

Substrats énergétiques : les lipides

Collège des Enseignants de Nutrition

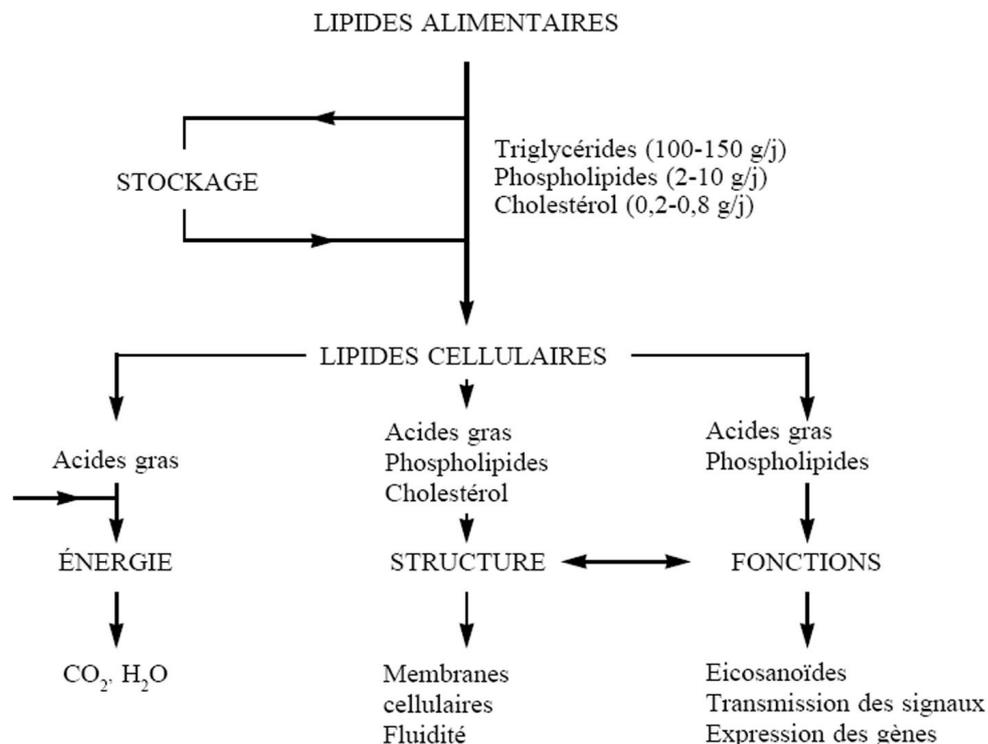
Date de création du document 2010-2011

Table des matières

I Sources et structure.....	3
II Les constituants mineurs.....	8
III Rôles biologiques des lipides.....	9
III.1 Rôle énergétique	9
III.2 Rôle structural	11
III.3 Rôles fonctionnels	12

Les graisses sont des produits complexes dont les différents constituants jouent de façon directe ou indirecte, immédiate ou retardée, un rôle énergétique, structural et fonctionnel (**figure 1**). L'alimentation est à la fois exclusive des acides gras dits essentiels (acide linoléique et α -linoléique) et la source quasi exclusive des acides gras non essentiels tant les capacités de synthèse endogène sont quantitativement mineures.

Figure 1 : Principales voies d'utilisation des graisses alimentaires



I SOURCES ET STRUCTURE

Les graisses alimentaires sont d'origine végétale et animale. Parmi les graisses d'origine végétale on distingue les huiles « fluides », liquides à température de 15° C (arachide, olive, tournesol, colza, soja, maïs, pépins de raisin,...) et les huiles « concrètes », solides à la température de 15° C (palme, coprah). Les graisses animales sont soit d'origine laitière (lait, crème, beurre, fromages)... soit apportées (viandes et poissons consommés) ou extraites des animaux terrestres (saindoux de porc, suif de boeuf, suif de mouton, graisse d'oie et de canard) ou marins (huiles de hareng, sardine, saumon...). La teneur lipidique des principaux aliments est incluse dans les tableaux présentés en annexe.

Les triglycérides

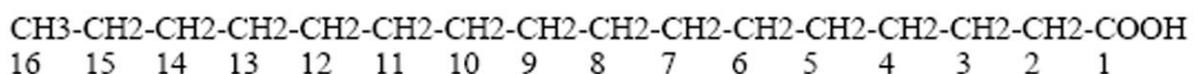
95 à 98 % des graisses alimentaires sont ingérées sous la forme de triglycérides (TG). L'alimentation contemporaine apporte 100 à 150 g de TG par jour. Les TG sont composés d'une molécule de glycérol dont les 3 fonctions alcool sont estérifiées par 3 acides gras semblables ou différents. Les acides gras (AG) qui entrent dans la composition des TG (et de certains lipides plus complexes) sont caractérisés par :

⇒ Leur longueur de chaîne

Elle est définie par le nombre d'atomes de carbone. Ce nombre varie généralement entre 4 et 24.

