

ОБЗОРЫ

DOI 10.15372/ATER20200306

РЕЦЕПТОРЫ И БЕЛКИ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ ЛИПОПРОТЕИНЫ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ

Л.М. Поляков, Р.А. Князев, Н.В. Трифонова, М.В. Котова, Е.И. Соловьёва, А.В. Рябченко

*ФГБНУ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины, НИИ биохимии
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Интерес к изучению липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) связан с их функциональной активностью, которая, в первую очередь, определяет антиатерогенные свойства этих частиц. Основная биологическая роль ЛПВП заключается в «обратном» транспорте холестерина из периферических тканей в печень, однако этим не ограничивается механизм антиатерогенного действия ЛПВП, он определяется многими другими факторами, каждый из которых имеет значение не только в контексте защиты организма от атеросклероза, но и в протективной роли ЛПВП в более широком аспекте. Оказалось, что ЛПВП оказывают важное противовоспалительное действие, обладают антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами, регулируют сосудистый тонус и антикоагулянтную активность, действуют как антимикробные и противовирусные агенты. Согласно современным представлениям, в связи с развитием протеомики появились данные, указывающие на участие в этих процессах белковых компонентов плазматической мембраны клеток и встроенных в нее специфических белков-рецепторов. Цель настоящего обзора – обобщить имеющуюся совокупность знаний о событиях и молекулах, связанных с регуляцией метаболизма ЛПВП при участии «рецептора-мусорщика» (SR-BI), АТФ-связанных кассетных транспортеров ABCA1 и ABCG1, экто-F1-АТФазы, рецепторов кубилин и мегалин.

Ключевые слова: липопротеины высокой плотности, скэвенджер-рецептор SR-BI, кассетный транспортер ABC, экто-F1-АТФаза, кубилин-мегалиновый рецептор.

Интенсивное изучение ЛПВП связано с функциональной активностью этих частиц, которая обуславливает их антиатерогенные свойства. Основная биологическая роль ЛПВП состоит в так называемом обратном транспорте холестерина (ХС) (reverse cholesterol transport) из периферических тканей в печень – в противоположность его транспорту из печени к периферическим клеткам. В последние годы в связи с развитием протеомики понимание механизмов переноса ХС из клеточных мембран к ЛПВП

значительно расширилось. Выявлены новые, ранее неизвестные мембранные белки, связанные с регуляцией метаболизма липопротеинов, а также со способностью клеток отдавать мембранный ХС частицам ЛПВП. Кроме того, показано, что ЛПВП оказывают важное противовоспалительное действие, обладают антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами, регулируют сосудистый тонус и антикоагулянтную активность, действуют как антимикробные и противовирусные агенты.

Поляков Лев Михайлович – д-р мед. наук, проф., руководитель лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: plm@niibch.ru

Князев Роман Александрович – канд. биол. наук, в.н.с. лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: knjazev_roman@mail.ru

Трифорова Наталия Викторовна – м.н.с. лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: nataliya-tverdohleb@yandex.ru

Котова Мария Владимировна – м.н.с. лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: zerokiri@mail.ru

Соловьёва Елена Игоревна – м.н.с. лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: klena01@gmail.com

Рябченко Александр Владимирович – канд. биол. наук, в.н.с. лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: borrelia@mail.ru

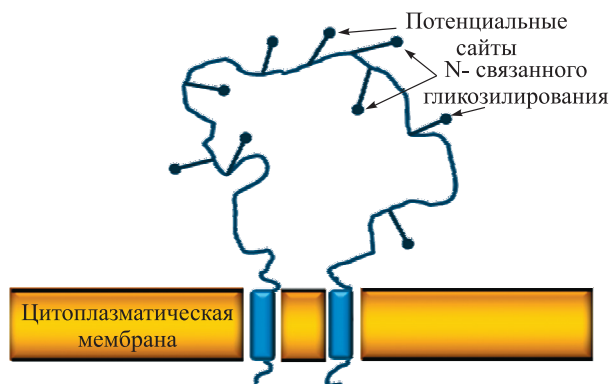


Рис. 1. Структура SR-BI рецептора [9]

Мультифункциональные свойства ЛПВП во многом зависят от ферментов, которые влияют на структуру и состав частиц, а также от клеточных рецепторов и мембранных микродоменов, способных взаимодействовать с ЛПВП-частицами [1]. Ключевую роль в метаболических превращениях ЛПВП, в транспорте ХС в составе ЛПВП играют «скэвенджер»-рецептор класса VI (SR-BI), АТФ-связанные кассетные транспортеры ABC, преимущественно ABCA1 и ABCG1, субъединицы экто-F1-АТФазы (ecto-F1-АТФазы) и cubilin (кубилин)-megalin (мегалин)-рецептор [2, 3].

