



HAL
open science

Effet des acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 sur le remodelage membranaire induit par les toxiques chimiques : retentissement sur la mort cellulaire

Odile Sergent, Normand Podechard, Dominique Lagadic-Gossmann

► To cite this version:

Odile Sergent, Normand Podechard, Dominique Lagadic-Gossmann. Effet des acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 sur le remodelage membranaire induit par les toxiques chimiques : retentissement sur la mort cellulaire. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2019, 54 (2), pp.116-127. 10.1016/j.cnd.2018.11.001 . hal-02062013

HAL Id: hal-02062013

<https://univ-rennes.hal.science/hal-02062013v1>

Submitted on 25 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

1 **Effet des acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 sur le remodelage membranaire**
2 **induit par les toxiques chimiques : retentissement sur la mort cellulaire.**

3

4 **Long chain n-3 polyunsaturated fatty acids on membrane remodeling**
5 **induced by chemical toxicants : consequences on cell death.**

6

7 Odile Sergent, Normand Podechard et Dominique Lagadic-Gossmann

8

9 *Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail)*

10 *– UMR_S1085, F-35000 Rennes, France*

11

12

13 **Correspondant :**

14 Odile Sergent

15 Tél : 0223234808

16 Fax : 0223234794

17 e-mail : osergent@univ-rennes1.fr

18

19

20 **Abréviations**

21 AhR : récepteur aux hydrocarbures aromatiques (*aryl hydrocarbon receptor*)

22 ADH : alcool déshydrogénase

23 AGPI LC n-3 : acide gras polyinsaturé à longue chaîne n-3

24 B[a]P : benzo(a)pyrène

25 CYP : cytochrome P450

26 DHA : acide docosahexaénoïque

27 EPA : acide eicosapentaénoïque

28 HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques

29 HMG-CoA réductase : hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA réductase

30 NASH : stéatohépatite non alcoolique (*non alcoholic steatohepatitis*)

31 TAFLD : stéatose induite par les toxiques (*toxicant-associated fatty liver disease*)

32 TASH : stéatohépatite induite par les toxiques (*toxicant-associated steatohepatitis*)

33

34

35

36 **Résumé :**

37 L'homéostasie de la membrane plasmique est essentielle à la régulation de plusieurs processus
38 cellulaires comme l'inflammation, la prolifération, la migration ou la mort cellulaire. Cette
39 structure très dynamique peut subir des altérations lors de son exposition à de nombreux
40 toxiques chimiques, déclenchant un signal de stress membranaire, qui peut modifier
41 l'activation de voies de signalisation intracellulaire impliquées dans ces différents
42 phénomènes. Or, les acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 (AGPI LC n-3) sont décrits
43 comme capables de modifier les propriétés physicochimiques des membranes. Les AGPI LC
44 n-3 sont donc susceptibles de contrecarrer ou de potentialiser les effets des toxiques
45 chimiques à action membranaire. Dans cet article, nous nous intéresserons principalement aux
46 hépatotoxiques, notamment le benzo(a)pyrène, un contaminant de l'environnement de la
47 famille des hydrocarbures aromatiques polycycliques, trouvé également dans la fumée de
48 cigarette, et l'éthanol, le prototype des toxiques du foie, dont l'exposition humaine est liée au
49 mode de vie.

50

51 **Mots-clefs :** Foie, EPA, DHA, Ethanol, Benzo(a)pyrène

52

53 **Abstract :**

54 Homeostasis of plasma membrane is crucial for the regulation of many cell processes such as
55 inflammation, cell proliferation, migration or death. This especially dynamic cell structure can
56 undergo alteration when exposed to a wide range of chemical toxicants, thus triggering a
57 membrane stress signal, that can change the activation of intracellular signalling pathways,
58 involved in such phenomena. Yet, long chain n-3 polyunsaturated fatty acids (LC n-3 PUFA)
59 are described as capable of changing physicochemical properties of membranes. Thus, LC n-3
60 PUFA can possibly counteract or potentiate the effects of chemical toxicants with a
61 membrane action. In this paper, we will mainly be interested in hepatotoxicants, notably
62 benzo(a)pyrene, an environmental pollutant of the polycyclic aromatic hydrocarbon family,
63 also found in cigarette smoke, and ethanol, the hepatotoxicant prototype, whose human
64 exposure is linked to lifestyle.

65

66 **Keywords :** Liver, EPA, DHA, Ethanol, Benzo(a)pyrene

67

68

69

70

71

72

73

74 **Introduction**

75 L'homéostasie de la membrane plasmique est essentielle à la régulation de nombreux
76 processus cellulaires comme la prolifération, l'inflammation, la migration ou la mort
77 cellulaire. Cette structure cellulaire, excessivement dynamique, peut subir des altérations lors
78 de son exposition à de nombreux toxiques chimiques, déclenchant un signal de stress
79 membranaire, qui peut modifier l'activation de voies de signalisation intracellulaire
80 impliquées dans différents phénomènes biologiques comme la mort cellulaire (figure 1) [1-9].
81 A l'heure actuelle, la nature des régimes alimentaires émerge comme un nouveau moyen de
82 prévention vis-à-vis des maladies liées à l'exposition aux toxiques chimiques, notamment les
83 contaminants environnementaux [10]. Or, les acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3
84 (AGPI LC n-3), présents naturellement dans les aliments d'origine marine comme les poissons
85 gras (tableau 1), peuvent modifier les propriétés physicochimiques des membranes [11-14] et
86 pourraient donc interférer avec les effets de ces toxiques chimiques. Ces AGPI LC n-3 sont
87 d'ailleurs décrits pour la prévention ou le traitement de nombreuses pathologies [15-17] telles
88 que les maladies cardiovasculaires [18-21], inflammatoires [22,23] et les cancers [24,25].
89 Dans cet article, nous verrons que la membrane plasmique revêt une importance cruciale dans
90 la mort cellulaire induite par certains toxiques chimiques. Comprendre comment les AGPI LC
91 n-3 peuvent modifier les propriétés physicochimiques de cette structure cellulaire nous
92 permettra ensuite de déterminer les mécanismes par lesquels ils peuvent inhiber ou pas les
93 effets des toxiques chimiques à action membranaire. Nous nous intéresserons principalement
94 aux substances hépatotoxiques et prendrons principalement comme exemples, les effets du
95 benzo(a)pyrène, un hydrocarbure aromatique polycyclique, contaminant de l'environnement,
96 trouvé également dans la fumée de cigarette, ainsi que ceux de l'éthanol, le prototype des
97 toxiques du foie, et dont l'exposition humaine est liée au mode de vie.

98 **I. Le remodelage de la membrane plasmique est une étape majeure dans la mort**
99 **cellulaire induite par les toxiques chimiques**

100 Généralement, les agents toxiques sont testés pour leur propriétés génotoxiques ou
101 cytotoxiques, mais il apparaît de plus en plus clairement maintenant que la membrane
102 plasmique, première barrière cellulaire rencontrée par les xénobiotiques, peut aussi très
103 souvent subir des dommages. Les xénobiotiques sont des substances qui ne sont pas produites
104 par l'organisme ni apportées par son alimentation naturelle. Peuvent être cités comme
105 exemples de xénobiotiques, les médicaments, les additifs alimentaires et les contaminants de
106 l'environnement.

107 Rappelons que la membrane plasmique, selon le modèle de Singer et Nicolson, datant de
108 1972, est constituée d'une bicouche de phospholipides orientés de telle sorte que les queues
109 hydrophobes d'acides gras sont auto-associées à l'intérieur pour éviter les interactions avec
110 l'eau et que les têtes polaires sont dirigées du côté extérieur à la membrane (Figure 2) [26].
111 Dans cette matrice lipidique particulièrement fluide, viennent s'insérer des protéines,
112 mobiles elles-aussi. Ce modèle membranaire dit de la "mosaïque fluide" [26] avec une
113 organisation aléatoire des lipides est toujours valide pour son aspect dynamique de la
114 membrane, mais a évolué vers une architecture moins homogène, organisée en différents
115 nanodomains et microdomains spécialisés [27].

116 De nombreux xénobiotiques peuvent ainsi altérer la membrane plasmique, ce qui modifie
117 l'activation de certaines voies de signalisation intracellulaire pour déclencher des effets
118 carcinogènes [28] ou la mort des cellules [29]. Ainsi, notre équipe de recherche a notamment
119 rapporté les altérations de la membrane plasmique induites par les polluants
120 environnementaux, l'éthanol ou certains médicaments (Figure 1) [1-9]. Dans ce paragraphe,
121 nous décrirons, de manière plus approfondie, les mécanismes impliqués dans le
122 déclenchement de la mort cellulaire par deux toxiques chimiques, le benzo(a)pyrène et

123 l'éthanol. Mais auparavant, les caractéristiques du remodelage de la membrane plasmique
124 seront précisées.

125

126 *1) Définition du remodelage membranaire*

127 Les altérations de la membrane plasmique dues aux toxiques chimiques concernent
128 essentiellement les modifications de fluidité membranaire et les changements physico-
129 chimiques de microstructures de la membrane plasmique, appelées radeaux lipidiques (*lipid*
130 *rafts*), l'ensemble étant désigné par le terme de "remodelage membranaire" (figure 2).

131 ➤ *La fluidité membranaire :*

132 La fluidité de la membrane plasmique dépend essentiellement des mouvements des
133 phospholipides qui la composent et de la nature des substitués d'acides gras (Cf paragraphe II).

134 La membrane plasmique doit présenter un niveau de fluidité correcte pour qu'elle puisse
135 assurer ses nombreuses fonctions, comme la communication, le transport ou la transmission
136 des signaux entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Ainsi, par exemple, l'activité des
137 protéines [30] ou les phénomènes de fusion membranaire, essentielle à l'exocytose ou
138 l'endocytose [31], en dépendent.

