

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMEN
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre et de
l'Univers
Département de biologie



MÉMOIRE

Présenté par

YACHEUR Sawssen

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En physiologie cellulaire et physiopathologie

Thème : Signalisation cellulaire par les radicaux libres

Soutenu le 26/06/2021 devant le jury composé de :

Examinatrice1	SAKER Meriem	Professeur	Université de Tlemcen
Examinatrice2	SAIDI MERZOUK Amel	MAA	Université de Tlemcen
Encadrant	MERZOUK Hafida	Professeur	Université de Tlemcen

Année universitaire 2020/2021

الإشارات الخلوية بواسطة الجذور الحرة

ملخص

انواع الأوكسجين التفاعلية تنتج عن طريق عملية الايض بشكل طبيعي، في حالة وجودها بتركيز عالية تسبب أكسدة خلوية والتي تسبب خلل في توازن الخلية لأنها تستهدف الجزيئات الحيوية والارسالات الخلوية كذلك الموت الخلوي المبرمج. هذه الأخيرة معروفة بدورها المزدوج بين ضار ونافع وهذا حسب تركيزها داخل الخلية من هذه الأدوار نذكر تنشيط الأورام عن طريق تفعيل عامل الانقسامات الخلوية مما يؤدي إلى تنشيط الانقسامات الخلوية المؤدية للأورام، من جهة أخرى لهم دور في تجنب هذه الأورام عن طريق تنشيط موت الخلية المبرمج. كما أنهم يتوسطون العديد من الارسالات الخلوية منها الموت المبرمج وأكسدة السنين بالماء الأوكسجين، عامل النسخ وتنظيم شيخوخة الخلايا

كلمات مفتاحية

الإرسالات الخلوية، انواع الأوكسجين التفاعلية دورا نواع، الاكسجين التفاعلية في الارسالات الخلوية، السرطان

Signalisation cellulaire par les radicaux libres

Résumé

Les ERO sont les produits du métabolisme normal, qui peuvent provoquer un stress oxydatif intra cellulaire lorsqu'ils sont trouvés à des concentrations élevées. Ceci peut contribuer à l'homéostasie cellulaire par des modifications des molécules biologiques et de la signalisation cellulaire. Les ERO sont connues par leur double rôle bénéfique et délétère. Les ERO entraînent la prolifération par l'activation des cascades de signalisation cellulaire mitogène PI3K/AKT ; mais d'autre part, ils assurent un rôle suppresseur des tumeurs via l'activation d'une cascade de signalisation de l'apoptose par les deux voies intrinsèque et extrinsèque. De plus, les ERO peuvent être des acteurs essentiels dans les voies de signalisation cellulaire tels que la voie de l'oxydation des cystéines par l'H₂O₂, la voie d'activation du facteur de transcription NF-κB, la voie MAPK/JNK et la régulation du vieillissement, la voie de signalisation RAS-P38MAPK médiée par O²⁻, la nitration des protéines par ONOO⁻ et la mort cellulaire par le H₂O₂.

Les mots clés

Espèces réactives de l'oxygène; signalisation redox ; processus de signalisation cellulaire; cancer.

Free radical mediated cell signaling

Abstract

ROS are the products of normal metabolism, which can cause intra-cellular oxidative stress when they are found at high concentrations. This can contribute to the cellular homeostasis through modification of biological molecules and cell signaling. ROS are known for their dual beneficial and deleterious roles. ROS induce proliferation through the activation of the PI3K/AKT mitogenic cell signaling cascades; but on the other hand they provide a tumor suppressor role via activation of an apoptosis signaling cascade through both intrinsic and extrinsic pathways. Moreover, ROS can be essential actors in cell signaling pathways such as the H₂O₂-mediated cysteine oxidation, the NF-κB transcription factor activation pathway, the MAPK/JNK and the regulation of aging, the activation pathway of the transcription factor NF-κB, the MAPK/JNK pathway and the regulation of aging, the RAS-P38MAPK signaling pathway mediated by O²⁻, protein nitration by ONOO⁻ and cell death by H₂O₂.

Key words

Reactive oxygen species; redox signaling; ROS-mediated cell signaling processes; cancer.

Remerciements

*Avant tout, Je remercie du plus profond de mon Cœur, **Dieu** le tout-puissant pour m'avoir ouvert les portes du savoir, et pour me donner le courage, la force, la volonté et les moyens pour achever ce modeste travail. Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont participé, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.*

*J'adresse mes plus sincères remerciements à mon encadreur, Mme **MERZOUK H.**, Professeur à l'Université de Tlemcen, département de biologie faculté SNV, pour avoir accepté de suivre ce travail et d'avoir dirigé mon mémoire avec beaucoup d'efforts, de la patience, la disponibilité et la bienveillance.*

*Mes vifs remerciements vont également aux membres du jury Mme **SAKER M.**, Professeur au département de biologie faculté SNV, au niveau de l'Université de Tlemcen pour acceptant d'examiner ce travail. Veuillez trouver ici notre plus profonde considération.*

*Je remercie également Mme **SAIDI A.**, maitre assistante A, Université de Tlemcen, d'avoir accepté D'examiné mon travail et fait partie de jury.*

*Et je remercie la cheffe de spécialité Mme **SAKER M***

Je tiens à remercier tous les professeurs de la filière physiologie cellulaire et physiopathologie qui, Grâce à leurs qualités scientifiques et pédagogiques m'ont donné l'envie d'aller plus loin.

Dédicaces

Merci Dieu tout puissant de m'avoir donné la force et le courage et de réaliser et finir ce travail, qui est le fruit de mes années de quête et de savoir.

Je dédie ce mémoire

A mes très chers parents avec tout mon amour vous êtes une Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Je n'arriverai jamais à leurs rendre ce qu'ils ont fait pour nous. Que Dieu les protège je vous aime.

A mes chères sœurs LATIFA, SOUAD qui m'ont aidé et m'ont donné le courage. Vous êtes mon exemple, et mon frère ***ILYES***.

A ma grand-mère à qui je souhaite une bonne santé.

A tous mes amis et collègues de la promo physiologie cellulaire et physiopathologie 2021.

Et bien sûr à tous les enseignants qui ont contribué à ma formation.

Liste des figures

Figure 1. Principales réactions du métabolisme formant les ERO.....	15
Figure 2. Production mitochondriale et prise en charge de l'anion superoxyde	16
Figure 3. Structure et mécanisme de transfert d'électrons NADPH oxydase	16
Figure 4. Les différentes formes des Superoxide dismutase enzymes et les réactions catalysées	19
Figure 5. Relation entre la catalase et les autres enzymes antioxydantes	21
Figure 6. Le cycle redox régénère les antioxydants et nécessite du GSH.....	22
Figure 7. Les différentes réactions par les différents systèmes antioxydants SOD, CAT, GSH,Trx (Rosa et al., 2021).....	24
Figure 8. Métabolisme et sources des ERO.	26
Figure 9. L'homéostasie redox est un équilibre entre la génération et l'élimination de ROS	28
Figure 10. Les effets cancérigènes de ROS	29
Figure 11. Les ROS induisent la mort cellulaire(notamment l'apoptose), la nécroptose et la ferroptose	30
Figure 12. Mécanisme d'oxydation de cystéine	33
Figure 13. Oxydation de la cystéine des protéines sensibles à l'oxydoréduction médiée par H ₂ O ₂	33
Figure 14. Voie de signalisation ERO et MAPK et JNK	35
Figure 15. Voie de signalisation ROS et PI3K-Akt	36
Figure 16. ERO induit la prolifération et la migration des cellules cancéreuses via NOX1 ...	37
Figure 17. Rôle du H ₂ O ₂ dans l'apoptose cellulaire	38

Liste des tableaux

Tableau 1. Exemples de quelques espèces radicalaires et non-radicalaires.....	10
Tableau 2. Liste des ERO et ERN produits dans l'organisme	13
Tableau 3. Les sources principales de production des ROS.....	17

Liste des abréviations

AGPi : Acides Gras Poly Insaturé.

AKT : Protéine kinase B.

AP-1 : Protéine activatrice.

Ap-1 : Transcription factor.

APAF1 : Facteur d'activation de la protéase apoptotique 1.

Aqp : Aqua porines.

ASK1 : Kinase 1 régulatrice du signal d'apoptose.

Bax / Bad: Protéines pro-apoptotiques.

CAT : Catalase.

Cyt-c : Cytochrome c.

ECM : Matrice extracellulaire.

EGF : Facteur de croissance épidermique.

ERN : Espèces réactives de l'azote.

ERO : Espèces réactives de l'oxygène.

FAK : Adhésion focale.

GPx : Glutathion peroxydases.

GSH: Glutathion.

GTP: Guanosine triphosphate.

H2O2 : Peroxyde d'hydrogène.

HIF-1 α : Facteur 1 -alpha inductible par l'hypoxie.

HOCL : Acide hypochloreux.

IKK : IKB Kinase.

IKK β : Inhibiteur de l'amplificateur du gène du polypeptide léger kappa dans les cellules B, Kinase Bêta.

JNK : Kinases c-Jun N-terminales.

LIMK1 : LIM Motif-containing Protein Kinase-1.

LMW – PTP : Enzyme impliquée dans le contrôle de la prolifération cellulaire.

MAPK : Protéine kinase activée par un mitogène.

MEKK: Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase.

MTOR : Cible mécaniste de la kinase de la rapamycine.

NADPH : Complexe enzymatique Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.

NF- κ B : Facteur de transcription protéique.

NO : Monoxyde d'azote.

NOS : Oxyde Nitrique Synthases.

NOXO1:Organisateur NADPH Oxidase1.

O2 \cdot^- : Anion super oxyde.

O2 1 : Oxygène singulet.

OH \cdot : Radicale hydroxyle.

ONOO $^-$:peroxynitrite.

OXPHOS : phosphorylation oxydative.

PDGF : Facteur de Croissance Dérivé des Plaquettes.

PI3K: **Phosphoinositide** 3-kinases.

PKC: **Protein** kinase C.

PKG : Protein Kinase G.

Ras : Sarcome de rat.

RIP3 : Protéine kinase 3 interagissant avec les récepteurs.

ROCK: Rho-associated Coiled-coil Kinase.

ROO \cdot : Radical peroxyde.

RTK: Receptor tyrosine kinases.

SNO: S-nitroso- protéines.

SOD: Superoxide Dismutases.

SRX: sulfiredoxine.

SRX: sulfiredoxine.

TNF : facteur de nécrose tumorale.

Trx : Thiorédoxine.

TrxR : Thiorédoxine Réductase.

Ubc12 : Ubiquitine-conjugaiso.

Sommaire

I	Généralités	10
1.1.	Définition du stress oxydant	10
1.2.	Radicaux libres	10
1.3.	Sources d'espèces réactives	13
1.4.	Rôle physiologique des radicaux libres.....	13
1.4.1.	Régulation des voies des signalisations cellulaire	14
II	Mécanisme de défenses cellulaires contre les radicaux libres	18
2.1.	Les systèmes enzymatiques	18
2.1.1.	Catalase (CAT)	18
2.1.2.	Les super oxydes dismutases	18
2.2.1	Le glutathion (GSH)	20
2.2.2.	Le système thiorédoxine (Trx)- thiorédoxine réductase (TrxR)	22
2.2.3.	Les pyridines nucléotides	23
2.3.	Les chélateurs de métaux	24
III	Radicaux libres et la cellule cancéreuse	27
3.1.	Cellule cancéreuse.....	27
3.2.	Statut redox des cellules cancéreuses et mécanisme de défense	27
3.2.1	Système anti oxydant des cellules cancéreuses	27
3.3	Rôle des ERO dans la progression du cancer	29
3.4.	Rôle des ERO dans la suppression du cancer	30
IV	Signalisation cellulaire et radicaux libres	32
4.1.	Mécanisme d'oxydation de cystéine	32
4.2.	Les voies de signalisation médiées par les ERO	34
4.2.1	Voie de signalisation ERO et NF- κ B	34
4.2.2	Voie de signalisation ERO et MAPK	34
4.2.3	La voie de signalisation de JNK par ERO	34
4.2.4	Voie de signalisation ERO et PI3K-Akt.....	35
4.3.3.	Le peroxyde d'hydrogène.....	38
	Conclusion.....	39
	Références Bibliographiques.....	40

Introduction

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont des produits naturels du métabolisme cellulaire. Elles constituent des molécules chimiques réactives telles que l'anion superoxyde (O_2^-), le radical hydroxyle ($HO\cdot$), et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (**Zhang et al., 2021**). Pendant des décennies après la découverte de la présence des ERO dans le matériel biologique, les scientifiques ont pensé que les ERO avaient uniquement des effets toxiques et étaient associés à diverses pathologies. En effet, lorsque les ERO submergent le système de défense antioxydant cellulaire, un stress oxydatif se produit, entraînant des dommages oxydatifs aux acides nucléiques, aux protéines et aux lipides. Cet effet potentiellement nocif des ERO a été impliqué dans la carcinogenèse, la neurodégénération, l'athérosclérose, le diabète et le vieillissement (**Di Meo et al., 2016**). À des concentrations élevées, les ERO ont des effets néfastes sur les voies de signalisation cellulaire et de l'apoptose cellulaire (**Kim et Xue, 2020; Liguori et al., 2018**). Pour réguler les concentrations élevées des ERO, l'organisme met en place un système enzymatique antioxydant qui élimine les ERO pour atteindre l'équilibre tels que la superoxydedismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx) et le glutathion (GSH) (**Zhang et al., 2021**). Cependant, de nombreuses études ont démontré que les ERO possèdent des effets bénéfiques dans l'organisme mais lorsqu'ils se trouvent à de basses concentrations. En effet, les ERO remplissent des fonctions de signalisation complexes en tant que molécules de signalisation qui régulent la croissance et la différenciation cellulaires (**Reczek et Chandel, 2015**). Dans le cadre de la réalisation de mon mémoire de master en physiologie cellulaire et physiopathologie, je réalise une revue bibliographique récente sur la signalisation cellulaire par les radicaux libres en attaquant le double rôle des ERO bénéfique et nocif.

Synthèse bibliographique

I Généralités

1.1. Définition du stress oxydant

Le stress oxydatif est défini par un déséquilibre entre la production d'espèces radicalaires (les espèces réactives oxygénées et azotés) et la capacité antioxydante cellulaire. L'origine d'un stress oxydant est la production élevée des ERO et ERN (les espèces réactives oxygénées et azotés), accompagnée par des modifications irréversibles des lipides, protéines et des acides nucléiques (Baudin, 2020). Cependant la production contrôlée des radicaux libres se manifeste comme un mécanisme essentielle de la signalisation cellulaire qui a un rôle dans l'homéostasie cellulaire (Migdal et Serres, 2011 ; Pomatto et Davies, 2018).

1.2. Radicaux libres

Ce sont des espèces chimiques, des molécules qui contiennent un ou plusieurs électrons non appariés sur l'orbitale atomique la plus externe. Le radical est doté d'une activité particulière et peut réagir avec d'autres atomes ou molécules. Il se comporte comme un réducteur ou un oxydant.

