

## SR-BI et métabolisme du cholestérol

Murielle Combettes-Souverain  
Fabien Milliat  
Colette Sérougne  
Jacqueline Férézou  
Claude Lutton

Dans la classe des récepteurs « éboueurs » (*scavenger*), le SR-BI (*scavenger receptor class B type 1*) murin, dont l'homologue humain est CLA1 (*CD36 and LIMPII analogous-1*), possède la fonction inattendue de lier les HDL, facilitant l'entrée sélective du cholestérol estérifié des HDL dans la cellule. On sait depuis longtemps que ce mode d'acquisition du cholestérol concerne les organes utilisateurs de cholestérol comme le foie et les tissus stéroïdogènes. Cependant, l'implication de SR-BI dans ce processus permet de mieux comprendre son mécanisme. L'utilisation de souris exprimant SR-BI à des degrés divers a révélé le rôle majeur de cette protéine dans le contrôle de la concentration plasmatique des HDL. Cependant, la surexpression hépatique de SR-BI produit non seulement une chute des HDL plasmatiques, mais réduit également la concentration des VLDL et des LDL, lipoprotéines athérogènes. SR-BI interviendrait aussi dans le flux sortant de cholestérol cellulaire, l'élimination du cholestérol biliaire et l'absorption intestinale des lipides. La découverte récente de ce rôle multiple de la protéine SR-BI dans la dynamique du cholestérol ouvre de nouvelles perspectives dans le traitement des maladies du métabolisme du cholestérol.

**L**e risque de mortalité coronarienne est inversement corrélé à la concentration plasmatique des lipoprotéines de haute densité (*high density lipoproteins*, HDL). L'effet cardioprotecteur des HDL est principalement attribué à leur rôle central dans le « transport inverse » du cholestérol. En effet, ce processus est amorcé par les HDL, qui captent du cholestérol des tissus périphériques et sont capables de l'estérifier. Il s'achève au niveau du foie, principal site de catabolisme du cholestérol, par l'entrée de cholestérol estérifié provenant soit directement des HDL, soit indirectement

de celles-ci, par l'intermédiaire d'échanges lipidiques entre lipoprotéines. Alors que les particules entières de LDL (*low density lipoproteins*, lipoprotéines de faible densité) sont internalisées par l'intermédiaire de leur récepteur situé sur la membrane plasmique (récepteur apoB/E), les HDL peuvent se lier à la surface de la cellule pour ne céder que des esters de cholestérol, puis regagner la circulation où elles sont à nouveau disponibles pour transporter de nouvelles molécules de cholestérol, des tissus périphériques vers le foie. Ce phénomène a été initialement mis en évidence par des études cinétiques chez

### ADRESSE

M. Combettes-Souverain, F. Milliat, C. Sérougne, J. Férézou, C. Lutton, UPRES 2708, « Régulations métaboliques, nutritionnelles et moléculaires des maladies cardiovasculaires », Laboratoire de physiologie de la nutrition, Bâtiment 447, Université Paris XI, 91405 Orsay, France.

le rat, après injection de HDL doublement marquées, indiquant un flux entrant de cholestérol estérifié dans le foie beaucoup plus rapide que celui de la partie protégée [1, 2]. Ce « transport sélectif » du cholestérol estérifié des HDL (CE-HDL) concerne exclusivement le foie et les tissus stéroïdogènes, dans lesquels il est couplé à l'action de la lipase hépatique qui hydrolyse les phospholipides et les triglycérides des HDL [3-5]. Ce mécanisme restait toutefois mal compris jusqu'à l'identification récente d'un récepteur liant les HDL à la surface de la cellule et facilitant le retour du cholestérol vers le foie: le SR-BI (*scavenger receptor class B type 1*) chez les rongeurs, dont l'homologue humain est CLA-1 (*CD36 and LIMPII analogous-1*) (*m/s* 1998, n° 5, p. 652) [6]. Les HDL natives, discoïdales, sont constituées essentiellement de phospholipides et d'apolipoprotéine AI et proviennent du foie, de l'intestin et de la lipolyse intravasculaire des lipoprotéines riches en triglycérides (figure 1). La maturation de ces HDL discoïdales en HDL3, puis en HDL2, particules sphériques de taille croissante, s'effectue par acquisition de cholestérol libre provenant des tissus ou d'autres lipoprotéines, et par estérification de ce cholestérol sous l'action de la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT). Chez certaines espèces dont l'homme, l'existence d'une forte activité de la protéine de transfert du cholestérol estérifié (CETP) permet un transfert de cholestérol estérifié des HDL2 vers des lipoprotéines de plus faible densité, en échange de triglycérides (pour revue voir [7]). Un tel échange permet aux LDL, issues du métabolisme intravasculaire des VLDL (*very low density lipoproteins*, lipoprotéines de très faible densité), de participer au retour vers le foie d'esters de cholestérol initialement formés dans les HDL. Le cholestérol estérifié des HDL2 peut également être transféré de manière sélective aux tissus utilisateurs de cholestérol comme le foie, pour la synthèse d'acides biliaires, et les tissus stéroïdogènes, pour la production d'hormones. Ce processus, couplé à l'action de la lipase hépatique (pour revue voir [5]), permet de reformer des HDL3, plus petites et plus denses que les HDL2. L'identification de SR-BI en tant que récepteur des HDL, intervenant dans le transfert sélectif de cholestérol vers la cellule,

