

doi : 10.52485/19986173_2021_1_95
УДК [616-092:547.922]:577.2

Гуцол Л.О., Минакина Л.Н., Егорова И.Э., Семинский И.Ж.

МЕХАНИЗМЫ ОБРАТНОГО ТРАНСПОРТА ХОЛЕСТЕРИНА И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ ПОСРЕДСТВОМ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ (сообщение 2)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664003. г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Резюме. Многоступенчатый процесс обратного транспорта холестерина находится под контролем микроРНК, которые широко изучаются в последние десятилетия. МикроРНК контролируют внутриклеточный синтез, транспорт липидов, в том числе и холестерина, из клетки и поступление ЛП в клетку, образование ЛП, β -окисление жирных кислот. Таким образом микроРНК принимают участие в метаболизме липидов на разных этапах. Часть микроРНК контролируют обратный ток холестерина. На этапе оттока холестерина из пенистых клеток и формирования зрелых частиц ЛПВП важную роль играют микроРНК, регулирующие экспрессию АТФ-связывающих кассетных транспортеров A1(ABCA1) и G1 (ABCG1): miR-33 a/b, miR-758, miR-144, miR-26, miR-27a/b, miR-148a, miR-128-1, miR-302a. Также показано, что микроРНК участвуют в селективном поглощении холестерина через рецепторы-мусорщики класса B, типа I (SR-B1) для ЛПВП в печени: miR-185, miR-96, miR-223, miR-125, miR-145. Вследствие обширного участия микроРНК в процессе обратного тока холестерина они представляют интерес как терапевтические мишени для коррекции атеросклероза. Имеются доказательства увеличения в плазме ЛПВП при ингибировании miR-33. Другая микроРНК (miR-223) может служить прогностическим признаком инфаркта миокарда.

Ключевые слова: атеросклероз, микроРНК.

Gutsol L.O., Minakina L.N., Egorova I.E., Seminskiy I.Z.

REVERSE TRANSPORT OF CHOLESTEROL AND ITS REGULATION THROUGH MOLECULAR MECHANISMS (message 2)

Irkutsk state medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, Russia, 664003

Abstract. The multistage process of reverse cholesterol transport is under the control of microRNAs, which have been widely studied in recent decades. MicroRNAs control intracellular lipid synthesis, transport of lipids, including cholesterol, from the cell and the entry of LP into the cell, LP formation, β -oxidation of fatty acids. Thus, microRNAs take part in lipid metabolism at different stages. Some of microRNAs control the reverse flow of cholesterol. At the stage of cholesterol outflow from foam cells and the formation of mature HDL particles, an important role is played by microRNAs that regulate the expression of ATP-binding cassette transporters A1(ABCA1) and G1 (ABCG1); these are miR-33 a / b, miR-758, miR-144, miR-26, miR-27a / b, miR-148a, miR-128-1, miR-302a. It has also been shown that microRNAs are involved in the selective uptake of cholesterol through class B, type I scavenger receptors for HDL in the liver: miR-185, miR-96, miR-223, miR-125, miR-145. Due to the extensive participation of miRNAs in the reverse flow of cholesterol, they are of interest as therapeutic targets for the correction of atherosclerosis. There is evidence of an increase in plasma HDL when miR-33 is inhibited. Another microRNA (miR-223) may be a predictor of myocardial infarction.

Key words: atherosclerosis, microRNA

Исследования последних десятилетий показывают, что важный вклад в регуляцию обмена липидов вносит система микроРНК. МикроРНК (miR) – малые некодирующие молекулы РНК, оказывающие влияние на трансляцию и деградацию мРНК. Они являются эффективными посттранскрипционными регуляторами генной экспрессии. МикроРНК кодируются как в межгенных областях, так и внутри интронов генов. Действие микроРНК основано на их неполной гибридизации с 3'-нетранслируемой областью целевой мРНК, имеющей комплементарные к данной микроРНК сайты [1-6].

Регуляция генов с помощью микроРНК является строго консервативным механизмом и обнаруживается почти у всех многоклеточных организмов, включая животных и растения [7].

