

РОЛЬ PCSK9 В РЕГУЛЯЦИИ ТРАНСПОРТА ЛИПОПРОТЕИНОВ (ОБЗОР)

А.М. Чаулин

аспирант, врач клинической лабораторной диагностики,
Самарский областной клинический кардиологический диспансер;
Самарский государственный медицинский университет (г. Самара)
E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Д.В. Дупляков

д.м.н., профессор,
Самарский областной клинический кардиологический диспансер;
Самарский государственный медицинский университет (г. Самара)

Рассмотрена роль пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) в регуляции транспорта липопротеинов. Нарушение транспорта, характеризующееся избыточным содержанием в сыворотке крови холестерина и атерогенных липопротеинов низкой плотности, является ключевым фактором риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с тем, что PCSK9 вызывает деградацию рецепторов липопротеинов низкой плотности и повышает уровень атерогенных липопротеинов низкой плотности, этот фермент стал новой мишенью для разработки терапевтических препаратов при лечении и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время в обзорных статьях, посвященных PCSK9, недостаточно внимания уделяется дополнительной роли PCSK9 в регуляции транспорта липопротеинов. В связи с этим в представленном обзоре обсуждается влияние PCSK9 на другие рецепторы, участвующие в обмене липидов, дальнейшее изучение которых в перспективе имеет важное практическое значение.

Ключевые слова: PCSK9, регуляция, транспорт липопротеинов, липопротеины низкой плотности, рецепторы липопротеинов низкой плотности, рецепторы липопротеинов очень низкой плотности, рецептор аполипопротеина E, лектиноподобный рецептор 1-го типа для окисленных липопротеинов низкой плотности, кластер дифференцировки 36.

Для цитирования: Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Роль PCSK9 в регуляции транспорта липопротеинов (обзор). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(1):22–30. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-01-04>

В связи с тем, что нарушение липидного обмена является одним из ключевых факторов риска высокораспространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), поиск новых молекул, регулирующих липидный обмен, и изучение данных механизмов является важным научно-исследовательским направлением. Благодаря открытию в 2003 г. девятого члена семейства пропротеиновых конвертаз – пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) [1, 2], наметились значительные положительные сдвиги в подходах к лечению и диагностики ССЗ. Установление важной роли PCSK9 в регуляции концентрации холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови привело к разработке новых классов гиполипидемических препаратов и появились возможности использования PCSK9 в качестве нового биомаркера для ранней диагностики ССЗ [3, 4].

Липопротеины низкой плотности являются атерогенными липопротеинами и одними из основных факторов риска развития атеросклероза, по-

этому изучение механизмов, вызывающих повышение ЛПНП в плазме крови является перспективным в плане разработки новой противоатеросклеротической терапии [5, 6]. Пропотеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 – это сериновая протеаза, участвующая в регуляции поглощения аполипопротеин В (апоВ)-содержащих атерогенных ЛПНП гепатоцитами опосредованно через усиление деградации рецептора липопротеинов низкой плотности (рЛПНП). Благодаря данному механизму действия происходит регуляция концентраций ЛПНП и холестерина в плазме крови [6].

Плазменные ЛПНП выводятся из плазмы крови главным образом при помощи рЛПНП, расположенных на поверхности гепатоцитов. После того как частица ЛПНП связывается с рЛПНП, образовавшийся комплекс рЛПНП-ЛПНП интернализуется в покрытые клатрином ямки и доставляется внутрь клетки, где данный комплекс диссоциирует и каждый из компонентов комплекса идет своей дорогой: частица ЛПНП метаболизируется в лизо-

сомах (разрушается протеазами до простых молекул, идущих на нужды клеток), а частица рЛПНП возвращается обратно в клеточную мембрану гепатоцита для захвата новых порций ЛПНП. Молекула PCSK9 связывается с рЛПНП и опосредует интернализацию комплекса PCSK9-рЛПНП и последующую деградацию рЛПНП в лизосоме. Вследствие этого плотность рЛПНП в клеточной мембране гепатоцитов уменьшается, что приводит к снижению возможностей элиминации атерогенных частиц ЛПНП [5]. В результате ряда экспериментальных и клинических исследований с использованием молекулярно-генетических методов доказана ключевая роль PCSK9 в деградации рЛПНП и патогенезе атеросклероза. В связи с этим данный белок стал новой мишенью для терапевтического воздействия препаратов с целью снижения концентрации атерогенных ароВ-содержащих части, в первую очередь ЛПНП, в плазме крови [5–9].

Помимо хорошо изученных механизмов PCSK9-индуцированной деградации, имеются данные о том, что PCSK9 вызывает деградацию других представителей семейства рецепторов липопротеинов низкой плотности: рецепторов липопротеинов очень низкой плотности (рЛПОНП), рецептора аполипопротеина Е (апоЕR), аполипопротеин-Е рецептора 2 (апоЕR2) и других рецепторов, участвующих в транспорте липопротеинов, лектиноподобного рецептора 1-го типа (LOX-1), кластера дифференцировки 36 (CD36) [10–13]. При этом в современных обзорных статьях, посвященных изучению роли PCSK9 в регуляции транспорта липопротеинов [3, 6, 14, 15], не уделя-

ется должное внимание обсуждению влияния PCSK9 на вышеописанные рецепторы.

