République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université de Jijel

BC.22108

Faculté des Sciences
Département du Biologie Moléculaire et Cellulaire

02/02

Mémoire

De Fin d'études en Vue de l'obtention du Diplôme d'Etudes Supérieures (D.E.S)

Option : Biochimie

La toxicité génique et mitochondriale de l'alloxane: Cas du foie et du pancréas

جامعة جيجل
مكتبة الكلية
معهد العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة

Les membres de jury:
Encadreur :Mr KEBIECHE Mohammed
Examinateur :Mr ALIANE Mohammed

Présenté par:
- BOUHIRED Houria
- ZOUAGHI Saliha
- BOUCHERIT Theldja

جامعة جيجل
معهد العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة
مكتبة الكلية

Promotion Juin : 2008

BC.22/08

REMERCIEMENT

Nous remercions tous d'abord Dieu qui nous a donnée le courage et la santé durant les années d'études.

Nous remercions en première lieu notre encadreur monsieur : ***KEBIECHE Mohammed****, Pour son aide et pour la confiance qu'elle a bien voulus mettre en nous, et également pour ces conseils tout au long de ce modeste travail.*

Nous tenons a remercie également les nombres du jury, pour avoir accepter de juger ce mémoire.

Nous nous terminons pas sans avoir exprimer nos vifs remerciements à tous les enseignants qui ont contribués à notre formation

Enfin nous remercions toutes les personnes qui nous ont aidé de prés ou de loin même par le simple mot d'encouragement.

Sommaire

SOMMAIRE

Introduction.....01

Chapitre I : La toxicité génique

1. le génome.....03
1. 1. Définition.....03
1. 2. Mutation.....03
1.2.1. Définition.....03
1.2.2. Types de mutations.....03
1.2.3. Les causes des mutations.....03

2. La toxicité génique.....04
2.1. Définition 04
2.2. Les substances toxicogéniques.....04
2.3. Les différents aspects de la toxicité génique.....05
a. Les maladies géniques.....05
- Cancer.....05
- L'apoptose..... 06
- Le diabète.....06
- Autres maladies.....06
  - La myopathie de Duchenne.....06
  - La mucoviscidose.....06
  - La drépanocytose 06

2. 4. Les différentes actions de la toxicité génique.....07
- les antimétabolites.....07
- Inhibiteurs de topoisomérases I et II.....07
- Agents alkylants et apparentés.....08
- Agents Intercalants.....10
- Agents scindants.....10
- Les poisons mitotiques.....10
- les antagonistes des aminoacides.....10
- Les rayonnements ionisants.....11
- Les radiations non ionisantes..... .11

Chapitre II : La toxicité mitochondriale

1. la mitochondrie.....12
1. 1. Définition.....12
1.2. Rôle physiologique de la mitochondrie.....12
1.2.1. La respiration cellulaire 12
Le complexe I.....12
Le complexe II.....13
Le complexe III.....13
Le complexe IV.....13

Le complexe F0-F1.....13
1.2.2. Les inhibiteurs de la chaîne respiratoire.....14

2. La toxicité mitochondriale.....16
2.1. Toxicité par inhibiteurs nucléosidiques 16
2.2. Le stress oxydatif mitochondriale 16
a. Définition.....16
b. L'origine de stresse oxydatif 16
Facteurs endogènes 16
Facteurs exogènes 16
2.3. La mitochondrie et les radicaux libres..... 19
- Les radicaux libres.....17
  - Définition 17
  - Les types des radicaux libres.....17
  - Rôle des radicaux libres.....17
    - Oxydation des protéines 17
    - Oxydation des glucides 17
    - Oxydation des acides nucléiques.....18
    - Oxydation des lipides 18
2.4. Les différents aspect ts de la toxicité mitochondriale..... 18
a. Les maladies neurodégénératives.....18
b. L'ataxie de friedreich.....18
c. Le vieillissement.....19
2.5. Les différentes actions de la toxicité mitochondriale.....19
a. Les agents découplants.....19
b. Les inhibiteurs de la phosphorylation 22
c. Les inhibiteurs du transport.....22
d. Les inhibiteurs de la chaîne respiratoire.....23
e. Les inhibiteurs du cycle de Krebs.....24
f. Les ionophores.....24

Chapitre III : La toxicité génique et mitochondrial de l'alloxane

1. L'alloxane.....25
1.1. Définition.....25
1.2. Les propriétés.....25

2. La toxicité de l'alloxane.....26
2.1. La toxicité génique pancréatique de l'alloxane.....27
2.2. La toxicité mitochondriale pancréatique de l'alloxane.....27
2.3. La toxicité hépatique de l'alloxane.....28

Conclusion.....29
Références.....30

Liste des figures

Fig.1 : Site d'action des agents génotoxiques.....07
Fig. 2 : Principales lésions produits à l'ADN par les agents alkylants.....09
Fig. 3 : Mécanisme d'action des agents intercalants.....10
Fig. 4 : Mécanisme d'action des radiation non ionisontes 11
Fig. 5 : a, b, c, d et e représentent respectivement les complexes I, II, III, IV et V de la chaîne respiratoire.....15
Fig. 6: a et b représentent respectivement les structures chimiques de 2,4-dinitrophénole et le p-trifluoromethoxy-carbonyl-cyanide-phenyl hydrazone (FCCP).....20
Fig.7: Mécanisme d'action de 2,4 –dinitrophénol.....21
Fig. 8 : Structure chimique d'oligomycine.....22
Fig.9 : Mécanisme d'action d'atractylate au niveau de la chaîne respiratoire.....23
Fig.10 : Structure chimique de roténon..... 23
Fig. 11 : Mécanisme d'action de roténone au niveau de la chaîne respiratoire.....24
Fig.12 : Structure développée de l'alloxane.....25
Fig. 13 : Mécanisme de génération des espèces réactives de l'oxygène ROS par l'alloxane dans les cellules β pancréatique.....26
Fig. 14 : La réduction de l'alloxane en acide dialurique.....27

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.
ADN mt : Acide désoxyribonucléique mitochondrial.
ADP : Adénosine diphosphate.
AMP : Adénosine monophosphate.
ATP : Adénosine triphosphate.
°C : Degré celssus.
FAD : Flavine adénine dinucléotide.
H2O2 : peroxyde d'hydrogène.
INTI : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcription inverse..
KDa : Kilo Dalton.
KJ/mol : Kilo joul par mol.
MV : Millivolts.
NADH : Nicotinamide- Adénine- Dinucleotide.
ONOO° : peroxynitrite.
NO° : monoxyde d'azote.
O°⁻ : le radical superoxyde.
OH° : le radical hydroxyle.
PH : Potentiel hydrogène.
RO° : Le radical alcoxyl.
ROO° : Le radical peroxyle.
SNC : Système nerveux centrale.
TNF-α: Tumor necrosis factor-alpha.
UR : Rayons ultrarouge.
UV : Rayons ultraviolet.
FCCP : P-trifluoromethoxy- carbonyl-cyanide-phenyl hydrazone.
CCCP : carbonyle cyanide m-chloro-phenyl hydrazone.
TTFA : thénoytrifluoroacétone .
DCCD : Dicylohexylcarbodiimide.

Introduction

Introduction

L'homme est exposé aux nombreuses substances naturelles ou artificielles, les xénobiotiques. Dans certaines conditions, ces expositions peuvent être à l'origine de certains effets néfastes sur la santé, allant de perturbations biologiques minimes jusqu'à la mort. Le désir toujours croissant de la société de connaître et de prévenir les effets toxiques a été la cause d'une mutation brutale de la toxicologie qui est passée de l'étude des poisons à une discipline maintenant beaucoup plus complexe.

Le toxique est un composé, qui pour une dose déterminée, peut entraîner la toxicité, à cause de ces propriétés chimiques ou physiques. Selon leur origine, on distingue les toxiques synthétiques comme les produits chimiques et organiques et les toxiques naturels (toxine) provenant des microorganismes, des plantes ou des animaux (Reichl, 2004).

La portée de la toxicité des différents toxiques peut être allongée en profondeur dans l'organisme, allant de la toxicité périphérique à la toxicité génique. Ceci dépendrait notamment des propriétés structurales de la molécule nocive.

En effet, parmi ces toxiques nous notons ceux qui atteignent le génome par leurs effets délétères et que l'on appelle la toxicité génique. Cette toxicité peut provoquer des maladies redoutables telles que le cancer, le diabète, les malformations congénitales ... qui sont généralement dues à des changements dans les molécules d'ADN et des aberrations chromosomique. Ces changements peuvent être le résultat des interactions entre ces substances toxiques et le matériel génétique de l'organisme.

Comme les mitochondries sont présentes dans chaque cellule de notre corps, elles renfermant aussi l'ADN mitochondrial qui peut lui également être altéré et produire des effets nocifs pouvant être à l'origine des diverses mitochondriopathies. Dans ce contexte, pour des raisons qui ne sont pas totalement comprises, certains organes sont des cibles privilégiés (lymphocytes, cœur, pancréas) (Walker et al., 2003). L'effet probablement le plus stigmatisant de la toxicité mitochondriale est la lipoatrophie ; il s'agit d'une perte cliniquement irréversible du tissu adipeux sous-cutané, et certaines maladies telles que les maladies neurodégénératives, l'ataxie et le vieillissement (Kakuda, 2000).

La toxicité peut s'exercer sur différents organes comme le foie et le pancréas. La toxicité hépatique ne survient que chez certains patients. Elle est modulée par des facteurs acquis tels que la nutrition, l'environnement... Ces facteurs peuvent exercer leurs effets toxiques directement sur la cellule hépatique et entraînent alors des lésions dans les régions périportales des lobules hépatiques ou le plus souvent elles seront toxiques après oxydation par le système microsomial, et les lésions débuteront alors dans les zones centro-lobulaires (Frank, 1992).

Le pancréas est une glande mixte à des fonctionnements métaboliques différents, ce qu'il l'a rendu susceptible aux effets toxiques tel que l'alloxane (Lairon, 2000). En effet, l'alloxane est un composé organique, ayant un effet sur le foie et le pancréas, est utilisé comme une drogue induisant le diabète en provoquant la destruction des cellules β.

Partons de ces généralités sur la toxicité hépato-pancréatique de l'alloxane, nous projetons dans ce travail, d'abord un survol bibliographique sur les toxicités géniques de l'ADN et de la mitochondrie en suite l'élucidation des différents mécanismes biochimiques induisant la toxicité génique de l'alloxane dans le foie et le pancréas.

Chapitre I

La toxicité génique

Chapitre I : La toxicité génique.

1. le génome

1. 1. Définition

Le mot génome a été créé en 1920, par le botaniste allemand HANS WINKLER, pour designer le lot de chromosomes haploïdes des eucaryotes. Longtemps, ce terme a surtout été utilisé pour désigner l'ensemble des gènes d'un organisme.

Aujourd'hui, le terme génome désigne l'ensemble des séquences d'un individu ou d'une espèce; dans toute cette complexité, on va s'en dire qu'on est loin de la vision initiale d'un agrégat de gènes indépendant qu'ERNST MAYR appelait par dérision celle du sac d' haricot.(Feingold et al. , 1998).

1.2. Mutation

1.2.1. Définition

Les mutations sont des changements brusques et héréditaires de l'information génétique (Kamoun et al., 2003). Elles affectent l'ADN, support chimique de cette information. Elles conduisent à des changements des phénotypes. Ces changements peuvent être observés aux différents niveaux de la cascade d'information qui va du gène au caractère et une seule mutation peut affecter simultanément plusieurs caractères (pléiotropie) (Rossignol et al., 2000).

1.2.2. Types des mutations

On peut classer les mutations en trois grandes classes :

- Mutation génique: Qui concerne les changements à l'intérieur d'un gène.
- Mutation chromosomique: Qui affecte les changements de la structure des chromosomes et par conséquence modifient l'ordre linéaire des gènes dans les chromosomes.
- Mutation de ploïdie : Qui affecte la quantité de matériel génétique et se traduit par un changement du nombre de chromosomes (Jensen et al. ,1990).

1.2.3. Les causes des mutations :

On enregistre une diversité d'agents mutagènes, à savoir :

- Agents chimiques : Les agents chimiques mutagènes sont :
  - Des substances chimiques qui transforment les bases azotées e. Des substances chimiques qui perturbent la réplication en s'intercalant entre les deux brins d'ADN.
  - Des substances chimiques qui se comportent comme des analogues de base (Etienne et al., 2006).
- Agents physiques : Ce sont des radiations telles que comme les rayons X ou les rayons ultraviolets (Etienne et al. , 2006).

2. La toxicité génique

2.1. Définition

La toxicité génique est une notion plus large qui fait référence à l'interaction d'agents chimiques avec l'ADN et se traduit par des activités mutagènes, clastogènes et souvent carcinogènes (Reichl et al., 2004). Les lésions, modification transitoires de l'ADN, peuvent être à l'origine des mutations géniques ou chromosomiques et modifications définitives du matériel génique. En effet, si ces mutations sont compatibles avec la survie cellulaire, elles deviennent permanentes et se transmettent de génération en génération. Les mutations peuvent survenir dans les cellules somatiques et germinales.

