



LE STRESS OXYDANT

Plan

- ▶ 1. Introduction
- ▶ 2. Origines du stress oxydant
- ▶ 3. Les espèces réactives de l'oxygène
- ▶ 4. Conséquences du Stress oxydant
- ▶ 5. Les systèmes antioxydants

1. Introduction

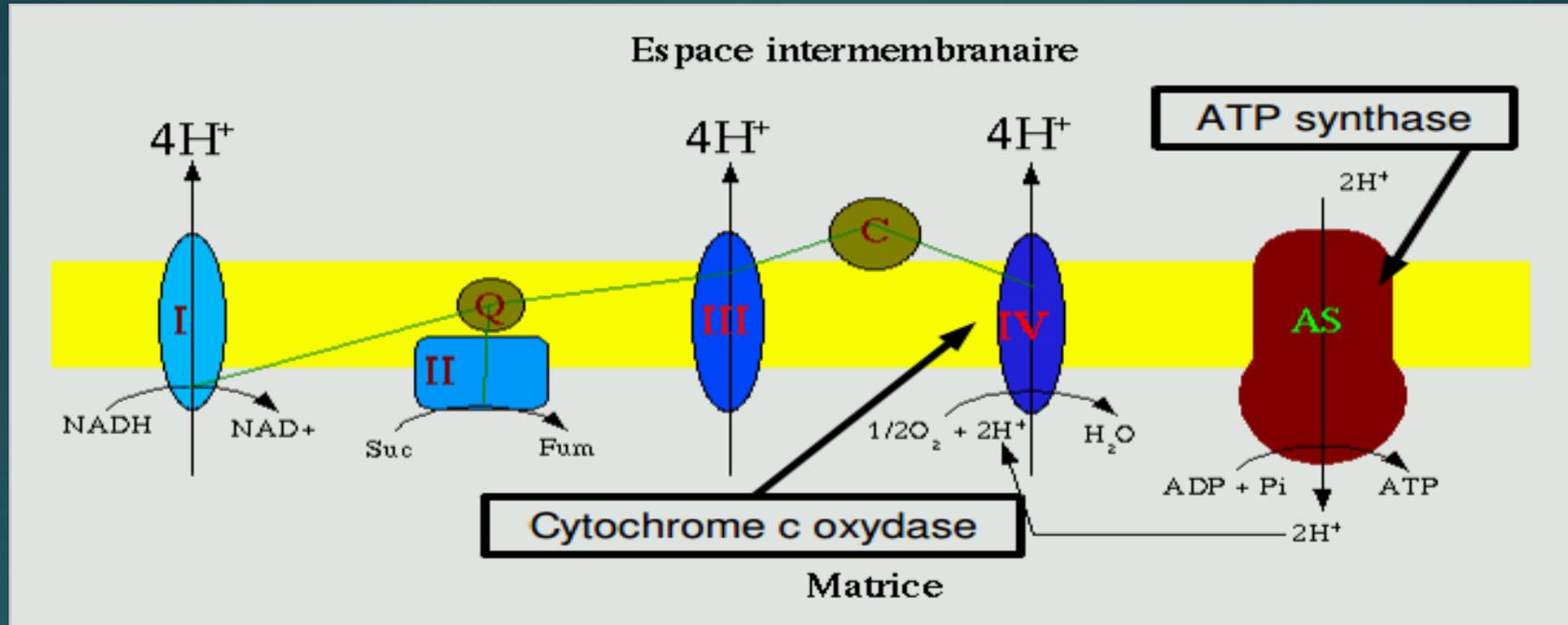
Oxygène \rightarrow H₂O (chaîne respiratoire mitochondriale)

O₂: accepteur final des électrons libérés (formation ATP)

Réduction de l'O₂ au cours de la respiration:



Pas d'états réduits intermédiaires (ROS)

