

La lipolyse gastro-intestinale chez l'homme

La lipolyse gastro-intestinale est une étape clé dans le processus global de digestion et d'absorption des lipides alimentaires. Elle implique des mécanismes physico-chimiques et biochimiques complexes et l'action combinée de plusieurs enzymes lipolytiques du tractus digestif. Il existe un nouvel intérêt pour cette fonction physiologique au niveau agroalimentaire et pharmaceutique, en relation avec le développement de modèles *in vitro* pour tester la digestibilité d'aliments ou la biodisponibilité de principes actifs hydrophobes formulés avec des lipides. Le développement de méthodes prédictives reposant sur une bonne connaissance de la biochimie et de la physiologie humaine, nous présentons ici une revue actualisée des principales enzymes lipolytiques identifiées chez l'homme, de leurs substrats naturels et de leurs contributions physiologiques.

Frédéric Carrière

CNRS – Aix-Marseille Université – UMR 7282 Enzymologie Interfaciale et Physiologie de la Lipolyse, Marseille
13402 Cedex 20, France

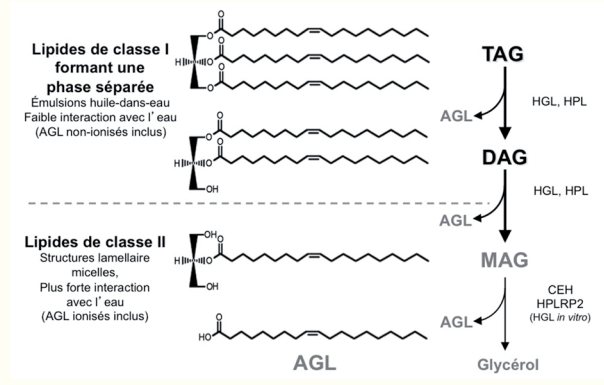
UN PROCESSUS ENZYMATIQUE ÉTROITEMENT LIÉ À L'ÉTAT PHYSIQUE DES LIPIDES

Les lipides alimentaires sont constitués à plus de 95 % de triglycérides (TAG) issus des graisses animales, des produits laitiers ou des huiles végétales, et ils sont notre principale source de calories et d'acides gras essentiels. Tels quels, les TAG ne sont pas absorbables au niveau intestinal et ils doivent être convertis (lipolyse) en acides gras libres (AGL) et en monoglycérides (MAG) par des enzymes spécifiques, les lipases (triacylglycerol hydrolases, EC 3.1.1.3). La lipolyse enzymatique est donc une étape essentielle précédant l'absorption intestinale des lipides. Son altération, en particulier lors d'une insuffisance pancréatique exocrine, se traduit par une malabsorption et une malnutrition^[1]. Chez l'homme adulte, les lipases gastrique (HGL) et pancréatique (HPL) sont les deux principales enzymes impliquées dans la digestion des TAG alimentaires^[2,3]. Elles agissent à l'interface huile-eau et elles présentent une activité lipolytique optimale lorsque leur substrat insoluble est émulsifié et que l'augmentation de la surface spécifique favorise leur adsorption à cette interface^[4]. Leurs substrats naturels peuvent parfois être présents sous la forme d'émulsions dans certains aliments comme les produits laitiers, ou émulsifiés lors de la préparation et transformation des aliments, mais un processus d'émulsification endogène est également mis en œuvre. Ce processus commence de façon modérée dans la partie supérieure du tractus digestif sous l'action des mouvements péristaltiques et de divers composés amphiphiles comme les produits de lipolyse générés par la HGL dans l'estomac, les protéines et les phospholipides du bol alimentaire. Il devient prépondérant au niveau de l'intestin grêle lorsque le contenu gastrique est mélangé avec les sécrétions biliaire et pancréatique. La physico-chimie des lipides alimentaires change ainsi de façon drastique au cours du transit gastro-intestinal et les enzymes lipolytiques sont confrontées à une évolution permanente de l'organisation supramoléculaire de leur substrat. Pour exemple, les phospholipides alimentaires sont initialement présents dans des structures lamellaires (membranes des

cellules animales) ou à la surface de gouttelettes lipidiques (matière grasse laitière), mais vont former des structures micellaires avec les sels biliaires au cours de la digestion. Cette forme micellaire des phospholipides constitue le substrat préféré de la phospholipase A2 pancréatique (PLA2; phosphatide 2-acylhydrolase, EC 3.1.1.4) qui n'agit pas sur les membranes^[5]. D'autres enzymes pancréatiques comme la carboxylester hydrolase (CEH) et la lipase pancréatique apparentée de type 2 humaine (HPLRP2) présentent également une activité préférentielle sur des substrats micellaires dispersés en phase aqueuse^[6-8]. Parmi ces substrats, on peut noter les galactolipides issus des membranes végétales, principalement les digalactosyldiglycérides (DGDG) et les monogalactosyldiglycérides (MGDG)^[9]. Ces derniers possèdent des propriétés physico-chimiques proches de celles des phospholipides : ils sont initialement présents dans des structures lamellaires mais sont de meilleurs substrats lorsqu'ils sont associés aux sels biliaires sous forme de micelles mixtes^[9]. Comme les phospholipides, ils peuvent également s'organiser sous forme d'une monocouche à l'interface huile-eau des émulsions de TAG et modifier l'activité des lipases sur les TAG.

