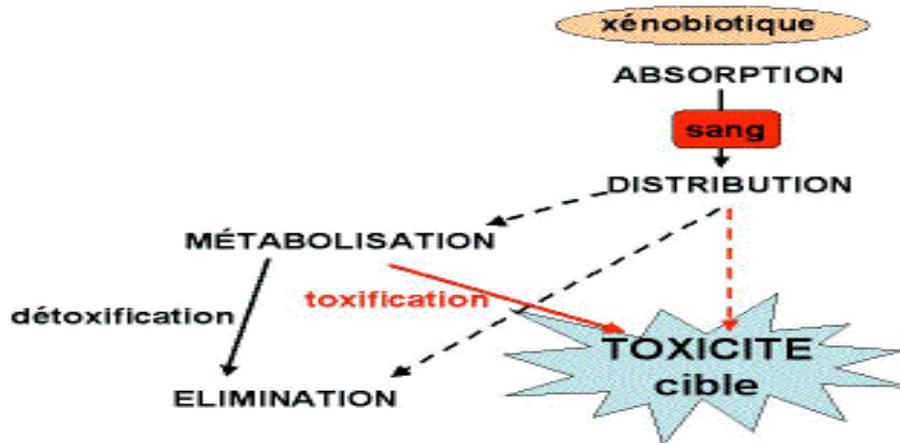


PRINCIPAUX MECANISMES D'ACTION TOXIQUE

Rappels :



A) LES CARACTERISTIQUES TOXIQUES

Généralités :

TOXIQUE : Entité réactive sur une cible...

- Xénobiotiques = toxiques « directs »

acides et bases fortes, métaux lourds (Pb) H₂O₂, dioxine, HCN, CO...

- Toxique = métabolite du xénobiotiques → toxique « ultime »

B[a]P → 7,8-diol-9,10-époxyde B[a]P

Paracétamol → N-acétyl-P-benzoquinoneimine

Amygdaline → HCN

- Toxique : Espèce Réactive de l'Oxygène (ERO)

doxorubicine → (O₂) → ERO (ROS reactive oxygen species)

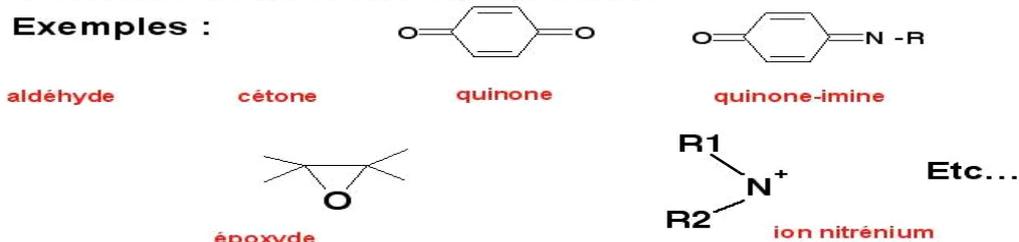
formés au sein de l'organisme, mais pas directement issus du xénobiotiques

I- Toxiques électrophiles

⇒ charge positive partielle ou totale (cation)

⇒ atome déficient en électron

Exemples :



le plus souvent résulte d'une activation métabolique

↳ Toxique ultime

ex : formation d'époxyde : toxification de l'Aflatoxine B1

II- Toxiques sous forme de radicaux libres

1- Définition :

-Atome dont la couche périphérique contenant un ou plusieurs e- appariés dits célibataires :X•

2- Formation :

-En général production par :

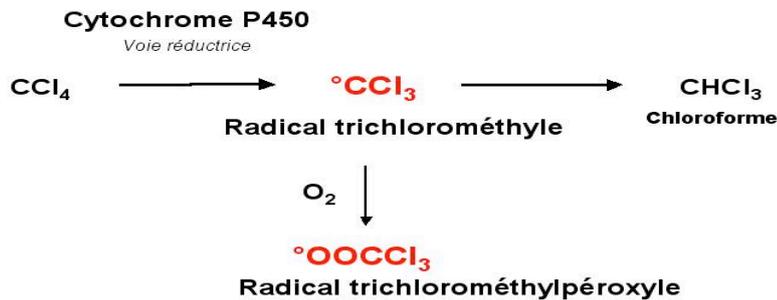
1- Cassure d'une liaison covalente $A-B \rightarrow A\bullet + B\bullet$

