

HARANGI MARIANN DR., KÖBLING TAMÁS DR., PARAGH GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcserebetegségek Tanszék, Debrecen

REVERZ KOLESZTERINTRANSPORT

AZ ALACSONY HDL-KOLESZTERINSZINT A KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK EGYIK LEGFONTOSABB RIZIKÓFAKTORA. A HDL AZ ATEROSZKLERÓZIS KÜLÖNBÖZŐ PONTJAIN KÉPES GÁTLÓHATÁST KIFEJTENI. A HDL-HEZ KÖTÖTT ANTIOXIDÁNS RENDSZER GÁTOLJA AZ LDL OXIDATÍV MÓDOSULÁSÁT, DIREKT VÉDŐHATÁST FEJT KI AZ ÉRFALRA, VALAMINT A REVERZ KOLESZTERINTRANSPORT SEGÍTSÉGÉVEL ELTÁVOLÍJTJA A FELESLEGES KOLESZTERINT A SZERVEZETBŐL. A REVERZ KOLESZTERINTRANSPORT FOLYAMATÁNAK LEGFŐBB LÉPÉSEI A SEJTBŐL TÖRTÉNŐ KOLESZTERIN KIÁRAMLÁSA, ANNAK FELVÉTELE EXTRACELLULÁRIS AKCEPTOROK ÁLTAL, A KOLESZTERIN ÉSZTERIFIKÁCIÓJA A LECITIN-KOLESZTERIN ACILTRANSZFERÁZ SEGÍTSÉGÉVEL, VÉGÜL A HDL MÁJBAN ÉS VESÉBEN TÖRTÉNŐ FELVÉTELE ÉS LEBONTÁSA. A SZERZŐK ÁTTEKINTIK A KOLESZTERIN SZÁLLÍTÁSÁNAK ÚTVONALÁT A PERIFÉRIÁS SEJTEKTŐL A MÁJON KERESZTÜLI LEBONTÁSIG.

KULCSSZAVAK: REVERZ KOLESZTERINTRANSPORT, HDL, ABCA₁,

REVERSE CHOLESTEROL TRANSPORT. A LOW LEVEL OF HDL CHOLESTEROL IS ONE OF THE MOST IMPORTANT RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES. HDL IS ABLE TO INTERVENE AT DIFFERENT STAGES OF ATHEROSCLEROSIS, SUCH AS PREVENTION OF LDL OXIDATIVE MODIFICATION BY AN HDL ASSOCIATED ANTIOXIDANT SYSTEM, DIRECT PROTECTIVE EFFECT ON THE ENDOTHELIUM AND REMOVAL OF EXCESS CHOLESTEROL BY REVERSE CHOLESTEROL TRANSPORT. THE MAJOR STEPS IN THE PROCESS OF REVERSE CHOLESTEROL TRANSPORT ARE THE CELLULAR CHOLESTEROL EFFLUX, BINDING OF CELL-DERIVED CHOLESTEROL BY EXTRACELLULAR ACCEPTORS, CHOLESTEROL ESTERIFICATION BY LECITHIN: CHOLESTEROL ACYLTRANSFERASE, AND FINALLY UPTAKE AND DEGRADATION OF HDL IN LIVER AND KIDNEY. HERE, THE AUTHORS FOCUS ON INSIGHT INTO THE PATHWAY TRANSPORTING CHOLESTEROL FROM PERIPHERIAL CELLS TO THE LIVER FOR DEGRADATION.

KEYWORDS: REVERSE CHOLESTEROL TRANSPORT, HIGH DENSITY LIPOPROTEIN, ABCA₁,

A szérum HDL-koncentráció és az érelmeszesedés közötti negatív korreláció ma már tankönyvi adat. A HDL érelmeszesedést gátló hatásának feltérképezése intenzív kutatási terület napjainkban is. Az eddigi eredmények alapján az antioxidáns hatás, az érfalra gyakorolt direkt aterosztektív hatása mellett kiemelt jelentőséggel bír a HDL ún. reverz koleszterintransportban játszott központi szerepe. A reverz koleszterintransport a HDL egyik legfontosabb antiaterogén funkcióját írja le, a koleszterin HDL általi felvételét és elszállítását a perifériás sejtekből a májba (1). A HDL szintjét és a HDL-alosztályok arányát számos faktor befolyásolja, köztük az apolipoproteinek, lipolitikus enzimek, receptorok és transzporterek jelenléte és működése. A sejtekből történő koleszterin efflux és a reverz koleszterintransport fokozása az aterogenezis farmakológiai gátlásának egyik lehetséges célpontja. Klinikai szempontból a reverz koleszterintransport haté-