Les produits de lipolyse ont également un impact important sur la présentation du substrat des enzymes lipolytiques. Lors de leur hydrolyse par les lipases, les TAG donnent naissance à un ensemble de produits intermédiaires qui interagissent de façons diverses avec l'eau et modifient l'état physique des autres lipides. Les premiers produits formés par hydrolyse des TAG et libération d'un acide gras sont les diglycérides (DAG ; *Figure 1*). Comme les TAG, les DAG interagissent faiblement avec l'eau et se retrouvent préférentiellement dans les émulsions huile-dans-eau. La libération d'un second acide gras génère des MAG (*Figure 1*). Ces molécules sont plus polaires et peuvent former diverses structures en phase aqueuse et s'incorporer notamment dans des micelles mixtes qui permettent leur solubilisation puis leur absorption intestinale.

FIGURE 1 : Produits de lipolyse formés lors de l'hydrolyse des TAG, enzymes impliquées et propriétés physiques



En absence de bile, les MAG et AGL à longues chaînes acyles peuvent s'accumuler à l'interface huile-eau et ce phénomène conduit à une inhibition de la réaction de lipolyse [10]. *In vivo*, l'effet inhibiteur des AGL affecte surtout la lipolyse intra-gastrique qui dépasse rarement 25 % [3], mais cette inhibition non-spécifique est levée par la solubilisation micellaire des produits de lipolyse lorsque le contenu gastrique est vidangé dans l'intestin grêle et mélangé avec la bile. La HGL peut alors poursuivre la lipolyse comme cela a été montré chez des patients ne produisant plus de lipase pancréatique [11]. Inversement, la production d'AGL favorise l'action de la lipase pancréatique sur le lait [12] et l'Intralipide™ [13]. La HPL purifiée ne possède pas une activité instantanée sur ces substrats car les phospholipides présents à la surface des gouttelettes lipidiques empêche sa pénétration de l'interface huile-eau et l'accès aux TAG. L'ajout d'une faible quantité d'AGL ou leur génération *in situ* par d'autres enzymes lipolytiques telles que la HGL, la CEH ou la PLA2 déclenche la lipolyse, probablement en favorisant l'ancrage à l'interface du complexe HPL-colipase en présence de phospholipides [13].

LA LIPASE GASTRIQUE HUMAINE

La HGL, ou lipase préduodénale, est une enzyme à sérine de 50kDa fortement glycosylée (15 % w/w) [3]. Elle est produite par la muqueuse fundique de l'estomac chez l'homme [14] et est co-localisée avec le pepsinogène dans les cellules principales des glandes fundiques [15]. Sa sécrétion est induite par des stimuli cholinergiques, la prise d'un repas et la gastrine, hormone gastro-intestinale stimulant également la sécrétion acide de

l'estomac et celle de la pepsine [3]. Nous produisons entre 9 et 25 mg d'HGL au cours d'un repas [3].

La HGL est stable et active à pH acide et montre une activité optimale à pH 5,0-5,4 sur les TAG à chaînes longues [10]. L'activité préférentielle de la lipase gastrique à pH acide n'est pas due à une configuration particulière de son site actif mais provient d'une adsorption préférentielle à l'interface huile-eau lorsque le pH est bas [16]. La lipase gastrique possède une activité élevée sur les TAG, moindre sur les DAG ; elle est peu active sur les MAG et n'hydrolyse pas les phospholipides et les esters de cholestérol [3]. Elle peut potentiellement hydrolyser les trois fonctions ester des TAG, en montrant une stéréopréférence pour la position *sn-3* des TAG et pour la position *sn-1* des DAG [17]. Elle est donc conçue pour générer préférentiellement des 2-MAG avant l'obtention ultime de glycérol. *In vivo*, cependant, le niveau d'hydrolyse des TAG alimentaires dans l'estomac varie entre 10 % (repas normal solide-liquide) et 25 % (repas liquide pré-émulsifié), et la HGL produit essentiellement des DAG et AGL à ce niveau [3]. Chez le nouveau-né prématuré, la lipolyse intra-gastrique du lait par la HGL est comparable à celle observée chez l'adulte avec un repas normal [18]. Au cours d'un repas, la HGL reste active dans le duodénum où elle peut encore participer à la lipolyse intestinale [2, 11]. Une de ses particularités est d'être active en présence des sels biliaires alors que la plupart des lipases sont désorbées de l'interface huile-eau par ces molécules tensioactives [3]. Globalement, il a été estimé que la HGL pouvait réaliser environ un quart de la lipolyse gastro-intestinale chez le sujet sain [2]. Chez des patients atteints d'insuffisance pancréatique exocrine sévère (pancréatite chronique), sa sécrétion peut augmenter d'un facteur 3 à 4, et elle peut assurer environ 30 % de la lipolyse normale d'un repas solide-liquide en absence totale de lipase pancréatique [11].

LA LIPASE LINGUALE HUMAINE N'EXISTE PAS

Chez d'autres espèces que l'homme, la lipase préduodénale peut être produite à différents niveaux du tractus digestif supérieur : elle peut être linguale (rat, souris), pharyngiale (veau, agneau, cabri) ou encore gastrique (chat, chien, lapin, singe, cheval, porc, cobaye) [19]. Dans tous les cas, il s'agit du produit d'un seul gène, orthologue chez toutes ces espèces, appartenant à la famille génétique des lipases acides et proche de celui de la lipase lysosomale (59 % d'identité chez l'homme). Jusqu'à présent, une seule localisation a été décrite pour chacune des espèces étudiées, sur la base de prélèvements effectués depuis la langue jusqu'au pylore et en

