

PARTICULARITĂȚILE METABOLISMULUI ACIZILOR GRAȘI ÎN MIOCARD

Tatiana Timercan¹ – asist. univ., doctorand,
Silvia Stratulat¹ – conf. univ., dr. șt. med.,
Tudor Braniște² – conf. univ., dr. hab. șt. med.,
Leonid Lîșii¹ – prof. univ., dr. hab. șt. med.

¹Catedra de biochimie și biochimie clinică,

²Disciplina de medicină internă-semiologie, Departamentul Medicină Internă,

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +37322 205420, tatiana.timercan@usmf.md

Rezumat

Cordul este considerat un organ cu un consum energetic foarte înalt. Cardiomiocitele permanent generează ATP, utilizat ulterior în contracție, procesele metabolice bazale și menținerea homeostaziei ionice. Actualmente se consideră că din totalul de ATP generat în miocard 50-70% se obțin din oxidarea acizilor grași (AG). Scopul acestui studiu este elucidarea particularităților metabolismului acizilor grași în miocard în condiții fiziologice. Calea metabolică de oxidare a acizilor grași reprezintă un proces complex dependent de un șir de factori regulatori. Controlul transcripțional al enzimelor implicate în metabolismul acizilor grași și biogeneza mitocondrială este unul din factorii determinanți ai ratei β -oxidării acizilor grași. Reglarea transcripțională a enzimelor este realizată de către factorii de transcripție a receptorilor nucleari, inclusiv PPAR și PGC-1. În miocard β -oxidarea acizilor grași reprezintă un proces dinamic, care se adaptează rapid la modificările (fiziologice și/sau patologice) consumului energetic sau mediului dat. Cercetările anterioare au prezentat date multiple și contradictorii privind rolul β -oxidării acizilor grași în acumularea intramiocardică a lipidelor. Datele recente confirmă ipoteza că ratele înalte de oxidare a acizilor grași (de ex. în obezitate sau diabet zaharat) sunt un factor important care contribuie la dezvoltarea cardiomiopatiilor.

Cuvinte-cheie: ATP, acizi grași, β -oxidare, PPARs

Summary. Peculiarities of the myocardial fatty acid metabolism

The heart is considered an organ with high-energy demands. Cardiomyocytes permanently generate ATP to maintain contractile function, basal metabolic processes and ionic homeostasis. It is considered that in the myocardium 50-70% of the total ATP is obtained from the fatty acid oxidation. The aim of this study is to elucidate peculiarities of myocardial fatty acid metabolism in physiological conditions. Fatty acid β -oxidation is a complex process dependent upon a number of regulatory factors. The transcriptional control of the enzymes involved in fatty acid metabolism and mitochondrial biogenesis is one of the determinants of the rate of fatty acid β -oxidation. Transcriptional control of the enzymes is regulated by nuclear receptor transcription factors that include PPARs and PGC-1. Cardiac fatty acid β -oxidation is a dynamic process that adapts quickly to the (physiological and/or pathological) changes in cardiac energy demands and changing environment. Previous researches have shown multiple controversial data regarding the fatty acid β -oxidation rates and intramyocardial accumulation of lipids. Recent data support the hypothesis that high rates of fatty acid oxidation (e.g. obesity or diabetes) are a major factor contributing to the development of cardiomyopathies.

Key words: ATP, fatty acids, β -oxidation, PPARs

Резюме. Особенности метаболизма жирных кислот в миокарде

Сердце является органом с высоким потреблением энергии. Кардиомиоциты постоянно генерируют АТФ, необходимый для мышечного сокращения, поддержания основных метаболических процессов и ионного гомеостаза. В настоящее время считается, что в миокарде около 50-70% АТФ образуется посредством окисления жирных кислот. Целью данного исследования является выяснение особенностей метаболизма жирных кислот в физиологических условиях в миокарде. β -окисление жирных кислот является сложным процессом, который зависит от ряда регулирующих факторов. Транскрипционный контроль ферментов, участвующих в метаболизме жирных кислот и биогенезе митохондрий, является одним из факторов, определяющих скорость β -окисления жирных кислот. Транскрипция ферментов контролируется факторами транскрипции ядерных рецепторов, в том числе PPARs и PGC-1. В миокарде β -окисление жирных кислот является динамическим процессом, который быстро адаптируется к (физиологическим и/или патологическим) изменениям потребления энергии и к окружающей среде. Предыдущие исследования выявили множество противоречивых данных о роли β -окисления жирных кислот во внутрисердечном накоплении липидов. Последние данные подтверждают гипотезу о том, что высокая скорость окисления жирных кислот (например, при ожирении или сахарном диабете) является одним из основных факторов развития кардиомиопатий.

