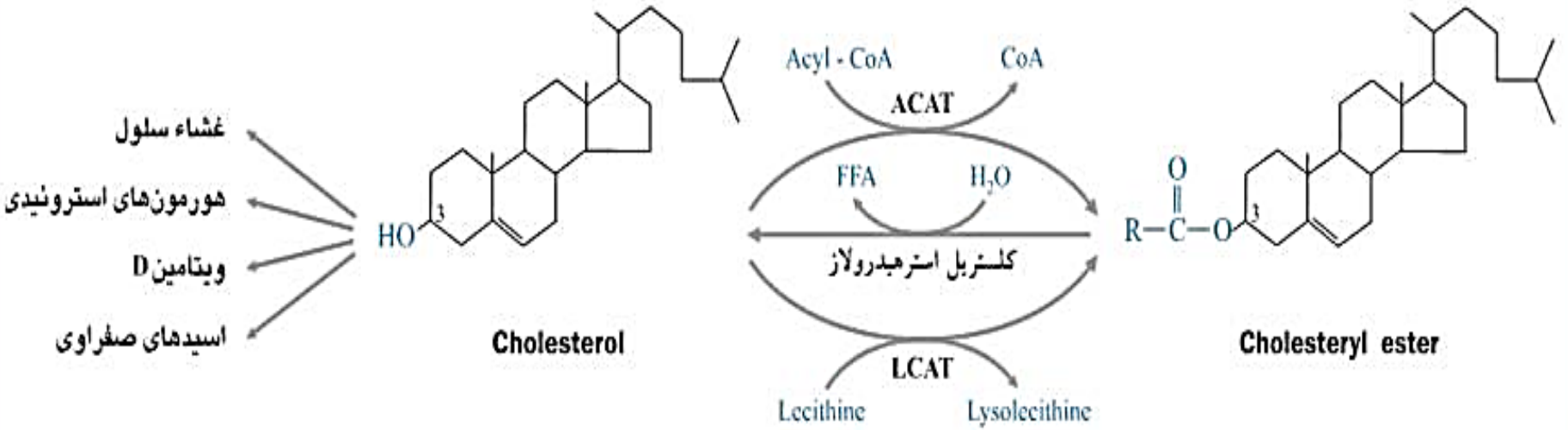
۱. مصرف کلسترول در جهت تولید هورمون‌های استروئیدی، اسیدهای صفراوی و غشاء سلولی
۲. انتقال کلسترول غشایی به HDL از طریق ABC−1
۳. ذخیره‌سازی کلسترول آزاد به‌شکل استر کلسترول به کمک آنزیم ACAT

محل اصلی تنظیم کلسترول بدن

کبد، چرا؟

- بیشترین میزان فعالیت مربوط به HMG-CoA ردوکتاز را دارد
- اکثر گیرنده های LDL بدن را بیان می کند
- محل تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی و دفع کلسترول می باشد

مصرف و ذخیره سازی کلسترول



متابولیسم لیپوپروتئین ها

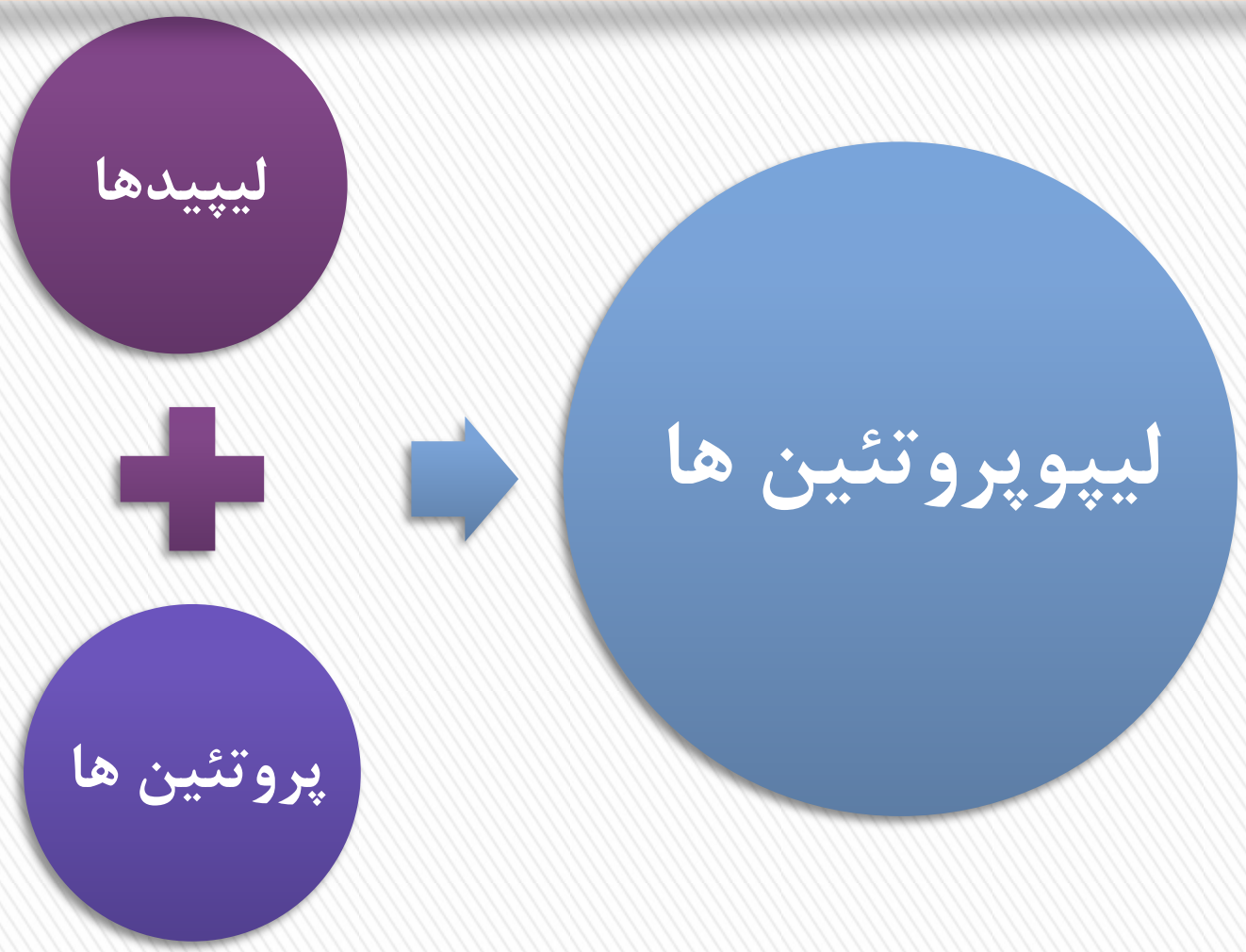
متابولیسم لیپوپروتئین ها

- کلیات متابولیسم لیپوپروتئین ها
- جزئیات متابولیسم لیپوپروتئین ها
- هیپرلیپوپروتئینمی
- هیپولیپوپروتئینمی

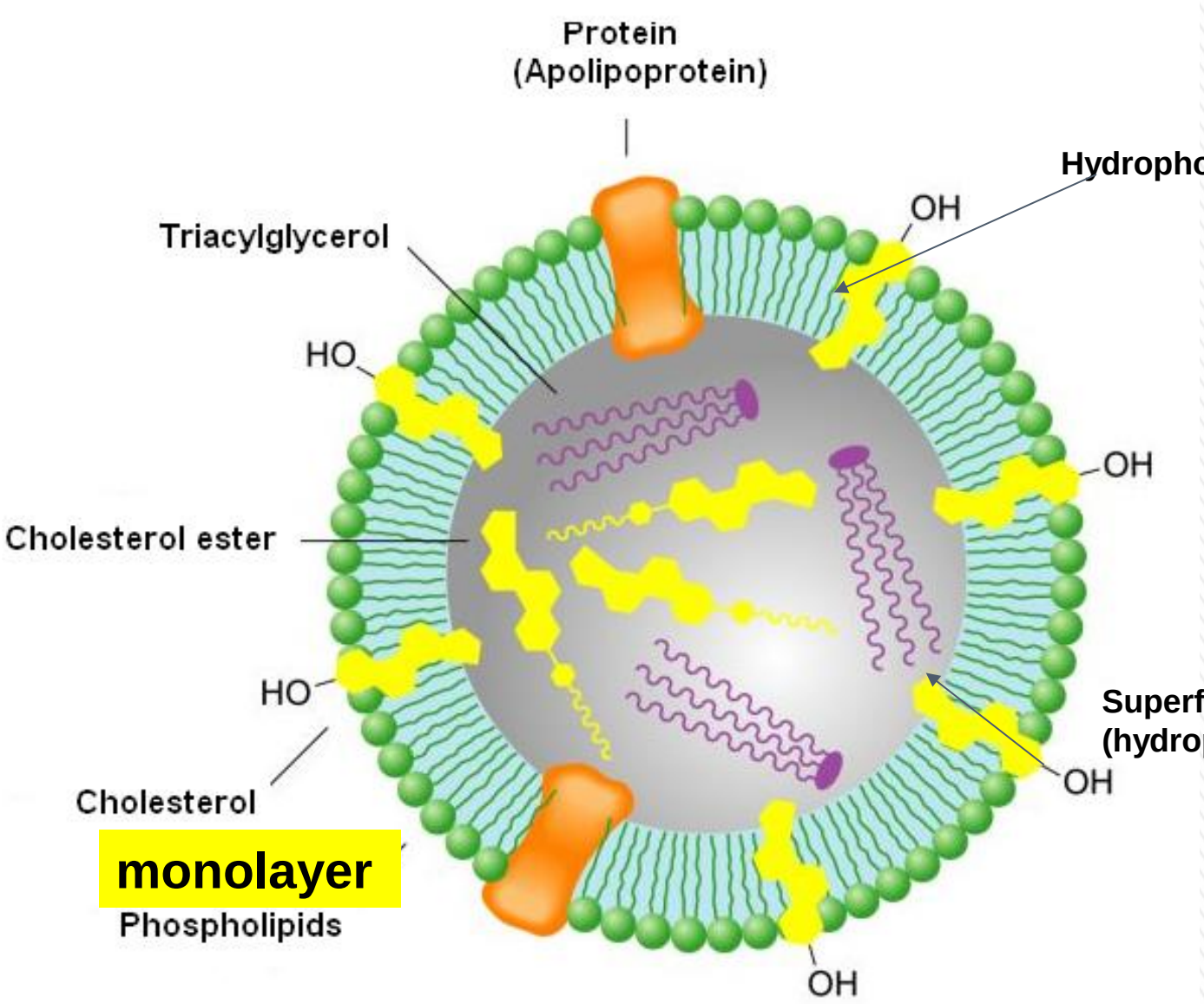
قسمت اول

کلیات متابولیسم لیپوپروتئین ها

لیپو پروتئین چه هست؟



ساختار کلی لیپوپروتئین ها



ساختمان کلی لیپو پروتئین ها

- شامل دو بخش
  - بخش مرکزی : لیپیدهای غیرقطبی (تری گلیسریدها، استرهای کلسترول)
  - بخش قشری: لیپیدهای دوگانه دوست (فسفولیپیدها، گلیکولیپیدها و کلسترول)

