



MÉTABOLISME DU GLYCOGÈNE

UE BMCP
VENDREDI 06 SEPTEMBRE 2024

1

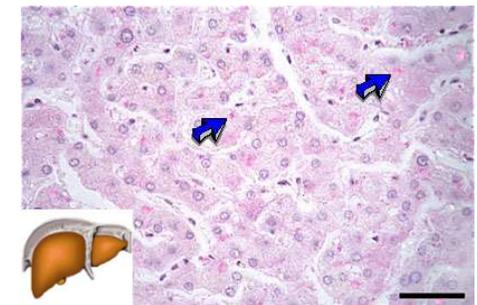
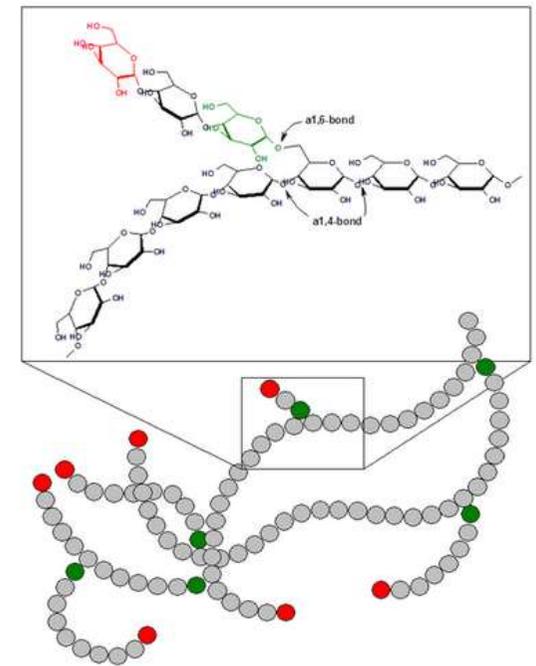
Dr. Clément Janot

PLAN

- **Rappels**
- Glycogénogenèse
- Glycogénolyse
- Régulations
- Aspects pathologiques
- Take-Home Messages

RAPPELS

- Polymère de **glucose** de haut poids moléculaire
 - **Chaînes linéaires**: liaison osidique α 1-4
 - **Chaînes ramifiées**: liaison α 1-6 tous les 8 à 12 résidus
- Forme de réserve mobilisable de glucose pour:
 - **Energie**
 - Régulation de la **glycémie**
- Où?
 - **Foie**
 - **Muscle** (lisse, strié, et myocarde)

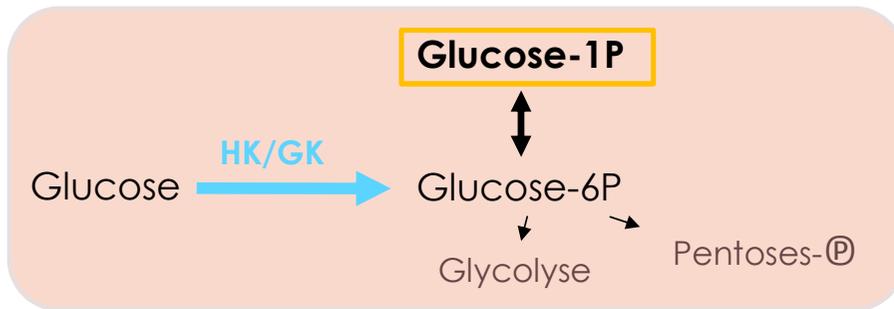


Acide de Schiff

PLAN

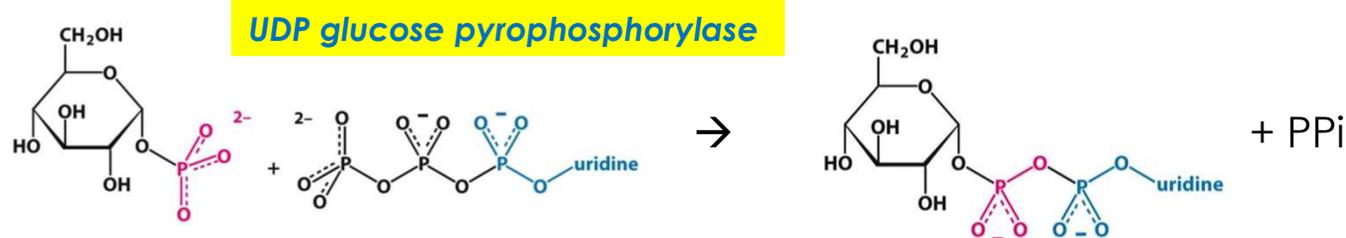
- Rappels
- **Glycogénogenèse**
- Glycogénolyse
- Régulations
- Aspects pathologiques
- Take-home Messages

GLYCOGENOGENESE



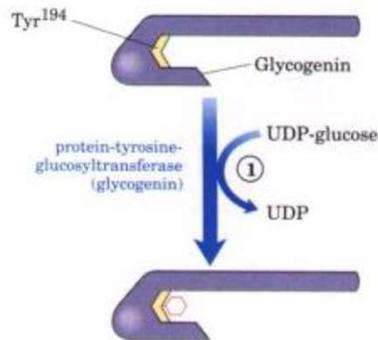
- Etape d'**isomérisation** réversible :
 $G6P \leftrightarrow G1,6bP \leftrightarrow$ **G1P**
Phosphoglucomutase

- Activation en un conjugué nucléotide-sucre : **l'UDP-glucose**



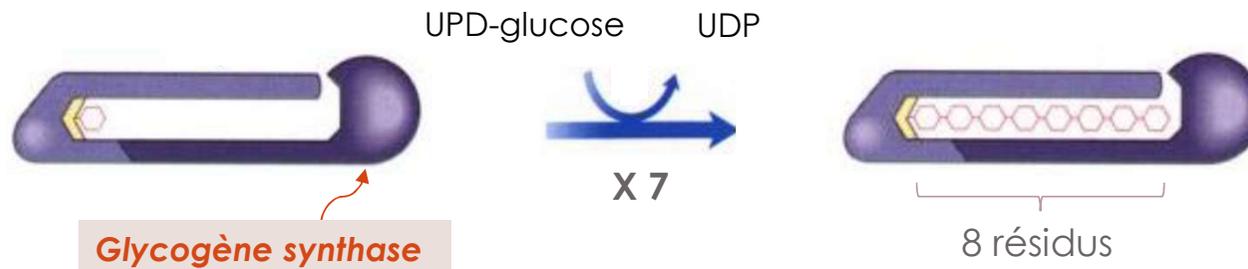
GLYCOGENOGENESE

- Formation de la molécule de glycogène:
 - Utilise une protéine d'initiation ou "primer" : la **glycogénine**



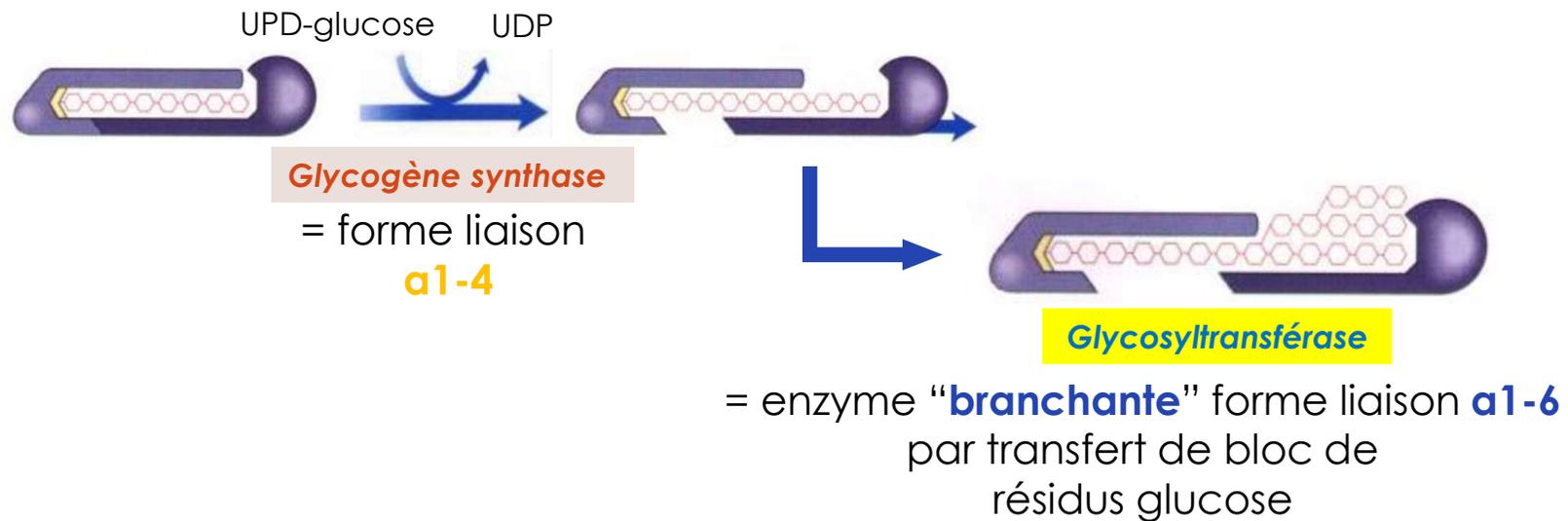
- Activité **glucosyltransférase** intrinsèque
→ greffe d'un premier glucose
- Reste liée de façon **covalente** au glycogène au cours de son allongement

- Allongement du glycogène: complexe **glycogénine-GS**



GLYCOGENOGENESE

- Allongement du glycogène:



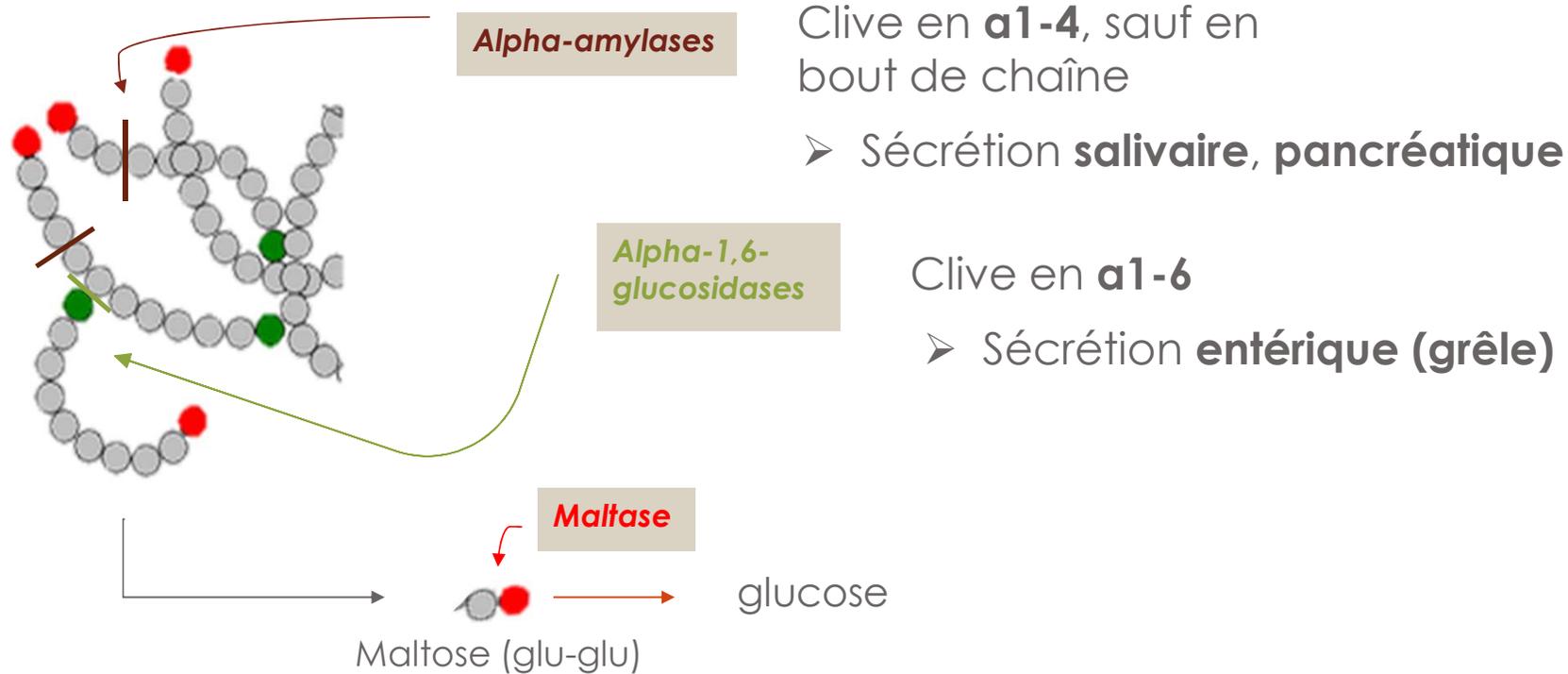
- Puis glycogène synthase se dissocie de la glycogénine, mais cette dernière reste liée au glycogène.

