УДК 616.13.002.2-004.6
DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-2-91-101

МЕТАБОЛИЗМ ХОЛЕСТЕРИНА В МАКРОФАГАХ

В.А. Хотина[1] ✉, В.Н. Сухоруков[3], Д.А. Каширских[1], И.А. Собенин[2], А.Н. Орехов[1,3]

[1]Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», ул. Балтийская 8, Москва, Российская Федерация, 125315; [2]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская 15А, Москва, Российская Федерация, 121552; [3]Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека», ул. Цюрупы 3, Москва, Российская Федерация, 117418

Основные положения

- Липиды играют ключевую роль в регуляции функционирования макрофагов в патогенезе атеросклероза.
- Точные механизмы образования пенистых клеток из макрофагов в результате накопления липидов остаются до конца невыясненными ввиду сложности регуляции гомеостаза клеточного холестерина.
- В обзоре описаны основные участники и регуляторы метаболизма липидов в макрофагах.

Резюме

Нарушение метаболизма липидов может приводить к развитию патологических процессов. Атеросклероз является хроническим заболеванием, которое характеризуется атеросклеротическими поражениями в результате накопления липидов в стенках магистральных сосудов. Из-за накопления холестерина внутри атеросклеротических поражений макрофаги дифференцируются в пенистые клетки. Поглощение липидов макрофагами может осуществляться рецептор-зависимым путем, в котором принимают участие рецепторы к липопротеинам низкой плотности и скэвенджер-рецепторы SR-A, CD36 и LOX- 1, а также рецептор-независимым – за счет пино- и фагоцитоза. Внутриклеточную регуляцию липидов осуществляют различные ферменты, такие как ACAT-1 и NCEH, ферменты путей биосинтеза и окисления жирных кислот, а также транскрипционные факторы – SREBP, Nrf1 и Nrf2. В регуляции оттока холестерина из клеток решающую роль играют липопротеины высокой плотности и такие белки-переносчики, как ABCA1, ABCG1 и SR-BI. Регуляцию всех участников метаболизма липидов осуществляют различные сигнальные киназные пути, активирующие множество транскрипционных факторов – LXR, RXR, PPARγ, NF-κB и другие. Нарушение регуляции процессов внутриклеточного метаболизма, дисбаланс поглощения и оттока холестерина из макрофагов в конечном счете приводят к их дифференцировке в пенистые клетки. Цель данного обзора состоит в описании известных механизмов метаболизма липидов в макрофагах, приводящих к превращению этих клеток в пенистые.

Ключевые слова Холестерин • Метаболизм • Макрофаги • Атеросклероз • Липопротеины низкой плотности

Поступила в редакцию: *01.04.2020;* ***поступила после доработки:*** *22.04.2020;* ***принята к печати:*** *15.05.2020*

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

CHOLESTEROL METABOLISM IN MACROPHAGES

V.A. Khotina[1] ✉, V.N. Sukhorukov[3], D.A. Kashirskikh[1], I.A. Sobenin[2], A.N. Orekhov[1,3]

[1]Federal State Budget Scientific Institution "Research Institute of General Pathology and Pathophysiology", 8, Baltiyskaya St., Moscow, Russian Federation, 125315; [2]Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Cardiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, Russian Federation, 121552; [3]Federal State Budget Scientific Institution "Research Institute of Human Morphology", 3, Tsyurupy St., Moscow, Russian Federation, 117418

Highlights

- Lipids play a key role in the regulation of macrophage function in the pathogenesis of atherosclerosis.
- The exact mechanisms of the foam cells formation from macrophages as a result of lipid accumulation remain unclear in view of the complexity and intricacy of the cell cholesterol homeostasis regulation.
- This review describes the main participants and regulators of lipid metabolism in macrophages.

Для корреспонденции: *Виктория Александровна Хотина, nafany905@gmail.com; адрес: ул. Балтийская 8, Москва, Россия, 125315*
Corresponding author: *Victoria A. Khotina, nafany905@gmail.com; address: 8, Baltiyskaya St., Moscow, Russian Federation, 125315*

Abstract

Disturbance of lipid metabolism can lead to the development of pathological processes. Atherosclerosis is a chronic disease characterized by the development of atherosclerotic lesions as a result of the lipid accumulation in the great arterial walls. As a result of cholesterol accumulation by macrophage within the atherosclerotic lesions, they differentiate into foam cells. Macrophage lipid uptake may occur either though the receptor-dependent pathway by low-density lipoprotein receptors and the SR-A, CD36 and LOX-1 scavenger receptors, or the receptor-independent pathway by pinocytosis and phagocytosis. Various enzymes such as ACAT-1 and NCEH, enzymes of the biosynthesis and fatty acid oxidation pathways, as well as various transcription factors – SREBP, Nrf1 and Nrf2 participate in the intracellular regulation of lipids. High-density lipoproteins and transporters such as ABCA1, ABCG1 and SR-BI play a vital role in the regulation of cholesterol efflux from cells. Players of lipid metabolism are regulated by various kinase signaling pathways that activate many transcription factors – LXR, RXR, PPARγ, NF-κB, etc. Regulation disturbance of intracellular metabolism and imbalance in uptake and efflux of cholesterol from macrophages lead to their differentiation into foam cells. The aim of this review is to describe the mechanisms underlaying lipid metabolism in macrophages and resulting in the transformation of these cells into foam cells.

Keywords Cholesterol • Metabolism • Macrophages • Atherosclerosis • Low-density lipoproteins

Received: *01.04.2020;* ***received in revised form:*** *22.04.2020;* ***accepted:*** *15.05.2020*

Список сокращений

ЛПВП – липопротеин высокой плотности
ЛПНП – липопротеин низкой плотности
ЭПР – эндоплазматический ретикулум

Введение

Липиды играют важную структурную и сигнальную роль в клетках. Нарушения клеточного метаболизма липидов могут способствовать развитию некоторых заболеваний, в частности атеросклероза. Атеросклеротические поражения развиваются, с одной стороны, в результате проникновения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в стенки артерий, где они активно поглощаются клетками интимы сосуда, макрофагами, гладкомышечными клетками и звездчатыми перицито-подобными клетками. При нормальных физиологических условиях в клетках наблюдается строго регулируемый баланс процессов поглощения, оттока и внутриклеточного гомеостаза холестерина. Нарушения липидного обмена могут приводить к развитию патологического процесса накопления холестерина внутри клеток и их дифференцировке в пенистые клетки. Для понимания причины, лежащей в основе дисбаланса метаболизма липидов в клетках, в частности макрофагах, необходимо проанализировать вероятные гены, сигнальные пути, которые принимают участие в регуляции данного процесса.

Переносчики холестерина

Переносчиками холестерина в организме человека являются липопротеины плазмы крови. Единственным липопротеином, обладающим антиатерогенными свойствами, является липопротеин высокой плотности (ЛПВП), тогда как ЛПНП считается проатерогенным – способствует развитию атеросклеротических поражений.

Известно, что наибольшей атерогенностью обладают модифицированные ЛПНП. В результате различных химических модификаций могут быть получены окисленные, ацетилированные, этилированные, метилированные, гликированные, а также десиалированные ЛПНП [1]. Предполагается, что окисление ЛПНП наиболее вероятно происходит в стенке сосудов, тогда как десиалилирование и гликирование ЛПНП – в крови, и такие липопротеины обнаруживаются у больных атеросклерозом и диабетом [2].

Поглощение макрофагами переносчиков холестерина рецепторным и нерецепторным путями

Способность к фагоцитозу позволяет макрофагам защитить организм от инфекции, а также делает их ключевыми участниками метаболизма липидов. Захват липопротеинов может быть осуществлен нерецепторным путем посредством микро-, макропиноцитоза и фагоцитоза – в зависимости от наличия или отсутствия модификаций в ЛПНП (*таблица*).

