

Le Stress Oxydant

Alain FAVIER

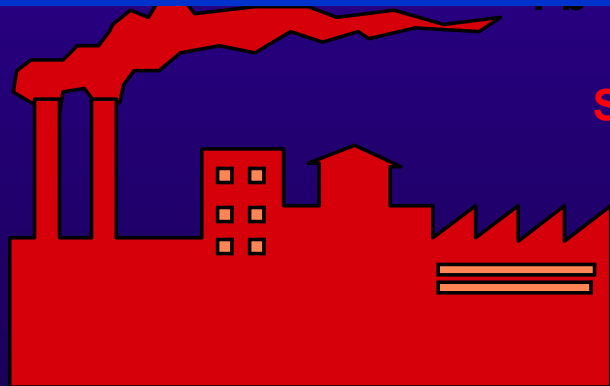
Département de Biologie Intégrée **CHU**
Laboratoire Lésions des Acides Nucléiques **CEA**

Alain.Favier@ujf-grenoble.fr

Qu'est ce que le stress ?

- Rupture dans le fonctionnement d'une fonction biologique traduisant un défaut d'adaptation à l'environnement
 - Stress psychologique: fatigue, dépression
 - Stress nerveux: adrénaline
 - Stress oxydant

Stress environnement et nutrition

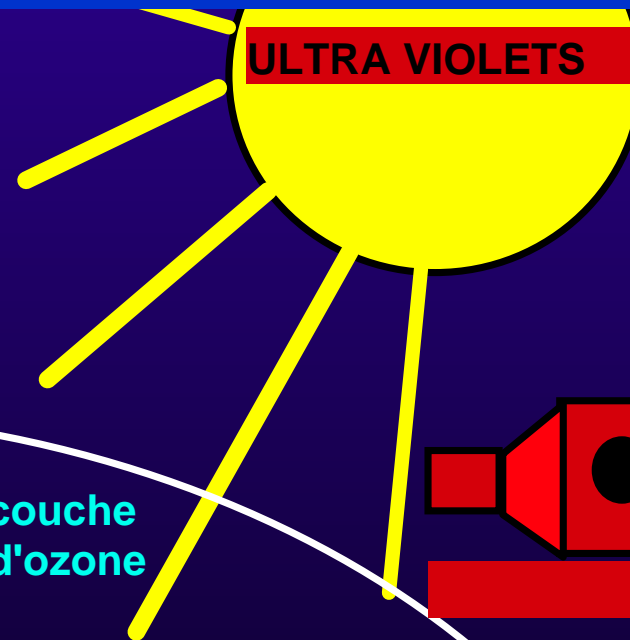


SO₂

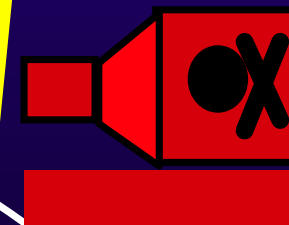
NO₂

O₃

TABAC
ALCOOL



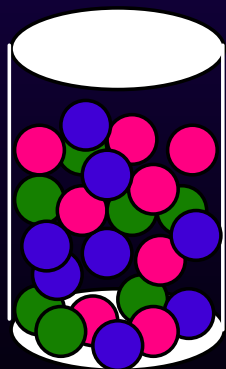
ULTRA VIOLETS



Herbicides

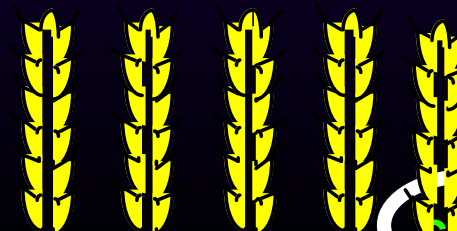
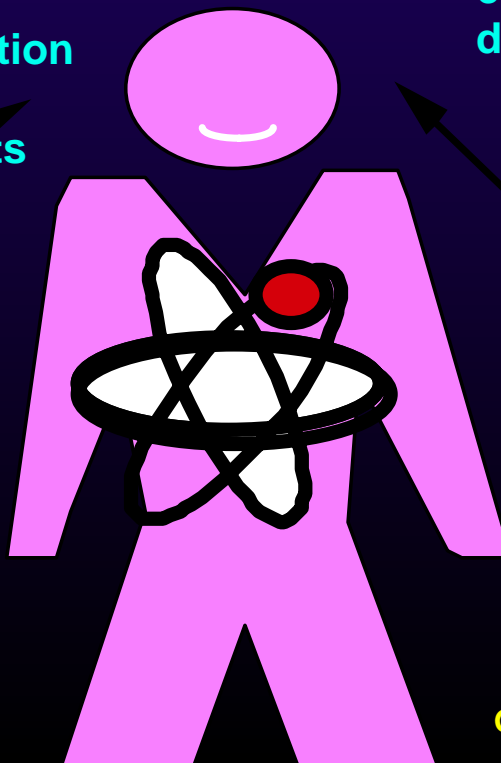
PROTECTION

supplémentation
Vitamines
Oligoéléments



couche
d'ozone

micronutriments
antioxydants:
vitamines E, C
carotène
oligoéléments
Se Cu Zn Mn



Grenoble 10 décembre 1993



Les radicaux et les espèces actives de l'oxygène

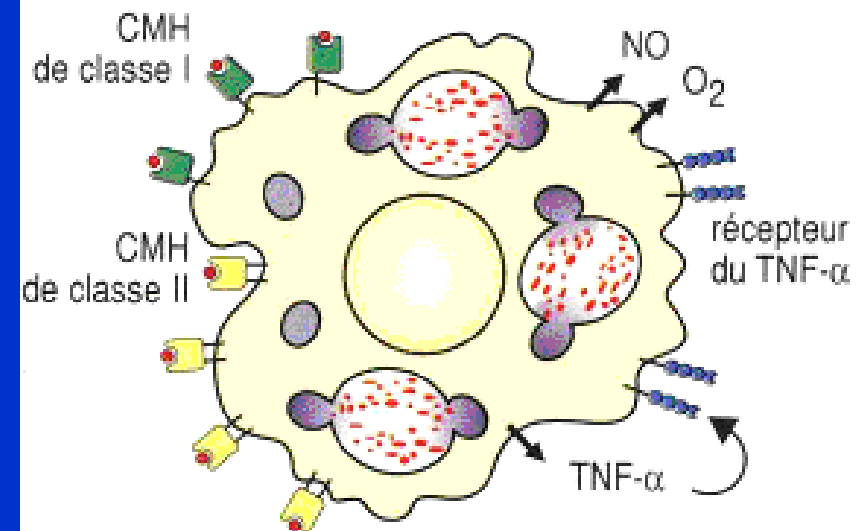
- L'oxygène singulet $^1\text{O}_2$
- L'anion superoxyde O_2^\ominus
- Le peroxyde d'hydrogène HOOH
- Le monoxyde d'azote NO^\ominus
- Le peroxydinitrite HOONO
- Le radical Hydroxyle OH^\ominus

D'où viennent les espèces actives et radicaux de l'oxygène

- **De cellules spécialisées:**
 - les macrophages, monocytes et polynucléaires
- **De nos toutes nos cellules:**
 - Par la source d'énergie, la mitochondrie
- **De l'oxydation de composés:**
 - Enzymes oxydases, Cycle redox, P450
- **De comportements dangereux:**
 - Tabac, alcool
- **De l'environnement et de la pollution:**
 - Rayonnement radioactif, ultraviolets, pesticides, Cadmium, Fer, Ozone, NOx

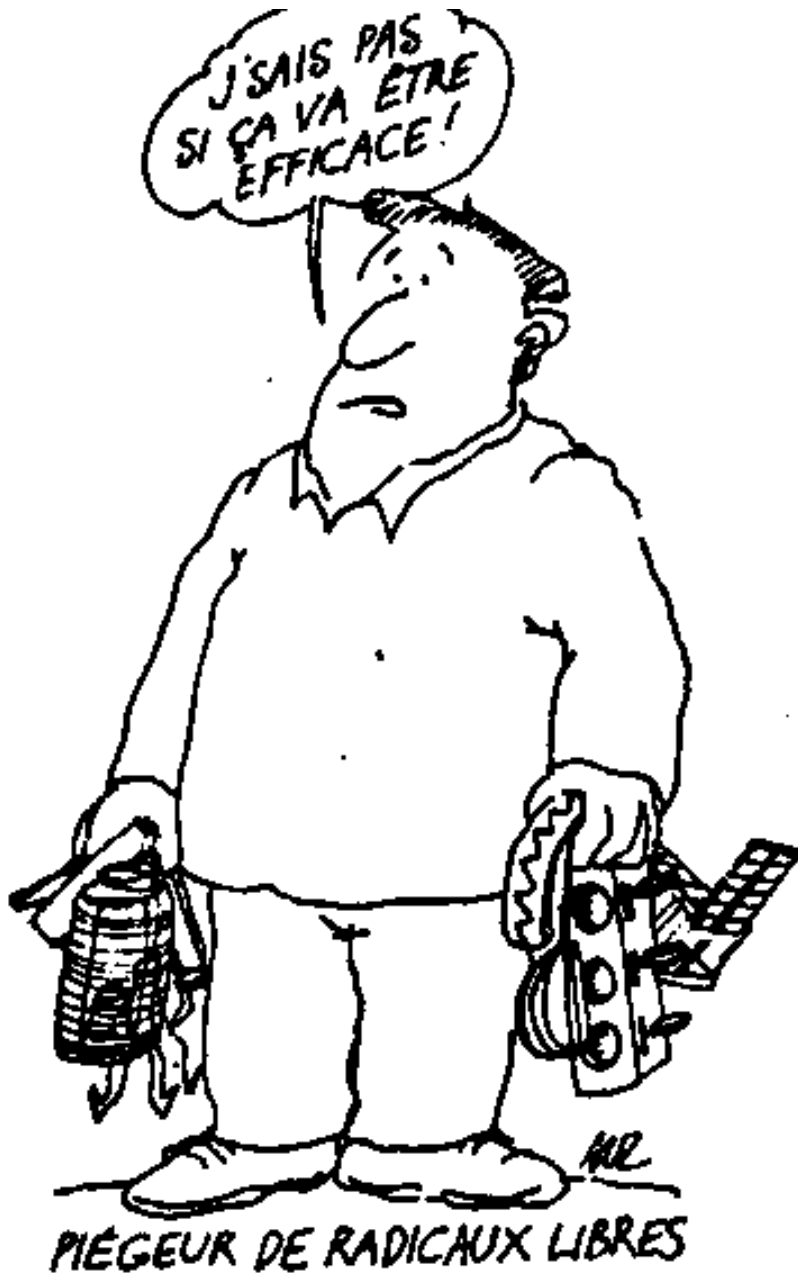
Phagocytose de E coli par polynucléaire

Macrophage activé



Comment nous protégeons nous?

