

PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR (PPAR)

Anwar Ma'ruf¹⁾

ABSTRACT

Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) is a group of transcription factors that elaborates correlation between lipid or glucose availability with long-term metabolic adaptation. It has been recently recognized that there are three PPAR isoforms, PPAR α , PPAR γ and PPAR δ/ϵ , signaled by different genes. PPAR has an important role in lipid and carbohydrate metabolism as well as regulating glucocorticoid action and inflammatory cytokines. Peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) is expressed in hepatocyte, cardiomyocyte, renal cortex, skeletal muscle, and enterocyte. PPAR γ is particularly expressed in adipose tissue and immune cells, while PPAR δ is ubiquitously expressed in various sites, even in higher amount than the two other PPARs. PPAR α activation may increase fatty acid oxidation in heart, liver and, in lesser degree, in skeletal muscle. PPAR α activation also induces glucose saving through the increase of PDK4 expression or, indirectly, through the increase of ketone bodies synthesis and fatty acid oxidation capacity. The increase of the latter elaborates the lipid-lowering effects of fibric acid and in certain circumstances improves insulin sensitivity by reducing lipid accumulation in tissues.

Keywords: PPARs, insulin sensitivity, β -oxidation

PENDAHULUAN

Pengaturan metabolisme lemak dan karbohidrat pada organisme multiseluler tingkat tinggi memegang peran sangat penting dalam keseimbangan energi. Pengaturan tersebut meliputi sistem kendali yang peka terhadap rangsangan ketersediaan makanan, aktifitas jasmani, stres, cahaya dan suhu (Desvergne dan Wahli, 1999).

Organisme hidup harus mampu beradaptasi dengan lingkungan hidup yang berubah, termasuk beradaptasi dengan nutrisi yang secara kualitatif dan kuantitatif tidak selalu sesuai dengan kebutuhan energinya (Ferre, 2004). Secara genetik manusia dapat beradaptasi terhadap lingkungan hidup dengan kondisi kekurangan asupan energi berkala (*periodic starvation*). Walaupun sekarang pertanian dan peternakan dapat menyediakan bahan makanan berlebih ternyata sampai saat ini belum ada perubahan genetik yang beradaptasi dengan perubahan tersebut.

¹⁾ Laboratorium Ilmu Faal, Bagian Ilmu Kedokteran Dasar Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan Unair Surabaya

Sumber energi yang utama adalah *fatty acid* dan glukosa. Semua jaringan tubuh dapat menggunakan glukosa sebagai sumber energi, bahkan sel eritrosit, sel retina dan medula ginjal hanya dapat menggunakan glukosa sebagai sumber energi karena tidak mempunyai kapasitas oksidatif dan hanya bergantung pada glikolisis (Kersten *et al.*, 2004). Otak juga merupakan organ yang hanya tergantung glukosa sebagai sumber energi karena asam lemak tidak dapat menembus *blood-brain barrier*. Pada keadaan kekurangan glukosa dalam makanan, glikogen hati akan dimobilisasi untuk mempertahankan kadar glukosa dalam sirkulasi dan selanjutnya hati mengandalkan glukoneogenesis sebagai sumber glukosa.

Asam lemak dapat digunakan sebagai sumber energi oleh organ yang mempunyai kapasitas oksidatif yaitu hati, otot rangka, jantung dan korteks adrenal. Asam lemak disimpan sebagai *triacylglycerol* dalam jaringan adiposa. Pada individu normal jaringan adiposa merupakan 15-20% berat badan. Asam lemak berasal dari lemak diet atau dari proses lipogenik (sintesis *de novo* lemak dari glukosa di hati dan jaringan adiposa).

