

PRACE POGLĄDOWE

Jagoda Drąg¹, Anna Goździalska¹, Anna Gawędzka¹, Małgorzata Knapik-Czajka¹,
Adrian Kuźdzał^{2,3}, Jerzy Jaśkiewicz¹

Znaczenie i charakterystyka elongaz kwasów tłuszczowych

The importance and characteristics of fatty acids elongases

¹ Z Zakładu Analityki Biochemicznej, Wydział Farmaceutyczny
z Oddziałem Analityki Medycznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

² Z Instytutu Fizjoterapii, Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski

³ Z Krakowskiej Wyższej Szkoły Promocji Zdrowia

STRESZCZENIE

Kwasy tłuszczowe obecne w organizmie człowieka, podobnie jak i u pozostałych ssaków są syntetyzowane *de novo* lub pochodzą z pożywienia. Częsteczki tych związków w dalszych przemianach mogą ulegać wydłużaniu do długołańcucho-
wych kwasów tłuszczowych w procesie zwanym elongacją. Reakcje te są katalizowane przez elongazy, enzymy zlokalizowane głównie w retikulum endoplazmatycznym.

Wśród elongaz wyróżnia się dwie grupy. Są to enzymy katalizujące elongację nasyconych i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych, do których należą ELOVL 1, 3, 6 i 7 oraz enzymy katalizujące elongację wielonienasyconych kwasów tłuszczowych oznaczone jako ELOVL 2 i 5. ELOVL 4, ze względu na specyfikę substratową, nie jest zaliczona do żadnej z wymienionych grup.

W niniejszej pracy przedstawiono szczegółową charakterystykę elongaz, a także ich rolę w metabolizmie lipidów w organizmie człowieka.

Słowa kluczowe: elongazy, elongacja kwasów tłuszczowych, syntaza kwasów tłuszczowych (FAS), karboksylaza acetylo-CoA (ACC)

ABSTRACT

In humans and other mammals, the fatty acids, taken up by the diet or synthesized *de novo*, are further elongated into very long chain fatty acids. Elongation process is catalyzed by transmembrane enzymes, which are found mainly in endoplasmic reticulum.

Fatty acid elongases enzymes can be divided into two major groups: elongases involved in the elongation of saturated and monounsaturated VLCFA (ELOVL 1, 3, 6, 7) and elongases of polyunsaturated fatty acids (ELOVL 2, 5). ELOVL 4, due to the specificity of substrates, is not included in any of these groups.

This article describes in details the genes that encode elongases as well as role of these enzymes in a lipid metabolism.

Key words: elongases, elongation of fatty acids, fatty acid synthase (FAS), acetyl-Co A carboxylase (ACC).

Wprowadzenie

Kwasy tłuszczowe w organizmie ssaków wchodzą w skład związków budujących błony komórkowe, funkcjonują jako materiał zapasowy będący źródłem energii oraz regulują ekspresję genów odpowiedzialnych za metabolizm związków organicznych, wzrost i różnicowanie komórek. Wymienione efekty działania są tkankowo-specyficzne i

zależne od struktury kwasów tłuszczowych, a także od ich własnego metabolizmu w określonej tkance [1–4].

Kwasy tłuszczowe są podstawowym źródłem energii dla mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych. Triglicerydy magazynowane w tkance tłuszczowej zawierają kwasy, tłuszczowe pełniąc funkcję energetyczną. 90% całkowitej puli kwasów tłuszczowych w komórkach ssaków stano-

