

Received: 2016.11.28
Accepted: 2017.08.31
Published: 2017.12.29

Proces dyfuzji prostej i ułatwionej długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w patogenezie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby

Simple and facilitated diffusion of long chain fatty acids
in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease

Klaudia Berk, Nicoletta Howska, Karolina Konstantynowicz-Nowicka,
Adrian Chabowski

Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (NAFLD) definiuje się jako nadmierną akumulację lipidów w hepatocytach, przekraczającą 5% ich objętości, u osób nienadużywających alkoholu. Współistnieje również z innymi zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak cukrzyca typu 2, insulinooporność czy hiperlipidemia. Akumulacja różnych frakcji lipidowych zależy przede wszystkim od nadmiernego, nieskompensowanego oksydacją, napływu LCFA do komórki. Dokomórkowy napływ LCFA odbywa się w wyniku dyfuzji biernej, przez fenestracje w śródbłonku zatok wątrobowych, które zapewniają bezpośredni kontakt LCFA z błoną hepatocytów oraz dzięki obecności błonowych kaweoli, biorących udział m.in. w endocytozie makromolekuł. Dynamiczny charakter fenestracji i zmiany jakim ulegają pod wpływem stosowania różnych diet mogą wskazywać na ich istotny udział w rozwoju zaburzeń metabolicznych. Inną możliwością dokomórkowego transportu LCFA jest dyfuzja ułatwiona, która jest możliwa dzięki białkowym transporterom umiejscowionym w błonie komórkowej hepatocytów, takim jak m.in.: translokaza FAT/CD36, błonowe białko wiążące kwasy tłuszczowe FABPm oraz białko transportujące kwasy tłuszczowe FATP2 i FATP5. Zmiany w ekspresji tych transporterów współistnieją z nieprawidłowym metabolizmem lipidów w wątrobie. W pracy przedstawiono możliwe drogi dokomórkowego napływu lipidów do wątroby, związane z rozwojem NAFLD i towarzyszącej jej otyłości. Oceniono również rolę dyfuzji ułatwionej, jako niezbędnej do prawidłowego funkcjonowania wątroby.

Słowa kluczowe:

NAFLD • kaweolina-1 • fenestracje LCFA • FAT/CD36 • FATP • FABP • TAG

Summary

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is defined as lipid accumulation in hepatocytes, in the absence of alcohol use, that exceeds 5% of liver size. The most frequent comorbidities of NAFLD include diabetes mellitus, insulin resistance and hyperlipidemia. The accumulation of various lipid fractions results from excessive hepatic uptake of long chain fatty acids (LCFA) that is not compensated by oxidation. The cellular influx of LCFA occurs in the mechanism of passive diffusion through fenestrations in sinusoidal endothelium, and is due to caveolae system which participates in the endocytosis of macromolecules. The dynamic character of fenestration and their changes caused by the application of a different dietary pattern may

	indicate that they contribute to the development of metabolic disturbances. The second way of the LCFA entrance to the cells is through a facilitated transport that involves fatty acid transporters: translocase FAT/CD36, fatty acid binding protein FABPm, fatty acid transport proteins FATP2 and FATP5, which are localized in the cell. It has been proven that changes in the expression of these transporters are strongly associated with abnormal lipid metabolism in the liver. The key aim of this review is to describe the possible ways of intracellular lipid uptake to the liver in terms of NAFLD development and accompanying obesity. The role of facilitated diffusion, being necessary for the efficient function of the liver, is also presented.
Keywords:	NAFLD • caveolin1 • fenestration • LCFA • FAT/CD36 • FATP • FABP • TAG
GICID:	01.3001.0010.7668
DOI:	10.5604/01.3001.0010.7668
Word count:	3003
Tables:	–
Figures:	1
References:	116

Adres autorki: Klaudia Berk, Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2C, 15-222 Białystok; e-mail: klaudia.berk@gmail.com

Wykaz skrótów: **FABPc** – cytoplazmatyczne białko wiążące kwasy tłuszczowe, **FABPm** – błonowe białko wiążące kwasy tłuszczowe, **FAT/CD36** – translokaza kwasów tłuszczowych, **FATPm** – białko transportujące kwasy tłuszczowe, **LCFA** – długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, **LDL** – lipoproteiny o niskiej gęstości, **NAFLD** – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, **TAG** – triacyloglicerole, **VLACS** – peroksyosomalna syntetaza bardzo długołańcuchowych acyl-CoA, **VLCSFA** – bardzo długołańcuchowe kwasy tłuszczowe.

WSTĘP

Uważa się, że w krajach rozwiniętych, otyłość jest przyczyną większej liczby zgonów niż niedożywienie. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), 13% dorosłej populacji jest otyła, co stanowi ponad 600 milionów osób na świecie (dane z 2016 r.) [110]. Statystyki są niepokojące, ponieważ otyłość jest przyczyną wielu chorób przewlekłych. Jedną z nich jest niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD), na którą cierpi około 30% populacji krajów wysoko rozwiniętych. Współistnienie również z innymi zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak cukrzyca typu 2, insulinooporność, hiperlipidemia [70]. Niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (NAFLD) określa się jako nadmierną akumulację lipidów w hepatocytach, przekraczającą 5% ich objętości u osób nienadużywających alkoholu [15]. Wątroba, tkanka tłuszczowa i mięśnie szkieletowe pełnią istotną rolę w regulacji metabolizmu lipidów, które są głównym źródłem energii w ludzkim organizmie. Nadmiar lipidów, przewyższający zdolności oksydacyjne komórki, podlega estryfikacji do różnych frakcji lipidowych, które są magazynowane głównie w postaci triacylogliceroli (TAG) [40]. Proces estryfikacji i akumulacji wewnątrzkomórkowej lipidów jest zależny od biodostępności krwiopochodnych długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCFA), których źródłem jest hydroliza TAG tkanki tłuszczowej

oraz remnanty chylomikronów [40]. Kwasy tłuszczowe powstają również wewnątrzkomórkowo w procesie syntezy *de novo*, a następnie mogą być zużywane do oksydacji bądź do formowania TAG [40]. Donnelly i wsp. zauważyli, że to LCFA z tkanki tłuszczowej są głównymi substratami niezbędnymi do powstawania i akumulowania TAG w hepatocytach, co tłumaczy współwystępowanie tej choroby z otyłością [30]. Najważniejszą rolę przypisuje się trzewnej tkance tłuszczowej, ze względu na jej bliski kontakt z krążeniem wrotnym wątroby oraz dużą aktywność lipolityczną [105]. Czynnikiem inicjującym rozwój NAFLD może być insulinooporność tkanek obwodowych występująca w przebiegu cukrzycy typu 2 [19]. Zarówno średnio – jak i długołańcuchowe kwasy tłuszczowe działając przez swoisty receptor GPR40, znajdujący się na komórkach beta trzustki, potęgują zależne od glukozy wydzielanie insuliny, co może się przyczynić do powstawania hiperinsulinemii [55,74]. Ponadto LCFA hamują aktywność glukokinazy i jednocześnie nasilają procesy glukoneogenezy i glikogenolizy, czego skutkiem jest występowanie niekontrolowanej hiperglikemii odczowej [20,104]. Hiperinsulinemia w połączeniu z hiperglikemią nasilają syntezę *de novo* kwasów tłuszczowych w wątrobie, co w mechanizmie sprzężenia dodatniego wywołuje insulinooporność [11,12]. Insulinooporna tkanka tłuszczowa uwalnia coraz większe ilości wolnych kwasów tłuszczowych, które po wejściu do hepatocytów

