

Роль кавеол и кавеолинов в норме и патологии

Р.И. Воробьев, Г.И. Шумахер, М.А. Хорева, И.В. Осипова, Ю.В. Кореновский

Алтайский государственный медицинский университет. Барнаул, Россия

Caveolae and caveolins role in health and disease

R.I. Vorobiev, G.I. Shumakher, M.A. Khoreva, I.V. Osipova, Yu.V. Korenovsky

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Открытые более 50 лет назад, кавеолы долгое время оставались загадочными плазмолемными органеллами. Их описывали в виде обнаруживаемых при электронной микроскопии 50–100 нм инвагинации плазматической мембраны. Позже были открыты белки, названные кавеолинами, которые являются обязательным структурным компонентом мембран кавеол. С этого времени в многочисленных исследованиях была продемонстрирована их важная роль в различных функциях клетки, включая процессы эндоцитоза, гомеостаза липидов, сигнальную трансдукцию и онкосупрессию. Выведение кавеолин-дефицитных мышей позволило анализировать функции кавеол и кавеолинов в отношении физиологии человека. Действительно, накапливаются доказательства вовлечения кавеолинов в патогенез заболеваний человека, включая рак, мышечные дистрофии и сахарный диабет 2 типа. В обзоре описана роль кавеолинов в норме и патологии.

Ключевые слова: кавеолы, кавеолин, холестерин, атеросклероз, онкогенная трансформация, инсулин, диабет.

Discovered more than 50 years ago, caveolae for a long time have remained enigmatic plasmalemmal organelles. They were described as 50–100-nm invaginations of the plasma membrane observed using electron microscopy. Later, caveolins were identified – the proteins acting as principal structural components of caveolae membrane. Since then, the important role of caveolins in a variety of cellular functions, including endocytosis processes, lipid homeostasis, signal transduction, and tumor suppression, has been demonstrated in numerous studies. In caveolin-deficient mice, the cellular functions of caveolae and caveolins could be studied, with the results extrapolated to human physiology area. The evidence is accumulating on caveolins' role in the pathogenesis of human disease, including cancer, muscular dystrophy, and type II diabetes. In this review, the role of caveolae and caveolins in health and disease is described.

Key words: Caveolae, caveolin, cholesterol, atherosclerosis, cancer transformation, insulin, diabetes.

Кавеолы

Первоначально кавеолы описывали в виде U-образных инвагинаций клеточной мембраны. Однако дальнейшие исследования показали, что они могут быть представлены также изолированными от мембраны пузырьками, способными объединяться в виде гроздей винограда или розеток, либо образовывать трубочки (“транселлюлярные каналы”). Причем оказалось, что такие “нетрадиционные” формы кавеол встречаются в тканях чаще. “Грозди винограда” обнаруживают в клетках скелетных мышц, “розетки” – в адипоцитах, а изолированные пузырьки либо трубочки – в эндотелиоцитах [1,2].

С современных позиций, плазматическая мембрана представляется двумя слоями свободно расположенных фосфолипидов, среди которых нахо-

дятся так называемые “липидные плоты”. Эти участки мембраны богаты холестерином (ХС) и сфинголипидами (сфингомиелином и глико-сфинголипидами). Считается, что кавеолы – это липидные плоты, обязательным компонентом которых является белок кавеолин (рисунок 1) [2,3].

В исследованиях показано, что хотя кавеолы обнаруживают во многих тканях организма, их количество в разных типах клеток широко варьирует. Оно особенно велико в адипоцитах, эндотелиоцитах, пневмоцитах I типа, фибробластах, клетках гладкой и поперечнополосатой мускулатуры [2,4].

Известно, что, например, в адипоцитах кавеолы занимают > 30 % площади плазмолеммы, в альвеолах легких > 70 % [2]. Указывают, что ряд клеток полностью лишен таких образований, к примеру, нейроны центральной нервной системы, лимфоци-

ты [5]. Причины такой широкой вариабельности количества кавеол в различных клетках и тканях еще не известны. Однако, возможно, это связано со специфическими функциями клеток, выполнение которых опосредовано кавеолами.

Кавеолыны

В конце 80-х годов прошлого века был выделен обязательный структурный компонент кавеол кавеолин — белок, состоящий из 178 аминокислотных остатков. В настоящее время идентифицировано 3 белка семейства кавеолинов — кавеолин-1, -2 и -3 (Cav-1, -2, -3) [3,6], молекулы которых отличаются друг от друга несколькими участками. Причем, максимальное сходство обнаружено между Cav-1 и -3. Более того, фрагмент аминокислотных остатков “FEDVIAEP”, названный “сигнальной последовательностью кавеолина”, идентичен у всех трех белков этого семейства. Известно, что Cav-1 и -3 необходимы для формирования кавеол [7,8], в то время как Cav-2 не может самостоятельно обеспечить кавеологенез, а “подчинен” Cav-1 [9].