wią kwasy tłuszczowe zawierające od 16–18 atomów węgla w łańcuchu. Kwasów tłuszczowych zawierających 20 i więcej atomów węgla, które są powszechnie określane jako długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (*very long chain fatty acids* – VLCFA) jest znacząco mniej, pełnią jednak szczególnie istotne funkcje biologiczne. VLCFA znajdują się we wszystkich tkankach organizmu. Jednak komórki nerwowe, tkanka skórna, a także niektóre gruczoły wydzielania wewnętrznego wyposażone są w większe ilości tych związków niż pozostałe komórki [5, 6]. Struktura kwasów tłuszczowych, wchodzących w skład komórek ssaków, podlega modyfikacji w procesach elongacji oraz desaturacji katalizowanych przez elongazy i desaturazy. Powstałe w wyniku tych procesów długołańcuchowe jedno- i wielonienasycone kwasy tłuszczowe wchodzi w skład ogólnoustrojowej puli tych związków. Stanowią substraty niezbędne do syntezy błon biologicznych, a także związków aktywnych metabolicznie, jak np. ikozanoidy [1, 2, 4, 7, 8]. W zależności od liczby podwójnych wiązań powstałych w wyniku desaturacji i długości łańcucha węglowego, kwasy tłuszczowe mogą w różny sposób działać na ekspresję określonych genów. Regulacja ekspresji genów odbywa się w dwojaki sposób. Kwasy tłuszczowe działają bezpośrednio, regulując aktywność czynników transkrypcyjnych lub receptorów jądrowych, takich jak np. receptor aktywowany przez proliferatory peroksisomalne (*peroxisome proliferator-activated receptors* – PPAR), wątrobowy receptor X (*liver X receptor* – LXR) oraz hepatocytowy czynnik jądrowy (*hepatocyte nuclear factor 4* – HNF-4). Do czynników transkrypcyjnych, których działanie jest regulowane przez kwasy tłuszczowe, należą białko wiążące sekwencję odpowiedzi na sterole (*sterol regulatory element-binding proteins* – SREBP), białko wiążące sekwencję odpowiedzi na węglowodany (*carbohydrate-responsive element-binding protein* – ChREBP) oraz jądrowy czynnik kappa B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* – NF kappa B). Kwasy tłuszczowe działają również pośrednio poprzez zmianę właściwości fizykochemicznych błon biologicznych i aktywację szlaków transdukcji sygnału [9–12].

Biosynteza kwasów tłuszczowych *de novo* obejmuje szlaki metaboliczne katalizowane przez karboksylazę acetylo-CoA (*acetyl-CoA carboxylase* – ACC, EC 6.4.1.2) oraz syntazę kwasów tłuszczowych (*fatty acids synthase* – FAS, EC 2.3.1.85) [4, 8, 14]. Substratem dla tego procesu jest acetylo-CoA, pochodzący z przemian szkieletów węglowych glukozy, innych cukrów prostych oraz aminokwasów glikogennych dostarczonych w diecie. Enzymy, które biorą udział w syntezie kwasów tłuszczowych zlokalizowane są w cytoplazmie komórek i są odmienne niż enzymy katalizujące degradację tych związków [4, 7, 13]. Proces syntezy zapoczątkowuje karboksylaza acetylo-CoA (ACC) poprzez przyłączenie CO₂ do cząsteczki acetylo-CoA, czego rezultatem jest powstanie malonylo-CoA. ACC występuje w postaci dwóch izoform: ACC1

i ACC2. Najmniejszą funkcjonalną podjednostką każdej z izoform ACC jest homodimer [4, 15–17]. Izoforma ACC1 występuje w cytoplazmie komórek tkanki tłuszczowej, a także komórek gruczołów piersiowych, gdzie powstały malonylo-CoA funkcjonuje jako donor dwuwęglowych reszt do syntezy kwasów tłuszczowych [18, 19]. Izoforma ACC2 znajduje się w cytoplazmie komórek mięśnia sercowego oraz mięśni szkieletowych i katalizuje powstanie malonylo-CoA, który działa jako inhibitor transferazy palmitynianu karnityny (*carnitine palmitoyl-transferase I* – CPT I, EC 2.3.1.21), regulując transport aktywnych reszt acylowych, które są następnie utleniane w mitochondrium. Obie izoformy są aktywne w cytoplazmie komórek wątrobowych, co wynika ze złożoności przemian metabolicznych zachodzących w hepatocytach. ACC1 i ACC2 wykazują identyczną specyfikę substratową, różnią się natomiast powinowactwem do substratu, wyrażonym różnymi wartościami stałej Km, które dla poszczególnych substratów zostały przedstawione w tabeli 1 [15–20].

Tabela 1. Powinowactwo (wyrażone jako wartości Km) do substratów izoform karboksylazy acetylo-CoA [20]
Table 1. Affinity (expressed as the value of Km) for substrates isoforms of acetyl-CoA carboxylase [20]

	Wartość Km dla ACC1	Wartość Km dla ACC2
ATP	106.5 +/- 2.6 μM	57.6 +/- 0.9 μM
HCO ₃ ⁻	2.73 +/- 0.29 mM	2.25 +/- 0.10 mM
acetylo-CoA	21.5 +/- 1.0 μM	31.7 +/- 1.5 μM

Kolejnym kluczowym enzymem w syntezie kwasów tłuszczowych u zwierząt jest syntaza kwasów tłuszczowych (FAS). Kompleks FAS jest polipeptydem katalizującym proces syntezy palmitynianu z acetylo-CoA i malonylo-CoA, w obecności NADPH. Enzym występuje w postaci homodimeru (2x272kDa) i tylko taka struktura jest aktywna biologicznie. Gen dla syntazy kwasów tłuszczowych ulega ekspresji we wszystkich tkankach ssaków, najobficiej w mózgu, płucach i wątrobie [4, 7, 13, 21, 22].

