



Première année médecine Semestre 1

Module de Biochimie

Partie 2: Enzymologie et Biochimie métabolique

Pr. Tarik KHOUYA (tarik.khouya@usmb.ac.ma)

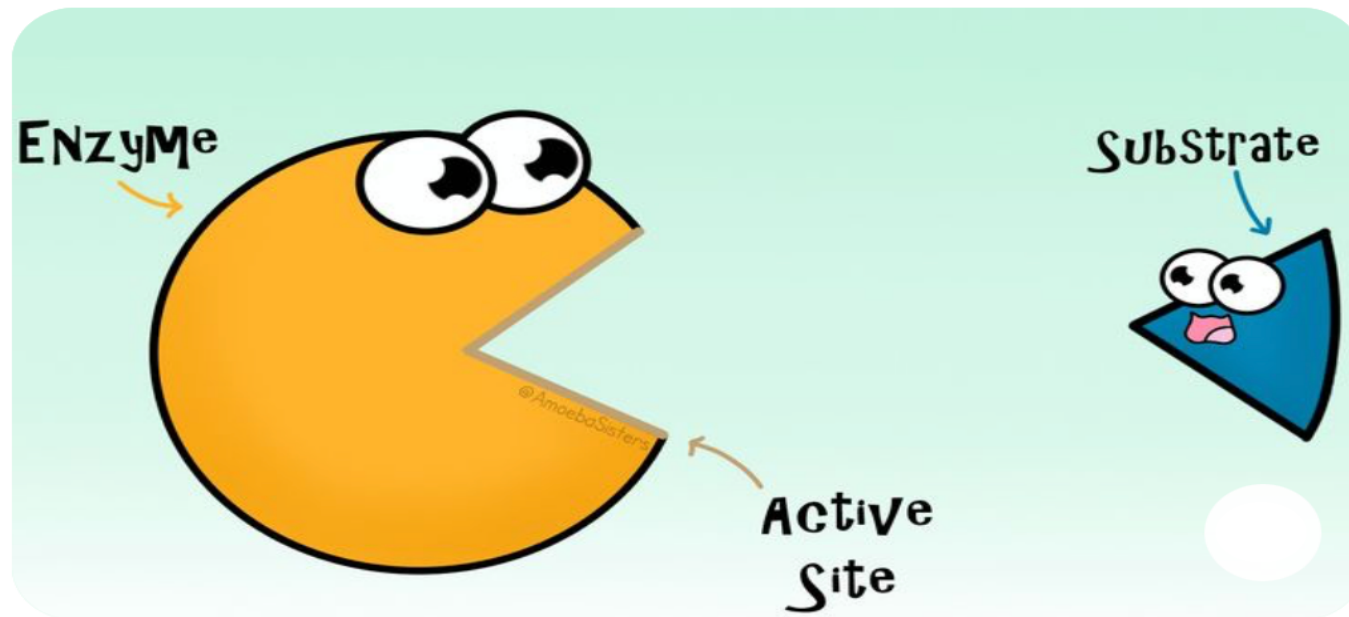
Plan

- **Partie I.** Notions d'Enzymologie
- **Partie II.** Introduction au Métabolisme et Bioénergétique
- **Partie III.** Métabolisme des glucides et anomalies
- **Partie IV.** Métabolisme des lipides et anomalies
- **Partie V.** Métabolisme des acides aminés et composés azotés

Partie I. Notions d'Enzymologie

- Chapitre I. Introduction à l'Enzymologie
- Chapitre II. Coenzymes
- Chapitre III. Cinétique enzymatique
- Chapitre IV. Régulation des enzymes

Chapitre I. Notions d'Enzymologie



Chapitre I. Introduction à l'enzymologie

Objectifs



- 🎯 Définir une enzyme
- 🎯 Décrire la structure et la composition d'une enzyme
- 🎯 Connaître le mode d'action des enzymes
- 🎯 Connaître la classification des enzymes

Chapitre I. Introduction à l'enzymologie

Plan

- I. Introduction et définitions
- II. Propriétés des enzymes
- III. Structure des enzymes
- IV. Nomenclature et classification des enzymes
- V. Catalyse enzymatique

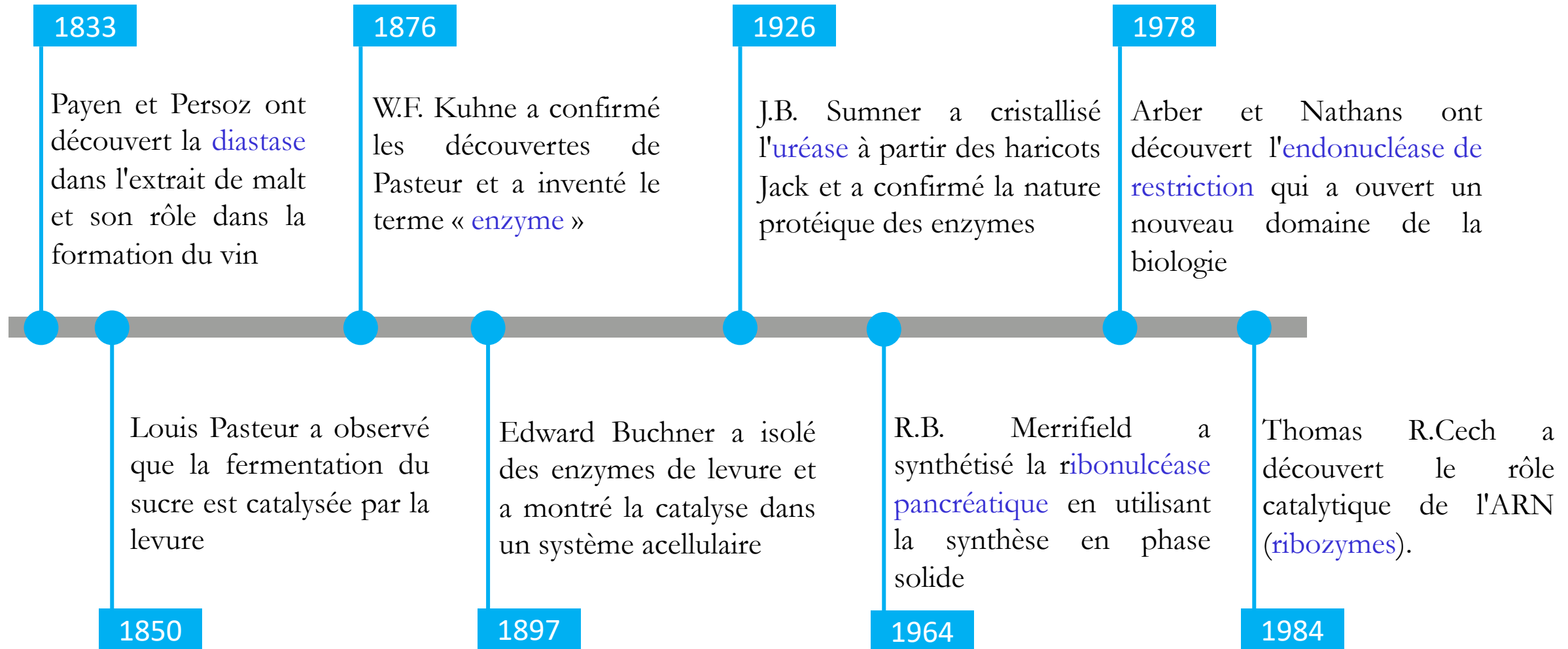
Chapitre I. Introduction à l'enzymologie

