

Received: 2015.01.30  
Accepted: 2016.03.10  
Published: 2016.06.23

## Białkowe czynniki lipogenne – rola w regulacji metabolizmu i funkcji mięśnia sercowego\*

### Regulation of cardiac metabolism and function by lipogenic factors

Tomasz Bednarski<sup>1</sup>, Aleksandra Pyrkowska<sup>2</sup>, Agnieszka Opasińska<sup>1</sup>, Paweł Dobrzyń<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pracownia Molekularnej Biochemii Medycznej, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Warszawa

<sup>2</sup>Pracownia Sygnałów Komórkowych i Zaburzeń Metabolicznych, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Warszawa

#### Streszczenie

W kardiomiocytach poziom ekspresji enzymów zaangażowanych w lipogenezę jest zaskakująco wysoki, zwłaszcza że synteza *de novo* lipidów w mięśniu sercowym jest niewielka. Najnowsze badania wykazały, że enzymy te odgrywają istotną rolę w regulacji metabolizmu i funkcji mięśnia sercowego. Kwasy tłuszczowe stanowią główne źródło energii wykorzystywanej przez mięsień sercowy w stanie fizjologicznym, natomiast nadmierna akumulacja lipidów (m.in. ceramidów i diacylogliceroli) prowadzi do dysfunkcji kardiomiocytów. Wyciszenie ekspresji genów kodujących białka zaangażowane w lipogenezę (np. białka wiążącego sterolowy element regulatorowy 1, desaturazy stearoilo-CoA 1, karboksylazy acetylo-CoA) zmniejsza stłuszczenie oraz zahamowuje apoptozę kardiomiocytów, co wpływa na poprawę czynności skurczowej serca. Białkowe czynniki lipogenne są także zaangażowane w regulację procesów  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych oraz zużycia glukozy, co jest szczególnie ważne do utrzymania właściwej homeostazy energetycznej w sercu w stanach patologicznych. Syntaza kwasów tłuszczowych, enzym katalizujący *de novo* syntezę kwasów tłuszczowych, pełni także istotną funkcję w regulacji metabolizmu wapnia w mięśniu sercowym. Przez regulację aktywności kanałów wapniowych typu L enzym ten reguluje napływ jonów wapnia do kardiomiocytów. Coraz więcej danych wskazuje na to, że białkowe czynniki lipogenne w kardiomiocytach mogą pełnić odmienną rolę niż w innych tkankach. W pracy przedstawiono najnowsze dane dotyczące roli enzymów zaangażowanych w syntezę kwasów tłuszczowych i lipidów złożonych w regulacji metabolizmu serca.

#### Słowa kluczowe:

kwasy tłuszczowe • ceramidy • lipogeneza • dysfunkcja serca • apoptoza

#### Summary

The heart has a limited capacity for lipogenesis and *de novo* lipid synthesis. However, expression of lipogenic genes in cardiomyocytes is unexpectedly high. Recent studies showed that lipogenic genes are important factors regulating cardiac metabolism and function. Long chain fatty acids are a major source of ATP required for proper heart function, and under aerobic conditions, the heart derives 60-90% of the energy necessary for contractile function from fatty acid oxidation. On the other hand, cardiac lipid over-accumulation (e.g. ceramides, diacylglycerols) leads to heart dysfunction. Downregulation of the lipogenic genes' expression (e.g. sterol regulatory element binding protein 1, stearyl-CoA desaturase, acetyl-CoA

\*Praca została przygotowana w ramach realizacji projektów UMO-2011/01/D/NZ3/04777 oraz UMO-2014/13/B/NZ4/00199 finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki.

	carboxylase) decreased heart steatosis and cardiomyocyte apoptosis, improving systolic and diastolic function of the left ventricle. Lipogenic factors also regulate fatty acids and glucose utilization in the heart, underlining their important role in maintaining energetic homeostasis in pathological states. Fatty acid synthase, the enzyme catalyzing fatty acids <i>de novo</i> synthesis, affects cardiac calcium signaling through regulation of L-type calcium channel activity. Thus, a growing body of evidence suggests that the role of lipogenic genes in cardiomyocytes may be distinct from other tissues. Here, we review recent advances made in understanding the role of lipogenic genes in the control of heart metabolism and its involvement in the pathogenesis of lipotoxic cardiomyopathy.
<b>Keywords:</b>	<b>fatty acids • ceramides • lipogenesis • heart dysfunction • apoptosis</b>
<b>Full-text PDF:</b>	<a href="http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1206541">http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1206541</a>
<b>Word count:</b>	3249
<b>Tables:</b>	–
<b>Figures:</b>	2
<b>References:</b>	84

**Adres autora:** prof. nadzw. dr hab. Paweł Dobrzyń, Pracownia Molekularnej Biochemii Medycznej, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, ul. Pasteura 3, 02-093 Warszawa; e-mail: p.dobrzyn@nencki.gov.pl

**Wykaz skrótów:** **ACC** – karboksylaza acetylo-CoA (acetyl-CoA carboxylase), **ALA** – kwas  $\alpha$ -linolenowy ( $\alpha$ -linolenic acid), **CaMKII** – kinaza zależna od wapnia i kalmoduliny typu II ( $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II), **CD36** – translokaza kwasów tłuszczowych (fatty acid translocase), **DAG** – diacyloglicerole (diacylglycerols), **DGAT** – acylotransferaza diacyloglicerolowa (diacylglycerol acyltransferase), **DHA** – kwas dokozaheksaenowy (docosahexaenoic acid), **EPA** – kwas eikozapentaenowy (eicosapentaenoic acid), **FABPpm** – postać błonowa białka wiążącego kwasy tłuszczowe (plasma membrane-associated fatty acid binding protein), **FAS** – syntaza kwasów tłuszczowych (fatty acid synthase), **FATP1** – białko transportujące kwasy tłuszczowe 1 (fatty acid transport protein 1), **GPAT** – acylotransferaza glicerolo-3-fosforanu (glycerol-3-phosphate acyltransferase), **MUFA** – jednonienasycone kwasy tłuszczowe (monounsaturated fatty acids), **PPAR** – receptor aktywowany przez proliferatory peroksyosomów (peroxisome proliferators activated receptor), **PUFA** – wielonienasycone kwasy tłuszczowe (polyunsaturated fatty acids), **SCD1** – desaturaza stearoilo-CoA 1 (stearoyl-CoA desaturase 1), **SHR** – szczury spontanicznie rozwijające nadciśnienie tętnicze (spontaneously hypertensive rats), **SREBP1c** – białko wiążące sterolowy element regulatorowy 1c (sterol regulatory element binding protein 1c), **TAG** – triacyloglicerole (triacylglyceride), **ZDF** – szczury Zucker Diabetic Fatty (Zucker Diabetic Fatty Rats)

## WSTĘP

W stanie fizjologicznym 60-90% energii niezbędnej do funkcjonowania mięśnia sercowego pochodzi z utleniania kwasów tłuszczowych. Pozostała część jest otrzymywana z węglowodanów [67,77]. Dlatego też, w celu zapewnienia właściwej funkcji serca, jego metabolizm energetyczny jest ściśle regulowany, a zaburzenia w zużyciu substratów energetycznych w kardiomiocytach prowadzą do zaburzeń funkcji skurczowej oraz, w dłuższym okresie, powodują przebudowę lewej komory o charakterze patologicznym [77]. W stanach chorobowych, takich jak niewydolność mięśnia sercowego, otyłość czy cukrzyca, zużycie substratów energetycznych przesuwają się w stronę zwiększonego utleniania kwasów tłuszczowych w miejsce glukozy [8,67,77]. Suge-

ruje się, że to właśnie ta zmiana doprowadza do rozwoju kardiomiopatii [47,77]. Zwiększenie zużycia glukozy podnosi natomiast odporność mięśnia sercowego na niedotlenienie [36] i chroni je przed negatywnymi skutkami wywołanymi przez nadmiar nagromadzonych lipidów [15].