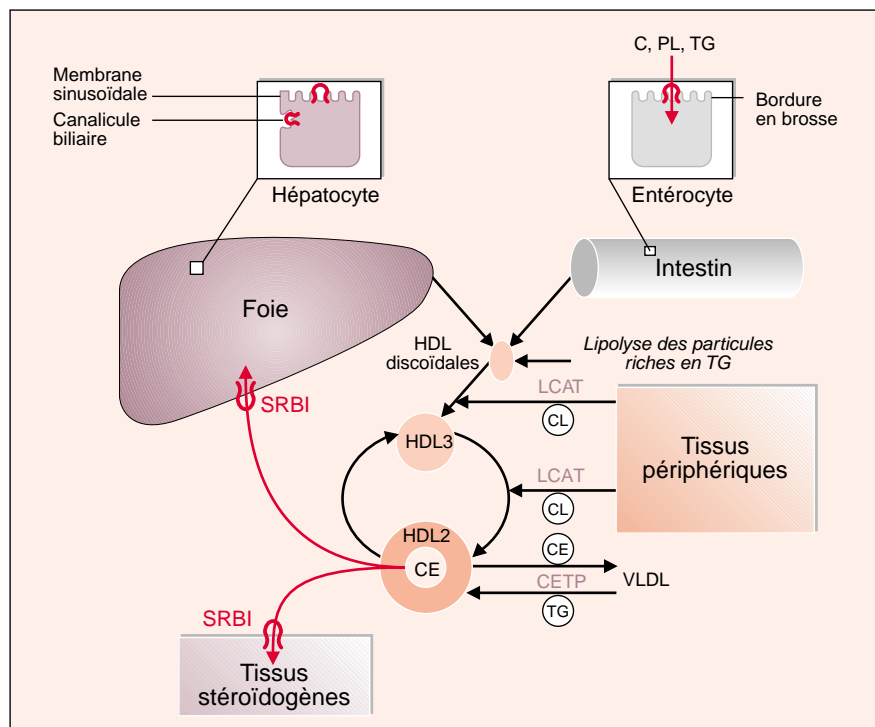


Figure 1. **Rôle de SR-BI dans le métabolisme du cholestérol.** Les HDL discoïdales sont synthétisées au niveau du foie et de l'intestin ; elles dérivent aussi de la lipolyse des lipoprotéines riches en triglycérides. Les HDL discoïdales sont constituées de phospholipides (PL) et d'apoAI. La LCAT (lécithine cholestérol acyltransférase), en présence d'apoAI, estérifie le cholestérol libre (CL) en cholestérol estérifié (CE) transformant ainsi les HDL discoïdales en HDL3. Les HDL3 vont capter du cholestérol libre tissulaire, qui sera estérifié par la LCAT, conduisant à la formation des HDL2. SR-BI, localisé au niveau des tissus utilisateurs de cholestérol (foie et tissus stéroïdogènes) contrôle l'entrée sélective du CE-HDL, permettant ainsi le retour du cholestérol vers ses sites de catabolisme. Partiellement délipidées, les HDL3 regagnent la circulation où elles sont à nouveau actives dans le transport inverse du cholestérol. SR-BI exprimé au niveau de la bordure en brosse des entérocytes serait également impliqué dans l'absorption intestinale des lipides alimentaires. C : cholestérol ; TG : triglycérides ; CETP : cholesteryl ester transfer protein.

représente donc une découverte majeure dans l'appréhension des mécanismes contrôlant la concentration plasmatique des HDL, lipoprotéines considérées comme cardioprotectrices.

### SR-BI, un récepteur des HDL

#### SR-BI appartient à la famille des récepteurs scavenger

SR-BI a tout d'abord été identifié chez les rongeurs [8], comme un nouveau membre de la famille des récepteurs « éboueurs » (*scavenger*) de la classe B, comprenant CD36 (pour revue voir [9]) et LIMPII [10], capables de lier les LDL modifiées et natives. Son homologue, CLA-1, a été cloné puis

caractérisé chez l'homme [11, 12]. Il s'est par la suite distingué par sa capacité de lier les HDL avec une forte affinité, faisant de SR-BI un bon candidat au rôle de récepteur des HDL. Cette fonction a été mise en évidence par la surexpression de l'ADNc de SR-BI dans des cellules CHO (*chinese hamster ovary*), qui entraîne une augmentation de la liaison spécifique des HDL et une stimulation de l'entrée sélective du CE-HDL dans ces cellules, sans internalisation de la particule entière [13].

#### Expression tissulaire et cellulaire de SR-BI

SR-BI est exprimé dans tous les tissus capables de capter sélectivement le CE-HDL, c'est-à-dire dans les tissus stéroïdogènes (testicules, ovaires, surrénales)

et le foie chez la souris [13], le rat [14] et l'homme [12]. SR-BI est également exprimé dans l'intestin [15], le tissu adipeux et les poumons [8].

