

# METABOLISME ASAM LEMAK OTOT JANTUNG

Hawin Nurdiana\*

## Abstrak

Otot jantung memiliki ATP content yang relatif rendah ( $5 \mu\text{mol/g}$  wet wt) dan hidrolisis ATP yang cepat ( $\sim 0.5 \mu\text{mol} \cdot \text{g wet wt}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  at rest), jadi pada kondisi normal cadangan ATP mengalami pergantian secara lengkap tiap 10 detik (Stanley et al., 2005). Sekitar 60–70% hidrolisis ATP digunakan untuk kontraksi, sedangkan 30–40% sisanya digunakan untuk sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase dan pompa ion lainnya (Suga H, 1990). Pada jantung normal kecepatan fosforilasi oksidatif berhubungan dengan kecepatan hidrolisis sehingga ATP content tetap konstan meskipun pada saat kekuatan jantung meningkat hebat (Balaban RS, 1990), seperti saat exercise atau stress katekolamin akut. Fosforilasi oksidatif dalam mitokondria dicukupi oleh energi dari elektron yang ditransfer dari hasil reaksi dehidrogenasi yang menghasilkan NADH dan  $\text{FADH}_2$  pada jalur oksidasi asam lemak, siklus asam sitrat, dan dalam jumlah kecil oleh reaksi dehidrogenasi piruvat dan glikolisis.

Acetyl-CoA yang dibutuhkan dalam siklus asam sitrat dihasilkan dari dekarboksilasi piruvat dan oksidasi asam lemak. Pada jantung yang normal, 60–90% acetyl-CoA berasal dari oksidasi asam lemak dan 10–40% berasal dari oksidasi piruvat yang diperoleh dalam jumlah yang hampir sama dengan yang berasal dari glikolisis dan oksidasi laktat (Stanley et al., 2005).

Oksidasi asam lemak mencukupi 60-70% kebutuhan energi otot jantung (Kudo N et al., 1995). Meskipun demikian, mekanisme uptake asam lemak rantai panjang melalui oksidasi belum sepenuhnya diketahui (Luiken JJ et al., 2001).

Kata Kunci: asam lemak, otot jantung

## Abstract

Heart muscle has a relatively low content of ATP ( $5 \text{ mol} / \text{g wet wt}$ ) and the rapid hydrolysis of ATP ( $0.5 \text{ mol} \cdot \text{g wet wt}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  at rest), so in normal conditions ATP reserve suffered a complete turnover every 10 seconds (Stanley et al., 2005). About 60-70% of ATP hydrolysis is used for contraction, while the remaining 30-40% used for sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase and other ion pumps (H Suga, 1990). In the normal heart, rate of oxidative phosphorylation related to hydrolysis rate so ATP content remains constant even though when the strength of the heart increases (RS Balaban, 1990), like exercise or acute stress catecholamines. Mitochondrial oxidative phosphorylation is satisfied by the energy of the electrons which transferred from the dehydrogenation reactions that produce NADH and  $\text{FADH}_2$  in  $\beta$  oxidation pathway of fatty acid, citric acid cycle, and in small quantities by the dehydrogenation reaction of pyruvate and glycolysis.

Acetyl-CoA required in the citric acid cycle was resulting from the decarboxylation of pyruvate and fatty acid oxidation. In the normal heart, 60-90% acetyl-CoA derived from fatty acid oxidation and 10-40% comes from the oxidation of pyruvate obtained in an amount almost equal to that derived from glycolysis and lactate oxidation (Stanley et al., 2005).

Oxidation of fatty acids sufficient for 60-70% energy needed the heart muscle (N Kudo et al., 1995). However, the mechanism of long-chain fatty acid uptake through the  $\beta$  oxidation not yet fully known (JJ Luiken et al., 2001).

