




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



# Métabolisme des lipoprotéines de haute densité (HDL)

## HDL metabolism

T. Gautier<sup>1</sup>, D. Masson<sup>2</sup>, L. Lagrost<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup>Centre de Recherche INSERM UMR866, Faculté de Médecine, Dijon, France

<sup>2</sup>Centre de Recherche INSERM UMR866, Faculté de Médecine, Dijon, France  
 Hôpital du Bocage, Dijon, France

<sup>3</sup>Directeur de Recherche INSERM, Centre de Recherche INSERM UMR866,  
 Faculté de Médecine, 7, boulevard Jeanne d'Arc, 21079 Dijon cedex, France

### MOTS CLÉS

Lipoprotéines ;  
 Cholestérol ;  
 Efflux ;  
 Remodelage ;  
 Voie de retour ;  
 Foie ;  
 Athérosclérose

### Résumé

Le transport des lipides dans le compartiment intravasculaire est assuré par les lipoprotéines. Alors que les VLDL, IDL et LDL assurent le transport centrifuge des lipides du foie vers les tissus périphériques (voie d'apport), les HDL permettent le transport du cholestérol des tissus périphériques vers le foie en vue de son excrétion biliaire (voie de retour ou *Reverse Cholesterol Transport - RCT*). Les HDL natives, ou HDL discoïdales, ou préβHDL constituent les accepteurs initiaux du cholestérol cellulaire à travers un mécanisme impliquant le transporteur membranaire ABCA1 (*ATP-binding cassette - A1*). Les particules matures αHDL contribuent également à l'efflux du cholestérol cellulaire *via* le transporteur ABCG1 (*ATP-binding cassette - G1*) et le récepteur SR-B1 (*scavenger receptor - B1*). Dans le compartiment intravasculaire, les préβHDL subissent une maturation sous l'influence de la *lecithin : cholesterol acyltransferase* (LCAT) qui, à travers sa capacité à estérifier le cholestérol, génère un cœur hydrophobe et permet l'émergence de particules αHDL sphériques. Durant leur transit intravasculaire les αHDL subissent des remaniements sous l'influence des enzymes lipolytiques (*hepatic lipase*, HL ; *endothelial lipase*, EL) et des protéines de transfert des lipides (*cholesteryl ester transfer protein*, CETP ; *phospholipid transfer protein*, PLTP). Enfin, le cholestérol des HDL peut être capté sélectivement par les hépatocytes et éliminé par voie biliaire. L'augmentation de la voie du RCT et des propriétés antiathérogènes des HDL constitue aujourd'hui l'un des principaux objectifs dans la prise en charge des patients à haut risque cardiovasculaire.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [Laurent.Lagrost@u-bourgogne.fr](mailto:Laurent.Lagrost@u-bourgogne.fr) (L. Lagrost)

**KEYWORDS**

Lipoproteins;  
Cholesterol;  
Efflux;  
Remodelling;  
Reverse cholesterol  
transport;  
Liver;  
Atherosclerosis

**Summary**

Lipid transport in the intravascular compartment is mediated by lipoproteins. Whereas VLDL, IDL and LDL account for the centrifugal transport of lipids from liver to peripheral tissues, HDL mediate the reverse cholesterol transport (RCT) from peripheral tissues back to the liver. Native HDL (or discoidal HDL, or pre $\beta$ HDL) are the initial acceptors of cellular cholesterol through a molecular mechanism involving the membrane ABCA1 (*ATP-binding cassette - A1*) transporter. Mature  $\alpha$ HDL can also significantly contribute to cholesterol efflux through the ABCG1 (*ATP-binding cassette - G1*) transporter and SR-B1 receptor (*scavenger receptor - B1*). In the intravascular compartment, cholesterol in pre $\beta$ HDL is esterified by the *lecithin : cholesterol acyltransferase* (LCAT) which allows the emergence of spherical  $\alpha$ HDL through the generation of an hydrophobic core. During its intravascular transport,  $\alpha$ HDL can be remodeled by the lipolytic enzymes (*hepatic lipase*, HL ; *endothelial lipase*, EL) and the lipid transfer proteins (*cholesteryl ester transfer protein*, CETP ; *phospholipid transfer protein*, PLTP). Finally, HDL cholesterol can be taken up selectively by hepatocytes and excreted in the bile. Raising the RCT and the antiatherogenic potential of HDL arises as one of the most promising way in reducing further the cardiovascular risk in hyperlipidemic patients.

