

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie

Katedra fyziologie



Gabriela Goffová

Jaderný receptor PPAR α a jeho úloha během rozvoje srdečního selhání
Nuclear receptor PPAR α and its role during development of heart failure

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Ivana Fišerová

Konzultant: doc. RNDr. Jitka Žurmanová, Ph.D.

Praha, 2021

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 13. 8. 2021

Podpis:

Gabriela Goffová

Poděkování:

Ráda bych touto cestou poděkovala své školitelce Mgr. Ivaně Fišerové za vedení při psaní této bakalářské práce, pomoc a vstřícnost během konzultací. Velké díky patří doc. RNDr. Jitce Žurmanové, Ph.D. za odborný dohled, podporu a užitečné rady při finalizaci bakalářské práce. Děkuji Mgr. Markétě Dvořákové a Ph.D. a RNDr. Kristině Kejlové, Ph.D. za korekturu gramatiky a stylistické stránky práce. Též bych chtěla poděkovat Mgr. Vladimíru Nerandžičovi, Ph.D. za oporu a cenné rady, které mi v průběhu zpracování bakalářské práce věnoval. V neposlední řadě bych ráda poděkovala především své rodině a přátelům, kteří při mně stáli nejen při psaní této práce, ale během celého studia.

ABSTRAKT

Srdeční selhání je stav, kdy dochází k narušení funkce mechanického čerpání krve a není tak zajištěna dostatečná dodávka kyslíku a živin do tkání v souladu s potřebami organismu. Receptory PPAR fungují jako jaderné transkripční faktory genů spojených s energetickým metabolismem v kardiomyocytech. Izoforma PPAR α je centrálním regulátorem metabolismu mastných kyselin myokardu, podílející se na patogenezi srdečního selhání. Aktivace PPAR α specifickými ligandy podporuje příjem, využití a katabolismus mastných kyselin zvýšenou expresí genů zapojených do jejich transportu, vazby, aktivace a β -oxidace. Dosavadní studie upozorňují na změny v expresi PPAR α , vliv nefunkčního genu studovaným na zvířecích modelech s deletovaným PPAR α , sníženou expresi koaktivátoru PGC-1 α , vliv agonistů PPAR α a vliv těchto faktorů při rozvoji srdečního selhání. Z aktuálních výsledků vyplývá, že úroveň exprese PPAR α se může stát metabolickým markerem kardiomyocytů. Bakalářská práce si klade za cíl shrnout aktuální poznatky o PPAR receptorech se zaměřením na izoformu PPAR α , zejména s ohledem na úlohu v metabolismu myokardu během srdečního selhání.

Klíčová slova: jaderný receptor PPAR α , metabolismus, srdeční selhání

ABSTRACT

Heart failure is a condition in which the mechanical pumping function of the blood is impaired and the oxygen and nutrients delivery to the tissue is not adequate to meet the needs of the body. PPAR receptors function as nuclear transcription factors of energy metabolism-related genes in cardiomyocytes. The PPAR α isoform is a central regulator of myocardial fatty acid metabolism involved in the pathogenesis of heart failure. Activation of PPAR α by specific ligands promotes fatty acid uptake, utilization, and catabolism by increasing the expression of genes involved in fatty acid transport, binding, activation, and β -oxidation. Studies to date have highlighted changes in PPAR α expression, the influence of a non-functional gene studied in animal models with gene deletion, reduced expression of the coactivator PGC-1 α , the influence of PPAR α agonists, and the impact of these factors in the development of heart failure. The current results suggest that the level of PPAR α expression may become a metabolic marker of cardiomyocytes. This bachelor thesis aims to summarize the current knowledge on PPAR receptors, with a focus on the PPAR α isoform, especially with regard to its role in myocardial metabolism during heart failure.

Keywords: nuclear receptor PPAR α , metabolism, heart failure

Obsah

1. Úvod.....	7
2. Receptory aktivované proliferátory peroxisomů.....	8
2.1 Historie objevení a izolace	8
2.2 Struktura PPAR receptorů	8
2.3 Interakce PPAR na molekulární úrovni.....	9
2.3.1 Aktivace a funkce PPAR na molekulární úrovni	9
2.4 Funkce PPAR receptorů	12
2.4.1 Zapojení PPAR do metabolismu mastných kyselin	12
2.5 Funkce jednotlivých izoform PPAR receptorů.....	13
3. Vliv specifických molekulárních interakcí na funkci PPAR α	15
3.1 Specifické koregulátory PPAR α	16
3.1.1 Specifické koaktivátory PPAR α	16
3.1.2 Korepresory PPAR α	17
3.2 Ligandy PPAR α	18
3.2.1 Přirozené ligandy PPAR α	18
3.2.2 Syntetické ligandy PPAR α	18
4. Srdeční selhání	20
4.1 Definice srdečního selhání	20
4.2 Etiologie srdečního selhání	20
4.3 Příznaky srdečního selhání.....	20
4.4 Akutní a chronická forma srdečního selhání.....	21
4.5 Přirozené kompenzační mechanismy při rozvoji srdečního selhání	21
5. Metabolické změny během srdečního selhání	22
5.1 Shrnutí metabolismu zdravého myokardu.....	22
5.2 Metabolické změny během srdečního selhání.....	22
6. Role PPAR α během rozvoje srdečního selhání a jeho vliv na změny metabolismu	24
6.1 Zvýšená exprese PPAR α	24
6.2 Snížená exprese PPAR α	24
6.3 Delece PPAR α	25
6.4 Snížená exprese PGC-1 α či jeho delece.....	26
6.5 Vliv agonistů PPAR α na srdeční selhání	26
7. Závěr	27
Seznam použité literatury	28

Seznam použitých zkratk

Zkratka	Význam
Acyl-CoA	acyl-koenzym A
ACO	acyl-CoA oxidáza
ATP	adenosintrifosfát
cDNA	komplementární DNA
FABP	protein vázající mastné kyseliny (Fatty Acids Binding Protein)
FATP	transportní protein mastných kyselin (Fatty Acid Transport Protein)
FAT/CD36	translokáza mastných kyselin
HAT	histon acetyl transferáza (Histone Acetyltransferase)
HDAC	histonová deacetyláza (Histone Acetylase)
LBD	ligand vázající doména (Ligand Binding Domain)
MAP	mitogenem aktivované proteinkinázy (Mitogen Activated Proteinkinase)
MK	mastné kyseliny
NCoR	korepresor jaderného receptoru (Nuclear Receptor Corepressor)
PGC	proliferátory peroxisomů receptorové gama koaktivátory (Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator)
PP	proliferátory peroxisomů
PPAR	jaderné receptory aktivované proliferátory peroxisomů (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor)
PPRE	peroxisomální proliferační responzivní elementy (Peroxisome Proliferator Response Element)
RXR	retinoidní receptor X (Retinoid X Receptor)
SS	srdeční selhání
TCA	cyklus trikarboxylových kyselin

1. Úvod

Kardiovaskulární onemocnění jsou jednou z hlavních příčin mortality a morbidity v celosvětovém měřítku. Srdeční selhání má v rozvinutých zemích zvyšující se incidenci i prevalenci vzhledem ke stárnoucí populaci a zlepšení léčby akutních koronárních syndromů. Postihuje přibližně 1 až 2 % dospělé populace.

Příčin srdečního selhání může být celá řada (např. ischemická choroba srdeční, různé typy kardiomyopatií, hypertenzní srdeční onemocnění). Ať je již příčina srdečního selhání jakákoliv, buňky přítomné v srdečním svalu, obzvláště kardiomyocyty, musí na rozvoj srdečního selhání adekvátně reagovat a přizpůsobit se aktuálním nárokům organismu na přísun kyslíku, který je nezbytný pro tvorbu energie ve formě ATP.

PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) jsou buněčné jaderné receptory aktivované specifickými ligandy (peroxisomovými proliferátory), které fungují jako transkripční faktory regulující expresi cílových genů podílejících se na řízení buněčného metabolismu, diferenciaci a apoptózy.

V posledních letech došlo ke značnému rozvoji výzkumu v oblasti patofyziologie srdečního selhání, které vedlo k rozšíření a prohloubení vědomostí o problematice energetického metabolismu myokardu během srdečního selhání. Tyto poznatky získané nejen na úrovni tkání, ale také na úrovni buněčné a molekulární, napomáhají dále objasňovat komplexní patofyziologické procesy potenciálně vedoucí ke vzniku kardiovaskulárních onemocnění a rozvoji srdečního selhání. Studií potvrzujících důležitost jaderných receptorů PPAR v rámci regulace lipidového a energetického metabolismu během srdečního selhání přibývá (Barger a Kelly 2000; Gómez-Garre et al. 2006; Kaimoto et al. 2017b; Karbowska et al. 2003).

Tato bakalářská práce se proto primárně zaměřuje na jeden z PPAR receptorů, konkrétně na izoformu PPAR α , o které je dosud shromážděno omezené množství informací, na rozdíl od ostatních izoform (PPAR δ , PPAR γ). Jak dokládají nejnovější vědecké informace (Kaimoto et al. 2017b; Kulikova et al. 2020a), izoforma PPAR α má důležitou roli v regulaci exprese cílových genů lipidového metabolismu a bioenergetické homeostázy myokardu.

Hlavním cílem bakalářské práce je proto shrnout dosavadní poznatky o receptoru PPAR α a jeho roli v metabolismu kardiomyocytů, zejména během srdečního selhání. Dalším cílem této bakalářské práce je shromáždít a popsat základní charakteristiku a princip působení PPAR receptorů a jejich význam v energetickém metabolismu lipidů.

2. Receptory aktivované proliferátory peroxisomů

2.1 Historie objevení a izolace

K objevení jaderných receptorů aktivovaných proliferátory peroxisomů (PPAR; (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) došlo na počátku 90. let 20. století u hlodavců (Issemann a Green 1990), obojživelníků (žab rodu *Xenopus*) (Dreyer et al. 1992), i u člověka (Sher et al. 1993). V lidských buňkách se vyskytují tři různé izoformy receptorů PPAR: PPAR α , PPAR δ a PPAR γ . Název této skupiny receptorů byl odvozen od jejich schopnosti stimulovat proliferaci peroxisomů, což bylo poprvé identifikováno u myších hepatocytů v rámci klonování a klasifikace receptoru PPAR α . Isoforma PPAR α , na kterou se tato práce zaměřuje (označovaná také jako NR1C), byla prvním receptorem z rodiny PPAR, u kterého byla popsána lokalizace ve struktuře DNA, funkce a zavedena klasifikace (Issemann a Green 1990). Mezi aktivátory PPAR patří esenciální mastných kyselin (MK; např. kyselina palmitová, stearová, olejová, arachidonová, linoleová, linolová atd.) (Brandt et al. 1998) a tak zvané proliferátory peroxisomů (PP). PP je skupina chemických látek, které nejen zvyšují počet a velikost peroxisomů, ale také indukují enzymy metabolismu mastných kyselin (MK), kterými jsou např. acetylkoenzym A oxidáza (ACO) a cytochrom P450 (Leone et al. 1999). Jedná se o strukturálně různorodou skupinu chemických látek příbuznou MK, které obsahují dlouhý hydrofobní řetězec a zbytek karboxylové kyseliny nebo jejího esteru. Mezi PP patří různá xenobiotika jako např. deriváty ftalátů, herbicidy, ale i některé steroidy. Syntetickými ligandy PPAR testovanými v medicíně jsou dále různá léčiva, mj. hypolipidemika nebo antidiabetika (Jiang a Yang 2014; Forman et al. 1997).

2.2 Struktura PPAR receptorů

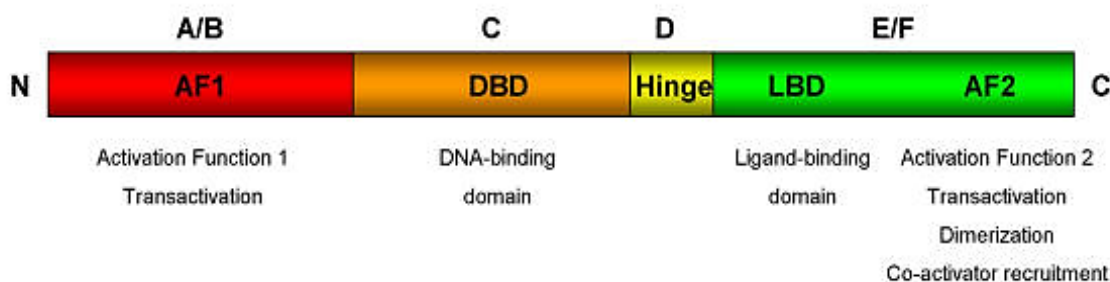
Izoformy PPAR receptorů mají podobnou strukturu obsahující několik domén se specializovanými funkcemi (viz níže). Jednotlivé domény jsou označeny písmeny A/B až E/F (Obr. 1). Doména A/B se nachází v N-koncové oblasti receptoru a jedná se o doménu s aktivační funkcí (AF-1) nezávislou na ligandu (Hummasi a Tontonoz 2006). V této oblasti probíhá aktivace prostřednictvím fosforylace a řada posttranslačních modifikací, kterými jsou například fosforylace nebo SUMOylace (Adams et al. 1997; Diezko a Suske 2013), které ovlivňují následnou aktivitu PPAR receptorů (Diezko a Suske 2013).

Za A/B oblastí následuje C oblast tvořená DNA-vazebnou doménou (DBD, DNA Binding Domain), která je složena z dvojice specifických proteinových struktur zvaných „zinkové prsty“ (Hummasi a Tontonoz 2006). Funkcí této domény ve struktuře receptoru je

vazba na úseky DNA nazývané responzivní elementy pro proliferátory peroxisomů (PPRE) (Aldridge et al. 1995) (Obr. 1).

Další důležitou oblastí ve struktuře PPAR receptoru je proměnlivá oblast tzv. "pantu" nebo „závěsu“ (z angl. "hinge") tvořící D-doménu. Její část blíže k N-konci receptoru obsahuje tzv. TATA boxy, které se využívají při dimerizaci PPAR receptorů s retinoidními X receptory (RXR) (Sanguedolce et al. 1997; Umemoto a Fujiki 2012).

Nejbližší C-koncové oblasti receptoru se nachází doména, která obsahuje vazebné místo pro ligand (Ligand Binding Domain, LBD), nacházející se v doméně označené jako E/F. Uspořádání této domény umožňuje navázání ligandu, přičemž vazebné místo je formováno jako dutina tvořená třinácti α -helixy a čtyřmi β -listy. Důležitou funkcí této oblasti (AF-2) je transaktivace receptoru navázáním ligandu a interakce s koregulátory a korepresory (Dreyer et al. 1992).



Obrázek 1 Schematické znázornění doménové struktury jaderného receptoru PPAR.

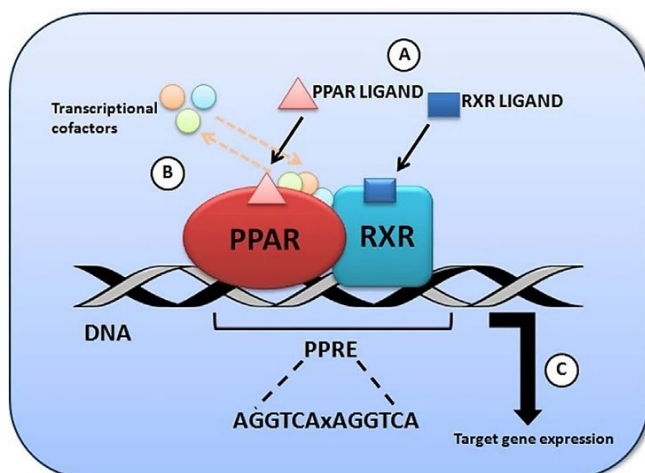
Doména A / B obsahuje aktivační doménu nezávislou na ligandu AF1. Doména C se skládá z vysoce konzervované domény vázající DNA. Doména D se skládá z vysoce flexibilní oblasti tzv. závěsu. E / F je doména vázající ligand, která obsahuje aktivační doménu závislou na ligandu AF2 (převzato a upraveno z Boitier et al. 2003).

