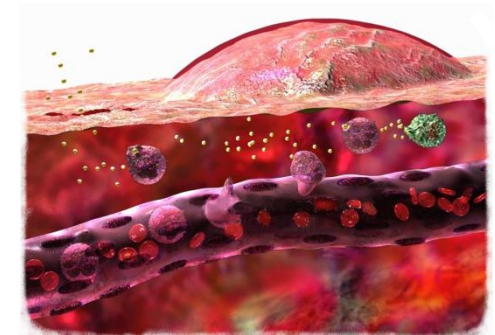




Métabolisme des Eicosanoïdes



I/ Généralités

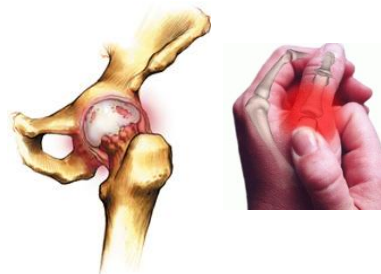
a) Définition

Les **Eicosanoïdes** sont des **molécules-sigaux lipidiques** basés sur un squelette à **20 atomes de Carbone**, impliqués dans un grand nombre de processus physiologiques et pathologiques (inflammation, douleur,...).

Ils sont synthétisés à partir d'**Acides Gras Polyinsaturés à 20 Carbones** (*en grec eikosi = 20*) dans presque toutes les cellules de l'organisme. Ils agissent de manière autocrine et paracrine car *leur demi-vie est très courte (~min)*.

Il existe **2 grandes familles d'Eicosanoïdes** :

1. **Les Prostanoïdes**, subdivisés en :
 - Prostaglandines
 - Prostacyclines
 - Thromboxanes
2. **Les Leucotriènes**

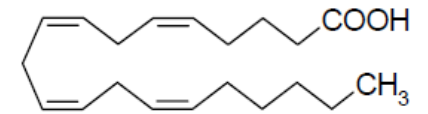


Les précurseurs des **Eicosanoïdes** sont des **Acides Gras** de la famille des ω -3 ou ω -6.

b) Précurseurs

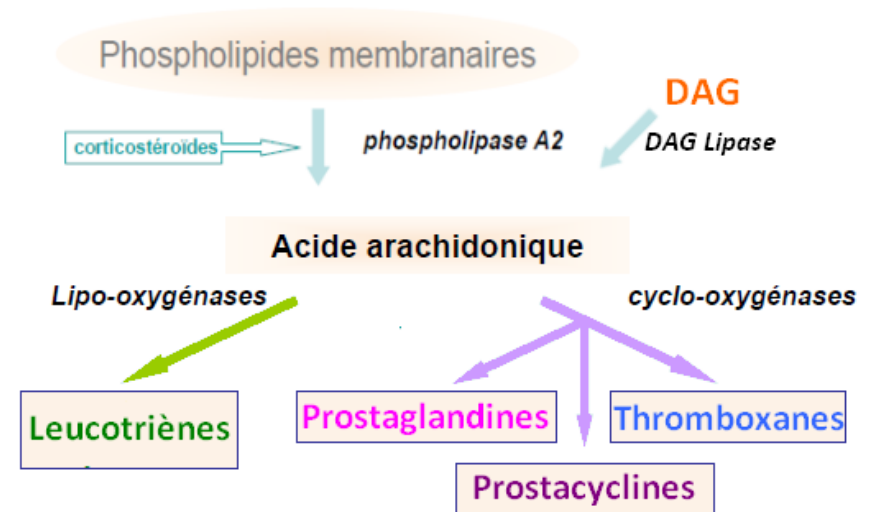
1) Acide Arachidonique

Le principal précurseur est l'**Acide Arachidonique (AA)**, un ω -6 à 20C et **4 doubles liaisons**. Il est présent dans les **Glycérophospholipides** des membranes.



Acide Arachidonique 20:4 (5,8,11,14)

C'est un **Acide Gras** synthétisé à partir d'un **Acide Gras Essentiel** : l'**Acide Linoléique** (précurseur des ω -6). Il peut aussi provenir directement de l'alimentation (poissons, huiles végétales,...)



1. Une **Phospholipase A2 (PLA2)** est capable de libérer l'**AA** des **Glycérophospholipides membranaires**.
 PLA2 : Glycérophospholipide → AA + Lysophospholipide

!/ Régulation !/ : La libération de l'**AA** par la **PLA2** est **inhibée** par les **Glucocorticoïdes** comme le **Cortisol** (via une protéine : la Lipocortine) et **stimulée** par le **Ca²⁺**.

2. Une **DAG Lipase** est capable de libérer l'**AA** présents dans les **DAG**.

→ L'**AA** est un signal en lui-même mais ce sont ses métabolites, **les Eicosanoïdes**, qui sont les plus importants.

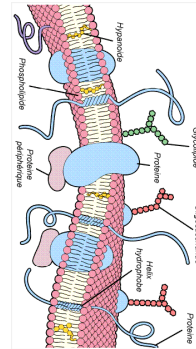
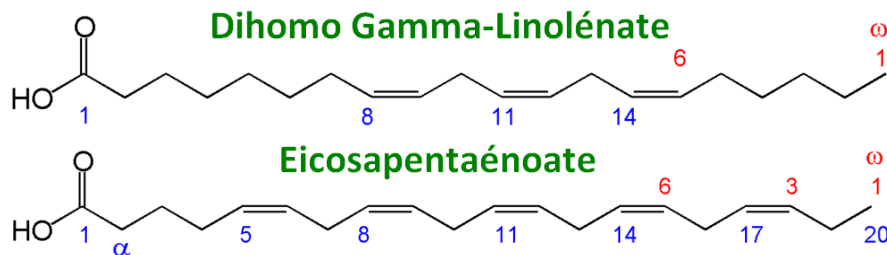
L'**AA** peut entrer dans **2 voies métaboliques** différentes :

La Voie de la Cyclo-oxygénase	La Voie de la Lipo-oxygénase
→ Voie de synthèse des Prostanoïdes : Prostaglandines , Prostacyclines et Thromboxanes	→ Voie de synthèse des Leucotriènes

2) Autres précurseurs

L'**AA** n'est pas le seul précurseur des **Eicosanoïdes**, il en existe **2 autres** :

- L'**Acide Dihomo γ-Linolénique (DGLA)**, un **ω-6** à **20C** et **3 doubles liaisons**, dérivé de l'**Acide Linoléique**
- L'**Acide Eicosapentaénoïque (EPA)**, un **ω-3** à **20C** et **5 doubles liaisons**, dérivé de l'**Acide α-Linolénique**



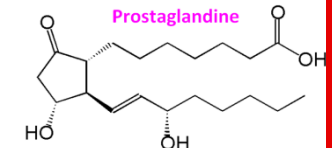
II/ Les Prostanoïdes: Prostaglandines, Prostacyclines, Thromboxanes

a) Présentation

Ils sont basés sur l'**AA**, le **DGLA** ou l'**EPA** :

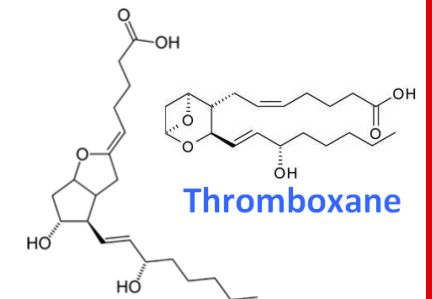
1. Les **Prostaglandines** sont caractérisées par un **cycle pentagonal à 5C**.

