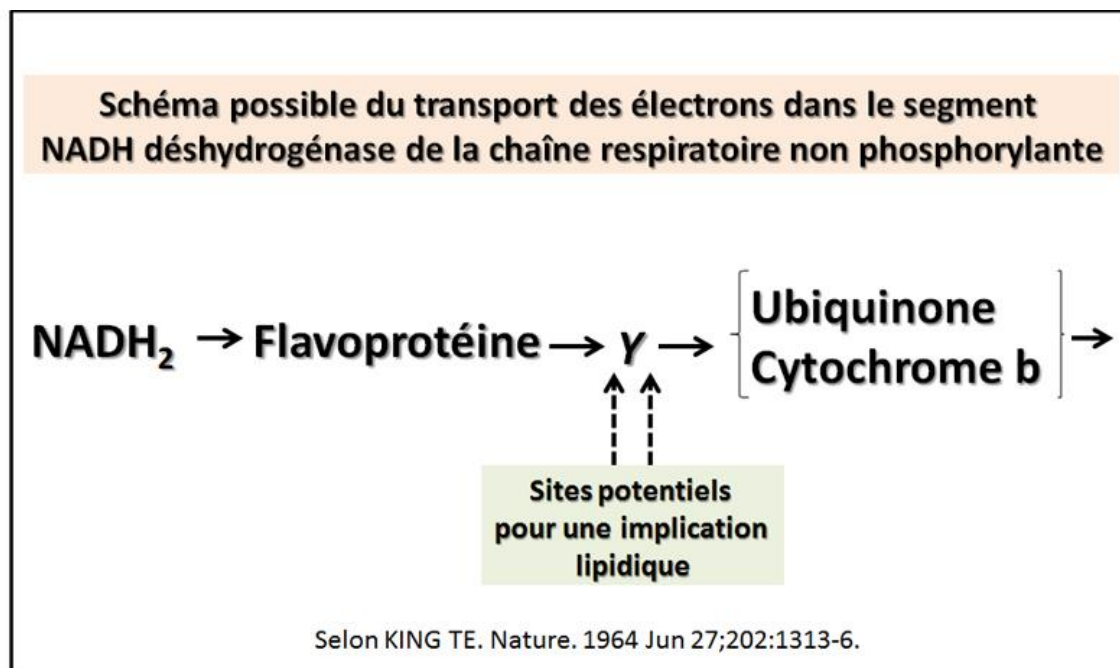


INTRODUCTION

Dés 1994 [diverses études portent sur la deshydrogénase NADH2 et l'oxydase NADH2 d'origines mitochondriales du muscle cardiaque.](#) Il a en effet été signalé que la NADH,-ubiquinone réductase contient environ 20 pour cent de lipides'. En outre, la sensibilité du système aux solvants organiques, aux agents tensioactifs~ et aux barbituriques, dont le pouvoir inhibiteur dépend de la possession par G de chaînes latérales lipophiles²¹ - semble appuyer la possibilité de l'implication des lipides dans l'intégrité structurelle. Bien que ces suggestions, qui sont illustrées dans une figure présentée ci-dessous (montrant un schéma possible de transport d'électrons dans la N ADH déshydrogénase), le segment de la chaîne respiratoire non-phosphorylante est un composé de type ferrédoxine, soient hautement spéculatives et ne reposent que sur des présomptions, elles **fournissent une hypothèse raisonnable sur laquelle baser des travaux futurs.**



Par ailleurs ce travail rapporte [des informations sur la stimulation de la NADH oxydase mitochondriale avec des extraits de mitochondrie cérébrale.](#) Afin de mieux comprendre les facteurs régulant l'oxydation du NADH par les mitochondries fragmentées, une étude a été réalisée sur cet effet électrolytique. Les données présentées ci-dessous mettent en évidence la présence dans les fractions de mitochondries¹ du cerveau, du foie et du coeur, **d'un ou plusieurs composants qui modifient la vitesse d'oxydation du NADH par la voie sensible à l'antimycine A de la chaîne respiratoire.**

En 1972, selon [cette étude il existe une inhibition mutuelle entre les activités de la NADH oxydase et de la succinoxydase \(SDH\) dans les particules submitochondriales en respiration.](#) En effet il a été observé que l'inhibition de la succinoxydase par la NADH oxydase est en relation inverse avec le niveau d'activation de la SDH ; plus le niveau d'activation est élevé, plus l'inhibition de la succinoxydase par la NADH oxydase est faible. L'inhibition entre les deux activités oxydasiques s'est avérée "asymétrique" dans le sens où la NADH oxydase peut modifier l'activité de la succinoxydase beaucoup plus que la succinoxydase ne peut inhiber la NADH oxydase. Les résultats rapportés

peuvent être expliqués en supposant que le pool de CoQ₁₀ est, au moins dans une certaine mesure, compartimenté par rapport aux déshydrogénases. **L'inhibition mutuelle entre les activités de l'oxydase est suggérée comme étant le résultat d'un débordement d'équivalents réducteurs sur la barrière de compartimentage.** En conséquence, le NADH-DH réduit la CoQ₁₀ dans le pool disponible pour la SDH à un niveau tel que la concentration de CoQ₁₀ oxydée tombe en dessous du niveau de saturation pour la SDH.

Puis en 1974, une [analyse porte sur l'activation de la NADH oxydase par le succinate dans des particules submitochondriales partiellement appauvries en ubiquinone.](#) Le point de convergence des branches succinate et NADH de la chaîne respiratoire semble être important pour contrôler le flux d'électrons provenant des déshydrogénases primaires. Ce point de contrôle est extrêmement complexe, contenant de l'ubiquinone (UQ), du fer non hémique et peut-être un facteur lipidique non identifié. Il a été affirmé, cependant, que l'UQ seule constitue le lien commun entre les déshydrogénases et la chaîne cytochrome. **Cette suggestion est basée principalement sur la démonstration que l'élimination partielle, ou l'incorporation, de l'UQ limite l'activité du NADH et de la succinate oxydase.** En outre, il semblerait, d'après ces études, que l'UQ limite le taux d'activité des deux chaînes. Dans le présent article, il est fourni des preuves de l'existence d'un composant supplémentaire qui peut, dans certaines conditions, devenir un facteur limitant pour la NADH et la succinate oxydase. Ce composant est contrôlé par l'état d'activation de la succinate déshydrogénase, mais ne semble pas faire partie de la molécule en soi.

En 1975, on trouve alors [des données sur l'inhibition de la NADH oxydase par les homologues inférieurs du coenzyme Q.](#) Les homologues du Coenzyme Q ayant des chaînes isoprénoïdes courtes sont beaucoup moins efficaces que les homologues supérieurs pour restaurer l'oxydation du NADH dans les mitochondries lyophilisées de cœur de bœuf extraites au pentane ; ils ont cependant une activité de restauration élevée pour l'oxydation du succinate. Le même schéma est observé dans les particules submitochondriales ETP extraites au pentane uniquement si les quinones sont ajoutées aux membranes traitées par détergent, ce qui montre que dans les ETP, l'accessibilité des quinones à longue chaîne est réduite par rapport aux homologues inférieurs. Dans les mitochondries intactes et l'ETP, la CoQ inhibe l'oxydation du NADH tout en n'affectant pas l'oxydation du succinate ; l'inhibition de l'oxydation du NADH par la CoQ₃ n'est pas inversée par l'albumine sérique mais l'est par la CoQ₁₀, en particulier lorsque la membrane a été préalablement "ouverte" avec du désoxycholate. **La CoQ₁₀ peut accepter des électrons du NADH dans l'ETP inhibée par le cyanure, permettant le couplage au premier site de phosphorylation comme le montre l'extinction de la fluorescence de l'atébrine.** Le mécanisme d'inhibition du CoQs est probablement lié à son taux insuffisant de réoxydation par le segment suivant de la chaîne respiratoire lorsqu'il a été réduit par la NADH déshydrogénase.

Puis à partir de la fin des années 1970 on va obtenir des résultats sur

Une inhibition sélective de [deux lignées de cellules tumorales humaines par des anti-métabolites de la coenzyme Q10](#). Ainsi les produits suivants, l'a 5-chloro-2,3-diméthoxy-6-octylmercapto-1,4-benzoquinone (NSC 252188) et la 2,3-diméthoxy-5-hydroxy-6-phytyl-1,4-benzoquinone (NSC 277818) ont permis d'inhiber les lignées cellulaires humaines 4265 et K 562c, ainsi que la lignée tumorale animale expérimentale W256 ; mais ils ont également montré une activité antitumorale contre le carcinosarcome Walker 256 chez les rats avec des guérisons ; et ils ont également inhibé les enzymes mitochondriales de la coenzyme Q10, la succinoxydase et la **NADH-oxydase**.

En 1983 les recherches se poursuivent avec [une étude sur le rôle de l'acide sialique membranaire des granulocytes humains](#) dans la stimulation de l'activité de la NADPH,H⁺ oxydase. Ainsi un traitement léger au périodate n'oxyde que la chaîne poly-hydroxilique de l'acide sialique avec formation de groupes aldéhydes. **Ce traitement augmente l'activité de la NADPH oxydase cellulaire** et empêche aussi largement la stimulation des cellules polymorphonucléaires par le zymosan opsonisé.

En 1987 une étude sur [la pathologie dite Myopathie lipidique](#) : un cas familial hétérogène Cela permet d'observer chez ce patient, la biochimie musculaire **qui a révélé une réduction importante de l'activité de la NADH oxydase** et chez la tante une diminution du taux de carnitine compatible avec une carence en carnitine. L'hétérogénéité de ces myopathies lipidiques est discutée.

Puis dans le début des années 1990 ce sera par exemple le [Clonage moléculaire et analyse du gène codant pour la NADH oxydase](#) de Streptococcus faecalis 10C1. Comparaison avec la NADH peroxydase et les flavoprotéines disulfure réductases. Le gène codant pour la flavoprotéine streptococcique **NADH oxydase (NOXase)**, qui catalyse la réduction à quatre électrons de O₂-->2H₂O, a été cloné et séquencé à partir du génome de Streptococcus (Enterococcus) faecalis 10C1 (ATCC 11700).

En 1994 on obtiendra alors [le Clonage d'expression des gènes nox](#), mdh et ldh des espèces Thermus codant pour la NADH oxydase, la malate déshydrogénase et la lactate déshydrogénase.