Ц е л ь р а б о т ы – обобщить роль PCSK9 в регуляции метаболизма липидов, более подробно рассмотреть влияние PCSK9 на данные рецепторы и обозначить основные существующие возможности практического использования.

СТРУКТУРА PCSK9

Структура PCSK9 зашифрована в нуклеотидной последовательности гена, расположенного на хромосоме 1. Основными местами синтеза PCSK9 являются печень, тонкий кишечник, почки, жировая ткань. PCSK9, как и прочие зимогены, синтезируется в виде пре-пропротеина – препро-PCSK9. Он состоит из 692 аминокислот и имеет молекулярную массу около 74 кДа. В структуре препро-PCSK9 выделяют четыре домена: сигнальный пептид (аминокислоты 1–30), продомен (аминокислоты 31–152), каталитический (153–452) и С-концевой домен, который в связи с особенностями аминокислотного строения также называют доменом, богатым цистеином и гистидином (453–692) (рис. 1). После биосинтеза препро-PCSK9 подвергается ряду посттрансляционных изменений для превращения в зрелый белок/фермент PCSK9, среди которых наиболее важными структурными изменениями являются удаление сигнального пептида и аутокаталитическое отщепление продомена с последующим его присоединением к каталитическому домену. Более подробно структура фермента PCSK9, этапы биосинтеза, а также механизмы его регуляции рассматриваются в работе D. Piper с соавт. [16].

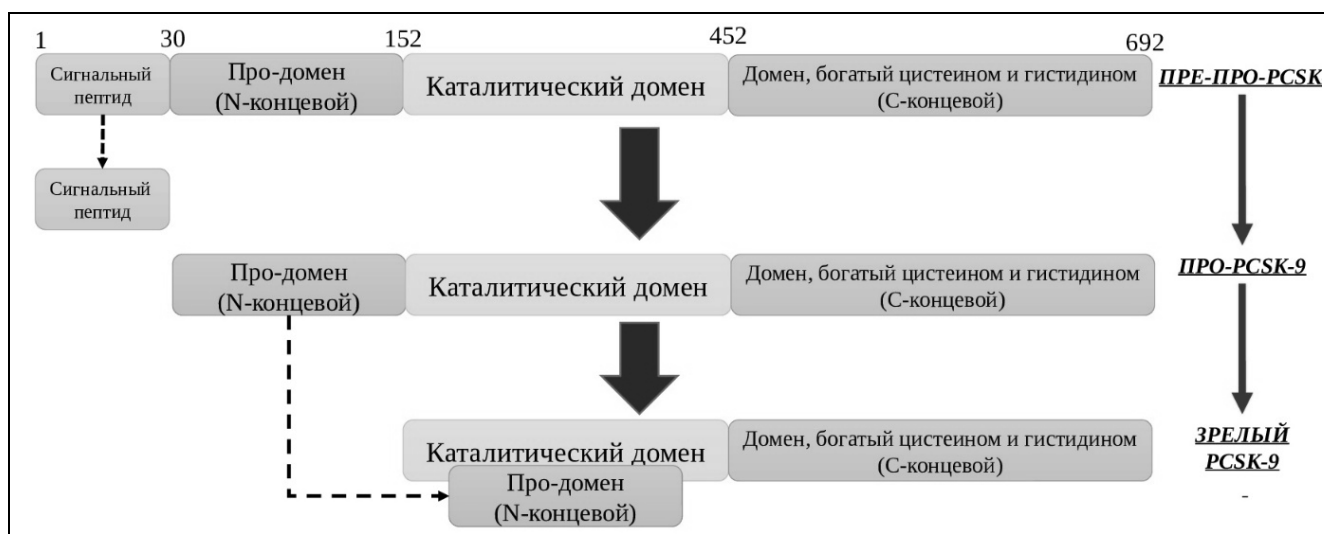


Рис. 1. Схематическое изображение структуры фермента PCSK9 в процессе биосинтеза, по [3] с изменениями

РОЛЬ PCSK9 В РЕГУЛЯЦИИ ТРАНСПОРТА ЛИПОПРОТЕИНОВ

PCSK9 и рЛПНП. Основная функция PCSK9 заключается в усилении элиминации (деградации) рЛПНП на поверхности гепатоцитов [17]. Кроме того, сообщается, что PCSK9, помимо индуцирования деградации ЛПНП по внешнему пути (экстрацеллюлярно), может опосредовать деградацию рЛПНП по внутреннему пути (внутриклеточно), когда рЛПНП находятся на этапе посттрансляционных модификаций в эндоплазматической сети и комплексе Гольджи. Однако данный меха-

низм является малоизученным и его существование окончательно не доказано [18].

Секретируемый гепатоцитами PCSK9 связывается с доменом рЛПНП, подобным эпидермальному фактору роста (EGF-подобный домен рЛПНП), после чего комплекс PCSK9-рЛПНП поступает внутрь клетки и разрушается в лизосомах (рис. 2) [19]. Обнаружено, что в условиях более кислой pH среда PCSK9 к рЛПНП усиливается, а при сдвиге в щелочную сторону напротив подавляется, что, вероятно, обусловлено конформационными изменениями данных молекул [17, 20].