Au niveau cellulaire, SR-BI est concentré dans les cavéoles, qui définissent à la surface cellulaire des microdomaines enrichis en cholestérol et en glycolipides. Ces structures cavéolaires faciliteraient le rôle de SR-BI dans le transfert des lipides entre les lipoprotéines et les cellules [16]. Dans un modèle de souris surexprimant spécifiquement SR-BI dans le foie, Kozarsky *et al.* ont montré, par des techniques d'immuno-histochimie et d'immunofluorescence [17], que SR-BI était détectable à la surface de l'hépatocyte, au niveau des sinusoides et des canalicules biliaires.

### Structure de la protéine

L'ADN complémentaire de SR-BI a été isolé chez le hamster, le rat, la souris et l'homme (pour revue voir [6]). Le gène de SR-BI est localisé sur le chromosome 12 chez l'homme et chez le rat, ce qui confirme que *CLA-1* et *SR-BI* représentent des gènes homologues [15]. SR-BI est hautement conservé dans les différentes espèces étudiées: le SR-BI de rat partage ainsi, respectivement, 90 %, 88 % et 78 % d'homologie avec celui de la souris, du hamster et de l'homme [15].

SR-BI est une protéine transmembranaire de 509 acides aminés, constituée d'une large boucle extracellulaire ancrée dans la membrane à chaque extrémité par un domaine transmembranaire (figure 2). La partie intracellulaire amino-terminale est très courte, comparée à la partie intracellulaire carboxy-terminale. La boucle extracellulaire contient de nombreuses cystéines, des sites de glycosylation et des sites d'acylation par des acides gras (*fatty acylated*) [16]. C'est cette boucle qui semble impliquée dans le transport sélectif de lipides [18].

L'analyse de la séquence de SR-BI a mis en évidence dans la partie intracytoplasmique carboxy-terminale une séquence de ciblage peroxysomale PTS1 (*peroxysomal targeting sequence*) et un motif *leucine-zipper* [15]. PTS1 est reconnue par un récepteur spécifique qui dirige les protéines contenant cette séquence dans les peroxysomes, un des sièges de la  $\beta$ -oxydation des acides gras

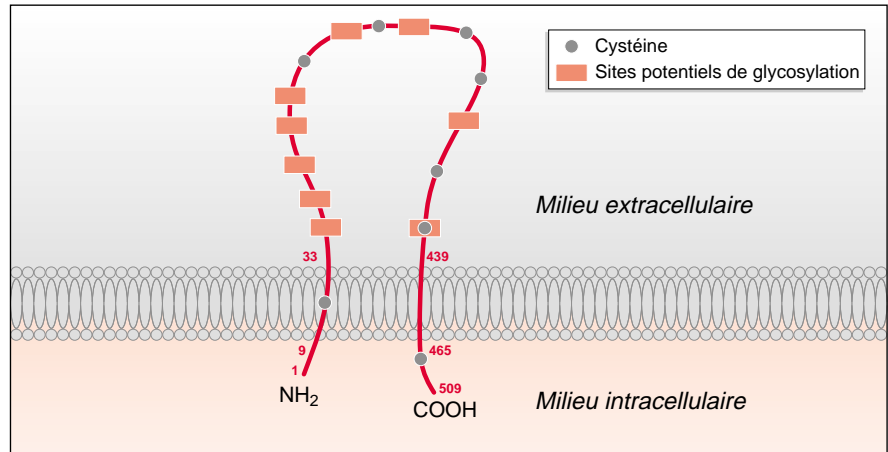


Figure 2. **Représentation schématique du SR-BI chez le hamster.** SR-BI est une protéine transmembranaire de 509 acides aminés, constituée d'une large boucle extracellulaire ancrée dans la membrane à chaque extrémité par un domaine transmembranaire. SR-BI est fortement glycosylée et contient de nombreuses cystéines sur la partie extracellulaire.

et du cholestérol (coupure de la chaîne latérale), ce qui suggère que SR-BI joue un rôle dans le métabolisme du cholestérol et des acides biliaires [19]. Par ailleurs, le motif *leucine-zipper* permet la formation d'homodimères ou d'hétérodimères [15]. Enfin, le domaine intracellulaire de SR-BI contient des sites potentiels de phosphorylation pour différentes protéines kinases susceptibles de contrôler l'activité du récepteur SR-BI [15].

### Isoformes

Récemment, une isoforme appelée SR-BII a été découverte chez la souris et dans certaines lignées de cellules humaines [20]. Elle résulte d'un épissage alternatif d'un précurseur ARN unique, et possède un domaine cytoplasmique plus court que SR-BI. Les ARNm de SR-BII représentent une fraction importante des ARNm totaux (SR-BI et SR-BII) dans tous les tissus testés chez la souris (40 % dans le foie, 35 % dans les surrénales, 60 % dans le tissu adipeux) et constituent la forme prépondérante dans les testicules (80 %) [20]. Cependant, l'étude de l'expression protéique de SR-BII semble relativiser l'importance de cette isoforme, car il a été montré qu'elle ne représente que 12 % de la quantité totale immunodétectable dans le foie de souris [21]. SR-BI et SR-BII lient les HDL avec la même affinité. Cependant, SR-BII transfère les lipides avec une efficace

4 fois moins importante que SR-BI [21]. L'analyse de la structure des deux isoformes révèle que les séquences peptidiques sont identiques exceptées au niveau du domaine intracellulaire carboxy-terminale. En effet, SR-BII se distingue de SR-BI par l'absence de la séquence de ciblage peroxysomale (PTS1). Cependant, la signification de cette différence est encore inconnue.

