

ENZYMOLOGIE 1

Et c'est partie pour cette première fiche sur l'enzymo ! le cours est séparé en deux parce qu'il est bien gros, et le plus important au début c'est cette première partie à bien comprendre. On va voir des généralités sur l'enzymo et "quelques" détails qui vont vous être utiles pour bien comprendre les voies.

Alors c'est partie pour :

1) Les notions fondamentales en enzymologie

A) Définitions des enzymes

L'enzymologie :

Pour commencer l'enzymologie c'est quoi ?

C'est l'étude des propriétés structurales et fonctionnelles des **enzymes**, ainsi que l'étude de la vitesse des réactions catalysées (= **accélérées**) par les **enzymes** (**cinétique enzymatique++**)

Et une **enzyme** alors ?

- Les **enzymes** sont des protéines **sauf les ribozymes ! qui sont à ARN**
- Elles sont présentes dans tous les compartiments cellulaires.
- Leur synthèse est déterminée génétiquement
- L'activité de catalyse est assurée par leurs sites actifs (*c'est la partie de l'enzyme qui va réagir avec notre molécule et catalyser = accélérer la réaction*)

Introduction :

Les organismes vivants sont le siège **d'un grand nombre de réactions biochimiques très diversifiées**. Cela nécessite donc une gestion de l'énergie et des réactions qui implique des millions de réactions chimiques pour **répondre aux besoins physiologiques**.

Il faut donc que ces réactions se produisent **rapidement** et à un **rythme imposé** par la cellule et ces besoins.

De plus il faut que ces réactions soient **spécifiques**, que la transformation d'un substrat donne **toujours le même produit** (*une même réaction peut donner plusieurs produits différents sur une même molécule (chimie). Mais nous on en veut qu'une en particulier.* Il faut une absence de réactions secondaires.)

Ces réactions s'effectuent dans des conditions où normalement **elle ne pourrait pas se faire** (pas assez vite pour les besoins physiologiques). Si elles ont lieu c'est grâce à nos *magnifique* macromolécules biologiques qu'on appelle **enzyme** *tu ne l'as pas vu venir celle-là hein ?*.

Pourquoi s'intéresser aux enzymes ?

Parce que ça tombe à l'examen ?? Alors oui mais pas que :

Les **enzymes** ont une **importance physiologique MAJEURE** *si vous n'aviez pas compris*

- Elles sont impliquées dans les **transformations métaboliques** (de nos voies métaboliques)
- Et participent à nos systèmes de **régulations** *qui servent à beaucoup trop de trucs mais vous aurez le temps de le voir ce semestre*

De nombreuses pathologies sont liées à une altération du fonctionnement des **enzymes**, soit par une **diminution de leur activité** soit par une **activité trop importante**.

Elles sont aussi très utiles en **pharmacologie** : les **enzymes** sont la cibles de nombreux médicaments. Ex : les **inhibiteur pharmacologique** on va inhiber une **enzyme** pour l'empêcher de catalyser une réaction et donc empêcher cette réaction chimique.

Définitions :

Les **enzymes** sont des protéines (sauf les ribozymes *la prof répète !!*) qui possèdent les propriétés permettant **la catalyse d'une réaction spécifique** du métabolisme.

Les **enzymes** :

- Agissent à des concentrations très faibles
- Augmentent la vitesse des réactions chimiques *ça va jusque là*
- Ne modifie pas le résultat de la réaction chimique *elle ne fait que l'accélérer*
- Et leurs structures restent inchangées à la fin de la réaction

Les protéines enzymatiques sont **synthétisées** par les êtres vivants *elle viennent pas de la nourriture*. Leur **synthèse** est déterminée **génétiquement**.

De manière générale le nom d'une **enzyme** correspond à la réaction qu'elle catalyse + le suffixe ase *très important !! vous pouvez donc en déduire à quoi elle sert !! Sauf pour certaine qui ont des noms bizarres*

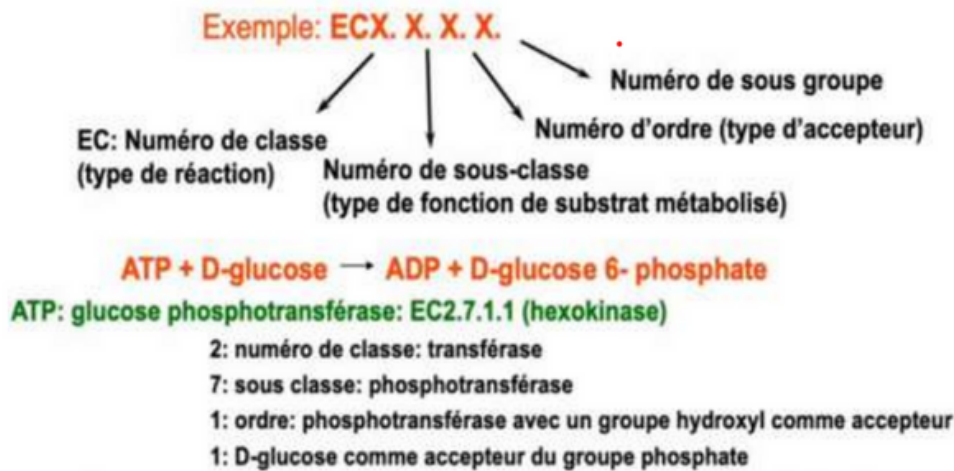
Exemple :

- La réductase **réduit !!** *wow*
- La phosphatase **enlève** un phosphate... et oui faut quand même un peu les **apprendre** mais quand vous serez à l'aise ça vous aidera beaucoup
- Dernière pour la route : la **concentrationmaxase** c'est pour la suite du cours !!

Fini les blagues c'est reparti !!

Classification enzymatique :

La classification des **enzymes** a été systématisée par l'union internationale de biochimie (1961)
Elle est basée sur **le type de réaction catalysée séparée en 6 groupes** *on voit ça juste après*
On les identifie par 4 chiffres précédés par EC :



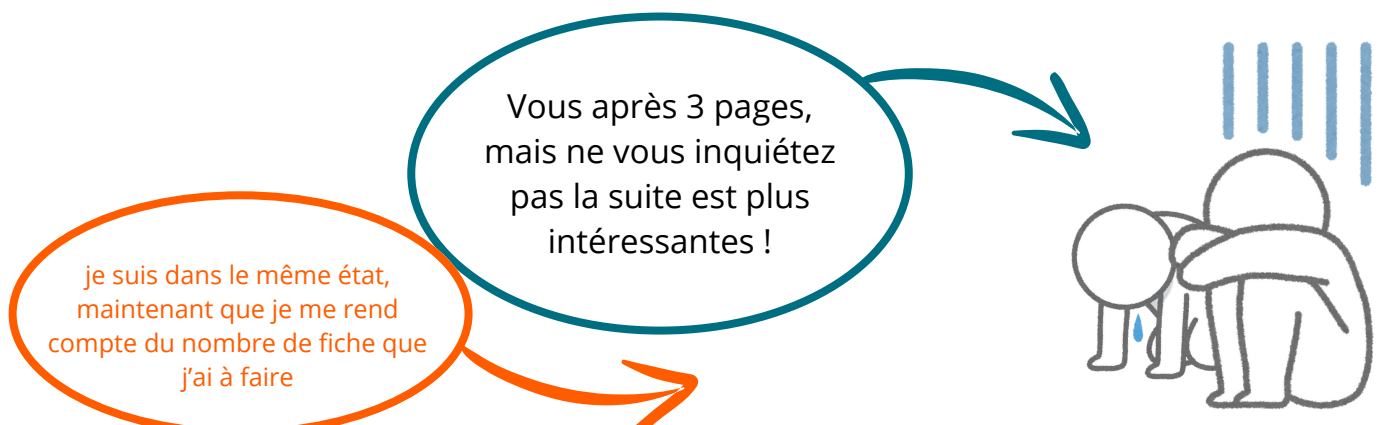
*Regardez un peu quand même pour voir comment ça fonctionne, mais ne vous embêtez pas avec ça. Il y a plein d'autres choses plus importantes à apprendre
Pas à savoir quel chiffre correspond à quoi d'après moi*

Et voici les **6 groupes/classe** qui sont les réaction catalysées. Les sous classes permettent de préciser la réaction *les groupes moléculaires qui interviennent* :

	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)

Il faut savoir quelle classe fait quoi vraiment ça aide pour comprendre, le numéro des classes c'est moins important mais apprenez au cas où

Petit mémo de Ram l'ancien tut de bioch : Ohh Tiaa **Hydrolysée** La **Isomérase** Laa (dans l'ordre de la phrase il y a le numéro de classe)



Les intervenants de la réaction enzymatique :

Lorsque l'on parle de réaction enzymatique, il y a plusieurs intervenant :

- Le **substrat** : c'est la molécule qui va faire la réaction catalysée par l'enzyme et qui va être transformé en produit
- Le **produit** : c'est la molécule final que l'on obtient après la réaction enzymatique
- Le **ligand** : c'est un corps chimique (*molécule ou atome*) qui a une liaison spécifique avec une protéine (enzyme, récepteur...) *ex : insuline (ligand) sur le récepteur à l'insuline*
La protéine présente donc un site de fixation spécifique pour le ligand
- Les **cofacteurs** : *hyper important* ce sont des composés chimique (*molécule ou atome*) **nécessaire** au déroulement de réactions enzymatiques, ils servent à :
 - ➡ **transporter** un substrat (ou une partie de substrat)
 - ➡ **accepter** un produit (ou une partie du produit)
 - ➡ **participer** à la structure active de l'enzyme*Vous verrez pleins d'exemples dans les cours*
- Les **coenzymes** : cofacteurs complexes (*souvent des molécules*) **indispensable** au déroulement de certaines réactions

Définitions :

Définitions très importantes ça peut tomber 😊

Lorsqu'une **enzyme** a besoin d'un **cofacteur** ou d'un **coenzyme** pour fonctionner on appelle :

Holoenzyme : L'**enzyme** est **active** et liée à son cofacteur ou coenzyme

Apoenzyme : La partie **uniquement protéique** de l'**enzyme**, donc sans son cofacteur ou coenzyme. L'**enzyme** est donc **inactive**

B) Propriété catalytique des enzymes

L'énergie d'activation :

L'énergie d'activation (**Ea**) c'est la barrière énergétique que le substrat doit franchir pour être transformé en produit, l'énergie que l'on doit apporter pour activer notre réaction.

