

Métabolisme oxygéné des acides gras polyinsaturés et fonction dans les cellules sanguines et vasculaires¹

Michel LAGARDE

Université de Lyon, UMR 1060 Inserm (CarMeN, INFOLIP), IMBL, INSA de Lyon, 20 avenue A. Einstein, 69621 Villeurbanne
<michel.lagarde@insa-lyon.fr>

Abstract: Most polyunsaturated fatty acids have the minimal 1,4-cis,cis-pentadiene configuration to be oxygenated into a conjugated diene hydroperoxide. This product is usually reduced into the corresponding hydroxy derivative by cell glutathione peroxidases. A series of mono-, di- and tri-hydroxy derivatives can then be formed. In addition, eicosapolyenoic acids having at least three double bonds at carbons 8, 11 and 14 are oxygenated and cyclised by cyclooxygenases into prostanoids, as well as some docosapolyenoic counterparts with at least three double bonds at carbons 10, 13 and 16, but to a lesser extent. Most of those oxygenated metabolites have been described with specific biological functions, especially in blood and vascular cells. Few cytochrome P₄₅₀ mono-oxygenases products have been described as well with less characterized biological functions.

Key words: oxygenases, prostanoids, leukotrienes, protectins, resolvins, octadecanoids, docosanoids

Pour être oxygénés, que cette oxygénation ait lieu spontanément dans un processus dit d'auto-oxydation ou sous l'action d'oxygénases spécifiques, les acides gras doivent être insaturés. Parmi ceux-ci, les acides gras mono-insaturés ne peuvent théoriquement l'être que par des mono-oxygénases, car la plupart sinon les seuls processus d'oxygénation spontanée ou induite par des di-oxygénases requièrent une structure minimale dite 1,4-cis,cis-pentadiène que l'on retrouve uniquement dans les acides gras polyinsaturés (AGPI).

Cette revue, relative à la conférence donnée lors de la remise de la Médaille Chevreul au Congrès Euro Fed Lipid à Munich en 2010, sera consacrée aux études d'oxygénation dépendante de di-oxygénases réalisées par mon équipe au cours des 35 dernières années, sans aborder l'oxygénation spontanée encore appelée auto-oxydation ou peroxydation, par exemple associée au diabète et au vieillissement.

Pour cette oxygénation dépendante des di-oxygénases, les AGPI doivent d'abord être libérés des glycéro-phospholipides membranaires des cellules siège de

cette oxygénation. Cette libération a lieu principalement sous l'action de phospholipases A₂ (PLA₂), principalement cPLA₂ qui est activée par phosphorylation de deux résidus Sérine et translocation de l'enzyme du cytosol à la membrane où l'hydrolyse de l'ester acyle en position sn-2 (Balsinde *et al.*, 2000). Elle concerne principalement les phosphatidyl-choline et -éthanolamine. Cette voie principale est parallèle à une voie quantitativement secondaire initiée par le clivage des phosphoinositides et de la phosphatidyl-choline par une phospholipase C suivie de l'hydrolyse séquentielle des diacylglycérols (DAG) résultants par les DAG lipase et monoacylglycérols (MAG) lipase. Cette voie indirecte conduit finalement à libérer aussi l'acide initialement en position sn-2 (Authi *et al.*, 1985). Alors que la voie cPLA₂ est assez spécifique du résidu arachidonoyale, la voie DAG/MAG lipases a la potentialité de libérer facilement d'autres AGPI (*figure 1*).

Oxygénation de l'acide arachidonique (ARA) comme référence : formation d'eicosanoïdes

L'oxygénation spécifique de l'ARA par les cyclo-oxygénases (Cox) et lipo-oxygénases (Lox) est bien décrite en ayant fait l'objet de très nombreuses études et

revues (Lagarde, 1988 ; Smith, 2008). Cette oxygénation dépend essentiellement de l'équipement enzymatique des cellules concernées par l'activité des produits oxygénés (prostanoides, leucotriènes et produits apparentés, collectivement nommés eicosanoïdes).

La Cox constitutive (Cox-1) est assez ubiquiste alors que l'expression de la Cox inducible (Cox-2) est plus restreinte et concerne notamment les cellules impliquées dans les phénomènes inflammatoires. Les deux formes conduisent à la formation de prostaglandine (PG) G₂, facilement transformée en PGH₂ par l'activité peroxydase associée à la protéine Cox, d'où l'autre nom de PGH synthase donné à l'enzyme. L'isomérisation de la PGH₂ en prostaglandines primaires PGD₂, PGE₂ et PGF_{2α} est également assez ubiquiste. En partie spontanée pour PGD₂ et PGE₂, elle est aussi catalysée par les PGE et PGD synthases, alors que la formation de PGF_{2α} requiert une PGH réductase. À l'inverse, l'isomérisation de la PGH₂ en thromboxane A₂ ou en PGI₂/prostacycline est beaucoup plus spécifique : dans les plaquettes sanguines (Patrono, 1989) pour le premier et la paroi vasculaire (endothélium et cellules musculaires lisses) (Smith, 1986) ainsi que le lymphocyte (Wu *et al.*, 1987) pour la deuxième. Cette isomérisation est de type cytochrome P₄₅₀ dans sa fonction isomérase et

¹Conférence Chevreul prononcée à Munich, dans le cadre du Congrès Euro Fed Lipid le 22 novembre 2010.

