

Received: 2016.02.15
Accepted: 2016.10.27
Published: 2016.12.31

Fosfolipidy oraz produkty ich hydrolizy jako żywieniowe czynniki prewencyjne w chorobach cywilizacyjnych*

Phospholipids and products of their hydrolysis as dietary preventive factors for civilization diseases

Karol Parchem, Agnieszka Bartoszek

Katedra Chemii, Technologii i Biotechnologii Żywności, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska

Streszczenie

Wyniki licznych badań epidemiologicznych wskazują, że fosfolipidy odgrywają istotną rolę w profilaktyce chorób przewlekłych, z którymi borykają się współczesne społeczeństwa. Omawiane związki są odpowiedzialne za prawidłowe funkcjonowanie błon komórkowych przez zapewnienie odpowiedniej ich płynności oraz przepuszczalności i właściwej aktywności białek błonowych, w tym receptorów. Wspomniane mechanizmy pełnią istotną rolę w profilaktyce chorób nowotworowych, autoimmunologicznych, czy neurologicznych. Budowa i właściwości fosfolipidów powodują, że są dostępnym źródłem biologicznie aktywnych kwasów tłuszczowych. Aktywność biologiczną wykazują również inne produkty endogennej hydrolizy fosfolipidów. Zalicza się do nich lizofosfolipidy, będące produktami odłączenia wolnego kwasu tłuszczowego od glicerofosfolipidów w reakcji katalizowanej przez fosfolipazę A oraz kwas fosfatydowy i podjednostki hydrofilowe uwalniane w wyniku aktywności fosfolipazy D. Do bioaktywnych produktów hydrolizy zalicza się także ceramidy, będące produktem hydrolizy fosfosfingolipidów katalizowanej przez sfingomielinazę.

Fosfolipidy do organizmu ludzkiego są dostarczane ze spożywaną żywnością. Duża ich zawartość występuje w żółtku jaja, wątrobie wieprzowej i drobiowej, a także w produktach sojowych. Na szczególną uwagę zasługują fosfolipidy pochodzące z owoców morza, ponieważ są bogatym źródłem niezbędnych dla organizmu kwasów tłuszczowych z rodziny n-3.

Słowa kluczowe:

fosfolipidy • produkty hydrolizy fosfolipidów • kwasy tłuszczowe • żywność • choroby cywilizacyjne • chemoprewencja

Summary

The results of numerous epidemiological studies indicate that phospholipids play an important role in the prevention of chronic diseases faced by contemporary society. Firstly, these compounds are responsible for the proper functioning of cell membranes, by ensuring liquidity and permeability, which is pivotal for normal activity of membrane proteins, including

*Publikacja została przygotowana w ramach projektu badawczego: „Zrównoważona produkcja żywności poprzez projałkociową optymalizację produkcji surowców i technologii ich przetwarzania w celu uzyskania produktów warzywnych kategorii Premium oraz półfabrykatów” dofinansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju w ramach projektu „FP7 ERA-NET ON SUSTAINABLE FOOD PRODUCTION AND CONSUMPTION, SUSFOOD”.

	<p>receptors. These mechanisms are at the core of prevention of cancer, autoimmune or neurological disorders. Secondly, structure and properties of phospholipids cause that they are highly available source of biologically active fatty acids. Thirdly, also products of endogenous hydrolysis of phospholipids exhibit biological activity. These include lysophospholipids formed as a result of disconnecting free fatty acid from glycerophospholipids in the reaction catalyzed by phospholipase A, phosphatidic acid and hydrophilic subunits released by the activity of phospholipase D. The bioactive products of hydrolysis also include ceramides liberated from phosphosphingolipids after removal of a hydrophilic unit catalyzed by sphingomyelinase.</p> <p>Phospholipids are supplied to the human body with food. A high content of phospholipids is characteristic for egg yolk, liver, pork and poultry, as well as some soy products. Particularly beneficial are phospholipids derived from seafood because they are a rich source of essential fatty acids of the n-3 family.</p>
Keywords:	phospholipids • products of phospholipid hydrolysis • fatty acids • food • civilization diseases • chemo-prevention
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1227640
Word count:	6082
Tables:	3
Figures:	7
References:	98

Adres autora: mgr inż. Karol Parchem, Katedra Chemii, Technologii i Biotechnologii Żywności, Politechnika Gdańska, ul. Gabriela Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk; e-mail: parchem.karol@gmail.com

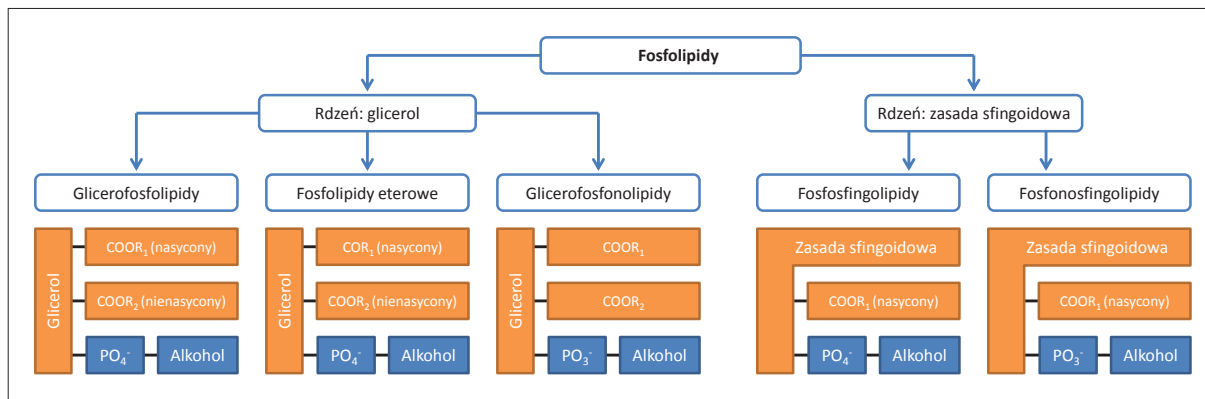
Wykaz skrótów: **AA** – kwas arachidonowy (arachidonic acid); **ALA** – kwas α-linolenowy (α-linolenic acid); **BSE** – gąbczasta encefalopatia bydła (bovine spongiform encephalopathy); **CL** – kardiolipina (cardiolipin); **CLA** – sprzężone kwasy linolowe (conjugated linoleic acids); **COX** – cyklooksigenaza (cyclooxygenase); **DHA** – kwas dokozaheksaenowy (docosahexaenoic acid); **EFA** – niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (essential fatty acids); **EGFR** – receptor czynnika wzrostu naskórka (epidermal growth factor receptor); **EP** – fosfolipidy eterowe (ether phospholipids); **EPA** – kwas eikozapentaenowy (eicosapentaenoic acid); **FFA** – kwasy tłuszczowe z pierścieniem furanowym (furan fatty acids); **GLA** – kwas γ-linolenowy (γ-linolenic acid); **GPL** – glicerofosfolipidy (glycerophospholipids); **HDL** – lipoproteiny wysokiej gęstości (high density lipoproteins); **HPAA** – oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (hypothalamic-pituitary-adrenal axis); **LA** – kwas linolowy (linoleic acid); **LACT** – acetylotransferaza lecytynowo-cholesterolowa (lecithin-cholesterol acyltransferase); **LDL** – lipoproteiny niskiej gęstości (low density lipoproteins); **LPA** – kwas lizofosfatydowy (lysophosphatidic acid); **LPL** – lizofosfolipidy (lysophospholipids); **NSAID** – niesteroidowe leki przeciwzapalne (non-steroidal anti-inflammatory drugs); **PA** – kwas fosfatydowy (phosphatidic acid); **PC** – fosfatydylocholina (phosphatidylcholine); **PE** – fosfatydyloetanolamina (phosphatidylethanolamine); **PI** – fosfatydyloinozytol (phosphatidylinositol); **PL** – fosfolipidy (phospholipids); **PPAR** – receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (peroxisome proliferator-activated receptor); **PS** – fosfatydyloseryna (phosphatidylserine); **PSL** – fosfosfingolipidy (phosphosphingolipids); **PUFA** – wielonienasycone kwasy tłuszczowe (polyunsaturated fatty acids); **ROS** – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species); **SM** – sfingomielina (sphingomyelin); **TAG** – triacyloglicerole (triacylglycerols); **VLDL** – lipoproteiny bardzo niskiej gęstości (very low density lipoproteins).

WPROWADZENIE

Lipidy definiuje się jako nisko- lub średnicząsteczkowe związki chemiczne o charakterze hydrofobowym lub amfifilowym, obejmujące dwie grupy. Pierwszą z nich są produkty kondensacji podjednostek ketoacylowych. Zalicza się do nich: kwasy tłuszczowe, glicerolipidy, gli-

cerofosfolipidy, sfingolipidy, glikolipidy i poliketydy. Drugą grupę tworzą natomiast produkty kondensacji podjednostek izoprenowych. Należą do nich dwie kategorie, sterole i prenole obejmujące m.in. karotenoidy, witaminę E i K [24,25]. Podział związków lipidowych na poszczególne kategorie, główne klasy i podklasy znaleźć można na platformie LIPID MAPS® (www.lipidmaps.org).





Ryc. 1. Budowa ogólna fosfolipidów

Wyniki badań prowadzonych w różnych systemach biologicznych, w tym z udziałem ludzi wskazują, że lipidy, a zwłaszcza fosfolipidy, odgrywają istotną rolę w przeciwdziałaniu chorobom układu krążenia, nerwowego, nowotworowemu, cukrzycy i otyłości. Nauką, mającą na celu pełne zrozumienie wpływu lipidów występujących w systemie biologicznym na molekularne mechanizmy odpowiedzialne za funkcjonowanie komórek lub organizmów jest lipidomika [20,95]. W przypadku organizmu ludzkiego ma służyć w zrozumieniu relacji między dostarczanymi do organizmu i występującymi w nim lipidami, a stanem zdrowia.

Rosnąca wiedza pozwala coraz lepiej zrozumieć rolę składników żywności w profilaktyce chorób cywilizacyjnych i sugeruje, że żywność służy nie tylko zapewnieniu energii i elementów budulcowych, ale również ukierunkowanemu dostarczaniu związków niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu [81]. Jednym ze składników są właśnie fosfolipidy, obecne m.in. w żółtku jaj, wątrobie wieprzowej i drobiowej, owocach morza, produktach sojowych, czy mlecznych [35].

W pracy podsumowano dane literaturowe na temat fosfolipidów obecnych w żywności oraz produktów ich hydrolizy w organizmie ludzkim jako związków istotnych w profilaktyce przewlekłych chorób niezakaźnych. Zwrócono również uwagę, na ewentualne skutki niepożądane spowodowane spożyciem tej grupy związków lipidowych.

BUDOWA FOSFOLIPIDÓW

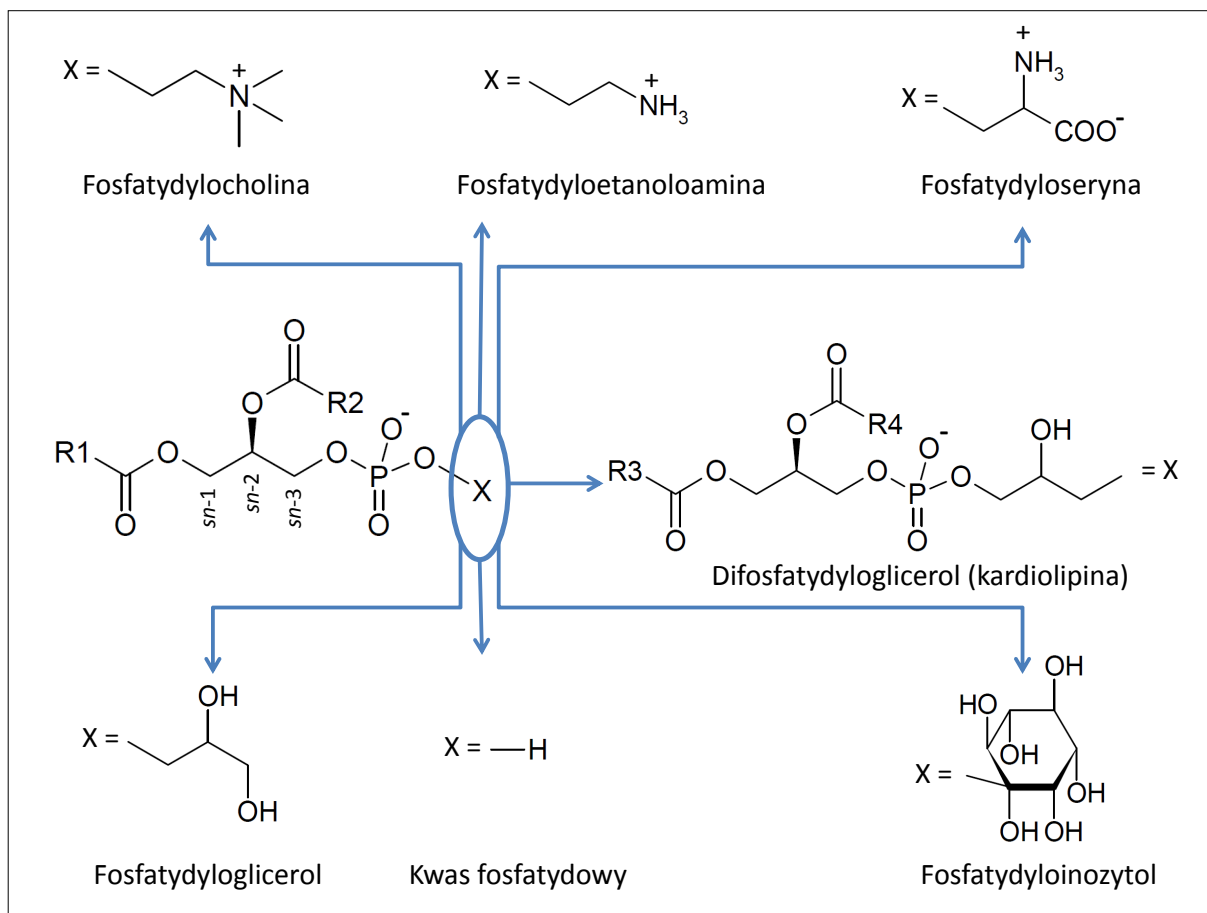
Fosfolipidy (PL, phospholipids) to substancje o charakterze amfifilowym, do których zalicza się glicerofosfolipidy, których szkielet cząsteczki tworzy glicerol oraz fosfosfingolipidy, które w strukturze zawierają tzw. zasady sfingoidowe będące długołańcuchowymi aminoalkoholami (ryc. 1)[28].

