胆固醇合成通路 3D · 使用说明书

Cholesterol Biosynthesis —— 5 节点主链 / 约 30 步 / 20 个酶，含多场景终点回溯与非甾醇支路

适用对象：生物化学 · 脂代谢稳态 · 药理学教学　对应网页：cholesterol_3d.html　编制：于杨课题组 · 2026-09-26

1. 这个页面在讲什么

从乙酰-CoA 出发，经 **HMGCR** 与 **SQLE** 两个限速酶抵达胆固醇 —— 这是甲羟戊酸途径。页面上只画 **5 个锚节点 / 6 个代谢物槽**，每个节点后面折叠着若干步。核心设计是一句话：**每阻断一个酶，代谢终点就后退一步**——断点在哪里，当前状态的终点就在哪里。

除主链外，页面还把 FPP 之后分出的**非甾醇支路**（辅酶 Q10 / 多萜醇 / 血红素 a / 蛋白异戊二烯化）单列一支，用来说明"掐断胆固醇合成"时哪些下游一并受影响、哪些照常。

2. 界面导览

区域	能做什么
顶栏「场景」	四个基线状态：基础合成态 / 胆固醇充足 / 他汀治疗 / SLOS
顶栏「干预模拟」	五个开关，可**叠加**（本页刻意不设互斥）
3D 画布	拖拽旋转、滚轮缩放；蛋白节点为 AlphaFold 真实结构
蛋白节点	点开看 EC 号、UniProt 号、催化反应、调控要点与**被折叠的步骤**
「+n 步」芯片	两锚点之间被压缩的酶聚成芯片，点开见该区间全部酶（EC / UniProt / 反应式 / 疾病）
代谢物标签	点开看 PubChem 结构式与说明
左栏五页签	通路状态 / 全途径 20 酶 / 酶与限速 / 分支与意义 / 文献
右下角	昼夜模式切换、二维码、本说明书 PDF 下载

3. 四个场景：断点与终点

场景	分子机制一句话	终点
基础合成态（对照）	ER 甾醇偏低 → SCAP 暴露 MELADL → COPII 携 SREBP2 赴 Golgi → S1P/S2P 切出 nSREBP2 入核	胆固醇
胆固醇充足（反馈关闭）	甾醇结合 SCAP 并招募 INSIG → SREBP2 滞留 ER；同时 INSIG 促 HMGCR 经 gp78/TRC8 降解、SQLE 经 MARCH6 降解	HMG-CoA（合成基本停摆）
他汀治疗中	竞争性抑制 HMGCR 的 HMG-CoA 结合位点	HMG-CoA
SLOS（DHCR7 缺陷）	7-脱氢胆固醇还原酶缺陷 → 7-DHC 蓄积、胆固醇不足	7-脱氢胆固醇

> **讲课时值得点出：**两个限速酶一个走 **INSIG**、一个走 **MARCH6** —— 机器不同、目的一致。这是教科书很少强调、但页面明确画出的一层。

4. 五个干预开关

干预	靶点	机制	教学用法
他汀类	HMGCR	竞争性抑制 HMG-CoA 结合位点	基石用药；疗效受"HMGCR 蛋白代偿性升高"限制
禁食 / AMPK 激活	HMGCR	磷酸化 Ser872（人）/ Ser871（啮齿）使酶失活	**同一断点、两种机制**——关活性而非拆蛋白
25-羟胆固醇负荷	HMGCR + SQLE	同时促两个限速酶降解	演示生理性负反馈的双重作用
选择性降解 SQLE	SQLE	单独拆除第二个限速酶	与他汀对照：断点位置不同
外源补入甲羟戊酸	绕过 HMGCR	下游直接供料，断点后移	与他汀叠加即标准 **rescue 实验**

