

Lipides pharmacologiquement actifs et nutrition

Michel Lagarde* professeur

Sous le terme de lipides pharmacologiquement actifs, nous entendons un certain nombre de molécules hydrophobes participant à l'activation spécifique des cellules eucaryotes dans un rôle autocrine (action sur la cellule productrice) et/ou paracrine (action dans l'environnement immédiat de la cellule productrice). Ceci suppose que ces lipides, de durée de vie souvent brève, sont biosynthétisés à la demande à partir de précurseurs stockés par la cellule productrice ; ils servent en quelque sorte de signaux dans l'activation cellulaire. Cette définition exclut en principe des lipides biologiquement actifs à action hormonale comme les stéroïdes. Elle inclut tous les lipides dérivés des phospholipides associés à l'activation cellulaire.

Les précurseurs de ces lipides pharmacologiquement actifs étant souvent des acides gras polyinsaturés (AGPI) estérifiés dans les glycérophospholipides membranaires ou ces glycérophospholipides eux-mêmes, il peuvent être facilement affectés par les nutriments lipidiques, et tout particulièrement par les acides gras polyinsaturés d'intérêt nutritionnel.

L'acide arachidonique et ses produits

L'acide 5,8,11,14-icosatétraénoïque ou acide arachidonique (AA) est l'AGPI majeur de la plupart des cellules animales. On peut remarquer, à ce propos, que le monde végétal est pauvre en AA, les AGPI principaux étant les acides 9,12-octadécadiénoïque (acide linoléique) et 9,12,15-octadécatriénoïque (acide linoléinique). L'AA, comme les autres acides gras, est présent en faibles concentrations sous forme non estérifiée, l'essentiel étant estérifié dans les glycérophospholipides des membranes de la cellule à l'exception notable des adipocytes dont les triglycérides représentent une masse beaucoup plus importante d'AGPI stockés.

Il est couramment admis que l'AA estérifié en position *sn*-2 des glycérophospholipides n'exprime pas d'activité hormis celle d'être un AGPI de la membrane cellulaire ayant un rôle structural non entièrement précisé. Il en va tout autrement dès qu'il est libéré des phospholipides en réponse à l'activation spécifique de la cellule par un agent physiologique, souvent de nature polypeptidique (hormone, cytokine, facteur de croissance,...). Quelle que soit la voie métabolique utilisée pour cette libération, elle est considérée comme limitante dans la cascade biochimique qui conduit à la formation ultérieure d'un produit oxygéné de l'AA. Pour l'essentiel, l'AA doit être sous forme non estérifiée pour être oxygéné.

Trois voies principales sont reconnues pour la libération des AGPI et de l'AA en particulier. Une voie directe consiste en l'hydrolyse de l'ester en position *sn*-2 du phospholipide par une phospholipase A₂ (EC 3.1.1.4). La phospholipase A₂ impliquée est de masse moléculaire plus élevée (environ 90 kDa) que les phospholipases A₂ sécrétées connues depuis plus longtemps, comme les phospholipases A₂ pancréatique et de venins, et l'homologie de séquence entre les deux types est faible. À l'inverse des phospholipases A₂ sécrétées, celle qui est intracellulaire semble relativement spécifique de l'acyle correspondant à l'AA. Les deux autres voies métaboliques conduisant à la libération d'AA comprennent la formation intermédiaire d'un diacylglycérol alors hydrolysé par l'action successive d'une diacylglycérol lipase, hydrolysant l'ester en position *sn*-1, et d'une monoacylglycérol lipase hydrolysant l'ester restant en position *sn*-2 qui correspond à l'acyle de l'AGPI initial du phospholipide. Cette voie hydrolytique est relativement peu spécifique de l'acyle correspondant à l'AA et pourra donc libérer d'autres AGPI. Dans ce processus, les deux voies diffèrent dans la manière de produire le diacylglycérol intermédiaire. Une voie implique une phospholipase C (EC 3.1.4.3) hydrolysant le phosphodiester entre le phosphate et le squelette glycérol. L'autre voie implique une phospholipase D (EC 3.1.4.4) hydrolysant le phosphodiester entre le phosphate et le résidu alcool (choline, éthanolamine...) et une phosphatidate hydrolase clivant l'acide phosphatidique obtenu en diacylglycérol plus phosphate (voir *figure 1* pour le résumé de ces différentes voies métaboliques).

