

Intérêt nutritionnel des principaux acides gras des lipides du lait

Pr Philippe Legrand, Agrocampus/INRA Rennes, France

La matière grasse laitière n'a toujours pas une très bonne réputation chez l'adulte, en raison de sa richesse en acides gras saturés. Pourtant, les connaissances scientifiques récentes indiquent que les acides gras saturés ne sont pas « mauvais » et ont eux aussi des fonctions très importantes. Depuis l'acide butyrique (C4:0) pour son rôle protecteur dans le cancer du côlon jusqu'aux acides gras plus longs comme l'acide myristique (C14:0) pour l'acylation spécifique des protéines, ces acides gras saturés sont actifs et très utiles à la vie cellulaire. Or, les plus intéressants des acides gras saturés sont particulièrement présents et biodisponibles dans la matière grasse laitière. Ainsi, c'est seulement l'excès de consommation des acides gras saturés qui pose problème. Entre excès et absence, et même sur la base de leur richesse en acides gras saturés, il y a donc place pour les produits laitiers (y.c. le beurre) en nutrition humaine.

Généralités

Pour l'homme et les animaux, rappelons que les acides gras saturés (AGS) ont deux origines: ils sont synthétisés par l'organisme (foie, cerveau, tissu adipeux...) mais sont également apportés par l'alimentation. Dans la cellule animale et humaine, ils assurent tout d'abord une part importante de l'apport énergétique. Les acides gras saturés sont aussi constituants des triglycérides de réserve, des glycérophospholipides et des sphingolipides (structure des membranes, myéline...). Enfin, certains acides gras saturés régulent spécifiquement l'activité de protéines par acylation (myristoylation, palmitoylation).

Le lait entier de vache contient 3,6 % de lipides. Comme indiqué dans le *tableau 1*, les acides gras sont les constituants majeurs (mais pas exclusifs) des lipides du lait, et sont principalement regroupés sous forme de triglycérides (>95% des lipides totaux). La composition en acides gras est présentée dans le *tableau 2*; elle varie avec de nombreux paramètres concernant l'animal (génétique, nutrition...). La proportion importante d'acides gras saturés est une caractéristique de la matière grasse laitière; on observe que ces acides gras saturés sont constitués de tout le panel de longueurs de chaînes. La richesse en acides gras courts (acide butyrique C4) et en acides gras à chaînes moyennes (C6, C8, C10) qui atteint environ 13 % dans le lait de vache, constitue une originalité très intéressante (développée ci-dessous) par rapport aux sources végétales de matière grasse saturée. Le groupe d'acides gras saturés longs (C12, C14, C16, C18) est caractérisé par la richesse exceptionnelle et intéressante en acide myristique (C14, entre 9 et 12 % des acides gras totaux du lait) dont on va détailler l'intérêt.

Enfin, la matière grasse laitière présente aussi l'intérêt d'être la source majeure des acides gras conjugués

Tableau 1 : Composition lipidique moyenne du lait

Classes de lipides	g/100g de lipides
Acides gras libres	0,19
Cholestérol	0,41
Esters de cholestérol	0,03
Phospholipides	1,06
Monoglycérides	0,06
Diglycérides	1,16
Triglycérides	97,11

d'origine naturelle, produits par biohydrogénation des acides gras polyinsaturés, par les bactéries du rumen

Les acides gras saturés courts et à chaînes moyennes

L'acide butyrique est présent en proportion moyenne de 3 à 4 % des acides gras totaux du lait. Son action positive a été démontrée sur l'entrée en apoptose de plusieurs types de cellules tumorales, par son effet régulateur sur les déacétylases d'histones^[1,2]. Ceci constitue sans doute une explication de son rôle avéré contre le développement du cancer colorectal^[3]. Il faut noter que dans ce dernier cas, l'apport en acide butyrique peut provenir également de la fermentation des fibres végétales au niveau du côlon.

Les acides gras saturés à chaînes moyennes (C6 acide caproïque, C8 acide caprylique, C10 acide caprique) constituent un groupe intéressant car ils ont probablement un rôle potentiel sur l'adiposité. En effet, chez le rat, une surcharge calorique identique apportée soit par des acides gras saturés à chaînes moyennes soit par des acides gras saturés à longues chaînes, conduit à un gain de poids de 20 % inférieur et un dépôt adipeux de 23 % inférieur chez les animaux recevant les acides gras à chaînes moyennes comparativement à ceux

numéro
105

JANVIER - FÉVRIER
2008

nourris avec les acides gras à chaînes longues^[4]. Une étude chez l'homme suggère également une réduction de poids avec un régime riche en acides gras à chaînes moyennes^[5]. Une explication est l'effet inhibiteur de l'acide caprylique (C8) sur la synthèse hépatique de l'apoprotéine B nécessaire à la sécrétion des VLDLs (very low density lipoproteins) vers le tissu adipeux^[6]. Une autre explication de ces effets favorables serait le fait que l'absorption des acides gras courts se fait directement dans la veine porte avec passage obligé dans le foie où ils peuvent être directement β -oxydés, tandis que les acides gras longs empruntent le circuit lymphatique et la circulation générale sous forme de chylomicrons, avec moindre chance d'être catabolisés et forte chance de dépôt dans le tissu adipeux.

