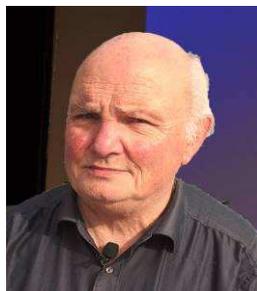


# Radicaux libres et vieillissement.



Par : Claude Motta.

Docteur en Physique Nucléaire au CERN de Genève en 1969  
Docteur en Biochimie Humaine Université d'Auvergne en 1986.  
Professeur de Biochimie-Praticien Hospitalier CHU de Clermont-Ferrand  
Divers séjours d'études à l'Institut Weizmann (Israël) e à l'université du Texas  
à Houston et à l'Université de Tarragone-Reus.

Spécialité de recherche : Physicochimie des structures phospholipidiques (membranes, lipoprotéines, surfactants....)  
Spécialiste de spectroscopie de fluorescence et de Résonance Paramagnétique Électronique.

## Sommaire

Radicaux libres et vieillissement.....	1
I. Le vieillissement :.....	1
A. Qu'est-ce que le vieillissement ? : .....	1
B. A. Pourquoi vieillissons-nous ? : .....	2
II. Le stress oxydant et les radicaux libres : .....	3
A. Le paradoxe : l'oxygène : .....	3
B. Le mécanisme ; un phénomène dangereux : .....	4
C. La Phagocytose : .....	4
D. Nos lignes de défense : .....	5
E. Les lipoprotéines : .....	5
F. L'ADN : .....	6
G. Comment mesurer le stress oxydant ? : .....	6
III. Sommes-nous condamnés à subir les radicaux libres ? : .....	7
A. Les effets pro-oxydants des anti-oxydants : .....	7
B. Il faut maintenir l'équilibre : .....	7
C. Radicaux libres et cosmétique : .....	8

## I. Le vieillissement :

Une multitude de théories ont cherché à expliquer le vieillissement des plus fantaisistes aux plus sérieuses. À ce jour, parmi les causes communément admises, on dénombre environ 400 théories. On peut énumérer les principales.

### A. Qu'est-ce que le vieillissement ? :

Pour Miller (1994), le vieillissement est un processus qui transforme des individus jeunes et en bonne santé, en individus fragiles, avec une baisse des réserves de la plupart des systèmes physiologiques, et avec une vulnérabilité aux maladies et à la mort, qui augmente de façon exponentielle.

Une limite à la durée de vie serait nécessaire pour maintenir un équilibre à l'intérieur de la population considérée, ceci en relation avec des ressources limitées. Le rôle des organismes est de permettre une reproduction efficace; une fois celle-ci accomplie, ils se dégradent progressivement.

## **B. A. Pourquoi vieillissons-nous ? :**

Diverses théories ont cherché à parler de ce phénomène.

### Les théories psychosociales :

Le désengagement : les personnes âgées se détourneraient du monde qui les entoure aussi bien dans le domaine social, que familial ou affectif.

L'activité : « la retraite est le temps de la vitalité et de la participation » d'après Guillemard et cela varie considérablement selon les individus.

La continuité : « Passer de son activité passée à une adaptabilité à sa nouvelle situation » (Neugarten) ; pour ne pas s'isoler, il est nécessaire de garder le contact avec les jeunes.

Le conflit : « les conduites des retraités sont très largement déterminées par le niveau et la nature des ressources matérielles et intellectuelles héritées de la vie active »

### Les théories biologiques et médicales :

La théorie de l'usure, proposée par le docteur Weismann résulterait de l'utilisation de nos cellules, et de nos abus au cours de la vie (sucres, graisses, alcool, nicotine, UV et exercices divers).

La théorie neuroendocrine constate que le vieillissement entraîne la diminution des hormones de croissance, des masses musculaires et graisseuses, des hormones thyroïdiennes, des œstrogènes et de la progestérone.

La théorie du contrôle génétique : notre ADN assurerait la pré-programmation de notre longévité et fixerait notre âge limite ; pour essayer d'en limiter les effets, il faudrait apporter des matériaux de base de l'ADN pour assurer la protection du capital ADN.