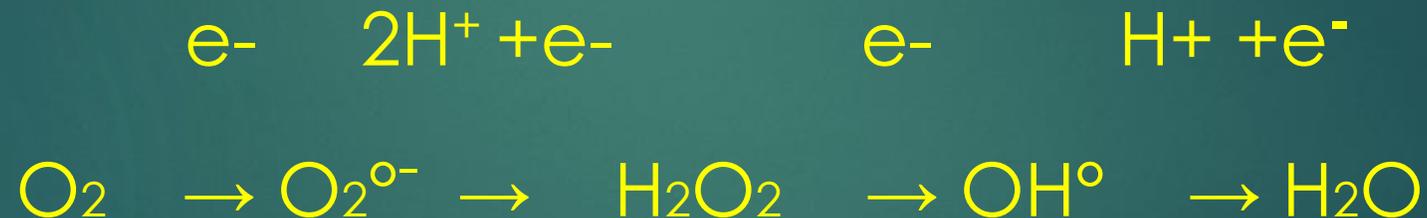


Réaction assurée par:

- Complexes protéiques (cytochrome c oxydase)
- Oxydation de NADH, FADH₂

Imperfections de la chaîne respiratoire

- Les électrons sont apportés un à un
 - 2 à 5% est convertie en espèces réactives de l'oxygène (ROS) (radicaux libres)



Intermédiaires réduits de l'oxygène. « Les quatre étapes de réduction monoélectronique de l'oxygène »



- Les EOA ou ROS:

sont dotées de propriétés oxydantes

réaction avec différents substrats biologiques

- lipides
 - protéines
 - ADN
 - glucose
- 



- Un radical libre:

est une espèce chimique (atome ou molécule) possédant un électron non apparié sur son orbitale externe. Du fait de sa très grande réactivité, un radical libre a une durée de vie très courte (10^{-6} à 10^{-3} seconde).



2. Origines du stress oxydant

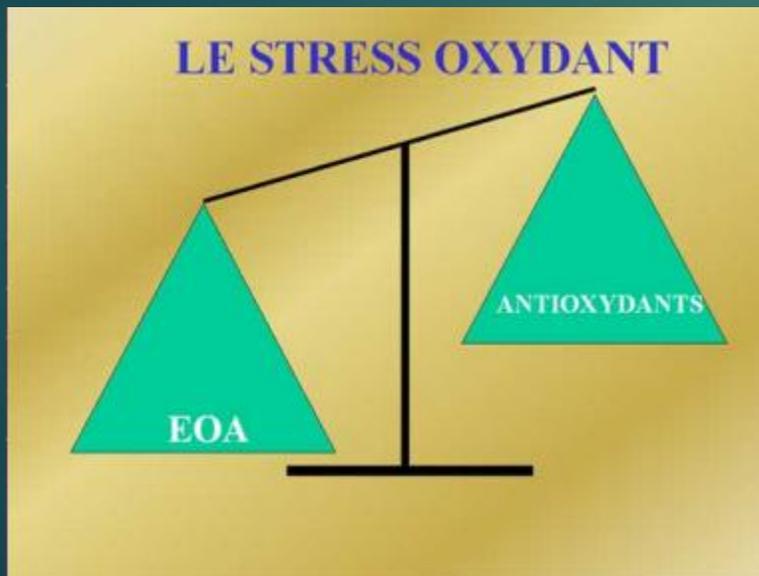
Equilibre physiologique

- R.L produits en permanence
- Systèmes de défense: antioxydants

Le « Stress Oxydant »

rupture d'équilibre en faveur des antioxydants

- déficit en antioxydants
- surproduction de radicaux libres
- les deux



Origines multiples :

- Intoxications aux métaux lourds (mercure, plomb, cadmium)
- Irradiations (UV, rayons X...)
- Phénomènes d'ischémies.
- Carences nutritionnelles (vitamines, oligo-éléments)
- Anomalies génétiques (mauvais codage pour une protéine)

Localisé:

- Niveau tissulaire
- Type cellulaire précis
- Pas au niveau de l'organisme entier



