УДК [616-092:547.922]:577.2

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

ОБРАТНЫЙ ТРАНСПОРТ ХОЛЕСТЕРИНА И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ ПОСРЕДСТВОМ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ (СООБЩЕНИЕ 1)

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

Резюме. *Обратный транспорт холестерина представляет собой многоступенчатый процесс, приводящий к перемещению холестерина из периферических тканей в печень. Транспортерами холестерина из клеток в печень являются апоА-содержащие липопротеины. Формирование этих липопротеинов – процесс многоступенчатый, в котором участвует большое количество белков с разнообразными функциями. Описаны несколько механизмов транспорта холестерина из мембраны клеток на апо-содержащие частицы: водно-диффузионный, SR-B1-опосредованный и активные механизмы с участием АТФ-связывающих кассетных транспортеров ABCA1 и ABCG1. Поглощение холестерина гепатоцитами опосредуется через рецептор-мусорщик (SR-B1).*

Ключевые слова: *липопротеины высокой плотности (ЛПВП), обратный транспорт холестерина, рецептор-мусорщик, АТФ-кассетные транспортеры*

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

REVERSE TRANSPORT OF CHOLESTEROL AND ITS REGULATION THROUGH MOLECULAR MECHANISMS (MESSAGE 1)

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

Abstract. *Reverse transport of cholesterol is a multistage process leading to the movement of cholesterol from peripheral tissues to the liver. ApoA-containing lipoproteins are transporters of cholesterol from cells to the liver. The formation of these lipoproteins is a multi-step process in which a large number of proteins with various functions are involved. Several mechanisms of cholesterol transport from the cell membrane to apo-containing particles have been described: water-diffusion, SR-B1-mediated, and active mechanisms involving ABCA1 and ABCG1. Cholesterol uptake by hepatocytes is mediated by the scavenger receptor.*

Key words: *high density lipoproteins (HDL), reverse transport of cholesterol, scavenger receptor, ATP-binding cassette transporter*

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности во всем мире. Наиболее распространенные формы сердечно-сосудистых заболеваний вызваны атеросклеротическим поражением сосудов [1].

Начальной стадией развития атеросклероза является избыточное накопление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в стенках сосудов. Липопротеины привлекают в стенки сосудов моноциты. Моноциты в процессе проникновения в стенку сосуда становятся макрофагами и начинают нерегулируемо поглощать ЛПНП, которые накапливаются в большом количестве в сосудистой стенке и инициируют процесс атерогенеза. Избыточное поглощение ЛПНП превращает макрофаги в пенистые клетки и обездвиживает их в стенке сосуда; в месте локализации пенистых клеток развивается хронический воспалительный процесс, приводящий в итоге к развитию атеросклеротической бляшки.

Одним из механизмов, тормозящих процесс атерогенеза, является обратный транспорт холестерина (ОТХ). Обратный транспорт холестерина – это механизм, с помощью которого организм удаляет избыток холестерина из периферических тканей и доставляет его в печень, где он или включается в липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), или используется для синтеза желчных кислот. Ключевым процессом ОТХ является ЛПВП-опосредованный транспорт холестерина из пенистых клеток, а значит, и из сосудистой стенки, в печень и стероидогенные клетки. Участниками ОТХ являются липопротеины высокой плотности (ЛПВП), транспортеры холестерина (Хс), расположенные на мембранах клеток, и ферменты, метаболизирующие Хс и осуществляющие перемещение Хс между

различными липопротеинами (ЛП). Показано, что высокие уровни ЛПВП в плазме связаны со сниженным риском сердечно-сосудистых заболеваний [2-5].