Un autre aspect favorable des acides gras saturés à chaînes moyennes est l'effet hypocholestérolémiant de régimes riches en C8 et C10 démontré chez le rat^[7], chez le chien^[8] et également chez l'homme^[9], comparativement à des régimes riches en acides gras saturés longs.

Les acides gras saturés longs

Il est maintenant bien démontré aussi que les acides stéarique (C18), palmitique (C16) et myristique (C14) voire laurique (C12), ont des métabolismes différents et qu'on ne doit surtout pas les considérer en bloc^[10]. Tout d'abord, leur synthèse est particulière: l'acide palmitique est intensément synthétisé comme premier acide gras produit à partir du glucose et de l'acétate par la synthase (hélice de Wakil) qui « va » directement de 2 à 16 carbones pour libérer l'acide palmitique par une thioestérase, sans produire d'acides gras à chaînes plus courtes. La synthèse de l'acide myristique peut être réalisée par raccourcissement de l'acide palmitique mais cette voie est extrêmement limitée dans la cellule en général. Sa présence dans le lait constitue donc la source principale de l'acide myristique pour l'homme. Il est produit par l'action d'une thioestérase spécifique dans

l'hélice de Wakil, exprimée seulement dans la glande mammaire des mammifères ruminants et non ruminants^[11]. Notons aussi que l'acide myristique du lait est placé spécifiquement sur la position « protégée » sn-2 des triglycérides, qui lui assure une bonne absorption sous forme de 2-monoglycéride et une bonne biodisponibilité^[12]. La synthèse de l'acide stéarique est réalisée par une élongation de l'acide palmitique dans le réticulum endoplasmique de toutes les cellules.

Ces acides gras saturés longs sont en partie convertis par $\Delta 9$ -désaturation en acides gras mono-insaturés, mais avec une efficacité significativement différente, croissante avec la longueur de chaîne^[13]. L'acide stéarique est le meilleur substrat de la $\Delta 9$ -désaturase et sa conversion en acide oléique est importante. Par ailleurs, concernant cette fois l'élongation comparative de ces acides gras, il a été montré récemment que l'acide myristique est beaucoup plus efficacement allongé (en palmitique) que l'acide palmitique (en stéarique)^[14]. De même l'acide myristique est beaucoup plus intensément catabolisé (par β -oxydation) que l'acide palmitique. Ainsi, l'acide myristique a dans la cellule un avenir court et disparaît plus vite que l'acide palmitique.

L'acide myristique (et l'acide palmitique de manière moins spécifique) a également un rôle fonctionnel majeur pour la cellule: il acyle (myristoylation) un nombre important de protéines et leur permet ainsi d'exercer leur rôle dans la cellule^[15,16]. La découverte de l'acylation de certaines protéines par l'acide myristique (myristoylation) a entraîné un grand regain d'intérêt pour cet acide gras saturé et pour ses sources alimentaires que sont les produits laitiers, car sa synthèse endogène (hors glande mammaire en lactation) est extrêmement limitée^[17].

La myristoylation N-terminale est la modification cotraductionnelle du résidu glycine N-terminal d'une protéine, par formation d'une liaison amide avec l'acide myristique activé sous forme de myristoyl-CoA. Ce processus probablement irréversible *in vivo* est catalysé par la Myristoyl-CoA:protéine N-myristoyltransférase dont un gène humain a été cloné à partir de la lignée d'hépatocarcinome HepG2^[18]. Un autre type d'acylation par les acides gras saturés est la S-acylation: formation post-traductionnelle d'une liaison thioester labile entre un résidu cystéine interne et un acide gras (acide palmitique et acide myristique). La liaison oxyester simple entre l'acide gras et un résidu sérine interne (O-acylation) a également été décrite^[19].

Un certain nombre de protéines myristoylées ont déjà été décrites. On peut citer à titre d'exemples le récepteur $\alpha 2$ -adrénergique, la calcineurine B, les protéines impliquées directement dans la transduction des signaux (sous-unités α des protéines G) ou indirectement par des phosphorylations (kinases) permettant une cascade de réactions^[20]. Nous avons montré récemment la myristoylation N-terminale de la sous-unité α d'une protéine G hétérotrimérique dans l'hépatocyte de rat^[16].

Les rôles de la myristoylation des protéines commencent à être mieux connus. Il apparaît d'abord que la

Tableau 2 : Composition en acides gras de la matière grasse laitière de vache

Acides gras	% AG totaux
butyrique C4:0	3-4
caproïque C6:0	2-3
caprylique C8:0	1-2
caprique C10:0	2-4
laurique C12:0	3-4
myristique C14:0	9-12
pentadécanoïque C15:0	1-2
palmitique C16:0	23-32
palmitoléique C16:1 n-7	2-3
vaccénique C18:1 n-7 <i>trans</i>	1-5
stéarique C18:0	10-12
oléique C18:1 n-9	29
linoléique C18:2 n-6	2-3
α linoléinique C18:3 n-3	< 1

myristoylation peut permettre l'insertion de la protéine dans la membrane, conférant à l'acide myristique le rôle d'ancre hydrophobe^[21]. La myristoylation permet aussi d'induire le ciblage subcellulaire spécifique d'une protéine. Par exemple, la NADH-cytochrome b5 réductase retrouvée dans les microsomes n'est pas toujours liée à l'acide myristique alors que la même protéine extraite de la membrane externe des mitochondries est myristoylée^[22]. La myristoylation possède aussi une influence sur la conformation, la stabilisation et les interactions des protéines.

