



脂肪酸對基因表達之影響

丁詩同

國立臺灣大學畜產系

電話：(02)273-7301#189；傳真：(02)27324070

e-mail：sding@ccms.ntu.edu.tw

摘 要

脂肪可被添加於家禽和家畜的飼糧中以提供能量、減少飛塵和增加適口性，飼糧中脂肪酸的變化更可以改變組織中脂肪酸的組成。脂肪酸的一個重要生理功能即在影響脂肪細胞的分化，油酸顯著地增加脂肪細胞的分化和脂肪酸結合蛋白、脂蛋白脂肪酶和轉錄因子 PPAR γ 的表達。不同的脂肪酸效果不同，例如，飼糧中亞麻油酸會增加肝中 LDL receptor 蛋白質和 mRNA 濃度，而棕櫚酸則會降低此種基因的表達。飼糧中亞麻油酸會藉由降低小鼠肝中與脂肪合成相關基因，如脂肪合成酶、蘋果酸酵素(malic enzyme)和葡萄糖-6-磷酸去氫酶以降低脂肪合成與堆積。研究發現，長鏈多不飽和脂肪酸抑制脂蛋白脂肪酶的表達是藉由降低轉錄因子脂肪細胞分化決定因子(ADD1)的作用。此外，不飽和脂肪酸可以因增加脂肪酸氧化來降低脂肪堆積。

關鍵詞：脂肪酸、轉錄因子、ADD1、脂肪合成酶

前 言

脂肪可被添加於家禽和家畜的飼糧中以提供能量、減少飛塵和增加適口性，飼糧中脂肪酸的變化更可以改變肉中脂肪酸的組成，如此藉由飼糧的改變以提高某些特定脂肪酸在組織中的含量，可以提高畜產品的附加價值。飼糧中脂肪酸亦可提供為動物生成細胞膜所需之磷脂質進而影響細胞膜功能與代謝速率，個別的脂肪酸更可參與調節許多基因的表達。近來研究發現，長鏈多不飽和脂肪酸可以降低老鼠肝臟中轉錄因子 ADD1 的表達 (Xu *et al.*, 1999)，並進一步減少參與脂肪酸合成基因的表達，以致降低體內脂肪堆積。本文將探討脂肪酸除扮演必需營養分的角色外，其參與調節基因的表達與對體內代謝途徑的影響。

正 文

脂肪酸 脂質是動物體內主要的能量貯存形態，脂肪酸則是其主要組成成分。脂肪酸為含有不同碳鏈長度之羧酸，其碳鏈長度常介於 4 至 24 之間。動物體內最常見之脂肪酸為棕櫚酸、油酸、硬脂酸和亞麻油酸等長鏈脂肪酸。飼糧中脂肪酸可被動物利用而貯存於各種組織，飼料含不同脂肪酸的脂質來源可顯著改變豬隻脂肪組織、肌肉組織和肝臟中脂肪酸的組成(Villegas *et al.*, 1973; Otten *et al.*, 1993; Jones *et al.*, 1995; Innis *et al.*, 1996)。鄭等(2000) 發現飼料 3 週齡仔豬一含 10 % 牛油或 10 % 魚油的飼糧可顯著改變豬隻脂肪組織、肌肉組織和肝臟中脂肪酸的組成，隨著魚油的添加 ω -3 脂肪酸顯著增加。這些結果顯示飼糧中的長鏈多不飽和脂肪酸可被豬隻利用而貯存於各種組織，並可能因此而改變各組織的生理代謝。在家禽方面，飼糧中脂肪酸的改變非但可影響家禽蛋黃中脂肪酸的組成(Cruikshank, 1934; Danaldson, 1967; Pankey and Stadelman, 1969; 陳等, 2000)，亦可藉此將飼糧中脂肪酸轉為禽胚發育所需 (Danaldson, 1967; Ding and Lilburn, 1997)。所以飼糧中的脂肪酸不僅可以被動物利用以維持正常生理功能，亦可堆積於肝臟、肌肉、和蛋黃中。如此藉由飼糧的改變以提高某些特定脂肪酸在組織中的含量，可以提高畜產品的附加價值。現在市場上已有所謂的高 DHA(二十二碳六烯酸)的高價蛋和雞肉等機能性畜產品販賣。

