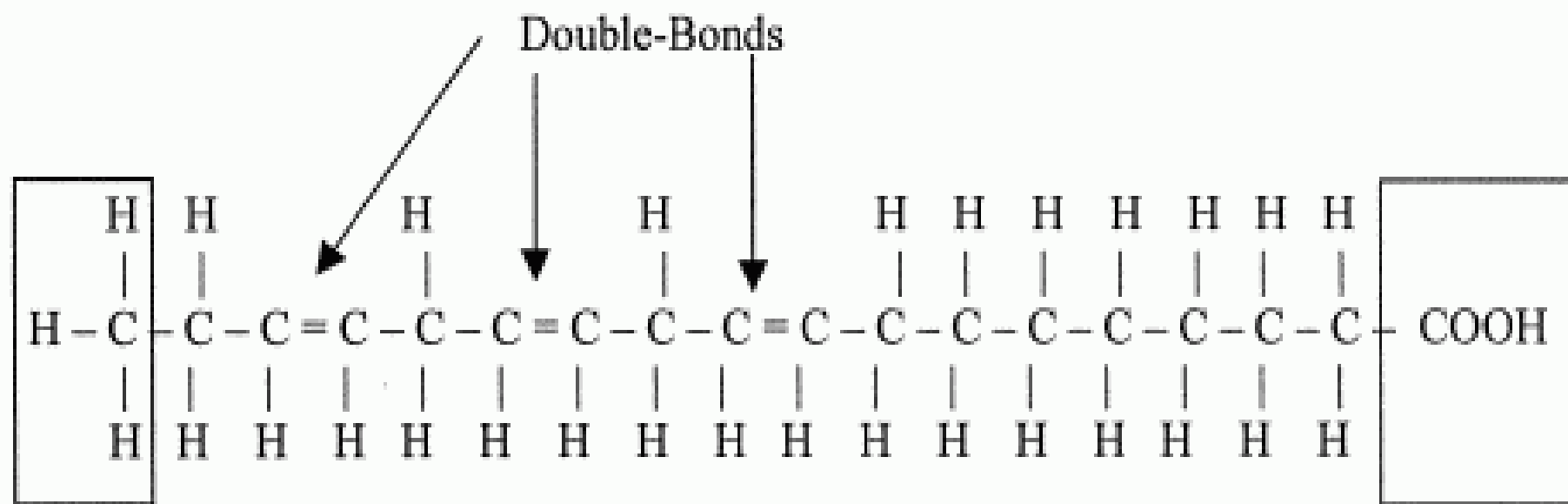


Precursores de Eicosanoides

Acidos grasos poliinsaturados

*Nomenclatura, fuentes y
funciones*

- **PUFAS** - Menos de 20 C y hasta 3 insaturaciones
- **HUFAS** - Más de 20 C y 3 insaturaciones (> 20:3)
- Nomenclatura :
 - *Trivial* - ácido α linolénico
 - *Sistemática* - ácido cis 9, 12, 15 octadecatrienoico
 - *Simbólica* - 18:3 n 3
 18:3 ω 3
 18:3 Δ 9, 12, 15



Methyl
Oil-Soluble

ALPHA-LINOLENIC ACID
18 carbons

Carboxyl
Water-Soluble

OMEGA (Ω) END

DELTA (Δ) END

Series ω 3, ω 6 y ω 9

Oleic acid
(18:1)



Linoleic acid
(18:2)



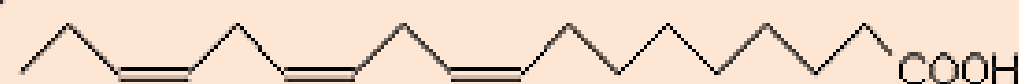
γ -Linolenic acid
(GLA) (18:3)



Arachidonic acid
(ARA) (20:4)



α -Linolenic acid
(ALA) (18:3)



Eicosapentanoic acid
(EPA) (20:5)



Docosahexanoic acid
(DHA) (22:6)



Síntesis de AG poliinsaturados

- Los ácidos grasos poliinsaturados se generan por una serie de pasos que alternan desaturación con elongación de la cadena carbonada en unidades de 2 carbonos
- Una vez introducida la primera insaturación, las siguientes se agregan hacia el COOH terminal y NUNCA hacia el extremo metílico
- Las insaturaciones se introducen en forma “metileno interrumpida”

Series ω 3, ω 6 y ω 9

Oleic acid
(18:1)



Linoleic acid
(18:2)



γ -Linolenic acid
(GLA) (18:3)



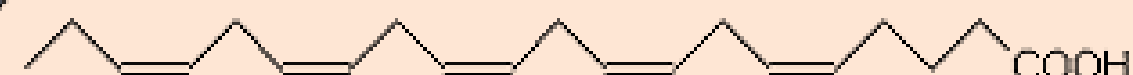
Arachidonic acid
(ARA) (20:4)



α -Linolenic acid
(ALA) (18:3)



Eicosapentanoic acid
(EPA) (20:5)



Docosahexanoic acid
(DHA) (22:6)



ELONGASAS

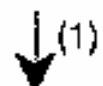
- En el retículo endoplasmático
- Dador de unidades de 2 C : malonil CoA
- Sustrato preferido: Palmitato (16:0)

DESATURASAS

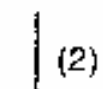
- Animales: En RE
- Vegetales: En estroma de cloroplastos
- Oxidasas de función mixta o monooxigenasas:
 - Dos sustratos
 - Citocromo P450 (sustrato específicas)
- Complejo multienzimático:
 - citocromo b_5
 - NADPH-cyt b_5 reductasa
 - grupo prostético hemo

DESATURASAS

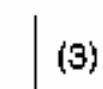
- Su nombre deriva de la posición en la que introducen el doble enlace
- Las 3 series (ω 3, ω 6, ω 9) comparten los mismos sistemas enzimáticos
- Afinidad ω 3 > ω 6 > ω 9

n-918:1
oleico

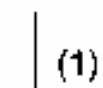
18:2



20:2



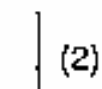
20:3



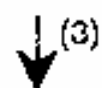
22:3

(1) = $\Delta 6$ Desaturasas**(2)** = Elongasa**(3)** = $\Delta 5$ Desaturasas**(4)** = β -oxidación (peroxisomas)**n-6**18:2
linoleico