2.3 Interakce PPAR na molekulární úrovni

2.3.1 Aktivace a funkce PPAR na molekulární úrovni

K aktivaci PPAR dochází navázáním molekul s aktivačním účinkem, tzv. PPAR agonistů. Agonisté PPAR fungují jako faktory zvyšující transkripční aktivitu a funkci PPAR receptorů. Rozdělujeme je na přirozené a syntetické. Látky, které naopak blokuji účinek agonistů a v důsledku i funkci receptorů, se označují jako antagonisté (Haluzík 2005).

PPAR receptor aktivovaný ligandem tvoří heterodimer s retinoidním receptorem X (RXR). Heterodimer (Ligand-PPAR/RXR) se za účasti koaktivátorů/korepresorů váže na peroxisomální proliferačně responzivní element (PPRE) v promotorové oblasti cílového genu v DNA, čímž reguluje jeho expresi (Obr. 2). RXR stejně jako PPAR rovněž interagují s kofaktory, čímž se zvyšuje rychlost iniciace transkripce. RXR zahrnují tři různé izoformy: RXR α , RXR β , RXR γ (Almasan et al. 1994).



Obrázek 6 Transkripční aktivace PPAR v buněčném jádře.

(A) Vazba ligandů na dimer jaderného receptoru PPAR a retinoidního receptoru RXR; (B) Změny v aktivačním komplexu PPAR/RXR, navázání na responsivní element proliferačního peroxisomu (PPRE); (C) Aktivace transkripčního komplexu (převzato a upraveno z Rigano et al. 2017).

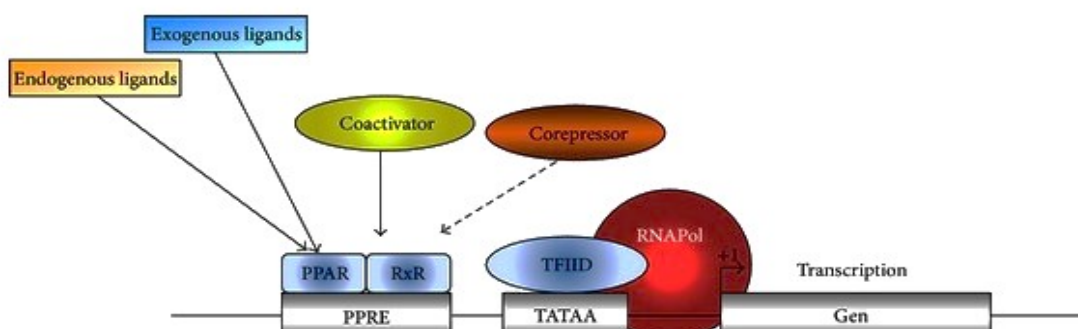
Aktivace PPAR může být ovlivňována kromě vazby ligandů taktéž interakcí koregulatorů s PPAR skrze LBD doménu. LBD působí jako molekulární přepínač receptorů do transkripčně aktivního stavu, jak bylo zjištěno např. u thyroidního nebo RXR receptoru (Wagner et al. 1995; Bourgeut et al. 1995; Sheu et al. 2005). Obecné mechanismy, kterými dochází k regulaci transkripční aktivity u PPAR, jsou fosforylace a ubikvitinace. Za fosforylací PPAR receptorů jsou zodpovědné mitogenem aktivované proteinkinázy (MAP kinázy) ERK a p38-MAPK, protein kinázy PKA a PKC, AMP kináza a glykogen syntáza kináza-3 (GSK3) (Barger et al. 2001; Lee et al. 2006; Campbell et al. 2002). Též došlo ke zjištění, že např. u fosforylace PPAR α receptoru dochází ke zvýšení transkripční aktivity, avšak fosforylace u PPAR γ receptoru vede k poklesu transkripční aktivity. U PPAR- α byla popsána aktivace rovněž fosforylací N-koncové oblasti, která obsahuje aktivační doménu nezávislou na ligandu. Jako aktivátory PPAR byly zjištěny i ligandy RXR, které jsou schopné aktivovat heterodimer PPAR/RXR (Blanquart et al. 2003).

Kromě vazby ligandů, resp. agonistů či antagonistů, je funkce PPAR receptorů jako regulátorů exprese a iniciace transkripce příslušných genů ovlivňována tzv. koregulatory. Koregulatory jsou intermediální proteiny a proteinové komplexy charakteristické schopností interakce se širokou škálou různých transkripčních faktorů, kterým mohou pomoci zprostředkovat jejich signál specifickou změnou chromatinové struktury (Rosenfeld et al. 2006;

Hermanson et al. 2002). Koregulátory modifikují působení PPAR na několika úrovních: acetylací a metylací histonů a remodelací chromatinu příslušných genů. Rozdělujeme je na koaktivátory a korepresory a jejich přítomnost může stimulovat nebo inhibovat funkci receptoru (Robinson-Rechavi et al. 2003). Jedná se o proteiny, které po navázání na LBD doménu PPAR modifikují působení PPAR na PPAR-responzivní cílové geny.

Koaktivátory ovlivňují transkripci na několika úrovních. Můžeme je rozdělit na dvě skupiny podle mechanismu modifikace chromatinu. První skupina má vlastnosti adaptorových proteinů, které umožňují spojení transkripčních faktorů vázajících se na sekvenčně specifická místa DNA. Druhou skupinou jsou koaktivátory remodelující chromatin, zahrnující molekuly, které kovalentně modifikují histonové konce prostřednictvím acetylace, metylace, fosforylace nebo ubikvitinace (Grant a Berger 1999; Braissant et al. 1996). Do skupiny koaktivátorů můžeme zařadit například SRC-1, koaktivátory gamma (PGC-1 a PGC-2) aj. (Xu et al. 1999). CBP a protein p300 jsou univerzální koaktivátory, které spojují transkripční aktivátory s bazálním transkripčním aparátem a poskytují podporu pro integraci více kofaktorů. CBP a p300 přímo interagují s LBD PPAR (Dowell et al. 1997).

Korepresory se vážou v nepřítomnosti ligandů na heterodimer PPAR/RXR do oblasti D domény a zprostředkovávají represi genové transkripce prostřednictvím komplexu histonové deacetylázy (HDAC) (Shi et al. 2002). Avšak po navázání ligandu na heterodimer PPAR/RXR dochází ke konformační změně proteinu a k následnému uvolnění korepresoru a navázání koaktivátoru, který má aktivitu histon acetyltransferázy (HAT), podporuje remodelaci chromatinu a zvyšuje přístup RNA polymerázy II k promotoru cílového genu (Obr. 3).



Obrázek 3 Mechanismus transkripce genů PPAR.

V deaktivovaném stavu receptor PPAR interaguje s korepresorem a tento komplex má aktivitu histondeacetylázy, čímž inhibuje proces transkripce. Po navázání exogenního ligandu (syntetického) nebo endogenního ligandu (např. mastné kyseliny) se PPAR aktivuje a dochází k heterodimerizaci s RXR a navázání koaktivátoru, který má aktivitu histonacetylázy, která podporuje remodelaci chromatinu a zvyšuje přístup RNA polymerázy II usnadňující transkripci genů (převzato a upraveno z Monsalve et al. 2013).

Korepresorová aktivita byla popsána u transkripčních faktorů umlčujících mediátory pro retinoidní a thyroidní receptor (Silencing Mediator of Retinoid and Thyroid Receptor, SMRT) a korepresoru jaderného receptoru (Nuclear Receptor Corepressor, NCoR) (Yu et al. 2005). Žádný z výše uvedených korepresorů či koaktivátorů není specifický pouze pro PPAR, ale působí na řadu dalších transkripčních faktorů.

2.4 Funkce PPAR receptorů

PPAR fungují jako jaderné transkripční faktory (Dreyer et al. 1992; Haluzík 2005). Po aktivaci specifickými ligandy přenášejí signál o aktivaci do buněčného jádra a regulují expresi genů důležitých pro buněčnou diferenciaci, metabolické procesy, regulaci zánětu a apoptózu (Devchand et al. 1996; Krey et al. 1997; Braissant et al. 1996).

PPRE byl zjištěn v sekvenci promotoru ACO a byl definován jako přímá repetice dvou základních rozpoznávacích motivů rozmístěných ve vzdálenosti o jeden nukleotid (Dreyer et al. 1992). Tato informace koreluje s dalšími zjištěními, že v sekvencích promotorů PPAR responzivních elementů se opakuje motiv AGGTCA oddělený jedním či dvěma nukleotidy. Vazba na tuto sekvenci v DNA pak vede k aktivaci transkripce příslušných genů, často zapojených do udržování energetické homeostázy a metabolismu lipidů a MK (Palmer et al. 1995).

2.4.1 Zapojení PPAR do metabolismu mastných kyselin

PPAR, resp. izoforma PPAR α zvyšuje expresi mnoha genů zapojených do utilizace MK v srdci. PPAR α též působí jako transkripční faktor a hlavní regulátor metabolismu lipidů v játrech. Aktivuje se za podmínek energetické deprivace a je nezbytný pro proces ketogeneze, tedy klíčové adaptivní reakce na dlouhodobé hladovění (Kersten et al. 1999; Hashimoto et al. 2000). Aktivace PPAR α podporuje příjem, využití a katabolismus MK zvýšenou expresí genů zapojených do transportu MK, jejich vazby, aktivace a β -oxidace jak v peroxisomech, tak v mitochondriích (Kersten et al. 1999).

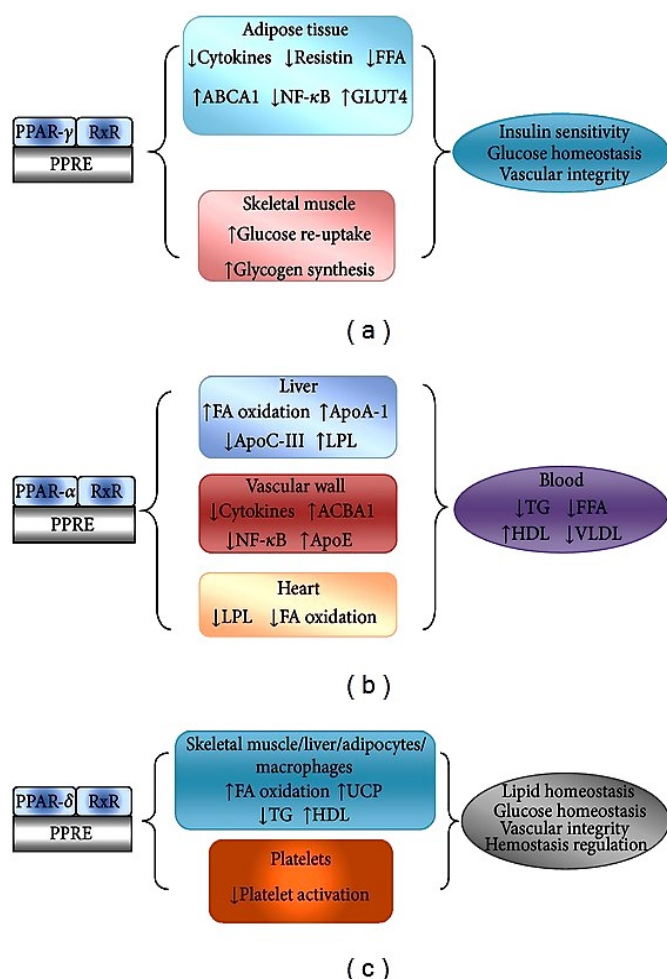
Bylo zjištěno, že PPAR α se podílí na regulaci transportu MK, kdy je využíván jako transportér translokáza MK označovaná zkratkou FAT/CD36. Jedná se o glykoprotein, který má klíčovou úlohu v transportu MK s dlouhým řetězcem (LCFA) přes plazmatickou membránu v kosterním svalstvu, tukové tkáni a zejména v srdci (Sung et al. 2017). Neaktivní FAT/CD36 se nachází v cytoplazmatických zásobách, zatímco aktivní FAT/CD36 je přítomen na plazmatické membráně v lipidových raftech (Luiken et al. 2002; Sung et al. 2017). Dále PPAR α reguluje funkci proteinu transportující MK (Fatty Acid Transport Protein, FATP), společně

s acyl-CoA syntetázou. Usnadňují transport MK přes buněčnou membránu a jejich esterifikaci a syntézy (Martin et al. 1997).

PPAR, včetně izoformy PPAR α , jsou dále zapojeny do importu MK do buněk a jejich mitochondrií za účelem jejich využití v procesu β -oxidace probíhající pouze za aerobních podmínek, za účasti příslušných enzymů, např. karnitinacyltransferázy I (CPT-I) a mitochondriální acyl-CoA dehydrogenázy (Luiken et al. 2002; Sung et al. 2017).

2.5 Funkce jednotlivých izoform PPAR receptorů

Jednotlivé izoformy receptorů se mezi sebou liší odlišným aminokyselinovým složením obzvláště v LBD doméně a též v počtu nukleotidů (Braissant et al. 1996). Ačkoli všechny PPAR hrají významnou regulační roli v energetickém metabolismu, u různých izoform byly zjištěny odlišné funkce a místa exprese. Na obr. 4 je znázorněna tkáňová specifita jednotlivých izoform, jejich transkripce v různých tkáních a orgánech a biologické účinky



Obrázek 4 Mechanismus transkripce PPAR a jeho biologické účinky v různých orgánech.

(a) PPAR γ vykazuje antidiabetické a aterosklerotické účinky v adipocytech a kosterním svalstvu.

(b) PPAR α je exprimován v játrech, kde zvyšuje oxidaci mastných kyselin, a v srdci, kde ji naopak snižuje. Též je exprimován v cévních stěnách. (c) PPAR δ je široce exprimován v celém těle a jeho genová exprese se podílí na metabolismu lipidů a glukózy, a také na snížení aktivace trombocytů (převzato a upraveno z Monsalve et al. 2013).

PPAR α je významně exprimován v tkáních s vysokým stupněm oxidace MK: v játrech, ledvinách, hnědé tukové tkáni, kosterní a srdeční svalovině (Braissant et al. 1996). Klíčovou roli však PPAR α hraje především v srdci. PPAR α zvyšuje expresi translokázy MK

(FAT/CD36), CPT-I, MCD a acyl-CoA dehydrogenázy s LCAD, což vede ke zvýšení rychlosti oxidace mitochondriálních MK v srdci (Yang et al. 2007; Song et al. 2010). Stejně jako další izoformy, PPAR α v příslušných tkáních (srdeční svalovina, játra) reguluje katabolismus a transport MK (FABP), peroxisomální a mitochondriální oxidaci (ACO) a podílí se na proliferaci peroxisomů (Braissant et al. 1996; Blanquart et al. 2003). Mezi genové cíle PPAR α také patří FAT/CD36, či lipoproteinová lipáza, která katalyzuje hydrolýzu triacylglyceroly (TAG) (Sung et al. 2017). Aktivátory receptorů PPAR α jsou MK, ale také fibráty (Haluzík 2005).

Několik let po objevení izoformy PPAR α došlo k syntéze cDNA pro další dvě izoformy z této rodiny, a to PPAR δ (NR1C2), (někdy označován také jako PPAR β či PPAR β/δ) a PPAR γ (NR1C3). Komplementární DNA (cDNA) je syntetizována z templátu RNA těchto receptorů pomocí reverzní transkriptázy (Sher et al. 1993). Primárně je PPAR δ exprimován především v kosterních svalech, játrech, tukové tkáni a na buněčné úrovni u makrofágů a krevních destiček. Svoji významnou roli hraje exprese PPAR δ taktéž v placentě (vliv na embryonální vývoj), dále pak v plicích, slezině, tenkém střevě, kůži a mozku (Braissant et al. 1996). V kůži ovlivňuje proces apoptózy, proliferace a diferenciaci kožních keratinocytů. PPAR δ zejména moduluje aktivaci tzv. Akt1 cestou aktivace interleukinů. Také ovlivňuje aktivitu transkripčních faktorů skupiny NF- κ B, které se vážou na promotory RNA polymerázy II a faktorů MMP-9, který působí migraci keratinocytů (Di-Po et al. 2002). PPAR δ se podílí na regulaci oxidace MK, reguluje hladinu glukózy a cholesterolu v krvi. Nadměrná exprese PPAR δ v kardiomyocytech vede ke zvýšení metabolismu glukózy a snížení akumulace lipidů (Yu et al. 2008). Celkově na buněčné úrovni může PPAR δ působit antiapoptoticky prostřednictvím zvýšení exprese kinázy spojené s integrinem (ILK) a dependentní kinázy závislé na 3-fosfoinositidu (PDK1), které jsou důležité v signálních drahách zapojených do buněčné adheze a proliferace (Tan et al. 2004; Di-Po et al. 2002).

