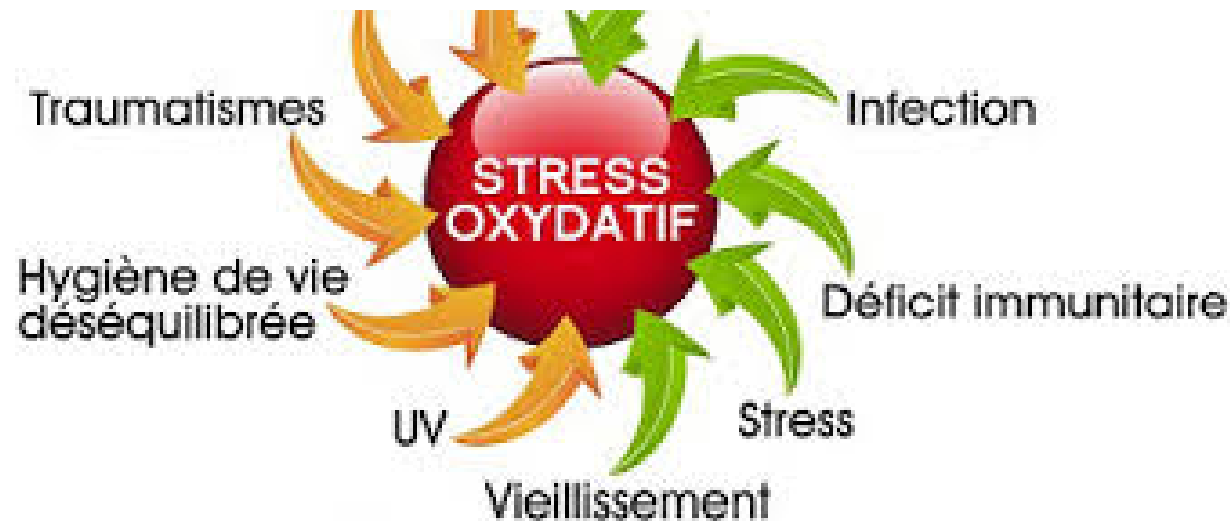
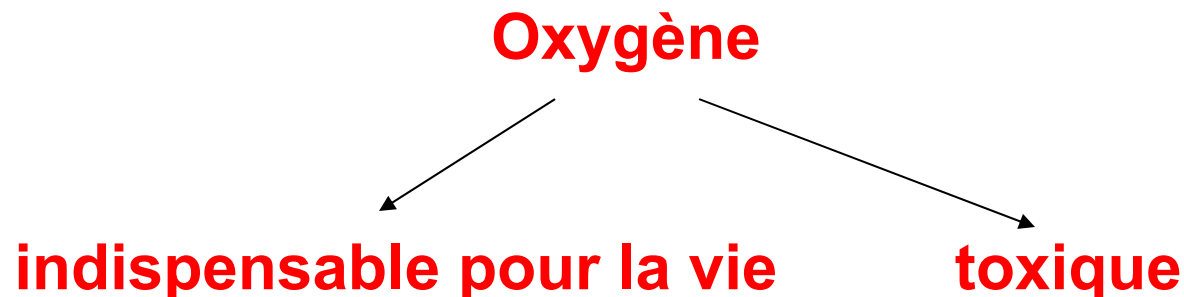


Le métabolisme de radicaux libres



Le paradoxe de l'oxygène

- L'oxygène a participé au développement de la vie et à la diversification des espèces sur Terre
- Cependant, l'oxygène a été montré toxique, même pour les êtres aérobie.
- Les souris, placé pour 60 heures dans une atmosphère saturée en oxygène, meurent.
- Si l'exposition est plus courte, des dégradations irréversibles se produisent dans les poumons.
- Un adulte humain exposé pour 6 heures à d'oxygène pur manifeste des maux de gorge et de la toux.
- La sensibilité à l'oxygène varie selon l'espèce et l'âge.



- Dans les conditions physiologiques, **l'oxygène**, indispensable à la vie, est utilisé dans le corps:
 - dans la respiration cellulaire (production d'ATP),
 - pour la défense,
 - le développement embryonnaire,
 - la désintoxication, etc.
- Au cours de ces processus, un petit pourcentage qui augmente avec l'âge, est converti en **formes non physiologiques, toxiques** pour le corps, connu sous le nom générique **d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), de l'azote (ERN), ou des radicaux libres**.
- Le processus est particulièrement **intense au niveau mitochondriale** résultant des processus d'oxydo-réduction de la respiration cellulaire.
- Ces formes toxiques sont capables de réagir dans l'environnement où ils sont produits, avec une large gamme de substrats biologiques (lipides, protéines, ADN, glucose) générant de **composés toxiques**.
- Pour la **protection** contre l'effet toxique des espèces réactives de l'oxygène, le corps a développé des **systèmes de défense** pour neutraliser ces substances.

- Les ROS sont également générés par les facteurs oxydants dans l'environnement:
 - **la pollution avec divers produits chimiques,**
 - **l'alcool,**
 - **le rayonnement UV,**
 - **le tabac.**
- En outre, le régime alimentaire pauvre en vitamines, en particulier en vitamine A, C et E ne met pas un approvisionnement suffisant en antioxydants naturels, nécessaires pour le contrôle des effets nocifs de l'oxygène.
- En général, ***le stress oxydatif se définit comme le résultat d'un déséquilibre entre les oxydants et des antioxydants***, ce qui entraîne des lésions des cellules (souvent irréversibles).
- Chaque individu a une certaine capacité à neutraliser les espèces réactives, capacité déterminée par le mode de vie et le patrimoine génétique.
- L'évaluation du stress oxydatif concomitant avec la capacité de l'individu pour contrer ses effets est une priorité dans la prévention des maladies, parce qu'il y a un lien entre l'altération du système de défense antioxydant de l'organisme et le développement de nombreuses maladies comme **l'athérosclérose, le cancer, le sida, les maladies dégénératives, le diabète et même le vieillissement.**

OXYDANTS

O_2^- H_2O_2 OH^\cdot 1O_2
R-OOH
 NO° NOO^\cdot
HOCl $NH_2\text{-Cl}$

Metaux
Cu, Fe

ANTIOXYDANTS

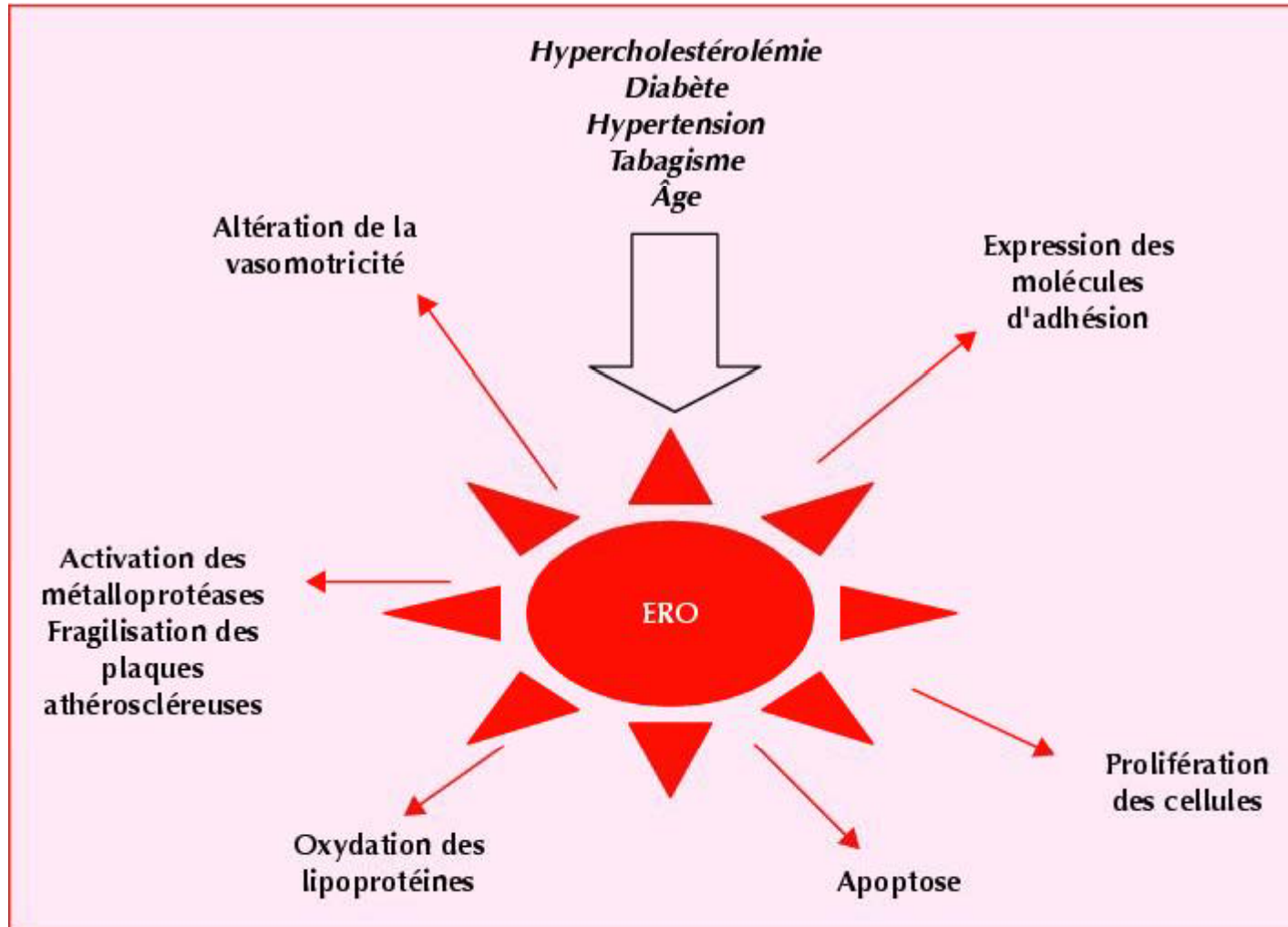
SOD Catalase
GSH-Px Glutathion
Vitamine E β Carotènes
Vitamine C Ubiquinol
Ceruloplasmine

Cofacteurs
Zn, Se

STRESS OXYDANT

Prooxidants ambivalents

Ceruloplasmine, Transferrine, Vitamine C



L'oxygène - un élément clé dans la réalisation de l'énergie

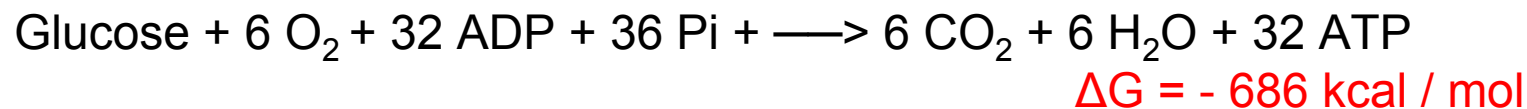
- A l'origine, la Terre a été anoxiques et les premiers organismes, les bactéries avaient un métabolisme anaérobie.
- L'oxygène apparaîtra plus tard, après 2,5 milliards d'années. L'apparition de l'oxygène peut être considéré comme un événement décisif qui a conduit à l'évolution de la vie sur terre.
- L'utilisation de l'oxygène comme agent oxydant a réalisé une oxydation complète des substrats organiques, avec la libération de grandes quantités d'énergie qui pourraient être l'appui énergétique de processus physiologiques de plus en plus complexes.

