

Участие $\Delta 9$ -десатураз в регуляции обменных процессов

Чупров А. Д.¹

профессор, доктор медицинских наук, директор

Ким С. М.¹

врач-офтальмолог, заведующая 4-м офтальмологическим отделением

Казакова Т. В.²

младший научный сотрудник

Треушников В. М.³

генеральный директор

1 – Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 460047, г. Оренбург, Россия

2 – Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук, 460000, г. Оренбург, Россия

3 – ООО «Научно-производственное предприятие «Репер НН», 603003, г. Нижний Новгород, Россия

Автор для корреспонденции: Ким Светлана Михайловна; **e-mail:** nauka@mail.ofmntk.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Помутнение хрусталика глаза – одна из наиболее сложных проблем в офтальмологии, которая приводит к развитию катаракты. Патофизиологические процессы развития катаракты далеко не полностью установлены. Несмотря на небольшое содержание липидов в хрусталике глаза, существует предположение, что именно они и их предшественники могут быть вовлечены в процесс развития данного заболевания. Учитывая многочисленные роли мононенасыщенных жирных кислот, можно ожидать, что вариации активности стеароил-КоА-десатуразы будут влиять на ряд ключевых физиологических процессов.

Ключевые слова: $\delta 9$ -десатуразы, стеароил-КоА-десатуразы, катаракта, липидный обмен, хрусталик глаза

doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-2-1-17

Для цитирования: Чупров А. Д., Ким С. М., Казакова Т. В., Треушников В. М. Участие $\Delta 9$ -десатураз в регуляции обменных процессов. *Медицина* 2021; 9(2): 1-17.

Введение

Хрусталик представляет собой прозрачный аваскулярный орган оптической системы глаза, который отвечает за светопроведение и фокусировку изображения на сетчатке [55]. Осуществление таких функций является результатом клеточной и молекулярной организации, исключающей рассеяние света и позволяющей достичь высокого показателя преломления.

Нормальный биохимический состав хрусталика является ключевым фактором сохранения его основного свойства – прозрачности. В состав хрусталика входит большое количество

воды (60-65 %) и белков (35-40 %) [3]. Выделяют водорастворимые (80-90% сухой массы) и водонерастворимые белки (10-20% сухой массы) хрусталика. Среди водорастворимых белков наиболее распространенными являются кристаллины [26]. Предполагается, что прозрачность хрусталика глаза обусловлена пространственным упорядочением кристаллинов, позволяющим рассеивать свет [6]. Среди нерастворимых в воде белков выделяют мембранные (MIP70, MIP26) и цитоскелетные белки (актин, тубулин, виментин). В хрусталике содержатся углеводы и их производные, восстановители глутатиона, цистеина, аскорбиновой кислоты и т.д. [27]. Как и все другие органы, хрусталик нуждается в энергии. Основным источником энергии является аденозинтрифосфат (АТФ), 70% которого хрусталики получают из анаэробного гликолиза. В хрусталиках отмечается также наличие макроэлементов – натрия и калия, что связано с наличием калиевого насоса в мембране эпителиальных клеток. На долю липидов приходится 1% сухой массы хрусталика. При этом, около 80% липидов в хрусталике представлены холестерином и фосфолипидами, такими как лецитин, сфингомиелин и цефалин.

Патофизиологические процессы развития катаракты далеко не полностью установлены. Помутнение хрусталика глаза – одна из наиболее сложных проблем в офтальмологии, которая приводит к развитию катаракты. В глобальном масштабе число людей всех возрастов с нарушениями зрения оценивается в 285 миллионов. По данным Всемирной организации здравоохранения, катаракта ответственна за 33% нарушений зрения и 51% слепоты во всем мире [53].

Во всем мире интенсивно ведутся исследования причин и механизмов данного заболевания. Несмотря на небольшое содержание липидов в хрусталике глаза, существует предположение, что именно они могут быть вовлечены в процесс развития катаракты посредством перекисного окисления мембраносвязанных ненасыщенных жирных кислот, что приводит к нарушению функции клеток, апоптозу и некрозу. Также важную роль имеет дисбаланс между генерацией активных форм кислорода и образованием антиоксидантных ферментов.

Липидный состав плазматической мембраны клеток хрусталика

Плазматическая мембрана клеток хрусталика взрослого человека является одной из наиболее насыщенных и упорядоченных мембран. Мембрана клеточных волокон хрусталика отличается высоким содержанием холестерина, которое не только насыщает фосфолипидный бислой, но и индуцирует образование чистых доменов холестерина. В процессе жизнедеятельности уровень холестерина увеличивается и в пожилом возрасте превышает порог растворимости, образуя кристаллы холестерина [44]. Помимо этого, отличительной особенностью является то, что мембрана хрусталика содержит высокий

уровень насыщенных дигидросфинголипидов. Также существует шесть основных классов глицерофосфолипидов, присутствующих в плазмолемме клеток хрусталика: фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидилглицерин и фосфатидная кислота [58,62]. В результате такого необычного липидного состава и липидно-белковых взаимодействий мембраны клеток хрусталика имеют очень низкую текучесть.

Фосфолипидный состав существенно изменяется с возрастом – отмечается увеличение содержания сфинголипидов, насыщение ацильных цепей фосфолипидов и истощение фосфатидилхолина. Данные изменения способствуют увеличению стабильности и жесткости мембран, что усиливает защиту от окислительного повреждения [59,71]. Нарушение баланса между окислительными процессами и антиоксидантной защитой вызывает окислительный стресс, который может привести к повреждению липидов, а также белков, полисахаридов и нуклеиновых кислот [76]. Окислительные механизмы играют важную роль в патогенезе катаракты, наиболее важной причины нарушения зрения в пожилом возрасте [17].

Многочисленные исследования показывают, что плазматическая мембрана клеток хрусталика может быть вовлечена в катарактогенный процесс [36,66,74]. Согласно данным Douglas Borchman и соавторов, липидный состав клеточных мембран хрусталика резко меняется при катаракте – общее количество глицерофосфолипидов в помутневших хрусталиках значительно меньше по сравнению со здоровыми. Отмечается, что общее количество сфинголипидов также уменьшается в катарактальных хрусталиках, но в гораздо меньшей степени. Считается, что эти изменения обусловлены преимущественным окислением глицерофосфолипидов. Сфинголипиды содержат больше насыщенных жирных кислот, чем глицеролипиды и, следовательно, они сопротивляются окислению более эффективно, чем ненасыщенные липиды [11].

Таким образом, плазматическая мембрана клетки и ее липидный бислойный компонент, играют значительную роль в поддержании жизнеспособности клеток и гомеостаза хрусталика, предотвращая его помутнение и развитие катаракты [43].

Следует отметить, что не только деградация мембранных липидов важна для катарактогенеза, но и синтез липидов, необходимых для роста и восстановления, который может быть нарушен в катарактальных хрусталиках.

Необходимо изучить изменения в синтезе фосфолипидов и жирных кислот – предшественников глицеро- и сфингофосфолипидов в процессе катарактогенеза и установить являются ли эти изменения результатом вызванных повреждений.

Таким образом, выявление биохимических особенностей мембран хрусталиковых клеток, способствующих развитию катаракты, имеет решающее значение для разработки новых стратегий профилактики и терапии катаракты.