Dans la nature, il est quasiment toujours pair. Les AG sont à chaîne courte lorsque le nombre d'atomes de carbone est ≤ 6 , à chaîne moyenne lorsque le nombre d'atomes de carbone est > 6 et < 14 et à chaîne longue lorsque le nombre d'atomes de carbone est ≥ 14 . La numérotation des atomes de carbone se fait à partir de l'**extrémité carboxyle** de la chaîne carbonée (**figure 2**). Par convention, chaque acide gras peut être dénommé par une succession de chiffres et de signes. Le premier chiffre indique le nombre d'atomes de carbone suivi du signe « : ». Ainsi, un AG dénommé 18: ... indique que le squelette carboné de cet AG est constitué de 18 atomes de carbone.

Figure 2 : Acide gras saturé en 16 carbones (acide palmitique).



Les chiffres indiquent le numéro des atomes de carbone dans la chaîne

⇒ Leur degré d'insaturation

L'insaturation est définie par le nombre de doubles liaisons situées sur la chaîne carbonée. Dans la dénomination commune le nombre de doubles liaisons est indiqué par le chiffre qui suit le nombre d'atomes de carbone. L'absence de double liaison caractérise les AG saturés (par exemple 18:0). Une double liaison définit les AG monoinsaturés (par exemple 18:1). Les AG ayant 2 ou plus de 2 doubles liaisons sont polyinsaturés (par exemple 18:2, 18:3). La présence de doubles liaisons sur la chaîne carbonée rend l'AG sensible aux phénomènes de peroxydation particulièrement sous l'effet de l'oxygène de l'air et des UV. Il est nécessaire de les conserver à l'abri de la lumière. Tout AG soumis à une cuisson à température très élevée peut se cycliser et/ou se polymériser mais les AG polyinsaturés sont particulièrement sensibles à ce phénomène. Les graisses très riches en AG polyinsaturés ne sont pas des graisses de friture surtout lorsque celle-ci se déroule en bac et de façon répétée. Toutefois, les huiles riches en acide linoléique peuvent être utilisées pour les fritures « à plat » (poêle) car la température ne dépasse pas 250° C et à la condition de ne pas utiliser la même huile pour des fritures répétées.

⇒ La place de la première double liaison par rapport à l'extrémité méthyle de la chaîne carbonée

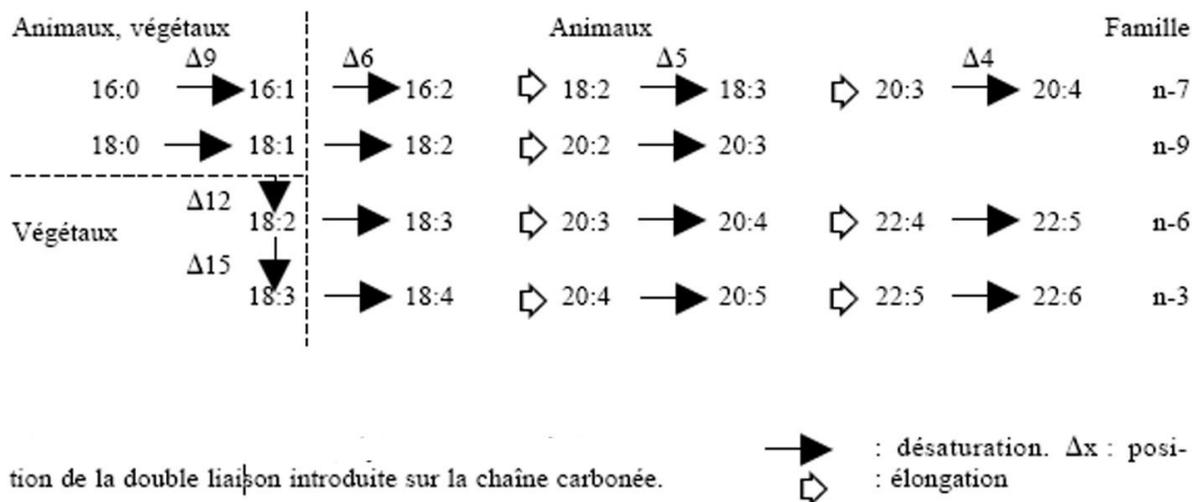
Cette place définit la famille à laquelle appartient un AG qu'il soit mono ou polyinsaturé. La famille est identifiée par la lettre ω ou le sigle n- suivi d'un chiffre. Ce chiffre indique la place de la première double liaison par rapport à l'*extrémité méthyle* de la chaîne carbonée. Ainsi un AG de la famille ω 7 ou n-7 aura une double liaison entre les carbones 7 et 8. S'il est polyinsaturé, il pourra également présenter d'autres doubles liaisons mais toujours entre des carbones de rang supérieur et jamais de rang inférieur. Si, sous l'action d'une élongase, la chaîne carbonée s'allonge de 2 atomes de carbone, l'AG résultant appartiendra à la même famille car l'allongement de la chaîne se produit toujours à partir de l'extrémité carboxyde.

