

# Contrôle et régulation de l'oxydation mitochondriale des acides gras à longue chaîne

par Laurent Demizieux

UPRES Lipides & Nutrition E.A. 2422, Faculté des Sciences Gabriel, 6, boulevard Gabriel, 21000 Dijon, France.

Correspondance : UPRES Lipides & Nutrition. Tél. : +33 3 80 39 63 10. Fax : +33 3 80 39 63 30.

E-mail : laurent.demizieux@u-bourgogne.fr

Reçu le 11 février 2005

## RÉSUMÉ

Dans cet article est d'abord exposée l'importance du métabolisme lipidique dans la couverture des besoins énergétiques à travers les états nutritionnels et les différentes structures mises en jeu. Dans un second temps, la voie catabolique permettant la production d'énergie à partir de la  $\beta$ -oxydation des acides gras est présentée en détail. Les différentes étapes biochimiques permettant la production d'éner-

gie sont décrites ; le fait que la structure chimique des acides gras joue un rôle important est souligné. Dans la dernière partie, nous montrons que les différentes étapes du catabolisme peuvent être la cible de contrôles biochimiques (comme celui exercé par la carnitine palmitoyltransférase I) ou de régulations géniques (par exemple la régulation de la transcription par les acides gras *via* les PPAR).

## SUMMARY Control and regulation of mitochondrial oxidation of long-chained fatty acids

In this article, we first report the importance of lipid metabolism in the fulfilling of energy requirements through nutritional states and describe the structures implied in this pathway. We thereafter present in detail the catabolic pathway allowing energy to be produced from fatty acid  $\beta$ -oxidation, and we point out the essential role of the chemical

structure of these fatty acids. Lastly, we focus on the fact that this pathway is regulated in many different ways. The different steps of the catabolism may be submitted to biochemical or gene regulation control (such as that mediated by carnitine palmitoyltransferase I or fatty acid regulation of gene transcription *via* PPAR).

## INTRODUCTION

Les acides gras (AG) jouent un rôle important comme source énergétique chez les animaux supérieurs et les végétaux. Chez les mammifères omnivores, on estime à 30-40 % la part des AG dans la couverture des besoins énergétiques journaliers. Cette proportion peut néanmoins varier en fonction de situations physiologiques particulières (par exemple l'hibernation et le jeûne prolongé), ou d'états pathologiques, avec par exemple le cas du diabète.

Cependant, l'apport d'AG en quantité suffisante ne suffit pas à maintenir l'homéostasie lipidique, car la qualité des graisses alimentaires est à prendre en compte. Chaque famille de molécules composant les lipides participe, plus ou moins efficacement, à une ou plusieurs fonctions cellulaires. Ainsi, certaines molécules telles que les eicosanoïdes peuvent conduire à des effets biologiques alors qu'elles sont présentes à l'état de traces dans certains tissus. Cette notion de qualité des graisses est particulièrement vraie chez l'Homme, pour qui l'alimentation, non seulement participe à l'homéostasie lipi-

dique, mais encore présente une valeur préventive ou curative vis à vis de certaines pathologies. On sait désormais que certains symptômes et carences sont associés à des insuffisances relatives au métabolisme des AG.

Il existe, par ailleurs, une dimension dynamique du métabolisme des lipides. Les voies métaboliques empruntées par les lipides sont différentes en périodes post- et inter-prandiales et ceci est étroitement lié à l'équilibre hormonal insuline/glucagon (Trenkle, 1981).

En période postprandiale, les apports exogènes en AG se font principalement sous forme de triglycérides (TG). Ces derniers sont hydrolysés des chylomicrons par des lipoprotéines lipases (LPL) et les AG libérés sont captés par les tissus utilisateurs. Parallèlement, le foie est capable d'une synthèse endogène d'AG. La forte insuliniémie favorise la lipogénèse en augmentant l'activité "fatty acid synthase" (FAS), un complexe multi-enzymatique, qui utilise l'acétyl-CoA et le malonyl-CoA pour la synthèse d'AG, ensuite estérifiés en TG. Dans cet état métabolique, les AG sont stockés dans le tissu adipeux (TA). Ce stockage s'effectue sous le contrôle de l'insuline.

À l'inverse, au cours de la période interprandiale la glycémie tend à diminuer, le glucose est alors moins utilisé comme substrat énergétique par les cellules. Des AG sont en revanche libérés en quantités importantes par le TA dans le sang et sont transportés, liés à l'albumine, jusqu'au foie où ils sont captés puis estérifiés sous forme de TG à l'intérieur des cellules. Ces TG sont ensuite incorporés dans des VLDL (very low density lipoproteins) qui sont sécrétées par le foie dans le sang pour être distribuées à tous les tissus.

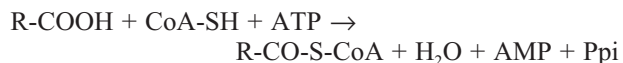
D'un point de vue énergétique, la mise en réserve des AG n'est qu'une étape préliminaire à leur oxydation. En période interprandiale, la majorité des AG stockés dans le TA deviennent des substrats énergétiques pour les tissus utilisateurs. Néanmoins, la  $\beta$ -oxydation mitochondriale de ces AG et la régulation de cette voie sont fortement sous l'influence de facteurs intrinsèques aux AG (longueur et insaturation) mais aussi de facteurs hormonaux ou alimentaires.

## OXYDATION DES ACIDES GRAS À LONGUE CHAÎNE (AGLC)

### Oxydation

#### Activation

Avant d'entrer dans la voie de l'oxydation, les AGLC doivent d'abord être activés par le CoA à l'extérieur de la mitochondrie. Cette réaction, décrite par Kornberg et Pricer en 1953, permet l'estérification d'une molécule de CoA sur le groupement carboxyle d'une chaîne acylée. La réaction nécessite l'acyl-CoA synthétase (ACS) qui utilise l'énergie libérée par l'ATP en présence de  $Mg^{2+}$ . La localisation de l'enzyme a été décrite dans les microsomes et les mitochondries.



Les acyl-CoA néoformés peuvent se lier par des protéines cytosoliques spécifiques: les "acyl-CoA binding proteins" (Knudsen, 1990). Cette prise en charge permet d'éviter l'action détergente des acyl-CoA comme c'est aussi le cas des AG libres (AGL) (Janero & Burghardt, 1989). Les complexes AG-protéines alimentent en AG les différentes voies métaboliques, dont celle de l'oxydation.

#### Voies spécifiques de l'oxydation des acides gras

Deux types d'organites sont spécialisés dans l'oxydation des AG : les peroxyosomes et les mitochondries. Chez les mammifères, les réactions oxydatives peroxy-somales font intervenir majoritairement la  $\beta$ -oxydation des AG à très longue chaîne. L' $\alpha$ -oxydation des AG branchés reste marginale dans le règne animal (Casteels *et al.*, 1997), mais elle est plus importante chez les végétaux qui utilisent davantage ce type d'AG. La  $\beta$ -oxydation mitochondriale, qui reste néanmoins la voie majoritaire de l'utilisation des AG à des fins énergétiques, est

capable d'utiliser comme substrats des AG ayant des structures très variables : d'un AG court comme l'acide octanoïque (C8:0) par exemple à des AG beaucoup plus complexes tels que l'acide  $\alpha$ -linoléique (C18:3n-3).

Néanmoins, pour avoir lieu, la  $\beta$ -oxydation des AG à longue chaîne doit être précédée par des étapes d'activation et de transestérification en acylcarnitine, permettant le franchissement des membranes mitochondriales. L'étape de transestérification est très importante car elle est le site d'une régulation très fine de cette voie métabolique.

### Oxydation mitochondriale

#### Entrée dans la mitochondrie

Pour accéder aux enzymes du cycle  $\beta$ -oxydatif dans la matrice des mitochondries, les AG doivent traverser la double membrane de ces organites. Cependant, les AGLC ne traversent que très difficilement la membrane interne sous forme d'acyl-CoA ; leur passage est possible grâce à l'estérification de l'acyl par la carnitine, petite molécule hydrophile qui facilite, *via* l'utilisation de trois enzymes successives, l'entrée dans la matrice mitochondriale des acylCoA à longue chaîne (Fig. 1).

Première enzyme, la Carnitine Palmitoyl Transférase I (CPT 1), localisée sur la face cytoplasmique de la membrane externe de la mitochondrie (Fraser *et al.*, 1997), permet le transfert du groupe acyl de l'acyl-CoA à la carnitine. L'acylcarnitine ainsi formé peut franchir la membrane interne sous l'action de la Carnitine Acyl-Carnitine Translocase (CACT), deuxième enzyme, qui échange cet intermédiaire contre une molécule de carnitine (ou d'acylcarnitine) (Frayn, 1998). Le retour à la forme acyl-CoA s'effectue par échange de la carnitine contre une molécule de CoA, *via* la troisième enzyme, la CPT II. L'AG se trouve alors dans la matrice mitochondriale sous forme acyl-CoA prêt à subir les réactions oxydatives.

