

Enzymologie Partie 1

I- GENERALITES

L'enzymologie est l'étude des propriétés fonctionnelles et structurales des enzymes. On y décrit les vitesses de catalyse des enzymes, autrement dit la cinétique enzymatique. Les organismes vivants sont le siège d'un grand nombre de réactions biochimiques très diverses.

La gestion de l'énergie et des réactions qui se déroulent au sein d'une cellule impliquent des milliers de réactions chimiques.

Ces réactions doivent répondre aux **besoins physiologiques** de la cellule :

- Nécessité de pouvoir se dérouler **rapidement** à un rythme imposé par les besoins de la cellule
- Nécessité d'être **spécifiques** pour que la transformation d'un substrat donné aboutisse **toujours** au même produit (absence de réactions secondaires indésirées)

A) Définitions

Enzyme = macromolécule = catalyseur biologique permettant d'accélérer une réaction pour répondre aux besoins physiologiques de la cellule c'est-à-dire les transformations métaboliques et les régulations.

Cela nécessite une rapidité et spécificité au substrat.

ATTENTION : ces réactions qui nécessitent une enzyme s'effectuent dans des conditions dans lesquelles elles ne pourraient pas normalement se faire sans l'enzyme +++

Petit point patho :

De nombreuses pathologies sont liées à une altération du fonctionnement des enzymes : on peut avoir une **diminution ou une suractivité** de ces dernières.

C'est pourquoi, les enzymes sont les cibles de nombreux médicaments comme par exemple les inhibiteurs pharmacologiques. (cf pharmaco)

B) Structure des enzymes +++

- ✓ Les enzymes sont toutes des protéines (ATTENTION SAUF LES RIBOZYMES +++)
- ✓ Elles sont présentes dans tous les compartiments cellulaires
- ✓ Leur synthèse est déterminée génétiquement
- ✓ Leur activité de catalyse est assurée par le SITE ACTIF (SA)

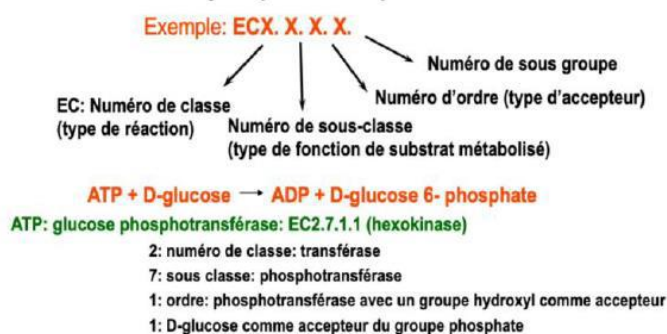
C) Propriétés des enzymes +++

- ✓ Elles agissent à des concentrations très faibles
- ✓ Sont spécifiques d'une réaction donnée
- ✓ Agissent comme des catalyseurs biologiques
- ✓ Elles augmentent la vitesse des réactions chimiques
- ✓ Elles ne modifient PAS le résultat de la réaction chimique
- ✓ Leur structure se trouve inchangée à la fin de la réaction
- ✓ Les propriétés enzymatiques sont synthétisées par les êtres vivants et donc leur synthèse est déterminée par un programme génétique
- ✓ Nom : type de la réaction catalysée + suffixe « ase »

D) Classification enzymatique

- Classification de l'union internationale de biochimie (1961)
- Basée sur le type de réaction catalysée
- 6 groupes
- Identification des enzymes par 4 chiffres précédés de EC

- ✓ 1^{er} chiffre : numéro de classe (type de réaction)
- ✓ 2^{ème} chiffre : numéro de sous classe (type de fonction de substrat métabolisé)
- ✓ 3^{ème} chiffre : numéro d'ordre = type d'accepteur
- ✓ 4^{ème} chiffre : numéro de sous-groupe



Selon cette classification, les différentes enzymes sont regroupées en 6 différentes classes qui représentent le type de réaction catalysée.

	Classes	Type de réactions catalysées
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-S, C-O ou C-N Nécessite la fourniture d'énergie (ATP)

E) Les intervenants de la réaction enzymatique

Substrat	C'est ce qui est transformé lors de la réaction
Produit	Résultat de la transformation du substrat
Ligand	Corps chimique qui présente une liaison spécifique
Cofacteurs/Coenzymes	Plusieurs rôles : <ul style="list-style-type: none"> - Transporter un substrat - Accepter un produit - Participer au maintien de la structure active de l'enzyme Sont indispensables au déroulement de certaines réactions

HOLOenzyme = enzyme ACTIVE associée à son cofacteur ou à son coenzyme

APOenzyme = partie protéique de l'enzyme, c'est l'enzyme INACTIVE.

Si une enzyme a besoin d'un cofacteur, elle ne pourra pas être activée tant que le cofacteur ne sera pas présent.

II- PROPRIETES DE LA CATALYSE

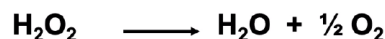
A) L'énergie d'activation ++

- ✚ C'est la barrière énergétique que le substrat doit franchir pour être transformé en produit
- ✚ C'est donc la barrière à franchir pour que la réaction ait lieu +++
- ✚ Le but des enzymes est donc d'abaisser au maximum cette barrière énergétique pour pouvoir accélérer une réaction et donc d'y augmenter sa vitesse +++

Exemple :

Si on considère la réaction de réduction d'une molécule d'eau oxygénée en eau + oxygène :

- À l'état basal (en absence de catalyseur), cette réaction a une énergie d'activation de 18Kcal/mole.
- En présence d'un catalyseur chimique, telle qu'une platine colloïdale pour accélérer la réaction l'énergie d'activation **diminue** à 12 Kcal/mole.
- En présence d'une catalase l'**enzyme spécifique** de cette réaction, l'énergie d'activation va être **réduite** à 2 Kcal/mole.



