

Inflammation, collagène et radicaux libres oxygénés

Au cours du phénomène inflammatoire, des fragments solubles de collagène vont attirer les polynucléaires neutrophiles (chimiotactisme) et stimuler leur production d'anion superoxyde O_2^- . O_2^- va directement contribuer à cliver les fibres de collagène et, après sa transformation en eau oxygénée et en radical hydroxyle, à lyser les structures membranaires au niveau du foyer inflammatoire. Dans un deuxième temps, au contraire, la stimulation par O_2^- de la synthèse de fibres de collagène par les cellules (fibroblastes ou hépatocytes) va accélérer la reconstruction tissulaire, remplaçant le tissu enflammé et détruit.

Jacques-Paul Borel

Professeur de biochimie

Jean-Claude Monboisse

Maître de conférences en biochimie

Georges Bellon

Maître de conférences en biochimie

Il y a près de cent ans, Metchnikoff décrivait le phénomène inflammatoire comme une réaction de défense de l'organisme vis-à-vis des agressions bactériennes, parasitaires, chimiques ou mécaniques [1] précédant et favorisant la réparation des tissus lésés. On sait maintenant que le nombre de facteurs (cellules, molécules, fragments de molécules) mis en jeu dans ce phénomène dépasse probablement la centaine. On est bien loin de connaître toutes les interactions entre ces facteurs et même simplement l'ordre exact dans lequel ils interviennent. Parmi ces facteurs, les radicaux libres oxygénés occupent, semble-t-il, une place de choix. Des expériences récentes mettent en évidence une interaction curieuse entre ces espèces chimiques de petite taille et de faible durée de vie et le collagène, dont la structure polymérisée (protéine fibrillaire) et la longue durée de vie sont bien différents. Ce couple inhabituel, s'il ne peut expliquer à lui seul la genèse de tous les phénomènes liés à l'inflammation, n'en participe pas moins étroitement aux diverses phases de celle-ci et paraît capable d'activer fortement le processus en raison de sa répartition ubiquitaire.

L'inflammation aiguë

Ce phénomène comporte schématiquement trois phases successives

(figure 1). La première est caractérisée par une exsudation intense à travers l'endothélium capillaire, dont les cellules sont modifiées par les premiers facteurs inflammatoires libérés par les cellules atteintes (prostaglandines, leucotriènes, paf-acéther). Les espaces extracellulaires, c'est-à-dire les tissus conjonctifs mous, capables de se laisser distendre par l'eau, les sels minéraux ou certaines protéines, sont le siège d'un gonflement. Cette phase s'accompagne de la libération, à partir des zones atteintes, de substances chimiques dont certaines sont de véritables messagers synthétisés par les macrophages et les polynucléaires ou provenant de la dégradation des constituants tissulaires, en particulier conjonctifs (protéines, peptides, dérivés d'acides gras comme le dialdéhyde malonique). Certains de ces dérivés ont une activité chimio-attractive, responsable du recrutement de cellules dans le foyer enflammé, notamment de phagocytes (macrophages, polynucléaires) et de fibroblastes venant de la périphérie des lésions. Ces derniers se divisent rapidement. A l'infiltration tissulaire due à l'œdème vient s'ajouter l'augmentation de volume créée par l'afflux de cellules.

La phase cellulaire succède ainsi à la phase d'exsudation. L'activité de toutes les cellules présentes paraît

ADRESSE

J.-P. Borel, J.-C. Monboisse, G. Bellon : laboratoire de biochimie, UA Cnrs 610, faculté de médecine, 51, rue Cognacq-Jay, 51095 Reims, France.