18:3

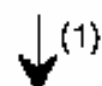


20:3

di-homo- γ -linolénico

20:4

araquidónico



22:4

 $\xrightarrow{(2)}$

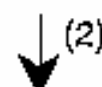
24:4



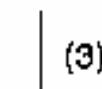
22:5

 $\xleftarrow{(4)}$

24:5

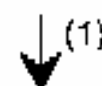
n-318:3
 α -linolénico18:4
 γ -linolénico

20:4



20:5

AEP



22:5

 $\xrightarrow{(2)}$

24:5



22:6

 $\xleftarrow{(4)}$

24:6

ADH

Esencialidad de los AG insaturados

- Causas:

- Ausencia de cierto tipo de desaturasas :
 - $\Delta 12$ y $\Delta 15$ en mamíferos y otras especies
 - $\Delta 5$ en gatos
- Síntesis poco eficiente de acuerdo a la demanda

Acidos Grasos Esenciales

- En mamíferos y peces de agua dulce
 - ácido linoleico (ω 6) y α -linolénico (ω 3)
- En peces marinos y en etapas tempranas del desarrollo de mamíferos
 - DHA (ω 3) y EPA (ω 3)
- En gatos
 - ácido araquidónico (ω 6)

ORIGEN DIETARIO DE ω 3 Y ω 6

- Omega 3
 - EPA y DHA : Plantas y animales acuáticos exclusivamente (fitoplacton, moluscos, crustáceos y peces)
 - α linolénico : Semillas de oleaginosas (lino, canola), nueces, vegetales de hoja verde oscuro
- Omega 6
 - ácido linoleico : Vegetales en general
 - ácido araquidónico : Animales de carne roja y peces de agua dulce

ORIGEN DIETARIO DE ω 3 Y ω 6



Deficiencias en consumo de omega 3

- Problemas circulatorios
- Problemas en el SNC, visión y aprendizaje
- Afecta permeabilidad de membranas
- Cambios degenerativos en hígado, pulmón
y páncreas

EICOSANOIDES

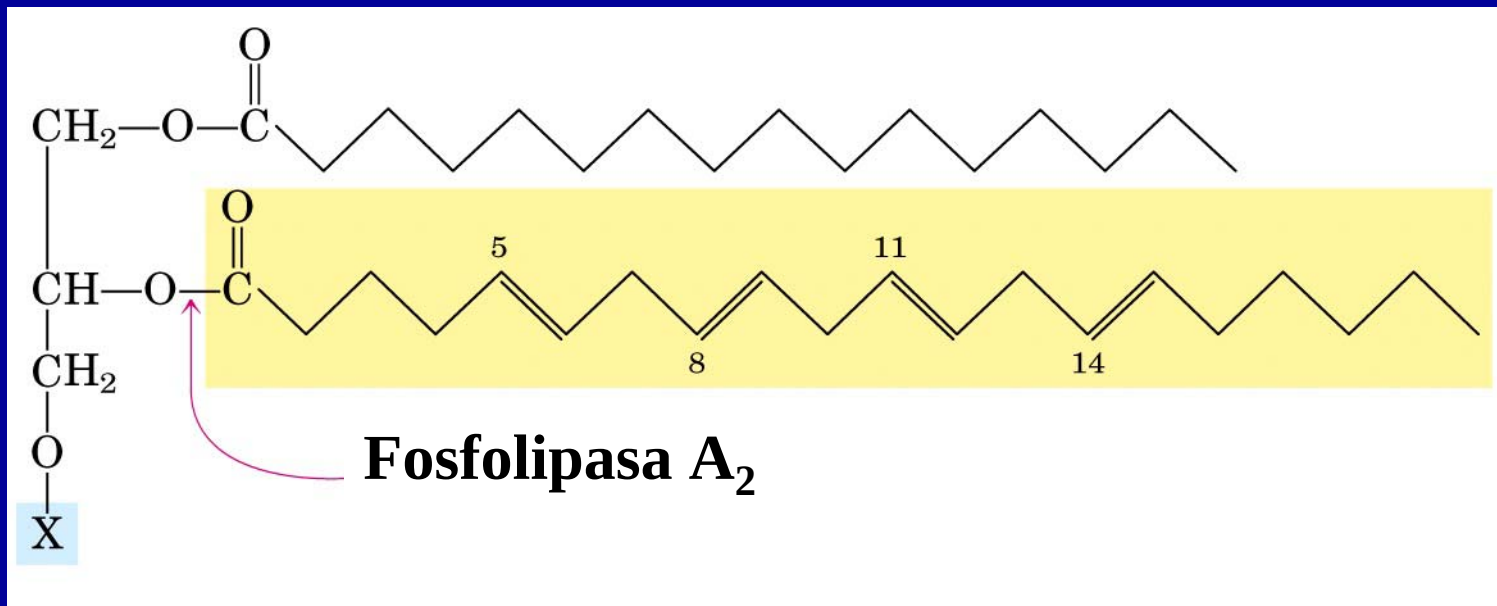
- DEFINICIÓN:
 - Lípidos con potente actividad fisiológica, rápido recambio y origen metabólico común

EICOSANOIDES

- Del griego “eikosi” : 20
- Todos derivan de ácidos grasos de 20 C :
 - Serie 1 : a partir del ácido dihomo γ linoleico
(20:3 n6)
 - Serie 2 : a partir del ácido araquidónico
(20:4 n6)
 - Serie 3 : a partir del ácido eicosapentanoico
(20:5 n3)



