

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان

Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEM

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

Boulenouar kamila

Bekhechi Razane Merwa

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Sciences Alimentaires, Option : Biologie de la Nutrition

Thème

*Effets des polyphénols
sur l'activité cellulaire*

Soutenu le 28/06/2022, devant le jury composé de :

Président	MERZOUK Hafida	Pr	Université de Tlemcen
Encadrant	MERZOUK Amel Zoubeyda	MCB	Université de Tlemcen
Examineur	MEDJDOUB Amel	MCA	Université d'Oran

Année universitaire 2021/2022

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 Amel Zoubeyda, 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,

Professeur MERZOUK H qui nous a fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Professeur MEJDOUB A d'avoir accepté d'examiner ce mémoire.

Au final, nos sincères remerciements à toute l'équipe pédagogique de l'université de Tlemcen, les professeurs de la faculté des sciences de la nature et de la vie et les intervenants professionnels responsables de notre formation.

Merci à tous et à toutes.

Dédicace

Je tiens à remercier et témoigner mon amour en premier lieu :

A mes très chers parents

Qui m'ont tout appris dans la vie et sans qui je n'en serais sûrement pas la aujourd'hui. Aucun mot ne serait assez fort pour leur rendre hommage. Que dieu les préserve et leur accorde santé et bonheur.

A mes chers frères, Khalil Ali et Malik

A ma très chère sœur, Zineb et son fils « Sultane »

Vous avez toujours été présents à mes côtés pour me souffler des mots d'espoir et d'amour.

A mes chères cousines : Nahida, Sarah, Malek, Belkiss, Yousra, Anfel et Lilya.

A mes copines : Selma et Yasmine.

A toute ma famille, et mes proches

A mon cher binôme « Kamila » pour son soutien moral, sa patience, et sa compréhension tout au long de notre travail.

Je vous aime

A toutes les personnes citées, cette réussite est aussi la votre.

Razane

Dédicace

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours.

A mes très chers parents :

Pour tout l'encouragement, la patience et l'amour que vous m'apportez chaque jour, je ne saurais exprimer ma gratitude et ma reconnaissance envers vous. Merci de m'avoir appris à être forte, courageuse, de m'avoir appris à surmonter mes peurs et d'être là quand cela est nécessaire. Je ne cesserai de vous remercier, en espérant un jour que vous puissiez voir en moi ce que vous avez toujours voulu.

Chaque ligne et chaque mot de cette thèse vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents.

A mes chers frères Yacine et Abdelghani, ma chère sœur Zineb et mes chères nièces

A tous les moments passés ensemble, en gage de ma profonde estime pour l'aide que vous m'apportez, vous avez toujours été présents à mes côtés.

A ma chère belle sœur Ghizlène, et ma petite princesse lili merci de créer des souvenirs, des moments précieux.

Je remercie également mon cher fiancé « Othmane » pour son encouragement, et ses précieux conseils.

A mes amies Wissem, Dounia, Amira et Selma pour tous les moments partagés et ceux à venir.

A ma binôme Razane, sans toi ce travail n'a jamais pu être complet, merci pour ton courage et ton sérieux, merci pour ta compréhension et ton aide moral et matériel, durant tout ce travail tu étais souple et calme je te dois tout mon respect et ma reconnaissance.

Je vous aime

Kamila

العنوان : آثار البوليفينول على نشاط الخلية.

الملخص :

البوليفينول هو أكثر المستقبلات الثانوية النباتية وفرة في النظام الغذائي. هذه المركبات هي موضوع العديد من الأبحاث العلمية التي تهدف إلى استكشاف واستغلال خصائصها المضادة للأكسدة. ترتبط إمكانات هذا النشاط بشكل أساسي بالتوافر البيولوجي للبوليفينول ، والذي يعتمد في حد ذاته على العديد من المعلمات المتعلقة بها. وبالتالي ، يمكن أن تصحح البوليفينول عن طريق التدخل في مسارات الإشارات الوظائف الخلوية.

في هذا السياق يتم تنفيذ العمل الحالي ، الذي نهتم فيه بالنشاط الخلوي للبوليفينول ودوره المفيد في الوقاية العلاجية من الأمراض المختلفة مثل أمراض القلب ، الأوعية الدموية ، السرطانات ، السكري ، الالتهابات والأمراض العصبية التنكسية الأخرى.

الكلمات المفتاحية: البوليفينول ، الإشارات ، مضادات الأكسدة.

Le titre : Effets des polyphénols sur l'activité cellulaire.

Le Résumé :

Les polyphénols sont des métabolites secondaires de plantes les plus abondants dans l'alimentation. Ces composés font l'objet de nombreuses recherches scientifiques visant à explorer et exploiter leur propriété antioxydante. Le potentiel de cette activité est lié principalement à la biodisponibilité des polyphénols, qui elle-même dépend de plusieurs paramètres liés à ceux-ci. Ainsi, les polyphénols en interférant avec les voies de signalisation, peuvent corriger les fonctions cellulaires.

C'est dans ce contexte que le présent travail est mené, dont on s'est intéressée à l'activité cellulaire des polyphénols et leurs rôle bénéfique dans la prévention thérapeutique contre divers pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, les cancers, diabète, inflammations et d'autres maladies neurodégénératives.

Mots clés : polyphénols, signalisation, antioxydant.

The Title: Effects of polyphenols on cellular activity.

Abstract :

Polyphenols are the most abundant secondary plant metabolites in the diet. These compound are the subject of several scientific researches aimed at exploring and exploiting their antioxidant properties. The potential of this activity is mainly related to the bioavailability of polyphenols, which depends on several parameters related to them. Thus, polyphenols, by interfering with signaling pathways, can correct cellular functions.

In this context, the present work is carried out with the interest in the cellular activity of polyphenols and their beneficial role in the therapeutic prevention against various pathologies such as cardiovascular diseases, cancers, diabetes, inflammations and other neurodegenerative diseases.

Keywords : polyphenols, cell signaling, antioxidant.

Remerciement

Dédicaces

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Table des matières

Introduction.....01

Synthèse bibliographique

I. Généralités05

1. Les polyphénols05

2. Classification des polyphénols05

2.1. Polyphénols simples05

2.1.1. Acides phénoliques.....05

• Acides hydroxybenzoïques.....05

• Acides hydroxycinnamiques.....05

2.1.2. Stilbénes.....06

2.1.3. Lignanes06

2.1.4. Coumarines06

2.2. Flavonoïdes.....07

2.2.1. Flavonols.....08

2.2.2. Flavones08

2.2.3. Flavanones.....08

2.2.4. Isoflavones08

2.2.5. Flavan-3-ols.....09

2.2.6. Anthocyanidines.....09

2.3. Polyphénols complexes10

2.3.1. Tanins hydrolysables.....10

2.3.2. Tanins condensés.....	10
3. Propriétés chimiques des polyphénols.....	10
3.1. Nucléophilie	10
3.2. Propriétés réductrices	11
3.3. Polarisabilité.....	11
3.4. Liaison hydrogène.....	11
3.5. Acidité	11
4. Sources alimentaires	11
5. Biodisponibilité des polyphénols.....	14
• Absorption au sein de l'estomac.....	14
• Absorption à partir de l'intestin grêle.....	15
• Absorption à partir du colon.....	15
6. Rôle des polyphénols	15
• Chez les végétaux.....	16
• Chez les humains	17
7. Activité antioxydante des polyphénols.....	17
II. Effet santé des polyphénols	18
1. Polyphénols et maladies cardiovasculaires.....	18
2. Polyphénols et cancer	19
3. Polyphénols et diabète.....	19
4. Polyphénols et inflammation.....	20
5. Polyphénols et autres pathologies	20
III. Signalisation cellulaire.....	21
1. Introduction	21
2. Réponses cellulaires.....	21
3. Signalisation cellulaire et notion du second messenger.....	22
4. Les notions complémentaires	23
4.1. Second messenger et réponses cellulaires	23
4.2. Récepteurs couplés à la phospholipase C.....	24
Analyse d'articles	
Article 1 :.....	27
Article 2 :.....	28

Article 3 :	30
Article 4:	31
Conclusion	34

Figure 1 : Structures chimiques des polyphénols	07
Figure 2 : Structures chimiques des flavonoides.....	09
Figure 3 : Schéma général de biodisponibilité des polyphénols	15
Figure 4 : Signal et réponse cellulaire.....	22
Figure 5 : Signalisation cellulaire et second messenger.....	23
Figure 6 : Récepteurs couplés à la phospholipase C et seconds messagers.....	24

Tableau 1 : Sources alimentaires des principaux polyphénols12

Tableau 2 : Les polyphénols végétaux et la santé humaine.....17

7 TM : 7 Recepteurs Transmembranaires

AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique

AMPK : Activated Protein Kinase

CRP : Protéine C réactive (marqueur d'infection)

DAG : Diacylglycerol

EGF : Facteur de croissance épidermique (Epidermal Growth Factor)

ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène

GPCR : Récepteurs Couplés aux Protéines G

IP3 : Inositol 1,4 ,5- Triphosphate

LDL : Low Density Lipoprotein

MCV : Maladies Cardio Vasculaires

PDGF : Facteur de croissance dérivé des plaquettes (Platelet Derived Growth Factor)

PIP2 : Phosphatidyl-Inositol Diphosphate

PKC : Protéine Kinase C

PLC : Phospholipase C

PP : poly phénols

RLs : Radicaux Libres

SGLT1 : Transporteur sodium-glucose

TR-FRET : Time-Resolved Fluorescence Energy Transfer

VOC : Composés Organiques Volatils

Introduction

Plusieurs études épidémiologiques suggèrent qu'une alimentation riche en produits végétaux semble apporter une protection contre le développement de diverses pathologies dégénératives associées au stress oxydant telles que les maladies cardiovasculaires, les maladies neurodégénératives et divers cancers. Ceci serait dû aux micros constituants de cette diète dont les polyphénols sont les principaux représentants (**Esparza et al., 2005**).

Les polyphénols présentent des propriétés antioxydantes bien établies et en lien avec l'inhibition de l'oxydation aussi bien dans le domaine alimentaire (oxydation des lipides) que physiologique (stress oxydant). Ces antioxydants agissent en bloquant ou inhibant à la fois la formation et la propagation des radicaux libres (**Shah et Modi, 2015**).

Lors de l'ingestion d'aliments riches en polyphénols, ceux-ci, entrent en contact avec différentes matrices biologiques (glucides, lipides et protéines) et interagissent avec elles. L'interaction la plus décrite est celle des tanins avec les protéines, car ces dernières jouent des rôles importants dans plusieurs activités physiologiques (**Sęczyk et al., 2019**).

Actuellement, le stress oxydatif est considéré comme un facteur principal déclenchant la majorité des pathologies (**Ichiishi et al., 2016**). Le stress oxydatif est en effet un déséquilibre entre la production excessive des radicaux libres et le système de défense antioxydant. Dans ce cas, les radicaux libres se fixent sur les molécules biologiques et altèrent le fonctionnement normal de la cellule. Plusieurs voies de signalisation cellulaire seront donc affectées induisant des dérèglements et aboutissant à diverses pathologies. Ainsi, la recherche de molécules naturelles pouvant corriger le fonctionnement cellulaire peut constituer une stratégie thérapeutique très intéressante.

Il a été démontré que les polyphénols peuvent agir sur des voies de signalisation cellulaires. Certains sont très précisément analysés, d'autres sont encore en voie d'exploration. Ces interactions entre les polyphénols et les récepteurs membranaires ou nucléaires ou avec les organites cellulaires ou avec les voies du métabolisme de la cellule ont des impacts évidents sur la santé (**Bennetau-Pelissero, 2014**).

Aussi, d'autres voies de signalisation sont modifiées par les polyphénols et sont impliquées dans les fonctions d'adhésion, de migration cellulaire et celles de la régulation du cytosquelette. Ces voies d'actions sont pertinentes pour des processus physiopathologiques. Ainsi, les polyphénols en interférant avec les voies de signalisation, peuvent corriger les fonctions cellulaires.

Dans ce mémoire de master en biologie de la nutrition, nous effectuons une recherche bibliographique sur les polyphénols et leurs effets sur les voies de signalisation cellulaire. Le but de ce travail est de connaître et de comprendre ces interactions afin de proposer ces molécules

bioactives comme moyens thérapeutiques dans la lutte contre de nombreuses maladies où les voies de signalisation sont défectueuses.

Synthèse bibliographique

I. Généralités

1. Les polyphénols

Les polyphénols sont des composés naturels qui proviennent exclusivement de métabolites secondaires de plantes (Muanda, 2010). Ils sont caractérisés par un ou plusieurs cycles phénoliques sur la base desquels ils sont classés (Figure 1). En raison de leur structure, ce sont des molécules anti oxydantes efficaces, capables de diminuer la production de radicaux libres. De plus, les polyphénols peuvent interagir directement avec diverses enzymes, ce qui leur confère des propriétés anti-inflammatoire, anti microbienne, antivirales, anti-âge, anticancéreuses et ils présentent également des effets neuroprotecteurs (Singla et al., 2019).