За последнее десятилетие показано, что микроРНК оказывают влияние на все этапы обратного транспорта холестерина (ОТХ), включая биогенез липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), отток холестерина (Хс) из клеток и желчную секрецию [8,9].

На этапе оттока холестерина из пенистых клеток важную роль играют микроРНК, регулирующие экспрессию ABCA1 и ABCG1. Наиболее изученные из них — miR-33 a/b, miR-758, miR-144, miR-26, miR-27a/b, miR-148a, miR-128-1, miR-302a.

MiR-33a/b. В семействе микроРНК-33 выделяют два члена: miR-33a и miR-33b. Обе эти микроРНК являются интронными и располагаются в пределах генов белков, связывающих стеролрегулирующие элементы в ДНК (sterol regulatory element-binding protein, SREBP) – SREBP-2 и SREBP-1, соответственно.

Обе микроРНК транскрибируются совместно с генами-хозяевами и регулируют сходные физиологические процессы [10].

В мышечных и человеческих клетках miR-33a ингибирует образование АТФ-связывающего кассетного транспортера A1 (ABCA1), тем самым ослабляя отток холестерина из пенистых клеток на апоА-1. И, наоборот, ингибирование miR-33 вызывает повышение концентрации ABCA1 и АТФ-связывающего кассетного транспортера G1 (ABCG1), а также активацию процесса ОТХ и увеличение в крови уровня ЛПВП [11].

МикроРНК-33a/b имеют также и другие функции. Установлено, что miR-33a/b нарушают процесс экспрессии нескольких генов, включая протеинкиназу, контролирующую энергетический баланс клетки и карнитин-пальмитоилтрансферазу I – митохондриальный фермент, который катализирует перенос ацильной группы от молекулы ацил-СоА жирных кислот с длинной углеводородной цепью на молекулу карнитина с образованием ацилкарнитина и свободной молекулы кофермента А [12]. Наконец, среди прочих мишеней miR-33 находится и сам ген-хозяин этих микроРНК – SREBP-1. SREBP являются важными регуляторами транскрипции генов, участвующих в метаболизме липидов.

Для биосинтеза холестерина SREBP активируют экспрессию генов, таких как β-гидрокси-β-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (HMG-СоА-редуктазы), HMG-СоА-синтазы (HMGCS) и мевалонаткиназы (MVK). Для поглощения холестерина из ЛПВП SREBP активируют экспрессию рецептора-мусорщика SR-B1. Для синтеза жирных кислот SREBP активируют экспрессию генов, таких как синтаза жирных кислот (FASN) и ацетил-СоА-карбоксилаза (ACC) [13]. SREBP-1 наиболее распространен в печени и надпочечниках, тогда как SREBP-2 экспрессируется во многих тканях [14].

Таким образом, основные пути влияния miR-33 на обмен липидов – внутриклеточный экспорт Хс, образование ЛПВП, β-окисление жирных кислот [15].

По результатам нескольких исследований было высказано предположение, что miR-33a/b способствуют уменьшению гибели стволовых клеток костного мозга путем подавления p53 и, соответственно, p53-опосредованного апоптоза [16,17].

MiR-758. В семействе микроРНК-758 выделяют два члена: miR-758-3p и miR-758-5p. MiR-758-3p играет важную роль в регуляции ABCA1-опосредованного оттока холестерина из клеток. Однако механизм участия miR-758-5p в метаболизме холестерина до сих пор неясен. В. R. Li и соавторы обнаружили, что miR-758-5p уменьшает общее накопление Хс в пенистых клетках благодаря значительному снижению поглощения Хс и не влияет на процесс ОТХ [18].

MiR-144. Исследования показали, что miR-144 регулирует метаболизм Хс путем подавления экспрессии ABCA1, а ингибирование активности miR-144 увеличивает уровни ЛПВП в плазме у мышей [19, 20]. Исследования В.Р. Ли соавторами, С.М. Ramirez с соавторами также показали, что повышение уровней miR-144 в изолированных гепатоцитах или макрофагах приводило к снижению оттока Хс к апоА-1 с низким содержанием липидов, а также к снижению уровней белка ABCA1. Основное различие между этими двумя исследованиями miR-144 заключалось в предлагаемом механизме, регулирующем транскрипцию этой микроРНК. V.T. de Aguiar и его коллеги определили miR-144 в качестве прямой мишени для ядерного рецептора FXR [20]. Farnesoid X receptor (FXR) – рецептор