Los precursores se encuentran esterificando la
posición 2 de los fosfolípidos

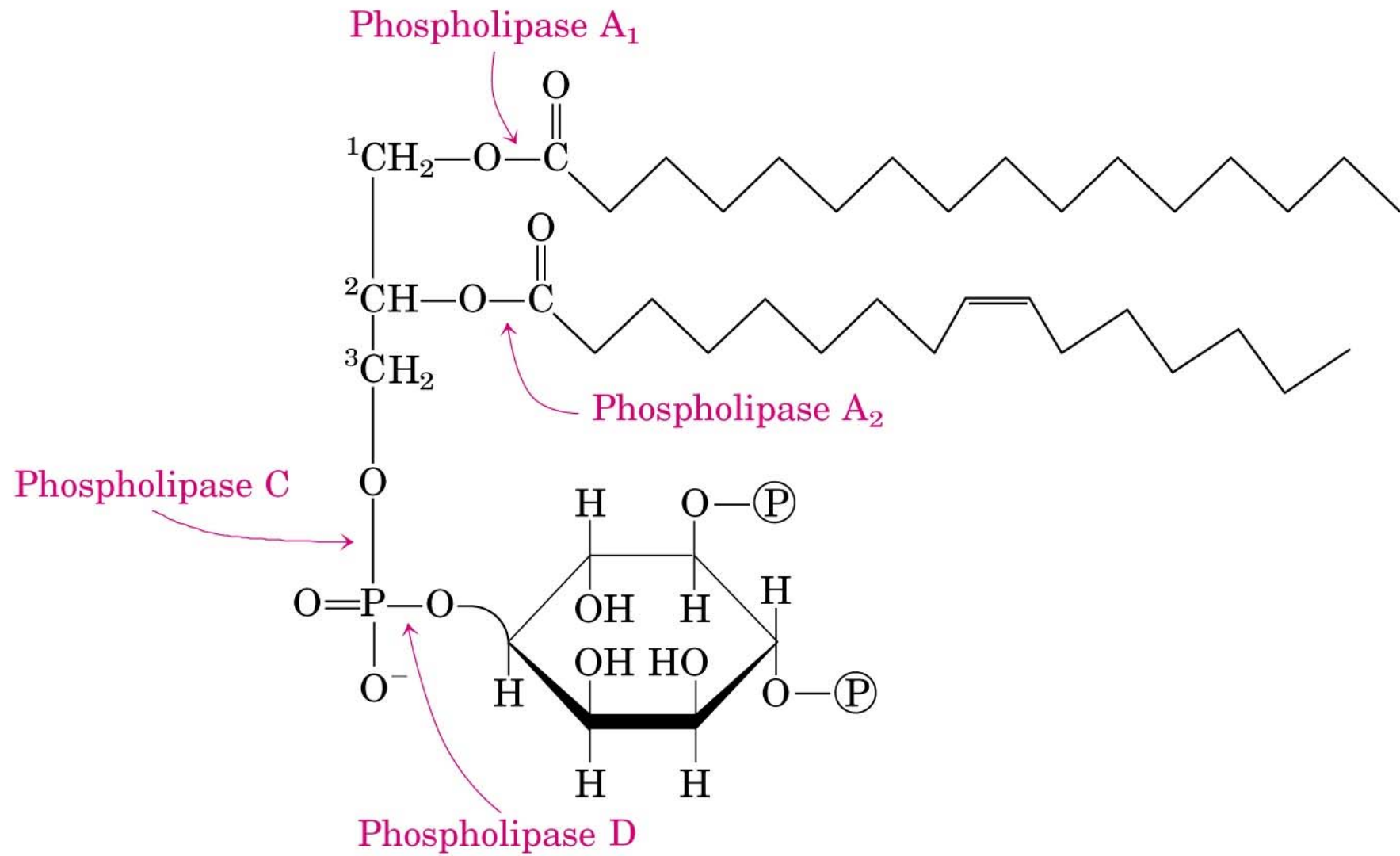


Paso catalizado por la Fosfolipasa A₂

- Paso limitante en la síntesis de eicosanoides
- Estimulación multifactorial:
 - hormonas, neurotransmisores, actividad muscular, daño celular.
- Inhibición por antiinflamatorios **esteroideos** (SAIDs)
 - Hidrocortisona, prednisona, betametasona

Formas de liberación de precursores

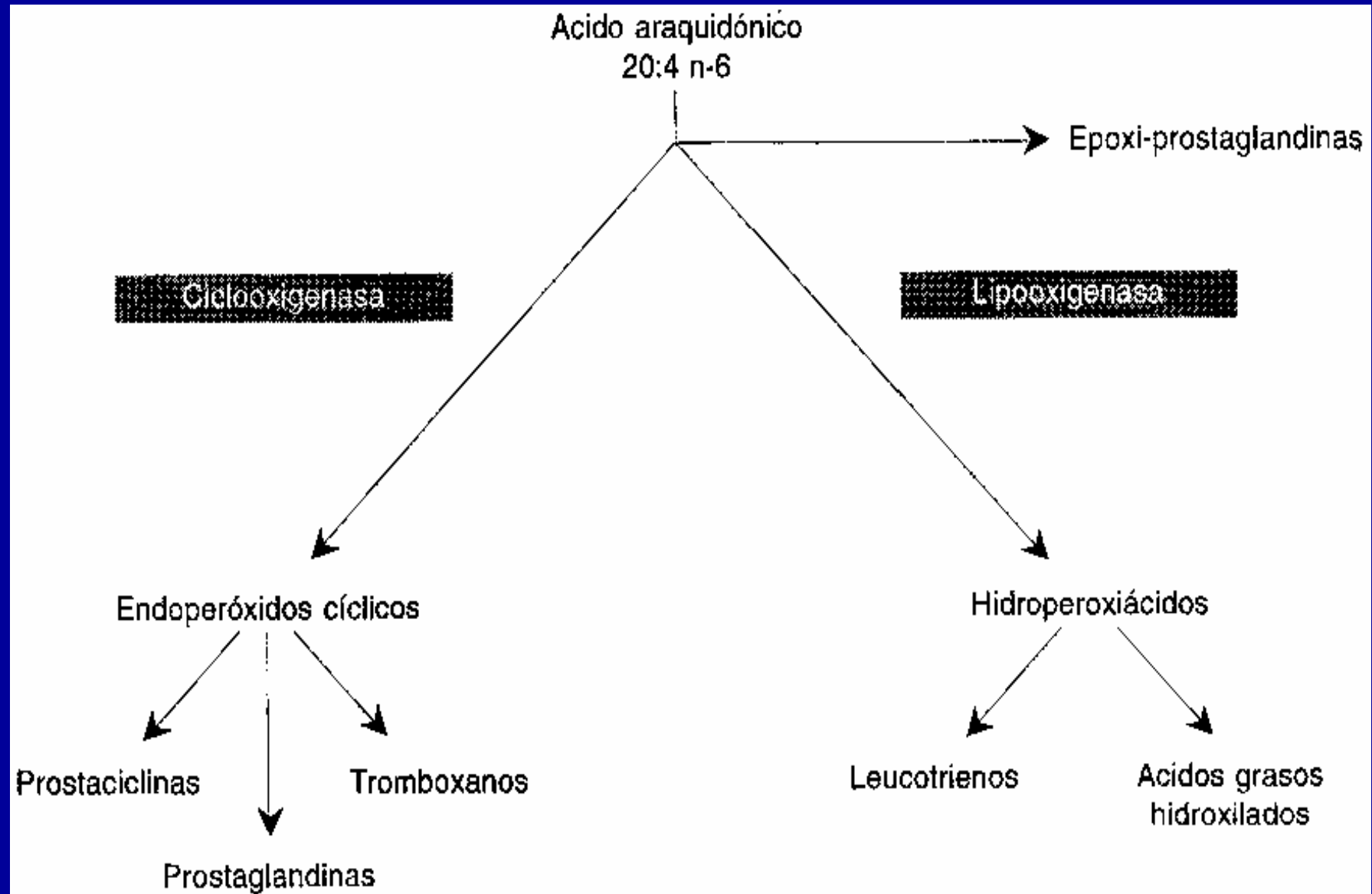
- Fosfolipasa A_2
- Fosfolipasa C y DAG lipasa (en fosfatidil inositol)
- Fosfolipasa C, DAG quinasa y fosfolipasa A_2