PLAN

- Rappels
- Glycogénogenèse
- **Glycogénolyse**
- Régulations
- Aspects pathologiques
- Take-home Messages

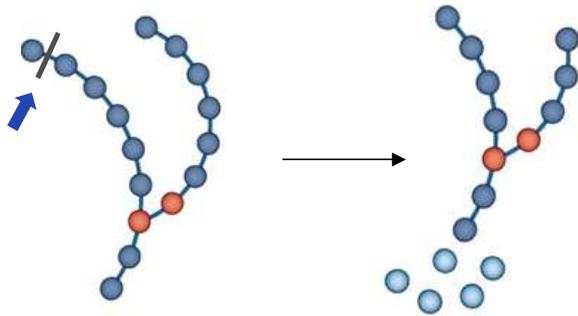
GLYCOGÉNOLYSE

- Catabolisme **digestif** du glycogène **alimentaire** (source animale):



GLYCOGÉNOLYSE

- Catabolisme **cytoplasmique** du glycogène **hépatique** et **musculaire**:

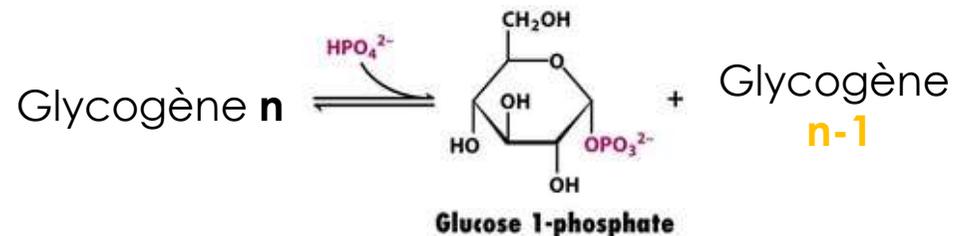


Glycogène phosphorylase

+ vit B6 (P de pyridoxal)

- ● Glu lié
- Glu libre sous forme G1P

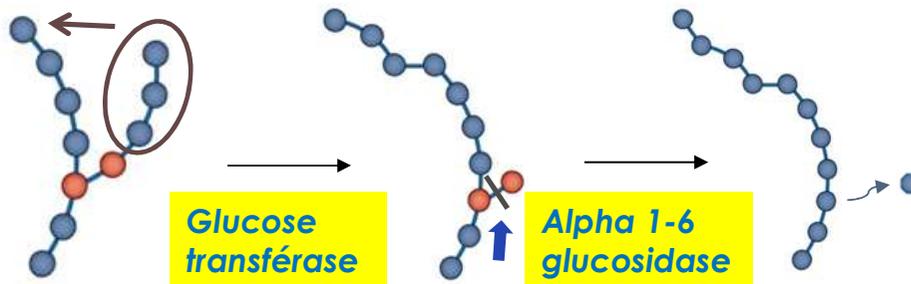
- Deux **sous-types** : hépatique et musculaire (gènes différents)
- Clive en **α 1-4** en bout de chaîne
- Réalise une **phosphorolyse** (coupure + greffe d'un P), résidu par résidu



- S'arrête **4 résidus** avant ramification (α 1-6)

GLYCOGÉNOLYSE

- Catabolisme **cytoplasmique** du glycogène **hépatique** et **musculaire**:
 - Puis intervention d'une enzyme « **débranchante** »
 - Porte **deux activités** catalytiques

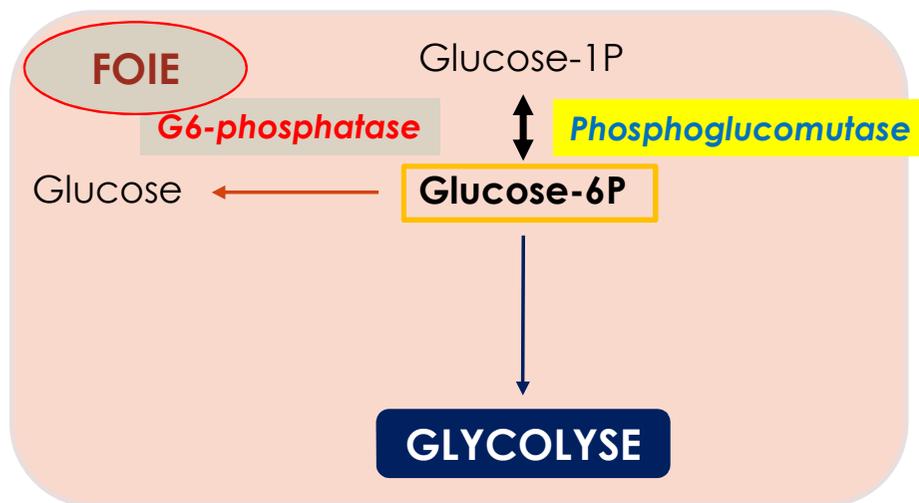


- Clive la liaison **α 1-6** restante et libère un glucose simple

- Le reste de la chaîne est clivé par la glycogène phosphorylase (diapo précédente) + **maltase** lysosomale.
- Au total \rightarrow 93% de **G1P** et 7% de **Glu** simple libérés

GLYCOGÉNOLYSE

- Catabolisme **cytoplasmique** du glycogène **hépatique** et **musculaire**:
 - Isomérisation vers G6P : $G1P \leftrightarrow G1,6bP \leftrightarrow G6P$



- Foie : expression de la **G6-phosphatase** → **régulation de la glycémie**
- Muscle : **glycolyse** et production **d'ATP**

PLAN

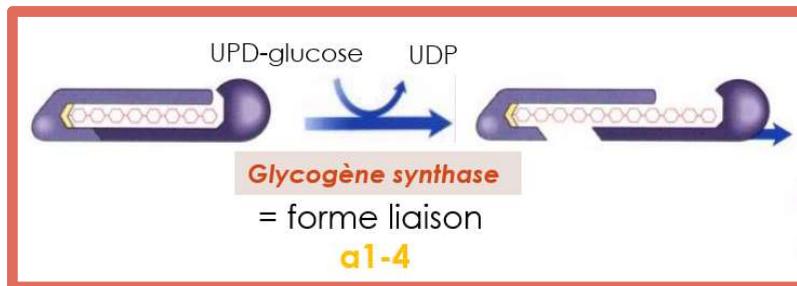
- Rappels
- Glycogénogenèse
- Glycogénolyse
- **Régulations**
- Aspects pathologiques
- Take-home Messages

RÉGULATIONS

- Régulation de **deux enzymes clés**:

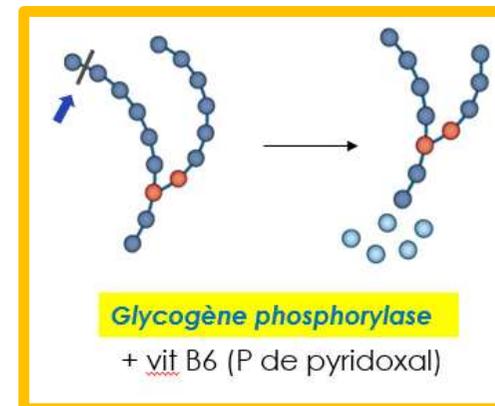
- Voie de la glycogénogenèse:

glycogène synthase



- Voie de la glycogénolyse:

glycogène phosphorylase



- Par différents mécanismes:

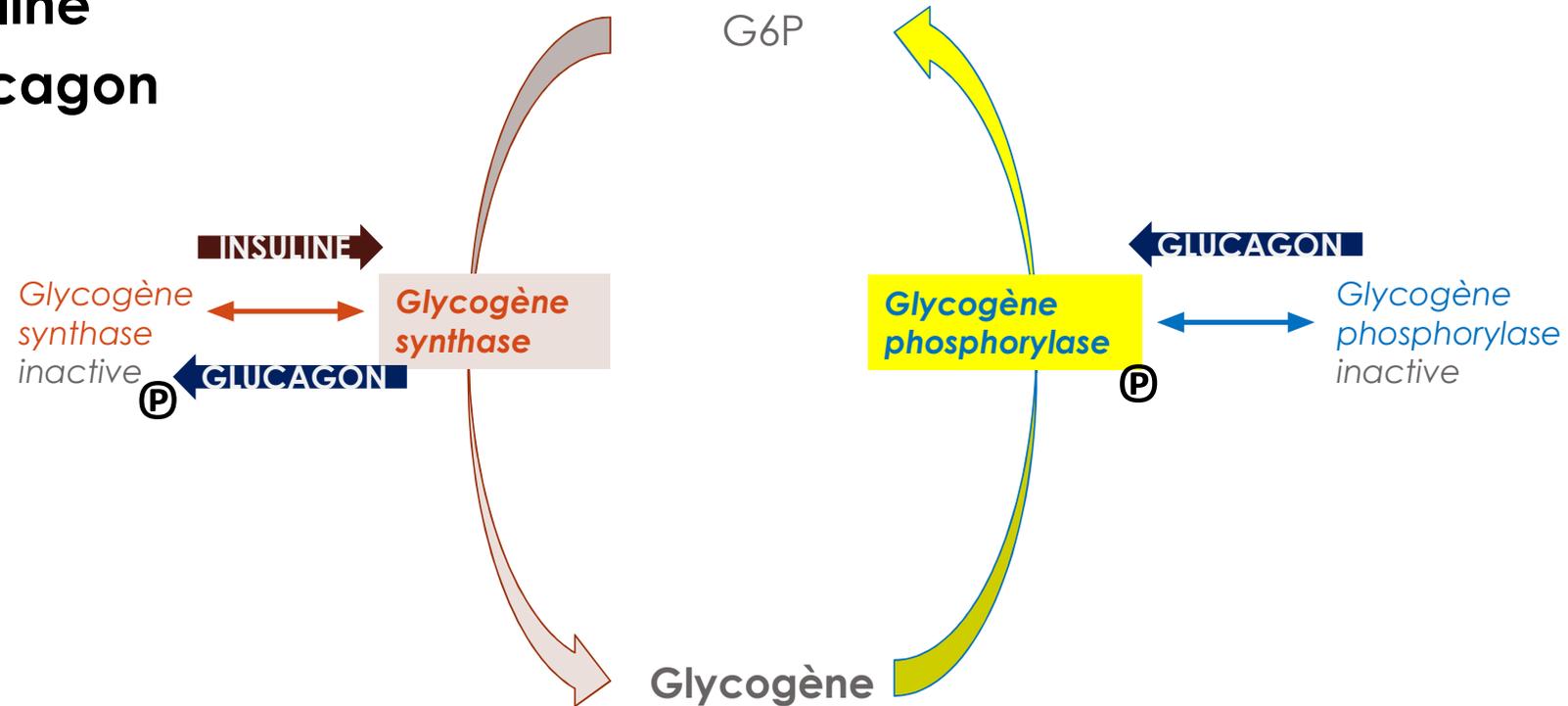
- **Hormonaux**
- **Allostérique** en réponse au niveau énergétique cellulaire (balance **AMP/ATP**)

RÉGULATIONS

- Régulation **hormonale** :

