



การปฏิสัมพันธ์ของ phospholipid transfer protein กับ high density lipoproteins

The interaction of phospholipid transfer protein with high density lipoproteins

นงนุช เสรฐฐเสถียร*

บทคัดย่อ

การมีระดับ HDL สูง มีผลลดอัตราเสี่ยงต่อการเป็นโรคหัวใจ (coronary heart disease; CHD) HDL ในร่างกายมีความหลากหลายเนื่องจากอิทธิพลของเอนไซม์และโปรตีนบางตัวในพลาสมาต่อการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (remodel) ของ HDL หนึ่งในโปรตีนดังกล่าวคือ phospholipid transfer protein (PLTP) PLTP มีบทบาทสำคัญในระบบ reverse cholesterol transport (RCT) ซึ่งเป็นระบบที่นำคอเลสเตอรอลส่วนเกินตามเนื้อเยื่อต่างๆ ไปที่ตับเพื่อนำไปใช้ใหม่หรือสลายเป็นน้ำดี PLTP จะทำหน้าที่ควบคุมระดับ HDL และเมแทบอลิซึมในเลือด โดย 2 ขบวนการหลักคือ 1) ขนย้ายฟอสโฟลิปิดของ triglyceride-rich lipoproteins (ได้แก่ VLDL และ chylomicrons) ที่ถูกย่อยสลายจากปฏิกิริยาการทำงานของ lipoprotein lipase (LPL) ไปยัง HDL และ 2) เปลี่ยนแปลงรูปร่าง HDL ไปเป็น small และ large HDL พร้อมกับการแยกตัวของอะโปไลโปโปรตีน A-I (apolipoprotein A-I; apoA-I) ออกจาก HDL ด้วย ผู้เขียนได้ศึกษาและเสนอกลไกการเปลี่ยนแปลงรูปร่างนี้ และ apoA-I ที่แยกตัวออกมาจะมีไขมันปริมาณเล็กน้อยรวมอยู่ด้วย เรียก lipid-poor apoA-I lipid-poor apoA-I นี้เทียบได้กับ pre-beta migrating HDL ซึ่งมีความสำคัญต่อร่างกายมาก จัดเป็นตัวรับคอเลสเตอรอลเริ่มต้นจากเซลล์ (initial cellular cholesterol acceptors) ในระบบ RCT ที่จะคอยรับคอเลสเตอรอลส่วนเกินไปที่ตับ ลดการสะสมหรือคั่งค้างของคอเลสเตอรอลตามเนื้อเยื่อต่างๆ เป็นผลให้ลดอัตราเสี่ยงต่อการเป็นโรคหัวใจได้ ดังนั้นจึงนับว่า PLTP มีบทบาท

* ภาควิชาเคมีคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002

สำคัญในการป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) ได้ หนึ่งอัตราการเปลี่ยนแปลงรูปร่างนี้จะเพิ่มเร็วขึ้นหากเติมไตรกลีเซอไรด์เข้าไปใน HDL ทั้งนี้เนื่องจากไตรกลีเซอไรด์ใน HDL มีผลทำให้ apoA-I ของ HDL มีความเสถียรลดลง ทำให้ HDL ถูกเปลี่ยนแปลงรูปร่างโดยง่าย นอกจากนี้การเติมไตรกลีเซอไรด์เข้าไปใน HDL มีผลเพิ่มอัตราเร็วของการขนย้ายฟอสโฟลิปิดของ PLTP อีกด้วย โดยไตรกลีเซอไรด์ใน HDL อาจมีผลในการลดความเป็นระเบียบของ acyl chains ของฟอสโฟลิปิดบริเวณพื้นผิว (surface monolayer) ของ HDL ลง ทำให้ HDL สามารถรับฟอสโฟลิปิดที่ขนย้ายมากับ PLTP ได้มากขึ้น

คำรหัส: HDL ● phospholipid transfer protein (PLTP) ● หน้าที่ของ PLTP

Abstract

The interaction of phospholipid transfer protein with high density lipoproteins.