On les nomme par 2 lettres : **PG**, suivi d'une 3^{ème} : **D, E, F, G ou H** (selon les groupements cétones ou alcools présents sur le cycle) puis un numéro en indice : **1, 2 ou 3** indiquant la série (càd le nombre de double liaison sur les chaînes latérales). Ex : PGF₂, PGE₁



2. Les **Prostacyclines** sont caractérisées par un **cycle pentagonal à 5C** et un **cycle pentagonal à 4C et 1O**

On les nomme par 2 lettres : **PG** suivies de la lettre **I** puis un numéro en indice : **1, 2 ou 3** pour la série
Ex : PGI₂ = Prostaglandine I₂ = Prostacycline



3. Les **Thromboxanes** sont caractérisés par un **cycle hexagonal à 5C et 1O**

On les nomme par 2 lettres : **TX** suivies d'une 3^{ème} : **A ou B** (selon la nature du cycle) puis un numéro en indice : **1, 2 ou 3** pour la série. Ex : TXA₂ et TXB₂

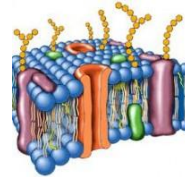
→ Les chaînes hydrocarbonées sont **plus ou moins insaturées** et possèdent toujours, à leur extrémité, une **fonction Acide Carboxylique**

b) Biosynthèse des Prostanoïdes

Précurseurs	Prostanoïdes Produits
Acide Dihomo γ-Linolénique (DGLA)	Prostanoïdes de la série 1 (1 double liaison)
Acide Arachidonique (AA)	Prostanoïdes de la série 2 (2 doubles liaisons)
Acide Eicosapentaénoïque (EPA)	Prostanoïdes de la série 3 (2 doubles liaisons)

1) Description de la Prostaglandine H₂ Synthase

L'enzyme clé de la voie est la **Prostaglandine H₂ Synthase**, une **enzyme membranaire** située surtout sur la **membrane du RE** (activité exprimée sur le versant luminal de la membrane du RE)



L'enzyme possède **1 groupement hémique** et **2 sites actifs**

→ **2 activités enzymatiques :**

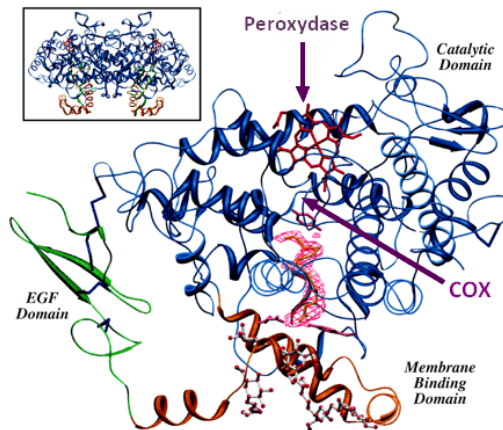
- **Activité Cyclo-oxygénase (COX)**
- **Activité Peroxydase**

La **Prostaglandine H₂ Synthase** existe sous **deux formes principales :**

COX 1 (Cyclo-oxygénase 1)	COX 2 (Cyclo-oxygénase 2)
Enzyme constitutive : Enzyme présente <u>en permanence</u> dans <u>tous les tissus</u> , fonctionnant de <u>manière régulière</u> .	Enzyme inductible : Enzyme présente dans <u>certains tissus</u> en cas de stimulation pathologique par des Cytokines (IL-1) , des Endotoxines , des facteurs de croissance et des facteurs tumoraux

La **Prostaglandine H₂ Synthase** fonctionne sous forme de **dimère**. Chaque **ssu** possède **3 domaines :**

1. **Domaine de liaison à la membrane :** 4 hélices α entourées de chaînes latérales d'acides aminés hydrophobes → ancrage dans un seul des 2 feuillettes de la bicouche lipidique
2. **Domaine EGF-like**
3. **Site Actif bifonctionnel :** Cyclo-oxygénase + Peroxydase

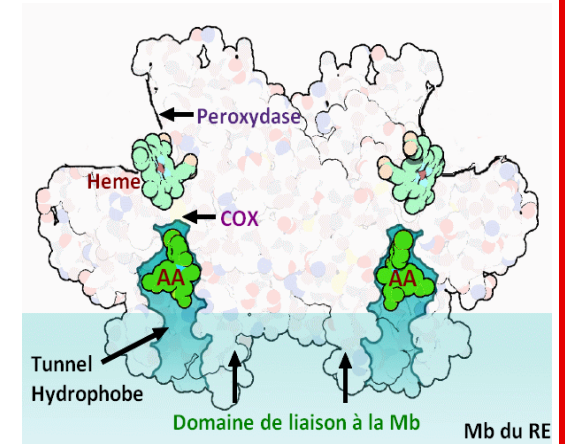


Les hélices α du domaine de liaison à la membrane d'une ssu délimitent l'entrée d'un **tunnel hydrophobe** qui se termine au centre de cette ssu.

Dans ce canal, s'engage l'**AA** libéré depuis la membrane → L'**AA** atteint le **site actif** de l'enzyme situé à l'extrémité du tunnel.

Le site actif comporte un **Hème**.