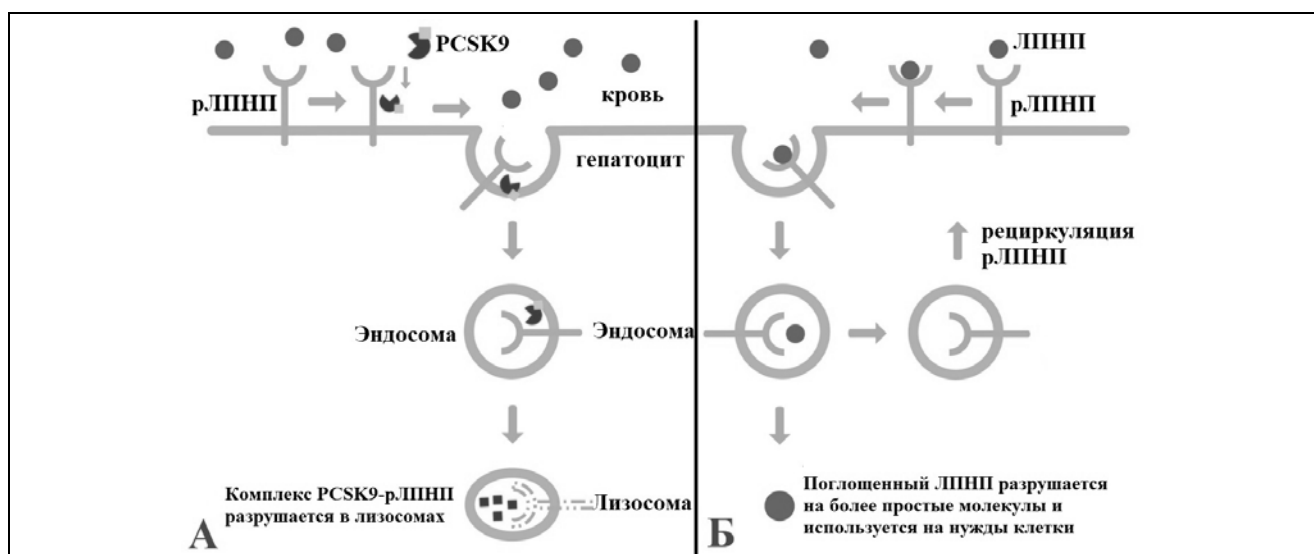


Рис. 2. Схематическое представление внутриклеточных и внеклеточных путей PCSK9-индуцированной деградации рЛПНП

При высоком уровне PCSK9 (рис. 2,А) деградация рЛПНП усиливается, что приводит к повышению уровня ЛПНП в сыворотке крови. В нормальных условиях (рис. 2,Б) при низком или нормальном уровне PCSK9 рецепторы липопротеинов низкой плотности, расположенные на поверхности гепатоцита, связывают циркулирующие в крови молекулы ЛПНП и при помощи клатрин-опосредованного эндоцитоза доставляют их внутрь клетки, где частицы ЛПНП используются на нужды клеток, а сами рЛПНП возвращаются (рециркулируют) на поверхность клетки и впоследствии связываются с новыми молекулами ЛПНП, после чего цикл повторяется.

Роль PCSK9 в деградации рЛПНП и последующем повышении концентрации холестерина и ЛПНП в плазме крови является наиболее изученной, благодаря чему разработаны новые гиполипемические препараты [3, 21]. К настоящему моменту для использования в клинической прак-

тике руководящими организациями (Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов, FDA США и Европейским агентством лекарственных средств, ЕМЕА) одобрены моноклональные антитела (МАТ) против PCSK9 – алирокумаб и эволокумаб, относящиеся к иммуноглобулинам класса G1 и G2 соответственно [21, 22]. По своей эффективности и безопасности данные препараты значительно превосходят статины, механизм действия которых основан на ингибировании ключевого фермента биосинтеза холестерина – 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазы, в связи с тем, что этот фермент также является компонентом метаболического пути образования убихинона (коэнзима Q10) – важнейшего энергетического компонента дыхательной цепи переноса электронов. При использовании статинов уменьшается образование убихинона, что вызывает энергодефицит в тканях, среди которых наиболее чувствительными оказывается поперечно-

полосатая мышечная ткань. Миотоксичность может сопровождаться как незначительными болевыми ощущениями (миалгиями), так и выраженными, характерными для тотального разрушения клеток мышечной ткани – рабдомиолиза.

Для выявления миотоксичности статинов наиболее информативными лабораторными показателями являются концентрации креатинфосфокиназы и миоглобина. В некоторых случаях токсичность статинов оказывается настолько выраженной, что возникает необходимость отмены статиновых препаратов у пациентов с ССЗ [23, 24]. Для МАТ практически не характерны подобные эффекты.

На этапе клинических испытаний находятся также другие классы препаратов – ингибиторов PCSK9: малые интерферирующие РНК, антисмысловые нуклеотиды, малые пептиды или аднектины, малые молекулы и др. [25–30]. Актуальная информация о данных препаратах (этапе клинических испытаний, побочных эффектах, эффективности) суммирована в обзоре Т. Nishikido соавт. [31]. Основные механизмы действия вышеуказанных групп препаратов заключаются в подавлении транскрипции, трансляции и функции фермента PCSK9 (таблица). Для долгосрочного ингибирования разработана вакцина. В настоящее время она также проходит клинические испытания [30].