również nasilają wewnątrzwątrobową lipogenezę [60,93]. Dochodzi do nadmiernej akumulacji TAG w tkankach do tego nieprzystosowanych, takich jak wątroba [71,83]. Wewnątrzkomórkowy nadmiar LCFA powoduje wzrost ich oksydacji i przyczynia się do rozwoju stresu oksydacyjnego w hepatocytach. Następstwem zwiększonego powstawania wolnych rodników w wątrobie jest rozwój procesów zapalnych oraz włóknienia sprzyjających rozwojowi marskości tego narządu [15,25,89]. Jak już wspomniano, tworzenie zwiększonej liczby kropli lipidowych wewnątrz hepatocytów zależy przede wszystkim od nadmiernego napływu LCFA do komórki [92]. Głównymi procesami „wejścia” LCFA do hepatocytów są dyfuzja bierna i ułatwiona zachodząca ze współudziałem białek transportowych [46]. Dyfuzja bierna, to proces, który odbywa się bez nakładu energii i ma na celu wyrównać stężenia substancji w poprzek błony komórkowej. Przez wiele lat uważano, że jest to jedyna możliwość przechodzenia LCFA przez błonę komórkową. Drugim jest transport ułatwiony, który jest możliwy dzięki białkowym transporterom umiejscowionym w błonie hepatocytów, takim jak FAT/CD36, FABPpm oraz FATP2 i FATP5. Przyпуска się, że ułatwiony transport odpowiada za około 90% transportu dokomórkowego kwasów tłuszczowych w adipocytach i może być regulowany m.in. przez insulinę [9,16,46]. Innym sposobem dokomórkowego transportu lipidów w wątrobie może być także dyfuzja bierna zależna od fenestracji śródbłónka zatok wątrobowych, które zapewniają bezpośredni kontakt LCFA z błoną hepatocytów oraz od kaweoli, biorących udział m.in. w endocytozie makromolekuł [23,82]. Mimo nieustannie prowadzonych badań, dokładny mechanizm działania tych struktur nie został jeszcze dokładnie wyjaśniony.

DYNAMICZNY CHARAKTER FENESTRACJI KOMÓREK ŚRÓDBŁONKA NACZYŃ A DYFUZJA BIERNA LIPIDÓW

Wątroba jest głównym narządem, w którym zachodzą procesy syntezy, przekształcania i magazynowania węglowodanów, białek i lipidów. Jest to możliwe dzięki obecności krążenia wrotnego, które dostarcza do wątroby związki odżywcze wchłonięte w jelitach. Żyła wrotna, rozgałęzia się i tworzy niskoporowy i niskociśnieniowy system zatok wątrobowych. Duża średnica zatok zapewnia zwolniony przepływ krwi, wydłużając czas kontaktu przepływających substancji z błoną hepatocytów, zwiększając przy tym ich wchłanianie [64]. Ściany zatok wątrobowych są zbudowane głównie z komórek śródbłónka, między którymi znajdują się fenestracje – liczne przestrzenie bez błony podstawnej, mające 50-150 nm średnicy, umożliwiające bezpośredni kontakt krwi z błoną hepatocytów [72]. Mogą występować pojedynczo lub w grupach, tworząc pola sitowe [14]. Dodatkowo łączą się ze sobą tworząc przestrzenną strukturę dobrze widoczną we fluorescencyjnym mikroskopie świetlnym [22]. Ich średnica zmienia się w odpowiedzi na zmianę czynników środowiskowych [24]. Jednym z takich czynników jest aktualny stan odżywienia organizmu. Badania szczurów wykazały, że podczas głodzenia zwierząt, fenestracje w śródbłónku poszerzają się, co

może być mechanizmem kompensacyjnym, utrzymującym dostępność substratów energetycznych na stałym poziomie [80]. Jednak zwiększenie liczby oraz średnicy fenestracji zauważono również u otyłych myszy [76]. Nie wiadomo jednak, czy jest to spowodowane zwiększonym ciśnieniem panującym w naczyniach, czy poszerzeniem zatok wątrobowych występującym w przebiegu przewlekłej otyłości [76,79]. Doświadczenia przeprowadzone na myszach karmionych dietami o różnej zawartości kalorii oraz składników odżywczych wykazały, że głównym czynnikiem wpływającym na zmianę wielkości i ilości fenestracji jest zawartość lipidów dostarczanych w diecie [23]. Ich niska zawartość (około 20 kJ/dzień) powodowała znaczne poszerzenie fenestracji, jednak mechanizm tego zjawiska nie został wyjaśniony. Langelier i wsp. wykazali także, że czynnikiem wpływającym na wielkość fenestracji śródbłónka są tzw. rafty lipidowe określane też tratwami lipidowymi błony komórkowej, które ulegają zmianom w zależności od podaży poszczególnych kwasów tłuszczowych w diecie [69]. Wszystko to może sugerować, że dynamiczny charakter fenestracji śródbłónka, ma duży wpływ na transport lipidów do komórek wątrobowych, przez wzrost biodostępności LCFA do błony komórkowej hepatocytów. Jednak możliwości wykorzystania tego procesu w praktyce klinicznej są nadal nieznane.

KAWEOLE JAKO WIELOFUNKCYJNE STRUKTURY BŁONY KOMÓRKOWEJ HEPATOCYTÓW SILNIE ZWIĄZANE Z DOKOMÓRKOWYM TRANSPORTEM LIPIDÓW

Opisane wyżej fenestracje komórek śródbłónka, z powodu morfologii, były kiedyś mylone z kaweolami obecnymi w błonie hepatocytów [115]. Podobnie jak kaweole zawierają, białko kaweolinę-1, które nie jest konieczne do sprawnego funkcjonowania fenestracji [108]. Kaweole to butelkowatego kształtu zagłębienia błony komórkowej hepatocytów wielkości 60-80 nm, których rusztowanie tworzą białka z rodziny kaweolin występujące w 3 izoformach [90]. Badania przeprowadzone przez Huan Rui i wsp. potwierdziły, że kaweolina-1 jest nieodłącznym elementem tych struktur, ponieważ przez konformację przestrzenną indukuje wpuklenie błony komórkowej przez co przyczynia się do ich formowania [91]. Oprócz białkowego rusztowania, współtworzonego również przez białka z rodziny kawin, pascin 2 i EHD2 w kaweolach, znajdują się także białkowe transportery kwasów tłuszczowych, receptory insuliny oraz rafty lipidowe [54,100]. Kaweole, występują w błonie prawie wszystkich komórek ludzkiego organizmu, jednak ich największe zagęszczenie opisuje się w komórkach bardzo aktywnych metabolicznie, takich jak hepatocyty, adipocyty, astrocyty, kardiomiocyty oraz mięśnie gładkie [18,36,52,66,103]. Kaweolom przypisuje się wiele funkcji biologicznych, przez zakotwiczone w nich domeny białkowe np. kaweolinę-1, pośredniczącą w przekaznictwie sygnału dokomórkowego [42]. Udowodniono także, że kaweolina-1 transportuje nowo syntetyzowany cholesterol z siateczki endoplazmatycznej do błony komórkowej przyczyniając się przez to do regulacji jego przemian w komórce [38,98]. Badania przeprowadzone