Sans catalyseur → **Ea** = 18 Kcal / mole

Platine colloïdal → **Ea** = 12 Kcal / mole

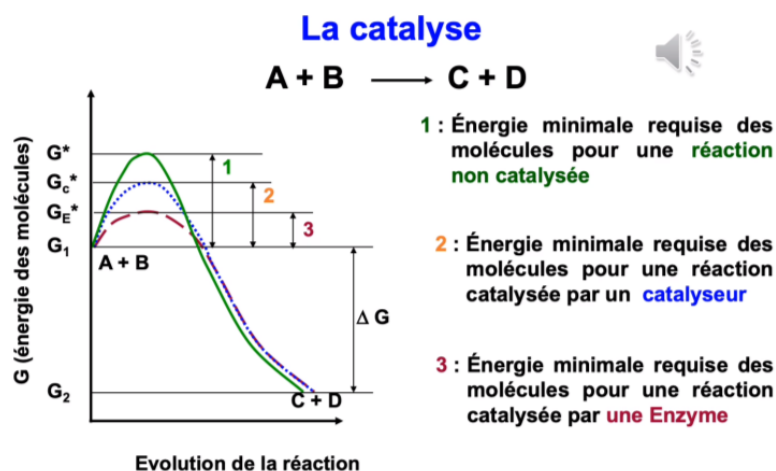
Catalase → **Ea** = 2 Kcal / mole

⇒ De fait de l'**abaissement de l'Ea** en présence de l'enzyme **spécifique** (la catalase) il y aura un nombre **plus** important de molécules d' H_2O_2 qui pourront être transformées en eau et oxygène.

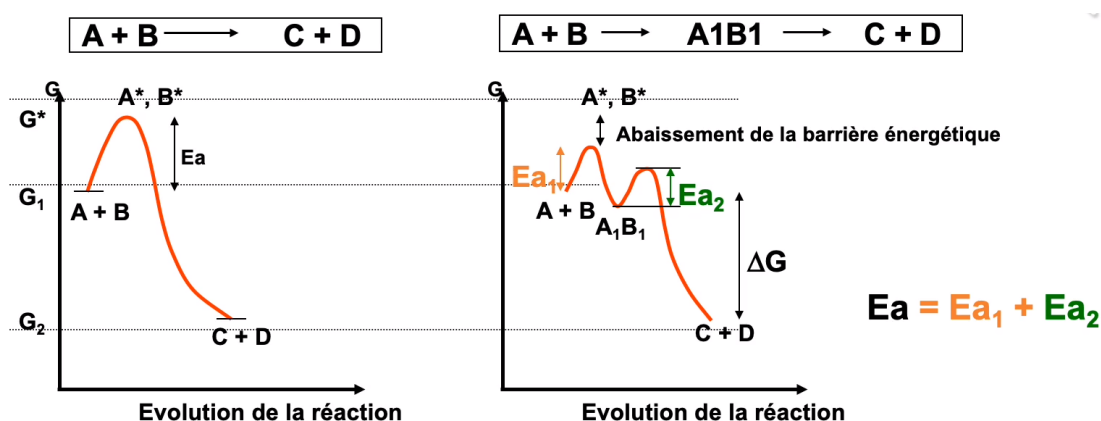
Une molécule de catalase permet la dégradation de $5 \cdot 10^6$ molécule d' H_2O_2 par minute.

Les enzymes sont donc des catalyseurs biologiques et permettent d'accélérer une réaction et d'augmenter la vitesse de réaction d'un facteur **10^6 à 10^{17}** .

On considère une réaction dans laquelle les substrats A et B vont être transformés en produits de réaction C et D. On représente sur un graphique l'énergie des molécules en fonctions de l'évolution de la réaction :



- ➔ D'un point de vue thermodynamique, cette réaction est faisable car les produits de réaction C et D ont une énergie inférieure au substrat de départ.
- ➔ Pour que les substrats puissent être transformés en C et D, ils doivent atteindre un état de transition indiqué ici avec les étoiles.
- ➔ La différence d'énergie entre les substrats A et B et cet état de transition représente l'énergie d'activation (E_a).
- ➔ A l'état basale (sans catalyseur) on observe que l' E_a est maximale.
- ➔ Avec catalyseur chimique, on observe déjà un abaissement de cette E_a , ce qui va permettre à un nombre plus important de molécules de A et B d'atteindre cette barrière énergétique afin de pouvoir se transformer en C et D.
- ➔ En présence de l'enzyme spécifique qui catalyse cette réaction, on observe un abaissement encore plus important de l' E_a , ce qui va permettre à un nombre majeur de A et B d'atteindre le seuil énergétique (l'état de transition) pour se transformer en C et D.



Cette baisse de l' E_a peut être **directe** ou se faire par la **formation d'un ou plusieurs intermédiaires** de réaction chacun ayant une E_a **plus basse**. L' E_a totale de la réaction sera due à la **somme** des E_a des différentes réactions **intermédiaires**.

B) L'état de transition

- ✚ C'est l'état **énergétique maximal** dans lesquels les substrats A et B subissent des modifications structurales pour être transformés en C et D
- ✚ C'est le plateau énergétique obtenu lorsque qu'on a obtenu le maximum de l'énergie d'activation où la transition **substrat \rightarrow produit** se déclenche

C) Les règles de la catalyse +++

- ✓ Un catalyseur ne provoque JAMAIS de réaction chimique ++++
- ✓ Ne rend jamais possible une réaction thermodynamiquement impossible ($\Delta G > 0$ cf cours bioénergétique)
- ✓ Agit sur la vitesse de réaction en l'augmentant
- ✓ Se retrouve toujours INTACT en fin de réaction
- ✓ Agit toujours à de très faibles concentrations et sert un grand nombre de fois
- ✓ Dans le cas d'une réaction réversible, il ne modifie PAS l'équilibre mais permet à celui-ci d'être atteint plus rapidement ++

III- SPECIFICITE DES ENZYMES

Théoriquement : une seule réaction sur un seul substrat. Les enzymes peuvent être spécifiques vis-à-vis de la **réaction** ou vis-à-vis du substrat de la **réaction**.

Spécificité de la réaction : à partir d'une molécule donnée, un seul type de réaction est possible et va dépendre de l'environnement réactionnel et du fonctionnement de l'enzyme.

Spécificité du substrat : nécessité d'avoir la bonne liaisons au bon endroit = relation structure/activité.

2 problèmes concernant la spécificité de substrat :

- Un problème de conformation : est-ce que le substrat est facilement accessible ?
- Un problème chimique : est-ce que la réaction chimique est possible ?

Fréquemment, un enzyme n'intervient pas que sur la molécule unique mais sur une classe de substrats.

La spécificité est une des caractéristiques principales des enzymes, elle permet d'éviter la formation de ses produits qui a lieu avec des catalyseurs chimiques.