На поверхности макрофагов экспрессируются рецепторы к ЛПНП (LDLR) [3]. После связывания с LDLR комплексы частицы ЛПНП и рецептора погружаются внутрь клетки посредством клатриновых пузырьков и белков AP-2. После доставки ЛПНП до пункта назначения комплекс диссоциирует: LDLR

либо возвращается на поверхность клетки, либо направляется на лизосомы для последующей деградации. Регуляция экспрессии рецепторов ЛПНП опосредуется контролем уровня холестерина в клетке с помощью белков SREBP2 и LXR. Другим регулятором экспрессии рецептора ЛПНП является PCSK9, ограничивающий поглощение частиц ЛПНП путем направления их рецепторов к лизосомам.

Также макрофаги способны поглощать нативные ЛПНП путем жидкофазного эндоцитоза [4]. Данный тип пиноцитоза представляет собой механизм нерецепторного поглощения растворенных веществ, который происходит путем слияния с клеткой крупных вакуолей (>0,5 мкм) в результате макропиноцитоза или небольших пузырьков (<0,2 мкм) в результате микропиноцитоза [5]. В отличие от рецептор-зависимого эндоцитоза поглощение растворенного вещества при жидкофазном пиноцитозе прямо пропорционально объему интернализованной жидкости и концентрации растворенного вещества. Соответственно, когда концентрация ЛПНП в стенке сосуда значительно увеличивается, может происходить их поглощение макрофагами. Макропиноцитоз ЛПНП вносит значительный вклад в образование пенистых клеток из макрофагов, и в его регуляции принимают участие такие ключевые цитокины, как IFN-γ, TGF-β, IL-33, IL-17A [6] и IL-10 [7]. Также в процессе поглощения макрофагами нативных ЛПНП путем макропиноцитоза могут участвовать белки внеклеточного матрикса и NADPH-оксидаза 1 [8].

Отличным от эндоцитоза ЛПНП является механизм поглощения макрофагами агрегированных ЛПНП [9]. Агрегации ЛПНП способствуют окислительные модификации и связывание ЛПНП с протеогликанами внеклеточного матрикса в интиме. Макрофаги способны осуществлять деградацию агрегатов ЛПНП за счет внеклеточного гидролитического компартмента, который называется «лизосомальный синапс». В нем происходит частичный лизис агрегатов ЛПНП с помощью лизосомальных ферментов. После этого холестерин и остатки агрегатов ЛПНП интернализуются для дальнейшей деградации внутриклеточными лизосомами. В данном процессе принимает участие Toll-подобный рецептор 4 (TLR4), который активируется в ответ на

Таблица. Метаболизм липидов в клетке
Table. Lipid metabolism in cell

Стадия / Stage	Участники / Participants	Регуляция / Regulation	Клеточный компартмент / Cell compartment
Поглощение клеткой ЛПНП нерецепторным путем / Non-receptor-mediated LDL uptake by cells	Клатрин / Clathrin	PI3K, SYK, Akt, LXR, PKC	Плазматическая мембрана клетки / Cell plasma membrane
Поглощение клеткой ЛПНП рецепторным путем / Receptor-mediated LDL uptake by cells	TLR4, LDLR, SR-AI, SR-AII, CD36, LOX-1	SYK/PI3K/Akt, PCSK9, LXR, SREBP1c, SREBP2, Sac1, Sac3, LKB1, Src, Jnk, Rac, NF-κB, CD146, Nrf1	
Лизис ЛПНП / LDL lysis	Лизосомальная липопротеинлипаза / Lysosomal lipoprotein lipase	Перилипины, липазы и ГТФазы Rab / Perilipins, Lipases and Rab GTPases	Цитоплазма, лизосомы / Cytoplasm, lysosomes
Метаболизм холестерина / Cholesterol metabolism	ACAT1, NPC-1, NPC-2, ORP, OSBP, STARD3, STARD4, VAP, Aster, SREBP2, Nrf1, Nrf2, HMG-CoA-редуктаза / HMG-CoA reductase, NCEH, Lipe, Ces3	MAP, Jak, Erk, Jnk, NF-κB, SREBP2-SCAP-INSIG1, S1P, S2P, LXR, nSREBP2	Эндоплазматический ретикулум / Endoplasmic reticulum Аппарат Гольджи / Golgi apparatus
Метаболизм жирных кислот / Fatty acid metabolism	SREBP2, Nrf1, Nrf2	Сигнальный путь с участием комплекса SREBP2-SCAP-INSIG1, протеаз S1P и S2P, а также nSREBP2, LXR / Signaling pathway involving the SREBP2-SCAP-INSIG1 complex, S1P and S2P proteases, as well as nSREBP2, LXR	Эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи / Endoplasmic reticulum, Golgi apparatus
β-окисление жирных кислот / Fatty acid β-oxidation	Ацил-КоА-синтетаза, карнитинацилтрансфераза 1, ферменты пути β-окисления / Acyl-CoA synthetase, carnitine acyltransferase 1, β-oxidation pathway enzymes Синтаза жирных кислот / Fatty acid synthase	SREBP1-SCAP-INSIG1, nSREBP1	Цитоплазма, митохондрии / Cytoplasm, mitochondria
Отток свободного холестерина / Free cholesterol efflux	ABCA1, ABCG1, SR-BI	LXR, RXR, PPARγ, PCSK9, DAPK1, NF-κB, PKA, PKC, JAK2, PI3, Akt, TLR2	Плазматическая мембрана клетки / Cell plasma membrane

Примечание: *ЛПНП – липопротеин низкой плотности.*
Note: *LDL – low density lipoprotein.*

компоненты окисленных ЛПНП. Киназный сигнальный каскад PI3K/SYK/Akt, запускаемый активацией TLR4, индуцирует образование лизосомального синапса и последующее накопление холестерина в макрофагах [8].

Согласно современным представлениям, основной вклад в образование пенистых клеток вносит захват модифицированных липопротеинов при помощи специфических рецепторов. Охарактеризованы несколько классов клеточных скэвенджер-рецепторов (SR), способных распознавать и связывать модифицированные ЛПНП: рецепторы SR-1 класса A (SR-A, также известный как CD204), SR класса B (CD36) и лектиноподобный рецептор окисленных ЛПНП 1 (LOX-1, или SR-E1).

SR-A опосредует поглощение модифицированных ЛПНП – окисленных, ацетилированных и метилированных [10]. Данная группа включает в себя несколько типов рецепторов – SR-AI, SR-AII и SR-AIII. Последний не участвует в захвате ЛПНП и часто выступает в качестве регулятора рецепторов первых двух типов. Экспрессия SR-A на поверхности макрофагов регулируется различными факторами. Вероятно, в сохранении постоянного уровня экспрессии ключевую роль играют локализованные в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) фосфатазы Sac1 и Sac3 [11]. Sac1 способствует транспорту холестерина из ЭПР к транс-сети аппарата Гольджи. Данная фосфатаза, предположительно, регулирует трансляционные или посттрансляционные модификации экспрессируемых молекул рецептора. Репрессия экспрессии Sac1 приводит к снижению количества рецепторов SR-A. Также на усиление экспрессии SR-A могут оказывать влияние провоспалительные цитокины, например TNF-α и IL-6, что может приводить к накоплению ЛПНП макрофагами в условиях хронического воспаления в стенке сосуда [12]. Однако недавно обнаружен внутриклеточный механизм, который снижает поглощение модифицированных ЛПНП макрофагами за счет виляния на SR-A [13]. Серин-треониновая фосфатаза LKB1 фосфорилирует SR-A и способствует его лизосомальной деградации, благодаря чему количество рецепторов на поверхности клеток снижается.

Другим ключевым скэвенджер-рецептором, участвующим в захвате липопротеинов, является CD36. Данный рецептор является участником многих процессов, среди которых липидный метаболизм и захват клеткой модифицированных ЛПНП. В качестве лигандов CD36 выступают модифицированные ЛПНП, ЛПВП и жирные кислоты с длинной алифатической цепью [14]. При взаимодействии модифицированных ЛПНП и CD36 активируются каскадные сигнальные пути, опосредуемые киназами Src, Jnk, белком Rac и фактором транскрипции NF-κB, которые способствуют усилению поглощения ЛПНП, окислительных процессов, продукции провоспалительных цитокинов [15]. Недавние исследования показали [16], что одним из регуляторов экспрессии CD36 является CD146. Он способствует интернализации комплексов рецептора с окисленными ЛПНП внутрь клетки и дальнейшему накоплению липидов.