Липопротеины высокой плотности– это микроэмульсионные частицы диаметром 7-12 нм, которые имеют ядро из молекул сложного эфира холестерина (ЭХс) и триглицеридов (ТГ), стабилизированное мономолекулярным слоем фосфолипидов (ФЛ) и аполипопротеинами (апо). ЛПВП представляют собой гетерогенную группу ЛП, различающихся по форме, размеру, плотности, электрофоретической подвижности и составу апопротеинов. Причем эти параметры постоянно меняются на протяжении всего срока жизни частицы ЛПВП. Разработано несколько классификаций ЛПВП. По плотности выделяют две основные субфракции ЛПВП: ЛПВП$_2$ с диапазоном плотности от 1,063 до 1,125 г/мл и ЛПВП$_3$ с диапазоном плотности от 1.125 до 1,21 г/мл. Они разделены на пять подгрупп в зависимости от размера: 10,6 Нм, 9,2 Нм, 8,4 Нм, 8,0 Нм и 7,6 Нм. Наряду с размером и плотностью, ЛПВП также различаются по поверхностному заряду. Разделение электрофорезом в агаровом геле выявляет α-, пре-β- или γ-мигрирующие частицы. α-мигрирующие частицы обычно представляют собой сферические ЛПВП (ЛПВП$_2$ и ЛПВП$_3$), пре-β-ЛПВП – бедные липидами дисковидные частицы, а γ-ЛПВП – богатые аро-Е частицы. ЛПВП можно также разбить на 2 крупных класса в зависимости от состава присоединенных к ним апопротеинов: одна группа имеет в своем составе только апоА-I, а вторая группа содержит и апоА-I, и апоА-II. Основной белок ЛПВП — апоА-I. Он составляет приблизительно 70% всего белка, содержащегося в ЛПВП. Хиломикроны, секретируемые энтероцитами, также содержат апоА-I, но быстро передают его в кровотоке ЛПВП. АпоА-I обусловливает эффективность ОТХ, опосредуя транспорт Хс из клеток, связывая липиды, активируя лецитин-холестерин-ацилтрансферазу (ЛХАТ) и способствуя таким образом образованию зрелых ЛПВП. Вторым по количеству белком является апоА-II, составляющий примерно 10-20% протеома ЛПВП. Апо А-II модулирует различные стадии метаболизма ЛПВП и, вероятно, влияет на ОТХ. Он может ингибировать ЛХАТ и белок переноса эфира холестерина (БПЭХ). Также он может увеличивать активность печеночной липазы и ингибировать поглощение холестерина ЛПВП через рецептор-мусорщик B1 (scavengerreceptor, SR-B1). В составе ЛПВП также встречаются и другие апопротеины –A-IV, CI-IV, D, E, F, H и M. Однако эти молекулы не всегда ассоциированы с ЛПВП, и их включение в ЛПВП зависит от состава среды и стадии формирования, на которой находится ЛПВП [6-9].

Сборка ЛПВП начинается с апоА-I. Этот белок синтезируется в печени и энтероцитах и поступает в кровоток, где апоА-I соединяется с молекулами липидов и принимает дисковидную форму и превращаются в пре-β-ЛПВП. Эта реакция опосредуется АТФ-связывающим кассетным транспортером A1 (ABCA1). Пре-β-ЛПВП является переходной формой и при взаимодействии с ферментом ЛХАТ начинает формировать сферическую форму, которую сохраняет далее. Полагают, что наименьшая (≈80 КДА) из этих дископодобных структур состоит в основном из двух молекул апоА-I, фосфолипидов и свободного холестерина. Однако было высказано предположение, что меньшие частицы ЛПВП, бедные липидами, состоят из одиночных молекул апоА-I и фосфолипидов. Предполагается, что они формируются в результате спонтанного объединения апоА-I и фосфолипидов. Решающее значение для формирования зрелых ЛПВП имеет переносчик ABCA1, который переносит Хс на апоА-I, так как исследования показывают, что у лиц с нефункциональным ABCA1 содержание ЛПВП значительно снижено. Образование α-мигрирующей формы ЛПВП происходит следующим образом. Количество пре-β-ЛПВП, находящихся в кровеносном русле, в нормальной здоровой плазме составляет приблизительно 5% от всего объема ЛПВП. Молекулы апоА-I, связанные с пре-β-ЛПВП (их количество в здоровой плазме составляет 5% от всего объема ЛПВП), активируют фермент ЛХАТ, в результате чего происходит этерификация свободного Хс, приводящая к изменению формы частицы с дисковидной на сферическую. Эта форма ЛПВП, именуемая, как правило, ЛПВП$_3$, может далее взаимодействовать либо с рецепторами, обеспечивающими вывод

холестерина, либо с другими ЛП. Кроме того, дисковидные частицы ЛПВП могут непосредственно взаимодействовать с АТФ-связывающим кассетным транспортером G-1 (ABCG1), также опосредующим вывод холестерина. Зрелые α-мигрирующие частицы ЛПВП составляют большую часть ЛПВП, находящихся в кровяном русле, и включают в себя как $ЛПВП_2$, так и $ЛПВП_3$. Эти молекулы ЛПВП активно участвуют в процессе ОТХ. Было показано, что ЛПВП выводят Хс из клеток как через ABCG1, так и через SR-B1 [7-9].