Plan

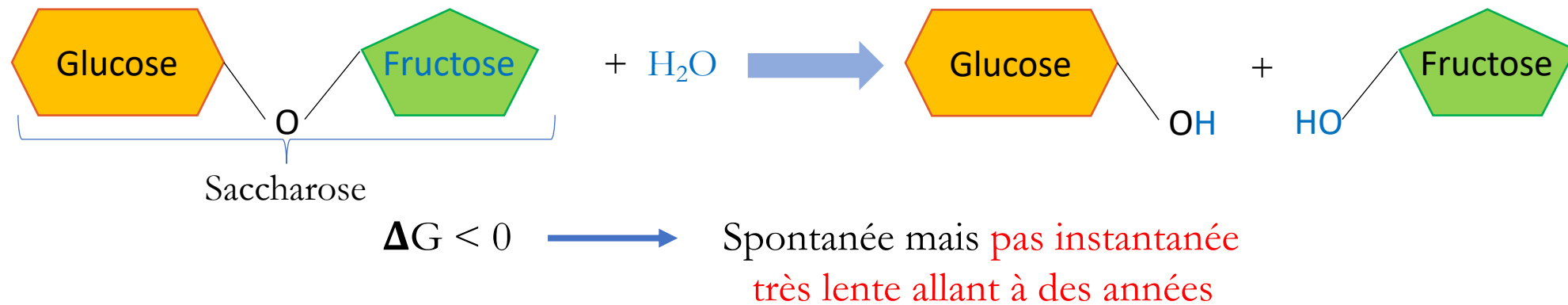
- I. Introduction et définitions
- II. Propriétés des enzymes
- III. Structures des enzymes
- IV. Nomenclature et classification des enzymes
- V. Catalyse enzymatique

I. Introduction et définitions

Chronologie de l'enzymologie:



I. Introduction et définitions



Pour accélérer l'hydrolyse de saccharose :

- Des température au alentour de 150 °C
 - Des milieux acide (+ le milieu est acide + l'hydrolyse est rapide)
- Pas possible dans des conditions Physiologique 37°C, pH≈7
- **Invertase** (enzyme au niveau de l'intestin grêle)

I. Introduction et définitions

- Les organismes vivants sont le siège d'un grand nombre de réactions biochimiques très diverses
- Ces réactions s'effectuent dans des conditions « douces » (Température 37°C, pH 7), où normalement, elles seraient très lentes, voire même impossibles ➡ nécessité d'une grande énergie d'activation pour leur démarrage.
- Si elles ont lieu, c'est parce qu'elles sont catalysées par des molécules biologiques: **LES ENZYMES**

I. Introduction et définitions

Importance médicale des enzymes:

- **Les enzymes peuvent être utilisées pour diagnostiquer et suivre une maladie:**
 - Les lésions tissulaires peuvent provoquer le déversement d'enzymes dans la circulation sanguine.

Exemple: dosage enzymes hépatiques en cas des maladies impliquant le foie

- Plusieurs maladies sont marquées par une activité enzymatique anormale.

Exemple: L'anémie hémolytique constitue le principal effet secondaire lié au déficit en Glc-6P-deshydrogenase

I. Introduction et définitions

Importance médicale des enzymes:

- **Les enzymes peuvent être utilisées pour traiter les maladies.**
 - Cibles thérapeutiques
Exemple: Les statines inhibent l'enzyme clé de biosynthèse de cholestérol.
 - Enzymothérapie de substitution:
Exemple: L'activateur tissulaire du plasminogène (TPA) peut favoriser la dissolution des caillots sanguins lors des crises cardiaques.
- **Les enzymes sont utilisées dans les analyses chimiques de laboratoire clinique.**
Exemple: Dosage enzymatique du glucose et du cholestérol.

I. Introduction et définitions

Enzyme et Enzymologie:

Enzymologie

L'Enzymologie (1890, d'enzyme, et du gr. logos) est la branche de la biochimie qui étudie les **propriétés structurales** et **fonctionnelles** des enzymes. Elle s'intéresse aussi à décrire la **vitesse des réactions catalysées par les enzymes**, c'est-à-dire la **cinétique enzymatique**.

Enzyme

Les enzymes sont des substances qui **catalysent des réactions biochimiques** du métabolisme de l'être vivant qui les produits (Biocatalyseurs), en agissant en **quantité infime** et **sans être modifiées** par la réaction. Il s'agit de **protéines globulaires douées d'activité catalytique spécifique**.

Chapitre I. Introduction à l'enzymologie

Plan

- I. Introduction et définitions
- II. Propriétés des enzymes
- III. Structures des enzymes
- IV. Nomenclature et classification des enzymes
- V. Catalyse enzymatique

II. Propriétés des enzymes

Une **enzyme** (E) catalyse la transformation de **substrat** en **produit**:



Substrat : toute molécule qui entre dans une réaction chimique pour y être transformée grâce à l'action catalytique d'une enzyme.

Produit : c'est toute molécule qui apparait au cours d'une réaction catalysée par une enzyme

À noter : Lorsque le sens d'une réaction enzymatique réversible est changé le produit devient substrat et vice-versa.

II. Propriétés des enzymes

- Les enzymes sont :
 - Protéines biologiques
 - Catalyseurs des réactions chimiques.
 - Spécifiques
 - Régulables



II. Propriétés des enzymes

- Les enzymes sont des :

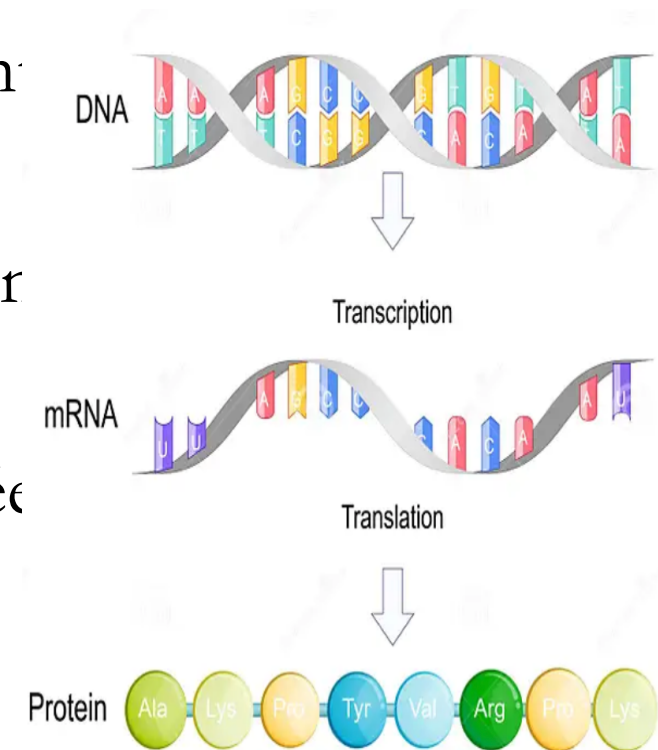
- Protéines biologiques

- + Sont des **polypeptides** à l'exception des ribozymes qui sont des ARN ribosomique

- + de poids moléculaires (PM) varient de 10.000 daltons à un million ou plus

- + Sont produites par la cellule (synthèse déterminée génétiquement = expression génétique)

Enzyme = produit d'expression d'un gène (ou plus)



II. Propriétés des enzymes

- Les enzymes sont des :

- Catalyseurs

- + Augmentent les vitesses de réactions:

- 10^3 à 10^{12} fois
 - sans modifier la constante d'équilibre,
 - en diminuant l'énergie libre d'activation.

