

## Bilan du 7<sup>e</sup> congrès organisé par l'International Society For the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL), à Cairns, Australie, du 23 au 28 juillet 2006

Philippe GUESNET  
Jean-Marc ALESSANDRI

Unité de Nutrition et Régulation Lipidiques  
des Fonctions Cérébrales (Nu.Ré.Li.Ce.),  
UR909 Institut national de la recherche  
agronomique (INRA),  
CRJ, 78352 Jouy-en-Josas cedex  
<philippe.guesnet@jouy.inra.fr>

**Abstract:** The 7<sup>th</sup> congress was organized by the International Society For the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL) in Cairns (Australia) from 23 to 28 July 2006. It joined more than 400 delegates from 35 countries. The meeting included a plenary program, with 25 conferences and selected short communications, and 32 concurrent sessions in which around 300 free communications were presented (oral + posters). The primary themes explored several areas of research on lipids, fatty acids, metabolism and cerebral functions (3 sessions and 4 plenary conferences) with respect to maternal and infant health (3 sessions), ageing (1 session) and Alzheimer disease (1 session), omega-3 fatty acids and mental health (1 session), PUFA metabolism (3 sessions), the impact of dietary omega-3 and trans fatty acids on several pathologies such as obesity (1 session), cardiovascular disease and the metabolic syndrome (4 sessions and 3 plenary conferences), diabetes (1 session), cancer (1 session) and osteoporosis (1 session). Lastly, several concurrent sessions focused on methodological aspects for implementing new dietary sources of fatty acids (4 sessions).

**Key words:** DHA, ISSFAL congress, nervous cells, plant biotechnology, PUFA biosynthesis

The International Society For the Study of Fatty Acids and Lipids (ISSFAL) est une société scientifique internationale ayant axé son activité sur l'impact nutritionnel des lipides et des acides gras sur la santé humaine. Réunissant plus de 500 scientifiques, médecins, diététiciennes et industriels de l'agroalimentaire et actuellement présidée par le Français Michel Lagarde (UMR 585 Inserm/Insa de Lyon), cette société favorise le développement de réseaux scientifiques internationaux et participe activement à la publication de revues scientifiques. Elle édicte également des recommandations nutritionnelles qui servent de référence à un grand nombre de comités nationaux de nutrition. L'ISSFAL publie régulièrement une revue scientifique ISSFAL Newsletter (<http://www.fatsoflife.com/pufa/index.html>) qui présente des points de vue et les nouvelles hypothèses dans ce domaine de recherche à travers des articles de synthèse. Enfin, elle soutient de nombreuses conférences et organise des congrès internationaux tous les 2 ans, le dernier en date s'étant tenu à Cairns en juillet. La représentation française était peu nombreuse car, outre la présence de Michel Lagarde, seuls 3 chercheurs français, représentant respectivement l'UPRES Lipides et Nutrition de Dijon, l'Institut de Biologie de Montpellier et l'Unité Nurélice de Jouy-en-Josas ont participé à ce congrès. Philippe Guesnet a présenté les différentes recherches menées dans

l'Unité Nurélice (5 communications affichées), ainsi qu'un travail développé en collaboration avec Stephen Cunnane (Université de Sherbrooke, Canada) sur la redéfinition des besoins en acide linoléique (1 communication orale et 1 communication affichée). Dans cet article, nous nous attacherons plus spécifiquement à décrire les avancées récentes rapportées dans le domaine du système nerveux central, du métabolisme des AGPI et des procédés utilisés en biotechnologie végétale pour faire produire des AGPI oméga 3 à longue chaîne par les plantes.

### Acide docosahexénoïque (DHA) et système nerveux central – Des avancées remarquables dans le domaine de la neuroprotection impliquant plusieurs voies de signalisation cellulaire

Des différentes présentations sur cette thématique, nous retiendrons tout d'abord les travaux du groupe de Tom Brenna (Cornell University, Ithaca, USA) sur l'identification d'acides gras *trans* monoènes à 16 et 18 atomes de carbone qui apparaissent dans le cerveau humain au cours du vieillissement. Ce groupe a

