

## A koleszterin-anyagcsere szabályozása

(Csala Miklós)

A koleszterin fontos építőeleme az emberi sejteknek, fontos szerepe van a biológiai membránok fluiditásának szabályozásában. E mellett hormonok és epesavak szintézisének kiinduló molekulája. Anyagcseréjének különlegessége és egyben veszélye abban rejlik, hogy a humán sejtek termelhetnek koleszterint, de nem tudják azt lebontani: vagyis a koleszterin tipikus endobiotikum (ld. biotranszformáció előadások).

A szervezet tehát képes a szükséges mennyiségű koleszterin endogén előállítására (nem esszenciális tápanyagról van szó), mégis jelentős mennyiségű koleszterint juttatunk a szervezetünkbe a táplálékkal, ami a túlkínálat veszélyét hordozza. Ugyanakkor a humán sejtek nem képesek a koleszterin lebontására, így a szervezet a feleslegtől csak biotranszformációs mechanizmusokkal – lényegében méregtelenítés útján tud megszabadulni. Az epesavak kialakulása tekinthető az emésztés számára valóban fontos detergens vegyületek bioszintézisének, más szempontból azonban nem más, mint a felhalmozódva mérgező koleszterin kiürítésének egyetlen (viszonylag) hatékony módja. Jól működő szabályozás esetén a szervezet nem tartalmaz(na) a kellenél több koleszterint, mert az endogén szintézis és az epesavtermelés sebessége igazodik a bevitelhez. Az érlelmeszesedés, illetve azzal összefüggő szív-érrendsszeri betegségek statisztikája azonban azt jelzi, hogy a szabályozás nem tökéletes. Sejthető, hogy a hiba oka a táplálék rossz összetételében keresendő, hiszen ezen a téren olyan mértékű változások történtek és történnek evolúciós szempontból igen rövid időn belül, amelyekhez a szabályozás (még) nem alkalmazkodhatott. Sok adat utal arra, hogy a táplálék koleszterintartalma mellett az elfogyasztott szénhidrátok, illetve zsírsavak mennyisége és minősége (pl. mono-, di-, oligo-, poliszaharidok, fruktóz; illetve telített, egyszeresen vagy többszörösen telítetlen zsírsavak) fontos a koleszterin-anyagcsere és annak zavarai szempontjából, de feltételezhető, hogy adalékanyagoknak vagy az ételek elkészítésekor keletkező vegyületeknek is jelentős szerepe lehet a szabályozás felborulásában. Az orvosi biokémia, molekuláris és sejtbiológia tantárgy keretében szeretnénk a koleszterin-anyagcsere fiziológiás szabályozásáról naprakész ismereteket nyújtani, hogy az ezzel kapcsolatos orvosi problémák megelőzéséhez és kezeléséhez megfelelő elméleti alapot nyújtsunk.

A szervezet összes sejtje közül a bélhámsejtek és a májsejtek koleszterin-anyagcseréje (valójában teljes lipidanyagcseréje) különleges, és jellegzetes módon eltér a többi sejtétől. Ismeretes, hogy a bélbe jutó, illetve ott észterreiből keletkező nagy mennyiségű koleszterint a bélhámsejtek felveszik, majd azt – jelentős részben ismét koleszteril-észterekké átalakítva – nascens kilomikron formájában szecernálják az extracelluláris térbe. Innen a nyirokkeringés juttatja az exogén lipideket a vérbe, amelyek a májat mint első állomást kikerülve jutnak a test minden részéhez. Ennek ellenére a kilomikronba csomagolt koleszterint mégis a májsejtek veszik fel, mert a hosszas utazás és átalakulás során az exogén koleszterin a kilomikron maradványban marad, és ezt a lipoproteint a májsejtek veszik fel maradványreceptor (ApoE-receptor) segítségével.

A koleszterin-anyagcsere központja a máj. Amellett, hogy a májsejtek veszik fel a táplálékból származó exogén koleszterint, a májsejtekben zajlik a szervezet összes endogén koleszterinszintézisének nagyjából 50%-a, a májsejtek szecernálnak koleszterint VLDL formájában a vérbe, a májsejtek veszik vissza a többi sejt által fel nem vett koleszterint (IDL és LDL), a májsejtekbe jut a többi sejt által fölöslegesnek ítélt koleszterin (HDL), a májsejtek alakítják a koleszterint epesavakká, és a májsejtek ürítik a koleszterint és az epesavakat az epébe.

