

# Académie des Sciences, Belles Lettres et Arts de Lyon

Communication de Monsieur **Michel Lagarde**

(Séance publique du mardi 8 avril 2014 à 14h30 au Palais Saint Jean)

## *Des lipides à la lipidomique : applications à l'industrie et la santé*

### **Introduction sur les lipides et la lipidomique**

Les lipides sont des molécules plus ou moins hydrophobes, c'est-à-dire que dans leur majorité elles sont mal solubles dans l'eau, ce qui leur donne des propriétés d'auto-assemblage très importantes dans les milieux vivants. Les lipides se différencient donc des autres biomolécules qui sont plus ou moins hydrophiles. Cette différence est particulièrement importante puisque l'eau représente 70% en moyenne de la masse des tissus animaux par exemple. Il est donc coutumier de discriminer le comportement des biomolécules en fonction de leur caractère hydrophile ou hydrophobe.

Du fait de leur caractère hydrophobe, donc plus soluble dans les solvants organiques que dans l'eau (l'éthanol est classiquement considéré comme un bon solvant des lipides), les lipides ont été moins étudiés que les autres biomolécules par les biologistes car les approches méthodologiques les concernant s'apparentent volontiers aux méthodes de la chimie organique.

Néanmoins, les études s'intensifient et de nombreuses molécules lipidiques sont caractérisées, tant sur le plan de leur structure chimique que de leur fonction biologique. Leur analyse systématique, comme elle est réalisée pour les gènes et les protéines dans une approche dite de génomique et de protéomique, conduit à l'approche lipidomique qui a déjà recensé plus de 37 000 espèces moléculaires différentes selon une banque de données américaine (Lipid MAPS). Ces molécules sont tellement nombreuses qu'on assiste même à des approches par subdivisions basées sur des groupes fonctionnels : lipidomique de structure, lipidomique des médiateurs, ou bien par systèmes biologiques avec la lipidomique ciblée par exemple. La lipidomique doit être considérée comme une partie de la métabolomique, c'est-à-dire de l'étude systématique des métabolites qui sont les molécules nombreuses et diverses issues de la production enzymatique au sein des systèmes vivants. On conçoit donc que ce très grand nombre de métabolites nécessite des études par catégories comme les lipides, les glucides, les composés azotés..., si l'on envisage leur étude systématique.

### **Lipides de réserve, de structure et membranes biologiques**

La première idée qui vient à l'esprit quand on parle de lipides est celle des graisses. Même si c'est un peu réducteur en termes de variété, c'est assez réaliste sur le plan quantitatif car les lipides qui s'accumulent dans le tissu

adipeux des animaux et dans les graines des végétaux sont très majoritairement des triacylglycérols ou triglycérides. Ils s'accumulent comme lipides de réserve, mobilisables en cas de besoins énergétiques chez les animaux ou en phase de germination chez les végétaux. Les différentes huiles alimentaires par exemple sont des concentrés de triglycérides, résultat du pressage de graines diverses. De même on parlera de gouttelettes lipidiques pour ces triglycérides qui s'accumulent au centre des cellules, notamment des adipocytes chez les animaux où une véritable goutte d'huile y est visible.

Par opposition aux lipides de réserves, les lipides de structure constituent les fondations de systèmes biologiques comme les membranes biologiques ou les complexes lipoprotéiques, particules associant une grande masse de lipides (hydrophobes) à des protéines (hydrophiles) pour faciliter le transport de ces lipides, comme dans le cas des lipoprotéines du plasma sanguin. Ce dernier exemple sera repris dans la partie traitant du cholestérol. Les lipides constituant les membranes biologiques sont dits amphiphiles car ils possèdent une partie hydrophile qui leur permet d'interagir avec l'eau pendant que la partie hydrophobe s'associe aux parties hydrophobes d'autres lipides. Ces lipides amphiphiles s'associent donc par auto-assemblage, conduisant à une « barrière » bipolaire séparant deux compartiments aqueux ; c'est le propre d'une membrane biologique sans laquelle aucune cellule ne peut exister et donc aucune vie selon la conception qu'on en a généralement. C'est dire le rôle crucial des lipides amphiphiles. La partie hydrophile de ces lipides est en majorité constituée d'esters phosphoriques de l'un parmi cinq alcools différents seulement. On parlera alors de phospholipides. Dans un nombre minoritaire de cas, la partie hydrophile est constituée d'un, mais généralement plusieurs, sucres ou hydrates de carbone. On parlera alors de glycolipides. A titre d'exemples bien connus, les antigènes des groupes sanguins correspondent aux sucres de glycolipides de la membrane du globule rouge. Les parties hydrophiles des lipides membranaires sont appelées « têtes polaires » des lipides amphiphiles.