Wydłużanie kwasów tłuszczowych o łańcuchach zbudowanych z więcej niż 16 atomów węgla zachodzi w szlaku elongacyjnym i polega na dołączaniu jednostek dwu- lub trójwęglowych. Zarówno egzogenne jak i endogenne kwasy tłuszczowe mogą ulegać procesowi elongacji do długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Na wydłużanie łańcucha kwasu tłuszczowego składają się cztery etapy, w których biorą udział kolejno następujące enzymy: elongaza, reduktaza β-ketoacylo-CoA, dehydrataza β-hydroksyacylo-CoA oraz reduktaza 2-trans enoilo-CoA [4, 8, 23–25]. Elongacja zachodzi przede wszystkim w retikulum endoplazmatycznym (RE), ale także w mitochondrium komórek wielu tkanek. W RE wydłużanie łańcuchów kwasów tłuszczowych jest procesem bardziej

Tabela 2. Zebrane dane dotyczące elongaz u wybranych gatunków ssaków, ich oznakowanie, synonimy nazwy oraz numer ID występujący w bazie Entrez Gene

Table 2. Collected data on elongaz in selected species of mammals their identification synonyms of names and ID number appearing in the Entrez Gene database

Elongaza	Organizm	Nazwa	ID - Entrez Gene
ELOVL 1	człowiek	Ssc1 oraz CGI-88	64834
Elovl 1	mysz	Ssc1 AA407424 oraz BB151133	54325
ELOVL 2	człowiek	Ssc2 oraz FLJ20334 [	54898
Elovl2	mysz	Ssc2 oraz AI317360	54326
ELOVL 3	człowiek	CIG30 CIG-30 oraz MGC21435	83401
Elovl 3	mysz	CIN-2 i Cig30	12686
Elovl 3	szczur		309449
ELOVL 4	człowiek	ADMD STGD2 oraz STGD3 Gene].	6785
Elovl 4	mysz		83603
Elovl 4	szczur		315851
ELOVL5	człowiek	HELO1 dJ483K16.1 RP3-483K16.1	60481
Elovl 5	mysz		68801
Elovl 5	szczur	rELO1	171400
ELOVL 6	człowiek	FAE LCE MGC5487 oraz FLJ23378	79071
Elovl 6	mysz	FAE LCE C77826 MGC107467	170439
Elovl 6	szczur	rELO2 Lce2	171402
ELOVL 7	człowiek	FLJ23563	79993
Elovl 7	mysz	AI840082 oraz 9130013K24Rik	74559
Elovl 7	szczur		361895

aktywnym w porównaniu do elongacji mitochondrialnej [4]. W elongacji odbywającej się w RE donorem atomów węgla dla wydłużenia cząsteczki kwasu tłuszczowego jest trójwęglowy malonylo-CoA, natomiast w mitochondrium funkcję tę spełnia dwuwęglowy acetylo-CoA [8, 14, 23].

Charakterystyka elongaz

Elongazy to kluczowe enzymy katalizujące procesy wydłużania kwasów tłuszczowych w komórkach wszystkich ssaków. Wszystkie enzymy zaliczone do rodziny elongaz charakteryzuje podobieństwo strukturalne [13]. Cechą wspólną dla tej grupy enzymów jest pięć regionów transbłonowych, region bogaty w reszty histydynowe (HXXHH) oraz sekwencja sygnału retencji w retikulum endoplazmatycznym (KKXX) [13].

Ekspresja genów dla elongaz pozostaje pod kontrolą diety, hormonów, zmienia się z wiekiem, a także jest regulowana na poziomie transkrypcyjnym poprzez receptory jądrowe i czynniki transkrypcyjne [4, 6, 13, 23,25].

Współcześnie stosuje się liczne modele doświadczalne z udziałem zwierząt laboratoryjnych, takich jak myszy i szczury, których celem jest wstępne badanie ekspresji różnych genów pod wpływem określonych czynników środowiskowych. Modele te, podlegając różnorodnym modyfikacjom, stają się cennym źródłem wiedzy pozwalającym zgłębiać procesy molekularne i biochemiczne zachodzące w organizmie człowieka. Ze względu na powszechne użycie zwierząt laboratoryjnych we wspomnia-

nych modelach badań i możliwości budowania analogii w stosunku do organizmu ludzkiego, niniejsza praca ogranicza się do porównania elongaz i genów dla tych enzymów, właśnie u myszy, szczurów oraz człowieka. Tabela 2 przedstawia zebrane dane dotyczące elongaz u wybranych gatunków ssaków, ich oznakowanie, synonimy nazwy oraz numer ID występujący w bazie Entrez Gene.