Lipofilowy fragment glicerofosfolipidów (GPL, glycerophospholipids) tworzy ugrupowanie diacylowe zbudowane z glicerolu połączonego w pozycji *sn-1* i *sn-2* wiązaniami estrowymi z dwoma kwasami tłuszczowymi,

których budowa determinuje aktywność biologiczną tej grupy związków. W pozycji *sn-1* GPL najczęściej występuje nasycony kwas tłuszczowy, palmitynowy czy stearynowy, natomiast w pozycji *sn-2* kwas nienasycony, np. oleinowy, linolowy, czy obecny w organizmach zwierzęcych kwas arachidonowy [35]. U zwierząt i mikroorganizmów wielu gatunków stwierdzono również obecność GPL mających grupę O-alkilową lub O-alkenylową, zastępującą ugrupowanie acylowe, zwłaszcza w pozycji *sn-1*. Grupa jest określana mianem fosfolipidów eterowych (EP, ether phospholipids). Przykładem takiego związku jest 1-alkilo-2-acylo-*sn*-glicerolo-3-fosfocholina znana pod nazwą czynnika aktywującego płytki krwi (PAF, platelet-activating factor). Natomiast EP zawierające w pozycji *sn-1* a-b nienasycony łańcuch węglowodorowy w konformacji *cis* są określane plazmalogenami [7]. Związki uczestniczą m.in. w sygnalizacji międzykomórkowej oraz wpływają na dynamikę błon komórkowych [57].

Część polarna GPL obejmuje natomiast resztę kwasu ortofosforowego tworzącego dwa wiązania estrowe, jedno z glicerolem w pozycji *sn-3*, a drugie z tzw. podjednostką hydrofilową, którą tworzą cholina, etanoloamina, seryna, inozytol lub glicerol. W przypadku najprostszeo GPL, jakim jest kwas fosfatydowy, fragmentem hydrofilowym jest jedynie grupa ortofosforanowa. Do GPL zalicza się również difosfatydyloglicerol, w którym dwie reszty fosfatydylowe połączone są z jedną cząsteczką glicerolu w pozycji *sn-1* i *sn-3*. W zależności od budowy podjednostki hydrofilowej, GPL dzielą się na następujące klasy: fosfatydylocholina, fosfatydyloetanoloamina, fosfatydyloseryna, fosfatydyloinozytyle, fosfatydyloglicerole, kwasy fosfatydowe oraz difosfatydyloglicerol (ryc. 2). Aktywność enzymatyczna roślinnych i zwierzęcych fosfolipaz może doprowadzić do powstania tzw. lizofosfolipidów (LPL, lysophospholipids) mających wolną grupę hydroksylową w pozycji *sn-1* lub *sn-2* glicerolu, odpowiednio w wyniku aktywności fosfolipazy A_1 lub A_2 [77,93].

Fosfosfingolipidy (PSL, phosphosphingolipids) zawierają zasadę sfingoidową, która w zależności od pochodzenia różni się długością łańcucha (14-22 atomów węgla), stop-



Ryc. 2. Budowa chemiczna poszczególnych klas glicerofosfolipidów

niem jego nienasyceń i pozycją wiązań podwójnych, a także obecnością grupy hydroksylowej w pozycji 4 oraz występowaniem rozgałęzienia w pozycji 9. Najpowszechniej występującą zasadą sfingoidową w tkankach zwierzęcych jest 18-węglowa sfingozyna (2-amino-4-oktadeceno-1,3-diol), której grupa aminowa tworzy wiązanie amidowe z kwasem tłuszczowym, najczęściej nasyconym [8]. Amid taki jest określany mianem ceramidu. Głównym PSL występującym w tkankach zwierzęcych jest sfingomielina (SM), w której podjednostką hydrofilową jest cholina [28]. Do fosfosfingolipidów są zaliczane również ceramidowe pochodne etanolaminy i inozytoli. SM występuje w dużych ilościach w tkance nerwowej jako składnik osłonki mielinowej neuronów [38]. W organizmach roślinnych zasadą sfingoidową jest fitosfingozyna (2-aminooktadecano-1,3,4-triol) oraz występujące nawet powszechniej jej nienasycone analogi [8,28].

Zarówno w GPL jak i PSL grupa ortofosforanowa może być zastąpiona grupą fosfonianową. Związki takie nazywa się odpowiednio glicerofosfonolipidami (glycerophosphonolipids) i fosfonosfingolipidami (phosphosphingolipids). Charakteryzują się występowaniem bezpośredniego wiązania między atomem fosforu i węgla w podjednostce hydrofilowej. Wiązanie takie nazywa się

wiązaniem fosfonowym. Stwierdzono obecność tej grupy lipidów w mikroorganizmach, organizmach roślinnych oraz zwierzęcych m.in. bezkręgowcach morskich, a także u ludzi [9].

BIOLOGICZNE DZIAŁANIE FOSFOLIPIDÓW UWARUNKOWANE BUDOWĄ UGRUPOWANIA DIACYLOWEGO

Fosfolipidy zawierające PUFA

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA, polyunsaturated fatty acids) w strukturze zawierają od dwóch do sześciu wiązań podwójnych. W zależności od położenia ostatniego wiązania podwójnego przy trzecim lub szóstym atomie węgla, licząc od krańcowej grupy metylowej, dzielą się odpowiednio na dwie rodziny: n-3 oraz n-6. Związki te nie są syntetyzowane w organizmie ludzkim i dlatego są określane niezbędnymi nienasyconymi kwasami tłuszczowymi (NNKT, EFA, essential fatty acids). Wśród kwasów z rodziny n-3 najlepiej poznano działanie biologiczne kwasów α -linolenowego (ALA, α -linolenic acid), eikozapentaenowego (EPA, eicosapentaenoic acid) oraz dokozaheksaenowego (DHA, docosahexaenoic acid). Do kwasów: tłuszczowych należących do rodziny n-6 wykazujących aktywność biologiczną zaliczyć można natomiast kwas linolowy (LA, linoleic



acid), γ -linolenowy (GLA, γ -linolenic acid), czy arachidonowy (AA, arachidonic acid). EPA mogą wchodzić w skład GPL, gdzie występują głównie w pozycji *sn*-2, w przeciwieństwie do kwasów nasyconych występujących preferencyjnie w pozycji *sn*-1 glicerolu.

GPL zawierające PUFA mogą być wchłaniane bezpośrednio z pożywienia lub powstawać z odpowiednich prekursorów, do których należy m.in. 3-fosfoglicerol, w procesie biosyntezy zachodzącym w organizmie ludzkim [48]. Chemioprewencyjny mechanizm działania GPL zawierających kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 wiąże się przede wszystkim z ich wpływem na płynność oraz przepuszczalność błon komórkowych. Fosfolipidy tego typu wykazują bowiem słabe powinowactwo do cząsteczek cholesterolu, co utrudnia powstanie tzw. tratw lipidowych [48], których zwiększoną zawartość stwierdzono w błonach komórek nowotworowych, m.in. raka piersi i stercza [39]. Tratwy lipidowe są dynamicznymi domenami charakteryzującymi się dużą zawartością cholesterolu oraz fosfolipidów bogatych w nasycone kwasy tłuszczowe. Pełnią istotną funkcję w sygnalizacji komórkowej, ponieważ mogą wiązać liczne białka regulatorowe i receptory czynników wzrostu [55]. Wyniki badań prowadzonych *in vitro* na ludzkich liniach komórek nowotworowych wykazały, że zmniejszenie zawartości cholesterolu w błonach komórek nowotworowych, a tym samym zakłócenie tworzenia tratw lipidowych, prowadzi do inaktywacji aktywności ścieżki sygnalizacyjnej, w której uczestniczy czynnik Akt. Ponieważ jest odpowiedzialny za zwiększenie przeżywalności komórek przez inaktywację białek proapoptycznych oraz nadekspresję genów antyapoptycznych, jego unieczynnienie stymuluje apoptozę komórek nowotworowych [39].

PUFA jako produkty endogennej hydrolizy fosfolipidów

W wyniku aktywności fosfolipazy A_2 , GPL występujące w organizmie ulegają hydrolizie w pozycji *sn*-2, co prowadzi do powstania wolnego kwasu tłuszczowego oraz LPL [54]. Uwolnione kwasy tłuszczowe w wyniku enzymatycznej modyfikacji mogą ulegać elongacji w ramach tej samej rodziny, przez przyłączenie od strony grupy karboksylowej dwuwęglowej podjednostki, tzn. kwas tłuszczowy z rodziny n-3 pozostanie kwasem należącym do tej rodziny, ale o łańcuchu dłuższym o dwa atomy węgla. Jednak konwersja ALA w organizmie ludzkim do długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, takich jak EPA i DHA jest mało wydajna. Według niektórych doniesień, jedynie 2-10% ALA jest przekształcanych do EPA i DHA [75]. Inni autorzy [27] sugerują, że około 7% ALA jest przekształcanych do EPA i tylko 0,013% do DHA. Z tego względu konieczne jest dostarczanie kwasów EPA i DHA z pożywieniem. Zalecana dzienna dawka sumy kwasów EPA i DHA u dzieci waha się 100-250 mg, m.in. w zależności od wieku, a dla osób dorosłych wynosi 500 mg [90].

Kwasy z rodziny n-3 mogą się przyczyniać do obniżenia ryzyka zachorowania na choroby nowotworowe,

zwłaszcza raka piersi [48], okrężnicy [76] oraz stercza, a także zmniejszenia zagrożenia chorobami układu krążenia i chorobą Alzheimera [84]. Badania prowadzone na wielu modelach zwierzęcych *in vivo* oraz komórkach nowotworowych *in vitro* potwierdziły właściwości chemioprewencyjne kwasów z rodziny n-3. Proponowanych jest kilka mechanizmów tłumaczących ich wpływ na zmniejszenie ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe. Pierwszy z nich sugeruje, że kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 modulują aktywność czynników transkrypcyjnych, co wpływa na ekspresję genów oraz produkcję sygnałów [36,48]. Kwasy tłuszczowe z rodziny n-3 pełnią funkcję ligandów receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksyosomów (PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor), białek pełniących funkcję czynników transkrypcyjnych. W wyniku działania kwasów z rodziny n-3 dochodzi do aktywacji czynnika PPAR- γ , a to hamuje proliferację komórek i indukcję apoptozy [36].

Celem molekularnym kwasów z rodziny n-3 jest receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR, epidermal growth factor receptor) uczestniczący w procesach komórkowych, takich jak proliferacja, migracja, a także przeżywalność [48]. Receptor aktywowany jest przez fosforylację w odpowiedzi na zewnątrzkomórkowe ligandy [15]. Jego nadmierną zawartość stymulującą proliferację komórek obserwuje się w błonach komórkowych wielu nowotworów, np. niedrobnokomórkowego raka płuca, raka szyjki macicy, piersi, jelita grubego, stercza, żołądka czy trzustki [97]. Badania *in vitro* przeprowadzone na liniach komórkowych ludzkiego raka piersi wskazują, że jednoczesna obecność kwasów EPA i DHA przyczynia się do obniżenia jego aktywności. Mechanizm działania kwasów z rodziny n-3 na EGFR nie jest jednak dokładnie poznany. Zaobserwowano, że n-3 PUFA są wbudowywane w GPL błon komórek nowotworowych występujących głównie w wewnętrznej warstwie, zmieniając jej właściwości, także w obrębie tratw lipidowych, na których jest umiejscowiony EGFR [15,78]. Zwiększenie zawartości kwasów EPA i DHA w tratwach lipidowych obniżało ilość sfingomieliny, cholesterolu i diacylogliceroli w tych strukturach. Przeprowadzone badania wskazują, że zmiany takie wpływają na funkcjonowanie EGFR powodując obniżenie jego fosforylacji [15]. Inne badania przeprowadzone *in vivo* na linii ludzkiego nowotworu piersi wykazały natomiast, że zmiana w budowie tratw lipidowych obniża stężenie EGFR w ich strukturze przy jednoczesnym zwiększeniu fosforylacji, co również nasila apoptozę komórkową [78].

Inne przeciwnowotworowe działanie kwasów z rodziny n-3 odbywa się poprzez białko Bcl-2, będące regulatorem apoptozy komórkowej, blokując ten proces. Bax jest natomiast białkiem promującym apoptozę komórkową. Stosunek aktywności Bax/Bcl-2 określa podatność komórek na apoptozę [71]. Badania przeprowadzone *in vivo* na modelach zwierzęcych wskazują, że dieta bogata w PUFA z rodziny n-3 obniża aktywność białka Bcl-2, a jednocześnie zwiększa ekspresję białka Bax, prowadząc

do indukcji procesu apoptozy [51]. Podobnie jak w przypadku wpływu składu kwasów tłuszczowych występujących w dwuwarstwie lipidowej na EGFR, w budowywanie się EPA i DHA w błonę mitochondrialną, gdzie jest umiejscowione białko Bcl-2 ogranicza jego ekspresję [51]. Szczegóły mechanizmu nie są jednak poznane.

PUFA uwalniane z fosfolipidów tworzących błony komórkowe są ponadto substratami, których przemiany enzymatyczne powodują powstanie różnych biologicznie aktywnych pochodnych. Kwasy zawierające 20 atomów węgla, czyli EPA (20:5 n-3), kwas dihomog- γ -linolenowy (20:3 n-6) i AA (20:4 n-6), są przekształcane w organizmie do eikozanoidów, do których zalicza się leukotrieny (LT) oraz prostanoidey, obejmujące prostaglandyny (PG), prostacykliny (PGI) i tromboksany (TX) [50]. Enzymatyczna modyfikacja kwasów tłuszczowych przez cyklooksigenazy (COX-1, której ekspresja jest konstytutywna oraz COX-2, będącego enzymem indukowanym) doprowadza do powstania prostaglandyn i tromboksanów, natomiast w wyniku reakcji katalizowanej przez lipooksygenazy (5-LOX, 12-LOX, 15-LOX) powstają leukotrieny i hydroksykwasów tłuszczowe [36]. Związki pełnią funkcję hormonów lokalnych, występują we wszystkich tkankach, gdzie uczestniczą w modulacji stanu zapalnego, czy odpowiedzi immunologicznej [6].