139 ➤ *Les radeaux lipidiques :*

140 Selon le concept développé par Simons et Ikonen en 1997 [32], les radeaux lipidiques sont
141 des microdomaines de quelques centaines de nanomètres de diamètre, enrichis en cholestérol,
142 sphingolipides (lipides complexes dérivés de l'amidification d'un acide gras, le plus souvent
143 saturé, sur une sphingosine – Ex : les sphingomyélines, les céramides ou les gangliosides) et
144 acides gras saturés, ce qui leur confère une fluidité réduite par rapport aux autres régions de la
145 membrane et entraîne une sélection de protéines (protéines à ancre
146 glycosylphosphatidylinositol (GPI) ; protéines acylées par des acides gras saturés comme
147 l'acide myristique ou palmitique). Les radeaux lipidiques comportent deux sous-classes, les
148 cavéoles et les radeaux plan en fonction de leur forme invaginée ou pas, respectivement. En

149 plus des lipides, certaines protéines sont structurantes comme les cavéolines dans les cavéoles
150 et les flotillines dans les radeaux plan. Ces microstructures sont très dynamiques,
151 disparaissent rapidement pour se reformer en quelques millisecondes, s'agrègent pour former
152 des plate-formes de signalisation transitoires capables d'activer de nouvelles voies de
153 signalisation intracellulaire (figure 2). Enfin, selon la dynamique de ces radeaux, les protéines
154 peuvent en sortir ou y entrer, ce qui peut modifier l'activité de celles-ci et donc le
155 fonctionnement cellulaire (figure 2).

156

157 *2) Effets du benzo(a)pyrène ou de l'éthanol sur la membrane plasmique*

158 Seront décrits ici les changements de propriétés des radeaux lipidiques et les variations de
159 fluidité membranaire en montrant l'interaction entre ces deux caractéristiques.

160 ➤ *Les radeaux lipidiques :*

161 Le benzo(a)pyrène [7,8] et l'éthanol [6] provoquent des altérations physicochimiques des
162 radeaux lipidiques très différentes dans les cellules du foie, mais pour les deux toxiques, leur
163 métabolisme est impliqué (figures 3A et 4A). Il faut rappeler que le benzo(a)pyrène fait partie
164 de la classe des Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP), dont le niveau de toxicité
165 de chaque composé peut résulter d'une activation métabolique d'intensité variable dépendante
166 du degré d'affinité de l'HAP pour le récepteur Ah (*Aryl hydrocarbon* - hydrocarbures
167 aromatiques).

168 En ce qui concerne l'exposition des cellules au benzo(a)pyrène, après avoir marqué les
169 radeaux lipidiques sur le ganglioside GM1, lipide spécifique de ces microdomaines, une
170 déstructuration des radeaux lipidiques est observée par microscopie à fluorescence dans les
171 hépatocytes de rat en culture primaire traités pendant 18 heures [33] ou dans les cellules
172 épithéliales de foie F258, même si elles sont exposées plus longtemps, pendant 48 heures,
173 sans mise en évidence d'une éventuelle adaptation des membranes [7]. Cette déstructuration

174 s'explique par la déplétion en cholestérol des radeaux lipidiques. En effet, le benzo(a)pyrène,
175 du fait de son métabolisme produisant des espèces réactives de l'oxygène et de sa liaison
176 /activation au récepteur Ah (*Aryl hydrocarbon* -Hydrocarbures Aromatiques), entraîne une
177 diminution de l'expression de l'enzyme hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA réductase (HMG-CoA
178 réductase) impliquée dans la synthèse du cholestérol (figure 3A) [7].

179 A l'inverse, le métabolisme de l'éthanol conduit à l'agrégation des radeaux lipidiques dans les
180 hépatocytes primaires de rat après 1 heure ou 5 heures de traitement [6] et est encore présente
181 même après 4 jours de traitement dans les hépatocytes WIF-B9 [34] sans qu'il y ait adaptation
182 des membranes des hépatocytes (figure 4A). Cette agrégation des radeaux lipidiques est sous
183 la dépendance d'un stress oxydant de faible intensité induit précocement par le métabolisme
184 de l'éthanol [6]. Ce même phénomène d'agrégation des radeaux lipidiques est détecté *in vivo*
185 grâce à la sonde fluorescente di-4-ANEPPDHQ dans le foie de la larve de poisson-zèbre
186 exposée pendant 7 jours à l'éthanol [34].

187 Ces altérations des radeaux lipidiques provoquent d'une part, la sortie de l'échangeur Na^+/H^+ ,
188 NHE1, hors des radeaux déstructurés par le benzo(a)pyrène, dans les cellules épithéliales
189 F258 [8], et d'autre part, l'entrée de la phospholipase C dans les radeaux agrégés sous
190 l'influence de l'éthanol dans les hépatocytes primaires de rat [6]. Dans tous les cas, ces
191 protéines NHE1 et phospholipase C sont alors activées : une augmentation du pH
192 intracellulaire ou une hydrolyse de protéines à ancre GPI sont mises en évidence de façon
193 radeau dépendante dans les cellules épithéliales de foie F258 exposées au benzo(a)pyrène [8]
194 ou dans les hépatocytes primaires de rat traités par l'éthanol [6], respectivement.

195 ➤ ***La fluidité membranaire :***

196 La supplémentation en benzo(a)pyrène pendant 48 heures des cellules épithéliales de foie
197 F258 [9] ou en éthanol pendant 1 heure des hépatocytes primaires de rat [3] ainsi que des
198 hépatocytes WIF-B9 [34], même après 4 jours de traitement, augmente la fluidité de la

199 membrane plasmique, ce qui peut favoriser les mouvements de protéines ou de
200 microdomaines. Comme pour l'altération des radeaux lipidiques, l'implication du métabolisme
201 des toxiques dans l'augmentation de fluidité a pu être mise en évidence [3]. L'échangeur
202 NHE1 est également en partie responsable de la fluidification due au benzo(a)pyrène [9]. En
203 outre, l'éthanol est même capable de fluidifier les radeaux lipidiques [6]. En utilisant un
204 stabilisant membranaire, l'acide ursodésoxycholique, ou un fluidifiant membranaire comme
205 l'A2C [2-(2-methoxyethoxy) ethyl 8-(*cis*-2-*n*-octylcyclopropyl) octanoate], notre équipe a pu
206 montrer que cette fluidification des radeaux lipidiques par l'éthanol facilite l'agrégation des
207 radeaux lipidiques [6].

208

209 ***3) Implication du remodelage membranaire induit par le benzo(a)pyrène ou l'éthanol dans*** 210 ***le déclenchement de la mort cellulaire***

211 Rappelons ici que la déstructuration des radeaux lipidiques induite par le benzo(a)pyrène est
212 liée à la déplétion en cholestérol des radeaux lipidiques due à la diminution d'expression de
213 l'enzyme intervenant dans la synthèse du cholestérol, l'HMGCoA réductase [7]. En
214 supplémentant les cultures par du cholestérol ou du mévalonate, le produit de la réaction
215 catalysée par l'HMGCoA réductase, les cellules épithéliales de foie F258 traitées par le
216 benzo(a)pyrène récupèrent la structure normale des radeaux lipidiques et sont protégées de la
217 mort cellulaire indiquant le rôle fondamental du remodelage de la membrane plasmique dans
218 ce phénomène biologique. Il faut bien comprendre l'étape-clef représentée par la sortie de
219 l'échangeur NHE1 des radeaux lipidiques qui déclenche son activation [35] (figure 3A). En
220 effet, celle-ci, reflétée par une alcalinisation intracellulaire transitoire, serait responsable de la
221 mort cellulaire par des mécanismes décryptés par notre équipe [36-39] notamment *via* la
222 phosphorylation de la protéine cytosolique GSK3 α (38).

223 En ce qui concerne l'éthanol, la déstructuration des radeaux lipidiques par la méthyl-béta-
224 cyclodextrine, la cholestérol-oxydase ou la pravastatine, molécules capables de réduire les
225 taux de cholestérol des radeaux lipidiques, protège de la mort cellulaire induite dans les
226 hépatocytes primaires de rat [6] ou *in vivo* dans le foie de la larve de poisson-zèbre [34]. Le
227 rôle central pour déclencher la mort cellulaire est exercé par la phospholipase C qui devient
228 active à son entrée dans les radeaux lipidiques [6,40]. Cette protéine permet l'amplification du
229 stress oxydant à l'origine de la mort cellulaire (figure 4A). En effet, l'activation de la
230 phospholipase C provoque une augmentation du nombre de lysosomes, organites bien connus
231 pour leur forte teneur en fer libre, facteur pro-oxydant (40). Ainsi, une augmentation de la
232 concentration en fer libre a été mesurée dans ces conditions d'activation de la phospholipase C
233 (40). Il convient de rappeler ici que le remodelage membranaire (augmentation de fluidité et
234 agrégation des radeaux lipidiques) dépend lui-même d'un stress oxydant, mais il est précoce,
235 de faible intensité et dû au métabolisme de l'éthanol [3,6].

236

237 **II. Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 modifient les propriétés** 238 **physicochimiques de la membrane plasmique**

239 Les AGPI LC n-3 les plus étudiés dans ce contexte sont l'acide docosahexaénoïque (DHA,
240 C22:6 n-3) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA, C20:5 n-3) présentant respectivement 22 et 20
241 atomes de carbone ainsi que six et cinq double-liaisons. Ils s'incorporent dans les bicouches
242 lipidiques, par insertion dans les glycérophospholipides ce qui modifie les propriétés
243 physicochimiques des membranes [41]. Les glycérophospholipides sont des lipides complexes
244 dérivés du glycérol substitués par deux acides gras, le plus souvent l'un est saturé et l'autre
245 insaturé. Par la suite, par souci de simplification, nous évoquerons l'incorporation des AGPI
246 LC n-3 dans les microstructures membranaires sans préciser qu'elle s'effectue plus
247 particulièrement dans les glycérophospholipides.

248

249

250 *1) Fluidité membranaire*

251 Les AGPI sont généralement décrits pour augmenter la fluidité des membranes de façon
252 corrélée à la longueur et au degré d'insaturation de leur chaîne hydrocarbonée [42,43]. En
253 effet, les double-liaisons des acides gras polyinsaturés provoquent une courbure des chaînes
254 hydrocarbonées (queues) des phospholipides, entraînant la formation d'espaces de liberté pour
255 les mouvements des lipides et donc une fluidification des membranes (figure 5A). A l'inverse,
256 les acides gras saturés sans double-liaison sont organisés de façon très compacte et rigidifient
257 les membranes. En fait, le DHA se distingue par sa très grande flexibilité et ses multiples
258 conformations recourbées voire hélicoïdales [44]. Ainsi, le DHA aurait un effet fluidifiant
259 plus important que l'EPA dans les cellules endothéliales [45] ou des fibroblastes de peau [46].
260 Dans des membranes artificielles, l'EPA est même sans effet alors que le DHA augmente la
261 fluidité [47]. Enfin, dans les hépatocytes primaires de rat, notre équipe a montré un effet
262 fluidifiant important et équivalent pour les 2 AGPI LC n-3 [40,48]. Par conséquent, il
263 convient d'être prudent dans l'interprétation des résultats concernant les effets des AGPI LC n-
264 3, qui apparaissent dépendants des modèles et des types cellulaires.