«СКЭВЕНДЖЕР»-РЕЦЕПТОР КЛАССА VI ТИПА I (SR-BI)

В отличие от хорошо охарактеризованных В/Е-рецепторов для липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), обнаруженных в начале 1970-х годов, рецепторы ЛПВП оставались неизвестными до середины 90-х. Мембранный белок, обеспечивающий такое взаимодействие, был выделен S. Acton et al. [4] из гепатоцитов, клонирован и описан как «скэвенджер»-рецептор класса VI тип I. Авторы показали его сходство с рецептором CD36, выделенным из клеток яичников китайского хомячка и взаимодействующим с ацетилированными ЛПНП. В частности, иммунологическими методами обнаружено сходство связывающих доменов. Сравнительный анализ SR-BI и «скэвенджер»-рецепторов класса A выявил отличия в специфичности связывания лигандов разной природы. Кроме того, рецепторы класса A, как оказалось, были способны связывать большее число полианионных лигандов [5].

SR-BI принадлежит к суперсемейству CD36-рецепторов, состоит из 509 аминокислотных остатков, его молекулярная масса составляет 82 кДа [6, 7]. Ген *SCARB1*, кодирующий SR-BI, локализован на 12-й хромосоме. SR-BI является трансмембранным белком, включающим большую внеклеточную петлю (403 аминокислотных

остатка), при этом оба его терминальных домена (28 и 25 остатков) погружены в цитоплазму клетки и имеют короткие расширения в цитоплазме (8 N-концевых и 45 С-концевых остатков) (рис. 1) [8, 9]. Дегликозилирование белка приводит к снижению молекулярной массы до 54 кДа. Кроме того, SR-BI имеет ацилированные участки. Аминокислотный анализ показал, что С-терминальный домен погружен в цитоплазму клетки в области 465–509 аминокислотных остатков, а трансмембранная часть включает аминокислотные остатки 444–464. SR-BI локализуется в кавеолах плазматических мембран, с которыми непосредственно связано его функционирование [9]. Для эффективной работы рецептора важна как внеклеточная его область, так и цитоплазматический домен [10].

При изучении роли SR-BI в метаболизме липидов сначала была выявлена его способность избирательно извлекать из ЛПВП₂ эфиры ХС (ЭХС) в печени и стероидогенных тканях. Позже этот рецептор обнаружили в макрофагах, появились данные о его способности стимулировать также и отток свободного ХС из клеток. SR-BI может образовывать димеры и мультимеры. В отличие от ABC-транспортеров и других «скэвенджер»-рецепторов, интернализирующихся после связывания с лигандами, SR-BI связывается с ЛПВП обратимо и, таким образом, способствует АТФ-независимому двунаправленному потоку ХС между клеточными мембранами и ЛПВП в соответствии с градиентом концентрации. Причем частицы ЛПВП₂, которые взаимодействуют с SR-BI, обычно крупнее и содержат больше липидов по сравнению с ЛПВП₃, которые предпочтительно взаимодействуют с ABCA1 и ABCG1 [11]. Кроме того, установлена положительная зависимость между скоростью утилизации ЭХС и размерами частиц ЛПВП. Выход ХС коррелировал с концентрацией фосфолипидов в ЛПВП, и поэтому из двух их подфракций лучшими акцепторами оказывались ЛПВП₂, в силу большего содержания в них фосфолипидов, хотя следует отметить, что из-за концентрационного преобладания фракций ЛПВП₃ их суммарный вклад в выведение клеточного ХС оказывается выше [12].

Следует заметить, что конформационное состояние апо А-I на поверхности ЛПВП имеет важное значение для эффективного переноса ЭХС в клетку, опосредованного SR-BI [13]. Присутствие апо А-II улучшает способность апо А-I-содержащих ЛПВП повторно связываться с частицами ЛПВП после взаимодействия с SR-BI. В результате катаболизм таких частиц запаздывает по сравнению с теми, которые содержат только апо А-I [14].

SR-BI служит посредником селективного поглощения клетками ЭХС, триглицеридов, фосфолипидов и витамина Е, входящих в состав ЛПВП. Рецептор формирует гидрофобный канал через плазматическую мембрану, по которому осуществляется двунаправленное движение ЭХС. Во время этого перемещения частицы ЛПВП теряют ЭХС без одновременной интернализации и деградации всей частицы. Гидрофобность N-концевой внеклеточной области рецептора имеет решающее значение для этого процесса [5].

Селективное поглощение ЭХС из ЛПВП в печени и стероидогенных тканях является основной функцией SR-BI. Показано, что печень — это орган с самым высоким уровнем селективного поглощения ХС ЛПВП в организме. Экспрессия SR-BI в гепатоцитах имеет решающее значение при контроле уровня ХС в плазме. Также высоко его содержание в стероидогенных тканях, что указывает на важную роль в поглощении ЭХС для синтеза гормонов. Кроме того, SR-BI обнаружен на макрофагах, моноцитах, дендритных клетках, апикальной поверхности абсорбирующих клеток в проксимальных отделах тонкой кишки, молочных железах беременных грызунов, в головном мозге мышей [15]. SR-BI содержится в печени животных, не принадлежащих к млекопитающим: черепах, акул, кур, лягушек и морских коньков [16]. При этом в разных типах клеток скорость оттока ХС, осуществляемого ЛПВП, коррелирует с уровнем экспрессии SR-BI [17]. Интересно, что SR-BI, идентифицированный у грызунов, является гомологом человеческого CLA-1, также известно как hSR-BI [18].