Первым шагом в обратном транспорте холестерина является отток Хс из клеточной плазматической мембраны в ЛПВП. Для макрофагов были определены четыре пути оттока. Два пассивных процесса включают в себя простую диффузию (водный диффузионный путь) и облегченную диффузию (SR-BI-опосредованный путь). В двух активных процессах участвуют члены семейства трансмембранных переносчиков АТФ-связывающих кассетных транспортеров — ABCA1 и ABCG1.

Первый путь оттока – водно-диффузионный. Хс ограниченно растворим в воде. Перенос происходит через водную фазу, где мономерные молекулы Хс отсоединяются от донорной частицы, диффундируют, а после чего поглощаются акцепторной частицей [5,10-12].

На активацию и скорость переноса влияют взаимодействия десорбирующей молекулы Хс с ее соседними фосфолипидами на границе раздела липид/вода. Факторы, снижающие плотность упаковки молекул липидов, увеличивают скорость переноса Хс. К таким факторам относятся высокая кривизна поверхности, ненасыщенность ацильной цепи фосфолипидов и низкое соотношение сфингомиелина к фосфатидилхолину. Перенос холестерина является двунаправленным, пассивным процессом и зависит от градиента концентрации Хс в мембране или ЛП. Поскольку холестерин в липопротеинах и мембранах солюбилизирован в фосфолипиде, чистый перенос холестерина между клетками и ЛПВП стимулируется процессами, которые либо повышают соотношение Хс/ФЛ у предполагаемого донора, либо уменьшают это соотношение в предполагаемом акцепторе. Истощение фосфотидилхолина в ЛПВП ухудшает его способность принимать Хс [11]. Возвращение Хс из ЛПВП в мембрану клетки предотвращается реакцией этерификации.

Второй путь оттока – облегченная диффузия, или SR-B1-опосредованный путь. В отличие от других липопротеиновых рецепторов, SR-B1 проявляет способность к двунаправленному переносу холестерина: в ЛПВП и способствует, как поступлению Хс в клетки, так и переходу Хс из мембраны клетки в ЛП.

SR-B1 наиболее широко экспрессируется в гепатоцитах, макрофагах и в стероидогенной ткани. В меньшем количестве он встречается и в других тканях и клетках: энтероцитах, астроцитах эндотелиальных клетках. SR-B1 имеет ряд лигандов, включая модифицированные и нативные ЛПНП, ЛПОНП и ЛПВП. SR-B1 играет важную роль в ОТХ холестерина, взаимодействуя с ЛПВП. В этом процессе Хс переносится из частицы ЛПВП в гепатоцит без эндоцитарного поглощения и деградации самой частицы ЛПВП. Процесс поглощения Хс из ЛПВП протекает в два этапа: сначала ЛПВП связывается с рецептором, а затем молекулы Хс переносятся из связанной частицы ЛПВП в клеточную плазматическую мембрану. Селективное поглощение Хс является пассивным процессом, скорость поглощения пропорциональна количеству Хс, изначально присутствующему в частицах ЛПВП. Хс движется по градиенту концентрации от частиц ЛПВП, пристыкованных к SR-BI, в клеточную плазматическую мембрану. Из различных субпопуляций ЛПВП SR-B1 может взаимодействовать с дисковидными ЛПВП и сферическими ЛПВП, но преимущественно он связывается с более крупными видами ЛПВП и практически не имеет сродства к бедному липидами apoA-I. В отличие от других липопротеиновых рецепторов, SR-B1 проявляет способность к двунаправленному переносу холестерина в ЛПВП. Также SR-B1 может способствовать селективному поглощению клеткой эфиров Хс и других липидов как из ЛПВП, так и из ЛПНП [5,10-14].

Движение Хс через SR-BI является двунаправленным и, как и механизм водной диффузии, зависит от градиента Хс.