- + Se trouvent intacts à la fin de la réaction (n'est pas consommé dans la réaction)

- + Agissent à des **faibles concentrations** par rapport au substrat et produit

II. Propriétés des enzymes

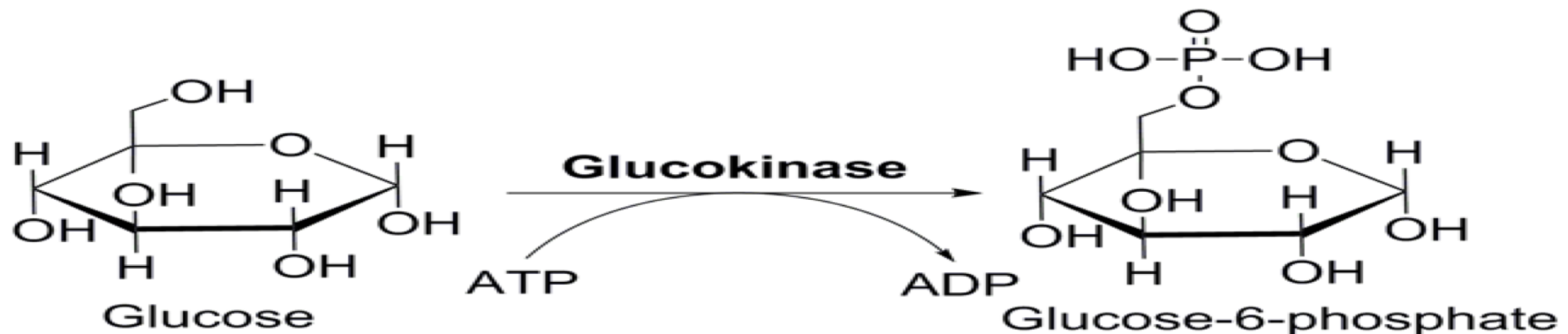
- Les enzymes sont :
 - Spécifiques
 - (1) elles n'agissent que sur des composés moléculaires bien précis et (2) ne peuvent catalyser qu'une seule type réaction
 - Les enzymes présentent une double spécificité. On distingue:
 - (1) Spécificité de substrat
 - (2) Spécificité de réaction

II. Propriétés des enzymes

+ Spécificité de substrat est **variable**

- (1) Spécificité absolue:

- Certaines enzymes transforment un **substrat unique** en un produit unique.
- Exemple: la **Glucokinase** ne phosphoryle que le glucose



II. Propriétés des enzymes

+ Spécificité de substrat est **variable**

- (2) Spécificité large:

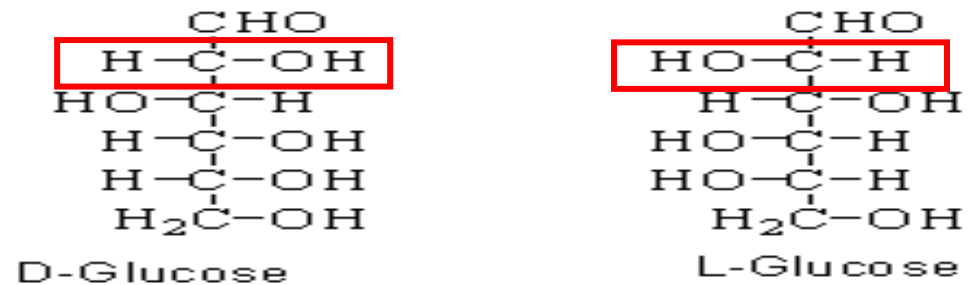
- D'autres enzymes agissent sur une classe de substrats
- Exemple: l'**Hexokinase** phosphoryle les divers hexoses y compris le glucose

II. Propriétés des enzymes

+ Stéréospécificité de substrat et de réaction

- Les molécules biochimiques ayant un carbone asymétrique peuvent exister sous la forme des deux séries L et D.

Exemple:



- Chaque enzyme n'attaque que l'une des séries L ou D

Exemple : la déshydrogénase lactique du muscle (LDH) oxyde l'acide lactique (L) en acide pyruvique

II. Propriétés des enzymes

- Certaines enzymes sont :

- Régulables

- + L'activité enzymatique est **modulable** en fonction des besoins
- + Certains enzymes modifient leur activité catalytique en réponse à des inhibiteurs ou des activateurs (signaux métaboliques).
- + Ces enzymes permettent d'ajuster la concentration d'un métabolite d'intérêt aux besoins cellulaires
- + La production de ce métabolite doit être freinée lorsque le besoin cellulaire diminue et inversement
- + Cela permet l'ajustement de l'offre métabolique à la demande cellulaire.

Chapitre I. Introduction à l'enzymologie

Plan

- I. Introduction et définitions
- II. Propriétés des enzymes
- III. Structures des enzymes
- IV. Nomenclature et classification des enzymes
- V. Catalyse enzymatique

III. Structure des enzymes

- Les enzymes sont des **protéines**:

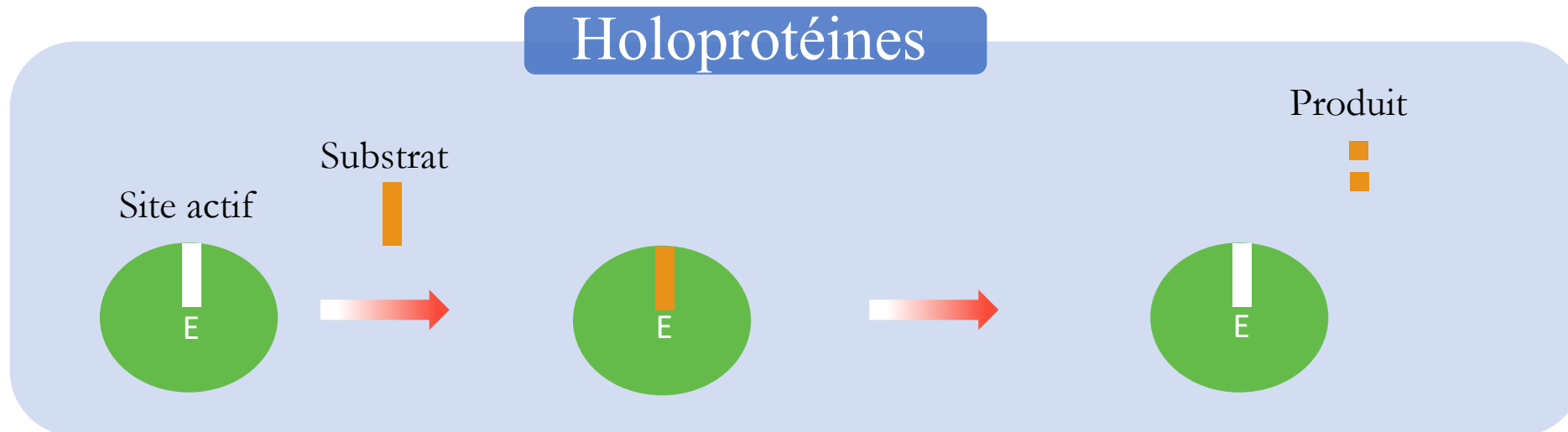
Mais certaines peuvent comporter des éléments non protéiques=les **hétéroprotéines**.

Alors que d'autre n'utilisent pas ces éléments non protéiques= les **holoprotéines**.

III. Structure des enzymes

Holoprotéines:

- Ne contiennent que des acides aminés: protéines pures
- Ne Nécessitent aucun autre groupe chimique pour leur activité



III. Structure des enzymes

Hétéroprotéines :

- Nécessitent pour leur activité l'intervention de petites molécules de nature non protéique appelées cofacteurs
- Un holoenzyme (ou hétéroenzyme) est formé de deux parties:
 - une partie protéique = Apoprotéine
 - une partie non protéique = Cofacteur

III. Structure des enzymes

Cofacteurs

- Selon leur nature, on distingue deux types de cofacteur:
 - Cofacteurs métalliques (cations) ou activateurs : Fe^{2+} , Mg^{++} , Mn^{++} , Cu^+ , Ca^+ ...