Mais à quoi servent nos **enzymes** dans tout ça ?

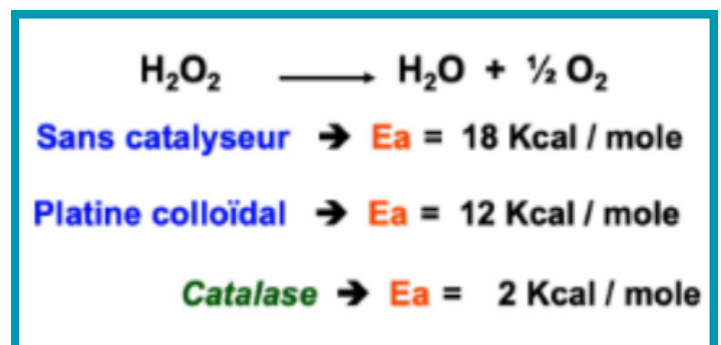
On va prendre un exemple :

On part d'une molécule d'eau oxygénée (H₂O₂) que l'on réduit en eau + de l'oxygène

À l'**état basale** (sans catalyseur) on a une énergie d'activation de 18 Kcal/mole.

En présence d'un **catalyseur chimique** (Platine colloïdal) l'Ea diminue à 12 Kcal/mole.

Et avec l'**enzyme spécifique** à cette réaction (catalase) l'Ea diminue jusqu'à 2 Kcal/mole.



On voit donc ici que notre **enzyme diminue** énormément l'**Ea** nécessaire, on pourra donc **transformer plus** de H_2O_2 en $\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$.

Une molécule de **catalase** permet la réduction de $5 \cdot 10^6$ (5 millions) par minute !

Les **enzymes** sont des **catalyseurs biologique** et permettent d'**accélérer une réaction** *bon là j'espère que vous avez compris normalement* et donc d'**augmenter la vitesse de réaction** de 10^6 à 10^{17} *ça fait beaucoup*

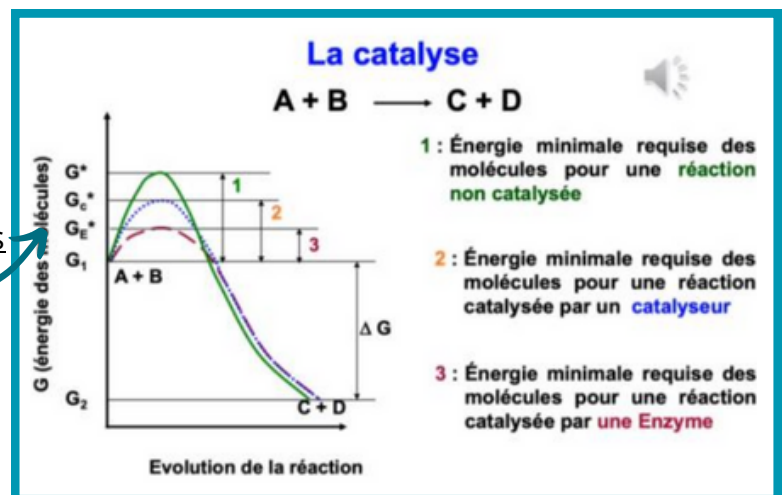
La catalyse :

L'**état de transition** c'est l'**état énergétique maximal** (*des molécules*) dans lequel les **substrats** sont en train de **subir des modifications structurales** pour être transformé en produits de réaction.

Pour mieux comprendre on va prendre un **exemple** :

On considère une réaction où $\text{A} + \text{B} \rightarrow \text{C} + \text{D}$ et on représente sur un graphique l'**énergie de molécules en fonction de l'évolution de la réaction** :

- D'un point de vue **thermodynamique** la réaction est **possible** car les produits C et D ont une **énergie inférieure** aux substrats A et B **$\Delta G < 0$** *rappel de bioénergie*
- La **différence d'énergie entre les substrats et l'état de transition** *ici avec les ** représente l'**énergie d'activation**



Donc pour **réaliser cette réaction**, nos substrats A et B doivent **atteindre cet état de transition**, subir des modifications et enfin se transformer en produits qui ont une énergie plus faible.

Pour cela il nous faut un **apport d'énergie : l'énergie d'activation** *qui comme on l'a vu juste avant* est **diminué** par la présence de **catalyseur chimique** et encore plus par des **enzymes spécifique** à cette réaction. Cette baisse de l'énergie d'activation est dû à la **baisse de l'énergie de l'état de transition**. Cela permet donc de **transformer beaucoup plus de substrats** A+B en produits C+D. *Si vous avez pas compris un truc n'hésitez pas : go forum!!*

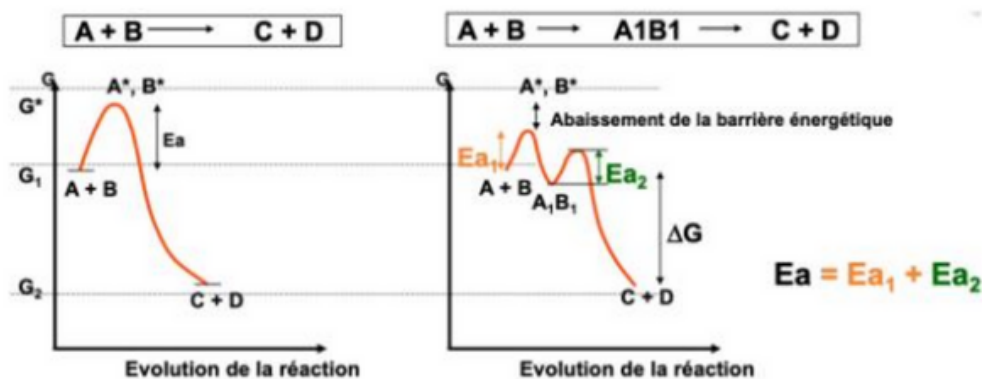
Explication bonus : comment les enzymes diminuent l'énergie de l'état de transition ?

Sans rentrer dans les détails juste pour mieux comprendre, les enzymes vont en fait permettre de rapprocher les molécules qui sont censées réagir entre elles, ainsi que les positionner de manière optimale tout en mettant à disposition des cofacteurs qui vont aider en acceptant/donnant des groupements...

Enfin bref pour résumer les enzymes condensent tout au même endroit, et bien rangé cela nécessite donc beaucoup moins d'énergie (rencontre aléatoire, rapprochement des molécules etc...)

C'est pas dans le cours mais si comme moi vous aimez bien comprendre un peu plus comment ça marche voilà des petites explications !! attention !! c'est simplifié et mes infos que j'ai trouvées perso donc pas forcément véridiques je suis un génie, mais je peux quand même dire des bêtises

Remarque : *cette fois c'est dans le cours* Cette baisse de l'Ea peut être **directe** ou se faire par la formation d'un ou plusieurs **intermédiaires de réaction** chacun ayant une Ea plus basse. L'**Ea totale** de la réaction sera la **somme des Ea** des différentes réactions intermédiaires.



Règles de la catalyse :

Il y a des **règles fondamentales** qui régissent la catalyse :

- Un catalyseur **ne provoque jamais** la réaction chimique *ne fait que l'accélérer on répète*
- Un catalyseur **ne rend jamais possible** une réaction thermodynamiquement impossible $\Delta G > 0$
- Un catalyseur agit sur la vitesse de réaction en augmentant cette dernière
- Un catalyseur se retrouve **toujours intacte** à la fin de la réaction et peut donc servir de nombreuses fois
- Un catalyseur agit à de très faible concentration
- Dans le cas d'une réaction réversible *qui se fait dans les deux sens* le catalyseur **ne change pas l'équilibre**, il permet juste d'atteindre cet équilibre plus rapidement

Petit aparté pour ceux qui n'auraient pas suivi en cours de chimie :

dans une réaction réversible les substrats se transforment en produits et en même temps les produits se transforment en substrats, mais la plupart du temps pas à la même vitesse, dans cette situation on aura pas de réaction totale (qu'une seule espèce chimique) mais on atteindra un équilibre où les concentrations en substrats et produits ne changeront plus et dans tout ça les enzymes ne changent pas cet équilibre mais permettent juste de l'atteindre plus rapidement



Les enzymes catalyseurs biologiques :

En plus de tout ce qu'on a déjà dit sur les catalyseurs en général les **enzymes** :

- Sont des **protéines** (sauf les ribozymes !!)
- Augmentent très fortement la vitesse de réaction
- Sont **spécifiques** à une réaction donnée

Tout ça se sont des rappels, la prof aime bien se répéter mais en même temps c'est très important de bien comprendre tout ça !

C) Spécificité des enzymes

Introduction :

La spécificité est une des caractéristique principale des enzymes elle permet d'éviter la formation de sous produits. Théoriquement on a une seul réaction sur un seul substrat *mais en vrai c'est plus compliqué*

Mais pour les enzymes on a 2 types de spécificité :

- vis à vis de la réaction
- vis à vis du substrat

Spécificité de réaction : A partir d'une molécule donnée, un seul type de réaction est possible à cause du fonctionnement de l'enzyme et qui va dépendre aussi de l'environnement réactionnel
l'enzyme est spécifique a une seule réaction.