Согласно данным литературы, кавеолыны широко представлены в дифференцированных клетках, однако отмечается четкая зависимость их распределения от типа клеток. Cav-1 и -2 содержатся в адипоцитах, эндотелиальных клетках, пневмоцитах и фибробластах, в то время как экспрессия Cav-3 ограничена исключительно мышечной тканью: гладкая и поперечнополосатая мускулатура, кардиомиоциты (КМЦ) [1,6,10]. Следует отметить, что в гладких мышцах экспрессируются все три кавеолина.

Cav-1 является интегральным белком [11, 12]. Его NH₂- и COOH-терминалы направлены внутрь клетки, а гидрофобный участок молекулы (аминокислотные остатки 102–134) встроены в мембрану. Однако скорее два его соседних региона удерживают кавеолин в мембране — N-MAD (NH₂-attachment domain) и C-MAD (COOH-attachment domain). Молекула Cav-1 не имеет внеклеточных участков [3,12] (рисунок 2).

Исследования показали, что Cav-1 содержит участок олигомеризации, с помощью которого образует высокомолекулярные гомоолигомерные комплексы, состоящие из 14–16 мономеров. Данные комплексы формируются довольно быстро после синтеза Cav-1 в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) [2,3,12]. Известно также, что Cav-2 самостоятельно не способен формировать высокомолекулярные гомоолигомерные комплексы, но взаимодействует с Cav-1, образуя очень стабильные гетероолигомеры, которые преимущественно локализуются в плазматической мембране кавеол [10,13].

Cav-3 также как и Cav-1 образует гомоолигомерные комплексы [6], однако не взаимодействует с Cav-2 [14].

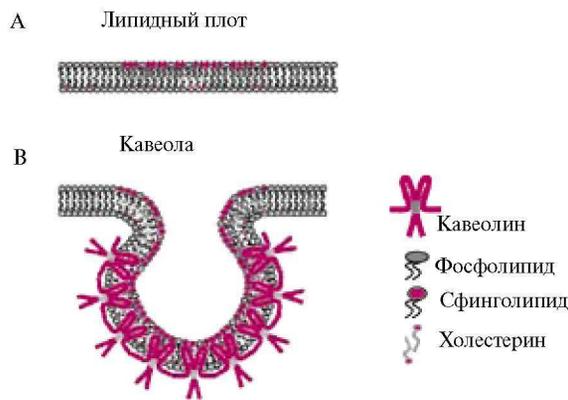


Рис. 1. Строение мембраны липидных плотов и кавеол [2].

Хотя интерес к кавеолам и кавеолинам значительно возрос в последние 10 лет, большинство исследований проводилось на культуре клеток. Получение мышей с нокаутом генов кавеолинов позволило выявить значение каждого из них в целом организме и рассматривать этих животных в качестве модели болезней человека. Согласно исследованиям, нокаут Cav-1 и -3 у мышей вызывает полную потерю кавеол в немускельных тканях и в поперечнополосатых мышцах, а при нокауте Cav-2 кавеолы сохраняются. Причем, в Cav-1-дефицитных тканях отмечено снижение экспрессии Cav-2 до 90–95 % [8,15]. Мыши с нокаутом Cav-1, Cav-2, Cav-3 и Cav-1, -3 жизнеспособны, фертильны и на первый взгляд не проявляют явных аномалий. Однако при более детальном гистологическом и функциональном анализе выявляется ряд характерных нарушений [2,3]. Ниже рассмотрены физиологические функции кавеол и кавеолинов, а также их значение при различных патологических состояниях.

Функции кавеол и кавеолинов

Везикулярный транспорт

Кавеолы выполняют транспортную функцию различными путями. Известно, что они участвуют в трансцитозе — транспорте макромолекул через эндотелий капилляров в интерстициальное пространство [16,17]. При эндоцитозе кавеолы “отщепляются” от плазмолеммы и направляются к внутриклеточным органеллам, в частности, к ЭР. Доказано, что кавеолы являются преимущественным маршрутом для проникновения в клетку большинства белков сыворотки (в частности, альбумина), а также многих вирусов, бактерий и их токсинов (к примеру, столбнячный и холерный токсины) [2,18]. При поточитозе кавеолы транспортируют небольшие молекулы к внутриклеточным органеллам, при этом, не теряя связи с плазматической мембраной [2].