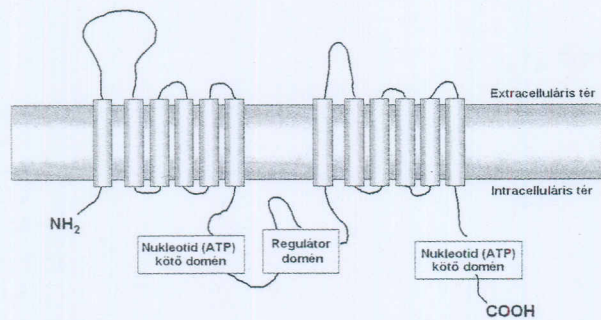
konysága jelentősebb kérdés, mint a HDL-szintje. Az utóbbi években kiemelt figyelmet kapott a HDL pre- β -alosztálya, amely kiemelkedően fontos tényező a reverz koleszterintransport folyamatában (2). Számos egyéb szereplő jelentőségét csak napjainkban kezdik felismerni és megérteni.

A KOLESZTERIN EFFLUX

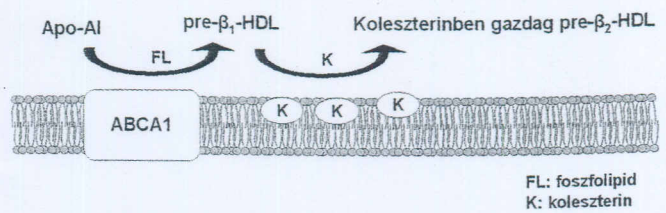
A reverz koleszterintransport első lépése a sejten belüli szabad koleszterin kijutása a sejtekből, azaz a koleszterin efflux. A sejtek és az extracelluláris tér közötti szabad koleszterin-körforgás nem csupán a koleszterin homeosztázis szabályozására szolgál, hanem a szervezet bonyolult jelátviteli rendszereinek is részese (3). A sejtekből történő koleszterinkirámlás számos, egymástól többé-kevésbé független rész-folyamat eredménye. Ezek hatékonysága és fontossága eltérő, ám a folyamat egészét tekintve nem elhanyagolható.

SZABAD DIFFÚZIÓ

A diffúzió során szabad oldott molekulák a Brown-mozgás következtében áramlanak az illető molekula koncentrációjától, méretétől függően. Ez az áramlás nem energiaigényes folyamat, és nem igényli receptor vagy transzportfehérje jelenlétét. A koleszterin lipofil tulajdonsága miatt vizes közegben nehezen oldódik, így diffúzióját az extracelluláris lipidszállító molekulák jelenléte nagyban befolyásolja (4). Ezen molekulák egyike lehet az albumin, amelynek szabadzsírsavkötő tulajdonságát bizonyították. Az albumin önmagában, vagy foszfolipid- és szabadzsírsav-albumin komplexként kötheti meg a szabad koleszterint (5). Limitáló tényezője ugyanakkor a szabadkoleszterin-diffúzió általi kiáramlásának, hogy a koleszterinmolekulák többsége a sejtmembrán belső felületén helyezkedik el, így csak a külső felszínen lévő kisebb, kb. 3–5% diffundálhat szabadon. A másik gátlótényező a sejtmembránt körülölelő vizes bu-



1. ÁBRA: AZ ABC TRANSPORTER MOLEKULA SEMATIKUS SZERKEZETE



2. ÁBRA: AZ ABCA₁ SZEREPE A PRE-BÉTA-HDL KÉPZŐDÉSÉBEN

rok, amelyet a membránfehérjékhez kapcsolódó oligoszacharid láncok stabilizálják. Ez rétegdifúziós barriert képez, így összességében a szabad diffúzió elvi esélye valószínűleg jóval kisebb, mint kezdetben feltételezték (6).

FACILITÁLT DIFFÚZIÓ

A diffúzió ezen formája sem energiaigényes, azonban bizonyos fehérjék jelenlétéhez kötött. A szabad koleszterin facilitált diffúziójában szerepet játszó transzmembrán fehérjék egyike az SR-B₁ scavenger receptor, amely a szabad koleszterinben gazdag membrándoménokban (kaveolákban) helyezkedik el, és – a foszfolipidek és észterifikált koleszterin mellett – a szabad koleszterin felvételében és sejtől történő leadásában egyaránt szerepet játszik, a koncentrációviszonyoktól függően (7). Az SR-B₁ mellett kisebb mértékben a CD-36 és néhány egyéb, a kaveolát alkotó fehérje is részt vesz a szabad koleszterin facilitált diffúziójában (8).

AKTÍV TRANSPORT

A szabad koleszterin aktív transzportjához ATP szükséges, a folyamatban résztvevő kulcsfehérjék ezért rendelkeznek egy vagy több ATP-kötőhellyel. A transzporter fehérjék egy nagy családja, az ún. „ATP-binding cassette” (ABC) (1. ábra) család több tagja is aktív szerepet játszik a membránon keresztüli transzportfolyamatokban. A multidrug transzporter-1 (MDR-1) volt az első, amelyről kimutatták, hogy a szabad koleszterin effluxhoz is hozzájárul emlőseknél (9). Jóval fontosabb szerepet játszik azonban az ABC család egy másik tagja, az ATP-binding cassette A₁ (ABCA₁) (10).