### Rôles de SR-BI dans le métabolisme du cholestérol

Les rôles multiples de SR-BI dans le métabolisme lipidique ont été caractérisés par diverses approches méthodologiques: surexpression ou invalidation du gène codant pour SR-BI chez la souris. Les principaux modèles animaux qui ont été utilisés sont présentés dans le *Tableau 1*.

#### SR-BI favorise l'entrée sélective des esters de cholestérol des HDL dans les cellules

Acton *et al.*, en montrant pour la première fois que SR-BI était impliqué dans l'entrée sélective du CE-HDL dans des cellules CHO, ont suscité un grand nombre d'études visant à préciser le rôle exercé par SR-BI [13]. L'utilisation *in vitro* d'un anticorps dirigé contre la boucle extracellulaire de SR-BI inhibe, dans les cellules des

Tableau I  
CARACTÉRISATION DES RÔLES DE SR-BI CHEZ LA SOURIS

Référence	Stratégie moléculaire	Expression hépatique de SRBI	Entrée sélective de HDL-CE		Cholestérol plasmatique	Cholestérol biliaire
			Foie	Surrénales		
[24]	SR-BI « nul » (mutagenèse dirigée/chimère) hétérozygotes SRBI <sup>+/-</sup>	↘ 50 %	-	-	+ 31 % (↗ HDL-C)	-
	homozygotes SR-BI <sup>-/-</sup>	↘ 100 %	-	-	+ 125 % (↗ HDL-C)	-
[25]	SR-BI « atténué » (mutagenèse dirigée/chimère)	↘ 53 %	↘ 47 %	-	+ 50-70 % (↗ HDL-C)	-
[17]	Ad-SR-BI (expression transitoire : adénovirus recombinant)	x 10	-	-	- 85 % (↘ HDL)	x 2
[26]	SR-BI Tg (transgénèse hépatique)	x 12	x 2	x 5,6	- 92 % (↘ HDL, VLDL, LDL)	-
[32]	SR-BI Tg (transgénèse hépatique)	x 12	-	-	-	x 1,4
[30]	LDLR1/SR-BI Tg (défiance LDLr/transgénèse hépatique)	x 10-40	-	-	↘ VLDL-C, LDL-C, HDL-C	-
	LDL R0/SR-BI Tg (absence LDLr/transgénèse hépatique)	x 10-40	-	-	↘ LDL-C, HDL-C ↗ VLDL-C	-

↗ : augmentation; ↘ diminution.

glandes surrénales, l'entrée du cholestérol et sa conversion en hormones stéroïdes [22]. De plus, en présence de divers ligands de SR-BI (LDL, LDL oxydées, LDL acétylées), l'entrée du CE(marqué)-HDL dans des hépatocytes de rats est inhibée [23]. Chez des souris dont le gène codant pour SR-BI est invalidé, on observe une diminution du contenu cellulaire en cholestérol dans les surrénales [24]. Toutes ces expériences suggèrent que SR-BI pourrait contrôler l'entrée sélective du CE-HDL au niveau du foie et des cellules stéroïdogènes.

Afin de démontrer *in vivo* l'implication de SR-BI dans l'entrée sélective du CE-HDL, les caractéristiques cinétiques du renouvellement des HDL doublement marquées, sur la partie protéique et lipidique, ont été étudiées dans divers modèles de souris transgéniques. La diminution de l'expression hépatique de SR-BI (50 %) après insertion d'une mutation dans le promoteur du gène chez la souris, entraîne une diminution de l'entrée de CE-HDL (47 %) dans le foie [25]. Inversement, la surexpression de SR-BI augmente l'entrée sélective du CE-HDL dans le foie et

les surrénales [26]. Avant la découverte de SR-BI, il avait été montré que la lipase hépatique stimulait le transfert sélectif de cholestérol (libre et/ou estérifié) des HDL vers les cellules d'hépatome [3, 5], les cellules de foie perfusé [4], les surrénales et les gonades [27] (pour revue voir [5]). En fait, par rapport au rôle attribué à ce jour à SR-BI dans le transfert sélectif du CE-HDL, celui de la lipase hépatique (co-exprimée avec SR-BI dans les tissus consommateurs de cholestérol que sont le foie et les organes stéroïdogènes) [6], n'est pas encore clairement défini. L'invalidation du gène de la lipase hépatique chez des souris [28] ou l'inhibition de son activité par administration d'un anticorps spécifique chez des rats [29], provoque une augmentation de l'expression de SR-BI dans les surrénales, permettant de compenser partiellement le déficit cellulaire en cholestérol. Ces résultats suggèrent que l'apport optimal de cholestérol à la cellule est assuré par une action concertée de SR-BI et de la lipase hépatique, cette enzyme étant plus spécifiquement responsable du transfert sélectif de cholestérol libre.