Spécificité de substrat : L'enzyme et le substrat doivent régler 2 problèmes : d'un point de vue de la conformation et d'un point de vue chimique.

L'enzyme et le substrat doivent avoir la bonne liaison au bonne endroit c'est la relation **structure/activité**.

De plus le substrat doit remplir deux conditions :

- est ce qu'il est **accessible** pour l'enzyme ?
- est ce qu'il est **capable** de faire la réaction chimique ?

Souvent une enzyme n'agit pas que sur un seul substrat mais sur **une classe de substrat** (qui ont donc une structure et des fonctions chimiques similaires)

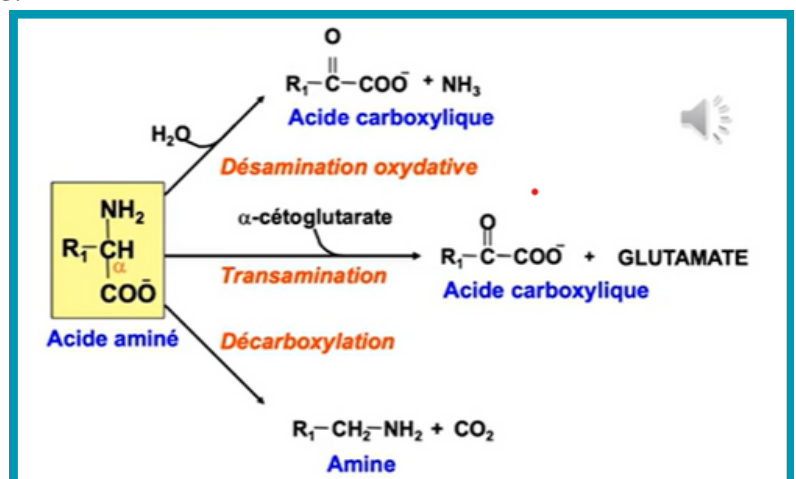
Bon vous avez sûrement pas trop compris mais maintenant on va voir ça plus précisément

Spécificité de réaction :

Un substrat donné 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.

Par exemple un AA peut subir :

- **Désamination oxydative** pour générer un acide carboxylique et du NH₃ ces réactions sont catalysées par des **désaminases**
- **Transamination** pour générer de l'Acide carboxylique et du glutamate réalisée par les **transaminases**
- **Décarboxylation** et générer de l'Amine et du CO₂ réalisées par des **décarboxylases**



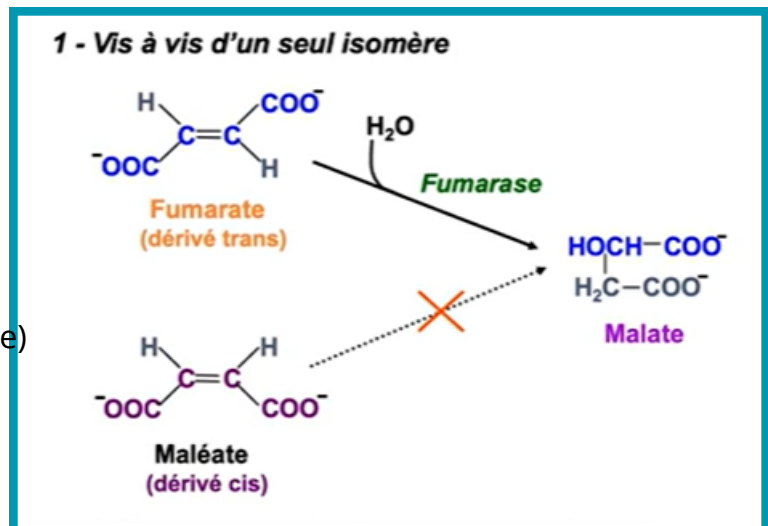
Remarque : si vous vous souvenez j'ai dit que le nom des enzymes permettaient de "deviner" une réaction même quand on ne la connaît pas, et bien pour l'exemple juste au dessus on a un AA (Acide aminé) qui est transformé par une :
 désaminase qui ... désamine donc on perd notre amine (NH₃) et il reste un Acide carboxylique.
 transaminase qui ... va faire transiter un amine d'un AA vers un autre, y'en a un qui devient un Acide carboxylique et l'autre du glutamate (AA avec un amine dans sa chaîne latérale donc un amine en plus (cours structu AA))
 décarboxylase qui ... décarboxyle donc perte d'un carbone (enfin d'un CO₂) et donc il reste plus qu'un amine



Spécificité de substrat :

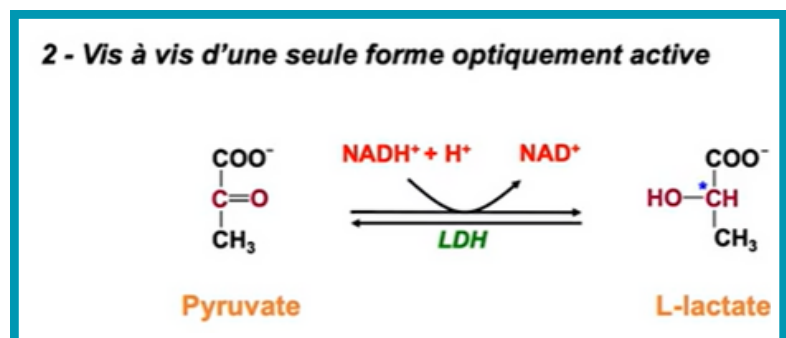
Stéreo-spécificité : spécifique vis à vis d'un seul isomère (*go chimie si vous voulez des détails*)
 Certaines **enzymes** sont capables de **différencier 2 isomères optiques** (cis ou trans) et d'agir seulement sur un des deux, et *encore* un *exemple* :

La **fumarase** va permettre l'**addition d'une molécule d'eau sur la double liaison de l'acide fumarique** (fumarate).
 Le **fumarate** et le **maléate** ont tout les deux la **même structure** mais **pas la même conformation** et la fumarase va être capable d'**agir seulement sur le dérivé trans** (fumarate) et pas sur le dérivé cis (maléate)



Une **enzyme** peut aussi être spécifique **vis à vis de la forme optiquement active** (R et S) *pas pareil que cis trans !!, enfin vous voyez ça en chimie*. Comme avant on prend un *exemple* :

La **lactate Déshydrogénase (LDH)** qui **réduit** le pyruvate en lactate par l'intervention de molécules de NADH+.
 Le **lactate** existe sous 2 formes L et D.
 On va donc retrouver des LDH qui produiront du **L-Lactate** **et d'autre** du **D-Lactate**.



Bon je sais que ça fait beaucoup d'exemples (et c'est pas fini...) mais pour la plupart vous les reverrez dans les autres cours donc faudra les connaître dans tous les cas (enfin les autres aussi hein, et ils sont pas nombreux je vous assure)

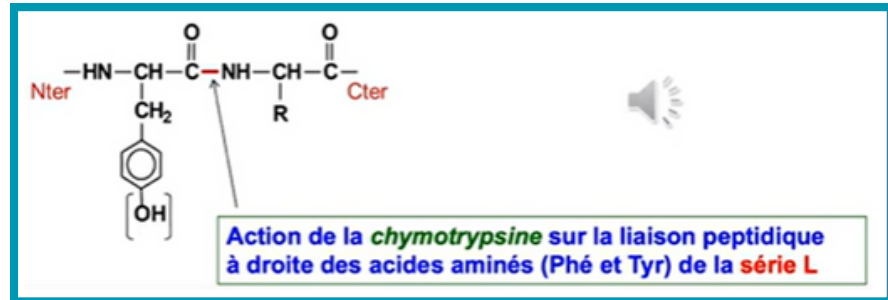
un peu de positivité



Une **enzyme** peut aussi être **spécifique à un type liaison ou un type groupement**. Il n'y a pas seulement la liaison qui est reconnue mais **aussi l'environnement** (autres groupements autour, placement dans la molécule etc...).

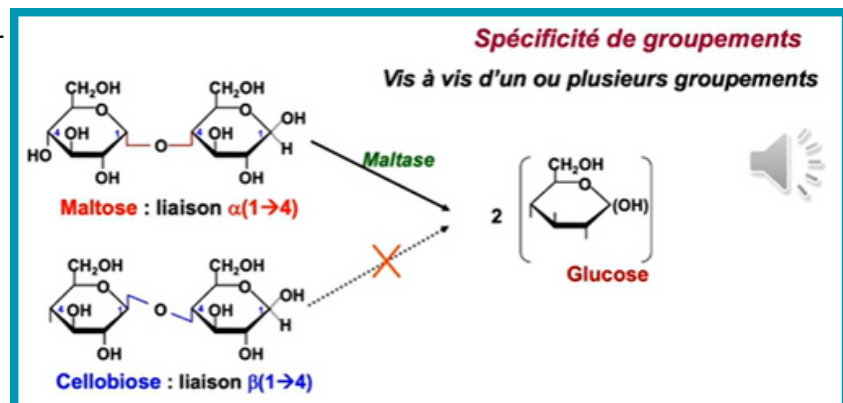
Par exemple pour les **enzymes protéolytiques** (ou **protéases**) qui **hydrolysent les liaisons peptidiques** (*on casse donc la prot*) on peut distinguer les **exopeptidase** qui coupe les liaisons aux extrémité des chaîne et détache ainsi les AA du côté N-term et C-term, et les **endopeptidase** qui hydrolyse les liaisons peptidiques à l'intérieur des chaînes. Parmi les endopeptidase on va prendre l'exemple de la **chymotrypsine** :

L'**enzyme** coupe plus facilement les liaisons peptidique à **droite** d'un AA aromatique (phénylalanine, tyrosine). Il y a donc la **reconnaissance** du type de liaison (ici peptidique) et de l'environnement (présence d'un AA aromatique).