ABCA₁

Az ABCA₁ egy 2261 aminosavból álló integráns membránfehérje, amely – hasonlóan több más ABC transzor-

terhez – két nukleotid-kötő domént és két igen konzervatív peptidszakaszt, az ATP-függő fehérjére jellemző ún. Walker-A és Walker-B motívumot tartalmazza (11). A membránba kétszer hat transzmembrán szakaszon keresztül integrálódik. Az ABCA₁ alcsalád ezen kívül még egy regulátor doménal is rendelkezik (12).

Az ABCA₁ koleszterint és különböző foszfolipideket, főként foszfatidilkolint szállít a sejt felszínéhez kapcsolódó apolipoproteinekhez. Ezért ez a fehérje kulcsszerepet játszik a reverz koleszterintranszport kezdeti szakaszában (13). Több elképzelés is napvilágot látott, a korai modellek szerint az ABCA₁ egy viszonylag nagyméretű vizes pórust képez a transzmembrán-szakaszok által. Ez a vizes csatorna a citoszol felé zárt, és egy másik, floppáz funkciójú fehérje, az ún. P-glikoprotein működése szükséges a transzporthoz. A pórus mérete lehetővé teszi több molekula egyidejű transzportját is (14).

Feltételezik, hogy az ABCA₁ kapcsolódása az apolipoproteinekhez stimulálja a szabad koleszterin intracelluláris felszabadulását, és a koleszterin és foszfolipid sejtmembránba jutását a Golgi-rendszerből a vezikuláris transzportrendszer aktiválásán keresztül (15). Elképzelhető, hogy az ABCA₁ tartalmú vezikulumok vándorolnak az intracelluláris koleszterinraktárakhoz, és az ABCA₁ ezekből a lipideket a vezikulumba pumpálja át, amely aztán a sejtmembránba vándorol (16). Az ABCA₁ az eddigi kutatási eredmények alapján alapvető szerepet játszik a szabad koleszterin felvételéért felelős pre-beta-HDL képződésében, amelynek során foszfolipidet, elsősorban foszfatidilkolint juttat az apo-AI-re (17) (2. ábra). Vagyis az ABCA₁ nem csupán a szabad koleszterin aktív felszabadításában, hanem a foszfolipidek aktív transzportjában, ezzel a pre-bé-

ta-HDL képződésben is szerepet játszik (1, 18). Újabb adatok azt valószínűsítik, hogy az ABCA₁, hasonlóan néhány másik ABC transzporterhez, nem aktív pumpaként funkcionál, hanem szabályozó szerepet tölt be, és saját ATP-igénye jóval kisebb a vártnál (19).

KOLESZTERIN-AKCEPTOROK

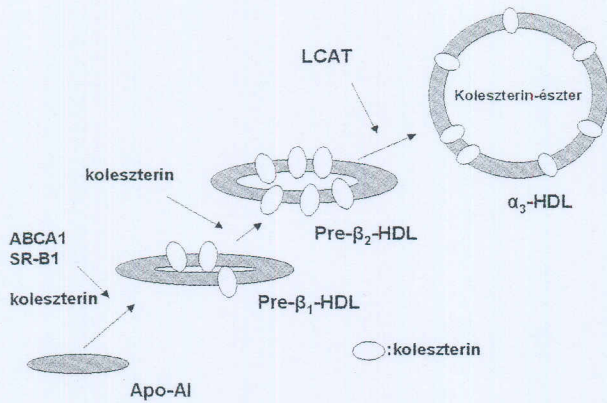
A sejtekből kiáramló koleszterint extracelluláris fehérjék és lipoprotein partikulumok veszik fel (3. ábra). A koleszterin efflux üteme és hatékonysága sejtípusonként igen különböző, és nagymértékben meghatározza a jelenlévő koleszterin-akceptorok jellege és foszfolipid-tartalma (20).

APO-AI

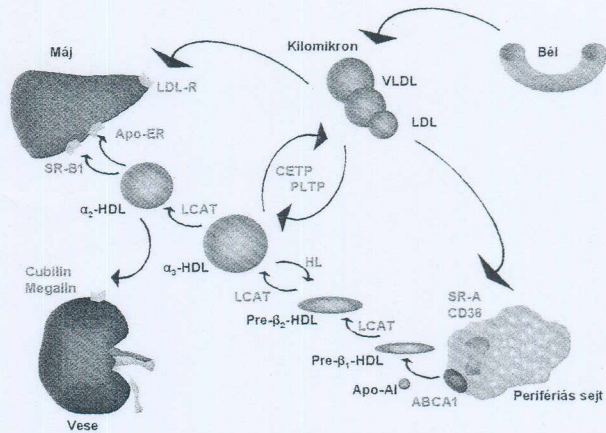
Az apo-AI molekula a HDL fő apolipoproteinje, amelyet főként a máj, kisebb mennyiségben a vékonybél termel (21). Tekintettel arra, hogy foszfolipidekkel hajlamos spontán módon kapcsolódni, a teljesen lipidmentes Apo-AI tartós jelenléte a szérumban és a sejt közötti térben erősen kérdéses. A legkisebb méretű HDL-partikulum, amelyet a natív plazmából izolálnak kb. 80 kDa, amely két Apo-AI-et és kb. 33% foszfolipidet tartalmaz (22).