фарнезоида X – член суперсемейства ядерных рецепторов, представляет собой фактор транскрипции, активируемый лигандом. Было показано, что этот рецептор играет решающую роль в контроле гомеостаза желчных кислот, метаболизма липопротеинов и глюкозы, регенерации печени, роста кишечных бактерий и реакции на гепатотоксины. Таким образом, разработка агонистов FXR может оказаться полезной для лечения диабета, холестериновых камней в желчном пузыре, а также токсичности для печени и кишечника.

C.M. Ramirez и соавторы идентифицировали miR-144 как прямую мишень ядерного рецептора – «рецептора печени X» (LXR) [19]. LXR является членом семейства ядерных рецепторов факторов транскрипции и тесно связан с ядерными рецепторами, такими как PPAR, FXR и RXR. X-рецепторы печени (LXR) являются важными регуляторами гомеостаза холестерина, жирных кислот и глюкозы. Раньше LXR были классифицированы как орфанные ядерные рецепторы, однако после открытия в качестве лигандов эндогенных оксистероинов они были впоследствии деорфанизированы.

MiR-27a/b. Несколько групп исследователей показали, что семейство miR-27 является высоко консервативным и присутствует у млекопитающих. Выделены два члена этой микроРНК: miR-27a и miR-27b. Эти микроРНК непосредственно регулируют экспрессию ABCA1 в разных клетках. Увеличение концентрации miR-27a и miR-27b привело к снижению оттока Хс на апоА-1. Однако дополнительные исследования показали, что miR-27a/b не оказывают влияние на накопление Хс в клетках, но регулируют уровни свободного клеточного Хс и эфиров Хс [21, 22].

MiR-26. D.Sun и соавторы обнаружили, что сверхэкспрессия miR-26a приводила к активации LXR и снижению оттока холестерина на апоА-1. И, наоборот, подавление miR-26a ингибитором приводило к усилению LXR-зависимого оттока холестерина в клетках [23].

MiR-148a разносторонне влияет на процесс ОТХ. L. Goedeke и соавторы характеризуют miR-148a как отрицательный регулятор биосинтеза и активности апо В/Е-рецепторов, которые обеспечивают поступление ЛПНП в клетки. Ингибирование miR-148a также увеличивает экспрессию в гепатоцитах рецепторов для ЛПВП и, таким образом, снижает содержание ЛПВП в плазме. Ингибирование miR-148a увеличивало уровень белка ABCA1 и приводило к повышенному оттоку Хс к апоА-1. Также эти исследования подтвердили, что miR-148a регулирует экспрессию ABCA1 в печени [24,25].

MiR-128. В этом семействе микроРНК выделяют два члена: miR-128-1 и miR-128-2. Обе микроРНК играют значимую роль в регулировании холестеринового гомеостаза. Исследования miR-128-1 показали, что длительное ингибирование этой miR у мышей с врожденной гиперхолестеринемией приводит к заметному уменьшению циркулирующих ЛПОНП и ЛПНП и стеатоза печени. Как и miR-148a, miR-128-1 достоверно снижала экспрессию ABCA1 в макрофагах [26].

MiR-128-2 нацелена на «ретиноидный рецептор X» (RXR α) и таким образом ингибирует индуцированную LXR экспрессию ABCA1. Интересно, что miR-128-2 увеличивает экспрессию SREB-2 и уменьшает экспрессию SREBP-1, ABCA1, ABCG1 и RXR α [27].

MiR-302a также участвует в регуляции концентрации ABCA1. В своих экспериментах S.Meiler и соавторы продемонстрировали, что подавление синтеза miR-302a предотвращает прогрессирование атеросклероза [28].

Поступление Хс из ЛПВП в гепатоциты также регулируется определенными микроРНК.

L. Wang и соавторы обнаружили, что miR-185, miR-96 и miR-223 участвуют в селективном поглощении холестерина ЛПВП в качестве посттранскрипционных регуляторов SR-BI печени. Было обнаружено, что микроРНК непосредственно взаимодействуют с 3'UTR SR-BI и таким образом регулируют поглощение холестерина из ЛПВП в печеночных клетках [29].

