

ОБЗОРЫ

УДК 612.335.2

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТРАНСПОРТА ЛИПИДОВ ИЗ ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА В КОМПЛЕКС ГОЛЬДЖИ В ЭНТЕРОЦИТЕ КИШЕЧНОЙ ВОРСИНКИ

¹Здорикова М.А., ¹Жаказова Т.Е., ²Димов И.Д., ¹Сесорова И.С.

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, e-mail: mrs.rearmouse@yandex.ru, ttattyana@list.ru, irina-s3@yandex.ru;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: doktordimov@mail.ru

В статье представлен обзор исследований, посвященных изучению молекулярных механизмов транспорта липидов в энтероците кишечной ворсинки на этапе эндоплазматический ретикулум (ЭР) – комплекс Гольджи (КГ). Описаны основные белковые машины, обеспечивающие сборку прехиломикрона (ПреХМ) в ЭР и дальнейшее его перемещение в комплекс Гольджи. Показана роль фермента моноацилглицерол-ацил-трансферазы; протеина apoB-48 и белка-шаперона микросомального белка-переносчика триглицеридов, блокада или недостаток синтеза которых прекращает или замедляет формирование частицы. Обсуждается роль COPII покрытия и его субъединиц в транспортировке ПреХМ из ЭР в комплекс Гольджи. Доказано обязательное участие субъединиц COPII-покрытия и TANGO-белков в переносе ПреХМ, показана их совместная локализация. Однако нет морфологических доказательств образования COPII-покрытия, а также переноса ПреХМ особыми транспортными везикулами (PCTV) или так называемыми «мегавезикулами». Обсуждаются альтернативные механизмы транспорта ПреХМ в комплекс Гольджи. Приведены доказательства участия SNARE-белков: VAMP7, CD36, FABP белок печени в формировании транспортного переносчика. Высказано предположение, что субъединицы COPII-покрытия необходимы для слияния переносчика из ЭР с мембранами цис-полюса комплекса Гольджи. Необходимы морфологические доказательства обсуждаемых молекулярных механизмов.

Ключевые слова: энтероцит, эндоплазматический ретикулум, транспорт липидов

THE MOLECULAR MECHANISMS OF LIPID TRANSPORT THROUGH THE GOLGI IN ENTEROCYTE INTESTINAL VILLI

¹Zdorikova M.A., ¹Kazakova T.E., ²Dimov I.D., ¹Sesorova I.S.

¹Ivanovo State Medical Academy MOH Russia, Ivanovo, e-mail: mrs.rearmouse@yandex.ru, ttattyana@list.ru, irina-s3@yandex.ru;

²St. Petersburg State Pediatric Medical University MOH Russia, Saint-Petersburg, e-mail: doktordimov@mail.ru

The article provides a review on studies of the molecular mechanisms of lipid transport in enterocyte of intestinal villi at the endoplasmic reticulum (ER) – Golgi complex stage. The main protein machines that ensure the assembly of prechylomicron (PC) in the ER and its further transfer to the Golgi complex are described. The role is shown of the monoacylglycerol acyltransferase enzyme; the apoB-48 protein and the chaperone protein of the microsomal triglyceride carrier protein the blockade or lack of synthesis of which stops or slows down particle formation. The role of COPII coating and its subunits in the transport of PC from the ER to the Golgi complex is discussed. Imperative participation of COPII-subunits and TANGO-proteins in PC transfer has been proved, their joint localization is shown. However, there is no morphological evidence of the formation of a COPII coating, as well as the transfer of PC by special transport vesicles (PCTV) or the so-called «mega vesicles». The alternative mechanisms of PC transport to the Golgi complex are discussed. Evidence of the involvement of SNARE proteins: VAMP7, CD36, FABP protein of the liver in the formation of a transport carrier is presented. It is suggested that the subunits of the COPII coating are necessary for the fusion of the transporter from ER with the cis-pole membranes of the Golgi complex. Morphological evidence of the discussed molecular mechanisms is needed.

