

ENZYMO 1

I. Généralités

Les enzymes sont majoritairement des protéines codées génétiquement. Il existe aussi des enzymes sous formes de ribozymes (ARN).

Ces enzymes vont participer aux réactions biochimiques et vont contrôler la **vitesse** et la **spécificité** de ces réactions.

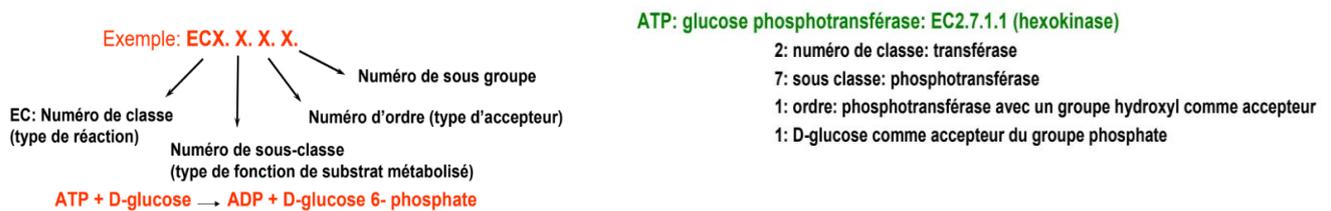
Les enzymes possèdent plusieurs caractéristiques :

- Elles participent aux réactions avec de très **faibles concentrations**.
- Elles permettent **d'augmenter la vitesse** des réactions
- Elles **ne modifient pas** le produit de la réaction
- Elles retrouvent **toujours leur forme initiale** à chaque fin de réaction

II. Nomenclature des Enzymes

Généralement, une enzyme porte le nom : du type de réaction catalysée + suffixe « ase » (hydrolase, lipase)

Mais elles ont aussi un nom donné par l'Union Internationale de Biochimie basée sur le type de réaction, selon 6 groupes. Cette dénomination possède 4 chiffres différents qui vont avoir leur signification particulière.



Classe	Type de réaction
1. Oxydo-réductases	Réactions d'oxydoréduction
2. Transférases	Transfert de groupements fonctionnels
3. Hydrolases	Réaction d'hydrolyse
4. Lyases	Addition de groupes sur double liaison ou élimination de groupe pour former une double liaison
5. Isomérases	Transfert de groupes à l'intérieur d'une molécule
6. Ligases	Formation de liaison C-C, C-SH, nécessitant de l'énergie (ATP)

III. Les intervenants

Lors d'une réaction, plusieurs intervenants entrent en scène :

- Le **substrat**, c'est la molécule qui va **entrer** dans la réaction et subir des transformations pour devenir un :
- Le **produit**, c'est la molécule qui sera **produite** au cours de la réaction

Pour un substrat donné entrant dans une réaction chimique, on obtiendra toujours le même produit.

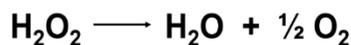
- Le **ligand**, c'est un composé chimique formant des liaisons spécifiques avec une protéine
- Les **Cofacteurs**, ce sont des composés chimiques nécessaires au déroulement de **certaines** réactions enzymatiques. Ils peuvent : transporter un substrat, accepter un produit ou participer à la structure active de l'enzyme. Les cofacteurs sont souvent des cations, ou bien des coenzymes.

Seulement certaines enzymes nécessitent la présence de cofacteurs pour fonctionner. Ces enzymes peuvent alors se retrouver sous deux formes :

- APOENZYME = partie protéique de l'enzyme (forme inactive)
- HOLOENZYME = apoenzyme associée à son cofacteur (forme active et fonctionnelle)

IV. Propriétés de la catalyse

Exemple : réaction de l'eau oxygénée

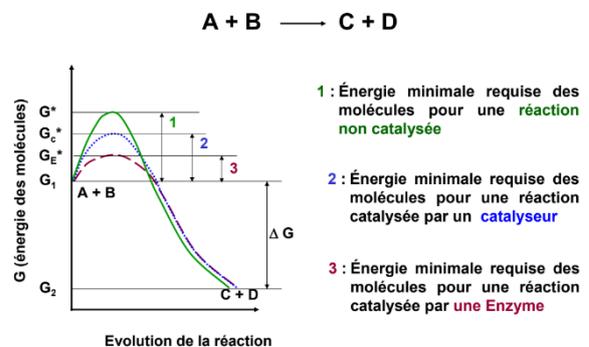


Sans catalyseur → $E_a = 18 \text{ Kcal/mole}$

Platine colloïdal → $E_a = 12 \text{ Kcal/mole}$

Catalase → $E_a = 2 \text{ Kcal/mole}$

Une molécule de **catalase** permet la dégradation de $5 \cdot 10^6$ molécules de H_2O_2 par minute



Cette réaction peut se faire sans catalyseur, mais l'énergie d'activation est très haute donc peu de molécules vont subir la réaction.

