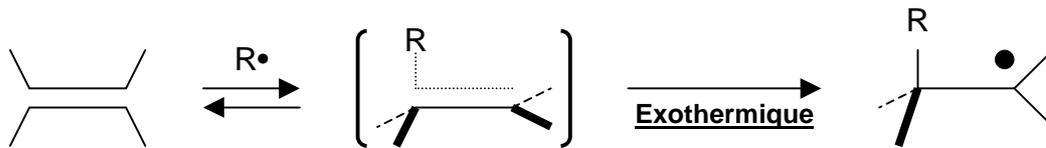


Introduction à la biochimie radicalaire

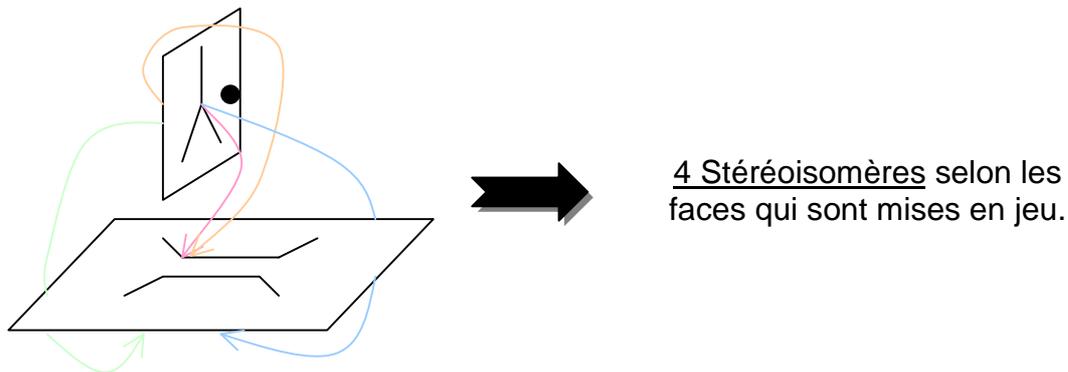
I Mécanismes réactionnels

A. Additions

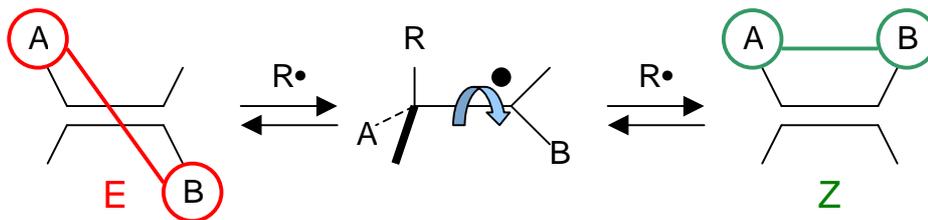
Ce sont des réactions importantes car elles permettent la formation de polymères.



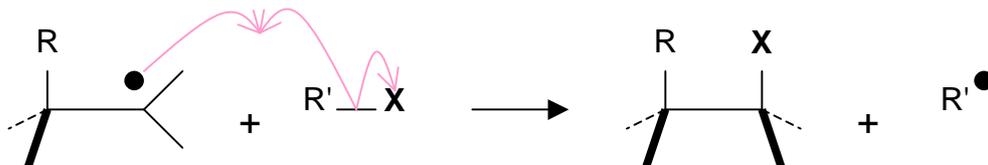
La réaction est **régiosélective**. On forme le radical le plus stable (le plus substitué). La réaction peut être **stéréosélective**, en fonction des groupements portés.



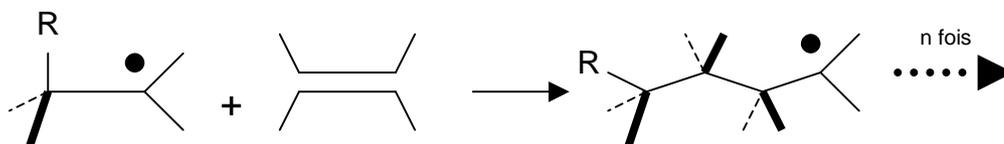
L'addition des radicaux sur les alcènes peut être réversible. Cela conduit à une **isomérisation E/Z**.



La deuxième étape de l'addition est ... L'addition d'un groupement.



La réaction radicalaire peut aussi se terminer par une **autocondensation**. Dans les polymérisations, c'est cette étape qui est la plus rapide.

