

ISSN 1817-7883  
eISSN 2522-9354

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ М.І.ПИРОГОВА

---

# ВІСНИК ВІННИЦЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ

---

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ  
№4 (Т. 28) 2024

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(4)-30

УДК: 616.894-053.8:57.088.6:577.112(048.8)

## ХВОРОБА АЛЬЦГЕЙМЕРА ТА БІЛКИ, ЩО БЕРУТЬ УЧАСТЬ У ТРАНСПОРТІ ЖИРНИХ КИСЛОТ У МОЗОК. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Бондаренко О. С., Черноусова Н. М., Пелешенко Г. Б., Гергель Т. О.

Дніпровський державний медичний університет (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044)

Відповідальний за листування:  
e-mail: chemousovanatalia21@gmail.com

Статтю отримано 18 вересня 2024 р.; прийнято до друку 23 жовтня 2024 р.

**Анотація.** Хвороба Альцгеймера – це первинна кіркова дегенеративна деменція, що характеризується утворенням позаклітинних амілоїдних бляшок, внутрішньоклітинних нейрофібрилярних клубків та загибеллю нервових клітин. У патогенезі різних нейродегенеративних захворювань, як-от хвороба Альцгеймера, важливу роль відіграє порушення метаболізму ліпідів. Мета дослідити роль білків у транспортуванні жирних кислот, зокрема довголанцюгових поліненасичених жирних кислот у мозок та взаємозв'язок із розвитком нейродегенеративних захворювань, як-от хвороба Альцгеймера. Для наукового огляду були використані дані наукометричних баз PubMed, Web of Science, Google Scholar, Crossref, WorldCat, переважно публікації 2005-2023 років. Багато досліджень показали, що дієта, збагачена омега-3 поліненасиченими жирними кислотами, може покращити когнітивні функції під час нормального старіння та запобігти розвитку нейрокогнітивних захворювань. Однак досі не з'ясовано як поліненасичені жирні кислоти переносяться з крові в мозок, або як вони пов'язані з когнітивними показниками. Транспортування жирних кислот у центральну нервову систему та з неї залежить від двох основних наборів бар'єрів: гематоенцефалічного бар'єру між периферичною кров'ю і мозковою тканиною та бар'єру між кров'ю і спинномозковою рідиною. Необхідні компоненти доставляються через гематоенцефалічний бар'єр за допомогою декількох шляхів, зокрема пасивної дифузії, трансцитозу та транспортування жирних кислот транспортними білками. Існує низка білків для транспортування жирних кислот: транслоказа жирних кислот (кластер диференціації 36), кавесолін-1, білки, що зв'язують жирні кислоти, ацил-CoA-синтетаза довголанцюгових жирних кислот і білки, які транспортують жирні кислоти. Під час оглядової роботи визначено важливість різних механізмів та можливих шляхів транспортування жирних кислот через гематоенцефалічний бар'єр та між клітинами головного мозку в розвитку різних нейродегенеративних захворювань. Також окремі типи білків-транспортів жирних кислот слугують маркерними речовинами в діагностиці нейродегенеративних захворювань.

**Ключові слова:** нейродегенеративні захворювання, хвороба Альцгеймера, поліненасичені жирні кислоти, білки, які транспортують жирні кислоти.

### Вступ

У всьому світі приблизно 50 мільйонів людей живуть із деменцією і за прогнозами до 2050 року ця кількість зросте до 152 мільйонів [14]. Хвороба Альцгеймера є найпоширенішою формою деменції. На частку хвороби Альцгеймера припадає 60-80% випадків деменції [20].

Інші основні форми включають судинну деменцію, деменцію з тільцями Леві (аномальні агрегати білка, що розвиваються всередині нервових клітин) і групу захворювань, які сприяють лобно-скроневій деменції (дегенерація лобової частки мозку). Деменція також може розвинути після інсульту, після ВІЛ-інфекції, надмірного вживання алкоголю, хронічної травматичної енцефалопатії або дефіциту елементів харчування в раціоні [1, 9, 26].

Загальними причинами деменції є пошкодження або втрата нервових клітин та їхніх зв'язків у головному мозку. Залежно від пошкодженої ділянки мозку, деменція по-різному впливає на організм, викликає когнітивні, поведінкові, функціональні порушення та нейропсихіатричні симптоми. До деменцій, які прогресують відносять: хворобу Альцгеймера, судинну деменцію, деменцію з тільцями Леві, лобно-скроневу деменцію, змішану деменцію. Дослідження аутопсії мозку в людей віком 80 років і старше, які мали деменцію, показують, що в

багатьох із них спостерігали поєднання декількох причин, зокрема судинної деменції та деменції з тільцями Леві, хвороби Альцгеймера [6]. Багато досліджень вказували на те, що дієта, збагачена омега-3 поліненасиченими жирними кислотами (n-3 ПНЖК), покращує когнітивні функції під час нормального старіння та запобігає розвитку нейрокогнітивних захворювань. Однак досі не з'ясовано як n-3 ПНЖК переносяться з крові в мозок або як вони пов'язані з когнітивними показниками, що потенційно обмежує нашу здатність втручатися в нейродегенеративні захворювання та запобігати їм.