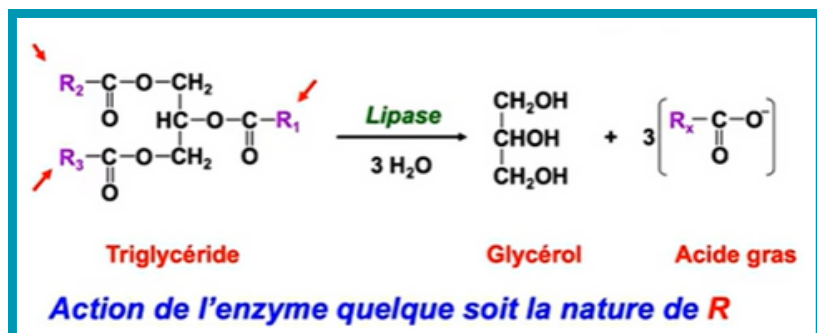
Une **enzyme** peut être aussi **spécifique d'un ou plusieurs groupements**, exemple :

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.



Et pour finir *et oui je sais que vous êtes triste* certaines **enzymes** ont une **spécificité moins stricte ou plus large vis-à-vis des groupements fonctionnels de substrat**.

Par exemple 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.



Allez c'est fini pour cette première partie de cours ! allez faire une pause si vous en avez besoin, posez vos questions sur le forum si y'a des trucs que vous n'avez pas compris, et c'est reparti pour l'enzymo !

2) Structure protéique des enzymes

La **spécificité d'une réaction enzymatique** (spécificité vis à vis du substrat et de la réaction) dépend du **degré de complémentarité** entre la structure de l'enzyme et la structure du substrat. Cette complémentarité est **déterminée par le site actif**.

Le **site actif** c'est quoi ?

C'est une petite partie de la protéine enzymatique qui est capable de **reconnaitre et de transformer le substrat**.

Ce site actif est composé d'un ou plusieurs sites de reconnaissances qui vont permettre la **fixation** du substrat à l'enzyme et d'un site catalytique qui va permettre la **transformation** du substrat en produit.

Nos enzymes sont des protéines (sauf les ribozymes) elles sont donc faites d'acides aminés et y compris le site actif.

Le site actif est composé de **4 principaux types d'acides aminés** : *allez faut les apprendre !! en vrai ça va*

LES ACIDES AMINÉS INDIFFÉRENTS

N'interviennent pas dans la réaction enzymatique

Sont en **nombre variable**

Sont localisés aux **extrémités** (N-term et C-term) **de la protéine**

Indifférents donc ils n'ont pas de "rôle" spécial dans le site actif

LES ACIDES AMINÉS DE CONFORMATION

N'interviennent pas dans la réaction enzymatique

Stabilisent l'enzyme dans sa forme réactionnelle active

Conformation def google : Disposition des différentes parties (d'un corps organisé). Ils permettent à l'enzyme d'avoir la bonne forme

LES ACIDES AMINÉS AUXILIAIRES

Sont **proche du site catalytique**

PAS d'interaction avec le substrat

Mais joue un rôle essentiel dans le fonctionnement de l'enzyme car **assurent la flexibilité** de l'enzyme

*Auxiliaire def google : Qui aide par son concours. Retenez **QUI AIDE** sans intervenir directement*

LES ACIDES AMINÉS DE CONTACT

Sont en **interaction direct** avec le substrat (par des liaisons ou à distance) donc sont responsable de la **spécificité de reconnaissance du substrat**

Sont en **petit nombre <10** (Arg, Asp, Cys, Glu, Lys, His, Ser, Tyr, Thr) = DERKH STY C

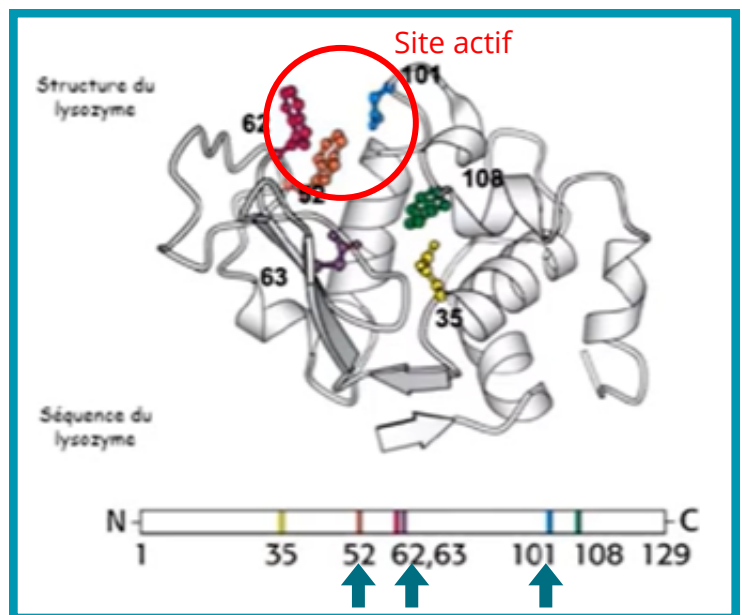
Ne sont pas forcément proche dans la séquence primaire de la protéine mais se retrouve proche dans la conformation 3D

Le complexe enzyme substrat :

La formation du **complexe enzyme-substrat** est caractérisée par une certaine spécificité voire stéréospécificité. 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 **SITE ACTIF** de l'**enzyme** (interaction substrat-site actif). *On se répète encore un peu*

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, ce sont les repliements de la chaîne protéique de l'**enzyme** qui mènent au **rapprochement des AA** des uns des autres pour former le site actif.

Sur ce schéma d'une enzyme les AA 101, 62 et 52 sont proche et forme le site actif mais en réalité dans la chaîne des AA (structure primaire) ils sont éloignés.

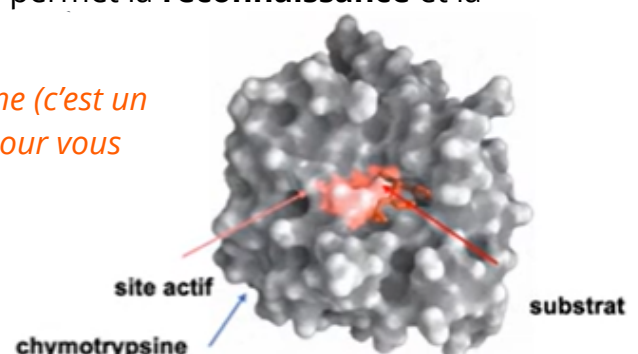


Caractéristique du site actif :

Le **site actif** :

- Correspond à une **crevasse** à la périphérie de l'enzyme. Elle est formée par les groupements des chaînes latérales des AA de contact.
- Occupe une **faible part du volume total d'une enzyme**. Donc seul un nombre restreint de résidus d'AA sont impliqués dans la formation du site actif.
- Constitue un **micro-environnement unique**. L'**association étroite** entre le site actif et le substrat implique que l'**eau y est généralement exclue** sauf si elle est le substrat.
- Lors d'une réaction enzymatique, il y a la formation d'un **complexe enzyme-substrat** qui a lieu grâce au site actif de l'enzyme. Le site actif permet la **reconnaissance** et la **transformation** du substrat..

Exemple d'une enzyme : la chymotrypsine (c'est un exemple qu'on a vu juste au dessus) pour vous aidez à visualiser

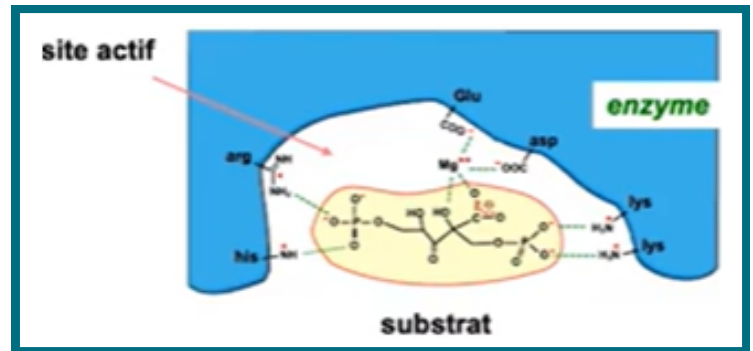


Acides Aminés et site actif :

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 permettent l'association de certains groupements du substrat avec certains groupements des AA de l'enzyme. Ces liaisons sont de **faible niveau énergétique** (*il faut qu'elles puissent être brisées facilement, on ne peut pas faire de liaisons fortes = covalentes car elles sont difficiles à briser*).

L'association du site actif et du substrat est donc **très spécifique**. L'arrangement précis des atomes impliqués dans l'association est donc très important.
Cette association étroite impose au substrat une forme adaptée pour s'intégrer au site actif.



On a **plusieurs hypothèses** pour modéliser cette association, on va voir **2 modèles**.

Les modèles de Fischer et Koshland :

Le modèle de Fischer :

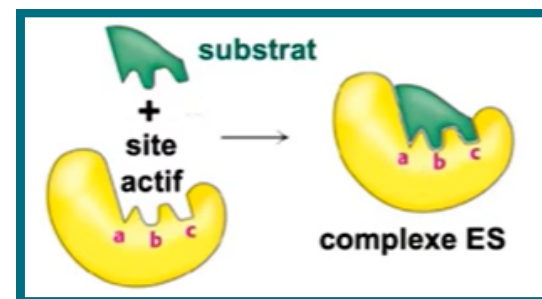
Historiquement, le premier modèle justifiant la formation du complexe enzyme-substrat a été celui proposé par

Fischer : le modèle clef-serrure.

