

Stress oxydant et expression des gènes

par Robert Barouki & Yannick Morel

INSERM U490, Centre Universitaire des Saints Pères, Université René Descartes, 75270 Paris Cedex 06

Reçu le 17 octobre 2001

RÉSUMÉ

Le stress oxydant provoque une toxicité cellulaire impliquant les différents constituants biochimiques de la cellule : ADN-ARN, protéines, lipides... Comme tout phénomène perturbant l'équilibre cellulaire, il met en jeu une adaptation et un système de défense. Ces systèmes de défense sont ubiquitaires mais varient selon les cellules.

Les mécanismes de l'adaptation cellulaire impliquent la régulation d'un grand nombre de gènes. Certains codant pour des enzymes anti-oxydantes ou des enzymes de réparation sont induits, alors que d'autres sont réprimés.

Les activités de plusieurs facteurs transcriptionnels sont modifiées par le stress oxydant. Plusieurs facteurs sont inhibés par une oxydation directe de cystéines localisées dans le domaine de liaison à l'ADN. Le facteur NFI est, quant à lui, inhibé par l'intermédiaire d'une cystéine présente dans son domaine transactivateur.

Paradoxalement, alors que l'activation des facteurs transcriptionnels par le stress oxydant a été très étudiée, les mécanismes proposés demeurent parfois incertains. Ainsi, l'activation du facteur cJun met en

jeu des mécanismes complexes et parfois contradictoires. En effet, ce facteur est activé par une cascade de signalisation comprenant des kinases ; en revanche, il est inhibé par un effet direct sur une cystéine dont l'oxydation est cependant réparée dans le noyau grâce au système ref1-thiorédoxine. Un système similaire a été proposé pour le facteur NFκB.

La perturbation de l'équilibre redox intervient dans des processus physiologiques, physiopathologiques et toxiques. Cette perturbation est fréquemment provoquée par de nombreux autres stress cellulaires. Citons à titre d'exemple le stress du réticulum endoplasmique, l'hypoxie, les stress mécaniques, osmotiques et thermiques. Le rôle effectif du stress oxydant dans ces autres stress reste à définir. Cette implication très globale du stress oxydant pourrait expliquer sa participation à de nombreux processus physiopathologiques, maladies neurodégénératives, cancer, athérosclérose, diabète... La part effective prise par le stress oxydant dans ces pathologies pourrait conditionner l'efficacité de thérapies anti-oxydantes.

SUMMARY Oxidative stress and genes expression

Oxidative stress elicits cellular toxicity implicating various targets such as DNA, RNA, proteins, lipids... Similarly to other stress conditions, it triggers cellular adaptation and the induction of defense mechanisms. Adaptation to this stress is ubiquitous but it displays cell specificity. Adaptation to stress requires the regulation of a large number of genes. Those encoding anti-oxidant and repair genes are induced while others are repressed.

The activity of several transcription factors is altered by oxidative stress. Many transcription factors are inhibited because of the oxidation of cysteine residues in their DNA binding domains. In the case of NFI, a cysteine in the transactivating domain is oxidized which leads to inactivation. The mechanisms of transcription factor activation are often complex, as in the case of cJun. This factor is activated by a

kinase signalling cascade. Paradoxically, it is also inhibited by stress since one of its cysteines is oxidized; however, this oxidation is repaired in the nucleus by the ref1-thioredoxine system. A similar mechanism is observed for NFκB.

Alteration of the redox status is observed in several physiological pathological and toxic conditions. It is also provoked by other cellular stress, in particular endoplasmic reticulum stress, hypoxia, shear stress, osmotic and heat shocks. The actual role of oxidative stress during other stress conditions remains to be elucidated. This widespread implication of oxidative stress could account for its role in a variety of disease such as neurodegenerative diseases, cancer, atherosclerosis, and diabetes. The efficacy of anti-oxidant therapy depends on the actual contribution of oxidative stress to these diseases.