Exemple:

En condition anaérobie, la réaction qui se produit est:



Dans des conditions aérobies, la réaction qui se produit est:



- Pour obtenir ce surplus d'énergie les corps ont dû faire face à l'agression de cet agent oxydant qui est l'oxygène.
- À cet égard, ils ont développé des **structures spécialisées** comme **l'hémoglobine, la myoglobine, les cytochromes** pour le transport et l'utilisation de l'oxygène.
- l'utilisation de l'oxygène est réalisé dans des **organites spécialisés** comme les **mitochondries, les lysosomes, les peroxysomes**.
- Il on été réalisés des **systèmes de contrôle et de corrélation complexes et intégrés**, pour que **l'oxygène soit utilisé strictement selon les besoins**, en évitant ainsi une quantité excédentaire d'oxygène ou des dérivés qui, dans ces conditions, peuvent attaquer les structures du corps.
- Pour les neutraliser, des **systèmes spécialisés** ont été créés, avec un action antioxydant, de type:
 - **enzymatique (catalase, peroxydase, dismutases) et**
 - **non-enzymatique (acide ascorbique, les tocophérols, le glutathion, la cystéine, etc.).**

Les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène

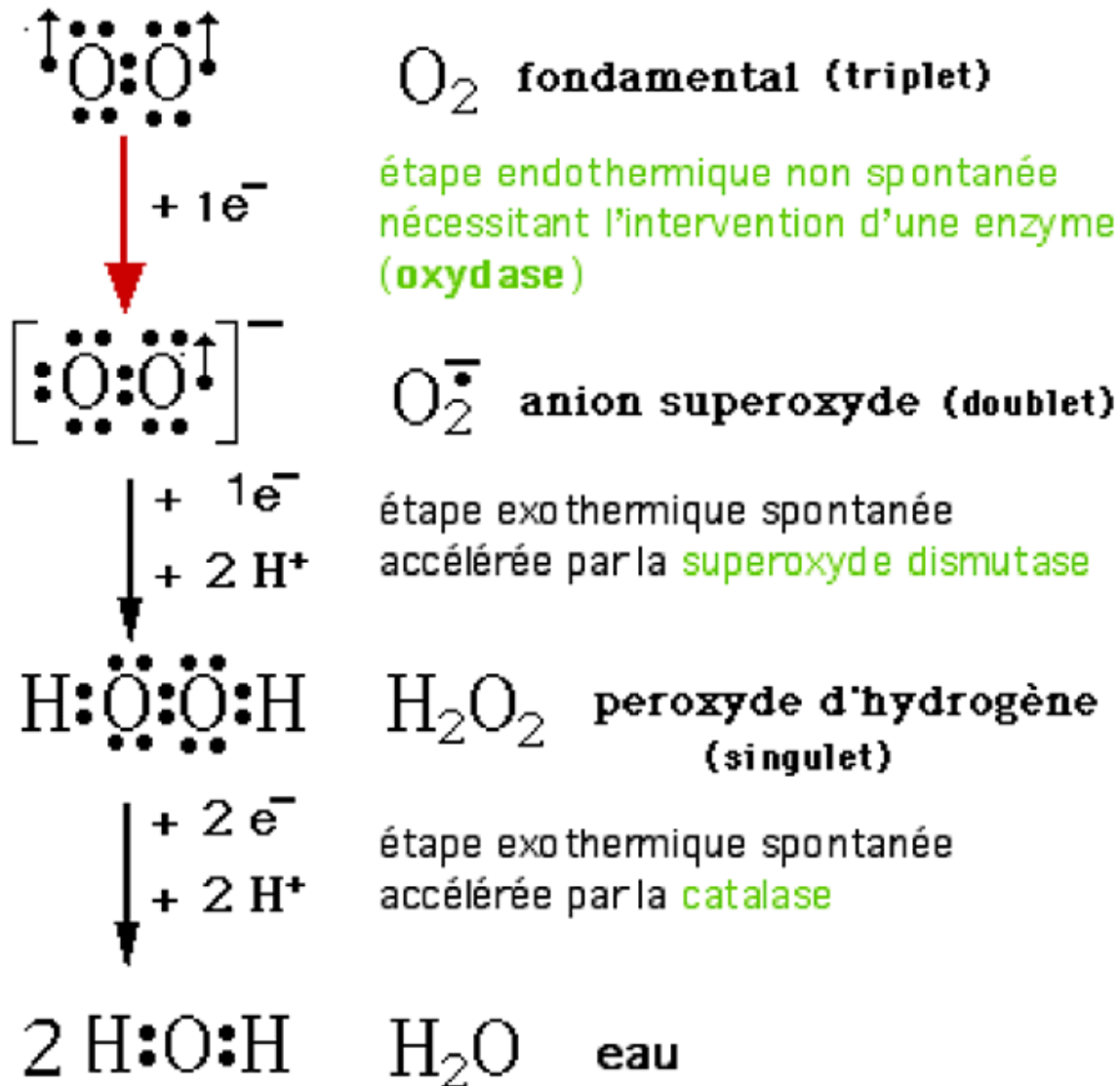
- Les radicaux libres sont des espèces chimiques (molécules, atomes ou ions) aptes à exister indépendamment et contenant au moins un **électron nonapparié** sur un orbitale extérieur.
- En générale ils sont chimiquement **instables**, les radicaux libres réagissent facilement avec d'autres molécules.
- Les réactions qui impliquent les radicaux libres sont **auto-catalitiques**, parce que les molécules impliquées, qui réagissent avec d'autres radicaux libres, deviennent, à leur tour, des radicaux libres qui initient de nouvelles réactions, qui formeront d'autres radicaux libres, etc.
- **L'oxygène est un radical**, car il possède deux électrons non appariés qui lui donnent une réactivité accrue.
- Les deux électrons non appariés d'un atome d'oxygène ont des épines parallèle ce qui signifie que l'oxygène peut oxyder d'autres molécules en acceptant une paire d'électrons de spin antiparallèle.

- L'oxygène dans le corps se trouve dans de nombreuses formes dont certaines sont des espèces réactives comme les radicaux libres.

•O-O•	Oxygène triplet (oxygène atmosphérique)
O-O:	Oxygène singulet
•O-O:	Oxygène superoxyde
•O-O:H	Radical perhydroxyle
H:O-O:H	Peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée)
H:O•	Radical hydroxyle
RO ₂ •	Radical peroxy
RO•	Radical alcoxy
H:O:	Ion hydroxyle
O ₃	ozon
H:O:H	Eau
⁻ OCl	hypochlorite
HOCl	acide hypochloreux

Les espèces réactives de l'azote (RNS)

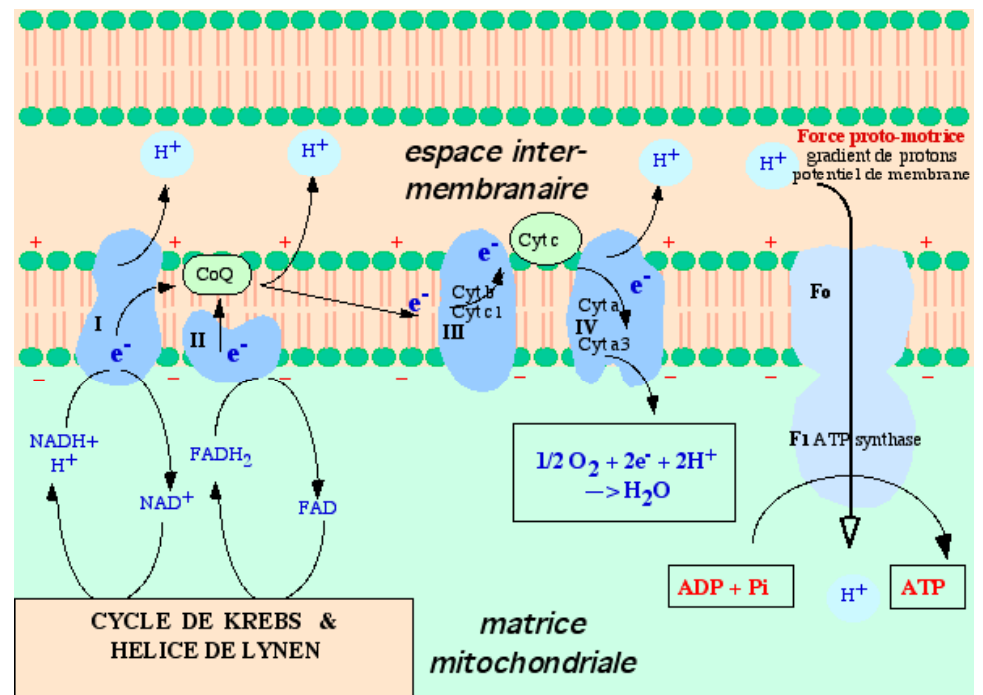
– monoxyde d'azote	•NO
– dioxyde d'azote	•NO ₂
– peroxynitrite	ONOO ⁻
– acide peroxonitieux	ONOOH
– trioxyde d'azote	N ₂ O ₃
– chlorure de nitrosyle	NO ₂ Cl
– ion nitronium	NO ₂ ⁺
– Alchylperoxynitrite	ROONO
– nitrothiols	RSNO



Les étapes successives de la réduction de l'oxygène *in vivo* comportent une étape thermodynamiquement interdite (flèche rouge) qui ne peut être effectuée qu'en présence d'un catalyseur (enzyme du type oxydase).

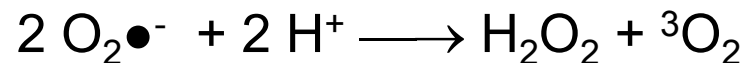
L'oxygène triplet ($^3\text{O}_2$)

- est la forme de l'oxygène atmosphérique.
- Il est un diradical car il contient deux électrons non appariés avec des spins parallèles
- Ainsi, l'oxygène triplet n'est pas très réactif ; cette disposition des électrons ne lui permettent pas de réagir avec la plupart des molécules.
- Dans le corps, l'oxygène est transporté par l'hémoglobine dans les globules rouges des poumons vers les cellules.
- Dans les cellules eucaryotes, 98% de l'oxygène O_2 souffre de réduction dans la chaîne respiratoire des mitochondries.

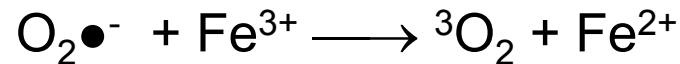


Le radical superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet-}$)

- peut être obtenu à partir de l'oxygène triplet par acceptant un électron - réduction «monovalente», car un seul électron est impliqué. Le radical superoxyde, qui a une charge négative.
- Le radical superoxyde peut jouer **un rôle oxydant** (en acceptant des électrons) ou **d'agent réducteur** (ce qui donne des électrons). Toutefois, le radical superoxyde n'est pas le plus réactif des systèmes biologiques et ne cause pas lui seul des dommages.
- Son effet nocif est qu'il **est un précurseur de nombreuses molécules réactives tels que l'oxygène singulet, le radical hydroxyle, le peroxyde d'hydrogène.**
- Le superoxyde peut réagir avec lui-même en générant du peroxyde d'hydrogène et d'oxygène triplet, réaction appelée **réaction de dismutation**. Cette réaction se produit spontanément ou sous la catalyse de l'enzyme **superoxyde dismutase (SOD)** :



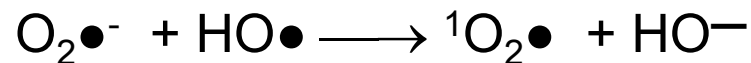
- Lorsque le superoxyde agit comme un agent réducteur, il **génère le radical hydroxyle (HO●)**. Cette réaction se déroule en réduisant un **ion métallique** (par exemple, un ion Fe³⁺) pour convertir le peroxyde d'hydrogène en **radical hydroxyle**:



- Le métal réduit (par exemple Fe²⁺) intervient dans la rupture de la liaison O-O de **peroxyde d'hydrogène**, avec la production du radical hydroxyle et d'un **ion hydroxyle** (réaction de Fenton):



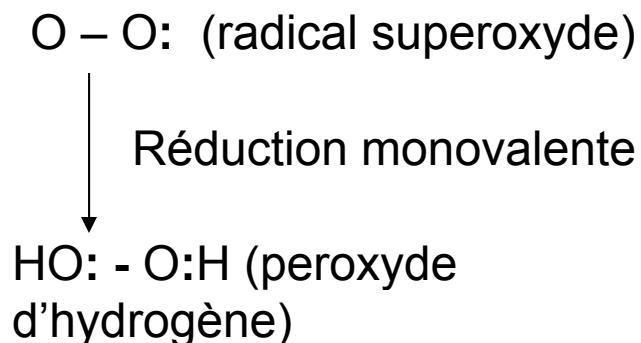
- Le superoxyde et le radical hydroxyle peuvent réagir avec la formation d'oxygène singulet :



- **Dans le corps, le rôle du radical superoxyde et des molécules dérivées est principalement la protection contre les micro-organismes.**

Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)

- est produite principalement par la réduction monovalente du radical superoxyde.
- Par cette réduction un ion peroxyde (O_2^{-2}) est produit, ayant deux charges négatives, mais dans des systèmes biologiques il est neutralisé par deux protons pour former du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)



Comme le radical superoxyde, il est une substance **très réactive**, mais **son effet nocif se manifeste par la génération des radicaux hydroxyles**.