La théorie de l'accumulation de déchets : La mort cellulaire serait due à l'accumulation de déchets intracellulaires, comme par exemple les lipofuscines, ces petites taches brunes qui apparaissent à la surface de la peau (taches de vieillesse) et qui sont ubiquitaires dans tout l'organisme.

La théorie de la limite de Hayflick : la division cellulaire serait limitée à 50 fois au cours de sa vie (cas de la peau, des tissus pulmonaires, des cellules musculaires). Mais sous l'effet de la nutrition les cellules se diviseraient 3 fois plus lentement.

La théorie des liaisons croisées : l'interaction du glucose avec les protéines, entraîne la glycation des protéines, (fixation de sucres). Le collagène se rigidifie, ceci entraîne de mauvaises communications entre les cellules. Pour retarder ce phénomène, il est recommandé de mener une vie saine, active, avec un régime alimentaire équilibré.

La théorie de la restriction calorique (d'après Ray Walford) : il s'agit d'un régime de sous nutrition (sans aller jusqu'à la malnutrition), faible en calories, mais cependant riche en nutriments utiles. Le vieillissement fonctionnel et le vieillissement chronologique sont ralentis. Une perte de poids équivaut à une efficacité métabolique maximale.

La théorie des télomères : les télomères sont constitués d'une séquence d'acides nucléiques aux extrémités des chromosomes. A chaque division cellulaire les télomères raccourcissent, ce qui à terme, entraîne une mort cellulaire ; on observe ce processus avec les cellules cancéreuses. On s'en protège par télomérase ; une télomérase est une enzyme qui a pour mission d'éviter la dégradation des télomères et donc des chromosomes afin de les protéger et ralentir le vieillissement.



Les chercheurs disposent d'un grand moyen d'investigation en étudiant certaines maladies, comme la Progeria. C'est un phénomène de vieillissement accéléré : des enfants de huit ans ont l'air de vieillards.

## II. Le stress oxydant et les radicaux libres :

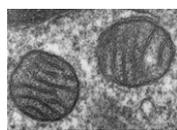
C'est une théorie qui a été émise par D. Harman en 1956. À l'époque, il y avait peu d'études sur le sujet ; les chercheurs ont commencé à s'y intéresser lorsqu'on a pu étudier l'évolution de ces radicaux libres.

Un radical libre est une espèce chimique, neutre ou chargée, et dont la couche périphérique externe contient un électron non couplé dit « célibataire » qui confère à ces molécules, la plupart du temps, une grande instabilité et réactivité ; elles ont la possibilité de réagir avec de nombreux composés, et leur durée de vie est très courte ( $10^{-12}$  s). Du point de vue énergétique, il possède un effet réducteur par perte d'électron, et oxydant par gain d'électron.

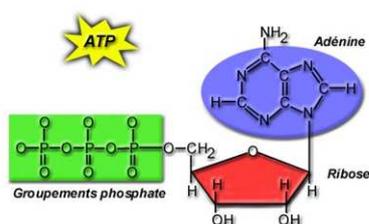
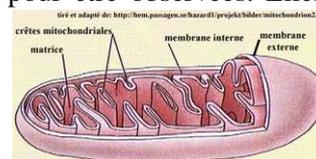
### A. Le paradoxe : l'oxygène :

La vie dépend de l'oxygène ; si ce n'était pas le cas, il n'y aurait pas de radicaux libres. Or, ils sont une des causes importantes de vieillissement et de la fin de vie.

Quelle est la source physiologique des radicaux libres ?