L'acide myristique est principalement connu pour son rôle dans la myristoylation N-terminale qui lui est spécifique, mais il peut aussi effectuer la S-acylation, moins spécifique puisque l'acide palmitique en est le principal effecteur (palmitoylation dans ce cas).

Sans en avoir encore décrit le mécanisme (acylation ou autre...), nous avons montré dans l'hépatocyte de rat que l'acide myristique a aussi la capacité d'activer les $\Delta 6$ et $\Delta 5$ désaturases, enzymes dont le rôle est d'incorporer des doubles liaisons au cours de la synthèse des acides gras polyinsaturés (n-6 et n-3) à très longue chaîne à partir de leur précurseur (acide α -linoléique pour les n-3)^[23]. *In vivo* chez le rat, nous avons ensuite montré une augmentation des taux de C20: 3 n-6 et C20: 5 n-3 dans le plasma et le foie, en fonction de la dose croissante d'acide myristique du régime^[24]. Ceci semble confirmé chez l'homme, où une étude d'intervention décrit une augmentation du taux de DHA dans les esters de cholestérol du plasma, avec un régime enrichi en acide myristique^[25]. Autrement dit, l'acide myristique pourrait aider l'organisme à synthétiser les acides gras n-3 à très longue chaîne (EPA-DHA) qui font actuellement défaut, à condition bien sûr de consommer le précurseur α -linoléique présent dans certaines huiles végétales (colza, noix).

Une autre fonction de l'acide myristique récemment découverte dans notre laboratoire est d'activer (là encore par myristoylation de la protéine) l'enzyme $\Delta 4$ désaturase. Cette désaturase est une étape clé dans la biosynthèse des sphingolipides puisqu'elle catalyse la transformation du dihydrocéramide en céramide, molécule de base des sphingolipides^[26]. Rappelons aussi que la synthèse de la sphingosine en amont consiste à condenser l'acide palmitique avec la sérine, par la sérine-palmitoyltransférase^[27]. Sous-groupe des phospholipides, les sphingolipides sont caractérisés par la présence de sphingosine à la place du glycérol. Contrairement aux autres phospholipides qui subissent l'action des phospholipases lors de la digestion, les sphingolipides sont directement absorbés par l'intestin. Bien que les phospholipides soient peu abondants dans le lait, les sphingolipides en représentent une part exceptionnellement élevée (environ 33 %)^[28]. Cette richesse et surtout l'implication des sphingolipides dans la croissance et la différenciation cellulaire, l'apoptose et la réponse au stress, semblent constituer un intérêt nutritionnel nouveau pour les lipides laitiers et soulignent encore l'importance de l'acide myristique. Par ailleurs, les acides palmitique et stéarique induisent l'apoptose

des cellules endothéliales des coronaires par activation du facteur de transcription NF-kB^[29].

Enfin, pour terminer avec ce groupe d'acides gras saturés à chaînes comprises entre 12 et 18 carbones, l'acide laurique (C12) a lui aussi une capacité d'acylation de protéines que nous venons de démontrer au laboratoire^[30]. Cependant, cette acylation ne semble ni spécifique ni enzymatiquement effectuée. Dans ce sens, l'acide laurique est comparable au palmitique et donc d'intérêt plus banal par rapport à l'acide myristique.

Aspects physiologiques, discussion

Depuis l'étude des 7 pays^[31], on considère chez l'homme que la consommation excessive d'acides gras saturés alimentaires induit une augmentation du taux plasmatique de cholestérol et plus particulièrement du niveau de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL), augmentant le risque d'apparition de lésions d'athérosclérose^[32,33]. Mais là encore, tous les acides gras saturés alimentaires n'ont pas le même effet. Qualitativement, l'acide myristique a semblé d'abord être l'acide gras saturé induisant la plus forte augmentation de cholestérol plasmatique^[34], mais ceci a été ensuite infirmé^[35, 36, 37] par des études plus fines utilisant des quantités d'acides gras moins excessives et caricaturales. Ces mêmes études montrent que c'est en fait l'acide palmitique qui apparaît relativement le plus hypercholestérolémiant^[36, 37]. On peut relier ces observations avec le fait que l'acide palmitique est le plus abondant des acides gras saturés néoformés et c'est aussi le plus abondant des acides gras saturés d'origine alimentaire végétale et animale. C'est donc celui dont l'accumulation est la plus spontanée dans les cellules. Au niveau mécanistique, les acides laurique, myristique et palmitique (mais pas l'acide stéarique) pourraient réduire la captation des LDL (augmentant ainsi la cholestérolémie), en agissant sur l'activité du récepteur aux LDL^[38, 39]. Quant à l'acide stéarique, il a été en plus partiellement « blanchi » du fait de sa conversion endogène active en acide oléique par désaturation.