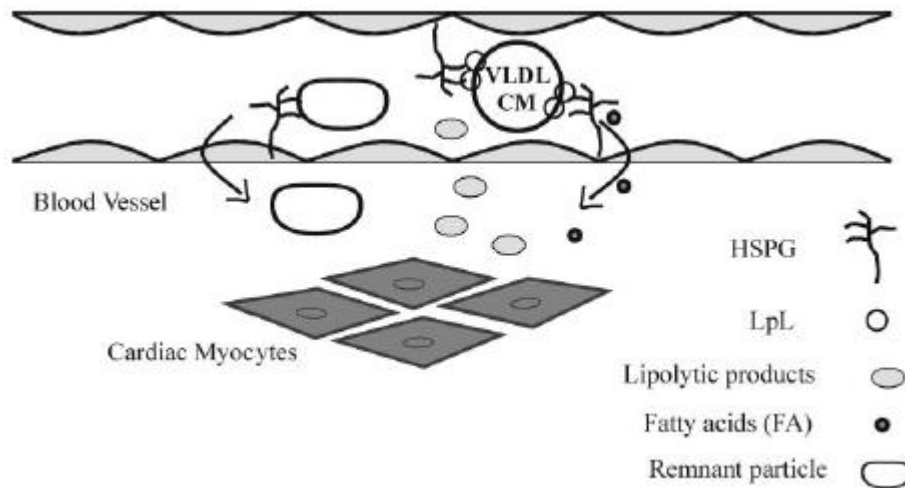
Keywords: fatty acid, heart muscle

\* Staff Pengajar Pada Fakultas Kedokteran  
Universitas Muhammadiyah Malang

### Uptake asam lemak oleh otot jantung

Asam lemak bebas (*free fatty acids*=FFA/*nonesterified fatty acid*) merupakan sumber energi utama miokardium (Van der Vusse GJ et al., 2000). Kecepatan *uptake* asam lemak oleh jantung terutama ditentukan oleh konsentrasi *nonesterified fatty acid* dalam plasma, dimana pada manusia sehat dapat bervariasi sepanjang hari (dari 0.2 sampai 0.8 mM). Pada kondisi stress, seperti iskemia, diabetes, atau kelaparan, konsentrasi FFA plasma sangat meningkat (>1.0 mM). FFA sangat hidrofobik dan tidak pernah bebas sepenuhnya (*in vivo*) tetapi berikatan dengan protein atau berikatan kovalen dengan coenzyme A atau carnitine. Transpor FFA dalam plasma dalam bentuk bukan ester yang berikatan dengan albumin, atau berikatan kovalen dalam trigliserida yang terkandung dalam kilomikron

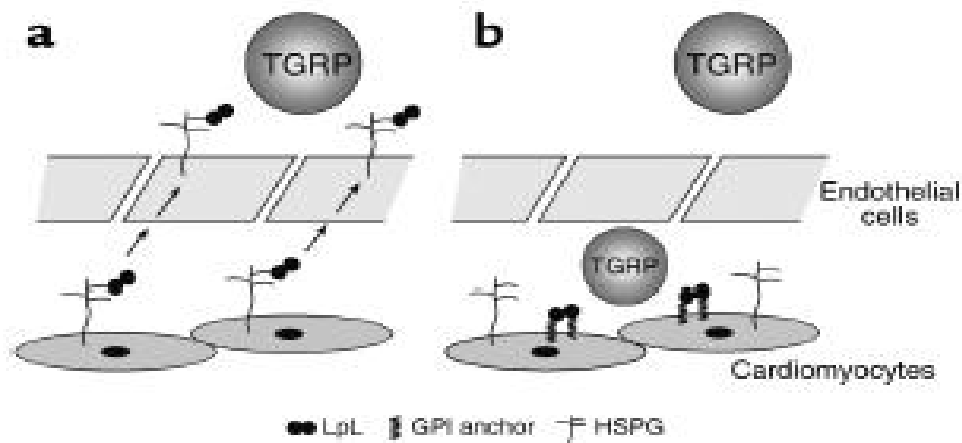
atau dalam *very-low-density lipoproteins* (VLDL) (Stanley et al., 2005). Konsentrasi asam lemak plasma diatur oleh pelepasan asam lemak dari trigliserida oleh sel lemak, yang menunjukkan selisih antara pemecahan trigliserida oleh *hormone-sensitive lipase* dan pembentukan trigliserida oleh *glycerolphosphate acyltransferase*. *Hormone-sensitive lipase* diaktifkan oleh katekolamin dan dihambat oleh insulin. Jadi, pada saat puasa ketika insulin rendah dan katekolamin tinggi, konsentrasi FFA plasma meningkat, menyebabkan *uptake* dan oksidasi asam lemak oleh jantung meningkat. Asam lemak juga dilepaskan dari trigliserida kilomikron dan VLDL yang dihidrolisis oleh lipoprotein lipase yang terikat pada bagian luar sel-sel endotel kapiler dan permukaan sel otot jantung (Yagyu H et al., 2003).



Gambar 1. Mekanisme *uptake* asam lemak lipoprotein oleh jantung. Lipolisis meningkatkan *uptake* TG oleh myocyte, FA diperoleh dengan tiga cara yang ditunjukkan diatas. VLDL atau kilomikron (CM) berinteraksi dengan Heparan Sulfate Proteoglycan (HSPG)-yang berhubungan dengan LPL pada lumen kapiler. Ini menyebabkan pelepasan FA atau produk lipolisis yang mengandung FA, TG yang tidak mengalami lipolisis, inti lipid yang lain, dan apoproteins. Sedangkan sisa lipoprotein-lipoprotein menembus barrier endotel dan secara langsung kontak dengan *myocytes* dan ditangkap oleh reseptor lipoprotein (Augustus AS. 2003)