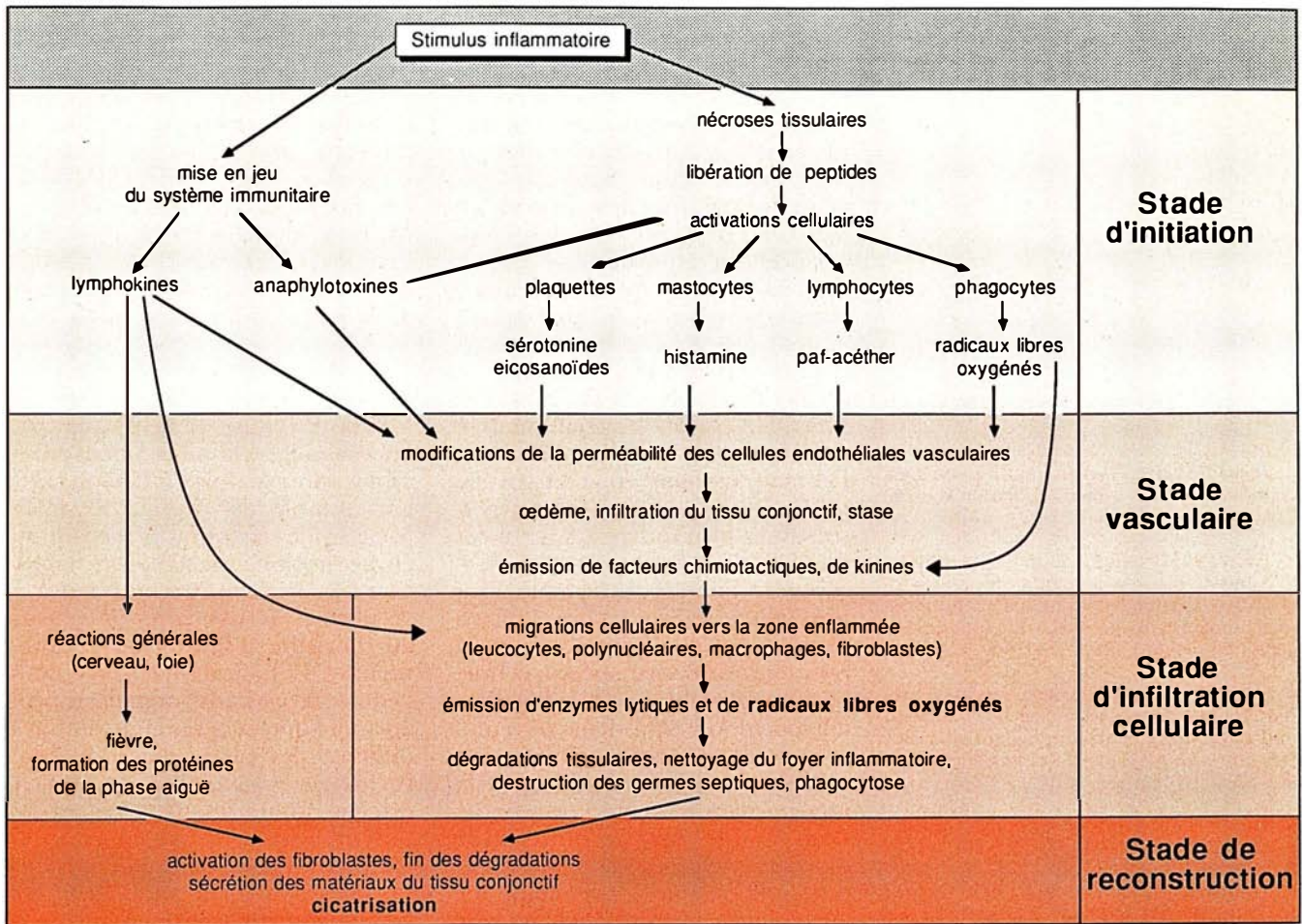


Figure 1. **Schéma résumé de l'inflammation.**

orientée vers la destruction intégrale du tissu lésé. Tout se passe comme si ce stade de l'inflammation était destiné non seulement à détruire les cellules ou molécules étrangères mais même toutes les zones tissulaires altérées, considérées comme n'appartenant plus à l'individu. Le collagène, molécule la plus abondante des tissus conjonctifs, est particulièrement visé, d'autant plus qu'il constitue un élément de résistance mécanique du tissu dont l'élimination permet la distension par l'œdème inflammatoire.

On a longtemps attribué les phénomènes lytiques aux seules enzymes lysosomiales (collagénase, élastase, gélatinase, stromélysine [2]) sécrétées par les cellules présentes dans le foyer ou aux alentours, en particulier par les polynucléaires, les macrophages et même les fibroblastes. Depuis quelques années, on s'est aperçu que

m/s n° 5 vol. 4, mai 88

les radicaux libres oxygénés, formés et sécrétés par les cellules phagocytaires, participaient à ces processus. La dernière phase s'annonce par un changement brutal des activités cellulaires (sans modification de la nature des cellules présentes): les phénomènes cataboliques s'interrompent et la reconstruction des tissus commence par la déposition de matrice extracellulaire par les fibroblastes venus des tissus voisins. Il reste à expliquer quelle horloge cellulaire ou moléculaire décide que la phase de dégradation a assez duré, et qu'il faut passer à la phase suivante. On connaît mal le mécanisme qui provoque la sécrétion de collagène par les fibroblastes et sa déposition, phénomène central dans la constitution du granulome cicatriciel. Le TGF β (*transforming growth factor β*) est un des facteurs qui paraissent capables de réaliser cette stimulation

in vivo comme dans les cultures cellulaires [3]. Les cellules épithéliales participent à la cicatrisation car elles recouvrent les zones remaniées.