**Мета** – дослідити роль білків у транспортуванні жирних кислот, зокрема довголанцюгових поліненасичених жирних кислот у мозок та взаємозв'язок із розвитком нейродегенеративних захворювань, як-от хвороба Альцгеймера.

### Матеріали та методи

Проведено аналіз досліджень та публікацій, які стосуються хвороби Альцгеймера, як найпоширенішої форми деменції; обміну ліпідів у головному мозку людини та ролі білків-переносчиків жирних кислот у патогенезі цього захворювання, а також систематизацію отриманих результатів. Для наукового огляду використано дані

наукометричних базах PubMed, Web of Science, Google Scholar, Crossref, WorldCat, переважно публікації 2005-2023 років. Уся знайдена інформація оброблена та в узагальненому вигляді викладена в нашій науковій розвідці. Проведено детальний аналіз 28 повнотекстових публікацій.

Це дослідження проведено за особистої ініціативи авторів статті.

## Результати. Обговорення

Обмін ліпідів та хвороба Альцгеймера. У патогенезі різних нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Альцгеймера, важливу роль відіграє порушення метаболізму ліпідів. Найчастішим симптомом хвороби Альцгеймера є втрата пам'яті у зв'язку з втратою нейронів гіпокампа на ранніх стадіях захворювання до поширення на інші кортикальні та підкіркові ділянки. Загальними факторами ризику хвороби є старечий вік, спадковість, мутації аполіпопротеїну Е4, діабет, гіпертензія, ожиріння, гіперхолестеринемія, черепно-мозкова травма.

Хвороба Альцгеймера – це первинна кіркова дегенеративна деменція, що характеризується утворенням позаклітинних амілоїдних бляшок, внутрішньоклітинних нейрофібрилярних клубків та загибеллю нервових клітин.

Амілоїдні бляшки складаються з амілоїду- $\beta$  (А $\beta$ ), який є продуктом розщеплення попередника білка амілоїду- $\beta$  (А $\beta$ ПБ). А $\beta$ ПБ поступово розщеплюється ферментом  $\beta$ -секретазою (BACE 1), а потім ферментом  $\gamma$ -секретазою з утворенням А $\beta$ . Мономери А $\beta$  поступово агрегують в олігомери, фібрили та нерозчинні амілоїдні бляшки.

Нейрофібрилярні клубки, інший характерний білковий агрегат під час хвороби Альцгеймера, складаються з гіперфосфорильованого MAPT (англ. Microtubule associated protein tau) - тау-білка.

Фізіологічне фосфорилування тау-білка зменшує його здатність зв'язуватися з мікротрубочками, що дозволяє регулювати динаміку мікротрубочок, необхідну для нейронального транспортування та пластичності. Надмірне чи аномальне фосфорилування тау-білка асоціюється з розвитком хвороби Альцгеймера. У цих випадках гіперфосфорилування тау-білка призводить до утворення нейрофібрилярних клубків, які порушують нормальне функціонування нейронів.

На структурному рівні в складі тау-білка ідентифіковано чотири різні ділянки, кожна з яких виконує різні біологічні функції: N-кінцевої проєкції, ділянка зв'язування мікротрубочок, багата на пролін ділянка і карбоксильна кінцева ділянка. Карбоксильна кінцева ділянка та ділянка зв'язування мікротрубочок містять подібні структурні мотиви довжиною 18 амінокислот, ці ділянки є основними місцями взаємодії мікротрубочок. На сьогодні відомо шість ізоформ тау-білка в центральній і периферичній нервовій системі [17, 22].

Кілька досліджень показали, що різні рівні експресії

ізоформ тау-білка присутні на різних етапах розвитку мозку. Зазначимо, що ізоформа 0N3R тау-білка в основному експресується під час нейрогенезу, тоді як мозок дорослої людини представляє майже однакову кількість усіх шести ізоформ, цей баланс змінюється під час патологічних станів [22].

Гіпотеза амілоїдного каскаду хвороби Альцгеймера припускає, що накопичення А $\beta$  порушує регуляцію синаптичної та нейронної функції, створюючи внутрішньоклітинні умови для утворення нейрофібрилярних клубків. Передбачається, що втрата холінергічних нейронів у базальному відділі переднього мозку (і, як наслідок, втрата сигналів) створює холінергічний дефіцит, що сприяє втраті короточасної пам'яті під час хвороби Альцгеймера [4].