Помимо опосредования двунаправленного потока Хс, SR-BI опосредует избирательное поглощение липопротеинами других липидов, в том числе ЭХс, ТГ, ФЛ. Это движение является однонаправленным и SR–BI, опосредуя поток ЭХс и ТГ из ЛПВП, способствует истощению основных липидов, входящих в ядро ЛПВП. Также предполагается, что SR-BI ускоряет и водно-диффузионный механизм оттока Хс.

Третий путь – ABCA1-опосредованный отток холестерина. Синтез ABCA1 управляется посредством транскрипционной регуляции ядерными рецепторами: «рецептором печени X» (LXR) и «ретиноидным рецептором X» (RXR) и заметно возрастает при перегрузке клеток холестерином. LXR действуют как сенсоры холестерина: в результате увеличения его концентрации, LXR индуцирует транскрипцию генов, что приводит к предотвращению избыточного накопления Хс в клетке. В процессе активации LXR образуют гетеродимеры с RXR. ABCA1 активно транспортирует фосфатидилхолин, фосфатидилсерин и сфингомиелин. Эта транслоказная активность ABCA1 способствует одновременному оттоку фосфолипидов и Хс на свободный от липидов апоA-I (плазменный пре-β1-ЛПВП). Установлено, что ABCA1 быстро рециркулирует между плазматической мембраной и эндоцитарными везикулами. ABCA1 быстро разлагается после транскрипции (период полураспада 1–2 ч), и его клеточный уровень чувствителен к присутствию апоA-I, потому что апоA-I связывается с транспортером и защищает его от протеолиза, опосредованного кальпаином. Этот механизм способствует усиленному биогенезу ЛПВП, поскольку ABCA1-опосредованная сборка зарождающихся частиц ЛПВП происходит в основном на поверхности клетки [5,11-13,15-19].

Четвертый путь – ABCG1-опосредованный отток холестерина. ABCG1 экспрессируется в нескольких типах клеток, включая макрофаги, где он обеспечивает транспорт Хс. ABCG1 расположен в эндосомах и способствует транспорту Хс из эндоплазматического ретикулума в плазматическую мембрану. ABCG1 способствует переходу Хс не к безлипидным апоA-I, а в зрелые частицы ЛПВП. Синтез этого белка также находится под транскрипционным контролем LXR/RXR. Присутствие транспортера вызывает реорганизацию Хс в плазматической мембране, так что он становится доступным для холестериноксидазы. Это создание пула активированного холестерина в плазматической мембране аналогично ситуации с SR-B1 и может привести к усиленному оттоку Хс по механизму водной диффузии. В соответствии с этой концепцией, ABCG1-опосредованный отток Хс к ЛПВП не включает связывание липопротеина с поверхностью клетки. Повышенная экспрессия ABCG1 одинаково усиливает отток Хс к ЛПВП$_2$ и ЛПВП$_3$, но не влияет на приток Хс от этих частиц ЛП. Экспрессия ABCG1 увеличивает как пул клеточного Хс, доступного для оттока, так и скорость оттока [5, 12, 13, 20-22]. ABCA1 и ABCG1 действуют совместно, способствуя оттоку холестерина из макрофагов (рис).

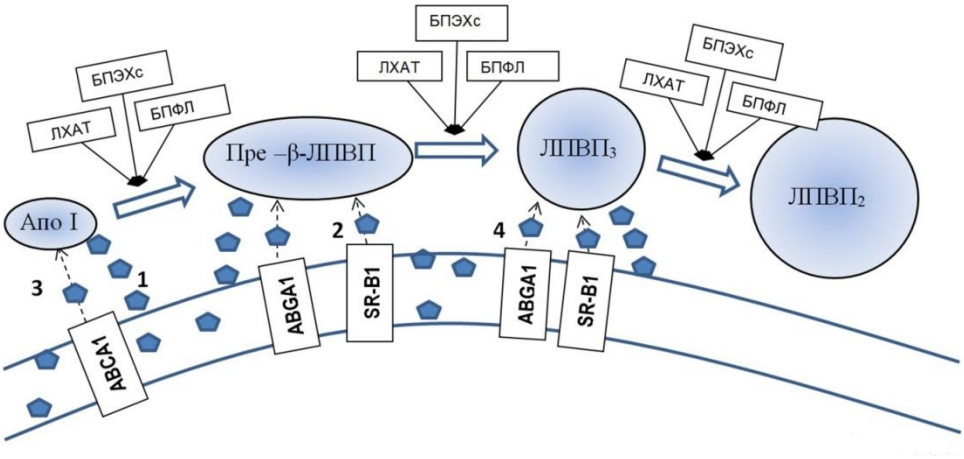

Рис. Пути оттока Хс
1 — водно-диффузионный, 2 — SR-B1-опосредованный,
3 — ABCA1-опосредованный, 4 — ABCG1-опосредованный