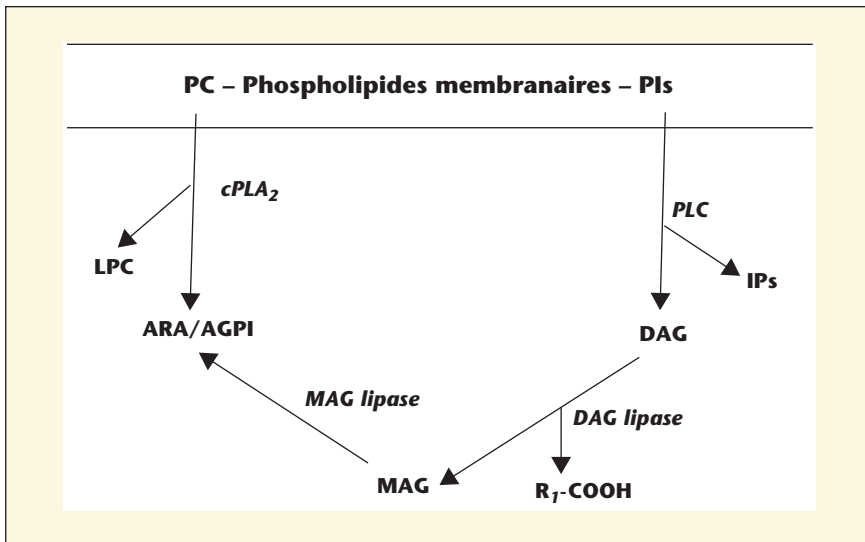


Figure 1. Voies de libération de l'acide arachidonique (ARA) ou d'autres acides gras polyinsaturés (AGPI) à partir des phospholipides membranaires, principalement phosphatidylcholine (PC) et phosphoinositides (PIs), respectivement par la phospholipase A₂ cytosolique (cPLA₂) et la cascade phospholipase C (PLC)/diacyl/monoacyl glycérol (DAG/MAG) lipase. La cPLA₂ est transférée du cytosol à la membrane après phosphorylation.

caractérisée comme telle pour la thromboxane synthase (Tx-S) et la prostacycline synthase (PGI-S) (Hecker et Ullrich, 1989). Les effets biologiques marquants de TxA₂ sont l'induction de l'agrégation plaquettaire et la vasoconstriction alors que ceux de la PGI₂ sont exactement

opposés (Lagarde, 1988). La figure 2 résume ces voies métaboliques.

Trois lipoxygénases animales ont été décrites agissant sur l'ARA en oxygénant différents carbones. La première description d'une lipoxygénase (Lox) animale a

été la 12-Lox, décrite dans les plaquettes, conduisant au 12-hydroperoxy-eicosatétraénoate (12-HpETE) (Hamborg et Samuelsson, 1974). Cet hydroperoxyde est normalement réduit par une glutathion peroxydase en équivalent 12-hydroxyde appelé 12-HETE (Bryant et Bailey, 1981). La 15-Lox conduit de même au 15-HpETE puis au 15-HETE à partir d'ARA (Vanderhoek, 1988). Cette conversion est identique à celle décrite auparavant dans le règne végétal pour l'oxygénation de l'acide linoléique en 13-hydroperoxy-octadécadiénoïque ou 13-HpODE (Hamborg, 1971). La troisième Lox animale a fait l'objet de beaucoup plus de développements en raison des retombées physiopathologiques de ses produits : les leucotriènes ; il s'agit de la 5-Lox conduisant au 5-HpETE, qu'elle convertit aussi en dérivé époxyde, le leucotriène (LT) A₄ (Borgeat, 1989). La 5-Lox est donc une enzyme bi-fonctionnelle qui requiert en outre du calcium pour son fonctionnement (Werz *et al.*, 2002), ce qui est beaucoup moins évident pour les 12- et 15-Lox. Le LTA₄ est une molécule sans activité biologique connue mais destinée à hydrolyse en LTB₄ et condensation avec une molécule de glutathion réduit pour conduire au LTC₄, premier leucotriène peptidique, ultérieurement transformé en LTD₄ puis E₄ (Kuo *et al.*, 1984) (figure 3).