### **Applications industrielles des lipides**

Ces applications sont anciennes mais évoluent au fil des besoins et des connaissances. Elles commencent toutes par l'obtention de l'huile végétale par pressage des graines (colza, lin, tournesol,...) ou extraction des graisses de déchets animaux. Les applications des huiles végétales sont très nombreuses, y compris en nutrition pour des applications en santé. Une application récente, qui privilégie autant que possible les graisses d'origine animale ou les huiles usagées est le biodiésel. Ce nom générique correspond à des esters méthyliques ou éthyliques obtenus par « trans-estérification » des graisses avec du méthanol ou de l'éthanol. Le produit est utilisé comme carburant substitutif au carburant fossile.

Parmi les utilisations de haute technologie, on doit citer l'utilisation de liposomes pour « vectoriser » différentes molécules. Les liposomes sont des constructions artificielles de nanoparticules constituées d'une membrane par auto-assemblage et d'un « cœur » hydrophile pouvant contenir des molécules diverses à délivrer aux cellules biologiques. La membrane des nanoparticules fusionne avec la membrane externe des cellules cibles, par affinité hydrophobe et, le contenu aqueux comprenant les molécules hydrophiles d'intérêt entre dans la cellule, ce qu'il ne pourrait faire sans cet artifice. Les liposomes sont très utilisés en pharmacologie ; cette application est alors liée à la santé.

### **Applications des lipides en santé**

Elles sont très nombreuses et augmentent beaucoup en raison des connaissances croissantes sur les relations entre la structure et la fonction des lipides. Quelques exemples emblématiques peuvent être donnés.

En relation directe avec les lipides de stockage et de structure explicités plus haut, on peut évoquer les deux acides gras indispensables chez l'Homme, qui sont fabriqués par les plantes et doivent être consommés pour une santé adéquate, sous forme estérifiée qui est leur forme naturelle. L'un, appelé acide linoléique (précurseur de la famille des acides gras omega-6), estérifié dans la plupart des huiles végétales, est prédominant et une déficience dans l'alimentation est très rare et ne peut être envisagée que dans les états de dénutrition sévère. L'autre, appelé acide alpha-linolénique (précurseur des acides gras de la famille omega-3), est surtout présent dans l'huile de lin (d'où son nom) de colza et de noix. Sans parler de déficience, qui est une notion trop forte pour être réaliste, il est généralement admis que l'alimentation moderne de type occidental n'apporte pas les quantités souhaitables d'acide alpha-linolénique. Les apports nutritionnels recommandés (1 à 2g/jour chez l'adulte) sont au-dessus des quantités généralement consommées.

Au-delà de ces acides gras précurseurs, deux dérivés de chacune des familles omega-6 et omega-3 méritent d'être mentionnés en raison de leur importance biologique. Le dérivé omega-6 de l'acide linoléique le plus important chez l'Homme en dehors du cerveau et de la rétine est l'acide arachidonique (abrévié ARA) qui est transformé en dérivés oxygénés à forte activité biologique appelés prostaglandines. La plupart de ces dérivés jouent un rôle dans la thrombose et l'inflammation. Un médicament universel et bien connu dans la prévention de ces deux états pathologiques est l'aspirine, qui inhibe très spécifiquement la génération des prostaglandines en bloquant la première enzyme impliquée dans leur synthèse. L'autre acide gras (omega-3) quantitativement et qualitativement important dans le cerveau et la rétine, dérive de l'acide alpha-linolénique ; il s'appelle acide docosahexaénoïque (abrévié DHA). Cet acide gras joue un rôle crucial dans le développement cérébral, l'apprentissage et la vision.

