

Obsah

ABSTRAKT	4
ABSTRACT	4
CÍLE PRÁCE	6
1. Úvod.....	6
1.1. Peroxizomy	6
1.2. Biogeneze peroxizomů.....	7
1.3. Biogeneze dělením.....	8
1.4. Biogeneze de novo	10
1.5. Regulace proliferace a pexofágie.....	11
2. Funkce peroxizomů.....	12
2.1. Beta-oxidace	13
2.2. Alfa-oxidace	15
2.3. Syntéza plasmalogenů.....	16
2.4. Redoxní metabolismus buněk	17
3. Energetický metabolismus srdce	19
3.1. Zpracování mastných kyselin	20
3.2. Zpracování glukózy	22
3.3. Využití zdrojů energie	22
4. Peroxizomy v myokardu.....	23
ZÁVĚR.....	26
SEZNAM LITERATURY	27

ABSTRAKT

Peroxisomy jsou malé eukaryotické organely, známé zejména pro svou schopnost vytvářet a degradovat peroxid vodíku. Jejich enzymy však zastávají mnoho dalších významných funkcí, podílí se na beta-oxidaci mastných kyselin s velmi dlouhým nebo větveným řetězcem, prostřednictvím alfa-oxidace umožňují zpracování molekul, které nemohou být degradovány v beta-oxidačním cyklu, také se účastní počátečních kroků syntézy éterických lipidů nebo formování žlučových kyselin. Výše zmíněné aspekty činí peroxizomy potenciálně zajímavými pro jejich možný vliv na metabolismus srdce, který je založen především na oxidativním zpracování mastných kyselin, avšak dosud o této problematice není mnoho známo. Práce se zaměřuje jednak na vznik a funkce samotných peroxizomů, ale také srdeční metabolismus společně s možnou rolí peroxizomů v něm.

KLÍČOVÁ SLOVA: Peroxisomy, metabolismus, srdce.

ABSTRACT

Peroxisomes are small eucaryotic organelles, mainly known for their ability to create and break down hydrogen peroxide. However their enzymes play other significant roles, they participate in beta-oxidation of fatty acids with very long or branched chains, through alpha-oxidation they enable to process molecules that cannot go through beta-oxidation cycle, they also participate in early steps of synthesis of ether-lipid or bile acids. Above mentioned aspects make peroxisomes potentially interesting for their possible influence on heart muscle metabolism, that is dependent on oxidative degradation of fatty acids, although not very much is known about this issue. The thesis focuses on biogenesis and function of peroxisomes, but also on their possible role in heart muscle metabolism.

KEY WORDS: Peroxisomes, metabolism, heart.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK:

AA	arachidonová kyselina
ACAA1	acetyl-CoA acyltransferáza 1
ACC	acetyl-CoA karboxyláza
ACOX	acyl-CoA oxidáza
ADAPS	alkyl-dihydroxyaceton-P syntáza
ADP	adenosindifosfát
AMP	adenosinmonofosfát
AMPK	adenosinmonofosfát dependentní kináza
ATP	adenosintrifosfát
CACT	karnitin/acylkarnitin translokáza
CPTI/CPTII	karnitin-palmitoyltransferáza I/II
CRAT	karnitin-O-acetyl transferáza
CROT	karnitin-O-oktanoyl transferáza
BCFA	mastné kyseliny s větveným řetězcem
DAPAT	dihydroxyaceton-P acyltransferáza
DHA	dokosahexanová kyselina
DHCA	dihydroxycholestanová kyselina
DBP	D-bifunkční protein
DLP1	dynaminu-podobný protein 1
EPHX2	epoxid-hydroláza 2
Ero1	ER oxidoreductin
ETC	elektronový transportní řetězec
FABP	protein vážící mastné kyseliny
FADH ₂	flavinadenindinukleotid
FAR1	acyl-CoA reduktáza 1
FATP	protein transportující mastné kyseliny
Fis1	mitochondriální řízní protein 1
GSTK1	glutathion-S-transferáza kappa
GTP	guanosintrifosfát
HACL2	2-hydroxyfytanoyl-CoA lyáza
JEP	elongované peroxizomy
LBP	L-bifunkční protein