Asam lemak (FA) ditransfer ke sel otot jantung dengan 3 cara 1) FA diperoleh dari hidrolisis trigliserida (TG) yang tersimpan dalam jaringan adipose oleh *hormone-sensitive lipase* dan bersirkulasi dalam bentuk ikatan dengan albumin 2) FA dihasilkan oleh hidrolisis intraseluler TG dalam inti lipoprotein-lipoprotein 3) FA diperoleh dari *local capillary bed* dengan hidrolisis trigliserida kilomikron dan VLDL oleh lipoprotein lipase (LPL)(Gambar 2). Meskipun kenyataannya konsentrasi FA dalam

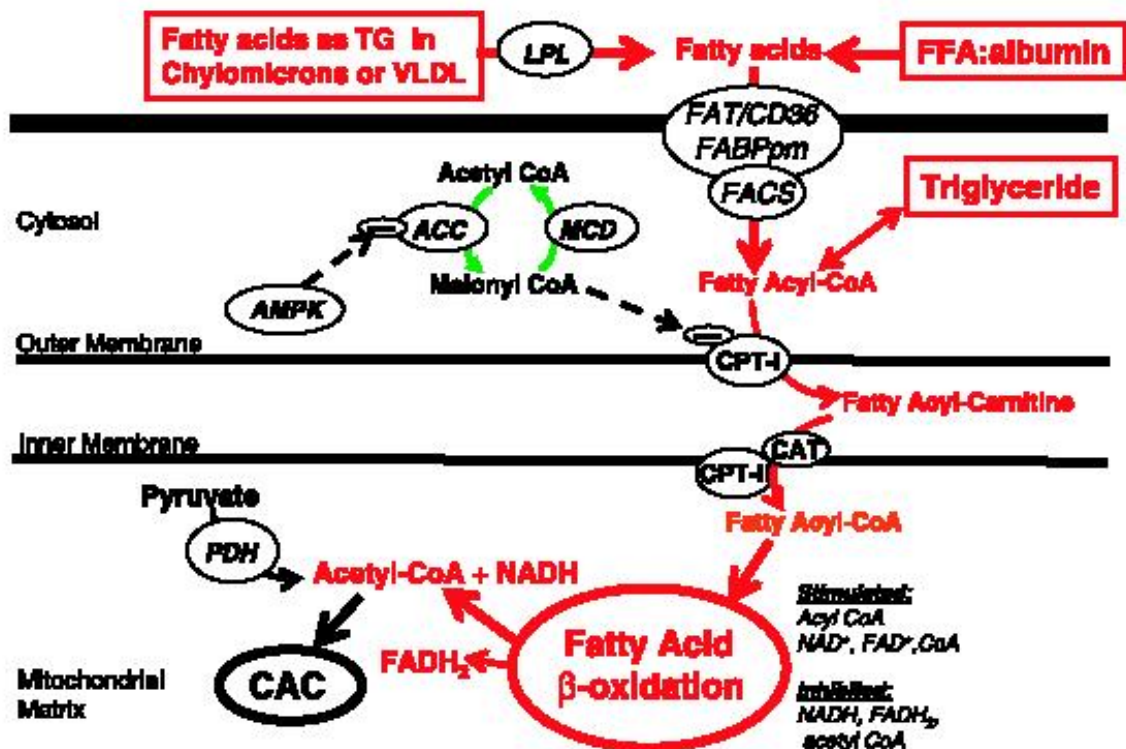
TG lipoprotein lebih besar daripada yang terikat dengan albumin, tetapi secara luas dipercaya bahwa FA yang terikat albumin adalah sumber utama energi jantung (Augustus AS et al., 2003).