Стеароил-КоА десатураза

Ключевым и высокорегулируемым ферментом, необходимым для биосинтеза моновенасыщенных жирных кислот, является стеароил-КоА десатураза ($\Delta 9$ -десатураза, SCD) [21,54]. $\Delta 9$ -десатураза катализирует превращение 12-18-углеродных насыщенных жирных кислот в моновенасыщенные жирные кислоты путем введения первой цис-двойной связи в $\Delta 9$ -положении [50].

В настоящее время у приматов и человека выделено две изоформы фермента (SCD-1 и SCD-5), а у мышей – четыре (SCD-1-4) [11]. Изоформа SCD-1 грызунов является ортологом SCD-1 человека, которые на 85% гомологичны [28,35].

SCD-1 представляет собой микросомальный фермент, локализованный в эндоплазматическом ретикулуме. Стеароил-КоА десатураза-1 складывается вокруг плотного гидрофобного ядра, образованного из четырех длинных α -спиралей, которые предположительно функционируют как якорь, охватывающий мембрану эндоплазматического ретикулума. В активном центре фермент содержит 2 иона железа [63,70]. У человека ген SCD-1 расположен на хромосоме 10 и охватывает 24 КБ (kilobase), с шестью экзонами (10q24.31) [1,40].

Регуляция данного фермента осуществляется транскрипционными факторами группы SREBP (sterol regulatory element-binding protein), которые играют важную роль в регуляции транскрипции генов липидного метаболизма.

Стерол регулирующий элемент-связывающий белок 1 (SREBP-1) кодируется геном SREBF1 и играет важную роль в регуляции транскрипции SCD. Изоформа SREBP-1с регулирует гены, необходимые для метаболизма глюкозы и продукции жирной кислоты. Инсулин-простимулированный SREBP-1с увеличивает гликолиз путем активации фермента глюкокиназа и увеличивает липогенез [49,57].

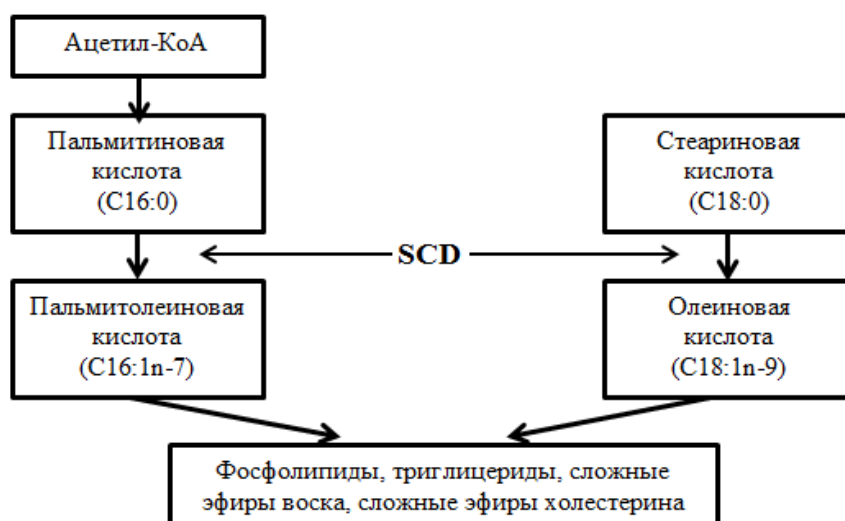
Ядерные рецепторы печени (The liver X receptor, LXRs), изоформы которых LXR α и LXR β являются также факторами транскрипции, в сочетании с SREBP-1с способствуют активации экспрессии SCD-1 [68,73].

Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (Peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) являются еще одной группой ядерных рецепторов, функционирующих в качестве фактора транскрипции. Все изоформы PPARs образуют гетеродимер с LXRs, который связывается со специфическими участками ДНК гена-мишени [64].

SCD-1 является основным изоферментом, ответственным за биосинтез моновенасыщенных жирных кислот в большинстве тканей человека и грызунов, особенно в печени, жировой ткани и сальных железах [61,67].

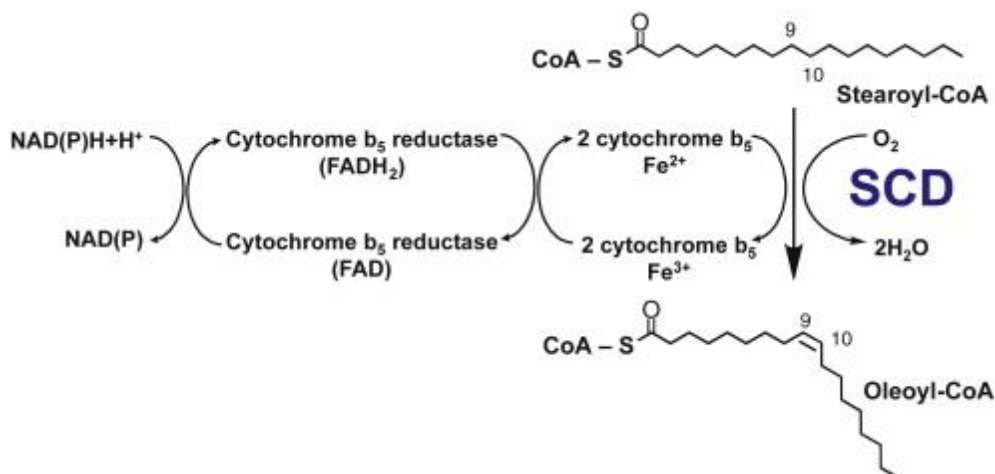
Реакции, катализируемые данными ферментами, называются реакциями десатурации. В результате реакции десатурации стеариновой и пальмитиновой насыщенных жирных кислот образуются олеиновая и пальмитолеиновая кислоты, которые являются основными мононенасыщенными жирными кислотами в жировых депо и мембранных фосфолипидах (рис. 1).

Рис. 1. Схема синтеза липидов.



Мононенасыщенные жирные кислоты синтезируются аэробным способом из насыщенных жирных ацильных предшественников с помощью трехкомпонентной ферментативной системы, включающей флавопротеин-НАДН-зависимую цитохром b_5 -редуктазу, цитохром b_5 и SCD [25] (рис. 2). Десатурация жирной кислоты представляет собой реакцию окисления, которая требует молекулярного кислорода и двух электронов, сам кислород не включается в цепь жирной кислоты, а высвобождается в виде воды [10].

Рис. 2. Десатурация стеароил-Коа, (2009, Chad M. Paton et al.)



Мононенасыщенные жирные кислоты являются важными субстратами для синтеза сложных липидов, включая триглицериды, сложные эфиры холестерина, сложные эфиры воска и фосфолипиды [19,61]. Считается, что соотношение насыщенных и ненасыщенных жирных кислот контролирует структурную целостность и текучесть мембран, влияя на широкий спектр физиологических функций [72].

Учитывая, что отношение стеариновой к олеиновой кислоте является одним из факторов влияния на текучесть мембраны, десатуразы, играющие ключевую роль в метаболизме данных кислот, необходимы для поддержания этого важнейшего свойства биомембран. Кроме того, из мононенасыщенных жирных кислот клетки формируют биологически активные гуморальные медиаторы, которые регулируют дифференцировку и взаимодействие клеток, реализацию биологических функций и реакций [4]. Также, было отмечено, что аминотерминальные последовательности $\Delta 9$ -десатураз играют роль в деградации белка [50].