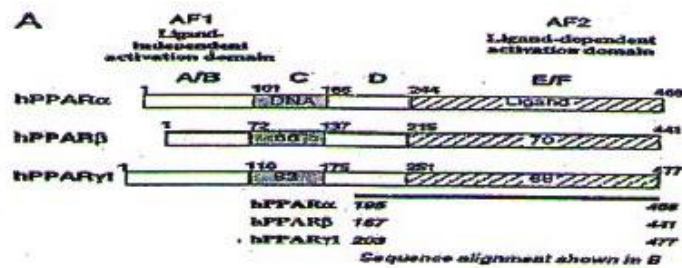
Dalam keadaan kekurangan glukosa dan kadar insulin rendah, dengan bantuan *hormone-sensitive lipase* asam lemak dan gliserol dilepas ke dalam sirkulasi. Di hati oksidasi asam lemak menyediakan energi untuk proses glukoneogenesis dan keton (*keton bodies*). Di otot oksidasi asam lemak dan keton juga dapat menghemat penggunaan glukosa sebagai sumber energi. Pergantian glukosa dengan asam lemak dan keton sebagai sumber energi tubuh akan mengurangi sintesis glukosa dan merangsang katabolisme protein, sehingga periode puasa dapat dipertahankan lebih lama.

Pengaturan jalur metabolik memerlukan modulasi aktifitas berbagai protein (enzim dan transporter) dan dalam jangka panjang perubahan kuantitas protein tersebut. Hal ini dapat terjadi karena adanya modulasi kecepatan transkripsi oleh berbagai faktor transkripsi. *Peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR) merupakan sekelompok faktor transkripsi yang menjelaskan mekanisme hubungan antara ketersediaan lemak atau glukosa dengan adaptasi metabolik jangka panjang. Saat ini diketahui ada 3 isoform PPAR yaitu PPAR α , PPAR γ , dan PPAR δ yang disandi oleh gen yang berbeda. *Liver x receptor* (LXR) merupakan *nuclear receptor* yang merupakan gen target. PPAR mempunyai peran penting dalam metabolisme lemak dan karbohidrat serta mengatur *glucocorticoid action* dan *inflammatory cytokine* (Steffensen dan Gustafson, 2004).

PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR FAMILY

a. Struktur PPAR

Saat ini telah diketahui 3 macam isoform PPAR yaitu PPAR α , PPAR γ dan PPAR δ . Ketiga isoform tersebut disandi oleh gen yang berbeda-beda. PPAR α disandi di kromosom n 22q12-q13.1, PPAR γ pada posisi 3p25 dan PPAR δ pada posisi 6p21.1-p21.2. PPAR mempunyai struktur domain klasik yang sama dengan reseptor inti yang lain seperti reseptor hormone steroid atau tiroid sebagaimana pada Gambar 1 dan prinsip dasar mekanisme kerja seperti pada Gambar 2.



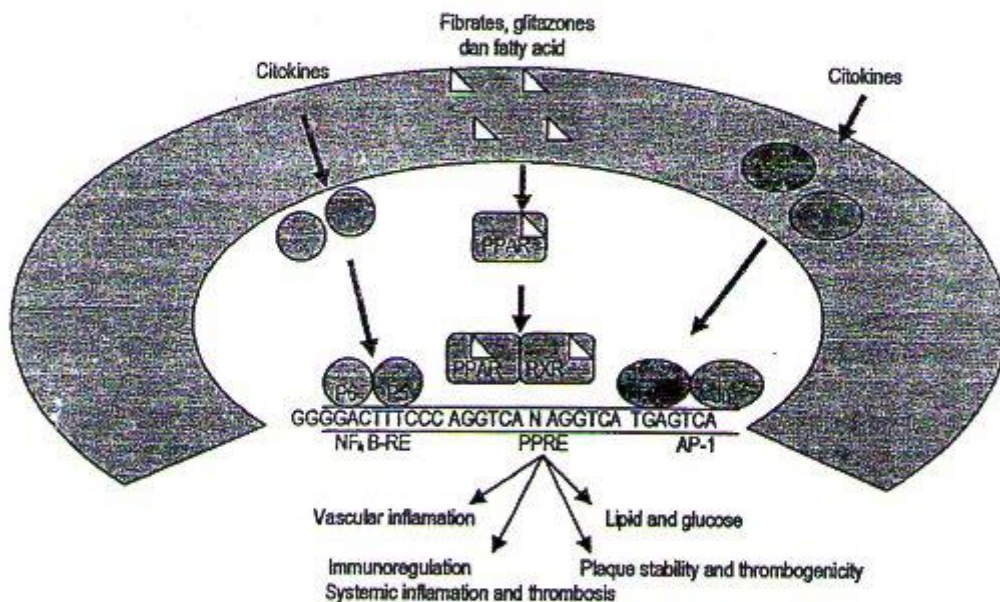
Gambar 1. Struktur umum PPARs



Gambar 2. Struktur dan mekanisme kerja PPARs. Isoform PPARs memiliki domain struktur dan mekanisme molekuler yang sama (Ferre, 2004)