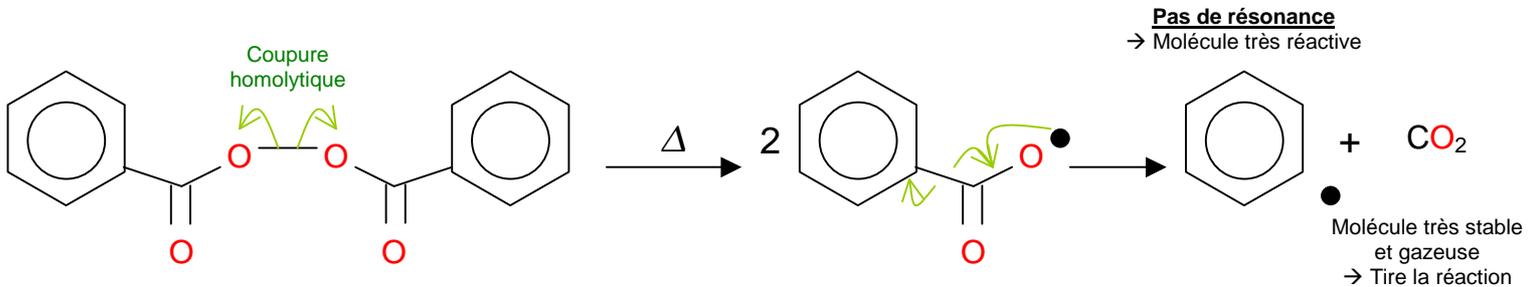


B. Polymérisation

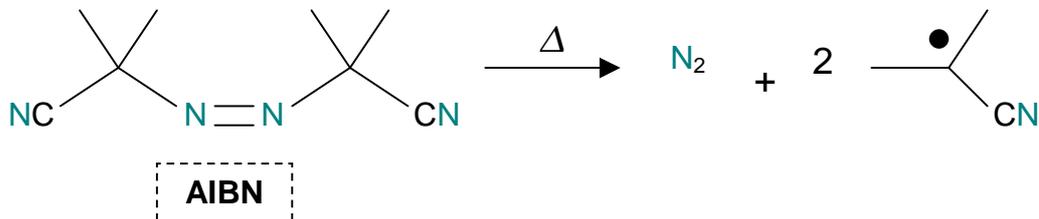
1) Initiation

La réaction est amorcée pendant l'*initiation*, à l'aide d'un **initiateur radicalaire**. Il existe deux grands types d'initiateurs :

► Les peroxydes

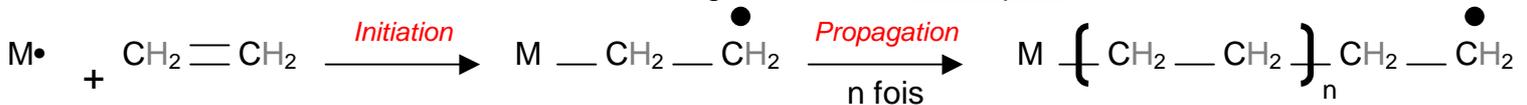


► Les composés diazo



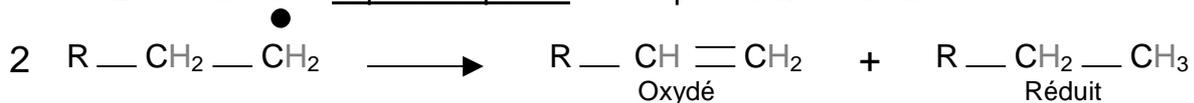
2) Propagation

La *propagation* est l'élongation de la chaîne de monomères en polymère, par **autocondensation**. Cette réaction est généralement très rapide.

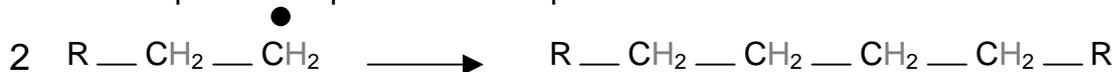


3) Terminaison

La terminaison la plus fréquente se fait par **dismutation**.



Elle peut aussi parfois se faire par **combinaison**.