Le peroxyde d'hydrogène peut se déplacer rapidement **à travers les membranes cellulaires**.

Les macrophages et les neutrophiles produisent du peroxyde d'hydrogène.

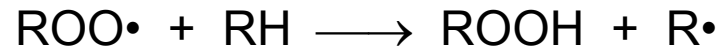
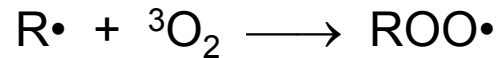
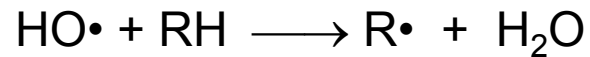
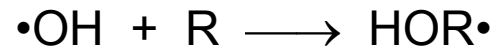
En cas **d'anémie ferriprive**, l'administration de préparations de fer peut conduire à une augmentation du stress oxydatif; il est donc recommandé l'utilisation concomitante de composés antioxydants (vitamine C, E, polyphénols, extraits naturels, etc.).

Le radical hydroxyle (HO●)

- est l'espèce **la plus réactive**. Il réagit avec toute molécules. Il peut extraire l'atome d'hydrogène d'une substance, **créant un autre radical libre**.
- Le peroxyde d'hydrogène, en présence d'ions métalliques est converti en radical hydroxyle (HO●) et le ion hydroxyle (HO⁻).
- Cette réaction est appelée réaction **de Fenton** et peut être catalysée au niveau cellulaire par **le fer, le cuivre** ou autres métaux présents ici.



- Comme le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle **peut traverser les membranes cellulaires**.
- En présence d'un substrat organique contenant une chaîne de carbone, par exemple **un acide gras** représentés par R dans l'exemple, il forme un composé qui est lui-même un radical hydroxyle.



- Cette **réaction en chaîne** est caractéristique pour la **détérioration par oxydation des acides gras et d'autres lipides**.
- Des changements similaires se produisent dans le cas des **protéines et des acides nucléiques (ADN notamment)**.

Sources de radicaux libres d'oxygène dans le corps (ROS)

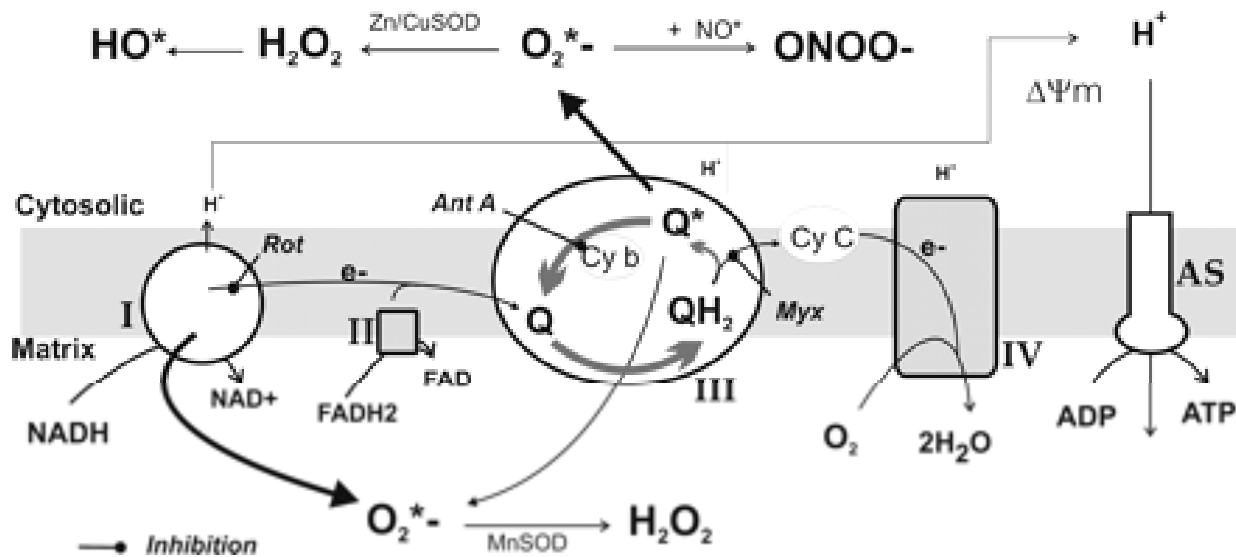
- Dans le corps, le contact permanent avec l'oxygène, élément particulièrement agressif, génère toujours des radicaux libres d'oxygène. Par exemple, chaque souffle du poumon génère plus de 1 milliard de molécules ROS.
- Lorsque ROS sont produites en quantités excessives, ils génèrent des lésions cellulaires majeures qui induisent l'apoptose cellulaire.

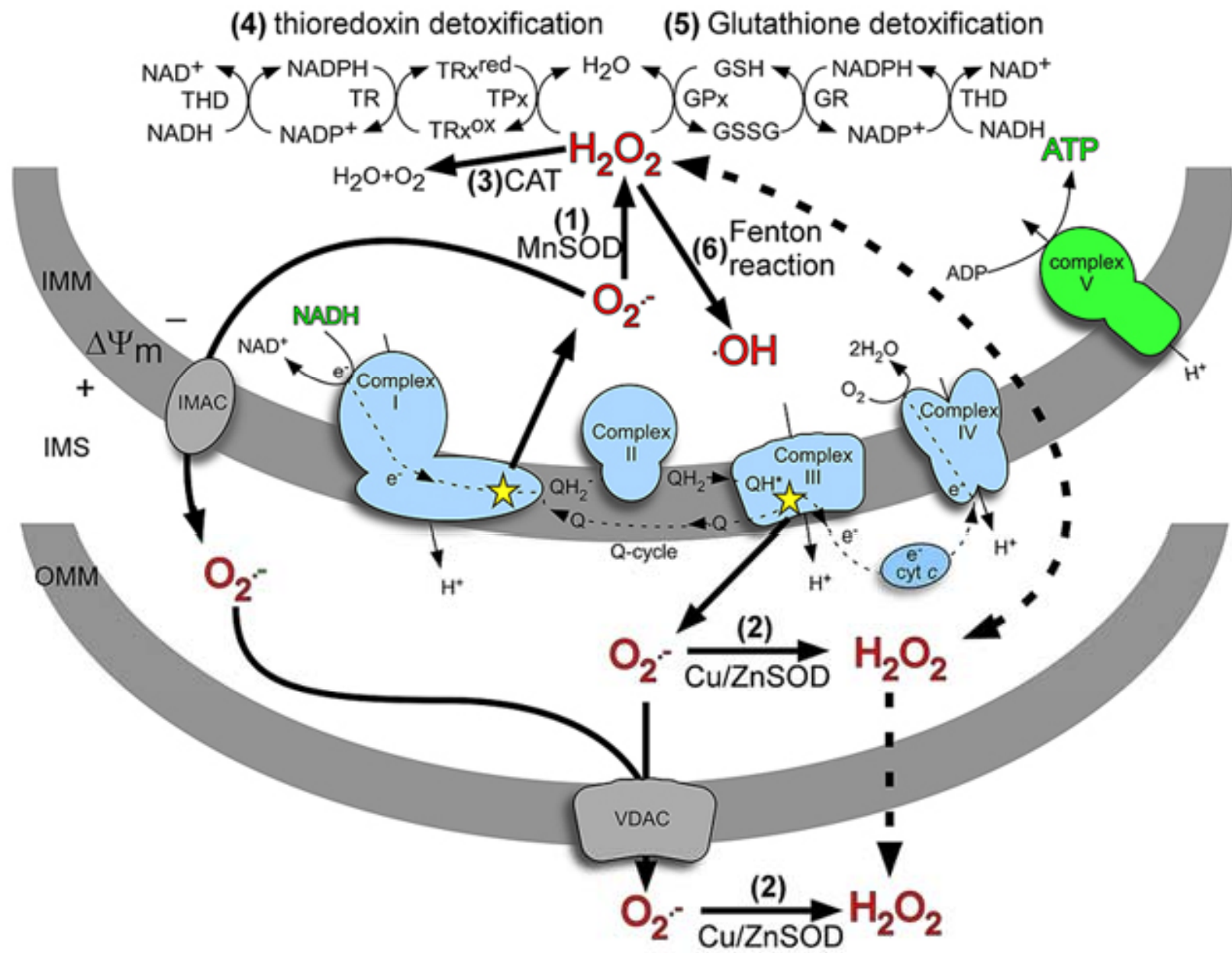
Les principales **sources nonenzymatiques** de ROS :

- quand un électron est transféré directement à l'oxygène par une coenzyme ou un groupe prosthétique réduite, par exemple:
 - des théaflavines
 - des protéines de fer-soufre
 - divers xénobiotiques réduits à l'avance par différentes enzymes (par exemple adriamycine. - médicaments anticancéreux ou paraquat -herbicide).

- **La chaîne respiratoire** joue un rôle clé au niveau cellulaire, il est responsable de la conversion d'oxygène dans deux molécules d'eau. Cette réaction de réduction directe, impliquant quatre électrons, est possible grâce à un complexe de protéines, d'enzymes, cytochromes, situé dans la membrane interne des mitochondries.

En ce processus, 0,4 à 4% d'oxygène évolue au ERO.





- Au niveau de la circulation cérébrale, la principale source de $O_2^{\cdot-}$ est le **cytochrome c oxydase mitochondriale**.
- **L'auto-oxydation** des molécules telles que le **glycéraldéhyde**, **FMNH₂**, **FADH₂**, **l'épinéphrine**, **la norépinéphrine**, **la dopamine**, et les molécules contenant un groupe **thiol tel que la cystéine**.
- **Les anticorps** peuvent générer des ERO lorsque l'antigène se lie. Il y a plus de 100 types d'anticorps qui génère du peroxyde d'hydrogène pendant la réaction de l'oxygène singulet (généré par les neutrophiles phagocytaires dans les processus oxydatifs) et de l'eau.
- Les anticorps ne produisent pas seulement de l' H_2O_2 , mais aussi **d'ozone** (O_3). L'ozone est utilisé pour détruire les antigènes, mais se produit également comme un déclencheur dans les processus inflammatoires. Les anticorps, en présence de l'oxygène singulet, peuvent détruire les antigènes même en l'absence de cellules immunitaires ou d'autres protéines (par exemple des protéines du complément).

ERO peuvent être générés par les **cellules immunitaires** (neutrophiles) qui phagocytent les bactéries ou d'autres substances étrangères. Après la phagocytose, dans les neutrophiles les processus d'oxydation s'intensifient, en augmentant la quantité d'oxygène consommée, ce qui entraîne la production de grandes quantités de superoxyde et de peroxyde d'hydrogène, utilisés pour détruire les bactéries phagocytées.

- L'augmentation de ERO dans le **sepsis** a une importance physiopathologique et les antioxydants réduisent les lésions pulmonaires et améliorent l'hémodynamique. Les patients atteints de sepsis, qui ont une capacité antioxydante du plasma normal, ont un potentiel de survie augmenté.