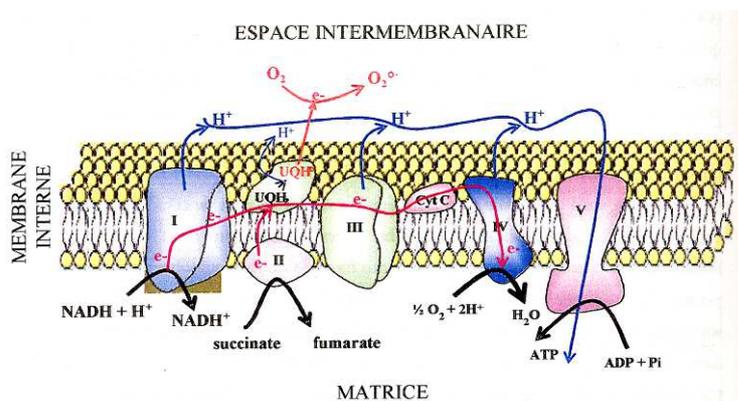
Dans la chaîne respiratoire, il faut examiner le rôle des mitochondries. Les mitochondries sont invisibles lorsqu'elles ne sont pas teintes spécifiquement pour être observées. Elles fournissent l'énergie nécessaire aux réactions chimiques du métabolisme. Elles contribuent à l'essentiel de la production d'énergie (ATP). Outre leur rôle dans le métabolisme énergétique cellulaire, les mitochondries interviennent également dans la signalisation cellulaire, la différenciation cellulaire et la mort cellulaire, ainsi que dans le contrôle du cycle cellulaire et de la croissance de la cellule.



À l'intérieur de la cellule, circule énormément d'énergie. La cellule, pour assumer toutes ses fonctions, a besoin d'énergie, c'est son carburant.

En coupant les liaisons phosphates, on libère de l'énergie.

La chaîne respiratoire est à l'origine de la génération d'eau et d'ATP en utilisant les ions hydrogène et l'oxygène (indispensable) de la mitochondrie.



La réduction d'oxygène va générer de l'eau (H<sub>2</sub>O). Ces transformations se produisent dans l'espace intermembranaire.

C'est comme si on prenait un TGV avec de l'oxygène dans le dernier wagon ; au fur et à mesure que l'oxygène remonte vers la motrice en transportant des électrons, une série de réactions, dont certaines sont productrices

d'énergie, vont aboutir à la formation d'eau. Mais il y a des aiguillages et au passage, 5 % des électrons transportés s'égarer ; ces 5 % vont devenir des radicaux libres.

Les radicaux libres sont déficients en énergie. Ils vont s'emparer de l'énergie des autres cellules pour leurs besoins propres.

### **B. Le mécanisme ; un phénomène dangereux :**

Parmi les liaisons entre atomes, certaines liaisons sont plus fragiles que d'autres (les liaisons doubles) ; ce sont les maillons faibles. Les radicaux libres vont s'attaquer à ces maillons faibles, et le phénomène va se propager de proche en proche. À la fin ces attaques finiront par créer des liaisons non souhaitables.

#### Pontage :

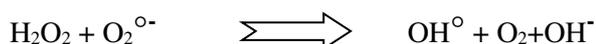
Soit deux entités, L1 et L2 ; L1 possède une liaison avec OO qui possède un électron célibataire, et L2 aussi. Après mise en commun de l'électron, une nouvelle liaison est née.



Les radicaux libres oxygène (RLO) dangereux sont l'anion super oxyde  $\text{O}_2^{\bullet-}$  et le radical hydroxyle  $\text{OH}^\bullet$ .

Ils sont produits à la suite de réactions chimiques :

$\text{O}_2^{\bullet-}$  : Réduction monovalente d' $\text{O}_2$



Il existe aussi les radicaux libres azotés :

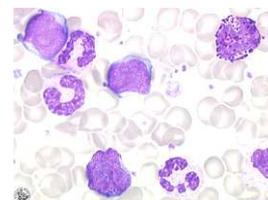
$\text{ONOO}^\bullet$  le peroxylnitrite, peroxydation lipidique, répllication du VIH.

$\text{NO}^\bullet$  le monoxyde d'azote, un radical libre utile ; on en a besoin car c'est un vasodilatateur, microbicide, neurotransmetteur (très utile dans le processus de mémorisation), et c'est un relaxant des muscles lisses.

En résumé, au cours de ces phénomènes, il y a transmission d'énergie avec une perte partielle (5 %, voir l'explication du TGV) d'énergie.

### **C. La Phagocytose :**

La phagocytose a un rôle important dans la fonction immunitaire, c'est en effet un moyen de défense de l'organisme, notamment lors d'infections bactérienne et parasitaire. Elle permet à certaines cellules spécialisées l'ingestion de particules étrangères telles que des bactéries, des débris cellulaires, des poussières...