- Au-dessous de l'**Hème** : site **COX**
- Au-dessus de l'**Hème** : site **Peroxydase** (dans une crevasse qui expose l'Hème au solvant)



→ Les sites **COX** et **Peroxydase** sont disposés de manière opposée par rapport à l'**Hème** :

2) Voie de la Cyclo-oxygénase

1^{ère} Etape : Action de la **COX** et de l'**Hème**

2 O₂ réagissent avec l'**AA**

→ **Cyclisation de l'AA :** cycle pentagonal + pont à 2 Oxygènes

→ **Formation d'un groupement Hydropéroxyde (-O-O-H)** → **Prostaglandine G₂ (PGG₂)**

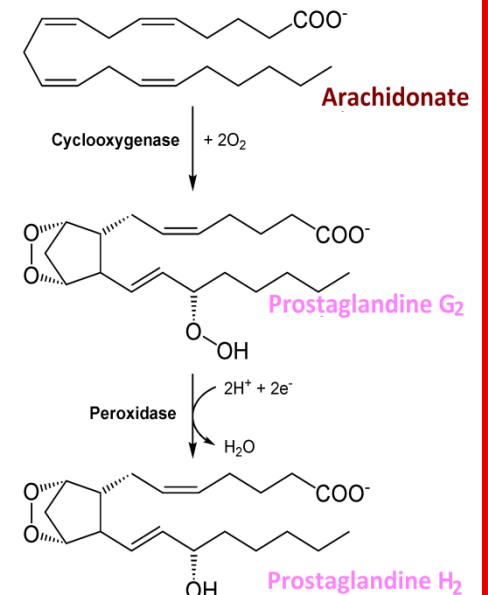
Mécanisme :

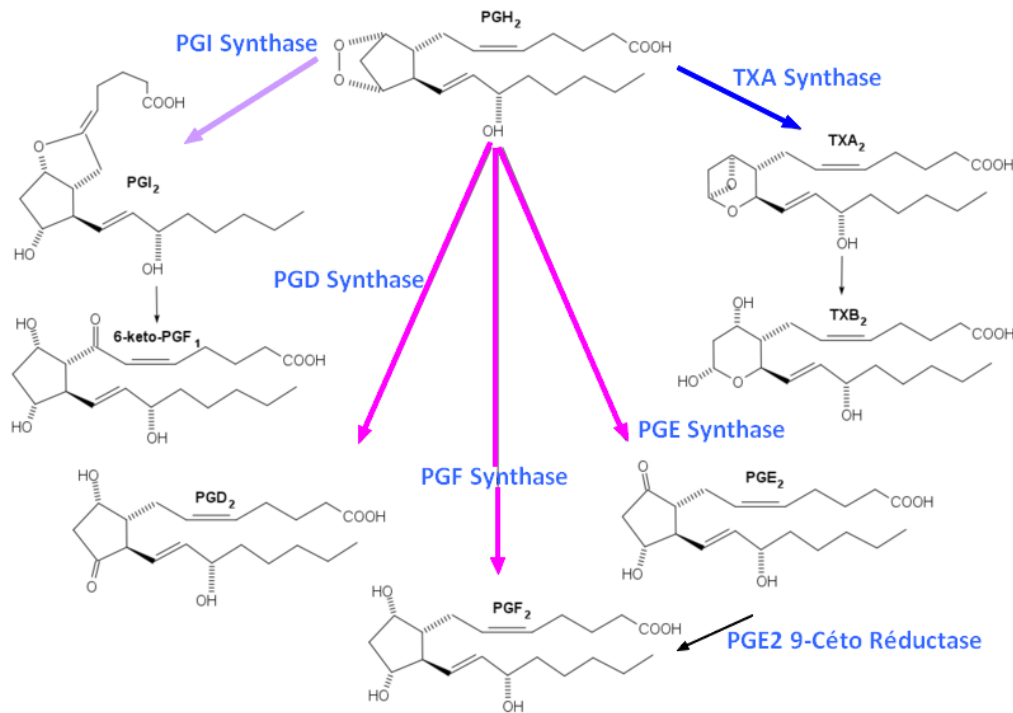
1) Dans le canal hydrophobe se trouve une Tyrosine (Tyr 385). Sous l'action de l'Hème, on obtient une Tyr radicalaire (O^{-•}) qui récupère un H sur le C13 de l'AA → le radical libre passe sur le C13 de l'AA puis sur son C11 par réarrangement → C11 réagit avec O₂ → Formation d'un hydroxypéroxyde en C11 (-O-O-H) → Cyclisation (pont di-O entre C11 et C9).

2) Puis arrivée d'un 2^{ème} O₂ qui réagit sur C15 avec reformation d'une Tyr radicalaire → Groupement Hydroxypéroxyde en C15

2^{ème} Etape : Action de la **Peroxydase**

→ **Réduction de l'Hydroxypéroxyde en hydroxyle (O-H)** avec **oxydation d'un Glutathion** (2 G-SH → G-SS-G, donneur d'électrons) → **Prostaglandine H₂ (PGH₂)**

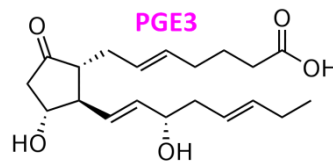
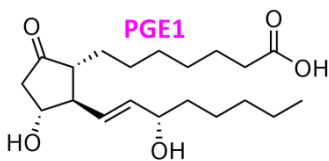




La **Prostaglandine H2 (PGH2)** issue de l'**AA** est le précurseur des **Prostanoïdes** de la série 2 :

- **Prostaglandines** : PGD2, PGE2, PGE2
- **Prostacyclines** : PGI2 → 6-céto-PGF1α (produit de dégradation de PGI2)
- **Thromboxane** : TXA2 → TXB2 (produit de dégradation inactif du TXA2)

Les **Prostanoïdes** de la série 1 et 3 sont produits de manière similaire à partir du DGLA et de l'EPA.

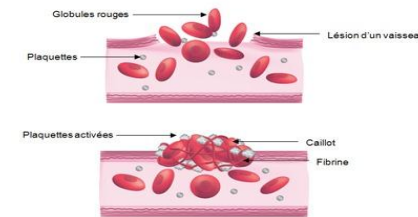


c) Rôles des Prostanoïdes

1) Rôles des principaux Prostanoïdes

Leurs rôles sont nombreux et variés. Ils diffèrent selon le type de Prostanoïdes et peuvent même être **opposés**.

