

Métabolisme et fonctions de l'acide myristique

Metabolism and the functions of myristic acid

Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 8, Numéro 2, 161-6, Mars - Avril 2001, Fondamental

Auteur(s) : Vincent RIOUX, Philippe LEGRAND,
Institut national de la recherche agronomique,65,
rue de Saint-Brieuc, CS 84215, 35042 Rennes
Cedex, France.

Résumé : L'acide myristique (C:14:0) est un acide gras saturé d'origine alimentaire ou d'origine endogène, encore peu connu. Il a des spécificités métaboliques et fonctionnelles qui sont présentées ici. Il possède un avenir court dans la cellule puisqu'il est majoritairement beta-oxydé et/ou allongé en acide palmitique. Il a également, en acylant plusieurs protéines (myristoylation), des rôles fonctionnels très importants dans la régulation de certaines fonctions cellulaires.

Mots-clés : acide myristique, métabolisme des acides gras saturés, N-myristoylation, protéines acylées, nutrition.

Summary : Myristic acid metabolism, utilization, and biosynthesis in the cell remain unclear. Myristic acid usually accounts for small amounts of total fatty acids in animal tissues, but is more abundant in milk fat or in copra and palmist oil. Dietary saturated fat containing myristate (C14:0), but also laurate (C12:0) and palmitate (C16:0), is generally considered to induce an increase in plasma cholesterol. However, myristic acid exhibits other important specific functions: it is known to modify a number of proteins of both eukaryotic and viral origin by acylation. N-myristoylated proteins have several biological functions, such as signal transduction pathways, vesicular trafficking and structural roles, which depend on the presence of myristic acid in the cells. Therefore, myristic acid could play an important role in cell regulation. This report examines the recent data describing the metabolism and function of myristic acid. The origin (endogenous or dietary) of myristic acid, its uptake by the cell, incorporation into lipids, beta-oxydation rate, conversion to other fatty acids by elongation and desaturation, and the acylation of proteins by this fatty acid are discussed.

Keywords : myristic acid, saturated fatty acid metabolism, fatty acid acylated proteins, N-myristoylation, nutrition, review.

ARTICLE

L'acide myristique (C14:0) a fait l'objet d'un nombre limité d'études visant à caractériser sa biosynthèse, son métabolisme et la régulation de sa concentration dans la cellule. Il représente en effet une faible proportion des acides gras totaux dans l'organisme animal (entre 0,5 et 2 %). Pourtant, il est considéré comme l'un des acides gras saturés alimentaires les plus athérogènes. La découverte de la myristoylation N-terminale des protéines (liaison covalente entre l'acide myristique et certaines protéines) a entraîné un regain d'intérêt pour cet acide gras. Parmi les propriétés induites par la myristoylation se trouveraient la localisation subcellulaire de la protéine, son ancrage à la membrane et l'interaction de sous-unités protéiques rendues ainsi fonctionnelles. L'acide myristique pourrait donc posséder un rôle structural et fonctionnel de toute première importance puisqu'il touche à la régulation cellulaire. L'objectif de cet article est de recenser les études récentes qui ont apporté des données nouvelles sur le métabolisme et les fonctions de cet acide gras. Nous nous intéresserons plus particulièrement à l'origine (endogène ou alimentaire) de l'acide myristique, à son captage par la cellule, à son incorporation dans les lipides, à son niveau de beta-oxydation, à ses conversions successives en acides gras plus longs et insaturés, et à l'acylation des protéines par cet acide gras (*figure 1*).

Origine de l'acide myristique

L'acide myristique est présent en faible quantité dans les tissus animaux. Il représente seulement 0,6 % des acides gras totaux du foie de souris [1]. Il est en revanche relativement abondant dans la matière grasse laitière (*tableau 1*), dans laquelle il représente, selon l'origine (lait de femme ou de vache), entre 7 et 12 % des acides gras totaux [2, 3]. Quelques huiles végétales (coghon et palmiste) contiennent également de l'acide myristique en quantité importante [4], mais les huiles courantes n'en contiennent pas ou seulement à l'état de traces.

L'origine de l'acide myristique dans l'organisme animal est double : endogène et alimentaire. Sa biosynthèse semble de faible intensité dans le foie et reste encore mal connue. En effet, le complexe multifonctionnel acide gras synthase réalise la synthèse directe et très majoritaire de l'acide palmitique (C16:0). Ceci est dû à la très forte spécificité de la thioestérase terminale (qui libère l'acide gras synthétisé) pour l'acide palmitique (activité 10 fois plus forte que pour l'acide myristique dans le foie du rat) [5]. Dans d'autres organes que le foie et principalement dans la glande mammaire en lactation des mammifères non ruminants [6], la présence d'une thioestérase cytosolique supplémentaire (thioestérase II) permet la libération d'acides gras plus courts que l'acide palmitique et contribue donc à la synthèse d'acides gras saturés contenant entre 8 et 14 carbones. Une rétroconversion à partir d'un acide gras saturé plus long (l'acide palmitique) par beta-oxydation peroxysomale partielle peut aussi constituer la voie de synthèse de l'acide myristique dans la cellule. Cette voie a été mise en évidence dans une lignée cellulaire de lymphocytes humains IM-9 [7] et nous avons également montré son existence sur culture primaire d'hépatocytes de rat [8]. Dans le foie, la prédominance du raccourcissement du C16:0 en C14:0 (au moins en période post-prandiale) par rapport à la synthèse à partir de l'acétate est fortement suggérée [8]. Cependant, l'origine alimentaire constitue la source principale d'acide myristique dans les cellules.