2- Capture d'un e- :voie de réduction

cyp450 /NADPH cyp450 réductase

Exemple 1 :

ex : tétrachlorure de carbone



Exemple 2 : Paraquat (herbicide)

Paracas radicalaire \Rightarrow nécrose du poumon

CYP450

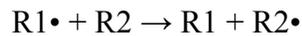
-Radical Libre :

-Très instables (10^{-6} sec)

-Gde réactivité

\rightarrow soit capter 1 e- liaison covalente avec Mm*

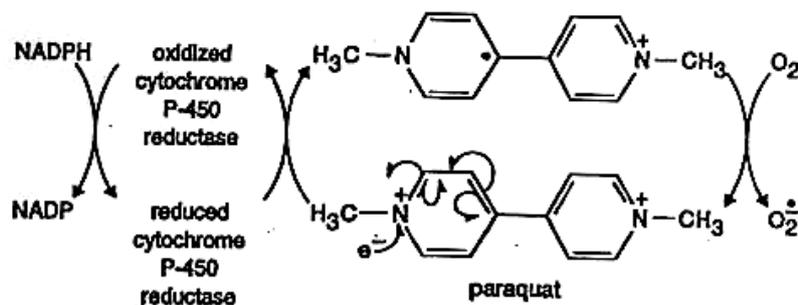
\rightarrow soit céder son e- réaction en chaîne \rightarrow création d'un nouveau radical



-Fin :

$\rightarrow R1\bullet + R2\bullet \rightarrow R1-R2$

\rightarrow Ou système enzymatique de protection



III- Espèces réactives de l'oxygène (EROs)

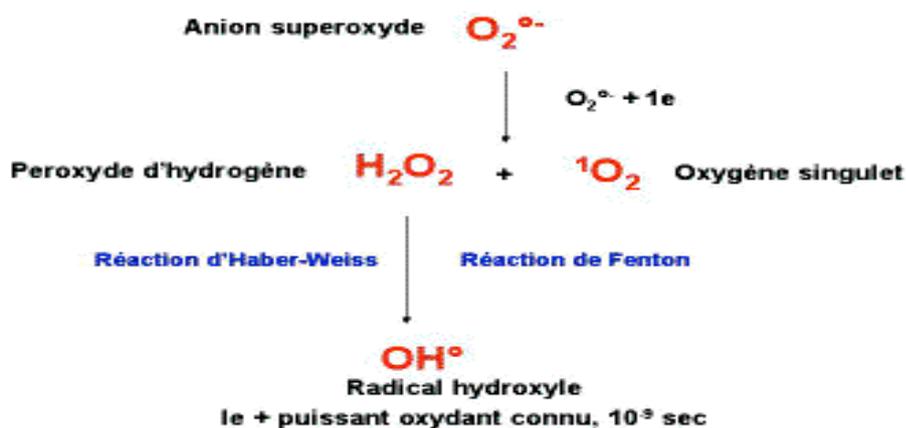
-Radicaux « oxygénés » ou « espèces radicalaires » de l'O = composés oxydant dérivant de l'O, ayant pour origines :

1/ réduction O2 moléculaire



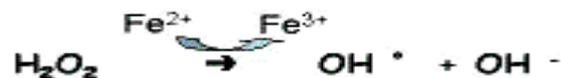
-irradiation UVA → O2

2/EROs résultant de la réduction successive O2•-



Réaction de Fenton :

scission homolytique de H_2O_2
catalysée par métaux de transition (Fe^{2+} , Cu^*)



et



Réaction de Haber-Weiss :



NB : production d'EROs physiologique

- réaction catalysée en présence de Fe, Cu ...
- réaction de stress oxydant
quand ischémie hémorragique → libération de fer → réaction → OH^{\bullet}

3/ EROs résultant de l'interaction avec NO



Radical oxyde nitrique → composés oxydant “stress oxydant”

B) LES SYSTEMES DE PROTECTION

Protection de l'organisme :

Electrophiles
Radicaux libres
EROs

→ système physiologiques
-système enzymatique
-système non enzymatique
⇒ les principaux

I- Détoxification des toxiques électrophiles

- système général : conjugaison au GSH
spontanée ou catalysée /GST
- système spécifique : EH , ADH , ALDH cf. réaction de biotransformation..