Wiele najnowszych badań podkreśla istotną bezpośrednią rolę enzymów lipogennych w regulacji metabolizmu i funkcji serca, sugerując, że białka te w kardiomiocytach mogą pełnić odmienną rolę niż w innych tkankach. W pracy przedstawiono najnowsze dane dotyczące roli enzymów zaangażowanych w syntezę kwasów tłuszczowych i lipidów złożonych (tj. białka wiążącego sterolowy element regulatorowy 1c (SREBP1c, sterol regulatory element-binding protein 1c), syntazy kwa-

sów tłuszczowych (FAS, fatty acid synthase), desaturazy stearoil-CoA 1 (SCD1, stearoyl-CoA desaturase 1), karboksylazy acetylo-CoA (ACC, acetyl-CoA carboxylase), acylotransferazy glicerolo-3-fosforanu (GPAT, glycerol-3-phosphate acyltransferase), acylotransferazy diacyloglicerolowej (DGAT, diacylglycerol acyltransferase) oraz białek transportujących kwasy tłuszczowe w regulacji metabolizmu i funkcji kardiomiocytów.

### **BIAŁKO WIĄŻĄCE STEROLOWY ELEMENT REGULATORY 1c (SREBP1c)**

Istnieje kilka czynników transkrypcyjnych, które regulują ekspresję genów kodujących białka zaangażowane w lipogenezę, a wśród nich główną rolę odgrywa białko SREBP1c [7]. Czynniki SREBP1c staje się aktywny w wyniku jego translokacji z siateczki śródplazmatycznej do jądra komórkowego, co jest regulowane głównie przez insulinę [28]. SREBP1c wzmacnia ekspresję genów kodujących białka zaangażowane w syntezę *de novo* kwasów tłuszczowych (FAS, ACC) [31,71]), syntezę triacylogliceroli (GPAT, DGAT [21]) i fosfolipidów (cytydylotransferaza fosforanu choliny  $\alpha$ ) [34,66]) czy też białek z rodziny elongaz [52,54] i desaturaz kwasów tłuszczowych [51,73].

Wykazano, że aktywacja czynnika SREBP1c w mięśniu sercowym powoduje akumulację lipidów wewnątrz kardiomiocytów, co wywołuje ich dysfunkcję [49]. Biopsjaty mięśnia sercowego pobrano od chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej w czasie zabiegu jej wymiany. W kardiomiocytach chorych, u których występowały cechy zespołu metabolicznego stwierdzono większą zawartość białka SREBP1c i receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ , peroxisome proliferators activated receptor  $\gamma$ ) w porównaniu z grupą kontrolną bez oznak zespołu metabolicznego. Zawartość tych białek była pozytywnie skorelowana z zawartością lipidów, a negatywnie z wielkością frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Wyniki te sugerują, że negatywny wpływ aktywacji SREBP1c na metabolizm mięśnia sercowego może być powiązany z aktywacją PPAR $\gamma$  [49].

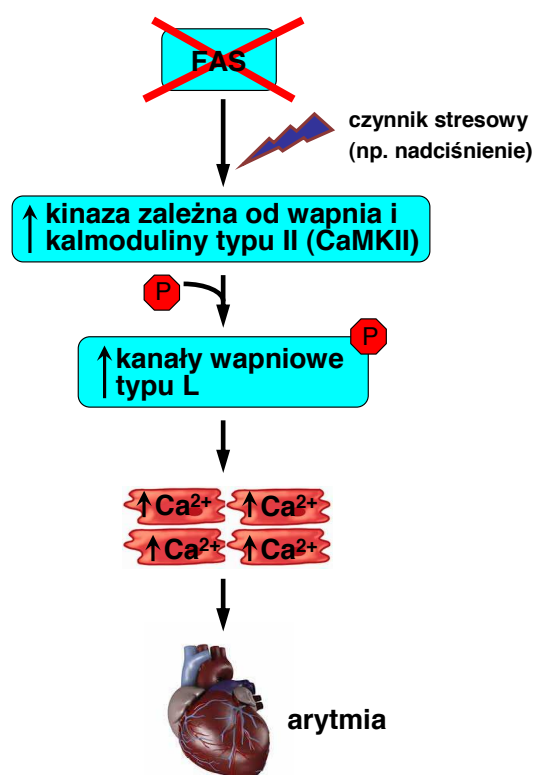
W pewnych przypadkach aktywacja SREBP1c w sercu może mieć także pozytywny skutek. Stwierdzono, że parasympatyczna regulacja pracy serca, która chroni mięsień przed arytmią jest powiązana z homeostazą lipidów regulowaną przez SREBP1c. Wykazano, że obniżenie zawartości lipidów w pożywce, w której są hodowane kardiomiocyty, doprowadza do aktywacji SREBP1c, podwyższenia ekspresji kanałów potasowych typu GIRK1 oraz aktywacji kanału potasowego wrażliwego na acetylocholinę, tj. czynników chroniących serce przed arytmią. Natomiast ekspresja dominującej negatywnie postaci SREBP1c odwracała skutek podwyższenia ekspresji kanałów potasowych typu GIRK1 oraz aktywację kanału potasowego wrażliwego na acetylocholinę wywołanych obniżeniem zawartości lipidów w pożywce [60]. Rezultaty te potwierdziły badania przeprowadzone u myszy z nokautem genu SREBP1, które wykazują osła-

bioną odpowiedź serca do regulacji parasympatycznej wraz z obniżoną ekspresją GIRK1. Myszy SREBP1-/- w porównaniu do myszy typu dzikiego, także znacznie częściej rozwijają częstoskurcze komorowe po wywołanym doświadczalnie zawale serca. Wyniki te wskazują na związek między regulacją metabolizmu lipidów, parasympatyczną regulacją czynności serca oraz rozwojem arytmii komorowej [60].

### **SYNTAZA KWASÓW TŁUSZCZOWYCH (FAS)**

FAS jest homodimerycznym enzymem katalizującym cykl reakcji, w których acetylo-CoA i malonylo-CoA (w obecności NADPH oraz H<sup>+</sup>) są przekształcane w kwas palmitynowy [74]. Enzym przeważnie występuje w tkankach lipogennych, głównie w tkance tłuszczowej, wątrobie, ale także w gruczołach mlekowych (syntetyzując kwasy tłuszczowe niezbędne do wydzielania lipidów znajdujących się w mleku) [2]. FAS jest obecna również w tkankach nielipogennych, jednak ekspresją kodującego ją genu i aktywność w prawidłowych warunkach jest w nich stosunkowo niska [35,40,75]. Zwiększa się natomiast w stanach patologicznych np. w otyłości, chorobach sercowo-naczyniowych, nowotworach czy w stanach zapalnych [82]. Zwiększoną ekspresję genu kodującego FAS w mięśniu sercowym obserwowano m.in. u szczurów karmionych dietą bogatą we fruktozę. Wzrost był natomiast hamowany przez dodawane do diety wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA, polyunsaturated fatty acids), tj. kwas  $\alpha$ -linolenowy (ALA,  $\alpha$ -linolenic acid), kwas dokozaheksaenowy (DHA, docosahexaenoic acid) oraz kwas eikozapentaenowy (EPA, eicosapentaenoic acid). PUFA chroniły także mięsień sercowy przed stłuszczeniem i dysfunkcją rozwijającą się u zwierząt karmionych dietą wzbogaconą we fruktozę [33].

Nowych danych dotyczących roli FAS w metabolizmie mięśnia sercowego dostarczyły badania przeprowadzone u myszy ze swoistym nokautem genu kodującego ten enzym w sercu (FASKard, FAS knockout in the myocardium mice). W stanie fizjologicznym zwierzęta charakteryzują się prawidłowym metabolizmem i funkcjonowaniem serca [65]. Jednak pod wpływem czynnika stresowego, jakim było wywołane podwiązaniem aorty nadciśnienie tętnicze, większość myszy FASKard zmarła z powodu arytmii wywołanej hiperaktywności kanałów wapniowych typu L w kardiomiocytach (ryc. 1). Stwierdzono także aktywację kinazy zależnej od wapnia i kalmoduliny typu II (CaMKII, Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II), która pozytywnie reguluje aktywność wspomnianych kanałów przez bezpośrednią fosforylację (ryc. 1). Zahamowanie aktywności CaMKII u myszy FASKard znosiło skutki wywołane doświadczalnym nadciśnieniem tętniczym. Uzyskane przez Razani i wsp. [65] wyniki wskazują, że aktywność FAS jest niezbędna do ochrony kardiomiocytów przed nadmiernym napływem jonów wapnia do ich wnętrza, co może spowodować ich uszkodzenie w warunkach stresu hemodynamicznego.