3. Les espèces réactives de l'oxygène

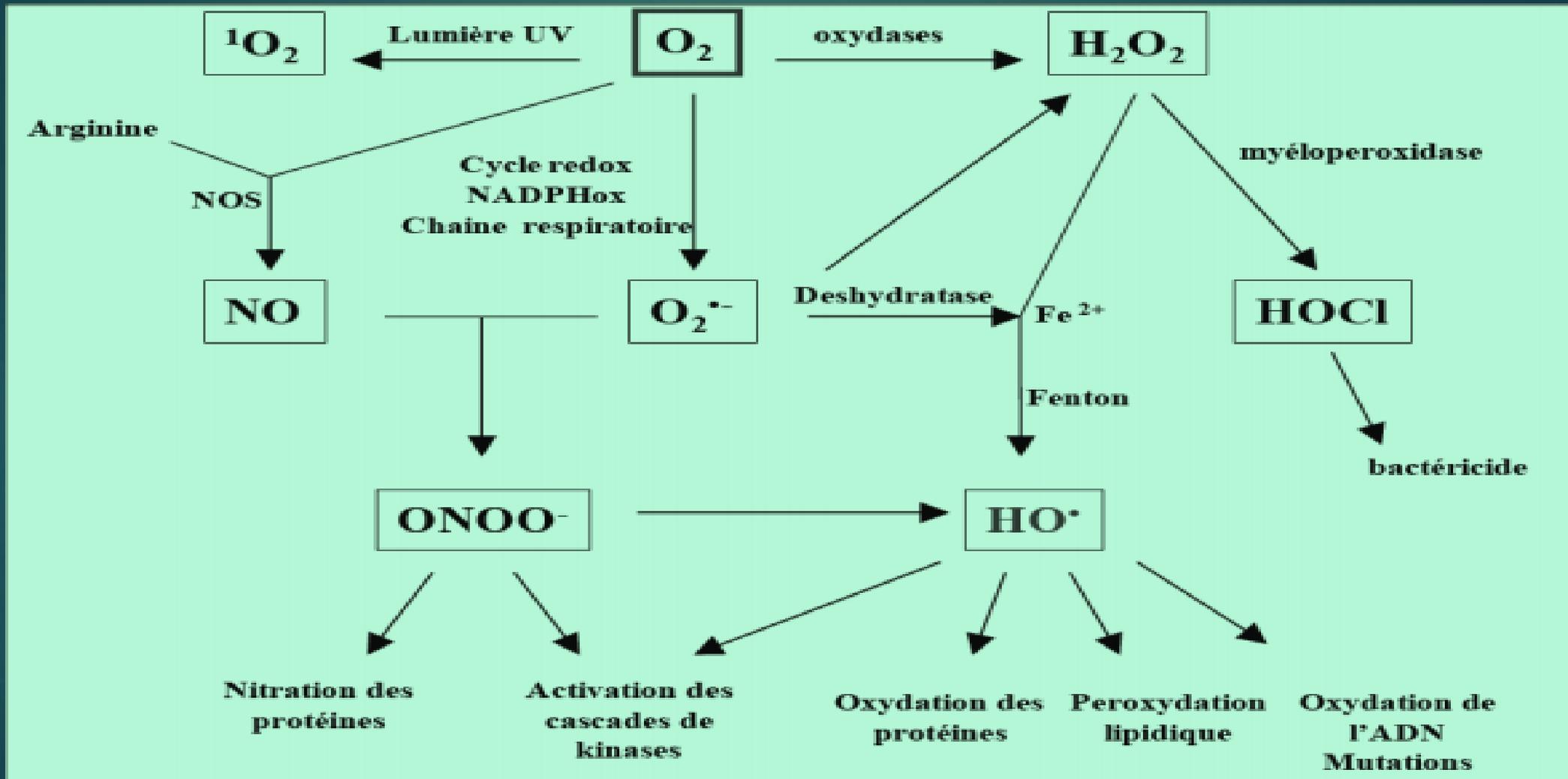
Types des ROS :

- ROS primaire: dérivés de l'oxygène
- ROS secondaire : réaction entre les ROS primaire et les composés biochimiques

Les différents radicaux:

- Anion superoxyde ($O_2^{\circ-}$)
- Radical hydroxyle (OH°)
- Oxygène singulet (1O_2)
- Monoxyde d'azote (NO°)
- Radical peroxyde (ROO°)

Formation des espèces oxygénés



Production des espèces oxygénés

Mécanismes enzymatiques

- Mitochondries (chaîne respiratoire)
- Réticulum endoplasmique (détoxification via cyt. P450)
- Xanthine oxydase (catabolisme ATP)
- Ions métalliques (Fe, Cu): $\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH}^\circ$