Les études sur les aspects cardio-vasculaires ont très souvent décrit et mimé des surconsommations qui vont même au delà des excès alimentaires d'une époque et ont hélas conduit à la caricature des « mauvais saturés » pour lesquels certains dogmatiques suggèrent toujours l'éviction totale. Comme souvent en physiologie, il apparaît maintenant clairement que pour les acides gras saturés aussi, le problème vient de la quantité ingérée et non de la molécule d'acide gras :

- En effet, ces études se situaient à des niveaux très élevés d'acides gras saturés totaux (très au dessus des ANC: Apports Nutritionnels Conseillés) et ne montraient d'ailleurs pas d'effet délétère quand elles se rapprochaient des 10 % (en Apport Énergétique Total: AET). Pour l'acide myristique, les effets négatifs décrits sur les LDL ont été observés avec des doses massives de 10 à 52 % (AET) rien qu'en acide myristique^[20], ce qui est totalement non physiologique puisque dans le cas d'un régime

équilibré à 10 % de saturés, le myristique ne représente qu'environ 1,6 % de l'AET.

- Depuis que les études explorent des doses raisonnables d'acides gras saturés totaux et d'acide myristique, on n'observe aucune augmentation significative du LDL-cholestérol chez l'animal (modèle hamster) mais en revanche une augmentation significative du HDL-cholestérol (protecteur)^[40,41]. Ceci est confirmé chez l'homme où l'acide myristique augmente le HDL-cholestérol^[42,43] et suggère l'existence d'une zone physiologique de l'ordre de 1 à 2 % de l'AET. Une étude récente, abordant cette fois le volet « coagulation » des maladies cardiovasculaires, indique que les acides gras saturés auraient un effet plus favorable sur la fibrinolyse que les insaturés (oléique et linoléique)^[44]. Par ailleurs, certaines études épidémiologiques décrivent même une relation inverse entre la consommation d'acides gras saturés et le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC)^[45,46].

- De plus, il a été montré (étude Cardia) un effet protecteur de la consommation raisonnable de produits laitiers sur le syndrome d'insulino-résistance^[47]. Une étude française (Désir) a décrit une diminution de 40 % du risque de syndrome métabolique chez les hommes consommant au moins une portion journalière de produits laitiers^[48], diminution également confirmée dans l'étude MONICA^[49]. Enfin, une récente étude chez la femme ménopausée consommant peu de lipides, montre qu'une quantité croissante (raisonnable) d'acides gras saturés était associée avec une moindre progression de l'athérosclérose^[50].

Pour toutes les raisons décrites dans ces deux paragraphes, il est aisé de conclure sans originalité scientifique, mais en rupture nette avec les idées reçues, (a) que les acides gras saturés ne sont pas de « mauvais acides gras » ; (b) qu'il faut considérer les différents acides gras saturés distinctement, sans les diaboliser et sans surtout les éliminer de l'alimentation ; (c) que le lien avec les effets délétères n'est avéré qu'en situation de consommation excessive. Il faut néanmoins limiter leur apport sur la base des ANC : 8 à 10 % de l'apport énergétique^[51].

Les autres acides gras du lait

Concernant les acides gras mono-insaturés du lait, on trouve un peu (2 % des AG) d'acide palmitoléique (C16:1 n-7) mais surtout une quantité importante (environ 30 %) d'acide oléique (C18:1 n-9), ce qui constitue un point positif indiscutable pour le lait. En effet, cet acide gras (connu pour son abondance dans l'huile d'olive), est un constituant de nombreux types de lipides, et en particulier des triglycérides de dépôt (tissu adipeux), qu'il maintient à l'état fluide à la température du corps, grâce à son insaturation. L'acide oléique est aussi le précurseur de dérivés à très longues chaînes (notamment à 24 carbones), constituants des structures cérébrales et précisément de la myéline^[52]. Sur le plan cardio-vasculaire, sa neutralité est un avantage important et il est admis depuis longtemps que le remplacement dans le régime, d'acides gras saturés en excès par de l'acide oléique, réduit la cholestérolémie^[53].

Concernant les acides gras polyinsaturés essentiels, c'est-à-dire ceux des familles n-6 et n-3, il est vrai qu'ils sont assez peu présents dans la matière grasse laitière. Néanmoins, en améliorant le régime des animaux, on peut augmenter un peu la teneur en acides gras n-3. Par exemple, en apportant à l'animal du lin, du colza ou tout simplement en augmentant l'apport en herbe, la matière grasse laitière (et y.c. le beurre) peut devenir pour l'hom-

me dans le cadre d'un régime équilibré, une source encore plus importante d'acide α -linoléique (précurseur des n-3). Ainsi, à l'heure où l'excès des apports en acides gras n-6 est fort justement dénoncé en nutrition humaine, la faible teneur de la matière grasse laitière en acides gras polyinsaturés peut devenir un atout, si on prend garde de maintenir les n-6 très bas tandis qu'on augmente les n-3 dans la ration des animaux. De plus, comme discuté dans le paragraphe précédent à propos de l'acide oléique, une augmentation de la teneur en acides gras n-3 même modeste a l'avantage de provoquer la diminution du taux d'acides gras saturés^[54], et précisément celui de l'acide palmitique.

Conclusion

La matière grasse laitière a donc une composition spécifique, à défendre avec précision et rigueur. Même en considérant sa principale faiblesse (pour l'adulte sur-consommateur) qui est sa très (trop) grande richesse en acides gras saturés, on a vu que l'intérêt majeur de ses acides gras saturés est la présence d'acide myristique et également d'acides gras courts et à chaînes moyennes.