Третий скэвенджер-рецептор – лектиноподобный рецептор окисленных ЛПНП-1 (LOX-1). LOX-1 является членом семейства SR класса E. В норме экспрессия данного рецептора в клетках низкая, однако развитие воспаления и усиление окислительных процессов могут увеличивать уровень экспрессии и последующий захват окисленных ЛПНП [17]. PCSK9, оказывающий влияние на экспрессию рецептора ЛПНП в макрофагах, также в присутствии провоспалительного TNF-α может усиливать экспрессию SR-A, CD36 и LOX-1 и поглощение окисленных ЛПНП. При этом экспрессия LOX-1 является наибольшей среди всех SR [18].

Внутриклеточный метаболизм холестерина

После того как ЛПНП интернализуется клеткой, образуются эндосомы, которые переносятся к лизосомам для дальнейшей деградации ЛПНП лизосомальной липопротеинлипазой до свободного холестерина и жирных кислот [19]. Высвобождаемый свободный холестерин транспортируется в эндоплазматический ретикулум, где образуются липидные капли, которые в дальнейшем транспортируются в цитоплазму или за пределы клетки.

Существуют доказательства [20], что в данном процессе важную роль играет разновидность аутофагии – липофагия. Липофагия представляет собой процесс аутофагической деградации внутриклеточных липидных капель [21]. Аналогично стандартным аутофагическим процессам липофагия дифференцируется на микро- и макролипофагию. При макролипофагии образующиеся при поглощении ЛПНП липидные капли дифференцируются в аутофагосомы, которые затем доставляются в лизосомы. Процесс микролипофагии осуществляется при взаимодействии лизосом и липидных каплей для их расщепления. Опосредованная шаперонами аутофагия косвенно влияет на липофагию за счет регуляции процессов липолиза, микро- и макролипофагии. Липофагия имеет важное значение для расщепления липидных капель в макрофагах и защищает клетки от избыточного накопления холестерина [20]. Ключевыми регуляторами активации липофагии являются перилипины, липазы и ГТФазы Rab.

Свободный холестерин из лизосом к ЭПР переносят лизосомальные белки NPC-1 и NPC-2 [22]. В частности, NPC-1 принимает участие в транспорте холестерина к плазматической мембране. Дефицит данных белков может приводить к усилению накопления холестерина. Помимо NPC-белков в перенос холестерина из лизосом к ЭПР вовлечены белки

надсемейства ORP, в которые входят оксистерол-связывающие белки OSBP и белки STARD3 семейства переносчиков липидов, родственных белкам STAR. Для транспорта холестерина из эндосом и лизосом эти белки взаимодействуют с белками VAP, локализующимися в мембране ЭПР [22]. В поддержании равновесия между уровнями холестерина в плазматических мембранах и ЭПР принимают участие белок семейства Aster и переносчик STARD4. Когда содержание холестерина в мембране поднимается выше гомеостатического, Aster-белки способствуют переносу его избытка к ЭПР.

Таким образом, избыточный свободный холестерин запасается в виде сложных эфиров холестерина в липидных каплях, образующихся из ЭПР и аутофагосом. Свободный холестерин в клетке требует переэтерификации, которая осуществляется в ЭПР с помощью фермента ацилхолестеринтрансферазы (ACAT), имеющей две изоформы – ACAT1 и ACAT2. Дефицит ACAT в макрофагах оказывает проатерогенное действие и усиливает атеросклеротические процессы. Макрофаги человека в основном экспрессируют ACAT1, тогда как экспрессия ACAT2 в них ограниченна [23]. Регуляция ACAT1 может осуществляться различными сигнальными путями, одни из которых усиливают его экспрессию (киназные каскады MAP, Jak, Erk), а другие снижают (Jnk, NF-κB) [24]. Ингибирование ACAT1 в макрофагах при захвате из ацетилированных ЛПНП приводит как к снижению провоспалительного ответа, так и внутриклеточному образованию кристаллов холестерина [25]. Также показано, что микроРНК способны снижать экспрессию ACAT1 в макрофагах, что приводит к уменьшению образования пенистых клеток [26]. В частности, микроРНК-467b воздействуют на экспрессию как ACAT1, так и липопротеинлипазы, таким образом регулируя образование эфиров холестерина и свободного холестерина [27].

Основным распределительным центром холестерина в клетке является ЭПР. Активацию внутриклеточного биосинтеза холестерина и усиление экспрессии рецепторов к липопротеинам регулирует фактор транскрипции SREBP, локализующийся в ЭПР. Семейство SREBP включает в себя три белка: SREBP-1a, SREBP-1c и SREB-P2. SREBP-1 контролирует транскрипцию генов, которые принимают участие в биосинтезе жирных кислот, а SREBP-2 – в биосинтезе холестерина, внутриклеточном переносе липидов и импорте липопротеинов из клеток [28].

На мембране ЭПР SREBP формирует комплекс с интегральным белком SCAP, который способен определять колебания концентрации холестерина внутри органеллы. В свою очередь SCAP связан с белком INSIG1, регуляция которого осуществляется инсулином. INSIG1 принимает участие в транспорте SCAP. Комплекс SREBP-SCAP-INSIG1 удерживается в мембране ЭПР при стабильной концентрации холестерина внутри цистерн органеллы. При снижении концентрации холестерина ниже 5% происходит диссоциация комплекса: INSIG остается заякоренным в мембране, а SREBP-SCAP переносится в комплекс Гольджи [28]. Здесь протеазы S1P и S2P расщепляют SREBP, высвобождая N-концевую область SREBP (nSREBP), которая транслоцируется в ядро, где запускает экспрессию генов. Таким образом, снижение уровня холестерина в ЭПР приводит к активации белка SREBP-2, дальнейшему усилению синтеза холестерина и захвату внеклеточных липопротеинов.

Также избыточному накоплению холестерина в ЭПР препятствует Nrf1, который регулирует экспрессию генов, участвующих в удалении холестерина из клетки. Nrf1 имеет домен, который специфически распознает и связывает холестерин в ЭПР [29]. В свою очередь холестерин опосредует транскрипционную активность и локализацию Nrf1. Nrf1 принимает участие в регуляции воспалительных ответов, транспорта и метаболизма липидов. Высказываются предположения, что Nrf1 оказывает влияние на экспрессию рецептора CD36 и фактора транскрипции LXR, который участвует в регуляции белков-транспортеров холестерина. Также, вероятно, Nrf1 и SREBP2 совместно стабилизируют концентрацию холестерина в клетке.

Другой представитель семейства белков Nrf, Nrf2, является фактором транскрипции, который опосредует многие процессы в макрофагах, включая реакции окислительного стресса митохондрий и воспаления [30]. Потеря Nrf2 усиливает образование пенистых клеток и усугубляет процессы атеросклеротического поражения. Nrf2 способствует транскрипции белков с антиоксидантной активностью, одним из которых является гемоксигеназа-1 (HO-1), чья сверхэкспрессия усиливает отток холестерина в макрофагах [31].

Жирные кислоты, полученные клетками в процессе деградации ЛПНП, направляются в митохондрии, где посредством β-окисления жирных кислот превращаются в ацетил-коэнзим А (ацетил-КоА), NADH и FADH2, которые могут быть использованы для выработки энергии [32]. Стоит отметить, что макрофаги, поляризованные по типам M1 и M2, используют разные пути для выработки энергии [22]. M1-макрофаги для получения энергии активируют аэробный путь – гликолиз, тогда как M2-макрофаги используют для синтеза аденозинтрифосфата цикл Кребса и окислительное фосфорилирование. Процессы окислительного фосфорилирования также поддерживаются свободными жирными кислотами. Что интересно, интенсивное накопление липидов и холестерина в липидных каплях преимущественно отмечено в M2-макрофагах.