В трансформации ЛПВП различных классов друг в друга, по мере того как те развиваются от безлипидных апоА-I до зрелых частиц ЛПВП, участвуют несколько ферментов и наиболее значимые из них — ЛХАТ, белок переноса эфира холестерина (БПЭХс), белок переноса фосфолипидов (БПФЛ).

Молекулы ЛХАТ синтезируются в печени и секретируются в кровоток, где они связываются с поверхностью ЛПВП и активируются апоА-I. Фермент взаимодействует с неэтерифицированным Хс в дисковидных частицах пре-β-ЛПВП с образованием эфиров холестерина. Эфиры холестерина обладают высокой гидрофобностью и перемещаются в центр ЛПВП, вызывая его конформационное преобразование из дисковидной формы в сферическую [23].

БПЭХс синтезируется в печени и обеспечивает транспорт эфиров ХС и ТГ между липопротеинами. Он способствует обмену ТГ из ЛПОНП к ЛПВП и наоборот [7, 24].

БПФЛ регулирует размер и состав ЛПВП в кровотоке и играет важную роль в контроле уровней ЛПВП в плазме. Это достигается как активностью переноса фосфолипидов между ЛП различной плотности, так и способностью вызывать преобразование ЛПВП [25].

В печень ЛПВП доставляют Хс через рецепторы SR-B1. При взаимодействии SR-B1 печени со зрелыми частицами ЛПВП, богатыми эфирами Хс, он способствует селективному захвату из ЛПВП ЭХс с обратимым его включением в кавеолы. Из них молекулы эфиров Хс необратимо интернализируются во внутриклеточный метаболизм. Когда же SR-B1 связывает бедные холестерином ЛПВП, то стимулируется другой процесс — переход избыточного свободного Хс из кавеолярных областей мембран в частицу ЛПВП [26-28].

Таким образом, начальный этап обратного транспорта Хс – связывание свободного Хс с акцепторными частицами и его выход из плазматической мембраны клеток является многостадийным и многофакторным процессом. Как опосредованный диффузией, так и опосредованный SR-BI поток холестерина является двунаправленным, причем направление чистого потока зависит от градиента Хс. АТФ-связывающие кассетные транспортеры – ABCA1 и ABCG1 – формируют однонаправленный отток холестерина.

Описанные пути оттока Хс находятся под контролем многих факторов, в том числе эпигенетических, которые будут рассмотрены в следующем сообщении.

Список литературы:

1. Wilkins E., Wilson L., Wickramasinghe K., Bhatnagar P., Leal J., Luengo-Fernandez R., Burns R., Rayner M., Townsend N. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels. 2017. 192.
2. Rader D.J., Hovingh G.K. HDL and cardiovascular disease. Lancet. 2014. 384 (9943). 618-625. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61217-4.
3. Bergheanu S.C., Bodde M.C., Jukema J.W. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. Neth Heart J. 2017. 25 (4). 231-242. DOI: 10.1007/s12471-017-0959-2.
4. Raggi P., Genest J., Giles J.T., Rayner K.J., Dwivedi G., Beanlands R.S., Gupta M. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. Atherosclerosis. 2018. 276. 98-108. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.014.
5. Marques L.R., Diniz T.A., Antunes B.M., Rossi F.E., Caperuto E.C., Lira F.S., Gonçalves D.C. Reverse Cholesterol Transport: Molecular Mechanisms and the Non-medical Approach to Enhance HDL Cholesterol. Front Physiol. 2018. 9. 526. DOI: 10.3389/fphys.2018.00526.
6. Rezaee F., Casetta B., Levels J.H.M., Speijer D., Meijers J. C. M. Proteomic analysis of high-density lipoprotein. Proteomics. 2006. 6 (2). 721-730. DOI: 10.1002/pmic.200500191.
7. Kosmas C.E., Martinez I., Sourlas A., Bouza K.V., Campos F.N., Torres V., Montan P.D., Guzman E. High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. Drugs Context. 2018. 7. 212-525. DOI: 10.7573/dic.212525.
8. Feingold K.L., GrunfeldC. Introduction to Lipids and Lipoproteins [Internet]. 2018. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/.