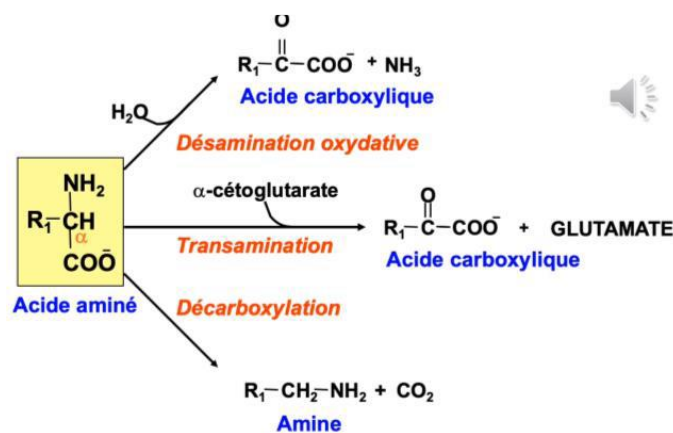
La spécificité peut se manifester d'une part au niveau du type de réaction catalysée par l'enzyme et d'autre part au niveau du substrat de réaction.

A) Spécificité de substrat

Un substrat donné par ex une molécule d'acide aminé (Aa) est susceptible de subir différents types de réactions pour générer différents produits et chacune de ces réactions est catalysée par des enzymes différentes **spécifiques** bien que **le substrat soit le même**.

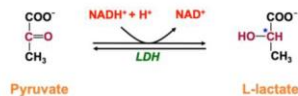
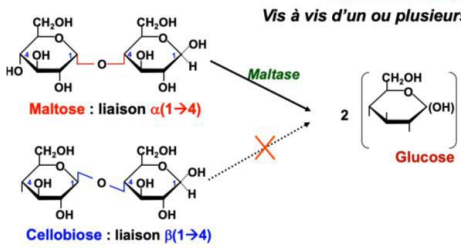
Un Aa peut subir différents processus :

- ✚ Désamination oxydative : pour générer un acide carboxylique et du NH_3 → ces réactions sont catalysées par des **désaminases**
- ✚ Transamination : pour générer de l'acide carboxylique et du glutamate → réalisée par les **transaminases**
- ✚ Décarboxylation : pour générer de l'amine et du CO_2 → réalisée par des **décarboxylases**



B) Stéréospécificité

<p>Vis-à-vis d'un seul isomère (cis ou trans)</p>	<p>Certaines enzymes sont capables de reconnaître deux isomères optiques l'un de l'autre et d'agir seulement sur l'UN des deux.</p> <p>Ex : la fumarase qui a une spécificité vis-à-vis des isomères cis et trans et ainsi va permettre l'addition d'une molécule d'eau sur la double liaison de l'acide fumarique (fumarate) qui se trouve dans sa forme TRANS pour générer du malate en revanche elle ne va PAS agir sur une molécule de maléate qui présente la même structure que le fumarate mais a une conformation de type CIS.</p>	<p style="text-align: right;">Spécificité étroite ou absolue</p> <p>1 - Vis à vis d'un seul isomère</p>
---	--	---

<p>Vis-à-vis d'une forme optiquement active (R/S)</p>	<p>C'est le cas de la lactate Deshydrogénase (LDH) qui réduit le pyruvate en lactate par l'intervention de molécules de NADH⁺. Le lactate existe sous 2 différents types isomériques le D et le L, il y a donc des enzymes LDH qui vont permettre la production de lactate dans sa forme L et d'autres permettent la production de lactate sous forme d'isomère D.</p>	<p style="text-align: right;"><i>Spécificité étroite ou absolue</i></p> <p style="text-align: center;">2 - Vis à vis d'une seule forme optiquement active</p> <div style="text-align: center;">  <p>Pyruvate L-lactate</p> <p>LDH : Lactate Déshydrogénase</p> </div>
<p>Vis-à-vis du type de liaison et du type de groupement</p>	<p>Ce n'est pas seulement la liaison seule qui est reconnue MAIS aussi son environnement. Parmi les enzymes protéolytiques (protéases) qui hydrolysent les liaisons peptidiques on peut distinguer :</p> <ul style="list-style-type: none"> o Les exo peptidases qui les liens à l'extrémité des chaines et détachent ainsi les Aa du côté N ou C terminal o Les endopeptidases qui hydrolysent les liaisons peptidiques à l'intérieur des chaines. Parmi les endopeptidases on a l'exemple de la chymotrypsine qui coupe plus facilement des liaisons qui se trouvent à droite des Aa aromatiques (Phé et Tyr). Il y a donc la reconnaissance du type de liaison mais également de l'environnement. <p>Certaines enzymes présentes aussi une spécificité vis-à-vis d'un ou plusieurs groupements. C'est le cas de la maltase qui hydrolyse le maltose pour donner deux molécules de glucose. Elle est capable de rompre une liaison entre les molécules de glucose qui sont dans une liaison de type α (1->4) dans le maltose. Si cette liaison entre les 2 glucoses est de type Béta comme dans la molécule de cellobiose la réaction ne peut pas être catalysée par la maltase.</p> <p>Certaines enzymes ont une spécificité moins stricte ou plus large vis-à-vis des groupements fonctionnels de substrat. C'est le cas des lipases qui sont impliquées dans l'hydrolyse des TG et des AG pour générer du glycérol. Ces lipases vont agir indépendamment de la nature de l'AG qui compose le TG.</p>	<p style="text-align: right;"><i>Spécificité de groupements</i></p> <p style="text-align: center;">Vis à vis d'un ou plusieurs groupements</p> <div style="text-align: center;">  <p>Maltose : liaison α(1→4)</p> <p>Cellobiose : liaison β(1→4)</p> <p>Glucose</p> </div>

IV- Structure protéique des enzymes et Site Actif

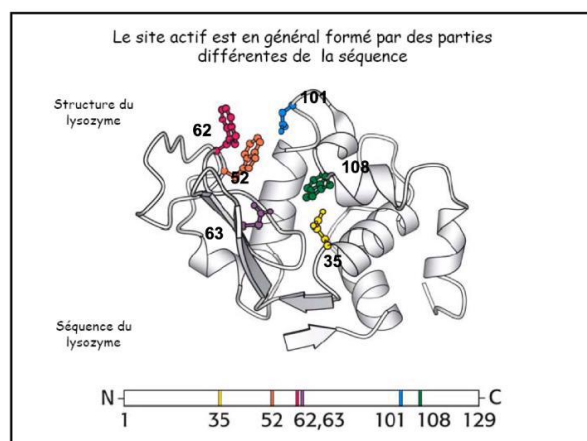
A) Le site actif (SA)

La spécificité d'une réaction enzymatique dépend du **degré de complémentarité** entre la structure de l'enzyme et la structure du substrat. Cette complémentarité est déterminée par le **site actif** qui représente une petite partie de l'enzyme capable de **reconnaître et de transformer** le substrat.