Перед транспортом в митохондрии в цитоплазме клетки жирные кислоты активируются посредством ферментативной реакции с участием ацил-КоА-синтетазы жирных кислот и затраты энергии аденозинтрифосфата. Затем они транспортируются в митохондрии либо посредством пассивной диффузии (жирные кислоты с короткой цепью), либо с помощью карнитина и фермента карнитинацилтрансферазы 1. И уже в матриксе митохондрий происходит β-окисление ацил-КоА-жирной кислоты.

Одним из ключевых участников внутриклеточного биосинтеза холестерина является локализующаяся в ЭПР HMG-CoA-редуктаза, которая катализирует реакцию синтеза мевалоната. Данный этап является лимитирующей стадией синтеза холестерина в клетках. Посредством ряда последовательных превращений из мевалоната образуется холестерин. После синтеза холестерин покидает ЭПР и доставляется к плазматической мембране для дальнейшей секреции из клетки. Редукция гена HMG-CoA-редуктазы в макрофагах приводит к снижению миграционной активности моноцитов и макрофагов к очагам атеросклеротического поражения [33].

В том случае когда уровень липидов в клетке опускается, в цитоплазме активируется путь синтеза жирных кислот, благодаря чему клетки могут синтезировать липиды из предшественников, имеющих происхождение из других метаболических путей, таких как цикл Кребса, гликолиз и пентозофосфатный путь. Синтез жирных кислот в макрофагах регулируется синтазой жирных кислот [32]. Дефицит синтазы жирных кислот в макрофагах приводит к изменениям в составе плазматической мембраны и снижению передачи провоспалительных сигналов. Синтез липидов включает в себя ряд последовательных ферментативных реакций, в которых из ацетил-КоА образуются триглицериды, жирные кислоты и холестерин [34]. Липогенез в макрофагах необходим не только для поддержания постоянства мембранного состава, но и синтеза медиаторов воспаления, в частности у М1-макрофагов. Синтез жирных кислот регулируется белками SREBP-1.

Отток холестерина из макрофагов

Обратным действием ACAT1 обладает нейтральная гидролаза эфиров холестерина (NCEH) [35]. Фермент гидролизует сложные эфиры холестерина обратно до свободного холестерина и жирных кислот для последующего удаления из клеток. Повышенная специфическая экспрессия NCEH-макрофагов нокаутных по Ldlr–/– мышей способствует снижению формирования пенистых клеток в атеросклеротических поражениях за счет усиления оттока и обратного транспорта холестерина [36]. Помимо NCEH гидролиз эфиров холестерина осуществляется гормоночувствительной липазой (Lipe) и карбоксилэстеразой 3 (Ces3). Однако показано [37], что активность и уровень экспрессии NCEH в несколько раз выше, чем Lipe и Ces3, что позволяет сделать вывод о его ключевой роли в гидролизе эфиров холестерина.

Обратный транспорт холестерина является важнейшим механизмом регуляции удаления холестерина из клеток и организма в целом. Это процесс, при котором избыток внутриклеточного холестерина удаляется из клеток, в том числе макрофагов, транспортируется с помощью ЛПВП в печень для дальнейшего выведения из организма. Для поддержания уровня холестерина в клетках его синтез и отток должны регулироваться. Отток холестерина из макрофагов осуществляется посредством пассивного транспорта, путем простой диффузии, и активного – с помощью специфических белков-транспортеров [38]. Путем простой диффузии происходит перенос свободного холестерина через плазматическую мембрану к частицам ЛПВП. Отток холестерина из макрофагов с помощью активного транспорта осуществляется транспортными белками семейства ABC – ABCA1 и ABCG1 – и с помощью облегченной диффузии с участием скэвенджер-рецептора класса B (SR-B1) [39].

Белки ABCA1 и ABCG1 локализуются в цитоплазматической мембране и обеспечивают отток внутриклеточного холестерина к аполипопротеину AI и ЛПВП [38]. Однако ABCA1 и ABCG1 не являются заякоренными к мембране и обладают способностью перемещаться между плазматической мембраной и внутриклеточными эндосомами, содержащими холестерин для его оттока к ЛПВП. Регуляция белков ABC осуществляется множеством транскрипционных факторов, являющихся участниками различных сигнальных путей, например LXRα, LXRβ, RXR и PPARγ, на активацию которых влияет уровень внутриклеточного холестерина. При увеличении концентрации холестерина в клетке транскрипционные факторы повышают экспрессию ABCA1 и ABCG1, тем самым усиливая эффективность оттока холестерина из макрофагов [39]. Непосредственную роль в оттоке холестерина, опосредованном ABCA1, играет PCSK9 путем подавления экспрессии гена Abca1 [40]. Однако PCSK9 незначительно влияет на ABCG1, а также SR-B1.

Другим механизмом, регулирующим активность белков ABCA1 и ABCG1, является фосфорилирование протеинкиназами PKA, PKC и JAK2 [41]. Активация PKC также происходит при увеличении внутриклеточного уровня холестерина, а дальнейшее фосфорилирование ABCA1 и ABCG1 снижает их деградацию и усиливает отток холестерина из клеток. Обратный эффект на экспрессию ABCA1 и ABCG1 может оказывать киназа DAPK1 [42]. Она снижает экспрессию транспортеров в макрофагах и усиливает экспрессию липопротеинлипазы, вызывая таким образом формирование пенистых клеток.

SR-B1 является белком-рецептором, гомологом CD36, который участвует в оттоке холестерина из клеток к ЛПВП [43]. Во многих исследованиях продемонстрированы противоречивые результаты вклада SR-B1 в отток холестерина из макрофагов [44]. В зависимости от условий, в которых происходит отток – его скорость или уровень холестерина в клетке, – активность SR-B1 может быть как выше активности ABCA1, так и ниже. Однако оба переносчика действуют совместно.

Показано, что SR-B1 также принимает участие в регуляции апоптоза макрофагов [45]. Избыток свободного холестерина может вызывать гибель макрофагов в атеросклеротических поражениях. Однако при делеции SR-B1 в клетках может наблюдаться снижение апоптотических процессов. В макрофагах, дефицитных по SR-B1, экспрессия ингибитора апоптоза усиливается, особенно при накоплении холестерина клетками. Регуляция SR-B1 также осуществляется транскрипционными факторами PPARγ и LXRα [46].

Продемонстрировано [47], что активация PI3- и Akt-киназных каскадов инсулиноподобным фактором роста 1 подавляет экспрессию LXRα, что в дальнейшем приводит к снижению экспрессии и SR-B1, и белков ABC. На уровень экспрессии SR-B1, а также ABCA1 и ABCG1 может влиять Toll-подобный рецептор 2 (TLR2) [48]. Он значительно снижает экспрессию транспортеров в макрофагах путем регуляции сигнального пути NF-κB.

Таким образом, можно выделить три пути оттока холестерина из макрофагов: опосредуемый ABCA1 к аполипопротеину AI, опосредуемый ABCG1 к частицам ЛПВП и путем облегченной диффузии к частицам ЛПВП с помощью SR-B1 [43].

ЛПВП являются основными переносчиками холестерина во время обратного транспорта [49]. ЛПВП, в состав которых входит аполипопротеин AI, получают свободный холестерин из макрофагов. Одновременно с этим процессом в состав ЛПВП включаются другие компоненты, такие как микроРНК, белки, гормоны и витамины. Таким образом формируются зрелые, обогащенные липидами частицы ЛПВП. Показано [50], что частицы ЛПВП способны воздействовать на макрофаги путем стимуляции экспрессии генов, усиливающих отток холестерина к вновь образующимся ЛПВП.