- En neutralisant les radicaux par des piègeurs venant de la nutrition
- En neutralisant les radicaux par des piègeurs fabriqués par nos cellules
- En prévenant leur formation par des protéines qui contrôlent le Fer
- En les éliminant par des enzymes antioxydants



Les piègeurs de radicaux ou « scavengers »



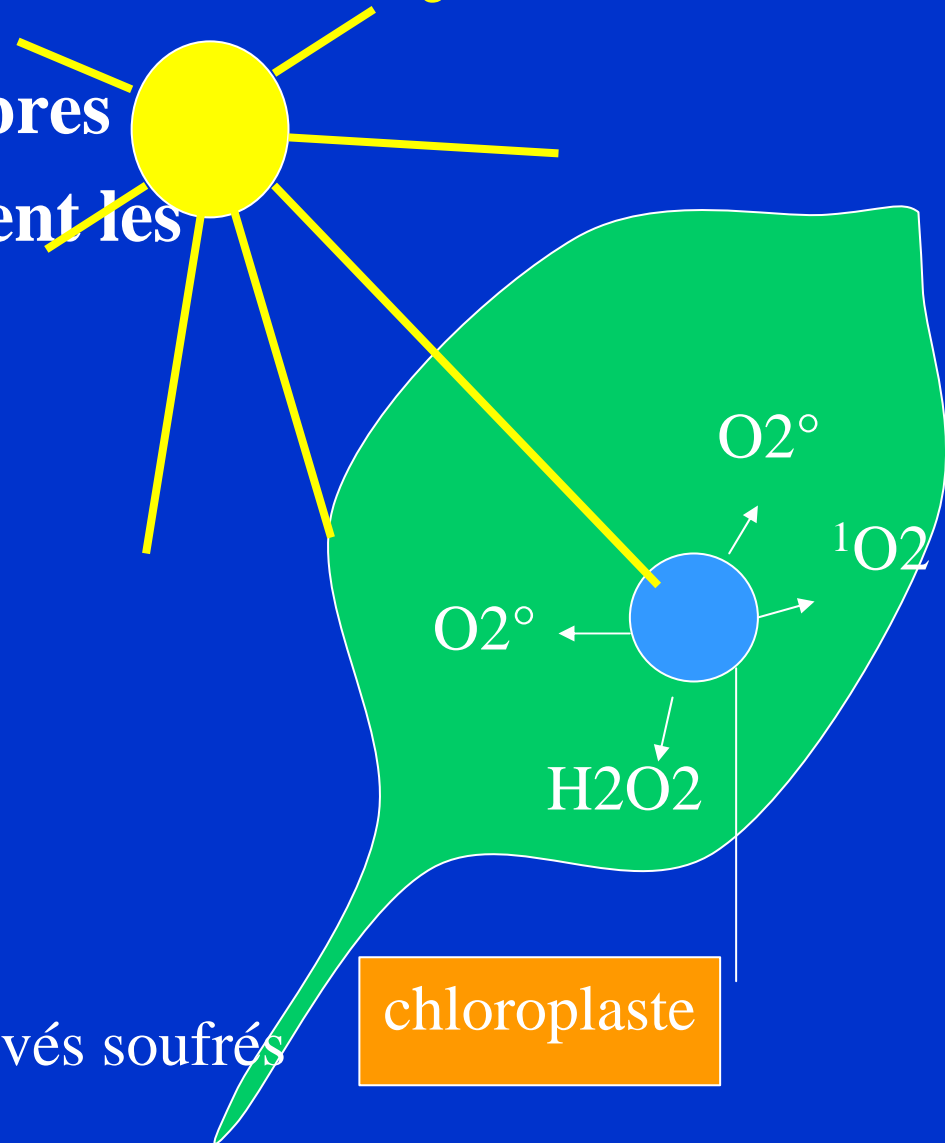
Prendent l'électron célibataire du radical en formant un nouveau radical non dangereux qui sera détruit et éliminé

Les antioxydants apportés par l'alimentation

- **Les antioxydants majeurs**
- Vitamines:
 - Ascorbat
 - Vitamine C
 - Bêta carotène
 - Ubiquinone
- Oligoéléments
 - Zn, Cu, Se, Mn
- **Autres antioxydants**
- Caroténoïdes
- Poly phénols
- Dérivés soufrés
- Essences antioxydantes
- Dérivés indoliques

Les produits végétaux du sud sont très riches en antioxydants

- La photosynthèse génère beaucoup de radicaux libres
- Les antioxydants protègent les plantes contre:
 - Le soleil
 - La sécheresse
 - Les bactéries et virus
- Tomate: lycopéne
- Romarin: huiles essentielles
- Safran africain: curcumine
- Sauge: acide salvianolique
- Ail, oignon: centaines de dérivés soufrés
- Thé: aflavines

