

MODULE : Relation structure/Activités des Xénobiotiques

- **Stress oxydant**
- **Introduction**

Toutes les cellules aérobies produisent en permanence des espèces réactives de l'oxygène qui sont neutralisés immédiatement par les antioxydants.

- **STRESS OXYDATIF**

Conséquence d'un excès de radicaux libres agressifs par rapport aux anti-oxydants protecteurs. C'est un facteur d'inflammation et de mutagenèse favorisant le vieillissement et à l'origine de nombreuses pathologies.

- **RADICAUX LIBRES**

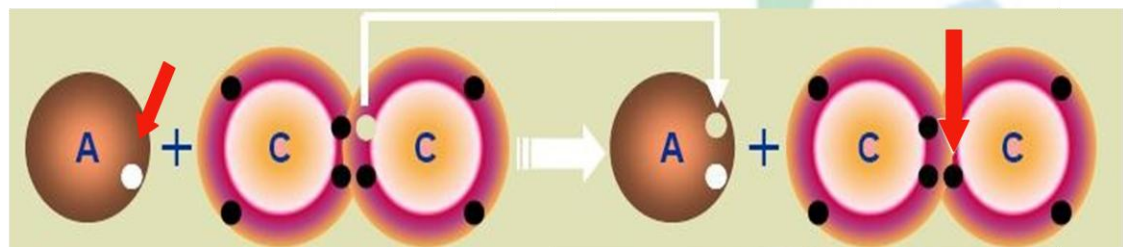
Dérivés instables et toxiques de l'oxygène qui réagissent et dégradent l'ADN, les lipides, les protéines.

Augmentés par certaines situations: stress, tabac, alcoolisme, surpoids, exercice physique mal géré, etc...

- **Composant contenant un électron libre, extrêmement réactif, instable**

L'oxydation = Transfert d'électron c'est la raison chimique du stress oxydatif

L'oxydation = Transfert d'électron c'est la raison chimique du stress oxydatif



RADICAUX libre
(oxydant-instable)

Cible

COMPOSANT
REDUIT (stable)

Cible
Oxydée

L'oxydation = Transfert d'électron c'est la raison chimique du stress oxydatif

ANTI-OXYDANTS

Réseau de molécules variées (enzymes, protéines, oligo éléments) qui réagissent entre elles, sont produites par l'organisme, mais aussi apportées par notre alimentation.

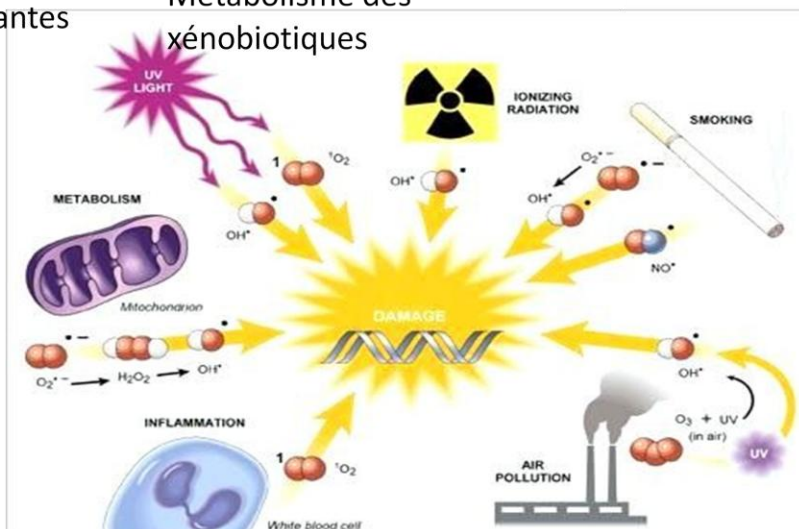
- Formation des radicaux libres: principales sources

Physique
UV,
radiations
ionisantes

Chimique
polluants, drogues,
médicaments, pesticides
Métabolisme des
xénobiotiques

Biologique

virus, bactéries,, fuite des
électrons (métabolisme humain
normal)





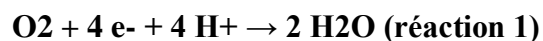
Déséquilibre de la balance entre antioxydants et pro – oxydants

Un pro-oxydant est une substance qui déclenche un stress oxydatif par l'augmentation des radicaux libres, des molécules réactives connues pour endommager les cellules.

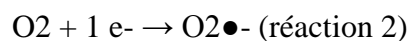
Un antioxydant est un agent qui empêche ou ralentit l'oxydation en neutralisant des radicaux libres. Dans l'organisme, la respiration cellulaire génère des espèces réactives de l'oxygène qui peuvent être à l'origine de radicaux libres. Les radicaux libres en excès sont responsables de dommages cellulaires, notamment sur l'ADN, et peuvent favoriser des maladies. À l'inverse, les antioxydants luttent contre le stress oxydatif responsable du vieillissement cellulaire. Ils auraient donc un effet anti-âge.