L'importance de ces différentes voies dans la libération de l'AA dépend à la fois du type cellulaire activé et de l'agent activateur. Il apparaît que l'AA peut être préférentiellement libéré

* Inserm, U 352, Chimie biologique, INSA-Lyon, 69621 Villeurbanne. Tél. : 72.43.82.40. Fax : 72.43.85.24.

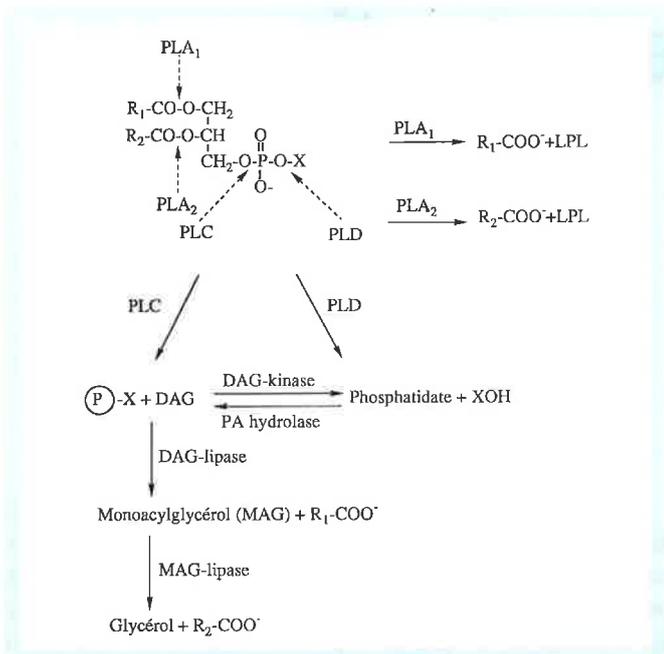


Figure 1 - Voies hydrolytiques des glycérophospholipides membranaires, conduisant à la libération des acides gras constitutifs.

par la phospholipase A₂ intracellulaire (cytosolique, transférée à la membrane lorsque le calcium ionisé cytosolique s'accroît en réponse à l'activation cellulaire) à cause de sa spécificité vis-à-vis des résidus acyles correspondant à l'AA. Dans plusieurs types cellulaires, une cible phospholipidique de choix à cause de sa richesse en AA pourrait être une sous-classe de phosphatidylcholine avec un éther en position *sn*-1, appelée alkyl,arachidonoyl-glycérophosphocholine. Clivée par la phospholipase A₂, cette sous-classe conduit à l'AA et au précurseur du «platelet-activating factor» (PAF) ou lyso-PAF. Le PAF, puissant médiateur inflammatoire, est alors formé par acylation de son précurseur par l'acétate. Le PAF est donc un glycérophospholipide relativement hydrophile en raison du résidu acétate estérifiant la position *sn*-2 (figure 2).

Enfin, il faut souligner le rôle biologique des diacylglycérols (DAG) et des phosphatidates en dehors de leur fonction,

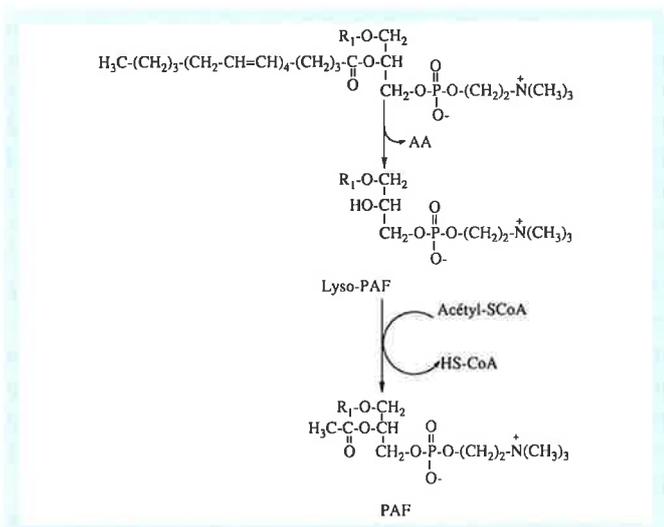


Figure 2 - Schéma biosynthétique du PAF à partir d'alkyle, acyle-glycérophosphocholine.

précisée ci-dessus, de source potentielle d'AA. De nombreux travaux ont mis en évidence le rôle activateur des DAG dans l'action de la protéine kinase C (PKC), protéine enzymatique catalysant la phosphorylation d'autres protéines au moment de l'activation cellulaire. Cette PKC subit pour cela une translocation du cytosol au feuillet interne de la membrane plasmique, et les DAG, en association avec certains phospholipides anioniques comme les phosphatidylsérines, favorisent cette translocation. Les phosphatidates sont également impliqués directement dans des processus d'activation cellulaires par des mécanismes non encore clairement élucidés.

