

# Transgeniczne myszy jako model w badaniach wpływu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych na organizm

## STRESZCZENIE

Mysz jest popularnym modelem zwierzęcym wykorzystywanym w badaniach przemian metabolicznych. Dla badań metabolizmu kwasów tłuszczowych istotnym krokiem było stworzenie przez profesora Jing X. Kang transgenicznych myszy tzw. myszy *fat-1* zdolnych do konwersji kwasów omega-6 do kwasów omega-3 dzięki wprowadzeniu genu desaturazy omega-3 z *Caenorhabditis elegans*. Zastosowanie takiego modelu, endogennie syntetyzującego kwasy omega-3 umożliwia prowadzenie badań bezpośredniego wpływu kwasów omega-3 na organizm z pominięciem konieczności precyzyjnego dawkowania kwasów omega-3 i omega-6 w diecie oraz bilansowania paszy pod kątem innych jej składników. Z wykorzystaniem myszy *fat-1* wytworzono transgeniczne myszy „Omega” wykazujące ekspresje genów kodujących desaturazy *fat-1* i *fat-2*, w efekcie czego zwierzęta te posiadają zdolność syntezy kwasów omega-6 i omega-3 z węglowodanów i nasyconych kwasów tłuszczowych dostępnych w diecie. Oba modele zwierzęce znajdują szczególne zastosowanie w badaniach dotyczących wpływu dostępności kwasów omega-3 w tkankach na procesy nowotworzenia, profilaktykę zaburzeń homeostazy glukozy i otyłości oraz przebieg i modulację procesów zapalnych.

## KWASY OMEGA-3

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (WNKT) (PUFA, ang. *polyunsaturated fatty acids*) z grupy omega-3 zbudowane są z łańcucha węglowego złożonego z 18 lub więcej atomów węgla zawierającego od 3 do 6 wiązań podwójnych. Nazwa „omega-3” lub „n-3” pochodzi od miejsca występowania pierwszego wiązania podwójnego, licząc od końca metylowego ( $-CH_3$ ), które pojawia się w tej klasie między trzecim a czwartym atomem węgla [1]. Do krótkołańcuchowych kwasów omega-3 należy kwas  $\alpha$ -linolenowy (ALA, 18:3n-3), który wraz z kwasem linolowym z grupy omega-6 (LA, 18:2n-6), należy do niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych (EFA, ang. *essential fatty acids*). ALA i LA nie są syntetyzowane przez kręgowce, w tym ssaki, z powodu braku odpowiednich enzymów, desaturazy  $\Delta 12$  ( $\omega 6$ ) i  $\Delta 15$  ( $\omega 3$ ), odpowiedzialnych za produkcję WNKT z kwasu oleinowego (18:1n-9) [2]. W konsekwencji ALA i LA muszą być dostarczane do organizmu wraz z pożywieniem m.in. z olejami roślinnymi. Do długołańcuchowych WNKT (LC-PUFA) z serii omega-3 należą kwas eikosapentaenowy (EPA, 20:5n-3), dokosapentaenowy (DPA, 22:5n-3) i dokosaheksaenowy (DHA, 22:6n-3). Bogatym źródłem WNKT są ryby morskie. Kwasy z serii omega-3 są źródłem energii, wpływają na płynność błony komórkowej i transkrypcję genów. Bioaktywne mediatory lipidowe pochodzące z kwasów omega-3, tzw. eikozanoidy, powstające z udziałem cyklooksygenaz (COX), lipoksygenaz (LOX) i monooksygenaz cytochromu P450 (CYP450), odgrywają kluczowe role w regulacji procesu zapalnego [3]. W ostatnich 30 latach przeprowadzono wiele badań *in vitro* i *in vivo*, które wskazały korzystny wpływ kwasów omega-3 w przeciwdziałaniu i leczeniu wielu zaburzeń zdrowotnych. Kwasy omega-3 są istotne dla utrzymania prawidłowej funkcji serca, układu krążenia i mózgu. Z powodu ważnych funkcji jakie pełnią, kwasy omega-3 są obiektem wnikliwych badań [4].

## TRANSGENICZNE MYSZY FAT-1

Tradycyjne podejście w badaniach wpływu WNKT na organizm zwierząt polega na wzbogacaniu diety poprzez dodawanie olejów roślinnych, rybich lub pojedynczych kwasów tłuszczowych (LA, ALA, EPA, AA, DHA). Niejednokrotnie możemy natknąć się na sprzeczne wyniki badań opartych na stosowaniu zróżnicowanej diety, gdzie główną trudność stanowi odpowiednie zbilansowanie główną trudność stanowi odpowiednie zbilansowanie wszystkich jej mikro- i makroskładników oraz energii i jej źródła. Przykładem są prace Salem i wsp. [5] oraz Mannini i wsp. [6], gdzie odpowiednio pierwsza grupa badaczy dowiodła, że suplementacja olejem rybnym komórek mysiego czerniaka linii B16 zwiększa rozrost komórek nowotworowych, przyspiesza metastazę oraz obniża wskaźnik przeżycia zwierząt, natomiast druga grupa

Kamila Stepanow<sup>1,✉</sup>

Magdalena Ogłuszka<sup>1</sup>

Adam Lepczyński<sup>2</sup>

Ewa Poławska<sup>1</sup>

Mariusz Pierzchała<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Genomiki i Bioróżnorodności, Instytut Genetyki i Hodowli Zwierząt Polskiej Akademii Nauk, Jastrzębiec  
<sup>2</sup>Katedra Fizjologii, Cytobiologii i Proteomiki, Wydział Biotechnologii i Hodowli Zwierząt, Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie, Szczecin

✉Zakład Genomiki i Bioróżnorodności Instytut Genetyki i Hodowli Zwierząt Polskiej Akademii Nauk, ul. Postępu 36A, Jastrzębiec, 05-552 Magdalenka; tel.: (22) 736 70 92, e-mail: k.stepanow@ighz.pl

Artykuł otrzymano 30 marca 2018 r.

Artykuł zaakceptowano 25 kwietnia 2018 r.

**Słowa kluczowe:** *fat-1*, *fat-2*, transgeniczne myszy, kwasy omega-6, kwasy omega-3, kancerogeneza

**Wykaz skrótów:** ALA (ang.  *$\alpha$ -linolenic acid*) – kwas alfa-linolenowy (18:3n-3); AA (ang. *arachidonic acid*) – kwas arachidonowy (20:4n-6); DHA (ang. *docosahexaenoic acid*) – kwas dokosaheksaenowy (22:6n-3); EPA (ang. *eicosapentaenoic acid*) – kwas eikosapentaenowy (20:5n-3); LA (ang. *linoleic acid*) – kwas linolowy (18:2n-6); LC-PUFA (ang. *long-chain polyunsaturated fatty acids*) – długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe; MetS (ang. *Metabolic syndrome*) – zespół metaboliczny; MUFA (ang. *monounsaturated fatty acids*) – jednonienasycone kwasy tłuszczowe; PUFA (ang. *polyunsaturated fatty acids*) – wielonienasycone kwasy tłuszczowe; SFA (ang. *saturated fatty acids*) – nasycone kwasy tłuszczowe; WNKT – wielonienasycone kwasy tłuszczowe

