

Received: 2013.07.01
Accepted: 2014.02.27
Published: 2014.03.27

Desaturaza stearylo-CoA – regulator metabolizmu lipidów

Stearoyl-CoA desaturase – the lipid metabolism regulator

Mirosław Kucharski, Urszula Kaczor

Pracownia Biotechnologii i Genomiki, Katedra Hodowli Trzody Chlewnej i Małych Przeżuwaczy, Wydział Hodowli i Biologii Zwierząt, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie

Streszczenie

Desaturaza stearylo-CoA to enzym z klasy oksydoreduktaz katalizujący powstanie wiązania podwójnego w kwasach tłuszczowych między C9 i C10. Odgrywa główną rolę w kształtowaniu profilu kwasów tłuszczowych w tkance tłuszczowej oraz produktach pochodzenia zwierzęcego: mięsie i mleku. Jest ważnym regulatorem procesów metabolicznych zachodzących w organizmie, a także warunkuje utrzymanie homeostazy energetycznej. Enzym ten jest kodowany przez gen *SCD*, który w zależności od gatunku może występować w postaci różnych izoform. Ekspresja mRNA desaturazy stearylo-CoA jest zależna od wielu czynników, w tym diety, hormonów oraz aktywności innych genów. Scharakteryzowano kilkanaście mutacji w obrębie sekwencji $\Delta 9$ -desaturazy, które mogą wpływać na aktywność białka w tkankach oraz wartość hodowlaną zwierząt. Poznanie wpływu poszczególnych mutacji genu kodującego ten enzym jest szczególnie ważne w odniesieniu do chorób związanych z otyłością, cukrzycą, nadciśnieniem, chorobami serca lub nowotworami u człowieka. Niezwykle interesującą perspektywą jest również zastosowanie w badaniach owiec jako potencjalnego modelu doświadczalnego, który może posłużyć do rozważań nad poznaniem i zrozumieniem mechanizmów odpowiedzialnych za ilość przyjmowanego pokarmu oraz występowanie otyłości, regulowanych z udziałem desaturazy stearylo-CoA.

Słowa kluczowe:

desaturaza stearylo-CoA • *SCD* • $\Delta 9$ -desaturaza • enzym • polimorfizm • kwasy tłuszczowe • MUFA • PUFA • jakość mleka • jakość mięsa

Summary

Stearoyl-CoA desaturase is an enzyme from the class of oxidoreductase, which catalyzes the formation of a fatty acid double bond between C9 and C10. It plays a key role in composition of the fatty acid profile in adipose tissue and animal products such as meat and milk. Additionally, it is an important regulator of metabolic processes in the body, and it determines the maintenance of energy homeostasis. This enzyme is encoded by an *SCD* gene, which, depending on the species, may exist as different isoforms. mRNA expression of stearoyl-CoA desaturase is dependent on many factors, including diet, hormones, and the activity of other genes. In previous studies, several mutations were characterized within the sequence of $\Delta 9$ -desaturase, which may affect the activity of the protein in the tissues, as well as the value of breeding animals. Effects of particular mutations of the gene encoding the enzyme appears to be particularly important for diseases associated with obesity, diabetes, hypertension, heart diseases or cancer in humans. Also, it seems that using sheep as a potential animal model could be helpful in uncovering and understanding the mechanisms regulated by stearoyl-CoA desaturase.

Key words:

stearoyl-CoA desaturase • *SCD* • $\Delta 9$ -desaturase • enzyme • polymorphism • fatty acids • MUFA • PUFA • milk quality • meat quality

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1095856>

Word count: 3575

Tables: –

Figures: –

References: 98

Adres autora: dr hab. inż. Urszula Kaczor, Pracownia Biotechnologii i Genomiki, Katedra Hodowli Trzody Chlewnej i Małych Przeżuwaczy, Wydziału Hodowli i Biologii Zwierząt, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie, ul. Rędzina 1B, 30-248 Kraków, tel. +48 (12) 429 75 47 e-mail: rzkaczor@cyf-kr.edu.pl

Wykaz skrótów: **ASO** – antysensowne oligodeoksynukleotydy swoiste do sekwencji (sequence-specific antisense oligodeoxynucleotide), **CLA** – sprzężony kwas linolowy (conjugated linoleic acid), **CoA** – koenzym A (coenzyme A), **ER** – retikulum endoplazmatyczne (endoplasmic reticulum), **FABP** – białko wiążące kwasy tłuszczowe (fatty acid binding protein), **kpz** – kilo par zasad, **mRNA** – matrycowy kwas rybonukleinowy (messenger ribonucleic acid), **MUFA** – jednonienasycone kwasy tłuszczowe (monounsaturated fatty acids), **NADPH** – fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate), **PPARα** – aktywowany przez proliferatory peroksysomów receptor alfa (peroxisome proliferator-activated receptor alfa), **PPARγ** – aktywowany przez proliferatory peroksysomów receptor gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), **PUFA** – wielonienasycone kwasy tłuszczowe (polyunsaturated fatty acids), **SCD** – desaturaza stearylo-CoA (stearoyl-CoA desaturase), **SFA** – nasycone kwasy tłuszczowe (saturated fatty acids), **SNP** – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphism), **SREBP1** – białko wiążące się z elementem odpowiedzi na sterole 1 (sterol responsive element binding protein 1), **VLDL** – lipoproteiny o niskiej gęstości (very low density lipoprotein).

WPROWADZENIE

Tkanka tłuszczowa jest niezwykle ważnym elementem utrzymania i regulacji metabolizmu całego organizmu. Za sprawą syntetyzowanych i wydzielanych z niej białek oraz hormonów jest kontrolowana homeostaza węglowodanów, a także lipidów. Stopień wysycenia zawartych w niej kwasów tłuszczowych decyduje zarówno o właściwościach samych kwasów, jak i o właściwościach struktur przez nie tworzonych, tym samym wpływając na mnogość funkcji, jakie mogą pełnić w organizmie. Występowanie w łańcuchu kwasów tłuszczowych wiązań sprzężonych wpływa zasadniczo na temperaturę topnienia triglicerydów oraz utrzymanie płynności dwuwarstwowych, fosfolipidowych błon biologicznych. Kwasy tłuszczowe, jako główny komponent lipidów są odpowiedzialne za przepuszczalność membran komórkowych, a także biorą udział w wielu procesach metabolicznych, takich jak magazynowanie energii czy termoregulacji [40,56,64].

Syntetyzowane w tkance tłuszczowej kwasy tłuszczowe wpływają także na jakość produktów pochodzenia zwierzęcego, takich jak mięso i produkty mleczne, co jest związane ze stosunkiem sprzężonych/niesprzężonych kwasów tłuszczowych obecnych w mięśniach i gruczołach mlekowych zwierząt [5,65,84]. Kompozycja kwasów tłuszczowych zawartych w tkance mięśniowej oraz mleku, a także w produktach z nich wytwarzanych ma istotny wpływ na zdrowie człowieka. Zbyt duża ilość nasyconych kwasów tłuszczowych zwiększa ryzyko wystąpienia chorób wieńcowych, otyłości czy cukrzycy [33,48,51,54].

Jednym z podstawowych procesów w biosyntezie łańcucha kwasów tłuszczowych jest desaturacja, w wyniku której jest tworzone podwójne wiązanie między atomami węgla. Reakcja ta jest katalizowana przez wiele enzymów, w tym przez desaturazę stearylo-CoA, który odgrywa główną rolę w metabolizmie tłuszczu i utrzymaniu płynności błon komórkowych [14,28].

DESATURAZA STEARYLO-CoA (SCD)

Desaturaza stearylo-CoA, znana także jako Δ^9 -desaturaza, to enzym [EC 1.14.19.1] związany z retikulum endoplazmatycznym (ER) katalizujący powstawanie jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (MUFA) z syntetyzowanych *de novo* lub dostarczonych z pożywieniem nasyconych kwasów tłuszczowych (SFA) [28,61,66]. Białko jest zbudowane z 359 aminokwasów [NCBI Reference Sequence: NP_001009254] i w postaci oczyszczonej ma masę 37 kDa. Struktura przestrzenna desaturazy stearylo-CoA obejmuje cztery domeny transmembranowe, których końce NH_2 i COOH są umiejscowione w cytoplazmie. Centrum katalityczne enzymu składa się z trzech konserwatywnych motywów His-box (HX_{3-4}H , HX_{2-3}HH , $\text{H/QX}_{2-3}\text{HH}$), obejmujących osiem aminokwasów histydynowych (His) położonych na znajdującej się w cytoplazmie pojedynczej pętli oraz domeny końcowej COOH , odpowiedzialnych za związanie jonu żelaza, będącego kofaktorem desaturazy. Dwie mniejsze pętle tworzące białko znajdują się w retikulum endoplazmatycznym [52,60,66,79].