265

266 *2) Radeaux lipidiques*

267 La stabilité des radeaux lipidiques peut être affectée par l'apport en AGPI LC n-3 de plusieurs
268 manières.

269 ➤ *Translocation des protéines hors des radeaux lipidiques*

270 Les AGPI LC n-3 peuvent favoriser la sortie de protéines hors des radeaux soit par altération
271 de leur acylation, soit par expulsion du cholestérol hors de ces microdomaines du fait de
272 l'entrée des AGPI dans les radeaux et de leur forte incompatibilité stérique avec celui-ci

273 (figure 5B). Dans la majorité des cas, les protéines (par exemple, les protéines tyrosine
274 kinases de la famille Src [49], les récepteurs à l'interleukine 2 [50], à l'EGF [Epidermal
275 Growth Factor] [51] ou de type Toll Like Receptor [52-54] ainsi que les protéines gp 91 phox,
276 p47 phox, deux sous-unités de la NADPH oxydase [55]), perdent leur activité si bien que la
277 signalisation intracellulaire dite "radeau dépendante" est interrompue. Cet effet a été étudié *in*
278 *vitro* dans de nombreux types cellulaires comme les lymphocytes T [49,50] et B [52], des
279 cellules de cancer du sein [51], des cellules endothéliales [53], des macrophages [54] ou des
280 podocytes [55], mais aussi *in vivo* chez les rongeurs [56,57]. Cette altération de la
281 signalisation cellulaire peut avoir des retombées importantes sur le fonctionnement cellulaire
282 comme une inhibition de la réponse immune [58], inflammatoire ou proliférative et migratoire
283 [59,60]. Dans certains cas, la sortie des protéines provoque leur activation comme par
284 exemple celle de la phospholipase D [61] ou de l'échangeur NHE1 (cf paragraphe III).

285 ➤ ***Formation de régions non radeaux dans les radeaux lipidiques***

286 Par microscopie quantitative, l'équipe de Shaikh a montré une augmentation de la taille des
287 radeaux dans des lymphocytes B traités *in vitro* par le DHA [62] ou bien isolés de souris
288 traitées par de l'huile de poisson [63]. Ils ont alors émis le concept [64] que, du fait de
289 l'incompatibilité bien connue du cholestérol pour les AGPI LC n-3, l'entrée éventuelle de
290 ceux-ci dans les radeaux lipidiques entraîne la formation de régions non radeaux à l'intérieur
291 des radeaux [13] (figure 5C).

292 ➤ ***Agrégation des radeaux lipidiques***

293 Les AGPI LC n-3 sont aussi décrits, plus principalement dans des membranes modèles, pour
294 s'incorporer préférentiellement dans les régions non radeaux de la membrane plasmique
295 toujours en raison de leur incompatibilité stérique avec le cholestérol [11-14]. Même si la
296 quantité de cholestérol est plus faible dans les régions non radeaux de la membrane
297 plasmique, ceci provoque la translocation du cholestérol de ces régions vers les radeaux
298 lipidiques favorisant leur agrégation (Figure 5D) [11-14].

299

300

301 ➤ *Différences entre EPA et DHA*

302 Dans des membranes modèles, la diffraction aux rayons X permet de montrer une localisation
303 différente de ces AGPI dans la bicouche lipidique. L'EPA s'insère entre les chaînes
304 hydrocarbonées des acides gras présents dans les phospholipides alors que le DHA serait plus
305 proche des têtes polaires [66]. Dans des membranes modèles, par RMN du proton, il a
306 également été montré que l'EPA entre moins bien dans les radeaux lipidiques que le DHA
307 [67]. Par conséquent, il serait possible de distinguer ainsi deux comportements pour les AGPI
308 en fonction de leur incorporation ou non dans les radeaux avec la formation de régions non
309 radeaux dans les radeaux ou bien l'agrégation de ceux-ci.

310

311 **III. Les acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3, en interférant avec le remodelage**
312 **membranaire induit par les toxiques chimiques, influencent la mort cellulaire associée.**

313 Dans ce nouveau paragraphe, nous verrons comment les AGPI LC n-3, en interférant avec ce
314 remodelage, peuvent inhiber ou accentuer la mort cellulaire en prenant deux cas de figure : un
315 toxique qui déstructure les radeaux lipidiques (le benzo(a)pyrène) et un toxique qui agrège les
316 radeaux lipidiques (l'éthanol).

317

318 *1) Effets des AGPI LC n-3 sur les altérations de la membrane plasmique induites par les*
319 *toxiques chimiques (benzo(a)pyrène et éthanol)*

320 En marquant un lipide spécifique des radeaux lipidiques, le ganglioside GM1, la microscopie
321 à fluorescence révèle que les 2 APGI LC n-3, EPA et DHA, permettent de conserver une
322 répartition normale des radeaux lipidiques dans les cellules épithéliales F258 traitées par le
323 benzo(a)pyrène même si la déplétion en cholestérol est maintenue [68].

324 En revanche, l'EPA et le DHA ne présentent pas des effets identiques vis-à-vis de
325 l'agrégation des radeaux lipidiques induite par l'éthanol [40,48]. Ainsi, le DHA protège de
326 cette agrégation aussi bien dans les hépatocytes primaires de rat après 1 heure de traitement
327 avec l'éthanol [48] que dans les hépatocytes de la lignée WIF-B9 après 4 jours d'intoxication
328 à l'éthanol [34]. Enfin, cet effet protecteur est également mis en évidence *in vivo* dans les
329 larves de poisson-zèbre [34]. A l'inverse, l'EPA accentue l'agrégation due à l'éthanol dans
330 tous ces modèles *in vitro* [34,40] ou *in vivo* [4]. En fait, ces variations d'effets sont à
331 rapprocher de la teneur variable en AGPI LC n-3 dans les radeaux lipidiques en fonction du
332 type cellulaire et de la nature de l'AGPI.

333 ➤ *Incorporation plus importante en AGPI dans les radeaux lipidiques (entre 7 et 13 % des*
334 *acides gras totaux)*

335 Dans les cas de protection membranaire, l'incorporation des AGPI LC n-3 est importante
336 dans les radeaux lipidiques (tableau 2) [48,68]. Dans ce contexte, le concept de Shaikh sur la
337 formation de régions non radeaux dans les radeaux peut être repris (figures 3B et 4B).
338 D'ailleurs, en évaluant par résonance paramagnétique électronique l'agrégation des protéines
339 dans les radeaux, une forte altération du compactage des radeaux lipidiques a été mise en
340 évidence dans les radeaux lipidiques isolés d'hépatocytes primaires de rat traités par le DHA
341 [48]. Du fait de cette modification du compactage des radeaux, des protéines résidentes des
342 radeaux comme la flotilline sont transloquées à l'extérieur des radeaux dans les hépatocytes
343 primaires de rat [48]. Enfin, en raison de l'incompatibilité stérique du cholestérol avec les
344 AGPI LC n-3, la déplétion en cholestérol mise en évidence dans les radeaux lipidiques en
345 présence de benzo(a)pyrène est maintenue dans les cellules épithéliales F258 [68].

346 ➤ *Incorporation plus faible des AGPI dans les radeaux lipidiques (0,6% des acides gras*
347 *totaux)*

348 A l'inverse, dans le cas de la potentialisation des effets membranaires de l'éthanol,
349 l'incorporation de l'EPA dans les radeaux lipidiques est faible (tableau 2) et ce dernier

350 présente une teneur plus élevée dans les régions non radeaux [40]. Il faut noter que l'EPA
351 n'est pas détectable dans les radeaux des hépatocytes non traités. Comme proposé dans les
352 membranes modèles (cf paragraphe II), ceci provoque la translocation du cholestérol des
353 régions non radeaux vers les radeaux lipidiques dans les hépatocytes primaires de rat traités
354 par l'EPA et favorise donc l'agrégation des radeaux lipidiques [40] (figure 4C).

355

356 ***2) Conséquences des effets membranaires des AGPI LC n-3 sur la mort cellulaire induite*** 357 ***par les toxiques chimiques***

358 Elles sont différentes en fonction de la capacité de l'AGPI LC n-3 à entrer ou non dans les
359 radeaux lipidiques. Cette capacité dépend en fait de la nature de l'AGPI (cf fin du paragraphe
360 II : différences entre EPA et DHA).

361 ➤ ***AGPI en plus grande quantité dans les radeaux lipidiques (entre 7 et 13 % des acides gras***
362 ***totaux)***

363 En entraînant la formation de régions non radeaux dans les radeaux, l'AGPI altère
364 profondément les fonctions des radeaux. Le DHA empêche ainsi l'agrégation des radeaux
365 sous l'influence de l'éthanol et donc la translocation de la phospholipase C dans ceux-ci. Par
366 conséquent, la voie de signalisation dépendante de la phospholipase C est inactivée (figure
367 4B) [40]. Ainsi, le stress oxydant et la mort cellulaire sont inhibés aussi bien *in vitro* dans les
368 hépatocytes primaires de rat traités par l'éthanol pendant 1 heure [40], dans les hépatocytes de
369 la lignée WIF-B9 exposés pendant 4 jours [34] qu'*in vivo* dans les larves de poisson-zèbre
370 traitées pendant 7 jours [34].

371 Une autre voie de signalisation conduisant à la mort cellulaire est celle dépendante de
372 l'échangeur Na^+/H^+ , NHE1, qui est activée lors de la sortie de celui-ci lors de l'exposition des
373 cellules au benzo(a)pyrène [8]. Dans les cellules épithéliales de foie F258, le DHA mais aussi
374 l'EPA peuvent entrer dans les radeaux et modifier leur structure, ce qui entraîne la sortie de
375 NHE1 hors des radeaux, même en l'absence de toxique [68]. Cependant, contrairement au

376 benzo(a)pyrène, la sortie de NHE1 ne provoque pas son activation [68], vraisemblablement en
377 relation avec l'augmentation importante de la fluidité membranaire due à ces AGPI
378 [40,48,69]. Les deux AGPI LC n-3 protègent donc les cellules de l'activation de NHE1,
379 responsable de la mort cellulaire induite par le benzo(a)pyrène [68].