également étudié chez le jeune singe la réponse spécifique de zones cérébrales à l'apport en DHA du lait, d'où le concept de *régionalisation cérébrale* tout aussi important dans ce domaine de recherche. Toru Moriguchi (en collaboration avec le groupe de Norman Salem du NIH à Bethesda, USA) a proposé un modèle original d'allaitement artificiel chez le rat permettant d'induire des déficits en DHA dans le cerveau plus marqués que ceux obtenus avec le modèle expérimental classique de 1<sup>ère</sup> génération de carence alimentaire en AGPI n-3. Par ailleurs, des données très originales concernant les effets curatifs des AGPI n-3 sur une lésion de la moëlle épinière (modèle expérimental chez le rat après section partielle ou compression) ont été présentées par Adena Michael-Titus (Neuroscience Centre, Queen Mary University de Londres). Il a été mis évidence que des injections intraveineuses à doses physiologiques d'AGPI n-3 (acides alpha-linolénique ou LNA, 18 : 3n-3, et docosahexénoïque ou DHA, 22 : 6n-3), au contraire de l'acide arachidonique (20 : 4n-6), font spectaculairement régresser cette pathologie traumatique : il est observé une diminution de la taille de la lésion, une réduction de la mort cellulaire par apoptose et une amélioration de la fonction locomotrice [1]. Enfin, notre équipe a présenté de nouvelles données concernant les effets des AGPI n-3 sur le métabolisme éner-

gétique cérébral. Des premières données recueillies *in vivo* avaient démontré que le défaut d'utilisation du glucose par le cerveau chez l'animal carencé en AGPI n-3 était lié à une altération spécifique du transporteur de glucose endothélial GLUT1 [2]. Sur un modèle de cellules endothéliales cérébrales de rat en culture primaire (RBEC), nous montrons que l'incorporation membranaire des AGPI n-3 à longue chaîne (DHA et acide eicosapentaénoïque ou EPA, 20 : 5n-3) conduit à l'augmentation significative du captage du glucose. Nos données suggèrent que cette famille d'AGPI pourrait réguler l'entrée du glucose dans le cerveau en modulant directement l'activité du transporteur de glucose au niveau de la barrière hématoencéphalique.

Dans le domaine de recherche très pointue des mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu par le DHA, qui réunit tout au plus une dizaine de groupes de recherche dans le monde, 3 présentations ont retenu plus particulièrement notre attention. Tout d'abord celle de Nicolas Bazan du LSU Neuroscience Center of Excellence à la New Orleans (USA) qui illustre les dernières données publiées par son équipe sur les propriétés neuroprotectrices de la Neuroprotectin D1 (NPD1). Ces propriétés s'exerceraient au niveau du processus de la mort neuronale (apoptose) dans un contexte de vieillissement cérébral normal ou associé aux pathologies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer) [3]. Comme cela a déjà été établi pour l'acide arachidonique précurseur d'eicosanoïdes, le DHA libéré des membranes peut servir de précurseur métabolique d'une famille de médiateurs lipidiques biologiquement actifs appelés docosanoïdes [4]. Parmi ces derniers, il a été identifié un composé di-hydroxylé dérivant de l'action de la 15-lipoxigénase sur le DHA, le 10,17-docosatriène ou NPD1 (figure 1). Ce nouveau médiateur lipidique régulerait la survie neuronale par ses propriétés antiapoptotiques et anti-inflammatoires, lesquelles ont été notamment mises en évidence dans le cerveau en situation d'ischémie-reperfusion et dans les cellules épithéliales pigmentaires de la rétine [5, 6]. La synthèse d'analogues chimiques du NPD1 pourrait constituer une voie prometteuse dans le traitement d'altérations neurodégénératives. Nicolas Bazan a focalisé sa présentation sur le rôle potentiellement bénéfique du NPD1 (et donc du DHA) dans la maladie d'Alzheimer. On sait en effet que les concentrations cérébrales en DHA et en NPD1 de patients décédés sont diminuées, peut-être en raison de l'accroissement des processus de lipoperoxydation et/ou de la modification du métabolisme lipidique. Par ailleurs, des études épidémiologiques ont mis en évidence un effet bénéfique de la consommation d'AGPI n-3 sur la prévalence de cette neuropathologie, et une étude récente réalisée sur un modèle expérimental de la maladie d'Alzheimer (souris transgénique) a montré que la consommation de DHA limitait la production et l'accumulation des peptides A $\beta$ . L'accumulation cérébrale des peptides A $\beta$  constitue l'une des principales altérations liées à cette maladie, car elle est à l'origine de la formation des plaques amyloïdiennes, du stress oxydant et de la production excessive de cytokines pro-inflammatoires par la microglie. Sur la base d'un modèle de co-culture de neurones et de cellules gliales isolés d'hippocampes d'hommes décédés à un âge avancé, les principales données exposées par Nicolas Bazan démontrent clairement que la supplémentation du milieu de culture en DHA diminue la sécrétion spontanée des peptides A $\beta$ 40 et A $\beta$ 42 et induit parallèlement la synthèse de NPD1 (figure 1). Par ailleurs, les propriétés antiapoptotiques de NPD1 (diminution du nombre de noyaux compactés et augmentation de l'expression de gènes antiapoptotiques tel que Bcl-2) sont mises en évidence par son effet inhibiteur sur le processus d'apoptose induit par l'addition d'A $\beta$ 42 dans le milieu de culture (figure 1). L'ensemble des données suggère que NPD1 modulerait la sécrétion des peptides A $\beta$  en mettant en jeu un programme de régulation de