#### Réactions $\beta$ -oxydatives strictes

Les réactions d'oxydation proprement dites s'effectuent au sein même de la matrice mitochondriale. Sous l'action de quatre enzymes, qui interviennent successivement pour composer le cycle de Lynen, les acyl-CoA subissent une coupure en position  $\beta$ . Les enzymes et les transformations correspondantes de la chaîne carbonée sont indiquées ci-dessous en vis-à-vis:

- l'acyl-CoA déshydrogénase à flavoprotéine (Fp)
- $CH_2-CH_2-CO-CoA \rightarrow -CH=CH-CO-CoA$
- la 2-énoyl-CoA hydratase
- $CH=CH-CO-CoA \rightarrow -CHOH-CH_2-CO-CoA$
- la 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase
- $CHOH-CH_2-CO-CoA \rightarrow -CO-CH_2-CO-CoA$
- la 3-cétoacyl-CoA thiolase
- $CO-CH_2-CO-CoA \rightarrow -CH_2-COOH + CH_3-CO-CoA$

La suite des réactions permet la production d'acétyl-CoA, molécule-clef qui se situe au carrefour de plusieurs voies métaboliques impliquant les glucides, les lipides et même les protéines.

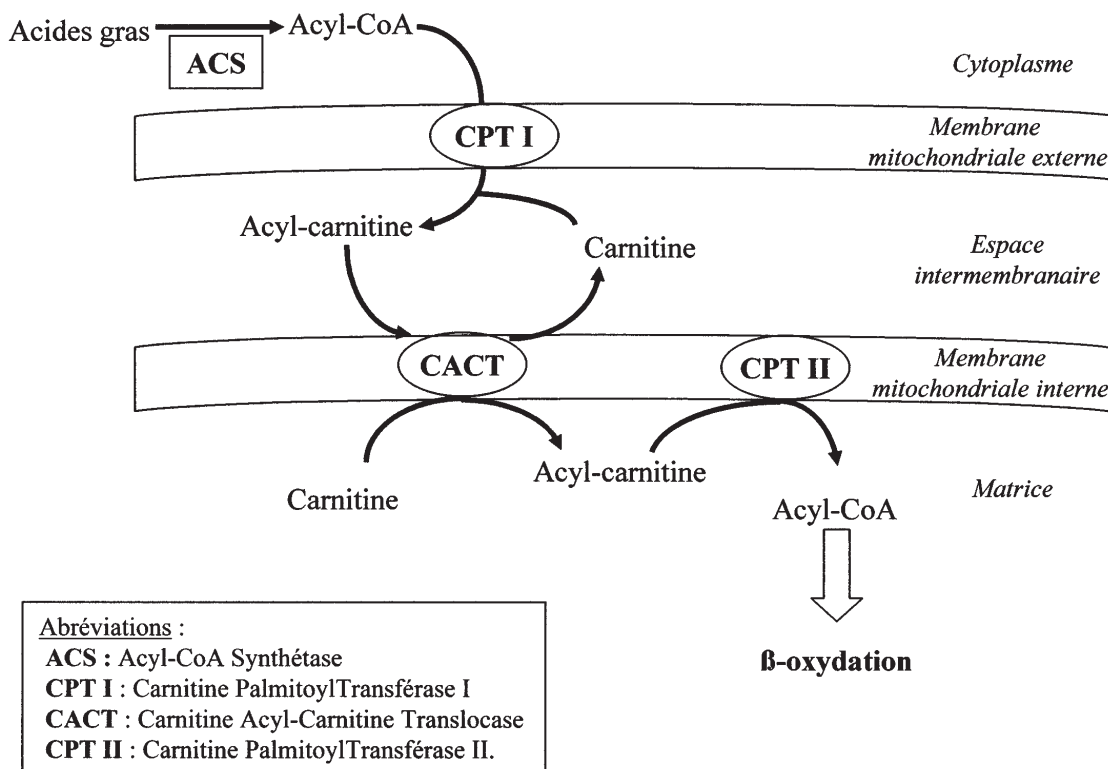


FIG. 1. – Système carnitine : ensemble des enzymes et des réactions permettant l’entrée des AGLC dans la matrice mitochondriale.

La répétition successive de ce cycle sur un même AG saturé comportant un nombre  $n$  de carbones permet d’obtenir un nombre  $n - 2$  d’acétyl-CoA si la réaction est totale ; elle est présentée ci-après et détaillée dans la figure 2.



*NB* : Le cas des AG insaturés est spécifique, l’intervention d’enzymes particulières permet de résoudre les problèmes inhérents à la position et à la géométrie des doubles liaisons pour que les réactions du cycle de Lynen puissent se poursuivre : ce cas sera décrit plus loin.

*Cycle de Krebs*

Désigné également sous l’expression de cycle de l’acide citrique ou des acides tricarboxyliques, le cycle de Krebs permet la production de  $CO_2$  et la réduction de cofacteurs s’accompagne d’une libération d’électrons alimentant la chaîne respiratoire.

Sept réactions successives, toutes localisées dans la matrice mitochondriale, permettent la prise en charge de l’acétyl-CoA par l’oxaloacétate, la libération de 2  $CO_2$  et la réduction de cofacteurs (Fig. 3). Le bilan global est :



Dans l’hépatocyte, l’acétyl-CoA n’est pas systématiquement transformé en  $CO_2$  et  $H_2O$ . Au cours du jeûne,

l’acétyl-CoA subit des réactions conduisant à la synthèse d’acétoacétate et de  $\beta$ -hydroxybutyrate, la décarboxylation de l’acétoacétate donnant l’acétone ; ces trois produits constituent des corps cétoniques (Siess *et al.*, 1978).

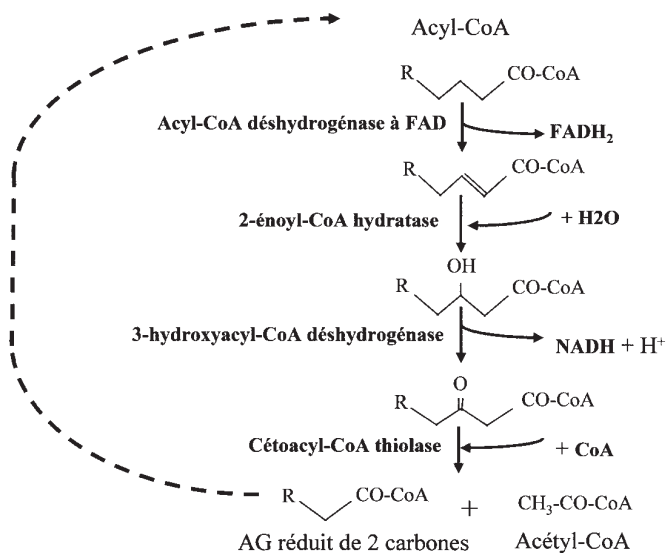
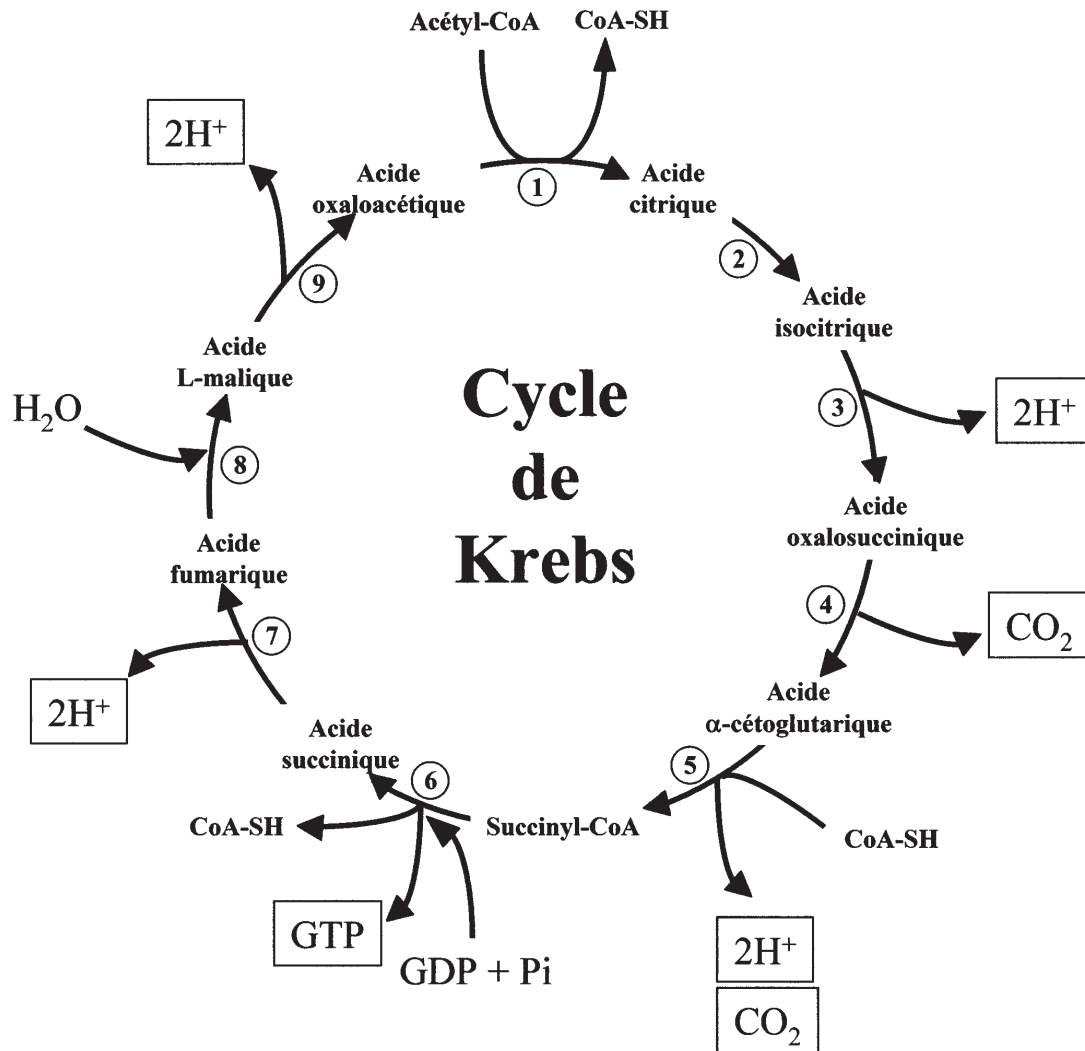


FIG. 2. – Cycle de Lynen :  $\beta$ -oxydation des AG saturés. À partir d’un AG saturé, le cycle de Lynen permet la production d’acétyl-CoA et d’un AG à  $n - 2$  carbones qui peut subir la  $\beta$ -oxydation.