PRE-BÉTA-HDL

A HDL ún. pre-beta-HDL alosztálya az érett HDL partikulum lapos, diszkoid alakú, lipidszegény, fehérjében gazdag prekurzora, amely az összes HDL-koleszterintartalomnak csupán kicsiny, kb. 5%-át teszi ki (23). Apolipoprotein-tartalmát kizárólag az Apo-AI molekulák adják. Az eddigi eredmények alapján ez a HDL-frakció nagymértékben felelős a sejtől kiáramló szabad koleszterin felvételéért (22). Emelkedett pre-beta-HDL-szinteket mértek olyan kórké-



3. ÁBRA: A HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN ÉRÉSÉNEK FOLYAMATA



4. ÁBRA: A REVERZ KOLESZTERINTRANSPORT LEGFONTOSABB LÉPÉSEI

pekben szenvedő betegekben, akiknél az érlelmeszedésre való hajlam fokozott, például diabetes mellitusban, familiáris hypercholesterinaemiában és szívinfarktusbán. Feltételezik, hogy az emelkedett pre-béta-HDL-szint a szabad koleszterintranszport folyamatának valamilyen zavarát, így a reverz koleszterintranszport elégtelenségét jelzi ezekben a kórállapotokban (24).

ALFA-HDL

A keringő HDL túlnyomó részét az ún. alfa-HDL teszi ki. Ez a lipidpartikulum a pre-béta-HDL-nél jóval nagyobb, gömb alakú, lipidekben gazdag, az Apo-AI mellett egyéb apolipoproteineket és más fehérjéket is tartalmaz. Valószínűleg nem játszik lényeges szerepet a sejtekből kijutó szabad koleszterin felvételében (24).

ALBUMIN

A szérumalbumin hatékonyan képes megkötni a szabad koleszterint, méghozzá a sejtek proteázzal történt kezelése után is, ami arra utal, hogy az albumin által felvett szabad koleszterin valószínűleg szabad diffúzióval jut ki a sejtekből (25).

EGYÉB KOLESZTERIN-AKCEPTOROK

A sejtekből történő koleszterin kiáramlását és felvételét vizsgáló tanulmányokban számos egyéb koleszterin-akceptort használnak, például ciklodextrint (26), különböző méretű uni- és multilamelláris foszfolipid vezikulumokat (27), valamint egyéb lipidmentes vagy lipidszegény apolipoproteineket, például Apo-AIV-et és Apo-E-t (28).

KOLESZTERIN ÉSZTERIFIKÁCIÓ SZEREPE – INDIREKT REVERZ KOLESZTERINTRANSPORT

A HDL-partikulum mérete, így felszíne limitált, így a partikulum külső héját képező amfipatikus réteg, amelyben a koleszterin található csak egy adott mennyiségű szabad koleszterint szállíthat (4. ábra). A szabad koleszterinnel ellentétben az észterifikált koleszterin hidrofób tulajdonságú, így a HDL-partikulum belső, mag részében helyezkedik el, ezért a koleszterin észterifikálásával a partikulum koleszterinszállító kapacitása jelentősen megnő. A szabad koleszterin koleszterin-észterre történő alakulását a lecitin-koleszterin aciltranszferáz (LCAT) katalizálja (1) (3. ábra). A legkisebb méretű, alacsony lipidtartalmú ún. pre-béta₁-HDL-részecskék koleszterinfelvételével nagyobb méretű, de még mindig korong alakú pre-béta₂-HDL-részecskévé alakulnak át, amelyek koleszterintartalma a lecitin-koleszterin aciltranszferáz szubsztrátját képezi. A koleszterin észterifikációjával, és további Apo-AI felvételével alakul ki a gömb alakú alfa₃-HDL, amely további koleszterinfelvételt követően nagyobb méretű alfa₂-HDL-lé alakul át (29). A következő lépés során az alfa₂-HDL-koleszterin-észtert ad át más, trigliceridben gazdag lipidpartikulumoknak a koleszterin-észter transzferprotein (CETP) aktivációjával, míg foszfolipidet vesz fel a foszfolipid transzferprotein (PLTP) segítségével. A koleszterin-észter transzportja más lipidpartikulumokra, például LDL-re és VLDL-re, a reverz koleszterintranszport ún. indirekt útja.