Une fois sous forme non estérifiée, l'AA peut être spécifiquement oxygéné selon plusieurs voies métaboliques en compétition avec sa réestérification.

La voie la plus anciennement connue est celle de la synthèse des prostanoides. Elle est initiée par une dioxygénase, la cyclooxygénase (EC 1.14.99.1) catalysant la fixation de deux molécules d'oxygène sur l'AA préalablement activé en radical par arrachement d'un radical hydrogène du carbone 13 et stabilisation du radical résultant sur le carbone 11 qui accepte alors une molécule d'oxygène dans un cycle endoperoxyde 9,11. En même temps, une liaison entre les carbones 8 et 12 donne naissance au cycle pentagonal caractéristique des prostaglandines. Pour ces raisons, l'enzyme est appelé cyclooxygénase. Le radical résultant sur le carbone 13 permet la fixation d'une deuxième molécule d'oxygène sur le carbone 15, transformant la molécule en hydroperoxyde par fixation d'un radical hydrogène (figure 3). Le produit formé est la première prostaglandine de la série ou PGG₂. L'abstraction du radical hydrogène initial se ferait par le fer hémique préalablement oxydé du site actif de l'enzyme. L'enzyme possède une activité hydroperoxydase qui réduit l'hydroperoxyde du carbone 15 en alcool, ce qui conduit à la prostaglandine H₂. Ces deux activités enzymatiques sont souvent réunies sous le vocable de PGH synthétase. Les PGG₂ et H₂ ont une durée de vie biologique brève. Elles ont été initialement décrites comme des prostaglandines vasoconstrictrices et provoquant l'agrégation des plaquettes sanguines. La PGH₂ est un intermédiaire obligatoire dans la formation des autres prostanoides. Les prostaglandines primaires PGE₂, D₂ sont formées par isomérisation spontanée ou catalysée par des isomérases du cycle peroxyde alors que la formation de PGF₂α nécessite l'intervention d'une réductase. Les PGD₂, E₂ et F₂α sont ubiquistes avec des activités biologiques diverses. Soulignons un rôle remarqué de la PGD₂ dans la régulation du cycle veille-sommeil, l'activation de l'adénylyl cyclase cellulaire par la PGE₂ et l'activité constrictrice de la PGF₂α sur le muscle lisse utérin. Depuis 1975, deux enzymes beaucoup moins ubiquistes ont été décrites pour l'isomérisation du bicyclic de la PGH₂. Toutes deux sont des enzymes s'apparentant aux cytochromes P₄₅₀ par leurs propriétés spectrales. Les deux prostanoides formés, le thromboxane A₂ (TxA₂) et la prostacycline (PGI₂), sont très instables et doués de puissantes activités antagonistes, le TxA₂ étant proagrégant plaquettaire et vasoconstricteur, la PGI₂ étant antiagrégante et vasodilatatrice. Tous les deux se stabilisent en produits inactifs par hydratation (figure 3). Une dernière voie de transformation de l'intermédiaire PGH₂ correspond à la coupure du cyclopentane de la molécule en donnant le dialdéhyde malonique (MDA) plus un acide gras hydroxylé (HHT), les deux n'étant