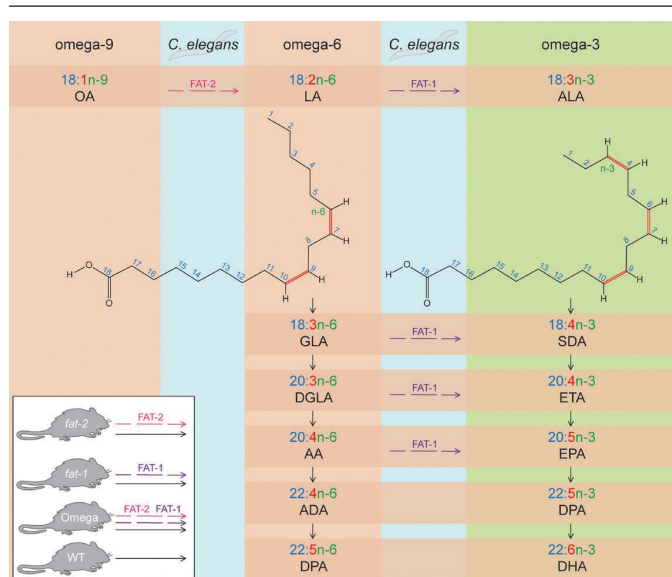
**Podziękowania:** Praca powstała w ramach realizacji projektu KNOW2015/CB/PRO1/44 finansowanego ze środków dotacji KNOW „Zdrowe Zwierzę – Bezpieczna Żywność” decyzją Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego nr 05-1/KNOW2/2015 oraz grantu 2017/01/X/NZ9/01173 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki

wykazała antymetastatyczną funkcję kwasów omega-3 zawartych w oleju rybim na komórki mysiego czerniaka linii B16-F10. Te sprzeczne rezultaty mogą wynikać nie tylko z różnic między komórkami nowotworowymi i ich potencjałem do przerzutowania, ale też z różnic w suplementacji oraz odmiennego zbilansowania diety pod względem energetycznym. Dużą trudnością jest wyrównanie zawartości wszystkich składników pod względem jakościowym i ilościowym. Pojawiające się różnice między grupami żywieniowymi są czynnikiem zakłócającym eksperyment istotnie wpływającym na końcowe jego wyniki. Szczególna trudność występuje w badaniach nad wpływem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 i omega-6, ponieważ dostępne oleje roślinne i rybne oprócz różnej zawartości WNKT posiadają różny poziom kwasów jednonienasyconych (MUFA), nasyconych (SFA), cholesterolu, antyoksydantów, witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i innych składników bioaktywnych. Trudność stanowi również ujednoczenie biodostępności kwasów tłuszczowych.

W wyniku serii elongacji i desaturacji kwasów tłuszczowych w tkankach ssaków ustala się wzajemny stosunek kwasów omega-6/omega-3. Jest on silnie zależny od ilości i jakości przyjmowanych wraz z dietą kwasów omega-3 i omega-6, ponieważ ssaki nie są w stanie syntetyzować niezbędnych kwasów tłuszczowych ALA i LA. Z kolei nicienie *Caenorhabditis elegans* posiadają zdolność do przekształcania 18-węglowych i 20-węglowych WNKT omega-6 w kwasy omega-3. Przemiany te zachodzą dzięki ekspresji w ich organizmie desaturazy omega-3 (FAT-1, Desaturaza  $\Delta 15$ ), która nie występuje u kręgowców. Gen *fat-1* koduje enzym konwertujący LA (18:2n-6) i AA (20:4n-6) w odpowiednio ALA (18:3n-3) i EPA (C20:5n-3). Kolejne etapy przekształcania kwasów nie występują u *C. elegans* z powodu braku dalszej aktywności elongacyjnej. EPA jest zatem kwasem występującym w największej ilości u nicieni [7].

Dokładna charakterystyka genu *fat-1* (ang. *Fatty acid metabolism 1*) z *C. elegans* została opisana w badaniach Spychalla i wsp. w 1997 roku, kiedy to po raz pierwszy gen ten został wprowadzony do rzodkiewnika pospolitego (*Arabidopsis thaliana*) [8]. Wyniki badań wykazały, że białko kodowane przez gen *fat-1* pochodzący z *C. elegans* charakteryzuje 32-35% homologia z desaturazą 2 i 3 rzodkiewnika. W wyniku ekspresji *fat-1* w roślinach transgenicznych, zaobserwowano 90% wzrost udziału ALA w profilu kwasów tłuszczowych korzenia rzodkiewnika. Podczas gdy roślina typu dzikiego inkorporowała kwasy tłuszczowe omega-6 do struktur błonowych, bez desaturacji ich do kwasów omega-3, to rośliny transgeniczne desaturowały kwasy tłuszczowe omega-6 do odpowiednich kwasów omega-3. Odkrycia te potwierdziły, że gen *fat-1* *C. elegans* koduje enzym desaturazę, który wcześniej scharakteryzowano w roślinach i cyjanobakteriach. Białko FAT-1 jest tłuszczową acylo-desaturazą omega-3, która rozpoznaje jako substraty 18- i 20-węglowe kwasy omega-6.

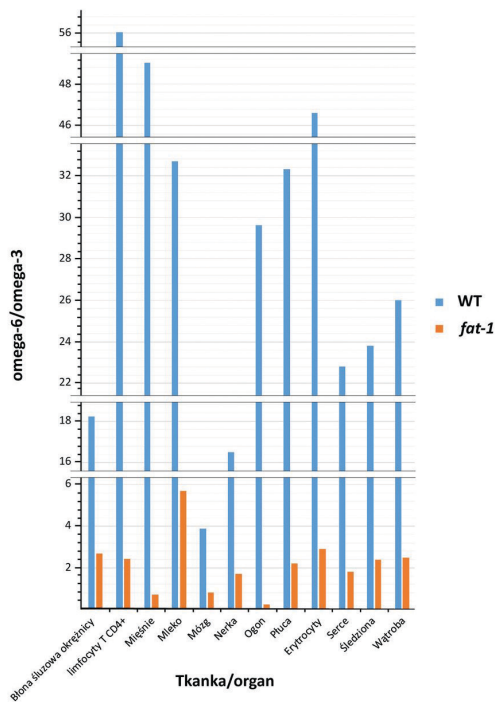
Poszukując odpowiedniego modelu przemian kwasów tłuszczowych wykorzystano różnicę w szlaku biosyntezy WNKT między ssakami, a niższymi eukariotami



**Rycina 1.** Szlak konwersji kwasów omega-6 na omega-3 w myszach *fat-1*, *fat-2* i Omega oraz przykładowe wzory strukturalne ALA i LA. Liczba atomów węgla przedstawiona kolorem niebieskim, a liczba wiązań podwójnych kolorem czerwonym. Schemat opracowano na podstawie informacji zawartych w pracach [3,15] oraz struktur LA (CID: 5280450) i ALA (CID: 5280934) [PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>].