脂肪酸對基因表達之影響 脂肪酸的一個重要生理功能即在影響脂肪細胞的分化。在小鼠的脂肪前身細胞的培養試驗中，Amri *et al.* (1991) 和 Distel *et al.* (1992) 發現脂肪酸可增加脂肪酸結合蛋白(aP2)的 mRNA 濃度，此種處理亦同時增加脂肪細胞的分化，這種效果似不需要經由脂肪酸的代謝產物來進行，因為使用一個不能被代謝的脂肪酸(2-bromopalmitate)同樣有效(Amri *et al.*, 1994; Grimaldi *et al.*, 1992)。當使用豬的脂肪前身細胞(stromal/vascular cell; S/V) 體外培養，Ding and Mersmann (2001)發現油酸顯著地增加脂肪細胞的分化和脂肪酸結合蛋白、脂蛋白脂肪酶和轉錄因子 PPAR γ 的表達。不同的脂肪酸則可能有不同的效果，例如，飼糧中的亞麻油酸會增加肝中 LDL receptor 蛋白質和 mRNA 濃度，而棕櫚酸則會降低此種基因的表達(Mustad *et al.*, 1996)。

至於脂肪酸如何藉由影響轉錄因子的表達來改變細胞功能，目前較

為人接受的兩種假說為：一、藉由影響轉錄因子 PPAR 家族；二、藉由影響轉錄因子脂肪細胞分化決定因子 ADD1。近年來許多證據支持脂肪酸影響脂肪代謝及脂肪細胞分化主經由轉錄因子 PPAR γ (Chawla *et al.*, 1994)。脂肪酸或其代謝產物是可與 PPAR γ 結合的配體 (ligand)(Kliwer *et al.*,1997)，這樣的結合可直接增進刺激 PPAR γ 的活性，或增加 PPAR mRNA 的表達(Ding and Mersmann, 2001)。許多物質均可為 PPAR 家族的配體，不同的 PPAR 成員(PPAR α 和 PPAR γ)對其配合體結合的活性不同，尤其是不同脂肪酸可與 PPAR α 或 PPAR γ 的結合特性不同(Krey *et al.*, 1997; Kliwer *et al.*, 1997)。目前大部分的資料均來自體外細胞培養的結果，由於脂肪酸結合蛋白可為脂肪細胞分化的指標，該基因表達的調節常為人所研究(Ding *et al.*, 1999)。這些 PPAR 家族成員被活化後，可刺激許多基因的表達而達到其影響脂肪代謝的功能。PPAR γ 會促進脂蛋白脂肪酶和脂肪酸結合蛋白的表達，進而促進脂肪細胞分化(Ding and Mersmann, 2001)。許多脂肪酸則會活化 PPAR α ，此轉錄因子進一步增進脂肪酸輔酶氧化酶(ACO)和肉鹼棕櫚酸輔酶轉化酶(CPTI)的表達，此二酵素主要功能為提高脂肪酸氧化來降低脂肪堆積，相關評論見 Jump and Clarke (2000)。

脂肪細胞分化決定因子是一種 basic helix-loop-helix-leucine zipper 的轉錄因子。它以一個 125 kDa 的前身蛋白的型態於細胞膜上存在，經由兩個步驟的蛋白酶作用而放出一個 68 kDa 的轉錄因子，可以被送至細胞核而發揮它的功能(Brown and Goldstein,1997)。這個轉錄因子可以調節許多參與脂肪代謝與脂肪細胞分化的基因的表達。據 Kim *et al.* (1998)指出 ADD1 可以調節增加產生 PPAR γ 的配體而增加 PPAR γ 的活性，因而可以促進脂肪合成與脂肪細胞的分化。另外，ADD1 並可調節參與脂肪代謝酵素的生成，這些酵素包含乙醯輔酶 A 羧酶和脂肪酸合成酶等參與脂肪酸新生合成的基因，轉錄因子 ADD1 對這些基因的影響主要在調控其 mRNA 的生成(Xu *et al.*, 1999)。轉錄因子 ADD1 亦可增進 Glycerol-3-p acyl transferase 的表達，進而增加三酸甘油酯的合成(Horton and Shimomura, 1999)，所以可以調控脂肪合成與堆積。此外，ADD1 亦可調節在肝臟中參與膽固醇生合成的基因，因此它可調控體內膽固醇濃度(Goldstein and Brown, 1990; Ericsson *et al.*, 1996)。綜言之，ADD1 可調控脂肪酸、脂質和膽固醇的生合成。