2. Classification des polyphénols

La classification des polyphénols est basée essentiellement sur la structure, le nombre de noyaux aromatiques et les éléments structuraux qui lient ces noyaux (Muanda, 2010). On peut distinguer deux catégories : les composés phénoliques simples et les composés phénoliques complexes (Maurent, 2017).

2.1. Polyphénols simples (les non flavonoïdes)

Bien que le squelette structural du polyphénol contienne plusieurs groupes hydroxyles sur des anneaux aromatiques, la structure de base des non flavonoïdes est un seul cycle aromatique (Achat, 2013). Les composés non flavonoïdes comprennent les acides phénoliques, les stilbènes et les lignanes (Muanda, 2010).

2.1.1. Acides phénoliques

Les acides phénoliques font partie des formes les plus simples des composés phénoliques et se séparent en deux grands groupes distincts qui sont les acides hydroxybenzoïques et les acides hydroxycinnamiques.

- **Acide hydroxybenzoïque:** Les acides gallique, p-hydroxybenzoïque, protocatéchuïque, syringique et vanillique sont les acides hydroxybenzoïques les plus courants. On les trouve soit sous forme d'acides libres, soit sous leurs formes conjuguées (glycosides ou esters) (Singla et al., 2019).

- **Acide hydroxycinnamique :** Le cycle aromatique des acides hydroxycinnamiques possède une chaîne latérale à trois atomes de carbone (C6-C3).

Les acides caféique, férulique, p-coumarique et sinapique sont les plus répandus dans les aliments (**Singla et al., 2019**).

2.1.2. Stilbènes

Les stilbènes sont des composés phénoliques issus du métabolisme secondaire végétal, et qui dérivent de la voie des phénylpropanoïdes. Les stilbènes (1,2-diphényléthylène) sont composés de deux noyaux phényles reliés entre eux par un double pont éthène pouvant exister sous deux formes: la forme trans (E) et la forme cis (Z), cette dernière étant obtenue par photoisomérisation ou par l'action de la chaleur. La forme trans-stilbène étant la forme la plus stable et bioactive (**Mérillon et al., 1997**), elle est retrouvée en général plus abondamment dans les différentes espèces végétales productrices de stilbènes (**Hart, 1981**).

2.1.3. Lignanes

Les lignanes sont une grande collection de polyphénols présents dans la vie végétale. Les graines de lin et de sésame sont les meilleures sources de lignanes que la plupart des autres aliments. Fondamentalement, la structure chimique des lignanes comportent deux groupes phénylpropane attachés à une liaison C-C reliant les atomes centraux des chaînes latérales particulières (position α ou β) (**Syed et al., 2020**).

2.1.4. Coumarines

Les Coumarines sont caractérisés par un squelette de benzo-[a]-pyrone, contient une fonction de lactone. La biosynthèse des coumarines dans les plantes se fait par cyclisation d'acide hydroxycinnamique. Les coumarines sont distinguées en fournissant une grande gamme d'agents bioactives (**Lamoral-Theys et al., 2010**).

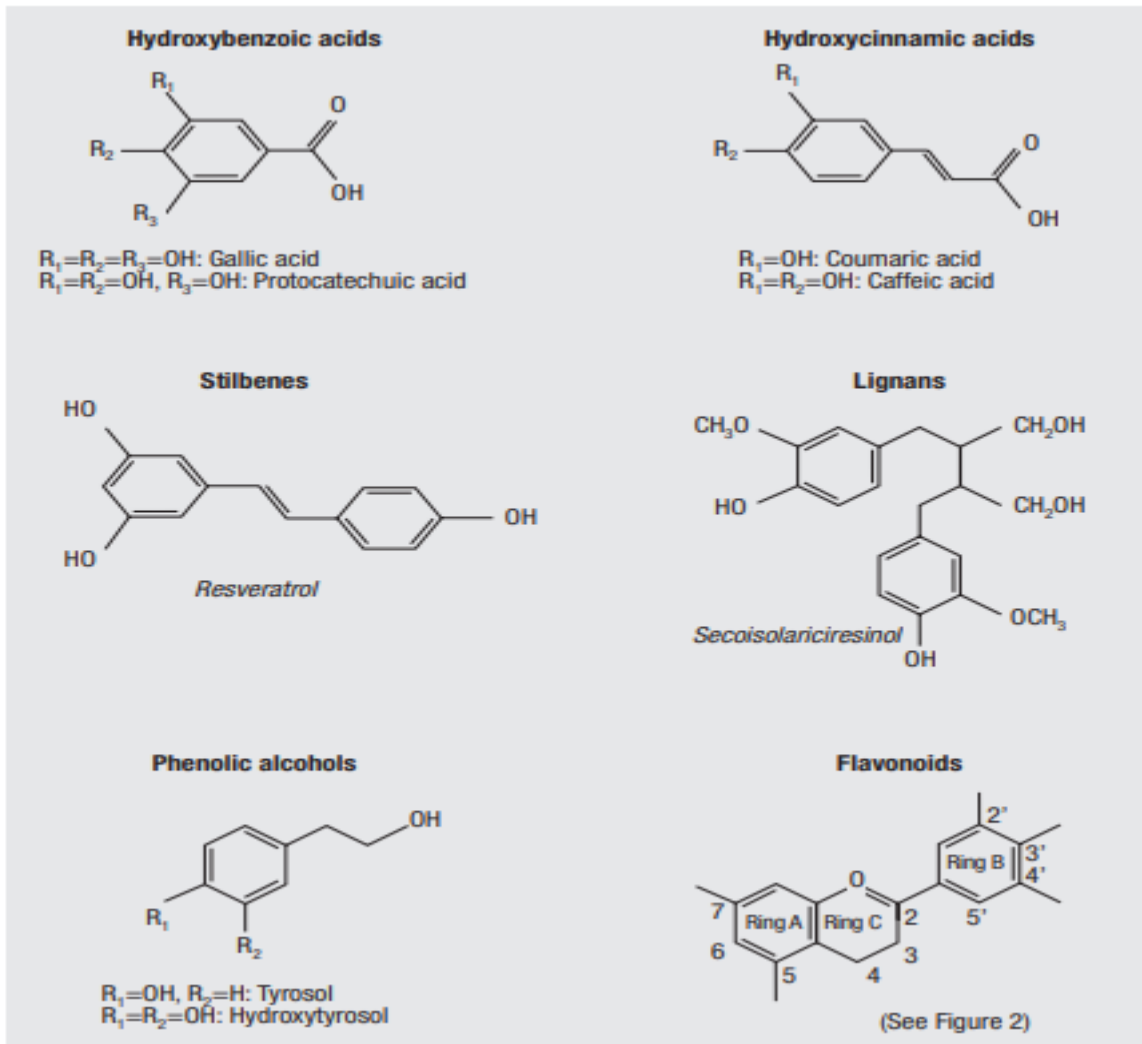


Figure 1. Structures chimiques des polyphénols (Archivio et al., 2007)

2.2. Flavonoïdes

Les flavonoïdes constituent un groupe important de polyphénols, dont la structure et les propriétés varient considérablement (Figure 2). Ce sont les substances d'origine végétale les plus répandues. L'élément de base de leur structure est une unité C6-C3-C6 composée de 15 atomes de carbone, qui comprend un cycle benzoïque et une unité phénylpropane. La plupart des flavonoïdes créent un système hétérocyclique contenant de l'oxygène entre leurs anneaux aromatiques.

Par conséquent, ces composés sont considérés comme des dérivés de la benzo- γ -pyrone (chromone). Un élément fréquent de leur structure est une double liaison en position C-2 et C-3, ainsi que la présence d'un groupe carbonyle en position C-4. Les classes de base de flavonoïdes

sont : les flavonols, les flavones, flavanones, isoflavones, flavan-3-ols (catéchines), et anthocyanidines (**kurek-Górecka et al., 2013**).

2.2.1 Flavonols

Les flavonols ont une double liaison entre C2 et C3 avec un groupe hydroxyle en position C3. Ils représentent les flavonoïdes les plus omniprésents dans les aliments, la quercétine étant le composé le plus représentatif. Il est important de noter que la biosynthèse des flavonols est stimulée par la lumière. En fonction de l'exposition au soleil des différences de concentrations peuvent exister entre les fruits d'un même arbre et même entre les différentes faces d'un même fruit (**Archivio et al., 2007**).

2.2.2 Flavones

Les flavones ont une double liaison entre C2 et C3 et sont les flavonoïdes les moins courants. Le persil et le céleri sont les seules sources comestibles importantes de flavones. La peau des fruits contient de grandes quantités de flavones polyméthoxylées : par exemple, dans la peau de la mandarine, leur teneur peut atteindre 6,5 g/L d'huile essentielle de mandarine (**Archivio et al., 2007**).

2.2.3 Flavanones

Contrairement aux flavonols et aux flavones, dont le groupe carbonyle est en position C4, l'hétérocycle des flavanones est saturé. Les flavanones se caractérisent par un grand nombre de dérivés substitués (par exemple, les flavanones prénylées et les flavanones benzylées).

La substitution en position C7 par un disaccharide est la forme commune des flavanones glycosylées. Ces composés sont présents sous forme d'aglycones (**Singla et al., 2019**).

2.2.4 Isoflavones

Les isoflavones ont leur cycle B attaché à la position C3 du cycle C. On les trouve principalement dans la famille des légumineuses. Ils constituent une part importante de l'alimentation dans de nombreuses cultures. Le rôle des isoflavones a donc un grand impact sur la santé humaine. La génistéine et la daidzéine sont les deux principales isoflavones présentes dans le soja, ainsi que la glycéine, la biochanine A et la formononétine (**Tsao, 2010**).

2.2.5 Flavan-3-ols

Les flavan-3-ols contiennent une chaîne saturée à trois carbones avec un groupe hydroxyle en C3. Ils existent à la fois sous la forme monomère et la forme polymère (catéchines et proanthocyanidines respectivement). Contrairement aux autres flavonoïdes, les flavan-3-ols ne sont pas glycosylés dans les aliments. Les principaux flavan-3-ols représentatifs dans les fruits sont la catéchine et l'épicatéchine, tandis que la gallocatéchine, l'épigallocatéchine et l'épigallocatéchine gallate sont surtout présents dans le thé (Archivio et al., 2007).

2.2.6. Anthocyanidines

Les anthocyanidines sont les principaux composants des pigments rouges, bleus et violets de la majorité des pétales de fleurs, des fruits et des légumes, ainsi que de certaines variétés spéciales de céréales, comme le riz noir. Dans les plantes, les anthocyanidines existent principalement sous des formes glycosidiques, communément appelées anthocyanines. La cyanidine, la delphinidine et la pélargonidine sont les anthocyanidines les plus répandues. La couleur des anthocyanines dépend du pH, c'est-à-dire qu'elle est rouge en milieu acide et bleue en milieu basique. Cependant, d'autres facteurs, tels que le degré d'hydroxylation ou le schéma de méthylation des cycles aromatiques, et le schéma de glycosylation, c'est-à-dire les unités de sucre, peuvent avoir un impact sur la couleur. Les anthocyanes sont chimiquement stables dans les solutions acides (Tsao, 2010).

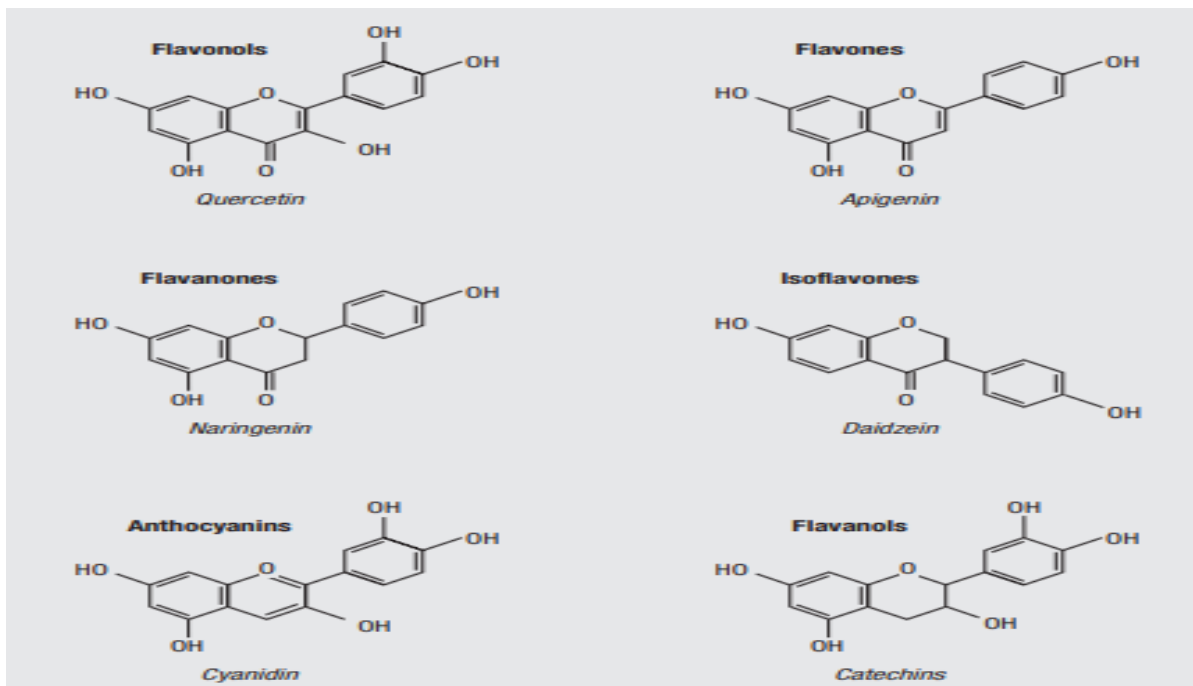


Figure 2. Structures chimiques des flavonoïdes (Abbas et al., 2016)

2.3. Polyphénols complexes (tanins)

Les tannins sont divisés en deux groupes, tanins hydrolysables et tanins condensés :

2.3.1. Tanins hydrolysables

Les tanins hydrolysables sont constitués de molécules phénoliques simples. Ce sont des esters d'acide gallique et de ses dimères (acide digallique, acide ellagique) et de monosaccharides, le plus souvent le glucose. Comme leur nom l'indique, ils sont facilement hydrolysables par les acides et les enzymes (tannase). Au niveau cellulaire, les tanins hydrolysables sont majoritairement présents dans les parois et les espaces intracellulaires. Les tanins hydrolysables sont souvent répertoriés en 3 sous-classes: tanins galliques ou gallotanins, tanins ellagiques ou ellagitanins et tanins complexes (Grasel et al., 2016).