**Ryc. 1.** Wyciszenie ekspresji genu syntazy kwasów tłuszczowych (FAS) prowadzi do arytmii serca wywołanej zaburzoną gospodarką wapnia w modelu nadciśnienia tętniczego

### DESATURAZA STEAROILO-CoA 1 (SCD1)

SCD1 jest głównym enzymem w metabolizmie kwasów tłuszczowych katalizującym reakcję biosyntezy jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (MUFA, monounsaturated fatty acids), w wyniku której wprowadzone zostaje podwójne wiązanie cis między 9 a 10 atomem węgla w cząsteczce nasyconego kwasu tłuszczowego. Kwasy palmitynowy (C16:0) oraz stearynowy (C18:0) są głównymi substratami SCD1. Są one przekształcane odpowiednio do kwasu palmitoleinowego (C16:1) oraz oleinowego (C18:1) [17,68].

U szczura i u człowieka zidentyfikowano dotychczas dwie izoformy SCD, natomiast u myszy stwierdzono cztery izoformy tego enzymu (SCD1-4). Wykazano, że ekspresja genu kodującego SCD4 u myszy jest swoista dla serca, podczas gdy geny kodujące pozostałe izoformy ulegają ekspresji także (na różnym poziomie) w wielu innych narządach. Poziom mRNA SCD4 jest podwyższony w sercu otyłych myszy ob/ob, które charakteryzują się dysfunkcją mięśnia sercowego powiązaną z nagromadzeniem się lipidów. W przeciwieństwie do SCD1 w kardiomiocytach SCD4 jest regulowane przez leptynę [53]. Natomiast, w odróżnieniu od SCD1, ekspresja SCD4 nie podlega regulacji przez PUFA [20,53].

Ekspresja SCD1 oraz SCD4 ulega indukcji pod wpływem diety wzbogaconej w węglowodany [53]. Poznanie funkcji jaką SCD4 pełni w regulacji metabolizmu mięśnia sercowego wymaga jednak dalszych badań.

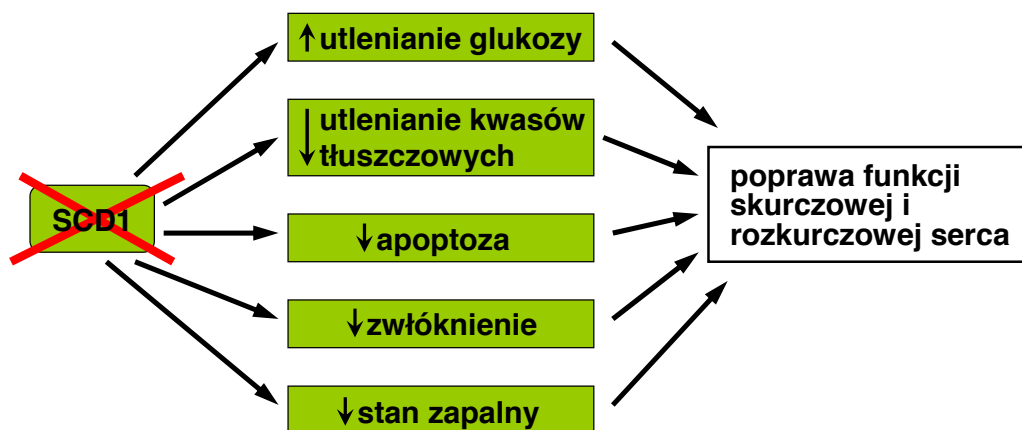
Znacznie lepiej poznano natomiast rolę SCD1 w regulacji metabolizmu i funkcji mięśnia sercowego. Badania przeprowadzone u myszy z nokautem genu SCD1 wykazały, że w ich kardiomiocytach dochodzi do obniżenia tempa utleniania kwasów tłuszczowych, przy jednoczesnym zwiększeniu zużycia glukozy w celu pozyskania energii [20] (ryc. 2). Odwrotne zjawisko, tzn. zwiększenie tempa utleniania kwasów tłuszczowych oraz obniżenie utleniania glukozy, zaobserwowano pod wpływem działania kwasu oleinowego pochodzącego z diety, jak też syntetyzowanego *de novo* przez SCD1 [19].

Następnie, przez krzyżowanie, wprowadzono nokaut genu SCD1 do myszy ob/ob, co wywołało istotne obniżenie zawartości lipidów w sercu przez zmniejszenie transportu kwasów tłuszczowych oraz obniżenie ekspresji genów kodujących białka biorące udział w lipogenezie [16]. U podwójnych nokautów ob/ob;SCD1-/- apoptoza kardiomiocytów była zredukowana w porównaniu do zwierząt ob/ob. Było to wynikiem zmniejszonej zawartości ceramidów, obniżonej aktywności syntazy tlenu azotu i kaspazy-3 oraz zwiększonej ekspresji antyapoptycznego czynnika Bcl2. Wszystkie te zmiany poprawiały funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory serca u myszy ob/ob;SCD1-/- [16] (ryc. 2). Wyniki te sugerują, że obniżenie ekspresji/aktywności SCD1 może być korzystne w dysfunkcji mięśnia sercowego związanej z otyłością.

Rezultaty najnowszych badań wskazują, że SCD1 wpływa także na funkcję serca w modelu zespołu metabolicznego wywołanego dietą ze zwiększoną zawartością węglowodanów [63]. Szczury karmione taką dietą charakteryzowały się ekscentrycznym przerostem mięśnia sercowego i w związku z tym zaburzoną funkcją skurczową. Negatywnym zmianom towarzyszyła zwiększona aktywność SCD1. n-3 PUFA (ALA, EPA oraz DHA) są znanymi represorami ekspresji SCD1. Gdy dieta z dużą zawartością węglowodanów zawierała dodatek ALA, EPA lub DHA dochodziło do ograniczenia stanu zapalnego i zwłóknienia serca oraz poprawy właściwości skurczowych tego mięśnia (ryc. 2). Zmiany te wiązały się z istotną redukcją aktywności SCD1, podkreślając istotną rolę desaturazy w utrzymaniu prawidłowej funkcji serca [62,63].

### KARBOKSYLAZA ACETYLO-CoA (ACC)

Synteza malonylo-CoA jest pierwszym, a więc głównym etapem szlaku syntezy kwasów tłuszczowych. Malonylo-CoA jest także inhibitorem palmitoilotransferazy karnitynowej 1, enzymu regulującego transport kwasów tłuszczowych do wnętrza mitochondrium gdzie ulegają  $\beta$ -oksydacji. Enzymem katalizującym syntezę malonylo-CoA jest ACC, który występuje w dwóch izoformach: ACC1 (zwana też ACC $\alpha$ ) oraz ACC2 (zwana



Ryc. 2. Wpływ nokautu genu desaturazy stearoilo-CoA 1 (SCD1) na metabolizm i funkcję lewej komory serca

też ACC $\beta$ ). ACC1 ulega ekspresji głównie w tkankach lipogennych, natomiast zwiększona zawartość ACC2 występuje w tkankach o charakterze oksydacyjnym, tj. sercu oraz mięśniach szkieletowych [79]. Jest to związane z odmienną funkcją pełnioną przez obie izoformy ACC. ACC1 jest izoformą odpowiedzialną za zwiększenie tempa syntezy kwasów tłuszczowych, natomiast ACC2 bierze udział w regulacji tempa  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych [80]. Myszy z globalnym nokautem genu ACC2 charakteryzują się zwiększonym tempem utleniania kwasów tłuszczowych i węglowodanów [58]. Efektem tego jest zmniejszona zawartość tkanki tłuszczowej oraz spadek masy ciała. Myszy te są także odporne na otyłość oraz insulinooporność wywołaną dietą wzbogaconą w tłuszcze [10].