La phagocytose a un rôle « utile » pour les RLO : stimulation des neutrophiles, « choc respiratoire », production abondante d' $\text{O}_2^{\bullet-}$  et de  $\text{H}_2\text{O}_2$  qui, avec une myeloperoxydase (présente dans tous les tissus), va entraîner la fabrication et la libération d'hypochlorite (eau de javel) et de chloramine (autre désinfectant).

Les cellules fabriquent donc elles-mêmes l'eau de javel qui va « nettoyer » notre organisme quand un foyer infectieux apparaît.

### D. Nos lignes de défense :

Pour se défendre notre organisme possède des enzymes spécifiques, et des « piégeurs » de radicaux libres.

– Enzymes défenseurs :

Superoxyde dismutase (SOD), qui nécessite du Cu (cuivre), du Zn (zinc) dans le cytosol, du Mn (manganèse) dans les mitochondries.

La Catalase

Le Glutathion Peroxydase (GPx)

La Paraonase (PON)

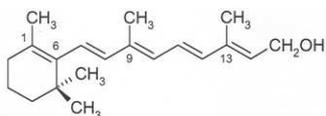
– Molécules « piégeurs » :

Les Caroténoïdes et les vitamines A, C, E.

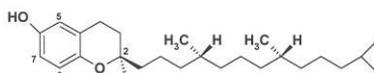
Le Glutathion

L'acide lipoïque (antioxydant universel) qui régénère les Vitamines C et E et le glutathion et neutraliserait la plupart des RLO.

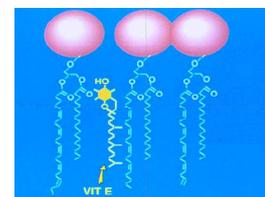
Vitamine A



Vitamine E



localisation de la Vitamine E

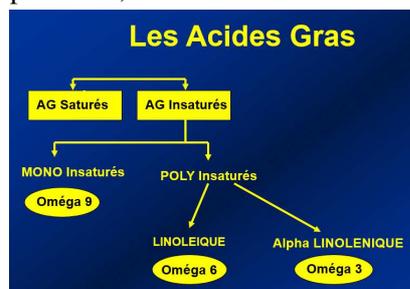


Les vitamines sont d'excellents « piégeurs ». La vitamine E va se fixer là où vont attaquer les radicaux libres les doubles liaisons des acides gras(AG), et ce d'autant plus facilement, qu'elle est localisée au niveau des AG.

Quand tout va bien, on obtient des molécules d'eau, ce qui prouve que la défense a fonctionné correctement .

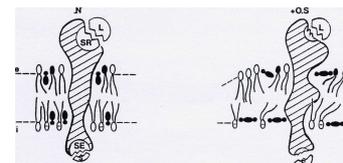
Où les RL attaquent-ils ?

Ils sont partout : les membranes cellulaires, les acides gras polyinsaturés , les lipoprotéines, les protéines, l'ADN.



Partout où il y a des doubles liaisons (partie fragile).

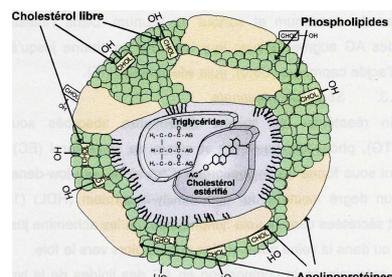
Quand il y a une attaque contre les acides gras les caractéristiques membranaires sont altérées, ainsi les sites récepteurs (schéma de droite, en haut et en bas) sont dégradés, et il ne sont plus capables d'assurer leurs fonctions, d'où des dégâts physiologiques pouvant être graves.



### E. Les lipoprotéines :

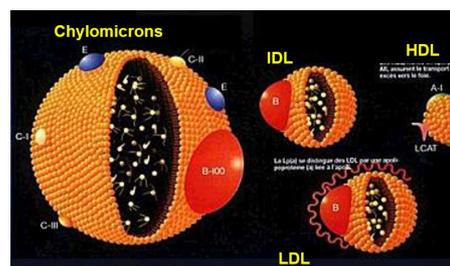
Les lipoprotéines sont de grands complexes de protéines et de lipides, hydrosolubles, qui transportent massivement les lipides dans tout l'organisme.