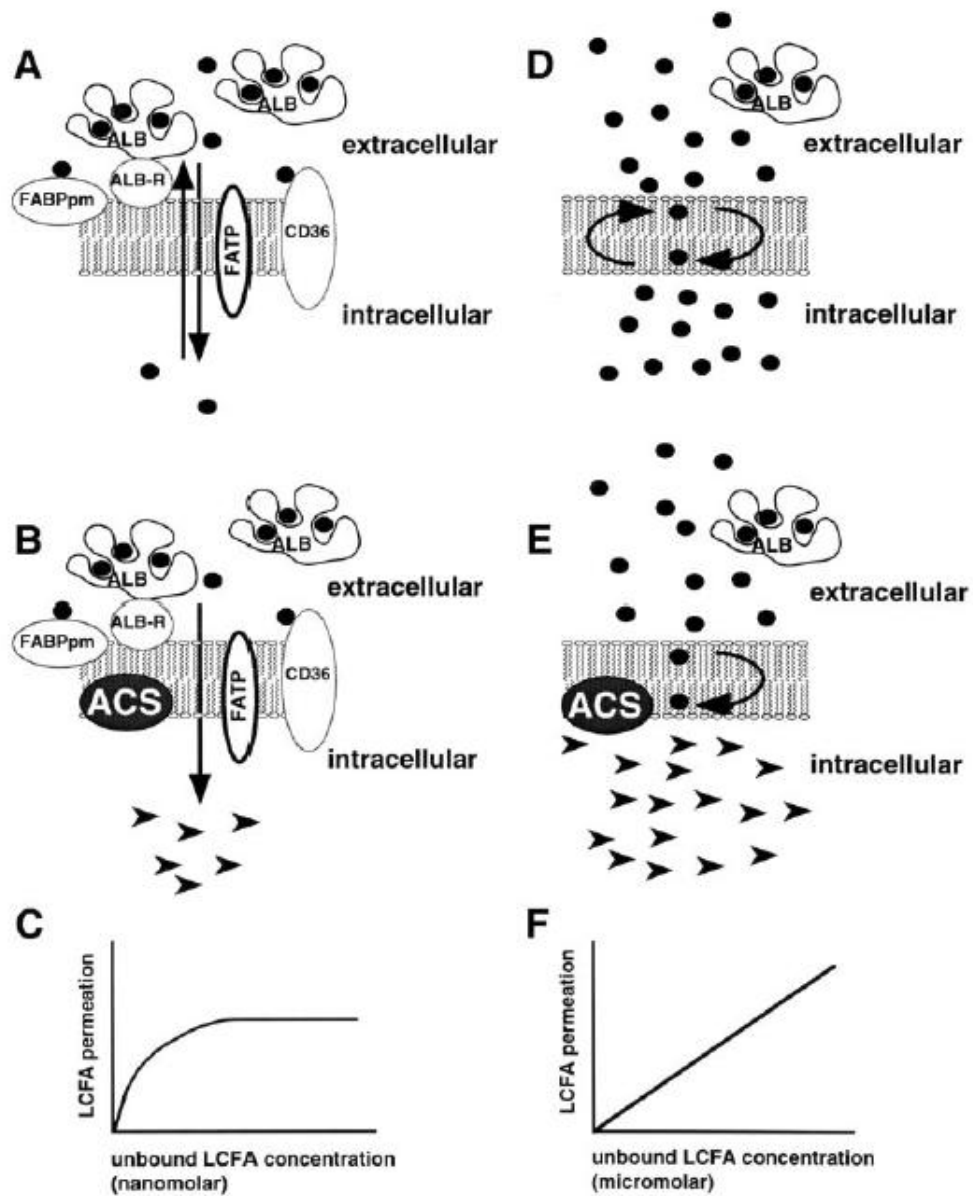
Gambar 2. Mekanisme LpL pada *uptake* lipid dari *TG Rich Partikel* (TGRP) dalam jantung. (a) Sel otot jantung mengekspresikan LpL yang memisahkan diri dari permukaan sel dan pindah ke permukaan lumen sel-sel endotel kapiler. Pada lokasi ini, LpL menempel pada Heparan Sulfate Proteoglycans (HSPG) dan berinteraksi dengan TGRP sirkulasi. FFA kemudian dilepaskan yang menembus barrier endotel dan ditangkap oleh myocytes. (b) LpL pada permukaan sel otot jantung, pada kasus ini melalui glycosylphosphatidylinositol (GPI), juga meningkatkan *uptake* lipid. Beberapa TGRP, kemungkinan lipoprotein-lipoprotein yang dicerna sebagian oleh endotel yang berikatan dengan LpL, harus keluar dari vaskuler, masuk celah subendotel dan secara langsung berinteraksi dengan sel otot jantung. Harus dicatat bahwa LpL ditemukan baik pada endotel dan permukaan sel otot jantung (Yagyu H.2003)

Asam lemak ditranspor ke miokardium berikatan dengan albumin untuk mengatasi daya larutnya yang rendah dalam larutan *aqueous* seperti plasma darah. Transpor dari kompartmen mikrovaskuler ke dalam mitokondria sel otot jantung melewati sarkolema merupakan kombinasi difusi pasif dan ikatan dengan protein (gambar 3 dan 4) (Van der Vusse GJ et al., 2000) baik *fatty acid translocase* (FAT), atau *plasma membran fatty acid binding protein* (FABP<sub>pm</sub>). Protein spesifik 88-kDa FAT yang disebut CD36 banyak diekspresikan pada otot skelet dan otot jantung dan merupakan bentuk FAT yang dominan pada otot jantung. Pada manusia, defisiensi CD36 telah dilaporkan pada individu dengan hipertrofi atau disfungsi otot jantung, menunjukkan pentingnya metabolisme asam lemak pada jantung normal dan adanya gangguan metabolisme asam lemak pada hipertrofi dan gagal jantung. Ketika melewati sarkolema, *nonesterified fatty acids* berikatan dengan FABP dan kemudian mengalami esterifikasi menjadi *fatty acyl-CoA* oleh *fatty acyl-CoA synthase* (FACS) (gambar 3). Studi terbaru menunjukkan terdapat protein FABP dan FACS yang berhubungan dengan CD36 pada sisi

sitosolik membran sarkolema, jadi meningkatkan kemungkinan asam lemak yang diangkut melewati membran dapat segera mengalami esterifikasi menjadi *fatty acyl-CoA* (Schaffer JE, 1990).