Ils peuvent avoir un effet physiologique bénéfique, mais aussi un effet délétère dans l'organisme en provoquant un stress oxydant. Ces radicaux libres sont générés physiologiquement dans le corps, produits du métabolisme cellulaire (Qazi et Molvi, 2018). Ces derniers sont appelés espèces réactives qui se divisent en plusieurs familles :

- ROS (Reactive Oxygen Species)
- RNS (Reactive Nitrogen Species)

Sont soit des composés radicalaires ou non-radicalaires. Le tableau 1 montre quelques exemples de radicaux libres.

Tableau 1. Exemples de quelques espèces radicalaires et non-radicalaires

Espèces radicalaires	Espèces non radicalaires
Anion super oxyde $O_2^{\bullet-}$	Peroxyde d'hydrogène H_2O_2
Radical hydroxyle OH^{\bullet}	Acides hypochloreux $HOCl$
Monoxyde d'azote NO^{\bullet}	Peroxynitrite $ONOO^-$

Généralement les pro-oxydants/oxydants sont appelés ERO/ERN, les radicaux libres produits durant les réactions métaboliques, sont les dérivés de l'oxygène les plus importants (Phaniendra et Jestadi, 2014).

Les ERO sont des molécules qui possèdent et transfèrent des électrons de l'oxygène réactif. Les espèces réactives de l'oxygène sont donc des dérivés de l'oxygène dont certains électrons se trouvent dans un état énergétique excité, très réactionnel certains de ces dérivés portent un électron non apparié (radicaux libres) (Harris et DeNicola, 2020).

Les principaux radicaux libres ERO sont :

* L'anion super oxyde radicalaire (O₂•⁻):

C'est le plus courant des ERO, il est généré par deux processus enzymatique par une auto-oxydation et une réaction non-enzymatique de transfert d'électrons dans lesquelles un électron est transféré à l'oxygène moléculaire. Il a une réactivité faible avec les biomolécules.

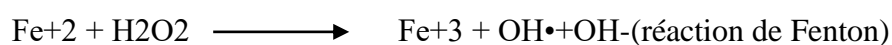
Il est généré par des enzymes qui sont : la xanthine-oxydase, la lipoxygénase, la cyclo-oxygénase et la NADPH dépendante.

Il existe deux formes : le (O₂•⁻) et le radical hydroperoxyde (HO₂) à faible pH.

Le radical hydroperoxyde est la forme la plus importante qui peut facilement pénétrer dans la bicouche phospholipidique que la forme chargée (O₂•⁻). Il peut aussi servir comme un agent réducteur qui réduit les complexes ferreux tels que les cytochromes.

* Le radical hydroxyle (OH•) :

Il représente la forme neutre de l'ion hydroxyde qui est un radical libre très réactif. Ce radical réagit avec les molécules bioactives de l'organisme. Il est formé par deux réactions de Fenton ou le H₂O₂ qui va réagir avec des ions métalliques (Fe⁺² ou Cu⁺) et la réaction de Haber-Weiss comprenant la réaction entre (O₂•⁻) et (H₂O₂).



* Le radical peroxyde (ROO•) :

Dérivé de l'oxygène dans l'organisme vivant, le (HOO•) est la forme la plus simple. Dans une cellule typique au niveau du cytoplasme la protonation d'O₂•⁻ forme ce radical. Il favorise le développement des tumeurs.

* Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)

Il est formé in vivo dans une réaction de dismutation catalysée par l'enzyme superoxydedismutase (SOD). Ce n'est pas un radical libre, mais il reste toujours un danger pour la cellule. Dans le cas d'une concentration élevée d' H₂O₂ les enzymes produisant l'énergie cellulaire tels que le glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase sont inactivées.

Il a des propriétés tel que :

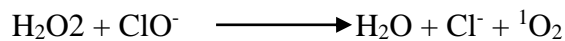
- la pénétration facile dans les membranes biologiques.
- H₂O₂ n'a pas d'effet direct sur l'ADN mais peut endommager l'ADN en produisant un radical hydroxyle (OH⁻) en présence d'ions de métaux de transition.

* L'oxygène singulet (¹O₂) :

L'oxygène singulet représente électroniquement l'état le plus excité et métastable de l'oxygène moléculaire. Il représente une espèce d'oxygène réactif toxique hautement réactif.

Il est produit in vivo par l'activation des neutrophiles et les éosinophiles, il est également formé par certaines réactions enzymatiques catalysées par des enzymes comme les lipoxygénases, les dioxygénases et la lactoperoxydase.

Parmi les réactions qui favorisent la formation de l'oxygène singulet, la suivante est importante:

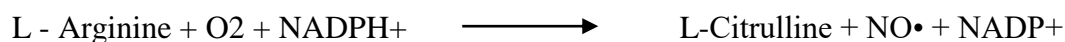


Les ERN sont des dérivées de l'azote "espèces réactives de l'azote". Les différentes formes des ERN sont :

* Le monoxyde d'azote :

Une petite molécule générée dans les tissus par l'oxyde nitrique synthases (NOS) qui convertit le L-arginine en L-citrulline et l'oxyde nitrique (NO), agit comme un second messenger puissant intracellulaire important dans la relaxation des muscles lisses et des vaisseaux sanguins.

NOS



* Le peroxydinitrite (OONO⁻) et d'autres espèces azotées réactives :

*Le peroxydinitrite (OONO⁻)

Est issu de la réaction entre O₂^{•-} et NO[•], c'est un produit hautement toxique qui peut réagir

avec le CO₂ donnant le nitrosoperoxo carboxylate (NUCO₂⁻) ou le peroxy-nitros acid (ONOOH) hautement réactifs. L'ONOOH subit une homolyse (rupture de la liaison covalente) pour former à la fois OH• et NO₂ ou se réarranger pour former NO₃. Le NO réagit avec l'O₂ et l'eau pour former des ions nitrate et nitrite. Le Tableau 2 donne les différents ERO et ERN produits dans l'organisme (Phaniendran et Jestadi, 2014).

1.3. Sources d'espèces réactives

Les espèces réactives ont deux sources majeures, les ERO peuvent être libérés par la respiration mitochondriale sous forme des sous-produits ou au cours de la réponse cellulaire aux xénobiotiques ou aux cytokines au cours de défense. La majorité des ERO dans la cellule naissent au niveau de la chaîne de transport d'électrons mitochondriaux. La fuite des protons résultant de l'oxydation du NADH et du FADH₂, au niveau des complexes I (NADH déshydrogénase) et III (coenzyme Q et cytochrome c oxydoréductase) de la chaîne de transport d'électrons, produit un ion oxygéné réduit connu sous forme de super-oxyde (O₂^{•-}) (Phaniendran et Jestadi, 2014 ; Tauffenberger et Magistretti, 2021).

La deuxième source principale de ERO est le complexe enzymatique nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase en réponse à une variété de stimuli. La production des ERO aura naissance au niveau du cytoplasme. Ces complexes produisent des radicaux superoxydes et du peroxyde d'hydrogène, ce dernier étant plus stable et capable de diffuser à travers la membrane cellulaire.

Une autre source importante d'espèces réactives est le NOS, ces complexes se retrouvent sous forme constitutive dans les neurones sous forme d'isoformes inductibles dans les cellules gliales et dans le tissu endothélial.

Les NOS produisent de l'oxyde nitrique (NO) qui définit le profil métabolique de la cellule, en inhibant la respiration mitochondriale via l'inhibition de son complexe IV (cytochrome c oxydase) et en favorisant l'activité glycolytique. Cependant le NO[•] réagit également avec O₂^{•-} pour produire de le peroxy-nitrite (ONOO^{•-}) (Phaniendran et Jestadi, 2014 ; Tauffenberger et Magistretti, 2021).

1.3. Rôle physiologique des radicaux libres

Les espèces réactives d'oxygène peuvent intervenir dans différents processus physiologiques, elles peuvent servir de relais entre les cellules activer certains enzymes, des canaux ioniques, et des récepteurs membranaires. Les (ERO et ERN) sont des acteurs clé de l'initiation, de la

médiation et de la régulation de la complexité cellulaire soit dans le côté physiologique (agissant pro-hormétique), ou pathogène (provoquant des effets vicieux destructeurs). Les ERO et ERN peuvent jouer un rôle de seconds messagers comme le 4-hydroxynonéal (**Favier, 2003; Parihar et al., 2008**).

Parmi les rôles physiologiques des radicaux libres on cite :

1.4.1. Régulation des voies des signalisations cellulaire

❖ le monoxyde d'azote (NO) :

Au niveau vasculaire, le monoxyde d'azote (NO \cdot), synthétisé par la NOS endothéliale, intervient dans le contrôle du tonus vasculaire. Le NO \cdot Est engagé dans la transduction du signal tel que la S-nitrosylation de plusieurs protéines réceptrices (RTK Receptor Tyrosine Kinase, TNF ...). Le NO \cdot effectue d'autres effets importants en inhibant l'agrégation

plaquettaire, l'adhérence des leucocytes et la prolifération des cellules musculaires lisses (**Beaudeau et al., 2006 ; Parihar et al., 2008 ; Janssen Heininger et al., 2008**).

❖ Le peroxyde d'hydrogène :

Il a un rôle dans la croissance et la prolifération des cellules endothéliales par différents mécanismes. Il a un rôle dans la régulation de l'activité des tyrosines phosphatases, des protéases telles que les caspases et les métallo protéinases via l'oxydation de leurs cystéines catalytiques. Le H₂O₂ est impliqué dans la régulation des activités des protéines chaperones, via le mécanisme d'oxydation des cystéines actives. Ces espèces oxydantes sont considérées comme des modulateurs de l'expression de plusieurs gènes participant à l'homéostasie vasculaire, et à la croissance cellulaire par l'intermédiaire de facteurs de transcription redox sensibles (**Bonnefont-Rousselot et al., 2002; Favier, 2003; Janssen Heininger et al., 2008 ; Huet et Duranteau, 2008**).

❖ Le peroxyde de nitrite (ONOO \cdot) :

Le flux de NO \cdot formé, via l'isoforme inductible, réagit avec le dioxygène (O₂) ou l'anion super oxyde (O₂ \cdot^-) produisant respectivement du trioxyde diazoté (N₂O₃) et du peroxyde de nitrite (ONOO \cdot) responsables des réactions de nitrosation et de nitration pouvant entraîner le stress oxydant (**Ouznadji, 2020 ; Zarkovic, 2020**).

Tableau 3 résume les sources principales de production des ROS.

Tableau 2. Liste des ERO et ERN produits dans l'organisme (Phaniendran et Jestadi, 2014).

Free radical	Symbol
Reactive oxygen species-ROS	
Radicals	
Superoxide	$O_2^{\bullet-}$
Hydroxyl	OH^{\bullet}
Alkoxy radical	RO^{\bullet}
Peroxy Radical	ROO^{\bullet}
Non radicals	
Hydrogen peroxide	H_2O_2
Singlet oxygen	1O_2
Ozone	O_3
Organic peroxide	$ROOH$
Hypochlorous acid	$HOCl$
Hypobromous acid	$HOBr$
Reactive nitrogen species-RNS	
Radicals	
Nitric oxide	NO^{\bullet}
Nitrogen dioxide	NO_2^{\bullet}
Non radicals	
Peroxynitrite	$ONOO^-$
Nitrosyl cation	NO^+
Nitroxyl anion	NO^-
Dinitrogen trioxide	N_2O_3
Dinitrogen tetroxide	N_2O_4
Nitrous acid	HNO_2
Peroxynitrous acid	$ONOOH$
Nitryl chloride	NO_2Cl

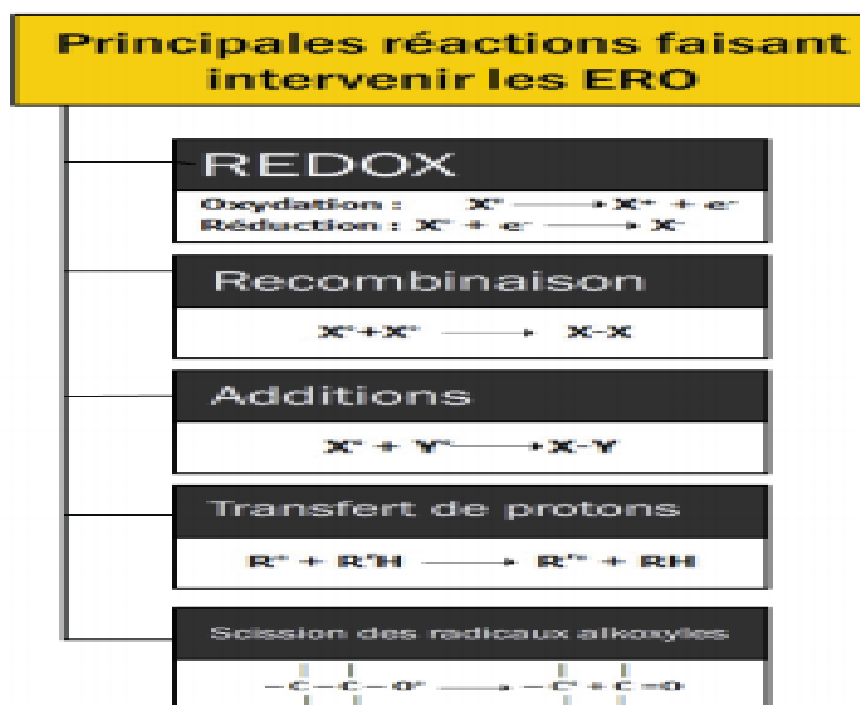


Figure 1. Principales réactions du métabolisme formant les ERO.

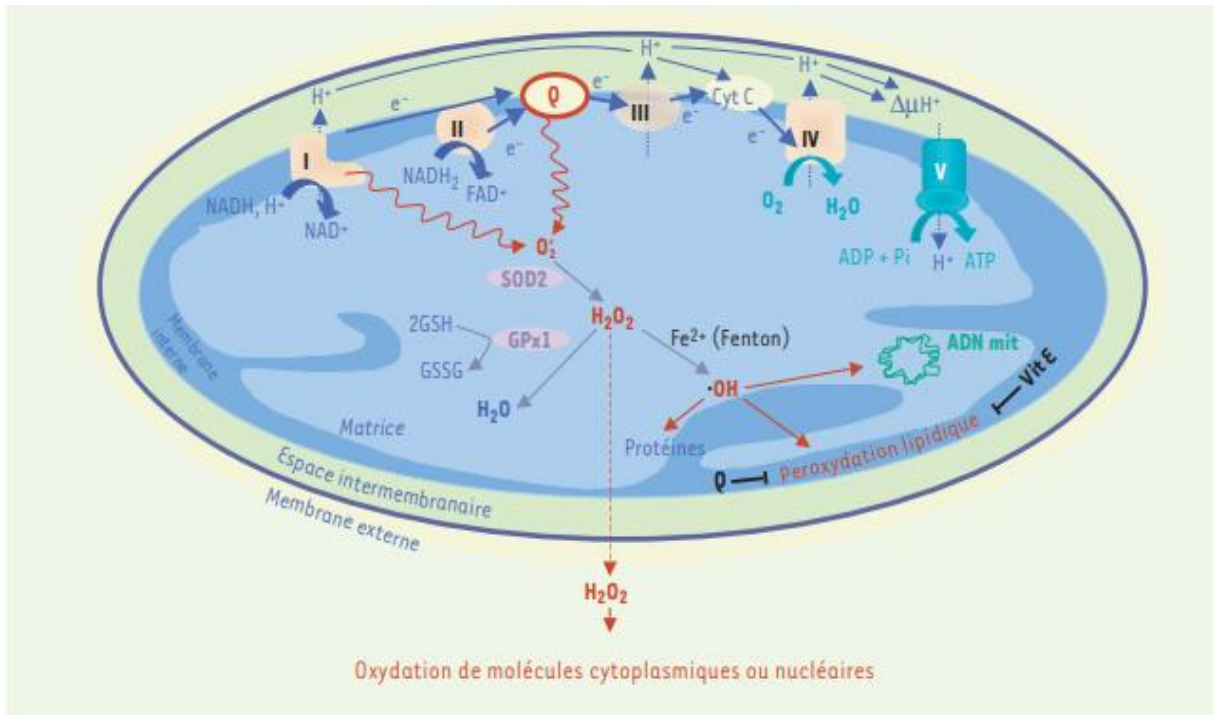


Figure 2. Production mitochondriale et prise en charge de l'anion superoxyde (Carrière et al., 2006).

