

A PLAZMA LIPOPROTEINEK ÉS A SEJTMEMBRÁN KÖLCSÖNHATÁSAI

SZOLLÁR LAJOS

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Kórélettani Intézet, Budapest

A lipoproteinek összetétele és fiziológiai szerepe

A lipoproteinek makromolekuláris lipid-fehérje komplexek, elsődleges biológiai funkciójuk a vízoldhatatlan lipidek (trigliceridek, koleszterin) viszonylag stabil, kolloid-micelláris szerkezetű komplexben oldatban tartása és szállítása. Az érpályán keresztül a lipoproteinek közvetítésével jutnak el a felhasználás, ill. tárolás helyére az energiaellátásban fontos lipidek (pl. a trigliceridek) és a szervezet sejtjeinek struktúrányagként fontos anyagok (pl. a koleszterin).

A plazmában levő lipoproteinek heterogének, felosztásuk történhet az elektroforetikus vándorlás (töltés és tömeg) vagy az ultracentrifugás elválasztás (méret és sűrűség) alapján. A különböző típusok felosztását és összetételét az 1. táblázatban foglaljuk össze.

A lipoproteinekből delipidálás után nyerhetők a fehérje összetevők, az ún. apolipoproteinek. Immunológiai determinánsaik alapján több különböző csoportba sorolhatók, ezeket római számokkal különböztetjük meg. Az apoproteinek legtöbbször meghatározták a molekulásúlyát és aminosav szekvenciáját is, valamint többféle elképzelés ismert másodlagos, harmadlagos stb. szerkezetükre vonatkozóan is. A 2. táblázatban a fontosabb apoproteinek felsorolását adjuk meg, míg a 3. táblázatban ismertetjük az egyes apoproteinek átlagos arányát a különböző lipoproteinekben.

Elektronmikroszkópos felvételeken a lipoproteinek szferikus vagy kváziszferikus képletek. A gömbszerű részecskék valós szerkezete, a lipid-fehérje kapcsolódás természete intenzív vizsgálódás tárgya. E kötés sajátága, hogy egyrészt elég erős ahhoz, hogy az elválasztási módszerek okozta behatásokat „kibírja”, másrészt elég gyenge, hogy az intravazális átépülés során egyes alkotórészek lipoprotein-lipoprotein, ill. lipoprotein-sejt közötti átlépését, cseréjét megengedje. Az összekapcsolódásban feltehetően nagy szerepe van a hidrofób kötéseknek, melyek az apoproteinek helikális peptidláncának apoláros aminosavai és az acilgyökök között alakulnak ki, valamint a foszfolipidek és aminosavak különböző töltésű molekulárisrészei között fellépő elektrosztatikus vonzás erejének (GOTTO és mtsai 1976, MORRISETT és mtsai 1977).

A lipoproteinek legfőbb funkciója: az energiahordozó TG szállítása a termelődés, ill. a felszívódás helyéről a felhasználás helyére; e folyamattal

1a. táblázat

A lipoproteinek felosztása, tulajdonságai, összetétele

Lipoprotein	Elfo mobilitás	Sűrűség tartomány g/ml	Flotációs ráta (S_2)	
			1,063 g/ml	1,21 g/ml
CHY	Starton felcseppentés helyén marad	< 0,95	400–10 ⁻⁵	—
VLDL	α_2 globulin pre- β globulin	0,95–1,006	20–400	—
IDL	β -globulin „lassú” pre- β	1,006–1,019	12–20	—
LDL	β -globulin	1,019–1,063	0–12	—
HDL ₂	α_1 globulin	1,063–1,125	—	4–9
HDL ₃	α_1 globulin	1,125–1,210	—	0–4

A táblázat összeállítva BRAGDON és mtsai (1956), SZOLLÁR (1977), OSBORNE és BREWER (1977) adatai alapján.

1b. táblázat

Lipoprotein	Relatív molekulatömeg	Részesecs méret nm	Plazma koncentráció mg/100 ml
CHY	200 × 10 ⁶ –4 × 10 ¹⁰ 0,4 × 10 ⁹ (a)	100–1000 ^e 800–500 ^b	
VLDL	6 × 10 ⁶ –100 × 10 ⁶ 8–32 × 10 ⁶ (b) 5–10 × 10 ⁶ (a)	30–70 ^a 30–80 ^b	173 (ffi) ^g 69 (nő) ^g
IDL	3,9–4,8 × 10 ⁶ (a) 4 × 10 ⁶ (b)	25–35 ~40 ^f	57 (ffi) ^g 41 (nő) ^g
LDL	2–3,5 × 10 ⁶ (d) 2,7 × 10 ⁶ (a)	~20 ^f 21 ^b 21 ^e	380 (ffi) ^g 330 (nő) ^g
HDL ₂	360 000 ^e 390 000 ^a	10 ^a	37 (ffi) ^g 83 (nő) ^g
HDL ₃	380 000 180 000 ^a 175 000 ^e	7,5 ^a	226 (ffi) ^g 237 (nő) ^g

A táblázat SZOLLÁR (1977), ^a)OSBORNE és BREWER (1977), ^b)TRANSFORD és REYNOLDS (1979) ^c)FORTE és NICHOLS (1971), ^d)TRIA és SCANU (1969), ^e)SCANU és WISDOM (1972), ^f)GETZ (1979), ^g)EISENBERG és LEVY (1975) és ^h)HAVEL és mtsai (1980) adatai alapján készült.

1c. táblázat

A lipoproteinek felosztása, tulajdonságai, összetétele

Lipoprotein	Kémiai összetevők (száraz tömeg %-ban)				
	Felszín			Belül	
	Fehérjék	Foszfolipidek	Koleszterin	Koleszterin észter	Triglicerid
CHY	2	7	2	3	86
VLDL	8	18	7	12	55
IDL	19	19	9	29	23
LDL	22	22	8	42	6
HDL ₂	40	33	5	17	5
HDL ₃	55	25	4	13	3

HAVEL és mtsai (1980) alapján.

2a. táblázat
Az apoproteinek szerkezete

	Szinonimák	Aminosav szekvencia ismert	C terminalis	N terminalis	Szénhidrát rész	Hiányzó aminosav	Molekulatömeg	
							szekvenciából	UC alapján
A-I	R-gln I	+	gln	asp	+	ileu, cys	28 300	28 300
A-II	„Fraction II, III”							
	R-gln II							
B	R-ser	—	blokkolt?	glu	+	—	8 710 ^{b)}	9 100 ^{b)}
C I	apo-LDL	+	ser?	thr	0	his, tyr	6 620	7 000
	R-ser, D ₁							
C II	R-„val”, Fraction V	+	glu	thr	0	cys	8 840	10 000
	R-glu, D ₂							
C III ₀₋₂	Fraction V	+	ala	ser	+	ileu, cys	8 760	10 000
D	R-ala, D ₃ , D ₄	—	—	blokkolt	—	—	—	(18 000)?
E ₁₋₃	„thin line protein” A-III	—	?	?	+	?	—	(33 000)?
	ARP (arginin rich protein)							
	R-X ₁							

^{a)} dimer forma

^{b)} monomer forma

— nincs adat

0 nem tartalmaz

p. c. = pirolidin-karboxilsav

Összeállítva EISENBERG és LEVY (1975), TANFORD és REYNOLDS (1979), SCHONFELD (1979), GETZ (1979), HAVEL és mtsai (1980), POWNALL és GOTTO (1979), JACKSON és mtsai (1976), BREWER és mtsai (1979) adatai alapján.

2b. táblázat
Az apoproteinek szerkezete

	Másodlagos szerkezet	Szintézis helye	Koncentráció mg/100 ml	Fiziológias funkció	Kórélettani szerepe
A I	α -helix	bél, máj (?)	130	LCAT aktivátor	csökkent vagy hiányzik Tangier betegség
A II	α -helix, rendezetlen	bél, máj (?)	40	foszfolipidet köt	csökkent vagy hiányzik Tangier betegség
B	β rendezetlen α	bél, máj	80	az LDL receptor kötőfehérjéje	hiányzik abetalipoproteinaemiában II. típusban nagy koncentráció ?
C I	α -helix	máj	6	LCAT aktivátor, LPL aktivátor	?
C II	rendezetlen	máj	3	LPL aktivátor	?
C III ₀₋₂	rendezetlen α -helix	máj	12	az apo C-II által aktivált LPL-t gátolja	hiánya hypertrigliceridaemiát okoz
D	?	?	10	LCAT aktivátor?, CE csereprotein	
E ₁₋₃	α -helix	máj	5	koleszterin transzport LDL receptoron át LPL gátló	apo-E ₃ hiánya a III. típusban

Összeállítva EISENBERG és LEVY (1975), TANFORD és REYNOLDS (1979), SCHONFELD (1979), GETZ (1979), HAVEL és mtsai (1980), POWNALL és GOTTO (1979), JACKSON és mtsai (1976), BREWER és mtsai (1979) adatai alapján.