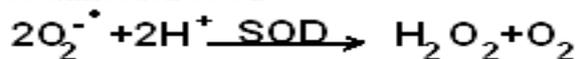
II- Détoxification des RL et EROs

1) Système enzymatique

a) Superoxyde dismutase : SOD

métallo Protéine Cu , Zn , Mn
cytosolique ou mitochondriale

détoxification de $\text{O}_2^{\bullet -}$



H_2O_2 = autre espèce radicalaire de l' O_2

NB : SOD accélère la réaction 10000x

b) Glutathion peroxydase : GPx

métalloenzymes Se ; cytosoliques et mitochondriales

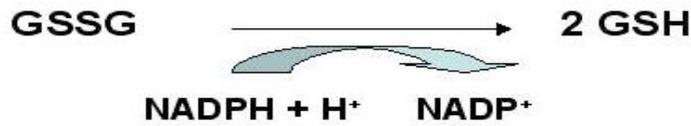
♦ détoxification de H_2O_2 , peroxydes :



♦ détoxification de radicaux libres :



Régénération du GSH : glutathion réductase

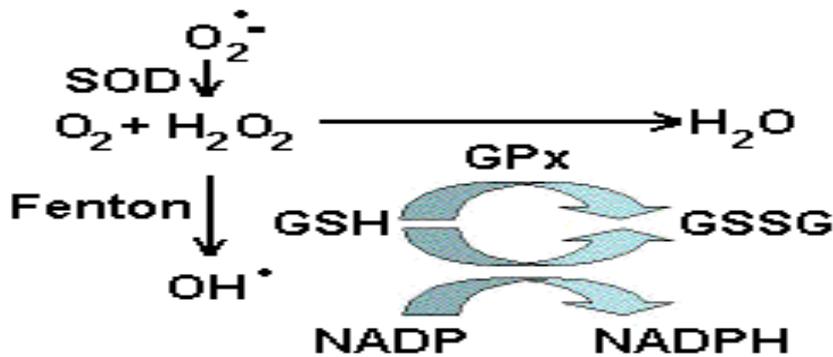


c) Catalase

peroxysomes ,détoxification de H_2O_2



interrelation entre ces différents systèmes :



→ effet SOD couplé à catalase et GPx pour éviter accumulation H_2O_2

→ pas de détoxification efficace de OH^\bullet , $^1\text{O}_2$

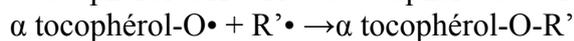
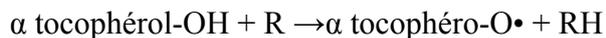
2) Systèmes non enzymatiques :

Dernière ligne de défense

=piégeur radicalaire et « antioxydants »

a) Liposolubles → membranaires

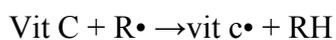
essentiels :vitamine E ,vitamine A et caroténoïdes