Métabolisme de l'acide myristique dans la cellule

L'utilisation de l'acide myristique par la cellule a été peu étudiée. En culture cellulaire, la vitesse de captage de l'acide myristique par l'hépatocyte est supérieure à celle de l'acide palmitique (87 % de l'acide myristique est capté après 4 heures d'incubation contre 68 % pour l'acide palmitique) [9]. La beta-oxydation du myristique est une voie préférentielle d'utilisation par le foie et les tissus périphériques, comparativement à l'acide stéarique [10]. Comparé à l'acide palmitique, cette fois, l'acide myristique est significativement plus catabolisé chez l'homme [11]. Il est également 6 fois plus oxydé que l'acide palmitique en CO₂ et en métabolites acido-solubles dans l'hépatocyte de rat [9], ce qui contribue à sa disparition rapide dans la cellule (*tableau 2*). Pour autant, on a pu montrer que l'acétyl-CoA produit par cette beta-oxydation n'est pas orienté vers la synthèse de cholestérol [9]. Quand il n'est pas catabolisé, l'acide myristique est incorporé dans les triglycérides (TG) de manière préférentielle (*tableau 2*), mais également dans les phospholipides (PL) en proportion différente selon les tissus considérés [9, 12, 13].

Si l'on considère maintenant les conversions de l'acide myristique en dérivés plus longs et/ou insaturés, il a été montré depuis longtemps qu'il était allongé en acide palmitique [14]. Plus récemment, nous avons montré sur culture d'hépatocytes de rat que l'acide myristique est un meilleur substrat d'élongation en acide palmitique (*tableau 3*), que l'acide palmitique en acide stéarique [9].

Ainsi, en bilan de ces utilisations majeures que sont la beta-oxydation et l'élongation, l'acide myristique a dans la cellule un avenir court et, en tout cas, disparaît plus vite que l'acide palmitique dont il participe d'ailleurs à l'accumulation [9]. À l'inverse, et même s'il s'agit d'une voie quantitativement mineure, l'acide myristique est désaturé à moindre vitesse que l'acide palmitique (*tableau 3*). Le produit de désaturation de l'acide myristique par la delta9 désaturase est l'acide myristoléique (C14:1 n-5) [8]. On remarque que la vitesse de désaturation des acides gras saturés augmente avec la longueur de chaîne entre C14 et C18 [8, 15-17].

Acide myristique alimentaire, cholestérolémie et maladies cardiovasculaires

Depuis l'étude des sept pays [18], on considère que les graisses saturées alimentaires induisent 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 [19, 20]. Cependant, tous les acides gras saturés alimentaires n'auraient pas le même effet. D'après Hayes et Koshla [21], l'acide myristique pourrait être l'acide gras saturé alimentaire induisant la plus forte augmentation de cholestérol plasmatique.

L'apport alimentaire en acides gras joue également un rôle important mais controversé dans la survenue de la thrombose, en particulier sur l'activité agrégante des plaquettes sanguines. D'après Renaud [22], les acides gras saturés, et en particulier la somme C14:0, C16:0 et C18:0, augmentent l'agrégation plaquettaire. Cependant, dans une étude plus récente [23], l'effet « prothrombique » d'un régime riche en C14:0 ou en C16:0 est remis en cause.

Les mécanismes conduisant à la régulation de la cholestérolémie et du métabolisme lipoprotéique par les acides gras alimentaires sont encore mal compris. L'influence différente des acides gras alimentaires sur la cholestérolémie pourrait trouver son origine dès l'absorption intestinale, en

particulier par la position de l'acide gras sur le triglycéride [24]. Il faut noter que, dans le lait humain et bovin, l'acide myristique occupe principalement la position *sn-2* sur le triglycéride, qui lui assure une bonne absorption sous forme de 2-monoglycéride [25], tandis que les acides gras plus longs (acide palmitique) situés en positions externes sur le triglycéride seraient moins bien absorbés [26]. Une seconde hypothèse est que l'acide myristique d'origine alimentaire, parvenu dans le foie, pourrait induire une plus forte sécrétion de VLDL et donc de cholestérol, ou pourrait, à sécrétion égale, augmenter la concentration de cholestérol par particule [27]. L'acide myristique alimentaire (de même que les acides laurique et palmitique, et au contraire de l'acide stéarique) pourrait enfin entraîner un dysfonctionnement de la captation des LDL, en agissant sur l'activité du récepteur aux LDL [28, 29].