2.3.2. Tanins condensés

Les tanins condensés sont des composés non hydrolysables ayant un poids moléculaire plus élevé, issus de la polymérisation d'unités flavan-3-ols en dimères, oligomères (2-10 monomères) et polymères (>10 monomères), qui sont hydroxylés en position 3. Cette condensation leur confère une structure voisine à celle des flavonoïdes. La variation structurelle des tanins condensés est due aux différentes unités, aux positions, orientations et types des liaisons inter-flavonoïdes. Les unités flavan-3-ols les plus courantes trouvées dans les tanins condensés comprennent la catéchine, l'epicatéchine, la gallocatéchine et l'épigallocatéchine (Naumann et al., 2017).

3. Propriétés chimiques des polyphénols

Les propriétés chimiques des polyphénols sont essentiellement liées à celles des noyaux phénoliques, particulièrement des substituant à effet mésomère attracteur d'électrons (- M) et substituant à effet mésomère donneur (+M) (Laouini., 2014). La conjugaison d'une des deux paires libres de l'atome oxygène avec le cycle traduit l'effet (+M) du groupe OH. Ce phénomène augmente la délocalisation électronique et produit une charge négative partielle sur les atomes C2, C4, C6 (Nkhili., 2009).

3.1. Nucléophilie : La nucléophilie des composés phénoliques est portée par l'atome d'oxygène et les atomes de carbone en ortho et para du groupement OH (suite à l'effet (+M)). Cette propriété est à l'origine des réactions de substituant électrophiles aromatique (alkylation, acylation,... etc.) (Maurent., 2017)

3.2. Propriétés réductrices : le potentiel d'ionisation (PI) d'une molécule est l'énergie minimale qu'il faut lui fournir pour lui arracher un électron. Plus un composé aromatique est substitué par des groupements donneurs d'électrons, plus son PI est faible et plus son caractère réducteur est grand. La capacité du phénol à céder un atome H peut être quantifiée par l'énergie de dissociation homolytique de la liaison OH. (Nkhili, 2009).

3.3. Polarisabilité : La polarisabilité des phénols leur permet de développer de fortes interactions moléculaires de dispersion (composante attractive des interactions de Vander Waals) avec autres composés polarisables. Ce phénomène résulte du couplage entre les fluctuations électroniques de deux molécules voisines. (Nkhili, 2009).

3.4. Liaison hydrogène : Les phénols sont des donneurs de liaison hydrogène (liaison H) en raison du caractère acide du proton du groupe OH. Ce sont aussi des accepteurs de liaison H. En fait, seule la paire libre de l'atome O qui n'est pas conjuguée avec le cycle est capable d'accepter une liaison H en provenance d'un donneur. Ainsi, un phénol est capable de donner une liaison H et d'en recevoir une seulement (Nkhili, 2009).

3.5. Acidité : La coupure hétérolytique de la liaison OH (déprotonation) entraîne la formation d'un ion phénate dans lequel la délocalisation électronique de l'atome O vers le cycle (effet +M) est fortement augmentée. Les phénols sont des donneurs de liaison hydrogène (liaison H) en raison du caractère acide du proton du groupe OH. Ce sont aussi des accepteurs de liaisons H. En fait, seule la paire de l'atome O qui n'est pas conjuguée avec le cycle est capable d'accepter une liaison H en provenance d'un donneur. Les propriétés caractéristiques des phénols (nucléophilie, caractère réducteur, polarisabilité) sont amplifiées lors de la formation des anions phénates correspondants (Nkhili, 2009).

4. Sources alimentaires

Les polyphénols naturels ont été trouvés dans de nombreuses plantes et aliments, tels que les fruits, les légumes, le thé, les céréales, les plantes médicinales, les microalgues, les fleurs comestibles et sauvages (Deng et al., 2013 ; Li et al., 2012). Certains fruits sauvages et comestibles ont été évalués et on a constaté que le raisin, l'olive, la myrtille, la grenadine, la mangue et les agrumes contenaient des polyphénols (Fu et al., 2010). Les légumes sont des sources importantes de l'alimentation quotidienne et sont riches en polyphénols (Li et al., 2014).

En outre, les régimes méditerranéens sont associés à un risque réduit de maladies cardiovasculaires en raison d'une consommation adéquate d'huile d'olive et de vin rouge, qui ont une teneur élevée en polyphénols (Carluccio et al., 2003 ; Xia et al., 2010).

Les céréales pigmentées, telles que le riz noir et le riz rouge ont un contenu phénolique total élevé (Deng et al., 2013). Un certain nombre de facteurs peuvent affecter la teneur en polyphénols de l'alimentation quotidienne, tels que les conditions environnementales, le stockage et la transformation des aliments (Gomez et al., 2006). Par exemple, l'exposition au soleil, les précipitations, les différents types de culture et le degré de maturité peuvent affecter les concentrations et les proportions de polyphénols de différentes manières (Bouaziz et al., 2004). En général, les concentrations d'acides phénoliques diminuent pendant le mûrissement, tandis que les concentrations d'anthocyanes augmentent (Li et al., 2014).

Des méthodes de cuisson inappropriées ont entraîné une réduction significative de la teneur en polyphénols. Les carottes ont complètement perdu leurs polyphénols après avoir été bouillies, tandis que la cuisson à la vapeur et la friture ont eu un effet moins négatif (Ferracane et al., 2008). Pour le brocoli et les courgettes, l'ébullition et la friture ont entraîné une plus grande perte de polyphénols que la cuisson à la vapeur (Miglio et al., 2008). Cependant, il est de plus en plus évident que la biodisponibilité de nombreux composés protecteurs est améliorée lorsque les légumes sont cuits (Swiglo et al., 2006). Les sources alimentaires des polyphénols sont données dans le Tableau 1.

Tableau 1. Sources alimentaires des principaux polyphénols (Fraga et al., 2019).

Classes	Exemples	Sources
Flavonols	Quercétine Myricétine Kaempférol	Thé noir, Thé vert, vin blanc, vin rouge, pomme avec peau, myrtille, chocolat noir, épinard cru, oignon ..
Flavan-3-ols	(+)-catéchine (-)-Epicatéchine (+)-gallocatéchine (-)-Epicatéchine-3-gallate (-)-Epigallocatéchine-3-gallate	Thé noir, thé vert, vin rouge, pomme avec écorce, amandes, noisette, chocolat noir, myrtilles.

Flavanones	Eriodictyol Naringénine Hespérétine	Agrumes et jus, tomates et dérivés.
Flavones	Apigénine Luteoline	Mélange de céréales, les huiles végétales, céleri, poivron.
Isoflavones	Daidzéine Génistéine Glycitéine	Soja, fromage de soja (tofu), légumineuses.
Anthocyanines	Cyanidine Delphinidine Petunidine	Vin rouge, myrtilles, autres baies, grenade.
Proanthocyanidines	Procyanidine Prodelphinidine	Pépin de raisin, vin rouge, myrtilles, canneberge, cassis, thé vert, thé noir, cacao, cacahuètes.
Hydroxycinnamates	Acide chlorogénique Acide p-coumarique Acide férulique Acide synapique	Café, vin rouge, fruit rouge, légumes, grains entier.
Lignanes		les graines de lin et les céréales les fruits (les poires et les prunes), certains légumes (ail, asperge et carottes), les légumineuses comme les lentilles.
Stilbènes	Resveratrol	le raisin et son jus, les baies,

		le chou rouge, les épinards et certaines plantes médicinales, les cacahuètes et le beurre de cacahuètes, le vin rouge.
Acides phénoliques	Acide benzoïque et dérivés (acide gallique, acide p-hydroxybenzoïque, acide protocatéchuïque)	Baies, thé, céréales, épices.
Coumarines	Coumarine	Fève de tonka, cannelle.

5. Biodisponibilité des polyphénols

Il est important de réaliser que les poly phénols les plus courants dans l'alimentation humaine ne sont pas forcément les plus actifs dans l'organisme, soit parce qu'ils ont une activité intrinsèque plus faible, soit parce qu'ils sont mal absorbés par l'intestin, fortement métabolisés ou rapidement éliminés. De plus, les métabolites que l'on retrouve dans le sang et dans les organes cibles et qui résultent de l'activité digestive ou hépatique peuvent différer des substances natives en termes d'activité biologique (**Manach et al., 2004**).

En général les aglycones peuvent être absorbés par l'intestin grêle, mais la plupart des poly phénols sont présents dans les aliments sous forme d'esters de glycosides ou de polymères qui ne peuvent être absorbés sous leur forme native. Avant l'absorption ces composés doivent être hydrolysés par des enzymes intestinales ou par la microflore colique. Au cours de l'absorption les poly phénols subissent des modifications importantes ; en effet ils sont conjugués dans les cellules intestinales et plus tard dans le foie par méthylation, sulfatation et glucuronidation (Figure 3). Par conséquent, les formes qui atteignent le sang et les tissus sont différentes de celles présentes dans les aliments et il est très difficile d'identifier tous les métabolites et d'évaluer leur activité biologique (**Archivio et al., 2007**).

Il a été suggéré d'évaluer l'apport alimentaire en poly phénols par la mesure des métabolites dans le sérum et l'urine, mais comme indiqué, cela s'est révélé difficile en raison d'une compréhension incomplète de l'absorption et du métabolisme de tous les polyphénols, des connaissances concernant les métabolites spécifiques produits, le temps d'apparition dans les

fluides biologiques, la relation métabolite-absorption-dose, et l'impact des facteurs environnementaux sur le métabolisme sont nécessaires afin d'utiliser efficacement les métabolites des polyphénols comme bio marqueurs de l'absorption (Tangney et al., 2013).

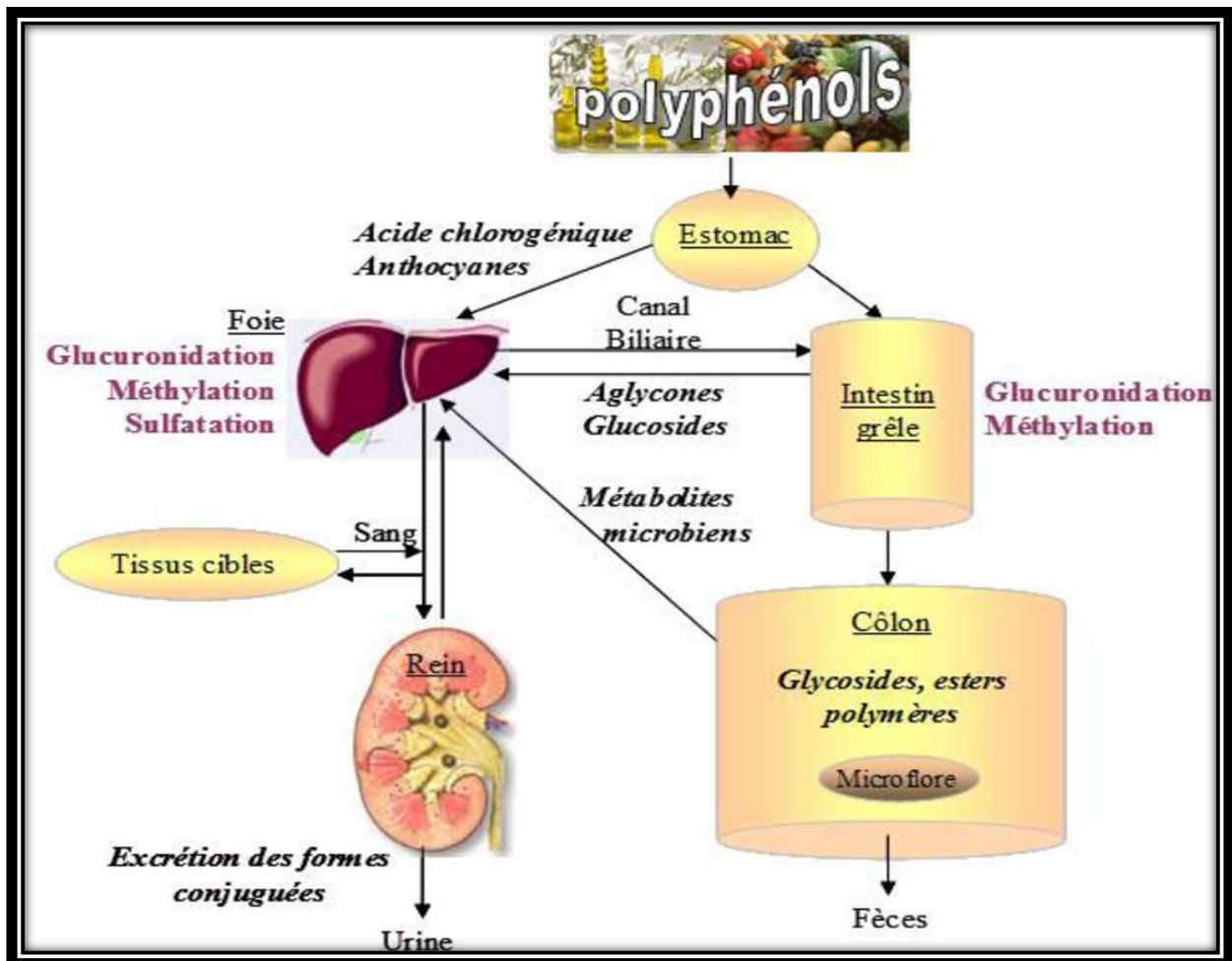


Figure 3. Schéma général de biodisponibilité des polyphénols (Manach et al., 2006).