У мышей дефицит SR-BI приводит к значительному снижению запасов ЭХС в стероидогенных тканях и уменьшению секреции билиарного ХС приблизительно на 50 %, при этом двукратно повышается уровень ХС в плазме. Делеция гена SR-BI у мышей сопровождается увеличением содержания ХС в ЛПВП, а также способствует развитию бесплодия у самок, но не у самцов [19].

SR-BI контролирует концентрацию и состав ЛПВП плазмы, препятствует накоплению липидов в стенке сосудов в различных моделях атеросклероза [20]. Недавние исследования показали, что модуляторы внутриклеточных путей передачи сигнала (например, протеинкиназа С) могут влиять на активность поглощения липидов SR-BI без сопутствующих изменений относительно содержания белка в культивируемых клетках печени. К тому же различные химические соединения могут негативно влиять на поглощение липидов, индуцированное SR-BI, но при этом сохранять экспрессию SR-BI в культуре клеток и в естественных условиях [1].

У людей снижение экспрессии SR-BI приводит к увеличению ХС в плазме крови и нарушению синтеза стероидных гормонов [21]. Помимо участия в метаболизме ХС, SR-BI выполняют другие важные функции, участвуя в агрегации тромбоцитов, активации эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и апоптоза макрофагов [22, 23]. Кроме того, SR-BI является важным рецептором для проникновения вируса гепатита С в печень. Вирионы гепатита С могут первоначально взаимодействовать с SR-BI через соответствующие липопротеиновые частицы перед последующим прямым связыванием вирусных гликопротеинов с SR-BI [15].

Ключевую роль SR-BI в селективном поглощении ЭХС из ЛПВП в печени и стероидогенных тканях демонстрируют исследования на генетически модифицированных животных. Показано, что отсутствие рецептора у мышей, нокаутных по кодирующему его гену, приводит к снижению селективности поглощения ХС из ЛПВП на 80 % и является причиной развития атеросклероза [24, 25]. Мутация гена SR-BI у гетеро- и гомозиготных мышей приводила к повышению уровня ХС в плазме крови на 31 и 125 % соответственно. При этом содержание ХС в надпочечниках снижалось на 42 и 72 % соответственно. При сохранении нормального уровня апо А-I в плазме крови процесс образования частиц ЛПВП₂ был нарушен [26]. Удаление SR-BI у нокаутных по гену апо Е мышей приводило к развитию окклюзии коронарной артерии и спонтанному инфаркту миокарда [27].

Эндоцитоз ЛПВП происходит практически во всех клетках организма. Исключение представляют эритроциты, где обмен ХС с липопротеиновыми частицами считается пассивным процессом без участия рецепторов [1, 3]. Доказано, что SR-BI активно экспрессируется на опухолевых клетках, которым для роста и деления необходим ХС экзогенного происхождения [28].

В отличие от других «скэвенджер»-рецепторов, интернализирующихся после связывания с лигандом, SR-BI может связывать ЛПВП обратимо, без последующей локализации внутри клетки. Таким образом, опосредованный SR-BI путь поглощения ЛПВП позволяет избежать лизосомальной деградации частиц, большая часть которых подвергается ресекреции во внеклеточное пространство. В частности, нелизосомальный путь деградации ЛПВП был показан для клеток желтого тела яичников крыс [29] и синусоидальных клеток печени [30]. В клетках печени SR-BI инициировал селективный захват ЭХС из ЛПВП₂, причем значительно превышающий поглощение белкового компонента [4, 31]. Таким образом, липидный и белковый компонен-

ты ЛПВП при участии SR-BI могут интернализироваться независимо друг от друга.

На основании того, что SR-BI способен связываться не только с ЛПВП, но и с липопротеинами других классов, а также с анионными фосфолипидами, предположено, что важную роль в обеспечении связывания частицы с рецептором играют фосфолипиды [31]. Действительно, добавление в среду фосфолипидов увеличивало сродство ЛПВП к SR-BI, тем самым стимулируя предпочтительный выход ХС из клеток [32]. При этом фосфолипиды заметно повышали транспорт ХС из клеток с высоким уровнем экспрессии SR-BI, но не оказывали влияния на клетки с низким содержанием рецепторов. Экспорт ХС к фосфолипидным везикулам из пальмитоил-олеоил-фосфатидилхолина также коррелировал с уровнем SR-BI, что указывает на возможность взаимодействия с этим рецептором не только аполипопротеинов, но и фосфолипидов. В то же время в этих экспериментах отток ХС от бесклеточного искусственного донора не стимулировался при обогащении среды фосфолипидами, что указывает на ведущую роль SR-BI в стимуляции процесса акцепции ХС фосфолипидами. Выход ХС коррелировал с концентрацией фосфолипидов в ЛПВП, поэтому его лучшими акцепторами оказывались ЛПВП₂. Следует заметить, что все же из-за преобладания ЛПВП₃ их суммарный вклад в выведении клеточного ХС оказывается выше [32].

Показано участие SR-BI в транспорте фосфолипидов между липопротеинами. Так, у мышей, «нокаутных» по белку, переносящему фосфолипиды и ассоциированному с ЛПВП, роль переносчика частично компенсировал SR-BI, удаляя фосфолипиды и ХС из липопротеинов очень низкой плотности. При этом интенсивность реакций заметно снижалась в случае диеты с преобладанием насыщенных жирных кислот, что указывает на существенное значение «текучести» фосфолипидных областей мембраны для функционирования SR-BI [33].