*A májsejtek koleszterinfelvételének formái és módjai:*

<b>Szállító lipoprotein</b>	<b>A felvételben résztvevő membránfehérje</b>	<b>A koleszterinfelvétel módja</b>
kilomikron maradvány	ApoE-receptor	endocitózis
IDL (VLDL maradvány)	ApoE-receptor	endocitózis
LDL	ApoB100-receptor	endocitózis
HDL <sub>2</sub>	SR-B1 „scavenger” receptor és májlipáz (HL)	részben endocitózis, részben membránon keresztüli koleszterintranszport a lipoprotein bekebelezése nélkül

A fentiek alapján a májsejtek koleszterintartalmának szabályozása az egész szervezet koleszterintartalmának szabályozását jelenti. Ez a koleszterinfelvétel, a koleszterinszintézis, az epesavsintézis és a koleszterinleadás kontrollja révén valósul meg.

A bélhámsejtek és májsejtek kivételével minden sejtről elmondható, hogy fiziológias körülmények között koleszterinfelvételük az LDL felvételére korlátozódik, felesleges koleszterinjüktől pedig csak úgy tudnak megszabadulni, ha azt átadják a HDL-nek. Ezért ezekben a sejtekben a koleszterintartalom szabályozása a szintézis sebességének, illetve a sejtfelszínen megjelenő LDL-receptor és a HDL-nek koleszterint átadó ABCA1 és ABCG1/5/8 transzporterek mennyiségének kontrollját jelenti.

*A koleszterintartalom szabályozásának lehetséges pontjai:*

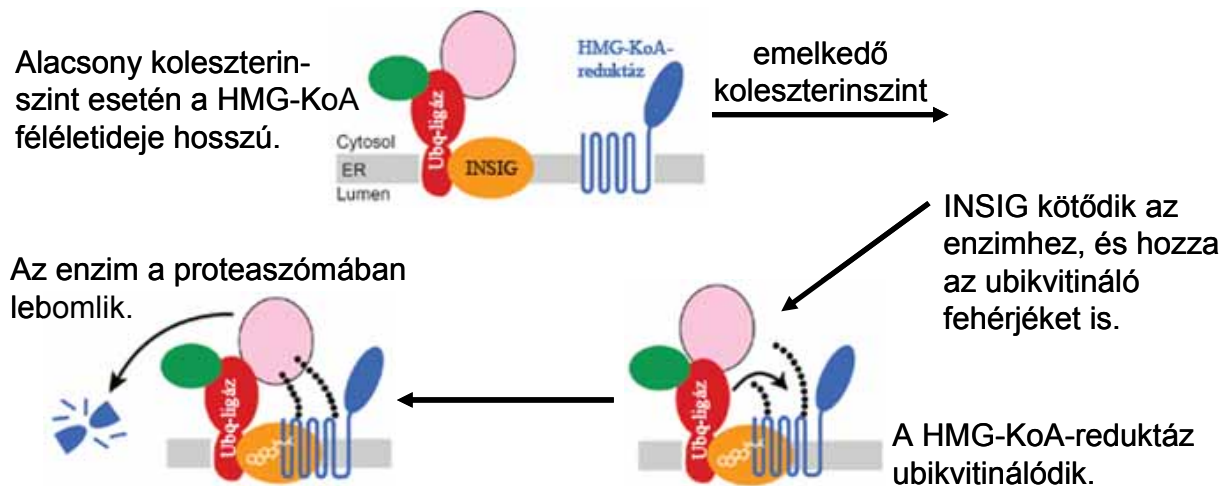
<b>Szabályozott folyamat</b>	<b>Szabályozási pont</b>	<b>Milyen sejtekben?</b>
koleszterinszintézis	HMG-KoA-reduktáz (mennyiség és aktivitás)	minden sejtben
LDL-felvétel	sejtfelszíni ApoB100-receptor mennyisége	minden sejtben
koleszterinleadás HDL-nek	ABCA1 és ABCG1/5/8 pumpák mennyisége	minden sejtben
koleszterin kipumpálása az epébe	ABCA1 és ABCG1/5/8 pumpák mennyisége	májsejtben
epesavsintézis	7- $\alpha$ -hidroxiláz (CYP7A1) mennyisége	májsejtben
epesavak kipumpálása az epébe	„bile salt export pump” (BSEP) mennyisége	májsejtben