Таблица. Основные стратегии ингибирования PCSK9: механизмы и эффективность

Класс препаратов – ингибиторов PCSK9	Основные представители	Механизм действия	Эффективность снижения PCSK9 и ЛПНП	Источник
Моноклональные антитела против PCSK9	Алирокумаб, эволокумаб	Специфично связываются с PCSK9 и блокируют его взаимодействие с рЛПНП	Снижают уровень PCSK9 и ЛПНП на 60%	[21, 22]
Малые интерферирующие РНК	Инклизирин	Подавляют биосинтез PCSK9 посредством РНК-интерференции	Снижают уровень PCSK9 и ЛПНП на 70 и 50% соответственно	[25]
Антисмысловые нуклеотиды	SPC4061, SPC5001	Подавляют биосинтез PCSK9 посредством РНК-интерференции	Снижают уровень PCSK9 и ЛПНП на 50–85 и 25–50% соответственно	[26]
Малые молекулы	К-312, PF-06446846	Снижают экспрессию PCSK9 за счет угнетения факторов транскрипции и блокируют взаимодействие PCSK9 и рЛПНП	Снижают ЛПНП на 50–60%	[27]
Миметические пептиды	Синтетический аналог EGF, Pep2-8	Блокируют внеклеточное взаимодействие PCSK9 и рЛПНП	Снижают уровень ЛПНП на 50%	[28]
Аднектин	BMS-962476	Блокирует внеклеточное взаимодействие PCSK9 и рЛПНП	Снижают уровень PCSK9 и ЛПНП на 90 и 50% соответственно	[29]
Вакцина против PCSK9	AT04A	Вызывает образование аутоантител против PCSK9	Снижают уровень PCSK9 и ЛПНП на 60 и 50% соответственно	[30]

Помимо своей основной функции, заключающейся в деградации рЛПНП, недавно были обнаружены многочисленные свидетельства того, что PCSK9 взаимодействует с рядом других рецепторов [10–13].

Изучение данных механизмов, как показывают результаты экспериментальных исследований, имеет не только теоретическую ценность, но и большое практическое значение.

PCSK9 и рЛПОНП. Рецептор ЛПОНП обильно экспрессируется в клетках головного мозга, сердца, печени и адипоцитах. В составе рЛПОНП имеется домен, подобный эпидермальному фактору роста (EGF-A), аминокислотные последовательности которых аналогичны у рЛПОНП и рЛПНП. В исследовании S. Poitier с коллегами обнаружено, что PCSK9 способствует деградации рЛПОНП в клетках печени, фибробластах и нейронах.

Цитозольный «адаптерный белок» Dab 1 значительно усиливает активность PCSK9 в отношении деградации рЛПОНП [10]. Показано, что PCSK9 связывается с несколькими рецепторами, относящимися к семейству липопротеинов низкой плотности, в частности рЛПНП и рЛПОНП, через их домен, подобный эпидермальному фактору роста (EGF-подобный домен), и вызывает деградацию этих рецепторов, которая может быть ингибирована эпидермальным фактором роста [11]. В экспериментальном исследовании выявлено, что у мышей с мутацией по типу усиления функции PCSK9 (D374Y) деградация рЛПОНП более выражена по сравнению с мышами дикого типа [10]. А. Roubtsova с коллегами, исследуя роль PCSK9 в метаболизме жировой ткани, обнаружили, что мыши, «нокаутированные» по гену PCSK9, накапливали примерно на 80% больше висцеральной жировой ткани, по сравнению с мышами дикого типа. Адипоциты нокаутированных животных были гипертрофированы, активнее поглощали жирные кислоты и синтезировали триглицериды. При помощи иммуногистохимического исследования установлено, что у самок и самцов мышей, нокаутированных по PCSK9, плотность рЛПОНП в клеточной мембране адипоцитов в 4 и 40 раз выше, чем у самок и самцов дикого типа соответственно. На основании результатов исследования ученые пришли к выводу, о том, что PCSK9 регулирует (снижает) плотность рЛПОНП в жировой ткани и ограничивает висцеральный адипогенез [12]. Несколько лет спустя А. Roubtsova с коллегами изучили гендерные особенности PCSK9-зависимой регуляции рЛПОНП. У самок мышей плотность рЛПОНП на поверхности адипоцитов больше, но после овариэктомии происходило их резкое снижение до плотности, соответствующей противоположному полу. При введении женского полового гормона (17 β -эстрадиола) самкам, подвергнутым овариэктомии, плотность рЛПОНП в клеточной мембране адипоцитов восстанавливалась [13]. Таким образом, PCSK9 вызывает деградацию рЛПОНП в адипоцитах и снижает накопление висцерального жира за счет ограничения поглощения жирных кислот, а ингибирование PCSK9, напротив, усиливает поглощение жирных кислот адипоцитами и висцеральный адипогенез. Дальнейшее изучение роли PCSK9 в регуляции рЛПОНП представляется актуальным в плане разработки методов лечения и расширения показаний для назначения существующих

ингибиторов PCSK9 с целью терапии метаболических заболеваний.