Keywords: enterocyte, endoplasmic reticulum, lipid transport

Общие механизмы транспорта в кишечной ворсинке были описаны во второй половине XX в. [1–3]. Поскольку образование дефектных хиломикронов (ХМ) является причиной целого ряда наследственных патологий, с развитием генетики и молекулярной биологии стала необходима детализация как молекулярных, так и клеточных механизмов, регулирующих динамику хиломикронов. Транспорт липидов лучше всего изучен на этапе биогенеза ХМ в эн-

доплазматическом ретикулуме (ЭР). Кроме того, разрабатываются модели транспорта ХМ из ЭР в комплекс Гольджи (КГ). Как правило, они предлагаются на основе данных, полученных при изучении транспорта белков *in vitro* [4], что часто приводит к спорным и противоречивым результатам.

Согласно общепринятому мнению, транцитоз липидов через энтероциты происходит с помощью хиломикронов [2, 5, 6]. ХМ содержат нейтральный липид (три-

глицерид и сложный эфир холестерина) в ядре и полярные липиды (фосфолипид и свободный холестерин) вместе с аполипопротеинами (в основном ApoB) на их поверхности [6–8].

Целью настоящего обзора является анализ имеющихся в мировой литературе данных о молекулярных машинах, участвующих в транспорте ХМ из эндоплазматического ретикулума в КГ и выявление наиболее спорных моментов, нуждающихся в дальнейшем детальном изучении.

*Синтез прехиломикронов
в эндоплазматическом ретикулуме*

Сборка прехиломикронов (ПреХМ; негликозилированных ХМ) начинается в эндоплазматическом ретикулуме, где синтезируется триацилглицерин (ТАГ). Установлено, что через 5 минут после введения жира в просвет кишки маркировка на ApoB в гранулярном эндоплазматическом ретикулуме (ШЭР) значительно снижена. При этом наблюдается интенсивное мечение в профиллях гладкого ЭР (ГЭР) [1, 2, 9]. Наши исследования также выявили на данном сроке электронно-плотные липидные частицы в просвете ГЭР [10].

Синтез триацилглицерида, входящего в состав ХМ, осуществляется ферментом моноацилглицерол-ацилтрансферазой (MGAT), локализованным на мембране ER [11, 12]. Найдены и описаны три гомолога этого фермента (MGAT1, MGAT2, и MGAT3), тем не менее только MGAT2 имеет значение для синтеза ТАГ в энтероците кишечника [12, 13].

MGAT2 синтезирует диацилглицерид (ДАГ) из субстратов моноацилглицерида (МАГ) и кофермента ацетилирования – ацетил-КоА жирной кислоты [14, 15]. ТАГ плохо растворим в мембранах (около 2%) [15]. Поэтому ДАГ может или выйти в просвет ЭР как субстрат для образования ПреХМ, или в цитозоль как компонент липидных капель [16].

Необходимым компонентом в образовании ПреХМ является протеин apoB-48, блокада или недостаток синтеза которого прекращает или замедляет формирование частицы [9]. Ключевую роль также играет белок-шаперон, называемый микросомальным белком-переносчиком триглицеридов (MTP). Он инициирует включение apoB в липид и затем его перенос с мембраны ЭР в ХМ [6, 17].

Кроме того, MTP опосредует дополнительное объемное липидирование первичной частицы за счет переноса и встраивания в нее люминальных липидных частиц, не содержащих ApoB. Во время этого процесса

к поверхности частицы добавляется также apoA-IV, предположительно участвующая в процессе сборки. Превращение мелких частиц ПреХМ в более крупные иногда называют вторым этапом «расширения ядра», который требует значительного увеличения площади поверхности ПреХМ. Поскольку каждая частица липопротеина содержит одну молекулу apoB, площадь поверхности более крупных липопротеинов, возможно, требует стабилизации другими белками, и это может быть достигнуто путем присоединения нескольких аполипопротеинов. Действительно, экспериментальные подходы, такие как «сверхэкспрессия» или «нокдаун», продемонстрировали, что обменные аполипопротеины, включая apoE, apoC-III и apoA-IV способствуют сборке липопротеинов [17].