→1 vit E peut éliminer 2 R^\bullet

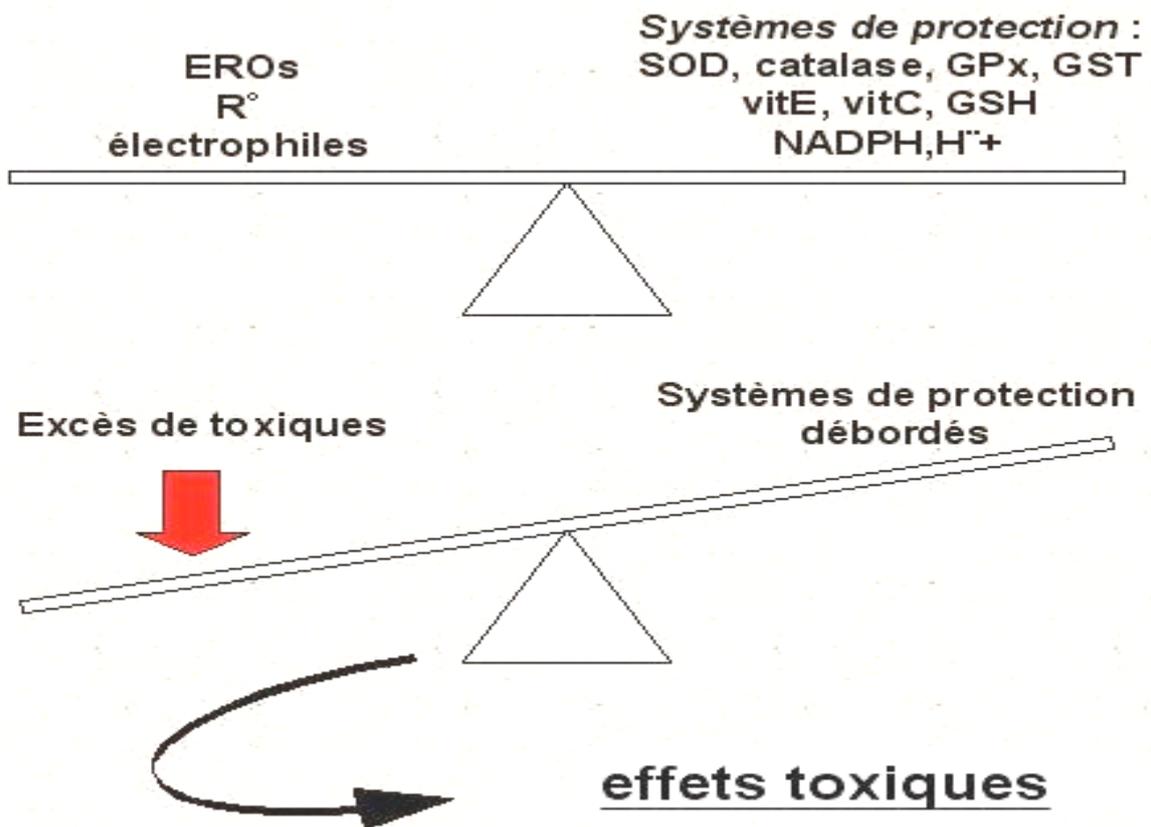
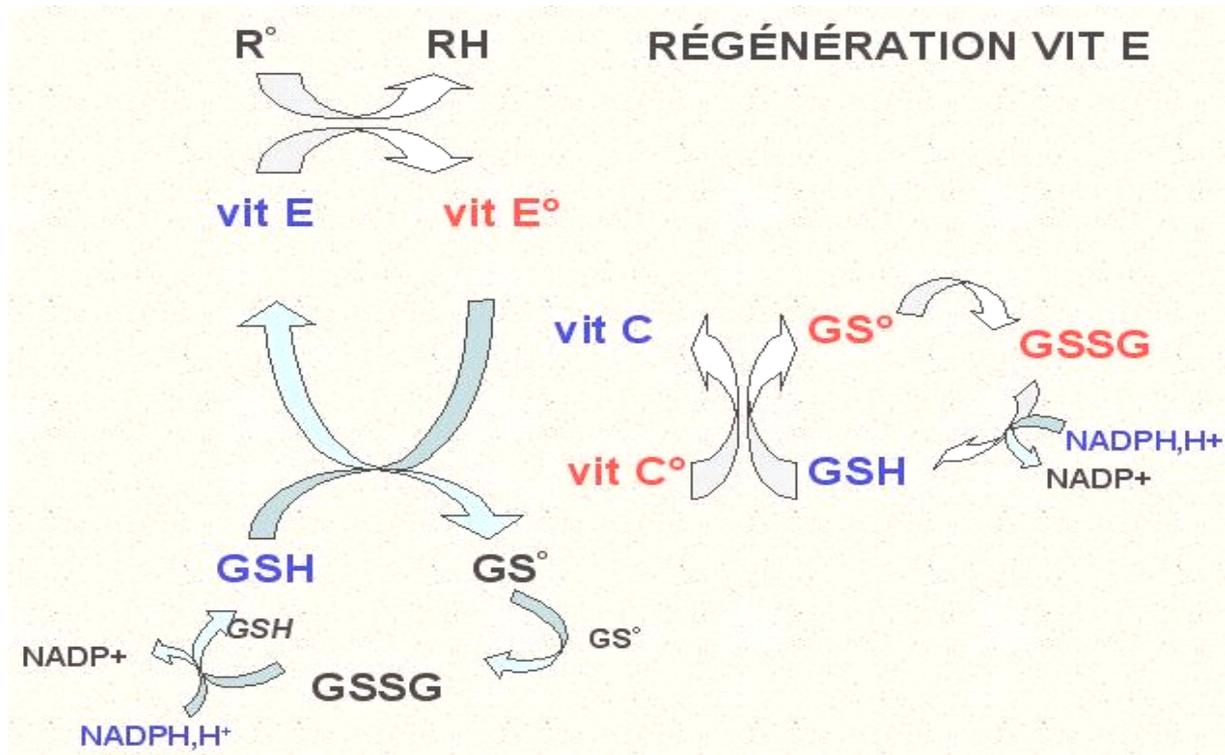
b) Hydrosolubles → cytosoliques

vit C ,GSH ,cystéine....