Rola ACC w funkcjonowaniu mięśnia sercowego jest słabo poznana. Dostępne wyniki wskazują, że globalny nokaut genu ACC2 nie wpływa na funkcję skurczową mięśnia sercowego, natomiast zmniejsza masę lewej komory, co wiąże się ze spadkiem aktywności szlaku regulowanego przez kinazę mTOR [22]. Poziom triacylogliceroli (TAG, triacylglyceride) jest obniżony w sercu myszy ACC2-/- co może się wiązać z podwyższonym zużyciem kwasów tłuszczowych i glukozy [22]. Potwierdziły to badania przeprowadzone u myszy z sercowoswoistym nokautem genu kodującego ACC2 (ACC2H-/-), które mają istotnie obniżony poziom malonylo-CoA w kardiomiocytach, co zwiększa  $\beta$ -oksydację kwasów tłuszczowych [38]. Po 8 tygodniach od zabiegu podwiązania aorty, prowadzącego do patologicznego przerostu lewej komory wywołanego nadciśnieniem, serce tych zwierząt zachowywało niezmienną zdolność do utleniania kwasów tłuszczowych, prawidłowy poziom zużycia tlenu, a przez to właściwą wydolność oraz funkcję w przeciwieństwie do myszy typu dzikiego, u których stwierdzono dysfunkcję kardiomiocytów [38]. Wyniki te sugerują, że hamowanie aktywności ACC2 może być skutecznym celem terapeutycznym w czasie rozwoju dysfunkcji mięśnia sercowego.

### ACYLOTRANSFERAZA GLICEROLO-3-FOSFORANU (GPAT)

Pierwszy etap syntezy TAG jest katalizowany przez GPAT, enzym biorący udział w przemianie glicerolo-3-fosforanu do kwasu lizofosfatydowego. W sercu występują 4 izoformy białka GPAT: GPAT1, którego aktywność w odróżnieniu od innych izoform, nie może zostać zahamowana za pomocą związków sulfohydrylowych oraz GPAT2, GPAT3 i GPAT4 [81].

Z wyżej wymienionych izoform enzymu w mięśniu sercowym najlepiej poznano funkcję GPAT1. Jest to białko błonowe zakotwiczone w zewnętrznej błonie mitochondrialnej [50], natomiast jego centrum aktywne znajduje się po stronie cytosolu i styka się z siateczką śródplazmatyczną [61]. Substratem preferowanym przez GPAT1 są nasycone kwasy tłuszczowe [14]. Poziom białka GPAT1 jest pozytywnie regulowany na poziomie ekspresji przez czynnik transkrypcyjny SREBP1, insulinę i dietę bogatą w węglowodany [32]. Przeprowadzone badania wykazały, że nadekspresja GPAT1 prowadzi do stłuszczenia narządów [56] i wywołuje insulinooporność [41]. W mięśniu sercowym nadmierna akumulacja TAG jest także powiązana ze zwiększoną ekspresją GPAT [84]. Wykazały to badania przeprowadzone u myszy z sercowoswoistą nadekspresją PPAR $\alpha$  - głównego czynnika transkrypcyjnego regulującego ekspresję genów kodujących białka szlaku  $\beta$ -oksydacji w mięśniu sercowym, u których akumulacja TAG w kardiomiocytach była związana ze zwiększonym poziomem białka GPAT [23]. Podobną zależność zaobserwowano u szczurów ZDF (Zucker Diabetic Fatty rats), które są klasycznym modelem do badań otyłości i cukrzycy [84]. Wyniki te znalazły potwierdzenie w badaniach, w których myszy dzięki oraz GPAT1-/- poddano diecie wzbogaconej w tłuszcze. Myszy GPAT1-/- akumulowały do 80% mniej lipidów w sercu oraz miały do 60% mniej kwasu palmitynowego (substrat preferowany przez GPAT1) wbudowanego w fosfolipidy kardiomiocytów oraz istotnie większą zawartość kwasów arachidonowego, stearynowego i oleinowego [42].

Powyższe wyniki wskazują, że izoforma GPAT1 jest główną izoformą, odpowiedzialną za syntezę TAG w mięśniu sercowym.

### ACYLOTANSFERAZA DIACYLOGLICEROLOWA (DGAT)

DGAT jest enzymem mikrosomalnym, który katalizuje ostatni etap syntezy TAG, tj. przyłączenie cząsteczki acylo-CoA do diacyloglicerolu (DAG, diacylglycerol) [45]. DGAT występuje w dwóch postaciach, DGAT1 oraz DGAT2. Mimo że obie izoformy katalizują tę samą reakcję syntezy TAG to różnią się między sobą, m.in. swoistością substratów [43]. DGAT1 występuje we wszystkich organach i narządach, przy czym najwyższe poziomy ekspresji występują w białej tkance tłuszczowej, mięśniach szkieletowych, sercu i jelicie cienkim. Natomiast DGAT2 ulega ekspresji głównie w wątrobie [45].

Przeprowadzone badania wykazały, że poza syntezą TAG, DGAT bierze udział w regulacji metabolizmu kwasów tłuszczowych i glukozy [76]. Udowodniono, że obniżenie ekspresji DGAT1 powoduje zmniejszenie stężenia ciała oraz podnosi wrażliwość na insulinę [72]. Stwierdzono, że swoista nadekspresja DGAT1 w mięśniu sercowym 12-tygodniowych myszy powoduje wzrost zawartości TAG, redukcję apoptozy kardiomiocytów przez zmniejszenie zawartości ceramidów, DAG oraz wolnych kwasów tłuszczowych bez wpływu na czynność skurczową serca. Nadekspresja DGAT1 wywołała poprawę czynności serca u myszy ze swoistą sercowo nadekspresją syntetazy acylo-CoA, które charakteryzują się kardiomiopatią lipotoksyczną [43]. W mięśniu sercowym tych zwierząt stwierdzono obniżoną zawartość ceramidów i DAG, zmniejszone tempo apoptozy oraz podwyższoną  $\beta$ -oksydację kwasów tłuszczowych [43]. Natomiast Glenn i wsp. stwierdzili, że nadekspresja DGAT1 w kardiomiocytach myszy 52-tygodniowych prowadzi do akumulacji lipidów i zmniejszonej biogenezy mitochondriów, spowodowanej obniżeniem aktywności czynników transkrypcyjnych regulujących ten proces, tj. NRF1 i NRF2 i kardiomiopatii oraz zaburzeń funkcji skurczowej serca [27]. Na podstawie tych danych można wnioskować, że synteza TAG zależna od DGAT1 początkowo działa kardioprotekcyjnie, ale z czasem może doprowadzić do dysfunkcji mięśnia sercowego.

W innych badaniach Liu i wsp. wykazali, że myszy z nokautem genu DGAT1 charakteryzują się zwiększonym wychwytem glukozy (spadek insulinooporności), zmniejszoną zawartością ceramidów i DAG (spadek apoptozy kardiomiocytów), obniżonym tempem  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych przy zachowaniu prawidłowego funkcjonowania serca [45]. Jednak badania przeprowadzone u chorych z zaawansowaną chorobą mięśnia sercowego wykazały, że osoby te mają obniżoną ekspresję DGAT1, a co się z tym wiąże zwiększoną zawartość DAG oraz ceramidów [11]. Nagromadzenie tych związków wpływa negatywnie na funkcjonowanie wielu szlaków, np. uszkadza funkcjonowanie szlaku insulinowego, aktywuje apoptozę i zmienia aktywność kinaz białkowych, co

bezpośrednio uszkadza kardiomiocyty [44]. Negatywny skutek wyciszenia ekspresji DGAT w kardiomiocytach potwierdziły badania Liu i wsp., które wykazały, że swoisty sercowo nokaut DGAT w sercu myszy prowadzi do istotnego wzrostu zawartości ceramidów i DAG. 59% tych zwierząt umiera przed osiągnięciem 9 miesięcy. Poza tym stwierdzono wzrost wskaźników związanych z patologicznym przerostem mięśnia sercowego oraz zmniejszenie frakcji wyrzutowej serca [44].