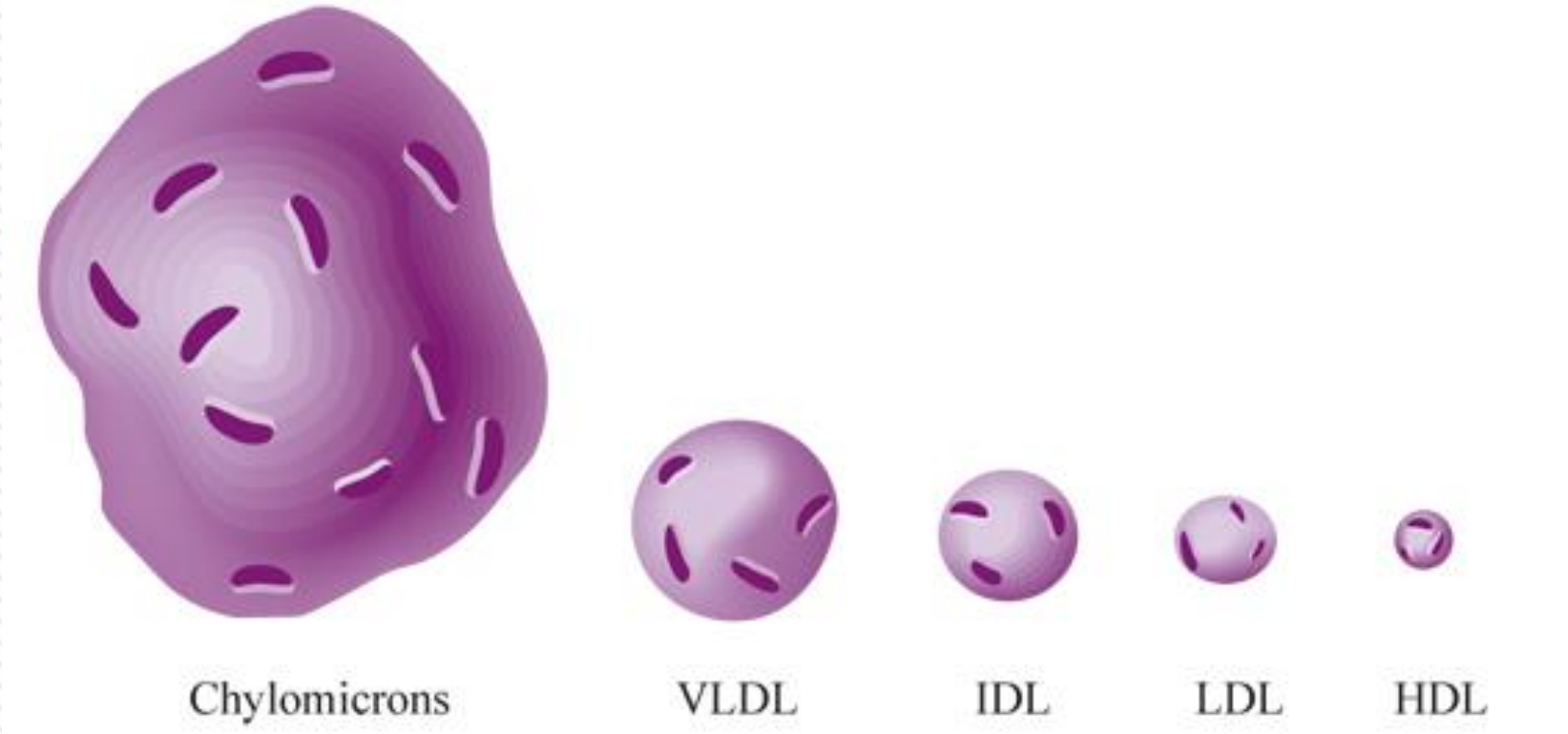
لیپوپروتئین های اصلی گردش خون

طبقه بندی

- Chylomicrons
- Very low density lipoproteins - VLDL
- Intermediate density lipoprotein – IDL
- Low density lipoprotein – LDL
- High density lipoprotein - HDL

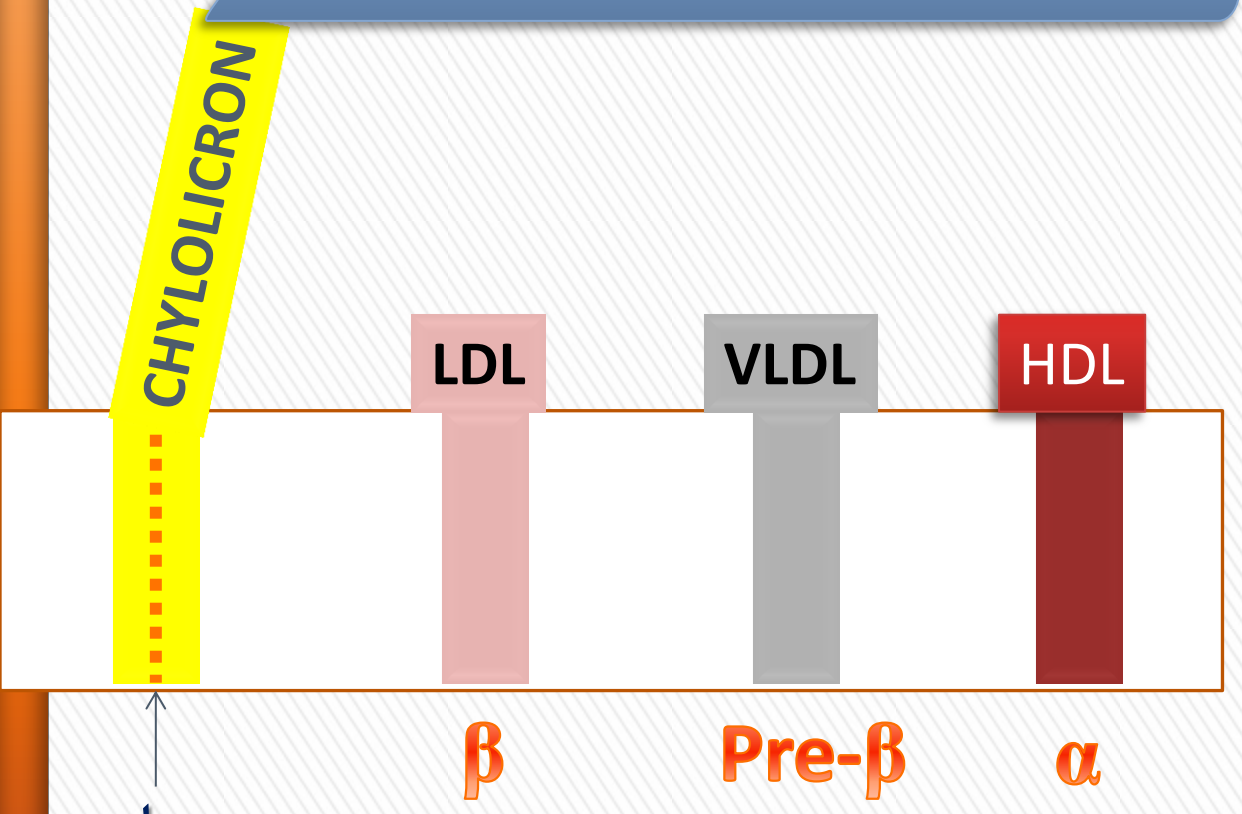
اختلاف اندازه در لیپوپروتئین ها

- هر چه میزان اجزاء لیپیدی بیشتر باشد چگالی آنها کمتر خواهد بود
- چگالی ذرات با قطر آنها رابطه عکس دارد