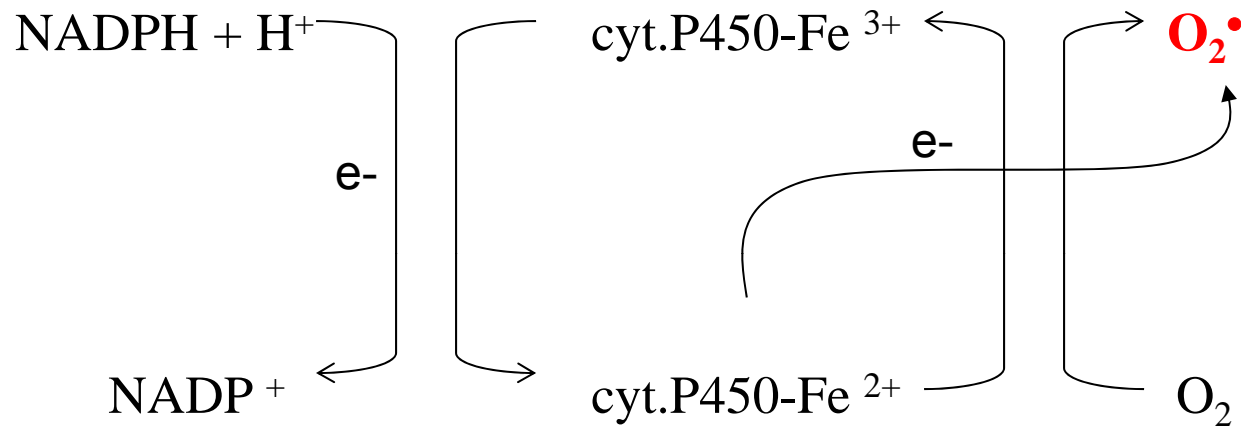
Les principales **sources enzymatiques** de ROS :

1. **Xanthine oxydase** qui contribuent à la production de $O_2\bullet^-$.
 - est une enzyme qui oxyde les bases d'azote des acides nucléiques à l'acide urique et peroxyde d'hydrogène ; elle est présent dans le plasma et est liés au glycosaminoglycanes dans la paroi artérielle.
2. **NADPH oxydases** situées sur la membrane des cellules polynucléaires: neutrophiles; eosinophiles, monocytes, macrophages et les cellules endothéliales:



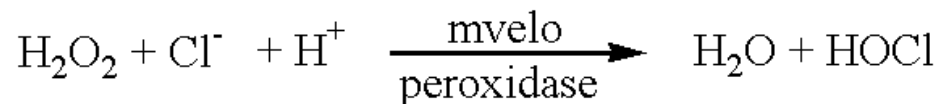
L'absence de ces enzymes entraîne une **maladie granulomateuse chronique** (incapacité des cellules du système immunitaire à tuer certains types de bactéries et de champignons)

3. Les oxigenases cytochrom P450-dépendante, métaboliquement très actives, génèrent des ions superoxydes $O_2^{\bullet-}$ dans le cadre de leur fonction normale ou quand il y a un substrat inadéquat. Par exemple, dans le processus de détoxification sur divers substrats.



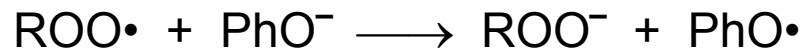
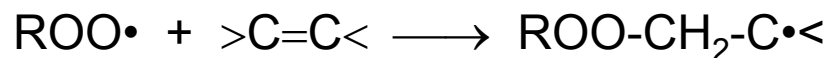
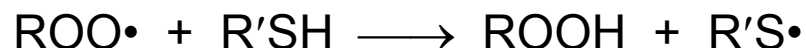
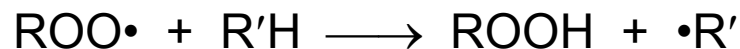
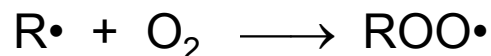
5. La cyclooxygenase peut également générer $O_2^{\bullet-}$ dans le cadre du métabolisme d'acide arachidonique, qui produit des agents impliqués dans le processus inflammatoire comme les prostaglandines, les thromboxanes, les leucotriènes.

6. Myeloperoxydase (dans les neutrophiles)



Radicaux peroxyde organiques (ROO•)

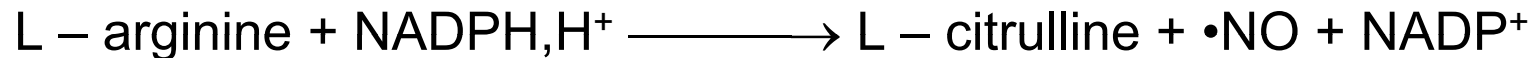
- Ils sont très importants dans les systèmes biologiques; sont synthétisés soit à partir d'ingrédients naturels ou des contaminants extérieurs.
- Sont impliqués dans les effets des rayonnements ionisants, dans les processus de vieillissement, d'ischémie, etc.



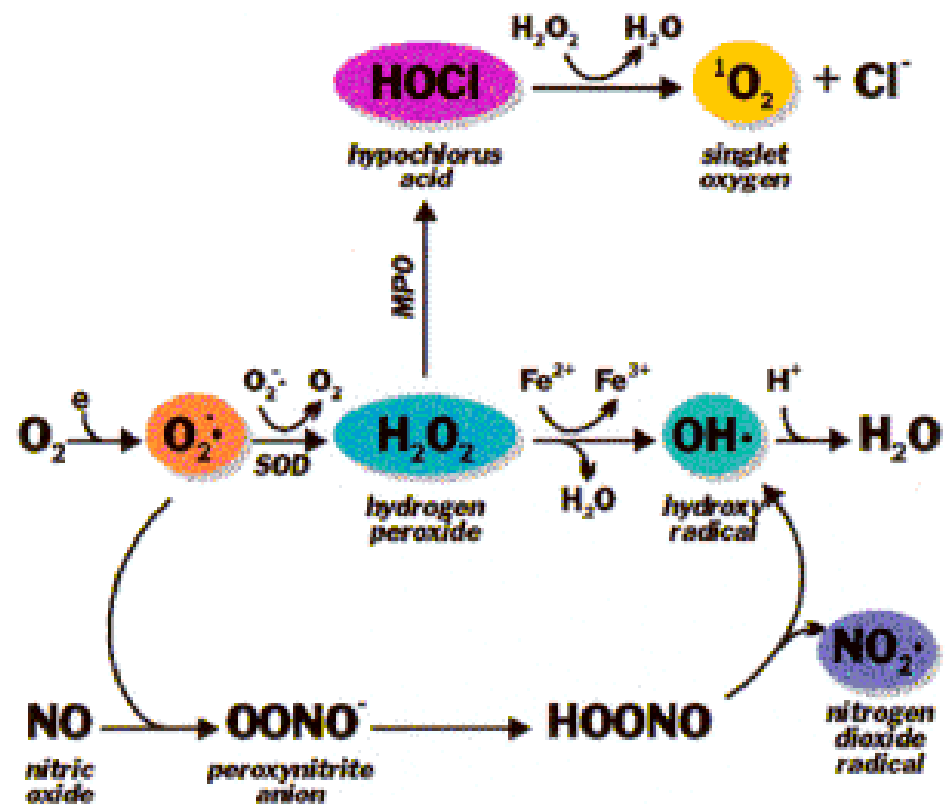
Espèces réactives de l'azote

Le monoxyde d'azote (•NO)

- est généré de l'arginine dans la catalyse de NO synthase:



- •NO interagit rapidement avec le •O_2^- et produit ONOO^- (peroxynitrite) – il résulte dans des milieux avec un potentiel oxydant très fort
- Il peut parcourir de longues distances et passer facilement à travers les membranes cellulaires de sorte qu'il est considéré comme la principale cause de rupture de brins d'ADN.



Facteurs qui contribuent à l'augmentation du stress oxydatif

- In vivo, certains systèmes biochimiques peuvent augmenter la production de ERO. L'altération du transport des électrons dans les mitochondries est la principale cause de l'augmentation du stress oxydatif.
- Cela se produit dans le vieillissement et dans des situations d'ischémie-reperfusion.
- Une source majeure de ERO est l'activation des leucocytes. Quand une substance étrangère pénètre dans le corps, ces cellules passent d'un état de repos à un état actif, avec la conséquence d'une augmentation de la consommation d'oxygène de 400%.
- Divers systèmes enzymatiques convertissent une partie de l'oxygène dans ERO qui attaquent les tissus sains, ce phénomène étant appelé l'inflammation.
- D'autres mécanismes contribuent également à la production massive de ERO: l'activation de la xanthine oxydase, l'oxydation de l'hémoglobine, la libération du fer libre, le métabolisme des prostaglandines et l'activation des cellules endothéliales.

- Autres facteurs environnementaux et de style de vie peuvent entraîner l'augmentation du niveau de stress oxydatif dans le corps. Ces facteurs sont les suivants:
 - L'exposition au soleil;
 - L'exposition aux rayonnements UV;
 - Contact avec des agents cancérigènes (par exemple l'amiante);
 - Le tabagisme;
 - Les médicaments contraceptifs;
 - L'exercice excessif ou mal fait;
 - La consommation excessive d'alcool;
 - Le stress intellectuel;
 - Le choc thermique;
 - La pollution;
 - Les agents infectieux;
- **L'alimentation déséquilibrée** est une contrainte majeure de stress oxydatif. Les fruits et légumes sont les principaux constituants de l'alimentation contenant des antioxydants, étant riches en vitamines (A, C, E), oligo-éléments et des polyphénols.
- En revanche, la consommation régulière d'aliments de fast-food, en particulier par les jeunes, apporte une faible consommation d'antioxydants.

Les effets biologiques de ERO

Effets normaux:

- lutte contre les agents pathogènes (cellules phagocytaires)
- processus de signalisation (communication) intra- et intercellulaires
- L'activation de facteurs de transcription (synthèse d'ARNm)
- Les réactions enzymatiques avec d'échange d'électrons

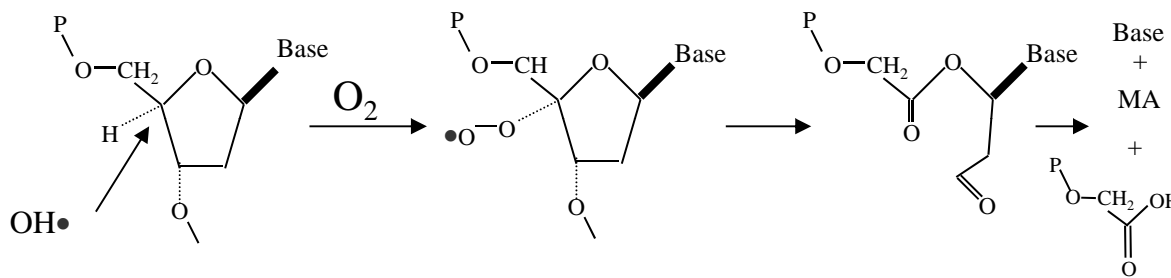
Effets toxiques:

- Affectent la structure de l'ADN (mutations)
- Affectent la structure des lipidies
- Produisent la dépréciation de la structure des protéines
- Affectent la structure des membranes cellulaires (plasmatique, mitochondrial, systèmes endomembranaires) - processus initiés par la peroxydation des lipides (la cible de choix: les acides gras insaturés dans les membranes cellulaires)
- Maladies et vieillissement

Modification oxydative de l'ADN

- Le plus réactif de tous les radicaux libres de l'oxygène est le radical $\text{OH}\bullet$, qui réagit avec les bases d'ADN et la désoxyribose.