przez Franka i wsp. wykazały, że myszy pozbawione ekspresji genu kaweoliny-1 są mniej podatne na rozwój miażdżycy tętnic [39]. Kaweole, uczestniczą także w procesie endo- i egzocytozy różnych substancji, przede wszystkim lipidów, głównie za sprawą raft lipidowych znajdujących się w ich wnętrzu [81,96]. Kaweoliny mogą też bezpośrednio wiązać LCFA oraz VLCFA, transportować je do komórki, a następnie „przytrzymywać” po wewnętrznej stronie błony w celu zaprezentowania ich cytoplazmatycznym białkom wiążącym kwasy tłuszczowe, by te mogły przenieść je dalej do innych organelli komórkowych [73,82,101,106]. Zauważono, że kaweoliny są niezbędne do sprawnego funkcjonowania innych błonowych transporterów kwasów tłuszczowych. Badania na fibroblastach pochodzących z mysich zarodków wykazały, że kaweolina-1 wspomaga przemieszczenie translokazy FAT/CD36 z cytoplazmy do błony tych komórek, pośrednio wpływając na transport dokomórkowy kwasów tłuszczowych [87]. Ponadto u myszy z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby indukowaną dietą bogatą w tłuszcze, zauważono zwiększoną ekspresję kaweoliny-1 [84]. Zjawisko to może potwierdzać istotne znaczenie kaweoli w rozwoju tej choroby. Warto również zwrócić uwagę, że kaweoliny są obecne nie tylko na powierzchni błony komórki, ale zakotwiczone są także w wewnątrzkomórkowej błonie otaczającej krople lipidowe, przez co prawdopodobnie modulują ich metabolizm [5,30,31,36,88]. Jednym z badań potwierdzających tę hipotezę jest eksperyment przeprowadzony na modelu zwierzęcym, w którym wykazano, że 24-godzinne głodzenie zmniejsza akumulację TAG w hepatocytach u genetycznie modyfikowanych myszy pozbawionych ekspresji genu kaweoliny-1 [37]. Stosowanie diety wysokotłuszczowej przez 12 tygodni przyczyniło się do stłuszczenia wątroby, ale tylko u myszy z zachowaną ekspresją kaweoliny-1. Podobne doświadczenie przeprowadzili Razani i wsp., którzy wykazali, że mimo wysokotłuszczowej diety, myszy z defektem kaweoliny-1 nie przytyły, ich tkanka tłuszczowa była atroficzna, a cytosolowe krople lipidowe w adipocytach pozbawione były kaweoli [85].

Doniesienia te wyraźnie wskazują, że nieprawidłowe funkcjonowanie kaweoli zaburza metabolizm kropli lipidowych w ludzkim organizmie. Nie ulega również wątpliwości, że kaweole mają duży udział nie tylko w biernym, ale także aktywnym dokomórkowym transporcie lipidów oraz w ich dystrybucji w hepatocytach. Uwzględniając to, iż kaweole są jednym z elementami transportu biernego, z dużym prawdopodobieństwem można stwierdzić, że jego regulacja może odgrywać istotną rolę w prewencji oraz leczeniu NAFLD.

DYFUZJA UŁATWIONA

Lipidy, jako cząsteczki o właściwościach hydrofilowych, przede wszystkim są transportowane przez błonę komórkową w sposób transportu wspomaganego. Ten typ transportu, niewymagający energii i zgodny z gradientem stężeń przebiega z udziałem nośnikowych białek transmembranowych. Białka te podlegają samo-

istnym zmianom konformacyjnym, w czasie których miejsca z transportowaną substancją odsłaniają się powtarzalnie na zewnątrz, a następnie wewnątrzkomórkowo [3,48]. Na podstawie badań przeprowadzonych na adipocytach przypuszcza się, że dyfuzja ułatwiona może odpowiadać nawet za 90% transportu dokomórkowego kwasów tłuszczowych w tych komórkach [65]. Jednak dane dotyczące wątroby są niejednolite, a nawet sprzeczne [47].

FABP_{pm} – BŁONOWE BIAŁKA WIĄŻĄCE KWASY TŁUSZCZOWE

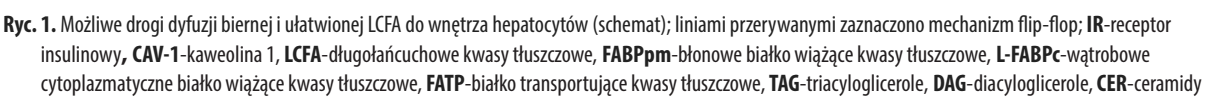
FABP_{pm} to pierwsze zidentyfikowane białko transportujące LCFA, które jest obecne w większości tkanek aktywnych metabolicznie [61,67]. Wyizolowali go i zidentyfikowali Stremmel i wsp. podczas badań wątroby i jelit pobranych od samców szczurów szczepu Sprague-Dawley [27]. Wykazano, iż wątrobowe białko FABP_{pm} ma podobny skład aminokwasowy do mitochondrialnej postaci aminotransferazy asparaginianowej (mAspAT) [13,102]. Białko to, umiejscowione na zewnętrznej powierzchni błony komórkowej, w hepatocytach może jednocześnie wiązać więcej niż jedną cząsteczkę długołańcuchowych kwasów tłuszczowych [59,86]. Niektóre białka z rodziny FABPs nie tylko wiążą LCFA, lecz także inne wybrane lipidy, takie jak eikozanoidy, sole żółci, czy lizofosfolipidy [45].

Inną postacią białka wiążącego kwasy tłuszczowe jest postać cytoplazmatyczna (FABP_c), która jest uznawana za wewnątrzkomórkowy odpowiednik osoczowej albuminy i może wiązać kwasy tłuszczowe wewnątrz komórki [45]. Dokładny mechanizm działania tego białka poznano w badaniach mięśni szkieletowych, natomiast nie ma doniesień literaturowych opisujących rolę FABP_c w komórkach wątroby [49].

Wśród dziewięciu znanych izoform FABP_{pm} izoformy FABP1 (zwana też L-FABP od liver-FABP) i FABP5 wykazują wysoką ekspresję w wątrobie [113]. Newberry i wsp. opisali zjawisko oporności na otyłość indukowaną dietą u myszy z delecją genu *L-FABP* [77]. Mimo to zaobserwowano spadek wątrobowej akumulacji TAG u tych myszy w porównaniu do modelu kontrolnego. Autorzy sugerują wieloczynnikowy mechanizm opisanego zjawiska przez m.in. adaptację metaboliczną do utraty L-FABP. Istnieje też możliwość wpływu innych izoform FABP_{pm} na wątrobową akumulację TAG. Wykazano, iż ekspresja FABP4 i FABP5 w wątrobie jest skorelowana z infiltracją kwasów tłuszczowych u pacjentów z NAFLD [68,109]. Jednak konieczne są dalsze badania, które wyjaśnią mechanizmy udziału izoform tych transporterów w wychwycie LCFA zarówno w warunkach fizjologicznych jak i patologicznych.