Acylation de protéines par l'acide myristique

La découverte de l'acylation de certaines protéines par l'acide myristique (myristoylation) a entraîné un regain d'intérêt pour cet acide gras saturé. Les modifications co ou post-traductionnelles de protéines par liaison covalente à des lipides ont été découvertes simultanément par l'analyse structurale de protéines isolées et par des études de marquage métabolique radioactif [30]. Ces modifications peuvent avoir des conséquences à la fois structurales et fonctionnelles sur les protéines concernées. Les modifications covalentes de protéines par des lipides sont regroupées selon l'identité de la molécule lipidique qui est liée à la protéine [31] :

- * la glypiation est la liaison entre une protéine destinée à la surface extracellulaire et une ancre glycolipidique qui contient un phospholipide ;
- * l'isoprénylation est la liaison post-traductionnelle thioéther stable entre un résidu cystéine C-terminal et l'un des deux isoprènes, le farnésyl ou le géranylgeranyl ;
- * la S-acylation (*figure 2*) est la 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 (*figure 2*) simple entre l'acide gras et un résidu sérine interne (O-acylation) est parfois aussi décrite [32] ;
- * la myristoylation N-terminale (*figure 2*) est la modification co-traductionnelle 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 [33].

Un certain nombre de protéines myristoylées ont déjà été décrites (*tableau 4*). On peut citer les protéines virales de structure, dont la myristoylation est indispensable au développement de certaines infections [32], ainsi que les produits d'oncogènes (pour la plupart des tyrosine protéine kinases de la famille pp60^{c-src} sans fonction de récepteur) découverts dans des tumeurs [34, 35] et dont la présence est associée aux processus prolifératifs (cancers). D'autres protéines myristoylées sont impliquées directement dans la transduction des signaux (sous-unités alpha des protéines G) ou indirectement par des phosphorylations (kinases) permettant une cascade de réactions. Elles possèdent toutes un résidu glycine en position N-terminale (*tableau 4*). Nous avons montré récemment, dans l'hépatocyte de rat en culture primaire, la myristoylation N-terminale de la sous-

unité alpha d'une protéine G hétérotrimérique [36]. Les protéines myristoylées ont des localisations tissulaires variées, mais la plupart sont membranaires à l'exception de quelques-unes comme la calcineurine B.

Les rôles de la myristoylation des protéines commencent à être mieux connus. Il apparaît d'abord que la myristoylation peut permettre l'insertion de la protéine dans la membrane, conférant à l'acide myristique le rôle d'ancre hydrophobe. Il s'agit dans ce cas d'une condition nécessaire mais sans doute non suffisante à l'insertion membranaire des protéines myristoylées [37]. Certaines protéines potentiellement « myristoylables » sont par ailleurs sous forme à la fois myristoylées et non myristoylées dans la cellule, suggérant soit une possible démyristoylation [38], soit l'existence d'un pool cellulaire non myristoylé de certaines protéines [39]. La myristoylation participerait donc à un mécanisme de partage de la protéine entre la membrane et le cytosol [40], mécanisme régulé globalement et incluant l'ensemble des interactions hydrophobes entre la protéine et la membrane.

La myristoylation possède certainement aussi une influence sur la conformation, la stabilisation et le repliement correct de la protéine, car un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité alpha de la transducine (une protéine G de la rétine) myristoylée ne reconnaît pas la protéine non myristoylée [41]. La reconnaissance de ligands ou l'interaction enzyme/substrat pourraient donc être encore plus spécifiques après myristoylation.

La myristoylation semble également indispensable à la modulation de l'interaction de sous-unités protéiques qui deviennent ainsi fonctionnelles. La myristoylation de la sous-unité alpha de la protéine G_o augmente par exemple considérablement son affinité pour les sous-unités betagamma [42].

Enfin, la myristoylation pourrait 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 [43].

L'acide myristique est principalement connu pour son rôle dans la myristoylation N-terminale, qui lui est spécifique, mais il peut aussi participer à la S-acylation, de façon moins spécifique puisque l'acide palmitique en est le principal effecteur. Les acides arachidonique et stéarique peuvent d'ailleurs remplacer le C16:0 pour cette acylation dans les plaquettes [44]. La fonction de la S-acylation est liée au caractère labile et réversible de la liaison thioester [45]. Les protéines S-acylées connues sont toutes membranaires [46]. Un cycle d'acylation/déacylation pourrait réguler la quantité de protéines présentes dans la membrane et donc réguler aussi les fonctions cellulaires de ces protéines. La machinerie moléculaire impliquée dans ce phénomène réversible n'a pas été clairement élucidée [47-50] et un phénomène non enzymatique a même été suspecté [51-54]. En outre, aucune séquence consensus n'a été identifiée pour prédire la S-acylation d'une protéine, mais la présence d'une cystéine est requise [46]. Des enzymes impliquées dans la dépalmitoylation ont en revanche été récemment purifiées [55, 56]. Nous avons pu récemment montrer [36], sur hépatocytes en culture, l'acylation latérale par l'acide myristique de plusieurs protéines du cytosquelette et de plusieurs petites protéines G.