L'action sur la désoxyribose:

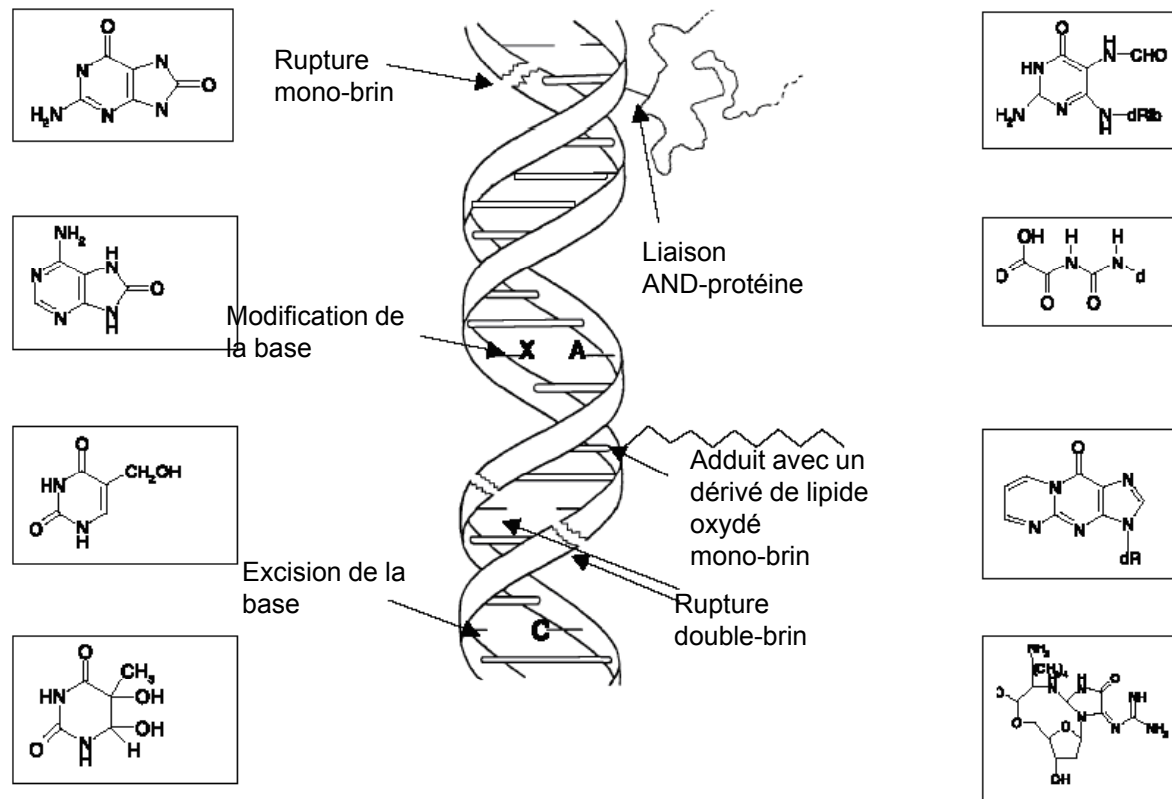


L'ADN mitochondrial est plus sensible à l'oxydation que l'ADN nucléaire.

Les mitochondries sont le principal cible de l'action des espèces réactives de l'oxygène dans les tissus vieillissants. Il existe une corrélation inverse entre l'oxydation d'ADN mitochondrial et la durée de vie d'un organisme, alors que cette corrélation n'est pas observée dans l'ADN nucléaire.

L'ADN nucléaire est protégé contre le stress oxydatif en se liant à des protéines de type histones et les lésions de l'ADN sont réparées par des enzymes spécifiques qui agissent en continu (les deux types de protéines, histones tels que les enzymes de réparation manquent dans les mitochondries).

L'action sur les chaînes polynucléotidiques d'acides nucléiques:



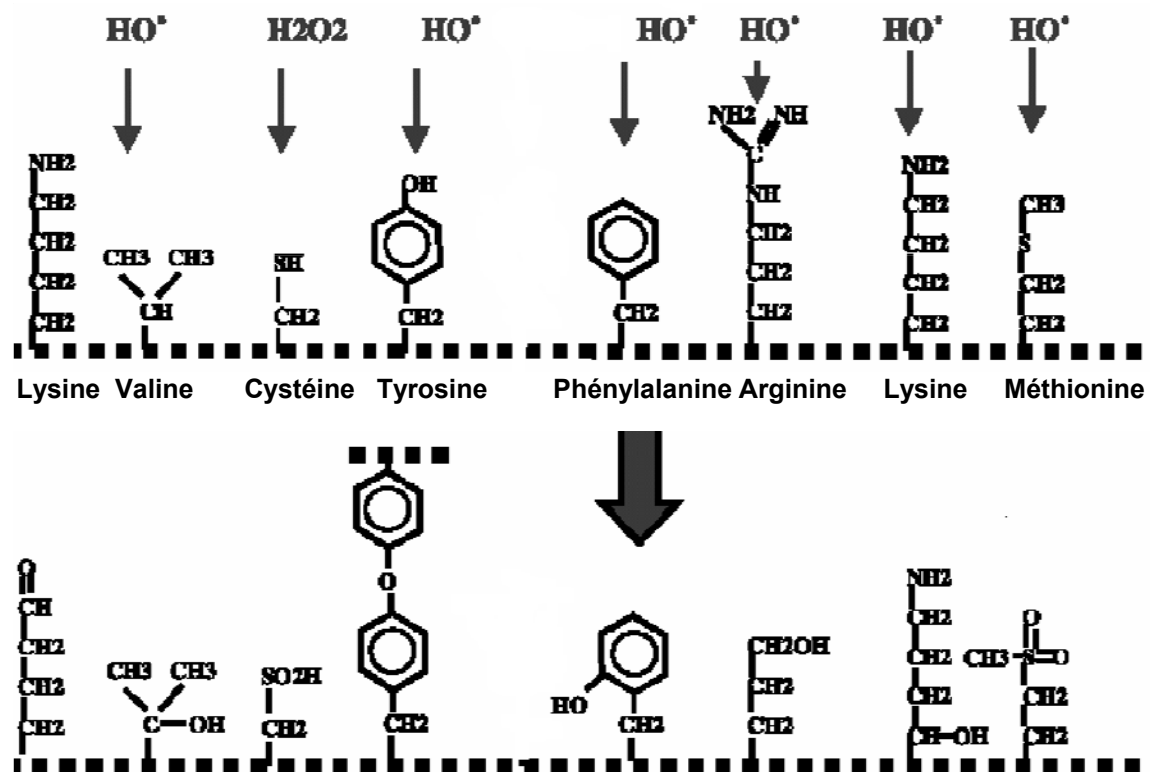
L'augmentation des dommages de l'ADN et une capacité réduite à réparer l'ADN peuvent accélérer le **processus de vieillissement**, ce qui réduit la vie.

Les espèces réactives de l'oxygène sont connues pour être impliqués dans divers **mécanismes pro- et anti-cancérigènes**. L'examen de tumeurs de la vessie et du poumon primaires a montré une fréquence accrue de mutations d'ADN mitochondrial.

Deux produits de réaction de $\text{OH}\bullet$ sont utilisés pour quantifier les dommages à l'ADN: la glycol thymine et 8-hydroxydésoxyguanine. Ces bases modifiées sont enlevées par des enzymes de réparation d'ADN.

Modifications oxydatives des protéines

- Les radicaux libres d'oxygène peuvent modifier la structure des protéines et leur fonction. Les changements préférentiels sont sur les chaînes proches d'acides aminés : **méthionine, valine, histidine, arginine, lysine, phénylalanine, tyrosine, cystéine**. Parmi eux:
- Au niveau de la protéine entière se produit une **augmentation de la susceptibilité à la protéolyse** (changement de conformation facilite l'action de protéases).
- Pour les enzymes, l'effet de ROS consiste généralement à **réduire la capacité catalytique**. Les taux de protéines oxydées augmentent considérablement avec l'âge, surtout après 40 ans.
- Le mettre en évidence de protéines oxydées est réalisée par la détection de la tyrosine hydroxylée.



Les conditions associées au **vieillessement prématuré** (**Progeria** par exemple, le syndrome de Werner) ont des niveaux élevés de protéine oxydée à un âge précoce. Les enfants de 10 ans, souffrant de Progeria, ont des niveaux de protéines oxydées qui ne se produisent pas naturellement que dans les années 70.

La **sclérose latérale amyotrophique** (maladie de Lou Gehrig) - est une maladie caractérisée par une **dégénérescence des neurones moteurs** (l'incidence est de 1 sur 100.000, avec une prévalence familiale de 10 à 15%). Dans les cas familiaux, environ 25% ont une **mutation de la superoxyde dismutase I** (enzyme antioxydante Cu-Zn dépendante) qui enlève l'oxygène singulet du noyau et du cytoplasme).



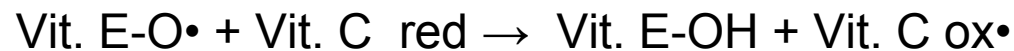
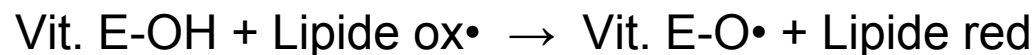
Progeria - mort à 17 ans
- cause de la mort - athérosclérose (accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque)
Nombre des cas connus - 80
La plupart meurent < 12 ans
L'incidence: 1 – 8.000.000

Modifications oxydatives des lipides

- Un objectif majeur de l'attaque de ROS sont les lipides membranaires, à cause des **doubles liaisons** présentes dans la structure des acides gras polyinsaturés (dans la structure des **phospholipides membranaires**, les acides gras polyinsaturés les plus couramment rencontrés sont: **l'acide linoléique, l'acide linolénique et l'acide arachidonique**).

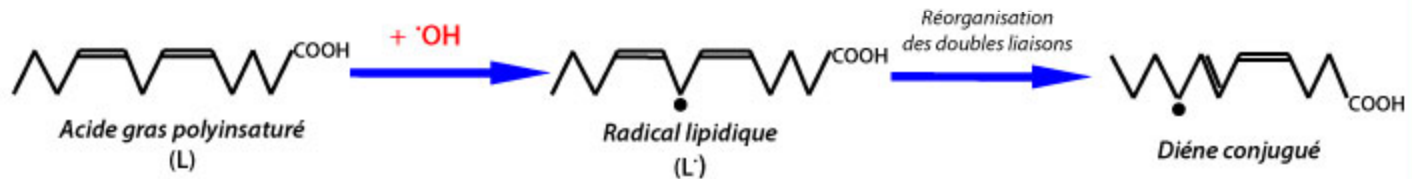
La réaction se déroule en trois étapes:

- **l'initiation** - la formation de peroxydes
- **la propagation** - augmentation d'oxydation des acides gras sous l'action de peroxydes
- **l'arrêt du processus d'oxydation** en neutralisant les radicaux libres formés
- **Le processus se produit en présence de vitamine E, qui agit qu'agent réducteur. Par la suite, la forme oxydée de la vitamine E peut être récupérée dans la présence de la vitamine C:**

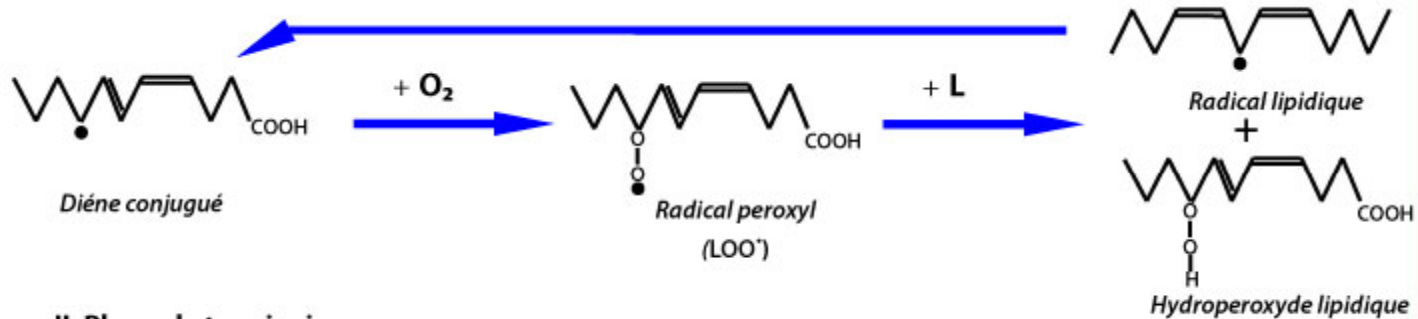


Peroxydation Lipidique induite par le radical $\cdot\text{OH}$

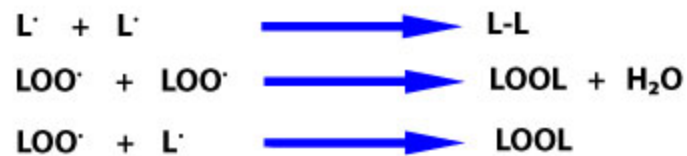
I. Phase d'initiation



II. Phase de propagation



II. Phase de terminaison



- **Les conséquences** de l'oxydation des lipides sont:
 - une fluidité réduite de la membrane et
 - des changements de perméabilité,
 - Altération des récepteurs membranaires
 - Réticulation intermoléculaire (protéine – protéine, protéine – lipide, lipide – lipide)
 - la rupture des membranes.
- Dans ces conditions, tous les processus exécutés au niveau de la membrane (transport, transfert de signaux extracellulaires, endo et exocytose, etc.) seront touchés jusqu'à l'annulation de sa fonctionnalité.
- L'action des radicaux libres sur les lipides est un facteur important dans l'étiopathogénie des **maladies cardiovasculaires** comme **l'athérosclérose, l'hypertension, non-oxygénation post-ischémique**.
- Pour ces maladies, un indicateur important est le degré d'oxydation de la lipoprotéine circulante LDL. La mesure de **LDL oxydé** est réalisée maintenant par des méthodes immunologiques: l'oxydation des LDL conduit à des anticorps contre les LDL oxydées (ox-LDL-Ac). Des niveaux accrus de Ab-ox-LDL sont associés à la progression de l'athérosclérose dans l'artère carotide.