У человека основным поставщиком ХС для синтеза стероидных гормонов являются ЛПНП при участии VLDL-рецепторов [34]. Показано, что у людей снижение экспрессии SR-BI приводит к увеличению содержания ХС в плазме крови и нарушению синтеза стероидных гормонов [21]. Функционирование SR-BI регулируется питательными и стероидными гормонами [35, 36]. Отмечена зависимость оказываемого гормонами эффекта от вида клеток-мишеней. В частности, выявлено, что экспрессия SR-BI в паренхимных клетках печени крыс снижается под влиянием этинилэстрадиола, а в клетках Купфера, наоборот, возрастает [37].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ SR-BI С АТФ-СВЯЗАННЫМИ КАССЕТНЫМИ ТРАНСПОРТЕРАМИ ABCA1 И ABCG1

Представляет интерес вопрос о функциональном взаимодействии ключевых рецепторов метаболизма ХС SR-BI и АТФ-связанных кассетных транспортеров ABCA1 и ABCG1. С одной стороны, увеличивается количество доказательств того, что рецепторы работают последовательно или в тандеме, синергетически увеличивая отток ХС к ЛПВП. Например, ABCA1 и ABCG1 могут функционировать вместе, осуществляя перенос ХС на ЛПВП, или последовательно, способствуя результирующему высвобождению ХС и генерируя ХС-обогащенные ЛПВП-частицы, образованные липид-обедненным апо А-I. ABCA1 и ABCG1 могут благотворно влиять на состояние плазматических мембран клеток через отток ХС с помощью SR-BI [38]. С другой стороны, исследования, проведенные на макрофагах различных линий, показали, что эти два механизма, обеспечивая транспорт ХС из клеток, вероятно, могут конкурировать между собой.

В частности, введение цАМФ в среду культивирования SR-BI-трансфицированных RAW-клеток снижало функциональную активность SR-BI. И даже сверхэкспрессия этого рецептора вследствие последующей обработки клеток ацетилированными ЛПНП не увеличивала оттока ХС. В то же время нейтрализация SR-BI антителами в другой серии экспериментов приводила к дозозависимому повышению цАМФ-опосредованного экспорта ХС с участием ABCA1 не только в SR-BI-трансфицированных, но и в контрольных клетках, что указывает на способность SR-BI ингибировать ABCA1-путь в макрофагах даже при низких уровнях экспрессии. Кроме того, трансфекция кДНК-ABCA1 в клетки линии 293 сопровождалась увеличением оттока ХС на свободный апо А-I в 2 раза. Однако котрансфекция кДНК обоих рецепторов блокировала это увеличение. Так был сделан вывод о том, что SR-BI подавляет ABCA1-опосредованный транспорт ХС из макрофагов [39]. Тем не менее в экспериментах *in vivo* с использованием нокаутных животных сделано заключение о преимущественной роли АТФ-связанных кассетных транспортеров (ABCA1 и ABCG1), но не SR-BI, в обеспечении оттока ХС из макрофагов на апо А-I [40].

Экспрессия, локализация и функции SR-BI зависят от связывания рецептора с адаптерным белком PDZK1 в печени. PDZK1, мембранно-ассоциированный белок с молекулярной массой 17 кДа, в большом количестве содержится в клетках различных типов, в том числе в опухолевых. PDZK1 содержит четыре домена PDZ, которые могут распознавать С-концевую область

