

# Úloha mastných kyselin v rozvoji Alzheimerovy choroby

Klusáčková Z., Skoumalová A.

Ústav lékařské chemie a biochemie 2. LF UK v Praze

## SOUHRN

Alzheimerova choroba (ACH) je charakterizována ukládáním amyloidu  $\beta$  ( $A\beta$ ) v senilních placích a tvorbou neurofibrilárních tanglů v mozkové tkáni, což je následováno zánikem neuronů. Příčina vzniku a rozvoje ACH je stále nejasná, nicméně existují faktory, které k patogenezi této choroby přispívají. Bylo zjištěno, že lipidové složení mozkové tkáně, především zastoupení polyneenasycených mastných kyselin (PUFA), významně ovlivňuje patologický proces. Například přítomnost kyseliny dokosahexaenové (DHA) působí ochranně proti rozvoji ACH. U pacientů s ACH je v mozku snižené množství DHA v důsledku oxidačního stresu. Vzhledem k oboustranné výměně mastných kyselin mezi mozkovou tkání a krví, ovlivňuje složení PUFA v mozkové tkáni a oxidační stres i zastoupení jednotlivých mastných kyselin v erytrocytech, což se dá potenciálně využít k diagnostickým účelům.

*Klíčová slova:* Alzheimerova choroba, mastné kyseliny, oxidační stres, erytrocyty

## SUMMARY

**Klusáčková Z., Skoumalová A.: The role of fatty acids in the pathogenesis of Alzheimer's disease**

Alzheimer's disease (AD) is characterized by accumulation of amyloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) in senile plaques and formation of neurofibrillary tangles followed by neuronal damage. The primary cause of AD is still unclear. However, there are factors that contribute to its pathogenesis. It has been found that the brain lipid composition, mainly polyunsaturated fatty acids (PUFA), affects the pathological process in the brain. For example, docosahexaenoic acid (DHA) has protective effect against AD. Reduced amount of DHA as a result of oxidative stress has been documented in AD patients. The changes in the composition of brain PUFA are reflected in erythrocytes due to the exchange of fatty acids between brain and blood, which can be used for diagnostic purposes.

*Key words:* Alzheimer's disease, fatty acids, oxidative stress, erythrocytes

## Úvod

Alzheimerova choroba (ACH) se řadí mezi neurodegenerativní choroby provázené zánikem neuronů. Projevuje se progresivním poklesem kognitivních funkcí a rozvojem demence. Histologicky je charakterizována kumulací amyloidu  $\beta$  ( $A\beta$ ) v senilních placích a dále také tvorbou neurofibrilárních tanglů intracelulárně, jako důsledek hyperfosforylace tau proteinu.

Důležitou úlohu v patogenezi ACH hraje peptid  $A\beta$ . Vzniká z membránově vázaného prekursoru  $A\beta$  (APP), který může být štěpen různými způsoby. Takzvaná amyloidogenní dráha začíná štěpením  $\beta$ -sekretázou a peptidový zbytek je následně štěpen uvnitř membrány  $\gamma$ -sekretázou obsahující katalytickou podjednotku zvanou presenilin. Mutace genů APP a presenilinů způsobují nadprodukcí a agregaci zvláště toxického peptidu  $A\beta_{42}$ . U sporadických forem ACH není zcela jasné, co přispívá k tvorbě patologického  $A\beta$ , ale významnou úlohu zde hraje lipidové složení membrán. Ukázalo se, že mastné kyseliny (MK) v mozkových membránách ovlivňují štěpení APP a tvorbu amyloidogenního  $A\beta$  [1].

MK představují důležité komponenty biologických membrán, slouží k udržení jejich struktury a funkce. Ve formě triacylglyceridů jsou MK zdrojem pro energetický metabolismus, jelikož jejich oxidací získávají buňky velké množství ATP.

Dle struktury jsou MK klasifikovány jako nasycené a nenasycené. Nenasycené MK se rozdělují podle počtu dvojných vazeb na mononenasyčené (MFA) a polyneenasycené MK (PUFA). MFA obsahují ve svém řetězci pouze jednu dvojnou vazbu, v případě více dvojných vazeb se jedná o PUFA. PUFA typu omega-3, omega-6 a omega-9 se odvozují dle polohy první dvojně vazby od methylového konce řetězce [2].