SA = site de reconnaissance du substrat + site catalytique

Le site actif se compose de plusieurs acides aminés :

Les Aa indifférents	<ul style="list-style-type: none"> - N'intervienne pas dans la réaction enzymatique - Localisés aux extrémités N et C de la protéine - Nombre variable
Les Aa de conformation	<ul style="list-style-type: none"> - N'interviennent pas dans la réaction enzymatique - Stabilisent l'enzyme sous sa forme réactionnelle
Les Aa auxiliaires	<ul style="list-style-type: none"> - Proches du site catalytique - Pas d'interaction avec le substrat - Rôle essentiel dans le fonctionnement de l'enzyme - Assurent la flexibilité du site actif
Les Aa de contact	<ul style="list-style-type: none"> - Interactions directes avec le substrat (liaison, distance) → donc de la spécificité de reconnaissance du substrat - Nombre < 10 (Arg, Asp, Glu, Lys, His, Ser, Tyr, Thr) - Pas forcément proches dans la séquence primaire protéique MAIS se retrouvent proches lorsque la protéine assume une conformation tridimensionnelle



B) Complexe enzyme-substrat

La formation de ce complexe est caractérisée par une certaine **spécificité voire stéréospécificité**. Cette spécificité est due au fait que la molécule de substrat doit avoir plusieurs groupements fonctionnels dans une configuration spatiale bien définie afin qu'il puisse interagir de façon optimale avec les groupements fonctionnels correspondants au niveau du SA de l'enzyme.

Les groupements de l'enzyme ne sont pas proches les uns des autres d'un point de vue de la structure primaire de l'enzyme (en termes de séquence d'Aa) MAIS ils le sont d'un point de vue de la structure tridimensionnelle. En effet se sont les repliements de la chaîne protéique de l'enzyme qui mènent au rapprochement des Aa des uns des autres pour former le SA.

C) Caractéristiques du SA

- ✚ C'est une crevasse à la périphérie de l'enzyme formée par les groupements des chaînes latérales des « AA de contacts »
- ✚ Il occupe une faible part du volume total d'une enzyme
- ✚ C'est un microenvironnement unique : l'eau y est généralement exclue SAUF si elle est substrat ATTENTION ++
- ✚ Le complexe enzyme-substrat (ES) lors d'une réaction enzymatique a lieu grâce au SA
- ✚ 2 fonctions essentielles : reconnaître et transformer le substrat +++

D) AA et Site Actif (enzyme/substrat)

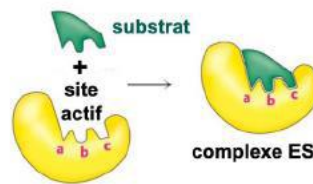
Les liaisons qui interviennent lors de la formation du complexe enzyme-substrat sont les mêmes que celles qui sont responsables de la structure spatiale des protéines : elles sont de FAIBLE niveau énergétique. Ces liaisons permettent l'association de certains groupements de substrat avec certains groupements dont les AA de l'enzyme.

Cette association ES est très spécifique ++ → il faut des arrangements particuliers entre les atomes impliqués dans cette association.

Elle impose une forme adaptée de substrat pour pouvoir s'intégrer dans le SA.

Modèle de FISCHER : concept clé-serrure :

- Premier modèle justifiant la formation du complexe ES
- Basé sur l'hypothèse qu'il existe une complémentarité parfaite entre la forme du substrat et de la conformation du SA : il n'y a donc pas de déformation ni du substrat ni de l'enzyme lors de la formation du complexe ES
- Cela reste cependant un modèle statique puisque la complémentarité est préexistante et donc il y a des limites à cette représentation



Petite astuce mémo : *Fischer comme Flgé* → statique

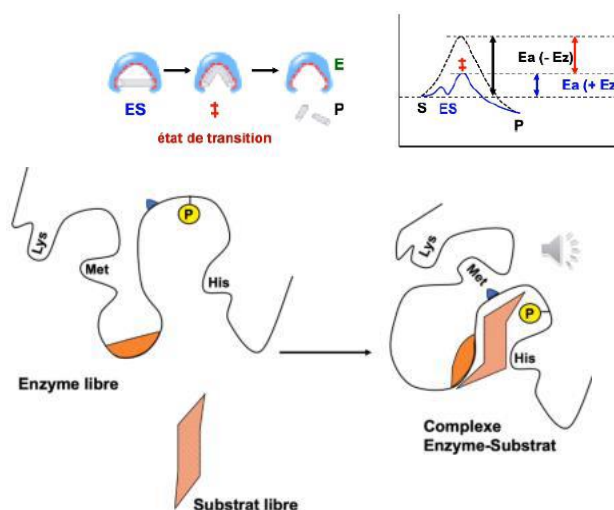
Cette hypothèse NE peut rendre compte de certaines observations :

- ✚ Tout d'abord, certains composés qui ressemblent chimiquement à un substrat mais qui ont des groupements moins volumineux ne sont pas catalysés bien qu'ils peuvent encore mieux s'insérer dans le SA.
- ✚ Deuxièmement, il existe un mécanisme enzymatique appelé de fixation ordonné pour lequel le substrat B ne peut se fixer que si le substrat A l'est déjà. Or, selon l'hypothèse clef-serrure, le substrat B peut se fixer d'emblée.

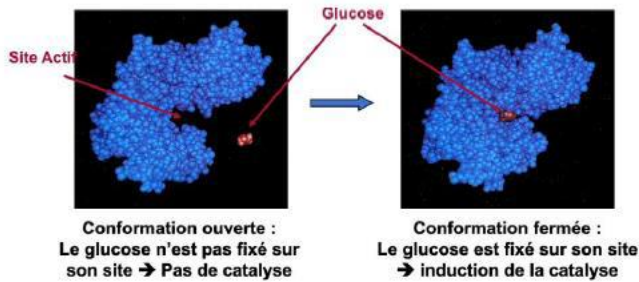
→ Pour ces raisons, le modèle de FISCHER a été par la suite abandonné.

