

Les organismes marins : un gisement exceptionnel de lipides d'intérêt pour l'homme

Auteur : Gilles BARNATHAN

Professeur émérite, Université de Nantes, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques,
Équipe EA 2160 – Mer, Molécules, Santé

Cette brève synthèse, sans prétention exhaustive, présente les principales classes de lipides marins (acides gras poly-insaturés, phospholipides, glycolipides), d'intérêt en nutrition et santé humaines, et leurs sources. Les effets bénéfiques et les types d'activité biologique qui leur sont reconnus seront présentés dans une prochaine synthèse.

Pourquoi s'intéresser aux lipides des organismes marins ?

Les océans représentent un ensemble exceptionnel de ressources alimentaires pour l'homme (poissons et autres espèces halieutiques) (voir les sites « biodiversité marine », FAO, Ifremer [14,15,16,17]). Il est communément admis qu'une consommation régulière de poissons et fruits de mer revêt des aspects bénéfiques pour la prévention de certaines maladies et pour la santé en général. Cependant, le traitement des maladies entraîne un besoin croissant de découvrir de nouvelles molécules actives, susceptibles de conduire à de nouveaux médicaments. Nutrition et santé, prévention et traitement : tels sont les domaines présidant les efforts de recherche qui concernent de nombreuses catégories de substances, en particulier les lipides.

En raison de sa biodiversité phénoménale, le monde vivant marin est à considérer comme un gisement naturel riche en composés très variés, en molécules biologiquement actives [1,2,3]. La biodiversité marine se traduit ainsi par une extraordinaire chimio-diversité marine. Les organismes marins vivent dans des conditions très différentes (température, profondeur, salinité, turbidité), et parfois dans des habitats complexes où ils peuvent être exposés à des conditions extrêmes. Reflétant les conditions biochimiques et écologiques particulières aux milieux marins, ils produisent une large variété de substances à activité spécifique qui sont souvent sans équivalents terrestres. C'est tout à fait le cas des lipides.

Les lipides, sources majeures d'énergie métabolique et matériaux essentiels pour la formation de membranes cellulaires et tissulaires, jouent des rôles très importants dans la physiologie et les processus reproducteurs des animaux marins (pour en savoir plus, voir l'encadré : « Qu'est-ce qu'un lipide ? »).

Les sources principales

Les indications qui suivent concernent des sources naturelles qui donnent, ou pourraient donner lieu, à une exploitation à grande échelle, mais recensent aussi les organismes où se trouvent les lipides d'intérêt, sans pour autant parler d'une possible mise en valeur. En cas de mise au jour de composés prometteurs, le relais est alors à prendre par la chimie de synthèse à but thérapeutique.

Les acides gras poly-insaturés (AGPI) dans les chaînes trophiques marines

Les microalgues, micro-organismes photosynthétiques, jouent un rôle majeur comme producteurs primaires dans le milieu marin et sont à la base des chaînes alimentaires marines [3,4,5,6]. Leurs lipides et acides gras (AG) ont été largement étudiés (diatomées, cyanobactéries, etc.). Plusieurs espèces (*Chlorella*, *Dunaliella*, *Porphyridium*, *Spirulina*, etc.) sont couramment cultivées à l'échelle industrielle pour leur

richesse en diverses substances d'intérêt : AGPI et aussi caroténoïdes, astaxanthine, phycocyanine, etc. Les macroalgues contiennent rarement plus de 5 % (poids sec) de lipides, mais ceux-ci sont riches en AGPI. Elles peuvent être cultivées à grande échelle ou bien être disponibles en biomasse considérable (espèces invasives : exemple de la grateloupe). Les algues, capables de synthétiser les AGPI, sont à la base de l'enrichissement en ces AG des lipides des autres organismes de la chaîne alimentaire marine. La fraction lipidique des algues contient aussi une forte proportion de glycolipides (GL).



À gauche, diatomées marines (source : Prof. Gordon T. Taylor, Stony Brook University).

À droite, *Dunaliella salina* (source : Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation, CSIRO, Sciences Images).