(*Caenorhabditis elegans*). Pierwszym krokiem w celu stworzenia odpowiedniego modelu do badań nad kwasami omega było wprowadzenie genu *fat-1* do komórek ssaczy (szczurzych kardiomiocytów) przy użyciu wektora adenowirusowego. Ekspresja tego transgeny znacząco zwiększyła zawartość kwasów omega-3 w komórkach [9]. Następnym krokiem było stworzenie przez zespół Jing X. Kanga z Harvard Medical School modelu *in vivo* - linii myszy *fat-1* z transgenem powiązany z kurzym promotorem beta aktywny, umożliwiającym szeroką ekspresję kodowanego przez wprowadzony transgen białka we wszystkich tkankach organizmu. Odmiennie do nicieni, u transgenicznych myszy z genem *fat-1* dochodzi do dalszej elongacji łańcucha, czyli przekształcania EPA do DHA, co skutkuje wyższą zawartością DHA niż EPA w organizmach tych zwierząt (Ryc. 1).

Transgeniczne myszy *fat-1* charakteryzują się zwiększoną tkankową zawartością kwasów omega-3, przy jednoczesnym obniżeniu stężenia kwasów omega-6. Wywołuje to obniżenie proporcji kwasów omega-6/omega-3 w tkankach i organach z poziomu wyjściowego 50:1, w przypadku osobników dzikich do ok. 1:1, u myszy transgenicznych [7,10,11]. W odniesieniu do konwencjonalnych badań żywieniowych, zastosowanie myszy *fat-1* pozwala na określanie wpływu obniżonego stosunku kwasów omega-6/3 na organizm bez konieczności dostarczenia kwasów omega-3 w pokarmie. Badania prowadzone są przy użyciu tej samej diety, zarówno dla myszy dzikiego typu jak i *fat-1*, która pozwala na precyzyjne określanie oddziaływania WNKT na procesy biologiczne zachodzące w różnych tkankach i organach zwierzęcia. Zazwyczaj, w trakcie badań zarówno myszom dzikiego typu jak i *fat-1* podawana jest identyczna dieta z dużym udziałem kwasów omega-6 (głównie LA) przy jednoczesnym niskim udziale kwasów omega-3 (ok. 0,1% tłuszczu całko-

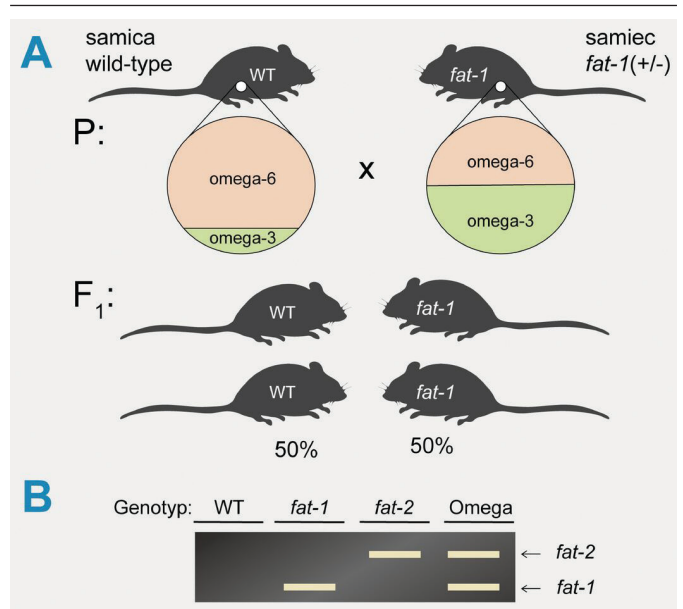


Rycina 2. Proporcja kwasów omega-6 do omega-3 w poszczególnych tkankach myszy *fat-1* i myszy dzikiego typu (WT) [52,53].

witego). Zastosowanie takiej diety u myszy typu dzikiego powoduje bardzo niskie, na granicy wykrywalności, zawartość kwasów omega-3, przy jednocześnie wysokiej zawartości kwasów omega-6. Natomiast w tkankach myszy transgenicznych obserwuje się znaczne stężenie kwasów omega-3 (ALA, EPA, DHA) oraz obniżone stężenie kwasów omega-6. W rezultacie, w tkankach myszy *fat-1* proporcja kwasów omega-6 do omega-3 jest bliska 1 (Ryc. 2). Ten niski stosunek kwasów omega-6/3 utrzymuje się w kolejnych pokoleniach myszy *fat-1* wskazując, że transgen jest przekazywany potomstwu.

Aby zapobiec zimbredowaniu linii, jej utrzymywanie opiera się na łączeniu heterozygotycznych samców *fat-1* z samicami typu dzikiego. Wśród uzyskanego potomstwa wyróżnia się dwa genotypy, połowa z nich to transgeniczne *fat-1*, a druga to zwierzęta typu dzikiego (Ryc. 3A) [10]. Potomstwo jest identyfikowane przez (1) genotypowanie, przy użyciu reakcji PCR lub (2) fenotypowanie, poprzez analizę profilu kwasów tłuszczowych z wykorzystaniem chromatografii gazowej (Ryc. 3B) [12].

Myszy *fat-1* są bardzo użytecznym modelem zwierzęcym, pozwalającym zaoszczędzić czas i koszty związane z utrzymaniem zwierząt podczas długotrwałej diety. W klasycznych badaniach wymagana jest zazwyczaj 2-3 miesięczna suplementacja, natomiast u myszy *fat-1* zmiany w tkankowym profilu kwasów tłuszczowych pojawiają się już w na etapie rozwoju embrionalnego, co wynika z endogennej konwersji kwasów omega-6 do omega-3 zachodzącej w ciągu całego życia myszy [10]. Dzięki temu wyeliminowane zostają inne czynniki środowiskowe związane z długotrwałą suplementacją oraz zmienianiem nawyków żywieniowych zwierząt. Co



Rycina 3. (A) Otrzymywanie myszy *fat-1*; (B) Przykładowe wyniki genotypowania osobników za pomocą reakcji PCR. Opracowano na podstawie [10,12].