NOTES

- [1] Buscail L, Carrière F. Physiopathologie de l'insuffisance pancréatique exocrine et ses implications thérapeutiques. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 17(2),135-144 (2010).
- [2] Carrière F, Barrowman JA, Verger R, Laugier R. Secretion and contribution to lipolysis of gastric and pancreatic lipases during a test meal in humans. *Gastroenterology*. 105(3),876-888 (1993).
- [3] Lengsfeld H, Beaumier-Gallon G, Chahinian H, De Caro A, Verger R, Laugier R, et al. Physiology of gastrointestinal lipolysis and therapeutic use of lipases and digestive lipase inhibitors. In: Müller G and Petry S (editors). *Lipases and phospholipases in drug development*. Weinheim: Wiley-VCH; 2004. pp. 195-229.
- [4] Aloulou A, Rodriguez JA, Fernandez S, Van Oosterhout D, Puccinelli D, Carrière F. Exploring the specific features of interfacial enzymology based on lipase studies. *Biochim Biophys Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 1761(9),995-1013 (2006).
- [5] Borgstrom B. Phosphatidylcholine as substrate for human pancreatic phospholipase A2. Importance of the physical state of the substrate. *Lipids*. 28(5),371-375 (1993).
- [6] Lombardo D, Fauvel J, Guy O. Studies on the substrate specificity of a carboxyl ester hydrolase from human pancreatic juice. I. Action on carboxyl esters, glycerides and phospholipids. *Biochim Biophys Acta*. 611(1),136-146 (1980).
- [7] Thirstrup K, Verger R, Carrière F. Evidence for a pancreatic lipase subfamily with new kinetic properties. *Biochemistry*. 33(10),2748-2756 (1994).
- [8] Eydoux C, De Caro J, Ferrato F, Boullanger P, Lafont D, Laugier R, et al. Further biochemical characterization of human pancreatic lipase-related protein 2 expressed in yeast cells. *J Lipid Res*. 48(7),1539-1549 (2007).
- [9] Amara S, Barouh N, Lecomte J, Lafont D, Robert S, Villeneuve P, et al. Lipolysis of natural long chain and synthetic medium chain galactolipids by pancreatic lipase-related protein 2. *Biochim Biophys Acta*. 1801(4),508-516 (2010).
- [10] Gargouri Y, Piéroni G, Rivière C, Saunière J-F, Lowe PA, Sarda L, et al. Kinetic assay of human gastric lipase on short- and long-chain triacylglycerol emulsions. *Gastroenterology*. 91(4),919-925 (1986).
- [11] Carrière F, Grandval P, Renou C, Palomba A, Prieri F, Giallo J, et al. Quantitative study of digestive enzyme secretion and gastrointestinal lipolysis in chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 3(1),28-38 (2005).
- [12] Bernbäck S, Bläckberg L, Hernell O. Fatty acids generated by gastric lipase promote human milk triacylglycerol digestion by pancreatic colipase-dependent lipase. *Biochim Biophys Acta*. 1001(3),286-293 (1989).
- [13] Gargouri Y, Piéroni G, Rivière C, Lowe PA, Saunière JF, Sarda L, et al. Importance of human gastric lipase for intestinal lipolysis: an *in vitro* study. *Biochim Biophys Acta*. 879(3),419-423 (1986).
- [14] Moreau H, Laugier R, Gargouri Y, Ferrato F, Verger R. Human preduodenal lipase is entirely of gastric fundic origin. *Gastroenterology*. 95(5),1221-1226. (1988).
- [15] Moreau H, Bernadac A, Gargouri Y, Benkouka F, Laugier R, Verger R. Immunocytolocalisation of human gastric lipase in chief cells of the fundic mucosa. *Histochemistry*. 91(5),419-423 (1989).
- [16] Chahinian H, Snabe T, Attias C, Fojan P, Petersen SB, Carrière F. How gastric lipase - an interfacial enzyme with a Ser-His-Asp catalytic triad - acts optimally at acidic pH. *Biochemistry*. 45(3),993-1001 (2006).
- [17] Carrière F, Rogalska E, Cudrey C, Ferrato F, Laugier R, Verger R. *In vivo* and *in vitro* studies on the stereoselective hydrolysis of tri- and diglycerides by gastric and pancreatic lipases. *Bioorg Med Chem*. 5(2),429-435 (1997).
- [18] Roman C, Carrière F, Villeneuve P, Pina M, Millet V, Simeoni U, et al. Quantitative and qualitative study of gastric lipolysis in premature infants: do MCT-enriched infant formulas improve fat digestion? *Pediatr Res*. 61(1),83-88 (2007).
- [19] Moreau H, Gargouri Y, Lecat D, Junien J-L, Verger R. Screening of preduodenal lipases in several mammals. *Biochim Biophys Acta*. 959(3),247-252 (1988).
- [20] Hamosh M. Lingual and gastric lipases: Their role in fat digestion.