3. táblázat

Apoproteinek megoszlása az egyes plazma lipoproteinekben*

	A I	A II	B	C I	C II	C III	D	E
CHY	7	5	19	11	15	41	—	?
VLDL	1	—	36	3	7	40	ny	13
IDL	1	—	63	1	4	25	—	14
LDL	ny	ny	95	ny	ny	ny	ny	5
HDL	64	20	—	6	1	4	3	2

HAVEL és mtsai (1980) alapján

ny = nyomokban

— = nem mutatható ki

* A teljes fehérjetartalom százalékában

együtt a struktúrányagok (pl. membránok) megújításához szükséges C eljuttatása a perifériás sejtekhez. A lipoproteinek bioszintézisének és anyagcseréjének fontos állomásai a bél, a máj, az érpálya és a perifériás szervek sejtjei.

Az exogén trigliceridet szállító chylomicron szintézise és lebomlása (EISENBERG és LEVY 1975, GROOT és mtsai 1981, ZILVERSMIT 1967, 1969, REDGRAVE és SMALL 1979, HAVEL és mtsai 1980).

A táplálékból felszívódott trigliceridből származó monogliceridek és zsírsavak a bélhámsejtekben újra TG-dé szintetizálódva apo A—I, apo A—II (talán apo—IV) és B fehérjékkel alkotják a chylomicront. A nyirokárammal a keringésbe jutott CHY TG-je az érpálya belső felszínére lokalizált LPL hatására zsírsavakra és 2-monogliceridre bomlik. A zsírsav felvétel legfontosabb helyei a szívizom, harántesíktolt izom és a zsírszövet, a szabaddá váló zsírsavak jóval kisebb hányadát a plazma-albumin veszi fel.

A „magban” levő TG fogyasztásával arányosan egyre kisebb lesz a CHY felszíni, héji része is. Az onnan leváló apo A—I, apo A—II, és PL-ek kettős rétegű „disc”-et alkotnak, amelyek enzimatis (LCAT) hatásra HDL-lé alakulnak (TALL és SMALL 1978). A keringő HDL bizonyos hányadának forrása tehát a CHY-ból származó felszíni alkotórészek. (Más szerzők régebben e folyamat lényegét úgy fogalmazták meg, hogy a „feleslegesség” váló felszíni összetevőket a keringő HDL veszi fel). A TG-szegény CHY részecskék elnevezése „remnant” (maradék). Az eredeti TG mennyiség mintegy 10–20%-át tartalmazza, a magban apo B, apo E és CE tartalommal, felszínén gyakorlatilag csak PL-lel. A CHY remnantokat a máj veszi fel (igen valószínűen apo B és apo E felismerő receptorok segítségével) és lebontja. Ezúton a táplálékból származó C bizonyos hányada visszajut a májba és szabályozza annak endogén C szintézisét.

Az endogén trigliceridet szállító VLDL szintézise és a VLDL—LDL átalakulás (EISENBERG és LEVY 1975, EISENBERG 1979, MORRISETT és mtsai 1975,

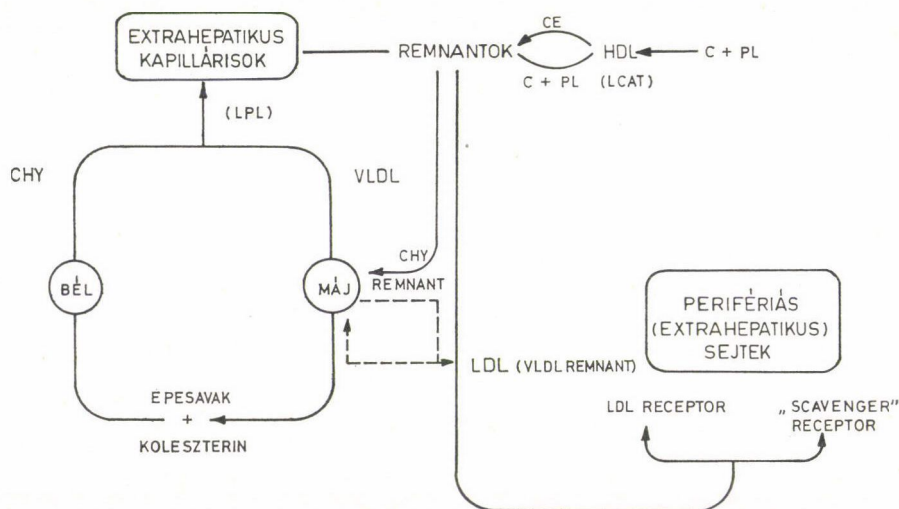
KANE 1977, JACKSON és mtsai 1976, NILSSON-EHLE és mtsai 1980, HAVEL és mtsai 1980).

A májban kialakuló VLDL az endogén TG szállítója.

A VLDL — a CHY-hoz hasonlóan — centrális neutrális magból és poláros héjből áll. A VLDL apo B, apo C és apo E fehérjéket egyaránt tartalmaz. A VLDL intravaszkuláris katabolizmusa hasonló a CHY-hoz: a belső TG tartalom LPL közvetítette hidrolízis során lebomlik, a héj kíséretével együtt. Az enzim aktiválásában ebben az esetben is az apo C-II játszik döntő szerepet. Az átalakulóban levő VLDL részecskék átlagos sűrűsége viszonylag nagyobb lesz, egy ún. IDL (intermediate density lipoprotein) állomáson keresztül a VLDL remnant részecskéje jön létre, ez pedig az LDL. Egészséges, normolipaeмиás egyénekben a VLDL-LDL között 1:1 arányú, prekursor-produktum viszony mutatható ki. A VLDL-LDL átalakulás során a részecske elveszíti TG tartalmának nagy hányadát, PL-jeinek bizonyos hányadát, apo C és apo E fehérjeit, és többé-kevésbé kvantitatíve „megőrzi” apo B tartalmát és CE mennyiségét. A VLDL-IDL átalakulás során remnantként keletkező LDL végső „állomása” — a CHY-nal ellentétben — nem a máj, hanem a perifériás szervek sejtjei.

A TG és C transzport összefoglalása és a HDL szerepe

Az 1. ábrán összefoglaltuk az emberi C és TG transzport lényegét. Az endogén TG-t szállító VLDL a májból, az exogén TG-t tartalmazó CHY a bélből jut a keringésbe. Mindkét részecske a kapillárisok belső felületére lokalizált LPL hatására leadja TG tartalmának nagy részét energiafelhasználásra, ill.



1. ábra. Az emberi C és TG szállítás modellje

energiatárolásra. A mag TG tartalmának fogyásával arányosan megkevesbedik a részecskék „héja” is, javarészből a HDL lipoproteinek által történt felvétellel és annak kísérő szerkezeti változásával. A CHY remnant részecskéi valószínűleg a májban kerülnek felvételre, direkt shuntöt képezve a bélből felszívódott C májbéli kiválasztásához.

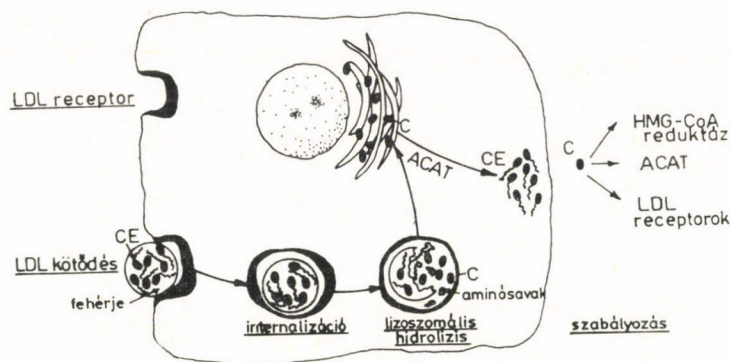
A VLDL-ből kialakuló remnant, az LDL a perifériás sejtek receptorán keresztül azok C ellátását biztosítja, az LDL katabolizmus végpontjai tehát emberben a perifériás sejtek lesznek. Az LDL lebomlása során, ill. a sejt alkotórészek (membránok) átépülése során szabaddá váló „fölösleges” C-től — úgy vélik — a HDL útján szabadul meg a sejt. Nascent, discszerű HDL készségesen felvesz C-t a sejtmembránokból *in vitro*. A HDL-re került C (LCAT és apo A—I) közreműködésével CE-vé alakul, az már a sejtek C tartalmával nem cserélődik, így a sejtekből felszabaduló C végeredményben a lipoproteinek (HDL) által kötött formában a keringésbe jut. A HDL magjában kötött CE kis része visszakerülhet az odaszállító VLDL—LDL-re, nagyobbik része feltehetően a májban — epesavak alakjában — kiválasztásra kerül. A lipoproteinek intravazális metabolizmusában, ill. az egész szervezet folyamataiban a HDL legvalószínűbb szerepe az, hogy a „fölösleges” C-t a szervezetből eltávolítsa.