A hepatikus lipáz (HL) pedig hidrolizálja az alfa₂-HDL triglicerid és foszfolipid

tartalmát. A folyamat eredményeként ismét alfa₃-HDL és lipidszegény Apo-AI képződik (30).

LECITIN KOLESZTERIN ACILTRANZFERÁZ (LCAT)

Az LCAT, amely a reverz koleszterintranszport egyik kulcsenzime, egy 416 aminosavból álló 63 kDa molekulásúlyú glikoprotein, amelyet a máj termel, reverzibilisen kötődik a plazma HDL és LDL-hez. Zsírsvavakat juttatva a foszfatidilkolinról (lecitinről) a szabad koleszterinre koleszterin-észtert és lizofoszfatidilkolint (lizolecitint) képez. Kisebb arányban az LCAT a foszfatidiltanolamint is képes acil-donor szubsztrátként felhasználni, míg nem képes kötni a foszfatidilserint és a diacilglicerolt (31). A hidrofób koleszterin-észter a HDL belsejében halmozódik fel, amely lehetővé teszi a HDL további koleszterin felvételét. Legnagyobb arányban a HDL-hez kötődik, amely tartalmazza az LCAT leghatékonyabb aktivátorát, az Apo-AI-et, de más apolipoproteinek, köztük az Apo-AII, Apo-AIV, az Apo-CII és az Apo-CIII is képesek aktiválni az LCAT-ot (32, 33).

KOLESZTERIN-ÉSZTER TRANSPORTFEHÉRJE (CETP)

A koleszterin-észter transzportfehérje egy 476 aminosavból álló, kb. 53 kDa molekulásúlyú glikoprotein, amelyet főként a máj, kisebb mennyiségben a zsírszövet és az izomsejtek, valamint számos egyéb sejt termel (34). A koleszterin-észter HDL-ről VLDL-re és LDL-re történő szállításában vesz részt, amelynek során trigliceridet szállít vissza a HDL-re a trigliceridben gazdag VLDL-ről és LDL-ről. Emellett szerepet játszik az Apo-AI szállításában a alfa₂-

HDL-ről az α_3 -HDL-re és a pre-béta₂-HDL-re (35, 36).

FOSZFOLIPID TRANSZFERFEHÉRJE (PLTP)

A korábban lipid transzferprotein-ll-nek is nevezett enzim képes foszfolipidet szállítani a különböző lipidpartikulumok között, így foszfolipidet juttat a VLDL-ről és a kilomikronról a HDL-re. Ezzel megváltoztatja a HDL lipidösszetételét és méretét, valamint elősegíti a HDL konverzióját, azaz az α_2 -HDL visszaalakulását pre-béta-HDL-lé (37, 38). A PLTP szekvencia homológiát mutat néhány más lipidkötő és szállító tulajdonsággal rendelkező fehérjével, például a CETP-nel, amely közös evolúciós eredetükre utal. Emellett alfatokoferolt és bakteriális lipopoliszacharidokat is szállít (39), így szerepet játszik az oxidatív és gyulladásos folyamatokban is (40, 41).

KOLESZTERINFELVÉTEL A MÁJBAN

Számos HDL kötőfehérje szerepét leírták a HDL májon keresztüli felvételében, amelyek közül legfontosabb a scavenger receptor B₁ (SR-B₁), amely a szelektív lipidfelvételben játszik szerepet. Az Apo-E-t tartalmazó HDL-részecskék a máj Apo-E receptorain keresztül is felvételre kerülhetnek (42).

SCAVENGER RECEPTOR B₁ (SR-B₁)

A koleszteril-észter májban és egyéb szteroidtermelő szervekben történő szelektív felvételéért felelős, a HDL sejten történő internalizációja nélkül (43). Egyéb lipoprotein-receptorokkal ellentétben nem a klatrin-burokkal rendelkező membrántasakokban, hanem a kaveolákban helyezkedik el, és apolipoproteineket és foszfolipideket képes megkötni (44). A legvalószínűbb, hogy hidrofób csatornát képezve lehetővé teszi a koleszterin sejtmembránba történő diffúzióját (45). Hepatikus lipáz, vagy más foszfolipáz jelenlétében a HDL felszínén lévő foszfolipázok hidrolízise következik be, így lehetővé válik a HDL magjában lévő koleszteril-észter átjutása a membránba (46).

HEPATIKUS LIPÁZ (HL)

Ez a főként hepatocyták által termelt enzim trigliceridet és valószínűleg fosz-

folipideket hidrolizál a VLDL- és IDL-részecskékben, ezzel elősegíti az LDL képződését. Ugyanez a folyamat az α -HDL-ben a HDL kisebb, denzebb pre-béta-HDL képződését eredményezi, azaz a HDL remodellingjét (47).

Az Apo-AII legalább részben gátolja a HL működését, ám ennek mechanizmusa nem ismert. Ezen kívül a HDL-t a hepatocyták sejtmembránjához kapcsolva lehetővé teszik a már fentebb leírt folyamatot, a HDL-ből az SR-B₁-receptoron keresztül történő koleszterinészter-felvételt (48, 49).