Enzymatyczna modyfikacja AA (20:4 n-6), jednego z głównych składników fosfolipidów błony komórkowej, w wyniku działania enzymu COX-2, prowadzi do powstania prostaglandyn serii 2 oraz tromboksanów serii 2, do których zalicza się odpowiednio: PGD₂, PGF₂ i PGI₂ oraz TXA₂ i TXB₂ (ryc. 3). Natomiast pod wpływem działania enzymu 5-LOX powstają leukotrieny serii 4: LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄ i LTE₄. Przedstawione eikozanoidey charakteryzują się zdolnością stymulacji stanu zapalnego, a ponadto powodują rozszerzenie się naczyń włosowatych, umożliwiając zwiększenia migracji krwinek do ogniska zapalnego [50,54]. EPA (20:4 n-3) jest przekształcany natomiast do prostaglandyn serii 3: PGD₃, PGE₃, PGF₃, PGI₃, tromboksanów serii 3: TXA₃ i TXB₃ oraz leukotrienów serii 5: LTA₅, LTB₅, LTC₅, LTD₅ i LTE₅. Eikozanoidey powstające w wyniku przekształcenia tego kwasu charakteryzują się właściwościami przeciwzapalnymi [36,50].

Resolwiny i maresiny, będące produktami metabolizmu kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 oraz lipoksyny, powstające w wyniku enzymatycznej modyfikacji kwasów tłuszczowych z rodziny n-6 wykazują właściwości przeciwzapalne i cytoprotekcyjne, zapobiegają agregacji płytek krwi, obniżają ciśnienie krwi, obniżają stężenie frakcji LDL cholesterolu, a także aktywują telomerazy [54].

Stosunek kwasów z rodziny n-3 do kwasów z rodziny n-6 może decydować o stymulacji lub wygaszaniu stanu zapalnego i uważa się, że powinien wynosić 1:5. Niestety w przypadku współczesnej „zachodniej” diety wynosi 1:20, co sprzyja utrzymywaniu się stanów zapal-

nych [35]. Stąd zwiększenie w diecie udziału kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 w miejsce AA jest zalecane jako sposób ograniczenia syntezy eikozanoidów indukujących stan zapalny [36].

Istotnym dla funkcjonowania układu nerwowego składnikiem fosfolipidów jest DHA. Jest podstawowym EFA budującym fosfolipidy błon komórek tkanki nerwowej. Dzięki nieliniowej budowie przestrzennej, wynikającej z obecności wiązań nienasyconych w konformacji *cis*, wpływa na zachowanie prawidłowej płynności, przepuszczalności, a także elastyczności błon komórek nerwowych. Deficyt DHA prawdopodobnie przyczynia się również do rozwoju choroby Alzheimera oraz depresji [50]. Ograniczenie zagrożenia tymi schorzeniami jest związane ze zmniejszeniem poziomu czynników prozapalnych, m.in. produktów metabolizmu AA, czy indukcją ekspresji enzymów antyoksydacyjnych. Ponadto produkt enzymatycznej modyfikacji DHA, jakim jest cząsteczka neuroprotektynowa D1 (NPD1, neuroprotectin D1), odgrywa główną rolę w ochronie neuronów przed apoptozą wywołaną stresem oksydacyjnym [14]. NPD1 pełni też funkcję cząsteczki regulatorowej. Jedną z jej ról jest ograniczenie aktywacji kaspazy 3 odpowiedzialnej za degradację białek podczas apoptozy [3].

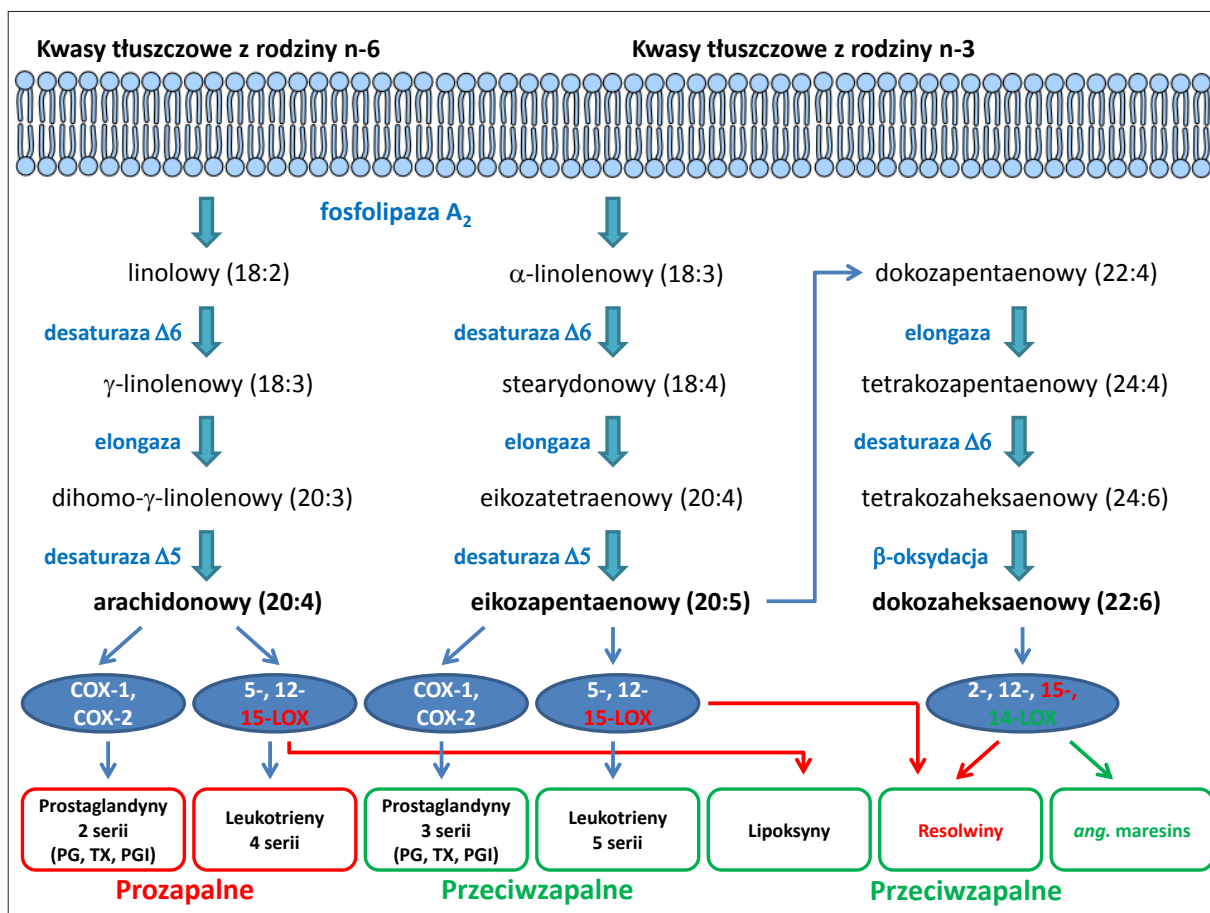
Fosfolipidy zawierające FFA

Kwasy tłuszczowe zawierające w środkowej części cząsteczki pierścień furanowy (FFA, furan fatty acids) należą do grupy heterocyklicznych lipidów [82]. W pozycji 2 ugrupowania furanowego występuje 9-, 11- lub 13-węglowy łańcuch zakończony grupą karboksylową, natomiast w pozycji 5 znajduje się grupa propylowa lub pentylowa. Pozycja 3 pierścienia podstawiona jest grupą metylową, a pozycja 4 atomem wodoru lub kolejną grupą metylową (ryc. 4). FFA w największej ilości występuje w osoczu ludzkim jako element strukturalny fosfolipidów, a w mniejszym stężeniu w postaci estrów cholesterolu i triacylogliceroli (TAG, triacylglycerols) [82].

FFA wykazują silne właściwości przeciwutleniające, ze względu na obecność pierścienia furanowego, który szybciej niż wielonienasycone kwasy tłuszczowe ulega utlenieniu, tworząc stabilne produkty, co chroni m.in. PUFA przed niekorzystnymi zmianami oksydacyjnymi [82].

Utlenienie PUFA, np. AA, budujących fosfolipidy występujące w lipoproteinach niskiej gęstości (LDL), jest uważane za podstawowy proces powodujący rozwój choroby miażdżycowej [58]. Po przeniknięciu LDL do przestrzeni podśródbłonkowej może dojść do utlenienia fosfolipidów wchodzących w ich skład. Prowadzi to do powstania LDL o różnym stopniu utlenienia od minimalnie zmienionych LDL (mmLDL, minimally modified LDL) do znacznie utlenionych LDL (oxLDL, oxidized LDL). Cytokiny oraz mmLDL indukują ekspresję biomolekuł wywołujących adhezję monocytów do komórek śródbłonka, a te po wnikięciu do przestrzeni podśródbłonkowej różnicują





Ryc. 3. Metabolizm wielonienasyconych kwasów tłuszczowych będących produktem endogennej hydrolizy fosfolipidów oraz ich wpływ na stan zapalny (wg [54])

się do makrofagów. W wyniku wychwytu oxLDL przez makrofagi powstają komórki piankowate. Ich interakcja z limfocytami pomocniczymi T wywołują przewlekły proces zapalny w ścianie naczyń krwionośnych. Migracja komórek mięśni gładkich i ich proliferacja w przestrzeni podśródbłonkowej powoduje powstanie płytek miażdżycowych. Martwica makrofagów i komórek mięśniowych może wywołać pęknięcie blaszki miażdżycowej i tworzenie zakrzepów [5].

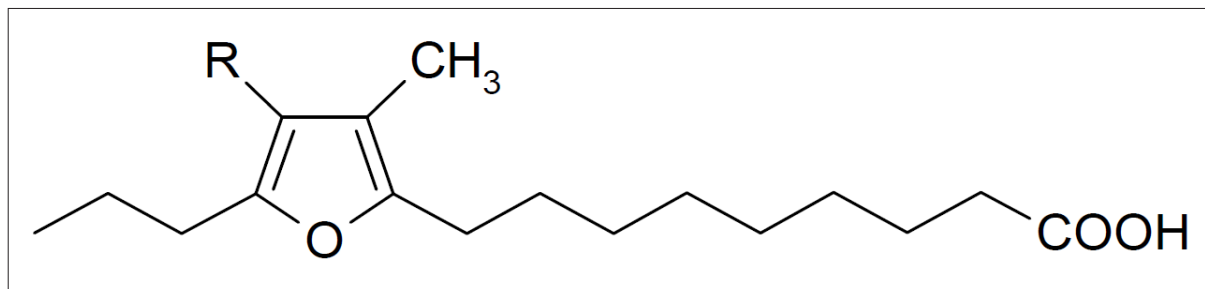
Budujące fosfolipidy PUFA, występujące w zewnętrznej warstwie LDL są szczególnie narażone na utlenienie [91]. Jednoczesna obecność FFA w strukturze fosfolipidów tworzących LDL chroni PUFA przed niekorzystnymi procesami oksydacyjnymi. Z tego względu przypisuje się FFA przeciwdziałanie chorobie miażdżycowej, przynajmniej w początkowym stadium jej rozwoju [82].

FFA jako produkt endogennej hydrolizy fosfolipidów

Obecne w nadmiarze reaktywne formy tlenu (ROS, reactive oxygen species) mogą spowodować w organizmie stan tzw. stresu oksydacyjnego odgrywając istotną rolę w patogenezie np. reumatoidalnego zapalenia stawów,

co potwierdzają badania prowadzone na modelach zwierzęcych oraz z udziałem ludzi. ROS mogą stymulować aktywność cyklooksygenaz, a to zwiększa syntezę prostanoidów stymulujących stan zapalny [17]. Silne właściwości antyoksydacyjne FFA mogą przerwać ten ciąg wydarzeń, co jest prawdopodobną przyczyną ich przeciwzapalnego działania potwierdzonego badaniami przeprowadzonymi *in vivo* na modelach zwierzęcych. Podanie szczurom, u których za pomocą adiuwantu wywołano zapalenie stawów, estrów etylowych kwasów zawierających pierścień furanowy w dawce 10 mg/kg masy ciała, ponad trzykrotnie ograniczyło rozmiar obrzęku będącego pochodną indukcji stanu zapalnego [92].

Wyniki badania sugerują również niekorzystne fizjologiczne działanie FFA. Kwas (3-karboksy-4-metylo-5-propylofuran-2-ylo)propanowy, będący metabolitem FFA tworzących fosfolipidy oraz estrów cholesterolu, wpływał destrukcyjnie na komórki β wysepek trzustkowych, zmniejszając biosyntezę insuliny. Podwyższone stężenie kwasu stwierdzono m.in. u ciężarnych kobiet ze stanem hiperglikemicznym oraz pacjentów z cukrzycą typu 2 [70].



Ryc. 4. Struktura kwasu tłuszczowego zawierającego pierścień furanowy

BIOLOGICZNE DZIAŁANIE FOSFOLIPIDÓW UWARUNKOWANE BUDOWĄ PODJEDNOSTKI HYDROFILOWEJ

Kwas fosfatydowy

Kwas fosfatydowy (PA, phosphatidic acid) określa grupę produktów częściowej enzymatycznej degradacji GPL różniących się składem kwasów tłuszczowych. Jest to także podstawowy związek uczestniczący w biosyntezie GPL i TAG. W strukturze zawiera ugrupowanie ortofosforanowe z wolną grupą hydroksylową, która w innych GPL jest zestryfikowana resztą alkoholową (ryc. 2). PA jest prekursorem pozbawionego reszty acylowej kwasu lizofosfatydowego (LPA, lysophosphatidic acid) pełniącego funkcję czynnika wzrostu, wspomagającego utrzymaniu integralności komórek nabłonka np. w przewodzie pokarmowym. LPA powstaje w wyniku hydrolizy PA katalizowanej przez fosfolipazę trzustkową A_2 obecną w przewodzie pokarmowym. Inną możliwością jest katalizowana przez fosfolipazę A_2 hydroliza LPL powstałych w wyniku degradacji spowodowanej aktywnością zewnątrzkomórkowej fosfolipazy D [85]. LPA może powstać również w wyniku aktywności enzymów obecnych w surowcach roślinnych [88].