### SR-BI contrôle la concentration plasmatique des HDL, des VLDL et des LDL

Chez des souris dont le gène codant pour SR-BI est invalidé, on observe une augmentation de la cholestérolémie de 30 % chez les hétérozygotes et de 125 % chez les homozygotes qui présentent aussi une augmentation de la taille des HDL [24]. De même, la diminution de l'expression hépatique de SR-BI (environ 50 %) chez la souris transgénique entraîne une augmentation de la concentration plasmatique des HDL [25]. Ces deux études montrent que la diminution de l'expression de SR-BI provoque une augmentation de la concentration plasmatique des HDL. Inversement, lorsque SR-BI est surexprimé dans le foie, on observe une diminution spectaculaire de la concentration de cholestérol circulant lié aux HDL ainsi qu'aux VLDL et aux LDL [17, 26]. Cependant, l'intérêt que pourrait procurer une telle diminution de lipoprotéines athérogènes (VLDL et LDL) vis-à-vis du risque athéromateux est contrebalancé par l'effondrement des HDL, lipoprotéines considérées comme cardiopro-

tectrices. Lorsque SR-BI est surexprimé ( $\times 10$  à  $40$ ) dans le foie de souris déficientes en récepteurs des LDL, on observe une réduction de  $80\%$  de l'étendue des lésions aortiques, associée à la diminution des concentrations plasmatiques des HDL, des VLDL et des LDL [30]. Cela suggère que la surexpression hépatique de SR-BI pourrait avoir un puissant effet anti-athérogène. Cependant, le niveau élevé d'expression hépatique de SR-BI atteint dans cette expérience nécessite de confirmer ces résultats chez des animaux surexprimant modérément SR-BI dans le foie, et présentant des concentrations plasmatiques de lipoprotéines plus physiologiques.

### **SR-BI joue un rôle dans l'excrétion biliaire du cholestérol**

Le cholestérol apporté au foie par les HDL est considéré comme étant préférentiellement sécrété dans la bile (pour revue voir [31]). Or, il a été montré que la surexpression hépatique de SR-BI chez la souris entraîne une augmentation de la concentration de cholestérol dans la bile [17, 32]. Ainsi, des changements de niveau d'expression de SR-BI pourraient influencer la concentration de cholestérol dans la bile, ce qui pourrait avoir des conséquences sur la propension du cholestérol à former des calculs [6]. Ces résultats suggèrent aussi que SR-BI est impliqué dans la genèse de la lithiase biliaire cholestérolique.

### **SR-BI est un médiateur du flux sortant de cholestérol**

Un certain nombre d'expériences réalisées *in vitro* ont montré que SR-BI intervenait aussi dans les échanges bidirectionnels de cholestérol libre entre les cellules et le plasma (pour revue voir [33]). Dans des cellules CHO surexprimant SR-BI, la vitesse d'échange de cholestérol libre entre les cellules et les HDL est 3 à 4 fois plus élevée que dans les cellules témoins [34]. En présence de HDL reconstituées, dépourvues de cholestérol, on observe une sortie nette de cholestérol cellulaire plus importante dans les cellules transfec-tées, suggérant que l'expression de SR-BI augmente le flux sortant de cholestérol cellulaire vers les HDL

discoïdales [34]. De plus, une forte corrélation positive relie le flux sortant de cholestérol et le niveau d'expression de SR-BI dans six types cellulaires différents [34].

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer comment SR-BI pouvait favoriser soit le transport sélectif de cholestérol vers la cellule, soit le flux sortant de cholestérol cellulaire (pour revue voir [35]). Dans une membrane ou une lipoprotéine, le rapport cholestérol/phospholipides contrôle la distribution et la stabilité du cholestérol dans son environnement lipidique, ce qui est déterminant pour l'orientation des échanges de cholestérol entre cellules et HDL. Ainsi, l'enrichissement en phospholipides des HDL augmente leur capacité d'extraire le cholestérol cellulaire. Comme cette stimulation est positivement corrélée au niveau d'expression de SR-BI dans différentes lignées cellulaires, les auteurs suggèrent que les phospholipides augmentent l'affinité des HDL pour SR-BI, facilitant le flux sortant de cholestérol [36].

Bien qu'il ait été montré que l'apoAI libre était un accepteur du cholestérol cellulaire, la surexpression de SR-BI dans des cellules CHO ne modifie pas le flux sortant de cholestérol cellulaire vers l'apoAI, qui est pourtant un ligand de SR-BI (pour revue voir [33]). Par ailleurs, l'expression de SR-BI dans des cellules rénales de singe (COS-7) stimule le flux sortant induit par des liposomes constitués uniquement de phospholipides incapables de se lier à la membrane plasmique [33]. Ces deux études suggèrent que la liaison entre SR-BI et l'accepteur n'est pas un facteur déterminant dans ce processus. En revanche, SR-BI interviendrait plutôt dans la redistribution du cholestérol dans la membrane cellulaire, favorisant ainsi le flux sortant de cholestérol [33]. SR-BI pourrait donc exercer une fonction dans l'étape initiale du transport inverse du cholestérol, mais aucune confirmation physiologique n'est venue étayer cette hypothèse (pour revue voir [37]).