Si l'on compare qualitativement cette matière grasse laitière avec les « bonnes » huiles végétales qui apportent les acides gras polyinsaturés (colza, noix), mono-insaturés (olive...), alors la matière grasse laitière constitue (en quantité raisonnable) un complément naturel à ces huiles en apportant les acides gras qu'on ne trouve pas dans les huiles. Si l'on compare maintenant la matière grasse laitière avec les « matières grasses végétales hydrogénées ou non hydrogénées » provenant d'huiles très saturées comme l'huile de palme, qui n'apportent ni acides gras courts, ni acides gras à chaînes moyennes, ni acide myristique mais une masse monolithique d'acide palmitique, alors l'avantage nutritionnel qualitatif revient nettement à la matière grasse laitière. Il est dommage que par ignorance ou par perception faussement positive de leur caractère végétal ou plus probablement parce qu'elles sont cachées et surtout parce qu'elles sont moins chères, ces matières grasses végétales soient tant consommées et si peu « inquiétées ». N'oublions pas non plus que ce sont ces matières grasses végétales qui apportent les acides gras *trans* délétères, produits par l'hydrogénation chimique, ce qui est encore très courant dans certaines préparations industrielles. Il est temps, dans le cadre du développement du syndrome métabolique, de l'obésité et des autres maladies de « civilisation », d'évaluer comparativement ces différentes matières grasses.

Pour conclure, si l'on considère souhaitable de réduire dans le régime global la part des acides gras saturés de 15,6 % (AET) actuellement à 8-10 % (ANC), alors il faut désormais :

- Préciser de quels acides gras saturés on parle car il n'est plus acceptable de les considérer « en bloc »,
- Considérer que les produits laitiers ne constituent pas la bonne cible qualitativement et pas la seule cible quantitativement.