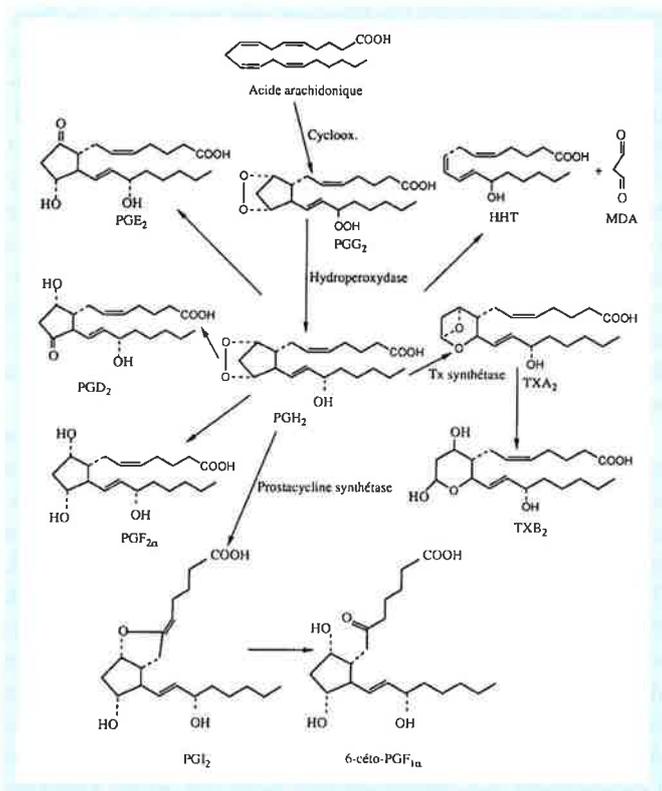


Figure 3 - Schéma général de biosynthèse des prostanoïdes issus de l'acide arachidonique.

que des indicateurs inactifs de la biosynthèse des prostaglandines, si l'on excepte la réactivité du MDA vis-à-vis des amines primaires libres des protéines, ce qui fait de ce dernier un agent de modification covalente de plus en plus fréquemment pris en considération dans les processus peroxydatifs.

Une autre voie d'oxygénation de l'AA par une dioxygénase est celle catalysée par les lipoxygénases. Alors que la spécificité de substrat de la cyclooxygénase est assez stricte, requérant un acide gras à 20 carbones avec trois doubles liaisons sur les carbones 8,11,14, ce qui est le cas de l'AA, les lipoxygénases ne nécessitent théoriquement que le motif 1,4-cis,cis-pentadiène, d'où l'existence principale de trois lipoxygénases capables d'oxygéner l'AA chacune sur trois carbones différents, les carbones 5, 12 et 15. Les lipoxygénases sont des enzymes à fer non hémique, supposé stabilisé par des résidus histidine. Leur activation par les peroxydes aurait pour conséquence le passage du fer ferreux au fer ferrique, ce qui leur permet l'abstraction d'un radical hydrogène méthylénique de l'AA qui peut être ainsi oxygéné sur le carbone β par réarrangement du radical en α d'un diène conjugué E,Z. Le radical peroxyde formé devient hydroperoxyde en fixant un radical hydrogène. La 15-lipoxygénase ou n-6 lipoxygénase (EC 1.13.11.33) a été tout d'abord décrite dans le règne végétal et plus tardivement dans les cellules sanguines, en particulier les leucocytes. La 12-lipoxygénase (EC 1.13.11.31) a été la première lipoxygénase animale décrite ; elle l'a été au niveau des plaquettes sanguines. Le produit formé à partir de l'AA est le 12-hydroperoxyeicosatétraénoate (12-HPETE), isomère de position du 15-HPETE formé par la 15-lipoxygénase. Ces deux hydroperoxydes sont en général rapidement réduits par une peroxydase dépendante du glutathion réduit (EC 1.11.1.9)

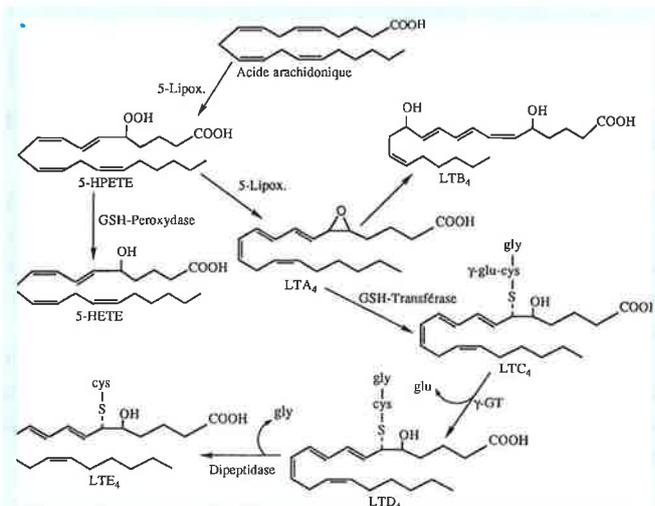


Figure 4 - Biosynthèse des principaux leucotriènes à partir de l'acide arachidonique.