Malheureusement, sa formation à partir du précurseur acide alpha-linolénique est faible chez l'Homme. Une source alimentaire bien connue est d'origine marine (chair et huile de poisson). En plus de son rôle dans le cerveau et la rétine, le DHA est spécifiquement oxygéné en dérivés protecteurs contre la thrombose et l'inflammation, ce qui est une action opposée aux prostaglandines issues de l'acide arachidonique.

Au-delà de ces voies métaboliques d'oxygénation des deux principaux acides gras polyinsaturés chez les animaux (ARA et DHA), des dérivés non oxygénés récemment décrits montrent une forte activité cannabinoïde, c'est-à-dire reconnaissant les récepteurs des molécules issues du cannabis et agissant comme elles. Ils sont appelés anandamide et synaptamide, respectivement produits de condensation entre ARA et DHA d'une part et l'éthanolamine d'autre part. Ces produits appelés endocannabinoïdes pour signifier leur fabrication endogène sont l'objet d'intenses recherches tant au niveau du système nerveux que périphérique.

Un lipide célèbre pour son implication en physiopathologie est le cholestérol. Ce composé naturel et nécessaire à la composition des membranes ainsi qu'à la fabrication de beaucoup d'hormones dites stéroïdes, fait toujours l'objet de préoccupations majeures pour ce qui concerne son implication dans l'athérosclérose et au-delà les maladies cardiovasculaires. Une mention particulière à cet égard doit être faite sur les formes de transport sanguin du cholestérol. Étant particulièrement hydrophobe, en particulier lorsqu'il est estérifié par un acide gras (ester de cholestérol), le cholestérol estérifié et non estérifié est transporté par deux particules lipoprotéiques appelées HDL et LDL, sigles anglo-saxons pour « High-Density Lipoproteins » et « Low-density Lipoproteins ». Les HDL sont plus petites que les LDL et moins riches en lipides, d'où une différence importante de densité. Pour simplifier on peut dire que les LDL transportent le cholestérol vers les tissus qui vont l'utiliser, par exemple les organes fabriquant les hormones stéroïdes (cortisol, oestradiol, testostérone,...), alors que les HDL captent le cholestérol « excédentaire » dans les autres cellules pour l'amener au foie où il est détruit en acides biliaires. Une sur-simplification de ces transports inversés a conduit à nommer « bon cholestérol » celui qui est inclus dans les HDL (car il sera détruit) et de « mauvais cholestérol » celui qui est inclus dans les LDL (car son excès dans la circulation peut le conduire à se déposer de manière non spécifique et excessive dans les artères, favorisant ainsi l'athérosclérose).

En plus d'être précurseur des hormones stéroïdes, le cholestérol est aussi le précurseur de la vitamine D, précisément la vitamine D3 appelée cholécalférol. C'est le cholestérol de la peau qui, fragilisé par la perte de deux atomes d'hydrogène dans un de ses cycles, devient sensible aux rayonnements UV (UV<sub>B</sub>), ce qui conduit à l'ouverture du cycle fragilisé, formant ainsi la vitamine D3. La

vitamine D3 subit ensuite deux hydroxylations (fixation d'un atome d'oxygène sur un carbone particulier) au niveau du foie et du rein pour donner la forme active sur l'absorption du calcium, notamment par l'intestin.