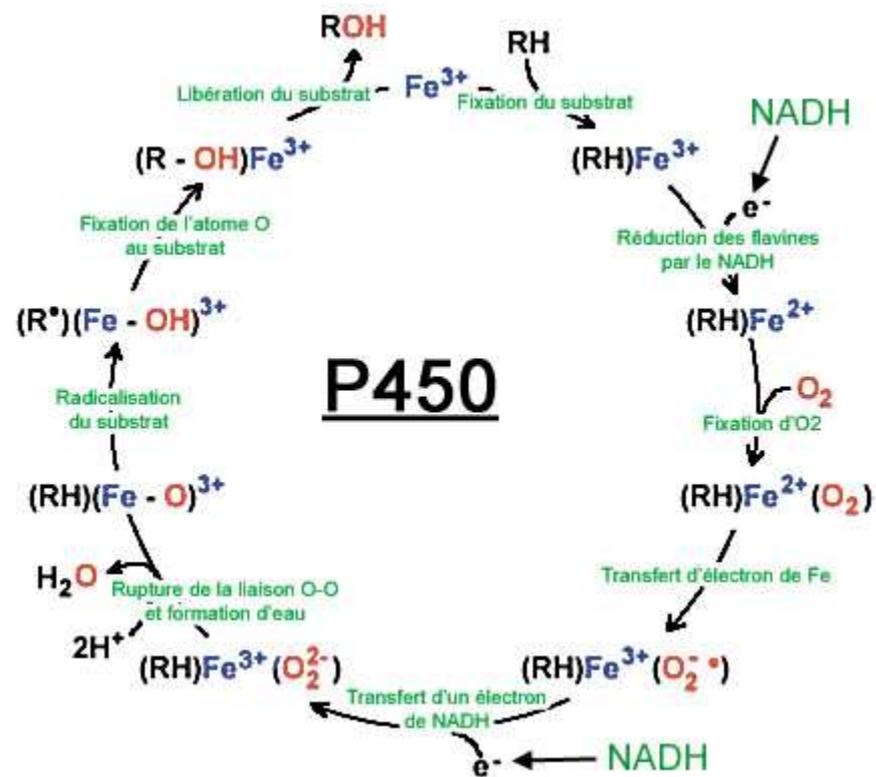


On obtient alors un certain **degré de polymérisation**, qui est le nombre de monomères par polymère. Afin d'augmenter ce degré, on travaille en milieu très dilué afin de diminuer la probabilité de faire une terminaison.

C. Oxydation

L'oxydation est l'arrachement d'un atome d'hydrogène ($H^+ + e^-$) par un radical. C'est une réaction très importante en biologie (respiration, photosynthèse, vieillissement ...).

1) Oxydation des liaisons C—H



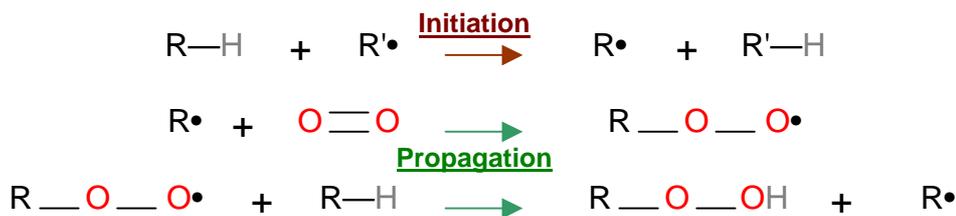
C'est une réaction thermodynamiquement difficile car la liaison C—H est très stable.

P₄₅₀ est un système enzymatique complexe, que l'on retrouve dans le foie. Il permet, entre autres, d'oxyder certaines molécules. Il possède des **porphyrines** contenant du Fer, qui peut être à l'état oxydé ou réduit, ainsi que des **flavines** transporteur d'électron (NADH).

2) Péroxydation des alcènes

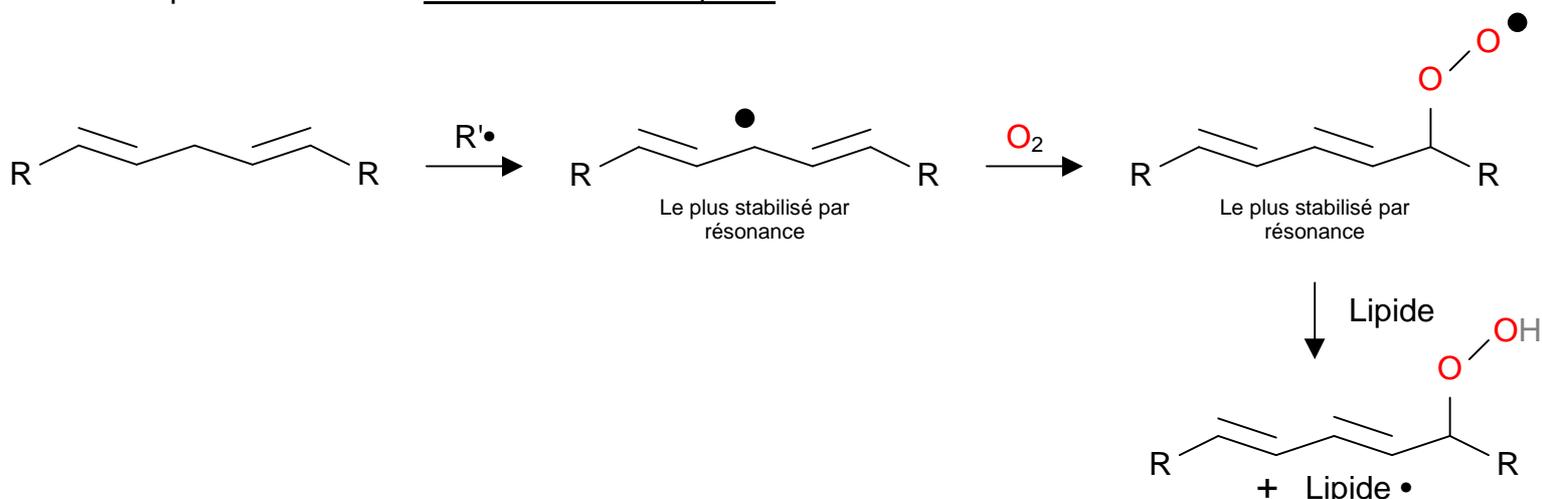
Lors d'un stress oxydant (ex : Soleil, vieillesse ...), les acides gras subissent des transformations.