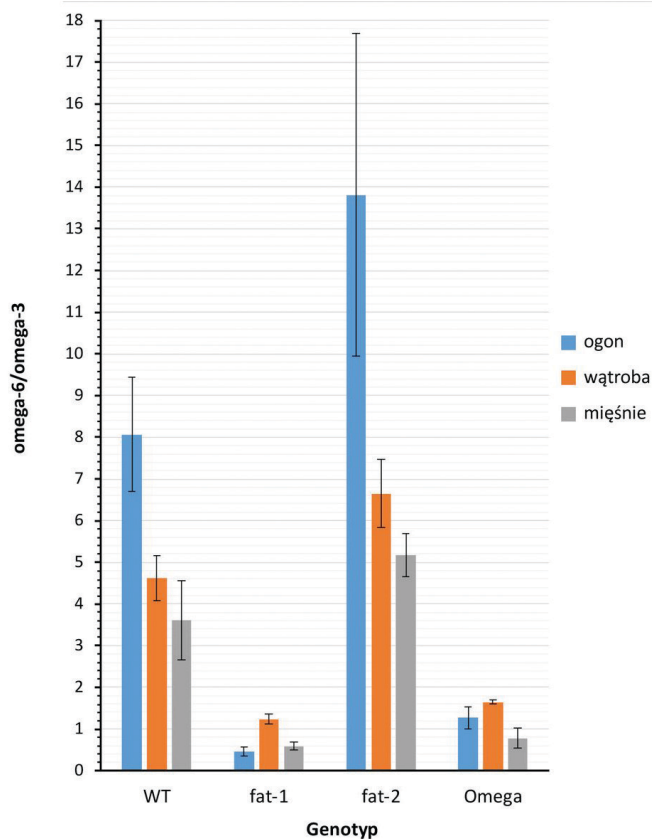
więcej, badania wskazują, że jest możliwe wprowadzenie transgeny *fat-1* do genomu zwierząt gospodarskich na szerszą skalę i uzyskiwanie produktów zwierzęcych (mleka, mięsa, jaj) o podwyższonej zawartości kwasów omega-3 [11]. Tak ukierunkowana produkcja mogłaby skutecznie przyczynić się do ograniczenia nadmiernego połowu ryb. Do tej pory udało się stworzyć na skalę laboratoryjną transgeniczne osobniki z insercją genu *fat-1* należące do różnych gatunków zwierząt (Tab. 1). Dalszy rozwój badań w tej dziedzinie może przyczynić się do zmiany źródła pozyskiwania kwasów omega-3 w żywieniu człowieka. Niesie to za sobą korzystny wymiar ekonomiczny i środowiskowy.

### MYSZY FAT-1/FAT-2 („OMEGA MICE”)

Wykorzystując analogiczną procedurę z użyciem plazmidu i zoptymalizowanych transgenów uzyskano drugi model badawczy: myszy *fat-2*, wykazujący ekspresję genu desaturazy  $\Delta 12$ , enzymu katalizującego konwersję jednonienasyconego kwasu oleinowego (18:1n-9) w LA (18:2n-6). Umożliwia to syntezę kwasów omega-6 *de novo* bez konieczności zmiany diety [12-14]. Następnie, poprzez

Tabela 1. Przykłady transgenicznych zwierząt z wprowadzonym genem *fat-1*.

Zwierzę	Transgen	Piśmiennictwo
<i>Danio rerio</i>	<i>fat1</i> oraz <i>fat1/fat2</i>	[37]
szczur	<i>fat-1</i>	[38]
owca	<i>fat-1</i>	[39]
świnia	<i>hfat-1</i>	[40]
	<i>sFat-1</i>	[41]
krowa	<i>fat-1</i>	[42]

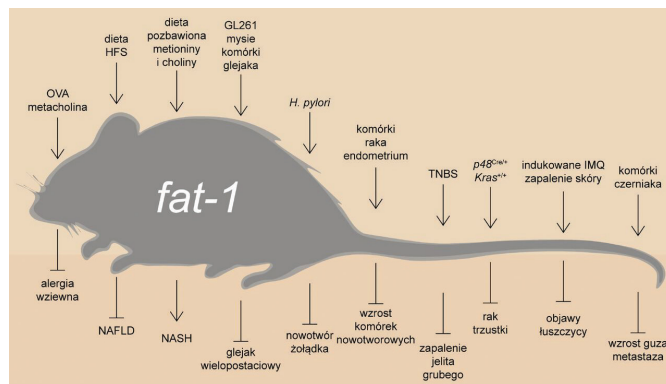


**Rycina 4.** Proporcja kwasów omega-6/omega-3 w tkankach transgenicznych myszy żywionych dietą bogatą w tłuszcze nasycone i węglowodany a niską zawartością WNKT, średnie wartości  $\pm$  odchylenie standardowe (n=3). Opracowano na podstawie [12].

skrzyżowanie ze sobą dwóch heterozygotycznych myszy: *fat-1* i *fat-2* otrzymano myszy *fat-1/fat-2* zwane myszami „Omega”. Dzięki temu możliwym stała się synteza kwasów omega-6 i omega-3 przez ssaki z innych niż WNKT składników diety tzn. nasyconych kwasów tłuszczowych lub węglowodanów (Ryc. 1) [12,15]. Rycina 4 przedstawia proporcje kwasów omega-6/omega-3 w tkankach myszy o czterech różnych genotypach po zastosowaniu diety o wysokiej zawartości kwasów nasyconych i węglowodanów niskiej zawartości WNKT.

### MYSZY *fat-1* JAKO OBIEKT BADAŃ WPŁYWU KWASÓW OMEGA-3

W większości przypadków endogenicznie syntetyzowane kwasy omega-3 wykazują terapeutyczny potencjał w procesach nowotworowych i stanach zapalnych (Ryc. 5). Zaletą myszy *fat-1* jest możliwość krzyżowania ich z innymi mysimi modelami chorób (Tab. 2). To czyni je najlepszym obiektem do szybkich i wiarygodnych badań nad terapeutycznym wpływem kwasów omega-3 w przeciwdziałaniu, patogenezie i leczeniu chorób [10]. Przykładem jest wykorzystanie modelu *fat-1* skrzyżowanego z bezwłosym szczepem SKH-1 w celu zbadania wpływu kwasów omega-3 podczas długotrwałej ekspozycji skóry na promieniowanie UVB. We wspomnianych badaniach wykazano, że zwiększona zawartość kwasów omega-3 w tkankach wywiera ochronny wpływ poprzez indukcję



**Rycina 5.** Wykorzystanie modelu *fat-1* w badaniach nad rozwojem chorób nowotworowych i stanów zapalnych.

**Tabela 2.** Przykłady badań z wykorzystaniem modeli krzyżowanych z myszami *fat-1*.

Nazwa modelu	Cechy modelu	Piśmiennictwo
ApoE <sup>-/-</sup>	spontaniczne tworzenie miażdżycy	[36]
BKS.Cg (Lepr <sup>db</sup> /Lepr <sup>db</sup> /OlaHs <sup>db/db</sup> )	zwierzęta z mutacją w receptorze leptyny, wykazujące cechy otyłości, hipertriglicerydemii, hiperinsulinemii, insulinooporności	[43]
MMTV-neu(ndl)-YD5	myszy z myśm wirusem raka sutka (MMTV, ang. <i>mouse mammary tumor virus</i> ), model agresywnej postaci raka piersi	[44]
p48 <sup>Cre/+</sup> -LSL-Kras <sup>G12D/+</sup>	mutacja K-ras, model raka trzustki	[45]
SCID	myszy z ciężkimi złożonymi niedoborami odporności (ang. <i>severe combined immune deficiency</i> )	[20,46]
SKH-1	myszy bezwłose	[16]
TGFα/c-myc	podwójne mutanty w genach c-myc i TGF-α prowadzące do neoplazji wątroby	[23]

ekspresji genów cytoprotekcyjnych przez czynnik Nrf2. U bezwłosych myszy *fat-1* obserwowano obniżenie stopnia oksydacyjnego uszkodzenia skóry oraz zmniejszenie ekspresji cyklooksygenazy 2 (COX-2), enzymu indukującego złośliwe transformacje nowotworowe w keratynocytach naskórka [16].