Ключевые слова: АТФ, жирные кислоты, β -окисление, PPARs

Introducere. Cordul sănătos obține energia necesară preponderent prin fosforilare oxidativă, proces localizat în mitocondrii. Conform datelor prezentate de *Rosano et al.* [2] în miocard se conțin 20 mmol/g țesut uscat de ATP. Pentru a-și asigura cerințele energetice cordul utilizează substraturi variate. Datele experimentale prezintă că 70-80% din ATP se obțin din oxidarea acizilor grași (AG) [3].

Cercetările efectuate demonstrează că β -oxidarea AG reprezintă un proces complex. Factori multipli, precum: disponibilitatea AG și/sau substraturilor energetice alternative (glucoza, lactat, corpi cetonici, aminoacizi); gradul de oxigenare a miocardului; mecanismele variate de reglare a etapelor oxidării AG, ciclului Krebs și lanțului transportator de electroni influențează rata de oxidare a AG [5]. Conform datelor prezentate în 2010 de *Lopashuk G. et al.* [1] în controlul oxidării AG un rol esențial au mecanismele de reglare a transcripției enzimelor implicate în metabolismul lipidelor și biogeneza mitocondriilor.

E cunoscut faptul că oxidarea AG este reglată la toate etapele, iar viteza procesului depinde de cerințele energetice, activitatea ciclului Krebs și a lanțului respirator [1].

Metabolismul AG. În 2000 *Van der Vusse G. et al.* [4] au arătat că AG sunt livrați cordului sub formă de AG liberi asociați cu albuminele serice și/sau triacilgliceroli (TAG) în componența lipoproteinelor plasmatiche.

Nivelele serice ale AG variază în limitele 0,2-0,8 mM/L. În stres, ischemia miocardului, diabet zaharat decompensat, foame cantitățile serice ale AG liberi cresc considerabil (1,0 mM/L) [5]. Studiile efectuate de *Oliver M.* [6] au demonstrat că secreția noradrenalinei duce la creșterea cantității de AG liberi circulanți, datorită stimulării prin receptorii β -adrenergici a lipazei hormon-sensibile din țesutul adipos.

Stanley et al. [5] au confirmat, că cantitatea AG circulanți determină viteza de captare și oxidare a AG în cardiomiocite.

În 2003 *Augustus et col.* [3] au demonstrat că lipoliza TAG proveniți din chilomicroni și/sau VLDL este o sursă eficientă de AG, care concurează în β -oxidare cu AG liberi. *Takahashi et al.* [7] consideră că expresia pe cardiomiocite a receptorilor apo E2/2 VLDL și apo E3/3 VLDL favorizează utilizarea VLDL ca sursă de AG.

Datele experimentale prezentate de *Niu et al.* [8] au demonstrat că AG oxidați în miocard provin preponderent din lipoliza TAG chilomicronilor, și doar o parte neînsemnată - din VLDL. AG din TAG - VLDL sunt captați de receptorii apoE/VLDL și distribuți între procesele de β -oxidare și depozitare în componența lipidelor intramiocardice [8]. În baza date-

lor expuse a fost lansată ipoteza privind implicarea mecanismului menționat în dezvoltarea lipotoxicității cardiace [7] [9].

TAG chilomicronilor sunt scindate sub acțiunea lipoproteinlipazei (LPL), iar AG rezultați se oxidează rapid [8]. În 2006 *Pulinilkunnil et Rodrigues* [9] au elucidat faptul că LPL activă, prezentă pe suprafața capilară a celulelor endoteliale, se sintetizează sub formă de proenzimă monomerică neactivă în rețiculul endoplasmatic rugos (rER) a cardiomiocitului (Fig. 1). La trecerea din ER spre aparatul Golgi, are loc activarea și secreția enzimei sub formă de homodimer activ, care se atașează la proteoglicanul heparin-sulfat (HSPG) de pe suprafața cardiomiocitului. Ulterior, printr-un mecanism incomplet studiat, LPL este transferată spre situsul HSPG a celulei endoteliale [10].