POTENTIEL REDOX INTRACELLULAIRE ET STRESS OXYDANT

Le « potentiel rédox intracellulaire » est la résultante de l'état rédox des couples oxydo-réducteurs présents dans la cellule. Cette notion s'apparente à la notion de pH intracellulaire associée aux couples acido-basiques. La liaison d'un atome à des atomes d'oxygène ou d'hydrogène correspond à un état respectivement oxydé ou réduit. Plus généralement, lorsqu'une molécule comporte un atome pouvant s'entourer d'un nombre variable d'électrons (par exemple C, S, P, N et les métaux Fe, Cu, Zn...), elle est dite sous forme oxydée ou réduite si ce nombre est respectivement bas ou élevé. Ainsi, une molécule est dite « oxydante » si elle a le pouvoir de gagner un électron, la molécule fournissant ce dernier passant alors d'un état réduit à un état oxydé. Les deux états (réduit et oxydé) d'une même molécule forment un « couple rédox » dont le « potentiel rédox » (noté E°) croît avec le pouvoir oxydant de l'espèce oxydée du couple. Un oxydant ne peut oxyder que des molécules réduites qui ont un E° inférieur au sien. En pratique, les conditions rédox régnant dans la cellule sont évaluées par le rapport des concentrations des formes oxydée et réduite d'un couple rédox prépondérant comme celui du glutathion. Le couple glutathion réduit-glutathion oxydé (noté GSH-GSSG) agit comme un tampon rédox (à l'instar d'un tampon acido-basique). Ainsi, ce que l'on nommera par la suite le « potentiel rédox » régnant dans la cellule va déterminer les proportions relatives des espèces oxydée ou réduite de chaque couple rédox, celles-ci dépendant du E° de ces derniers. Par exemple, selon le potentiel rédox intracellulaire, certains facteurs de transcription seront sous forme oxydée ou réduite.

Par sa configuration électronique, l'oxygène est avide d'électron (i.e. revêt un caractère oxydant). Néanmoins un blocage cinétique limite la réactivité du dioxygène (O_2), sinon nous nous enflammerions spontanément à l'air ! Dans le processus de la respiration, il est réduit de façon progressive et contrôlée en eau par apport de 4 électrons. En revanche, sa réduction incomplète conduit à des espèces qui ont encore un caractère oxydant et qui sont de surcroît très réactives : H_2O_2 (peroxyde d'hydrogène ou « eau oxygénée »), OH° (radical hydroxyle) et, dans une moindre mesure, $O_2^{\circ-}$ (radical anion superoxyde). Ces espèces, appelées « dérivés réactifs de l'oxygène » (DRO), pourront oxyder des macromolécules (ADN, lipides et protéines) [1]. Leurs apparitions sont reliées entre elles par des réactions enzymatiques ou chimiques (Fig. 1) ; l'activité superoxyde dismutase (SOD) produit H_2O_2 à partir de $O_2^{\circ-}$ et H_2O_2 conduit à la formation de OH° en présence de Fe^{2+} (réaction de Fenton). D'autre part, certaines réactions chimiques ou photochimiques (en particulier avec les UVA) conduisent à l'excitation de la molécule de dioxygène. Cet état, noté [1O_2], est appelé oxygène singulet (spin nul). Le métabolisme normal de la cellule produit sans cesse des dérivés réactifs de l'oxygène [2]. En effet, les systèmes utilisant un transfert d'électrons – normalement étroitement contrôlé – sont parfois le lieu de fuites électroniques.

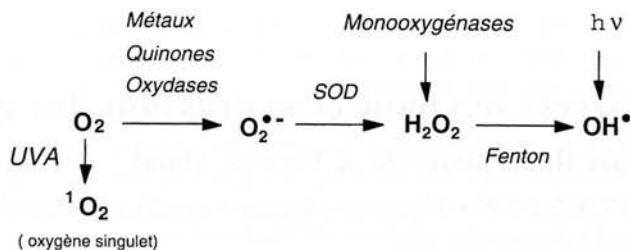


FIG. 1. – Voies chimiques et enzymatiques de production des Dérivés Réactifs de l'Oxygène.