Állatkísérletekből nyilvánvaló, hogy a HDL-ben kötött CE tekintélyes hányada a májban és a vesében metabolizálódik. A keringő HDL tehát részint a lipoproteinek lebomlása során keletkező, részint a perifériás sejtekből felszabaduló C felvételét, szállítását és az egész szervezetből történő eliminálását biztosítja.

Az LDL receptor rendszer. A C egyensúly sejtszintű szabályozása (BROWN és GOLDSTEIN 1979, GOLDSTEIN és BROWN 1977, HAVEL, GOLDSTEIN és BROWN 1980 és BROWN és mtsai 1981)

A membránbiológia egyik alapkérdése, hogy az extracelluláris makromolekulák hogyan lépnek kölcsönhatásba a membrán felszíni receptoraival és hogyan szabályozzák az intracelluláris anyagcserefolyamatokat. E témakörben az utóbbi 10 évben jelentősen gyarapította ismereteinket a lipoprotein-receptor rendszer felismerése és néhány jellemző sajátosság, törvényszerűség megállapítása.

A szabályozás célja valamennyi emlős membrán esszenciális összetevőjének, a C anyagcseréjének befolyásolása. A C valamennyi emlős sejt számára szükséges, de a vízben oldhatatlan anyag vérpályán belüli excesszív felhalmozódása az egész szervezet számára hátrányos. (Ennek legkézenfekvőbb következménye a C lerakódása az érfalban, az atherosclerosis.) Az evolúció során kialakult egy, a sejtekhez C-t odaszállító rendszer, olyan szabályozással, amely normális körülmények között a túlzott tárolást megakadályozza. E célra a C a májból lipoprotein részecskékbe csomagolva a vérpályán át jut a célsejtekhez.



2. ábra. Az LDL-receptor rendszer, mint a C odaszállító és sejten belüli C tartalom szabályozó rendszere

A plazma célsejtek felé tartó C tartalmát gyakorlatilag az LDL hordozza, döntő többségében CE formájában. A felhasználáshoz a sejtnak fel kell venni a C tartalmú részecskét. A felhasználáshoz szükséges szabad (nem észterezett) C csak enzimatis hidrolízis után hozzáférhető, így a felvétel és hasznosítás több szubcelluláris organelum közreműködésével jön létre.

Az LDL felvétele, hasznosítása lényegileg az *LDL-receptor rendszeren* át az alábbi szakaszokban történik: (2. ábra)

- az LDL kötődése a receptorhoz
- az LDL receptor-közvetítette internalizációja endocitózissal
- a részecske degradációja
- az anyagcserefolyamatok szabályozása.

A z L D L k ö t ő d é s e a r e c e p t o r h o z

A sejtek — C felvétel szükségessége esetén — specifikus receptort szintetizálnak, mely a sejt felszínén nagy affinitással és specifitással megköti az LDL-t. Indirekt bizonyítékok vannak arra, hogy a receptor fehérje természetű, de kialakulásában, működésében szerepelnek glikoproteinek is (CHATTERJEE és mtsai 1981). Humán fibroblasztokon végzett kísérletek alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a receptor kb. 0,2–0,5 μm hosszúságú membránrészletre lokalizálódik. A kötődéshez divalens kation (Ca^{2+} vagy Mn^{2+}) jelenléte szükséges. A receptor igen valószínűen ún. „coated pits” (talán „burkolt üreg” vagy „burkos vezikula”) (PEARSE 1980) régiója a membránnak. A membránokon kialakuló „coated” terület 3–7, átlagosan 5 perc élettartamú, kialakulása és lefűződése folyamatos és független attól, hogy kötődött-e hozzá ligandum. Valószínűleg többféle makromolekuláris specifikus receptort tartalmaz, jellemzője egy sajátos, kb. 180 000 relatív molekulatömegű fehérje, a chlatrin.

Egy időben (bár dinamikus egyensúlyban) a fibroblaszt felületének mintegy 2%-án alakul ki „coated pit”, ez durván 50–80%-át tartalmazza az LDL receptoroknak. Egyetlen fibroblaszt maximális receptor számát (előzetesen lipoprotein hiányos körülmények között tartott tenyészet jelzett C felvétele alapján) 20 000–50 000-re becsülik.

A receptorok száma függ a sejttypustól, a sejt korától, a sejt C szükségletétől, a kísérlet alatti körülményektől (hőfok, előzetes C hiány vagy jelenlét stb.).

4 °C-on az LDL csak kötődik, internalizációja csak magasabb fokra melegítve (37 °C) történik meg.

Intakt fibroblaszt monolayeren a félig maximális kötődés kb. 1 nM LDL koncentráció mellett figyelhető meg.

A kötött LDL spontán disszociációja a receptorról igen lassú folyamat (4 °C-on 3 óra alatt kb. 30%), de heparinnal vagy más szulfatált glukozaminoglukánnal az LDL a receptorról leválasztható. A felszabadulás — feltehetően — a polianionok lipoproteinekkel képzett ionos komplexe útján jön létre.

A receptor az LDL apo B komponensét érzékeli, apo A—I és apo A—II iránt érzéketlen. Így érthető, hogy az apo B tartalmú VLDL kompetitíve gátolja az LDL kötődését, míg a normális szerkezetű HDL lényegében nem befolyásolja. (200× nagyobb HDL koncentrációnál leírtak gátlást, ezt azonban feltehetőleg a HDL-ben szennyeződésként jelenlevő LDL hozta létre.)

Bizonyos állatfajokban (disznó, kutya, nyúl stb.) C dús táplálásra abnormis HDL jelenik meg, az ún. HDL_C. Ezen apoprotein gátolja az LDL kötődését. Kimutatták, hogy a kötődésért a HDL_C apo E tartalma felelős, melynek fizikai és kémiai jellemzői hasonlóak az apo B-hez, a receptor tehát apo B és apo E felismerésére egyaránt képes.

A z L D L i n t e r n a l i z á c i ó j a

Az internalizáció igen gyors folyamat. LDL-hez kovalensen kötött ferritin elektronmikroszkópos nyomon követésével kiderült, hogy a ferritinnel jelzett LDL egy perc alatt megjelenik a coated régióban, és azonnal elkezdődik a vezikulum lefűződése. 3 perc elteltével a lefűződött vezikulum leszakad a membrántól, majd a kezdettől számított 6–8 percen belül az LDL megjelenik a lizozómában. A receptorokhoz kötött LDL mintegy fele „internalizálódik” minden 3. percben, 37 °C-on. Mivel az LDL spontán disszociációja ennél jóval lassúbb folyamat, gyakorlatilag minden receptorhoz kötődött LDL részecske irreverzibilisen bejut a sejt belsejébe.

Az endocitózis gátolható a sejtek nagy dózisú metabolikus gátlószeres (NaCN, NaF, Na-azid) előkezelésével, tehát energia-dependens folyamat.

A specifikus receptorokon történő felvétel mellett létezik egy receptor független, nem specifikus, pinocitózison keresztül történő ún. scavenger

(„utcaseprő”) LDL felvétel is. E folyamat mértéke és sebessége egyenesen arányos a médium C koncentrációjával. A médium normális (fiziológiás körüli) LDL koncentrációja esetén az LDL : scavenger receptoron át felvett C aránya kb. 2 : 1 (HAVEL és mtsai 1980). Ha a médium C tartalmát növeljük, akkor a receptorok telítődése után egyre nagyobb lesz a scavenger úton felvett C aránya, ez a hányad nem gátolja a sejt saját C szintézisét.

Az LDL degradációja

Az endocitotikus vezikulum és a lizozómák fúziója savanyú hidrolitikus enzimek hatásának teszi ki az LDL részecskét. Fehérjerésze a proteázok hatására aminosavakra bomlik, a CE-t pedig a lizozómális savanyú lipáz C-re és zsírsavakra bontja. A szabaddá váló C passzív diffúzióval átjut a lizozóma membránján a citoplazmatikus kompartmentbe és ott kifejti hatásait.

Az LDL degradációja során keletkező C intracelluláris szabályozó szerepe

A szabaddá váló C metabolikus hatásai:

1. csökkenti a sejt saját, endogén C szintézisét a mikroszomális 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reduktáz multivalens visszacsatoló gátlásával (BROWN és GOLDSTEIN 1980). Az enzim a C-bioszintézis sebesség-szabályozó enzimje, a folyamat során a sejt saját, endogén C szintézise blokkolódik;
2. a bejutó C aktiválja a mikroszomális C észterező enzimet, az acil-CoA-aciltranszferázt (ACAT), így a feleslegben bejutott C észter formájában tárolásra kerülhet;
3. a C megállítja az LDL receptor szintézisét, meggátolva újabb LDL bejutását és így a sejt C túltelítődését.