Un tableau récapitulatif permet alors de résumer les données sur NOX

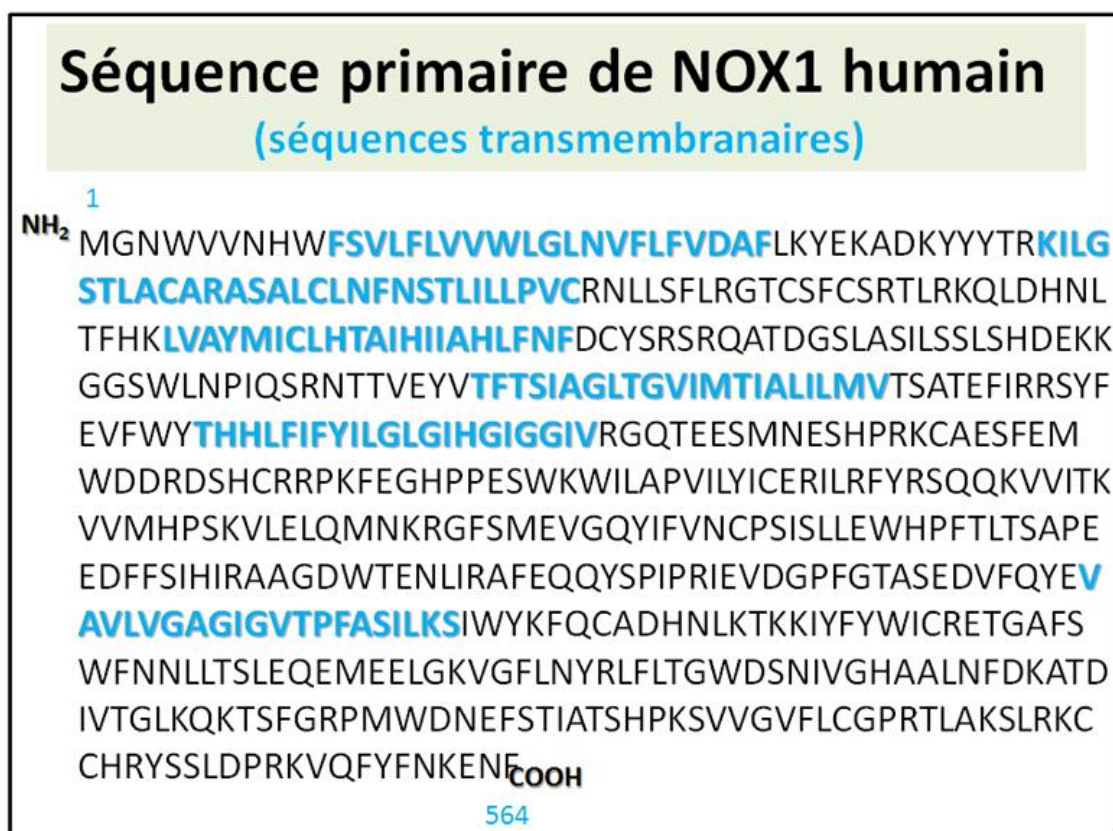
Tableau récapitulatif des différentes séquences de la NADPH oxydase 1			
Protéine	PM	Locus gène	Distribution
NOX	64,87 kDa	Xq22.2	Muscles et non Musculaire

En 1995 les connaissances progressent en particulier sur [la modulation par certains acides gras de la NADPH oxydase dépendante](#) de la protéine kinase C dans le monocyte adhérent humain : mécanisme d'action, implication possible dans l'athérogénèse.

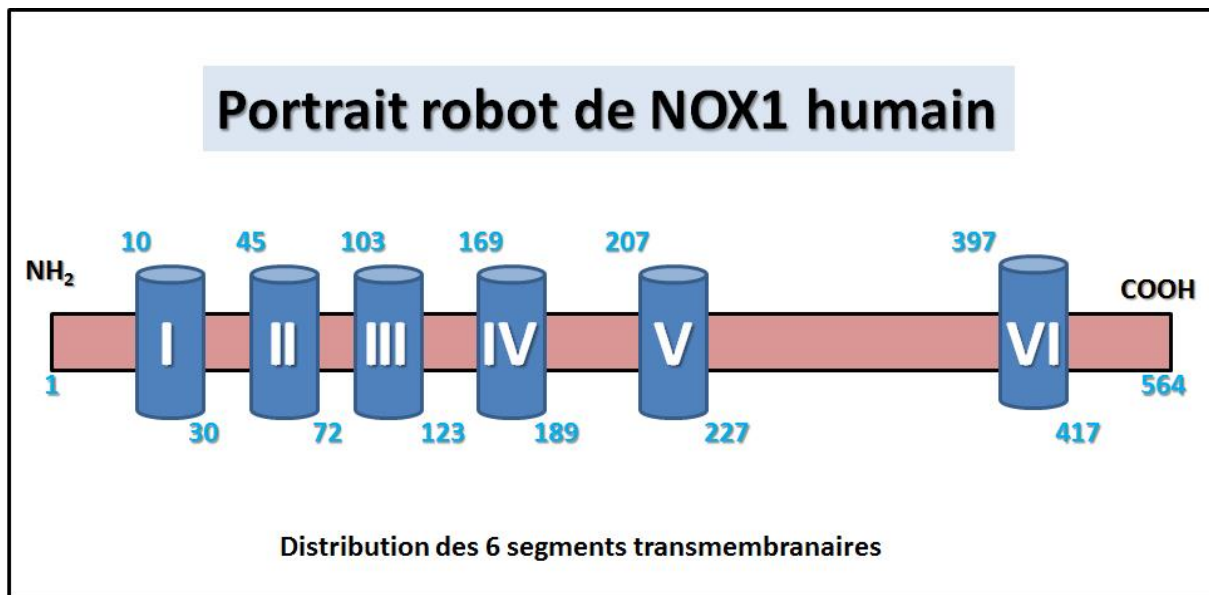
En 1996 on va enfin obtenir [le Clonage moléculaire et analyse de la séquence du gène codant pour la NADH oxydase](#) formant du H₂O de Streptococcus mutans.

Puis la même année ce sera une étude complète sur [la Famille Nox/Duox de nicotinamide adénine dinucléotide \(phosphate\) oxydases](#). La découverte d'une famille de nicotinamide adénine dinucléotide (phosphate) oxydases apparentée à la phagocyte oxydase, la famille Nox/Duox, fournit des exemples supplémentaires de génération délibérée d'espèces réactives de l'oxygène. Cet article décrit cette nouvelle famille d'enzymes et envisage des hypothèses quant à leur fonction. Les rôles potentiels des Nox/Duox dans la génération d'espèces réactives de l'oxygène qui fonctionnent dans la signalisation cellulaire (liée à la croissance et à l'angiogénèse), la fonction immunitaire, la réponse hypoxique et la modification oxydative des protéines de la matrice extracellulaire sont discutés.

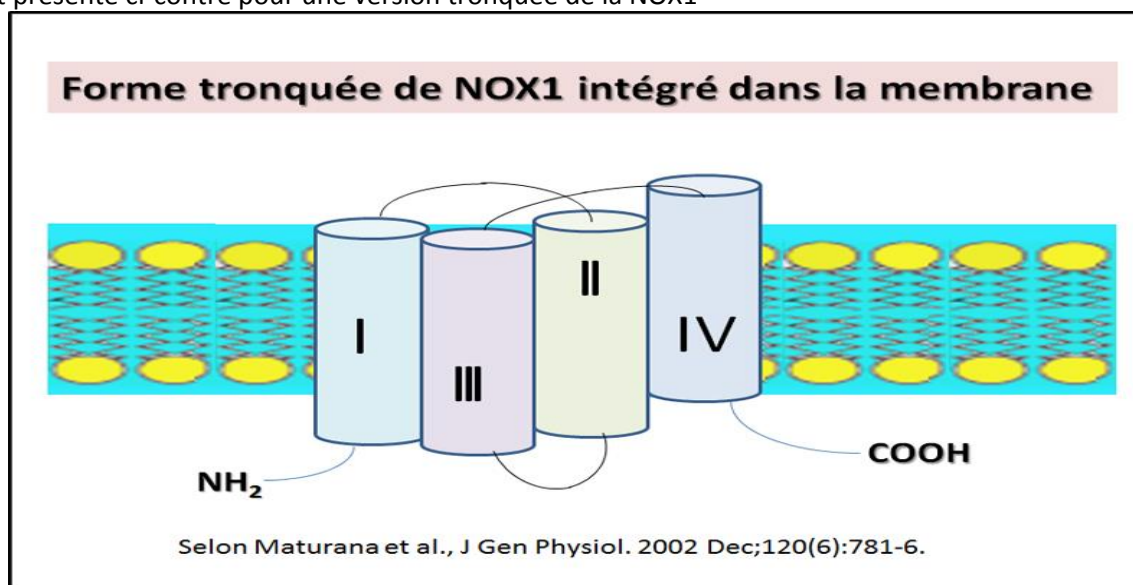
Il apparaît alors rapidement que les NADPH oxydases de la famille Nox existent dans divers supergroupes d'eucaryotes, mais pas chez les procaryotes, eucaryotes, mais pas chez les procaryotes, et jouent un rôle crucial dans divers processus biologiques, tels que la défense de l'hôte, la transduction des signaux et la production d'hormones, processus biologiques, tels que la défense de l'hôte, la transduction des signaux et la synthèse des hormones. la synthèse des hormones. On va en obtenir la séquence primaire comme le montre le schéma suivant :



Ainsi on va en décrire un portrait robot comme indiqué dans le schéma ci-dessous

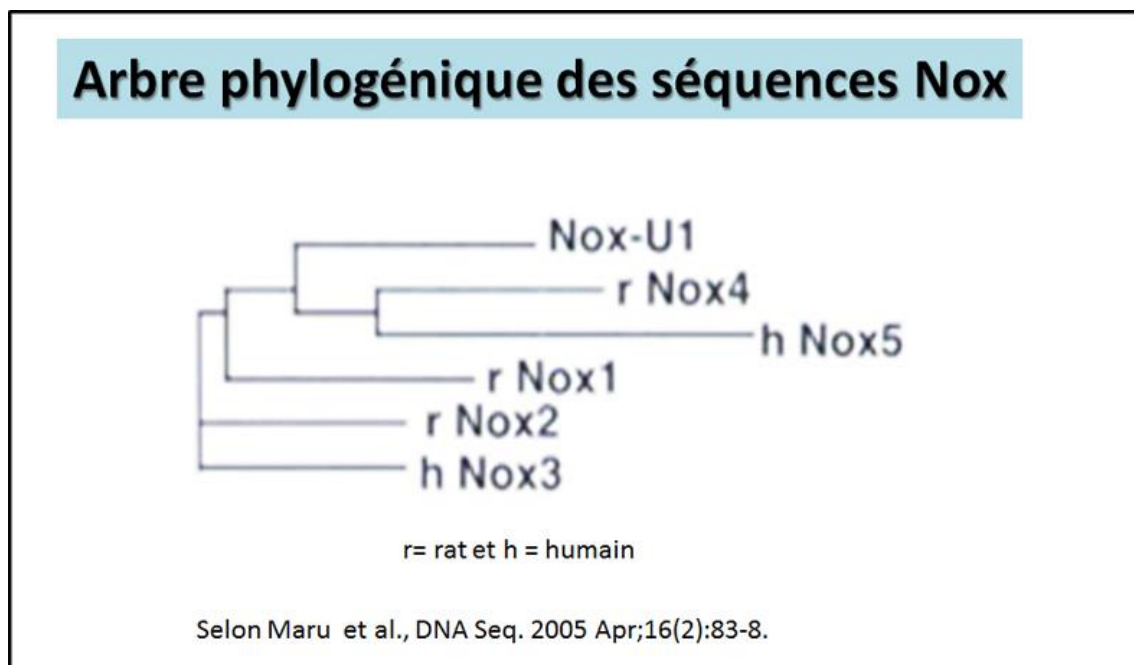


Ce ne sera qu'à partir de l'année 2002 que l'on parle en détail de La famille des NOX (Oxydases NADPH). [La question se posera alors, les NADPH oxydases de la famille NOX : ont-elles des canaux à protons intégrés ?](#) En raison de la redondance des isoformes de NOX et de l'absence d'un système d'expression propre pour la reconstitution fonctionnelle, la question de savoir si les NOX sont des canaux ou des modulateurs de canaux reste un point de discussion. Quelles mesures devons-nous prendre maintenant pour clarifier le statut de canal des protéines NOX ? L'histoire a montré que l'évaluation de la fonction de canal de la gp91phox peut être trompeuse, et que les enregistrements de patch-clamp, bien que considérés comme l'étalon-or, peuvent manquer des phénotypes de canal clairs. L'expression hétérologue de protéines de canaux putatifs dans des lignées cellulaires exotiques est également sujette à des incertitudes, car les modifications post-traductionnelles spécifiques requises pour reconstituer des canaux fonctionnels ne peuvent être garanties. **La controverse actuelle va sans aucun doute stimuler l'utilisation d'approches plus créatives et innovantes pour étudier la relation entre les protéines NOX et les canaux à protons.** On est alors capable alors de mieux définir la distribution membranaire de la protéine NOX1 dans sa forme tronquée comme cela est présenté ci-contre pour une version tronquée de la NOX1



En 2005 cet article porte sur [l'expression des gènes Nox dans les organes de rat, les ovocytes de souris et les œufs d'oursins](#). Des amorces dégénérées ont été conçues pour isoler de nouveaux homologues des gènes de la famille Nox dans des organes de rats et des œufs d'oursins. Les amorces étaient capables d'amplifier Nox1, Nox2, Nox3, Nox4, Duox1 et Duox2 mais pas Nox5, et n'ont pas permis d'isoler de nouveaux homologues chez le rat. **Cependant, un nouvel homologue (appelé Nox-U1) a été identifié dans les œufs d'oursins. Dans la région la plus conservée (acide aminé 336--417 dans Nox2 humain), Nox-U1 présente la plus grande identité avec Nox2, qui semble être abondant dans les ovocytes de souris.** Par ailleurs, l'analyse phylogénétique de la séquence entière a révélé que Nox-U1 est plus proche de Nox4 ou Nox5 que de Nox2 ou Nox3. Les résidus histidine supposés responsables de la ligature de l'hème, les motifs de liaison au FAD et au NADPH et deux sites de glycosylation liés à l'asparagine sont conservés.