Au niveau trophique suivant, le zooplancton assure un lien essentiel entre producteurs primaires et consommateurs supérieurs. Le krill, surtout le krill antarctique (*Euphausia superba*), est un petit crustacé de quelques centimètres de long, qui vit en groupes considérables (appelés essaims) ; un essaim peut atteindre une densité de 30 000 individus par m³. Cela correspond à une biomasse totale estimée à plusieurs centaines de millions de tonnes. Ils se nourrissent directement de phytoplancton et ont une forte teneur en phospholipides (PL) riches en AGPI ω 3 (appelés omégas-3 dans la sphère publique).



Euphausia superba (source : Prof. Dr. Habil. Uwe Kils).

Le poisson (pêche ou aquaculture), ainsi que les fruits de mer, est l'une des sources principales en AGPI ω 3, surtout les poissons gras (sardine, saumon, maquereau, anchois, hareng). Les huiles de poisson sont très riches en omégas-3 (acide eicosapentaénoïque, en anglais *eicosapentaenoic acid*, EPA, et acide docosahexaénoïque, en anglais *docosahexaenoic acid*, DHA), liés surtout dans les triglycérides, classe lipidique majoritaire.



Sardine (source : Gervais & Boulart [11]) – Banc de sardines en Méditerranée, *Sardina pilchardus* (source : Alessandro Duci/Etrusko25).



Maquereau (© Hans Hillewaert) – Banc de maquereaux en Atlantique (source : Les Pêcheurs de Saint-Jean-de-Monts, Association Montoise des Plaisanciers en Mer).

Les AGPI ω 3, mais aussi ω 6 (appelés omégas-6 dans la sphère publique), sont essentiels pour l'homme qui ne peut les synthétiser, et ils doivent donc être apportés par l'alimentation ou par une complémentation appropriée.

Des acides gras marins inhabituels qui restent à explorer

Les organismes marins peuvent contenir des omégas-3 et omégas-6, avec de 24 à 30 carbones (dinoflagellés, échinodermes, gorgones, éponges) [4]. Les AG insaturés non maloniques (« *non-methylene interrupted* ») sont identifiés dans les lipides des invertébrés marins et ils se trouvent souvent concentrés dans les plasmalogènes, une série particulière de PL [4,10]. Les éponges marines se distinguent en ce qu'elles contiennent les AG à insaturation Δ 5,9 en nombre et en quantité. Il existe aussi des AG insaturés et ramifiés, des AG hydroxylés, méthoxylés, des AG insaturés bromés, etc. Leurs activités biologiques n'ont été que partiellement étudiées.

Les sources de phytostérols

Les plantes supérieures sont les sources industrielles actuelles de phytostérols (huiles végétales, légumes, fruits secs, etc.), mais les macroalgues, et surtout certaines microalgues cultivables, peuvent en contenir à des teneurs élevées [7].

La valorisation des coproduits halieutiques

Compte tenu du déséquilibre croissant entre l'offre et la demande en omégas-3, la recherche de sources alternatives conduit à la nécessité d'exploiter les importantes réserves que représentent les coproduits de la pêche. Ce terme rassemble « les sous-produits des transformations des produits de la mer, les captures

accessoires (crustacés, céphalopodes), les rejets, les parties de poissons non consommées (peau, arêtes, tête, viscères) mais récupérables et utilisables après traitement adéquat ». La production des coproduits représente jusqu'à 50 % des captures, c'est-à-dire des quantités considérables avec valeur de gisement, en particulier pour les lipides (sites Ifremer, GDR SeaPro).

La valorisation des espèces invasives

La prolifération d'une espèce particulière, végétale ou animale, peut entraîner des dommages en termes environnementaux ou économiques. Cette accumulation de biomasse peut être considérée, le cas échéant, comme un gisement potentiel de substances intéressantes, en particulier de lipides (exemples de l'algue rouge grateloupe et du mollusque crépidule) (voir *fiche Institut océanographique* [24]).



Espèces invasives : algue rouge *Grateloupia turuturu* (photo : Melha Kendel) et mollusque *Crepidula fornicata* (photo : Flore Dagorn)

Les sources des lipides polaires

Phospholipides. Ils peuvent être extraits industriellement des coproduits halieutiques. Les huiles de krill constituent aussi une source majeure de PL riches en EPA et DHA [8] ; cela leur confère un surcroît d'intérêt biologique sur les huiles de poisson car les PL sont davantage biodisponibles que les triglycérides de ces dernières. D'autre part, les lipides de la laitance des poissons gras, souvent consommée par l'homme, peuvent être sous forme de PL jusqu'à 75 %, et à des taux de EPA + DHA à plus de 30 % des AG totaux [8].