Par conséquent, la chaîne respiratoire, les oxydases (xanthine, NADPH...), les réductases sont responsables d'une production permanente d'espèces oxydantes. De plus, certains signaux physiologiques (cytokines, facteurs de croissance) sont relayés au niveau de la membrane plasmique par l'activation d'une NADPH oxydase et la production résultante de DRO [3]. Comme nous le verrons plus loin, les DRO jouent un rôle important dans la signalisation cellulaire [4]. Cependant, des systèmes antioxydants empêchent l'accumulation de ces derniers. En particulier, le glutathion, tripeptide comportant une cystéine, agit comme un tampon antioxydant régissant « l'homéostasie » rédox intracellulaire. La concentration intracellulaire en glutathion se situe entre 5 et 10 mM. Elle varie entre les différents compartiments. D'autre part, des systèmes enzymatiques détournent les DRO : la catalase dismute H_2O_2 en oxygène et en eau, et la SOD élimine $O_2^{\circ-}$ (ce qui produit H_2O_2 !). La glutathion peroxydase, la quinone réductase et l'hème oxygénase sont d'autres enzymes de détoxification antioxydante. Enfin, la cellule utilise de simples molécules antioxydantes, comme la thiorédoxine, et antiradicalaires comme les vitamines C (cytosolique) et E (membranaire).

On parle de « stress oxydant » lorsque cette homéostasie rédox est perturbée, soit par une surproduction de DRO, soit par une défaillance des systèmes antioxydants. Les conséquences d'un tel stress dépendent bien sûr du type cellulaire. Une vague oxydante peut survenir suite à divers stress. Les rayonnements (dont les UV) peuvent conduire à la formation de DRO *via* la radiolyse de l'eau. L'hyperoxie, c'est-à-dire la présence excessive de dioxygène en accroît la formation naturelle. De même, l'activation du système immunitaire peut conduire à une production locale massive de dérivés réactifs de l'oxygène et de HClO (acide hypochloreux, le plus puissant oxydant physiologique) *via* la myéloperoxydase des phagocytes. D'autre part, l'induction d'enzyme de phase I (cytochrome P450 monoxygénases en particulier) par des xénobiotiques active le métabolisme oxydant dans la cellule, aggravant le risque de fuites électroniques et de surproduction de DRO. Enfin, certains dérivés des quinones (endogènes comme l'ubiquinone de la chaîne respiratoire, ou exogènes comme l'adryamicine, la mitomycine C...) et les molécules comportant un cation métallique (tels que Fe, Cu...) provoquent la formation de $O_2^{\circ-}$ en ayant la faculté de capter ou de libérer facilement un électron. Si elle n'est pas létale, une vague oxy-

dante est détoxiquée en quelques heures, d'où la notion de « stress » oxydant. Néanmoins, la perturbation des systèmes antioxydants, principalement celui de (ré)génération du glutathion, peut produire aussi un déséquilibre pro-oxydant dont l'effet, bien que moins intense, est plus durable.

STRESS OXYDANT ET RÉGULATION DES FACTEURS DE TRANSCRIPTION

On savait que certains gènes, en particulier les gènes précoces « d'alerte » (comme *c-Jun*, *egr-1* ou *gadd153* [5]) et ceux de détoxification antioxydante, étaient stimulés par un stress oxydant [6]. On savait aussi qu'une protéine pouvait être sensible à l'oxydation au niveau de certains résidus, en particulier les résidus soufrés (principalement les cystéines). Une telle modification de la protéine est souvent obtenue *in vitro*. L'importance fonctionnelle de ce mécanisme *in vivo* fut discutée. Cependant, depuis quelques années, des travaux ont montré que le potentiel redox intracellulaire pouvait moduler l'activité *in vivo* de certains facteurs de transcription. Depuis, la régulation redox de l'initiation de la transcription est apparue comme un élément important du contrôle de l'expression des gènes. Chez *E. coli*, la régulation redox de la transcription est maintenant bien comprise. Elle passe par deux facteurs de transcription, SoxR (particulièrement sensible à O_2^{2-}), et OxyR (particulièrement sensible à H_2O_2) qui ne sont opérationnels que sous leur forme oxydée [7]. Ils activent en particulier les gènes de défense antioxydante. Chez les eucaryotes, aucun équivalent simple de ces régulateurs n'a été mis en évidence. Néanmoins, un facteur de transcription murin, activable par H_2O_2 , se lie à la séquence d'ADN reconnue par OxyR [8]. Comme nous le verrons plus loin, un grand nombre de facteurs de transcription eucaryotes sont sensibles aux conditions redox régnant dans la cellule. Nous possédons maintenant suffisamment de recul pour pouvoir dire que la variation de l'état redox intracellulaire régule véritablement l'activité de nombreux facteurs de transcription. Leur degré de sensibilité est variable. Il dépend de la structure de la protéine et de son aptitude à être modifiée par phosphorylation, glycosylation ou oxydation. C'est à cette dernière que nous nous intéressons particulièrement ici.