Активность данного фермента чувствительна к изменениям в питании, гормональному дисбалансу, изменениям температуры, воздействию металлов и алкоголя, пероксисомным пролифераторам и фенольным соединениям [51].

Согласно исследованиям, лептин подавляет экспрессию и активность SCD-1 [16,39,46]. Американскими учеными было отмечено, что процентное содержание мононенасыщенных жиров было ниже в печени мышей, которым инъецировали лептин [52]. По данным ученых Техасского университета, эндогенная гиперлептинемия, вызванная диетой с высоким содержанием жиров, была причиной снижения печеночной экспрессии SCD-1 [33].

Инсулин и высокоуглеводные диеты индуцируют экспрессию гена SCD через активацию липогенных факторов транскрипции печеночного рецептора (LXR) и стерольного регуляторного элемента (SREBP-1c). Вместе SREBP и LXR приводят к индукции липогенных генов, включая печеночную пируваткиназу, ацетил-CoA карбоксилазу, синтазу жирных кислот и десатуразу. Так в экспериментах M.R. Prasad и V.C. Joshi было отмечено, что при стрептозотоцин-индуцированном диабете у крыс печеночная активность фермента снижалась в 3,7 раза, а инсулиновая терапия увеличивала активность SCD в 7 раз [7,22,34,45]. Таким образом, инсулин является мощным активатором транскрипции SCD1.

Исследователями отмечается влияние рациона питания на активность десатураз [38]. Существует ряд работ, которые подтверждают влияние содержания углеводов в рационе на активность SCD1 [37,42,47]. Исследование на крысах линии Sprague-Dawley наглядно продемонстрировало, что увеличение количества пищевых углеводов заметно увеличивает активность SCD1 в печени и экспрессию мРНК [41]. В экспериментальных исследованиях было показано, что диеты с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот ингибируют экспрессию гена SCD-1 [20,24,32].

Таким образом, воздействие различных экзо- и эндогенных факторов приводит к изменению активности Δ^9 -десатураз и, следовательно, к изменению липидного состава мембран. Учитывая многочисленные роли мононенасыщенных жирных кислот, можно ожидать, что вариации активности стеароил-КоА-десатуразы будут влиять на ряд ключевых физиологических процессов.

Это подтверждено рядом исследований, в которых наблюдалось изменение активности десатураз и соотношение жирных кислот при различных патологических состояниях, таких как диабет, сердечно-сосудистые и неврологические заболевания, ожирение, гипертония, иммунные расстройства, рак и старение [8,12,14,15,18].

В частности, согласно исследованиям, нарушение регуляции метаболизма жирных кислот и липидов влияет на сигнализацию инсулина на различных уровнях, что приводит к нарушению толерантности к глюкозе, снижению окисления жирных кислот и синтеза гликогена и, наконец, приводит к резистентности к инсулину. Учитывая значительную роль SCD в регуляции липидного обмена, Pawel Dobrzyn и соавторы предположили, что SCD может быть важным фактором в поддержании чувствительности к инсулину [35]. В исследованиях американских ученых было показано, что печеночно-специфический дефицит SCD-1 вызывал тяжелые нарушения глюконеогенеза, приводящие к гипогликемии и истощению липогенных углеводных метаболитов, таких как глюкозо-6-фосфат и ксилулозо-5-фосфат [48].

В одном из исследований, концентрация пальмитолеата в плазме и жировой ткани коррелировала с повышенным риском ожирения, дислипидемией и инсулинорезистентностью [23]. Однако в других исследованиях было отмечено, напротив, что пальмитолеат снижает липогенез в печени и улучшает чувствительность к инсулину, в то время как олеат способствует накоплению эктопического жира [5]. В клинических исследованиях было отмечено, что риск и частота развития рака молочной железы и предстательной железы увеличивались при увеличении концентрации пальмитолеата в крови и тканях [56].

SCD является контрольной точкой в регуляции сывороточных уровней липопротеидов, так как олеиновая кислота является незаменимой жирной кислотой для печеночного синтеза триглицеридов и сложных эфиров холестерина, которые жизненно важны для сборки и секреции липопротеидов очень низкой плотности в печени [30,75]. Высокий уровень липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [9].

За последние 5 лет было опубликовано более 2000 работ, посвященных изучению десатураз. Однако еще недостаточно изучены строение и физиологическая роль данных ферментов и их продуктов [2].

В настоящее время нет четкого понимания роли десатураз в обеспечении нормального функционирования зрительного анализатора и влияния изменения активности фермента на формирование патологии. Однако, в литературе встречаются данные, свидетельствующие о сопричастности изменения экспрессии SCD с офтальмологической патологией. Так, в исследованиях японских ученых было отмечено компенсаторное увеличение объема слезы и уровня муцина при дисфункции мейбомиевых желез, вызванной дефицитом стеароил-КоА десатуразы-1 (SCD-1) [30].

Согласно исследованиям американских ученых, у пациентов с мейбомиевым кератоконъюнктивитом уровень олеиновой кислоты, являющейся основным продуктом SCD, снижен, а у пациентов с мейбомиевой себореей – повышен [49,65].

В экспериментальных работах на лабораторных животных выявлено, что у мышей с системным нокаутом SCD1 наблюдались побочные глазные аномалии – косоглазие, узкая глазная щель [29,69].

Особый интерес представляет изучение роли десатураз в метаболизме хрусталика. Известно, что альбумин, содержащийся в водянистой влаге и стекловидном теле способствует транспорту жирных кислот в хрусталик. Это обеспечивает важную физиологическую роль в доставке жирных кислот к клеткам хрусталика для биосинтеза липидов и продукции высокоэнергетических промежуточных соединений. Таким образом, снижение поступления альбумина в хрусталик оказывает воздействие на липидный метаболизм, что приводит к потере нормальной мембранной функции. Альтернативно, избыточное поступление жирных кислот в хрусталик может оказывать вредное воздействие на эпителиальные клетки [48,60]. Так, согласно исследованиям немецких ученых, ненасыщенные свободные жирные кислоты могут быть катарактогенными факторами, особенно у людей, страдающих сахарным диабетом или ожирением, т.е. заболеваниями, для которых характерно повышение в крови свободных жирных кислот. Авторы предполагают, что увеличение комплексов жирных кислот с альбумином в водянистой влаге и их последующий транспорт приводит к накоплению липидов в клетках хрусталика, образованию пузырьков и ретракции клеток, что является ранними морфологическими признаками повреждения клеток хрусталика [31].

Таким образом, изучение влияния активности десатураз является, на наш взгляд, необходимым шагом в исследовании функционального состояния хрусталика.

Литература

1. База данных SCD stearyl-CoA desaturase [Homo sapiens (human)]. 2021 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6319> (дата обращения: 08.02.2021).
2. База данных сайта Pubmed. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=desaturase> (дата обращения: 31.01.2021).