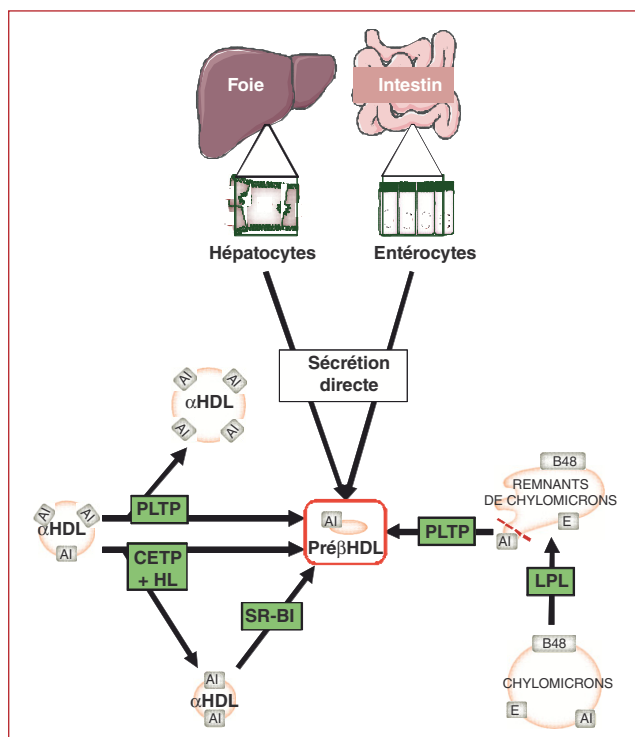
© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Introduction**

Le métabolisme des lipoprotéines s'articule autour de trois voies essentielles : i) la voie entéro-hépatique, permettant le transport des lipides exogènes de l'intestin vers le foie, ii) la voie d'apport, assurant le transport centrifuge des lipides du foie vers les tissus périphériques, et iii) la voie de retour ou *Reverse Cholesterol Transport (RCT)*, permettant le transport centripète du cholestérol des tissus périphériques vers le foie. Cette dernière voie permet de maintenir un état d'homéostasie puisque le cholestérol susceptible d'être en excès dans les tissus extrahépatiques peut être ramené au foie. Les lipoprotéines de haute densité (HDL) constituent les acteurs clés de cette voie métabolique, expliquant ainsi, au moins pour partie, leurs propriétés anti-anthérogènes.

**Efflux du cholestérol cellulaire : première étape du RCT**

Les HDL natives, ou HDL discoïdales, ou pré $\beta$ HDL sont les accepteurs initiaux du cholestérol cellulaire. Ce sont des lipoprotéines rudimentaires constituées d'une molécule d'apolipoprotéine AI et de quelques molécules de phospholipides. Elles présentent une densité élevée (entre 1,21 et 1,25 g/ml) et, contrairement aux HDL matures qui ont une mobilité électrophorétique de type  $\alpha$ , les HDL naissantes migrent en pré $\beta$ . Bien que ne concernant que 5 % de l'apo AI plasmatique totale, les pré $\beta$ HDL sont métaboliquement très actives et ont une vitesse de renouvellement très rapide. Les pré $\beta$ HDL résultent soit d'une sécrétion directe par certains types cellulaires, soit d'un processus de remodelage intravasculaire des lipoprotéines (Fig. 1). Des pré $\beta$ HDL peuvent être produites directement par les hépatocytes [1] et les entérocytes [2]. Elles résultent également du catabolisme des chylomicrons à travers l'hydrolyse par la lipoprotéine lipase



**Figure 1.** Formation des pré $\beta$ HDL.

Les HDL naissantes, ou pré $\beta$ HDL, sont des particules de très petite taille de forme discoïdale. Il existe trois types de mécanismes de génération des pré $\beta$ HDL :

- 1) production directe de particules pré-formées par le foie ou l'intestin ;
  - 2) dissociation de composés de la surface des chylomicrons (et également des VLDL) après hydrolyse des triglycérides par la LPL, avec un effet permissif de la PLTP ;
  - 3) remodelage intravasculaire des HDL par la PLTP, par l'action combinée de la CETP et de la HL, ou encore par le récepteur SR-BI.
- HDL = *high density lipoproteins* ; LPL = *lipoprotein lipase* ; PLTP = *phospholipid transfer protein* ; CETP = *cholesteryl ester transfer protein* ; HL = *hepatic lipase* ; SR-BI = *scavenger receptor - class B1*.