*Транспорт прехиломикронов
из эндоплазматического
ретикулума к комплексу Гольджи*

После образования в ЭР прехиломикроны должны переместиться в КГ [8]. Молекулярные механизмы данного этапа продолжают обсуждаться [5, 18]. Наиболее широкое распространение получила так называемая «везикулярная гипотеза», в которой авторы проводят аналогию между транспортом крупномолекулярных белковых агрегатов, например проколлагена, с ПреХМ.

Известно, что в клетке секреторные белки концентрируются на мембране ER с помощью белков покрытия COPII. Крупномолекулярные агрегаты белков, например проколлаген, встраиваются в цистерну КГ также с помощью COPII [19, 20], с участием белкового комплекса TANGO1 [21].

В большинстве гипотез о транспорте липидов через КГ принимается, что ПреХМ транспортируются COPII-производными везикулами [2]. Однако размеры COPII-везикул у млекопитающих составляют 65–80 нм [22, 23]. Недавние исследования с использованием криоэлектронной микроскопии выяснили архитектуру покрытия COPII. Эти исследования показали, что геометрия покрытия COPII достаточно гибкая, чтобы вместить грузы больших размеров, но не более 100 мкм. Следовательно, размер покрытия является серьезным контраргументом против переноса данными везикулами частиц диаметром более 90 нм [8, 24].

Напротив, есть исследования, показывающие, что *in vitro* образование ХМ не требует белков COPII и GTP, но при этом необходимы АТФ, а также SNARE-белки: VAMP7, синтаксин-5, Bet1 и vtila [19]. SNARE

представляют собой мембранные белки, которые имеют определенную локализацию: на донорской мембране – v-SNARE, на акцепторной – t-SNARE. За счет строгого взаимодействия определенной комбинации SNARE-белков осуществляется адресное слияние мембран. Интересно, что в ЭР энтероцитов в качестве v-SNARE присутствует VAMP7, который является преимущественно белком пост-Гольджи [19]. Он образует комплекс с синтаксином-5, rbt1 и vtiа, в качестве t-SNARE, функциональность которого была продемонстрирована блокированием каждого из его компонентов. Ингибирование гена VAMP7, а также AроВ48 или CD36 также приводит к прекращению продукции ПреХМ *in vitro* [19].

Было высказано предположение, что перенос ПреХМ из ЭР к КГ осуществляется СОПІІ-зависимыми мегавезикулами диаметром 250 нм [6, 24].

Коатомер 2 состоит из пяти белковых субъединиц: Sec23p, Sec24p, Sec13p, Sec31p, Sar1p, которые собираются в белковый комплекс на мембране ЭР, сворачивая ее в сферу. СОПІІ не только концентрирует грузовые белки, рецепторы и другие элементы, но и способствует образованию транспортера, который в дальнейшем перенесет грузовые молекулы из цистерн ЭР к КГ [4,25]. Биогенез СОПІІ-везикул высоко организован и формируется на определенных участках, сайтах выхода из ЕР (ERES, «ER exit» сайты). До сих пор никто не описывал места выхода ЭР в энтероцитах *in situ*. В наших исследованиях выходные сайты ни на мембранах ШЭР, ни на цистернах ГЭР, в том числе содержащих ПреХМ, также обнаружены не были [10].