MiR-223. Исследования K. C.Vickers и соавторов показали, что у людей miR-223 не только регулирует поглощение ЛПВП посредством прямого воздействия на SR-B1, но и ингибирует биосинтез Хс путем прямого подавления ферментов синтеза стиролов β -гидроксид- β -метилглутарил-КоА-синтазы 1 и метилстиролмоноксигеназы 1. Было

обнаружено, что ингибирование miR-223 значительно увеличивает концентрацию SR-B1 и увеличивают поглощение в клетках холестерина ЛПВП.

Кроме того, было обнаружено, что miR-223 косвенно стимулирует экспрессию ABCA1, влияя через транскрипционный фактор Sp3 на синтез мРНК и тем самым усиливая отток Хс из клеток.

Проведенные исследования показали, что miR-223 является ключевым посттранскрипционным регуляторным узлом, контролирующим гомеостаз холестерина. Было обнаружено, что miR-223 прямо или косвенно регулирует три ключевых процесса, которые определяют внутриклеточный и системный уровни Хс: биосинтез Хс, поглощение и отток. Кроме того, miR-223 может также участвовать в регуляции превращения Хс в желчные кислоты и их экскрецию.

Синтез miR-223 регулируется концентрацией Хс в клетке: уменьшение Хс приводит к снижению транскрипции miR-223 [30].

Z. Hu и соавторы предоставили доказательства того, что SR-B1 является прямой мишенью для miR-125a и miR-455. Эти микроРНК, влияя на SR-B1, негативно регулируют селективное поглощение ЛПВП гепатоцитами. Они непосредственно воздействуют на 3' нетранслируемый конец мРНК SR-B1 и отрицательно регулируют экспрессию этого белка, а также опосредуемое им избирательное накопление в ЛПВП эфиров Хс и поддерживаемый ЛПВП стероидогенез. Посттранскрипционное подавление miRNA-125a и miRNA-455 экспрессии SR-B1 уменьшается вторым посредником цАМФ за счет того, что он понижает уровень этих микроРНК [31].

MiR-24. M. Wang и соавторы проанализировали функции miR-24 в отношении экспрессии SR-B1, поглощения ЛПВП и метаболизма липидов. Эти исследования показали, что сверхэкспрессия miR-24 ингибировала экспрессию SR-B1 путем прямого воздействия на 3' UTR мРНК SR-B1 и подавления поглощения ЛПВП, а также и стероидогенеза в стероидогенных клетках [32].

Среди основных белков, участвующих в процессе формирования липопротеинов и переноса ими Хс в печень, лишь для некоторых обнаружены воздействующие на них микроРНК. Возможно, это связано с тем, что большинство мРНК, кодирующих белки, имеют относительно короткие 3'-нетранслируемые области UTR (70-200 нуклеотидов), а этот факт ограничивает возможность регуляции, опосредованной микроРНК [33].

Осознание роли микроРНК в качестве регуляторов метаболизма холестерина в последние годы привлекло большой интерес исследователей, т.к. они регулируют множество факторов риска, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В этом обзоре мы описали ряд микроРНК, которые способствуют регуляции метаболизма ЛПВП. Эти исследования показывают, что микроРНК интегрированы в комплексные генетические сети, регулирующие холестериновый гомеостаз. Однако установление относительного вклада каждой некодирующей РНК в управление метаболическим гомеостазом всего организма все еще представляет собой сложную проблему.

МикроРНК контролируют все этапы обмена холестерина в организме и поэтому представляют интерес как потенциальные терапевтические мишени для лечения атеросклероза [34].

Проводятся различные исследования по целенаправленной модуляции miRNAs с целью коррекции липидного обмена. Разрабатываются две основные стратегии манипулирования miRNA: подавление эффектов целевой miRNA или введение в организм miRNA для увеличения ее активности. Для подавления эффектов микроРНК используют антагонисты miRNA – олигонуклеотиды, содержащие комплементарные последовательности эндогенных miRNA. Несколько независимых исследований *in vivo* продемонстрировали, что ингибирование miR-33 с использованием различных стратегий приводит к значительному увеличению экспрессии ABCA1 в печени и уровней ЛПВП в плазме.