Un schéma résume par un arbre phylogénique les résultats obtenus



Cette autre étude permet [de Réévaluation de l'organisation génomique de Nox1 humain et de ses variantes d'épissage](#). Alors que les premières études publiées ont décrit trois isoformes distinctes de Nox1, la littérature actuelle ne reconnaît pas cette notion de manière adéquate. En outre, les différences fonctionnelles entre les isoformes restent relativement inexplorées. **Il est rapporté ici que l'expression de la Nox1 humaine est limitée à deux isoformes distinctes dérivées d'un seul gène, à savoir le produit génique complet et une variante épissée plus courte à laquelle manque l'un des domaines de liaison au NAD(P)H.** Il est mis au point des jeux d'amorces PCR qui permettent d'identifier les isoformes de la Nox1. Nous avons développé des jeux d'amorces PCR qui permettent de distinguer les deux formes de Nox1 dans plusieurs lignées cellulaires humaines. Il ne fut pas trouvé de preuve de l'expression de la forme la plus courte rapportée de Nox1 (NOH-1S), précédemment identifiée comme un canal à protons, et l'absence de sites d'épissage appariés dans le gène suggère qu'il s'agit d'un artéfact de la transcriptase inverse. Une étude de la littérature scientifique révèle que la majorité des études relatives à Nox1 n'utilisent pas de stratégies moléculaires permettant de distinguer de manière adéquate les deux variantes de Nox1. La

littérature actuelle suggère que les deux isoformes identifiées de Nox1 humain (qui furent baptisées appelées Nox1-L et Nox1-S) pourraient être fonctionnellement distinctes. Les futures études relatives à Nox1 bénéficieront de l'établissement de l'identité de l'isoforme Nox1 exprimée et des fonctions attribuées à chaque variante.

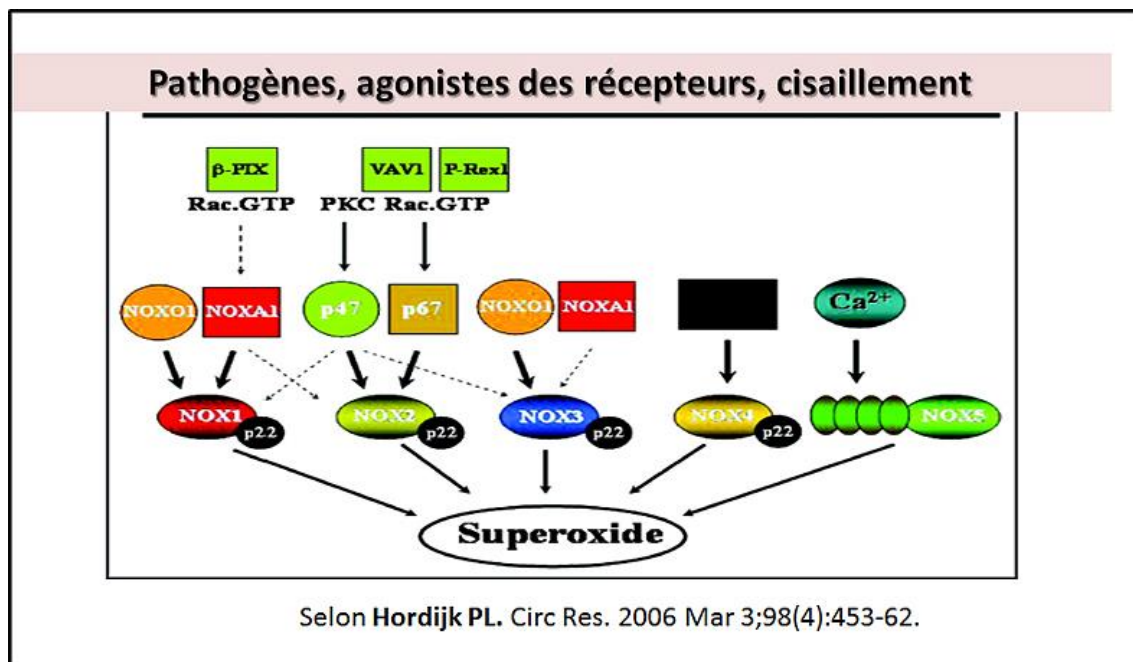
Par ailleurs le travail suivant indique [l'existence de mutations ponctuelles dans la région riche en proline de p22phox sont des inhibiteurs dominants de la génération d'oxygène réactif dépendant de Nox1- et Nox2.](#) Il s'agit du premier rapport présentant une vue d'ensemble de l'évolution moléculaire des sous-unités régulatrices des enzymes Nox. **Cette approche permet de comprendre l'évolution des fonctions biochimiques et physiologiques des enzymes Nox dépendantes des sous-unités régulatrices.**

En 2006, on connaît déjà avec cette publication des [notions sur la régulation des NADPH oxydases en particulier sur le rôle des protéines Rac.](#) Le rôle des espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans la (patho) physiologie cellulaire, en particulier dans la transduction du signal, est de plus en plus reconnu. La famille des NADPH oxydases (NOXes) joue un rôle important dans la production de ROS en réponse à des agonistes récepteurs tels que les facteurs de croissance ou les cytokines inflammatoires qui signalent par l'intermédiaire des petites GTPases Rho-like Rac1 ou Rac2. L'oxydase phagocytaire (gp91phox/NOX2) est le membre de la famille le mieux caractérisé, et son mode d'activation est relativement bien compris. Des travaux récents ont mis en évidence des modes de contrôle nouveaux et de plus en plus complexes des protéines liées à NOX2. **Certaines d'entre elles, dont NOX2, ont été impliquées dans divers aspects des maladies (cardio)vasculaires, notamment l'hypertrophie et la prolifération des muscles lisses vasculaires et des cellules endothéliales, l'inflammation et l'athérosclérose.** Cette revue se concentre sur le rôle des GTPases Rac1 et Rac2 dans l'activation des différents membres de la famille NOX.

En effet à ce stade de la recherche sur ce sujet on dispose de déjà beaucoup d'informations sur tout une famille de NOX que l'on a numéroté de NOX1 à NOX5 dans un tableau récapitulatif sont présentés les diverses séquences relatives à ces variétés de protéines NOX

Tableau récapitulatif des différentes séquences de type NOX			
Protéine	PM	Locus gène	Distribution
NOX 1	64,9 kDa	Xq22.2	Muscles et non Musculaire
NOX 2	65,3 kDa	Xp21.1-p11.4	Muscles et non Musculaire
NOX 3	65 kDa	6q25.3	Muscles
NOX 4	66,9kDa	11q14.4	Muscles
NOX 5	86,5 kDa	15q23	Muscles

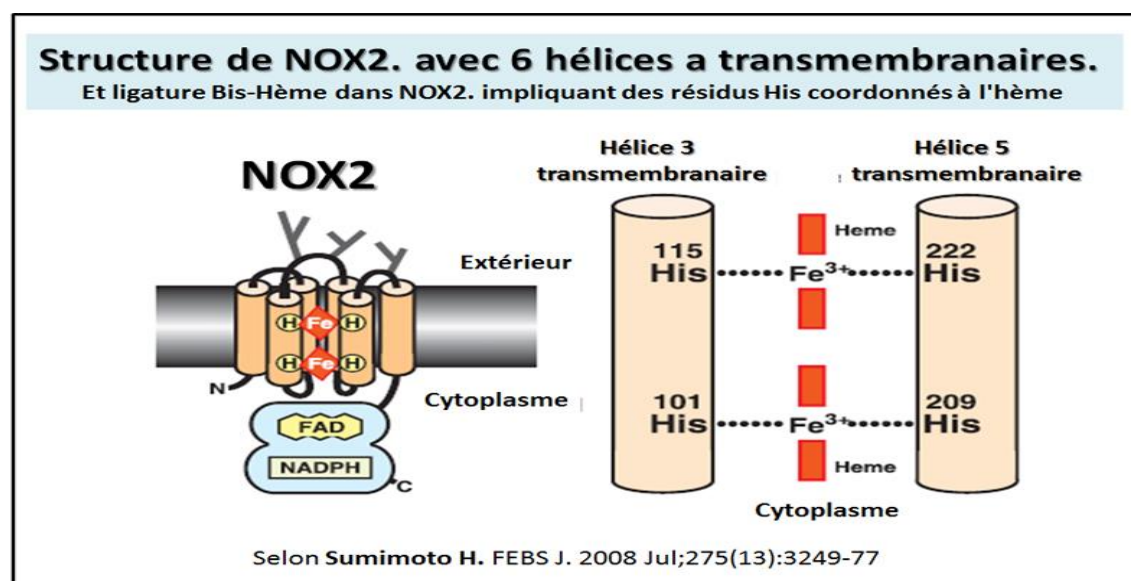
Puis les recherches [montrent une Régulation possible des NADPH oxydases](#) : avec **le rôle des protéines Rac**. Le rôle des espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans la (patho) physiologie cellulaire, en particulier dans la transduction des signaux, est de plus en plus reconnu. La famille des NADPH oxydases (NOX) joue un rôle important dans la production de ROS en réponse à des récepteurs agonistes tels que les facteurs de croissance ou les cytokines inflammatoires qui signalent par l'intermédiaire des petites GTPases de type Rho Rac1 ou Rac2. L'oxydase phagocytaire (gp91phox/NOX2) est le membre de la famille le mieux caractérisé, et son mode d'activation est relativement bien compris. **Des travaux récents ont mis en évidence des modes de contrôle nouveaux et de plus en plus complexes des protéines apparentées à NOX2**. Certaines d'entre elles, dont NOX2, ont été impliquées dans divers aspects des maladies (cardio)vasculaires, notamment l'hypertrophie et la prolifération des cellules musculaires lisses et endothéliales, l'inflammation et l'athérosclérose. Cette revue se concentre sur le rôle des GTPases Rac1 et Rac2 dans l'activation des différents membres de la famille NOX. Un schéma récapitulatif issu de ce travail est présenté ci-contre



La même année [une autre revue porte sur les NADH oxydases](#) . Ainsi il apparait que es espèces réactives de l'oxygène (ROS) jouent un rôle essentiel dans de nombreux processus physiologiques, notamment la défense de l'hôte, la biosynthèse des hormones, la fertilisation et la signalisation cellulaire. Une production altérée de ROS a été impliquée dans le développement de l'immunodéficience, de l'hypothyroïdie et des pathologies cardiovasculaires. Au cours des dernières années, plusieurs enzymes ont été identifiées au niveau moléculaire et sont désormais considérées comme responsables de la production de ROS observée dans divers tissus. Ces enzymes présentent un haut degré d'homologie avec la NADPH oxydase phagocytaire et sont désormais désignées comme la famille Nox des NADPH oxydases. **Cette revue met à jour nos connaissances sur six nouveaux membres de la famille Nox : Nox1, Nox3, Nox4, Nox5, Duox1 et Duox2. Un schéma montre la structure et la topologie membranaire des NADPH oxydases de la famille Nox**. Toutes les enzymes Nox/Duox contiennent six domaines membranaires, deux hèmes et des motifs conservés impliqués dans la liaison du NADPH et du FAD. En plus de ces caractéristiques structurales, Nox5 contient quatre motifs EF-hand de liaison au calcium dans son extrémité N, tandis que les protéines Duox contiennent un domaine transmembranaire supplémentaire, un domaine de type peroxydase et deux motifs EF-hand.