Elongaza 1

Obecność genu kodującego elongazę 1 potwierdzono u człowieka i myszy. U człowieka gen ELOVL1 obejmuje 7 egzonów i zlokalizowany jest na chromosomie 1 (p34.2). U myszy gen dla elongazy 1 położony jest na chromosomie 4 (4D2.1) i został określony jako Ssc1. W modyfikacji potranskrypcyjnej pierwotnego transkryptu dla Ssc1 zachodzi selektywny splicing, czego rezultatem jest powstanie dwóch izoform dla tego białka.

Elongaza 1 (ELOVL1) katalizuje syntezę nasyconych i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych od 20 do 26 atomów węgla w łańcuchu [5, 8, 23]. W doświadczeniach przeprowadzonych przez Yu Wang i in. [23] stwierdzono, że specyficznymi substratami dla tego enzymu są reszty acylowe kwasów tłuszczowych, takich jak: kwas palmitynowy, olejowy, arachidowy, dokozanowy oraz tetrakozanowy. W mysich modelach doświadczalnych z niedoborem mieliny zwanych Jimpy i Quaking, wykazano obniżoną elongację kwasów tłuszczowych o długości od 20–22 atomów węgla w łańcuchu, której towarzyszyła zmniejszona

ekspresja genu *Elovl1* w mózgu mutantów. Wyniki tych badań sugerują kluczową rolę elongazy 1 w tworzeniu sfingomieliny [5]. Enzym występuje w większości tkanek. U myszy wykazano wysoką ekspresję genu dla elongazy 1 w żołądku, płucach, nerkach, skórze i jelicie. Umiarkowaną ekspresję stwierdzono w żółtej tkance tłuszczowej, wątrobie, śledzionie, mózgu, brązowej tkance tłuszczowej, sercu i mięśniach oraz słabą ekspresję w jądrach [5, 27]. Wykazano również ekspresję genu dla elongazy 1 u szczurów, szczególnie w takich tkankach jak płuca, mózg, nerki oraz serce. Niska ekspresja występuje w wątrobie, brązowej tkance tłuszczowej oraz skórze. Brak jest danych na temat badania ekspresji genu dla elongazy 1 w tkankach ludzkich.

Elongaza 2

Występowanie genu kodującego elongazę 2 potwierdzono u człowieka i myszy. U człowieka *ELOVL2* obejmuje 7 egzonów z lokalizacją na chromosomie 6 (p24.2). U myszy gen *elovl2* obecny jest na chromosomie 13 (13A3.3) i składa się również z 7 egzonów.

Gen kodujący elongazę 2 został opisany w roku 2000 [5]. Na podstawie badań określono, że mysia i ludzka elongaza 2 biorą udział w elongacji takich kwasów jak arachidonowy, eikozapentaenowy, dokozaetatraenowy oraz dokozaetapentaenowy w transfekowanych drożdżach, a także w ssaczycy komórkach HEK293. Wykazano zdolność elongacji kwasu γ -linolenowego w przypadku mysiej *ELOVL2* w przeciwieństwie do enzymu ludzkiego. Stwierdzono, że specyficznymi substratami dla tego enzymu są reszty acylowe wielonienasyconych kwasów tłuszczowych składających się z 20 do 24 atomów węgla w łańcuchu oraz kwas olejowy [23]. Najwyższy poziom ekspresji wykazano dla *Elovl 2* w mysich jądrach, mniejszy w wątrobie, a słaby w żółtej tkance tłuszczowej, mózgu i nerkach [5]. W tkankach szczurzych wysoką ekspresję elongazy 2 oznaczono w wątrobie, płucach, mózgu i nerkach. Brak jest danych na temat badania ekspresji genu w tkankach człowieka.

Elongaza 3

Elovl3 był pierwszym genem zidentyfikowanym i opisanym dla elongaz, początkowo nazwanym Cig 30 (Cold-induced glycoprotein of 30 kDa). U myszy eksponowanych na działanie niskich temperatur zaobserwowano zwiększoną ekspresję genu kodującego Cig30 w brązowej tkance tłuszczowej, stąd nawiązanie do pierwotnej nazwy [28]. Występowanie genu, który koduje elongazę 3 stwierdzono u człowieka, myszy i szczura. U ludzi gen ten określono jako *ELOVL3*. Gen dla elongazy 3 posiada 5 egzonów i występuje na chromosomie 10 (q24.32). U myszy gen *Elovl3* obecny jest na chromosomie 19 (19C3; 19 47.0 cM) i posiada 4 regiony kodujące. U szczurów *elovl3* jest zlokalizowany na chromosomie 1 (q54) i składa się z 4 egzonów.

