

SCIENCE ET BIOMEDECINE

Les oligo-éléments

prévention des maladies humaines

le cuivre,
le sélénium
et les sélénoprotéines,
le zinc,
les métallothionéines,
le fer

édité par Haim TAPIERO



Extrait de la publication

Science
et Biomédecine

Les oligo-éléments

**Prévention
des maladies humaines**

Vj ku'r ci g'kpvgpvkqpcmf 'ighv'dnc pm

Science
et Biomédecine

Les oligo-éléments

**Prévention
des maladies humaines**

Haim Tapiero



Éditions E.D.K.
10, villa d'Orléans
75014 PARIS
Tél. : 01 53 91 06 06
Fax : 01 53 91 06 07
edk@edk.fr
www.edk.fr

© Éditions EDK, Paris, 2005
ISBN : 2-84254-107-3

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage – loi du 11 mars 1957 – sans autorisation de l'éditeur ou du Centre Français du copyright, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.

Science et Biomédecine

Une nouvelle collection

La relation entre l'alimentation, les substances nutritives et la santé de l'homme est issue de plusieurs disciplines de la recherche fondamentale et clinique. Les principales pathologies et causes de décès dans les pays industrialisés sont, à l'heure actuelle, les maladies chroniques dont les maladies cardiovasculaires et les cancers. Les stratégies qui tendent à prévenir ces pathologies utilisent le potentiel de certaines substances nutritives essentielles pour les circonvenir et/ou améliorer l'efficacité des traitements. Ainsi, de nombreuses substances nutritives ont été développées pour améliorer la santé en général, la vision et la capacité intellectuelle des enfants et des adultes. Parmi ces substances, les oligo-éléments, les phyto-œstrogènes et phyto-stéroïls, les lipides, les antioxydants, les peptides et les vitamines paraissent jouer un rôle non négligeable dans le traitement et la prévention de nombreuses maladies aiguës et chroniques.

Notre but, dans une série de monographies, est de fournir une contribution importante et opportune dans la prévention des maladies chroniques. Nous établirons une interface entre les découvertes d'une recherche multidisciplinaire pour identifier les composants actifs des plantes et leur action chez l'homme dans la gestion ou la prévention de la maladie.

Dans une première série, nous traiterons des oligo-éléments les plus importants, en particulier : le rôle du fer dans le stress oxydatif et dans les anémies chez les femmes pré-ménopausées et les enfants, le rôle du zinc et du cuivre dans les systèmes immunitaire, inflammatoire, et dans certaines pathologies dont les cancers et les maladies auto-immunes, et celui du sélénium et des sélénoprotéines dans la prévention des cancers.

Dans les autres séries, nous traiterons des substances bioactives des plantes : les polyphénols, les phyto-œstrogènes, les phyto-stéroïls et les

composés organosulfurés de l'ail. Nous développerons le rôle de certains acides aminés : l'arginine, dans la prévention des pathologies cardiovasculaires, la glutamine dans la prévention du dysfonctionnement neurologique, le tryptophane et la mélatonine. Étant donné l'importance des acides aminés soufrés, un chapitre important sera développé sur leur rôle dans le métabolisme du glutathion et de ses enzymes, dans la prévention du stress oxydatif et des pathologies qui lui sont associées, ainsi que celui du folate et de l'homocystéine dans les maladies cardiovasculaires.

Avec la participation des plus grands spécialistes internationaux, ces monographies s'adresseront à toutes les personnes responsables impliquées dans le bien-être de l'homme et leur but sera d'assurer la diffusion et le développement de la connaissance scientifique.

Sommaire

Avant-propos : les oligo-éléments	IX
Rôle du cuivre (Cu) dans les syndromes humains.....	1
Le zinc (Zn)	15
Les métallothionéines (MT)	27
Le fer (Fe), besoins et carence	31
Sélénium et sélénoprotéines	39

Remerciements

À Marie-Claude Feuillet, Mireille Tapiero et Jean-Marie Mutschler-Clor pour leur aide et leurs conseils.

