

Жарюк В.Н.

аспірант;

Щекатолина С.А.

кандидат технических наук, доцент,

Одесская национальная академия пищевых технологий

**МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПОПРОТЕИНОВ
ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ
С ДРУГИМИ ЛИПОПРОТЕИНАМИ: РОЛЬ БЕЛКОВ –
ПЕРЕНОСЧИКОВ ЛИПИДОВ И НЕКОТОРЫХ ФЕРМЕНТОВ**

Метаболизм липопротеинов (LP) в организме человека давно является объектом пристального внимания. В настоящее время установлено, что некоторые изменения метаболизма ЛП приводят к развитию серьезных заболеваний организма, в особенности сердечнососудистой системы. Изучение причин и путей развития этих болезней привели к созданию лекарств, снижающих концентрацию липопротеинов низкой плотности (LDL) в крови человека, - статинов, с помощью которых в среднем приблизительно на 10 лет удалось продлить активную жизнь человека в развитых странах. С тех пор внимание исследователей обратилось к липопротеинам высокой плотности (HDL) [1, с.1-605], роль которых в организме значительно сложнее из-за большого количества содержащихся в них белков. За последние годы был выяснен ряд особенностей метаболизма HDL и их характеристики. Оказалось, что существует множество путей взаимодействия HDL с окружающими частицами или тканями, которые опосредованы различными белками, что в целом приводит к перманентным модификациям HDL в кровотоке, изменяя их внутренний состав, свойства и функции. Вероятно, поэтому существует много подвидов HDL и поэтому так трудно изучать HDL *in vivo*. Остаются открытыми два пути – 1) изучать отдельные изолированные ситуации с HDL *in vitro*, в упрощенных экспериментальных условиях, и 2) моделировать на основе экспериментальных данных усложненные ситуации *in silico*, объединяя собранные экспериментальные сведения в единую модель, чтобы затем проверить полученные выводы *in vitro* и *in vivo*.

В данной работе методом компьютерного моделирования изучаются изменения метаболизма HDL при взаимодействии с другими липопротеинами с участием транспортеров ABCA1 – белковых молекул-переносчиков холестерина (Ch) – с поверхности клеток внутренней поверхности сосудов в кровь, а также роль ферментов ацетил-холестериновой ацилтрансферазы (LCAT). Хорошо известно, что перенос Ch молекулами ABCA1 играет важную роль в первом шаге обратного транспорта холестерина (ОТХ) [2, с. 1-26]. Кроме того, модель учитывает связь метаболизма HDL и триглицеридов. В ходе метаболизма триглицеридов (Tg), поглощенных человеком в процессе питания и преобразованных на сложном пути транспорта жиров сначала хиломикронами, а затем их ремнантными остатками в печени, - хиломикроны и

VLDL, соприкасаясь со стенками сосудов, создают условия, при которых образуются дискоидные pre- β HDL – предшественники HDL α . Образование pre- β LP происходит с участием переносчиков ABCA1 из двух молекул ApoA-1 и небольшого количества молекул Ch и, возможно, фосфолипидов (PL). Pre- β HDL (L β) имеют форму диска диаметром порядка 7-8 нм, некоторое число молекул свободного Ch, их молекулярная масса зависит от количества этих молекул. Образованные дискоидные L β под действием молекул LCAT, находящихся на поверхности присутствующих α -HDL, вступают в реакцию превращения Ch \rightarrow CE (реакция Михаэлиса-Ментена, описанная в работе [3, с.421-426]). Как известно, CE – гидрофобная молекула, поэтому при появлении CE дискоидный L β превращается в сферический липопротеин HDL α , в котором гидрофобное ядро липопротеина, образованное молекулами CE, принимает форму сферы; оно окружено частично гидрофильными молекулами Ch и ApoA-1, расположенными на поверхности α -HDL. Такая частица быстро растет под действием белков – переносчиков фосфолипидов (PLTP) и белков – переносчиков холестерина (CETP), транспортирующих PL и CE между различными LP ([1, с. 90-93], [4, с. 361-367]).