PPAR γ se též exprimuje téměř ve všech tkáních. Nejvíce však ovlivňuje adipogenezi v tukové tkáni. Je nejvýznamnějším regulátorem její diferenciaci a nepřímo ovlivňuje i její endokrinní funkce (Nolte et al. 1998). PPAR γ se podílí na ukládání TAG a anabolismu lipidů. Působí především jako hlavní gen v regulaci metabolismu prostřednictvím stimulace citlivosti na inzulín snižováním hladiny glukózy. Též je nutné zmínit, že PPAR γ je exprimován v mnoha složkách cévního a imunitního systému (buňkách endotelu a hladké svaloviny, makrofázích, lymfocytech a monocytech) (Willson et al. 2000). PPAR γ ovlivňuje expresi genů, které jsou zodpovědné za syntézu enzymů zprostředkujících metabolické účinky inzulínu. Důležitou roli

hraje v zánětlivých onemocněních. Jedny z prvních studií ukázaly, že agonisté PPAR γ potlačují produkci zánětlivých cytokinů interleukinu IL-1 β , IL-6 a tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF- α) po stimulaci lidských monocytů z periferní krve (Jiang et al. 1998). Mezi negativní účinky agonistů PPAR γ patří zvýšený výskyt rizika městnavého srdečního selhání, proto je jejich použití v klinických podmínkách omezené. Naopak bylo zjištěno, že jsou prospěšné jako terapeutické látky vedoucí ke zlepšení inzulínové rezistence, snížení hladiny glukózy v krvi a snížení zánětu (Chandra et al. 2017). Thiazolidindiony, které řadíme mezi agonisty PPAR γ , byly dříve v Evropě používané v léčbě diabetu mellitu 2. typu (Braissant et al. 1996). Mezi genové cíle PPAR γ také patří FAT/CD36 a FATP (Greenstein et al. 2017).

3. Vliv specifických molekulárních interakcí na funkci PPAR α

Jak je již výše zmíněno, PPAR α je vysoce exprimován v metabolicky aktivních tkáních (Braissant et al. 1996; Escher et al. 2001). Na funkci PPAR α v konkrétních tkáních mají vliv specifické molekulární interakce. Obecně po vazbě (přirozeného nebo syntetického) ligandu na LBD dochází k aktivaci receptoru, což způsobí uvolnění korepresoru s aktivitou HDAC (Shi et al. 2002). Následuje tvorba heterodimeru s RXR a navázání na PPRE. Koaktivátory s aktivitou HAT vedou k remodelaci chromatinu. Dochází k nasednutí RNA polymerázy II na promotor cílového genu a zahájení transkripce genů. Tato aktivace vede k transkripci genů kódujících proteiny, které se podílejí na transportu MK přes cytoplazmatickou a mitochondriální membránu a na α , β , ω -oxidaci MK (Fruchart et al. 2001; Haluzík 2005). Na aktivaci PPAR α má vliv specifická a afinita ligandu a kofaktorů, které mohou ovlivnit stabilitu vzniklého heterodimeru (Oka et al. 2015). Funkce PPAR α významně ovlivňuje koncentrace MK v krvi. Při zvýšení oxidace MK v hepatocytech dochází k poklesu sekrece TAG a volných MK z jater a následně k podstatnému snížení jejich koncentrace v krvi (Hashimoto et al. 2000).

PPAR α má důležitou roli v transportu MK díky svým účinkům na mikrosomální triglyceridový přenosový protein - klíčovou molekulu při sestavování lipoproteinů s velmi nízkou hustotou před exportem (Van Bilsen et al. 2002). Pokud se zvýší koncentrace MK v krvi, aktivuje se PPAR α a vychytává oxidované formy omega-3 MK. Oxidované omega-3 MK mohou představovat třídu přirozeně se vyskytujících agonistů PPAR α s nízkou toxicitou a silnými protizánětlivými vlastnostmi (Sethi et al. 2002). PPAR α se také podílí na řízení transportu a absorpce MK stimulací genů kódujících FATP a FAT/CD36 (viz podkapitola 2.4.2.).

Metabolismus lipoproteinů bohatých na TAG je převážně v játrech modulován PPAR α dependentní stimulací genu lipoproteinové lipázy, která usnadňuje uvolňování MK z lipoproteinových částic, a též sníženou regulací apolipoproteinu C-III (Barger et al. 2000). PPAR α reguluje apolipoprotein A-I a A-II u lidí, což vede ke zvýšení plazmatického lipoproteinového cholesterolu s vysokou hustotou (Fielding a Fielding 2008). Další cílové geny PPAR α se účastní metabolismu mitochondriálních MK (Finck et al. 2003; Vikramadithyan et al. 2005), v ketogenezi (Schoonjans et al. 1996) a v ω -hydroxylaci mikrosomálních MK ω -hydroxylázami cytochromu P450, které patří do rodiny CYP4A (Staels et al. 1995; Vu-Dac et al. 2003). Například při zvýšení oxidace MK v hepatocytech dochází k poklesu sekrece TAG a volných MK z jater, a tedy k podstatnému snížení koncentrací MK a TAG v krvi (Mukherjee et al. 1994; Delerive et al. 2000; Kersten et al. 1999). Ač je PPAR α receptor řazen mezi jaderné transkripční faktory, bylo prokázáno, že se dynamicky pohybuje mezi jádrem a cytoplazmou a jeho jaderná lokalizace je podpořena vazbou ligandu (Umemoto a Fujiki 2012).

3.1 Specifické koregulátory PPAR α

3.1.1 Specifické koaktivátory PPAR α

Hlavními koaktivátory PPAR α jsou aktivované proliferátory peroxisomů receptorové gama koaktivátory (PGC-1 α a PGC-1 β), které interagují s jinými transkripčními koaktivátory. Podílejí se na procesu transkripce široké škály biologických reakcí, včetně adaptivní termogeneze, mitochondriální biogeneze, metabolismu glukózy/MK a dalších. Transkripční koaktivátor je definován jako protein nebo proteinový komplex, který interaguje s transkripčním proteinem, ale sám se neváže na DNA v sekvenčně specifické transkripci (Puigserver a Spiegelman 2003). Studie zaměřené převážně na PGC-1 α ukázaly, že své biologické účinky vykonává koaktivací různých jaderných receptorů, včetně PPAR α (Vega et al. 2000; Wu et al. 1999).

Oba koaktivátory byly identifikovány v aktivním transkripčním komplexu PPAR α interagujícím s kofaktorem, označovaném jako PRIC295 (Reddy et al. 2010). PGC-1 α a PGC-1 β vykazují největší míru homologie mezi členy rodiny PGC-1 a jsou přednostně exprimovány v tkáních s vysokokapacitní mitochondriální funkcí jako je srdce (Lai et al. 2008). Tato tkáň s vysokými energetickými nároky vyžaduje zesílený přísun oxidovatelného paliva a jeho utilizaci. Koaktivátor PGC-1 α hraje rozhodující roli při udržování lipidové rovnováhy, neboť je zapojen do mnoha metabolických procesů (tj. TAC, β -oxidace, oxidační fosforylace a elektronový transportní řetězec) (Lai et al. 2008). N-koncová oblast PGC-1 reaguje s příslušnými enzymy a koaktivátory (např. HAT, CBP CREBP-Binding Protein) a SRC-1

(Steroid Receptor Coactivator 1). V důsledku těchto interakcí dochází k rozvolnění chromatinu (viz výše), čímž se usnadní přístup transkripčního komplexu k cílovým genům (Puigserver et al. 1998; Wu et al. 1999).

Původní studie Lehman a kol. ukázala nadměrnou mitochondriální proliferaci, kardiomyopatii a předčasnou smrt v důsledku srdečního selhání u myši s nadměrnou expresí PGC-1 α . Tato zjištění vedla k závěru, že PGC-1 α zvyšuje počet mitochondrií a kapacitu produkce ATP indukcí exprese enzymů zapojených do více složek katabolických drah kardiomyocytů (Lehman et al. 2000). Dále bylo zjištěno, že PGC-1 α zvyšuje expresi PPAR α cílových genů kódujících enzymy oxidace MK, a že PGC-1 α také koaktivuje další transkripční faktory, včetně receptorů souvisejících s estrogeny (ERR- α) a nukleárním respiračním faktorem 1 (NRF-1), což může vést k mitochondriální biogenezi a zvýšení exprese podjednotek elektronového transportního řetězce (Sihag et al. 2009). Zhoršená funkce mitochondrií vede k nedostatečnému přísunu energie při srdečním selhání tím, že se snižuje celková oxidační účinnost mitochondrií a mění se využívání preferovaného energetického substrátu – MK ve prospěch glykolýzy, což je v dlouhodobém časovém horizontu pro metabolismus srdce detrimentální (Sihag et al. 2009).

3.1.2 Korepresory PPAR α

NCoR je korepresor, který přímo připojuje HDAC a potlačuje aktivitu mnoha jaderných receptorů včetně PPAR tím, že soutěží s jejich koaktivátory. Při absenci aktivace jaderného receptoru ligandem bylo pozorováno, že represorový komplex proteinů potlačuje transkripci cílového genu přes deacetylaci histonů. Funkce NCoR v kardiomyocytech není zcela jasná a jeho fyziologické a patologické důsledky nejsou známy. NCoR může být však považován za kardioprotektivní regulátor reagující na stres během srdeční hypertrofie. Výsledky nedávné studie Li a kol. ukázaly, že proteinová exprese NCoR1 byla snížena po hypertrofické stimulaci, která byla považována za součást adaptace během srdečního selhání. NCoR1 ve skutečnosti sloužil jako supresor srdeční hypertrofie (Li et al. 2019).

Dalším příkladem korepresoru PPAR α je receptor interagující protein 140 (RIP140), který potlačuje katabolické signální procesy v srdci a hraje klíčovou roli v řízení metabolismu lipidů a glukózy (Fritah et al. 2010). Exprese mRNA RIP140 je v srdečním svalu poměrně vysoká. Studie na transgenních myších nadměrně exprimujících RIP140 ukazují, že tyto myši se vyznačují rychlým nástupem srdeční hypertrofie a komorové fibrózy, která následně vede k srdečnímu selhání (Leonardsson et al. 2004; Fritah et al. 2010) Exprese a přesná funkce

RIP140 v podmínkách srdečního stresu nebyly stále zcela objasněny. Studie Chen a kol. zkoumala korelaci exprese RIP140 a PGC-1 α na mitochondriální funkci srdce a následnou progresi srdečního selhání. S ohledem na společné charakteristiky RIP140 a PGC-1 α , jako je lokalizace v jádře a společné cílové geny, může regulace metabolických procesů v srdci záviset na relativním poměru těchto proteinů (Chen et al. 2012).

3.2 Ligandy PPAR α

3.2.1 Přirozené ligandy PPAR α

MK představují jeden z nejdůležitějších substrátů pro energetický metabolismus myokardu. Srdce získává MK z cirkulujících volných MK vázaných na albumin a z TAG v plazmě. PPAR α je aktivován řadou endogenních ligandů odvozených z produktů metabolismu MK (Brandt et al. 1998).

Z endogenních (přirozených) ligandů je PPAR α stimulován řadou nasycených i nenasyčených MK včetně kyseliny palmitové, olejové, linolenové a arachidonové. Eikosaenová kyselina je ligandem jak pro PPAR α , tak i pro izoformu PPAR δ . Omega-MK jsou vysoce polynenasycené, snadno tedy podléhají oxidaci a stimulují PPAR α (Forman et al. 1997; Xu et al. 1999a). Ligandem, který specificky aktivuje PPAR α již v submikromolárních koncentracích, je jeden z metabolitů lipooxygenázy, hydroxyeicosatetraenová kyselina (8(S)-HETE) (Jisaka et al. 2005). I přes takto relativně vysokou afinitu není u této látky zcela jisté, zda je fyziologickým endogenním ligandem pro PPAR α . Dalším ligandem pro PPAR α je leukotrien B4 (LTB4), který stimuluje PPAR α . Jedná se o lipidový mediátor a silný chemoatraktant působící prostřednictvím dvou receptorů spřažených s G proteinem - LTB4 1 (BLT1) a 2 (BLT2) (Krey et al. 1997).

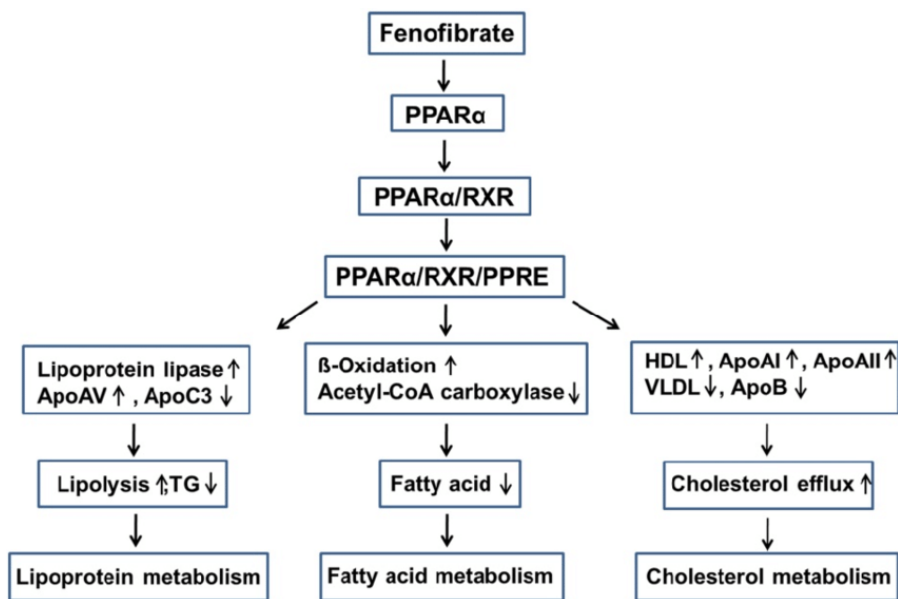
3.2.2 Syntetické ligandy PPAR α

Kromě přirozených ligandů je pro PPAR α , coby terapeutické cíle, důležitá příprava syntetických ligandů. Syntetické ligandy aktivují receptory PPAR α , což znamená, že převádějí tyto receptory do transkripčně aktivních forem. Nejstudovanější skupinou syntetických ligandů PPAR α jsou fibráty (klofibrát, fenofibrát, ciprofibrát, aj.) (Willson a Wahli 1997). Existuje však celá řada dalších ligandů jako je například GW9578 (Miyahara et al. 2000), či v posledních letech zkoumaný agonista WY 14643 (Stienstra et al. 2007).

Léčiva ze skupiny fibrátů se vážou jako agonisté na receptor PPAR α , čímž mění transkripci cílových genů zapojených do metabolismu lipidů, což následně způsobuje snížení hladiny TAG

v krvi skrze snížení produkce lipoproteinů o nízké hustotě (VLDL, Very Low Density Lipoproteins) v játrech a urychlené odstraňování TAG z krve (Knopp 1999).

Většina fibrátů snižujících hladinu TAG byla vyvinuta v 60. - 80. letech 20. století, než byl identifikován jejich molekulární cíl, a to PPAR α , ke kterému byla odhalena vysoká afinita. Z tohoto důvodů jsou fibráty řadu let používány jako účinná hypolipidemika při léčbě hyperlipidémie (Fruchart et al. 2001; Kamata et al. 2020). Prvním používaným fibrátem byl klofibrát. Později byly na bázi tohoto léku vytvořeny další fibráty, mezi které řadíme fenofibrát (Obr. 5), ciprofibrát, bezofibrát, WY 14643 a další. Klofibrát a fenofibrát jsou selektivními ligandy pro PPAR- α , neboť k němu mají nejvyšší afinitu (Lian et al. 2018).