Дефект у структурі аполіпопротеїну Е, білка, який відіграє провідну роль у метаболізмі ліпідів, особливо у транспортуванні та розподілі холестерину та інших жирів в організмі, є найпоширенішим генетичним фактором ризику хвороби Альцгеймера, зокрема наявність алеля ApoE4. У людей з одним або двома алелями ApoE4 підвищений ризик раннього виникнення і швидшого прогресування захворювання [2].

Ліпіди мозку. Роль жирних кислот. Ліпіди важливі для підтримки функції мозку, тому зміни в концентрації жирних кислот, як головного структурного елемента ліпідів, спостерігають під час деяких нейродегенеративних захворювань, зокрема під час хвороби Альцгеймера. Мозок посідає друге місце за вмістом ліпідів після жирової тканини, його ліпіди становлять 50% сухої речовини мозку [11]. У мозку синтезуються критично важливі для функціонування нервових клітин фосfolіпіди, зокрема фосфатидилсерин, фосфатидилетаноламін, фосфатидилхолін, фосфатиділінозитол. Фосfolіпіди складаються із залишків двох жирних кислот, що зв'язані з молекулою гліцерину, а третій вуглець гліцерину – модифікована фосфатна група. Це вважають фосфатидом (діацилгліцерин-3-фосфатом), попередником фосfolіпідів. У структурі фосfolіпідів фосфатна група модифікована спиртом (наприклад, етаноламіном або холіном). Інші типи фосfolіпідів мають у своїй структурі інозитол замість гліцерину. Фосfolіпід – це амфіпатична молекула з гідрофобним і гідрофільним компонентами. Молекула фосfolіпиду має на одному кінці полярну і гідрофільну "головку" і два, розташовані поряд, ланцюга жирних кислот, які є неполярними гідрофобними ліпідними "хвостами" [5].

Склад жирних кислот головного мозку – унікальний, багатий на довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти (ДЛПНЖК), зокрема арахідонову кислоту, ейкозапентаєнову кислоту та докозагексаєнову кислоту (ДГК). Хоча деякі ЖК можуть бути синтезовані "de novo", незамінні ЖК повинні транспортуватися в мозок із системного кровообігу [2, 23].

Фосfolіпіди становлять близько 40-50% всіх ліпідів у мозку, холестерин – близько 20-25%. Холестерин є

головним компонентом клітинних мембран і важливий для формування мієлінових оболонок. Жирні кислоти становлять значну частину ліпідів у мозку. ДГК та арахідонова кислота – основні поліненасичені жирні кислоти, присутні в мозку, причому ДГК становить приблизно 10-20% усіх жирних кислот мозку. Гліколіпіди в мієлінових оболонках – важливі компоненти, які становлять 10-15% всіх ліпідів мозку [12].

Окрім ролі основних компонентів клітинних мембран, жирні кислоти мають широкий спектр додаткових функцій у центральній нервовій системі. Вони являють собою джерела енергії, сигнальні молекули та впливають на транскрипцію генів, активність нейронів, а також на нейрозапальні та апоптотичні процеси [16]. ДЛПНЖК також можуть модулювати функції мембранних білків, зокрема рецепторів, ферментів, іонних каналів, передачу сигналу через мембранні рецептори, та рецептори, пов'язані з G-білком та цитоплазматичні зв'язувальні білки. Крім того, ДЛПНЖК впливають на імунну відповідь: модулюють синтез ейкозаноїдів, цитокінів та активують декілька імунних рецепторів, як-от Toll-подібні рецептори (TLR). Похідні ліпідів контролюють виробництво прозапальних агентів і регулюють активність транскрипційного фактору каппа-В, активацію мікроглії та окислення жирних кислот [16].

ДГК виробляється шляхом десатурації та подовження 6-ліноленової кислоти (6-ЛК), необхідної в раціоні, адже ссавці не здатні біосинтезувати ДГК та ейкозапентаєнову кислоту з попередників із коротшими вуглеводневими ланцюгами.

$\alpha$ -ЛК, ДГК та ейкозапентаєнову кислоту (тобто омега-3) необхідно підтримувати на належному рівні в раціоні, оскільки кількісне співвідношення між лінолевою кислотою (тобто омега-6) та 6-ЛК має вирішальне значення в контролі утворення арахідонової кислоти і прозапальних медіаторів (наприклад, ейкозаноїдів), які відіграють важливу роль у прогресуванні розладів головного мозку [7].

Жирні кислоти класифікують за довжиною вуглеводневого ланцюга та кількістю вуглець-вуглецевих зв'язків. Існують жирні кислоти з коротким вуглецевим ланцюгом (2-5 атомів вуглецю), жирні кислоти з середнім вуглецевим ланцюгом (6-12 атомів вуглецю), жирні кислоти з довгим вуглецевим ланцюгом (13-21 атомів вуглецю) і жирні кислоти з дуже довгим вуглецевим ланцюгом (понад 22 атоми вуглецю). Насичені жирні кислоти (НЖК) не мають подвійних зв'язків, тоді як ненасичені жирні кислоти мають принаймні один подвійний зв'язок і можуть бути класифіковані на мононенасичені жирні кислоти (МНЖК) і поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК). Жирні кислоти відіграють важливу роль у функціонуванні мозку як структурно, так і метаболічно.