Avant-propos

Les oligo-éléments

L'effet de chacun des oligo-éléments dépend l'un de l'autre. Ainsi, une consommation élevée de zinc, de cadmium ou de cuivre par exemple, interfère avec l'accumulation et l'utilisation du fer dans les tissus. De faibles concentrations de fer dans l'alimentation augmentent son absorption, mais aussi celle du plomb, du zinc, du cadmium, du cobalt ou du manganèse. L'administration de grandes quantités de zinc peut être responsable d'hypocuprémie et la cause d'anémie secondaire. Les carences en sélénium potentialisent la peroxydation lipidique qui augmente dans certains tissus par une carence simultanée en cuivre ou en manganèse. La carence en fer affecte plus de deux milliards d'individus et la carence en zinc est aussi largement représentée. La biodisponibilité de ces deux oligo-éléments est souvent équivalente et leur absorption est inhibée par un grand nombre de mêmes substances. La conséquence de ces carences se manifeste par une anémie, problème répandu et apparemment difficile à résoudre, particulièrement parmi les femmes des pays en voie de développement. Dans ces pays, plus de 50 % de femmes enceintes, dont plus de 80 % sont du Sud de l'Asie, souffrent d'anémie par déficit de fer. Aux États-Unis, environ 7,8 millions de femmes et 700 000 nourrissons sont carencés en fer et environ 3,3 millions de femmes et 240 000 nourrissons souffrent d'anémie par déficit de fer. Les carences en fer et en zinc peuvent se manifester simultanément. Le fer et le zinc sont aussi des composants essentiels du cerveau. Ils sont impliqués dans son développement et dans les fonctions du système nerveux central. Chez les animaux carencés en fer, les concentrations de fer dans le cerveau ainsi qu'un certain nombre de récepteurs de dopamine D2 chutent de manière importante. Les carences en fer et en zinc affectent aussi la cognition associée aux dommages neuropsychologiques.

Dans cette première série, nous avons choisi d'analyser l'effet des oligo-éléments les plus importants, dont le cuivre, le fer, le sélénium et le zinc dans la prévention de certaines pathologies de l'homme. Nous avons analysé leurs distributions, absorptions, biodisponibilités, métabolismes et éliminations. Nous avons mis un accent particulier sur les interactions que peuvent avoir ces oligo-éléments entre eux et avec d'autres substances.

Rôle du cuivre (Cu) dans les syndromes humains

Le cuivre (Cu) est un oligo-élément essentiel que l'on trouve, sous forme oxydée (Cu II) et réduite (Cu I), dans tous les organismes vivants. Il est indispensable pour une meilleure assimilation du fer et, surtout, il joue le rôle de cofacteur dans les réactions d'oxydo-réduction qui interviennent dans la croissance et le développement [1]. La consommation moyenne de cuivre varie entre 0,6 et 1,6 mg/jour et les sources principales sont les graines, les noix, les haricots, les coquillages et le foie. La concentration d'ions de cuivre libres dans le plasma humain est d'environ 10^{-13} M.

Le cuivre, comme le fer, peut produire de « l'oxygène réactif », ROS (*reactive oxygen species*), à l'origine de la peroxydation lipidique responsable des altérations de la membrane plasmique, de l'oxydation des protéines et des cassures de l'ADN et des ARN (*Tableau I*). La conséquence de ces dégâts est le développement de diverses pathologies comme le cancer, les maladies du système nerveux ou le vieillissement [2, 3] et des mécanismes régulateurs précis sont donc mis en place pour empêcher les ions du Cu d'atteindre des niveaux toxiques. Le cuivre peut aussi être indirectement toxique en déplaçant d'autres cofacteurs d'origine métallique de leurs ligands naturels, comme le remplacement du Zn(II) par du Cu(II) et rendre défectueux le site d'attachement des récepteurs d'œstrogènes humains [4]. Le cuivre ingéré est distribué aux protéines, l'excrétion est le facteur principal qui contrôle l'homéostasie. Bien que les carences en cuivre soient rares, elles peuvent survenir lors d'un défaut génétique dans le fonctionnement d'un transporteur de cuivre (ATP7A). Chez l'homme, la maladie de Menkes et la maladie de Wilson sont deux maladies génétiques qui mettent en évidence l'importance du maintien de l'homéostasie du cuivre [5].

Tableau I. Interactions entre les ions de fer et de cuivre avec le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet -}$).