Les radicaux libres oxygénés

Les radicaux libres oxygénés interviennent à plusieurs niveaux au cours des processus inflammatoires. Ce sont des molécules ou fragments de molécules possédant un électron isolé dans une de leurs orbitales alors que normalement chacune d'entre elles comporte deux électrons de spins opposés (*figure 2, page 306*). Ces radicaux sont très instables, donc très réactifs, avec une durée de vie très brève. Plusieurs types de radicaux libres dérivent de l'oxygène soit par transfert interne d'énergie et modification de la répartition des électrons (oxygène singulet), soit par addition

RÉFÉRENCES

1. Metchnikoff E. Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris : Masson, 1892.
2. Chin JR, Murphy G, Werb Z. Stromelysin, a connective tissue-degrading metalloendopeptidase secreted by stimulated rabbit synovial fibroblasts in parallel with collagenase. *J Biol Chem* 1985 ; 260 : 12367-76.
3. Varga J, Jimenez SA. Stimulation of normal human fibroblast collagen production and processing by transforming growth factor β . *Biochem Biophys Res Commun* 1986 ; 138 : 974-80.
4. Babior B. The respiratory burst of phagocytes. *J Clin Invest* 1984 ; 73 : 599-601.
5. Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984 ; 219 : 1-14.
6. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease : free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982 ; 47 : 412-26.
7. Gillery P, Monboisse JC, Maquart FX, Borel JP. Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabete Metab* 1988 (sous presse).
8. Maridonneau I, Braquet P, Garay RP. Na^+ and K^+ transport damage induced by oxygen free radicals in human red cell membranes. *J Biol Cell* 1983 ; 258 : 3107-13.
9. Flore L, Gonzler WA, Loschen G, Martin N, Meier B. Evidence for involvement of oxygen radicals in PMNL chemotaxis. In : Rotilio G, ed. *Superoxide and Superoxide Dismutase in Chemistry*. Amsterdam : Elsevier, 1986.
10. Mc Cord JM, Wong K, Stokes SH, Petrone WF, English D. Superoxide and inflammation : a mechanism for the anti-inflammatory activity of superoxide dismutase. *Acta Physiol Scand* 1980 ; 492 (suppl.) : 25-30.
11. Hurst NP. Molecular basis of activation and regulation of the phagocyte respiratory burst. *Ann Rheum Dis* 1987 ; 46 : 265-72.
12. Maridonneau-Parini I, Tringale SM, Tauber A. Identification of distinct activation pathways of the human neutrophil NADPH oxidase. *J Immunol* 1986 ; 137 : 2925-9.

d'un électron (radical superoxyde dont le nom est mal choisi car ce n'est pas un oxyde et il n'a rien de supérieur). Avec deux électrons supplémentaires apparaît une structure très réactive, l'ion peroxyde O_2^{--} , neutralisé par deux protons pour former l'eau oxygénée. On doit considérer celle-ci comme proche des radicaux libres parce qu'elle se forme à partir du superoxyde, partage certaines des propriétés biologiques de ceux-ci et peut donner naissance au dernier d'entre eux, le radical hydroxyle OH^{\bullet} par une réaction catalysée par les ions ferreux (figure 3).

Les radicaux libres apparaissent chez les êtres vivants dans deux types de situations bien différentes. Leur formation peut être programmée et répondre à une nécessité biologique. Les cellules phagocytaires (macrophages, polynucléaires) sont équipées d'un dispositif spécial permettant la biosynthèse d' O_2^- , d' H_2O_2 et d'hypochlorite qui leur servent à détruire les bactéries, parasites ou composés chimiques étrangers [4] présents dans les tissus.

Dans d'autres cas, la formation de radicaux oxygénés est non spécifique, « indésirable », sans doute inévitable, au cours de toutes les réactions enzymatiques qui mettent en jeu des transports d'électrons (respiration cellulaire, fixation d'oxygène sur l'hémoglobine, fonctionnement des enzymes du groupe des oxygénases [5], interactions avec l'oxygène de molécules auto-oxydables comme l'adrénaline, la riboflavine, le tétrahydrofolate [6] ou les protéines glyquées* [7]).

Les effets nocifs des radicaux libres oxygénés proviennent de leur capacité de réaction avec les acides gras polydésaturés, les acides aminés, les protéines, les oses, les acides nucléiques, aboutissant à la dégradation de ces molécules avec libération éventuelle de substances toxiques. L'effet toxique sur les membranes plasmiques se marque par un accroissement de la perméabilité passive aux ions K^+ [8].

L'un des phénomènes caractéristiques de l'inflammation est le recrutement de cellules phagocytaires par des substances chimiotactiques diffusant à partir du foyer inflammatoire, par exemple, des peptides d'origine bactérienne (fmlp) ou provenant du clivage de protéines sériques (composant C_{5a} du complément, fragments de fibrine) ou tissulaires (fragments du collagène, d'élastine ou de fibronectine). Le radical superoxyde, dont la durée de vie dans l'organisme peut atteindre quelques minutes, diffuse à distance des phagocytes qui l'ont formé et peut lui-même servir d'agent chimiotactique à l'égard des polynucléaires [9], à moins qu'il n'ait la capacité de rendre certains peptides tissulaires chimiotactiques en altérant leur structure [10].

Les phagocytes subissent des phénomènes d'activation soit par des agents figurés (bactéries opsonisées, levures, virus), soit par des substances solubles agissant sur des récepteurs situés sur la membrane

*Protéine glyquée : ayant fixé du glucose sur certains de ses radicaux aminés par une réaction non enzymatique.