→ **Insuline**

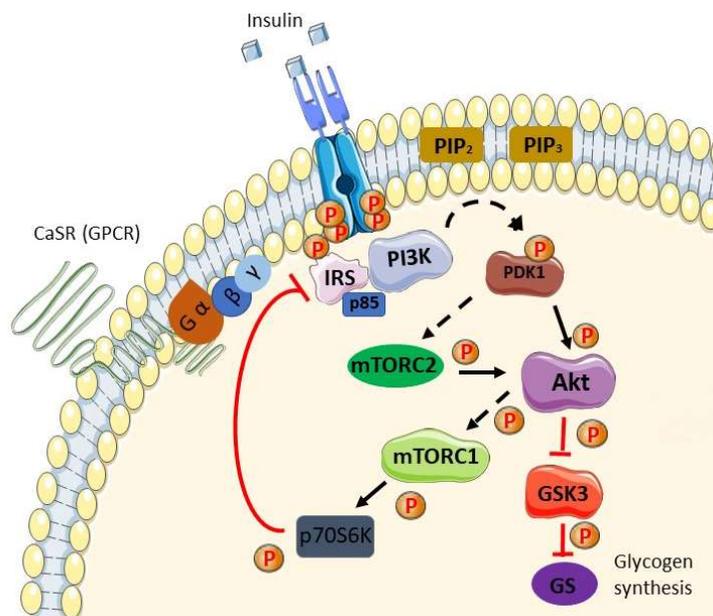
→ **Glucagon**



RÉGULATIONS

- En situation **post prandiale** : **Insuline >> Glucagon**

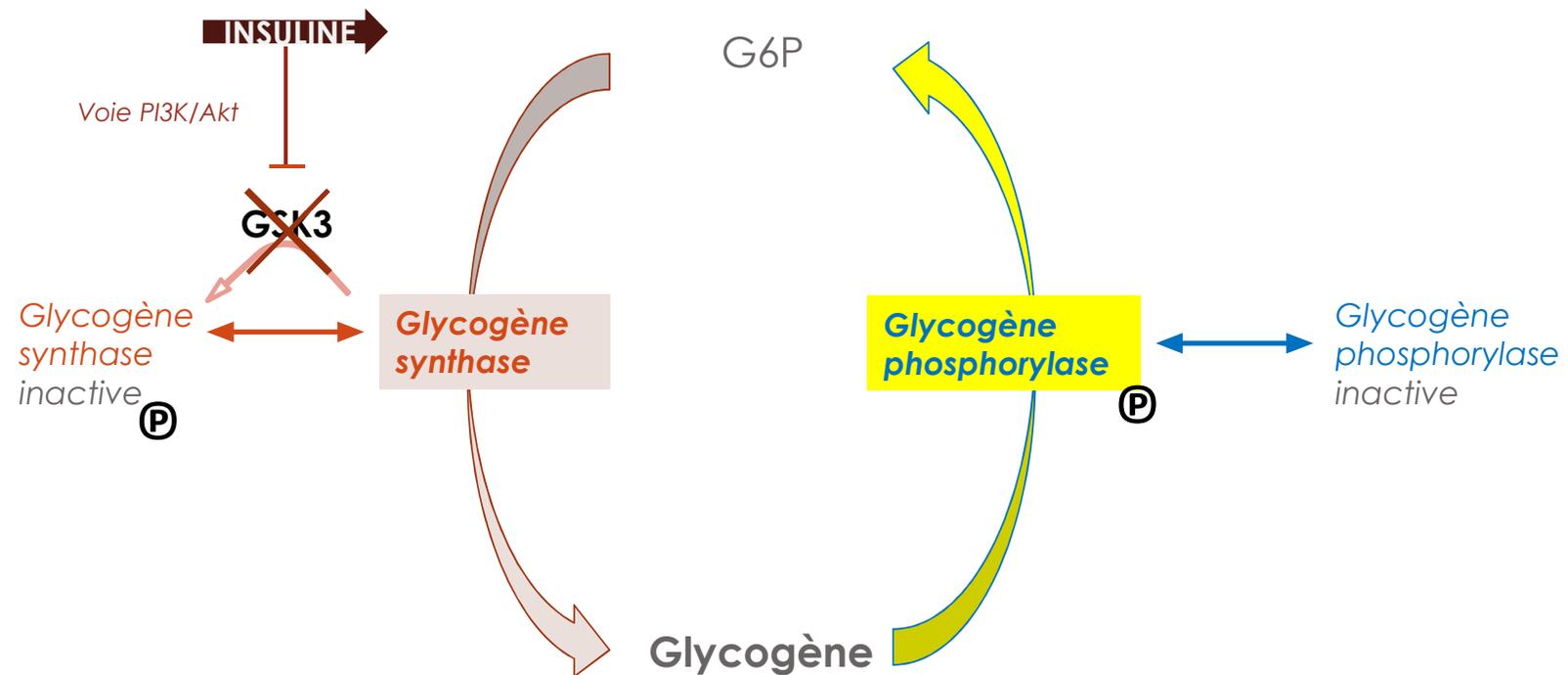
- L'insuline lie son récepteur (tyrosine kinase) et active la voie de signalisation **PI3K/Akt**



- PI3K → cascade d'activation Akt → **inactivation de la GSK3** (glycogène synthase kinase 3).
- Or GSK3 est elle-même inactivatrice de la glycogène synthase
- Résultante :  forme **active** de **glycogène synthase**

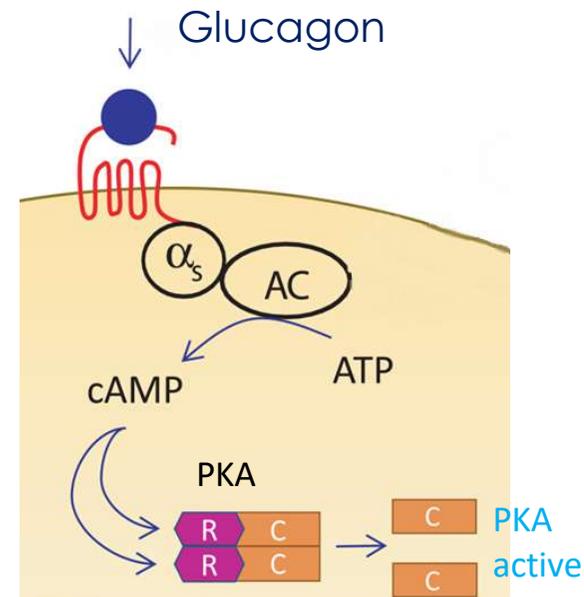
RÉGULATIONS

- Régulation **hormonale** :



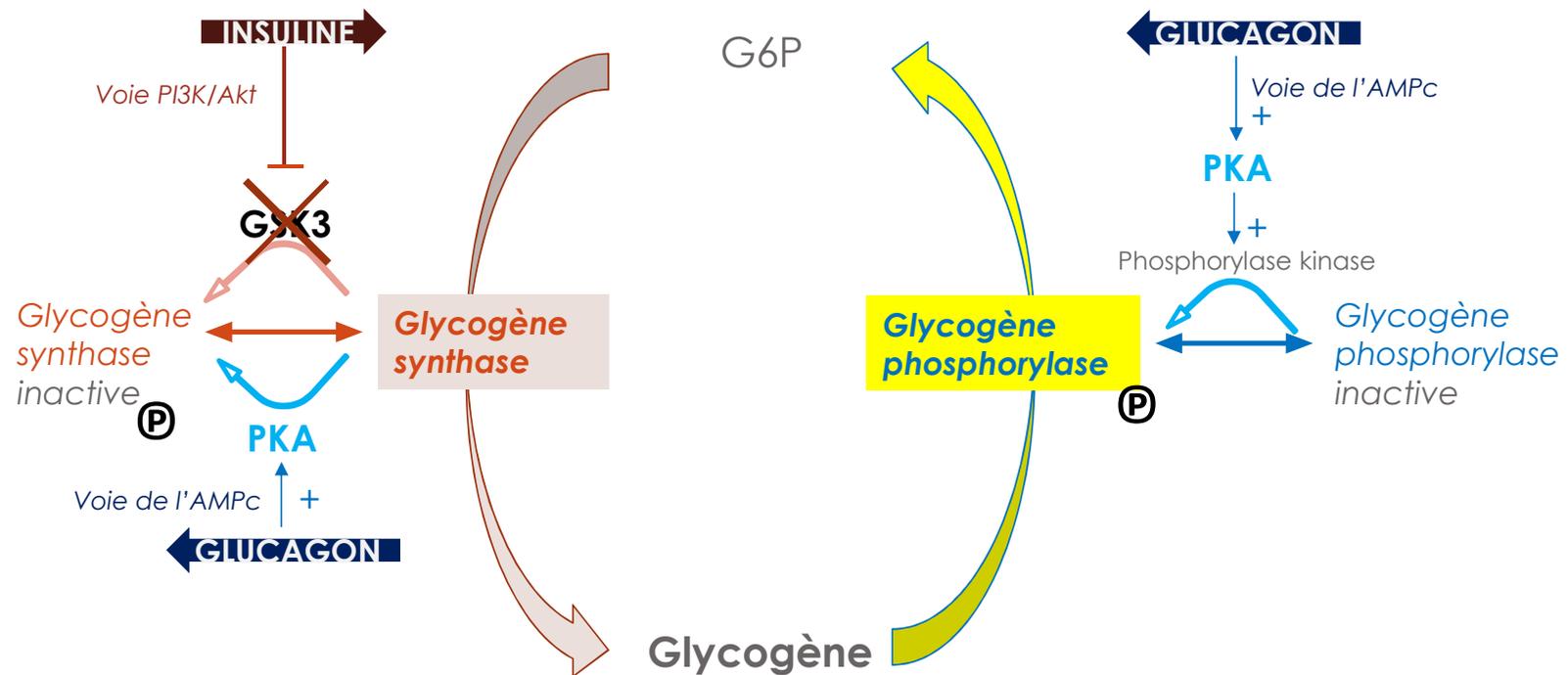
RÉGULATIONS

- En situation **inter prandiale** : **Glucagon >> Insuline**
 - Le glucagon lie son récepteur (RCPG) et active la voie de la protéine kinase A (PKA)
 - PKA → inactive la **glycogène synthase**
 - PKA → active une phosphorylase kinase, qui elle-même active la **glycogène phosphorylase**, et inactive la **glycogène synthase**



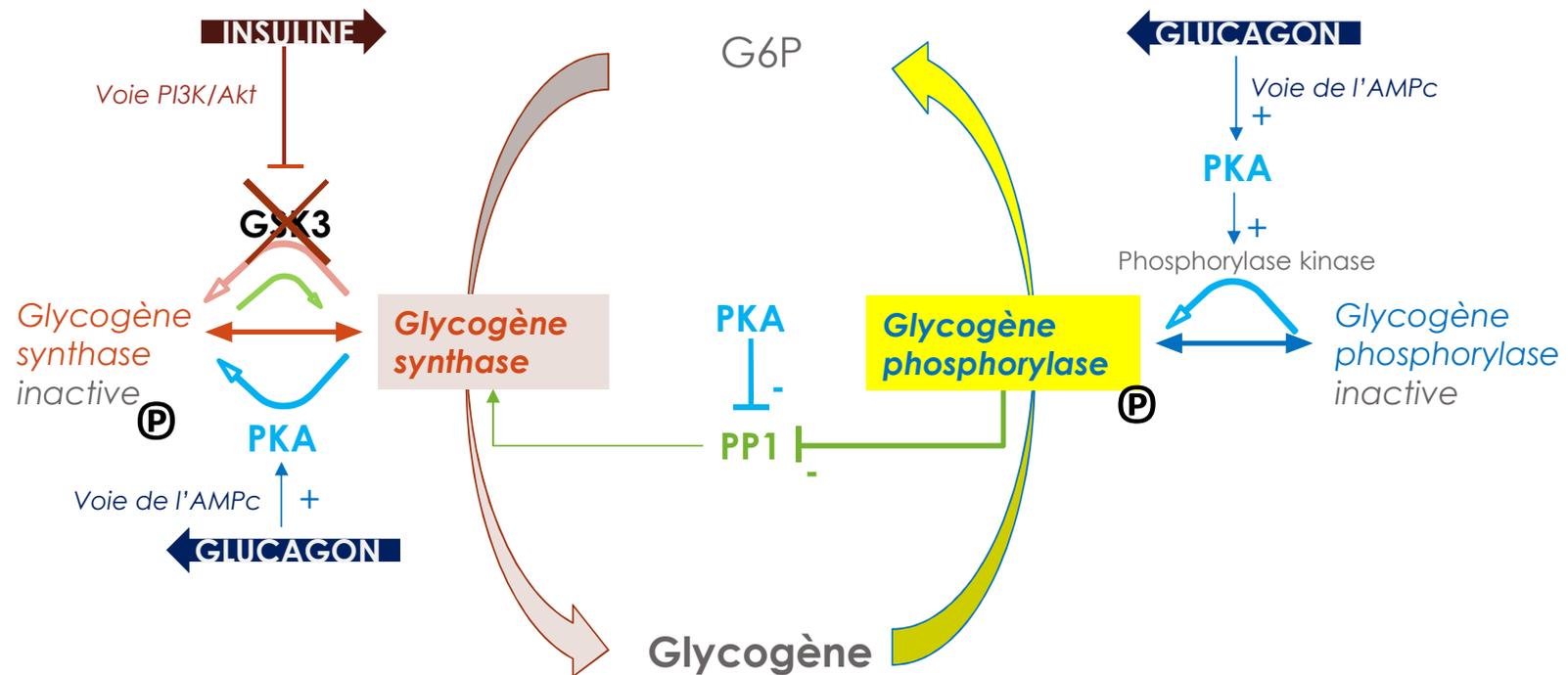
RÉGULATIONS

- Régulation **hormonale** :