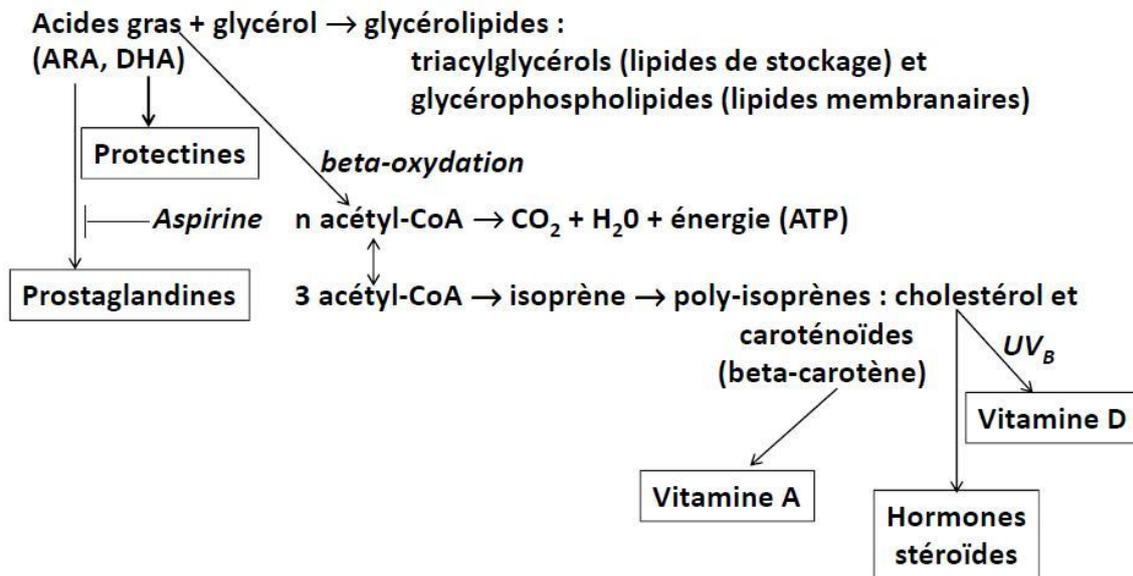
Une classe importante de lipides par leur diversité est celle des poly-isoprènes, dont le cholestérol est d'ailleurs un dérivé. Cette classe comprend par exemple les caroténoïdes comme le carotène de la carotte et le lycopène de la tomate, mais aussi le caoutchouc naturel. Le beta-carotène est particulièrement important en santé puisqu'il peut être clivé en deux parties égales correspondant à la vitamine A ou rétinol, dont l'oxydation partielle en aldéhyde conduit au rétinol qui forme la rhodopsine en se combinant à l'opsine (protéine de la rétine). La rhodopsine est le pigment rétinien permettant la vision en captant les photons.

### **Conclusions**

La variété moléculaire des composés lipidiques est très grande et leur implication en biologie, donc dans le domaine de la santé, est souvent cruciale. Quelques exemples emblématiques, choisis ici, ont montré la pertinence de ces biomolécules.

Les avancées analytiques importantes faites par l'approche lipidomique, surtout si elle est combinée à des approches fonctionnelles adéquates, permettent d'impliquer les lipides de manière croissante en physiopathologie, circulatoire comme ceci est assez bien connu, mais aussi dans des domaines plus nouveaux pour les lipides comme les neurosciences.

Quelques voies métaboliques simplifiées à partir des acides gras



**Légende:**

Les acides gras estérifient le glycérol pour former les lipides de stockage (triacylglycérols/triglycérides ou graisses) ou les lipides membranaires (glycérophospholipides). Ils peuvent aussi être métabolisés par *beta-oxydation* en acide acétique activé (acétyl-CoA), dégradable en CO<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O avec stockage d'énergie sous forme d'ATP, ou transformé en unité isoprène (5 carbones) à raison de trois molécules qui se condensent en perdant une molécule de CO<sub>2</sub>.

Les poly-isoprènes sont multiples ; ils peuvent conduire au cholestérol ou à différents caroténoïdes. Le cholestérol est le précurseur de la vitamine D (D3) sous l'action des rayonnements UV<sub>B</sub>, ainsi que des hormones stéroïdes. Parmi les caroténoïdes, le beta-carotène est le précurseur de la vitamine A.

Certains acides gras polyinsaturés sont spécifiquement oxygénés en dérivés hautement bioactifs ; c'est le cas de l'acide arachidonique (ARA) transformé en prostaglandines (formation inhibée par l'aspirine) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) transformé en protectines.

Les molécules fortement bioactives sont encadrées.