MK, především PUFA, hrají důležitou úlohu v celé řadě biologických procesů. Přítomnost PUFA v buněčných membránách ovlivňuje jejich fluiditu [3], a tím celou řadu membránových procesů, například funkci membránových receptorů, přenašečů, enzymů a iontových kanálů [4]. Dále PUFA regulují expresi různých genů na úrovni transkripčních faktorů [5]. PUFA také hrají důležitou roli v procesu neurotransmise [6] a signální transdukce [7] v mozkové tkáni. Tím, že PUFA fungují jako prekurzory pro syntézu eikosanoidů, zasahují do procesu zánětlivých a imunitních reakcí [8].

Zapojení PUFA do celé řady fyziologických membránových procesů a přenosu signálu je významné především pro mozek, jelikož mozková tkáň obsahuje vysoký podíl lipidů, z nichž PUFA tvoří významnou část. Změny v lipidovém složení mozku se dávají do souvislosti s celou řadou patologií, mimo jiné i s rozvojem ACH. Předkládaný souhrnný článek shrnuje poznatky o fyziologických funkcích MK v mozkovém metabolismu a přenosu signálu. Dále se zaměřuje na souvislost mezi změnami ve složení PUFA a rozvojem ACH.

## Fyziologická úloha mastných kyselin v mozku

Mozková tkáň je bohatá na fosfolipidy, což má zásadní význam pro specifické procesy, které zde probíhají. Mozkové fosfolipidy se vyznačují vysokým obsahem PUFA, především kyseliny dokosahehexaenové (DHA) s šesti dvojnými vazbami, která patří mezi základní zástupce omega-3 nenasycených mastných kyselin, a kyseliny arachidonové (AA) se čtyřmi dvojnými vazbami, spadající do skupiny omega-6 MK. Omega-3 a omega-6 PUFA jsou nezbytné pro organismus a jelikož nemohou být tvořeny de novo, musí být zajištěny prostřednictvím stravy. PUFA s krátkým řetězcem jsou považována za esenciální, z nichž je organismus schopen syntetizovat PUFA s dlouhým řetězcem. Potravními prekurzory omega-3 a omega-6 kyselin s dlouhým řetězcem jsou kyseliny  $\alpha$ -linolenová a linolová v uvedeném pořadí [9].

Jednou z možností, jak mohou PUFA ovlivňovat buněčné funkce, je přímo díky svým účinkům na vlastnosti buněčných membrán. Přítomnost PUFA v neuronálních membránách vede ke zvýšené membránové fluiditě, a tím i ke zvýšenému přenosu signálu mezi neurony. Fluidita membrány podporuje synaptickou plasticitu, která se podílí na učení, paměti a na dalších komplexních kognitivních procesech [3].

Dále bylo prokázáno, že omega-3 PUFA ovlivňují membránové proteiny, jako například receptory, iontové kanály a enzymy. Například chronický deficit kyseliny  $\alpha$ -linolenové významně snižuje aktivitu  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPázy v mozku potkanů. Naopak současný deficit kyseliny  $\alpha$ -linolenové a linolové má za následek zvýšení aktivity tohoto enzymu [10]. Snižování kyseliny DHA v izolovaných retinálních membránách vnějších segmentů tyčinek potkanů redukuje signalizaci řízenou G-proteiny [11]. V hipokampu myši omega-3 PUFA regulují signální transdukční dráhy inhibicí aktivit cAMP-dependentní kinázy, proteinkinázy C,  $\text{Ca}^{2+}$ /kalmodulin-dependentní proteinkinázy a mitogen-aktivované proteinkinázy [7].

Mastné kyseliny mohou také modulovat dopaminergní, serotonergní a cholinergní neurotransmisi. Pokles omega-3 PUFA například specificky ovlivňuje cholinergní přenos signálu v hipokampu potkanů [6].

Další možností, jak mohou PUFA modulovat buněčné funkce, je nepřímo prostřednictvím působení druhých posílů odvozených od fosfolipidů. Na úrovni aktivity genů v mozku prokázalo regulační efekt PUFA několik prací [např. 5, 12]. PUFA mohou regulovat expresi genů prostřednictvím specifických či nespécifických interakcí s ligandy. Ligandy aktivují transkripční faktory, které se váží k cis-regulačním oblastem genu. Vazba těchto transkripčních faktorů na regulační oblasti genu ovlivňuje transkripci příslušného genu.