Systèmes pour neutraliser les espèces réactives de l'oxygène

- La production de ROS est inévitable en raison de l'utilisation de l'oxygène, et est donc strictement contrôlé par le corps qui a développé des systèmes de défense antioxydants avec effet protecteur contre les conséquences potentiellement destructrices de ROS. Ces systèmes de défense sont composés de:
 - **Enzymes** (Cu-Zn et Mn superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase, hème oxygénase, protéines de choc thermique);
 - **Protéines de transport pour Cu et Fe** (ferritine, transferrine, céruloplasmine);
 - **Petite molécule anti-oxydants** (glutathion, acide urique, bilirubine, vitamines A, C, E, ubiquinone, caroténoïdes, flavonoïdes);
 - **Oligo-éléments** (cuivre, zinc, sélénium) essentiels pour l'activité des enzymes antioxydantes.

Systèmes antioxydants enzymatiques

1. Superoxyde dismutase (SOD)

- La superoxyde dismutase assure l'enlèvement de l'anion superoxyde, la première forme des espèces toxiques de l'oxygène, ce qui représente la première ligne de défense contre le stress oxydatif.
- Pour fonctionner correctement, elle nécessite la présence d'oligo-éléments cuivre et zinc (pour SOD dans le cytosol) et manganèse (SOD dans les mitochondries).
- La diminution de la SOD peut être due à une carence en oligo-éléments.
- **L'absence de cette enzyme est incompatible avec la vie.**
- En outre, de fortes concentrations de SOD provoque des lésions tissulaires dues à la production de grandes quantités de peroxyde d'hydrogène.

2. Catalase

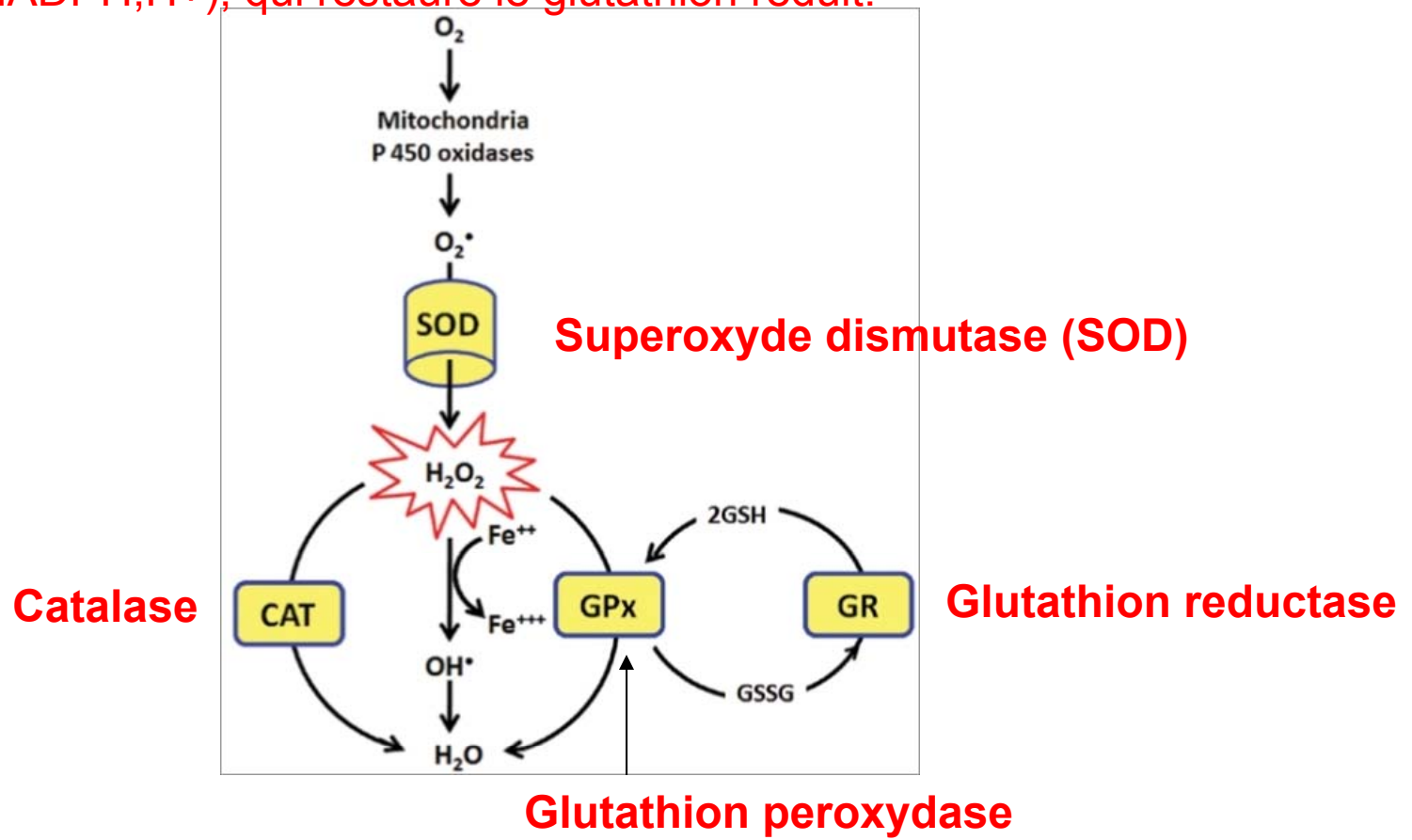
- La catalase est une hémoprotéine qui catalyse la réaction de dissolution du peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène.
- Elle est présente dans toutes les cellules, dans le peroxysome, à l'exception des érythrocytes qui ne contiennent pas ces organites, auquel cas il est une enzyme cytosolique.
- La catalase a un rôle protecteur semblable à la glutathion peroxydase.

3. Glutathion peroxydase

Est une enzyme cytosolique et mitochondrial avec le rôle de **neutraliser le peroxyde d'hydrogène** des cellules en le convertissant en eau.

Il s'agit d'une **séléno-protéine**, mais il n'y a pas de corrélation entre les taux sériques de sélénium et le niveau de glutathion oxydase des érythrocytes.

L'action de glutathion peroxydase est couplée avec celle de la glutathion réductase (coenzyme NADPH,H⁺), qui restaure le glutathion réduit.



4. Thioredoxins et thioredoxin réductase

- Les thioredoxins sont des **enzymes avec activité antioxydante** intrinsèque et, comme la plupart des protéines, possèdent des groupements **thiols**. Ils aident à **réguler le système immunitaire**. Une fois oxydées, les thioredoxins sont réduites par la thioredoxin réductase (une enzyme ayant une seleno-cystéine dans son site actif). **La thioredoxin réductase intervient également dans la dégradation des peroxydes lipidiques et du peroxyde d'hydrogène et dans la régénération de l'acide ascorbique du radical ascorbyle.**

5. Hème oxygénase (HO)

- Dans les systèmes biologiques, HO catalyse la **conversion d'hème au monoxyde de carbone, biliverdine et fer**. L'effet protecteur de HO contre le stress oxydatif est **indirecte**: une fois formé, la biliverdine est converti en **bilirubine qui a une forte activité antioxydante**.
- **Le fer produit stimule également la synthèse de la ferritine, qui a un réponse antioxydante.**

Systèmes antioxydants non enzymatiques

1. Protéines de choc thermique

- Sont une famille de protéines qui jouent un rôle dans la stabilisation, la translocation et l'assemblage de protéines. Ils interviennent aussi dans la réparation des changements dans la structure des protéines, causés par le stress oxydatif. Une augmentation de ces protéines est une réponse adaptative au stress oxydatif produit par l'hypo- et l'hyperthermie, une acidose, une ischémie-reperfusion, une infection virale, exercice, etc.

2. Glutathion

- Le glutathion est un tripeptide constitué de l'acide glutamique, la cystéine et la glycine. Le glutathion réduit (GSH) peut interagir directement avec les ERO, mais sert avant tout comme un substrat de la glutathion peroxydase. GSH influe sur l'expression des gènes qui codent pour des protéines pro- et anti-inflammatoire. Les concentrations faibles de GSH causent l'affaiblissement des mécanismes de défense immunitaire de l'organisme. GSH est oxydé en GSSG (glutathion oxydé) lors d'un stress oxydatif, et une évaluation de celui-ci peut être fait en calculant le ratio de GSH / GSSG.

3. Protéines contenant des groupes thiol

- La plupart des protéines ont des groupes thiol (-SH) qui réagissent avec ROS. Parce que dans le **plasma** il y a une abondance de ces protéines (6-8 g%), les protéines plasmatiques remplissent, en outre d'autres rôles, la protection antioxydante.

4. Les protéines séquestrent les métaux (transferrine, ferritine, lactoferrine - fer ; céruloplasmine - cuivre); métallothionéine

5. Acide urique

- L'acide urique est le **produit final du catabolisme de bases puriques** dans d'ADN. Il possède des propriétés antioxydantes et peut interagir avec les espèces réactives de l'oxygène, en particulier le **radical hydroxyle**.

6. Acide lipoïque

- Est groupement prosthétique pour les décarboxylases des acides α -cetoniques. Contient un groupement thiol antioxydant.