لیپوپروتئین

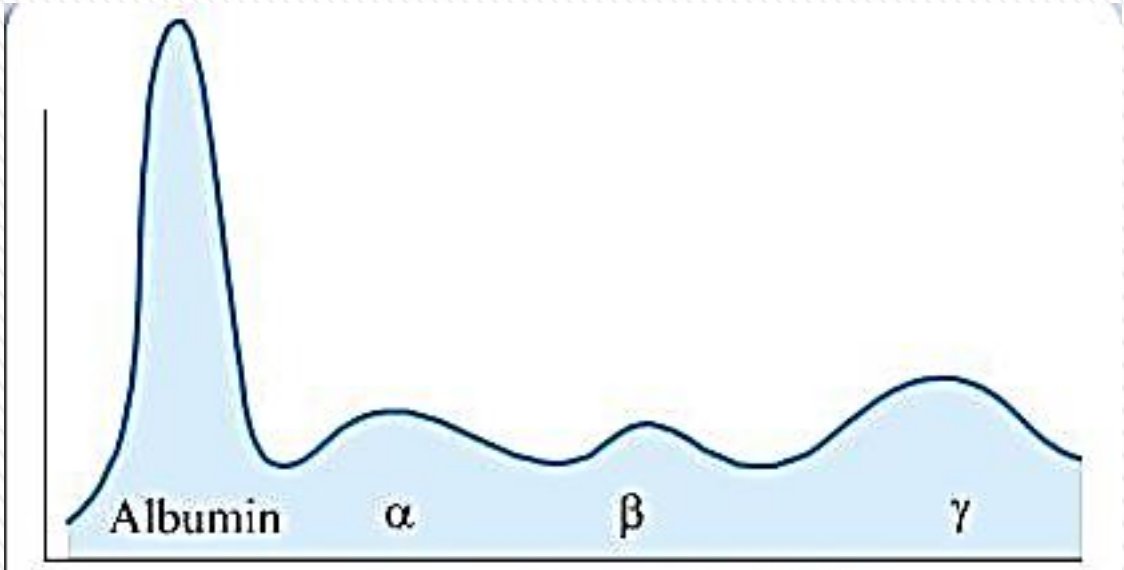
CHYLOLICRON



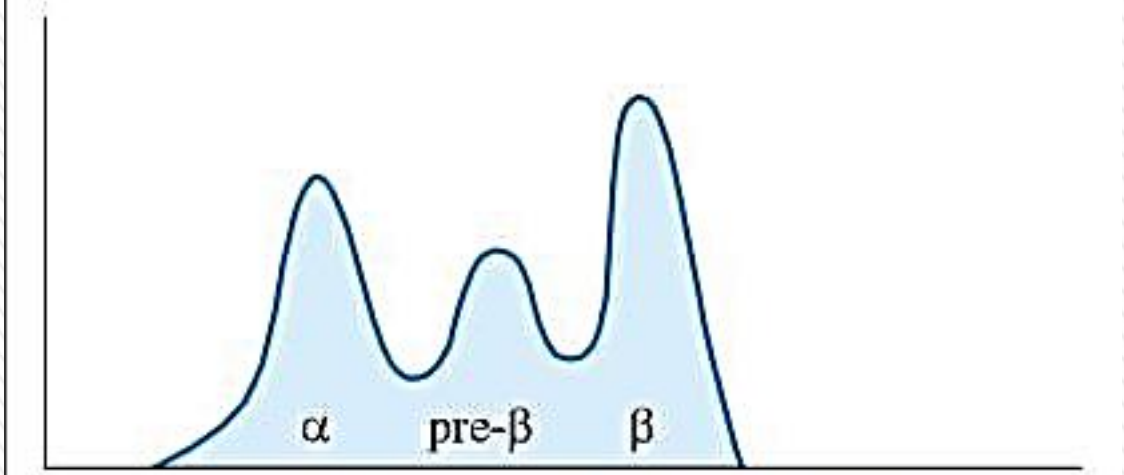


اولتراسانتریفیوژ

الکتروفورز لیپوپروتئین های سرم در مقایسه با پروتئین های سرم



باندهای الکتروفورتیک پروتئین‌های سرم



باندهای الکتروفورتیک لیپوپروتئین‌های سرم

نقش آپوپروتئین چیست؟

آپوپروتئین ها

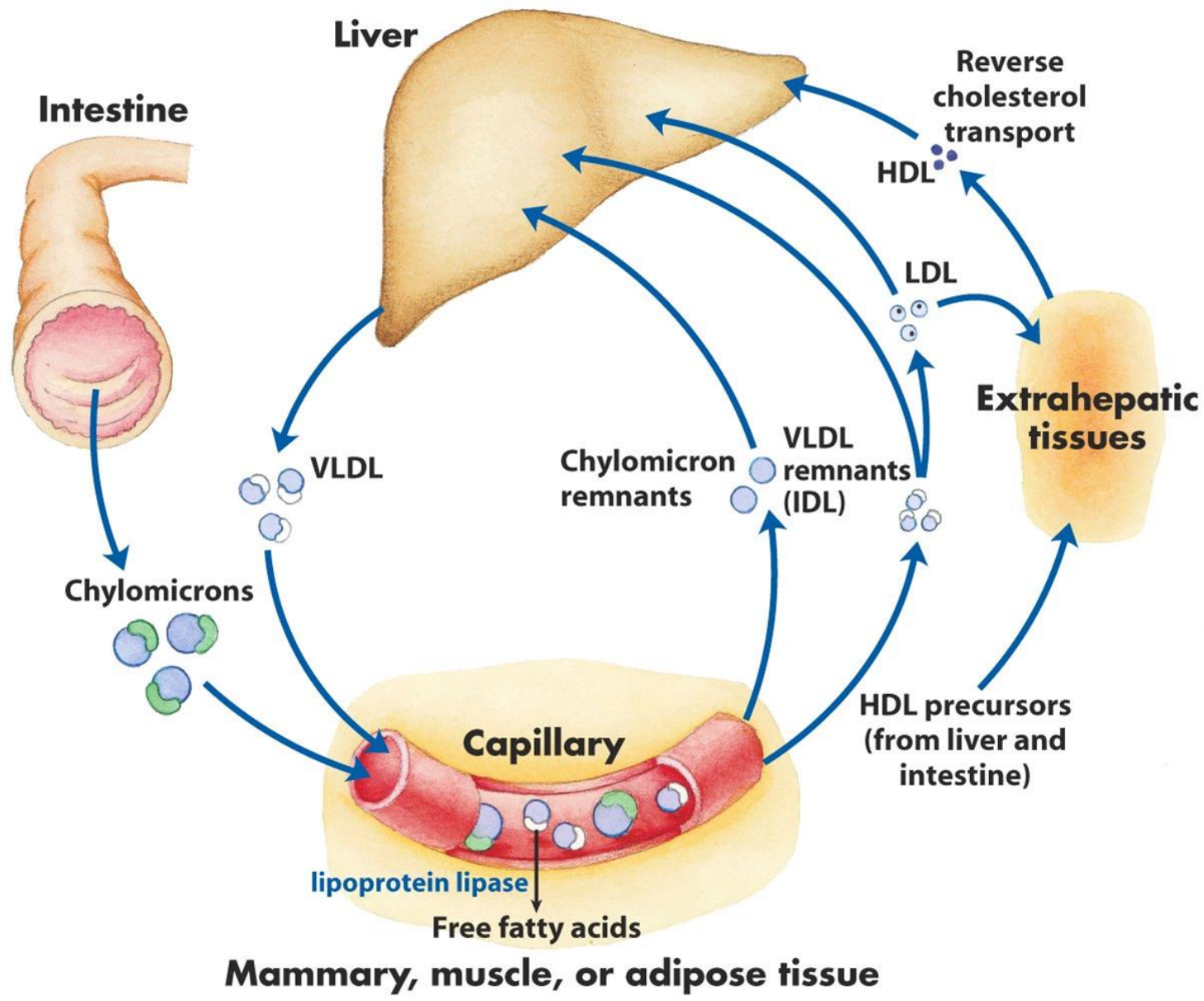
- جزء پروتئینی لیپوپروتئین
- تسهیل انتقال و برداشت لیپید
- به عنوان لیگاند عمل می کند
- فعال کردن آنزیمها

خصوصیات لیپوپروتئین های سرم

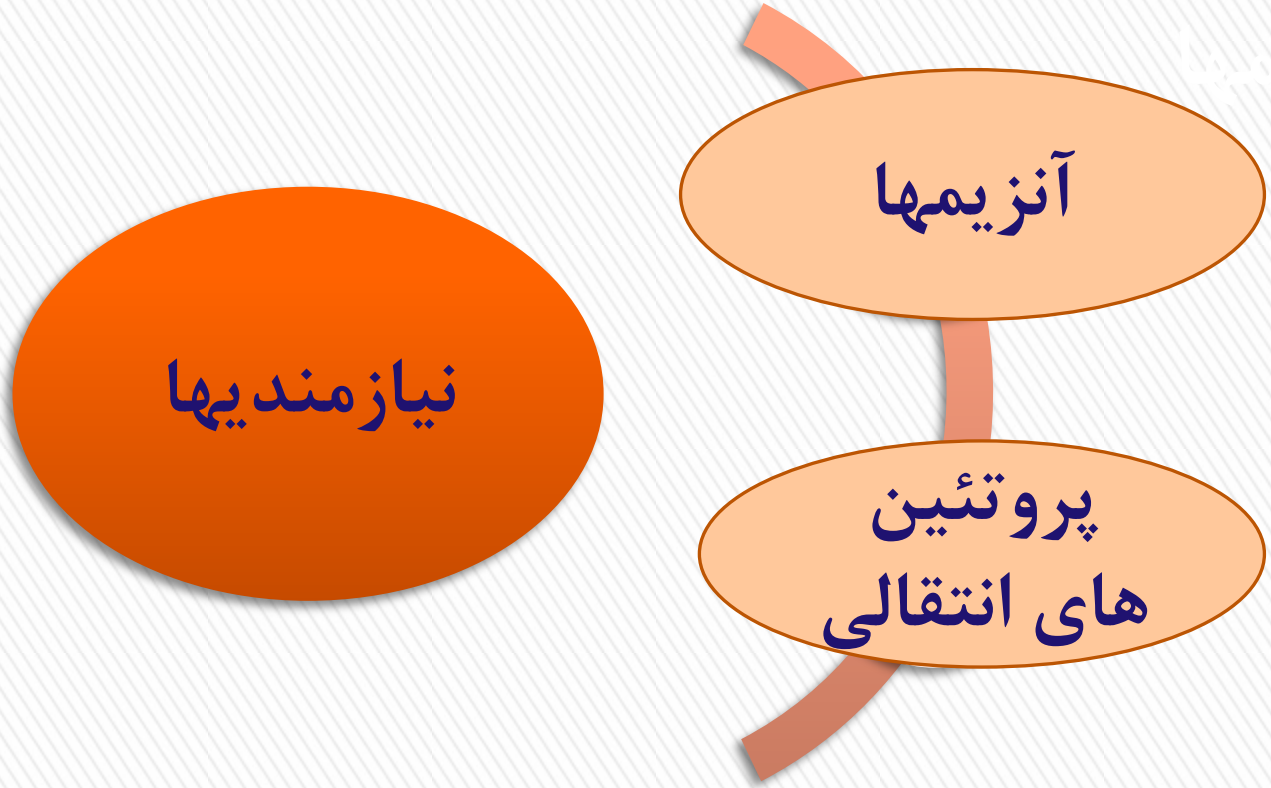
نوع لیپوپروتئین	پروتئین		لیپید				
	کل (٪)	اجزاء	کل	TG	E-Ch	F-Ch	PL
CM	2	A، B-48، C و E	98	86	3	1	8
VLDL	10	B-100، C و E	90	50	13	7	20
LDL	20	B-100	80	11	37	9	23
HDL	50	A، C و E	50	4	16	3	27

LDL- Highest CE
HDL – Highest protein
CM – Highest TG

متابولیسم لیپوپروتئین ها در سرم به طور کلی



متابولیسم لیپوپروتئین ها



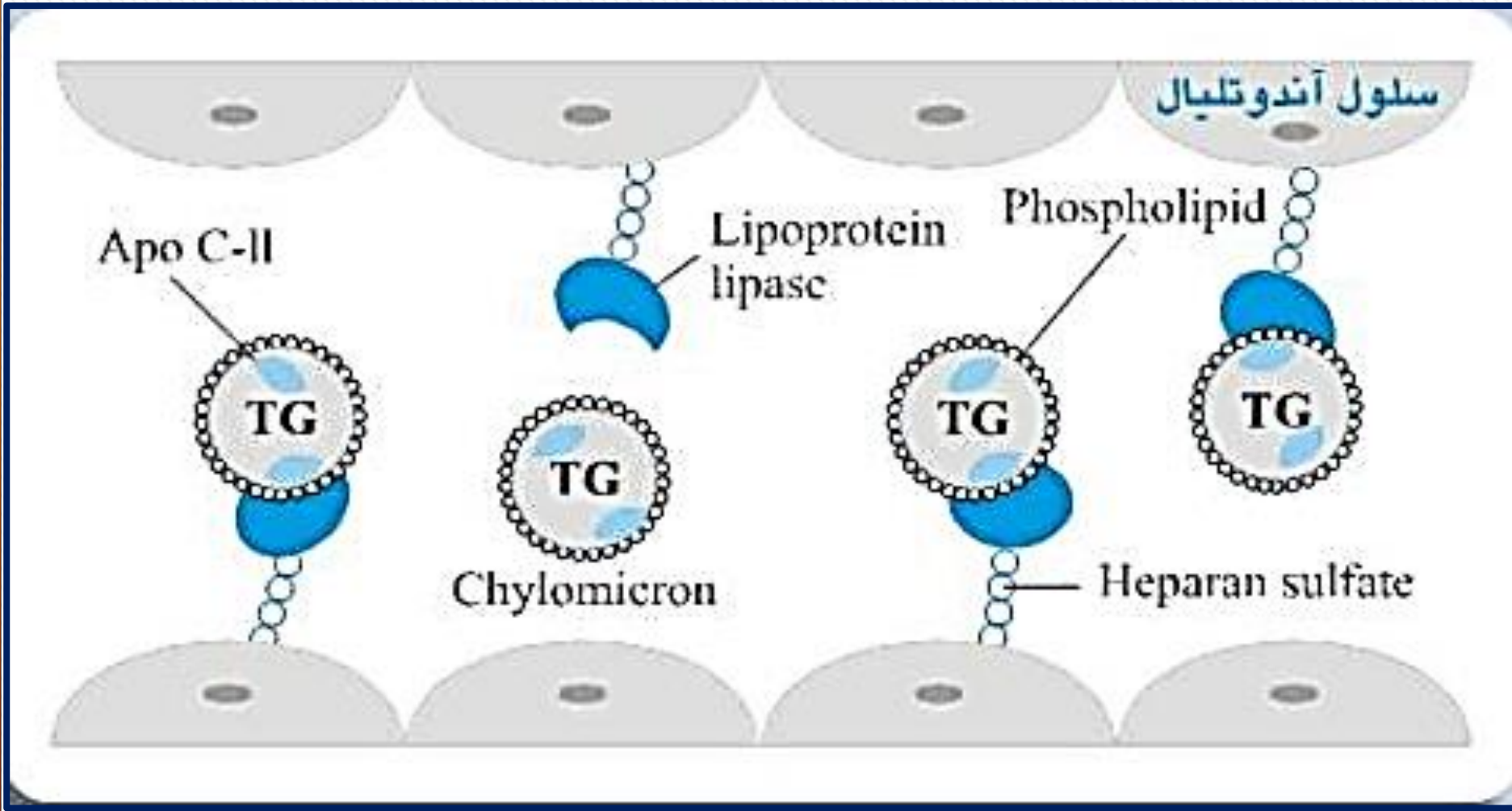
آنزیمهای درگیر در متابولیسم لیپوپروتئین ها

- لیپوپروتئین لیپاز
- لیپاز کبدی
- لستین کلسترول آسیل ترانسفراز یاLCAT

پروتئین های انتقالی: جابجایی اجزاء لیپیدی بین لیپوپروتئین ها

- انتقال دهنده ۱ حاوی کاست اتصال به ATP یا ABC1
- پروتئین انتقالی استرکلسترول یا CETP
- پروتئین انتقالی فسفولیپید یا PLTP