Enfin, l'acide myristique intervient parfois dans la glypiation (liaison indirecte entre l'acide gras et la protéine) : les ancrages glycosylphosphatidylinositol (GPI) par des formes dipalmitoylées sont les plus courants, mais les ancrages par des formes dimyristoylées existent également [57]. L'une des ancrages GPI très étudiée, la *Variant Surface Glycoprotein* (VSG) de *Trypanosoma brucei*, est par exemple dimyristoylée [58].

CONCLUSION

Il apparaît que l'acide myristique, dont la source est principalement alimentaire, a un avenir court dans la cellule puisqu'il est majoritairement beta-oxydé et/ou allongé en acide palmitique. Il possède néanmoins, en acylant plusieurs protéines, des rôles fonctionnels très importants dans la régulation de certaines fonctions cellulaires. Ceci invite à ne plus considérer les acides gras saturés en bloc, mais à poursuivre l'étude des fonctions spécifiques de chacun d'entre eux, puis à déduire les considérations nutritionnelles qui peuvent découler de ces études.

REFERENCES

1. SCHENCK PA, RAKOFF H, EMKEN EA (1996). delta8 desaturation *in vivo* of deuterated eicosatrienoic acid by mouse liver. *Lipids*, 31 : 593-600.
2. CHAMBON M (1992). Sources et monographies des principaux corps gras. In : KARLESKIND A, ed. *Manuel des corps gras*. Paris : Lavoisier Tec & Doc, 271-80.
3. MEAD JF, ALFIN-SLATER RB, HOWTON DR, POPJAK G (1986). Distribution of fatty acids in tissue lipids. In : *Lipids, chemistry, biochemistry and nutrition*. New York : Plenum Press, 69-77.
4. ROGNON F, WUIDART W (1992). Sources et monographies des principaux corps gras. In : KARLESKIND A, ed. *Manuel des corps gras*. Paris : Lavoisier Tec & Doc, 192-202.
5. LIN CY, SMITH S (1978). Properties of the thioesterase component obtained by limited trypsinization of the fatty acid synthetase multienzyme complex. *J Biol Chem*, 253 : 1954-62.
6. LIBERTINI LJ, SMITH S (1978). Purification and properties of a thioesterase from lactating rat mammary gland which modifies the product specificity of fatty acid synthetase. *J Biol Chem*, 253 : 1393-401.
7. HEDO JA, COLLIER E, WATKINSON A (1987). Myristyl and palmityl acylation of the insulin receptor. *J Biol Chem*, 262 : 954-7.
8. RIOUX V (2000). *Métabolisme et fonctions de l'acide myristique dans l'hépatocyte de rat en culture primaire*. Thèse de doctorat de l'École nationale supérieure agronomique de Rennes.
9. RIOUX V, LEMARCHAL P, LEGRAND P (2000). Myristic acid, unlike palmitic acid, is rapidly metabolized in cultured rat hepatocytes. *J Nutr Biochem*, 11 : 198-207.
10. WANG S, KOO SI (1993). Plasma clearance and hepatic utilization of stearic, myristic and linoleic acids introduced *via* chylomicrons in rats. *Lipids*, 28 : 697-703.