particulier chez l'homme à partir de dons d'organes^[14]. Même s'il existe une littérature sur une lipase linguale humaine, son existence n'est due qu'à l'extrapolation chez l'homme d'observations faites chez le rat où la lipase préduodénale est bien linguale^[20]. La découverte récente de récepteurs des acides gras (CD36) au niveau lingual chez le rat et la souris a suscité un nouvel intérêt pour une possible lipolyse au niveau de la cavité buccale, associée à un « goût du gras »^[21]. Une nouvelle fois, des hypothèses bâties à partir de résultats obtenus chez des espèces murines ont été extrapolés à l'homme. L'existence d'une éventuelle lipase linguale humaine étant remise au « goût » du jour, il est important de rappeler les données factuelles disponibles. Des niveaux d'activité lipase très élevés (> 1000 micromoles d'AGL libérés par minute et par gramme de tissu) ont été mesurés dans des biopsies de la muqueuse gastrique humaine^[14], comme au niveau de la langue chez le rat (250 micromoles d'AGL libérés par minute et par gramme de tissu)^[19], alors que seulement des traces d'activité (nanomoles d'AGL libérés par minute et par gramme de tissu) peuvent être détectées au niveau de la langue et des glandes de von Ebner chez l'homme^[14,20]. D'aussi faibles activités peuvent être détectées avec pratiquement tous les homogénats cellulaires. Parallèlement à ces données, une activité lipase extrêmement élevée (> 100 micromoles d'AGL libérés par minute et par mL) peut être mesurée dans le suc gastrique humain^[3], à partir duquel on peut notamment purifier la HGL^[3], alors qu'aucune activité de cet ordre n'a jamais été détectée dans la salive humaine. La HGL a également été détectée dans les cellules principales de la muqueuse gastrique grâce à des anticorps produits contre la lipase purifiée à partir du suc gastrique^[15]. Aucune donnée de cette nature n'est disponible pour la supposée lipase linguale humaine. En ce qui concerne l'expression du gène de la lipase préduodénale acide, l'ARN messager de la HGL a été trouvé uniquement au niveau de la muqueuse gastrique, notamment lors des recherches effectuées pour cloner cette lipase^[22]. La lipase gastrique humaine a ainsi pu être séquencée par les mêmes chercheurs qui avaient déjà cloné la lipase linguale du rat^[23] et qui ont montré que les gènes de ces deux enzymes étaient homologues et orthologues. Même si l'immunocytolocalisation de la HGL a été récemment étendue à l'antra gastrique, il n'y a toujours pas de données d'expression (transcriptome, marqueurs de séquence exprimée) indiquant une production significative dans la sphère orale (langue, glandes salivaires). Si l'existence d'une lipase « linguale » humaine devait un jour être établie, la probabilité que cette lipase appartienne

à la famille des lipases acides et soit homologue à la lipase linguale du rat est extrêmement faible.

LA LIPASE PANCRÉATIQUE ET SA COLIPASE

La lipase pancréatique humaine (HPL) est une glycoprotéine de 50,5kDa synthétisée par les cellules acineuses du pancréas exocrine et sécrétée sous une forme active dans le suc pancréatique, contrairement à la plupart des enzymes pancréatiques produites sous la forme de zymogènes (= pro-enzymes inactifs)^[3]. La HPL est la lipase la plus importante, avec une sécrétion comprise entre 88 et 645 mg par repas et une contribution d'environ 75 % à l'hydrolyse des TAG^[3]. La sécrétion de HPL est stimulée par des hormones gastro-intestinales comme la cholécystokinine (CCK) et la sécrétine. La digestion des aliments stimule également la sécrétion pancréatique via la production d'AGL et leur effet inducteur de la sécrétion de CCK^[24]. Le débit sécrétoire de HPL est sévèrement réduit dans les situations pathologiques d'insuffisance pancréatique exocrine résultant d'une destruction des cellules acineuses (pancréatite chronique, mucoviscidose)^[11].

Dans l'intestin grêle, la HPL doit agir sur les TAG en présence des sels biliaires qui sont des compétiteurs pour l'adsorption à l'interface huile-eau^[3]. Un cofacteur spécifique de 10 kDa également présent dans le suc pancréatique, la colipase, permet de contrecarrer l'effet inhibiteur des sels biliaires en ancrant la HPL à l'interface sous la forme d'un complexe stœchiométrique avec la colipase^[3]. La HPL est une enzyme régiosélective hydrolysant seulement les fonctions esters en positions *sn-1* et *sn-3* des TAG, et générant des 2-MAG. Elle ne possède pas d'activité significative sur les phospholipides^[3], les esters de cholestérol et les galactolipides^[25].

LA LIPASE PANCRÉATIQUE APPARENTÉE DE TYPE 2

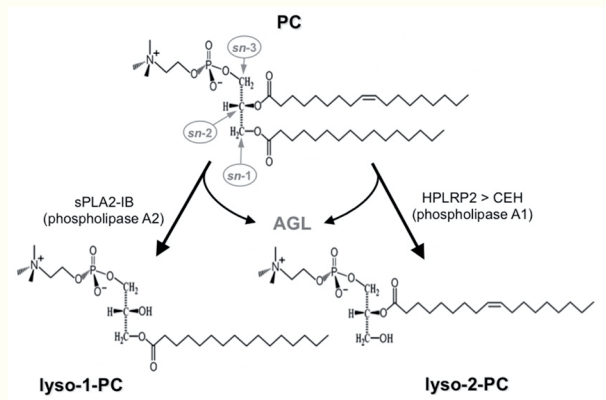
Le pancréas humain produit deux protéines appartenant à la même famille génétique que la lipase pancréatique^[26]. La HPLRP1 et la HPLRP2 (pour « human pancreatic lipase-related proteins ») partagent environ 70 % d'identité en acides aminés avec la HPL mais possèdent des propriétés biochimiques distinctes. Pour la HPLRP1, aucune activité enzymatique n'a pu être déterminée à ce jour et son rôle physiologique reste inconnu^[27]. La HPLRP2 est une enzyme avec un spectre de substrats beaucoup plus large que celui de la HPL^[8,25]. La localisation de la PLRP2 dans d'autres organes et cellules suggère diverses fonctions physiologiques qui ne sont pas abordées ici.