(LPL) des triglycérides du cœur hydrophobe. Ces événements provoquent une redondance des composés de surface et une déstabilisation de l'édifice lipoprotéique, conduisant à la libération de phospholipides et d'apolipoprotéine A-I qui, en association, constituent les préβHDL. À noter que la protéine plasmatique de transfert des phospholipides (PLTP) joue un rôle important dans ce processus [3]. Enfin, les préβHDL peuvent être générées secondairement au remodelage intravasculaire des particules αHDL elles-mêmes. Ainsi, à travers le gain ou la perte de constituants de surface ou du cœur sous l'action de la PLTP, de la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP), de la lipase hépatique (HL) ou du récepteur éboueur de classe BI (SR-BI) (Fig. 1), le remodelage des αHDL contribue significativement à la régénération de particules préβHDL.

Plusieurs transporteurs sont impliqués dans l'efflux du cholestérol cellulaire :

- Le transporteur membranaire ABCA1 (*ATP-binding cassette - A1*) joue un rôle primordial dans l'efflux du cholestérol libre des membranes vers les préβHDL. Grâce à deux domaines intracellulaires, ABCA1 utilise de l'ATP comme source d'énergie pour favoriser la translocation du cholestérol libre, mais également des phospholipides, à la membrane

plasmique. Le transfert vers les préβHDL acceptrices fournit ainsi aux HDL les éléments qui permettront leur maturation à travers la formation d'un cœur hydrophobe (suite à l'estérification du cholestérol) et l'extension de l'enveloppe amphiphile (constituée essentiellement de phospholipides, de cholestérol libre et d'apolipoprotéine A-I) (Fig. 2).

- Le récepteur SR-BI (*scavenger receptor B1*) peut contribuer à l'efflux du cholestérol cellulaire en favorisant l'ancrage des HDL à la membrane plasmique, ou en stimulant la désorption du cholestérol membranaire présent en fortes quantités au niveau des caveolae où se localise préférentiellement SR-BI [4-6] (Fig. 2). Contrairement à ABCA1 qui s'adresse aux préβHDL faiblement lipidées, le récepteur SR-BI interagit surtout avec des HDL matures [7], laissant à ABCA1 l'exclusivité de la phase initiale d'efflux de cholestérol vers les préβHDL.
- Le transporteur ABCG1, contrairement à ABCA1, ne lie pas directement les lipoprotéines acceptrices et possède une spécificité pour les αHDL matures de grande taille. Le transporteur ABCG1 n'interviendrait donc pas au niveau des phases précoces de l'efflux mais contribuerait à la poursuite de l'enrichissement des αHDL en cholestérol d'origine périphérique (Fig. 2) [8].