Les mécanismes responsables de ces mutations sont probablement les mêmes dans les deux types cellulaire, mais les conséquences des événement mutationnels différent considérablement. Les mutations dans les cellules germinales sont en effet à l'origine des maladies héréditaires, tandis que celles accumulées dans les cellules somatiques jouent un rôle important dans le processus de vieillissement et peuvent être responsables de l'initiation ou de la progression des maladies somatiques, telles que le cancer (Feingold et al. ,1998).

2.2. Les substances toxicogéniques

On note l'existence d'une diversité de ces substances que l'on peut récapitulées dans le tableau suivant (Tab.1).

Tab. 1. Les différentes substances toxicogéniques chez les organismes vivants (Léonard, 1990 ; Shahin, 1987 ; Reichl, 2004).

Les substances toxicogéniques	Exemples
Les agents alkylants	La tétramine, Le brisulfan, Cyclophosphamide, Le chlorombucil…
Les antimétabolites	Le mithotrexate, L'aminoptérine, Mercoptopurine, Le diaminopurine…
Les agents intercalants	Acriflavine, Actinomycine D, Chloroquine, Daunomycine, Quinacrine…
Les agents électrophiles	Aflatoxines, Des hydrocarbures aromatiques polycycliques, Des hydrocarbures aliphatiques hologènes (CCL4), Des pyrolizidines, Desflavones…
Les antagonistes des aminoacides	Azasérine, Èthionine, Mimosine, Asparagénase…
Les poisons mitotiques	Griséofulirne, Podophyllotoxine, Inblastine, Colchicine, métaux divers…
Les radiations ionisontes	Les rayons X, Les rayons α, β, δ.
Les radiations non ionisontes	Les rayons UV, Les rayons UR.
Autres médicaments cancérogènes et métagènes	La mitrosocimédine, La forme nitrosée de la ciméttradine…

2.3. Les différents aspects de la toxicité génique

a. Les maladies géniques: Sont dues à une ou plusieurs anomalies sur un ou plusieurs chromosomes qui sont transmis à la descendance et qui entraîne un défaut de fonctionnement de cellules précises de l'organisme ; parmi les maladies géniques les plus répandues : le cancer, le diabète … (Mohamed, 2006).

- **Cancer** : Le cancer est une maladie génétique somatique, dans la mesure où la cellule cancéreuse présente de multiples anomalies génétiques correspondant à l'activation d'une série de gènes. On estime actuellement que c'est l'accumulation de ces anomalies, qui est responsable de la prolifération cancéreuse (Rossignol et al. 2000). La protéine P53 est impliquée dans la régulation de la transcription de l'ADN (Mohamed, 2006). Elle peut déceler la présence des dommages oxydatifs au niveau de l'ADN. Si ceux-ci sont mineurs, la P53 met en place des systèmes de réparation de l'ADN avant de poursuivre la division cellulaire. Si les dégâts sont trop importants, la P53 ordonne alors à la cellule de se suicider par induction de l'apoptose. Un stress oxydant peut inhiber l'activité de P53, ce qui conduira à des divisions cellulaires anormales responsables du développement des tumeurs (Joël, 2002).

- **L'apoptose** : L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, permet l'élimination normale des cellules des tissus en renouvellement (centres germinatifs des follicules lymphoïdes, épithélium intestinal...). Elle joue un rôle inverse à une celui de la mitose dans la régulation des populations cellulaires. C'est un phénomène essentiellement nucléaire, puis cytoplasmique répondant à programmation génétique (Duyckaerts et al., 2003). Il existe, de façon extrêmement schématique, deux voies majeures :

- La première dépend des facteurs d'activation externes surtout immunitaires (tumor necrosis factor-alpha TNF-alpha, perforine) Dans sa cascade de signalisation intracellulaire, elle implique des cystéines protéases, nommées caspases, dont les principales sont la caspase 8 activant la caspase 3 entraînant dès lors une apoptose irrémédiable de la cellule (Gevrilexu et Denkers, 2003b ; James et Green, 2004).

- La deuxième voie est dite mitochondriale et aboutit à l'activation de la caspase 9 puis de la caspase 3. Cette voie est privilégiée lorsque l'ADN est endommagé par irradiation, contact avec le NO... (Goebel et al., 2001).

Ces deux voies sont largement intriquées et possèdent un effecteur commun, la caspase 3, mais également des systèmes de régulation transversaux impliquant les molécules pro-apoptotiques et antiapoptotique (Gevrilexu et Denkers, 2003).

- **Le diabète** : Le diabète sucré est une maladie multifactorielle ou facteurs génétique et d'environnement sont étroitement associés. L'héritabilité des différentes formes de diabète est indéniable, mais leur mode de transmission est inconnu et leur hétérogénécité clinique et génétique est extrême .les membres d'une famille à haute prévalence de diabète partagent certes la plupart de leurs gènes, mais aussi des facteurs environnementaux qui jouent aussi un rôle important dans l'agrégation familiale de la maladie. (Barnett et al., 2000 ; Deschanps et Khalil, 1992).

- **Autres maladies**

- **La myopathie de Duchenne**: Cette maladie génétique entraîne une dégénérescence des fibres musculaires mortelle en une vingtaine d'années. Elle est récessive touchant une naissance sur 3500 garçons. C'est donc une maladie génétique liée au chromosome X. Le gène de la dystrophine, l'un des plus grands gènes connus (2300Kb, 79 exons), est en cause. Les mutation du gène sont très diverses et essentiellement des délétions (Etienne et al., 2006).

- **La mucoviscidose** : Touchant un enfant sur 2500 naissances, il s'agit d'une maladie héréditaire récessive à expression variable. Maladie des sécrétions exocrines, elle touche surtout les poumons, le pancréas et l'appareil digestif (Delattre, 2003). Le gène atteint est celui d'un canal ionique au chlore. Les mutations sont dominées par la délétion du codon de phe508 (70% des cas) mais de nombreux biens que plus rares mutations sont possibles (Serre, 2002).

- **La drépanocytose :** Cette hémoglobinopathie est l'une des plus fréquentes maladies génétiques en Afrique tropicale. Une mutation de la globine entraîne l'instabilité de l'hémoglobine, Seuls les homozygotes présente une maladie hémolytique.

À l'état hétérozygote, elle confère un avantage sélectif sous forme d'une résistance au paludisme (Etienne et al., 2006).

2. 4. Les différentes actions de la toxicité génique

Les agents toxiques ou médicamenteux et les substances caustiques peuvent pénétrer dans l'organisme par voie cutanée, par ingestion ou par inhalation (Bordas, 1995). Certains produits ont un effet toxique direct sur les cellules, d'autres provoquent des lésions en se comportant comme des antigènes et déclenchent une réponse immune délétère. Les organes atteints sont surtout le SNC, le foie, le rein et le pancréas. A l'inverse, de nombreuses drogues introduites par voie digestive ou parentérale ont comme organe cible les poumons et entraînent des troubles respiratoires (Danel, 2005). Le site d'action de ces agents génotoxiques est présenté dans la figure suivante (fig.1).

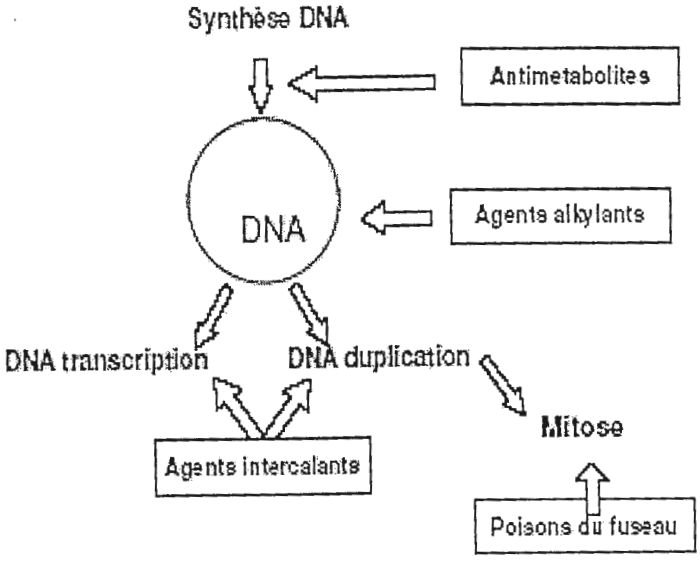


Fig.1: Site d'action des agents génotoxiques (Alain, 2004).

➢ les antimétabolites

Ce sont des analogues structuraux ou faux substrats qui vont s'incorporer dans l'ADN à la place des bases purines ou pyrimidiques, ou inhiber des voies essentielles à la synthèse de novo de ses bases (Henry Weil, 2005).

Les antimétabolites inhibent la biosynthèse des bases puriques et pyrimidiques, la formation de l'acide thymidylique, la réplication des acides nucléiques et l'incorporation des analogues de bases (Léonard, 1990).

➢ Inhibiteurs de topoisomérases I et II

Les topoisomérases sont des enzymes assurant la spiralisation / déspiralisation de l'ADN après avoir créé des coupures transitoires de l'un (topisomérase I) ou des deux (topoisomérase II) brins d'ADN puis elles assurent la réparation de ses coupures. Elles

permettent une relaxation des forces de torsion générées au moment de la réplication (Voet, 2004).

Les inhibiteurs des topoisomérase I ou II stabilisent le complexe de clivage et empêchent l'étape de réparation et provoquent une coupure définitive des brins d'ADN ce qui induit l'apoptose des cellules (Loichot, 2006).

➢ Agents alkylants et apparentés

Les agents alkylants bifonctionnels créent des liens à l'intérieur d'un même brin ou entre des brins différents. Ils peuvent également alkyler d'autres molécules mais c'est l'ADN qui représente la cible principale (Léonard, 1990).

Les agents électrophiles vont établir des liaisons covalentes avec l'ADN. Ceci va inhiber la réplication et transcription alkylants possèdent un ou plusieurs groupes alkyles électrophiles, d'où leur nom. Les groupes de l'ADN, induire la libération de radicaux libres qui vont provoqués des cassures des brins d'ADN. Ces agents sont aussi mutagènes et cancérogènes. Ils agissent pendant la division cellulaire quelle que soit la phase (Reichl et al., 2004) (Fig.2).

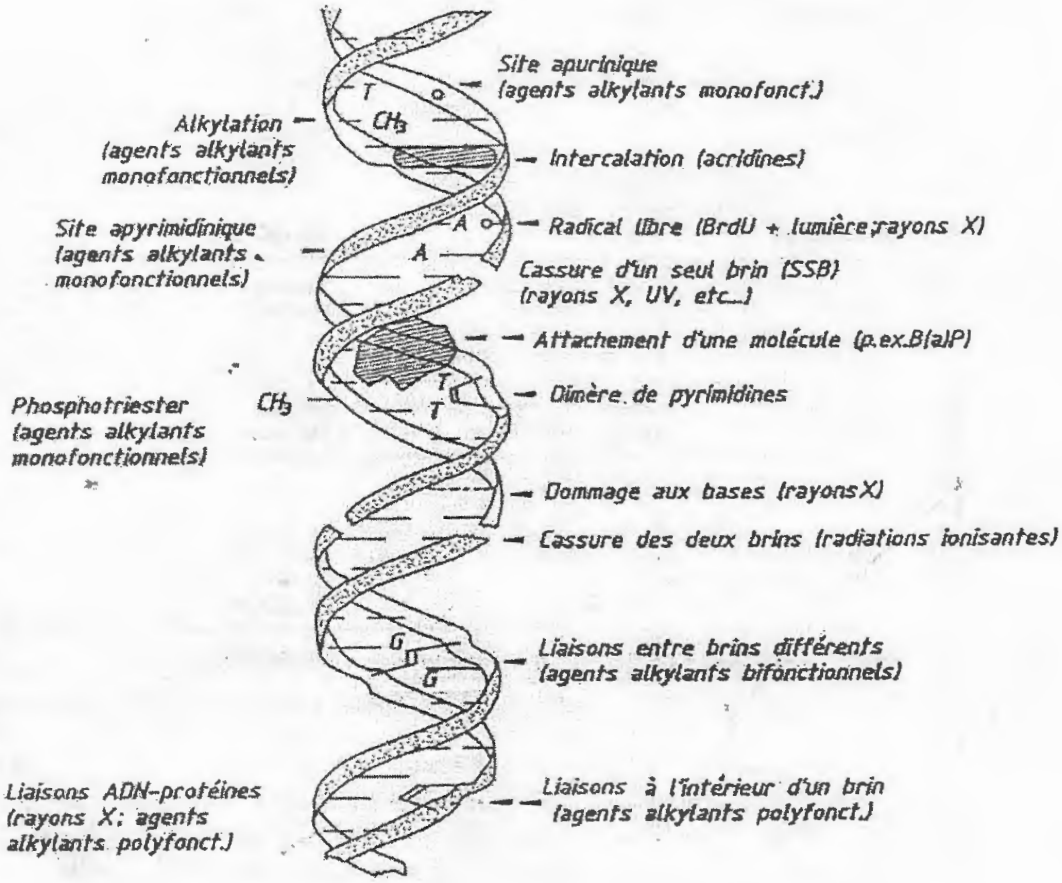


Fig. 2 : Principales lésions produits à l'ADN par les agents alkylants (Shahin, 1987).