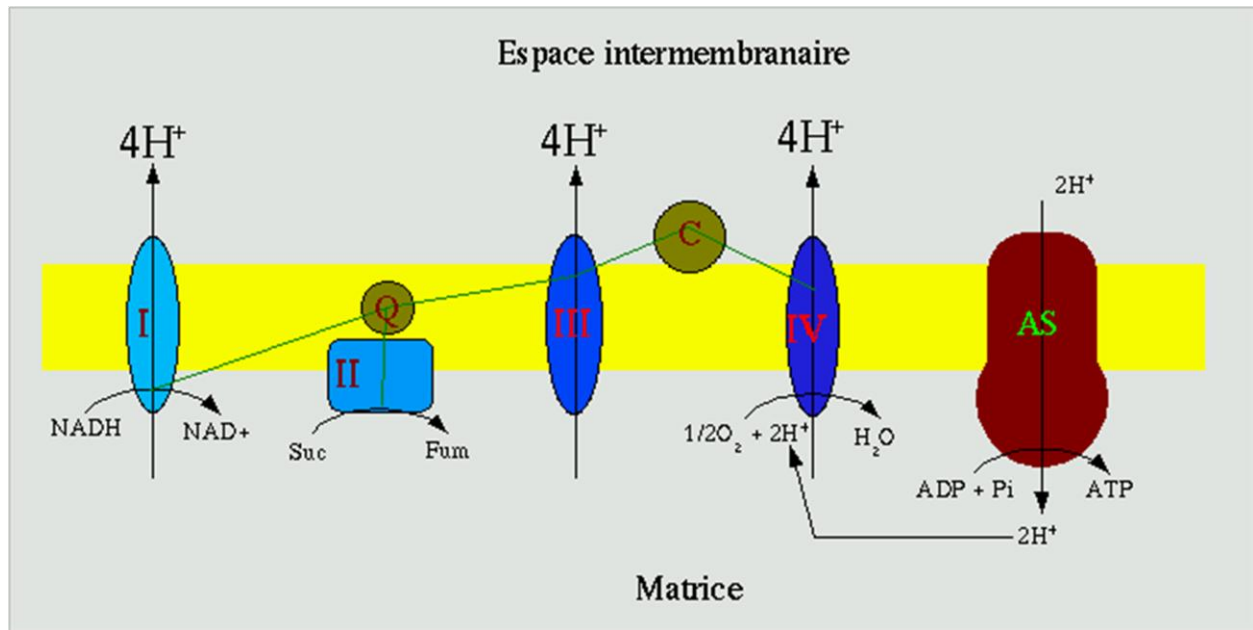
- **Formation des Espèces oxygénées actives**

La majeure partie de l'oxygène dans la chaîne respiratoire mitochondriale subit une réduction tétravalente (addition de 4 électrons, réaction 1) conduisant à la production d'eau et d'énergie. Cette réaction est catalysée par le cytochrome C (coenzyme Q), accepteur terminal d'électrons présent dans le complexe IV de la chaîne du transport des électrons.



C'est ainsi qu'environ 2 % de l'oxygène subit une réduction monoélectronique (addition d'un seul électron, réaction 2) conduisant à la formation du radical superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) (réaction 2).





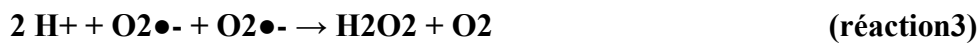
Réaction assurée par:

Complexes protéiques (cytochrome c oxydase)

Oxydation de NADH, FADH (équivalents réduits)

Le radical superoxyde, qui présente une certaine toxicité, est éliminé entièrement ou maintenu à un niveau de concentration basse par les enzymes superoxyde dismutases (SOD) qui catalysent sa disparition par dismutation (réaction 3).

SOD



La concentration de H₂O₂ issue de la réaction 3 est régulée par des enzymes telles que la catalase et la glutathion peroxydase. La catalase accélère la réaction de dismutation de l'eau oxygénée en oxygène et en eau (réaction 4).

La glutathion peroxydase (GPX) accélère la réaction d'oxydation du glutathion (GSH) par l'intermédiaire de l'eau oxygénée pour former la glutathion oxydée (GSSG) (réaction 5).

Catalase



GPX



La majeure partie de la toxicité de l'eau oxygénée provient de sa capacité à générer le radical hydroxyle $\text{OH}\bullet$ en présence de cations métalliques tels que Fe^{2+} selon la réaction dite de «Fenton » (réaction 6).