► Mécanisme



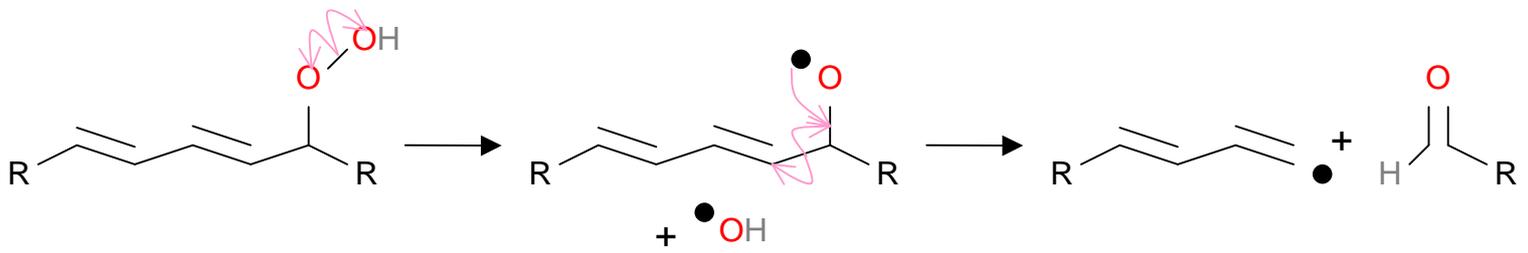
► Péroxydation d'un acide gras insaturé

L'oxydation radicalaire d'un acide gras produit un peroxyde. Les acides gras insaturés réagissent mieux car il stabilisent le radical par résonance. On remarque que cette réaction s'étend à d'autres lipides.

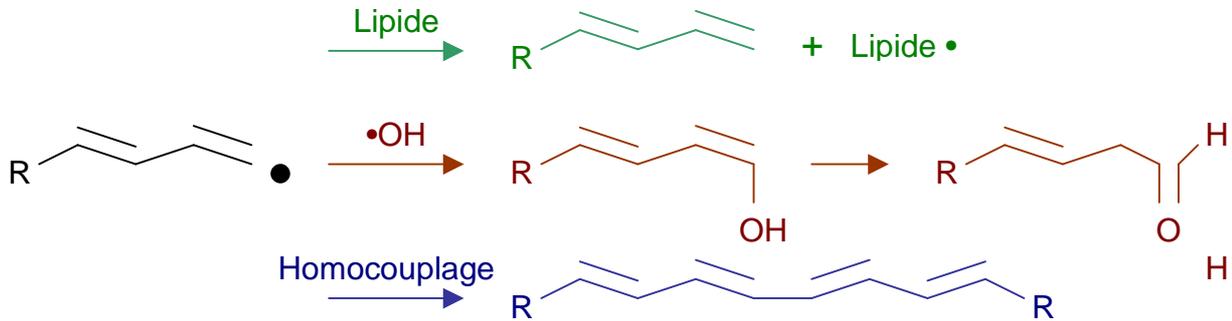


► Transformations du peroxyde formé

Le peroxyde peut se rompre au niveau de la liaison faible entre les deux oxygènes, par coupure homolytique.