5. 主链压缩与「+n 步」芯片

内容主源是 Luo J, Yang H, Song BL 的综述 *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020（PMID 31848472），其 Fig.1 只画出 6 个代谢物，而实际途径约 **30 个酶促反应 / 20 个酶**。本页照这 6 个槽位布局，被折叠的中间步骤（MVK / PMVK / MVD / FDFT1 / LSS / CYP51A1 / EBP / DHCR24 等）在画布上聚成若干枚「+n 步」芯片，点开可见该区间全部酶。

> **这是本页对"压缩"这件事的补偿：**不假装主链只有 5 步，而是把省略的部分显式地、可点开地保留下来。

6. 左栏五个页签

- **通路状态**：当前场景/干预下，通路通断、终点产物与缺失蛋白。
- **全途径 20 酶**：最上方是「配平总账」——**18 乙酰-CoA : 1 胆固醇**、ATP 18、O_2 11、离去 9 个碳，每条挂 Rhea 编号可点回去复核；下方是逐步反应式。
- **酶与限速**：HMGCR / SQLE 的调控层（转录、降解、磷酸化）。
- **分支与意义**：Kandutsch–Russell 与 Bloch 两条末端路线的完整对照表。
- **文献**：37 条，PMID 经 PubMed E-utilities 实查核对。

7. 数据来源

- **内容主源**：Luo J, Yang H, Song BL. *Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis*. Nat Rev Mol Cell Biol. 2020;21(4):225-245（**PMID 31848472**）。
- **蛋白结构**：AlphaFold DB v6 模型，人源 UniProt 条目 —— HMGCS1 Q01581 / HMGCR P04035 / FDPS P14324 / SQLE Q14534 / DHCR7 Q9UBM7，逐节点标注。
- **化学结构式**：PubChem PUG REST 按名称检索获取，分子式与分子量由 API 返回。
- **反应配平**：Rhea 数据库（经 UniProt 交叉引用读取），每条恨应式旁挂 Rhea 编号。
- **文献**：37 条，标题照原文录入。

8. 诚实标注（哪里做了简化）

- **主链被压缩了**：综述未逐一给出中间酶名，由 KEGG / UniProt 补充，并在节点弹窗注明"折叠了哪几步"。
- **主链不拆末端两条支路**：Kandutsch–Russell 与 Bloch 两条路线由原始文献补充，主链仍按单线画，完整对照在「分支与意义」页签。
- **跨膜区是预测**：HMGCR、SQLE、DHCR7 均为膜蛋白，AlphaFold 对跨膜区置信度低于可溶性域，弹窗中标为"膜蛋白 · 跨膜区为预测"。
- **MSMO1 与 SC5D 两步**在 Rhea 原文里的电子供体是还原型细胞色素 b5，而非 NADPH。
- **非甾醇支路列的是代表酶**：泛醌环修饰的 COQ4 / COQ8A / COQ8B 等辅助蛋白、多萜醇下游 ALG 系列糖基转移酶未逐一列出。

9. 五分钟课堂脚本

1. 默认「基础合成态」：讲 SREBP2 的 ER→Golgi 转运与两个限速酶同时稳定存在。
2. 切「胆固醇充足」：**终点退到 HMG-CoA**，讲 INSIG 双重降解（HMGCR 走 gp78、SQLE 走 MARCH6）。
3. 切「他汀治疗」再叠加「外源甲羟戊酸」：**现场演示 rescue**，说明断点与供料的相对位置。
4. 切「SLOS」：终点退到 7-DHC，联系发育异常表型。

5. 点开一枚「+n 步」芯片：强调"看见的是压缩视图，不是全部"。

10. 参考文献

页面「文献」页签共 **37 条**，正文中的 [n] 与之对应，PMID 均经 PubMed 实查。主源为 PMID 31848472（Nat Rev Mol Cell Biol 2020）。

本页面为于杨课题组制作，仅供学习交流使用；如有建议或疑问，请在公众号「于杨课题组」留言。

本页面为于杨课题组制作 · 鲁ICP备2026049310号 | 鲁公网安备37010402441672号

说明书版本 v1.0 · 对应网页 cholesterol_3d.html · 编制日期 2026-09-26