Nongnuch Settasatian *

High levels of HDL are known to decrease the risk of coronary heart disease (CHD). A substantial proportion of the heterogeneity of human HDL has its origin in remodeling by factors that are present in plasma. One of these factors includes phospholipid transfer protein (PLTP). PLTP may play an important role in the reverse cholesterol transport (RCT), a pathway by which the excess cholesterol in peripheral tissues is transported into the liver for reuse or excretion as a component of bile. PLTP regulates HDL level and metabolism via its two main functions:- 1) transferring phospholipids between triglyceride-rich lipoproteins (VLDL and chylomicrons) to HDL during lipolysis by lipoprotein lipase (LPL) and 2) remodeling HDL into small and large HDL and the dissociation of apolipoproteinA-I (apoA-I). Recently, the author has proposed the mechanism of this remodeling. The apoA-I that dissociates from HDL is complexed with small amounts of lipids (lipid-poor apoA-I). This lipid-poor apoA-I may be comparable to the pre-beta migrating HDL that act as the initial efficient cellular cholesterol acceptors in the first step of RCT. Thus, PLTP can be envisioned to play an important role in the prevention of atherosclerosis. The remodeling of HDL by PLTP is enhanced when the HDL are enriched with triglyceride. This enhancement is probably due to a

* Department of Clinical Chemistry, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University. 40002

reduction in the stability of apoA-I in HDL causing HDL to be easily remodeled. PLTP-mediated phospholipid transfers are also enhanced by triglyceride enrichment of HDL. The enhanced phospholipid transfers may be due to triglyceride in HDL generating packing defects of surface phospholipid acyl chains. These changes can enhance the ability of triglyceride-enriched HDL to accommodate additional phospholipids.

Key words: HDL ● phospholipid transfer protein (PLTP) ● function of PLTP

บทนำ

High density lipoproteins (HDL) มีบทบาทสำคัญในการป้องกันภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) และลดอัตราเสี่ยงต่อการเป็นโรคหัวใจ (coronary heart disease; CHD)¹ กลไกในการป้องกันดังกล่าวยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่า HDL มีบทบาทสำคัญใน reverse cholesterol transport (RCT) ซึ่งเป็นระบบที่นำคอเลสเตอรอลส่วนเกินจากเนื้อเยื่อต่างๆ ไปใช้ใหม่หรือสลายที่ตับ² แม้กระนั้นก็ตามกลไกการทำงานของ RCT ก็ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่า pre-beta migrating HDL ซึ่งเป็น HDL ชนิดหนึ่งมีบทบาทสำคัญในการเป็นตัวรับคอเลสเตอรอลเริ่มต้นจากเซลล์ (initial cellular cholesterol acceptors) ทำหน้าที่คอยรับคอเลสเตอรอลส่วนเกินจากเนื้อเยื่อต่างๆ³ ดังนั้นจึงมีการศึกษาถึงปัจจัยที่ควบคุมระดับของ HDL ชนิดต่างๆ มากมาย เพื่อให้เข้าใจถึงคุณสมบัติในการป้องกันภาวะหลอดเลือดแข็ง (anti-atherogenicity) ของ HDL⁴

HDL มีแหล่งกำเนิดจากตับและลำไส้ในลักษณะของ nascent discoidal HDL มี pre-beta migration ถ้านำไปแยกด้วยวิธีอิเล็กโตรโฟเรซิส⁵ นอกจากนี้ยังพบว่า HDL เกิดได้จากการรวมตัวของฟอสโฟลิปิดในพลาสมาที่ได้จากการสลาย triglyceride-rich lipoproteins (TGRL) ได้แก่

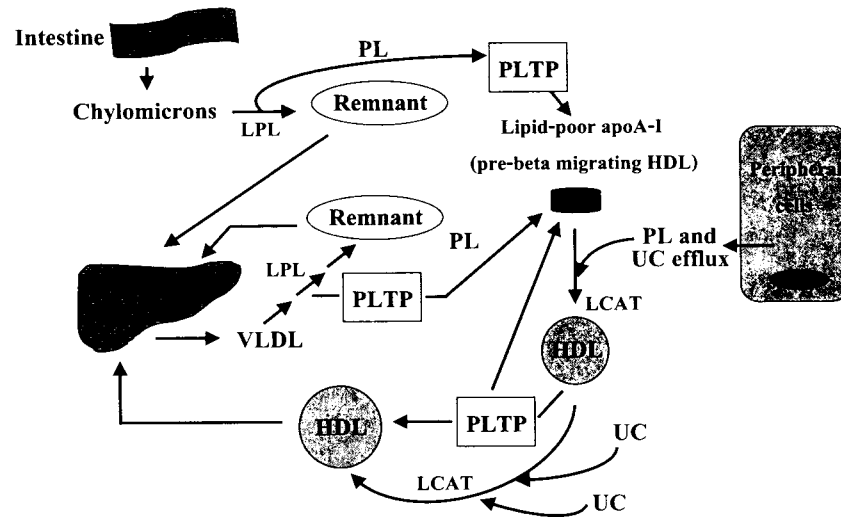
very low density lipoproteins (VLDL) และ chylomicrons โดยเอนไซม์ lipoprotein lipase (LPL)⁶ หรือเกิดจากอะโปไลโปโปรตีน A-I (apolipoprotein A-I; apoA-I) ในพลาสมาที่แยกตัวออกมาจาก mature HDL⁷ รวมตัวกับไขมันเพื่อเกิดเป็นอนุภาค HDL ใหม่ นับเป็นการ re-cycle apoA-I ทางหนึ่ง เมื่อมีการรวมตัวของอนุภาค HDL แล้ว HDL ก็จะถูกเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (remodel) อย่างต่อเนื่องโดยแฟกเตอร์ในพลาสมา (plasma factors) ทำให้ได้ HDL ชนิดต่างๆ ที่มีองค์ประกอบ ขนาด หน้าที่ เมแทบอลิซึม (metabolism) และคุณสมบัติในการป้องกันภาวะหลอดเลือดแข็งที่แตกต่างกัน⁸ แฟกเตอร์ในพลาสมาดังกล่าวได้แก่ LPL⁹ hepatic lipase (HL)¹⁰ endothelial lipase (EL)¹¹ lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT)¹² cholesteryl ester transfer protein (CETP)¹³ และ phospholipid transfer protein (PLTP)¹⁴

