

ABSTRAKT

Cílem této bakalářské práce je charakterizovat mechanismy, které se podílejí na regulaci aktivity cholesterol-7 α -hydroxylázy (CYP7A1) – klíčového enzymu klasické dráhy biosyntézy žlučových kyselin.

V úvodu práce je podrobněji popsána funkce a metabolismus cholesterolu a žlučových kyselin (BA). Cholesterol je substrátem pro CYP7A1 a žlučové kyseliny jsou produktem reakce katalyzované tímto enzymem. Biosyntéza BA představuje hlavní cestu odstraňování cholesterolu z těla.

Hlavní část práce se zabývá zpětnovazebnou inhibicí CYP7A1 žlučovými kyselinami a popisuje jednotlivé regulační dráhy, které jí uskutečňují. Pro expresi *CYP7A1* jsou esenciální elementy odpovídající na žlučové kyseliny (BARE) v promotoru tohoto genu. Centrální úlohu zde hraje farnesoidní X receptor aktivovaný žlučovými kyselinami, který v játrech indukuje expresi proteinu označovaného jako malý heterodimerní partner (SHP). SHP následně reaguje s transkripčními aktivátory v BARE a dochází k inhibici transkripce *CYP7A1*. V tenkém střevě FXR indukuje fibroblastový růstový faktor 19 (FGF19), který aktivuje dráhy vedoucí k inhibici transkripce *CYP7A1* v játrech. V regulaci aktivity CYP7A1 se uplatňují i mechanismy na aktivaci FXR nezávislé - regulační úlohu mají v těchto procesech hormony (inzulín, glukagon), glukóza, aktivace prozánětlivých cytokinů a jiných jaderných receptorů (pregnanový X receptor a receptor pro vitamin D), které se podílejí na ochraně jater před toxickými vlastnostmi žlučových kyselin.

Aktivita CYP7A1 hraje roli v udržování cholesterolémie. U myši a potkana je exprese *CYP7A1* indukována intermediárními produkty metabolismu cholesterolu (oxysteroly) prostřednictvím jaterního X receptoru (LXR α) a nadbytečný cholesterol je metabolizován na BA. U člověka se tato metabolická dráha neuplatňuje, byl však identifikován promotorový polymorfismus, který ovlivňuje odpověď cholesterolémie na příjem cholesterolu v dietě.

Klíčová slova:

Cholesterol-7 α -hydroxyláza, játra, cholesterol, žlučové kyseliny, jaderné receptory, farnesoidní X receptor, jaterní X receptor, cytokiny, polymorfismus