Glycolipides. Les glycosphingolipides des invertébrés marins offrent une large diversité moléculaire : deux configurations possibles, α (éponges du genre *Agelas*) ou β (éponges et autres invertébrés), et de nombreuses variations sur les deux chaînes lipidiques [9]. Divers GL atypiques ont été isolés.



Éponges du Sénégal : de gauche à droite, *Trikentrion laeve* (photo : Jean-Michel Kornprobst, université de Nantes) ; *Axinyssa djiferi* (photo : Emilie Genin, université de Nantes) ; *Ciocalyta* sp., *Pseudaxinella* cf. *lunaecharta* et *Collocalypta* sp. (photos : Gilles Barnathan, université de Nantes)

Les gangliosides à activité biologique sont isolés des ascidies (tuniciers), des cnidaires (anémones de mer, coraux mous), des échinodermes (étoiles de mer, oursins, concombres de mer), des éponges.



Étoiles de mer : de gauche à droite, *Fromia monilis* (photo : Nhobgood Nick Hobgood, Wikipedia « starfish »); *Asterias rubens* (Atlantique, photo : Hans Hillewaert, Wikipedia « Étoiles de mer »); *Narcissia canariensis* (Sénégal, photo : Jean-Michel Kornprobst, université de Nantes).

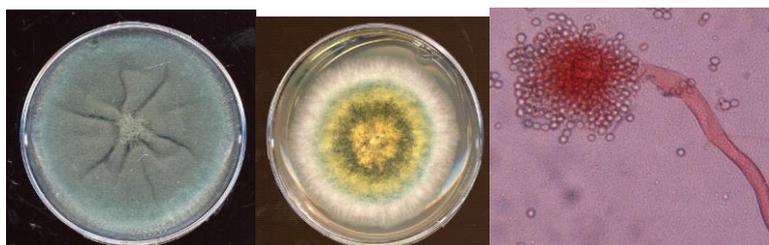


Concombres de mer (Holothuries) : *Holothuria leucospilota* (source : île de La Réunion, Elapied pour fr.wikipedia) et *Eupentacta quinquesemita* (sur une algue *Gigartina*, source : Jerry Kirkhart, Flickr, Los Osos, Californie, USA).

Des organismes marins aux lipides prometteurs

De nombreuses espèces marines (invertébrés, micro-organismes) n'ont pas encore été étudiées pour leurs constituants lipidiques et réservent bien des surprises... C'est par exemple le cas des microalgues et des champignons d'origine marine dont il existe des collections dans diverses institutions [12,13].

Les champignons d'origine marine (micromycètes), en particulier ceux qui peuvent être produits par culture à grande échelle, représentent une source extraordinaire de métabolites originaux, et en particulier de lipides. Certains sont qualifiés d'oléagineux car ils produisent des huiles en quantité ce qui n'est pas sans intérêt pour la production alternative de biocarburants. Certaines souches produisent des AG conjugués, qui pourraient se révéler prometteurs en termes d'activité biologique.



Aspergillus, champignon d'origine marine : cultures et vue au microscope (photos : Nicolas Ruiz, Laboratoire Mer, Molécules, Santé - EA 2160, Faculté de pharmacie de Nantes)



Conclusion

La présente synthèse, relative aux principales familles de lipides d'origine marine, en montre l'extrême diversité structurale et révèle les potentialités d'un gisement de composés aux multiples sources, souvent sans équivalents terrestres. En particulier, des AG aussi essentiels pour l'homme que les omégas-3 qu'il ne peut synthétiser doivent être apportés par l'alimentation. Les algues et les invertébrés marins fournissent aussi des composés de grand intérêt biologique susceptibles d'applications diverses ou bien pouvant servir de modèles pour préparer des compléments en nutrition et santé, et des médicaments. La nécessité de disposer de stocks importants exploitables privilégie les ressources halieutiques (pêche, aquaculture et surtout, dans l'avenir, coproduits), les biomasses d'espèces invasives et les biomasses produites par culture (microalgues, micromycètes). Une prochaine fiche scientifique fera le point des connaissances sur les activités biologiques des composés lipidiques marins et leurs applications. La remarquable chimio-diversité marine offre ainsi un potentiel qui est encore loin d'avoir révélé toutes ses richesses pour l'avenir de l'homme.

