

Wojciech Kolanowski

FUNKCJE I PRZEMIANY METABOLICZNE WIELONIENASYCONYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH OMEGA-3 W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA

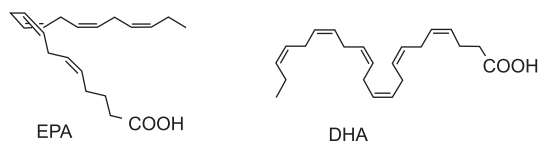
Katedra Technologii Gastronomicznej i Higieny Żywności
Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. *W. Przybylski*

Hasła kluczowe: wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, EPA, DHA, metabolizm.

Key words: polyunsaturated fatty acids omega-3, EPA, DHA, metabolism.

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 zaliczane są do niezbędnych składników diety ponieważ, pełnią wiele ważnych funkcji, a organizm człowieka (jak i zwierząt) nie potrafi ich syntetyzować *de novo*. Zasadniczą aktywność biologiczną wykazują formy długołańcuchowe kwasów omega-3: kwas eikozapentaenowy EPA C20:5n-3 i dokozaheksaenowy DHA C22:6n-3. Kwasy te wchodząc w strukturę błon komórkowych są niezbędne do prawidłowego rozwoju i funkcjonowania centralnego układu nerwowego i narządu wzroku, a także wpływają na obniżenie poziomu triacylogliceroli we krwi, a powstające z nich substancje oddziałują korzystnie na regulowanie napięcia ścian tętnic, przebieg zapaleń oraz hamują wykrzepianie wewnątrzmaczyniowe (1). Prekursorem całej grupy kwasów tłuszczowych omega-3 jest kwas α -linolenowy (ALA C18:3n-3). ALA w organizmie ludzkim w niewielkim stopniu może ulegać metabolicznej interkonwersji na drodze przemian enzymatycznych do form długołańcuchowych EPA i DHA. Tym samym przemianom ulegają także kwasy omega-6, których prekursorem jest kwas linolowy LA C18:2n-6, a formą długołańcuchową kwas arachidonowy ARA C20:4n-6. W diecie typu zachodniego kwasy omega-6 występują w zdecydowanej przewadze w stosunku do omega-3, dlatego także w tkankach przeważają kwasy omega-6, które wygrywają w ten sposób konkurencję z ALA o te same enzymy w szlaku metabolicznej interkonwersji. Sytuacja ta jest fizjologicznie niekorzystna, gdyż nadmiar powstających z ARA substancji potęguje reakcje zapalne. W rezultacie interkonwersja dotyczy głównie kwasów omega-6, a efektywność powstawania EPA i DHA w organizmie człowieka jest zazwyczaj bardzo ograniczona. EPA i DHA są jednak niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania organizmu dlatego dieta powinna zawierać odpowiednią ich podaż. EPA i DHA naturalnie występują w tłuszczu zwierząt morskich, zwłaszcza ryb, które pozyskują je z jednokomórkowców planktonu mających zdolność biosyntezy EPA i DHA (1). Dlatego też posiłki rybne są najlepszym źródłem EPA i DHA. W przypadku niemożności spożycia ryb lub potrzeby podawania wysokich dawek EPA i DHA pomocna jest suplementacja preparatami oleju rybiego. Istotne jest tak-

że zachowanie prawidłowej proporcji kwasów omega-6 do omega-3 w diecie, która powinna wynosić nie więcej niż 5 do 1 (1). Zalecane spożycie EPA i DHA wg Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności ustalono na co najmniej 200 mg dziennie. Optymalny poziom spożycia EPA i DHA jest jednak znacznie wyższy i wynosi ok. 1 g dziennie, a w grupach osób podwyższonego ryzyka: chorób krążenia, nowotworowych, autoimmunologicznych i neurodegeneracyjnych – ok. 1,5 g dziennie (2). Niestety w większości krajów gdzie dominuje dieta typu zachodniego spożycie EPA i DHA jest poniżej zalecanego minimum (3). Budowę strukturalną EPA i DHA przedstawia ryc. 1.



Ryc. 1. Budowa strukturalna kwasów omega-3: eikozapentaenowego C22:5 EPA i dokozaheksaenowego C22:6 DHA.

Fig. 1. Chemical structure of C22:5 eicosapentaenoic (EPA) and C22:6 docosahexaenoic (DHA) omega-3 acids.

Po raz pierwszy zdrowotne efekty działania EPA i DHA z diety opisali *Bang* i *Dyerberg* w 1972 r. (4). W wyniku badań wśród grenlandzkich Eskimosów autorzy ci zaobserwowali praktycznie brak występowania miażdżycy i bardzo małą zapadalność na inne choroby układu krążenia, a także łuszczycę, choroby alergiczne i choroby nowotworowe w tej populacji, w porównaniu do mieszkańców Danii. Co ciekawe, dieta Eskimosów jest tradycyjnie bardzo bogata w tłuszcze zwierzęce i cholesterol, a także nie zawiera warzyw i owoców, co uważa się za główne dietetyczne czynniki ryzyka chorób układu krążenia. Stwierdzono, że zaobserwowane efekty zdrowotne związane były z wysokim poziomem kwasów tłuszczowych omega-3 EPA i DHA w diecie wynikającym z dużego spożycia ryb i ssaków morskich. W kolejnych badaniach wykazano, że wszystkie społeczności spożywające duże ilości ryb morskich, a z nimi EPA i DHA, cechują się istotnie niższą częstością ww. chorób w porównaniu do społeczności, w których spożycie ryb jest niewielkie (1). Dla przykładu śmiertelność z powodu chorób układu krążenia wśród Eskimosów wynosi ok. 5%, w Japonii ok. 12% zaś w Europie i USA ok. 45%, jednocześnie poziom EPA w fosfolipidach trombocytów, obrazujący stopień wysycenia organizmu wynosi odpowiednio: 8, 1,6 i 0,5% (tab. I).