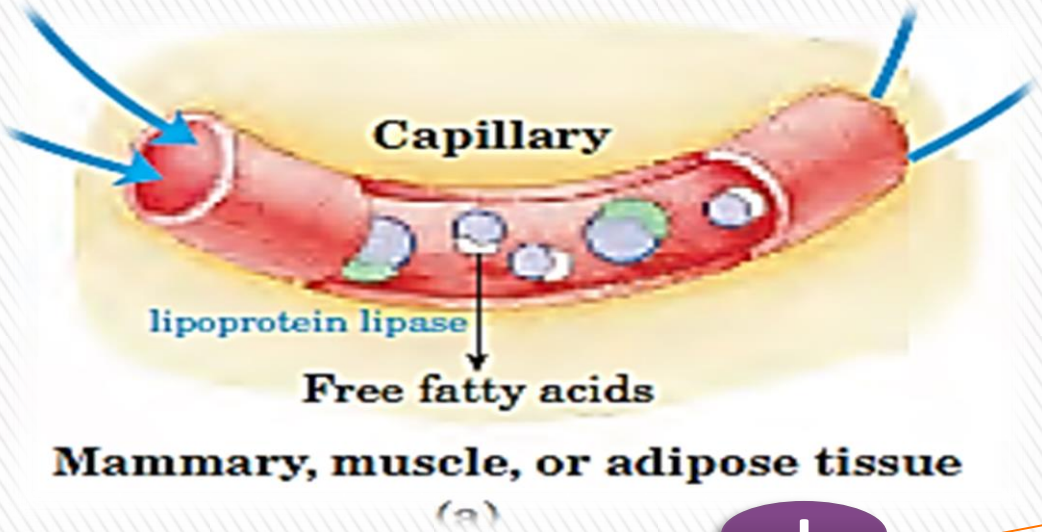
موقعیت لیپوپروتئین لیپاز در در مویرگهای بافتی



هپارین عامل پاک کننده خون:

آزاد کردن آنزیم از محل خود←افزایش فعالیت آن و تسریع پاکسازی خون از لیپیدها

لیپوپروتئین لیپاز



Apo C-II

\+

LPL

تری آسیل گلیسرول ⟵ گلیسرول + اسید چرب

(موجود در شیلومیکرونها و VLDL)

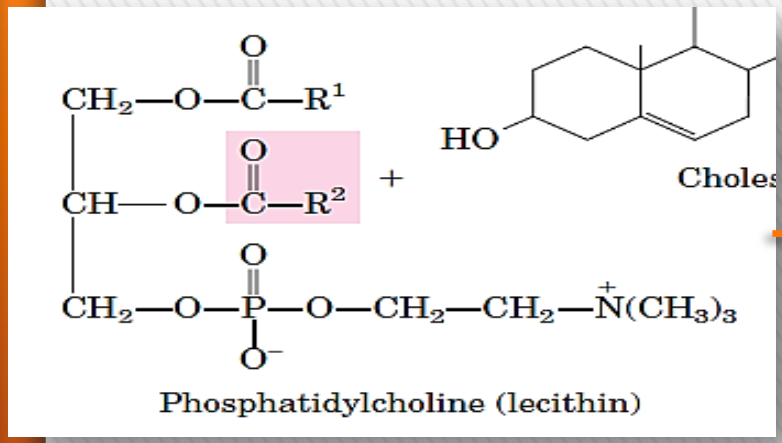
آپو CIII و AII مهارکننده LPL می باشند


Blood plasma after fast
Blood plasma after meal

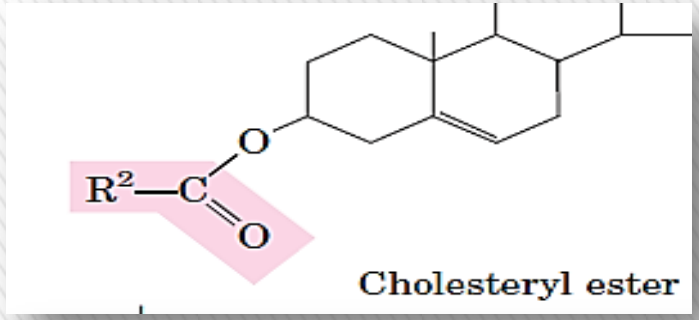
لیپاز کبدی

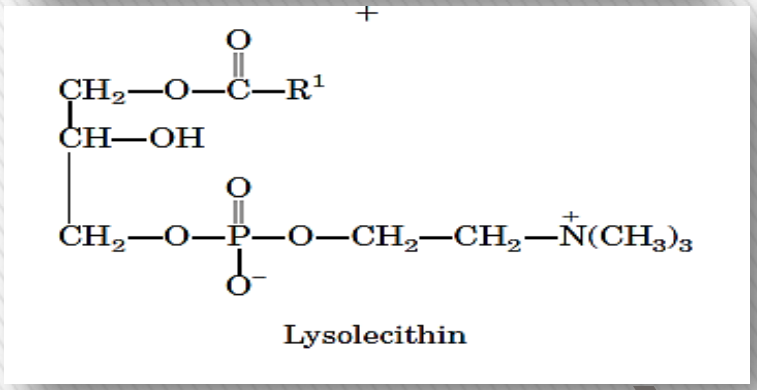
- کبد فاقد LPL است اما لیپاز مخصوص خود را دارد که با زنجیر هپاران سولفات به سلوهای کبدی متصل است
- با آپوCII فعال نمی شود و بر شیلومیکرون و VLDL دست نخورده اثری ندارد
- **نقش:** هیدرولیز تری گلیسرید و فسفولیپیدهای موجود در **IDL** و **HDL2** و تبدیل آنها بهLDL و HDL3 می باشد

Lecithin-Cholesterol acyl transferase [LCAT]



LCAT





- در کبد سنتز و با اتصال سست به HDL تازه ساز در خون گردش می کند
- در برداشت کلسترول آزاد بافتی و تبدیل آن به استرکلسترول ضروری است

پروتئین های انتقال دهنده لیپیدها

- **انتقال دهنده ۱ حاوی کاست اتصال به ATP**

  ABC-A1: انتقال کلسترول آزاد سطح سلول به HDL تازه سنتز شده یا pre-βHDL

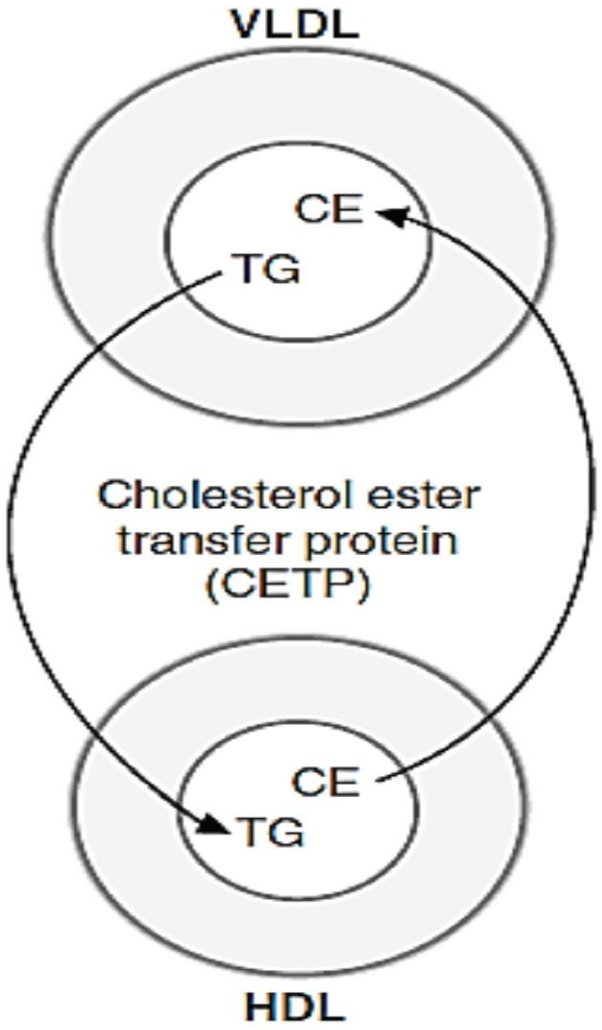
  ABC-G1: انتقال کلسترول آزاد سطح سلول به HDL کامل

- **پروتئین انتقالی فسفولیپید**
  - **انتقال لیپیدها به خصوص فسفولیپیدها بین لیپوپروتئین ها نقش دارد**

- **پروتئین انتقالی استر کلسترول یا CETP**

پروتئین انتقالی استر کلسترول

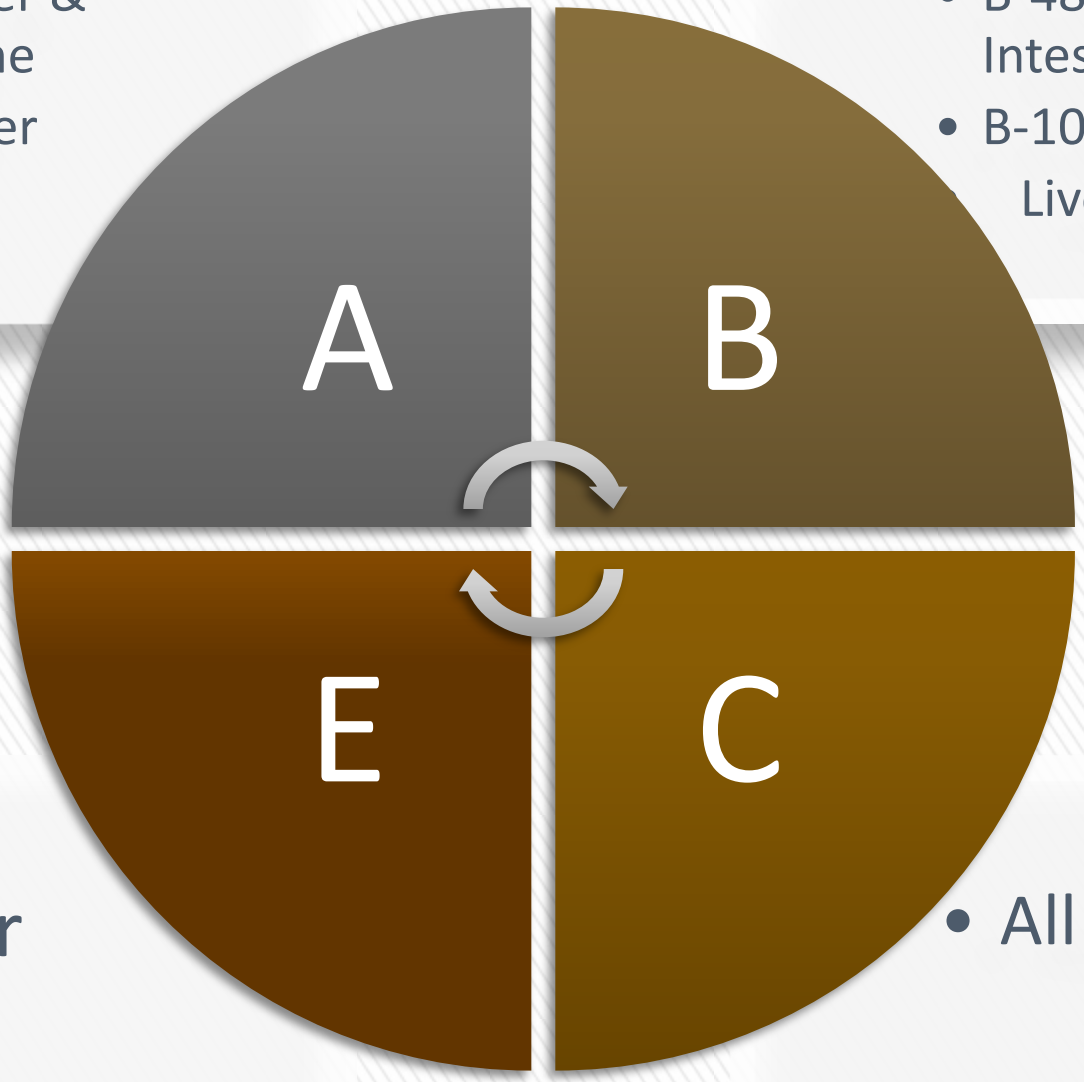
Cholesterol ester transfer protein [CETP]