Modèle de KOSHLAND : concept plus moderne :

- L'interaction optimale entre l'enzyme et le substrat a lieu dans l'état de transition
- C'est le **modèle de l'ajustement induit** : il est basé sur l'hypothèse que la structure de l'enzyme se déforme pour s'adapter à celle du substrat
- Une partie de l'énergie d'interaction entre l'enzyme et son substrat est utilisée pour permettre cette déformation qui contribuera à mettre l'enzyme dans une conformation active
- C'est donc un modèle **dynamique** où la structure de l'enzyme n'est **PAS figée**
- Le SA est complémentaire au substrat dans son état de transition



Exemple de l'hexokinase : catalyse la réaction de phosphorylation du glucose :



On va observer que la fixation du glucose va entraîner des modifications **conformationnelles** de l'enzyme qui sont nécessaires au déclenchement de la catalyse.

→ En effet lorsque le glucose **n'est pas fixé sur le SA** de l'enzyme l'hexokinase se présente sous une conformation ouverte donc **il n'y a pas de catalyse**.

→ Lorsque le glucose est fixé au niveau du SA, l'hexokinase assure une conformation fermée. Il y a donc une induction de la catalyse.

L'association entre le substrat et l'enzyme (ici glucose-hexokinase) va entraîner un changement de conformation et de flexibilité de l'enzyme. Le passage de conformation ouverte à une conformation fermée implique des changements de conformation ainsi qu'une flexibilité de la partie protéique de l'enzyme.

V- LES COFACTEURS ET CO-ENZYMES

A) Généralités

De nombreuses enzymes ont exclusivement une structure protéique. Certaines enzymes ne sont actives qu'en présence d'un cofacteur : c'est l'**HOLOenzyme** (*répétitionnnnn*).

Rappel : HOLOenzyme SANS cofacteur = **APOenzyme**.

Les cofacteurs sont en général des ions métalliques soit des cations divalents tels que Mg^{++} , Cu^{++} , etc...

Ils peuvent être aussi des molécules organiques et non protéiques libres dites CO-ENZYMES : NAD, NADP, etc... (*revu plus tard*).

ions → cations	Coenzymes
<ul style="list-style-type: none"> - Composés chimiques - Transportent ou complètent un substrat - Participent à la structure de la forme active de l'enzyme 	<ul style="list-style-type: none"> - Cofacteurs indispensables - Peuvent être des coenzymes stœchiométriques (libres) - Peuvent être aussi des coenzymes catalytiques/prosthétiques (associés) - Transportent un intermédiaire réactionnel - Acceptent un produit de la réaction

L'apoenzyme reconnaît spécifiquement les cofacteurs dont elle a besoin.

L'apoenzyme seule est INACTIVE (*répétitionnn encore et encore ...*)+++

- ✓ Les coenzymes sont des molécules biologiques synthétisées à partir d'intermédiaires métaboliques.
- ✓ Si la synthèse de ces molécules n'est pas possible par l'organisme toute ou une partie de molécule de la coenzyme doit être apporté par l'alimentation : les vitamines.
- ✓ Une bonne partie des coenzymes dérive ainsi des vitamines.
- ✓ Les coenzymes sont des cofacteurs indispensables à la catalyse enzymatique. +++

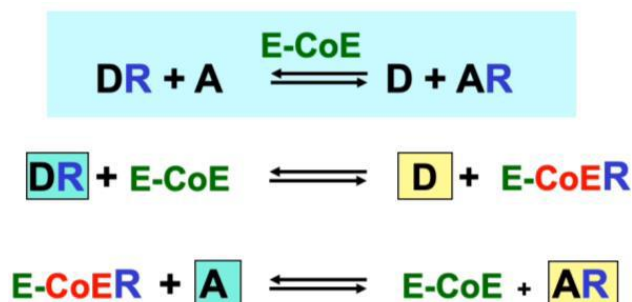
B) Les différents types de coenzymes

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

Les coenzymes interviennent dans la réaction enzymatique pour :

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

Par exemple si le groupement R est transféré d'un substrat D à un substrat A en présence d'une enzyme (E) et d'un coenzyme (COE), cette réaction va se faire en deux étapes : d'abord R se fixe sur le complexe E-COE puis il est transféré sur le 2^{ème} substrat A et on peut observer qu'à la fin de la réaction le coenzyme est régénéré.



Sur la base, la nature de liaison entre coenzyme et apoenzyme, on peut reconnaître deux catégories de coenzymes :

Coenzymes stochiométriques/ co-substrat/ libre	Coenzymes catalytiques/ prothétiques/liés
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Coenzyme-apoenzyme = liaisons faibles, électrostatique, renouvelée ➤ Concentration coenzyme du même ordre de grandeur que celle du substrat ➤ Energie mise en jeu enzyme-coenzyme du même ordre qu'enzyme-substrat ➤ Exemple : NAD⁺, NADP⁺, CoA-SH ➤ Transporteur ➤ Se dissocie de l'apoenzyme à chaque réaction catalysée 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Liaisons fortes de type covalente, irréversible ➤ La concentration en coenzyme est voisine de la concentration de l'enzyme (petite, catalytique) ➤ Exemple : FAD, Pyridoxalphosphate ➤ Activateur ➤ Ne se dissocie jamais de l'apoenzyme (maturation post-traductionnelle) ➤ Sont impliqués dans le site catalytique des enzymes

On peut aussi obtenir un classement fonctionnel des coenzymes sur la base des réactions auxquels ils participent :

🌈 Coenzymes des réactions d'oxydoréduction :

- Coenzymes pyridiniques (NAD⁺/ NADP⁺)
- Coenzymes flaviniques (FMN/ FAD)
- Coenzymes hématiniques (Cytochrome C)
- Coenzymes quinoniques (Coenzymes Q)

🌈 Coenzymes des réactions de transferts de groupements

C) Les coenzymes des réactions d'oxydo-réduction

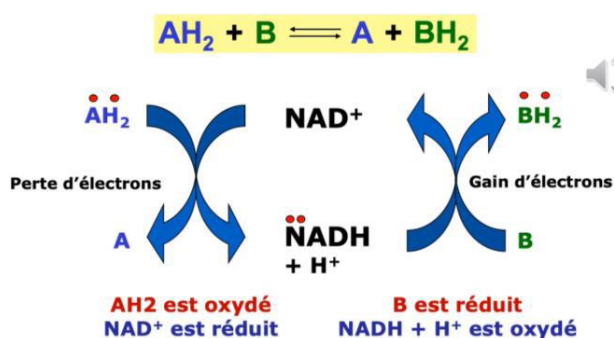
Les réactions chimiques d'oxydo-réduction sont caractérisées par un transfert d'électrons entre deux réactifs de départ : un oxydant, un réducteur. Un oxydant est une espèce capable de capter des électrons, un réducteur est capable de céder des électrons.