comme donneur de protons. Les hydroxydes formés (12- et 15-HETE) sont relativement stables. La troisième lipoxygénase : 5-lipoxygénase ou n-6 lipoxygénase (EC 1.13.11.34), diffère des deux premières en ce qu'elle est activée par le calcium ionisé et par transfert du cytosol cellulaire au versant cytoplasmique de la membrane plasmique et parce qu'elle catalyse la transformation de son produit, le 5-HPETE, en un époxyde triène conjugué : le leucotriène A_4 (figure 4). Ce leucotriène (LTA_4) est instable et transformé principalement par deux voies enzymatiques. La LTB_4 synthétase ou LTA_4 hydrolase conduit à un dérivé fortement chimiotactique, le LTB_4 ou 5(S),12(R)-diHETE. La deuxième voie fait intervenir le glutathion réduit dans une réaction d'addition catalysée par la glutathion-S-transférase pour conduire au premier leucotriène peptidique, le LTC_4 , dont la partie glutathion peut perdre le résidu glutamate par l'action d'une γ -glutamyl-transpeptidase. Le produit formé, LTD_4 , peut aussi perdre un résidu glycine au cours d'une réaction catalysée par une dipeptidase qui conduit au LTE_4 . LTC_4 et LTD_4 portent l'essentiel de l'activité bronchoconstrictrice des leucotriènes peptidiques.

D'autres voies métaboliques d'oxygénation ont également été décrites à partir de l'AA. Parmi celles-ci, une voie mettant en jeu des monooxygénases à cytochrome P_{450} conduit à un époxyde par perte d'une double liaison. L'époxyde formé est relativement stable et doué de diverses activités biologiques, notamment dans les glandes endocrines. Quatre dérivés différents ont ainsi été décrits. Ce sont les 5,6-époxy-eicosatriénoate (5,6-EET), 8,9-EET, 11,12-EET et 14,15-EET. Ces dérivés sont

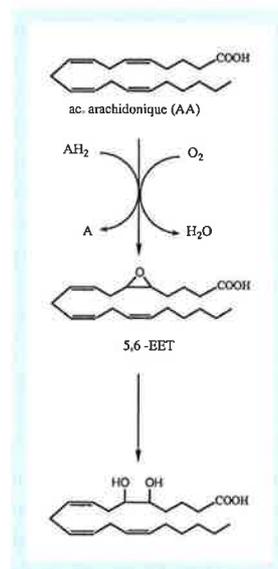


Figure 5 - Exemple de biosynthèse d'un époxyde dérivé d'acide arachidonique par l'action d'un cytochrome P_{450} et formation du dérivé dihydroxylé correspondant.

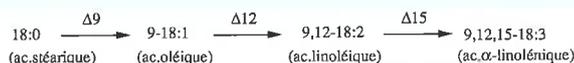


Figure 6 - Schéma simplifié de la désaturation des acides gras à 18 carbones chez les plantes.

facilement transformés en dérivés dihydroxylés vicinaux correspondants (figure 5). D'autres monooxygénases catalysent l'hydroxylation directe de la chaîne d'AA ou de certains prostanoïdes par un mécanisme d'action classique d'un cytochrome P₄₅₀ hydroxylant les xénobiotiques.

Les deux types de dioxygénase cités (cyclooxygénases et lipoxygénases) catalysent spécifiquement la formation de stéréoisomères S alors que la stéréospécificité d'action des monooxygénases est variable.

Acides gras polyinsaturés d'intérêt nutritionnel

Ces acides gras polyinsaturés (AGPI), possédant au moins une structure 1,4-cis,cis-pentadiène, sont potentiellement substrats d'une lipoxygénase. Certains possèdent une analogie structurale avec l'AA qui leur permet d'être transformés eux-mêmes en prostanoïdes. La plupart de ces AGPI sont en mesure d'interférer avec la cascade de l'AA à des niveaux divers (phospholipases, oxygénases, voire action des produits oxygénés).