Prostacyclines (PGI ₂)	Thromboxane A ₂ (TXA ₂)
Sécrétée surtout par l' <u>endothélium</u> et les <u>muscles lisses vasculaires</u>	Sécrétée surtout par les <u>plaquettes</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatation : Relaxation des muscles lisses vasculaire • Inhibition de l'agrégation plaquettaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasoconstriction : Contraction des muscles lisses vasculaire • Stimulation de l'agrégation plaquettaire • Mobilisation du Ca²⁺ intracellulaire
→ Effets Opposés	



Prostaglandine E ₂ (PGE ₂)	Prostaglandine F _{2α} (PGF _{2α})
Sécrétée par <u>tous les tissus</u> (Rein+++)	Sécrétée par <u>tous les tissus</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatation • Relaxation des muscles lisses • Déclenchement du travail • Attraction des Leucocytes 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasoconstriction • Contraction des muscles lisses • Stimulation des contractions utérines
→ Effets Opposés	



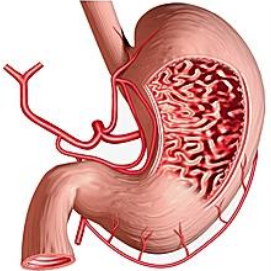
2) Effets sur différents processus physiologiques

Effets au niveau Gastrique

Les **Prostanoïdes** (PGE_2 , PGI_2)

- Inhibent la sécrétion de **HCl** et de **Pepsine**
- Stimulent la sécrétion de **Bicarbonates**
- Stimulent la production du **mucus protecteur**
- Stimulent l'**irrigation** de la muqueuse

→ **Effet protecteur sur la muqueuse gastrique** 😊



Effets au niveau Rénal

Compétition entre **Prostaglandines** et **Leucotriènes** :

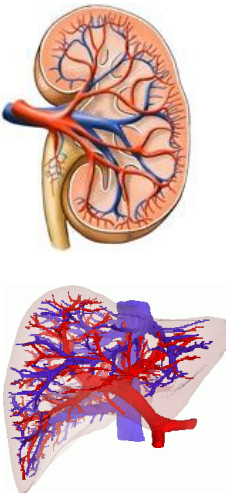
- Les **Prostaglandines E2** ont un **effet vasodilatateur**, en particulier au niveau des vaisseaux rénaux → **filtration glomérulaire** ↗
- Les **Leucotriènes** ont un **effet vasoconstricteur** sur les vaisseaux rénaux → **filtration glomérulaire** ↘

Syndrôme Hépatorénal :

Cirrhose Hépatique → HTP → Retention de sang dans le système porte → ↘ volémie systémique → ↘ PA systémique → ↘ PA rénale


→ Activation du SRAA et de la sécrétion d'ADH → Vasoconstriction Rénale + Réabsorption hydrosodée → Hypoperfusion Rénale → Insuffisance Rénale + Oligurie

La production de **Leucotriènes** augmente en cas de cirrhose. Ils amplifient le phénomène de vasoconstriction rénale et de d'insuffisance rénale. Les **Prostaglandines** contrebalancent cet effet.




Effets sur l'accouchement

Les **Prostaglandines** jouent un rôle dans le **déclenchement de l'accouchement**




Effets Vasculaires et Pro-Inflammatoires

- 1) **Vasodilatation** : PGI_2 et PGE_2
Vasoconstriction : PGF_2 et TXA_2
 → Modification de la perméabilité vasculaire = Rôle dans l'**inflammation** +++
- 2) **Rôle Pro-Inflammatoire** : Attraction/prolifération des leucocytes
- 3) ↘ **Agrégation Plaquettaire** : PGI_2 ou ↗ **Agrégation Plaquettaire** : TXA_2



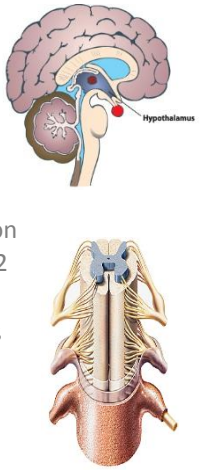
Effets au niveau Pulmonaire

Bronchodilatation/Bronchoconstriction selon le type de **Prostanoïdes**.



Effets sur le Système Nerveux

- 1) **Fièvre** : **PGE2** contrôle le phénomène de fièvre
 Infection virale/bactérienne/parasitaire → Libération de Pyrogènes exogènes (lipopolysaccharides) reconnus par les macrophages et les cellules de Kupffer → Production par ces cellules de Pyrogènes endogènes (cytokines) migrant par voie sanguine jusqu'à l'**Hypothalamus** + Signaux Nerveux (X) atteignant aussi l'**Hypothalamus** → Production par l'**Hypothalamus** de Noradrénaline → Stimulation de la libération de l'AA depuis les mb et de la synthèse de PGE_2
Quand PGE_2 ↗ : **Fièvre** ↗ + sensation de froid + frissons
Quand PGE_2 ↘ : **Fièvre** ↘ + sensation de chaleur + suées
- 2) **Douleur** : Synthèse de **PGE2** ↗ → ↗ **Sensibilité des récepteurs à la douleur** : ↗ **fréquence des potentiels d'action** en direction du cerveau



d) Rôles des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

AINS = Inhibiteurs de la Prostaglandine H₂ Synthase sous sa forme **COX 1** et **COX 2** → **Inhibiteurs de la synthèse des Prostanoïdes**

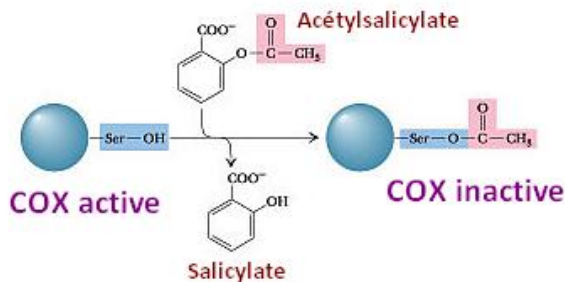
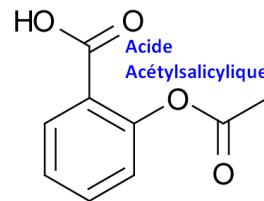
Ex: Aspirine, Ibuprofène, Ketoprofène, Naproxène,...



L'**Aspirine** = **Acide Acétylsalicylique** est l'AINS le plus utilisé

Il est capable de transférer son **groupement acétyle** sur le **groupement hydroxyle** d'une **Sérine (Ser 530)** se trouvant à proximité du site actif de l'enzyme, dans le **tunnel hydrophobe**.

Le canal est alors bloqué par la **Sérine Acétylée** → l'**AA** ne peut plus accéder au site actif → La **Prostaglandine H₂ Synthase est inhibée** de manière **irréversible**.



Les autres types d'AINS (AINS non salicylés) inhibent l'enzyme par différents mécanismes...