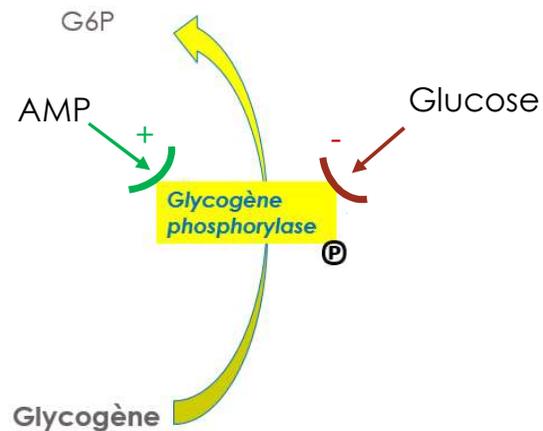
RÉGULATIONS

- Régulation **hormonale** :



RÉGULATIONS

- Régulation **allostérique**
 - De la **glycogène phosphorylase**
 - **AMP** : effecteur allostérique positif
 - **Glucose** : effecteur allostérique négatif



PLAN

- Rappels
- Glycogénogenèse
- Glycogénolyse
- Régulations
- **Aspect pathologiques : les glycogénoses**
- Take-home Messages

GLYCOGÉNOSES

- **Maintien de la glycémie** « normale » : environ **0.7-1 g/L** soit **3.8-5.5 mmol/L**
- Régulation très fine
- Besoin de pouvoir **mobiliser le stock de glycogène** rapidement

- **Glycogénoses** = Maladies héréditaires rares, proche de 1/80 000 à 1/100 000 naissances.
- Anomalie du métabolisme du glycogène qui **s'accumule** en excès dans la cellule.
- > 15 types différents
- Diagnostic **génétique**

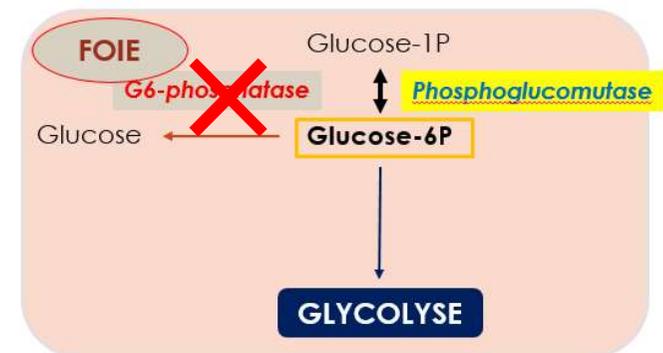
Name	Enzyme defect	Glycogen structure	Clinical manifestations
Glucose-6-phosphatase deficiency (Von Gierke's disease)	Glucose-6-phosphatase	Normal	Enlarged liver and kidneys; failure to thrive; hepatic adenomas; Focal segmental glomerulosclerosis and interstitial fibrosis; Amyloidosis; Fanconi-like syndrome Renal stones/nephrocalcinosis
Infantile acid maltase deficiency (Pompe's disease)	Acid maltase	Normal	Cardiorespiratory death
Late infantile and adult acid maltase deficiency	Acid maltase	Abnormal short outer chains	Hip weakness; slow motor development
Debrancher deficiency (Cc)	Amylo-1,6-glucosidase	Abnormal short outer chains, increased branch points	Hepatomegaly; Renal tubular acidosis
Brancher deficiency	Amylo-1,4→1,6-transglucosidase	Abnormal	Cirrhosis; growth failure; muscle wasting
Myophosphorylase deficiency (McArdle's disease)	Muscle phosphorylase	Normal	Atrophy in older patients; myoglobinuria
Hepatophosphorylase deficiency	Muscle phosphorylase	Normal	Hepatomegaly; cirrhosis
Phosphorylase kinase deficiency	Phosphorylase kinase	Normal	Marked hepatomegaly; cirrhosis
Phosphoglucomutase deficiency	Phosphoglucomutase	Normal	Weakness; regression in motor development
Phosphohexose isomerase deficiency	Phosphohexose isomerase	Normal	Myopathy
Phosphofructokinase deficiency	Phosphofructokinase	Normal	Atrophy in older patients; myoglobinuria
Glycogen synthetase deficiency	Glycogen synthetase	Normal	Mental retardation; seizures

GLYCOGÉNOSES

- **Glycogénose de type 1.a**
 - Déficit en **glucose-6-phosphatase**
 - **Maladie « de Von Gierke »**
 - **1/100 000 naissances**
 - Enzyme hépatique

Autosomique récessif
(G6PC)17q21.31

G6-phosphatase



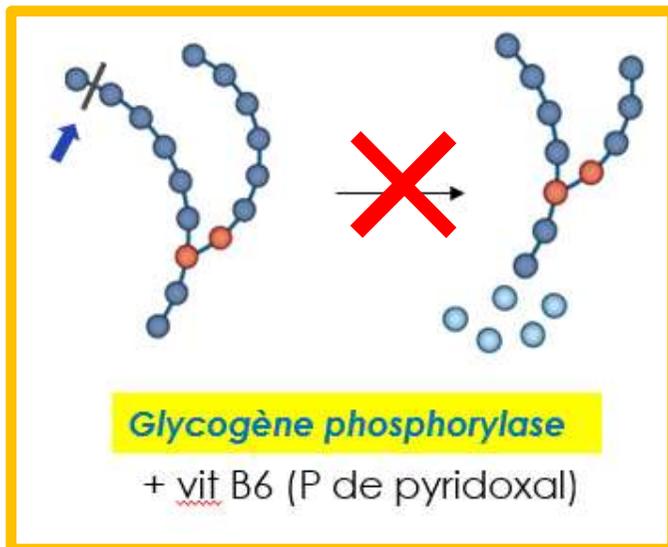
→ Tableau inaugural dans les premiers mois de vie :

- **Hypoglycémies**
- Accumulation de glycogène dans l'hépatocyte : **Hépatomégalie**
-  néoglucogénèse puis de la cétogénèse → **acidocétose**
- **Cassure de la courbe** de croissance

GLYCOGÉNOSES

Autosomique récessif

- Déficit en **glycogène phosphorylase**

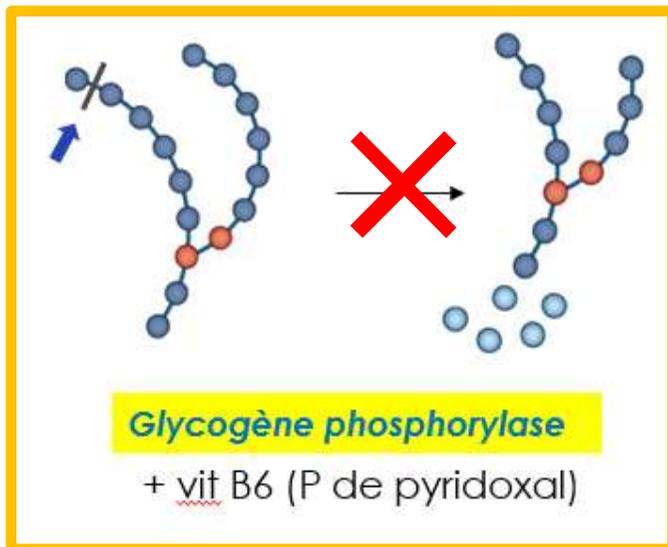


- Déficit de l'enzyme musculaire = **glycogénose de type V** (maladie de Mc Ardle)
- Déficit de l'enzyme hépatique = **glycogénose de type VI** (maladie de Hers)
- Clinique différente

GLYCOGÉNOSES

Autosomique récessif

- Déficit en **glycogène phosphorylase**

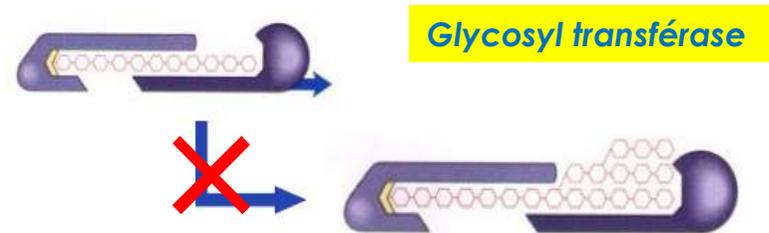


- **type V** : sévérité variable
 - Intolérance à l'effort musculaire
 - **Myalgies, myasthénies**, crampes après effort modéré.
 - CK \uparrow , Myoglobulinurie \uparrow , insuffisance rénale aiguë.
- **type VI** :
 - Tableau proche du type I (hypoglycémie/HMG/cassure)

GLYCOGÉNOSES

- Déficit en **enzyme « branchante »**,
la glycosyl transférase
- Glycogénose type **IV**

Autosomique récessif
(*GBE1*) 3p12.2



- Accumulation d'un glycogène anormal linéaire, **toxique** pour l'hépatocyte (**cirrhose**, ...) : mauvais pronostic
- Un déficit enzymatique de la glycogénogenèse peut entraîner une glycogénose !

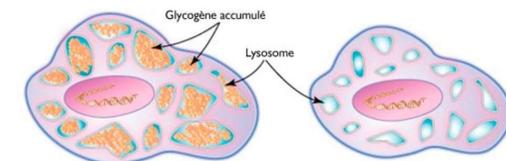
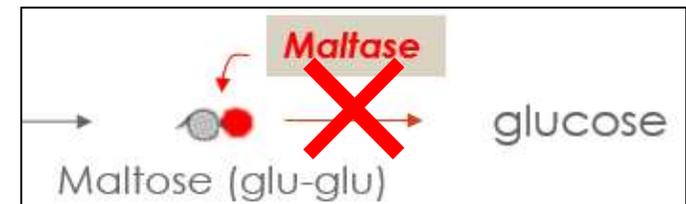
GLYCOGÉNOSES

Autosomique récessif
(GAA) 17q25.3

- **Maladie de « Pompe »**, glycogénose de type II
 - Déficit en **maltase acide** (alpha 1-4 glucosidase acide) ou **lysosomale**.
 - Accumulation de glycogène dans le **lysosome** (muscle squelettique, myocarde, foie,...)

→ Tableau de la forme classique : **sévère ++**

- **Cardiomégalie, insuffisance cardiaque.**
 - **Hypotonie musculaire néonatale majeure**
 - **Insuffisance respiratoire**
- Décès dans la majorité des cas <1 an



PLAN

- Rappels
- Glycogénogenèse
- Glycogénolyse
- Régulations
- Aspect pathologiques : les glycogénoses
- **Take-home Messages**

TAKE-HOME MESSAGES

- Métabolisme du glycogène : Régulation fine, **hormonale** (**GS** et **GP**) et **allostérique** (**GP**)
 - **Glycogène synthase** et **Glycogène phosphorylase**
 - Mobilisé pour être **converti en énergie** (foie et muscle) ou maintenir la **glycémie normale** (foie uniquement)
- **Glycogénoses**
 - Maladie héréditaires rares
- >15 types : sévérité et caractéristiques cliniques très différentes



STRESS OXYDATIF

UE BMCP
VENDREDI 06 SEPTEMBRE 2024

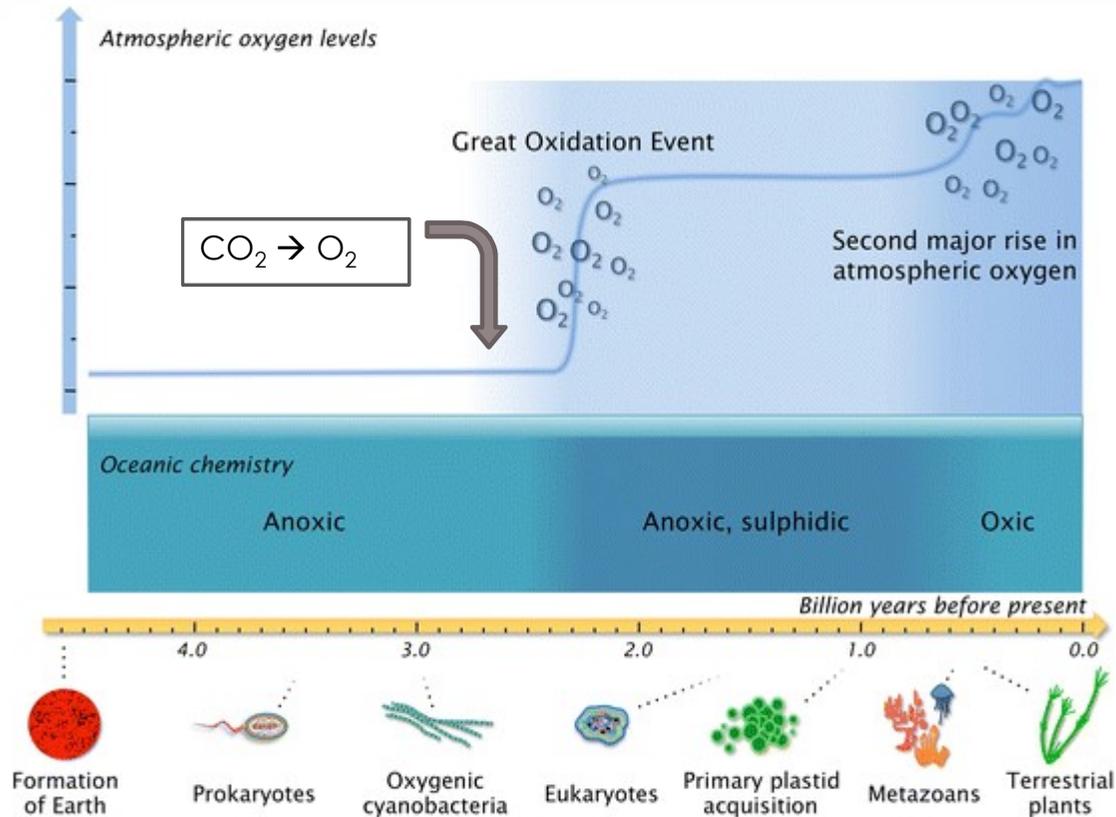
32

Dr. Clément Janot

PLAN

- **Concept et définitions**
- Les espèces réactives
- Mécanismes toxiques
- Les anti oxydants
- Implication du stress oxydatif en pathologie
- Take-Home Messages