Les électrons ne peuvent pas exister libres en solution aqueuse et donc tout électron qui est perdu par un réducteur est automatiquement capté par un oxydant.

Les coenzymes d'oxydo-réduction participent aux réactions d'oxydation et de réduction en transportant des électrons.

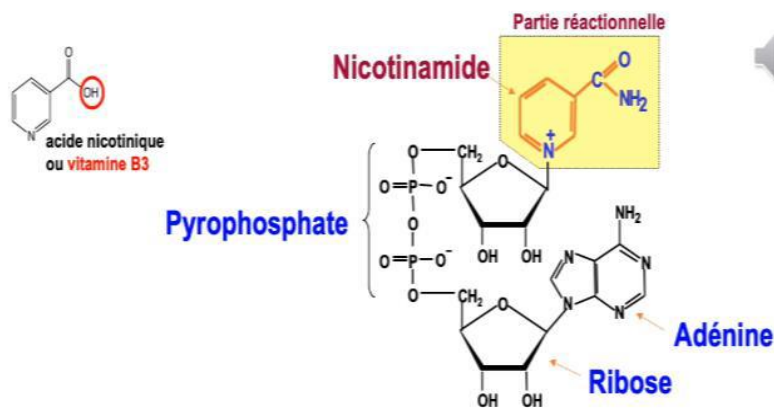
Si on prend l'exemple de la réaction ci-contre : le composé AH_2 va perdre ses électrons et se retrouver dans un état oxydé. Ses électrons sont dans un premier temps être pris en charge par une molécule de NAD^+ qui va se retrouver en état réduit : $NADH + H^+$.

$NADH + H^+$ va à son tour donner ses électrons à l'accepteur une molécule B qui va se retrouver dans l'état réduit et $NADH + H^+$ va retrouver sa forme oxydée : NAD^+ .



1- Le Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NAD)

- ✓ Coenzyme transportant 2 électrons et un proton
- ✓ Dérive de la vitamine B3
- ✓ Participe aux réactions d'oxydations dans les voies cataboliques
- ✓ Surtout dans les voies mitochondriales mais ubiquitaire
- ✓ Composé de 2 nucléotides : un formé d'adénine, de ribose et de phosphate ; l'autre formé de nicotinamide, de ribose et de phosphate
- ✓ Liaison de type pyrophosphate entre deux nucléotides
- ✓ Partie réactive = nicotinamide
- ✓ Noyau pyrimidine avec azote quaternaire : NAD^+ dans sa forme oxydée
- ✓ Forme réduite : l'azote est tertiaire ($NADH + H^+$)
- ✓ Le transport d'électrons se fait par réduction du cycle pyridine : l'azote devient tertiaire et il y a production d'un proton
- ✓ Accepte les électrons dans les voies d'oxydation productrices d'énergie

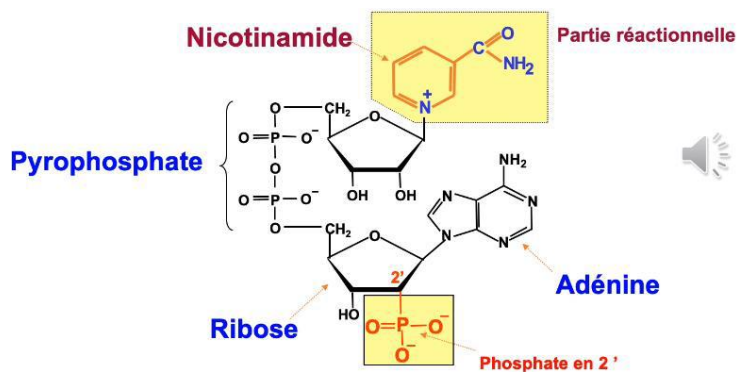


→ Réactivité :

- Fonctionne le plus souvent à l'état oxydé dans des réactions cataboliques
- Une fois réduit en NADH⁺, sa réoxydation va se faire soit en aérobie soit en anaérobie par fermentation lactique

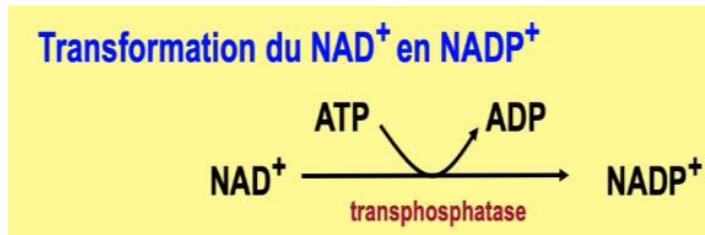
2- Le Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate (NADP⁺)

- ✓ Transporte 2 électrons et un H⁺
- ✓ Réactions de réduction, voies anaboliques
- ✓ Surtout cytoplasmique
- ✓ Similaire au NAD mais en diffère par le groupe phosphate estérifié sur l'hydroxyle en 2' du ribose relié à l'adénine
- ✓ Partie réactionnelle : noyau nicotinamide



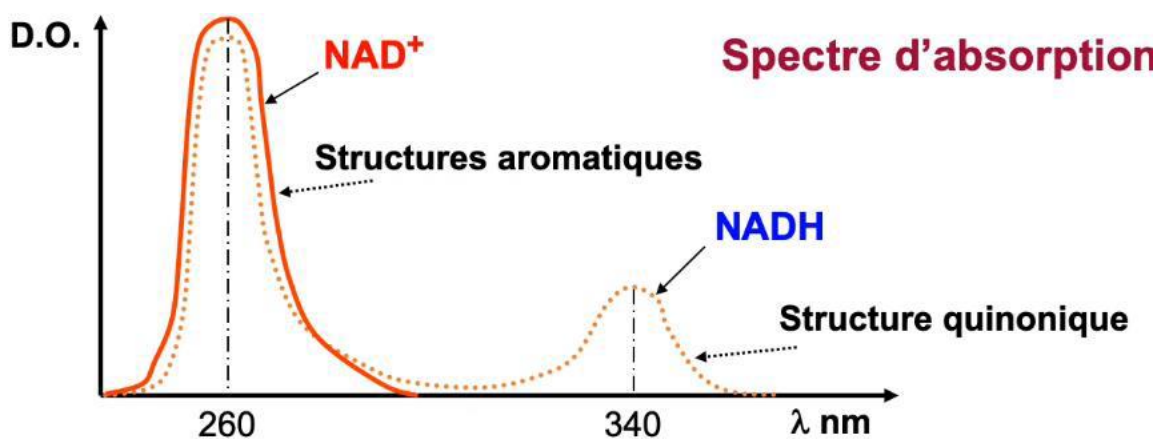
→ Réactivité :