Általánosságban mondhatjuk, hogy a rendszer a külső és belső forrásból származó C egyensúlyának szabályozásával stabil, állandó szinten tartja az intracelluláris C koncentrációt, függetlenül az esetleges külső kínálat fluktuációjától. A szabályozó szerep mellett az LDL-ből származó C általában felhasználható a sejt alkotórészek, elsősorban membránok újrafelépítéséhez. Szteroid hormonokat képező sejttypusokban (mellékvese-sejtek, gonadok sejtjei stb.) pedig szubsztrátul szolgál a szteroid hormonok szintéziséhez.

Az LDL receptort és az ismertetett jellemzőket sokféle, különböző speciestől származó sejten igazolták. Így emberi fibroblasztokon, vírus transzformált fibroblaszton, simaizomsejten, endotélsejten, limfoblaszton, limfocitákon, Burkitt-limfóma sejteken, HeLa sejteken, choriocarcinoma sejten, akut mieloid leukémiás sejteken, zsírszöveti sejteken; kutya és disznó fibroblaszton és simaizomsejten; egér mellékvese sejteken, teratocarcinoma sejteken; hör-

csög ovarium sejteken, fibroblasztokon; patkány zsírszöveti sejteken; marha adrenokortikális és endotéliális sejteken, ill. azokból készült tenyészetben állapították meg a felsorolt sajátosságokat.

A sejtek sokfélesége és így az LDL receptor rendszer emlősökön általános elterjedése megengedi, hogy az LDL fiziológias szabályozó szerepét megfogalmazzuk. Az LDL a bélből májba felszívódó, ill. a májban keletkező (szintetizálódó) C-t szállítja a felhasználás helyére, azaz az extrahepatikus sejtekbe. E folyamat során biztosíthatja a sejtek C ellátását és egyidejűleg a C-t eltávolítja a plazmából.

A sejtenyészetből nyert adatok *in vivo* is érvényes törvényszerűségként történő megfogalmazása metodikai nehézségek miatt csak indirekt bizonyítékok alapján lehetséges. Az LDL-receptor rendszer bizonyított humán limfocitákon, polinukleáris fehérvérsejteken, keringő makrofágokon és a korábbi felsorolásban szereplő sejteken. Elméletileg valamennyi olyan sejt, legyen az keringő vagy szöveti, amelynek módja van „találkozni” LDL-le, más szóval, mely LDL-tartalmú közegben „fürdik”, képes kell, hogy legyen az LDL receptor útján C felvételére. Kellő LDL tartalmú fiziológias közegből frissen izolált sejtek alacsony saját szintézissel és alacsony receptor számmal rendelkeznek. Lipoprotein-mentes közegben megnő saját C szintézisük, megsokszorozódik LDL receptoraik száma. Az LDL médiumba történő visszajuttatásával a receptorok kötőképessége megnő, a sejtek C felvétele fokozódik. Szöveti sejtek esetén az izolálás és a módszer nehézségei miatt a bizonyítás jelenleg még megoldhatatlan feladat.

A természet két sajátos kísérlete bizonyos mértékig választ adhat a kérdésre. Abetalipoproteinaemiában a szervezet — genetikai hiba miatt — képtelen apo B fehérjét szintetizálni, így a szervezet sejtjei tartós LDL hiányos állapotba kerülnek. E betegségben szenvedők frissen izolált limfocitái, ill. friss bőrszeletei a normális $2-5 \times$ -ét meghaladó C szintézist mutatnak, mely adat egybevág az LDL-receptor elmélettel. Az általános érvényesség mellett szólnak a familiáris hypercholesterinaemiában észlelt eltérések is.

A familiáris hypercholesterinaemia klinikailag kétféle: homozigota és heterozigota típus. A heterozigota változat gyakorisága kb. 1 : 500, tehát — úgy tűnik — az egyik leggyakoribb emberi örökletes anomália. A heterozigoták szérum C szintje $2-3 \times$ -a a normálisnak, és 35–45 év között igen nagy számban betegszenek meg myocardiális infarktushoz. Két heterozigota szülő leszármazottjaként születő homozigoták C szintje $6-8 \times$ nagyobb az egészséges értéknél, és tipikusan a 15. életév előtt infarktushoz elhalnak.

Hetero- és homozigotákon végzett vizsgálatok alapján biztos, hogy a betegség kórlényege az LDL receptor átörökítéséért felelős gén abnormalitása. A mutáns allélok három típusa ismeretes: a receptor-negatív esetben nincs receptor; a receptordefektív típusban kimutatható a receptor, de nagymértékben csökken az affinitása; míg a harmadik (internalizáció-defektív) típusban a

normálisan kötő receptor ellenére nem jön létre az endocitózis. A receptorok elégtelensége miatt a keringő LDL félélettartama nő, lebomlása csökken, sőt szintézise, VLDL-ből történő kialakulása — visszacsatoló szabályozás útján — fokozódik. A nagymértékben megemelkedett vér C koncentráció miatt a C scavenger úton bejut a sejtekbe, ott anyagcserét szabályozó — endogén szintézist gátló stb. — hatást nem fejt ki, és az idővel arányosan egyre nagyobb mennyiségben CE formájában lerakódik, létrehozva az atherosclerost.

Az LDL-lipoprotein-membrán interakción alapuló szerepe az emberi atherosclerosis kialakulásában

Az emberi atherosclerosis lipid teóriájának egyszerű, klasszikus formája a patológusok által a múlt században leírt ún. inszudatív elmélet. Modern formájában az elmélet azt állítja, hogy az atherosclerosis lényege a lipoproteinek tartós tárolása az artériafalban (FIELDING 1981, MAHLEY 1981, ROSS 1981). Valóban, az atherosclerotikus léziókban immun-kémiai módszerekkel kimutathatók a lipoprotein részecskék. E lipoproteinek glukózaminoglukánokhoz (GAG) kötődnek, majd kellően nagy koncentrációjuk esetén — mint idegen anyagok — kiváltják vagy az aortafal mediájából a fagocitáló képességű simaizomsejtek odaáramlását, vagy a vérből származó monociták makrofággá alakulását, és így a lipoproteinek „fagocitózisát”. A szokványos fagocitózistól eltérően — ahol virtuálisan valamennyi idegen alkotórész kismolekulájú, viszonylag jól oldódó anyagra (aminosavakra, zsírsavakra, monoszacharidokra) bomlik, amelyek elhagyhatják a sejtet — atherosclerosisnál az LDL-ből származó C nem képes elhagyni a sejtet, így visszésztereződve CE formájában tartósan tárolásra kerül.

Az atherosclerosis során bekövetkező progresszív CE felhalmozódása kísérletileg bizonyított. Jól működő LDL receptor rendszer esetén CE felhalmozódás nem jön létre. Az utóbbi idők eredményei alapján úgy látszik, hogy atherosclerosisnál az LDL receptortól független scavenger CE felvétel nyomul előtérbe. Az LDL magas vérszintje általánosan elfogadott nézet szerint az atherogenezis egyik rizikófaktor. Az atherosclerosis során az LDL mennyisége tartósan nő az intimában, ott lazán vagy szorosan az érfal GAG-jaihoz kötődik, majd az intimális sejtek felveszik és végül intracelluláris CE formájában tárolják. E zsíros infiltrációt később követi az érfal Ca-tartalmának fokozott növekedése, a meszesedés, ulceratio, trombózis hajlam, a lumen szűkülete stb.

Egyre több bizonyíték szól amellett, hogy az atherosclerotikus reakció első szakaszában, a zsíros infiltrációban (fatty streak) kialakuló „habos” sejtek („foam cells”) tulajdonképpen makrofágok, melyek származhatnak a vér monocita-makrofág rendszeréből és/vagy makrofág tulajdonságú simaizomsejtekből (HOFF 1972, FOWLER és mtsai 1979, SCHAFFNER és mtsai 1980, GERRITY és mtsai 1979).

Ha az atherosclerosis lipid teóriája alapján vázolt patogenezist vesszük alapul, akkor logikus, hogy a szervezet „érdeke”, hogy az érfalba jutó LDL mennyiségét csak a szükséges szinten tartsa; a bejutott LDL-t vagy az LDL-receptor úton keresztül hasznosítsa, vagy a passzázs során az adventitia felé továbbítsa, és ily módon „távolítsa” el az érfal intimájából. Megjegyzendő, hogy az atherosclerosis létrejöttének vélt elképzelései között szerepel olyan ok is, ami az érfalból történő csökkent eltávolítás elsődleges fontosságát hangsúlyozza (Ho és mtsai 1980, CAMEJO és mtsai 1980, YATSU és mtsai 1980).

A kóros felhalmozódást létrehozó döntő elem a „normális” 2 : 1 arányú LDL : scavenger úton történő C felvétel „eltolódása” a scavenger felvétel irányába. Milyen patogenetikai tényezők hozhatják létre a scavenger receptor út dominanciáját?