Puis une [nouvelle étude indique que NOX2 et NOX4 médient la réponse proliférative dans les cellules endothéliales](#). L'augmentation des niveaux d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) contribue à de nombreuses maladies cardiovasculaires. Dans les neutrophiles, les ROS sont générées par une NADPH oxydase contenant p22phox et NOX2. Les NADPH oxydases sont également des sources majeures de ROS vasculaires. Alors qu'une enzyme active contenant NOX2 a été décrite dans les cellules endothéliales, la contribution des homologues de NOX récemment identifiés à la production et à la prolifération des ROS endothéliaux est controversée. Les auteurs ont donc comparé le rôle de NOX2 avec NOX4 et NOX1 dans les cellules endothéliales EaHy926 et les cellules endothéliales microvasculaires humaines. Les NOX2 et NOX4 étaient abondamment exprimés, tandis que l'expression des NOX1 était moins importante. NOX2, NOX4 et NOX1 étaient présents simultanément dans une seule cellule dans un compartiment périnucléaire. NOX2 et NOX4 se sont colocalisés avec la calréticuline, marqueur du réticulum endoplasmique (RE). **En outre, NOX2 se colocalise avec la F-actine au niveau de la membrane plasmique. NOX2 et NOX4, qui interagissent avec p22phox, comme l'a montré la complémentation fluorescente bimoléculaire, contribuent de manière égale à la production de ROS et à la prolifération endothéliales, alors que la déplétion de NOX1 n'a pas modifié les niveaux de ROS dans des conditions basales.** Ces données montrent que les cellules endothéliales expriment simultanément NOX2, NOX4 et NOX1. NOX2 et NOX4, mais pas NOX1, contribuent de manière égale à la production de ROS et à la prolifération dans des conditions basales, ce qui indique qu'une relation complexe entre les homologues de NOX contrôle la fonction endothéliale.

En 2008, une analyse montre la Structure, la régulation et l'évolution des NADPH oxydases de la famille Nox qui produisent des espèces réactives de l'oxygène. Ce travail fait la description ici de la régulation des oxydases de la famille Nox sur la base des structures tridimensionnelles et de la conservation évolutive. Ce travail présente également un modèle pour la structure de NOX2. Les cylindres représentent les six hélices α transmembranaires. Il est également montré la ligature Bis-Hème dans NOX2. Les résidus His coordonnés à l'hème sont numérotés en fonction de leur localisation dans NOX2. (voir illustration ci-contre

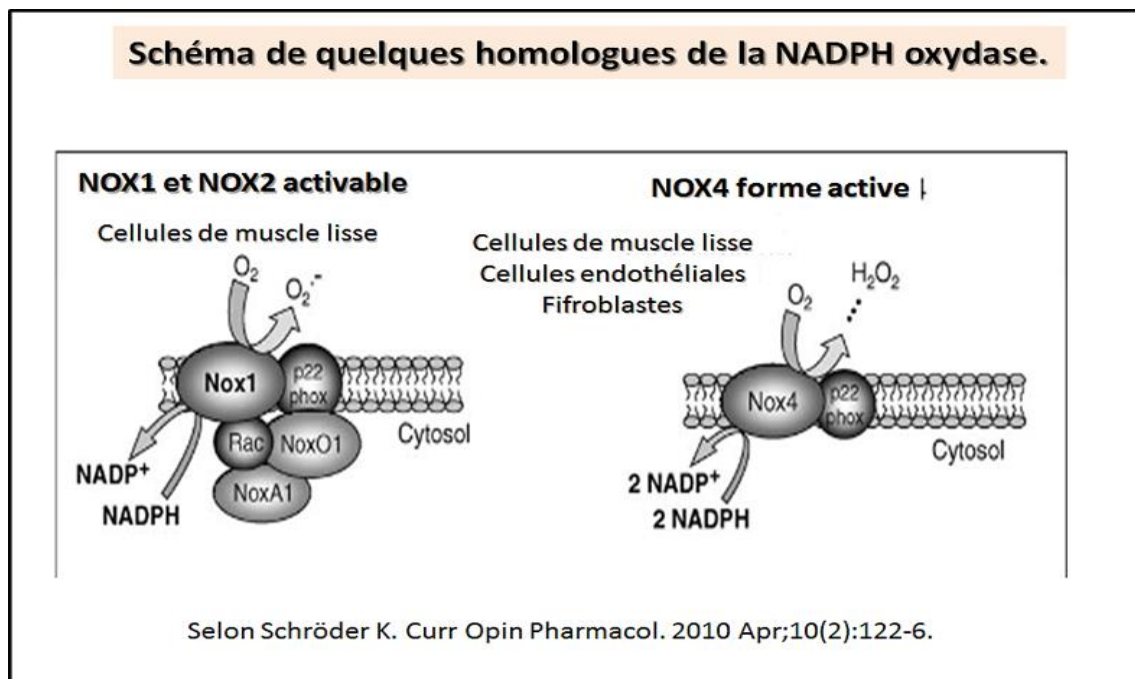


Par ailleurs on indique que [dans une Cardiomyopathie déficiente en dystrophine chez la souris](#) : **l'expression de Nox4 et de Lox est associée à la fibrose et à des paramètres fonctionnels altérés dans le cœur.** Il est ainsi étudié le cœur de souris déficientes en dystrophine (mdx) en utilisant l'échocardiographie à haute fréquence, l'histomorphométrie et le profilage de l'expression des gènes. Le dysfonctionnement cardiaque est apparu à l'âge de 9-10 mois et a montré une augmentation significative du diamètre interne du ventricule gauche (fin de la systole) et une diminution de l'épaisseur de la paroi postérieure. **Cette cardiomyopathie était associée à une diminution de 30 % de la fraction de raccourcissement.** Le profilage de l'ARNm avec validation par RT-PCR a montré l'activation de gènes pro-fibrotiques clés, notamment Nox4 et Lox. L'expression de la famille de gènes Nox diffère dans le cœur et le muscle squelettique des mdx, Nox2 étant spécifiquement induit dans le muscle squelettique tandis que Nox4 est spécifiquement induit dans le cœur. Il s'agit du premier rapport faisant état d'une modification du profil d'expression des gènes profibrotiques dans le tissu cardiaque de souris dystrophiques présentant des signes échocardiographiques de cardiomyopathie. Chez la souris mdx, l'isoforme NOX2 est spécifiquement activés dans le muscle squelettique, et NOX4 dans le muscle cardiaque.

En 2009 on parle dans cet article [des Isoformes et fonctions de la NAD\(P\)H oxydase à la macula densa](#). Pour identifier les isoformes exprimées, il est appliqué la RT-PCR à des cellules de la macula densa isolées par microdissection par capture laser et à des cellules MMDD1 (une lignée cellulaire semblable à la macula densa). Les cellules capturées exprimaient la NOS neuronale (marqueur de la macula densa), la NOX2 et la NOX4 mais pas la NOX1. L'expression des NOX et de la NOS neuronale était essentiellement identique dans les cellules MMDD1. Il est donc utilisé les cellules MMDD1 pour déterminer quelle isoforme est responsable de la production d'O₂⁻ induite par le NaCl. Il est utilisé l'ARN à faible interférence pour inhiber NOX2 ou NOX4 dans les cellules MMDD1 et il est mesuré l'O₂⁻ exposé à une solution faiblement salée (LS ; 70 mmol/L de NaCl) ou à une solution fortement salée (HS ; 140 mmol/L de NaCl). L'exposition de cellules de contrôle (ARN brouillé) à une solution salée a augmenté les concentrations d'O₂⁻ de 0,75+/-0,28 à 1,48+/-0,46 U/min par 10(5) cellules dans la solution salée et la solution salée, respectivement (P<0,001). L'inhibition de NOX2 a bloqué l'augmentation de O₂⁻ induite par l'HS (0,62+/-0,39 contre 0,76+/-0,31 U/min par 10(5) cellules dans les groupes LS et HS, respectivement). Le blocage de NOX4 n'a pas affecté les niveaux d'O₂⁻ induits par l'HS. Les niveaux d'O₂⁻ dans les cellules témoins pendant la LS et la HS étaient de 0,80+/-0,30 et 1,56+/-0,49 U/min par 10(5) cellules, respectivement (P<0,001) ; tandis que les niveaux d'O₂⁻ dans les cellules traitées par l'ARN interférant de NOX4 pendant la LS et la HS étaient de 0,40+/-0,25 et 1,26+/-0,51 U/min par 10(5) cellules, respectivement (P<0,001). **La conclusion est que, que, bien que les cellules de la macula « densa » expriment les isoformes NOX2 et NOX4, NOX2 est principalement responsable de la génération d'O₂⁻ induite par le NaCl.**

Par ailleurs la même année, ce travail traite de [la NADPH oxydase dans le rein](#) : **un Janus dans la détermination du destin cellulaire. Dans le rein, tous les composants du complexe NADPH oxydase, y compris p22phox, p47phox et p67phox ainsi que les isoformes Nox 1, 2 et 4, sont exprimés** et impliquent (fibroblastes, cellules endothéliales, cellules musculaires lisses vasculaires, cellules mésangiales, cellules tubulaires et podocytes) les cellules de l'appareil respiratoire.

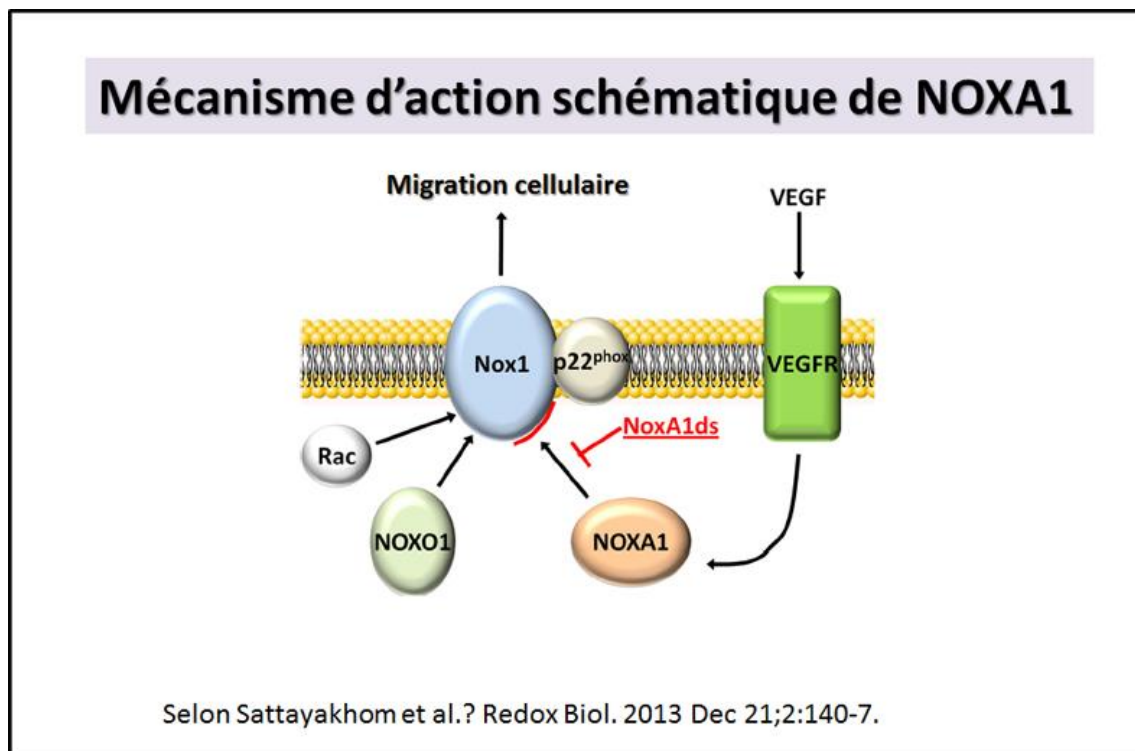
En 2010 cette étude permet de mieux définir [les fonctions spécifiques de l'isoforme des espèces réactives de l'oxygène dérivées de la protéine Nox dans le système vasculaire.](#) La famille des NADPH oxydases comprend sept membres qui produisent tous des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Dans les systèmes cardiovasculaires, trois NADPH oxydases sont exprimées : **Nox1, Nox2 et Nox4, qui présentent toutes différentes fonctions physiologiques telles que la régulation de la pression artérielle, la médiation de la signalisation des facteurs de croissance et le contrôle de la prolifération cellulaire.** Cet article passe en revue les recherches récentes concernant la spécificité et la fonction des NADPH oxydases. Ci dessous un schéma résumant les résultats décrits au dessus