Obrázek 5 Mechanismus působení fenofibrátu.

Fenofibrát aktivuje receptor PPAR- α a tvoří heterodimer s retinoidním receptorem X (RXR), poté interaguje s peroxisomálním proliferačním responzivním elementem (PPRE), což vede k aktivaci transkripce cílového genu regulačních genů metabolismu lipidů (převzato a upraveno z Lian et al. 2018).

Bezafibrát je aktivujícím ligandem ve stejné míře pro všechny tři izoformy PPAR receptoru. WY-14643 je analog klofibrátu na bázi kyseliny 2-arylthioctové a je jako klofibrát selektivním PPAR α agonistou. Zatím se využívá převážně v experimentálních studiích, kde se potvrzují jeho účinné vlastnosti, nebyl však zatím použit při klinických studiích (Yeh et al. 2006; Chen et al. 2010; Sher et al. 1993; Yang et al. 2017).

Po aktivaci PPAR α fibráty je ovlivněna aktivita několika genů, mezi které můžeme zařadit geny pro lipoproteinovou lipázu, apolipoprotein A I a II, apolipoprotein C III, či transportér cholesterolu ABCA-I a receptor SR-BI (Fruchart 2001; Sapti, 2019).

Jako mnoho dalších, i léčiva ze skupiny fibrátů mohou vyvolávat nežádoucí účinky. Neobvyklým, ale závažným nežádoucím účinkem při léčbě fibráty je udávána rhabdomyolýza (Davidson et al. 2007), která může poškodit myokard a svalové buňky, což následně může vést k arytmiím a srdečním problémům (Vanholder et al. 2000).

4. Srdeční selhání

4.1 Definice srdečního selhání

„Srdeční selhání (SS) je klinický syndrom se symptomy a/nebo příznaky způsobenými strukturální a/nebo funkční srdeční abnormalitou, potvrzený zvýšenou hladinou natriuretických peptidů a objektivním důkazem plicního nebo systémového přetížení.“ (Bozkurt et al. 2021). U selhávajícího srdce dochází k narušení funkce mechanického čerpání krve a není tak zajištěn dostatečný tok kyslíku a potřebných živin do příslušných tkání a orgánů v souladu s potřebami organismu. Snížený srdeční výdej může být způsoben poruchou v systole, diastole nebo jejich kombinací (Yeh et al. 2006; Vojáček & Kettner 2009).

Selhávající srdce velice často ztrácí svou metabolickou flexibilitu, to znamená schopnost metabolismu reagovat na zátěž a rozdílné substráty. Změny v rámci metabolismu selhávajícího srdce jsou popsány v 5. kapitole. Z patofyziologického hlediska je srdeční selhání komplikující a často konečný stav řady srdečních chorob, které mu předcházejí (Klener et al. 2001).

4.2 Etiologie srdečního selhání

Mezi nejčastější příčiny srdečního selhání u člověka patří ischemická choroba srdeční (39 %), hypertenzní srdeční onemocnění (17 %), idiopatická dilatační kardiomyopatie (12 %), chlopenní vady (11 %), endokrinní nebo metabolické onemocnění (4 %), hypertrofická kardiomyopatie (1 %), vrozené srdeční onemocnění (0,5 %), či alkohol nebo drogy (0,4 %) (Dokainish et al. 2017). Receptory PPAR mají roli klíčových transkripčních regulátorů energetického metabolismu v kardiomyocytech a podílí se na patogenezi srdečního selhání (Czarnowska et al. 2016).

4.3 Příznaky srdečního selhání

SS je charakterizováno typickými příznaky (např. dušností, únavou, či otoky kotníků), které mohou být doprovázeny příznaky doprovodnými (např. zvýšený tlak v krčních žilách

a periferní edém), rozvíjejícími se v důsledku abnormalit myokardu, které způsobují systolickou a/nebo diastolickou dysfunkci komor. Příznaky SS se odlišují podle toho, zda dochází k selhání levé komory, pravé komory anebo ke kombinovanému selhání, obvykle označovaného jako biventrikulární selhání (Bozkurt et al. 2021). Před postiženým oddílem srdce dochází k městnání krve (Neubauer 2007; Špinar et al. 2016).

4.4 Akutní a chronická forma srdečního selhání

Z hlediska časového faktoru rozdělujeme srdeční selhání na akutní a chronické. Akutní srdeční selhání představuje dynamický stav, kdy dochází k rychlému nástupu klinických příznaků a symptomů, zatímco u chronického SS se jedná o důsledek jiného onemocnění (např. infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční aj.) (Braunwald 2015; Nielsen et al. 2019).

4.5 Přirozené kompenzační mechanismy při rozvoji srdečního selhání

Při rozvoji srdečního selhání se srdce snaží různými mechanismy zajistit krátkodobou kompenzaci poklesu srdečního výdeje. Z dlouhodobého hlediska však mohou mít některé tyto kompenzace nepříznivé dopady (např. zvýšení srdeční práce, snížení perfúze myokardu, retence tekutin se vznikem otoků, ztráty K⁺ iontů a vznik arytmií). Ke krátkodobým kompenzačním mechanismům patří i nadměrná aktivace sympatického nervového systému během srdečního selhání, což má např. za následek nárůst hladiny cirkulujících katecholaminů: adrenalinu a noradrenalinu v krevním řečišti, které se uvolňují z nadledvin. Aktivace β -adrenergních receptorů katecholaminy (β_1 a β_2) má pozitivně chronotropní (zrychlení srdeční frekvence), izotropní (zesílení svalové kontrakce) a dromotropní (zrychlené šíření vzruchu v převodním systému srdečním) efekt k udržení potřebného srdečního výdeje. Dochází tak k vazokonstrikci cév, zesiluje se plicní hypertenze a udržuje se tak perfúze tkání. Prvotní aktivace sympatiku slouží jako kompenzační mechanismus k udržení potřebného srdečního výdeje a stimulaci kontraktility (Vachiéry et al. 2013; de Lucia et al. 2018). Při dlouhodobém uvolňování a expozici katecholaminů však naopak může opět docházet k nežádoucím účinkům, např. zesílení maligní arytmie, či ke zhoršení ischemie myokardu (White 1998; Tanai a Frantz 2016).

Dalším faktorem, který lze zařadit mezi kompenzační mechanismy, je rozvoj hypertrofie myokardu, kdy dochází k zesílení srdeční svaloviny (Špinar et al. 2016). Hypertrofie myokardu je projevem kompenzace chronické srdeční nedostatečnosti (insuficience), kdy se zvětšuje objem kardiomyocytů. Pozitivní vliv hypertrofie je větší síla myokardu při kontrakci, naopak negativními dopady jsou zvýšené nároky hypertrofického myokardu na dodávku kyslíku a prodloužení difuzní dráhy pro kyslík (Vojáček, Kettner 2009).

Dilatace srdečních oddílů, především levé komory, je projevem akutní srdeční nedostatečnosti, kdy se srdce snaží o kompenzaci uplatněním Frankova-Starlingova mechanismu. Ten říká, že čím více krve komory srdce pojmu, tím větší pak bude i jejich kontrakce, neboť potřebná energie je úměrná výchozí délce srdečních vláken (Bersin et al., 1994; Guyton a Hall, 2006). Dochází k rozšíření komor a srdeční svalovina se ztenčuje v důsledku zvětšení objemu kardiomyocytů za cenu zeslabení vrstvy srdeční svaloviny, čímž se zvýší stupeň náplně srdce krví a dojde k zachování srdečního výdeje i při nižší ejekční frakci (vypuzený podíl krve do krevního oběhu při kontrakci komory) (Vojáček, Kettner 2009).

Nadměrné objemové přetížení myokardu spojené se srdeční nedostatečností vede k těmto koordinovaným kompenzačním mechanismům, které ovšem mohou z dlouhodobého hlediska přispívat k různě se rozvíjejícím dalším patofyziologickým změnám (Kemp a Conte 2012; Tanai a Frantz 2016). Řada aktuálních studií je zaměřena na studium metabolismu kardiomyocytů během SS s cílem lépe objasnit metabolické změny a tyto informace využít pro vývoj nových možností terapie SS (Czarnowska et al. 2016).

5. Metabolické změny během srdečního selhání

5.1 Shrnutí metabolismu zdravého myokardu

Srdce je vysoce oxidativní orgán a správná činnost srdce je zajištěna neustálým přísunem kyslíku, který je nezbytný pro tvorbu ATP. Hlavním zdrojem ATP v srdci je β -oxidace volných nasycených MK s dlouhým řetězcem v kardiomyocytech. Vedle toho kardiomyocyty mají schopnost metabolické přizpůsobivosti, protože mohou všestranně využívat různé energeticky bohaté substráty, tj. mimo MK též glukózu, laktát, ketolátky i aminokyseliny, aby splnily vysoké energetické nároky srdce a udržely tak kontraktální činnost myokardu za všech okolností. Díky této metabolické flexibilitě se preference srdečních substrátů mohou rychle měnit na základě jejich dostupnosti, či hormonálního stavu a měnicího se pracovního vytížení srdce. Oxidace MK poskytuje přibližně 40–60 % celkové produkce ATP, přičemž oxidace glukózy, laktátu aj. zajišťuje zbývajících 20–40 % podle okolností (Barrett et al. 2012).

5.2 Metabolické změny během srdečního selhání

Některé z novodobých studií potvrzují, že dlouhodobé metabolické změny přispívají k patogenezi SS (Karamanlidis et al. 2013; Phillips et al. 2010; Smeets et al. 2008). Bylo zjištěno, že selhávající srdce má sníženou oxidativní kapacitu energetického metabolismu, tj. aktivitu mitochondriálního cyklu trikarboxylových kyselin (TCA) a β -oxidace MK (Neubauer et al. 1997; Chandler et al. 2004). V tomto případě produkce ATP může být kompenzována

anaerobní glykolýzou (Finck et al. 2002; Dávila-Román et al. 2002). Toto tvrzení podporuje snížená transkripce řady enzymů zapojených do oxidace MK během SS (Sack et al. 1996). Přímá měření míry oxidace MK u lidí i experimentálních modelů SS však tento předpoklad ne vždy podporují. Proto se zdá, že lidské srdce může mít odlišné adaptivní mechanismy než laboratorní modely.

Studie na lidských dobrovolnících trpících chronickým srdečním selháním ukazují sníženou produkci ATP o 30–40 % (Beer et al. 2002; Neubauer 2007). To je primárně způsobeno rozvojem mitochondriální dysfunkce vedoucí ke snížené mitochondriální respiraci. Velikost poklesu mitochondriální respirace závisí na konkrétní fázi srdečního selhání (Klener et al. 2001). SS může být také spojeno se zvýšením cirkulujících hladin volných MK v důsledku vysoké míry lipolýzy (Nørrelund et al. 2006; Lommi et al. 1998). Podstatné je, že zvýšená hladina cirkulujících volných MK u selhávajícího srdce je důležitým faktorem určujícím rychlost oxidace MK. Například pacienti s dekompenzovaným SS vykazují zvýšení hladiny cirkulujících volných MK, které je doprovázeno zvýšeným vychytáváním MK v myokardu a jejich oxidací (Tuunanen et al. 2006). Na podporu tohoto tvrzení Taylor a kol. rovněž prokázali, že u pacientů s těžkým SS je míra vychytávání MK srdcem zvýšená. Měření bylo prováděno pomocí zobrazovací techniky pozitronové emisní tomografie (PET) (Taylor et al. 2001). Naproti tomu Dávila-Román a kol., rovněž pomocí PET, prokázali snížení hladiny cirkulujících volných MK u pacientů s neischemickým srdečním selháním (Dávila-Román et al. 2002b). Podobně, Neglia a kol. též prokázali sníženou oxidaci MK. Studie byla prováděna na pacientech s idiopatickou dilatační kardiomyopatií (Neglia et al. 2007). Zdá se, že metabolické přizpůsobení SS souvisí s jeho etiologií.

Studie na zvířecích modelech také ukazují rozdílné výsledky změn v oxidaci MK v selhávajícím srdci. Studie na myších, u nichž bylo SS vyvoláno sekundárně tlakovým přetížením nebo infarktem myokardu, ukázaly, že míra oxidace MK v srdci se nezměnila (Byrne et al. 2016; Sung et al. 2017b). Tyto studie ukázaly, že se zvýšil podíl oxidace MK na celkové produkci ATP, a to především v důsledku snížení podílu oxidace glukózy na produkci ATP. U potkanů, kterým bylo provedeno tlakové přetížení zúžením aortálního oblouku, Doenst a kol. rovněž prokázali, že rychlost oxidace MK klesá souběžně s celkovým poklesem mitochondriální oxidativní fosforylace (Doenst et al. 2010). Kromě toho byla snížená rychlost oxidace MK pozorována také u psích modelů těžkého SS (Lei et al. 2004). Některé výsledky studií na potkaních modelech naznačují, že tlakové přetížení, které předchází nástupu srdečního selhání, primárně indukuje zhoršenou oxidaci MK v myokardu (Doenst et al. 2010). Stále více

studií prokazuje, že metabolická dysregulace a energetické metabolické poruchy přispívají k patogenezi srdečního selhání (Smeets et al. 2008; Phillips et al. 2010; Karamanlidis et al. 2013).

6. Role PPAR α během rozvoje srdečního selhání a jeho vliv na změny metabolismu

PPAR α je centrálním regulátorem metabolismu MK myokardu, který se pravděpodobně podílí na patogenezi srdečního selhání. Dosavadní studie ukazují na možnost jak zvýšené, tak snížené exprese PPAR α během srdečního selhání. Některé studie se zaměřily i na případnou delecii PPAR α , nebo sníženou expresi jeho koaktivátoru PGC-1 α během SS. Výsledky některých studií navíc naznačují, že úroveň exprese PPAR α může být metabolickým markerem kardiomyocytů (Kulikova et al. 2020). Důležité je však zmínit kardioprotektivní účinek aktivace PPAR α . Tato aktivace snižuje expresi mediátorů zánětu, protrombogenních molekul a látek s vazokonstrikčním účinkem v buňkách cévních stěn a srdeční svaloviny (Delerive et al. 2000; Fruchart et al. 2001). Dochází tak k poklesu rizika ischemické choroby srdeční, hypertenze a následného rozvoje srdečního selhání.

6.1 Zvýšená exprese PPAR α

Nedávno Kaimoto a kol. zjistili, že díky indukci exprese PPAR α v pokročilém stadiu SS došlo k zachování srdeční funkce a exprese genů oxidace MK v myších myokardech (Kaimoto et al. 2017). V jiných studiích na myších naopak nadměrná exprese PPAR α v srdci vedla k rozvoji srdeční dysfunkce (Watanabe et al. 2000; Finck et al., 2002). U těchto myší se vyvinul fenotyp nápadně podobný diabetické kardiomyopatii (Finck et al., 2002). Studie Oka a kol. potvrdila zvýšenou expresi PPAR α na úrovni proteinu u myšího modelu v rámci indukovaného SS (Oka et al. 2011). Úroveň exprese PPAR α se pravděpodobně liší v závislosti na závažnosti a načasování tlakového přetížení. Odlišné změny exprese PPAR α za různých podmínek v hypertrofovaném a selhávajícím srdci, kde je oxidace MK důsledně potlačována, naznačují, že úroveň exprese PPAR α nemusí být absolutním determinantem funkce oxidace MK (Oka et al. 2011).

6.2 Snížená exprese PPAR α

Několik studií uvádí, že snížená exprese PPAR α vede ke zhoršení oxidace MK během SS (Barger et al. 2000; Osorio et al. 2002; Bugger et al. 2010; Oka et al. 2011). Snížená exprese PPAR α byla prokázána jak ve zvířecích modelech SS (Javadov et al. 2006; Garnier et al. 2003), tak v selhávajících lidských srdcích (Sebastiani et al. 2007).