① Citrate synthétase	④ Isocitrate déshydrogénase	⑦ Succinate déshydrogénase
② Aconitase	⑤ α-cétoglutarate déshydrogénase	⑧ Fumarase
③ Isocitrate déshydrogénase	⑥ Succinyl-CoA synthétase	⑨ Malate déshydrogénase

FIG. 3. – Cycle de Krebs et ses intermédiaires. Les produits formés (CO<sub>2</sub>, H<sup>+</sup> et GTP) sont encadrés.

### Phosphorylation oxydative

Bien que le cycle de Krebs constitue une étape du métabolisme aérobie à part entière, aucune des réactions conduisant à la production de NADH ou de FADH<sub>2</sub> n'utilise d'oxygène moléculaire. Ceci est la fonction exclusive des réactions localisées dans la membrane mitochondriale appelées « chaîne respiratoire ».

Dans cette succession de réactions, les électrons et les protons libérés à partir du NADH et du FADH<sub>2</sub> sont

combinés à l'O<sub>2</sub> pour former de l'H<sub>2</sub>O et l'énergie du gradient de protons réalisé pendant le transfert d'électrons est mis à profit pour synthétiser de l'ATP grâce à la F<sub>0</sub>/F<sub>1</sub> ATP synthétase.

Lorsque la respiration n'est pas couplée à la phosphorylation, soit par manque d'ADP disponible, soit parce que la F<sub>0</sub>/F<sub>1</sub> ATP synthétase est inhibée, la mitochondrie est dite en état 4. Dans cet état, la respiration est limitée par la faible entrée des H<sup>+</sup> dans la matrice, uniquement due à la perméabilité naturelle de la mem-

brane interne. Cependant, en situation physiologique, la respiration est couplée à la phosphorylation : la respiration expulse des protons qui sont utilisés pour la phosphorylation de l'ADP au moment de leur entrée dans la matrice, c'est l'état 3.

Lorsque l'on utilise une substance découplante (dinitrophénol ou FCCP) qui perméabilise la membrane aux  $H^+$ , la respiration est alors fortement augmentée, c'est la respiration découplée.

### Cas particuliers de l'oxydation des AG insaturés

#### GÉNÉRALITÉS

La description de l'oxydation réalisée précédemment correspond à celle des AG saturés qui impliquent des réactions classiques d'oxydation. Cependant, les organismes vivants rencontrent également des AG qui présentent des caractéristiques structurales différentes. Cette diversité représente pour la cellule autant d'obstacles à l'utilisation de ces molécules à des fins oxydatives. Ces AG, qui peuvent avoir une origine exogène ou endogène, diffèrent selon leur longueur et le nombre, la conformation ou la position de leur(s) double(s) liaison(s). Ces différences nécessitent la mise en place de systèmes spécifiques, propres à chaque AG. Ainsi, Stoffel *et al.* (Stoffel & Caesar, 1965 ; Stoffel *et al.*, 1964) démontrent qu'il existe un système d'enzymes auxiliaires permettant de résoudre les problèmes conformationnels liés à la  $\beta$ -oxydation d'AG insaturés.

Ainsi, les enzymes du cycle de Lynen peuvent se présenter sous différentes isoformes même pour des AG saturés, ces isoformes ayant des affinités variables selon, par exemple, la longueur de l'AG (Schulz, 1991). Cette complexité peut même dépasser les capacités naturelles

de la cellule, puisque Hiltunen et Qin (2000) ont décrit des systèmes dits paralogiques, c'est-à-dire des systèmes d'adaptation où des enzymes destinées à certains AG sont utilisées, en absence d'enzyme spécifique, pour d'autres AG à caractéristiques proches. Dans ce cas, la réaction peut s'opérer mais avec une efficacité beaucoup plus réduite qu'avec le substrat normal (Hiltunen & Qin, 2000).

#### OXYDATION D'AG DE CONFORMATION ET POSITIONS VARIÉES

##### *Insaturation de conformation cis en position impaire* (Fig. 4)

La double liaison *cis* en position impaire est une situation assez courante chez les AG : c'est le cas des AG monoinsaturés (AGMI) de la famille n-7 et n-9, comme par exemple l'acide oléique. Après un tour de l'hélice de Lynen, l'intermédiaire produit est un  $\Delta^3$ -*cis*-énoyl-CoA. Pour que la suite des réactions progresse, il est nécessaire que l'AG soit sous forme  $\Delta^2$ -*trans*-énoyl-CoA. À cet effet, une enzyme auxiliaire, la  $\Delta^3$ -*cis*,  $\Delta^2$ -*trans*-énoyl-CoA hydratase intervient et libère un  $\Delta^2$ -*trans*-énoyl-CoA qui rejoint alors la voie classique de l'oxydation. Il est ensuite pris en charge par la  $\Delta^2$ -*trans*-énoyl-CoA hydratase qui est la 2<sup>ème</sup> enzyme du cycle de Lynen.

##### *Insaturation de conformation trans en position impaire* (Fig. 5)

La présence d'une double liaison de conformation *trans* en position impaire est assez rare, mais lorsque le cas se présente, comme dans le cas de l'acide vaccénique (C 18:1 n-9 *trans*), la cellule ne possède aucune enzyme adaptée. Elle met en place un système paralogique (concept décrit plus haut) qui réalise alors la trans-

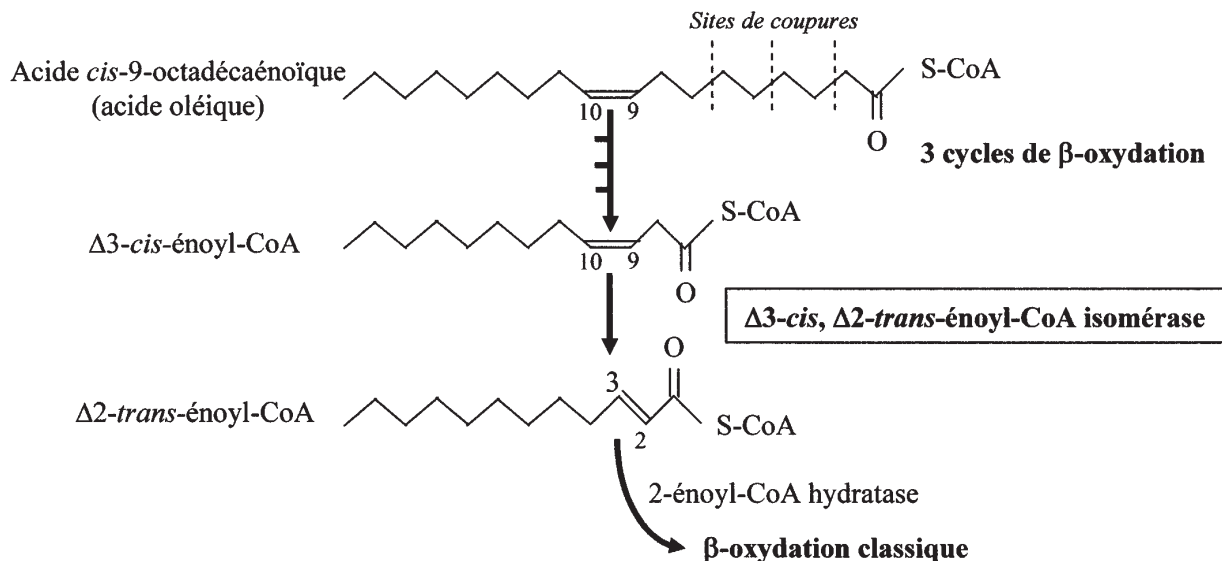


FIG. 4. –  $\beta$ -oxydation de l'acide oléique possédant une double liaison *cis* en position impaire : intervention de la  $\Delta^3$ -*cis*,  $\Delta^2$ -*trans*-énoyl-CoA isomérase (d'après Schultz (1991)).