Les principales données de la biodisponibilité des polyphénols de l'alimentation sont résumées comme suit :

- **Absorption au sein de l'estomac :**

Les polyphénols présents dans les aliments sous forme de glycosides résistent habituellement au PH acide de l'estomac. En effet, seuls les anthocyanines et quelques acides hydroxycinnamiques sous forme liée peuvent être absorbés directement à partir de l'estomac (Manach et al., 2005).

- **Absorption à partir de l'intestin grêle :**

Quelques rares glycosides tels que la rutine peuvent être absorbés qu'au niveau de l'intestin grêle. Tous les autres polyphénols ne pourront être absorbés qu'au niveau du colon après hydrolyse en aglycones par les bactéries de la microflore. L'action de cette dernière sur les aglycones ainsi libérés, conduit à la production de divers acides aromatiques simples, ce qui réduit l'efficacité de leur absorption (**Manach et al., 2004**).

- **Absorption à partir du côlon :**

Les polyphénols non absorbés au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle atteignent le colon, puis sont catabolisés par la microflore colique, ayant des activités enzymatiques diverses, avant d'être absorbés (**Williamson et Clifford., 2010**).

Les polyphénols et les métabolites microbiens absorbés subissent trois types de conjugaison dans les entérocytes et dans les hépatocytes : méthylation, glucuronidation et sulfatation. Il s'agit d'un processus de détoxification métabolique commun à de nombreux xénobiotiques, qui limite leurs effets toxiques potentiels et facilite leur élimination biliaire et urinaire en augmentant leur hydrophilie (**Manach et al., 2004**). Les mécanismes de conjugaison sont très efficaces et les aglycones sont généralement soit absentes dans le sang, soit présentes à de faibles concentrations après consommation de doses nutritionnelles. Les polyphénols circulants sont des dérivés conjugués fortement liés à l'albumine (**Manach et al., 2004**).

6. Rôle des polyphénols

- **Chez les végétaux**

La production de polyphénols améliore grandement la santé des plantes en présence de facteurs de stress abiotiques et biotiques. Les facteurs de stress abiotiques, tels que la sécheresse, le rayonnement UV, les fluctuations de température, salinité du sol et l'exposition aux métaux lourds, peuvent réduire la croissance et le rendement des plantes en induisant une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) (**Stiller et al., 2021**).

Ils déterminent également la saveur des fruits, les tanins sont à l'origine de sensation d'astringence des fruits non mûrs ; les flavanones sont responsables de l'amertume des citrus et peuvent donner naissance, par transformation chimique, à des dihydrochalcones à saveur sucrée (**Bahorun, 1997**). Ils sont des agents allélopatiques en réduisant la compétition des autres espèces de plantes par inhibition de leur germination (**Buer et al., 2010**).

- **Chez les humains**

En plus de leurs rôles multifonctionnels dans la santé des plantes, les polyphénols jouent également des rôles importants dans la santé humaine en offrant divers avantages potentiels en matière de prévention et de traitement des maladies (Stiller et al., 2021). Le tableau 2 résume le rôle de différents polyphénols dans la santé humaine.

Tableau 2. Les polyphénols végétaux et la santé humaine (Stiller et al., 2021)

Classe	Fonction
Acide phénolique	Anti-inflammatoire, antioxydant et anti tumeur
Lignanes	Anti-inflammatoire, antioxydant et anti tumeur
Stilbènes	Anti-inflammatoire, anti diabétique et antioxydant
Flavonoïdes	Anti-inflammatoire, anti diabétique, anti viral et antioxydant
Tannins	Anti-inflammatoire, anti diabétique et antioxydant

7. Activité antioxydante des polyphénols

Les polyphénols sont dotés de multiples vertus thérapeutiques. Ils jouent un rôle très important, principalement dans la lutte contre les cancers, les maladies cardiovasculaires et le stress oxydant (Bruneton, 2009). Ils pourraient être utilisés non seulement comme antioxydants pour l'homme mais aussi comme conservateurs dans l'industrie alimentaire (Luther et al., 2007). Les antioxydants sont des protecteurs chimiques dont la fonction est d'empêcher les Espèces Réactifs oxygénés d'atteindre leurs cibles biologiques (acide désoxyribonucléique (ADN), lipides et protéines). Leur efficacité est étroitement liée à leur aptitude à capter les Radicaux libres (Gardès-Albert et al., 2003). Selon leur cible et leur mécanisme d'action, les antioxydants sont divisés en deux groupes : les primaires et les secondaires (Ré et al., 2005). Les polyphénols peuvent être d'une part, classés comme antioxydants primaires car ils interrompent la chaîne radicalaire et forment un radical stable en cédant un hydrogène ou un électron et d'autre part comme antioxydants secondaires car ils peuvent complexer, piéger ou décomposer diverses

molécules impliquées dans la production des RLs (oxygène, ions métalliques, peroxydes, etc.) **(Moualek, 2018)**.

Les propriétés antioxydantes des polyphénols sont étroitement liées à leur structure chimique. Le type de composé, le degré de méthylation, de glycosylation, de polymérisation et le nombre et la position des groupements hydroxyles sont les paramètres qui déterminent l'activité antioxydante. Selon la même source, cette dernière augmente avec le degré d'hydroxylation et diminue avec le degré de méthylation **(Balasundram et al., 2006)**.

II. Effet santé des polyphénols

Bien que les carences en polyphénols n'entraînent pas de maladies spécifiques, une consommation adéquate de polyphénols pourrait avoir des effets bénéfiques sur la santé, notamment en ce qui concerne les maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, diabète, cancer...) **(Fraga et al., 2019)**.

Lorsque les quantités de polyphénols nécessaires à la production de santé se situent dans les fourchettes présentes dans les aliments couramment consommés, il est possible de conclure à une absence de danger toxicologique. Un deuxième niveau est celui où les effets potentiels sont observés à des niveaux qui nécessitent une augmentation de la consommation d'aliments tolérable dans des limites raisonnables (par exemple, consommer trois pommes au lieu de deux). Un troisième niveau est celui où la quantité nécessaire requiert des niveaux de consommation d'apport atteignables par le biais de compléments alimentaires ou d'approches pharmacologiques. Dans cette dernière situation, les possibilités d'effets indésirables sont accrues, et ces possibilités doivent être soigneusement contrôlées **(Fraga et al., 2019)**.

1. Polyphénols et maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires, ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins, figurent aujourd'hui parmi les premières causes de décès dans le monde **(Kassi et al., 2020)**.

Des études d'observation ont suggéré que la consommation de polyphénols est associée à une diminution du risque de MCV. Cependant, les résultats de ces études restent controversés. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'association entre l'apport alimentaire en flavonoïdes et le risque de MCV en procédant à un examen systématique des études de cohorte prospectives **(Wang et al., 2013)**.

Ainsi une méta-analyse basée sur 7 études cas-témoins et 10 études en cohortes suggère une réduction du risque d'infarctus du myocarde de 11% lors de la consommation de troistasses de thé par jour (**Peters et al., 2001**).

Plusieurs études de cohortes ont montré que la prise de flavonols et de flavones était inversement corrélée aux taux de mortalité par maladies coronariennes (**Hollman et al., 1999**).

Il s'avère notamment que de fortes prises de quercétine et de kaempférol réduisent le taux de mortalité due à des accidents cardiaques de type ischémie, dans lesquels peuvent être mises en cause les plaques d'athérome (**Knekt et Al., 2002**).

Les mécanismes d'action des polyphénols, impliqués dans la prévention de ce type de pathologies, incluent l'inhibition de l'oxydation des LDL, l'inhibition de l'agrégation des plaquettes et l'inhibition de la formation de cellules spumeuses dans les aortes (**Scalbert et al., 2005**).

2. Polyphénols et cancer

Le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde, et représente un problème majeur de santé publique (**Grosso et al., 2017**).

Les polyphénols agissent sur de multiples cibles dans les voies et mécanismes liés à la carcinogenèse, à la prolifération et à la mort des cellules tumorales, l'inflammation, la propagation métastatique, l'angiogenèse ou la résistance aux médicaments et aux radiations. Néanmoins, les effets rapportés revendiqués des polyphénols sont controversés, car les corrélations entre les effets in vitro et les preuves in vivo sont mal établies.

L'analyse de l'application générale des polyphénols dans le traitement du cancer sera complétée par des applications potentielles dans le traitement de tumeurs spécifiques, notamment le mélanome, le cancer colorectal et le cancer du poumon. Les formulations pharmaceutiques possibles, modifications structurelles, combinaisons et systèmes d'administration visant à augmenter la biodisponibilité et/ou les effets biologiques seront discutés. Les remarques finales incluront des recommandations pour les recherches et développements futurs (**Asensi et al., 2011**).

3. Polyphénols et diabète

De plus en plus de preuves provenant d'études animales confirment les propriétés antidiabétiques de certains polyphénols alimentaires, ce qui laisse penser que les polyphénols pourraient constituer une thérapie alimentaire pour la prévention et la gestion du diabète de type 2.

Les polyphénols alimentaires peuvent inhiber l'amylase et la glucosidase, inhiber l'absorption du glucose dans l'intestin par le transporteur de glucose sodium-dépendant1 (SGLT1), stimuler la sécrétion d'insuline et réduire la production hépatique de glucose.

Les polyphénols peuvent également améliorer l'absorption du glucose dépendant de l'insuline, activer la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), stimuler la sécrétion d'insuline et réduire la production de glucose hépatique, modifier le microbiome et avoir des effets anti inflammatoires.

Cependant, les études épidémiologiques et d'intervention chez l'homme ont donné des résultats contradictoires.

D'autres études d'intervention sont essentielles pour clarifier les résultats contradictoires et confirmer ou réfuter les effets antidiabétiques des polyphénols alimentaires (**Kim et al., 2016**).

4. Polyphénols et inflammation

Les polyphénols peuvent exercer des effets anti-inflammatoires notamment par des activités de piégeage des radicaux, de régulation des activités cellulaires dans les cellules inflammatoires et de modulation des activités des enzymes impliquées dans le métabolisme de l'acide arachidonique et de l'arginine, ainsi que par la modulation de la production d'autres molécules pro-inflammatoires(**Hussain et al., 2016**).

Les études menées chez l'homme sain ont montré que le suivi d'un régime riche en fruits et légumes était inversement corrélé aux marqueurs de l'inflammation (CRP, IL-6) dans le plasma (**Salas-Salvado et al., 2008**). et que la consommation d'anthocyanes était associée à la diminution du taux de cytokines (IL-8, IL-13 et IFN- α) circulantes (**Karlsen et al., 2007**), ou l'augmentation du pouvoir antioxydant du plasma dû à une consommation de jus de fruits concentré était associée à une diminution des cassures de brins d'ADN (**Meri et al., 2006**).

5. Polyphénols et autres pathologies :

Les polyphénols ont montré des effets protecteurs dans d'autres pathologies, telle que la sclérose en plaque (**Gonzalez-Gallego et al., 2010**), l'ostéoporose (**Scalbert et al., 2005**) et les pathologies liées au vieillissement cérébral (maladie d'Alzheimer, autres types de démences, maladie de Parkinson...)(**Spencer J.P., 2010**). Les composés phénoliques peuvent aussi atténuer les infections d'origine virale ou bactérienne (**Ghedira, 2005**).