9. Fazio S., Pamir N. HDL Particle Size and Functional Heterogeneity. Circ Res. 2016. 119(6). 704-707. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309506.
10. Adorni M.P., Zimetti F., Billheimer J.T., Wang N., Rader D.J., Phillips M.C., Rothblat G.H. The roles of different pathways in the release of cholesterol from macrophages. J. Lipid Res. 2007. 48. 2453-2462. DOI: 10.1194/jlr.M700274-JLR200.
11. Phillips M.C. Molecular Mechanisms of Cellular Cholesterol Efflux. J Biol Chem. 2014. 289 (35). 24020-24029.DOI: 10.1074/jbc.R114.583658.
12. Annema W., Tietge U.J.F. Regulation of reverse cholesterol transport – a comprehensive appraisal of available animal studies. Nutrition & Metabolism. 2012. **9**. 25. DOI: 10.1186/1743-7075-9-25
13. Favari E., Chroni A., Tietge U.J.F., Zanotti I., Escolà-Gil J.C., Bernini G.F. Cholesterol Efflux and Reverse Cholesterol Transport. In: von Eckardstein A., Kardassis D., editors. High Density Lipoproteins. Springer Link. 2014. 181-206.
14. Kent A.P., Stylianou I.M. Scavenger receptor class B member 1 protein: hepatic regulation and its effects on lipids, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis. Hepat Med. 2011. 3. 29-44. DOI: 10.2147/HMER.S7860.
15. Zhao C., Dahlman-Wright K. Liver X receptor in cholesterol metabolism. J Endocrinol. 2010. 204(3). 233-240. DOI: 10.1677/JOE-09-0271.
16. Quazi F., Molday R.S. Differential phospholipid substrates and directional transport by ATP-binding cassette proteins ABCA1, ABCA7, and ABCA4 and disease-causing mutants. J. Biol. Chem. 2013. 288. 34414-34426. DOI: 10.1074/jbc.M113.508812.
17. Cavelier C., Rohrer L., Von Eckardstein A. ATP-binding cassette transporter A1 modulates apolipoprotein A-I transcytosis through aortic endothelial cells. Circulation Research. 2006. 99 (10). 1060-1066. DOI: 10.1161/01.RES.0000250567.17569.b3.
18. Rohrer L., Cavelier C., Fuchs S., Schlüter M.A., Völker W., von Eckardstein A. Binding, internalization and transport of apolipoprotein A-I by vascular endothelial cells. Biochimica et Biophysica Acta. 2006. 1761 (2). 186-194. DOI: 10.1016/j.bbalip.2006.01.009.
19. Vedhachalam C., Duong P.T., Nickel M. Mechanism of ATP-binding cassette transporter A1-mediated cellular lipid efflux to apolipoprotein A-I and formation of high density lipoprotein particles. Journal of Biological Chemistry. 2007. 282 (34). 25123-25130. DOI: 10.1074/jbc.M704590200.
20. Tarling E.J., Edwards P.A. ATP binding cassette transporter G1 (ABCG1) is an intracellular sterol transporter. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2011. 108. 19719-19724. DOI: 10.1073/pnas.1113021108.
21. Kennedy M.A., Barrera G.C., Nakamura K., Baldán A., Tarr P., Fishbein M.C., Frank J., Francone O.L., Edwards P.A. ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation. Cell Metab. 2005. 1. 121-131. DOI: 10.1016/j.cmet.2005.01.002.
22. Sankaranarayanan S., Oram J.F., Asztalos B.F., Vaughan A.M., Lund-Katz S., Adorni M.P., Phillips M.C., Rothblat G.H. Effects of acceptor composition and mechanism of ABCG1-mediated cellular free cholesterol efflux. J. Lipid Res. 2009. 50. 275-284. DOI: 10.1194/jlr.M800362-JLR200.
23. Ossoli A., Simonelli S., Vitali C., Franceschini G., Calabresi L. Role of LCAT in Atherosclerosis. Journal of atherosclerosis and thrombosis. 2016. 23 (2). 119-127. DOI: 10.5551/jat.32854.
24. Mabuchi H., Nohara A., Inazu A. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) deficiency and CETP inhibitors. Molecules and cells. 2014. 37 (11). 777-784. DOI: 10.14348/molcells.2014.0265.
25. Albers J.J., Vuletic S., Cheung M.C. Role of Plasma Phospholipid Transfer Protein in Lipid and Lipoprotein Metabolism. Biochim Biophys Acta. 2012. 1821 (3). 345-357. DOI: 10.1016/j.bbalip.2011.06.013.