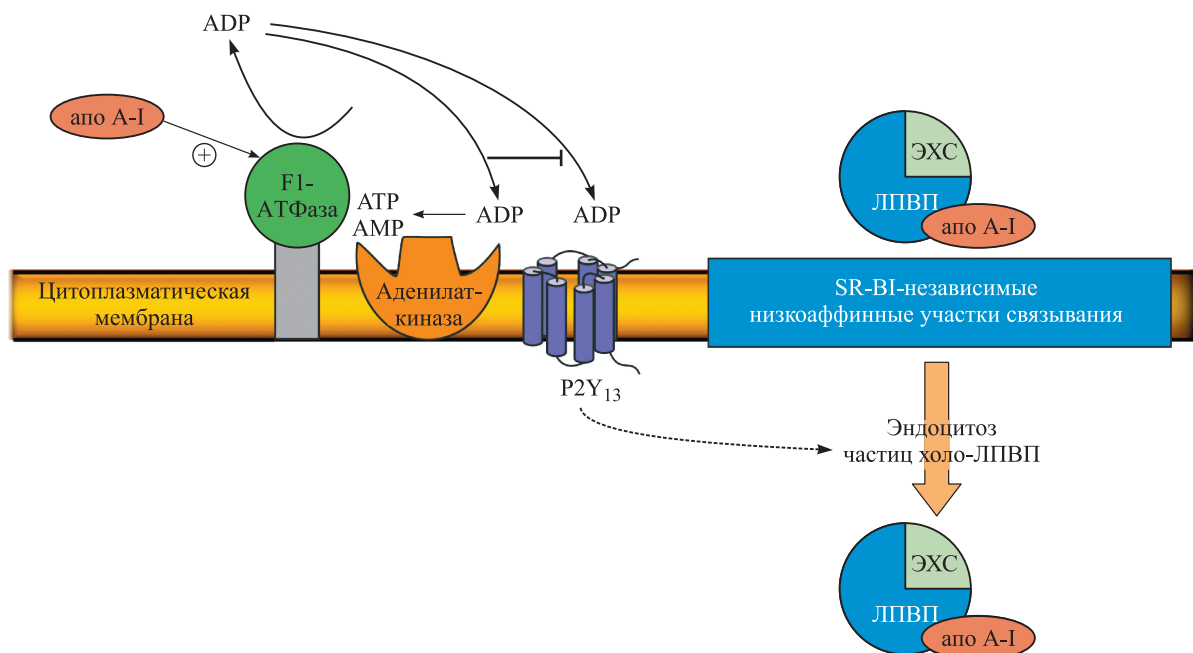


Рис. 2. Модель F(1)-АТФаза/P2Y₁₃-опосредованного эндоцитоза ЛПВП в гепатоцитах [47, 48]

SR-BI. Взаимодействие PDZK1 с С-концевой областью регулирует локализацию и стабильность SR-BI [41]. У дважды нокаутных мышей (по апо Е и по PDZK) наблюдалась инактивация печеночного PDZK1, существенно изменялся метаболизм и структура ЛПВП, а также отмечались окклюзионные атеросклеротические поражения сосудов [42, 43].

В серии экспериментальных исследований с использованием культуры гепатоцитов мышей, а также клеток гепатомы человека линии HepG2 предприняты попытки изучения молекулярного механизма SR-BI-независимого рецептор-опосредованного эндоцитоза ЛПВП в печени [44]. В частности, на печеночных мембранах показано наличие белка, взаимодействующего с апо А-I и идентичного субъединице β-цепи АТФ-синтазы. ЛПВП-связывающий белок был идентифицирован как экто-F1-АТФаза, которая распознает апо А-I. Последний, образуя комплекс с экто-F1-АТФазой, увеличивает продукцию АДФ, который активирует рецептор P2Y₁₃ (рис. 2) [45]. Взаимодействие апо А-I с эктопическим доменом F(1)-АТФазы генерирует АДФ и запускает сигнальный механизм с участием P2Y₁₃, приводящий к эндоцитозу ЛПВП. Процесс зависит от активности аденилаткиназы (АК), поддерживающей баланс АТФ/АДФ. Экто-F1-АТФ-аза/P2Y₁₃-опосредованное поглощение ЛПВП находится под тщательным контролем. Ингибиторы экто-F1-АТФазы или АК, потребляющие АДФ, подавляют поглощение частиц

ЛПВП клетками [46]. Исследования с использованием P2Y₁₃-дефицитных моделей мышей также показали, что рецептор P2Y₁₃АДФ может играть важную роль в ЛПВП-опосредованном обратном транспорте ХС. Вполне возможно, что индукция печеночной экто-F1АТФазы/P2Y₁₃ может усилить эндоцитоз ЛПВП в печени и ускорить их удаление из других тканей и клеток организма [47, 48].

КУБИЛИН-МЕГАЛИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ УЧАСТВУЮТ В ЭНДОЦИТОЗЕ ЛПВП И АПО А-I

В отличие от печени, почки, как правило, не рассматриваются в качестве центрального органа в метаболизме ЛПВП, так как эти частицы являются слишком большими, чтобы пройти через барьер клубочковой фильтрации. Тем не менее важная роль в катаболизме апо А-I отводится именно почкам и белку проксимальных канальцев – кубилину [46]. Кубилин, периферийный мембранный белок с молекулярной массой приблизительно 460 кДа [49], представляет собой мультлигандный рецептор, опосредующий с высоким сродством эндоцитоз липопротеинов, белков, гормонов и некоторых лекарственных препаратов [50, 51]. Кубилин может быть вовлечен в поглощение ЛПВП в проксимальных канальцах почек, где в качестве корецептора выступает мегалин – большой трансмембранный белок (примерно 600 кДа), который принадлежит семейству ЛПНП-рецепторов [52]. Оба бел-

ка (мегалин и кубилин) экспрессируются в абсорбционном эпителии бета-цепи мембранно-связанной АТФ-синтазы [53].

Липид-свободные аполипопротеины фильтруются почками в соответствии с их гидрофобностью; более гидрофильные, такие как апо А-I и апо А-IV, могут быть экскретированы с мочой после неполной реабсорбции в проксимальных отделах почечных канальцев, в то время как более гидрофобный апо А-II не может. Кроме того, апо А-I и апо А-II могут быть повторно реабсорбированы через кубилин-мегалиновые рецепторы [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкий круг перечисленных биологических свойств ЛПВП не только позволяет частицам выполнять свою основную функцию, но и определяет их интегральный антиатерогенный эффект. В связи с актуальностью проблемы сердечно-сосудистых заболеваний следует подчеркнуть, что понимание молекулярных механизмов метаболизма ЛПВП наряду с изучением их регуляторных свойств открывает новые перспективы для развития более эффективных методов лечения данной патологии. Взаимодействие ЛПВП-апо А-I с вышеперечисленными рецепторами стимулирует биологические события в клетке через биохимические сигнальные механизмы и оказывает таким образом регулирующее влияние на функционирование самых различных систем организма. Изучение фармакологического влияния на рецептор-опосредованные пути метаболизма ЛПВП является одним из перспективных направлений антиатерогенной стратегии и открывает новые возможности в терапии атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