ПНЖК, серед яких ДГК – найпоширеніші в мозку, забезпечують структурну цілісність клітин як основний фосfolіпідний компонент мембран нервових клітин. ДГК та її метаболіти беруть участь у нейрогенезі, анти-

ноцицептивній системі, антиапоптотичних ефектах, синаптичній пластичності, гомеостазі  $Ca^{2+}$  під час захворювань головного мозку та функціонуванні нігрозстріарної діяльності [15]. Метаболічно жирні кислоти в мозку піддаються бета-окисненню, що забезпечує невеликий відсоток енергетичних потреб мозку (~20%), це відбувається в астроцитах [16].

Проблема транспортування жирних кислот у мозок. Транспортування жирних кислот до центральної нервової системи та з неї залежить від двох основних наборів бар'єрів: гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) між периферичною кров'ю та мозковою тканиною та бар'єру між кров'ю та спинномозковою рідиною.

Більшість ПНЖК накопичується у процесі розвитку мозку людини, особливо в перинатальний період між початком третього триместру вагітності та двома роками життя. У ці періоди відбувається швидке дозрівання нейронів, синаптогенезу та розвиток сірої речовини. Тому необхідні компоненти доставляються через гематоенцефалічний бар'єр за допомогою декількох шляхів, зокрема пасивної дифузії, трансцитозу, а також транспортування жирних кислот за допомогою транспортних білків.

Пасивна дифузія. Упродовж довгого періоду вважали, що пасивна дифузія, пов'язана з альбуміном вільних жирних кислот, є основною формою транспортування ліпідів через гематоенцефалічний бар'єр. Перенесення за допомогою пасивної дифузії через мембрани ендотеліальних клітин вимагає дисоціації неестерифікованої жирної кислоти від альбуміну і відбувається в три етапи, які не передбачають зв'язування з білками або рецепторами: адсорбція, трансмембранний рух і десорбція. За даними, проникність гематоенцефалічного бар'єру для жирних кислот залежить від трьох основних чинників: 1) відносної спорідненості жирних кислот з альбуміном, який циркулює в крові; 2) швидкості дисоціації між жирними кислотами та альбуміном; 3) метаболічного потоку та утилізації жирних кислот ендотеліальними клітинами та нервовими клітинами [21].

Трансцитоз. Другим способом транспортування ліпідів через гематоенцефалічний бар'єр є шлях трансцитозу. Описано два механізми трансцитозу за участю рецепторів ЛПНЩ: клатрин-залежний і опосередкований кавеолами ендоцитоз. Клатрин-залежний ендоцитоз заснований на утворенні везикул, покритих клатрином. Збирання цього білка в структуру клатринову оболонку дозволяє утворювати ямки ендоцитозу. Ці структури, асоційовані з адаптерними білками, можуть розпізнавати специфічні послідовності трансмембранних білків та інтералізувати їх. Клатрин-залежний ендоцитоз спрямовує ЛПНЩ до лізосом, які розкладають їх для вивільнення холестерину та жирних кислот. Кавеоли це мембранні везикули, утворення яких безпосередньо залежить від присутності холестерину всередині мембран. Ці везикули містять трансмембранний білок, необхідний для їхнього утворення, кавеолін-1, який має

властивість зв'язувати холестерин. Рецептори до ЛПНЩ виявлені в цих структурах в ендотеліальних клітинах гематоенцефалічного бар'єру. Вони можуть переносити ЛПНЩ через плазматичну мембрану, запобігаючи їхній деградації [21].

Транспортування жирних кислот за допомогою транспортних білків. Астроцити та ендотеліальні клітини – два головних компоненти гематоенцефалічного бар'єру є основними учасниками транспортування ПНЖК із кровообігу до мозку. ПНЖК транспортуються кров'ю за допомогою альбуміну плазми і в складі циркулюючих ліпопротеїнів, і після вивільнення з цих комплексів ПНЖК зв'язуються з люмінальною поверхнею ендотеліальних клітин, інтегруються із зовнішнім фосфоліпідним шаром клітинної мембрани як гідрофобні молекули, а потім переміщуються до внутрішнього шару фосфоліпідної мембрани. На внутрішній поверхні мембран ендотеліальних клітин невелика частина доставляється в субклітинні компартменти для подальшого метаболізму. Згодом ці жирні кислоти повторюють процес фліп-флоп і проходять через аблюмінальну мембрану ендотелію за допомогою транспортних білків (фліпаз, флопаз, білків, що зв'язують жирні кислоти, факторів переносу стеролів, скрамблз).  $\alpha$ -ліноленова та ліолева кислоти транспортуються до астроцитів, щоб синтезувати докозагексаєнову та арахідонову кислоти для забезпечення метаболізму нейронів. Таким шляхом ПНЖК надходять з кровотоку до нейронів і вбудовуються в їхні мембранні структури [21].