ในที่นี้จะกล่าวถึงความสัมพันธ์ของ PLTP กับ HDL เท่านั้น ดังนี้

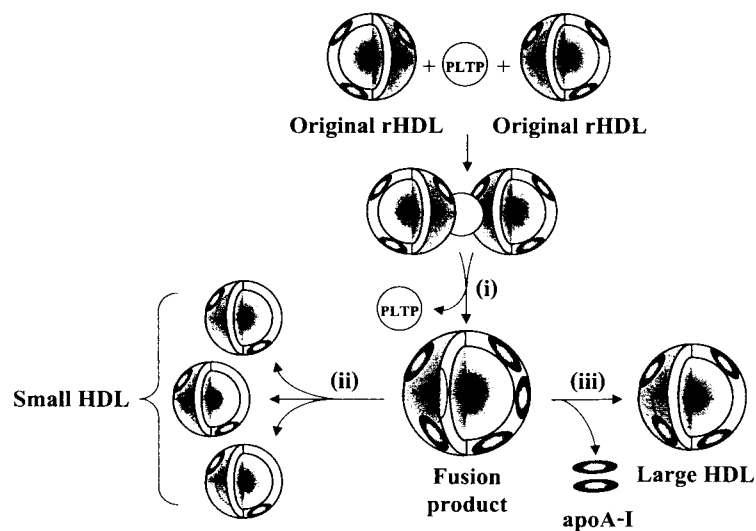
Phospholipid transfer protein (PLTP)

PLTP จัดอยู่ในกลุ่มของ lipid transfer protein (LTP) เดิมมีชื่อว่า LTP-II¹⁵ เป็นไกลโค

รูปที่ 1 แสดงการทำงานของ PLTP ในระบบ RCT (ดัดแปลงจาก Huuskonen และคณะ²⁰) PLTP: Phospholipid transfer protein; LPL: Lipoprotein lipase; LCAT: Lecithin: cholesterol acyltransferase; RCT: Reverse cholesterol transport; PL: Phospholipids; UC: Unesterified cholesterol; VLDL: Very low density lipoproteins; HDL: High density lipoproteins; apoA-I: ApolipoproteinA-I



รูปที่ 2 แสดงกลไกการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ HDL โดย PLTP²⁹ PLTP: Phospholipid transfer protein; HDL: High density lipoproteins; rHDL: Reconstituted HDL; apoA-I: ApolipoproteinA-I



โปรตีนชนิดไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) และไวต่อความร้อน (temperature-sensitive) ประกอบด้วยกรดอะมิโน 476 ตัว¹⁶ น้ำหนักโมเลกุล 81 คดาลตัน¹⁷ พบอยู่บริเวณพื้นผิว (surface) ของ HDL¹⁸ จากการศึกษาของ Huuskonen และคณะ¹⁹ พบว่าโครงสร้างของ PLTP มีลักษณะคล้ายรูปบูมเมอแรง (boomerang) ที่ปลายโมเลกุลทั้งสองข้างเป็น domain structure เชื่อมต่อกันตรงกลางด้วย β -sheet ที่ domain ตรงปลายโมเลกุลแต่ละด้านมีบริเวณ (pocket) ที่จับกับไขมันได้เรียก lipid-binding pockets