- Liu X., Suo R., Xiong S.L., Zhang Q.H., Yi G.H. HDL drug carriers for targeted therapy. *Clin. Chim. Acta.* 2013; 415: 94–100.
- Fielding C.J. High-density lipoproteins: from basic biology to clinical aspects. John Wiley & Sons, 2008: 111–142.
- Röhrl C., Stangl H. HDL endocytosis and resecretion. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1831 (11): 1626–1633.
- Acton S., Rigotti A., Landschulz K.T., Xu S., Hobbs N.H., Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science.* 1996; 271 (5248): 518–520.
- Leiva A., Verdejo H., Benítez M.L., Martínez A., Busso D., Rigotti A. Mechanisms regulating hepatic SR-BI expression and their impact on HDL metabolism. *Atherosclerosis.* 2011; 217 (2): 299–307.
- Куликов В.А. Обратный транспорт холестерина из макрофагов. *Вестн. ВГМУ.* 2011; 10 (1): 33.
- Ma Y., Ashraf M.Z., Podrez E.A. Scavenger receptor BI modulates platelet reactivity and thrombosis in dyslipidemia. *Blood.* 2010; 116 (11): 1932–1941.
- Chadwick A.C., Jensen D.R., Peterson F.C., Volkman B.F., Sahoo D. Expression, purification and reconstitution of the C-terminal transmembrane domain of scavenger receptor BI into detergent micelles for NMR analysis. *Protein Expr. Purif.* 2015; 107: 35–42.
- Plüddemann Chand H.S., Harris J.F., Mebratu Y., Chen Y., Wright P.S., Randell S.H., Tesfaigzi Y. Intracellular insulin-like growth factor-1 induces Bcl-2 expression in airway epithelial cells. *J. Immunol.* 2012; 188 (9): 4581–4589.
- Ganesan L.P., Mates J.M., Cheplowitz A.M., Avila C.L., Zimmerer J.M., Yao Z., Maiseyeu A., Rajaram M.V., John M., Robinson J.M., Anderson C.L. Scavenger receptor BI, the HDL receptor, is expressed abundantly in liver sinusoidal endothelial cells. *Sci. Rep.* 2016; 2064 (6): 1–13.
- Lorenzi I., Eckardstein A., Radosavljevic S., Rohrer L. Lipidation of apolipoprotein AI by ATP-binding cassette transporter (ABC) A1 generates an interaction partner for ABCG1 but not for scavenger receptor BI. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008; 1781 (6): 306–313.
- Mulya A., Lee J.Y., Gebre A.K., Boudyguina E.Y., Chung S.K., Smith T.L., Perry L., Colvin P.L., Jiang X., Parks J.S. Initial interaction of apoA-I with ABCA1 impacts in vivo metabolic fate of nascent HDL. *J. Lipid Res.* 2008; 49 (11): 2390–2401.
- Kontush A., Chapman M.J. High-density lipoproteins: structure, metabolism, function and therapeutics. John Wiley & Sons, 2012: 605.
- Hoekstra M., van Eck M. Mouse models of disturbed HDL metabolism. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2015; 224: 301–336.
- Lyu J., Imachi H., Fukunaga K., Yoshimoto, Zhang H., Murao K. Roles of lipoprotein receptors in the entry of hepatitis C virus. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (24): 2535–2542.
- Shen W.J., Hu J., Hu Z., Kraemer F.B., Azhar S. Scavenger receptor class B type I (SR-BI): a versatile receptor with multiple functions and actions. *Metabolism.* 2014; 63 (7): 875–886.
- Никифоров Н.Г., Грачев А.Н., Собенин И.А., Орехов А.Н., Yu G. Макрофаги и метаболизм липопротеидов в атеросклеротическом поражении. *Medline.ru. Рос. биомед. журн.* 2012; 13 (3): 900–922.
- Thanopoulou K., Fragkouli A., Stylianopoulou F., Georgopoulos S. Scavenger receptor class B type I (SR-BI) regulates perivascular macrophages and modifies amyloid pathology in an Alzheimer mouse model. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2010; 107 (48): 20816–20821.
- Zannis V., Kateifides A., Kardassis D., Zanni E., Fotakis P. Pleiotropic functions of HDL lead to protection from atherosclerosis and other diseases. INTECH Open Access Publisher, 2012: 172–198.
- Hoekstra M., van Berkel T.J. Functionality of high-density lipoprotein as antiatherosclerotic therapeutic target. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016; 36 (11): 87–94.
- Yesilaltay A., Morales M.G., Amigo L., Zanlungo S., Rigotti A., Karackattu S.L., Donahee M.H., Kozarsky K.F., Krieger M. Effects of hepatic expression of