A HDL KATABOLIZMUSA A VESÉN KERESZTÜL

A HDL/Apo-AI katabolizmus főként a vesében történik két makromolekulát kötő nagyméretű, kb. 500 kDa molekulásúlyú fehérje, a cubilin és a megalin által mediált endocitózissal (50). A két fehérje egymás funkcióját kiegészíti és elősegíti, amelyet megerősít az a tény, hogy immunhisztokémiai módszerekkel koexpressziójuk igazolták a vese proximális tubulusának epithelsejtjeiben, méghozzá a sejt felszíni mikrovillusokban és az endocitotikus vezikulumokban (51). Az eddigi eredmények alapján a cubilin képes megkötni a proximális tubulusokban a glomerulus filtrátumban lévő Apo-AI-et és a HDL-lipidszegény, a glomeruláris membránon filtrálódó formáját, hidrolízist követően a HDL különböző komponensei sejten keresztüli, ún. transzcitózis segítségével visszajuthatnak a keringésbe (52). Ez a folyamat szabályozza egyúttal a májban történő Apo-AI bioszintézist. Ennek a szabályozó mechanizmusnak a zavara állhat a nephrosis szindrómában leírt vesén keresztüli fokozott Apo-AI és HDL-vesztés következtében kialakult hyperlipoproteinaemia kialakulásának hátterében (53, 54).

CUBILIN

Eddig öt ligandjáról tudunk, az Apo-AI és HDL-en kívül az albumint, a B₁₂-vitamin intrinszik faktorát, a megalint, a myeloma immunoglobulin könnyűláncát, és az ún. receptor-asszociált proteint (RAP-ot) képes kötni (54). Nincs transzmembrán doménje, egy amfipatikus hélixen keresztül kapcsolódik a sejtmembránhoz. Nevét az ún. CUB doménjeiről kapta, amelyek az egész molekulaszervezetét meghatározzák. Ezek a domének felelősek a különbö-

ző fehérjék megkötéséért. Emlősökben a cubilin összesen 27 egymást követő CUB-domént tartalmaz (55).

MEGALIN

Az ún. low-density lipoprotein receptor (LDLR) család tagja. Ezen receptorfehérjék különböző fehérjék megkötéséért endocitózisáért és lizoszómális degradációjáért felelősek. Majdnem negyven ligandját írták le, ismert ligandja a cubilin mellett az albumin, Apo-B, Apo-E, Apo-J, prolaktin, lipoprotein (a), lipoprotein-lipáz, inzulin, laktoferrin, plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1), thyreoglobulin, citokróm-c, RAP, thrombospondin, stb. (54). A megalin egy transzmembrán fehérje, amely viszonylag nagyméretű extracelluláris doménnel rendelkezik, benne számos ligandkötő doménnel. A citoplazmatikus domén az endocitózis folyamatában játszik szerepet, reagálva különböző egyéb adaptor- és struktúrfehérjével. Valószínű, hogy a megalin ligandjainak kötődésén keresztül fontos szerepet játszik a jelátviteli folyamatokban is (56).

KÖVETKEZTETÉSEK

A kardiovaszkuláris megbetegedések jelentősége a fejlett társadalmak mortalitási és morbiditási mutatóiban napjainkban, és az elkövetkezendő évtizedekben valószínűleg tovább növekszik. Az érlelmeszesedés kialakulásának gátlása ezért kiemelten fontos kutatási terület. Mint az ateroszklerózis kialakulásának egyik gátló tényezője, a reverz koleszterintranszport a kardiovaszkuláris megbetegedések megelőzésének egyik lehetséges támadáspontja. A farmakoterápiás eszközök kifejlesztéséhez azonban elengedhetetlen a folyamat egyes lépéseinek minél részletesebb és kiterjedtebb megismerése, amelyben a területre irányuló kiemelt figyelem és intenzív kutatás fontos szerephez jut. Bár az alacsony koleszterinszint ismert rizikófaktor, az ennek hátterében álló valódi ok, például a HDL-anyagcserében résztvevő enzimek és receptorok mutációja, gyakran rejtve marad. Ugyancsak lényeges szempont, hogy a kardiovaszkuláris és egyéb megbetegedésekben alkalmazott gyógyszeres kezelés befolyásolhatja a reverz koleszterintranszport folyamatát, amelyet a rizikócsökkentés szempontjából a jövőben figyelembe kell venni. Az utóbbi évek kutatásai alapján egy-

re inkább nyilvánvalóvá vált, hogy a HDL-szintje önmagában csak durva becslése a reverz koleszterintranszport hatékonyságának. Az egyes résztvevő enzimek, például az CETP, az LCAT, a

HL, stb. aktivitásának mérése, a HDL-szubfrakciók arányának meghatározása, vagy a HDL-receptorok expressziós mintázatának feltérképezése jóval több információt hordoz, így a jövő-

ben várhatóan klinikai szempontból is jóval nagyobb szerephez juthat. Mindezek ismerete lehetővé teszi az egyéni rizikóbecslést, ezzel a személyre szabott terápiás eszközök alkalmazását.