En 2013, cette étude présente [plusieurs plans d'étude pour étudier l'accélération par Nox1 de la progression néoplasique dans les cellules épithéliales humaines immortalisées par la sélection de cellules résistantes à la différenciation.](#) Parmi plusieurs lignées de cellules épithéliales cobblestone obtenues, deux lignées de cellules fusiformes distinctes - les cellules FIB et NuB1 ont été transformées plus progressivement en présentant une tubulogenèse et une croissance indépendante de l'ancrage associée à une invasivité accrue. **Ces cellules fusiformes ont acquis des marqueurs moléculaires de la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT), notamment la vimentine mésenchymateuse et les cytokératines simples (CK) 8 et 18, ainsi que l'actine musculaire lisse alpha myogène et la caldesmone.** Par des expériences de surexpression et de knockdown, il est montré que Nox1, au niveau post-traductionnel, régule la stabilité de CK18 de manière dépendante des ROS, de la phosphorylation et de la PKCε. La PKCε peut donc être utilisée comme cible thérapeutique pour l'inhibition de l'EMT. Dans l'ensemble, Nox1 accélère la progression néoplasique en régulant les filaments intermédiaires structuraux conduisant à l'EMT des cellules épithéliales gingivales humaines immortalisées.

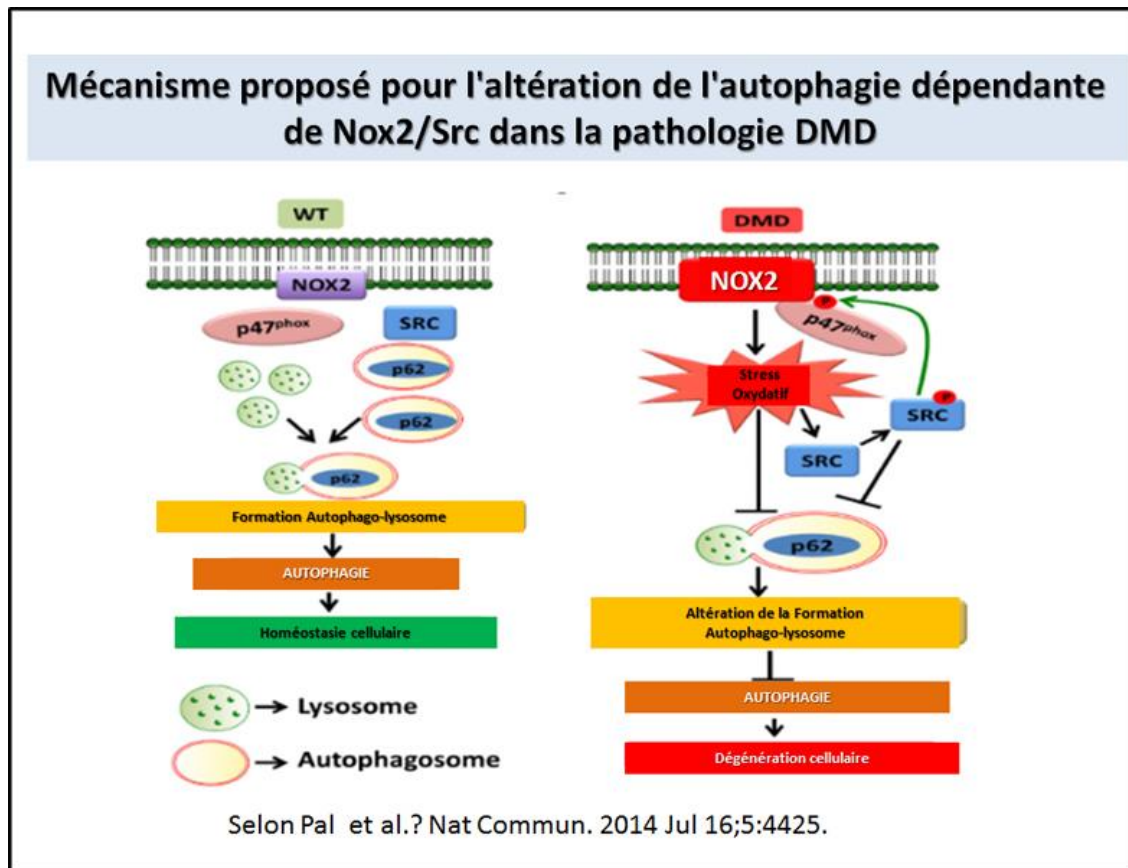
Une nouvelle étude démontre [une récapitulation sélective des régions conservées et non conservées du domaine d'activation de la protéine putative NOXA1 confère une inhibition spécifique de l'oxydase Nox1 et une atténuation de la migration des cellules endothéliales.](#) Des expériences FRET

réalisées avec Nox1-YFP et NOXA1-CFP montrent que NoxA1ds perturbe l'interaction de liaison entre Nox1 et NOXA1, alors qu'un peptide de contrôle ne la perturbe pas. De plus, la production d'O₂⁻ par les cellules endothéliales de l'artère pulmonaire humaine induite par l'hypoxie a été complètement inhibée par NoxA1ds. **La migration des cellules endothéliales de l'artère pulmonaire humaine dans des conditions hypoxiques a également été réduite par le prétraitement avec NoxA1ds.** Ces données indiquent qu'un peptide récapitulant un sous-domaine d'activation putatif de NOXA1 (NoxA1ds) est un inhibiteur très efficace et sélectif de l'activité de Nox1 et établit un site d'interaction critique pour la liaison Nox1-NOXA1 nécessaire à l'activation de l'enzyme.. Une illustration présentée ci-contre résume cette étude



En 2014, l'inhibition de NOX2 entraîne une diminution des influx de Ca²⁺ à travers le sarcolemme dystrophique, restaure l'autophagie et améliore la fonction musculaire mdx. En effet cette étude montre [une altération de l'autophagie dépendante de Src par le stress oxydatif dans un modèle de souris de la dystrophie musculaire de Duchenne. La dystrophie musculaire de Duchenne \(DMD\)](#) est une maladie musculaire dégénérative mortelle résultant de mutations du gène de la dystrophine. L'augmentation du stress oxydatif et l'altération de l'homéostasie du Ca²⁺ sont des caractéristiques du muscle dystrophique. Bien que l'altération de l'autophagie ait été récemment impliquée dans le processus de la maladie, les mécanismes sous-jacents à cette altération n'ont pas été élucidés. **Il est démontrés ici que le stress oxydatif induit par la nicotinamide adénine dinucléotide phosphatase (Nox2) nuit à la fois à l'autophagie et à la formation des lysosomes chez les souris mdx.** L'activation persistante de la kinase Src entraîne l'activation du répresseur de l'autophagie, la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR), par le biais de la phosphorylation PI3K/Akt. L'inhibition de Nox2 ou de la kinase Src réduit le stress oxydatif et répare partiellement les défauts d'autophagie et de biogenèse des lysosomes. La régulation génétique de l'activité de Nox2 chez la souris mdx diminue la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), abroge l'autophagie défectueuse et remédie aux anomalies histologiques et à l'altération de la contractilité. Ces données mettent en évidence les mécanismes qui sous-tendent la pathogenèse de la DMD et identifient la NADPH oxydase et la kinase Src comme des cibles thérapeutiques potentielles. Un mécanisme est proposé pour l'altération de

l'autophagie dépendante de Nox2/Src dans la pathologie de la DMD comme le montre l'illustration ci-dessous (à gauche) La machinerie autophagique fonctionne correctement dans l'état WT grâce à la fusion des autophagosomes et des lysosomes, ce qui permet de maintenir les cellules en bon état. lysosomes, ce qui permet de maintenir l'homéostasie cellulaire. (à droite) La régulation de l'activité de Nox2/Src empêche la formation d'autophagosomes et de lysosomes, ce qui nuit à l'autophagie et conduit à la dégénérescence cellulaire dans la DMD.

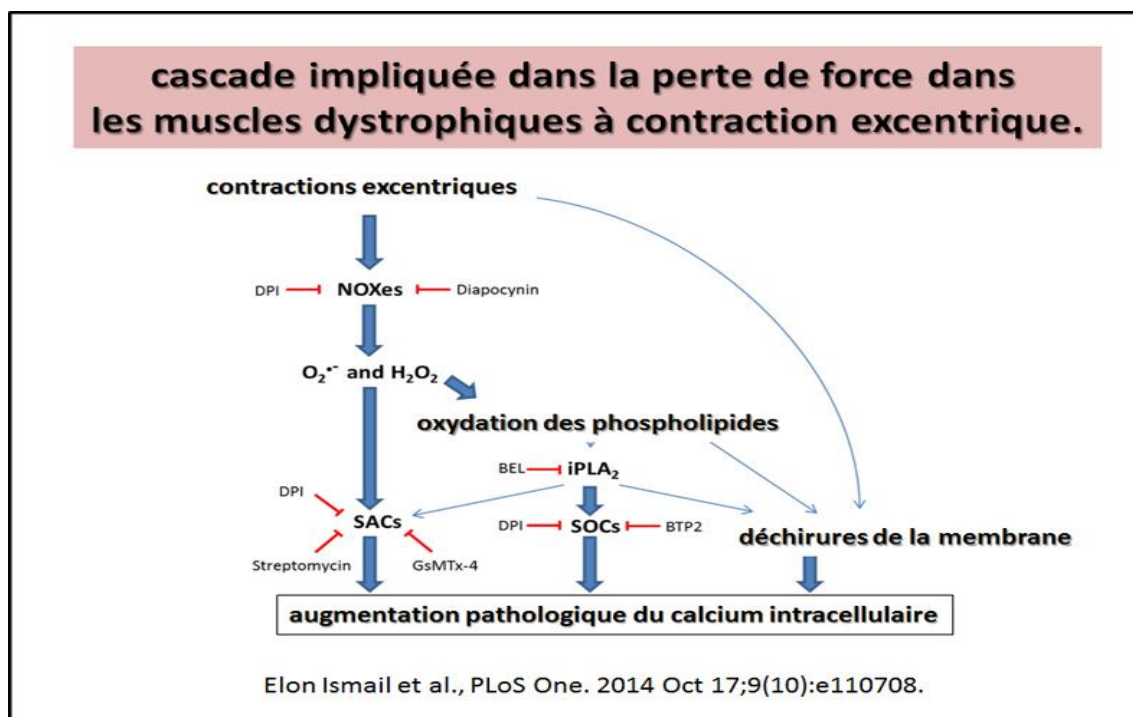


La même année un article montre une inhibition de NOX2 par l'apocynine permet d'améliorer les transitoires calciques et la fuite calcique par le RS dans les cardiomyocytes