Wiele czynników, takich jak stres, NSAID, chemioterapia, radioterapia, czy ROS może doprowadzić do nasilenia zjawiska apoptozy komórek nabłonkowych przewodu pokarmowego, co grozi zniszczeniem integralności błony śluzowej, a także stanami zapalnymi, owrzodzeniami oraz zaburzeniami wchłaniania składników odżywczych [19]. LPA dostarczany z pożywieniem lub powstający w wyniku endogennej hydrolizy enzymatycznej może wpływać na ograniczenie utraty integralności błony śluzowej. Substancja wpływa na stymulację receptorów sprzężonych z białkiem G, takich jak LPA_1 , LPA_2 , czy LPA_3 (tabela 1). Ich oddziaływanie z LPA prowadzi do inhibicji cyklazy adenylowej, aktywacji fosfolipazy C oraz czynnika wymiany nukleotydów guaninowych. Ostatecznie doprowadzi to do stymulowania progresji cyklu komórkowego, różnicowania komórek oraz zwiększenia ich przeżywalności, co zapewnia zachowanie integralności błony śluzowej przewodu pokarmowego [2].

Badania *in vivo* na szczurach, które poddano działaniu czynnika stresogennego polegającego na ich zanurzeniu w wodzie wskazują, że syntetyczny LPA zawiera-

jący kwas linolowy i α -linolenowy podawany doustnie w postaci roztworu o stężeniu 0,01 M zahamował owrzodzenie żołądka o 40 i 50% [1].

Istnieje również wiele danych wskazujących na wpływ LPA na rozwój nowotworów, m.in. jelita grubego. Podobnie jak w prawidłowych komórkach nabłonkowych przewodu pokarmowego, LPA stymuluje proliferację, zdolność do przeżycia oraz inwazyjność komórek nowotworowych, co wiąże się z nieprawidłową ekspresją receptorów LPA. W raku jelita grubego obserwuje się zwiększoną ekspresję receptora LPA_2 , natomiast ekspresja receptora LPA_1 jest mniejsza w komórkach gruczolaka okrężnicy [37]. LPA może również spowodować spadek wrażliwości komórek nowotworowych na działanie chemioterapeutyków. Przykładem takiego działania jest zwiększenie oporności komórek nowotworowych jajnika w hodowli *in vitro* w stosunku do cisplatyny użytej w stężeniu 50 mM przy jednoczesnym podaniu LPA o stężeniu 10 mM. Po 48 godzinach inkubacji efektywność tworzenia kolonii komórek kontrolnych, które poddano jedynie działaniu cisplatyny wynosiła 20%, natomiast w komórkach traktowanych dodatkowo LPA, efektywność wzrosła do 25% [26].

Określenie równowagi między ochronnym wpływem LPA w stosunku do błony śluzowej przewodu pokarmowego przed czynnikami destrukcyjnymi, a stymulacją proliferacji komórek nowotworowych wymaga dalszych badań. Ponadto doświadczenia na zwierzętach sugerują, że szlak może się okazać nowym celem molekularnym w walce z chorobami chronicznymi [37,88].

Fosfolipidy zawierające cholinę

W wyniku starzenia się organizmu zmienia się skład błon komórkowych. Obniżeniu ulega zawartość fosfolipidów, natomiast zwiększa się udział cząsteczek cholesterolu, co zmienia właściwości i funkcjonowanie błon komórkowych. Zjawisko jest wyjątkowo niebezpieczne w przypadku komórek układu immunologicznego oraz komórek nerwowych, gdzie procesy sygnalizacji komórkowej są szczególnie istotne [35]. Badania *in vivo* przeprowadzone na myszach powyżej 20 miesięcy życia, u których stwierdzono podwyższony stosunek cholesterolu do fosfolipidów w dwuwarstwie lipidowej limfocytów wskazały, że suplementacja fosfatydylocholiną



Tabela 1. Receptory kwasu lizofosfatydowego i ich funkcja (na podstawie [37,88])

Receptor	Funkcja
LPA ₁	Regulacja proliferacji i migracji komórek
LPA ₂	Wpływ na indukcję stanu zapalnego, migrację, przeżywalność komórek i regulację wchłaniania
LPA ₃	Udział w migracji komórek i indukcja stanu zapalnego
LPA ₄	Niepoznana
LPA ₅	Wpływ na regulację wchłaniania jelitowego
LPA ₆	Zwiększenie adhezji komórek

(PC, fosfatidylcholine) poprawia funkcjonowanie błon komórkowych, co obserwowano jako wzmocnienie odpowiedzi proliferacyjnej. Skutek suplementacji nie był znaczący u myszy w wieku 6 miesięcy, co potwierdza hipotezę, że fosfolipidy dostarczane z pożywieniem wpływają na utrzymanie optymalnego stosunku cholesterolu do fosfolipidów w błonach komórkowych, zwłaszcza u starszych osobników [74].

W błonach komórek nerwowych zwiększenie stosunku cholesterolu do fosfolipidów może być również wynikiem przewlekłego spożywania etanolu. Jego przyjmowanie powoduje wzrost narażenia PUFA (np. DHA) na utlenienie w wyniku działania ROS przy jednoczesnym obniżeniu aktywności enzymów antyoksydacyjnych w tym dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy, peroksydazy glutationowej oraz reduktazy glutationowej, ograniczających te reakcje [18]. Aldehyd octowy, będący produktem metabolizmu etanolu może się wiązać z białkami, co może upośledzić enzymatyczną ochronę lipidów przed utlenieniem [31]. Fosfolipidy obecne w błonie komórkowej ulegają degradacji, a to zwiększa jej sztywność, wpływając tym samym na jej funkcjonowanie [31]. Badania przeprowadzone *in vivo* na szczurach, którym podawano etanol (6 g/kg m.c./dzień) wskazują, że suplementacja PC (300 mg/kg m.c./dzień) pozwoliła na przywrócenie prawidłowego funkcjonowania komórek nerwowych w różnych częściach mózgu oraz enterocytów przez zachowanie odpowiedniego stosunku cholesterolu do fosfolipidów tworzących błony komórkowe. Ponadto u zwierząt, którym podawano etanol z PC nie zauważono spadku masy poszczególnych regionów mózgu, a wystąpiło u zwierząt, które nie były suplementowane PC [31].

Narzędem wrażliwym na przyjmowanie etanolu jest również wątroba. Wynikiem działania tej używki, oprócz zmniejszenia udziału fosfolipidów obecnych w błonie hepatocytów, jest również zwłóknienie tego organu, polegające na nadmiernym gromadzeniu kolagenu. Aldehyd octowy, powstający w wyniku enzymatycznego utlenienia etanolu przez dehydrogenazę alkoholową i cytochrom P450 2E1 jest czynnikiem stymulującym syntezę kolagenu w komórkach gwiazdzistych [42]. Do związków stymulujących syntezę kolagenu należą również produkty utleniania lipidów, np. 4-hydroksynonenal [43]. Badania *in vivo* przeprowadzone na modelach

zwierzęcych sugerują, że dostarczanie PC zawierającej nienasycone kwasy tłuszczowe w czasie spożywania etanolu chroniło przed zwłóknieniem lub marskością wątroby. Podawanie zwierzętom etanolu przez 6,5 lat doprowadziło do przekształcenia około 80% lipocytów wątroby w komórki wytwarzające włókna kolagenowe. Jednoczesna suplementacja PC ograniczyła transformację prawie do 48% [45]. Prawdopodobnym mechanizmem ograniczającym akumulację kolagenu wywołanego obecnością aldehydu octowego jest zwiększenie aktywności kolagenazy. PC zawierająca kwas palmitynowy i linolowy zwiększa aktywność tego enzymu o około 24%, natomiast w przypadku występowania dwóch kwasów linolowych dochodzi do 50% wzrostu aktywności kolagenazy. Korzyści takich nie obserwuje się natomiast w przypadku PC, w której występują nasycone kwasy tłuszczowe, innych fosfolipidów lub wolnych PUFA [45].

W wyniku enzymatycznego utlenienia etanolu do aldehydu octowego przez dehydrogenazę alkoholową, powstaje także zredukowana postać dinukleotydu nikotynamidoadeninowego (NADH), a to hamuje utlenianie kwasów tłuszczowych w procesie β -oksydacji. Skutkiem jest wzrost zawartości lipidów w osoczu krwi, a następnie wzmoczenie ich transportu i akumulacja w wątrobie, powodując jej stłuszczenie [42]. Badania przeprowadzone w warunkach *in vivo* wykazały, że dieta wzbogacona w PC zawierającą nienasycone kwasy tłuszczowe obniża stężenie TAG i cholesterolu w wątrobie szczurów [60]. Mechanizm obniżenia stężenia lipidów polega na przeciwdziałaniu utracie aktywności mitochondrialnego łańcucha oddechowego i zachowaniu wydajności utleniania kwasów tłuszczowych [60]. Kompleksem enzymatycznym pełniącym główną rolę w mitochondrialnym łańcuchu transportu elektronów jest oksydaza cytochromu c. Kompleks do optymalnej aktywności wymaga środowiska, w którym są obecne fosfolipidy [42]. W celu zachowania odpowiedniej aktywności tego enzymu, konieczne jest dostarczanie do organizmu odpowiedniej dawki PC, zwłaszcza bogatej w nienasycone kwasy tłuszczowe, czyli takie, które ulegają degradacji w wyniku przyjmowania zwiększonych dawek etanolu [42]. Innym enzymem pełniącym istotną rolę w zmniejszeniu uszkodzeń wątroby spowodowanych przyjmowaniem etanolu jest związana z błoną komórkową N-metylotransferaza fosfatydyloetanolaminy. Jej aktywność jest również zależna od środowiska, w którym występuje. Wbudowanie się PC w błony

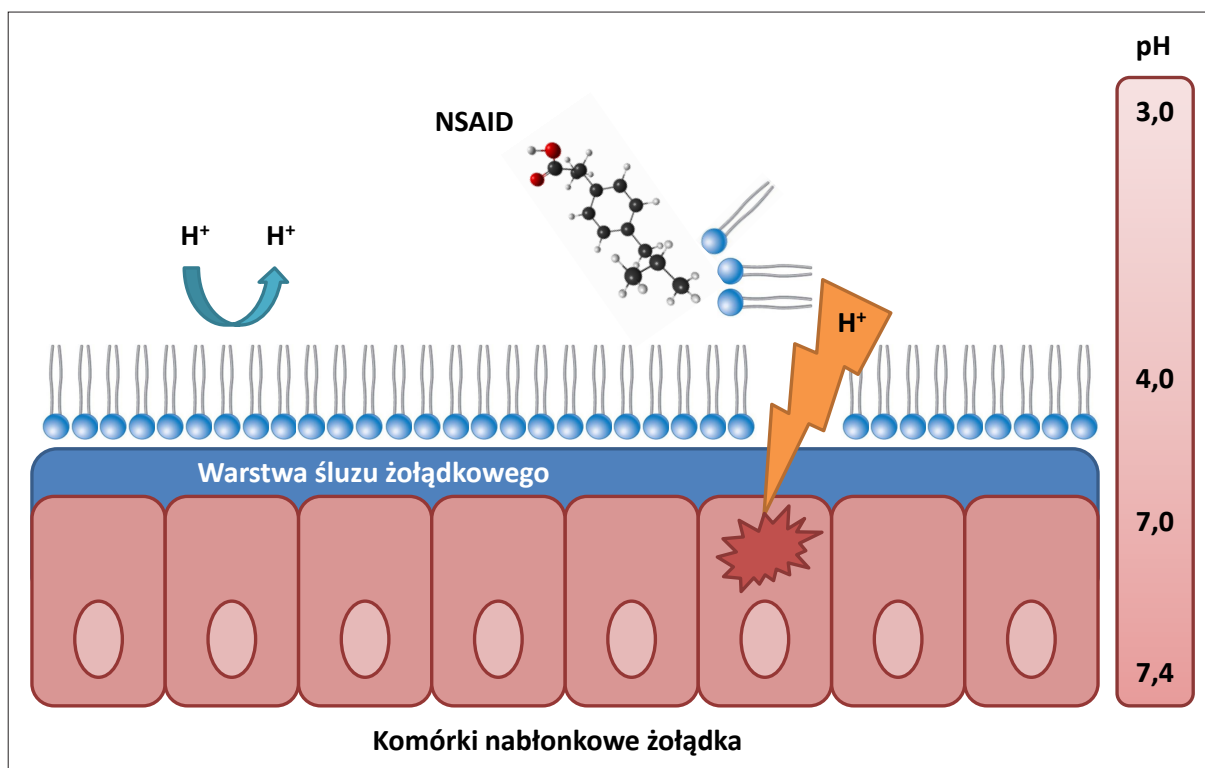
komórkowe, w których na skutek przyjmowania etanolu doszło do obniżenia zawartości fosfolipidów, powoduje zwiększenie aktywności tego enzymu [44].