Elongaza 3 bierze udział w elongacji kwasów tłuszczowych nasyconych i jednonienasyconych o długości do 24 atomów węgla w łańcuchu [5, 26]. Specyficznym

substratem dla tego enzymu jest reszta acylowa kwasu olejowego. Wzrost ekspresji dla genu Cig 30 zaobserwowano w badaniach na myszach eksponowanych na działanie temperatury 4°C. Poziom ekspresji genu kodującego Cig30 w komórkach tkanki tłuszczowej w grupie zwierząt przebywających w temperaturze 4°C był 200-krotnie wyższy niż w grupie kontrolnej zwierząt, przebywających w temperaturze 28°C [28]. Kolejne badania elongazy 3 wykazały przerost gruczołów łojowych i nadprodukcję TG i wosków w skórze i włosach u zwierząt pozbawionych *Elovl 3*. Brak syntezy elongazy 3 manifestował się zniszczonym futrem i zwiększoną przezskórną utratą wody u zwierząt, co wynikało z nieprawidłowej zawartości lipidów, z nadmiarem kwasu ikozenowego oraz zmniejszonymi ilościami długołańcuchowych kwasów tłuszczowych ($C \geq 22-26$) [26]. W ostatnich badaniach zostało wykazane, że u myszy, pozbawionych genu kodującego elongazę 3, przebywających w temperaturze 30°C, wystąpiły zaburzenia akumulacji tłuszczu, co sugeruje, że *ELOVL3* jest ważna dla utrzymania homeostazy lipidowej [29].

U szczurów wykazano obecność mRNA dla elongazy 3 tylko w skórze. U myszy natomiast wykazano różną, zależną od czułości zastosowanych metod detekcji, ekspresję genu dla elongazy 3. Stwierdzono wysoką ekspresję w brązowej tkance tłuszczowej i wątrobie, niską w skórze, żółtej tkance tłuszczowej, nerkach i sercu. Nie zaobserwowano ekspresji w płucach, jądrach, mięśniach, śledzionie, mózgu, jelitach oraz grasicy. Brak jest danych na temat badania ekspresji genu *elovl3* w tkankach ludzkich [5, 26, 28–31].

Elongaza 4

Obecność genu kodującego elongazę 4 potwierdzono u człowieka, myszy i szczura. Ludzki gen *ELOVL4* obejmuje 6 egzonów z lokalizacją na chromosomie 6 (q14). U myszy gen *Elovl4* występuje na chromosomie 9 (9E2) i składa się z 6 egzonów. Przewiduje się, że szczurzy gen *Elovl4* jest zlokalizowany na chromosomie 8 (q31) i prawdopodobnie składa się z 6 egzonów.

W badaniach nad ekspresją *ELOVL4* w hodowli komórek wykazano, że *ELOVL4* wymagana jest w syntezie C28 i C30 nasyconych VLCFA w skórze oraz w syntezie C28 do C38 wielonienasyconych VLCFA w siatkówce [32].

Odkrycia elongazy 4 dokonano podczas badania ekspresji genów związanych z zaburzeniami procesu widzenia u ludzi. U pacjentów tych etiologia choroby – dystrofii plamki Stargarda związana była z wystąpieniem mutacji w obrębie genu *Elovl4* [33–37].

U człowieka wysoka ekspresja mRNA dla elongazy 4 występuje w siatkówce oka, niski poziom ekspresji stwierdzono natomiast w mózgu i jądrach [36]. U myszy stwierdzono ekspresję w czopkach i pręcikach fotoreceptorów, natomiast nie wykazano ekspresji dla elongazy 4 w wątrobie, płucach, sercu, nerkach i śledzionie [13]. Brak jest danych na temat badania ekspresji genu w tkankach szczura.

Elongaza 5

Obecność genu kodującego elongazę 5 wykazano u człowieka, myszy i szczura. U człowieka gen ten określono jako ELOVL5, który posiada 7 egzonów i jest zlokalizowany na chromosomie 6 (p21.1-p12.1). U myszy gen Elov15 występuje na chromosomie 9 (9E1) i zawiera 7 egzonów. U szczura gen dla ELOVL5 jest zlokalizowany na chromosomie 8 (q31) i składa się z 7 egzonów.