FATP – BIAŁKA TRANSPORTUJĄCE KWASY TŁUSZCZOWE

Inną grupą transporterów błonowych jest rodzina białek transportujących kwasy tłuszczowe (FATP). Pierwszy gen z tej rodziny *FATP1* odkryli w adipocytach Schaffer i Lodish [94]. Następnie odkryto pięć genów *FATP2-6*



Wątrobowy FATP2 początkowo zidentyfikowano jako peroksisomalną syntetazę bardzo długołańcuchowych acyl-CoA (VLACS) [107], a następnie zaliczono ją do rodziny FATP. Jednak po porównaniu rozmieszczenia FATP2 w peroksisomach w stosunku do całkowitej puli tego białka w hepatocytach okazało się, iż 90% wątrobowego FATP2 znajduje się poza peroksisomami [33]. Badania prowadzone na myszach C57B/6 z wyłączonym wątrobowym genem kodującym FATP2, wykazały spa-

Warto zwrócić uwagę, że ekspresja FATP2 może uwrażliwiać tkanki na insulinę. Potwierdzają to badania na otyłych insulinoopornych myszach typu knock down z wyciszonym genem FATP2, u których zaobserwowano znacznie mniejsze stężenia glukozy i insuliny na czczo w porównaniu do grupy kontrolnej. Zmniejszyło to stopień insulinooporności wątrobowej, co jak wykazano ściśle koreluje z insulinoopornością całego ciała. Badania na myszach pozbawionych genu FATP5, wykazały odporność na otyłość indukowaną dietą bogatotłuszczową z brakiem akumulacji TAG w wątrobie [28]. Uwzględniając to, iż insulinooporność jest jednym z czynników rozwoju i nasilenia NAFLD, doniesienia te sugerują, że blokowanie FATP2 może zostać w przyszłości wykorzystane do zwalczania cukrzycy oraz NAFLD.

FAT/CD36 – TRANSLOKAZA KWASÓW TŁUSZCZOWYCH

Badania Abmurada i wsp. nad wychwytem kwasów tłuszczowych przez adipocyty szczura [56,57,58] doprowadziły do identyfikacji integralnego białka błony nazwanego błonową translokazą kwasów tłuszczowych (FAT/CD36) [1]. Jest to najlepiej poznane białko transbłonowe wykazujące ekspresję w wielu komórkach, w tym m.in. w komórkach tłuszczowych, wątrobowych, makrofagach, erytrocytach i mięśniach szkieletowych [63]. Jest to białkowy receptor typu scavenger klasy B, który wykazuje wiele funkcji, takich jak wiązanie trombospondyny, utlenionej lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL), anionowych fosfolipidów. Ponadto, wykazano jego obecność w kubkach smakowych na języku oraz działanie jako smakowego sensora lipidów, co może wpływać na wybór posiłków wysokotłuszczowych, a tym samym na rozwój otyłości [26,41,97]. Badania na komórkach wątrobiaka szczura H4IIE z wyciszonym genem FAT/CD36 sugerują, że obecność C-końcowej cytoplazmatycznej domeny tego białka jest niezbędna do lokalizacji FAT/CD36 na powierzchni komórki oraz do zwiększenia wychwytu kwasów tłuszczowych o długim łańcuchu [32]. W badaniach *in vitro*, wyizolowane z adipocytów białko CD36, wiązało długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, natomiast o krótkim łańcuchu nie były przez nie wiązane [4,65]. Główną rolę CD36, jako transportera kwasów tłuszczowych, wykazano podczas badań na fibroblastach Ob17PY [63], C2C12 [6] i mięśniach szkieletowych [78], gdzie nadekspresja białka CD36 powodowała znaczny wzrost szybkości wychwytu kwasów tłuszczowych w porównaniu do kontroli. Odkryto, iż CD36 nie tylko ułatwia, ale także reguluje wychwyt kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych i sercu przez mechanizm przypominający komórkowy wychwyt glukozy zależny od białkowych transporterów glukozy GLUT-4 [12]. Po intensywnej stymulacji (insuliną lub czynnością skurczową mięśni) stwierdzono, iż CD36 ulega translokacji i wbudowywaniu z wewnątrzkomórkowych magazynów (endosomów) do błony komórkowej mięśni. Ten wewnątrzkomórkowy obrót CD36, analogiczny do relokacji transportera glukozy GLUT-4, wydaje się podstawowy dla odpowiedniego dokomórkowego wychwytu substratów energetycznych. Przykładem tego jest poposiłkowe usunięcie lipidów z krążenia oraz natychmiastowe dostarczenie substratów gdy wzrasta zapotrzebowanie metaboliczne komórek [44]. W badaniach na pierwotnych hepatocytach Chabowski i wsp. opisał możliwość zablokowania wychwytu LCFA przez dodanie kowalencyjnego inhibitora CD36 zwanego SSO (sulfo-N-bursztynioloimidylolooleinian), co potwierdza udział tego białka w dokomórkowym transporcie LCFA w wątrobie [17]. Ponadto niedawne doniesienia o wychwycie LCFA przez hepatocyty pierwotne wskazują na wzrost ekspresji FAT/CD36 i FABPm oraz zwiększoną translokację FAT/CD36 do błon cytoplazmatycznych w odpowiedzi na długotrwałą ekspozycję na LCFA. W badaniach tych podkreślono również istotną rolę FATP2 w kontrolowaniu napływu LCFA do hepato-

cytów [5]. Myszy pozbawione ekspresji genu CD36 okazały się cennym modelem do badań nad wpływem LCFA na insulinowrażliwość. Opisano, że u zwierząt pozbawionych białka CD36 wychwyt oraz wykorzystanie kwasów tłuszczowych przez serce, mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową są obniżone o ponad 60% [21,34]. U myszy z mięśniową nadekspresją białko to pełni nie tylko rolę transportera LCFA w mięśniach szkieletowych, lecz również determinuje szybkość wychwytu lipidów, wpływając na efektywność wykorzystania LCFA przez komórkę, skutkiem tego jest wzrost utleniania LCFA w reakcji na skurcz. Mięśnie szkieletowe z nadekspresją CD36 wykazują zwiększoną zdolność wychwytu i utleniania kwasów tłuszczowych z krwi, zmniejszając dostępność LCFA w krążeniu, co może sprzyjać wykorzystaniu LCFA do syntezy TAG w wątrobie [62].

W niedawnych doniesieniach wykazano różnice w ekspresji białek FAT/CD36 i FATP2 między kontrolnymi homogenatami wątrób szczurów, a wyizolowanymi hepatocytami szczurów. Ekspresja FAT/CD36 była relatywnie większa w homogenacie wątroby niż w pierwotnych hepatocytach, natomiast ekspresja FATP2 była wyższa w pierwotnych hepatocytach w porównaniu do homogenatów wątroby. Prawdopodobnie inne komórki obecne w homogenatach wątroby, np. komórki śródbłonkowe, gwiaździste wątroby lub komórki Kupffera, również wykazujące ekspresję FAT/CD36 [116], przyczyniły się do znacznie większej całkowitej wątrobowej ekspresji FAT/CD36.

Wątrobowa ekspresja FAT/CD36, w porównaniu do innych tkanek np. serca, nie jest wysoka, lecz zwiększa się w otyłości wywołanej dietą bogatotłuszczową [40,53]. Ponadto wykazano, iż nadekspresja CD36 w wątrobie przyczynia się do rozwoju niealkoholowego stłuszczenia wątroby i insulinooporności [7,50]. Udowodniono, iż nadekspresja CD36 jest związana z zawartością TAG w wątrobie zarówno u pacjentów z NAFLD [51], jak i u myszy [75] podkreślając potencjalne znaczenie tego transportera w tej chorobie. Nadmierne magazynowanie TAG w wątrobie, w którym pośredniczy CD36, przyczynia się do dyslipidemii, która często poprzedza rozwój cukrzycy typu 2. Zatem zwiększona ekspresja CD36 w wątrobie może być przyczyną cukrzycy typu 2. Natomiast u myszy pozbawionych ekspresji CD36 obserwuje się zmniejszenie wychwytu LCFA przez mięśnie szkieletowe, co przez wzrost dostępności LCFA w krążeniu, sprzyja akumulacji TAG oraz zmianom tłuszczeniowym w wątrobie [35]. Ekspresja CD36 prawdopodobnie odgrywa istotną rolę w gospodarce węglowodanowej nasilając insulinooporność, jak np. u zwierząt z nadekspresją [2]. Dane literaturowe dotyczące ludzi są niejednoznaczne, a nawet sprzeczne [75,113]. Dalsze badania dotyczące wpływu ekspresji CD36 na insulinooporność, otyłość i cukrzycę u ludzi są niezwykle ważne, ponieważ te choroby są czynnikami nasilającymi oraz predysponującymi do rozwoju NAFLD.