SCD należy do klasy oksydoreduktaz, których mechanizm reakcji polega na oddziaływaniu na grupę CH-OH donora, co powoduje redukcję tlenu cząsteczkowego do dwóch czą-

steczek wody. Desaturazy to grupa transmembranowych enzymów zdolnych do aktywacji tlenu i wykorzystaniu go do modyfikacji wiązania sprzężonego występującego w kwasie tłuszczowym. Klasyfikacja $\Delta 5$, $\Delta 6$, $\Delta 9$ zależy od miejsca, w którym jest tworzone wiązanie podwójne. $\Delta 9$ -desaturaza odpowiada za powstanie pierwszego wiązania podwójnego w pozycji *cis* między węglami C9 i C10 [14,28]. Desaturaza stearylo-CoA katalizuje przemianę nasyconych kwasów tłuszczowych: palmitynowego (C16:0) i stearynowego (C18:0) do jednonienasyconych kwasów tłuszczowych – odpowiednio: palmitooleinowego (C16:1 n-7) i oleinowego (C18:1 n-9). Dodatkowo bierze również udział w biosyntezie *cis*-9, *trans*-11 sprzężonego kwasu linolowego (CLA), dla którego substratem jest kwas *trans*-11 C18:1 [20,28,64]. SCD, w połączeniu z reduktazą NADPH-cytochromu b5 i cytochromem b5, indukuje powstanie wiązania podwójnego w pozycji *cis*, wykorzystując fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADPH) i tlen do desaturacji stearylo-CoA, który związany z liposomami lub liposomami zawierającymi $\Delta 9$ -desaturazę jest substratem w katalizowanej przez enzym reakcji [28]. Wodór inicjujący i regulujący szybkość tworzenia wiązania podwójnego w pozycji *cis* lub *trans* znajduje się niezmiennie przy atomie węgla położonym najbliżej grupy karboksylowej kwasu tłuszczowego. Formowanie wiązania jest poprzedzone usunięciem drugiego atomu wodoru w miejscu syntezy [9].

EKSPRESJA GENU SCD

Desaturaza stearylo-CoA jest kodowana przez gen *SCD* składający się z 6 eksonów i 5 intronów wielkości 16 kilo par zasad (kbp) [7,72,81]. Jego umiejscowienie zależy od gatunku, u człowieka gen *SCD1* znajduje się na chromosomie 10, natomiast jego izoforma na 17. Gen desaturazy u myszy jest umiejscowiony na 19 chromosomie, a chromosom 26 jest miejscem jego położenia w genomie kóz i bydła. Jeszcze inną lokalizację genu można zaobserwować u owiec, gdyż znajduje się na chromosomie 22 [7,34,42,81]. Niektóre gatunki, np. człowiek i owce mają pojedynczą kopię genu w przeciwieństwie do gryzoni. Dodatkowo występują różne izoformy genu $\Delta 9$ -desaturazy, niemające swoich odpowiedników u innych gatunków. U myszy wyróżnia się cztery izoformy *SCD1*, *SCD2*, *SCD3* i *SCD4*, których transkrypty wielkości 4.9 kbp ulegają ekspresji odpowiednio w wątrobie i tkance tłuszczowej, gdzie poziom ekspresji może być indukowany w odpowiedzi na obecność kwasów tłuszczowych lub stosowanie bogatej w węglowodany diety, mózgu, skóry i sercu [39,45,63]. U chomika udało się zidentyfikować i zlokalizować trzy izoformy genu desaturazy stearylo-CoA [89]. U człowieka, bydła, świni oraz owiec wyróżnia się dwa homologi genu kodującego omawiany enzym: *SCD1* i *SCD5* [14,45,46,97]. Obie izoformy różnią się budową i wielkością transkryptów. *SCD5* zawiera w swojej sekwencji więcej par GC w porównaniu do *SCD1*. Dodatkowo białko będące produktem genu *SCD5* jest pozbawione sekwencji PEST na N-końcu, której występowanie jest typowe w przypadku *SCD1*. *SCD5* ponadto nie ma swojego mysiego odpowiednika. Poziom ekspresji izoform w poszczególnych tkankach jest różny i zależy od gatunku. U ludzi, bydła, owiec i świni ekspresja matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA) *SCD5* jest wyższa w mózgu, dodatkowo u kur wysoki poziom ekspresji odnotowano w trzustce. Pro-

dukty transkrypcji genu *SCD1* osiągają wyższy poziom ekspresji w tkance tłuszczowej przeżuwaczy i w wątrobie kur [45,46,97]. Wyższe stężenie desaturazy stearylo-CoA obserwuje się w adipocytach gruczołu mlekowego owiec, podczas gdy u kóz mlecznych wykazano mniejszą koncentrację białka [85]. U świni najwyższy poziom ekspresji gen *SCD* osiąga w podskórnej tkance tłuszczowej i tkance tłuszczowej okolic brzusznych i wątrobie. Jego obecność ponadto obserwuje się w mięśniach szyi, przeponie, sercu, nerkach [5,11,72,98]. Ekspresję desaturazy stearylo-CoA stwierdzono w gruczołowej części żołądka, jajniku, podwzgórz, nerce, wątrobie i tkance tłuszczowej kur, natomiast u kogutów transkrypcja genu zachodziła w podwzgórz, mięśniach nóg, trzustce, wątrobie i tkance tłuszczowej, co sugeruje, że ekspresja *SCD* w poszczególnych tkankach u brojlerów kurzych zależy od płci [27]. U owiec ekspresja desaturazy stearylo-CoA jest obserwowana w wielu tkankach i narządach: tkance tłuszczowej, gruczole mlekowym, wątrobie, mięśniach, sercu, płucach, nerkach, trzustce i śledzionie [90].

Ekspresja genu desaturazy stearylo-CoA, która występuje w wielu tkankach żywych organizmów, jest regulowana przez wiele różnorodnych czynników, m.in.: przyjmowane z dietą tłuszcze (wielonienasycone kwasy tłuszczowe – PUFA, cholesterol, witamina A), działanie egzo-, endogennych hormonów, procesy rozwojowe, suplementowanie diety, zmiany temperatury czy obecność metali i związków fenolowych [61].

Główną determinantą, która może spowodować zwiększenie lub zmniejszenie liczby transkryptów $\Delta 9$ -desaturazy w poszczególnych tkankach jest skład diety, a zwłaszcza zawartość i rodzaj dostarczanych z nią tłuszczów. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe są jednymi z kluczowych substancji wpływających na obniżenie poziomu ekspresji mRNA genu *SCD* [61,62]. Zespół Jeffcoata zaobserwował spadek zawartości desaturazy stearylo-CoA w wątrobie szczura spowodowany wprowadzeniem diety bogatej w PUFA oraz w czasie głodzenia [38]. Podobny wynik otrzymano również w przypadku użycia cyklopropenu oraz zauważono wzrost ekspresji w wątrobie w obecności albumin surowicy krwi bydlęcej. Takie działanie nienasyconych kwasów tłuszczowych jest związane najprawdopodobniej z występowaniem sekwencji elementu odpowiedzi na PUFA w obrębie promotora genu [98]. Wykazano także, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe ω -6 znajdujące się w oleju szafranowym powodują wzrost ekspresji genu *SCD* w mikrosomach wątroby jagniąt [13]. Podobnie ujemny wpływ na ilość transkryptów genu kodującego wywiera kwas linolowy [22,25,94]. Stwierdzono, że wprowadzenie syntetycznego oleju CLA powoduje obniżenie aktywności desaturazy stearylo-CoA w wątrobie szczurów Zucker (osobniki z otyłością powstałą w wyniku mutacji genu receptora leptyny), w wyniku czego obserwowano zmianę kompozycji kwasów tłuszczowych [53]. Zastosowanie diety z olejem kukurydzianym, suplementowanej dodatkiem witaminy E, także obniżało poziom ekspresji $\Delta 9$ -desaturazy w podskórnej tkance tłuszczowej, wątrobie i mięśni najdłuższym grzbietu owiec rasy hu [15]. Jednocześnie brak oddziaływania diety bądź sposobu wypasu na transkrypcję mRNA genu zaobserwowano u owiec rasy suffolk, churra tensina oraz sarda [17,23,75]. Obniżenie poziomu transkrypcji mRNA desaturazy stearylo-CoA może

również wywołać działanie witaminy A, która jest metabolizowana w tkance tłuszczowej z β -karotenu [77].