A táblázat is mutatja, hogy a koleszterin-anyagcsere szabályozása elsősorban a résztvevő fehérjék mennyiségének (expressziójának) hosszú távú, és kevésbé a meglévő fehérjék aktivitásának rövid távú kontrollján keresztül valósul meg. Ezért a HMG-KoA-reduktáz régóta ismert allosztérikus és foszforilációs/defoszforilációs szabályozása (megtalálható a tankönyvben és az előadásábrákon) másodlagosnak tekinthető, és sokkal fontosabb, hogy az enzimet kódoló gén kifejeződése milyen fokú, és hogy az enzimfehérje

milyen gyorsan bomlik le. A koleszterinszármazékok nem csak gátolják a HMG-KoA-reduktázt, hanem serkentik az enzimfehérje ubikvitinációját és lebontását, valamint csökkentik a gén expresszióját is.

### A HMG-KoA-reduktáz lebontásának / féléletidejének szabályozása

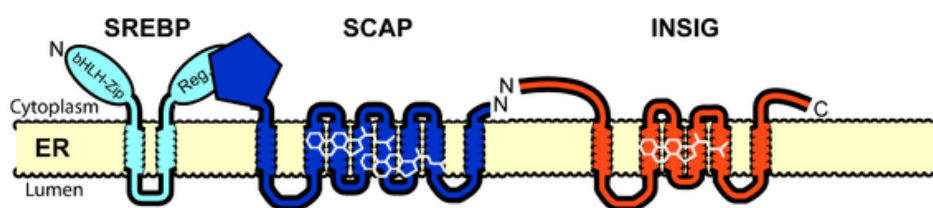
A HMG-KoA-reduktáz az endoplazmás retikulum membránjában helyezkedik el. Találhatók itt különböző INSIG („insulin induced gene”) nevű membránfehérjék is, amelyek magas koleszterinszint esetén átmenetileg kötődnek a membrán bizonyos fehérjeihez, köztük a HMG-KoA-reduktázhoz és a (később tárgyalandó) SCAP-hez. Az INSIG HMG-KoA-reduktázhoz kötődő típusa olyan fehérjékkel alkot komplexet, amelyek ubikvitinációt (Ubq-ligáz) és az ubikvitinált fehérje extrakcióját végzik. Így tehát magas koleszterinszint esetén az INSIG és a hozzá kapcsolódó fehérjék a HMG-KoA-reduktáz citoplazmában történő gyors proteasomális lebontását eredményezik. Ilyenkor tehát a sejt (pl. májsejt) koleszterinszintetizáló kapacitása csökken.



### Az SREBP transzkripciós faktor szerepe a koleszterin-anyagcsere szabályozásában

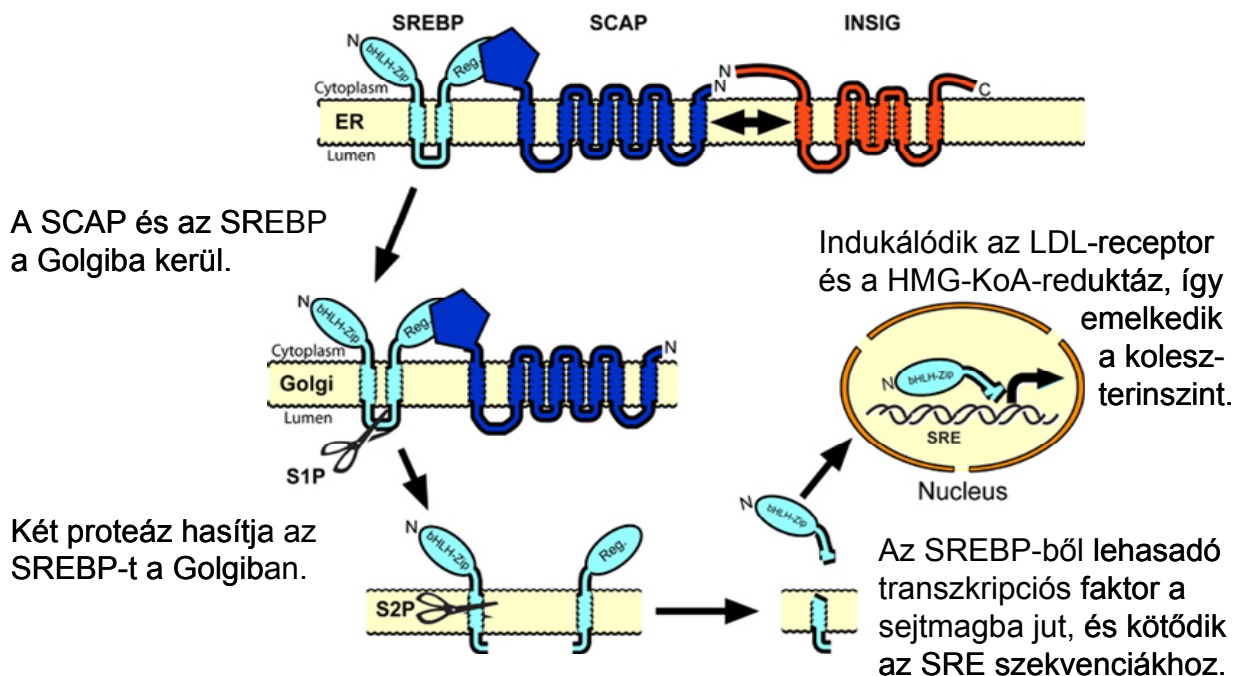
A „sterol response element binding protein” (SREBP) szintén az endoplazmás retikulum membránfehérjeje, melynek citoplazma felőli doménje – ha lehasad – transzkripciós faktorként (bHLH-Zip) működik, és olyan gének expresszióját fokozza, melyek növelik a sejt koleszterin-tartalmát. A lehasadt és sejtmagba jutó SREBP indukálja az LDL-receptor és a