<p>Fer Ferreux [Fe^{2+}] + hydroperoxyde [H_2O_2] → Ferryl [intermédiaire : complexe de fer et d'oxygène] → Radical hydroxyl [$OH^\bullet + OH^\bullet$] + Fer ferrique [Fe^{3+}]</p> <p>Fer ferrique [Fe^{3+}] + anion superoxyde [$O_2^{\bullet -}$] ↔ Perferryl [intermédiaire : complexe d'oxygène de fer] ↔ Fer ferreux [Fe^{2+}] + Oxygène [O_2]</p> <p>Des réactions comparables peuvent être écrites dans lesquelles : H_2O_2 réagit avec les ions cuivreux [Cu^+] pour donner OH^\bullet $O_2^{\bullet -}$ réduit les ions divalents de Cu (Cu^{2+}) en ions monovalents (Cu^+) Des complexes intermédiaires d'oxygène et d'ions de cuivre sont formés</p>
--

Transport, absorption, distribution intracellulaire et excrétion

La consommation normale de Cu chez l'homme est de 0,6 à 1,6 mg/jour, dont 55 % à 75 % sont absorbés et répartis dans l'appareil digestif, les liquides de l'organisme et les tissus, en particulier le foie. Le cuivre ingéré passe par la membrane mucoale des cellules qui tapissent l'estomac et surtout l'intestin grêle [1]. Selon qu'il s'agisse de faibles ou de fortes concentrations de cuivre, le transport du Cu(II) vers les cellules nécessite un transport actif et un transport passif par diffusion activée. À l'intérieur des cellules de la muqueuse, 80 % du cuivre absorbé est retenu dans le cytosol, lié au glutathion (GSH), aux métallothionéines (MT) et/ou à d'autres peptides de faible poids moléculaire. De même, l'excès de cuivre accumulé dans les cellules de l'intestin, du foie ou d'autres tissus est immédiatement lié au GSH et accessoirement aux MT. Le GSH protège ainsi la cellule de la toxicité liée au cuivre et l'inhibition de sa synthèse par la buthionine sulfoximine (BSO) réduit de plus de 50 % son incorporation dans les MT [6, 7]. Les MT représentent un groupe de protéines riches en cystéines, de faible poids moléculaire, distribuées aussi bien chez les vertébrés, les invertébrés que dans les moisissures. Les cellules de mammifères possèdent de multiples métallothionéines qui jouent le rôle de tampon lorsque les concentrations intracellulaires de cuivre, zinc, cadmium ou d'autres ions métalliques sont élevées [8]. Les MT n'ont aucun rôle direct dans l'incorporation du cuivre, mais jouent un rôle important en tant que réservoir des ions métalliques protégeant la cellule de la toxicité du cuivre [9]. L'affinité des MT pour le Cu(II) est plus élevée que pour la plupart des autres ions métalliques et en particulier pour le zinc(II). L'induction de

concentrations élevées de MT, par de fortes concentrations de Zn, dans les cellules mucosales, empêche l'absorption intestinale du cuivre dans la maladie de Wilson en le fixant préférentiellement sur les MT.

Les produits de nombreux gènes sont capables de moduler l'absorption intestinale du Cu en contrôlant les transporteurs potentiels ainsi que les systèmes de transport. Le produit du gène *CTR1* (cloné chez l'homme) est une protéine de transport de 190 acides aminés, hCtr1, qui possède une forte affinité pour le Cu. Elle est exprimée dans plusieurs organes et tissus, en particulier le foie, le cœur et le pancréas et, dans une moindre mesure, dans l'intestin, le cerveau et les muscles. L'hCtr2, autre transporteur de Cu, de plus faible affinité, est localisé dans le placenta et, dans une moindre mesure, dans le foie, l'ovaire, l'intestin et le côlon [10, 11]. La protéine Nramp2, localisée dans les cellules en brosse de l'intestin, joue un rôle dans le transport des ions métalliques divalents, dont Fe(II), Zn(II) et Mn(II), et favorise l'absorption du fer dans l'intestin [12]. L'albumine, qui représente la protéine la plus abondante dans le plasma, ne fixe que 10 % à 12 % de cuivre (entre 100 et 150 ng/ml) [13]. Cependant, la liaison cuivre-albumine du plasma, liaison relativement forte, se fait par l'intermédiaire de trois acides aminés de l'extrémité N-terminale de l'albumine (l'histidine étant en troisième position) [14]. L'incorporation du cuivre dans le foie et le rein se fait par l'intermédiaire de complexes formés entre le Cu et des protéines du plasma sanguin dont la céruloplasmine, la transcupréine, ou à partir du complexe Cu-dihistidine [15] (*Tableau II*).