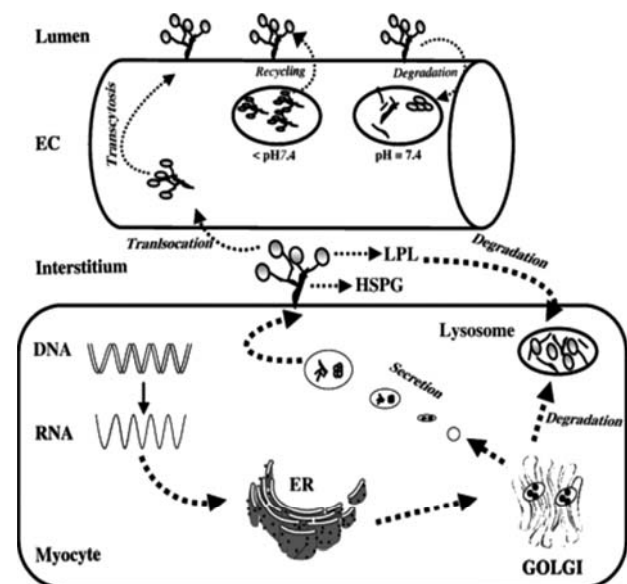


Fig. 1. Sinteza, activarea și secreția LPL în cardiomiocite. (*Pulinilkunnil T., Rodrigues B., Cardiovasc Res 2006; 69: 329-340*)

Degradarea enzimei are loc în lisosomi prin detașarea LPL de la situsul de fixare a HSPG și/sau captarea complexului HSPG-LPL în interiorul celulei [10].

Au fost prezentate dovezi multiple că dereglarea procesului de sinteză, activare, transport, fixare sau degradare a LPL afectează disponibilitatea, captarea și β -oxidarea AG [10].

În 2005 *An D. et al.* [11] au demonstrat că, foamea induce fosforilarea proteinkinazei AMP dependente (AMPK) cardiace și activarea LPL, cu transportarea ulterioară a enzimei pe suprafața lumenală a endotelului. *Lopashuk G. et al.* [1] au confirmat ipoteza, că stările caracterizate prin activitatea crescută a LPL sunt însoțite de intensificarea β -oxidării AG.

Studiile experimentale efectuate pe animale de

Yagyū *et al.* [12] prezintă date că expresia LPL pe suprafața cardiomiocitelor duce la intensificarea captării AG și dezvoltarea cardiomiopatiilor.

Miocardul captează AG prin difuzie simplă și/sau cu ajutorul transportorilor proteici.

În studiile sale *Schwenk et al.* [13] au demonstrat că transportorii proteici ai AG includ AG-translocaza (FAT)/CD36, izoforma membranei plasmatice a proteinei fixatoare de AG (FABPpm) și proteina transportoare de AG (FATP)1/6.

Luiken et al. [14] au confirmat experimental captarea AG de FABPpm (43 kDa) și FAT/CD36 (88 kDa), asociate cu membrana cardiomiocitului. Spre deosebire de FATP și FABPpm, FAT/CD36 se poate transloca între endozomii intracelulari și membrana sarcolemală, fapt important pentru controlul procesului de captare a AG [14].

Smith J. et al. [15] au demonstrat experimental că, poliubiquinarea reglează cantitatea FAT/CD36 în celulă. Datele publicate menționează, că insulina inhibă procesul de ubiquinare și sporește disponibilitatea CD36, iar AG stimulează ubiquinarea, și respectiv degradarea FAT/CD36 [15]. *Lopashuk G. et al.* [1] presupun că, efectul menționat stă la baza retroinhibiției procesului de captare a AG induse de acumulările intracelulare de AG.

AG captați în citoplasmă se supun esterificării sub acțiunea acil-CoA-sintetazei (FACS) (Fig. 2).