หน้าที่ของ PLTP

PLTP มีหลายหน้าที่ด้วยกัน หน้าที่หลักคือ

1) การขนย้ายฟอสโฟลิปิดจากไลโปโปรตีนชนิดอื่นๆไปยัง HDL และ 2) การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ HDL ซึ่งจะได้กล่าวดังต่อไปนี้ (รูปที่ 1)²⁰

1) การขนย้ายฟอสโฟลิปิดจากไลโปโปรตีนชนิดอื่นๆไปยัง HDL

PLTP เป็น non-specific phospholipid transfer protein สามารถขนย้ายฟอสโฟลิปิดเกือบทุกชนิดจากไลโปโปรตีนชนิดอื่นๆไปยัง HDL²¹ ทำหน้าที่หลักในการขนย้ายฟอสโฟลิปิดในพลาสมามากกว่า transfer protein ตัวอื่นๆ ทั้งนี้เนื่องจากถ้าขาด PLTP ออกจากพลาสมาโดยวิธี immunoprecipitation ซึ่ง PLTP จะถูกจับด้วย anti-PLTP antibodies แอคติวิตีในการขนย้ายฟอสโฟลิปิดจาก VLDL และ low density lipoproteins (LDL) ไปยัง HDL จะลดลง 50-70%²² ส่วนของ lipid-binding pockets ของ PLTP มีความสำคัญต่อการขนย้ายฟอสโฟลิปิดมาก เพราะแม้เปลี่ยนกรดอะมิโนไปเพียงตัวเดียวจะมีผลโดยตรงต่อแอคติวิตีของการขนย้าย และพบว่า pockets ทั้งสองที่ปลายโมเลกุลแต่ละด้านของ PLTP จะทำงานร่วมกัน¹⁹ จากการศึกษาใน PLTP knockout mice ของ Jiang และคณะ²³ พบว่า PLTP

ขนย้ายฟอสโฟลิปิดที่ได้จากการสลาย TGRL โดยเอนไซม์ LPL ไปให้ HDL ซึ่งฟอสโฟลิปิดนี้ถือเป็นสารตั้งต้นชนิดหนึ่งของการเกิดอนุภาค HDL⁶ ดังนั้นจึงนับว่า PLTP มีบทบาทสำคัญในการควบคุมระดับของ HDL²⁴ กลไกการทำงานของ PLTP จะเริ่มจากการชักนำให้เกิดการแยกตัวออก (desorption) ของฟอสโฟลิปิดออกจากบริเวณพื้นผิวของไลโปโปรตีน²⁵

ความเป็นประจุของไลโปโปรตีนมีผลทั้งเพิ่มและลดอัตราการขนย้ายฟอสโฟลิปิด²⁶ ส่วนการเพิ่มความยาวของ acyl chains ของฟอสโฟลิปิด²⁷ การเพิ่มปริมาณ unesterified cholesterol ใน HDL และการลดขนาดของ HDL จะมีผลในการลดอัตราการขนย้ายฟอสโฟลิปิดของ PLTP²⁸ จากการศึกษาของผู้เขียนเมื่อไม่นานนี้พบว่า อัตราการขนย้ายฟอสโฟลิปิดจะเพิ่มขึ้นหาก HDL มีปริมาณไตรกลีเซอไรด์มากขึ้น²⁹ ซึ่งให้ผลการศึกษาสอดคล้องกับ Cheung และคณะ²² ที่พบว่าความเข้มข้นของไตรกลีเซอไรด์ใน HDL มีความสัมพันธ์กันโดยตรงกับอัตราการขนย้ายฟอสโฟลิปิดในพลาสมา การเพิ่มอัตราการขนย้ายฟอสโฟลิปิดนี้อาจเนื่องมาจากไตรกลีเซอไรด์ใน HDL บางส่วนได้เคลื่อนจากไขมันส่วนกลาง (core lipids) มาอยู่บริเวณพื้นผิวของ HDL³⁰⁻³¹ ซึ่งมีผลในการลดความเป็นระเบียบของ acyl chains ของฟอสโฟลิปิดบริเวณพื้นผิวนี้ ทำให้ HDL สามารถรับฟอสโฟลิปิดที่ขนย้ายมากับ PLTP ได้มากขึ้น²⁹

2) การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ HDL

PLTP ยังทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงรูปร่างของ HDL ไปเป็น small และ large HDL พร้อมกับการแยกตัวของ apoA-I ออกมาด้วย³²⁻³⁶ ซึ่งกลไกการเปลี่ยนแปลงรูปร่างนี้เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับ การรวมตัวของอนุภาค (particle fusion)^{35,37} apoA-I ที่แยกตัวออกมาจะมีไขมันเป็นองค์ประกอบอยู่ด้วยเล็กน้อย เรียก lipid-poor apoA-I และจะเคลื่อนที่ไปในตำแหน่ง pre-beta ถัดนำไปแยกโดยวิธีอิเล็กโตรโฟเรซิส³⁴ สามารถเป็นตัวรับ