La plupart des facteurs de transcription comportent dans leur séquence protéique des cystéines (sensibles aux variations redox par leur groupe thiol) fonctionnellement très importantes. Premièrement, elles peuvent se situer dans le domaine de liaison à l'ADN du facteur de transcription et assurer la reconnaissance d'un site donné par des interactions électrostatiques (en particulier des liaisons hydrogènes) avec les bases de l'ADN. Deuxièmement, elles peuvent donner naissance à des ponts disulfures inter ou intramoléculaires essentiels pour la conformation tridimensionnelle de la protéine. Enfin, des cystéines participent à la coordination de cations métalliques (principalement Zn^{2+}). C'est le cas des protéines

dites « à doigt de zinc » dont la conformation assurée par la coordination du cation peut permettre une interaction avec le grand sillon de l'ADN.

L'oxydation d'une cystéine peut donc modifier le comportement d'un facteur de transcription. La formation anormale d'un pont disulfure va perturber la fonction de la protéine en conduisant à une mauvaise conformation (éventuellement en empêchant une dimérisation passant par un pont disulfure). Elle peut aussi empêcher ou se substituer à la formation (normale) d'un autre pont à partir de la même cystéine, ce qui peut aussi perturber la conformation globale. Ainsi, la dimérisation d'un facteur de transcription (phénomène très fréquent) ou sa faculté d'approcher l'ADN peuvent être modifiées. C'est le cas, par exemple, de USF et HoxB5. De même, la simple oxydation du soufre d'une cystéine par gain d'atomes d'oxygène, peut s'avérer critique. Le groupe thiol (-SH) peut être oxydé en groupe sulfénique (-SOH), sulfonique (-SO₂H) voire sulfonique (-SO₃H). La conformation électronique et stérique du résidu de la cystéine est alors notablement modifiée. Si la cystéine oxydée est une cystéine critique du domaine de liaison à l'ADN, il en résultera une modification de l'aptitude du facteur de transcription à se lier à sa séquence cible [9] (cas de AP-1 ou NF-1).

STRESS OXYDANT ET CONTRÔLE DE L'EXPRESSION DES GÈNES

Les modifications par oxydation évoquées ci-dessus sont le plus souvent réversibles. Elles s'inscrivent dans un processus dynamique : la variation du « potentiel » redox intracellulaire (localement ou globalement). Celle-ci peut modifier radicalement le rapport oxydé-réduit d'un couple redox étant donné la sensibilité redox fine de certains groupements chimiques comme les thiols. Ainsi, un stress oxydant non létal peut influencer le comportement de protéines possédant des cystéines critiques et ainsi affecter la signalisation cellulaire et la régulation des gènes (Fig. 2). Poussé trop loin, le stress oxydant entraîne la destruction du matériau vivant (peroxydation lipidique, adduits à l'ADN et aux protéines...). Il induit alors apoptose [10] ou nécrose. En revanche, une production limitée et transitoire de DRO peut participer à – ou interférer avec – la signalisation de la cellule *sans* en affecter la viabilité. Cette production contribue à transmettre divers stimuli physiologiques (facteurs de croissance, TNF α , IL-1 α ...) [2, 3]. Certaines protéines G comme Ras peuvent conduire à l'activation de la cascade des kinases *via* la production de dérivés réactifs de l'oxygène [11]. H_2O_2 active de même (au moins) une tyrosine phosphatase [12]. Des travaux récents montrent même que Ras pourrait activer directement AP-1 et NF- κ B par une production de DRO sans passer par des kinases [13]. D'autre part, on connaît au moins une kinase (de la famille Ste20) qui n'est activée que par le stress oxydant (H_2O_2). Elle est insensible aux autres stimuli répertoires des kinases et n'active elle-même aucune des cascades