koleszterinszintézis enzimeinek (pl. HMG-KoA-reduktáz) termelését. Az SREBP az „SREBP cleavage activating protein”-hez (SCAP) kötődik az endoplazmás retikulum membránjában, és vezikuláris transzporttal együtt eljuthatnak a Golgiba, ahol a SCAP – nevének megfelelően – elősegíti az SREBP proteázok általi hasítását. Ez azonban csak alacsony koleszterinszintek esetén történik meg, mert egyébként egy INSIG fehérje kötődik a SCAP-hoz, és – mivel ő sosem hagyja el az endoplazmás retikulumot – megakadályozza a SCAP és a SREBP Golgiba jutását. Az SREBP tehát a koleszterinszintnek megfelelően szabályozza az LDL-receptor és a HMG-KoA-reduktáz mennyiségét.



Magas koleszterinszint esetén az ER membránjában

Alacsony koleszterinszint esetén az INSIG elereszti a SCAP-et.



## Az LXR és FXR transzkripciós faktorok szerepe a koleszterin-anyagcsere szabályozásában

Magas koleszterinszintek esetén megemelkedik a sejtekben a koleszterin oxidált származékainak szintje is. Ezek az oxiszteroidok kötődnek a „liver X receptor”-hoz (LXR), amely így aktiválódva sejtmagba jut, heterodimert képez az RXR-rel, és indukálja a 7- $\alpha$ -hidroxilázt (epesav-szintézis), a koleszterin pumpákat (koleszterin kipumpálása epébe [májsejtből] vagy a HDL-be [egyéb sejtekből]) és a CETP-t („cholesterylester transfer protein”), mely a HDL és VLDL/LDL közti lipidkicserélődést mediálja a plazmában. Így az LXR a májban a koleszterinszintnek megfelelően szabályozza a 7- $\alpha$ -hidroxiláz, a koleszterin pumpák (ABCA1, G1/5/8) és a CETP mennyiségét. Magas koleszterinszint növeli az epesavszintézis és a koleszterin kipumpálásának kapacitását. Az LXR más sejtekben is működik, de ezekben csak az ABCA1, G1/5/8 transzporterek mennyiségét, és ezáltal a koleszterin HDL-nek való leadását tudja fokozni, amely azonban fontos szerepet játszik a koleszterinfelhalmozódás megelőzésében.

A májsejtben termelődő epesavak kötődnek a „farnesoid X receptor”-hoz (FXR), amely így aktiválódva a sejtmagba jut, heterodimert képez az RXR-rel, és indukálja az epesav pumpákat (pl. BSEP), azaz fokozza az epesavak kipumpálását a májsejtből az epébe. Emellett indukálja a „small heterodimer partner” (SHP) fehérjét, amely inaktív heterodimert képez az LXR-rel, így csökkenti a 7- $\alpha$ -hidroxiláz expresszióját, vagyis lassítja az epesavszintézist.