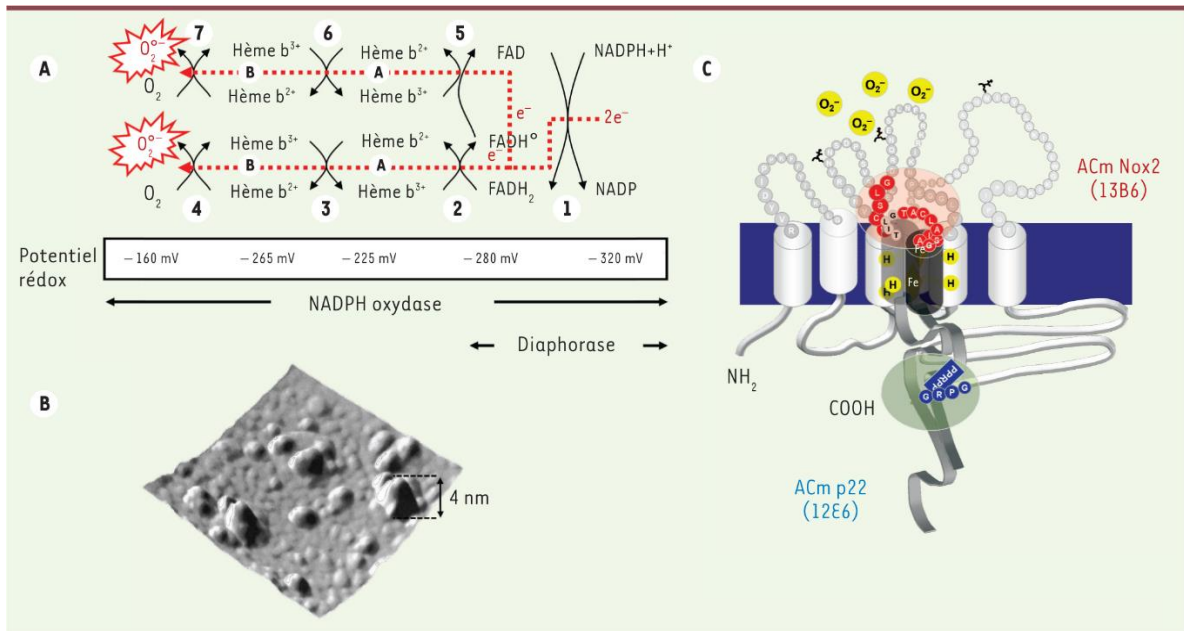


Figure 3. Structure et mécanisme de transfert d'électrons NADPH oxydase (Chuong Nguyen et al., 2015).

Tableau 3. Les sources principales de production des ROS (Brown & Griending, 2015 ; Tauffenberger & Magistretti, 2021).

Sources de ROS	Stimuli de réponse	Complexes de voies	ROS principal
-Mitochondrie	-Métabolisme oxydatif	-Chaîne de transport d'électrons, NADH	-O ₂ •-
-NADPH oxydase	-Inflammation	-NAPDH	- O ₂ •-
-Xanthine oxydase	-Catabolisme des purines	- O ₂	- O ₂ •-
-Oxyde nitrique synthases	-Activité synaptique, inflammation, hypoxie	-NADPH	- NON, OONO
-peroxysomes			
-cytochromes p450	-Métabolisme lipidique (β-oxydation)	-NADH, NADPH, FADH ₂	- H ₂ O ₂ , O ₂ •-
-lipoxygénases	-Clairance de divers composés (hormones, lipides, xénobiotiques)	- NADPH	- O ₂ •-
	-Métabolisme de l'acide arachidonique (AGPI)	- O ₂	- O ₂ •-

II Mécanisme de défenses cellulaires contre les radicaux libres

2.1. Les systèmes enzymatiques

Les systèmes enzymatiques de défense cellulaire contre les radicaux libres font intervenir trois types majeurs d'enzymes : La superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), et la glutathion peroxydase (GPx) (Hadwan, 2018).

2.1.1. Catalase (CAT)

Sont des enzymes qui se localisent au niveau des peroxysomes avec un poids moléculaire de 250 KD. C'est une enzyme antioxydante avec une structure tétramérique pour un rôle de défense contre les radicaux libres. Les CAT assure une action de dissociation du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en oxygène moléculaire (O₂) et de l'eau (H₂O) ; après la superoxyde dismutase, la catalase est la deuxième enzyme la plus répondeuse (Hadwan, 2018).

Les CAT ont un rôle supplémentaire de détoxification d'autres substrats tels que les phénols et l'alcool.

La liaison du NADPH et la CAT augmentent leur efficacité et assure une protection contre une éventuelle.

Différentes molécules anticancéreuses sont génératrices d'H₂O₂, leur effet est atténué par la CAT.

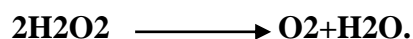
L'apoptose cellulaire peut être potentialisée par la CAT par un mécanisme d'inhibition de la suppression des protéines de choc thermique HSP (heat-schokprotein) au cours d'un stress cellulaire (Oberley, 2005 ; Goyal et Basak, 2010 ; Lei et al., 2016).

Alors on conclut que la CAT a deux actions opposées de l'apoptose cellulaire :

- ❖ Une action anti-apoptotique directe par une captation des ERO.
- ❖ Une action pro apoptotique par une inhibition des protéines de choc thermique HSP (Oberley, 2005 ; Goyal et Basak, 2010).

La réaction catalysée par la CAT est la suivante:

Catalase



Réaction de décomposition de H₂O₂ en oxygène et l'eau (Milek, 2018).

2.1.2. Les super oxydes dismutases

La superoxyde dismutase (SOD) est une enzyme antioxydante fonctionnelle pour les stratégies de défense physiologique chez les animaux contre les radicaux libres (ERO) et les espèces

réactives de l'oxygène (ERO) générées par le stress biotique et abiotique (**Bonaccorsi et al., 2020**).

Les superoxydes dismutases (SOD) servent de première ligne de défense dans le système enzymatique antioxydant des cellules et jouent un rôle principal dans l'élimination des espèces réactives de l'oxygène (ERO) (**Stephenie et al., 2020**).

Elle permet l'élimination de la forme radicalaire élémentaire de l'oxygène la moins réactive l'anion super oxyde $O_2^{\cdot -}$, au même temps il y'a la formation d'un autre radical le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 .

La SOD se trouve dans des différents compartiments cellulaires sous des formes différentes, la Mn SOD mitochondriale et la CuZn SOD au niveau du cytosol et le milieu extra cellulaire. La Mn SOD c'est la principale enzyme de l'évacuation des radicaux super-oxydes au sein des mitochondries (**Rosa et al., 2021**).

Les SOD catalysent la dismutation des radicaux superoxydes en peroxyde d'hydrogène par une réaction rapide montrée dans la figure suivante (**Figure 4**).

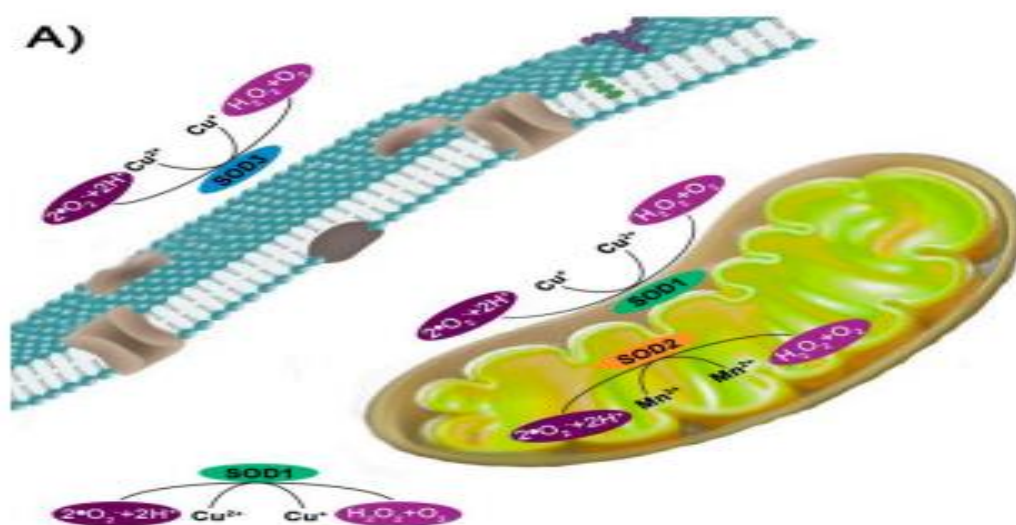


Figure 4. Les différentes formes des Superoxide dismutase enzymes et les réactions catalysées (**Rosa et al., 2021**).

2.1.3. Les glutathion peroxydases (GPx)

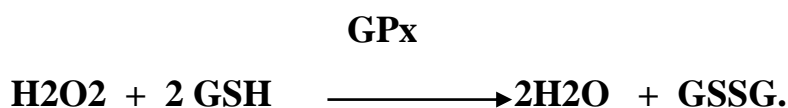
Le système enzymatique du glutathion (GSH) et du glutathion peroxydase (GPX) est essentiel pour l'homéostasie intracellulaire normale. La glutathion peroxydase (GPx) est une superfamille de protéines très répandue, présente dans de nombreux organismes, la majorité des

GPx ont une spécificité pour la thiorédoxine. La surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) y compris le superoxyde ($O_2^{\cdot -}$), et d'espèces réactives azotées (ERN) est régulée par le système GSH / GPX qui joue un rôle important dans l'élimination des ERO / ERN (**Panday et Kavdia, 2020**).

La GPx est une enzyme qui a la capacité de protéger l'hémoglobine des dommages oxydatifs dans les érythrocytes. La GPx 2 est une protéine qui appartient à la famille de la glutathion peroxydase, dont les membres catalysent la réduction des hydro peroxydes organiques et du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par le glutathion, et protègent ainsi les cellules contre les dommages oxydatifs.

Plusieurs familles sont notées : GPx1 à GPx6, ces enzymes ont la particularité d'avoir un acide aminé rare au niveau de leur site catalytique qui est la sélénocystéine (Sec).

La réaction de l'élimination de peroxyde d'hydrogène catalysée par les glutathion peroxydases est la suivante :



Donc on conclut que les SOD et les GPx sont des enzymes indissociables dans la régulation de du stress oxydant, par leur mode d'action complémentaire et indispensables pour l'élimination des ERO (**Chu et al., 2004 ; George et Abrahamse, 2020**).

2.2. Système tampon du potentiel redox cellulaire

Les systèmes tampon du potentiel redox cellulaire qui sont impliqués dans la signalisation cellulaire sont modifiés sensiblement par la production des ERO.

2.2.1 Le glutathion (GSH)

Le glutathion (GSH) une molécule qui a un rôle d'un antioxydant cellulaire crucial dans les tissus. La fonction antioxydante du GSH provient de sa capacité à piéger les espèces réactives de l'oxygène ou à servir de cofacteur essentiel pour les GSH S-transférases et peroxydases. Le GSH est un tri-peptide (acide glutamique-cystéine-glycine) qui est le garant du système redox cellulaire.

Le GSH existe sous deux formes : réduites GSH et oxydées par un disulfure (GSSG). Dans des conditions physiologiques, le GSH réduit est la forme principale. Le GSH maintient également la forme réduite de plusieurs enzymes antioxydantes grâce au processus de cycle redox, qui

implique des réactions répétées de réduction-oxydation (SH en SS) au niveau des résidus de cystéine du site actif (**Figures 5 et 6**) (**Sreekumar et al., 2021**). Le rôle principal de ce système antioxydant est d'éliminer les peroxydes nocifs, tels que le peroxyde d'hydrogène et les peroxydes organiques, via leur réduction par la GSH peroxydase (GPx), le GSH servant de cofacteur.

Il peut également chélater le cuivre pour inhiber la synthèse des radicaux hydroxyles via des réactions de type Fenton.

Le GSH ne peut être considéré uniquement comme un simple capteur de radicaux libres, mais il participe à la nécrose et l'apoptose ainsi dans l'altération de la transduction du signal et des molécules de facteurs de transcription (**Sreekumar et al., 2021**).

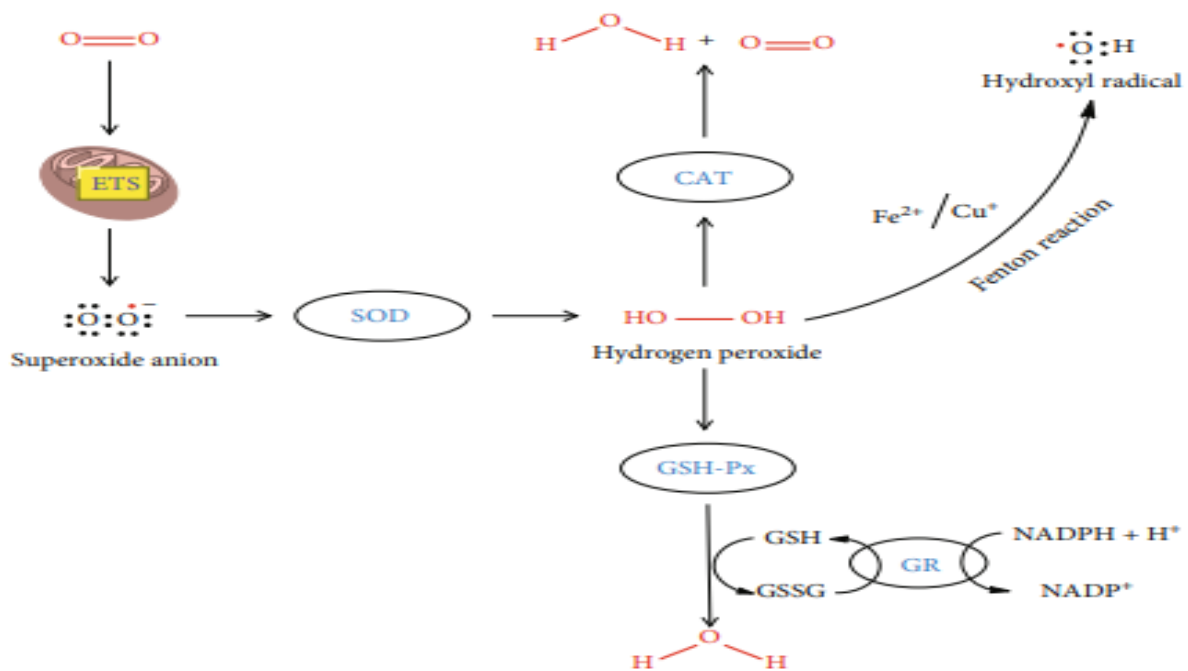


Figure 5. Relation entre la catalase et les autres enzymes antioxydantes (**Nandi et al., 2019**).