Spożycie PC przyczynia się również do obniżenia stężenia TAG, całkowitego cholesterolu oraz frakcji LDL w osoczu, zmniejszając ryzyko wystąpienia chorób układu krwionośnego, m.in. miażdżycy [12]. Doświadczenia przeprowadzone w warunkach *in vivo* na myszach z obniżoną zawartością apolipoproteiny E, którym jednocześnie podawano syntetyczną 1,2-dimirystylo-*sn*-glicero-3-fosfatydylocholinę (DMPC), lecytynę sojową lub lecytynę z jaja kurzego w stężeniu 1 mg/ml dowiodły, że w wyniku przyjmowania DMPC wzrósł poziom apolipoproteiny A-I, a także frakcji HDL cholesterolu w osoczu. W pozostałych substancjach wzrost był około dwukrotnie niższy, zarówno apolipoproteiny A-I, jak i frakcji HDL cholesterolu [59]. Apolipoproteina A-I wpływa na zwiększenie odwróconego transportu cholesterolu oraz zmniejszenie szybkości utleniania lipidów. Frakcja HDL cholesterolu poza apolipoproteiną A-I zawiera również enzymy odpowiedzialne za ograniczenie utleniania fosfolipidów występujących we frakcji LDL cholesterolu oraz enzymy powodujące jego degradację, co znacząco zmniejsza ryzyko rozwoju choroby miażdżycowej [59].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAID) są powszechnie wykorzystywane jako leki przeciwbólowe i przeciwzapalne. Prawdopodobnie są również skuteczne w zmniejszeniu ryzyka rozwoju chorób nowotworowych, m.in. raka jelita grubego [13], czy schorzeń neu-

rologicznych, np. choroby Alzheimera [23]. Użyteczność tej grupy leków jest jednak ograniczona ze względu na ryzyko uszkodzenia błony śluzowej żołądka, niepożądany wpływ na nerki, wątrobę czy układ krwionośny [47]. Niepożądane działania są ściśle powiązane z zaburzeniami gospodarki fosfolipidami. W skład śluzu, występującego w przewodzie pokarmowym wchodzą glikoproteiny, jony wodorowęglanowe oraz powierzchniowo czynne fosfolipidy tworzące hydrofobową warstwę ograniczającą dostęp kwasu żołądkowego do błony śluzowej. Przyjmowanie leków, takich jak aspiryna czy ibuprofen, powoduje zaburzenia naturalnej bariery ochronnej, tj. obniżenia jej hydrofobowości, w wyniku oddziaływania NSAID z fosfolipidami obecnymi w śluzie [16]. Umożliwia to przenikanie kwasu żołądkowego do śluzówki i może doprowadzić do powstania wrzodów żołądka i dwunastnicy (ryc. 5) [40].

NSAID są ponadto inhibitorami cyklooksygenaz (COX-1 i COX-2), enzymów opowiedzianych za przekształcenie EFA w eikozanoidy. Izoenzym COX-2 pełni istotną funkcję w reakcji zapalnej, natomiast izoenzym COX-1 jest odpowiedzialny za utrzymanie homeostazy organizmu, m.in. regulację wytwarzania śluzu żołądkowego. Prostaglandyna PGE₂ będąca produktem enzymatycznego przekształcenia kwasu arachidonowego, pochodzącego z fosfolipidów tworzących błony komórkowe, jest odpowiedzialna za spadek wydzielania soku żołądkowego. Zmniejszenie aktywności COX-1 spowodowane przyjmowaniem NSAID przyczynia się do nadmiernego wytwarzania soku żołądkowego [35].



Ryc. 5. Mechanizm działania NSAID w przerwaniu integralności śluzu przewodu pokarmowego (wg [40])



Badania przeprowadzone z udziałem ludzi wskazują, że jednoczesne przyjmowanie NSAID i PC ogranicza ich działania niepożądane. Kompleks z egzogenną fosfatydylocholiną w mniejszym stopniu oddziałuje z fosfolipidami występującymi naturalnie w śluzie, dzięki temu zachowana jest integralność hydrofobowej bariery chroniącej błonę śluzową przewodu pokarmowego, przy zachowaniu aktywności farmakologicznej i biodostępności leku [16,40]. Przyjmowanie kompleksu NSAID-PC zmniejszało zmiany krwotoczne, mimo niewielkiego stężenia prostaglandyny PGE₂. Świadczy to o głównej roli PC w zachowaniu integralności warstwy hydrofobowej w patologicznych zmianach przewodu pokarmowego [41].

PC w wyniku aktywności fosfolipazy D ulega hydrolizie do kwasu fosfatydowego i cholicy. Stwierdzono wysoką ekspresję tego enzymu w neuronach cholinergicznym, gdzie cholina pod wpływem acetylotransferazy cholinowej przekształcana jest do acetylocholicy pełniącej funkcję neuromediatora [46].

Opisano jednak badania, których wyniki wskazują, że spożycie PC może zwiększyć ryzyko schorzeń sercowo-naczyniowych. Prawdopodobną przyczyną są produkty metabolizmu PC, do których zalicza się cholinę, betainę oraz powstający w wyniku aktywności mikroflory jelitowej i monoooksygenazy flawinowej występującej w wątrobie, N-tlenek trimetyloaminy. Stwierdzono, że związek indukuje tworzenie się komórek piankowatych przyczyniając się do rozwoju choroby miążdżycowej [94]. Jednak w badaniach przedstawiono jedynie korelację między produktami hipotetycznego metabolizmu PC, a ryzykiem rozwoju chorób układu krwionośnego, bez uwzględnienia wpływu PC dostarczonej bezpośrednio wraz z pożywieniem [35].

Fosfolipidy zawierające serynę

Obniżenie zdolności poznawczych związanych z wiekiem (ARCD, age related cognitive decline) jest schorzeniem, które zagraża jakości życia osób w podeszłym wieku. Jego przyczyną jest zmiana składu lipidów błon komórek nerwowych występujących w mózgu, a zwłaszcza fosfolipidów zawierających serynę [35,73]. Istnieje wiele wyników badań dokumentujących znaczenie fosfatydyloseryny (PS, phosphatidylserine) w odwróceniu zmian neurodegeneracyjnych związanych z procesem starzenia się [69]. PS występuje głównie w wewnętrznej monowarstwie błony komórkowej. Poza funkcjami budulcowymi pełni rolę kofaktora enzymów błonowych, wpływając m.in. na aktywację kinazy białkowej C uczestniczącej w przekazywaniu sygnałów. Ponadto zwiększa aktywność pompy sodowo-potasowej [33,89].

PS jest również odpowiedzialna za regulację reakcji neuroendokrynnych, przez wpływ na stężenie acetylocholicy, dopaminy oraz noradrenaliny oraz podwyższenie glukozy w mózgu, co sprzyja zachowaniu prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego u ludzi w podeszłym

wiek [33]. Przedstawioną hipotezę potwierdziły badania przeprowadzone z udziałem kobiet i mężczyzn w wieku 50-90 lat z zaburzeniami pamięci, którym przez 12 tygodni podawano 300 mg sojowej PS dziennie. U osób tych stwierdzono poprawę parametrów poznawczych obejmujących: pamięć rozpoznawczą (o 8%) i odtwórczą (o 12%), funkcję wykonawczą (o 14%) oraz umiejętność elastycznego myślenia (o 13%) [73].

PS może wpływać korzystnie również na inne czynności układu nerwowego, takie jak radzenie sobie ze stresem oraz depresją [29]. Główną rolę w procesie adaptacji organizmu do sytuacji stresu odgrywa oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPAA, hypothalamic-pituitary-adrenal axis). W odpowiedzi na silne stresory, podwzgórze wydziela kortykoliberynę pobudzającą przysadkę mózgową do sekrecji kolejnego neurohormonu – kortykotropiny, co wywołuje uwalnianie kortyzolu z kory nadnerczy. Kortyzol wpływa na wiele funkcji fizjologicznych obejmujących metabolizm węglowodanów, lipidów i białek, a także funkcjonowanie układu immunologicznego i nerwowego [79]. Przewlekły stres, powoduje rozregulowanie HPAA, a przez to zaburza psychicznie i somatycznie. W pierwszym etapie dojść może do hiperaktywacji HPAA, a następnie do hipoaktywacji [29]. Zwiększenie aktywności HPAA może wywoływać depresję, zaburzenia lękowe, anoreksję, alkoholizm, cukrzycę, czy otyłość brzuszna. Natomiast spadek aktywności może spowodować przewlekłe zmęczenie, rozdrażnienie, ból, reumatoidalne zapalenie stawów, czy astmę [10].

Optymalna aktywność i reagowanie systemu odpowiedzialnego za walkę ze stresem są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu [10]. Wyniki badań przeprowadzonych z udziałem zdrowych mężczyzn w wieku 20-49 wskazują, że codzienna suplementacja mieszaniną fosfolipidów sojowych, zawierającą 400 mg PS i 400 mg PA przez 6 tygodni, stabilizuje poziomy kortykotropiny oraz kortyzolu po wywołaniu ostrego stresu wykorzystując procedurę TSST (trier social stress test) [29]. Podobne wnioski wyciągnięto z badań przeprowadzonych u mężczyzn w wieku 30-51 lat, narażonych na działanie silnych czynników stresogennych wywołanych procedurą TSST, którym podawano mleko wzbogacone w fosfolipidy, w tym PS. W przypadku grupy testowej poziom kortyzolu po wywołaniu stresu wykazywał łagodniejszy spadek w porównaniu do grupy z placebo [79].

Zaburzenia w stężeniu kortyzolu mogą być spowodowane również długotrwałym, nadmiernym wysiłkiem fizycznym. Przeprowadzono wiele badań wykazujących, że doustne podanie PS przed wysiłkiem fizycznym ogranicza wzrost kortyzolu i kortykotropiny u amatorów kolarstwa. U osób uprawiających trening siłowy w wyniku suplementacji PS zaobserwowano zmniejszenie bólu mięśni i poprawę samopoczucia, a u biegaczy obniżenie aktywności kinazy keratynowej, której zwiększona aktywność doprowadzić może do martwicy włókien mięśniowych [30].

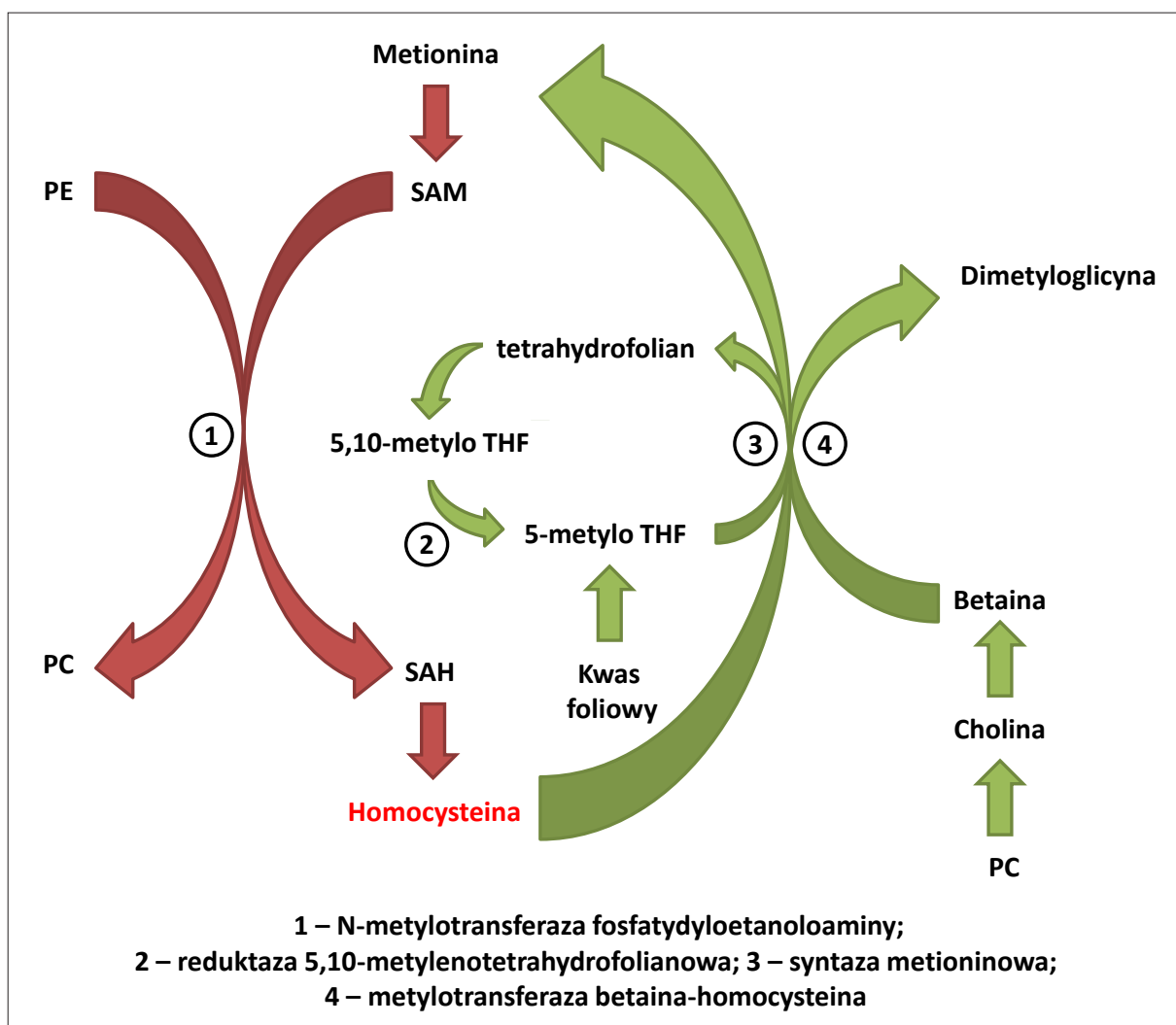
Fosfolipidy zawierające etanoloaminę

Fosfatydyloetanoloamina (PE, phosphatidylethanolamine) dzięki aktywności N-metylotransferazy fosfatydyloetanoloaminy (PEMT, phosphatidylethanolamine N-methyltransferase) może być przekształcana do PC. Dlatego zwiększone spożycie PE podwyższa jej konwersję do PC, czemu towarzyszy wzrost stężenia homocysteiny w osoczu krwi (ryc. 6) [56].

Zwiększone stężenie homocysteiny w osoczu krwi jest uważane za marker ryzyka w wielu schorzeniach, w tym chorób układu krążenia, nowotworowych, neurologicznych, a także osteoporozy i wad wrodzonych [61]. Donorem grupy metylowej w reakcji konwersji PE do PC, zachodzącej w hepatocytach jest S-adenozylometionina (SAM). Produktem przemian, oprócz PC jest S-adenozylhomocysteina (SAH), która jest przekształcana do homocysteiny [56,62]. Dostarczanie do organizmu zbyt dużej dawki PE mogłoby za pomocą tego szlaku niekorzystnie wpłynąć na stan zdrowia.