Сигнальная трансдукция

Кавеолы и кавеолыны являются важнейшими модуляторами сигнальной трансдукции в клетке [2,3]. В исследованиях установлено, что большин-

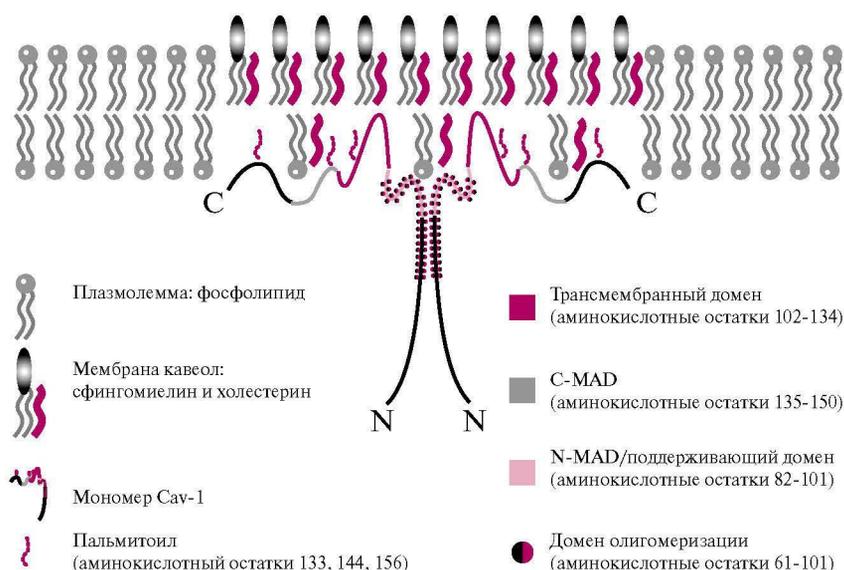


Рис. 2 Мембранная топология кавеолина-1 [3].

ство из белков мембраны кавеол представлено сигнальными молекулами: например, H-Ras, Src тирозинкиназы, митогенактивированная протеинкиназа (MAP), аденилатциклаза, эндотелиальная (eNOS) и нейрональная NO-синтазы и др., и рецепторами: рецептор эпидермального фактора роста, скавенджер-рецепторы SR-BI, CD36, рецептор эндотелина и др. Причем, кавеолы являются участками концентрации этих молекул, в связи с чем считаются специализированными органеллами клетки – “сигналосомами” [2,19,20].

Известно, что кавеолы взаимодействуют с сигнальными молекулами, модулируя их активность, при этом, в большинстве случаев выполняют роль ингибитора [2,19]. Установлен ответственный за эту функцию участок молекулы Cav-1 (аминокислотные остатки 82–101), который назван “поддерживающим доменом” – CSD (caveolin scaffolding domain). CSD взаимодействует с гидрофобным кавеолин-связывающим участком сигнальных молекул [3]. К примеру, связываясь с кальмодулином, он подавляет eNOS кавеол. В то время как кальций вытесняет Cav-1 из этой связи, что приводит к активации eNOS и повышению продукции оксида азота (NO) [21]. Таким образом, Cav-1 эссенциален для регуляции сосудистого тонуса, поскольку модулирует активность eNOS.

Липидный обмен

Нарушения липидного гомеостаза у Cav-1-дефицитных мышей указывают на его роль в патогенезе метаболических болезней человека. У Cav-1-дефицитных мышей наблюдается постпрандиальная гипертриглицеридемия (ГТГ), повышенные уровни свободных жирных кислот (СЖК), липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и хиломикронов (ХМ). У них происходит уменьшение диаметра адипоцитов, атрофия подкожной жировой клетчатки и развивается резистентность к диета-индуцированному ожирению [3,19].

Большое внимание в литературе уделяется наличию тесной взаимосвязи между кавеолинами/кавеолами и холестерином (ХС). Многочисленные исследования доказывают, что они играют важную роль в транспорте ХС и регуляции его внутриклеточной концентрации [2,3,19].

Отмечается, что кавеолы – участки плазмолеммы, особо насыщенные ХС и очень чувствительные к изменениям его содержания. При воздействии на клетки симвастатина или β-метилциклодекстрина (β-MCD) наблюдалось уменьшение количества кавеол, их уплощение и дезорганизация структуры, а также снижение уровней матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) Cav-1 [19,22]. В то же время, восстановление содержания ХС в плазматической мембране стимулировало формирование кавеол и повышало уровень мРНК Cav-1 [23]. При воздействии аторвастатина на клетки эндотелия наблюдалось снижение уровня Cav-1 независимо от содержания ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). Параллельно с этим, восстанавливалась или усиливалась активность eNOS. Таким образом, аторвастатин индуцирует продукцию NO, снижая экспрессию Cav-1 в эндотелиоцитах, независимо от уровня внеклеточного ХС ЛНП [24].