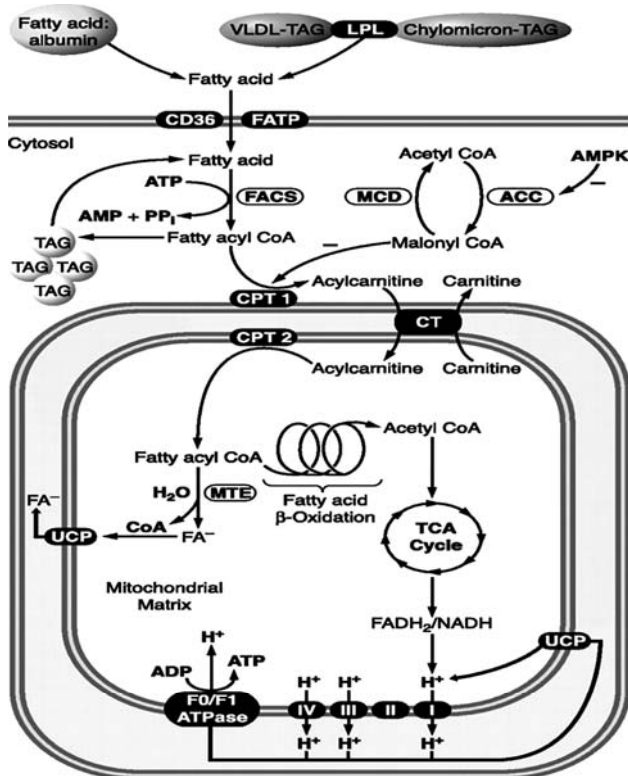


Fig. 2. Metabolismul acizilor grași în miocard. (*Lopashuk G.D. et al. Physiol Rev 2010; 90: 207-258*)

O parte din acil-CoA formate se utilizează la sinteza TAG, DAG și ceramidelor cardiace. În studiile sale *Summers* [16] și *Petersen* [17] au prezentat dovezi că acumularea ceramidelor [16], DAG și acil-CoA [17] sunt implicate în dezvoltarea insulinorezistenței, disfuncției cardiace și insuficienței cardiace.

Miocardul sănătos oxidează imediat 75% din AG captați. *Lopashuk G. et al.* [18] în 2007 au lansat ipoteza că scăderea ratei β -oxidării favorizează acumularea lipidelor și contribuie la patologia cordului, pe când accelerarea oxidării reduce lipotoxicitatea. Studiile experimentale efectuate pe animale prezintă date contradictorii privind implicarea ratei de oxidare a AG în patologia miocardului [1].

Enzima cheie responsabilă de convertirea acil-CoA în acilcarnitină este carnitin-palmitoiltransferaza (CPT-1) (Fig. 2). Mecanismul principal de reglare a activității CPT-1 reprezintă inhibiția alosterică sub acțiunea malonil-CoA [19].

În studiile sale *Dyck et col.* [20] au demonstrat că conținutul malonil-CoA în miocard depinde de echilibrul dintre procesele de sinteză sub acțiunea acetyl-CoA-carboxilazei (ACC) și degradare catalizată de malonil-CoA-decarboxilază (MCD). Se cunosc 2 izoforme cardiace ale ACC, ACC α și ACC β , cu predominarea izoformei β [1].

Activitatea ACC cardiace este reglată de AMPK, care prin fosforilarea ACC duce la pierderea completă a activității [21]. Conform datelor prezentate, ACC cardiacă interacționează cu izoforma $\alpha 2$ a subunității catalitice AMPK. A fost demonstrată corelația între activitatea AMPK majorată, activitatea ACC scăzută și intensificarea β -oxidării AG în miocard [22] [23].

În studiile efectuate *Dyck et al.* [24] au demonstrat activitatea și expresia înaltă a MCD cardiace, un tetramer cu masa moleculară 50 kDa. ADN-ul codificator MCD conține 2 situsuri 5'-start pentru proteinele 50 kDa și 54 kDa și secvență-țintă pentru mitocondrie la capătul N-terminal [24]. *Reszko et col.* [25] menționează că aproape 50% din malonil-CoA cardiacă se formează în peroxizomi din acetyl-CoA, astfel MCD și malonil-CoA peroxizomală participă la reglarea β -oxidării AG în mitocondriile miocardului. Activarea AMPK (foamea, diabetul zaharat, ischemia) duce la fosforilarea și creșterea activității MCD [26].