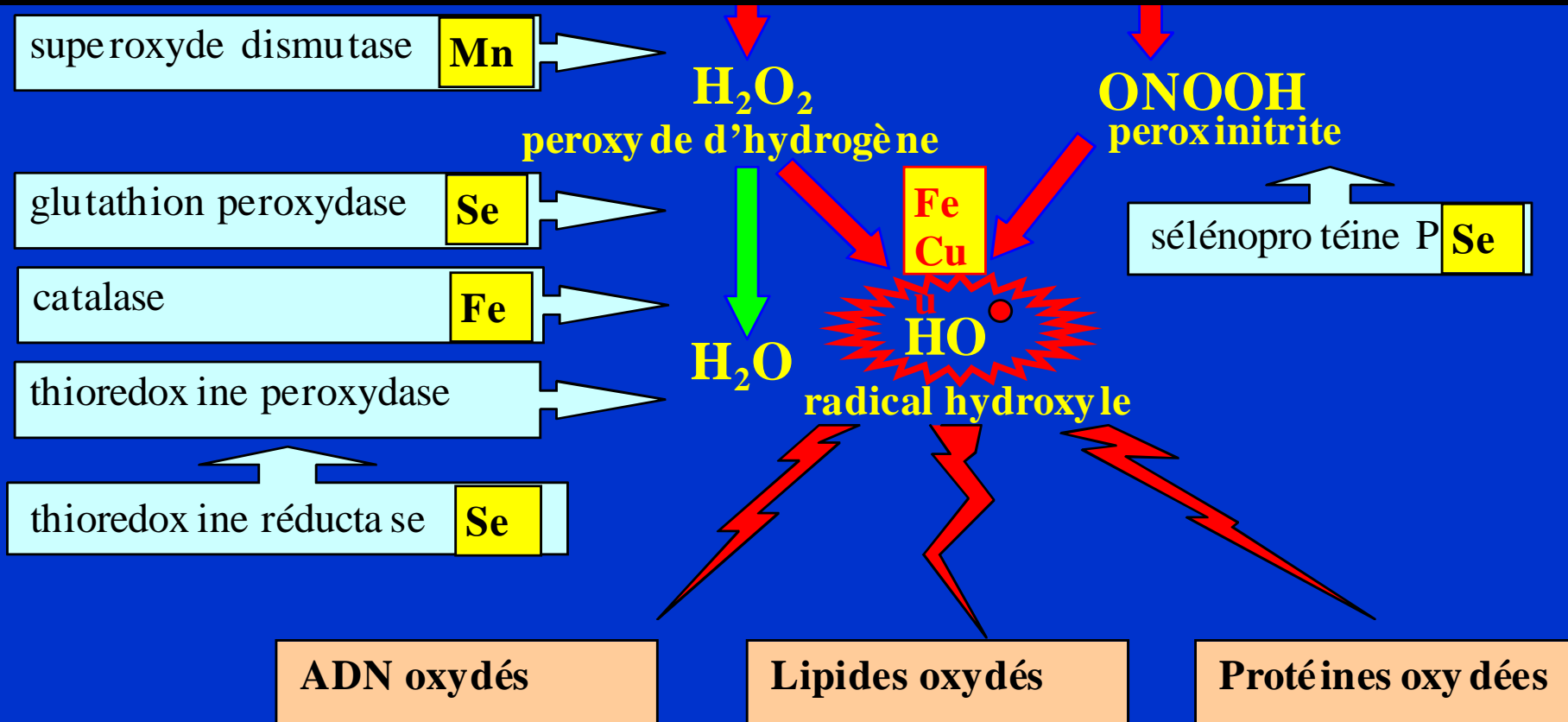


Les enzymes antioxydants

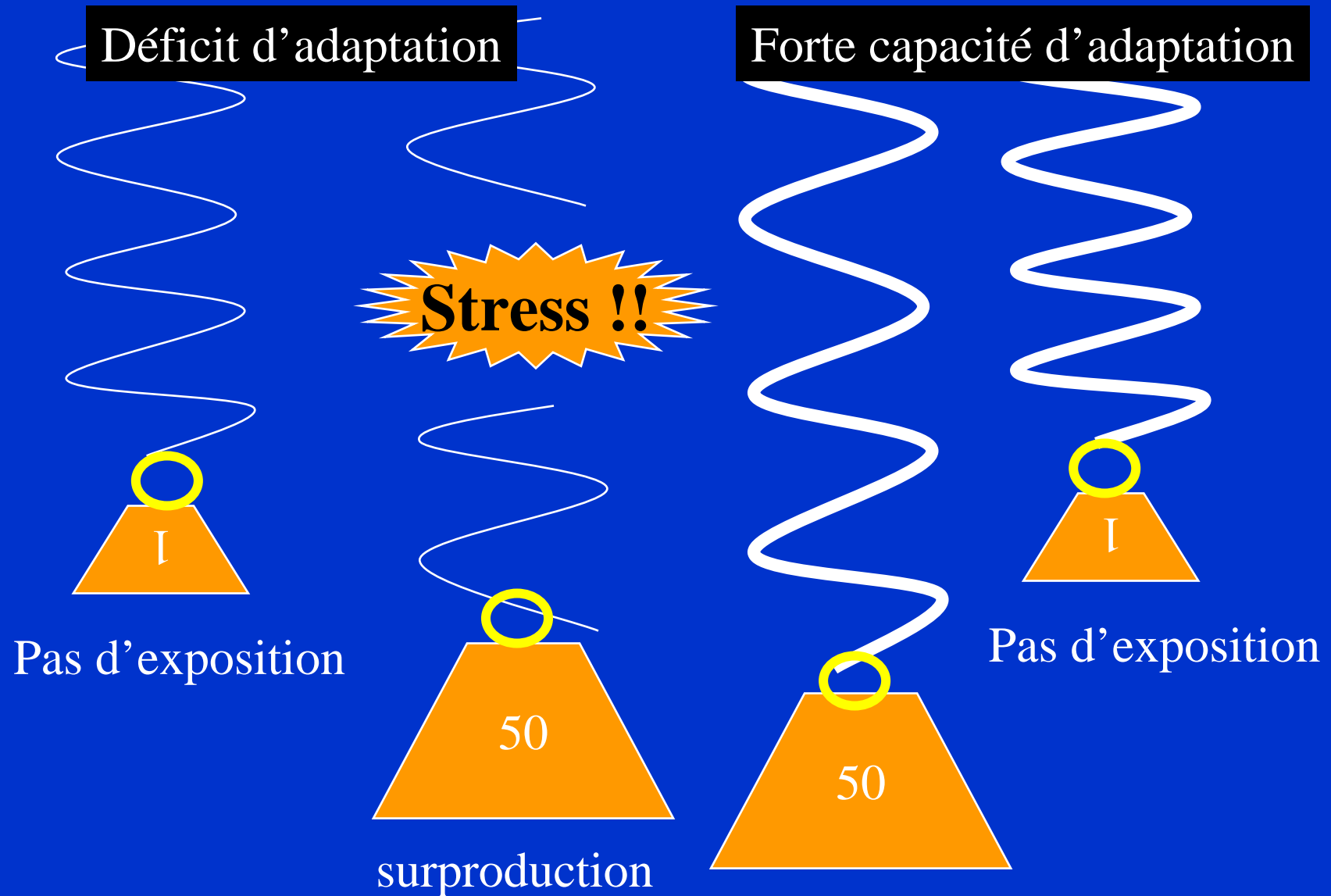
O₂
oxygène

Arginine

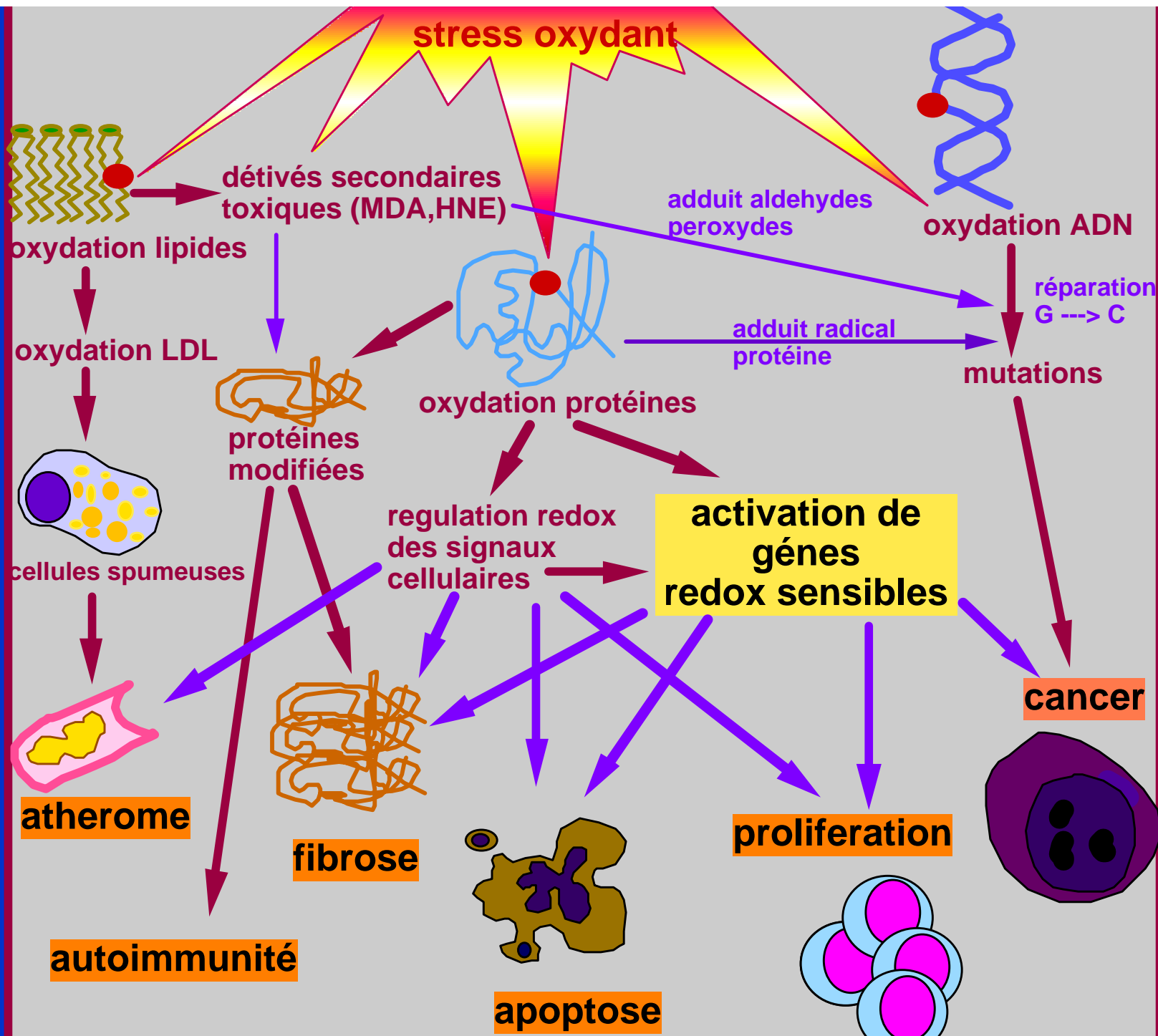
Ils sont codés par des gènes qui s'adaptent à la teneur en radicaux



Le stress: rupture d'adaptation antioxydante



Les conséquences du stress oxydant



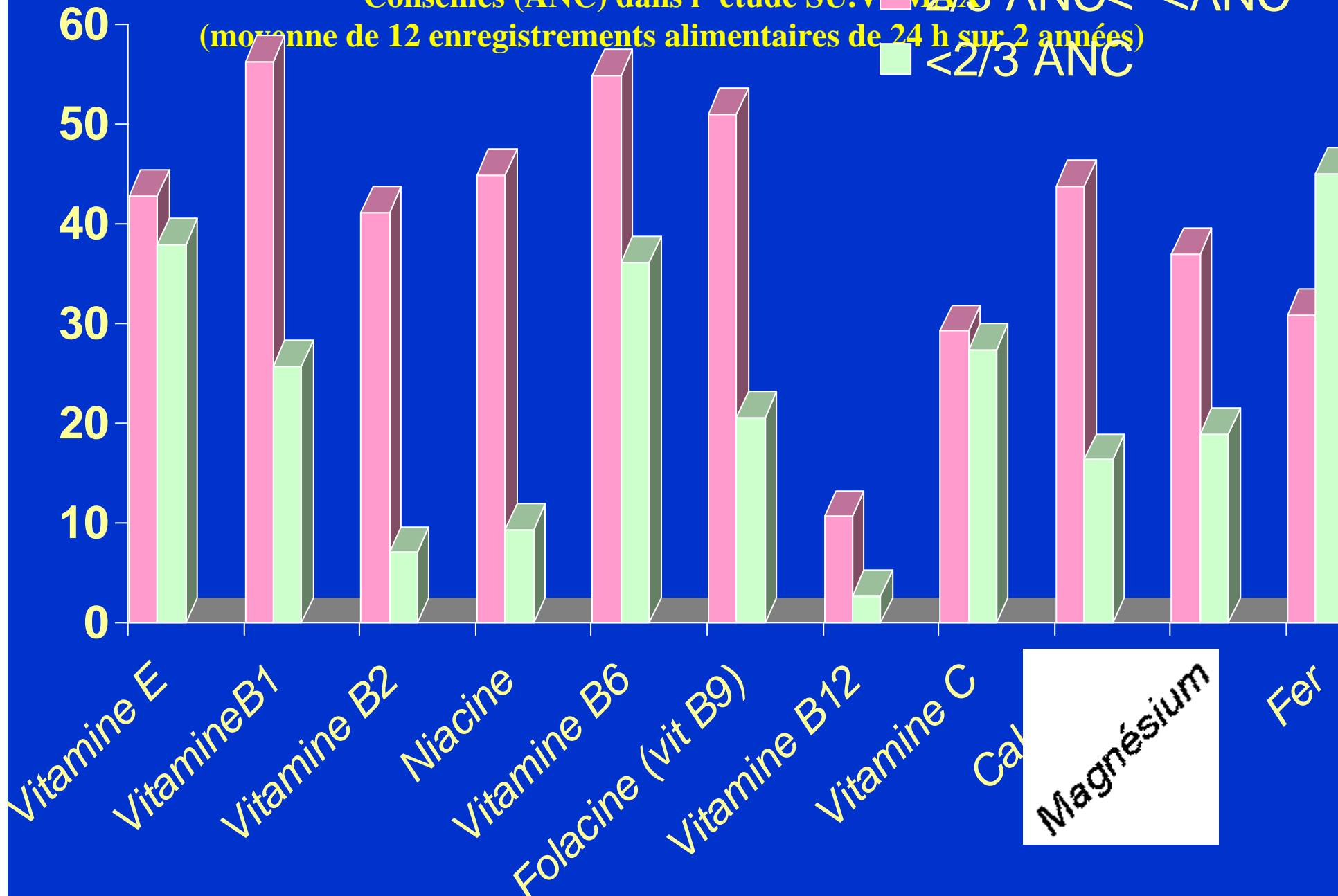
Nos apports alimentaires en antioxydants sont ils suffisants

- Pas de déficits sévères entraînant des carences
- Des apports insuffisant en nombreuses vitamines et oligo-éléments par rapport aux recommandations
- Les apports diminuent chez le sujet âgé