Na podstawie przeprowadzonych badań, trudno jednoznacznie stwierdzić czy nadekspresja lub hamowanie DGAT1 wpływa korzystnie bądź negatywnie na funkcjonowanie serca. Dlatego też potrzebne są dalsze badania, które wyjaśniłyby jednoznacznie wpływ DGAT na metabolizm mięśnia sercowego.

### BIAŁKA TRANSPORTUJĄCE KWASY TŁUSZCZOWE

Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe są głównym substratem energetycznym dla mięśnia sercowego. W stanie fizjologicznym serce czerpie 60-90% energii z utleniania kwasów tłuszczowych. Pozostałe 10-40% pochodzi głównie z utleniania glukozy i procesu glikolizy [64]. Mięsień sercowy ma niewielkie rezerwy kwasów tłuszczowych, dlatego do pokrycia potrzeb energetycznych tego organu są one stale wychwytywane z krwi [25]. Kwasy tłuszczowe mogą przechodzić do wnętrza kardiomiocytów za pośrednictwem dyfuzji prostej zgodnie z gradientem stężeń. Badania ostatnich lat wykazały, że mogą być także dostarczane do komórek mięśniowych z udziałem transporterów błonowych, tj. translokazy kwasów tłuszczowych (CD36, fatty acid translocase), formy błonowej białka wiążącego kwasy tłuszczowe (FABPpm, plasma membrane-associated fatty acid binding protein) oraz białka transportującego kwasy tłuszczowe 1 (FATP1, fatty acid transport protein 1) [26]. Dostępne wyniki wskazują, że poza funkcją transportu kwasów tłuszczowych białka te wpływają także na metabolizm i funkcję mięśnia sercowego. Wykazano, że u szczurów, którym z dietą podawano swoisty inhibitor CD36 (palmitynian sulfo-N-sukcynoimidylowy), doszło do rozwoju przerostu lewej komory serca [39]. Podobne zaburzenia zaobserwowano u myszy z nokautem genu kodującego białko CD36 [13] oraz u szczurów spontanicznie rozwijających nadciśnienie tętnicze (SHR, Spontaneously Hypertensive Rats), które mają nieaktywny gen kodujący CD36 [5]. Zmiany były wywołane obniżonym napływem kwasów tłuszczowych do serca, co spowodowało zaburzenia w metabolizmie i obniżyło wydolność mięśnia sercowego [29]. Obniżony poziom białka CD36 obserwowano także w modelu przerostu lewej komory mięśnia sercowego wywołanym podwiązaniem aorty brzusznej [18]. Obecność białka CD36 może także doprowadzić do zaburzeń w mięśniu sercowym. U transgenicznych szczurów SHR-CD36 mających zmutowane, funkcjonalne białko CD36 zaobserwowano zwiększoną skłonność do arytmii serca [57]. Było to wywołane aktywacją szlaku sygnałowego zależnego od recepto-

rów  $\beta$ -adrenergicznych, co doprowadziło do aktywacji cykazy adenylowej [37]. Jednak obecność białka CD36 u tych zwierząt znacząco zredukowała zakres zawału mięśnia sercowego w porównaniu do szczurów SHR bez nadekspresji CD36 [57].

Egzogenne kwasy tłuszczowe powodują stłuszczenie mięśnia sercowego, jednak nie wpływają na poziom białka CD36 w komórkach [59]. Nie oznacza to jednak, że CD36 nie jest zaangażowane w ten proces. U szczurów poddanych diecie wzbogaconej w tłuszcze przez 8 tygodni doszło do akumulacji TAG w sercu. Było to powiązane z dwukrotnie wyższą translokacją CD36 do błony komórkowej, co wywołuje aktywację tego białka i zwiększa transport kwasów tłuszczowych do komórek. Dieta wzbogacona w tłuszcze podawana przez 8 tygodni spowodowała także zaburzenia w czynności skurczowej mięśnia sercowego. Wyniki te sugerują, że zwiększona dostępność i akumulacja kwasów tłuszczowych wywołana zwiększoną aktywnością CD36 doprowadza do powstania kardiomiopatii [59]. Wniosek potwierdzają badania Angina i wsp., którzy wykazali, że w przypadku kultur kardiomiocytów pierwotnych hodowanych w obecności swoistego inhibitora CD36 (anti-CD36-cl63) oraz kwasu palmitynowego nie dochodziło do akumulacji kwasów tłuszczowych oraz zaburzeń czynności skurczowej obserwowanych w hodowli prowadzonej bez inhibitora CD36. Dlatego też zasugerowano, że farmakologiczna inhibicja CD36 może być wykorzystywana w terapii zaburzeń czynności skurczowej serca wywołanej stłuszczeniem kardiomiocytów [3].

Inny, swoisty ligand CD36 – EP 80317, przez zdolność do wiązania z CD36 i blokowania jego zdolności do transportu kwasów tłuszczowych do wnętrza komórki, okazał się skuteczny w przywróceniu prawidłowej funkcji serca u myszy z uszkodzeniem mięśnia sercowego wywołanym niedokrwieniem [4]. U myszy ze swoistym sercowo nokautem genu kodującego białko CD36 również dochodziło do przyspieszonego powrotu prawidłowej funkcji serca po niedokrwieniu [55].

Mutacje w genie kodującym białko CD36 mogą się przyczynić do powstawania stanów patologicznych. Polimorfizm pojedynczych nukleotydów w obrębie genu kodującego białko CD36 jest skorelowany z występowaniem nadciśnienia w populacji chińskiej [46]. Natomiast polimorfizm CD36 zaobserwowany w chińskiej populacji Han jest ściśle związany z rozwojem choroby wieńcowej [83].

Białka transportujące kwasy tłuszczowe są także zaangażowane w patogenezę kardiomiopatii wywołanej cukrzycą. Badania wykazały, że zwiększona transloka-

cja CD36 do błony komórkowej jest jedną z przyczyn powstawania cukrzycy typu 2 związanej z otyłością [1]. Mechanizm zjawiska nie został jeszcze poznany, jednak sugeruje się, że zwiększona zawartość CD36 w błonie aktywuje napływ kwasów tłuszczowych do komórki, a przez to zwiększa zawartości ich toksycznych metabolitów, takich jak DAG czy ceramidy, we wnętrzu komórki. Te, jak dowiedziono, wpływają negatywnie na poszczególne etapy transportu glukozy czy też na wrażliwość komórek na insulinę [30]. Polimorfizm w genie kodującym CD36 wskazany został również jako przyczyna powstawania cukrzycy typu 2 w populacji Indian w Ameryce Północnej [24]. Wykazano także, że w patogenezę kardiomiopatii cukrzycowej zaangażowane jest białko FABPpm, które ulega przemieszczeniu z puli wewnątrzkomórkowej do błony komórkowej, co wywołuje jego aktywację [12,78] oraz nagromadzenie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w kardiomiocytach [6]. Sayed-Ahmed i wsp. [69,70] zasugerowali, że obniżona ekspresja cytoplazmatycznej postaci FABP może być jednym z elementów wpływających na kardiotoxyczne działanie związków cytostatycznych, tj. doksorubicyny, cyklofosfamidu oraz ifosfamidu.

Rola białka FATP1 w powstawaniu kardiomiopatii lipotoksycznej jest niejednoznaczna. Przeprowadzone badania wykazały, że myszy ze swoistą sercową nadekspresją genu kodującego białko FATP1 charakteryzują się wyższym wychwytem kwasów tłuszczowych przez kardiomiocyty, co obniża wydolność serca [9]. Nie zaobserwowano zmian w ekspresji genu kodującego białko FATP1 ani w stopniu jego translokacji do błony komórkowej u szczurów z otyłością wywołaną dietą wzbogaconą w tłuszcze oraz u otyłych szczurów ZDF [48]. Poziom FATP1 wzrasta natomiast u szczurów z fizjologicznym przerostem lewej komory mięśnia sercowego wywołanego treningiem wytrzymałościowym, co jest prawdopodobnie związane z większym zapotrzebowaniem energetycznym kardiomiocytów [18]. Niejednoznaczność otrzymanych wyników wskazuje na potrzebę dalszych badań w celu określenia szczegółowej roli FATP1 w metabolizmie mięśnia sercowego.