Saha et al. [26] au demonstrat că AMPK este un «senzor de substrat» care stimulează sau reduce β -oxidarea AG corespunzător solicitărilor energetice, activității ACC și cantității de malonil-CoA.

Se știe că AMPK reprezintă o serin/treonin kinază, proteină heterodimer, alcătuită din subunitatea catalitică α și subunitățile reglatoare β și γ . Se cunosc izoforme multiple a fiecărei subunități cu o distribuire

tisulară variată. Miocardul conține ambele subunități catalitice $\alpha 1$ și $\alpha 2$ cu predominarea subunității $\alpha 2$, precum și subunitățile $\beta 1$ și $\beta 2$, $\gamma 1$ și $\gamma 2$. Subunitățile β și γ reglează activitatea catalitică a subunității α , subunitatea γ fiind responsabilă de sensibilitatea complexului AMPK pentru AMP [21]. Activarea AMPK necesită modificarea ratei AMP/ATP și/sau creatină/fosfocreatina (Cr/PCr) [1].

Sinteza acilcarnitinei de către CPT-1 este însoțită de translocarea acilcarnitinei prin membrana mitocondrială internă cu ajutorul carnitin-acilcarnitin translocazei (CT) (Fig. 2).

În 2002 Schulz [27] a arătat că CT reprezintă o proteină cu masa moleculară 32,5 kDa, care posedă specificitate pentru transferul esterilor carnitinei prin membrana mitocondrială și exportul acilcarnitinei din mitocondrie. Concomitent cu transportul acilcarnitinei în matricea mitocondriei, CT livrează carnitina liberă pentru reacția catalizată de CPT-1 [27]. Datele prezentate de Doens et al. [19] demonstrează că CT este o etapa critică în translocarea fragmentelor de AG în mitocondrie.

În matricea mitocondriei, sub acțiunea CPT-2 localizată pe suprafața internă a membranei mitocondriale interne, acilcarnitina se transformă în acil-CoA [27]. Acil-CoA produsă de CPT-2 se include în reacțiile β -oxidării AG [19] [28].

β -oxidarea AG reprezintă o cale metabolică de transformare secvențială a acil-CoA sub acțiunea enzimelor acil-CoA-dehidrogenaza, enoil-CoA-hidrataza, L-3-hidroxiacil-CoA-dehidrogenaza și 3-cetoacil-CoA-tiolaza (3-KAT) (Fig. 3). Fiecare spirală a β -oxidării rezultă în scurtarea fragmentului acil cu 2 atomi de carbon și formarea acetil-CoA, $FADH_2$ și $NADH$ [28].

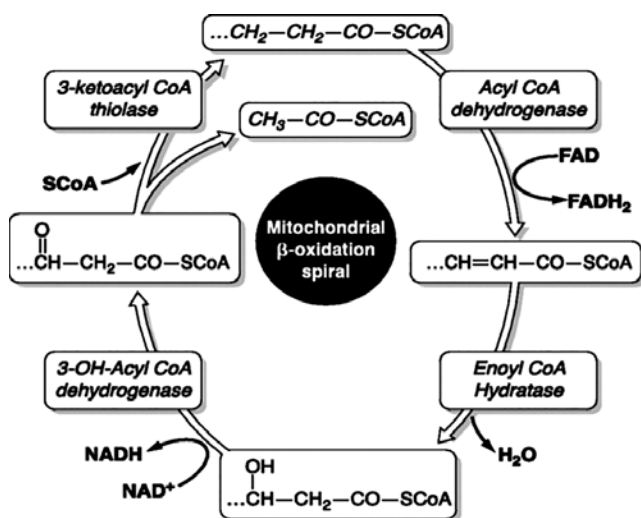


Fig. 3. β -oxidarea acizilor grași. (Lopaschuk G.D. et al. *Physiol Rev* 2010;90:207-258)

Este bine cunoscut faptul că există izoforme multiple a enzimelor implicate oxidarea AG cu specificitate diferită față de lungimea AG. Toate enzimele pot fi inhibitate prin mecanismul de retroinhibiție de către $FADH_2$ și $NADH$ [2][19]. O particularitate prezintă retroinhibiția 3-KAT prin acumularea acetil-CoA în cazul solicitărilor energetice joase [1].