- CRC Press, Boston, 1990.
- [21] Khan NA, Besnard P. **Oro-sensory perception of dietary lipids: new insights into the fat taste transduction.** *Biochim Biophys Acta.* 1791(3),149-155 (2009).
- [22] Bodmer MW, Angal S, Yarranton GT, Harris TJ, Lyons A, King DJ, et al. **Molecular cloning of a human gastric lipase and expression of the enzyme in yeast.** *Biochim Biophys Acta.* 909(3),237-244 (1987).
- [23] Docherty AJP, Bodmer MW, Angal S, Verger R, Rivière C, Lowe PA, et al. **Molecular cloning and nucleotide sequence of rat lingual lipase cDNA.** *Nucleic Acid Res.* 13(6),1891-1903 (1985).
- [24] Hildebrand P, Petrig C, Burckhardt B, Ketterer S, Lengsfeld H, Fleury A, et al. **Hydrolysis of dietary fat by pancreatic lipase stimulates cholecystokinin release.** *Gastroenterology.* 114(1),123-129 (1998).
- [25] Sias B, Ferrato F, Grandval P, Lafont D, Boullanger P, De Caro A, et al. **Human pancreatic lipase-related protein 2 is a galactolipase.** *Biochemistry.* 43(31),10138-10148 (2004).
- [26] Giller T, Buchwald P, Blum-Kaelin D, Hunziker W. **Two novel human pancreatic lipase related proteins, hPLRP1 and hPLRP2. Differences in colipase dependence and in lipase activity.** *J Biol Chem.* 267(23),16509-16516 (1992).
- [27] De Caro J, Carrière F, Barboni P, Giller T, Verger R, de Caro A. **Pancreatic lipase-related protein 1 (PLRP1) is present in the pancreatic juice of several species.** *Biochim Biophys Acta.* 1387(1-2),331-341 (1998).
- [28] Rebol E, Berton A, Moussa M, Kreuzer C, Crenon I, Borel P. **Pancreatic lipase and pancreatic lipase-related protein 2, but not pancreatic lipase-related protein 1, hydrolyze retinyl palmitate in physiological conditions.** *Biochim Biophys Acta.* 1761(1),4-10 (2006).
- [29] Berton A, Sebban-Kreuzer C, Rouvellac S, Lopez C, Crenon I. **Individual and combined action of pancreatic lipase and pancreatic lipase-related proteins 1 and 2 on native versus homogenized milk fat globules.** *Mol Nutr Food Res.* 53(12),1592-1602 (2009).
- [30] Xiao X, Mukherjee A, Ross LE, Lowe ME. **Pancreatic lipase-related protein-2 (PLRP2) can contribute to dietary fat digestion in human newborns.** *J Biol Chem.* 286(30),26353-26363 (2011).
- [31] De Caro J, Eydoux C, Cherif S, Lebrun R, Gargouri Y, Carrière F, et al. **Occurrence of pancreatic lipase-related protein-2 in various species and its relationship with herbivore diet.** *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 150(1),1-9 (2008).
- [32] Amara S, Lafont D, Fiorentino B, Boullanger P, Carrière F, De Caro A. **Continuous measurement of galactolipid hydrolysis by pancreatic lipolytic enzymes using the pH-stat technique and a medium chain monogalactosyl diglyceride as substrate.** *Biochim Biophys Acta.* 1791(10),983-990 (2009).
- [33] Lombardo D, Guy O. **Studies on the substrate specificity of a carboxyl ester hydrolase from human pancreatic juice. II. Action on cholesterol esters and lipid-soluble vitamin esters.** *Biochim Biophys Acta.* 611(1),147-155 (1980).
- [34] Guy O, Figarella C. **The proteins of human pancreatic external secretion.** *Scand J Gastroenterol Suppl.* 67(1),59-61 (1981).
- [35] Hernell O, Blackberg L. **Human milk bile salt-stimulated lipase: functional and molecular aspects.** *J Pediatr.* 125(5 Suppl. Part 2),S56-S61 (1994).
- [36] Bernback S, Blackberg L, Hernell O. **The complete digestion of human milk triacylglycerol in vitro requires gastric lipase, pancreatic colipase-dependent lipase, and bile salt-stimulated lipase.** *J Clin Invest.* 85(4),1221-1226 (1990).
- [37] de Haas GH, Sarda L, Roger J. **Positional specific hydrolysis of phospholipids by pancreatic lipase.** *Biochim Biophys Acta.* 106(3),638-640 (1965).
- [38] Dennis EA. **Diversity of group types, regulation, and function of phospholipase A(2).** *J Biol Chem.* 269(18),13057-13060 (1994).
- [39] Borgström B. **Phosphatidylcholine as substrate for human pancreatic phospholipase A2. Importance of the physical state of the substrate.** *Lipids.* 28(5),371-375 (1993).

La HPLRP2 est une enzyme à serine de 51kDa agissant de façon préférentielle sur les MAG, les phospholipides et les galactolipides [8, 9, 25]. Elle hydrolyse la fonction ester en position *sn-1* de ces derniers substrats et son activité phospholipase est de type A1 (phosphatide 1-acylhydrolase, EC 3.1.1.32 ; Figure 2). Elle hydrolyse également les esters de vitamines liposolubles [28]. Une activité lipase sur les TAG peut être observée *in vitro*, mais cette activité est inhibée par les sels biliaires et elle est faiblement restaurée par la colipase [8, 25], ce qui suggère que la HPLRP2 ne peut pas contribuer de façon directe à la digestion des TAG *in vivo* chez l'homme adulte. Son action peut cependant être combinée avec celle de la HPL lors de l'hydrolyse *in vitro* des lipides du lait [29]. En effet, la situation semble être différente chez le nouveau-né où la HPLRP2 et la CEH seraient des enzymes prépondérantes pour la digestion du lait maternel [30].