Остается неясным, важно ли СОПІІ-покрытие для транспортировки ХМ из ЭР к КГ. Процесс образования СОПІІ-каймы на ЕР начинается с присоединения к мембране специального адапторного белка Sar1 в GDP-связанной форме с Sec12, интегрального белка ER-мембраны, который функционирует как фактор обмена гуаниновых нуклеотидов для Sar [20, 25]. Sec12 катализирует превращение Sar1-GDP в Sar1-GTP, что вызывает встраивание альфа-спирального компонента Sar1 в мембрану ER. Связанный с мембраной белок Sar1 привлекает комплекс белков Sec23-Sec24 в качестве гетеродимера, который образует внутренний слой покрытия СОПІІ. Этот мембраносвязанный комплекс Sar1-Sec23-Sec24 часто называют комплексом предварительного выделения. Sec24 помогает отобрать белки, которые будут транспортироваться в пузырьке, взаимодействуя с цитозольными доменами специфических, потенциальных грузовых молекул.

Показано взаимодействие Sar1b, Sec23 и Sec24C с ароВ48 [19, 26]. Ингибирующие антитела к Sar1 полностью подавляют выделение СОПІІ-зависимых везикул, но увеличивают генерацию носителей, предположительно содержащих ХМ [5]. При этом фосфорилирование белка Sar1b важно для выхода ХМ из ЭР [27], а избыточная экспрессия Sar1b способствует кишечному транспорту липидов [28]. Транспортеры, образовавшиеся в отсутствие Sar1, не сливаются с мембранами КГ [5].

В энтероцитах человека выделены два паралоогических белка, Sar1a и Sar1b, имеющих 91% гомологии [29]. Неизвестно, какие существуют функциональные различия между этими белками, процесс образования СОПІІ изучался без учета изоформ белка. Однако показано, что клетки Caco-2 и McArdleRH7777, экспрессирующие Sar1b, секретируют большее количество ароВ-48 и ароВ-100, а также хиломикронны больших размеров [29]. Мутация гена Sar1b приводит к болезням накопления липидов. Поэтому предполагается, что белок Sar1b позволит сформировать более крупные СОПІІ-производные везикулы, чем Sar1a, в большей степени уменьшая жесткость мембраны.

Было высказано предположение о существовании в энтероците особых транспортных везикул (prechylomicron transport Vesicle, PCTV) [5, 17]. В условиях искусственной клеточной системы были проведены исследования, которые показали, что PCTV: во-первых, могут содержать прехиломикроны, на что указывают присутствие в их структуре ароВ-48 и ароА-IV, а также наличие маркерных белков прехиломикронов; во-вторых, не несут ER-резидентные белки калнексин или калретикулин; в-третьих, не разрушают мембраны ER, поэтому ароВ-48, имеющийся в прехиломикроне, защищен от протеолиза сильными протеазами, находясь внутри частицы; в-четвертых, могут сливаться с Гольджи и доставлять груз (прехиломикроны) в его просвет [6]. В их образовании, как считают авторы, необходим белок Sar1, а также присутствуют все пять компонентов оболочки СОПІІ, которые, вероятно, нужны для слияния PCTV с КГ.

Было показано также участие в транспорте ПреХМ из ЕР в КГ белков TANGO1 и Mia2/cTAGE5 (TALI), которые поддерживают перемещение больших молекулярных агрегатов из ЭР в КГ в клетках млекопитающих [6].

Обсуждение возможной роли «мегавезикул» в транспорте ПреХМ от ЕР к КГ продолжается [30, 31]. Действительно, в фибробластах описаны агрегаты

проколлагена-I, формирующие структуру до 300 нм длиной, которые образуются внутри просвета ЭР [32, 33]. Далее с помощью субъединицы COPII-покрытия Sec31 и с участием белков TANGO может быть увеличена протяженность COPII-слоя и сформирован транспортер, адаптированный к размерам грузовой молекулы [34]. Однако четкой совместной локализации между белком Sec13 и проколлагеном-I и III обнаружено не было. Локализация проколлагена-I в типичных местах выхода грузовых молекул ERES не найдена [30]. Cutrona et al. также не привели к четкой совместной локализации проколлагена и Sec23A и не показали наличие проколлагена в вытянутых почках на ER [30].