11. MACDOUGALL DE, JONES PJ, VOGT J, PHANG PT, KITTS DD (1996). Utilization of myristic and palmitic acid in humans fed different dietary fats. *Eur J Clin Invest*, 26 : 755-62.
12. PAI T, YEH YY (1996). Stearic acid unlike shorter-chain saturated fatty acids is poorly utilized for triacylglycerol synthesis and beta-oxidation in cultured rat hepatocytes. *Lipids*, 31 : 159-64.
13. MARTIN TW, MICHAELIS K (1989). P₂-purinergic agonists stimulate phosphodiesteratic cleavage of phosphatidylcholine in endothelial cells. Evidence for activation of phospholipase D. *J Biol Chem*, 264 : 8847-56.
14. NUGTEREN DH (1965). The enzymic chain elongation of fatty acids by rat-liver microsomes. *Biochim Biophys Acta*, 106 : 289-90.
15. LEGRAND P, CATHELINE D, HANNETEL JM, LEMARCHAL P (1994). Stearoyl-CoA desaturase activity in primary culture of chicken hepatocytes. Influence of insulin, glucocorticoid, fatty acids and cordycepin. *Int J Biochem*, 26 : 777-85.
16. LEGRAND P, BENSADOUN A (1991). Stearyl-CoA desaturase activity in cultured rat hepatocytes. *Biochim Biophys Acta*, 1086 : 89-94.
17. PAI T, YEH YY (1997). Desaturation of stearate is insufficient to increase the concentrations of oleate in cultured rat hepatocytes. *J Nutr*, 127 : 753-7.
18. KEYS A (1970). Coronary heart disease in seven countries. *Circulation*, 41 : 11-211.
19. CAGGIULA AW, MUSTAD VA (1997). Effects of dietary fat and fatty acids on coronary artery disease risk and total and lipoprotein cholesterol concentrations: epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*, 65 : S1597-610.
20. NICOLOSI RJ (1997). Dietary fat saturation effects on low-density-lipoprotein concentrations and metabolism in various animal models. *Am J Clin Nutr*, 65 : S1617-27.
21. HAYES KC, KOSHLA P (1992). Dietary fatty acid thresholds and cholesterolemia. *FASEB J*, 6 : 2600-7.
22. RENAUD SC (1992). What is the epidemiologic evidence for the thrombogenic potential of dietary long-chain fatty acids. *Am J Clin Nutr*, 56 : S823-4.
23. THOLSTRUP T, ANDREASEN K, SANDSTRÖM B (1996). Acute effect of high-fat meals rich in either stearic or myristic acid on hemostatic factors in healthy young men. *Am J Clin Nutr*, 64 : 168-76.
24. KRITCHEVSKY D (1995). Fatty acids, triglyceride structure, and lipid metabolism. *J Nutr Biochem*, 6 : 172-8.
25. JENSEN RG, FERRIS AM, LAMMI-KEEFE CJ, HENDERSON RA (1990). Lipids of bovine and human milks: a comparison. *J Dairy Sci*, 73 : 223-40.
26. BRACCO U (1994). Effect of triglyceride structure on fat absorption. *Am J Clin Nutr (Suppl. 6)* 60 : S1002-9.

27. PAI T, YEH YY (1997). Stearic acid modifies very low density lipoprotein lipid composition and particle size differently from shorter-chain saturated fatty acids in cultured rat hepatocytes. *Lipids*, 32 : 143-9.
28. SPADY DK, WOOLLETT LA, DIETSCHY JM (1993). Regulation of plasma LDL-cholesterol levels by dietary cholesterol and fatty acids. *Annu Rev Nutr*, 13 : 355-81.
29. WOOLLETT LA, SPADY DK, DIETSCHY JM (1992). Saturated and unsaturated fatty acids independently regulate low density lipoprotein receptor activity and production rate. *J Lipid Res*, 33 : 77-87.
30. TOWLER DA, GORDON JI, ADAMS SP, GLASER L (1988). The biology and enzymology of eukaryotic protein acylation. *Annu Rev Biochem*, 57 : 69-99.
31. CASEY PJ (1995). Protein lipidation in cell signaling. *Science*, 268 : 221-5.
32. GRAND RJA (1989). Acylation of viral and eukaryotic proteins. *Biochem J*, 258 : 625-38.
33. DURONIO RJ, REED SI, GORDON JI (1992). Mutations of human myristoyl-CoA:protein N-myristoyltransferase cause temperature-sensitive myristic acid auxotrophy in *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89 : 4129-33.
34. RESH MD (1994). Myristylation and palmitylation of Src family members : the fats of the matter. *Cell*, 76 : 411-3.
35. BOUTIN JA (1997). Myristoylation. *Cell Signal*, 9 : 15-35.
36. RIOUX V, GALAT A, JAN G, VINCI F, D'ANDREA S, LEGRAND P (2000). Detection and identification of proteins acylated with myristic acid in cultured rat hepatocytes (en cours de publication).
37. PEITZSCH RM, MC LAUGHLIN S (1993). Binding of acylated peptides and fatty acids to phospholipid vesicles. Pertinence to myristoylated proteins. *Biochemistry*, 32 : 10436-43.
38. MANENTI S, SOROKINE O, VAN DORSSELAER A, TANIGUCHI H (1994). Demyristoylation of the major substrate of protein kinase C (MARCKS) by the cytoplasmic fraction of brain synaptosomes. *J Biol Chem*, 269 : 8309-13.
39. MCILHINNEY RAJ, MCGLONE K (1990). Evidence for a non-myristoylated pool of the 80 kDa protein kinase C substrate of rat brain. *Biochem J*, 271 : 681-5.
40. MC LAUGHLIN S, ADEREM A (1995). The myristoyl-electrostatic switch: a modulator of reversible protein-membrane interactions. *Trends Biochem Sci*, 20 : 272-6.
41. JUSTICE JM, BLIZIOTES MM, STEVENS LA, MOSS J, VAUGHAN M (1995). Involvement of N-myristoylation in monoclonal antibody recognition sites on chimeric G protein alpha subunits. *J Biol Chem*, 270 : 6436-9.