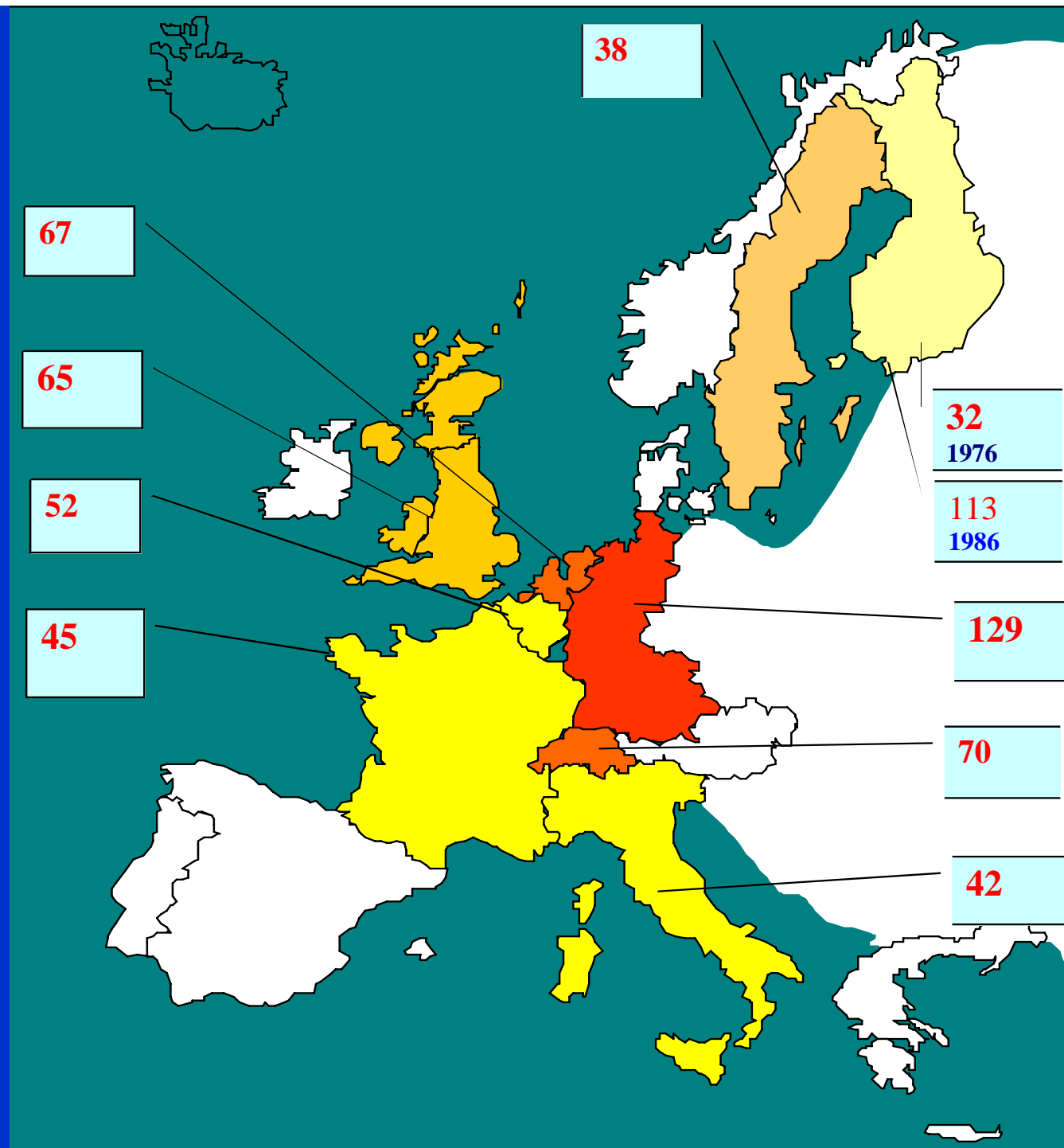
%
Pourcentages de femmes dont les apports sont inférieurs aux Apports Nutritionnels

Conseillés (ANC) dans l'étude SU.VI.VI (moyenne de 12 enregistrements alimentaires de 24 h sur 2 années)

■ < 2/3 ANC
■ < ANC



Apports en Se en Europe



Maladies héréditaires par mutations de gènes antioxydants

- **A. Sclérose latérale amyotrophique**
 - vers 40 ans elle entraîne une atrophie musculaire progressive puis la mort par paralysie respiratoire en 2 à 3 ans. Le gène anormal a été identifié comme étant celui de la Cu-Zn SOD cytosolique
 - Ex Exon 2 GGA -> AGA (Gly 37 -> Arg)
- **B. dégénérescence maculaire**
 - augmentation de la fréquence de l'allèle alanine et du génotype alanine /alanine de la SOD
- **C. Chorée de Huntington**
 - fraxatine régule le fer intrra mitocho,ndriale

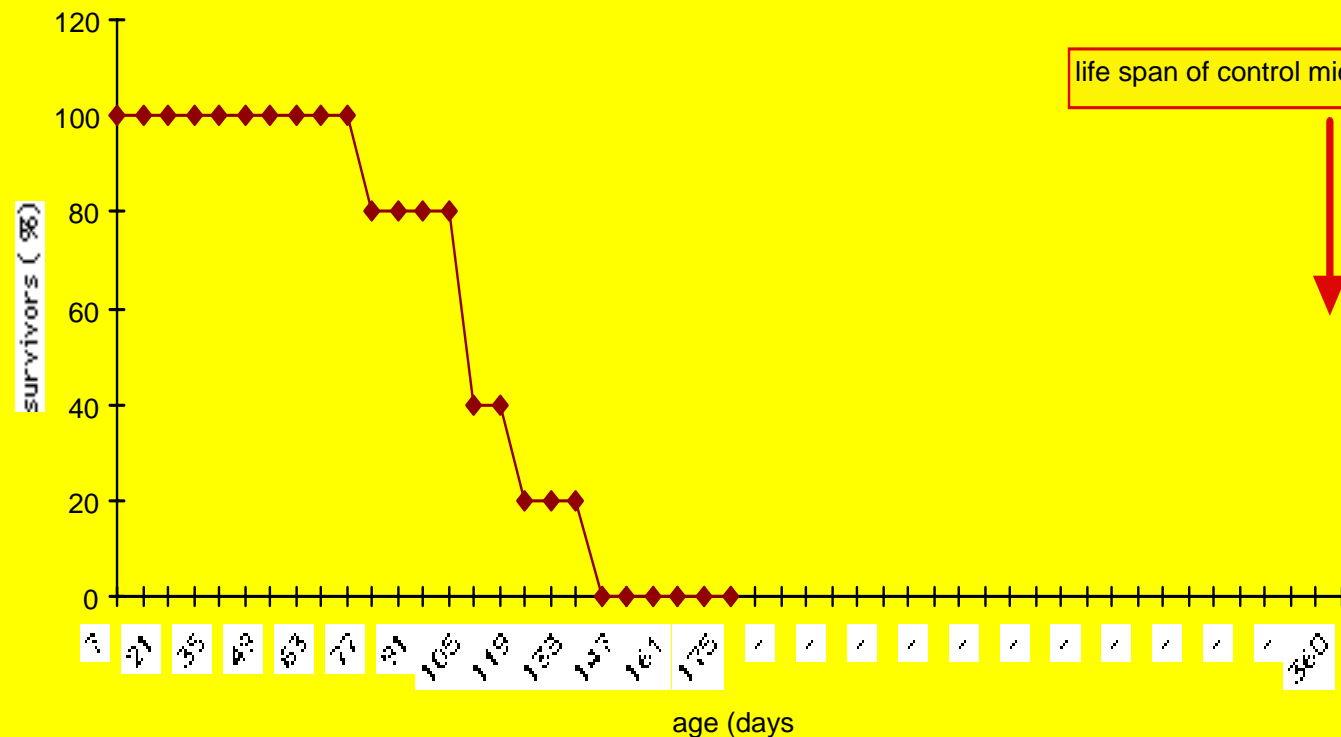
ALS : Sclérose latérale amyotrophique

- Apparaissant vers 40 ans l'ALS entraîne une atrophie musculaire progressive puis la mort par paralysie respiratoire en 2 à 3 ans. L'incidence est de 1 à 2 /100000 habitants en Europe et Amérique du Nord, et 5 à 10 % des cas sont familiaux et donc héréditaires .
- Certaines formes familiales de cette maladie dégénérative des motoneurones sont liées à une anomalie du chromosome 21q. Un gène anormal a été identifié comme étant celui de la Cu-Zn SOD cytosolique.

Le transfert du gène muté des malades est létal pour la souris

Le gène muté dans les formes familiales est celui de la SOD Cu-Zn

survival analysis of mice transgenic for G93A SOD mutation (from Gurney)