Sinteza sporită de acetil-CoA și $NADH$ sub acțiunea complexului piruvat dehidrogenaza (PDH) va inhiba direct β -oxidarea AG. Deci, în miocard β -oxidarea AG depinde atât de consumul energetic, cât și de tipul de substrat disponibile [2].

În 2004 Opie et Lopashuk [29] au confirmat ipoteza că, majoritatea AG incluși în β -oxidare o alcătuiesc AG mono- și polienici. Oxidarea AG nesaturați necesită enzime suplimentare 2,4-dienoil-CoA-reductaza și enoil-CoA-izomerazacare transformă legătura dublă din “cis” în “trans” [27] (Fig. 3).

În 2008 studiul efectuat de Rosano et al. [2] a demonstrat reglarea transcripțională a enzimelor implicate în oxidarea AG. Modificările transcripționale sunt mediate de receptorul peroxizomal proliferator α activat (PPAR α) și co-activatorul 1 (PGC-1) α a receptorului peroxizomal proliferator γ activat [2].

Cercetările experimentale efectuate de Huss și Kelly [30] au arătat că PPAR fac parte din superfamilia de receptori nucleari activați prin liganzi, care formează heterodimer cu receptorul retinoid X și se unesc la elementul de răspuns al PPAR (PPRE) situat în regiunea promotor al genelor-țintă. Totodată s-a demonstrat că, liganzi pentru PPAR pot fi AG și/sau alți metaboliți lipidici, de ex. eucosanoizii și leukotrienele [2].

PPAR α este reglatorul principal a metabolismului AG în miocard. Țintă pentru PPAR α sunt genele codificatoare ale proteinelor implicate în captarea (FAT/CD36, FATP1), fixarea și esterificarea (FABP, FACS, glicerol-3-fosfat aciltransferaza, diacilglicerol aciltransferaza), translocarea în mitocondrie (CPT-1), și oxidarea AG (acil-CoA-dehidrogenaza, 3-KAT); metabolismul malonil-CoA (MCD), decuplarea mitocondrială și oxidarea glucozei (PDH kinaza (PHK) 4) [2].

Receptorul nuclear PPAR β/δ este prezent în cantități mari în miocard. În 2002 Madrazo et Kelly [31] au demonstrat că PPAR β/δ este un reglator important a β -oxidării AG implicat în controlul transcripției enzimelor similar PPAR α . Totuși, studiile experimentale a modelului PPAR β/δ au arătat un efect fenotipic diferit comparativ cu modelul PPAR α [31].

La moment nu sunt date suficiente care ar permite să explicăm diferențele fenotipice menționate. Lopashuk et al. [1] presupun că, supraexpresia PPAR β/δ nu induce expresia genelor implicate în captarea și esterificarea AG

A treia izoformă cu expresie foarte joasă în miocard este PPAR γ [31]. *Son et al.* [32] au arătat că supraexpresia PPAR γ în miocard induce un răspuns fenotipic similar supraexpresiei PPAR β/δ (de ex. intensifică expresia genelor β -oxidării AG, dar reduce expresia transportorilor glucozei). Elucidarea completă a implicării PPAR γ în reglarea metabolismului energetic al miocardului necesită studii ample suplimentare.

În 2007 *Finck și Kelly* [33] au demonstrat că PGC-1 α și PGC-1 β sunt 2 co-activatori transcripționali importanți pentru biogeneza mitocondrială, având o expresie înaltă în țesutul cardiac. Izoformele PGC-1 interacționează cu factorii de transcripție atașați la elementele specifice ale ADN în regiunea promotorului genelor [2].