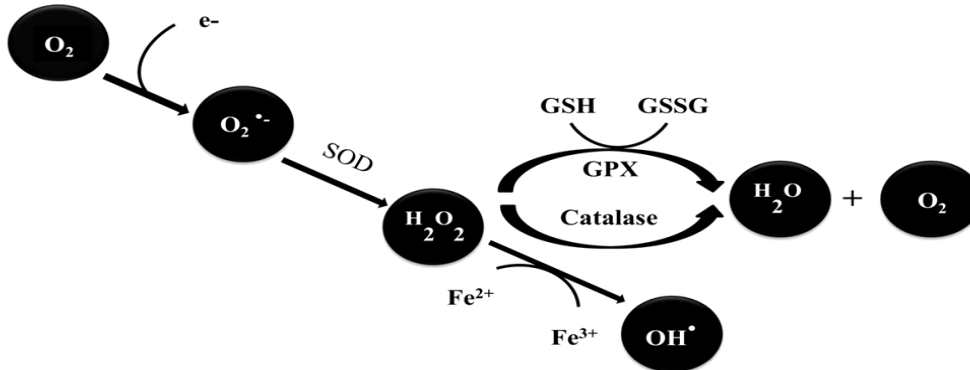
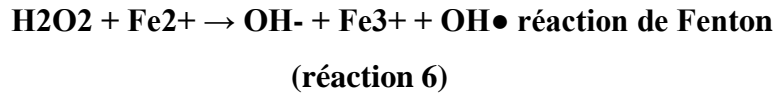


Figure 1: Principales étapes de formation des espèces oxygénées actives (EOA)

« Utilité » des radicaux libres

Les R.L de l'oxygène ou de l'azote pas uniquement toxiques:

- Produits par divers mécanismes physiologiques
- Régulation des fonctions cellulaires

« Utilité » des radicaux libres

- Immunité.
- Phagocytose.
- Activation de gènes impliqués dans la réponse immunitaire.
- Fonctionnement de certaines enzymes et neurones.
- Transduction de signaux cellulaires (messagers cellulaires induisant une réponse au stress : T° , UV).
- Apoptose.
- Prolifération cellulaire
- Fécondation de l'ovule.

- Conséquences du Stress Oxydant

- Implications dans de nombreuses pathologies
- Réagissent avec toute une série de substrats biologiques
- Les protéines
- Les lipides
- L'ADN
- Les sucres

- Conséquences du Stress Oxydant

- Maladies liées au stress oxydant

Principalement liées à l'âge et au vieillissement:

- Diminution antioxydants
- Augmentation de la production de radicaux libres

Cause initiale:

Cataracte, syndrome de détresse respiratoire aigu, oedème pulmonaire...

Aggravation du processus initial (Potentialisation):

maladies cardiovasculaires, diabète, alzheimer, rhumatismes...

Exemple: le SIDA

- Processus initial: infection virale
- Virus induit un stress oxydant
- Facilite la mort des lymphocytes T par apoptose

- Les protéines

- Dénaturation (introduction d'un groupement carbonyle C=O)
- Fragmentation
- Perte de la fonction catalytique ou structurale

- Les sucres

En présence de traces métalliques:

Oxydation du glucose

- L'ADN

- Coupures et mort cellulaire.
- Mutations carcinogènes.

Cassures et mutations

Si anomalie des « réparations »:

Erreurs de transcription.

Erreurs de synthèse (mutation).

Erreurs de réplication (conduit à l'apoptose).

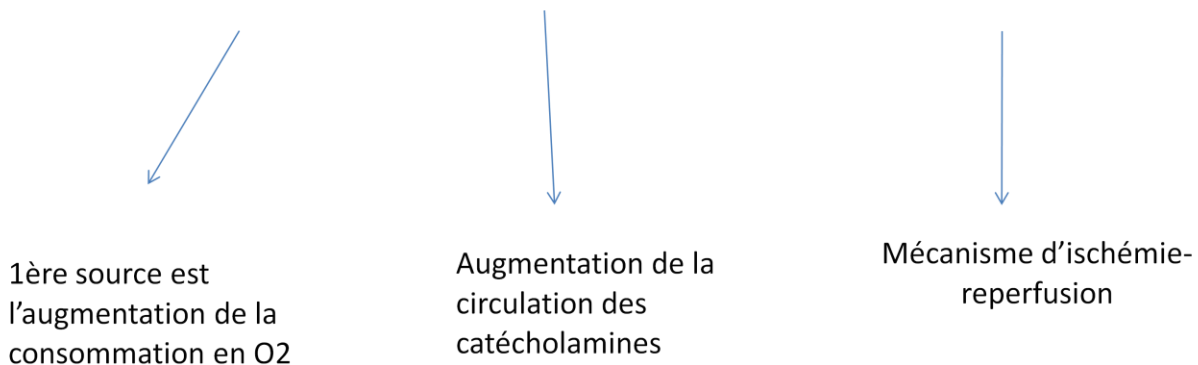
Peroxydation lipidique

Mécanisme en chaîne de dégradation des acides gras membranaires conduisant à la formation d'hydroperoxydes (ROOH) instables, responsables de la diminution de la fluidité membranaire.