## PODSUMOWANIE

Wyniki najnowszych badań wskazują, że zaburzenia w metabolizmie kwasów tłuszczowych mogą być pierwotną/główną przyczyną odpowiedzialną za rozwój dysfunkcji mięśnia sercowego. Dlatego też poznanie roli genów/enzymów lipogennych i szlaków metabolicznych, w które są zaangażowane, w regulacji metabolizmu energetycznego oraz funkcji mięśnia sercowego jest istotne w identyfikacji nowych strategii terapeutycznych zapobiegających chorobom serca.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Aguer C., Mercier J., Man C.Y., Metz L., Bordenave S., Lambert K., Jean E., Lantier L., Bounoua L., Brun J.F., Raynaud de Mauverger E., Andreelli F., Foretz M., Kitzmann M.: Intramyocellular lipid accumulation is associated with permanent relocation *ex vivo* and *in vitro* of fatty acid translocase (FAT)/CD36 in obese patients. *Diabetologia*, 2010; 53: 1151-1163
- [2] Anderson S.M., Rudolph M.C., McManaman J.L., Neville M.C.: Key stages in mammary gland development. Secretory activation in the mammary gland: it's not just about milk protein synthesis! *Breast Cancer Res.*, 2007; 9: 204
- [3] Angin Y., Steinbusch L.K., Simons P.J., Greulich S., Hoebers N.T., Douma K., van Zandvoort M.A., Coumans W.A., Wijnen W., Diamant M., Ouwens D.M., Glatz J.F., Luiken J.J.: CD36 inhibition prevents lipid accumulation and contractile dysfunction in rat cardiomyocytes. *Biochem. J.*, 2012; 448: 43-53
- [4] Bessi V.L., Labbé S.M., Huynh D.N., Ménard L., Jossart C., Febbraio M., Guérin B., Bentourkia M., Lecomte R., Carpentier A.C., Ong H., Marleau S.: EP 80317, a selective CD36 ligand, shows cardioprotective effects against post-ischemic myocardial damage in mice. *Cardiovasc. Res.*, 2012; 96: 99-108
- [5] Binas B., Danneberg H., McWhir J., Mullins L., Clark A.J.: Requirement for the heart-type fatty acid binding protein in cardiac fatty acid utilization. *FASEB J.*, 1999; 13: 805-812
- [6] Carley A.N., Atkinson L.L., Bonen A., Harper M.E., Kunnathu S., Lopaschuk G.D., Severson D.L.: Mechanisms responsible for enhanced fatty acid utilization by perfused hearts from type 2 diabetic db/db mice. *Arch. Physiol. Biochem.*, 2007; 113: 65-75
- [7] Carobbio S., Hagen R.M., Lelliott C.J., Slawik M., Medina-Gomez G., Tan C.Y., Sicard A., Atherton H.J., Barbarroja N., Bjursell M., Bohlooly Y.M., Virtue S., Tuthill A., Lefai E., Laville M. i wsp.: Adaptive changes of the Insig1/SREBP1/SCD1 set point help adipose tissue to cope with increased storage demands of obesity. *Diabetes*, 2013; 62: 3697-3708
- [8] Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O., Skopal J., Chumakova G., Kuch J., Wang W., Skettino S.L., Wolff A.A.: Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 291: 309-316
- [9] Chiu H.C., Kovacs A., Blanton R.M., Han X., Courtois M., Weinheimer C.J., Yamada K. A., Brunet S., Xu H., Nerbonne J.M., Welch M.J., Fettig N.M., Sharp T.L., Sambandam N., Olson K.M. i wsp.: Transgenic expression of fatty acid transport protein 1 in the heart causes lipotoxic cardiomyopathy. *Circ. Res.*, 2005; 96: 225-233
- [10] Choi C.S., Savage D.B., Abu-Elheiga L., Liu Z.X., Kim S., Kulkarni A., Distefano A., Hwang Y.J., Reznick R.M., Codella R., Zhang D., Cline G.W., Wakil S.J., Shulman G.I.: Continuous fat oxidation in acetyl-CoA carboxylase 2 knockout mice increases total energy expenditure, reduces fat mass, and improves insulin sensitivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 16480-16485
- [11] Chokshi A., Drosatos K., Cheema F.H., Ji R., Khawaja T., Yu S., Kato T., Khan R., Takayama H., Knöll R., Milting H., Chung C. S., Jorde U., Naka Y., Mancini D.M. i wsp.: Ventricular assist device implantation corrects myocardial lipotoxicity, reverses insulin resistance, and normalizes cardiac metabolism in patients with advanced heart failure. *Circulation*, 2012; 125: 2844-2853
- [12] Choromańska B., Myśliwiec P., Dadan J., Hady H.R., Chabowski A.: The clinical significance of fatty acid binding proteins. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 759-763
- [13] Coburn C.T., Knapp F.F., 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
- [14] Coleman R.A., Lee D.P.: Enzymes of triacylglycerol synthesis and their regulation. *Prog. Lipid Res.*, 2004; 43: 134-176
- [15] Dobrzyn P., Bednarski T., Dobrzyn A.: Metabolic reprogramming of the heart through stearoyl-CoA desaturase. *Prog. Lipid Res.*, 2015; 57: 1-12
- [16] Dobrzyn P., Dobrzyn A., Miyazaki M., Ntambi J.M.: Loss of stearoyl-CoA desaturase 1 rescues cardiac function in obese leptin-deficient mice. *J. Lipid Res.*, 2010; 51: 2202-2210
- [17] Dobrzyn P., Jazurek M., Dobrzyn A.: Stearoyl-CoA desaturase and insulin signaling - what is the molecular switch? *Biochim. Biophys. Acta*, 2010; 1797: 1189-1194
- [18] Dobrzyn P., Pyrkowska A., Duda M.K., Bednarski T., Maczewski M., Langfort J., Dobrzyn A.: Expression of lipogenic genes is upregulated in the heart with exercise training-induced but not pressure overload-induced left ventricular hypertrophy. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2013; 304: E1348-E1358
- [19] Dobrzyn P., Pyrkowska A., Jazurek M., Dobrzyn A.: Increased availability of endogenous and dietary oleic acid contributes to the upregulation of cardiac fatty acid oxidation. *Mitochondrion*, 2012; 12: 132-137
- [20] Dobrzyn P., Sampath H., Dobrzyn A., Miyazaki M., Ntambi J.M.: Loss of stearoyl-CoA desaturase 1 inhibits fatty acid oxidation and increases glucose utilization in the heart. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2008; 294: E357-E364
- [21] Ericsson J., Jackson S.M., Kim J.B., Spiegelman B.M., Edwards P.A.: Identification of glycerol-3-phosphate acyltransferase as an adipocyte determination and differentiation factor 1 - and sterol regulatory element-binding protein-responsive gene. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 7298-7305
- [22] Essop M.F., Camp H.S., Choi C.S., Sharma S., Fryer R.M., Reinhart G.A., Guthrie P.H., Bentebibel A., Gu Z., Shulman G.I., Taegtmeier H., Wakil S.J., Abu-Elheiga L.: Reduced heart size and increased myocardial fuel substrate oxidation in ACC2 mutant mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2008; 295: H256-H265
- [23] Finck B.N., Lehman J.J., Leone T.C., Welch M.J., Bennett M.J., Kovacs A., Han X., Gross R.W., Kozak R., Lopaschuk G.D., Kelly D.P.: The cardiac phenotype induced by PPARalpha overexpression mimics that caused by diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.*, 2002; 109: 121-130
- [24] Gautam S., Pirabu L., Agrawal C.G., Banerjee M.: CD36 gene variants and their association with type 2 diabetes in an Indian population. *Diabetes Technol. Ther.*, 2013; 15: 680-687
- [25] Glatz J.F., Angin Y., Steinbusch L.K., Schwenk R.W., Luiken J.J.: CD36 as a target to prevent cardiac lipotoxicity and insulin resistance. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2013; 88: 71-77
- [26] Glatz J.F., Bonen A., Ouwens D.M., Luiken J.J.: Regulation of sarcolemmal transport of substrates in the healthy and diseased heart. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2006; 20: 471-476
- [27] Glenn D.J., Wang F., Nishimoto M., Cruz M.C., Uchida Y., Holleran W.M., Zhang Y., Yeghiazarians Y., Gardner D.G.: A murine model of isolated cardiac steatosis leads to cardiomyopathy. *Hypertension*, 2011; 57: 216-222
- [28] Goldstein J.L., DeBose-Boyd R.A., Brown M.S.: Protein sensors for membrane sterols. *Cell*, 2006; 124: 35-46
- [29] Habets D.D., Coumans W.A., Voshol P.J., den Boer M.A., Febbraio M., Bonen A., Glatz J.F., Luiken J.J.: AMPK-mediated increase in myocardial long-chain fatty acid uptake critically depends on sarcolemmal CD36. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007; 355: 204-210
- [30] Holloway G.P., Benton C.R., Mullen K.L., Yoshida Y., Snook L.A., Han X.X., Glatz J.F., Luiken J.J., Lally J., Dyck D.J., Bonen A.: In obese rat muscle transport of palmitate is increased and is channeled to triacylglycerol storage despite an increase in mitochondrial palmita-



te oxidation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2009; 296: E738-E747