GGA -> AGA

CTG -> GTG

GGC -> AGC

GGC -> GAC

CAT -> CGC

GGC -> CGC

GGT -> TGT

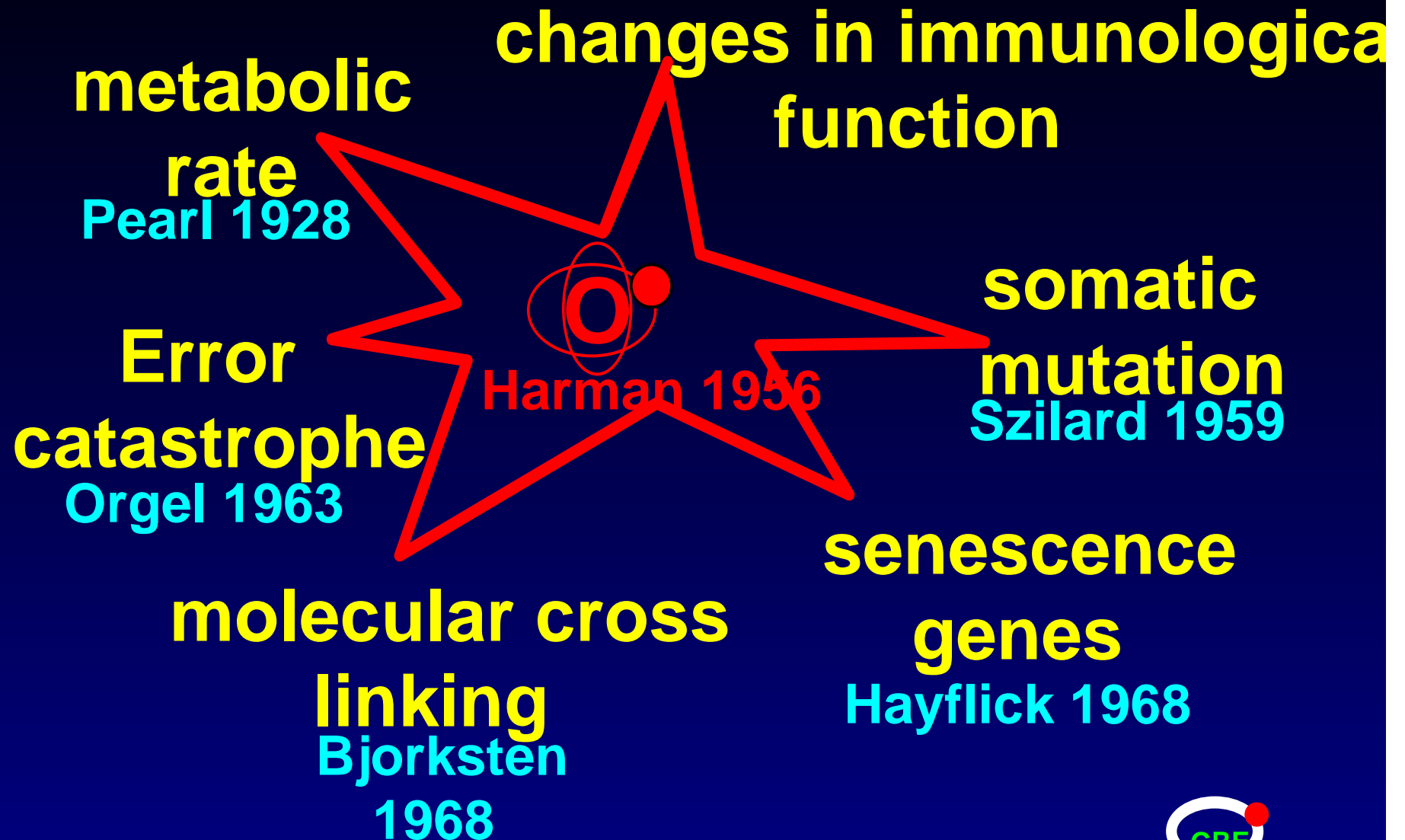
GGT -> GCT

GAA -> GGA

CTC -> GTC

ATT -> ACT

La théorie radicalaire du vieillissement :Harman un visionnaire?



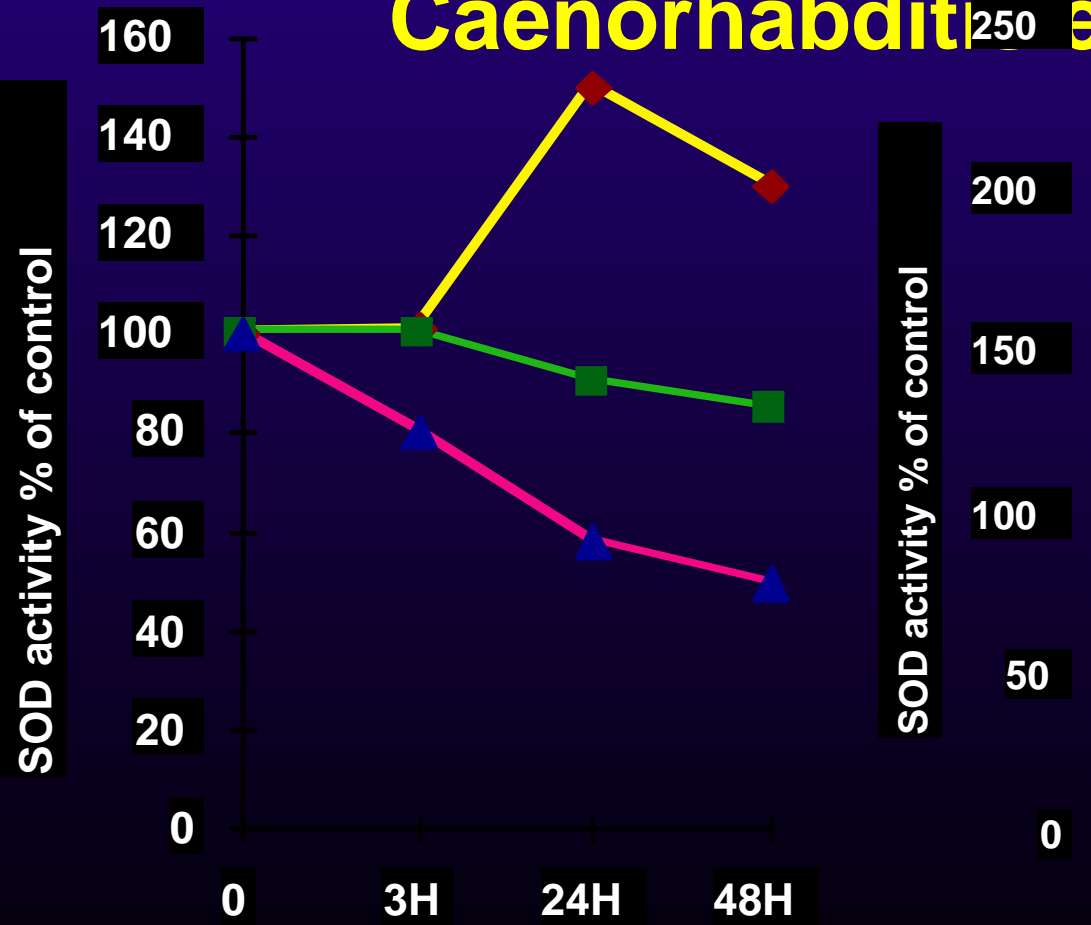
Que se passe il lorsque nous vieillissons ?

- Les sujet âgé ont des apports diminués en antioxydants
 - Folates, vitamine C
 - Sélénium, zinc
- Baisse de l'absorption intestinale: zinc, bêta carotène
- Mitochondrie relâche beaucoup plus de RLO
- Gènes antioxydants perdent leur inductibilité par RLO et donc leur adaptation
- Fréquence de l'inflammation activant les phagocytes

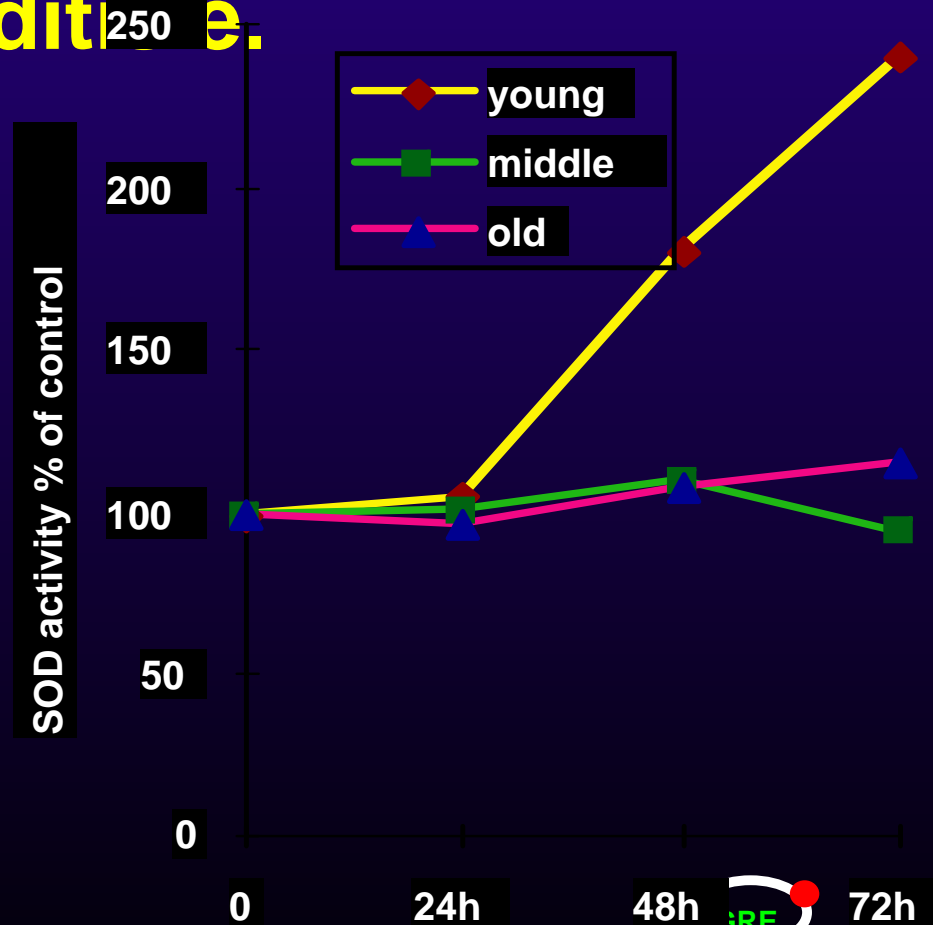
Effet du vieillissement sur l'adaptation des gènes d'un vers au stress