EPA i DHA wpływają na prawidłowe funkcjonowanie organizmu przez całe życie. Kwasy te wchodziły w skład fosfolipidów (PL) błon komórkowych, gdzie odgrywają rolę strukturalną i funkcjonalną. Po uwolnieniu ze struktury błon stają się prekursorami syntezy miejscowo działających autakoidów (prostaglandyn, prostacyklin, leukotrienów, tromboksanów, lipoksyn i resolwin) regulujących m.in. intensywność i przebieg procesu zapalnego, napięcia mięśniówki naczyń krwionośnych, czy wykrzepiania. Dobrze udokumentowano korzystny wpływ EPA i DHA na hamowanie objawów i zmniejszanie ryzyka wielu chorób, szczególnie układu krążenia oraz innych, w których podłoże zapalne odgrywa istotną rolę. Sugeruje się, że działanie

przeciwwzpalne stanowi zasadniczy efekt prozdrowotnego i leczniczego działania EPA i DHA. Wpływ kwasów omega-3 na patofizjologię zapaleń jest jeszcze niecałkowicie poznany i stanowi obecnie ważny obszar najnowszych badań z tego zakresu (5, 6).

Tabela 1. Etniczne różnice zawartości kwasów tłuszczowych omega-3 i omega-6 w fosfolipidach trombocytów w porównaniu ze śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych (2)

Table 1. Circulatory-cardiac death rates vs. ethnic differences of omega-3 and omega-6 fatty acids levels in thrombocyte phospholipids (2)

Wskaźnik	Europa i USA, %	Japonia, %	Eskimosi, %
Kwas arachidonowy ARA omega-6	26	21	8,3
Kwas eikozapentaenowy EPA omega-3	0,5	1,6	8
Stosunek kwasów omega-6/omega-3	50	12	1
Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, % populacji	45	12	7

TRAWIENIE I WCHŁANIANIE EPA I DHA

W diecie EPA i DHA występują w postaci triacylogliceroli (TG), w których umiejscowione są najczęściej w pozycji sn-2 oraz w fosfolipidach i estrach cholesterolu. W przypadku suplementacji niektóre preparaty zawierają EPA i DHA w postaci estrów etylowych (EE). Trawienie tłuszczu zawierającego EPA i DHA jest procesem złożonym, trwa 16–24 godz. z udziałem enzymów lipolitycznych: lipazy językowej, żołądkowej i trzustkowej, fosfolipazy oraz soli żółciowych. Hydroliza w jamie ustnej i żołądku przebiega w niewielkim stopniu i kontynuowana jest w dwunastnicy gdzie zachodzi zasadniczy etap trawienia przy udziale lipazy trzustkowej. Żółć emulguje tłuszcz powodując powstanie mikroemulsji o bardzo rozwiniętej powierzchni, co ułatwia kontakt z lipazą trzustkową i znacznie zwiększa efektywność hydrolizy (7).

Hydroliza TG prowadzi do odszczepienia wolnych kwasów tłuszczowych z pozycji sn-1 i sn-3 TG z pozostawieniem monoacylogliceroli z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi w pozycji sn-2 (8). Fosfolipidy są hydrolizowane w obecności trzustkowej fosfolipazy A₂, która odłącza EPA i DHA z pozycji sn-2 fosfolipidów dając w rezultacie wolne kwasy tłuszczowe i sn-1-lizofosfolipid (1-lysoPL). Estrы cholesterolu są hydrolizowane kompletnie do wolnego cholesterolu i wolnych kwasów tłuszczowych. W efekcie powstaje mieszanina wolnych kwasów tłuszczowych odszczepionych z TG, fosfolipidów i estrów cholesterolu oraz sn-2-monoacylogliceroli i glicerolu, a także pozostałych składników fosfolipidowych. Monoacyloglicerole są szybko wchłaniane przez enterocyty. Natomiast wolne kwasy tłuszczowe łatwo wiążą się z wapniem tworząc nierozpuszczalne mydła wapniowe, co w niekorzystnych warunkach hamuje ich przyswajalność. Wchłanianie EPA i DHA podanych w postaci estrów etylowych wykazuje niższą efektywność niż w postaci TG. Lipaza trzustkowa posiada mniejszą zdolność hydrolizy estrów etylowych niż TG. Uważa się, że hydroliza EPA-EE i DHA-EE przebiega 3 krotnie wolniej niż EPA

i DHA w formie TG (7, 9). EPA i DHA po hydrolizie enzymatycznej wchłaniane są przez rąbek szczoteczkowy enterocytów jelita cienkiego (8).

Produkty hydrolizy TG, fosfolipidów i estrów cholesterolu wymieszane z żółcią tworzą micelle, które są polimolekularnymi agregatami elementów tłuszczowych połączonych solami żółciowymi o bardzo drobnych rozmiarach cząstek. Micelle te są łatwo wchłaniane ze światła jelita do enterocytów na drodze dyfuzji biernej. W enterocytach micelle transportowane są przy udziale przENOŚNIKA białkowego FABP (ang. fatty acid binding protein) do retikulum endoplazmatycznego gdzie zachodzi resynteza TG, fosfolipidów i estrów cholesterolu przy udziale szeregu enzymów. EPA i DHA, jak i inne wielonienasycone kwasy tłuszczowe, preferencyjnie włączane są w pozycję sn-2 nowopowstających fosfolipidów (7).