Plus récemment, la mono-oxygénation de l'ARA par des cytochromes P₄₅₀, produisant des dérivés époxydes (époxy-eicosatriénoates ou EET) sur chaque double liaison à ses dépens, a été décrite. Ainsi, quatre époxygénases produisent les 5,6-EET, 8,9-EET, 11,12-EET ou 14,15-EET (Oliw, 1994). Des époxydes hydrolases conduisent aux dérivés di-hydroxylés vicinaux respectifs, exemple : 5,6-diHETE. Des mono-oxygénases à cytochrome P₄₅₀ hydroxylant l'ARA en positions oméga et oméga-1 ont également été décrites (Makita *et al.*, 1996). La figure 4 schématise ces voies biosynthétiques. Les activités biologiques de tous ces composés ne sont encore que partiellement évaluées ; ils apparaissent dotés d'effets vasoactifs (Capdevila *et al.*, 2000, 2007).

Oxygénation des autres précurseurs de prostanoides

Les autres précurseurs de prostanoides que sont l'acide dihomogamma-linolé-

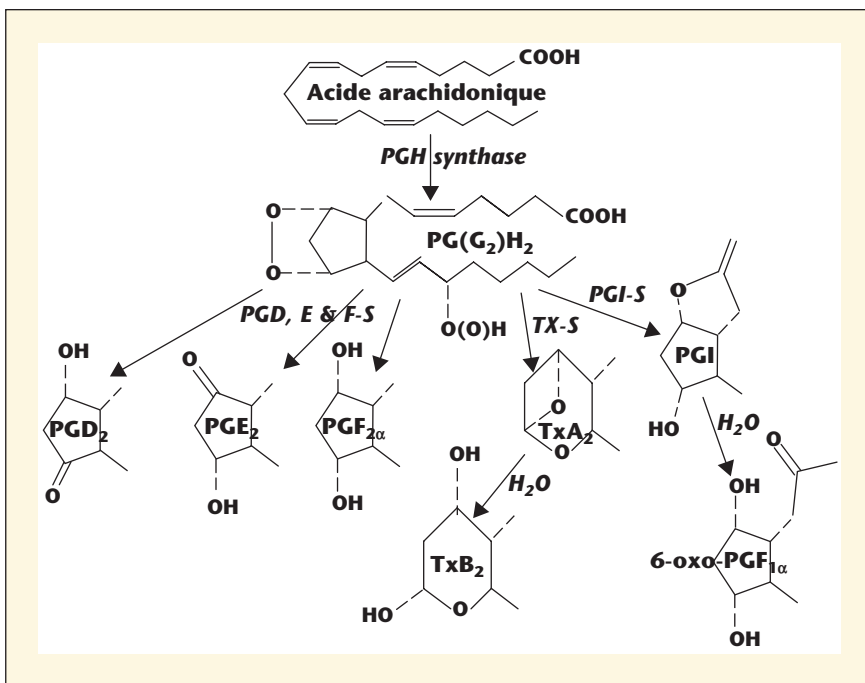


Figure 2. Résumé des voies de biosynthèse des prostanoides de la série 2 à partir d'ARA via les prostaglandines (PG) H synthases, encore appelées cyclooxygénases (Cox-1 et -2), et les isomérases/réductases que sont les PGD, E, F, I synthases et la thromboxane (Tx) synthase.

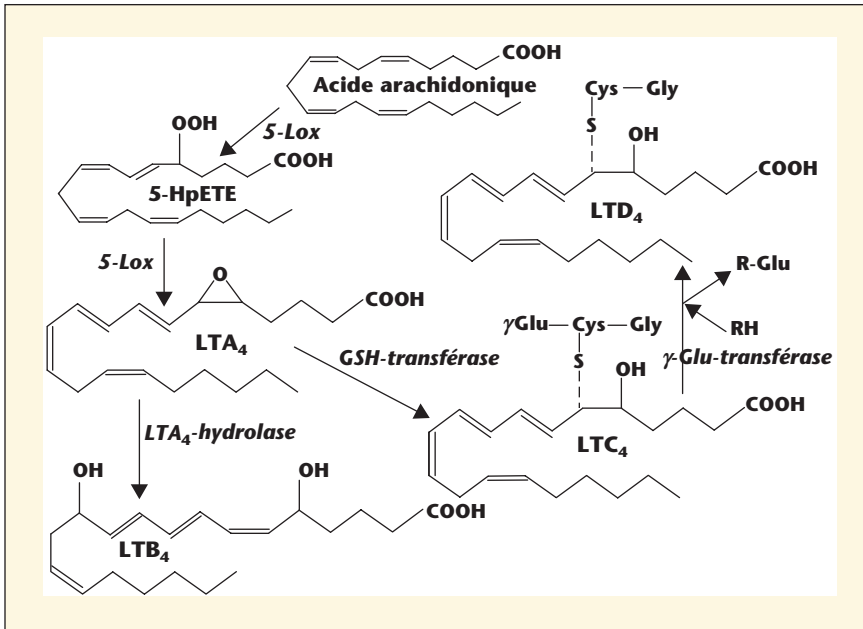


Figure 3. Voies de synthèse des leucotriènes (LT) à partir d'ARA, jusqu'au LTD₄. 5-HpETE : 5-hydroperoxy-eicosatétraénoate ; GSH : glutathion réduit ; Cys, Gly et Glu : respectivement résidus cystéine, glycine et glutamate.