Заключение

Клеточный метаболизм холестерина – это сложный процесс, который в физиологических условиях должен строго регулироваться различными факторами. Исходя из научных данных, можно сделать вывод, что в регуляции поглощения макрофагами липопротеинов, поддержания внутриклеточного гомеостаза липидов и оттоке холестерина из клеток участвует множество сигнальных путей и генов, которые индуцируют подавление и активацию экспрессии поверхностных рецепторов, метаболических ферментов и белков-переносчиков. Становится очевидно, что липиды играют ключевую роль в регуляции функционирования макрофагов в патогенезе атеросклероза и других заболеваний, опосредованных нарушенным липидным метаболизмом. При этом ввиду сложности регуляции гомеостаза клеточного холестерина точные механизмы образования пенистых клеток, несмотря на достигнутые значительные успехи, все еще предстоит установить.

Конфликт интересов

В.А. Хотина заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Н. Сухоруков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Каширских заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Собенин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Орехов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-15-00297).

Информация об авторах

Хотина Виктория Александровна, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории ангиопатологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2096-3237

Сухоруков Василий Николаевич, младший научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микроэкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0312-3773

Каширских Дмитрий Александрович, младший научный сотрудник лаборатории ангиопатологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0748-9238

Author Information Form

Khotina Victoria A., PhD student, research assistant at the Laboratory of Angiopathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2096-3237

Sukhorukov Vasily N., research assistant at the Laboratory of Infectious Pathology and Molecular Microecology, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0312-3773

Kashirskikh Dmitry A., research assistant at the Laboratory of Angiopathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0748-9238

Собенин Игорь Александрович, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории медицинской генетики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0978-6444

Орехов Александр Николаевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией ангиопатологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микроэкологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6495-1628

Sobenin Igor A., PhD, Head of the Laboratory of Medical Genetics, National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0978-6444

Orekhov Alexander N., PhD, Professor, Head of the Laboratory of Angiopathology, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation; Senior Researcher, Laboratory of Infectious Pathology and Molecular Microecology, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6495-1628

Вклад авторов в статью

ХВА – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СВН – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КДА – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СИА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ОАН – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

KhVA – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

SVN – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KDA – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SIA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

OAN – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сухоруков В.Н., Карагодин В.П., Орехов А.Н. Атерогенные модификации липопротеинов низкой плотности. 2016; 62 (4): 391–402

2. Poznyak A., Grechko A.V., Poggio P., Myasoedova V.A., Alfieri V., Orekhov A.N. The diabetes mellitus–atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. International Journal of Molecular Sciences MDPI AG. 2020; 21 (5): 1835. doi: 10.3390/ijms21051835

3. Zanoni P., Velagapudi S., Yalcinkaya M., Rohrer L., von Eckardstein A. Endocytosis of lipoproteins. Atherosclerosis. 2018; 275: 273–295. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.881.

4. Kruth H.S., Jones N.L., Huang W., Zhao B., Ishii I., Chang J., Combs C.A., Malide D., Zhang W.-Y. Macropinocytosis is the endocytic pathway that mediates macrophage foam cell formation with native low density lipoprotein. J. Biol. Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology. 2005; 280 (3): 2352–2360. doi: 10.1074/jbc.M407167200.

5. Kruth H.S., Huang W., Ishii I., Zhang W.-Y. Macrophage foam cell formation with native low density lipoprotein. J. Biol. Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology. 2002; 277 (37): 34573–34580. doi: 10.1074/jbc.M205059200.

6. Michael D.R., Ashlin T.G., Davies C.S., Gallagher H., Stoneman T.W., Buckley M.L., Ramji D. P. Differential regulation of macropinocytosis in macrophages by cytokines: Implications for foam cell formation and atherosclerosis. Cytokine Academic Press. 2013; 64 (1): 357–361. doi: 10.1016/j.cyto.2013.05.016.

7. Lucero D., Islam P., Freeman L.A., Jin X., Pryor M., Tang J., Kruth H.S. , Remaley A.T. Interleukin 10 promotes macrophage uptake of HDL and LDL by stimulating fluid-phase endocytosis. Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Biol. Lipids Elsevier B.V. 2020; 1865 (2): 158537. doi: 10.1016/j.bbalip.2019.158537.

8. Csányi G., Feck D.M., Ghoshal P., Singla B., Lin H., Nagarajan S., Meijles D. N. et al. CD47 and Nox1 Mediate Dynamic Fluid-Phase Macropinocytosis of Native LDL. Antioxidants Redox Signal. Mary Ann Liebert Inc. 2017; 26 (16): 886–901. doi: 10.1089/ars.2016.6834.

9. Singh R.K., Haka A.S., Asmal A., Barbosa-Lorenzi V.C., Grosheva I., Chin H.F., Xiong Y., Hla T., Maxfield F.R. TLR4 (Toll-Like Receptor 4)-Dependent Signaling Drives Extracellular Catabolism of LDL (Low-Density Lipoprotein) Aggregates. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. NLM (Medline). 2020; 40 (1): 86–102. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313200.

10. Kelley J.L., Ozment T.R., Li C., Schweitzer J.B., Williams D.L.Scavenger receptor-A (CD204): A two-edged sword in health and disease. Crit. Rev. Immunol. Begell House Inc. 2014; 34 (3): 241–261. doi: 10.1615/critrevimmunol.2014010267.

11. Nigorikawa K., Matsumura T., Sakamoto H., Morioka S., Kofuji S., Takasuga S., Hazek K. Sac1 phosphoinositide phosphatase regulates foam cell formation by modulating SR-A expression in macrophages. Biol. Pharm. Bull. Pharmaceutical Society of Japan. 2019; 42 (6): 923–928. doi: 10.1248/bpb.b18-00907.

12. Hashizume M., Mihara M. Atherogenic effects of TNF-α and IL-6 via up-regulation of scavenger receptors. Cytokine Academic Press. 2012; 58 (3): 424–430. doi: 10.1016/j.cyto.2012.02.010.

13. Liu Z., Zhu H., Dai X., Wang C., Ding Ye, Song P., Zou M.-H.Macrophage Liver Kinase B1 Inhibits Foam Cell Formation and Atherosclerosis. Circ. Res. Lippincott Williams and Wilkins. 2017; 121 (9): 1047–1057. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311546.

14. Zhao L., Varghese Z., Moorhead J. F., Chen Y., Ruan X.Z. CD36 and lipid metabolism in the evolution of atherosclerosis. Br. Med. Bull. 2018; 126 (1): 101–112. doi: 10.1093/bmb/ldy006

15. Park Y.M. CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis. Experimental and Molecular Medicine Nature Publishing Group. 2014; 46 (6): e99. doi: 10.1038/emm.2014.38.

16. Luo Y., Duan H., Qian Y., Feng L., Wu Z., Wang F. et al. Macrophagic CD146 promotes foam cell formation and retention during atherosclerosis. Cell Res. Nature Publishing Group. 2017; 27 (3): 352–372. doi: 10.1038/cr.2017.8.

17. Ding Z., Pothineni N.V.K., Goel A., Lüscher T.F., Mehta J.L. PCSK9 and inflammation: Role of shear stress, pro-inflammatory cytokines and LOX-1 4. Cardiovasc. Res. 2019;

18. Ding Z., Liu S., Wang X., Theus S., Deng X., Fan Y., Zhou S., Mehta J.L. PCSK9 regulates expression of scavenger receptors and ox-LDL uptake in macrophages. Cardiovasc. Res. 2018; 114 (8): 1145–1153. doi: 10.1093/cvr/cvy079.

19. Hai Q., Ritchey B., Robinet P., Alzayed A.M., Brubaker G., Zhang J., Smith J.D. Quantitative Trait Locus Mapping of Macrophage Cholesterol Metabolism and CRISPR/Cas9 Editing Implicate an ACAT1 Truncation as a Causal Modifier Variant. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. Lippincott Williams and Wilkins. 2018; 38 (1): 83–91. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310173.

20. Maiuri M.C., Grassia G., Platt A.M., Carnuccio R., Ialenti A., Maffia P. Macrophage Autophagy in Atherosclerosis. Mediators Inflamm. 2013; 2013: 584715. doi: 10.1155/2013/584715

21. Schulze R.J., Sathyanarayan A., Mashek D.G. Breaking fat: The regulation and mechanisms of lipophagy. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids Elsevier B.V. 2017; 1862 (10): 1178–1187.