CONCEPT ET DÉFINITIONS

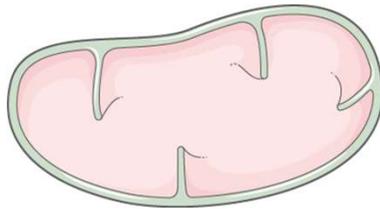


MA O'Malley and R Powell 2016

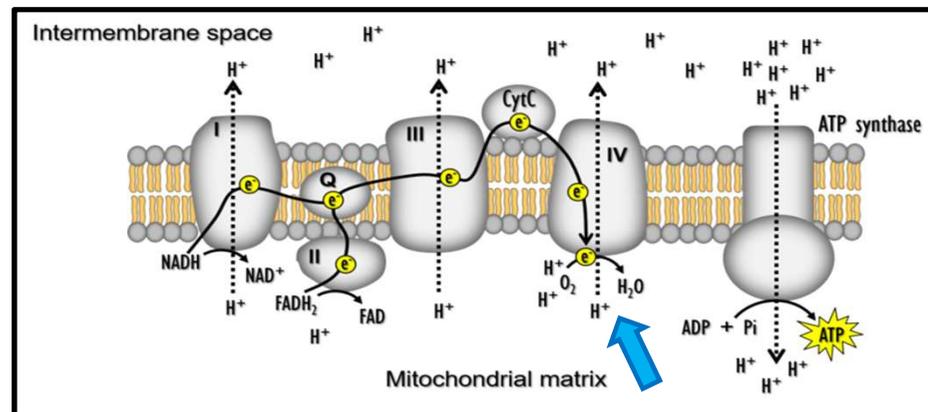
- -3M d'années : **photosynthèse** (cyanobactéries)
- Apparition d'un environnement **abondant** en O_2 (**21%** aa)
- Besoin de mécanismes **d'assimilation et de métabolisation de l' O_2** .
- Théorie de **l'endosymbiose** = acquisition des **mitochondries**.

CONCEPT ET DÉFINITIONS

- Organite **spécialisé** dans l'utilisation de l'oxygène : la **mitochondrie**

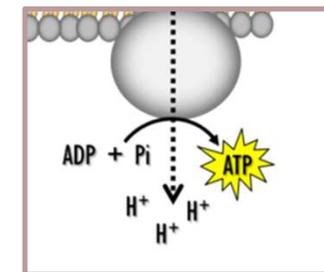
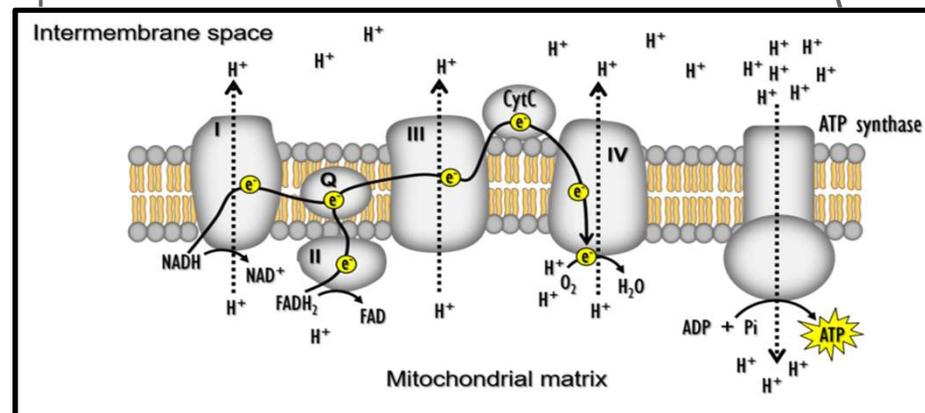


- Réalise la **phosphorylation oxydative** (production d'énergie à partir d'O₂)
- Confère son caractère « **aérobie** » à l'organisme



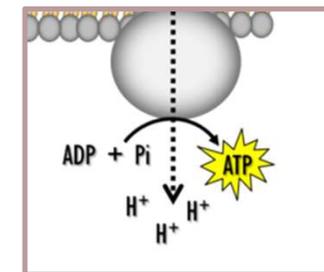
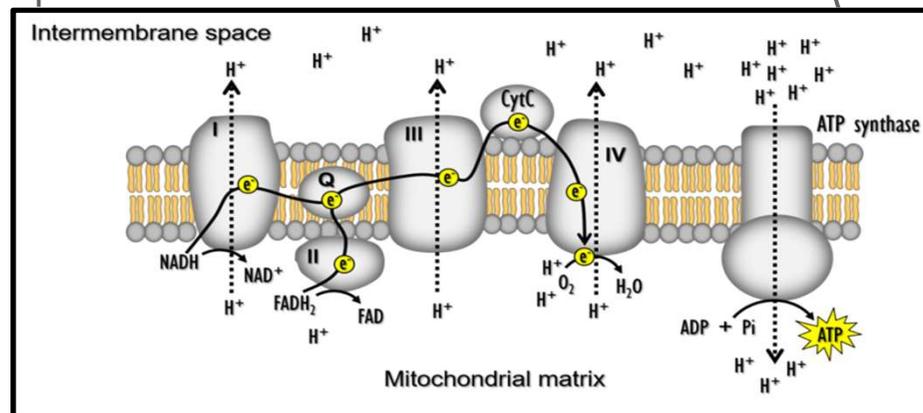
CONCEPT ET DÉFINITIONS

- **Chaîne respiratoire mitochondriale** = Succession d'étapes de transfert d'électrons provenant de cofacteur réduits, au travers d'un ensemble de complexes protéiques à la **membrane interne mitochondriale**, et aboutissant à la formation d'énergie.
- **Phosphorylation oxydative** = dernière étape de la respiration mitochondriale qui transforme un ADP en **ATP** (ATP synthase = complexe V)



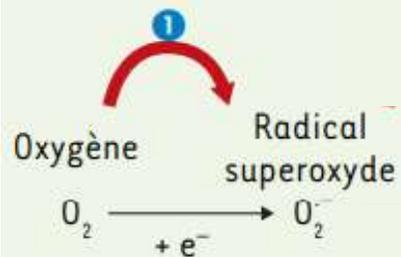
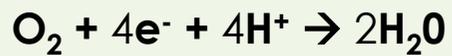
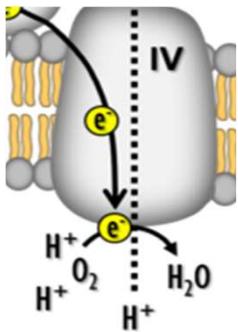
CONCEPT ET DÉFINITIONS

- **Chaîne respiratoire mitochondriale** = Succession d'étapes de transfert d'électrons provenant de cofacteur réduits, au travers d'un ensemble de complexes protéiques à la **membrane interne mitochondriale**, et aboutissant à la formation d'énergie.
- **Phosphorylation oxydative** = dernière étape de la respiration mitochondriale qui transforme un ADP en **ATP** (ATP synthase = complexe V)



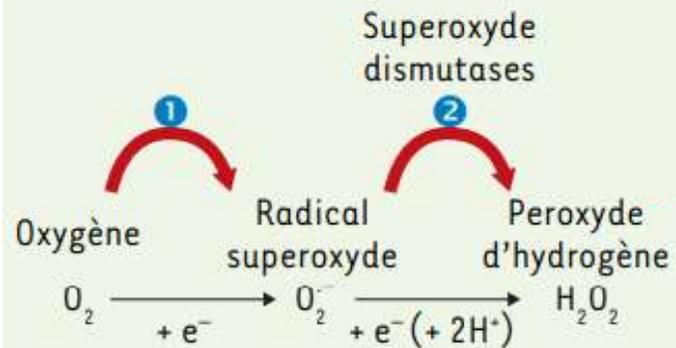
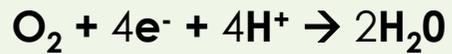
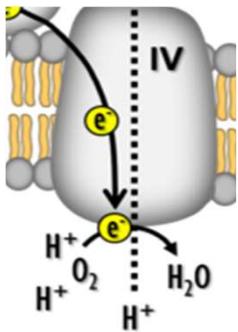
CONCEPT ET DÉFINITIONS

- **Espèces réactives** : des métabolites de l'oxygène
 - Produits en parallèle de la respiration mitochondriale



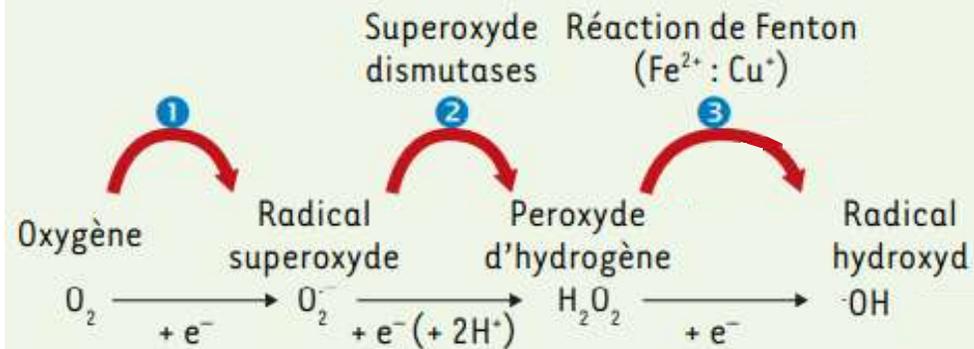
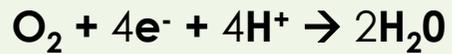
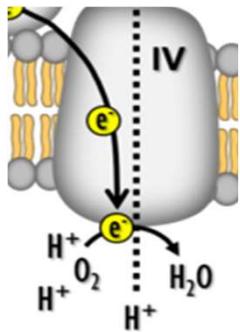
CONCEPT ET DÉFINITIONS

- **Espèces réactives** : des métabolites de l'oxygène
 - Produits en parallèle de la respiration mitochondriale



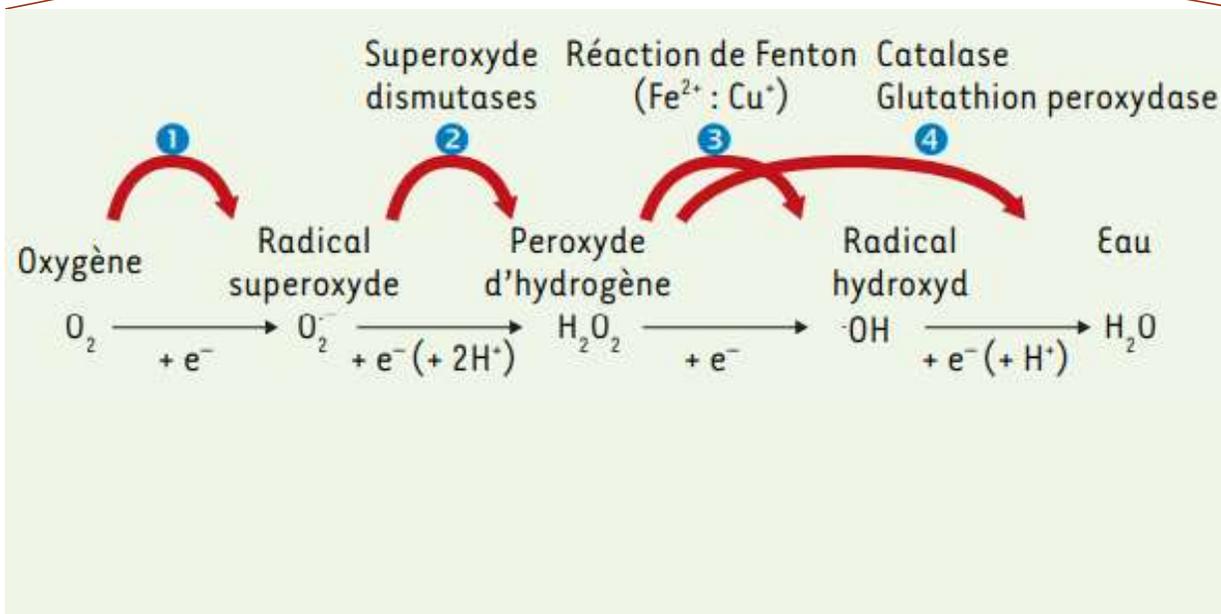
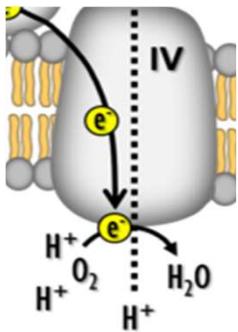
CONCEPT ET DÉFINITIONS