Cet article porte alors sur [l'inhibition de la NADPH oxydase-2 rétablit la contractilité et le traitement du calcium intracellulaire et réduit l'arythmogénicité dans la cardiomyopathie dystrophique](#). Il est ainsi constaté une expression accrue (cinq fois) de la NADPH oxydase (NOX) 2 dans les cœurs mdx par rapport au type sauvage, ainsi qu'une production accrue de superoxyde. Ensuite, il fut testé l'impact de l'inhibition de la NOX2 sur la contractilité et le traitement du calcium dans des cardiomyocytes isolés. La contractilité a diminué dans les myocytes mdx par rapport au type sauvage, et elle a été rétablie à la normale par un prétraitement à l'apocynine. En outre, l'amplitude des transitoires de la concentration intracellulaire de Ca(2+) évoquée, qui était diminuée dans les myocytes mdx, a également été rétablie par l'inhibition de NOX2. **La teneur totale en Ca(2+) du réticulum sarcoplasmique (SR) a été réduite dans les cœurs mdx et normalisée par le traitement à l'apocynine.** De plus, l'inhibition de NOX2 a diminué la production d'événements spontanés de libération de calcium diastolique et a diminué la fuite de calcium SR dans les myocytes mdx. En outre, l'expression de l'oxyde nitrique (NO) synthase 1 (NOS-1) a été multipliée par huit dans les cœurs mdx par rapport au type sauvage. Néanmoins, la production cardiaque de NO était réduite. Pour vérifier si

ce paradoxe impliquait un découplage de la NOS-1, les myocytes cardiaques furent traités avec de la tétrahydrobiotérine exogène, ainsi qu'avec l'inhibiteur de NOX VAS2870. Ces agents ont rétabli la production de NO et la phosphorylation du phospholamban dans les mdx vers la normale. L'ensemble de ces résultats démontre que, dans les cœurs mdx, l'inhibition de NOX2 améliore la manipulation du calcium SR et la contractilité, en partie en recouplant NOS-1. Ces résultats révèlent un nouveau niveau de déséquilibre nitroso-redox dans la cardiomyopathie dystrophique.

Puis une nouvelle étude montre que [la diapocynine, un dimère de l'apocynine, semble être inhibiteur de la NADPH oxydase, et ainsi réduit la production de ROS en prévenant la perte de force dans un muscle dystrophique à contraction excentrique.](#) Les NADPH oxydases (NOX) ont été considérées comme une source majeure de ROS dans le muscle et il a été rapporté qu'elles étaient surexprimées dans les muscles des souris mdx. Il est rapporté ici nos recherches concernant l'effet de la diapocynine, un dimère de l'apocynine, un inhibiteur de NOX couramment utilisé, sur l'activité de l'iPLA₂, la manipulation du Ca²⁺ et la génération de ROS dans les myotubes dystrophiques. Il est également examiné les effets de la diapocynine sur la production de force et la capacité de récupération de muscles EDL isolés exposés à des contractions excentriques in vitro, une procédure dommageable à laquelle les muscles dystrophiques sont extrêmement sensibles. **Dans les myotubes dystrophiques, la diapocynine a inhibé la production de ROS, aboli l'activité de l'iPLA₂ et réduit l'influx de Ca²⁺ par les canaux activés par l'étirement et les canaux opérés par les réserves, deux voies principales responsables de l'entrée excessive de Ca²⁺ dans le muscle dystrophique.** La diapocynine a également empêché la perte de force induite par des contractions excentriques du muscle mdx, proche de la valeur du muscle de type sauvage, et a réduit les lésions membranaires, comme l'a montré l'absorption du colorant Procion orange. Ces résultats confirment le rôle central joué par les NOX-ROS dans la cascade pathogène conduisant à la dystrophie musculaire et suggèrent que la diapocynine est un inhibiteur efficace des NOX qui pourrait être utile pour de futures approches thérapeutiques. Un schéma, présenté ci-dessous, résume une proposition pour la cascade impliquée dans la perte de force dans la dystrophie musculaire à contraction excentrique.



Ces résultats suggèrent une forte interaction entre la production de ROS par NOX2 (ou NOX4) et la fuite calcique RyR1 du RS, contribuant à la pathologie DMD. Par ailleurs, l'inhibition des NOX par la diapocyne dans le muscle squelettique mdx diminue l'entrée de calcium membranaire par entrée capacitative (SOCE) ou étirement. De plus, cette inhibition restaure la perte musculaire induite par les contractions excentriques et réduit les dommages membranaires

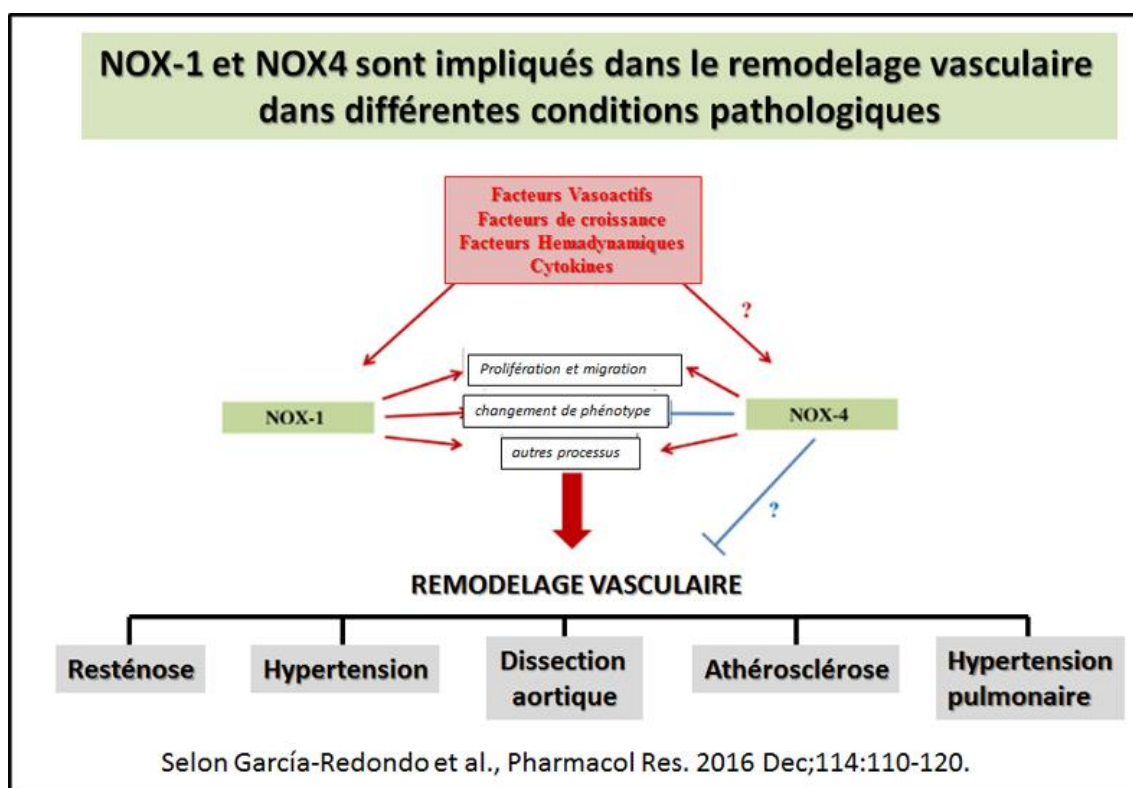
En 2015, cette étude montre [que le NOX1 soutient le remodelage métabolique des cellules HepG2](#). La sous-unité NOX1 est surexprimée dans plusieurs cancers et les ROS dérivés de NOX1 ont été associés à plusieurs reprises à la tumorigenèse et à la progression des tumeurs, bien que les voies sous-jacentes soient mal définies. Nous avons créé des cellules d'hépatoblastome HepG2 dépourvues de NOX1 et utilisé des expériences d'affichage différentiel 2DE afin d'étudier les changements dans les profils d'expression des protéines dépendant de NOX1. Au total, 17 fonctions protéiques ont été identifiées comme étant dérégulées dans les cellules dépourvues de NOX1. Les résultats protéomiques confirment le lien entre NOX1 et l'effet Warburg et le rôle de NOX dans la régulation du métabolisme du glucose et de la glutamine ainsi que de la synthèse des lipides, des protéines et des nucléotides dans les cellules tumorales hépatiques. **Le remodelage métabolique est une caractéristique commune des cellules tumorales et la compréhension des mécanismes sous-jacents est essentielle pour le développement de nouveaux traitements contre le cancer.** Ces résultats révèlent une implication multiple de NOX1 dans le remodelage métabolique des cellules d'hépatoblastome vers une production soutenue des blocs de construction nécessaires au maintien d'un taux de prolifération élevé, faisant ainsi de NOX1 une cible potentielle pour la thérapie anticancéreuse.

Les ROS sont générés à la fois dans le cytosol par les NADPH oxydases (NOX) et dans la mitochondrie par la chaîne respiratoire {Gorlach:2015iq}.

En 2016 ce travail porte sur [l'activité inchangée de la NADPH oxydase chez les souris triple knock-out Nox1-Nox2-Nox4 : que détectent réellement les tests de chimiluminescence stimulée par la NADPH?](#) Les NADPH oxydases de la famille Nox sont considérées comme des sources importantes de production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) cellulaires. Cette conclusion repose en partie sur la capacité du NADPH à déclencher un signal de chimiluminescence dans des homogénats de tissus/cellules ou des préparations de membranes en présence d'amplificateurs tels que la lucigénine, le luminol ou le L012. Cependant, la capacité de ces tests particuliers à détecter spécifiquement l'activité des Nox et les ROS dérivés des Nox n'a pas été prouvée. Dans cette étude, nous démontrons que le knock-out combiné des trois principales enzymes Nox de la souris (triple knock-out Nox1-Nox2-Nox4) n'a aucun impact sur les signaux de chimiluminescence stimulés par le NADPH dans l'aorte, le cœur et les homogénats rénaux. **Dans les essais sur membrane stimulés par le NADPH, aucun effet du prétraitement par l'angiotensine II in vivo ou de la délétion des enzymes Nox n'a été observé.** Dans les études in vitro sur les cellules HEK293, la surexpression de Nox5 ou de Nox4 a nettement augmenté la production de ROS dans les cellules intactes, alors que la surexpression de Nox5 ou de Nox4 n'a pas eu d'influence sur le signal dans les tests membranaires. En revanche, la surexpression de l'oxyde nitrique synthase ou des enzymes du cytochrome P450 a entraîné une augmentation du signal de chimiluminescence dans les membranes isolées. Sur la base de ces observations, il est émis l'hypothèse que les tests membranaires basés sur la chimiluminescence stimulée par le NADPH, tels qu'ils sont actuellement utilisés, ne reflètent pas l'activité des Nox.

Une autre étude indique [de nouvelles observations sur les NADPH oxydases et le remodelage vasculaire dans les maladies cardiovasculaires](#). Un déséquilibre entre la production et la

détoxification des ROS augmente le stress oxydatif qui est impliqué dans le remodelage vasculaire associé aux maladies cardiovasculaires telles que l'hypertension en affectant l'inflammation, l'hypertrophie, la migration, la croissance/l'apoptose et le renouvellement des protéines de la matrice extracellulaire. La source principale et la plus spécifique de ROS dans le système cardiovasculaire est la famille d'enzymes NADPH oxydase (NOX) composée de sept membres (NOX1-5, DUOX 1/2). Les cellules vasculaires expriment plusieurs NOX, les NOX-1 et NOX-4 étant les NOX les plus abondants dans les cellules musculaires lisses vasculaires. **Cette revue se concentre sur des aspects spécifiques des isoformes NOX-1 et NOX-4, y compris des informations sur la régulation, la fonction et leur rôle dans le remodelage vasculaire.** Afin d'obtenir une vision plus intégrée du rôle des différentes isoformes de NOX dans les différents types de remodelage vasculaire, il y est discuté de la littérature disponible non seulement sur l'hypertension mais aussi sur l'athérosclérose, la resténose et la dilatation de l'aorte. Un schéma récapitulatif présente que NOX-1 et NOX4 sont impliqués dans le remodelage vasculaire dans différentes conditions pathologiques telles que l'hypertension, la resténose, l'athérosclérose, la dilatation aortique ou l'hypertension pulmonaire.