Pr Philippe Legrand

Laboratoire de Biochimie-Nutrition humaine,
Agrocampus/INRA Rennes, France

Intérêt nutritionnel des principaux acides gras des lipides du lait

- 11 Entin-Meer M, Rephaeli A, Yang X, Nudelman A, VandenBerg SR, Haas-Kogan DA.
Butyric acid prodrugs are histone deacetylase inhibitors that show antineoplastic activity and radiosensitizing capacity in the treatment of malignant gliomas.
Mol. Cancer Ther. 2005, 4, 1952-61.
- 12 Wang YF, Chen NS, Chung YP, Chang LH, Chiou YH, Chen CY.
Sodium butyrate induces apoptosis and cell cycle arrest in primary effusion lymphoma cells independently of oxidative stress and p21 (CIP1/WAF1) induction.
Mol. Cell. Biochem. 2006, 285, 51-59.
- 13 Sengupta S, Muir JG, Gibson PR.
Does butyrate protect from colorectal cancer?
Gastroenterol Hepatol. 2006, 21, 209-218.
- 14 Gellebter A, Torbay N, Bracco EF, Hashim SA, Van Itallie TB.
Overfeeding with medium-chain triglyceride diet results in diminished deposition of fat.
Am. J. Clin. Nutr. 1983, 37, 1-4.
- 15 Tsuji H, Kasai M, Takeuchi H, Nakamura M, Okazaki M, Kondo K.
Dietary medium-chain triacylglycerols suppress accumulation of body fat a double-blind, controlled trial in healthy men and women.
J. Nutr. 2001, 131, 2853-9.
- 16 Tachibana S, Sato K, Cho Y, Chiba T, Schneider WJ, Akiba Y.
Octanoate reduces very low-density lipoprotein secretion by decreasing the synthesis of apolipoprotein B in primary cultures of chicken hepatocytes.
Biochim. Biophys. Acta. 2005, 1737, 36-43.
- 17 Kaunitz H, Slanetz C.A., Johnson R.E., Balagan V.K..
Interrelationships of linoleic acid with medium and long chain saturated triglycerides.
J. Am. Oil Chem. Soc., 1959, 36, 322-325.
- 18 Graude F.
Dog serum lipid responses to dietary fats differing in chain length of the saturated acids.
J. Nutr. 1962, 76, 255-264.
- 19 Hashim S.A., Arteaga A., Van Itallie T.B..
Effect of saturated medium chain triglyceride on serum lipids in man.
Lancet, 1960, 1, 1105-1108.
- 20 Hughes et al.
Comparative lipoprotein metabolism of myristate, palmitate and stearate in normolipidemic men.
Metabolism, 1996, 45, 1108-1118.
- 21 Libertini L.J., Smith S.
Purification and properties of a thioesterase from lactating rat mammary gland which modifies the product specificity of fatty acid synthetase.
J. Biol. Chem., 1978, 253, 1393-1401.
- 22 Jensen R.G., Ferris A.M., Lammi-Keefe C.J., Henderson R.A.
Lipids of bovine and human milk: a comparison.
J. Dairy Sci., 1990, 73, 223-240.
- 23 Legrand P., Catheline D., Rioux V., Durand G.
Lauric acid is desaturated to 12:1 n-3 by hepatocytes and rat liver homogenates.
Lipids, 2002, 37, 569-572.
- 24 Rioux V., Lemarchal P., Legrand P.
Myristic acid, unlike palmitic acid, is rapidly metabolized in cultured rat hepatocytes.
J. Nutr. Biochem., 2000, 11, 198-207.
- 25 Casey P.J.
Protein lipidation in cell signaling.
Science, 1995, 268, 221-225.
- 26 Rioux V., Galat A., Jan G., Vinci F., D'Andréa S., Legrand P.
Exogenous myristic acid acylates proteins in cultured rat hepatocytes.
J. Nutr. Biochem., 2002, 13, 66-74.
- 27 Rioux V., Catheline D. and Legrand P.,
In rat hepatocytes, myristic acid occurs through lipogenesis, palmitic acid shortening and lauric acid elongation.
Animal, 2007, 1, 820-826.
- 28 Duronio R.J., Reed S.I., Gordon J.I.
Mutations of human myristoyl CoA: protein N-myristoyltransferase cause temperature-sensitive myristic acid auxotrophy in *Saccharomyces cerevisiae*.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992, 89, 4129-4133.
- 29 Grand R.J.A.
Acylation of viral and eukaryotic proteins.
Biochem. J., 1989, 258, 625-638.
- 30 Boutin J.A.
Myristoylation.
Cell. Signal., 1997, 9, 15-35.
- 31 Peitzsch R.M., McLaughlin S.
Binding of acylated peptides and fatty acids to phospholipid vesicles. Pertinence to myristoylated proteins.
Biochemistry, 1993, 32, 10436-10443.
- 32 Borgese N., Aggujaro D., Carrera P., Pietrini G., Bassetti M.
A role for N-myristoylation in protein targeting: NADH-cytochrome b5 reductase requires myristic acid for association with outer mitochondrial but not ER membranes.
J. Cell. Biol., 1996, 135, 1501-1513.
- 33 Jan S., Guillou H., D'Andréa S., Daval S., Bouriel M., Rioux V., Legrand P.
Myristic acid increases $\Delta 6$ -desaturase activity in cultured rat hepatocytes.
Reprod. Nutr. Dev., 2004, 44, 131-140.
- 34 Rioux V., Catheline D., Bouriel M., Legrand P.,
Dietary myristic acid at physiologically relevant levels increases the tissue content of C20:5n-3 and C20:3n-6 in the rat.
Reprod. Nutr. Dev., 2005, 45, 599-612.
- 35 Dabadie H., Peuchant E., Bernard M., Le Ruyet P., Mendy F.
Moderate intake of myristic acid in sn-2 position has beneficial lipidic effects and enhances DHA of cholesteryl esters in an interventional study.
J. Nutr. Biochem., 2005, 16, 375-382.
- 36 Beauchamp E., Goenaga D., Le Bloc'h J., Catheline D., Legrand P., Rioux V.
Myristic acid increases the activity of dihydroceramide $\alpha 4$ -desaturase 1 through its N-terminal myristoylation.
Biochimie, 2007, in press.
- 37 Paumen MB, Ishida Y, Muramatsu M, et al.
Inhibition of carnitine palmitoyltransferase I augments sphingolipid synthesis and palmitate-induced apoptosis.
J. Biol. Chem. 1997, 272, 3324-9.
- 38 Parodi P.W.
Some aspects of milk fat triglyceride structure.
In BB Rich. Proceedings: developments in milk fat technology seminar.
Food Res. Inst. Dep. Agric. Rural Affairs, Victoria, Australia, 1989, p. 1-10.