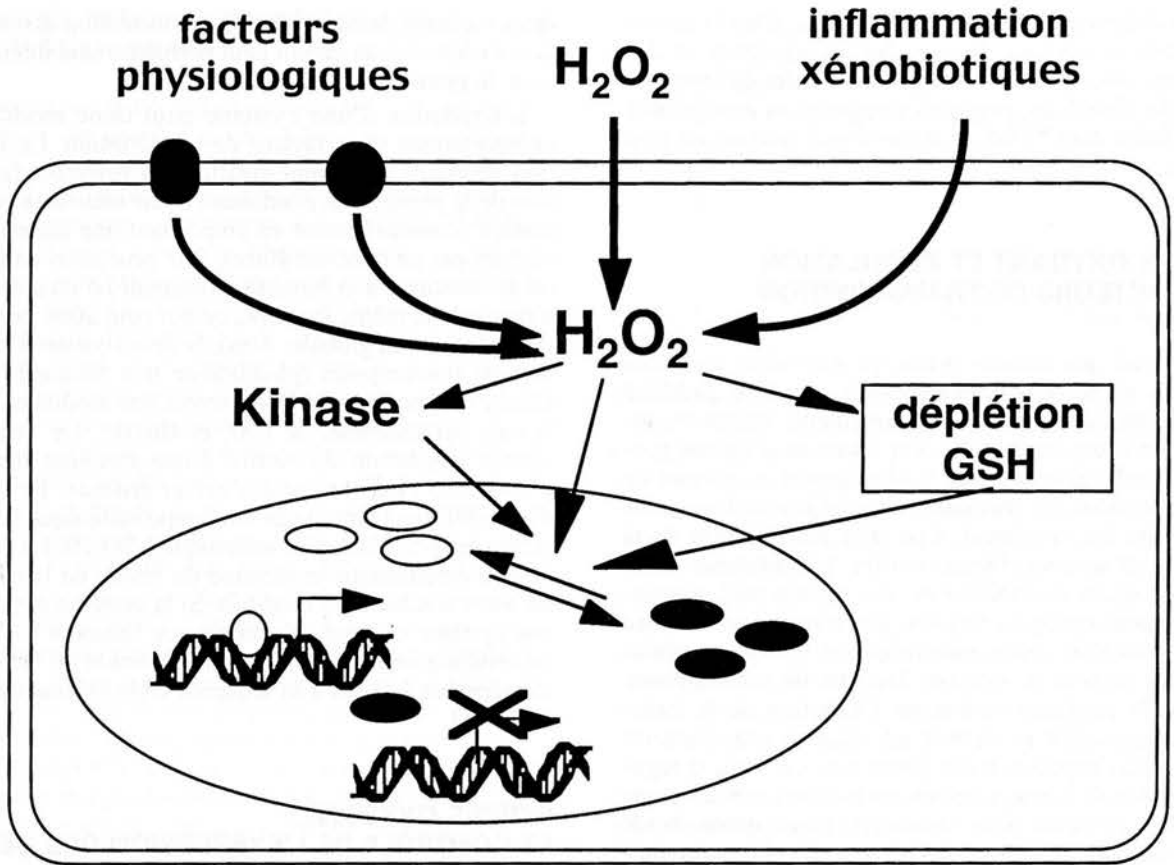


Fig. 2. – Modification de l'expression des gènes par le stress oxydant. Des facteurs physiologiques, des xénobiotiques ou l'inflammation entraînent une augmentation de peroxyde d'hydrogène qui modifie, de manière directe ou indirecte, l'activité de certains facteurs transcriptionnels et ainsi l'expression des gènes.

connue de MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) [14]. Ces deux exemples montrent qu'il pourrait exister de nouvelles voies de signalisation cellulaire utilisant spécifiquement l'oxydation. Comme les voies de signalisation évoquées ci-dessus conduisent *in fine* à l'activation de la transcription de certains gènes « précoces », la régulation rédox des facteurs de transcription suscite un intérêt croissant.

Les études présentées ci-dessous concernent la modulation *in vivo* de l'activité de certains facteurs de transcription impliqués dans la multiplication cellulaire, l'inflammation ou l'apoptose. Cette modulation est selon les cas positive ou négative.