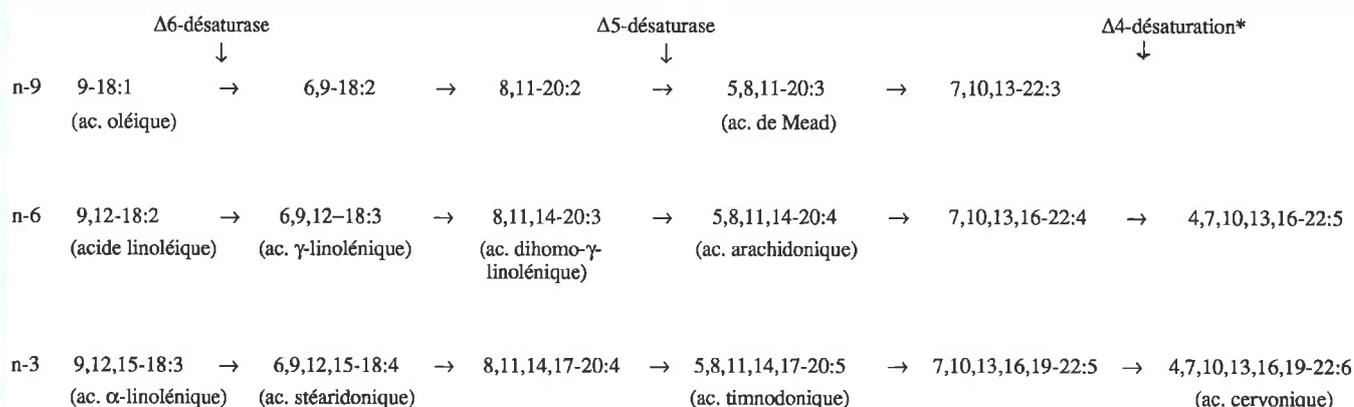
Deux familles d'AGPI sont particulièrement importantes en raison de leur caractère d'essentialité chez les animaux, c'est-à-dire que le précurseur de chacune des deux familles ne peut être biosynthétisé, mais doit être apporté par l'alimentation. Ces deux précurseurs sont l'acide linoléique (ac. 9,12-octadécadiénoïque ou 9,12-18:2) et l'acide linoléique (ac. 9,12,15-octadécatriénoïque ou 9,12,15-18:3). Les plantes sont capables de les fabriquer à partir d'un acide gras saturé largement répandu : l'acide stéarique (ac. octadécanoïque ou 18:0), par création d'insaturations séparées d'un groupement méthylénique (figure 6). Les enzymes responsables de leur formation sont des désaturases spécifiques, la première ou Δ^9 désaturase conduit à l'acide oléique (ac. 9 octadécénoïque ou 9-18:1), que les animaux peuvent également fabriquer. Seuls les végétaux sont capables de créer des insaturations entre cette première double liaison et le méthyle terminal. Ainsi deux désaturases agissent successivement : la Δ^{12} et la Δ^{15} désaturases, donnant naissance respectivement aux acides linoléique (9,12-18:2) et linoléique (9,12,15-18:3). Ces acides gras sont abondants sous forme estérifiée dans les triglycérides (huiles) de tournesol, maïs, carthame (9,12-18:2), colza et soja (9,12,15-18:3). Quelques rares plantes désaturent ces précurseurs grâce à une enzyme commune aux animaux : la Δ^6 désaturase, conduisant respectivement à l'acide gamma-linoléique (6,9,12-18:3) dans les graines de bourrache et d'onagre, et à l'acide stéaridonique (6,9,12,15-18:4) dans le cassis (la figure 6 résume ces voies de désaturations chez les plantes). Les acides gras plus longs sont rares chez les plantes et de ce fait aucun prostanoïde n'a été décrit. Chez les animaux par contre, les AGPI les plus fréquents sont des produits d'élongation et de désaturation, souvent alternées (figure 7), sans interconversion entre les

produits issus de l'acide linoléique et ceux issus de l'acide linoléique. Par commodité, les nutritionnistes distinguent ces deux familles en leur donnant le nom correspondant à la position de la double liaison la plus proche du méthyle terminal. Ainsi l'acide linoléique ou 9,12-18:2 sera appelé : 18:2n-6 et l'acide linoléique ou 9,12,15-18:3 : 18:3n-3. Au sein de la famille n-6, le représentant majeur est l'acide arachidonique (AA ou 20:4n-6), acide gras le plus répandu des cellules animales. Dans la famille n-3, l'élément terminal d'interconversion est majoritaire dans quelques tissus tels que les tissus nerveux et les cellules germinales, il s'agit de l'acide docosahexaénoïque (22:6n-3), parfois appelé acide cervonique pour sa localisation préférentielle au niveau du cerveau.

Dans l'ensemble des AGPI des familles n-6 et n-3, quelques acides gras entrent en compétition avec l'AA au niveau de son estérification dans les phospholipides membranaires. Ce sont, comme attendu, les plus proches analogues structuraux et l'on peut citer dans un ordre décroissant de spécificité : 20:5n-3, 22:6n-3, 22:5n-6, 22:4n-6, 20:3n-6. Il semble que la capacité de ces AGPI d'entrer en compétition avec l'AA pour estérification dépend de la position de la double liaison la plus proche du carboxyle, la meilleure compétition étant obtenue avec le 20:5n-3 (5,8,11,14,17-20:5) qui ne diffère de l'AA que par une double liaison additionnelle en 17-18. Cette propriété explique l'engouement des nutritionnistes pour cet AGPI (souvent appelé EPA pour eicosapentaénoate) consommé en quantité importante dans les graisses de poisson.