SOD induction in *Caenorhabditis*

Darr 1995



stimulation, by plumbagin

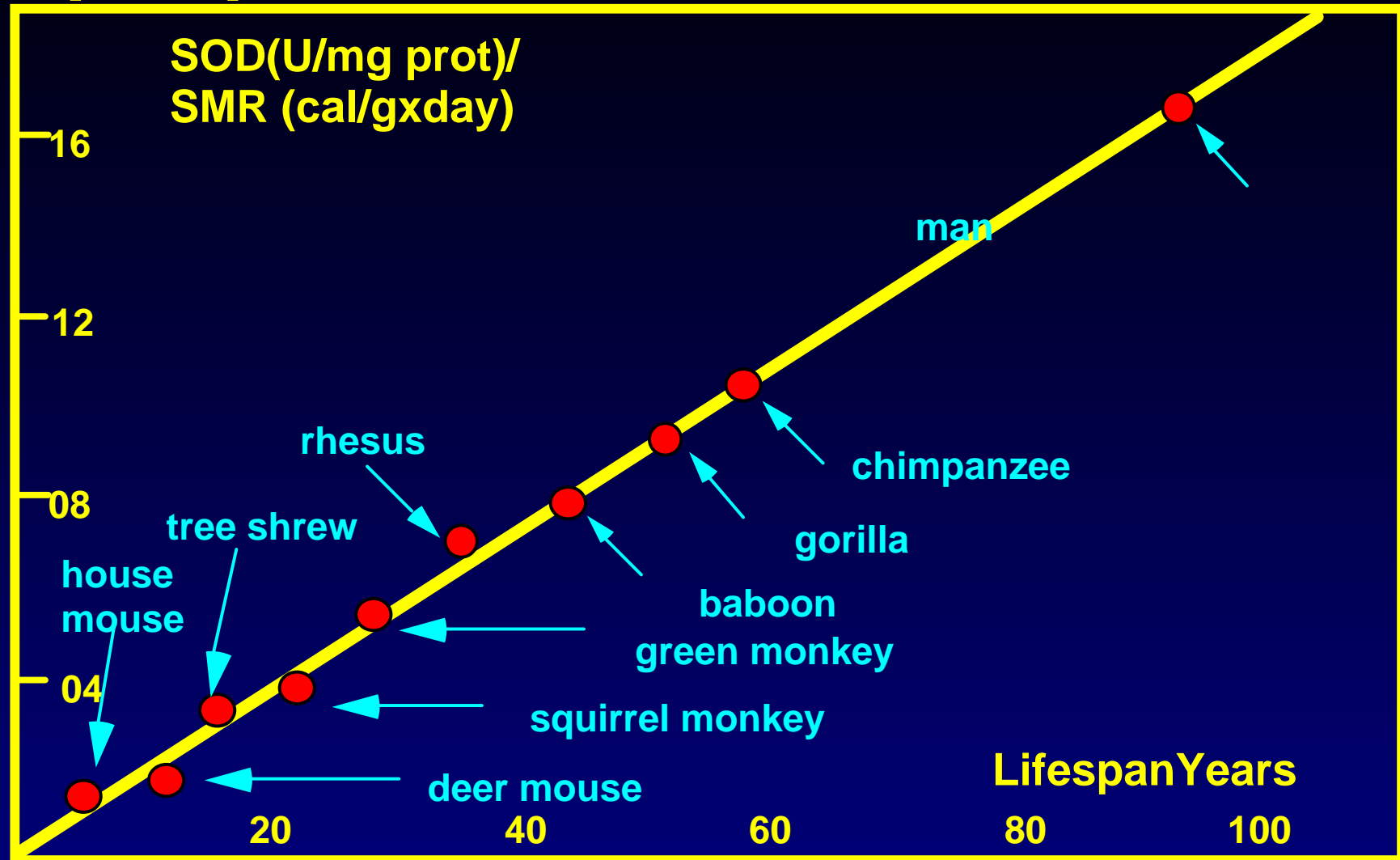


hyperbaric oxygen



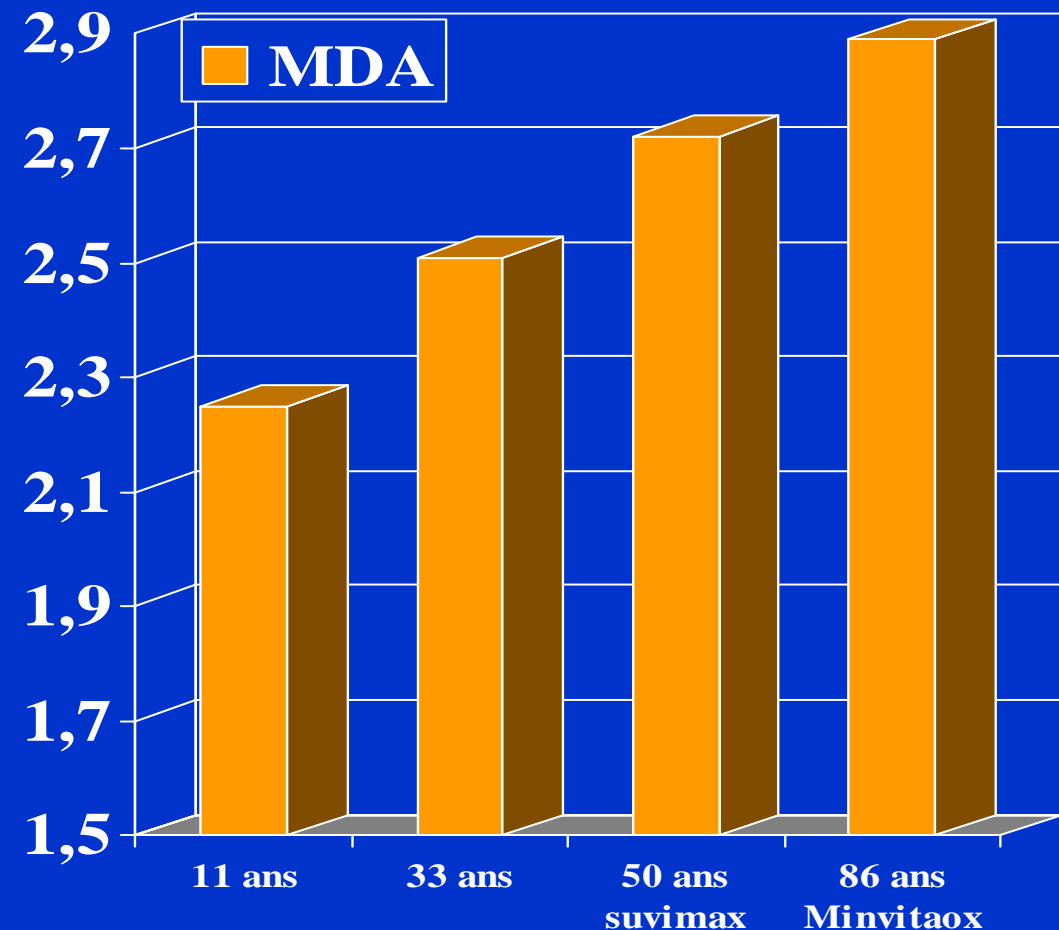
Relation entre la richesse en SOD des espèces et leur espérance de vie maximale

(from Cutler 1985)



Augmentation des peroxydes lipidiques avec l'âge

- Résultats obtenus au laboratoire du CHU de Grenoble
- Méthode fluorométrique à l'acide thiobarbiturique

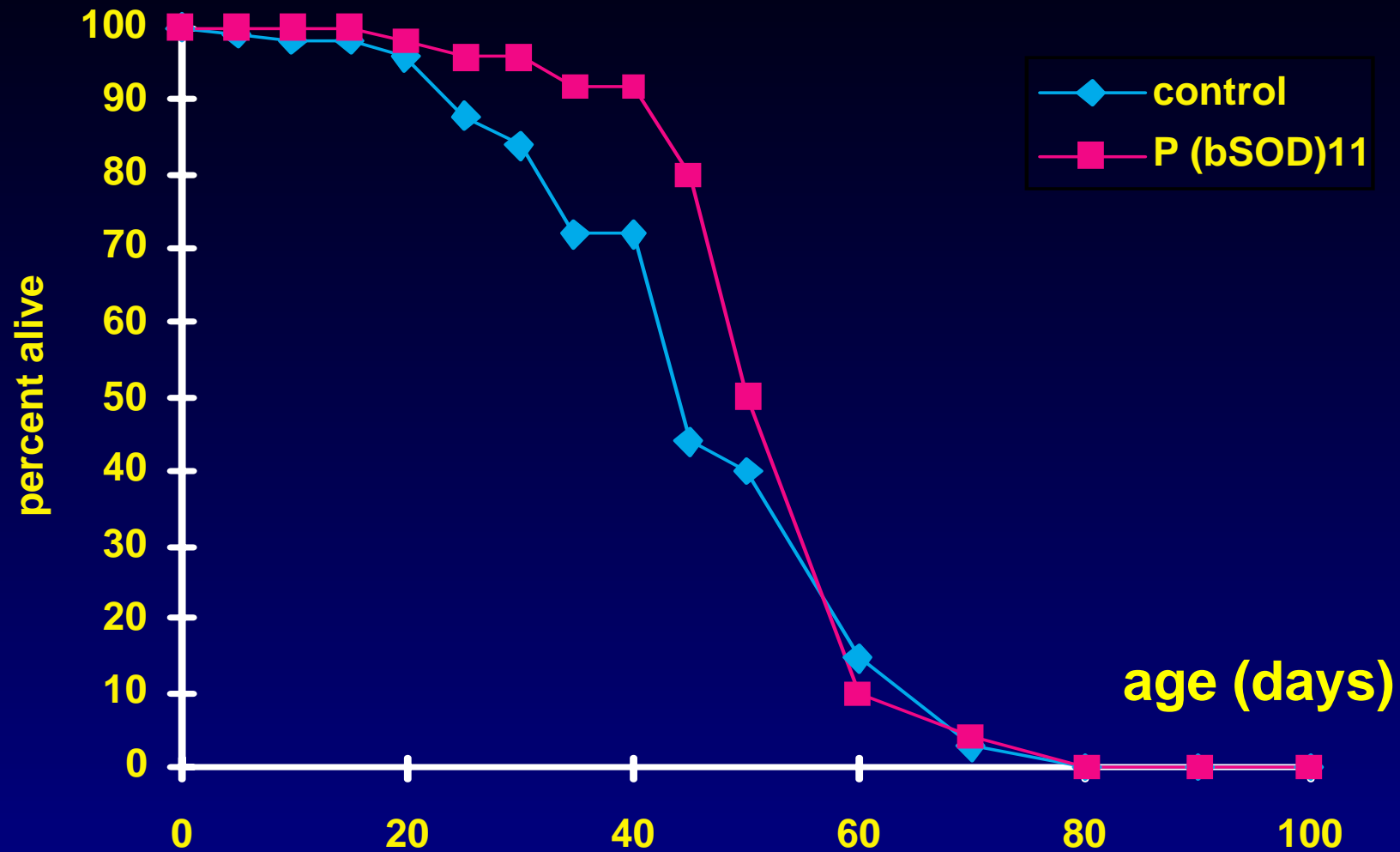


Peut on vivre plus longtemps en modifiant nos défenses antioxydantes?

- Par les manipulations génétiques
- En évitant les expositions
- En augmentant nos apports en antioxydants

Les manipulations génétiques

lifespan curves of adult Cu-Zn SOD-transgenic and control *Drosophila* (from Fleming 1992)



Suppression du gène p66 chez la souris

Migliaccio M.