La désaturation d'un AG résulte de l'action d'une désaturase. Les désaturases sont des enzymes du réticulum endoplasmique retrouvées pratiquement dans tous les types cellulaires. Elles ont une grande spécificité de site (par exemple la Δ 9-désaturase ne peut introduire une double liaison qu'entre les carbones 9 et 10 d'un AG) mais une faible spécificité de substrat ce qui implique une certaine compétition de substrat. **Certaines désaturases sont communes aux animaux et aux végétaux (Δ 9, Δ 6, Δ 5, Δ 4-désaturase).** D'autres sont spécifiques au monde végétal (Δ 12 et Δ 15 désaturases). Ces 2 désaturases sont à l'origine de 2 familles d'acides gras dont les précurseurs ne peuvent être synthétisés par l'homme. Ils sont dits essentiels. Il s'agit de l'acide linoléique, dont sont issus tous les AG de la famille n-6 et de l'acide α -linoléique précurseur de la famille n-3. Les besoins sont estimés entre 1 et 3 % de l'apport énergétique pour l'acide linoléique et entre 0,2 et 1 % pour l'acide α -linoléique. Compte tenu des compétitions de substrats dans les voies de

désaturation et d'élongation, il est important de respecter un équilibre d'apport entre ces 2 précurseurs.

Actuellement, un rapport 18:2 n-6/18:3 n-3 compris entre 5 et 10 est considéré comme satisfaisant. 50 à 70 % des AG présents dans les huiles de soja, maïs, noix, tournesol et pépins de raisin sont de l'acide linoléique. Cette proportion est de 30 % dans l'huile d'arachide 20 % dans l'huile de colza et 10 % dans l'huile d'olive. Les huiles de soja, colza et noix contiennent également 10 à 15 % d'acide α -linoléique. La **figure 3** résume les voies de biosynthèse des acides gras insaturés.

Figure 3 : Biosynthèse des acides gras polyinsaturés d'après P. Lemarchal.



⇒ Leur degré d'isomérisation

L'isomérisation ne concerne que les AG comportant au moins une double liaison. Il existe plusieurs types d'isomérisation. L'**isomérisation géométrique** est définie par la position des chaînes carbonées par rapport aux doubles liaisons (**figure 4**). L'isomère est CIS lorsque les 2 parties de la chaîne carbonée placées de part et d'autre de la double liaison sont, dans l'espace, situées du même côté d'un plan passant par la double liaison.

Lorsque ces 2 parties sont placées de part et d'autre de ce plan, l'isomère est TRANS. A l'état naturel, les AG d'origine végétale sont tous CIS. La présence d'isomères TRANS dans les graisses alimentaires d'origine végétale résulte du processus d'hydrogénation catalytique mis en oeuvre dans la fabrication de margarines ou de pâtes à tartiner à partir d'huiles végétales liquides et riches en AG polyinsaturés. Ce type d'hydrogénation fait apparaître 10 à 30 % d'isomères TRANS. A l'inverse, les graisses présentes dans les produits laitiers et, d'une manière générale, les graisses des ruminants, contiennent naturellement 2 à 5 % de forme TRANS d'acides gras. Ces formes TRANS résultent de la biohydrogénation des AG insaturés dans la panse des ruminants. Ces isomères TRANS sont absorbés, transportés, oxydés, stockés dans les lipides de réserve, incorporés dans les membranes cellulaires et exportés dans le lait.

Toutefois l'isomérisation TRANS donne à l'acide gras insaturé un comportement physique d'acide gras saturé. Dès lors, la substitution d'AG insaturé CIS par le même AG dans sa forme TRANS dans les lipides membranaires est un facteur favorisant la rigidité membranaire. De plus, les formes TRANS d'AG polyinsaturés sont de « faux amis » sur le plan métabolique. Ils réduisent les activités de désaturation et d'élongation. Ainsi une chute du taux d'acide arachidonique (20:4 n-6) et une dépression de la delta 6 et de la delta 9 désaturases ont été observées dans le cerveau de rat nourri avec une alimentation riche en forme TRANS d'acide linoléique. De même, la synthèse des prostaglandines peut être réduite ou déséquilibrée entre les différentes séries. Ces effets peuvent contribuer à précipiter ou à aggraver les déficits en acides gras essentiels in vivo chez l'homme.

La consommation d'isomères TRANS d'acides gras est un paramètre nutritionnel qui mérite une attention particulière. Cette consommation est en progression. Plusieurs études menées en Grande-Bretagne, en Allemagne et aux États-Unis montrent que 3,8 à 9,2 % des acides gras du tissu adipeux blanc sont des acides gras TRANS. Le second type d'isomérisation est une isomérisation **positionnelle**. Dans ce cas, c'est la position de la double liaison qui change sur la chaîne carbonée. Les conséquences nutritionnelles de ces isomères ne sont pas connues.