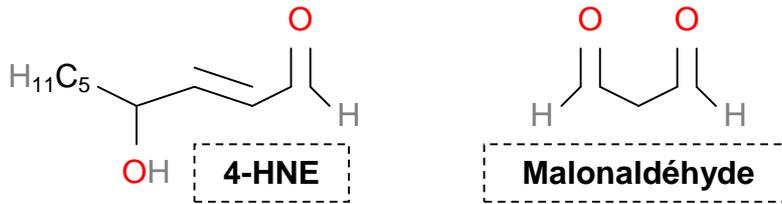
On forme alors un nouveau radical susceptible de réagir.



Ainsi lors de la peroxydation d'un acide gras, on obtient des mélanges très complexes de molécules plus ou moins réactives.

Des **aldéhydes** qui sont des composés très réactifs, et donc très toxiques ; ceux-ci sont rapidement attaqués par les fonctions amines primaires des protéines, qui deviennent inactives.

Les plus observés sont le **4-HNE** (4-HydroxyNonÉnal) et le **malonaldéhyde** qui sont systématiquement détectés. Ces molécules réactives ont des impacts énormes sur la membrane des cellules.

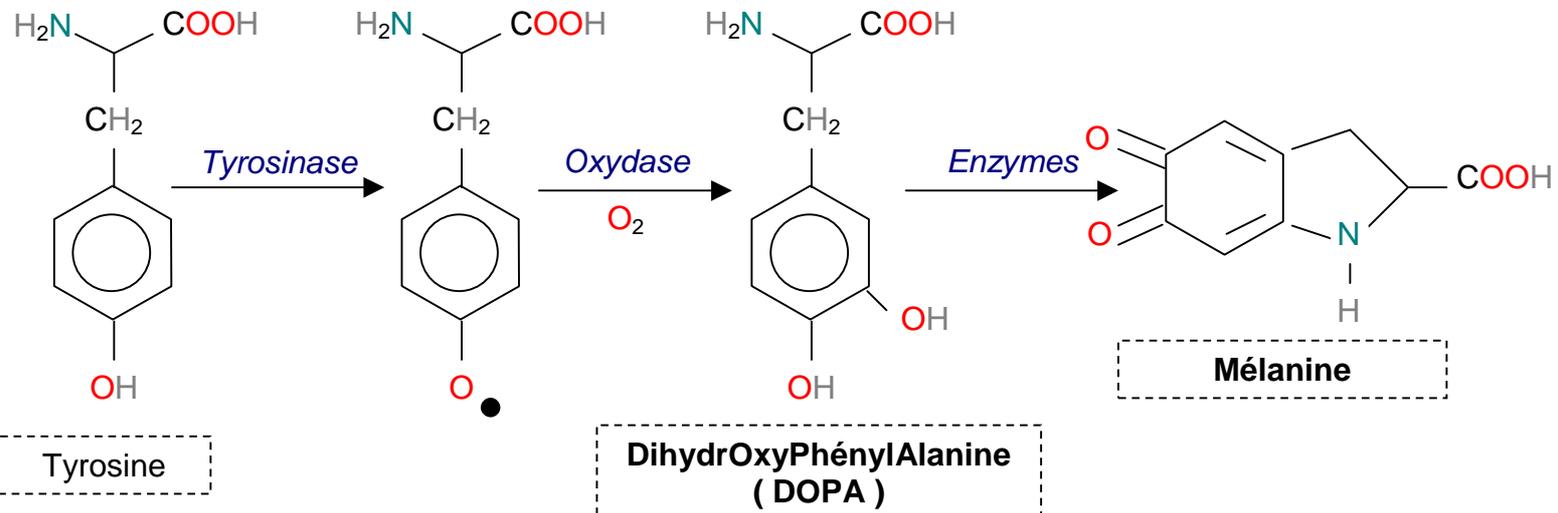


II Exemples de réactions radicalaires

A. Oxydation des protéines

1) Formation de la mélanine

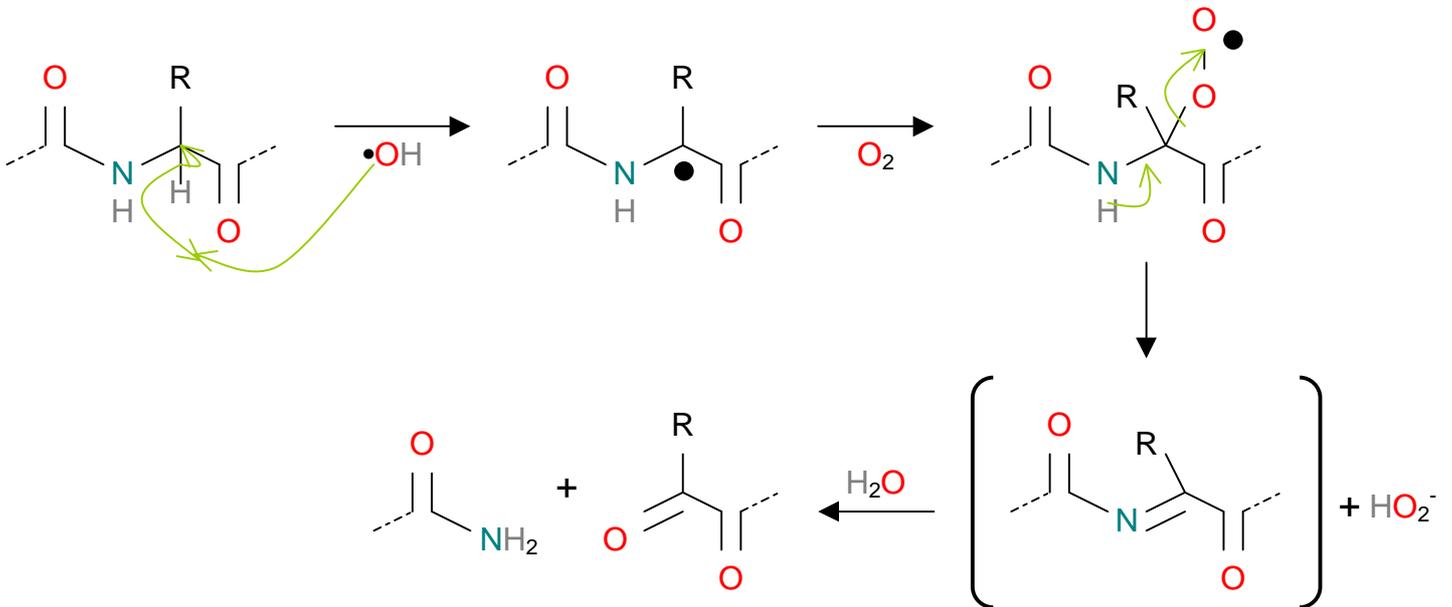
Cette oxydation peut se produire sur les acides aminés aromatiques (radical stabilisé par résonance) qui réagissent ensuite en s'oxydant ou par autocondensation.