Les **AINS** sont :

- **Antipyrétiques** : ↓ Synthèse de PGE₂ → ↓ Fièvre
- **Antalgiques** : ↓ Sensibilité des récepteurs nociceptifs à la douleur
- **Anti-inflammatoires** : ↓ Attraction des Leucocytes et les réactions vasculaires
- **Utiles dans la prévention de récurrences de l'Infarctus** : Effet antiagrégant plaquettaire de longue durée (effet inhibiteur plus fugace sur PGI₂ que sur TXA₂)



Effets Indésirables des AINS
<ul style="list-style-type: none"> • Gastriques : Gastropathies (ulcères +++) car ↓ synthèse des Prostanoïdes → ↑ Production de d'HCl et ↓ Production de mucus • Rénaux : Insuffisance Rénale car ↓ Prostaglandines → Vasoconstriction rénale • Pulmonaires : Asthme car bronchoconstriction • Vasculaires : HTA car induction d'un déséquilibre entre Prostacyclines et Thromboxanes en faveur des Thromboxanes → Vasoconstriction

Il existe des **inhibiteurs sélectifs de COX 2** (isoforme impliquées dans les phénomènes pathologiques) → **On inhibe seulement la production pathologique de Prostanoïdes (COX 2) sans affecter la production physiologique (COX 1).**

Ex : Celecoxib

e) Gènes COX 1 et COX 2 et leur expression

1. Le Gène COX 1 est exprimé **en permanence** → **Enzyme COX 1 constitutive**

Gène : situé sur K9, contient 11 exons

Protéine : 576 aa et 68 kDa

Rôle de l'enzyme : Processus physiologiques au niveau gastrique (pH), rénal (perfusion), vasculaire (homéostasie, aggrégation),...

Localisation de l'enzyme : Nombreux tissus

2. Le Gène COX 2 n'est pas exprimé en permanence et n'est pas exprimé dans tous les tissus → **Enzyme COX 2 inducible** dans de nombreux processus pathologiques et inflammatoires

Gène : situé sur K1, contient 8 exons

Protéines : 587 aa et 68kDa

Induction/Rôle : Processus Inflammatoires (cytokines : IL-1, TNFα,...), endotoxines, facteurs tumoraux et facteurs de croissance, Ovulation, Douleur, Fièvre, Tumeurs, Ischémies, Plaies, Métabolisme Osseux,...

Localisation : Leucocytes, Synoviocyte, Cerveau, d'autres...

3. Il existe une Enzyme COX 3 qui est codée par le **Gène COX 1**. Un épissage alternatif conduit à la conservation d'un intron supplémentaire → **Enzyme COX 3**. Elle serait **constitutive et impliquée dans les mécanismes de douleur et de la fièvre...**



III/ Les Leucotriènes

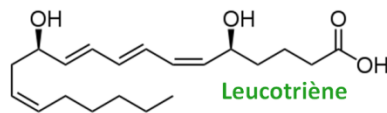
a) Présentation

Les **Leucotriènes** sont des **Eicosanoïdes** produits par les **Leucocytes** au cours de la **réponse immunitaire et immuno-allergique**.

Contrairement aux **Prostanoïdes**, ce sont des **dérivés d'acides gras à chaîne ouverte**. Il n'y a pas de **structure cyclique**.

→ Le nombre de **double liaisons** sur la chaîne hydrocarbonée est **variable**, tout comme la nature des **groupements** qui y sont fixés (*hydroxyles, epoxydes, acides aminés*). La **fonction acide carboxylique** à l'extrémité de la chaîne est toujours conservée.

On les nomme par deux lettres : **LT** suivies d'une 3^{ème} : **A, B, C, D, E ou F** (selon les groupements fixés sur la chaîne hydrocarbonée) puis un numéro en indice : **3, 4 ou 5** indiquant la série (nombre de double liaisons)

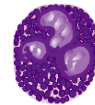


b) Biosynthèse des Leucotriènes

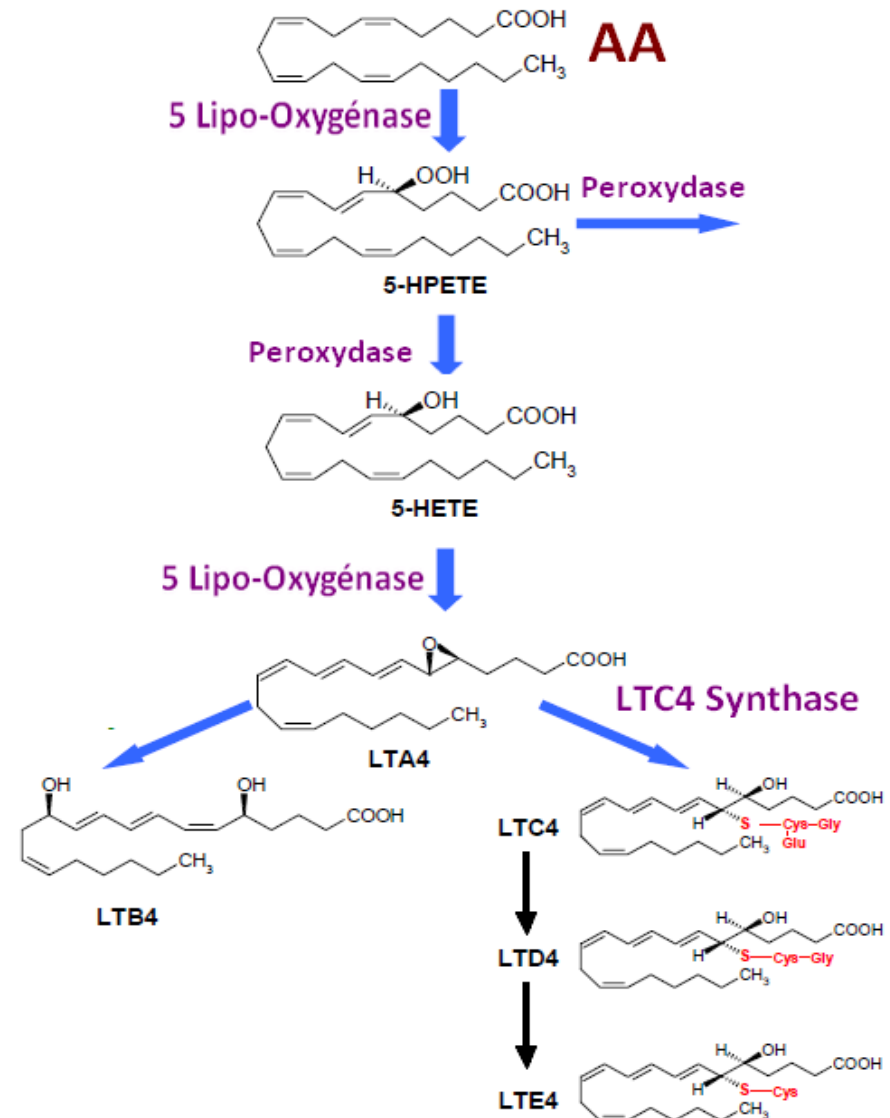
Précurseurs	Leucotriènes Produits
Acide Dihomo γ -Linoléique (DGLA)	Leucotriènes de la <u>série 3</u> (3 doubles liaisons)
Acide Arachidonique (AA)	Leucotriènes de la <u>série 4</u> (4 doubles liaisons)
Acide Eicosapentaénoïque (EPA)	Leucotriènes de la <u>série 5</u> (5 doubles liaisons)

NB : Les **Leucotriènes** des séries 3 et 5 issus du **DGLA** et de l'**EPA** sont moins inflammatoires que les **Leucotriènes** de la série 4 issu de l'**AA**.