در انتقال استرکلسترولها از HDL به IDL و LDL در تبادل با تری گلیسرید نقش دارد

- A-I: Liver & Intestine
- A-II:Liver

- B-48: Intestine
- B-100: Liver



- Liver

- All liver

خصوصیات اصلی آپولیپوپروتئین ها

آپوپروتئین	محل سنتز	لیپوپروتئین	فعالیت
A-I	کبد و روده	CM و HDL	ساختمانی، فعالسازی LCAT، لیگاندی
A-II	کبد و روده	CM و HDL	ساختمانی، احتمالا مهار کننده LCAT و LPL
A-IV	روده	CM و HDL	احتمالا کوفاکتور LCAT
B-48	روده	CM	ساختمانی
B-100	کبد	VLDL، IDL، LDL	ساختمانی، لیگاند گیرنده LDL
C-I	کبد	CM، VLDL، HDL	احتمالا فعالسازی LCAT و مهار CETP
C-II	کبد	CM، VLDL، HDL	فعالسازی LPL
C-III		CM، VLDL، HDL	مهار کننده LPL
D	کبد	HDL	احتمالا فعالسازی LCAT
E	کبد	CM، VLDL، IDL، HDL	لیگاند گیرنده کبدی باقیمانده CM و LDL

گیرنده های لیپوپروتئینی در سطح سلول

گیرنده	لیگاند	محل	فعالیت
LDL	B-100، آپو E	تمامی سلول‌ها	برداشت اختصاصی LDL و تا حدودی باقیمانده‌ها
باقیمانده (LRP)	آپو E	سلول‌های کبدی	برداشت CMR، IDL و HDL حاوی آپو E
VLDL	-	مویرگ‌های بافتی	آوردن VLDL به نزدیکی LPL
زباله‌روب کلاس A	-	ماکروفاژها	برداشت غیراختصاصی LDL و LDL تغییریافته
زباله‌روب کلاس B (HDL)	آپو A-I	تمامی سلول‌ها	برداشت کلسترول آزاد از سلول غیرکبدی، تحویل استرکلسترول به سلول‌های کبدی و استروئیدساز

LRP: LDL receptor related protein

آپولیپوپروتئین A

- جزء پروتئینی اصلی HDL
- به میزان قابل توجهی در شیلومیکرون

نقش ها:

- فعال کننده LCAT
- به عنوان لیگاند HDL در اتصال به گیرنده SRBR1 و ABC1
- اهمیت در متابولیسم HDL

آپولیپوپروتئین B

- پروتئین اصلی تمامی لیپوپروتئین ها به جز HDL
- **آپو 100B:** لیگاند گیرنده LDL در سطح سلولها
- در کبد سنتز و در VLDL، IDL، LDL
- **آپو 48B:** در روده سنتز و در شیلومیکرون

آپولیپوپروتئین C

- در ساختار تمام لیپوپروتئین ها به جز LDL
- آپوCII: فعال کننده LCAT

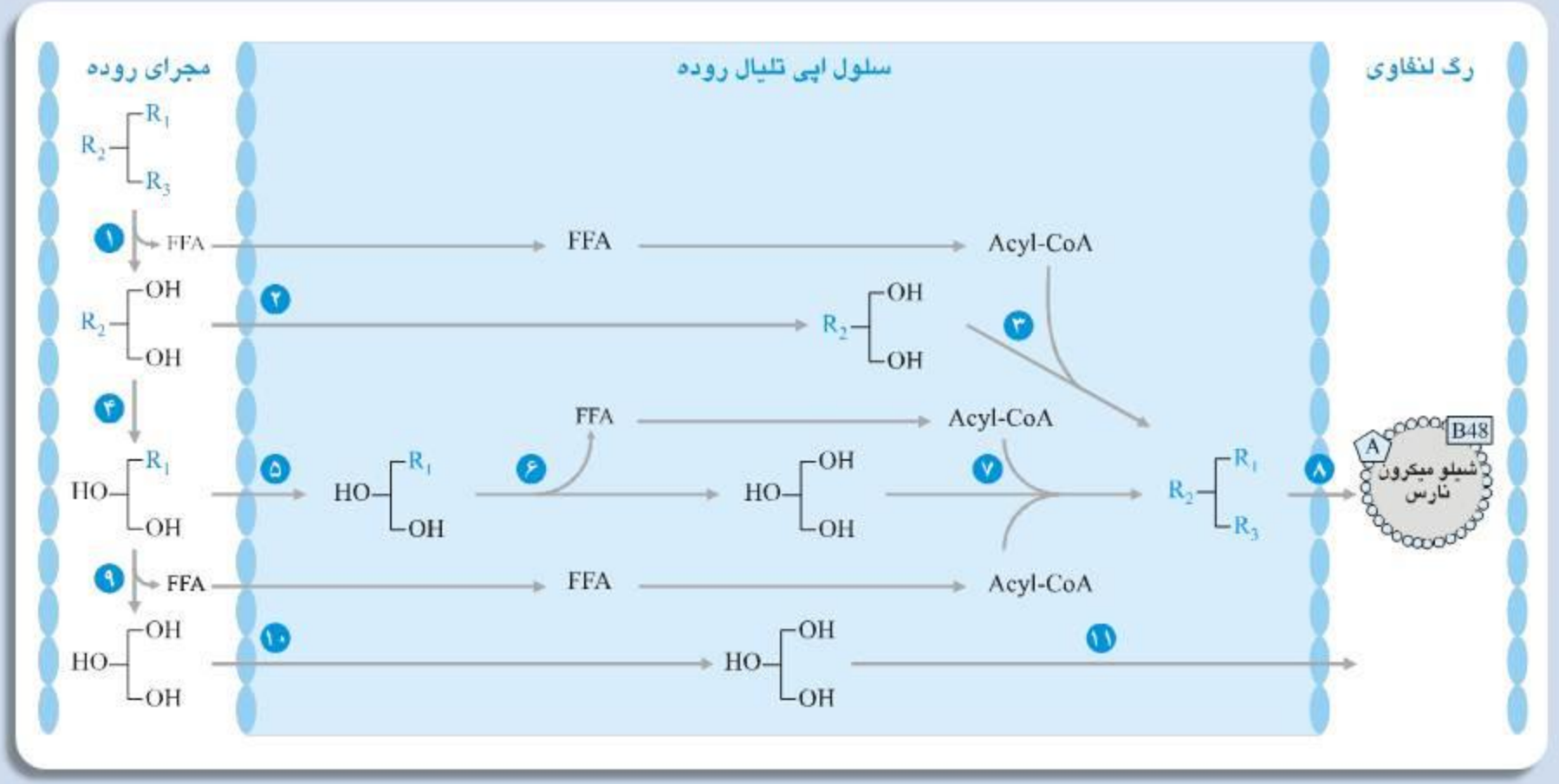
آپولیپوپروتئین E

- در کبد سنتز
- در ابتدا به عنوان قسمتی از HDL تازه ساز وارد پلاسما شده و به شیلومیکرون و VLDL منتقل می شود
- نقش در کاتابولیسم باقیمانده های شیلومیکرونی و VLDL

هضم و جذب لیپیدهای غذایی

- نیاز غذایی به لیپیدها فقط ۱ تا ۲٪ مصرف کالریک و شامل اسیدهای چرب ضروری و ویتامین‌های محلول در چربی است
- در عمل ۲۰ تا ۴۰٪ کالری مصرفی (روزانه حدود ۶۰ تا ۱۵۰ گرم) را لیپیدها تشکیل می‌دهند که عمدتاً شامل چربی‌ها و بخش کوچکی شامل کلسترول و فسفولیپیدها می‌باشند
- تری‌آسیل گلیسرول‌ها توسط لیپازهای زبانی، معده‌ای و پانکراسی تجزیه می‌شوند
- لیپید استراز غیراختصاصی پانکراس سبب هیدرولیز استر کلسترول، منوآسیل گلیسرول‌ها و استرهای دیگر نظیر استر ویتامین **A** می‌شود
- فسفولیپاز A_2 پانکراس فسفولیپیدها را هیدرولیز می‌کند

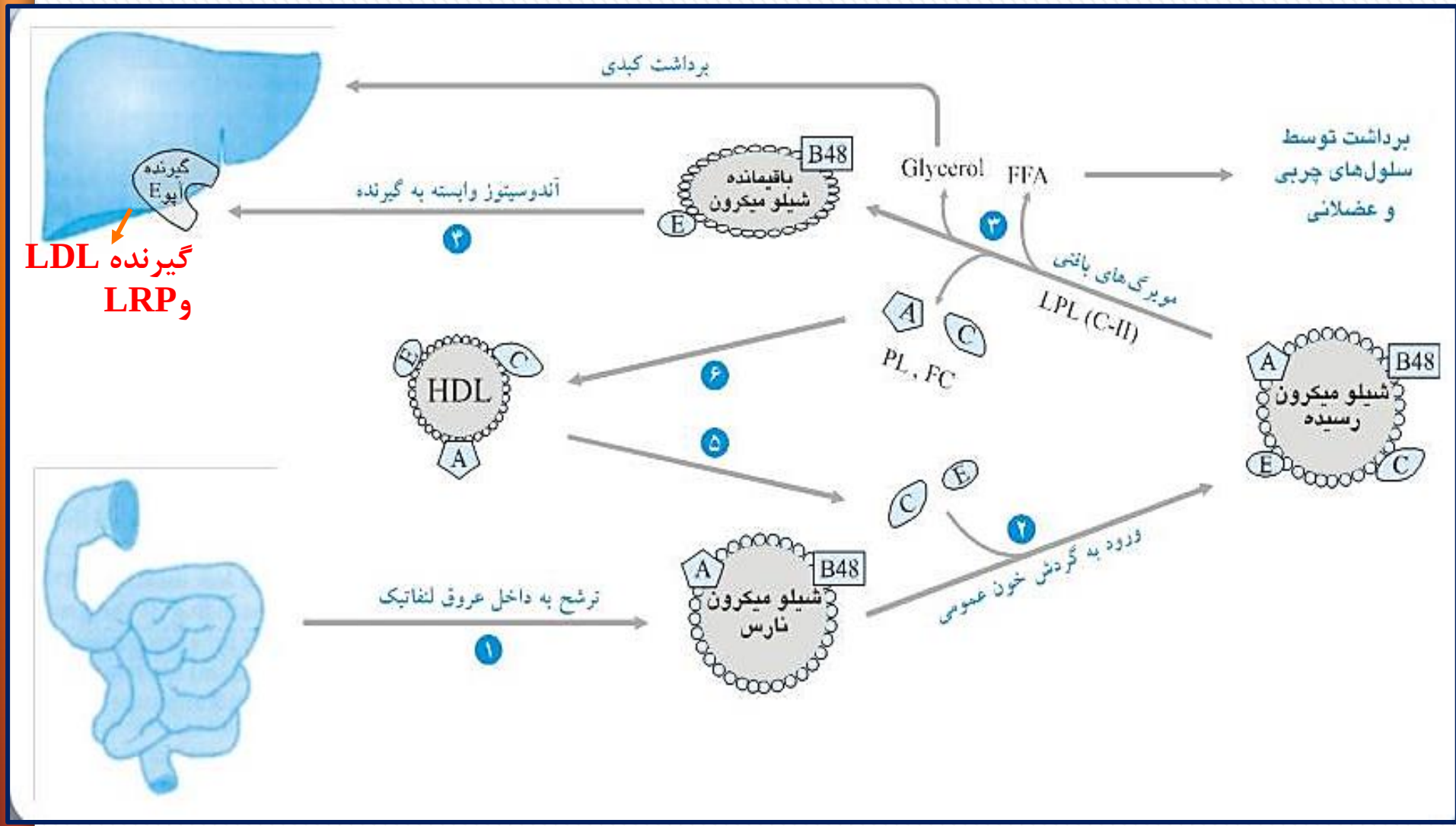
هضم و جذب تری‌آسیل گلیسرول‌های غذایی



سوء جذب چربی

- به دلیل کمبود املاح صفراوی و آنزیم‌های پانکراس
- ایجاد اسهال چرب یا استئاتوره
- درمان با تجویز قرص‌های حاوی املاح صفراوی یا آنزیم‌های پانکراس