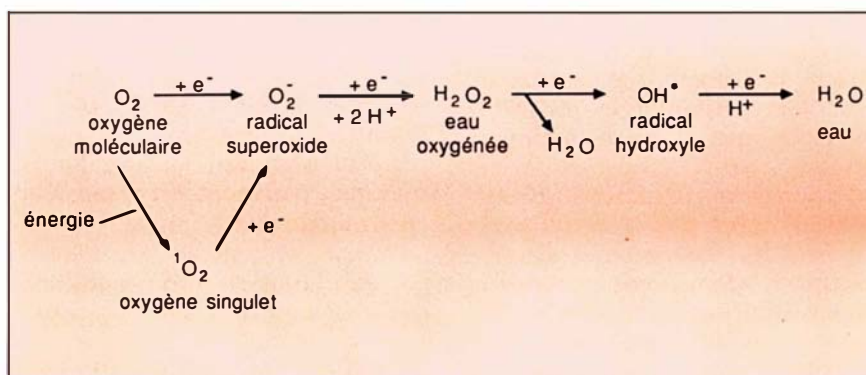
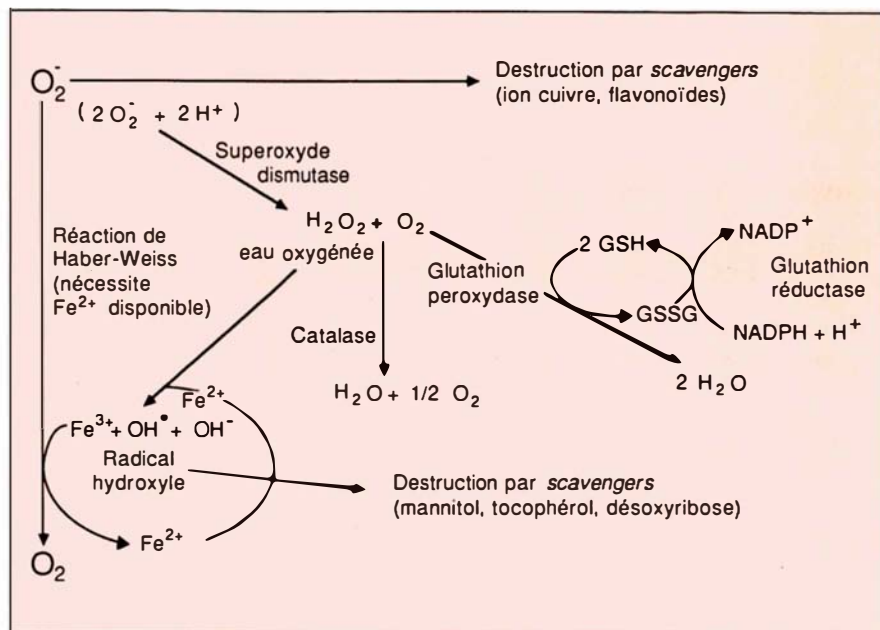


Figure 2. Les divers radicaux libres dérivés de l'oxygène.

Figure 3. **Conversions des divers radicaux libres oxygénés et modes de destruction dans l'organisme.**



plasmique (peptide fmlp, Paf, LTB_4 , complexes IgG-Fe) ou provenant du cytoplasme (esters de phorbol) ou enfin agissant sans récepteur (ions F^- , acide arachidonique, ionophores du Ca^{++} , digitonine) [11, 12]. Les mécanismes intracellulaires correspondant à ces diverses stimulations sont partiellement connus, ils mettent en jeu certains seconds messagers intracellulaires, provoquent l'activation des synthèses de certaines protéines enzymatiques, stimulent les systèmes sécrétoires et contractiles responsables des phénomènes phagocytaires et lytiques.

Une conséquence très particulière de l'activation des polynucléaires neutrophiles concerne la production des radicaux libres oxygénés. Ce phénomène, appelé explosion respiratoire, a pour siège la membrane plasmique, dans laquelle est localisé un système de transport d'électrons résistant au cyanure, la NADPH-oxydase permettant au NADPH de céder ses électrons à l'oxygène moléculaire: $NADPH + 2O_2 \rightarrow NADP^+ + 2O_2^- + H^+$. Une flavine et le cytochrome b_{558} participent à ce transport d'électrons. Cette réaction consomme des volumes d'oxygène importants. Elle survient très brutalement après la stimulation. On ne connaît pas encore la totalité des mécanismes

provoquant la mise en jeu de ce phénomène [13].

Les collagènes

Il existe une bonne douzaine de collagènes qui diffèrent par leurs gènes, leur organisation moléculaire, leurs localisations tissulaires, leurs fonctions. Leurs caractères ont été fort bien décrits dans *médecine/sciences* par Van der Rest [14]. On les a numérotés en chiffres romains afin de les distinguer. Les collagènes I et III sont présents dans le conjonctif mou. Ils sont donc exposés aux phénomènes inflammatoires, tout particulièrement le type I, qui est le plus abondant. De son côté, le collagène de cartilage, ou type II, est dégradé au cours de certains processus inflammatoires atteignant ce type de tissus, mais, à la différence du collagène I, il n'est pas réparé ou très peu, et le tissu cicatriciel qui se forme prend les caractères d'un tissu fibreux ordinaire où prédomine le collagène de type I.