- Altération du fonctionnement des membranes.
- Dépôts de lipides oxydés dans les vaisseaux ou les tissus âgés.
- Genèse de dérivés carcinogènes.

- Mécanismes de production des radicaux libres pendant l'exercice physique

Les études sur les facteurs qui contribuent à l'augmentation de la production des radicaux libres lors de l'exercice physique par rapport à la condition de repos ont montré que 3 sources majoritaires de formation des RL pouvaient être identifiées



Les **catécholamines** sont des composés organiques synthétisés à partir de la tyrosine et jouant le rôle d'hormone ou de neurotransmetteur. Les **catécholamines** les plus courantes sont l'adrénaline (épinéphrine), la noradrénaline (norépinéphrine) et la dopamine.

Au cours de l'exercice, le flux sanguin est majoritairement porté aux muscles squelettiques actifs.

Dans certaines conditions d'exercice (isométrique, exhaustif), le flux sanguin ne peut plus assurer sa fonction de délivrance de l'O₂ aux muscles squelettiques.

A titre d'exemple, au cours d'un exercice isométrique, le débit sanguin peut diminuer par compression des capillaires sanguins due à la contraction des muscles. A l'arrêt de l'exercice, le débit sanguin délivre une grande quantité d'O₂ aux tissus qui en étaient partiellement ou totalement privés.

Ce phénomène est appelé « ischémie- reperfusion ».

- **Systèmes anti-oxydants**

Les principaux mécanismes impliqués dans la prévention de l'activité des anti -oxydants sont :


- De transformer les RL en espèces moins toxiques,
- D'empêcher l'interaction entre espèces chimiques,
- De prévenir ou réparer les lésions induites par les RL,

Ces systèmes peuvent être soit enzymatiques, soit moléculaires. Ils peuvent être d'origine endogènes ou exogènes et peuvent être des composés naturels ou synthétiques.

- **Les antioxydants**

Neutralisation d'un oxydant (composé réducteur)

2 systèmes de défense:

- Enzymatique  Empêcher la formation des R.L
- Non enzymatique Elimination des R.L
« Réparations tissulaires et cellulaires »

- **Les systèmes de défense enzymatiques**

- Superoxyde dismutase (SOD)
- Catalase
- Glutathion peroxydase (Gpx)

- **Les systèmes de défense enzymatiques**

- Superoxyde dismutase (SOD)
- Co-facteur métallique (Cu, Zn, Mn)
- Localisée dans le cytosol et mitochondries (Cu et Zn- SOD et Mn-SOD)
- Catalyse la dismutation de l'anion superoxyde ($O_2^{\circ-}$)



La superoxyde dismutase lie deux de ces ions à deux ions hydrogène pour produire de l'oxygène moléculaire et de l'eau oxygénée, neutres et moins toxiques.

- **Les systèmes de défense enzymatiques**

- Catalase
- Localisée dans les peroxysomes (myocarde).
- Elimination du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)
 - Glutathion peroxydase (Gpx)
- Co-facteur (sélénium)
- Localisée dans le cytosol et la matrice mitochondriale
- Dégradation du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)

- **Les systèmes de défense non enzymatiques**

- Vitamines (C, E)
- Oligo-éléments (Cu, Zn)
- Acide urique (métabolisme des purines)
- Composés à groupement thiol (-SH)

- **Importance de l'alimentation**

Fourniture de molécules antioxydantes (non synthétisées).

- Fraction non énergétique.

- **Minéraux**

- Oligo-éléments.
- Vitamines (C, E, A): effets synergiques.
- Polyphénols.

- **Les vitamines**

- Captent l'électron libre du R.L qui devient une molécule ou un ion stable.
- La vitamine devient un radical détruit ou régénéré.

Tocophérol (vitamine E)

- Antioxydant très puissant.
- Inhibition peroxydation lipidique (stoppe la propagation radicalaire: cède un e-)

Acide ascorbique (vitamine C)

- Antioxydant très puissant (capte $O_2^{\circ-}$ et OH°),
- Inhibition peroxydation lipidique,
- Régénération vitamine E.

- **Les oligo-éléments**

- Sélénium (Se): co-facteur de la Gpx
- Cuivre (Cu): co-facteur de la SOD
- Zinc (Zn): co-facteur de la SOD

Induction de protéines antioxydantes;

Protection des groupements thiols (-SH) des protéines

Inhibition partielle de la formation des EOA (induites par Fe et Cu).

Acide urique et groupements thiols

- Acide urique (métabolisme des purines): réagit avec le radical hydroxyle (OH°).
- Groupements thiol (-SH): réagissent avec les EOA.