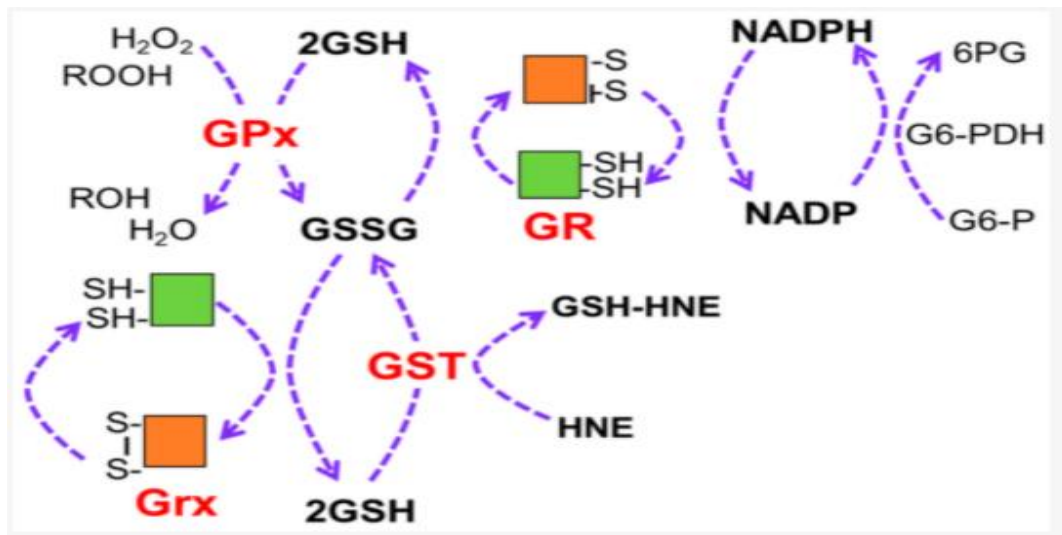


Figure 6. Le cycle redox régénère les antioxydants et nécessite du GSH.

Les antioxydants subissent de divers cycles de réduction-oxydation au niveau des résidus des cystéines au site actif, qui sont représentés par le disulfure (SS) et SH. GSH fournit les équivalents réducteurs pour ces réactions impliquant la réduction du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) nocif et des peroxydes organiques (ROOH) par GPx ou la neutralisation d'aldéhydes réactifs, tels que HNE, par l'ajout de GSH par GST. GSSG est reconstitué en GSH par GR ou Grx dépendant du NADP. Le NADPH produit par une réaction avec le glucose 6-phosphate déshydrogénase. NADPH, phosphate de nicotinamide adénine dinucléotide; GSH, glutathion réduit; GSSR, glutathion oxydé; GR, glutathion réductase; GPx, glutathion peroxydase; Grx, glutarédoxine; GST, glutathion S-transférase; G6-PDH, glucose 6-phosphate déshydrogénase (Sreekumar et al., 2021).

2.2.2. Le système thiorédoxine (Trx)- thiorédoxine réductase (TrxR)

L'équilibre redox cellulaire est maintenu par divers systèmes antioxydants. Parmi ceux-ci se trouve le système de la thiorédoxine, constitué de la thiorédoxine, de la thiorédoxine réductase et du NADPH (Rohrbach et al., 2006).

Les TRX sont des petites protéines intracellulaires, contenant deux cystéines dans leur site actif, capable de réduire les ponts disulfures des protéines présentes dans le cytoplasme. Le système de thiorédoxine hautement conservé et présent, composé de thiorédoxine réductase (TrxR), de thiorédoxine (Trx) et de NADPH joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie redox intracellulaire et la régulation de plusieurs voies de signalisation redox.

Deux isoformes majeures de TrxR / Trx se répartissent dans différents organites cellulaires: TrxR1 / Trx1 sont prédominantes dans le cytosol et le noyau, tandis que TrxR2 / Trx2 se localisent principalement dans la mitochondrie.

Les TrxR catalysent la réduction dépendante du NADPH des liaisons disulfure dans les Trx oxydés pour générer des Trx réduits, qui interagissent avec un large spectre de cibles en aval pour réguler divers événements redox cellulaires pendant la prolifération, la différenciation et la mort cellulaires.

Le système de la thiorédoxine est souvent surexprimé dans de nombreuses cellules cancéreuses.

La forme réduite de la Trx joue un rôle dans l'inhibition de l'apoptose par une liaison à l'ASK-1 (apoptosis signal-regulating kinase 1).

Les Trx peuvent aussi moduler les dommages cellulaires des ERO en réduisant les ponts protéiques disulfures créés et diminution directe le taux d'ERO (**Figure 7**).

Les iso-enzymes de la TrxR sont des oxydoréductases NADPH-dépendantes. Les TrxR sont des sélénoprotéines (**Nordberg et Arnér, 2001 ; Duan et al., 2016**).

2.2.3. Les pyridines nucléotides

Les pyridines nucléotides sont des coenzymes solubles abondamment présentes qui subissent une oxydation et une réduction réversibles au cours de diverses réactions biologiques de transfert d'électrons. Ils sont composés de deux mono nucléotides, à savoir l'adénosine monophosphate et le nicotinamide mononucléotide, existant sous forme de nicotinamide adénine dinucléotides oxydés ou réduits soit sous leurs formes phosphorylées (NADP⁺et NADPH) ou non phosphorylées (NAD⁺et NADH) (**Chu et Doroshov, 2004 ; Fessel et Oldham, 2018**).

Le (NAD) et le (NADP) sont des pyridines nucléotides dont l'état redox est intimement lié à celui des GSH et des Trx. Les pyridines nucléotides réduites sont des donneurs d'électrons qui permettent la régénération des stocks de GSH et Trx oxydés.

Les pyridines nucléotides participent à la protection cellulaire contre le stress oxydant.

Le NADP responsable de la production des ERO au niveau de la chaîne de transport d'électrons.

Les pyridines nucléotides et l'équilibre entre leurs formes oxydées et réduites régulent plusieurs fonctions cellulaires, notamment le maintien du statut redox, la régulation des canaux ioniques, la survie et la mort des cellules, et la signalisation cellulaire dans des environnements normaux et extrêmes.

Les pyridines nucléotides comme le NAD et le NADP jouent un rôle essentiel dans les conversions métaboliques en tant que transducteurs des signaux, important, dans les systèmes de défense cellulaires. Ces coenzymes se comportent comme des porteurs d'électrons lors de la transduction d'énergie. Les formes oxydées des pyridines nucléotides (NAD^+ et NADP^+) constituent les éléments-clés des voies de régulation. La conversion de NADP^+ dans la forme 2'-phosphorylée du ribose cyclique d'ADP ou au dérivé d'acide nicotinique, conduit également à la génération de puissants agents de signalisation calcique intracellulaire (Chu et Doroshov, 2004 ; Fessel et Oldham, 2018).

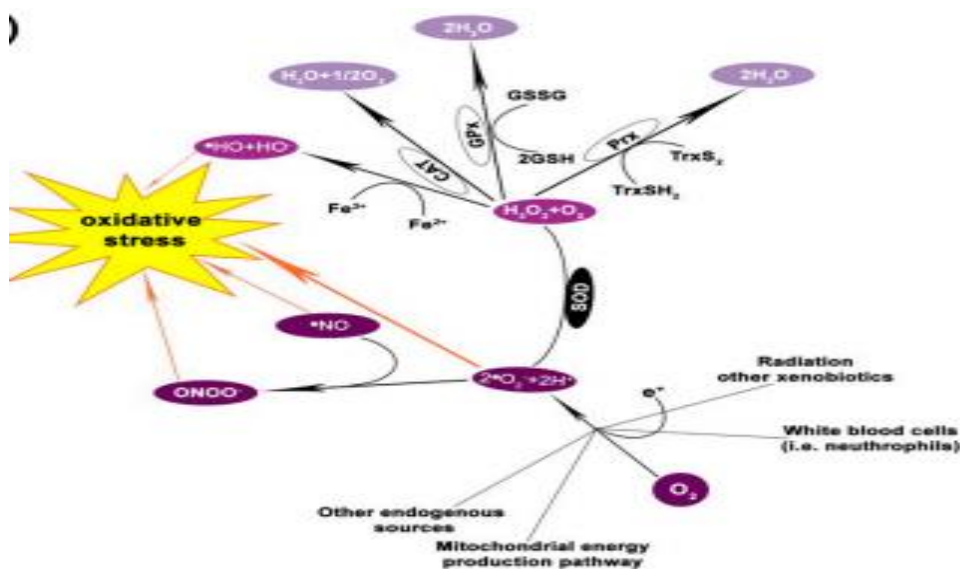


Figure 7. Les différentes réactions par les différents systèmes antioxydants SOD, CAT, GSH, Trx (Rosa et al., 2021).

2.3. Les chélateurs de métaux

Il s'agit de la majorité des protéines synthétisées par l'organisme. De nombreux antioxydants de faible poids moléculaire (acide ascorbique, alpha-tocophérol, glutathion, caroténoïdes, flavonoïdes) peuvent également chélater les métaux. L'action antioxydante de ces éléments prévient la formation du radical hydroxyle (OH^\bullet) par l'inhibition des réactions type Fenton.

Les métaux de transition (Cuivre, Fer, Manganèse, Zinc) ont une valence variable qui leur permet d'intervenir dans les réactions de transfert d'un seul électron l'exemple de la réaction de Fenton.

La réaction de Fenton est possible in vivo mais elle est confrontée à la présence des AE (antioxydants enzymatiques) qui prennent en charge le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) comme substrat de la réaction.

Les réactions entre le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et les métaux de transition restent à l'origine de la majorité des radicaux hydroxyles (OH·) produits in vivo.

Le fer est lié aux protéines dans des conditions physiologiques normales donc la formation de radical hydroxyle par la réaction de Fenton est limitée.

Une perturbation de l'homéostasie des ions métalliques peut conduire à une perturbation de l'équilibre redox.

L'excès de radical superoxyde (O₂^{·-}) conduit à la libération de fer par ses protéines porteuses (ferritine).

Le cuivre doit rester étroitement lié à ses protéines porteuses (albumine) ou il induira un stress oxydatif (**Perron et Brumaghim, 2009 ; Steegmann-Olmedillas, 2011 ; Jomova et Valko, 2011**)

Les mécanismes d'action des antioxydants sont donnés en détail dans la **Figure 8** :

Les compartiments impliqués sont : le réticulum endoplasmique (RE), le peroxysome, le cytosol et l'espace extracellulaire.

-La SOD1 est localisée à la fois dans l'espace intermembranaire des mitochondries et dans le cytosol, la SOD3 est située de manière extracellulaire et la SOD2 se trouve exclusivement principalement dans la matrice des mitochondries.

-Catalase qui réduit le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en H₂O est principalement situé dans les peroxysomes.

-La glutathion peroxydase (GPx) se trouve dans les mitochondries et le cytosol.

-Les peroxiredoxines (Prx) et les thiorédoxines (Trx) qui constituent le système Peroxiredoxin – Thiorédoxin (Prx / Trx) peuvent être trouvées dans le noyau, les mitochondries, le RE, le peroxysome et l'environnement extracellulaire.

-La chaîne de transport d'électrons (ETC), la famille d'enzymes du cytochrome P450 (Cyps), la xanthène oxydase (XO) et les NADPH oxydases (NOX) sont des sources potentielles d' $O_2^{\bullet -}$, tandis que ERO1 et les acétylCoA oxydases (AcoX) produisent H_2O_2 .

-L'oxyde nitrique synthase (NOS) est une source potentielle de NO^{\bullet} .

-Les aquaporines (Aqp) facilitent le mouvement d' H_2O_2 à travers les membranes. Un seul flocon de neige indique un ERO détecté tandis que deux flocons de neige indiquent une implication avec la cryoconservation (Len et al., 2019).

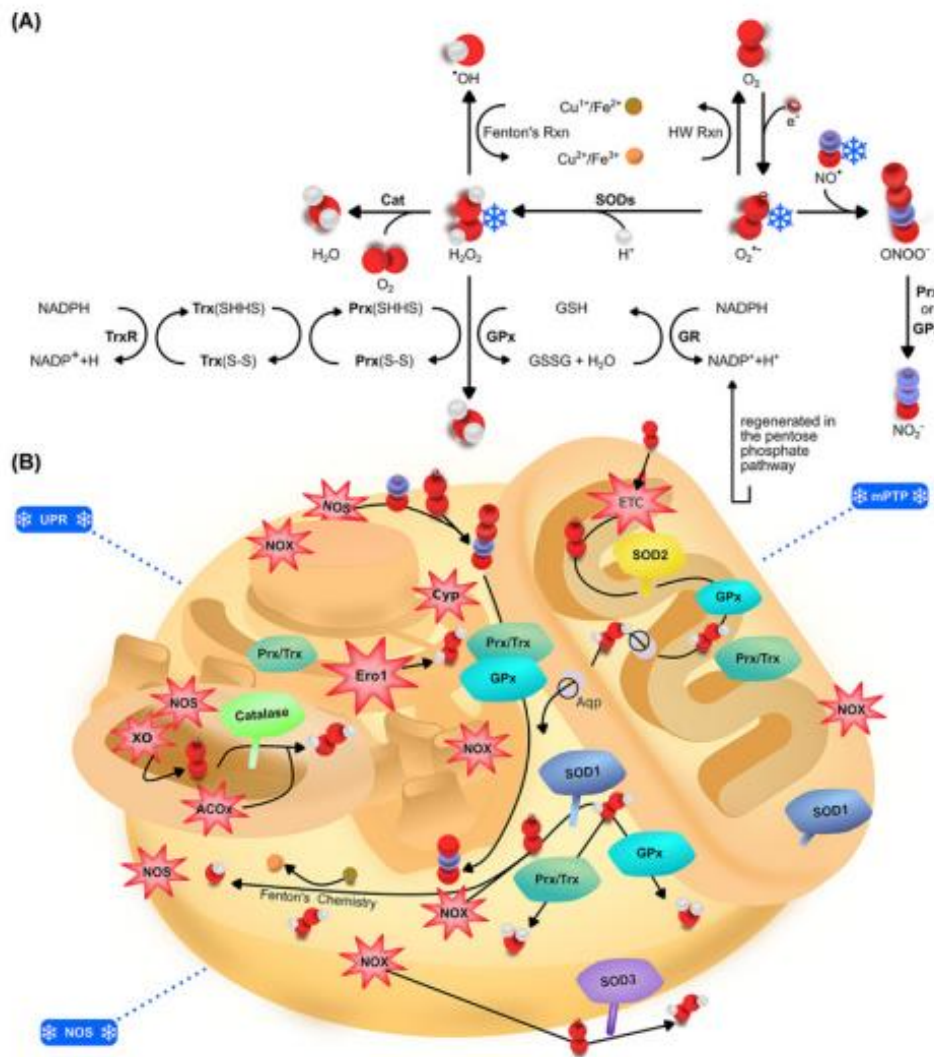


Figure 8. Métabolisme et sources des ERO.