Bersama dengan 9 *cis-retinoic acid receptor* sebagai heterodimer obligat, PPARs berikatan dengan *peroxisome proliferators responsive element* (PPRE) pada DNA dengan urutan AGGTCANAGGTCA (*direct repeat with single nucleotide spacer*). Berbeda dengan reseptor inti yang lain misalnya reseptor steroid, sifat ikatan PPARs lebih *promiscuous* (gampang) dan setiap PPAR dapat mengakomodasi ligan dengan struktur yang berbeda sebagaimana tampak pada Gambar 2.

Kompleks PPAR/RXR dapat diaktifkan ligan PPAR atau ligan RXR, walaupun ikatan kedua ligan secara bersama (*simultaneous*) lebih efisien. Pada saat ini telah diketahui berbagai ligan PPARs yang natural ataupun sintetik untuk setiap subtype PPAR.



Gambar 3. Kendali PPARs terhadap berbagai fungsi seluler dengan cara memodulasi ekspresi berbagai gen (Ferre, 2004)

b. Distribusi PPAR

Peroxisome proliferator-activated receptor diekspresikan dalam berbagai jaringan dalam tubuh seperti pada Tabel 1. PPAR_α diekspresikan di jaringan hepatosit, kardiomiosit, korteks ginjal, otot rangka (jaringan yang mempunyai kapasitas oksidasi asam lemak tinggi) dan enterosit. PPAR_γ terutama diekspresikan dalam jaringan adiposa putih (*white adipose tissue*) dan jaringan adiposa coklat (*brown adipose tissue*), jaringan yang banyak menyimpan asam lemak. Dalam jumlah sedikit PPAR_γ juga diekspresikan di sel imun (monosit, makrofag dan *Payer's patch* saluran cerna, mukosa kolon dan rectum serta plasenta). PPAR_γ hampir tidak diekspresikan dalam otot skelet. PPAR_δ diekspresikan diberbagai tempat (*ubiquitous*) bahkan dalam jumlah yang lebih banyak dibanding dengan kedua PPAR yang lain. PPAR_α dan PPAR_γ merupakan dua isoform PPAR yang paling banyak berpengaruh pada sensitifitas insulin dan metabolisme lemak.

Tabel 1. Subfamili peroxisome proliferator-activated receptor (PPARs)

The PPAR subfamily of nuclear receptors			
	PPAR _α	PPAR _γ	PPAR _δ
			
Tissue Expression	Liver Heart Kidney Adrenal	Adipose tissue Spleen Adrenal Colon	Many tissues
Cell-specific Expression	Endothelial cells Macrophages Smooth muscle cells	Macrophages T cells	Many cell types
Biological Functions	Triglyceride-rich lipoprotein synthesis and metabolism β-oxidation Anti-inflammation	Fat cell development Glucose homeostasis Anti-inflammation	Endothelial biology Energy utilization Lipid metabolism
Ligands	PUFAs 8(S)-HETE	PUFAs 15d-PGJ2 13-HETE 9-HODE	PUFAs
Disease targets	Hypertriglyceremia	Type 2 diabetes	Metabolic syndrome?
Drugs	Fibrates	TZDs	

PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR ALPHA (PPAR α)

a. Ligan PPAR α

Ligan berbagai isoform PPAR sudah diidentifikasi sebagai ligan fungsional dengan cara pemeriksaan *in vitro interaction*. Diantara ke tiga isoform PPAR asam lemak (sebagai ligan) mempunyai afinitas yang paling kuat dengan PPAR α . Asam lemak jenuh mempunyai afinitas yang lebih besar dibanding dengan asam lemak tidak jenuh. 8-(S)-hydroxyecosatetranic acid merupakan salah satu ligan endogen PPARs yang potensial. K $_d$ ligan alami berkisar antara 2-50 μ mol/L, dengan afinitas yang jauh lebih rendah dibanding dengan afinitas reseptor inti yang lain untuk ligan. Hal ini menunjukkan bahwa ligan tersebut bukan merupakan ligan endogen yang sesungguhnya atau mungkin berarti bahwa afinitas yang rendah merupakan gambaran *generous ligand pocket* yang dapat berikatan dengan substrat yang berasal dari lemak (*lipid-derived substrate*).