Wzmogłą ekspresję SCD odnotowano w kulturach bydlęcych komórek nabłonkowych gruczołu mlekowego pod wpływem działania kwasu octowego, wykazując, że kwas ten stymuluje syntezę i desaturację kwasów tłuszczowych w tym gruczole. Oddziaływanie kwasu octowego i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych na transkrypcję różni się, co sugeruje odmienne mechanizmy regulowania przez nie lipogenezy w gruczole mlekowym [37]. Korzystnie na stężenie powstałego w tkankach enzymu wpływają także cholesterol czy kwas retinowy, powodujący nasilenie ekspresji obu izoform genu desaturazy stearylo-CoA w ludzkich komórkach nabłonka barwnikowego siatkówki (ARPE-19) [61,64,74].

Ekspresja desaturazy stearylo-CoA jest dodatkowo kontrolowana przez działanie hormonów. Leptyna, odpowiedzialna za regulowanie ilości przyjmowanego pokarmu, a także za utrzymanie homeostazy energetycznej, obniża stężenie transkryptów $\Delta 9$ -desaturazy w wątrobie i podwzgórzu [27]. Uważa się, że obniżenie poziomu transkrypcji genu SCD i będąca tego konsekwencją zmiana profilu kwasów tłuszczowych w wątrobie myszy z hiperleptynemią KK-A^y oraz brak tych zmian u myszy z genotypem ob/ob jest wynikiem regulacji szlaku sygnalizacyjnego dla leptyny przez fuksoksantynę [6]. Zaobserwowano także stymulujące działanie hormonów na wzrost liczby transkryptów $\Delta 9$ -desaturazy. Działanie takie przejawia insulina [62,90], estradiol czy trójiodotyronina [62].

Ekspresja desaturazy stearylo-CoA w tkankach i narządach jest regulowana także przez aktywność innych genów. Głównymi genami wpływającymi na wzrost poziomu transkrypcji mRNA dla SCD są SREBP1, PPAR α , PPAR γ . Aktywowane przez proliferatory peroksyosomów receptory alfa (PPAR α) i gamma (PPAR γ) należą do superrodziny receptorów hormonów, które regulują transkrypcję genów zaangażowanych w różne szlaki metabolizmu lipidów. Wydzielane są w tkance tłuszczowej i odpowiadają za różnicowanie oraz lipogenezę adipocytów [24,25]. Białko wiążące się z elementem odpowiedzi na sterole 1 (SREBP1) jest istotnym czynnikiem w utrzymaniu homeostazy energetycznej. Stymuluje glikolizę, lipogenezę, a także adipogenezę [24,35,76,80,81]. Przez podniesienie poziomu transkrypcji mRNA $\Delta 9$ -desaturazy geny te wpływają na zawartość oraz profil kwasów tłuszczowych znajdujących się w tkance tłuszczowej i mięśniach [24,35].

Przeprowadzone przez zespół Vossa badania ukierunkowane na znalezienie skutecznej metody leczenia chorób związanych z metabolizmem wykazały, że SAR707 (mała, sztucznie zsyntetyzowana cząsteczka molekularna) obniża poziom ekspresji genu SCD w warunkach *in vitro*, a także *in vivo* w komórkach skóry człowieka [88]. Kolejnym etapem wydaje się modyfikacja syntetycznej molekuli w kierunku większej swoistości SAR707 do komórek wątroby.

FUNKCJA DESATURAZY STEARYLO-CoA

Desaturaza stearylo-CoA jest jednym z ważniejszych enzymów regulujących przemianę kwasów tłuszczowych i ich po-

ziom w tkankach [4]. Katalizuje $\Delta 9$ desaturację nasyconych kwasów tłuszczowych: kwasu palmitynowego i stearynowego do jednonienasyconych kwasów tłuszczowych – kwasu palmitooleinowego i oleinowego [40]. SCD i powstałe w wątrobie produkty katalizowanych przez nią reakcji odgrywają istotną rolę w wielu procesach fizjologicznych, takich jak synteza triacylogliceroli, stres retikulum endoplazmatycznego, sekrecja lipoprotein o małej gęstości (VLDL) czy wrażliwość na insulinę [1,12,26,33,44,56,64,91,93]. Wiadomo także, że dolegliwości wątrobowe, suplementacja diety, stan hormonalny organizmu wpływają na poziom MUFA w lipidach wątrobowych przez indukowanie zmian w aktywności enzymu $\Delta 9$ -desaturazy [40,64].

Rola desaturazy stearylo-CoA w przemianie kwasów tłuszczowych

Myszy z naturalną mutacją genu SCD1 (*SCD*^{-/-}) charakteryzują się znacznym spadkiem stężenia triacyloglicerole i estrów cholesterolu w wątrobie [56]. Osobniki z takim zaburzeniem cechują się brakiem podatności na otyłość powodowaną niedoborami leptyny lub stosowaniem diety. Leptyna jest hormonem odpowiedzialnym za ograniczenie pobierania pożywienia i spadek masy ciała, co jest podstawą do uznania tego genu jako niezwykle ważnego w walce z otyłością [18]. U myszy SCD^{-/-} zaobserwowano wzrost stosunku sumy SFA/MUFA w fosfolipidach błon komórkowych [57]. Podobny wynik otrzymano w przypadku ludzkich adipocytów z wyciszonym genem SCD1 [19]. Knockdown tego genu w komórkach HeLa obniżał stężenie nienasyconych kwasów tłuszczowych w błonach komórkowych, bez wpływu na stężenie wolnych kwasów tłuszczowych. Wykazano, że spadek nienasyconych kwasów tłuszczowych w dwuwarstwie fosfolipidowej koreluje z aktywacją apoptozy zależnej od kaspaz i reakcjami rozkładu białek [1]. Przebieg procesów, stymulowanej zmianami w stężeniu MUFA śmierci komórkowej badano w doświadczalni na ludzkich liniach komórkowych, natomiast procesy rozkładu białek analizowano w wątrobie myszy [29,59]. Model myszy z naturalnie występującym niedoborem desaturazy stearylo-CoA wykazał, podobnie jak w przypadku myszy SCD^{-/-}, że brak enzymu skutkuje spadkiem poziomu syntezy estrów cholesterolu i triglicerydów. Osobniki takie ponadto charakteryzują się obniżoną syntezą VLDL, wywołaną aktywnością SCD *in vivo* [56].

Rola SCD w kształtowaniu cech ilościowych zwierząt

Niezwykle istotną funkcją desaturazy stearylo-CoA wydaje się kształtowanie składu tłuszczu zawartych w tkance tłuszczowej i profilu kwasów tłuszczowych w mięsie i mleku zwierząt hodowlanych [4,25,32,73,95]. Barber i wsp. zbadali poziom ekspresji mRNA SCD w siedmiu rodzajach owczej tkanki tłuszczowej w celu wykazania jej wpływu na wielkość komórek tłuszczowych, a także stosunek zawartości kwasu stearynowego (C18:0) do zawartości kwasu oleinowego (C18:1). W mięśniach i tkance tłuszczowej okolic nasierdžia wielkość komórek i poziom kwasu oleinowego był wprost proporcjonalny do poziomu transkrypcji. Natomiast w tłuszczu sieci otrzewnej (łac. *omentum*) i okołonerkowej ekspresja desaturazy nie wpływała istotnie na wielkość ko-

mórek oraz stosunek kwasów. Może być to związane z tym, że sprzężone kwasy linolowe CLA są wskazywane jako inhibitory ekspresji genu *SCD* – stąd niski poziom ekspresji w tych rejonach [4]. Podwyższona transkrypcja $\Delta 9$ -desaturazy powoduje zwiększenie zawartości jednonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz sprzężonego kwasu linolowego w mięśniach u byków rasy barrosa. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na zawartość kwasów tłuszczowych w tkankach u bydła jest zastosowanie diety bogatej w wielonienasycone kwasy tłuszczowe [21]. Badania prowadzone u ras owiec różniących się istotnie pod względem stopnia odkładania tkanki tłuszczowej nie wykazały wpływu rasy i lokalizacji tkanki tłuszczowej na ekspresję *SCD1*, co nie kluczowa jednak wpływu wymienionych czynników na skład kwasów tłuszczowych [3].