3. Королёва И.А., Егоров А.Е. Метаболизм хрусталика: особенности и пути коррекции. *РМЖ Клиническая Офтальмология* 2015; (4): 191-195.
4. Титов В.Н. Изоферменты стеарил-коэнзим А-десатуразы и действие инсулина в свете филогенетической теории патологии. Олеиновая жирная кислота в реализации биологических функций трофологии и локомоции. *Клиническая лабораторная диагностика* 2013; (11): 16-26.
5. AlJohani A.M., Syed D.N., Ntambi J.M. Insights into Stearoyl-CoA Desaturase-1 Regulation of Systemic Metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2017; 28 (12): 831-842. doi:10.1016/j.tem.2017.10.003
6. Andley U.P. Crystallins in the eye: Function and pathology. *Progress in Retinal and Eye Research* 2007; 26 (1): 78-98. doi: 10.1016/j.preteyeres.2006.10.003
7. Arbo I., Halle C., Malik D. et al. Insulin induces fatty acid desaturase expression in human monocytes. *Scandinavian Journal Of Clinical & Laboratory Investigation* 2011; 71(4):330-9. doi:10.3109/00365513.2011.566350
8. Ariel Igal R. Stearoyl CoA desaturase-1: New insights into a central regulator of cancer metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 2016; 1861(12 Pt A):1865-1880. doi: 10.1016/j.bbalip.2016.09.009
9. Bai Y., McCoy J.G., Levin E.J. et al. X-ray Structure of a Mammalian Stearoyl-CoA Desaturase. *Nature* 2015; 524(7564):252-6. doi: 10.1038/nature14549
10. Bond L.M., Miyazaki M., O'Neill L.M., Ding F., Ntambi J.M. In: *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* (Sixth Edition) McLeod R.S., editor. Elsevier: Boston; 2016: 185-208.
11. Borchman D., Yappert M.C. Lipids and the ocular lens. *Journal of Lipid Research* 2010; 51(9): 2473-2488. doi: 10.1194/jlr.R004119
12. Dobrzyn A., Ntambi J. Stearoyl-CoA desaturase: A therapeutic target of insulin resistance and diabetes. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 2008; 2 (2): 125-128.
13. Dobrzyn A., Ntambi J.M. Stearoyl-CoA desaturase as a new drug target for obesity treatment. *Obesity Reviews* 2005; 6 (2): 169-174.
14. Dobrzyn A., Ntambi J.M. The Role of Stearoyl-CoA Desaturase in Body Weight Regulation. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2004; 14 (2): 77-81. doi: 10.1016/j.tcm.2003.12.005
15. Dobrzyn A., Ntambia J.M. The role of stearoyl-CoA desaturase in the control of metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2005; 73(1):35-41. doi:10.1016/j.plefa.2005.04.011
16. Dobrzyn P., Bednarski T., Dobrzyn A. Metabolic reprogramming of the heart through stearoyl-CoA desaturase. *Progress in Lipid Research* 2015; 57:1-12. doi: 10.1016/j.plipres.2014.11.003. Epub 2014 Dec 5.
17. Donma O., Yorulmaz E., Pekel H. et al. Blood and lens lipid peroxidation and antioxidant status in normal individuals, senile and diabetic cataractous patients. *Current Eye Research* 2002; 25 (1): 9-16. doi: 10.1076/ceyr.25.1.9.9960
18. Ducheix S., Peres C., Härdfeldt J. et al. Deletion of Stearoyl-CoA Desaturase-1 From the Intestinal Epithelium Promotes Inflammation and Tumorigenesis, Reversed by Dietary Oleate. *Gastroenterology* 2018; 155(5):1524-1538.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.032
19. Dumas S., Ntambi J.M. Co-conspirators in a new mechanism for the degradation of Δ9-desaturase. *Journal of Biological Chemistry* 2017; 292(49):19987-19988. doi: 10.1074/jbc.H117.801936
20. Engler M.M., Bellenger-Germain S.H., Engler M.B. et al. Dietary docosahexaenoic acid affects stearic acid desaturation in spontaneously hypertensive rats. *Lipids* 2000; (35): 1011-1015. doi:10.1007/s11745-000-0612-0
21. Flowers M.T., Ntambi J.M. Role of stearoyl-coenzyme A desaturase in regulating lipid metabolism. *Current Opinion in Lipidology* 2008; 19 (3): 248-256. doi: 10.1097/MOL.0b013e3282f9b54d
22. Flowers M.T., Ntambia J.M. Stearoyl-CoA Desaturase and its Relation to High-Carbohydrate Diets and Obesity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 2009; 1791 (2): 85-91.
23. Frigolet M.E., Gutiérrez-Aguilar R. The Role of the Novel Lipokine Palmitoleic Acid in Health and Disease. *Advances in Nutrition* 2017; 8 (1): 173S-181S. doi: 10.3945/an.115.011130

24. Fujita Y., Okada T., Abe Y. et al. Effect of cod liver oil supplementation on the stearoyl-CoA desaturase index in obese children: A pilot study. *Obesity Research & Clinical Practice* 2015; 9 (1): 31-34. doi: 10.1016/j.orcp.2014.01.004
25. Heinemann F.S., Ozols J. Stearoyl-CoA desaturase, a short-lived protein of endoplasmic reticulum with multiple control mechanisms. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2003; 68 (2): 123-33. doi: 10.1016/s0952-3278(02)00262-4
26. Hejtmancik J.F., Riazuddin S.A., McGreal R. et al. Lens Biology and Biochemistry. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 2015; 134: 169-201. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.04.007
27. Hejtmancik J.F., Shiels A. Overview of the Lens. *Progress In Molecular Biology And Translational Science* 2015; 134: 119-127. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.04.006
28. Hodson L., Fielding B.A. Stearoyl-CoA desaturase: rogue or innocent bystander? *Progress in Lipid Research* 2013; 52 (1): 15-42. doi: 10.1016/j.plipres.2012.08.002
29. Iida T., Ubukata M., Mitani I. et al. Discovery of potent liver-selective stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD1) inhibitors, thiazole-4-acetic acid derivatives, for the treatment of diabetes, hepatic steatosis, and obesity. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2018; 158: 832-852. doi:10.1016/j.ejmech.2018.09.003
30. Inaba T., Tanaka Y., Tamaki S. et al. Compensatory increases in tear volume and mucin levels associated with meibomian gland dysfunction caused by stearoyl-CoA desaturase-1 deficiency. *Scientific Reports* 2018; 3358.
31. Iwig M., Glaesser D., Fass U. et al. Fatty acid cytotoxicity to human lens epithelial cells. *Experimental Eye Research* 2004; 79 (5): 689-704. doi: 10.1016/j.exer.2004.07.009
32. Kajikawa S., Harada T., Kawashima A. et al. Highly purified eicosapentaenoic acid prevents the progression of hepatic steatosis by repressing monounsaturated fatty acid synthesis in high-fat/high-sucrose diet-fed mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 80(4):229-38. doi:10.1016/j.plefa.2009.02.004
33. Kakuma T., Lee Y., Unger R.H. Effects of leptin, troglitazone, and dietary fat on stearoyl CoA desaturase. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002; 297 (5): 1259-1263. doi:10.1016/s0006-291x(02)02375-6
34. Kamal S., Saleem A., Rehman S. et al. Protein engineering: Regulatory perspectives of stearoyl CoA desaturase. *International Journal of Biological Macromolecules* 2018; 114:692-699. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.03.171
35. Koeberle A., Löser K., Thürmer M. Stearoyl-CoA desaturase-1 and adaptive stress signaling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 2016; 1861 (11): 1719-1726. doi: 10.1016/j.bbalip.2016.08.009
36. Li H., Estrada R., Yappert M.C. et al. Oxidation-induced changes in human lens epithelial cells: 1. Phospholipids. *Free Radical Biology and Medicine* 2006; 41 (9): 1425-1432. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2006.07.022
37. Li J., Ke D., Yao L. et al. Response of genes involved in lipid metabolism in rat epididymal white adipose tissue to different fasting conditions after long-term fructose consumption. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2017; 484 (2): 336-341. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.119
38. Li Z.Z., Berk M., McIntyre T.M. et al. Hepatic lipid partitioning and liver damage in nonalcoholic fatty liver disease: role of stearoyl-CoA desaturase. *Journal of Biological Chemistry* 2009; 284(9):5637-44. doi: 10.1074/jbc.M807616200
39. Lin J., Y. Choi, D. L. Hartzell et al. CNS melanocortin and leptin effects on stearoyl-CoA desaturase-1 and resistin expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003; 311 (2): 324-328. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.10.004
40. Linn F., Hallström B.M., Oksvold P. Analysis of the Human Tissue-specific Expression by Genome-wide Integration of Transcriptomics and Antibody-based Proteomics. *Molecular & Cellular Proteomics* 2014; 13 (2): 397-406. doi: 10.1074/mcp.M113.035600
41. Liu L., Wang S., Yao L. et al. Long-term fructose consumption prolongs hepatic stearoyl-CoA desaturase 1 activity independent of upstream regulation in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2016; 479(4):643-648. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.09.160