En raison de la relative spécificité de substrat que montre la cyclooxygénase, seuls deux AGPI sont capables de fournir des prostanoïdes en plus de ceux issus de l'AA ; il s'agit du 20:3n-6 et du 20:5n-3. Le premier peut conduire entre autres à la PGE₁ qui est un puissant activateur de l'adénylyl cyclase cellulaire. Le second est particulièrement prisé pour sa capacité de conduire à des prostanoïdes inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire comme la PGD₃ et la PGI₃ alors que le thromboxane A₃ est sans activité agrégante, à l'inverse du thromboxane A₂ issu de l'AA. Le métabolisme cyclooxygéné du 20:5n-3 inhibe de plus la formation de TxA₂, ce qui fait du 20:5n-3 un candidat de choix pour minimiser la cascade de l'AA lorsque celle-ci est exacerbée comme il est décrit dans de nombreux états préthrombotiques. Quelques observations complémentaires ont mis en évidence que la cyclooxygénase se révèle capable d'oxygéner aussi deux homologues de l'AA. Il s'agit de l'acide 7,10,13,16-docosatétrénoïque (22:4n-6), appelé acide adrénique en raison de sa présence en quantité dans la glande surrénale, et de l'acide 4,7,10,13,16-docosapentaénoïque (22:5n-6) qui ne s'accumule que dans les situations de carence en acides gras de la famille n-3 ; tout se passe comme si le 22:5n-6 était synthétisé pour remplacer le 22:6n-3 là où il est indispensable (on notera, d'ailleurs, l'identité de leur configuration jusqu'au carbone 18). 22:4n-6 et 22:5n-6 sont transformés en dihomoprostanoïdes et l'activité biologique de deux dérivés du 22:4n-6 a été soulignée ; il s'agit de la dihomoprostacycline ou dihomopGI₂ et du dihomothromboxane A₂ qui partagent l'une et l'autre activité de la PGI₂ et du TxA₂ mais en étant moins actifs.

L'étude de la lipoxygénation des différents AGPI a donné lieu à publication de nombreux métabolites sans que l'activité biologique ou pharmacologique en ait toujours été déterminée.



* La $\Delta 4$ -désaturase n'a toujours été que soupçonnée. Selon des travaux récents de l'équipe de Sprecher, réalisés sur la biosynthèse du 22:6n-3 (acide cervonique, le 22:5n-3 (7,10,13,16,19-22:5) serait d'abord allongé en 24:5n-3 (9,12,15,18,21-24:5) qui serait désaturé par la $\Delta 6$ -désaturase en 24:6n-3 (6,9,12,15,18,21-24:6), immédiatement transformé en acide cervonique (4,7,10,13,16,19-22:6) par β -oxydation.

Figure 7 - Schéma simplifié de la biogenèse des acides gras polyinsaturés chez les animaux.

Là encore, le 20:5n-3 apparaît comme le meilleur mimétique de l'AA. Il est substrat des trois lipoxgénases décrites ci-dessus et peut conduire aux leucotriènes B₅ d'une part et C₅, D₅ et E₅ d'autre part. Les leucotriènes peptidiques LTC₅ et D₅ semblent avoir la même activité bronchoconstrictrice que les LTC₄ et D₄, mais le LTB₅ est beaucoup moins chimiotactique que le LTB₄. De plus le 20:5n-3 inhibe nettement la formation de LTB₄. Ces observations font à nouveau du 20:5n-3 un candidat de choix pour moduler la cascade de l'AA, ici en diminuant la formation de substances pro-inflammatoires. Dans ce cadre là, il faut citer un AGPI d'une autre famille, la famille n-9 ; il s'agit de l'acide 5,8,11-icosatriénoïque (20:3n-9) qui est connu depuis longtemps comme le marqueur biochimique de la déficience en acide gras de la famille n-6. Dans ce cas, et parallèlement à ce qui a été décrit pour le 22:5n-6, le 20:3n-9 apparaît en quantités substantielles dans la déficience en 18:2n-6 et remplace l'AA dans les tissus animaux, au moins pour sa fonction structurale (on peut noter à nouveau l'identité de la configuration de l'AA et du 20:3n-9 jusqu'au carbone 13). Le 20:3n-9 est substrat de la 5-lipoxgénase et inhibe fortement la production de LTB₄ à partir d'AA. Aucune formation de LTB₃ n'a été observée alors que celle du LTA₃ est attestée par la production de LTC₃. L'absence de double liaison en 14-15, la seule différence entre LTA₃ et LTA₄, serait cruciale dans l'inhibition de la LTB synthétase. Le 20:3n-9 est aussi un excellent substrat de la 12-lipoxgénase, et le 12-OH-20:3 formé comme produit terminal a une activité sur les plaquettes sanguines qui mime celle de la PGE₂, à savoir qu'elle potentialise leur agrégation à faible concentrations (< 0,5 μ M) et l'inhibe aux concentrations plus élevées. Plusieurs dérivés monohydroxylés ont été décrits à partir du 22:6n-3, notamment dans le cerveau, mais il apparaît difficile d'affirmer qu'ils sont issus d'une lipoxgénation. Certaines données, basées sur une stéréospécificité discutable, suggèrent au contraire que ces dérivés pourraient provenir au moins partiellement d'une autooxydation préférentielle. Enfin, il faut citer quelques travaux portant sur l'acide linoléique (18:2n-6), le seul AGPI à