LES FACTEURS DE TRANSCRIPTION RÉGULÉS PAR LE STRESS OXYDANT

NF-κB (Nuclear Factor κB)

C'est un facteur ubiquitaire jouant un rôle important lors de la réponse rapide à un stress cellulaire [15]. Il a été récemment l'objet de très nombreuses études. Nous

ne résumons ici que l'aspect rédox de son activation. *In vivo*, *NF-κB* peut être activé par H_2O_2 et par $HClO$ [15] ainsi que par les esters de phorbol et le $TNF\alpha$ *via* la production de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO). La présence d'antioxydants telles la N-Acétyl-cystéine (NAC), la pyrrolidine dithiocarbamate (PDTTC), la thiorédoxine ou les vitamines C et E inhibe cette activation. Ces DRO activeraient des kinases chargées de phosphoryler les facteurs *I-κB*, entraînant ainsi leur dissociation de *NF-κB* ce qui lève l'inhibition de ce dernier [15]. Une fois activé, *NF-κB* migre vers le noyau où il se lie à une séquence κB de l'ADN (GGAnnnTCC). Cependant, *NF-κB* (qui comporte une cystéine dans son domaine de liaison à l'ADN) doit être sous forme réduite pour se lier à l'ADN [16]. *In vivo*, la réduction de la cystéine critique serait assurée par la thiorédoxine ou une autre protéine appelée Ref-1 (Redox factor 1). Il y a donc deux niveaux apparemment antagonistes de régulation rédox de *NF-κB* : translocation nucléaire et liaison à l'ADN [17]. Cette opposition est peut-être une voie de rétro contrôle de l'activation de *NF-κB*. La régulation rédox de *NF-κB* ne fait aucun doute mais elle reste complexe, d'autant plus que les résultats obtenus dépendent des lignées cellulaires.

AP-1 (Activator Protein 1)

Le complexe AP-1 est composé d'un dimère Jun-Jun ou Fos-Jun. Il réagit rapidement à divers stress et active des gènes précoces [5] : il est activé *in vivo* par H₂O₂ ainsi que par les UV, les esters de phorbol et le TNF α (*via* des DRO). Cependant, sa liaison à sa séquence-cible d'ADN (5'TGAC-GTC-AA3') est accrue *in vitro* par des agents réducteurs comme la NAC. La cystéine 252 de la protéine Jun située dans le domaine de liaison à l'ADN est critique [18]. Son oxydation empêche cette liaison [9]. *In vivo*, le facteur Ref-1 (cf. ci-dessus) assure la réduction de cette cystéine. Il faut signaler que l'activation rédox de AP-1 passe sans doute par des kinases. Les Jun kinases (JNK) sont en effet activées en quelques minutes par H₂O₂. À l'instar de NF- κ B, activation et liaison à l'ADN sont deux étapes différemment sensibles à l'état rédox de la cellule. La production de DRO conduit à l'activation alors que l'oxydation de la cystéine 252 inhibe la liaison. La mutation de cette cystéine en sérine supprime cette sensibilité à l'oxydation et conduit à l'activation permanente de la liaison à l'ADN [18].

p53

Ce suppresseur de tumeur contient douze cystéines dans sa séquence protéique. Neuf d'entre elles sont dans le domaine de liaison à l'ADN et quatre sont essentielles pour la liaison (la mutation des autres en sérine n'affecte pas l'activité). De plus, trois cystéines sont impliquées dans la coordination d'un cation Zn²⁺. Ainsi la p53 possède une double sensibilité rédox. *In vivo*, la liaison à l'ADN ainsi que la transcription d'un gène rapporteur placé sous le contrôle de p53 diminuent lors d'un traitement oxydant (H₂O₂). Dans ces expériences, la quantité de protéine n'est pas affectée. La régulation rédox s'effectuerait donc bien par l'inactivation de la protéine [19]. La présence de nombreuses cystéines critiques permet d'envisager plusieurs hypothèses. L'oxydation simple d'un résidu situé dans le domaine de liaison à l'ADN peut conduire à une gène stérique lors de l'interaction ADN-p53. De même, la formation d'un pont disulfure adventice ou la perturbation de la coordination du cation zinc²⁺ pourraient produire un changement de conformation de la protéine préjudiciable à son activité. Des travaux récents montrent que p53 est régulée par des cations métalliques comme Cu⁺ [20].