Association de l'ion et l'apoenzyme = Métallo-enzyme
 - Cofacteurs organiques: Coenzymes

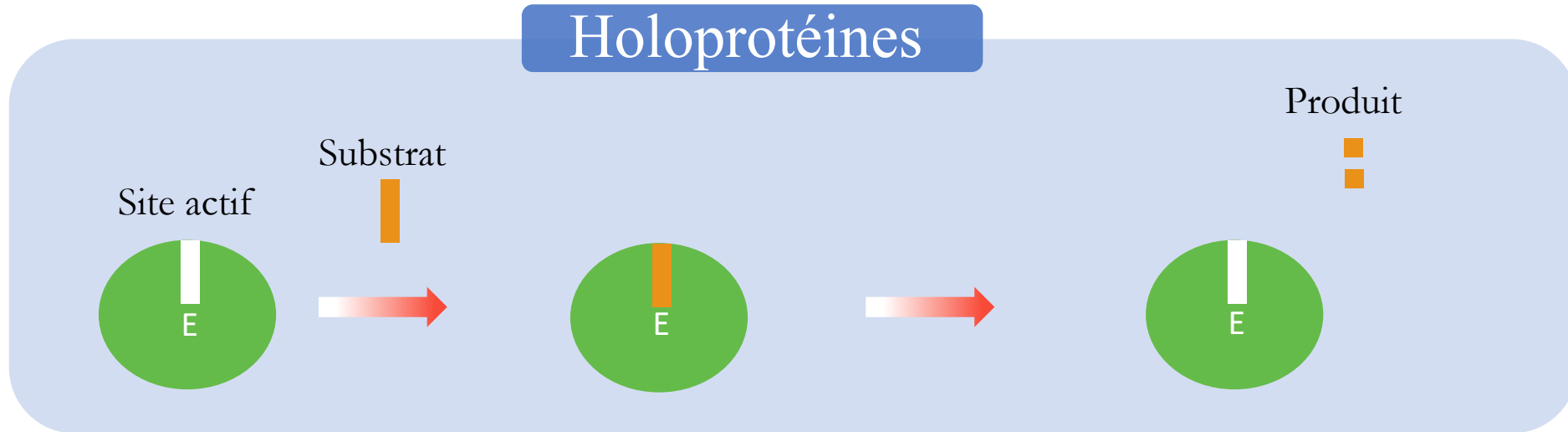
III. Structure des enzymes

Coenzymes (cofacteurs organiques)

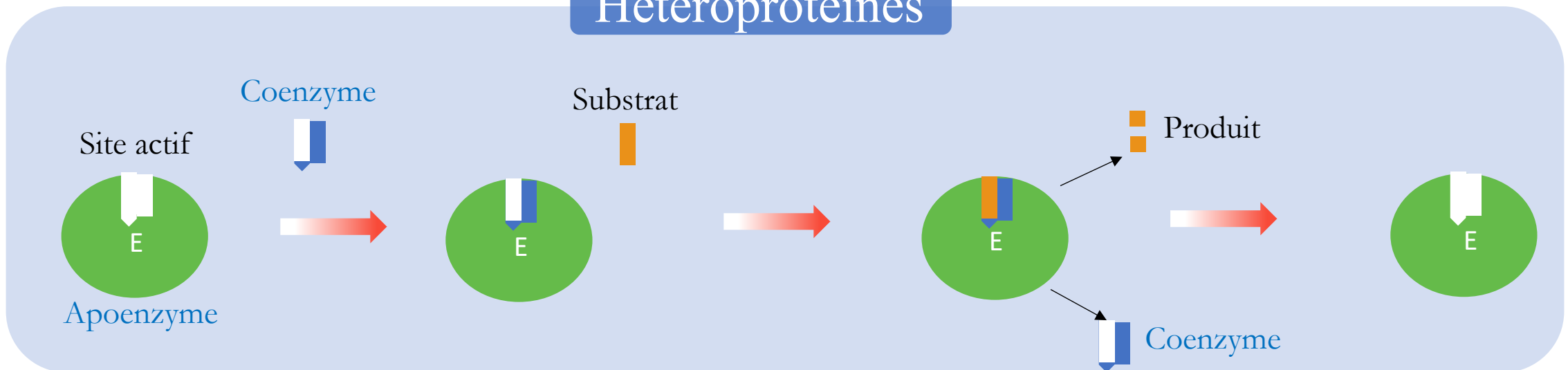
- Selon leur mode de liaison aux apoenzymes, on distingue deux types de coenzymes:
 - Groupements prosthétiques: liés **fortement** à l'enzyme
 - S'associent de façon **Permanente** par des liaisons fortes (covalentes) à la partie protéique de l'enzyme (indissociables)
 - Leur concentration est la même que celle de l'enzyme, c'est à dire très petite (on dit catalytique)
 - Cosubstrats: liés **faiblement** à l'enzyme
 - S'associent de façon **Transitoire** à la molécule d'enzyme comme le substrat
 - Leur concentration est du même ordre de grandeur que celle du substrat (on dit stœchiométrique)

III. Structure des enzymes

Holoprotéines



Hétéroprotéines



III. Structure des enzymes

Holoprotéines

- **Apoenzyme**: intervient dans la spécificité donc la fixation du substrat, thermolabile
- **Cofacteur** : effectue la réaction chimique « site catalytique », thermostable .
Trois groupes:
 - Cofacteurs métalliques
 - Coenzymes tétrapyrroliques
 - Coenzymes dérivés de vitamines hydrosolubles

III. Structure des enzymes

Cofacteurs

a. Coenzymes métalliques

- De nature **inorganique**
- Ion métallique + Apoenzyme = métallo-enzyme
- Jouent un rôle dans la stabilisation de la structure de l'enzyme ou dans la fixation du substrat.
- **Exemple:**

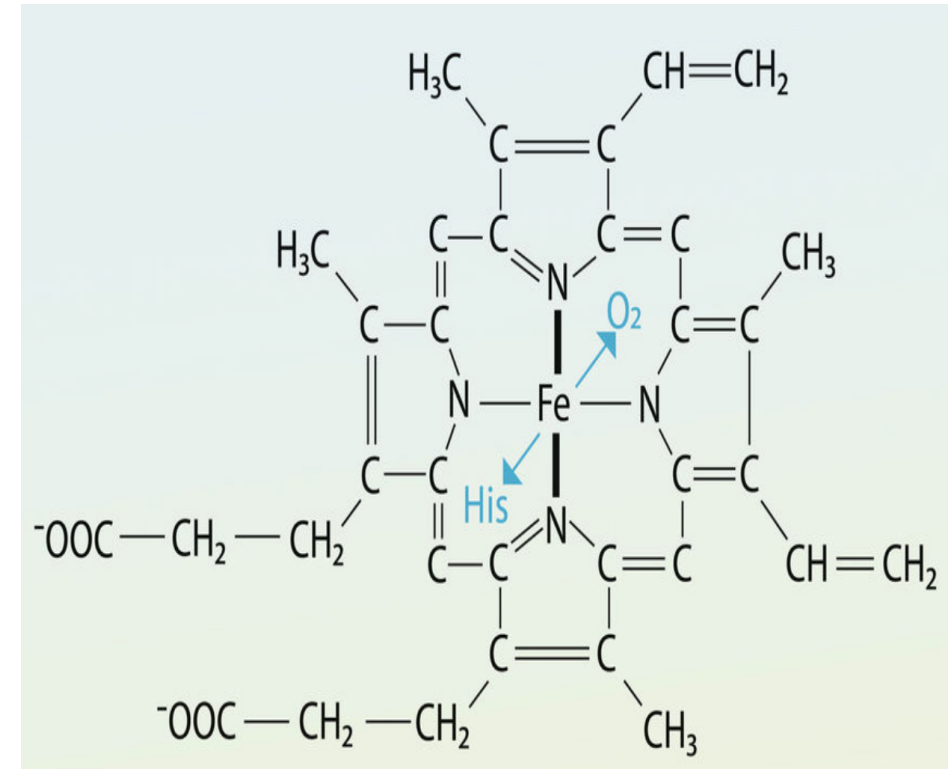
Enzyme	Coenzyme
Héxokinase	Mg ⁺⁺
Carboxypeptidase	Zn ⁺⁺
Succinodéshydrogénase	Fe ²⁺
Tyrosine hydroxylase	Cu ⁺

III. Structure des enzymes

Cofacteurs

b. Coenzymes tétrapyrroliques

- De nature **organique**.
- Structure identique ou voisine de celle de l'hème de l'hémoglobine.
- Contient des ions métalliques en particuliers le fer, sous forme Fe^{2+} , Fe^{3+} .
- Interviennent dans les réactions de transferts d'électrons.
- **Exemple**: coenzymes des cytochromes, de la catalase, de la peroxydase.