### KWASY OMEGA-3 A PROCESY KANCEROGENEZY

Myszy *fat-1* są wykorzystywane do tworzenia wielu modeli syngenicznych i ksenografticznych. Po iniekcji komórek czerniaka linii B16-F10 i B16-F0 do myszy *fat-1* wykazano redukcję powstawania i tempa wzrostu guza oraz ograniczenie jego przerzutów do płuc w porównaniu ze zwierzętami typu dzikiego [17-19]. W podobny sposób udokumentowano, że endogenicznie produkowane

kwasy omega-3 skutecznie przeciwdziałają wzrostowi i migracji komórek raka endometrium, a nawet promują apoptozę komórek nowotworowych [20]. W innych badaniach, po iniekcji komórek glejaka linii GL261 myszom *fat-1* doszło do zwiększonej śmierci komórek nowotworowych poprzez indukcję apoptozy i autofagii [21]. Badania wykazały hamujący wpływ endogenne produkowanych kwasów omega-3 na rozwój nowotworu żołądka indukowanego zakażeniem *Helicobacter pylori* [22]. Wykorzystując myszy *fat-1* wykazano również, że endogenne kwasy omega-3 przeciwdziałają rozwojowi raka wątrobowokomórkowego (HCC, ang. *hepatocellular carcinoma*) [23]. Wykazano także ograniczenie procesu nowotworzenia w wątrobie u myszy *fat-1*, po próbie jego indukcji z użyciem dietylonitrozoaminy (DEN, ang. *diethylnitrosamine*).

#### MYSZY *fat-1* WYKAZUJĄ OCHRONĘ PRZED CHOROBYMI ZAPALNYMI

Omawiany model *fat-1* jest również wykorzystywany w badaniach wpływu niskiego stosunku kwasów omega-6/3 na procesy zapalne. We wrzodziejącym zapaleniu jelita (*colitis*) indukowanym chemicznie kwasem trójnitrobenzenosulfonowym (TNBS, ang. *2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid*) zniszczenie tkanki okrężnicy u myszy *fat-1* było znacznie ograniczone w porównaniu do myszy typu dzikiego [25]. Podobnie po serii aplikacji kremu zawierającego imikwimod (IMQ, ang. *imiquimod*), powodującego zmiany skórne podobne do łuszczycy, u myszy *fat-1* koncentracja prozapalnych i zapalnych cytokin (interleukiny: IL-17, IL-22, IL-23) była niższa niż u myszy typu dzikiego, jak również niższy był stopień zaczerwienienia i zrogowacenia naskórka [26].

W wielu badaniach wykazano hepatoprotekcyjne działanie kwasów omega-3, m.in. w badaniach Guo i wsp. po traktowaniu zwierząt dietą wysokotłuszczową i wysokowęglowodanową (HFS, ang. *high-fat and high-sugar*) myszy transgeniczne wykazały zahamowaną syntezę trójglicerydów i szlaków sygnałowych receptora TLR-4 co zapobiegło powstaniu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD, ang. *nonalcoholic fatty liver disease*) [27]. Z drugiej jednak strony, Shefer-Weinberg i wsp. zaobserwowali odmienne skutki wysokiej koncentracji kwasów omega-3, - u myszy *fat-1* szybciej i o bardziej ostrym przebiegu rozwinęło się niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH, ang. *nonalcoholic steatohepatitis*). Było to wynikiem zwiększenia peroksydacji WNKT w wątrobie. Jest to bardzo istotny wynik, który zwraca uwagę na ostrożne zalecanie tego rodzaju kwasów w schorzeniach związanych ze stłuszczeniem wątroby [28]

#### KWASY OMEGA-3 CHRONIĄ PRZED CZYNNIKAMI RYZYKA ZESPOŁU METABOLICZNEGO

Powszechnie uznaje się, że dieta bogata w nasycone kwasy tłuszczowe i węglowodany, siedzący tryb życia oraz predyspozycje genetyczne są powodem szeregu zaburzeń w funkcjonowaniu organizmu na poziomie komórkowym, tkankowym i całych organów. Schorzenie to definiuje się określeniem zespołu metabolicznego (MetS, ang. *Metabolic syndrome*). Stworzono wiele systemów kla-

syfikacji MetS w których wymienianymi objawami są m.in.: hiperglikemia, insulinooporność, dyslipidemia, w tym niski poziom frakcji cholesterolu HDL i wysoki poziom trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze, otyłość brzuszna. Występowanie u pacjenta kilku z tych kryteriów zwiększa ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych oraz cukrzycy typu 2 [29,30].

Wykorzystując transgeniczne myszy *fat-1* zbadano wpływ kwasów omega-3 na rozwój i przeciwdziałanie otyłości. Stwierdzono, że myszy *fat-1* pomimo przyjmowania niezdrowej, wysokotłuszczowej diety nie rozwijały stanu zapalnego, a stężenia chemokin CCL2/MCP-1 (białko chemotaktyczne monocytów, ang. *macrophage-chemoattractant protein*) i CCL5/RANTES (ang. *regulated on activation normal T cell expressed and secreted*) oraz cytokin: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 nie były tak znacznie podwyższone jak u myszy typu dzikiego. Prawdopodobnie produkty utlenienia kwasów omega-3 przyczyniły się do zredukowania stanu zapalnego powstającego w zgromadzonej tkance tłuszczowej z okolic najdąrzy [31]. Badania nad rozwojem otyłości przeprowadzone na myszach *fat-1* i typu dzikiego wykazały, że myszy *fat-1* były chudsze, a poziom trójglicerydów, cholesterolu, frakcji HDL i LDL w surowicy oraz poziom glukozy we krwi były niższe w porównaniu do zwierząt typu dzikiego. Zbadano również poziom ekspresji neuropeptydów podwzgórza mających pobudzający i hamujący wpływ na lanknienie. U myszy *fat-1* była podwyższona akumulacja mRNA: greliny, proopiomelanokortyny (POMC) i transkryptu regulowanego kokainą i amfetaminą (CART). Natomiast relatywne ekspresje mRNA neuropeptydu Y, AgRP i Nesfatyny-1 były obniżone [32]. W przypadku przyjmowania wysokotłuszczowej diety, wrażliwość tkanek na insulinę i tolerancję glukozy u myszy *fat-1*, w porównaniu do myszy typu dzikiego, pozostały niezaburzona, co może wskazywać, że naturalnie zwiększona zawartość kwasów omega-3 u myszy *fat-1* przeciwdziałała otyłości [33].

Wykazano, że zwiększony udział kwasów omega-3 u myszy *fat-1* przeciwdziałał związanemu z wiekiem zburzeniu homeostazy glukozy. W grupie myszy *fat-1* nie doszło do tak znacznego podwyższenia stężeń glukozy i insuliny we krwi, trójglicerydów w osoczu i wątrobie oraz masy ciała wraz z wiekiem i długością przyjmowania diety, jak w przypadku myszy dzikiego typu [34]. W przypadku zastosowania streptozotocyny (STZ) niszczącej komórki trzustki produkujące insulinę, u myszy *fat-1* nie doszło do indukcji hiperglikemii. U myszy *fat-1* nie doszło do obniżenia sekrecji insuliny, a w obrazie histologicznym nie zauważono zniszczenia komórek  $\beta$  tworzących miąższ wysepek Langerhansa, co wskazuje, że wysoka zawartość kwasów omega-3 ma protekcyjny wpływ na komórki trzustki. Przeciwdziałanie przed zniszczeniem komórek  $\beta$  związane było m.in. z obniżeniem ekspresji cytokin prozapalnych (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , iNOS) i zablokowaniem NF- $\kappa$ B p65 [35].