PCSK9 и LOX-1 (OLRI). Лектиноподобный рецептор 1-го типа для окисленных ЛПНП (LOX-1) в значительных количествах экспрессируется в моноцитах и гладкомышечных клетках сосудов [32]. Показано, что медиаторы воспаления, такие как фактор некроза опухоли-*альфа* и интерлейкин-1 способствуют экспрессии LOX-1 [33]. Z. Ding с коллегами изучали взаимодействие между PCSK9 и LOX-1 как возможное звено в патогенезе воспалительных реакций и атеросклероза. При введении эндотоксина (липолисахарида) экспрессия PCSK9 и LOX-1 значительно повышалась в эпителиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Для выяснения роли PCSK9 исследователи обрабатывали клетки рекомбинантным PCSK9 и малой интерферирующей РНК против матричной РНК PCSK9. При этом клетки, обработанные рекомбинантным PCSK9, имели повышенную экспрессию LOX-1, а в клетках, обработанных малой интерферирующей РНК против матричной РНК PCSK9, напротив, экспрессия LOX-1 подавлялась. Мыши, нокаутированные по гену PCSK9, имели достоверно более низкий уровень экспрессии LOX-1, по сравнению с мышами дикого типа ($p < 0,05$). LOX-1, фактор некроза опухоли, окисленные ЛПНП и липополисахарид усиливали экспрессию PCSK9. На основании данных наблюдений исследователи пришли к выводу, что LOX-1 и PCSK9 положительно влияют на экспрессию друг друга, особенно во время воспалительной реакции [34]. Учитывая, что в патогенезе атеросклероза воспалительные процессы играют важную роль [34–36], данные механизмы взаимосвязи LOX-1 и PCSK9 могут рассматриваться в качестве дополнительных патогенетических путей, утяжеляющих течение атеросклероза.

PCSK9 и LRP1 (anoER). Белок 1, подобный рЛПНП (LRP1), также называемый рецептором аполипопротеина Е (apoER), является членом семейства рецепторов ЛПНП. Структура LRP1 практически аналогична структуре рЛПНП [37]. LRP1 способствует интернализации и деградации бактериальных токсинов и остатков апоптотических клеток, что имеет важное значение для поддержания гомеостаза внутренней среды организма и разрешения воспаления [38]. М. Canuel с коллегами сообщили, что PCSK9 опосредует деградацию LRP1 в нескольких клеточных линиях: HEK293, HepG2 и V16F1/F10 (ATCC) [39]. Учитывая, что

LRP1 играет значительную роль в метастазировании опухоли [40], а PCSK9 модулирует метастатический потенциал клеток меланомы [41], ингибирование PCSK9 может рассматриваться в качестве вспомогательной терапии при некоторых онкологических заболеваниях. Необходимы дополнительные исследования для изучения данных механизмов и терапевтических возможностей ингибиторов PCSK9 в отношении лечения онкопатологий.

PCSK9 и CD36 (FAT). Помимо клеток печени, PCSK9 обильно экспрессируется в клетках кишечника, однако долгое время сведения о функции PCSK9 в этом органе были неизвестны [42, 43]. Группой ученых под руководством E. Levy было проведено исследование, направленное на изучение роли PCSK9 в гомеостазе холестерина и транспорте липидов через стенку кишечника [43]. Исследователи пришли к выводу, что PCSK9 модулирует транспорт и метаболизм холестерина, а также образование липопротеинов, содержащих апоВ, в клетках кишечника. Транспортировка липидов осуществляется через кластер дифференцировки 36 (CD36), также известный как транслоказа жирных кислот (FAT) [43]. По данным A. Demers с соавт., PCSK9-опосредованная деградация CD36 ингибирует поглощение жирных кислот и накопление триглицеридов в печени [44]. Показано, что в печени CD36 способствует прогрессированию неалкогольной жировой болезни и более тяжелому неалкогольному стеатогепатиту, содействуя накоплению триглицеридов и последующему стрессу эндоплазматического ретикулума, вызванному липидами [45]. В экспериментальном исследовании на мышцах P. Lebeau с соавт. сообщили, что дефицит PCSK9 усугубляет неалкогольный стеатогепатит, усиливает фиброз и повреждение гепатоцитов. Повышение экспрессии PCSK9 приводит к снижению CD36, уменьшению накопления триглицеридов в печени и защите гепатоцитов от стеатоза и цитотоксичности, индуцированной диетой с избыточным содержанием триглицеридов и насыщенных жирных кислот [46].

PCSK9 и ApoER2 (LRP8). Аполипопротеин-Е рецептор 2 (ApoER2) относится к семейству рецепторов липопротеинов низкой плотности. В экспериментальном исследовании K. Kysenius с коллегами показали, что PCSK9 вызывает апоптоз в нейронах посредством деградации рецепторов апоER2 и ингибирования связанных с данным рецептором антиапоптотических путей [47]. Цитозольный

лок Dab 1 способствует усилению PCSK9-индуцированной деградации апоER2 [28], а пептид EGG, оказывает противоположное действие [29].

Принимая во внимание тот факт, что ингибирование апоER2 может приводить к апоптозу нейрональных клеток [47, 48], некоторые исследователи рассматривают PCSK9-индуцированную деградацию апоER2 нейронов как механизм, способствующий развитию болезни Альцгеймера, а ингибирование PCSK9, напротив – в качестве одного из лечебно-профилактических подходов, применяемых с целью снижения риска возникновения и прогрессирования данного нейродегенеративного заболевания [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, PCSK9 играет важную роль в регуляции транспорта липопротеинов за счет деградации практически всего ряда рецепторов, относящихся к семейству рецепторов липопротеинов низкой плотности: рЛПНП, рЛПОНП, LRP1, ApoER2, а также рецепторов LOX-1 и CD36. Среди них наиболее изученными механизмами являются PCSK9-индуцированная деградация рЛПНП в лизосомах и уменьшение плотности рЛПНП в клеточной мембране гепатоцитов, что приводит к аккумуляции атерогенных ЛПНП в крови и повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

К настоящему моменту, благодаря подробному изучению данного механизма в клиническую практику, были внедрены эффективные гиполипидемические препараты – моноклональные антитела против PCSK9 (алирокумаб и эволокумаб), и на этапе клинических испытаний находятся другие перспективные препараты, блокирующие биосинтез и функции PCSK9.