Nature 1999, 402 ; 309

Le knock out d'un gène chez la souris prolonge l'espérance de vie de 30% (36 mois au lieu de 26). L'absence de la protéine correspondante p66 protège les cellules des radicaux libres générée par les UV ou H₂O₂. La protéine p66 exercerait un effet inhibiteur sur les mécanismes de réparation de l'ADN

L'enrichissement en antioxydants de l'alimentation et la prévention des maladies liées à l'âge

- Troubles oculaires
- Vieillesse cutané
- Cancers
- Dégénérescence neurologique

Que peut faire la nutrition:

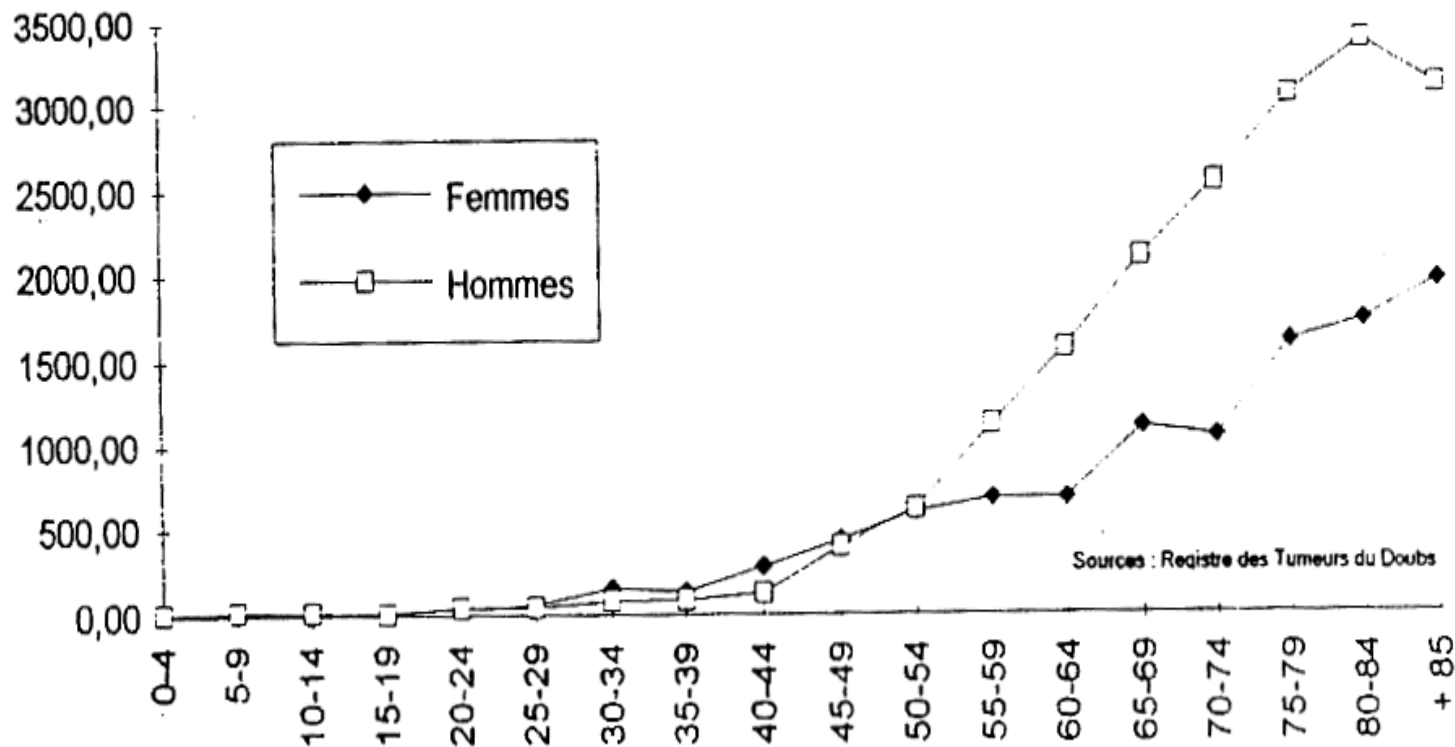
Améliorer la durée de vie moyenne en diminuant la fréquence de ces maladies

Peu d'effet sur l'espérance maximale de vie

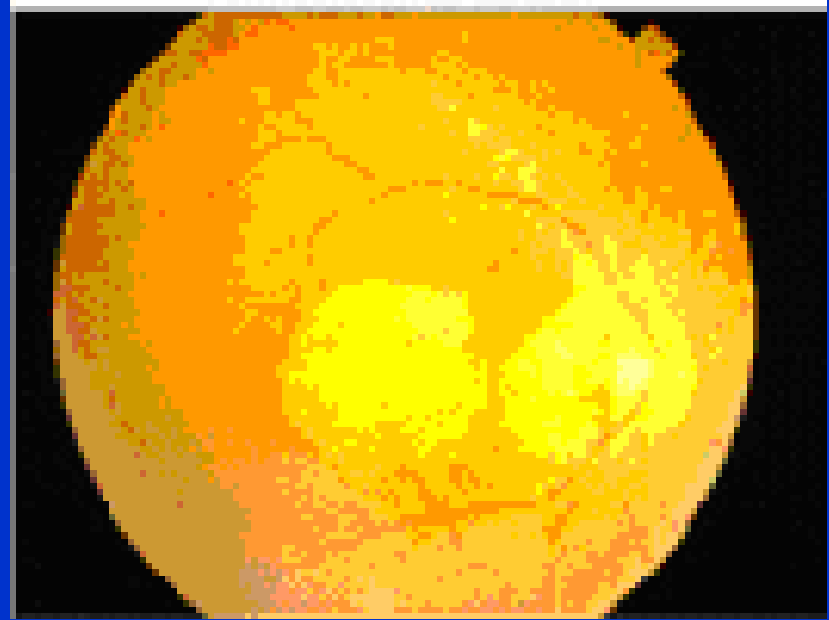
Maladies liées à l'âge

À 70 ans un sujet a 100 fois plus de risque de faire un cancer qu'à 20 ans

incidence des cancers



Dégénérescence maculaire

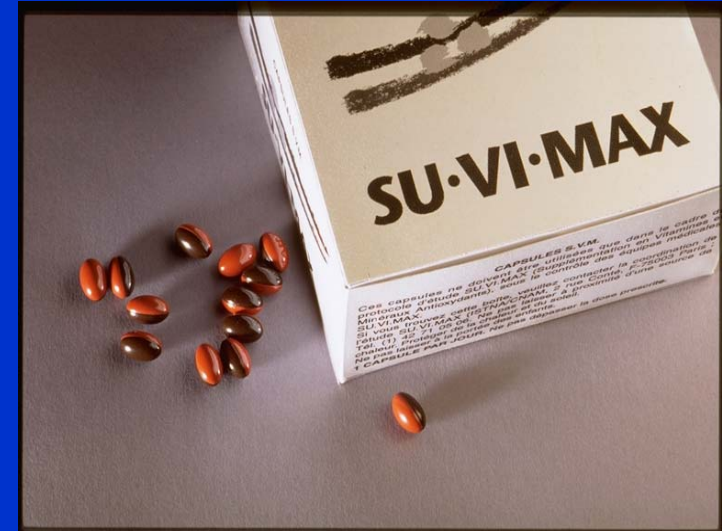
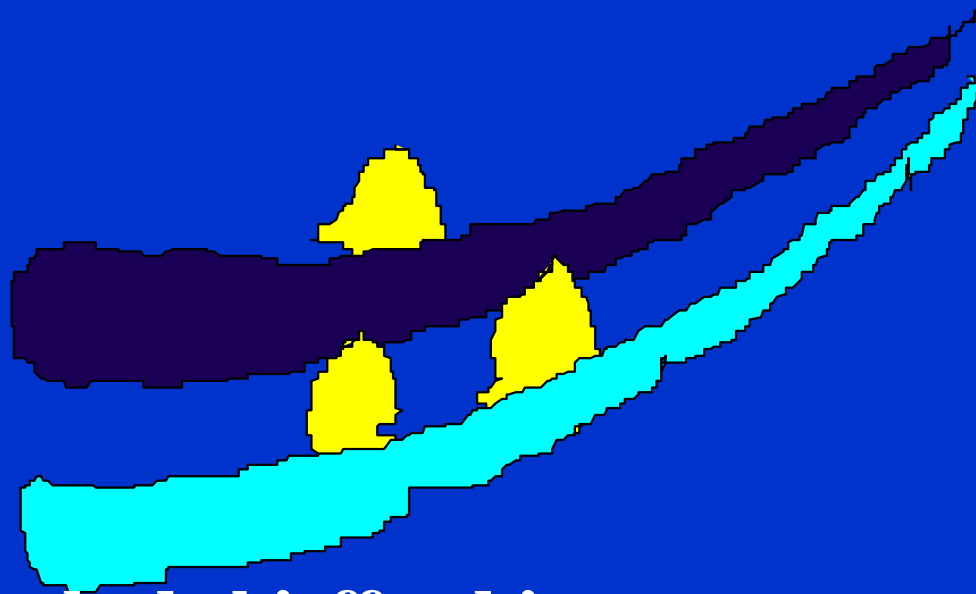


- **Dégénérescence du centre visuel de la rétine: la macula**
- **Altération du champ de la vision centrale**
- **D'abord gêne à la lecture → grave déficience**
- **25% des personnes au delà de 80 ans**
- **Teneur en lutéine, zéaxanthine diminuées avec âge et tabac**

Carcinogènes générant des radicaux libres

- HAP
- Ultraviolets A
- Rayons gamma
- Cr^{6+} , Fe^{2+} ,
- Amiante
- Particules de diesel
- nitrosamine
- CCl_4
- Tabac
- Alcool

Etude SUVIMAX



Etude de l'effet d'un apport nutritionnel d'antioxydant
en prévention des maladies du vieillissement: cancer,
maladies cardiovasculaires, cataracte....