1. A scavenger receptoron át kialakuló felvétel mértéke egyenesen arányos a környezet C koncentrációjával.

Ennek alapján jogos az a feltevés, hogy az emberi populációban — legalábbis atherosclerosisban gyakran szenvedő „civilizált” hányadában — afiziológiásan magas a szérum C, ezen belül a szérum LDL—C szintje (GOLDSTEIN és BROWN, 1977).

Az átlagos, „normális” 120 mg/dl LDL—C koncentráció — az *in vitro* nyert adatokból számítva kb. ötször nagyobb, mint ami szükséges az LDL receptorok optimális működéséhez, a C sejtbe juttatásához. Optimális LDL receptor affinitás, ill. felvétel *in vitro* a plazma C-koncentráció mintegy 20%-nál (kb. 25—30 mg/dl) mérhető. E koncentráció megegyezik az intersticiális folyadék (nyirokból számított) C-koncentrációjával, azonos az emberi újszülöttek plazma-C-koncentrációjával, és meglepő módon hasonlít több olyan emlősfaj LDL—C koncentrációjához (kb. 32 mg/dl), melyek köztudottan nem fogékonyak atherosclerosisra. 120 mg/dl koncentrációnál az LDL receptorok száma viszonylag kevés, de azok szubmaximálisan telítettek, ez a tény a vizsgált fajok közül csak az emberre érvényes. A vérrel közvetlenül nem érintkező sejtek a plazma ultrafiltrátumából keletkező intersticiális folyadékban „fürdenek”. Normális körülmények között a kapilláris endothelium barrier funkciója a nagyméretű LDL részecske bejutását gátolja, így az intersticiális folyadék C-koncentrációja — nyirok adatok alapján — csak mintegy 10%-a a plazmának, de arányosan emelkedik a plazma C-koncentráció emelkedésével. Mindezek alapján belátható, hogy ha a „normális” LDL koncentráció a fejlett, civilizált államokban mért átlagosnak megfelelően ilyen magas, akkor az LDL rendszer csak éppen képes a „főlöslégből” levő C eltávolítására. Ha a vérszint magasabb, úgy a molekuláris biológiai megfigyelések alátámasztják az epidemiológiai vizsgálatokat, miszerint a civilizált ember vér C szintje „normálisan” is magas, az ennél még magasabb szintek pedig arányosan fokozott atherosclerotikus kockázatot jelentenek.

Az LDL anyagszere kinetikáját vizsgálva kiderült, hogy 120 mg/dl vérkoncentráció mellett naponta a teljes plazma pool 45%-a bomlik le (GOLDSTEIN és BROWN 1977b). Ez 70 kg átlagos testsúly mellett napi kb. 1500 mg (1100 CE és 400 C) felvételét és lebomlását jelenti. Egészséges és familiáris hypercholesterinaemiában szenvedők adatainak összehasonlítása alapján kiszámították, hogy az LDL receptor hiányos állapotban a plazma pool mintegy 15%-a tűnik el a „scavenger” útvonalon. Feltételezve, hogy normális felnőttekben is ugyanilyenek a viszonyok, kimondható, hogy a plazma pool mintegy 2/3-a az LDL receptoron, 1/3-a pedig „scavenger” úton eliminálódik naponta. A scavenger út lényege „tömeges folyékony” endocitózis, hasonló tehát pl. az albumin vagy más plazmafehérjék kiválasztásához, de lényeges különbség, hogy az ebből felszabaduló C nem gátolja az endogén szintézist, nem nyomja el az LDL receptoron keresztül történő felvételt stb. Ha a scavenger-LDL út aránya az előbbi javára tolódik el, akkor végeredményben fokozott intracelluláris C akkumuláció jön létre. Az LDL szint vérbeli emelkedése — az LDL receptor felvétel további fokozódása nélkül — lényegileg a scavenger úton zajló bejutás mértékét növeli.

2. A scavenger úton történő sejtbeli felvétel arányának növekedése az LDL „kóros” szerkezetémiatt.

Az LDL integráns fehérjéje az apo B. Az apo B apoprotein, LDL receptor kötő- és (immunreaktív) antigén kötő helye feltehetően nem azonos (SCHONFELD és mtsai 1981). Ha az apo B lizil maradékainak — a kémiai összetétel változatlansága mellett — acetilációval vagy acetacetilációval (WEISGRABER 1978) történő befolyásolásával a részecske elektropozitivitását csökkentjük, vagy a lizil maradékokat reduktív metilációval módosítjuk, akkor a módosult részecske immunreaktivitása és LDL receptor kötődése is nagymértékben csökken. Ha az arginil maradékokat ciklohexadiennel kezeljük, akkor az immunreaktivitás viszonylagos változatlansága mellett csak az LDL-receptor kötődés szűnik meg (MAHLEY és mtsai 1979).

Emberi vérből származó monociták tenyésztetben általában nem osztódnak, a fiziológiás LDL receptoron keresztüli natív LDL, ill. C felvételük minimális. Monocita-makrofág átalakuláskor (feltehetően a sejt fokozott membránszintézishez szükséges C biztosítására) a szabályos LDL receptor úton jutnak C-hez (FOGELMAN és mtsai 1979, 1980). Ha az LDL részecske felszíni töltését acetilációval elektronegatívabbá tesszük, akkor azokat egér peritoneális makrofágok nagy affinitású receptoron keresztül felveszik, internalizálják. Normális natív LDL-t az egér peritoneális makrofágjai nem vesznek fel. Rendkívüli érdekessége az elektronegatív LDL felvételnek, hogy az nem váltja ki a szokásos feedback kontrollt, a CE felhalmozódik és a sejtek „foam” sejté, habos sejté alakulnak (GOLDSTEIN és mtsai 1979).

Ugyanezen sejteken hasonló jelenség figyelhető meg, ha azokat kóros C-dús lipoprotein frakcióval hozzuk össze. Kutyaiban C-dús táplálás után az ún.

hypercholesterinaemiás beta-VLDL alakul ki, mely makrofág tenyésztetben specifikus (de az acetil-LDL-lel nem azonos!) receptoron keresztül felvételre kerül, azonban a visszacsatoló szabályozásban nem vesz részt, így a C felhalmozódik és a sejtek „habos” sejtté alakulnak (GOLDSTEIN és mtsai 1980, MAHLEY és mtsai 1980). Megjegyzendő, hogy a kóros CE felvételt TRABER és KAYDEN (1980) nem az LDL, hanem a monocita-makrofágok kóros változásával magyarázza.

Human keringő monociták a makrofág átalakulás során felveszik és internalizálják a natív LDL-t. Kémiailag módosított LDL esetén itt is kialakul specifikus „scavenger” receptor — melynek közvetítésével a felvett LDL CE-formában tárolásra kerül, és a sejtek lipid tartalmú sejtekké alakulnak (FOGELMAN és mtsai 1981, SHECHTER és mtsai 1981). Idézett szerzők igen jól hangzó feltevésükben még tovább mennek. Az LDL módosítását malondialdehiddel végezték. A malondialdehid — közzismerten — a trombociták fiziológiás működése során az arachidonsav — thromboxane A_2 szintézis „melléktermékeként” keletkezik, de létrejöhet lipid peroxidáció útján is. Feltevésük szerint hatására a lizil maradékok modifikálása jön létre, Schiff bázisok kialakulásával a lizin ϵ -amino csoportjain. Kémiai úton előállított, valamint *in vitro* trombocita aggregáció során keletkező malondialdehiddel egyaránt módosított ún. MDA-LDL is specifikus LDL receptorokon keresztül jut be a monocita-makrofágokba és ott lerakódik, felhalmozódik. Az elképzelés — molekuláris szinten — összekapcsolja az atherosclerosis lipid és thrombogén elméletét: az artériafal károsodása kiváltja a trombociták kitapadását, a malondialdehid felszabadulás módosítja az érfalba belépő LDL-t, azt a monocitából átalakuló sejtek felveszik. Az elképzelés összefér a habos sejtek göccos elhelyezkedésével és az érfalban kimutatható LDL elektronegatív voltával (FOGELMAN és mtsai 1980, 1981).

Látszólag normális, de megvastagodott intimájú artériafalban az LDL koncentrációja kb. 1 mg/ml (SMITH és SLATER 1972, HOFF és mtsai 1978), ami hyperlipaemiás plazmaszintnek felel meg. Az intimában elhelyezkedő LDL az érfalban levő szulfatált GAG-okkal komplexet képez. A komplexek egy része laza, reverzibilis, más része szorosan kötött, oldhatatlan (SMITH és mtsai 1979, CAMEJO és mtsai 1980a, 1980b). Az artéria falában levő GAG-hoz az elektropozitív LDL készségesebben kötődik, mint a natív LDL. Ugyanakkor az is bizonyított, hogy a kationizált LDL-t a simaizomsejtek makrofág tulajdonságú sejtjei a scavenger-mechanizmusra jellemző receptoron keresztül felveszik és a sejtek habos sejtté alakulnak. E folyamat sokkal gyorsabb és időegység alatt nagyobb volumenű, mint a natív LDL receptoron keresztül zajló felvétele. Így két ténnyel állunk szemben: a kationizált LDL készségesebben kötődik a kötőszöveti állomány GAG-jához, és ugyanezen LDL scavenger úton telíti a simaizomsejt makrofágjait, habos sejtté alakítva azokat. A normális LDL-től eltérő felszíni töltésű — akár pozitív, akár negatív — LDL tehát egy járulékos rizikófaktor jelent (HOFF 1979).