Warunkowana występowaniem polimorfizmu ekspresja mRNA może oddziaływać na metabolizm energetyczny przez gromadzenie tkanki tłuszczowej i wpływ na kompozycję kwasów tłuszczowych, która jest ważna dla odżywczej wartości mięsa i decyduje o jego odporności na utlenianie [5]. Selekcja świń ukierunkowana na obniżenie zawartości tłuszczu podskórnego, przy zachowaniu tłuszczu międzyściowego, była związana ze znacznym spadkiem ekspresji acetylo-CoA karboksylazy i *SCD* w podskórnej tkance tłuszczowej, ale nie w mięśniach. Obniżenie poziomu transkrypcji mRNA desaturazy stearylo-CoA w tkankach tłuszczowych, mimo zauważalnej tendencji spadkowej, nie jest związane z obniżeniem stężenia produktów katalizowanej przez ten enzym biosyntezy C16:1 i C18:1 [11]. Doświadczenie przeprowadzone na kulturach pierwotnych hepatocytów kur wykazuje, że wydzielanie triglicerydów przez komórki wątroby jest zależne od $\Delta 9$ -desaturazy. Powstający w wyniku desaturacji kwasów tłuszczowych kwas oleinowy zwiększa sekrecję triglicerydów powstających z węglowodanów. Sugeruje to, że nadmierne wydzielanie VLDL, hiperlipidemia i duże otluszczenie ptaków może być wynikiem dużej aktywności desaturazy w wątrobie [44].

Gen *SCD* jest odpowiedzialny za zmiany zawartości *cis-9*, *trans-11* CLA w produktach mięsnych, spełniając istotną rolę w żywieniu człowieka. Sprzężony kwas linolowy jest spożywany głównie z mięsem i z produktami mlecznymi pochodzącymi od przeżuwaczy, m.in. owiec [25,43,84]. Daniel i wsp. zaobserwowali indukowaną aktywnością enzymu wzrost zawartości *cis-9*, *trans-11* CLA w tkance tłuszczowej mięśni i wątrobie jagniąt [22]. Cechujący się działaniem prozdrowotnym i antynowotworowym *cis-9*, *trans-11* CLA, syntetyzowany z udziałem desaturazy stearylo-CoA z kwasu *trans-11* wakenowego, jest głównym izomerem kwasu linolowego tłuszczu mleka [20,85,86]. Garcia-Fernández i wsp. wykazali, że obecność czterech polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) w obrębie genu *SCD* owcy rasy churra nie zmienia bezpośrednio proporcji kwasów CLA/wakenowy, ale może wpływać na zawartość tłuszczu w mleku macierek tej rasy [31].

$\Delta 9$ -desaturaza przez wprowadzenie podwójnego wiązania w pozycji *cis* między C9-C10 odgrywa ważną rolę w syntezie kwasów tłuszczowych znajdujących się w mleku [32,65]. Inhibicja jej aktywności w gruczole mlekowym owcy wpły-

wa niekorzystnie na syntezę tłuszczu zawartego w mleku przez podniesienie jego temperatury topnienia. Utrzymywanie obniżonej aktywności enzymu przez dłuższy czas może skutkować obniżeniem zawartości tłuszczu. Wyniki badań u owiec, podobnie jak u krów i kóz, wskazują, że endogenna synteza była głównym źródłem *cis-9* 18:1 i *cis-9*, *trans-11* 18:2 kwasów mleka [8].

Rola $\Delta 9$ -desaturazy w utrzymaniu homeostazy

Ekspresja genu $\Delta 9$ -desaturazy w wątrobie wpływa na wzrost odporności na insulinę u wychudzonych szczurów i myszy ze zwiększoną wrażliwością na hormon. Obniżenie ekspresji *SCD1* w wątrobie spowodowało przywrócenie prawidłowej wrażliwości na insulinę w modelu indukowanej diety odporności na insulinę myszy, a u szczurów traktowanych antysensownymi oligodeksynukleotydami specyficznymi do sekwencji (ASO) skierowanymi przeciwko mRNA *SCD* obserwowano spadek glukoneogenezy i glikogolizy wskutek zmniejszone wytwarzanie glukozy. Wykazano, że obniżona aktywność genu desaturazy stearylo-CoA podnosi stężenie hormonu, mimo podwyższonej ilości triglicerydów w wątrobie. Potwierdzenie tych wyników u ludzi stworzy nowe szanse na wykorzystanie leków hamujących aktywność *SCD* w chorobach związanych z zaburzeniami przyrostu masy ciała i działaniem insuliny [33]. Wysokie indeksy desaturacji (kwas nienasycony/nasycony) są wynikiem podwyższonego poziomu ekspresji mRNA desaturazy stearylo-CoA w tkance tłuszczowej zdrowych 63-letnich mężczyzn. Według Sjögrena i wsp. wysokie wartości indeksu desaturacji są skorelowane ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się odporności na insulinę, a więc ryzykiem zachorowania na cukrzycę typu 2 [78].

Poziom transkrypcji genu *SCD* jest istotny nie tylko w schorzeniach związanych z otyłością, ale wydaje się też niezwykle ważnym czynnikiem w stanach zapalnych czy stresie [51]. Nadmierna ekspresja prowadzi do odkładania się tłuszczu i powstania oporności na insulinę, natomiast gwałtowny spadek będzie powodował rozkład lipidów oraz stany zapalne i stres komórkowy, zaburzenia pracy β -komórek trzustki, jest też szkodliwy dla gruczołów łojowych skóry – powoduje łysienie [10,58,83]. Zmniejszenie aktywności *SCD* w adipocytach przyczynia się do obniżenia ich właściwości prozapalnych, a także redukuje ryzyko stanów zapalnych w białej tkance tłuszczowej związanych z otyłością [50]. Właściwy poziom ekspresji mRNA desaturazy stearylo-CoA jest istotny dla prawidłowego funkcjonowania komórek śródbłonna i miocytów [69]. Obniżona aktywność enzymu przejawia się w schorzeniach wątroby, miażdżycy oraz stanach zapalnych [48,51]. Coraz częściej zwraca się uwagę na możliwość zastosowania właściwości desaturazy stearylo-CoA w leczeniu chorób krążenia i nowotworów [54,87].

Rozwój hipertriglicydemii jest uzależniony od diety, wrażliwości na insulinę oraz otyłości [71]. Schorzenie to wpływa na aktywność $\Delta 9$ -desaturazy w tkankach dlatego, iż enzym może limitować ilość wytwarzanych triglicerydów przy różnego rodzaju dyslipidemiach, a więc może być potencjalnym składnikiem wykorzystywanym w produkcji leków obniżających stężenie triglicerydów i walce z otyłością [2].

Wykazano hamujący wpływ wzmożonej transkrypcji genu *SCD1* na szkodliwe, prowadzące do śmierci komórki, działanie kwasu palmitynowego, obserwując jednocześnie zwiększoną śmiertelność w przypadkach wyciszenia genu bądź spadku jego ekspresji [1,49,70,92]. Badania nad regulowanymi przez *SCD1* przemianami toksycznych, nasyconych kwasów tłuszczowych w kwasy nienasycone wykazały, że aktywność $\Delta 9$ -desaturazy wpływa na stężenie kwasu oleopalmitynowego, który prawdopodobnie jest wykorzystywany jako sygnał do komunikacji między tkanką tłuszczową a pozostałymi tkankami. Może to odgrywać rolę przy schorzeniach związanych z otyłością lub chorobami układu krążenia. Ekspresja genu desaturazy powoduje zwiększoną syntezę triglicerydów u myszy *FABP^{-/-}* (model myszy z upośledzonym wytwarzaniem białka wiążącego kwasy tłuszczowe – FABP). Wnioskuje się, że desaturaza stearylo-CoA jest głównym elementem w procesie stłuszczenia wątroby, a sama ekspresja *SCD* jest regulowana przez kwas oleopalmitynowy [12].