Interactions collagène - radicaux libres oxygénés

Il est curieux de constater que l'un des stimuli capables de provoquer l'explosion respiratoire des polynu-

cléaires neutrophiles est précisément le contact avec des molécules de collagène [15], à la condition que ces dernières soient solubles et complètes, c'est-à-dire qu'elles aient été préparées par extraction acide et non par digestion pepsique. Cette dernière détruit les extrémités non hélicoïdales de la molécule, appelées télépeptides. Les collagènes des types I et III paraissent également actifs. Les fibres de collagène insoluble sont sans action, peut-être parce que leur contact avec les polynucléaires est moins aisé. En revanche, la gélatine est activatrice.

Seule la chaîne $\alpha 1(I)$ conserve l'activité après séparation des chaînes polypeptidiques $\alpha 1$ et $\alpha 2$ par chromatographie. Cette chaîne a été clivée par le bromure de cyanogène (BrCN), les peptides séparés par chromatographie liquide de haute performance (HPLC, *high performance liquid chromatography*) et leur effet sur les neutrophiles mesuré [15]: le peptide $\alpha 1CB6$, situé à l'extrémité C-terminale de la chaîne $\alpha 1(I)$, est seul actif. Ce peptide comporte à la fois une séquence faisant partie de la triple hélice du collagène et une séquence de 25 résidus d'acides aminés qui constitue le télépeptide C-terminal. Nous avons dit plus haut que les télépeptides

étaient nécessaires à l'activation des polynucléaires. En outre, le traitement du collagène ou du peptide $\alpha 1\text{CB6}$ par la collagénase, en détruisant la zone hélicoïdale, supprime l'activité. Il est vraisemblable que l'activation des polynucléaires résulte de leur fixation sur deux points de la molécule de collagène (figure 4). La partie hélicoïdale du peptide $\alpha 1\text{CB6}$ contient une séquence arginine-glycocolle-acide aspartique (résidus 916, 917, 918 de la chaîne $\alpha 1(\text{I})$). Cette séquence RGD est connue pour ses capacités adhésives sur d'autres protéines* [16]. Pour vérifier si elle est impliquée dans l'interaction entre collagène et polynucléaires, l'incubation de ces derniers avec du collagène I a été réalisée en présence du peptide glyco-colle-arginine-glycocolle-acide aspartique (GRGD): ce dernier empêche l'activation (J.-C. Monboisse, résultats non publiés), confirmant que la séquence RGD joue un rôle dans l'interaction. De même, les télopeptides préparés par chromatographie après digestion de la molécule de collagène par la collagénase bactérienne, inhibent le phénomène d'activation, confirmant la nécessité d'un second point de fixation des neutrophiles au collagène. Cette activation d'une cellule par contact avec deux points d'une macromolécule activatrice n'est pas un fait isolé. On la trouve dans d'autres cas de fixation des cellules [17].

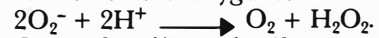
On peut s'étonner que le collagène soit capable d'activer les polynucléaires car cette interaction risque apparemment d'agir de façon intempestive. En réalité, les polynucléaires sont normalement protégés du contact avec les fibres de collagène par l'endothélium vasculaire, par les protéoglycannes et par d'autres protéines, comme la fibronectine, qui entourent les fibres. En outre, les molécules de collagène arrangées en fibres insolubles ne sont pas actives, probablement par restriction du nombre de zones de contact possibles. Lorsque les fibres de collagène d'une zone inflammatoire subissent une première série de dégradations, les fragments libérés deviennent alors capables d'activer les polynucléaires présents et d'en attirer d'autres par leur pouvoir chimiotactique.

Les radicaux O_2^- , en retour, paraissent aptes à dégrader le collagène. Des expériences d'incubation in vitro de fibres de collagène avec des systèmes produisant l'ion superoxyde mettent en évidence la libération de petits peptides contenant de l'hydroxyproline en quantité qui ne dépasse pas 5 % du total du collagène [18]. Bien que cette proportion soit faible, elle peut jouer un rôle significatif dans la dégradation des fibres de collagène au cours des phénomènes inflammatoires. En effet, les protéinases n'agissent pas sur les fibres de collagène intactes. Seules, les collagénases sont douées de la spécificité nécessaire. Si le radical O_2^- dégrade partiellement le collagène, il ouvre la voie aux protéinases non spécifiques et par conséquent rend possible la dégradation quand il n'y a pas de collagénases présentes à l'état actif, ou l'accélère si ces dernières sont également à l'œuvre. La dégradation du collagène est le seul exemple d'attaque d'une molécule protéique par l'ion O_2^- , qui n'est pas très réactif. On a jusqu'ici démontré que les autres types de radicaux libres oxygénés, en particulier le radical hydroxyle, étaient capables de fractionner un certain nombre de protéines. En revanche, aucune protéine autre que le collagène ne paraît sensible à O_2^- . On peut penser que celui-ci se fixe sur le carbone α de certains résidus d'acides aminés particulièrement exposés dans la triple hélice du collagène, fragilisant la liaison peptidique voisine. Des travaux récents montrent que les molécules de collagène absorbent les radicaux O_2^- comme un véritable *scavenger*** . On a pu calculer une constante de fixation ou de destruction des O_2^- par le collagène, égale à : $k = (4,8 \pm 0,8) 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ [19].