42. Liu X., Burhans M.S., Flowers M.T. et al. Hepatic oleate regulates liver stress response partially through PGC-1 α during high-carbohydrate feeding. *Journal of Hepatology* 2016; 65 (1): 103-112. doi:10.1016/j.jhep.2016.03.001
43. Mainali L., Raguz M., O'Brien W.J. et al. Changes in the properties and organization of human lens lipid membranes occurring with age. *Current Eye Research* 2017; 42 (5): 721-731. doi:10.1080/02713683.2016.1231325
44. Mainali L., Raguz M., O'Brien W.J. et al. Properties of membranes derived from the total lipids extracted from clear and cataractous lenses of 61-70-year-old human donors. *European Biophysics Journal* 2015; 44 (0): 91-102. doi: 10.1007/s00249-014-1004-7
45. Mauvoisin D., Mounier C. Hormonal and nutritional regulation of SCD1 gene expression. *Biochimie* 2011; 93 (1): 78-86. doi: 10.1016/j.biochi.2010.08.001
46. Mauvoisin D., Prévost M., Ducheix S. et al. Key role of the ERK1/2 MAPK pathway in the transcriptional regulation of the Stearoyl-CoA Desaturase (SCD1) gene expression in response to leptin. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010; 319 (1-2): 116-128. doi: 10.1016/j.mce.2010.01.027
47. Miyazaki M., Dobrzyn A., Man W.C. et al. Stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression is necessary for fructose-mediated induction of lipogenic gene expression by sterol regulatory element-binding protein-1c-dependent and -independent mechanisms. *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279 (24): 25164-25171. doi: 10.1074/jbc.M402781200
48. Miyazaki M., Flowers M.T., Sampath H. et al. Hepatic Stearoyl-CoA Desaturase-1 Deficiency Protects Mice from Carbohydrate-Induced Adiposity and Hepatic Steatosis. *Cell Metabolism* 2007; 6(6):484-96. doi: 10.1016/j.cmet.2007.10.014
49. Miyazaki M., Ntambia J.M. Role of stearoyl-coenzyme A desaturase in lipid metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2003; 68(2):113-21. doi: 10.1016/s0952-3278(02)00261-2
50. Nagao K., Murakami A., Umeda M. Structure and Function of Δ 9-Fatty Acid Desaturase. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 2019; 67 (4): 327-332. doi: 10.1248/cpb.c18-01001
51. Ntambi J.M. Regulation of stearoyl-CoA desaturase by polyunsaturated fatty acids and cholesterol. *Journal of Lipid Research* 1999; 40 (9): 1549-1558.
52. Ntambi J.M., Miyazaki M. Regulation of stearoyl-CoA desaturases and role in metabolism. *Progress in Lipid Research* 2004; 43(2):91-104. doi: 10.1016/s0163-7827(03)00039-0
53. Pascolini D., Mariotti S.P. Global estimates of visual impairment. *British Journal of Ophthalmology* 2012; 96(5):614-8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300539
54. Paton C.M., Ntambi J.M. Biochemical and physiological function of stearoyl-CoA desaturase. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2009; 297(1): E28-37. doi:10.1152/ajpendo.90897.2008
55. Pescosolido N., Barbato A., Giannotti R. et al. Age-related changes in the kinetics of human lenses: prevention of the cataract. *International Ophthalmology* 2016; 9 (10): 1506-1517. doi:10.18240/ijo.2016.10.23
56. Pouchieu C., Chajes V., Laporte F. et al. Prospective associations between plasma saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids and overall and breast cancer risk – modulation by antioxidants: a nested case-control study. *PLoS One* 2014; 9 (2): e90442. doi:10.1371/journal.pone.0090442
57. Presler M., Wojtczyk-Miaskowska A., Schlichtholz B. et al. Increased expression of the gene encoding stearoyl-CoA desaturase 1 in human bladder cancer. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2018; 447 (1): 217-224. doi: 10.1007/s11010-018-3306-z
58. Raguz M., Mainali L., O'Brien W.J. et al. Lipid-Protein Interactions in Plasma Membranes of Fiber Cells Isolated from the Human Eye Lens. *Experimental Eye Research* 2014; (120): 138-151. doi:10.1016/j.exer.2014.01.018
59. Raguz M., Mainali L., O'Brien W.J. et al. Amounts of phospholipids and cholesterol in lipid domains formed in intact lens membranes: methodology development and its application to studies of porcine lens membranes. *Experimental Eye Research* 2015; 140:179-186. doi: 10.1016/j.exer.2015.09.006
60. Sabah J., McConkey E., Welte R. et al. Role of albumin as a fatty acid carrier for biosynthesis of lens lipids. *Experimental Eye Research* 2005; 80 (1): 31-36.