Qu'est-ce qu'un lipide ?

Un lipide peut se définir comme un composé porteur d'une longue chaîne hydrocarbonée (ou chaîne grasse). C'est principalement le cas des molécules comportant des acides gras (AG), mais aussi des alcools et des amino-alcools gras. La longue chaîne (jusqu'à 22 atomes de carbone, et même bien au-delà dans le monde marin) peut être repliée sous forme de molécule pluricyclique (stérols). Selon une définition plus générale, les lipides comprennent les AG et leurs dérivés, et les substances qui y sont reliées de manière biosynthétique ou fonctionnelle (sites CyberLipid Center, AOCS LipidLibrary, LipidMaps).

Les lipides neutres

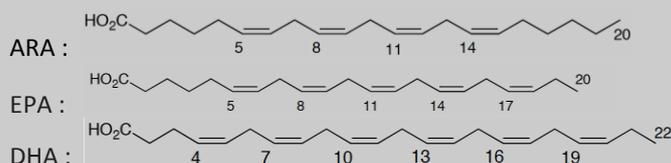
Les classes lipidiques naturelles sont principalement constituées d'AG, c'est-à-dire de chaînes acyles liées à un alcool (glycérol, stérol) par une liaison ester, ou à une base sphingoïde (amines) par une liaison amide. Ces lipides neutres (triglycérides, stérols, éthers de glycérol, etc...) sont donc des structures moléculaires fortement hydrophobes.

– Acides gras poly-insaturés

Dans la nature, les acides gras poly-insaturés (AGPI) se trouvent principalement estérifiés dans les phospholipides (PL) et les triglycérides et aussi dans les glycosphingolipides. Ils peuvent aussi se trouver sous forme libre à la suite d'une hydrolyse partielle. Il y a deux familles d'AGPI importantes : n-3 (ω 3 ou omégas-3) et n-6 (ω 6 ou omégas-6). La notation n-3 ou ω 3 indique que la 1^{re} double liaison (insaturation) en partant de l'extrémité hydrocarbonée est située entre le 3^e et le 4^e carbone (pour la famille n-6 ou ω 6, la première double liaison est entre le 6^e et le 7^e carbone), les autres doubles liaisons se succédant ensuite avec un espacement d'un groupe méthylène CH₂.

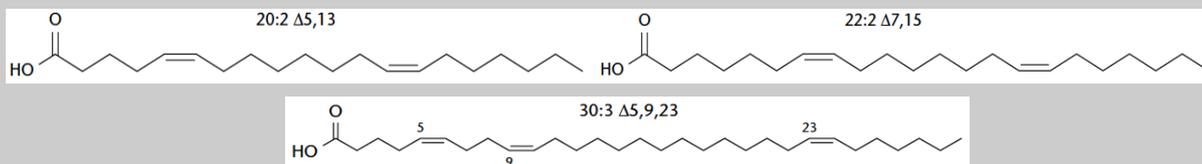
L'acide arachidonique (20:4n-6 ARA) est le plus important de la famille ω 6.

Les plus bénéfiques en nutrition et santé comportent 20 et 22 carbones, avec cinq ou six doubles liaisons toutes de configuration *cis* (voir figures ci-dessous : l'acide 5,8,11,14,17-eicosapentaénoïque – ou 20:5n-3 ou encore EPA –, et l'acide docosahexaénoïque – ou 22:6n-3 ou DHA). Ils peuvent être qualifiés d'AGPI à longue chaîne. Le groupe HO₂C- représente la fonction acide (affectée du n° 1).