* Pour le rôle des séquences RGD dans les phénomènes d'adhésion cellulaire, voir l'éditorial et les trois premiers articles dans *m/s* n° 6, vol. 3.

** Le terme *scavenger*, consacré par l'usage actuel, est un mot anglais signifiant « éboueur », « purificateur ». Il se dit d'une molécule épurant un milieu d'une substance qu'elle fixe et inactive.

Le radical O_2^- est capable, dans certaines conditions, de se transformer en d'autres espèces chimiques toxiques. Sa dismutation activée par les enzymes superoxyde dismutases, forme de l'eau oxygénée :



Cette dernière, si elle n'est pas détruite par les enzymes catalase ou glutathion peroxydase, provoque des destructions tissulaires. Elle dénature rapidement certaines protéines, ce qui permet la destruction de celles-ci par des protéinases non spécifiques. Elle est toxique sur les cellules en culture [20]. Le superoxyde peut aussi contribuer à la formation du radical hydroxyle dans les tissus, à condition que des ions ferreux soient disponibles [5, 21]. Les radicaux hydroxyle sont connus pour modifier les bases puriques ou pyrimidiques, oxyder les acides gras contenant plusieurs doubles liaisons, comme l'acide arachidonique, libérant en particulier le dialdéhyde malonique, marqueur de ce type de dégradations. On peut ainsi apprécier l'étendue des destructions exercées sur les membranes plasmiques soumises aux effets de ces radicaux [6]. Les radicaux hydroxyle paraissent avoir deux formes d'actions sur le collagène. En présence d'oxygène moléculaire, ils provoquent des coupures des chaînes polypeptidiques. En son absence, ils déterminent la formation de liaisons croisées supplémentaires dont la nature chimique n'est pas élucidée. L'ensemble des interactions entre collagène et radicaux libres oxygénés est résumé sur la figure 5.

Il serait faux de croire que les radicaux libres oxygénés ont dans tous les cas une action destructrice. D'autres types d'effets ont été signalés qui ajoutent à la complexité des interactions en matière d'inflammation. C'est ainsi que Bhatnagar et son groupe ont montré [22] que les hépatocytes de rats cultivés en présence d'une source d' O_2^- provenant de molécules non toxiques (le dihydroxyfumarate ou la riboflavine soumise à une réduction photochimique), réagissaient par l'activation de l'enzyme prolyl-hydroxylase et par un accroissement de la synthèse de collagène. L'effet de O_2^- porterait sur la transcription du gène en ARN car