Роль PCSK9 в регуляции транспорта липопротеинов не ограничивается одной только связью с патогенезом атеросклероза. Прослеживаются многочисленные ассоциации PCSK9-индуцированной регуляции транспорта липопротеинов с ожирением, воспалительными, нейродегенеративными процессами и онкологическими заболеваниями. Несмотря на то, что эти данные пока носят ограниченный характер, дальнейшее изучение этих механизмов является актуальным, не ограничивается только теоретическими сведениями и может быть использовано в плане разработки и совершенствования профилактики и терапии заболеваний, а также расширения показаний для назначения ингибиторов PCSK9.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Seidah N.G., Benjannet S., Wickham L., et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003; 100(3): 928–933. doi: 10.1073/pnas.0335507100
2. Abifadel M., Varret M., Rabes J.P., et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature Genetics*. 2003; 34 (2): 154–156. DOI: 10.1038/ng1161
3. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019; 7 (2): 45–57. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12005. Chauhin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]*. 2019; 7 (2): 45–57. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12005. (in Russian)
4. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 2. Кардиология: новости, мнения, обучение. –2019; 7 (4): 24–35. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14004. Chauhin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 2. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Cardiology: News, Opinions, Training]*. 2019; 7 (4): 24–35. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14004 (in Russian).
5. Liu MH. Antihyperlipidemic therapies targeting PCSK9: Novel therapeutic agents for lowering low-density lipoprotein cholesterol. *Int. J. Cardiol.* 2015; 195: 212–214. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.150.
6. Tavori H., Fan D., Blakemore J.L., et al. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and cell surface low-density lipoprotein receptor: evidence for a reciprocal regulation. *Circulation*. 2013; 127(24): 2403–2413. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001592
7. Ogura M. PCSK9 inhibition in the management of familial hypercholesterolemia. *J Cardiol.* 2018; 71(1): 1–7. doi:10.1016/j.jjcc.2017.07.002
8. Bonaca M.P., Nault P., Giugliano R.P., et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018; 137(4): 338–350. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235
9. Toth P.P., Worthy G., Gandra S.R., et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis on the Efficacy of Evolocumab and Other Therapies for the Management of Lipid Levels in Hyperlipidemia. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(10): e005367. doi:10.1161/JAHA.116.005367
10. Poirier S., Mayer G., Benjannet S., et al. The proprotein convertase PCSK9 induces the degradation of low density lipoprotein receptor (LDLR) and its closest family members VLDLR and ApoER2. *J. Biol. Chem.* 2008; 283(4): 2363–2372. doi:10.1074/jbc.M708098200
11. Shan L., Pang L., Zhang R., et al. PCSK9 binds to multiple receptors and can be functionally inhibited by an EGF-A peptide. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 375(1): 69–73. doi:10.1016/j.bbrc.2008.07.106
12. Roubtsova A., Munkonda M.N., Awan Z., et al. Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) regulates VLDLR protein and triglyceride accumulation in visceral adipose tissue. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31(4): 785–791. doi:10.1161/ATVBAHA.110.220988
13. Roubtsova A., Chamberland A., Marcinkiewicz J., et al. PCSK9 deficiency unmasks a sex- and tissue-specific subcellular distribution of the LDL and VLDL receptors in mice. *J. Lipid. Res.* 2015; 56(11): 2133–2142. doi:10.1194/jlr.M061952
14. Смолина М.О., Бенимецкая К.С., Рагино Ю.И., Воевода М.И. PCSK9: новые победы и новые горизонты. *Атеросклероз*. 2018; 14(3): 70–77. doi: 10.15372/ATER20180311. Smolina M.O., Benimetskaya K.S., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. PCSK9: new victory and horizons. *Atherosclerоз*. 2018; 14(3): 70–77. doi: 10.15372/ATER20180311 (In Russian)
15. Попова А.Б., Нозадзе Д.Н., Сергиенко И.В. Роль PCSK9 в генезе развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016; 2: 5–14. Popova A.B., Nozadze D.N., Sergienko I.V. The role of PCSK9 in coronary vascular disease development. *Atherosclerоз i Dislipidemii. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2016; 2: 5–14 (In Russian)
16. Piper D.E., Jackson S., Liu Q., et al. The crystal structure of PCSK9: a regulator of plasma LDL-cholesterol. *Structure*. 2007; 15(5): 545–552. doi:10.1016/j.str.2007.04.004
17. McNutt M.C., Lagace T.A., Horton J.D. Catalytic activity is not required for secreted PCSK9 to reduce low density lipoprotein receptors in HepG2 cells. *The Journal of Biological Chemistry*. 2007 Jul; 282(29): 20799–20803. doi: 10.1074/jbc.c700095200.
18. Kosenko T., Golder M., Leblond G., et al. Low density lipoprotein binds to proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 (PCSK9) in human plasma and inhibits PCSK9-mediated low density lipoprotein receptor degradation. *J. Biol. Chem.* 2013; 288(12): 8279–8288. doi: 10.1074/jbc.M112.421370
19. Zhang D.W., Lagace T.A., Garuti R., et al. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation. *J. Biol. Chem.* 2007; 282(25): 18602–18612. doi:10.1074/jbc.M702027200
20. McNutt M.C., Kwon H.J., Chen C., Chen J.R., Horton J.D., Lagace T.A. Antagonism of secreted PCSK9 increases low density lipoprotein receptor expression in HepG2 cells. *J. Biol. Chem.* 2009; 284(16): 10561–10570. doi:10.1074/jbc.M808802200
21. Manniello M., Pisano M. Alirocumab (Praluent): First in the New Class of PCSK9 Inhibitors. *P T*. 2016; 41(1): 28–53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4699483/>
22. Kasichayanula S., Grover A., Emery M.G., et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab, a PCSK9 Inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* 2018 Jul; 57(7): 769–779. doi: 10.1007/s40262-017-0620-7.
23. Soininen K., Niemi M., Kilkki E., et al. Muscle symptoms associated with statins: a series of twenty patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006; 98(1): 51–54. doi:10.1111/j.1742-7843.2006.pto_193.x