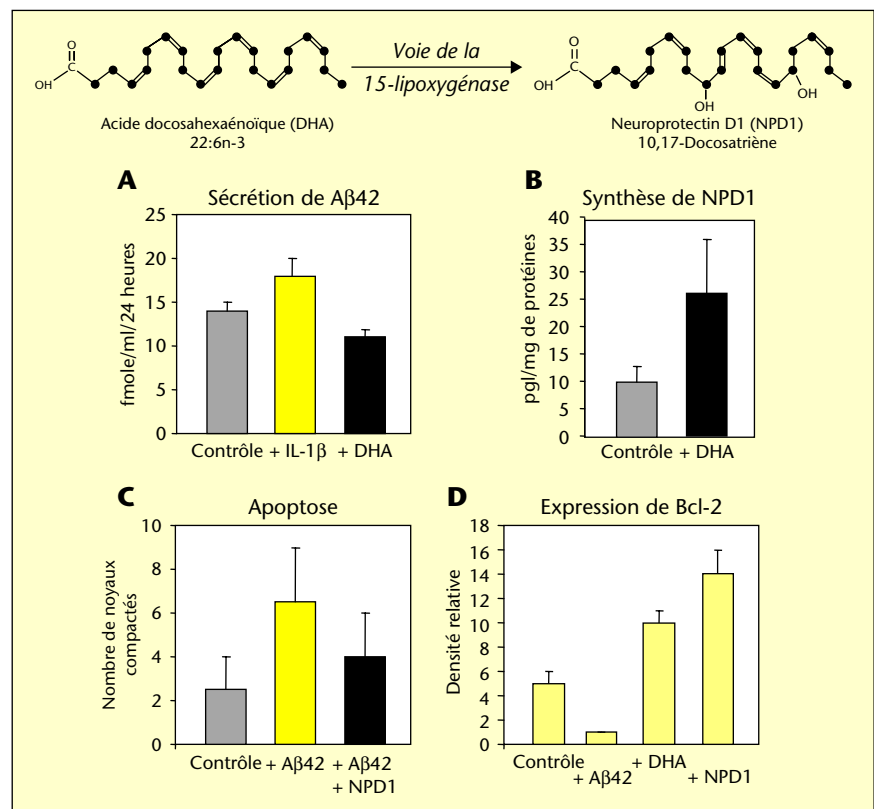


Figure 1. Effet *in vitro* de l'acide docosahexaénoïque (DHA, 22 : 6n-3) sur la synthèse du peptide A $\beta$ 42 (A) et de la neuroprotectine D1 (NPD1) (B), le niveau d'apoptose (C) et l'expression de Bcl-2 (D) sur un modèle de co-culture de neurones et de cellules gliales isolés d'hippocampes d'hommes âgés (adapté de [3]).

gènes impliqués dans les processus d'apoptose et de neuroprotection, permettant ainsi de préserver le fonctionnement normal des cellules cérébrales (figure 2). La seconde présentation qui a retenu notre attention est celle de Richard Bazinet, du groupe de recherche de Stanley Rapoport (Brain Physiology and Metabolism Section, National Institute on Aging, NIH de Bethesda, USA), démontrant les effets modulateurs du DHA sur la synthèse d'une neurotrophine spécifique, le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Les neurotrophines, qui assurent la survie des neurones, sont exprimées dans de nombreuses régions des systèmes nerveux central (SNC) et périphérique. Elles pourraient également intervenir dans la plasticité synaptique en régulant la formation de circuits neuronaux et les neurotransmissions GABAergiques et glutamatergiques. Pour étudier les effets *in vivo* et *in vitro* du DHA, l'expérimentation a été conduite chez des rats carencés en AGPI n-3 et sur des cultures primaires d'astrocytes isolés du cortex cérébral [7]. Les voies de signalisation cellulaire caractérisées ont été celles des protéines kinases (PKA et PKC) et des MAPKines (p38 et p44 MAPK). Ces voies contribuent à l'activation d'un facteur de transcription qui régule l'expression de nombreux