III. Signalisation cellulaire

1. Introduction

La signalisation cellulaire permet aux cellules de réagir à leur environnement comme de communiquer avec d'autres cellules. Les protéines situées à la surface des cellules peuvent recevoir des signaux de l'environnement et transmettre des informations dans la cellule via une série d'interactions protéiques et de réactions biochimiques qui constituent une voie de signalisation. Les organismes multicellulaires dépendent d'un grand nombre de voies de signalisation pour coordonner la croissance, la régulation et le fonctionnement des cellules et des tissus. Si la signalisation entre les cellules ou à l'intérieur des cellules est dérégulée, des réponses cellulaires inappropriées peuvent conduire à un cancer ou à d'autres maladies.

La signalisation cellulaire est le nom collectif donné aux processus par lesquels les cellules reçoivent des signaux, les interprètent et y répondent. Ces signaux vont des signaux physiques, comme la température, la lumière ou l'électricité, aux signaux chimiques, comme les petites molécules qui se fixent à la surface des cellules. Grâce à leur capacité à traiter ces signaux, les cellules peuvent interagir entre elles et avec l'environnement. En outre, la signalisation cellulaire constitue la base du développement, de la réponse immunitaire et de l'homéostasie dans tous les organismes. C'est de cette façon que les cellules nerveuses communiquent avec les muscles pour faciliter le mouvement ou que le corps déclenche une réponse immunitaire lorsqu'il reconnaît des agents pathogènes (**Robert, 2019**).

2. Réponses cellulaires

De nombreux outils ont été mis au point pour mesurer les réponses cellulaires se produisant dans un grand nombre de voies de signalisation. La signalisation des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) peut être étudiée à l'aide de tests allant du flux de calcium, qui peut être surveillé à l'aide de colorants fluorescents, aux variations des molécules effectrices en aval évaluées par TR-FRET. Les molécules fluorescentes ont été exploitées pour révéler les changements d'activité des kinases qui jouent un rôle clé dans les voies de signalisation. Les tests de gènes rapporteurs de type luciférase utilisant des réactions luminescentes sont devenus un outil polyvalent d'étude de la régulation des gènes et de la signalisation cellulaire, tant dans la recherche fondamentale que dans la découverte de médicaments (**Robert, 2019**).

La détection des signaux et des réponses cellulaires peut aider à clarifier le rôle des interactions entre les cellules dans les maladies. La découverte de médicaments peut également bénéficier

grandement des tests de signalisation cellulaire, car de nombreux médicaments inhibent les interactions ligand-protéine aberrantes pendant la transduction du signal.

3. Signalisation cellulaire et notion du second messenger

La réponse cellulaire à un signal extérieur dépend de la fixation du ligand au récepteur. Chaque signal agit de manière spécifique sur des cellules cibles (Figure 4). Cette spécificité d'action est due à la présence dans chaque cellule de récepteurs capables de reconnaître et de fixer ces signaux (Scott et al., 2009).

Pour des signaux dont la taille et la nature chimique ne permet pas la diffusion à travers la membrane plasmique, les récepteurs sont membranaires et possèdent des sites de liaison situés vers la face externe de la membrane. La fixation du ligand au récepteur induit un changement de conformation qui se propage, comme une onde, par son segment transmembranaire jusqu'à la partie intracellulaire où sera déclenchée une cascade de réactions aboutissant à la réponse cellulaire: c'est la signalisation cellulaire.

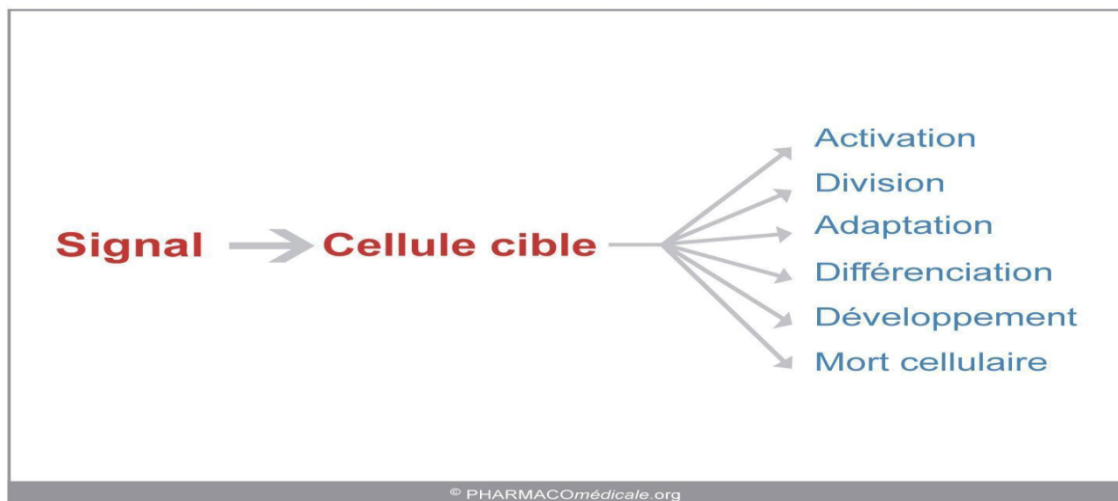


Figure 4. Signal et réponse cellulaire

La transmission du signal et son expression à l'intérieur de la cellule (transduction) seront assurées par des molécules intermédiaires appelées seconds messagers (Figure 5).

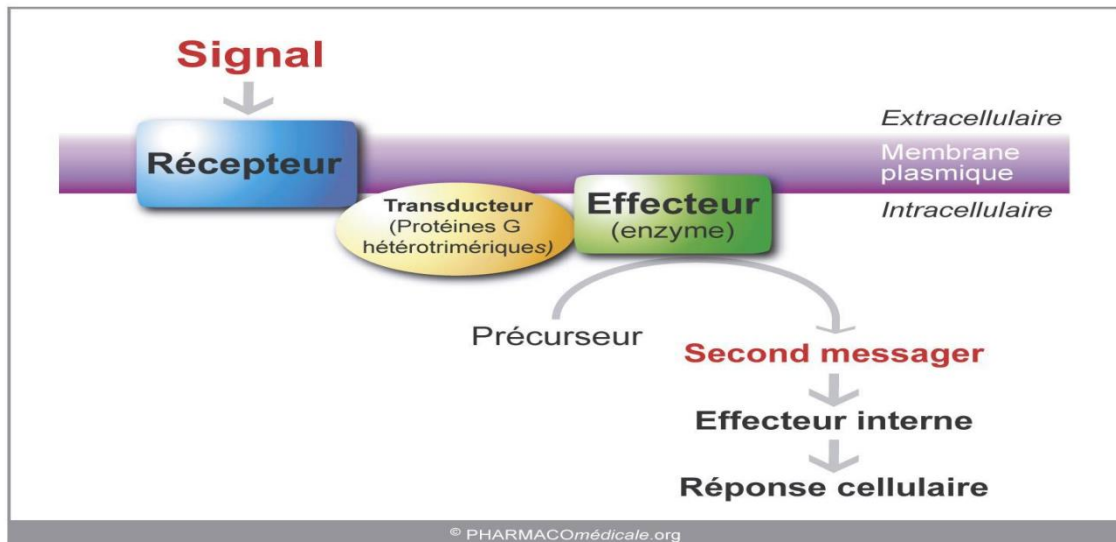


Figure 5. Signalisation cellulaire et second messageur

Les mécanismes de transduction assurent non seulement la transmission mais également l'amplification et la modulation du signal, ou encore l'intégration de plusieurs signaux distincts (**Pawson et al., 2010**). Les signaux peuvent être des hormones, des neuromédiateurs, des toxines, des substances endogènes ou des médicaments.

Certains signaux lipophiles ou de petite taille diffusent à travers la membrane cellulaire et constituent leurs propres seconds messagers.

3. Les notions complémentaires

3.1. Second messageur (AMPC) et réponses cellulaires

Au niveau de la cellule myocardique, la liaison d'un agoniste β -adrénergique à son récepteur spécifique (7 TM) provoque une stimulation de l'adénylate cyclase par l'intermédiaire d'une protéine G hétéro-trimérique ($G\alpha\beta\gamma$). L'augmentation de l'AMPC entraîne des phosphorylations actives de la protéine kinase A qui va moduler l'activité du canal calcique voltage-dépendent (VOC) (**Lemmon et al., 2010**). L'augmentation de l'entrée du Ca^{2+} dans la cellule et son interaction avec les protéines contractiles sont à l'origine de la contraction myocardique.

A l'inverse, au niveau du muscle lisse, l'agoniste β -adrénergique (ou toute substance) entraînant l'augmentation de l'AMPC va permettre une phosphorylation de « myosin light chain kinase » qui aura pour conséquence son inactivation. La phosphorylation de la myosine ne pourra plus se réaliser, rendant impossible l'interaction actine-myosine et expliquant ainsi la relaxation musculaire lisse.

3.2. Récepteurs couplés à la phospholipase C

La liaison d'un agoniste (type angiotensine II ou thrombine) sur son récepteur à 7 TM active une phospholipase C ($PLC\beta$) via les protéines $G\alpha\beta\gamma$. La $PLC\beta$ hydrolyse un phospholipide membranaire, le phosphatidyl-inositol diphosphate (PIP₂) en 2 seconds messagers, le DAG et l'IP₃ (Figure 6).

Le DAG reste dans la membrane et active une protéine kinase C dépendante de Ca^{2+} . L'activation de la PKC conduit à sa translocation du cytoplasme vers la membrane plasmique et entraîne des phosphorylations actives responsables de nombreuses réponses cellulaires comme la prolifération et la différenciation cellulaire, la régulation de l'expression génique, etc... (Robert, 2019).

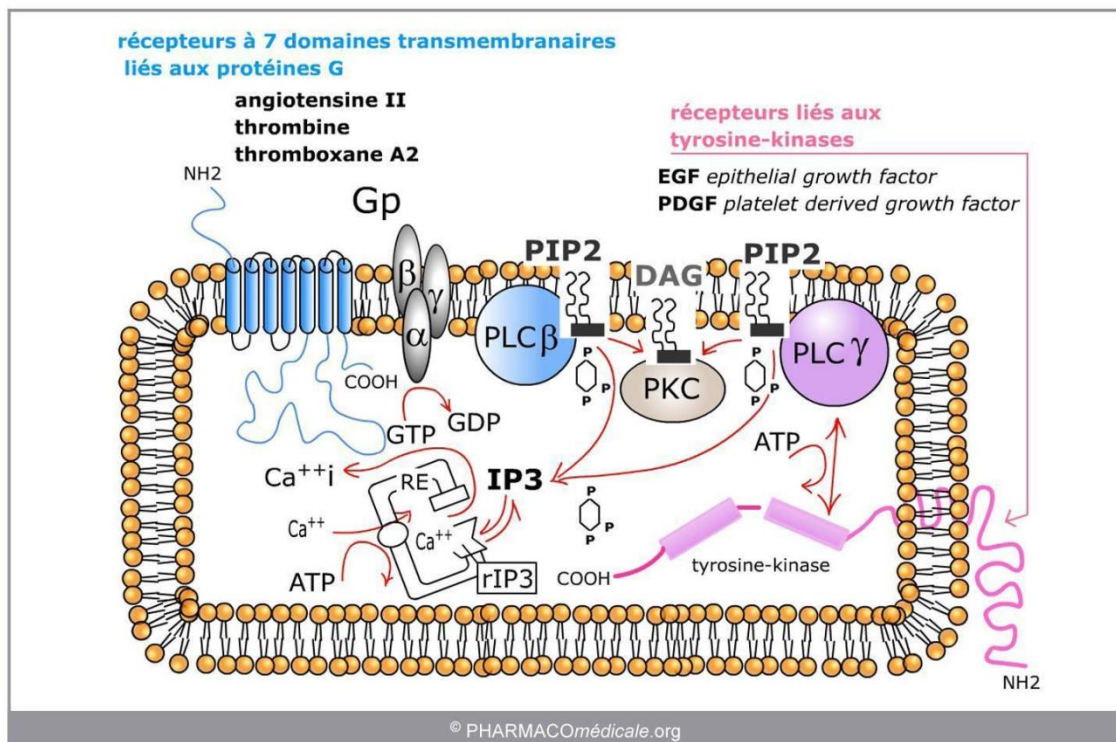


Figure 6. Récepteurs couplés à la phospholipase C et seconds messagers

L'IP₃ diffuse dans le cytosol et se fixe sur le récepteur IP₃ - dépendant de la membrane du réticulum endo/sarcoplasmique. Le Ca^{2+} libéré du réticulum active les protéines spécifiques (calmoduline, troponine, ...) responsables de la contraction.

La liaison des facteurs de croissance (type EGF ou PDGF) sur des récepteurs à activité tyrosine kinase provoque une phosphorylation de ses propres sites intracellulaires (et même une dimérisation des récepteurs). L'autophosphorylation entraîne une modification de la structure

avec interaction directe avec la PLC γ , sans couplage avec la protéine G. L'activation de la PLC γ hydrolyse le PIP2 avec production des seconds messagers, DAG, IP3 et Ca $^{2+}$ (**Robert, 2019**).