Noyau tétrapyrrolique dans l'hémoglobine

III. Structure des enzymes

Cofacteurs

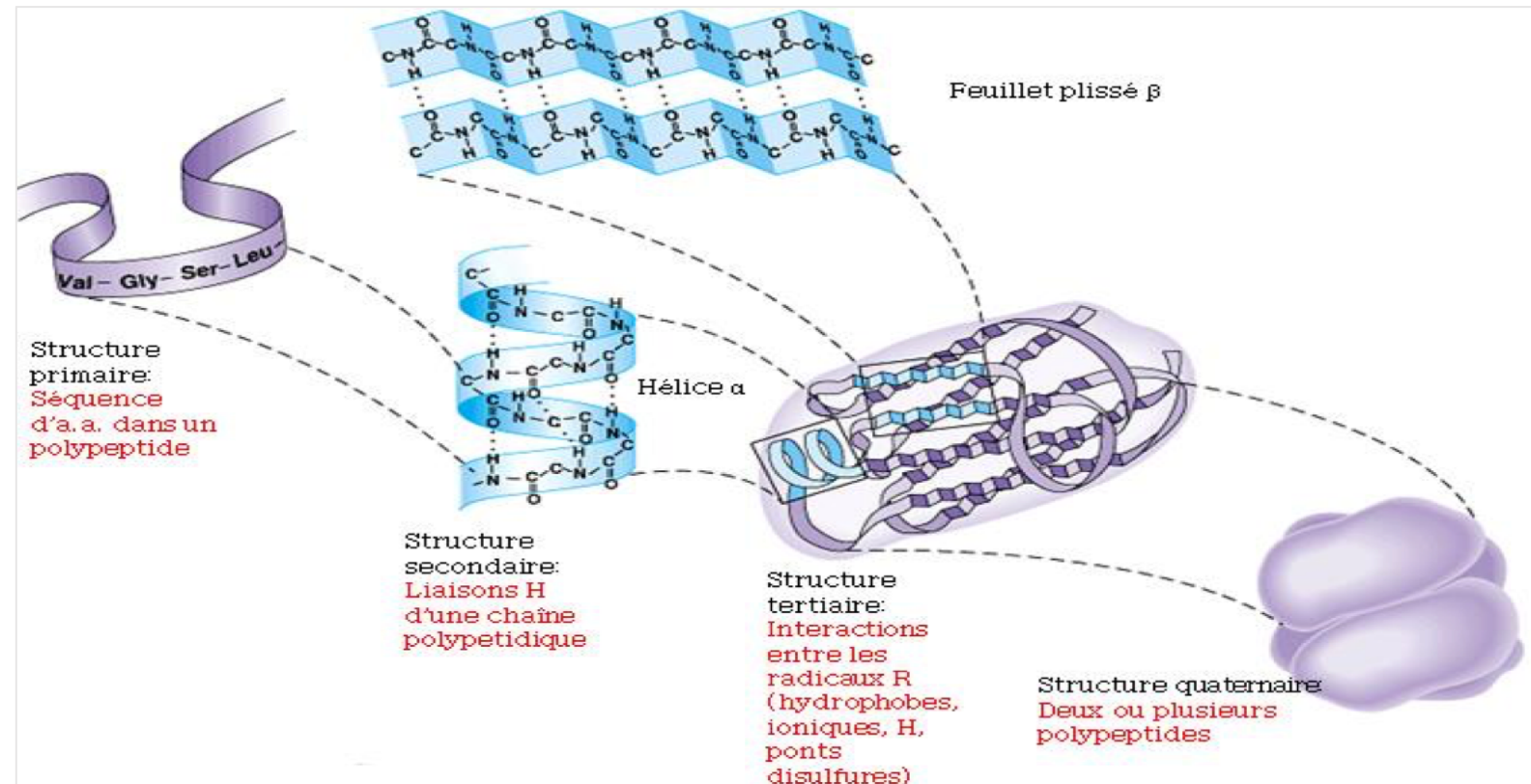
c. Coenzymes dérivés de vitamines hydrosolubles

- De nature **organique**,
- Dérivent des vitamines
- Exemples:

COENZYME	VITAMINE
NAD	Nicotinamide (Vit B3)
TPP	Vit B1
FMN, FAD	Vit B2 (Riboflavine)
PP	Vit B6 (Pyridoxine)
Cobalamine	Vit B12
Tetrahydrofolate	Vit B9

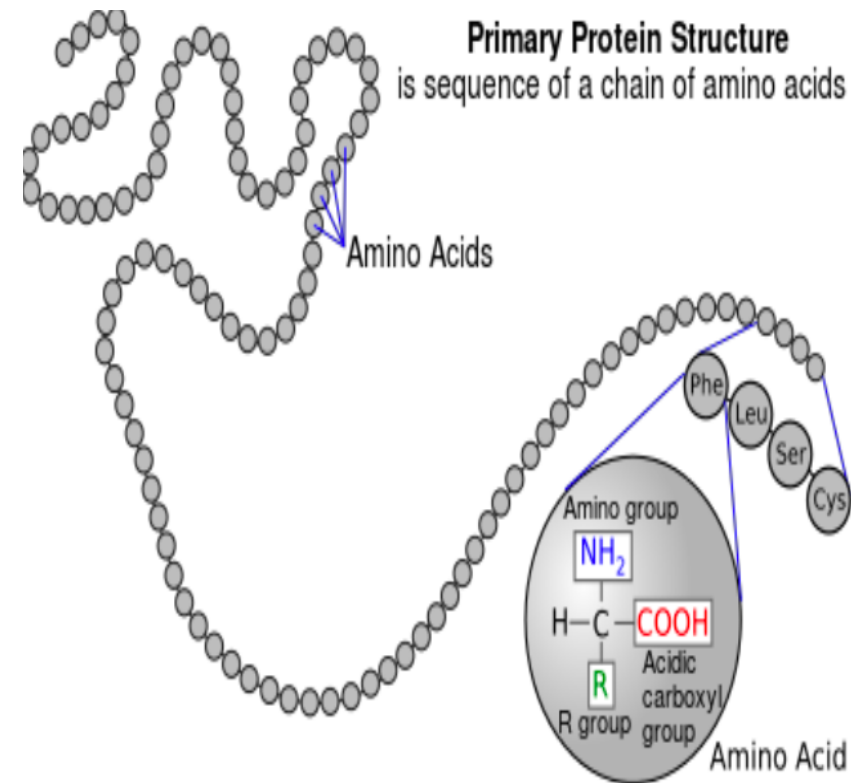
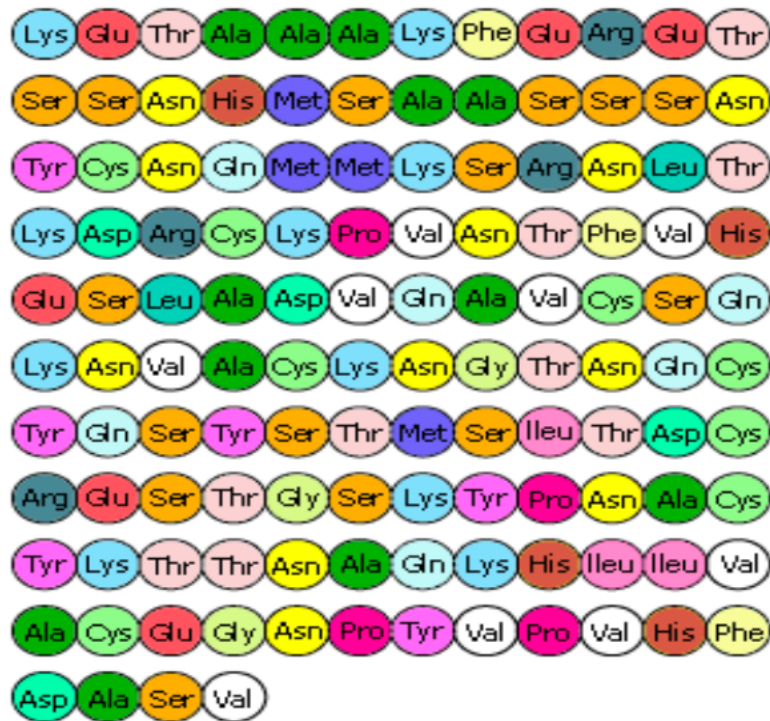
III. Structure des enzymes

Les enzymes sont des protéines globulaires; elles adoptent plusieurs degrés d'organisation:



III. Structure des enzymes

- **Structure primaire:** définit par la séquence d'acides aminés (AA)