→ Effets **anti-inflammatoires** et **protecteurs vasculaires** des ω -3 et des **AGPI**



1) Voie de la Lipo-oxygénase



1^{ère} Etape : Actions de la **5-Lipo-oxygénase (5-LO)**

- **1^{ère} Intervention de la 5-LO** : Fixation d'un O₂ sur le **C5** de l'**AA** → **5-HPETE** (= *Acide 5-HydroPeroxyEicosatetraenoïque*)
Une **Peroxydase** peut réduire la fonction **Hydroperoxyde** du **5-HPETE** en **Hydroxyle** → Formation du **5-HETE** (= *Acide 5-Eicosatetraenoïque*)
- **2^{ème} Intervention de la 5-LO** : Formation d'un **Epoxyde** sur le **5-HPETE** ou le **5-HETE** au niveau de **C5** et **C6** → **LTA4 (Leucotriène A4)**

NB : Il existe d'autres Lipo-oxygénases qui fixent des O₂ sur d'autres Carbones de l'AA (*Lipo-oxygénases 8, 12 ou 15*).



2^{ème} Etape : Formation du **LTB4** ou du **LTC4** à partir du **LTA4**

- **LTB4** : La **LTA4 Hydrolase** permet la disparition de l'**Epoxyde** et l'apparition de **deux groupements hydroxyles** en **C5** et **C12**
- **LTC4** : une **LTC4 Synthase** fixe un **Glutathion (tripeptide Glu-Cys-Gly)** : formation d'une **liaison** entre le **C6** du **LTB4** et la **fonction thiol** de la **Cystéine** du **Glutathion**



3^{ème} Etape : Formation de **LTD4** → **LTE4** → **LTF4** à partir du **LTC4**

- **LTD4** : **Perte** du résidu **Glutamate** au niveau du **Glutathion** fixé sur le **LTC4**
 - **LTE4** : **Perte** du résidu **Glycine** au niveau du **Glutathion** fixé sur le **LTD4**
 - **LTF4** : **Ajout** d'un résidu **Glutamate** sur la **Cystéine** du **Glutathion** fixé le **LTE4**
- La synthèse de **LTD4**, **LTE4** et **LTF4** est **extracellulaire**

NB : LTC4, LTD4, LTE4 et LTF4 sont appelés **Cystéinyl-Leucotriènes** en raison du résidu **Cystéine** (du **Glutathion**) fixé sur leur chaîne



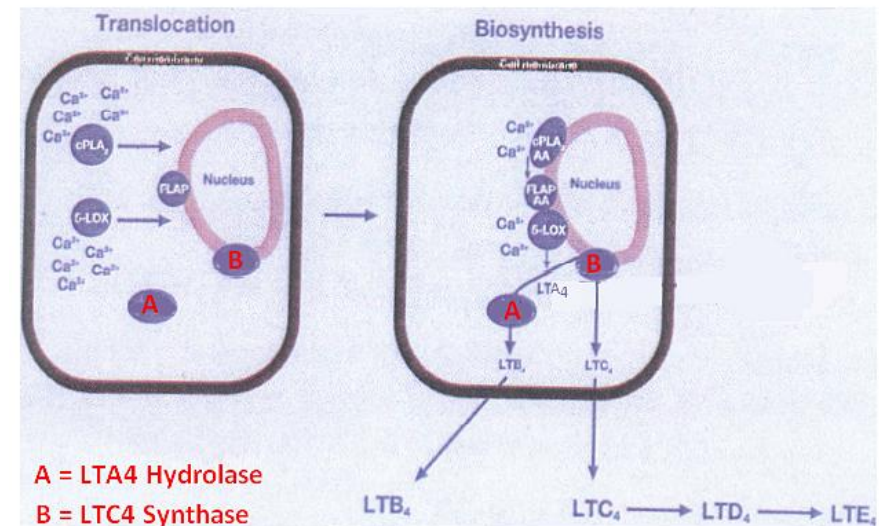
2) Mécanismes de Régulation

A l'état basal, la **Phospholipase A2** et la **5 Lipo-oxygénase** sont des enzymes inactives et solubles dans le cytosol.

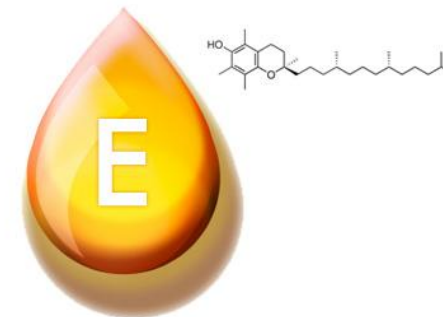
En cas de stimulation entraînant une **↑ [Ca²⁺] intracellulaire**, on assiste à la translocation de la **PLA2** et de la **5-LO** vers la **membrane nucléaire**

→ Activation de la **PLA2** et libération d'**AA** depuis la membrane

→ Activation de la **5-LO** en présence d'une protéine **FLAP (= 5-LO Activating Protein)** située dans la **membrane nucléaire** qui fixe l'**AA** et le met à disposition de la **5-LO**.