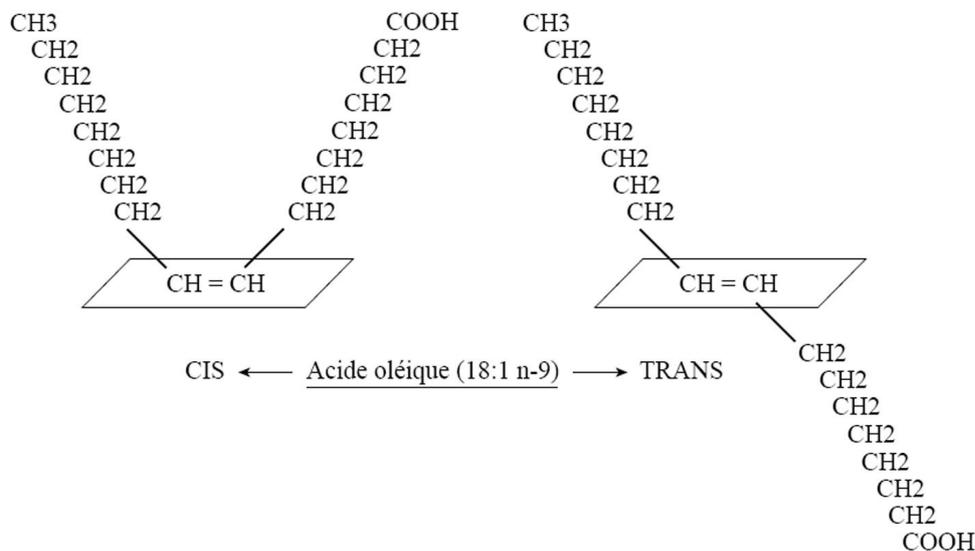


Figure 4 : Exemple d'isomérisation géométrique

⇒ Leur répartition sur les 3 fonctions alcool du glycérol.

La répartition des AG sur la molécule de glycérol entre la position centrale (dite *sn* 2) et les positions externes (dites *sn* 1 et *sn* 3) ne répond pas à la loi du hasard. Cette répartition détermine la structure des TG et influence le devenir des AG à l'étape digestive, entérocytaire et post-entérocytaire.

A la phase digestive et en raison de la sélectivité positionnelle des lipases pour les liaisons

esters (*sn*-3 pour les lipases linguale et gastrique, *sn*-1 et *sn*-3 pour la lipase pancréatique ; la lipase du lait n'a pas de sélectivité), la structure des TG détermine la forme moléculaire des acides gras dans la lumière intestinale : acides gras libres lorsqu'ils estérifient les positions externes des TG, 2- monoglycéride lorsqu'ils estérifient la position centrale. Selon le type d'acide gras considéré, la forme moléculaire sous laquelle il se trouve dans la lumière intestinale change sa disponibilité. Ainsi, la forme libre représente un handicap relativement à la forme 2-monoglycéride pour l'absorption des acides gras saturés à 16 et 18 carbones.

Ces acides gras sous forme libre forment avec les cations divalents (Ca^{2+} et Mg^{2+}) des savons insolubles non absorbables. Les meilleurs coefficients d'absorption des graisses du **lait maternel** peuvent être expliqués au moins en partie par l'estérification préférentielle de la position *sn*-2 par l'acide palmitique (16:0) dans les TG du lait.

A l'étape entérocytaire, la forme moléculaire sous laquelle est capté un même acide gras par l'entérocyte conditionne sa répartition entre la resynthèse des TG et la synthèse des phospholipides. Les 2-monoglycérides se retrouvent dans la fraction TG des chylomicrons. Les AG libres captés sont soit réestérifiés pour former les TG, soit utilisés pour la synthèse des phospholipides.

A l'étape post-entérocytaire, les AG des TG seront plutôt orientés vers le muscle et le tissu adipeux blanc et ceux des phospholipides vers le foie. Ceci est dû aux effets hydrolytiques préférentiels des différentes lipases endothéliales (la lipoprotéine lipase du tissu adipeux et du muscle et la lipase hépatique) sur les AG des TG contenus dans les lipoprotéines, ainsi qu'à l'existence de transfert de phospholipides entre les différentes lipoprotéines circulantes et à l'action de la LCAT. A titre d'exemple, Nilsson et coll. (1988) ont suivi, chez le rat, l'incorporation dans le foie et le tissu adipeux du [14C] 18:2n-6 et du [3H] 20:4n-6 transportés par les chylomicrons. Dans ces lipoprotéines, les triacylglycérols étaient enrichis en [14C] 18:2n-6 et les phospholipides en [3H] 20:4n-6. La capture du [3H] 20:4n-6 par le foie excédait celle du [14C] 18:2n-6. A l'inverse, le [14C] 18:2n-6 était plus incorporé dans le tissu adipeux que le [3H] 20:4n-6.

Ainsi, un AG aura une destinée plutôt périphérique ou plutôt hépatique selon la position qu'il occupe initialement dans le TG ingéré. De plus, la structure des TG des chylomicrons dépend de la structure des TG. Cette particularité peut également contribuer à modifier l'effet métabolique des acides gras au niveau post-entérocytaire ainsi que leur distribution tissulaire. Certains

acides gras exercent un effet dépresseur sur la clairance hépatique des remnants de chylomicrons lorsqu'ils sont placés en position *sn*-2 dans les TG transportés. Les acides gras saturés (du 12:0 au 18:0) et l'acide arachidonique (20:4 n-6) montrent l'effet dépresseur le plus marqué. Pour certains auteurs, l'augmentation de la concentration plasmatique des remnants qui en résulte favoriserait leur capture préférentielle par les tissus périphériques au détriment du foie.