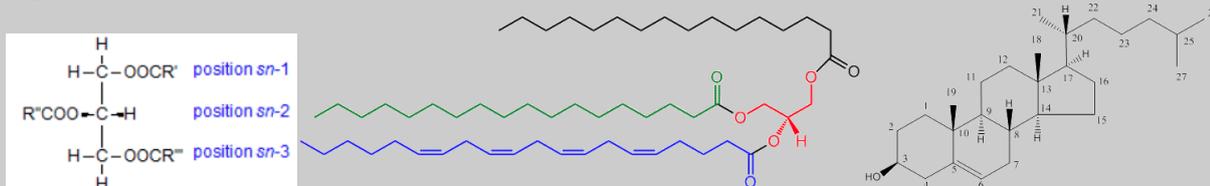
Acides gras non maloniques (*non-methylene interrupted*, NMI) : Les doubles liaisons se trouvent séparées par plus d'un CH₂. Ces AG se trouvent chez les invertébrés marins (mollusques, éponges...) [4,5]. Le symbole Δ indique une structure insaturée et indique la position des doubles liaisons.



Acides gras conjugués : rares, ils ont des doubles liaisons juxtaposées (non séparées par un CH₂).

– Triglycérides et stérols

La première fonction des triglycérides est de servir au stockage de l'énergie. Ils constituent la quasi totalité des huiles de poisson. Le cholestérol interagit avec les chaînes grasses des phospholipides (PL) membranaires pour le contrôle de la fluidité des membranes. Il est précurseur des acides biliaires et des hormones stéroïdes. Les organismes marins contiennent de très nombreux autres stérols.



Triglycéride (triacylglycérol) : les trois fonctions alcool du glycérol sont estérifiées par un acide gras ou par un stérol (cf. sites AOCS Lipid Library et LipidMaps).

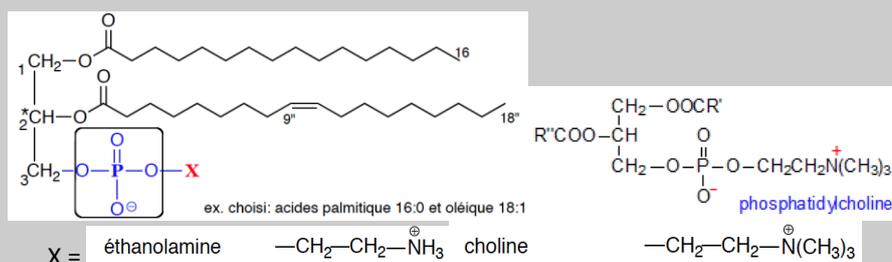
Phytostérols : des stérols végétaux de structure et de fonctionnalité similaires à celles du cholestérol commun chez les animaux. Les plus importants du point de vue biologique ont une double liaison en C-5/C-6 et un méthyle (CH₃) ou un éthyle (CH₃-CH₂) en C-24 ; certains ont un noyau stérolique saturé (stanols). La plupart des phytostérols des algues sont sous forme libre mais ils existent aussi sous forme conjuguée sur la fonction alcool en C-3 avec un AG ou un sucre.

Lipides polaires

Les lipides polaires se distinguent des lipides neutres par une nature amphiphile, étant dotés d'une partie hydrophobe (chaîne acyle) et d'une partie hydrophile : principalement PL et glycolipides (GL).

– Phospholipides

Les PL comportent deux AG fixés sur le glycérol tandis que la 3^e fonction alcool est estérifiée par un phosphate, lui-même lié à un groupe constituant le pôle hydrophile.

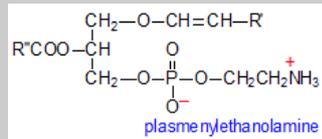


Structure générale d'un phospholipide et exemples : deux fonctions alcool du glycérol estérifiées par un acide gras, la 3^e par l'acide phosphorique, lui-même lié à une tête polaire X.



– Plasmalogènes

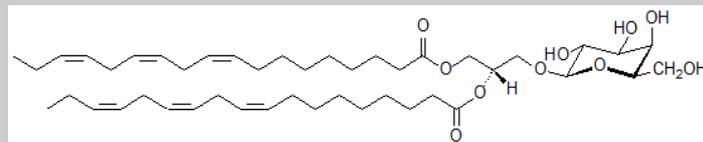
Une classe particulière de PL membranaires, contenant un alcool gras lié par une liaison vinylique à l'une des fonctions alcool primaire du glycérol, tandis que l'autre fonction alcool forme une liaison ester avec un AG. Ils peuvent représenter chez l'homme jusqu'à 20 % des PL membranaires.