Régulation de la 5 Lipo-oxygénase : La **5-LO** est inhibée par la **Vitamine E**

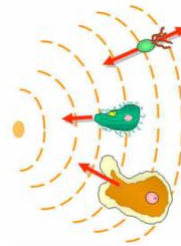


En résumé : **AA** subit l'action de la **5-LO** → **LTA4** qui est converti :

- **dans la cellule** en **LTB4**
- **hors de la cellule** en **LTC4** par ajout d'un **Glutathion**, puis au fur et à mesure que l'on enlève un **aa** du **Glutathion**, on produit le **LTD4** et le **LTE4**

c) Rôle des Leucotriènes

- LTB4** : Sécrété surtout par les **PNN** et les **Monocytes/Macrophages**
 → **Stimulation des fonctions leucocytaires** : chimiotactisme (PNN et Macrophages +++), migration transendothéliale, dégranulation et libération des composants cellulaires, synthèse de **Cytokines** (INF, IL,...)
- LTC4, LTD4, LTE4** : Sécrétés surtout par les **Mastocytes**, les **PNB** et les **PNE**
 → Ces 3 molécules sont les **constituants d'un mélange de composés = SRS-A (Slow Reacting Substance of Anaphylaxis)**:
 - **Effet Bronchoconstricteur** (constriction lente et continue) impliqué dans l'**asthme**
 - Effets stimulant sur la **contraction des muscles lisses digestifs**
- HETE** (intermédiaire) : puissants **médiateurs de l'inflammation** et de l'**hypersensibilité immédiate**



Autres rôles :

- **Sensibilisation des nocicepteurs** (récepteurs à la douleur)
- ↗ **perméabilité vasculaire + vasodilatation** → gonflement (œdème), rougeur, échauffement

Les Leucotriènes sont des molécules **Pro-Inflammatoires, Anti-Infectieuses** et qui jouent un rôle important dans les **réactions d'hypersensibilité (allergies) et l'anaphylaxie.**

NB : D'autres molécules importantes dans ces phénomènes sont l'**Histamine**, la **Sérotonine**, les **Cytokines**, la **Bradikinine** et bien sûr les **PG!**



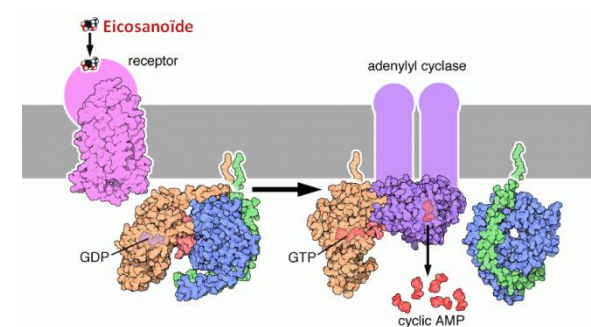
d) Pharmacologie

- Il existe des **inhibiteurs de la 5-LO (Zileuton)** utilisés pour traiter l'**asthme**.
- Il existe des molécules, comme la **Licofénone** capables d'**inhiber COX 1, COX 2 et la 5-LO** → **Inhibition de la synthèse des Prostanoides et des Leucotriènes.**
 La Licofénone réduit l'inflammation et la douleur (en inhibant les COX) et empêche la dégradation du cartilage et la formation de lésions et d'ulcérations gastriques (en inhibant 5-LO).

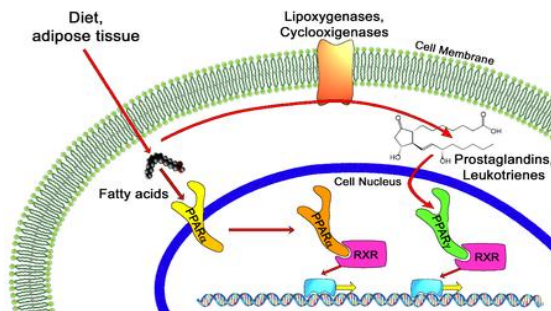


IV/Mécanismes d'action des Eicosanoïdes

a) Une fois sécrétés par les cellules, les **Eicosanoïdes** se lient à des **récepteurs transmembranaires couplés à des protéines G (RCPG)** qui activent en général l'**Adénylate Cyclase** → **Synthèse d'AMPc** → **Réponse Cellulaire**



Par exemple, la fixation des **Prostaglandines** sur leurs **récepteurs membranaires** provoque une **cascade de réactions** aboutissant à l'**induction** ou la **répression** du gène codant pour **COX 2** → Selon la situation (pathologies,...), on met en place ou non la **voie de la COX 2**



b) Les **Eicosanoïdes** sont des **molécules lipidiques**, ils peuvent donc aussi être des ligands pour des **récepteurs intracellulaire** : les **PPAR** (α, β, γ)

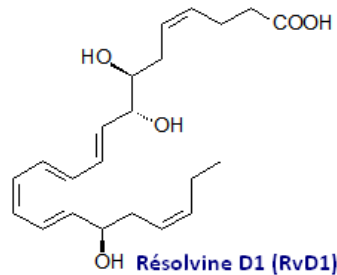
V/ Les Dérivés d'Eicosanoïdes

a) Résolvines (Rv)

Les **Résolvines** peuvent être formées à partir de deux ω -3 : l'**Acide Eicosapentaïque (EPA)** et de l'**Acide Docosahéxaïque (DHA)**.

→ Elles sont produites par **COX 2** en présence d'**Aspirine** :

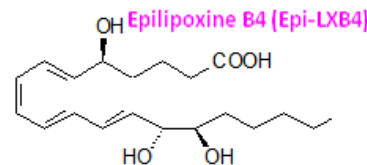
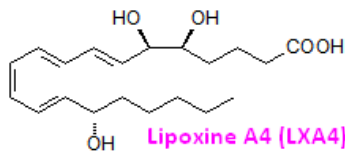
1. **COX2/Aspirine** induit une fixation alternative de Peroxyde sur le DHA ou l'EPA
2. La molécule obtenue subit l'action de la **5-LO** puis de **différentes enzymes**, ce qui permet la synthèse des **Résolvines** (*RvE* si l'origine est l'EPA, *RvD* si l'origine est le DHA)



b) Epilipoxines (Epi-LX) et Lipoxines (LX)

→ La synthèse d'**Epilipoxines** et de **Lipoxines** se fait à partir de l'**Acide Arachidonique (AA)**.

- Les **Epilipoxines** sont synthétisés de la même manière que les Résolvines : **COX 2/Aspirine** → **5-LO** → ... → **Epilipoxines**
- Les **Lipoxines** sont synthétisés grâce à l'action concomitante de **15-LO** et de **5-LO**

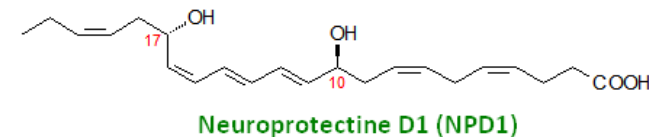


Action des Rv, des Epi-LX et des LX : Puissant effets anti-inflammatoires
 (↘ fonctions des Polynucléaires, ↘ synthèse des cytokines, antagoniste du TNF α)
 → **Source de nouveaux traitements (analogues synthétiques) ??**

La synthèse des **Résolvines**, des **Epilipoxines** et des **Lipoxines** est **trans-cellulaire** : la voie de synthèse nécessite la coopération entre plusieurs types cellulaires qui se suppléent mutuellement
 → Coopération **Plaquettes/Leucocytes** ou **Endothélium/Leucocytes**

c) Neuroprotectines ou Protectines (NP)

Protectines = Dérivés du **DHA** après actions de **Lipo-oxygénases** (synthèse dans les neurones +++ mais aussi dans d'autres tissus)



Action : **Effet anti-inflammatoire** et **protecteur** contre le stress oxydatif

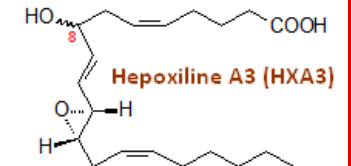
d) Hepoxilines (HX) et Eoxines (EX)

- **Hepoxilines (HX)** = Dérivés de l'**AA** après action de la **12-LO**

Action : Identifiés dans plusieurs organes (pancréas, hypophyse, cerveau,...)