V kontrole genové exprese mastnými kyselinami je zahrnuta například steroidní/thyroidní/retinoidní receptorová nadrodina. Jedná se o nukleární receptory, které fungují jako ligandem aktivované transkripční faktory. Donedávna se předpokládalo, že vliv PUFA na genovou expresi je primárně zprostředkován PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors). Nyní je zřej-

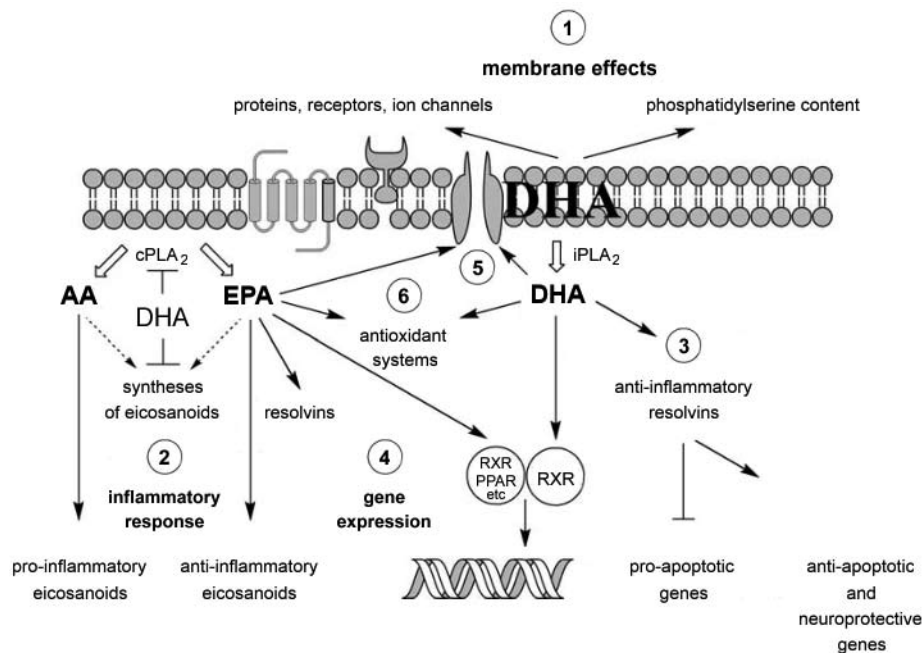
mé, že PUFA mohou regulovat geny i pomocí dalších transkripčních faktorů včetně HNF-4 $\alpha$  (hepatic nuclear factor-4 $\alpha$ ), NF- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B), RXR $\alpha$  (retinoid X receptor  $\alpha$ ), LXR $\alpha$  a LXR $\beta$  (liver X receptors) a SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein 1c) [5].

## Polynenasycené mastné kyseliny v patogenezi Alzheimerovy choroby

Neurodegenerace doprovázející ACH je děj komplexní a jeho prvotní příčiny jsou stále nejasné. Na zániku neuronů se pravděpodobně podílí více faktorů jako je oxidační stres, zánět, kumulace A $\beta$  či fosforylovaného tau proteinu. Existuje celá řada prací dokumentujících účast PUFA na tomto patologickém procesu. Do rozvoje ACH zasahují především omega-3 a omega-6 PUFA.

DHA může ovlivňovat neurální funkce aktivací retinálních a peroxisomálních proliferačních signálních drah. Retinální signální dráhy jsou zapojeny do regulace synaptické plasticity, učení a paměti u hlodavců, ale také do patofyziologie ACH. Bylo ukázáno, že DHA se podílí na up-regulaci exprese některých genů v mozku krys krmených rybím tukem. Nejdůležitějšími up-regulovanými geny byly gen kódující  $\alpha$ -synuklein a transthyretin. Tyto geny souvisejí s kognitivními funkcemi.  $\alpha$ -synuklein se podílí na synaptické plasticitě. Je ale také schopen se vázat k tau proteinu, který podléhá fosforylaci u ACH. Tato asociace  $\alpha$ -synukleinu s tau proteinem vede ke zvýšené fosforylaci tau proteinu zprostředkované proteinkinázou A. Ukazuje se tedy, že  $\alpha$ -synuklein může modulovat fosforylaci tau proteinu a nepřímo tak ovlivňovat stabilitu mikrotubulů. Transthyretin naopak brání formaci amyloidových plaků [13, 14].