Megoldatlan az a kérdés, hogy mitől válhat az LDL elektropozitívvá? Egyik lehetőség, hogy az LDL alcsoportok között — spontán vagy máig ismeretlen behatásra — arteriosclerosisban szenvedőknél vagy arra hajlamosaknál a normálisnál több elektropozitív LDL keletkezik, ez fokozottan kötődik az érfal GAG-jához, felhalmozódik és „indukálja” a simaizomsejtek fagocita tulajdonságú tagjait a „scavenger” felvételre, majd tárolásra. Ebben az értelemben LDL alcsoportként fogható fel az „abnormális” Lp(a) lipoprotein, amely — bizonyos egyedekben adott koncentrációban megjelenve — fokozottan hajlamosít érlelmeszesedésre.

Az állatkísérletekből nyert, fokozott C bevittel provokált ún. „kóros” lipoproteinek jellemző scavenger felvétele és tárolása nem zárja ki azt a lehetőséget, hogy bizonyos táplálkozási behatásokra emberben is keletkezhetnek olyan kóros LDL-ek, amelyek lerakódnak. Ennek egyik bizonyítéka a diabetes során keletkező glukozilált LDL (g-LDL), mely scavenger receptoron át eliminálódik (KIM és KURUP 1980).

A leggondosabban csiszolt elmélet is nagyszámú kérdést vet fel: vajon tényleg magas-e a civilizált népesség C-szintje? Ha igen, hogyan okozza a manifest atherosclerosis? A magas LDL szint egyenes következménye-e a fokozott VLDL produkciónak, ill. a táplálkozásnak? Az LDL alcsoportok vizsgálata sem érdektelen, van-e kitüntetett alcsoport, mely különös affinitással kötődik az érfali GAG-hoz? Mi okozza a felszíni töltés megváltozását? Valóban elégséges ok-e a malonil csoportok okozta eltérés a scavenger felvételhez? Lehetnek-e — az állatkísérletekhez hasonlóan — kóros lipoproteinek emberben?

Mindezen és a jövőben felmerülő kérdések megválaszolása során közelebb kerülhetünk mind a lipoprotein-membrán kölcsönhatások és esetleg az arteriosclerosis molekuláris tényezőinek pontosabb megismeréséhez.

„Immunregulációs” lipoproteinek. A VLDL szerepe a sejtproliferációban

A plazma lipoproteinek fő funkciója a C (struktúrányag) és TG (energia-szolgáltató szubsztrát) transzportja. Újabban — nem kis részben az LDL-receptorral szerzett ismereteink alapján — egyre erősebben hangsúlyozzák a lipoproteinek bioregulációban elfoglalt szerepét. A plazma lipoproteinek gátolják a limfociták mitogén indukálta proliferációját, a plazma koncentrációnál jóval kisebb mennyiségben is (CHISARI 1977, MORSE és mtsai 1977, CURTISS és EDGINGTON 1976, 1978). A gátló hatást valamennyi lipoprotein kifejti, az immunosuppresszor aktivitás sorrendje (csökkenő sorban): IDL > VLDL > > CHY > LDL > HDL (Yi és mtsai 1981). CURTISS és EDGINGTON az LDL frakció egyik alcsoportjában egy általuk LDL-In (inhibitory) frakciónak nevezett immunosuppresszív alcsoportot izolált (CURTISS és EDGINGTON 1976). A gátlás első lépése a lipoproteinek kötődése a limfociták felszínén levő specifi-

kus receptorhoz (CURTISS és EDGINGTON 1978). A receptorhoz kötődést nem követi internalizáció (HUI és mtsai 1980). A kötődést követően a gátlás csökkent a mitogén indukált limfociták DNS-szintézisét (ZUCKER és mtsai 1979, CHISARI 1977, MORSE 1977). A DNS szintézis gátlása lipoprotein-membrán interakciók befolyásolásával jön létre. Lipoprotein hatásnak kitett limfocitákon gátlódik a mitogén indukált Ca^{2+} és a cGMP akkumuláció, és csökken a foszfatidilinozitol turn-over is (HUI és mtsai 1980). A legjobban hatásos lipoproteinek apo B és apo E fehérjét egyaránt tartalmaznak. A receptor mindkét fehérjét képes felismerni, de a HDL_c -ből származó apo E sokkal kisebb koncentrációban hatásos, mint apo B. Az apo E és az apo B receptorhoz történő kötődése egyaránt gátolja a fitohemaglutinin kiváltotta Ca^{2+} akkumulációt és így a következményes DNS szintézist. Ennek fényében érthető a korábban említett $\text{IDL} > \text{VLDL} > \text{LDL} \gg \text{HDL}$ sorrend, ez egyben az apo E folytonos koncentráció csökkenését is jelenti az egyes lipoprotein részecskékben, tehát az immunosuppresszivitás lényegében az apo E koncentrációtól függ (HUI és mtsai 1980).

Az immunoregulációs és a C regulációs receptorok nem azonosak. Mindkettő képes az apo B és az apo E felismerésére, mindkettő affinisabb az apo E-re (a telítési arány kb. 4 : 1 az apo E javára), azaz egységnyi apo E ugyanolyan telítődést hoz létre, mint négyszer annyi apo B. Ezt úgy magyarázzák, hogy egy apo E egyszerre több (négy?) receptorhoz képes kötődni.

A két rendszer különbözőségeinek bizonyítékai:

1. Frissen izolált limfociták csak hosszabb ideig (16–48 óra) C-mentes közegben tartva hoznak létre felszínükön kellő mennyiségű nagy affinitású receptort, míg ugyanezen limfociták a fitohemaglutinin indukált proliferáció első 18–20 órájában gátolhatók apo E tartalmú lipoproteinnel.
2. Homozigota, familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegek limfocitáiban hiányzik az LDL-receptor, de LDL hatására ugyanezen limfociták mitogén indukálta proliferációja gátolható.
3. Bár mind az apo B, mind az apo E tartalmú lipoproteinek kötődnek és versengenek mindkét (LDL és immunregulációs) receptorhoz, az apo B az LDL-, az apo E az immunregulációs receptorhoz mutat nagyságrendekkel nagyobb affinitást.
4. Fibroblasztokon mért adatok alapján a sejt felszínén jóval több az LDL receptor száma az immunregulációs receptorokénál (az arány kb. 6 : 1).
5. Az immunregulációs hatás kifejtéséhez nem szükséges a lipoproteinek internalizációja.

A lipoproteinek előbb részletezett DNS szintézist gátló hatását igazolták csontvelői egyéb (ZUCKER és mtsai 1979) és eritropoetikus sejteken is (ZUCKER és mtsai 1980).

Összefoglalás

A plazma lipoproteinek fehérje-lipid komplexek, a vízben oldhatatlan lipidek szállítását végzik. E lipidek energiaszolgáltató (triglicerid) és struktúrképző (koleszterin) célra használódnak. A lipoproteinek összetevői — kémiaiilag — hasonlóak a membrán-alkotórészekhez, így a lipoproteinek felépítésében a centrális „magot” borító, felszíni, membránszerű, alapjában foszfolipid kettős-rétegből álló képződmény vesz részt. A lipid-fehérje kapcsolódásban, azok térbeli elrendeződésében fellelhetők mindazon sajátosságok, melyek a membrán-szerkezet modern felfogását is jellemzik. A lipoproteinek anyagszállító szerepük során állandó, érpályán belüli átalakulásban vannak. A lipoprotein-lipoprotein kölcsönhatások lényegében adott részecske micelláris szerkezetének termodinamikai stabilitását célozzák. E folyamatok ismerete hozzájárulhat — a lipoproteineket egyszerű modellnek tekintve — az általános membrán-jelenségek egy részének értelmezéséhez. A lipoproteinek anyagszállító funkciója — sejtszinten — receptorokon keresztül történik. E receptorok egyben szabályozó funkciót is ellátnak. A lipoprotein-sejtmembrán kölcsönhatások során a sejtek koleszterin felvételét, triglicerid felvételét és vélt immunfolyamatokat szabályozó szerepét tárgyaltuk.

A koleszterin felvétel létrejöhet a „szokványos” lipoprotein receptoron, mely a szabályozás során — kellő külső koleszterin bevitel esetén — gátolja a sejt endogén koleszterin szintézisét, és létrejöhet az ún. scavenger receptoron át, ebben az esetben a sejt saját koleszterin szintézise nem áll le.