Production des espèces oxygénées

Mécanismes non enzymatiques:

- Facteurs environnementaux (UV, radiations ionisantes, catalyseur métalliques)
- Alcool, tabac, médicaments
- Phénomènes d'ischémie



4. Conséquences du Stress Oxydant

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

Maladies liées au stress oxydant

Principalement liées à l'âge et au vieillissement:

- Diminution des antioxydants
- Augmentation de la production de radicaux libres

Cause initiale:

cancer, cataracte, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de détresse respiratoire aigu, oedème pulmonaire...

Aggravation du processus initial (Potentialisation):

maladies cardiovasculaires, diabète, alzheimer, rhumatismes...

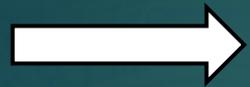
Exemple: le SIDA

- processus initial: infection virale
- virus induit un stress oxydant (réprime le gène de la SOD de Gpx)
- 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 avec libération de d'H₂O₂ et d'OH°

L'ADN

- Coupures et mort cellulaire
- Mutations carcinogènes

Cassures et mutations

Si anomalie des « réparations »:

erreurs de transcription

erreurs de synthèse

erreurs de réplication (conduit à l'apoptose)

Les lipides

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

6. Les antioxydants

Neutralisation d'un oxydant

2 systèmes de défense:

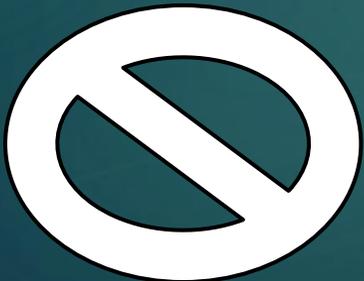
- Enzymatique
 - Empêcher la formation des R.L
 - Elimination des R.L
- Non enzymatique

Les systèmes de défense enzymatiques

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



anion superoxyde (O_2°)
peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)



radical hydroxyle (OH°)
oxygène singulet (1O_2)
radicaux hydroperoxydes (ROO°)



Les systèmes de défense enzymatiques

Superoxyde dismutase (SOD)

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



Les systèmes de défense enzymatiques

Catalase

- Localisée dans les peroxysomes: organite dépourvu de membrane, contient des AG et AA, Utilisent l'O₂ pour les réactions d'oxydation.
- Elimination du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)



Les systèmes de défense enzymatiques

Glutathion peroxydase (Gpx)

- Co-facteur (sélénium)
- Localisée dans le cytosol et la matrice mitochondriale
- Dégradation des peroxydes organiques et du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)



GSH: γ -glutamyl-cystéinnyl-glycine GSSG: = 2GSH reliées par un pont disulfure (S-S)

Les systèmes de défense non enzymatiques

- Vitamines (C, E, A)
- Oligo-éléments (Se, Cu, Zn)
- Acide urique (métabolisme des purines) fruit de mer, sardine ...
 - Composés à groupement thiol (-SH) (liés à la cysteine: noix, oignon, ail et choux)

Importance de l'alimentation

- Fourniture de molécules antioxydantes (non synthétisées)
- Fraction non énergétique



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

α -tocophérol (vitamine E) amande noisette noix

- antioxydant très puissant (fruits secs)
- inhibition peroxydation lipidique (stoppe la propagation radicalaire: cède un e-)



Acide ascorbique (vitamine C) fraise choux citron kiwi)

- antioxydant très puissant (capte $O_2^{\circ-}$ et OH°)
- inhibition peroxydation lipidique
- Régénération vitamine C



Les oligo-éléments

- **Sélénium (Se): co-facteur de la Gpx foie et fruits de mer**
- **Cuivre (Cu): co-facteur de la SOD / métal de transition ($\uparrow = \text{S.O}$) foie et chocolat noir**
- **Zinc (Zn): co-facteur de la SOD huitre oeufs**
 - 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°) saumon sardine fruit de mer
- **Groupements thiol (-SH):** réagissent avec les EOA
Les produits laitiers, fruits sec

