

ABSTRAKT

Cílem této bakalářské práce je shrnout současné poznatky o metabolismu cholesterolu a jeho regulaci v játrech.

První část popisuje transport cholesterolu mezi tkáněmi, který je zajišťován lipoproteiny.

Druhá část práce se zabývá popisem metabolických drah podílejících se na přeměnách cholesterolu – jak buňky získávají a metabolizují cholesterol. Téměř všechny buňky mohou cholesterol syntetizovat a zároveň jej přijímat z cirkulace. Nadbytečného cholesterolu se buňky zbavují několika mechanismy – přeměňují jej na cholesterylestery, které mohou být uskladněny v tukových kapénkách, konvertují jej na oxysteroly, které snáze unikají z buňky, anebo jej exportují prostřednictvím ATP-vazebných (ABC) přenašečů. Specializované tkáně (nadledviny, gonády) přeměňují cholesterol na steroidní hormony. Pouze játra dokážou cholesterol odstranit z těla ve fyziologicky významném množství – secernují ho do žluči buď přímo nebo po přeměně na žlučové kyseliny.

Třetí část této bakalářské práce se detailně zabývá regulací metabolismu cholesterolu v hepatocytu. Klíčovou roli zde hrají tři transkripční faktory – protein vázající steroly regulovaný element (SREBP), jaterní X receptor (LXR) a farnesoidní X receptor (FXR). Jejich aktivita je závislá na koncentraci buněčného cholesterolu, případně jeho metabolitů – oxysterolů, žlučových kyselin. SREBP v neaktivním stavu setrvává v endoplazmatickém retikulu, uvolňuje se v odpověď na pokles koncentrace buněčného cholesterolu a poté reguluje transkripci genů kódujících lipoproteinové receptory a enzymy biosyntézy cholesterolu. Ligandy LXR jsou oxysteroly, které vznikají v mitochondriích, má-li buňka cholesterolu nadbytek. LXR stimuluje expresi genů ovlivňujících export cholesterolu z buňky (ABC přenašeče). Na vzestup koncentrace žlučových kyselin v hepatocytu reagují FXR zpětnovazebnou inhibicí jejich syntézy, a tak rovněž ovlivňují metabolickou přeměnu cholesterolu.

Klíčová slova:

Cholesterol, hepatocyt, aktivní cholesterol, oxysterol, žlučové kyseliny, SREBP, LXR, FXR