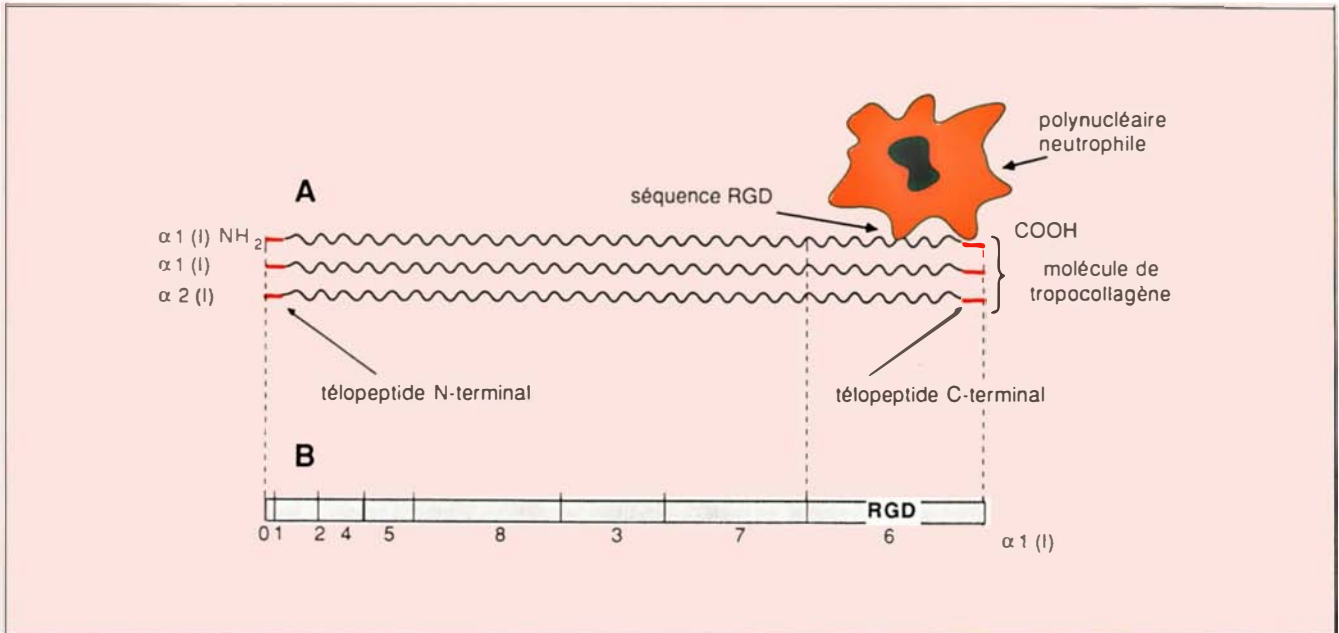


Figure 4. **A. Adhésion d'un polymorphonucléaire à une molécule de collagène en deux points par la séquence RGD et le télépeptide C-terminal, tous deux contenus dans le peptide $\alpha 1\text{CB6}$.** CB = Cyanogen bromide, bromure de cyanogène; traits noirs ondulés = zones hélicoïdales; traits rouges continus = zones polypeptidiques non hélicoïdales. **B. Séquence des peptides clivés par le bromure de cyanogène à partir des chaînes $\alpha 1(I)$ séparées.** Les numéros dépendent de l'ordre d'élu­tion des peptides par chromatographie sur échangeurs cationiques. Les barres verticales représentent les points de clivage au niveau des résidus de méthionine.

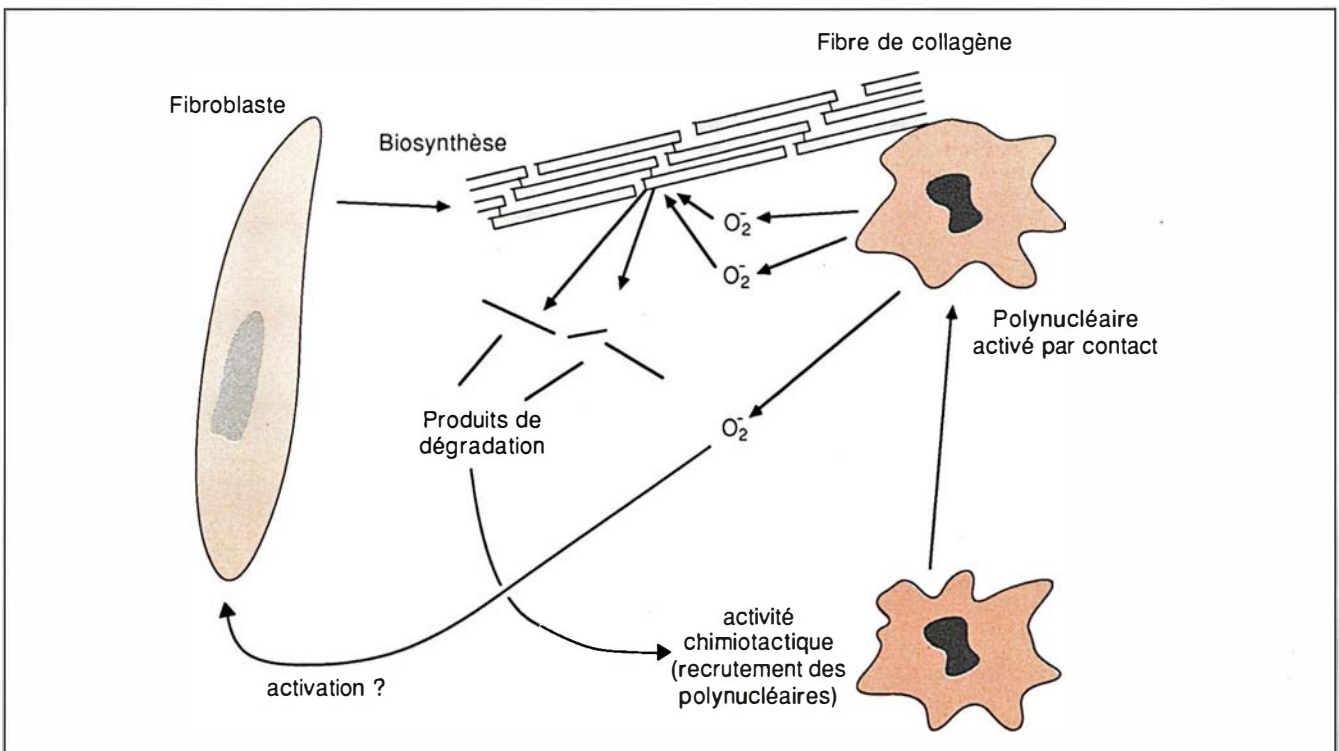


Figure 5. **Schéma résumant les divers modes d'interaction entre polymorphonucléaires et collagène.**