Действие молекул ABCA1, приводящее к образованию L β , было изучено на основе простой физико-химической модели, включающие разные виды липопротеинов – ApoB-содержащие и ApoA-содержащие липопротеины.

В качестве ApoB-содержащих липопротеинов брались богатые триглицеридами частицы массой $19,6 \cdot 10^6$ г/моль, диаметром $d=55$ нм и следующим составом липидов и белков: Tg=60%; CE=12%; PL=14%; Ch=6%; ApoA-1=2%; при этом в процентном отношении количество белков в ApoB-содержащих липопротеинах составляло 8%, из них ApoA-1 – 2% [5, с. 1-125].

HDL α описывались в среднем как частицы диаметром $d_{HDL}=9$ нм, массой 350 000 г/моль и липидным составом Tg α =4,5%; CE α =16%; PL α =25%; Ch α =4%; белки α -HDL составляли 50% от общей массы HDL [1, с. 1-38].

Схема модели обмена между ApoB-содержащими и ApoA-I-содержащими липопротеинами в присутствии молекул белка-транспортера холестерина из тканей в плазму крови ABCA1 и белков-транспортеров PL и CE – PLTP и CETP представлена системой 9 дифференциальных уравнений. В модели прослеживаются связи между изменениями концентрации и состава α -HDL при взаимодействии HDL с другими липопротеинами. Учтена зависимость активности LCAT от концентрации α -HDL. Источником LCAT являются частицы HDL, на поверхности которых расположены молекулы LCAT. Расчеты проводились для концентрации α -HDL от 4 до 40 мг/дл и концентрации ApoB-содержащих липопротеинов от 6,25 до 50 мг/дл. Подробно рассмотрено влияние активности ABCA1 на изменение концентрации свободного холестерина (Ch α) и эфиров холестерина (CE α) в частицах HDL.

Результаты, показывающие рост холестерина HDL при увеличении активности ABCA1, согласуются с работой [2, с. 1-26]. Как интересный результат моделирования следует отметить, что в расчетах за время $t=3$ часа в некоторых областях концентраций α -HDL в условиях взаимодействия с ApoB-содержащими липопротеинами при увеличении ABCA1 в пределах, возможных

для человеческого организма, появляются случаи, когда рост $CE\alpha$ может замедляться, и возникает ситуация, при которой обычное соотношение $CE\alpha > CE$ других LP сменяется противоположным $CE LP > CE\alpha$, что могло бы повлиять на возможное изменение направления передачи $CE\alpha$ между α -HDL и другими LP.

Выводы. Расчеты, выполненные на основе предложенной модели, показали значительное влияние активности белковых молекул ABCA1 на процесс превращения холестерина в $CE\alpha$, т.е. на образование новых α -HDL в ходе их метаболизма при взаимодействии с ApoB-содержащими липопротеинами. Это влияние может изменять свой характер в зависимости от концентраций α -HDL и ApoB-содержащих частиц. Эти данные могут оказаться полезными в области фармакологии и, возможно, новых направлений в лечении сердечнососудистых заболеваний.

Список использованных источников:

1. Kontush A., Chapman M.J. High-density lipoproteins // Welly, 2012, pp. 1-38, 59-112.
2. Lu J., Hubner K, NanJee M.N., Brinton E.A., Mazer N.A. An in-silico model of lipoprotein metabolism and kinetics for the evaluation of targets and biomarkers in the reverse cholesterol transport pathway // PLOS Comput Biol, 2014,10(3), pp.1-26: e1003509. Doi: 10.1371 / journal.pcbi.1003509.
3. Rye K.-A., Barter P.J. Formation and metabolism of prebeta-migrationg lipid-poor apolipoprotein A-1 // Arterioscler Thromb Vasc Biol.,2004; V.24, pp. 421-428.
4. Tall K.-A. Plasma lipid transfer proteins // J.Lipid Res., 1986, V.27, pp. 361-367.
5. Kontush A. Physikalische eigenschaftfen def oxidierten lipoproteine // Hamburg, 1996, pp 1-125.