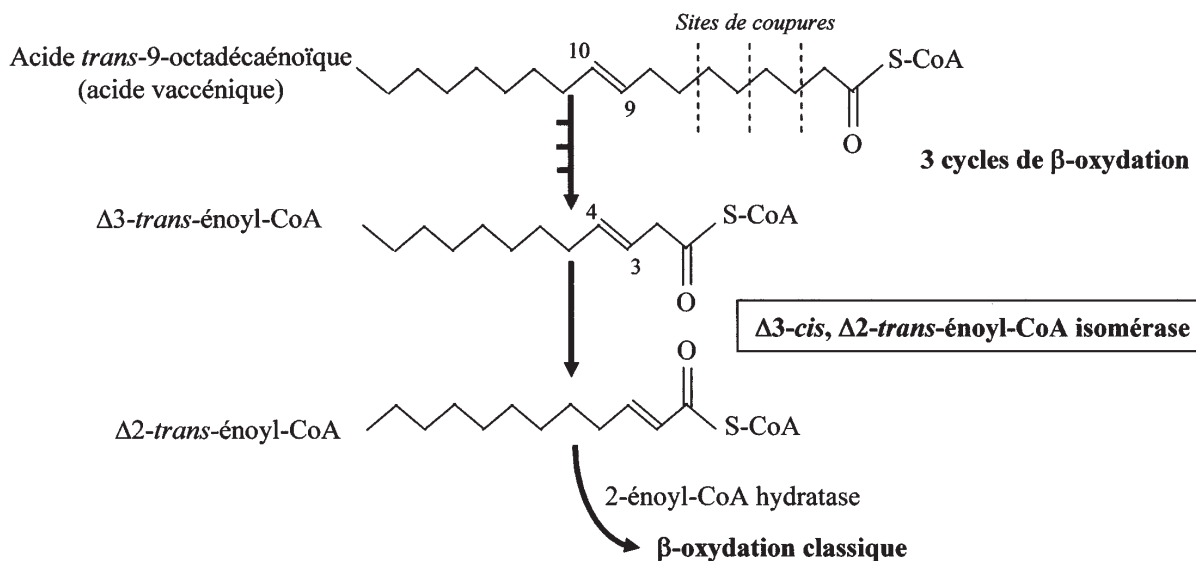
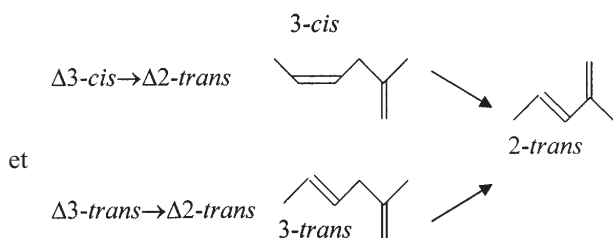


FIG. 5. –  $\beta$ -oxydation de l'acide vaccénique possédant une double liaison *trans* en position impaire : intervention de la  $\Delta^3$ -*cis*,  $\Delta^2$ -*trans*-énoyl-CoA isomérase.

formation  $\Delta^3$ -*trans*  $\rightarrow$   $\Delta^2$ -*trans* grâce à la même enzyme auxiliaire que lorsque la liaison  $\Delta^3$  est de conformation *cis*. Autrement dit, les réactions :



sont catalysées par la même enzyme. Cependant, l'enzyme n'étant pas bien adaptée au substrat, elle s'avère être 15 fois moins efficace avec un  $\Delta^3$ -*trans*-énoyl-CoA (Hiltunen & Qin, 2000).

#### Insaturation de conformation *cis* en position paire (Fig. 6)

Après plusieurs cycles de Lynen, l'intermédiaire obtenu est un  $\Delta^2$ -*cis*-énoyl-CoA. La 2-énoyl-CoA hydratase n'exige aucune conformation *cis* ou *trans* particulière, la transformation en  $\Delta^3$ -énoyl-CoA s'effectue donc sans problème particulier. Néanmoins, ce dernier isomère est obtenu sous la forme D-3-énoyl-CoA (et non L-3-énoyl-CoA), ce qui ne lui permet pas d'être pris en charge par la déshydrogénase du cycle de Lynen. Une autre enzyme auxiliaire, la 3-hydroxyacyl-CoA épimérase, réalise alors l'épimérisation 3D en 3L ; ainsi l'AG peut poursuivre sa progression dans la voie oxydative (Stoffel *et al.*, 1964).

#### Insaturation de conformation *trans* en position paire (Fig. 7)

La présence d'une double liaison *trans* en position paire conduit directement après  $n$  tours d'hélice de Lynen

à l'intermédiaire  $\Delta^2$ -*trans*-énoyl-CoA qui représente le substrat naturel de la 2<sup>ème</sup> enzyme du cycle de Lynen. C'est pour cette raison que ce type d'AG est pratiquement considéré, vis-à-vis des enzymes de l'oxydation, comme saturé, au détail près qu'il ne nécessite pas l'acyl-CoA déshydrogénase à flavoprotéine. De ce fait, non seulement il n'y a pas besoin d'enzyme auxiliaire, mais en plus il lui suffit de 3 étapes (au lieu de 4) pour libérer un acétyl-Co : il représente donc un très bon substrat pour la cellule.

#### CAS PARTICULIERS :

##### L'EXEMPLE DES ACIDES LINOLÉIQUES CONJUGUÉS

Une famille d'AG, les acides linoléiques conjugués ou CLA (*conjugated linoleic acid*), correspond à ces conditions particulières de  $\beta$ -oxydation, ce qui semble conférer aux AG de cette famille des propriétés particulières. Les CLA sont des isomères géométriques et positionnels de l'acide linoléique (LA : C18:2n-6). Les doubles liaisons des CLA ne sont séparées que par une seule liaison simple (contre 2 chez LA et la majorité des AG) et peuvent être de conformation *trans*, ce qui représente un cas particulier dans les AG naturels. Parmi tous les CLA, deux ont été décrits comme des molécules ayant une activité biologique marquée : les acides *cis*-9, *trans*-11 et *trans*-10, *cis*-12 linoléique. Le *c9*, *t11* CLA (l'acide ruménique (Kramer *et al.*, 1998) est capable d'agir à différents stades de l'évolution de nombreux cancers, ce qui en fait désormais un outil thérapeutique potentiel. Le *t10*, *c12* CLA joue, quant à lui, un rôle important dans les métabolismes lipidique et glucidique. Il est décrit comme une molécule capable de réduire fortement la masse grasse chez de nombreuses espèces (Tsuboyama-Kasaoka *et al.*, 2000), dont l'Homme (Riserus *et al.*, 2001). Cependant, des événements tels qu'une hyperinsulinémie (Clement *et al.*, 2002) ou l'apparition d'une

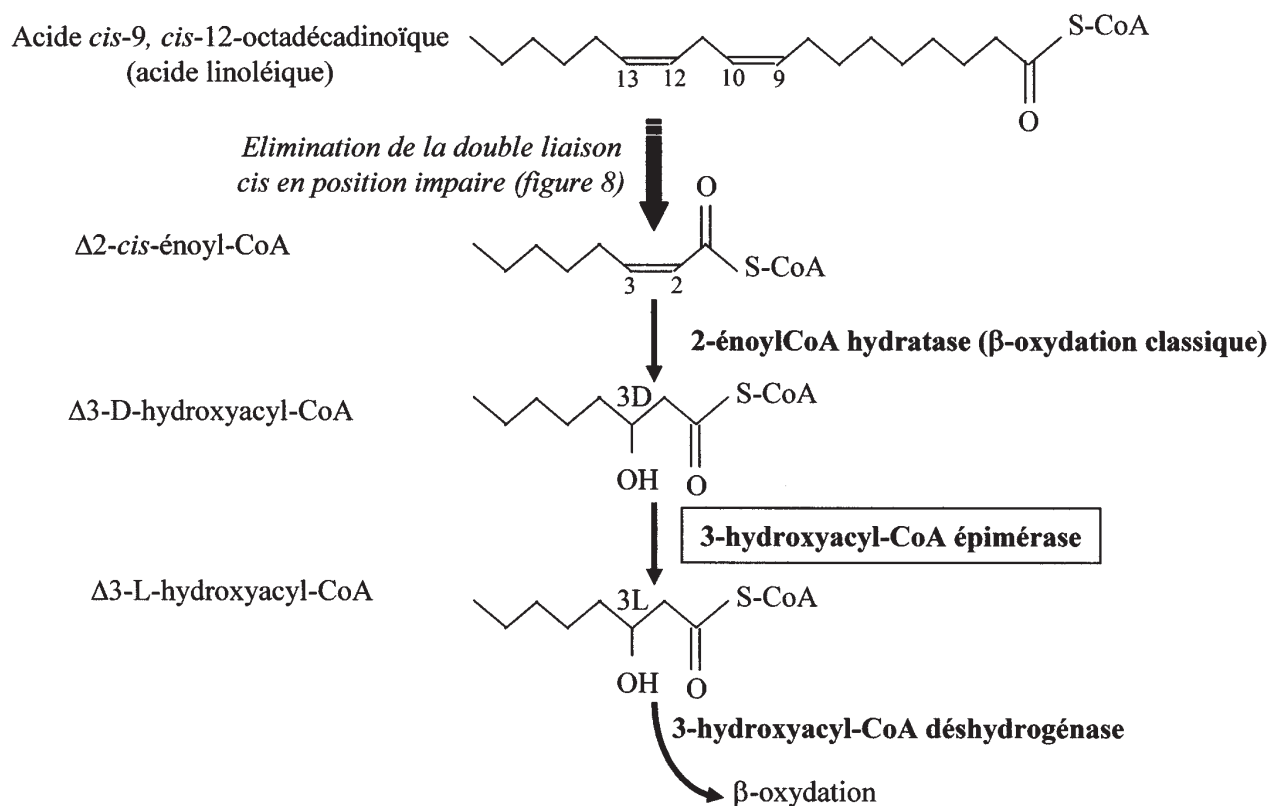


FIG. 6. –  $\beta$ -oxydation de l'acide linoléique possédant une double liaison *cis* en position paire : intervention de la 3-hydroxyacyl-CoA isomérase (*d'après Schultz (1991)*).