Conclusion

- Production de R.L continue
- Phénomènes potentiellement délétères
- Existences de mécanismes de « défenses »
- Contrôle de la propagation (équilibre)
- Déséquilibre: atteintes cellulaires et maladies

Formation des ROS au niveau des mitochondries et des chloroplastes

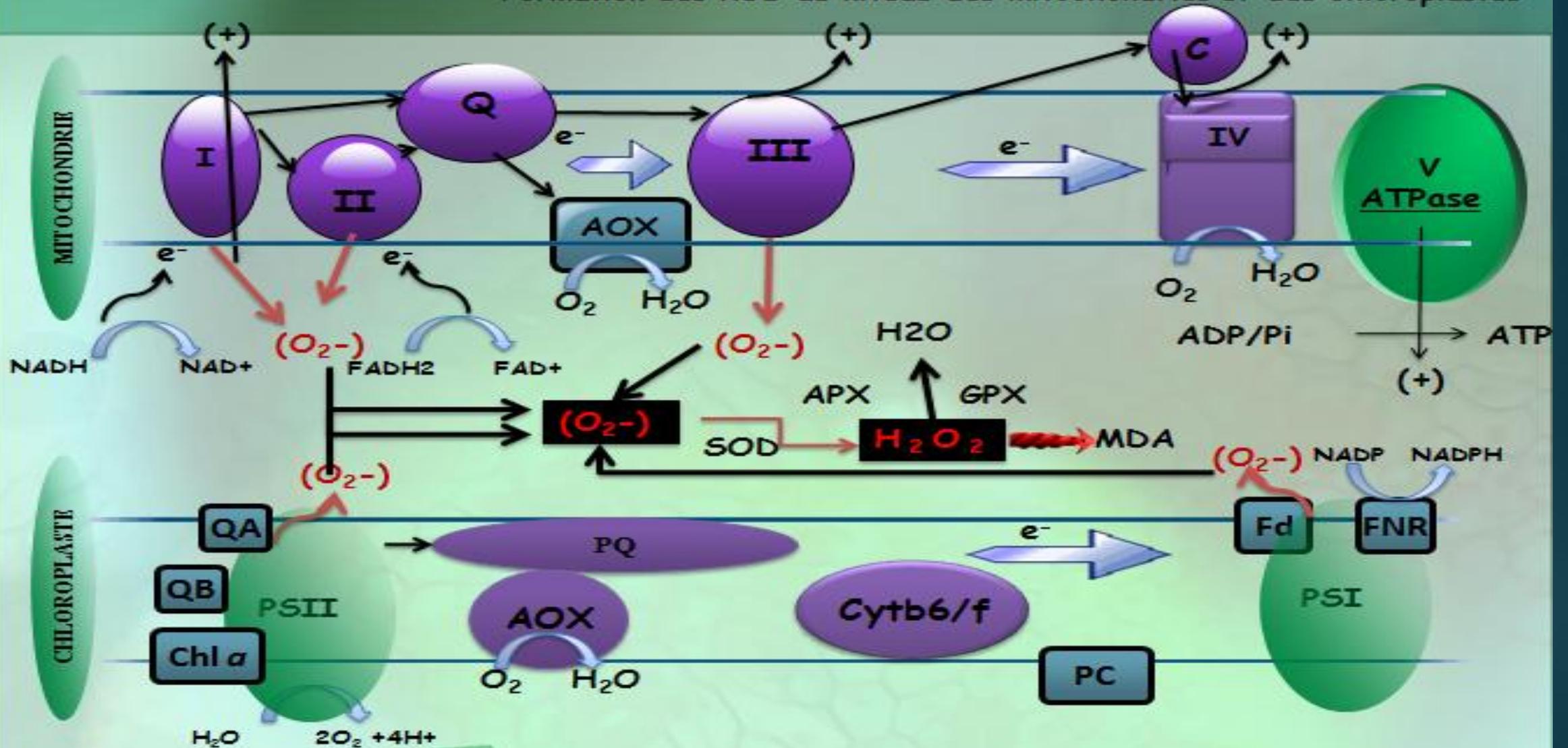


Figure 56. Représentation de la formation de l'anion superoxyde et du peroxyde d'hydrogène au niveau de la mitochondrie et du chloroplaste.