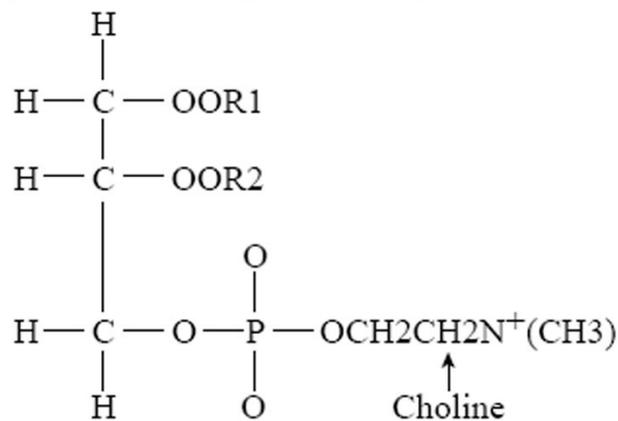
II LES CONSTITUANTS MINEURS

A côté des TG, les graisses alimentaires contiennent d'autres constituants. Ces constituants représentent 2 à 5 % des graisses alimentaires. Il s'agit :

⇒ **des phospholipides**

Les phospholipides sont des esters du glycérol dont les positions sn-1 et sn-2 sont estérifiées par des AG et la fonction alcool en sn-3 est naturellement estérifiée par un acide phosphorique lui-même associé à un sucre (inositol) ou une amine (choline, éthanolamine, sérine) (**figure 5**). En raison de leur polarité (hydrophilie liée à la fonction aminée et hydrophobie liée aux AG), les phospholipides jouent un rôle majeur de constituant des interfaces membranaires, de transporteur d'AG et d'émulsifiant. Ces propriétés émulsifiantes sont largement utilisées en technologie alimentaire.

Figure 5 : Structure générale des phospholipides



⇒ **des stérols**

Les stérols sont des molécules complexes comportant une fonction alcool. Ils se trouvent à l'état libre ou estérifié. D'origine animale, le cholestérol est apporté par une alimentation carnée (viandes, produits laitiers, œufs. 200 à 800 mg sont ainsi ingérés dans nos types de société. Le cholestérol est également synthétisé de façon endogène. Le cholestérol est le précurseur des hormones surrénaliennes et sexuelles. C'est aussi un constituant indispensable des membranes cellulaires. Les graisses d'origine végétale contiennent des phytostérols tels que le β -sitostérol présent dans toutes les huiles, le Δ^7 -stigmastérol trouvé en quantité significative dans l'huile de tournesol, le brassicastérol des huiles de crucifères (colza, moutarde), etc.

⇒ des tocophérols

Les tocophérols sont au nombre de 4 (α , β , γ et δ -tocophérols). Ils jouent le rôle d'antioxydants naturels ce qui explique pourquoi les huiles végétales résistent bien au phénomène de rancissement. Parmi les tocophérols, l' α -tocophérol ou vitamine E est doté de l'effet antioxydant le plus puissant. Les huiles végétales en contiennent de 30 à 100 mg pour 100 g. Seules les huiles de coprah et de palmiste sont pauvres en tocophérols. L' α -tocophérol est la vitamine E vendue sous la forme estérifiée (acétate de tocophérol) ce qui lui fait perdre sa fonction antioxydante.

III RÔLES BIOLOGIQUES DES LIPIDES

III.1 RÔLE ÉNERGÉTIQUE

Le compartiment de réserve énergétique est essentiellement constitué par les TG du tissu adipeux blanc. Chez l'adulte sain et de poids normal, ce tissu représente 12 à 25 % du poids corporel dont 75 % sont des TG. Au total, 80 à 130 000 kcal sont ainsi mises en réserve. Pour l'essentiel, les AG du tissu adipeux blanc sont d'origine alimentaire. Dans les conditions habituelles d'alimentation, la néolipogénèse ne contribue pas à la mise en réserve d'énergie. C'est pourquoi le profil des AG du tissu adipeux blanc est un reflet des AG ingérés. A cet égard, l'analyse de la composition en AG du tissu adipeux est un marqueur biochimique qualitatif des graisses alimentaires et représente un complément utile à l'étude des ingesta lipidiques de l'homme. Ce marqueur est fiable mais peu vélocé. En effet le renouvellement des AG dans le tissu adipeux est lent. Chez l'adulte à poids stable, le temps de renouvellement est ≥ 600 jours. Toutefois, la vitesse de modification de la composition en AG des TG de réserve en réponse à un changement qualitatif des graisses alimentaires varie en fonction des circonstances tant physiologiques que pathologiques et des AG considérés. Ainsi, une modification qualitative de la ration lipidique alimentaire sera d'autant plus rapidement observée dans les TG de réserve qu'elle surviendra chez un sujet dont la masse grasse augmente rapidement (grossesse, phase dynamique de l'obésité par exemple). Les AG essentiels et leurs dérivés à longue chaîne sont rapidement incorporés dans les graisses de réserve et un changement des apports alimentaires modifie la composition en acides gras des TG de réserve dans des délais très brefs (quelques semaines) tant chez l'humain que chez le lapin.