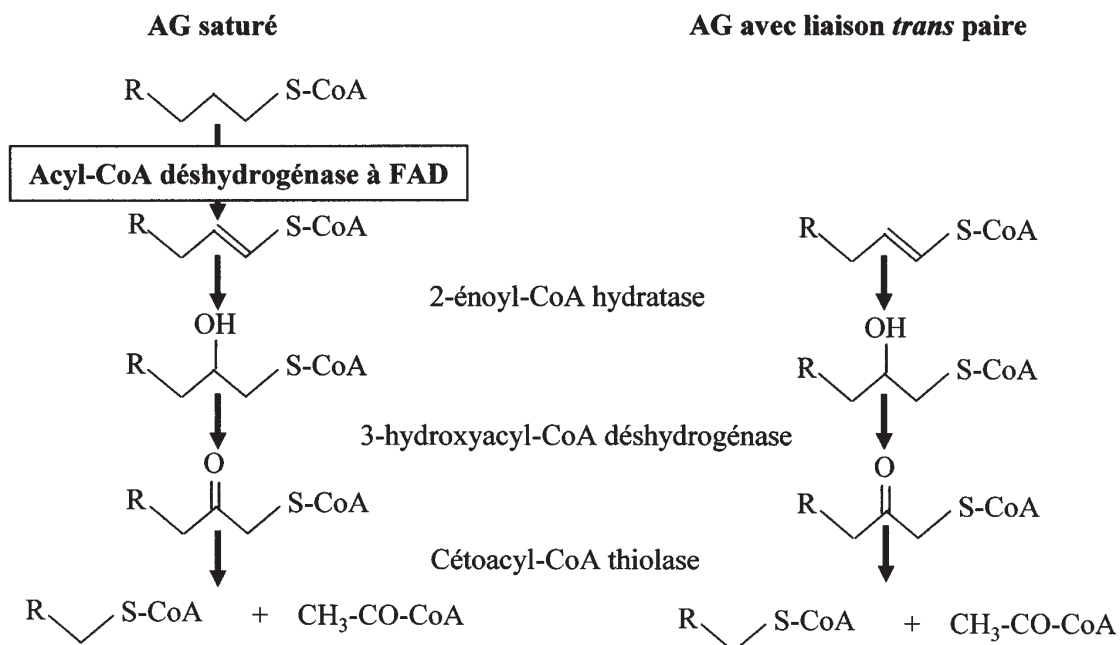


FIG. 7. –  $\beta$ -oxydation d'un AG possédant une double liaison *trans* en position paire. Comparaison avec un AG saturé. Intervention des 3 dernières enzymes du cycle de Lynen.

stéatose (Degrace *et al.*, 2003) sont des conséquences de cet effet, ce qui laisse planer de sérieux doutes quant aux avantages réels de cette molécule.

D'un point de vue oxydatif, les CLA sont des substrats relativement inefficaces (Demizieux *et al.*, 2002), ce qui provoque, en réaction, une élévation des capacités d'oxydation (Degrace *et al.*, 2003c) qui s'interprète comme une tentative de combler ce déficit énergétique. Cet événement se traduit biochimiquement par une élévation d'activités d'enzymes telles que la CPT I (Riserus *et al.*, 2001), enzyme de la voie oxydative mitochondriale ou de l'ACO (Tsuboyama-Kasaoka *et al.*, 2000), enzyme de la voie oxydative peroxysomale. En termes de métabolisme des AGLC, on peut noter aussi que les réactions d'élongation et de désaturation sont réalisées à des vitesses et avec des efficacités différentes selon qu'il s'agit de LA ou des CLA (Banni *et al.*, 2001 ; Sebedio *et al.*, 1997).

Globalement, il apparaît que les CLA ont un métabolisme différent de LA, bien que ces deux molécules ne soient que des isomères géométriques et positionnels, donc structurellement proches. Ces variations métaboliques peuvent s'expliquer par la présence des doubles liaisons qui représentent des obstacles métaboliques qui peuvent modifier (positivement ou négativement) l'activité des enzymes impliquées dans ces voies et ainsi moduler le métabolisme lipidique de la voie oxydative, comme nous l'avons décrit plus haut.

## RÉGULATION DE L'OXYDATION MITOCHONDRIALE DES AGLC

La régulation de la  $\beta$ -oxydation mitochondriale se situe à plusieurs niveaux : du transport des AG du cytoplasme vers l'intérieur des mitochondries, jusqu'à leur dégradation en acétyl-CoA à travers les réactions agissant dans la matrice mitochondriale. Néanmoins, l'entrée des AG dans la mitochondrie représente l'étape cruciale de ce contrôle qui peut s'opérer à court terme, *via* la variation de facteurs biochimiques qui influencent directement les activités enzymatiques ou à plus long terme *via* l'activation de certains gènes du métabolisme lipidique qui sont influencés par les AG.

### Régulation à court terme

#### FACTEURS INDÉPENDANTS DE LA $\beta$ -OXYDATION

Les facteurs impliqués concernent les processus qui permettent aux AG d'être captés par la membrane plasmique cellulaire et d'accéder au cycle  $\beta$ -oxydatif.

#### *De l'entrée dans la cellule à l'entrée dans la mitochondrie*

Il existe des protéines de transport membranaire: la "fatty acid translocase" (FAT/CD36), la "fatty acid binding protein plasma membrane" (FABPpm) et la "fatty acid transporter protein" (FATP). Si leur rôle précis dans le contrôle de l'entrée des AG reste incertain, certains

auteurs suggèrent qu'il existe une corrélation entre ces protéines et les capacités oxydatives de certaines fibres musculaires (Bonen *et al.*, 1998 ; Turcotte *et al.*, 1999). D'autre part, Degrace *et al.* (2004) suggèrent que, dans certaines situations qui conduisent à une augmentation de la lipémie, l'entrée accrue des AG pourrait simplement s'expliquer par un effet de masse.

Dans le cas des cardiomyocytes, la prise en charge des AG est effectuée par la FABP cardiaque (Heart FABP, H-FABP). Cette protéine de transport existe sous deux isoformes I et II (Schroeder *et al.*, 1998) distribuées dans le cœur mais aussi dans d'autres tissus tels que le cerveau (Myers-Payne *et al.*, 1996) ou la glande mammaire (Specht *et al.*, 1996). Nohara (2001) précise que la H-FABP joue un rôle dans le captage et la distribution des AG dans les différentes voies métaboliques.

L'activation des AG (production des acyl-CoA et prise en charge) est une étape clef qui peut contrôler l'entrée des AG dans les mitochondries. Toutefois, si l'activation ne semble pas un site de contrôle majeur en raison de l'importance habituelle de cette réaction, l'« acyl-CoA binding Protein », à laquelle se lient les esters de CoA, joue certainement un rôle dans la répartition entre estérification et oxydation (Fulgencio *et al.*, 1996).

#### *Entrée dans la mitochondrie : le système carnitine*

La CPT I est considérée comme l'enzyme clef de l'entrée des AG dans la mitochondrie et donc également dans la voie  $\beta$ -oxydative mitochondriale. Cette étape est principalement contrôlée par un métabolite du glucose : le malonyl-CoA (MICoA) qui représente aussi le point de départ de la synthèse endogène des AG (McGarry & Foster, 1980). De ce fait, le MICoA joue un rôle de premier plan en modulant, par sa concentration, la répartition des AG entre l'oxydation, l'estérification et la lipogénèse. De plus, la CPT I présente une sensibilité variable au MICoA dans certaines conditions physiologiques, comme l'état nutritionnel. Saggerson *et al.* (1992) montrent qu'à l'état rassasié, la CPT I est fortement inhibée par le MICoA en raison d'une sensibilité accrue de l'enzyme.

Parmi les isoformes de la CPT I, nous retiendrons : la CPT I- $\alpha$  (ou L-CPT I pour "liver CPT I", CPT I hépatique) et la CPT I- $\beta$  (ou M-CPT I pour "muscle CPT I" CPT I musculaire) (Cook & Park, 1999). La CPT I- $\alpha$  est l'isoforme trouvée dans le foie et dans d'autres organes. L'isoforme  $\beta$  existe dans les tissus oxydatifs, c'est-à-dire ceux qui utilisent majoritairement les AG comme substrats énergétiques. Cette isoforme a la particularité d'être beaucoup plus sensible au MICoA, bien que les tissus concernés contiennent du MICoA : on devrait donc s'attendre à une oxydation moindre des AG. La contradiction n'est qu'apparente parce qu'en fait, dans les mitochondries à M-CPT I, le MICoA n'est pas produit à l'extérieur de la mitochondrie par l'ACC, mais dans l'organite même, *via* la propionyl-CoA carboxylase (Scholte *et al.*, 1986). Le MICoA ne peut donc inhiber la CPT I qui est localisée sur l'extérieur de la mitochondrie. Cette particularité paraît venir du fait que ce type de tissu n'est que très peu lipogénique et présente donc



une activité ACC négligeable. Ces résultats amènent à deux conclusions :

- La CPT I  $\beta$  est très peu contrôlée par le MICoA.
- La CPT I reste un facteur clef du contrôle de la  $\beta$ -oxydation, mais une régulation de la production de l'enzyme est possible.

Les deux autres enzymes du système carnitine ne constituent pas des étapes clefs de l'oxydation des AG. La Carnitine AcylCarnitine Translocase (CACT) n'est pas contrôlée, (Jlst *et al.*, 2001) mais n'intervient que dans l'équilibre entre carnitine et esters de carnitine entre l'espace intermembranaire et la matrice de la mitochondrie. Quant à la CPT II, dont l'activité est toujours plus forte que celle de la CPT I, l'augmentation de son activité peut s'expliquer par une régulation positive de l'enzyme et/ou par un effet de masse (Eaton, 2002). Seule la quantité de carnitine pourrait se révéler être un facteur limitant l'entrée des AG dans la mitochondrie, mais cette limitation n'est observée qu'en cas de déplétion sévère (Degrace *et al.*, 2004). En effet, Nakajima *et al.* (1996) notent qu'une réduction modérée de la concentration hépatique en carnitine ne suffit pas à influencer significativement l'activité  $\beta$ -oxydative dans cet organe.