22. Yvan-Charvet L., Bonacina F., Guinamard R.R., Norata G.D. Immunometabolic function of cholesterol in cardiovascular disease and beyond. Cardiovasc. Res. 2019; 115 (9): 1393–1407. doi: 10.1093/cvr/cvz127.

23. Akopian D., Medh J.D. Genetics and molecular biology: macrophage ACAT depletion - mechanisms of atherogenesis. Curr. Opin. Lipidol. 2006; 17 (1): 85–88. doi: 10.1097/01.mol.0000203192.45649.ba.

24. Yu X.H., Fu Y.-C., Zhang D.-W., Yin K., Tang C.-K. Foam cells in atherosclerosis. Clinica Chimica Acta. 2013; 424: 245–252. doi: 10.1016/j.cca.2013.06.006.

25. Melton E.M., Li H., Benson J., Sohn P., Huang L.-H., Song B.-L. et al. Myeloid Acat1/Soat1 KO attenuates pro-inflammatory responses in macrophages and protects against atherosclerosis in a model of advanced lesions. J Biol Chem . 2019 Oct 25;294(43):15836-15849. doi: 10.1074/jbc.RA119.010564.

26. Shao D.. Di Y., Lian Z., Zhu B., Xu X., Guo D., et al. Grape seed proanthocyanidins suppressed macrophage foam cell formation by miRNA-9: via targeting ACAT1 in THP-1 cells. Food Funct. Royal Society of Chemistry. 2020; 11 (2): 1258–1269. doi: 10.1039/c9fo02352f.

27. Wang B., P.-P. Heb, Zenga G.-F., Zhang T., Yangmi X.-P.O. R-467b regulates the cholesterol ester formation via targeting ACAT1 gene in RAW 264.7 macrophages. Biochimie Elsevier B.V. 2017; 132: 38–44. doi:10.1016/j.biochi.2016.09.012

28. Shao W., Espenshade P.J. Sterol regulatory element-binding protein (SREBP) cleavage regulates golgi-to-endoplasmic reticulum recycling of SREBP cleavage-activating protein (SCAP). J. Biol. Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc. 2014; 289 (11): 7547–7557.

29. Widenmaier S.B., Snyder N.A., Nguyen T.B., Arduini A., Lee G.Y., Arruda A.P. et al. NRF1 Is an ER Membrane Sensor that Is Central to Cholesterol Homeostasis. Cell. 2017; 171 (5): 1094.e15-1109.e15. doi: 10.1016/j.cell.2017.10.003.

30. Mimura J., Itoh K. Role of Nrf2 in the pathogenesis of atherosclerosis. Free Radical Biology and Medicine Elsevier Inc. 2015; 88 (Part B): 221–232. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.019.

31. Liu Z., Wang J., Huang E., Gao S., Li H., Lu J., K.Tian, et al. Tanshinone IIA suppresses cholesterol accumulation in human macrophages: Role of heme oxygenase-1. J. Lipid Res. 2014; 55 (2): 201–213. doi: 10.1194/jlr.M040394

32. Namgaladze D., Brüne B. Macrophage fatty acid oxidation and its roles in macrophage polarization and fatty acid-induced inflammation. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids. 2016; 1861 (11): 1796–1807. doi: 10.1016/j.bbalip.2016.09.002

33. Sakai K., Nagashima S., Wakabayashi T., Tumenbayar B., Hayakawa H., Hayakawa M. et al. Myeloid HMG-CoA (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A) Reductase Determines Atherosclerosis by Modulating Migration of Macrophages. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2018; 38 (11): 2590–2600. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311664.

34. Batista-Gonzalez A., Vidal R., Criollo A., Carreño L.J. New Insights on the Role of Lipid Metabolism in the Metabolic Reprogramming of Macrophages Front Immunol. 2020 Jan 10;10:2993. doi: 10.3389/fimmu.2019.02993.

35. Ghosh S. Early steps in reverse cholesterol transport: Cholesteryl ester hydrolase and other hydrolases. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. 2012; 19 (2): 136–141. doi: 10.1097/MED.0b013e3283507836.

36. Zhao B., Song J., Chow W.N., St Clair R.W., Rudel L.L., Ghosh S. Macrophage-specific transgenic expression of cholesteryl ester hydrolase significantly reduces atherosclerosis and lesion necrosis in Ldlr-/- mice. J. Clin. Invest. American Society for Clinical Investigation. 2007; 117 (10): 2983–2992. doi: 10.1172/JCI30485.

37. Sakai K., Igarashi M., Yamamuro D., Ohshiro T., Nagashima S., Takahashi M. et al. Critical role of neutral cholesteryl ester hydrolase 1 in cholesteryl ester hydrolysis inmurine macrophages. J. Lipid Res. American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc .2014; 55 (10): 2033–2040. doi: 10.1194/jlr.M047787.

38. Ouimet M., Barrett T.J., Fisher E.A. HDL and reverse cholesterol transport: Basic mechanisms and their roles in vascular health and disease. Circ. Res. 2019; 124 (10): 1505–1518. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.312617.

39. Remmerie A., Scott C.L. Macrophages and lipid metabolism. Cell. Immunol. Academic Press Inc. 2018; 330: 27–42. doi: 10.1016/j.cellimm.2018.01.020

40. Adorni M.P., Cipollari E., Favari E., Zanotti I., Zimetti F., Corsini A., Ricci C., Bernini F., Ferri N. Inhibitory effect of PCSK9 on Abca1 protein expression and cholesterol efflux in macrophages. Atherosclerosis. 2017; 256: 1–6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.019.

41. Watanabe T. et al. Phosphorylation by protein kinase C stabilizes ABCG1 and increases cholesterol efflux. J. Biochem. 2019

42. Zhen Z., Ren S., Ji H., Ding X., Zou P., Lu J. The lncRNA DAPK-IT1 regulates cholesterol metabolism and inflammatory response in macrophages and promotes atherogenesis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2019; 516 (4): 1234–1241. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.06.113.

43. Shen W.-J., Azhar S., Kraemer F.B. SR-B1: A Unique Multifunctional Receptor for Cholesterol Influx and Efflux. Annu. Rev. Physiol. 2018; 80 (1): 95–116. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121550

44. Linton M.F., Tao H., Linton E.F., Yancey P.G. SR-BI: A Multifunctional Receptor in Cholesterol Homeostasis and Atherosclerosis. Trends Endocrinol Metab. 2017 Jun; 28(6): 461–472.. doi: 10.1016/j.tem.2017.02.001

45. Galle-Treger L., Moreau M., Ballaire R., Poupel L., Huby T., Sasso E. et al. Targeted invalidation of SR-B1 in macrophages reduces macrophage apoptosis and accelerates atherosclerosis. Cardiovasc. Res. 2020; 116 (3): 554–565. doi: 10.1093/cvr/cvz138.

46. Ma X., Li S.F., Qin Z.S., Ye J., Zhao Z.-L., Fang H.-H. et al. Propofol up-regulates expression of ABCA1, ABCG1, and SR-B1 through the PPARγ/LXRα signaling pathway in THP-1 macrophage-derived foam cells. Cardiovasc. Pathol. 2015; 24 (4): 230–235. doi: 10.1016/j.carpath.2014.12.004.

47. Tang S.L., Chen W.J., Yin K., Zhao G.-J., Mo Z.-C., Lv Y.-C. et al. PAPP-A negatively regulates ABCA1, ABCG1 and SR-B1 expression by inhibiting LXRα through the IGF-I-mediated signaling pathway. Atherosclerosis. 2012; 222 (2): 344–354. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.005.

48. Li Y., Shen S., Ding S., Wang L. Toll-like receptor 2 downregulates the cholesterol effluxby activating the nuclear factor-κB pathway in macrophagesand may be a potential therapeutic target for the prevention of atherosclerosis. Exp. Ther. Med. 2018; 15 (1): 198–204. doi: 10.3892/etm.2017.5404.