Gambar 3. Gambaran skematik metabolisme asam lemak miokardium. ACC, *acetyl-CoA* carboxylase; AMPK, AMP-activated protein kinase; CAT, carnitine acyltransferase; CPT-I, carnitine palmitoyltransferase-I; CPT-II, carnitine palmitoyltransferase-II; FABPpm, plasma membrane fatty acid binding protein; FAT, fatty acid transporter; FFA, free fatty acids; LPL, lipoprotein lipase; MCD, malonyl-CoA decarboxylase; TG, triglyceride; VLDL, very-low-density lipoproteins.



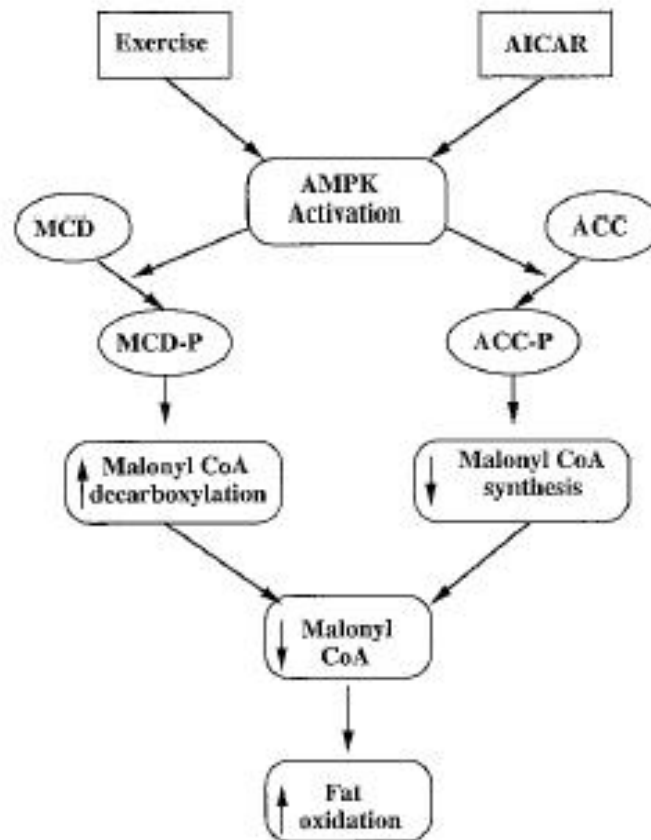
Gambar 4. Model *import saturable* dan *nonsaturable* long-chain fatty acid (LCFA) kedalam sel mamalia. Pada konsentrasi LCFA ekstraseluler yang rendah (A, B, C), *import* LCFA *saturable* (C) dan difasilitasi oleh protein yang memisahkan LCFA dari albumin. Pada konsentrasi LCFA bebas ekstraseluler tinggi (D, E, F), *import unsaturable* (F) dan terjadi spontan melalui flip-flop LCFA yang tidak terionisasi dalam membran (Schaffer JE, 1990).

Produk FACS, rantai panjang *fatty acyl-CoA*, dapat mengalami esterifikasi menjadi trigliserida oleh *glycerolphosphate acyltransferase* atau diubah menjadi rantai panjang *fatty acylcarnitine* oleh *carnitine palmitoyltransferase I* (CPT-I) (gambar 3) (Stanley et al., 2005). Pada jantung yang normal, 70–90% asam lemak masuk kedalam sel diubah menjadi *acylcarnitine* dan segera dioksidasi, dan 10–30% menjadi simpanan trigliserida dalam jantung (Saddik M and Lopaschuk GD, 1992). Simpanan trigliserida miokardium adalah sumber asam lemak yang penting. Konsentrasi asam lemak eksogen memainkan peran yang penting dalam regulasi lipolisis trigliserida; peningkatan konsentrasi asam lemak eksogen menghambat lipolisis trigliserida endogen pada isolasi jantung yang diperfusi dan merangsang sintesis trigliserida (Saddik M and Lopaschuk GD, 1991). Pergantian trigliserida dipercepat oleh rangsangan adrenergik dan ditingkatkan pada diabetes yang tak terkontrol dan selama reperfusi jantung iskemik (Stanley et al., 2005).