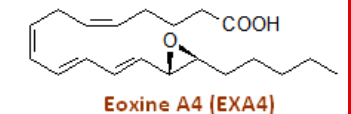
→ Régulation des canaux ioniques membranaires, stimulation de la sécrétion d'insuline, inhibition de la libération de neurotransmetteurs, régulation du volume cellulaire, vasoconstriction,...

→ **Possible utilisation future en tant qu'antidiabétique**



- **Eoxines (EX)** = Produits de la **12-LO/15-LO** cystéinylés (analogies avec les LTC₄, LTD₄...)

Action : **Effet Pro-Inflammatoire**



NB : Les ω -3 et les **AGPI** (huiles de poissons +++) ont donc un **effet anti-inflammatoire** et **protecteur** contre le stress oxydatif !





VI/ Synthèse

Eicosanoïde = dérivé d'acide gras polyinsaturé à 20 C agissant comme des médiateurs de la signalisation intracellulaire

- 2 grandes familles :
 - Les Prostanoides = Prostaglandine, Prostacycline, Thromboxane
 - Les Leucotriènes

- 1 précurseur principal = **Acide Arachidonique** = AA libéré des membranes grâce à l'action de la **Phospholipase A2** (inhibée par les Glucocorticoïdes, stimulés par le Ca²⁺)
- 2 précurseurs secondaires = un ω-6 (Dihomo-γ-Linolénate = DGLA) + un ω-3 (Eicosapentaénoate = EPA)

Voie de la Cyclo-oxygénase (COX)	Voie de la Lipo-oxygénase (LO)
→ Permet la synthèse des Prostanoides	→ Permet la synthèse des Leucotriènes
Enzyme clé : Prostaglandine H2 Synthase	Enzyme clé : 5-LO
<ul style="list-style-type: none"> • Enzyme bifonctionnelle → Activé COX + Activité Peroxydase • Présence d'un Hème • Enzyme membranaire fonctionnant sous forme de dimère 	<ul style="list-style-type: none"> • Etat basal : enzyme soluble et inactive • Stimulation : ↑ [Ca²⁺] → Translocation à la membrane nucléaire et activation • Enzyme inhibée par la Vitamine E
Action de la PGH2 Synthase : AA → PGH2	Action de la 5-LO : AA → LTA4
Formation des autres Prostanoides : A partir de la PGH2 → Synthèse des Prostaglandines PGD2, PGE2, PGF2 : 1 cycle pentagonal avec des groupements cétones ou/et alcools branchés, différenciant les PG entre elles → Synthèse de la Prostacycline PGI2 : 2 cycles pentagonaux → Synthèse du Thromboxane A2 : 1 cycle hexagonal	Dans la cellule, LTA4 peut être converti en : <ul style="list-style-type: none"> • LTB4 • LTC4 = LTA4 + Glutathion LTC4 est sécrété dans le MEC : LTC4 → LTD4 → LTE4 LTD4 = LTC4 - Glutamate LTE4 = LTD4 - Glycine HETE : médiateur de l'inflammation et de l'hypersensibilité immédiate
<ul style="list-style-type: none"> • Toujours une fonction acide carboxilique en extrémités de chaîne • Présence de cycle(s) 	<ul style="list-style-type: none"> • Toujours une fonction acide carboxilique en extrémités de chaîne • Absence de cycle

COX 1 et COX 2 (2 formes de COX → 2 formes de PGH2 Synthase)	
COX 1	COX 2
Enzyme constitutive = présente et active en permanence dans toutes les cellules → Nombreux rôles physiologiques	Enzyme Inductible → Absente à l'état physiologique... mais présente et active dans certains états d'inflammatoires dans certaines cellules
Mais... Même réaction catalysée : AA → PGH2 !	

Rôles/Effets des Eicosanoïdes → Fixation sur Récepteurs Membranaires (RCPG) ou PPAR	
Prostanoides	Leucotriènes
TXA2 : Pro-Agrégant Plaquettaire + Vasoconstriction PGI2 : Anti-agrégant Plaquettaire + Vasodilatation → effets opposés entre TXA2 et PGI2 PGF2 : Vasoconstriction + Contraction des muscles lisses PGE2 : Vasodilatation + Relaxation des muscles lisses + Induction de la fièvre + ↑ sensibilité des récepteurs à la douleur → effets opposés entre PGE2 et PGF2 Autres rôles : Protection de la muqueuse gastrique, ↑ Inflammation, Accouchement, Action sur les muscles lisses bronchiques	Effets Pro-Inflammatoire + Anti-Infectieux + Rôle dans les réactions allergiques LTB4 : Stimulation des leucocytes LTC4, LTD4, LTE4 = SRS-A : Bronchoconstriction (Asthme +++) + constriction des muscles lisses digestifs Autres rôles : Sensibilisation des nocicepteurs (récepteurs à la douleur), ↑ Synthèse des Cytokines Vasodilatation et ↑ perméabilité vasculaire (→ Rougeur, Gonflement, Chaleur)

Pharmacologie
<ul style="list-style-type: none"> • AINS = Inhibiteurs de COX 1 et COX 2 (mais il existe des inhibiteurs spécifiques de COX 2) Mécanisme : l'Aspirine (Acide Acétylsalicylique) acétyle une Sérine près du site actif des COX → Enzyme inactivée de manière permanente EI : Ulcération gastrique, IR, Asthme, HTA • Licofénone : Inhibiteur des COX et de la 5-LO

Dérivés d'Eicosanoïdes
Ils sont nombreux : Lipoxines, Neuroprotectines, Résolvines, Hépoixilines, Eoxines → Effets anti-inflammatoires, anti-diabétiques, protecteurs = Pistes Thérapeutique Synthèse : nécessite COX 2 + Aspirine ou plusieurs LO différentes (5-LO/15-LO/12-LO)