Также было замечено, что экспрессия многих miRNA изменяется при различных заболеваниях. Исследования C. Li с соавторами показали, что содержание miR-223

увеличивается в пять раз в крови у людей после разрыва атеросклеротической бляшки. Этот факт может быть использован для прогнозирования развития инфаркта миокарда. [35].

Таким образом, обратный транспорт ХС регулируется различными типами микроРНК на всех его этапах.

Список литературы:

1. Bartel D.P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*. 2009. 136. 215-233. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
2. Krek A., Grun D., Poy M. N. Combinatorial microRNA target predictions. *Nat Genet*. 2005. 37. 495-500. DOI: 10.1038/ng1536.
3. Song M.A., Paradis A.N., Gay M.S., Shin J., Zhang L. Differential expression of microRNAs in ischemic heart disease. *Drug Discov Today*. 2015. 20(2). 223-235. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.10.004.
4. Fernández-Hernando C., Ramírez C.M., Goedeke L., Suárez Y. MicroRNAs in metabolic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013. 33 (2). 178-185. DOI: 10.1161 / ATVBAHA.112.300144.
5. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature*. 2004. 431. 350-355.
6. Filipowicz W., Bhattacharyya S.N., Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev Genet*. 2008. 9. 102-114.
7. Carrington J. C., Ambros V. Role of microRNAs in plant and animal development. *Science*. 2003. 301. 336-338. DOI: 10.1126/science.1085242.
8. Rottiers V., Naar A.M. MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012. 13. 239-250.
9. Jeon T.I., Osborne T.F. miRNA and cholesterol homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2016. 1861 (12 Pt B). 2041–2046.
10. Najafi-Shoushtari S. H., Kristo F., Li Y. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis. *Science*. 2010. 328. 1566-1569. DOI: 10.1126/science.1189123.
11. Koh Ono M.D. Functions of microRNA-33a/b and microRNA therapeutics. *Journal of Cardiology*. 2016. 67 (1). 28-33.
12. Dávalos. A., Goedeke L., Smibert P., Ramírez C.M., Warriar N. P., Andreo U., Cirera-Salinas D., Rayner K., Suresh U., Pastor-Pareja J.C., Esplugues E., Fisher E.A., Penalva L. O., Moore K.J., Suárez Y., Lai E.C., Fernández-Hernando C. MiR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011. 108 (22). 9232-9237. DOI: 10.1073/pnas.1102281108.
13. Madison B.B. Srebp2: A Master Regulator of Sterol and Fatty Acid Synthesis. *J. Lipid Res*. 2019. 6. 1-8.
14. Sato R. Sterol metabolism and SREBP activation. *Arch Biochem Biophys*. 2010. 501. 177-181. DOI: 10.1016/j.abb.2010.06.004.
15. Xu X., Bao-Liang S. SREBP: a novel therapeutic target. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 2013. 45 (1). 2–10. DOI: 10.1093/abbs/gms112.
16. Herrera-Merchan A., Cerrato C., Luengo G., Dominguez O., Piris M.A., Serrano M., Gonzalez S. miR-33-mediated downregulation of p53 controls hematopoietic stem cell self-renewal. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*. 2010. 9 (16). 3277-3285.
17. Fuster J. J., Andrés V. A role for miR-33 in p53 regulation: New perspectives for hematopoietic stem cell research. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*. 2010. 9 (17). 3397-3398.
18. Li B.R., Xia L.Q., Liu J., Liao L.L., Zhang Y., Deng M., Zhong H.J., Feng T.T., He P.P., Ouyang X. P. miR-758-5p regulates cholesterol uptake via targeting the CD36 3'UTR. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017. 494 (1-2). 384-389. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.150.
19. Ramirez C.M., Rotllan N., Vlassov A.V. Control of Cholesterol Metabolism and Plasma HDL Levels by miRNA-144. *Circ Res*. 2013. 112 (12). 1529-1531.