### **SR-BI est impliqué dans l'absorption intestinale des lipides alimentaires**

Dans l'entérocyte, SR-BI a été récemment identifié au niveau de la membrane de la bordure en brosse

(figure 1) [38]. Une telle localisation suggère que SR-BI peut jouer un rôle dans l'absorption du cholestérol, des phospholipides et des triglycérides. En effet, dans des cellules Caco-2 ou des vésicules reconstituées de membranes de bordure en brosse, l'absorption de lipides est inhibée en présence d'un anticorps spécifique de SR-BI ou d'un de ses ligands, l'apoAI [38]. SR-BI pourrait donc jouer un rôle actif dans la facilitation du passage des lipides (cholestérol, phospholipides) de la micelle vers la membrane plasmique de l'entérocyte, favorisant ainsi leur absorption intestinale.

### **Régulation de l'expression de SR-BI**

Une étude sur l'induction hormonale de l'expression de gènes dans les ovaires de ratte a démontré que le taux d'ARNm de SR-BI était rapidement et fortement augmenté après traitement par l'hormone gonadotrophine PMSG (*pregnant mare serum gonadotrophin*) et l'hCG (*human chorionic gonadotrophin*) [39]. Cela suggère que ces deux hormones activent directement l'expression du gène SR-BI par l'intermédiaire de leur récepteur (R-LH, récepteur de l'hormone lutéinisante) dans la thèque interne des cellules ovariennes. De plus, dans les tissus stéroïdogènes, l'expression de SR-BI est augmentée lorsque la concentration intracellulaire du cholestérol est diminuée, soit par la réduction de l'apport de cholestérol à la cellule par les HDL [28, 29], soit par une stimulation de la stéroïdogénèse [40, 41]. Ainsi, l'expression de SR-BI et la production d'hormones stéroïdes peuvent être coordonnées [14, 42]. Des études, réalisées dans la glande surrénale, montrent que SF1 (*steroidogenic factor 1*) qui règle la transcription de divers gènes impliqués dans la synthèse des stéroïdes, contrôle aussi l'expression de SR-BI [43]. Le fait que SF1 ne soit pas exprimé dans le foie indique toutefois que la régulation de SR-BI diffère selon les tissus.

Dans le foie, l'expression de SR-BI n'est pas altérée chez le hamster par un régime faiblement enrichi en cholestérol ( $0,1\%$ ) qui entraîne pourtant une forte augmentation (10 fois) des stocks hépatiques de cholestérol estérifié [44]. De même, l'absence de

HDL normales dans le plasma de souris homozygotes déficientes en apoAI n'entraîne pas d'augmentation de l'expression de SR-BI, suggérant que celle-ci n'est pas contrôlée par le flux entrant de cholestérol dans le foie [28, 45]. Cependant, un régime très riche en cholestérol (2%) entraîne, chez le rat, des variations d'expression de SR-BI en fonction du type cellulaire étudié. En effet, les auteurs observent une diminution de SR-BI dans les cellules parenchymateuses et une augmentation de SR-BI au niveau des cellules de Kupffer (macrophages) [23]. Cette différence suggère que SR-BI exerce une fonction différente selon sa localisation cellulaire: médiateur de l'entrée sélective de cholestérol des HDL dans l'hépatocyte, médiateur du flux sortant de cholestérol vers les HDL dans les cellules de Kupffer.

## Conclusions

Le SR-BI est une protéine capable à la fois de promouvoir l'entrée du cholestérol estérifié des HDL vers les cellules, et de contrôler les échanges bidirectionnels de cholestérol libre entre cellules et HDL. Ainsi, SR-BI peut être considéré comme une des molécules-clés du transport inverse du cholestérol. Cependant, la plupart des notions acquises sur le rôle de SR-BI ont été obtenues en utilisant des souris transgéniques présentant des variations extrêmes de son expression. Des études devraient donc être maintenant réalisées dans des conditions plus physiologiques. Par ailleurs, la généralisation de ces nouvelles connaissances à l'espèce humaine ne peut être effectuée sans précaution. Chez l'homme, la présence de CETP active dans le plasma suggère que le rôle de SR-BI dans l'épuration du cholestérol estérifié des HDL est beaucoup moins important que chez les rongeurs, déficients en CETP. Néanmoins, le contrôle que semble exercer SR-BI sur la concentration plasmatique des HDL, et même sur celui des lipoprotéines athérogènes, VLDL et LDL, devrait permettre de développer de nouvelles stratégies de lutte contre l'athérosclérose ■