La céruloplasmine est une ferroxidase glycosylée synthétisée principalement dans le foie et qui transporte plus de 95 % du Cu sérique. L'absence de céruloplasmine, chez les individus qui souffrent d'acéruloplasminémie, ne modifie pas le niveau du Cu dans les tissus périphériques. Cela suppose que le complexe Cu-céruloplasmine n'est pas la seule forme qui rende le cuivre disponible pour les tissus non-hépatiques [16-18].

La transcupréine, macroglobuline du plasma sanguin, est aussi impliquée dans le transport de cuivre. La principale macroglobuline humaine est une $\alpha 2$ -macroglobuline qui possède une région, riche en histidine, ce qui suppose la conservation de domaines spécifiques de fixation du métal.

En raison de sa nature fortement réactive, la forme réduite du cuivre Cu(I) est extrêmement nuisible à la cellule. Elle réagit avec des molécules spécifiques et des protéines cytosoliques, de faible poids moléculaire, pour former des complexes, « protéines-cuivre-chaperon ». Après avoir traversé les cellules en brosse de l'entérocyte, ce complexe, Cu-protéines-chaperon, passe dans les canaux de l'appareil de Golgi (TGN, *trans-Golgi network*) par l'intermédiaire de transporteurs, ATOX1/HAH1 [19, 20]. Le GSH réduit fixe le Cu(I) pour le transporter aux métallothionéines et à certaines apoenzymes

Tableau II. Composés fixant le cuivre dans le plasma sanguin humain
(contribution au contenu total de cuivre).

Composés	($\mu\text{g/l}$)	(μM)	(%)
Céruleoplasmine	650-700	10-11	65-70
Albumine	120-180	2-3	12-18
Transcupréine (macroglobuline)	90	1,4	9
Ferroxidase II	10	0,16	1
SOD extracellulaire et glycoprotéine riche en histidine	< 10	< 0,16	< 1
Facteurs V et VII de coagulation	< 5?	< 0,08	< 0,5 ?
Métallothionéine extracellulaire et amine-oxydase	< 1 ?	< 0,02	< 0,1 ?
Composés de 15 à 60 kDa	40	0,63	4
Petits peptides et acides aminés	35	0,55	4
Ions libres de cuivre	0,0001	0,0000002	0

cuiivre-dépendantes, comme la superoxyde dismutase (SOD) et l'hémocyanine [21]. Le GSH pourrait ne pas être directement nécessaire à la distribution du cuivre dans la cellule, mais il l'est pour rétablir la capacité des protéines (par l'intermédiaire des groupes thiols) à fixer le cuivre et en fournissant des électrons ; il participe à la réduction du Cu lors de son transport.

Excrétion du cuivre

Hormis les tissus qui produisent des sécrétions (glandes salivaires, pancréas, épithéliums de l'estomac et de l'intestin), l'excrétion du cuivre est le mécanisme principal de son homéostasie [22]. Pour être excrété, le cuivre administré, transporté par la céruléoplasmine, la transcupréine et l'albumine, doit revenir au foie. L'excrétion du Cu se fait à raison de 1 mg/jour chez l'adulte, principalement par la bile. L'importance de l'homéostasie du Cu dans le foie est justifiée par la maladie de Wilson (WND), maladie génétique autosomique récessive. Les protéines de Wilson et de Menkes sont des ATPases de type P situées dans l'appareil de Golgi (TGN) où a lieu le chargement biosynthétique. Ces deux protéines fortement homologues contribuent à la sortie directe du cuivre de la cellule. La protéine de Wilson est exprimée

dans le foie, transportant le cuivre à l'apocéruloplasmine, tandis que la protéine de Menkes est prédominante dans tous les autres tissus [23]. Lorsque les concentrations de cuivre sont élevées, les protéines de Menkes se déplacent du TGN à la membrane cellulaire [24]. La maladie de Menkes est caractérisée par la mutation du gène *ATP7A* qui code ces protéines. La maladie est caractérisée par une neurodégénérescence sévère et une anomalie des tissus de connexion, due à l'activité réduite de nombreuses enzymes qui dépendent du Cu. Le diagnostic de la maladie de Menkes est établi par l'analyse du cuivre accumulé dans les fibroblastes des patients.

La maladie de Wilson est due, en revanche, à des mutations du gène *ATP7B*. Ce gène code l'ATPase de type WND P, protéine de 160 kDa nécessaire à l'excrétion biliaire du Cu et à son incorporation dans la céruloplasmine du foie [25]. La WND ATPase (7B) est surtout localisée dans le TGN des cellules du foie et du cerveau. Son rôle est d'incorporer le Cu dans la céruloplasmine, mais elle peut aussi jouer un rôle dans l'excrétion du Cu en se localisant dans les vésicules proches des canaux de la membrane des hépatocytes, à partir desquels la bile est excrétée. Il résulte, chez les patients qui souffrent de la maladie de Wilson, une apocéruloplasmine, une cirrhose hépatique due à l'accumulation du Cu dans le foie et une neurodégénérescence due à l'accumulation de Cu dans le cerveau.