### Oksidasi b

Oksidasi asam lemak terjadi terutama dalam mitokondria dan sedikit dalam peroksisom (Stanley et al., 2005). Produk utama oksidasi b adalah NADH, FADH<sub>2</sub>, dan *acetyl-CoA* (gambar 3). Sebelum masuk oksidasi b mitokondria, rantai panjang *acyl-CoA* dalam sitoplasma pertama kali harus ditranspor kedalam matrik mitokondria. Karena membran dalam mitokondria tidak permeabel terhadap rantai panjang *acyl-CoA*, rantai panjang *acyl-CoA* ditransfer dari sitosol kedalam matrik oleh *carnitine-dependent transport system* (Kerner J and Hoppel C, 2000). Pertama, *Carnitine Palmitoil Transferase-I* (CPT-I) mengkatalisis pembentukan rantai panjang *acylcarnitine* dari rantai panjang *acyl-CoA* dalam kompartmen antara membran dalam dan membran luar mitokondria. Selanjutnya, *carnitine acyltranslocase* membawa rantai panjang *acylcarnitine* ini menembus membran dalam mitokondria. Terakhir, *Carnitine Palmitoil Transferase-II* (CPT-II) membentuk kembali rantai panjang *acyl-CoA* dalam matrik mitokondria ( Gambar 3). Diantara tiga enzim yang terlibat dalam transpor melalui membran mitokondria, CPT-I merupakan kunci utama pengaturan kecepatan uptake asam lemak oleh mitokondria.

CPT-I sangat sensitif terhadap hambatan oleh malonyl-CoA, yang berikatan dengan CPT-I pada sisi sitosolik dari enzim (gambar 3) (Zammit VA et al., 1997). Terdapat dua isoform dari CPT-I: CPT-I banyak pada hepar, dan CPT-I merupakan isoform utama pada jantung (Stanley et al., 2005). CPT-I 30 kali lebih sensitif terhadap hambatan malonyl-CoA dibandingkan CPT-II (Weis BC et al., 1994). Penurunan malonyl-CoA meningkatkan *uptake* dan oksidasi asam lemak, dan peningkatan malonyl-CoA menurunkan oksidasi asam lemak (Saddik M et al., 1993). Malonyl-CoA dibentuk dari karboksilasi *acetyl-CoA* oleh *acetyl-CoA carboxylase* (ACC) (Kudo N et al., 1995; Saddik M et al., 1993) dan mengalami pergantian yang cepat dalam jantung (Reszko AE et al., 2004). Sebagian besar *acetyl-CoA* dalam sel otot jantung berada dalam mitokondria (Stanley et al., 2005); meskipun demikian, aktifitas CPT-I diatur oleh malonyl-CoA yang terbentuk dari karboksilasi *acetyl-CoA* diluar mitokondria. Aktifitas ACC dihambat dengan fosforilasi oleh AMPK ( Kudo N et al., 1995; Saha AK et al., 2000); jadi aktivasi AMPK menurunkan pembentukan malonyl-CoA dan mempercepat oksidasi asam lemak (Dyck JR et al., 1999). Aktivasi AMPK dalam jantung juga merangsang pemindahan glukosa transporter dan uptake glukosa (Coven DL et al., 2003; Russell RR et al., 1999; Xing Y et al., 2003); jadi, aktivasi AMPK meningkatkan metabolisme karbohidrat dan asam lemak. Saat metabolisme jantung meningkat, seperti yang terjadi selama *exercise*, peningkatan aktifitas AMPK juga meningkatkan produksi *acetyl-CoA* dari karbohidrat dan lipid, dan memastikan suplai substrat yang cukup ke dalam mitokondria (Coven DL et al., 2003). AMPK juga dapat diaktivasi dan konsentrasi malonyl-CoA diturunkan dengan memaparkan otot istirahat dengan 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside (AICAR), yang diletakkan kedalam otot dan mengalami fosforilasi untuk membentuk 59-AMP analog ZMP ( Saha AK et al., 2000 ).



Gambar. 5. Pengaturan malonyl-CoA decarboxylase dan *acetyl-CoA* carboxylase oleh AMP-activated protein kinase. Peningkatan aktifitas oleh exercise dan AICAR menyebabkan fosforilasi ACC dan MCD. Hal ini menyebabkan penghambatan ACC dan aktifasi MCD(Saha AK. 2000).