Існує низка білків для транспортування жирних кислот: транслокази жирних кислот/кластер диференціації 36 (FAT/CD36), кавеолін-1, білки, що зв'язують жирні кислоти (FABP), ацил-КоА-синтетаза довголанцюгових жирних кислот і білки, що транспортують жирні кислоти (FATP).

Крім того, білок 2a, що містить домен великої сім'ї фасилітаторів (Mfsd2a), нещодавно ідентифіковано як транспортер докозагексаєнової кислоти в мозку [27].

Хоча ці білки-переносники демонструють різноманітні моделі експресії та субклітинні локалізації, вони здатні полегшувати поглинання жирних кислот незалежно один від одного. Показано, що дисоційовані нейрони з вентромедіальним ядром гіпоталамуса та астроцити експресують багато транспортерів жирних кислот, включаючи FATP 1-4, FABP7, транслоказу жирних кислот/кластер диференціації 36 (FAT/CD36) [27].

Транслоказа жирних кислот/кластер диференціації 36 (FAT/CD36) бере участь у транспортуванні жирних кислот через плазматичні мембрани шляхом зв'язування з жирними кислотами, що транспортуються альбуміном, прискорюють їхню дисоціацію від альбуміну та створюють високі локальні концентрації вільних жирних кислот поруч із мембраною. Транслоказа жирних кислот/кластер диференціації 36 (FAT/CD36) бере участь у запальних реакціях та атеротромботичних захворюваннях, всмоктуванні жиру в кишечнику, накопиченні ліпідів у жировій тка-

нині, метаболічних розладах та у хворобі Альцгеймера [3, 8, 10]. Експресія транслокази жирних кислот/кластер диференціації 36 (FAT/CD36) значно підвищується в мозку пацієнтів похилого віку та пацієнтів із хворобою Альцгеймера. Однак попри підвищений рівень транслокази жирних кислот/кластер диференціації 36 (FAT/CD36) у головному мозку в пацієнтів із хворобою Альцгеймера, цей рівень був зниженим у периферичних лейкоцитах пацієнтів із хворобою Альцгеймера та пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями. Транслоказа жирних кислот/кластер диференціації 36 (FAT/CD36) бере участь у зв'язуванні з фібрилярним А $\beta$  (fA $\beta$ ) і сприяє виробленню активних форм кисню (ROS) мікроглією, що свідчить про потенційну роль у нейрозапальних процесах у пацієнтів із хворобою Альцгеймера [16].

Експресія транслокази жирних кислот/кластер диференціації 36 (FAT/CD36) також може бути посилена IL-4, який сприяє поглинанню та деградації А $\beta$ . Це вказує, що транслоказа жирних кислот/кластер диференціації 36 (FAT/CD36) може брати участь в утилізації А $\beta$ . З іншого боку А $\beta$  індукує експресію транслокази жирних кислот/кластер диференціації 36 (FAT/CD36) в нейронах [16].

Білки, які зв'язують жирні кислоти (FABP). Білки, які зв'язують жирні кислоти (FABP) є членами сім'ї білків, що зв'язують внутрішньоклітинні ліпіди, і беруть участь у зворотньому зв'язуванні внутрішньоклітинних гідрофобних лігандів і їхньому транспортуванні в органели клітини. Вони здатні зв'язувати вільні ДЛЖК, долаючи нерозчинність ДЛЖК у водній фазі. Вони поділяються на дві групи: білки, пов'язані з плазматичною мембраною і цитоплазматичні білки відповідно до їхньої субклітинної локалізації [27]. FABP зв'язують насичені та ненасичені жирні кислоти, інші гідрофобні ліганди, зокрема ейкозаноїди та моноацилгліцерини.

Геном людини складається з дев'яти імовірно функціональних генів FABP. Ці гени експресують такі органи і тканини: FABP-1 (печінка), FABP-2 (кишківник), FABP-3 (серце), FABP-4 (адипоцити), FABP-5 (епідерміс), FABP-6 (клубова кишка), FABP-7 (головний мозок), FABP-8 (мієлін) і FABP-9 (яєчка). Останній ідентифікований член родини, FABP-12, вивчено менше.