Считают, что синтезированный в клетке ХС использует Cav-1 как “средство доставки” к плазматической мембране кавеол [2,25]. Олигомеры Cav-1 связывают ХС в ЭР и транспортируют к кавеолам. Из этих комплексов ХС выводится из клетки либо встраивается в мембрану. При этом Cav-1 возвращается в ЭР, и цикл повторяется [2]. Транспорт ХС к мембране в клетках, экспрессирующих кавеолин, в 4 раза быстрее, чем в клетках без кавеолина [26].

Известно, что для поддержания стабильного уровня внутриклеточного ХС клетки выводят его избыток через плазматическую мембрану в липоп-

ротейды высокой плотности (ЛВП) для дальнейшего транспорта в печень [27]. В ряде исследований показано, что важная роль в этом принадлежит кавеолам, которые выступают в качестве “порталов” для вывода ХС из клеток. Отмечено также, что при снижении уровня Cav-1 данный процесс замедляется [27, 28]. Таким образом, Cav-1 участвует в доставке ХС к клеточной мембране и в его дальнейшем выведении из клетки. В настоящее время молекулярные механизмы передачи ХС из кавеол в ЛВП не известны.

Следует отметить, что в кавеолах сконцентрированы скэвенджер-рецепторы SR-BI (class B type I scavenger receptor) – основной компонент ЛВП-регулируемого транспорта ХС. SR-BI участвуют в захвате эфиров ХС из ЛВП в клетку [29,30].

Считают также, что CD36 (скэвенджер рецепторы класса В, которые связывают ЛНП и экспрессируются в эндотелиоцитах, макрофагах и гладкомышечных клетках) локализуется в мембране кавеол и взаимодействуют с Cav-1 [19,31]. Таким образом, кавеолы и Cav-1 участвуют в захвате и трансцитозе нативных и окисленных ЛНП [32]. Как показали исследования, Cav-1 необходим для нормального функционирования CD36. В его отсутствие экспрессия CD36 снижалась на 85–90 %, а при восстановлении уровня Cav-1 – повышалась в несколько раз [19].

Известно, что в адипоцитах концентрация кавеол и Cav-1, -2 значительно выше, чем во многих других клетках. Cav-1 считается основным белком, связывающим ЖК в адипоцитах [1,2].

Cav-1 и -2 являются нормальными компонентами мембраны липидных капель разных типов клеток. При этом содержание Cav-1 в них возрастает при повышении потребления жиров. Считается, что кавеолы и кавеолы участвуют в захвате и транспорте ЖК к липидным каплям [33,34].

Онкогенез

Кавеолы и кавеолы играют важную роль в онкогенезе. В частности, Cav-1 считается опухолевым супрессором, ингибирующим некоторые проонкогены. Фактически, во многих опухолевых клетках определяется снижение активности Cav-1 [35,36]. Учитывая способность Cav-1 подавлять функции ряда сигнальных молекул, можно предположить аналогичное влияние его и в отношении проонкогенов. В исследованиях показано, что гиперэкспрессия Cav-1 в культуре клеток ингибирует пролиферативные сигналы Ras-p42/44 MAP-киназы [37]. Снижение уровня Cav-1 вызывало гиперактивацию Ras-p42/44 и MAP-киназы с формированием крупных опухолей.

Однако у Cav-1-дефицитных мышей не обнаруживают спонтанные опухоли, но выявляют признаки гиперпролиферации. Эмбриональные фибробласты Cav-1-дефицитных мышей обладают повышенной скоростью деления [3].

Интересен факт, что гены Cav-1 и -2 локализованы в длинном плече хромосомы 7 (7q31.1). Доказана связь делеции этого локуса с патогенезом некоторых типов рака, включая рак молочной железы, простаты, яичника, толстого кишечника и карциному почек [2].

Роль Cav-3 в функционировании мышечной ткани

Как было указано, Cav-3 экспрессируется исключительно в мышечной ткани и необходим для формирования кавеол в скелетных мышцах. Установлено также, что в клетках скелетной мускулатуры кавеолы и Cav-3 выполняют, кроме вышеперечисленных, специфическую функцию – участвуют в формировании системы Т-трубочек. Считается, что она образуется в результате слияния множества кавеол [2,38].