[31] Horton J.D., Goldstein J.L., Brown M.S.: SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J. Clin. Invest.*, 2002; 109: 1125-1131

[32] Karsenty J., Landrier J.F., Rousseau-Ralliard D., Robbez-Masson V., Margotat A., Deprez P., Lechêne P., Grynberg A., Lairon D., Planells R., Gastaldi M.: Beneficial effects of omega-3 fatty acids on the consequences of a fructose diet are not mediated by PPAR delta or PGC1 alpha. *Eur. J. Nutr.*, 2013; 52: 1865-1874

[33] Kast H.R., Nguyen C.M., Anisfeld A.M., Ericsson J., Edwards P.A.: CTP:phosphocholine cytidyltransferase, a new sterol- and SREBP-responsive gene. *J. Lipid Res.*, 2001; 42: 1266-1272

[34] Kim T.S., Freake H.C.: High carbohydrate diet and starvation regulate lipogenic mRNA in rats in a tissue-specific manner. *J. Nutr.*, 1996; 126: 611-617

[35] Kivelä R., Bry M., Robciuc M.R., Räsänen M., Taavitsainen M., Silvola J.M., Saraste A., Hulmi J.J., Anisimov A., Mäyränpää M.I., Lindeman J.H., Eklund L., Hellberg S., Hlushchuk R., Zhuang Z.W. i wsp.: VEGF-B-induced vascular growth leads to metabolic reprogramming and ischemia resistance in the heart. *EMBO Mol. Med.*, 2014; 6: 307-321

[36] Klevstig M., Manakov D., Kasparova D., Brabcova I., Papoušek F., Zurmanova J., Zidek V., Silhavy J., Neckar J., Pravenec M., Kolar F., Novakova O., Novotny J.: Transgenic rescue of defective Cd36 enhances myocardial adenylyl cyclase signaling in spontaneously hypertensive rats. *Pflugers Arch.*, 2013; 465: 1477-1486

[37] Kolwicz S.C.Jr., Olson D.P., Marney L.C., Garcia-Menendez L., Synovec R.E., Tian R.: Cardiac-specific deletion of acetyl CoA carboxylase 2 prevents metabolic remodeling during pressure-overload hypertrophy. *Circ. Res.*, 2012; 111: 728-738

[38] Kusaka Y., Tanaka T., Okamoto F., Terasaki F., Matsunaga Y., Miyazaki H., Kawamura K.: Effect of sulfo-N-succinimidyloleate on the rat heart: myocardial long-chain fatty acid uptake and cardiac hypertrophy. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1995; 27: 1605-1612

[39] Laux T., Schweizer M.: Dietary-induced pre-translational control of rat fatty acid synthase. *Biochem. J.*, 1990; 266: 793-797

[40] Lewin T.M., de Jong H., Schwerbrock N.J., Hammond L.E., Watkins S.M., Combs T.P., Coleman R.A.: Mice deficient in mitochondrial glycerol-3-phosphate acyltransferase-1 have diminished myocardial triacylglycerol accumulation during lipogenic diet and altered phospholipid fatty acid composition. *Biochim. Biophys. Acta*, 2008; 1781: 352-358

[41] Liu L., Shi X., Bharadwaj K.G., Ikeda S., Yamashita H., Yagyu H., Schaffer J.E., Yu Y.H., Goldberg I.J.: DGAT1 expression increases heart triglyceride content but ameliorates lipotoxicity. *J. Biol. Chem.*, 2009; 284: 36312-36323

[42] Liu L., Trent C.M., Fang X., Son N.H., Jiang H., Blaner W.S., Hu Y., Yin Y.X., Farese R.V. Jr, Homma S., Turnbull A.V., Eriksson J.W., Hu S.L., Ginsberg H.N., Huang L.S., Goldberg I.J.: Cardiomyocyte-specific loss of diacylglycerol acyltransferase 1 (DGAT1) reproduces the abnormalities in lipids found in severe heart failure. *J. Biol. Chem.*, 2014; 289: 29881-29891

[43] Liu L., Yu S., Khan R.S., Ales G.P., Bharadwaj K.G., Hu Y., Huggins L.A., Eriksson J.W., Buckett L.K., Turnbull A.V., Ginsberg H.N., Blaner W.S., Huang L.S., Goldberg I.J.: DGAT1 deficiency decreases PPAR expression and does not lead to lipotoxicity in cardiac and skeletal muscle. *J. Lipid Res.*, 2011; 52: 732-744

[44] Liu X., Meng F., Yang P.: Association study of CD36 single nucleotide polymorphisms with essential hypertension in the Northeastern Han Chinese. *Gene*, 2013; 527: 410-415

[45] Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D., Jaswal J.S., Stanley W.C.: Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol. Rev.*, 2010; 90: 207-258

[46] Luiken J.J., Arumugam Y., Dyck D.J., Bell R.C., Pelsers M.M., Turcotte L.P., Tandon N.N., Glatz J.F., Bonen A.: Increased rates of fatty acid uptake and plasmalemmal fatty acid transporters in obese Zucker rats. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 40567-40573

[47] Marfella R., Di Filippo C., Portoghese M., Barbieri M., Ferraraccio F., Siniscalchi M., Cacciapuoti F., Rossi F., D'Amico M., Paolisso G.: Myocardial lipid accumulation in patients with pressure-overloaded heart and metabolic syndrome. *J. Lipid Res.*, 2009; 50: 2314-2323

[48] Mashek D.G., Coleman R.A.: Cellular fatty acid uptake: the contribution of metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2006; 17: 274-278

[49] Matsuzaka T., Shimano H., Yahagi N., Amemiya-Kudo M., Yoshikawa T., Hasty A.H., Tamura Y., Osuga J., Okazaki H., Iizuka Y., Takahashi A., Sone H., Gotoda T., Ishibashi S., Yamada N.: Dual regulation of mouse  $\Delta^5$  and  $\Delta^6$ -desaturase gene expression by SREBP-1 and PPAR $\alpha$ . *J. Lipid Res.*, 2002; 43: 107-114

[50] Matsuzaka T., Shimano H., Yahagi N., Yoshikawa T., Amemiya-Kudo M., Hasty A.H., Okazaki H., Tamura Y., Iizuka Y., Ohashi K., Osuga J., Takahashi A., Yato S., Sone H., Ishibashi S., Yamada N.: Cloning and characterization of a mammalian fatty acyl-CoA elongase as a lipogenic enzyme regulated by SREBPs. *J. Lipid Res.*, 2002; 43: 911-920

[51] Miyazaki M., Jacobson M.J., Man W.C., Cohen P., Asilmaz E., Friedman J.M., Ntambi J.M.: Identification and characterization of murine SCD4, a novel heart-specific stearoyl-CoA desaturase isoform regulated by leptin and dietary factors. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 33904-33911

[52] Moon Y.A., Shah N.A., Mohapatra S., Warrington J.A., Horton J.D.: Identification of a mammalian long chain fatty acyl elongase regulated by sterol regulatory element-binding proteins. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 45358-45366