Z nowo powstałych składników w aparacie Golgiego tworzone są chylomikrony – lipoproteiny składające się z rdzenia stanowiącego mieszaninę TG (ok. 90% masy) i estrów cholesterolu otoczonych płaszczem białkowo-fosfolipidowym z niewielką ilością cholesterolu dzięki czemu, stają się rozpuszczalne w środowisku wodnym. Białka wchodzące w skład chylomikronów to apolipoproteiny (ApoA i ApoB48) oraz przyłączające się poza enterocytem Apo C i E odpowiadające za wiązanie lipidów w strukturze chylomikronu. Fosfolipidy wchodzące w skład chylomikronów to głównie fosfatydylocholina. Chylomikrony wydzielane są do limfy, z którą przewodem piersiowym trafiają do żyły głównej górnej i włączają się do krwioobiegu, z którym transportowane są do tkanek. Krążące we krwi chylomikrony stopniowo osadzają się na powierzchni śródbłonka naczyniowego naczyń włosowatych zaopatrujących różne tkanki. Występująca w śródbłonku naczyniowym lipaza lipoproteinowa hydrolizuje TG chylomikronów do wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu (10). Uwolnione kwasy tłuszczowe i glicerol przechodzą przez ścianę naczyń krwionośnych do tkanek gdzie są wykorzystane w różny sposób. Kwasy tłuszczowe nasycone, jednonienasycone, a wśród wielonienasyconych LA i ALA, wykorzystywane są do produkcji energii w procesie β -oksydacji lub po resyntezie TG są magazynowane w formie tłuszczu zapasowego. Natomiast kwasy długołańcuchowe, jak EPA i DHA oraz ARA wykorzystywane są do syntezy fosfolipidów błonowych. Mechanizm ten prowadzi do stopniowego zmniejszania rozmiarów chylomikronów, które w efekcie stają się tzw. chylomikronami resztkowymi (remnantami). Uwolnione kwasy tłuszczowe w większości są od razu transportowane do wnętrza komórek tkanek, na drodze dyfuzji biernej (zgodnie z różnicą stężeń między przedziałem naczyniowym, a wnętrzem komórek). Część wolnych kwasów tłuszczowych pozostaje we krwi, i dociera do tkanek w połączeniu z albuminą osoczną (9). W ten sposób EPA i DHA docierają do różnych tkanek, np. do szpiku kostnego, gdzie są wbudowywane w fosfolipidy błon erytrocytów, trombocytów, czy limfocytów, do komórek mięśniowych, macicy, jąder, mózgu, wątroby i innych (11). EPA i DHA w miarę potrzeby są wykorzystywane przez komórki tkanek lub śródbłonka naczyń krwionośnych gdzie służą do syntezy fosfolipidów niezbędnych do przebudowy lub odbudowy struktury błon komórkowych. W niewielkiej ilości pozostają także w strukturze chylomikronów resztkowych, które wędrują do wątroby gdzie są wykorzystywane do budowy lipoprotein o bardzo małej gęstości – VLDL (12).

W hepatocytach EPA i DHA pozostałe w chylomikronach resztkowych wykorzystywane są do syntezy fosfolipidów, natomiast ALA jest wykorzystywany głównie

jako źródło energii oraz w niewielkim stopniu podlega biokonwersji (interkonwersji) na drodze enzymatycznej elongacji i desaturacji prowadzącej do powstania EPA i DHA. W wątrobie EPA i DHA wpływają na gospodarkę lipidową wykazując efekt obniżający poziom TG we krwi. Obserwowany efekt hipotriglicerydemiczny działania EPA i DHA może wynikać z tego, że kwasy te hamują wiele enzymów biorących udział w syntezie lipidów i produkcji lipoprotein, szczególnie VLDL. Wykazano także hamujący wpływ EPA i DHA na acylotransferazę diacyloglicerolową katalizującą biosyntezę TG w wątrobie (13).

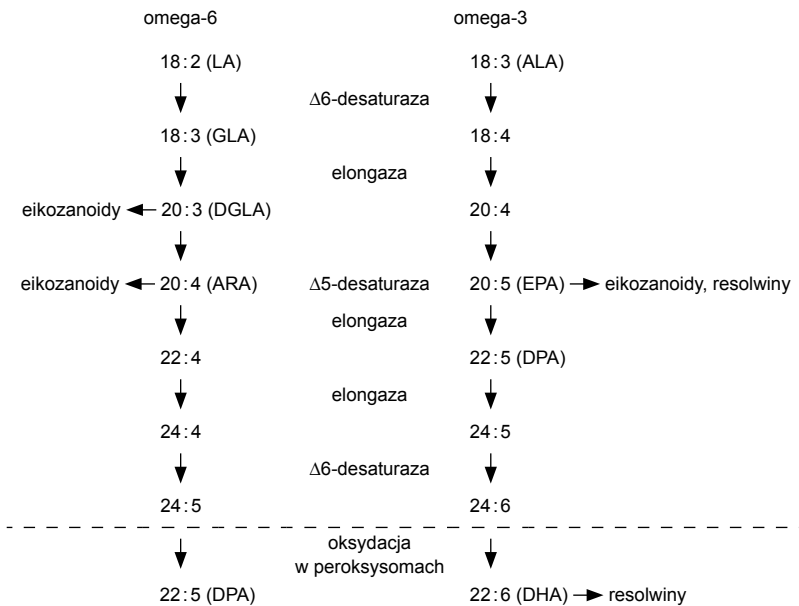
Przy znacznym spożyciu EPA i DHA dochodzi do niewielkiego wzrostu poziomu cholesterolu całkowitego, LDL i HDL oraz spadku poziomu chylomikronów i VLDL w surowicy krwi opisywanego jako obniżenie poziomu triacylogliceroli (14). Ponadto, zależnie od dawki zmienia się struktura kwasów tłuszczowych w lipoproteinach. Co więcej zmienia się struktura kwasów tłuszczowych w poszczególnych klasach lipidów lipoprotein surowicy krwi, tzn. w TG, estrach cholesterolu i fosfolipidach, jak również w blaszce miażdżycowej. Dochodzi także do znacznego, zależnego od spożywanej dawki, wzrostu poziomu EPA i DHA w lipidach, którego plateau w surowicy krwi notuje się po ok. 3 tygodniach stosowania wyższych dawek EPA i DHA. Sugeruje się, że zwiększony poziom EPA w lipoproteinach, zwłaszcza VLDL i LDL zmniejsza ich właściwości aterogenne przez hamowanie ich odkładania w śródbłonku naczyń krwionośnych w postaci blaszki miażdżycowej do czego przyczyniać się ma przeciwwzajemne działanie EPA i DHA (15).