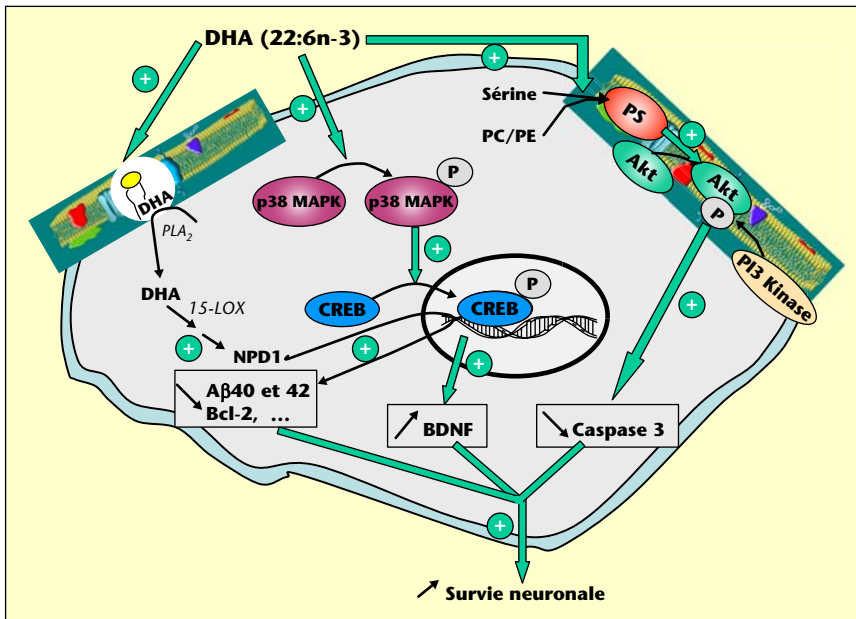


Figure 2. Schéma résumant les voies de signalisation recrutées dans les effets neuroprotecteurs du DHA sur la synthèse 1) de la neuroprotectine D1 (NPD1) inhibant la synthèse des peptides Aβ et de l'expression des gènes apoptotiques (Bcl-2) [3], 2) d'une neurotrophine régulant la mort neuronale, le brain-derived neurotrophic factor (BDNF) au niveau cérébral par la voie de signalisation de la p38-MAPKinase (phosphorylation de p38-MAPK) qui converge ensuite vers l'activation du facteur de transcription CREB par phosphorylation (cAMP responsive element binding protein) [7], et 3) de la phosphatidylsérine (PS) régulant la voie de signalisation Akt/P13 kinase et l'expression de la caspase 3 [9].

gènes impliqués dans la neuroprotection, le cAMP responsive element binding protein ou CREB (figure 2). Chez les animaux déficients en AGPI n-3, il est tout d'abord mis en évidence que la concentration en BDNF dans le cortex frontal est réduite d'un tiers en relation avec une diminution de l'expression du BDNF. De façon cohérente, cette diminution s'accompagne d'une réduction de l'activité du facteur de transcription CREB et de sa forme active phosphorylée. Parmi les différentes voies de signalisation, seule celle de la p38-MAPK semble impliquée, par la réduction de l'activité et de la forme phosphorylée active chez les animaux carencés. Les données sur astrocytes en culture confirment l'implication du DHA car l'addition de DHA (1,5 μM) au milieu de culture stimule la synthèse du BDNF et l'activité de la p38-MAPK, tandis que l'addition d'un inhibiteur spécifique de cette voie de signalisation supprime ces effets. Ces données très originales suggèrent que l'apport alimentaire en AGPI n-3 pourrait produire des effets bénéfiques, notamment sur la mort neuronale en régulant la synthèse cérébrale du BDNF par la voie de signalisation p38 MAPK et CREB. Ces avancées soulignent à nouveau l'implication possible de ces acides gras dans diverses neuropathologies.

La dernière présentation retenue dans le cadre de cette session est celle de Hee Yong Kim de Bethesda (Membrane Biochemistry and Biophysics, NIH, Bethesda) dont les travaux por-

tent sur l'effet structural indirect du DHA dans les neurones, via la modulation de la biosynthèse spécifique d'une classe de phospholipides membranaires riche en cet AGPI, la phosphatidylsérine [8]. La PS est connue pour son implication dans la régulation des protéines clés de plusieurs voies de signalisation comme les protéines kinases C. Sur un modèle de cellules neuronales en culture (Neuro 2A), les données présentées ont permis de mettre en évidence la voie d'action du DHA sur la régulation d'un facteur pro-apoptotique, la caspase-3 [9]. Cette voie implique la translocation membranaire, via l'accumulation de la PS, d'un facteur de la voie de signalisation Akt/P13 kinase, en l'occurrence Akt, qui permet d'inhiber la production de la caspase 3 et par conséquent de limiter le processus de mort neuronale par apoptose (figure 2).