Analyse D'articles

Article 1: Polyphenols and cellular pathways**Catherine Bennetau-Pelissero, 2014**

Les polyphénols se caractérisent par des groupements phénoliques qui peuvent apparaître en résonance. Cela leur permet de capter des électrons tout en restant stables, ce qui leur confère des propriétés antioxydantes. C'est à ces propriétés que l'on a attribué les effets santé des polyphénols. Pourtant, on découvre aujourd'hui que les structures moléculaires particulières de ces composés leur permettent d'agir sur des voies de signalisation cellulaires.

Toutes les cellules des organismes vivants contiennent des mitochondries. Celles-ci fournissent de l'énergie aux cellules, Cette production d'énergie est assurée par la chaîne respiratoire appelée aussi chaîne de transport d'électrons. Si l'on suit le raisonnement jusqu'au bout alors les polyphénols et les antioxydants en général sont bons pour la santé, leurs effets sont ubiquitaires et protègent des cancers et de multiples maladies. L'expérience prouve pourtant que ce raisonnement est trop simpliste. On découvre très régulièrement des situations où les antioxydants pris en supplémentation peuvent aggraver le risque de multiples pathologies.

L'activité préventive de la consommation des polyphénols des fruits et des légumes sur les pathologies neurodégénératives ou sur la prise alimentaire et l'obésité pourrait donc passer par des voies de signalisation plus robustes que la voie des antioxydants notamment celle du TrK- β /BDNF La nature membranaire de ce récepteur permet des effets des polyphénols aux faibles doses biodisponibles dans le cerveau.

Les voies de signalisation activées peuvent être corrélées à des effets physiologiques et comportementaux chez la souris. Deux entérolignanes se lient aux récepteurs nucléaires des estrogènes (RE). L'interaction de ces molécules avec le sous-type des RE est particulière. Les entérolignanes activent surtout le domaine de transactivation AF-2 du RE important pour la différenciation cellulaire. Ils s'opposent aux effets prolifératifs.

De nombreuses études menées montrent aujourd'hui que les polyphénols sont capables de moduler l'expression des gènes. Ces données sont encore parcellaires et incomplètes et doivent être plus développées. L'exemple de deux flavanones des agrumes induisent l'expression de multiples gènes lors d'effets athéro-protecteurs. En première analyse, les voies de signalisation modifiées par la flavanone sont impliquées dans les fonctions d'adhésion, de migration cellulaire et celles de la régulation du cytosquelette.

Parmi les effets sur l'expression des gènes, ceux qui font aujourd'hui l'objet de nombreux travaux sont les effets épigénétiques. Ils conduisent à la sur- ou à la sous-expression des gènes mais sont encore mal connus. Ces mécanismes n'expliquent pas la variété des phénomènes observés d'un type cellulaire à l'autre avec un même composé ou encore les effets différents observés à des concentrations différentes.

La grande famille des polyphénols est une source constante de surprise par la variété des molécules qu'elle englobe et par l'immense variabilité de leur biodisponibilité et de leurs actions.

Article 2 : Dietary Polyphenols and Their Effects on Cell Biochemistry and Pathophysiology

Cristina Angeloni, Luciano Pirola, David Vauzour, and Tullia Maraldi, 2012

Il a été démontré que les polyphénols, présents dans les fruits et légumes, le vin, le thé, l'huile d'olive extra vierge, le chocolat et d'autres produits à base de cacao, exercent des effets bénéfiques dans un large éventail de maladies, notamment le cancer, les troubles neurodégénératifs.

Les polyphénols peuvent protéger les constituants cellulaires contre les dommages oxydatifs et ont été signalés comme limitant le risque de diverses maladies dégénératives associées au stress oxydatif.

En effet, il est apparu récemment que, dans des systèmes biologiques complexes, les polyphénols sont capables de présenter plusieurs propriétés supplémentaires qui sont encore mal comprises. Il est évident que les polyphénols sont des molécules bioactives puissantes et une compréhension claire de leurs mécanismes d'action précis en tant qu'antioxydants ou modulateurs de la signalisation cellulaires est cruciale pour l'évaluation de leur potentiel en tant qu'agent chimio préventif ou anticancéreux et inhibiteur de la neuro-dégénérescence.

Bien que les études épidémiologiques n'aient pas encore fourni de résultat concluant sur l'effet chimio préventif et anticancéreux des polyphénols du thé, on observe une tendance croissante à employer ces substances comme traitement conservateur pour les patients diagnostiqués avec un cancer de la prostate moins avancé.

Les extraits polyphénoliques du café, ainsi que l'acide caféique, qui en est le seul constituant, diminuant la cycline D1 dans les cellules du colon HT29, ce qui suggère des propriétés chimio préventifs pour les deux substances.

Les acides caféiques, syringique et protocatéchuique sont des acides phéoliques dérivant directement de l'apport alimentaire ou générés suite au métabolisme intestinal des polyphénols.

Les effets antimutagènes de la curcumine et de l'épigallocatechine-3-gallate indiquent que les polyphénols alimentaires sont capables de prévenir la toxicité liée au tabac dans les muqueuses des voies aérodigestives supérieures.

Il a été démontré que la quercétine, un flavonoïde d'origine naturelle, pourrait servir d'agent protecteur précieux dans les maladies inflammatoires cardiovasculaires.

Les catéchines ont la capacité d'agir comme des agents de préconditionnement alors que dans les situations aiguës du stress oxydatif, la quercétine et le gallate d'épigallocatechine sont les antioxydants les plus puissants parmi les flavonoïdes testés.

Les anthocyanines sont désormais reconnus comme protecteurs vasculaires par leurs propriétés antiathérogènes, ainsi les anthocyanes entre dans la prévention du dysfonctionnement endothélial et de l'athérosclérose.

Les polyphénols alimentaires semblent exercer des effets positifs sur l'anxiété et la dépression, peut-être en partie via la régulation de la neurogenèse hippocampique adulte (NHA).

Les composés polyphénoliques ont le potentiel de prévenir la progression des pathologies neurodégénératives, et ont montrés leurs valeur thérapeutiques potentielles dans la maladie d'Alzheimer.

En outre, la quercétine et la sesamine exercent des effets sur la neuro inflammation induite par la toxine parkinsonienne, ces deux molécules peuvent être considérées comme des composés anti-inflammatoires puissants et naturels.

Une étude montre que les herbes culinaires, le romarin, la sauge et le thym, en quantités utilisées pour la cuisson, possèdent une activité anti-inflammatoire significative qui peut être due à leur contenu en polyphénols.

On suggère aussi que le thé maté peut avoir une capacité antioxydante élevée, due à ses composants bioactif, et prévenir les maladies liées au stress oxydatif.

Article 3 : The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols**Nour Yahfoufi, Nawal Alsadi, Majed Jambi and Chantal Matar, 2018**

De nombreuses études ont attribué aux polyphénols un large éventail d'activités biologiques, y compris des activités anti-inflammatoires, immuno-modulatrices, antioxydantes, protectrices cardiovasculaires et anticancéreux.

L'effet de modulation immunitaire des polyphénols est soutenu par différentes études : certains polyphénols ont un impact sur les populations de cellules immunitaires, modulent la production de cytokines inflammatoires, et l'expression des gènes pro-inflammatoires. Par exemple, les effets cardioprotecteurs du resvératrol, un autre exemple est le non-flavonoïde curcumine que l'on trouve dans les plantes de curcuma.

Des études *in vivo* et *in vitro* démontrent que les polyphénols ont un effet sur les macrophages en inhibant de nombreux régulateurs clés de la réponse inflammatoire, comme l'inhibition du TNF- α , de l'IL-1- β et de l'IL-6.

L'activité des polyphénols est spécifique, elle dépend des types de cellules ainsi que de la structure du polyphénol lui-même.

Plusieurs polyphénols peuvent moduler la cascade d'activation de NF- κ B (facteur nucléaire kappa-chaîne légère-accélérateur des cellules B activées) à différentes étapes, notamment en affectant l'activation d'IKK et en régulant les niveaux d'oxydants ou en affectant la liaison NF- κ B du à l'ADN conduisant à un important effet anti-inflammatoire responsable de leur valeur potentielle dans le traitement des états inflammatoires chroniques, Ils peuvent bloquer la libération de TNF α en modulant les voies de la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPk) qui jouent un rôle clé dans une série de processus cellulaires fondamentaux (tels que la croissance, la prolifération, la mort et la différenciation des cellules) à différents niveaux de la voie de signalisation.

La capacité des polyphénols de réduire la libération d'acide arachidonique, de prostaglandines et de leucotriènes est considérée comme l'un de leurs plus importants mécanismes anti-inflammatoires, Leur action est principalement réalisée par leur capacité à inhiber les enzymes cellulaires, telles que PLA2, COX et LOX.

Les composés polyphénoliques inhibent les phosphatidylinositide 3-kinases/protéine kinase B (PI3K/Akt), l'inhibiteur des kappas kinases/c-Jun kinases amino-terminales (IKK/JNK), le

complexe 1 de la cible mammalienne de la rapamycine (mTORC1), un complexe protéique qui contrôle la synthèse des protéines, et JAK/STAT.

Ils peuvent supprimer l'expression des récepteurs de type Toll (TLR) et des gènes pro-inflammatoires.

Leur activité antioxydante et leur capacité à inhiber les enzymes impliquées dans la production d'eicosanoïdes contribuent également à leurs propriétés anti-inflammatoires.

Ils inhibent certaines enzymes impliquées dans la production d'espèces réactives de l'oxygène comme la xanthine oxydase et la NADPH oxydase (NOX), tandis qu'ils régulent d'autres enzymes antioxydantes endogènes comme le superoxyde dismutase (SOD), la catalase et la glutathion (GSH), La peroxydase (Px).

En outre, ils inhibent la phospholipase A2 (PLA2), la cyclooxygénase (COX) et la lipoxygénase (LOX), ce qui entraîne une réduction de la production de prostaglandines (PG) et de leucotriènes (LT), ainsi qu'un effet antagoniste de l'inflammation. (LTs) et un antagonisme de l'inflammation. Les effets de ces composés biologiquement actifs sur le système immunitaire sont associés à des avantages durables pour la santé.

Ainsi, que des études sur des extraits et des composés de plantes montrent que les polyphénols peuvent jouer un rôle bénéfique dans la prévention et l'évolution des maladies chroniques liées à l'inflammation telles que le diabète, l'obésité, la neurodégénérescence, les cancers et les maladies cardiovasculaires.

Étant donné que différents polyphénols peuvent avoir plusieurs cibles intracellulaires, des données supplémentaires sont nécessaires pour déterminer les conséquences de l'interaction ou des entre plusieurs composés polyphénoliques ou entre les polyphénols et les médicaments couramment utilisés.

Article 4 : Cytoprotective Mechanisms Mediated by Polyphenols from Chilean Native Berries against Free Radical-Induced Damage on AGS Cells

Felipe Avila, Cristina Theoduloz, Camilo Lopez-Alcaron, Eva Dorta, et Guillermo Schmeda-Hirschmann. 2017

Le stress oxydatif a été impliqué dans l'étiologie de nombreuses maladies ainsi que dans le processus de vieillissement. Les antioxydants et les espèces réactives peuvent avoir une origine

exogène ou endogène, l'apport alimentaire étant la source la plus importante d'antioxydants exogènes.

Il a été suggéré que l'apport d'antioxydants alimentaires est inversement associé au développement de maladies chroniques, qui sont actuellement les plus fréquentes. En effet, des interventions diététiques chez l'homme, ainsi que des études in vitro, ont montré des preuves concernant les effets bénéficiaux sur la santé liés à la consommation des baies.

En outre, il a été suggéré que, dans des conditions physiologiques et in vivo, le principal mécanisme protecteur aux polyphénols provenant de sources alimentaires implique l'activation de facteurs de transcription qui régulent l'expression et l'activité des systèmes antioxydants et détoxifiants dans les cellules.

D'autre part, les cellules épithéliales gastriques humaines sont constamment exposées à un environnement oxydatif produit par l'absorption d'espèces réactives (générées pendant le traitement thermique des aliments) ainsi que par les réactions oxydatives qui ont lieu pendant les processus associés à la digestion des aliments. Ces cellules sont également exposées à des polyphénols provenant des aliments, qui n'ont pas été préalablement métabolisés par le foie ou la microflore colique. Les baies indigènes chiliennes sélectionnées pour cette étude sont des parents sauvages des fraises, framboise et groseille largement cultivées et consommées.

La capacité des polyphénols des baies indigènes du Chili à protéger les cellules AGS contre les dommages induits par les radicaux libres a été évaluée à l'aide de deux approches différentes, à savoir l'activation des mécanismes antioxydants intracellulaires et le piégeage direct des radicaux libres.

L'établissement des différences dans la prévalence des mécanismes de protection induits par les polyphénols peut être utile pour la conception de nouvelles stratégies visant à maximiser l'efficacité de ces mécanismes médiés par les polyphénols alimentaires.