24. Draeger A., Monastyrskaya K., Mohaupt M., et al. Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia. *J Pathol.* 2006; 210(1): 94–102. doi:10.1002/path.2018
25. Leiter L.A., Teoh H., Kallend D., et al. Inclisiran Lowers LDL-C and PCSK9 Irrespective of Diabetes Status: The ORION-1 Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2019; 42(1): 173–176. doi: 10.2337/dc18-1491.
26. van Poelgeest E.P., Hodges M.R., Moerland M., et al. Antisense-mediated reduction of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): a first-in-human randomized, placebo-controlled trial. *Br. J. Clin Pharmacol.* 2015; 80(6): 1350–1361. doi:10.1111/bcp.12738
27. Lintner N.G., McClure K.F., Petersen D., et al. Selective stalling of human translation through small-molecule engagement of the ribosome nascent chain. *PLoS Biol.* 2017; 15(3): e2001882. doi:10.1371/journal.pbio.2001882
28. Alghamdi R.H., O'Reilly P., Lu C., Gomes J., Lagace T.A., Basak A. LDL-R promoting activity of peptides derived from human PCSK9 catalytic domain (153–421): design, synthesis and biochemical evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* 2015; 92: 890–907. doi:10.1016/j.ejmech.2015.01.022
29. Mitchell T., Chao G., Sitkoff D., et al. Pharmacologic profile of the Adnectin BMS-962476, a small protein biologic alternative to PCSK9 antibodies for low-density lipoprotein lowering. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014; 350(2): 412–424. doi:10.1124/jpet.114.214221
30. Landlinger C., Pouwer M.G., Juno C., et al. The AT04A vaccine against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces total cholesterol, vascular inflammation, and atherosclerosis in APOE*3Leiden.CETP mice. *Eur. Heart J.* 2017; 38(32): 2499–2507. doi: 10.1093/eurheartj/ehx260.
31. Nishikido T., Ray K.K. Non-antibody Approaches to Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9 Inhibition: siRNA, Antisense Oligonucleotides, Adnectins, Vaccination, and New Attempts at Small-Molecule Inhibitors Based on New Discoveries. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019; 5: 199. doi: 10.3389/fcvm.2018.00199.
32. Pothineni N.V.K., Karathanasis S.K., Ding Z., et al. LOX-1 in atherosclerosis and myocardial ischemia: biology, genetics, and modulation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69(22): 2759–2768. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.010>
33. Xu S., Ogura S., Chen J., Little P.J., Moss J., Liu P. LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers. *Cell Mol Life Sci.* 2013; 70(16): 2859–2872. doi:10.1007/s00018-012-1194-z
34. Ding Z., Liu S., Wang X., et al. Cross-talk between LOX-1 and PCSK9 in vascular tissues. *Cardiovasc Res.* 2015; 107(4): 556–567. doi:10.1093/cvr/cvv178
35. Yokota C., Sawamura T., Watanabe M., et al. High Levels of Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 in Acute Stroke: An Age- and Sex-Matched Cross-Sectional Study. *J. Atheroscler. Thromb.* 2016; 23(10): 1222–1226. doi:10.5551/jat.32466
36. 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. *Cardiovasc Res.* 2020; 116(5): 908–915. doi:10.1093/cvr/cvz313
37. May P., Woldt E., Matz R.L., et al. The LDL receptor-related protein (LRP) family: an old family of proteins with new physiological functions. *Ann Med.* 2007; 39(3): 219–228. doi:10.1080/07853890701214881
38. Gardai S.J., McPhillips K.A., Frasch S.C., et al. Cell-surface calreticulin initiates clearance of viable or apoptotic cells through trans-activation of LRP on the phagocyte. *Cell.* 2005; 123(2): 321–334. doi:10.1016/j.cell.2005.08.032
39. Canuel M., Sun X., Asselin M.C., et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) can mediate degradation of the low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP-1). *PLoS One.* 2013; 8(5): e64145. Published 2013 May 13. doi:10.1371/journal.pone.0064145
40. Langlois B., Emonard H., Martiny L., et al. Implications multiples du récepteur LRP-1 dans la progression tumorale [Multiple involvements of LRP-1 receptor in tumor progression]. *Pathol Biol (Paris).* 2009; 57(7–8): 548–554. doi:10.1016/j.patbio.2008.07.015
41. Sun X., Essalmani R., Day R., et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 deficiency reduces melanoma metastasis in liver. *Neoplasia.* 2012; 14(12): 1122–1131. doi:10.1593/neo.121252
42. Leblond F., Seidah N.G., Précourt L.P., Delvin E., Dominguez M., Levy E. Regulation of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in intestinal epithelial cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2009; 296(4): G805–G815. doi:10.1152/ajpgi.90424.2008
43. Levy E., Ben Djoudi Ouadda A., Spahis S., et al. PCSK9 plays a significant role in cholesterol homeostasis and lipid transport in intestinal epithelial cells. *Atherosclerosis.* 2013; 227(2): 297–306. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.023
44. Demers A., Samami S., Lauzier B., et al. PCSK9 Induces CD36 Degradation and Affects Long-Chain Fatty Acid Uptake and Triglyceride Metabolism in Adipocytes and in Mouse Liver. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35(12): 2517–2525. doi:10.1161/ATVBAHA.115.306032
45. Park Y.M. CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis. *Exp. Mol. Med.* 2014; 46(6): e99. doi:10.1038/emmm.2014.38
46. Lebeau P.F., Byun J.H., Platko K., et al. Pcsk9 knockout exacerbates diet-induced non-alcoholic steatohepatitis, fibrosis and liver injury in mice. *JHEP Rep.* 2019; 1(6): 418–429. doi:10.1016/j.jhepr.2019.10.009
47. Kysenius K., Muggalla P., Mätlik K., et al. PCSK9 regulates neuronal apoptosis by adjusting ApoER2 levels and signaling. *Cell. Mol. Life Sci.* 2012; 69(11): 1903–1916. doi:10.1007/s00018-012-0977-6
48. Beffert U., Nematollah Farsian F., Masiulis I., et al. ApoE receptor 2 controls neuronal survival in the adult brain. *Curr Biol.* 2006; 16(24): 2446–2452. doi:10.1016/j.cub.2006.10.029
49. Ce O., Rs P., Ab W., et al. Potential Link Between Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 and Alzheimer's Disease. *Int. J. Biomed. Investig.* 2018; 1(1):106. doi:10.31531/2581-4745.1000106