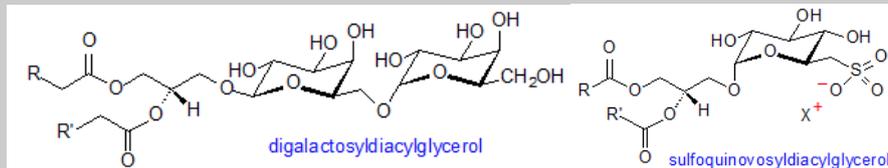
Exemple de plasmalogène dérivé de la phosphatidyléthanolamine

– Glycoglycérolipides des macro- et microalgues

Les GL résultent de l'association d'une partie sucre (glucide) et d'une partie lipidique (chaînes acyles). Chez les algues, et tout spécialement dans les tissus photosynthétiques, une proportion importante de lipides sont des GL où un 1,2-diacyl-*sn*-glycérol est lié à une partie glucide (1 ou 2 galactoses) par une liaison glycosidique en position *sn*-3 (monogalactosyldiacylglycérol, MGDG, et digalactosyldiacylglycérol, DGDG). Une troisième structure, en moindre proportion, contient un groupe sulfonique lié par une liaison carbone-soufre au 6-désoxyglucose de la partie monoglycosyldiacylglycérol, dans les chloroplastes (SQDG).



Monogalactosyldiacylglycérol



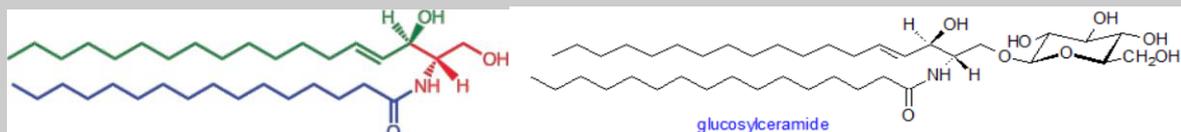
digalactosyldiacylglycérol

sulfoquinovosyldiacylglycérol

Principaux types de glycolipides des algues : monogalactosyldiacylglycérol (MGDG), digalactosyldiacylglycérol (DGDG), sulfoquinovosyldiacylglycérol (SQDG) (R et R' : chaînes alkyles).

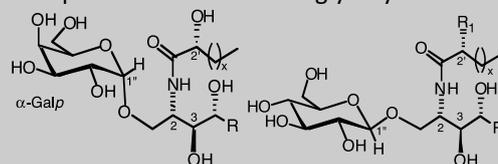
– Glycosylcéramides ou glycosphingolipides

Ils sont constitués par une partie céramide liée par une liaison glycosidique entre le carbone 1 de la base à longue chaîne à une partie sucre (glucose, galactose). Les monoglycosylcéramides sont les plus répandus ; ils ont été d'abord trouvés dans le cerveau, d'où leur nom de cérébrosides.



glucosylcéramide

Exemples de céramide et de glycosylcéramide.

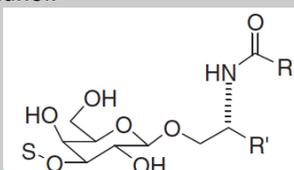


Exemples de glycosphingolipides de configuration α et β .



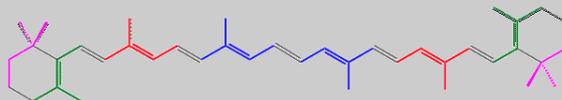
Deux configurations existent suivant la position de la partie sucre par rapport au céramide. La configuration alpha (α) est la plus rare, mais la plus intéressante du point de vue bioactivité.

Les échinodermes contiennent des glycosphingolipides complexes, les gangliosides, qui sont isolés d'une fraction hydrosoluble de l'extrait chloroforme-méthanol.



Exemple de structure de gangliosides (échinodermes) R = acide gras et R' = base sphingoïde

De nombreux produits lipophiles ont des propriétés biologiques intéressantes, par exemple les caroténoïdes, des pigments antioxydants, dont les sources marines offrent une large diversité.



β -Carotène, exemple d'isoprénoïde en C₄₀.