Parmi ces agents électrophiles on a l'aflatoxines qui comptent des cancérogènes les plus puissants que l'on connaisse. La mutagénicité de ces substances est, notamment, conditionnée par la double liaison 2,3 et l'anneau cyclopenténone : la saturation 2,3 diminue la mutagénicité de la cancérogénicité de la substance ; le remplacement de l'anneau cyclopenténone par une δ-lactone a le même effet (Léonard, 1990).

➢ Agents Intercalants

Les agents intercalants sont des molécules caractérisées par plusieurs noyaux aromatiques, leur structure moléculaire plane permet de s'intercaler entre deux brins d'ADN et interfèrent avec la transcription et la réplication (Léonard, 1990). Ces molécules induisent également la formation de radicaux libres qui vont altérer chimiquement l'ADN. De plus, ils inhibent la topoisomérase II et entraînent des cassures mono ou bi caténaires de l'ADN (Loichot, 2006) (Fig.3).

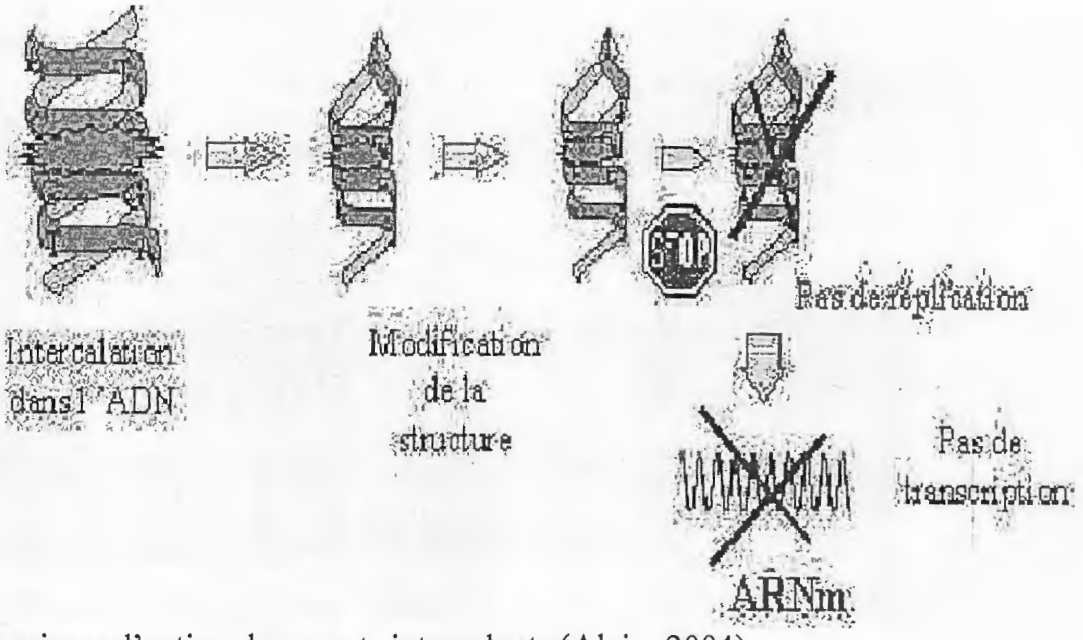


Fig. 3 : Mécanisme d'action des agents intercalants (Alain, 2004).

➢ Agents scindants

Se comportent comme des endonucléases, réalisant de multiples cassures de la molécule d'ADN. Ils provoquent la formation de radicaux libres qui altèrent l'ADN et induisent de multiples cassures de l'ADN. Il y a inhibition de la synthèse et de la transcription de l'ADN (Loichot, 2006).

➢ Les poisons mitotiques

Ils bloquent la cellule en mitose en se fixant à la β-tubuline dont la polymérisation est nécessaire à la Construction du fuseau mitotique, ce qui entraîne un mauvais fonctionnement de l'appareil fusorial (Léonard, 1990). Les cytotoxiques qui bloquent les cellules dans une phase antérieure à la mitose empêchent les antimitotiques d'agir et ne doivent pas être utilisés en association (Loichot, 2006).

➢ les antagonistes des aminoacides (asparaginase, azasérine...)

Inhibent la synthèse des protéines et acides nucléiques en interfèrant avec des acides aminés requis pour ces synthèses tels l'asparagine, la glutamine... (Léonard., 1990).

➢ **Les rayonnements ionisants**

Ces rayonnements produisent toute une série des dommages à l'ADN, notamment des cassures simples et doubles, des dommages au désoxyribose, des pertes des bases et des dommages à ces dernières, comme une saturation de la double liaison 5-6 des pyrimidines. Selon le type de rayonnements ionisants, on constate que les proportions respectives des divers types d'anomalies varient (Reichl., 2004).

Sous l'action des enzymes endonucléolytiques de la cellule les dommages aux bases se transforment en cassures. Les rayons X produiraient au moins deux fois plus de cassures d'un seul brin par ce processus qu'ils n'en produisent directement (Léonard, 1990).

➢ **Les radiations non ionisantes**: les ultraviolets ou les infrarouges n'entraînent en général que des lésions d'ADN du fait de leur faible pénétration (Danel, 2005). Au cours de ces dernières année, une attention particulière a été portée à l'étude des dommages oxydatifs induits en milieu aérobie. En effet, si la majeure partie de l'oxygène cellulaire est consommée au cours de la réduction des molécules d'eau par phosphorylation oxydative dans les mitochondries, une petite fraction de l'oxygène cellulaire utilisé et réduite par une voie métabolique spécifique. Cela conduit à la formation des radicaux libres hydroxylés OH°, de superoxyde O°⁻ et de peroxyde d'hydrogène H2O2 (Dubertret, 1992). Toutes ces espèces moléculaires peuvent produire des mutations, des aberrations chromosomiques et des échanges des chromatides sœurs.

Les acides gras polyinsaturés des chaînes latérales des lipides membranaires sont en effet spécialement sensibles à l'oxydation. Un faisceau d'observations incite à attribuer un rôle à cette peroxydation des lipides dans le processus oncogène (Mckinnon, 1987) (Fig.4).

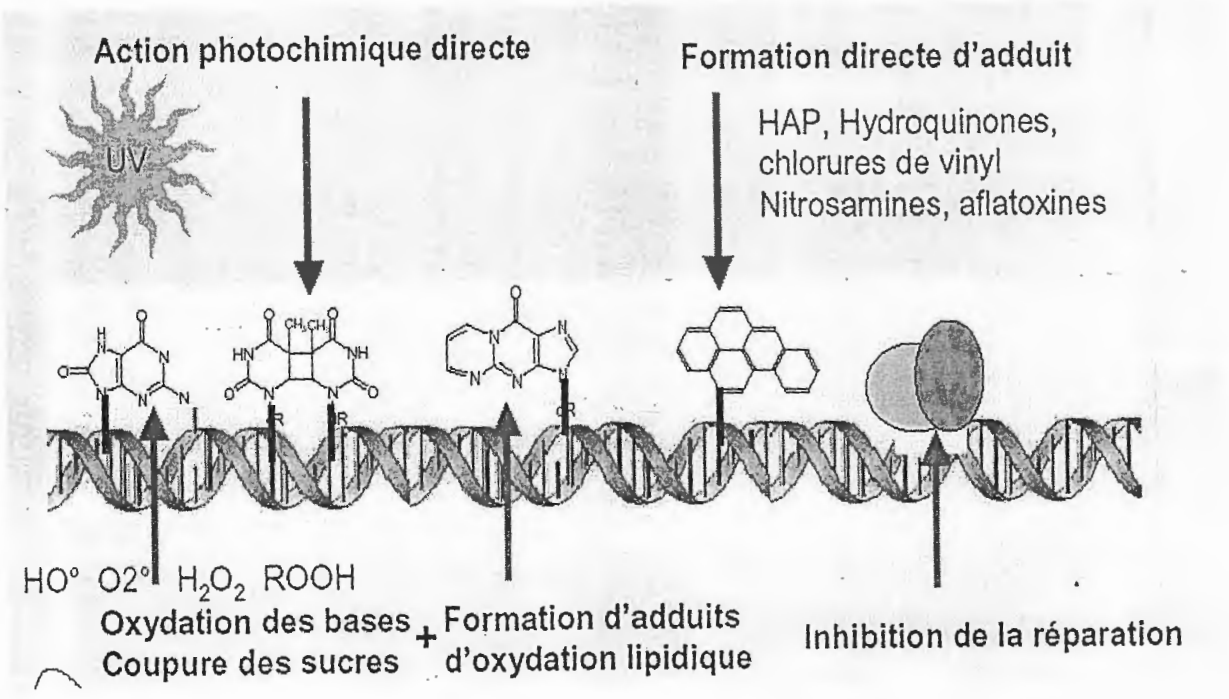


Fig. 4 : Mécanisme d'action des radiation non ionisontes (Alain, 2004).

Chapitre II

La toxicité mitochondriale

II. La toxicité mitochondriale

1. La mitochondrie

1. 1. Définition

Spécifiques de la cellule eucaryote, les mitochondries sont des organites à formes variables. Elles sont limitées par une membrane externe et une membrane interne très repliée. L'importance des invaginations de la membrane interne, appelées les crêtes mitochondriales, est fonction de l'intensité de la respiration propre à chaque tissu (Hennen, 2006 ; Peter et al., 2002).

La matrice mitochondriale contient de nombreux enzymes, des nucléotides, des substrats, des ions. On y trouve aussi le matériel génétique propre à la mitochondrie (Voet, 2005).

Alors que la membrane externe : formée de 40% des lipides sont surtout des phospholipides, et 60% des protéines sont surtout des enzymes. Laisse diffuser librement des composés jusqu'à 10kDa (Hennen, 2006).

La membrane interne : formée par 20% des lipides sont surtout des phospholipides, et 80% des protéines qui peuvent classées en 3 groupes : les transporteurs de métabolites, les constituants de la chaîne respiratoire et l'ATP synthétase.Il ne permet que des transferts sélectifs, grâce à des systèmes de transport (Bensalem, 1994).

1.2. Rôle physiologique de la mitochondrie

La mitochondrie est le siège de nombreuses voies du métabolisme intermédiaire telles que la β-oxydation des acides gras, le cycle de Krebs, le cycle de l'urée, etc (Thomas, 2004). La mitochondrie est également le siège de la respiration cellulaire couplée à la production d'énergie : C'est la phosphorylation oxydative.

On note que les mitochondries participent à l'apoptose (mort cellulaire) avec le cytochrome C. De plus, elles ont aussi une fonction de concentration et de stockage des ions calcium, sodium et potassium où ils sont stockés sous forme de granules opaques. On trouve également de l'or, du fer et de l'osmium. (Kroemer, 2000).

1.2.1. La respiration cellulaire :

La respiration a lieu au niveau de la chaîne respiratoire située dans la membrane mitochondriale interne et fait intervenir, d'une part, des réactions d' oxydation qui aboutissent à une consommation d'oxygène et, d'autre part, une réaction de phosphorylation de l'ADP intra mitochondrial en ATP (Hatefi, 1985).

La chaîne respiratoire est composée de cinq complexes protéiques composés de nombreuses sous unités qui fonctionnent comme transporteurs d'électrons : le complexe I ; le complexe II ; le complexe III ; le complexe IV ; enfin le complexe V (Henry Weil, 2006).

- **Le complexe I (NADH-Co Q oxydoréductase) :** Il contient une molécule de flavine mononucléotide (FMN ; un groupement prosthétique d'oxydo-reductions qui ne diffère du FAD que par l'absence du groupement AMP) et six à sept centres fer-soufre qui participent au transfert d'électrons.Chez les mammifères, il

comporte de 45 sous unités, 7 de ces 45sous-unités sont codées par des gènes mitochondriaux, les autres l'étant par des gènes nucléaires (Voet, 2005). Elle catalyse l'oxydation du co enzyme NADH en NAD +, cette réaction est accompagnée d'un transfert d'électrons à l'ubiquinone et de proton vers l'espace inter membranaire (Braun et al., 1992), (fig.5a).

- **Le complexe II (La succinate deshydrogenase) :** est un co enzyme de la membrane interne de la mitochondrie faisant partie de deux voies métaboliques, le cycle de KREBS et la chaîne respiratoire mitochondriale. Le succinate substrat de l'enzyme, est oxydé en fumarate par les sous unités internes, qui contiennent un co enzyme FAD lié et plusieurs centres Fer-Soufre. Les hydrogènes sont transférés au coenzyme Q de la membrane par les sous unités en chassées dans celle-ci, où on trouve un cytochrome b558 (Raisonnier, 2004) (fig.5b).

- **Le complexe III (la coenzyme Q-cytochrome C oxydoréductase) :** Le complexe III de la chaîne respiratoire mitochondriale catalyse l'oxydation du coenzyme QH2, soluble dans la membrane. Les électrons permettent de réduire deux molécules de cytochrome c ferrique en cytochrome c ferreux (Henry Weil, 2005). Cette réaction d'oxydoréduction couplée est exergonique et libère 39KJ/mol. Cette énergie est utilisée par l'enzyme pour déplacer des protons depuis la matrice vers l'espace inter membranaire. Ce pompage de proton est donc couplé à la réaction d'oxydoréduction (Raisonnier, 2004), (fig.5c).