METABOLICZNA INTERKONWERSJA KWASÓW OMEGA-3

EPA i DHA powstają przez biosyntezę na drodze enzymatycznej interkonwersji ALA, która zachodzi, choć w bardzo ograniczonym stopniu, także w organizmie człowieka. Interkonwersja przebiega przede wszystkim w retikulum endoplazmatycznym hepatocytów. W jej przebiegu wyróżnia się kilka etapów elongacji tzn. wydłużania łańcucha węglowego o 2 atomy węgla naprzemiennie z etapami desaturacji, w których w cząsteczkę kwasu tłuszczowego wstawiane są kolejne wiązania nienasycone (1). Przemiany te katalizowane są przez enzymy desaturazę $\Delta 6$ i $\Delta 5$ oraz elongazę (ryc. 2).

W pierwszym etapie interkonwersji ALA (jak i LA w szlaku kwasów omega-6) dochodzi do wstawienia wiązania podwójnego w pozycję $\Delta 6$ (tzn. przy 6. atomie węgla licząc od grupy karboksylowej) przy udziale $\Delta 6$ desaturazy dając kwas stearidonowy C18:4n-3. Następnie, łańcuch węglowy zostaje wydłużony o 2 atomy węgla na skutek działania elongazy dając kwas eikozatetraenowy C20:5n-3, po czym wprowadzane jest kolejne wiązanie podwójne w pozycji $\Delta 5$ przy udziale $\Delta 5$ desaturazy – w ten sposób powstaje EPA (16). W następnym etapie konwersji elongaza katalizuje wydłużenie łańcucha węglowego EPA o dwa kolejne atomy węgla tworząc kwas dokozapentaenowy C22:5n-3 (DPA). Przez długi czas uważano, że w tym etapie udział bierze desaturaza $\Delta 4$ katalizująca wstawienie kolejnego wiązania podwójnego i powstanie w ten sposób DHA. Obecnie wiadomo jednak, że zachodzi tu dalsze wydłużenie łańcucha o kolejne 2 atomy węgla przy udziale elongazy, dając kwas tetracosapentaenowy C24:5n-3. Następnie kwas ten otrzymuje

kolejne wiązanie nienasycone przy działaniu $\Delta 6$ desaturazy, co prowadzi do powstania kwasu tetracosahexaenowego C24:6n-3 (17). Na tym etapie kończy się szlak metabolicznych przemian omega-3 w retikulum endoplazmatycznym. Ostatni etap konwersji z wytworzeniem DHA wymaga translokacji C24:6n-3 do peroksyzomu komórki przy udziale przenośników białkowych gdzie podlega on skróceniu łańcucha węglowego o 2 atomy węgla w jednym cyklu β -oksydacji przekształcając się ostatecznie w DHA przy udziale enzymów 3-ketoacyl-CoA tiolazy i SCOX (ang. straight-chain acyl-CoA oxidase) (18).



Ryc. 2. Szlak enzymatycznej interkonwersji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. ALA – α -linolenowy, ARA – arachidonowy, DGLA – dihomo γ -linolenowy, DHA – dokozaheksaenowy, DPA – dokozaheksaenowy.

Fig. 2. Enzymatic interconversion pathway of polyunsaturated fatty acids. ALA – α -linolenic acid, ARA – arachidonic acid, DGLA – dihomo γ -linolenic acid, DHA – docosahexaenoic acid, DPA – docosapentaenoic acid.

Te same enzymy biorą udział w konwersji kwasów omega-3 i omega-6 (ALA do DHA i LA do ARA) dlatego w obu szlakach metabolicznych zachodzi konkurencja substratów o enzymy, zwłaszcza o $\Delta 6$ desaturazę. Poziom tych kwasów tłuszczowych w diecie oraz ich wzajemna proporcja wpływają w największym stopniu na efektywność interkonwersji (1). Przeciętna dieta typu zachodniego, także w Polsce, cechuje się m.in. 10–20-krotną przewagą kwasów omega-6 nad omega-3, podczas gdy nie powinna być ona większa jak 4–5 razy (2). Proporcja tych kwasów tłuszczowych w diecie ma bezpośrednie przełożenie na ich proporcję w tkankach (1). Dlatego w praktyce, enzymatyczna konwersja wewnątrzustrojowa dotyczy głównie kwasów omega-6 w wyniku silnej przewagi LA, co hamuje konwersję kwasów omega-3 do EPA i DHA (19). Wysoki poziom kwasów omega-6, a niski omega-3, w diecie jest

rezultatem znacznego spożycia bogatych w LA tłuszczów roślinnych w różnej postaci (oleje, margaryny, majonezy, lody, kremy, tłuszcze cukiernicze, piekarskie i smażalnicze obecne w żywności przetworzonej itp.) oraz wieprzowiny i jej przetworów bogatej w ARA, a jednocześnie niskiego spożycia ryb morskich, które są głównym źródłem EPA i DHA. Obecność w diecie EPA i DHA umożliwia bezpośrednie ich wykorzystanie w organizmie z pominięciem enzymatycznej interkonwersji (1).

Mimo, że wiele tkanek posiada zdolność syntezy EPA i DHA z ALA na drodze interkonwersji efektywność tego procesu jest z reguły bardzo niewielka. Wykazano, że dieta bogata w ALA nie wpływa istotnie na zwiększenie poziomu DHA we krwi i w tkankach, chociaż w niewielkim stopniu skutkuje podwyższeniem poziomu DPA i EPA (20). Etapem ograniczającym konwersję ALA w największym stopniu jest pierwsza faza działania $\Delta 6$ desaturazy przekształcającej go do kwasu steardonowego 18:4n-3. W następnych etapach efektywność jest znacznie większa (16).