- **Espèces réactives** : des métabolites de l'oxygène
 - Produits en parallèle de la respiration mitochondriale



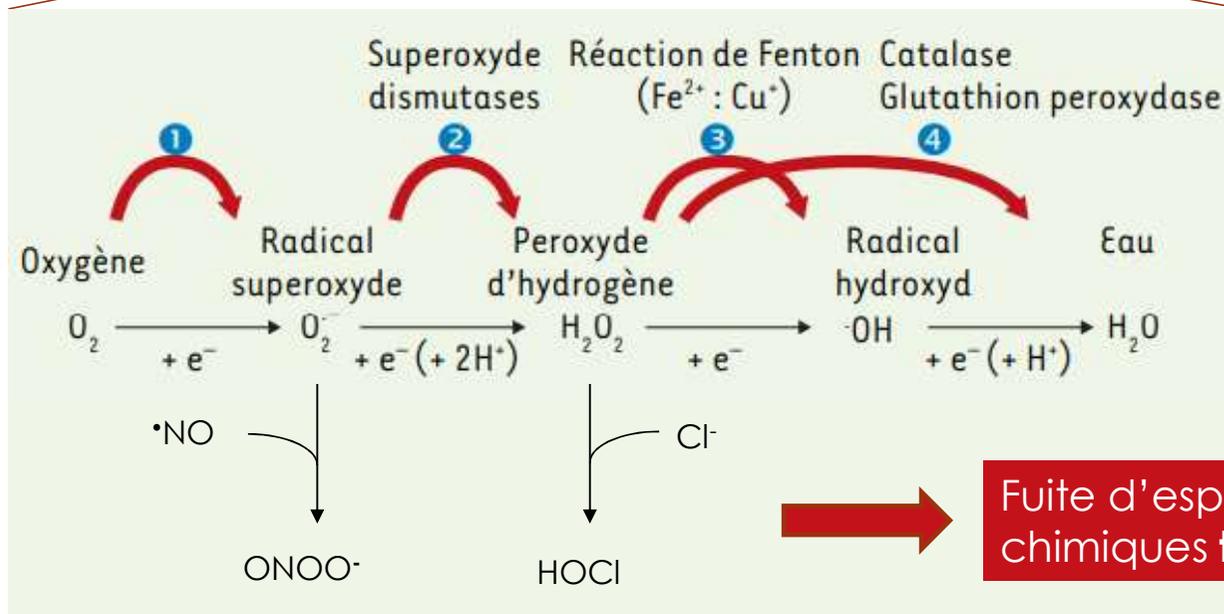
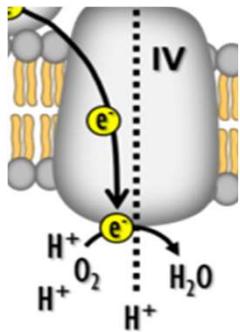
CONCEPT ET DÉFINITIONS

- **Espèces réactives** : des métabolites de l'oxygène
 - Produits en parallèle de la respiration mitochondriale



CONCEPT ET DÉFINITIONS

- **Espèces réactives** : des métabolites de l'oxygène
 - Produits en parallèle de la respiration mitochondriale



CONCEPT ET DÉFINITIONS

- Sources d'espèces réactives

- De l'oxygène

- **Chaîne respiratoire mitochondriale**

- Membrane des cellules **phagocytaire** (PN, monocytes): NADPH-oxydase, dites aussi ou **NOX**, Myéloperoxydase

- Métabolisme des bases puriques :

- Xanthine oxydase

- Métabolisme des xénobiotiques (Cytochromes)

=> $O_2^{\bullet-}$

- De l'azote

- **NO-synthase** : Arginine + NADPH + $O_2 \rightarrow \bullet NO$ + NADP + citrulline

CONCEPT ET DÉFINITIONS

Mécanismes
PRO-
OXYDANTS

Situation normale
= état d'**équilibre**

Mécanismes
ANTI-
OXYDANTS



-  production mitochondriale d'ATP
- Inflammation chronique
- Lutte contre infections
- Xénobiotiques, polluants, tabac, métaux...
- Hypoxie tissulaire / ischémie
- Radiations, rayonnements UV

- Enzymes détoxifiantes
- Vitamines C et E
- ... (suite cours)

CONCEPT ET DÉFINITIONS

Mécanismes
PRO-
OXYDANTS

Déséquilibre
= **Stress oxydatif**

Mécanismes
ANTI-
OXYDANTS



→ **Vieillessement** prématuré
→ **Pathologies** diverses (cardiovasculaires, cancéreuses,...)

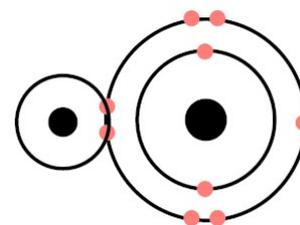
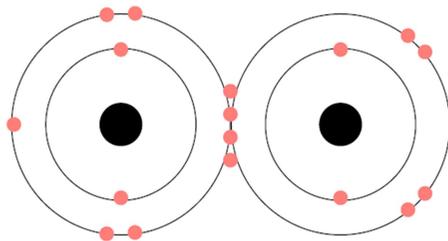
PLAN

- Concept et définitions
- **Les espèces réactives**
- Mécanismes toxiques
- Les anti oxydants
- Implication du stress oxydatif en pathologie
- Take-Home Messages

CONCEPT ET DÉFINITIONS

- **ERO** = ROS = Espèces **réactives** de **l'oxygène**
- **ERN** = Espèces **réactives** de **l'azote**
- **Espèces radicalaires (radical)** : espèce chimique instable de durée de vie courte dont un atome comprend sur sa couche externe un électron célibataire –non apparié).
- *!/ \ pas forcément un **ion** = espèce chimique dont la charge globale est non nulle car ne contient pas autant d'électron que de proton.*

Ion radical
superoxyde



Radical
hydroxyde



(pas un ion)

LES ESPÈCES RÉACTIVES

- Espèces réactives de l'**oxygène**

Radicalaires



- anion radical superoxyde $O_2^{\bullet-}$
- radical hydroxyle $\bullet OH$
- peroxyde $ROO\bullet$
- alkoxyde $RO\bullet$



Non-radicalaires

- Peroxyde d'hydrogène H_2O_2
- Acide hypochloreux $HOCl$
- Oxygène singulet 1O_2

- Espèces réactives de l'**azote**

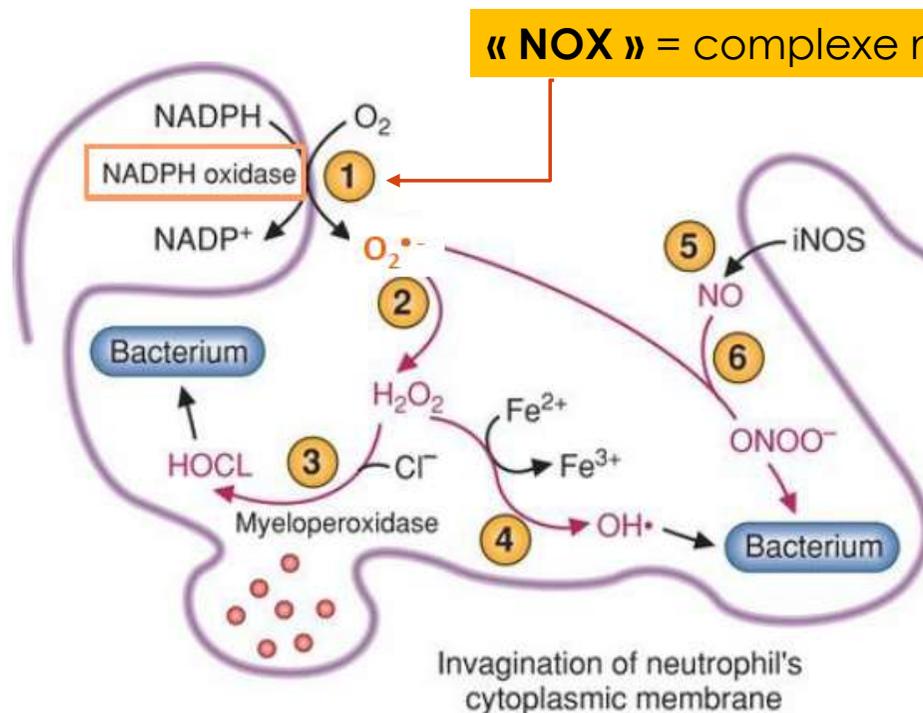
- Monoxyde d'azote $NO\bullet$

- peroxynitrite $ONOO^-$

- + durée de vie courte = + **réactivité/toxicité** ↗

LES ESPÈCES RÉACTIVES

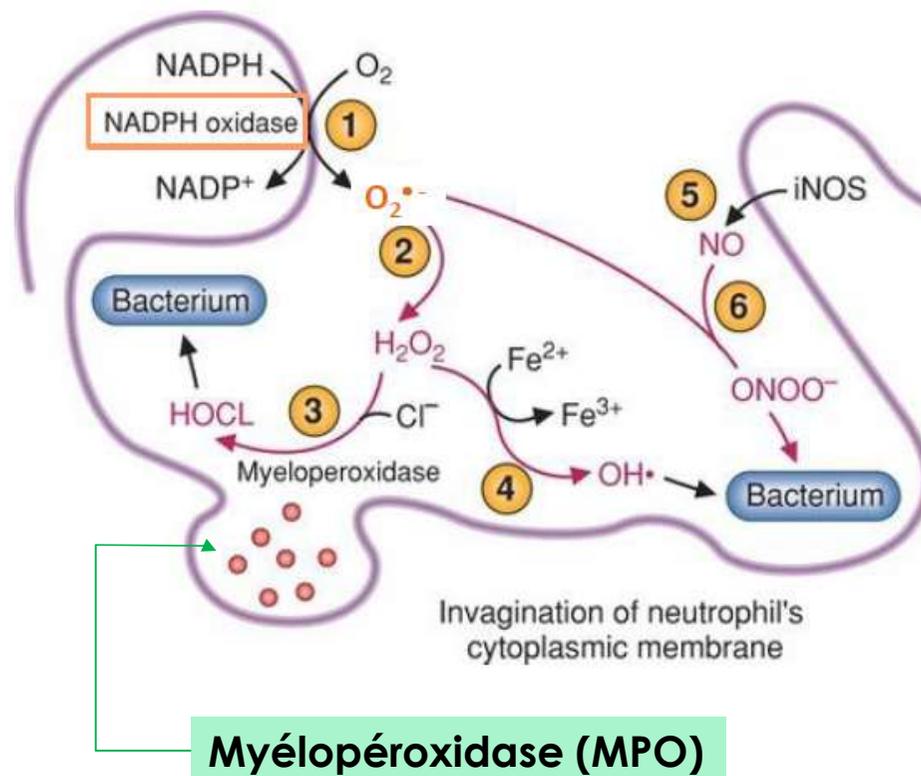
- Polynucléaires : défense anti-infectieuse



- Action **bactéricide** de l'ion superoxide O₂^{•-}
- “Burst oxydatif” au moment de la phagocytose

LES ESPÈCES RÉACTIVES

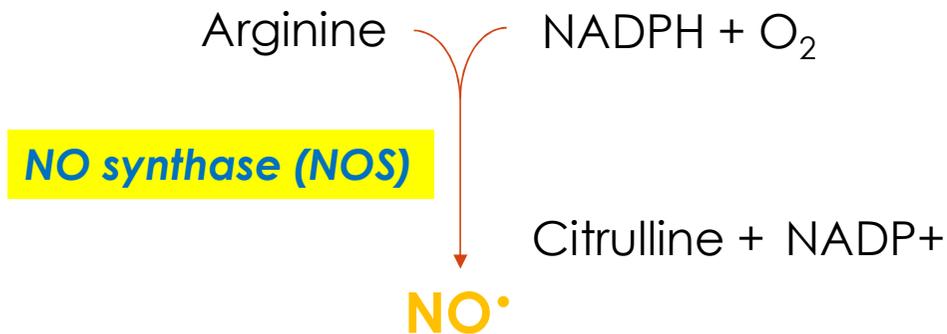
- Polynucléaires : défense anti-infectieuse



- Présente dans les granulations des PNN
- HOCl : hautement cytotoxique

LES ESPÈCES RÉACTIVES

- Production de NO^\bullet



- Phagocytes/PN
 - Agit de concert avec la production de $\text{O}_2^{\bullet-}$: défense **antibactérienne (iNOS = NOS inducible)**
- Endothélium vasculaire
 - Messager intracellulaire \rightarrow Fait \square entrée de Ca^{2+} intracell \rightarrow Puissant **vasodilatateur (eNOS = NOS endothéliale)**

LES ESPÈCES RÉACTIVES

- Les espèces radicalaires ont aussi des rôles physiologiques bénéfiques !
 - Métabolisme mitochondrial
 - Transduction message intracellulaire
 - Equilibre Prolifération/Apoptose
 - Défense anti-infectieuse, adaptation au stress
 - Vasodilatation
- Régulation génique, régulation enzymatique ...