- **Cytochrome oxydase (complexe IV) :** La cytochrome oxydase ou Complexe IV de la chaîne respiratoire mitochondriale catalyse l'oxydation du cytochrome c ferreux, dont le potentiel d'oxydoréduction est de+255 mV. Les électrons permettent de réduire un atome d'oxygène en eau au potentiel d'oxydoréduction de +810 mV (Henry Weil, 2005). Cette réaction d'oxydoréduction couplée est exergonique et libère 106 kJ/mol. Une partie de ces 106 kJ est utilisée par l'enzyme pour déplacer des protons depuis la matrice vers l'espace inter membranaire. Ce pompage de protons est donc couplé à la réaction d'oxydoréduction (Raisonnier., 2004),(fig.5d).

- **ATPase mitochondriale (complexe F0-F1) :** L'ATPase mitochondriale est une protéine complexe qui pompe les protons de l'espace inter membranaire vers la matrice, Contrairement aux autres enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale .Ce faisant, elle récupère l'énergie que les autres enzymes de la chaîne utilisent pour accumuler les protons dans l'espace inter membranaire. Cette énergie est couplée à la réaction de phosphorylation de l'ADP par un phosphate minéral en présence de Magnésium, réaction endergonique qui consomme 31 kJ/mol (Raisonnier., 2004) (fig.5e).

1.2.2. Les inhibiteurs de la chaîne respiratoire

On note plusieurs substances pouvant inhiber cette chaîne qui se classent en fonction de leur action et le complexe ciblé :

- Complexe I : Roténone, barbituriques, Meperidine (Dolosal).
- Complexe II : Malonate, thénoytrifluoroacétone (TTFA).
- Complexe III : AntimycineA1, myxothiazol, Dimercarprol.
- Complexe IV : Cyanure, oxyde de carbone.
- Complexe V : oligomycine, Dicylohexylcarbodiimide (DCCD).

(Raisonnier, 2004 ; Braun et al., 1992).

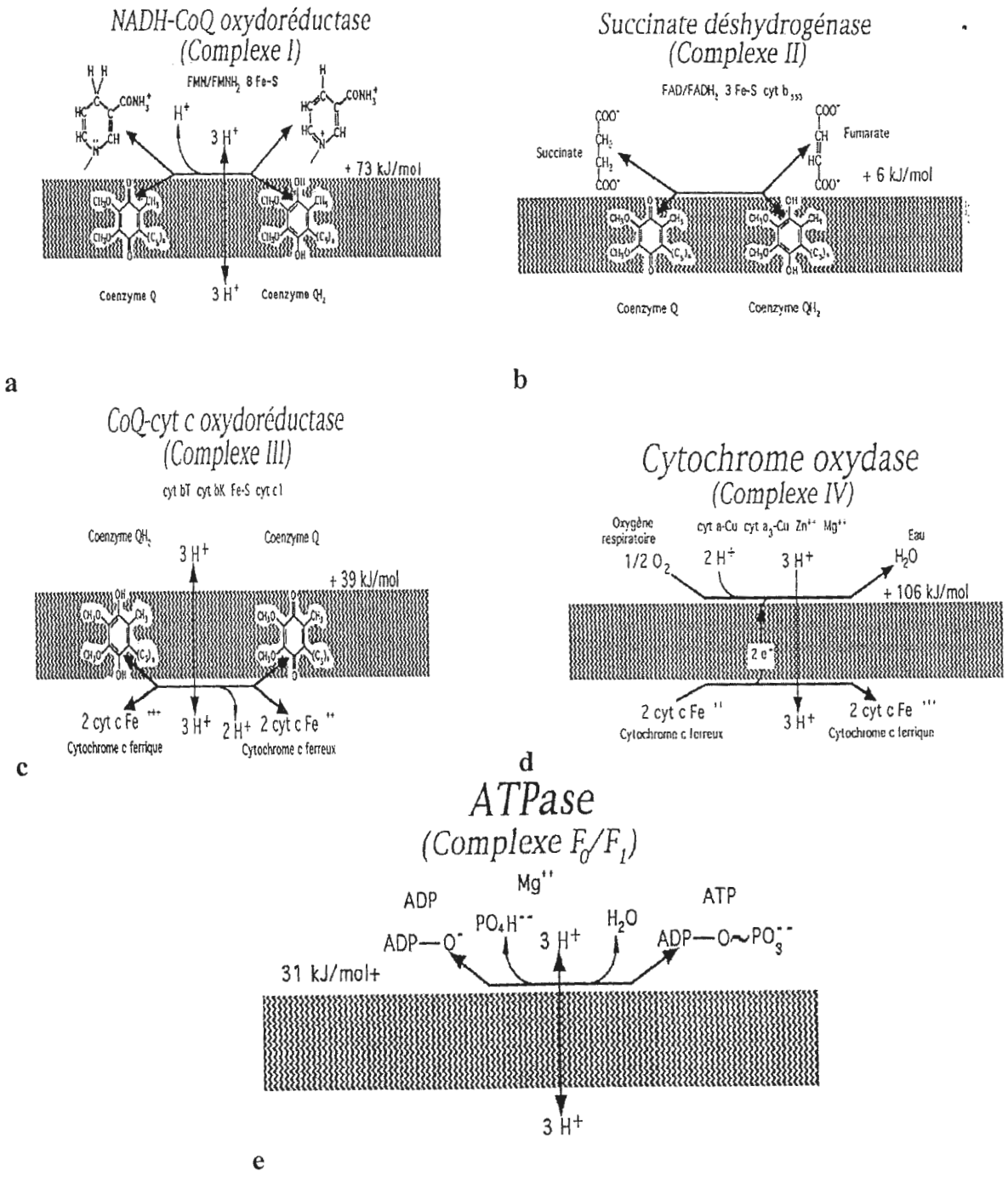


Fig. 5 : a, b, c, d et e représentent respectivement les complexes I, II, III, IV et V de la chaîne respiratoire (Raisonnier, 2004).

2. La toxicité mitochondriale

2.1. Toxicité par inhibiteurs nucléosidiques

La toxicité mitochondriale par des inhibiteurs nucléosidiques de la transcription inverse (INTI) passe par une altération mitochondriale, due à une sensibilité de l'ADN polymérase gamma à ces molécules. C'est le mécanisme invoqué pour expliquer l'anémie, les neuropathies périphériques, la toxicité hépatique et pancréatique observées avec certaines de ces molécules (Ledru et al., 2000). Le mécanisme d'action toxique est bien établi. Les INTI perturbent le fonctionnement mitochondrial en altérant la synthèse de l'ADN propre à la mitochondrie (ADNmt) (Lewis et Dalakas, 1995 ; Rustin, 2000). Cette synthèse est assurée par la polymérase gamma mitochondriale. Les INTI déja phosphorylés sont incorporés dans la chaine d'èlongation de l'ADNmt et la bloquent. La déplétion en ADNmt fonctionnel conduit à un dysfonctionnement de la chaine respiratoire qui se traduit par l'incapacité de la mitochondrie à utiliser les pyruvates (Rustin, 2000).

2.2. Le stress oxydatif mitochondriale

a. Définition

Le stresse oxydant est une question d'équilibre. D'une manière générale le stresse oxydant se définie comme étant le résultat d'un déséquilibre entre la balance des pro-oxydants et les systèmes de défense antioxydant, avec comme conséquence, l'apparition de dégâts souvent irréversibles pour nos cellules (De Goursac, 2006).

b. L'origine de stresse oxydatif :

Facteurs endogènes : Plusieurs systèmes biochimique au sein de notre organisme peuvent être à l'origine de la production accrue d'espèces oxygénées réactives l'altération de la chaîne respiratoire dans la mitochondrie est première cause de l'augmentation du stresse oxydant (Dhalla et al., 2000 ; Patel et al., 2000). L'activation de nos cellule immunitaires est également une source très importante de production de radicaux libres (Hensley et al., 2000). Sous l'action d'agents étrangers, ces cellules passent d'un état quiescent à un état activé,qui se traduit par une augmentation de la consommation d'oxygène et ce dernier est transformé en radicaux libres qui peuvent alors s'attaquer des tissus sains : C'est le phénomène de l'inflammation (De Goursac,2006).

Facteurs exogènes : Notre environnement et notre mode de vie sont également à l'origine d'une augmentation du stresse oxydant dans notre organisme. Par exemple : expositions prolongées au soleil et aux radiations, contacts avec des agents cancérigènes, stresse intellectuel ou thermique, agents infectieux... Tous ces éléments renforcent la production d'éléments pro-oxydants et favorisent le débordement des défenses et survenue d'un stresse oxydant (De Goursac, 2006 ; Leonarduzzi et al., 2000).

2.3. La mitochondrie et les radicaux libres

Au niveau des mitochondries,au cour du transfert d'électron dans la chaîne respiratoire, du radical super oxyde ($O_2^{\cdot}$) est produit par réaction de l'oxygène avec un radical semi ubiquinone (Turrens et al .,1985), la production mitochondriale des radicaux libres oxygénés dépend de la disponibilité en oxygène, elle augmente avec pression partielle en oxygène,(Boveris et al., 1973) et diminue lors que celle-ci baisse (Cino et al.,1998).

- **Les radicaux libres :**

➢ Définition

Un radical libre est un atome ou une molécule dont la structure chimique est caractérisée par la présence d'un électron libre rendant cette espèce chimique beaucoup plus réactive que l'atome ou la molécule dont il (elle) est issu(e). D'autres entités non radicalaires de l'oxygène peuvent être produites comme le peroxyde d'hydrogène (H2O2) ou l'oxygène singulet (1O2) (Sies, 1991).

➢ Les types des radicaux libres

Les radicaux libres primaires dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron, comme le radical super oxyde (O2°), le radical hydroxyle (OH°), monoxyde d'azote (NO°), radical alcoxyl (RO°) et peroxyle (ROO°).

Mais aussi certains dérivés oxygène réactifs nom radicalaire dans la toxicité est importante (peroxyde d'hydrogène (H2O2), peroxynitrite (ONOO°) (Novelli, 1998).

➢ Rôle des radicaux libres

Les espèces oxygénés activée ont un rôle physiologique important dans :

- Oxydation des protéines : Les dommages oxydatifs au niveau des protéines peuvent se manifester de diverses manières :
L'apparition des groupements hydroperoxydes (¯OOH), oxydation du squelette carboné de la chaîne polypeptidique conduisant à une fragmentation des protéines et à l'apparition de groupement carbonyl (Pantke et al.,1999). Les protéines modifiées par oxydation perdent leurs propriétés biologiques (enzyme, anti-enzyme , récepteur) et deviennent plus sensibles à l'action des protéase, aussi très hydrophobes, elles vont alors former des amas, associés aux lipides forment les dépôts des lipofuschines caractéristiques des tissus des sujets âgés (Favier et al., 1995).

- Oxydation des glucides : Le glucose peut s'oxyder dans des conditions physiologiques en présence des traces métalliques, en libérant des cétoaldéhydes, ce phénomène contribue à la fragilités des parois vasculaires et la rétine chez les diabétiques (Favier et al., 1995). Le glucose produit d'espèces oxygénées activées (EOA) et de glyoxal, ce dernier fixé sur le groupement aminés des protéines avec comme conséquence

l'apparition des résidu carboxyméthyl-lysine ceux-ci ont la capacité de fixer le cuivre et d'induire un processus de peroxydation lipidique (Kalousova et al., 2002).

- Oxydation des acides nucléiques : Au niveau de l'ADN, le stresse oxydatif provoque de nombreuses modifications structurales (mutations, coupures) (Cooke et al., 2001), par exemple : la guanine est ainsi facilement transformée en 8-hydroxy 2 déoxyguanosine (8-HO,dG) qui normalement éliminée par des enzymes de réparation de l'ADN, si ces systèmes sont détaillant la 8-HO,dG s'accumulera au sein de l'ADN causant ainsi des mutations impliquées dans le développement du cancer(Borek, 1997).

-Oxydation des lipides : les lipides et principalement leurs acides gras poly insaturés des membranes cellulaires sont la cible principale des espèces oxygénées activées (Meagher et al., 2000) et surtout par le radical hydroxyle capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux double liaisons pour former un radical diène conjugué oxydé en radical peroxyle (Esterbauer et al., 1992).

2.4. Les différents aspects de la toxicité mitochondriale

La toxicité mitochondriale peut être à l'origine de plusieurs pathologies comme : les maladies neurodégénératives, l'ataxie et vieillissement... (Ogedegbe et al., 2003 ; Moyle et Sadler, 1998 ; Dieterich, 2003).

a. Les maladies neurodégénératives

➢ La maladie de parkinson : C'est la deuxième cause de trouble de la motricité observée en pratique neurologique. Elle est l'expression clinique d'un déficit dopaminergique de la voie nigro-striée (Serre, 2002). Ce déficit doit avoir atteint au moins 60 à 80 % pour que la symptomatologie clinique apparaisse de ce fait, son début est très probablement longtemps antérieur à l'origine des principaux signes de la maladie, soit par l'intermédiaire de la levée d'une inhibition exercée par les systèmes dopaminergiques sur certains systèmes cholinergiques (Bouvenot et al., 1995). Les causes de cette maladie sont encore inconnues ; des hypothèses virales, toxiques (endogène comme les radicaux libres ou exogènes), génétique, auto-immunes, ont été envisagées (Fahn et Cohen, 1992).