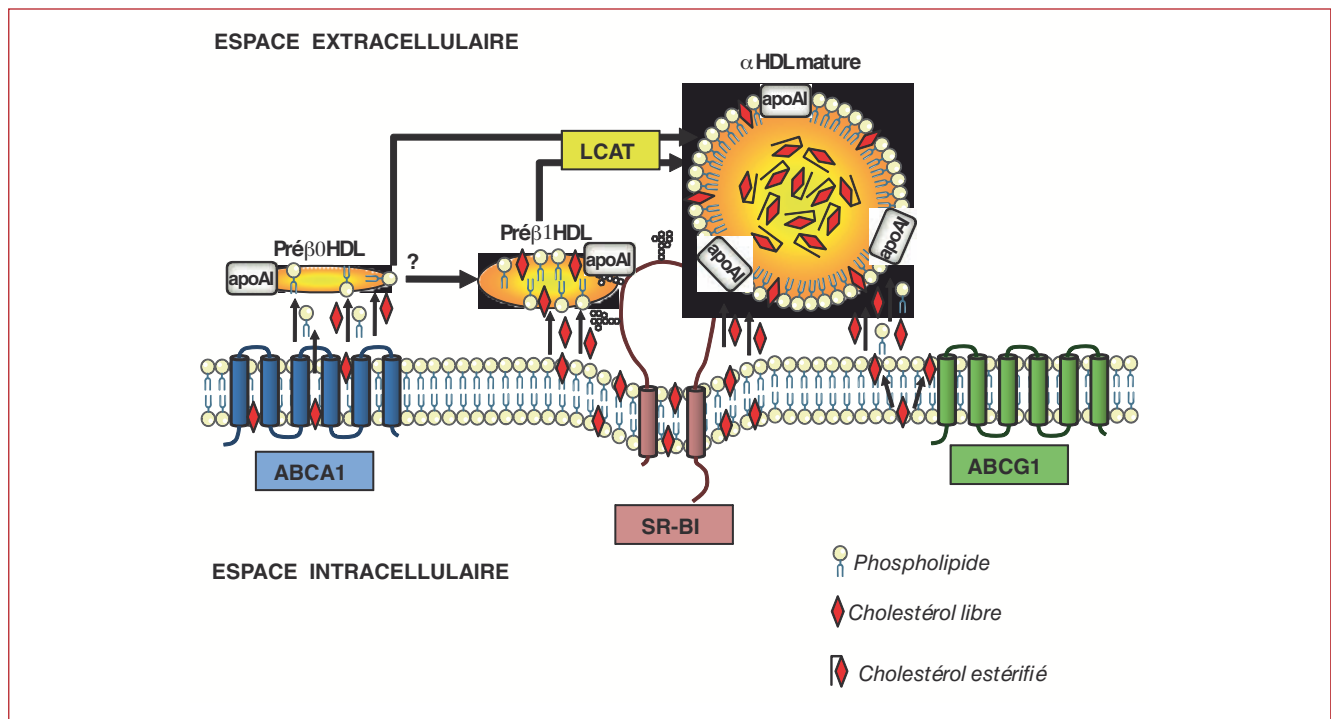


Figure 2. Efflux de cholestérol vers les HDL.

La phase initiale de l'efflux est assurée par le transporteur membranaire ABCA1. Celui-ci lie les HDL natives très faiblement lipidées (préβHDL) par interaction avec l'apoA-I et effectue un transport actif de molécules de cholestérol non-estérifié des pools intracellulaires vers la membrane plasmique, d'où elles sont captées par les préβHDL. Le transporteur ABCA1 permet également l'efflux de phospholipides membranaires vers les préβHDL, pré-requis nécessaire au captage de cholestérol par les particules acceptrices. Dans un second temps, les préβHDL peuvent subir l'action de la LCAT (*Jecithin : cholesterol acyltransferase*) qui, en estérifiant le cholestérol capté, permet la formation du cœur hydrophobe et la génération de HDL matures. Le récepteur SR-BI localisé au niveau des cavéoles serait également capable de favoriser l'efflux de cholestérol, probablement en favorisant l'arrimage des préβHDL partiellement lipidées ou plus vraisemblablement des HDL matures avec les membranes plasmiques. Enfin, le transporteur ABCG1, au moins au niveau des macrophages, permet l'efflux de cholestérol et de phospholipides vers les HDL matures sans interagir avec l'apoA-I.

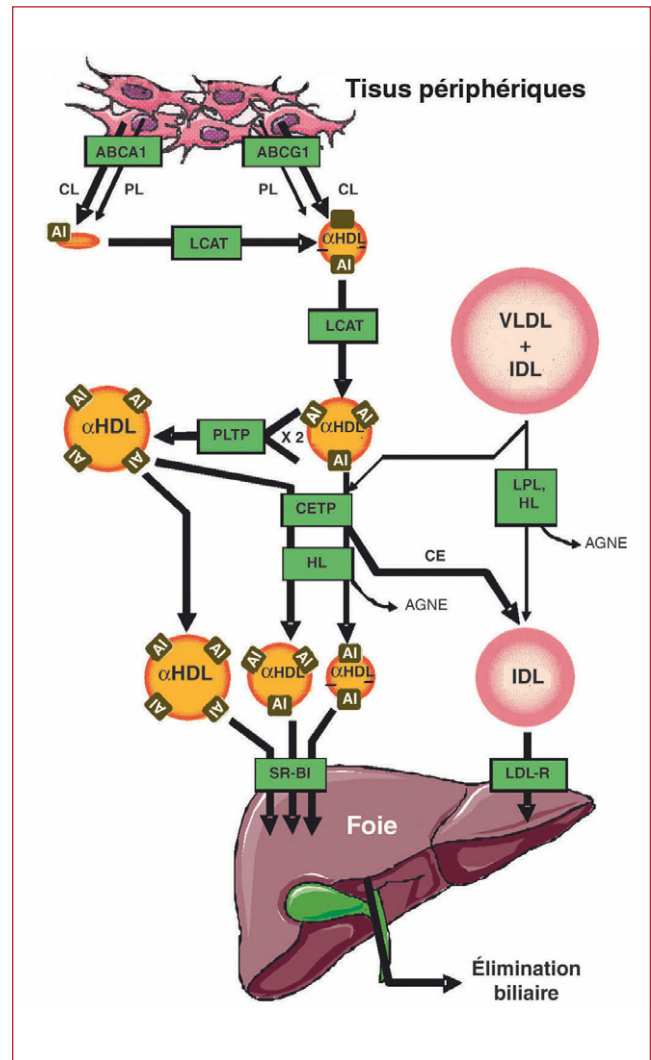
HDL = *high density lipoprotein* ; apo = *apolipoprotein* ; ABCA1 = *ATP-binding cassette-class A1* ; LCAT = *lecithin : cholesterol acyltransferase* ; SR-B1 = *scavenger receptor class B1* ; ABCG1 = *ATP-binding cassette class G1*.