В исследованиях установлена связь мутаций Cav-3 с заболеваниями мышц – дистальная миопатия, идиопатическая гиперкреатинкиназемия, пульсирующая болезнь мышц [2]. Общим для этих заболеваний является значительное (до 95 %) снижение экспрессии Cav-3 в мышечной ткани и потеря сарколеммных кавеол [38,39]. Гистологический анализ скелетных мышц Cav-3-дефицитных мышей выявил умеренные миопатические изменения – незрелость, различная величина, некроз мышечных волокон, инфильтрация мышц. Кроме того, у них система Т-трубочек дезорганизована в виде аномально ориентированных трубочек [38].

Cav-1 экспрессируется в эпителии дистальных извитых канальцев почек, при этом у Cav-1-дефицитных мышей значительно нарушена реабсорбция кальция, что приводит к гиперкальциурии и уrolитиазу [40].

При дефиците Cav-1 и -2 у мышей наблюдаются схожие изменения в легких в виде гиперпролиферации эндотелиоцитов, утолщения альвеолярных перегородок, уменьшения диаметра альвеол, фиброза. При этом отмечается значительное снижение толерантности к физической нагрузке [41]. В развитии этих нарушений особая роль принадлежит Cav-2. Наблюдаемые аномалии подобны интерстициальному болезням легких, в связи с чем, мыши с дефицитом Cav-2 могут служить моделью для их изучения.

Сердечно-сосудистые проявления у мышей с нокаутом кавеолинов

У Cav-1-дефицитных мышей развивается гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) с прогрессирующей концентрирующей гипертрофией левого желудочка и дилатацией правого [3,42]. При этом в ткани желудочков имеются зоны некроза миоцитов, интерстициального воспаления и фиброза. Эти патологические нарушения сопровождаются гиперактивацией каскада p42/44 MAP-киназы в кардиальных фибробластах [42].

У мышей с дефицитом Cav-3 развивается КМП подобная наблюдаемой при дефиците Cav-1. В сер-

Сердечно-сосудистый фенотип мышей с нокаутом генов кавеолинов [3]

Гены	Экспрессия	Нарушения у мышей с нокаутом гена кавеолина
Cav-1	Эндотелий, гладкие мышцы, макрофаги, кардиальные фибробласты	Легочная гипертензия/фиброз, повышенная проницаемость микрососудов; сниженный ангиогенез; атеропротекция; ГКМП, вызванная гиперпролиферацией кардиальных фибробластов; уменьшение продолжительности жизни; гиперактивация eNOS в эндотелии и Ras-p42/44 MAP-киназы в кардиальных фибробластах.
Cav-2	См. Cav-1	Легочная гипертензия/фиброз без ГКМП.
Cav-3	Гладкие миоциты, кардиомиоциты	ГКМП и гиперактивация каскада Ras-p42/44 MAP-киназы в КМЦ. У человека мутация Cav-3 (T63S) вызывает семейную ГКМП.

дце Cav-3-дефицитных мышей развивается периваскулярный фиброз, гипертрофия миоцитов и клеточная инфильтрация. Эти изменения обусловлены гиперактивацией каскада Ras-p42/44 MAP-киназы в КМЦ [43].

При скрининге пациентов с гипертрофически и дилатирующими КМП была выявлена связь мутации Cav-3 (T63S) с ГКМП [3].

С современных позиций Cav-1 придают большое значение в патогенезе атеросклероза [19,44]. Как указывалось выше, кавеолы являются главными участками плазмолеммы для обмена липопротеидов, в частности, ЛНП. Cav-1 необходим для нормального функционирования CD36, таким образом участвуя в атерогенезе. Кроме того, Cav-1 подавляет активность eNOS.

Был продемонстрирован атеропротективный эффект дефицита Cav-1. Cav-1-дефицитных мышей скрестили с аполипопротеин Е (апоЕ)-дефицитными мышами для получения мышей с двойным нокаутом генов (АпоЕ/Cav-1) [19]. Хотя у Cav-1-дефицитных мышей уровень ХС в плазме был нормален, у АпоЕ/Cav-1 мышей содержание ХС в 2 раза превышало норму. Однако отсутствие Cav-1 предотвращало "проатерогенное" влияние гиперхолестеринемии. У мышей АпоЕ/Cav-1 области атеросклеротического поражения аорты были на ~70 % меньше в сравнении с АпоЕ-дефицитными мышами. Полученные результаты авторы связывают со снижением экспрессии проатерогенных молекул клеточной адгезии VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule-1) и CD36 у мышей с отсутствием Cav-1. Считается, что VCAM-1 играют важную роль в атерогенезе. Они способствуют адгезии моноцитов и их миграции в эндотелий сосудов [45]. Как показало исследование, активация eNOS, наблюдаемая при дефиците Cav-1, снижала уровень VCAM-1 до 90 % [19].