Тем не менее при отсутствии комплекса белков COPII [30] или TANGO1 [31], проколлаген-I и VII не может выйти из ER. Совместная локализация проколлагена-VII и TANGO1 наблюдается в условиях синхронизации выхода проколлагена-VII из ЭР и не выявляется в нормальных условиях.

В энтероците показана совместная локализация Sec31A и TANGO1 [35], а также взаимодействие TANGO1 с COPII и с ароВ [6], и субъединиц COPII-покрытия (Sar1b, Sec23, и Sec24C) с ароВ-48 [29]. Возможным объяснением полученных данных может быть предположение, что изначально белки COPII-покрытия полимеризуются на мембране ER, концентрируют TANGO1, а затем TANGO1 образует вытянутый транспортер, внутри которого концентрируется проколлаген.

В составе транспортера в энтероците были найдены белки ароВ-48, SNARE-белки (VAMP7), CD36 и FABP печени (L-FABP) [29]. При этом белок L-FABP способен самостоятельно формировать транспортер (PCTV) без COPII-покрытия, однако такие «везикулы» не способны к слиянию с КГ [36, 37].

Мы не нашли морфологических подтверждений формирования «мегавезикул» для транспортировки ПреХМ ни на одном из срезов трансмиссионного электронного микроскопа, ни на срезах, полученных ЭМ-томографией, изолированных мегавезикул и почек, покрытых COPII и содержащих осмиофильное вещество. Поэтому, вероятнее всего, транспорт ПреХМ не требует белков COPII, в то время как второй кофактор необходим для слияния переносчика из ER с мембранами *цис*-Гольджи (Sar1b и Sec23 / 24) вместе с SNARE-белками – VAMP7, синтаксина 5, Bet1 и vti1a [5, 24].

Заключение

Таким образом, ключевую роль в сборке ПреХМ в ЭР играют фермент моноациогли-

церол-ацилтрансфераза, протеин ароВ-48 и белок-шаперон, микросомальный белок-переносчик триглицеридов. Многочисленные эксперименты доказывают обязательное участие в транспорте прехиломикрона из ЭР в КГ субъединиц COPII-покрытия, TANGO- и SNARE-белков. Нет экспериментальных доказательств образования COPII-покрытия, в том числе не найдены COPII-почки и мембранные переносчики, сформированные данным комплексом белков. Требуется морфологические доказательства переноса ПреХМ из ЭР в КГ особыми транспортными везикулами или «мега везикулами» с участием COPII-покрытия, как предполагает ряд авторов, или альтернативным механизмом транспорта.