Efektywność interkonwersji ocenia się przy zastosowaniu znakowanego ^2H - i ^{13}C - ALA i LA. Stwierdzono, że ALA głównie podlega katabolizmowi do CO_2 z wydzieleniem energii w procesie β -oksydacji w mitochondriach oraz odkładany jest w tkance tłuszczowej w postaci TG. Zależnie od źródła, podaje się, że u mężczyzn ALA ulega konwersji do EPA w 0,3% – 8%, a do DHA <1% – <4% (20, 21). Niektórzy wskazują nawet, że efektywność konwersji ALA do EPA wynosi jedynie 0,2%, zaś do DHA jedynie 0,05%, a efektywność konwersji EPA do DPA wynosi ok. 65%, a DPA do DHA ok. 37% (18). Dane te są rozbieżne jednak wskazują, że efektywność interkonwersji przy diecie typu zachodniego jest bardzo niska. W organizmie kobiet w wieku reprodukcyjnym efektywność konwersji ALA jest znacznie wyższa niż u mężczyzn: do 21% dla EPA i do 9% dla DHA (21, 22). Wyższa efektywność u kobiet wynika prawdopodobnie z dodatniego wpływu estrogenów na aktywizację $\Delta 6$ desaturazy, jak również mniejszą predyspozycją ALA do szybkiej β -oksydacji. Większa efektywność interkonwersji u młodych kobiet może być związana z zapewnieniem odpowiedniej podaży DHA dla dziecka rozwijającego się w łonie matki oraz po urodzeniu (21).

W wątrobie na efektywność konwersji ALA do EPA i DHA ma wpływ wiele czynników. Stwierdzono, że czynnikami w największym stopniu ograniczającymi efektywność konwersji są czynniki dietetyczne tzn. skład i proporcja kwasów omega-3 i omega-6 w diecie, co decyduje o dostępności substratu oraz przewadze konwersji w kierunku grupy kwasów dominujących, którymi w diecie typu zachodniego są zdecydowanie kwasy omega-6. W efekcie wysoki poziom LA i ARA w diecie hamuje konwersję ALA. Pozostałymi czynnikami wpływającymi istotnie na efektywność interkonwersji jest aktywność $\Delta 6$ desaturazy, płeć, wpływ hormonów, wiek i stan fizjologiczny (20).

Czynniki hormonalne wpływają na ekspresję aktywności $\Delta 6$ i $\Delta 5$ desaturazy. Insulina, tyroksyna i estrogeny wpływają aktywizująco na obie desaturazy, podczas gdy glukagon, adrenalina, ACTH i glikokortykoidy hamują aktywność desaturaz. Ponadto, hormon wzrostu aktywuje fosfolipazę A_2 , która przez hydrolizę uwalnia EPA i DHA z fosfolipidów błonowych umożliwiając ich przekształcenie w eikozanoidy i dokozanoidy (7, 23).

Organizm dziecka w okresie życia płodowego z uwagi na niedojrzałość narządów wewnętrznych wykazuje małą aktywność $\Delta 6$ desaturazy i jest uzależniony od dowo-

zu DHA z krwią, a po porodzie z mlekiem matki. Sugeruje się jednak, że aktywność $\Delta 6$ desaturazy mózgu płodu jest wyższa, a po porodzie obniża się, co jest związane z niezbędnością DHA do prawidłowej budowy szybko rozwijającego się w 3. trymestrze centralnego układu nerwowego. Jednakże ilość syntetyzowanego DHA przez dziecko w okresie życia płodowego jest bardzo niewielka. Interkonwersja ALA do DHA potrzebnego do rozwoju dziecka w organizmie matki zachodzi głównie w wątrobie i łożysku skąd z krwią transportowany jest do płodu. Po porodzie aktywność $\Delta 6$ desaturazy w mózgu dziecka maleje, zaczyna natomiast rosnać jej aktywność w wątrobie (24). Jak wspomniano wcześniej interkonwersja ALA do DHA przebiega najsprawniej u młodych kobiet. Dodatkowo stwierdzono, że aktywność $\Delta 6$ desaturazy spada istotnie z wiekiem, co dodatkowo obniża efektywność interkonwersji i może mieć wpływ na rozwój schorzeń neurodegeneracyjnych typowych dla wieku podeszłego (1).

Powstające w wątrobie na drodze interkonwersji EPA i DHA przenoszone są z krwiobiegiem do tkanek przez lipoproteiny osoczowe (19). Wątroba jest jednym z najaktywniejszych narządów i odgrywa kluczową rolę w dostarczaniu EPA i DHA do tkanek wykazujących mniejszą aktywność $\Delta 6$ desaturazy, zwłaszcza do mózgu. Transport EPA i DHA z wątroby do tkanek zachodzi za pośrednictwem VLDL, które transportują je w postaci TG i fosfolipidów. Mechanizm przekazywania EPA i DHA do tkanek z krążących z krwią VLDL jest podobny jak w przypadku chylomikronów. W miarę zmniejszania się VLDL na skutek hydrolizy TG przez śródbłonkową lipazę lipoproteinową, VLDL przekształcają się kolejno w IDL i LDL, które wracają do wątroby, a EPA i DHA w formie wolnej i fosfolipidów przechodzą przez śródbłonek do komórek tkanek (16). W organizmie człowieka powstawanie EPA i DHA z ALA na drodze interkonwersji jest nieefektywne, a istotne podwyższenie poziomu EPA i DHA we krwi i w innych tkankach możliwe jest do osiągnięcia przez ich obecność w diecie (1).