(A) Détoxification et métabolisme des espèces réactives oxygène / azote. (B) Sources des ERO et localisation des enzymes qui neutralisent les ERO dans les mitochondries (Len et al., 2019).

III Radicaux libres et la cellule cancéreuse

3.1. Cellule cancéreuse

Les cellules cancéreuses présentent des caractéristiques biologiques typiques causées par des mutations génétiques et de la modification des systèmes de régulation qui transforment les cellules normales en cellules cancéreuses. Les cellules transformées se trouvent dans un microenvironnement différent que les cellules normales, ou il y'a une forte demande d'ATP (pour proliférer) et un faible apport en O₂ en raison d'une génération limitée de nouveaux vaisseaux sanguins. Les cellules cancéreuses induisent une reprogrammation métabolique pour soutenir ces changements, de la phosphorylation oxydative à la glycolyse. Ce changement peut être induit en activant des oncogènes tels que la Ras et en inhibant les gènes suppresseurs de tumeurs tels que p53 (Hyun, 2020).

3.2. Statut redox des cellules cancéreuses et mécanisme de défense

Les cellules cancéreuses sont caractérisées par un taux élevé de ROS. Nombreux processus sont modifiés tels que la phosphorylation oxydative (OXPHOS), les ions des métaux de transition, l'activité oxydase, le repliement des protéines (Snezhkina et al., 2019).

Les cellules cancéreuses présentent un équilibre redox modifié par rapport à leurs homologues normaux (Arfin et al., 2021).

Les cellules cancéreuses augmentent leur système de défense antioxydant pour lutter contre la mort cellulaire induite par les radicaux libres (Hyun, 2020), par la mise en place d'un équilibre du système redox (système est la somme des équivalents réducteurs et oxydants dans une cellule) (Chaiswing, 2018).

Cependant, des niveaux plus élevés de ROS se sont avérés favoriser la signalisation anti-tumorigène en initiant la mort des cellules tumorales induite par le stress oxydatif. Alors les cellules tumorales développent un mécanisme par lequel elles s'ajustent au ROS élevé en exprimant des niveaux élevés de protéines antioxydantes pour les détoxifier tout en maintenant la signalisation pro-tumorigène et la résistance à l'apoptose (Arfin et al., 2021).

3.2.1 Système anti oxydant des cellules cancéreuses

De nombreux cancers régulent à la baisse l'expression de SOD2, alors qu'à l'inverse, il a été démontré que la surexpression de SOD2 supprime la tumorigenèse et la prolifération des cellules cancéreuses. Des niveaux élevés de GSH augmentent la capacité antioxydante de

nombreuses cellules cancéreuses améliorant leur résistance au stress oxydatif (**Hegedűs et al., 2018**).

Doskey et coll ont montré que la plupart des lignées cellulaires cancéreuses ont des niveaux bas de CAT et de GPx. Leurs recherches montrent que la plupart des cellules cancéreuses peuvent ne pas disposer de la machinerie biochimique nécessaire pour détoxifier les flux élevés d' H_2O_2 .

Le métabolisme du GSH semble être activement impliqué dans la protection des cellules cancéreuses contre l'apoptose en outre, les cellules cancéreuses contiennent une teneur élevée en GSH.

Plusieurs cancers surexpriment la famille des NOX (NOX1-5, DUOX1-2), chaque cancer surexprimant une isoforme différente des NOX (**Chaiswing et al., 2018**).

La **Figure 9** suivante montre l'homéostasie redox.

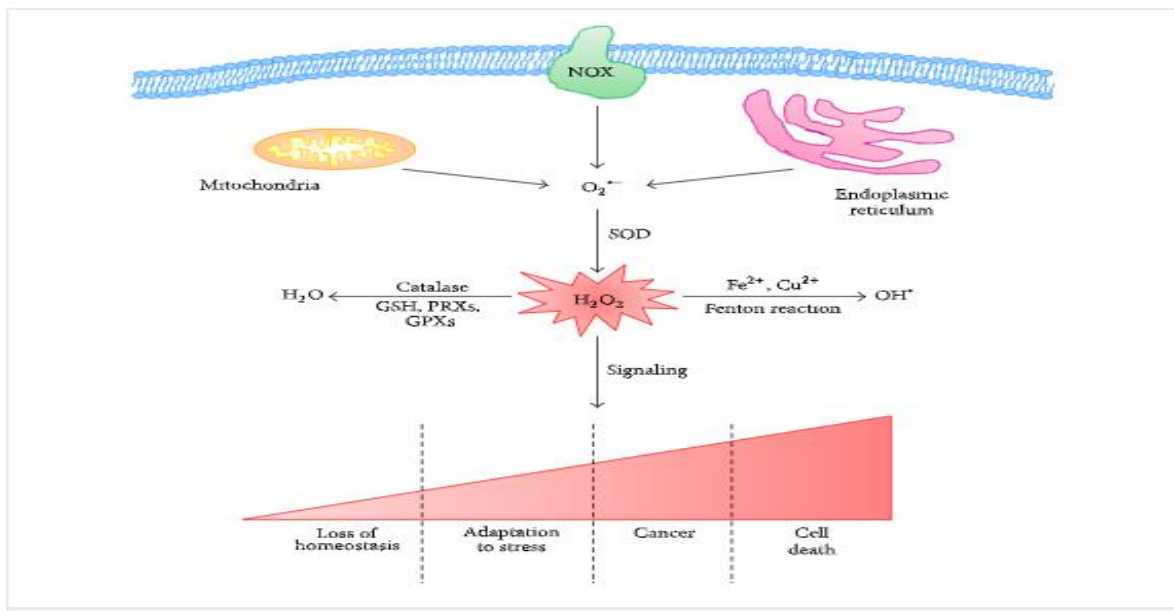


Figure 9. L'homéostasie redox est un équilibre entre la génération et l'élimination de ROS (**Marengo et al., 2016**).

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont des molécules hautement réactives qui sont principalement dérivées de l'oxygène qui est consommé dans diverses réactions métaboliques. Dans des conditions physiologiques, les cellules contrôlent les niveaux de ROS en utilisant des systèmes antioxydants (**Marengo et al., 2016**).

Les ROS peuvent jouer un double rôle dans la promotion ou la suppression de la formation de cancer (Liu et al., 2020).

3.3 Rôle des ERO dans la progression du cancer

Les ROS entraînent la prolifération en activant les cascades de signalisation mitogène PI3K / AKT / mTOR et MAPK: l'oxydation dévitalisée de PTEN et PTP1B altère leur inhibition sur PI3K et provoque l'hyper-activation de AKT et mTOR. L'accumulation de ROS peut respectivement activer ASK1, PKG et JNK pour stimuler davantage les cascades de mitose MAPKK et MAPK en aval. Les ROS participent à l'EMT des cellules cancéreuses: RAC1 affecte non seulement directement le réarrangement du cytosquelette, mais également régule à la hausse FAK ou inhibe l'expression de RhoA par la génération de ROS pour favoriser le réarrangement du cytosquelette. L'accumulation de ROS augmente l'expression de MMP en activant la phosphorylation de NF- κ B pour améliorer la dégradation de l'ECM. Les ROS suppriment la dégradation de l'ubiquitine HIF et favorisent son interaction avec p300 pour induire une angiogénèse (Kumari et al., 2018). La Figure 10 suivante montre les étapes impliquées.

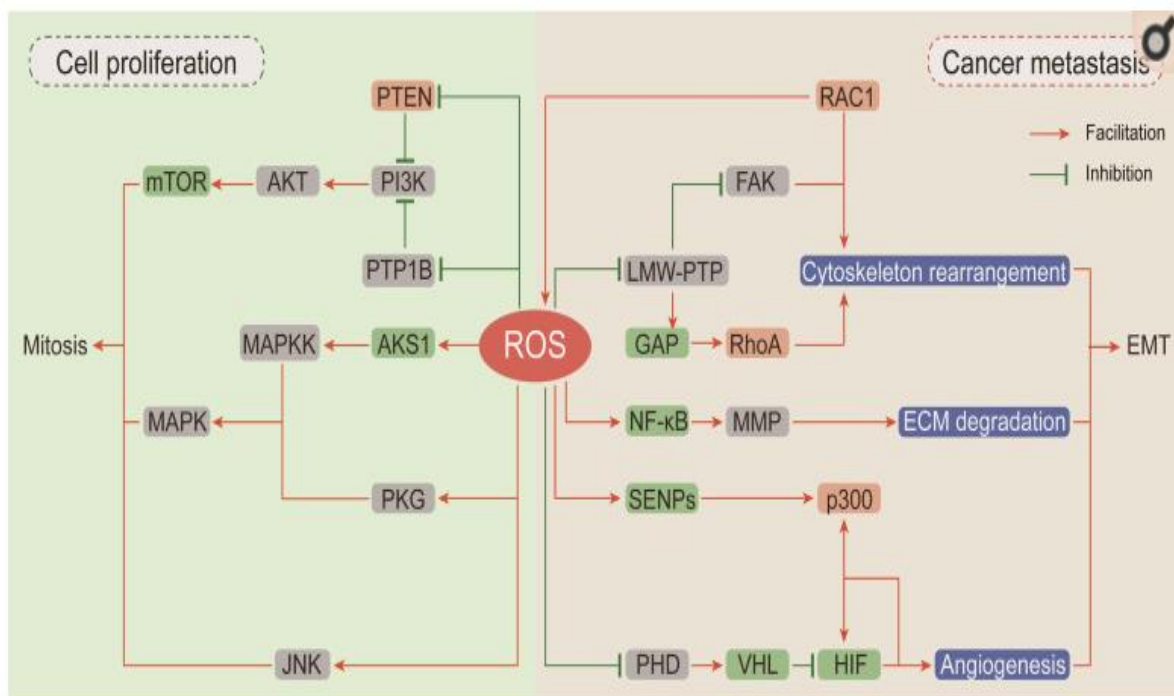


Figure 10. Les effets cancérogènes de ROS (Wang et al., 2021).

3.4. Rôle des ERO dans la suppression du cancer

Les ERO comprennent plusieurs entités de signalisation qui ont des effets opposés et diverses fonctions spatio-temporelles dans la progression du cancer. Lorsque l'accumulation des ERO dépasse le point critique, leurs effets cancérigènes dans la prolifération et l'invasion sont transformés en effets anti-tumoraux en induisant des procédures de mort cellulaire régulée (RCD), qui incluent principalement l'apoptose, la nécroptose et la ferroptose (Figure 11) (Kumari et al., 2018).

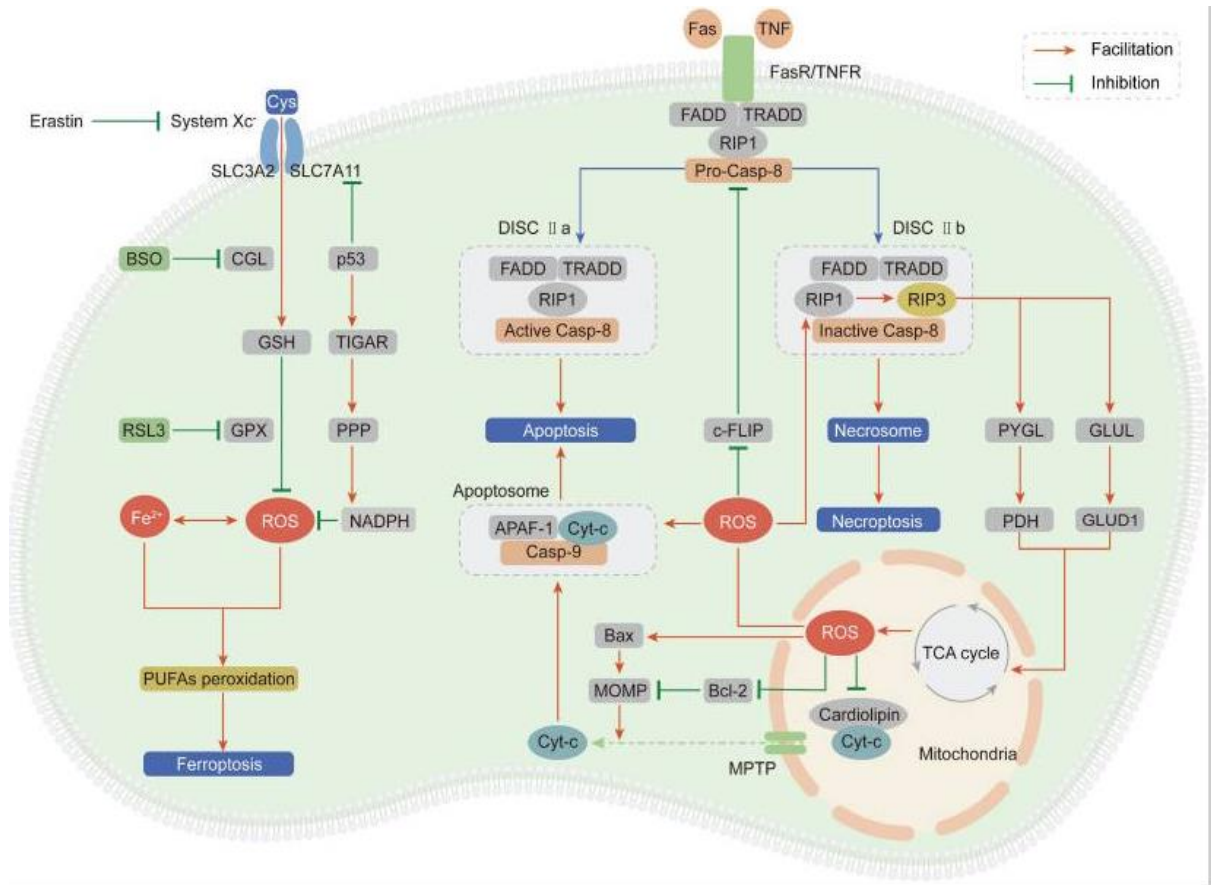


Figure 11. Les ROS induisent la mort cellulaire (notamment l'apoptose), la nécroptose et la ferroptose (Wang et al., 2021).

Les ROS induisent la mort cellulaire, notamment l'apoptose, la nécroptose et la ferroptose. Le dépassement des ROS favorise à la fois la voie de l'apoptose extrinsèque et intrinsèque: les ROS activent la voie de l'apoptose extrinsèque en accélérant la dégradation de l'ubiquitine de c-FLIP, puis en améliorant la liaison entre la protéine adaptatrice et la pro-caspase-8. Les ROS induisent l'apoptose intrinsèque en facilitant la libération de Cyt-c des mitochondries vers le cytoplasme pour former un apoptosome avec casp-9 et APAF-1. Les ROS et nécroptose forment une boucle de rétroaction positive: les ROS stabilisent la protéine RIP3 pour conduire à la

formation de DISCb (nécrosome); à son tour, RIP3 peut faciliter le cycle TCA et la respiration aérobie dans les mitochondries pour induire la génération de ROS. La ferroptose est une forme ROS-dépendante de RCD: la base de la ferroptose est le trouble d'anabolisme du GSH qui conduit à l'accumulation mortelle de peroxydation des AGPI (**Wang et al., 2021**).