42. LINDER ME, PANG IH, DURONIO RJ, GORDON JI, STERNWEIS PC, GILMAN AG (1991). Lipid modifications of G protein subunits. Myristoylation of G₀alpha increases its affinity for betagamma. *J Biol Chem*, 266 : 4654-9.
43. BORGESSE N, AGGUJARO D, CARRERA P, PIETRINI G, BASSETTI M (1996). 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*, 135 : 1501-13.
44. VAN COTT EM, MUSZBEK L, LAPOSATA M (1997). Fatty acid acylation of platelet proteins. *Prostag Leukot Ess*, 57 : 33-7.
45. MCILHINNEY RAJ (1990). The fats of life: the importance and function of protein acylation. *Trends Biochem Sci*, 15 : 387-91.
46. MUMBY SM (1997). Reversible palmitoylation of signaling proteins. *Curr Opin Cell Biol*, 9 : 148-54.
47. LIU L, DUDLER T, GELB MH (1996). Purification of a protein palmitoyltransferase that acts on H-Ras protein and on C-terminal N-Ras peptide. *J Biol Chem*, 271 : 23269-76.
48. DAS AK, DASGUPTA R, BHATTACHARYA J, BASU J (1997). Purification and biochemical characterization of a protein-palmitoyl acyltransferase from human erythrocytes. *J Biol Chem*, 272 : 11021-5.
49. DUNPHY JT, GREENTREE WK, MANAHAN CL, LINDER ME (1996). G-protein palmitoyltransferase activity is enriched in plasma membranes. *J Biol Chem*, 271 : 7154-9.
50. BERTHIAUME L, RESH MD (1995). Biochemical characterization of a palmitoyl acyltransferase activity that palmitoylates myristoylated proteins. *J Biol Chem*, 270 : 22399-405.
51. DUNCAN JA, GILMAN AG (1996). Autoacylation of G protein alpha subunits. *J Biol Chem*, 271 : 23594-600.
52. VEIT M, SACHS K, HECKELMANN M, MARETZKI D, HOFMAN KP, SCHMIDT MFG (1998). Palmitoylation of rhodopsin with S-protein acyltransferase: enzyme catalyzed reaction versus autocatalytic acylation. *Biochim Biophys Acta*, 1394 : 90-8.
53. DUNPHY JT, LINDER ME (1998). Signaling functions of protein palmitoylation. *Biochim Biophys Acta*, 1436 : 245-61.
54. BAÑO MC, JACKSON CS, MAGEE AI (1998). Pseudo-enzymatic S-acylation of a myristoylated Yes protein tyrosine kinase peptide *in vitro* may reflect non-enzymatic S-acylation *in vivo*. *Biochem J*, 330 : 723-31.
55. MICHEL JB, MICHEL T (1997). The role of palmitoyl-protein thioesterase in palmitoylation of endothelial nitric oxide synthase. *FEBS Lett*, 405 : 356-62.
56. DUNCAN JA, GILMAN AG (1998). A cytoplasmic acyl-protein thioesterase that removes palmitate from G protein alpha subunits and p21^{RAS}. *J Biol Chem*, 273 : 15830-7.

57. NAZIH F, DELBART C (1998). Transmission du signal intracellulaire par les protéines ancrées par un glycosyl-phosphatidylinositol. *Médecine/Sciences*, 14 : 275-82.

58. WERBOVETZ KA, ENGLUND PT (1996). Lipid metabolism in *Trypanosoma brucei*: utilization of myristate and myristoyllysophosphatidylcholine for myristoylation of glycosylphosphatidylinositols. *Biochem J*, 318 : 575-81.