18 carbones présent en quantité dans les lipides cellulaires. Le 18:2n-6 apparaît comme un bon substrat de la 15-lipoxgénase animale ou n-6 lipoxgénase (même meilleur que ne l'est l'AA). Le produit terminal : le 13-hydroxy-18:2 (13-HODE) est doué de propriétés anti-adhésives intéressantes en ce qu'il pourrait inhiber l'adhésion des cellules sanguines à la paroi vasculaire et l'adhésion des cellules cancéreuses aux tissus sains.

Un dernier point à mentionner concerne la relation entre AGPI d'intérêt nutritionnel différents de l'AA et lipides complexes impliqués dans l'activation cellulaire. La biosynthèse de PAF par exemple semble plus ou moins fortement diminuée si le précurseur alkyle, acyle-glycérophosphocholine possède un radical acyle qui diffère de l'AA. Ceci a été clairement montré chez des animaux déficients en acides gras de la famille n-6 chez lesquels une grande part de l'AA est remplacé par le 20:3n-9. Ceci a été également observé, mais de manière moins nette, après un régime enrichi en huile de poisson où une part de l'AA est remplacé par le 20:5n-3. Tout se passe comme si la spécificité apparemment stricte de la phospholipase A2 cellulaire pour le radical AA se traduisait par une diminution substantielle de la formation du précurseur Lyso-PAF. L'action hydrolytique de la phospholipase C, qui conduit à la production généralement transitoire de diacylglycérols (ou d'une manière plus générale de diradyglycérols), n'apparaît pas dépendante de la nature du radical AGPI présent en position sn-2. L'effet de ces différents radicaux sur l'activité biologique des diradyglycérols, notamment leur action potentialisatrice des protéines kinases C, est par contre inconnu. Il en est de même des phosphatidates et il fait nul doute que cette question est pertinente.

Conclusion

Ce survol de la pharmacobiochimie de l'AA et de certains autres AGPI d'intérêt nutritionnel fait apparaître leurs poten-

tialités pour la modulation fine des fonctions cellulaires. Beaucoup de métabolismes particuliers et d'activités de métabolites restent à préciser, en particulier si l'on prend en compte, comme ceci a été étudié pour l'AA, les nombreuses possibilités des cellules de populations différentes de s'échanger des intermédiaires métaboliques pour les modifier (métabolisme transcellulaire). Le champ des modulations s'accroît alors au gré des différences structurales entre AGPI précurseurs.

Pour en savoir plus

Needleman P., Turk J., Jakschik B.A., Morrison, A.R., Lefkowitz J.B. Arachidonic acid metabolism, *Ann. Rev. Biochem.*, **1986**, 55, p. 69-102.

Lagarde M., Metabolism of fatty acids by platelets and the functions of various metabolites in mediating platelet function, *Progr. Lipid Res.*, **1988**, 27, p. 135-152.

Lagarde, M., Gualde N., Rigaud M., Metabolic interactions between eicosanoids in blood and vascular cells, *Biochem. J.*, **1989**, 257, p. 313-320.

Smith W.L., The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action, *Biochem. J.*, **1989**, 259, p. 315-324.

Lagarde M., Metabolism of n-3/n-6 fatty acids in blood and vascular cells, *Biochem. Soc. Trans.*, **1990**, 18, p. 770-772.

Lagarde M. Médiateurs lipidiques et nutrition, *Regard sur la Biochimie.*, **1992**, 2, p. 51-58.