PODSUMOWANIE

Opisane badania wskazują, iż zarówno dynamiczny charakter fenestracji, jak i kaweole są niezbędne do sprawnego dokomórkowego transportu lipidów w wątrobie. W hepatocytach przeważająca część transportu kwasów tłuszczowych jest jednak zależna od białkowych transporterów błonowych. Wydaje się, że zarówno zaburzenia w funkcjonowaniu dyfuzji biernej, jak i ułatwionej są bardzo istotne w rozwoju NAFLD.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abumrad N.A., el-Maghrabi M.R., Amri E.Z., Lopez E., Grimaldi P.A.: Cloning of a rat adipocyte membrane protein implicated in binding or transport of long-chain fatty acids that is induced during preadipocyte differentiation. Homology with human CD36. *J. Biol. Chem.*, 1993; 268: 17665-17668
- [2] Aitman T.J., Glazier A.M., Wallace C.A., Cooper L.D., Norsworthy P.J., Wahid F.N., Al-Majali K.M., Trembling P.M., Mann C.J., Shoulders C.C., Graf D., St. Lezin E., Kurtz T.W., Kren V., Pravenec M. i wsp.: Identification of Cd36 (Fat) as an insulin-resistance gene causing defective fatty acid and glucose metabolism in hypertensive rats. *Nat. Genet.*, 1999; 21: 76-83
- [3] Awoonor-Williams E., Rowley C.N.: Molecular simulation of non-facilitated membrane permeation. *Biochim. Biophys. Acta*, 2016; 1858: 1672-1687
- [4] Baillie A.G., Coburn C.T., Abumrad N.A.: Reversible binding of long-chain fatty acids to purified FAT, the adipose CD36 homolog. *J. Membr. Biol.*, 1996; 153: 75-81
- [5] Barbosa A.D., Savage D.B., Siniosoglou S.: Lipid droplet-organellar interactions: emerging roles in lipid metabolism. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2015; 35: 91-97
- [6] Bastie C.C., Hajri T., Drover V.A., Grimaldi P.A., Abumrad N.A.: CD36 in myocytes channels fatty acids to a lipase-accessible triglyceride pool that is related to cell lipid and insulin responsiveness. *Diabetes*, 2004; 53: 2209-2216
- [7] Bechmann L.P., Gieseler R.K., Sowa J.P., Kahraman A., Erhard J., Wedemeyer I., Emons B., Jochum C., Feldkamp T., Gerken G., Canbay A.: Apoptosis is associated with CD36/fatty acid translocase upregulation in non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int.*, 2010; 30: 850-859
- [8] Berk P.D., Verna E.C.: Nonalcoholic fatty liver disease: lipids and insulin resistance. *Clin. Liver Dis.*, 2016; 20: 245-262
- [9] Berk P.D., Zhou S., Bradbury M.W.: Increased hepatocellular uptake of long chain fatty acids occurs by different mechanisms in fatty livers due to obesity or excess ethanol use, contributing to development of steatohepatitis in both settings. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, 2005; 116: 335-344
- [10] Binnert C., Koistinen H.A., Martin G., Andreelli F., Ebeling P., Kovisto V.A., Laville M., Auwerx J., Vidal H.: Fatty acid transport protein-1 mRNA expression in skeletal muscle and in adipose tissue in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2000; 279: E1072-E1079
- [11] Bonen A., Chabowski A., Luiken J.J., Glatz J.F.: Is membrane transport of FFA mediated by lipid, protein, or both? Mechanisms and regulation of protein-mediated cellular fatty acid uptake: molecular, biochemical, and physiological evidence. *Physiology*, 2007; 22: 15-29
- [12] Bonen A., Luiken J.J., Arumugam Y., Glatz J.F., Tandon N.N.: Acute regulation of fatty acid uptake involves the cellular redistribution of fatty acid translocase. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 14501-14508
- [13] Bradbury M.W., Berk P.D.: Mitochondrial aspartate aminotransferase: direction of a single protein with two distinct functions to two subcellular sites does not require alternative splicing of the mRNA. *Biochem. J.*, 2000; 345: 423-427
- [14] Braet F., Riches J., Geerts W., Jahn K.A., Wisse E., Frederik P.: Three-dimensional organization of fenestrae labyrinths in liver sinusoidal endothelial cells. *Liver Int.*, 2009; 29: 603-613
- [15] Brown G.T., Kleiner D.E.: Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism*, 2016; 65: 1080-1086
- [16] Chabowski A., Coort S.L., Calles-Escandon J., Tandon N.N., Glatz J.F., Luiken J.J., Bonen A.: Insulin stimulates fatty acid transport by regulating expression of FAT/CD36 but not FABPpm. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2004; 287: E781-E789
- [17] Chabowski A., Żendzian-Piotrowska M., Konstantynowicz K., Pankiewicz W., Mikłosz A., Łukaszuk B., Górski J.: Fatty acid transporters involved in the palmitate and oleate induced insulin resistance in primary rat hepatocytes. *Acta Physiol.*, 2013; 207: 346-357
- [18] Cheng J.P., Mendoza-Topaz C., Howard G., Chadwick J., Shvets E., Cowburn A.S., Dunmore B.J., Crosby A., Morrell N.W., Nichols B.J.: Caveolae protect endothelial cells from membrane rupture during increased cardiac output. *J. Cell. Biol.*, 2015; 211: 53-61
- [19] Chon Y.E., Kim K.J., Jung K.S., Kim S.U., Park J.Y., Kim do Y., Ahn S.H., Chon C.Y., Chung J.B., Park K.H., Bae J.C., Han K.H.: The relationship between type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease measured by controlled attenuation parameter. *Yonsei Med. J.*, 2016; 57: 885-892
- [20] Clore J.N., Glickman P.S., Nestler J.E., Blackard W.G.: *In vivo* evidence for hepatic autoregulation during FFA-stimulated gluconeogenesis in normal humans. *Am. J. Physiol.*, 1991; 261: E425-E429
- [21] Coburn C.T., Knapp F.F.Jr., Febbraio M., Beets A.L., Silverstein R.L., Abumrad N.A.: Defective uptake and utilization of long chain fatty acids in muscle and adipose tissues of CD36 knockout mice. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 32523-32529
- [22] Cogger V.C., McNerney G.P., Nyunt T., DeLeve L.D., McCourt P., Smedsrød B., Le Couteur D.G., Huser T.R.: Three-dimensional structured illumination microscopy of liver sinusoidal endothelial cell fenestrations. *J. Struct. Biol.*, 2010; 171: 382-388
- [23] Cogger V.C., Mohamad M., Solon-Biet S.M., Senior A.M., Warren A., O'Reilly J.N., Tung B.T., Svistounov D., McMahon A.C., Fraser R., Raubenheimer D., Holmes A.J., Simpson S.J., Le Couteur D.G.: Dietary macronutrients and the aging liver sinusoidal endothelial cell. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2016; 310: H1064-H1070
- [24] Cogger V.C., Roessner U., Warren A., Fraser R., Le Couteur D.G.: A Sieve-Raft hypothesis for the regulation of endothelial fenestrations. *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, 2013; 8: e201308003
- [25] Day C.P., James O.E.: Hepatic steatosis: innocent bystander or guilty party? *Hepatology*, 1998; 27: 1463-1466
- [26] Degraze-Passilly P., Besnard P.: CD36 and taste of fat. *Curr. Opin.*