Studie Iemitsu a kol. prokázala na potkaních modelech, že selhávající srdce vykazuje sníženou genovou expresi transkripčních faktorů, včetně aktivace PPAR α , zapojených do mitochondriální oxidace MK (Iemitsu et al. 2002). Také práce Kulikové a kol. potvrdila snížení aktivity PPAR α během chronického SS na lidských kardiomyocytech, což dle jejich zjištění svědčí o přechodu z oxidativní fosforylace ke glykolýze a reaktivaci metabolických genů fetálního genetického programu srdce (Kulikova et al. 2018). V kardiomyocytech je názorně vidět úzký vztah mezi metabolismem MK a glukózy, což nám popisuje Randleho cyklus (Randle et al. 1963). Zvýšení metabolismu MK znamená snížení metabolismu glukózy a naopak. Tato studie potvrdila posun metabolismu, který odráží přechod k dediferencovanému stavu kardiomyocytů. Pro tento stav je využívání glukózy, coby hlavního zdroje energie, velmi charakteristické (Kulikova et al. 2020).

Experimenty na potkaních modelech naznačují, že snížená exprese PPAR α je nezbytná pro přepínání substrátů a zachování srdeční funkce hypertrofovaného srdce (Young et al. 2001), a potvrzují tak nálezy Kulikové a kol. (Kulikova et al. 2020). Předpokládá se, že snížená exprese PPAR α vede ke snížení oxidace MK, neboť řídí transkripci CPT-I a některých enzymů β -oxidace (Osorio et al. 2002; Watanabe et al. 2000). Jednou z možných příčin snížení exprese PPAR α se jeví možnost, že exprese byla deaktivována sníženou koncentrací cirkulujících volných MK a sníženou dostupností kofaktoru RXR α . Též bylo pozorováno, že pokud dochází ke snížené expresi klíčových enzymů pro metabolismus lipidů, dochází i k poklesu dostupnosti RXR α (Huss et al. 2001; Osorio et al. 2002).

Některé vybrané studie zjistily, že v hypertrofovaných srdcích v důsledku tlakového přetížení vedla snížená exprese PPAR α k srdeční lipotoxicitě nadměrnou akumulací TAG a diacylglycerolu (Allard et al. 1994; Lai et al. 2014; Morissette et al. 2003).

6.3 Delece PPAR α

Delece PPAR α u myši vykazuje koordinovanou sníženou expresi genů oxidace MK v srdci (Aoyama et al. 1998; Lee et al. 1995), což potvrzuje, že PPAR α je hlavním regulátorem srdeční oxidace MK. V rámci experimentální práce Oka a kol. PPAR α $-/-$ myši vykazovaly zhoršené využití MK jak na počátku pokusu, tak po tlakovém přetížení vedoucím k srdečnímu selhání (Oka et al. 2015). PPAR α $-/-$ myši vykazují zvýšenou expresi transportéru glukózy (GLUT4). V důsledku zvýšeného příjmu glukózy dochází k ovlivnění produkce ATP v srdci a vyšší závislosti na glukóze jako zdroji energie (Campbell et al. 2002; Panagia et al. 2005). Též bylo zjištěno, že izolovaná srdce PPAR α $-/-$ myši nejsou schopna kompenzace při zvýšené zátěži

(Luptak et al. 2005). To je v souladu s tím, že omezení rychlosti a účinnosti oxidace MK v reakci na zvýšenou pracovní zátěž vede k energetické deprivaci.

Cílem studie Smeets a kol. bylo posouzení, zda opravdu delece genu PPAR α ovlivňuje hypertrofii srdce vyvolanou tlakovým přetížením, která často předchází chronické SS. Absence PPAR α byla prokázána jako předpoklad výraznější hypertrofie. Zhoršená mechanická funkce v hypertrofovaném srdci myši byla spojena se zvýšenou aktivitou zánětlivých markerů a zvýšenou fibrotizací tkáně (Smeets et al. 2008). Podobně Lochiot a kol. ukázali, že delece genu PPAR α na myších modelech vyvolala defekty v rámci kontraktilní výkonnosti srdce s doplněním, že je snížena také exprese proteinu β 1-adrenergního receptoru (Loichot et al. 2006). V rámci studie Sharma a kol. delece PPAR α u myši vedla ke snížené oxidaci MK a zvýšené oxidaci glukózy v srdci, též na modelu dekompenzovaného srdečního selhání. Rozkolísání energetické homeostázy je pevně spojeno s chronickou hypoperfúzí všech tkání v těle, která je způsobena nízkým minutovým srdečním výdejem. Toto rozkolísání může být významnou příčinou závažných klinických stavů spojených se SS (Sharma et al. 2004).

6.4 Snížená exprese PGC-1 α či jeho delece

Sihag a kol. prokázali, že exprese PGC-1 α u pacientů se srdečním selháním je významně snížena (Sihag et al. 2009). O několik let později byla prokázána snížená exprese PGC-1 α u srdečního selhání způsobeného dilatační kardiomyopatií (Kulikova et al. 2018). Snížená exprese PGC-1 α byla také prokázána jak na zvířecích modelech srdečního selhání (Garnier et al., 2003; Javadov et al., 2006) tak v selhávajících lidských srdcích (Sebastiani et al. 2007). Delece PGC-1 α vedla u myši dle studie Lai a kol. ke snížení exprese proteinů zahrnutých do oxidativní fosforylace, a naopak k zvýšení exprese fetálních metabolických genů (Lai et al. 2008).

6.5 Vliv agonistů PPAR α na srdeční selhání

Účinky agonistů PPAR α na srdeční funkce závisí na patologickém stadiu srdečního selhání. V rámci výzkumu bylo zjištěno, že aktivace PPAR α pomocí WY 14643 v hypertrofovaných srdcích potkanů vedla k těžkému poškození srdečních funkcí v rané fázi srdečního selhání (Young et al. 2001). Naopak studie Kainato a kol. prokázala na myších srdcích v progresivní fázi srdečního selhání, že aktivace PPAR α pomocí WY-14643 zlepšila srdeční funkci – zmírnila srdeční fibrózu a zachovala standardní míru oxidace MK a produkci ATP. Je však nutné dodat, že záleží na fázi srdečního selhání, ve kterém se měření a léčba provádí (Kaimoto et al. 2017).

7. Závěr

Z dostupných dat vyplývá, že jednou z příčin rozvoje srdečního selhání může být narušená oxidace mastných kyselin. Vzhledem k významné roli PPAR α v metabolismu mastných kyselin a transkripci genů je úloha PPAR α v rozvoji srdečního selhání zmiňována jako důležitý faktor. Selhávající srdce vykazuje sníženou genovou expresi transkripčních faktorů, včetně PPAR α , který přímo ovlivňuje mitochondriální aktivitu cyklu TCA a β -oxidace. Snížení exprese jaderného receptoru PPAR α vede ke zhoršení oxidace mastných kyselin a následně vyššímu využívání glukózy jako primárního substrátu pro tvorbu ATP. Tento metabolický posun v oxidaci mastných kyselin má v krátkodobém horizontu ochranné účinky, avšak v dlouhodobém horizontu je pro srdce detrimentální. Naopak zvýšená exprese PPAR α v některých studiích vedla k rozvoji srdeční dysfunkce, či ke stavům podobným diabetické kardiomyopatii.

Vzhledem k různorodým účinkům PPAR α na srdce a rozdílné zkušenosti z působení jeho agonistů se zdá, že jeho účinky nejsou ještě plně objasněny. Některé studie však naznačují, že by bylo možné využít jeho stimulační účinky na srdeční metabolismus mastných kyselin, případně i protizánětlivé působení tohoto receptoru.

Dále se z uvedených studií dozvídáme, že modifikace exprese PPAR α během srdečního selhání se pravděpodobně liší v závislosti na závažnosti a načasování tlakového přetížení, etiologii srdečního selhání, ale i epigenetice daného jedince. Avšak vzhledem ke složitým rolím PPAR α v srdeční energetice nemusí být manipulace s expresí nebo aktivitou PPAR α sama o sobě dostatečná, aby se zabránilo metabolickým poruchám v nemocném srdci. Vědecké výsledky naznačují, že pro terapeutické účely by byla vhodná selektivní a účinná modulace signalizace PPAR α , v souladu se stavem pacienta.

Závěrem lze konstatovat, že pro efektivní terapii modulací signalizace PPAR α je potřeba dalšího výzkumu pro plné objasnění jeho regulace během odlišných stádií srdečního selhání a pochopení mechanismů regulujících jeho expresi a funkci na úrovni kardiomyocytů. Je také důležité zmínit nezbytnost dalších výzkumů v rámci této problematiky, zejména s ohledem na rozdíly mezi animálními modely a lidmi.

Seznam použité literatury

Sekundární citace jsou označeny hvězdičkou (*)

ADAMS, M., M. J. REGINATO, D. SHAO, M. A. LAZAR a V. K. CHATTERJEE, (1997). Transcriptional activation by peroxisome proliferator-activated receptor γ is inhibited by phosphorylation at a consensus mitogen-activated protein kinase site. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 272(8), 5128–5132. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.272.8.5128

ALDRIDGE, T. C., J. D. TUGWOOD a S. GREEN, (1995). Identification and characterization of DNA elements implicated in the regulation of CYP4A1 transcription. *The Biochemical journal* [online]. 306 473–479. ISSN 0264-6021 (Print). Dostupné z: doi:10.1042/bj3060473

ALLARD, M. F., B. O. SCHONEKESS, S. L. HENNING, D. R. ENGLISH a G. D. LOPASCHUK, (1994). Contribution of oxidative metabolism and glycolysis to ATP production in hypertrophied hearts. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* [online]. 267(2 36-2). ISSN 03636135. Dostupné z: doi:10.1152/ajpheart.1994.267.2.h742

ALMASAN, A., D. J. MANGELSDORF, E. S. ONG, G. M. WAHL a R. M. EVANS, 1994. Chromosomal localization of the human retinoid x receptors [online]. 1994. ISSN 10898646. Dostupné z: doi:10.1006/geno.1994.1193

AOYAMA, T., J. M. PETERS, N. IRITANI, T. NAKAJIMA, K. FURIHATA, T. HASHIMOTO a F. J. GONZALEZ, (1998). Altered constitutive expression of fatty acid-metabolizing enzymes in mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α). *Journal of Biological Chemistry* [online]. 273(10), 5678–5684. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.273.10.5678

BARGER, P. M., J. M. BRANDT, T. C. LEONE, C. J. WEINHEIMER a D. P. KELLY, (2000). Deactivation of peroxisome proliferator-activated receptor- α during cardiac hypertrophic growth. *The Journal of clinical investigation* [online]. 105(12), 1723–1730. ISSN 0021-9738 (Print). Dostupné z: doi:10.1172/JCI9056

BARGER, P. M., A. C. BROWNING, A. N. GARNER a D. P. KELLY, (2001). p38 mitogen-activated protein kinase activates peroxisome proliferator-activated receptor α : A potential role in the cardiac metabolic stress response. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 276(48), 44495–44501. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M105945200

***BARGER, P. M. a D. P. KELLY, (2000).** PPAR signaling in the control of cardiac energy metabolism. *Trends in Cardiovascular Medicine* [online]. 10(6), 238–245. ISSN 10501738. Dostupné z: doi:10.1016/S1050-1738(00)00077-3

BARRETT, K. E., S. BOITANO, S. M. BARMAN a H. L. BROOKS, (2012). Ganong's review of medical physiology. 24th ed. New York: *McGraw-Hill Medical*, Lange medical book. ISBN 978-1-259-00962-4.

BERSIN, R. M., C. WOLFE, M. KWASMAN, D. LAU, C. KLINSKI, K. TANAKA, P. KHORRAMI, G. N. HENDERSON, T. de MARCO a K. CHATTERJEE. (1994). Improved hemodynamic function and mechanical efficiency in congestive heart failure with sodium dichloroacetate. *Journal of the American College of Cardiology*, 23(7), 1617–1624. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90665-3](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90665-3)

BLANQUART, Ch., O. BARBIER, J. Ch. FRUCHART, B. STAELS a C. GLINEUR, (2003). Peroxisome proliferator-activated receptors: Regulation of transcriptional activities and roles in inflammation. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* [online]. 85, 267–273. Dostupné z: doi:10.1016/S0960-0760(03)00214-0

BOITIER, E., J. Ch. GAUTIER a R. ROBERTS, (2003). Advances in understanding the regulation of apoptosis and mitosis by peroxisome-proliferator activated receptors in pre-clinical models: Relevance for human health and disease. *Comparative Hepatology* [online]. 2, 1–15. ISSN 14765926. Dostupné z: doi:10.1186/1476-5926-2-3

- BOURGEUT, W., M. RUFF, P. CHAMBON, H. GRONEMEYER a D. MORAS, (1995).** Crystal structure of the ligand-binding d RXR-alpha. *Nature*, vol. 375.
- BOZKURT, B., A. J. COATS, H. TSUTSUI, M. ABDELHAMID, S. ADAMOPOULOS, M. N. ALBERT, S. D. ANKER, J. ATHERTON, M. BOHM, J. BUTLER, M. H. DRAZNER, G. M. FELKER, G. FILIPPATOS, G. C. FONAROW, M. FIUZAT Fiuzat, J. E. GOMEZ-MESA, P. HEIDENREICH, T. IMAMURA, J. JANUZZI, ... S. ZIEROTH. (2021).** Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, 27(4), 387–413. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2021.01.022>
- BRAISSANT, O., F. FOUFELLE, C. SCOTTO, M. DAUÇA a W. WAHLI, (1996).** Differential Activated PPAR- α , Expression of Peroxisome Receptors (PPARs): Tissue Distribution of PPAR- α , - δ , and - γ in the Adult Rat. *Endocrinology* [online]. 137(1), 354–366. Dostupné z: [doi:10.1210/endo.137.1.8536636](https://doi.org/10.1210/endo.137.1.8536636)
- BRANDT, J. M., F. DJOUADI a D. P. KELLY, (1998).** Fatty acids activate transcription of the muscle carnitine palmitoyltransferase I gene in cardiac myocytes via the peroxisome proliferator-activated receptor α . *Journal of Biological Chemistry* [online]. 273(37), 23786–23792. ISSN 00219258. Dostupné z: [doi:10.1074/jbc.273.37.23786](https://doi.org/10.1074/jbc.273.37.23786)
- BRAUNWALD, E., (2015).** The path to an angiotensin receptor antagonist-neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 65(10), 1029–1041. ISSN 15583597. Dostupné z: [doi:10.1016/j.jacc.2015.01.033](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.033)
- BUGGER, H., M. SCHWARZER, D. CHEN, A. SCHREPPER, P. A. AMORIM, M. SCHOEPE, T. D. NGUYEN, F. W. MOHR, O. KHALIMONCHUK, B. C. WEIMER a T. DOENST, (2009).** Proteomic remodelling of mitochondrial oxidative pathways in pressure overload-induced heart failure. *Cardiovascular Research* [online]. ISBN 4934186514. Dostupné z: [doi:10.1093/cvr/cvp344](https://doi.org/10.1093/cvr/cvp344)
- BYRNE, N. J., J. LEVASSEUR, M. M. SUNG, G. MASSON, J. BOISVENUE, M. E. YOUNG aj. R. B. DYCK, (2016).** Normalization of Cardiac Substrate Utilization and Left Ventricular Hypertrophy. *European Society of Cardiology* [online]. (March). Dostupné z: [doi:10.1093/cvr/cvw051](https://doi.org/10.1093/cvr/cvw051)
- CAMPBELL, F. M., R. KOZAK, A. WAGNER, J. Y. ALTAREJOS, J. R. B. DYCK, D. D. BELKE, D. L. SEVERSON, D. P. KELLY a G. D. LOPASCHUK, (2002).** A role for peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) in the control of cardiac malonyl-CoA levels: Reduced fatty acid oxidation rates and increased glucose oxidation rates in the hearts of mice lacking PPAR α are associated with higher concentra. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 277(6), 4098–4103. ISSN 00219258. Dostupné z: [doi:10.1074/jbc.M106054200](https://doi.org/10.1074/jbc.M106054200)
- CHANDLER, M. P., J. KERNER, H. HUANG, E. VAZQUEZ, A. RESZKO, W. Z. MARTINI, Ch. L. HOPPEL, M. IMAI, S. RASTOGI, H. N. SABBAH a W. C. STANLEY, 2004.** Moderate severity heart failure does not involve a downregulation of myocardial fatty acid oxidation. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* [online]. 287(4 56-4). ISSN 03636135. Dostupné z: [doi:10.1152/ajpheart.00281.2004](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00281.2004)
- *CHANDRA, M., S. MIRIYALA a M. PANCHATCHARAM, (2017).** PPAR γ and Its Role in Cardiovascular Diseases. *Hindawi Publishing Corporation – PPAR Research* [online]. ISSN 16874765. Dostupné z: [doi:10.1155/2017/6404638](https://doi.org/10.1155/2017/6404638)
- CHEN, R., F. LIANG, S. MORIMOTO, Q. LI, J. MORIYA, J. YAMAKAWA, T. TAKAHASHI, K. IWAI a T. KANDA, (2010).** The effects of a PPAR α agonist on myocardial damage in obese diabetic mice with heart failure. *International Heart Journal* [online]. 51(3), 199–206. ISSN 13492365. Dostupné z: [doi:10.1536/ihj.51.199](https://doi.org/10.1536/ihj.51.199)
- CHEN, Y., Y. WANG, J. CHEN, X. CHEN, W. CAO, S. CHEN, S. XU, H. HUANG a P. LIU, (2012).** Roles of transcriptional corepressor RIP140 and coactivator PGC-1 α in energy state of chronically

infarcted rat hearts and mitochondrial function of cardiomyocytes. *Molecular and Cellular Endocrinology* [online]. 362(1–2), 11–18. ISSN 03037207. Dostupné z: doi:10.1016/j.mce.2012.03.023