Při posuzování účinku DHA na rozvoj ACH převládá protektivní působení, které se potenciálně projeví prostřednictvím řady překrývajících se mechanismů akce. Konkrétně se tyto mechanismy týkají přímého působení DHA na vlastnosti buněčných membrán, pozměněné zánětlivé odpovědi organismu a kontroly genové exprese (obr. 1). Zdá se, že membránové účinky souvisejí se změnami biofyzikálních vlastností buněčných membrán a s modulací syntézy fosfatidylserinu vyvolanou přítomností esterifikované DHA v aminofosfolipidech (obr. 1 bod 1). Změny v zánětlivé odpovědi jsou zprostředkovány přes kompetici mezi kyselinou arachidonovou (AA) a kyselinou eikosapentaenovou (EPA) o enzymy účastnící se biosyntézy eikosanoidů (obr. 1 bod 2). Neesterifikovaná DHA je také prekurzorem protizánětlivých resolinů, jako například NPD1 (neuroprotectin D1) (obr. 1 bod 3). Bylo prokázáno, že NDP1 indukuje expresi antiapoptotických a neuroprotektivních genů, a tím potlačuje neurotoxicitu navozenou A $\beta$ 42. Neesterifikovaná EPA a DHA zřejmě také regulují expresi genů pomocí retinálních a peroxisomálních proliferačních signálních drah (obr. 1 bod 4), ovlivňují iontové kanály (obr. 1 bod 5) a zesilují endogenní antioxidační systém (obr. 1 bod 6) [15].



**Fig. 1.** Protective effects of DHA in brain [15]. See text for more information. Solid arrows indicate positive effects, flat arrowheads inhibition, dotted arrows competition and open arrows phospholipase A<sub>2</sub>-induced release from the cell membrane. Abbreviations: AA, arachidonic acid; cPLA<sub>2</sub>, cytosolic phospholipase A<sub>2</sub>; DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; iPLA<sub>2</sub>, Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A<sub>2</sub>; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; RXR, retinoid X receptor.

Jsou známe i další mechanismy protektivního účinku DHA před rozvojem ACH. DHA potlačuje signální transdukční dráhy indukované A $\beta$  včetně dvou hlavních tau kináz GSK-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ ) a JNK (c-Jun N-terminal kinase), které zvyšují fosforylaci mikrotubuly asociovaného proteinu tau, a tak tvorbu neurofibrilárních tanglů [16]. Dále DHA stimuluje expresi genu pro transthyretin, který je schopen vychytávat amyloid  $\beta$ , a tak chránit mozek před rozvojem Alzheimerovy choroby [17].

Součástí patogeneze ACH v mozku je i rozvoj zánětlivého procesu spojený s aktivací mikroglíí a uvolňováním zánětlivých mediátorů. PUFA a jejich metabolity jsou významnými modulátory zánětlivých procesů, které se podílí na rozvoji a progresi ACH. Zatímco metabolity odvozené od omega-6 mastných kyselin mají prozánětlivý efekt, většina metabolitů odvozená od omega-3 mastných kyselin působí protizánětlivě. DHA svými protizánětlivými účinky přispívá k ochraně proti neurodegeneraci vedoucí k rozvoji ACH [18].

Další ochranné působení DHA zahrnuje amyloidogenní cestu štěpení APP. DHA usnadňuje štěpení APP  $\alpha$ -sekretázou na netoxické fragmenty, blokuje místo štěpení pro  $\gamma$ -sekretázu, brání oxidaci  $\gamma$ -sekretázy a přímo inhibuje agregaci A $\beta$  a tvorbu fibrilů. Těmito mechanismy DHA snižuje produkci a akumulaci toxického A $\beta$ , jenž je považován za příčinu ACH [3].

Nedostatek DHA v neuronálních membránách může naopak vést ke zvýšení poměru n-6/n-3, což má za následek rozvoj zánětlivých procesů a oxidačního stresu. Tyto dva klíčové faktory zesilují produkci A $\beta$  u ACH [19].