W celu zbadania wpływu niskiej proporcji kwasów omega-6/omega-3 na rozwój zmian miażdżycowych skrzyżowano myszy *fat-1* z modelem *apoE<sup>-/-</sup>*, w którym dochodzi do spontanicznego rozwoju miażdżycy. Dzięki

Tabela 3. Różnice między modelem *fat-1* a jego dzikim typem.

Cechy i wskaźniki	Myszy <i>fat-1</i>	Piśmiennictwo
Masa ciała/długość ciała	↓	[32]
EPA w szpiku kostnym	↑	[47]
DHA w mózgu i komórkach serca	↑	[47,48]
TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , iNOS	↓	[35]
12-HEPE, 15-HEPE, 18-HEPE uwalniane przez makrofagi	↑	[47]
Miażdżycyca	↘	[36]
Cholesterol całkowity	↓	[32,33]
Cholesterol HDL	↓	[32]
Cholesterol LDL	↓	[32]
Trójglicerydy	↓	[32,33]
Tolerancja glukozy	↑	[33]
Insulinooporność	↓	[33]
CART	↑	[32]
POMC	↑	[32]
greliny	↑	[32]
NPY	↓	[32]
AgRP	↓	[32]
Nesfatyna-1	↓	[32]
PPAR- $\alpha$	↑	[33]
LXR	↓	[33]
SREBP-1	↓	[33]
Cukrzyca typu 1	↘	[49]
HCC	↘	[23]
NAFLD	↘	[27]
NASH	↗	[28]
Nowotwory jelita	↘	[25]
Rak endometrium	↘	[20]
Alergia wziewna	↘	[50]
Łuszczyca	↘	[26]
Osteoporoza	↘	[51]

↑ podwyższony poziom; ↓ obniżony poziom; ↗ większa predyspozycja; ↘ mniejsza predyspozycja

temu bez konieczności zastosowania diety o wysokiej zawartości cholesterolu, tylko z wykorzystaniem diety typu zachodniego (ang. *Western-type diet*) możliwa była ocena protekcyjnego działania kwasów omega-3. Wyniki wskazały na znaczne zredukowanie zmian miażdżycowych w łuku aorty i w aorcie piersiowej poprzez ograniczenie procesu zapalnego zarówno ogólnoustrojowego, jak i miejscowego w ścianie naczyń [36].

## PODSUMOWANIE

Liczne wyniki badań z wykorzystaniem transgenicznym myszy posiadających wprowadzony gen *fat-1* dowodzą korzystnego wpływu niższego stosunku omega-6/3 w tkankach na zahamowanie rozwoju zmian nowotworowych, procesów zapalnych i innych zaburzeń metabolicznych. Wykorzystanie myszy *fat-1* jako modelu zwierzęcego daje szansę przeprowadzenia badań bez konieczności stosowania skomplikowanych diet. Dzięki wykorzystaniu myszy *fat-1* udowodniono korzystny wpływ kwasów omega-3 na stan zdrowia (Tab. 3). Zastosowanie modeli mysich *fat-1* i Omega wraz z wykonaniem globalnych analiz transkryptomu, proteomu i metabolomu może ułatwiać i poszerzać wnioskowanie, co do molekularnego podłoża wpływu kwasów omega-3 na zdrowie. Jest to szczególnie ważne, ponieważ we współczesnej diecie tzw. diecie zachodniej cywilizacji „Western diet”, charakterystycznej szczególnie dla krajów wysoko rozwiniętych, występuje nadmierne spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych i węglowodanów oraz zwiększona konsumpcja produktów bogatych w kwasy omega-6, co prowadzi do wysokiej, niekorzystnej proporcji kwasów omega-6/3 w granicach 10:1-20:1.

## PIŚMIENNICTWO

- Kang JX (2005) From fat to fat-1: a tale of omega-3 fatty acids. *J Membr Biol* 206: 165-172
- Tocher DR (2015) Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and aquaculture in perspective. *Aquaculture* 449: 94-107
- Schunck W-H, Konkel A, Fischer R, Weylandt K-H (2018) Therapeutic potential of omega-3 fatty acid-derived epoxyeicosanoids in cardiovascular and inflammatory diseases. *Pharmacol Ther* 183: 177-204
- Weylandt KH, Serini S, Chen YQ, Su H-M, Lim K, Cittadini A, Calviello G (2015) Omega-3 polyunsaturated fatty acids: the way forward in times of mixed evidence. *BioMed Res Int* 2015: 143109
- Salem ML, Kishihara K, Abe K, Matsuzaki G, Nomoto K (2000) N-3 polyunsaturated fatty acids accentuate B16 melanoma growth and metastasis through suppression of tumoricidal function of T cells and macrophages. *Anticancer Res* 20: 3195-203
- Mannini A, Kerstin N, Calorini L, Mugnai G, Ruggieri S (2008) An enhanced apoptosis and a reduced angiogenesis are associated with the inhibition of lung colonisation in animals fed an n-3 polyunsaturated fatty acid-rich diet injected with a highly metastatic murine melanoma line. *Br J Nutr* 101 (5): 688-693
- Ostermann AI, Waindok P, Schmidt MJ, Chiu C-Y, Smyl C, Rohwer N, Weylandt K-H, Schebb NH (2017) Modulation of the endogenous omega-3 fatty acid and oxylipin profile *in vivo* - A comparison of the fat-1 transgenic mouse with C57BL/6 wildtype mice on an omega-3 fatty acid enriched diet. *PLoS One* 12: e0184470
- Spychalla JP, Kinney AJ, Browse J (1997) Identification of an animal  $\omega$ -8 fatty acid desaturase by heterologous expression in *Arabidopsis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 1142-1147
- Kang ZB, Ge Y, Chen Z, Cluette-Brown J, Laposata M, Leaf A, Kang JX (2001) Adenoviral gene transfer of *Caenorhabditis elegans* n-3 fatty acid desaturase optimizes fatty acid composition in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 4050-4054
- Kang JX (2008) A transgenic mouse model for gene-nutrient interactions. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 1: 172-177
- Kang JX, Wang J, Wu L, Kang ZB (2004) *Fat-1* mice convert n-6 to n-3 fatty acids. *Nature* 427: 504
- Pai VJ, Wang B, Li X, Wu L, Kang JX (2014) Transgenic mice convert carbohydrates to essential fatty acids. *PLoS One* 9: e97637
- Peyou-Ndi MM, Watts JL, Browse J (2000) Identification and characterization of an animal  $\delta$ 12 fatty acid desaturase gene by heterologous