[53] Nagendran J., Pulinilkunnil T., Kienesberger P.C., Sung M.M., Fung D., Febbraio M., Dyck J.R.: Cardiomyocyte-specific ablation of CD36 improves post-ischemic functional recovery. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2013; 63: 180-188

[54] Nagle C.A., An J., Shiota M., Torres T.P., Cline G.W., Liu Z.X., Wang S., Catlin R.L., Shulman G.I., Newgard C.B., Coleman R.A.: Hepatic overexpression of glycerol-sn-3-phosphate acyltransferase 1 in rats causes insulin resistance. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 14807-14815

[55] Neckář J., Šilhavy J., Zidek V., Landa V., Mlejnek P., Šimáková M., Seidman J.G., Seidman C., Kazdová L., Klevstig M., Novák F., Vecka M., Papoušek F., Houštěk J., Drahotka Z. i wsp.: CD36 overexpression predisposes to arrhythmias but reduces infarct size in spontaneously hypertensive rats: gene expression profile analysis. *Physiol. Genomics*, 2012; 44: 173-182

[56] Oh W., Abu-Elheiga L., Kordari P., Gu Z., Shaikenov T., Chirala S.S., Wakil S.J.: Glucose and fat metabolism in adipose tissue of acetyl-CoA carboxylase 2 knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 1384-1389

[57] Ouwens D.M., Diamant M., Fodor M., Habets D.D., Pelsers M.M., El Hasnaoui M., Dang Z.C., van den Brom C.E., Vlasblom R., Rietdijk A., Boer C., Coort S.L., Glatz J.F., Luiken J.J.: Cardiac contractile dysfunction in insulin-resistant rats fed a high-fat diet is associated with elevated CD36-mediated fatty acid uptake and esterification. *Diabetologia*, 2007; 50: 1938-1948

[58] Park H.J., Georgescu S.P., Du C., Madias C., Aronovitz M.J., Welzig C.M., Wang B., Begley U., Zhang Y., Blaustein R.O., Patten R.D., Karas R.H., Van Tol H.H., Osborne T.F., Shimano H. i wsp.: Parasympathetic response in chick myocytes and mouse heart is controlled by SREBP. *J. Clin. Invest.*, 2008; 118: 259-271

[59] Pellon-Maison M., Montanaro M.A., Coleman R.A., Gonzalez-Baró M.R.: Mitochondrial glycerol-3-P acyltransferase 1 is most active in outer mitochondrial membrane but not in mitochondrial associated vesicles (MAV). *Biochim. Biophys. Acta*, 2007; 1771: 830-838

[60] Poudyal H., Kumar S.A., Iyer A., Waanders J., Ward L.C., Brown L.: Responses to oleic, linoleic and  $\alpha$ -linolenic acids in high-carbo-

hydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome in rats. *J. Nutr. Biochem.*, 2013; 24: 1381-1392

[61] Poudyal H., Panchal S.K., Ward L.C., Brown L.: Effects of ALA, EPA and DHA in high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome in rats. *J. Nutr. Biochem.*, 2013; 24: 1041-1052

[62] Randle P.J., Garland P.B., Hales C.N., Newsholme E.A.: The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 1963; 1: 785-789

[63] Razani B., Zhang H., Schulze P.C., Schilling J.D., Verbsky J., Lodhi I.J., Topkara V.K., Feng C., Coleman T., Kovacs A., Kelly D.P., Saffitz J.E., Dorn G.W. 2nd, Nichols C.G., Semenkovich C.F.: Fatty acid synthase modulates homeostatic responses to myocardial stress. *J. Biol. Chem.*, 2011; 286: 30949-30961

[64] Ridgway N.D., Lagace T.A.: Regulation of the CDP-choline pathway by sterol regulatory element binding proteins involves transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *Biochem. J.*, 2003; 372: 811-819

[65] Sambandam N., Lopaschuk G.D.: AMP-activated protein kinase (AMPK) control of fatty acid and glucose metabolism in the ischemic heart. *Prog. Lipid Res.*, 2003; 42: 238-256

[66] Sampath H., Ntambi J.M.: Role of stearoyl-CoA desaturase-1 in skin integrity and whole body energy balance. *J. Biol. Chem.*, 2014; 289: 2482-2488

[67] Sayed-Ahmed M.M., Aldelemy M.L., Al-Shabanah O.A., Hafez M.M., Al-Hosaini K.A., Al-Harbi N.O., Al-Sharary S.D., Al-Harbi M.M.: Inhibition of gene expression of carnitine palmitoyltransferase I and heart fatty acid binding protein in cyclophosphamide and ifosfamide-induced acute cardiotoxic rat models. *Cardiovasc. Toxicol.*, 2014; 14: 232-242

[68] Sayed-Ahmed M.M., Al-Shabanah O.A., Hafez M.M., Aleisa A.M., Al-Rejaie S.S.: Inhibition of gene expression of heart fatty acid binding protein and organic cation/carnitine transporter in doxorubicin cardiomyopathic rat model. *Eur. J. Pharmacol.*, 2010; 640: 143-149

[69] Shao W., Espenshade P.J.: Expanding roles for SREBP in metabolism. *Cell Metab.*, 2012; 16: 414-419

[70] Shimano H., Shimomura I., Hammer R.E., Herz J., Goldstein J.L., Brown M.S., Horton J.D.: Elevated levels of SREBP-2 and cholesterol synthesis in livers of mice homozygous for a targeted disruption of the SREBP-1 gene. *J. Clin. Invest.*, 1997; 100: 2115-2124

[71] 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

[72] Smith S.: The animal fatty acid synthase: one gene, one polypeptide, seven enzymes. *FASEB J.*, 1994; 8: 1248-1259

[73] Smith S.J., Cases S., Jensen D.R., Chen H.C., Sande E., Tow B., Sannan D.A., Raber J., Eckel R.H., Farese R.V. Jr.: Obesity resistance and multiple mechanisms of triglyceride synthesis in mice lacking Dgat. *Nat. Genet.*, 2000; 25: 87-90

[74] Soncini M., Yet S.F., Moon Y., Chun J.Y., Sul H.S.: Hormonal and nutritional control of the fatty acid synthase promoter in transgenic mice. *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 30339-30343

[75] Stamatikos A.: Acyl-CoA:diacylglycerol acyltransferase: a key player in the regulation of fatty acid and glucose metabolism in mammalian systems. *Ann. Res. Rev. Biol.*, 2014; 4: 1726-1738

[76] Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D.: Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol. Rev.*, 2005; 85: 1093-1129

[77] Storch J., Thumser A.E.: Tissue-specific functions in the fatty acid-binding protein family. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285: 32679-32683

[78] Tong L.: Acetyl-coenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery. *Cell Mol. Life Sci.*, 2005; 62: 1784-1803

[79] Wakil S.J., Abu-Elheiga L.A.: Fatty acid metabolism: target for metabolic syndrome. *J. Lipid Res.* 2009; 50: S138-S143

[80] Wendel A.A., Lewin T.M., Coleman R.A.: Glycerol-3-phosphate acyltransferases: rate limiting enzymes of triacylglycerol biosynthesis. *Biochim. Biophys. Acta*, 2009; 1791: 501-506

[81] Yamashita A., Hayashi Y., Matsumoto N., Nemoto-Sasaki Y., Oka S., Tanikawa T., Sugiura T.: Glycerophosphate/acylglycerophosphate acyltransferases. *Biology*, 2014; 3: 801-830

[82] Zhang W., Chakravarty B., Zheng F., Gu Z., Wu H., Mao J., Wakil S.J., Quijcho F.A.: Crystal structure of FAS thioesterase domain with polyunsaturated fatty acyl adduct and inhibition by dihomog-linolenic acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011; 108: 15757-15762

[83] Zhang Y., Ling Z.Y., Deng S.B., Du H.A., Yin Y.H., Yuan J., She Q., Chen Y.Q.: Associations between CD36 gene polymorphisms and susceptibility to coronary artery heart disease. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2014; 47: 895-903

[84] Zhou Y.T., Grayburn P., Karim A., Shimabukuro M., Higa M., Baetens D., Orci L., Unger R.H.: Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 1784-1789

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.