คอเลสเตอรอลจากเซลล์เมมเบรนได้ดี เทียบได้กับ pre-beta migrating HDL³⁸ จากการศึกษาใน in vivo ถ้าเพิ่มแอกติวิตีของ PLTP พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ pre-beta migrating HDL พร้อมกับมีการลดการสะสมของคอเลสเตอรอลในเซลล์ต่าง ๆ³⁹⁻⁴¹ PLTP ยังมีส่วนช่วยเสริมหน้าที่ของ pre-beta migrating HDL ในการรับคอเลสเตอรอลและฟอสโฟลิปิดส่วนเกินจากเซลล์อีกด้วย⁴² ดังนั้น PLTP จึงมีบทบาทสำคัญในการเป็น anti-atherogenic protein⁴³

อัตราการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ HDL โดย PLTP ขึ้นอยู่กับองค์ประกอบต่างๆของ HDL ดังนี้ i) ชนิดของอะโปไลโปโปรตีน โดย Pussinen และคณะ⁴⁴พบว่า ถ้าเพิ่ม apoA-II เข้าไปแทนที่ apoA-I ใน HDL อัตราการเปลี่ยนแปลงรูปร่างจะลดลง ii) ถ้าเพิ่มปริมาณไตรกลีเซอไรด์บริเวณไขมันส่วนกลางจะเพิ่มอัตราเร็วในการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง^{29,45} และ iii) แอกติวิตีของการขนย้ายฟอสโฟลิปิด โดย Huuskonen และคณะ⁴⁶ พบว่าแอกติวิตีของการขนย้ายฟอสโฟลิปิดของ PLTP จำเป็นต่อขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ HDL และ lipid-binding pockets ของ PLTP มีความจำเป็นต่อการเปลี่ยนแปลงรูปร่างเช่นเดียวกับมีความจำเป็นต่อแอกติวิตีของการขนย้ายฟอสโฟลิปิดดังกล่าวข้างต้นด้วย⁴⁷

กลไกในการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ HDL โดย PLTP ยังไม่ทราบแน่ชัด เพียงแต่ทราบว่าเกี่ยวข้องกับขบวนการการรวมตัวของอนุภาค (particle fusion) ผู้เขียนได้ทำการศึกษาและเสนอกลไกดังกล่าวดังแสดงในรูปที่ 2²⁹ ดังนี้ i) PLTP จะชักนำ HDL จำนวน 2 อนุภาค ซึ่งแต่ละอนุภาคจะมี apoA-I 3 โมเลกุล (HDL โดยทั่วไปในเลือดจะมี apoA-I 3 โมเลกุล)⁸ มาใกล้กันและเกิดการรวมตัวกัน ได้เป็นอนุภาคที่มีขนาดใหญ่ที่มี apoA-I จำนวน 6 โมเลกุล โดยอนุภาคนี้นี้จะไม่คงตัว

มันจะเปลี่ยนแปลงรูปร่างไปทันทีเป็น ii) small HDL จำนวน 3 อนุภาค ซึ่งแต่ละอนุภาคจะมี apoA-I อยู่ 2 โมเลกุล และ iii) เปลี่ยนแปลงไปเป็น large HDL จำนวน 1 อนุภาค โดยมี apoA-I อยู่ 4 โมเลกุล พร้อมกับการแยกตัวของ apoA-I ออกมา 2 โมเลกุล ซึ่ง apoA-I นี้พบว่าปริมาณไขมันน้อยอยู่เล็กน้อย เทียบได้กับ pre-beta migrating HDL ซึ่งจัดเป็นตัวรับคอเลสเตอรอลเริ่มต้นจากเซลล์ใน RCT^{3,38}