Polimorfizm w *loci* genów kodujących $\Delta 9$ -desaturazę

Polimorfizmy występujące w obrębie genów kodujących desaturazę stearylo-CoA mogą się okazać niezwykle korzystne z gospodarczego punktu widzenia. Zmienność w *locus* genu może wpływać na zmiany w ekspresji mRNA genu, a w konsekwencji na parametry cech ilościowych związanych z produkcją i jakością wyrobów mięsnych oraz mlecznych pochodzenia zwierzęcego [36].

U kóz udało się zidentyfikować trzy mutacje w obrębie genu *SCD*. Dwie z nich znajdowały się w eksonie 3 (EX3_15G>A i EX3_68A>G), jedna w intronie 3 (IVS+55A>G). U chińskich ras kóz opisanych zostało sześć różnych genotypów (3 haplotypy), z których to genotyp GC przejawiał się fenotypowo większą długością i wysokością ciała [16]. Zwierzęta o takim genotypie wydają się atrakcyjniejsze z produkcyjnego i ekonomicznego punktu widzenia. Scharakteryzowanie u trzech ras kóz (boer, xuhuai i haimen) sześciu polimorfizmów umożliwi molekularne różnicowanie ras oraz w przyszłości może być podstawą do oceny cech ilościowych [96]. Polimorfizm SNP w genie *SCD1* (SCD1.878) u mięsnych ras bydła wpływa na wystąpienie mniej intensywnej, czerwonej barwy mięsa, co jest związane z międzymięśniową zawartością tłuszczu. Wskazuje to najprawdopodobniej na występowanie zależności między mutacją a mechanizmem działania desaturazy stearylo-CoA [47]. Relację między mutacją genu *SCD* a jakością mięsa wykazano u bydła rasy japońskiej. Zidentyfikowano mutacje zmiany sensu (VV, VA, AA), w których alanina zastąpiła walinę w łańcuchu polipeptydowym białka. Bydło typu A z alaniną charakteryzowało się wyższą zawartością MUFA i niższą temperaturą topnienia tłuszczu w międzymięśniowej tkance tłuszczowej [82].

Analiza zmienności w *locus* genu desaturazy stearylo-CoA u ras mięsnych oraz mlecznych owiec nie wykazała polimorfizmów w obrębie sekwencji kodującej genu *SCD* [30]. Brak mutacji w tym regionie może wskazywać, że profil kwasów tłuszczowych u owiec i kóz jest oparty na mutacjach w miejscach wiązania elementów regulujących ekspresję

$\Delta 9$ -desaturazy, jak sugeruje to polimorfizm w promotorze u owiec i w regionie 3'-UTR u kóz [7,30]. Analiza regionu niekodującego skutkowałą odkryciem czterech SNP umiejscowionych w regionie promotora (SCD01), intronie 2 (dwie SCD02, SCD03) i intronie 3 (SCD04). Najbardziej polimorficzny, w przypadku wysoko wyspecjalizowanych ras, okazał się region promotora. Porównując polimorficzność między rasami mięsnymi a mlecznymi, większą różnorodnością charakteryzowały się rasy wyspecjalizowane w produkcji mleka. Dodatkowo mutacja ta może wpływać na elementy regulacyjne podczas ekspresji desaturazy. SCD01 występuje najczęściej u mlecznych ras, może więc wpływać na zawartość i profil tłuszczów w mleku, a także oddziaływać na syntezę lipidów w gruczole mlekowym [30].

Polimorfizm w obrębie regionu promotora genu $\Delta 9$ -desaturazy nie powoduje różnicy w zawartości CLA w mleku krowim. Jednocześnie udowodniono, że sekwencja promotora wykazuje konserwatyzm między różnymi mlecznymi rasami bydła [41]. SNP g.133A>C w promotorze genu *SCD* u bydła jest odpowiedzialny za stworzenie dodatkowego miejsca wiązania SP1, co może mieć wpływ na transkrypcję genu i aktywność enzymu. Osobniki homozygotyczne CC w porównaniu do homozygot AA charakteryzowały się różnicami w zawartości kwasów tłuszczowych w gruczole mlekowym, a także ilością wydzielanego mleka. Zaobserwowano, iż krowy o haplocie AC charakteryzują się 1-2 kg/dzień większą produkcją mleka i taka efektywność udoju jest stała i niezależna od stadium laktacji [67,68]. Analiza zmienności w *locus* genu przeprowadzona u 11 włoskich ras mięsnych i mlecznych bydła zaowocowała zidentyfikowaniem wielu polimorfizmów w 5 eksonie, a także scharakteryzowaniem trzech nowych haplotypów (jeden u ras mięsnych). Stwierdzono, że krowy mleczne w porównaniu do krów mięsnych cechują się mniejszą różnorodnością haplotypów oraz częstszym występowaniem mutacji T878C [55].

PODSUMOWANIE

Enzym desaturaza stearylo-CoA jest białkiem istotnym dla prawidłowego funkcjonowania organizmu zwierząt i człowieka. Powszechnie występująca w organizmie *SCD* jest odpowiedzialna za katalizowanie reakcji tworzenia pierwszego wiązania podwójnego kwasów tłuszczowych między atomami węgla C9 i C10. Przez wiele wzajemnych interakcji wpływa na przebieg wielu procesów metabolicznych, w tym funkcjonowanie tkanki tłuszczowej przez regulację przemiany kwasów tłuszczowych i utrzymanie homeostazy energetycznej. Należy podkreślić wpływ tego białka i ekspresji genu *SCD* w tkankach na zawartość kwasów tłuszczowych znajdujących się w mleku i mięsie zwierząt gospodarskich. Odpowiednia selekcja na podstawie znanych polimorfizmów, wsparta właściwą dietą, może polepszyć cechy zwierząt, wpływając tym samym na ekonomię produkcji. Ze względu na udział desaturazy stearylo-CoA w zjawiskach związanych między innymi ze stresem ER, śmierci komórkowej, utrzymania równowagi hormonalnej coraz częściej wskazuje się na rolę *SCD* w schorzeniach związanych z zaburzeniami przyjmowania pokarmu, układu krążenia lub chorobach nowotworowych.