20. de Aguiar V.T., Tarling E., Kim T. et al. MicroRNA-144 Regulates Hepatic ABCA1 and Plasma HDL Following Activation of the Nuclear Receptor FXR. *Circ Res.* 2013. 112 (12). 1602-1612.
21. Zhang M., Wu J. F., Chen W. J. MicroRNA-27a/b regulates cellular cholesterol efflux, influx and esterification/hydrolysis in THP-1 macrophages. *Atherosclerosis.* 2014. 234. 54-64.
22. Goedeke L., Rotllan N., Ramirez C. M. miR-27b inhibits LDLR and ABCA1 expression but does not influence plasma and hepatic lipid levels in mice. *Atherosclerosis.* 2015. 243. 499-509.
23. Sun D., Zhang J., Xie J., Wei W., Chen M., Zhao X. MiR-26 controls LXR-dependent cholesterol efflux by targeting ABCA1 and ARL7. *FEBS Letters.* 2012. 586 (10). 1472-1479. DOI: 10.1016/j.febslet.2012.03.068.
24. Goedeke L., Rotllan N., Canfran-Duque A., Aranda J. F., Ramirez C. M., Araldi E., Lin C.-S., Anderson N. N., Wagschal F., de Cabo R., Horton J. D., Lasuncion M. A., Näär A. M., Suarez Y., Fernandes-Hernando C. MicroRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels. *Nat Med.* 2015. 21. 1280-1289.
25. Goedeke L., Wagschal A., Fernández-Hernando C., Näär A. M. miRNA regulation of LDL-cholesterol metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2016. 1861 (12 Pt B). 2047-2052.
26. Wagschal A., Najafi-Shoushtari S. H., Wang L. Genome-wide identification of microRNAs regulating cholesterol and triglyceride homeostasis. *Nat Med.* 2015. 21. 1290-1297. DOI: 10.1038/nm.3980.
27. Adlakha Y. K., Khanna S., Singh R., Singh V. P., Agrawal A., Saini N. Pro-apoptotic miRNA-128-2 modulates ABCA1, ABCG1 and RXR α expression and cholesterol homeostasis. *Cell Death Dis.* 2013. 4 (8). e780.
28. Meiler S., Baumer Y., Toulmin E. MicroRNA 302a is a novel modulator of cholesterol homeostasis and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015. 35. 323-331.
29. Wang L., Jia X. J., Jiang H. J. MicroRNAs 185, 96, and 223 repress selective high-density lipoprotein cholesterol uptake through posttranscriptional inhibition. *Mol Cell Biol.* 2013. 33. 1956-1964.
30. Vickers K.C., Landstreet S.R., Levin M.G., Shoucri B.M., Toth C.L., Taylor R.C., Palmisano B.T., Tabet F., Cui H.L., Rye K.-A., Sethupathy P., Remalery A.T. MicroRNA-223 coordinates cholesterol homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014. 111. 14518-14523.
31. Hu Z., Shen W.J., Kraemer F.B., Azhar S. MicroRNAs 125a and 455 repress lipoprotein-supported steroidogenesis by targeting scavenger receptor class B type I in steroidogenic cells. *Mol Cell Biol.* 2012. 32 (24). 5035-5045. DOI: 10.1128/MCB.01002-12.
32. Wang M., Li L., Liu R., Song Y., Zhang X., Niu W., Kumar A. K., Guo Z., Hu Z. Obesity-induced overexpression of miRNA-24 regulates cholesterol uptake and lipid metabolism by targeting SR-B1. *Gene.* 2018. 668. 196-203. DOI: 10.1016/j.gene.2018.05.072.
33. Baldán Á., de Aguiar V. T. Q. miRNAs and High-Density Lipoprotein Metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2016. 1861 (12 Pt B). 2053-2061. DOI: 10.1016/j.bbalip.2016.01.021.
34. Solly E.L., Dimasi C.G., Bursill C.A., Psaltis P.J., Tan J.T.M. MicroRNAs as Therapeutic Targets and Clinical Biomarkers in Atherosclerosis. *J Clin Med.* 2019. 8 (12). 2199. DOI: 10.3390/jcm8122199.
35. Li C., Fang Z., Jiang T., Zhang Q., Liu C., Zhang C., Xiang Y. Serum microRNAs profile from genome-wide serves as a fingerprint for diagnosis of acute myocardial infarction and angina pectoris. *BMC Med. Genom.* 2013. 6. 16. DOI: 10.1186/1755-8794-6-16.