énique (DGLA ou 20:3 ω 6) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA ou 20:5 ω 3) conduisent en théorie aux prostanoides, respectivement des séries 1 et 3 (exemples : PGE₁ et PGE₃). Une étude comparative de la formation des prostanoides des séries 1, 2 et 3 a montré que la Tx-S transforme très mal PGH₁ et PGH₃ dans les plaquettes, sauf en présence d'ARA ou

de son produit de 12-Lox, 12-HpETE, ce qui révèle le requis en peroxydes de la voie Cox/Tx-S (Boukhache et Lagarde, 1982). Ce requis est particulièrement flagrant pour l'oxygénation de l'EPA, aussi bien par la voie Cox/Tx-S que la voie 12-Lox (Boukhache et Lagarde, 1982 ; Morita *et al.*, 1983). La formation de PGI₃ requiert également des peroxydes qui

peuvent être apportés par le produit de Lox comme le 15-HpETE, pertinent au niveau de l'endothélium vasculaire qui possède la 15-Lox (Bordet *et al.*, 1986). Ceci indique le même requis en peroxydes pour la voie Cox/PGI-S.

Le produit d'élongation de l'ARA, l'acide docosatétraénoïque (22:4 ω 6) ou acide adrénique, peut aussi être oxygéné par la voie Cox/Tx-S/PGI-S en dihomothromboxane et -prostacycline (VanRollins *et al.*, 1985) dont les activités biologiques sont respectivement celles de TxA₂ et PGI₂ mais à un moindre degré. Comme la formation de PGI₃, celle de dihomo-PGI₂ est très dépendante de peroxydes, dont ceux issus de la 15-Lox (Bordet *et al.*, 1988).

Un isomère de position du DGLA/20:3 ω 6 ayant une pertinence biologique à la fois comme marqueur des déficits en acides gras ω 6 et dans les régimes riches en acides gras saturés (Renaud, 1974), l'acide de Mead ou 20:3 ω 9, n'est pas précurseur de prostanoides car il ne possède pas les trois double liaisons minimales sur les carbones 8,11,14, il est cependant substrat de la 12-Lox plaquettaire (Jakschik *et al.*, 1983 ; Lagarde *et al.*, 1983). La formation de 12-OH-5,8,10-20:3 est associée à un contrôle bimodal de l'agrégation plaquettaire qui mime celui induit par la PGE₂ (Lagarde *et al.*, 1985). Cette formation est également stimulée par le 12HpETE, ce qui confirme le requis de la 12-Lox, comme la Cox, en peroxydes physiologiques (Croset et Lagarde, 1985). La figure 5 résume l'oxygénation par les Cox et Lox d'analogues et homologues de l'ARA.

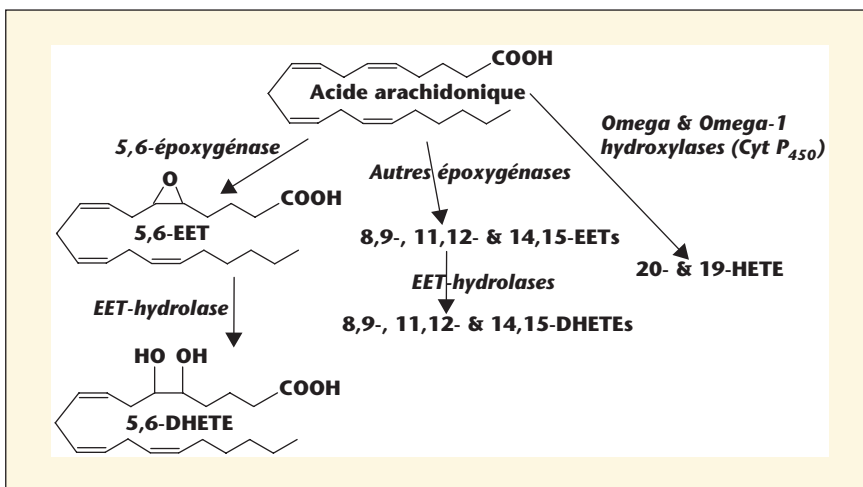


Figure 4. Résumé des voies de formation de dérivés hydroxylés de l'ARA via la monooxygénation par des enzymes à cytochrome P₄₅₀. DHETE : dihydroxytriénoate, EET : époxy-eicosatriénoate ; HETE : hydroxyeicosatétraénoate.

Formation d'octadécanoïdes

Les octadécanoïdes pertinents sont ceux issus des acides linoléique (LA ou 18:2 ω 6) et linoléique (LNA ou 18:3 ω 3) en raison de la valeur nutritionnelle de ces précurseurs.