CZARNOWSKA, E., D. DOMAL-KWIATKOWSKA, E. REICHMAN-WARMUSZ, J. B. BIERLA, A. SOWINSKA, A. RATAJSKA, K. GORAL-RADZISZEWSKA a R. WOJNICZ, (2016). The correlation of PPAR α activity and cardiomyocyte metabolism and structure in idiopathic dilated cardiomyopathy during heart failure progression. *Hindawi Publishing Corporation - PPAR Research* [online]. ISSN 16874765. Dostupné z: doi:10.1155/2016/7508026

DAVIDSON, M. H., A. ARMANI, J. M. MCKENNEY a T. A. JACOBSON, (2007). Safety Considerations with Fibrate Therapy. *American Journal of Cardiology* [online]. 99(6 SUPPL. 1). ISSN 00029149. Dostupné z: doi:10.1016/j.amjcard.2006.11.016

DÁVILA-ROMÁN, V. G, G. VEDALA, P. HERRERO, L. DE LAS FUENTES, J. G. ROGERS, D. P. KELLY a R. J. GROPLER, (2002). Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 40(2), 271–277. ISSN 0735-1097 (Print). Dostupné z: doi:10.1016/s0735-1097(02)01967-8

***DE LUCIA, C., A. EGUCHI a W. J. KOCH, (2018).** New insights in cardiac β -Adrenergic signaling during heart failure and aging. *Frontiers in Pharmacology* [online]. 9(904), ISSN 16639812. Dostupné z: doi:10.3389/fphar.2018.00904

DELERIVE, P., Ch. FURMAN, E. TEISSIER, J. Ch. FRUCHART, P. DURIEZ a B. STAELS, (2000). Oxidized phospholipids activate PPAR α in a phospholipase A2-dependent manner. *FEBS Letters* [online]. 471(1), 34–38. ISSN 00145793. Dostupné z: doi:10.1016/S0014-5793(00)01364-8

DEVCHAND, P. R., H. KELLER, J. M. PETERS, M. VAZQUEZ, F. J. GONZALEZ a W. WAHLI, (1996). The PPAR alpha-leukotriene B-4 pathway to inflammation control. *Nature*, vol. 384.

DI-PO, N., N. TAN, L. MICHALIK, W. WAHLI a B. DESVERGNE, (2002). Antiapoptotic role of PPAR β in keratinocytes via transcriptional control of the Akt1 signaling pathway. *Molecular Cell* [online]. 10(4), 721–733. ISSN 10972765. Dostupné z: doi:10.1016/S1097-2765(02)00646-9

DIEZKO, R. a G. SUSKE, (2013). Ligand Binding Reduces SUMOylation of the Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ (PPAR γ) Activation Function 1 (AF1) Domain. *PLoS ONE* [online]. 8(6): e66947. ISSN 19326203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0066947

DOENST, T., G. PYTEL, A. SCHREPPER, P. AMORIM, G. FÄRBER, Y. SHINGU, F. W. MOHR a M. SCHWARZER, (2010). Decreased rates of substrate oxidation ex vivo predict the onset of heart failure and contractile dysfunction in rats with pressure overload. *Cardiovascular Research* [online]. 86(3), 461–470. ISSN 00086363. Dostupné z: doi:10.1093/cvr/cvp414

DOKAINISH, H., K. TEO, J. ZHU, A. ROY, K. F. ALHABIB, A. ELSAYED, L. PALILEO-VILLANEUVA, P. LOPEZ-JARAMILLO, K. KARAYE, K. YUSOFF, A. ORLANDINI, K. SLIWA, Ch. MONDO, F. LANAS, D. PRABHAKARAN, A. BADR, M. ELMAGHAWRY, A. DAMASCENO, K. TIBAZARWA, E. BELLEY-COTE, K. BALASUBRAMANIAN, S. ISLAM, M. H. YACOUB, M. D. HUFFMAN, K. HARKNESS, A. GRINVALDS, R. MCKELVIE, S. I. BANGDIWALA a S. YUSUF, (2017). Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study. *The Lancet Global Health* [online]. 5(7), 665–672. ISSN 2214109X. Dostupné z: doi:10.1016/S2214-109X(17)30196-1

DOWELL, P., J. E. ISHMAEL, D. AVRAM, V. J. PETERSON, D. J. NEVRIVY a M. LEID, (1997). P300 Functions As a Coactivator for the Peroxisome Proliferator – Activated Receptor A. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 272(52), 33435–33443. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.272.52.33435

DREYER, Ch., G. KREY, H. KELLER, F. GIVEL, G. HELFTENBEIN a W. WAHLI, (1992). Control of the peroxisomal β -oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell* [online]. 68(5), 879–887. ISSN 00928674. Dostupné z: doi:10.1016/0092-8674(92)90031-7

ESCHER, P., O. BRAISSANT, S. BASU-MODAK, L. MICHALIK, W. WAHLI a B. DESVERGENE, (2001). Rat PPARs: Quantitative Analysis in Adult Rat Tissues. *Endocrinology*. 142(10), 4195–4202. Dostupné z: doi: 10.1210/endo.142.10.8458

FIELDING, Ch. J. a P. E. FIELDING, (2008). Dynamics of lipoprotein transport in the circulatory system. ISBN 9780444532190.

FINCK, B. N., X. HAN, M. COURTOIS, F. AIMOND, J. M. NERBONNE, A. KOVACS, R. W. GROSS a D. P. KELLY, 2003. A critical role for PPAR α -mediated lipotoxicity in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy: modulation by dietary fat content. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. 100(3), 1226–1231. ISSN 0027-8424 (Print). Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0336724100

***FINCK, B. N., J. J. LEHMAN, P. M. BARGER a D. P. KELLY,** (2002). Regulatory networks controlling mitochondrial energy production in the developing, hypertrophied, and diabetic heart. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* [online]. 67, 371–382. ISSN 00917451. Dostupné z: doi:10.1101/sqb.2002.67.371

FINCK, B. N., J. J. LEHMAN, T. C. LEONE, M. J. WELCH, M. J. BENNETT, A. KOVACS, X. HAN, R. W. GROSS, R. KOZAK, G. D. LOPASCHUK a D. P. KELLY, (2002). The cardiac phenotype induced by PPAR α overexpression mimics that caused by diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation* [online]. 109:121–130. DOI:10.1172/JCI200214080.

FORMAN, B. M., J. CHEN a R. M. EVANS, (1997). Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. 94(9), 4312–4317. ISSN 0027-8424 (Print). Dostupné z: doi:10.1073/pnas.94.9.4312

FRITAH, A., J. H. STEEL, D. NICHOL, N. PARKER, S. WILLIAMS, A. PRICE, L. STRAUSS, T. A. RYDER, M. A. MOBBERLEY, M. POUTANEN, M. PARKER a R. WHITE, 2010. Elevated expression of the metabolic regulator receptor-interacting protein 140 results in cardiac hypertrophy and impaired cardiac function. *Cardiovascular research* [online]. 86(3), 443–451. ISSN 0008-6363. Dostupné z: doi:10.1093/cvr/cvp418

FRUCHART, J. Ch., (2001). Peroxisome proliferator-activated receptor- α activation and high-density lipoprotein metabolism. *American Journal of Cardiology* [online]. 88(12 SUPPL.), 24–29. ISSN 00029149. Dostupné z: doi:10.1016/S0002-9149(01)02149-X

GARNIER, A., D. FORTIN, C. DELOMÉNIE, I. MOMKEN, V. VEKSLER a R. VENTURA-CLAPIER, (2003). Depressed mitochondrial transcription factors and oxidative capacity in rat failing cardiac and skeletal muscles. *Journal of Physiology* [online]. 551(2), 491–501. ISSN 00223751. Dostupné z: doi:10.1113/jphysiol.2003.045104

GÓMEZ-GARRE, D., M. HERRAÍZ, M. L. GONZÁLEZ-RUBIO, R. BERNAL, P. ARAGONCILLO, A. CARBONELL, J. J. RUFILANCHAS a A. FERNÁNDEZ-CRUZ, (2006). Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- α and - γ in auricular tissue from heart failure patients. *European Journal of Heart Failure* [online]. 8(2), 154–161. ISSN 13889842. Dostupné z: doi: 10.1016/j.ejheart.2005.06.002

***GRANT, P. A. a S. L. BERGER,** (1999). Histone acetyltransferase complexes. *Seminars in Cell and Developmental Biology* [online]. 10(2), 169–177. ISSN 10849521. Dostupné z: doi:10.1006/scdb.1999.0298

GREENSTEIN, A. Wolf, N. MAJUMDAR, P. YANG, P. V. SUBBAIAH, R. D. KINEMAN a J. CORDOBA-CHACON, (2017). Hepatocyte-specific, PPAR γ -regulated mechanisms to promote steatosis in adult mice. *Journal of Endocrinology*. 232, 107–121. Dostupné z: doi: 10.1530/JOE-16-0447

- GUYTON**, A. C., J. E. HALL, (2006). Textbook of medical physiology. Philadelphia: *Elsevier Saunders*. 11. ed. ISBN 0-7216-0240-1.
- HALUZÍK**, M., (2005). METABOLICKÝ SYNDROM A NUKLEÁRNÍ RECEPTORY – PPAR. ISBN 80-247-0824-8.
- HASHIMOTO**, T., W. S. COOK, Ch. QI, A. V. YELDANDI, J. K. REDDY a M. S. RAO, (2000). Defect in peroxisome proliferator-activated receptor α -inducible fatty acid oxidation determines the severity of hepatic steatosis in response to fasting. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 275(37), 28918–28928. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M910350199
- HERMANSON**, O., Ch. K. GLASS a M. G. ROSENFELD, (2002). Nuclear receptor coregulators: Multiple modes of modification. *Trends in Endocrinology and Metabolism* [online]. 13(2), 55–60. ISSN 10432760. Dostupné z: doi:10.1016/S1043-2760(01)00527-6
- HUMMASTI**, S. a P. TONTONOZ, (2006). The peroxisome proliferator-activated receptor N-terminal domain controls isotype-selective gene expression and adipogenesis. *Molecular Endocrinology* [online]. 20(6), 1261–1275. ISSN 08888809. Dostupné z: doi:10.1210/me.2006-0025
- HUSS**, J. M., F. H. LEVY a D. P. KELLY, (2001). Hypoxia inhibits the peroxisome proliferator-activated receptor α /retinoid X receptor gene regulatory pathway in cardiac myocytes: A mechanism for O₂-dependent modulation of mitochondrial fatty acid oxidation. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 276(29), 27605–27612. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M100277200
- ISSEMANN**, I. a S. GREEN, (1990). Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* [online]. 347(6294), 645–650. ISSN 00280836. Dostupné z: doi:10.1038/347645a0
- JAVADOV**, S., D. M. PURDHAM, A. ZEIDAN a M. KARMAZYN, (2006). NHE-1 inhibition improves cardiac mitochondrial function through regulation of mitochondrial biogenesis during postinfarction remodeling. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* [online]. 291(4), 1722–1730. ISSN 03636135. Dostupné z: doi:10.1152/ajpheart.00159.2006
- JIANG**, C., A. T. TING a B. SEED, (1998). PPAR- γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* [online]. 391(6662), 82–86. ISSN 0028-0836 (Print). Dostupné z: doi:10.1038/34184
- JIANG**, M. a N. YANG, (2014). Peroxisome Proliferators, ed. Encyclopedia of Toxicology (Third Edition). Third Edit. Oxford: *Academic Press*, s. 815–819. ISBN 978-0-12-386455-0.
- JISAKA**, M., Ch. IWANAGA, N. TAKAHASHI, T. GOTO, T. KAWADA, T. YAMAMOTO, I. IKEDA, K. NISHIMURA, T. NAGAYA, T. FUSHIKI a K. YOKOTA, (2005). Double dioxygenation by mouse 8S-lipoxygenase: Specific formation of a potent peroxisome proliferator-activated receptor α agonist. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [online]. 338(1), 136–143. ISSN 0006-291X. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.08.029
- KAIMOTO**, S., A. HOSHINO, M. ARIYOSHI, Y. OKAWA, S. TATEISHI, K. ONO, M. UCHIHASHI, K. FUKAI, E. IWAI-KANAI a S. MATOBA, (2017). Activation of PPAR- α in the early stage of heart failure maintained myocardial function and energetics in pressure-overload heart failure. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* [online]. 312(2), H305–H313. ISSN 15221539. Dostupné z: doi:10.1152/ajpheart.00553.2016
- KAMATA**, S., T. OYAMA, K. SAITO, A. HONDA, Y. YAMAMOTO, K. SUDA, R. ISHIKAWA, T. ITOH, Y. WATANABE, T. SHIBATA, K. UCHIDA, M. SUEMATSU a I. ISHII, (2020). PPAR α Ligand-Binding Domain Structures with Endogenous Fatty Acids and Fibrates. *iScience* [online]. 23(11), 101727. ISSN 25890042. Dostupné z: doi:10.1016/j.isci.2020.101727
- KARAMANLIDIS**, G., Ch. LEE, L. GARCIA-MENENDEZ, S. C. KOLWICZ, W. SUTHAMMARAK, G. GONG, M. M. SEDENSKY, P. G. MORGAN, W. WANG a R. TIAN, (2013).

Mitochondrial complex I deficiency increases protein acetylation and accelerates heart failure. *Cell Metabolism* [online]. 18(2), 239–250. ISSN 15504131. Dostupné z: doi:10.1016/j.cmet.2013.07.002

KARBOWSKA, J., Z. KOCHAN a R. T. SMOLENSKI, (2003). Peroxisome proliferator-activated receptor α is downregulated in the failing human heart. *Cellular & Molecular Biology Letters*. vol 8, pp 49–53. ISSN 14258153.

***KEMP, C. D. a J. V. CONTE, (2012).** The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology* [online]. 21(5), 365–371. ISSN 10548807. Dostupné z: doi:10.1016/j.carpath.2011.11.007

KERSTEN, S., J. SEYDOUX, J. M. PETERS, F. J. GONZALEZ, B. DESVERGNE a W. WAHLI, (1999). Peroxisome proliferator-activated receptor α mediates the adaptive response to fasting [online]. ISSN 00219738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI6223

KLENER, P., J. HRADEC a J. SPÁČIL, (2001). Vnitřní lékařství. 1. vyd. Praha: Galén. ISBN 80-7262-106-8.