FABP-3 становить 4-8% цитозольного білка в серці ссавців та активно експресується в серцевому та у скелетному м'язі і меншою мірою в шлунку, мозку, легенях і молочних залозах. FABP-3, який локалізований у нейронах, сприяє поглинанню арахідонової кислоти мозком, але не пальмітинової кислоти (C16:0). Рівень цього білка значно підвищується в спинномозковій рідині та сироватці крові в пацієнтів із деменцією з тільцями Леві і хворобою Альцгеймера. Наявність FABP-3 у спинномозковій рідині та в сироватці крові в поєднанні з таубілком у спинномозковій рідині служить інструментом диференційної діагностики між деменцією з тільцями Леві та хворобою Альцгеймера. Пацієнти з хворобою Крейтцфельда-Якобса (ХКЯ) мають найвищі рівні FABP-

З у спинномозковій рідині і плазмі, що служить біомаркером цього захворювання. Рівні FABP-3, FABP-7 були підвищені в плазмі пацієнтів із хворобою Альцгеймера, хворобою Паркінсона та іншими неврологічними розладами. У мишей із дефіцитом FABP-3 була недостатня соціальна пам'ять і мислення, тоді як у мишей із дефіцитом FABP-7 спостерігалась гіперактивність і фенотип, пов'язаний із тривогою [25].

FABP-5 активно експресується в епідермальних клітинах, а також у багатьох інших тканинах, включаючи молочну залозу, мозок, печінку, нирки, легені, адипоцити, макрофаги, язик і яєчка. FABP-5 є переважаючим транспортним білком жирних кислот, який експресується в ендотеліальних клітинах мікросудин у сірій речовині мозку людини [28].

FABP-7 також активно експресується в радіальних гліальних клітинах мозку, наприклад, клітинах смугасто-го тіла і зрілій глії білої речовини. Нейрони в сірій речовині не експресують FABP-7, однак присутні FABP-3 та FABP-5 [24]. У мишей із дефіцитом FABP-7 розвиваються нервово-психічні розлади, зокрема шизофренія [27]. FABP демонструють різну специфічність для арахідонової кислоти та докозагексаєнової кислоти. FABP-5 та 7 більш селективний для докозагексаєнової кислоти і FABP-3 для арахідонової кислоти [16].

**Білки, що транспортують жирні кислоти (FATP).** FATP 1-6 ідентифіковано як біфункціональні білки, що поєднують імпорту жирних кислот у клітини з ацил-КоА-синтетазою довголанцюгових жирних кислот. Після транслокації в цитозоль майже всі жирні кислоти повинні бути перетворені в форму естерів ацил-коензиму А (КоА) за допомогою ацил-КоА-синтетази. Дослідження показали, що FATP-1 має два функціональні мотиви: мотив 1 – це сайт зв'язування АТФ, який бере участь у перебігу реакції, що каталізується ацил-КоА-синтетазою; мотив 2 – це домен зв'язування жирних кислот.

Після естерифікації жирних кислот у форму ацил-КоА зменшується внутрішньоклітинна концентрація вільних жирних кислот, внаслідок цього створюється градієнт концентрації жирних кислот зовні клітинної мембрани, який забезпечує подальше транспортування вільних жирних кислот до клітини [13]. FATP-1, FATP-4 активно експресу-

ються в ендотеліальних клітинах мікросудин і в сірій речовині мозку людини [18]. У первинних ендотеліальних клітинах мікросудин головного мозку людини FATP-1 стимулює поглинання олеїнової кислоти (18:1n-9). FATP-4 стимулює подовження та десатурацію незамінних жирних кислот до докозагексаєнової кислоти (22:6n-3) та арахідонової кислоти (20:4n-6) [19].

**Білок 2a, що містить домен суперсімейства фасцилітатопіс (Mfsd2a).** Mfsd2a – це специфічний транспортер для докозагексаєнової кислоти, який експресується в ендотелії мозку та транспортує докозагексаєнову кислоту в формі лізофосфатидилхоліну або фосфатидилхоліну. У мозку мишей із дефіцитом Mfsd2a спостерігається знижений рівень докозагексаєнової кислоти, а також втрата нейронів у гіпокампі та мозочку, серйозне когнітивне порушення, ознаки тривоги і мікроцефалія. Це демонструє важливість цього специфічного транспортера для функції мозку [21].

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Хвороба Альцгеймера – це найпоширеніший вид деменції у всьому світі. Складний патогенез цієї хвороби заважає виявити остаточну ціль та методи для усунення її перебігу. Тому розгляд ролі жирних кислот у функціонуванні головного мозку важливий для кореляції лікування та визначення методів профілактики. Під час оглядової роботи визначено нову інформацію, яка підкреслює важливість різних механізмів транспортування жирних кислот, зокрема мономерів ліпідної структури та можливі шляхи цього транспортування через гематоенцефалічний бар'єр та між клітинами головного мозку.

Перспективною є тема участі білків у транспортуванні жирних кислот у патогенезі різних нейродегенеративних захворювань. Подальше вивчення біохімічної структури компонентів систем переносу жирних кислот до мозку допоможе у визначенні нових методів лікування і профілактики хвороби Альцгеймера, також окремі типи білків-транспортерів жирних кислот слугуватимуть маркерними речовинами в діагностуванні нейродегенеративних захворювань.