IRODALOM

1. von Eckardstein A, Nofer JR, et al. High Density Lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 13–27.
2. Sviridov D, Nestel P. Dynamics of reverse cholesterol transport: protection against atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2002; 161: 245–254.
3. Fielding JC, Fielding PE. Cellular cholesterol efflux. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1533: 175–189.
4. Haberland ME, Reynolds JA. Self-association of cholesterol in aqueous solution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 2313–2316.
5. Weisiger R. saturable stimulation of fatty acid transport through model cytoplasm by soluble binding protein. *Am J Physiol* 1999; 277: G109–G119.
6. Pohl P, Saparito SM, et al. The size of the unstirred water layer as a function of the solute diffusion coefficient. *Biophys J* 1998; 75: 1403–9.
7. Ji Y, Jian B, Wang N, et al. Scavenger receptor BI promotes high density lipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux. *J Biol Chem* 1997; 272: 13242–13249.
8. Fielding CJ, Fielding PE. Cholesterol and caveolae: structural and functional relationships. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1529: 210–222.
9. Liscovitch M, Lavie Y. Multidrug resistance: a role for cholesterol efflux pathways. *Trends Biochem* 2000; 25: 530–4.
10. Brocardo C, et al. The ABCA class of mammalian transporters. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1461: 395–404.
11. Walker JE, Saraste M, et al. Distantly related sequences in the and subunits of ATP synthase, myosin, kinases and other ATP-requiring enzymes and a common nucleotide binding fold. *EMBO J* 1982; 8: 945–951.
12. Oram JF, Lawn RM. ABCA₁: the gatekeeper for eliminating excess tissue cholesterol. *J Lipid Res* 2001; 42: 1173–9.
13. Attie AD, Kastelein JP, et al. Pivotal role of ABCA₁ in reverse cholesterol transport influencing HDL levels and susceptibility to atherosclerosis. *J Lipid Res* 2001; 42: 1717–26.
14. Lin G, Oram JF. Apolipoprotein binding to protruding membrane domains during removal of excess cellular cholesterol. *Atherosclerosis* 2000; 149: 359–370.
15. Oram JF. Molecular basis of cholesterol homeostasis: lessons from Tangier disease and ABCA₁. *Trends Mol Medicine* 2002; 8: 168–173.
16. Santamarina-Fojo S, Remaley A, et al. Regulation of intracellular trafficking of ABCA₁ transporter. *J Lipid Res* 2001; 42: 1339–1345.
17. Marguet D, Chimini G. The ABCA₁ transporter and ApoA-I: obligate or facultative partners? *Trends Cardiovasc Med* 2002; 12: 294–298.
18. Schmitz G, et al. ATP-binding cassette (ABC) transporters in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 243–251.
19. Szakács G, Langmann T, et al. Characterisation of the ATPase cycle of human ABCA₁: implications for its function as a regulator rather than an active transporter. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288: 1258–1264.
20. Rothblat GH, Llera-Moya M, et al. Cell cholesterol efflux: integration of old and new observations provides new insights. *J Lipid Res* 1999; 40: 781–796.
21. Frank PG, Marcel YL. Apolipoprotein A-I: structure-function relationship. *J Lipid Res* 2000; 41: 853–872.
22. Castro GR, Fielding CJ. Early incorporation of cell-derived cholesterol into pre-beta-migrating high density lipoprotein. *Biochemistry* 1988; 27: 25–29.
23. Nanjee MN, Cooke CJ, et al. Intravenous apoA-I/lecithin discs increase pre-beta-HDL concentration in tissue fluid and stimulate reverse cholesterol transport in humans. *J Lipid Res* 2001; 42: 1586–1593.
24. Fielding CJ, Fielding PE. Evidence for a lipoprotein carrier in human plasma catalyzing sterol efflux from cultured fibroblasts and its relationship to lecithin: cholesterol acyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 3911–4.
25. Zhao Y, Marcel YL. Serum albumin is a significant intermediate in cholesterol transfer between cells and lipoproteins. *Biochemistry* 1982; 21: 1271–1273.
26. Christian AE, Haynes MP, et al. Use of cyclodextrins for manipulating cellular cholesterol content. *J Lipid Res* 1997; 38: 2264–2272.
27. Johnson WJ, Mahlberg FH, et al. Cholesterol transport between cells and high density lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1085: 273–298.
28. Asztalos BF, Roheim PS. Presence and formation of free apolipoprotein A-I-like particles in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1419–1423.
29. Sasahara T, Nestel P, et al. Cholesterol transport between cells and high density lipoprotein subfractions from obese and lean subjects. *J Lipid Res* 1998; 39: 544–554.