Hipotezę potwierdzono badaniami *in vivo* na modelach zwierzęcych. U nerek amerykańskich, którym podawano dietę bogatą w ten PL, w postaci ekstraktu lipidów pochodzących z bakterii *Methylococcus capsulatus* po 25 dniach takiej diety stwierdzono około 63% wzrost stężenia homocysteiny na czczo, w stosunku do grupy kontrolnej, która spożywała olej sojowy [56]. Badania przeprowadzone na myszach z niedoborem N-metylotransferazy fosfatydyloetanoloaminy wykazały o 50% niższy poziom homocysteiny w osoczu krwi, w porównaniu do zwierząt typu dzikiego o prawidłowym stężeniu tego enzymu. Obserwację potwierdziła wzmożona sekrecja homocysteiny w hodowli hepatocytów szczura z nadekspresją genu N-metylotransferazy fosfatydyloetanoloaminy [56]. Badania wskazują na istotny wpływ powyższego systemu enzymatycznego na stężenia homocysteiny, który może być potencjalnym celem terapeutycznym w leczeniu hiperhomocysteinemii.

Jednym ze sposobów obniżenia stężenia homocysteiny w osoczu krwi jest spożywanie PC, będącej prekursorem



Ryc. 6. Szlak syntezy homocysteiny oraz możliwości jego ograniczenia (na podstawie [62,83])



choliny (ryc. 6). Przekształcenie choliny w wyniku jej utlenienia zachodzącego w wątrobie lub nerkach, prowadzi do powstania betainy, pochodnej aminokwasu będącego źródłem grup metylowych. Metylotransferaza betaina-homocysteina (BTMT, betaine homocysteine S-methyltransferase) jest enzymem katalizującym reakcję przeniesienia grupy metylowej z betainy na homocysteinę z utworzeniem metioniny, a tym samym obniżeniem stężenia homocysteiny w osoczu [83]. Tezę potwierdzają badania przeprowadzone u zdrowych mężczyzn z podwyższonym stężeniem homocysteiny. Dwutygodniowa suplementacja PC sojową w dawce 2,6 g na dobę spowodowała spadek homocysteiny na czczo o 18%, w porównaniu do grupy kontrolnej, której podawano mieszaninę olejów jadalnych, o takim samym składzie kwasów tłuszczowych, jak preparat zawierający fosfatydylocholinę. Ponadto stwierdzono, że PC jest równie skuteczna jak betaina czy kwas foliowy w obniżeniu homocysteiny [67].

Fosfolipidy zawierające inozytol

Właściwości biologiczne wykazuje również fosfatydyloinozytol (PI), który pośredniczy w odpowiedzi komórkowej na bodźce zewnętrzne [80]. Zwiększone spożycie PI otrzymanego z soi podwyższa poziom frakcji HDL cholesterolu i apolipoproteiny A-1, a jednocześnie obniża stężenie TAG w osoczu krwi [4]. Podobny wpływ na stężenie apolipoproteiny A-1 oraz TAG ma fosfatydylocholina sojowa, natomiast jej wpływ na frakcję HDL cholesterolu jest niewielki [59]. PI jest wbudowywany w strukturę LDL, lipoprotein mających bezpośredni kontakt z błonami komórek tkanek obwodowych i wpływa na kaskadę sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, prowadzącą do usunięcia cholesterolu z komórek [35]. Prawdopodobnie w ten sposób PI stymuluje odwrotny transport cholesterolu, w postaci HDL, z komórek tkanek obwodowych do wątroby, skąd może być usuwany z organizmu, obniżając jego stężenie [4,35].

Obniżenie stężenia TAG w osoczu krwi jest prawdopodobnie związane z wpływem PI na aktywność enzymów uczestniczących w procesie β -oksydacji kwasów tłuszczowych zachodzący w wątrobie, do których zaliczyć można acetylotransferazę karnityny, co potwierdzono w badaniach na szczurach Zucker (fa/fa) [80]. Również badania z udziałem ochotników, którym podawano PI w dawce 5,6 g dziennie przez dwa tygodnie potwierdziły, że PI zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL oraz normalizuje TAG w osoczu krwi. W wyniku zwiększonego spożycia omawianego fosfolipidu doszło do 18% wzrostu frakcji HDL cholesterolu i 36% spadku TAG w czasie trwania badania. Przy czym okazało się, że najbardziej znaczące działanie zaobserwowano przy podawaniu PI wraz z posiłkiem [4].

SFINGOMIELINA

Duża zawartość TAG oraz cholesterolu występującego w postaci LDL w osoczu krwi są dobrze poznanym

czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [66]. Badania prowadzone *in vivo* na gryzoniach wskazują, że spożywanie sfingomieliny (SM) pochodzącej z mleka lub jaj zmniejsza jelitową absorpcję cholesterolu, przy czym SM mleczna w większym stopniu ogranicza jego wchłanianie [64]. SM podobnie jak PC również zmniejsza wchłanianie innych związków o charakterze lipidowym, w tym α -tokoferolu [34,63]. Badania przeprowadzone z udziałem ludzi nie dowiodły istotnego wpływu spożywania produktu bogatego w SM na poziom cholesterolu i TAG w osoczu krwi. W badaniach zauważono jednak wzrost tych parametrów w grupie kontrolnej, w przeciwieństwie do grupy przyjmującej zwiększoną dawkę SM [66].

Mechanizm ograniczenia absorpcji cholesterolu w skrajaniu ze zwiększoną dawką fosfolipidów może być związany ze zmianą składu i wielkości miceli, a także właściwości biologicznych, obniżając solubilizację micelną cholesterolu. Skutkiem tych zmian jest utrudniony transport związków lipidowych do śluzówki jelit [11]. Nadmiar fosfolipidów może doprowadzić również do zakłócenia hydrolizy związków lipidowych tworzących micelle ze względu na ograniczony dostęp enzymów do jej rdzenia [35]. Ograniczona hydroliza fosfolipidów przez sfingomielinazy lub fosfolipazę A₂ powoduje redukcję wchłaniania cholesterolu [22,64]. Innym czynnikiem wpływającym na ograniczenie wchłaniania lipidów jest skład kwasów tłuszczowych budujących fosfolipidy. SM pochodząca z mleka zawierająca długocięciowe nasycone kwasy tłuszczowe, takie jak kwas dokozanowy, trikozanowy i tetrakozanowy, w większym stopniu ogranicza wchłanianie cholesterolu, niż w przypadku SM otrzymanej z jaj, w której skład wchodzi głównie kwas heksadekenowy [64]. Wiąże się z tym prawdopodobnie mniejsze powinowactwo fosfolipidów z bardzo długimi kwasami tłuszczowymi (C22:0-C24:0) do hydrolaz [64].

Ceramidy są cząsteczkami pełniącymi funkcję wewnątrzkomórkowych sygnalizatorów, aktywujących wiele enzymów, obejmujących kinazę białkową aktywowaną ceramidem, fosfatazy białkowe 2A i 1, czy katepsyny D, prowadzących do apoptozy komórkowej [52,65]. Jedną z możliwości ich powstania jest enzymatyczna hydroliza SM w wyniku działania sfingomielinazy. Związki te są wytwarzane i akumulowane przez komórki nowotworowe, jako odpowiedź na chemioterapię oraz radioterapię [52,53,65]. Badania *in vitro* na komórkach ludzkiego raka trzustki wskazują, że dodatek SM w pożywce zwiększa efektywność farmakologiczną gemcytabiny [53]. Wewnątrzkomórkowe stężenie ceramidu ulega zmianie podczas cyklu komórkowego, co wpływa na jego kontrolę. Niewielkie stężenie ceramidów między fazą G1 a S cyklu komórkowego prowadzi do jego kontynuacji, w przeciwieństwie do podwyższonego, spowodowanego komórkową odpowiedzią na stres, powodującego zahamowanie cyklu komórkowego i przejście komórki w stan starzenia się lub rozpoczęcie apoptozy. Gemcytabina aktywuje wiele punktów kontrolnych cyklu komórko-

wego, a w jego wyniku okres między fazą G1, a S cyklu nie jest jedynym, w którym dochodzi do jego zahamowania i zainicjowania procesów starzenia lub apoptozy. Czynnikiem ograniczającym wytwarzanie ceramidów może być dostępność SM, będącej substratem sfingomielinazy aktywowanej gemcytabiną. Zwiększenie stężenia SM prowadzi do wzrostu ilości wewnątrzkomórkowych ceramidów, co indukuje apoptozę komórkową (ryc. 7) [21,53].

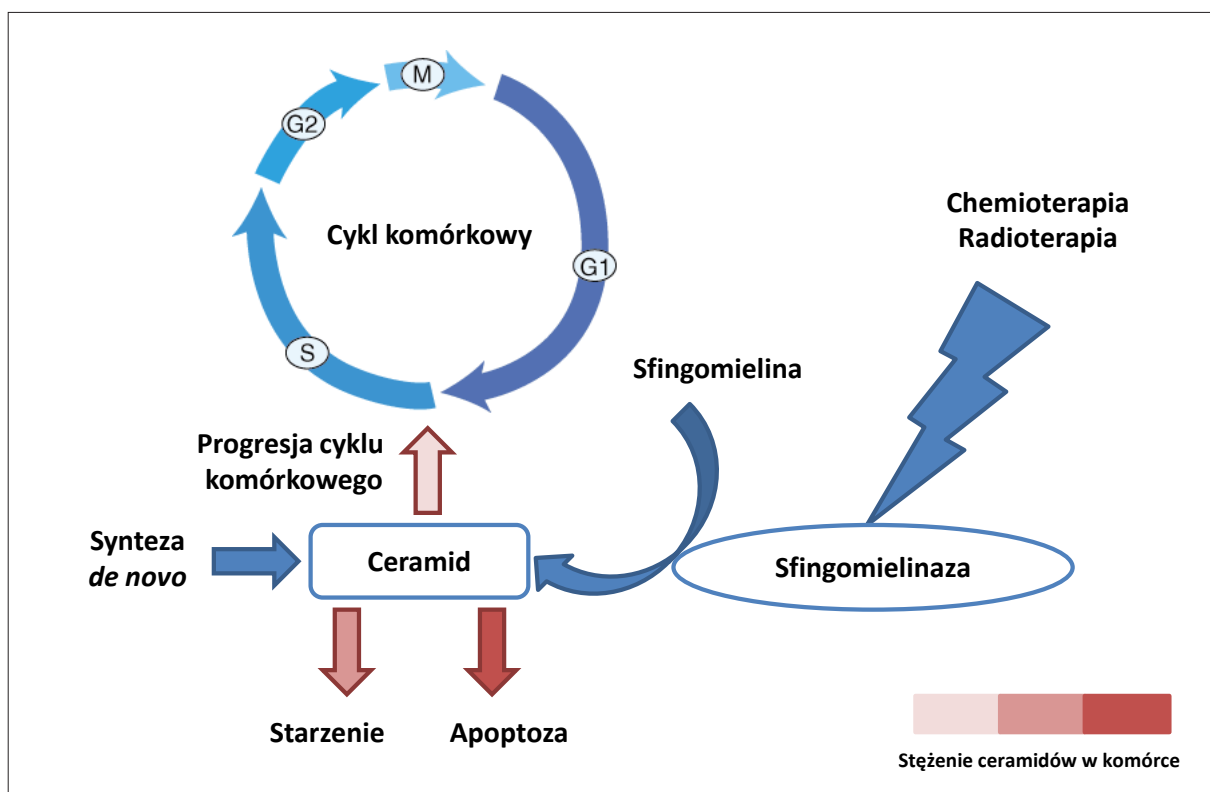
Obniżenie zawartości wewnątrzkomórkowych ceramidów w wyniku zwiększonej ekspresji syntazy glukozyloceramidowej, odpowiedzialnej za jego przekształcenie do glukozyloceramidu prowadzi natomiast do rozwoju odporności wielolekowej w wielu nowotworowych liniach komórkowych [49].

Sfingozyno-1-fosforan (S1P, sphingosine-1-phosphate) będący produktem enzymatycznej fosforylacji ceramidu, w wyniku aktywności kinazy sfingozyny, jest cząsteczką sygnalizacyjną regulującą proliferację komórkową i odporność na apoptozę. Czynniki wzrostu oraz cytokiny aktywują kinazę sfingozyny, wpływając na wzrost stężenia S1P, który działa autokrynnie lub parakrynnie i aktywuje siedmiotransbłonowe receptory sprzężone z białkami G. Ich aktywacja zwiększa ruchliwość komórek i ich proliferacji [68]. S1P wpływa również na aktywację jądrowego czynnika transkrypcyjnego (NF-κB) oraz indukcję cyklooksygenazy COX-2, co może przyspieszyć rozwój kancerogenezy [65].

ŻYWIENIOWE ŹRÓDŁA FOSFOLIPIDÓW

Najpowszechniej występującym fosfolipidem w żywności jest PC. Jej bogatym źródłem jest żółtko jaja, wątroba wieprzowa i drobiowa oraz soja (tabela 2). Innym fosfolipidem ważnym biologicznie jest PS. Niegdyś była pozyskiwana z tkanki mózgowej bydła, ale ze względu na obawy związane z występowaniem gąbczastej encefalopatii u bydła (BSE) zwrócono uwagę na alternatywne źródła tego fosfolipidu. Szczególnym zainteresowaniem cieszą się produkty pochodzenia roślinnego m.in. izolowane z nasion soi [72,73]. Potencjalnym źródłem PS może być również kapusta biała [96]. Kapusta jest bogatym źródłem fosfolipazy D wykorzystywanej do enzymatycznej konwersji PC do PS [98]. Kwas fosfatydowy, będący produktem hydrolizy PL w wyniku aktywności fosfolipazy D występuje natomiast w największych ilościach w kapuście białej oraz rzodkwi japońskiej [86].

Istotnym czynnikiem wpływającym na aktywność biologiczną fosfolipidów, poza ugrupowaniem polarnym cząsteczki, jest również skład kwasów tłuszczowych, który różni się w zależności od pochodzenia fosfolipidów (tabela 3). Istotną rolę ogrywiają nienasycone kwasy tłuszczowe, zwłaszcza z rodziny n-3. Bogatym źródłem fosfolipidów zawierających w strukturze kwasy tłuszczowe należące do tej rodziny są m.in. owoce morza [35].