49. Ben-Aicha S., Badimon L., Vilahur G. Advances in HDL: Much more than lipid transporters. Int J Mol Sci. 2020 Jan 22;21(3):732. doi: 10.3390/ijms21030732.

50. Orekhov A.N., Pushkarsky T., Oishi Y., Nikiforov N.G. , Zhelankin A.V., Dubrovsky L. et al. HDL activates expression of genes stimulating cholesterol efflux in human monocyte-derived macrophages. Exp. Mol. Pathol. 2018; 105 (2): 202–207. doi: 10.1016/j.yexmp.2018.08.003.

REFERENCES

1. Sukhorukov V.N., Karagodin V.P., Orekhov A.N. Atherogenic modification of low-density lipoproteins. Biomeditsinskaya Khimiya Russian Academy of Medical Sciences. 2016; 62 (4): 391–402. (In Russian)

2. Poznyak A., Grechko A.V., Poggio P., Myasoedova V.A., Alfieri V., Orekhov A.N. The diabetes mellitus–atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. International Journal of Molecular Sciences MDPI AG. 2020; 21 (5): 1835. doi: 10.3390/ijms21051835

3. Zanoni P., Velagapudi S., Yalcinkaya M., Rohrer L., von Eckardstein A. Endocytosis of lipoproteins. Atherosclerosis. 2018; 275: 273–295. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.881.

4. Kruth H.S., Jones N.L., Huang W., Zhao B., Ishii I., Chang J., Combs C.A., Malide D., Zhang W.-Y. Macropinocytosis is the endocytic pathway that mediates macrophage foam cell formation with native low density lipoprotein. J. Biol. Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology. 2005; 280 (3): 2352–2360. doi: 10.1074/jbc.M407167200.

5. Kruth H.S., Huang W., Ishii I., Zhang W.-Y. Macrophage foam cell formation with native low density lipoprotein. J. Biol. Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology. 2002; 277 (37): 34573–34580. doi: 10.1074/jbc.M205059200.

6. Michael D.R., Ashlin T.G., Davies C.S., Gallagher H., Stoneman T.W., Buckley M.L., Ramji D. P. Differential regulation of macropinocytosis in macrophages by cytokines: Implications for foam cell formation and atherosclerosis. Cytokine Academic Press. 2013; 64 (1): 357–361. doi: 10.1016/j.cyto.2013.05.016.

7. Lucero D., Islam P., Freeman L.A., Jin X., Pryor M., Tang J., Kruth H.S. , Remaley A.T. Interleukin 10 promotes macrophage uptake of HDL and LDL by stimulating fluid-phase endocytosis. Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Biol. Lipids Elsevier B.V. 2020; 1865 (2): 158537. doi: 10.1016/j.bbalip.2019.158537.

8. Csányi G., Feck D.M., Ghoshal P., Singla B., Lin H., Nagarajan S., Meijles D. N. et al. CD47 and Nox1 Mediate Dynamic Fluid-Phase Macropinocytosis of Native LDL. Antioxidants Redox Signal. Mary Ann Liebert Inc. 2017; 26 (16): 886–901. doi: 10.1089/ars.2016.6834.

9. Singh R.K., Haka A.S., Asmal A., Barbosa-Lorenzi V.C., Grosheva I., Chin H.F., Xiong Y., Hla T., Maxfield F.R. TLR4 (Toll-Like Receptor 4)-Dependent Signaling Drives Extracellular Catabolism of LDL (Low-Density Lipoprotein) Aggregates. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. NLM (Medline). 2020; 40 (1): 86–102. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313200.

10. Kelley J.L., Ozment T.R., Li C., Schweitzer J.B., Williams D.L.Scavenger receptor-A (CD204): A two-edged sword in health and disease. Crit. Rev. Immunol. Begell House Inc. 2014; 34 (3): 241–261. doi: 10.1615/critrevimmunol.2014010267.

11. Nigorikawa K., Matsumura T., Sakamoto H., Morioka S., Kofuji S., Takasuga S., Hazek K. Sac1 phosphoinositide phosphatase regulates foam cell formation by modulating SR-A expression in macrophages. Biol. Pharm. Bull. Pharmaceutical Society of Japan. 2019; 42 (6): 923–928. doi: 10.1248/bpb.b18-00907.

12. Hashizume M., Mihara M. Atherogenic effects of TNF-α and IL-6 via up-regulation of scavenger receptors. Cytokine Academic Press. 2012; 58 (3): 424–430. doi: 10.1016/j.cyto.2012.02.010.

13. Liu Z., Zhu H., Dai X., Wang C., Ding Ye, Song P., Zou M.-H.Macrophage Liver Kinase B1 Inhibits Foam Cell Formation and Atherosclerosis. Circ. Res. Lippincott Williams and Wilkins. 2017; 121 (9): 1047–1057. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311546.

14. Zhao L., Varghese Z., Moorhead J. F., Chen Y., Ruan X.Z. CD36 and lipid metabolism in the evolution of atherosclerosis. Br. Med. Bull. 2018; 126 (1): 101–112. doi: 10.1093/bmb/ldy006

15. Park Y.M. CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis. Experimental and Molecular Medicine Nature Publishing Group. 2014; 46 (6): e99. doi: 10.1038/emm.2014.38.

16. Luo Y., Duan H., Qian Y., Feng L., Wu Z., Wang F. et al. Macrophagic CD146 promotes foam cell formation and retention during atherosclerosis. Cell Res. Nature Publishing Group. 2017; 27 (3): 352–372. doi: 10.1038/cr.2017.8.

17. Ding Z., Pothineni N.V.K., Goel A., Lüscher T.F., Mehta J.L. PCSK9 and inflammation: Role of shear stress, pro-inflammatory cytokines and LOX-1 4. Cardiovasc. Res. 2019;

18. Ding Z., Liu S., Wang X., Theus S., Deng X., Fan Y., Zhou S., Mehta J.L. PCSK9 regulates expression of scavenger receptors and ox-LDL uptake in macrophages. Cardiovasc. Res. 2018; 114 (8): 1145–1153. doi: 10.1093/cvr/cvy079.

19. Hai Q., Ritchey B., Robinet P., Alzayed A.M., Brubaker G., Zhang J., Smith J.D. Quantitative Trait Locus Mapping of Macrophage Cholesterol Metabolism and CRISPR/Cas9 Editing Implicate an ACAT1 Truncation as a Causal Modifier Variant. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. Lippincott Williams and Wilkins. 2018; 38 (1): 83–91. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310173.

20. Maiuri M.C., Grassia G., Platt A.M., Carnuccio R., Ialenti A., Maffia P. Macrophage Autophagy in Atherosclerosis. Mediators Inflamm. 2013; 2013: 584715. doi: 10.1155/2013/584715

21. Schulze R.J., Sathyanarayan A., Mashek D.G. Breaking fat: The regulation and mechanisms of lipophagy. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids Elsevier B.V. 2017; 1862 (10): 1178–1187.

22. Yvan-Charvet L., Bonacina F., Guinamard R.R., Norata G.D. Immunometabolic function of cholesterol in cardiovascular disease and beyond. Cardiovasc. Res. 2019; 115 (9): 1393–1407. doi: 10.1093/cvr/cvz127.

23. Akopian D., Medh J.D. Genetics and molecular biology: macrophage ACAT depletion - mechanisms of atherogenesis. Curr. Opin. Lipidol. 2006; 17 (1): 85–88. doi: 10.1097/01.mol.0000203192.45649.ba.

24. Yu X.H., Fu Y.-C., Zhang D.-W., Yin K., Tang C.-K. Foam cells in atherosclerosis. Clinica Chimica Acta. 2013; 424: 245–252. doi: 10.1016/j.cca.2013.06.006.

25. Melton E.M., Li H., Benson J., Sohn P., Huang L.-H., Song B.-L. et al. Myeloid Acat1/Soat1 KO attenuates pro-inflammatory responses in macrophages and protects against atherosclerosis in a model of advanced lesions. J Biol Chem . 2019 Oct 25;294(43):15836-15849. doi: 10.1074/jbc.RA119.010564.