ROZMIESZCZENIE EPA I DHA W TKANKACH

EPA i DHA w organizmie człowieka (jak i zwierząt) obecne są głównie w błonach komórkowych gdzie wpływają na biofizyczne właściwości błon i aktywność śródbłonowych białek transportowych. Kwasy omega-3 EPA, DHA i ALA oraz omega-6 LA i ARA rywalizują o pozycję sn-2 w fosfolipidach błon komórkowych. Proporcja tych kwasów w fosfolipidach błon, po ich uwolnieniu przez fosfolipazę, warunkuje ich dostępność, jako substratu do syntezy eikozanoidów i dokozanoidów przy udziale lipooksygenaz (LOX) i cyklooksygenaz (COX) (4). Największe znaczenie w tym zakresie posiadają kwasy tłuszczowe o bardzo długich łańcuchach i wysokim stopniu nienasycenia: EPA, DHA i ARA. W organizmie DHA występuje prawie wyłącznie w fosfolipidach, EPA zaś jest po części rozmieszczony w fosfolipidach, TG i estrach cholesterolu (25).

Proporcja tych kwasów tłuszczowych w tkankach poszczególnych narządów jest różna. EPA występuje w małych ilościach głównie w wątrobie i śledzionie (średnio ok. 2% wszystkich kwasów tłuszczowych), w erytrocytach (ok. 0,5%). DHA jest najczęściej występującym kwasem tłuszczowym omega-3 w błonach komórko-

wych, gdzie ulokowany jest w pozycji sn-2 fosfolipidów, obecny jest we wszystkich narządach organizmu. Największy poziom DHA notuje się w siatkówce (ok. 22%), korze mózgu i spermie (po ok. 14%), erytrocytach i śledzionie (po ok. 4%), wątrobie i mięśniach (po ok. 2%) i innych. EPA i ALA jedynie w niewielkim stopniu obecne są w fosfolipidach błon (26). Zależnie od narządu zawartość DHA w tkance przewyższa 5 – 30 krotnie zawartość EPA. Szczególnie wysoki poziom DHA występuje w komórkach kory mózgu, siatkówki i w spermie, gdzie przewyższa on poziom EPA kilkaset razy. Równie wysoka zawartość w tkankach dotyczy ARA. Zazwyczaj EPA i DHA nie są gromadzone w tkance tłuszczowej. Niski poziom EPA i DHA w tkance tłuszczowej jest związany z typowo niskim poziomem tych kwasów tłuszczowych w diecie typu zachodniego (26). Dlatego organizm zazwyczaj nie ma zapasów EPA oraz DHA i potrzebuje stałej podaży tych kwasów na poziomie odpowiednim do potrzeb organizmu.

DHA i ARA są ważnymi składnikami strukturalnymi błon komórek centralnego układu nerwowego. Fosfolipidy kory mózgu zawierają wysoki poziom DHA w fosfatydyloetanolinie i fosfatydyloserynie oraz wysoki poziom ARA w fosfatydyloetanolinie. DHA może stanowić do 50% kwasów tłuszczowych w fosfatydyloetanolinie i fosfatydyloserynie błony pręcików i czopków siatkówki. W pozostałych tkankach DHA umiejscowiony jest głównie w fosfatydylocholinie i mniejszej proporcji w fosfatydyloetanolinie i fosfatydyloserynie. EPA jest po części składnikiem fosfolipidów, po części zaś estrów cholesterolu, a w lipoproteinach występuje też w TG (16).

EPA i DHA we krwi występują zarówno w elementach morfotycznych, głównie w erytrocytach i trombocytach, jak i w lipoproteinach. DHA występuje w strukturze fosfolipidów, zwłaszcza w fosfatydylocholinie, EPA zaś po części w fosfolipidach po części zaś w TG. Fosfolipidy lipoprotein i erytrocytów są ilościowo największym rezerwuarem kwasów tłuszczowych we krwi. Stąd dobrym wskaźnikiem badania stopnia wysycenia organizmu EPA i DHA jest pomiar ich poziomu w surowicy krwi i w erytrocytach. Wykazano wysoką dodatnią korelację wartości tego wskaźnika z zawartością EPA i DHA w pozostałych tkankach (25). Innym biomarkerem stosowanym do oceny stopnia wysycenia organizmu EPA i DHA jest tzw. omega-3 index, który określa % zawartość EPA i DHA w erytrocytach w odniesieniu do wszystkich kwasów tłuszczowych. Wykazano, że wartości omega-3 index korelują dodatnio z zawartością EPA i DHA m.in. w miocytach serca. Omega-3 index wskazuje na potencjalne ryzyko choroby niedokrwiennej serca, zwłaszcza nagłej śmierci sercowej: wysokie <4%, średnie 4–8% i niskie >8%. Wskaźnik ten dla mężczyzn pozostających na diecie typu zachodniego jest niski i wynosi zazwyczaj ok. 4% co świadczy o podwyższonym ryzyku (27).

Poziom EPA i DHA we krwi jest w znacznym stopniu zależny od ich poziomu w diecie. Wykazano, że spożycie ALA w niewielkim stopniu wpływa na podwyższenie poziomu EPA i DHA w surowicy, czy w erytrocytach. Co więcej, stwierdzono, że zwiększone spożycie EPA wpływa na podwyższenie jego poziomu w surowicy, jednak nie podnosi poziomu DHA, podczas gdy zwiększone spożycie DHA podnosi zarówno poziom DHA, jak i w pewnym stopniu także EPA, co wynika z częściowej retrokonwersji DHA do EPA. Retrokonwersja DHA do EPA zachodzi po jego uwolnieniu ze struktury fosfolipidów przy udziale fosfolipazy A₂. Zachodzi ona w miarę

potrzeby miejscowej syntezy eikozanoidów i przeciwzapalnych resolwin typu E, których EPA jest prekursorem. Wykazano, że ok. 10% DHA może być przekształcane na powrót w EPA w wyniku β -oksydacji DHA (15).