Список литературы

1. Ralph A. Jersild Jr. A time sequence study of fat absorption in the rat jejunum. *The American journal of anatomy*. 1966. vol. 118. no. 1. P. 135–162.
2. Sabesin S.M., Frase S. Electron microscopic studies of the assembly, intracellular transport, and secretion of chylomicrons by rat intestine. *J. Lipid Res.* 1977. vol. 18. no. 4. P. 496–511.
3. Карелина Н.П. Резорбция липидов в кишечной ворсинке у новорожденных крыс // *Морфология*. 1996. № 2. С. 57.
4. Mironov A.A., Beznoussenko G.V., Sesorova I.S. Golgi's way: a long path toward the new paradigm of the intragolgi transport. *Histochemistry and Cell Biology*. 2013. vol. 140. no. 4. P. 383–393.
5. Siddiqi S.A., Gorelick F.S., Mahan J.T., Mansbach C.M. II. COPII proteins are required for Golgi fusion but not for endoplasmic reticulum budding of the pre-chylomicron transport vesicle. *J Cell Sci*. 2003 vol. 116. Pt. 2. P. 415–427.
6. Santos A.J.M., Nogueira C., Ortega Bellido M., Malhotra V. TAN GO1 and Mia2/cTAGE5 (TALI) cooperate to export bulky pre-chylomicrons/VLDLs from the endoplasmic reticulum. *J. Cell Biol.* 2016. vol. 213 no. 3. P. 343–354.
7. Pan X., Hussain M. M. Gut triglyceride production. *Biochim Biophys Acta*. 2012. vol. 1821. no. 5. P. 727–735.
8. Giammanco A, Cefalù A.B., Noto D, Averna M.R. The pathophysiology of intestinal lipoprotein production. *Front Physiol*. 2015. vol. 6. P. 1№. 10.
9. Chougule P., Herlenius G., Hernandez N.M., Patil P.B., Xu B., Sumitran-Holgersson S. Isolation and characterization of human primary enterocytes from small intestine using a novel method. *Scand J Gastroenterol*. 2012. vol. 47. no. 11. P. 1334 № 1343.
10. Сесорова И.С., Казакова Т.Е., Димов И.Д., Мионов А.А. Транспорт липидов через комплекс Гольджи в энтероците кишечной ворсинки // *Морфология*. 2019. Т. 155. № 2. С. 257.
11. Jin Y., McFie P.J., Banman S.L., Brandt C.J., Stone S.J. Diacylglycerol acyltransferase-2 (DGAT2) and monoacylglycerol acyltransferase-2 (MGAT2) interact to promote triacylglycerol synthesis. *J. Biol. Chem.* 2014. vol. 289. P. 28237–28248.
12. Cao J., Hawkins E., Brozinick J., Liu X., Zhang H., Burn P., Shi Y. A predominant role of acyl-CoA:monoacylglycerol acyltransferase-2 in dietary fat absorption implicated by tissue distribution, subcellular localization, and up-regulation by high fat diet. *J. Biol. Chem.* 2004. vol. 279. no. 18. P. 18878–18886.
13. Zhang J., Xu D., Nie J., Cao J., Zhai Y., Tong D., Shi Y. Monoacylglycerol acyltransferase-2 is a tetrameric