L'étude suivante indique [une élimination de la production d'espèces réactives de l'oxygène Nox2 protège le muscle squelettique dystrophique de l'influx pathologique de calcium évalué in vivo par imagerie par résonance magnétique renforcée au manganèse](#). L'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) Nox2 et l'influx de Ca^{2+} sarcolemmal sont des indicateurs précoces de la pathologie, et l'élimination de la production de ROS Nox2 réduit l'influx aberrant de Ca^{2+} chez les jeunes souris mdx, un modèle de la maladie dystrophique de Duchenne. Diverses modalités d'imagerie ont été utilisées pour étudier les muscles dystrophiques in vivo ; cependant, elles sont basées sur des altérations de la morphologie musculaire ou de l'inflammation. Le manganèse a été utilisé pour la surveillance indirecte de l'influx de calcium à travers le sarcolemme et peut permettre la détection d'altérations moléculaires dans la progression de la maladie in vivo en utilisant l'imagerie par résonance magnétique améliorée par le manganèse (MEMRI). **Il est donc émis l'hypothèse que l'élimination de la production de ROS Nox2 diminuerait l'influx de calcium**

chez les souris mdx adultes et que l'IRMM serait capable de surveiller et de différencier l'état de la maladie dans le muscle dystrophique. Les données in vitro et in vivo démontrent que l'élimination des ROS Nox2 protège contre l'influx aberrant de Ca^{2+} et améliore la fonction musculaire dans les muscles dystrophiques. L'IRMM a été capable de différencier différents états pathologiques in vivo, sans effets à long terme sur la santé des animaux ou la fonction musculaire. La conclusion est donc que l'IRMM est une technique viable et non invasive pour différencier l'état de la maladie et qu'elle pourrait constituer un moyen de surveiller et d'évaluer l'efficacité de thérapies potentielles dans les cas de dystrophie musculaire.

L'inhibition de NOX2 entraîne une diminution des influx de Ca^{2+} à travers le sarcolemme dystrophique, restaure l'autophagie et améliore la fonction musculaire mdx [Loehr:2016el. Il a par ailleurs été retrouvé une augmentation de l'expression de NOX2 et de la production de ROS dans le coeur de souris mdx.

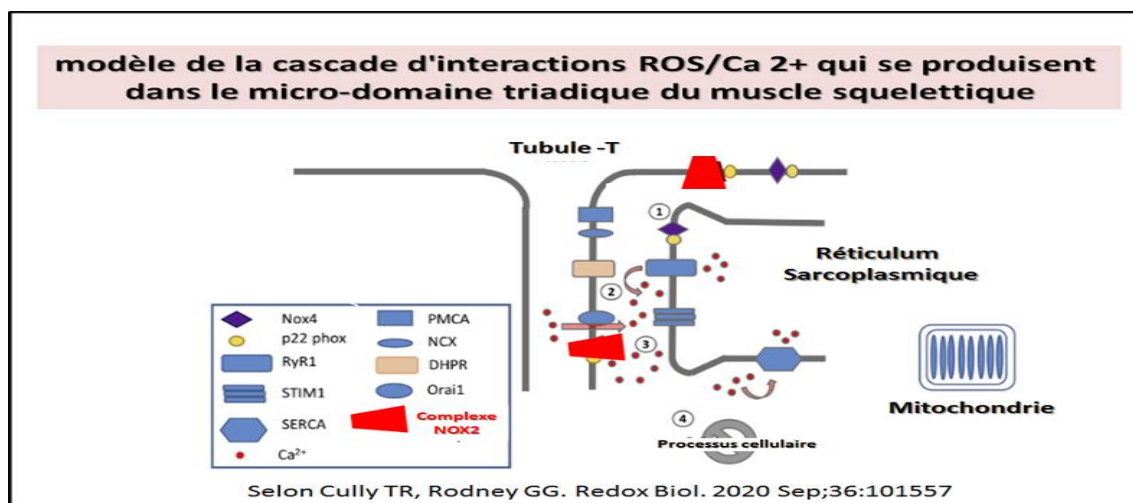
En 2018, l'analyse suivante [porte sur la NADPH oxydase qui est responsable des altérations des microtubules et du dysfonctionnement du diaphragme chez les souris dystrophiques](#). Le muscle squelettique des souris mdx est caractérisé par une augmentation des ROS Nox2, un réseau de microtubules altéré, une rigidité musculaire accrue et une diminution de la fonction musculaire/respiratoire. Bien qu'il ait été suggéré que la détyrosination des microtubules augmente la rigidité et la production de ROS Nox2 dans les myofibres isolées, son rôle dans l'altération de la rigidité des tissus et de la fonction musculaire n'a pas été établi. Étant donné que la production de ROS Nox2 est régulée à la hausse avant les altérations du réseau de microtubules et que les ROS affectent la formation des microtubules, nous avons étudié le rôle des ROS Nox2 dans l'organisation des microtubules du tissu du diaphragme, la rigidité et la fonction musculaire/respiratoire. **L'élimination des ROS Nox2 prévient la désorganisation des microtubules et réduit la fibrose et la rigidité musculaire dans le diaphragme mdx.** La fibrose explique la majorité de la variance de la rigidité du diaphragme et de la diminution de la fonction, ce qui implique l'altération de la matrice extracellulaire et non la détyrosination des microtubules comme modulateur de la fonction du tissu du diaphragme. Enfin, l'inhibition de la production de ROS par Nox2 a augmenté la force et la fonction respiratoire dans le diaphragme dystrophique, faisant de Nox2 une cible thérapeutique potentielle dans la dystrophie musculaire de Duchenne.

En 2019, cette étude révèle [que l'activation redox de Nox1 \(NADPH Oxidase 1\) implique une liaison disulfure intermoléculaire entre la protéine disulfure isomérase et p47\(phox\) dans les cellules musculaires lisses vasculaires](#). Nox1 et les implications fonctionnelles de la PDI dans l'activation de Nox1 dans les maladies vasculaires. Approche et résultats- En utilisant des protéines recombinantes, nous avons identifié une interaction redox entre PDI et la sous-unité cytosolique p47phox in vitro. La spectrométrie de masse des peptides réticulés a confirmé l'existence de liaisons disulfures redox-dépendantes entre les cystéines de la p47phox et de la PDI et d'une liaison intramoléculaire entre les Cys 196 et 378 de la p47phox. **La Cys 400 catalytique de la PDI et la Cys 196 de la p47phox étaient essentielles pour l'activation de Nox1 par la PDI dans les cellules musculaires lisses vasculaires.** La transfection de PDI a entraîné l'oxydation rapide d'une protéine sensible à l'oxydoréduction liée à p47phox, alors que le mutant de PDI n'a pas favorisé cet effet. La mutation de la Cys 196 de p47phox ou des cystéines redox actives de PDI a empêché l'assemblage du complexe Nox1 et la migration des cellules musculaires lisses vasculaires. L'essai de ligature de proximité a confirmé l'interaction de la PDI et de la p47phox dans les artères carotides murines après une blessure par fil. De plus, dans les

plaques d'athérome humaines, une corrélation positive entre l'expression de la PDI et celle de la p47phox a été observée.

Bien que le rôle des certaines protéines NOX aient été rapportées dans la genèse anormale de ROS en contexte pathologique (NOX5 dans les pathologies cardiovasculaires, rénales et cancéreuses) {NOXMolecularbiol:2019bx}, les données concernant les isoformes NOX dans la DMD commencent à être décomposées, pour l'instant uniquement chez la souris mdx.

En 2020, [il est montré des particularités pour Nox4 - RyR1 - Nox2](#) : Régulateurs de la signalisation des microdomaines dans le muscle squelettique. L'interaction entre les ROS et la signalisation du Ca^{2+} au niveau de la triade du muscle squelettique est donc importante à comprendre car elle peut avoir un impact sur la performance des muscles sains et malades. Ici, nous avons cherché à examiner comment les changements dans la signalisation Ca^{2+} et redox dans le micro-domaine de l'espace jonctionnel de la fibre musculaire squelettique de la souris modifient l'homéostasie de ces complexes. Le modèle de souris dystrophique mdx présente une augmentation de la fuite de Ca^{2+} de RyR1 et une augmentation des ROS de la NAD(P)H Oxidase 2. **Ces altérations font de la souris mdx un modèle idéal pour comprendre comment les ROS et la manipulation du Ca^{2+} s'influencent mutuellement.** Il est alors émis l'hypothèse que l'augmentation des ROS Nox2 dans les tubules t augmente la fuite de Ca^{2+} de RyR1, contribuant à une augmentation du Ca^{2+} cytoplasmique, ce qui pourrait alors déclencher la dégradation des protéines et des fonctions cellulaires altérées telles que l'autophagie et le stress du RE. Il est ainsi constaté que l'inhibition des ROS Nox2 ne diminuait pas la fuite de Ca^{2+} RyR1 observée dans les muscles squelettiques déficients en dystrophine. Curieusement, une autre isoforme de NAD(P)H, Nox4, est régulée à la hausse chez les souris incapables de produire des ROS Nox2 et, lorsqu'elle est inhibée, elle réduit la fuite de Ca^{2+} au niveau du RyR1. Nos résultats soutiennent un modèle dans lequel les ROS Nox4 induisent une fuite de Ca^{2+} de RyR1 et l'augmentation de l'espace jonctionnel $[\text{Ca}^{2+}]$ exacerbe les ROS Nox2 ; avec l'effet cumulatif de la perturbation des processus cellulaires en aval qui contribuerait finalement à la réduction des performances musculaires ou cellulaires. Voici un modèle de la cascade d'interactions ROS/ Ca^{2+} qui se produisent dans le micro-domaine triadique du muscle squelettique.¹



Paradoxalement, l'inhibition génétique de NOX2 ne permet pas de diminuer la fuite calcique via RyR1 dans le muscle squelettique mdx, mais ceci s'explique par l'activation de NOX4 chez la souris déficiente en NOX2, qui contribue ainsi à la fuite de Ca²⁺ via RyR1. Lorsque NOX4 est également **inhibé chez ces souris déficientes en NOX2, la fuite calcique médiée par RyR1 disparaît**

En 2020 cette analyse [porte sur un effet d'amélioration cognitive de la diapocynine dans la maladie de type Alzheimer induite par la D-galactose-ovariectomie chez les rats](#) : **Rôle des signaux ERK, GSK-3 β et JNK.** Le présent travail est donc consacré à l'étude de l'influence de la diapocynine sur les troubles cognitifs provoqués par l'ovariectomie combinée à l'injection de D-galactose chez les rats (un modèle animal de la maladie d'Alzheimer), et à l'élucidation des mécanismes de signalisation régulant les effets induits par la diapocynine. Des rats femelles ont été soumis à une ovariectomie ou à une opération fictive. Les rates ovariectomisées ont reçu une injection intrapéritonéale de D-galactose (150 mg/kg/jour) pendant 70 jours et, au jour 43, elles ont été traitées par voie orale avec de la diapocynine (10 mg/kg/jour) pendant 28 jours. La diapocynine a modifié les fonctions cognitives, comme l'ont confirmé les tests de reconnaissance d'objets nouveaux et de labyrinthe aquatique de Morris, tout en apportant une amélioration histopathologique. **Elle a entraîné une diminution importante de la β -sécrétase, de la p-tau et de l'amyloïde β , contrairement à l'augmentation de la α -sécrétase dans l'hippocampe, et a entravé la neuroinflammation et le stress oxydatif, ce qui s'est traduit par une diminution des niveaux de NOX1, du facteur de nécrose tumorale- α et du facteur nucléaire kappa B p65.** En outre, la diapocynine a augmenté la synaptophysine, le facteur neurotrophique dérivé du cerveau et la protéine de liaison de l'élément de réponse phospho-cAMP, ainsi que l'expression protéique des formes phosphorylées de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K), glycogène synthase kinase-3 β (GSK-3 β), de la protéine kinase B (Akt), de la kinase régulée par le signal extracellulaire (ERK) 1/2, de la kinase ERK (Raf-1) et de la kinase ERK (MEK) 1/2, tout en inhibant celles de c-Jun et de c-Jun N-terminal kinase (JNK). En conclusion, la diapocynine a atténué les troubles de la mémoire et les anomalies similaires à celles de la MA en activant les cascades de signalisation Raf-1/MEK/ERK et PI3K/Akt/GSK-3 β , tout en inhibant les cascades de signalisation JNK/c-Jun.