## Список посилань – References

- [1] Aarsland, D. (2020). Epidemiology and Pathophysiology of Dementia-Related Psychosis. *J Clin Psychiatry*, 81(5), AD19038BR1C. doi: 10.4088/JCPAD19038BR1C
- [2] Bruce K. D., Zsombok A. And Eckel R. H. (2017). Lipid Processing in the Brain: A Key Regulator of Systemic Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 8: 60 doi: 10.3389/fendo.2017.00060
- [3] Chen Y., Zhang J., Cui W., Silverstein R. L. (2022). CD36, a signaling receptor and fatty acid transporter that regulates immune cell metabolism and fate. *Journal of Experimental Medicine*, Jun 6; 219(6) doi: 10.1084/jem.20211314
- [4] Cummings J. L., Tong G., Ballard C. (2019). Treatment Combinations for Alzheimers Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *J Alzheimers Dis.*, 67(3): 779794. doi: 10.3233/JAD-180766
- [5] Dai Y., Tang H., and Pang S. (2021). The Crucial Roles of Phospholipids in Aging and Lifespan Regulation. *Front Physiol*, 12: 775648. doi: 10.3389/fphys.2021.77564
- [6] Dementias (2023). National Institutes of Health (NIH), december 19 <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/dementias>
- [7] Freitas H. R., Ferreira G. Da Costa, Trevenzoli I. H., Oliveira K. De Jesus, Reis R. A. De Melo (2017). Fatty Acids, Antioxidants and Physical Activity in Brain Aging. *Nutrients*, 9(11), 1263 <https://doi.org/10.3390/nu9111263>
- [8] Furuhashi M. & Hotamisligi G. S. (2008). Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets // *Nature Reviews Drug Discovery* volume 7, pages489503 <https://doi.org/10.1038/nrd2589>

- [9] Gale S.A., Acar D., Daffner K.R. (2018). Dementia. *Am J Med*, Oct;131(10):1161-1169. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.01.022.
- [10] Glatz, J. F. C., & Luiken, J. J. F. P. (2018). Dynamic role of the transmembrane glycoprotein CD36 (SR-B2) in cellular fatty acid uptake and utilization. *J Lipid Res*, Jul; 59(7): 10841093. doi: 10.1194/jlr.R082933
- [11] Hamilton J.A., Hillard C.J., Spector A.A., Watkins P.A. (2007) Brain uptake and utilization of fatty acids, lipids and lipoproteins: application to neurological disorders. *J Mol Neurosci* 33:211. <https://doi.org/10.1007/s12031-007-0060-1>
- [12] Kister, A., & Kister, I. (2023). Overview of myelin, major myelin lipids, and myelin-associated proteins. *Front Chem.*, (10), 1041961. doi: 10.3389/fchem.2022.1041961
- [13] Lin M.-H. and Khnykin D. (2014). Fatty acid transporters in skin development, function and disease // *Biochim Biophys Acta*. Mar, 1841(3): 362368. doi: 10.1016/j.bbailp.2013.09.016
- [14] Livingston G. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. THE LANCET COMMISSIONS] volume 396, issue 10248, p 413-446, August 08 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6
- [15] Mallick R., Basak S., Duttaray A. K (2019). Docosahexaenoic acid 22:6n-3: Its roles in the structure and function of the brain. *Int J Dev Neurosci*. Dec;79:21-31 doi: 10.1016/j.ijdevneu.2019.10.004.
- [16] Mallick R., Basak S., Duttaray A. K (2021). Fatty acids and evolving roles of their proteins in neurological, cardiovascular disorders and cancers. *Progress in Lipid Research*, Volume 83, July, 101116 <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2021.101116>
- [17] Mett, J. (2021). The Impact of Medium Chain and Polyunsaturated  $\omega$ -3-Fatty Acids on Amyloid- $\beta$  Deposition, Oxidative Stress and Metabolic Dysfunction Associated with Alzheimers Disease. *Antioxidants (Basel)*, Dec; 10(12): 1991 doi: 10.3390/antiox10121991
- [18] Mitchell R. W., On N. H., Del Bigio M. R., Miller D.W., Hatch G. M. (2011). Fatty acid transport protein expression in human brain and potential role in fatty acid transport across human brain microvessel endothelial cells. *Journal of Neurochemistry* Volume 117, Issue 4 p. 735-746 <https://doi.org/10.1186/1479-7364-5-3-170>
- [19] Murphy E. J. (2017). The bloodbrain barrier and protein-mediated fatty acid uptake: role of the bloodbrain barrier as a metabolic barrier. *Journal of Neurochemistry*, Volume 141, Issue 3 May 2017 Pages 324-329 <https://doi.org/10.1111/jnc.14000>
- [20] Nasreddine Z., Garibotto Valentina, Kyaga Simon, Padovani Alessandro (2023). The Early Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Patient-Centred Conversation with the Care Team. *Neurol Ther*. Feb;12(1):11-23. doi: 10.1007/s40120-022-00428-7
- [21] Pifferi, F., Laurent, B., & Plourde, M. (2021). Lipid Transport and Metabolism at the Blood-Brain Interface: Implications in Health and Disease. *Front. Physiol.*, 30 March 2021 Sec. Lipid and Fatty Acid Research Volume 12 - 2021 <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.645646>
- [22] Pinzi L., Bisi N., Sorbi C., Franchini S., Tonali N., Rastelli G. (2023). Insights into the Structural Conformations of the Tau Protein in Different Aggregation Status. *Journal: Molecules*, volume: 28, number 4544 <https://doi.org/10.3390/molecules28114544>
- [23] Samieri Cécilia and Barberger-Gateau Pascale (2011). Nutrition and brain aging: role of fatty acids with an epidemiological perspective, Volume 18, Number 4, Juillet-Août 2011 *Lipids and Brain II. Actes des Journées Chevreul*. <https://doi.org/10.1051/ocl.2011.0397>
- [24] Smathers R. L & Petersen D. R. (2011). The human fatty acid-binding protein family: Evolutionary divergences and functions. *Human Genomics* volume 5, Article number: 170 <https://doi.org/10.1186/1479-7364-5-3-170>
- [25] Taverna J.A., Babiker H. M., Yun S., Bishop M. C., Lau-Braunhut S., Meyer P. N., and Enzler T. (2014). The great masquerader of malignancy: chronic intestinal pseudo-obstruction. *Biomark Res*. 2014, 2: 23. Published online Dec 5. doi: 10.1186/s40364-014-0023-y
- [26] Tisher A, Salardini A. A (2019). Comprehensive Update on Treatment of Dementia. *Semin Neurol*. Apr;39(2):167-178. doi: 10.1055/s-0039-1683408
- [27] Wenting Z., Ruiying C., Tuo Y., Xu N., Chen J., Gao Y. and Stetler R. A. (2018). Fatty Acid Transporting Proteins: Roles in Brain Development, Aging, and Stroke. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018 Sep; 136: 3545. doi: 10.1016/j.plfa.2017.04.004
- [28] Yu, C.-W., Liang, X., Lipsky, S., Karaasian, C., Kozakewich, H., Hotamisligil, G. S., Bischoff, J., & Cataltepe, S. (2016). Dual role of fatty acid-binding protein 5 on endothelial cell fate: a potential link between lipid metabolism and angiogenic responses. *Angiogenesis*. Jan; 19(1): 95106. Published online 2015 Dec 1. doi: 10.1007/s10456-015-9491-4