Funkcje EPA i DHA w poszczególnych tkankach są podobne, tzn.: a) budowa fosfolipidowo-białkowej struktury błon komórkowych (składnik fosfolipidów) i wpływ na ich funkcjonowanie, głównie przepuszczalność i sygnalizację międzykomórkową (m.in. poprzez kanały sodowo-potasowe), stabilizacja potencjału elektrycznego błon; b) po uwolnieniu ze struktury błon przez fosfolipazę A_2 stanowią substrat do syntezy eikozanoidów i resolwin biorących udział w regulacji procesu zapalnego, w tym przepuszczalności śródbłonna naczyniowego, infiltracji leukocytów, skurczu naczyń krwionośnych, wykrzepianiu. W wysokoaktywnych tkankach, jak mózg, jądra, wątroba, krew, poziom EPA i DHA jest znacznie wyższy niż w pozostałych. We wszystkich tkankach przeważa DHA, a EPA występuje na niskim poziomie, chyba, że dieta dostarcza znaczne ilości EPA, np. z produktami pochodzenia morskiego, czy z suplementami zawierającymi te kwasy tłuszczowe wtedy jego poziom w błonach komórkowych tkanek wzrasta (1, 9).

WPLYW KWASÓW TŁUSZCZOWYCH *TRANS* I NASYCONYCH NA METABOLIZM EPA I DHA

Nienasycone kwasy tłuszczowe *trans* powstają w wyniku częściowego uwodornienia olejów roślinnych w przemyśle tłuszczowym lub też w warunkach naturalnych na drodze biohydrogenacji w żołądkach przeżuwaczy (28). Stwierdzono, że kwasy tłuszczowe *trans* powstałe sztucznie, negatywnie wpływają na zdrowie i m.in. ingerują w metabolizm kwasów tłuszczowych omega-3. Przy niedoborze EPA i DHA i przy nadmiernej podaży z dietą kwasy *trans* wbudowywane są w strukturę fosfolipidów błonowych powodując zmiany ich właściwości, jak: przepuszczalność, aktywność i liczba receptorów oraz enzymów związanych z błonami, co wiąże się z pogorszeniem funkcji życiowych komórek. Kwasy tłuszczowe *trans* ulegają przemianom metabolicznym w organizmie człowieka i mogą powodować niekorzystne zmiany miażdżycowe w naczyniach krwionośnych podobnie, jak kwasy tłuszczowe nasycone. Ponadto, wykazano hamujący wpływ kwasów tłuszczowych *trans* na aktywność $\Delta 6$ desaturazy, co dodatkowo zmniejsza efektywność konwersji ALA do EPA i DHA i obniża poziom powstających z nich eikozanoidów, resolwin i protektyn. Co więcej, kwasy tłuszczowe *trans* mogą bezpośrednio aktywować leukocyty zwiększając syntezę cytokin prozapalnych i reaktywnych form tlenu. W efekcie sugeruje się prozapalne i aterogenne działanie kwasów tłuszczowych *trans* pochodzenia sztucznego (29). Dodatkowo wykazano, że wysokie spożycie kwasów *trans* powoduje zastępowanie nimi DHA w fosfolipidach błon komórkowych mózgu i innych tkanek (30). Efektów tych nie stwierdza się w przypadku naturalnych kwasów *trans* obecnych w tłuszczu przeżuwaczy, np. CLA (koniugowany kwas linolowy) stanowiących grupę izomerów kwasu oktadekadienowego, które w przeciwieństwie do sztucznych są szybko metabolizowane, jako źródło energii (28).

Przy niedoborze w diecie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych ich miejsce w fosfolipidach błon komórkowych zajmowane może być przez kwasy nasycone

i kwasy *trans*. W efekcie funkcjonowanie błon może być upośledzone, co sprzyja zmianom patologicznym. Podwyższenie podaży EPA i DHA powoduje stopniowe wypieranie kwasów *trans* i nasyconych z fosfolipidów przywracając fizjologiczny skład struktury błon i obniżając ryzyko m.in. chorób krążenia (1, 29).

PODSUMOWANIE

Przemiany metaboliczne EPA i DHA są zróżnicowane. Kwasy te wykazują znaczną aktywność biologiczną wpływając na modyfikację składu fosfolipidów błon komórkowych, syntezę autakoidów oraz regulują ekspresję genów czynników związanych z metabolizmem tłuszczów. EPA i DHA wpływają na wiele procesów fizjologicznych w tym funkcjonowanie mózgu, ostrość widzenia, odpowiedź odpornościową, regulowanie procesu zapalnego, wykrzepiania, metabolizm lipidów. Należy rozróżnić efekty specyficzne dla kwasów omega-3, od tych, które przypisywane są ogólnie wielonienasyconym kwasom tłuszczowym. Np. kwasy omega-6 stymulują, a omega-3 hamują syntezę pozapalnych eikozanoidów i cytokin. Te właściwości wpływają na przeciwwzapalny i przeciwagregacyjny, a przez to bardziej prozdrowotny charakter kwasów omega-3. Istnieje także bezpośrednie zapotrzebowanie na DHA dla prawidłowego rozwoju i funkcjonowania centralnego układu nerwowego. Wpływ omega-3 EPA i DHA na niektóre funkcje fizjologiczne jest dopiero w trakcie wyjaśniania. Niedawno odkryto nowe substancje wywodzące się z EPA i DHA wpływające na wygaszenie zapalenia, jak resolwiny i protektyny. Sugeruje się, że wiele korzystnych efektów zdrowotnych EPA i DHA związanych jest z syntezą i aktywnością tych właśnie substancji.