- enzyme that selectively heterodimerizes with diacylglycerol acyltransferase-1. *J. Biol. Chem.* 2014. Vol. 289. P.10909–10918.
14. Chon S.H., Zhou Y.X., Dixon J.L., Storch J. Intestinal monoacylglycerol metabolism: developmental and nutritional regulation of monoacylglycerol lipase and monoacylglycerol acyltransferase. *J. Biol. Chem.* 2007. vol. 282. no. 46. P. 33346–33357.
15. Mansbach C.M., Siddiqi S. Control of chylomicron export from the intestine. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2016. vol. 310. no. 9. P. 659–68.
16. Thiam A.R., Farese R.V. Jr., Walther T.C. The biophysics and cell biology of lipid droplets. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2013. vol. 14. no. 12. P. 775–786.
17. Hussain M.M. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. *Curr. Opin. Lipidol.* 2014. vol. 25. no. 3. P. 200–206.
18. Siddiqi S.A., Mansbach C.M. PKC zeta-mediated phosphorylation controls budding of the pre-chylomicron transport vesicle. *J. Cell. Sci.* 2008. vol. 121. no. 14. P. 2327–2338.
19. Siddiqi S., Saleem U., Abumrad N.A., Davidson N.O., Storch J., Siddiqi S.A., Mansbach C.M. A novel multiprotein complex is required to generate the prechylomicron transport vesicle from intestinal ER. *J. Lipid. Res.* 2010. vol. 51. no. 7. P. 1918–1928.
20. Cutrona M.B., Beznoussenko G.V., Fusella A., Martella O., Moral P., Mironov A.A. Silencing of the mammalian Sar1 isoforms reveals COPII-independent protein sorting and transport. *Traffic.* 2013. vol. 14. no. 6. P. 691–708.
21. Saito K., Chen M., Bard F., Chen S., Zhou H., Woodley D., Polischuk R., Schekman R., Malhotra V. TANGO1 facilitates cargo loading at endoplasmic reticulum exit sites. *Cell.* 2009. vol. 136. no. 5. P. 891–902.
22. Antony B., Gounon P., Schekman R., Orci L. (). Self-assembly of minimal COPII cages. *EMBO Rep.* 2003. vol. 4. no. 4. P. 419–424.
23. Bacia K., Futai E., Prinz S., Meister A., Daum S., Glatte D., Briggs J.A., Schekman R. Multibudded tubules formed by COPII on artificial liposomes. *Sci Rep.* 2011. vol. 1. no. 17. P. 1–15.
24. Black D.D. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. I. Development of intestinal lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion. *Am. J. Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007. vol. 293. no. 3. P. 519–524.
25. Tiwari S., Siddiqi S.A. Intracellular trafficking and secretion of VLDL. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. vol. 32. no. 5. P. 1079–1086.
26. Siddiqi S., Mansbach C.M. Phosphorylation of Sar1b protein releases liver fatty acid-binding protein from multiprotein complex in intestinal cytosol enabling it to bind to endoplasmic reticulum (ER) and bud the pre-chylomicron transport vesicle. *J. Biol. Chem.* 2012. vol. 287. no. 13. P. 10178–10188.
27. Levy E., Harmel E., Laville M., Sanchez R., Emonnot L., Sinnett D., Ziv E., Delvin E., Couture P., Marcil V., Sane A.T. Expression of sar1b enhances chylomicron assembly and key components of the coat protein complex II system driving vesicle budding. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011. vol. 31. no. 11. P. 2692–2699.
28. Xiao C., Stahel P., Lewis G.F. Regulation of Chylomicron Secretion: Focus on Post-Assembly Mechanisms. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019. vol. 7. no. 3. P. 487–501.
29. Malhotra V., Erlmann P., Nogueira C. Procollagen export from the endoplasmic reticulum. *Biochem Soc Trans.* 2015. vol. 40. 3 no. 1. P. 104–107.
30. Gorur A., Yuan L., Kenny S.J., Baba S., Xu K., Schekman R. COPII-coated membranes function as transport carriers of intracellular procollagen I. *J. Cell. Biol.* 2017. vol. 216. no. 6. P. 1745–1759.
31. Миронов А.А., Комиссарчик Я.Ю., Миронов В.А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине. Л.: Наука, 1994. 400 с.
32. Mironov A.A., Mironov A.A. Jr., Beznoussenko G.V., Trucco A., Lupetti P., Smith J.D., Geerts W.J., Koster A.J., Burger K.N., Martone M.E., Deerinck T.J., Ellisman M.H., Luini A. ER-to-Golgi carriers arise through direct en bloc protrusion and multistage maturation of specialized ER exit domains. *Dev. Cell.* 2003. vol. 5. no. 4. P. 583–594.
33. Jin L., Pahuja K.B., Wickliffe K.E., Gorur A., Baumgartel C., Schekman R., Rape M. Ubiquitin-dependent regulation of COPII coat size and function. *Nature.* 2012. vol. 482. no. 7386. P. 495–500.
34. Raote I., Ortega Bellido M., Pirozzi M., Zhang C., Melville D., Parashuraman S., Zimmermann T., Malhotra V. TANGO1 assembles into rings around COPII coats at ER exit sites. *J Cell Biol.* 2017. vol. 216. no. 4. P. 901–909.
35. Neeli I., Siddiqi S.A., Siddiqi S., Mahan J., Lagakos W.S., Binas B., Gheyi T., Storch J., Mansbach C.M. Liver fatty acid-binding protein initiates budding of pre-chylomicron transport vesicles from intestinal endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.* 2007. vol. 282. No. 25. P. 17974–17984.
36. Gillon A.D., Latham C.F., Miller E.A. Vesicle-mediated ER export of proteins and lipids. *Biochim Biophys Acta.* 2012. vol. 1821. no. 8. P. 1040–1049.
37. Al-Ghadban S., Kaissi S., Homaidan F.R., Naim H.Y., El-Sabban M.E. (2016) Cross-talk between intestinal epithelial cells and immune cells in inflammatory bowel disease. *Sci Rep.* 2016 vol. 6. P. 29789.