- the high-density lipoprotein receptor SR-BI on lipoprotein metabolism and female fertility. *Endocrinology*. 2006; 147 (4): 1577–1588.
22. Tsompanidi E.M., Brinkmeier M.S., Fotiadou E.H., Giakoumi S.M., Kypreos K.E. HDL biogenesis and functions: role of HDL quality and quantity in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010; 208 (1): 3–9.
 23. Ji A., Meyer J.M., Cai L., Akinmusire A., de Beer M.C., Webb N.R., Van der Westhuyzen D.R. Scavenger receptor SR-BI in macrophage lipid metabolism. *Atherosclerosis*. 2011; 217 (1): 106–112.
 24. Trigatti B.J., Krieger M., Rigotti A. Influence of the HDL receptor SR-BI on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23 (10): 1732–1738.
 25. Yang X.P., Amar M.J., Vaisman B., Bocharov A.V., Vishnyakova T.G., Freeman L.A., Kurlander R.J., Patterson A.M., Becker L.C., Remaley A.T. Scavenger receptor-BI is a receptor for lipoprotein. *J. Lipid Res.* 2013; 54 (9): 2450–2457.
 26. Rigotti B., Trigatti B., Babit J., Penman M., Xu S., Krieger M. Scavenger receptor BI a cell surface receptor for high density lipoprotein. *Curr. Opin. Lipidol.* 1997; 8 (3): 181–188.
 27. Trigatti B., Covey S., Rizvi A. Scavenger receptor class B type I in high-density lipoprotein metabolism, atherosclerosis and heart disease: lessons from gene-targeted mice. *Biochem. Soc. Trans.* 2004; 32 (1): 116–120.
 28. Li J., Wang J., Li M., Yin L., Li X., Zhang T. Up-regulated expression of scavenger receptor class B type I (SR-B1) is associated with malignant behaviors and poor prognosis of breast cancer. *Pathol. Res. Pract.* 2016; 212 (6): 555–559.
 29. Поляков Л.М., Панин Л.Е. Липопротеины высокой плотности и аполипопротеин А-I: регуляторная роль и новые терапевтические стратегии лечения атеросклероза. *Атеросклероз*. 2013; 9 (1): 42–53.
 30. Takata K., Horiuchi S., Rahim A., Morino Y. Receptor-mediated internalization of high density lipoprotein by rat sinusoidal liver cells: identification of a nonlysosomal endocytic pathway by fluorescence-labeled ligand. *J. Lipid Res.* 1988; 29 (9): 11–26.
 31. Fluiter K., van Berkel T. Scavenger receptor BI (SR-B1) substrates inhibit the selective uptake of high-density-lipoprotein cholesteryl esters by rat parenchymal liver cells. *Biochem. J.* 1997; 326 (2): 515–519.
 32. Hoekstra M., van Berkel T., van Eck M. Scavenger receptor BI: A multi-purpose player in cholesterol and steroid metabolism. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (47): 5916–5924.
 33. Kawano K., Qin S., Vieu C., Collet X., Jiang X.C. Role of hepatic lipase and scavenger receptor BI in clearing phospholipid/free cholesterol-rich lipoproteins in PLTP-deficient mice. *Biochim. Biophys. Acta.* 2002; 1583 (2): 133–140.
 34. Martin G., Pilon A., Albert C., Collet X., Jiang X.C. Comparison of expression and regulation of the high-density lipoprotein receptor SR-BI and the low-density lipoprotein receptor in human adrenocortical carcinoma NCI-H295 cells. *Eur. J. Biochem.* 1999; 261 (2): 481–491.
 35. Rigotti A., Edelman E.R., Seifert P., Iqbal S.N., DeMattos R.B., Temel R.E., Krieger M., Williams D.L. Regulation by adrenocorticotropic hormone of the *in vivo* expression of scavenger receptor class B type I (SR-BI), a high density lipoprotein receptor, in steroidogenic cells of the murine adrenal gland. *J. Biol. Chem.* 1996; 271 (52): 33545–33549.
 36. Mavridou S., Venihaki M., Rassouli O., Tsatsanis C., Kardassis D. Feedback inhibition of human scavenger receptor class B type I gene expression by glucocorticoid in adrenal and ovarian cells. *Endocrinology*. 2010; 151: 3214–3224.
 37. Fluiter K., van der Westhuyzen D.R., van Berkel T.J. *In vivo* regulation of scavenger receptor BI and the selective uptake of high density lipoprotein cholesteryl esters in rat liver parenchymal and Kupffer cells. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 8434–8438.
 38. Kellner-Weibel G., de la Llera-Moya M. Update on HDL receptors and cellular cholesterol transport. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2011; 13 (3): 233–241.
 39. Chen W., Silver D.L., Smith J.D., Tall A.R. Scavenger receptor-BI inhibits ATP-binding cassette transporter 1-mediated cholesterol efflux in macrophages. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (40): 30794–30800.
 40. Wang X., Collins H.L., Ranalletta M., Fuki I.V., Billheimer J.T., Rothblat G.H., Tall A.R., Rader D.J. Macrophage ABCA1 and ABCG1, but not SR-BI, promote macrophage reverse cholesterol transport *in vivo*. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (8): 2216–2224.
 41. Fenske S.A., Yesilaltay A., Pal R., Daniels K.C. Barker C., Quicones V., Rigotti A., Krieger M., Kocher O. Normal hepatic cell surface localization of the high density lipoprotein receptor, scavenger receptor class B, type I, depends on all four PDZ domains of PDZK1. *J. Biol. Chem.* 2009; 284 (9): 5797–5806.
 42. Kocher O., Yesilaltay A., Shen C.H., Zhang S., Daniels K., Pal R., Chen J., Krieger M. Influence of PDZK1 on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008; 1782 (5): 310–316.
 43. Yesilaltay A., Daniels K., Pal R., Krieger M., Kocher O. Loss of PDZK1 causes coronary artery occlusion and myocardial infarction in Paigen diet-fed apolipoprotein E deficient mice. *PLoS One.* 2009; 4 (12): e8103.
 44. Martinez L.O., Perret B., Barbaras R., Tercé F., Collet X. Hepatic and renal HDL receptors. In: *High-Density Lipoproteins: From Basic Biology to Clinical Aspects*, Weinheim: Wiley, 2007: 307–338.
 45. Martinez L.O., Najib S., Perret B., Cabou C., Lichtenstein L. Ecto-F1-ATPase/P2Y pathways in metabolic and vascular functions of high density lipoproteins. *Atherosclerosis*. 2015; 238 (1): 89–100.
 46. Genoux A., Ruidavets J.B., Ferrieres J., Combes G., Lichtenstein L., Pons V., Laffargue M., Taraszkiwicz D., Carrie D., Elbaz M., Perret B., Martinez L.O. Serum IF1 concentration is independently associated to HDL levels and to coronary heart disease: the GENES study. *J. Lipid Res.* 2013; 54 (9): 2550–2558.
 47. Fabre A.C., Vantourout P., Champagne E., Tercé F., Rolland C., Perret B., Collet X., Barbaras R., Martinez L.O. Cell surface adenylate kinase activity regulates the F1-ATPase/P2Y13-mediated HDL endocytosis pathway on human hepatocytes. *Cell. Mol. Life Sci.* 2006; 63 (23): 2829–2837.
 48. Fabre A.C., Malaval C., Ben A.A., Verdier C., Pons V., Serhan N., Lichtenstein L., Combes G., Huby T., Briand F., Collet X., Nijstad N., Tietge U.J., Robaye B., Perret B., Boeynaems J.M., Martinez L.O.