PLAN

- Concept et définitions
- Les espèces réactives
- **Mécanismes toxiques**
- Les anti oxydants
- Implication du stress oxydatif en pathologie
- Take-Home Messages



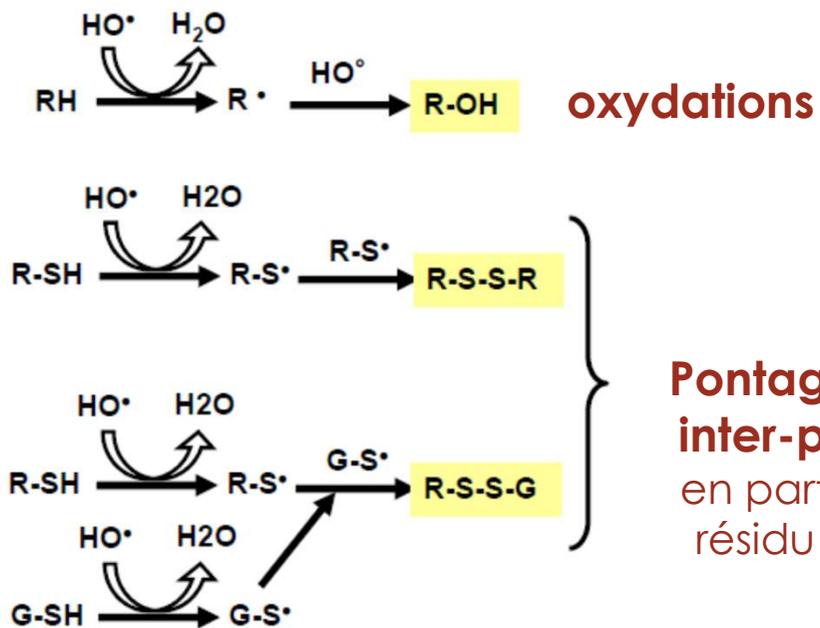
MÉCANISMES TOXIQUES

- Dommages oxydatifs
 - Dépassement des mécanismes de détoxification (antioxydants)
 - **Modifications chimiques irréversibles** des composants de la cellule
- → Pertes de fonction (mécanique, enzymatique, métabolique)
- → Dégâts sur les composants cellulaires
- → Dégâts de l'information génétique

Induction de **mort cellulaire**
Différentes **pathologies** liées au stress oxydatif

MÉCANISMES TOXIQUES

- Dommages protéiques
 - Modification **covalentes**

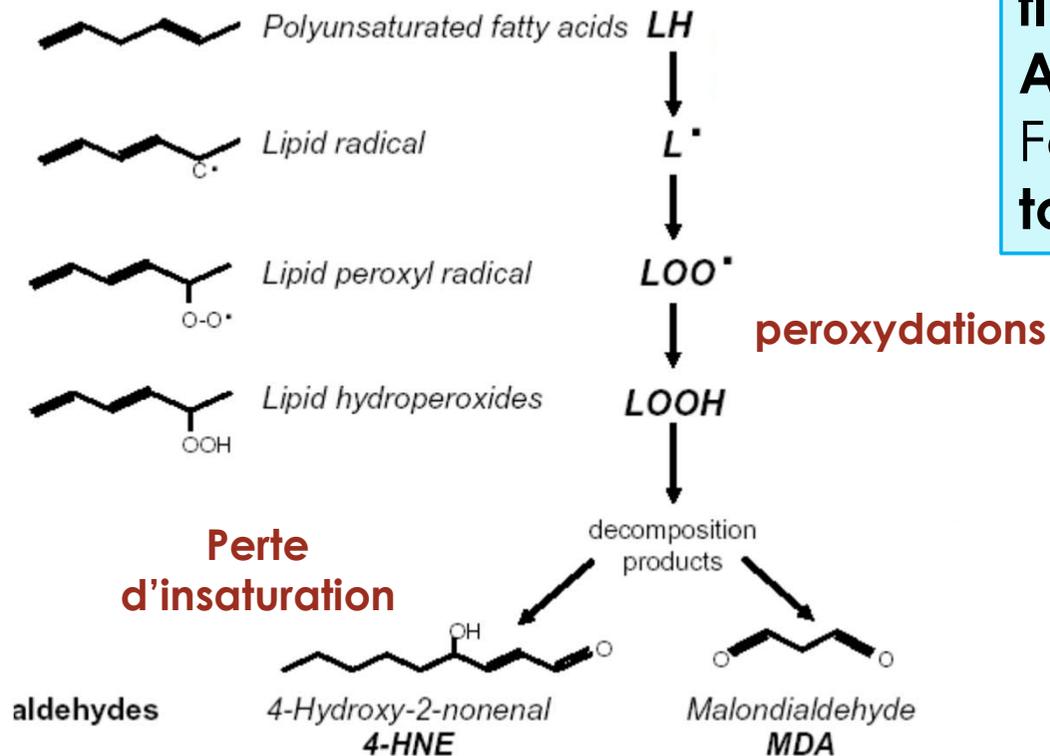


Pontages intra / inter-protéique
en particulier sur
résidu **cystéine**

Inactivation,
Dégradation par
protéasome,
Agrégats en « plaques »

MÉCANISMES TOXIQUES

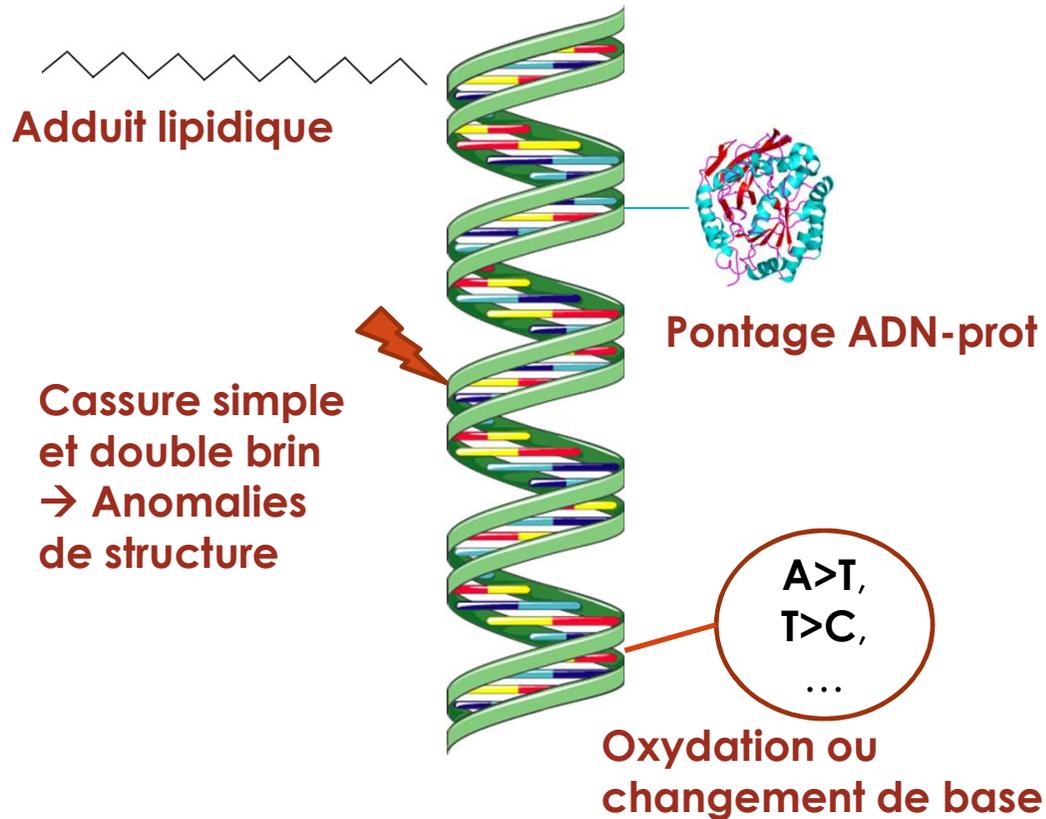
- Dommages lipidiques



Impact négatif sur la **fluidité membranaire**
Ancrage protéique
Formation **d'aldéhydes toxiques**

MÉCANISMES TOXIQUES

- Dommages sur les acides nucléiques



Conséquences très variables selon la région touchée et le type de dégâts :
Mort cellulaire, risques de **cancers**,...

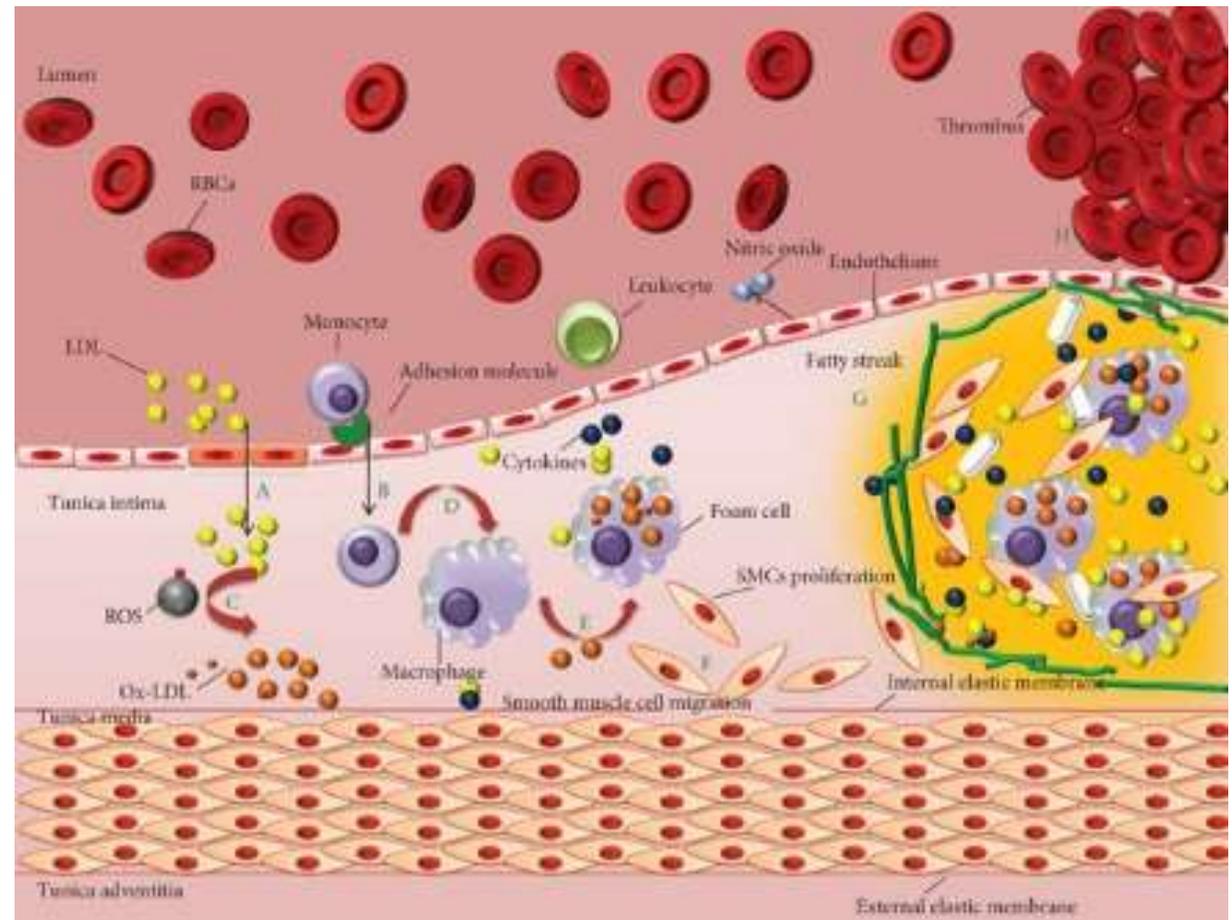
MÉCANISMES TOXIQUES

- Exemple pathogénique : l'ischémie-reperfusion (le paradoxe de l'oxygène)
 - Ischémie : Baisse de l'acheminement de sang oxygéné vers un tissu/organe
 - AVC, IDM, (hypoxie tissulaire)
 - Puis reperfusion (traitement)
- La reperfusion entraîne une **réoxygénation rapide importante** du tissu : **paradoxalement**, ce retour de l'oxygène va produire **des ROS en grande quantité**.
- Plus la durée de l'ischémie est **longue**, plus les lésions sont **importantes**