Сокращение продолжительности жизни

Продолжительность жизни Cav-1-дефицитных мышей на ~50 % меньше, чем у мышей дикого типа, в то же время, гетерозиготные мыши с дефектом гена Cav-1 живут столько же, сколько мыши дикого типа. Главной причиной смерти является легочной фиброз и гипертрофия сердца [3].

В литературе существуют данные о роли Cav-1 в ангиогенезе. Доказано, что экспрессия

Cav-1 положительно коррелирует с формированием капилляров. Рост сосудов у Cav-1-дефицитных мышей значительно отстает в сравнении с мышами дикого типа [3] (таблица 1).

Инсулин-сигнализация

Кавеолы и кавеолины играют важную роль в инсулин-сигнализации [46]. В процессе дифференцировки инсулин-зависимых мышечных фибробластов в адипоциты обнаружено 25-кратное повышение содержания мРНК и белка Cav-1 [1]. Инсулин в адипоцитах стимулирует взаимодействие инсулин-зависимого транспортера глюкозы GLUT4 с кавеолами, а также фосфорилирование тирозина Cav-1 [46]. Причем, фосфорилирование тирозина Cav-1 наблюдается только в дифференцированных адипоцитах и специфично для инсулина [47].

Как указывалось выше, воздействие на клетки β-МСД обратимо разрушает кавеолы, а в адипоцитах крыс также значительно снижает захват глюкозы. При этом не изменяется количество рецепторов инсулина или их способность взаимодействовать с ним [48,49].

Наиболее важные наблюдения в понимании взаимосвязи между Cav-1, инсулинорезистентностью (ИР) и сахарным диабетом (СД) получены у Cav-1-дефицитных мышей. Дефицит Cav-1 проявлялся у них нарушением липидного обмена с резистентностью к диета-индуцированному ожирению, прогрессирующей атрофией жировой ткани, ГТГ и повышением содержания СЖК, о чем говорилось выше. При этом уровни инсулина и глюкозы в крови не менялись, а лептина и Асрр30 – значительно снижались [3,46,50]. При проведении теста толерантности к инсулину Cav-1-дефицитные мыши проявляли значительное снижение захвата глюкозы по сравнению с контрольными животными. Инсулин-сигнализация избирательно снижалась в адипоцитах, что связано с уменьшением содержания рецепторов инсулина в жировой ткани почти на 90 %, при этом уровень мРНК не изменялся. Было установлено, что Cav-1 предотвращает протеасомальную деградацию рецептора инсулина [46].

Таким образом, Cav-1 играет важную роль в инсулин-сигнализации, однако его отсутствие не приводит к фульминантной форме СД, наблюдаемой у мышей с нокаутом рецептора инсулина, а вызывает умеренную ИР [51].

У пациентов с тяжелой ИР выявляются мутации caveolin-связывающего участка рецептора инсулина, которые обуславливают его деградацию в культуре клеток [3]. Таким образом, мутации Cav-1 могут быть причиной ИР у больных СД.

Заключение

В настоящее время доказана роль caveolae для выполнения важнейших функций клеток — везикулярный транспорт, гомеостаз липидов и сигнальная трансдукция. Многочисленные исследования показывают, что caveolae и caveolins вовлечены в патогенез серьезных метаболических нарушений. Считается, что мутации в генах

caveolins могут определять патогенез болезней человека.

В последнее время caveolin-дефицитные мыши являются мощным инструментом для изучения caveolae и caveolins и могут рассматриваться в качестве моделей заболеваний человека. Дальнейшим шагом в изучении роли caveolae и caveolins в патогенезе болезней человека является поиск мутаций генов caveolins и их связи с развитием таких заболеваний как КМП, СД, рак. Представляется перспективным изучение возможности использования caveolins в качестве объектов для фармакологического воздействия с терапевтической целью.