- P2Y13 receptor is critical for reverse cholesterol transport. *Hepatology*. 2010; 52 (4): 1477–1483.
49. Amsellem S., Gburek J., Hamard G., Nielsen R., Willnow T.E., Devuyst O., Nexo E., Verroust P.J., Christensen E.I., Kozyraki R. Cubilin is essential for albumin reabsorption in the renal proximal tubule. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21 (11): 1859–1867.
50. Gelineau-van Waes J., Maddox J.R., Smith L.M., van Waes M., Wilberding J., Eudy J.D., Bauer L.K., Finnell R.H. Microarray analysis of E9. 5 reduced folate carrier (RFC1; Slc19a1) knockout embryos reveals altered expression of genes in the cubilin-megalin multiligand endocytic receptor complex. *BMC Genomics*. 2008; 9 (1): 1.
51. Christensen E.I., Birn H., Storm T., Weyer K., Nielsen R. Endocytic receptors in the renal proximal tubule. *Physiology*. 2012; 27 (4): 223–236.
52. Marzolo M.P., Farfán P. New insights into the roles of megalin/LRP2 and the regulation of its functional expression. *Biol. Res.* 2011; 44 (1): 89–105.
53. Tauris J., Christensen E.I., Nykjær A., Jacobsen C., Petersen C.M., Ovesen T. Cubilin and megalin colocalize in the neonatal inner ear. *Audiol. Neurootol.* 2009; 14 (4): 267–278.

RECEPTORS AND PROTEINS BINDING HIGH DENSITY LIPOPROTEINS

L.M. Polyakov, R.A. Knyazev, N.V. Trifonova, M.V. Kotova, E.I. Solovyova, A.V. Ryabchenko

*Institute of Biochemistry of Federal Research Center for Fundamental and Translation Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

Interest in the study of high density lipoproteins (HDL) is associated with the functional activity of these particles, which, first of all, determines their antiatherogenic properties. The main biological role of HDL is the «reverse» transport of cholesterol from peripheral tissues to the liver. However, it must be borne in mind that the mechanism of antiatherogenic action of HDL is not limited only to the «reverse» transport of cholesterol from peripheral tissues to the liver, it is determined by many other factors, each of which is important not only in the context of protecting the body from atherosclerosis, but also in the protective role HDL in a wider aspect. It turned out that HDL has an important antiinflammatory effect, have antioxidant and antiapoptotic properties, regulate vascular tone and anticoagulant activity, and act as antimicrobial and antiviral agents. According to modern concepts, in connection with the development of proteomics, data have appeared that indicate the participation in these processes of the protein components of the plasma membrane of cells and specific receptor proteins embedded in it. The purpose of this review is to summarize the existing body of knowledge about events and molecules related to the regulation of HDL metabolism with the participation of the scavenger receptor (SR-BI), ATP-linked cassette transporters ABCA1 and ABCG1, ecto-F1-ATPase, and cubiline-megaline receptor.

Keywords: high-density lipoproteins, scavenger receptor SR-BI, ABC-cassette transporters, ecto-F1-ATPase, cubiline-megaline receptor.

*Статья поступила 27 марта 2020 г.
Принята к печати 17 августа 2020 г.*