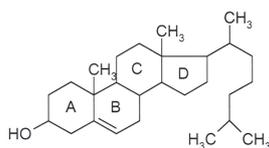
Ce sont elles qui transportent le cholestérol.



Les HDL et les LDL sont les plus connues.

Les LDL sont souvent désignées sous l'appellation de « mauvais cholestérol » car elles déposent le cholestérol.



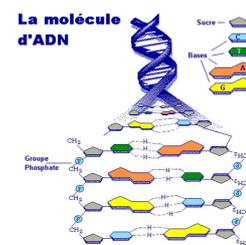


Les radicaux libres oxygénés en altèrent l'enveloppe qui se rigidifie. Ils modifient le récepteur des LDL entraînant une dépose plus importante de cholestérol. Les RLO augmentent les plaques d'athérome, d'où risques cardiovasculaires accrus (formation de caillots et obstruction des vaisseaux).

Le cholestérol

### F. L'ADN :

Les radicaux libres peuvent aussi s'attaquer à l'ADN. Ce sont les liaisons faibles entre les deux brins de l'ADN qui sont attaquées. Pouvant entraîner des modifications du code génétique et provoquer l'apparition de tumeurs



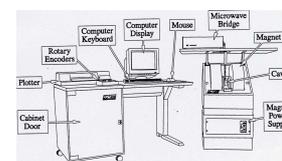
### G. Comment mesurer le stress oxydant ? :

En étudiant le MDA ou Malondialdéhyde plasmatique : c'est un marqueur de l'oxydation des lipides. Un taux élevé de MDA signe un stress oxydatif.

On peut aussi mesurer la « consommation » des oligo-éléments, des antioxydants, le profil des acides gras.

MAIS RIEN N'EST IDEAL!

Des appareils de mesure physique très spécialisés peuvent mesurer (résonance paramagnétique électronique) les flux de radicaux libres produits et les identifier en temps réel (quelques picosecondes).



Qu'est-ce qui cause le stress oxydant ?

Il s'observe dès que l'on consomme de l'oxygène.

Tout d'abord l'exercice physique qui par besoin d'énergie accélère la chaîne respiratoire, d'où une augmentation potentielle des attaques radicalaires sur les muscles, les cartilages, les tendons, les ligaments.

Mais le sport participe également à l'augmentation des HDL (le bon cholestérol), augmente la cardio-tonicité et la capacité respiratoire, et réduit l'insulino-résistance chez les diabétiques.

Parmi les autres causes, on peut citer les rayonnements UV, la radioactivité, les xénobiotiques<sup>1</sup>, la fumée, l'alcool, la pollution.

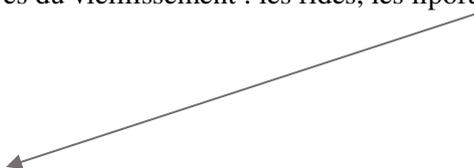
Les UV et parmi eux les 5 % d'UVB, les plus dangereux, que l'on reçoit lors de séances de bronzage naturel ou artificiel.

Apparition de cancers de la peau : lorsque le capital soleil (c.a.d ; Les antioxydants présents naturellement) est épuisé, la peau ne peut plus se défendre et des cellules ne peuvent plus être réparées.



<sup>1</sup> Les xénobiotiques sont des substances présentes dans un organisme vivant mais qui lui sont étrangères ; par exemple les pesticides, et les médicaments, en particulier les antibiotiques.

On observe des preuves objectives du vieillissement : les rides, les lipofuscines.



### III. Sommes-nous condamnés à subir les radicaux libres ? :

Nos armes sont dans nos assiettes et dans notre comportement.

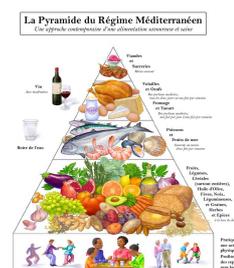
Nos meilleures armes sont les AG omegas 3 et 6, les graisses de volailles, les fibres, les tannins, les fruits et légumes, les Polyphénols.

Les polyphénols se trouvent dans le chocolat, le café, le thé, le vin (resveratrol)<sup>2</sup> notamment dans le cabernet, le pinot noir, le merlot.



Les polyphénols diminuent le risque de démence sénile, augmentent de la durée de la vie de 3,8 ans pour un à deux verres de vin par jour.