PÍSMIENICTWO

- [1] Ariyama H., Kono N., Matsuda S., Inoue T., Arai H.: Decrease in membrane phospholipid unsaturation induces unfolded protein response. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285: 22027-22035
- [2] Attie A.D., Krauss R.M., Gray-Keller M.P., Brownlie A., Miyazaki M., Kastelein J.J., Lusis A.J., Stalenhoef A.F., Stoeck J.P., Hayden M.R., Ntambi J.M.: Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia. *J. Lipid Res.*, 2002; 43: 1890-1907
- [3] Bakhtiarzadeh M.R., Moradi-Shahrabak M., Ebrahimie E.: Underlying functional genomics of fat deposition in adipose tissue. *Gene*, 2013; 521: 122-128
- [4] Barber M.C., Ward R.J., Richards S.E., Salter A.M., Buttery P.J., Vernon R.G., Travers M.T.: Ovine adipose tissue monounsaturated fat content is correlated to depot-specific expression of the stearoyl-CoA desaturase gene. *J. Anim. Sci.*, 2000; 78: 62-68
- [5] Bartz M., Szydłowski M., Kociucka B., Salamon S., Jelen H.H., Switonowski M.: Transcript abundance of the pig stearoyl-CoA desaturase gene has no effect on fatty acid composition in muscle and fat tissues, but its polymorphism within the putative microRNA target site is associated with daily body weight gain and feed conversion ratio. *J. Anim. Sci.*, 2013; 91: 10-19
- [6] Beppu F., Hosokawa M., Yim M.J., Shinoda T., Miyashita K.: Down-regulation of hepatic stearoyl-CoA desaturase-1 expression by fucosanthin via leptin signaling in diabetic/obese KK-A^y mice. *Lipids*, 2013; 48: 449-455
- [7] Bernard L., Leroux C., Hayes H., Gautier M., Chilliard Y., Martin P.: Characterization of the caprine stearoyl-CoA desaturase gene and its mRNA showing an unusually long 3'-UTR sequence arising from a single exon. *Gene*, 2001; 281: 53-61
- [8] Bichi E., Toral P.G., Hervás G., Frutos P., Gómez-Cortés P., Juárez M., de la Fuente M.A.: Inhibition of $\Delta 9$ -desaturase activity with sterculic acid: effect on the endogenous synthesis of *cis*-9 18:1 and *cis*-9, *trans*-11 18:2 in dairy sheep. *J. Dairy Sci.*, 2012; 95: 5242-5252
- [9] Brash A.R., Schneider C., Hamberg M.: Applications of stereospecifically-labeled fatty acids in oxygenase and desaturase biochemistry. *Lipids*, 2012; 47: 101-116
- [10] Busch A.K., Gurisik E., Cordery D.V., Sudlow M., Denyer G.S., Laybutt D.R., Hughes W.E., Biden T.J.: Increased fatty acid desaturation and enhanced expression of stearoyl coenzyme A desaturase protects pancreatic beta-cells from lipooapoptosis. *Diabetes*, 2005; 54: 2917-2924
- [11] Cánovas A., Estany J., Tor M., Pena R.N., Doran O.: Acetyl-CoA carboxylase and stearoyl-CoA desaturase protein expression in subcutaneous adipose tissue is reduced in pigs selected for decreased backfat thickness at constant intramuscular fat content. *J. Anim. Sci.*, 2009; 87: 3905-3914
- [12] Cao H., Gerhold K., Mayers J.R., Wiest M.M., Watkins S.M., Hotamisligil G.S.: Identification of a lipokine, a lipid hormone linking adipose tissue to systemic metabolism. *Cell*, 2008; 134: 933-944
- [13] Caputi Jambrenghi A., Paglialonga G., Gnani A., Zanotti F., Giannico F., Vonghia G., Gnani G.V.: Changes in lipid composition and lipogenic enzyme activities in liver of lambs fed ω -6 polyunsaturated fatty acids. *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol.*, 2007; 147: 498-503
- [14] Castro L.F., Wilson J.M., Gonçalves O., Galante-Oliveira S., Rocha E., Cunha I.: The evolutionary history of the stearoyl-CoA desaturase gene family in vertebrates. *BMC Evol. Biol.*, 2011; 11: 132
- [15] Chen X., Mao H., Ma X., Liu J.: Effects of dietary corn oil and vitamin E supplementation on fatty acid profiles and expression of acetyl CoA carboxylase and stearoyl-CoA desaturase gene in Hu sheep. *Anim. Sci. J.*, 2010; 81: 165-171
- [16] Chen Z., Sun J., Li Z., Lan X., Zhang C., Qu Y., Fang X., Lei C., Chen H.: Novel SNPs in the caprine stearoyl-CoA desaturase (SCD) and decorin (DCN) genes that are associated with growth traits in Chinese goat breeds. *Mol. Biol. Rep.*, 2011; 38: 3121-3127
- [17] Cockrum R.R., Austin K.J., Kim J.W., Garbe J.R., Fahrenkrug S.C., Taylor J.F., Cammack K.M.: Differential gene expression of ewes varying in tolerance to dietary nitrate. *J. Anim. Sci.*, 2010; 88: 3187-3197
- [18] Cohen P., Miyazaki M., Socci N.D., Hagge-Greenberg A., Liedtke W., Soukas A.A., Sharma R., Hudgins L.C., Ntambi J.M., Friedman J.M.: Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss. *Science*, 2002; 297: 240-243
- [19] Collins J.M., Neville M.J., Hoppa M.B., Frayn K.N.: *De novo* lipogenesis and stearoyl-CoA desaturase are coordinately regulated in the human adipocyte and protect against palmitate-induced cell injury. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285: 6044-6052
- [20] Corl B.A., Baumgard L.H., Dwyer D.A., Griinari J.M., Phillips B.S., Bauman D.E.: The role of $\Delta 9$ -desaturase in the production of *cis*-9, *trans*-11 CLA. *J. Nutr. Biochem.*, 2001; 12: 622-630
- [21] Costa A.S., Silva M.P., Alfaia C.P., Pires V.M., Fontes C.M., Bessa R.J., Prates J.A.: Genetic background and diet impact beef fatty acid composition and stearoyl-CoA desaturase mRNA expression. *Lipids*, 2013; 48: 369-381
- [22] Daniel Z.C., Wynn R.J., Salter A.M., Buttery P.J.: Differing effects of forage and concentrate diets on the oleic acid and conjugated linoleic acid content of sheep tissues: the role of stearoyl-CoA desaturase. *J. Anim. Sci.*, 2004; 82: 747-758
- [23] Dervishi E., Joy M., Sanz A., Alvarez-Rodriguez J., Molino F., Calvo J.H.: Forage preservation (grazing vs. hay) fed to ewes affects the fatty acid profile of milk and CPT1B gene expression in the sheep mammary gland. *BMC Vet. Res.*, 2012; 8: 106
- [24] Dervishi E., Joy M., Alvarez-Rodriguez J., Serrano M., Calvo J.H.: The forage type (grazing versus hay pasture) fed to ewes and the lamb sex affect fatty acid profile and lipogenic gene expression in the longissimus muscle of suckling lambs. *J. Anim. Sci.*, 2012; 90: 54-66
- [25] Dervishi E., Serrano C., Joy M., Serrano M., Rodellar C., Calvo J.H.: Effect of the feeding system on the fatty acid composition, expression of the $\Delta 9$ -desaturase, peroxisome proliferator-activated receptor α , γ , and sterol regulatory element binding protein 1 genes in the semitendinous muscle of light lambs of the Rasa Aragonesa breed. *BMC Vet. Res.*, 2010; 6: 40
- [26] Dixon J.L., Furukawa S., Ginsberg H.N.: Oleate stimulates secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins from Hep G2 cells by inhibiting early intracellular degradation of apolipoprotein B. *J. Biol. Chem.*, 1991; 266: 5080-5086
- [27] Dridi S., Taouis M., Gertler A., Decuypere E., Buyse J.: The regulation of stearoyl-CoA desaturase gene expression is tissue specific in chickens. *J. Endocrinol.*, 2007; 192: 229-236
- [28] Enoch H.G., Catala A., Strittmatter P.: Mechanism of rat liver microsomal stearoyl-CoA desaturase. Studies of the substrate specificity, enzyme-substrate interactions, and the function of lipid. *J. Biol. Chem.*, 1976; 251: 5095-5103
- [29] Flowers M.T., Keller M.P., Choi Y., Lan H., Kendzierski C., Ntambi J.M., Attie A.D.: Liver gene expression analysis reveals endoplasmic reticulum stress and metabolic dysfunction in SCD1-deficient mice fed a very low-fat diet. *Physiol. Genomics*, 2008; 33: 361-372
- [30] García-Fernández M., Gutiérrez-Gil B., García-Gómez E., Arranz J.J.: Genetic variability of the stearoyl-CoA desaturase gene in sheep. *Mol. Cell. Probes*, 2009; 23: 107-111
- [31] García-Fernández M., Gutiérrez-Gil B., García-Gómez E., Sánchez J.P., Arranz J.J.: Detection of quantitative trait loci affecting the milk fatty acid profile on sheep chromosome 22: role of the stearoyl-CoA desaturase gene in Spanish Churra sheep. *J. Dairy Sci.*, 2010; 93: 348-357