26. Rhainds D., Brissette L. The role of scavenger receptor class B type I (SR-BI) in lipid trafficking. defining the rules for lipid traders. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2004. 36 (1). 39-77. DOI: 10.1016/s1357-2725(03)00173-0.
27. Pagler T.A., Rhode S., Neuhofer A., Laggner H., Strobl W., Hinterndorfer C., Volf I., Pavelka M., Eckhardt E.R., van der Westhuyzen D.R., Schütz G.J., Stangl H. SR-BI-mediated high density lipoprotein (HDL) endocytosis leads to HDL resecretion facilitating cholesterol efflux. J Biol Chem. 2006. 281 (16). 11193-11204. DOI: 10.1074/jbc.M510261200.
28. Trigatti B.L., Krieger M., Rigotti A. Influence of the HDL receptor SR-BI on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003. 23. 1732-1738. DOI: 10.1161/01.ATV.0000091363.28501.84.

References:

1. Wilkins E., Wilson L., Wickramasinghe K., Bhatnagar P., Leal J., Luengo-Fernandez R., Burns R., Rayner M., Townsend N. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels. 2017. 192.
2. Rader D.J., Hovingh G.K. HDL and cardiovascular disease. Lancet. 2014. 384 (9943). 618-625. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61217-4.
3. Bergheanu S.C., Bodde M.C., Jukema J.W. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. Neth Heart J. 2017. 25 (4). 231-242. DOI: 10.1007/s12471-017-0959-2.
4. Raggi P., Genest J., Giles J.T., Rayner K.J., Dwivedi G., Beanlands R.S., Gupta M. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. Atherosclerosis. 2018. 276. 98-108. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.014.
5. Marques L.R., Diniz T.A., Antunes B.M., Rossi F.E., Caperuto E.C., Lira F.S., Gonçalves D.C. Reverse Cholesterol Transport: Molecular Mechanisms and the Non-medical Approach to Enhance HDL Cholesterol. Front Physiol. 2018. 9. 526. DOI: 10.3389/fphys.2018.00526.
6. Rezaee F., Casetta B., Levels J.H.M., Speijer D., Meijers J. C. M. Proteomic analysis of high-density lipoprotein. Proteomics. 2006. 6 (2). 721-730. DOI: 10.1002/pmic.200500191.
7. Kosmas C.E., Martinez I., Sourlas A., Bouza K.V., Campos F.N., Torres V., Montan P.D., Guzman E. High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. Drugs Context. 2018. 7. 212-525. DOI: 10.7573/dic.212525.
8. Feingold K.L., Grunfeld C. Introduction to Lipids and Lipoproteins [Internet]. 2018. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/.
9. Fazio S., Pamir N. HDL Particle Size and Functional Heterogeneity. Circ Res. 2016. 119(6). 704-707. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309506.
10. Adorni M.P., Zimetti F., Billheimer J.T., Wang N., Rader D.J., Phillips M.C., Rothblat G.H. The roles of different pathways in the release of cholesterol from macrophages. J. Lipid Res. 2007. 48. 2453-2462. DOI: 10.1194/jlr.M700274-JLR200.
11. Phillips M.C. Molecular Mechanisms of Cellular Cholesterol Efflux. J Biol Chem. 2014. 289 (35). 24020-24029.DOI: 10.1074/jbc.R114.583658.
12. Annema W., Tietge U.J.F. Regulation of reverse cholesterol transport – a comprehensive appraisal of available animal studies. Nutrition & Metabolism. 2012. **9**. 25. DOI: 10.1186/1743-7075-9-25
13. Favari E., Chroni A., Tietge U.J.F., Zanotti I., Escolà-Gil J.C., Bernini G.F. Cholesterol Efflux and Reverse Cholesterol Transport. In: von Eckardstein A., Kardassis D., editors. High Density Lipoproteins. Springer Link. 2014. 181-206.
14. Kent A.P., Stylianou I.M. Scavenger receptor class B member 1 protein: hepatic regulation and its effects on lipids, reverse cholesterol transport, and atherosclerosis. Hepat Med. 2011. 3. 29-44. DOI: 10.2147/HMER.S7860.
15. Zhao C., Dahlman-Wright K. Liver X receptor in cholesterol metabolism. J Endocrinol. 2010. 204(3). 233-240. DOI: 10.1677/JOE-09-0271.