61. Sampath H., Ntambi J.M. Role of Stearoyl-CoA Desaturase-1 in Skin Integrity and Whole Body Energy Balance. *Journal of Biological Chemistry* 2014; 289 (5): 2482-2488. doi:10.1074/jbc.R113.516716
62. Seng J.A., Nealon J.R., Blanksby S.J. et al. Distribution of Glycerophospholipids in the Adult Human Lens. *Biomolecules* 2018; 8 (4): 156. doi: 10.3390/biom8040156
63. Shen J., Wu G., Tsai A. et al. Structure and Function of Mammalian Stearoyl-CoA Desaturase. *Biophysical Journal* 2018; 114 (3): 426.
64. Shi H.B., Luo J., Yao D.W. et al. Peroxisomeproliferator-activated receptor- γ stimulates the synthesis of monounsaturated fatty acids in dairy goat mammary epithelial cells via the control of stearyl-coenzyme A desaturase. *Journal of Dairy Science* 2013; 96(12):7844-53. doi: 10.3168/jds.2013-7105
65. Shine W.E., McCulley J.P. Association of meibum oleic acid with meibomian seborrhea. *Cornea* 2000; 19 (1): 72-74. doi: 10.1097/00003226-200001000-00014
66. Subczynski W.K., Mainali L., Raguz M. et al. Organization of lipids in fiber-cell plasma membranes of the eye lens. *Experimental Eye Research* 2017; 156: 79-86. doi: 10.1016/j.exer.2016.03.004
67. Ting T.C., Miyazaki M. Stearoyl-CoA Desaturase Genes in Lipid Metabolism. *Springer* 2013: P.73.
68. Ulven S.M., K.T. Dalen, Gustafsson J. et al. LXR is crucial in lipid metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2005; 73(1):59-63. doi: 10.1016/j.plefa.2005.04.009
69. Uto Y. Recent progress in the discovery and development of stearyl CoA desaturase inhibitors. *Chemistry and Physics of Lipids* 2016; 197:3-12. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2015.08.018
70. Wang H., Klein M.G., Levin I. Crystal structure of human stearyl-coenzyme A desaturase in complex with substrate. *Nature Structural & Molecular Biology* 2015; 22: 581-585
71. Widomska J., Subczynski W. K., Mainali L. et al. Cholesterol Bilayer Domains in the Eye Lens Health: A Review. *Cell Biochemistry and Biophysics* 2017; 75 (3): 387-398. doi: 10.1007/s12013-017-0812-7
72. William S., Kutty R.K. et al. Fenretinide induces ubiquitin-dependent proteasomal degradation of stearyl-CoA desaturase in human retinal pigment epithelial cells. *Journal Of Cellular Physiology* 2014; 229(8): 1028-1038. doi: 10.1002/jcp.24527
73. Xu H.F., Luo J., Zhang X.Y. et al. Activation of liver X receptor promotes fatty acid synthesis in goat mammary epithelial cells via modulation of SREBP1 expression. *Journal of Dairy Science* 2019; 102(4):3544-3555. doi: 10.3168/jds.2018-15538
74. Zelenka P.S. Lens lipids. *Current Eye Research* 1984; 3(11):1337-59. doi:10.3109/02713688409007421
75. Zhang S., Yang Y., Shi Y. Characterization of human SCD2, an oligomeric desaturase with improved stability and enzyme activity by cross-linking in intact cells. *Biochemical Journal* 2005; 388(Pt 1):135-42. doi: 10.1042/BJ20041554
76. Zorić L. Parameters of oxidative stress in the lens, aqueous humor and blood in patients with diabetes and senile cataracts. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo* 2003; 131(3-4):137-42. doi:10.2298/sarh0304137z

$\Delta 9$ -desaturases in the regulation of exchange processes

Chuprov A. D.¹

Professor, Doctor of Medical Science, Director

Kim S. M.¹

Ophthalmologist, Head of the Ophthalmological Department

Kazakova T. V.²

junior researcher

Treushnikov V. M.³

General Director

1 – Orenburg branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia

2 – Federal Scientific Center for Biological Systems and Agricultural Technologies of the Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russia

3 – ООО «Research and Development enterprise “Reper-NN”», Nizhniy Novgorod, Russia

Corresponding Author: Kim Svetlana Mikhailovna, **e-mail:** nauka@mail.ofmntk.ru.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. None declared.

Abstract

Lens opacity, which leads to cataract, is one of the most complicated issues in ophthalmology. Pathophysiology of cataract progression is far from being clearly established. Despite low lipid content in the lens of the eye, there is an assumption that they and their predecessors may be involved in the development of this disease. Given the many roles of monounsaturated fatty acids, it can be expected that variations in stearoyl-CoA desaturase activity will affect a number of key physiological processes.

Keywords: $\delta 9$ desaturases, stearoyl-CoA desaturase, cataract, lipid metabolism, eye lens

References

1. Data base SCD stearoyl-CoA desaturase [Homo sapiens (human)]. 2021 [Electronic resource]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6319> (Retrieved: 08.02.2021).
2. Data base of Pubmed. [Electronic resource]. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=desaturase> (Retrieved: 31.01.2021).
3. Koroleva I.A., Egorov A.E. Metabolizm khrustalika: osobennosti i puti korrektsii. [Lens metabolism: features and ways of correction]. *RMZh Klinicheskaya Oftal'mologiya [Russian Journal of Clinical Ophthalmology]* 2015; (4): 191-195. (In Russ.)
4. Titov V.N. Izofermenty stearil-koenzim A-desaturazy i deystvie insulina v svete filogeneticheskoy teorii patologii. Oleinovaya zhirnaya kislota v realizatsii biologicheskikh funktsiy trofologii i lokomotsii. [Stearyl-coenzyme A-desaturase isozymes and insulin action in the light of the phylogenetic theory of pathology. Oleic fatty acid in the implementation of biological functions of trophology and locomotion]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]* 2013; (11): 16-26. (In Russ.)
5. AlJohani A.M., Syed D.N., Ntambi J.M. Insights into Stearoyl-CoA Desaturase-1 Regulation of Systemic Metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2017; 28 (12): 831-842. doi:10.1016/j.tem.2017.10.003
6. Andley U.P. Crystallins in the eye: Function and pathology. *Progress in Retinal and Eye Research* 2007; 26 (1): 78-98. doi: 10.1016/j.preteyeres.2006.10.003