Si on ajoute un catalyseur chimique (platine colloïdal), l'énergie est abaissée.

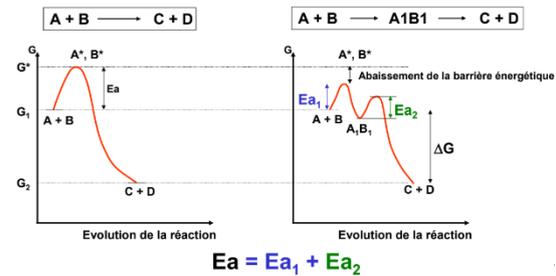
Si on ajoute un catalyseur biologique (enzyme : catalase), l'énergie d'activation est d'autant plus abaissée, donc plus de molécules pourront subir la réaction (qui demande moins d'énergie)

L'enzyme permet donc **d'augmenter la vitesse** de la réaction d'un facteur 10^6 à 10^{17} en **abaissant l'énergie d'activation**.

Les règles de la catalyse :

- Un catalyseur **augmente la vitesse** de la réaction chimique
- Un catalyseur ne provoque **jamais** la réaction chimique
- Un catalyseur **ne rend jamais possible** une réaction étant **thermodynamiquement impossible** ($\Delta G > 0$)
- Un catalyseur est présent **en petite quantité** et participe à un **grand nombre** de réactions
- Un catalyseur retrouve toujours **sa forme d'origine** en fin de réaction
- Un catalyseur **ne modifie pas** l'équilibre d'une réaction réversible

Un catalyseur **diminue l'énergie d'activation** d'une réaction par la formation d'un ou plusieurs **intermédiaires** ayant chacun une énergie d'activation plus basse. L'énergie d'activation globale correspond à la somme des énergies intermédiaires.

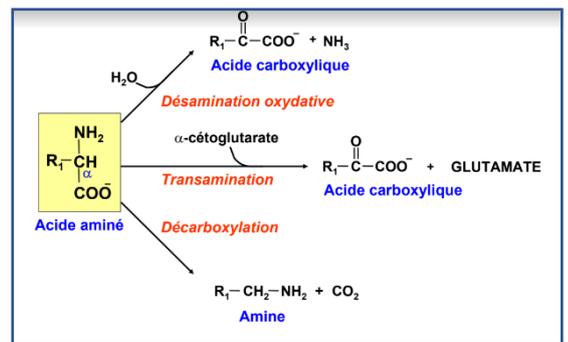


V. Caractéristiques des enzymes

A. LA SPECIFICITE :

1) Spécificité de réaction

Ici, le même substrat peut s'engager dans plusieurs réactions, qui seront catalysées par des enzymes **différentes**. Ces enzymes seront donc **spécifiques** pour chaque réaction, et permettront d'obtenir des produits **différents**.



2) Spécificité de substrat

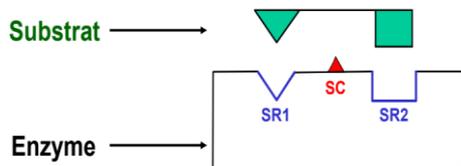
<p>Spécificité étroite ou absolue</p>	<p>Spécificité étroite ou absolue 2 - Vis à vis d'une seule forme optiquement active</p> <p>LDH : Lactate Déshydrogénase</p>	<p>Spécificité étroite ou absolue 1 - Vis à vis d'un seul isomère</p>
<p>Spécificité de liaison</p>	<p>Spécificité de liaison / groupement Spécificité où seule une liaison, placée dans un environnement défini, est impliquée Ce n'est pas la liaison seule qui est reconnue mais aussi l'environnement de la liaison</p> <p>Action de la chymotrypsine sur la liaison peptidique à droite des acides aminés (Phé et Tyr) de la série L</p>	

Spécificité de groupement	<p style="text-align: center;">Spécificité de groupements Vis à vis d'un ou plusieurs groupements</p> <p style="text-align: center;">Maltose : liaison $\alpha(1 \rightarrow 4)$</p> <p style="text-align: center;">Cellobiose : liaison $\beta(1 \rightarrow 4)$</p>
Spécificité large	<p style="text-align: center;">Spécificité moins stricte ou large Vis à vis d'un groupement fonctionnel</p> <p style="text-align: center;">Triglycéride Glycérol Acide gras</p> <p style="text-align: center;">Action de l'enzyme quelque soit la nature de R</p>

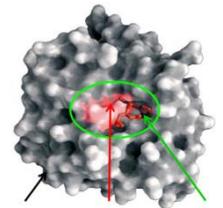
B. LE SITE ACTIF :

L'interaction entre l'enzyme et le **substrat** a lieu au niveau du **site actif** de l'enzyme et se fait par complémentarité.