Clin. Nutr. Metab. Care, 2012; 15: 107-111

[27] Diede H.E., Rodilla-Sala E., Gunawan J., Manns M., Stremmel W.: Identification and characterization of a monoclonal antibody to the membrane fatty acid binding protein. *Biochim. Biophys. Acta*, 1992; 1125: 13-20

[28] Doege H., Baillie R.A., Ortegon A.M., Tsang B., Wu Q., Punreddy S., Hirsch D., Watson N., Gimeno R.E., Stahl A.: Targeted deletion of FATP5 reveals multiple functions in liver metabolism: alterations in hepatic lipid homeostasis. *Gastroenterology*, 2006; 130: 1245-1258

[29] Doege H., Grimm D., Falcon A., Tsang B., Storm T.A., Xu H., Ortegon A.M., Kazantzis M., Kay M.A., Stahl A.: Silencing of hepatic fatty acid transporter protein 5 *in vivo* reverses diet-induced non-alcoholic fatty liver disease and improves hyperglycemia. *J. Biol. Chem.*, 2008; 283: 22186-22192

[30] Donnelly K.L., Smith C.I., Schwarzenberg S.J., Jessurun J., Boldt M.D., Parks E.J.: Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 1343-1351

[31] Ducharme N.A., Bickel P.E.: Lipid droplets in lipogenesis and lipolysis. *Endocrinology*, 2008; 149: 942-949

[32] Eyre N.S., Cleland L.G., Tandon N.N., Mayrhofer G.: Importance of the carboxyl terminus of FAT/CD36 for plasma membrane localization and function in long-chain fatty acid uptake. *J. Lipid Res.*, 2007; 48: 528-542

[33] Falcon A., Doege H., Fluitt A., Tsang B., Watson N., Kay M.A., Stahl A.: FATP2 is a hepatic fatty acid transporter and peroxisomal very long-chain acyl-CoA synthetase. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2010; 299: E384-E393

[34] Febbraio M., Abumrad N.A., Hajjar D.P., Sharma K., Cheng W., Pearce S.F., Silverstein R.L.: A null mutation in murine CD36 reveals an important role in fatty acid and lipoprotein metabolism. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 19055-19062

[35] Feng R.N., Du S.S., Wang C., Li Y.C., Liu L.Y., Guo F.C., Sun C.H.: Lean-non-alcoholic fatty liver disease increases risk for metabolic disorders in a normal weight Chinese population. *World J. Gastroenterol.*, 2014; 20: 17932-17940

[36] Fernández-Real J.M., Catalán V., Moreno-Navarrete J.M., Gómez-Ambrosi J., Ortega F.J., Rodríguez-Hermosa J.I., Ricart W., Frühbeck G.: Study of caveolin-1 gene expression in whole adipose tissue and its subfractions and during differentiation of human adipocytes. *Nutr. Metab.*, 2010; 7: 20

[37] Fernández-Rojo M.A., Restall C., Ferguson C., Martel N., Martin S., Bosch M., Kassan A., Leong G.M., Martin S.D., McGee S.L., Muscat G.E., Anderson R.L., Enrich C., Pol A., Parton R.G.: Caveolin-1 orchestrates the balance between glucose and lipid-dependent energy metabolism: implications for liver regeneration. *Hepatology*, 2012; 55: 1574-1584

[38] Frank P.G., Cheung M.W., Pavlides S., Llaverias G., Park D.S., Lisanti M.P.: Caveolin-1 and regulation of cellular cholesterol homeostasis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2006; 291: H677-H686

[39] Frank P.G., Lee H., Park D.S., Tandon N.N., Scherer P.E., Lisanti M.P.: Genetic ablation of caveolin-1 confers protection against atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004; 24: 98-105

[40] Frayn K.N., Arner P., Yki-Järvinen H.: Fatty acid metabolism in adipose tissue, muscle and liver in health and disease. *Essays Biochem.*, 2006; 42: 89-103

[41] Fushiki T.: Why fat is so preferable: from oral fat detection to inducing reward in the brain. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2014; 78: 363-369

[42] Galbiati F., Volonté D., Liu J., Capozza F., Frank P.G., Zhu L., Pestell R.G., Lisanti M.P.: Caveolin-1 expression negatively regulates cell cycle progression by inducing G₀/G₁ arrest via a p53/p21^{WAF1}/Cip1-dependent mechanism. *Mol. Biol. Cell*, 2001; 12: 2229-2244

[43] Gimeno R.E., Ortegon A.M., Patel S., Punreddy S., Ge P., Sun Y., Lodish H.F., Stahl A.: Characterization of a heart-specific fatty acid transport protein. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 16039-16044

[44] Glatz J.F.: Lipids and lipid binding proteins: a perfect match. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2015; 93: 45-49

[45] Glatz J.F., Luiken J.J.: Fatty acids in cell signaling: historical perspective and future outlook. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2015; 92: 57-62

[46] Glatz J.F., Luiken J.J., Bonen A.: Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: implications for metabolic disease. *Physiol. Rev.*, 2010; 90: 367-417

[47] Glatz J.F., Luiken J.J., van Bilsen M., van der Vusse G.J.: Cellular lipid binding proteins as facilitators and regulators of lipid metabolism. *Mol. Cell. Biochem.*, 2002; 239: 3-7

[48] Glatz J.F., Nabben M., Heather L.C., Bonen A., Luiken J.J.: Regulation of the subcellular trafficking of CD36, a major determinant of cardiac fatty acid utilization. *Biochim. Biophys. Acta*, 2016; 1861: 1461-1471

[49] Glatz J.F., Schaap F.G., Binas B., Bonen A., van der Vusse G.J., Luiken J.J.: Cytoplasmic fatty acid-binding protein facilitates fatty acid utilization by skeletal muscle. *Acta Physiol. Scand.*, 2003; 178: 367-371

[50] Goudriaan J.R., Dahlmans V.E., Teusink B., Ouwens D.M., Febbraio M., Maassen J.A., Romijn J.A., Havekes L.M., Voshol P.J.: CD36 deficiency increases insulin sensitivity in muscle, but induces insulin resistance in the liver in mice. *J. Lipid Res.*, 2003; 44: 2270-2277

[51] Greco D., Kotronen A., Westerbacka J., Puig O., Arkkila P., Kiviluoto T., Laitinen S., Kolak M., Fisher R.M., Hamsten A., Auvinen P., Yki-Järvinen H.: Gene expression in human NAFLD. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2008; 294: G1281-G1287

[52] Grossi M., Rippe C., Sathanoori R., Sward K., Forte A., Erlinge D., Persson L., Hellstrand P., Nilsson B.O.: Vascular smooth muscle cell proliferation depends on caveolin-1-regulated polyamine uptake. *Biosci. Rep.*, 2014; 34: e00153

[53] Hajri T., Abumrad N.A.: Fatty acid transport across membranes: relevance to nutrition and metabolic pathology. *Annu. Rev. Nutr.*, 2002; 22: 383-415

[54] Han B., Copeland C.A., Tiwari A., Kenworthy A.K.: Assembly and turnover of caveolae: what do we really know? *Front. Cell. Dev. Biol.*, 2016; 4: 68