Illustrations

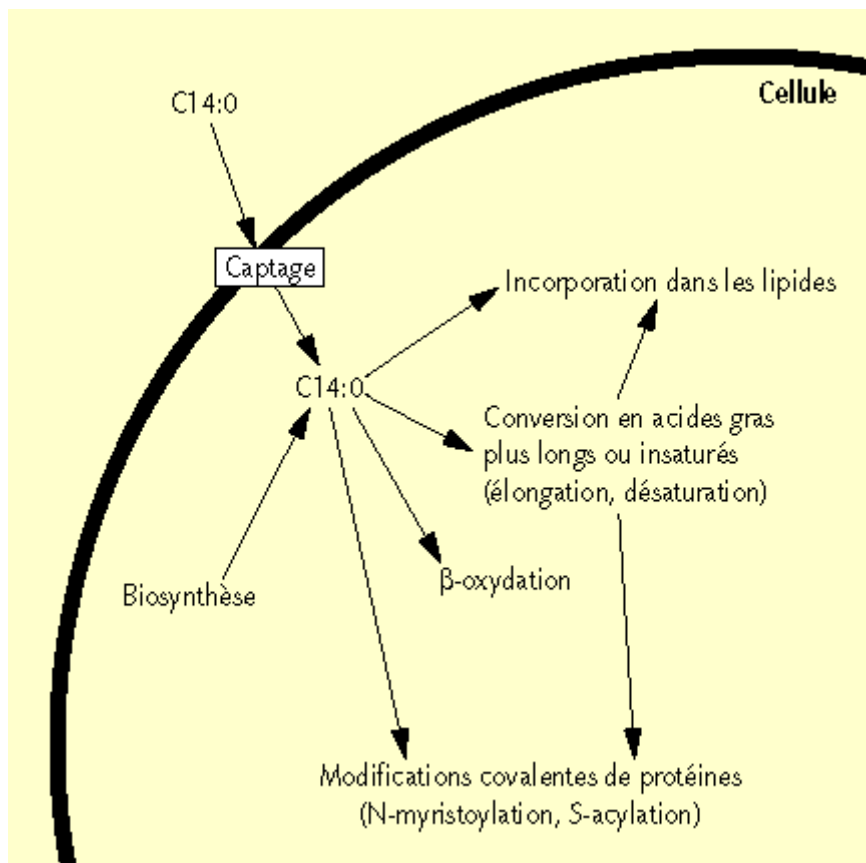


Figure 1. Les voies du métabolisme de l'acide myristique dans la cellule.

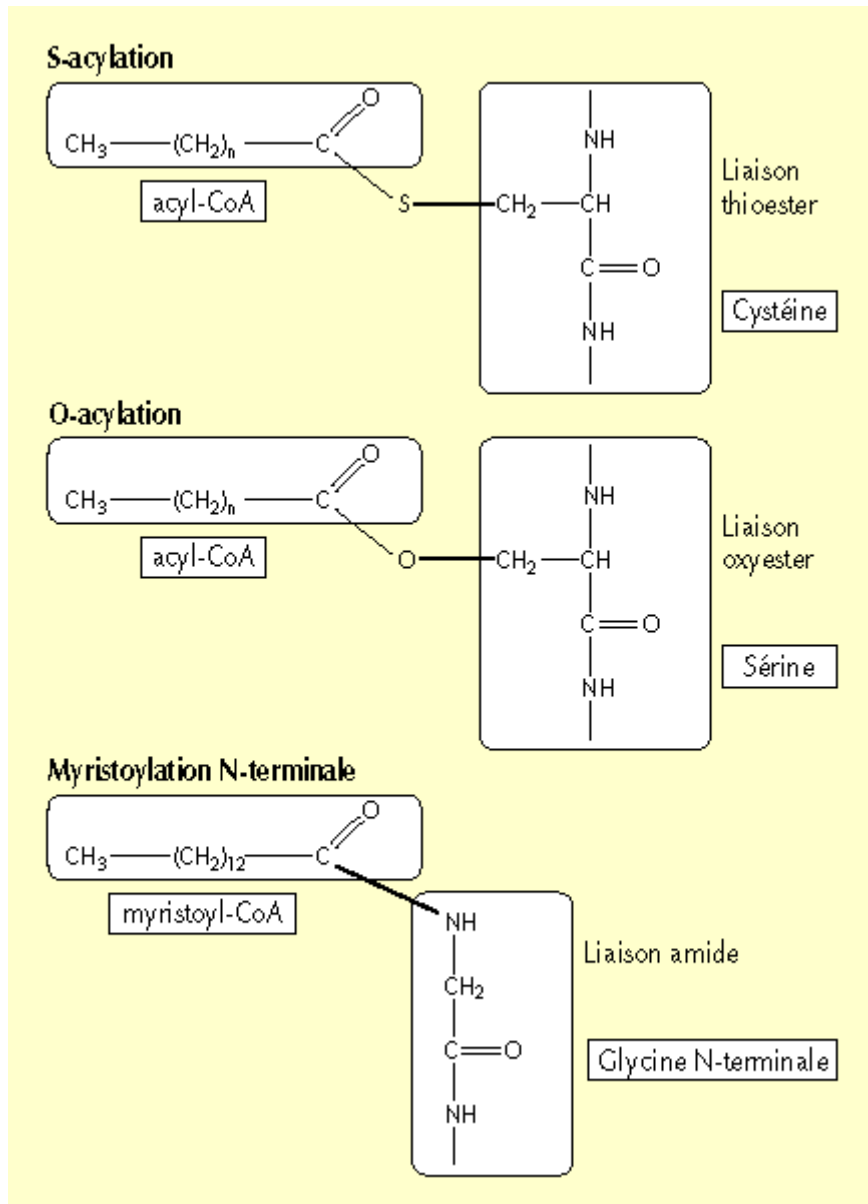


Figure 2. Les différents types d'acylation des protéines par des acides gras (d'après Casey [31] et Grand [32]).

Tableau 1. Teneur en acide myristique et en acides gras saturés de quelques matières grasses, en % des acides gras totaux (d'après Chambon [2], Mead et al. [3] et Rognon et al. [4]).