Le dérivé hydroxylé de LA issu de la voie 15/ ω 6-Lox après réduction par la glutathion peroxydase : le 13-OH-18:2, appelé 13-HODE (13-Hydroxy-octadécadiénoate), a été caractérisé dans plusieurs systèmes biologiques, notamment l'endothélium vasculaire où son rôle inhibiteur de l'adhésion plaquettaire a été souligné (Buchanan *et al.*, 1985). L'autre dérivé possible est le 9-HODE qui a été décrit comme un produit

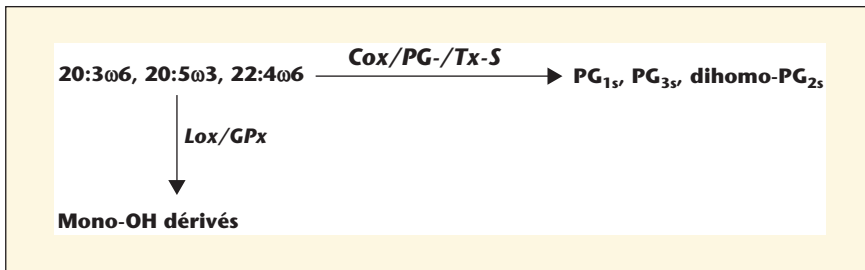


Figure 5. Résumé de la dioxygénation des principaux analogues et homologues de l'ARA par la voie Cox et lipoxygénase (Lox). GPx : glutathion peroxydase associées aux Lox.

d'oxygénation partielle de LA par la Cox (Kaduce *et al.*, 1989). Le 9-HODE a aussi été décrit comme un marqueur d'oxydation *in vivo* au même titre que le 13-HODE (Colas *et al.*, 2010).

Le métabolisme oxygéné le plus connu de LNA est celui conduisant à l'acide jasmonique, un dérivé cyclique dont la formation est initiée par la 15- ω 6-Lox chez les végétaux. Ce dérivé possède des activités bien identifiées de résistance aux phyto-pathogènes (Blée, 2002). Un produit de cyclo-oxygénation incomplète du LNA par la Cox-2 a également été décrit comme le 12-OH-9,11,15-18:3 (Laneuville *et al.*, 1995), mais aucune activité biologique n'y a été associée. La figure 6 montre la formation des principaux octadécanoïdes.

Oxygénation de l'acide docosahexaénoïque

L'acide docosahexaénoïque (DHA ou 22:6 ω 3) est un des acides gras les plus abondants entrant dans la composition des lipides marins. C'est également l'AGPI majeur du cerveau et de la rétine, retrouvé aussi en quantités importantes dans les spermatozoïdes (Salem *et al.*, 2001). Il est par ailleurs un des éléments importants de la protection cardiovasculaire observée suite à l'ingestion de lipides marins, conjointement à l'EPA (Leaf, 1992).

Les premiers travaux portant sur les métabolites oxygénés du DHA ont rapidement montré que cet AGPI n'est pas transformé en dihomoprostanoïdes

par les Cox mais oxygéné par diverses lipoxygénases (Corey *et al.*, 1983). La multiplicité des doubles liaisons conduit à une plus grande variété de dérivés hydroxylés par réduction des hydroperoxydes formés que l'ARA. À titre d'exemple la 12- ω 9-Lox conduit aux 11-OH et 14-OH-22:6 (Aveladaño et Sprecher, 1983) et la 5-Lox aux 4-OH et 7-OH-22:6 (Lee *et al.*, 1984 ; Yamamoto *et al.*, 2008). Des travaux récents montrent que le DHA subit même une double lipoxygénation par la 15- ω 6-Lox (Chen *et al.*, 2009) et que le produit dihydroxylé correspondant, appelé PDX, inhibe l'agrégation plaquettaire *via* une inhibition de la Cox-1 et de la réponse au TxA₂. Cette propriété est due à la géométrie particulière du triène conjugué formé par double lipoxygénation, géométrie trans,cis,trans partagée par d'autres produits de double lipoxygénation d'AGPI collectivement appelés « poxytrins » (Chen *et al.*, 2011). Les dérivés mono-hydroxylés du DHA inhibent l'agrégation des plaquettes sanguines induite par le TxA₂ plus puissamment que ne le font les dérivés correspondants d'ARA (Croset *et al.*, 1988).

Une série de produits di- et tri-hydroxylés du DHA ont été décrits comme de puissants inhibiteurs de l'inflammation, en la prévenant ou accélérant sa résolution. Ces molécules sont appelées marésines (Serhan *et al.*, 2009), résolvines D et protectines (Ariel et Serhan, 2007) ; leur voies biosynthétiques simplifiées sont représentées dans la figure 7. La protectine D1 est aussi appelée neuroprotectine D1 en raison de ses propriétés inhibitrices de l'apoptose neuronale (Lukiw et Bazan, 2010). Des dérivés analogues avec des propriétés similaires sont produits à partir d'EPA ; ils ont été appelés résolvines E. De même, le marqueur de déficit en acides gras oméga-3, l'acide docosapentaénoïque ω 6, DPA ω 6, conduit à des dérivés hydroxylés anti-inflammatoires (Dangi *et al.*, 2009), en plus de produits de Cox (Milks et Sprecher, 1985) non évalués en termes d'activité biologique.