En conclusion, l'homéostasie du cuivre est contrôlée par la quantité et la forme par lesquelles il est excrété de la bile. Le Cu ne se trouve pas sous forme d'ions libres dans les cellules ni dans les liquides de l'organisme [26]. La plus grande partie du Cu est réutilisée quotidiennement, une faible quantité seulement pénètre et sort de la cellule.

Rôle physiologique du cuivre

Le cuivre est essentiel au métabolisme cellulaire où il joue le rôle de co-facteur dans un grand nombre d'enzymes dont la cytochrome-c oxydase, la superoxyde dismutase, les métallothionéines, la céruloplasmine, l'héphaés-tine, la matrice du cartilage et la lysyl oxydase. Il joue aussi un rôle important dans l'embryogénèse (*Tableau III*).

Cytochrome-c oxydase

La cytochrome-c oxydase, située dans la partie intérieure de la membrane mitochondriale, possède quatre sites actifs pour les réactions redox des métaux, deux sites hèmes (hèmes $\alpha 1$ et $\alpha 3$) et deux sites pour le cuivre (CuA et CuB) [27]. La cytochrome-c oxydase est une oxydase terminale, qui réduit l'oxygène moléculaire (O_2) en eau. De plus, elle produit un gradient de protons

Tableau III. Enzymes qui dépendent du cuivre chez les mammifères.

Enzymes	Fonctions
Cytochrome-c oxydase	Transport d'électrons dans les mitochondries
Cu/Zn superoxyde dismutase	Détoxification de radicaux libres
Métallothionéine	Stockage des ions de Cu et d'autres ions métalliques divalents en excès [mais pas le Fe(II)] Donneur possible de Cu à certaines apoprotéines
Céruleplasmine (extracellulaire)	Ferroxydase, promeut le transfert du Fe du foie à la circulation sanguine. Élimine les ROS (<i>reactive oxygen species</i>), réagissant lors de phases aiguës. Transport du Cu
Protéine-lysine-6-oxydase	Liaison croisée du collagène et de l'élastine
Tyrosinase (catéchol-oxydase)	Formation de mélanine
Dopamine- β -mono-oxygénase	Production de catécholamines
Enzyme α -amidaté	Modifie la fraction C-terminale de l'hormone hypothalamique se terminant par une glycine, laissant le radical COOH du prochain acide aminé, amidé (nécessaire à la maturation hormonale)
Diamine oxydase	Inactivation de l'histamine et des polyamines ? (cellulaire et extracellulaire)
Amine oxydase (extracellulaire)	Inactivation de l'histamine, tyramine, dopamine, sérotonine ?
Peptidylglycine mono-oxygénase	Bioactivation des hormones
Héphaestine	Ferroxydase, dans le <i>trans</i> -Golgi de l'entérocyte ; favorise l'absorption du fer. Homologie avec la céruleplasmine
Cartilage de la matrice glycoprotéine	Ferroxydase/amine oxydase, homologie avec la céruleplasmine (chondrocytes et épithélium ciliaire de l'œil)
β -amyloïde, précurseur de protéines	Fonctions normales non encore établies
Prion (PrP ^C)	Les propriétés de la PrP ^C à fixer le cuivre suggèrent qu'ils jouent un rôle dans la protection contre le stress oxydatif ; possède une activité similaire à la SOD
S-adénosylhomocystéine	Métabolisme des acides aminés soufrés, hydrolase
Angiogénine	Induit la formation de vaisseaux sanguins
Facteurs V et VIII de coagulation	Agrégation des plaquettes sanguines

de l'intérieur vers l'extérieur de la membrane. Par la migration des charges positives, elle agit sur le potentiel de membrane.

Superoxyde dismutase (Cu/Zn-SOD)

La SOD dépendante du Cu et du Zn convertit les anions superoxydes en peroxydes qui réagiront ultérieurement avec la catalase et la glutathion peroxydase. La drosophile et les micro-organismes sont dépourvus de cette enzyme et sont donc particulièrement sensibles aux différents types « d'oxygène réactif » (ROS). Les mutations de la Cu/Zn-SOD jouent un rôle dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) [28].