b. Peran PPAR α dalam Oksidasi Lemak

Di hati aktivasi PPAR α menginduksi ekspresi *fatty acid transport protein* dan *long-chain acyl-CoA synthase*. *Long-chain acyl-CoA synthase* merupakan enzim untuk mengubah *fatty acid* menjadi *acyl-CoA* yang mutlak dibutuhkan untuk metabolisme *fatty acid* selanjutnya. Enzim utama yang dibutuhkan dalam *peroxisomal β -oxidation* seperti *acyl-CoA oxydase* merupakan sasaran langsung PPAR α . *Peroxisomal β -oxidation* tidak langsung menghasilkan energi tetapi memotong *fatty acid* rantai panjang menjadi *fatty acid* rantai pendek yang selanjutnya dapat mengalami oksidasi β di mitokondria. *Acyl-CoA oxidase* juga dapat melakukan peran detoksifikasi dengan mengoksidasi molekul *eucosanoid* dan *xenobiotics*. Dalam kaitanya dengan *mitochondrial β oxidation*, sasaran PPAR α yang lain adalah *camitine palmitoyl transferase I*, yang merupakan *rate limiting step* jalur *mitochondrial β oxidation*. Aktivasi PPAR α juga menstimulasi ekspresi *medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase* dan *mitochondrial hydroxymethylglutaryl-CoA synthase*, enzim yang berperan dalam sintesis *ketone bodies*. Di usus *fatty acid* dapat menginduksi ekspresi *liver-type fatty acid binding protein* (L-FABP) sehingga PPAR α dapat mengendalikan *in flux fatty acid* di sel usus. Hasil penelitian terakhir menunjukkan bahwa PPAR α merupakan aktivator L-FAB yang sesungguhnya.

PPAR α juga berpengaruh terhadap ekspresi gen *pyruvate dehydrogenase 4* (PDK4) di otot rangka manusia dan tikus. *Pyruvate dehydrogenase 4* merupakan kinase yang memfosforilase dan menghambat aktifitas *pyruvate dehydrogenase*. Kompleks *pyruvate dehydrogenase* yang aktif (yang mengubah *pyruvate* menjadi *acetyl-CoA*) memudahkan oksidasi karbon pada glukosa. Inaktivasi kompleks *pyruvate dehydrogenase* di otot rangka mengarahkan karbon glukosa dari oksidasi menuju sintesis asam laktat. Inaktivasi tersebut menghemat karbon glukosa untuk produksi glukosa oleh hati. Di otot rangka keadaan *starvation* dan diabetes yaitu kondisi yang disertai ketersediaan *fatty acid* yang tinggi menyebabkan aktivasi PPAR α meningkatkan ekspresi PDK4, inaktivasi *pyruvate dehydrogenase* akan menyebabkan penghematan karbon glukosa (*glucose carbon sparing*).

Penelitian pada PPAR α -null mice mampu mengungkap peran fisiologis isoform PPAR α lebih lanjut. PPAR α berperan dalam aktivasi *fatty acid* di hati, *Peroxisomal β -oxidation* dan oksidasi mitokondrial. PPAR α juga berperan dalam katabolisme lemak otot jantung. Pada PPAR α -null mice kapasitas oksidasi *fatty acid* berkurang dan paling sedikit 7 enzim yang berperan dalam metabolisme *fatty acid* di mitokondria ekspresinya jauh lebih rendah. Hal ini sesuai dengan gambaran kerusakan dan fibrosis otot jantung. Di otot rangka gangguan oksidasi *fatty acid* lebih ringan dan respon PDK4 terhadap *starvation* ternyata normal. Lebih lanjut diketahui bahwa pada mencit PPAR δ merupakan regulator oksidasi lemak yang utama.