La **DOPA** permet de former la **mélanine** grâce à l'action d'enzymes. C'est une molécule colorée qui absorbe fortement dans l'UV et le visible. Elle permet de protéger l'organisme des rayons du Soleil.

2) Coupure des liaisons peptidiques

Les radicaux $\bullet\text{OH}$ peuvent également toucher les liaisons peptidiques.



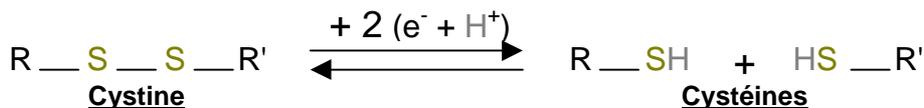
C'est un électrophile fort. Il réagit à son tour avec les amines des protéines.

Les imines sont très fragiles en milieu aqueux et celle-ci est substituée par des groupements électroattracteurs. Elle est **très rapidement hydrolysée**.

On voit bien que les radicaux libres sont néfastes pour les protéines.

B. Production de radicaux soufrés

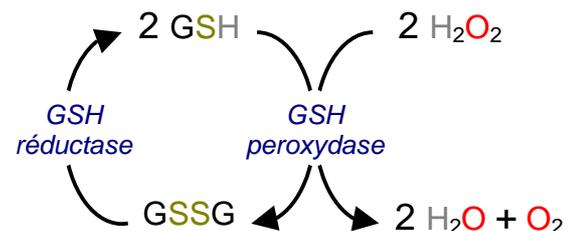
En milieu biologique, le couple d'oxydoréduction se fait entre deux acides aminés Cystéines :



Un tripeptide biologique, le **gluthation**, utilise ce couple oxydoréducteur. La cellule stocke cette molécule sous forme réduite dans les réticulum endoplasmiques ; lors d'un stress oxydant, elle sécrète cette molécule afin de la protéger des effets des radicaux libres.