A kétféle receptoron keresztül zajló koleszterin felvétel normális aránya kb. 2 : 1 (LDL : scavenger), az arány eltolódása az utóbbi javára nagymértékű intracelluláris koleszterin tárolást eredményezhet. Az arteriosclerosis során az érfalban az arteriosclerotikus lézióban kimutatható ún. „habos” plazmájú sejtek (foam cells) a vér keringő monocitából, ill. a simaizomsejtek bizonyos hányadából átalakuló makrofágok, nagy koleszterinészter tartalommal, mely a scavenger receptoron keresztül felvett LDL-ből származik. Az, hogy az LDL a szokványos vagy a káros „scavenger” receptor úton kerül felvételre, függ a részecske fizikokémiai állapotától: felszíni töltésükben, szerkezetükben megváltoztatott LDL — gyakorlatilag „idegenként viselkedve” — a makrofág rendszer indukcióját váltja ki. A scavenger felvételt fokozó vagy előtérbe juttató, kiváltó másik tényező az LDL koncentrációjának általános, vagy csak az érfalon belüli koncentrációjának emelkedése. Ez létrejöhet a vér magas LDL szintje miatt, létrejöhet az érfal sérülése következtében és kialakulhat az érfalból történő eltávolítás csökkenése miatt.

Az érfal LDL koncentrációja arteriosclerosisban vagy azt megelőző állapotban magas. Az LDL az érfal szulfatált glukózaminoglikánjaival komplexet képez, emiatt részben tartósan nő a koncentráció, részben változik az LDL felszín töltése. Kellő időtartam esetén az elegendő lehet a makrofágok

aktiválására. Igen érdekes a trombociták szerepének feltételezésén alapuló patogenezis: lokális érsérülésnél a trombociták aggregációja során felszabaduló melléktermék, a malondialdehid, megváltoztatja az LDL szerkezetét, az endotél sérülés megszünteti a barrier funkciót, nő az intrainitímális LDL koncentráció, ezt a GAG-kötődés tartóssá teszi és az endotél sérülést követő nem specifikus gyulladás „bekapcsolja” a monocita rendszert. A negatív töltésű LDL-t a monocita rendszerből, a pozitív felszíni töltésűt pedig a simaizomsejtekből keletkező makrofágok „scavenger”-receptora felveszi és tartós tárolás jön létre.

Az immunregulációs szerepű lipoproteinek léte — *in vitro* körülmények között — bizonyított. Az apo E tartalmú lipoproteinek — specifikus receptoron át, mely nem azonos a koleszterin-transzport receptorával — gátolják az immunrendszer sejtselemeinek — főként a limfociták — induktív proliferációját. A gátlás a membránon át történő „jeladás”, információ-átvitel gátlásán keresztül érvényesül. A folyamat fiziológiás jelentősége és szerepe egyes kórfolyamatok lehetséges patogenezisében nem ismert.

Az összefoglalt adatok új elképzeléseket, célokat sugallhatnak a membránbiológia területén dolgozó kutatóknak a lipoproteinek szerepének további tisztázására, a lipoprotein-membrán kölcsönhatások jobb megismerésére és e törvényszerűségek zavarainak esetleges patogenetikai szerepének felderítésére.

A HASZNÁLT RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE:

apo A, B, C, D	= apoprotein A, B, C, D
ACAT	= acil-CoA-aciltranszferáz
C	= koleszterin
CE	= koleszterinészter
g-LDL	= glukozilált LDL
GAG	= glukózaminoglukánok
HL	= hepatikus lipáz
HDL _C	= kóros (koleszterin dús diétával kiváltott) HDL
HDL	= high-density lipoprotein
IDL	= intermediate density lipoprotein
LCAT	= lecitin-koleszterin acil transzferáz
LDL	= low-density lipoprotein
LPL	= lipoprotein lipáz
MDA-LDL	= malondialdehid befolyásolta LDL
PL	= foszfolipidek
TG	= triglicerid
VLDL	= very low density lipoprotein

IRODALOM

- BRAGDON, J., HAVEL, J., BOYLE, E.: Human serum lipoproteins. I. Chemical composition of four fractions. *J. Lab. Clin. Med.* **48**, 36–42 (1956).
- BROWN, M. S., BASU, S. K., FALCK, J. R., HO, Y. K., GOLDSTEIN, J. L.: The scavenger cell pathway for lipoprotein degradation. Specificity of the binding site that mediates the uptake of negatively-charged LDL by macrophages. *Progr. Clin. Biol. Res.* **63**, 1–17 (1981).
- BROWN, M. S., GOLDSTEIN, J. L.: Receptor-mediated endocytosis: Insights from the lipoprotein receptor system. *Proc. Natl. Acad. Sci. US* **76**, 3330–3337 (1979).

- CAMEJO, G., ACQUATELLA, H., LALAGUNA, F.: The interaction of low density lipoproteins with arterial proteoglycans. *Atherosclerosis* **36**, 55–65 (1980a).
- CAMEJO, G., LALAGUNA, F., LOPEZ, F., STAROSTA, R.: Characterization and properties of a lipoprotein complexing proteoglycan from human aorta. *Atherosclerosis* **35**, 307–320 (1980b).
- CAMEJO, G., CORTEZ, M. M., LOPEZ, F., STAROSTA, R., MOSQUERA, B., SOCORRO, L.: Factor modulating the interaction of LDL with an arterial lipoprotein complexing proteoglycan: The effect of HDL. *Acta Med. Scand.* **642**, 159–164 (1980c).
- CHATTERJEE, S., SEKERKE, C. S., KWITEROVICH, P. O. Jr.: Effects of tunicamycin on the cell-surface binding, internalization and degradation of low-density lipoproteins in human fibroblasts. *Eur. J. Biochem.* **120**, 435–441 (1981).
- CHISARI, F. V.: Immunoregulatory properties of human plasma is very low density lipoproteins. *J. Immunol.* **19**, 2129–2136 (1977).
- CURTISS, L. K., EDGINGTON, T. S.: Regulatory serum lipoproteins: Regulation of lymphocyte stimulation by a species of LDL. *J. Immunol.* **116**, 1452–1488 (1976).
- CURTISS, L. K., EDGINGTON, T. S.: Identification of a lymphocyte surface receptor for low density lipoprotein inhibitor, an immunoregulatory species of normal human serum low density lipoprotein. *J. Clin. Invest.* **61**, 1298–1308 (1978).
- EISENBERG, S., LEVY, R. J.: Lipoprotein metabolism. *Adv. Lipid Res.* **13**, 1–89 (1975).
- EISENBERG, S.: Very low density lipoprotein metabolism. *Prog. biochem. Pharmacol.* **15**, 139–165 (1979).
- FIELDING, CH. J.: The endothelium, triglyceride-rich lipoproteins, and atherosclerosis. *Diabetes* **30**, Suppl. 2., 19–23 (1981).
- FOGELMAN, A. M., SEAGER, J., HOKOM, M., EDWARDS, P. A.: Separation of and cholesterol synthesis by human lymphocytes and monocytes. *J. Lipid Res.* **20**, 379–388 (1979).
- FOGELMAN, A. M., SHECHTER, I., SEAGER, J., HOKOM, M., CHILD, J. S., EDWARDS, P. A.: Malondialdehyde alteration of LDL leads to cholesteryl ester accumulation in human monocyte-macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. US* **77**, 2214–2218 (1980).
- FOGELMAN, A. M., HABERLAND, M. E., SEAGER, J., HOKOM, M., EDWARDS, P. A.: Factors regulating the activities of the low density lipoprotein receptor and the scavenger receptor on human monocyte-macrophages. *J. Lipid Res.* **22**, 1131–1141 (1981).
- FOWLER, S., SHIO, H., HALEY, N. J.: Characterization of lipidladen aortic cells from cholesterol-fed rabbits. IV. Investigation of macrophage-like properties of aortic cell populations. *Lab. Invest.* **41**, 372–378 (1979).
- GERRITY, R. G., NAITO, H. K., RICHARDSON, M., SCHWARTZ, C. J.: Dietary induced atherogenesis in swine. *Am. J. Pathol.* **95**, 775–792 (1979).
- GOLDSTEIN, J. L., BROWN, M. S.: The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Annu. Rev. Biochem.* **46**, 897–930 (1977a).
- GOLDSTEIN, J. L., BROWN, M. S.: Atherosclerosis: The LDL receptor hypothesis. *Metabolism* **26**, 1257–1273 (1977b).
- GOLDSTEIN, J. L., HO, Y. K., BASU, S. K., BROWN, M. S.: A binding site on macrophages that mediates the uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc. Natl. Acad. Sci. US* **76**, 333–337 (1979).
- GOLDSTEIN, J. L., HO, Y. K., BROWN, M. S., INNERARITY, T. L., MAHLEY, R. W.: Cholesteryl ester accumulation in macrophages resulting from receptor-mediated uptake and degradation of hypercholesterolemic canine beta-very low density lipoproteins. *J. Biol. Chem.* **255**, 1839–1848 (1980).
- GOTTO, A. M., Jr., JACKSON, R. C., MORRISSETT, J. D., POWNALL, H. J., SPARROW, J. T.: Molecular association of lipids and proteins in the plasma lipoproteins: a review. in: *Lipoprotein metabolism*. H. Greten ed. Springer, Berlin pp. 152–157 (1976).
- GROOT, P. H. E., SCHEEK, L. M., DALLINGA-THIE, G. M., VAN TOL, A., VAN BERKEL, T. J. C.: Chylomicron metabolism. in: *Adv. Physiol. Sci. Vol. 12. Nutrition, Digestion, Metabolism*. T. Gáti, L. Szollár, Gy. Ungvári eds. Akadémiai Kiadó-Pergamon Press, Budapest pp. 505–514 (1981).
- HAVEL, R. J., GOLDSTEIN, J. L., BROWN, M. S.: Lipoproteins and lipid transport. in: *Metabolic Control and Disease*. P. K. Bondy and L. E. Rosenberg eds. Saunders, Philadelphia pp. 393–494 (1980).
- HO, Y. K., BROWN, M. S., GOLDSTEIN, J. L.: Hydrolysis and excretion of cytoplasmic cholesteryl esters by macrophages: Stimulation by HDL and other agents. *J. Lipid Res.* **21**, 391–398 (1980).
- HOFF, H. F.: Human intracranial atherosclerosis: A histochemical and ultrastructural study of grows fatty streak lesions. *Am. J. Pathol.* **69**, 421–430 (1972).