IV Signalisation cellulaire et radicaux libres

La signalisation est l'ensemble des mécanismes de communication cellulaire (**Universalis, 2021**). La signalisation cellulaire a évolué pour devenir un mécanisme commun à la plupart des processus physiologiques à travers les systèmes biologiques. Les signaux parcourent souvent une longue distance de leur origine à leur destination finale, sous la forme des molécules messagères. La première réponse est le déclenchement de réseaux de signalisation complexes qui relaient des signaux extracellulaires dans la cellule, aboutissant à la reprogrammation de divers processus biochimiques, génétiques et structurels (**Nair et al., 2019; Bekus et Schrader, 2020**).

Physiologiquement, les espèces réactives de l'oxygène (ERO) agissent comme des molécules de signalisation et influencent la fonction cellulaire grâce à une transduction de signal sensible à l'oxydoréduction hautement régulée (**Touyz et al., 2020**). Les ERO affectent la phosphorylation, l'activation, l'oxydation et la liaison à l'ADN de facteurs de transcription tels que AP-1, NF- κ B, p53 et HIF-1 α (**Parandavar et Yazdanparast, 2017**).

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont des importantes molécules de signalisation par l'oxydation des résidus cystéine des protéines. Il est indispensable d'identifier complètement les protéines et les voies régulées par les oxydoréductions pour comprendre les événements déclenchés par les ERO (**Van der Reest et al., 2018**).

4.1.Mécanisme d'oxydation de cystéine

La partie thiol est oxydée pour devenir la partie sulfényle (-SOH). La partie sulfényle peut former une liaison disulfure avec une autre partie thiol. La partie sulfényle et le lien disulfure peuvent être réduits par divers antioxydants dans les cellules, tels que le TRX. La partie sulfényle peut également devenir la partie sulfinyle (-SO 2 H) et sulfonyle (-SO 3 H) lors d'une oxydation supplémentaire comme le montre la figure 13 (**Miki&Funato, 2012; Radzinski et al., 2021**).

Oxydation de la cystéine des protéines sensibles à l'oxydoréduction médiée par H₂O₂ :Les groupes thiol cystéine essentiel des protéines cibles existent sous forme d'anion thiolate (S) et sont facilement oxydés par le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) pour donner de l'acide sulfénique (SO). Cette modification réversible altère l'activité des protéines. Lorsque les niveaux de H₂O₂ sont élevés, les SO sont élevés, le SO peut être hyper oxydé pour générer de l'acide sulfinique (SO₂) et de l'acide sulfonique (SO₃). Alors que le SO₃ représente généralement une modification oxydative irréversible, le SO₂ peut être reconverti en l'intermédiaire SO par l'activité enzymatique de la sulfiredoxine (SRX). Pour protéger la protéine cible de l'oxydation irréversible, l'intermédiaire SO forme généralement des liaisons disulfure (S-S) ou sulfénic-amide (S-N) réversibles (encadrés verts). SO peut soit former une liaison disulfure en réagissant avec une

cystéine intramoléculaire ou intermoléculaire ou avec le glutathion (S-SG), soit former une liaison sulfénic-amide en réagissant avec l'atome d'azote de l'amide du squelette (Figures 12, 13) (Reczek et Chandel, 2017).

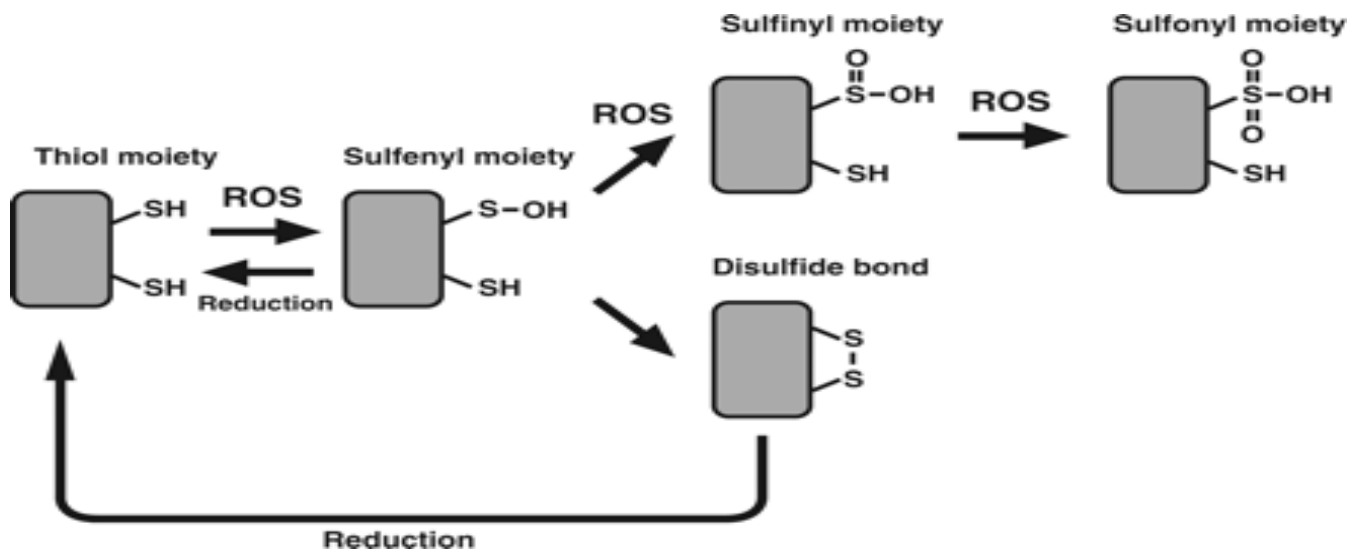


Figure 12. Mécanisme d'oxydation de cystéine (Miki et Funato, 2012).

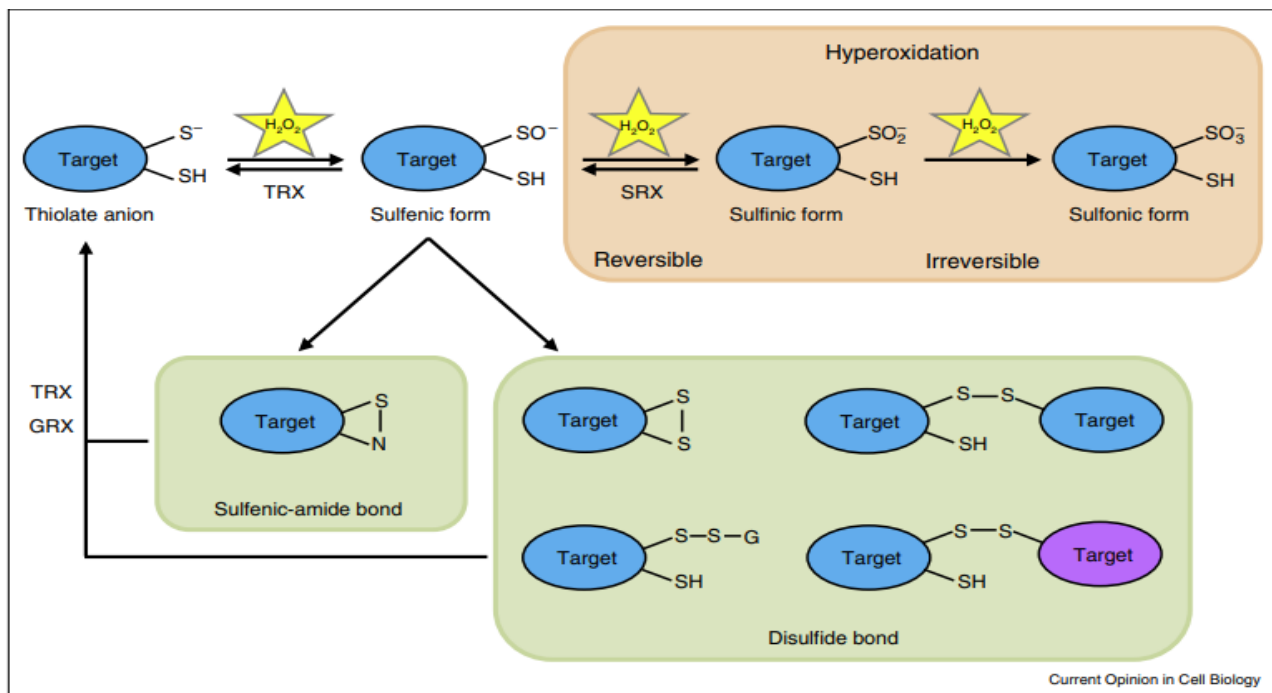


Figure 13. Oxydation de la cystéine des protéines sensibles à l'oxydoréduction médiée par H₂O₂ (Reczek et Chandel, 2015).

4.1. Les voies de signalisation médiées par les ERO

4.2.1 Voie de signalisation ERO et NF- κ B

Le facteur de transcription NF- κ B est déterminant dans une série des processus cellulaires, notamment la réponse immunitaire, l'inflammation, l'adhésion cellulaire, la différenciation, la prolifération, l'autophagie, la sénescence et l'apoptose.

Il existe une interrelation entre les ERO et le NF- κ B, les ERO influencent l'activation de la voie NF- κ B principalement en inhibant la phosphorylation d'I κ B α . Le IKK est également la cible principale des ERO dans l'influence de NF- κ B. influençant NF- κ B et la S- glutathionylation de IKK β sur la cystéine 179 par les ERO entraîne l'inhibition de l'activité de IKK β . Ainsi, MEKK1, les kinases en amont de IKK, peuvent être potentiellement régulées par les ERO. MEKK1 est une kinase sensible aux ERO. Un système redox qui pourrait être glutathionylée en C1238, ce qui conduirait à son inactivation. Troisièmement, les ERO pourraient également perturber ubiquitination et la dégradation de I κ B, puis l'activation de NF- κ B en inactivant Ubc12 (Zhang et al., 2016; Bouviere et al., 2021).

4.2.2 Voie de signalisation ERO et MAPK

Les cascades de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK), constituées des kinases extracellulaires liées au signal (ERK1/2), des kinases N-terminales c-Jun (JNK), de la kinase p38 (p38) et de la grande MAP kinase1 (BMK1/ERK5), sont des voies majeures de transduction du signal intracellulaire qui jouent un rôle important dans différents processus cellulaires tels que la croissance, la différenciation, le développement, le cycle cellulaire et la survie et la mort cellulaire. De même, les MAPK activées phosphorylent diverses protéines substrats, entraînant la régulation de diverses activités cellulaires.

Il a été démontré que les ERO activent les récepteurs de l'EGF et du PDGF, mais sans ligands correspondants, qui peuvent stimuler la Ras et l'activation ultérieure de la voie ERK. De plus, il a été révélé que les ERO inactivaient la phosphatase double spécifique (DUSP3) par oxydation sur Cys-124, entraînant l'activation d'ERK. Le H₂O₂ conduit à la phosphorylation et à l'activation de la phospholipase C- (PLC-) gamma qui entraîne la génération d'inositol trisphosphate (IP3) et de diacylglycérol (DAG). IP3 pourrait augmenter le calcium intracellulaire en induisant la libération de calcium des réserves intracellulaires qui peuvent médier l'activation de la voie ERK et la génération de DAG et augmente le calcium intracellulaire qui entraîne l'activation de plusieurs formes de protéine kinase C (PKC) conduisant à Ras et Activation Raf (Figure 14) (Phull et al., 2018; Asih et al., 2020).

4.2.3 La voie de signalisation de JNK par ERO

Les ERO pourraient déclencher le détachement de JNK de la glutathion S-transférase pi (GSTp), qui peut interagir avec JNK pour supprimer son activation, facilitant ainsi l'activation de JNK. Les ERO pourraient permettre à ASK1 d'être oligomérisé et autophosphorylé et de s'activer en oxydant la thiorédoxine, qui

inhibe l'activation d'ASK1 via la liaison à l'extrémité N-terminale d'ASK. L'activation de la JNK associée au récepteur du TNF est médiée en partie par les radicaux oxygène car l'anion superoxyde et les capteurs de peroxyde lipidique inhibent l'activation de la JNK. De plus, il est possible que de faibles niveaux d'intermédiaires ERO laissent l'activité de la phosphatase intacte, conduisant à une activation transitoire de JNK. Des niveaux plus élevés de ERO peuvent activer la voie JNK et inactiver les phosphatases, entraînant une activation prolongée de JNK (**Figure 15**) (**Phull et al., 2018**).

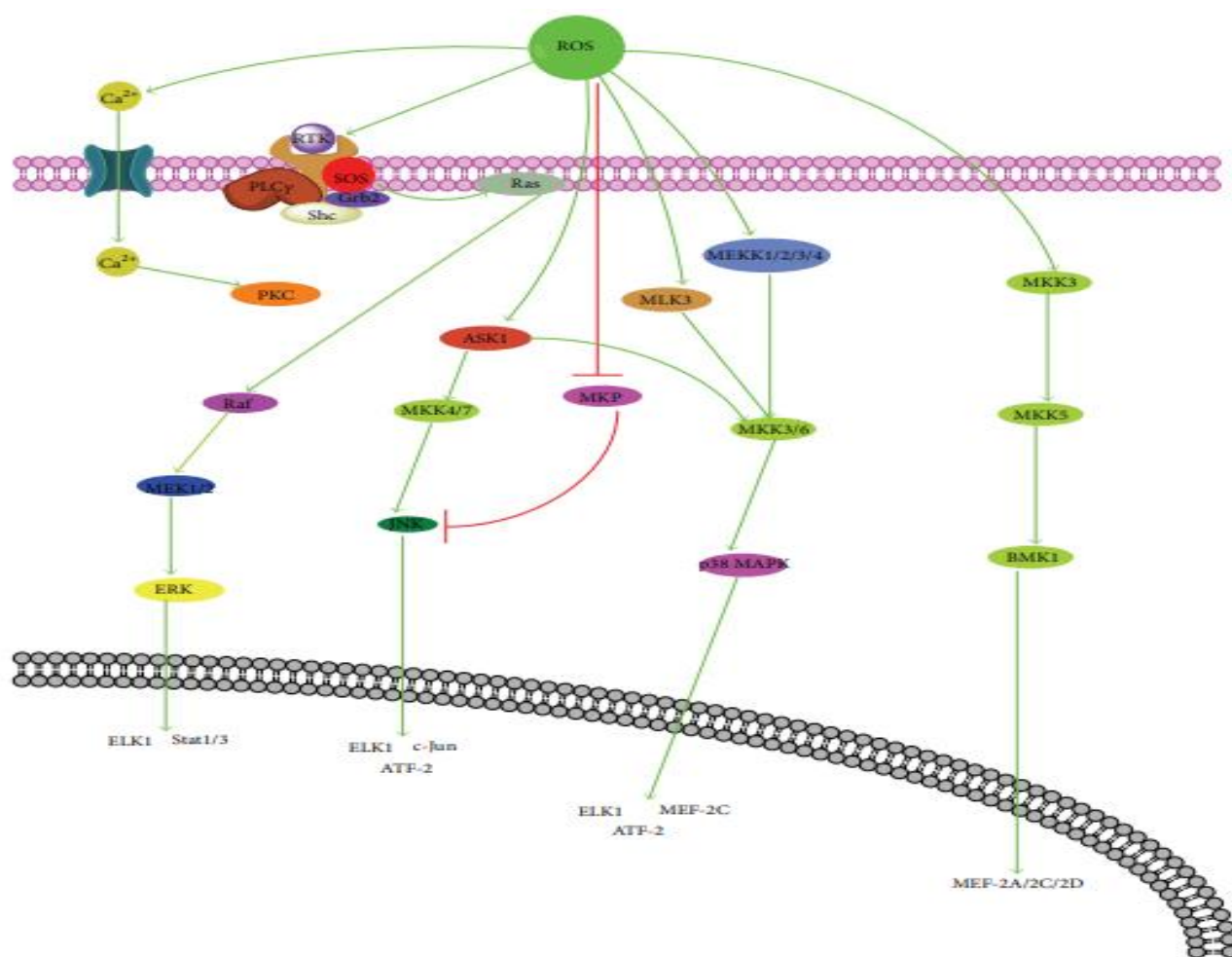


Figure 14. Voie de signalisation ERO et MAPK et JNK (**Zhang et al., 2016**).