➢ La neuropathie optique héréditaire de leber : est une pathologie mitochondriale rare qui affecte l'œil. La première manifestation de la neuropathie optique héréditaire est en générale un trouble de la vision, et dans les mois qui suivent la perte totale ou quasi complète de la vue, de manière indolore. La dégénérescence du nerf optique et des neurones de la rétine sont les principales caractéristiques pathologies de la maladie de leber. Les gènes (ND1 ,ND2,CO1,ATP6,CO3,ND4,ND5,ND6 ,GYTB)qui codant des protéines mitochondriale sont directement ou indirectement à l'origine du phénotype du neuropathie optique (Pasternak , 2003).

b. L'ataxie de friedreich : l'ataxie friedreich est une maladie de transmission autosomique récessive, qui débute souvent dans l'enfance ou dans l'adolescence, Mais

parfois à l'age adulte. Le gène responsable qui code pour la frataxie est connu depuis 1996 et un diagnostic par analyse génétique est possible. (Brice, 2004 ; Durr et al., 1996). La maladie est due à une diminution de la frataxine qui est un régulateur du pool ferrique mitochondrial conduisant à une accumulation important du fer, et elle retentit sur la mitochondrie en altérant le métabolisme énergétique de la cellule (Matsriski, 1996).

c. Le vieillissement : Les bases moléculaires du vieillissement restent encore inconnues, mais la plupart des études impliquent les radicaux libres ainsi que la mitochondrie dans ce processus biologique. En effet, les radicaux libres peuvent attaquer différentes macromolécules, mais les dégâts causés sur l'ADN restent de loin les plus importants dans le processus du vieillissement (Bohr, 2002 ; Szczesny, 2003).

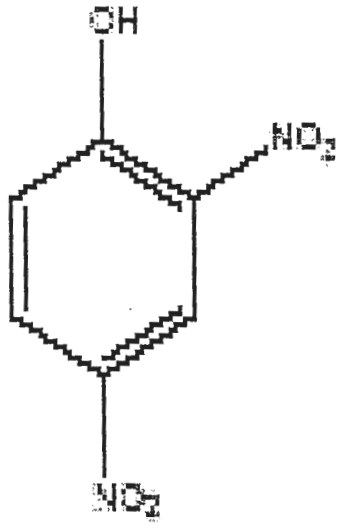
L'ADN mitochondrial est, en effet, situé à proximité du site de la chaîne respiratoire, qui est la principale source de production de radicaux libres (Lopez-Torres, 2002). Que les mutations dans l'ADN mitochondrial accéléraient le vieillissement cellulaire. (Auroussean, 2002).

2.5. Les différentes actions de la toxicité mitochondriale

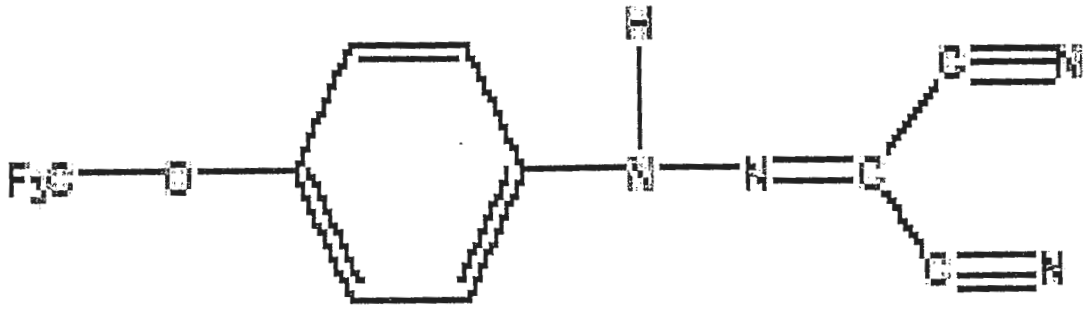
Il y'a six types toxiques qui affectent le fonctionnement de la mitochondrie :

a. Les agents découplants (Dinitrophenol, P-trifluoromethoxy- carbonyl-cyanide-phenyl hydrazone (FCCP), carbonyle cyanide m-chloro-phenyl hydrazone (CCCP) : Ce sont souvent des transporteurs lipophiles des protons. Ils inhibent la phosphorylation sans perturber le transport des électrons (Jaspard, 2005), parmi lesquels on peut citer :

➢ Le 2,4-dinitrophénol et FCCP : Sont des acides faibles liposolubles découplants (Fig. 6a et b) qui traversent facilement les membranes mitochondriales (Henry Weil, 2005). Dans un gradient de pH, ils fixent des protons du coté acide de la membrane, diffusent à travers celle-ci, et les libèrent du coté basique de la membrane, dissipant ainsi le gradient électrochimique de protons formé par le transport d'électron (Voet, 2005). L'énergie libre fournie par le transport des électrons et, dans ce cas, entièrement dissipée sous forme de chaleur. Cette production d'énergie en présence de découplant prend le nom de thermogenèse (Jaspard, 2005) (Fig.7).



a



b

Fig. 6: a et b représentent respectivement les structures chimiques de 2,4-dinitrophénole et le P-trifluoromethoxy -carbonyl-cyanide-phenyl hydrazone (FCCP) (Miles, 2003).

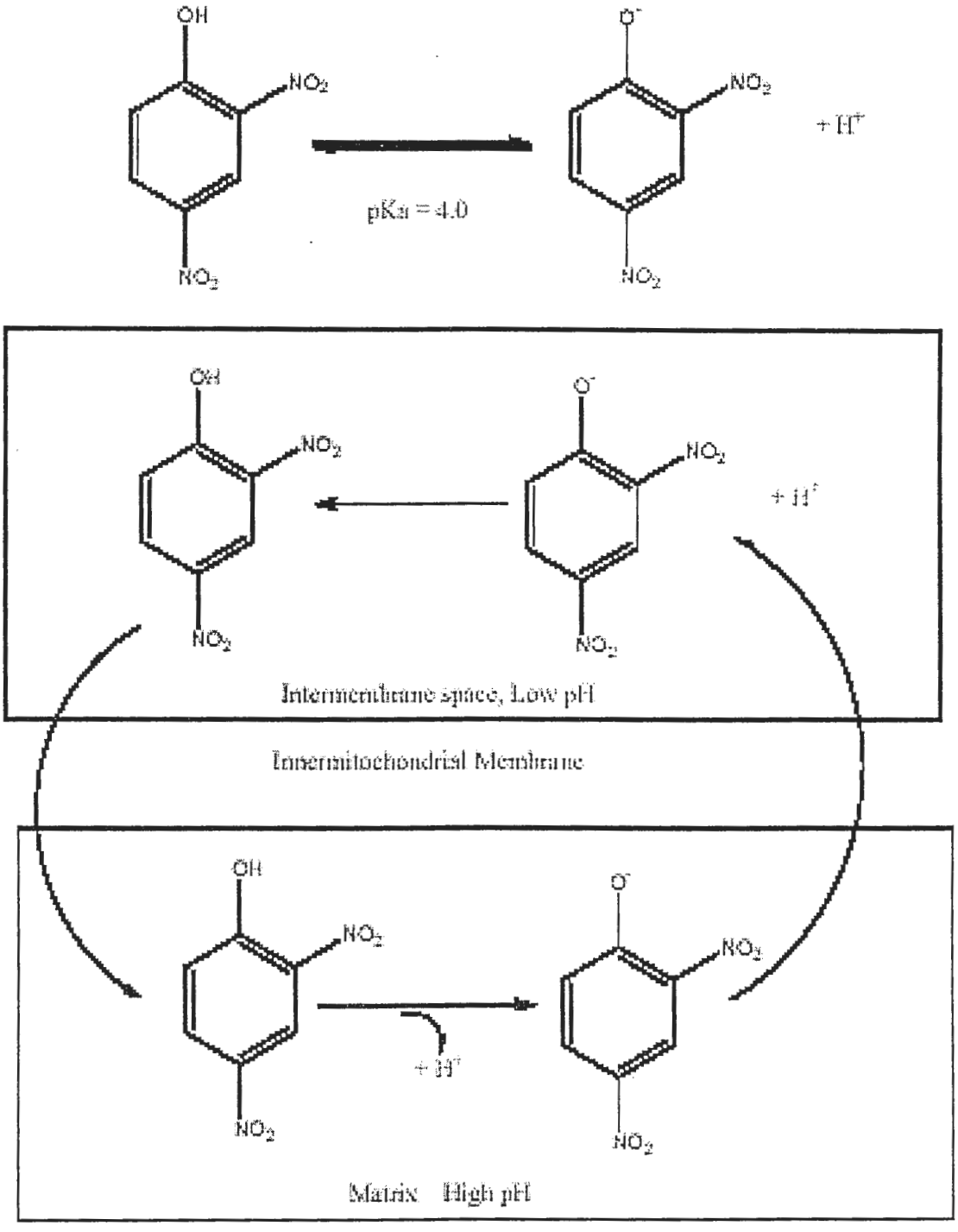


Fig.7: Mécanisme d'action de 2,4 –dinitrophénol (Voet, 2005).

b. Les inhibiteurs de la phosphorylation : Ils empêchent la consommation d'oxygène après l'adition d'ADP mais n'ont pas d'effet sur la stimulation de la respiration par les agents découplant (Jaspard, 2005), exemple :

➢ Oligomycine : C'est un antibiotique (Fig.8). Elle se fixe sur le canal protonique (F_0) et le bloque, empêchant ainsi le reflux des protons vers la matrice. La synthèse de l'ATP et la relaxation de la membrane sont donc inhibées. Par voie de conséquence le transport des électrons dans la chaîne respiratoire se trouve à son tour arrêté. En résumé, l'oligomycine bloque le transport des électrons et la phosphorylation de l'ADP d'où inhibition de la phosphorylation oxydative (Zinsou, 2004).

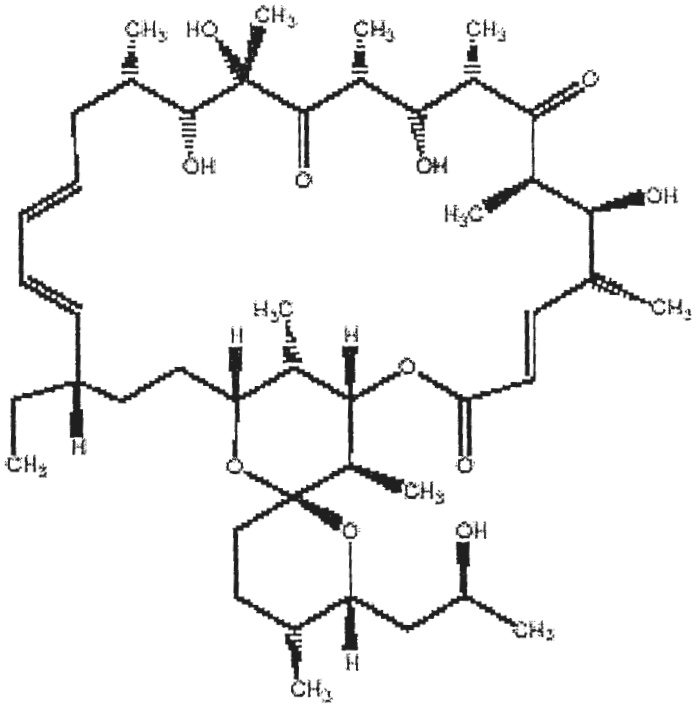


Fig. 8 : Structure chimique d'oligomycine (Miles, 2003).

c. Les inhibiteurs du transport (Atractylate, N-ethyl maleimide) : Ils empêchent soit l'exportation de l'ATP, soit l'importation de la molécule précurseur, au travers de la membrane (Jaspard, 2005).

➢ Atractylate : il inhibe le translocase qui permet la sortie de l'ATP vers l'espace intermembranaire qui entraîne une accumulation dans la matrice, ce phénomène inhibe l'activité de l'ATPase et diminue l'utilisation de l'énergie fournie par le gradient de proton transmembranaire. L'accumulation des protons dans l'espace intermembranaire va empêcher les complexes I, III et IV de continuer à pomper des protons de la matrice vers cet espace, à partir de l'énergie dégagée par les réactions d'oxydations qui seront donc également inhibées (Raisonnier, 2004) (Fig.9).