## Peroxidace lipidů u Alzheimerovy choroby

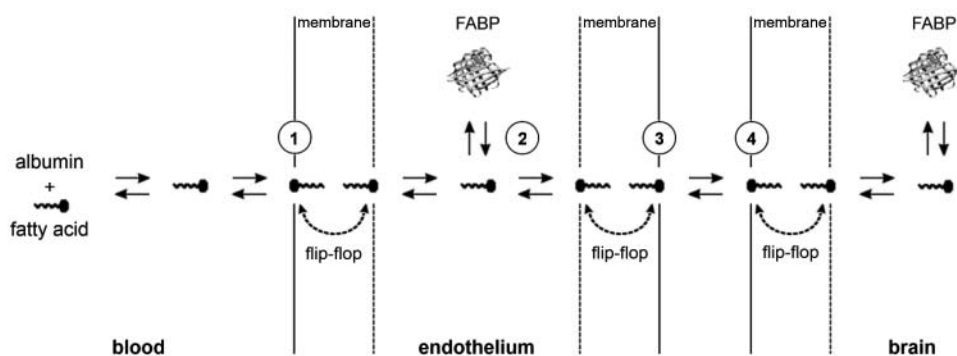
Z výše uvedeného vyplývá, že změny v množství a především složení mozkových lipidů mohou hrát významnou úlohu v rozvoji ACH. V této souvislosti je třeba zmínit oxidační stres. Při nadprodukci volných radikálů, například hydroxylového radikálu OH $\cdot$ , budou napadeny především PUFA, jelikož díky přítomnosti většího počtu dvojných vazeb snadno podléhají lipidové peroxidaci. Přítomnost oxidačního stresu v mozku u ACH je doložena celou řadou prací. Jako příklad lze uvést zvýšené množství peroxidů lipidů, poškození DNA a proteinů a zvýšenou fosforylací tau proteinu v mozku [17] nebo přítomnost markerů oxidačního stresu u ACH [20].

Důsledkem nadprodukce volných radikálů v mozkové tkáni u ACH je snížený obsah některých PUFA. Byl zaznamenán pokles omega-3 PUFA v určitých sledovaných oblastech mozku u pacientů s ACH [21]. Značný nárůst relativního množství satureovaných mastných kyselin 14:0, 16:0 a 18:0 je doprovázen poklesem PUFA, především 20:4, 22:4 a 22:6, v mozkové tkáni pacientů s ACH [22]. Výsledky další studie ukázaly pokles omega-3, zejména 22:6, i omega-6 PUFA, především 20:4 a 22:4, v mozku u ACH ve srovnání se stejně starými kontrolami [23].

Proces peroxidace lipidů má dalekosáhlé důsledky. Způsobuje především poškození struktury i funkce biologických membrán. Vede ke snížení membránové fluidity a zvýšené propustnosti pro ionty. Má vliv na oxidaci důležitých strukturálních proteinů, poškození iontových kanálů a inaktivaci receptorů. Dlouhé řetězce mastných kyselin obsahující dvojně vazby jsou atakovány volnými radikály za tvorby toxických aldehydů,

jako jsou především malondialdehyd, 4-hydroxynonenal a akrolein. Tyto aldehydy se kovalentně váží na proteiny pomocí thiolových skupin a mění tím jejich funkci [24].

Ztráta membránových fosfolipidů může ovlivňovat neuropatologii ACH. Volnými radikály navozený pokles PUFA vede ke změně aktivity iontových kanálů, což má za následek zvýšení intracelulární hladiny vápníku a zvýšení aktivity proteáz vedoucí ke vzniku A $\beta$ . Produkt lipidové peroxidace 4-hydroxynonenal způsobuje oxidační zesíťování proteinů, zejména A $\beta$  do amyloidních plaků a cytoskeletálních proteinů do neurofibrilárních tanglů. Změny v aktivitě iontových kanálů mohou vyvolávat poškození homeostázy vápníku, jejímž důsledkem je degenerace a buněčná smrt neuronů [21].



**Fig. 2.** Model for the transport of fatty acids into brain cells [29]. See text for more information. Solid arrows indicate inner membrane leaflets and dotted arrows outer membrane leaflets. Abbreviations: FABP, fatty acid binding protein.

## Změny ve složení mastných kyselin v erythrocytech u Alzheimerovy choroby

Bylo zjištěno, že u ACH nedochází pouze ke změně ve složení PUFA v mozkové tkáni, ale také v erythrocytech. Studie sledující vztah mezi složením MK v erythrocytech a poklesem kognitivních funkcí u žijících dobrovolníků prokázala, že snížené množství omega-3 PUFA a zvýšené množství kyseliny stearové a omega-6 PUFA je spojeno s vyšším rizikem poruch kognitivních funkcí [25]. Další práce potvrzuje tuto asociaci vyššího množství omega-3 PUFA v membránách erythrocytů se zlepšením kognitivních funkcí [26].