Chez l'adulte, il semble bien que la fonction principale de la HPLRP2 soit d'être une phospholipase A1 digestive (Figure 2) et surtout une galactolipase (Figure 3). Ces deux hypothèses sont soutenues par l'observation de niveaux élevés de PLRP2 lorsque la phospholipase A2 pancréatique est absente (cobaye, ragondin [7]), ainsi que chez

FIGURE 2 : Lipolyse des phospholipides par les phospholipases du suc pancréatique

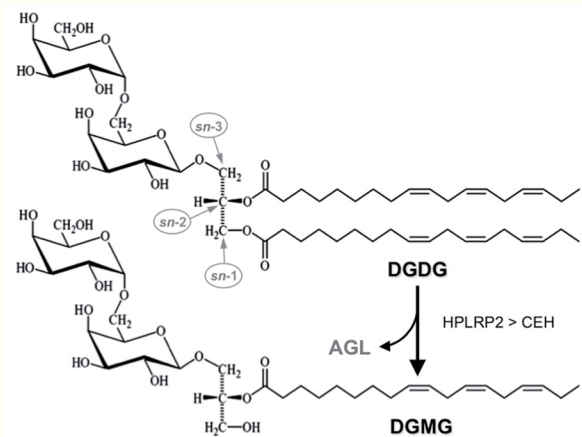


les herbivores monogastriques [31], pour lesquels les galactolipides représentent les principaux lipides ingérés. La HPLRP2 hydrolyse les MGDG et les DGDG, et elle est responsable en grande partie de l'activité galactolipase du suc pancréatique humain [9, 25, 32]. Elle permet à l'homme de digérer les principaux lipides de plantes. Même si ceux-ci ne représentent qu'une faible part de notre apport lipidique, ils sont une source non-négligeable d'acides gras polyinsaturés, en particulier l'acide linoléique [9].

LA CARBOXYLESTER HYDROLASE PANCRÉATIQUE

La CEH est une estérase non-spécifique qui a reçu de multiples noms, tels que « bile salt-stimulated lipase » (BSSL) ou cholestérol estérase. Elle hydrolyse de multiples substrats lipidiques (esters de cholestérol et de vitamines liposolubles, phospholipides, galactolipides, monoglycérides) [6, 33] et s'apparente à la HPLRP2 du point de vue fonctionnel. Sécrétée par les cellules acineuses du pancréas exocrine, elle est présente dans le suc pancréatique [34]. Elle est également produite au niveau des glandes mammaires et présente dans le lait maternel [35].

FIGURE 3 : Lipolyse des digalactosyldiglycérides (DGDG) par les galactolipases du suc pancréatique



Il semble que la CEH joue un rôle important dans la digestion des esters de cholestérol et de vitamines liposolubles chez l'adulte, et plus largement des acylglycérols chez le nouveau-né [35]. Il a été établi *in vitro* que la CEH seule ne peut pas hydrolyser les TAG des globules gras natifs du lait, mais une pré-hydrolyse par la HGL déclenche son action et celle de la HPL. L'action combinée des trois lipases permet la conversion complète des TAG du lait en glycérol et AGL [36].

LA PHOSPHOLIPASE A2 PANCRÉATIQUE

La PLA2 pancréatique est une enzyme de 14kDa, dépendante du calcium pour son activité, et stéréospécifique pour l'hydrolyse de la fonction ester en position *sn-2* des glycérophospholipides (Figure 2) [37]. Elle appartient au groupe IB (sPLA2-IB) des phospholipases A2 sécrétées de faible masse moléculaire [38]. Comme la plupart des PLA2, la sPLA2-IB montre *in vitro* une préférence de substrat pour le phosphatidylglycérol (PG) et la phosphatidyléthanolamine (PE) par rapport à la phosphatidylcholine (PC). Au cours de la digestion, la PC est cependant son principal substrat et son activité est maximale sur les micelles mixtes [39]. Associée aux autres enzymes lipolytiques du tractus digestif, elle contribue à la lipolyse des phospholipides présents à la surface de globules lipidiques.

D'autres phospholipases A2 comme la phospholipase A2 intestinale (sPLA2-IIA) ou la sPLA2-GX sont également produites au niveau du tractus digestif mais leur contribution à la lipolyse des lipides alimentaires n'est pas établie.

CONCLUSION

Nous espérons que cette revue des principales enzymes lipolytiques identifiées dans le tractus gastro-intestinal chez l'homme sera utile pour une meilleure compréhension de la digestion des lipides et la mise au point de méthodes *in vitro* représentatives des conditions physiologiques. Des données quantitatives (activités spécifiques, débits sécrétoires, concentrations à divers niveaux du tractus) sont également disponibles dans plusieurs références citées ici.

Contact : Claudie Gestin – Tél : 33 (0)5 56 36 00 44

Organisation nationale interprofessionnelle des graines et fruits oléagineux
11 rue de Monceau – CS 60003 – 75378 PARIS cedex 08 – FRANCE

Institut des Corps Gras

11 rue G. Monge – Parc Industriel Bersol 2 – 33600 PESSAC – FRANCE

NEUROLOGIE

Samieri C, Maillard P, Crivello F, Proust-Lima C, Peuchant E, Helmer C, Amieva H, Allard M, Dartigues JF, Cunnean SC, Mazoyer BM, Barberger-Gateau P.