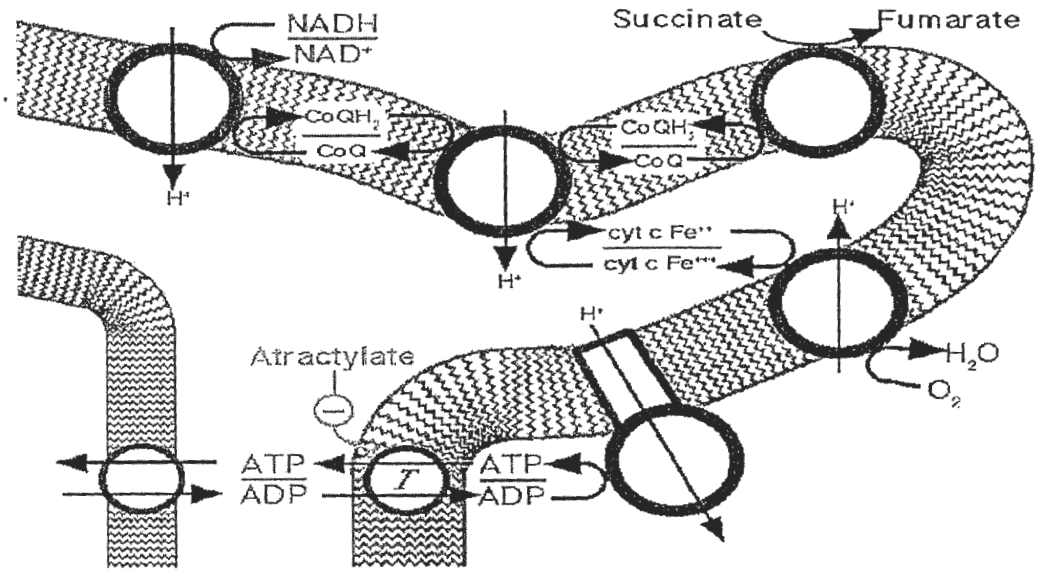


Fig.9 : Mécanisme d'action d'atractylate au niveau de la chaîne respiratoire (Raisonnier, 2004).

d. Les inhibiteurs de la chaîne respiratoire (cyanure, antimycine A1, theneyl-trifluoroacétone, roténone) : Ils bloquent la respiration en présence d'ADP ou d'un agent découplant (Jaspard, 2005), exemple :

➢ La roténone : est un produit naturel obtenu à partir des racines de plusieurs espèces d'usines (Miles, 2003) (Fig.10). Il inhibe la NADH-coenzyme Q oxydoréductase ou complexe I, il ralentit l'utilisation par ce complexe du NADH, donneur d'hydrogène, et du coenzyme Q, receveur d'hydrogène. Le ralentissement de la réduction du coenzyme Q privera le Complexe III de son coenzyme donneur de hydrogène, ce qui va entraîner une inhibition de la réduction du cytochrome C ferrique en cytochrome C ferreux. Les hydrogènes apportés par le complexe II seront les seuls à parvenir au complexe III dans cette circonstance (Raisonnier, 2004) (Fig.11).

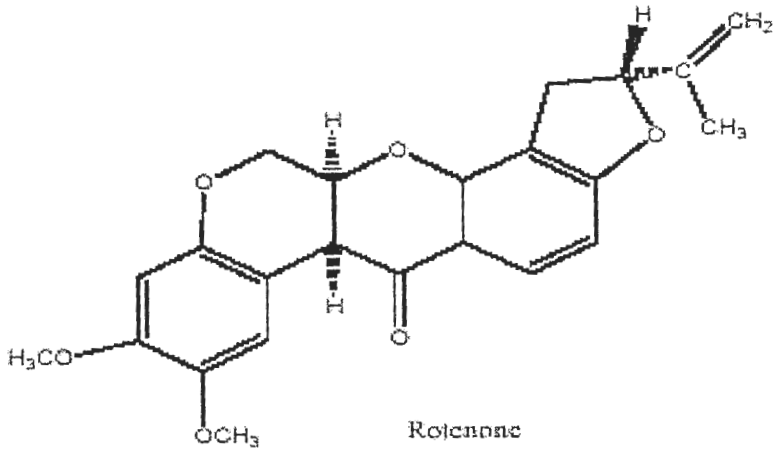


Fig. 10 : Structure chimique de roténone (Jaspard, 2005).

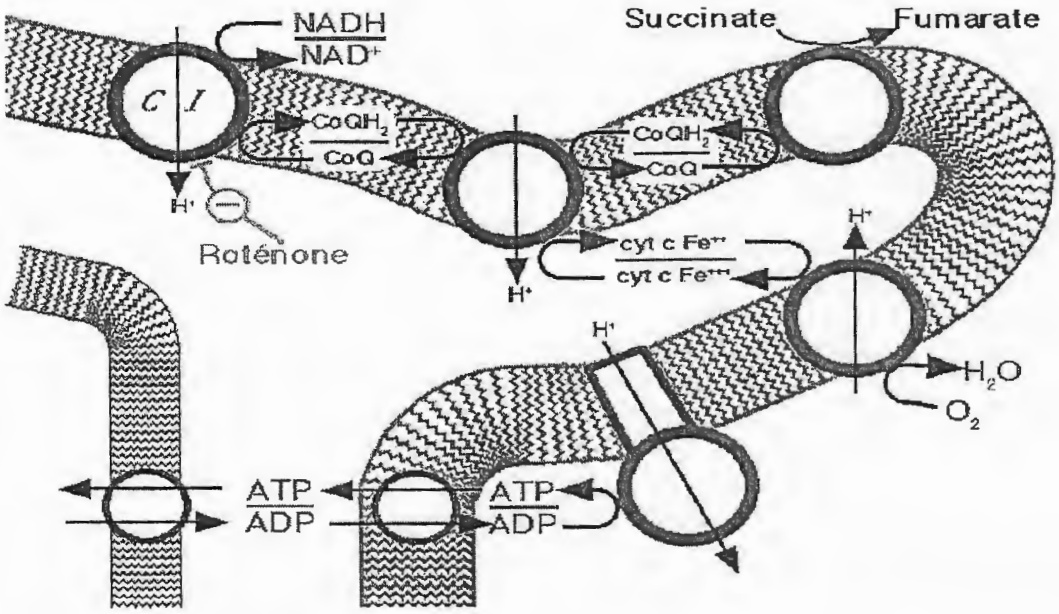


Fig. 11 : Mécanisme d'action de roténone au niveau de la chaîne respiratoire (Raisonnier, 2004).

e. Les inhibiteurs du cycle de Krebs, (Le 1-dichloroarsine 2-chloroéthylène (lewisite) et amino-oxyacétate) : Inhibent une ou plusieurs enzymes de ce cycle (Jaspard, 2005), exemple :

➢ Le lewisite et sa forme oxydée : réagissent rapidement dans le tissu avec des groupes SH qui se trouvent de préférence dans des positions voisines ou du moins pas trop éloignées les unes des autres. La réaction avec de l'acide liponique réduit au sein des complexes pyruvate- et cétoglutarate- déshydrogénases aboutit à l'inhibition du cycle de Krebs et du métabolisme énergétique. Une des conséquences peut être l'inhibition de la gluconéogenèse avec hypoglycémie terminale ainsi qu'une augmentation de la concentration de pyruvate dans le sang (Reichl, 2004).

f. Les ionophores (Valinomycine, nigericine). Ils rendent la membrane mitochondriale interne perméable à des composés qui normalement ne pourraient pas franchir cette membrane (Jaspard, 2005).

Chapitre III

La toxicité génique et mitochondriale de l'alloxane

Chapitre III : La toxicité génique et mitochondrial de l'alloxane

1. L'alloxane

1.1. Définition

L'alloxane ou mésoxalylurée est un composé organique basée sur un squelette pyrimidine hétérocyclique. Le composé ayant une forte affinité pour l'eau, il existe principalement à l'état de monohydrate. L'alloxane fut découvert par Justus von Liebig et Friedrich Wöhler suite à la découverte de l'urée en 1828, et donc l'un des composés organiques les plus anciennement connus (Eizirik et al., 1994).

L'alloxane est un agent diabitogènique qui possède une activité sur les cellule β comme la produit de sa réduction : l'acide dialurique. L'alloxane et le produit de sa réduction établissent un cycle rédox avec la formation des radicaux superoxydes. L'action de ces radicaux avec une augmentation massive simultanée de concentration cytosolique en calcium cause la destruction des cellules β (Szkudelski, 1998).

1.2. Les propriétés

- Substance hydrophile et instable.
- Non chimique : (2, 4, 6, Teraoxypyrimidine ; 5,6 dioxyuracil).
- Formule chimique : $C_4H_4N_2O_5$ (Fig. 12).

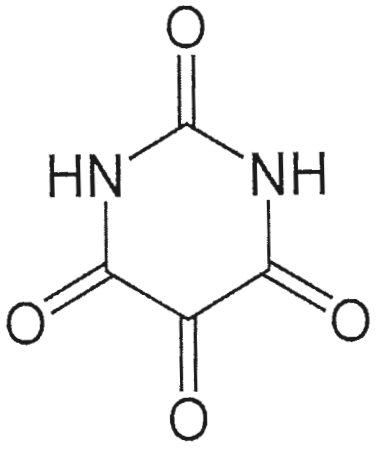


Fig.12 : Structure développée de l'alloxane (Yikrazuul, 2007).

- Il a une masse moléculaire de 160.09g/mol.
- Sa demi vie au pH neutre et à 37° C est environ 1.5 minute, et est plus longue à de plus basse température.
- Sa température de fusion est de 253°C (Kliber et al., 1996 ; Lenzen et al, 1992 ; Tyrberg et al., 1994).

1. La toxicité de l'alloxane

L'alloxane est connu actuellement comme un agent diabétogène, son mécanisme d'action est bien étudié, il s'effectue sur les cellules β des îlots de langerhans du pancréas. Cette molécule subit une cascade de réactions qui aboutit à la formation des radicaux fortement réactifs appelés les espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui sont alors formés selon la réaction de Fenton (Fig.13) :

$$Fe^{+2} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{+3} + OH^- + OH^{\bullet -}$$ (Malaisse et al., 1982).

L'action de ces espèces avec une augmentation massive simultanée de concentration cytoplasique en calcium cause la destruction rapide des cellules β (Szkudelski et al., 1998).

Cet effet est le résultat de plusieurs évènements : l'afflux d'alloxane induit l'entrée massive du calcium extracellulaire avec une mobilisation exagérée de calcium intracellulaire ; d'autre part, l'élimination de Ca^{+2} cytoplasmique est limité. Cet afflux de Ca^{+2} dans les cellules, qui résulte de la capacité d'alloxane de dépolariser la membrane des cellules β pancréatiques (Mathews et Berdanier, 1982). Cette dépolarisation ouvre les canaux calciques voltage-dépendent et augmente l'entrée du calcium dans les cellules β (Lenzen et al., 1992). La concentration exagérée de cet ion (Ca^{+2}) contribue à une sécrétion supraphysiologique de l'insuline qui est de courte durée, ainsi que à un dégagement des espèces réactives de l'oxygène, endemageant les celleles β pancréatique avec une suppression complète de la réponse de ces cellules au glucose, aboutissant enfin à l'apparition du diabète (Kim et al., 1994)..

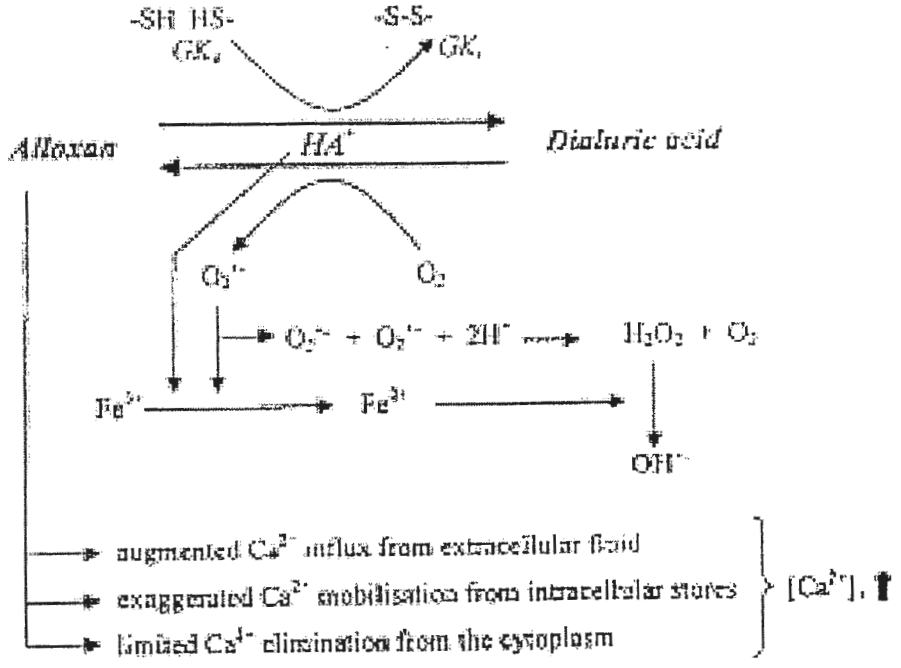


Fig. 13 : Mécanisme de génération des espèces réactives de l'oxygène ROS par L'alloxane dans les cellules β pancréatique (Takasu et al., 1991 ; Sakurai et Ogiso, 1995).

2.1. La toxicité génique pancréatique de l'alloxane

L'alloxane dans les cellules β pancréatiques est réduite en cas de présence des agents réducteurs comme le glutathion, cystéine et la protéine relient au sulfhydryl. La réduction d'alloxane forme un acide dialurique (Fig. 14), qui peut être oxydé à la forme d'alloxane établissant un cycle redox pour la production des radicaux de superoxyde en présence des agents réducteurs.