- [32] Griinari J.M., Corl B.A., Lacy S.H., Chouinard P.Y., Nurmela K.V.: Conjugated linoleic acid is synthesized endogenously in lactating dairy cows by $\Delta 9$ -desaturase. *J. Nutr.*, 2000; 130: 2285-2291
- [33] Gutiérrez-Juárez R., Pocai A., Mulas C., Ono H., Bhanot S., Monia B.P., Rossetti L.: Critical role of stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1) in the onset of diet-induced hepatic insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 1686-1695
- [34] Hayes H., Petit E., Dutrillaux B.: Comparison of RBG-banded karyotypes of cattle, sheep and goats. *Cytogenet. Cell Genet.*, 1991; 57: 51-55
- [35] Hoashi S., Ashida N., Ohsaki H., Utsugi T., Sasazaki S., Taniguchi M., Oyama K., Mukai F., Mannen H.: Genotype of bovine sterol regulatory element binding protein-1 (SREBP-1) is associated with fatty acid composition in Japanese Black cattle. *Mamm. Genome*, 2007; 18: 880-886
- [36] Ibeagha-Awemu E.M., Kgwatalala P., Zhao X.: A critical analysis of production-associated DNA polymorphisms in the genes of cattle, goat, sheep, and pig. *Mamm. Genome*, 2008; 19: 591-617
- [37] Jacobs A.A., Dijkstra J., Liesman J.S., VandeHaar M.J., Lock A.L., van Vuuren A.M., Hendriks W.H., van Baal J.: Effects of short- and long-chain fatty acids on the expression of stearoyl-CoA desaturase and other lipogenic genes in bovine mammary epithelial cells. *Animal*, 2013; 7: 1508-1516
- [38] Jeffcoat R., Brawn P.R., Safford R., James A.T.: Properties of rat liver microsomal stearoyl-coenzyme A desaturase. *Biochem. J.*, 1977; 161: 431-437
- [39] Kaestner K.H., Ntambi J.M., Kelly T.J.Jr., Lane M.D.: Differentiation-induced gene expression in 3T3-L1 preadipocytes. A second differentially expressed gene encoding stearoyl-CoA desaturase. *J. Biol. Chem.*, 1989; 264: 14755-14761
- [40] Karahashi M., Ishii F., Yamazaki T., Imai K., Mitsumoto A., Kawashima Y., Kudo N.: Up-regulation of stearoyl-CoA desaturase 1 increases liver MUFA content in obese Zucker but non Goto-Kakizaki rats. *Lipids*, 2013; 48: 457-467
- [41] Keating A.F., Stanton C., Murphy J.J., Smith T.J., Ross R.P., Cairns M.T.: Isolation and characterization of the bovine stearoyl-CoA desaturase promoter and analysis of polymorphisms in the promoter region in dairy cows. *Mamm. Genome*, 2005; 16: 184-193
- [42] Kuchel H., Siebert B.D., Bottema C.D., Webb G.C., Crawford A.M., Duncan S.J., McDonald P.A., McEwan J.C., Pitchford W.S.: Physical mapping of the stearoyl-CoA desaturase (SCD) locus in sheep. *Anim. Genet.*, 2004; 35: 163
- [43] Kuchtik J., Zapletal D., Šustová K.: Chemical and physical characteristics of lamb meat related to crossbreeding of Romanov ewes with Suffolk and Charollais sires. *Meat Sci.*, 2012; 90: 426-430
- [44] Legrand P., Catheline D., Fichot M.C., Lemarchal P.: Inhibiting $\Delta 9$ -desaturase activity impairs triacylglycerol secretion in cultured chicken hepatocytes. *J. Nutr.*, 1997; 127: 249-256
- [45] Lengi A.J., Corl B.A.: Comparison of pig, sheep and chicken SCD5 homologs: evidence for an early gene duplication event. *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.*, 2008; 150: 440-446
- [46] Lengi A.J., Corl B.A.: Identification and characterization of a novel bovine stearoyl-CoA desaturase isoform with homology to human SCD5. *Lipids*, 2007; 42: 499-508
- [47] Li X., Ekerljung M., Lundström K., Lundén A.: Association of polymorphism at DGAT1, leptin, SCD1, CAPN1 and CAST genes with color, marbling and water holding capacity in meat from beef cattle populations in Sweden. *Meat Sci.*, 2013; 94: 153-158
- [48] Li Z.Z., Berk M., McIntyre T.M., Feldstein A.E.: Hepatic lipid partitioning and liver damage in nonalcoholic fatty liver disease: role of stearoyl-CoA desaturase. *J. Biol. Chem.*, 2009; 284: 5637-5644
- [49] Listenberger L.L., Han X., Lewis S.E., Cases S., Farese R.V. Jr, Ory D.S., Schaffer J.E.: Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 3077-3082
- [50] Liu X., Miyazaki M., Flowers M.T., Sampath H., Zhao M., Chu K., Paton C.M., Joo D.S., Ntambi J.M.: Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 attenuates adipocyte inflammation: effects of adipocyte-derived oleate. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2010; 30: 31-38
- [51] Liu X., Strable M.S., Ntambi J.M.: Stearoyl-CoA desaturase 1: role in cellular inflammation and stress. *Adv. Nutr.*, 2011; 2: 15-22
- [52] Man W.C., Miyazaki M., Chu K., Ntambi J.M.: Membrane topology of mouse stearoyl-CoA desaturase 1. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 1251-1260
- [53] Martins S.V., Lopes P.A., Alves S.P., Alfaia C.M., Castro M.F., Besa R.J., Prates J.A.: Dietary CLA combined with palm oil or ovine fat differentially influences fatty acid deposition in tissues of obese Zucker rats. *Lipids*, 2012; 47: 47-58
- [54] Mayneris-Perxachs J., Guerendain M., Castellote A.I., Estruch R., Covas M.I., Fitó M., Salas-Salvadó J., Martínez-González M.A., Aros F., Lamuela-Raventós R.M., López-Sabater M.C.: Plasma fatty acid composition, estimated desaturase activities, and their relation with the metabolic syndrome in a population at high risk of cardiovascular disease. *Clin. Nutr.*, 2014; 33: 90-97
- [55] Milanese E., Nicoloso L., Crepaldi P.: Stearoyl-CoA desaturase (SCD) gene polymorphisms in Italian cattle breeds. *J. Anim. Breed. Genet.*, 2008; 125: 63-67
- [56] Miyazaki M., Kim Y.C., Gray-Keller M.P., Attie A.D., Ntambi J.M.: The biosynthesis of hepatic cholesterol esters and triglycerides is impaired in mice with a disruption of the gene for stearoyl-CoA desaturase 1. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 30132-30138
- [57] Miyazaki M., Man W.C., Ntambi J.M.: Targeted disruption of stearoyl-CoA desaturase 1 gene in mice causes atrophy of sebaceous and meibomian glands and depletion of wax esters in the eyelid. *J. Nutr.*, 2001; 131: 2260-2268
- [58] Miyazaki M., Ntambi J.M.: Role of stearoyl-coenzyme A desaturase in lipid metabolism. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2003; 68: 113-121
- [59] Morgan-Lappe S.E., Tucker L.A., Huang X., Zhang Q., Sarthy A.V., Zakula D., Vernetti L., Schurdak M., Wang J., Fesik S.W.: Identification of Ras-related nuclear protein, targeting protein for xenopus kinesin-like protein 2, and stearoyl-CoA desaturase 1 as promising cancer targets from an RNAi-based screen. *Cancer Res.*, 2007; 67: 4390-4398
- [60] Nakamura M.T., Nara T.Y.: Structure, function, and dietary regulation of $\Delta 6$, $\Delta 5$, $\Delta 9$ desaturases. *Annu. Rev. Nutr.*, 2004; 24: 345-376
- [61] Ntambi J.M.: Regulation of stearoyl-CoA desaturase by polyunsaturated fatty acids and cholesterol. *J. Lipid Res.*, 1999; 40: 1549-1558
- [62] Ntambi J.M.: The regulation of stearoyl-CoA desaturase (SCD). *Prog. Lipid Res.*, 1995; 34: 139-150
- [63] Ntambi J.M., Buhrow S.A., Kaestner K.H., Christy R.J., Sibley E., Kelly T.J., Lane M.D.: Differentiation-induced gene expression in 3T3-L1 preadipocytes: characterization of a differentially expressed gene encoding stearoyl-CoA desaturase. *J. Biol. Chem.*, 1988; 263: 17291-17300
- [64] Ntambi J.M., Miyazaki M., Dobrzyn A.: Regulation of stearoyl-CoA desaturase expression. *Lipids*, 2004; 39: 1061-1065
- [65] Palmquist D.L., Lock A.L., Shingfield K.J., Bauman D.E.: Biosynthesis of conjugated linoleic acid in ruminants and humans. *Adv. Food Nutr. Res.*, 2005; 50: 179-217
- [66] Paton C.M., Ntambi J.M.: Biochemical and physiological function of stearoyl-CoA desaturase. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2009; 297: E28-E37
- [67] Paucillo A., Cosenza G., D'Avino A., Colimoro L., Nicodemo D., Coletta A., Feligini M., Marchitelli C., Di Berardino D., Ramunno L.: Sequence analysis and genetic variability of stearoyl CoA desaturase

se (SCD) gene in the Italian Mediterranean river buffalo. *Mol. Cell Probes*, 2010; 24: 407-410

[68] Pauciullo A., Cosenza G., Steri R., Coletta A., La Battaglia A., Di Berardino D., Macciotta N.P., Ramunno L.: A single nucleotide polymorphism in the promoter region of river buffalo stearoyl CoA desaturase gene (SCD) is associated with milk yield. *J. Dairy Res.*, 2012; 79: 429-435