#### FACTEURS LIÉS À LA $\beta$ -OXYDATION

Les facteurs liés à la  $\beta$ -oxydation sont représentés par l'ensemble des réactions du cycle de Lynen et des réactions ayant trait à la chaîne respiratoire. Nous considé-

rons que les enzymes auxiliaires du cycle de Lynen représentent, à ce niveau, un cas particulier de limitation d'oxydation des AG.

#### Enzymes du cycle de Lynen

Les 3 premières enzymes de ce cycle : l'acyl-CoA déshydrogénase, l'énoyl-CoA hydratase et l'hydroxyacyl-CoA déshydrogénase ne représentent pas des étapes limitantes de la  $\beta$ -oxydation proprement dite ; par contre, la 3-cétoacyl thiolase peut l'être dans certains tissus, dont le foie (Li & Schulz, 1998).

Les produits de la réaction exercent en effet un rétrocontrôle : les corps cétoniques et l'acétylCoA, par le rapport molaire acétyl-CoA/CoA-SH (Wang *et al.*, 1991) (Fig. 8). Une élévation de ce rapport acétyl-CoA/CoA-SH constitue un frein à l'activité thiolase de l'enzyme, alors qu'inversement, une diminution du rapport correspond à une stimulation de l'activité de l'enzyme. Ainsi, quand l'acétyl-CoA est engagé dans les voies de la cétonogénèse, dans le cycle de Krebs ou transformé en acyl-carnitine, le rapport acétyl-CoA/CoA-SH est faible et l'activité oxydative est augmentée. De la même façon, lors d'une forte activité CPT II, 90 à 95 % du CoA mitochondrial sont utilisés et acylés (Shepherd *et al.*, 1965), ce qui augmente le rapport et l'activité oxydative.

#### Contrôle de la chaîne respiratoire contrôle Redox

La chaîne respiratoire, dont l'activité influence directement la  $\beta$ -oxydation *via* l'oxydation des coenzymes réduits dans cette voie, est un site de contrôle de l'oxy-

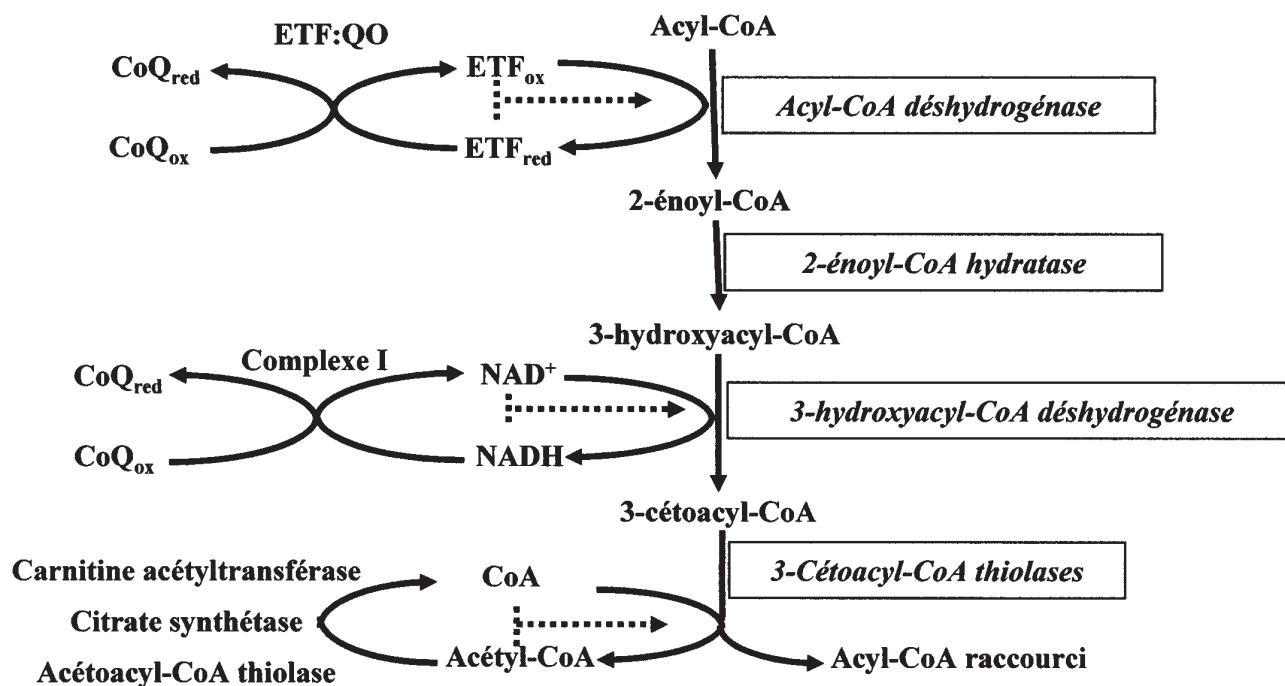


FIG. 8. – Relations entre enzymes du cycle de Lynen et chaîne respiratoire, et régulation par rétrocontrôle ou état redox. Les lignes pleines indiquent le flux de carbone ou d'équivalents réduits et les lignes pointillées indiquent les contrôles possibles (*d'après Eaton, 2002*).

dation des AG. Ce contrôle existe principalement dans les tissus qui produisent de l'ATP en grande quantité comme les muscles squelettiques et cardiaque. En effet, le niveau de production de l'ATP est un moyen de contrôle de la  $\beta$ -oxydation pour ces tissus musculaires, *via* l'état de réduction des coenzymes nécessaires à l'activité de l'acyl-CoA déshydrogénase (1<sup>er</sup> enzyme du cycle de Lypen) (Fig. 8) (Neely *et al.*, 1976; Oram *et al.*, 1973). Ce système porte aussi le nom de redox selon l'état réduit ou oxydé de NAD<sup>+</sup> et de ETF (protéine de la chaîne respiratoire). Par ailleurs, la réduction d'ETF pourrait provoquer des variations d'osmolarité qui seraient responsables des changements de l'activité  $\beta$ -oxydative (Eaton *et al.*, 1994), tandis que la réduction de NAD<sup>+</sup> en NADH favoriserait le rendement de la 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase (3<sup>ème</sup> enzyme du cycle de Lypen).

### Régulation génique de l'oxydation des AGLC

#### LIAISON DE L'AG À DES RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES

Durant les dix dernières années, l'émergence de nouvelles techniques de biologie moléculaire a permis de mieux appréhender les mécanismes de régulation de différents métabolismes au niveau même de l'ADN. Ce fait concerne également le métabolisme lipidique : on a pu s'apercevoir que les AG pouvaient agir sur leur propre devenir en accédant jusqu'à la région promotrice de gènes impliqués dans leur métabolisme. Parmi ces récepteurs connus à ce jour, figurent les "peroxisome proliferator

activated receptors" (PPARs), les "sterol regulatory element-binding proteins" (SREBPs), le "liver X-receptor" (LXR), le "thyroid hormone receptor" (TR) ou encore l'"hepatic nuclear factor 4" (HNF4). L'activité de ces gènes peut ainsi être régulée positivement ou négativement (Fig. 9). Seuls les PPARs semblent jouer un rôle dans la régulation de la  $\beta$ -oxydation des AGLC, d'autres récepteurs participant à la régulation de manifestations différentes du métabolisme lipidique (lipogenèse, métabolisme du cholestérol,...). C'est pourquoi nous nous intéresserons uniquement aux récepteurs de la famille PPAR.

#### LES PPARS

##### Mode d'action des PPARs

La famille des PPARs regroupe 3 isoformes :  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  (appelée aussi "Fatty Acid Activated Receptor", FAAR) et  $\gamma$ . La figure 10 présente le mode d'action des AG *via* la voie PPAR : l'activation de PPAR par son ligand permet une hétérodimérisation avec le "retinoid X receptor" (RXR), qui interagit avec des éléments de réponse ("*response elements*", RE) situés dans la région promotrice du gène codant pour la protéine régulée. Dans ce cas, ces RE sont nommés peroxisome proliferator RE (PPRE). Ces PPRE sont des séquences répétées de nucléotides ("*direct repeats*", DR). Un coactivateur peut, de plus, se lier au dimère pour moduler la réponse génique provoquée par le ligand. Les AGLC, saturés ou non, sont, à divers degrés, des activateurs de PPARs (Keller *et al.*, 1993). Ainsi, les AG peuvent devenir les acteurs de la régulation de leur propre métabolisme.