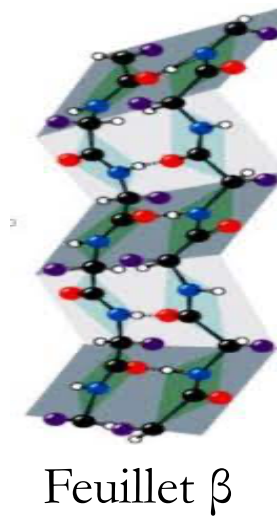
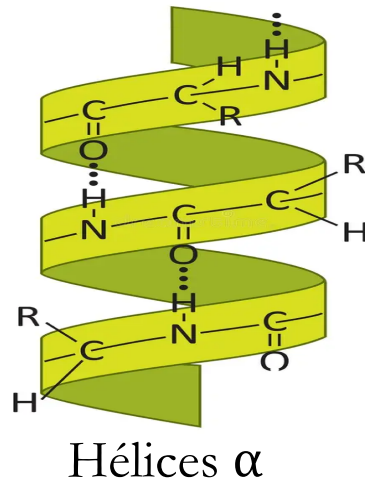


III. Structure des enzymes

- **Structure secondaire:**

La séquence AA subit des repliement éloignés pour former des motifs (hélices α et feuillet β)

- La structure secondaire est stabilisée par des liaisons hydrogènes entre les fonctions CO et NH des liaisons peptidiques.

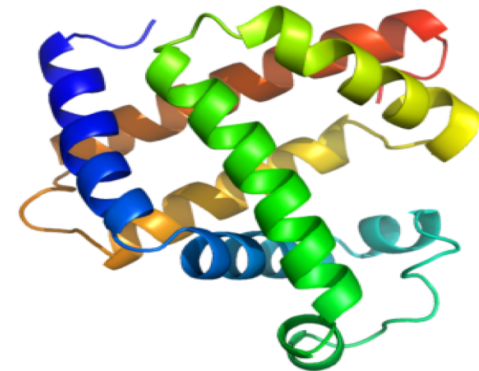


III. Structure des enzymes

- **Structure tertiaire:**

- Association de plusieurs motifs; donnant une forme spatiale à la protéine.
- Stabilisée par des liaisons (hydrogène, hydrophobe, ionique, covalente (pont s-s)) entre les chaînes latérales des résidus
- Cette organisation entraîne une localisation:
 - ✓ Des **AA polaires** en surface externe
 - ✓ Des **AA non polaires** vers l'intérieur de la molécules (zone hydrophobe interne). C'est au niveau de cette zone que se situe le **site actif** d'une enzyme

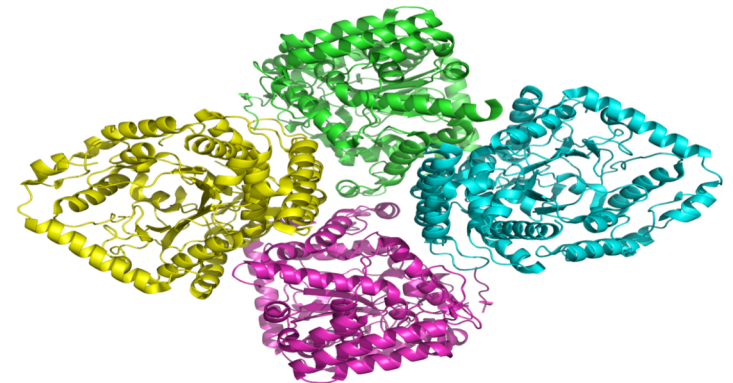
Pour qu'une enzyme soit **fonctionnelle**,
il faut qu'elle adopte une **structure tertiaire**



III. Structure des enzymes

- Structure tertiaire (structure oligomérique)
- Stabilisée par des liaisons hydrogène, hydrophobe et ionique.
- Association de plusieurs chaînes protéiques
 - Une chaîne: monomère (sous-unité)
 - Plusieurs chaînes: oligomère (entre 2 et 4 le plus souvent)

Cette structure est adoptée par
les **enzymes régulatrices**



III. Structure des enzymes

- **Enzyme monomérique** (structure tertiaire): constituée d'une seule chaîne (1 seule sous unité) polypeptidique (100 à 300 résidus).
- **Enzyme oligomérique** (structure quaternaire): constituées de deux à plusieurs sous unités qui sont liées entre elles par des liaisons non covalentes.
- **Izoenzymes**: sont des enzymes qui catalysent la même réaction, mais différant par leur structure quaternaire.
- **Complexe enzymatique**: Sont formés par l'assemblage de plusieurs enzymes associées entre elles par des liaisons non covalentes et qui catalyse des réactions successives d'une voie métabolique.

III. Structure des enzymes

Site actif de l'enzyme

Définition:

- Région privilégiée de la protéine de l'enzyme, sous forme d'une cavité, où s'exerce le pouvoir catalytique de l'enzyme.
- Constituée de quelques AA, pouvant être très éloignés dans la structure primaire de la protéine, mais se trouvant rapprochées dans l'espace grâce aux repliements qui maintiennent la structure de l'Enzyme.



III. Structure des enzymes

Site actif de l'enzyme

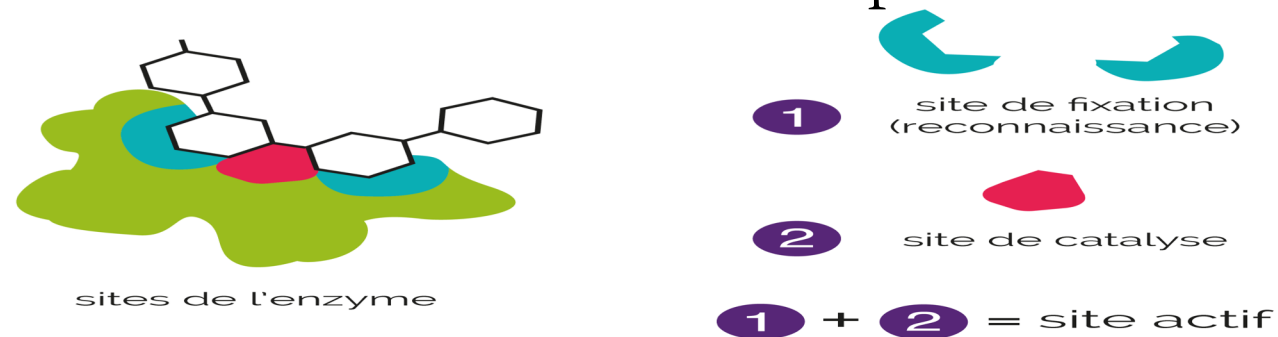
Il est subdivisé en deux parties:

- Site de liaison, de fixation ou de reconnaissance:

Reconnait la complémentarité de forme avec un substrat spécifique à l'enzyme

- Site catalytique:

Permet la réaction transformant le substrat en produit



III. Structure des enzymes

Site actif de l'enzyme

Le site actif comprend 3 types d'acides aminés:

Site de fixation

1. **Acides aminés collaborateurs**: assurent le maintien d'une configuration spatiale particulière du SA
2. **Acides aminés auxiliaires** : ils assurent **la mobilité** des zones situées au voisinage du site actif. Ils assurent également une certaine **flexibilité** à la chaîne moléculaire.

Site catalytique

3. **Acides aminés de contact**: 2AA au maximum 3: AA de contact: liaison avec le substrat et catalyse.