ผู้เขียนพบว่าการเติมไตรกลีเซอไรด์เข้าไปในไขมันส่วนกลางของ HDL ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงรูปร่างโดย PLTP เพียงแต่ทำให้อัตราการเปลี่ยนแปลงรูปร่างเร็วขึ้น²⁹ สาเหตุที่เป็นเช่นนี้พบว่าไตรกลีเซอไรด์ใน HDL บางส่วนได้เคลื่อนจากไขมันส่วนกลางมาอยู่บริเวณพื้นผิวของ HDL³⁰⁻³¹ แล้วไปลดความเสถียรของ apoA-I ที่จับอยู่กับฟอสโฟลิปิดที่บริเวณพื้นผิวของ HDL ทำให้ HDL ถูกเปลี่ยนแปลงรูปร่างได้ง่ายขึ้น^{29,45} อัตราการเปลี่ยนแปลงรูปร่างที่เร็วขึ้นนี้ให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาของคณะผู้วิจัยอื่นซึ่งพบว่า HDL ของคนไข้ที่เป็น hypertriglyceridemia จะถูกเปลี่ยนแปลงรูปร่างไปเป็น small HDL ได้มากขึ้นเมื่อเทียบกับคนปกติ⁴⁸ ซึ่งน่าจะเป็นผลดี เพราะ small HDL จะรับคอเลสเตอรอลจากเนื้อเยื่อต่างๆได้ดีกว่า large HDL แต่อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าภาวะ hypertriglyceridemia มีผลในการเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเป็น CHD⁴⁹ แทนที่จะลดลง⁵⁰ ซึ่งกลไกที่ HDL ลดลงนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่อาจเนื่องจากกลไกต่อไปนี้อย่างใดอย่างหนึ่งหรือรวมกันคือ⁵¹ i) small HDL และ apoA-I ที่เกิดขึ้นจากขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงรูปร่างอาจถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดเร็วกว่าปกติ⁵² หรือ ii) มีความบกพร่องของ LPL ทำให้การสลาย surface components ของ TGRL ไม่สมบูรณ์ จึงไม่มีฟอสโฟลิปิดเพียงพอในการรวมเป็น HDL อนุภาคใหม่⁶

บทสรุป

เนื่องจาก PLTP เพิ่งถูกค้นพบเมื่อสิบกว่าปีมานี้ ได้มีการศึกษาถึงโครงสร้าง ลักษณะโมเลกุล ลำดับเบสใน DNA การสร้างและการควบคุม รวมถึงหน้าที่ต่างๆของ PLTP อย่างต่อเนื่อง ซึ่งโดยความเป็นจริงแล้ว PLTP มีหน้าที่อื่นอีกนอกจากหน้าที่หลัก 2 ประการข้างต้นซึ่งจะได้กล่าวในโอกาสต่อไป อย่างไรก็ตามจากข้อสรุปของการศึกษาต่างๆ พบว่า PLTP มีบทบาทสำคัญในการควบคุมระดับของ HDL มีความสำคัญในระบบ RCT และมีคุณสมบัติเป็น anti-atherogenicity ดังนั้นจึงยังเป็นสิ่งที่น่าศึกษาคิดตามถึงบทบาทของ PLTP ในพยาธิสภาพต่างๆ รวมทั้งศึกษาถึงกลไกการทำงานของมันอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein: the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 1989; 321: 1311-1316.
2. Tall AR. Plasma high density lipoproteins, metabolism, and relationship to atherosclerosis. *J Clin Invest* 1990; 86: 379-384.
3. Castro GR, Fielding CJ. Early incorporation of cell-derived cholesterol into pre- β -migrating high density lipoprotein. *Biochemistry* 1988; 27: 25-29.
4. Huang Y, von Eckardstien A, Wu S, Langer C, Assmann G. Generation of pre- β_1 -HDL and conversion into α -HDL. Evidence for disturbed HDL conversion in Tangier disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1746-1754.
5. Hamilton RL, Williams MC, Fielding CJ, Havel RJ. Discoidal bilayer structures of nascent high density lipoproteins from perfused rat liver. *J Clin Invest* 1976; 58: 6667-6680.
6. Musliner TA, Long DL, Forte TM, et al. Dissociation of high density lipoprotein precursors from apolipoprotein B-containing lipoproteins in the presence of unesterified fatty acids and a source of apolipoprotein A-I. *J Lipid Res* 1991; 32: 917-932.
7. Barrans A, Collet X, Barbaras R, et al. Hepatic lipase induces the formation of pre- β high density lipoprotein (HDL) from triacylglycerol-rich HDL2. A study comparing liver perfusion to in vitro incubation with lipase. *J Biol Chem* 1994; 269: 11572-11577.
8. Rye K-A, Clay MA, Barter PJ. Remodeling of high density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis*. 1999; 145: 227-238.
9. Levy E, Deckelbaum RJ, Thibault RL, Seidman E, Olivecrona T, Roye CC. In vitro remodelling of plasma lipoproteins in whole plasma by lipoprotein lipase in primary and secondary hypertriglyceridemia. *Eur J Clin Invest* 1990; 20: 422-431.
10. Ehnholm C, Kuusi T. Preparation characterisation and measurement of hepatic lipase. *Methods Enzymol* 1986; 129: 716-738.
11. Jaye M, Lynch KJ, Krawiec J, et al. A novel endothelial derived lipase that modulates HDL metabolism. *Nature Genet* 1999; 21: 424-428.
12. Glomset JA. The plasma lecithin:cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res* 1968;