- expression in *saccharomyces cerevisiae*. Arch Biochem Biophys 376: 399-408
14. Zhou X-R, Green AG, Singh SP (2011) *Caenorhabditis elegans*  $\delta$ 12-desaturase fat-2 is a bifunctional desaturase able to desaturate a diverse range of fatty acid substrates at the  $\delta$ 12 and  $\delta$ 15 positions. J Biol Chem 286: 43644-43650
  15. Chen Y, Mei M, Zhang P, Ma K, Song G, Ma X, Zhao T, Tang B, Ouyang H, Li G, Li Z (2013) The generation of transgenic mice with *Fat1* and *Fad2* genes that have their own polyunsaturated fatty acid biosynthetic pathway. Cell Physiol Biochem 32: 523-532
  16. Yum H-W, Park J, Park H-J, Shin JW, Cho Y-Y, Kim S-J, Kang JX, Surh Y-J (2017) Endogenous  $\omega$ -3 fatty acid production by *fat-1* transgene and topically applied docosahexaenoic acid protect against UVB-induced mouse skin carcinogenesis. Sci Rep 7: 11658
  17. Xia S, Lu Y, Wang J, He C, Hong S, Serhan CN, Kang JX (2006) Melanoma growth is reduced in fat-1 transgenic mice: Impact of omega-6/omega-3 essential fatty acids. Proc Natl Acad Sci USA 103: 12499-12504
  18. Yin X, Yu XW, Zhu P, Zhang YM, Zhang XH, Wang F, Zhang JJ, Yan W, Xi Y, Wan JB, Kang JX, Zou ZQ, Bu SZ (2016) Endogenously synthesized n-3 fatty acids in fat-1 transgenic mice prevent melanoma progression by increasing E-cadherin expression and inhibiting beta-catenin signaling. Mol Med Rep 14: 3476-3484
  19. Zhu P, Zhang Y-M, Yin X, Zhang X-H, Wang F, Zhang J-J, Yan W, Xi Y, Wan J-B, Kang J-X, Zou Z-Q, Bu S-Z (2016) Endogenously synthesized n-3 polyunsaturated fatty acids in fat-1 transgenic mice suppress B16F10 melanoma lung metastasis by impairing mesenchymal to epithelial transition. J Funct Foods 27: 483-490
  20. Zheng H, Tang H, Liu M, He M, Lai P, Dong H, Lin J, Jia C, Zhong M, Dai Y, Bai X, Wang L (2014) Inhibition of endometrial cancer by n-3 polyunsaturated fatty acids in preclinical models. Cancer Prev Res 7: 824-834
  21. Kim S, Jing K, Shin S, Jeong S, Han SH, Oh H, Yoo YS, Han J, Jeon YJ, Heo JY, Kweon GR, Park SK, Park JI, Wu T, Lim K (2018)  $\omega$ -polyunsaturated fatty acids induce cell death through apoptosis and autophagy in glioblastoma cells: *In vitro* and *in vivo*. Oncol Rep 39: 239-246
  22. Han Y-M, Kim K-J, Jeong M, Park J-M, Go E-J, Kang JX, Hong SP, Hahm KB (2016) Suppressed *Helicobacter pylori*-associated gastric tumorigenesis in *Fat-1* transgenic mice producing endogenous  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids. Oncotarget 7: 66606-66622
  23. Griffiths J, Saunders D, Tesiram YA, Reid GE, Salih A, Liu S, Lydic TA, Busik JV, Kang JX, Townner RA (2010) Non-mammalian *fat-1* gene prevents neoplasia when introduced to a mouse hepatocarcinogenesis model. Biochim Biophys Acta 1801: 1133-1144
  24. Weylandt KH, Krause LF, Gomolka B, Chiu C-Y, Bilal S, Nadolny A, Waechter SF, Fischer A, Rothe M, Kang JX (2011) Suppressed liver tumorigenesis in fat-1 mice with elevated omega-3 fatty acids is associated with increased omega-3 derived lipid mediators and reduced TNF- $\alpha$ . Carcinogenesis 32: 897-903
  25. Yum H-W, Kang JX, Hahm KB, Surh Y-J (2017) Constitutive  $\omega$ -3 fatty acid production in *fat-1* transgenic mice and docosahexaenoic acid administration to wild type mice protect against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. Biochem Biophys Res Commun 487: 847-855
  26. Qin S, Wen J, Bai XC, Chen TY, Zheng RC, Zhou GB, Ma J, Feng JY, Zhong BL, Li YM (2014) Endogenous n-3 polyunsaturated fatty acids protect against imiquimod-induced psoriasis-like inflammation via the IL-17/IL-23 axis. Mol Med Rep 9: 2097-104
  27. Guo X-f, Gao J-l, Li J-m, Li D (2017) *Fat-1* mice prevent high-fat plus high-sugar diet-induced non-alcoholic fatty liver disease. Food Funct 8 (11): 4053-4061
  28. Shefer-Weinberg D, Sasson S, Schwartz B, Argov-Argaman N, Tirosh O (2017) Deleterious effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in non-alcoholic steatohepatitis in the *fat-1* mouse model. Clinical Nutrition Experimental 12: 37-49
  29. O'Neill S, O'Driscoll L (2015) Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. Obes Rev 16: 1-12
  30. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC (2017) The metabolic syndrome in children and adolescents: shifting the focus to cardiometabolic risk factor clustering. Pediatrics 140: e1-e12
  31. White PJ, Arita M, Taguchi R, Kang JX, Marette A (2010) Transgenic restoration of long-chain n-3 fatty acids in insulin target tissues improves resolution capacity and alleviates obesity-linked inflammation and insulin resistance in high-fat-fed mice. Diabetes 59: 3066-3073
  32. Ma S, Ge Y, Gai X, Xue M, Li N, Kang J, Wan J, Zhang J (2016) Transgenic n-3 PUFAs enrichment leads to weight loss via modulating neuropeptides in hypothalamus. Neurosci Lett 611: 28-32
  33. Li J, Li FR, Wei D, Jia W, Kang JX, Stefanovic-Racic M, Dai Y, Zhao AZ (2014) Endogenous omega-3 polyunsaturated fatty acid production confers resistance to obesity, dyslipidemia, and diabetes in mice. Mol Endocrinol 28: 1316-1328
  34. Romanatto T, Fiamoncini J, Wang B, Curi R, Kang JX (2014) Elevated tissue omega-3 fatty acid status prevents age-related glucose intolerance in fat-1 transgenic mice. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 1842: 186-191
  35. Bellenger J, Bellenger S, Bataille A, Massey KA, Nicolaou A, Rialland M, Tessier C, Kang JX, Narce M (2011) High pancreatic n-3 fatty acids prevent STZ-induced diabetes in fat-1 mice: inflammatory pathway inhibition. Diabetes 60: 1090-1099
  36. Wan J-B, Huang L-L, Rong R, Tan R, Wang J, Kang JX (2010) Endogenously decreasing tissue n-6/n-3 fatty acid ratio reduces atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice by inhibiting systemic and vascular inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 30: 2487-2494
  37. Pang S-C, Wang H-P, Li K-Y, Zhu Z-Y, Kang JX, Sun Y-H (2014) Double transgenesis of humanized *fat1* and *fat2* genes promotes omega-3 polyunsaturated fatty acids synthesis in a zebrafish model. Mar Biotechnol 16: 580-593
  38. Zhou L, Wang L, Kang JX, Xie W, Li X, Wu C, Xu B, Wu J (2014) Production of fat-1 transgenic rats using a post-natal female germline stem cell line. Mol Hum Reprod 20: 271-281
  39. Yang C, Shang X, Cheng L, Yang L, Liu X, Bai C, Wei Z, Hua J, Li G (2017) DNMT 1 maintains hypermethylation of CAG promoter specific region and prevents expression of exogenous gene in fat-1 transgenic sheep. PLoS One 12: e0171442
  40. Lai L, Kang JX, Li R, Wang J, Witt WT, Yong HY, Hao Y, Wax DM, Murphy CN, Rieke A, Samuel M, Linville ML, Korte SW, Evans RW, Starzl TE, Prather RS, Dai Y (2006) Generation of cloned transgenic pigs rich in omega-3 fatty acids. Nat Biotechnol 24: 435-436
  41. Ren H-y, Zheng X-m, Chen H-x, Li K (2011) Transgenic pigs carrying a synthesized fatty acid desaturase gene yield high level of  $\omega$ -3 PUFAs. Agric Sci China 10: 1603-1608
  42. Liu X-f, Wei Z-y, Bai C-l, Ding X-b, Li X, Su G-h, Cheng L, Zhang L, Guo H, Li G-p (2017) Insights into the function of n-3 PUFAs in *fat-1* transgenic cattle. J Lipid Res 58: 1524-1535
  43. Algamas-Dimantov A, Davidovsky D, Ben-Ari J, Kang JX, Peri I, Hertz R, Bar-Tana J, Schwartz B (2012) Amelioration of diabetes-induced colorectal ontogenesis by omega-3 fatty acids in mice. J Lipid Res 53: 1056-1070
  44. MacLennan MB, Clarke SE, Perez K, Wood GA, Muller WJ, Kang JX, Ma DWL (2013) Mammary tumor development is directly inhibited by lifelong n-3 polyunsaturated fatty acids. J Nutr Biochem 24: 388-395
  45. Mohammed A, Janakiram NB, Brewer M, Duff A, Lightfoot S, Brush RS, Anderson RE, Rao CV (2012) Endogenous n-3 polyunsaturated fatty acids delay progression of pancreatic ductal adenocarcinoma in *Fat-1-p48<sup>Cre/+</sup>-LSL-Kras<sup>G12D/+</sup>* Mice. Neoplasia (NY, US) 14: 1249-1259
  46. Liu J, Xu M, Zhao Y, Ao C, Wu Y, Chen Z, Wang B, Bai X, Li M, Hu W (2016) n-3 polyunsaturated fatty acids abrogate mTORC1/2 signaling and inhibit adrenocortical carcinoma growth *in vitro* and *in vivo*. Oncol Rep 35: 3514-3522
  47. Endo J, Sano M, Isobe Y, Fukuda K, Kang JX, Arai H, Arita M (2014) 18-HEPE, an n-3 fatty acid metabolite released by macrophages, prevents pressure overload-induced maladaptive cardiac remodeling. J Exp Med 211: 1673-1687
  48. He C, Qu X, Cui L, Wang J, Kang JX (2009) Improved spatial learning performance of fat-1 mice is associated with enhanced neurogenesis