## RÉFÉRENCES

- Pittman RC, Steinberg D. Receptor-mediated uptake in the liver in receptor-mediated uptake in the liver. In: Greten H, Windler E, Beisiegel U, eds. Berlin: Springer-Verlag, 1986: 109-19.
- Lutton C. Dynamique du cholestérol et des acides biliaires. *Reprod Nutr Dev* 1990; 30: 145-60.
- Bamberger M, Rothblat GH. Hepatic lipase stimulates the uptake of HDL-cholesterol by hepatoma cells. *J Lipid Res* 1983; 24: 869-76.
- Kadowaki H, Patton G, Robins SJ. Metabolism of HDL lipids in rat liver: evidence of participation of hepatic lipase in the uptake of cholesteryl-ester. *J Lipid Res* 1992; 33: 1689-98.
- Tall AR. An overview of reverse cholesterol transport. *Eur Heart J* 1998; 19: A31-5.
- Rigotti A, Trigatti B, Babbitt J, Penman M, Xu S, Krieger M. Scavenger receptor BI: a cell surface receptor for high density lipoprotein. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 181-8.
- Lagrost LP, Gambert P. HDL et transport reverse du cholestérol. Rôle de la protéine de transfert des esters de cholestérol. *CR Soc Biol* 1992; 186: 405-13.
- Acton SL, Scherer PE, Lodish HF, Krieger M. Expression cloning of SR-BI, a CD36-related class B scavenger receptor. *J Biol Chem* 1994; 33: 21003-9.
- Greenwalt DE, Lipsky RH, Ockenhouse CF, Ikeda H, Tandon NN, Jamieson GA. Membrane glycoprotein CD36: a review of its role in adherence, signal transduction, and transfusion medicine. *Blood* 1992; 80: 1105-15.
- Vega MA, Segui-Real AB, Garcia JA, et al. Cloning, sequencing, and expression of a cDNA encoding rat LIMPII, a novel 74kDa lysosomal membrane protein related to the surface adhesion protein CD36. *J Biol Chem* 1991; 268: 18929-35.
- Calvo D, Vega MA. Identification, primary structure, and distribution of CLA-1, a novel member of the CD36/LIMPII gene family. *J Biol Chem* 1993; 268: 18929-35.
- Murao K, Terpstra V, Green RS, Kondratenko N, Steinberg D, Quehenberger O. Characterization of CLA-1, a human homologue of rodent scavenger receptor BI, as a receptor for HDL lipoprotein and apoptotic thymocytes. *J Biol Chem* 1997; 272: 17551-7.
- Acton S, Rigotti A, Landschultz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a HDL lipoprotein receptor. *Science* 1996; 271: 518-20.
- Landschultz T, Pathak R, Rigotti A, Krieger M, Hobbs HH. Regulation of scavenger receptor, class B, type I, a high density lipoprotein receptor, in liver and steroidogenic tissues of the rat. *J Clin Invest* 1996; 98: 984-95.
- Johnson MSC, Svensson PA, Helou K, et al. Characterization and chromosomal localization of rat SR-BI, a HDL lipoprotein receptor with a putative leucine-zipper domain and Peroxisomal Targeting Sequence. *Endocrinology* 1998; 139: 72-80.
- Babbitt J, Trigatti B, Rigotti A, et al. Murine SR-BI, a high density lipoprotein receptor that mediates selective uptake, is N-glycosylated and fatty acylated and colocalizes with plasma membrane caveolae. *J Biol Chem* 1997; 272: 13242-9.
- Kozarsky KF, Donahee MH, Rigotti A, Iqbal SN, Edelman ER, Krieger M. Overexpression of the HDL receptor SR-BI alters plasma HDL and bile cholesterol levels. *Nature* 1997; 387: 414-7.
- Gu X, Trigatti B, Xu S, Acton S, Babbitt J, Krieger M. The efficient cellular uptake of HDL lipoprotein lipids via SR-BI requires not only receptor-mediated surface binding but also receptor-specific lipid transfer mediated by its extracellular domain. *J Biol Chem* 1998; 273: 26338-48.
- Lazarow PB, Moser HW. Disorders in peroxisome biogenesis. in the metabolic and molecular bases of inherited disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Slyw S, Valle D, eds. New York: McGraw-Hill, 1995: 2287-324.
- Webb NR, de Villiers WJS, Connell PM, de Beer FC, Van Des Westhuyzen DR. Alternative forms of the scavenger receptor BI (SRBI). *J Lipid Res* 1997; 38: 1490-5.
- Webb NR, Connell PM, Graf GA, et al. SRBII, an isoform of the scavenger receptor BI containing an alternate cytoplasmic tail, mediates lipid transfer between high density lipoprotein and cells. *J Biol Chem* 1998; 273: 15241-8.
- Temel RE, Trigatti B, Demattos RB, Azhar S, Krieger M, Williams DL. SR-BI, is the major route for the delivery of HDL lipoprotein cholesterol to the steroidogenic pathway in cultured mouse adrenocortical cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13600-5.
- Fluiter K, Berkel Van TJC. SR-BI substrates inhibit the selective uptake of high-density-lipoprotein cholesteryl esters by rats parenchymal liver cells. *Biochem J* 1997; 326: 515-9.
- Rigotti A, Trigatti B, Penman M, Rayburn H, Herz J, Krieger M. A targeted mutation in the murine gene encoding the HDL receptor scavenger receptor class B type I reveals its key role in HDL metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 12610-5.
- Varban ML, Rinninger F, Wang N, et al. Targeted mutation reveals a central role for SR-BI in hepatic selective uptake of high density lipoprotein cholesterol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4619-24.
- Wang N, Arai T, Ji Y, Rinninger F, Tall AR. Liver-specific overexpression of SR-BI decreases levels of VLDL lipoprotein apoB, LDL lipoprotein apoB, and HDL lipoprotein in transgenic mice. *J Biol Chem* 1998; 273: 32920-6.
- Jansen H, Hulsmann WC. Heparin-releasable (liver) lipase(s) may play a role in the uptake of cholesterol by steroid-secreting tissues. *Trends Biochem Sci* 1980; 5: 265-8.
- Wang N, Weng W, Breslow JL, Tall AR. Scavenger receptor BI (SR-BI) is up-regulated in adrenal gland in apolipoprotein A-I and hepatic lipase knock-out mice as a response to depletion of cholesterol stores. *J Biol Chem* 1996; 271: 21001-4.
- Vieira-Van Bruggen D, Kalkman I, Van Tol A, Jansen H. Induction of adrenal scavenger receptor BI and increased high density lipoprotein-cholesteryl ether uptake by *in vivo* inhibition of hepatic lipase. *J Biol Chem* 1998; 273: 32038-41.
- Arai T, Wang N, Bezouevsky M, Welch C, Tall AR. Decreased atherosclerosis in heterozygous LDL lipoprotein receptor-deficient mice expressing the SR-BI transgene. *J Biol Chem* 1999; 274: 2366-71.