- 39 Staiger K, Staiger H, Weigert C, et al.
Saturated, but not unsaturated, fatty acids induce apoptosis of human coronary artery endothelial cells via nuclear factor- κ B activation.
Diabetes 2006, 55, 3121-6.
- 40 Rioux V., Daval S., Guillou H., Jan S., Legrand P.
Although it is rapidly metabolized in cultured rat hepatocytes, lauric acid is used for protein acylation.
Reprod. Nutr. Dev., 2003, 43, 419-430.
- 41 Kromhout D., Menotti A., Bloemberg B., Aravanis C. et al.
Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25 year mortality from coronary heart disease: the seven countries study.
Prev. Med., 1995, 24, 308-15.
- 42 Caggiula A.W., Mustad V.A.
Effects of dietary fat and fatty acids on coronary artery disease risk and total and lipoprotein cholesterol concentrations: epidemiologic studies.
Am. J. Clin. Nutr., 1997, 65, S1597-610.
- 43 Nicolosi R.J.
Dietary fat saturation effects on low-density-lipoprotein concentrations and metabolism in various animal models.
Am. J. Clin. Nutr., 1997, 65, S1617-27.
- 44 Hayes K.C., Koshla P.
Dietary fatty acid thresholds and cholesterolemia.
FASEB J., 1992, 6, 2600-7.
- 45 Temme E.H.M., Mensink R.P., Homstra G.
Effects of medium chain fatty acids (MCFA), myristic acid, and oleic acid on serum lipoprotein in healthy subjects.
J. Lipid Res., 1997, 38, 1746-1754.
- 46 Salter A.M., Mangiapane E.H., Bennett A.J., Bruce J.S., Billett M.A., Anderton K.L., Marenah C.B., Lawson N., White D.A.
The effect of different dietary fatty acids on lipoprotein metabolism: concentration dependent effects of diet enriched in oleic, myristic, palmitic and stearic acids.
Brit. J. Nutr., 1998, 79, 195-202.
- 47 Billett M.A., Bruce J.S., White D.A., Bennett A.J., Salter A.M.I
Interactive effects of dietary cholesterol and different saturated fatty acids on lipoprotein metabolism in the hamster.
Brit. J. Nutr., 2000, 84, 439-447.
- 48 Spady D.K., Woollett L.A., Dietschy J.M.
Regulation of plasma LDL-cholesterol levels by dietary cholesterol and fatty acids.
Annu. Rev. Nutr., 1993, 13, 355-81.
- 49 Woollett L.A., Spady D.K., Dietschy J.M.
Saturated and unsaturated fatty acids independently regulate low density lipoprotein receptor activity and production rate.
J. Lipid Res., 1992, 33, 77-87.
- 50 Loison C., Mendy F., Serougne C., Lutton C.
Increasing amounts of dietary myristic acid modify the plasma cholesterol level and hepatic mass of scavenger receptor BI without affecting bile acid biosynthesis in hamsters.
Reprod. Nutr. Dev., 2002, 42, 101-14.
- 51 Loison C., Mendy F., Serougne C., Lutton C.
Dietary myristic acid modifies the HDL-cholesterol concentration and liver scavenger receptor BI expression in the hamster.
Brit. J. Nutr., 2002, 87, 199-210.
- 52 Tholstrup T., Marckmann P., Jespersen J., Vessby B., Jart A.A., Sandström B.
Effect on blood lipids, coagulation and fibrinolysis of a fat high in myristic acid and a fat high in palmitic acid.
Am. J. Clin. Nutr., 1994, 60, 919-925.
- 53 Tholstrup T., Vessby B., Sandström B.
Difference in effect of myristic and stearic acid on plasma HDL cholesterol within 24h in young men.
Eur. J. Clin. Nutr., 2003, 57, 735-742.
- 54 Tholstrup T., Miller G.J., Bysted A., Sandström B.
Effect of individual dietary fatty acids on postprandial activation of blood coagulation factor VII and fibrinolysis in healthy young men.
Am. J. Clin. Nutr., 2003, 77, 1125-32.
- 55 Gillman M.W., Cupples L.A., Millen B.E., Ellison R.C., Wolf P.A.
Inverse association of dietary fat with development of ischemic stroke in men.
JAMA, 1997, 278, 2145-50.
- 56 Iso H., Stampfer M.J., Manson J.E., Rexrode K., Hu F., Hennekens C.H., Colditz G.A., Speizer F.E., Willett W.C.
Prospective study of fat and protein intake and risk of intraparenchymal hemorrhage in women.
Circulation, 2001, 103, 856-63.
- 57 Pereira M.A., Jacobs D.R. Jr., Van Horn L., Slattery M.L., Kartashov A.I., Ludwig D.S.
Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the cardia study.
JAMA, 2002, 287, 2081-2089.
- 58 Mennen L.I., Lafay L., Feskens E.J.M., Novak M., Lépinay P., Balkau B.
Possible protective effect of bread and dairy products on the risk of the metabolic syndrome.
Nutr. Res., 2000, 20, 335-347.
- 59 Ruidavets J.B., Bongard V., Dallongeville J., Arveiller D., Perret B., Simon C., Amouel P., and Ferrières J.
High consumptions of grain, fish, dairy products and combinations of these are associated with a low prevalence of metabolic syndrome.
J. Epidemiol. Community Health. 2007, 61, 810-817.
- 60 Mozaffarian D., Rimm E.B., Herrington D.M.
Dietary fats, carbohydrate, and progression of coronary atherosclerosis in postmenopausal women.
Am. J. Clin. Nutr., 2004, 80, 1175-84.
- 61 Legrand P., Bourre J.M., Descomps B., Durand G., Renaud S.
Lipides, dans *Apports Nutritionnels Conseillés*, Martin Ed, AFSSA, Tec et Doc, Paris, 2001, pp 63-82.
- 62 Bourre J.M., Daudu O., Baumann N.
Ontogénèse des trois systèmes de biosynthèse des acides gras dans les microsomes cérébraux: relation avec la myélinisation.
Bioch., 1976, 58, 1277-1279.
- 63 Gordon C.D., Kraemer H.C.
Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. A meta-analysis.
Arterioscler Thromb Vasc Biol., 1995, 15, 1917-1927.
- 64 Weill P., Schmitt B., Chesneau G., Daniel N., Safraru F., Legrand P.
Effects of introducing linseed in livestock diet on blood fatty acid composition of consumers of animal products.
Ann. Nutr. Metab., 2002, 46, 182-191.