III. Structure des enzymes

Mécanisme d'action entre l'enzyme et le substrat

- La réaction enzymatique fait appel à la fixation du substrat au niveau du site actif.
- Le site actif doit être dans une conformation spatiale telle que le substrat puisse s'y fixer,

Il existe différents modèles:

- a- Modèle de Fisher : Clé-serrure
- b- Modèle de Koshland : Ajustement induit
- c- Modèle de Strain-Jenks :

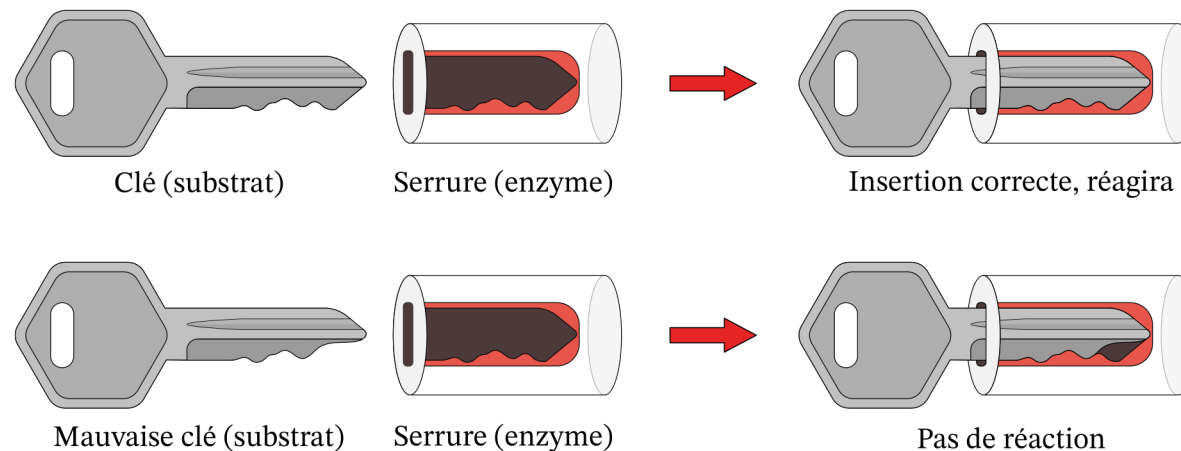
III. Structure des enzymes

Mécanisme d'action entre l'enzyme et le substrat

a. Modèle de Fisher : Clé-serrure

Dans ce modèle, la formation du complexe enzyme-substrat **ES** nécessite une interaction entre un ou plusieurs groupes fonctionnels ou domaines du substrat avec des motifs de la cavité enzymatique.

Ce modèle explique la spécificité de l'enzyme pour son substrat, mais il n'explique pas l'effet des effecteurs.

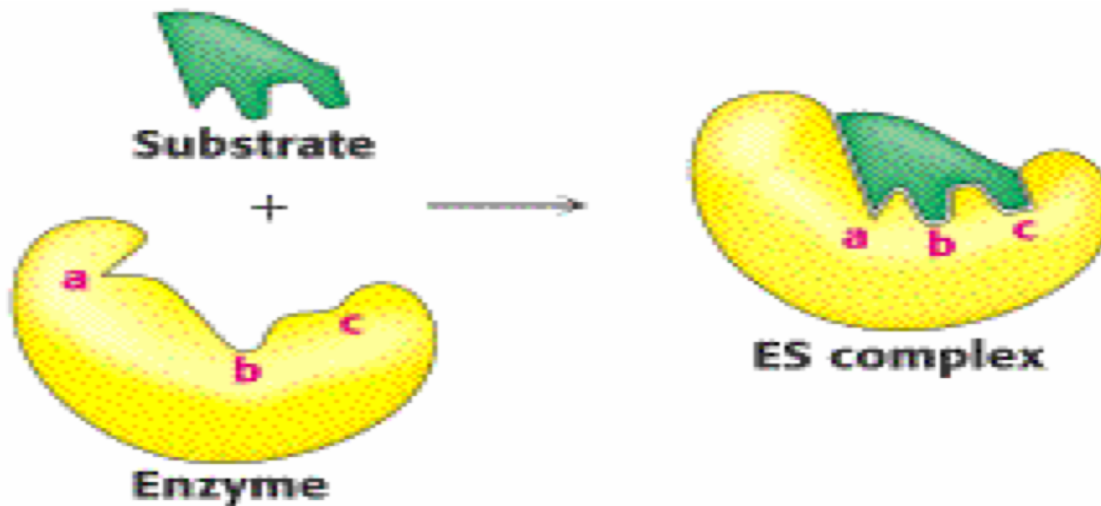


III. Structure des enzymes

Mécanisme d'action entre l'enzyme et le substrat

b. Modèle de Koshland : Ajustement induit

L'association enzyme-substrat est permise après une modification de la conformation de l'enzyme induite par l'entrée partielle du substrat.



III. Structure des enzymes

Mécanisme d'action entre l'enzyme et le substrat

c. Modèle de Strain-Jenks

- L'enzyme et le substrat lorsqu'ils ne sont pas dans le milieu présentent chacun une conformation particulière
- La présence mutuelle de ces 2 molécules entraîne une déformation partagée de l'enzyme et du substrat, de manière à ce que le substrat se fixe sur les fonctions complémentaires des acides aminés de contacts

Chapitre I. Introduction à l'enzymologie

Plan

- I. Introduction et définitions
- II. Propriétés des enzymes
- III. Structures des enzymes
- IV. Nomenclature et classification des enzymes
- V. Catalyse enzymatique

IV. Nomenclature et classification des enzymes

- Le nom **des premiers enzymes** rappelait l'**organe** où ils avaient été découverts

Exemple: *pepsine*, de pepsis « digestion»;

zymase = Levure (Grec), l'ensemble des enzymes de la fermentation alcoolique contenus dans la levure)

- En suite, comme un organe recèle plusieurs enzymes et une enzyme se trouve dans plusieurs organes

➔ Nomenclature avec ajout du suffixe « *ase* » au nom du **substrat catalysé**.

Exemple: peptide ➔ *peptidase*.

oside ➔ *osidase*

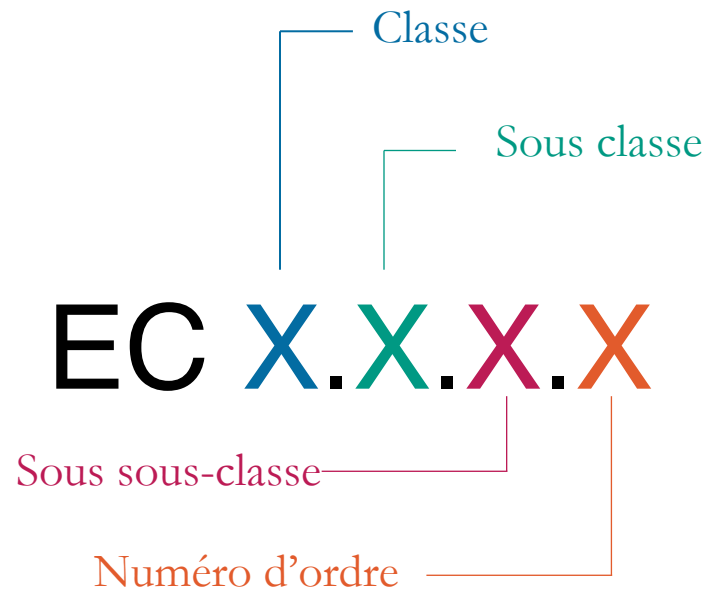
- Comme un substrat est commun à plusieurs enzymes,

➔ Nomenclature tient compte de deux spécificités: le **substrat** + le **type de réaction** + *ase*

Exemple : *Lactate déshydrogénase*

IV. Nomenclature et classification des enzymes

En 1961, l'Union Internationale de Biochimie enregistre toutes les enzymes bien caractérisés, et leur donne un numéro de code de 4 chiffres précédés des lettres **E C** (**E**nzymes **C**ommission)



IV. Nomenclature et classification des enzymes

En 1961, l'Union Internationale de Biochimie enregistre toutes les enzymes bien caractérisés, et leur donne un numéro de code de 4 chiffres précédés des lettres **E C** (**E**nzymes **C**ommission)

EC **X**.**X**.**X**.**X**

Intérêt:

- o Eviter d'avoir des noms multiples pour la même enzyme.
- o Eviter d'avoir des doublons de dénomination pour des enzymes présentant des capacités catalytique similaires.

IV. Nomenclature et classification des enzymes

EC X.X.X.X

Le premier chiffre signe l'appartenance à l'une de 6 classes d'enzymes
Six grandes classes de réactions chimiques catalysées par 6 classes d'enzymes

1^{ère} chiffre: Classe principale= type de réaction catalysée

1. Oxydoréductases
2. Transférases
3. Hydrolases
4. Lyases
5. Isomérases
6. Ligases

Note

Auparavant, il n'existait que six classes d'enzymes. Une nouvelle classe a été ajoutée, nommée **tranlocase**. en août 2018. Cela comprend les enzymes catalysant la translocation de molécules ou d'ions à travers la membrane plasmique.