- 9: 155-167.
13. Barter PJ, Hopkins GJ, Calvert GD. Transfers and exchanges of esterified cholesterol between plasma lipoproteins. *Biochem J* 1982; 208: 1-7.
14. Jauhiainen M, Ehnholm C. Role of the phospholipid transfer protein in plasma lipid transport. In: Barter PJ, Rye K-A, eds. *Advances in vascular biology: Plasma lipids and their role in disease*. Australia: Harwood Academic, 1999: 285-297.
15. Tall AR, Forester LR, Bongiovanni GL. Facilitation of phosphatidylcholine transfer into high density lipoproteins by an apolipoprotein in the density 1.20-1.26 g/mL fraction of plasma. *J Lipid Res* 1983; 24: 277-289.
16. Tu AY, Deeb SS, Iwasaki L, Day JR, Albers JJ. Organization of human phospholipid transfer protein gene. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1207: 552-558.
17. Huuskonen J, Jauhiainen M, Ehnholm C, Olkkonen VM. Biosynthesis and secretion of human plasma phospholipid transfer protein. *J Lipid Res* 1998; 39: 2021-2030.
18. Day JR, Albers JJ, Lofton-Day CE, et al. Complete cDNA encoding human phospholipid transfer protein from human endothelial cells. *J Biol Chem* 1994; 269: 9388-9391.
19. Huuskonen J, Wohlfahrt G, Jauhiainen M, Ehnholm C, Telemann O, Olkkonen VM. Structure and phospholipid transfer activity of human PLTP: analysis by molecular modeling and site-directed mutagenesis. *J Lipid Res* 1999; 40: 1123-1130.
20. Huuskonen J, Olkkonen VM, Jauhiainen M, Ehnholm C. The impact of phospholipid transfer protein (PLTP) on HDL metabolism. *Atherosclerosis* 2001; 155: 269-281.
21. Tollefson JH, Ravnik S, Albers JJ. Isolation and characterization of a phospholipid transfer protein (LTP-II) from human plasma. *J Lipid Res* 1988; 29: 1593-1602.
22. Cheung MC, Wolfbauer G, Albers JJ. Plasma phospholipid mass transfer rate: relationship to plasma phospholipid and cholesteryl ester transfer activities and lipid parameters. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1303: 103-110.
23. Jiang X-C, Bruce C, Mar J, et al. Targeted mutation of plasma phospholipid transfer protein gene markedly reduces high-density lipoprotein levels. *J Clin Invest* 1999; 100: 907-914.
24. Tall AR, Krumholz S, Olivecrona T, Deckelbaum J. Plasma phospholipid transfer protein enhances transfer and exchange of phospholipids between very low density lipoproteins and high density lipoproteins during lipolysis. *J Lipid Res* 1985; 26: 842-851.
25. Lalanne F, Ponsin G. Mechanism of the phospholipid transfer protein mediated transfer of phospholipids from model lipid vesicles to high density lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1487: 82-91.
26. Desrumaux C, Athias A, Masson D, Gambert P, Lallemand C, Lagrost L. Influence of the electrostatic charge of lipoprotein particles on the activity of the human plasma phospholipid transfer protein. *J Lipid Res* 1998; 39: 131-142.
27. Huuskonen J, Olkkonen VM, Jauhiainen