#### ALZHEIMER'S DISEASE AND PROTEINS INVOLVED IN THE TRANSPORT OF FATTY ACIDS INTO THE BRAIN. LITERATURE REVIEW

*Bondarenko O. S., Chernousova N. M., Peleshenko H. B., Herhel T. O.*

**Annotation.** *Alzheimer's disease is a primary cortical degenerative dementia characterized by the formation of extracellular amyloid plaques, intracellular neurofibrillary tangles, and the death of nerve cells. Impaired lipid metabolism plays an important role in the pathogenesis of various neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease. The goal is to investigate the role of proteins in the transport of fatty acids, particularly long-chain polyunsaturated fatty acids, into the brain and the relationship with the development of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. For the scientific review, data from the scientometric databases PubMed, Web of Science, Google Scholar, Crossref, and WorldCat were used, referring mainly to publications from 2005-2023. Many studies have shown that a diet rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids can improve cognitive function during normal aging and prevent the development of neurocognitive diseases. However, it is still unclear how polyunsaturated fatty acids are transported from the blood to the brain, or how they are related to cognitive performance. The transport of fatty acids into and out of the central nervous system depends on two major sets of barriers: the blood-brain barrier between the peripheral blood and brain tissue and the blood-CSF barrier. required components are delivered across the blood-brain barrier by several pathways, such as passive diffusion, transcytosis, and transport of fatty acids by transport proteins. There are a number of fatty acid transport proteins: fatty acid translocase/cluster of differentiation 36, caveolin-1, fatty acid-binding proteins, long-chain fatty acid acyl-CoA synthetase, and fatty acid transport proteins. In the course of the review, the importance of various mechanisms and possible pathways of fatty acid transport across the blood-brain barrier and between brain cells in the development of various neurodegenerative diseases was determined. Also, certain types of fatty acid transporter proteins can serve as marker substances for the diagnosis of neurodegenerative diseases.*

**Keywords:** *neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, polyunsaturated fatty acids, fatty acid transport proteins.*