4.2.4 Voie de signalisation ERO et PI3K-Akt

L'activation de la signalisation PI3K/Akt se produit après la stimulation des récepteurs tyrosine kinases (RTK) ou des récepteurs couplés aux protéines G. L'AKT est un effecteur oncogène important de la signalisation PI3K et régule positivement la production d'espèces réactives d'oxygène/azote (ERO/ERO) grâce à la modulation directe de la bioénergétique mitochondriale et à l'activation des NADPH oxydases. Les niveaux des ERO cellulaires peuvent également potentialiser la cascade PI3K en activant directement AKT, en stimulant les RTK via SNO ou en inhibant diverses protéines suppressives de tumeur. De plus, des niveaux élevés des ERO favorisent la translocation nucléaire de NF- κ B et HIF1- α qui régulent

transcriptionnellement plusieurs gènes impliqués dans la croissance, la survie la prolifération des cellules cancéreuses (**Figure 15**) (Lai et al., 2017; Koundouros et Poulogiannis, 2018; Pei et al., 2020).

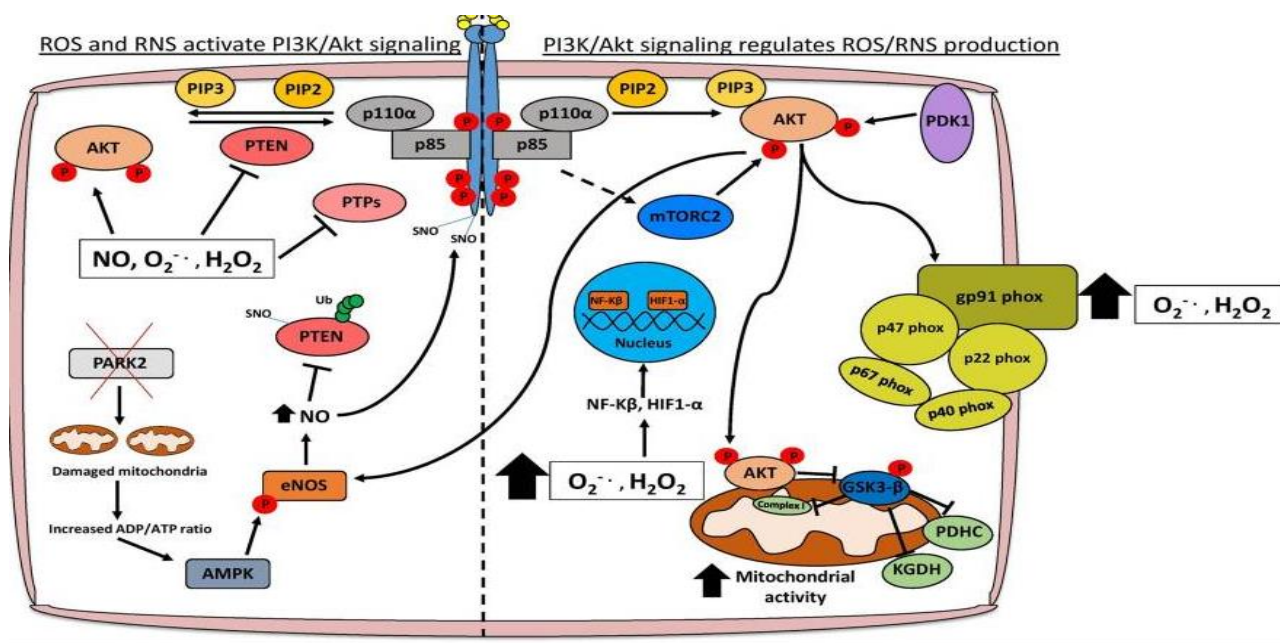


Figure 15. Voie de signalisation ROS et PI3K-Akt (Koundouros et Poulogiannis, 2018).

Les ERO offrent un moyen dynamique et polyvalent de modifier rapidement l'activité ou la structure fonctionnelle des protéines en réponse à des perturbations biochimiques, environnementales, génétiques et pathologiques (McDonagh, 2017).

4.2.5. Voie de Régulation du Vieillessement par les ERO

Des niveaux modérés des ERO sont nécessaires pour une différenciation et un renouvellement appropriés des cellules souches grâce à l'activation des voies de signalisation. D'une part, une diminution des niveaux des ERO altère les propriétés des cellules souches, un épuisement des cellules souches et un vieillissement prématuré par activation des voies de signalisation entraînés par des niveaux des ERO trop élevés. L'augmentation des ERO ne nuit pas à la durée de vie. L'activation des réponses cellulaires dues à de légères augmentations des ERO peut augmenter les voies de signalisation qui contrecarrent le processus de vieillissement normal. Cependant, des niveaux élevés des ERO peuvent hyper-activer les voies de signalisation qui favorisent l'inflammation, le cancer et la mort cellulaire conduisant à un phénotype de vieillissement accéléré (Schieber et Chandel, 2014).

Les ERO impliqués dans la signalisation cellulaire sont résumés dans la **Figure 16**.

4.3.1 L'anion super oxyde

(A) La voie de signalisation RAS-p38MAPK induit la phosphorylation de PKC δ à Thr505, ce qui entraîne une dimérisation de PKC δ -NOXO1 et une phosphorylation de NOXO1 à Ser348 et Ser379. La NADPH oxydase NOX1 produit de l'O $_2^{\bullet-}$, stimulant ainsi la migration des cellules cancéreuses.

(B) RAS-ERK1/2 a induit l'activation de NOXO1 et une augmentation de la signalisation stimulée par O $_2^{\bullet-}$ en aval de la voie RHO-ROCK-LIMK1 qui inhibe ensuite la cofiline par phosphorylation à Ser3 et a donc un impact sur la dépolymérisation de l'actine. H $_2$ O $_2$ produit après l'activation de NOXO1 peut inactiver la phosphotyrosine phosphatase LMW-PTP. En conséquence, l'expression accrue de p190 RHO GAP améliore l'élimination du GTP de la petite RHO GTPase en régulant à la baisse la voie ROCK-LIMK1 en aval.

(C) La signalisation induite par RAS via IKK α -NF κ B induit une migration locale des cellules cancéreuses par activation de MMP et dégradation de l'ECM.

(D) La migration est également stimulée par l'acide arachidonique et la signalisation PKC δ induite par la 12-lipoxygénase qui active NOXO1 et augmente l'O $_2^{\bullet-}$ -production. Les abréviations dans la Figure 17 sont les suivantes : MEC, matrice extracellulaire ; GAP, petite protéine activatrice de GTPase ; IKK α , inhibiteur de la sous-unité du facteur nucléaire kappa-B kinase ; LIMK, LIM kinase; LMW-PTP, phosphotyrosine phosphatase de bas poids moléculaire; MMP, métalloprotéinase matricielle; NF κ B, facteur nucléaire kappa-light-chain-enhancer des cellules B activées ; PTP, protéine tyrosine phosphatase; ROCK, protéine kinase contenant une bobine enroulée, associée à RHO (**Parascandolo et Laukkanen, 2019**).

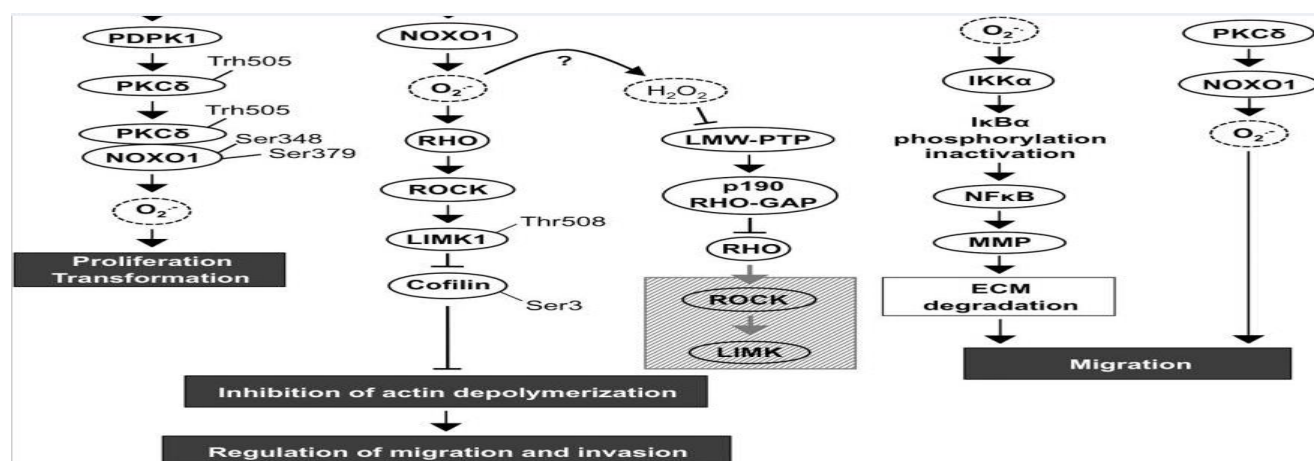


Figure 16. ERO induit la prolifération et la migration des cellules cancéreuses via NOX1 (**Parascandolo et Laukkanen, 2019**).

4.3.2. Le peroxynitrite

Il traverse facilement les membranes biologiques et, malgré une demi-vie relativement courte, il peut interagir avec des molécules cibles dans des cellules adjacentes dans un ou deux diamètres cellulaires.

Le peroxyde d'hydrogène peut déclencher indirectement la nitration des résidus de tyrosine dans les protéines, formant la 3-nitrotyrosine, via la génération de radicaux hautement réactifs formés par sa réaction avec le dioxyde de carbone. La nitration de la protéine tyrosine est une modification covalente résultant de l'ajout d'un groupe nitro ($-NO_2$) sur l'un des deux carbones ortho équivalents du cycle aromatique de la tyrosine. La nitration peut produire trois effets distincts sur les protéines affectées : perte de fonction, gain de fonction ou absence d'effets (Di Meo et Venditti, 2020).

4.3.3. Le peroxyde d'hydrogène

Parmi les rôles du H_2O_2 , la régulation de la croissance cellulaire, la prolifération et les réponses inflammatoires endothéliales sont connus. Il a également un effet modulateur de l'apoptose endothéliale. L'exposition transitoire à H_2O_2 déclenche l'apoptose via la voie mitochondriale : l'hyperpolarisation de la membrane mitochondriale entraîne la translocation mitochondriale de Bax et Bad (protéines pro-apoptotiques qui régissent la perméabilité de la membrane mitochondriale externe) avec libération de *cyt-c* de la mitochondrie. La réduction significative de la concentration mitochondriale de *cyt-c* augmente la production d'ERO en raison de la rupture de la chaîne de transport d'électrons. D'autre part, l'augmentation significative de la concentration de *cyt-c* dans le cytosol induit l'activation de la caspase-3 médiée par la caspase-9 et l'exécution définitive du processus apoptotique (Figure 17) (Xiang et al., 2016 ; Redza-Dutordoir et Averill-Bates, 2016 ; Di Marzo et al., 2018).

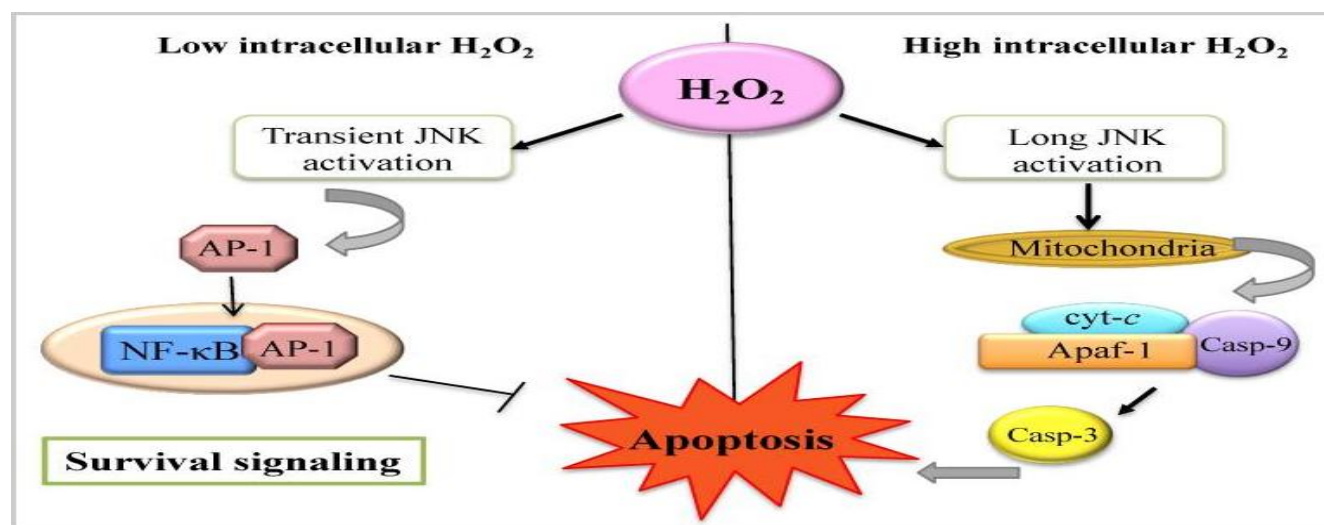


Figure 17. Rôle du H_2O_2 dans l'apoptose cellulaire (Di Marzo et al., 2018).

Une teneur élevée en H_2O_2 intracellulaire induit une longue activation de la kinase c-Jun NH2-terminale (JNK) et conduit à la mort cellulaire dépendante de la libération du complexe *cyt-c* mitochondrial. De faibles niveaux de H_2O_2 intracellulaire permettent l'activation du facteur de transcription AP-1 et des gènes anti-apoptotiques (Di Marzo et al., 2018).