L'une des cibles des espèces réactives de l'oxygène est l'ADN des îlots pancréatiques (Takasu et al., 1991). Les dommages d'ADN stimulent la Poly-ADP-Ribosylation, un processus participant à la réparation d'ADN. Quelques inhibiteurs de Poly-ADP-Ribosylation peuvent partiellement limiter la toxicité d'alloxane. Cet effet est cependant suggérée peut être dû à leur capacité de nettoyer les radicaux libres plus tôt qu'une restriction de Poly-ADP-Ribosulation lancée par l'alloxane (Sandler et al., 1983).

La dismutase de superoxyde, catalase, et extracteurs non enzymatique des radicaux d'hydroxyle sont également introduits dans la protection contre la toxicité de l'alloxane. (Grankvist et al., 1999). Par conséquent, les produits chimiques antioxydants et inhibiteurs de l'ADP Ribosylation peuvent atténuer la toxicité de l'alloxane (Ebelt et al., 2000).

L'effet protecteur du glucose contre la mort nécrotique des cellules β peut être due à l'interaction du sucre avec l'intermédiaire du transporteur du glucose (Glu T2) ayant pour résultats la prise limitée d'alloxane (Jörns et al., 1997).

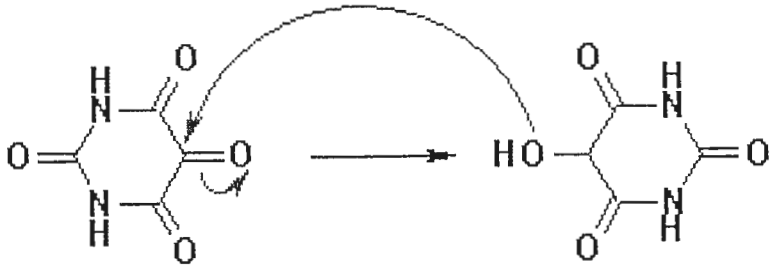


Fig.14 : La réduction de l'alloxane en acide dialurique (Tyrberg et al., 1994).

2.2. La toxicité mitochondriale pancréatique de l'alloxane

Les cellules ß des îlots de langèrhans sont particulièrement sensibles aux altérations du fonctionnement mitochondrial (Gerbitz, 1992). En effet, la cellule ß dépend de l'oxydation mitochondriale de glucose pour ces besoins énergétique comme toutes les cellules, mais aussi pour sa fonction propre qui est la reconnaissance du « signal glucose » et la sécrétion d'insuline (Malaisse, 1992).Par ailleurs, elle semble particulièrement mal protégée pour résister aux effets des radicaux libres capables de

léser l'ADN. L'ADN mitochondrial est une cible élective de ces radicaux libres (Mathews et Berdanier, 1998).

Certaines substances toxiques pour les cellules β comme l'alloxane qui agit en perturbant le fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale. Il induit la production de radicaux libres hydroxyles (OH°) ou d'oxyde nitrique (NO°) et l'alkylation de l'ADN. Cible élective des radicaux libres, l'ADN mitochondrial est particulièrement mal protégé dans les cellules ß, pauvres en enzyme de détoxification des radicaux libres, comme le superoxyde dismultase mitochondriale (Malaisse et al., 1982).

Expérimentalement, ces hypothèses sont en partie vérifiées, puisque l'exposition de cellule d'insulinome à l'alloxane entraîne des cassures de l'ADN mitochondrial. Parallèlement à son action mutagène sur l'ADN mitochondrial, l'alloxane entraîne une diminution de l'oxydation mitochondriale du glucose dans les cellules ß, et de l'expression des gènes mitochondriaux, en particulier du cytoplasme (Welsh et al., 1991 ; Giroix et al., 1991).

L'alloxane possède aussi un effet stimulatoire sur le flux mitochondrique de calcium (Ca^{+2}) avec l'action inhibitrice simultanée sur la prise de calcium par les mitochondries (Nelson et Boquist, 1982 ; Lenzen, 1992).

1.2. La toxicité hépatique de l'alloxane

L'alloxane provoque des altérations hépatiques bien caractérisées: stase sanguine avec dilatation considérable des veines périlobulaires et des capillaires, immigration massive, par voie sanguine, de granulocytes neutrophiles, rupture des capillaires des zones périportales par destruction pycnotique des cellules endothéliales, les cellules hépatique de la zone périlobulaire dégénèrent par "vacuolisation aqueuse" aboutissant à la lyse cellulaire. Ces altérations sont nettement moins accusées dans les foies riches en glycogène que dans ceux qui en sont dépourvus (Morgan, 1994).

L'alloxane provoque aussi la formation des espèces réactives oxygénées (ROS) dans le foie. Mais, ce dernier est plus résistance aux ces espèces oxygénés par apport aux cellules β pancréatiques et cette résistance le protège contre la toxicité d'alloxane (Malaisse et al., 1982 ; Tiedge et al., 1997).

Conclusion

Conclusion

Au cours de ces dernières années, les xénobiotiques sont de plus en plus redoutables ayant un impact néfaste sur la santé publique à cause de la pollution qui ne cesse d'empoisonner les vivants. Il y'a maintes toxiques pouvant être à l'origine de certaines maladies qui n'ont pas une thérapeutique efficace dans la pharmacopée actuelle telles que le cancer, le diabète, le parkinson...

Le toxique que ce soit chimique ou biologique porte ces effets sur l'organisme d'une manière superficielle ou profonde. En effet, beaucoup de substances de natures différentes peuvent atteindre non seulement les membranes cellulaires et les systèmes enzymatiques de la cellule, causant un dysfonctionnement cellulaire ou subcellulaires réversibles ou non, mais aussi il peut toucher le système génomique de l'organisme tant au niveau de l'ADN nucléique ou au niveau mitochondrial en produisant, de ce fait, des transformations dans la banque génomique se traduisant par les différentes mutations au niveau des gènes causant alors des maladies géniques.

L'alloxane est l'un des agents chimiques de toxicité élevée sur le foie et le pancréas. En effet nous avons noté une diabétogénécité de ce toxique. Son pouvoir toxique réside dans la production intense des radicaux libres oxygénés dans le corps en causant la destruction par exemple des cellules β pancréatiques. Cependant, il est fondé que l'alloxane n'est pas spécifique au pancréas, mais aussi aux autres organes tels que : les reins, le cerveau, le système hématopoïétique et le foie. Il est noté toutefois que le pouvoir diabétogène de l'alloxane est du à l'absence d'un système de défense antiradicalaire de la pancréatocyte ce qui permet alors une toxicité génique allant jusqu'à la destruction des cellules β.

Références

Références

- **Alain F.**, (2004).l'ADNcible privilege des facteurs toxiques envirementaux.Laboratoire lésion des acides nucéiques.UMR CEA-UJF Grenoble.

-**Alain L.**, (1990). Les mutagenes de l'environnement et leurs effets biologiques. Masson, Paris Milan Barcelone Mexico. P : 197-198.

- **Aurousseau B.**, (2002). INRA: unité de recherche sur les herbivores, Theix, 63122st gènes campanelles.

- **Bensalem-Bendjelloul M.**, (1994). La cellule et sa physiologie, office de publication universitaire, P : 146-166.

- **Bohr V. A.**, (2002). Repair of oxidative AND damage in nuclear and mitochondrial DNA and some changes with aging in mammaibian cells, free radical, Biol Med. 32: 804-812.

-**Borek C.**, (1997).Antioxydants and cancer-science et medicine, 52, P: 60.

- **Bornett A.H., Leslie R.D.G., Pyke D.A.**, (1981). Diabète in identical twins Astuday of 200 paires, diabetologia 20, 87-93.

- **Bouvenot G., Deuvulder B., Gui-llevin L., Gueneon p., Schoeffer A.**, (1995). Pathologie médicale, Masson, Paris. P: 85.

- **Boveris A., chance B.**, (1973). The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen-biochem J, 134, P: 707-716.

- **Braun H.P.M., Emmerman V., Kraft U.**, (1992). The general mitochondrial proossing peptidase from potation an integral part of cytochrome C reductase of respiratory chain embo J.

- **Bryant Miles**, (2003). Inhibitors and uncoplers.

- **Charles Duyckaerts, Pierre Fouret, Jean-Jacques Hauw**, (2002, 2003).Anatomie pathologique, université Paris.

- **Christian Moussard**, (2000) .Biochimie structurale et métabolique, Édition de Boeck université, Bruxelles. P : 50.

- **Cino M., Del Maestro R.F.**, (1989), Generation of hydrogen peroxide by brain mitochondria: the effect of reoxygenation following post de copitative ishenia. Arch Biochem Biophys 269, 623-638.

-**Cooke M.S., Evans M.D., Dizdaroglu M., Lunec J.**, (2003). Oxidative DNA damage: mechanisme, mutation, and disease-FASEBG, 17, P: 1195-1214.

- **Cote H.C., Brumme Z.L., Kraid K.J., Alexander C.S., Wunhoven B.**, (2002).changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity inHV-infected patient's .Nengl J Med346:811-20.

- **Danel C.**, (2005). Pathologie liée à l'environnement, Édition Flammarion, France. P : 276.

- **Davies M.J.**, (1987). Stable markers proteins damage and degradation by oxygen radicals: general aspects. JBC, 262, p: 9895-9901.

- **Davies M.J.**, (1999).Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease. Free Rad Biol Med, 27, p: 1151-1163.

- **De Goursac C.**, (2006). Stresse oxidant et vieillissement cellulaire par Buknnic L, specialise en micronutrition. Paris.

- **Delattre J., Beaudeux J-L., bonnfont-Rousselot** (2005). Radicaux libre et stresse oxydant, aspects biologique et pathologiques.

- **Delattre J., Geneviève Durand, Jean-claud Jardillier,** (2003).Biochimie pathologie : Aspects moléculaires et cellulaires. Editions Flammarion, printed in France.P :213-215.

- **Deschamps I., Khallil., I.**, (1992).Le rôle du système HLA dans la génétique du diabète type I Diabètes Meta 18,253-263.

- **Dhalla N.S., Temsah R.M.**, (2000). Netticadant. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases, J.H.Y Pertens18:655-73.

- **Dietrich.**, (2003).Long-term complications of nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. AIDS Read13:176-87.

- **Dürr A., Cossé M., Agid yet**, (1996).Clinical and genetic abnormalities in patients with Frodrech's ataxie n.Engl JMed 335, 1169-1175.

- **Ebelt H., PesChke D., Brommf H.J., Morke W., Blume R., Peschke E.**,(2000). Influence of melatonin on free radical-induced changes in rat pancreatic beta-cells in vitro. J Pineal Res 28: 65-72.

- **Eizirik D., Pipeleers D., Ling Z., Welsh N., Hellerström C., Andersson A.**, (1994). *« Major species differences between humans and rodents in the susceptibility to pancreatic beta-cell injury »*, dans Proc Natl Acad Sci U S A, 91, p. 9253-6.

-**Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jurgens G.**,(1992). The role lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL, Free rad. Biol- Med, 13, P: 341.

- **Etienne J., Clauser E., Housset C., Rooingeard P.,** (2006). biochimie génétique. Biologie moléculaire, gée edition 5 eme editeur. 120 boulivard soint-Germain 75280 paris cedex 06. P : 167-168

- **Fahn S., Cohen G.,** (1992).The oxidant stress hypothesis in parkinson's disease; eirdence supporting it-ann neural, 32:804-812.

-**Favier A., Cadat J., Kalarynaman R., Fentcave M., Pierre J.L.**, (1995). Analysis of free radicals in biological systems, Birkhauser. New York.

- **Feingold J., Fellous M., Solignae M.,** (1998). Principes de génétique humaine. HERNANN, Editeurs des sciences et des Arts, Paris. P : 1, 214.

-**Frank C.LU.**,(1992).Toxicologie: donnés générales procedures d'évaluation organe cible.Paris.

- **Georges H**, (2006). Biochimie: approche bioenergetique et médicale, 4ème edition. P:245

- **Gerbitz K.D.**, (1992).Does the mithochondrial DNA play a role in the pathogenesis o diabetes? Diabetologia 35:1181-1186.

- **Gevrilexu C. L., Denkers E. Y.,** (2003a). Apoptosis and balance of homeostatic and pathologic responses of protozoan infection. Infect Immun 71: 6109-6115.

- **Gevrilexu C.L., Denkers E.Y.**, (2003b).Interleukin. 12. P40-and Fas-ligand-dependent apoptotic pathologie involving STAT-1 phosphorylation are triggeresed during infection with a virulent strain of toxoplasma goudii infect 71: 2577-2583.

- **Giroix M.H., Malaisse W.J., Zahner D., Marynissen G., Sener A., Portha B.,** (1991), Neonatal streptozotocin injection : a model of glucotoxicity ? Metabolism 40: 1101-1105.

- **Goebet S., Gross U.,** (2001). Inhibition of cell apoptosis by toxoplasma goudu is accompanied bayreduced activation of the caspase cascade and alteration of poly (ADP-ribose) polymerase expression. J. cell science 114: 3495-3505.

- **Grankvist K., Marklund S., Sehlin J., Taljedali B.,** (1999). Superoxide dismutase, catalase and scavengers of hydroxyl radical protect against the toxic action of alloxan on pancreatic islet cells in vitro. Biochem J 182: 17-25.