Appleby P, Roddam A, Allen N et al.

Comparative fracture risk in vegetarians and nonvegetarians in EPIC-Oxford

Eur J Clin Nutr 2007 ; 61(12) : 1400-6.

Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI.

Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood

N Engl J Med 2007 ; 357(23) : 2329-37.

Campbell WW, Leidy HJ.

Dietary protein and resistance training effects on muscle and body composition in older persons

J Am Coll Nutr 2007 ; 26(6) : 696S-703S.

Clarke R.

B-vitamins and prevention of dementia

Proc Nutr Soc 2008 ; 67(1) : 75-81.

Cranney A, Horsley T, O'Donnell S et al.

Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health

Evid Rep Technol Assess (Full Rep) 2007 ; (158) : 1-235.

Dubuisson C, Volatier JL, Lafay L.

L'restauration scolaire. Composition nutritionnelle et sécurité sanitaire des repas servis

Nutrition Endocrinologie 2007 ; 5(33) : 232-8.

Enattah NS, Jensen TG, Nielsen M et al.

Independent introduction of two lactase-persistence alleles into human populations reflects different history of adaptation to milk culture

Am J Hum Genet 2008 ; 82(1) : 57-72.

Greer FR, Sicherer SH, Burks AW et al.

Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas

Pediatrics 2008 ; 121(1) : 183-91.

Griffin BA.

How relevant is the ratio of dietary n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids to cardiovascular disease risk? Evidence from the OPTILIP study

Curr Opin Lipidol 2008 ; 19(1) : 57-62.

Hartstein J, Cullen KW, Reynolds KD et al.

Impact of portion-size control for school a la carte items: changes in kilocalories and macronutrients purchased by middle school students

J Am Diet Assoc 2008 ; 108(1) : 140-4.

Hoppe C, Andersen GS, Jacobsen S et al.

The use of whey or skimmed milk powder in fortified blended foods for vulnerable groups

J Nutr 2008 ; 138(1) : 145S-61S.

Houston DK, Nicklas BJ, Ding J et al.

Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study

Am J Clin Nutr 2008 ; 87(1) : 150-5.

Isaia G, D'Amelio P, Di Bella S et al.

Protein intake: the impact on calcium and bone homeostasis

J Endocrinol Invest 2007 ; 30 (6Suppl) : 48-53.

Judd SE, Nanes MS, Ziegler TR et al.

Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey

Am J Clin Nutr 2008 ; 87(1) : 136-41.

Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ et al.

Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion

Med J Aust 2008 ; 188(2) : 109-12.

Krissansen GW.

Emerging health properties of whey proteins and their clinical implications

J Am Coll Nutr 2007 ; 26(6) : 713S-23S.

Lioret S, Touvier M, Lafay L et al.

Dietary and physical activity patterns in French children are related to overweight and socioeconomic status

J Nutr 2008 ; 138(1) : 101-7.

Livesey G, Taylor R, Hulshof T et al.

Glycemic response and health - a systematic review and meta-analysis: relations between dietary glycemic properties and health outcomes

Am J Clin Nutr 2008 ; 87(1): 258S-68S.

Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD.

Review article: lactose intolerance in clinical practice - myths and realities

Aliment Pharmacol Ther 2008 ; 27(2) : 93-103.

Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J.

Dietary Intake and the Development of the Metabolic Syndrome. The Atherosclerosis Risk in Communities Study

Circulation 2008 ; 117 : 754-61.

Marantz PR, Bird ED, Alderman MH.

A Call for Higher Standards of Evidence for Dietary Guidelines

Am J Prev Med 2008 ; : 1-7.

Meyer C, Gaborit B, Andreelli F.

Conseils diététiques après chirurgie bariatrique

Réalités Nutrition 2007 ; (6) : 29-33.

Monro JA, Shaw M.

Glycemic impact, glycemic glucose equivalents, glycemic index, and glycemic load: definitions, distinctions, and implications

Am J Clin Nutr 2008 ; 87(1) : 237S-43S.

Navas-Acien A, Bleyes J, Guallar E.

Selenium intake and cardiovascular risk: what is new?

Curr Opin Lipidol 2008 ; 19(1) : 43-9.

Ouvrard F.

Troubles du comportement alimentaire chez le sujet âgé

Réalités Nutrition 2007 ; (6) : 15-20.

Puglisi G, Frieri M.

Update on hidden food allergens and food labeling

Allergy Asthma Proc 2007 ; 28 (6) : 634-9.

Quinlivan EP, Gregory JF 3rd.

Reassessing folic acid consumption patterns in the United States (1999 2004): potential effect on neural tube defects and overexposure to folate

Am J Clin Nutr 2007 ; 86(6) : 1773-9.

Rafferty K, Heaney RP.

Nutrient effects on the calcium economy: emphasizing the potassium controversy

J Nutr 2008 ; 138(1) : 166S-71S.

Reeves GK, Pirie K, Beral V et al.

Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study

BMJ 2007 ; 335(7630) : 1134-44.

Ridker PM.

Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: implications for longevity

Nutr Rev 2007 ; 65(12Pt2) : S253-9.

Sauer LA, Blask DE, Dauchy RT.

Dietary factors and growth and metabolism in experimental tumors

J Nutr Biochem 2007 ; 18(10) : 637-49.

Schiffman SS, Sattely-Miller EA, Taylor EL et al.

Impact d'une combinaison d'enrichissement de la saveur des aliments et d'une éducation sensorielle sur l'état nutritionnel des personnes âgées atteintes de cancer

Age Nutrition 2007 ; 18(3) : 123-36.

Schröder H, Fito M, Covas MI.

Association of fast food consumption with energy intake, diet quality, body mass index and the risk of obesity in a representative Mediterranean population

Br J Nutr 2007 ; 98(6) : 1274-80.

Stanhope KL, Havel PJ.

Fructose consumption: potential mechanisms for its effects to increase visceral adiposity and induce dyslipidemia and insulin resistance

Curr Opin Lipidol 2008 ; 19(1) : 16-24.

Wang L, Manson JE, Buring JE et al.

Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women

Hypertension 2008 ; Epub ahead of print : 8p.

Woolf SH, Nestle M.

Do dietary guidelines explain the obesity epidemic?

Am J Prev Med 2008 ; 34(3) : 263-5.

Protein and amino acid requirements in human nutrition

WHO Technical Report Series 2007 : 284p.