Le site actif se compose de 2 parties :



- Site de **reconnaissance / fixation** : reconnaît le substrat et forme le complexe enzyme-substrat [ES]
- Site **catalytique** : transforme le substrat en produit



Le site actif est composé de différentes catégories d'acides aminés :

AA indifférent	<ul style="list-style-type: none"> *Nombre variable *Situé en Nterm et Cterm *N'intervient pas dans la réaction
AA de conformation	<ul style="list-style-type: none"> *Stabilise l'enzyme sous sa forme réactionnelle *N'intervient pas dans la réaction
AA auxiliaire	<ul style="list-style-type: none"> *Assure la flexibilité de l'enzyme *Proche du site actif *Pas d'interaction avec le substrat *Rôle essentiel dans le fonctionnement de l'enzyme
AA de contact	<ul style="list-style-type: none"> *Interaction directe avec le substrat *Pas forcément proches dans la séquence protéique *Faible nombre (<10 : Glu, Asp, His, Ser, Tyr, Thr, Cys, Lys, Arg)

Le site actif occupe une **faible** part du volume total de l'enzyme et seul un **nombre restreint** de résidus d'acides aminés sont impliqués dans sa constitution. Il correspond à une crevasse à la **périphérie** de l'enzyme, formée par les chaînes latérales des acides aminés **de contact**. Ces acides aminés de contact ne sont **pas forcément proches** dans la structure primaire mais le sont dans la structure tridimensionnelle.

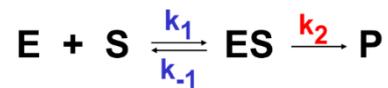
C. LE COMPLEXE ENZYME SUBSTRAT

L'interaction entre l'enzyme et le substrat forme le complexe enzyme-substrat [ES].

♡ Ce n'est que le substrat de ce complexe qui va pouvoir subir les transformations ♡

Ce complexe a deux destins possibles :

- Transformation en produit [P]
- Dissociation en enzyme et substrat [E+S]



Ces interactions entre le site actif et le substrat sont de **faibles niveaux énergétiques** pour que le substrat puisse se détacher et se transformer en produit.

Deux théories expliquent ce complexe :

a) Le modèle clé-serrure

Ce modèle se base sur l'hypothèse de FISCHER disant que l'interaction entre le substrat et le site actif s'apparente à celle d'une clé dans une serrure, c'est-à-dire une *interaction parfaite*.

b) Le modèle de l'ajustement induit de Koshland

Ce modèle se base sur la complémentarité parfaite entre :

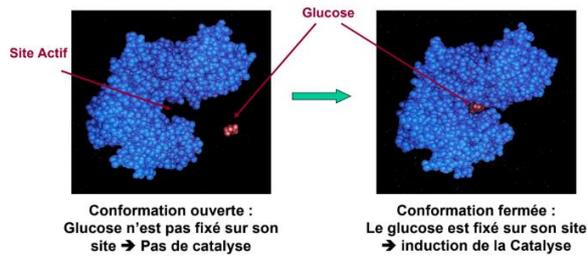
- L'enzyme dans son état de transition (ayant subi des modifications conformationnelles)
- Le substrat dans son état de transition

Le modèle de l'ajustement induit est plus adapté car on s'est aperçu que les molécules de même forme que le substrat mais **plus petites** ne pourraient pas réagir selon le modèle clé-serrure. De même pour les réactions se faisant avec la même enzyme en **deux étapes**, et donc avec deux substrats **différents**.

Exemple : L'Hexokinase

L'hexokinase catalyse la réaction :





La fixation du glucose permet des **modifications conformationnelles** nécessaires au déclenchement de la catalyse. Cette association permet le passage d'une conformation *ouverte* à *fermée* de l'enzyme.

On sait maintenant que la modification se fait via des arrangements au niveau du substrat dans son **état d'activation**, et au niveau de la **conformation de l'enzyme**. Le site actif de l'enzyme va être complémentaire au substrat dans son **état de transition** et cette association stable va permettre **d'abaisser** la barrière énergétique et **d'accélérer** la réaction.

VI. Les Cofacteurs

Certaines enzymes ont exclusivement une structure protéique : chymotrypsine, glucosidase....

D'autres ont besoin d'un cofacteur pour être fonctionnelles.