Mais :vit C aussi cap d'activité pro oxydante !

3) Interrelation des différents systèmes :



C) PRINCIPAUX MECANISMES D'ACTION TOXIQUE

Les effets toxiques sont dus à :

-liaison non covalentes : liaison H , ionique

interaction avec : récepteurs , canaux ioniques , enzymes , ADN...

-liaison covalentes :

interaction avec ADN , protéines enzymes , lipides...

électrophiles
quinone

doux

nucléophiles
S : glutathion

ion nitrénium
ion carbonium

dur

N : bases puriques , pyrimidiques
O : bases puriques ; pyrimidiques

-dénaturation : oxydation , nitrosation..

Protéines , lipides , ADN

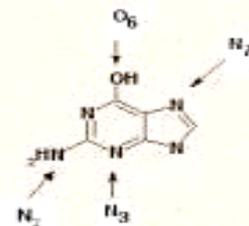
I- Génotoxicité

altération de l'ADN

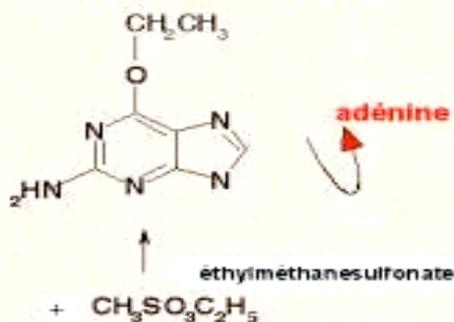
Exemples :

✓ liaisons covalentes : O, N des bases, P

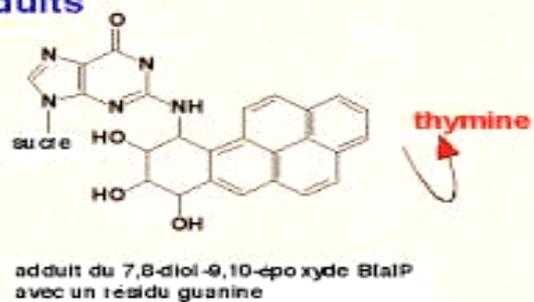
Exemple : **guanine**



alkylation de l'ADN



adduits

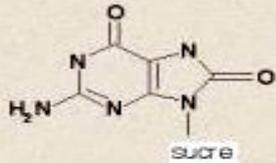


guanine alkylée par éthyl est reconnue comme adénine

pontage :
intra-brin : entre 2 bases du même brin
inter-brin : entre 2 bases de brins homologues
ADN-P* : entre 1 brin ADN et une Protéine

✓ oxydation de bases : $O_2^{\cdot -}$, OH^{\cdot}

Nombreux produits de dégradation
Ex:



8-oxo-guanine

✓ nitrosylation de bases : NO^{\cdot}

✓ cassures de brin, intercalation...

Conséquences :

- Aucune (réparation ADN) ex : mutation due aux UVA (soleil)
- Mort c^*a (apoptose) outil thérapeutique des agents anticancéreux
- Mutation transmissible :
 - Mutation gène
 - Mutation chromosomique : structure , nombre de chromosomes
- cellules somatiques : cancérogenèse
- cellules germinales : fonction de reproduction , tératogenèse

II- Cytotoxicité

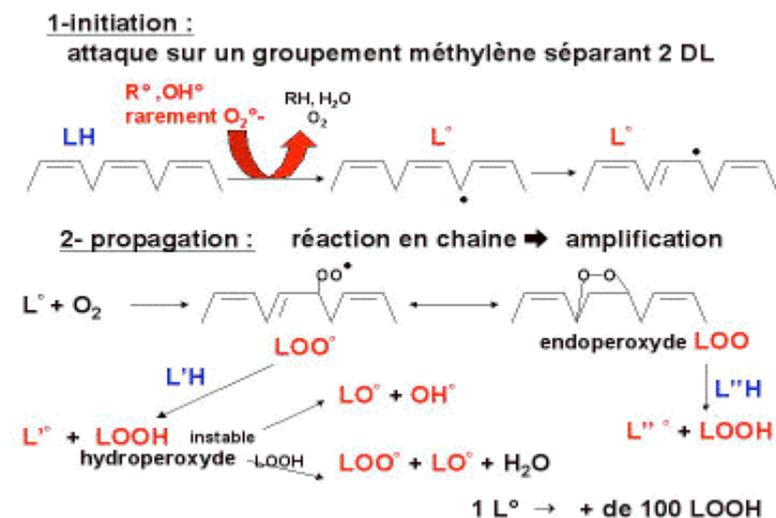
Dysfonctionnement cellulaire → mort cellulaire