Penelitian pada PPAR α -null mice menunjukkan bahwa isoform PPAR α mempunyai peran yang sangat penting dalam adaptasi terhadap kondisi kurang makan. Fenotip PPAR α -null mice yang diberi makan normal tidak berbeda dengan mencit *wild-type*, tetapi kondisi kelaparan memberi perubahan fenotipe yang mencolok. Hati dan jantung PPAR α -null mice menunjukkan gambaran yang *steatotic* akibat dari kapasitas oksidasi yang rendah. Keton *bodies* di sirkulasi sangat rendah karena gangguan ekspresi *mitochondrial hydroxymethylglutaryl-CoA synthase*. Metabolisme glukosa juga sangat dipengaruhi oleh kelaparan dimana pada PPAR α -null mice menyebabkan hipoglikemia yang nyata. Hal ini terjadi karena (1) produksi glukosa hati berkurang karena glukoneogenesis membutuhkan kecepatan oksidasi *fatty acid* yang tinggi untuk menyediakan energi dan kofaktor yang dibutuhkan, (2) pemanfaatan glukosa tidak berkurang karena tidak adanya keton *bodies* tidak disertai dengan *glucose sparing* yang biasanya terjadi di organ seperti otak, (3) jantung tidak dapat sepenuhnya mengubah sumber

energi dari glukosa ke *fatty acid* karena berkurangnya kapasitas oksidasi *fatty acid*.

c. PPAR α dan Sensitifitas Insulin

Pada PPAR α -null mice tidak terjadi gangguan sensitifitas insulin yang nyata. Akan tetapi aktivasi PPAR α pada hewan coba resisten insulin (tikus *Zucker obese fa/fa* atau *lipoatropik A-ZIP/F-1*) yang diberi diet tinggi lemak menunjukkan peningkatan sensitifitas insulin yang bermakna dan mengurangi lemak visceral. Asam lemak intrasel dan turunannya diketahui mengganggu *insulin-mediated glucose metabolism*, baik berkompetisi secara metabolik dalam *glucose/fatty acid cycle*, atau melalui perannya dalam jalur *insulin-signaling* mungkin dengan mengaktifkan protein kinase C. Aktivasi PPAR α akan meningkatkan oksidasi *fatty acid* di dalam hati, oleh sebab itu akan menurunkan kandungan dan meminimalkan toksisitas lemak di dalam jaringan. Hal ini bertentangan dengan hasil pengamatan tentang manfaat terhadap peningkatan sensitifitas insulin, menunjukkan bahwa resistensi insulin tidak terjadi pada PPAR α -null mice yang diberi diet tinggi lemak.

KESIMPULAN

Aktivasi PPAR α akan meningkatkan oksidasi *fatty acid* di hati, jantung dan dalam jumlah sedikit di otot rangka. Aktivasi PPAR α juga menginduksi penghematan penggunaan glukosa (*glucose sparing*), melalui peningkatan ekspresi PDK4 atau secara tidak langsung melalui peningkatan sintesis keton *bodies* dan peningkatan kapasitas oksidasi *fatty acid*. Peningkatan kapasitas oksidasi *fatty acid* menjelaskan tentang *lipid-lowering effects* asam fibrat dan dalam keadaan tertentu memperbaiki sensitifitas insulin dengan cara mengurangi akumulasi lemak di jaringan.

DAFTAR PUSTAKA

- Desvergne B and Wahli W. 1999. Peroxisome proliferator-activated receptors : Nuclear control of metabolism. *Endocrine Review* 20 (5):649-688
- Ferre P. 2004. Biology of peroxisome proliferator-activated receptor . Relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes* 53 (suppl 1):S43-S50
- Kersten S, Desvergne B and Wahli W. 2004. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha coordinates intermediary metabolism during fasting IN : Peroxisome proliferator-activated receptors :

from basic sciences to clinical applications. Fruchart JC, Gotto AM, Paoletti R, Staels B and Catapano AL. Kluwer Academic Publisher Houston, USA.

Steffeson KR and Gustafson JA. 2004. Putative metabolic effects of the liver X receptor. *Diabetes* 53 (Suppl 1):S43-S50

Sugden MC and Holness MJ. 2004. Potential role of peroxisome proliferator-activated receptor- α in the modulation of glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes* 53 (Suppl 1):S71-S81