Il est basé sur l'hypothèse qu'il existe une **complémentarité parfaite** entre la forme du substrat et la cavité du site actif.

Ce modèle est un **modèle statique** puisque la complémentarité entre enzyme et substrat est **préexistante**.

C'est à dire que ni l'enzyme ni le substrat ne change de forme pour créer le complexe enzyme-substrat.



Mais cette hypothèse ne permet **pas d'expliquer** certaines observations :

- 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 site actif.
- Il existe un mécanisme enzymatique appelé « **fixation ordonné** » pour lequel un substrat B ne peut se fixer **que** si un substrat A l'est déjà. Or selon l'hypothèse clef-serrure le substrat B devrait se fixer d'emblée. *Puisqu'il n'y a aucun changement de forme, la présence ou l'absence du substrat A ne devrait pas empêcher l'association du substrat B au site actif.*

Pour ces raisons le modèle de Fischer a été par la suite abandonné.

Le modèle de Koshland ou Ajustement induit :

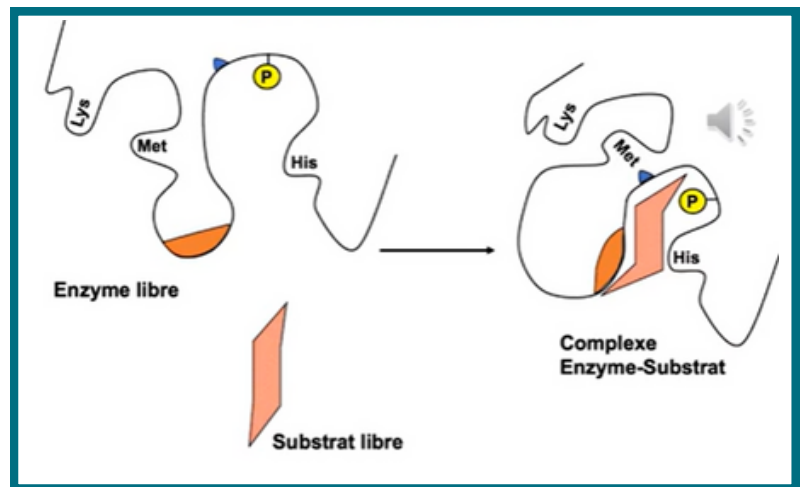
Un concept plus moderne suggère que l'enzyme (son site actif) doit être **complémentaire au substrat dans son état de transition**. Il y a une **interaction optimale** entre les 2 pendant l'état de transition.

Selon le modèle de Koshland/modèle de l'ajustement induit, le **substrat induit un changement conformationnel** au site actif de l'enzyme pour créer cette interaction optimale.

Les orbitales (*électroniques vous voyez ça en chimie*) des groupements catalytiques et des groupements réactionnels du substrat sont **alignés de façon optimale** pour l'acte catalytique. Dans ce modèle, les molécules qui ont une structure analogue à celle du substrat peuvent se fixer au niveau du site actif mais l'orientation spatiale des groupements **ne permet pas l'acte catalytique**.

Le modèle de l'ajustement induit proposé par Koshland 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 un **modèle dynamique** où la structure de l'enzyme **n'est pas figée**. Ce qui permet au site actif d'être plus complémentaire au substrat dans son état de transition. *on se rappelle on l'a vu au début du cours c'est lorsque le substrat subit des modifications structurales.*

Pour ces deux modèles retenir (le plus important) : Fisher = modèle clef serrure (statique)

Koshland = modèle ajustement induit (dynamique)

Et pour bien finir un petit **exemple : l'hexokinase**

L'hexokinase catalyse la réaction de **phosphorylation** du Glucose : $\text{Glucose} + \text{ATP} \rightarrow \text{G6P} + \text{ADP}$

On observe que la **fixation du glucose**

engendre des modifications conformationnelles

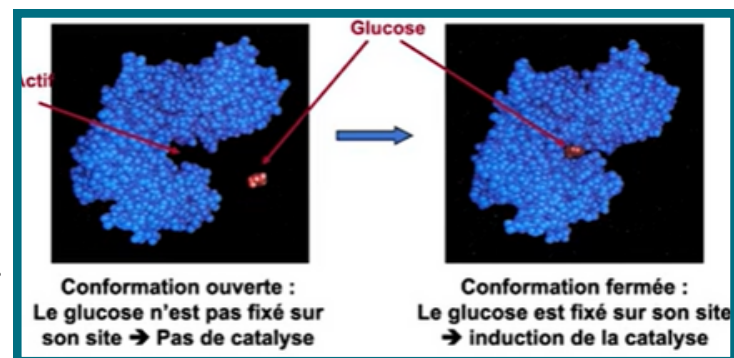
de l'enzyme qui sont nécessaires au

déclenchement de la catalyse.

Lorsque le glucose **n'est pas fixé** sur le site actif de l'enzyme, l'hexokinase se présente dans une conformation **ouverte** où il n'y a pas de catalyse.

Lorsque le glucose **est fixé** au niveau du site actif, l'hexokinase assume une

conformation **fermée** et il y a donc induction de la catalyse.



Conclusion et mini récap :

- Le site actif d'une **enzyme** est la partie de la protéine capable de **reconnaitre** et de **transformer** le substrat.
- La fixation du substrat sur l'**enzyme** entraîne des **modifications conformationnelles** (de l'**enzyme**) nécessaires au déclenchement de la catalyse.
- Le substrat est associé à l'enzyme au niveau du site actif par de multiples interactions de **faible niveau énergétique** permettant la formation du complexe enzyme-substrat.
- **Seul** le substrat associé à l'enzyme dans le complexe enzyme-substrat subira la réaction enzymatique, donc la **transformation chimique**.

3) Cofacteurs et Co-enzymes

De nombreuses **enzymes** ont **exclusivement une structure protéique** (exemple : **chymotrypsine, aglucosidase...**) mais certaines **enzymes** ne sont actives qu'en présence d'un **cofacteur** *on parle alors d'holoenzymes et d'apoenzymes*

On en a déjà parlé au début du cours : les **holoenzymes** et **apoenzymes**

- **Holoenzyme** : c'est l'ensemble de la partie protéique **et** du cofacteur. L'enzyme est dans ce cas dans sa forme **active**.
- **Apoenzyme** : c'est **uniquement** la partie protéique de l'enzyme **lorsqu'il n'y a pas de cofacteur** *Attention ici on parle bien d'enzyme qui ont besoin d'un cofacteur pour fonctionner*. L'enzyme est alors dans sa forme **inactive**.

Et ces fameux cofacteurs alors ? Qui sont ils ?

Les cofacteurs sont :

- Soit des **ions métalliques** (cations divalents (X^{++})) *par exemple : Mg^{++} , Cu^{++} etc..*
- Soit des **molécules organiques et non protéiques** : les co-enzymes. *Par exemple : NAD^+ , $NADP^+$, FAD , TPP*

On récapitule : l'holoenzyme est composé de l'apoenzyme (**partie protéique**) et d'un cofacteur (**non protéique**). Ce cofacteur peut être un ion (cation **inorganique**) ou une co-enzyme (molécule **organique**).

Mais c'est quoi leurs rôles à ces cofacteurs ?

Les ions interviennent dans la réaction enzymatique soit :

- Pour **transporter** ou **compléter** un substrat
- Pour **participer** à la structure de la forme active de l'enzyme

Les coenzymes peuvent être de **différentes natures** :

- Co-enzyme **stœchiométrique** (libre)
- Co-enzyme **catalytique/prosthétique** (associées) *on verra tous ça en détail juste après*

Une apoenzyme reconnaît spécifiquement les cofacteurs dont elle a besoin.
Les coenzymes sont des cofacteurs indispensables à la catalyse enzymatique.



A) Les coenzymes

Les coenzymes sont des molécules biologiques synthétisées à partir d'intermédiaires métaboliques. *donc synthétisées par le corps*

Si la synthèse n'est pas possible par l'organisme, toute ou une partie de la molécule de la coenzyme doit être apportée par l'**alimentation**, et la plupart dérivent des vitamines.

Voici un tableau récapitulatif qui présente les **différents types de coenzymes** et les **molécules desquelles elles dérivent** :

Vitamine	Nom	Coenzyme	Rôles
Vitamine B3	Nicotinamide	NAD / NADP	Métabolisme glucidique / lipidique / protéidique
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

Alors **OUI** il va falloir apprendre ce tableau, ça tombe vraiment (surtout les trois premières colonnes et c'est des coenzymes que vous reverrez dans les autres cours donc vous les apprendrez à force) Sinon moi perso j'utilisais pas trop de moyens mnémotechniques ou seulement ceux que les tuts donnaient #flemmedenfairemoimême mais voici celui que j'utilisais de **TransaMinhNhase** pour retenir l'ordre des vitamines (il marche vraiment bien) :

- L'ordre : B1, B2, B3, **PAS de B4**, B5, B6, H
- qui vont avec : **Thiamine**, **Riboflavine**, **Nicotinamide**, **Acide p.**, **Pyridoxine**, **Biotine**
- et on fait une phrase avec : "Tu Restes à Nice ? Ah... t'as un **ProBlème** ?"

B1 B2 B3 B5 B6 H

Pour la troisième colonne les noms des coenzymes ressemblent aux noms des vitamines (qu'on vient d'apprendre) et voilà !! on a appris le tableau ! c'est pas si compliqué en vrai ?