Литература

- Scherer PE, Lisanti MP, Baldini G, et al. (1994) Induction of caveolin during adipogenesis and association of GLUT4 with caveolin-rich vesicles. *J Cell Biol* 1994; 127: 1233–43.
- Razani B, Woodman SE, Lisanti MP. Caveolae: From Cell Biology to Animal Physiology. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 431–67.
- Cohen AW, Hnasko R, Schubert W, Lisanti MP. Role of Caveolae and Caveolins in Health and Disease. *Physiol Rev* 2004; 84: 1341–79.
- Gil J. Number and distribution of plasmalemmal vesicles in the lung. *Fed Proc* 1983; 42: 2414–8.
- Cameron PL, Ruffin JW, Bollag R, et al. Identification of caveolin and caveolin-related proteins in the brain. *J Neurosci* 1997; 17: 9520–35.
- Tang ZL, Scherer PE, Okamoto T, et al. Molecular cloning of caveolin-3, a novel member of the caveolin gene family expressed predominantly in muscle. *J Biol Chem* 1996; 271: 2255–61.
- Drab M, Verkade P, Elger M, et al. Loss of caveolae, vascular dysfunction and pulmonary defects in caveolin-1 gene-disrupted mice. *Science (Wash DC)* 2001; 293: 2449–52.
- Razani B, Engelman JA, Wang XB, et al. Caveolin-1 null mice are viable, but show evidence of hyper-proliferative and vascular abnormalities. *J Biol Chem* 2001; 276: 38121–38.
- Razani B, Wang XB, Engelman JA, et al. Caveolin-2-deficient mice show evidence of severe pulmonary dysfunction without disruption of caveolae. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 2329–44.
- Scherer PE, Okamoto T, Chun M, et al. Identification, sequence and expression of caveolin-2 defines a caveolin gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 131–5.
- Kurzchalia T, Dupree P, Parton RG, et al. VIP 21, A 21-kD membrane protein is an integral component of trans-Golgi-network-derived transport vesicles. *J Cell Biol* 1992; 118: 1003–14.
- Sargiacomo M, Scherer PE, Tang ZL, et al. Oligomeric structure of caveolin: implications for caveolae membrane organization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9407–11.
- Mora R, Bonilha VL, Marmorstein A, et al. Caveolin-2 localizes to the golgi complex but redistributes to plasma membrane, caveolae and rafts when co-expressed with caveolin-1. *J Biol Chem* 1999; 274: 25708–17.
- Das K, Lewis RY, Scherer PE, et al. The membrane spanning domains of caveolins 1 and 2 mediate the formation of caveolin hetero-oligomers. Implications for the assembly of caveolae membranes in vivo. *J Biol Chem* 1999; 274: 18721–8.
- Drab M, Verkade P, Elger M, et al. Loss of caveolae, vascular dysfunction and pulmonary defects in caveolin-1 gene-disrupted mice. *Science (Wash DC)* 2001; 293: 2449–52.
- Ghitescu L, Fixman A, Simionescu M, et al. Specific binding sites for albumin restricted to plasmalemmal vesicles of continuous capillary endothelium: receptor-mediated transcytosis. *J Cell Biol* 1986; 102: 1304–11.
- Simionescu N, Simionescu M, and Palade GE. Permeability of muscle capillaries to small heme-peptides: evidence for the existence of patent transendothelial channels. *J Cell Biol* 1975; 64: 586–607.
- Schubert W, Frank PG, Razani B, et al. Caveolae-deficient endothelial cells show defects in the uptake and transport of albumin in vivo. *J Biol Chem* 2001; 276: 48619–22.
- Frank PG, Lee H, Park DS, et al. Genetic ablation of caveolin-1 confers protection against atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 98–105.
- Lisanti MP, Scherer PE, Vidugiriene J, et al. Characterization of caveolin-rich membrane domains isolated from an endothelial-rich source: Implications for human disease. *J Cell Biol* 1994; 126: 111–26.
- Behrendt D., Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002; 90: 40–8.
- Hailstones D, Sleer LS, Parton RG, and Stanley KK. Regulation of caveolin and caveolae by cholesterol in MDCK cells. *J Lipid Res* 1998; 39: 369–79.
- Fielding CJ, Bist A, and Fielding PE. Caveolin mRNA levels are up-regulated by free cholesterol and down-regulated by oxysterols in fibroblast monolayers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3753–8.
- Feron O, Dessy C, Desager JP, et al. Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation* 2001; 103 (Abstract).
- Uittenbogaard A and Smart EJ. Palmitoylation of caveolin-1 is required for cholesterol binding, chaperone complex formation and rapid transport of cholesterol to caveolae. *J Biol Chem* 2000; 275: 25595–9.
- Smart EJ, Ying YS, Donzell WC, et al. A role for caveolin in transport of cholesterol from endoplasmic reticulum to plasma membrane. *J Biol Chem* 1996; 271: 29427–35.
- Fielding CJ and Fielding PE. Intracellular cholesterol transport. *J Lipid Res* 1997; 38: 1503–21.
- Fielding CJ and Fielding PE. Cholesterol and caveolae: structural and functional relationships. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1529: 210–22.
- Babitt J, Trigatti B, Rigotti A, et al. Murine SR-BI, a high density lipoprotein receptor that mediates selective lipid uptake, is N-glycosylated and fatty acylated and colocalizes with plasma membrane caveolae. *J Biol Chem* 1997; 272: 13242–9.
- Graf GA, Connell PM, van der Westhuyzen DR, and Smart EJ. The class B, type I scavenger receptor promotes the selective uptake of high density lipoprotein cholesterol esters into caveolae. *J Biol Chem* 1999; 274: 12043–8.