Поступила после доработки 29 октября 2020 г.

THE ROLE OF PCSK9 IN THE REGULATION OF LIPOPROTEIN TRANSPORT (REVIEW)

© A.M. Chaulin, D.V. Duplyakov, 2021

A.M. Chaulin

Post-graduate Student, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics,
Samara Regional Cardiology Dispensary; Samara State Medical University(Samara)
E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

D.V. Duplyakov

Dr.Sc. (Med.), Professor,
Samara Regional Cardiology Dispensary; Samara State Medical University(Samara)

The article summarizes the role of the new type 9 subtilisin-Kexin protein convertase (PCSK9) in the regulation of lipoprotein transport. Impaired transport, characterized by excessive serum cholesterol and low-density atherogenic lipoproteins, is a key risk factor for the development of atherosclerosis and cardiovascular diseases. Due to the fact that PCSK9 causes degradation of low-density lipoprotein receptors and increases the level of atherogenic low-density lipoproteins, PCSK9 has become a new target for the development of therapeutic drugs for the treatment and prevention of cardiovascular diseases. At the same time, review articles on PCSK9 do not pay enough attention to ITS additional role in regulating lipoprotein transport. In this regard, this review discusses the effects of PCSK9 on other receptors involved in lipid metabolism, further study of which is of great practical importance in the future.

Key words: *PCSK9, regulation, transport of lipoproteins, low-density lipoproteins, low-density lipoprotein receptors, very low-density lipoprotein receptors, apolipoprotein E receptor, lectin-like oxidized low-density lipoproteins receptor-1, cluster of differentiation 36.*

For citation: Chaulin A.M., Duplyakov D.V. The role of PCSK9 in the regulation of lipoprotein transport (review). Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021;24(1):22–30. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-01-04>



Лекарственные препараты, разработанные ВИЛАР

Камадол (масляный экстракт) (рег. № 96/432/13) – противовоспалительное средство, получаемое из травы ромашки аптечной (ромашки ободранной) *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert (*Matricaria recutita* L., *M. chamomilla* L.) и травы ноготков лекарственных (календулы лекарственной) – *Calendula officinalis* L., экстракцией маслом из плодов расторопши пятнистой – *Silybum marianum* (L.) Gaertn.

Леспефлан (экстракт жидкий очищенный) (рег. №№ 001423/01; 000571; 001865/01) – гипозотемическое, диуретическое и противовоспалительное средство в комплексном лечении хронической почечной недостаточности различного генеза, получаемое из побегов леспедецы двуцветной (*Lespedeza bicolor* Turcz.).

Элеутерококк (сухой экстракт, таблетки, покрытые оболочкой) (рег. № № 92/210/3; 92/210/7) – общетонизирующее средство, получаемое из корневищ и корней элеутерококка колючего (*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim.).

Эвкалимин (раствор, суппозитории для детей и взрослых) (рег. №№ 90/249/2; 91/194/13; 91/194/12) – антибактериальное и противовоспалительное средство, получаемое из эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* Labill.).

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Факс: 8(495)712-09-18;

e-mail: vilarnii.ru; www.vilarnii.ru