Substratami dla tego enzymu są wielonienasycone kwasy tłuszczowe o długości łańcucha od 16 do 22 atomów węgla w cząsteczce [25]. Stwierdzono, że specyficznymi substratami dla tego enzymu są reszty acylowe kwasów tłuszczowych, takich jak kwas olejowy oraz kwas arachidonowy [23]. Moon i wsp. przedstawili wyniki badań przeprowadzonych u myszy pozbawionych genu elov15. U tych zwierząt rozwinęło się stłuszczenie wątroby z powiększeniem organu oraz wzrostem stężenia cholesterolu i triglicerydów w surowicy zwierząt. Zmiany te zostały powiązane ze zwiększoną aktywnością białka wiążącego sekwencję odpowiedzi na sterole – 1c (SREBP-1c) oraz jego genów docelowych [38].

Ekspresja elongazy 5 została wykazana w większości tkanek u ludzi i szczurów. W przypadku tkanek ludzkich najwyższą ekspresję genu dla elongazy 5 stwierdzono w jądrach i nadnerczach, w mózgu, płucach i gruczole krokowym [6]. U szczurów ekspresję genu dla elongazy 5 wykazano w wątrobie, płucach, brunatnej tkance tłuszczowej, nerkach, sercu, w mniejszym stopniu w mózgu i skórze [23]. Brak jest danych na temat badania ekspresji genu w tkankach myszy.

Elongaza 6

Gen kodujący enzym elongazę 6 obecny jest u człowieka, myszy i szczura. U człowieka gen ten określono jako ELOVL6, zlokalizowano na chromosomie 4 (q25). Składa się z 4 egzonów. U myszy gen Elov16 obecny jest na chromosomie 3 (3G3) i składa się z 4 egzonów. W genomie szczura gen Elov16 jest zlokalizowany na chromosomie 2(q42) i także składa się z 4 egzonów. Elongaza 6 katalizuje elongację nasyconych i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych. Substratami są kwasy tłuszczowe zawierające od 16–18 atomów węgla w łańcuchu [13]. Stwierdzono, że specyficznym substratem dla tego enzymu jest reszta acylowa kwasu palmitynowego [23]. Enzym występuje w większości tkanek, w szczególności w tkankach bogatych w lipidy, takich jak brunatna i żółta tkanka tłuszczowa, wątroba i mózg. W szczurzych tkankach ekspresja genu dla elongazy 6 została wykazana w mózgu, nerkach, wątrobie, sercu, płucach [13, 23]. Brak jest danych do-

tyczących badań ekspresji dla genu elov16 w tkankach człowieka i myszy.

Elongaza 7

Obecność genu kodującego elongazę 7 potwierdzono u człowieka, myszy i szczura. U człowieka gen określony jako elov17, położony jest na chromosomie 5 (q12.1) i składa się z 7 egzonów. U myszy gen Elov17 występuje na chromosomie 13 (13D2) i tworzony jest przez 7 egzonów. U szczura zlokalizowano elongazę 7 na chromosomie 2 (q14) z 7 regionami kodującymi. Brak jest danych dotyczących badań ekspresji genu elov17 w tkankach myszy i szczura. W warunkach fizjologicznych ekspresja Elov17 jest obecna w nerkach, trzustce, nadnerczach i gruczole krokowym [39]. W 2009 r. Tamura opublikował wyniki badań, z których wynika, że w komórkach raka prostaty nadekspresja elongazy 7 może być powiązana ze wzrostem nowotworu poprzez metabolizm nasyconych długołańcuchowych kwasów tłuszczowych ($C \geq 18$) oraz ich pochodnych. Elongaza 7 jako lipogeniczny enzym może pomóc w wytłumaczeniu powiązania pomiędzy dietą a rozwojem raka prostaty [39].