En 2021, il est présenté ici un [prétraitement des graines avec du peroxyde d'hydrogène améliore la tolérance à l'ensemencement en profondeur des plantules de blé](#). Le prétraitement avec 0,05 μ M H₂O₂ a favorisé l'élongation du premier entrenœud de 13 % chez le cultivar de blé tolérant aux semis profonds « Tir » et de 32 % chez le cultivar sensible « Kırış-66 » dans des conditions de semis profond, alors que l'élongation de l'entrenœud a été inhibée par le chlorure de diphénylèneiodonium. Contrairement aux semis de Tir, les niveaux de H₂O₂ dans le premier entrenœud des semis de Kırış-66 ont augmenté en conditions de semis profond dans le groupe traité au H₂O₂ par rapport aux témoins. **De plus, ces plantules avaient des activités catalase (CAT), peroxydase (POX) et ascorbate peroxydase (APX) significativement plus faibles mais des activités NADPH oxydase (NOX) et superoxyde dismutase (SOD) plus élevées dans les mêmes conditions, ce qui a par conséquent induit une plus grande accumulation de H₂O₂.** Contrairement à Tir, le glutathion total et l'activité de la glutathion S-transférase (GST) ont diminué chez Kırış-66 après un semis profond à 10 cm. Cependant, le traitement au H₂O₂ a augmenté les quantités totales de glutathion et les activités des enzymes liées au glutathion (à l'exception de la GST et de la GPX) dans le premier entre-nœud de Kırış-66. Dans l'ensemble, ces données confirment que H₂O₂ agit comme une molécule de

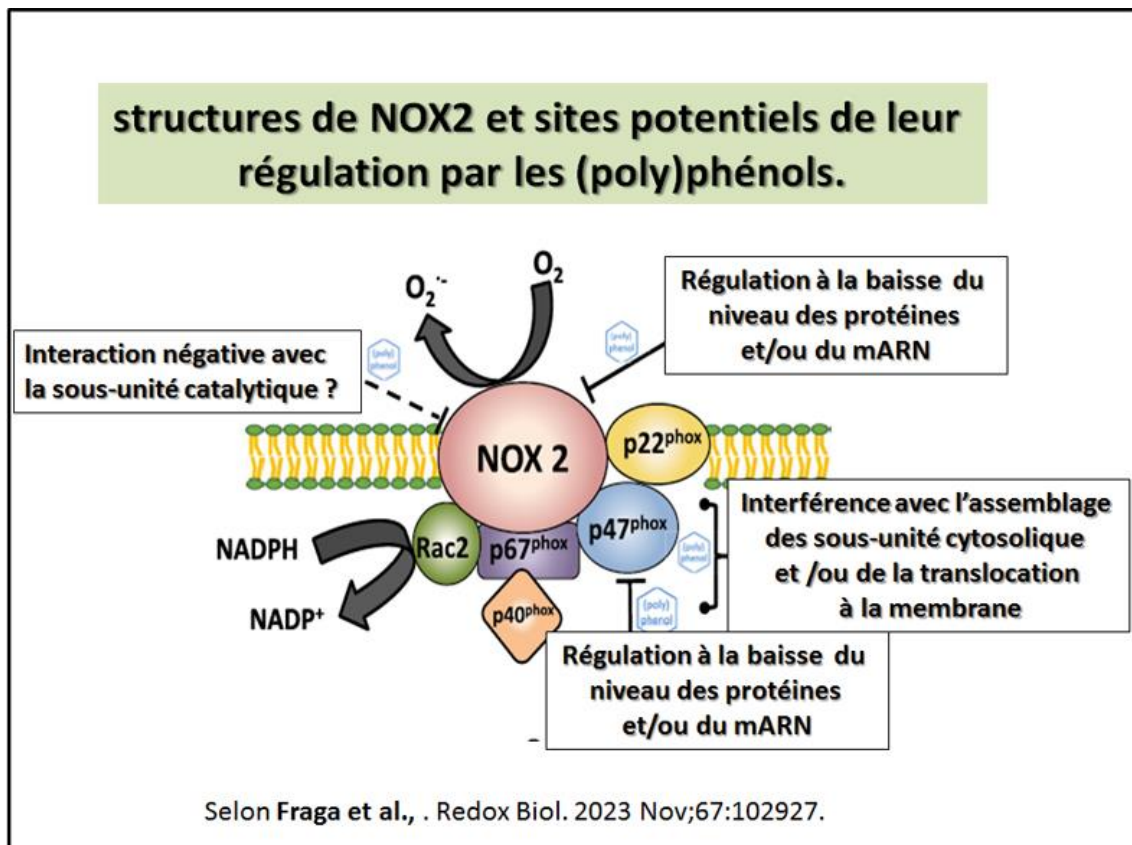
signalisation dans l'activation des enzymes antioxydantes (en particulier NOX, SOD et CAT), la régulation des enzymes liées au glutathion et de la teneur totale en glutathion, ainsi que la régulation à la hausse du gène de la protéine TaEXPB23 qui détache la paroi cellulaire.

La régulation de la production de ROS par les NOX représente ainsi une voie thérapeutique potentiellement intéressante dans la DMD.

En 2023, l'étude suivante indique [l'existence du variant VEO-IBD NOX1 qui met en évidence une région structurelle essentielle à l'activité catalytique des NOX/DUOX](#). La NADPH oxydase NOX1 est fortement exprimée dans l'épithélium intestinal, et les mutations faux-sens inactivantes de NOX1 sont considérées comme un facteur de risque pour le développement de MICI très précoces. Bien que NOX1 ait été associé à la cicatrisation des plaies et à la défense de l'hôte, de nombreuses questions subsistent quant à son rôle dans l'homéostasie intestinale et les conditions inflammatoires aiguës. Ici, nous avons utilisé l'imagerie in vivo en combinaison avec des études sur les inhibiteurs et des conditions sans germes pour identifier de manière concluante NOX1 comme générateur essentiel de superoxyde pour la production de peroxynitrite dépendante du microbiote dans l'homéostasie et au cours de l'endotoxémie précoce. Les variantes de NOX1 présentant une perte de fonction ne peuvent pas soutenir la production de peroxynitrite, ce qui suggère que la barrière intestinale est affaiblie de manière persistante chez ces patients. **L'un des variants NOX1 à perte de fonction, NOX1 p. Asn122His, se caractérise par le remplacement d'un résidu asparagine situé dans un motif HxxxHxxN hautement conservé.** La modélisation du complexe NOX1-p22phox a révélé, près de l'hème distal, une poche interne restreinte par His119 et Asn122 qui fait partie du site de réduction de l'oxygène. Des études fonctionnelles sur plusieurs NADPH oxydases humaines montrent que la substitution de l'asparagine par des acides aminés ayant des chaînes latérales plus larges n'est pas tolérée, alors que des chaînes latérales plus petites peuvent soutenir l'activité catalytique. Il est donc identifié une caractéristique structurelle inconnue jusqu'à présent, nécessaire au mécanisme de transfert d'électrons dans les NADPH oxydases humaines.

Cette analyse concerne [les Poly\)phénols et régulation des NADPH oxydases](#). Les nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydases (NOX) sont des enzymes qui génèrent de l'anion superoxyde (O_2^{--}) et du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), et qui sont largement répandues dans les tissus des mammifères. De nombreux bioactifs, en particulier les (poly)phénols végétaux, sont étudiés pour leur capacité à réguler les NOX. La modulation de ces enzymes est d'une importance capitale pour le maintien de l'homéostasie redox et la régulation de la signalisation cellulaire. Dans des essais in vitro et ex vivo, ainsi que dans des modèles animaux expérimentaux, différents (poly)phénols sont capables de moduler la production d' O_2^{--} et d' H_2O_2 dépendante des NOX. D'un point de vue mécanique, la plupart des effets connus des (poly)phénols et de leurs métabolites sur NOX1, NOX2 et NOX4 comprennent la modulation : i) de l'expression des différentes sous-unités constitutives, et/ou ii) des modifications post-traductionnelles impliquées dans l'assemblage et la translocation des complexes protéiques. **Les preuves d'une action directe des (poly)phénols sur le site actif de la NOX (protéine de transfert d'électrons) sont très limitées.** . En outre, il est suggéré que la régulation par les (poly)phénols d'événements systémiques, par exemple l'inflammation, est fréquemment associée à leur capacité à réguler l'activation des NOX. Bien

qu'elles aient une importance physiologique, des études supplémentaires sont nécessaires pour comprendre les cibles/mécanismes spécifiques de la régulation des NOX par les (poly)phénols, ainsi que les structures chimiques des (poly)phénols et les molécules directement impliquées dans les effets observés. Il convient de garder à l'esprit les difficultés des études sur les NOX associées à la complexité de la biochimie des NOX et aux limites méthodologiques des déterminations de l' O_2^- et de l' H_2O_2 . Des études portant sur l'ingestion par l'homme de (poly)phénols spécifiques, sur l'activité des NOX et sur des pathologies sont garanties pour mieux comprendre l'importance de la consommation de (poly)phénols pour la santé et l'implication des NOX en tant que cibles biologiques.



Cette illustration représente la structure de NOX2 et les site potentiels de régulation par les polyphénols. Pour la régulation de NOX1, les interactions sont similaires à celles de NOX2 (compte tenu des différences entre les sous-unités respectives).

En 2025, cet article présente [l'expression des gènes Nox dans les organes de rat, les ovocytes de souris et les œufs d'oursins](#). Des amorces dégénérées ont été conçues pour isoler de nouveaux homologues des gènes de la famille Nox dans des organes de rats et des œufs d'oursins. Les amorces étaient capables d'amplifier Nox1, Nox2, Nox3, Nox4, Duox1 et Duox2 mais pas Nox5, et n'ont pas permis d'isoler de nouveaux homologues chez le rat. Cependant, un nouvel homologue (appelé Nox-U1) a été identifié dans les œufs d'oursins. **Dans la région la plus conservée (acide aminé 336--417 dans Nox2 humain), Nox-U1 présente la plus grande identité avec Nox2, qui semble être abondant dans les ovocytes de souris.** Cependant, l'analyse phylogénétique de la séquence entière a révélé que Nox-U1 est plus proche de Nox4 ou Nox5 que de Nox2 ou Nox3. Les résidus histidine supposés

responsables de la ligature de l'hème, les motifs de liaison au FAD et au NADPH et deux sites de glycosylation liés à l'asparagine sont conservés.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur la **protéine NOX** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

1.) La **Protéine NOX1** avec son lot de références historiques.
 2.) La principale maladie actuellement connue qui résulte d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).
- **La Protéine : NADPH OXIDASE 1; NOX1**
 - <https://www.omim.org/entry/300225?search=NOX1&highlight=nox1>
-
- **La Pathologie :** En 2025 pas de pathologie spécifique n'est à l'heure actuelle associée à la protéine NOX1