Jiná práce prokázala, že složení MK v membránách erythrocytů může být užitečným indikátorem odrážejícím změny ve složení a množství MK v mozkové tkáni. Tato souvislost mezi složením mastných kyselin v membránách erythrocytů a v mozkové tkáni byla studována u dospělých osob různého věku. Publikované údaje ukázaly statisticky významný vztah mezi složením PUFA v mozkové tkáni a erythrocyty pro některé MK [27].

Mezi mozkem a krví probíhá výměna MK oběma směry. MK procházejí hematoencefalickou bariérou zejména v neesterifikované formě, ale mohly by být také transportovány ve formě esterifikované jako součást lipidů lipoproteinových částic [28]. Není úplně jasné, jakým způsobem jsou MK transportovány přes membrány. Hematoencefalická bariéra je tvořená endotelovými buňkami mozkových kapilár, které jsou vzájemně pevně spojeny mezibuněčnými kontakty typu tight junctions. Z tohoto důvodu MK nemohou pronikat mezi

endotelovými buňkami do mozkové tkáně [29].

Jednou možností je, že přecházejí přes membrány difúzními mechanismy (obr. 2). Přestup MK přes luminální a transluminální membránu endotelových buněk a plazmatickou membránu mozkových buněk se uskutečňuje reversibilním flip-flop pohybem. MK se váží k luminálnímu povrchu endotelových buněk, pronikají difúzí přes fosfolipidovou dvojrstvu energeticky nezávislým způsobem bez transportéru a desorbují z vnitřního listu luminální membrány do cytosolu (obr. 2 bod 1). Uvnitř cytosolu endotelových a mozkových buněk MK mohou difundovat pomocí či bez pomoci intracelulárního FABP (fatty acid binding protein) (obr. 2 bod 2). Stejný mechanismus přestupu je opakován i po dosažení transluminální

membrány MK (obr. 2 bod 3). MK poté difundují přes membránu mozkových buněk směrem k vnitřnímu listu (obr. 2 bod 4) [29].

Jiný navrhovaný způsob transportu MK mezi mozkem a krví představuje přenos specifickými proteinovými transportéry. Podle tohoto modelu lipoproteiny obsažené v kapilárním řečišti se vážou na receptory luminální membrány endotelových buněk. Po internalizaci lipoproteinů do endotelových buněk dochází k uvolnění mastných kyselin lipolýzou esterifikovaných lipidů v lipoproteinech. Neidentifikované transportéry na transluminálním povrchu membrány jsou zodpovědné za selekci MK přecházejících přes tuto membránu. Pomocí dalších proteinů je dokončen přestup MK přes plazmatickou membránu mozkových buněk. Uvedený model nicméně není v souladu s velmi rychlým přijetím MK mozgovými buňkami, jelikož některé kroky v přestupu MK by mohly být zpomaleny regulací např. lipolýzy lipoproteinových lipidů či množství membránových transportérů [29, 30].

## Závěr

Složení mozkových lipidů tedy může značně ovlivnit rozvoj ACH. Obecně lze říci, že především omega-3 PUFA působí protektivně a jejich snížené množství v mozku přispívá k patogenezi této choroby.

Otázkou zůstává, co způsobuje snížené množství PUFA v mozkové tkáni. Některé práce se zabývají vztahem dietních PUFA a ovlivněním kognitivních funkcí,

především pozitivního účinku omega-3 PUFA ve stravě na kognitivní funkce, nicméně jasný důkaz, že by dietní omega-3 PUFA chránily před ACH, podán nebyl.

Jinou možností, která vysvětluje snížené množství PUFA v mozku pacientů s ACH, je oxidační stres. Peroxidace lipidů vede jednak ke sníženému zastoupení PUFA v celkových lipidech, a dále k narušení funkce membrán vedoucí k zániku neuronů.

Vzhledem k souvislosti mezi složením PUFA v erytrocytech a mozkovou tkání a vzájemné výměně MK mezi krví a mozkem existuje možnost, že změny ve složení PUFA v membránách erytrocytů odrážejí změny v mozku v souvislosti s oxidačním stresem u ACH. V tomto případě by detekce změn ve složení PUFA v erytrocytech mohla sloužit jako indikátor patologického procesu v mozku a k diagnóze ACH. Aby bylo možno tento přístup použít v praxi, je potřeba zjistit, zda jsou změny ve složení PUFA v erytrocytech dostatečně specifické pro ACH.