Plasma long-chain omega-3 fatty acids and atrophy of the medial temporal lobe.

Neurology. 2012 ; 79(7):642-50.

Yuen AW, Flugel D, Poepel A, Bell GS, Peacock JL, Sander JW.

Non-randomized open trial of eicosapentaenoic acid (EPA), an omega-3 fatty acid, in ten people with chronic epilepsy.

Epilepsy Behav. 2012 ; 23(3):370-2.

Millichap JG, Yee MM.

The diet factor in attention-deficit/hyperactivity disorder.

Pediatrics. 2012 ; 129(2):330-7.

Baumgartner J, Smuts CM, Malan L, Kvalsvig J, van Stuijvenberg ME, Hurrell RF, Zimmermann MB.

Effects of iron and n-3 fatty acid supplementation, alone and in combination, on cognition in school children: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention in South Africa.

Am J Clin Nutr. 2012 ; 96(6):1327-38.

OBÉSITÉ

Lottenberg AM, Afonso Mda S, Lavrador MS, Machado RM, Nakandakare ER.

The role of dietary fatty acids in the pathology of metabolic syndrome.

J Nutr Biochem. 2012 ; 23(9):1027-40.

Rodriguez G, Iglesia I, Bel-Serrat S, Moreno LA.

Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acids during the perinatal period on later body composition.

Br J Nutr. 2012 ; 107 Suppl 2:S117-28.

Martínez-Victoria E, Yago MD.

Omega 3 polyunsaturated fatty acids and body weight.

Br J Nutr. 2012 ; 107 Suppl 2:S107-16.

Baranowski M, Enns J, Blewett H, Yakandawala U, Zahradka P, Taylor CG.

Dietary flaxseed oil reduces adipocyte size, adipose monocyte chemoattractant protein-1 levels and T-cell infiltration in obese, insulin-resistant rats.

Cytokine. 2012 ; 59(2):382-91.

MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

Jump DB, Depner CM, Tripathy S.

Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease.

J Lipid Res. 2012 ; 53(12):2525-45.

Pan A, Chen M, Chowdhury R, Wu JH, Sun Q, Campos H, Mozaffarian D, Hu FB.

α -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis.

Am J Clin Nutr. 2012 ; 96(6):1262-73.

de Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D, Bertoni AG, Sibley CT, Jacobs DR Jr, Nettleton JA.

Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.

Am J Clin Nutr. 2012 ; 96(2):397-404.

Raatz SK, Rosenberger TA, Johnson LK, Wolters WW, Burr GS, Picklo MJ Sr.

Dose-dependent consumption of farmed Atlantic salmon (*Salmo salar*) increases plasma phospholipid n-3 fatty acids differentially.

J Acad Nutr Diet. 2013 ; 113(2):282-7.

Turunen AW, Jula A, Suominen AL, Männistö S, Marniemi J, Kiviranta H, Tiittanen P, Karanko H, Moilanen L, Nieminen MS, Kesäniemi YA, Kähönen M, Verkasalo PK.

Fish consumption, omega-3 fatty acids, and environmental contaminants in relation to low-grade inflammation and early atherosclerosis.

Environ Res. 2013 ; 120:43-54.

INFLAMMATION

Awada M, Souleau CO, Meynier A, Debard C, Plaisancie P, Benoit B, Picard G, Loizon E, Chauvin MA, Estienne M, Peretti N, Guichardant M, Lagarde M, Genot C, Michalski MC.

Dietary oxidized n-3 PUFA induce oxidative stress and inflammation: role of intestinal absorption of 4-HHE and reactivity in intestinal cells.

J Lipid Res. 2012 ; 53(10):2069-80.

Vanden Heuvel JP.

Nutrigenomics and nutrigenetics of ω 3 polyunsaturated fatty acids.

Prog Mol Biol Transl Sci. 2012 ; 108:75-112.

Mothe-Satney I, Filloux C, Amghar H, Pons C, Bourlier V, Galitzky J, Grimaldi PA, Féral CC, Bouloumié A, Van Obberghen E, Neels JG.

Adipocytes secrete leukotrienes: contribution to obesity-associated inflammation and insulin resistance in mice.

Diabetes. 2012 ; 61(9):2311-9.

Sales-Campos H, Souza PR, Peghini BC, Silva JS, Cardoso CR.

An overview of the modulatory effects of oleic Acid in health and disease.

Mini Rev Med Chem. 2013 ; 13(2):201-10.

CANCERS

Dahm CC, Gorst-Rasmussen A, Crowe FL, Roswall N, Tjønneland A, Drogan D, Boeing H, Teucher B, Kaaks R, Adarakis G, Zylis D, Trichopoulou A, Fedirko V, Chajes V, Jenab M, Palli D, Pala V, Tumino R, Ricceri F, van Kranen H, Bueno-de-Mesquita HB, Quirós JR, Sánchez MJ, Luján-Barroso L, Larrañaga N, Chirlaque MD, Ardanaz E, Johansson M, Stattin P, Khaw KT, Wareham N, Wark PA, Norat T, Riboli E, Key TJ, Overvad K.

Fatty acid patterns and risk of prostate cancer in a case-control study nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.

Am J Clin Nutr. 2012 ; 96(6):1354-61.

Häggström C, Stocks T, Ulmert D, Bjørge T, Ulmer H, Hallmans G, Manjer J, Engeland A, Nagel G, Almqvist M, Selmer R, Concin H, Trelli S, Jonsson H, Stattin P.

Prospective study on metabolic factors and risk of prostate cancer.