### Métabolisme des AGPI – Voie de conversion, régulation hormonale, redéfinition des besoins en acide linoléique et nouvelle approche chez la souris transgénique fat-1

Le DHA est le principal acide gras n-3 des membranes des cellules de l'organisme, et il est

particulièrement abondant dans les membranes du système nerveux des Vertébrés, notamment dans les cellules cérébrales et rétinienne. Le DHA est apporté, soit directement dans l'alimentation, soit sous la forme de précurseur métabolique (LNA) d'origine végétale. Au cours de ces dernières années, il a été démontré que la proportion du LNA converti en dérivés à longue chaîne est limitée chez l'homme. En effet, la supplémentation du régime alimentaire avec plusieurs grammes par jour de LNA provoque une augmentation conséquente de la concentration plasmatique de l'EPA, mais pas celle du DHA [10]. Les études menées avec des isotopes stables chez l'homme adulte indiquent que la conversion apparente du LNA en EPA est faible et que le taux de conversion finale en DHA est pratiquement négligeable, suggérant que la dernière étape (acide docosapentaénoïque 22 : 5n-3 → 22 : 6n-3) serait constitutivement limitante [11]. Cependant, des données récentes suggèrent que cette dernière étape serait plus active chez la femme, suggérant l'implication possible des hormones sexuelles dans la régulation de la synthèse du DHA. Deux présentations ont apporté de nouvelles données sur l'interaction entre le statut hormonal et le métabolisme des AGPI. La première a porté sur la comparaison du statut en DHA dans le plasma et le foie de rats mâles et femelles recevant une alimentation apportant exclusivement du LNA (équipe de Philip Calder, University de Southampton, UK). Les données obtenues confirment les effets liés au sexe car la teneur en DHA dans la phosphatidyléthanolamine hépatique est plus élevée chez la femelle (+ 60 %) que chez le mâle. La seconde présentation portait sur l'étude de la voie de conversion du DHA sur un modèle cellulaire de neuroblastome humain (SH-SY5Y) (Jean-Marc Alessandri, Nu.Ré.Li.Ce., Inra, Jouy-en-josas). Cette lignée (issue de la crête neurale de l'embryon) présente un intérêt tout particulier pour étudier la voie de bioconversion des AGPI n-3 et ses mécanismes de régulation dans un modèle cellulaire. En effet, contrairement à d'autres cellules cancéreuses, les cellules SH-SY5Y sont capables de synthétiser le DHA à partir du LNA et elles expriment les principaux gènes impliqués dans cette voie métabolique [12]. Les données présentées démontrent que l'oestradiol augmente l'incorporation du DHA membranaire issue de la conversion du LNA, ainsi que la transcription génique de la Δ6 désaturase et de la D-bifunctional protein (DBP) péroxyssomale. Cette dernière enzyme est faiblement exprimée dans ce modèle cellulaire, suggérant que la β-oxydation péroxyssomale pourrait constituer l'étape limitante de la synthèse du DHA [12].

Pour clore cette partie consacrée au métabolisme des AGPI n-3, citons la conférence de

Stanley Rapoport qui a fait le bilan des études conduites par son équipe sur le métabolisme cérébral du DHA chez l'homme (AGPI marqués au  $^{13}\text{C}$  et technique d'imagerie cérébrale) et chez le rat (injection intracérébrale d'AGPI radiomarqués). Les données présentées chez le rat soumis à un régime alimentaire dépourvu d'AGPI n-3 mettent en évidence la capacité du cerveau à conserver très efficacement le DHA en ralentissant le *turn-over* de cet acide gras et en diminuant le processus de sa perte métabolique. La mise en place d'une régulation spécifique de la mobilisation du DHA via la diminution de l'activité de la iPLA2, dont le substrat préférentiel serait le DHA estérifié dans les phospholipides, est suggérée [13].