## Maturation et remodelage des HDL : étapes intravasculaires du RCT

La maturation des HDL fait essentiellement intervenir une enzyme plasmatique spécifique : la lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT) (Fig. 2 et 3). Stimulée par son cofacteur naturel, l'apoA1, la LCAT catalyse l'estérification du cholestérol libre. Les molécules de cholestérol estérifiées migrent vers le cœur hydrophobe de la lipoprotéine [9]. De par son action, la LCAT est donc à l'origine de la conversion des préβHDL discoïdales en particules αHDL sphériques. Bien que non-échangeables spontanément, les esters de cholestérol générés par la LCAT et localisés au cœur des particules αHDL peuvent chez l'Homme (et contrairement aux rongeurs) être transférés aux lipoprotéines plus légères en échange de triglycérides (Fig. 3) à travers une réaction catalysée par la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP). De fait, la CETP conduit à rediriger les esters de cholestérol initialement générés par la LCAT au sein des HDL vers les lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B (principalement VLDL). Au sein de la fraction HDL plasmatique, la CETP contribue en outre au remplacement de composés non-hydrolysables (les esters de cholestérol) par des composés hydrolysables par la lipase hépatique (les triglycérides). Ainsi, comme le montre la figure 3, le remplacement des esters de cholestérol des HDL par des triglycérides provenant essentiellement des VLDL, combiné à l'hydrolyse des triglycérides par la lipase hépatique (HL), conduit progressivement à l'appauvrissement des HDL en lipides neutres, et des variations de l'activité HL chez l'Homme ou chez la souris génétiquement modifiée conduisent clairement à des modifications des niveaux de HDL circulantes [10]. La lipase endothéliale (EL), produite par les cellules endothéliales, contribue, quant à elle, à l'hydrolyse des phospholipides des HDL [10]. Suite aux réactions d'hydrolyse (notamment des triglycérides du cœur par la HL), une particule αHDL peut se scinder spontanément en deux nouvelles particules, l'une de type αHDL de petite taille et pauvre en lipides neutres, et l'autre de type préβHDL constituée uniquement de composants de surface. Enfin, les particules αHDL peuvent connaître dans l'espace intravasculaire une maturation supplémentaire sous l'influence de la protéine plasmatique de transfert des phospholipides (PLTP) (Fig. 3). À partir de deux particules βHDL3, de taille et de densité intermédiaires, et grâce à un processus fusionnel, la PLTP permet l'émergence simultanée de particules αHDL2 de grande taille et de particules préβHDL [11].

## Clairance des HDL et élimination du cholestérol : étapes finales du RCT

La captation des esters de cholestérol des HDL par le foie constitue l'étape finale, limitante et essentielle de la voie du transport reverse du cholestérol. Le récepteur SR-B1 ouvre la principale voie par laquelle les esters de cholestérol des HDL peuvent être délivrés au foie par captage sélectif, les esters de cholestérol des HDL pouvant pénétrer à l'intérieur de la cellule sans endocytose et dégradation de la particule