Conclusion

Au-delà de l'acide arachidonique, vu comme un AGPI de référence, la plupart des autres AGPI peuvent être oxygénés par les monoxygénases à cytochrome P₄₅₀ et les dioxygénases (PGH synthases et lipoxygénases) en dérivés bioactifs,

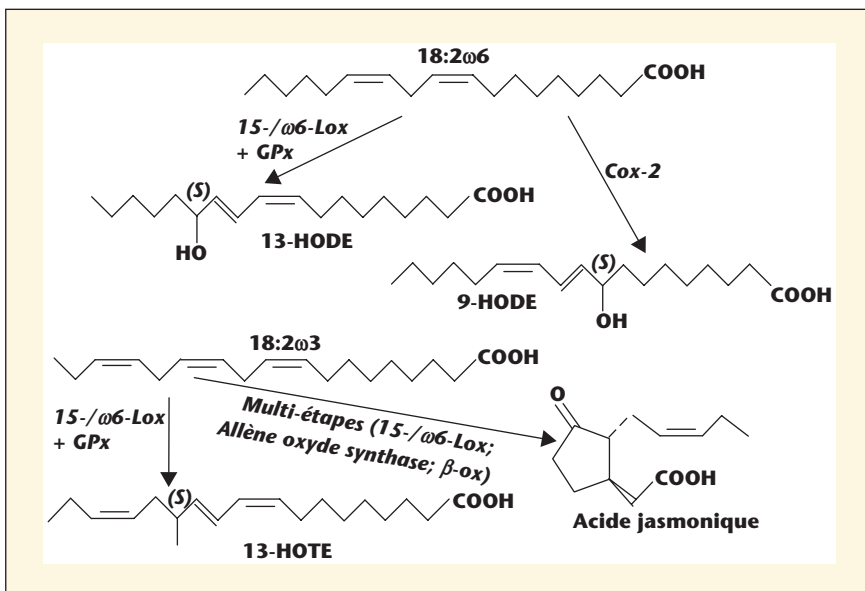


Figure 6. Schéma d'oxygénation principale des deux acides gras essentiels linoléique (18:2 ω 6) et linolénique (18:3 ω 3) via la 15- ω 6-Lox. HODE : hydroxyoctadécadiénoate ; HOTE : hydroxyoctadécatriénoate.

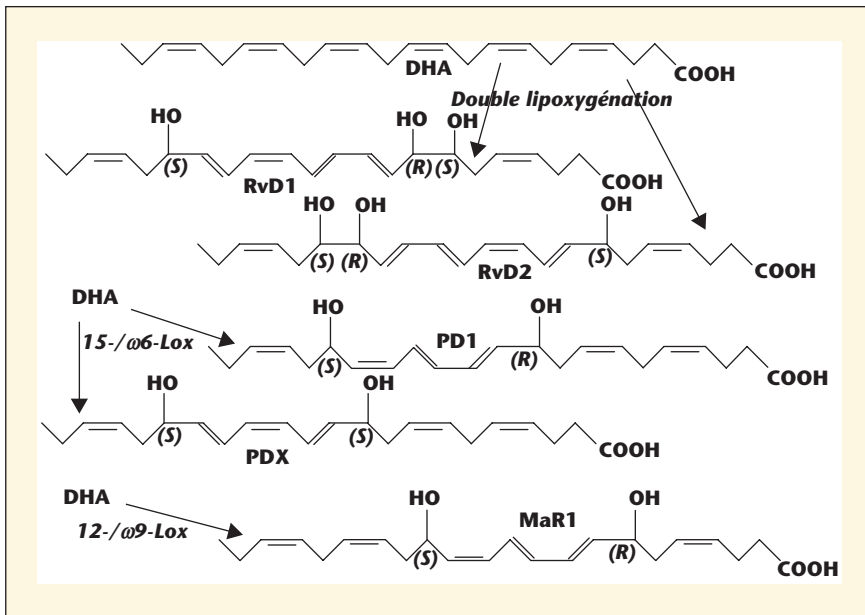


Figure 7. Schéma de formation des principaux docosanoïdes d'intérêt biologique à partir d'acide docosahexaénoïque (DHA) via plusieurs lipoxygénases. Mar : marésine ; PD : protectine D ; RvD : résolvine D.

notamment dans le secteur vasculaire. Leur formation est largement soumise à compétition ou potentialisation entre les différents AGPI précurseurs. Les différents dérivés oxygénés produits, appelés eicosanoïdes, octadécanoïdes et docosanoïdes, ont des actions très spécifiques qui dépendent largement des cellules cibles et de leur équipement en récepteurs aux dérivés. Le champ de recherche récemment ouvert sur les docosanoïdes, notamment ceux dérivés du DHA, est en plein développement dans le secteur cérébrovasculaire.