Ces cofacteurs peuvent être de deux types :

- **Ions métalliques** (cations divalents : Mg^{2+} (♡), Cu^{2+} , Mn^{2+} ...)
- **Coenzymes** : molécules organiques non protéiques (NAD⁺, NADP⁺, FAD, TPP...).

♡ L'APOENZYME (partie protéique de l'enzyme inactive) reconnaît spécifiquement le cofacteur dont elle a besoin ♡

A. LES COENZYMES

Les coenzymes sont des cofacteurs **indispensables** à la catalyse enzymatique. Si leur synthèse organique à partir d'intermédiaires métaboliques n'est pas possible, elles sont apportées via l'alimentation par les **vitamines** :

Vitamine	Nom	Coenzyme	Rôles
Vitamine B3	Nicotinamide	NAD/NADP	Métabolisme glucidique/lipidique/protéique
Vitamine B5	Acide pantothénique	Coenzyme A	Métabolisme des acides gras constituant de CoenzymeA
Vitamine B6	Pyridoxine	Pyridoxal phosphate	Métabolisme des acides aminés
Vitamine B2	Riboflavine	FMN/FAD	Métabolisme énergétique/des acides aminés
Vitamine B1	Thiamine	Thiamine Pyrophosphate	Assimilation des glucides Métabolisme des acides aminés
Vitamine H	Biotine	Biotine	Métabolisme des acides aminés/ des corps gras/ Néoglucogénèse

Bien que les enzymes et coenzymes subissent des transformations, à la fin de la réaction ils retrouvent leur **conformation initiale**.

Ces coenzymes interviennent dans la réaction pour :

- *Transporter* un intermédiaire réactionnel
- *Accepter* un produit de la réaction

Il existe deux types de coenzymes :

<p>STOECHIOMETRIQUE/CO-SUBSTRAT :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liaison faible avec l'apoenzyme • La liaison est renouvelée à chaque réaction • Concentration voisine à celle du substrat • Rôle de transporteur • NAD, NADP, COA-SH 	<p>CATALYTIQUE/PROSTHETIQUE :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liaison forte avec l'apoenzyme • La liaison est définitive, irréversible, ne se dissocie jamais • Concentration voisine à celle de l'enzyme • Rôle d'activateur • FAD, TPP, Pyridoxal Phosphate, Acide Lipoïque
---	--

La réaction catalysée :

COENZYME D'OXYDOREDUCTION :	COENZYME DE TRANSFERT DE GROUPEMENT :
<ul style="list-style-type: none"> - Quinonique (Coenzyme Q) - Hématinique (Cytochrome C) - Flavinique (FMN/FAD) - Pyridinique (NAD/NADP) 	<ul style="list-style-type: none"> - Coenzymes associés à des complexes Multienzymatiques - Coenzymes des transferts de groupe Acyls - Coenzyme de transferts de groupe Monocarbonés - Coenzyme des transferts de groupe Amines
<div style="text-align: center; margin-bottom: 10px;"> $AH_2 + B \rightleftharpoons A + BH_2$ </div> <p style="text-align: center;"> AH₂ est oxydé B est réduit NAD⁺ est réduit NADH + H⁺ est oxydé </p>	
<p>Réaction oxydo-réduction: si une molécule est oxydé l'autre est réduite. AH₂ (sous forme réduite) est oxydé c'est-à-dire subit une oxydation (= une perte d'électrons) et devient donc oxydé → A Réciproquement NAD⁺ (oxydé) va subir une réduction (= gain d'électrons) et va donc se retrouver sous l'état réduit NADH+H⁺.</p> <p>Il y a eu un transfert d'électrons entre ces deux molécules et on retrouve une réaction similaire entre NADH+H⁺ et B.</p>	

VII. Les MacroEnzymes (Nouveauté 2018)

Les Macroenzymes sont des complexes de **haut poids moléculaire** formés par l'association d'une enzyme avec une *macromolécule sérique*.

Il existe deux types de macroenzymes :

- **TYPE 1** : type de macroenzyme le plus *fréquent* (ex : lipase, amylase, phosphatase alcaline).
L'enzyme est associée à une **immunoglobuline** de type G (le plus souvent **IgG** mais aussi IgA ou IgM).
En général ce type de macroenzyme n'est pas associé à un état pathologique donné mais parfois elles peuvent être le reflet d'une pathologie **auto-immune**.

- **TYPE 2** : (ex : Créatine Kinase, Gamma-glytamytransférase)
Ici, l'enzyme est associée à une macromolécule pouvant être une molécule d'enzyme elle-même, on parle alors d'**auto-polymérisation** de l'enzyme.
Si on exclut l'exemple de fixation à un médicament, ces macroenzymes sont souvent le signe d'une **pathologique hépatobiliaire**.