- Fonctionne le plus souvent à l'état réduit dans des réactions anaboliques
- La réduction du coenzyme s'effectue : au niveau de la voie des pentoses phosphates ++ et par oxydation cytoplasmique de l'isocitrate (+/-)
- Transformation du NAD en NADP est réalisée par la transphosphatase dans laquelle le groupement phosphate est apporté par une molécule d'ATP qui sera libérée sous forme d'ADP



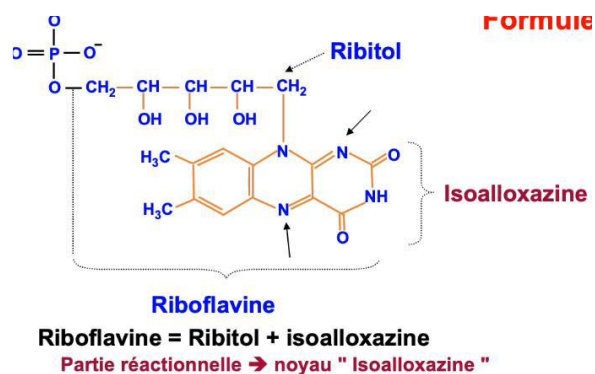
→ Réactivité du NAD et du NADP :

- Il est intéressant de noter que les formes réduites et oxydées de NAD et NADP ont des caractéristiques physiques particulières
- Le NAD⁺ possède UN maximum d'absorption à 260nm
- La forme réduite NADH possède DEUX maximum d'absorption à 260nm et 340nm
- En suivant l'absorbance à 340nm on pourra suivre l'évolution de la réaction enzymatique.
- Une augmentation d'absorbance indique une production accrue de NADH, la réaction va donc dans le sens de l'oxydation du substrat
- Tant dis qu'une diminution de l'absorbance indique la consommation du NADH donc formation de NAD⁺ la réaction va dans le sens de la réduction du substrat



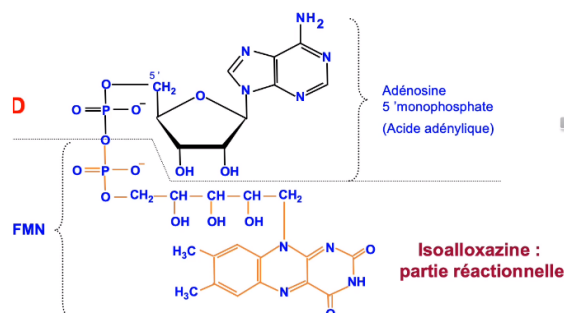
3- Le Flavine MonoNucléotide (FMN)

- ✓ Dérive de la Vitamine B2
- ✓ Composée de : Riboflavine = Ribitol + Isoalloxazine
- ✓ Partie réactionnelle : noyau Isoalloxazine
- ✓ Fixe de façon réversible 2 H⁺
- ✓ Impliqué dans les réactions d'oxydoréduction



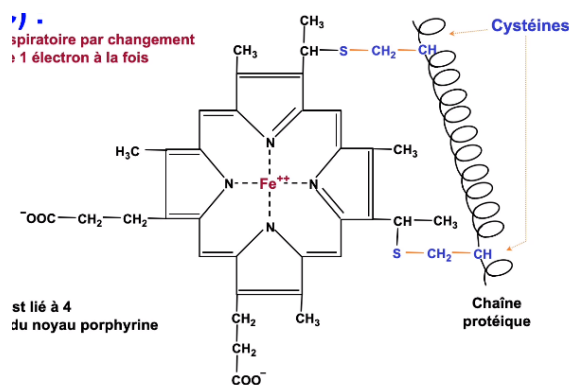
4- La Flavine Adénine Dinucléotide (FAD)

- ✓ Similaire au FMN
- ✓ Dérive de la vitamine B2
- ✓ Impliquée dans les réactions d'oxydoréduction par le transport de 2H⁺
- ✓ Structure semblable au FMN avec un groupement Adénosine 5 monophosphate
- ✓ Partie réactionnelle au niveau du noyau de l'isoalloxazine



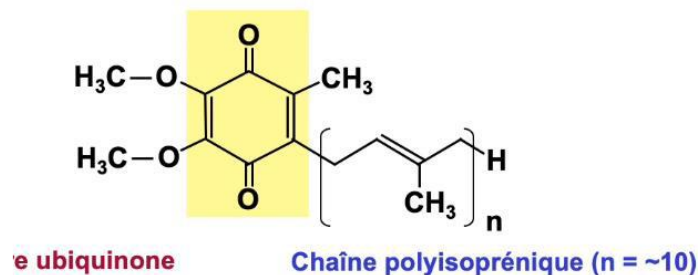
5- Le Cytochrome C (Cyt C)

- ✓ Fait partie de la famille des métallo porphyrine
- ✓ Transporteur d'électrons de la CRM par changement de valence de l'atome de Fer
- ✓ Passe d'un état réduit Fe^{2+} à un état oxydé Fe^{3+}
- ✓ Transporte 1 électron à la fois
- ✓ L'atome de Fer est lié à 4 atomes d'azote du noyau porphyrine



6- Le Coenzyme Q (Ubiquinone)

- ✓ Liposoluble
- ✓ Synthétisé par toutes les cellules (pas apporté par une vitamine)
- ✓ Participe au transfert d'électrons
- ✓ Structure Benzoquinonique substituée ayant une chaîne latérale isoprénique
- ✓ Nombre d'unité d'isoprènes peut varier et dans le cas de l'ubiquinone il y a des chaînes isopréniques
- ✓ La partie réactionnelle est l'anneau quinonique qui passe d'une forme oxydée à une forme réduite (et vice versa, réversible)
- ✓ Une molécule d'ubiquinone peut transporter 2 électrons