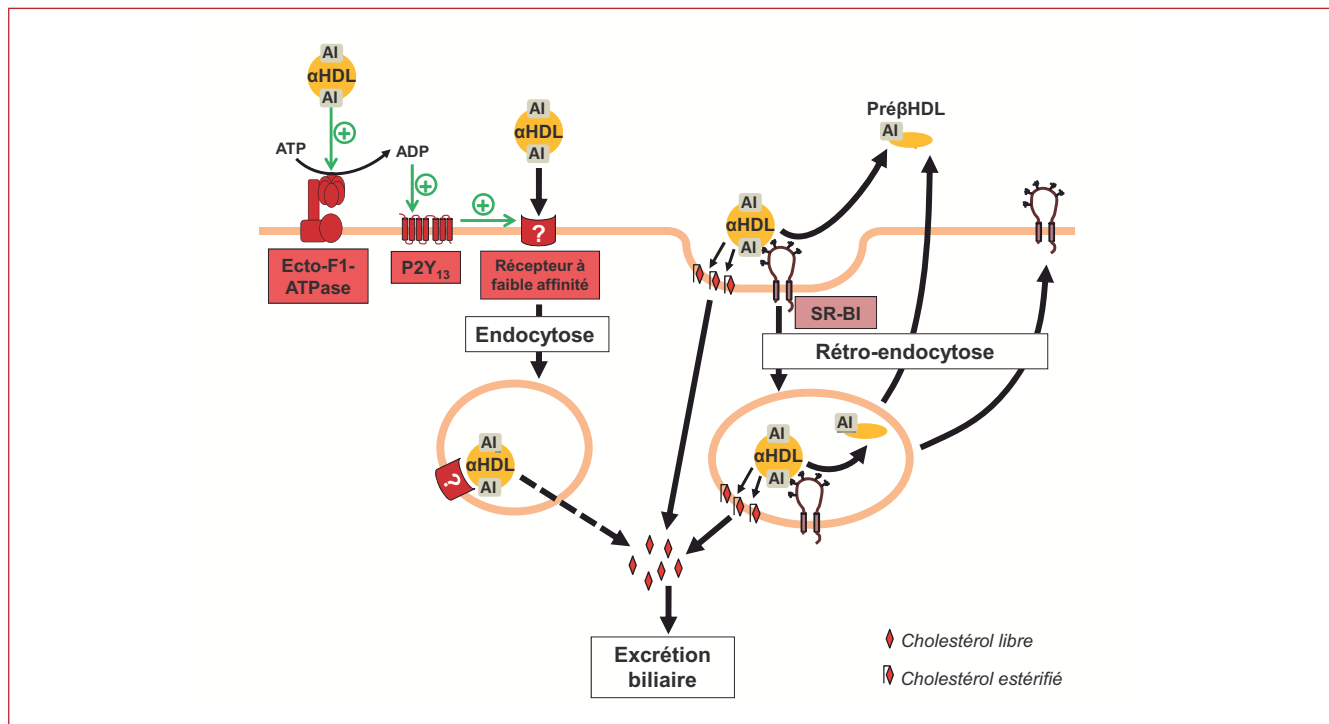
**Figure 3.** Lipoprotéines de haute densité (HDL) et transport *reverse* du cholestérol.

Les préβHDL discoïdales constituent les accepteurs initiaux du cholestérol issu des cellules périphériques sous l'action d'ABCA1. La lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT) permet ensuite l'estérification du cholestérol pour former des βHDL sphériques, dotées d'un cœur riche en esters de cholestérol, et pouvant encore accepter du cholestérol libre des tissus périphériques grâce au transporteur ABCG1. Le cholestérol peut ensuite être ramené au foie, soit directement *via* les HDL qui interagissent avec les récepteurs SR-B1, soit indirectement après transfert par la protéine CETP (*cholesteryl ester transfer protein*) des esters de cholestérol des HDL vers les lipoprotéines à apoB qui ont la possibilité d'être captées par le foie *via* les LDL-R. Au cours de leur transit intravasculaire, les HDL subissent un remodelage constant permettant la régénération de particules préβHDL sous l'action 1) de la CETP et de la lipase hépatique (HL), 2) de la PLTP ou 3) du récepteur SR-B1 hépatique. AGNE = acides gras non-estérifiés ; CE = cholestérol estérifié ; TG = triglycérides ; HDL = high density lipoprotein ; ABCA1 = ATP-binding cassette-class A1 ; LCAT = lecithin : cholesterol acyltransferase ; SR-B1 = scavenger receptor class B1 ; ABCG1 = ATP-binding cassette class G1 ; LPL = lipoprotein lipase ; PLTP = phospholipid transfer protein ; CETP = cholesteryl ester transfer protein ; HL = hepatic lipase ; SR-B1 = scavenger receptor - class B1 ; LDL-R = LDL receptor