1- Exemple1 : Processus au niveau de la membrane

Cibles = lipides insaturés

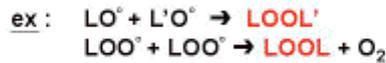
Mécanisme : dégradation oxydative des lipides insaturés selon un processus radicalaire
= peroxydation lipidique ou lipoperoxydation

étapes :



3- terminaison :

formation de composés lipidiques stables mais altérés



CONSEQUENCES :

● formation d'entités radicalaires

● altération des lipides

destruction de ≠ membranes : mitochondrie, RE, cellulaire..

dysfonctionnement cellulaire :

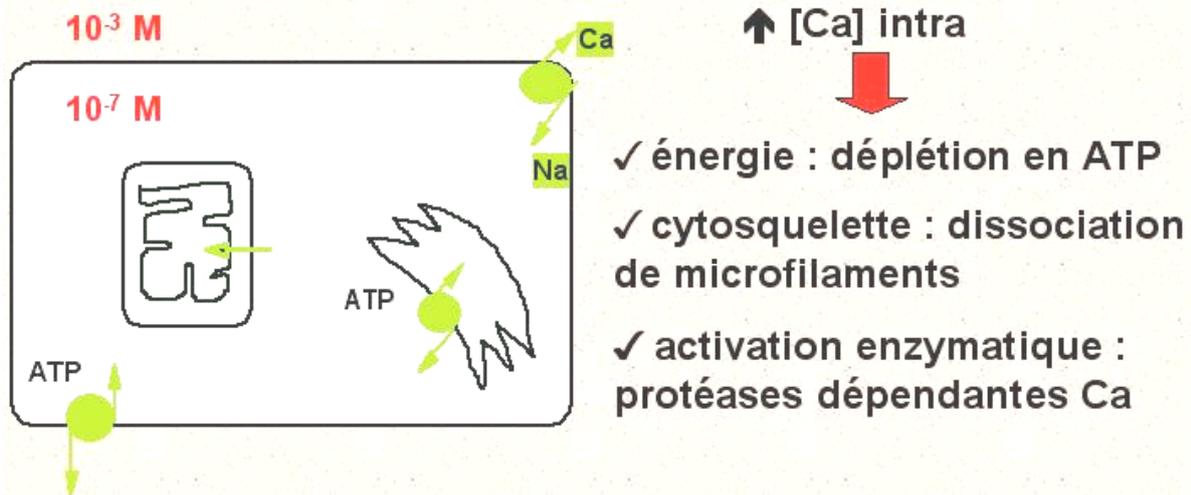
perturbations de l'homéostasie cellulaire (calcique...),
de métabolisme...

...mort cellulaire

2- Exemple2 : Homéostasie du calcium

② homéostasie du Ca :