Les métallothionéines (MT)

Les métallothionéines sont des protéines composées de 61 résidus d'acides aminés, dont 20 sont des cystéines. Elles se caractérisent par au moins 2 isoformes codées par plusieurs gènes. Les métallothionéines fixent solidement les ions métalliques divalents mais pas le fer.

Lorsque les ions métalliques sont en excès dans la cellule, l'une des fonctions caractéristiques de ce groupe de protéines est de les séquestrer et de les rendre inoffensifs. Ainsi, le cadmium s'accumule dans le complexe MT, particulièrement au niveau du rein. Dans la maladie de Wilson, l'excès de cuivre s'accumule dans les MT des tissus affectés. Le cadmium (Cd) et le zinc (Zn) sont particulièrement de bons inducteurs de MT, alors que le cuivre peut l'être, dans certains tissus seulement. Bien que les MT fixent principalement les ions de Zn, de Cu et de Cd, ils peuvent aussi séquestrer les ions de mercure (Hg), d'argent (Ag) ou de nickel (Ni). Le Cu se fixe plus fermement sur les MT et peut donc déplacer les autres ions. La liaison Cu-MT aurait une activité superoxyde dismutasique [29].

Céruleplasmine

La céruleplasmine est un polypeptide d'environ 120 kDa qui possède de nombreuses fonctions dont celles de transporteur de cuivre et de fer et d'antioxydant. Elle transporte le Cu aux cellules mais participe aussi à son excrétion de l'organisme. La céruleplasmine est la seule voie par laquelle le fer de la transferrine peut être oxydé. Elle oxyde le fer ferreux (Fe II) en fer ferrique (Fe III), changement nécessaire pour son transport au plasma après sa fixation sur la transferrine. Il en est de même pour le transport du fer de la moelle osseuse aux globules rouges, où 22 mg (environ 0,7 %) du fer entrent et sortent des globules rouges humains. Une grande partie de ce fer est réincorporée

dans les cellules hépatiques, en particulier dans les hépatocytes. La concentration de céruloplasmine plasmatique augmente pendant l'inflammation et l'infection. Elle peut aussi être influencée par d'autres facteurs dont celui responsable de l'induction de l'hypoxie (HIF1), lié au métabolisme du fer [30]. Ces résultats impliquent que l'expression de la céruloplasmine ne dépend pas seulement des cytokines de l'inflammation.

Héphaestine

L'héphaestine est une protéine homologue de la céruloplasmine avec qui elle partage certaines caractéristiques. C'est une protéine transmembranaire d'environ 134 kDa localisée dans les vésicules de Golgi. Comme la céruloplasmine, elle a une activité ferroxidasique impliquée dans l'absorption intestinale du fer [31]. Elle peut oxyder le fer pour fixer l'apotransferrine et favoriser sa sortie par exocytose vers le sang.

Matrice glycoprotéique du cartilage (cartilage matrix glycoprotein, CMGP)

La CMGP est un autre homologue de la céruloplasmine intracellulaire avec des activités ferroxidasiques et oxydasiques. Elle est localisée dans les vésicules des chondrocytes ainsi que dans les cellules épithéliales de l'œil. Elle est composée de 4 sous-unités de disulfides de 116 kDa chacune. Elle peut jouer un rôle dans la formation de la matrice extracellulaire.

Lysyl oxydase (protéine-6-lysine oxydase)

La lysyl-oxydase nécessite du cuivre pour son activité. C'est une protéine multimérique composée de sous-unités de 32 kDa qui jouent un rôle crucial dans la formation, la maturation et la stabilisation des tissus connectifs. Elle fait partie de la matrice extracellulaire des organes et tissus de l'organisme (incluant celle du cartilage et de l'os). Dans la maladie de Menkes, ou dans le syndrome de la corne occipitale caractérisé par le déficit en Cu, le développement normal du tissu connectif est altéré.