***KNOPP, R. H., (1999).** Drug treatment of lipid disorders. *The New England journal of medicine* [online]. 341(7), 498–511. ISSN 0028-4793 (Print). Dostupné z: doi:10.1056/NEJM199908123410707

KREY, G., O. BRAISSANT, F. L'HORSET, E. KALKHOVEN, M. PERROUD, M. G. PARKER a W. WAHLI, (1997). Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Molecular Endocrinology* [online]. 11(6), 779–791. ISSN 08888809. Dostupné z: doi:10.1210/mend.11.6.0007

KULIKOVA, T. G., O. V. STEPANOVA, A. D. VORONOVA, M. P. VALIKHOV, T. V. KUZNETSOVA, E. V. KURILINA, R. S. AKCHURIN, I. V. RESHETOV a G. T. SUKHIKH, (2020). Energy Metabolism in Cellular Regenerative Processes: Focus on PPAR α . *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* [online]. 168(5), 658–661. ISSN 0007-4888. Dostupné z: doi:10.1007/s10517-020-04774-0

KULIKOVA, T. G., O. V. STEPANOVA, A. D. VORONOVA, M. P. VALIKHOV, V. N. SIROTKIN, I. V. ZHIROV, S. N. TERESHCHENKO, V. P. MASENKO, A. N. SAMKO a G. T. SUKHIKH, (2018). Pathological Remodeling of the Myocardium in Chronic Heart Failure: Role of PGC-1 α . *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* [online]. 164(6), 794–797. ISSN 15738221. Dostupné z: doi:10.1007/s10517-018-4082-1

LAI, L., T. C. LEONE, M. P. KELLER, O. J. MARTIN, A. T. BROMAN, J. NIGRO, K. KAPOOR, T. R. KOVES, R. STEVENS, O. R. ILKAYEVA, R. B. VEGA, A. D. ATTIE, D. M. MUOIO a D. P. KELLY, (2014). Energy metabolic reprogramming in the hypertrophied and early stage failing heart: a multisystems approach. *Circulation: Heart Failure* [online]. 7(6), 1022–1031. ISSN 19413297. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001469

LAI, L., T. C. LEONE, Ch. ZECHNER, P. J. SCHAEFFER, S. M. KELLY, D. P. FLANAGAN, D. M. MEDEIROS, A. KOVACS a D. P. KELLY, (2008). Transcriptional coactivators PGC-1 α and PGC-1 β control overlapping programs required for perinatal maturation of the heart. *Genes and Development* [online]. 22(14), 1948–1961. ISSN 08909369. Dostupné z: doi:10.1101/gad.1661708

LEE, S. S., T. PINEAU, J. DRAGO, E. J. LEE, J. W. OWENS, D. L. KROETZ, P. M. FERNANDEZ-SALGUERO, H. WESTPHAL a F. J. GONZALEZ, (1995). Targeted disruption of the alpha isoform of the peroxisome proliferator-activated receptor gene in mice results in abolishment of the pleiotropic effects of peroxisome proliferators. *Molecular and Cellular Biology* [online]. 15(6), 3012–3022. ISSN 0270-7306. Dostupné z: doi:10.1128/mcb.15.6.3012

LEE, W. J., M. KIM, H. S. PARK, H. S. KIM, M. J. JEON, K. S. OH, E. H. KOH, J. Ch. WON, M. S. KIM, G. T. OH, M. YOON, K. U. LEE a J. Y. PARK, (2006). AMPK activation increases fatty acid oxidation in skeletal muscle by activating PPAR α and PGC-1. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [online]. 340(1), 291–295. ISSN 0006291X. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbrc.2005.12.011

- LEHMAN, J. J., P. M. BARGER, A. KOVACS, J. E. SAFFITZ, D. M. MEDEIROS a D P KELLY, (2000).** Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 promotes cardiac mitochondrial biogenesis. *The Journal of clinical investigation* [online]. 106(7), 847–856. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI10268
- LEI, B., V. LIONETTI, M. E. YOUNG, M. P. CHANDLER, Ch. D'AGOSTINO, E. KANG, M. ALTAREJOS, K. MATSUO, T. H. HINTZE, W. C. STANLEY a F. A. RECCHIA, (2004).** Paradoxical downregulation of the glucose oxidation pathway despite enhanced flux in severe heart failure. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* [online]. 36(4), 567–576. ISSN 00222828. Dostupné z: doi:10.1016/j.yjmcc.2004.02.004
- LEONARDSSON, G., J. H. STEEL, M. CHRISTIAN, V. POCOCK, S. MILLIGAN, J. BELL, P. W. SO, G. MEDINA-GOMEZ, A. VIDAL-PUIG, R. WHITE a M. G. PARKER, (2004).** Nuclear receptor corepressor RIP140 regulates fat accumulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. 101(22), 8437–8442. ISSN 00278424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.0401013101
- LEONE, T. C., C. J. WEINHEIMER a D. P. KELLY, (1999).** A critical role for the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) in the cellular fasting response: The PPAR α -null mouse as a model of fatty acid oxidation disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. 96(13), 7473–7478. ISSN 00278424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.96.13.7473
- LI, Ch., X. N. SUN, B. Y. CHEN, M. R. ZENG, L. J. DU, T. LIU, H. H. GU, Y. LIU, Y. L. LI, L. J. ZHOU, X. J. ZHENG, Y. Y. ZHANG, W. Ch. ZHANG, Y. LIU, Ch. SHI, S. SHAO, X. R. SHI, Y. YI, X. LIU, J. WANG, J. AUWERX, Z. V. WANG, F. JIA, R. G. LI a S. Z. DUAN, (2019).** Nuclear receptor corepressor 1 represses cardiac hypertrophy. *EMBO Molecular Medicine* [online]. 11(11), 1–14. ISSN 1757-4676. Dostupné z: doi:10.15252/emmm.201809127
- *LIAN, X., G. WANG, H. ZHOU, Z. ZHENG, Y. FU a L. CAI, (2018).** Anticancer properties of fenofibrate: A repurposing use. *Journal of Cancer* [online]. 9(9), 1527–1537. ISSN 18379664. Dostupné z: doi:10.7150/jca.24488
- LOICHOT, C., L. JESEL, A. TESSE, A. TABERNERO, K. SCHOONJANS, G. ROUL, I. CARPUSCA, J. AUWERX a R. ANDRIANTSITOHAINA, (2006).** Deletion of peroxisome proliferator-activated receptor- α induces an alteration of cardiac functions. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* [online]. 291(1), 161–167. ISSN 03636135. Dostupné z: doi:10.1152/ajpheart.01065.2004
- LOMMI, J., M. KUPARI a H. YKI-JÄRVINEN, (1998).** Free fatty acid kinetics and oxidation in congestive heart failure. *American Journal of Cardiology* [online]. 81(1), 45–50. ISSN 00029149. Dostupné z: doi:10.1016/S0002-9149(97)00804-7
- LUIKEN, J. J. F. P., D. P. Y. KOONEN, J. WILLEMS, A. ZORZANO, Ch. BECKER, Y. FISCHER, N. N. TANDON, G. J. Van Der VUSSE, A. BONEN a J. F. C. GLATZ, (2002).** Insulin Stimulates Long-Chain Fatty Acid Utilization by Rat Cardiac Myocytes Through Cellular Redistribution of FAT / CD36. *Diabetes*. 51(12), 3113–3119. Dostupné z: doi:10.1016/S0002-9149(97)00804-7
- LUPTAK, I., J. A. BALSCHI, Y. XING, T. C. LEONE, D. P. KELLY a R. TIAN, (2005).** Decreased contractile and metabolic reserve in peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-null hearts can be rescued by increasing glucose transport and utilization. *Circulation* [online]. 112(15), 2339–2346. ISSN 1524-4539. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.534594
- MARTIN, G., K. SCHOONJANS, A. M. LEFEBVRE, B. STAELS a J. AUWERX, (1997).** Coordinate regulation of the expression of the fatty acid transport protein and acyl-CoA synthetase genes by PPAR α and PPAR γ activators. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 272(45), 28210–28217. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.272.45.28210

MIYAHARA, T., L. SCHRUM, R. RIPPE, S. XIONG, H. F. Jr. YEE, K. MOTOMURA, F. A. ANANIA, T. M. WILLSON a H. TSUKAMOTO, (2000). Peroxisome proliferator-activated receptors and hepatic stellate cell activation. *The Journal of biological chemistry* [online]. 275(46), 35715–35722. ISSN 0021-9258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M006577200

MORISSETTE, M. R., A. L. HOWES, T. ZHANG a J. HELLER BROWN, (2003). Upregulation of GLUT1 expression is necessary for hypertrophy and survival of neonatal rat cardiomyocytes. *Journal of molecular and cellular cardiology* [online]. 35(10), 1217–1227. ISSN 0022-2828. Dostupné z: doi:10.1016/s0022-2828(03)00212-8

***MONSALVE, F. A., R. D. PYARASANI, Fernando DELGADO-LOPEZ a Rodrigo MOORE-CARRASCO, (2013).** Peroxisome proliferator-activated receptor targets for the treatment of metabolic diseases. *Mediators of Inflammation* [online]. 2013 (May). ISSN 09629351. Dostupné z: doi:10.1155/2013/549627

MUKHERJEE, R., L. JOW, D. NOONAN a D. P. MCDONNELL, (1994). Human and rat peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) demonstrate similar tissue distribution but different responsiveness to PPAR activators. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* [online]. 51(3), 157–166. ISSN 0960-0760. Dostupné z: doi:https://doi.org/10.1016/0960-0760(94)90089-2

NEGLIA, D., A. DE CATERINA, P. MARRACCINI, A. NATALI, M. CIARDETTI, C. VECOLI, A. GASTALDELLI, D. CIOCIARO, P. PELLEGRINI, R. TESTA, L. MENICHETTI, A. L'ABBATE, W. C. STANLEY a F. A. RECCHIA, (2007). Impaired myocardial metabolic reserve and substrate selection flexibility during stress in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* [online]. 293(6). ISSN 03636135. Dostupné z: doi:10.1152/ajpheart.00887.2007

NEUBAUER, S., M. HORN, M. CRAMER, K. HARRE, J. B. NEWELL, W. PETERS, T. PABST, G. ERTL, D. HAHN, J. S. INGWALL a K. KOCHSIEK, (1997). Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* [online]. 96(7), 2190–2196. ISSN 0009-7322. Dostupné z: doi:10.1161/01.cir.96.7.2190

***NEUBAUER, S., (2007).** The Failing Heart — An Engine Out of Fuel. *New England Journal of Medicine* [online]. 356(11), 1140–1151. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/nejmra063052

NIELSEN, R., N. MØLLER, L. C. GORMSEN, L. P. TOLBOD, N. H. HANSSON, J. SORENSEN, H. J. HARMS, J. FRØKIÆR, H. EISKJÆR, N. R. JESPERSEN, S. MELLEMKJÆR, T. R. LASSEN, K. PRYDS, H. E. BØTKER a H. WIGGERS, (2019). Cardiovascular Effects of Treatment With the Ketone Body 3 – Hydroxybutyrate in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation* [online]. 139(18), 2129–2141. ISSN 15244539. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036459

NOLTE, R. T., G. B. WISELY, S. WESTIN, J. E. COBB, M. H. LAMBERT, R. KUOKAWA, M. G. ROSENFELD, T. M. WILLSON, Ch. K. GLASS a M. V. MILBURN, (1998). Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator – activated receptor- γ . *Nature* [online]. 395(6698), 137–143. ISSN 00280836. Dostupné z: doi:10.1038/25931

NØRRELUND, H., H. WIGGERS, M. HALBIRK, J. FRYSTYK, A. FLYVBJERG, H. E. BØTKER, O. SCHMITZ, J. O. L. JØRGENSEN, J. S. CHRISTIANSEN a N. MØLLER, (2006). Abnormalities of whole body protein turnover, muscle metabolism and levels of metabolic hormones in patients with chronic heart failure. *Journal of Internal Medicine* [online]. 260(1), 11–21. ISSN 09546820. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01663.x

OKA, S., P. ZHAI, T. YAMAMOTO, Y. IKEDA, J. BYUN, Ch. P. HSU aj. SADOSHIMA, (2015). PPAR α Association With Sirt1 Suppresses Cardiac Fatty Acid Metabolism in the Failing Heart. *Circulation* [online]. 8(6), 1123–1132. ISSN 1941-3289. Dostupné z: http://circheartfailure.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002216

- OKA, S., R. ALCENDOR, P. ZHAI, J. Y. PARK, D. SHAO, J. CHO, T. YAMAMOTO, B. TIAN aj. SADOSHIMA, (2011).** PPAR α -sirt1 complex mediates cardiac hypertrophy and failure through suppression of the err transcriptional pathway. *Cell Metabolism* [online]. 14(5), 598–611. ISSN 15504131. Dostupné z: doi:10.1016/j.cmet.2011.10.001
- OSORIO, J. C., W. C. STANLEY, A. LINKE, M. CASTELLARI, Q. N. DIEP, A. R. PANCHAL, T. H. HINTZE, G. D. LOPASCHUK a F. A. RECCHIA, (2002).** Impaired myocardial fatty acid oxidation and reduced protein expression of retinoid X receptor- α in pacing-induced heart failure. *Circulation* [online]. 106(5), 606–612. ISSN 00097322. Dostupné z: doi:10.1161/01.CIR.0000023531.22727.C1
- PALMER, C. N. A., M. H. HSU, K. J. GRIFFIN a E. F. JOHNSON, (1995).** Novel sequence determinants in peroxisome proliferator signaling. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 207(27), 16114-16121. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.270.27.16114
- PANAGIA, M., G. F. GIBBONS, G. K. RADDA a K. CLARKE, (2005).** PPAR- α activation required for decreased glucose uptake and increased susceptibility to injury during ischemia. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* [online]. 288(6 57-6). ISSN 03636135. Dostupné z: doi:10.1152/ajpheart.00200.2004
- PHILLIPS, D., M. TEN HOVE, J. E. SCHNEIDER, C. O. WU, L. SEBAG-MONTEFIORE, A. M. APONTE, C. A. LYGATE, J. WALLIS, K. CLARKE, H. WATKINS, R. S. BALABAN a S. NEUBAUER, (2010).** Mice over-expressing the myocardial creatine transporter develop progressive heart failure and show decreased glycolytic capacity. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* [online]. 48(4), 582–590. ISSN 00222828. Dostupné z: doi:10.1016/j.yjmcc.2009.10.033
- PUIGSERVER, P., Z. WU, Ch. W. PARK, R. GRAVES, M. WRIGHT a B. M. SPIEGELMAN, (1998).** A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell* [online]. 92(6), 829–839. ISSN 00928674. Dostupné z: doi:10.1016/S0092-8674(00)81410-5
- *PUIGSERVER, P. a B. M. SPIEGELMAN, (2003).** Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α (PGC-1 α): Transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocrine Reviews* [online]. 24(1), 78–90. ISSN 0163769X. Dostupné z: doi:10.1210/er.2002-0012
- RANDLE, P. J., P. B. GARLAND, C. N. HALES a E. A. NEWSHOLME, (1963).** The Glucose Fatty-Acid Cycle Its Role in Insulin Sensitivity and the Metabolic Disturbances of Diabetes Mellitus. *The Lancet* [online]. 281(7285), 785–789. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(63)91500-9
- REDDY, J. K., S. R. PYPYER, N. VISWAKARMA, Y. JIA, Y. J. ZHU a J. D. FONDELL, (2010).** PRIC295, a nuclear receptor coactivator, identified from PPAR α – interacting cofactor complex. *PPAR Research* [online]. 2010. ISSN 16874757. Dostupné z: doi:10.1155/2010/173907
- *RIGANO, D., C. SIRIGNANO a O. TAGLIALATELA-SCAFATI, (2017).** The potential of natural products for targeting PPAR α . *Acta Pharmaceutica Sinica B* [online]. 7(4), 427–438. ISSN 22113843. Dostupné z: doi:10.1016/j.apsb.2017.05.005
- ROBINSON-RECHAVI, M., H. E. GARCIA a V. LAUDET, (2003).** The nuclear receptor superfamily. *Journal of Cell Science* [online]. 116(4), 585–586. ISSN 00219533. Dostupné z: doi:10.1242/jcs.00247
- *ROSENFELD, M. G., V. V. LUNYAK a Ch. K. GLASS, (2006).** Sensors and signals: A coactivator/corepressor/epigenetic code for integrating signal-dependent programs of transcriptional response. *Genes and Development* [online]. 20(11), 1405–1428. ISSN 08909369. Dostupné z: doi:10.1101/gad.1424806
- SACK, M. N., T. A. RADER, S. PARK, J. BASTIN, S. A. MCCUNE a D. P. KELLY, (1996).** Fatty acid oxidation enzyme gene expression is downregulated in the failing heart. *Circulation* [online]. 94(11), 2837–2842. ISSN 0009-7322 (Print). Dostupné z: doi:10.1161/01.cir.94.11.2837

SAPTI, M. (2019). Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach, 2nd Edition. In Kemampuan Koneksi Matematis (Tinjauan Terhadap Pendekatan Pembelajaran Savi) (Vol. 53, Issue 9).