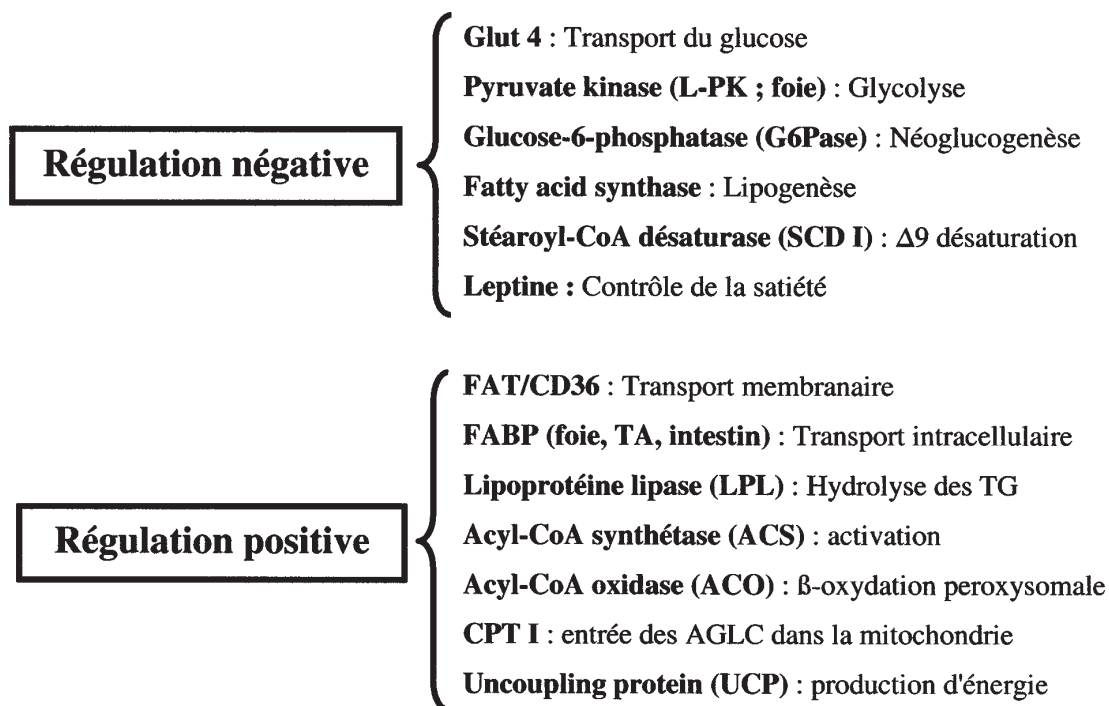


FIG. 9. – Liste non exhaustive de gènes régulés par les AG et rôle correspondant des protéines (*d'après Duplus & Forest, 2002*).

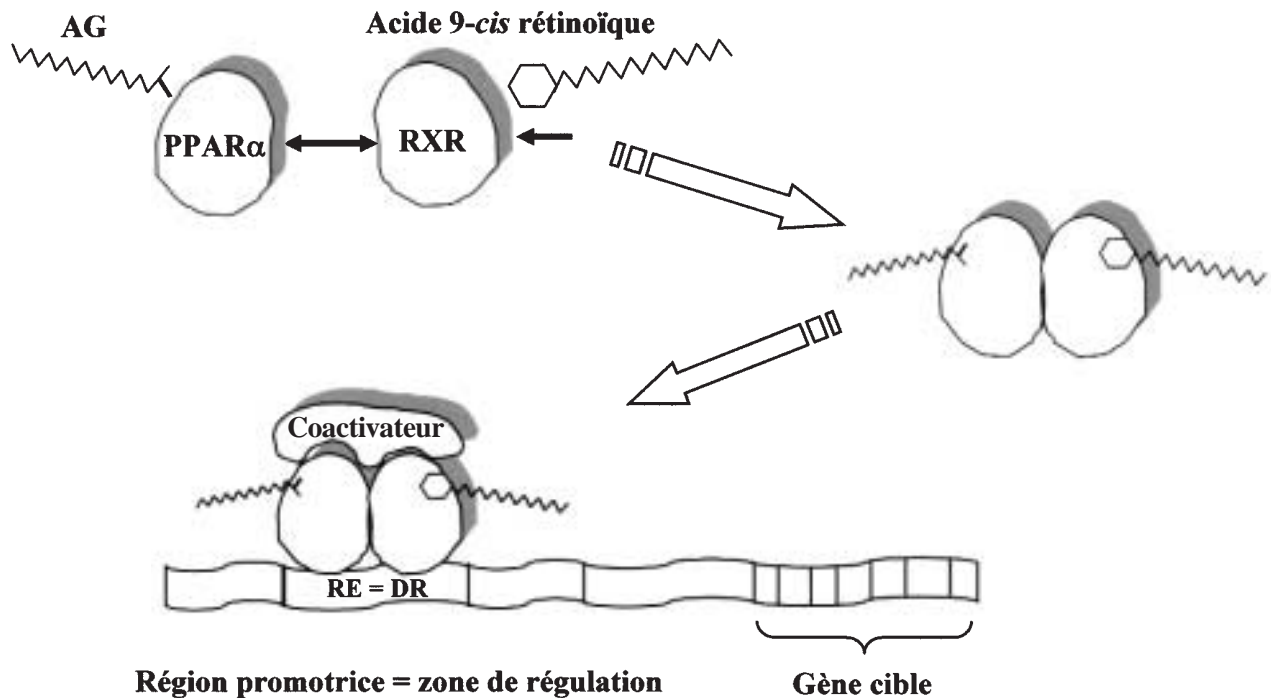


FIG. 10. – Le complexe régulateur transcriptionnel. Après liaison de l'AG au récepteur, PPAR s'hétérodimérise avec RXR et reconnaît un élément de réponse DR qui permet le contrôle de l'activité transcriptionnelle.

#### Les différentes isoformes de PPARs

Les 3 isoformes  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  et  $\gamma$  présentent une expression particulière à chaque tissu. Les PPARs  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  sont à peu près ubiquitaires, alors que l'isoforme  $\gamma$  est surtout exprimée dans le TA (Braissant *et al.*, 1996). Le rôle de ces différentes isoformes est variable.

– Le PPAR $\alpha$  est l'isoforme la plus étudiée et ses rôles sont les mieux connus. Cette isoforme s'exprime dans le TA brun, le foie, le cœur, les reins et les muscles. Elle est au cœur du métabolisme lipidique hépatique car elle permet une régulation plus précise du captage et du transport des AG, les  $\beta$ -oxydations mitochondriale et peroxysomale, ainsi que l'assemblage et l'exportation des VLDL (Aoyama *et al.*, 1998; Motojima *et al.*, 1998; Peters *et al.*, 1997). De plus, cette isoforme paraît fortement impliquée dans les processus et les adaptations métaboliques mises en place lors du jeûne (Kersten *et al.*, 1999). C'est pourquoi, les changements métaboliques observés lors de perturbations physiologiques ou pathologiques de la  $\beta$ -oxydation sont souvent associés à des variations de l'expression de PPAR $\alpha$ .

– Le PPAR $\beta$  est l'isoforme dont les rôles sont les moins connus, bien qu'elle existe dans tous les tissus (Braissant *et al.*, 1996).

– Le PPAR $\gamma$  est décrit principalement dans le TA. Cette isoforme apparaît comme un élément clef du programme de différenciation adipocytaire (Tontonoz *et al.*, 1994). Le PPAR $\gamma$  a été aussi localisé, mais dans une moindre mesure, dans les macrophages dont il stimule la

différenciation et contrôle la production de certaines cytokines (Jiang *et al.*, 1998).

#### CONCLUSION

Les AG à longue chaîne fournissent la plus grande partie de l'énergie nécessaire au maintien de l'homéostasie de l'organisme, il est donc normal que le métabolisme de ces molécules nécessite une régulation très fine tant au niveau biochimique qu'au niveau génique. Si les découvertes des dernières années permettent de comprendre de mieux en mieux le catabolisme et l'anabolisme des AG, les mécanismes de nombreuses pathologies relatives au métabolisme lipidique restent encore très obscurs. Néanmoins, le fait de savoir que les AG peuvent être les propres acteurs de leur métabolisme et la compréhension de leur mode d'action semblent ouvrir de nouvelles perspectives dans de nouvelles voies thérapeutiques, telles que celles des nutriments-médicaments, aussi appelés « nutricaments » ou « alicaments ».

#### BIBLIOGRAPHIE

Aoyama T., Peters J. M., Iritani N., Nakajima T., Furihata K., Hashimoto T. & Gonzalez F. J., Altered constitutive expression of fatty acid-metabolizing enzymes in mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ). *J. Biol. Chem.*, 1998 273, 5678-5684.