31. Frank PG, Marcel YL, Connelly MA, et al. Stabilization of caveolin-1 by cellular cholesterol and scavenger receptor class B type I. *Biochemistry* 2002; 41: 11931–40.
32. Kim M-J, Dawes J, Jessup W. Transendothelial transport of modified low-density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1994; 108: 5–17.
33. Pol A, Luetterforst R, Lindsay M, et al. A caveolin dominant negative mutant associates with lipid bodies and induces intracellular cholesterol imbalance. *J Cell Biol* 2001; 152: 1057–70.
34. Liu P, Ying Y, Zhao Y, et al. Chinese hamster ovary K2 cell lipid droplets appear to be metabolic organelles involved in membrane traffic. *J Biol Chem* 2004; 279: 3787–92.
35. Engelman JA, Wycoff CC, Yasuhara S, et al. Recombinant expression of caveolin-1 in oncogenically transformed cells abrogates anchorage-independent growth. *J Biol Chem* 1997; 272: 16374–81.
36. Razani B, Schlegel A, and Lisanti MP. Caveolin proteins in signaling, oncogenic transformation and muscular dystrophy. *J Cell Sci* 2000; 113: 2103–9.
37. Engelman JA, Chu C, Lin A, Jo H, et al. Caveolin-mediated regulation of signaling along the p42/44 MAP kinase cascade in vivo. A role for the caveolin-scaffolding domain. *FEBS Lett* 1998; 428: 205–11.
38. Galbiati F, Engelman JA, Volonte D, et al. Caveolin-3 null mice show a loss of caveolae, changes in the microdomain distribution of the dystrophin-glycoprotein complex, and T-tubule abnormalities. *J Biol Chem* 2001; 276: 21425–33.
39. Minetti C, Bado M, Broda P, et al. Impairment of caveolae formation and T-system disorganization in human muscular dystrophy with caveolin-3 deficiency. *Am J Pathol* 2002; 160: 265–70.
40. Cao G, Yang G, Timme TL, et al. Disruption of the caveolin-1 gene impairs renal calcium reabsorption and leads to hypercalciuria and urolithiasis. *Am J Pathol* 2003; 162: 1241–8.
41. Drab M, Verkade P, Elger M, et al. Loss of caveolae, vascular dysfunction and pulmonary defects in caveolin-1 gene-disrupted mice. *Science (Wash DC)* 2001; 293: 2449–52.
42. Cohen AW, Park DS, Woodman SE, et al. Caveolin-1 null mice develop cardiac hypertrophy with hyperactivation of p42/44 MAP kinase in cardiac fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003; 284: C457–74.
43. Woodman SE, Park DS, Cohen AW, et al. Caveolin-3 knockout mice develop a progressive cardiomyopathy and show hyperactivation of the p42/44 MAPK cascade. *J Biol Chem* 2002; 277: 38988–97.
44. Frank PG, Woodman SE, Park DS, Lisanti MP. Caveolin, caveolae, and endothelial cell function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1161–8.
45. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001; 107: 1255–62.
46. Cohen AW, Combs TP, Scherer PE, and Lisanti MP. Role of caveolin and caveolae in insulin signaling and diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E1151–60.
47. Corely-Mastick C and Saltiel AR. Insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of caveolin is specific for the differentiated adipocyte phenotype in 3T3-L1 cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 20706–14.
48. Gustavsson J, Parpal S, Karlsson M, et al. Localization of the insulin receptor in caveolae of adipocyte plasma membrane. *FASEB J* 1999; 13: 1961–71.
49. Parpal S, Karlsson M, Thorn H, and Stralfors P. Cholesterol depletion disrupts caveolae and insulin receptor signaling for metabolic control via insulin receptor substrate-1, but not for mitogen-activated protein kinase control. *J Biol Chem* 2001; 276: 9670–8.
50. Razani B, Combs TP, Wang XB, et al. Caveolin-1-deficient mice are lean, resistant to diet-induced obesity, and show hypertriglyceridemia with adipocyte abnormalities. *J Biol Chem* 2002; 277: 8635–47.
51. Blüher M, Michael MD, Peroni OD, et al. Adipose tissue selective insulin receptor knockout protects against obesity and obesity-related glucose intolerance. *Dev Cell* 2002; 3: 25–38.

Поступила 01/02–2008