Pemecahan malonyl-CoA diatur oleh aktifitas malonyl-CoA decarboxylase (MCD), yang mengubah malonyl-CoA kembali menjadi *acetyl-CoA* dan  $\text{CO}_2$  dalam sitosol dan mitokondria (gambar 3) (Dyck JR et al., 2004; Saha AK et al., 2000). Pada umumnya, keadaan dimana aktifitas MCD tinggi menyebabkan rendahnya malonyl-CoA miokardium dan peningkatan oksidasi asam lemak (Dyck JR et al., 1998; Dyck JR et al., 2004). Hambatan farmakologis aktifitas MCD meningkatkan malonyl-CoA miokardium, dan aktifitas MCD mengatur oksidasi asam lemak (Dyck JR et al., 2004). Selain itu, hambatan aktifitas MCD menurunkan pergantian malonyl-CoA (Reszko AE et al., 2004) dan meningkatkan oksidasi glukosa pada kondisi aerobik, iskemia, dan postiskemia dan memperbaiki kontraksi pada

kondisi *recovery* postiskemia (Dyck JR et al., 2004), seperti penelitian sebelumnya menggunakan inhibitor CPT-I (Stanley et al., 2005). Peningkatan *cardiac power* oleh rangsangan reseptor  $\alpha$ -adrenergik menyebabkan penurunan malonyl-CoA dalam miokardium dan mempercepat *uptake* dan oksidasi asam lemak ; meskipun demikian efek ini bukan karena aktivasi AMPK yang menurunkan aktifitas ACC (Goodwin GW and Taegtmeier H, 1999) tetapi berhubungan dengan penurunan  $K_m$  MCD (Goodwin GW and Taegtmeier H, 1999), meskipun ini belum pasti (Reszko AE et al., 2004).

Setelah diambil oleh mitokondria, asam lemak mengalami oksidasi, suatu proses yang melepaskan dua segmen karbon secara bertahap dalam bentuk *acetyl-CoA*, membentuk NADH dan  $\text{FADH}_2$  (gambar 3). Oksidasi meliputi empat reaksi, dengan

enzim khusus pada tiap reaksi. Reaksi pertama dikatalisis oleh acyl-CoA dehydrogenase, diikuti oleh 2-enoyl-CoA hydratase, dan kemudian 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase. Reaksi terakhir adalah 3-ketoacyl-CoA thiolase (3-KAT), yang menghasilkan kembali acyl-CoA untuk putaran oksidasi yang lain dan melepaskan *acetyl-CoA* untuk siklus asam sitrat. Acyl-CoA dehydrogenase dan 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase menghasilkan FADH<sub>2</sub> dan NADH, berturut-turut, dan *acetyl-CoA* yang terbentuk dari oksidasi menghasilkan lebih banyak lagi NADH dan FADH<sub>2</sub> dalam siklus asam sitrat (Stanley et al., 2005).

## KESIMPULAN

Asam lemak bebas (free fatty acids=FFA) merupakan sumber energi utama miokardium. Oksidasi asam lemak mencukupi 60-70% kebutuhan energi otot jantung. Oksidasi asam lemak ini terjadi terutama dalam mitokondria dan sedikit dalam peroksisom. Transpor FA dari kompartmen mikrovaskuler ke dalam mitokondria dalam sel otot jantung melewati sarkolema merupakan kombinasi difusi pasif dan ikatan dengan protein. Sebelum masuk oksidasi di mitokondria, rantai panjang acyl-CoA dalam sitoplasma pertama kali harus ditranspor ke dalam matrik mitokondria. Karena membran dalam mitokondria tidak permeabel terhadap rantai panjang acyl-CoA, rantai panjang acyl-CoA ditransfer dari sitosol ke dalam matrik oleh *carnitine-dependent transport system*. Diantara tiga enzim yang terlibat dalam transpor melalui membran mitokondria, CPT-I merupakan kunci utama pengaturan kecepatan *uptake* asam lemak oleh mitokondria. CPT-I ini mengkatalisis pembentukan rantai panjang *acylcarnitine* dari rantai panjang *acyl-CoA* dalam kompartmen antara membran dalam dan membran luar mitokondria. CPT-I sangat sensitif terhadap hambatan oleh malonyl-CoA, yang berikatan dengan CPT-I pada sisi sitosolik dari enzim. Setelah diambil oleh mitokondria, asam lemak mengalami oksidasi, dengan produk utama adalah NADH, FADH<sub>2</sub>, dan *acetyl-CoA*.

