

Regulace syntézy cholesterolu

Cholesterol je amfipatický lipid, který se běžně nachází v naší potravě. I přesto denně organismus syntetizuje 500mg cholesterolu de novo. Má totiž značný biomedicínský význam. Tvoří plasmatickou membránu všech buněk, hlavní složku **žlučových kyselin** a je **prekurzorem steroidních hormonů** a **vitaminu D**. Nadměrné množství cholesterolu v krvi je však faktorem zvyšující riziko kardiovaskulárního onemocnění. Hladina cholesterolu v krvi je, jednak určeno jeho množstvím přijímané potravou, jednak se udržuje uplatněním mechanismů regulace syntézy cholesterolu, zejména pomocí aktivity **HMG-CoA reduktázy**.

HMG-CoA reduktáza

HMG-CoA reduktáza je klíčový enzym pro syntézu cholesterolu. Redukuje HMG-CoA na mevalonát. Je aktivní, když je defosforylovaný.

Rychlá regulace

▪ Kompetitivní inhibice

Inhibice pomocí statinů (lovastatin), které se v praxi používají ke snížení hladiny cholesterolu.

▪ Kovalentní modifikace (reverzibilní fosforylace)

Inhibice fosforylací katalyzovaná AMP-dependentní proteinkinázou. Proteinkináza je aktivní při vysoké hladině AMP v buňkách. Například glukagon a epinefrin zvyšují cAMP v buňkách, které snižují hladinu AMP, a tudíž snižují syntézu cholesterolu. Naopak inzulín a tyroxin zvyšují aktivitu HMG-CoA reduktázy, snižují hladinu cAMP v buňce, tedy zvyšují syntézu cholesterolu

Pomalá regulace

▪ Regulace transkripce

1. Zpětnovazebná inhibice cholesterolem

Dostatečné množství cholesterolu v buňce potlačuje transkripci genu pro vznik HMG-CoA reduktázy, z toho vyplývá, že je snížena syntéza cholesterolu. Naopak, když je v buňce málo cholesterolu, zvýší se jeho syntéza.

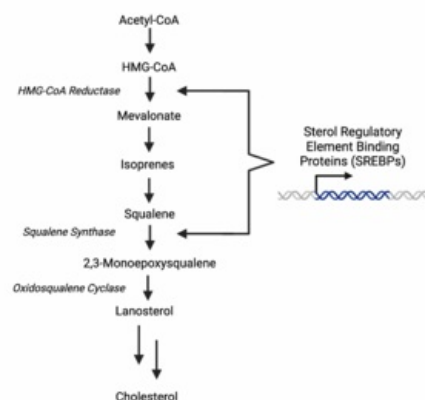
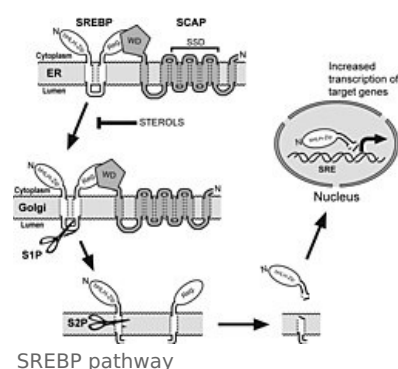
2. Kontrola genové exprese HMG-CoA reduktázy

Mechanismus, jakým cholesterol řídí expresi genu pro enzym HMG-CoA reduktázu (a nejméně dalších 20 genů, mezi ně patří i gen pro LDL-receptor), se skrývá v DNA sekvenci zvané SRE (sterol regulatory element). *SREBP* (sterol regulatory element binding protein) je integrální membránový protein na membráně endoplazmatické retikulu buněk. Váže a aktivuje SCAP (SREBP cleavage-activating protein), který funguje jako senzor na steroly (cholesterol).

V případě, kdy je dostatek cholesterolu, SCAP zůstává inaktivní vazbou s cholesterolem.

3. Proteolytická degradace HMG-CoA reduktázy

Pokud by nastala deplece cholesterolu, komplex SREBP-SCAP vycestuje na membránu Golgiho aparátu, kde proteázy S1P a S2P rozštěpí SREBP na protein, který nasedá na DNA sekvenci SRE a aktivuje transkripci HMG-CoA reduktázy.



Místa regulace pomocí SREBP

Odkazy

Související články

- Cholesterol
- Transkripce

Použitá literatura

- VOET, Donald a Judith G VOET. *Biochemistry*. 4. vydání. Hoboken : Wiley, c2011. ISBN 978-0470570951.
- CHATTERJEA, M. N a Rana SHINDE. *Textbook of medical biochemistry*. 8. vydání. New Delhi : Jaypee, c2012. ISBN 978-9350254844.

- LEDVINA, Miroslav a Alena STOKLASOVÁ. *Biochemie pro studující medicíny. II. díl, (kapitola 14-23)*. 2. vydání. Praha : Karolinum, 2009. ISBN 978-80-246-1414-4.
- DEBOSE-BOYD, Ussell A. *The HMG CoA reductase sterol-sensing reaction* [online]. [cit. 2014-10-20]. <<http://www.nature.com/cr/journal/v18/n6/full/cr200861a.html>>.