Ces réserves énergétiques sont sollicitées en période interprandiale et, a fortiori, en situation de carence énergétique prolongée. On a longtemps considéré que l'hydrolyse des TG de réserve et la libération des AG destinés à la fourniture énergétique étaient des phénomènes purement quantitatifs sans retentissement sur la composition en AG des TG de réserve. Des

travaux récents ont montré que la perte de masse grasse obtenue chez l'obèse par une alimentation hypocalorique s'accompagnait d'une baisse tout à fait isolée et significative du taux de 18:3 n-3 dans le tissu adipeux blanc. La signification physiologique de cette observation n'est pas connue.

Les AG sont des substrats énergétiques particulièrement pour les muscles squelettiques, le muscle cardiaque et le foie. La première étape de leur oxydation est semblable quelle que soit le devenir de l'AG considéré. Il s'agit de la formation d'un complexe AG Coenzyme A ou acyl-CoA permettant la solubilisation en phase aqueuse de l'AG. Cette première étape nécessite toujours l'hydrolyse de 2 ATP quelle que soit la longueur de la chaîne carbonée. Pour les AG à 12 carbones et plus, l'enzyme est l'acyl-Coenzyme A synthase. Cette enzyme est présente dans la membrane des peroxyosomes hépatiques (fourniture de l'énergie pour la formation de peroxydes), dans le réticulum endoplasmique (formation d'acyl-CoA pour le stockage des AG) et dans la membrane externe des mitochondries (fourniture de l'énergie via la β -oxydation). Le passage de l'acyl-CoA de la membrane externe (imperméable au CoA et à tous ses dérivés) à la membrane interne de la mitochondrie où a lieu l'oxydation des AG nécessite le transfert du groupement acyl du CoA sur la carnitine puis, au niveau de la matrice interne, le transfert du groupement acyl de la carnitine sur le CoA. Deux carnitine-palmityl transférases, l'une externe et l'autre interne contrôlent ce cycle. Un déficit génétique touchant la synthèse ou le transport de la carnitine ou l'une et/ou l'autre de ces transférases conduira à une réduction voire à une absence totale d'utilisation oxydative des AG avec des troubles cliniques précoces, de gravité variable et survenant soit à l'effort soit au repos. Les AG comportant de 4 à 10 atomes sont suffisamment solubles dans l'eau et diffusent rapidement à travers les membranes y compris la membrane interne des mitochondries. Ces AG sont donc particulièrement utiles en présence d'un défaut de passage transmembranaire des AG à chaîne longue. Au niveau de la membrane interne, les AG à 4-10 carbones doivent être transformés en acyl-CoA avant d'être oxydés. L'enzyme concernée est la butyryl-CoA synthase mitochondriale.

L'acyl-CoA ainsi parvenu jusqu'à la matrice mitochondriale peut entrer dans la voie d'oxydation. Il s'agit d'un processus répétitif (hélice de Lypen) conduisant à un raccourcissement progressif de la chaîne carbonée par unité de 2 carbones. Chaque étape produit 5 molécules d'ATP et 1 acétyl-CoA. S'il entre dans le cycle de Krebs, cet acétyl-CoA fournira 12 molécules riches en énergie (11 ATP et 1 GTP). Il est donc aisé de calculer pour chaque AG le nombre d'ATP fournis, pour peu que l'on connaisse la longueur de sa chaîne carbonée. Ainsi, un AG à 16 carbones devra effectuer 7 tours d'hélice pour donner 8 moles d'acétyl-CoA. Le nombre de liaisons riches en énergie obtenues par oxydation complète de cet AG est donc de $(7 \times 5) + (8 \times 12) = 131$. Le bilan net est de 129 ATP/GTP (2 ATP utilisés pour la formation de l'acyl-CoA initial). La valeur énergétique utile, ou enthalpie molaire ou chaleur de combustion des graisses contenues dans une alimentation de type omnivore, est de l'ordre de 9,4 kcal/g. Pour ce même type d'alimentation, le rapport entre le CO₂

produit et l'O₂ consommé lors de l'oxydation des graisses, c'est-à-dire le quotient respiratoire, est de 0,71. **Contrairement aux glucides, l'oxydation des graisses ne s'élève pas en réponse aux apports alimentaires.** Les graisses en excès du besoin d'énergie seront mises en réserve avec un rendement élevé puisque le stockage des graisses ne nécessite que 2-3 % de leur valeur énergétique. L'exercice physique prolongé et l'élévation des taux circulants d'AG (obésité, insulino-résistance, insulino-pénie) sont en mesure d'accroître l'oxydation lipidique in vivo.

III.2 RÔLE STRUCTURAL

Les lipides contribuent à l'architecture membranaire. La bicouche lipidique est essentiellement constituée de lipides complexes dont 70 à 90 % sont représentés par des phospholipides. Le cholestérol est également un élément constitutif important. L'abondance respective du cholestérol et des phospholipides et la composition en AG des phospholipides contribuent à moduler la fluidité des membranes et interagissent avec les protéines membranaires à activité biologique telles que les enzymes, les transporteurs membranaires et les récepteurs hormonaux. Une augmentation de l'activité et/ou du nombre de transporteurs de glucose et de récepteurs à l'insuline est observée lorsque le degré d'insaturation des AG augmente dans les phospholipides membranaires. La composition en AG des phospholipides est influencée par la disponibilité des AG dans le milieu extra-cellulaire, elle-même dépendante des apports alimentaires en lipides. Ainsi, la fonction structuro-modulatrice des lipides membranaires peut être modulée par les apports alimentaires en graisses.