SPÉCIFICITÉ ET RÉGULATION DIFFÉRENTIELLE DES FACTEURS DE TRANSCRIPTION

Comme nous l'avons vu, de nombreux facteurs de transcription sont affectés par une variation de l'état rédox intracellulaire – dont un indicateur est le rapport thiols oxydés-thiols réduits, en particulier (GSSG-GSH). Il convient toutefois de noter que la sensibilité aux variations rédox d'une cystéine fonctionnellement critique est très variable. Elle dépend de sa localisation dans la protéine (protégée à l'intérieur, ou exposée) et de la nature

des résidus immédiatement voisins (qui influent sur son potentiel rédox). Ainsi, les facteurs de transcription sont diversement sensibles au stress oxydant, selon son intensité. Nous avons observé sur nos modèles cellulaires que la liaison à l'ADN ainsi que l'activation de la transcription par le facteur ubiquitaire CP-1 (aussi appelé NF-Y) étaient insensibles à des doses de H₂O₂ qui inhibent l'activité de NF-1 et Sp-1. D'où la possibilité d'une régulation rédox différentielle des facteurs de transcription. Cette différenciation des comportements face aux variations rédox résulte aussi de l'action spécifique de certaines protéines kinases sensibles au stress oxydant [21].

STRESS OXYDANT, EXPRESSION DES GÈNES ET PATHOLOGIES

La production de DRO et la variation rédox conséquente sont utilisées par plusieurs voies de signalisation. Celles-ci peuvent donc être perturbées par une surproduction de DRO survenant à la suite d'un dysfonctionnement des mécanismes de régulation et de défense anti-oxydants, d'un afflux de xénobiotiques entraînant une « explosion » du métabolisme oxydant ou d'une inflammation. Rappelons que ce déséquilibre ne doit pas nécessairement avoir une intensité destructrice pour perturber la machinerie cellulaire : il s'agit alors d'une atteinte cellulaire fonctionnelle transitoire. La modification rédox de l'activité de certains facteurs de transcription permet d'initier une réponse à divers stress *via* l'activation ou l'inhibition de l'expression génique. Ce système de régulation a l'avantage d'être très rapide (ne passe pas par la synthèse intermédiaire d'une protéine) et réversible (réaction chimique simple). Il couvre un large spectre de stress : xénobiotique, UV, choc thermique, inflammation... En contrepartie, il n'a pas une spécificité stricte, même si nous avons vu qu'il existe des effets différents.

Outre cet aspect essentiel de réponse transitoire, plusieurs études sur des cultures cellulaires et chez des rats ont montré que l'expression des gènes était altérée lors du vieillissement. Ce phénomène serait entre autres corrélié à un déclin de l'activité de Sp-1 et à une suractivation de NF- κ B chez des rats de trente mois, le taux de ces protéines restant constant [22]. Au cours du vieillissement, la production endogène de DRO augmente (davantage de fuites électroniques par des systèmes enzymatiques rédox émoussés). Ainsi, un décalage chronique de l'état rédox intracellulaire vers un état plus oxydé pourrait avoir des conséquences physiopathologiques. On sait déjà que ce phénomène intervient dans l'accélération du vieillissement ; il pourrait être impliqué dans la dégénérescence neurologique (Alzheimer, Parkinson) et l'arthrite. De plus la perturbation chronique de l'expression des gènes *via* l'inhibition ou la stimulation de certains facteurs de transcription pourrait jouer un rôle dans les processus oncogènes [2] (altération de la fonction de p53, perturbation du contrôle génique de la mitose, de l'apoptose ou de la différenciation, etc.). Enfin, des mutations

de l'ADN surviennent après formation d'adduits par les DRO [23]. Outre les conséquences d'une altération des séquences codantes, des mutations peuvent également affecter la fonctionnalité des séquences régulatrices de la transcription (non reconnaissance par les facteurs de transcription).

On sait d'ores et déjà que des mécanismes rédox peuvent intervenir dans la régulation cellulaire à plusieurs niveaux : transduction amont du signal, kinases-phosphatases et expression des gènes (avec des régulations transcriptionnelles voire post-transcriptionnelles). D'autre part il est maintenant bien établi que le stress oxydant est impliqué dans de nombreuses pathologies chroniques : SIDA, Alzheimer, arthrite, cancer... On comprend alors l'intérêt du développement d'essais de thérapies antioxydantes (vitamines E, C et A ; NAC ; sélénium...). Certaines études ont déjà porté sur la réplication du VIH et l'arthrose avec des résultats à confirmer [24, 25].