31. Botham KM, Bravo E. The role of lipoprotein cholesterol in biliary lipid secretion: studies with *in vivo* experimental models. *Prog Lipid Res* 1995; 34: 71-97.
32. Sehayek E, Ono JG, Shefer S, *et al.* Biliary cholesterol excretion: a novel mechanism that regulates dietary cholesterol absorption. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10194-9.
33. 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.
34. Ji Y, Jian B, Wang N, *et al.* Scavenger receptor BI promotes HDL lipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux. *J Biol Chem* 1997; 272: 20982-5.
35. Fidge NH. High density lipoprotein receptors, binding proteins, and ligands. *J Lipid Res* 1999; 40: 187-201.
36. Jian B, de La Llera-Moya M, Ji Y, *et al.* SR-BI as a mediator of cellular cholesterol efflux to lipoproteins and phospholipid acceptors. *J Biol Chem* 1998; 273: 5599-606.
37. Krieger M. The «best» of cholesterol, the «worst» of cholesterol: a tale of two receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4077-80.
38. Hauser H, Dyer JH, Nandy A, *et al.* Identification of a receptor mediating absorption of dietary cholesterol in the intestine. *Biochemistry* 1998; 37: 17843-50.
39. Mizutani T, Sonoda Y, Minegishi T, Wakabayashi K, Miyamoto K. Cloning, characterization, and cellular distribution of rat scavenger receptor class B type I (SR-BI) in the ovary. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 234: 499-505.
40. Reaven E, Nomoto A, Leers-Sucheta S, Temel R, Williams DL, Azhar S. Expression and microvillar localization of scavenger receptor, class B (a high density lipoprotein receptor) in luteinized and hormone-desensitized rat ovarian models. *Endocrinology* 1998; 139: 2847-56.
41. Ng DS, Francone OL, Forte TM, Zhang JL, Haghpassand M, Rubin EM. Disruption of the murine lecithin: cholesterol acyltransferase gene causes impairment of adrenal lipid delivery and up-regulation of scavenger receptor class B type I. *J Biol Chem* 1997; 272: 15777-81.
42. Rigotti A, Edelman ER, Seifert P, *et al.* Regulation by adrenocorticotrophic hormone of the *in vivo* expression of SR-BI, a high density lipoprotein receptor, in steroidogenic cells of the murine adrenal gland. *J Biol Chem* 1996; 271: 33545-9.
43. Cao G, Garcia CK, Wyne KL, Schultz RA, Parker KL, Hobbs HH. Structure and localization of the human gene encoding SR-BI/CLA-1. *J Biol Chem* 1997; 272: 33068-76.
44. Woollett LA, Kearney DM, Spady DK. Diet modification alters plasma HDL cholesterol concentrations but not the transport of HDL cholesteryl esters to the liver in the hamster. *J Lipid Res* 1997; 38: 2289-302.
45. Spady DK, Woollett LA, Meidell RS, Hobbs HH. Kinetic characteristics and regulation of HDL cholesteryl ester and apolipoprotein transport in the apoA-I<sup>-/-</sup> mouse. *J Lipid Res* 1998; 39: 1483-92.

## Summary

### SR-BI in cholesterol metabolism

As a member of the scavenger receptor family, the murine SR-BI (human homolog: CLA1) acts unexpectedly as a HDL-binding protein involved in the selective uptake of HDL cholesteryl esters (HDL-CE). The delivery of HDL-CE to hepatic and steroidogenic tissues has been established for decades, but its precise mechanism was unclear. As SR-BI has been shown to be involved in this process, the mechanism can now be better understood. The use of transgenic mice, differing in their degree of SR-BI expression, has revealed that this HDL-receptor plays a major

role in regulating the plasma HDL levels. These studies indicated that the specific overexpression of SR-BI in liver produces not only a dramatic fall of circulating HDL, but also a significant reduction in atherogenic lipoproteins, VLDL and LDL. These effects were associated with a reduction of atherosclerotic lesions in animals fed an atherogenic diet. In addition, SR-BI has also been implicated in cellular cholesterol efflux, biliary secretion of cholesterol from the hepatocytes and intestinal absorption of lipids. These exciting discoveries raise the possibility that further investigations may offer novel approaches to the prevention and treatment of cholesterol related diseases such as atherosclerosis and cholelithiasis.

## TIRÉS À PART

C. Lutton.