D) Les coenzymes de réactions de transfert de groupements

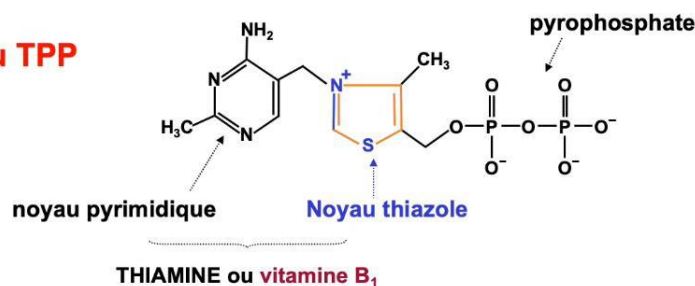
On a des :

- ✚ Coenzymes associés à des complexes multienzymatiques
- ✚ Coenzymes des transferts de groupements acyls
- ✚ Coenzymes des transferts de groupements amines
- ✚ Coenzymes des transferts de groupements monocarbonés

1- Le Thiamine Pyrophosphate (TPP)

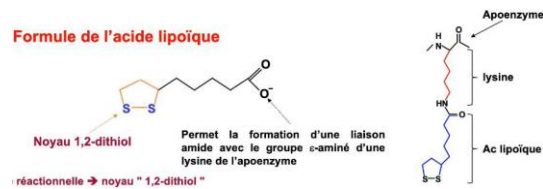
- ✓ Participe au transfert de groupements acyls
- ✓ Provient de la vitamine B1
- ✓ Solidement fixée à l'apoenzyme
- ✓ Impliquée dans les réactions de décarboxylation oxydative des acides α -cétoniques
- ✓ C'est donc un coenzyme des décarboxylases
- ✓ Partie réactionnelle -> noyau thiazole
- ✓ Noyau pyrimidique + noyau thiazole + groupement pyrophosphate

Formule du TPP



2- L'acide lipoïque

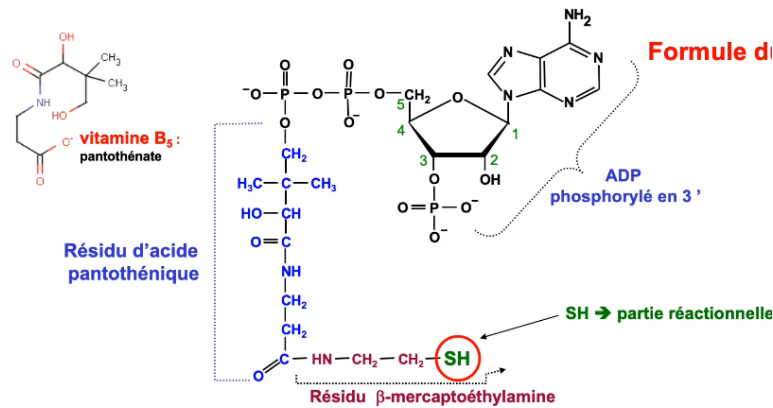
- ✓ Coenzyme qui participe aux réactions de décarboxylation oxydative des acides α -cétoniques
- ✓ Intervient immédiatement après le coenzyme TPP en acceptant l'aldéhyde généré par le TPP
- ✓ Coenzyme solidement fixé à l'apoenzyme grâce à la terminaison COO qui permet la formation d'une liaison amide avec la lysine de l'apoenzyme
- ✓ La partie réactionnelle est constituée du noyau 1,2-dithiol



3- Le Coenzyme A (CoA)

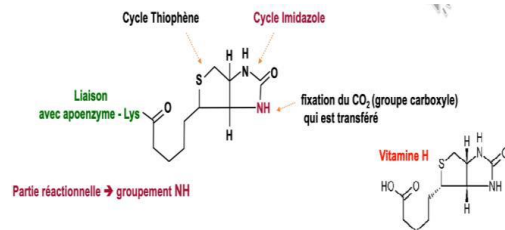
- ✓ Provient du panthothénate, vitamine B5
- ✓ Transporteur de groupements acyls et acétyls
- ✓ Se compose d'un ADP phosphorylé en 3' associé par un groupement pyrophosphate à un résidu d'acide pantothénique qui porte un résidu de β -mercaptoéthylamine
- ✓ Partie réactionnelle : thiol (SH) porté par le résidu β -mercaptoéthylamine
- ✓ Grâce au groupement Thiol, le CoA peut former des liaisons thioester avec les AG

\rightarrow C'est une réaction qui demande de l'énergie fournie par hydrolyse de l'ATP



4- La Biotine

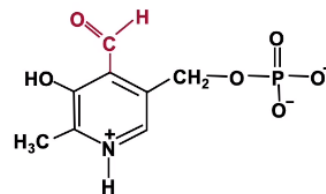
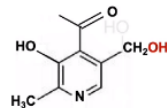
- ✓ Coenzyme des carboxylases
- ✓ Réactions de carboxylation
- ✓ Provenant de la vitamine H
- ✓ Participant à des réactions d'isomérisation
- ✓ Transport de groupements méthyls et réduction de radicaux formyls ou hydroxyméthyls
- ✓ Partie réactionnelle : groupement NH de l'imidazole qui permet la fixation du groupe carboxyle ensuite transféré à une autre molécule.
- ✓ Structure : cycle de Thiophène + un cycle d'imidazole et une partie qui lui permet de s'associer avec la lysine portée par l'apoenzyme de façon être fixée de façon stable à l'apoenzyme



5- Le Pyridoxal Phosphate

- ✓ Coenzyme des transférases, mais aussi décarboxylases
- ✓ Intervient dans le métabolisme des Aa
- ✓ Provenant du pyridoxamine ou vitamine B6
- ✓ Partie réactionnelle : fonction aldéhyde sur le C4

Vitamine B6



Voilà c'est fini pour cette première partie sur l'enzymo, le cours parait infame au début et surtout sur la fin avec les cofacteurs tout ça. N'hésitez pas à le coupé en deux et à le revoir le plus de fois possible pour que ça rentre tranquillement. Ça fait beaucoup en plus par rapport à ce que j'ai mit pour la TTR mais la fiche de la TTR représente l'essentiel et ce qui tombe le plus ! Donc vous inquiétez pas pour le reste ça rentrera petit à petit.

Plein de courage !