Ryc. 7. Mechanizm prewencyjnego działania ceramidów (wg [53])



Tabela 2. Całkowita zawartość tłuszczów i fosfolipidów w produktach spożywczych (wg [11])

Produkt	Całkowita zawartość tłuszczów [g/100 g]	Zawartość [mg/100 g produktu]					
		Całkowita zawartość PL	PC	PE	PI	PS	SM
Żółtko jaja	31,8	10 306	6 771	1,917	64	-	486
Wątroba wieprzowa	3,7	2 901	1 688	618	209	38	131
Wątroba drobiowa	5,6	2 542	1 120	829	-	146	291
Soja	20,8	2 308	917	536	287	-	-
Pierś drobiowa	1,12	782	391	187	-	100	56
Wołowina	4,1	660	407	207	-	-	46
Orzech ziemny	48,5	620	270	50	150	-	-
Dorsz	2,2	580	331	128	23	29	29
Szpinak	0,3	157	37	36	11	-	-
Ziemniak	0,15	76	38	22	12	1	-
Marchew	0,3	55	23	15	5	3	-
Jabłko	0,09	40	21	10	6	1	-
Mleko krowie	3,7	34	12	10	2	1	9

PC – fosfatydylocholina; PE – Fosfatydyloetanolamina; PI – fosfatydyloinozytol;
PS – fosfatydyloseryna; SM- sfingomielina

Tabela 3. Skład kwasów tłuszczowych budujących fosfolipidy dla wybranych składników żywności (wg [35])

Kwas tłuszczowy	Soja [%]	Żółtko jaja [%]	Mleko [%]	Owoce morza [%]
Suma kwasów nienasyconych	75,5	54,0	28,0	84,3
Oleinowy	10,7	32,3	20,0	29,2
Linolowy	58,0	16,7	2,2	2,5
Linolenowy	6,8	-	0,5	2,7
Arachidonowy (n-6)	-	5,0	0,1	1,9
Eikozapentaenowy (n-3)	-	-	-	18,8
Dokozaheksaenowy (n-3)	-	-	-	22,8
Inne	-	-	5,0	-
Suma kwasów nasyconych	22,4	46,0	68,7	15,6
Palmitynowy	18,4	37,0	31,8	14,1
Stearynowy	4,0	9,0	15,0	2,9
Inne	-	-	24,1	-

SPOŻYCIE I WCHŁANIANIE FOSFOLIPIDÓW

Dzienne spożycie fosfolipidów przez dorosłego człowieka powinno wynosić 2-8 g, co stanowi 1-10% energii dostarczanej wraz z tłuszczami [12]. Około 90% dostarczanych wraz z pożywieniem fosfolipidów jest wchłanianych przez organizm ludzki [35]. Większość z nich ulega hydrolizie w pozycji *sn*-2 pod wpływem działania trzustkowej fosfolipazy A₂, a wynikiem jest powstanie wolnych kwasów tłuszczowych i LPL. Fosfolipidy ulegają również trawieniu w pozycji *sn*-1 pod wpływem działania lipazy trzustkowej [87]. PSL są natomiast hydrolizo-

wane w wyniku działania sfingomielinazy alkalicznej i ceramidazy, a to doprowadza do powstania sfingozyny, wolnego kwasu tłuszczowego i reszty ugrupowania polarnego [12]. Uwalniane z fosfolipidów wolne kwasy tłuszczowe i LPL hydrolizy są wchłaniane do enterocytów, gdzie częściowo uczestniczą w resyntezie GPL. Powstałe produkty trafiają następnie do układu krwionośnego w postaci chylomikronów i w mniejszej ilości w postaci VLDL. Istnieje również możliwość transportu zaabsorbowanych fosfolipidów przez układ krwionośny do komórek organizmu w postaci HDL [12]. W wyniku działania acetylotransferazy lecytynowo-cholesterolo-

wej (LCAT, lecithin-cholesterol acetyltransferase) obecnej w osoczu dochodzi do hydrolizy GPL w pozycji *sn*-2 i przeniesienia reszty kwasu tłuszczowego na cząsteczkę cholesterolu. Powstające w ten sposób LPL, a także LPL, które powstały na etapie trawienia i nie zostały przekształcone w cząsteczki GPL, mogą zostać zacetylowane i wbudowane w błony komórkowe [87].

Dostarczanie prozdrowotnych kwasów tłuszczowych, m.in. kwasów z rodziny *n*-3, w postaci fosfolipidów jest bardziej efektywne w porównaniu z ich biodostępnością w postaci TAG lub wolnych kwasów tłuszczowych [35]. TAG, które ulegają hydrolizie pod wpływem *sn*-1,3 specyficznej lipazy i ponownej resyntezie w enterocytach, są transportowane w postaci chylomikronów do wątroby. Zawarte w nich kwasy tłuszczowe są następnie wykorzystywane przez komórki serca i mięśni szkieletowych jako źródło energii lub trafiają do adypocytów, gdzie są przekształcane ponownie do TAG [32]. Z tego względu kwasy tłuszczowe występujące w postaci TAG są mniej dostępne w budowę fosfolipidów błon komórkowych [87].

Fosfolipidy wchodzące w skład błon komórkowych ulegają hydrolizie w wyniku aktywności nietrzustkowej fosfolipazy A₂, co prowadzi do uwolnienia kwasów tłuszczowych występujących w pozycji *sn*-2 GPL oraz powstania LPL [77].

PODSUMOWANIE

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na korzystne działanie zdrowotne przyjmowania fosfolipidów bez zauważalnych istotnych działań niepożądanych.

PIŚMIENICTWO

[1] Adachi M., Horiuchi G., Ikematsu N., Tanaka T., Terao J., Satouchi K., Tokumura A.: Intragastrically administered lysophosphatidic acids protect against gastric ulcer in rats under water-immersion restraint stress. *Dig. Dis. Sci.*, 2011; 56: 2252-2261

[2] An S., Goetzl E.J., Lee H.: Signaling mechanisms and molecular characteristics of G protein-coupled receptors for lysophosphatidic acid and sphingosine 1-phosphate. *J. Cell. Biochem. Suppl.*, 1998; 72 (Suppl. 30/31): 147-157

[3] Bazan N.G.: Neuroprotectin D1 (NPD1): A DHA-derived mediator that protects brain and retina against cell injury-induced oxidative stress. *Brain Pathol.*, 2005; 15: 159-166

[4] Burgess J.W., Neville T.A., Rouillard P., Harder Z., Beanlands D.S., Sparks D.L.: Phosphatidylinositol increases HDL-C levels in humans. *J. Lipid Res.*, 2005; 46: 350-355

[5] Calder P.C.: The role of marine omega-3 (*n*-3) fatty acids in inflammatory processes, atherosclerosis and plaque stability. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2012; 56: 1073-1080

[6] Caterina r., Basta G.: *n*-3 Fatty acids and the inflammatory response – biological background. *Eur. Heart J. Suppl.*, 2001; 3 (Suppl. D): D42-D49

[7] Christie W.: Ether Lipids, <http://lipidlibrary.aocs.org/Primer/content.cfm?ItemNumber=39320> (06.12.2015)

danych. Fosfolipidy, jako składniki żywności wpływają m.in. na funkcjonowanie błon komórkowych, sygnalizację komórkową, czy aktywność enzymatyczną. Najlepszym, a zarazem najbezpieczniejszym źródłem tej grupy związków biologicznie czynnych są wysokiej jakości produkty spożywcze. Dieta dostarczająca bioaktywnych fosfolipidów prawdopodobnie pozwala na zapobieganie rozwojowi chorób przewlekłych stanowiących rosnące zagrożenie w krajach rozwiniętych.

Na uwadze należy mieć również wpływ produktów hydrolizy fosfolipidów, do których zalicza się lizofosfolipidy, kwas fosfatydowy, wolne kwasy tłuszczowe, czy ceramidy. Związki te podobnie jak fosfolipidy przyczyniają się do ograniczenia rozwoju chorób określanych mianem cywilizacyjnych. Wolne kwasy tłuszczowe zwłaszcza z rodziny *n*-3 ograniczają powstawanie stanu zapalnego i podobnie jak ceramidy wpływają na zahamowanie rozwoju chorób nowotworowych. Jednak istnieją pewne doniesienia o niejednoznacznym działaniu niektórych z nich, m.in. kwasu lizofosfatydowego, co może doprowadzić do stymulacji niektórych schorzeń w tym choroby nowotworowej. Z tego względu niezbędne jest prowadzenie dalszych badań pozwalających na dostarczenie jednoznacznych podstaw naukowych pozwalających na określenie rekomendacji żywieniowych.

PODZIĘKOWANIE

Autorzy składają podziękowanie prof. dr hab. inż. Zdzisławowi E. Sikorskiemu oraz dr inż. Marii Tynek za uwagi edytorskie oraz wskazówki udzielone podczas przygotowania publikacji.

[8] Christie W.: Long-Chain or Sphingoid Bases, <http://lipidlibrary.aocs.org/content.cfm?ItemNumber=39337> (06.12.2015)

[9] Christie W.: Phosphonolipids, <http://lipidlibrary.aocs.org/Primer/content.cfm?ItemNumber=39356> (05.02.2016)

[10] Chrousos G.P.: Stress and disorders of the stress system. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2009; 5: 374-381

[11] Cohn J.S., Kamili A., Wat E., Chung r.W., Tandy S.: Dietary phospholipids and intestinal cholesterol absorption. *Nutrients*, 2010; 2: 116-127

[12] Cohn J.S., Wat E., Kamili A., Tandy S.: Dietary phospholipids, hepatic lipid metabolism and cardiovascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2008; 19: 257-262

[13] Cole B.F., Logan r.F., Halabi S., Benamouzig r., Sandler r.S., Grainge M.J., Chaussade S., Baron J.A.: Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2009; 101: 256-266

[14] Cole G.M., Ma Q.L., Frautschy S.A.: Omega-3 fatty acids and dementia. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2009; 81: 213-221

[15] Corsetto P.A., Montorfano G., Zava S., Jovenitti I.E., Cremona A., Berra B., Rizzo A.M.: Effects of *n*-3 PUFAs on breast cancer cells through their incorporation in plasma membrane. *Lipids Health Dis.*, 2011; 10: 73