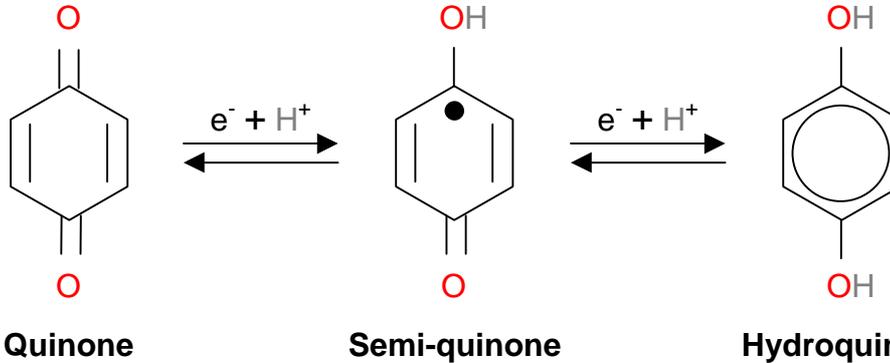


Son potentiel peut aussi être mis à profit pour permettre des réactions d'oxydoréduction ; ainsi il peut jouer un rôle de cofacteur, notamment chez les organismes anaérobie qui peuvent fabriquer du dioxygène.



Le glutathion est aussi utilisé artificiellement en tant que bon réducteur complètement biocompatible. Il permet de protéger les lentilles de contact contre l'oxydation.

C. Quelques transporteurs d'électron biologiques



On observe un équilibre équivalent avec le couple **flavine / flavone**. Les espèces réduites de la quinone sont capables de réagir avec O_2 pour former l'ion **superoxyde** $O_2^{\bullet-}$, ce sont donc des espèces très réductrices.

Ces composés sont des cofacteurs enzymatiques très importants, notamment dans les chaînes respiratoires (fabrication d'ATP dans les mitochondries) et les chaînes photosynthétiques (fabrication d'ATP dans les chloroplastes). Ils peuvent aussi servir de cofacteurs dans d'autres réactions d'oxydoréduction.

On peut parfois les utiliser artificiellement pour détruire certaines cellules (notamment les tumeurs), grâce à leur pouvoir oxydoréducteur très fort, qui crée des radicaux libres dans le milieu. On utilise le plus souvent des **anthracyclines**.

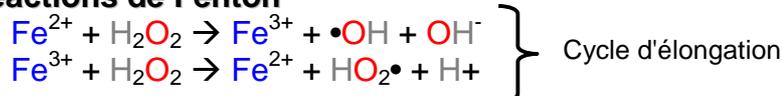


La **daunorubicine** est un antitumoral. Son grand fragment aromatique plane le pousse à s'insérer dans l'hélice d'ADN. Les radicaux ainsi créés détruisent l'information génétique de la cellule.

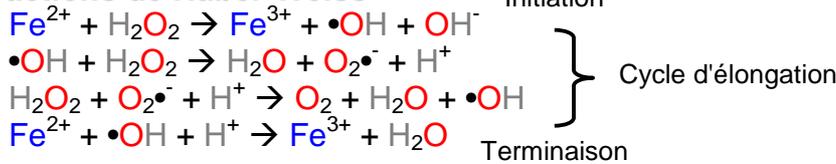
D. Mécanisme des métaux de transition

Les cations de métaux de transition sont très toxiques sous forme libre dans l'organisme. En effet ils créent, de manière continue, de nombreux radicaux libres.

► Réactions de Fenton



► Réactions de Haber-Weiss



Les fluides biologiques contiennent des protéines qui permettent le contrôle de la concentration en cations métalliques libres.

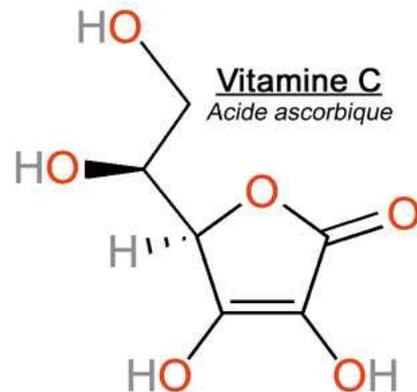
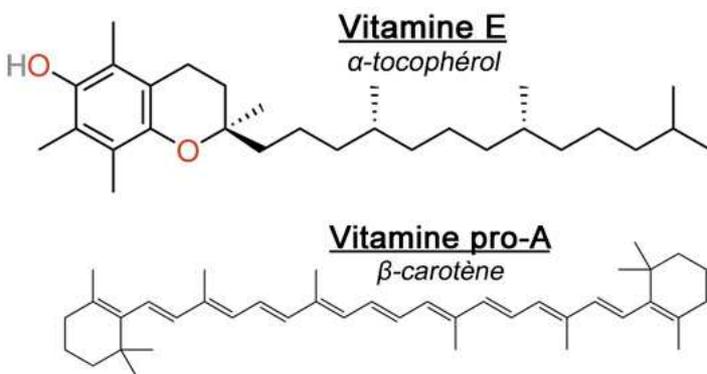
Le fer non-fonctionnel qui apparaît ans l'organisme est transporté par des **transferrines**, et stocké dans le foie au niveau de **ferritines**. Ces dernières peuvent contenir 50% du fer total de l'organisme. L'**albumine**, présente dans le sérum sanguin, transporte aussi des ions métalliques.