380 ➤ *AGPI en plus faible quantité dans les radeaux lipidiques (0,6 % des acides gras totaux)*

381 En augmentant l'agrégation des radeaux lipidiques induite par l'éthanol dans les hépatocytes
382 primaires de rat, l'EPA facilite la translocation de la phospholipase C dans les radeaux
383 lipidiques et par conséquent son activation (figure 4C) [40]. La voie de signalisation
384 phospholipase C dépendante est encore plus stimulée par l'EPA [40] si bien qu'une
385 augmentation du stress oxydant et de la mort cellulaire induite par l'éthanol est donc détectée
386 en présence d'EPA dans les hépatocytes primaires de rat [40], les hépatocytes de la lignée
387 WIF-B9 [34] ainsi qu'*in vivo* dans les larves de poisson-zèbre [34].

388

389 **Conclusion**

390 Le remodelage de la membrane plasmique apparaît comme un élément-clef dans les effets des
391 AGPI LC n-3 sur la mort cellulaire induite par les toxiques chimiques à mécanisme d'action
392 membranaire. Notre hypothèse est qu'en fonction de la teneur des AGPI LC n-3 dans les
393 radeaux lipidiques, ceux-ci apporteront protection ou pas (figure 6).

394 Il sera maintenant d'actualité de s'intéresser à l'influence de ces AGPI LC n-3 dans la
395 progression des maladies hépatiques *via* le remodelage de la membrane plasmique induit par
396 les contaminants de l'environnement. En effet, ces derniers sont de plus en plus incriminés
397 dans le développement des pathologies du foie [70] si bien qu'une nouvelle identification de
398 maladies hépatiques a vu le jour, les TAFLD (*Toxicant-Associated Fatty Liver Disease*) et les
399 TASH (*Toxicant-Associated SteatoHepatitis*), stéatoses et stéatohépatites induites par les
400 toxiques, respectivement, sans qu'une obésité et/ou une consommation d'alcool ne soient

401 obligatoirement associées [71,72]. Or, les dernières études présentent des résultats plutôt
402 encourageants en ce qui concerne les AGPI LC n-3 dans le contexte des NASH (*Non*
403 *Alcoholic SteatoHepatitis*), stéatohépatites non alcooliques [73,74].

404

405 **Remerciements**

406 Nous souhaitons remercier Marie-Thérèse Dimanche-Boitrel, chercheur à l'Irset Inserm 1085,
407 à l'origine de la thématique des radeaux lipidiques dans l'équipe, ainsi que nos doctorants,
408 post-doctorants et étudiants en master (Fatiha Aliche-Djoudi, Corinne Belhomme, Aurore
409 Collin, Béatrice Dendelé, Milagros Galisteo, Morgane Gorria, Kevin Hardonnière, Laurence
410 Huc, Philippe Nourissat, Manuella Pereira, Emilie Provost, Xavier Tekpli, Arnaud Tête).
411 Nous sommes également très reconnaissants à Martine Chevanne, Isabelle Gallais et Morgane
412 Fernier pour leur assistance technique. Nous tenons également à remercier l'Académie
413 Nationale de Médecine pour le prix Elisabeth Taub (Toxicologie) attribué en 2013 à
414 Dominique Lagadic-Gossmann et notre équipe pour l'ensemble de nos travaux réalisés sur
415 cette thématique.

416

417 **Déclaration de liens d'intérêts**

418 Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

419

420 **Références**

421 [1] Galisteo M, Rissel M, Sergent O, Chevanne M, Cillard J, Guillouzo A, et al.
422 Hepatotoxicity of tacrine: occurrence of membrane fluidity alterations without involvement of
423 lipid peroxidation. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294:160-167.

424 [2] Lacour S, Hammann A, Grazide S, Lagadic-Gossmann D, Athias A, Sergent O, et al.
425 Cisplatin-induced CD95 redistribution into membrane lipid rafts of HT29 human colon cancer
426 cells. *Cancer Res* 2004;64:3593-3598.

427 [3] Sergent O, Pereira M, Belhomme C, Chevanne M, Huc L, Lagadic-Gossmann D. Role for
428 membrane fluidity in ethanol-induced oxidative stress of primary rat hepatocytes. *J Pharmacol*
429 *Exp Ther* 2005;313:104–111.

430 [4] Rebillard A, Tekpli X, Meurette O, Sergent O, LeMoigne-Muller G, Vernhet L et al.
431 Cisplatin-induced apoptosis involves membrane fluidification via inhibition of NHE1 in
432 human colon cancer cells. *Cancer Res* 2007;67:7865-7874.

433 [5] Sergent O, Ekroos K, Lefeuvre-Orfila L, Rissel M, Forsberg GB, Oscarsson J, et al.
434 Ximelagatran increases membrane fluidity and changes membrane lipid composition in
435 primary human hepatocytes. *Toxicol in vitro* 2009;23:1305-1310.

436 [6] Nourissat P, Travert M, Chevanne M, Tekpli X, Rebillard A, Le Moigne-Müller G, et al.
437 Ethanol induces oxidative stress in primary rat hepatocytes through the early involvement of
438 lipid raft clustering. *Hepatology* 2008;47:59-70.

439 [7] Tekpli X, Rissel M, Huc L, Catheline D, Sergent O, Rioux V, et al. Membrane
440 remodeling, an early event in benzo[a]pyrene-induced apoptosis. *Toxicol Appl Pharmacol*
441 2010;243:68–76.

442 [8] Tekpli X, Huc L, Sergent O, Dendelé B, Dimanche-Boitrel M-T, Holme JA, et al. NHE-1
443 Relocation outside cholesterol-rich membrane microdomains is associated with its
444 benzo[a]pyrene-related apoptotic function. *Cell physiol biochem* 2012;29:657-666.

- 445 [9] Gorria M, Tekpli X, Sargent O, Huc L, Gaboriau F, Rissel M, et al. Membrane fluidity
446 changes are associated with benzo[a]pyrene-induced apoptosis in F258 cells. Protection by
447 exogenous cholesterol. *Ann NY Acad Sci* 2006;1090: 108–112.
- 448 [10] Hennig B, Petriello MC, Gamble MV, Surh Y-J, Kresty LA, Frank N, et al. The role of
449 nutrition in influencing mechanisms involved in environmentally mediated diseases. *Res*
450 *Environ Health* 2018;33:87-97.
- 451 [11] Shaikh SR, Dumauual AC, Castillo A, LoCascio D, Siddiqui RA, Stillwell W, et al. Oleic
452 and docosahexaenoic acid differentially phase separate from lipid raft molecules: a
453 comparative NMR, DSC, AFM, and detergent extraction study. *Biophys J* 2004;87:1752-
454 1766.
- 455 [12] Chapkin RS, Wang N, Fan YY, Lupton JR, Prior IA. Docosahexaenoic acid alters the
456 size and distribution of cell surface microdomains. *Biochim Biophys Acta* 2008 ;1778:466-
457 471.
- 458 [13] Wassall SR, Stillwell W. Polyunsaturated fatty acid-cholesterol interactions: domain
459 formation in membranes. *Biochim Biophys Acta* 2009 ;1788:24-32.
- 460 [14] Shaikh SR, Locascio DS, Soni SP, Wassall SR, Stillwell W. Oleic- and docosahexaenoic
461 acid-containing phosphatidylethanolamines differentially phase separate from sphingomyelin.
462 *Biochim Biophys Acta* 2009;1788:2421-2426.
- 463 [15] Ghasemi Fard S, Wang F, Sinclair AJ, Elliot G, Turchini GM. How does high DHA fish
464 oil affect health? A systematic review of evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2018;1:1-44.
- 465 [16] Shahihi F, Ambigaipalan P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health
466 benefits. *Annu Rev Food Sci Technol* 2018;9:345-381.

- 467 [17] Zarate R, El Jaber-Vazdekis N, Tejera N, Pérez JA, Rodriguez C. Significance of long
468 chain polyunsaturated fatty acids in human health. *Clin Trans Med* 2017;6:25.
- 469 [18] Elagizi A, Lavie C, Marshall K, DiNicolantonio JJ, O'Heefe JH, Milani RV. Omega-3
470 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health : a comprehensive review. *Prog*
471 *Cardiovasc Dis* 2018, sous presse.
- 472 [19] Innes JK, Calder PC. The differential effects of eicosapentaenoic acid and
473 docosahexaenoic acid on cardiometabolic risk factors : a systematic review. *Int J Mol Sci*
474 2018;19:532.
- 475 [20] Yanai H, Masui Y, Katsuyama H, Adachi H, Kawaguchi A, Hakoshima M, et al. An
476 improvement of cardiovascular risk factors by omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Clin*
477 *Med Res* 2018;10:281-289.
- 478 [21] Delarue J. Acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 et risque cardiovasculaire : un
479 mauvais procès d'inefficacité. *Cah Nutr Diet* 2018; sous presse.
- 480 [22] Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes : from molecules to man.
481 *Biochem Soc Trans* 2017;45:1105–1115.
- 482 [23] Schunck W-H, Konkelb A, Fischerb R, Weylandt K-H. Therapeutic potential of omega-3
483 fatty acid-derived epoxyeicosanoids in cardiovascular and inflammatory diseases. *Pharmacol*
484 *Ther* 2018;183:177–204.
- 485 [24] Gu Z, Shan K, Chen H, Chen YQ. n-3 polyunsaturated fatty acids and their role in cancer
486 chemoprevention. *Curr Pharmacol Rep.* 2015;1:283-294.
- 487 [25] Siddiqui RA, Harvey KA, Xu Z, Bammerlin EM, Walker C, Altenburg JD.
488 Docosahexaenoic acid: A natural powerful adjuvant that improves efficacy for anticancer
489 treatment with no adverse effects. *Biofactors* 2011;37:399–412.