15000 volontaires de 40 à 60 ans

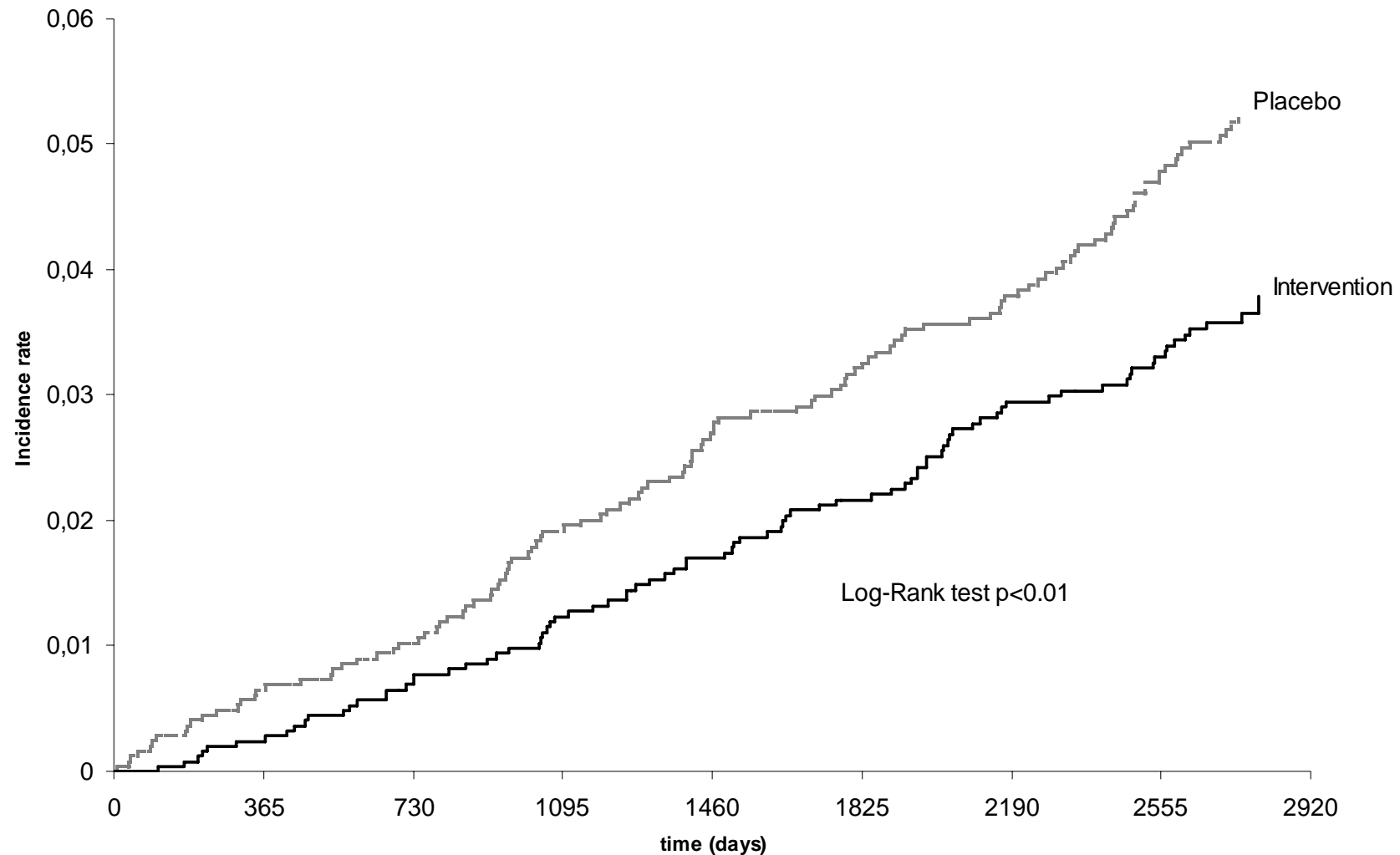
Randomisée placebo ou supplément

1994

2002

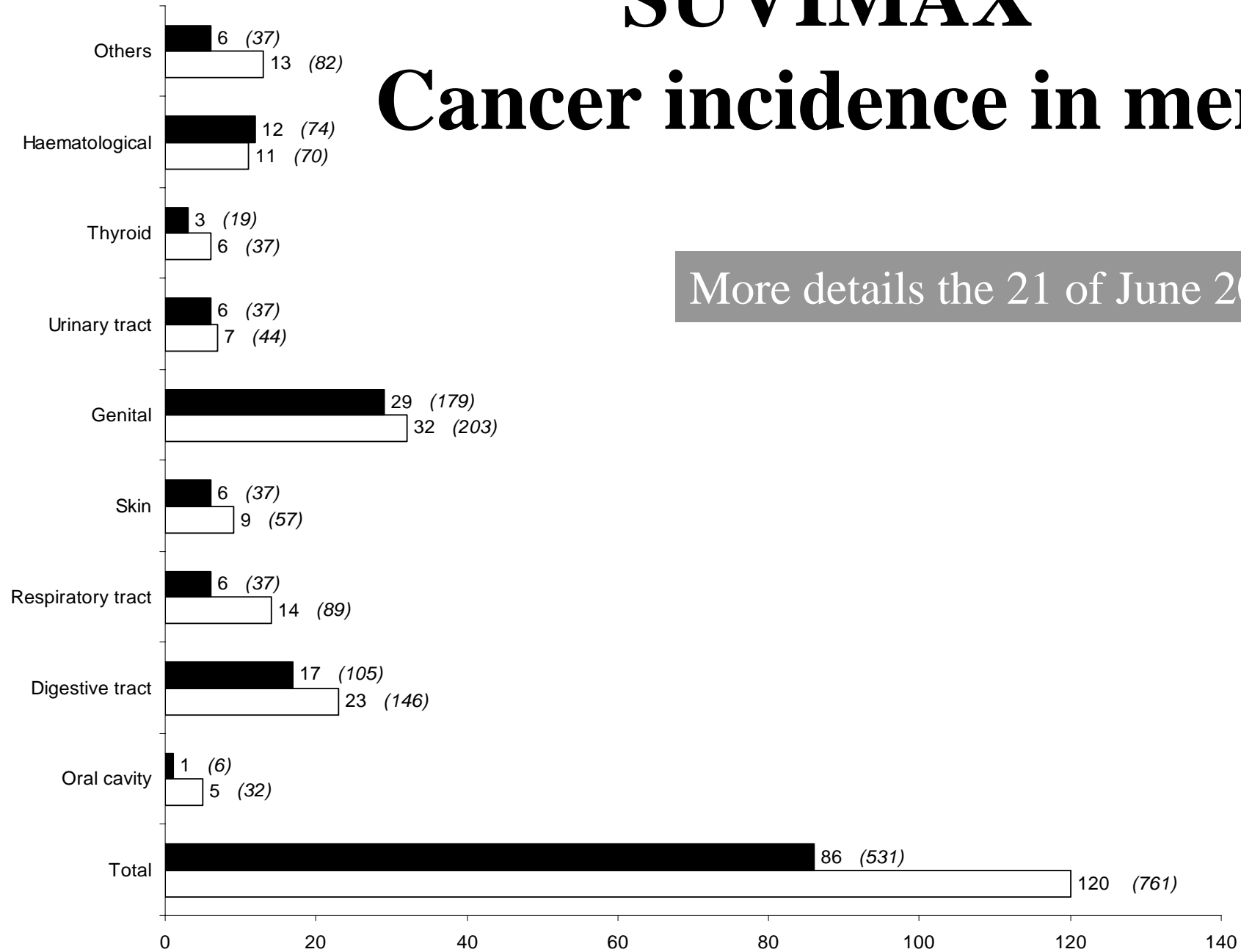


SUVIMAX: Kaplan-Meier curves for the cumulative incidence of total cancer in the intervention and the placebo group



SUVIMAX

Cancer incidence in men



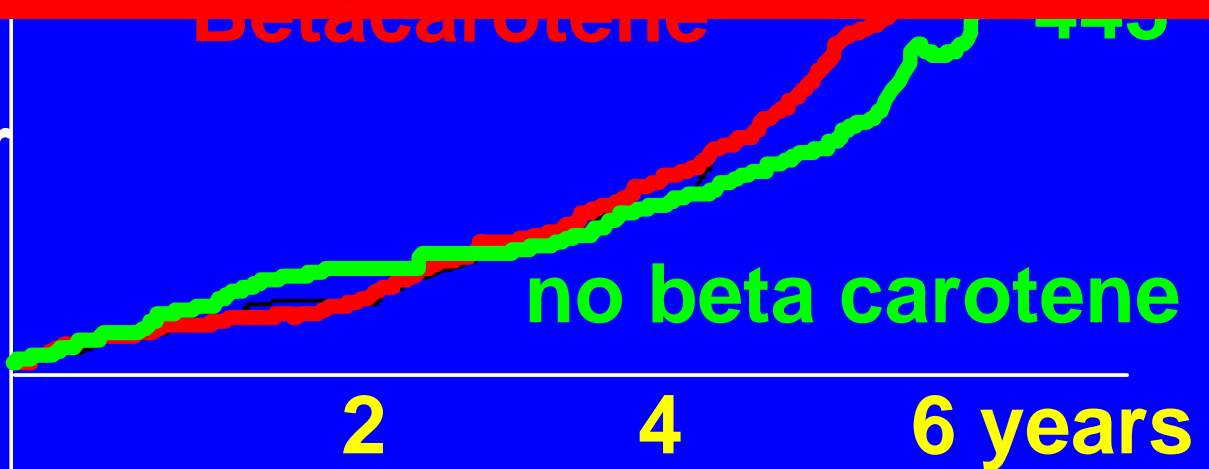
potential risk induced by betacarotene:the Finland study

"Alpha tocopherol Beta carotene Cancer Prevention Study"

29133 male smokers

**Attention aux excès
d'antioxydants**

20 mg carot
50mgE+20 mg car
placebo



Comment enrichir notre alimentation

Plus de légumes:

choux, brocoli: vitamine C, quercétine

carottes, tomates: caroténe, lycopéne

Plus de fruits: vitamine C, caroténoïdes, antocyanes, cuivre

Céréales complètes, Germe de blé: apigénine, sélénium

Moins de viandes rouges **Fer**

Des huiles végétales (raisin, noix, colza): vitamine E

Du poisson: sélénium, zinc

De l'ail et de l'oignon: diallyle sulfide, allicine, quercétine

Des épices: curcumine, ac salvianolique...

Thé: aflavine **Raisin et vin rouges :** resvératrol

conclusions

- Les radicaux libres jouent un rôle physiologique important, reconnu maintenant par les grandes équipes de recherche
- Le vieillissement favorise le stress oxydant
- Un stress oxydant est démontré exister dans de nombreuses maladies humaines
- On ne peut pas espérer prolonger l'espérance de vie maximale de façon considérable
- On peu espérer mieux vieillir et faire régresser la fréquence de certaines de ces maladies par un apport supplémentaire d'antioxydants
- Ces conclusions rejoignent les recommandations des nutritionnistes et du PPNAS