7. Bilirubine

- Produit final de la dégradation du hème

8. Coenzyme Q10

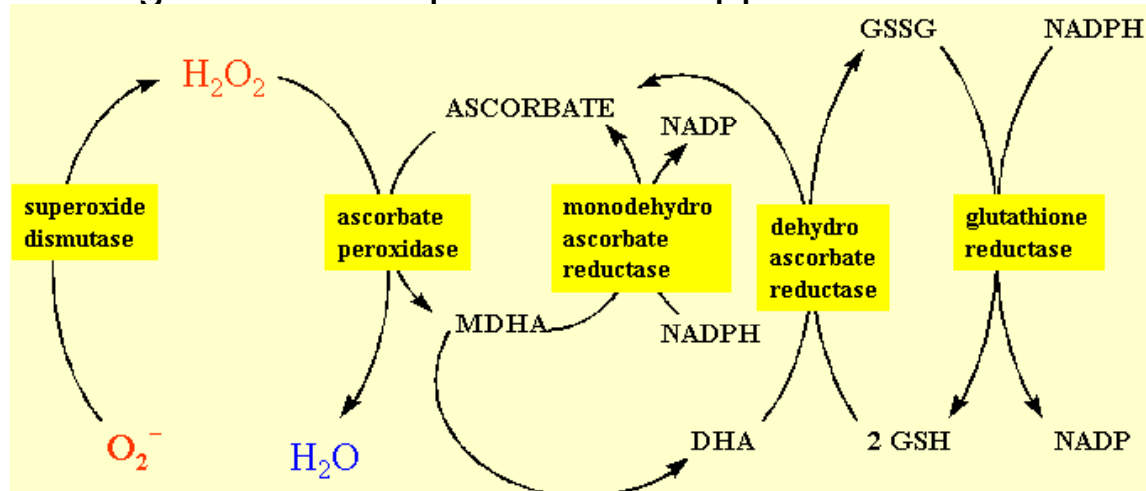
- L'ubichinone ou la coenzyme Q10 (CoQ10) joue un rôle important dans le niveau de production **d'énergie mitochondriale**. La CoQ10 **réduite** (ubichinol-10 ou Q10H2) possède des propriétés **antioxydantes**. Comme la vitamine E, elle **inhibe la peroxydation des lipides**. D'autre part, le niveau de la Q10 peut être un paramètre important pour le dépistage des patients à risque élevé de maladie coronarienne. Certaines études ont montré que le taux de CoQ10 dans le sang est diminué chez les patients recevant des statines (pour abaisser le cholestérol). **Les statines inhibent l'hydroxyméthyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase, la quantité d'acide mévalonique diminue, une intermédiaire commune dans la synthèse du cholestérol et coenzyme Q10.**

9. Mélatonine - hormone, dérivée de sérotonine, respectivement du triptophan

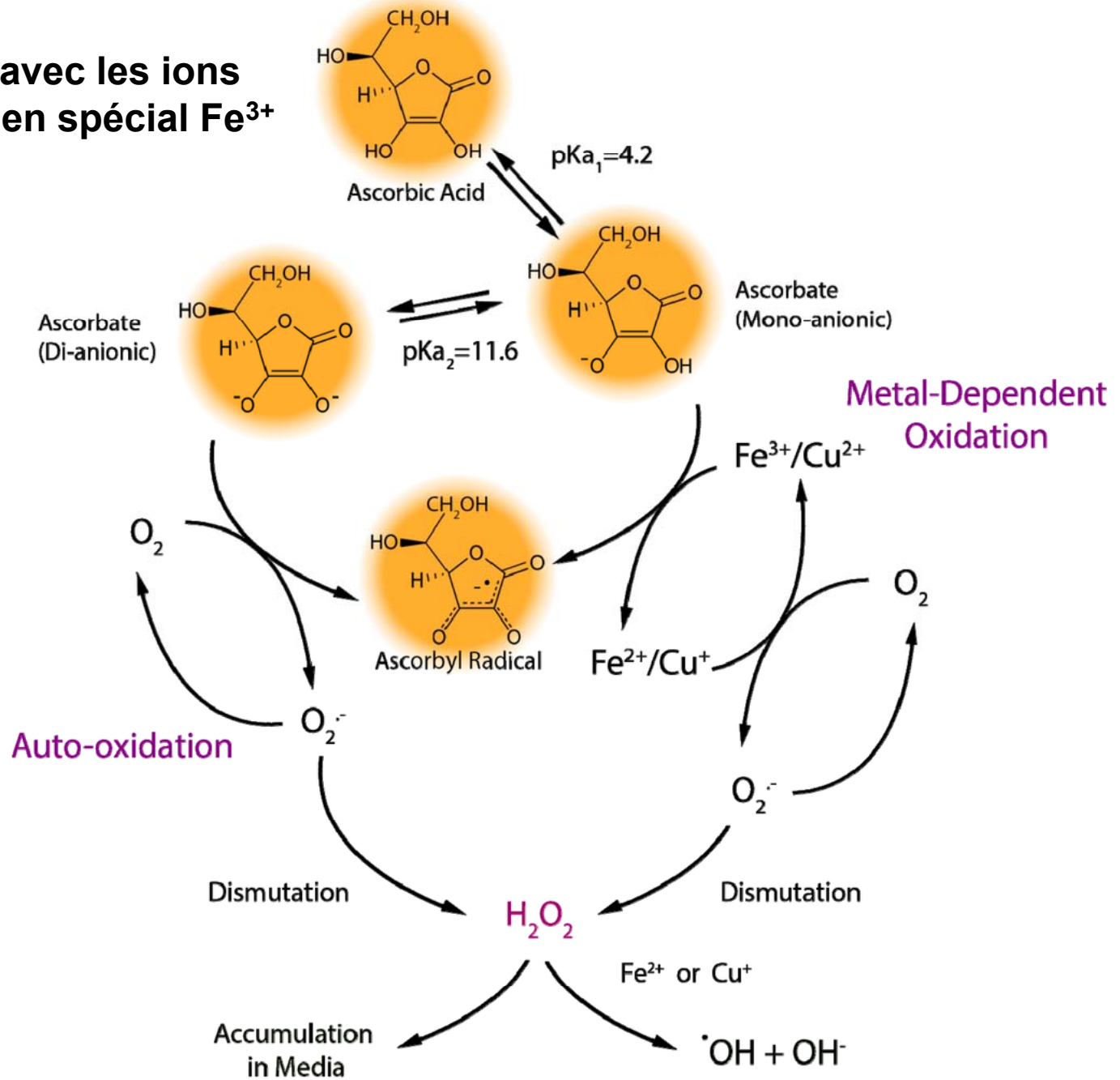
Exo – composés à l'action antioxydante

1. Vitamine C

- La vitamine C ou l'acide ascorbique n'est pas synthétisé dans le corps humain et donc sa concentration plasmatique dépend de l'alimentation et des changements dans le flux sanguin du foie.
- Le rôle de la vitamine C est de **protéger les substrats biologiques (protéines, acides gras, ADN)** contre l'oxydation.
- A des concentrations physiologiques, la vitamine C **empêche l'oxydation du cholestérol LDL** causée par les ERO (neutrophiles activés, les cellules endothéliales activées).
- L'ascorbyle, un radical intermédiaire dans l'oxydation de l'acide ascorbique, joue un rôle dans la **régénération de la vitamine E** à partir de la forme oxydée en forme réduite
- Certaines études montrent qu'une diminution de la concentration de vitamine C augmente le risque de développer une maladie cardiovasculaire.



Interférence avec les ions métalliques, en spécial Fe^{3+}



L'absorption de la vitamine C et le métabolisme

- S'absorbe 70-95% de l'apport externe - diminue avec la dose
- par simple diffusion et par transport actif
- circulation plasmatique libre
- seuil de réabsorption rénale - 1,3 -1,5 mg / dL plasma
- Les surrénales, le thymus, l'hypophyse, le corps jaune, la rétine conservent 100-150 mg / dl
- Le cerveau, la rate, les poumons, les testicules, les ganglions lymphatiques, le foie, la thyroïde, la muqueuse intestinale, les leucocytes, le pancréas, les reins, les glandes salivaires - 15-60 mg / dl
- L'excès est éliminé au niveau du rein

Fonctions de la vitamine C (acide L-ascorbique)

- antioxydant
- cofacteur pour enzymes dans la synthèse du collagène, de la carnitine, les catécholamines, les stéroïdes, les acides biliaires, catabolisme de l'hème, de l'acide aminé (tyrosine), etc.
- inhibe la formation de nitrosamines lors de la digestion.
- module l'activité des cellules immunitaires
- Augmente l'absorption du fer (\Rightarrow intoxication dans ceux avec ferochromatose)
- **À son tour, la vitamine C est protégé contre l'oxydation par des agents réducteurs comme le glutathion et la cystéine**

2. Vitamine E

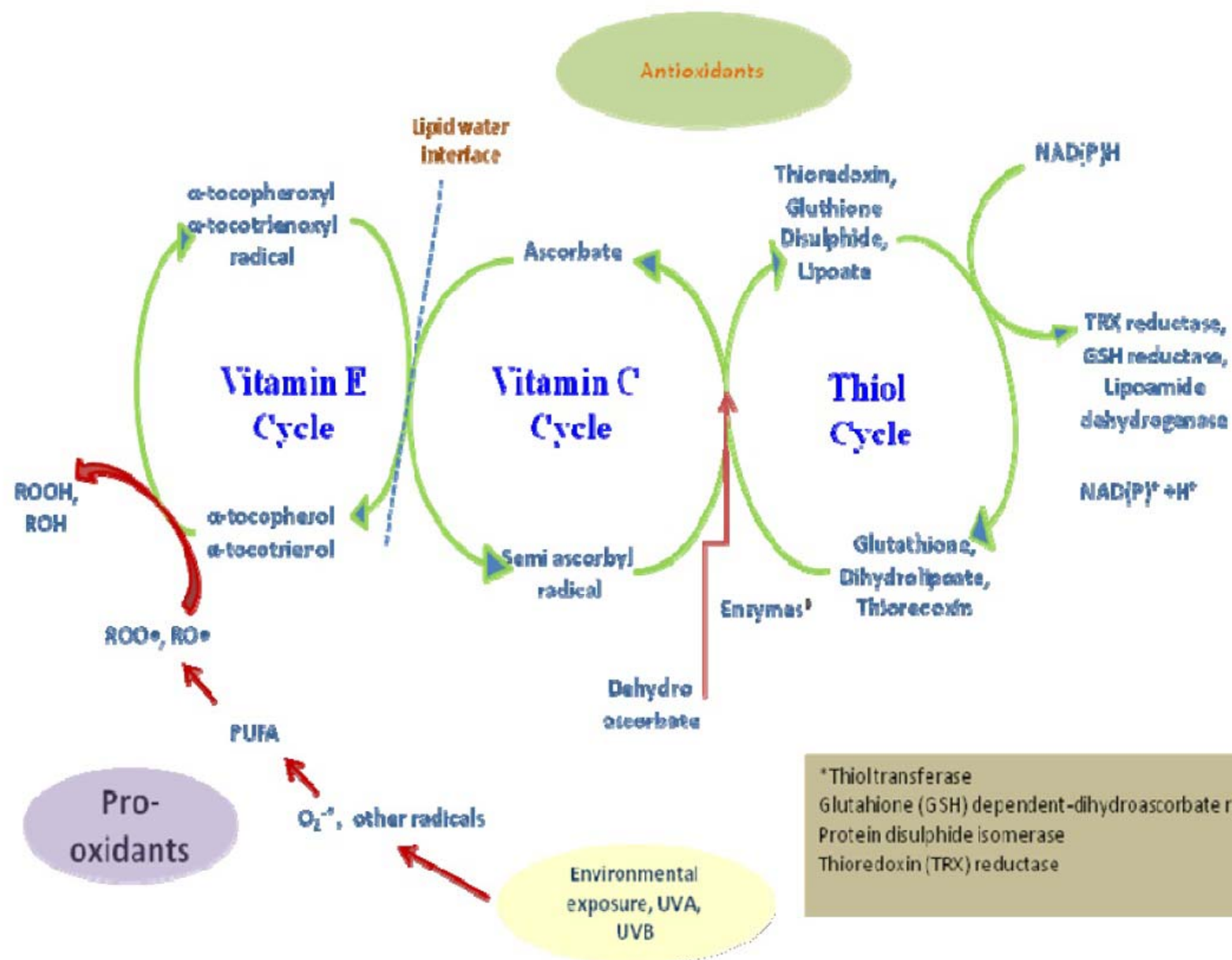
- Le caractère hydrophobe de la vitamine E provoque son **insertion parmi les lipoprotéines** et les acides gras de la structure des membranes, et joue un rôle **protecteur contre la peroxydation lipidique** causée par le stress oxydatif. Tous les tocophérols, en particulier alpha et gamma tocophérols ont des propriétés antioxydantes.

Le α -tocophérol est le plus répandu, les sources naturelles les plus importantes sont les huiles végétales, les germes de blé, les aliments d'origine animale (lait, œuf, poisson).

- Sont des substances liposolubles, la digestion et l'absorption des lipides est une condition de leur absorption.
- Après l'absorption intestinale ils sont **incorporés dans les chylomicrons**. Ils sont transportés dans les fractions de lipoprotéines plasmatiques **LDL et HDL**. **La carence en protéine de transfert d' α -tocophérol conduit à l'ataxie avec dégénérescence de la rétine.**
- On ne sait pas s'il y a une biotransformation en métabolites plus actifs.
- Ils sont dégradés par oxydation aux produits qui sont **conjugués avec l'acide glucuronique et éliminé dans la bile**, sans recirculation.

Les tocotriénols - antioxydants plus forte que les tocophérols ??