À ce propos, le régime alimentaire méditerranéen est cité en exemple et considéré comme le mieux adapté à la lutte anti radicalaire et un gage de longévité.



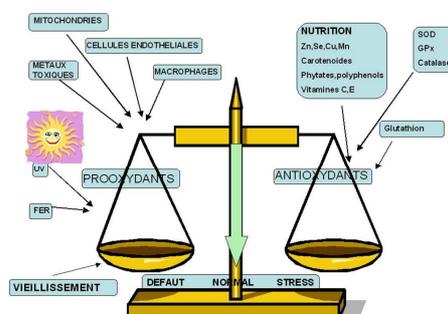
#### A. Les effets pro-oxydants des anti-oxydants :

Rien n'est parfait !

Des vitamines prises en excès, peuvent devenir oxydantes, comme les vitamines C, A, E. De même pour des éléments chimiques comme le manganèse, le cuivre le sélénium.

Attention aux suppléments alimentaires!

#### B. Il faut maintenir l'équilibre :



<sup>2</sup> Le resvératrol est un polyphénol présent dans certains fruits comme les raisins, les mûres ou les cacahuètes. On le retrouve en quantité notable dans le vin où sa présence a été invoquée pour expliquer les effets bénéfiques pour la santé d'une consommation modérée de vin.

On trouve des oméga3 dans le maquereau, le hareng, les crevettes, la morue, les sardines en conserve, la truite, les noix, les amandes, pistaches, etc...

On trouve des oméga6 dans les huiles de pépin de raisin, de soja, de tournesol, de maïs. Ils ont utiles mais sans excès.

Les fruits et légumes les plus riches en antioxydants sont les prunes, mûres, le chou rouge, le raisin, l'aubergine, la betterave, la carotte, la mangue, le poivron, l'orange, les brocolis, les pois, les épinards, les haricots verts, les asperges.

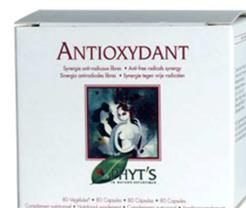
Ainsi que dans les fraises, framboises, pommes, tomates, ails, oignons, choux fleurs, poireaux, échalotes, dans les bananes, navets, poires, pamplemousses.

On trouve les oligo-éléments

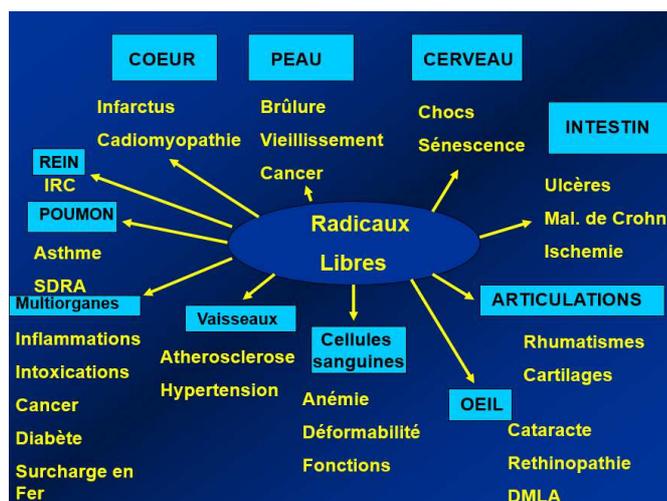
- le magnésium dans les fruits et légumes
- le cuivre dans les légumes, le foie
- le zinc dans les viandes rouges, les œufs, les poissons, les fruits de mer, les céréales
- le sélénium dans les viandes, les produits laitiers, les fruits de mer.

### C. Radicaux libres et cosmétique :

Les produits cosmétiques utilisent beaucoup l'argument des antioxydants. Cela fait vendre, mais les preuves scientifiques manquent.



Que font les radicaux libres ?



Ne jamais oublier que les organismes vivants obéissent à la deuxième loi de la Thermodynamique qui établit l'irréversibilité des phénomènes physiques ; le désordre de l'organisme ne peut que croître (entropie) au cours de multiples transformations réelles, donc aboutir à une dégradation progressive dont l'issue est la mort.

-----