Remerciements. L'auteur remercie l'Inserm et le ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche pour leur support, ainsi que les Collègues impliqués dans les travaux de son équipe, notamment le Professeur Michel Guichardant.

RÉFÉRENCES

Ariel A, Serhan CN. Resolvins and protectins in the termination program of acute inflammation. *Trends Immunol* 2007 ; 28 : 176-83.

Avelaño MI, Sprecher H. Synthesis of hydroxy fatty acids from 4, 7, 10, 13, 16, 19-[1-14C] docosahexaenoic acid by human platelets. *J Biol Chem* 1983 ; 258 : 9339-43.

Authi KS, Lagarde M, Crawford N. Diacylglycerol lipase activity in human platelet intracellular and surface membranes. Some kinetic properties and fatty acid specificity. *FEBS Lett* 1985 ; 180 : 95-101.

Balsinde J, Balboa MA, Dennis EA. Group IV cytosolic phospholipase A2 activation by diacylglycerol pyrophosphate in murine P388D1 macrophages. *Ann N Y Acad Sci* 2000 ; 905 : 11-5.

Blée E. Impact of phyto-oxylipins in plant defense. *Trends Plant Sci* 2002 ; 7 : 315-22.

Bordet JC, Guichardant M, Lagarde M. Arachidonic acid strongly stimulates prostaglandin I3 (PGI3) production from eicosapentaenoic acid in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1986 ; 135 : 403-10.

Bordet JC, Guichardant M, Lagarde M. Hydroperoxides produced by n-6 lipoxygenation of arachidonic and linoleic acids potentiate synthesis of prostacyclin related compounds. *Biochim Biophys Acta* 1988 ; 958 : 460-8.

Borgeat P. Biochemistry of the lipoxygenase pathways in neutrophils. *Can J Physiol Pharmacol* 1989 ; 67 : 936-42.

Boukhache D, Lagarde M. Interactions between prostaglandin precursors during their oxygenation by human platelets. *Biochim Biophys Acta* 1982 ; 713 : 386-92.

Bryant RW, Bailey JM. Role of selenium-dependent glutathione peroxidase in platelet

lipoxygenase metabolism. *Prog Lipid Res* 1981 ; 20 : 189-94.

Buchanan MR, Haas TA, Lagarde M, Guichardant M. 13-Hydroxyoctadecadienoic acid is the vessel wall chemorepellant factor LOX. *J Biol Chem* 1985 ; 260 : 16056-9.

Capdevila JH, Falck JR, Harris RC. Cytochrome P450 and arachidonic acid bioactivation Molecular and functional properties of the arachidonate monooxygenase. *J Lipid Res* 2000 ; 41 : 163-81.

Capdevila JH, Falck JR, Imig JD. Roles of the cytochrome P450 arachidonic acid monooxygenases in the control of systemic blood pressure and experimental hypertension. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 683-9.

Chen P, Véricel E, Lagarde M, Guichardant M. Poxytins, a class of oxygenated products from polyunsaturated fatty acids, potentially inhibit blood platelet aggregation. *FASEB J* 2011 ; 25 : 382-8.

Corey EJ, Shih C, Cashman JR. Docosahexaenoic acid is a strong inhibitor of prostaglandin but not leukotriene biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983 ; 80 : 3581-4.

Croset M, Lagarde M. Enhancement of eicosanoic acid lipoxygenation in human platelets by 12-hydroperoxy derivative of arachidonic acid. *Lipids* 1985 ; 20 : 743-50.

Colas R, Pruneta-Deloche V, Guichardant M, et al. Increased lipid peroxidation in LDL from type-2 diabetic patients. *Lipids* 2010 ; 45 : 723-31.

Croset M, Sala A, Folco G, Lagarde M. Inhibition by lipoxygenase products of TXA2-like responses of platelets and vascular smooth muscle 14-Hydroxy from 22:6n-3 is more potent than 12-HETE. *Biochem Pharmacol* 1988 ; 37 : 1275-80.

Dangi B, Obeng M, Nauroth JM, et al. Biogenic synthesis, purification, and chemical characterization of anti-inflammatory resolvins derived from docosapentaenoic acid (DPAn-6). *J Biol Chem* 2009 ; 284 : 14744-59.

Hamberg M. Steric analysis of hydroperoxides formed by lipoxygenase oxygenation of linoleic acid. *Anal Biochem* 1971 ; 43 : 515-26.

Hamberg M, Samuelsson B. Prostaglandin endoperoxides Novel transformations of arachidonic acid in human platelets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974 ; 71 : 3400-4.

Hecker M, Ullrich V. On the mechanism of prostacyclin and thromboxane A2 biosynthesis. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 141-50.

Jakschik BA, Morrison AR, Sprecher H. Products derived from 5,8,11-eicosatrienoic acid by the 5-lipoxygenase-leukotriene pathway. *J Biol Chem* 1983 ; 258 : 12797-800.