- HOFF, H. F., GAUBATZ, J. W., GOTTO, A. M. Jr.: Apo B concentration in the normal human aorta. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **85**, 1424–1430 (1978).
- HUI, D. Y., HARMANY, J. A. K., INNERARITY, T. L., MAHLEY, R. W.: Immunoregulatory plasma lipoproteins. Role of apoprotein E and apoprotein B. *J. Biol. Chem.* **255**, 11775–11781 (1980).
- JACKSON, R. L., MORRISETT, J. D., GOTTO, A. M. Jr.: Lipoprotein structure and metabolism. *Physiol. Rev.* **56/2**, 259–316 (1976).
- KANE, J. P.: Plasma lipoproteins: Structure and metabolism. in: *Lipid metabolism in mammals*. Vol. 1. F. Snyder ed. Plenum Press, New York pp. 209–257 (1977).
- KIM, H. J., KURUP, V.: Increased catabolism of glycosylated low density lipoprotein (g-LDL) by rat peritoneal macrophage. *Diabetes* **29**, Suppl. 2, 3A (1980).
- MAHLEY, R. W., INNERARITY, T. L., WEISGRABER, K. H., OH, S. Y.: Altered metabolism (in vivo and in vitro) of plasma lipoproteins after selective chemical modification of lysine residues of the apoproteins. *J. Clin. Invest.* **64**, 743–750 (1979).
- MAHLEY, R. W., INNERARITY, T. L., BROWN, M. S., HO, Y. K., GOLDSTEIN, J. L.: Cholesteryl ester synthesis in macrophages stimulation by beta-VLDL from cholesterol-fed animals of several species. *J. Lipid Res.* **21**, 970–980 (1980).
- MAHLEY, R.: Cellular and molecular biology of lipoprotein metabolism in atherosclerosis. *Diabetes* **30**, Suppl. 2, 60–65 (1981).
- MORRISETT, J. D., JACKSON, R. L., GOTTO, A. M. Jr.: Lipoproteins: structure and function. *Annu. Rev. Biochem.* **44**, 183–207 (1975).
- MORRISETT, J. D., JACKSON, R. L., GOTTO, A. M., Jr.: Lipid-protein interactions in the plasma lipoproteins. *Biochim. Biophys. Acta* **472**, 93–133 (1977).
- MORSE, J. H., WITTE, L. D., GOODMAN, D. S.: Inhibition of lymphocyte proliferation stimulated by lectins and allogenic cells by normal plasma lipoproteins. *J. exp. Med.* **146**, 1791–1803 (1977).
- NILSSON-EHLE, P., GARFINKEL, A. S., SCHOTZ, M. C.: Lipolytic enzymes and plasma lipoprotein metabolism. *Annu. Rev. Biochem.* **49**, 667–693 (1980).
- OSBORNE, J. C. Jr., BREWER, H. B. Jr.: The plasma lipoproteins. *Adv. Protein Chem.* **31**, 254–337 (1977).
- PEARSE, B.: Coated vesicles. *Trends in Biochem. Sci.* May, 131–134 (1980).
- REDGRAVE, T. G., SMALL, S. M.: Quantitation of the transfer of surface phospholipids of chylomicrons to the high-density lipoprotein fraction during the catabolism of chylomicrons in the rat. *J. Clin. Invest.* **64**, 162–171 (1979).
- ROSS, R.: Atherosclerosis: A problem of the biology of arterial wall cells and their interactions with blood components. *Arteriosclerosis* **1**, 293–311 (1981).
- SCHAFFNER, T., TAYLOR, K., BARTUCCI, E. J., FISCHER-DZOGA, K., BEESON, J. H., GLAGOV, S., WISSLER, R. W.: Arterial foam cells with distinctive immunomorphologic and histochemical features of macrophages. *Am. J. Pathol.* **100**, 57–80 (1980).
- SCHONFELD, C., PATSCH, W., PFLEGER, B., ABRAMS, M.: Cell receptor and antibody binding domains of apolipoprotein B are not identical. in: *Adv. Physiol. Sci.* Vol. 12. Nutrition, Digestion, Metabolism. T. Gáti, L. Szollár, Gy. Ungváry eds. Akadémiai Kiadó-Pergamon Press, Budapest pp. 515–525 (1981).
- SHECHTER, I., FOGELMAN, A. M., HABERLAND, M. E., SEAGER, J., HOKOM, M., EDWARDS, P. A.: The metabolism of native and malondialdehyde-altered LDL by human monocyte-macrophages. *J. Lipid Res.* **22**, 63–71 (1981).
- SMITH, E. B., SLATER, R. S.: Relationship between low density lipoproteins in aortic intima and serum lipid levels. *Lancet* **I**, 463–469 (1972).
- SMITH, E. B., DIETZ, H. S., CRAIG, I. B.: Characterization of free and tightly bound lipoprotein in intima by thin layer isoelectric focusing. *Atherosclerosis* **33**, 329–342 (1979).
- SZOLLÁR, L.: A lipidek és lipoproteinek biokémiája és kórétana. in: Romics L., Szollár L.: *Lipidek, lipoproteinek és hyperlipoproteinaemiák*. Medicina, Budapest pp. 11–172 (1977).
- TALL, A. R., SMALL, D. M.: Plasma high density lipoproteins. *New. Engl. J. Med.* **299**, 1232–1236 (1978).
- TRABER, M. G., KAYDEN, H. J.: Low density lipoprotein receptor activity in human monocyte-derived macrophages and its relation to atheromatous lesions. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **77**, 5466–5470 (1980).
- YI, P. I., BECK, G., ZUCKER, S.: Rat plasma lipoprotein inhibitors of lymphocyte proliferation: Specific membrane receptor for very low density lipoprotein. *Int. Archs. Allergy appl. Immunol.* **65**, 8–14 (1981a).
- YI, P. I., BECK, G., ZUCKER, S.: Membrane receptors for VLDL inhibitor of lymphocyte proliferation. *Blood* **57**, 1055–1064 (1981b).

- WEISGRABER, K. H., INNERARITY, T. L., MAHLEY, R. W.: Role of the lysine residues of plasma lipoproteins in high affinity binding to cell surface receptors on human fibroblasts. *J. Biol. Chem.* **253**, 9053—9062 (1978).
- ZILVERSMIT, D. B.: Formation and transport of chylomicrons. *Fed. Proc.* **26**, 1599—1605 (1967).
- ZILVERSMIT, D. B.: Chylomicrons. in: Structural and functional aspects of lipoproteins in living systems. E. Tria and A. M. Scanu eds. Acad. Press, New York pp. 329—368 (1969).
- ZUCKER, S., MICHAEL, M. S., LYSIK, R. M., GLUCKSMAN, M. J., REESE, J., RUDIN, A., DISTEFANO, J.: Lipoprotein inhibitor of bone marrow cells in tumor-bearing rats. *Cell Tissue Kinet.* **12**, 393—404 (1979).
- ZUCKER, S., LYSIK, R. M., CHIKAPPA, G., GLUCKSMAN, M. J., GOMEZ-REINO, J., DISTEFANO, J. F.: Rat plasma very low density lipoprotein inhibitor of hematopoiesis. *Exp. Hematol.* **8**, 895—905 (1980).