Rôle du cuivre dans l'embryogenèse

Des quantités considérables de cuivre sont transférées au fœtus, *via* le placenta, la circulation sanguine maternelle ou par ingestion du liquide amniotique au cours de la dernière phase de la gestation. Le placenta exprime aussi bien la protéine WND impliquée dans le transport du cuivre placentaire que

la protéine MNK, active surtout chez le fœtus. En revanche, le placenta n'exprime pas de céruloplasmine. Au cours de l'embryogenèse, la protéine MNK est exprimée dans tous les tissus, et particulièrement dans le cerveau, tandis que l'expression de la protéine WND est limitée au système nerveux central (SNC), le foie et le cœur. Après la naissance, la céruloplasmine produite par la glande mammaire contribue *via* le lait entre 20 % et 25 % des besoins en cuivre du nouveau-né [33]. Par ailleurs, le cuivre lié à la métallothionéine s'accumule dans le foie de la mère avec des dépôts de fer et de zinc qui seront utilisés pendant l'allaitement [32].

Rôle du cuivre dans les syndromes humains

Rôle sur les rythmes circadiens (pineal night-specific ATPase, PINA)

Les rythmes circadiens influent sur le sommeil quotidien et les fluctuations hormonales influencent la sensibilité de l'homme aux pathologies cardiovasculaires [34]. La glande pinéale, organe placé profondément dans le cerveau, manifeste de grandes fluctuations diurnes dans la sécrétion de la mélatonine. Cette hormone connecte l'information transmise par la lumière et agit sur les réponses physiologiques du corps. La synthèse de la mélatonine est contrôlée par le noyau suprachiasmatique (NSC) du cerveau qui utilise une horloge biologique et l'information transmise par l'éclairage, pour réguler les voies neuronales selon un certain rythme. Un des rôles du NSC est d'influencer les neurones du ganglion cervical supérieur (GCS) qui envoie des processus axonaux directement à la glande pinéale. Les neurones sympathiques du GCS, une fois stimulés, libèrent de la norépinéphrine dans les récepteurs β -adrénergiques des pinéaloctes de la membrane plasmique. Ces récepteurs induisent alors une série de signaux qui aboutissent à la production d'AMPc et stimulent la production de mélatonine [35]. Chez les animaux, la seule fonction connue de la glande pinéale est la synthèse et la régulation de la mélatonine. Elle est synthétisée à partir du tryptophane de l'alimentation sous l'action de quatre enzymes (*Figure 1*). L'analyse de la séquence de l'ATPase, spécifique de nuit, de la glande pinéale (PINA) révèle que, chez les patients qui souffrent de la maladie de Wilson (WD), l'ATP7B est une forme épissée de l'ATPase qui a subi une mutation. La protéine PINA qui est 100 fois plus exprimée la nuit que le jour dans les pinéaloctes agirait comme transporteur de Cu dans les pinéaloctes. Elle ne représente que la moitié de la séquence C-terminale de l'ATP7B et est totalement dépourvue de séquences redondantes qui se lient au métal.