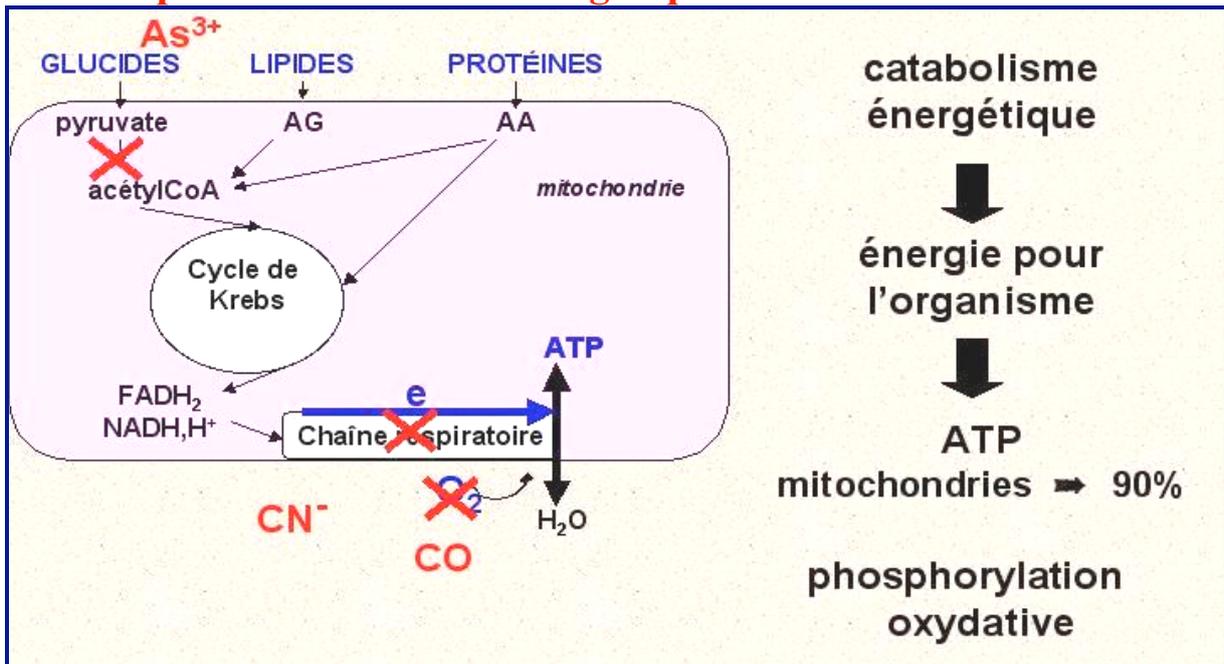
Ca²⁺ fondamental dans l'intégrité cellulaire



CONSEQUENCES :

incapacité de la cellule à maintenir son intégrité structurelle et fonctionnelle : dysfonctionnement → mort cellulaire

3- Exemple3 : Catabolisme énergétique



ATP produit à 90% par muscle (par phosphorylation oxydative)

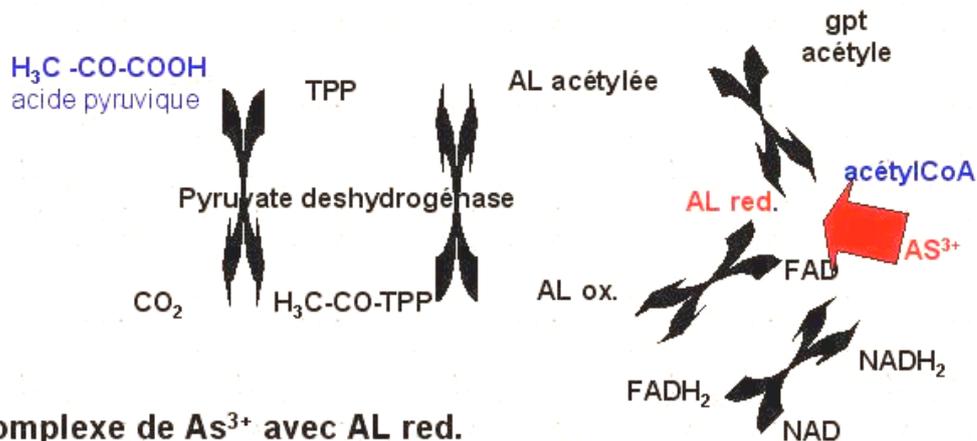
CO bloque l'arrivée d'oxygène → grand toxique

CN se fixe sur CYP de la chaîne respiratoire → empêchent transfert d'e- donc production d'ATP(not. Contenant Co)

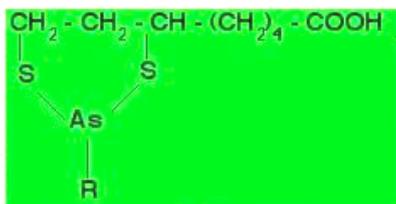
As³⁺ bloque transformation pyruvate en acétyl CoA donc bloque cycle de Krebs et production d'ATP

Exemple : As³⁺

complexe pyruvate deshydrogénase :



complexe de As³⁺ avec AL red.



Asphyxie thioloпрive

4- Atteintes diverses :exemples

◆ Protéines

- inactivation des enzymes →perturbation du métabolisme
- fragmentation de macromolécule :collagène ,acide hyaluronique...
- formation d'agrégats protéiques (ponts S-S)
- dénaturation des Protéines → néo Ag

◆ interactions avec le signal

neurotransmetteurs ,R...