Les coenzymes interviennent dans la réaction enzymatique pour :

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

Comme d'habitude un petit exemple :

Ici l'enzyme (E) et son coenzyme (CoE) vont récupérer les groupement R de la molécule D, pour ensuite le donner à la molécule A. Dans ce cas là la coenzyme a **transporter** un intermédiaire réactionnel et elle se retrouve **inchangée** à la fin de la réaction (comme pour l'enzyme)



B) Classer les coenzymes

Selon la nature des **liaisons entre l'enzyme et le coenzyme**, on peut distinguer 2 types de coenzymes :

OUI il va falloir aussi l'apprendre après c'est pas si compliqué, juste avec les noms c'est assez logique

Coenzymes Catalytiques ou Prosthétiques ou Liés	Coenzymes Stœchiométriques ou Co-substrat ou Libre
La liaison coenzyme-apoenzyme est forte (type covalente), irréversible, définitive	La liaison coenzyme-apoenzyme est faible (type électrostatique) , elle est renouvelée à chaque réaction
//	Energie mise en jeu enzyme-coenzyme même ordre qu'enzyme-substrat (énergie faible électrostatique)
La concentration en coenzyme est voisine de la concentration de l'enzyme (petite) (catalytique ou prosthétique) (<i>Ils sont liés donc il y a autant d'enzymes que de coenzymes</i>)	La concentration coenzyme est du même ordre de grandeur que celle du substrat (stœchiométrique) (<i>Ils sont libres, comme les substrats, et on en a besoin (à peu près) d'un pour chaque substrat donc on en a autant des 2</i>)
Coenzyme ne se dissocient jamais de l'apoenzyme (maturation post-traductionnelle) (lié)	Coenzyme se dissocient de l'apoenzyme à chaque réaction catalysée (libre)
Le coenzyme intervient généralement en tant qu' activateur	Le coenzyme intervient généralement comme transporteur (<i>par exemple transport d'électrons vous les voyez partout</i>)
Sont impliqués dans le site catalytique des enzymes	//
Exemple : FAD, Pyridoxalphosphate	Exemple : NAD ⁺ , NADP ⁺ , CoA-SH

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

On va distinguer 2 types de coenzymes :

- Les coenzymes impliqués dans les réactions d'**oxydoréduction**
- Les coenzymes impliqués dans les réactions de **transfert de groupements**

Les coenzymes d'oxydo-réduction :

Les réactions chimiques d'oxydo-réduction sont caractérisées par un **transfert d'électrons** entre deux réactifs de départ : un **oxydant** et un **réducteur**

- Le **réducteur** est celui qui est capable de **céder des électrons** (*il donne des - donc il devient oxydé et il réduit*)
- L'**oxydant** est celui qui est capable de **capter des électrons** (*par opposition au réducteur, il devient réduit et il oxyde*)

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.

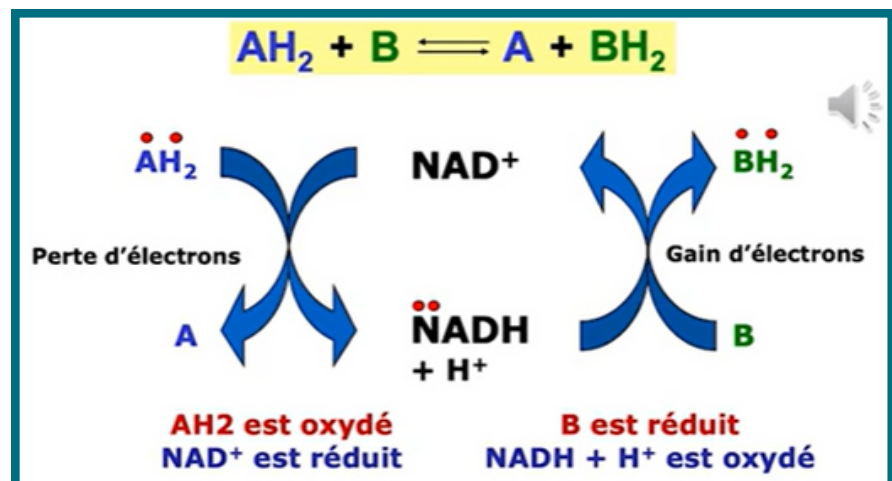
Les **coenzymes d'oxydo-réduction** participent aux réactions d'oxydation et de réduction en **transportant des électrons**.

Si on prend l'exemple de la réaction ci-contre : le composé **AH₂** va perdre ses électrons et se retrouver dans un **état oxydé** et va devenir **A**. Ses électrons vont, dans un premier temps, être pris en charge par une molécule de **NAD⁺** qui va se retrouver en état **réduit** : **NADH + H⁺**.

Mais Jamy je ne comprend pas pourquoi dans un état réduit NAD⁺ ne devient pas NAD⁻ ou un truc du genre ??

Et oui parce que si vous avez bien suivi NAD⁺ RÉCUPÈRE des électrons (ici il y en a 2, c'est les points rouges) mais il ne récupère pas que ça. AH₂ en perdant ses deux électrons perd aussi la liaison avec ses deux H, qui se retrouvent libre. Hors notre NAD⁺ en récupérant 2 électrons devient NAD⁻ et a donc un électron libre pour récupérer ces H⁺, il devient donc NADH et on rajoute H⁺ (qui correspond au l'H⁺ encore libre) ce qui donne NADH+H⁺ alors qu'il est bien réduit. Explication raccourcie pour comprendre que NADH+H⁺ est bien la version réduite de NAD⁺ (on le voit partout dans tous les cours), si vous avez toujours pas compris pas grave c'est pas dans le cours, mais sinon vous pouvez poser vos questions.

On reprend, le **NADH + H⁺** va à son tour **donner ses électrons** à un accepteur : une molécule **B** qui va se retrouver dans l'état **réduit BH₂**, et **NADH + H⁺** va retrouver sa forme **oxydée** : **NAD⁺**



C) Exemples de coenzymes

Comme je sais que vous adorez ça, voilà plein d'exemple qu'il faudra savoir OUI (comme tout en fait). C'est des coenzymes que vous verrez dans d'autres cours. Donc les savoir vous aidera vraiment mieux à comprendre. **Ne vous laissez pas impressionner** surtout par les mots compliqués, vous verrez si vous travaillez régulièrement tous sera clairs dans vos têtes.

Coenzymes d'oxydo-réduction :

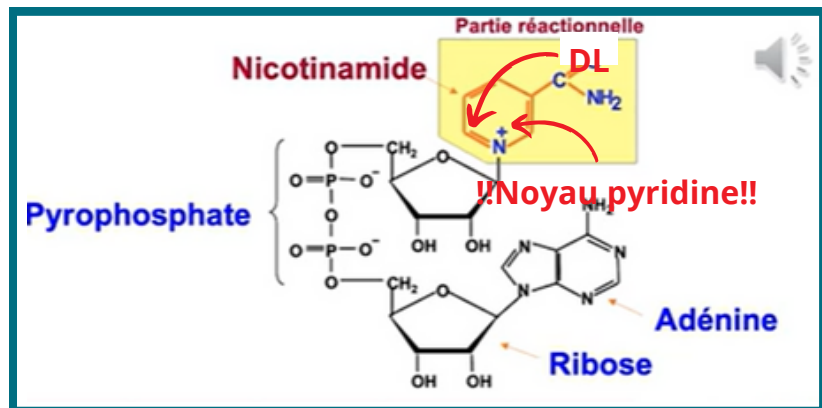
Le Nicotinamide Adéine Dinucléotide (NAD⁺) :

Qu'est ce que l'**NAD⁺** ? :

- Dérive de la **vitamine B3** j'espère que vous le savez il fait partie du tableau à **apprendre**
- Il transporte **2 électrons** et **1 proton** (l'autre proton H^+ est libre) je l'ai expliqué juste avant
- Participe aux réactions d'oxydations (permet d'**oxydé** en **captant les électrons**) dans les voies **cataboliques** (surtout **mitochondriales**) ou productrices d'énergies (ex : Glycolyse, Lipolyse) *vous verrez tout ça dans les autres cours*
- **Ubiquitaire** (partout) dans l'alimentation

Structure du **NAD** :

- Composé de **2 nucléotides** :
 - Un formé d'**Adénine** (**NAD⁺**), de Ribose et de Phosphate
 - Un formé de **Nicotinamide** (**NAD⁺**), de Ribose et de Phosphate *encore*
- Les deux nucléotides sont liés par une liaison de type **pyrophosphate**
- Sa partie réactive est la **Nicotinamide** :



- Forme **oxydée (NAD⁺)** :
Noyau pyridine avec **azote quaternaire** (l'azote est lié à 4 carbone, plus précisément à 2 carbones + 2 fois (double liaison = **DL**) au même carbone)
- Forme **réduite (NADH⁺)** :
l'**azote est tertiaire** (l'azote est lié à 3 carbone, plus précisément la double liaison entre l'azote et le carbone est rompu pour pouvoir se lier à l' H^+ , il est donc lié plus qu'une seule fois à ce carbone)
- Le transport d'électrons se fait par **réduction de la double liaison (DL)** du cycle pyridine (entre l'azote et le carbone) : l'azote devient tertiaire et il y a production d'un proton

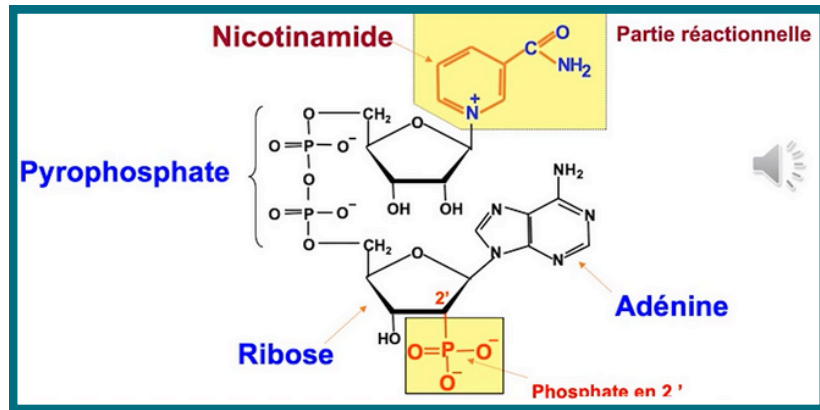
Le Nicotinamide Adéine Dinucléotide Phosphate (NADP⁺) :