Cette fonction prend un relief particulier au niveau des tissus dermo-épidermique et cérébral. L'acide linoléique est nécessaire à l'étanchéité de la **barrière épidermique**. A ce niveau, les lipides complexes forment des lamelles dans les cellules de la couche granuleuse. Ces structures lamellaires constituent la principale barrière s'opposant à l'ex-trusion de l'eau. Une carence d'apport en acide linoléique (AG essentiel) s'accompagne de troubles cutanés (parakératose) et d'une perte hydrique très importante. Seul l'apport de cet AG permet la correction des troubles.

Le **cerveau** est le tissu dans lequel les principaux AGPI-LC des familles n-3 et n-6, respectivement l'acide docosahexaénoïque ou DHA (22:6n-3) et l'acide arachidonique ou AA (20:4n-6), sont les plus représentés puisque leur proportion dans les phospholipides cellulaires peut atteindre 60 % des acides gras totaux. Le DHA est également très abondant dans les membranes des **photorécepteurs rétiniens** puisqu'il représente 35 à 60 % des AG des phospholipides intimement liés à la rhodopsine au niveau de la membrane externe des cellules en bâtonnet.

Chez l'homme, la croissance du cerveau se poursuit jusqu'à l'âge de 2 ans et la myélinisation n'est achevée qu'à l'âge de 4 ans. Les acides gras s'accumulent dans le

cerveau pendant cette période pour répondre aux besoins de croissance et de multiplication cellulaire, à la prolifération des connections synaptiques et à la myélinisation des axones. En particulier, la quantité des dérivés à longue chaîne du linoléate et de l' α -linoléate augmente dans cet organe de 4 à 5 fois pendant les 2 premières années de la vie. Les AGPI-LC du cerveau sont issus de la biosynthèse in situ à partir des précurseurs, et du transfert plasmatique des acides gras préformés au niveau du foie. Ce transfert à partir des lipoprotéines plasmatiques est possible grâce à la présence d'une lipoprotéine lipase, localisée au niveau de l'endothélium vasculaire cérébral. L'accès des AGPI-LC à ces structures ne paraît pas limité par la barrière hémato-encéphalique. Il existe même une sélectivité importante pour l'incorporation des AGPI-LC plasmatiques dans le cerveau. Cette sélectivité d'incorporation semble être le facteur décisif expliquant leur proportion élevée dans les structures nerveuses. En effet, les précurseurs sont très peu captés par le cerveau et de ce fait la biosynthèse in situ des AGPI-LC n'est probablement pas importante. Les quantités d'AGPI-LC accumulées par le cerveau humain pendant les 3 premiers mois de la vie extra-utérine étaient de 4,3 mg/semaine pour les AGPI-LC de la série n-3 et à 75,4 mg/semaine pour les AGPI-LC de la série n-6. L'ensemble des AGPI-LC des 2 séries représente 17 % de la totalité des acides gras incorporés dans le cerveau en une semaine. Chez l'homme, le colostrum contient des quantités non négligeables d'AGPI-LC (environ 1 % des AG totaux). La réduction des taux d'AGPI-LC observée au cours de la lactation coïnciderait avec la maturation des systèmes de désaturation et d'élongation du nourrisson. L'enfant prématuré est encore plus dépendant des apports exogènes en AGPI-LC que l'enfant né à terme. A cette période de la vie, des déséquilibres d'apport alimentaire en AGPI-LC des 2 séries (n-3 et n-6) ou des carences d'apport ont des conséquences structurales et fonctionnelles. Ainsi, une augmentation du seuil et une diminution de l'amplitude de la réponse post-stimulative des cellules en bâtonnet a été observée chez les prématurés recevant un lait artificiel dépourvu d'AGPI-LC. Des enfants nés à terme ayant consommé des laits infantiles dépourvus d'AGPI-LC n-3 pendant les premiers mois de la vie avaient, à l'âge de 3 ans, une acuité visuelle plus basse que ceux ayant reçu des AGPI-LC. Des quotients intellectuels plus bas de 8,5 points ont également été observés chez des enfants de 7 à 8 ans nés prématurément et privés d'AGPI-LC. Toutefois, la carence d'apport en AGPI-LC n'est qu'une des hypothèses avancées pour expliquer ces QI plus bas. Le lait étant la source unique de nutriments pour le nourrisson, il convient d'attacher une importance particulière à sa composition en AG et recourir à des suppléments en AGPI-LC lorsque l'enfant est privé de lait maternel.