26. Shao D.. Di Y., Lian Z., Zhu B., Xu X., Guo D., et al. Grape seed proanthocyanidins suppressed macrophage foam cell formation by miRNA-9: via targeting ACAT1 in THP-1 cells. Food Funct. Royal Society of Chemistry. 2020; 11 (2): 1258–1269. doi: 10.1039/c9fo02352f.

27. Wang B., P.-P. Heb, Zenga G.-F., Zhang T., Yangmi X.-P.O. R-467b regulates the cholesterol ester formation via targeting ACAT1 gene in RAW 264.7 macrophages. Biochimie Elsevier B.V. 2017; 132: 38–44. doi:10.1016/j.biochi.2016.09.012

28. Shao W., Espenshade P.J. Sterol regulatory element-binding protein (SREBP) cleavage regulates golgi-to-endoplasmic reticulum recycling of SREBP cleavage-activating protein (SCAP). J. Biol. Chem. American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc. 2014; 289 (11): 7547–7557.

29. Widenmaier S.B., Snyder N.A., Nguyen T.B., Arduini A., Lee G.Y., Arruda A.P. et al. NRF1 Is an ER Membrane Sensor that Is Central to Cholesterol Homeostasis. Cell. 2017; 171 (5): 1094.e15-1109.e15. doi: 10.1016/j.cell.2017.10.003.

30. Mimura J., Itoh K. Role of Nrf2 in the pathogenesis of atherosclerosis. Free Radical Biology and Medicine Elsevier Inc. 2015; 88 (Part B): 221–232. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.019.

31. Liu Z., Wang J., Huang E., Gao S., Li H., Lu J., K.Tian, et al. Tanshinone IIA suppresses cholesterol accumulation in human macrophages: Role of heme oxygenase-1. J. Lipid Res. 2014; 55 (2): 201–213. doi: 10.1194/jlr.M040394

32. Namgaladze D., Brüne B. Macrophage fatty acid oxidation and its roles in macrophage polarization and fatty acid-induced inflammation. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids. 2016; 1861 (11): 1796–1807. doi: 10.1016/j.bbalip.2016.09.002

33. Sakai K., Nagashima S., Wakabayashi T., Tumenbayar B., Hayakawa H., Hayakawa M. et al. Myeloid HMG-CoA (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A) Reductase Determines Atherosclerosis by Modulating Migration of Macrophages. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2018; 38 (11): 2590–2600. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311664.

34. Batista-Gonzalez A., Vidal R., Criollo A., Carreño L.J. New Insights on the Role of Lipid Metabolism in the Metabolic Reprogramming of Macrophages Front Immunol. 2020 Jan 10;10:2993. doi: 10.3389/fimmu.2019.02993.

35. Ghosh S. Early steps in reverse cholesterol transport: Cholesteryl ester hydrolase and other hydrolases. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. 2012; 19 (2): 136–141. doi: 10.1097/MED.0b013e3283507836.

36. Zhao B., Song J., Chow W.N., St Clair R.W., Rudel L.L., Ghosh S. Macrophage-specific transgenic expression of cholesteryl ester hydrolase significantly reduces atherosclerosis and lesion necrosis in Ldlr-/- mice. J. Clin. Invest. American Society for Clinical Investigation. 2007; 117 (10): 2983–2992. doi: 10.1172/JCI30485.

37. Sakai K., Igarashi M., Yamamuro D., Ohshiro T., Nagashima S., Takahashi M. et al. Critical role of neutral cholesteryl ester hydrolase 1 in cholesteryl ester hydrolysis inmurine macrophages. J. Lipid Res. American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc .2014; 55 (10): 2033–2040. doi: 10.1194/jlr.M047787.

38. Ouimet M., Barrett T.J., Fisher E.A. HDL and reverse cholesterol transport: Basic mechanisms and their roles in vascular health and disease. Circ. Res. 2019; 124 (10): 1505–1518. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.312617.

39. Remmerie A., Scott C.L. Macrophages and lipid metabolism. Cell. Immunol. Academic Press Inc. 2018; 330: 27–42. doi: 10.1016/j.cellimm.2018.01.020

40. Adorni M.P., Cipollari E., Favari E., Zanotti I., Zimetti F., Corsini A., Ricci C., Bernini F., Ferri N. Inhibitory effect of PCSK9 on Abca1 protein expression and cholesterol efflux in macrophages. Atherosclerosis. 2017; 256: 1–6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.019.

41. Watanabe T. et al. Phosphorylation by protein kinase C stabilizes ABCG1 and increases cholesterol efflux. J. Biochem. 2019

42. Zhen Z., Ren S., Ji H., Ding X., Zou P., Lu J. The lncRNA DAPK-IT1 regulates cholesterol metabolism and inflammatory response in macrophages and promotes atherogenesis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2019; 516 (4): 1234–1241. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.06.113.

43. Shen W.-J., Azhar S., Kraemer F.B. SR-B1: A Unique Multifunctional Receptor for Cholesterol Influx and Efflux. Annu. Rev. Physiol. 2018; 80 (1): 95–116. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121550

44. Linton M.F., Tao H., Linton E.F., Yancey P.G. SR-BI: A Multifunctional Receptor in Cholesterol Homeostasis and Atherosclerosis. Trends Endocrinol Metab. 2017 Jun; 28(6): 461–472.. doi: 10.1016/j.tem.2017.02.001

45. Galle-Treger L., Moreau M., Ballaire R., Poupel L., Huby T., Sasso E. et al. Targeted invalidation of SR-B1 in macrophages reduces macrophage apoptosis and accelerates atherosclerosis. Cardiovasc. Res. 2020; 116 (3): 554–565. doi: 10.1093/cvr/cvz138.

46. Ma X., Li S.F., Qin Z.S., Ye J., Zhao Z.-L., Fang H.-H. et al. Propofol up-regulates expression of ABCA1, ABCG1, and SR-B1 through the PPARγ/LXRα signaling pathway in THP-1 macrophage-derived foam cells. Cardiovasc. Pathol. 2015; 24 (4): 230–235. doi: 10.1016/j.carpath.2014.12.004.

47. Tang S.L., Chen W.J., Yin K., Zhao G.-J., Mo Z.-C., Lv Y.-C. et al. PAPP-A negatively regulates ABCA1, ABCG1 and SR-B1 expression by inhibiting LXRα through the IGF-I-mediated signaling pathway. Atherosclerosis. 2012; 222 (2): 344–354. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.03.005.

48. Li Y., Shen S., Ding S., Wang L. Toll-like receptor 2 downregulates the cholesterol effluxby activating the nuclear factor-κB pathway in macrophagesand may be a potential therapeutic target for the prevention of atherosclerosis. Exp. Ther. Med. 2018; 15 (1): 198–204. doi: 10.3892/etm.2017.5404.

49. Ben-Aicha S., Badimon L., Vilahur G. Advances in HDL: Much more than lipid transporters. Int J Mol Sci. 2020 Jan 22;21(3):732. doi: 10.3390/ijms21030732.

50. Orekhov A.N., Pushkarsky T., Oishi Y., Nikiforov N.G. , Zhelankin A.V., Dubrovsky L. et al. HDL activates expression of genes stimulating cholesterol efflux in human monocyte-derived macrophages. Exp. Mol. Pathol. 2018; 105 (2): 202–207. doi: 10.1016/j.yexmp.2018.08.003.

Для цитирования: *В.А. Хотина, В.Н. Сухоруков, Д.А. Каширских, И.А. Собенин, А.Н. Орехов. Метаболизм холестерина в макрофагах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (2): 91-101. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-91-101*

To cite: *V.A. Khotina, V.N. Sukhorukov, D.A. Kashirskikh, I.A. Sobenin, A.N. Orekhov. Cholesterol metabolism in macrophages. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020; 9 (2): 91-101. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-91-101*