飼糧中亞麻油酸會藉由降低小鼠肝中與脂肪合成相關基因，如脂肪合成酶、蘋果酸酵素(malic enzyme)和葡萄糖-6-磷酸去氫酶(Allmann

and Gibson, 1965)。許多報告亦證實飼糧中長鏈多不飽和脂肪酸(PUFA)會抑制肝中與脂肪合成相關酵素，但是飽和脂肪酸及單不飽和脂肪酸則無此效果(Musch *et al.*, 1974)。PUFA 對脂肪合成酶的抑制主要是藉由抑制脂肪合成酶的轉錄(Blake and Clarke, 1990)。近年的研究則發現 PUFA 會降低小鼠肝中 ADD1 mRNA，由於 ADD1 可以調控 FAS 的表達，PUFA 抑制 FAS 的表達是藉由降低轉錄因子 ADD1(Xu *et al.*, 1999)。我們研究的初步結果顯示(許等, 2000)，PUFA(共軛亞麻油酸、花生四烯酸和 DHA)會降低豬脂肪細胞的 ADD1 mRNA 和蛋白質。這樣的發現顯示 PUFA 可由直接調控轉錄因子來達到降低脂肪細胞堆積脂肪的目的。至於詳細的調節機制則有待進一步探究。

類二十碳酸 多不飽和脂肪酸可被用來合成類二十碳酸，如：前列腺素(Prostaglandins ; PG)、前列凝素(Thromboxanes)與白三烯素(Leucotrienes)等具有生理及藥理功能的產物。在生成這些類二十碳酸時，三種酵素扮演必要的角色，分別是 cyclooxygenase、lipoxygenase 和 monooxygenase。這些類二十碳酸具有調節脂肪代謝的功能。花生四烯酸和 PGE2 已被證實可以抑制肝細胞 FAS 和 S14 的表達(Mater *et al.*, 1999)，同一作者亦發現在小鼠脂肪前身細胞 3T3-L1 中，PUFA 對 FAS 和 S14 的抑制有 cyclooxygenase 之參與。抑制 cyclooxygenase 的藥物(Flurbiprofen)能夠消除部分花生四烯酸對 FAS 和 S14 表達的抑制(Mater *et al.*, 1998)，顯示至少部分 PUFA 抑制 FAS 和 S14 表達的作用乃來自類二十碳酸的作用。另外，Long and Pekala(1996)亦發現花生四烯酸對葡萄糖運輸子(Glut4)表達的抑制亦來自與 cyclooxygenase 相關的類二十碳酸生成途徑。他們發現 cyclooxygenase 的抑制物可以完全消除花生四烯酸的抑制效果。綜言之，類二十碳酸的生成是 PUFA 抑制脂肪合成基因表達的一種機制。

結 論

飼糧中的脂肪酸可以被動物利用堆積於肝臟、肌肉、和蛋黃中。如此藉由飼糧的改變以提高某些特定脂肪酸在組織中的含量，可以提高畜產品的附加價值，例如：於飼糧中添加魚油可以顯著提高肌肉和蛋黃中 DHA 的含量，因此可生產所謂的高 DHA 機能性食品。除此之外，組織中的長鏈多不飽和脂肪酸含量的提高，更能發揮其對許多參與調