Podsumowanie

Kwasy tłuszczowe mają podstawowe znaczenie dla prawidłowego rozwoju i funkcjonowania wszystkich organizmów. Źródłem tych związków w organizmach ssaków jest synteza endogenna oraz pożywienie. Cząsteczki tych związków w dalszych przemianach mogą ulegać wydłużaniu do długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w procesie zwanym elongacją. Reakcje te są katalizowane przez elongazy, enzymy zlokalizowane głównie w retikulum endoplazmatycznym. Aktywność elongaz regulowana jest przez dietę, hormony oraz czynniki transkrypcyjne. W przeszłości hydrofobowość elongaz uniemożliwiła ich izolację i oczyszczenie, a tym samym ograniczyła precyzyjną charakterystykę biochemiczną i poznanie roli w wydłużaniu łańcucha kwasu tłuszczowego. Jednak znaczny postęp w badaniach dotyczących syntezy kwasów tłuszczowych nastąpił dzięki wykorzystaniu narzędzi biologii molekularnej oraz dzięki zastosowaniu modeli doświadczalnych z udziałem zwierząt laboratoryjnych. W celu uzyskania kompletnej wiedzy na temat funkcji elongaz w organizmie człowieka oraz możliwości regulacji tej funkcji konieczne są dalsze badania w tym zakresie. Jednakże już dziś, biorąc pod uwagę liczne funkcje elongaz, można przypuszczać, że enzymy te mogą być wykorzystane jako markery w diagnostyce klinicznej różnych chorób człowieka.

Piśmiennictwo / References

1. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 75:197–202.
2. Das UN. Biological significance of essential fatty acids. *J Assoc Physicians India* 2006; 54:309–19.
3. Das UN. Essential fatty acids and acquired immunodeficiency syndrome. *Med Sci Monit* 2006; 11:206–211.
4. Vance DE Vance JE. (Eds) *Biochemistry of Lipids Lipoproteins and Membranes*. (4th Edn) Elsevier, Amsterdam 2002; 152–204.

5. Tvrdik P, Asadi A, Kozak LP, Nedergaard J, Cannon B, Jacobsson A. Role of a New Mammalian Gene Family in the Biosynthesis of Very Long Chain Fatty Acids and Sphingolipids. *J Cell Biol* 2000; 149:707–717.
6. Leonard AE, Kelder B, Bobik EG, Chuang LT, Lewis CJ, Kopchick JJ. Identification and Expression of Mammalian Long-Chain PUFA Elongation Enzymes. *Lipids* 2002; 37: 733–740.
7. Moon Y, Shah NA, Mohapatra S, Warrington JA, Horton JD. Identification of a Mammalian Long Chain Fatty Acyl Elongase Regulated by Sterol Regulatory Element-binding Proteins *J Biol Chem* 2001; 276: 45358–45366.
8. Leonard AE, Pereira SL, Sprecher H, Yung-Sheng Huang. Elongation of long-chain fatty acids. *Prog Lipid Res* 2004; 43:36–54.
9. Manabu T, Nakamura; Yewon Cheon; Yue Li; Takayuki Y Nara Mechanisms of Regulation of Gene Expression by Fatty Acids. *Lipids* 2004; 39:1077-83.
10. Jump DB. N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19:242-7.
11. Jump DB. Fatty acid regulation of gene transcription. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004; 41(1):41-78.
12. Jazurek M Dobrzyń P Dobrzyń A. Regulation of gene expression by long-chain fatty acids. *Postepy Biochem* 2008; 54(3):242-50.
13. Jakobsson A, Westerberg R, Jacobsson A. Fatty acid elongases in mammals: Their regulation and roles in metabolism *Prog Lipid Res* 2006; 45:237–249.
14. Wallis JG, Watts JL, Browse J. Polyunsaturated fatty acid synthesis: what will they think of next? *Trends Biochem Sci* 2002; 27:467.
15. Kim KW. Expression purification and characterization of human acetyl-CoA carboxylase 2. *Protein Expr Purif* 2007; 53:16–23.
16. Munday MR. Regulation of mammalian acetyl-CoA carboxylase. *Biochem Soc Trans* 2002; 30:1059-64.
17. Barber MC, Price NT, Travers MT. Structure and regulation of acetyl-CoA carboxylase genes of metazoa. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1733:1-28.
18. Brownsey RW. Regulation of acetyl-CoA carboxylase. *Biochem Soc Trans* 2006; 34:223-227.
19. Liang T, Harwood Jr HJ. Acetyl-Coenzyme A Carboxylases: Versatile Targets for Drug Discovery. *J Cell Biochem* 2006; 299:1476–1488.
20. Trumble GE, Smith MA, Winder WW. Purification and characterization of rat skeletal muscle acetyl-CoA. carboxylase *Eur J Biochem* 1995; 31:192-8.
21. Smith S, Witkowski A, Joshi AK. Structural and functional organization of the animal fatty acid synthase. *Prog Lipid Res* 2003; 42:289–317.
22. Asturias FJ, Chadick JZ, Cheung IK, Stark H, Witkowski A, Joshi AK, Smith S. Structure and molecular organization of mammalian fatty acid synthase. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 12: 225–32.
23. Wang Y, Botolin D, Christian B, Busik J, Xu J, Jump DB. Tissue-specific nutritional and developmental regulation of rat fatty acid elongases. *J Lipid Res* 2005; 46: 706–715.
24. Ferdinandusse S, Denis S, Dacremont G, Wanders RJA. Studies on the metabolic fate of n-3 polyunsaturated fatty acids *J Lipid Res* 2003; 44: 1992–1997.
25. Katsuya Inagaki, Aki T, Fukuda Y, Kawamoto S, Shigeta S, Ono K, Suzuki O. Identification and Expression of Rat Fatty Acid Elongase Involved in the Biosynthesis of C18 Fatty Acids *Biosci Biotechnol Biochem* 2002; 66: 613-621.
26. Westerberg R, Tvrdik P, Undén AB, Månsson JE, Norlén L, Jakobsson A. A Role for ELOVL3 and Fatty Acid Chain Length in Development of Hair and Skin Function. *J Biol Chem* 2004; 279:5621–5629.
27. Asadi A, Jørgensen J, Jacobsson A. Elovl1 and p55Cdc Genes Are Localized in a Tail-to-Tail Array and Are Co-expressed in Proliferating Cells *J Biol Chem* 2002; 277:18494–185001.
28. Tvrdik P, Asadi A, Kozak LP, Nedergaard J, Cannon B, Jacobsson A. Cig30 a Mouse Member of a Novel Membrane Protein Gene Family Is Involved in the Recruitment of Brown Adipose Tissue. *J Biol Chem* 1997; 272:31738–31746.
29. Westerberg R, Månsson JE, Golozoubova V, Shabalina IG, Backlund EC, Tvrdik P, Retterstøl K. ELOVL3 Is an Important Component for Early Onset of Lipid Recruitment in Brown Adipose Tissue. *J Biol Chem* 2006; 281:4958–4968.
30. Jakobsson A, Jørgensen JA, Jacobsson A. Differential regulation of fatty acid elongation enzymes in brown adipocytes implies a unique role for Elovl3 during increased fatty acid oxidation *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289:E517-26.
31. Anzulovich A, Mir A, Brewer M, Ferreyra G, Vinson C, Baler R. Elovl3: a model gene to dissect homeostatic links between the circadian clock and nutritional status *J Lipid Res* 2006; 47: 2690–2700.
32. Agbaga MP, Brush RS, Mandal MN, Henry K, Elliott MH, Anderson RE. Role of stargardt-3 macular dystrophy protein (ELOVL4) in the biosynthesis of very long chain fatty acids. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008;105:12843-12848.
33. Kang Zang, Kniazeva M, Han M, Li W, Yu Z, Yang Z. A 5-bp deletion in ELOVL4 is associated with two related forms of autosomal dominant macular dystrophy *Nat Genet* 2001; 27:89-93.
34. Xian-Mei Zhang, Yang Z, Karan G, Hashimoto T, Baehr W, Yang XJ. Elovl4 mRNA distribution in the developing mouse retina and phylogenetic conservation of Elovl4 genes. *MolVis* 2003; 9:301-7.
35. Mandal MN, Ambasadhan R, Wong PW, Gage PJ, Sieving PA, Ayyagari R. Characterization of mouse orthologue of ELOVL4: genomic organization and spatial and temporal expression *Genomics* 2004; 83:626–635.