## DAFTAR PUSTAKA

- Augustus AS, Kako Y, Yagyu H, and Goldberg IJ. Routes of FA delivery to cardiac muscle: modulation of lipoprotein lipolysis alters uptake of TG-derived FA. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284: E331–E339, 2003.
- Balaban RS. Regulation of oxidative phosphorylation in the mammalian cell. *Am J Physiol Cell Physiol* 258: C377–C389, 1990.
- Coven DL, Hu X, Cong L, Bergeron R, Shulman GI, Hardie DG, and Young LH. Physiological role of AMP-activated protein kinase in the heart: graded activation during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285: E629–E636, 2003.
- Dyck JR, Barr AJ, Barr RL, Kolattukudy PE, and Lopaschuk GD. Characterization of cardiac malonyl-CoA decarboxylase and its putative role in regulating fatty acid oxidation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 275: H2122–H2129, 1998.
- Dyck JR, Cheng JF, Stanley WC, Barr R, Chandler MP, Brown S, Wallace D, Arrhenius T, Harmon C, Yang G, Nadzan AM, and Lopaschuk GD. Malonyl coenzyme a decarboxylase inhibition protects the ischemic heart by inhibiting fatty acid oxidation and stimulating glucose oxidation. *Circ Res* 94: e78–e84, 2004.
- Dyck JR, Kudo N, Barr AJ, Davies SP, Hardie DG, and Lopaschuk GD. Phosphorylation control of cardiac acetyl-CoA carboxylase by cAMP-dependent protein kinase and 5'-AMP activated protein kinase. *Eur J Biochem* 262: 184–190, 1999.
- Goodwin GW and Taegtmeyer H. Regulation of fatty acid oxidation of the heart by MCD and ACC during contractile stimulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 277: E772–E777, 1999.
- Kudo N, Barr AJ, Barr RL, Desai S, and Lopaschuk GD. High rates of fatty acid oxidation during reperfusion of ischemic hearts are associated with a decrease in malonyl-CoA levels due to an increase in 5'-AMP-activated protein kinase inhibition of acetyl-CoA carboxylase. *J Biol Chem* 270: 17513–17520, 1995.



- Luiken JJ, Willems J, van der Vusse GJ, and Glatz JF. Electrostimulation enhances FAT/CD36-mediated long-chain fatty acid uptake by isolated rat cardiac myocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281: E704–E712, 2001.
- Reszko AE, Kasumov T, David F, Thomas KR, Jobbins KA, Cheng JF, Lopaschuk GD, Dyck JR, Diaz M, des Rosiers C, Stanley WC, and Brunengraber H. Regulation of malonyl-CoA concentration and turnover in the normal heart. *J Biol Chem* 279: 34298–34301, 2004.
- Russell RR, III, Bergeron R, Shulman GI, and Young LH. Translocation of myocardial GLUT-4 and increased glucose uptake through activation of AMPK by AICAR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 277: H643–H649, 1999.
- Saha AK, Schwarsin AJ, Roduit R, Masse F, Kaushik V, Tornheim K, Prentki M, and Ruderman NB. Activation of malonyl-CoA decarboxylase in rat skeletal muscle by contraction and the AMP-activated protein kinase activator 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside. *J Biol Chem* 275: 24279–24283, 2000.
- Saddik M, Gamble J, Witters LA, and Lopaschuk GD. Acetyl-CoA carboxylase regulation of fatty acid oxidation in the heart. *J Biol Chem* 268: 25836–25845, 1993.
- Saddik M and Lopaschuk GD. Myocardial triglyceride turnover and contribution to energy substrate utilization in isolated working rat hearts. *J Biol Chem* 266: 8162–8170, 1991.
- Saddik M and Lopaschuk GD. Myocardial triglyceride turnover during reperfusion of isolated rat hearts subjected to a transient period of global ischemia. *J Biol Chem* 267: 3825–3831, 1992.
- Schaffer JE. Fatty acid transport: the roads taken. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282: E239–E246, 2002.
- Suga H. Ventricular energetics. *Physiol Rev* 70: 247–277, 1990.
- Stanley, William C., Fabio A. Recchia, and Gary D. Lopaschuk. Myocardial Substrate Metabolism in the Normal and Failing Heart. *Physiol Rev* 85: 1093–1129, 2005.
- Van der Vusse GJ, van Bilsen M, and Glatz JF. Cardiac fatty acid uptake and transport in health and disease. *Cardiovasc Res* 45: 279–293, 2000.
- Weis BC, Cowan AT, Brown N, Foster DW, and McGarry JD. Use of a selective inhibitor of liver carnitine palmitoyltransferase I (CPT I) allows quantification of its contribution to total CPT I activity in rat heart. Evidence that the dominant cardiac CPT I isoform is identical to the skeletal muscle enzyme. *J Biol Chem* 269: 26443–26448, 1994.
- Xing Y, Musi N, Fujii N, Zou L, Luptak I, Hirshman MF, Goodyear LJ, and Tian R. Glucose metabolism and energy homeostasis in mouse hearts overexpressing dominant negative alpha2 subunit of AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 278: 28372–28377, 2003.
- Yagyu H, Chen G, Yokoyama M, Hirata K, Augustus A, Kako Y, Seo T, Hu Y, Lutz EP, Merkel M, Bensadoun A, Homma S, and Goldberg IJ. Lipoprotein lipase (LpL) on the surface of the aortic intima increases lipid uptake and produces a cardiomyopathy. *J Clin Invest* 111: 419–426, 2003.
- Zammit VA, Fraser F, and Orstorphine CG. Regulation of mitochondrial outer-membrane carnitine palmitoyltransferase (CPT I): role of membrane-topology. *Adv Enzyme Regul* 37: 295–317, 1997