節脂肪代謝基因的活性或基因的表達，例如：長鏈多不飽和脂肪酸可抑制 ADD1 的表達，轉錄因子 ADD1 會調節參與脂肪酸合成基因 FAS 和 ACC 的表達，亦會調節參與三酸甘油酯合成基因 GPAT 的表達，因此多不飽和脂肪酸會降低動物體內脂肪酸的新生合成作用和三酸甘油酯的合成，以致減少動物體內脂肪堆積。不飽和脂肪酸也會增加 PPAR α 的活性，轉錄因子 PPAR α 會增進參與脂肪酸氧化基因-ACO 和 CPT1 的表達，因此整體而言，不飽和脂肪酸可能可以因增加脂肪酸氧化來降低脂肪堆積。惟不同動物對脂肪代謝有所差異，長鏈多不飽和脂肪酸對各種動物的效用仍有待進一步釐清。

參考文獻

- 陳怡任、黃加成、潘金木、林誠一、黃振芳、林榮新。2000。飼糧中
添加魚油對鴨蛋中豬隻組織中脂肪酸組成及參與脂肪酸代謝之基
因的影響。中國畜牧學會誌 29:243-253。
- 鄭兆宏、許哲銘、H. J. Mersmann、丁詩同。2000。飼糧中魚油的添加
對豬隻組織中脂肪酸組成及參與脂肪酸代謝之基因的影響。中國畜
牧學會誌 29(增刊):205。
- 許哲銘、鄭兆宏、H. J. Mersmann、丁詩同。2000。多不飽和脂肪酸對
於參與豬脂肪細胞分化之轉錄因子的影響。中國畜牧學會誌 29(增
刊):206。Allmann, D. W., and D. W. Gibson. 1965. Fatty acid synthesis
during early linoleic acid deficiency in the mouse. J. Lipid Research.
6:51-60.
- Amri, E. Z., G. Ailhaud, and P. Grimaldi. 1991. Regulation of adipose cell
differentiation. II. Kinetics of induction of the aP2 gene by fatty
acids and modulation by dexamethasone. J. Lipid Res. 32:1457-63.
- Amri, E. Z., G. Ailhaud, and P. A. Grimaldi. 1994. Fatty acids as signal
transducing molecules: involvement in the differentiation of
preadipose to adipose cells. J. Lipid Res. 35:930-7.
- Blake, W. L., and S. D. Clarke. 1990. Suppression of rat hepatic fatty acid
synthase and S14 gene transcription by dietary polyunsaturated fat. J
Nutr. 120:1727-9.
- Brown, M. S., and J. L. Goldstein. 1997. The SREBP pathway: regulation

- of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. *Cell*. 89:331-40.
- Chawla, A., E.J. Schwarz, D.D. Dimacuangan, and M. A. Lazar. 1994. Peroxisomae proliferator-activated receptor (PPAR) g: adipose-predominant expression and induction early in adipocyte differentiation. *Rapid Communications* 135:798-800.
- Cruikshand, E. M., 1934. Studies in fat metabolism in the fowl. 1. The composition of the egg fat and depot fat of the fowl as agected by the ingestion of large amounts of different fats. *Biochemical J*. 28: 965-977.
- Danaldson, W. E., 1967. Lipid composition of chick embryo and yolk as affected by stage of incubation and maternal diet. *Poultry Sci*. 46: 693-697.
- Ding, S. T. and M. S. Lilburn, 1997. Inclusion of coconut oil in diets for turkey breeders and its effects on embryonic yolk and liver fatty acids. *Poultry Sci*. 76:1714-1721.
- Ding, S. T, and H. J. Mersmann, 2001. Fatty acids modulate porcine adipocyte differentiation and transcripts for transcription factors and adipocyte-characteristic proteins. *J. Nutr. Biochem*. In press.
- Ding, S. T., R. L. McNeel, and H. J. Mersmann. 1999. Expression of porcine adipocyte transcripts: tissue distribution and differentiation in vitro and in vivo. *Comp. Biochem. Physiol*. 123B:307-318.
- Distel, R. J., G. S. Robinson, and B. M. Spiegelman. 1992. Fatty acid regulation of gene expression. Transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *J. Biol. Chem*. 267:5937-41.
- Ericsson, J., S. M. Jackson, B. C. Lee, and P. A. Edwards. 1996. Sterol regulatory element binding protein binds to a cis element in the promoter of the farnesyl diphosphate synthase gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 93:945-50.
- Goldstein, J. L., and M. S. Brown. 1990. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*. 343:425-30.
- Grimaldi, P. A., S. M. Knobel, R. R. Whitesell, and N. A. Abumrad. 1992.