7. Arbo I., Halle C., Malik D. et al. Insulin induces fatty acid desaturase expression in human monocytes. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 2011; 71(4):330-9. doi:10.3109/00365513.2011.566350
8. Ariel Igal R. Stearoyl CoA desaturase-1: New insights into a central regulator of cancer metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 2016; 1861(12 Pt A):1865-1880. doi: 10.1016/j.bbali.2016.09.009
9. Bai Y., McCoy J.G., Levin E.J. et al. X-ray Structure of a Mammalian Stearoyl-CoA Desaturase. *Nature* 2015; 524(7564):252-6. doi: 10.1038/nature14549
10. Bond L.M., Miyazaki M., O'Neill L.M., Ding F., Ntambi J.M. In: *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* (Sixth Edition) McLeod RS, editor. Elsevier: Boston; 2016: 185-208.
11. Borchman D., Yappert M.C. Lipids and the ocular lens. *Journal of Lipid Research* 2010; 51(9): 2473-2488. doi: 10.1194/jlr.R004119
12. Dobrzyn A., Ntambi J. Stearoyl-CoA desaturase: A therapeutic target of insulin resistance and diabetes. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 2008; 2 (2): 125-128.
13. Dobrzyn A., Ntambi J.M. Stearoyl-CoA desaturase as a new drug target for obesity treatment. *Obesity Reviews* 2005; 6 (2): 169-174.
14. Dobrzyn A., Ntambi J.M. The Role of Stearoyl-CoA Desaturase in Body Weight Regulation. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2004; 14 (2): 77-81. doi: 10.1016/j.tcm.2003.12.005
15. Dobrzyn A., Ntambia J.M. The role of stearyl-CoA desaturase in the control of metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2005; 73(1):35-41. doi:10.1016/j.plefa.2005.04.011
16. Dobrzyn P., Bednarski T., Dobrzyn A. Metabolic reprogramming of the heart through stearyl-CoA desaturase. *Progress in Lipid Research* 2015; 57:1-12. doi: 10.1016/j.plipres.2014.11.003. Epub 2014 Dec 5.
17. Donma O., Yorulmaz E., Pekel H. et al. Blood and lens lipid peroxidation and antioxidant status in normal individuals, senile and diabetic cataractous patients. *Current Eye Research* 2002; 25 (1): 9-16. doi: 10.1076/ceyr.25.1.9.9960
18. Ducheix S., Peres C., Härdfeldt J. et al. Deletion of Stearoyl-CoA Desaturase-1 From the Intestinal Epithelium Promotes Inflammation and Tumorigenesis, Reversed by Dietary Oleate. *Gastroenterology* 2018; 155(5):1524-1538.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.032
19. Dumas S., Ntambi J.M. Co-conspirators in a new mechanism for the degradation of $\Delta 9$ -desaturase. *Journal of Biological Chemistry* 2017; 292(49):19987-19988. doi: 10.1074/jbc.H117.801936
20. Engler M.M., Bellenger-Germain S.H., Engler M.B. et al. Dietary docosahexaenoic acid affects stearic acid desaturation in spontaneously hypertensive rats. *Lipids* 2000; (35): 1011-1015. doi:10.1007/s11745-000-0612-0
21. Flowers M.T., Ntambi J.M. Role of stearyl-coenzyme A desaturase in regulating lipid metabolism. *Current Opinion in Lipidology* 2008; 19 (3): 248-256. doi: 10.1097/MOL.0b013e3282f9b54d
22. Flowers M.T., Ntambia J.M. Stearoyl-CoA Desaturase and its Relation to High-Carbohydrate Diets and Obesity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 2009; 1791 (2): 85-91.
23. Frigolet M.E., Gutiérrez-Aguilar R. The Role of the Novel Lipokine Palmitoleic Acid in Health and Disease. *Advances in Nutrition* 2017; 8 (1): 173S-181S. doi: 10.3945/an.115.011130.
24. Fujita Y., Okada T., Abe Y. et al. Effect of cod liver oil supplementation on the stearyl-CoA desaturase index in obese children: A pilot study. *Obesity Research & Clinical Practice* 2015; 9 (1): 31-34. doi: 10.1016/j.orcp.2014.01.004
25. Heinemann F.S., Ozols J. Stearoyl-CoA desaturase, a short-lived protein of endoplasmic reticulum with multiple control mechanisms. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2003; 68 (2): 123-33. doi: 10.1016/s0952-3278(02)00262-4
26. Hejtmancik J.F., Riazuddin S.A., McGreal R. et al. Lens Biology and Biochemistry. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 2015; 134: 169-201. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.04.007
27. Hejtmancik J.F., Shiels A. Overview of the Lens. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 2015; 134: 119-127. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.04.006

28. Hodson L., Fielding B.A. Stearoyl-CoA desaturase: rogue or innocent bystander? *Progress in Lipid Research* 2013; 52 (1): 15-42. doi: 10.1016/j.plipres.2012.08.002
29. Iida T., Ubukata M., Mitani I. et al. Discovery of potent liver-selective stearyl-CoA desaturase-1 (SCD1) inhibitors, thiazole-4-acetic acid derivatives, for the treatment of diabetes, hepatic steatosis, and obesity. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2018; 158: 832-852. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.09.003
30. Inaba T., Tanaka Y., Tamaki S. et al. Compensatory increases in tear volume and mucin levels associated with meibomian gland dysfunction caused by stearyl-CoA desaturase-1 deficiency. *Scientific Reports* 2018; 3358.
31. Iwig M., Glaesser D., Fass U. et al. Fatty acid cytotoxicity to human lens epithelial cells. *Experimental Eye Research* 2004; 79 (5): 689-704. doi: 10.1016/j.exer.2004.07.009
32. Kajikawa S., Harada T., Kawashima A. et al. Highly purified eicosapentaenoic acid prevents the progression of hepatic steatosis by repressing monounsaturated fatty acid synthesis in high-fat/high-sucrose diet-fed mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 80(4):229-38. doi:10.1016/j.plefa.2009.02.004
33. Kakuma T., Lee Y., Unger R.H. Effects of leptin, troglitazone, and dietary fat on stearyl CoA desaturase. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002; 297 (5): 1259-1263. doi:10.1016/S0006-291X(02)02375-6
34. Kamal S., Saleem A., Rehman S. et al. Protein engineering: Regulatory perspectives of stearyl CoA desaturase. *International Journal of Biological Macromolecules* 2018; 114:692-699. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.03.171
35. Koeberle A., Löser K., Thürmer M. Stearyl-CoA desaturase-1 and adaptive stress signaling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 2016; 1861 (11): 1719-1726. doi: 10.1016/j.bbalip.2016.08.009
36. Li H., Estrada R., Yappert M.C. et al. Oxidation-induced changes in human lens epithelial cells: 1. Phospholipids. *Free Radical Biology and Medicine* 2006; 41 (9): 1425-1432. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2006.07.022
37. Li J., Ke D., Yao L. et al. Response of genes involved in lipid metabolism in rat epididymal white adipose tissue to different fasting conditions after long-term fructose consumption. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2017; 484 (2): 336-341. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.119
38. Li Z.Z., Berk M., McIntyre T.M. et al. Hepatic lipid partitioning and liver damage in nonalcoholic fatty liver disease: role of stearyl-CoA desaturase. *Journal of Biological Chemistry* 2009; 284(9):5637-44. doi: 10.1074/jbc.M807616200
39. Lin J., Y. Choi, D. L. Hartzell et al. CNS melanocortin and leptin effects on stearyl-CoA desaturase-1 and resistin expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003; 311 (2): 324-328. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.10.004
40. Linn F., Hallström B.M., Oksvold P. Analysis of the Human Tissue-specific Expression by Genome-wide Integration of Transcriptomics and Antibody-based Proteomics. *Molecular & Cellular Proteomics* 2014; 13 (2): 397-406. doi: 10.1074/mcp.M113.035600
41. Liu L., Wang S., Yao L. et al. Long-term fructose consumption prolongs hepatic stearyl-CoA desaturase 1 activity independent of upstream regulation in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2016; 479(4):643-648. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.09.160.
42. Liu X., Burhans M.S., Flowers M.T. et al. Hepatic oleate regulates liver stress response partially through PGC-1 α during high-carbohydrate feeding. *Journal of Hepatology* 2016; 65 (1): 103-112. doi:10.1016/j.jhep.2016.03.001
43. Mainali L., Raguz M., O'Brien W.J. et al. Changes in the properties and organization of human lens lipid membranes occurring with age. *Current Eye Research* 2017; 42 (5): 721-731. doi:10.1080/02713683.2016.1231325
44. Mainali L., Raguz M., O'Brien W.J. et al. Properties of membranes derived from the total lipids extracted from clear and cataractous lenses of 61-70-year-old human donors. *European Biophysics Journal* 2015; 44 (0): 91-102. doi: 10.1007/s00249-014-1004-7
45. Mauvoisin D., Mounier C. Hormonal and nutritional regulation of SCD1 gene expression. *Biochimie* 2011; 93 (1): 78-86. doi: 10.1016/j.biochi.2010.08.001