Acides gras saturés	Huile de coprah	Huile de palmiste	Lait de vache	Lait de femme	Beurre
C4:0	/	/	3-4	/	} 6
C6:0	< 1	< 0,8	2-3	/	
C8:0	6-10	2-5	1-2	/	
C10:0	5-10	3-5	2-4	2	3
C12:0	39-54	44-51	3-4	7	4
C14:0	15-23	15-17	9-12	9	12
C16:0	6-11	7-10	23-32	21	28
C18:0	1-4	2-3	13	7	13
C20:0	< 0,2	< 0,3	< 0,2	1	/

Tableau 2. Utilisation comparée de l'acide myristique et de l'acide palmitique par l'hépatocyte de rat en culture primaire (d'après Rioux [8] et Rioux et al. [9]). Des hépatocytes de rat en culture primaire sont incubés pendant 4 heures avec l'acide myristique ou l'acide palmitique radioactifs. L'utilisation de chaque acide gras est analysée par mesure de la radioactivité retrouvée. Chaque valeur représente la moyenne calculée sur 3 préparations cellulaires indépendantes accompagnée de son écart type.

Voie métabolique étudiée	Acide myristique	Acide palmitique
β -oxydation totale	29,0 \pm 4,2*	5,7 \pm 1,5
dont : CO ₂	0,8 \pm 0,2*	0,2 \pm 0,1
métabolites acido-solubles	28,2 \pm 4,0*	5,5 \pm 1,5
Incorporation dans les lipides cellulaires	65,0 \pm 5,4	87,0 \pm 15,4
dont : triglycérides cellulaires	39,1 \pm 7,2	50,9 \pm 14,7
phospholipides cellulaires	16,3 \pm 3,1*	25,9 \pm 3,7
Autres (dont triglycérides sécrétés)	6,0 \pm 2,7	7,3 \pm 3,5

* Différence significative (P < 0,05).

Tableau 3. Élongation et désaturation comparées de l'acide myristique et de l'acide palmitique dans l'hépatocyte de rat en culture primaire (d'après Rioux [8] et Rioux et al. [9]). Des hépatocytes de rat en culture primaire sont incubés pendant 4 heures avec l'acide myristique ou l'acide palmitique radioactifs. La radioactivité de chaque acide gras est mesurée. Les résultats sont exprimés en % de la radioactivité des acides gras totaux cellulaires. Chaque valeur représente la moyenne calculée sur 3 préparations cellulaires indépendantes accompagnée de son écart type.

Conversions en acides gras plus longs et insaturés	Acide myristique	Acide palmitique
Précurseur non converti (C14:0 ou C16:0)	69,6 ± 8,6	87,7 ± 16,2
Produit direct d'élongation (C16:0 ou C18:0)	21,1 ± 2,6*	7,0 ± 1,5
Produit direct de désaturation (C14:1 n-5 ou C16:1 n-7)	1,0 ± 0,3*	3,5 ± 1,2
Autres acides gras saturés	4,8 ± 0,9*	0,6 ± 0,1
Autres acides gras mono-insaturés	3,5 ± 0,4*	1,2 ± 0,1

* Différence significative ($P < 0,05$).

Tableau 4. Quelques protéines myristoylées eucaryotes (d'après Woollett et al. [29], Casey [31], Resh [34] et Van Cott et al. [44]).

Nom de la protéine	Origine	Fonction	Localisation subcellulaire*	Séquence N-terminale
Protéine kinase APMc-dépendante (sous-unité catalytique)	Muscle cardiaque (boeuf)	Sérine/thréonine kinase	C, N, G	GNAAAARK
NADH cytochrome b5 réductase	Foie (boeuf)	Réductase	M	GAQLSTLG
Myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS)	Macrophage	Substrat de la protéine kinase C	MP	GAQFSKTA
Calcineurine B (sous-unité régulatrice)	Cerveau (boeuf)	Phosphatase Ca ²⁺ /calmoduline dépendante	C	GNEASYPL
Protéine G _β (sous-unité α)	Cerveau (boeuf)	GTPase ; transduction des signaux	MP	GCTLSAEE
Protéine G _γ (sous-unité α)	Cerveau (rat) ; lignée cellulaire d'astrocytes humains	GTPase ; transduction des signaux	MP	GCLGNSKT
Annexine spécifique de l'intestin	Carcinome du côlon HT29	Croissance et différenciation de l'épithélium intestinal	MP	GNRHAKAS
Nitric oxide synthase (NOS) endothéliale	Cellules endothéliales de l'aorte bovine	Synthèse du monoxyde d'azote	MP	GNLKSVGQ
Créatine kinase flagellaire	Oursin	Transport d'énergie	MP	GCAASSQQ

* C : cytoplasme ; N : noyau ; G : Golgi ; MP : membrane plasmique ; M : mitochondrie.