Rosano et al. [2] au confirmat faptul că PGC-1 este co-activator al unor reprezentanți din superfamilia receptorilor nucleari, inclusiv PPAR, receptorilor asociați cu estrogeni și factorul nuclear respirator-1. Supraexpresia PGC-1 cauzează intensificarea biogenezei mitocondriale, β -oxidării AG și fosforilării oxidative, iar reducerea expresiei PGC-1 manifestă efecte opuse [33].

Concluzii

Cordul bine perfuzat obține 70-80% ATP din oxidarea AG. β -oxidarea AG este un proces complex și dinamic, dependent de un șir de factori endo- și exogeni, care rapid se adaptează la modificările consumului energetic al cordului.

Reglarea oxidării AG are loc la nivel transcripțional și metabolic. Dereglările apărute la diferite etape ale β -oxidării AG contribuie la acumularea intracardiacă a lipidelor și dezvoltarea cardiomiopatiilor.

Bibliografie

1. Lopashuk G.D., Ussher J.H., Folmes C.D.L., Jaswal J.S., Stanley W.C., *Myocardial fatty acid metabolism in health and disease*, *Physiol Rev.*, 2010; 90: 207-258.
2. Rosano G. M.C., Fini M., Caminiti G., Barbaro Giuseppe B., *Cardiac metabolism in myocardial ischemia*, *Current Pharmaceutical Design*, 2008; 14(25): 2551-2562.
3. Augustus A.S., Kako Y., Yagyu H., Goldberg I.J., *Routes of FA delivery to cardiac muscle: modulation of lipoprotein lipolysis alters uptake of TG-derived FA*. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2003; 284: E331-E339.
4. Van der Vusse G.J., Van Bilsen M., Glatz J.F., *Cardiac fatty acid uptake and transport in health and disease*. *Cardiovasc Res*, 2000; 45: 279-293.
5. Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D., *Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart*. *Physiol Rev.*, 2005; 85: 1093-1129.
6. Oliver M.F., *Sudden cardiac death: the lost fatty acid hypothesis*. *Q J Med.*, 2006; 99: 701-709.
7. Takahashi S., Sakai J., Fujino T., Hattori H., Zenimaru Y., Suzuki J., Miyamori I., Yamamoto T.T., *The very low-density lipoprotein (VLDL) receptor: characterization and functions as a peripheral lipoprotein receptor*. *J Atheroscler Thromb.*, 2004; 11: 200-208.
8. Niu Y.G., Hauton D., Evans R.D., *Utilization of triacylglycerol-rich lipoproteins by the working rat heart: routes of uptake and metabolic fates*. *J Physiol.*, 2004; 558: 225-237.
9. Pillutla P., Hwang Y.C., Augustus A., Yokoyama M., Yagyu H., Johnston T.P., Kaneko M., Ramasamy R., Goldberg I.J., *Perfusion of hearts with triglyceride-rich particles reproduces the metabolic abnormalities in lipotoxic cardiomyopathy*. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2005; 288: E1229-E1235.
10. Pulinilkunnil T., Rodrigues B., *Cardiac lipoprotein lipase: metabolic basis for diabetic heart disease*. *Cardiovasc Res.*, 2006; 69: 329-340.
11. An D., Pulinilkunnil T., Qi D., Ghosh S., Abrahami A., Rodrigues B., *The metabolic "switch" AMPK regulates cardiac heparin-releasable lipoprotein lipase*. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 2005; 288: E246-E253.
12. Yagyu H., Chen G., Yokoyama M., Hirata K., Augustus A., Kako Y., Seo T., Hu Y., Lutz E.P., Merkel M., Bensadoun A., Homma S., Goldberg I.J., *Lipoprotein lipase (LpL) on the surface of cardiomyocytes increases lipid uptake and produces a cardiomyopathy*. *J Clin Invest.*, 2003; 111: 419-426.
13. Schwenk R.W., Luiken J.J., Bonen A., Glatz J.F., *Regulation of sarcolemmal glucose and fatty acid transporters in cardiac disease*. *Cardiovasc Res.*, 2008; 79: 249-258.
14. Luiken J.J.F.P., Coort S.L.M., Koonen D.P.Y., van der Horst D.J., Bonen A., Zorzano A., Glatz J.F.C., *Regulation of cardiac long-chain fatty acid and glucose uptake by translocation of substrate transporters*. *Pflugers Arch.*, 2004; 448: 1-15.
15. Smith J., Su X., El-Maghrabi R., Stahl P.D., Abumrad N.A., *Opposite regulation of CD36 ubiquitination by fatty acids and insulin: effects on fatty acid uptake*. *J Biol Chem.*, 2008; 283: 13578-13585.
16. Summers S.A., *Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity*. *Prog Lipid Res.*, 2006; 45: 42-72.
17. Petersen K.F., Shulman G.I., *Etiology of insulin resistance*. *Am J Med.*, 2006; 119: S10-16.
18. Lopaschuk G.D., Folmes C.D., Stanley W.C., *Cardiac energy metabolism in obesity*. *Circ Res.*, 2007; 101: 335-347.
19. Doenst T., Nguyen T.D., Abel E.D., *Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production*. *Circ Res.*, 2013; 113: 709-724.
20. Dyck J.R., Lopaschuk G.D., *Malonyl CoA control of fatty acid oxidation in the ischemic heart*. *J Mol Cell Cardiol.*, 2002; 34: 1099-1109.
21. Dyck J.R., Lopaschuk G.D., *AMPK alterations in cardiac physiology and pathology: enemy or ally?* *J Physiol.*, 2006; 574: 95-112.
22. Lopashuk G.D., *AMP-activated protein kinase control of energy metabolism in the ischemic heart*. *International Journal of Obesity*, 2008; 32: S29-S35.