Références

1. Vendeland SC, Deagen JT, Butler JA, Whanger PD. Uptake of selenite, selenomethionine and selenate by brush border membrane vesicles isolated from rat small intestine. *Biometals* 1994 ; 7 : 305-12.
2. Fairweather-Tait SJ. Bioavailability of selenium. *Eur J Clin Nutr* 1997 ; 51 : S20-3.
3. Ganther HE. Pathways of selenium metabolism including respiratory excretory products. *J Am Coll Toxicol* 1986 ; 5 : 1-5.
4. Gronbaek H, Thorlacius-Ussing O. Selenium in the central nervous system of rats exposed to ⁷⁵Se selenomethionine and sodium selenite. *Biol Trace Elem Res* 1992 ; 35 : 119-27.
5. Michalke B, Schramel P. Selenium speciation in human milk with special respect to quality control. *Biol Trace Elem Res* 1997 ; 59 : 45-56.
6. Chu FF, Doroshov JS, Esworthy RS. Expression, characterization and tissue distribution of a new cellular Se-dependent glutathione peroxidase, GSHPX-GI. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 2571-6.
7. Lei XG, Evenson JK, Thompson KM, Sunde RA. Glutathione peroxidase and phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase are differentially regulated in rats by dietary selenium. *J Nutr* 1995 ; 125 : 1438-46.
8. Gu QP, Sun Y, Ream LW, Whanger PD. Selenoprotein W accumulates primarily in primate skeletal muscle, heart, brain and tongue. *Mol Cell Biochem* 2000 ; 204 : 49-56.
9. Deagen JT, Butler JA, Zachara BA, Whanger PD. Determination of the distribution of Se between glutathione peroxidase, selenoprotein P and albumin in plasma. *Anal Biochem* 1993 ; 208 : 176-84.
10. Dreher I, Schmutzler C, Jakob F, Kohrle J. Expression of selenoproteins in various rat and human tissues and cell lines. *J Trace Elem Med Biol* 1997 ; 11 : 83-91.
11. Tanaka T, Kondo S, Iwasa Y, Hiai H, Toyokuni S. Expression of stress-response and cell proliferation genes in renal cell carcinoma induced by oxidative stress. *Am J Pathol* 2000 ; 156 : 2149-57.
12. Yang X, Hill KE, Maguire MJ, Burk RF. Synthesis and secretion of selenoprotein P by cultured rat astrocytes. *Biochim Biophys Acta* 2000 ; 1474 : 390-6.
13. Koga M, Tanaka H, Yomogida K, et al. Expression of selenoprotein messenger ribonucleic acid in the rat testis. *Biol Reprod* 1998 ; 58 : 261-5.
14. Baker A, Payne CM, Briehl MM, Powis G. Thioredoxine, a gene found overexpressed in human cancer, inhibits apoptosis *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Res* 1997 ; 57 : 5162-7.
15. Arner ES, Holmgren A. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. *Eur J Biochem* 2000 ; 267 : 6102-9.
16. Hill KE, McCollum GW, Boeglin ME, Burk RF. Thioredoxin reductase activity is decreased by selenium deficiency. *Biochem Biophys Res Commun* 1997 ; 234 : 293-5.
17. Hill KE, Burk RF, Lane JM. Effect of selenium depletion and repletion on plasma glutathione and glutathione-dependent enzymes in the rat. *J Nutr* 1987 ; 117 : 99-104.
18. Ferrans VJ. Pathologic anatomy of the dilated cardiomyopathies. *Am J Cardiol* 1989 ; 64 : C9-11.
19. Arthur JR, Beckett GJ. Thyroid function : review. *Br Med Bull* 1999 ; 55 : 658-68.
20. Combs GF Jr. Selenium and Cancer. In : Garewal HS, ed. *Antioxidants and disease prevention*. New York : CRC Press, 1997 : 97-113.
21. Spyrou G, Björnstedt M, Skog S, Holmgren A. Selenite and selenate inhibit human lymphocyte growth *via* different mechanisms. *Cancer Res* 1996 ; 56 : 4407-12.

22. Shimazu F, Tappei AL. Selenoamino acids decrease radiation damage to aminoacids and proteins. *Science* 1964 ; 143 : 369-71.
23. Ip C, Ganther H. Activity of methylated forms of selenium in cancer prevention. *Cancer Res* 1996 ; 50 : 1206-11.
24. Ganther HE. Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention : complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis* 1999 ; 20 : 1657-66.
25. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomed Pharmacother* 2003 ; 57 : 134-44.
26. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Norkus EP, Morris JS, Hoffman SC, Comstock GW. Prospective study of serum micronutrients and ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996 ; 88 : 32-7.
27. Van den Brandt PA, Goldbohm RA, van't Veer P, Bode P, Dorant E, Hermus RJ, Sturmans F. A prospective cohort study on toenail selenium levels and risk of gastrointestinal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993 ; 85 : 224-9.
28. Nomura AM, Lee J, Stemmermann GN, Combs GF Jr. Serum selenium and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 ; 9 : 883-7.
29. Vadhanavikit S, Ip C, Ganther H. Metabolites of sodium selenite and methylated selenium compounds administered at cancer chemoprevention levels in the rat. *Xenobiotica* 1993 ; 23 : 731-45.
30. Cai XJ, Block E, Uden PC, *et al.* Allium chemistry : identification of selenoamino acids in ordinary and selenium enriched garlic, onion, and broccoli using gas chromatography with atomic emission detection. *J Agric Food Chem* 1995 ; 43 : 1754-7.
31. Ip C, Lisk DJ. Characterization of tissue selenium profiles and anticarcinogenic responses in rats fed natural sources of selenium-rich products. *Carcinogenesis* 1994 ; 15 : 573-6.
32. Look MP, Rockstroh JK, Rao GS, Kreuzer KA, Spengler U, Sauerbruch T. Serum selenium *versus* lymphocyte subsets and markers of disease progression and inflammatory response in human immunodeficiency virus-1 infection. *Biol Trace Elem Res* 1997 ; 56 : 31-41.
33. Serra V, Grune T, Sitte N, Saretzki G, von Zglinicki T. Telomere length as a marker of oxidative stress in primary human fibroblast cultures. *Ann NY Acad Sci* 2000 ; 908 : 327-30.