- [16] Cryer B., Bhatt D.L., Lanza F.L., Dong J.F., Lichtenberger L.M., Marathi U.K.: Low-dose aspirin-induced ulceration is attenuated by aspirin-phosphatidylcholine: a randomized clinical trial. *Am. J. Gastroenterol.*, 2011; 106: 272-277
- [17] Darlington L.G., Stone T.W.: Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders. *Br. J. Nutr.*, 2001; 85: 251-269
- [18] Das S.K., Hiran K.R., Mukherjee S., Vasudevan D.M.: Oxidative stress is the primary event: effects of ethanol consumption in brain. *Indian J. Clin. Biochem.*, 2007; 22: 99-104
- [19] Deng W., Balazs L., Wang D.A., Van Middlesworth L., Tigyi G., Johnson L.R.: Lysophosphatidic acid protects and rescues intestinal epithelial cells from radiation- and chemotherapy-induced apoptosis. *Gastroenterology*, 2002; 123: 206-216
- [20] Dennis E.A.: Lipidomics joins the omics evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 2089-2090
- [21] Dumitru C.A., Sandalcioglu I.E., Wagner M., Weller M., Gulbins E.: Lysosomal ceramide mediates gemcitabine-induced death of glioma cells. *J. Mol. Med.*, 2009; 87: 1123-1132
- [22] Eckhardt E.R., Wang D.Q., Donovan J.M., Carey M.C.: Dietary sphingomyelin suppresses intestinal cholesterol absorption by decreasing thermodynamic activity of cholesterol monomers. *Gastroenterology*, 2002; 122: 948-956
- [23] Etminan M., Gill S., Samii A.: Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br. Med. J.*, 2003; 327: 128
- [24] Fahy E., Subramaniam S., Brown H.A., Glass C.K., Merrill A.H.Jr., Murphy R.C., Raetz C.R., Russell D.W., Seyama Y., Shaw W., Shimizu T., Spener F., van Meer G., VanNieuwenhze M.S., White S.H., Witztum J.L., Dennis E.A.: A comprehensive classification system for lipids. *J. Lipid Res.*, 2005; 46: 839-861
- [25] Fahy E., Subramaniam S., Murphy R.C., Nishijima M., Raetz C.R., Shimizu T., Spener F., van Meer G., Wakelam M.J., Dennis E.A.: Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids. *J. Lipid Res.*, 2009; 50 (Supplement): S9-S14
- [26] Frankel A., Mills G.B.: Peptide and lipid growth factors decrease cis-diamminedichloroplatinum-induced cell death in human ovarian cancer cells. *Clin. Cancer Res.*, 1996; 2: 1307-1313
- [27] Goyens P.L., Spilker M.E., Zock P.L., Katan M.B., Mensink R.P.: Compartmental modeling to quantify α -linolenic acid conversion after longer term intake of multiple tracer boluses. *J. Lipid Res.*, 2005; 46: 1474-1483
- [28] Guo Z., Vikbjerg A.F., Xu X.: Enzymatic modification of phospholipids for functional applications and human nutrition. *Biotechnol. Adv.*, 2005; 23: 203-259
- [29] Hellhammer J., Vogt D., Franz N., Freitas U., Rutenberg D.: A soy-based phosphatidylserine/phosphatidic acid complex (PAS) normalizes the stress reactivity of hypothalamus-pituitary-adrenal-axis in chronically stressed male subjects: a randomized, placebo-controlled study. *Lipids Health Dis.*, 2014; 13: 121
- [30] Jäger R., Purpura M., Kingsley M.: Phospholipids and sports performance. *J. Int. Soc. Sports Nutr.*, 2007; 4: 5
- [31] Jayaraman T., Kannappan S., Ravichandran M.K., Anuradha C.V.: Impact of Essential L on ethanol-induced changes in rat brain and erythrocytes. *Singapore Med. J.*, 2008; 49: 320-327
- [32] Keller J.S.: Katabolizm tłuszczów. W: *Żywność człowieka: podstawy nauki o żywieniu*, red: J. Gawęcki, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2010, 114-117
- [33] Kingsley M.: Effects of phosphatidylserine supplementation on exercising humans. *Sports Med.*, 2006; 36: 657-669
- [34] Koo S.I., Noh S.K.: Phosphatidylcholine inhibits and lysophosphatidylcholine enhances the lymphatic absorption of α -tocopherol in adult rats. *J. Nutr.*, 2001; 131: 717-722
- [35] Küllenberg D., Taylor L.A., Schneider M., Massing U.: Health effects of dietary phospholipids. *Lipids Health Dis.*, 2012; 11: 3
- [36] Larsson S.C., Kumlin M., Ingelman-Sundberg M., Wolk A.: Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 79: 935-945
- [37] Lee S.J., Yun C.C.: Colorectal cancer cells – proliferation, survival and invasion by lysophosphatidic acid. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2010; 42: 1907-1910
- [38] Leszczyńska T., Pisulewski P.M.: Wpływ wybranych składników żywności na aktywność psychofizyczną człowieka. *Żywn.-Nauk. Technol. Jak.*, 2004; 11: 12-24
- [39] Li Y.C., Park M.J., Ye S.K., Kim C.W., Kim Y.N.: Elevated levels of cholesterol-rich lipid rafts in cancer cells are correlated with apoptosis sensitivity induced by cholesterol-depleting agents. *Am. J. Pathol.*, 2006; 168: 1107-1118
- [40] Lichtenberger L.M., Barron M., Marathi U.: Association of phosphatidylcholine and NSAIDs as a novel strategy to reduce gastrointestinal toxicity. *Drugs Today*, 2009; 45: 877-890
- [41] Lichtenberger L.M., Romero J.J., Dial E.J.: Surface phospholipids in gastric injury and protection when a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (Coxib) is used in combination with aspirin. *Br. J. Pharmacol.*, 2007; 150: 913-919
- [42] Lieber C.S.: Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol*, 2004; 34: 9-19
- [43] Lieber C.S.: New concepts of the pathogenesis of alcoholic liver disease lead to novel treatments. *Curr. Gastroenterol. Rep.*, 2004; 6: 60-65
- [44] Lieber C.S., Robins S.J., Leo M.A.: Hepatic phosphatidylethanolamine methyltransferase activity is decreased by ethanol and increased by phosphatidylcholine. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1994; 18: 592-595
- [45] Lieber C.S., Robins S.J., Li J., DeCarli L.M., Mak K.M., Fasulo J.M., Leo M.A.: Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology*, 1994; 106: 152-159
- [46] Liscovitch M., Czarny M., Fiucci G., Tang X.: Phospholipase D: molecular and cell biology of a novel gene family. *Biochem. J.*, 2000; 345: 401-415
- [47] Lisowska B., Rell-Bakalarska M., Rutkowska-Sak L.: Niesteroïdowe leki przeciwzapalne – blaski i cienie. *Reumatologia*, 2006; 44: 106-111
- [48] Liu J., Ma D.W.: The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of breast cancer. *Nutrients*, 2014; 6: 5184-5223
- [49] Liu Y.Y., Han T.Y., Giuliano A.E., Cabot M.C.: Ceramide glycosylation potentiates cellular multidrug resistance. *FASEB J.*, 2001; 15: 719-730
- [50] Małyszko J., Michałkiewicz S.: Substancje biologicznie aktywne w olejach jadalnych. *Wiad. Chem.*, 2010; 64: 467-491
- [51] Manna S., Chakraborty T., Ghosh B., Chatterjee M., Panda A., Srivastava S., Rana A., Chatterjee M.: Dietary fish oil associated with increased apoptosis and modulated expression of Bax and Bcl-2 during 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinogenesis in rats. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2008; 79: 5-14
- [52] Modrak D.E., Gold D.V., Goldenberg D.M.: Sphingolipid targets in cancer therapy. *Mol. Cancer Ther.*, 2006; 5: 200-208
- [53] Modrak D.E., Leon E., Goldenberg D.M., Gold D.V.: Ceramide regulates gemcitabine-induced senescence and apoptosis in human pancreatic cancer cell lines. *Mol. Cancer Res.*, 2009; 7: 890-896

- [54] Molendi-Coste O., Legry V., Leclercq I.A.: Why and how meet n-3 PUFA dietary recommendations? *Gastroent. Res. Pract.*, 2011; 2011: 364040
- [55] Mollinedo F., Gajate C.: Fas/CD95 death receptor and lipid rafts: new targets for apoptosis-directed cancer therapy. *Drug Resist. Updat.*, 2006; 9: 51-73
- [56] Müller H., Grande T., Ahlstrøm Ø., Skrede A.: A diet rich in phosphatidylethanolamine increases plasma homocysteine in mink: a comparison with a soyabean oil diet. *Br. J. Nutr.*, 2005; 94: 684-690
- [57] Nagan N., Zoeller R.A.: Plasmalogens: biosynthesis and functions. *Prog. Lipid Res.*, 2001; 40: 199-229
- [58] Navab M., Ananthramaiha G.M., Reddy S.T., Van Lenten B.J., Ansell B.J., Fonarow G.C., Vahabzadeh K., Hama S., Hough G., Kamranpour N., Berliner J.A., Lusis A.J., Fogelman A.M.: The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J. Lipid Res.*, 2004; 45: 993-1007
- [59] Navab M., Hama S., Hough G., Fogelman A.M.: Oral synthetic phospholipid (DMPC) raises high-density lipoprotein cholesterol levels, improves high-density lipoprotein function, and markedly reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Circulation*, 2003; 108: 1735-1739
- [60] Navder K.P., Baraona E., Lieber C.S.: Polyenylphosphatidylcholine attenuates alcohol-induced fatty liver and hyperlipemia in rats. *J. Nutr.*, 1997; 127: 1800-1806
- [61] Ninger L.J.: Homocysteine as a risk factor for disease. http://www.lifeextension.com/Magazine/2006/10/report_risk/Page-01 (18.07.2015)
- [62] Noga A.A., Stead L.M., Zhao Y., Brosnan M.E., Brosnan J.T., Vance D.E.: Plasma homocysteine is regulated by phospholipid methylation. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 5952-5955
- [63] Noh S.K., Koo S.I.: Egg sphingomyelin lowers the lymphatic absorption of cholesterol and α -tocopherol in rats. *J. Nutr.*, 2003; 133: 3571-3576
- [64] Noh S.K., Koo S.I.: Milk sphingomyelin is more effective than egg sphingomyelin in inhibiting intestinal absorption of cholesterol and fat in rats. *J. Nutr.*, 2004; 134: 2611-2616
- [65] Ogretmen B., Hannun Y.A.: Biologically active sphingolipids in cancer pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Cancer*, 2004; 4: 604-616
- [66] Ohlsson L., Burling H., Nilsson A.: Long term effects on human plasma lipoproteins of a formulation enriched in butter milk polar lipid. *Lipids Health Dis.*, 2009; 8: 1-12
- [67] Olthof M.R., Brink E.J., Katan M.B., Verhoef P.: Choline supplemented as phosphatidylcholine decreases fasting and postmethionine-loading plasma homocysteine concentrations in healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005; 82: 111-117
- [68] Payne S.G., Milstien S., Spiegel S.: Sphingosine-1-phosphate: dual messenger functions. *FEBS Lett.*, 2002; 531: 54-57
- [69] Pepeu G., Pepeu I.M., Amaducci L.: A review of phosphatidylserine pharmacological and clinical effects. Is phosphatidylserine a drug for the ageing brain? *Pharmacol. Res.* 1996; 33: 73-80
- [70] Prentice K.J., Luu L., Allister E.M., Liu Y., Jun L.S., Sloop K.W., Hardy A.B., Wei L., Jia W., Fantus I.G., Sweet D.H., Sweeney G., Retnakaran R., Dai F.F., Wheeler M.B.: The furan fatty acid metabolite CMPF is elevated in diabetes and induces β cell dysfunction. *Cell Metab.*, 2014; 19: 653-666
- [71] Raisova M., Hossini A.M., Eberle J., Riebeling C., Wieder T., Sturm I., Daniel P.T., Orfanos C.E., Geilen C.C.: The Bax/Bcl-2 ratio determines the susceptibility of human melanoma cells to CD95/Fas-mediated apoptosis. *J. Invest. Dermatol.*, 2001; 117: 333-340
- [72] Richter Y., Herzog Y., Cohen T., Steinhart Y.: The effect of phosphatidylserine-containing omega-3 fatty acids on memory abilities in subjects with subjective memory complaints: a pilot study. *Clin. Interv. Aging*, 2010; 5: 313-316
- [73] Richter Y., Herzog Y., Lifshitz Y., Hayun R., Zchut S.: The effect of soybean-derived phosphatidylserine on cognitive performance in elderly with subjective memory complaints: a pilot study. *Clin. Interv. Aging*, 2013; 8: 557-563
- [74] Rivnay B., Orbital-Harel T., Shinitzky M., Globerson A.: Enhancement of the response of ageing mouse lymphocytes by *in vitro* treatment with lecithin. *Mech. Ageing Dev.*, 1983; 23: 329-336
- [75] Ross B.M., Seguin J., Sieswerda L.E.: Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *Lipids Health Dis.*, 2007; 6: 21
- [76] Roynette C.E., Calder P.C., Dupertuis Y.M., Pichard C.: n-3 polyunsaturated fatty acids and colon cancer prevention. *Clin. Nutr.*, 2004; 23: 139-151
- [77] Sadurska B., Szumiło M.: Fosfolipazy A w komórkach ssaków – budowa, właściwości, rola fizjologiczna i patologiczna. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 116-123
- [78] Schley P.D., Brindley D.N., Field C.J.: (n-3) PUFA alter raft lipid composition and decrease epidermal growth factor receptor levels in lipid rafts of human breast cancer cells. *J. Nutr.*, 2007; 137: 548-553
- [79] Schubert M., Contreras C., Franz N., Hellhammer J.: Milk-based phospholipids increase morning cortisol availability and improve memory in chronically stressed men. *Nutr. Res.*, 2011; 31: 413-420
- [80] Shirouchi B., Nagao K., Inoue N., Furuya K., Koga S., Matsumoto H., Yanagita T.: Dietary phosphatidylinositol prevents the development of nonalcoholic fatty liver disease in Zucker (fa/fa) rats. *J. Agric. Food Chem.*, 2008; 56: 2375-2379
- [81] Siró I., Kápolna E., Kápolna B., Lugasi A.: Functional food. Product development, marketing and consumer acceptance – a review. *Appetite*, 2008; 51: 456-467
- [82] Spiteller G.: Furan fatty acids: occurrence, synthesis, and reactions. Are furan fatty acids responsible for the cardioprotective effects of a fish diet? *Lipids*, 2005; 40: 755-771
- [83] Steenge G.R., Verhoef P., Katan M.B.: Betaine supplementation lowers plasma homocysteine in healthy men and women. *J. Nutr.*, 2003; 133: 1291-1295
- [84] Swanson D., Block R., Mousa S.A.: Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Adv. Nutr.*, 2012; 3: 1-7
- [85] Szumiło M., Rahden-Staroń I.: Fosfolipaza D w komórkach ssaków – budowa, właściwości, rola fizjologiczna i patologiczna. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 421-430
- [86] Tanaka T., Kassai A., Ohmoto M., Morito K., Kashiwada Y., Takaiishi Y., Urikura M., Morishige J., Satouchi K., Tokumura A.: Quantification of phosphatidic acid in foodstuffs using a thin-layer-chromatography-imaging technique. *J. Agric. Food Chem.*, 2012; 60: 4156-4161
- [87] Taylor L.A., Pletschen L., Arends J., Unger C., Massing U.: Marine phospholipids – a promising new dietary approach to tumor-associated weight loss. *Support. Care Cancer*, 2010; 18: 159-170
- [88] Tokumura A.: Physiological significance of lysophospholipids that act on the lumen side of mammalian lower digestive tracts. *J. Health Sci.*, 2011; 57: 115-128
- [89] Vance J.E., Steenbergen R.: Metabolism and functions of phosphatidylserine. *Prog. Lipid Res.*, 2005; 44: 207-234
- [90] Vannice G., Rasmussen H.: Position of the academy of nutrition and dietetics: dietary fatty acids for healthy adults. *J. Acad. Nutr. Diet.*, 2014; 114: 136-153
- [91] Vetter W., Wendlinger C.: Furan fatty acids – valuable minor fatty acids in food. *Lipid Tech.*, 2013; 25: 7-10

- [92] Wakimoto T., Kondo H., Nii H., Kimura K., Egami Y., Oka Y., Yoshida M., Kida E., Ye Y., Akahoshi S., Asakawa T., Matsumura K., Ishida H., Nukaya H., Tsuji K., Kan T., Abe I.: Furan fatty acid as an anti-inflammatory component from the green-lipped mussel *Perna canaliculus*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011; 108: 17533-17537
- [93] Wang G., Ryu S., Wang X.: Plant phospholipases: an overview. *Methods Mol. Biol.*, 2012; 861: 123-137
- [94] Wang Z., Klipfel E., Bennett B.J., Koeth r., Levison B.S., DuGar B., Feldstein A.E., Britt E.B., Fu X., Chung Y.M., Wu Y., Schauer P., Smith J.D., Allayee H., Tang W.H., DiDonato J.A., Lusi A.J., Hazen S.L.: Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, 2011; 472: 57-63
- [95] Watson A.D.: Thematic review series: systems biology approaches to metabolic and cardiovascular disorders. *Lipidomics: a global approach to lipid analysis in biological systems*. *J. Lipid Res.*, 2006; 47: 2101-2111
- [96] Wheelon L.W.: Composition of cabbage leaf phospholipids. *J. Lipid Res.*, 1960; 1: 439-445
- [97] Wojtukiewicz M.Z., Sierko E., Szambora P.: Patofizjologiczne podstawy terapii ukierunkowanej na zahamowanie funkcji receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR). *Onkol. Prakt. Klin.*, 2010; 6: 217-227
- [98] Yaqoob M., Nabi A., Masoom-Yasinzai M.: Bioconversion of phosphatidylcholine to phosphatidylserine using immobilized enzyme mini-columns. *Process Biochem.*, 2001; 36: 1181-1185

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.