Qu'est ce que l'**NADP⁺** ? :

- Similaire au **NAD⁺** mais diffère par le groupe phosphate estérifié sur l'hydroxyle en C2 du ribose relié à l'adénine *regardez le schéma pour comprendre*
- Dérive de la **vitamine B3** *Le tableau !!!*
- Il transporte **2 électrons** et **1 proton** *comme pour le NAD⁺*
- Participe aux réactions de **réductions** dans les voies **anabolique** (surtout **cytoplasmique**) *tout l'inverse du NAD⁺ faites gaffe*
- Sa partie réactive et la **Nicotinamide** *Comme pour le NAD⁺*

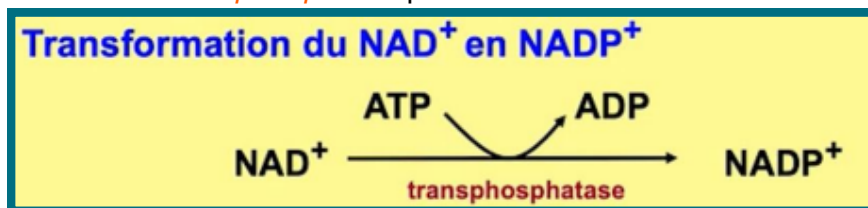
Réactivité du NADP⁺ :

- Fonctionne le plus souvent à l'état **réduit** dans des réactions **anaboliques** **[NADPH+H⁺]/[NADP⁺]>1** *On va retrouver majorité le NADP sous forme de NADPH+H⁺, qui va pouvoir donner des é-, donc réduire*
- Lorsqu'il réduira une molécule on va le retrouver sous sa forme **oxydé** : NADP⁺, on va donc devoir de nouveau le **réduire** pour pouvoir l'utiliser : on a deux possibilités :
 - Dans la voie des **pentose phosphate** *vous la verrez dans un cours d'Ophélysine*
 - Par **oxydation** cytoplasmique de l'**isocitrate** *dans ce cas on retire des é- (oxydation) à l'isocitrate pour les donner au NADP⁺ qui est donc réduit (si jamais c'est plus clair comme ça)*



Remarque : on peut transformer du NAD⁺ en NADP⁺ :

Cette transformation est réalisée par la **transphosphatase** *comme son nom l'indique elle va transférer un phosphate d'une molécule à une autre, ici vers le NAD⁺*. Le groupement phosphate est apporté par une molécule d'**ATP triphosphate** qui sera libéré sous forme d'**ADP diphosphate**.



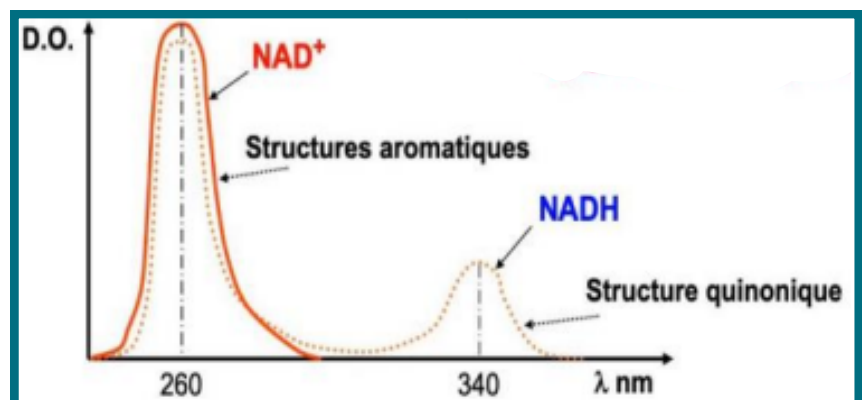
Autre remarque : on peut étudier le déroulement d'une réaction enzymatique grâce au NAD⁺ et NADP⁺ *Surtout utile pour ceux qui veulent faire de la recherche, mais apprenez le*

les formes réduites et oxydées de NAD⁺ et NADP⁺ ont des caractéristiques physiques particulières :

- Le **NAD⁺** possède **UN** maximum d'absorption en UV à 260nm (*longueur d'onde des UV*)
- Le **NADH+H⁺** possède lui **DEUX** maximum d'absorption à 260 et 340nm

Grâce à cela on va pouvoir savoir dans quel **sens** se fait une réaction :

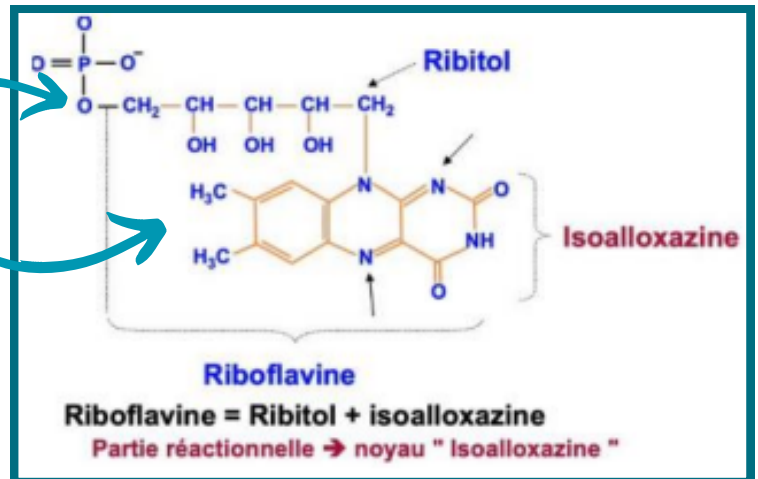
- Si l'absorbance en 340 **augmente** ça veut dire que le **NAD⁺ est transformé en NADH+H⁺** = il est **réduit**. Donc le substrat est **oxydé**.
- Si l'absorbance en 340 **diminue** on a le **NADH+H⁺ qui est transformé en NAD⁺** = il est **oxydé**. Donc le substrat est **réduit**.



Coenzymes flaviniques (FMN/FAD) :

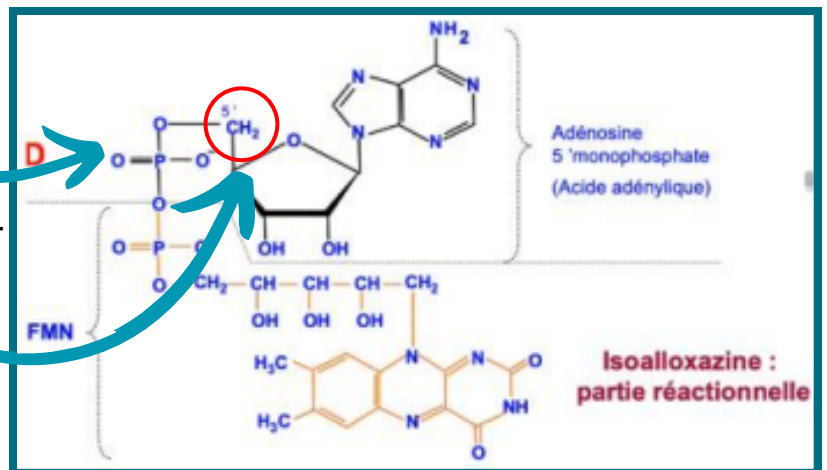
Le Flavine MonoNucléotide :

- Dérive de la vitamine **B2**
- Composée de : **Riboflavine** = Ribitol (avec un phosphate) + **Isoalloxazine**
- La partie réactive est le noyau **isoalloxazine**
- Il fixe de façon **réversible** 2 H⁺
- Impliqué dans les réaction d'**oxydo-réduction**



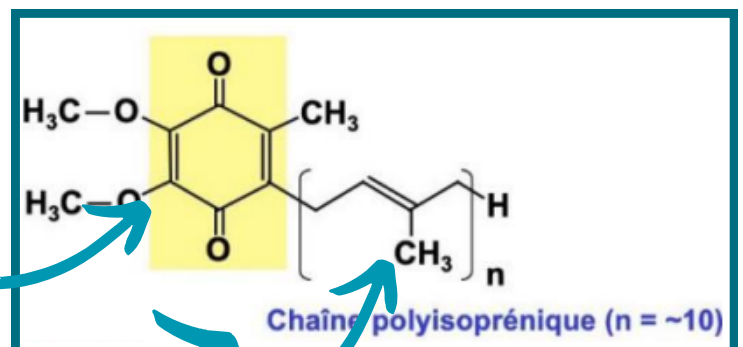
Le Flavine Adénine Dinucléotide :

- Similaire au **FMN** (Flavine MonoNucléotide). On rajoute juste une **Adénosine** sur le phosphate
- Dérive de la vitamine **B2**
- Aussi impliqué dans les réactions d'**oxydo-réduction** en transportant 2 H⁺
- L'adénosine ajouté est un adénosine monophosphate (*ça veut dire qu'il y a un phosphate accroché au carbone 5*)
- La partie réactive est le noyau **isoalloxazine** comme pour **FMN**