### Seznam použitých zkratk

AA	- arachidonová kyselina (arachidonic acid)
A $\beta$	- amyloid $\beta$
AD	- Alzheimer's disease
ACH	- Alzheimerova choroba
APP	- amyloidový prekurzorový protein (amyloid precursor protein)
cPLA <sub>2</sub>	- cytosolic phospholipase A <sub>2</sub>
DHA	- dokosaheptaenová kyselina (docosahexaenoic acid)
EPA	- eikosapentaenová kyselina (eicosapentaenoic acid)
FABP	- fatty acid binding protein
GSK-3 $\beta$	- glycogen synthase kinase-3 $\beta$
HNF-4 $\alpha$	- hepatic nuclear factor-4 $\alpha$
iPLA <sub>2</sub>	- Ca <sup>2+</sup> -independent phospholipase A <sub>2</sub>
JNK	- c-Jun N-terminal kinase
LXR $\alpha$	- liver X receptor $\alpha$
LXR $\beta$	- liver X receptor $\beta$
MFA	- mononenasyčené mastné kyseliny
MK	- mastné kyseliny
NF- $\kappa$ $\beta$	- nuclear factor $\kappa$ $\beta$
NPD1	- neuroprotectin D1
PPAR	- peroxisome proliferator-activated receptor
PPARs	- peroxisome proliferator-activated receptors
PUFA	- polyenenasyčené mastné kyseliny (polyunsaturated fatty acids)
RXR	- retinoid X receptor
RXR $\alpha$	- retinoid X receptor $\alpha$
SREBP-1c	- sterol regulatory element binding protein1c

### Literatura

1. **Offe, K., Dodson, S. E., Shoemaker, J. T. et al.** The lipoprotein receptor LR11 regulates amyloid beta production and amyloid precursor protein traffic in endosomal compartments. *J. Neurosci.* 2006, 26(5), p. 1596–1603.
2. **Tvrzicka, E., Kremmyda, L.-S., Stankova, B., Zak, A.** Fatty acids biocompounds: their role in human metabolism, health and disease – a review. Part 1: Classification, dietary sources and biological functions. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.*, 2011, 155, p. 117-130.
3. **Jicha, G. A., Markesbery, W. R.** Omega-3 fatty acids: potential role in the management of early Alzheimer's disease. *Clin. Interv. Aging*, 2010, 5, p. 45-61.
4. **Borsonelo, E. C., Galduróz, J. C. F.** The role of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in development, aging and substance abuse disorders: Review and propositions. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2008, 78, p. 237-245.
5. **Berger, A., Mutch, D. M., German, J. B., Roberts, M. A.** Dietary effects of arachidonate-rich fungal oil and fish oil on murine hepatic and hippocampal gene expression. *Lipids. Health. Dis.*, 2002, 1, p. 1-23.
6. **Aïd, S., Vancassel, S., Poumés-Ballihaut, C., Chalou, S., Guesnet, P., Lavialle, M.** Effect of a diet-induced n-3 PUFA depletion on cholinergic parameters in the rat hippocampus. *J. Lipid. Res.*, 2003, 44, p. 1545-1551.
7. **Mirnikjoo, B., Brown, S. E., Kim, H. F. S., Marangell, L. B., Sweatt, J. D., Weber, E. J.** Protein Kinase Inhibition by  $\omega$ -3 Fatty Acids. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, p. 10888-10896.
8. **Calder, P. C.** n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006, 83, p. 1505-1519.
9. **Kitajka, K., Sinclair, A. J., Weisinger, R. S. et al.** Effects of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids on brain gene expression. *PNAS*, 2004, 101, p. 10931-10936.
10. **Bourre, J.-M., Francois, M., Youyou, A. et al.** The Effects of Dietary  $\alpha$ -Linolenic Acid on the Composition of Nerve Membranes, Enzymatic Activity, Amplitude of Electrophysiological Parameters, Resistance to Poisons and Performance of Learning Tasks in Rats. *J. Nutr.*, 1989, 119, p. 1880-1892.
11. **Niu S.-L., Mitchell, D. C., Lim, S.-Y. et al.** Reduced G Protein-coupled Signaling Efficiency in Retinal Rod Outer Segments in Response to n-3 Fatty Acid Deficiency. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, p. 31098-31104.
12. **De Urquiza, A. M., Liu, S., Sjöberg, M. et al.** Docosahexaenoic Acid, a Ligand for the Retinoid X Receptor in Mouse Brain. *Science*, 2000, 290, p. 2140-2144.
13. **Barceló-Coblijn, G., Högyes, E., Kitajka, K. et al.** Modification by docosahexaenoic acid of age-induced alterations in gene expression and molecular composition of rat brain phospholipids. *PNAS*, 2003, 100, p. 11321-11326.
14. **Suh, Y.-H., Checler, F.** Amyloid Precursor Protein, Presenilins, and  $\alpha$ -Synuclein: Molecular Pathogenesis and Pharmacological Applications in Alzheimer's Disease. *Pharmacol. Rev.*, 2002, 54, p. 469-525.
15. **Dyall, S. C., Michael-Titus, A. T.** Neurological Benefits of Omega-3 Fatty Acids. *Neuromolecular. Med.*, 2008, 10, p. 219-235.
16. **Cole, G. M., Ma, Q.-L., Frautschy, S. A.** Omega-3 fatty acids and dementia. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2009, 81, p. 213-221.
17. **Ramesh, B. N., Sathyanarayana Rao, T. S., Prakasam, A., Sambamurti, K., Jagannatha Rao, K. S.** Neuronutrition and Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.*, 2010, 19, p. 1123-1139.
18. **Cunnane, S. C., Plourde, M., Pifferi, F., Bégin, M., Féart, C., Barberger-Gateau, P.** Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. *Prog. Lipid. Res.*, 2009, 48, p. 239-256.
19. **Lim, G. P., Calon, F., Morihiro, T. et al.** A Diet Enriched with the Omega-3 Fatty Acid Docosahexaenoic Acid Reduces Amyloid Burden in an Aged Alzheimer Mouse Model. *J. Neurosci.*, 2005, 25 (12), p. 3032-3040.