Formas de liberación de precursores

- Fosfolipasa A_2
- Fosfolipasa C y DAG lipasa (en fosfatidil inositol)
- Fosfolipasa C, DAG quinasa y fosfolipasa A_2

Síntesis de eicosanoides de la serie 2



Eicosanoides Cíclicos

Prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos

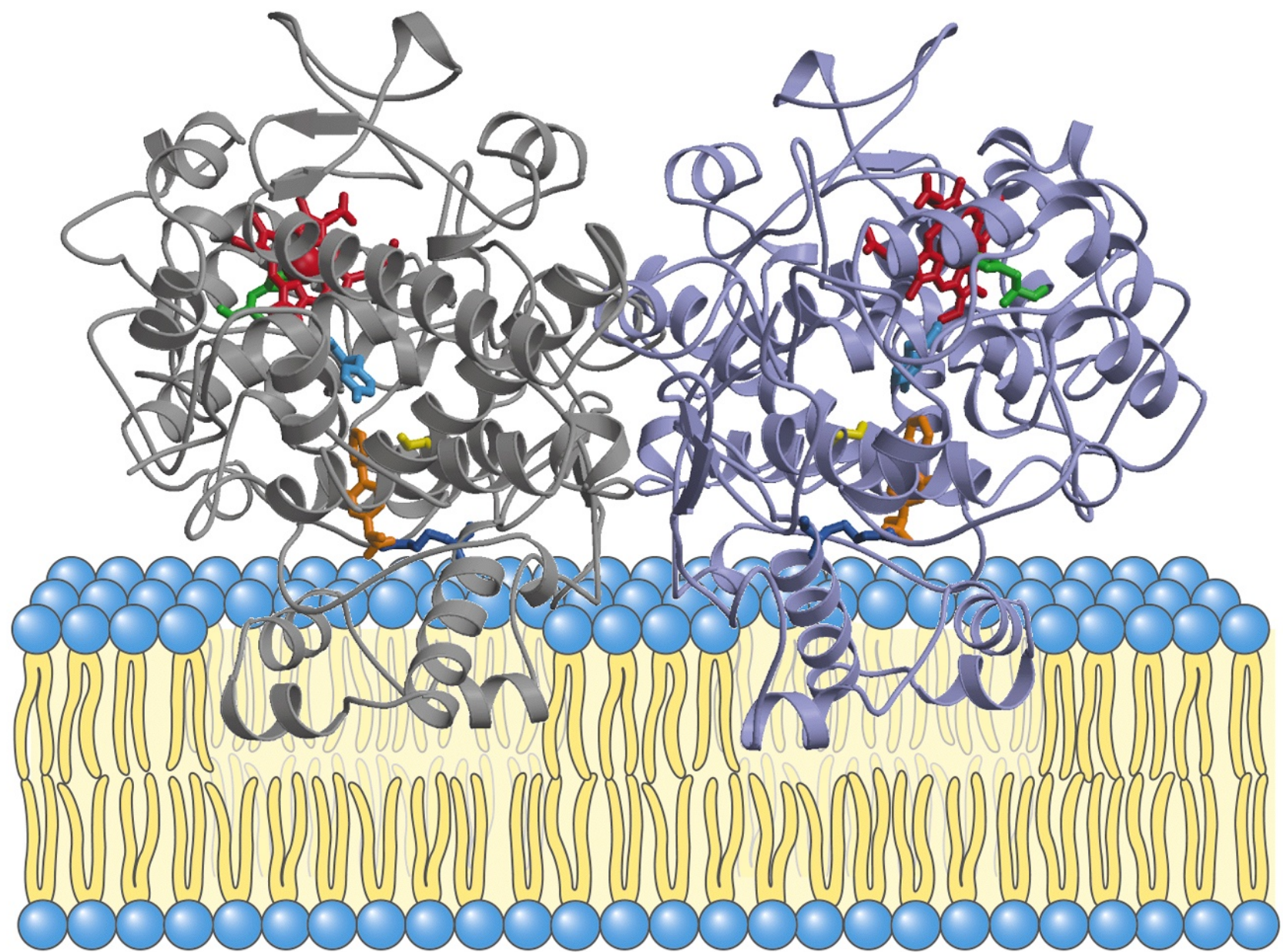
Prostaglandinas : En todas las células, excepto en eritrocitos