Cancer. 2012 ; 118(24):6199-206.

Shen XJ, Zhou JD, Dong JY, Ding WQ, Wu JC.

Dietary intake of n-3 fatty acids and colorectal cancer risk: a meta-analysis of data from 489 000 individuals.

Br J Nutr. 2012 ; 108(9):1550-6.

Fukui M, Kang KS, Okada K, Zhu BT.

EPA, an omega-3 fatty acid, induces apoptosis in human pancreatic cancer cells: role of ROS accumulation, caspase-8 activation, and autophagy induction.

J Cell Biochem. 2013 ; 114(1):192-203.

MacLennan MB, Clarke SE, Perez K, Wood GA, Muller WJ, Kang JX, Ma DW.

Mammary tumor development is directly inhibited by lifelong n-3 polyunsaturated fatty acids.

J Nutr Biochem. 2013 ; 24(1):388-95.

Contact : Claudie Gestin – Tél : 33 (0)5 56 36 00 44

Organisation nationale interprofessionnelle des graines et fruits oléagineux
11 rue de Monceau – CS 60003 – 75378 PARIS cedex 08 – FRANCE

Institut des Corps Gras

11 rue G. Monge – Parc Industriel Bersol 2 – 33600 PESSAC – FRANCE

CONGRÈS 2013

Colloque médical AFDIAG : la maladie cœliaque ou intolérance au gluten

16 mars 2013

Organisateur : AFDIAG
Lieu : Rennes, France
Site : <http://www.afdiag.fr>

8^{ème} Congrès International Goût Nutrition Santé : acides gras et protéines

19-20 mars 2013

Organisateur : Pôle Compétitivité Vitagora
Lieu : Dijon, France
Site : <http://www.gout-nutrition-sante.com/>

Dietecom : Journées de Nutrition Pratique

21-22 mars 2013

Organisateur : Dietecom
Lieu : Paris, France
Site : <http://www.dietecom.com/>

CERDEN : bien manger : pourquoi, comment ? Ou les effets néfastes de la dénaturation alimentaire sur la santé

23 mars 2013

Organisateur : Cerden
Lieu : Paris, France
Site : <http://www.cerden.be/>

Diabète 2013

26-29 mars 2013

Organisateur : Société du Diabète
Lieu : Dijon, France
Site : <http://www.congres-sfd.com/>

SFEL : L'huile de palme en Europe. Quelle position aujourd'hui ?

29 mars 2013

Organisateur : SFEL
Lieu : Paris, France
Site : <http://www.sfel.asso.fr>

Minceur 2013 : Comment lutter contre l'Accumulation de Graisses par les Compléments Alimentaires et la Cosmétique ?

4-5 avril 2013

Organisateur : SFA
Lieu : Paris, France
Site : <http://www.sfa-site.com>

Journées Techniques sur l'analyse des familles moléculaires de lipides (sphingolipides – glycerolipides)

8-9 avril 2013

Organisateur : GERLI
Lieu : Toulouse, France
Site : <http://www.gerli.com>

OFI Middle East

9-10 avril 2013

Organisateur : OFI
Lieu : Caire, Egypte
Site : <http://www.ofievents.com/middle-east/>

104th AOCS Annual Meeting

28 avril-1^{er} mai 2013

Organisateur : AOCS
Lieu : Montreal, Canada
Site : <http://annualmeeting.aocs.org/>

Lipid maps Annual Meeting 2013: impact of lipidomics on non alcoholic fatty liver disease and oxidized lipids

7-8 mai 2013

Organisateur : Lipidmaps
Lieu : La Jolla, Canada
Site : <http://www.lipidmaps.org/>

20th European Congress on obesity 2013

12-15 mai 2013

Organisateur : EASO
Lieu : Liverpool, Grande-Bretagne
Site : <http://www.easo.org>

1st World Forum for Nutrition Research Conference

20-21 mai 2013

Organisateur : INC/FDM
Lieu : Reus, Espagne
Site : <http://www.worldnutrition2013.com>

Sustainable diet & food security

28-29 mai 2013

Organisateur : Belgian Nutrition Society et la
Nutrition Society
Lieu : Lille, France
Organisateur : Nutrition Society
Site : <http://www.nutritionssociety.org>

51^{èmes} Journées d'Etudes AFDN

30-31 mai-1^{er} juin 2013

Organisateur : AFDN
Lieu : Montpellier, France
Site : <http://je.afdn.org/>

ISANH : polyphénols 2013

6-7 juin 2013

Organisateur : ISANH
Lieu : Bonn, Allemagne
Site : <http://www.polyphenols-site.com/>

27th Nordic Lipidforum Symposium

17-19 juin 2013

Organisateur : Nordisk LipidForum
Lieu : Helsinki, Finlande
Site : <http://www.lipidforum.info/>

3^{ème} Journée de l'Alimentation à l'Hôpital, en EHPAD et maison de retraite

20 juin 2013

Organisateur : AFDN
Lieu : Paris, France
Site : <http://www.journee-alimentation-hopital.org/>

Shingolipid Club annual Meeting

27-30 juin 2013

Organisateur : Shingolipid Club
Lieu : Assisi, Italie
Site : <http://www.sphingolipidclub.com/>

6th European Symposium on Plant Lipids

7-10 juillet 2013

Organisateur : EFL
Lieu : Bordeaux, France
Site : <http://www.eurofedlipid.org/>

International Conference on Food Science and Nutrition

8-9 juillet 2013

Organisateur : ICFSN
Lieu : Londres, Royaume-Uni
Site : <https://www.waset.org/>