- 490 [26] Singer SJ, Nicolson GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes.
491 Science 1972;175:720-731.
- 492 [27] Nicolson GL. The fluid-mosaic model of membrane structure : still relevant to
493 understanding the structure, function and dynamics of biological membranes after more than
494 40 years. Biochim Biophys Acta 2014;1838:1451-1466.
- 495 [28] Tekpli X, Holme JA, Sergent O, Lagadic-Gossmann D. Importance of plasma membrane
496 dynamics in chemical-induced carcinogenesis. Recent Pat Anticancer Drug Discov
497 2011;6:347-353.
- 498 [29] Tekpli X, Holme JA, Sergent O, Lagadic-Gossmann D. Role for membrane remodeling
499 in cell death: implication for health and disease. Toxicology 2013;304:141-157.
- 500 [30] Lundbaek JA, Collingwood SA, Ingolfsson HI, Kapoor R, Andersen OS. Lipid bilayer
501 regulation of membrane protein function : gramicidin channels as molecular force probes. JR
502 Soc Interface 2010;7:373-395.
- 503 [31] Schumann J. It is about fluidity : fatty acids and macrophage phagocytosis. Eur J
504 Pharmacol 2016;785:18-23.
- 505 [32] Simons K, Ikonen E. Functional rafts in cell membranes. Nature 1997;387:569-572.
- 506 [33] Collin A, Hardonnière K, Chevanne M, Vuillemin J, Podechard N, Burel A, et al.
507 Cooperative interaction of benzo[a]pyrene and ethanol on plasma membrane remodeling is
508 responsible for enhanced oxidative stress and cell death in primary rat hepatocytes. Free
509 Radic Biol Med 2014; 72:11-22.
- 510 [34] Podechard N, Chevanne M, Fernier M, Tête A, Collin A, Cassio D, et al. Zebrafish larva
511 as a reliable model for in vivo assessment of membrane remodeling involvement in the
512 hepatotoxicity of chemical agents. J Appl Toxicol 2017;37:732–746.

513 [35] Tekpli X, Huc L, Lacroix J, Rissel M, Poët M, Noël J, et al. Regulation of Na⁺/H⁺
514 exchanger 1 allosteric balance by its localization in cholesterol- and caveolin-rich membrane
515 microdomains. *J Cell Physiol.* 2008;216:207-220.

516 [36] Huc L, Sparfel L, Rissel M, Dimanche-Boitrel MT, Guillouzo A, Fardel O, et al.
517 Identification of Na⁺/H⁺ exchange as a new target for toxic polycyclic aromatic hydrocarbons.
518 *Faseb J* 2004;18:344-346.

519 [37] Huc L, Tekpli X, Holme JA, Rissel M, Solhaug A, Gardyn C, et al. C-jun NH2-terminal
520 kinase related Na⁺/H⁺ exchanger isoform 1 activation controls hexokinase II expression in
521 benzo(a)pyrene-induced apoptosis. *Cancer Res* 2007;67:1696-1705.

522 [38] Dendelé B, Tekpli X, Sergent O, Dimanche-Boitrel MT, Holme JA, Huc L, et al.
523 Identification of the couple GSK3 α /c-Myc as a new regulator of hexokinase II in
524 benzo[a]pyrene-induced apoptosis. *Toxicol In Vitro* 2012;26:94-101.

525 [39] Hardonnière K, Huc L, Sergent O, Holme JA, Lagadic-Gossmann D. Environmental
526 carcinogenesis and pH homeostasis: Not only a matter of dysregulated metabolism. *Semin*
527 *Cancer Biol* 2017;43:49-65.

528 [40] Aliche-Djoudi F, Podechard N, Chevanne M, Nourissat P, Catheline D, Legrand P,
529 Dimanche-Boitrel MT, Lagadic-Gossmann D, Sergent O. Physical and chemical modulation
530 of lipid rafts by a dietary n-3 polyunsaturated fatty acid increases ethanol-induced oxidative
531 stress. *Free Radic Biol Med* 2011; 51:2018-2030.

532 [41] Hishikawa D, Valentine WJ, Lizuka-Hishikawa Y, Shindou H, Shimizu T. Metabolism
533 and functions of docosahexaenoic acid-containing membrane glycerophospholipids. *FEBS lett*
534 2017;591:2730-2744.

535 [42] Yang X, Sheng W, Sun GY, Lee JCM. Effects of fatty acid unsaturation numbers on
536 membrane fluidity and a secretase-dependent amyloid precursor protein processing.
537 *Neurochem Int* 2011;58:321-329.

538 [43] Cader AA, Butterfield DA, Watkins BA, Chung BH, Hennig B. Electron spin resonance
539 studies of fatty acid-induced alterations in membrane fluidity in cultured endothelial cells. *Int*
540 *J Biochem Cell Biol* 1995;27:665-673.

541 [44] Hashimoto M, Hossain S, Mamun AA, Matsuzaki K, Arai H. Docosahexaenoic acid :
542 one molecule diverse function. *Crit Rev Biotechnol* 2017;37:579-597.

543 [45] Hashimoto M, Hossain S, Yamasaki H, Yazawa K, Masumura S. Effects of
544 eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on plasma membrane fluidity of aortic
545 endothelial cells. *Lipids* 1999;34:1297-1304.

546 [46] Brown ER, Subbaiah PV. Differential effects of eicosapentaenoic acid on human skin
547 fibroblasts. *Lipids* 1994;29:825-829.

548 [47] Mason RP, Jacob RF, Shrivastava S, Sherratt SCR, Chattopadhyay A. Eicosapentaenoic
549 acid reduces membrane fluidity, inhibits cholesterol domain formation, and normalizes
550 bilayer width in atherosclerotic-like model membranes. *Biochim Biophys Acta*
551 2016;1858:3131-3140.

552 [48] Aliche-Djoudi F, Podechard N, Collin A, Chevanne M, Provost E, Poul M, et al. A role
553 for lipid rafts in the protection afforded by docosahexaenoic acid against ethanol toxicity in
554 primary rat hepatocytes. *Food Chem Toxicol* 2013;60:286-296.

555 [49] Stulnig TM, Huber J, Leitinger N, Imre EM, Angelisova P, Nowotny P et al.
556 Polyunsaturated eicosapentaenoic acid displaces proteins from membrane rafts by altering raft
557 lipid composition. *J Biol Chem* 2001;276:37335-37340.

558 [50] Li Q, Wang M, Tan L, Wang C, Ma J, Li N, et al. Docosahexaenoic acid changes lipid
559 composition and interleukin-2 receptor signaling in membrane rafts. *J Lipid Res*
560 2005;46:1904-1913.

561 [51] Schley PD, Brindley DN, Field CJ. (n-3) PUFA alter raft lipid composition and decrease
562 epidermal growth factor receptor levels in lipid rafts of human breast cancer cells. *J Nutr*
563 2007;137:548-553.

564 [52] Wong SW, Kwon MJ, Choi AM, Kim HP, Nakahira K, Hwang DH. Fatty acids modulate
565 Toll-like receptor 4 activation through regulation of receptor dimerization and recruitment
566 into lipid rafts in a reactive oxygen species-dependent manner. *J Biol Chem* 2009;284:27384-
567 27392.

568 [53] Huang CY, Sheu WH, Chiang AN. Docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid
569 suppress adhesion molecule expression in human aortic endothelial cells via differential
570 mechanisms. *Mol Nutr Food Res* 2015;59:751-762.

571 [54] Takashima A, Fukuda D, Tanaka K, Higashikuni Y, Hirata Y, Nishimoto S, et al.
572 Combination of n-3 polyunsaturated fatty acids reduces atherogenesis in apolipoprotein E-
573 deficient mice by inhibiting macrophage activation. *Atherosclerosis* 2016;254:142-150.

574 [55] Li G, Chen Z, Bhat OM, Zhang QZ, Abais-Battad JM, Conley SM et al. NLRP3
575 inflammasome as a novel target for docosahexaenoic acid metabolites to abrogate glomerular
576 injury. *J Lipid Res* 2017;58:1080-1090.

577 [56] Fan YY, Ly LH, Barhoumi R, McMurray DN, Chapkin RS. Dietary docosahexaenoic
578 acid suppresses T cell protein kinase C theta lipid raft recruitment and IL-2 production. *J*
579 *Immunol* 2004;173:6151-6160.

580 [57] Ma DW, Seo J, Davidson LA, Callaway ES, Fan YY, Lupton JR, et al. n-3 PUFA alter
581 caveolae lipid composition and resident protein localization in mouse colon. *FASEB J*
582 2004;18:1040-1042.

583 [58] Calder PC. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their
584 function. *Prostaglandins, Leukot and Essent Fatty Acids* 2008;79:101–108.

585 [59] Siddiqui RA, Harvey KA, Zaloga GP, Stillwell W. Modulation of lipid rafts by ω -3 fatty
586 acids in inflammation and cancer: implications for use of lipids during nutrition support.
587 *Nutrition Clin Pract* 2007;22:74-88.

588 [60] Fuentes NR, Kim E, Fan YY, Chapkin RS. Omega-3 fatty acids, membrane remodeling
589 and cancer prevention. *Mol Aspects Med* 2018, in press.

590 [61] Diaz O, Berquand A, Dubois M, Di Agostino S, Sette C, Bourgoin S, et al. The
591 mechanism of docosahexaenoic acid-induced phospholipase D activation in human
592 lymphocytes involves exclusion of the enzyme from lipid rafts. *J Biol Chem* 2002
593 18;277:39368-39378.

594 [62] Shaikh SR, Rockett BD, Salameh M, Carraway K. Docosahexaenoic acid modifies the
595 clustering and size of lipid rafts and the lateral organization and surface expression of MHC
596 class I of EL4 cells. *J Nutr* 2009;139:1632–1639.

597 [63] Rockett BD, Teague H, Harris M, Melton M, Williams J, Wassall SR, et al. Fish oil
598 increases raft size and membrane order of B cells accompanied by differential effects on
599 function. *J Lipid Res* 2012;53:674–685.

600 [64] Shaikh SR, Teague H. N-3 fatty acids and membrane microdomains: from model
601 membranes to lymphocyte function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2012;87:205–
602 208.

603 [65] Wassall SR, Stillwell W. Polyunsaturated fatty acid-cholesterol interactions: domain
604 formation in membranes. *Biochim Biophys Acta* 2009 ;1788:24-32.

605 [66] Sherrat SCR, Mason RP. Eicosapentaenoic acid and docosaheaxaenoic acid have distinct
606 membrane locations and lipid interactions as determined by X-ray diffraction. *Chem Phys*
607 *Lipids* 2018;212:73-79.

608 [67] Williams JA, Batten SE, Harris M, Rockett BD, Shaikh SR, Stillwell W, et al.
609 Docosaheaxaenoic and eicosapentaenoic acids segregate differently between raft and nonraft
610 domains. *Biophys J* 2012;103:228-237.

611 [68] Dendelé B, Tekpli X, Hardonnière K, Holme JA, Debure L, Catheline D, et al. Protective
612 action of n-3 fatty acids on benzo[a]pyrene-induced apoptosis through the plasma membrane
613 remodeling-dependent NHE1 pathway. *Chem Biol Interact.* 2014;207:41-51.