36. McMahon A, Butovich IA, Mata NL, Klein M, Ritter R, Richardson J. Retinal pathology and skin barrier defect in mice carrying a Stargardt disease-3 mutation in elongase of very long chain fatty acids. *Mol Vis* 2007; 13:258-72.
37. Grayson C, Molday RS. Dominant negative mechanism underlies autosomal dominant Stargardt-like macular dystrophy linked to mutations in ELOVL4 *J Biol Chem* 2005; 280:32521-30.
38. Moon YA, Hammer RE, Horton JD. Deletion of ELOVL5 leads to fatty liver through activation of SREBP-1c in mice. *J Lipid Res* 2009; 50: 412-23.
39. Tamura K, Makino A, Hulin-Matsuda F, Kobayashi T, Furihata M, Chung S. Novel lipogenic enzyme elovl7 is involved in prostate cancer growth through saturated long-chain fatty acid metabolism. *Cancer Res* 2009;69:8133-40.

Adres do korespondencji / Mailing address:

Jagoda Drąg
 Collegium Medicum
 Uniwersytetu Jagiellońskiego
 Wydział Farmaceutyczny
 z Oddziałem Analityki Medycznej
 Zakład Analityki Biochemicznej
 ul. Medyczna 9, 30- 688 Kraków
 tel: 012 620-56-60
 jagoda.drag@gmail.com