References:

1. Bartel D. P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009. 136. 215-233. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
2. Krek A., Grun D., Poy M. N. Combinatorial microRNA target predictions. *Nat Genet.* 2005. 37. 495-500. DOI: 10.1038/ng1536.
3. Song M. A., Paradis A. N., Gay M. S., Shin J., Zhang L. Differential expression of microRNAs in ischemic heart disease. *Drug Discov Today.* 2015. 20 (2). 223-235. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.10.004.

4. Fernández-Hernando C., Ramírez C. M., Goedeke L., Suárez Y. MicroRNAs in metabolic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013. 33 (2). 178-185. DOI: 10.1161 / ATVBAHA.112.300144.
5. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature.* 2004. 431. 350-355.
6. Filipowicz W., Bhattacharyya S. N., Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev Genet.* 2008. 9. 102-114.
7. Carrington J. C., Ambros V. Role of microRNAs in plant and animal development. *Science.* 2003. 301. 336-338. DOI: 10.1126/science.1085242.
8. Rottiers V., Naar A. M. MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012. 13. 239-250.
9. Jeon T. I., Osborne T. F. miRNA and cholesterol homeostasis. *Biochim Biophys Acta.* 2016. 1861 (12 Pt B). 2041–2046.
10. Najafi-Shoushtari S. H., Kristo F., Li Y. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis. *Science.* 2010. 328. 1566-1569. DOI: 10.1126/science.1189123.
11. Koh Ono M. D. Functions of microRNA-33a/b and microRNA therapeutics. *Journal of Cardiology.* 2016. 67 (1). 28-33.
12. Dávalos A., Goedeke L., Smibert P., Ramírez C. M., Warriar N. P., Andreo U., Cirera-Salinas D., Rayner K., Suresh U., Pastor-Pareja J. C., Esplugues E., Fisher E. A., Penalva L. O., Moore K. J., Suárez Y., Lai E. C., Fernández-Hernando C. MiR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011. 108 (22). 9232-9237. DOI: 10.1073/pnas.1102281108.
13. Madison B. B. Srebp2: A Master Regulator of Sterol and Fatty Acid Synthesis. *J. Lipid Res.* 2019. 6. 1-8.
14. Sato R. Sterol metabolism and SREBP activation. *Arch Biochem Biophys.* 2010. 501. 177-181. DOI: 10.1016/j.abb.2010.06.004.
15. Xu X., Bao-Liang S. SREBP: a novel therapeutic target. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica.* 2013. 45 (1). 2–10. DOI: 10.1093/abbs/gms112.
16. Herrera-Merchan A., Cerrato C., Luengo G., Dominguez O., Piris M. A., Serrano M., Gonzalez S. miR-33-mediated downregulation of p53 controls hematopoietic stem cell self-renewal. *Cell cycle (Georgetown, Tex.).* 2010. 9 (16). 3277-3285.
17. Fuster J. J., Andrés V. A role for miR-33 in p53 regulation: New perspectives for hematopoietic stem cell research. *Cell cycle (Georgetown, Tex.).* 2010. 9 (17). 3397-3398.
18. Li B. R., Xia L. Q., Liu J., Liao L. L., Zhang Y., Deng M., Zhong H. J., Feng T. T., He P. P., Ouyang X. P. miR-758-5p regulates cholesterol uptake via targeting the CD36 3'UTR. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017. 494 (1-2). 384-389. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.150.
19. Ramirez C. M., Rotllan N., Vlassov A. V. Control of Cholesterol Metabolism and Plasma HDL Levels by miRNA-144. *Circ Res.* 2013. 112 (12). 1529-1531.
20. de Aguiar V.T., Tarling E., Kim T. et al. MicroRNA-144 Regulates Hepatic ABCA1 and Plasma HDL Following Activation of the Nuclear Receptor FXR. *Circ Res.* 2013. 112 (12). 1602-1612.
21. Zhang M., Wu J. F., Chen W. J. MicroRNA-27a/b regulates cellular cholesterol efflux, influx and esterification/hydrolysis in THP-1 macrophages. *Atherosclerosis.* 2014. 234. 54-64.
22. Goedeke L., Rotllan N., Ramirez C. M. miR-27b inhibits LDLR and ABCA1 expression but does not influence plasma and hepatic lipid levels in mice. *Atherosclerosis.* 2015. 243. 499-509.
23. Sun D., Zhang J., Xie J., Wei W., Chen M., Zhao X. MiR-26 controls LXR-dependent cholesterol efflux by targeting ABCA1 and ARL7. *FEBS Letters.* 2012. 586 (10). 1472-1479. DOI: 10.1016/j.febslet.2012.03.068.
24. Goedeke L., Rotllan N., Canfran-Duque A., Aranda J. F., Ramirez C. M., Araldi E., Lin C.-S., Anderson N. N., Wagschal F., de Cabo R., Horton J. D., Lasuncion M. A., Näär A. M., Suarez Y., Fernandez-Hernando C. MicroRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels. *Nat Med.* 2015. 21. 1280-1289.