Le besoin minimum en AGPI n-6, et notamment en acide linoléique, fait encore l'objet de discussions et s'inscrit dans une démarche de l'ISSFAL pour édicter des recommandations sur les besoins précis en AGPI de l'homme. Un consensus se dégage aujourd'hui visant à limiter la consommation d'AGPI oméga 6 (acides linoléique et arachidonique) afin d'éviter d'éventuels effets négatifs produits par des teneurs tissulaires trop élevées en acide arachidonique. Cette démarche vise à réduire la synthèse d'eicosanoïdes engendrés par l'acide arachidonique, en particulier lorsque l'apport alimentaire en oméga 3 est insuffisant [14]. Dans cette perspective, Stephen Cunnane du Research Center on Aging (University de Sherbrooke, Canada) a présenté des données expérimentales obtenues dans le cadre d'un travail mené en collaboration avec notre équipe, visant à reconsidérer le besoin minimum en acide linoléique. Les études précédentes conduites chez l'homme (enfants allaités ou adultes soumis à une nutrition parentérale) ont situé le besoin minimum en acide linoléique entre 1 et 2,5 % de l'énergie calorique totale. Or, ce besoin est peut-être surestimé en raison d'un biais expérimental se traduisant par l'absence d'AGPI n-3 dans les régimes alimentaires utilisés dans ces études. En effet, il a été montré que l'apport alimentaire en LNA réduit le besoin en acide linoléique chez l'animal en croissance, lequel est ainsi ramené à environ 0,3 % de l'énergie calorique. Les données présentées par Stephen Cunnane et Philippe Guesnet sont en accord avec l'hypothèse proposée, car l'ajout de LNA à hauteur de 0,5 % des calories totales ingérées modère significativement les symptômes cliniques (croissance) et biochimiques (teneur tissulaire en acide eicosatétraénoïque 20 : 3n-9) induit par la carence globale en AGPI (n-6 + n3). Cette étude confirme que les besoins spécifiques minimum en acide linoléique ont été jusqu'alors largement surévalués.

Enfin, plusieurs présentations ont fait le point sur un nouveau modèle animal d'étude des

propriétés fonctionnelles des AGPI n-3, la souris transgénique *Fat-1* [15, 16]. Ce modèle a été obtenu par intégration d'un gène isolé d'un nématode (*Caenorhabditis elegans*) dont la protéine, qui introduit une double liaison en position n-3 sur les AGPI n-6, est appelée *oméga 3-désaturase*. Les tissus de la souris *Fat-1* présentent des teneurs en AGPI n-3 (EPA et DHA) particulièrement élevées lorsqu'elles reçoivent une alimentation apportant exclusivement des AGPI n-6. Ce modèle est intéressant pour l'étude des effets des AGPI n-3 dans les processus inflammatoires et de cancérogenèse. En revanche, l'intégration du gène *Fat-1* chez le porc en vue d'augmenter la teneur en AGPI n-3 de la viande [17] semble être une voie d'appro-

che lourde et compliquée par rapport à une stratégie alimentaire beaucoup plus simple et plus classique.

## Production d'AGPI n-3 à longue chaîne par les plantes

Les huiles végétales utilisées en alimentation humaine apportent exclusivement les AGPI précurseurs à 18 atomes de carbone, les acides linoléique et LNA. Depuis quelques années, des avancées ont été obtenues dans le domaine de la transgénèse végétale pour faire synthétiser par les plantes oléagineuses des AGPI à 20 et 22