23. Park H., Kaushik V.K., Constant S., Prentki M., Przybytkowski E., Ruderman N.B., Saha A.K., *Coordinate regulation of malonyl-CoA decarboxylase, sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase, acetyl-CoA carboxylase by AMP-activated protein kinase in rat tissues in response to exercise*. J Biol Chem., 2002; 277: 32571–32577.
24. Dyck J.R., Berthiaume L.G., Thomas P.D., Kantor P.F., Barr A.J., Barr R. Singh D., Hopkins T.A., Voilley N., Prentki M., Lopaschuk G.D., *Characterization of rat liver malonyl-CoA decarboxylase and the study of its role in regulating fatty acid metabolism*. Biochem J., 2000; 350: 599–608.
25. Reszko A.E., Kasumov T., David F., Jobbins K.A., Thomas K.R., Hoppel C.L., Brunengraber H., Des Rosiers C., *Peroxisomal fatty acid oxidation is a substantial source of the acetyl moiety of malonyl-CoA in rat heart*. J Biol Chem., 2004; 279: 19574–19579.
26. Saha A.K., Schwarsin A.J., Roduit R., Masse F., Kaushik V., Tornheim K., Prentki M., Ruderman N.B., *Activation of malonyl-CoA decarboxylase in rat skeletal muscle by contraction and the AMP-activated protein kinase activator 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside*. J Biol Chem., 2000; 275: 24279–24283.
27. Schulz H., *Oxidation of fatty acids in eukaryotes*. Amsterdam: Elsevier, 2007, 131–154.
28. Stanley W.C., *Myocardial energy metabolism during ischemia and the mechanisms of metabolic therapies*. J Cardiovasc Pharmacol Therapeut., 2004; 9(1): S31-S45.
29. Opie L.H., Lopaschuk G.D., *Fuels: aerobic and anaerobic metabolism*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, p.306–352.
30. Huss J.M., Kelly D.P., *Nuclear receptor signaling and cardiac energetics*. Circ Res., 2004; 95: 568–578.
31. Madrazo J.A., Kelly D.P., *The PPAR trio: regulators of myocardial energy metabolism in health and disease*. J Mol Cell Cardiol., 2008; 44: 968–975.
32. Son N.H., Park T.S., Yamashita H., Yokoyama M., Huggins L.A., Okajima K., Homma S., Szabolcs M.J., Huang L.S., Goldberg I.J., *Cardiomyocyte expression of PPAR gamma leads to cardiac dysfunction in mice*. J Clin Invest., 2007; 117: 2791–2801.
33. Finck B.N., Kelly D.P., *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 (PGC-1) regulatory cascade in cardiac physiology and disease*. Circulation, 2007; 115: 2540–2548.