◆ interactions avec les hormones :

Perturbateurs endocriniens :stimulation ou blocage
→ effets sur la reproduction ,↑ cancers

Conséquences :

Dysfonctionnement cellulaire par mort cellulaire

III- Immunotoxicité

Impact sur le système immunitaire :

- direct :cible (cellule du Système Immun) → altération quantitative
Immunosuppression / immunostimulation (plus rare)

- réactions d'hypersensibilité

Xénobiotiques =cibles

non dose dépendantes

peu ou pas prévisibles chez l'animal

réponse de manière exagérée ou inappropriée

→dommages tissulaires

le plus souvent :

xénobiotiques = haptène

complexe haptène –molécule porteuse → immunogène

haptène = métabolite réactif

réaction d'hypersensibilité :

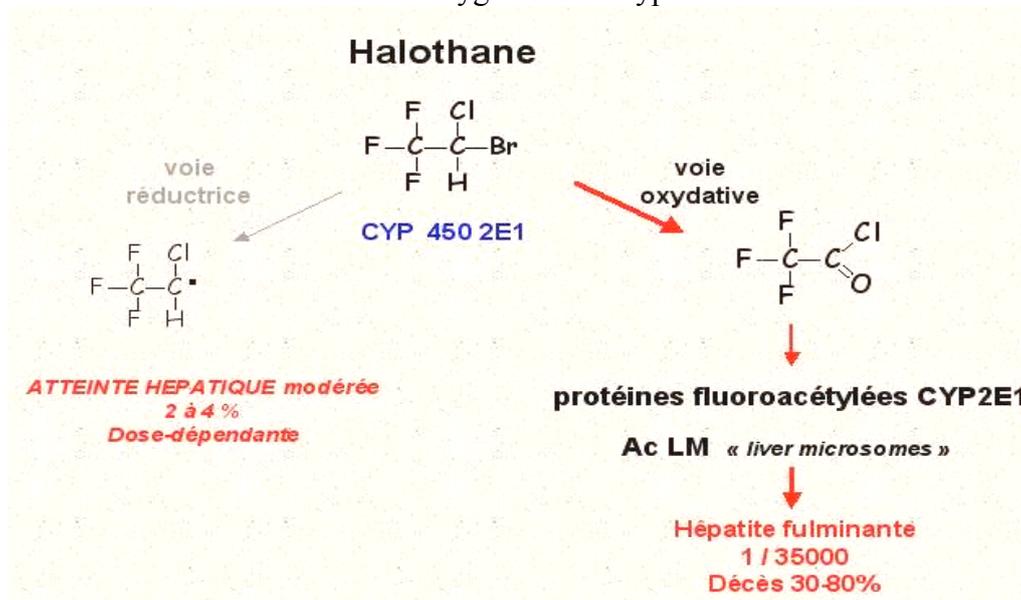
- HS immédiate à IgE → choc anaphylactique
exemple : Pénicilline

- HS retardée à médiation $c^* \alpha$
exemple : HS de contact :latex ,Ni...
eczéma

- HS à complexe immun (Ag-Ac circulants)
exemple : dépôt sur la paroi du glomérule :
→glomérulonéphrite :sels d'or ,AINS...

- HS cytotoxique :dont auto immunes
dépendantes des Ac

ex : maladie auto immune → formation auto Ac Médicament
 • anémie hémolytique → déterminants rhésus α méthyl dopa (anti-hypertenseur)
 • syndrome lupique → histones procaïnamide (jusqu'à 10%)
 lupus érythémateux disséminé → P* du RE hépatique des personnes traitées
 • hépatite → ex : mono-oxygénases du cyp450 halothane



IV- Mort cellulaire

conséquence ultime : mort cellulaire
 2 mécanismes :

I- Apoptose :

processus actif qui répond à un signal de mort cellulaire
 → action au niveau mitochondrial par Bcl2 et caspases libérées qui sont les effecteurs de l'apoptose
 → condensation de la cellule (↓ vol)
 chromatine condensée et fragmentée en morceaux d'~180 Pb
 → fragmentation ADN, bourgeonnement et formation de corps apoptotiques
 → phagocytose
 → pas d'inflammation
 → cellule isolée

II- Nécrose :

processus passif résultant d'une souffrance cellulaire α (manque d'énergie)
 → gonflement des cellules
 → rupture des membranes, les cellules meurent en éclatant
 → libération de débris dans milieu extracellulaire
 → inflammation
 ⇒ dommages aux autres cellules → tissus