25. Goedeke L., Wagschal A., Fernández-Hernando C., Näär A. M. miRNA regulation of LDL-cholesterol metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2016. 1861 (12 Pt B). 2047-2052.
26. Wagschal A., Najafi-Shoushtari S. H., Wang L. Genome-wide identification of microRNAs regulating cholesterol and triglyceride homeostasis. *Nat Med*. 2015. 21. 1290-1297. DOI: 10.1038/nm.3980.
27. Adlakha Y.K., Khanna S., Singh R., Singh V.P., Agrawal A., Saini N. Pro-apoptotic miRNA-128-2 modulates ABCA1, ABCG1 and RXR α expression and cholesterol homeostasis. *Cell Death Dis*. 2013. 4 (8). e780.
28. Meiler S., Baumer Y., Toulmin E. MicroRNA 302a is a novel modulator of cholesterol homeostasis and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015. 35. 323-331.
29. Wang L., Jia X. J., Jiang H. J. MicroRNAs 185, 96, and 223 repress selective high-density lipoprotein cholesterol uptake through posttranscriptional inhibition. *Mol Cell Biol*. 2013. 33. 1956-1964.
30. Vickers K.C., Landstreet S.R., Levin M.G., Shoucri B.M., Toth C.L., Taylor R. C., Palmisano B.T., Tabet F., Cui H.L., Rye K.-A., Sethupathy P., Remaley A. T. MicroRNA-223 coordinates cholesterol homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014. 111. 14518-14523.
31. Hu Z., Shen W.J., Kraemer F.B., Azhar S. MicroRNAs 125a and 455 repress lipoprotein-supported steroidogenesis by targeting scavenger receptor class B type I in steroidogenic cells. *Mol Cell Biol*. 2012. 32 (24). 5035-5045. DOI: 10.1128/MCB.01002-12.
32. Wang M., Li L., Liu R., Song Y., Zhang X., Niu W., Kumar A. K., Guo Z., Hu Z. Obesity-induced overexpression of miRNA-24 regulates cholesterol uptake and lipid metabolism by targeting SR-B1. *Gene*. 2018. 668. 196-203. DOI: 10.1016/j.gene.2018.05.072.
33. Baldán Á., de Aguiar V. T. Q. miRNAs and High-Density Lipoprotein Metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2016. 1861 (12 Pt B). 2053-2061. DOI: 10.1016/j.bbalip.2016.01.021.
34. Solly E.L., Dimasi C.G., Bursill C.A., Psaltis P.J., Tan J.T.M. MicroRNAs as Therapeutic Targets and Clinical Biomarkers in Atherosclerosis. *J Clin Med*. 2019. 8 (12). 2199. DOI: 10.3390/jcm8122199.
35. Li C., Fang Z., Jiang T., Zhang Q., Liu C., Zhang C., Xiang Y. Serum microRNAs profile from genome-wide serves as a fingerprint for diagnosis of acute myocardial infarction and angina pectoris. *BMC Med. Genom*. 2013. 6. 16. DOI: 10.1186/1755-8794-6-16.