[55] Hara T., Kashiwara D., Ichimura A., Kimura I., Tsujimoto G., Hirasawa A.: Role of free fatty acid receptors in the regulation of energy metabolism. *Biochim. Biophys. Acta*, 2014; 1841: 1292-1300

[56] Harmon C.M., Abumrad N.A.: Binding of sulfo-succinimidyl fatty acids to adipocyte membrane proteins: isolation and amino-terminal sequence of an 88-kD protein implicated in transport of long-chain fatty acids. *J. Membr. Biol.*, 1993; 133: 43-49

[57] Harmon C.M., Luce P., Abumrad N.A.: Labelling of an 88 kDa adipocyte membrane protein by sulpho-N-succinimidyl long-chain fatty acids: inhibition of fatty acid transport. *Biochem. Soc. Trans.*, 1992; 20: 811-813

[58] Harmon C.M., Luce P., Beth A.H., Abumrad N.A.: Labeling of adipocyte membranes by sulfo-N-succinimidyl derivatives of long-chain fatty acids: inhibition of fatty acid transport. *J. Membr. Biol.*, 1991; 121: 261-268

[59] He Y., Yang X., Wang H., Estephan R., Francis F., Kodukula S., Storch J., Stark R.E.: Solution-state molecular structure of apo and oleate-liganded liver fatty acid-binding protein. *Biochemistry*, 2007; 46: 12543-12556

[60] Hellemans K., Kerckhofs K., Hannaert J.C., Martens G., Van Velthoven P., Pipeleers D.: Peroxisome proliferator-activated receptor α -retinoid X receptor agonists induce beta-cell protection against palmitate toxicity. *FEBS J.*, 2007; 274: 6094-6105

- [61] Huang H., Starodub O., McIntosh A., Kier A.B., Schroeder F.: Liver fatty acid-binding protein targets fatty acids to the nucleus. Real time confocal and multiphoton fluorescence imaging in living cells. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 29139-29151
- [62] Ibrahim A., Bonen A., Blinn W.D., Hajri T., Li X., Zhong K., Cameron R., Abumrad N.A.: Muscle-specific overexpression of FAT/CD36 enhances fatty acid oxidation by contracting muscle, reduces plasma triglycerides and fatty acids, and increases plasma glucose and insulin. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 26761-26766
- [63] Ibrahim A., Sfeir Z., Magharaie H., Amri E.Z., Grimaldi P., Abumrad N.A.: Expression of the CD36 homolog (FAT) in fibroblast cells: effects on fatty acid transport. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93: 2646-2651
- [64] Iwakiri Y., Grisham M., Shah V.: Vascular biology and pathobiology of the liver: report of a single-topic symposium. *Hepatology*, 2008; 47: 1754-1763
- [65] Jochen A.L., Hays J., Mick G.: Inhibitory effects of cerulenin on protein palmitoylation and insulin internalization in rat adipocytes. *Biochim. Biophys. Acta*, 1995; 1259: 65-72
- [66] Kagawa Y., Yasumoto Y., Sharifi K., Ebrahimi M., Islam A., Miyazaki H., Yamamoto Y., Sawada T., Kishi H., Kobayashi S., Maekawa M., Yoshikawa T., Takaki E., Nakai A., Kogo H. i wsp.: Fatty acid-binding protein 7 regulates function of caveolae in astrocytes through expression of caveolin-1. *Glia*, 2015; 63: 780-794
- [67] Kazantzis M., Stahl A.: Fatty acid transport proteins, implications in physiology and disease. *Biochim. Biophys. Acta*, 2012; 1821: 852-857
- [68] Koo S.H.: Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis. *Clin. Mol. Hepatol.*, 2013; 19: 210-215
- [69] Langelier B., Linard A., Bordat C., Lavalie M., Heberden C.: Long chain-polyunsaturated fatty acids modulate membrane phospholipid composition and protein localization in lipid rafts of neural stem cell cultures. *J. Cell. Biochem.*, 2010; 110: 1356-1364
- [70] Lazo M., Hernaez R., Eberhardt M.S., Bonekamp S., Kamel I., Guallar E., Koteish A., Brancati F.L., Clark J.M.: Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am. J. Epidemiol.*, 2013; 178: 38-45
- [71] Lewis G.F., Carpentier A., Adeli K., Giacca A.: Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr. Rev.*, 2002; 23: 201-229
- [72] Maslak E., Gregorius A., Chlopicki S.: Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) function and NAFLD; NO-based therapy targeted to the liver. *Pharmacol. Rep.*, 2015; 67: 689-694
- [73] Meshulam T., Simard J.R., Wharton J., Hamilton J.A., Pilch P.F.: Role of caveolin-1 and cholesterol in transmembrane fatty acid movement. *Biochemistry*, 2006; 45: 2882-2893
- [74] Miyamoto J., Hasegawa S., Kasubuchi M., Ichimura A., Nakajima A., Kimura I.: Nutritional signaling via free fatty acid receptors. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016; 17: 450
- [75] Miyaoka K., Kuwasako T., Hirano K., Nozaki S., Yamashita S., Matsuzawa Y.: CD36 deficiency associated with insulin resistance. *Lancet*, 2001; 357: 686-687
- [76] Nakadate K., Motojima K., Tanaka-Nakadate S.: Dilatation of sinusoidal capillary and swelling of sinusoidal fenestration in obesity: an ultrastructural study. *Ultrastruct. Pathol.*, 2015; 39: 30-37
- [77] Newberry E.P., Xie Y., Kennedy S., Han X., Buhman K.K., Luo J., Gross R.W., Davidson N.O.: Decreased hepatic triglyceride accumulation and altered fatty acid uptake in mice with deletion of the liver fatty acid-binding protein gene. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 51664-51672
- [78] Nickerson J.G., Alkhateeb H., Benton C.R., Lally J., Nickerson J., Han X.X., Wilson M.H., Jain S.S., Snook L.A., Glatz J.F., Chabowski A., Luiken J.J., Bonen A.: Greater transport efficiencies of the membrane fatty acid transporters FAT/CD36 and FATP4 compared with FABPpm and FATP1 and differential effects on fatty acid esterification and oxidation in rat skeletal muscle. *J. Biol. Chem.*, 2009; 284: 16522-16530
- [79] Nopanitaya W., Grisham J.W.: Scanning electron microscopy of mouse intrahepatic structures. *Exp. Mol. Pathol.*, 1975; 23: 441-458
- [80] O'Reilly J.N., Cogger V.C., Fraser R., Le Couteur D.G.: The effect of feeding and fasting on fenestrations in the liver sinusoidal endothelial cell. *Pathology*, 2010; 42: 255-258
- [81] Pelkmans L., Bürling T., Zerial M., Helenius A.: Caveolin-stabilized membrane domains as multifunctional transport and sorting devices in endocytic membrane traffic. *Cell*, 2004; 118: 767-780
- [82] Pohl J., Ring A., Ehehalt R., Herrmann T., Stremmel W.: New concepts of cellular fatty acid uptake: role of fatty acid transport proteins and of caveolae. *Proc. Nutr. Soc.*, 2004; 63: 259-262
- [83] Portillo-Sanchez P., Bril F., Maximos M., Lomonaco R., Biernacki D., Orsak B., Subbarayan S., Webb A., Hecht J., Cusi K.: High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2015; 100: 2231-2238
- [84] Qiu Y., Liu S., Chen H.T., Yu C.H., Teng X.D., Yao H.T., Xu G.Q.: Upregulation of caveolin-1 and SR-B1 in mice with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*, 2013; 12: 630-636
- [85] Razani B., Combs T.P., Wang X.B., Frank P.G., Park D.S., Russell R.G., Li M., Tang B., Jelicks L.A., Scherer P.E., Lisanti M.P.: Caveolin-1-deficient mice are lean, resistant to diet-induced obesity, and show hypertriglyceridemia with adipocyte abnormalities. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 8635-8647
- [86] Richieri G.V., Ogata R.T., Zimmerman A.W., Veerkamp J.H., Kleinfeld A.M.: Fatty acid binding proteins from different tissues show distinct patterns of fatty acid interactions. *Biochemistry*, 2000; 39: 7197-7204
- [87] Ring A., Le Lay S., Pohl J., Verkade P., Stremmel W.: Caveolin-1 is required for fatty acid translocase (FAT/CD36) localization and function at the plasma membrane of mouse embryonic fibroblasts. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006; 1761: 416-423
- [88] Robenek H., Buers I., Robenek M.J., Hofnagel O., Ruebel A., Troyer D., Severs N.J.: Topography of lipid droplet-associated proteins: insights from freeze-fracture replica immunogold labeling. *J. Lipids*, 2011; 2011: 409371
- [89] Rosso N., Chavez-Tapia N.C., Tiribelli C., Bellentani S.: Translational approaches: from fatty liver to non-alcoholic steatohepatitis. *World J. Gastroenterol.*, 2014; 20: 9038-9049
- [90] Rothberg K.G., Heuser J.E., Donzell W.C., Ying Y.S., Glenney J.R., Anderson R.G.: Caveolin, a protein component of caveolae membrane coats. *Cell*, 1992; 68: 673-682
- [91] Rui H., Root K.T., Lee J., Glover K.J., Im W.: Probing the U-shaped conformation of caveolin-1 in a bilayer. *Biophys. J.*, 2014; 106: 1371-1380
- [92] Sahini N., Borlak J.: Recent insights into the molecular pathophysiology of lipid droplet formation in hepatocytes. *Prog. Lipid Res.*, 2014; 54: 86-112
- [93] Saponaro C., Gaggini M., Carli F., Gastaldelli A.: The subtle balance between lipolysis and lipogenesis: a critical point in metabolic homeostasis. *Nutrients*, 2015; 7: 9453-9474
- [94] Schaffer J.E., Lodish H.F.: Expression cloning and characterization of a novel adipocyte long chain fatty acid transport protein. *Cell*, 1994; 79: 427-436
- [95] Schinner S., Scherbaum W.A., Bornstein S.R., Barthel A.: Molecular mechanisms of insulin resistance. *Diabet. Med.*, 2005; 22: 674-682
- [96] Schroeder B., McNiven M.A.: Importance of endocytic pathways in liver function and disease. *Compr. Physiol.*, 2014; 4: 1403-1417