Prostaciclina: En paredes del endotelio vascular

Tromboxanos : Exclusivamente en trombocitos

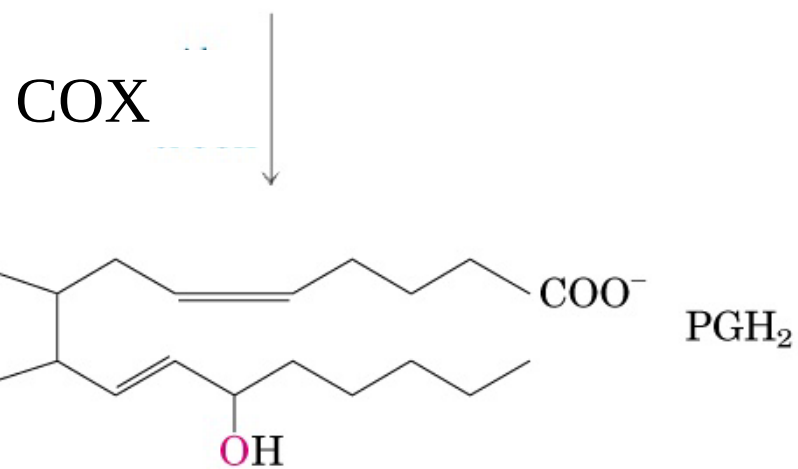
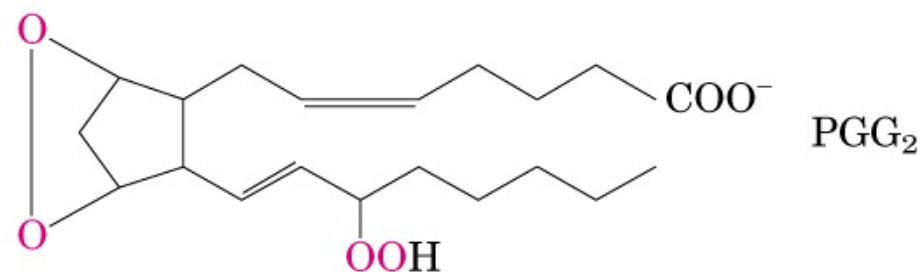
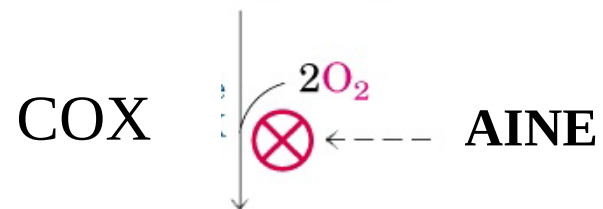
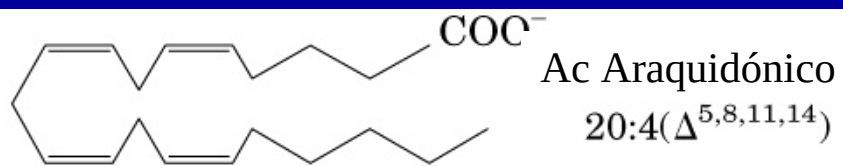
CICLOOXIGENASA O PGH₂ sintasa

- Complejo enzimático bifuncional:
 - Actividad ciclooxigenasa
 - Actividad peroxidasa (dependiente de glutatión)
- Glicoproteína dimérica con grupo hemo
- Proteína integral de membrana (hacia el lumen del RE)

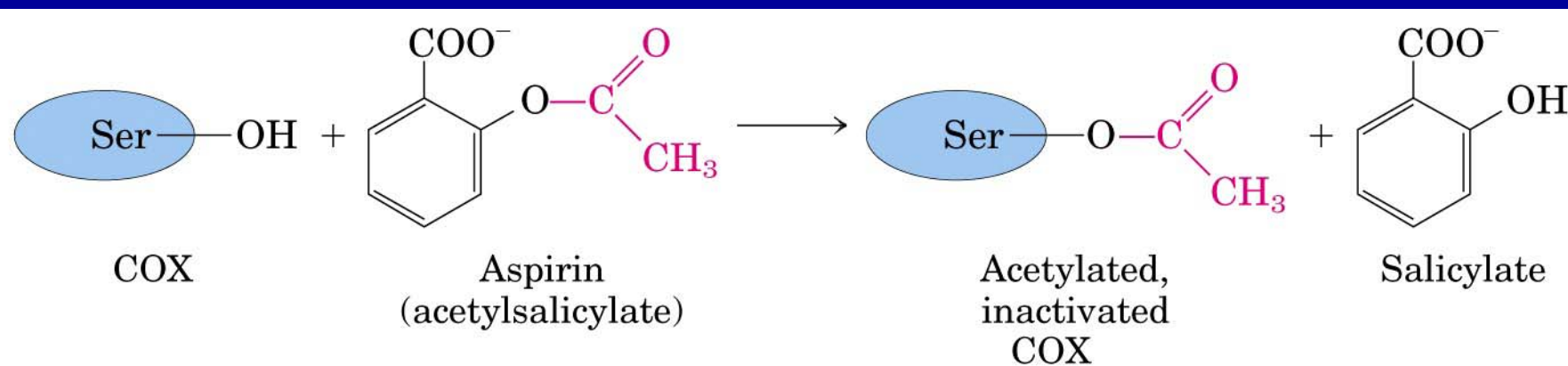


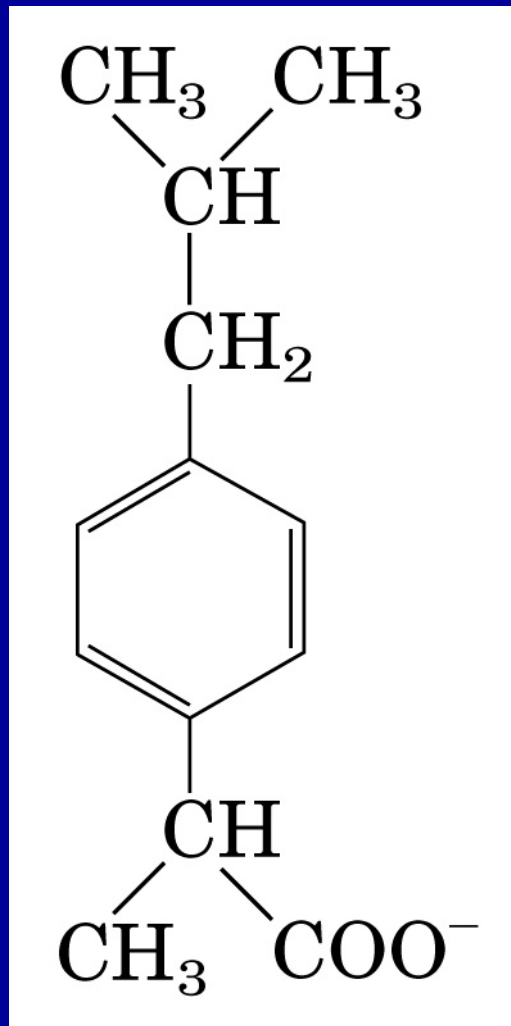
PGH₂ sintasa

- COX 1 :
 - Constitutiva
 - En mucosa gástrica, endotelio vascular, riñones, plaquetas
 - PGs regulan secreción gástrica
- COX 2 :
 - Inducible en respuesta a inflamación
 - En macrófagos y monocitos activados