Conclusion

Les radicaux libres sont des molécules chimiques avec un ou plusieurs électrons non appariés sur leurs orbitales externes, qui sont naturellement produits par le métabolisme de l'organisme. Le rôle des radicaux libres a été étudié pendant des décennies. Notre revue bibliographique récente a permis de mettre en relief double rôle des radicaux libres. Lorsqu'ils sont trouvés dans des conditions physiologiques, leur concentration est ajustée par des systèmes enzymatiques antioxydant intracellulaires. Ils sont impliqués dans différents mécanismes de signalisation cellulaire, tels que la voie de l'apoptose et de la survie cellulaire, la prolifération cellulaire, la vasodilatation, etc. De plus, lorsque leur concentration augmente, ils peuvent être nocifs. L'augmentation des radicaux libres peut conduire à une cascade de signaux qui favorise la prolifération des cellules cancéreuses, ce qui peut conduire au cancer.

Il apparaît clairement que les radicaux libres à faibles concentrations jouent un rôle important dans la signalisation cellulaire. Cependant, à fortes concentrations, ils peuvent provoquer des dérèglements métaboliques à l'origine de nombreuses pathologies.

Références Bibliographiques

- Arascandolo A, Laukkanen MO (2019). Carcinogenesis and Reactive Oxygen Species Signaling : Interaction of the NADPH Oxidase NOX1–5 and Superoxide Dismutase 1–3 Signal Transduction Pathways. *Antioxidants & Redox Signaling*, 30(3): 443-486.
- Arfin S, Jha NK, Jha SK, Kesari KK, Ruokolainen J, Roychoudhury S, Rathi B, Kumar D (2021). Oxidative Stress in Cancer Cell Metabolism. *Antioxidants*, 10(5): 642.
- Asih PR, Prikas E, Stefanoska K, Tan ARP, Ahel HI, Ittner A (2020). Functions of p38 MAP Kinases in the Central Nervous System. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13.
- Baudin B (2020). Stress oxydant et protection antioxydante. *Revue Francophone des Laboratoires*.522 : 22-30.
- Beaudeau JL, Delattre J, Therond P, Bonnefont-Rousselot D, Legrand A, Peynet J (2006). Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, 21: 144-150.
- Bekus R, Schrader T (2020). Artificial Signal Transduction. *Chemistry Open*, 9(6) : 667-682.
- Bonaccorsi M, Knight MJ, Le Marchand T, Dannatt HR, Schubeis W, Salmon L, Felli I, Emsley C, Pierattelli L, Pintacuda G (2020). Multimodal Response to Copper Binding in Superoxide Dismutase Dynamics. *Journal of the American Chemical Society*, 142(46): 19660-19667.
- Bonnefont-Rousselot D, Peynet J, Beaudeau JL, Thérond P, Legrand A et al (2002). Stress oxydant, fonctions vasculaires et athérosclérose. *Nutrition clinique et métabolisme*; 16 : 260-267.
- Bouviere J, Fortunato RS, Dupuy C, Werneck-de-Castro JP, Carvalho DP, Louzada RA (2021). Exercise Stimulated ROS Sensitive Signaling Pathways in Skeletal Muscle. *Antioxidants*, 10(4): 537.
- Brown DI, Griendling KK (2015). Regulation of Signal Transduction by Reactive Oxygen Species in the Cardiovascular System. *Circulation Research*, 116(3): 531-549.
- Carrière A, Galinier A, Fernandez Y, Carmona, MC, Pénicaud L, Casteilla L (2006). Les espèces actives de l'oxygène : le yin et le yang de la mitochondrie. *Médecine / sciences*, 22(1) : 47-53.
- Chaiswing L, St Clair WH, St Clair DK (2018). Redox Paradox: A Novel Approach to Therapeutics-Resistant Cancer. *Antioxidants & Redox Signaling*, 29(13): 1237-1272.
- Chaiswing L, St Clair WH, St Clair DK (2018). Redox Paradox: A Novel Approach to Therapeutics-Resistant Cancer. *Antioxidants & Redox Signaling*, 29(13): 1237-1272.

- Chu FF, Esworthy R, Doroshow JH (2004). Role of Se-dependent glutathione peroxidases in gastrointestinal inflammation and cancer. *Free Radical Biology and Medicine*, 36(12): 1481-1495.
- Chuong Nguyen MV, Lardy B, Paquet MH, Rousset F, Berthier S, Baillet A, Grange L, Gaudin P, Morel F (2015). Les NADPH oxydases, Nox. *Médecine / sciences*, 31(1) : 43-52.
- Di Marzo N, Chisci E, Giovannoni R (2018). The Role of Hydrogen Peroxide in Redox-Dependent Signaling : Homeostatic and Pathological Responses in Mammalian Cells. *Cells*, 7(10) : 156.
- Di Meo S, Venditti P (2020). Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, (2020) : 1-32.
- Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM (2016) Harmful and Beneficial Role of ROS. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016: 1-3.
- Duan D, Zhang J, Yao J, Liu Y, Fang J (2016). Targeting Thioredoxin Reductase by Parthenolide Contributes to Inducing Apoptosis of HeLa Cells. *Journal of Biological Chemistry*, 291(19): 10021-10031.
- Favier A (2003). Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique*, 8.
- Fessel JP, Oldham WM (2018). Pyridine Dinucleotides from Molecules to Man. *Antioxidants & Redox Signaling*, 28(3): 180-212.
- George S, Abrahamse H (2020). Redox Potential of Antioxidants in Cancer Progression and Prevention. *Antioxidants*, 9(11): 1156.
- Goyal MM, Basak A (2010). Human catalase: looking for complete identity. *Protein & Cell*, 1(10): 888-897.
- Hadwan MH (2018). Simple spectrophotometric assay for measuring catalase activity in biological tissues. *BMC Biochemistry*, 19(1).
- Harris IS, DeNicola GM (2020). The complex interplay between antioxidants and ROS in cancer. *Trends in Cell Biology*, 30(6): 440-451.
- Hegedűs C, Kovács K, Polgár Z, Regdon Z, Szabó V, Robaszkiewicz A, Forman H J, Martner A, Virág L (2018). Redox control of cancer cell destruction. *Redox Biology*, 16: 59-74.
- Houée-Levin C, Sicard-Roselli C (2015). Chimie et biochimie radicalaires. *Humensis*.
- Huet O, Duranteau J (2008). Dysfonction endothéliale, rôle des radicaux libres. Endothelial dysfunction, involvement of reactive oxygen species. *Réanimation*, 17: 387 – 392.

- Hyun DH (2020). Insights into the New Cancer Therapy through Redox Homeostasis and Metabolic Shifts. *Cancers*, 12(7): 1822.
- Ionescu A, Grand, D Sicard-Roselli C, Houée-Levin C (2005). Micellar effect on tyrosine one-electron oxidation by azide radicals. *Radiation Physics and Chemistry*, 72(4): 497-506.
- Janssen Heininger YMW, Mossman BT, Heintz NH, Forman HJ, Kalyanaraman B (2008). Free Radical. *Biology & Medicine*; 45: 1–17.
- Jomova K, Valko M (2011). Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 283(2-3): 65-87.
- Kim, H, Xue X (2020). Detection of Total Reactive Oxygen Species in Adherent Cells by 2',7'-Dichlorodihydrofluorescein Diacetate Staining. *Journal of Visualized Experiments*, 160.
- Koundouros N, Pouligiannis G (2018). Phosphoinositide 3-Kinase/Akt Signaling and Redox Metabolism in Cancer. *Frontiers in Oncology*, 8.
- Kumari S, Badana AK, G MM, G S, MallaR. (2018). Reactive Oxygen Species: A Key Constituent in Cancer Survival. *Biomarker Insights*, 13.
- Lai ZQ, Ip SP, Liao HJ, Lu Z, Xie JH, Su ZR, Chen YL, Xian Y F, Leung PS, Lin ZX (2017). Brucein D, a Naturally Occurring Tetracyclic Triterpene Quassinoid induces Apoptosis in Pancreatic Cancer through ROS-Associated PI3K/Akt Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 8.
- Lei XG, Zhu JH, Cheng WH, Bao Y, Ho, YS, Reddi AR, Holmgren A, Arnér ESJ (2016). Paradoxical Roles of Antioxidant Enzymes : Basic Mechanisms and Health Implications. *Physiological Reviews*, 96(1): 307-364.
- Len JS, Koh WSD, Tan SX (2019). The roles of reactive oxygen species and antioxidants in cryopreservation. *Bioscience Reports*, 39(8).
- Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Abete P (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*, 13 : 757.
- Liu D, Qiu X, Xiong X, Chen X, Pan F (2020). Current updates on the role of reactive oxygen species in bladder cancer pathogenesis and therapeutics. *Clinical and Translational Oncology*, 22(10): 1687-1697.
- Marengo B, Nitti M, Furfaro AL, Colla R, Ciucis CD, Marinari UM, Pronzato MA, Traverso N, Domenicotti C (2016). Redox Homeostasis and Cellular Antioxidant Systems: Crucial Players in Cancer Growth and Therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016: 1-16.

- McDonagh B (2017). Detection of ROS induced Proteomic Signatures by Mass Spectrometry. *Frontiers in Physiology*, 8.
- Miao L, St Clair DK (2009). Regulation of superoxide dismutase genes: Implications in disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 47(4): 344-356.
- Migdal C, Serres M (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Médecine / Sciences*. 27(4): 405-412.
- Miki, H., Funato, Y. (2012). Regulation of intracellular signaling through cysteine oxidation by reactive oxygen species. *Journal of Biochemistry*, 151(3): 255-261.
- Milek J (2018). Estimation of the kinetic parameters for H₂O₂ enzymatic decomposition and for catalase deactivation. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 35(3): 995-1004.
- Nair A, Chauhan P, Saha B, Kbatzky KF (2019). Conceptual Evolution of Cell Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13): 3292.
- Nordberg J, Arnér ES (2001). Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology and Medicine*, 31(11): 1287-1312.
- Oberley LW (2005). Mechanism of the tumor suppressive effect of MnSOD over expression. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 59(4), 143-148.
- Ouznadji A (2020). Stress nitrosant et pathologies. *Revue Francophone des Laboratoires*, 522: 39-46.
- Panday S, Talreja R, Kavdia M (2020). The role of glutathione and glutathione peroxidase in regulating cellular level of reactive oxygen and nitrogen species. *Micro vascular Research*, 131: 104010.
- Parandavar E, Yazdanparast R (2017). Differential impact of various reactive oxygen species (ROS) on HIF-1 α /p53 direct interaction in SK-N-MC neuroblastoma cells. *Cell & Bioscience*, 7(1).
- Parihar A, Parihar MS, Milner S, Bhat S (2008). Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury. *BURNS*, 34: 6-17.
- Pei XD, Yao HL, Shen LQ, Yang Y, Lu L, Xiao JS, Wang XY, He ZL, Jiang LH. (2020). α -Cyperone inhibits the proliferation of human cervical cancer HeLa cells via ROS-mediated PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *European Journal of Pharmacology*, 883: 173355.
- Perron NR, Brumaghim JL (2009). A Review of the Antioxidant Mechanisms of Polyphenol Compounds Related to Iron Binding. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 53(2): 75-100.
- Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L (2014). Free Radicals: Properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1): 11-26.

- Phull AR, Nasir B, Haq IU, Kim SJ (2018). Oxidative stress, consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis. *Chemico-Biological Interactions*, 281: 121-136.
- Pomatto LC, Davies KJ (2018). Adaptive homeostasis and the free radical theory of ageing. *Free Radical Biology and Medicine*, 124: 420-430.
- Qazi M.A, Molvi KI (2018). Free Radicals and their Management. *American Journal of Pharmacy And Health Research*. 6(4): 1-10.
- Radzinski M, Oppenheim T, Metanis N, Reichmann D (2021). The CysSense: Thiol Redox Switches Mediate Life Cycles of Cellular Proteins. *Biomolecules*, 11(3): 469.
- Reczek C R, Chandel NS (2015). ROS-dependent signal transduction. *Current opinion in cell biology*, 33: 8-13.
- Reczek CR, Chandel NS (2017). The Two Faces of Reactive Oxygen Species in Cancer. *Annual Review of Cancer Biology*, 1(1): 79-98.
- Reczek, CR, Chandel NS (2015). ROS-dependent signal transduction. *Current Opinion in Cell Biology*, 33: 8-13.
- Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA (2016). Activation of apoptosis signaling pathways by reactive oxygen species. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1863(12): 2977-2992.
- Rohrbach S, Gruenler S, Teschner M, Holtz J (2006). The thioredoxin system in aging muscle: key role of mitochondrial thioredoxin reductase in the protective effects of caloric restriction. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 291(4): R927-R935.
- Schieber M, Chandel N (2014). ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Current Biology*, 24(10).
- Snezhkina AV, Kudryavtseva AV, Kardymon OL, Savvateeva MV, Melnikova NV, Krasnov GS, Dmitriev AA (2019). ROS Generation and Antioxidant Defense Systems in Normal and Malignant Cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019: 1-17.
- Sreekumar PG, Ferrington DA, Kannan R (2021). Glutathione Metabolism and the Novel Role of Mitochondrial GSH in Retinal Degeneration. *Antioxidants*, 10(5): 661.
- Stegmann-Olmedillas JL (2011). The role of iron in tumour cell proliferation. *Clinical and Translational Oncology*, 13(2): 71-76.

- Stephenie S, Chang YP, Gnanasekaran A, Esa NM, Gnanaraj C (2020). An insight on superoxide dismutase (SOD) from plants for mammalian health enhancement. *Journal of Functional Foods*, 68: 103917.
- Sznarkowska A, Kostecka A, Meller K, Bielawski KP (2016). Inhibition of cancer antioxidant defense by natural compounds. *Oncotarget*, 8(9): 15996-16016.
- Tauffenberger A, Magistretti PJ (2021). Reactive oxygen species: Beyond their reactive behavior. *Neurochemical Research*, 46(1): 77-87.
- Touyz R M, Rios FJ, Alves-Lopes R, Neves KB, Camargo LL, Montezano AC (2020). Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*, 36(5): 659-670.
- Universalis E (2021). Signalisation, biologie. Encyclopædia Universalis.
- Van der Reest J, Lilla S, Zheng L, Zanivan S, Gottlieb E (2018). Proteome-wide analysis of cysteine oxidation reveals metabolic sensitivity to redox stress. *Nature Communications*, 9(1).
- Wang Y, Qi H, Liu Y, Duan C, Liu X, Xia T, Chen D, Piao HL, Liu HX (2021). The double-edged roles of ROS in cancer prevention and therapy. *Theranostics*, 11(10): 4839-4857.
- Xiang J, Wan C, Guo R, Guo D (2016). Is hydrogen peroxide a suitable apoptosis inducer for all cell types. *Bio Med research international*, 2016.
- Zarkovic N (2020). Roles and functions of ROS and RNS in cellular physiology and pathology. *Cells*, 9(3): 767.
- Zhang J, Wang X, Vikash V, Ye Q, Wu D, Liu Y, Dong W (2016). ROS and ROS-Mediated Cellular Signaling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016: 1-18.
- Zhang Y, Yang Y, Xu M, Zheng J, Xu Y, Chen G, Guo Q, Tian W, Guo W (2021). The Dual Effects of Reactive Oxygen Species on the Mandibular Alveolar Bone Formation in SOD1 Knockout Mice: Promotion or Inhibition. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021: 1-15.