30. Liang HQ, Rye KA, et al. Cycling of apolipoprotein A-I between lipid-associated and lipid-free pools. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1257: 31–37.
31. Pownall HJ, Pao Q, et al. Acyl chain and head group specificity of human plasma lecithin: cholesterol acyltransferase. Separation of matrix and molecular specificities. *J Biol Chem* 1985; 260: 2146–2152.
32. Jonas A. Lecithin cholesterol acyltransferase. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1529: 245–256.
33. Jin W, Marchadier D, et al. Lipases and HDL metabolism. *Trends Endocrin Metab* 2002; 13: 174–178.
34. Tall AR. Plasma cholesteryl ester transfer protein. *J Lipid Res* 1993; 34: 1255–1274.
35. Brown ML, Inazu A, et al. Molecular basis of lipid transfer protein deficiency in a family with increased high-density lipoproteins. *Nature* 1989; 342: 448–451.
36. Hill SA, McQueen MJ. Reverse cholesterol transport – a review of the process and its clinical implications. *Clin Biochem* 1997; 30: 517–525.
37. Tollefson JH, Ravnik S, et al. Isolation and characterisation of a phospholipid transfer protein (LTP-II) from human plasma. *J Lipid Res* 1988; 29: 1593–1602.
38. Tall AR, Krumholz S, et al. Plasma phospholipid transfer protein enhances transfer and exchange of phospholipids between very low density lipoproteins and high density lipoproteins during lipolysis. *J Lipid Res* 1985; 26: 842–851.
39. Kostner GM, Oettl K, et al. Human plasma phospholipid transfer protein accelerates exchange/transfer of alpha-tocopherol between lipoproteins and cells. *Biochem J* 1995; 305: 659–667.
40. Vesey CJ, Kitchens RL, et al. Lipopolysaccharide-binding protein and phospholipid transfer protein release lipopolysaccharides from Gram-negative bacterial membranes. *Infect Immun* 2000; 68: 2410–2417.
41. Huuskonen J, Olkkonen VM, et al. The impact of phospholipid transfer protein (PLTP) on HDL metabolism. *Atherosclerosis* 2001; 155: 269–281.
42. Curtiss LK, Boisvert WA. Apolipoprotein E and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 243–251.
43. Trigatti B, Rigotti A, et al. The role of high-density lipoprotein receptor SR-B₁ in cholesterol metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 123–132.
44. Graf GA, Connell PM, et al. The class B type I scavenger receptor promotes the selective uptake of high density lipoprotein cholesterol esters into caveolae. *J Biol Chem* 1999; 274: 12043–12048.
45. Rodriguez VV, Thuanhai ST, et al. Mechanism of scavenger receptor class B type I-mediated selective uptake of cholesteryl esters from high density lipoprotein to adrenal cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 20344–20350.
46. Lambert G, Chase MB, et al. Hepatic lipase promotes the selective uptake of high density lipoprotein-cholesteryl esters via the scavenger receptor B-I. *J Lipid Res* 1999; 40: 1294–1303.
47. Connelly PW. The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism. *Cin Chim Acta* 1999; 286: 243–255.
48. Amar MJ, Dugi KA, et al. Hepatic lipase facilitates the selective uptake of cholesteryl esters from remnant lipoproteins in apoE-deficient mice. *J Lipid Res* 1998; 39: 2436–42.
49. Weijun J, Marchadier D, et al. Lipases and HDL metabolism. *Trends Endocrin Metab* 2002; 13: 174–178.
50. Barth JL, Argraves WS. Cubilin and megalin: partners in lipoprotein and vitamin metabolism. *Trends Cardiovasc Med* 2001; 11: 26–31.
51. Zhai XY, Nielsen R, et al. Cubilin- and megalin-mediated uptake of albumin in cultured proximal tubule cells of opossum kidney. *Kidney Int* 2002; 58: 1523–33.
52. Kozyraki R, Fyfe J, et al. The intrinsic factor-vitamin B₁₂ receptor, cubilin, is a high-affinity apolipoprotein A-I receptor facilitating endocytosis of high-density lipoprotein. *Nat Med* 1999; 5: 656–661.
53. Burkey BF, France D, et al. Overexpression of human apolipoprotein A-I in transgenic rats and the hyperlipoproteinemia associated with experimental nephrosis. *J Lipid Res* 1995; 36: 1463–1473.
54. Argraves WS. members of the low density lipoprotein receptor family control diverse physiological processes. *Front Bioscience* 2001; 6: 406–416.
55. Bork P, Beckmann G. The CUB domain. A widespread module in developmentally regulated proteins. *J Mol Biol* 1993; 231: 539–545.
56. Gotthardt M, Trommsdorff M, et al. Interactions of the low density lipoprotein receptor gene family with cytosolic adaptor and scaffold proteins suggest diverse biological functions in cellular communication and signal transduction. *J Biol Chem* 2000; 275: 25616–25624.