Lésions « de reperfusion »

MÉCANISMES TOXIQUES

- Exemple pathogénique : l'athérosclérose
 - **Peroxydation** des **LDL**
- Remaniement tissulaire par prolifération cellulaire anormale et épaissement de l'intima = **athérome**



PLAN

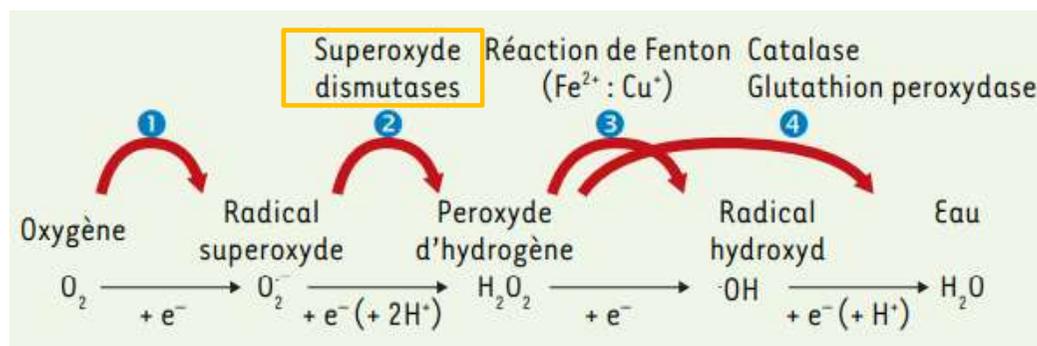
- Concept et définitions
- Les espèces réactives
- Mécanismes toxiques
- **Les anti oxydants**
- Implication du stress oxydatif en pathologie
- Take-Home Messages

LES ANTIOXYDANTS

- Rôle = **Prévenir la formation** et/ou **éliminer** les ROS
 - Les mécanismes **endogènes** (= enzymatiques)

LES ANTIOXYDANTS

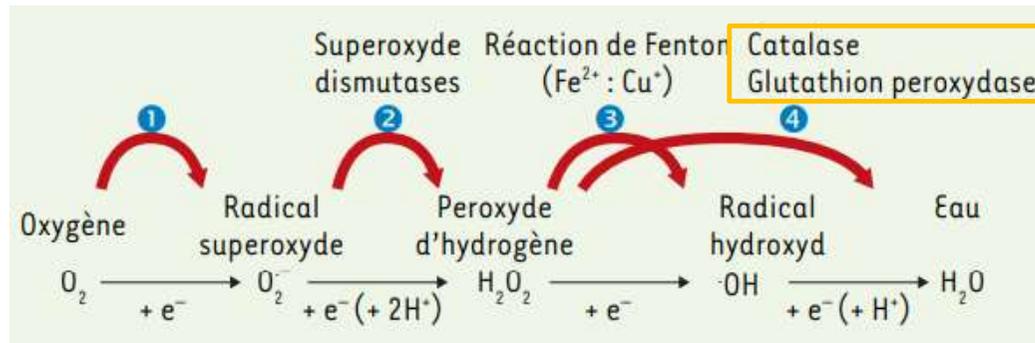
- Rôle = **Prévenir la formation** et/ou **éliminer** les ROS
 - Les mécanismes **endogènes** (= enzymatiques)



- La superoxyde dismutase (**SOD**) : détoxifie $O_2^{\cdot-}$ en H_2O_2 (dismutation)
 - Fonctionne avec cofacteurs ions métalliques (Zn, Mn)

LES ANTIOXYDANTS

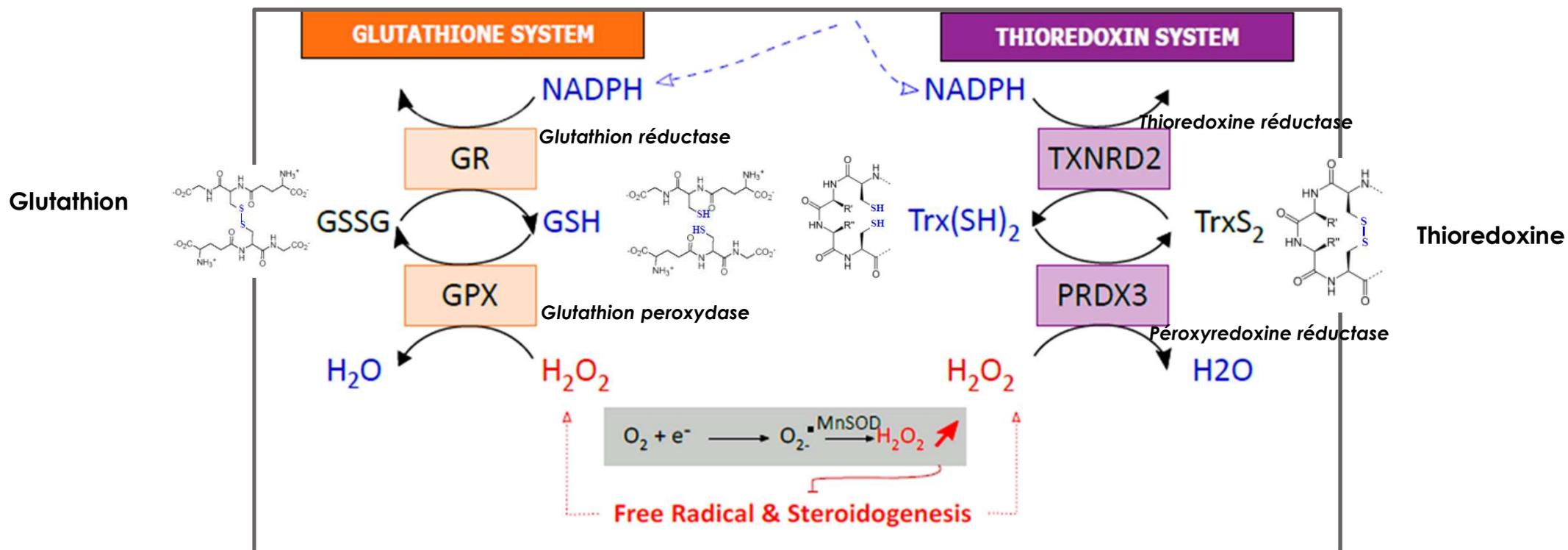
- Rôle = **Prévenir la formation** et/ou **éliminer** les ROS
 - Les mécanismes **endogènes** (= enzymatiques)



- La **catalase** → peroxysome
- Et les **systèmes peroxydase** → Cytosol, mitochondrie, extracell
 - détourne H₂O₂ de la réaction de Fenton et redonne de l'H₂O

LES ANTIOXYDANTS

- Les **systèmes peroxydase**

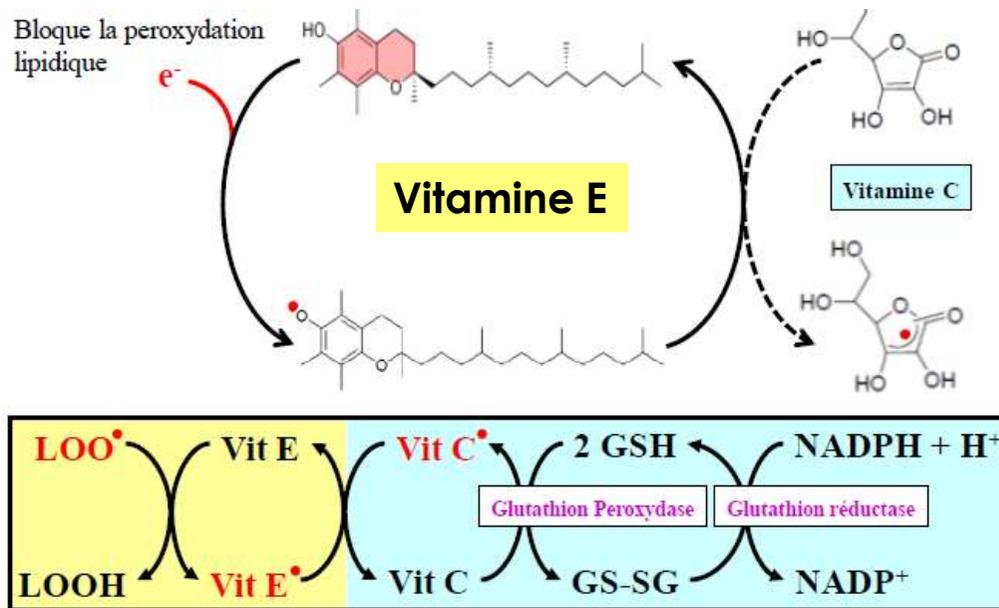


LES ANTIOXYDANTS

- Rôle = **Prévenir la formation** et/ou **éliminer** les ROS
 - Les mécanismes **exogènes** (= non enzymatiques)
- Vitamine A, **E**, **C**,
- Protéine de transports et séquestrants des métaux : transferrine, ceruloplasmine, lactoferrine,
- Métaux oligoéléments: Cu, Mn, Zn, Se
- Ubiquinone (coenzyme Q), Glutathion, acide urique, bilirubine,
- Caroténoïdes, flavonoïdes

LES ANTIOXYDANTS

- Rôle = **Prévenir la formation** et/ou **éliminer** les ROS
 - Les mécanismes **exogènes** (= non enzymatiques)
- **Vitamine E** = alpha-tocophérol
- **Vitamine C** = acide ascorbique



Réversion de la peroxydation lipidique

LES ANTIOXYDANTS

- Rôle = **Prévenir la formation** et/ou **éliminer** les ROS
 - Les voies d'**adaptation génique** au stress oxydant
 - Un déséquilibre modéré transitoire de la balance pro/anti oxydant **induit une réponse adaptée** et la mise en route de **mécanisme adaptatifs** : concept d'« **hormésie** »
- Antioxydant Response Element (ARE) → promotion de la transcription génique d'enzymes détoxifiantes (SOD, systèmes peroxydases,...)
- Exercice physique :  modérée des ROS → **effet bénéfique**

PLAN

- Concept et définitions
- Les espèces réactives
- Mécanismes toxiques
- Les anti oxydants
- **Implication du stress oxydatif en pathologie**
- Take-Home Messages

IMPLICATION EN PATHOLOGIE

- Maladies **cardiovasculaires**
 - Athérosclérose et LDL-Chol oxydé
- Maladies **neurodégénératives**
 - Cf. dia 55, formation d'adduits et d'agrégats protéiques en « plaque »
- **Diabète sucré**
 - Glucose circulant élevé : ↗ ROS, glycation pro-oxydante
- **Vieillesse**
 - Régression progressive des mécanismes antioxydants
 - Augmentation progressive de la production des espèces réactives

PLAN

- Concept et définitions
- Les espèces réactives
- Mécanismes toxiques
- Les anti oxydants
- Implication du stress oxydatif en pathologie
- **Take-Home Messages**

TAKE HOME MESSAGES

- Le stress oxydatif est la résultante d'un **déséquilibre**
- Les ERO et ERN ont des **rôles physiologiques importants** (réponse anti-infectieuse, ...). Leur principale source est la **chaîne respiratoire mitochondriale** (pas que!)
- Des mécanismes **anti oxydants** et des mécanismes **adaptatifs** existent
 - Enzymatique, non enzymatique, réponse au stress modéré
- Implication en « pathologie »
 - **Athérosclérose**
 - **Ischémie Reperfusion**
 - **Vieillesse** physiologique



MERCI POUR VOTRE ATTENTION



clement.janot@chu-lyon.fr