Pour le cuivre, des mécanismes équivalents existent, notamment avec la **céruloplasmine**. D'autres métaux peuvent être transportés, notamment des métaux lourds, qui doivent être évacués car ils sont très toxiques (la **métallothionine** peut complexer le Cadmium et le Plomb).

E. Défenses exogènes et antioxydants

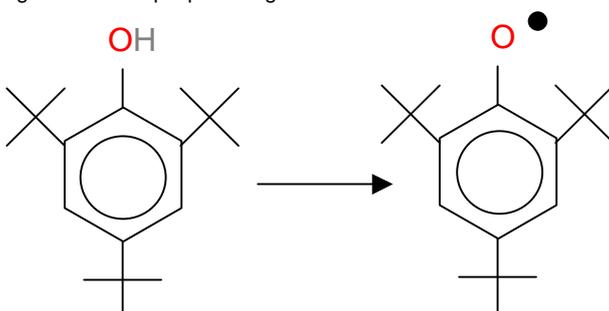
Une molécule dite **exogène** est une molécule qui provient de l'extérieur de l'organisme (on ne peut pas la fabriquer).

Les principales molécules protégeant l'organisme des effets des radicaux libres sont la **vitamine E**, la **vitamine pro-A**, la **vitamine C** ou encore le gallate de propyle et la quercétine.



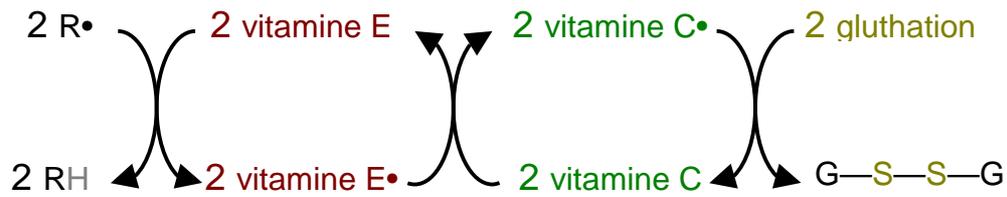
Les vitamines E et pro-A sont très hydrophobes, à cause de leur longue chaîne carbonée. On les trouve donc dans les membranes cellulaires. La vitamine C est elle stockée dans le cytosol des cellules.

La vitamine E est l'antioxydant le plus utilisé en pharmacopée pour se protéger des radicaux. On trouve aussi dans les crèmes anti-vieillessement et aussi en grandes quantités dans les croûtons de pain !! du **tocophérol**, qui stabilise efficacement les radicaux ... Cependant il est légèrement toxique pour l'organisme ...

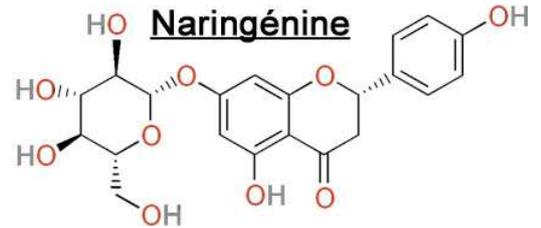
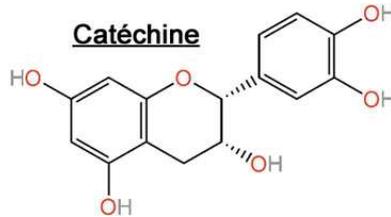
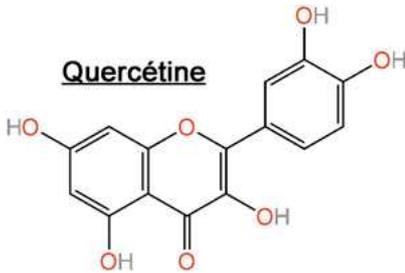


→ Stabilisé par **résonance aromatique**
 → les tertiobutyles stabilisent l'électron libre par **effet d'hyperconjugaison**

Ces radicaux sont ensuite neutralisés par les antioxydants biologiques.



D'autres antioxydants, les **flavonoïdes**, peuvent être trouvés dans les fruits et les légumes.



Petite Histoire : On en trouve aussi dans le vin !!! En France le nombre de maladies cardio-vasculaires est anormalement bas comparé aux autres pays développés. C'est ce que l'on appelle le **French Paradox**. Après, si ça vient du vin ou pas ...