lipoprotéique [4, 12]. Récemment, la sous-unité bêta de l'ATP synthase mitochondriale exprimée de manière ectopique à la surface des hépatocytes a été identifiée comme un récepteur de haute affinité pour l'apolipoprotéine A-I [13] (Fig. 4). La liaison de l'apo A-I à la sous-unité bêta stimule l'activité ATPase et donc la formation d'ADP. Cet ADP produit active le récepteur purinergique P2Y<sub>13</sub> ce qui favorise l'endocytose de particules HDL entières [14]. Le rôle de P2Y<sub>13</sub> dans le métabolisme des HDL a été confirmé récemment *in vivo* puisque les souris déficientes pour ce récepteur présentent une diminution du captage hépatique du HDL cholestérol et de l'élimination biliaire du cholestérol [15]. Bien que le foie constitue l'organe principal permettant de soustraire de la circulation les esters de cholestérol des HDL, le rein peut également significativement contribuer au catabolisme de ces particules. Dans ce dernier cas, le mécanisme mis en jeu n'est pas la captation sélective, SR-BI-dépendante des esters de cholestérol. Il implique au contraire l'endocytose récepteur-dépendante de la particule HDL toute entière. Le récepteur de haute affinité mis en jeu est la cubiline, récepteur qui est par ailleurs impliqué dans l'endocytose de la vitamine B12. La cubiline et la megaline sont co-exprimées, et leurs expressions sont coréglées, indiquant que ces deux

protéines peuvent coopérer dans la reconnaissance et la captation cellulaire des HDL [16].

La sécrétion biliaire constitue finalement la principale voie d'excrétion du cholestérol de l'organisme et il a été considéré pendant de nombreuses années que les VLDL, LDL ou HDL peuvent indifféremment contribuer à l'élimination biliaire du cholestérol et de ses dérivés. Cependant, il apparaît aujourd'hui clairement que plusieurs mécanismes moléculaires participent à l'élaboration de la bile et les contributions relatives des VLDL, LDL et HDL à ce processus ne sont pas équivalentes. Ce dernier point soutient le concept selon lequel la nature des particules lipoprotéiques détermine le devenir métabolique du cholestérol qu'elles contiennent. Ainsi, le cholestérol des HDL entrant dans l'hépatocyte est métabolisé par une voie extralysosomale, il est dirigé directement vers les canalicules biliaires et il constitue ainsi la principale source du cholestérol biliaire (Fig. 4). En revanche, le cholestérol qui est utilisé pour la synthèse des sels biliaires provient lui principalement de l'internalisation des particules VLDL et LDL et de leur dégradation intralysosomale. Dans ce dernier cas, et contrairement au cholestérol des HDL, le cholestérol des VLDL et LDL peut en outre être stocké et potentiellement remis en circulation [17-19].



**Figure 4.** Captage des HDL et élimination du cholestérol par le foie.

Selon la voie principale du transport reverse, le cholestérol d'origine périphérique peut être ramené au foie directement par les HDL. Les HDL sont reconnues par le récepteur SR-BI qui permet le captage sélectif des esters de cholestérol, qui entrent alors dans une voie extralysosomale pour être essentiellement éliminés par voie biliaire. L'interaction des HDL avec le récepteur SR-BI permet en outre de régénérer des particules pré HDL qui peuvent à nouveau stimuler la voie du transport *reverse* du cholestérol. A noter que ce mécanisme peut s'opérer soit au niveau de la surface cellulaire, soit au cours d'un processus de rétro-endocytose. Alternativement, les HDL peuvent être captées par les hépatocytes selon un mécanisme d'endocytose stimulé par une cascade impliquant l'ATPase ectopique et le récepteur purinergique P2Y<sub>13</sub>. La phase initiale de ce processus correspond à l'interaction entre l'apoA1 et la sous-unité de l'ecto-F1 ATPase, stimulant ainsi l'hydrolyse extracellulaire d'ATP en ADP et l'activation de P2Y<sub>13</sub>.