W. Kolanowski

FUNCTIONS AND METABOLIC TRANSFORMATIONS OF OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN HUMAN BODY

PIŚMIENNICTWO

1. *Simopoulos A.P.*: The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp. Biol. Med.*, 2008; 233: 674-688. – 2. *Naruszewicz M., Kozłowska-Wojciechowska M., Kornaczewicz-Jach Z., Członkowska A., Januszewicz A., Steciwko A.*: Rekomendacje grupy ekspertów dotyczące spożycia i suplementacji diety kwasami omega-3 w populacji ludzi dorosłych. *Family Med. Primary Care Rev.*, 2007; 9: 175-176. – 3. *Kris-Etherton P.M., Hill A.M.*: n-3 fatty acids: food or supplements? *J. Am. Diet. Assoc.*, 2008; 108: 1125-1130. – 4. *Bang H., Dyerberg J.*: Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. *Acta Med. Scand.*, 1972; 192(1-2): 85-94. – 5. *Galli C., Calder P.C.*: Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. *Ann. Nutr. Metab.*, 2009; 55: 123-139. – 6. *Serhan C.N.*: Novel eicosanoid and docosanoid mediators: resolwines, docosatrienes, and neuroprotectins. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2005; 8: 115-121. – 7. *Bézar J., Blond J.P., Bernard A., Clouet P.*: The metabolism and availability of essential fatty acids in animal and human tissues. *Reprod. Nutr. Dev.*, 1994; 34: 539-568. – 8. *Christensen M.S., Hoy C.E., Becker C.B., Redgrave T.G.*: Intestinal absorption and lymphatic transport of eicosapentaenoic (EPA), docosahexaenoic (DHA), and decanoic acids: dependence on intramolecular triacylglycerol structure. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1995; 61: 56-61. – 9. *Visioli F., Crawford M.A., Cunnane S., Risé P., Galli C.*: Lipid transport,

dietary fats and endogenous lipid synthesis : hypotheses on saturation and competition processes. *Nutr. Health*, 2006; 18: 127-132. – 10. *Panarotto D., Remillard P., Bouffard L., Maheux P.*: Insulin resistance affects the regulation of lipoprotein lipase in the postprandial period and in an adipose tissue-specific manner. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2002; 32: 84-92.-

11 *Poulsen R.C., Gotlinger K.H., Serhan C.N., Kruger M.C.*: Identification of inflammatory and pro-resolving lipid mediators in bone marrow and their lipidomic profiles with ovariectomy and omega-3 intake. *Am. J. Hematol.*, 2008; 83: 437-445. – 12. *Harris W.S., Lu G., Rambjor G., Walen A., Ontko J., Chang Q., Windsor S.*: Influence of n-3 fatty acid supplementation on the endogenous activities of plasma lipases. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1997; 66: 254-260. – 13. *Harris W.S., Deepti B.*: Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr. Opin. Lipidol.*, 2006; 17: 387-393. – 14. *von Schacky*: n-3 Fatty acids and the prevention of coronary atherosclerosis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000; 71: S224-S227. – 15. *Mori T., Burke V., Puddey I., Watts G., O'Neal D., Best J., Beilin L.*: Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000; 71: 1085-1094. – 16. *Ratnayake W., Galli C.*: Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. *Ann. Nutr. Metab.*, 2009; 55: 8-43. – 17. *D'Andrea S., Guillou H., Jan S., Catheline D., Thibault J.N., Bouriel M., Rioux V., Legrand P.*: The same $\Delta 6$ -desaturase not only acts on 18- but also on 24-carbon fatty acids in verylongchain polyunsaturated fatty acid biosynthesis. *Biochem. J.*, 2002; 364: 49-55. – 18. *Ferdinandusse A., Denis S., Mooijer P.A., Zhang Z., Reddy J.K., Spector A.A., Wanders R.J.*: Identification of the peroxisomal beta-oxidation enzymes involved in the biosynthesis of docosahexaenoic acid. *J. Lipid Res.*, 2001; 42: 1987-1995. – 19. *Pawlosky R.J., Hibbeln J.R., Novotny J.A., Salem N.*: Physiological compartmental analysis of α -linolenic acid metabolism in adult humans. *J. Lipid Res.*, 2001; 42: 1257-1265. – 20. *Plourde M., Cunnane S.C.*: Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, 2007; 32: 619-634.-

21. *Burdge G., Calder P.*: Conversion of α -linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod. Nutr. Dev.*, 2005; 45: 581-597. – 22. *Pawlosky R.J., Hibbeln J.R., Salem N.*: Compartmental analyses of plasma n-3 essential fatty acids among male and female smokers and nonsmokers. *J. Lipid Res.*, 2007; 48: 935-943. – 23. *Hamazaki K., Itomura M., Huan M., Nishizawa H.*: Effect of omega-3 fatty acid-containing phospholipids on blood catecholamine concentrations in healthy volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nutrition*, 2005; 21: 705-710. – 24. *Crawford M.A.*: Docosahexaenoic acid in neural signaling systems. *Nutr. Health*, 2006; 18: 263-276. – 25. *Risé P., Eligini S., Ghezzi S., Colli S., Galli C.*: Fatty acid composition of plasma, blood cells and whole blood: relevance for the assessment of the fatty acid status in humans. *Prostaglandins, Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2007; 76: 363-369. – 26. *Arterburn L.M., Bailey Hall E., Oken H.*: Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006; 83: S1467-S1476. – 27. *Harris W.S.*: The omega-3 index: from biomarker to risk marker to risk factor. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2009; 11: 411-417. – 28. *Jakobsen M.U., Bysted A., Andersen N.L., Heitmann B.L., Hartkopp H.B., Leth T., Overvad K., Dyerberg J.*: Intake of ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease—An overview. *Atheroscl. Suppl.*, 2006; 7: 9-11. – 29. *Dyerberg J., Eskesen D.C., Andersen P.W., Astrup A., Buemann B., Christensen J.H., Clausen P., Rasmussen B.F., Schmidt E.B., Tholstrup T., Toft E., Toubro S., Stender S.*: Effects of trans- and n-3 unsaturated fatty acids on cardiovascular risk markers in healthy males. An 8 weeks dietary intervention study. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2004; 58: 1062-1070. – 30. *Phivilay A., Julien C., Tremblay C., Berthiaume L., Julien P., Giguère Y., Calon F.*: High dietary consumption of trans fatty acids decreases brain docosahexaenoic acid but does not alter amyloid-beta and tau pathologies in the 3xTg-AD model of Alzheimer's disease. *Neurosci.*, 2009; 159: 296-307.

Adres: 02-776 Warszawa, ul. Nowoursynowska 159C.