46. Mauvoisin D., Prévost M., Ducheix S. et al. Key role of the ERK1/2 MAPK pathway in the transcriptional regulation of the Stearoyl-CoA Desaturase (SCD1) gene expression in response to leptin. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010; 319 (1-2): 116-128. doi: 10.1016/j.mce.2010.01.027
47. Miyazaki M., Dobrzyn A., Man W.C. et al. Stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression is necessary for fructose-mediated induction of lipogenic gene expression by sterol regulatory element-binding protein-1c-dependent and -independent mechanisms. *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279 (24): 25164-25171. doi: 10.1074/jbc.M402781200.
48. Miyazaki M., Flowers M.T., Sampath H. et al. Hepatic Stearoyl-CoA Desaturase-1 Deficiency Protects Mice from Carbohydrate-Induced Adiposity and Hepatic Steatosis. *Cell Metabolism* 2007; 6(6):484-96. doi: 10.1016/j.cmet.2007.10.014.
49. Miyazaki M., Ntambia J.M. Role of stearoyl-coenzyme A desaturase in lipid metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2003; 68(2):113-21. doi: 10.1016/s0952-3278(02)00261-2.
50. Nagao K., Murakami A., Umeda M. Structure and Function of Δ 9-Fatty Acid Desaturase. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 2019; 67 (4): 327-332. doi: 10.1248/cpb.c18-01001
51. Ntambi J.M. Regulation of stearoyl-CoA desaturase by polyunsaturated fatty acids and cholesterol. *Journal of Lipid Research* 1999; 40 (9): 1549-1558.
52. Ntambi J.M., Miyazaki M. Regulation of stearoyl-CoA desaturases and role in metabolism. *Progress in Lipid Research* 2004; 43(2):91-104. doi: 10.1016/s0163-7827(03)00039-0
53. Pascolini D., Mariotti S.P. Global estimates of visual impairment. *British Journal of Ophthalmology* 2012; 96(5):614-8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300539
54. Paton C.M., Ntambi J.M. Biochemical and physiological function of stearoyl-CoA desaturase. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2009; 297(1): E28-37. doi:10.1152/ajpendo.90897.2008
55. Pescosolido N., Barbato A., Giannotti R. et al. Age-related changes in the kinetics of human lenses: prevention of the cataract. *International Ophthalmology* 2016; 9 (10): 1506-1517. doi:10.18240/ijo.2016.10.23
56. Pouchieu C., Chajes V., Laporte F. et al. Prospective associations between plasma saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids and overall and breast cancer risk – modulation by antioxidants: a nested case-control study. *PLoS One* 2014; 9 (2): e90442. doi:10.1371/journal.pone.0090442
57. Presler M., Wojtczyk-Miaskowska A., Schlichtholz B. et al. Increased expression of the gene encoding stearoyl-CoA desaturase 1 in human bladder cancer. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2018; 447 (1): 217-224. doi: 10.1007/s11010-018-3306-z
58. Raguz M., Mainali L., O'Brien W.J. et al. Lipid-Protein Interactions in Plasma Membranes of Fiber Cells Isolated from the Human Eye Lens. *Experimental Eye Research* 2014; (120): 138-151. doi:10.1016/j.exer.2014.01.018
59. Raguz M., Mainali L., O'Brien W.J. et al. Amounts of phospholipids and cholesterol in lipid domains formed in intact lens membranes: methodology development and its application to studies of porcine lens membranes. *Experimental Eye Research* 2015; 140:179-186. doi: 10.1016/j.exer.2015.09.006
60. Sabah J., McConkey E., Welti R. et al. Role of albumin as a fatty acid carrier for biosynthesis of lens lipids. *Experimental Eye Research* 2005; 80 (1): 31-36.
61. Sampath H., Ntambi J.M. Role of Stearoyl-CoA Desaturase-1 in Skin Integrity and Whole Body Energy Balance. *Journal of Biological Chemistry* 2014; 289 (5): 2482-2488. doi:10.1074/jbc.R113.516716
62. Seng J.A., Nealon J.R., Blanksby S.J. et al. Distribution of Glycerophospholipids in the Adult Human Lens. *Biomolecules* 2018; 8 (4): 156. doi: 10.3390/biom8040156
63. Shen J., Wu G., Tsai A. et al. Structure and Function of Mammalian Stearoyl-CoA Desaturase. *Biophysical Journal* 2018; 114 (3): 426.
64. Shi H.B., Luo J., Yao D.W. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ stimulates the synthesis of monounsaturated fatty acids in dairy goat mammary epithelial cells via the control of stearoyl-coenzyme A desaturase. *Journal of Dairy Science* 2013; 96(12):7844-53. doi: 10.3168/jds.2013-7105
65. Shine W.E., McCulley J.P. Association of meibum oleic acid with meibomian seborrhea. *Cornea* 2000; 19 (1): 72-74. doi: 10.1097/00003226-200001000-00014

66. Subczynski W.K., Mainali L., Raguz M. et al. Organization of lipids in fiber-cell plasma membranes of the eye lens. *Experimental Eye Research* 2017; 156: 79-86. doi: 10.1016/j.exer.2016.03.004
67. Ting T.C., Miyazaki M. Stearoyl-CoA Desaturase Genes in Lipid Metabolism. Springer 2013: P.73.
68. Ulven S.M., K.T. Dalen, Gustafsson J. et al. LXR is crucial in lipid metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2005; 73(1):59-63. doi: 10.1016/j.plefa.2005.04.009
69. Uto Y. Recent progress in the discovery and development of stearoyl CoA desaturase inhibitors. *Chemistry and Physics of Lipids* 2016; 197:3-12. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2015.08.018
70. Wang H., Klein M.G., Levin I. Crystal structure of human stearoyl-coenzyme A desaturase in complex with substrate. *Nature Structural & Molecular Biology* 2015; 22: 581-585.
71. Widomska J., Subczynski W. K., Mainali L. et al. Cholesterol Bilayer Domains in the Eye Lens Health: A Review. *Cell Biochemistry and Biophysics* 2017; 75 (3): 387-398. doi: 10.1007/s12013-017-0812-7
72. William S., Kutty R.K. et al. Fenretinide induces ubiquitin-dependent proteasomal degradation of stearoyl-CoA desaturase in human retinal pigment epithelial cells. *Journal of Cellular Physiology* 2014; 229(8): 1028-1038. doi: 10.1002/jcp.24527
73. Xu H.F., Luo J., Zhang X.Y. et al. Activation of liver X receptor promotes fatty acid synthesis in goat mammary epithelial cells via modulation of SREBP1 expression. *Journal of Dairy Science* 2019; 102(4): 3544-3555. doi: 10.3168/jds.2018-15538
74. Zelenka P.S. Lens lipids. *Current Eye Research* 1984; 3(11):1337-59. doi:10.3109/02713688409007421
75. Zhang S., Yang Y., Shi Y. Characterization of human SCD2, an oligomeric desaturase with improved stability and enzyme activity by cross-linking in intact cells. *Biochemical Journal* 2005; 388(Pt 1):135-42. doi: 10.1042/BJ20041554.
76. Zorić L. Parameters of oxidative stress in the lens, aqueous humor and blood in patients with diabetes and senile cataracts. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo* 2003; 131(3-4):137-42. doi:10.2298/sarh0304137z.