Kaduce TL, Figard PH, Leifur R, Spector AA. Formation of 9-hydroxyoctadecadienoic acid

- from linoleic acid in endothelial cells. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 6823-30.
- Kuo CG, Lewis MT, Jakschik BA. Leukotriene D4 and E4 formation by plasma membrane bound enzymes. *Prostaglandins* 1984 ; 28 : 929-38.
- Lagarde M. Metabolism of fatty acids by platelets and the functions of various metabolites in mediating platelet function. *Prog Lipid Res* 1988 ; 27 : 135-52.
- Lagarde M, Burtin M, Rigaud M, Sprecher H, Dechavanne M, Renaud S. Prostaglandin E2-like activity of 20:3n-9 platelet lipoxygenase end-product. *FEBS Lett* 1985 ; 181 : 53-6.
- Lagarde M, Burtin M, Sprecher H, Dechavanne M, Renaud S. Potentiating effect of 5,8,11-icosatrienoic acid on human platelet aggregation. *Lipids* 1983 ; 18 : 291-4.
- Laneville O, Breuer DK, Xu N, *et al.* Fatty acid substrate specificities of human prostaglandin-endoperoxide H synthase-1 and -2. Formation of 12-hydroxy-(9Z, 13E/Z, 15Z)-octadecatrienoic acids from alpha-linolenic acid. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 19330-6.
- Leaf A. Health claims: omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Nutr Rev* 1992 ; 50 : 150-4.
- Lee TH, Mencia-Huerta JM, Shih C, Corey EJ, Lewis RA, Austen KF. Effects of exogenous arachidonic, eicosapentaenoic, and docosahexaenoic acids on the generation of 5-lipoxygenase pathway products by ionophore-activated human neutrophils. *J Clin Invest* 1984 ; 74 : 1922-33.
- Lukiw WJ, Bazan NG. Inflammatory, apoptotic, and survival gene signaling in Alzheimer's disease A review on the bioactivity of neuroprotectin D1 and apoptosis. *Mol Neurobiol* 2010 ; 42 : 10-6.
- Makita K, Falck JR, Capdevila JH. Cytochrome P450, the arachidonic acid cascade, and hypertension: new vistas for an old enzyme system. *FASEB J* 1996 ; 10 : 1456-63.
- Milks MM, Sprecher H. Metabolism of 4,7,10,13,16-docosapentaenoic acid by human platelet cyclooxygenase and lipoxygenase. *Biochim Biophys Acta* 1985 ; 835 : 29-35.
- Morita I, Takahashi R, Saito Y, Murota S. Stimulation of eicosapentaenoic acid metabolism in washed human platelets by 12-hydroperoxyeicosatetraenoic acid. *J Biol Chem* 1983 ; 258 : 10197-9.
- Oliw EH. Oxygenation of polyunsaturated fatty acids by cytochrome P450 monooxygenases. *Prog Lipid Res* 1994 ; 33 : 329-54.
- Patrino C. Aspirin and human platelets: from clinical trials to acetylation of cyclooxygenase and back. *Trends Pharmacol Sci* 1989 ; 10 : 453-8.
- Renaud S. Dietary fats and atherosclerosis in rat and rabbit. *Adv Cardiol* 1974 ; 13 : 169-82.
- Salem Jr N, Litman B, Kim HY, Gawrisch K. Mechanisms of action of docosahexaenoic acid in the nervous system. *Lipids* 2001 ; 36 : 945-59.
- Serhan CN, Yang R, Martinod K, *et al.* Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions. *J Exp Med* 2009 ; 206 : 15-23.
- Smith WL. Prostaglandin biosynthesis and its compartmentation in vascular smooth muscle and endothelial cells. *Annu Rev Physiol* 1986 ; 48 : 251-62.
- Smith WL. Nutritionally essential fatty acids and biologically indispensable cyclooxygenases. *Trends Biochem Sci* 2008 ; 33 : 27-37.
- Vanderhoek JY. Role of the 15-lipoxygenase in the immune system. *Ann N Y Acad Sci* 1988 ; 524 : 240-51.
- VanRollins M, Horrocks L, Sprecher H. Metabolism of 7,10,13,16-docosatetraenoic acid to dihomothromboxane, 14-hydroxy-7,10,12-nonadecatrienoic acid and hydroxy fatty acids by human platelets. *Biochim Biophys Acta* 1985 ; 833 : 272-80.
- Werz O, Bürkert E, Samuelsson B, Rådmark O, Steinhilber D. Activation of 5-lipoxygenase by cell stress is calcium independent in human polymorphonuclear leukocytes. *Blood* 2002 ; 99 : 1044-52.
- Wu KK, Papp AC, Manner CE, Hall ER. Interaction between lymphocytes and platelets in the synthesis of prostacyclin. *J Clin Invest* 1987 ; 79 : 1601-6.
- Yamamoto K, Ninomiya Y, Iseki M, *et al.* 4-Hydroxydocosahexaenoic acid, a potent peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist alleviates the symptoms of DSS-induced colitis. *Biochem Biophys Res Commun* 2008 ; 367 : 566-72.