Inhibición irreversible con AINES - Aspirina





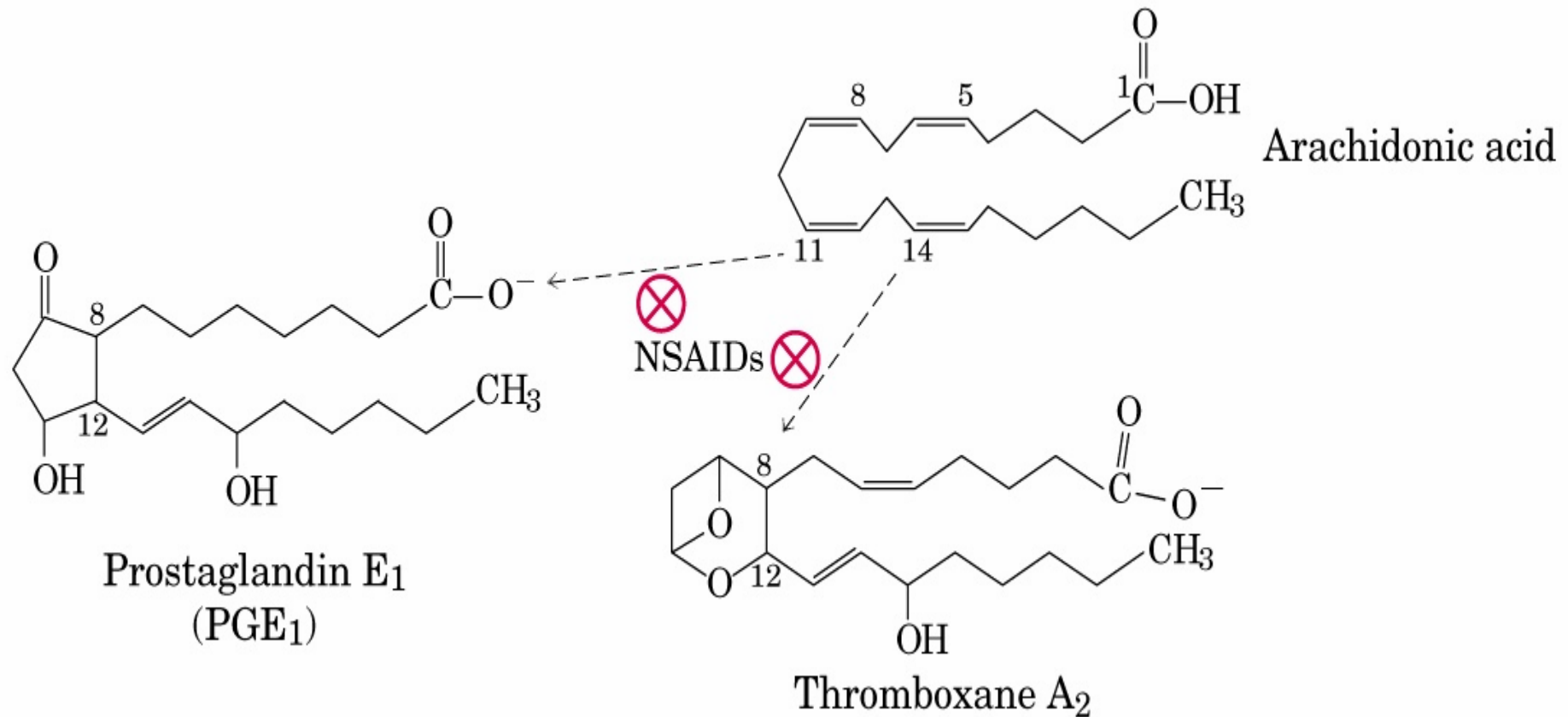
Ibuprofeno

18:12

IBUPROFENO, INDOMETACINA Y FENILBUTAZONA

Drogas no esteroideas antiinflamatorias
Inhibición reversible de COX

Eicosanoides cíclicos



Clasificación de PGs

- PGA - cetonas insaturadas α y β
- PGE - β - hidroxicetonas
- PGF - 1,3 diol
- PGI - prostaciclina

Efectos fisiológicos de las PGs

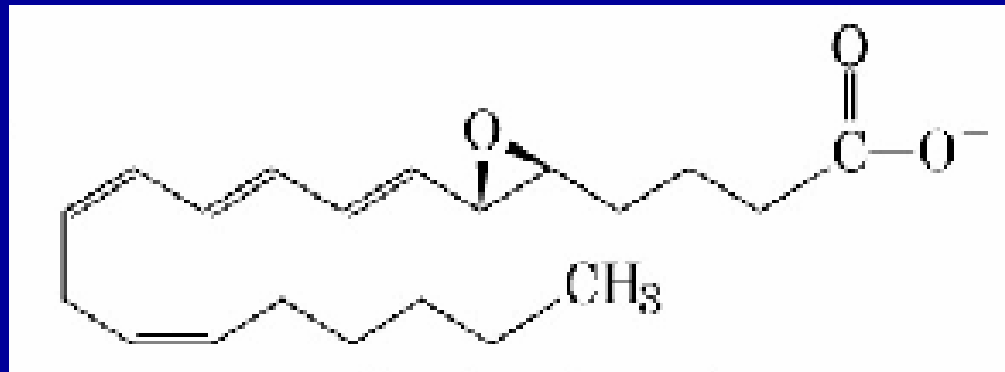
- Mediadores naturales de la inflamación (artritis reumatoidea, psoriasis)
- Efectos sobre la presión sanguínea
 - Vasodilatación (PGE, PGA y PGI₂)
 - Vasoconstricción (TXA₂)
- Respuesta febril hipotalámica (PGE)
- Control de actividades reproductivas (PGE y PGF)
- Inhibición de la secreción gástrica (PGE)
- Efectos sobre la agregación plaquetaria
 - Proagregantes (PGE, y TXA₂)
 - Antiagregante (PGI₂)