Conclusion

Les polyphénols suscitent actuellement beaucoup d'intérêt en raison de l'impact réel de leur activité antioxydante sur la santé, qui est encore mal élucidé. Toutes les études scientifiques sur les polyphénols mettent en relief leur rôle bénéfique sur la santé. Ces données soulignent le rôle prometteur des polyphénols dans la prévention et l'évolution des maladies chroniques liées à l'inflammation telles que le diabète, les cancers, les maladies cardiovasculaires et les maladies neurodégénératives.

Ces effets bénéfiques pour la santé et la prévention des pathologies sont liés au rôle joué par les polyphénols dans la signalisation cellulaire. En effet, la transmission du signal et son expression à l'intérieur de la cellule, assurées par les seconds messagers peuvent être modulées par les polyphénols et ceci se traduit par une amélioration de la fonction cellulaire. Cette meilleure activité de la cellule peut être à l'origine des effets santé des polyphénols.

D'autres études in vivo et méta-analyses chez l'homme sont nécessaires pour révéler pleinement les mécanismes d'action des polyphénols dans plusieurs conditions physiologiques, afin d'obtenir des informations importantes sur leurs utilisations thérapeutiques.

Références bibliographiques

- Abbasa M, Saeeda F, Muhammad Anjuma F, Afzaala M, Tufaila T, Shakeel Bashirb M, Ishtiaq A, Hussain S, Suleria HA (2017).** Natural polyphenols: An overview. *International Journal of Food Properties*. 20 : 1689–1699.
- Achat S, Chibane M, Dangles O (2013).** Polyphénols de l'alimentation ; extraction, pouvoir antioxydant et interaction avec les ions métalliques. Thèse de Doctorat : Sciences Alimentaires. Université d'Avignon.
- Angeloni C, Pirola L, Vauzour D, and Maraldi T. (2012).** Editorial. Dietary Polyphenols and Their Effects on Cell Biochemistry and Pathophysiology. Vo2012 |Article ID 583901
- Archivio M, Filesi C, Di Benedetto R, Gargiulo R, Giovannini C, Masella R (2007).** Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Ann Ist Super Sanita*. 43(4):348-61
- Asensi M, Ortega A, Mena S, Feddi F, Estrela J (2011).** Natural polyphenols in cancer therapy. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 48(5-6):197-216
- Ávila F, Theoduloz C, López-Alarcón C, Dorta E, Schmeda-Hirschmann G (2017).** Cytoprotective Mechanisms Mediated by Polyphenols from Chilean Native Berries against Free Radical-Induced Damage on AGS Cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. ID 9808520.
- Balasundram N, Sundram K, Samman S (2006).** Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chemistry*. 99(1):191-203
- Bennetau-Pelissero C (2014).** Polyphenols and cellular pathways, recent data. *Cahiers de nutrition et de diététique*. 49 : 151-159.
- Bouaziz M, Chamkha M, Sayadi S (2004).** Comparative study on phenolic content and antioxidant activity during maturation of the olive cultivar Chemlali from Tunisia. *J Agric Food Chem*. 52(17):5476-81
- Bruneton J (2009).** Pharmacognosie, Phytochimie et Plantes Médicinales. Technique et Documentation. 4ème éd., Lavoisier, Paris.
- Carluccio M, Siculella L, Ancora M, Massaro M, Scoditti E, Storelli C, Visioli, Distanto F, Caterina R (2003).** Olive oil and red wine antioxidant polyphenols inhibit endothelial activation: antiatherogenic properties of Mediterranean diet phytochemicals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 23(4):622-9

- Deng GF, Xu XR, Zhang Y, Li D, Gan RY, Li HB (2013).** Phenolic Compounds and Bioactivities of Pigmented Rice. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 53 : 296–306.
- Ferracane R, Pellegrini N, Visconti A, Graziani G, Chiavaro E, Miglio C, Fogliano V (2008).** Effects of different cooking methods on antioxidant profile, antioxidant capacity, and physical characteristics of artichoke. *J Agric Food Chem*. 56(18):8601-8608.
- Fraga CG, Croft K, Kennedye D and Tomás-Barberán F (2019).**The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food Funct*. 10(2):514-528
- Fu L, Xu BT, Xu XR, Qin XS, Gan RY, Li HB (2010).** Antioxidant capacities and total phenolic contents of 56 wild fruits from south China. *Molecules*. 15(12):8602-8617.
- Gardès-Albert M, Bonnefont-Rousselot D, Abedinzadeh Z, Jore D (2003).** Espèces réactives de l'oxygène. Mécanismes biochimiques. 91-96.
- Ghedira K (2005).** Flavonoids: structure, biological activities, prophylactic function and therapeutic uses. *Pharmacognosie*. 162–169.
- Gomez-Rico A, Salvador M.D, La Greca M, Fregapane G (2006).** Phenolic and volatile compounds of extra virgin olive oil (*Olea europaea* L. Cv. Cornicabra) with regard to fruit ripening and irrigation management. *J Agric Food Chem*. 54(19):7130-7136.
- González-Gallego J, García-Mediavilla MV, Sánchez-Campos S, J Tuñón M (2010).** Fruit polyphenols, immunity and inflammation. *Br J Nutr*. 104 Suppl 3:S15-27.
- Grosso G, Bella F, Godos J, Sciacca S, Del Rio D, Ray S, Galvano F, Giovannucci EL (2017).** Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutr Rev*. 75(6):405-419.
- Hart JH (1981).** Role of phytoestrogens in Decay and Disease Resistance. *Annual review of phytopathology*. 19 :437-458.
- Hollman PC, Katan MB (1999).** Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability. *Food Chem Toxicol*. 37(9-10):937-942.
- Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou M, Rahu N (2016).** Oxidative Stress and inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev*. 2016:7432797.
- Karlsen A, Retterstol L, Laake P, Paur I, Kjølshrud Bøhn S, Sandvik L, Blomhoff R (2007).** Anthocyanins inhibit nuclear factor- κ B activation in monocytes and reduce plasma concentrations of proinflammatory mediators in healthy adults. *J Nutr*. 137(8):1951-1954.
- Kelly M (2017).** Synthèse de composés phénoliques de type diarylheptanoïde. Evaluation de leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Thèse de doctorat, Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier).

- Kim Y, B Keogh J, M Clifton P (2016).** Polyphenols and Glycemic Control. *Nutrients*. 8(1):17.
- Knekt P, Kumpulainen J, Järvinen R, Rissanen H, Heliövaara M, Reunanen A, Hakulinen T, Aromaa A (2002).** Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr*. 76(3):560-8
- Kurek-Górecka A, Rzepecka-Stojko A, Górecki M, Stojko J, Sosada M, Świerczek-Zięba G (2014).** Structure and Antioxidant Activity of Polyphenols Derived from Propolis. *Molecules*. 19(1): 78–101.
- Lamoral-Theys D, Pottier L, Dufrasne F, Nève J, Dubois J, Kornienko A, Kiss R, Ingrassia L (2010).** Natural Polyphenols that Display Anticancer Activity through Inhibition of Kinase Activity. *Curr Med Chem*.17(9):812-825.
- Laouini SE (2014).** Etude phytochimique et activité biologique d'extrait de des feuilles de Phoenix dactylifera L dans la région du Sud d'Algérie (la région d'Oued Souf). Thèse de doctorat : Université Mohamed Khider Biskra.
- Lemmon MA, Schlessinger J (2010).** Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*. 141(7):1117-1134.
- Li A, Li S, Zhang Y, Xu X, Chen Y and Li H (2014).** Resources and biological activities of natural polyphenols. *Nutrients*. 6(12):6020-47.
- Li S, Deng G.F, Li A.N, Xu X.R, Wu S, Li HB (2012).** Effect of ultrasound-assisted extraction on antioxidant activity of rose (*Rosa hybrida*) petals. *International Journal of Modern Biology and Medicine*. 2(2): 91-100.
- Luther M, Parry J, Moore J, Meng J, Zhang Y, Cheng Z, Yu (lucy) L (2007).** Inhibitory effect of Chardonnay and black raspberry seed extracts on lipid oxidation in fish oil and their radical scavenging and antimicrobial properties. *Food Chemistry*. 104 : 1065-1073.
- Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L (2004).** Polyphenols: Food Sources and Bioavailability. *Am J Clin Nutr*. 79(5):727-747.
- Mérillon JM, Fauconneau B, Waffo Teguo P, Barrier L, Vercauteren J, Huguet F (1997).** Antioxidant activity of the stilbene astringin, Newly extracted from *Vitis vinifera* Cell Cultures. *Clinical chemistry*. 43 : 1092-1109.
- Miglio C, Chiavaro E, Visconti A, Fogliano V, Pellegrini N (2008).** Effects of different cooking methods on nutritional and physicochemical characteristics of selected vegetables. *J Agric Food Chem*. 56 : 139–147.

- Moualek A (2018).** Activités biologiques de l'extrait aqueux de feuilles d'Arbutus unedode la région de Tizi-Ouzou. Thèse de Doctorat en Sciences Biologiques, option Biochimie Appliquée et Biotechnologie. Université Mouloud Mammeri. Tizi-Ouzou, Algérie.
- Muanda FN (2010).** Identification de polyphenols, evaluation de leur activite antioxydante et etude de leurs proprietes biologiques. Thèse de l'obtention du grade de Docteur de l'Université Paul Verlaine-Metz. Ecole doctorale SESAMES.
- Mustafa SK, Abdul Wahab A, Oyouni A, Meshari MH, Ayaz Ahmad A (2020).** Polyphenols more than an Antioxidant: Role and Scope. *Journal of Pure and Applied Microbiology*. 14(1):47-61.
- Nantz MP, Rowe CA, Carmelo Nieves JR, Susan S (2006).** Percival immunity and antioxidant capacity in Humans is enhanced by consumption of a dried encapsulated fruit and vegetable juice concentrate. *J Nut*. 136 : 2606-2610.
- Nkhili EZ (2009).** Polyphénols de l'Alimentation : Extraction, Intéractions avec les ions du fer et du cuivre, Oxydation et Pouvoir antioxydant. Thèse de Doctorat : Université de CADI AYYAD – MARRAKECH.
- Pawson CT, Scott JD (2010).** Signal integration through blending, bolstering and bifurcating of intracellular information. *Nat Struct Mol Biol*. 17:653-658.
- Peters U, Poole C, Arab L (2001).** Does tea affect cardiovascular disease? A metaanalysis. *American Journal of Epidemiology*. 154: 495-503
- Robert J (2019).** Introduction Principes généraux de la signalisation cellulaire. *Signalisation cellulaire et cancer*. 913 : 15-19.
- Salas-Salvado J (2008).** Effect of a Mediterranean Diet Supplemented With Nuts on Metabolic Syndrome Status. *Arch Intern Med*. 168(22):2449-2458.
- Scalbert A, Manach C, Morand C, Remesy C, Jimenez L(2005).** Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 45: 287-306.
- Scott JD, Pawson T (2009).** Cell signaling in space and time: where proteins come together and when they're apart. *Science*. 326:1220-1224.
- Singla RK, Dubey AK, Garg A, Sharma RK, Fiorino M, Ameen SM, Haddad M, Al-Hiary M (2019).** Natural Polyphenols: Chemical Classification, Definition of Classes, Subcategories, and Structures. *J AOAC Int*. 102(5):1397-1400.
- Spencer JP (2010).** Beyond antioxidants: the cellular and molecular interactions of flavonoids and how these underpin their actions on the brain. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 69(2):244-260.

Stiller A, Garrison K, Gurdyumov K, Kenner J, Yasmin F, Yates P, Song BH (2021). From Fighting Critters to Saving Lives: Polyphenols in Plant Defense and Human Health. *Int J Mol Sci.* 22(16): 8995.

Swiglo AG, Ciska E, Lemanska PK, Chmielewski J, Borkowski T, Tyrakowska B (2006). Changes in the content of health-promoting compounds and antioxidant activity of broccoli after domestic processing. *Food Addit Contam.* 23(11):1088-1098.

Tsao R (2010). Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols. *Nutrients.* 2:1231-1246.

Wang X (2013). Flavonoid intake and risk of CVD: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Nutr.* 111(1):1-11.

Xia EQ, Deng GF, Guo YJ, Li HB (2010). Biological activities of polyphenols from grapes. *Int J. Mol Sci.* 11 : 622–646.

Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C (2018). The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients.* 10 :1618.