- [97] Silverstein R.L., Febbraio M.: CD36, a scavenger receptor involved in immunity, metabolism, angiogenesis, and behavior. *Sci. Signal.*, 2009; 2: re3
- [98] Smart E.J., Ying Y.S., Donzell W.C., Anderson R.G.: A role for caveolin in transport of cholesterol from endoplasmic reticulum to plasma membrane. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 29427-29435
- [99] Stahl A., Hirsch D.J., Gimeno R.E., Punreddy S., Ge P., Watson N., Patel S., Kotler M., Raimondi A., Tartaglia L.A., Lodish H.F.: Identification of the major intestinal fatty acid transport protein. *Mol. Cell.*, 1999; 4: 299-308
- [100] Strålfors P.: Caveolins and caveolae, roles in insulin signalling and diabetes. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2012; 729: 111-126
- [101] Stremmel W., Pohl L., Ring A., Herrmann T.: A new concept of cellular uptake and intracellular trafficking of long-chain fatty acids. *Lipids*, 2001; 36: 981-989
- [102] Stump D.D., Zhou S.L., Berk P.D.: Comparison of plasma membrane FABP and mitochondrial isoform of aspartate aminotransferase from rat liver. *Am. J. Physiol.*, 1993; 265: G894-G902
- [103] Sullivan M.P., Cristofaro V., Radisavljevic Z.M., Yalla S. V.: Regional distribution and molecular interaction of caveolins in bladder smooth muscle. *BJU Int.*, 2012; 110: E1163-E1172
- [104] Tappy L., Minehira K.: New data and new concepts on the role of the liver in glucose homeostasis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2001; 4: 273-277
- [105] Thamer C., Machann J., Haap M., Stefan N., Heller E., Schnödt B., Stumvoll M., Claussen C., Fritsche A., Schick F., Häring H.: Intrahepatic lipids are predicted by visceral adipose tissue mass in healthy subjects. *Diabetes Care*, 2004; 27: 2726-2729
- [106] Trigatti B.L., Anderson R.G., Gerber G.E.: Identification of caveolin-1 as a fatty acid binding protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999; 255: 34-39
- [107] Uchiyama A., Aoyama T., Kamijo K., Uchida Y., Kondo N., Orii T., Hashimoto T.: Molecular cloning of cDNA encoding rat very long-chain acyl-CoA synthetase. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 30360-30365
- [108] Warren A., Cogger V.C., Arias I.M., McCuskey R.S., Le Couteur D.G.: Liver sinusoidal endothelial fenestrations in caveolin-1 knockout mice. *Microcirculation*, 2010; 17: 32-38
- [109] Westerbacka J., Kolak M., Kiviluoto T., Arkkila P., Sirén J., Hamsten A., Fisher R.M., Yki-Järvinen H.: Genes involved in fatty acid partitioning and binding, lipolysis, monocyte/macrophage recruitment, and inflammation are overexpressed in the human fatty liver of insulin-resistant subjects. *Diabetes*, 2007; 56: 2759-2765
- [110] WHO. Obesity and overweight. <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs311/en> (05.10.2016)
- [111] Wu Q., Kazantzis M., Doege H., Ortegon A.M., Tsang B., Falcon A., Stahl A.: Fatty acid transport protein 1 is required for nonshivering thermogenesis in brown adipose tissue. *Diabetes*, 2006; 55: 3229-3237
- [112] Wu Q., Ortegon A.M., Tsang B., Doege H., Feingold K.R., Stahl A.: FATP1 is an insulin-sensitive fatty acid transporter involved in diet-induced obesity. *Mol. Cell. Biol.*, 2006; 26: 3455-3467
- [113] Yamamoto T., Yamamoto A., Watanabe M., Matsuo T., Yamazaki N., Kataoka M., Terada H., Shinohara Y.: Classification of FABP isoforms and tissues based on quantitative evaluation of transcript levels of these isoforms in various rat tissues. *Biotechnol. Lett.*, 2009; 31: 1695-1701
- [114] Yanai H., Chiba H., Morimoto M., Jamieson G.A., Matsuno K.: Type I CD36 deficiency in humans is not associated with insulin resistance syndrome. *Thromb. Haemost.*, 2000; 83: 786
- [115] Yokomori H., Oda M., Yoshimura K., Nagai T., Fujimaki K., Watanabe S., Hibi T.: Caveolin-1 and Rac regulate endothelial capillary-like tubular formation and fenestral contraction in sinusoidal endothelial cells. *Liver Int.*, 2009; 29: 266-276
- [116] Zhou J., Febbraio M., Wada T., Zhai Y., Kuruba R., He J., Lee J.H., Khadem S., Ren S., Li S., Silverstein R.L., Xie W.: Hepatic fatty acid transporter Cd36 is a common target of LXR, PXR, and PPAR γ in promoting steatosis. *Gastroenterology*, 2008; 134: 556-567

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.