614 [69] Bookstein C, Musch MW, Dudeja PK, McSwine RL, Xie Y, Brasitus TA, et al. Inverse
615 relationship between membrane lipid fluidity and activity of Na⁺/H⁺ exchangers, NHE-1 and
616 NHE3, in transfected fibroblasts. *J Membr Biol* 1997;160:183–192.

617 [70] Arciello M, Gori M, Maggio R, Barbaro B, Tarocchi M, Galli A et al. Environmental
618 pollution: a tangible risk for NAFLD pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2013;14:22052-22066.

619 [71] Wahlang B, Beier JI, Clair HB, Bellis-Jones HJ, Falkner KC, Craig J, et al. Toxicant-
620 associated Steatohepatitis. *Toxicol Pathol* 2013;41:343–360.

621 [72] Joshi-Barve S, Kirpich I, Cave MC, Marsano LS, McClain CJ. Alcoholic, nonalcoholic,
622 and toxicant-associated steatohepatitis: mechanistic similarities and differences. *Cell Mol*
623 *Gastroenterol Hepatol* 2015;1:356–367.

624 [73] De Castro GS, Calder PC. Non-alcoholic fatty liver disease and its treatment with n-3
625 polyunsaturated fatty acids. *Clin Nutr* 2018;37-55.

626 [74] Jump DB, Lytle KA, Depner CM, Tripathy S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as a
627 treatment strategy for nonalcoholic fatty liver disease. *Pharmacol Ther* 2018;181:108-125.

628 [75] EFSA (European Food Safety Authority). Scientific opinion on dietary reference values
629 for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty

630 acids, *trans* fatty acids, and cholesterol. EFSA Journal, 2010;8(3):1461.

631 doi:10.2903/j.efsa.2010.1461. <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/1461>

632 [76] Leblanc JC, Volatier J-L, Sirot V, Bemrah-Aouachria N. CALIPSO, Etude des

633 Consommations ALimentaires de produits de la mer et Imprégnation aux éléments trace,

634 PolluantS et Omega3. Rapport d'étude Afssa, Ministère de l'Agriculture et de la Pêche, INRA

635 2006, p.1-160. <https://www.anses.fr/fr/documents/PASER-Ra-Calipso.pdf>.

636

637

638

639 **Légendes des figures**

640 **Figure 1. La membrane plasmique, cible précoce des xénobiotiques, dont les**
641 **médicaments.**

642 Les xénobiotiques, en modifiant précocement les caractéristiques physicochimiques de la
643 membrane plasmique, peuvent altérer les voies de signalisation intracellulaire impliquées dans
644 la mort cellulaire [1-9].

645

646 **Figure 2. Remodelage de la membrane plasmique induit par les toxiques chimiques.**

647 **A.** Variation de fluidité membranaire et/ou altérations physicochimiques de microdomaines
648 appelés radeaux lipidiques. **B.** Exemples d'altérations des radeaux lipidiques : translocation de
649 protéines dans/hors des radeaux lipidiques ; mouvement des radeaux lipidiques pour former
650 des plateformes de signalisation.

651

652 **Figure 3. Effet des acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 (AGPI LC n-3) sur le**
653 **remodelage de la membrane plasmique et la mort cellulaire induits par le**
654 **benzo(a)pyrène (B[a]P).**

655 **A.** Sans supplémentation en AGPI LC n-3. **B.** Avec supplémentation en acide
656 eicosapentaénoïque (EPA) ou docosahexaénoïque (DHA).

657

658 **Figure 4. Effet des acides gras polyinsaturés à longue chaîne n-3 (AGPI LC n-3) sur le**
659 **remodelage de la membrane plasmique et la mort cellulaire induits par l'éthanol.**

660 **A.** Sans supplémentation en AGPI LC n-3. **B.** Avec supplémentation en acide
661 docosahexaénoïque (DHA). **C.** Avec supplémentation en acide eicosapentaénoïque (EPA).

662

663 **Figure 5. Remodelage de la membrane plasmique induit par les acides gras**
664 **polyinsaturés à longue chaîne n-3 (AGPI LC n-3).**

665 **A.** Effet sur la fluidité membranaire. **B.** Translocation de protéines hors des radeaux lipidiques
666 **C.** Formation de régions non radeaux dans les radeaux lipidiques **D.** Mouvement et agrégation
667 des radeaux lipidiques.

668

669 **Figure 6 : Schéma proposant le remodelage membranaire comme un élément-clef dans**
670 **les effets des AGPI LC n-3 vis-à-vis de la mort cellulaire induite par les toxiques**
671 **chimiques.**