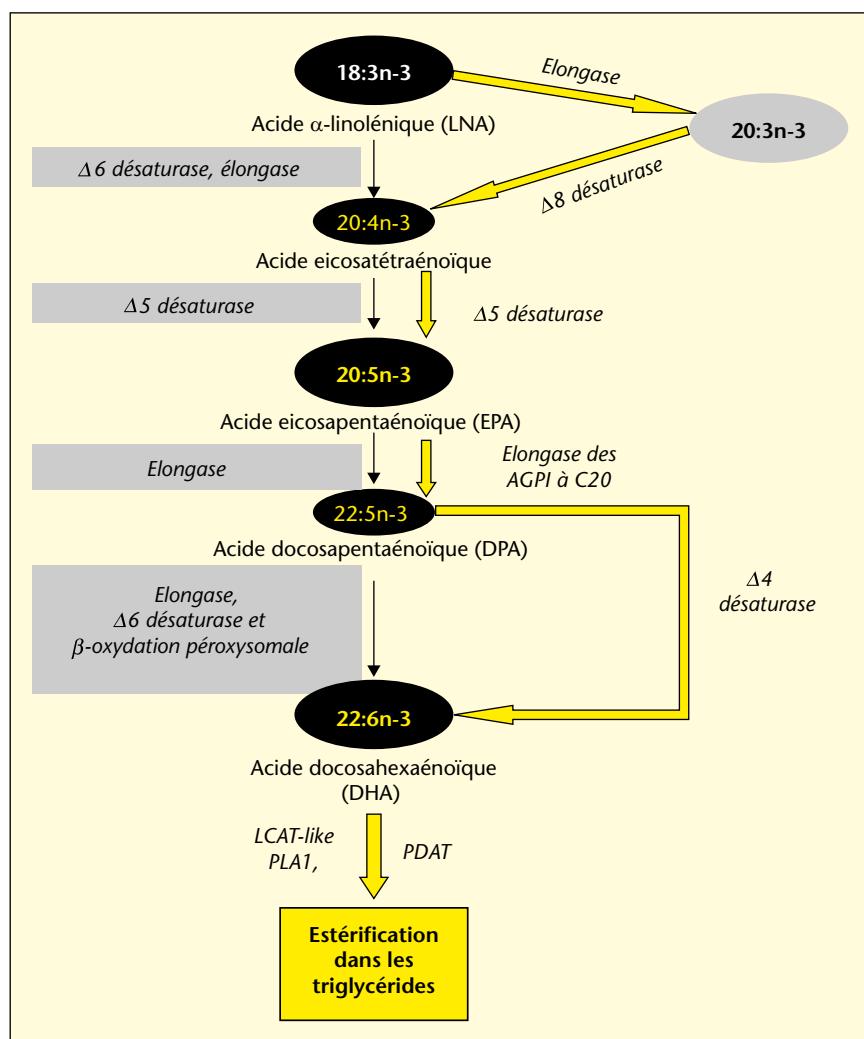


Figure 3. Schéma résumant l'approche méthodologique utilisée (transgénèse) pour faire produire des acides gras polyinsaturés (AGPI) à longue chaîne de la série oméga 3 chez les végétaux [18-20]. Cette voie d'approche fait notamment appel, pour les dernières étapes conduisant à la synthèse d'acide docosahexaénoïque (DHA, 22 : 6n-3) à partir de l'acide eicosapentaénoïque (EPA, 20 : 5n-3), à 2 gènes codant pour une élongase spécifique des AGPI à 20C et pour une  $\Delta 4$  désaturase provenant d'une microalgue océanique (Pavlova). Enfin, l'expression de gènes codant pour des phospholipases (lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT)-like PLA1) acyltransferases (phospholipid : diacylglycerol acyltransférase, PDAT) permet le transfert spécifique des AGPI oméga produits en position 2 des phospholipides sur les triglycérides (transacylation).

atomes de carbone, importants sur les plans nutritionnel et physiologique, tels que l'acide arachidonique, l'EPA et le DHA [18-20]. La production d'AGPI n-3 à longue chaîne par des végétaux paraît constituer une bonne alternative à l'utilisation de sources alimentaires plus classiques, comme les huiles de poissons et les huiles extraites de microalgues océaniques. Elle est techniquement réalisable grâce à l'approfondissement des connaissances sur les voies métaboliques des AGPI dans les plantes, les champignons et les microalgues, qui permettent de caractériser les gènes codant pour les complexes enzymatiques intervenant dans les étapes de bioconversion et d'intégrer ces gènes par transgénèse dans le génome de plantes oléagineuses. La présentation d'Allan Green du CSIRO Plant Industry à Canberra (Australie) a fait le point sur la stratégie « métabolique » pour parvenir à la synthèse d'EPA et de DHA [18] (figure 3). Chez *Arabidopsis thaliana*, la méthode a tout d'abord consisté à produire de l'EPA en introduisant les gènes codant pour une  $\Delta 9$  élongase (*Isochrysis galbana*), la  $\Delta 8$  désaturase (*Euglena gracilis*) et la  $\Delta 5$  désaturase (*Mortierella alpina*). L'identification et l'expression d'une élongase spécifique des AGPI à 20C, *pavELO* issue d'une microalgue océanique (*Pavlova*), permet ensuite la synthèse spécifique du produit d'élongation de l'EPA, l'acide docosapentaénoïque (22 : 5n-3) (figure 3) [19]. Enfin, l'intégration du gène d'une  $\Delta 4$  désaturase agissant uniquement sur des AGPI à 22C (*IgD4*), isolé d'une microalgue océanique (*Isochrysis*), conduit à la synthèse finale du DHA. Dans l'état actuel des choses, le niveau d'incorporation de ces AGPI n-3 à longue chaîne reste encore limité. En outre, ils sont principalement incorporés non pas dans les triglycérides mais dans la fraction phospholipidique des plantes. Les biotechnologues peuvent avoir recours à une dernière approche méthodologique pour provoquer l'accumulation des AGPI à longue chaîne dans la fraction triglycéridique de la graine. Cette approche fait appel à des acyltransférases (gènes isolés d'*Arabidopsis*) permettant le transfert sélectif des AGPI des phospholipides sur les triglycérides (lécithine : cholesterol acyltransférase (LCAT)-like PLA1 et

phospholipid : diacylglycerol acyltransférase ou PDAT) (figure 3).