Références

- [1] Boeuf G. & Groupe d'experts Ifremer (2010). *Biodiversité en environnement marin*. Synthèse et recommandations en sciences environnementale et sociale. Ifremer, 139 p.
- [2] Kornprobst J.M. (2005). *Substances Naturelles d'Origine Marine*. Tomes 1-2, Lavoisier Tec & Doc, Paris, 1 830 p.
- [3] Bergé J.P. & Barnathan G., 2005. Recent advances in fatty acids from lipids of marine organisms: molecular biodiversity, roles as biomarkers, biologically-active compounds and economical aspects. *In : Marine Biotechnology*, Eds Y. Le Gal & R. Ulber, *Advances in Biochemical Engineering and Biotechnology*, Springer, Heidelberg, 96, 49-125.
- [4] Barnathan G., 2010. Acides gras inhabituels des organismes marins : une illustration de la biodiversité moléculaire marine. *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, 17, 238-250.
- [5] Kornprobst J.M. & Barnathan G., 2010. Demospongiac acids revisited. *Marine Drugs*, 8, 2569-2577.
- [6] Barnathan G., 2007. Sources actuelles et à venir de DHA. *In : Cahier spécial « DHA pour les besoins de l'homme »*. *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, 14, 35-43.
- [7] Luo X., Su P. & Zhang W., 2015. Advances in microalgae-derived phytosterols for functional food and pharmaceutical applications. *Marine Drugs*, 13, 4231-4254.
- [8] Burri L., Hoem N., Banni S. & Berge K., 2012. Marine omega-3 phospholipids: metabolism and biological activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 13, 15401-15419.
- [9] Barnathan G., Couzinet-Mossion A. & Wielgosz-Collin G., 2014. Glycolipids from Marine Invertebrates, Chap. 5. *In : Outstanding Marine Molecules: Chemistry, Biology, Analysis*, La Barre S. & Kornprobst J.M. Eds, p. 99-162. Wiley-VCH, Weinheim, Germany.
- [10] Kraffe E., Soudan P. & Marty Y., 2004. Fatty acids of serine, ethanolamine, and choline plasmalogens in some marine bivalves. *Lipids*, 39, 59-66.
- [11] Gervais H. & Boulart R., 1877. *Les Poissons*. Troisième volume : *Les Poissons de mer*. J. Rothschild éditeur, Paris.
- [12] Algotèque du groupe MMS EA 2160, Université de Nantes : Nantes Culture Collection NCC, centre de ressources biologiques, World Data Center for Microorganisms (rfce NCC WDCM 856') depuis 2002 ;

collection exceptionnelle de diatomées benthiques et conservatoire du patrimoine local.
[13] Mycothèque du groupe MMS EA 2160, Université de Nantes, Faculté de pharmacie.

Sites Internet

Sur la biodiversité marine :

[14] https://fr.wikipedia.org/wiki/Biodiversité_marine

[15] <http://www.marinebiodiversity.ca/fr/home.html>

[16] Ifremer : ressources halieutiques et santé

<http://wwz.ifremer.fr/L-institut/Organisation/Departements/Ressources-Biologiques-et-Environnement>

[17] Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO). Département des pêches et de l'aquaculture.

<http://www.fao.org/fishery/resources/fr>

Sites généralistes sur les lipides

[18] Groupe d'Etude et de Recherche en Lipidomique

<http://www.cyberlipid.org/index.htm>

[19] American Oil Chemists' Society

<http://www.lipidlibrary.aocs.org>

[20] Lipidomic gateway – Lipid Maps

<http://lipidmaps.org>

Fiches de l'Institut océanographique :

[21] Giulio Relini, mars 2012 : *Alien biota in the Mediterranean Sea.*

<http://www.institut-ocean.org/images/articles/documents/1331564207.pdf>

[22] Myriam Sibuet, février 2013 : *La biodiversité marine un enjeu majeur pour le XXI^e siècle.*

<http://www.institut-ocean.org/images/articles/documents/1359964006.pdf>

[23] Bernard Banaigs, septembre 2013 : *Les molécules marines pour la santé et la recherche médicale.*

<http://www.institut-ocean.org/images/articles/documents/1380378194.pdf>

[24] Gilles Barnathan, octobre 2015 : *Valorisation d'espèces marines invasives : la grateloupe (algue rouge), la crépidule (gastéropode).*

<http://www.institut-ocean.org/images/articles/documents/1444040333.pdf>