

STRESZCZENIE

W genomie człowieka opisano klaster desaturaz złożony z trzech genów *FADS1*, *FADS2* i *FADS3*, o wysokim stopniu pokrewieństwa. Białka kodowane przez te geny, (*FADS1*, *FADS2* i *FADS3*) należą do desaturaz sprzęgniętych z cytochromem b5 i związanych z błonami ER. Desaturaza *FADS3* pełni specjalistyczną funkcję w syntezie sfingolipidów, natomiast desaturazy *FADS1* i *FADS2* odpowiadają za syntezę długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (LC-PUFA) m.in. kwasu arachidonowego (AA, n-6) oraz DHA i EPA, znanych jako kwasy omega-3 (n-3). Wielofunkcyjna desaturaza *FADS2* jest uznawana jako enzym limitujący powstawanie LC-PUFA i oprócz tkanek lipogennych, występuje także w astrocytach. Aktywność *FADS2* jest regulowana na poziomie transkrypcji przede wszystkim przez hormony oraz kwasy tłuszczowe dostarczane w diecie. Regulują one transkrypcję *FADS2* za pośrednictwem receptorów PPAR tworzących obowiązkowy dimer z receptorami jądrowymi RXR (PPAR/RXR), aktywowany przez pochodne witaminy A (VA) oraz PUFA, który wiąże się z sekwencją PPRE w genie *FADS2*. Kwasy tłuszczowe (FA) regulują transkrypcję *FADS2* również z wykorzystaniem białek SREBP, łączących się z sekwencją SRE w DNA.

Celem obecnych badań było określenie wpływu nasyconego kwasu palmitynowego (PA, C16:0) oraz nienasyconych kwasów: α -linolenowego (ALA, C18:3n-3) i dokosaheksaenowego (DHA, C22:6n-3) na ekspresję *FADS2* w pierwszorzędowych astrocytach, izolowanych z kory mózgowej osesków szczura. Komórki inkubowano 24 h z kwasami w stężeniach 50 i 100 μ M, wybranych na podstawie krzywych dawka-efekt testem MTT oraz z kwasami po preinkubacji z VA, aktywatora receptorów retinoidowych. Po homogenizacji komórek oznaczono mRNA *FADS2* przy użyciu RT-PCR, a ilość białka *FADS2* metodą Western blot z detekcją chemiluminescencyjną i analizą w Image-J. Profil kwasów tłuszczowych w błonach komórkowych oznaczono chromatografią sprzężoną ze spektrometrią mas (GC-MS) w ekstraktach lipidów błonowych.

Uzyskane wyniki wykazały, że PA oraz DHA mają przeciwstawne działanie na ekspresję mRNA i ilość białka *FADS2*, które nie odzwierciedlały zmian zawartości LC-PUFA w błonach astrocytów. PA zwiększył, a DHA zmniejszył statystycznie istotnie ekspresję genu i zawartość białka *FADS2* w porównaniu do ich zawartości w kontroli. Preinkubacja komórek w VA, nasiliła działanie PA oraz znacznie zwiększyła ilość transkryptu i białka *FADS2* po DHA, porównując do działania samych kwasów. Żadnego wpływu na ekspresję *FADS2* nie wykazał kwas ALAn-3, działając sam, jak i po preinkubacji z VA.

Wyniki pozwalają na wysunięcie następujących wniosków.

1. Kwasy tłuszczowe nasycone, zwiększają ekspresję genu i zawartość desaturazy FADS2 w komórkach. W błonach komórkowych zwiększają zawartość AA n-6, ale nie DHA i EPA n-3. Taka zmiana może wpływać niekorzystnie na czynność komórek, działając pro-oksydacyjnie i pro-zapalnie poprzez pochodne kwasu AA.
2. Kwas DHA działając sam hamuje ekspresję genu i zmniejsza ilość białka FADS2, natomiast wyraźnie zwiększa ekspresję genu i ilość enzymu w komórkach po wcześniejszej aktywacji receptorów retinoidowych RAR i RXR
3. Kwas DHA pomimo zahamowania aktywności FADS2 korzystnie zmienia profil kwasów tłuszczowych w błonach komórkowych. Zwiększa ilość kwasów DHA i EPA, a zmniejsza ilość PA, kwasu oleinowego (C18:1n-9) oraz AA. Taki profil kwasów tłuszczowych w błonach może działać przeciwzapalnie i zwiększać przeżywalność komórek.
4. Kwas ALA nie wpływa na ekspresję genu i białka FADS2, ale podwyższa zawartość AA w błonach.