## RÉFÉRENCES

1. KING VR, HUANG WL, DYALL SC, CURRAN OE, PRIESTLEY JV, MICHAEL-TITUS AT. Omega-3 fatty acids improve recovery, whereas omega-6 fatty acids worsen outcome, after spinal cord injury in the adult rat. *J Neurosci* 2006 ; 26 : 4672-80.
2. PIFFERI F, ROUX F, LANGELIER B, *et al.* (n-3) polyunsaturated fatty acid deficiency reduces the expression of both isoforms of the brain glucose transporter GLUT1 in rats. *J Nutr* 2005 ; 135 : 2241-6 ; (2005).
3. LUKIW WJ, CUI JG, MARCHESELLI VL, *et al.* A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 2774-83.
4. GUESNET P, ALESSANDRI J-M, ASTORG P, PIFFERI F, LAVIALLE M. Les rôles physiologiques majeurs exercés par les acides gras polyinsaturés (AGPI). *OCL* 2005 ; 12 : 333-43.
5. BAZAN NG. Cell survival matters : docosahexaenoic acid signaling, neuroprotection and photoreceptors. *Trends Neurosci* 2006 ; 29 : 263-71.
6. BAZAN NG. Neuroprotectin D1 (NPD1) : a DHA-derived mediator that protects brain and retina against cell injury-induced oxidative stress. *Brain Pathol* 2005 ; 15 : 159-66.
7. RAO JS, ERTLEY RN, LEE HJ, *et al.* n-3 Polyunsaturated fatty acid deprivation in rats decreases frontal cortex BDNF via a p38 MAPK-dependent mechanism. *Mol Psychiatry* 2007 ; 12 : 36-46.
8. KIM HY, BIGELOW J, KEVALA JH. Substrate preference in phosphatidylserine biosynthesis for docosahexaenoic acid containing species. *Biochemistry* 2004 ; 43 : 1030-6.
9. AKBAR M, CALDERON F, WEN Z, KIM HY. Docosahexaenoic acid : a positive modulator of Akt signaling in neuronal survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 10858-63.
10. ARTERBURN LM, HALL EB, OKEN H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2006 ; 83 : 1467S-1476S.
11. BURDGE GC, CALDER PC. Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev* 2005 ; 45 : 581-97.
12. LANGELIER B, ALESSANDRI JM, PERRUCHOT MH, GUESNET P, LAVIALLE M. Changes of the transcriptional and fatty acid profiles in response to n-3 fatty acids in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Lipids* 2005 ; 40 : 719-28.
13. RAO JS, ERTLEY RN, DEMAR JR. JC, RAPOPORT SI, BAZINET RP, LEE HJ. Dietary n-3 PUFA deprivation alters expression of enzymes of the arachidonic and docosahexaenoic acid cascades in rat frontal cortex. *Mol Psychiatry* 2007 ; 12 : 151-7.
14. SIMOPOULOS AP, LEAF A, SALEM JR. N. Workshop statement on the essentiality of and recommended dietary intakes for Omega-6 and Omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000 ; 63 : 119-21.
15. KANG JX, WANG J, WU L, KANG ZB. Transgenic mice : fat-1 mice convert n-6 to n-3 fatty acids. *Nature* 2004 ; 427 : 504.
16. BHATTACHARYA A, CHANDRASEKAR B, RAHMAN MM, BANU J, KANG JX, FERNANDES G. Inhibition of inflammatory response in transgenic fat-1 mice on a calorie-restricted diet. *Biochem Biophys Res Commun* 2006 ; 349 : 925-30.
17. LAI L, KANG JX, LI R, *et al.* Generation of cloned transgenic pigs rich in omega-3 fatty acids. *Nat Biotechnol* 2006 ; 24 : 435-6.
18. SINGH SP, ZHOU XR, LIU Q, STYMNE S, GREEN AG. Metabolic engineering of new fatty acids in plants. *Curr Opin Plant Biol* 2005 ; 8 : 197-203.
19. PEREIRA SL, LEONARD AE, HUANG YS, CHUANG LT, MUKERJI P. Identification of two novel microalgal enzymes involved in the conversion of the omega3-fatty acid, eicosapentaenoic acid, into docosahexaenoic acid. *Biochem J* 2004 ; 384 : 357-66.
20. QI B, FRASER T, MUGFORD S, *et al.* Production of very long chain polyunsaturated omega-3 and omega-6 fatty acids in plants. *Nat Biotechnol* 2004 ; 22 : 739-45.