## Conclusion

La connaissance du métabolisme des HDL a considérablement progressé au cours des dernières années et il est aujourd'hui clair que les HDL peuvent exercer un effet potentiellement bénéfique en permettant notamment le retour du cholestérol des tissus périphériques vers le foie et en prévenant l'oxydation des LDL et le processus inflammatoire qui l'accompagne. L'élévation de la concentration circulante des HDL et la restauration de leur potentialité anti-athérogène constituent donc des objectifs très prometteurs dans le cadre de la prise en charge des patients à haut risque cardiovasculaire.

## Conflits d'intérêts

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêts.

## Références

- [1] Gotto AM, Pownall HJ, Havel RJ. Introduction to the plasma lipoproteins. *Methods Enzymol* 1986;128:3-41.
- [2] Alpers DH, Lock DR, Lancaster N, Poksay K, Schonfeld G. Distribution of apolipoproteins A-I and B among intestinal lipoproteins. *J Lipid Res* 1985;26:1-10.
- [3] Jiang XC, Bruce C, Mar J, Lin M, Ji Y, Francone OL et al. Targeted mutation of plasma phospholipid transfer protein gene markedly reduces high-density lipoprotein levels. *J. Clin. Invest* 1999;103:907-14.
- [4] Williams DL, Connelly MA, Temel RE, Swarnakar S, Phillips MC, de la Llera-Moya M et al. Scavenger receptor BI and cholesterol trafficking. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:329-39.
- [5] Rothblat GH, de la Llera-Moya M, Atger V, Kellner-Weibel G, Williams DL, Phillips MC. Cell cholesterol efflux: integration of old and new observations provides new insights. *J. Lipid Res* 1999;40:781-96.
- [6] Krieger M. Scavenger receptor class B type I is a multiligand HDL receptor that influences diverse physiologic systems. *J. Clin. Invest* 2001;108:793-7.
- [7] Van Eck M, Pennings M, Hoekstra M, Out R, Van Berkel TJ. Scavenger receptor BI and ATP-binding cassette transporter A1 in reverse cholesterol transport and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:307-15.
- [8] Tall AR, Yvan-Charvet L, Terasaka N, Pagler T, Wang N. HDL, ABC transporters, and cholesterol efflux: implications for the treatment of atherosclerosis. *Cell Metab* 2008;7:365-75.
- [9] Jonas A. Lecithin cholesterol acyltransferase. *Biochim. Biophys. Acta* 2000;1529:245-56.
- [10] Lagrost L. Relationship of cholesteryl ester transfer protein (CETP) to atherosclerosis. In 'Plasma lipids and their role in disease', Barter PJ and Rye KA, Ed. *Advances in Vascular Biology* 1999;5:217-31.
- [11] Lagrost L, Desrumaux C, Masson D, Deckert V, Gambert P. Structure and function of the plasma phospholipid transfer protein. *Curr. Opin. Lipidol* 1998;9:203-9.
- [12] Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* 1996;271:518-20.
- [13] Martinez LO, Jacquet S, Esteve JP, Rolland C, Cabezón E, Champagne E et al. Ectopic beta-chain of ATP synthase is an apolipoprotein A-I receptor in hepatic HDL endocytosis. *Nature* 2003;421:75-9.
- [14] Jacquet S, Malaval C, Martinez LO, Sak K, Rolland C, Perez C et al. The nucleotide receptor P2Y13 is a key regulator of hepatic high-density lipoprotein (HDL) endocytosis. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:2508-15.
- [15] Fabre AC, Malaval C, Ben Addi A, Verdier C, Pons V, Serhan N, et al. P2Y13 receptor is critical for reverse cholesterol transport. *Hepatology* 2010;52:1477-83.
- [16] Moestrup SK, Kozyraki R. Cubilin, a high-density lipoprotein receptor. *Curr. Opin. Lipidol* 2000;11:133-40.
- [17] Cohen DE. Hepatocellular transport and secretion of biliary lipids. *Curr. Opin. Lipidol* 1999;10:295-302.
- [18] Carey MC. Homing-in on the origin of biliary steroids. *Gut* 1997;41:721-2.
- [19] Schwartz CC, Berman M, Vlahcevic ZR, Halloran LG, Gregory DH, Swell L. Multicompartmental analysis of cholesterol metabolism in man. Characterization of the hepatic bile acid and biliary cholesterol precursor sites. *J. Clin. Invest* 1978;61:408-23.