LC3	protein asociovaný s mikrotubuly
LCS	acyl-CoA syntetáza dlouhých mastných kyselin
MCD	malonyl-CoA dekarboxyláza
MCT	monokarboxylový přenašeč
Mff	mitochondriální řízní faktor
MPC	mitochondriální pyruvátový přenašeč
mPTS	membránový peroxizomální lokalizační signál
NADH	nikotinamidadenin dinukleotid
NADPH	nikotinamidadenin dinukleotidfosfát
NBR1	autofágní kargo receptor
P62	ubiquitin vážící protein
PDI	protein disulfid-izomeráza
PDH	pyruvát dehydrogenáza
PDK	PDH-kináza
PFK-1	6-fosfofrukto-1-kináza
PEX	geny kódující peroxiny
PEXp	peroxiny
PFK-1	fosfofruktokináza
PHYH	fytanoyl-CoA hydroxyláza
Pi	fosfátový zbytek
PMP	peroxizomální membránový protein
PPAR	receptory aktivované peroxizomálními proliferátory
PPRE	responzivní elementy peroxizomálních proliferátorů
PUFA	polynenasycené mastné kyseliny
ROS	reaktivní formy kyslíku
RXR	retinoidní receptor X
SCPx	sterolový přenašečový protein X
SOD1	superoxid dismutáza 1
TAG	triacylglyceroly
THCA	trihydroxycholestanová kyselina
VLCFA	velmi dlouhé řetězce mastných kyselin
VLCS	acyl-CoA syntetáza velmi dlouhých mastných kyselin

SEZNAM SEKUNDÁRNÍCH CITACÍ

- *Braverman, N. E., & Moser, A. B. (2012). Functions of plasmalogen lipids in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.05.008>
- *Brites, P., Waterham, H. R., & Wanders, R. J. A. (2004). Functions and biosynthesis of plasmalogens in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1636(2–3), 219–231. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2003.12.010>
- *De Duve, C., & Baudhuin, P. (1966). Peroxisomes (microbodies and related particles). *Physiological Reviews*, 46(2), 323–357. <https://doi.org/10.1152/physrev.1966.46.2.323>
- *Ehrenborg, E. W. a, & Krook, A. (2009). Regulation of Skeletal Muscle Physiology and Metabolism by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor. *Pharmacological Reviews*, 61(3), 373–393. <https://doi.org/10.1124/pr.109.001560.373>
- *Fidaleo, M. (2010). Peroxisomes and peroxisomal disorders: The main facts. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 62(6), 615–625. <http://doi.org/10.1016/j.etp.2009.08.008>
- *Fransen, M., Nordgren, M., Wang, B., & Apanasets, O. (2012). Role of peroxisomes in ROS/RNS-metabolism: implications for human disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1822(9), 1363–73. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.12.001>
- *Lopaschuk, G. D., Ussher, J. R., Folmes, C. D. L., Jaswal, J. S., & Stanley, W. C. (2010). Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiological Reviews*, 90(1), 207–258. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2009>
- *Schrader, M., Bonekamp, N. A., & Islinger, M. (2012). Fission and proliferation of peroxisomes. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.12.014>
- *Schrader, M., & Fahimi, H. D. (2004). Mammalian peroxisomes and reactive oxygen species. *Histochemistry and Cell Biology*. <https://doi.org/10.1007/s00418-004-0673-1>
- *Smith, J. J., & Aitchison, J. D. (2013). Peroxisomes take shape. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 14(12), 803–17. <https://doi.org/10.1038/nrm3700>
- *Stanley, W. C., Recchia, F. a, & Lopaschuk, G. D. (2005). Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiological Reviews*, 85(3), 1093–1129. <https://doi.org/10.1152/physrev.00006.2004>
- *Wanders, R. J. A. (2004). Peroxisomes, lipid metabolism, and peroxisomal disorders. *Molecular Genetics and Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2004.08.016>
- *Yuan, W., Veenhuis, M., & van der Klei, I. J. (2016). The birth of yeast peroxisomes. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1863(5), 902–910. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.09.008>