- **Hatefi Y.**, (1985). The mitochondrial electron transport and oxidative phosphorylation system Annu Bev Biochem 54, 1015-1069.

- **Hensley K., Robinson K.A., Gabbita S.P., Salsmans. Floyd R. A.**, (2000). Reactive oxygen species, cell signalling, and cell injury, free radicals Biol Med 28:1456-62.

- **Jacques-Henry Weil**, (2005). Biochimie générale cours et exercices corriges, DUNOD Masson, Paris. P : 172-173-174.

- **Janusz Blasiak, Agnieszka Sikora, Agniezka Czechowska and Jozef Drzewoski**, (2003). Free radical scavengers can modulate the DNA-damaging action of alloxan.Departement of molecular Getics, University of Lodz, Poland.

- **Jaspard E.**, (2005).Controle respiratoire mitochondrie physiologie végétale, L2 Angers Emmanuel J.P2.

- **Jean Louis Serre et coll.**, (2002) .Les diagnostics génétique. Dunod, Paris. P : 75, 165.

- **Jensen R.H., Bigbee ul ., Langlois R.G.**,(1990) Multiple and points for somatic mutation in human's provie complementary views for biodosimetry, genotoxicity, and health risks in M.L.Mendelsohn and R.J Albertinieds: Mutation and the environnement. Wileyliss new york.P:81-92.

- **Joël P., Raymond L., Linet, Jean O.**, (2001).stress oxydant et transmission cellulaire, implication dans le developement du cancer.Medi sphere, 134.

- **Jorns A., Munday R., Tiedge M., Lenzen S.**, (1997). Comparative toxicity of alloxan, N-alkylalloxans and ninhydrin to isolated pancreatic islets in vitro. J Endocrinol 155: 283-293.

- **Kakuda T.N.**, (2000). Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. Clin Ther 22:685-708. .

-**Kalousova M., Skrha J., Zima T.**, (2002). Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein product in patients with diabetes mellitus. Physiol Res., 51 P: 597-604.

- **Kamoun P., Lavoinne A., de verneuil H et la collaboration de Darmon M.**, Dermotes-Mainard J, Biochimie et Biologie Moléculaire, P : 151.

- **Kim H.R., Rho H.W., Park J.W., Kim J.S., Kim U.H., Chung M.Y,**. (1994). Role of Ca2+ in alloxan-induced pancreatic beta-cell damage. Biochim Biophys Acta 1227: 87-91.

-**Kliber A, Szkudelski T, Chichlowska J.**, (1996). Alloxan stimulation and subsequent inhibition of insulin release from in situ perfused rat pancreas. J Physiol Pharmacol 47: 321-328.

- **Kromer G., Reedj C.**, (2000). Mitochondrial control of death. Nat Med, 6, p: 513-519.

-**Lairon D.**, (2000). Biodisponibilité et effets biologiques des antioxydants de nature polyphénolique.

- **Larousse-bordas**, (1995). Larousse médicale, LAROUSSE, Paris. P: 647.

- **Ledru E., Christeff N.,** (2000).Pateyo.Alteration of tumor necrosis factor.T.cell hemeostasis following potent antiretroviralthrrapy.Contribution to the development of humain immunodeficiency virus.Associated lipodystrophy sundrome blood,95:3191-31:8.

- **Lenzen S, Bruig H, Munster W.,** (1992). Effects of alloxan and ninhydrin on mitochondrial Ca2+ transport. Mol Cell Biochem 118: 141-151.

- **Leouarduzzi G., Arkan C., Chiarpotto E.,Sevanian., Arkan U., Bas-aga H.,** (2000);Lipid. Oxidation products incell signalling.Free radicals Biol Med 28:1370-8.

- **Lewwis W, Alakas M.C.**, (1995). Mitochodrial toxicityof antiviral drugs. Nat Med 1:417-22.

- **Lonergan J.L., Behling C., Pfander H., Hassanein TT.,** (2000). Hyperlactataemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. Cin infect Dis; 31: 162-6.

- **Lopez-Torrer M., Gredilla R., sanz A., Barja G.,** (2002). influence of aging and long-term caloric restriiction of oxygen radical generation and oxidative DNA.damage in rat liver mitochondria. Free radical. Biol.Med32: 882-889.

- **Louis Dubertret**, (16-09-1992).Cancers cutanés. Masson, Paris. P: 18-19.

- **Malaisse w.j.,** (1982). Alloxan toxicity to the pancreatic B-cell. Biochem Pharmacol 31: 3527-3534.

- **Malaisse W.J.,** (1992).glucose-sensing by the pancreatic B cell: the mithochondrial part .int Biochem 24:693-701.

-**Malaisse W.J., Malaisse-laga F.,SEner A., pleers D.G.,**(1982).Determinants selective toxicity of alloxan to pancreatic β-cell.Proc natl Acad Sci USA 79:927-930.

- **Mathews C.E., Berdanier C.D.,** (1998). Noninsulin-dependent diabetes mellitus as a mitochondrial genomic disease. Proc Soc Exp Biol Med 219: 97-108.

- **Matriski T., Sakai T., Naito E., Nagamistu S., Kuroda Y., Iwashira H., Kato H.,** (1996). Elevated cerebrespinal fluid malate pyruvate notion in machadojoshp disease. Acta Neurol.Scand, 93:72-75.

- **Mckinnon P.j.,** (1987). Ataxia telangiectasia : an inherited disorder of ionsing-radiation sensivity in man. Hum Genet; 75: 197-208.

-**Meagher E.A., Fitzgerald G.A.**, (2000). Indices of lipid peroxidaton in vivo. Strentgths and limitation. Free Rad Med, 28, P: 1745-1750.

- **Megarbane B., Brivet F., Guerin J.M.,** (1999). Acidose lactique et defaillance multiviscérale secondaire aux thérapeutiques antiretrovirales chez les patients infectes par le VIH. Presse Med; 28: 2257-64.

- **Mohamed A.**, (2006). Génétique humaine. Office des publications universitaires. P: 48-49.

- **Morgan NG, Cable HC, Newcombe NR, Williams GT.,** (1994).Treatment of cultured pancreatic B-cells withstreptozotocin induces cell death by apoptosis. Biosci Rep 14: 243-250.

- **Moyle G., Sadler M.,** (1998) peripheral neuropathy with nucleoside antirectovirals: risks factors, incidences and management.Drug Safety, 19:481-94.

-**Novelli G.P.,** (1998). Role de free radicals in septic shocke.J physiol pharmacol 48, P: 517-527.

-**Nelson L, Boquist L.,** (1982). Effects of alloxan and streptozotocin on calcium transport in isolated mouse livermitochondria. Cell Calcium 3: 191-198.

- **Ogedegbe A.E., Thomas D., Diehl A.M.,** (2003). Hyperlactataemia syndromes associated with HIV therapy. Lancet infect Dis, 3: 329-37.

- **Pantk U., Volk T., Schmatzler M.,** (1999). Oxidized proteins as a marker of oxidative stress during coronary heart surgery. Free Rad Biol Med, 27, p: 1080-1086.

- **Pasternak J.J.,** (2003). Genetique moléculaire humaine: une introduction aux mécanismes des maladies héréditaires, edition américaine par Charnot D.

- **Petel R., Moellering D., Murphy-ullich J, J., Beckman J.S.,** (2000). Cellsignaling by reactive nitrogen and oxygene species in atherosclerosis. Free Radic Biol Med 28:1780-94.

- **Peter N., Campbell, Anthony D., Smith,** (2002).Biochimie Illustrée,CHURCHILI, LIVINGSTONE.

- **Raisonnier A.,** (2004). Respiration mitochondriale, université Paris VI, Révision Biochimie métabolique.

- **Reichel** avec la collaboratio de Jochen et Monit Beneche Klaus-Gustav Echert, Bobora liebl, Harald Muckter, (2004). Guide pratique de la toxicologie, Édition de Boeck université, Bruxelles. P : 160-164.

- **Rossignol J.L., Berger R., Deultch J., Fellous M., Picard M.,** (2000). Génétique : gène et génome, Office des publications universitaires. P : 58, 191.

- **Rustin P.,** (2000). Toxicité mitochodriale des analogues nucleosidiques viral; 23:5-9.

- **Sakurai K., Ogiso T.,** (1995). Effect of ferritin on DNA strand breaks in the reaction system of alloxan plus NADPHcytochrome P450 reductase: ferritin's role in diabetogenic action of alloxan. Biol Pharm Bull 18: 262-266.

- **Sandler S., Swenne I.,** (1983). Streptozotocin, but not alloxan, induces DNA repair synthesis in mouse pancreatic islets in vitro. Diabetologia 25: 444-447.

- **Shahin.M.M.,** (1987). Relationships between structure and mutagenic activity of envirenementtal chemicals.Mutation Res. 181,243-256.

- **Sies H.,** (1991). Oxidative stress: introduction in oxidative stress, oxidants and antioxidants .London academie press.P:105-202.

- **Szczesny B., Hazra T.K., papaconstantinou J.,** (20003). Mitra. Age-dependent deficiency in inport of mitochondrial DNA glycosylases required for repair of oxydatively.

- **Szkudelski T., Kandulska K., Okulicz M.,** (1998). Alloxan in vivo does not only exert deleterious effects on pancreatic B cells. Physiol Res 47: 343-346.

- **Takasu N., Asawa T., Komiya I., Nagasaawa Y., Yamada T.,** (1991). Alloxan-induced DNA strand breaks in pancreatic islets. J Biol Chem 266: 2112-2114, 1991a.

- **Tuvens J. F., Alexandre T-chninger A.L.,** (1985). Ubisemiquinone is the electron donner for superoxide formation by complex III of heart mirochondria. Arch Biochem Biophys 237, 408-414.

- **Tyrberg B., Andersson A., Borg L.,** (1994). *« Species differences in susceptibility of transplanted and cultured pancreatic islets to the beta-cell toxin alloxan »*, dans Gen Comp Endocrinol, 122, p: 238-51.

-**Tiedge M, Lortz S, DrinkgernJ, Lenzen S.,** (1997). Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. Diabetes 46: 1733-1742.

- **Voet D., Voet J. G.,** (2005). Biochimie.Dépot legal: Bibliothéque Nationale, Paris. Bibliothéque royale de Belgique, Bruxelles. 2eme edition.P:808-817.

- **Walker U.A., Koch E., Venhoff N., Klinker H., Langman P., Zilly M.,** (2003).Uridine prevents and treats mtDNA-depletion by NRTI-pyrimidine analogues and fully restores mitochondrial function. Antivir Ther; 5th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, Paris.

-**Welsh N, Sandler S.,** (1994). Protective action by hemin against interleukin-1 beta induced inhibition of rat pancreatic islet function. Mol Cell Endocrinol 103: 109-114.

- **Yikrazuul,** (10-10-2007). Alloxan, higher res. Self mad.
- **Zinsou C.,** (2004). Phosphorylation cellulaire.

Nom et prénom :
- BOUHIRED Houria
- ZOUAGHI Saliha
- BOUCHERIT Theldja

Date de soutenance : *Juin 2008*

Titre : La toxicité génique et mitochondriale de l'alloxane : cas du foie et du pancréas

Nature du diplôme : *Diplôme d'Etude Supérieurs (D.E.S)*
Option : *Biochimie*

Résumé :

Le corps humain est exposé aux xénobiotiques ayant un effet toxique allant de l'échelle superficielle à l'échelle génique tant nucléique que mitochondriale. En effet, dans ce travail nous avons survolé les différentes altérations cellulaire et subcellulaire dus à la toxicité génique nucléique ou mitochondriale d'une manière générale et particulièrement causées par une toxicité alloxanique. Les mécanismes biochimiques et moléculaires de cette toxicité ont été aussi abordés d'une manière à élucider les différents aspects de cette toxicité génique dans le foie et le pancréas. Parmi lesquelles nous avons particulièrement cité le diabète, le cancer, l'apoptose et les mitochondriopathies.

Les mots clés : alloxane, foie, pancréas, la toxicité, génique, mitochondriale.

Summary :

The human body is exposed to xenobiotic having a toxic effect energy of the surface scale on a genic scale as well nucleic as mitochondriale. Indeed, in this work we flew over various deteriorations cellular and subcellulaire due to nucleic genic toxicity or mitochondriale generally and particularly caused by a alloxanic toxicity. The biochemical and molecular mechanisms of this toxicity were also approached in a manner to elucidate the various aspects of this genic toxicity in the liver and the pancreas. Among which we particularly quoted the diabetes, cancer, the apoptose and mitochondriopathies.

ملخص:

الجسم البشري معرض للاكزينوبيوتيك التي لديها أثر سمي بدءا من المستوى الخارجي للخلية إلى المستوى الجيني حتى الميتوكوندري. في عملنا هذا بينا مختلف التشوهات الخلوية والشبه خلوية الناتجة من السمية الجينية أو الميثاكوندرية، وخصوصا التي تسببها السمية الألوكسانية. الميكانيزمات البيوكيميائية والجزئية لهذه السمية تظهر أيضا بطريقة واضحة مختلف مظاهر هذه السمية الجينية في الكبد والبنكرياس، ولا سيما منها السكري، السرطان، الموت المبرمج والأمراض الميتوكوندرية.