III.3 RÔLES FONCTIONNELS

⇒ Synthèse des eicosanoïdes

Les éicosanoïdes sont constitués par les prostaglandines (PG) et les leucotriènes (LT). Ils dérivent tous des produits de désaturation et d'élongation des AGE. La synthèse des

éicosanoïdes s'effectue après clivage de l'AG des phospholipides membranaires par la phospholipase A2. L'AG ainsi libéré peut entrer dans 2 voies métaboliques. Dans la voie des prostaglandines, l'AG est rapidement oxygéné en endoperoxyde (PGG) par une cyclooxygénase, puis transformé en composés cycliques hydroxylés (PGH) dont la durée de vie est de quelques minutes. On distingue 3 séries de PGH selon l'AG originel. Les PGH1 sont issus de l'acide dihomog- γ -linoléique (18:3 n-6). Les PGH2 dérivent de l'acide arachidonique (20:4 n-6) et les PGH3 de l'acide éicosapentaénoïque (20:5 n-3). Ces PG sont ensuite transformées par des enzymes spécifiques à chaque tissu. Dans les plaquettes, une thromboxane synthase transforme PGH2 en thromboxane A2 (TXA2), dont la durée de vie est très brève, mais qui est un puissant inducteur de l'agrégation plaquettaire. Au contraire, les microsomes de l'endothélium vasculaire possèdent une prostacycline synthase, qui isomérisé PGH2 en PGI2. Cette PGI2 a un effet anti-agrégant. Elle forme avec TXA2 un couple antagoniste réglant le temps plaquettaire de l'hémostase. Dans ces mécanismes de régulation les dérivés de la série n-3 entrent en compétition avec ceux de la série n-6. L'EPA aboutit à la formation de TXA3, qui n'a qu'un faible pouvoir agrégant plaquettaire, inhibe la synthèse de TXA2 et, au niveau de l'endothélium vasculaire, conduit à la synthèse de PGI3 au détriment de PGI2. PGI3 est un très puissant anti-agrégant plaquettaire. Ceci rend compte de l'allongement du temps de saignement et de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire observée dans les populations consommant beaucoup de poissons, notamment chez les Esquimaux. La seconde voie métabolique est celle des leucotriènes. Les leucotriènes résultent de l'action d'un second système d'oxydation présent dans divers tissus et au niveau des cellules sanguines. La lipooxygénase est capable d'oxyder les précurseurs des PG des séries n-3 et n-6, mais aussi des dérivés polyinsaturés de la série n-9. Elle produit des AG hydroperoxydés (HPETE) et hydroxylés (HETE). La synthèse de leur précurseur commun est inhibée par les AGE de la série n-3.

⇒ **Modulation de l'expression des gènes**

Quelques travaux indiquent que les acides gras sont capables de moduler l'expression des gènes d'enzymes impliquées dans la lipogénèse hépatique (enzyme malique, acide gras synthase). Les mécanismes sont encore peu connus mais interviendraient à l'étape prétraductionnelle (transcription, stabilité de l'ARN messenger). De même, l'expression de certains protooncogènes tels que c-myc ou ras semble modulée par le type d'AG présents dans l'alimentation de l'animal ou dans le milieu de culture. Ces données ouvrent de nouvelles perspectives pour la compréhension du rôle des AG dans les régulations du métabolisme intermédiaire et de la croissance cellulaire.

⇒ **Régulation de la transmission membranaire du signal**

Au-delà de leurs effets structuraux, des lipides d'origine membranaire sont impliqués dans la production de second messenger assurant le couplage fonctionnel entre le récepteur

membranaire activé par la fixation de son ligand spécifique et l'effecteur intracellulaire. Il s'agit de diacyglycérols (DAG) et de phosphoinositides (PI) résultants du clivage de glycérophospholipides situés dans le feuillet interne de la membrane plasmique par une activité phospholipase C. Ces molécules lipidiques activent la protéine-kinase C, enzyme capable de phosphoryler un grand nombre de protéines intracellulaires en présence de calcium et phosphatidylsérine. Il est possible que les DAG activent des isoformes différentes de la protéine-kinase C selon l'AG estérifié en position sn-2 du DAG produit, c'est-à-dire selon l'AG présent en position 2 dans le phospholipide initial. Ainsi, le DAG qui résulte du clivage des phospholipides de la classe inositol est riche en acides arachidonique et stéarique. A l'inverse, celui qui provient de la phosphatidylcholine reflète la composition en AG de ce phospholipide, riche en acides palmitique et oléique. De plus, l'enzyme responsable de l'inactivation du DAG par transformation en acide phosphatidique, la DAG kinase, a une affinité pour le DAG qui varie en fonction de la composition en AG du DAG. Ainsi, la composition en AG du DAG influence-t-elle sur la demi-vie intracellulaire du DAG.

En conclusion, l'oxydation des graisses est peu influencée par les apports alimentaires, chez l'homme. Tout déséquilibre au profit des apports conduira à la mise en réserve des graisses sous forme de TG dans le tissu adipeux blanc avec un coût énergétique de stockage très faible (3 % de la valeur énergétique des graisses). Indispensables aux membranes cellulaires, les graisses jouent un rôle structural et fonctionnel majeur. Il existe 2 acides gras essentiels pour l'homme. Les produits de ces 2 acides gras sont dotés de fonctions biologiques spécifiques.

(ANNEXES : <http://umvf.univ-nantes.fr/nutrition/enseignement/annexes>)