16. Quazi F., Molday R.S. Differential phospholipid substrates and directional transport by ATP-binding cassette proteins ABCA1, ABCA7, and ABCA4 and disease-causing mutants. J. Biol. Chem. 2013. 288. 34414-34426. DOI: 10.1074/jbc.M113.508812.
17. Cavelier C., Rohrer L., Von Eckardstein A. ATP-binding cassette transporter A1 modulates apolipoprotein A-I transcytosis through aortic endothelial cells. Circulation Research. 2006. 99 (10). 1060-1066. DOI: 10.1161/01.RES.0000250567.17569.b3.
18. Rohrer L., Cavelier C., Fuchs S., Schlüter M.A., Völker W., von Eckardstein A. Binding, internalization and transport of apolipoprotein A-I by vascular endothelial cells. Biochimica et Biophysica Acta. 2006. 1761 (2). 186-194. DOI: 10.1016/j.bbalip.2006.01.009.
19. Vedhachalam C., Duong P.T., Nickel M. Mechanism of ATP-binding cassette transporter A1-mediated cellular lipid efflux to apolipoprotein A-I and formation of high density lipoprotein particles. Journal of Biological Chemistry. 2007. 282 (34). 25123-25130. DOI: 10.1074/jbc.M704590200.
20. Tarling E.J., Edwards P.A. ATP binding cassette transporter G1 (ABCG1) is an intracellular sterol transporter. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2011. 108. 19719-19724. DOI: 10.1073/pnas.1113021108.
21. Kennedy M.A., Barrera G.C., Nakamura K., Baldán A., Tarr P., Fishbein M.C., Frank J., Francone O.L., Edwards P.A. ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation. Cell Metab. 2005. 1. 121-131. DOI: 10.1016/j.cmet.2005.01.002.
22. Sankaranarayanan S., Oram J.F., Asztalos B.F., Vaughan A.M., Lund-Katz S., Adorni M.P., Phillips M.C., Rothblat G.H. Effects of acceptor composition and mechanism of ABCG1-mediated cellular free cholesterol efflux. J. Lipid Res. 2009. 50. 275-284. DOI: 10.1194/jlr.M800362-JLR200.
23. Ossoli A., Simonelli S., Vitali C., Franceschini G., Calabresi L. Role of LCAT in Atherosclerosis. Journal of atherosclerosis and thrombosis. 2016. 23 (2). 119-127. DOI: 10.5551/jat.32854.
24. Mabuchi H., Nohara A., Inazu A. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) deficiency and CETP inhibitors. Molecules and cells. 2014. 37 (11). 777-784. DOI: 10.14348/molcells.2014.0265.
25. Albers J. J., Vuletic S., Cheung M. C. Role of Plasma Phospholipid Transfer Protein in Lipid and Lipoprotein Metabolism. Biochim Biophys Acta. 2012. 1821 (3). 345-357. DOI: 10.1016/j.bbalip.2011.06.013.
26. Rhainds D., Brissette L. The role of scavenger receptor class B type I (SR-BI) in lipid trafficking. defining the rules for lipid traders. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2004. 36 (1). 39-77. DOI: 10.1016/s1357-2725(03)00173-0.
27. Pagler T.A., Rhode S., Neuhofer A., Laggner H., Strobl W., Hinterndorfer C., Volf I., Pavelka M., Eckhardt E.R., van der Westhuyzen D.R., Schütz G.J., Stangl H. SR-BI-mediated high density lipoprotein (HDL) endocytosis leads to HDL resecretion facilitating cholesterol efflux. J Biol Chem. 2006. 281 (16). 11193-11204. DOI: 10.1074/jbc.M510261200.
28. Trigatti B.L., Krieger M., Rigotti A. Influence of the HDL receptor SR-BI on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003. 23. 1732-1738. DOI: 10.1161/01.ATV.0000091363.28501.84.