- and neuritogenesis by docosahexaenoic acid. Proc Nat Acad Sci USA 106: 11370-11375
49. Wei D, Li J, Shen M, Jia W, Chen N, Chen T, Su D, Tian H, Zheng S, Dai Y, Zhao A (2010) Cellular production of n-3 PUFAs and reduction of n-6-to-n-3 ratios in the pancreatic  $\beta$ -cells and islets enhance insulin secretion and confer protection against cytokine-induced cell death. Diabetes 59: 471-478
50. Bilal S, Haworth O, Wu L, Weylandt KH, Levy BD, Kang JX (2011) Fat-1 transgenic mice with elevated omega-3 fatty acids are protected from allergic airway responses. Biochim Biophys Acta 1812: 1164-1169
51. Rahman MM, Bhattacharya A, Banu J, Kang JX, Fernandes G (2009) Endogenous n-3 fatty acids protect ovariectomy induced bone loss by attenuating osteoclastogenesis. J Cell Mol Med 13: 1833-1844
52. Das UN, Puskás LG (2009) Transgenic fat-1 mouse as a model to study the pathophysiology of cardiovascular, neurological and psychiatric disorders. Lipids Health Dis 8: 61-61
53. Jia Q, Lupton JR, Smith R, Weeks BR, Callaway E, Davidson LA, Kim W, Fan Y-Y, Yang P, Newman RA, Kang JX, McMurray DN, Chapkin RS (2008) Reduced colitis-associated colon cancer in Fat-1 (n-3 fatty acid desaturase) transgenic mice. Cancer Res 68: 3985-3991

## Transgenic mice as models to study the influence of polyunsaturated fatty acids on metabolism

Kamila Stepanow<sup>1,✉</sup>, Magdalena Ogłuszka<sup>1</sup>, Adam Lepczyński<sup>2</sup>, Ewa Poławska<sup>1</sup>, Mariusz Pierzchała<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Genomics and Biodiversity, Institute of Genetics and Animal Breeding of the Polish Academy of Sciences, 36A Postępu St., Jastrzebiec, 05-552 Magdalenka, Poland

<sup>2</sup>Department of Physiology, Cytobiology and Proteomics, Faculty of Biotechnology and Animal Husbandry, West Pomeranian University of Technology Szczecin, 29 Klemensa Janickiego St., 71-270 Szczecin, Poland

✉e-mail: k.stepanow@ighz.pl

**Key words:** *fat-1*, *fat-2*, transgenic mice, omega-6 fatty acids, omega-3 fatty acids, carcinogenesis

This work was supported by KNOW (Leading National Research Centre) Scientific Consortium „Healthy Animal - Safe Food” decision of Ministry of Science and Higher Education No. 05-1/KNOW2/2015” and the National Science Centre, Poland, Grant Number: 2017/01/X/NZ9/01173

### ABSTRACT

The mouse is a popular animal model employed for studying metabolic alterations. The generation of *fat-1* transgenic mice by Professor Jing X. Kang and collaborators has revolutionised the omega-3 research. *Fat-1* mice are able to convert omega-6 fatty acids to omega-3 fatty acids due to gene *fat-1* from *Caenorhabditis elegans* that encodes an omega-3 fatty acids desaturase. This mice model can endogenously synthesize omega-3 PUFA without ALA intake and the balancing quantity and quality of various confounding factors of different diets. Next, novel transgenic mice - “Omega mice” with the expression of the *fat-1* and *fat-2* transgenes were created to produce both omega-6 and omega-3 PUFA from a diet containing saturated fat or carbohydrates with essential fatty acids deficiency. Both transgenic mice are utilities for studying molecular mechanisms of omega-3 fatty acids and their metabolites in tumorigenesis and inflammatory disorders.