[69] Peter A., Weigert C., Staiger H., Machicao F., Schick F., Machann J., Stefan N., Thamer C., Häring H.U., Schleicher E.: Individual stearoyl-CoA desaturase 1 expression modulates endoplasmic reticulum stress and inflammation in human myotubes and is associated with skeletal muscle lipid storage and insulin sensitivity *in vivo*. *Diabetes*, 2009; 58: 1757-1765

[70] Peter A., Weigert C., Staiger H., Rittig K., Cegan A., Lutz P., Machicao F., Häring H.U., Schleicher E.: Induction of stearoyl-CoA desaturase protects human arterial endothelial cells against lipotoxicity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2008; 295: E339-E349

[71] Reaven G.M.: Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu. Rev. Med.*, 1993; 44: 121-131

[72] Ren J., Knorr C., Huang L., Brenig B.: Isolation and molecular characterization of the porcine stearoyl-CoA desaturase gene. *Gene*, 2004; 340: 19-30

[73] Renaville B., Prandi A., Fan B., Sepulcri A., Rothschild M.F., Piasentier E.: Candidate gene marker associations with fatty acid profiles in heavy pigs. *Meat Sci.*, 2013; 93: 495-500

[74] Samuel W., Kutty R.K., Nagineni S., Gordon J.S., Prouty S.M., Chandraratna R.A., Wiggert B.: Regulation of stearoyl coenzyme A desaturase expression in human retinal pigment epithelial cells by retinoic acid. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 28744-28750

[75] Santercole V., Mazzette R., De Santis E.P., Banni S., Goonewardene L., Kramer J.K.: Total lipids of Sarda sheep meat that include the fatty acid and alkenyl composition and the CLA and *trans*-18:1 isomers. *Lipids*, 2007; 42: 361-382

[76] Shimomura I., Shimano H., Korn B.S., Bashmakov Y., Horton J.D.: Nuclear sterol regulatory element-binding proteins activate genes responsible for the entire program of unsaturated fatty acid biosynthesis in transgenic mouse liver. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 35299-35306

[77] Siebert B.D., Pitchford W.S., Kruk Z.A., Kuchel H., Deland M.P., Bottema C.D.: Differences in $\Delta 9$ desaturase activity between Jersey- and Limousin-sired cattle. *Lipids*, 2003; 38: 539-543

[78] Sjögren P., Sierra-Johnson J., Gertow K., Rosell M., Vessby B., de Faire U., Hamsten A., Hellenius M.L., Fisher R.M.: Fatty acid desaturases in human adipose tissue: relationships between gene expression, desaturation indexes and insulin resistance. *Diabetologia*, 2008; 51: 328-335

[79] Strittmatter P., Spatz L., Corcoran D., Rogers M.J., Setlow B., Redline R.: Purification and properties of rat liver microsomal stearoyl coenzyme A desaturase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1974; 71: 4565-4569

[80] Tabor D.E., Kim J.B., Spiegelman B.M., Edwards P.A.: Identification of conserved *cis*-elements and transcription factors required for sterol-regulated transcription of stearoyl-CoA desaturase 1 and 2. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 20603-20610

[81] Tabor D.E., Kim J.B., Spiegelman B.M., Edwards P.A.: Transcriptional activation of the stearoyl-CoA desaturase 2 gene by sterol regulatory element-binding protein/adipocyte determination and differentiation factor 1. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 22052-22058

[82] Taniguchi M., Utsugi T., Oyama K., Mannen H., Kobayashi M., Tanabe Y., Ogino A., Tsuji S.: Genotype of stearoyl-CoA desaturase is associated with fatty acid composition in Japanese Black cattle. *Mamm. Genome*, 2004; 15: 142-148

[83] Thörn K., Hovsepian M., Bergsten P.: Reduced levels of SCD1 accentuate palmitate-induced stress in insulin-producing β -cells. *Lipids Health Dis.*, 2010; 9: 108

[84] Toral P.G., Hervás G., Gómez-Cortés P., Frutos P., Juárez M., de la Fuente M.A.: Milk fatty acid profile and dairy sheep performance in response to diet supplementation with sunflower oil plus incremental levels of marine algae. *J. Dairy Sci.*, 2010; 93: 1655-1667

[85] Tsiplakou E., Flemetakis E., Kalloniati C., Papadomichelakis G., Katinakis P., Zervas G.: Sheep and goats differences in CLA and fatty acids milk fat content in relation with mRNA stearoyl-CoA desaturase and lipogenic genes expression in their mammary gland. *J. Dairy Res.*, 2009; 76: 392-401

[86] Tsiplakou E., Zervas G.: The effect of dietary inclusion of olive tree leaves and grape marc on the content of conjugated linoleic acid and vaccenic acid in the milk of dairy sheep and goats. *J. Dairy Res.*, 2008; 75: 270-278

[87] von Roemeling C.A., Marlow L.A., Wei J.J., Cooper S.J., Caulfield T.R., Wu K., Tan W.W., Copland J.A.: Stearoyl-CoA desaturase 1 is a novel molecular therapeutic target for clear cell renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 2013; 19: 2368-2380

[88] Voss M.D., Zoller G., Matter H., Herling A.W., Biemer-Daub G., Pfenninger A., Haag-Diergarten S., Keil S., Kohlmann M., Schmidts H.L.: Discovery and pharmacological characterization of SAR707 as novel and selective small molecule inhibitor of stearoyl-CoA desaturase (SCD1). *Eur. J. Pharmacol.*, 2013; 707: 140-146

[89] Wang J., Yu L., Wang H., Gao Y., Schrementi J.P., Porter R.K., Yurek D.A., Kuo M., Suen C.S., Cao G., Bean J.S., Kauffman R.F., Qian Y.: Identification and characterization of hamster stearoyl-CoA desaturase isoforms. *Lipids*, 2008; 43: 197-205

[90] Ward R.J., Travers M.T., Richards S.E., Vernon R.G., Salter A.M., Buttery P.J., Barber M.C.: Stearoyl-CoA desaturase mRNA is transcribed from a single gene in the ovine genome. *Biochim. Biophys. Acta*, 1998; 1391: 145-56

[91] Wei Y., Wang D., Gentile C.L., Pagliassotti M.J.: Reduced endoplasmic reticulum luminal calcium links saturated fatty acid-mediated endoplasmic reticulum stress and cell death in liver cells. *Mol. Cell. Biochem.*, 2009; 33: 31-40

[92] Wei Y., Wang D., Pagliassotti M.J.: Saturated fatty acid-mediated endoplasmic reticulum stress and apoptosis are augmented by *trans*-10, *cis*-12 conjugated linoleic acid in liver cells. *Mol. Cell. Biochem.*, 2007; 303: 105-113

[93] Wei Y., Wang D., Topczewski F., Pagliassotti M.J.: Saturated fatty acids induce endoplasmic reticulum stress and apoptosis independently of ceramide in liver cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2006; 291: E275-E281

[94] Wynn R.J., Daniel Z.C., Flux C.L., Craigon J., Salter A.M., Buttery P.J.: Effect of feeding rumen-protected conjugated linoleic acid on carcass characteristics and fatty acid composition of sheep tissues. *J. Anim. Sci.*, 2006; 84: 3440-3450

[95] Yakan A., Unal N.: Meat production traits of a new sheep breed called Bafra in Turkey 2. Meat quality characteristics of lambs. *Trop. Anim. Health Prod.*, 2010; 42: 743-750

[96] Zhang C.L., Gao X.Y., Shao R.Y., Wang Y.H., Fang X.T., Chen H.: Stearoyl-CoA desaturase (SCD) gene polymorphism in goat breeds. *Biochem. Genet.*, 2010; 48: 822-828

[97] Zhang L., Ge L., Parimoo S., Stenn K., Prouty S.M.: Human stearoyl-CoA desaturase: alternative transcripts generated from a single gene by usage of tandem polyadenylation sites. *Biochem. J.*, 1999; 340: 255-264

[98] Zulkifli R.M., Parr T., Salter A.M., Brameld J.M.: Regulation of ovine and porcine stearoyl coenzyme A desaturase gene promoters by fatty acids and sterols. *J. Anim. Sci.*, 2010; 88: 2565-2575

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.