RÉFÉRENCES

13. Doussière J, Vignais PV. Purification and properties of an O_2^- generating oxidase from bovine polymorphonuclear neutrophils. *Biochemistry* 1985 ; 24 : 7231-9.
14. Van der Rest M. Biologie du collagène et maladies héréditaires de la matrice extracellulaire. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 411-20.
15. Monboisse JC, Bellon G, Dufer J, Randoux A, Borel JP. Collagen activates superoxide anion production by human polymorphonuclear neutrophils. *Biochem J* 1987 ; 246 : 599-603.
16. Degos L, Kahn A. Adhésion cellulaire. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 314-5.
17. Ruoslahti E, Pierschbacher MD. New perspectives in cell adhesion : RGD and integrins. *Science* 1987 ; 238 : 491-7.
18. Monboisse JC, Braquet P, Randoux A, Borel JP. Non enzymatic degradation of acid soluble calf skin collagen by superoxide ion : protective effect of flavonoids. *Biochem Pharmacol* 1983 ; 32 : 53-8.
19. Monboisse JC, Gardes-Albert M, Randoux A, Borel JP, Ferradini C. Collagen degradation by superoxide anion in pulse and gamma radiolysis. *Biochim Biophys Acta* 1988 (sous presse).
20. Simon RH, Scoggin CH, Patterson D. Hydrogen peroxide causes fatal injury to human fibroblasts exposed to oxygen radicals. *J Biol Chem* 1987 ; 256 : 7181-6.
21. Haber F, Weiss J. The catalytic decomposition of hydrogen peroxide by iron salts. *Proc R Soc Lond (Biol)* 1934 ; 147 : 332-51.
22. Hussain MZ, Watson JA, Bhatnagar RS. Increased prolyl-hydroxylase activity and collagen synthesis in hepatocyte cultures exposed to superoxide. *Hepatology* 1987 ; 7 : 502-7.
23. Bhatnagar R, Liu TZ. Evidence for free radical involvement in the hydroxylation of proline : inhibition of nitroblue tetrazolium. *FEBS Lett* 1972 ; 26 : 32-4.

il est supprimé par l'actinomycine D*. On sait que les hépatocytes ne synthétisent normalement que de petites quantités de collagène. En revanche, en cas de cirrhose, ces cellules se mettent à en sécréter des quantités appréciables. De même, d'après Bhatnagar (communication personnelle), les fibroblastes cutanés humains en culture sont stimulés par les mêmes sources d' O_2^- et synthétisent ainsi davantage de collagène. Enfin, il y a quelques années, le même groupe avait suggéré que l'enzyme prolyl-hydroxylase, responsable de la formation de l'hydroxyproline utilisait O_2^- comme intermédiaire réactionnel[23]. Cette hypothèse n'est pas confirmée à l'heure actuelle.

On voit que les mêmes radicaux libres sont capables de dégrader les fibres de collagène, d'attirer les polynucléaires dans les foyers inflammatoires (directement ou par l'intermédiaire des peptides détachés du collagène), d'activer les fibroblastes ou les cellules hépatiques en les amenant à reconstituer les fibres de collagène. A l'inverse, les polynucléaires stimulés par contact avec les molécules de collagène, sécrètent radicaux libres et protéases capables de dégrader ces dernières. Il s'agit donc d'un véritable système à but homéostatique : tout contact entre polynucléaires et molécules de collagène déclenche la dégradation de celles-ci, tout en provoquant, avec un certain délai, la reconstruction des fibres de collagène ■

* Antibiotique inhibant la transcription.

* ABRÉVIATIONS *

fmlp : peptide bactérien formyl-méthionyl-leucyl-phénylalanine.

Paf-acéther : platelet activating factor.

LTB : leucotriène B.

Summary

Oxygen free radicals, superoxide ion (O_2^-), hydroxyl radical (OH^\bullet), singlet oxygen (1O_2), are unstable chemical species that derivate from oxygen by alteration of the distribution of electrons in its orbitals or by capture of unpaired electrons. These radicals form in many pathological conditions. They may also be secreted by macrophages and polymorphonuclear leukocytes during phagocytic and inflammatory phenomena, in which they play an interesting part. These radicals appear engaged into a kind of privileged relationship with collagen. Collagen molecules constitute one of the stimuli capable of triggering the formation of O_2^- by neutrophils. On the other hand, O_2^- participates in the degradation of collagen and may serve as a precursor of hydroxyl radical that also cleaves collagen molecules when in the presence of oxygen, but elicits some kind of cross-links in anaerobic conditions. Superoxide ion appears capable of triggering collagen synthesis by hepatocytes or fibroblasts in culture.

TIRÉS A PART

J.-P. Borel : laboratoire de biochimie, UA Cnrs 610, faculté de médecine, 51, rue Cognacq-Jay, 51095 Reims, France.

m/s n° 5 vol. 4, mai 88