Annexes



Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



BIOLOGIE GÉNÉRALE

Polyphénols et voies de signalisation, données récentes[☆]

Polyphenols and cellular pathways, recent data

Catherine Bennetau-Pelissero^{a,b,*c}^a Université de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France^b U 862 Inserm, équipe physiopathologie de la mémoire déclarative, Neurocentre MAGENDIE, 146, rue Léo-Saignat, 33077 Bordeaux cedex, France^c Département nutrition, santé et filière agricole, Bordeaux Sciences Agro, 33175 Gradignan, France

Reçu le 19 décembre 2013 ; accepté le 20 janvier 2014

MOTS CLÉSPolyphénols ;
Voie de signalisation ;
Récepteurs ;
Nutrigénomique ;
Épigénétique

Résumé Les polyphénols sont généralement des antioxydants aux effets anticancéreux, anti-inflammatoires et anti-âge, mais les observations *in vivo* suggèrent d'autres effets possibles. Ainsi, certains polyphénols se lient au récepteur membranaire du BDNF : le TrK- β . Les voies de signalisation activées peuvent être corrélées à des effets physiologiques et comportementaux chez la souris. Deux entérolignanes se lient aux récepteurs nucléaires des estrogènes (RE). L'interaction de ces molécules avec le sous-type α des RE est particulière. Les entérolignanes activent surtout le domaine de transactivation AF-2 du RE α important pour la différenciation cellulaire. Ils s'opposent aux effets prolifératifs. Deux flavanones d'agrumes induisent l'expression de multiples gènes lors d'effets athéro-protecteurs. Des analyses génomiques permettent de cibler des mécanismes à étudier *in vitro*. L'utilisation sur cellules des métabolites et des doses circulantes conduit à des résultats concordant avec ceux obtenus *in vivo*. Les polyphénols ont aussi des effets épigénétiques. Il faut les tester à des concentrations réalistes car on observe des effets inverses entre doses pharmacologiques et nutritionnelles.
© 2014 Société française de nutrition. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDSPolyphenols;
Signaling pathways;
Receptors;
Nutrigenomics;
Epigenetic

Summary Polyphenols are generally antioxidant compounds with anti-cancer, anti-inflammatory and anti-aging effects. However, *in vivo* data suggest other effects. Several polyphenols can bind to the BDNF receptor: TrK- β . They activate signalling pathways correlated to physiological and behavioural effects in mice. Two enterolignans bind to the nuclear receptors of estrogens (ERs). Their interactions with the ER α are special. They essentially activate the AF-2 transcription function of ER α , which is required for cell differentiation and prevent cell

Hindawi Publishing Corporation
Oxidative Medicine and Cellular Longevity
Volume 2012, Article ID 583901, 3 pages
doi:10.1155/2012/583901

Editorial

Dietary Polyphenols and Their Effects on Cell Biochemistry and Pathophysiology

Cristina Angeloni,¹ Luciano Pirola,² David Vauzour,³ and Tullia Maraldi⁴

¹Department of Biochemistry "G. Moruzzi", University of Bologna, 40126 Bologna, Italy

²INSERM U1060, Carmen Institute, South Lyon Medical Faculty, Lyon-1 University, 69921 Oullins, France

³Department of Nutrition, Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich NR4 7TJ, UK

⁴Department of Anatomy and Histology, University of Modena and Reggio Emilia, 41100 Modena, Italy

Correspondence should be addressed to Tullia Maraldi, tullia.maraldi@unimore.it

Received 8 July 2012; Accepted 8 July 2012

Copyright © 2012 Cristina Angeloni et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Polyphenols, occurring in fruit and vegetables, wine, tea, extra virgin olive oil, chocolate, and other cocoa products, have been demonstrated to exert beneficial effects in a large array of disease states, including cancer, cardiovascular disease, and neurodegenerative disorders. Many of the biological effects of polyphenols have been attributed to their antioxidant properties, either through their reducing capacities per se or through their possible influences on intracellular redox status. As such, polyphenols may protect cell constituents against oxidative damage and have been reported to limit the risk of various degenerative diseases associated with oxidative stress, including cardiovascular diseases, type 2 diabetes, and cancer. However, accumulating evidence suggests that the classical hydrogen-donating antioxidant activity is unlikely to be the sole explanation for their cellular effects *in vivo*. Indeed, it has recently become clear that, in complex biological systems, polyphenols are able to exhibit several additional properties which are yet poorly understood. It is evident that polyphenols are potent bioactive molecules and a clear understanding of their precise mechanisms of action as either antioxidants or modulators of cell signaling is crucial to the evaluation of their potential as chemopreventive or anticancer agents and inhibitors of neurodegeneration.

This special issue comprises 14 original research articles that further expand our understanding of the biological functions of polyphenols from different sources and 9 review articles that summarize the current knowledge on the beneficial effects of polyphenols on health.

Potential Effect of Polyphenols in Cancer. Although epidemiological studies have not yet provided conclusive results on the chemopreventive and anticancer effect of tea polyphenols, there is an increasing trend to employ these substances as conservative management for patients diagnosed with less advanced prostate cancer. Two groups (S. Cimino et al. and P. Davalli et al.) review the most recent observations related to tea polyphenols and human prostate cancer risk, in an attempt to better outline their potential employment for preventing prostate cancer.

The original paper by C. Oleaga et al. shows that polyphenolic extracts from coffee, as well as the single constituent caffeic acid, decrease cyclin D1 in HT29 colon cells, thus suggesting chemopreventive properties for both substances. P. Baumeister et al. presented data regarding antimutagenic effects of curcumin and epigallocatechin-3-gallate in human oropharyngeal mucosa cultures exposed to cigarette smoke condensate indicating that dietary polyphenols are capable of preventing tobacco-related genotoxicity in the mucosa of the upper aerodigestive tract.

Regarding other cancer types, two groups (D. Zhang et al. and C. Widén et al.) report the antioxidant and growth inhibiting effects of flavonoid extracts on erythrocyte and an erythroleukemia cell line, respectively.

Caffeic, syringic, and protocatechuic acids are phenolic acids deriving directly from food intake or generated following gut metabolism of polyphenols. L. Zambonin et al. explore the antioxidant activity of these compounds in membrane models and in a leukaemia cell line, HEL.



Review

The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols

Nour Yahfoufi ¹, Nawal Alsadi ¹, Majed Jambi ¹ and Chantal Matar ^{1,2,*}

¹ Cellular and Molecular Medicine Department, Faculty of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, ON K1H8L1, Canada; nyahf074@uottawa.ca (N.Y.); nalsa068@uottawa.ca (N.A.); mjamb055@uottawa.ca (M.J.)

² School of Nutrition, Faculty of Health Sciences, University of Ottawa, Ottawa, ON K1H8L1, Canada

* Correspondence: Chantal.matar@uottawa.ca; Tel.: +1-613-562-5406

Received: 30 September 2018; Accepted: 23 October 2018; Published: 2 November 2018



Abstract: This review offers a systematic understanding about how polyphenols target multiple inflammatory components and lead to anti-inflammatory mechanisms. It provides a clear understanding of the molecular mechanisms of action of phenolic compounds. Polyphenols regulate immunity by interfering with immune cell regulation, proinflammatory cytokines' synthesis, and gene expression. They inactivate NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) and modulate mitogen-activated protein Kinase (MAPk) and arachidonic acids pathways. Polyphenolic compounds inhibit phosphatidylinositide 3-kinases/protein kinase B (PI3K/AKT), inhibitor of kappa kinase/c-Jun amino-terminal kinases (IKK/JNK), mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) which is a protein complex that controls protein synthesis, and JAK/STAT. They can suppress toll-like receptor (TLR) and pro-inflammatory genes' expression. Their antioxidant activity and ability to inhibit enzymes involved in the production of eicosanoids contribute as well to their anti-inflammation properties. They inhibit certain enzymes involved in reactive oxygen species ROS production like xanthine oxidase and NADPH oxidase (NOX) while they upregulate other endogenous antioxidant enzymes like superoxide dismutase (SOD), catalase, and glutathione (GSH) peroxidase (Px). Furthermore, they inhibit phospholipase A2 (PLA2), cyclooxygenase (COX) and lipoxygenase (LOX) leading to a reduction in the production of prostaglandins (PGs) and leukotrienes (LTs) and inflammation antagonism. The effects of these biologically active compounds on the immune system are associated with extended health benefits for different chronic inflammatory diseases. Studies of plant extracts and compounds show that polyphenols can play a beneficial role in the prevention and the progress of chronic diseases related to inflammation such as diabetes, obesity, neurodegeneration, cancers, and cardiovascular diseases, among other conditions.

Keywords: polyphenols; immune system; inflammation; molecular mechanisms; nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B); arachidonic acid; mitogen-activated protein Kinase (MAPK); cytokines; oxidative stress; reactive oxygen species (ROS); cyclooxygenase (COX); nitric oxide synthase (NOS); lipoxygenase (LOX); superoxide dismutase (SOD); inhibitor of kappa kinase (IKK); extra-cellular signal regulated kinases (ERK); cancer; anti-inflammation; anti-tumorigenic; chronic inflammatory conditions; macrophages; T helper 1 (Th1); Th17; Treg



Research Article

Cytoprotective Mechanisms Mediated by Polyphenols from Chilean Native Berries against Free Radical-Induced Damage on AGS Cells

Felipe Ávila,¹ Cristina Theoduloz,² Camilo López-Alarcón,³ Eva Dorta,³ and Guillermo Schmeda-Hirschmann⁴

¹Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, 3460000 Talca, Chile

²Laboratorio de Cultivo Celular, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, 3460000 Talca, Chile

³Departamento de Química Física, Facultad de Química, Pontificia Universidad Católica de Chile, 7820436 Santiago, Chile

⁴Laboratorio de Química de Productos Naturales, Instituto de Química de Recursos Naturales, Universidad de Talca, 3460000 Talca, Chile

Correspondence should be addressed to Felipe Ávila; favilac@utalca.cl

Received 16 November 2016; Revised 1 March 2017; Accepted 16 March 2017; Published 2 May 2017

Academic Editor: Luciano Saso

Copyright © 2017 Felipe Ávila et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The prevalence of cytoprotective mechanisms induced by polyphenols such as activation of intracellular antioxidant responses (ICM) and direct free radical scavenging was investigated in native Chilean species of strawberries, raspberries, and currants. Human gastric epithelial cells were co- and preincubated with polyphenolic-enriched extracts (PEEs) from Chilean raspberries (*Rubus geoides*), strawberries (*Fragaria chiloensis* ssp. *chiloensis* f. *chiloensis*), and currants (*Ribes magellanicum*) and challenged with peroxy and hydroxyl radicals. Cellular protection was determined in terms of cell viability, glyoxalase I and glutathione *s*-transferases activities, and carboxymethyl lysine (CML) and malondialdehyde levels. Our results indicate that cytoprotection induced by ICM was the prevalent mechanism for *Rubus geoides* and *F. chiloensis*. This agreed with increased levels of glyoxalase I and glutathione *S*-transferase activities in cells preincubated with PEEs. ORAC index indicated that *F. chiloensis* was the most efficient peroxy radical scavenger. Moreover, ICM mediated by *F. chiloensis* was effective in protecting cells from CML accumulation in contrast to the protective effects induced by free radical scavenging. Our results indicate that although both polyphenol-mediated mechanisms can exert protective effects, ICM was the most prevalent in AGS cells. These results suggest a potential use of these native berries as functional food.

العنوان : آثار البوليفينول على نشاط الخلية.

الملخص :

البوليفينول هو أكثر المستقبلات الثانوية النباتية وفرة في النظام الغذائي. هذه المركبات هي موضوع العديد من الأبحاث العلمية التي تهدف إلى استكشاف واستغلال خصائصها المضادة للأكسدة. ترتبط إمكانات هذا النشاط بشكل أساسي بالتوافر البيولوجي للبوليفينول ، والذي يعتمد في حد ذاته على العديد من المعلمات المتعلقة بها. وبالتالي ، يمكن أن تصحح البوليفينول عن طريق التدخل في مسارات الإشارات الوظائف الخلوية.

في هذا السياق يتم تنفيذ العمل الحالي ، الذي نهتم فيه بالنشاط الخلوي للبوليفينول ودوره المفيد في الوقاية العلاجية من الأمراض المختلفة مثل أمراض القلب ، الأوعية الدموية ، السرطانات ، السكري ، الالتهابات والأمراض العصبية التنكسية الأخرى.

الكلمات المفتاحية: البوليفينول ، الإشارات ، مضادات الأكسدة.

Le titre : Effets des polyphénols sur l'activité cellulaire.

Le Résumé :

Les polyphénols sont des métabolites secondaires de plantes les plus abondants dans l'alimentation. Ces composés font l'objet de nombreuses recherches scientifiques visant à explorer et exploiter leur propriété antioxydante. Le potentiel de cette activité est lié principalement à la biodisponibilité des polyphénols, qui elle-même dépend de plusieurs paramètres liés à ceux-ci. Ainsi, les polyphénols en interférant avec les voies de signalisation, peuvent corriger les fonctions cellulaires.

C'est dans ce contexte que le présent travail est mené, dont on s'est intéressée à l'activité cellulaire des polyphénols et leurs rôle bénéfique dans la prévention thérapeutique contre divers pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, les cancers, diabète, inflammations et d'autres maladies neurodégénératives.

Mots clés : polyphénols, signalisation, antioxydant.

The Title: Effects of polyphenols on cellular activity.

Abstract :

Polyphenols are the most abundant secondary plant metabolites in the diet. These compound are the subject of several scientific researches aimed at exploring and exploiting their antioxidant properties. The potential of this activity is mainly related to the bioavailability of polyphenols, which depends on several parameters related to them. Thus, polyphenols, by interfering with signaling pathways, can correct cellular functions.

In this context, the present work is carried out with the interest in the cellular activity of polyphenols and their beneficial role in the therapeutic prevention against various pathologies such as cardiovascular diseases, cancers, diabetes, inflammations and other neurodegenerative diseases.

Keywords : polyphenols, cell signaling, antioxidant.