672

673

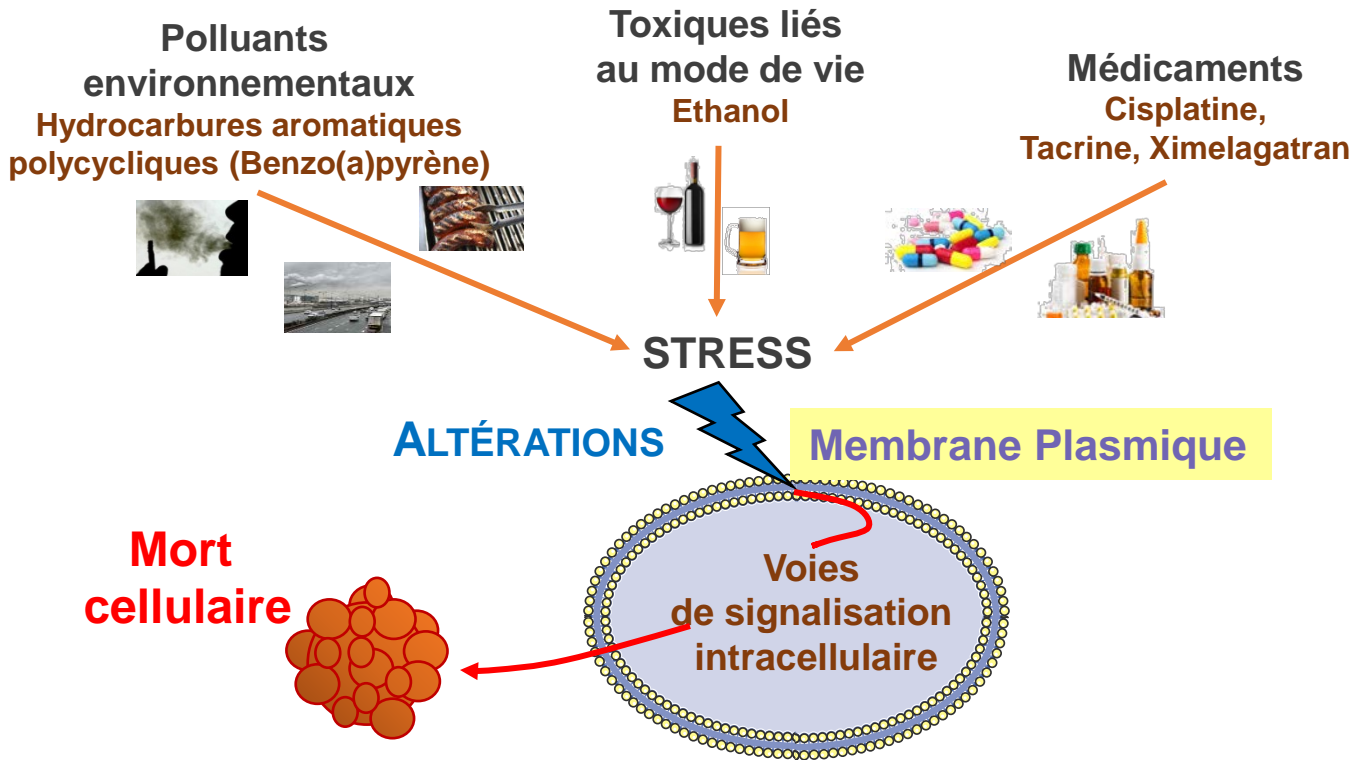


Figure 1

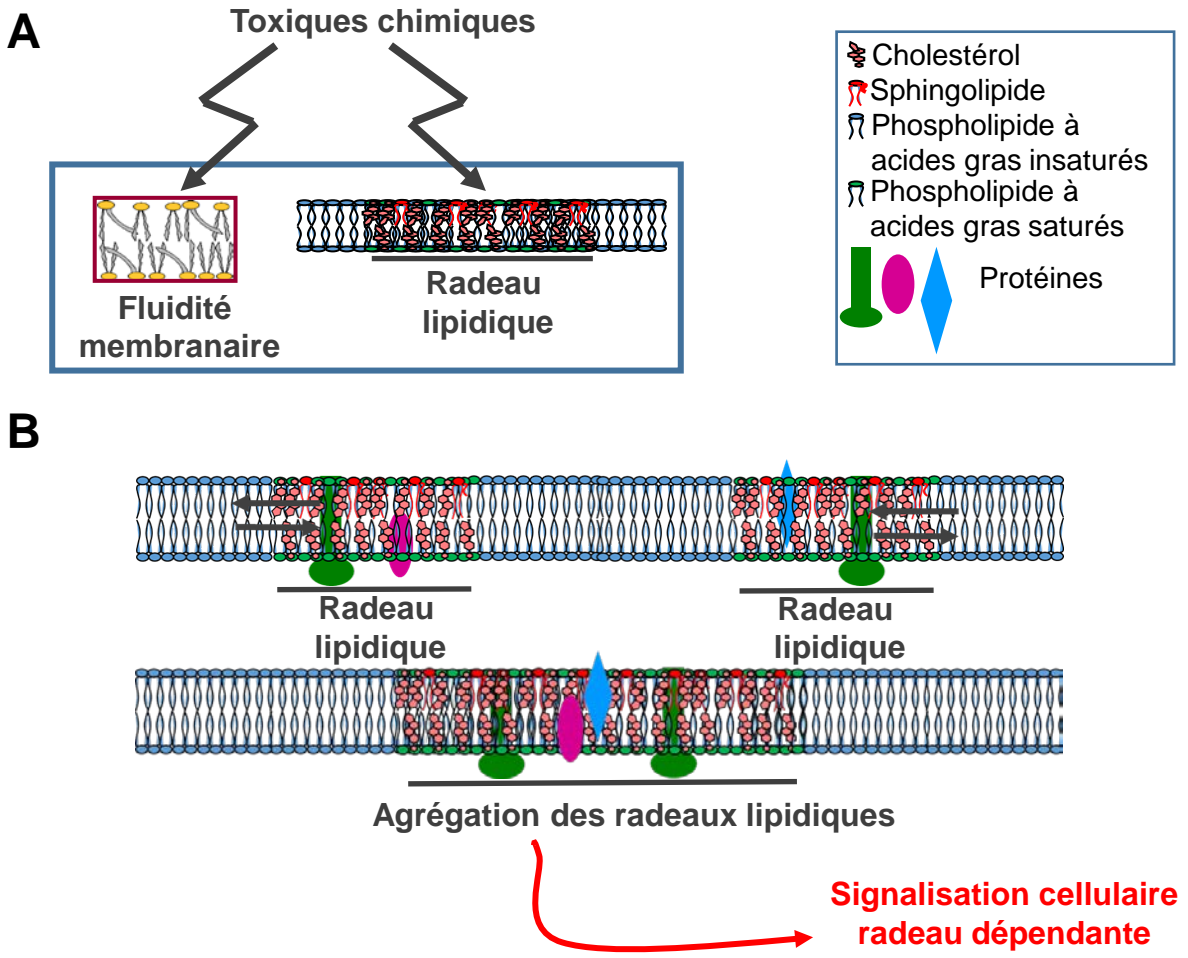


Figure 2

A

B Glycérophospholipides contenant EPA OU DHA

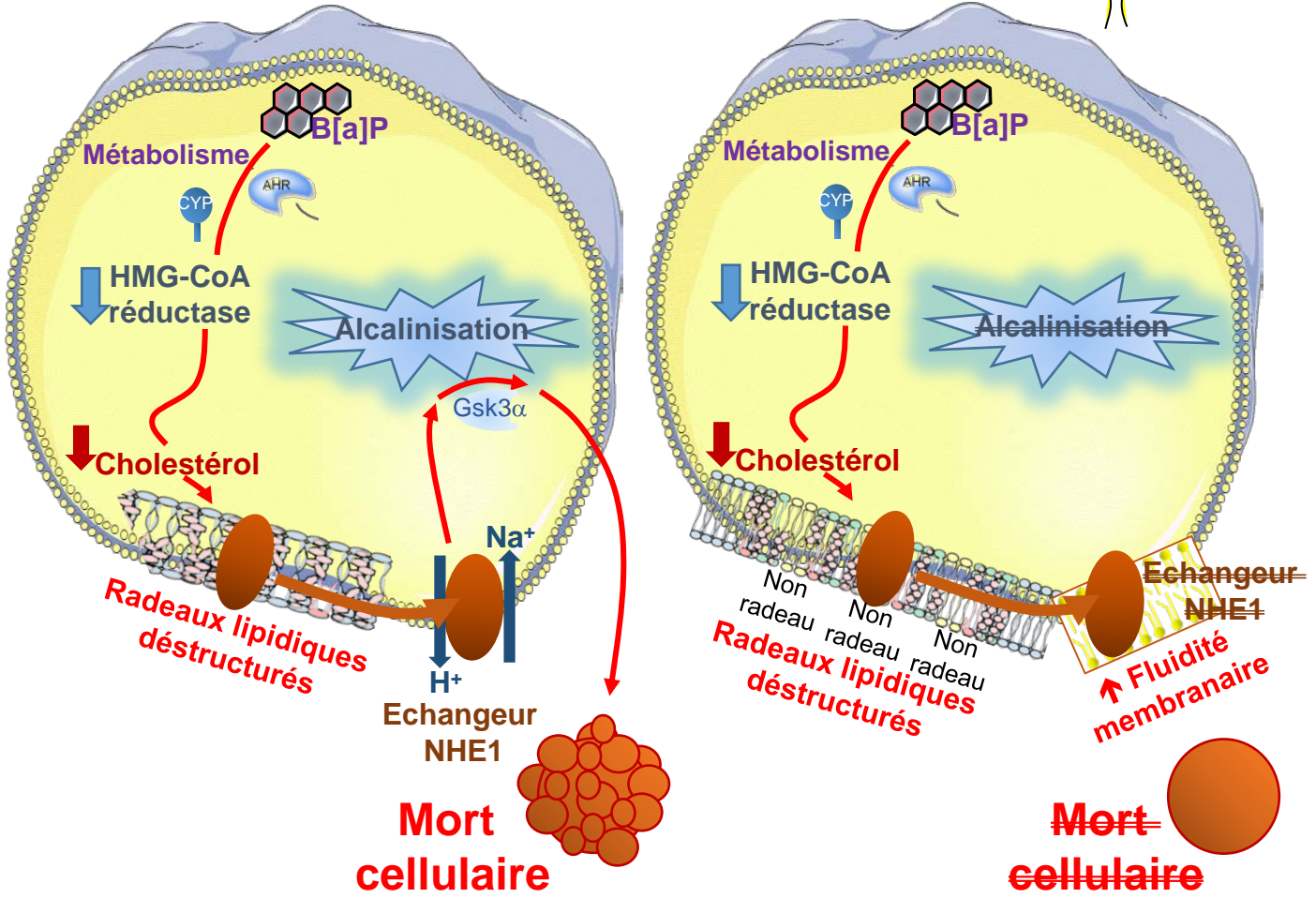
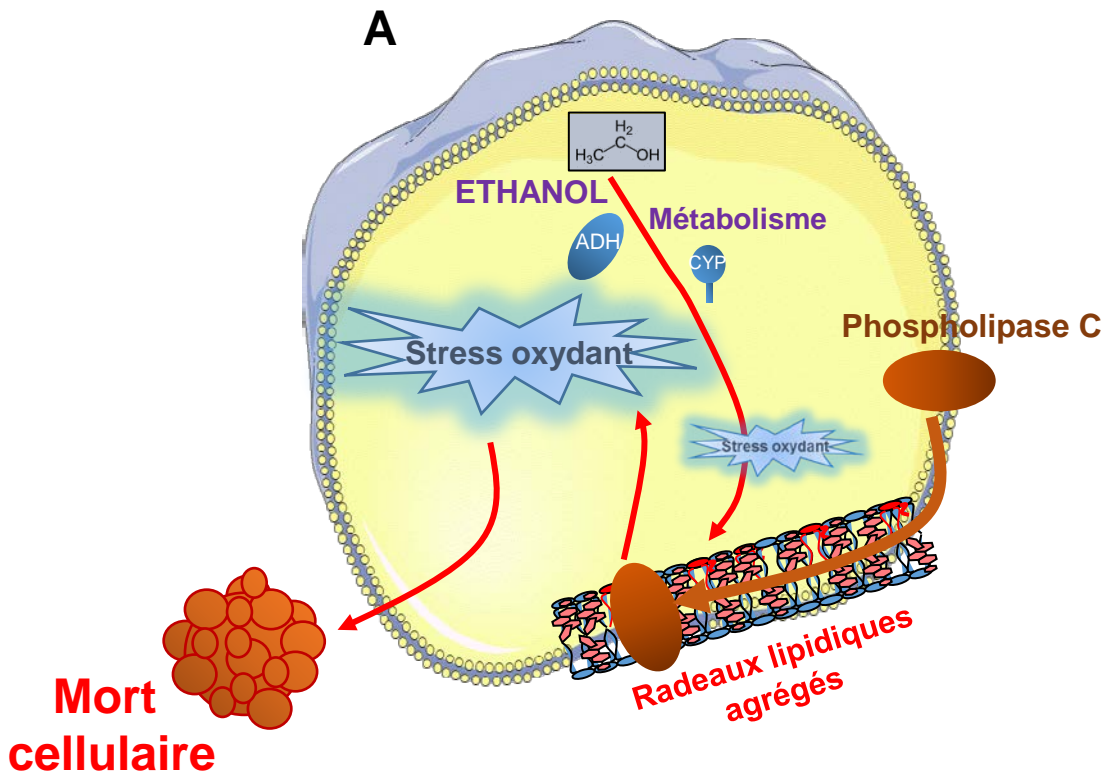
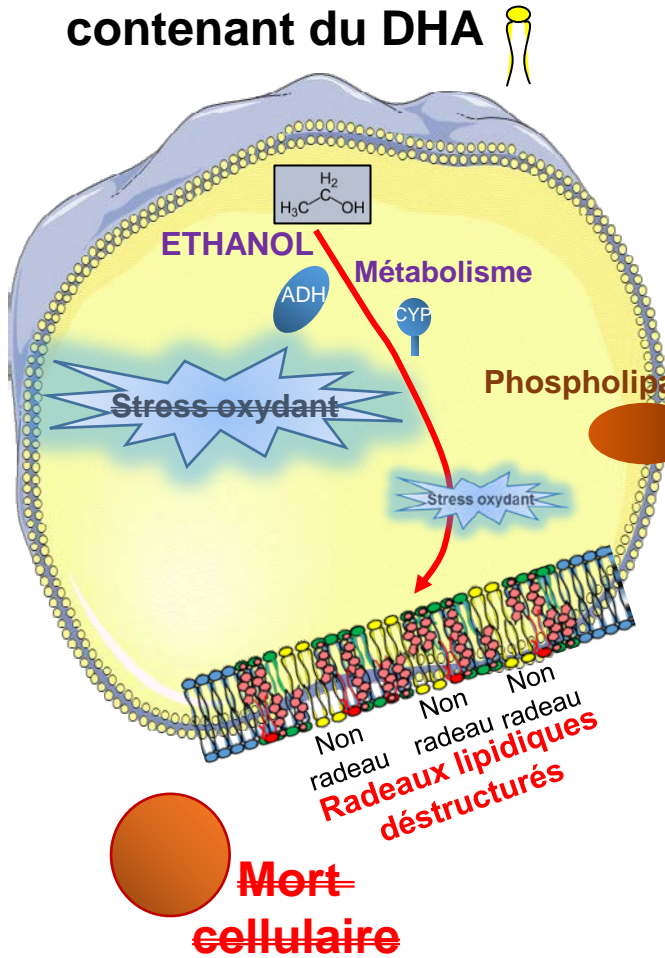