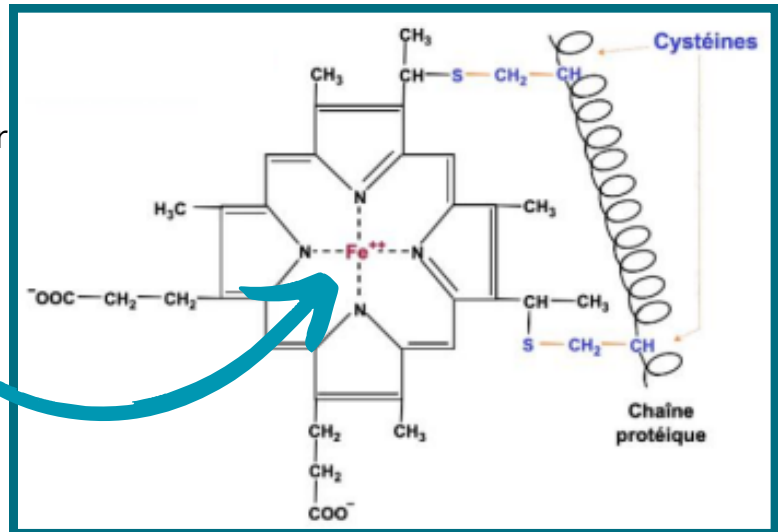
Coenzyme Quinonique (coenzyme Q) :

- **Liposoluble**
- **Synthétisé** par toutes les cellules (*ne provient pas d'une vitamine apporté par l'alimentation*)
- Permet de transférer 2 é-
- Structure **Benzoquinonique** substituée ayant une chaîne latérale **isoprénique**
- Nombre d'unité d'isoprènes peut varier dans le cas de l'ubiquinone il y a une **chaîne isoprénique** (=enchainement d'unités isoprènes)
- La partie réactionnelle est l'**anneau quinonique** (=la structure Benzoquinonique) qui passe d'une forme **oxydée** à une forme **réduite** (*et viceversa, réversible*)



Coenzyme Hématinique (Cytochrome C) :

- Fait partie de la famille des **métallo porphyrine**
- Transporteur d'**un électrons** de la CRM par changement de valence de l'atome de **Fer**
- Passe d'un état **réduit Fe²⁺** à un état **oxydé Fe³⁺** en libérant **1 é-**
- Donc transporte **1 électron** à la fois
- L'atome de Fer est lié à 4 atomes d'azote du **noyau porphyrine**



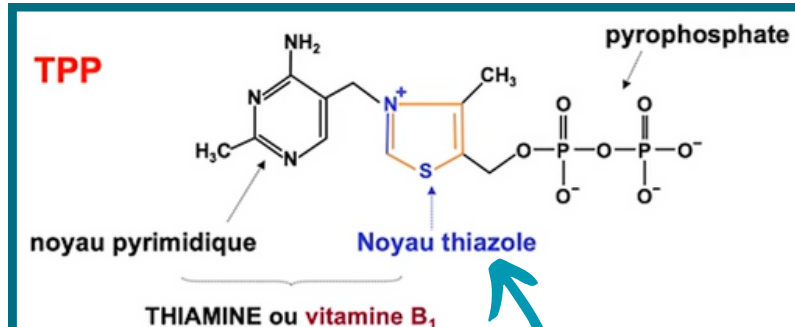
Et voilà c'est fini avec les coenzymes d'oxydo-réduction il ne reste plus que les coenzymes de transfert de groupement et c'est fini ! Accrochez vous vous y êtes presque !

Coenzymes des réactions de transferts de groupements :

La prof regroupe plein de styles de coenzymes mais vous inquiétez pas il ne reste que 5 exemples que vous reverrez souvent dans les autres cours

Thiamine PyroPhosphate (TPP) :

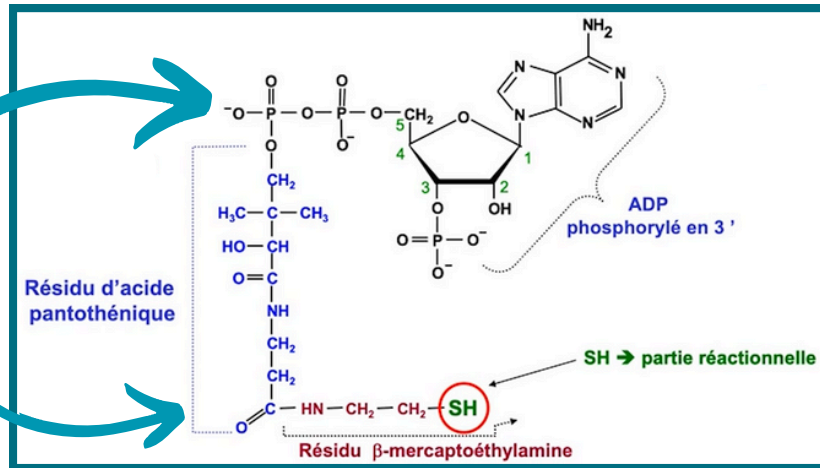
- Dérive de la vitamine **B1 (=thiamine)**
- TPP = Noyau pyrimidique + noyau thiazole + groupement pyrophosphate
- Participe au **transfert** de groupements **acyls** (*un C=O comme dans une cétone par exemple*)
- Impliquée dans les réactions de **décarboxylation oxydative** des **acides α-cétoniques** *on reverra ça plus précisément dans un autre cours*
- C'est donc un coenzyme des **décarboxylases**
- Solidement fixée à l'apoenzyme, sa partie réactionnelle est le **noyau thiazole**



*ALLEZ un dernier petit effort vous êtes presque au bout de cette fiche !
Je ferais un DM spécial sur cette fiche pour bien vous entraîner*

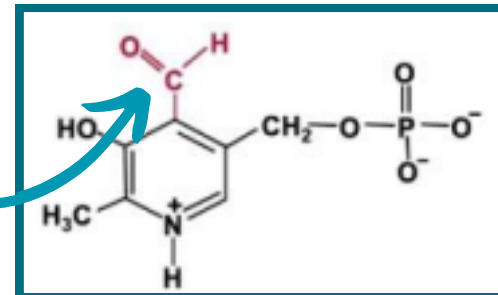
Coenzyme A :

- Provient du panthothénate=vitamine **B5**
- Transporteur de groupements **acyls** et **acétyls** (un type d'acyl)
- CoA = ADP phosphorylé en 3' + 1 groupement **pyrophosphate** + 1 **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. C'est une réaction qui demande de l'énergie fournie par hydrolyse de l'ATP *on reverra encore tout ça dans d'autre cours*



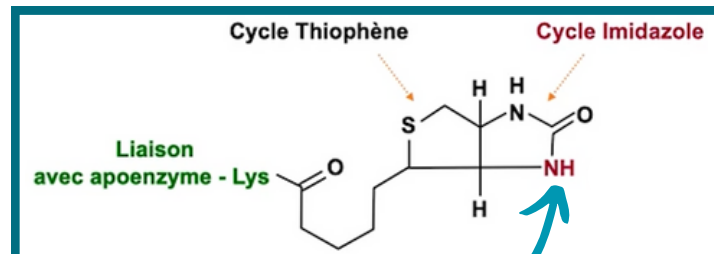
Pyridoxal phosphate :

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



Biotine :

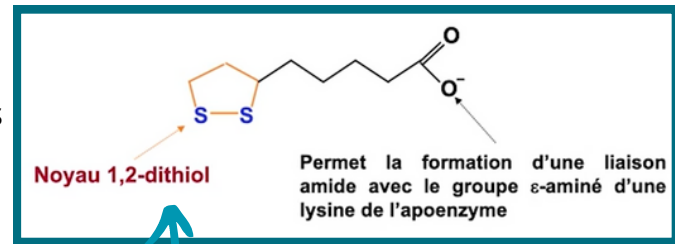
- Provient de la vitamine **H**
- Coenzyme des **carboxylases**
- Participent à des réactions d'**isomérisation**
- **Transport** de groupements **méthyls** et **réduction** de radicaux formyls ou hydroxyméthyls
- Partie réactionnelle : **groupement NH du cycle imidazole** qui permet la fixation du groupe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



Plus qu'un exemple et c'est fini !!!

Acide lipoïque :

- Coenzyme qui participe aux réactions de **décarboxylation oxydative** des acides acétoniques
- Intervient immédiatement après le coenzyme **TPP** en acceptant l'aldéhyde généré par le TPP *on a un cours là-dessus*
- 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**



D) Conclusion

Certaines enzymes ne sont actives qu'en présence d'un cofacteur → holoenzyme

On appelle apoenzyme une holoenzyme sans le cofacteur → elle est inactive

Les cofacteurs sont indispensables à la réaction enzymatique

Les cofacteurs sont :

- soit des ions métalliques (cations divalents, Mg^{++} , Cu^{++} , Mn^{++} ...)
- soit des molécules organiques et non protéiques, dites Coenzymes → NAD^+ , NADP^+ , FAD , TPP ...

Les coenzymes peuvent être stœchiométriques (libres) ou catalytiques / prosthétiques (associées)

L'apoenzyme reconnaît spécifiquement les cofacteurs dont elle a besoin

Et voilà vous avez fini la première partie du cours sur l'enzymo ça peut paraître énorme surtout avec tous ces exemples mais ne vous inquiétez pas, à force de faire des qcms, de les revoir dans d'autres cours etc...

Ça va rentrer tout seul (enfin presque)

Et maintenant place aux dédies !!

Dédie à ma première famille officielle de 2022/2023 (les loulous !!) :

Dédie à Yael et sa vie chaotique, Ewan et sa psychologie plus que douteuse, Ambre et ses expressions à peu près correctes, Emilien et sa passion pour pokémon, Timéo et ses remarques toujours bien placées (jamais mais vraiment jamais) et voilà je crois que j'ai oublié presque personne.

Dédie à ma deuxième famille officielle de 2023/2024 (c'est ça de faire 2 ans) les danseurs de l'extrême. P'tite dédie à Antonin (votre tut de chimie) quand même avec qui j'ai passé toute l'année à la BU et tous ces TP's d'SV

Dédie à nos super vieux de bioch, qui m'ont fait aimer cette matière.

Et voilà je crois que j'ai oublié personne (nan je rigole mais j'en garde pour la suite)