BIBLIOGRAPHIE

- Vaughan M., Oxidative modification of macromolecules mini-reviews series. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 1853.
- Cerruti P., Prooxidant state and tumor promotion. *Science*, 1985, 227, 375-381.
- Krieger-Brauer H. & Kather H., The stimulus sensitive H₂O₂-generating system present in human fat cell plasma membranes is multi-receptor linked and under antagonist control by hormones and cytokines. *Biochem. J.*, 1995, 307, 543-548.
- Lander H. M., An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB J.*, 1997, 11, 118-124.
- Guyton K., Xu Q. & Holbrook N., Induction of the mammalian stress response gene GADD153 by oxidative stress: role of AP-1 element. *Biochem. J.*, 1996, 314, 547-554.
- Wasserman W. W. & Fahl W. E., Functional antioxidant responsive element. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 5361-5366.
- Demple B. & Amabile-Cuevas C. F., The control of oxidative stress responses. *Cell*, 1991, 67, 837-839.
- Duh J., Zhu H., Shertzer H., Nebert D. & Puga A., The Y-box motif mediates redox-dependant transcriptional activation in mouse cell. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 30499-30507.
- Clairborne A., Miller H., Parsonage D. & Ross R. P., Protein-sulfenic acid stabilization and function in enzyme catalysis and gene regulation. *FASEB J.*, 1993, 7, 1483-1490.
- Slater A., Stefan C., Nobel I. & Orrenius., Signaling mechanism and oxidative stress in apoptosis. *Toxicology Letter*, 1995, 82-83, 149-153.
- Pennesi E., Superoxides relay Ras protein's oncogenic message. *Science*, 1997, 275, 1567-1568.
- Keyse S. M. & Emslie E. A., Oxidative stress and heat shock induce a human gene encoding a protein-tyrosine phosphatase. *Nature*, 1992, 359, 644-647.
- Irani K., Xia Y., Zweier J. *et al.*, Mitogenic signaling mediated by oxydants in Ras-transformed fibroblasts. *Science*, 1997, 275, 1649-1651.
- Pombo C., Bonventre J., Molnar A., Kyriakis J. & Forece T., Activation of human Ste20-like kinase by oxidant stress defines a novel stress response pathway. *EMBO Journal*, 1996, 15, 4537-4546.
- Baeuerle P. & Baltimore D., NF- κ B: ten years after. *Cell*, 1996, 87, 13-20.
- Mihm S., Galter D. & Dröge W., Modulation of transcription factor NF- κ B activity by intracellular glutathione levels and by variation of the extracellular cysteine supply. *FASEB J.*, 1995, 9, 246-252.
- Anderson M., Staal F., Gitler C. & Herzenberg L., Separation of antioxidant-initiated and redox-regulated steps in the NF- κ B signal transduction pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 11527-11531.
- Abate C, Patel L, Rauscher F, Curran T. Redox regulation of Fos and Jun DNA-binding activity in vitro. *Science* 1990 ; 249 : 1157-1161.
- Parks D., Bolinger R. & Mann K., Redox state regulates binding of p53 to sequence-specific DNA, but not to non-specific or mismatched DNA. *Nucl. Ac. Res.*, 1997, 25, 1289-1295.
- Verhaegh G., Richard M.-J. & Hainaut P., Regulation of p53 by metal ions and by antioxidants: dithiocarbamate down-regulates p53 DNA-binding activity by increasing the intracellular level of copper. *Mol. Cell. Biol.*, 1997, 17, 5699-5706.
- Mendelson K., Contois L., Terosain S., Davis R. & Paulson E., Independent regulation of JNK-p38 mitogen activated protein kinase by metabolic oxidative stress in the liver. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, 12908-12913.
- Helenius, Hanninen M., Lehtinen S. K. & Salminen A., Changes associated with aging and replicative senescence in the regulation of transcription factor κ B. *Biochem. J.*, 1996, 318, 603-608.
- Beckman K. & Ames B. N., Oxydative decay of DNA. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 19633-19636.
- Raju P., Herzenberg L. & Røederer M., Glutathione precursor and antioxidant activities of N-acetylcysteine and oxothiazolidine carboxylate compared in *in vitro* studies of HIV replication. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 1994, 10, 961-967.
- McAlindon T., Jacques P., Zhang Y. *et al.*, Do antioxidant micronutriments protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis. Rheum.*, 1996, 39, 648-656.