Figure 3



B Glycérophospholipides contenant du DHA



C Glycérophospholipides contenant de l'EPA

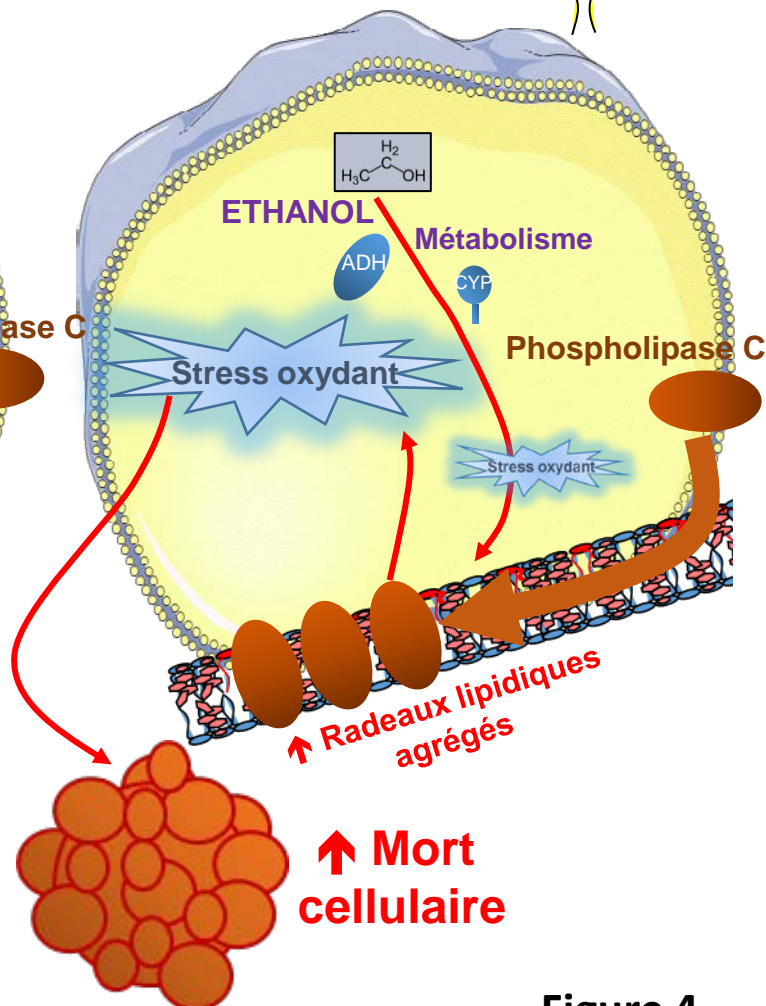


Figure 4

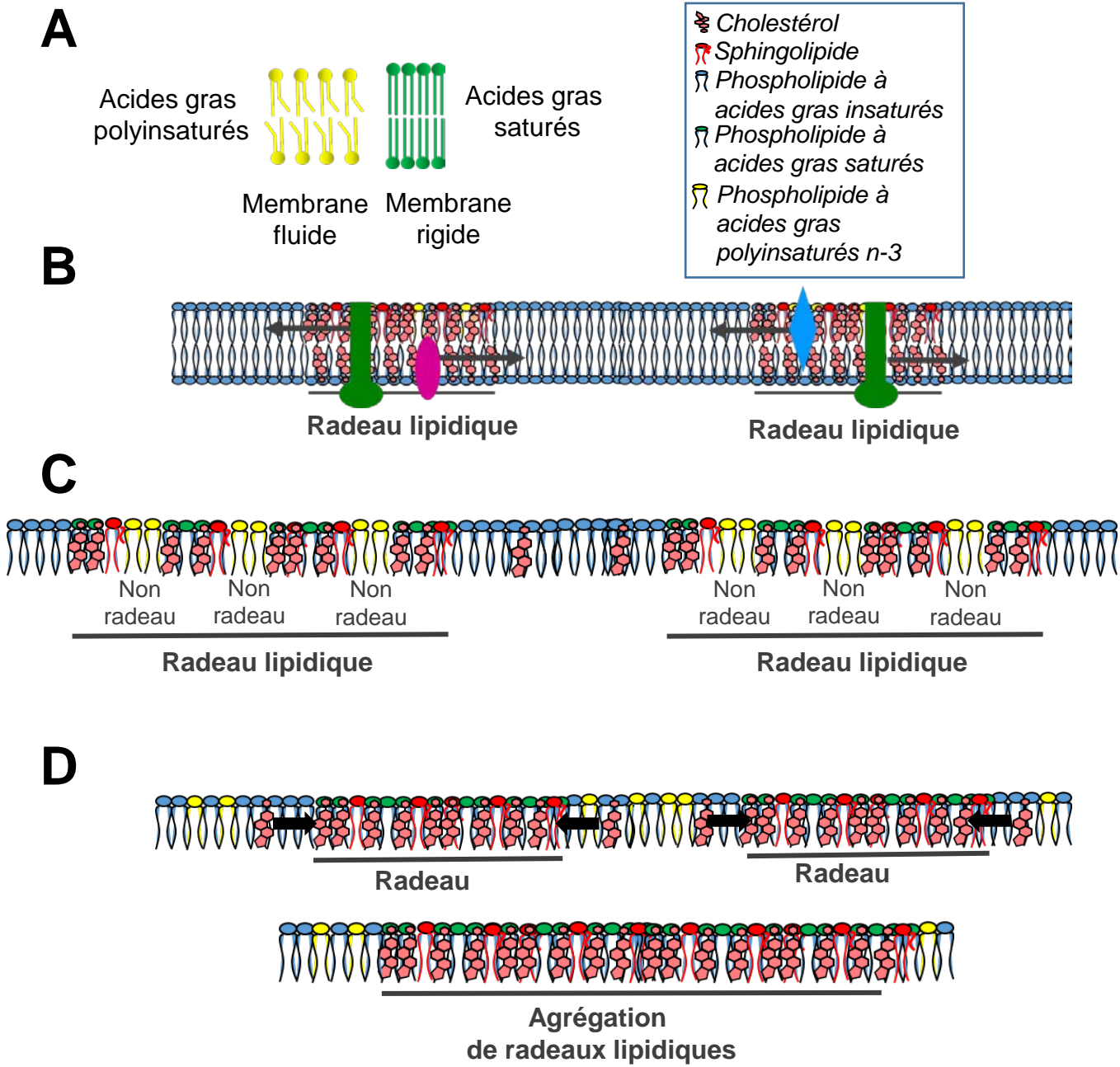
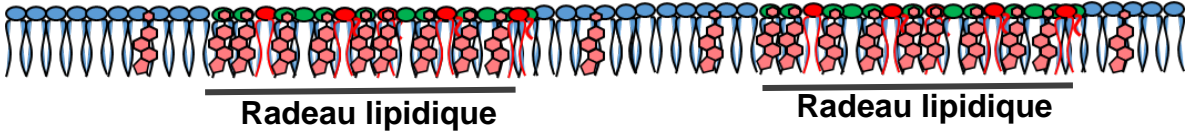
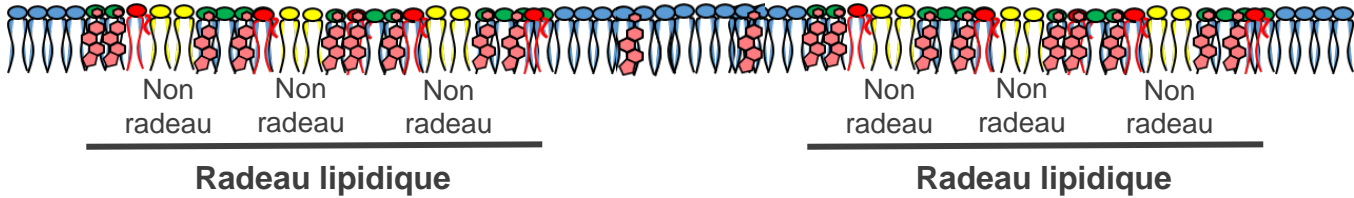


Figure 5

Avant supplémentation en AGPI n-3

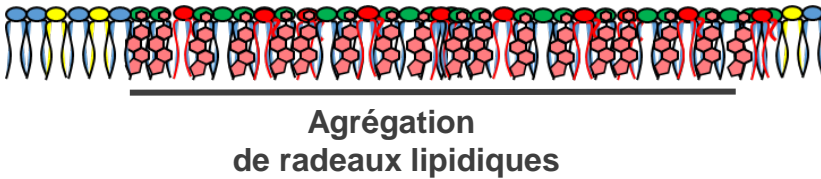


Incorporation des AGPI n-3 dans les radeaux lipidiques



Effet protecteur vis-à-vis des toxiques chimiques

Incorporation des AGPI n-3 hors des radeaux lipidiques



Augmentation de la toxicité des agents chimiques

- Cholestérol
- Sphingolipide
- Phospholipide à acides gras insaturés
- Phospholipide à acides gras saturés
- Phospholipide à acides gras polyinsaturés n-3

Figure 6

674 **Tableau 1. Teneurs moyennes en DHA et EPA dans quelques aliments (poissons, fruits**
 675 **de mer et autres).** Les valeurs sont exprimées en mg AGPI LC n-3/100 g d'aliments. [75,76]

Aliment	EPA	DHA
Poissons maigres <i>(frais et surgelés)</i>		
Cabillaud	28	75
Lieu jaune	15	76
Merlan	15	69
Sole	14	72
Poissons gras <i>(frais et surgelés)</i>		
Anchois	701	1365
Maquereau	662	1404
Sardine	638	1269
Saumon	1112	2164
Crustacés		
Araignée de mer	536	294
Crevette, bouquet, gamba	71 76	66 72
Langoustine	1160	714
Tourteau		
Mollusques		
Calmar, encornet	68	167
Coquille Saint-Jacques	105	105
Huître	82	64
Moule	162	151
Conserves de poissons		
Anchois	466	886
Maquereau	791	1985
Sardine	1108	1999
Poissons fumés		
Haddock	23	24
Hareng	1508	1640
Maquereau	2329	2283
Autres aliments		
Beurre	0	0
Boeuf maigre <i>(< 5g gras/100g)</i>	0	0
Lait	0	0
Porc maigre <i>(< 5g gras/100g)</i>	0	0
Poulet <i>(chair blanche)</i>	0	20

704

705 **Tableau 2. Teneur en DHA et EPA dans les radeaux lipidiques des cellules de foie**
706 **traitées par le DHA et l'EPA, respectivement.** La mesure est effectuée par chromatographie
707 en phase gazeuse et les résultats sont exprimés en pourcentage des acides gras totaux.
708 [40,48,68]

709

	Cellules épithéliales F258	Hépatocytes primaires
DHA	13 % (P)	7 % (P)
EPA	8 % (P)	0,6 % (A)

710 (P) : protection vis-à-vis des altérations des radeaux lipidiques induites par les toxiques
711 [48,68]

712 (A) : augmentation de l'agrégation induite par l'éthanol [40]

713