Eicosanoides Lineales

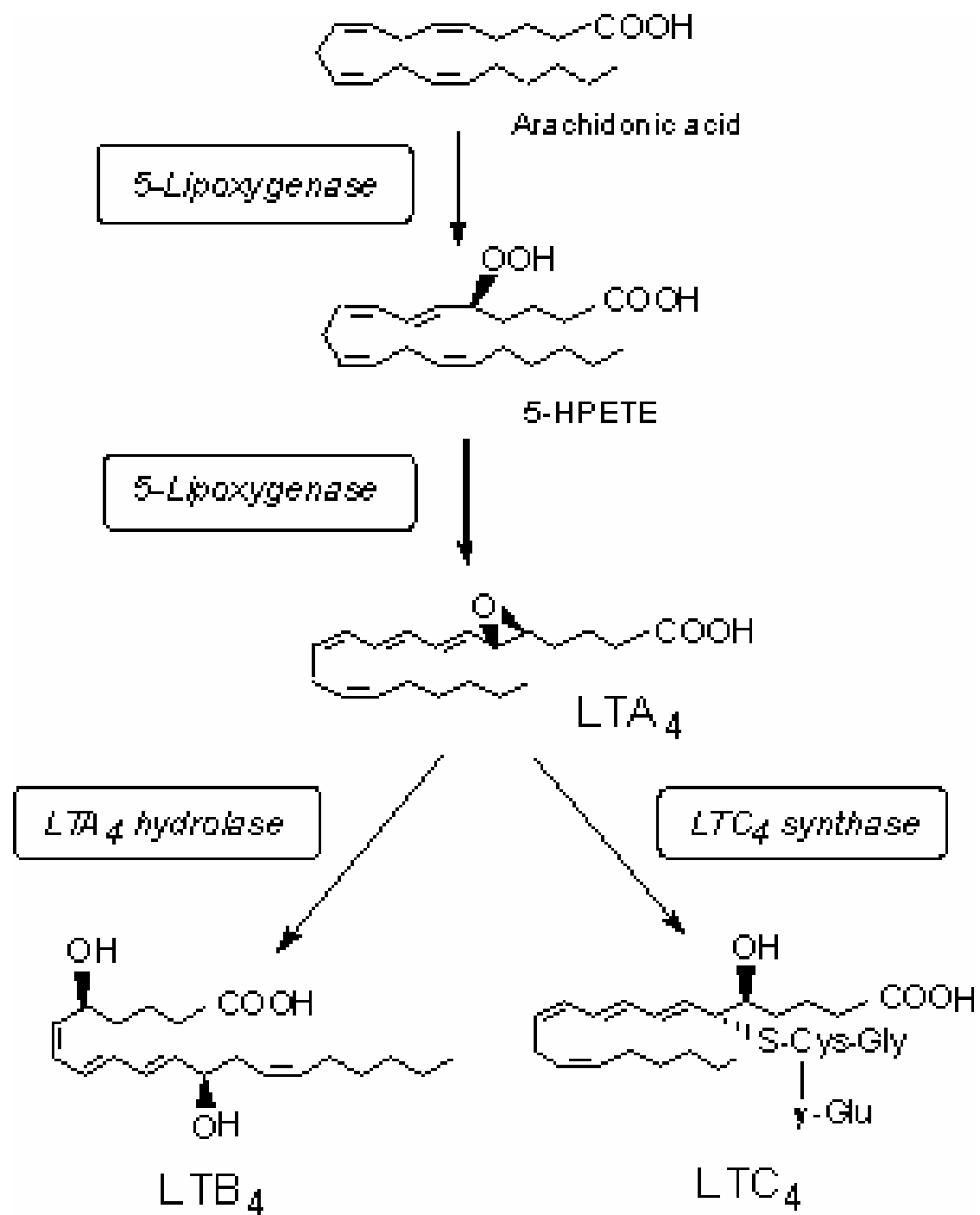
Leucotrienos

En leucocitos, mastocitos, cerebro,
corazón, bazo y pulmón

Leucotrienos

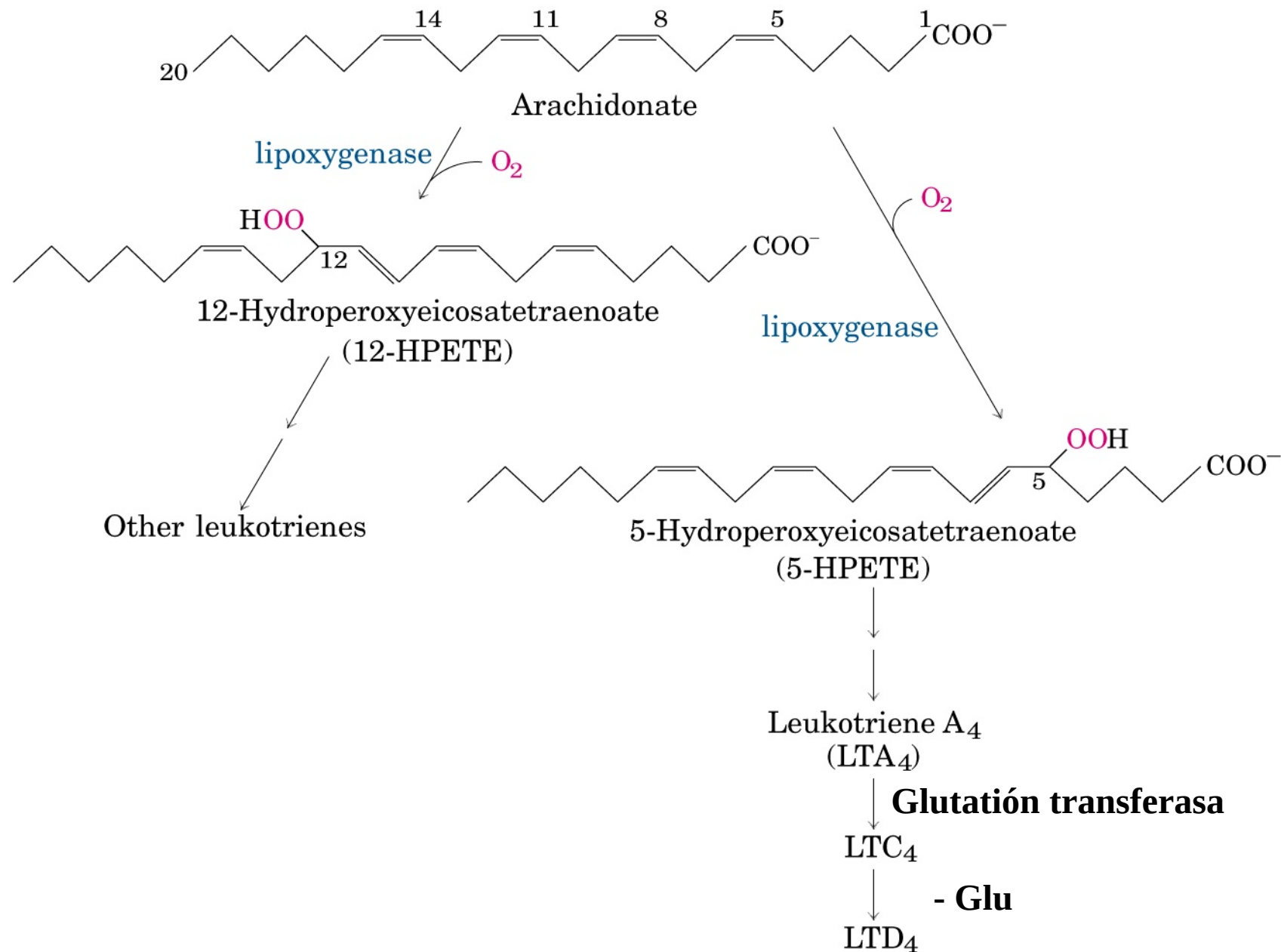


LTA4



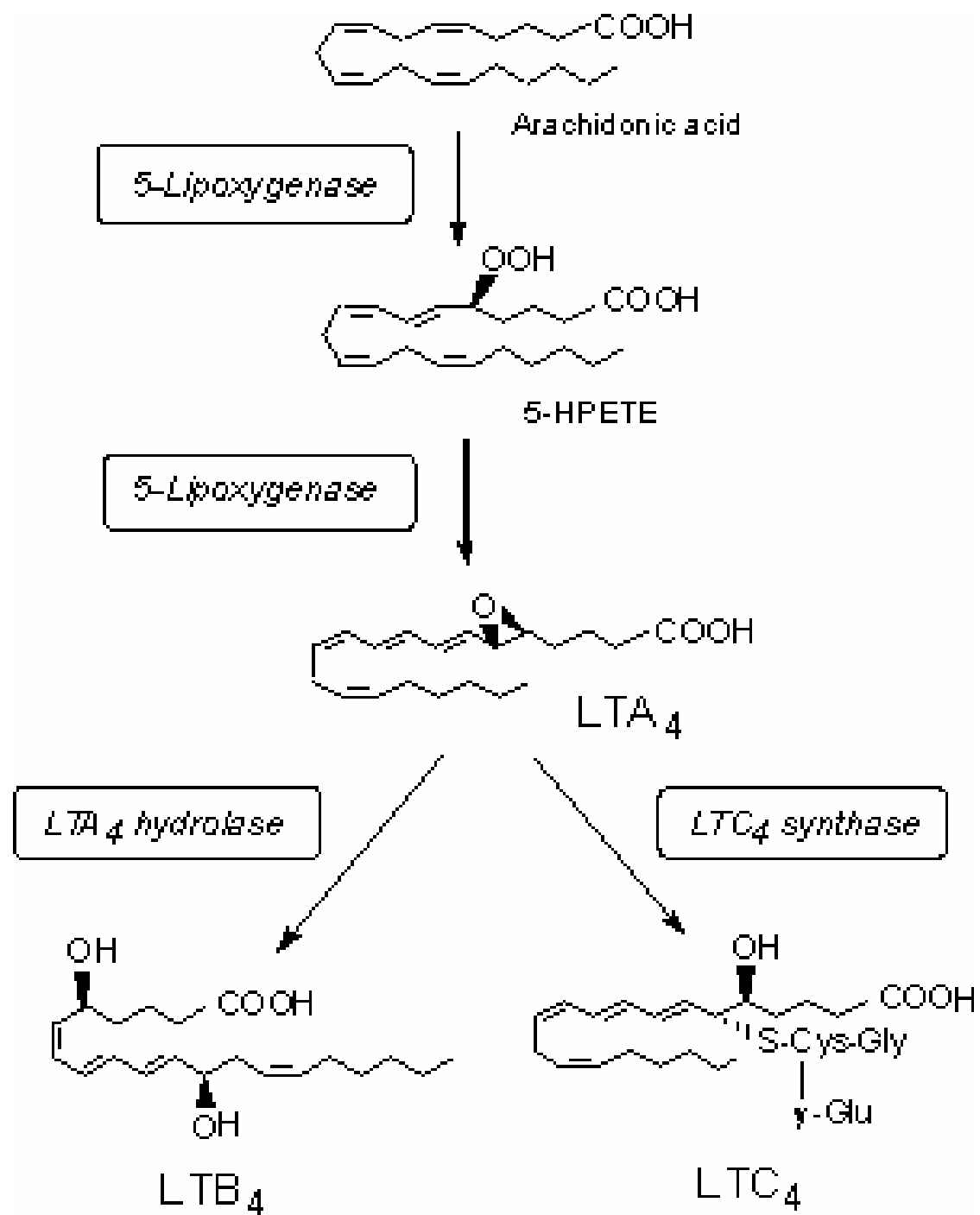
Lipoxygenasas

- Se clasifican de acuerdo a la posición en la que incorporan el hidroperóxido:
 - Lipoxygenasas 5, 12 y 15
 - Lipoxygenasa 5 : sus derivados participan activamente en respuesta inflamatoria



Lipoxygenasa 5

- Es una dioxigenasa
 - Cataliza incorporación de 2 átomos de O para generar un hidroperóxido alílico
- Requiere una proteína activadora, integral de membrana
- Presenta 2 actividades:
 - Actividad dioxigenasa (genera HPETE)
 - Actividad deshidratasa (genera LTA₄)



LTA₄

- Epóxido inestable que origina LTB₄ y LTC₄
- Péptidoleucotrienos:
 - LTC₄ contiene GSH
 - LTD₄ pierde el glutamato del GSH
 - LTE₄ pierde la glicina del GSH

Ácido hidroxieicosatetraenoico (5 HETE)

- A partir de HPETE espontáneamente o por acción de una peroxidasa
- Derivado alcohólico de HPETE
- Dobles enlaces en igual posición que araquidónico pero *trans* en el C5

Efectos biológicos de los LT

- LTC₄, LTD₄, LTE₄ son las *sustancias de reacción lenta de anafilaxia*:
 - Contracción del músculo liso a nivel bronquial, traqueal e intestinal
 - Aumento de permeabilidad capilar (edema)
- HETE y LTB₄ median reacciones alérgicas (hipersensibilidad) regulan quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos y degranulación de polimorfonucleares

Inactivación de eicosanoides

- *Prostaglandinas*
 - Oxidación del OH 15 o β oxidación del AG resultante
 - En pulmones preferentemente
- *Tromboxanos*
 - El anillo oxano se transforma en su derivado alcohólico pasando de TXA a TXB
- *Leucotrienos*
 - Oxidación de extremo metilo y β oxidación del AG resultante
 - En mitocondria y peroxisomas

Eicosanoides