متابولیسم شیلومیکرون

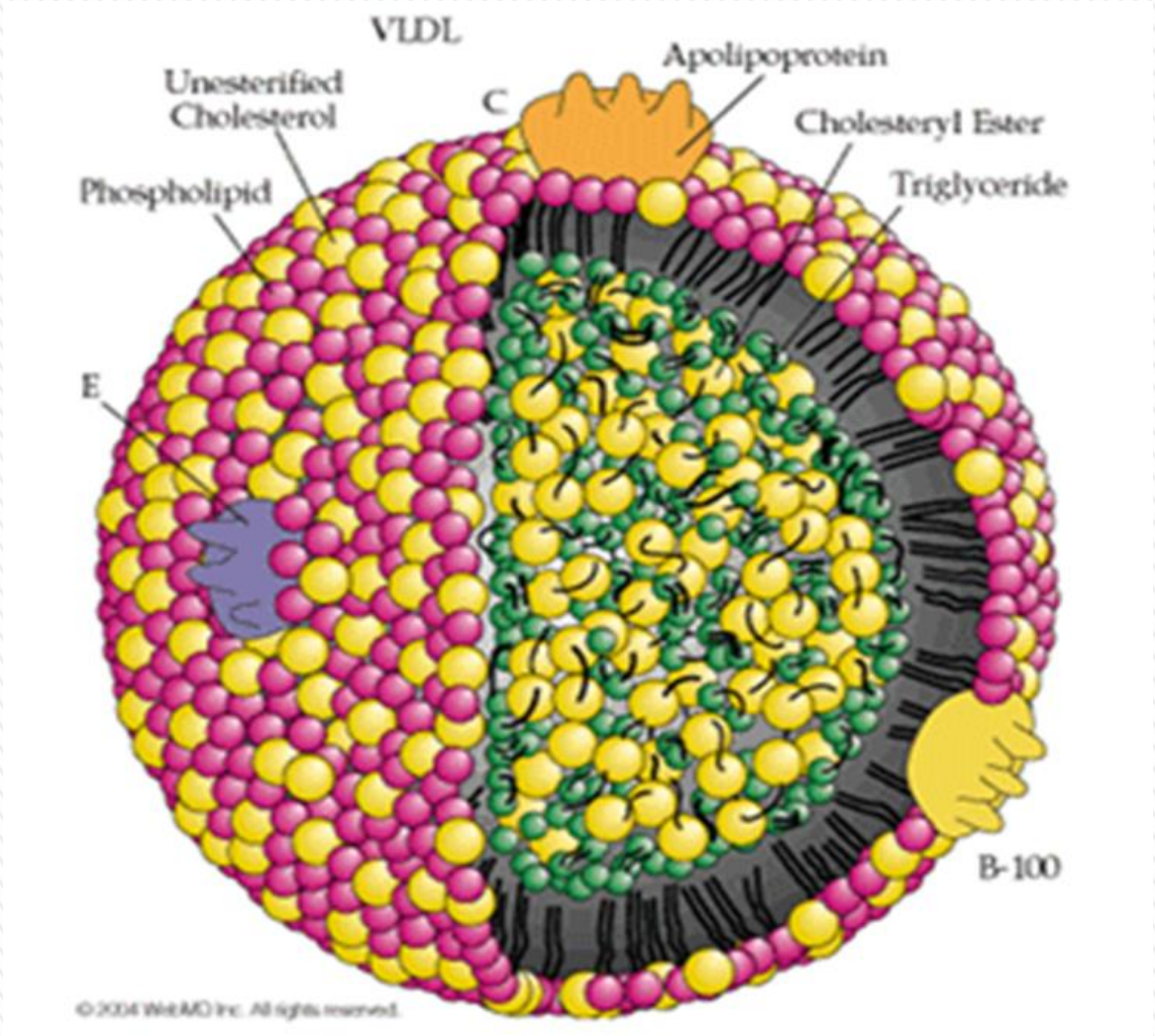


متابولیسم شیلومیکرون

برداشت کبدی باقیمانده شیلومیکرون
بواسطه آپو E از طریق گیرنده LDL و LRP

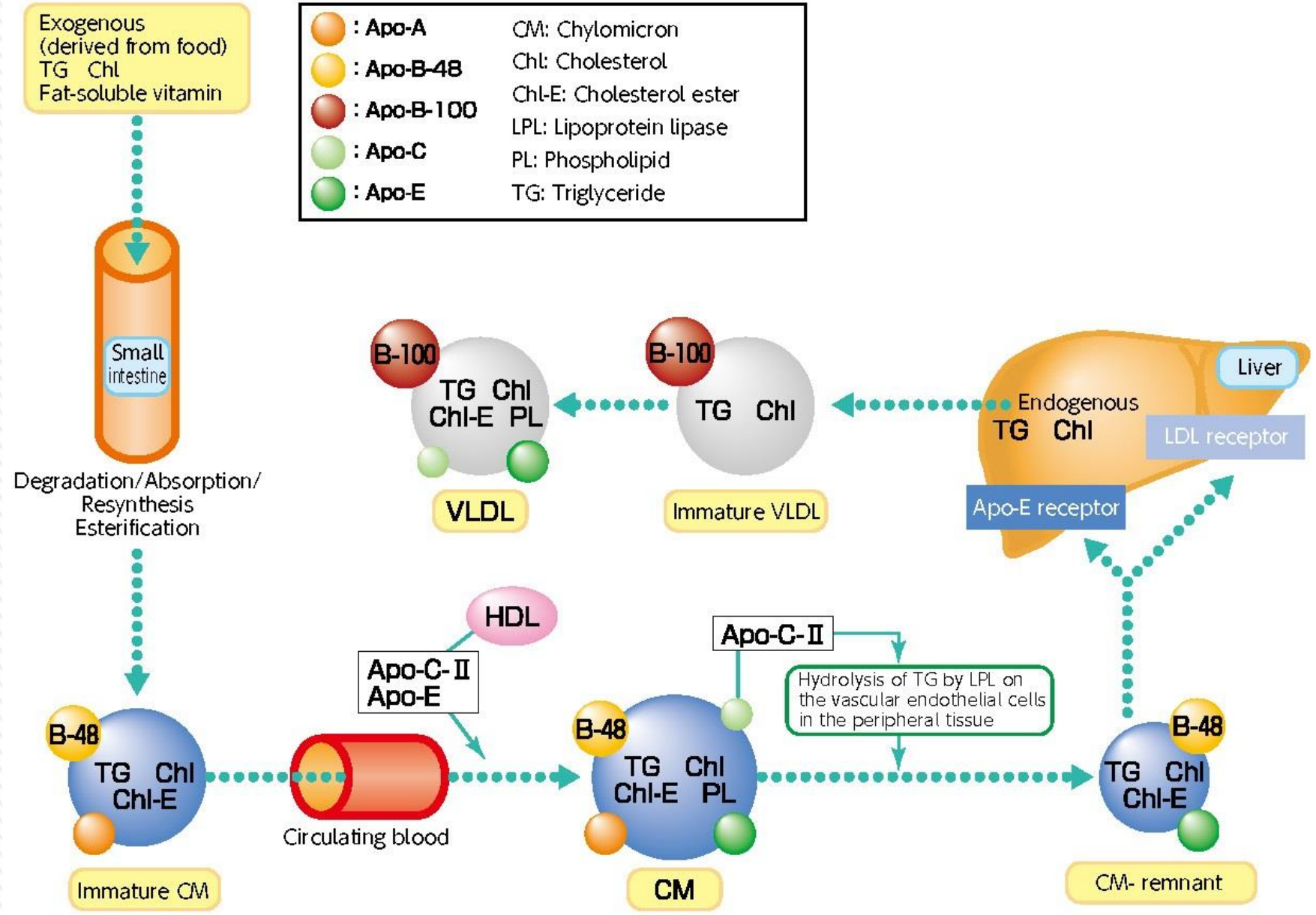
نتیجه متابولیسم شیلومیکرون:
انتقال تری گلیسریدهای غذایی به بافت چربی و عضله
انتقال کلسترول آزاد و فسفولیپیدها به HDL
انتقال استرهای کلسترول به بافت کبدی