20. **Skoumalová A.** Periferní markery oxidačního stresu u Alzheimerovy choroby. *Klin. Biochem. Metab.*, 2011, 19 (40), p. 218-222.
21. **Prasad, M. R., Lovell, M. A., Yatin, M., Dhillon, H., Markesbery, W. R.** Regional membrane phospholipid alterations in Alzheimer's disease. *Neurochem. Res.*, 1998, 23, p. 81-88.
22. **Söderberg, M., Edlund, C., Kristensson, K., Dallner, G.** Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. *Lipids*, 1991, 26, p. 421-425.
23. **Nakada, T., Kwee, I. L., Ellis, W. G.** Membrane fatty acid composition shows delta-6-desaturase abnormalities in Alzheimer's disease. *Neuroreport*, 1990, 1, p. 153-155.
24. **Adibhatla, R. M., Hatcher, J. F.** Altered Lipid Metabolism in Brain Injury and Disorders. *Subcell. Biochem.*, 2008, 49, p. 241-268.
25. **Heude, B., Ducimetière, P., Berr, C.** Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes – The EVA Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003, 77, p. 803-808.
26. **Whalley, L. J., Deary, I. J., Starr, J. M. et al.** n-3 Fatty acid erythrocyte membrane content, APOE ε4, and cognitive variation: an observational follow-up study in late adulthood. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008, 87, p. 449-454.
27. **Carver, J. D., Benford, V. J., Han, B., Cantor, A. B.** The relationship between age and the fatty acid composition of cerebral cortex and erythrocytes in human subjects. *Brain. Res. Bull.*, 2001, 56, p. 79-85.
28. **Hamilton, J. A., Johnson, R. A., Corkey, B., Kamp, F.** Fatty Acid Transport: The Diffusion Mechanism in Model and Biological Membranes. *J. Mol. Neurosci.*, 2001, 16, p. 99-108.
29. **Hamilton, J. A., Brunaldi, K.** A Model for Fatty Acid Transport into the Brain. *J. Mol. Neurosci.*, 2007, 33, p. 12-17.
30. **Edmond, J.** Essential Polyunsaturated Fatty Acids and the Barrier to the Brain: The Components of a Model for Transport. *J. Mol. Neurosci.*, 2001, 16, p. 181-193.

*Tato práce byla podporována grantem GAČR 303/09/P049*

Do redakce došlo 31. 1. 2012

*Adresa pro korespondenci  
Mgr. Zdeňka Klusáčková  
Ústav lékařské chemie a biochemie 2. LF UK  
Plzeňská 221/130  
Praha 150 06  
zdenka.klusackova@lfmotol.cuni.cz*