- Banni S., Carta G., Angioni E., Murre E., Scanu P., Meus M. P., Bauman D. E., Fischer S. M. & Ip C., Distribution of conjugated linoleic acid and metabolites in different lipid fractions in the rat liver. *J. Lipid. Res.*, 2001, 42, 1056-1061.
- Bonen A., Luiken J. J., Liu S., Dyck D. J., Kiens B., Kristiansen S., Turcotte L. P., Van Der Vusse G. J. & Glatz J. F., Palmitate transport and fatty acid transporters in red and white muscles. *Am. J. Physiol.*, 1998, 275, E471-E478.
- Braissant O., Foufelle F., Scotto C., Dauca M. & Wahli W., Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR- $\alpha$ , - $\beta$ , and - $\gamma$  in the adult rat. *Endocrinology*, 1996, 137, 354-366.
- Casteels M., Croes K., Van Veldhoven P. P. & Mannaerts G. P., Peroxisomal localization of  $\alpha$ -oxidation in human liver. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 1997, 20, 665-673.
- Clement L., Poirier H., Niot I., Bocher V., Guerre-Millo M., Krief S., Staels B. & Besnard P., Dietary trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid induces hyperinsulinemia and fatty liver in the mouse. *J. Lipid. Res.*, 2002, 43, 1400-1409.
- Cook G. A. & Park E. A., Expression and regulation of carnitine palmitoyltransferase-1 $\alpha$  and -1 $\beta$  genes. *Am. J. Med. Sci.*, 1999, 318, 43-48.
- Degrace P., Demizieux L., Gresti J., Chardigny J.-M., S eb edio J.-L. & Clouet P., Association of liver steatosis in C57BL6j mice fed trans-10, cis-12-linoleic acid with lipid oversecretion and hypotriglyceridaemia. *FEBS Letters*, 2003, 546, 335-339.
- Degrace P., Demizieux L., Gresti J., Chardigny J.-M., S eb edio J.-L. & Clouet P., Unimpaired fatty acid oxidation in the steatotic liver of C57BL6/J mice fed the conjugated trans-10, cis-12 linoleic acid isomer. *J. Nutr.*, 2004, 134, 861-867.
- Degrace P., Demizieux L., Gresti J., Tsoko M., Andr e A., Demaison L. & Clouet P., Fatty acid oxidation and related gene expression in heart depleted of carnitine by mildronate treatment in the rat. *Mol. Cell. Biochem.*, 2004, 258, 171-182.
- Demizieux L., Degrace P., Gresti J., Loreau O., Noel J. P., Chardigny J. M., Sebedio J. L. & Clouet P., Conjugated linoleic acid isomers in mitochondria: evidence for an alteration of fatty acid oxidation. *J. Lipid. Res.*, 2002, 43, 2112-2122.
- Eaton S., Control of mitochondrial  $\beta$ -oxidation flux. *Prog. Lipid. Res.*, 2002, 41, 197-239.
- Eaton S., Turnbull D. M. & Bartlett K., Redox control of  $\beta$ -oxidation in rat liver mitochondria. *Eur. J. Biochem.*, 1994, 220, 671-681.
- Fraser F., Corstorphine C. G. & Zammit V. A., Topology of carnitine palmitoyltransferase I in the mitochondrial outer membrane. *Biochem. J.*, 1997, 323, 711-718.
- Frayn K. N., Non-esterified fatty acid metabolism and postprandial lipaemia. *Atherosclerosis*, 1998, 141 (Suppl. 1), S41-S46.
- Fulgencio J. P., Kohl C., Girard J. & Pegorier J. P., Troglitazone inhibits fatty acid oxidation and esterification, and gluconeogenesis in isolated hepatocytes from starved rats. *Diabetes*, 1996, 45, 1556-1562.
- Hiltunen J. K. & Qin Y.,  $\beta$ -oxidation-strategies for the metabolism of a wide variety of acyl-CoA esters. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000, 1484, 117-128.
- Janero D. R. & Burghardt C., Nonesterified fatty acid accumulation and release during heart muscle-cell (myocyte) injury: modulation by extracellular "acceptor". *J. Cell. Physiol.*, 1989, 140, 150-160.
- Jiang C., Ting A. T. & Seed B., PPAR- $\gamma$  agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*, 1998, 391, 82-86.
- Jlst L., van Roermund C. W., Iacobazzi V., Oostheim W., Ruiter J. P., Williams J. C., Palmieri F. & Wanders R. J., Functional analysis of mutant human carnitine acylcarnitine translocases in yeast. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, 280, 700-706.
- Keller H., Mahfoudi A., Dreyer C., Hihi A. K., Medin J., Ozato K. & Wahli W., Peroxisome proliferator-activated receptors and lipid metabolism. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1993, 684, 157-173.
- Kersten S., Seydoux J., Peters J. M., Gonzalez F. J., Desvergne B. & Wahli W., Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  mediates the adaptive response to fasting. *J. Clin. Invest.*, 1999, 103, 1489-1498.
- Knudsen J., Acyl-CoA-binding protein (ACBP) and its relation to fatty acid-binding protein (FABP): an overview. *Mol. Cell. Biochem.*, 1990, 98, 217-223.
- Kramer J. K., Parodi P. W., Jensen R. G., Mossoba M. M., Yurawecz M. P. & Adlof R. O., Rumenic acid: a proposed common name for the major conjugated linoleic acid isomer found in natural products. *Lipids*, 1998, 33, 835.
- Kornberg A. & Pricer W. E. J., Enzymatic synthesis of the coenzyme A derivatives of long-chain fatty acids. *J. Biol. Chem.*, 1953, 204, 329-343.
- Li X. J. & Schulz H., 4-Bromo-2-octenoic acid specifically inactivates 3-ketoacyl-CoA thiolase and thereby fatty acid oxidation in rat liver mitochondria. *Biochemistry*, 1980, 27, 5995-6000.
- McGarry J. D. & Foster D. W., Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu. Rev. Biochem.*, 1980, 49, 395-420.
- Motojima K., Passilly P., Peters J. M., Gonzalez F. J. & Latruffe N., Expression of putative fatty acid transporter genes are regulated by peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  and  $\gamma$  activators tissue- and inducer-specific manner. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 16710-16714.
- Myers-Payne S. C., Hubbell T., Pu L., Schnutgen F., Borchers T., Wood W. G., Spener F. & Schroeder F., Isolation and characterization of two fatty acid binding proteins from mouse brain. *J. Neurochem.*, 1996, 66, 1648-1656.
- Nakajima H., Kodo N., Inoue F., Kizaki Z., Nukina S., Kinugasa A. & Sawada T., Pivalate affects carnitine status but causes no severe metabolic changes in rat liver. *J. Nutr.*, 1996, 126, 1683-1687.
- Neely J. R., Whitmer M. & Mochizuki S., Effects of mechanical activity and hormones on myocardial glucose and fatty acid utilization. *Circ. Res.*, 1976, 38, 122-130.
- Nohara R., Lipid metabolism in the heart-contribution of BMIPP to the diseased heart. *Ann. Nucl. Med.*, 2001, 15, 403-409.
- Oram J. F., Bannet S. L. & Neely J. R., Regulation of fatty acid utilization in isolated perfused rat hearts. *J. Biol. Chem.*, 1973, 248, 5299-5309.
- Peters J. M., Hennuyer N., Staels B., Fruchart J. C., Fievet C., Gonzalez F. J. & Auwerx J., Alterations in lipoprotein metabolism in peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ -deficient mice. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 27307-27312.
- Riserus U., Berglund L. & Vessby B., Conjugated linoleic acid (CLA) reduced abdominal adipose tissue in obese middle-aged men with signs of the metabolic syndrome: a randomised controlled trial. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2001, 25, 1129-1135.
- Saggerson D., Ghadimejad I. & Awan M., Regulation of mitochondrial carnitine palmitoyl transferases from liver and extrahepatic tissues. *Adv. Enzyme Regul.*, 1992, 32, 285-306.
- Scholte H. R., Luyt-Houwen I. E., Dubelaar M. L. & Hulsmann W. C., The source of malonyl-CoA in rat heart. The calcium paradox releases acetyl-CoA carboxylase and not propionyl-CoA carboxylase. *FEBS Lett.*, 1986, 198, 47-50.
- Schroeder F., Jolly C. A., Cho T. H. & Frolov A., Fatty acid binding protein isoforms: structure and function. *Chem. Phys. Lipids*, 1998, 92, 1-25.
- Schulz H.,  $\beta$ -oxidation of fatty acids. *Biochim. Biophys. Acta*, 1991, 1081, 109-120.
- Sebedio J. L., Juaneda P., Dobson G., Ramilison I., Martin J. C., Chardigny J. M. & Christie W. W., Metabolites of conju-

- gated isomers of linoleic acid (CLA) in the rat. *Biochim. Biophys. Acta*, 1997, 1345, 5-10.
- Shepherd D., Yates D. W. & Garland P. B., The relationship between the rates of conversion of palmitate into citrate or acetoacetate and the acetyl-coenzyme A content of rat liver mitochondria. *Biochem. J.*, 1965, 97, 38C-40C.
- Siess E. A., Brocks D. G. & Wieland O. H., Distribution of metabolites between the cytosolic and mitochondrial compartments of hepatocytes isolated from fed rats. *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.*, 1978, 359, 785-798.
- Specht B., Bartetzko N., Hohoff C., Kuhl H., Franke R., Borchers T. & Spener F., Mammary derived growth inhibitor is not a distinct protein but a mix of heart-type and adipocyte-type fatty acid-binding protein. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, 19943-19949.
- Stoffel W. & Caesar H., Metabolism of unsaturated fatty acids. V. On the  $\beta$ -oxidation of mono- and polyene-fatty acids. Mechanism of enzymatic reactions of  $\delta$ -2-*cis*-enoyl-CoA compounds. *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.*, 1965, 341, 76-83.
- Stoffel W., Ditzer R. & Caesar H., The metabolism of unsaturated fatty acid. 3. On the  $\beta$ -oxidation of mono- and polyene-fatty acids. The mechanism of the enzymatic reaction on  $\delta$ -3-*cis*-enoyl-CoA compounds. *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.*, 1964, 339, 167-181.
- Tontonoz P., Hu E. & Spiegelman B. M., Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR  $\gamma$ -2, a lipid-activated transcription factor. *Cell.*, 1994, 79, 1147-1156.
- Trenkle A., Endocrine regulation of energy metabolism in ruminants. *Fed. Proc.*, 1981, 40, 2536-2541.
- Tsuboyama-Kasaoka N., Takahashi M., Tanemura K., Kim H. J., Tange T., Okuyama H., Kasai M., Ikemoto S. & Ezaki O., Conjugated linoleic acid supplementation reduces adipose tissue by apoptosis and develops lipodystrophy in mice. *Diabetes*, 2000, 49, 1534-1542.
- Turcotte L. P., Swenberger J. R., Tucker M. Z. & Yee A. J., Training-induced elevation in FABP(PM) is associated with increased palmitate use in contracting muscle. *J. Appl. Physiol.*, 1999, 87, 285-293.
- Wang H. Y., Baxter C. F. Jr. & Schulz H., Regulation of fatty acid  $\beta$ -oxidation in rat heart mitochondria. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1991, 289, 274-280.
-