- M, Metso J, Somerharju P, Ehnholm C. Acyl chain and head group specificity of human plasma phospholipid transfer protein. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1303: 207-214.
28. Rao R, Albers JJ, Wolfbauer G, Pownall HJ. Molecular and macromolecular specificity of human plasma phospholipid transfer protein. *Biochemistry* 1997; 36: 3645-3653.
 29. Settasatian N, Duong, M-N, Curtiss LK, et al. The mechanism of the remodeling of high density lipoproteins by phospholipid transfer protein. *J Biol Chem* 2001; 276: 26898-26905.
 30. Hamilton JA, Small DM. Solubilization and localization of triolein in phosphatidylcholine bilayers: a ^{13}C NMR study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6878-6882.
 31. Miller KW, Small DM. Triolein-cholesteryl oleate-cholesterol-lecithin emulsion: structural models of triglyceride-rich lipoproteins. *Biochemistry* 1983; 22: 443-451.
 32. Rye K-A, Barter PJ. Changes in the size and density of human high density lipoproteins promoted by a plasma conversion factor. *Biochim Biophys Acta* 1986; 875: 429-438.
 33. Jauhiainen M, Metso J, Pahlman R, Blomqvist S, van Tol A, Ehnholm C. Human plasma phospholipid transfer protein causes high density lipoprotein conversion. *J Biol Chem* 1993; 268: 4032-4036.
 34. Tu AY, Nishida HI, Nishida T. High density lipoprotein conversion mediated by human plasma phospholipid transfer protein. *J Biol Chem* 1993; 268: 23098-23105.
 35. Lusa S, Jauhiainen M, Metso J, Somerharju P, Ehnholm C. The mechanism of human plasma phospholipid transfer protein-induced enlargement of high-density lipoprotein particles: evidence of particle fusion. *Biochem J* 1996; 313: 275-282.
 36. Marques-Vidal P, Jauhiainen M, Metso J, Ehnholm C. Transformation of high density lipoprotein 2 particles by hepatic lipase and phospholipid transfer protein. *Atherosclerosis* 1997; 133: 87-95.
 37. Korhonen A, Jauhiainen M, Ehnholm C, Kovanen PT, Ala-Korpela M. Remodeling of HDL by phospholipid transfer protein: demonstration of particle fusion by ^1H NMR spectroscopy. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 249: 910-916.
 38. von Eckardstein A, Jauhiainen M, Huang Y, et al. Phospholipid transfer protein mediated conversion of high density lipoproteins generates pre- β_1 -HDL. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1301: 255-262.
 39. Jiang X-C, Franccone OL, Bruce C, et al. Increased prebeta-high density lipoprotein, apolipoprotein AI, and phospholipid in mice expressing the human phospholipid transfer protein and human apolipoprotein AI transgenes. *J Clin Invest* 1996; 98: 2373-2380.
 40. Lagrost L, Desrumaux C, Masson D, Deckert V, Gambert P. Structure and function of the plasma phospholipid transfer

- protein. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 203-209.
41. van Haperen R, van Tol A, Vermeulen P, et al. Human plasma phospholipid transfer protein increases the antiatherogenic potential of high density lipoproteins in transgenic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1082-1088.
 42. Wolfbauer G, Albers JJ, Oram JF. Phospholipid transfer protein enhances removal of cellular cholesterol and phospholipids by high-density lipoprotein apolipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1439: 65-76.
 43. Lie J, de Crom R, Jauhiainen M, et al. Evaluation of phospholipid transfer protein and cholesteryl ester transfer protein as contributors to the generation of pre β -high density lipoproteins. *Biochem J* 2001; 360: 379-385.
 44. Pussinen PJ, Jauhiainen M, Ehnholm C. ApoA-II/apoA-I molar ratio in the HDL particle influences phospholipid transfer protein-mediated HDL interconversion. *J Lipid Res* 1997; 38: 12-21.
 45. Rye K-A, Jauhiainen M, Barter PJ, Ehnholm C. Triglyceride enrichment of high density lipoproteins enhances their remodeling by phospholipid transfer protein. *J Lipid Res* 1998; 39: 613-622.
 46. Huuskonen J, Olkkonen VM, Ehnholm C, Metso J, Julkunen I, Jauhiainen M. Phospholipid transfer is a prerequisite for PLTP-mediated HDL conversion. *Biochemistry* 2000; 39: 16092-16098.
 47. Huuskonen J, Ekstrom M, Tahvanainen E, et al. Quantification of human plasma phospholipid transfer protein (PLTP): relationship between PLTP mass and phospholipid transfer activity. *Atherosclerosis* 2000; 151: 451-461.
 48. Murakami T, Michelagnoli S, Longhi R, et al. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification/transfer and HDL remodeling in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1819-1828.
 49. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81: 7B-12B.
 50. Lamarche B, Despres JP, Pouliot MC, et al. Metabolic Heterogeneity associated with high plasma triglyceride or low HDL cholesterol levels in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993; 13: 33-40.
 51. Lamarche B, Rashid S, Lewis GF. HDL metabolism in hypertriglyceridemic states: an overview. *Clin Chem Acta* 1999; 286: 145-161.
 52. Lamarche B, Uffelman KD, Carpentier A, et al. Triglyceride enrichment of HDL enhances in vivo metabolic clearance of HDL apoA-I in healthy men. *J Clin Invest* 1999; 103: 1191-1199.