- Ils ont trois doubles liaisons
- Dans la nature ils se trouvent dans des quantités beaucoup plus bas que les tocophérols
- Sources: huile végétale - huile, son de riz et l'huile de palme, de germe de blé, l'orge, le palmier nain (fruits du palmier scie), le rocou (l'épice rouge-orange), certains autres types de graines, les noix, les céréales, et les huiles dérivant.
- Les tocophérols sont des **antioxydants très efficaces**,
- Ils préviennent l'oxydation des acides gras insaturés, de la vitamine A, des phospholipides membranaires par la neutralisation des peroxydes.
- ils ont un rôle important de **maintenir l'intégrité des membranes** érythrocytaires, mitochondrial, lysosomale
- La vit. E présente **un rôle lié au sélénium**, mais il n'est pas tout à fait clair. Le glutathion peroxydase contient sélénium comme une partie intégrante. Elle est la seconde ligne de défense, ainsi que la vitamine E, contre l'action de peroxydes. **Donc la vitamine E réduit l'exigence de sélénium** (être capable de se remplacer l'un a l'autre) dans l'action antiperoxydique.
- **Le sélénium** est nécessaire pour **le fonctionnement normal du pancréas**. Les produits d'excrétion de celui-ci sont essentiels pour une digestion normale et l'absorption des graisses, implicitement et la vitamine E. En revanche, la présence de la vitamine E réduit le nécessaire de sélénium dans le corps en empêchant sa perte ou en le maintenant dans une forme active.



3. Les caroténoïdes

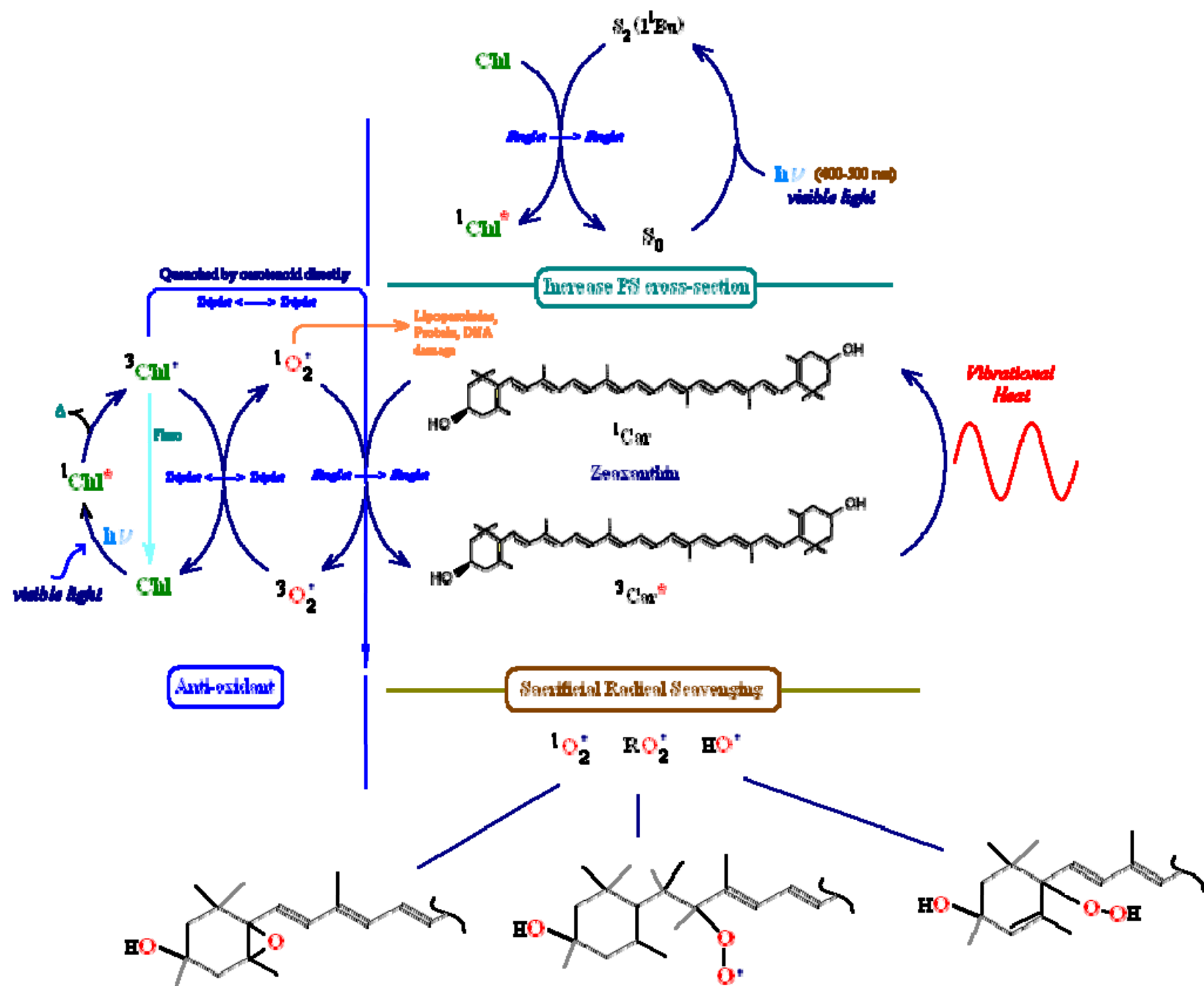
Tous sont tetraterpenoïde.

Ils sont divisés en deux classes:

- Carotènes (hydrocarbures): α -, β -, γ , δ -, ϵ - ξ - carotène, le lycopène, fitoflén, etc.

- Xanthophylles (contiennent de l'oxygène): lutéine, zéaxanthine, echinone, canthaxanthine, astaxanthine, rodoxanthine, violaxanthine, neoxanthine, cryptoxanthine, etc.

- Les caroténoïdes comme **β -carotène** sont des précurseurs de la vitamine A. La plupart des caroténoïdes et la vitamine A interagissent avec **l'oxygène singulet** et donc préviennent l'oxydation des substrats organiques, en particulier des **acides gras polyinsaturés**.
- Dans la Macula lutea de l'œil, ils confèrent une protection contre les radiations (UV)
- Un régime alimentaire avec **β -carotène en excès** peut avoir des effets indésirables - chez les fumeurs en raison d'un stress oxydatif intense, il conduit à des sous-produits qui **diminuent le taux de vit. A** dans le plasma \Rightarrow **une prolifération cellulaire et une augmentation du cancer du poumon**
- L'excès en carotènes peut produire la coloration de la peau en jaune-orange



4. Polyphénols

- Flavonols: quercétine kaempférol myricetin – fruits colorés
- Flavonone: hespéridine, naringénine – agrumes
- Flavones: luteoline - carottes, betteraves
- Flavanols: teaflavine – thé noir
- Antocianines: vin rouge
- Phytoestrogenes : Graines (lin, de sésame, de citrouille, de tournesol, de pavot), les grains entiers (le seigle, l'avoine, l'orge)
-
-

- De nombreux aliments contiennent de riches sources de polyphénols, qui ont des propriétés antioxydantes démontrées que des études in vitro, in vivo les effets antioxydants en sont probablement négligeables ou absents.
- L'Institut Linus Pauling affirme que les polyphénols présents dans les aliments ont peu ou pas de valeur antioxydante directe après digestion. La recherche montre que in vivo, les flavones et les polyphénols sont mal conservés (moins de 5%), et la plupart de ce qui est absorbé sont destinés à une excrétion rapide sous forme de métabolites.
- Par des mécanismes antioxydants non encore définis, les polyphénols peuvent influencer les maladies cardiovasculaires ou le cancer.
- L'augmentation de la capacité antioxydante du sang qui se produit après la consommation d'aliments riches en polyphénols, n'est pas directement provoquée par les polyphénols, mais plus probablement par l'augmentation du taux d'acide urique, résultant du métabolisme de dérivés de flavonoïdes.
- Selon Frei, "nous pouvons maintenant suivre l'activité des flavonoïdes dans le corps, et une chose qui est claire est que le corps les considère comme des composés étrangers et tente de se débarrasser d'eux."
- Un autre mécanisme pourrait être l'augmentation de l'activité des paraoxonases par les antioxydants de nourriture - des enzymes qui peuvent réduire le stress oxydatif.

Ions métalliques avec activité antioxydante

1. Sélénium

- Cet oligo-élément **n'est pas en soi un antioxydant**, mais il est impliqué dans la défense de l'organisme contre les ERO comme **cofacteur de l'enzyme glutathion peroxydase**. La diminution de sélénium dans le sérum sous 45-50 mg/L est associée avec le développement de la maladie coronarienne.

Sources nutritives de sélénium:

les noix, les céréales, la viande, les champignons, les poissons, les œufs. Les noix du Brésil sont la source alimentaire la plus riche (bien que cela dépend de la terre). En ordre décroissant de concentration, des niveaux élevés sont également présents dans les reins, le thon, le crabe, le homard

2. Zinc

- Comme le cuivre, le zinc est également l'un de **cofacteurs de la superoxyde dismutase (SOD)**. En outre, le zinc a un **effet protecteur sur le groupe thiol** de la structure des protéines et peut inhiber partiellement les réactions de production de ERO. La **carence en zinc augmente la susceptibilité aux dommages causés par le stress oxydatif**. Les études sur les **personnes âgées atteintes de maladies dégénératives a révélé un rapport Cu / Zn augmenté, par rapport aux patients du même âge mais sans maladie dégénérative**.
- Les huîtres, les homards et la viande rouge, surtout le bœuf, l'agneau et le foie sont parmi les aliments contenant les plus fortes concentrations de zinc.
- Les plantes qui contiennent plus de zinc sont le blé (germe et le son) et diverses graines (sésame, pavot, luzerne, céleri, moutarde). Le zinc est également trouvé dans les haricots, les noix, les amandes, les grains entiers, les graines de citrouille, graines de tournesol et de cassis.

3. Cuivre

- Le cuivre est l'un des cofacteurs de l'enzyme superoxyde dismutase (SOD), de la cytochrome oxydase, etc. Des niveaux élevés de cuivre peuvent indiquer une augmentation du stress oxydatif.
- On a été montré une augmentation de cuivre sérique au cours du vieillissement.
- Les ions Cu^{++} peuvent être prooxidant (effet Fenton)
Le zinc et le fer dans les aliments diminue l'absorption du cuivre

Les aliments contenant du cuivre

- fruits de mer (en particulier les mollusques), le foie, les grains entiers, les légumineuses (haricots et lentilles) et le chocolat.
- Les noix, y compris les arachides et les noix de pécan sont particulièrement riches en cuivre comme les céréales telles que le blé et le seigle, ainsi que plusieurs fruits, y compris les citrons et les raisins secs.
- Céréales, pommes de terre, les pois, la viande rouge, les champignons, les légumes à feuilles vert foncé (comme le chou) et de fruits (noix de coco, la papaye et de pomme).
- Le thé, le riz et le poulet sont relativement faibles en cuivre, mais peut fournir une quantité raisonnable de cuivre, lorsqu'ils sont consommés en quantités importantes

4. Manganèse

- cofacteur pour de nombreuses classes d'enzymes, y compris les oxydoréductases, les transférases, hydrolases, plus impliqués dans l'homéostasie redox (par exemple. SOD-2 et arginase)
- Des doses élevées de magnésium, calcium, fer, réduisent l'absorption de manganèse.
- Le manganèse se trouve dans:
 - les légumes verts, les fruits, les noix, la cannelle et les grains entiers.
 - Le germe de blé, qui contiennent la plupart des minéraux et des vitamines, sont éliminés pendant le traitement des grains de céréales (comme la farine blanche). Le germe de blé sont souvent vendus comme aliments pour animaux.
 - De nombreux suppléments en vitamines et minéraux ne comprennent pas le manganèse dans leurs compositions.

Sources d'antioxydants qui peuvent être synthétisés par l'homme:

1. CoQ10 (ubiquinone): le cœur et le foie de bœuf, les sardines, les épinards, les arachides

2. Glutathion (GSH): fruits et légumes frais, viande fraîche, séchée température de lactosérum. faible