- Induction of aP2 gene expression by nonmetabolized long-chain fatty acids. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 89:10930-4.
- Horton, J. D., and I. Shimomura. 1999. Sterol regulatory element-binding proteins: activators of cholesterol and fatty acid biosynthesis. *Curr Opin Lipidol.* 10:143-50.
- Innis, S. M., R. Dyer, P. T. Quinlan, and D. Diersen-Schade. 1996. Dietary triacylglycerol structure and saturated fat alter plasma and tissue fatty acids in piglets. *Lipids.* 31:497-505.
- Jones, P. J., B. R. Toy, and M. C. Cha. 1995. Differential fatty acid accretion in heart, liver and adipose tissues of rats fed beef tallow, fish oil, olive oil and safflower oils at three levels of energy intake. *J Nutr.* 125:1175-82.
- Jump, D. B., and S. D. Clarke. 1999. Regulation of gene expression by dietary fat. *Annu. Rev. Nutr.* 19: 63-90.
- Kim, J. B., H. M. Wright, M. Wright, and B. M. Spiegelman. 1998. ADD1/SREBP1 activates PPARgamma through the production of endogenous ligand. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 95:4333-7.
- Kliwer, S. A., S. S. Sundseth, S. A. Jones, P. J. Brown, G. B. Wisely, C. S. Koble, P. Devchand, W. Wahli, T. M. Willson, J. M. Lenhard, and J. M. Lehmann. 1997. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 94:4318-23.
- Krey, F., O. Braissant, F. L'Horset, E. Kalkhoven, M. Perroud, M.G. Parker, and W. Wahli. 1997. Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Mol. Endo.* 11: 779-791.
- Long, S. D., and P. H. Pekala. 1996. Regulation of GLUT4 gene expression by arachidonic acid. *J. Biol. Chem.* 271: 1138-1144.
- Mater, K.M, D.A. Pan, W.G. Bergin, and D.B. Jump. 1998. Arachidonic acid inhibits of hepatic lipogenic gene expression in 3T3-L1

- adipocyte through a prostaglandin pathway. *J. Lipid Res.* 39:1327-1334.
- Musch, K., M. A. Ojakian, and M. A. Williams. 1974. Comparison of alpha-linolenate and oleate in lowering activity of lipogenic enzymes in rat liver: evidence for a greater effect of dietary linoleinate independent of food and carbohydrate intake. *Biochim. Biophys. Acta.* 337:343-8.
- Mustad, V. A., J. L. Ellsworth, A. D. Cooper, P. M. Kris-Etherton, and T. D. Etherton. 1996. Dietary linoleic acid increases and palmitic acid decreases hepatic LDL receptor protein and mRNA abundance in young pigs. *J. Lipid Res.* 37:2310-23.
- Otten, W., C. Wirth, P. A. Iaizzo, and H. M. Eichinger. 1993. A high omega 3 fatty acid diet alters fatty acid composition of heart, liver, kidney, adipose tissue and skeletal muscle in swine. *Ann. Nutr. Metab.* 37:134-41.
- Pankey, R. D. and W. J. Stadelman, 1969. Effect of dietary fats on some chemical and functional properties of eggs. *J. Food Sci.* 34: 312-317.
- Villegas, F. J., H. B. Hedrick, T. L. Veum, K. L. McFate, and M. E. Bailey. 1973. Effect of diet and breed on fatty acid composition of porcine adipose tissue. *J. Anim. Sci.* 36:663-668.
- Xu, J., M. T. Nakamura, H. P. Cho, and S. D. Clarke. 1999. Sterol regulatory element binding protein-1 expression is suppressed by dietary polyunsaturated fatty acids. A mechanism for the coordinate suppression of lipogenic genes by polyunsaturated fats. *J. Biol. Chem.* 274:23577-83.