SANGUEDOLCE, M. V., B. P. LEBLANC, J. L. BETZ a H. G. STUNNENBERG, (1997). The promoter context is a decisive factor in establishing selective responsiveness to nuclear class II receptors. *EMBO Journal* [online]. 16(10), 2861–2873. ISSN 02614189. Dostupné z: doi:10.1093/emboj/16.10.2861

SCHOONJANS, K., J. PEINADO-ONSURBE, A. M. LEFEBVRE, R. A. HEYMAN, M. BRIGGS, S. DEEB, B. STAELS a J. AUWERX, (1996). PPARalpha and PPARgamma activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *The EMBO journal*. 15(19), 5336–5348. ISSN 0261-4189 (Print).

SEBASTIANI, M., C. GIORDANO, Ch. NEDIANI, C. TRAVAGLINI, E. BORCHI, M. ZANI, M. FECCIA, M. MANCINI, V. PETROZZA, A. COSSARIZZA, P. GALLO, R. W. TAYLOR a G. D'AMATI, (2007). Induction of Mitochondrial Biogenesis Is a Maladaptive Mechanism in Mitochondrial Cardiomyopathies. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 50(14), 1362–1369. ISSN 07351097. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2007.06.035

SETHI, S., O. ZIOUZENKOVA, H. NI, D. D. WAGNER, J. PLUTZKY a T. N. MAYADAS, (2002). Oxidized omega-3 fatty acids in fish oil inhibit leukocyte-endothelial interactions through activation of PPARα. *Blood* [online]. 100(4), 1340–1346. ISSN 00064971. Dostupné z: doi:10.1182/blood-2002-01-0316

SHARMA, S., J. V. ADROGUE, L. GOLFMAN, I. URAY, J. LEMM, Keith YOUKER, G. P. NOON, O. H. FRAZIER a Heinrich TAEGTMEYER, (2004). Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. *The FASEB Journal* [online]. 18(14), 1692–1700. ISSN 0892-6638. Dostupné z: doi:10.1096/fj.04-2263com

SHER, T., F. J. GONZALEZ, H. F. YI a O. W. MCBRIDE, (1993). cDNA Cloning, Chromosomal Mapping, and Functional Characterization of the Human Peroxisome Proliferator Activated Receptor. *Biochemistry* [online]. 32(21), 5598–5604. ISSN 15204995. Dostupné z: doi:10.1021/bi00072a015

SHEU, S. H., T. KAYA, D. J. WAXMAN a S. VAJDA, (2005). Exploring the binding site structure of the PPARγ ligand-binding domain by computational solvent mapping. *Biochemistry* [online]. 44, 1193-1209. ISSN 00062960. Dostupné z: doi:10.1021/bi048032c

SHI, Y., M. HON a R. M. EVANS, (2002). The peroxisome proliferator-activated receptor δ, an integrator of transcriptional repression and nuclear receptor signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. 99(5), 2613–2618. ISSN 00278424. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.052707099

SIHAG, S., S. CRESCI, A. Y. LI, C. C. SUCHAROV a J. LEHMAN, (2009). PGC-1α and ERRα target gene downregulation is a signature of the failing human heart. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* [online]. 46(2), 201–212. ISSN 00222828. Dostupné z: doi:10.1016/j.yjmcc.2008.10.025

SMEETS, P. J. H., B. E. J. TEUNISSEN, P. H. M. WILLEMSSEN, F. A. VAN NIEUWENHOVEN, A. E. BROUNS, B. J.A. JANSSEN, J. P.M. CLEUTJENS, B. STAELS, G. J. VAN DER VUSSE a M. VAN BILSEN, (2008). Cardiac hypertrophy is enhanced in PPARα^{-/-} mice in response to chronic pressure overload. *Cardiovascular Research* [online]. 78(1), 79–89. ISSN 00086363. Dostupné z: doi:10.1093/cvr/cvn001

SONG, S., R. R. ATTIA, S. CONNAUGHTON, M. I. NIESEN, G. C. NESS, M. B. ELAM, R. T. HORI, G. A. COOK a E. A. PARK, (2010). Peroxisome proliferator activated receptor α (PPARα) and PPAR gamma coactivator (PGC-1α) induce carnitine palmitoyltransferase IA (CPT-1A) via independent gene elements. *Molecular and Cellular Endocrinology* [online]. 325(1–2), 54–63. ISSN 03037207. Dostupné z: doi:10.1016/j.mce.2010.05.019

ŠPINAR, J., J. HRADEC, L. ŠPINAROVÁ a J. VÍTOVEC, (2016). Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa* [online]. 58(5), e530–e568. ISSN 00108650. Dostupné z: doi:10.1016/j.crvasa.2016.09.004

STAELS, B., N. VU-DAC, V. A. KOSYKH, R. SALADIN, J. C. FRUCHART, J. DALLONGEVILLE a J. AUWERX, (1995). Fibrates downregulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal acyl coenzyme A oxidase. A potential mechanism for the hypolipidemic action of fibrates. *The Journal of clinical investigation* [online]. 95(2), 705–712. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI117717

STIENSTRA, R., S. MANDARD, D. PATSOURIS, C. MAASS, S. KERSTEN a M. MÜLLER, (2007). Peroxisome proliferator-activated receptor α protects against obesity-induced hepatic inflammation. *Endocrinology* [online]. 148(6), 2753–2763. ISSN 00137227. Dostupné z: doi:10.1210/en.2007-0014

SUNG, M. M., N. J. BYRNE, T. T. KIM, J. LEVASSEUR, G. MASSON, J. J. BOISVENUE, M. FEBBRAIO a J. R. B. DYCK, (2017). Cardiomyocyte-specific ablation of CD36 accelerates the progression from compensated cardiac hypertrophy to heart failure. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* [online]. 312(3), H552–H560. ISSN 15221539. Dostupné z: doi:10.1152/ajpheart.00626.2016

SUNG, M. M., N. J. BYRNE, I. M. ROBERTSON, T. T. KIM, V. SAMOKHVALOV, J. LEVASSEUR, C. L. SOLTYS, D. FUNG, N. TYREMAN, E. DENOUE, K. E. JONES, J. M. SEUBERT, J. D. SCHERTZER a J. R. B. DYCK, (2017). Resveratrol improves exercise performance and skeletal muscle oxidative capacity in heart failure. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* [online]. 312(4), H842–H856. ISSN 15221539. Dostupné z: doi:10.1152/ajpheart.00455.2016

TAN, N. Soon, L. MICHALIK, N. DI-POÏ, Ch. Y. NG, N. MERMOD, A. B. ROBERTS, B. DESVERGNE a W. WAHLI, (2004). Essential role of Smad3 in the inhibition of inflammation-induced PPAR β/δ expression. *EMBO Journal* [online]. 23(21), 4211–4221. ISSN 02614189. Dostupné z: doi:10.1038/sj.emboj.7600437

***TANAI, E. a S. FRANTZ, (2016).** Pathophysiology of heart failure. *Comprehensive Physiology* [online]. 6(1), 187–214. ISSN 20404603. Dostupné z: doi:10.1002/cphy.c140055

TAYLOR, M, T. R. WALLHAUS, T. R. DEGRADO, D. C. RUSSELL, P. STANKO, R. J. NICKLES a C. K. STONE, (2001). An evaluation of myocardial fatty acid and glucose uptake using PET with [18F]fluoro-6-thia-heptadecanoic acid and [18F]FDG in Patients with Congestive Heart Failure. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 42(1), 55–62. ISSN 0161-5505 (Print).

TUUNANEN, H., E. ENGBLOM, A. NAUM, M. SCHEININ, K. NÅGREN, J. AIRAKSINEN, P. NUUTILA, P. IOZZO, H. UKKONEN a J. KNUUTI, (2006). Decreased Myocardial Free Fatty Acid Uptake in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: Evidence of Relationship With Insulin Resistance and Left Ventricular Dysfunction. *Journal of Cardiac Failure* [online]. 12(8), 644–652. ISSN 10719164. Dostupné z: doi:10.1016/j.cardfail.2006.06.005

UMEMOTO, T. a Y. FUJIKI, (2012). Ligand-dependent nucleo-cytoplasmic shuttling of peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR α and PPAR γ . *Genes to Cells* [online]. 17(7), 576–596. ISSN 13569597. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2443.2012.01607.x

***VACHIÉRY, J. L, Y. ADIR, J. A. BARBERÀ, H. CHAMPION, J. Gerard COGHLAN, V. COTTIN, T. DE MARCO, N. GALIÈ, St. GHIO, J. S. R. GIBBS, F. MARTINEZ, M. SEMIGRAN, G. SIMONNEAU, A. WELLS a W. SEEGER, (2013).** Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 62(25 SUPPL.). ISSN 07351097. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2013.10.033

VAN BILSEN, M., G.J. VUSSE VAN DER, A.J. GILDE, M. LINDHOUT a K.A. LEE VAN DER, (2002). Peroxisome proliferator-activated receptors: lipid binding proteins controlling gene expression. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 239, 131–138. ISBN 978-1-4613-4868-9

***VANHOLDER, R., M. S. SEVER, E. EREK a N. LAMEIRE,** (2000). Rhabdomyolysis. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* [online]. 11(8), 1553–1561. ISSN 1046-6673 (Print). Dostupné z: doi:10.1681/ASN.V1181553

VEGA, R. B., J. M. HUSS a D. P. KELLY, (2000). The coactivator PGC-1 cooperates with peroxisome proliferator-activated receptor alpha in transcriptional control of nuclear genes encoding mitochondrial fatty acid oxidation enzymes. *Molecular and cellular biology* [online]. 20(5), 1868–1876. ISSN 0270-7306 (Print). Dostupné z: doi:10.1128/MCB.20.5.1868-1876.2000

VIKRAMADITHYAN, R. K., K. HIRATA, H. YAGYU, Y. HU, A. AUGUSTUS, S. HOMMA a I. J. GOLDBERG, (2005). Peroxisome proliferator-activated receptor agonists modulate heart function in transgenic mice with lipotoxic cardiomyopathy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* [online]. 313(2), 586–593. ISSN 00223565. Dostupné z: doi:10.1124/jpet.104.080259

VOJÁČEK, Jan a Jiří **KETTNER.** Klinická kardiologie. Hradec Králové: Nucleus, (2009), 925 s. ISBN 978-80-87009-58-1.

VU-DAC, N., P. GERVOIS, H. JAKEL, M. NOWAK, E. BAUGÉ, H. DEHONDT, B. STAELS, L. A. PENNACCHIO, E. M. RUBIN, J. FRUCHART-NAJIB a J. Ch. FRUCHART, (2003). Apolipoprotein A5, a crucial determinant of plasma triglyceride levels, is highly responsive to peroxisome proliferator-activated receptor α activators. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 278(20), 17982–17985. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M212191200

WAGNER, R. L., J. W. APRILETTI, M. E. MCGRATH, B. L. WEST, J. D. BAXTER a R. J. FLETTERICK, (1995). A structural role for hormone in the thyroid hormone receptor. *Nature* [online]. 378(7), 603–605. Dostupné z: doi:doi:10.1038/378690a0

WATANABE, K., H. FUJII, T. TAKAHASHI, M. KODAMA, Y. AIZAWA, Y. OHTA, T. ONO, G. HASEGAWA, M. NAITO, T. NAKAJIMA, Y. KAMIJO, F. J. GONZALEZ a T. AOYAMA, (2000). Constitutive regulation of cardiac fatty acid metabolism through peroxisome proliferator-activated receptor α associated with age-dependent cardiac toxicity. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 275(29), 22293–22299. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M000248200

WHITE, C. M., (1998). Catecholamines and their blockade in congestive heart failure. *American Journal of Health-System Pharmacy* [online]. 55(7), 676–682. ISSN 1079-2082. Dostupné z: doi:10.1093/ajhp/55.7.676

***WILLSON, T. M., P. J. BROWN, D. D. STERNBACH a B. R. HENKE,** (2000). The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *Journal of medicinal chemistry* [online]. 43(4), 527–550. ISSN 0022-2623 (Print). Dostupné z: doi:10.1021/jm990554g

WILLSON, T. M. a W. WAHLI, (1997). Peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *Current opinion in chemical biology* [online]. 1(2), 235–241. ISSN 1367-5931. Dostupné z: doi:10.1016/s1367-5931(97)80015-4

WU, Z., P. PUIGSERVER, U. ANDERSSON, Ch. ZHANG, G. ADELMANT, V. MOOTHA, A. TROY, C. SAVERIO, B. LOWELL, R. C. SCARPULLA a B. M. SPIEGELMAN, (1999). Mechanisms Controlling Mitochondrial Biogenesis and Respiration through the Thermogenic Coactivator PGC-1. *Cell* [online]. 98, 115–124. ISSN 01616404. Dostupné z: doi:10.1109/freq.2001.956373

XU, H. E., M. H. LAMBERT, V. G. MONTANA, D. J. PARKS, S. G. BLANCHARD, P. J. BROWN, D. D. STERNBACH, J. RGEN, M. LEHMANN, G.B. WISELY, T. M. WILLSON, S. A. KLIEWER a M. V. MILBURN, (1999). Molecular Recognition of Fatty Acids by Peroxisome Proliferator–Activated Receptors that activate the PPARs in vitro have pharmacological effects similar to those reported for the synthetic PPAR. *Molecular Cell*. 3, 397–403. ISSN 10972765.

YANG, J., N. SAMBANDAM, X. HAN, R. W. GROSS, M. COURTOIS, A. KOVACS, M. FEBBRAIO, B. N. FINCK a D. P. KELLY, (2007). CD36 deficiency rescues lipotoxic cardiomyopathy. *Circulation Research* [online]. 100(8), 1208–1217. ISSN 00097330. Dostupné z: doi:10.1161/01.RES.0000264104.25265.b6

YANG R., P. WANG, Z. CHEN, W. HU, Y. GONG, W. ZHANG, C. HUANG, (2017). WY-14643, a selective agonist of peroxisome proliferator-activated receptor- α , ameliorates lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviors by preventing neuroinflammation and oxido-nitrosative stress in mice. *Pharmacol Biochem Behav.*Feb;153:97-104.Dostupné z: doi: 10.1016/j.pbb.2016.12.010.

YEH, Ch. H., T. P. CHEN, Ch. H. LEE, Y. Ch. WU, Y. M. LIN a P. J. LIN, (2006). Cardiomyocytic apoptosis following global cardiac ischemia and reperfusion can be attenuated by peroxisome proliferator-activated receptor α but not γ activators. *Shock* [online]. 26(3), 262–270. ISSN 10732322. Dostupné z: doi:10.1097/01.shk.0000225863.56714.96

YOUNG, M. E., F. A. LAWS, G. W. GOODWIN a H. TAEGTMEYER, (2001). Reactivation of Peroxisome Proliferator-activated Receptor α Is Associated with Contractile Dysfunction in Hypertrophied Rat Heart. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 276(48), 44390–44395. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M103826200

YU, B. Ch., Ch. K. CHANG, H. Y. OU, K. Ch. CHENG a J. T. CHENG, (2008). Decrease of peroxisome proliferator-activated receptor delta expression in cardiomyopathy of streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovascular Research* [online]. 80(1), 78–87. ISSN 00086363. Dostupné z: doi:10.1093/cvr/cvn172

YU, Ch., K. MARKAN, K.A. TEMPLE, D. DEPLEWSKI, M. J. BRADY a R. N. COHEN, (2005). The nuclear receptor corepressors NCoR and SMRT decrease peroxisome proliferator-activated receptor γ transcriptional activity and repress 3T3-L1 adipogenesis. *Journal of Biological Chemistry* [online]. 280(14), 13600–13605. ISSN 00219258. Dostupné z: doi:10.1074/jbc.M409468200