متابولیسم VLDL

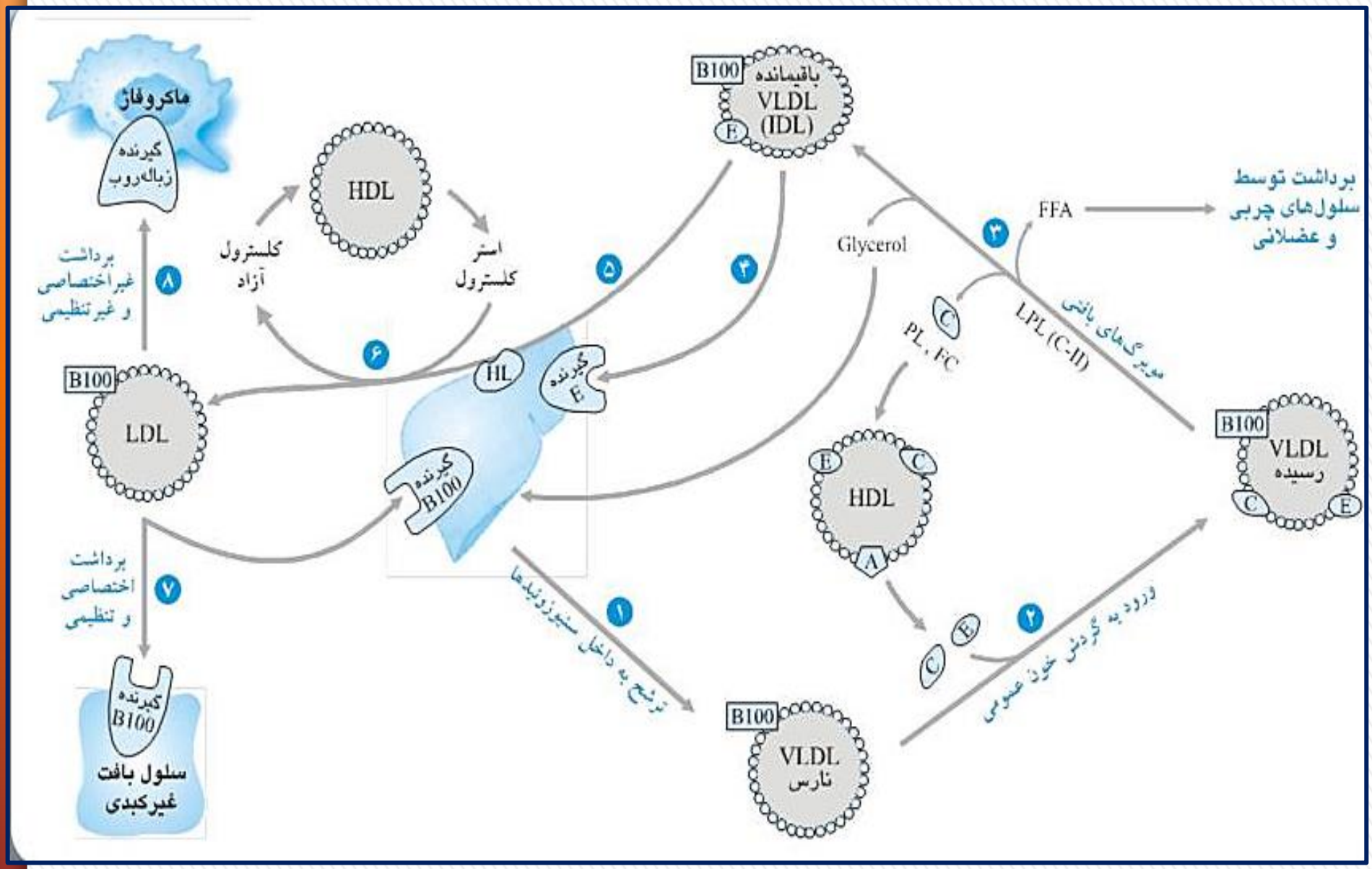


لیپید: بیشتر تری گلیسرید

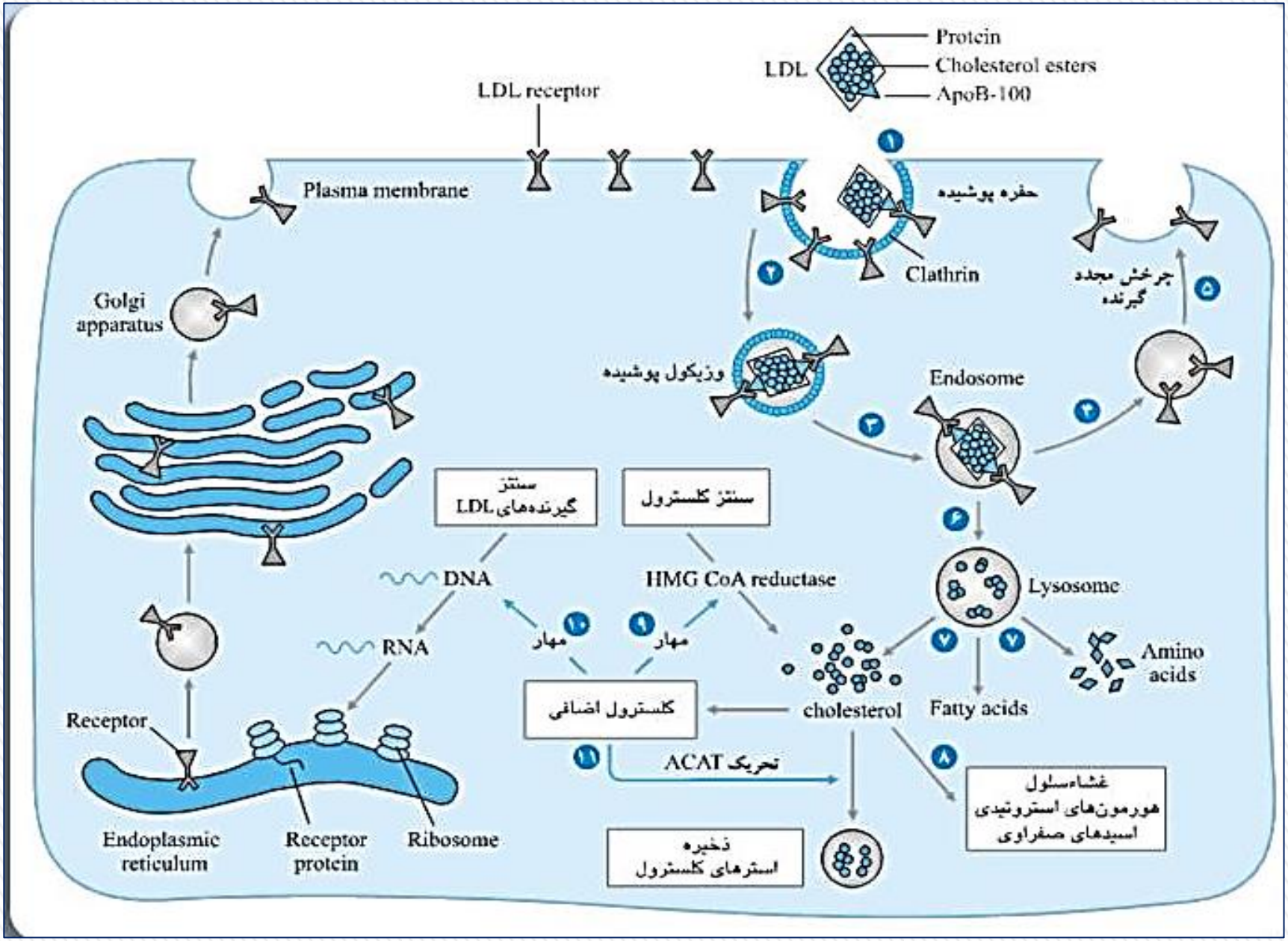
پروتئین: 100B، C و E


Exogenous
(derived from food)
TG Chl
Fat-soluble vitamin
: Apo-A
: Apo-B-48
: Apo-B-100
: Apo-C
: Apo-E
CM: Chylomicron
Chl: Cholesterol
Chl-E: Cholesterol ester
LPL: Lipoprotein lipase
PL: Phospholipid
TG: Triglyceride
Small intestine
Degradation/Absorption/
Resynthesis
Esterification
B-100
TG Chl
Chl-E PL
VLDL
B-100
TG Chl
Immature VLDL
Liver
Endogenous
TG Chl
LDL receptor
Apo-E receptor
HDL
Apo-C-Ⅱ
Apo-E
Apo-C-Ⅱ
Hydrolysis of TG by LPL on
the vascular endothelial cells
in the peripheral tissue
B-48
TG Chl
Chl-E
Immature CM
Circulating blood
B-48
TG Chl
Chl-E PL
CM
B-48
TG Chl
Chl-E
CM- remnant

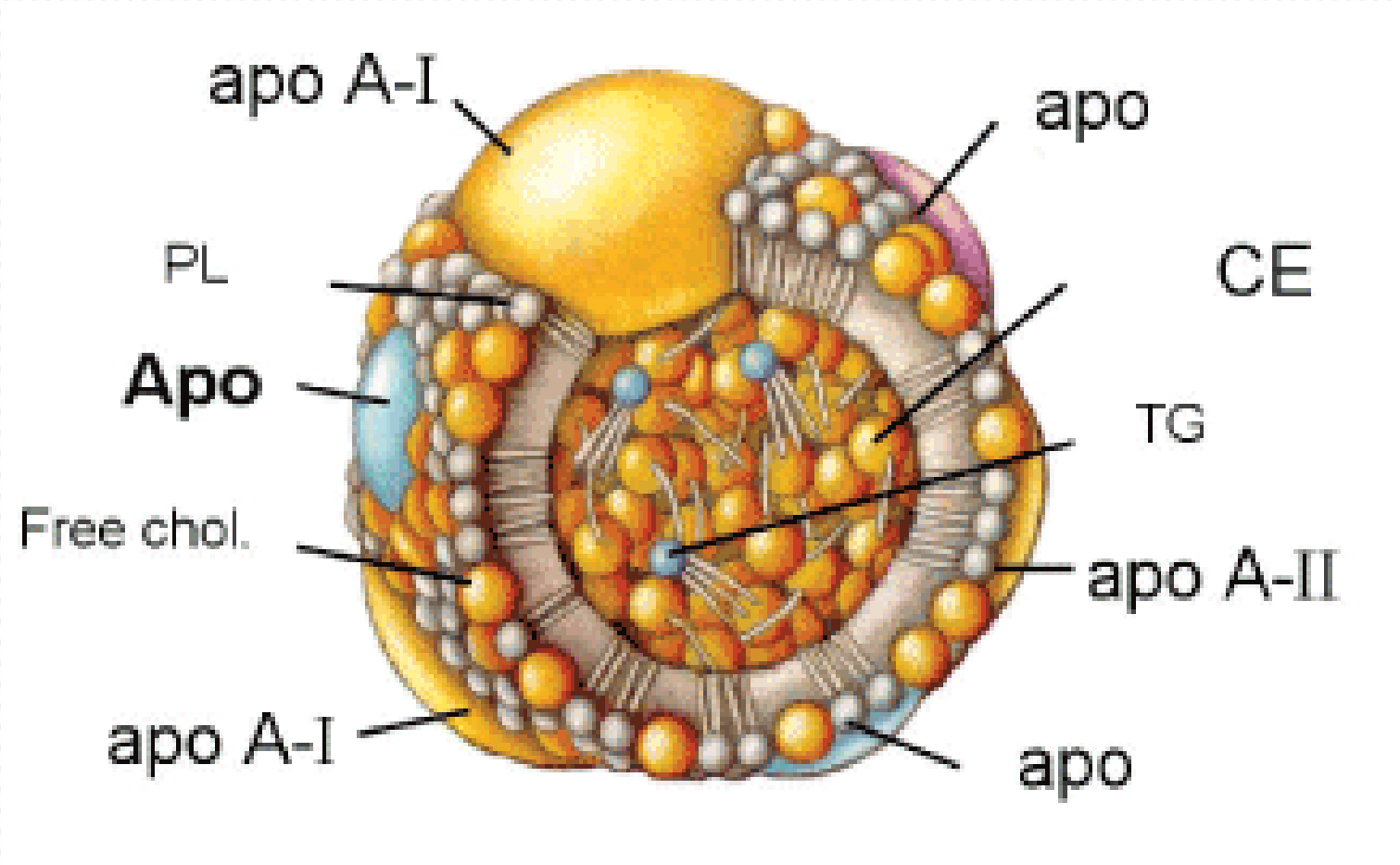
متابولیسم VLDL



برداشت اختصاصی و تنظیمی LDL



High-densitylipoprotein (HDL)



نفش: انتقال معکوس کلسترول از بافت ها به کبد

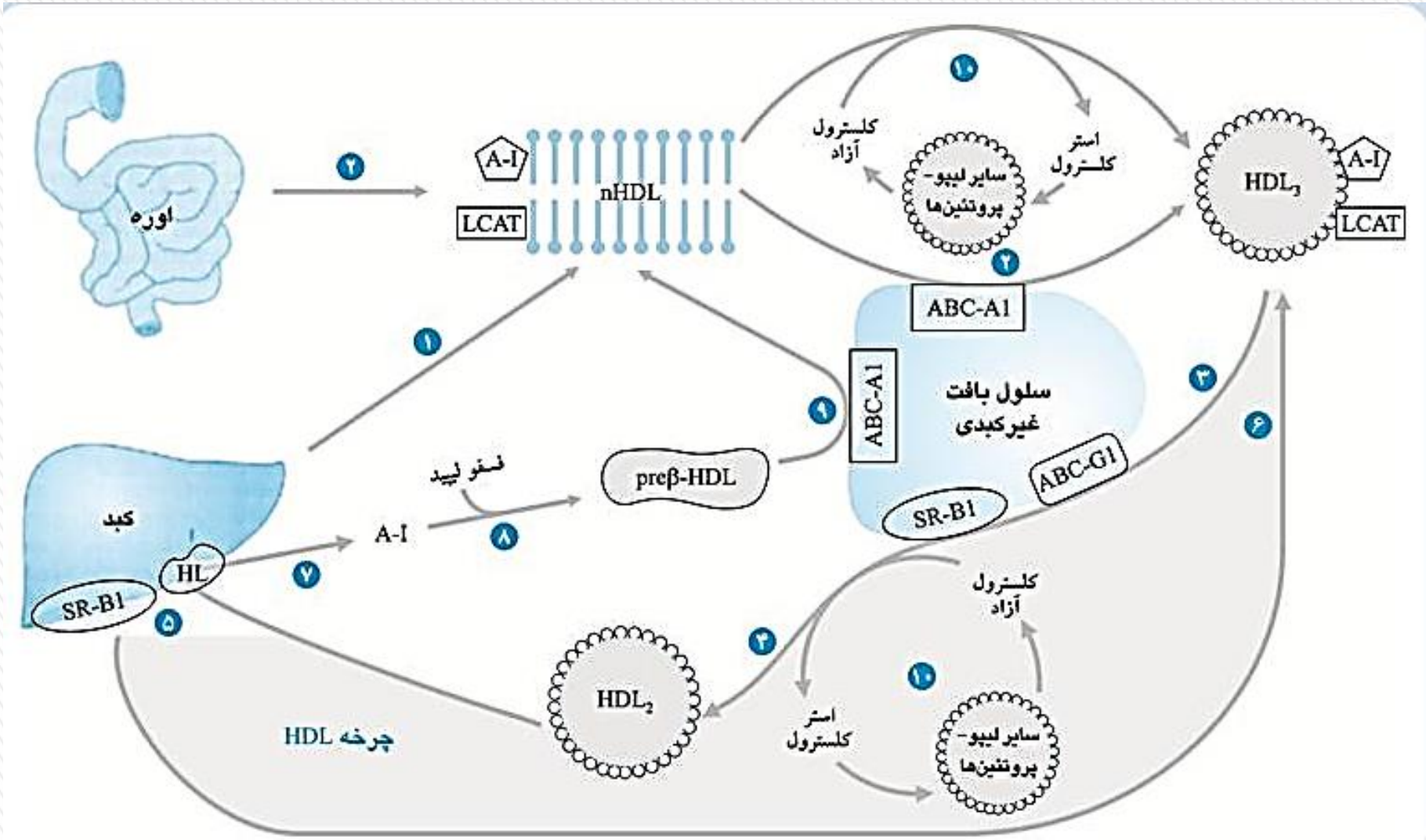
بیشترین لیپید: فسفولیپید و کلسترول

بیشترین پروتئین: آپو **A1** و **A2**

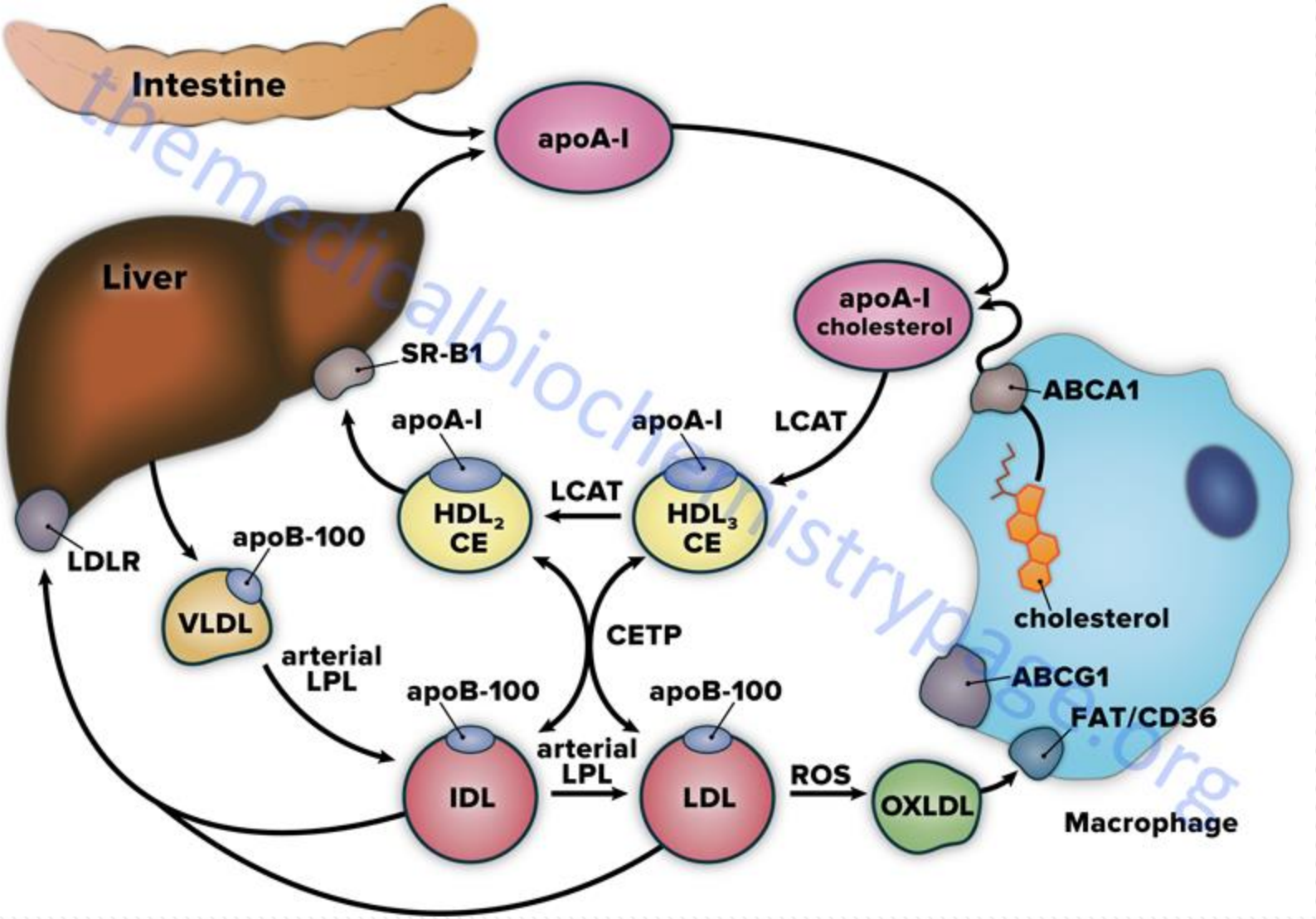
برداشت کلسترول آزاد

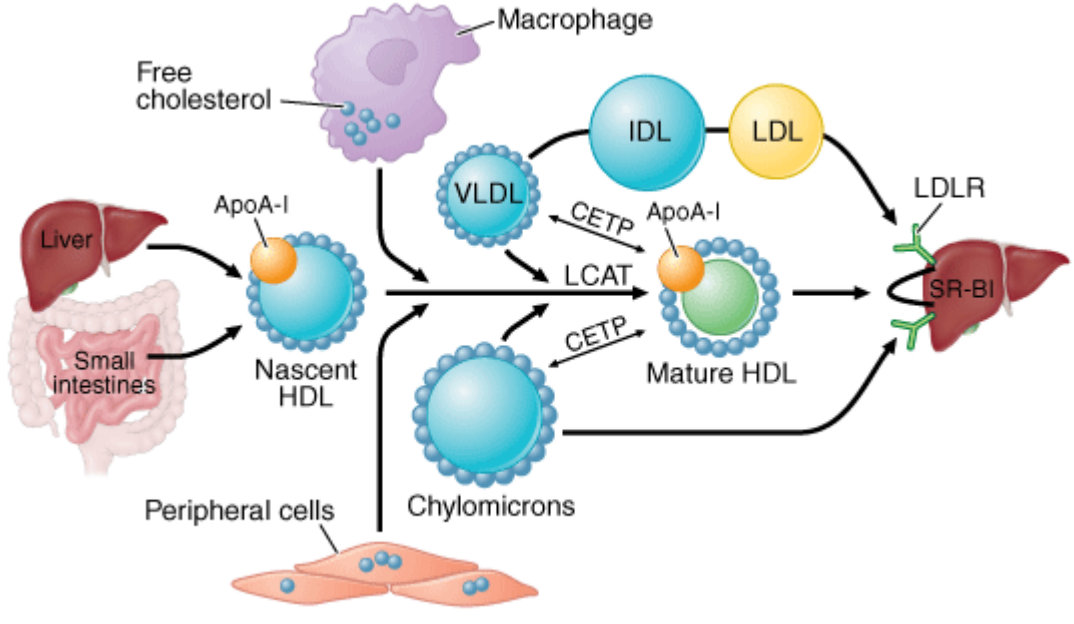
- توسط کبد و به میزان کم روده سنتز
- ذرات HDL تازه ساز دارای لستین (فسفولیپید)، کلسترول آزاد و آپوA1 (روده ای فقط آپو A1، کبدی دارای A1، AII، C و E)
- ذرات HDL تازه ساز شکل کروی نداشته بلکه صفحه ای می باشند چرا؟
- تبدیل HDL تازه ساز به HDL کروی به فعالیت LCAT بستگی دارد

متابولیسم HDL



از نظر توانایی در خروج کلسترول از بافتها: HDL2<HDL3<nHDL<pre-βHDL


Intestine
apoA-I
Liver
apoA-I
cholesterol
SR-B1
ABCA1
apoA-I
apoA-I
LCAT
LCAT
HDL2
CE
HDL3
CE
LDLR
apoB-100
VLDL
CETP
cholesterol
arterial
LPL
ABCG1
apoB-100
apoB-100
FAT/CD36
arterial
LPL
ROS
IDL
LDL
OXLDL
Macrophage


Macrophage
Free cholesterol
IDL
LDL
VLDL
CETP
ApoA-I
LDLR
Liver
ApoA-I
LCAT
SR-BI
CETP
Small intestines
Nascent HDL
Mature HDL
Chylomicrons
Peripheral cells

تحویل استر کلسترول به کبد

- تحت تاثیر لیپاز کبدی HDL2 لیپید زدایی می شود، استر کلسترول از طریق گیرنده SRB1 وارد سلول کبدی می شود.
- حاصل لیپید زدایی HDL2 تولید HDL3 می باشد.
- حاصل فعالیت لیپاز کبدی، آزاد شدم مقداری آپوA1 می باشد که با مقدار کمی کلسترول و فسفولیپید تولید pre-β-HDL می کند.

کادر ۱ – ۳۰ **راه‌های انتقال معکوس کلسترول از بافت‌های غیرکبدی به کبد از طریق HDL (شکل ۹-۳۰ را ببینید)**

- **راه‌های انتقال کلسترول به ذرات HDL**

۱. انتقال کلسترول آزاد سلول‌ها به preβ-HDL و nHDL به‌واسطه آپو A-I و از طریق انتقال‌دهنده ABC-A1

۲. انتقال کلسترول آزاد سلول‌ها به HDL_3 از طریق گیرنده SR-B1 و انتقال‌دهنده ABC-G1

۳. انتقال کلسترول آزاد ذرات CM و VLD به preβ-HDL، nHDL و HDL_3

- **راه‌های انتقال کلسترول از HDL به سلول‌های کبدی**

۱. انتقال استرهای کلسترول از HDL_2 و HDL_3 به LDL توسط CETP و سپس برداشت کبدی LDL از طریق گیرنده B/E

۲. انتقال استرهای کلسترول HDL_2 و HDL_3 به ذرات باقیمانده و برداشت کبدی این ذرات از طریق گیرنده آپو E

۳. انتقال استرهای کلسترول HDL_2 به سلول کبدی از طریق گیرنده SR-B1

نقش مرکزی HDL در متابولیسم لیپوپروتئین ها

۱-HDL مخزن آپو C و E ، انتقال آنها به اشکال تازه ساز CM و VLDL

۲- برداشت آپوپروتئین ها و لیپیدهای آزاد شده در اثر فعالیت LPL بر روی CM و VLDL

۳- استری کردن کلسترول و انتقال استر کلسترول به سایر لیپوپروتئین ها (VLDL و IDL) و در نتیجه تبدیل آنها به IDL و LDL