IV. Nomenclature et classification des enzymes

EC X.X.X.X

➤ 1^{ère} classe: Les Oxydoréductases. Réactions d'oxydoréductions par transfert d'électrons, de protons, ou par fixation d'atome d'oxygène.



Exemple: les hydroxylases, les Déshydrogénases

IV. Nomenclature et classification des enzymes

EC X.X.X.X

➤ 2^{ème} classe: Les Transférases. réactions de transfert des radicaux ou de groupes d'atomes d'une molécule à une autre.



- **Les transaminases:** transfèrent les radicaux aminés -NH₂ d'un AA à acide cétonique accepteur.
- **Les phosphokinases ou kinases:** transfèrent un P.
- **Les transméthylases:** transfèrent les radicaux méthyles (-CH₃), d'une molécule à une autre.

IV. Nomenclature et classification des enzymes

EC X.X.X.X

➤ 3^{ème} classe: Les Hydrolases. Enzymes de dégradations qui se font par clivage d'une molécule (coupure hydrolytique) en présence d'eau et avec fixation des éléments de la molécule d'eau.



- **Les Osidases:** Hydrolase des glucides,
- **Les phosphatases:** hydrolysent des esters phosphoriques,
- **Les lipases:** hydrolysent les glycérides en glycérol et en acides gras
- **Les E protéolytiques:** hydrolysent les liaisons peptidiques



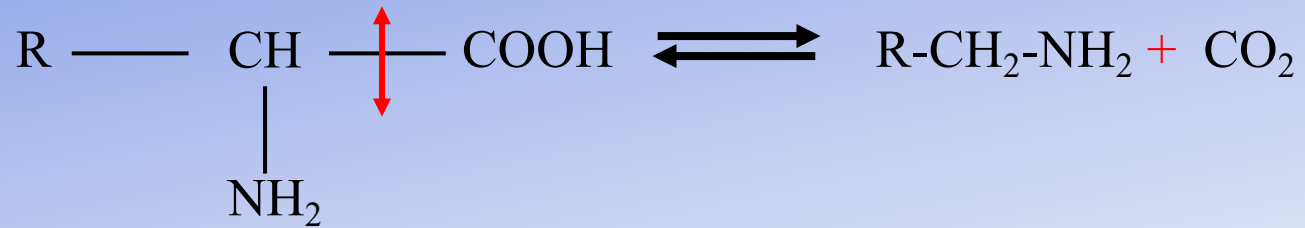
IV. Nomenclature et classification des enzymes

EC X.X.X.X

➤ 4^{ème} classe: Les Lyases. enlèvement d'un groupement d'une molécule sans que se soit par hydrolyse.

Les carboxylases, déshydratases, les décarboxylases.

Décarboxylase d'acides aminés



IV. Nomenclature et classification des enzymes

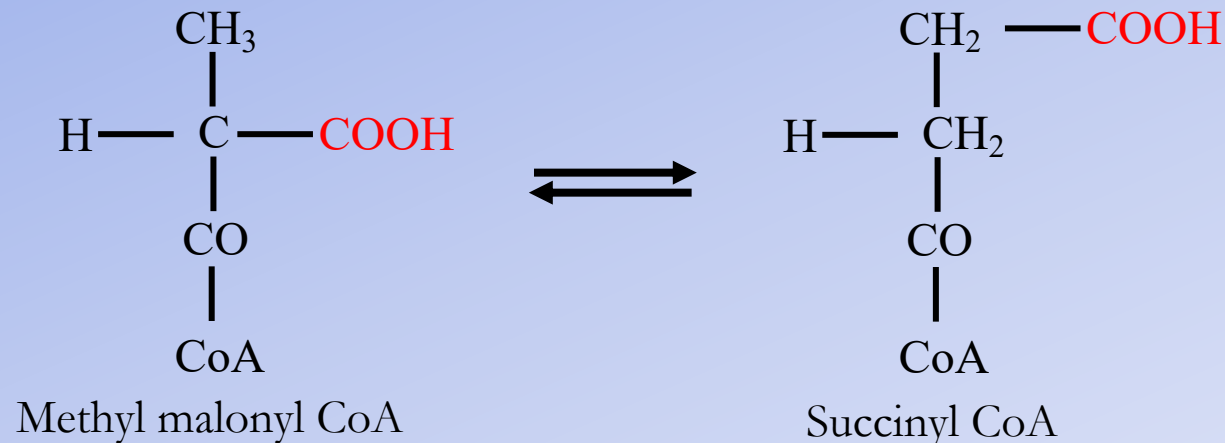
EC X.X.X.X

➤ 5^{ème} classe: Les Isomérases. Réactions de changement de structure dans une même molécule, sans modification de la formule globale = Réaction d'isomérisation.

Epimérasés : provoquent des interconversions d'oses



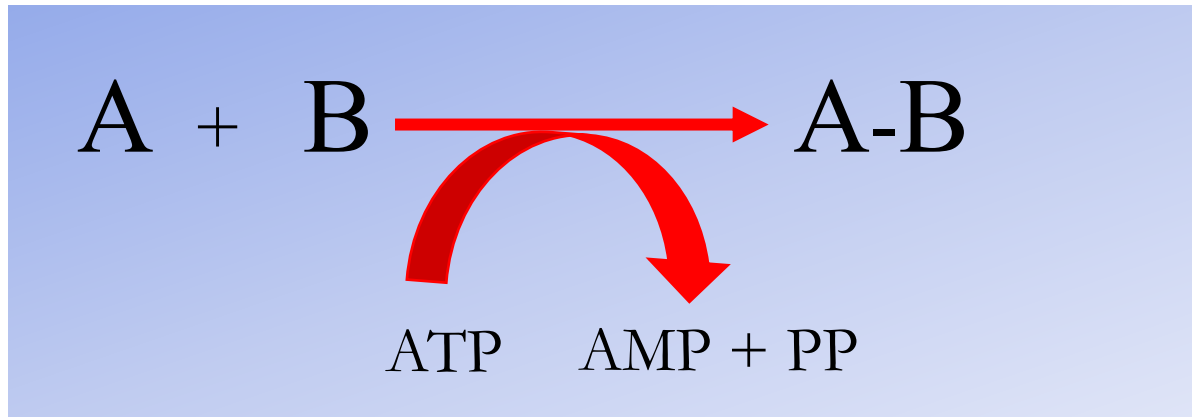
Mutases: catalysent le transfert d'un radical d'une partie d'une molécule à une autre



IV. Nomenclature et classification des enzymes

EC X.X.X.X

➤ 6^{ème} classe: Les Ligases. Réactions de création de liaison C-C, C-O, C-S, C-N, O-P, grâce à l'énergie libérée par hydrolyse d'une liaison riche en énergie « ATP »



IV. Nomenclature et classification des enzymes

EC X.X.X.X

Deuxième chiffre X : désigne la sous classe de E, précise la nature chimique du groupement donneur.

- La classe 1, la sous classe indique la nature du donneur d'électron:
Grpt « -C-OH » sous classe 1, Grpt « -CHO » ou « -CO » sous classe 2
- La classe 2, la sous classe indique la nature du groupement transféré
- La classe 3, la sous classe indique la nature de liaison hydrogène lysée
- La classe 4, la sous classe indique la nature de liaison coupée
- La classe 5, la sous classe indique le type d'isomérisation
- La classe 6, la sous classe indique la nature de liaison crée

IV. Nomenclature et classification des enzymes

EC X.X.X.X

Troisième chiffre X: signe l'appartenance à la sous sous classe.
Exemple: Classe 1 et sous classe 1, la sous sous classe indique la nature de l'accepteur d'électrons

EC X.X.X.X

Quatrième chiffre X: est un numéro d'ordre dans la sous sous classe considérée

IV. Nomenclature et classification des enzymes

La Glucose 6 phosphate déshydrogénase

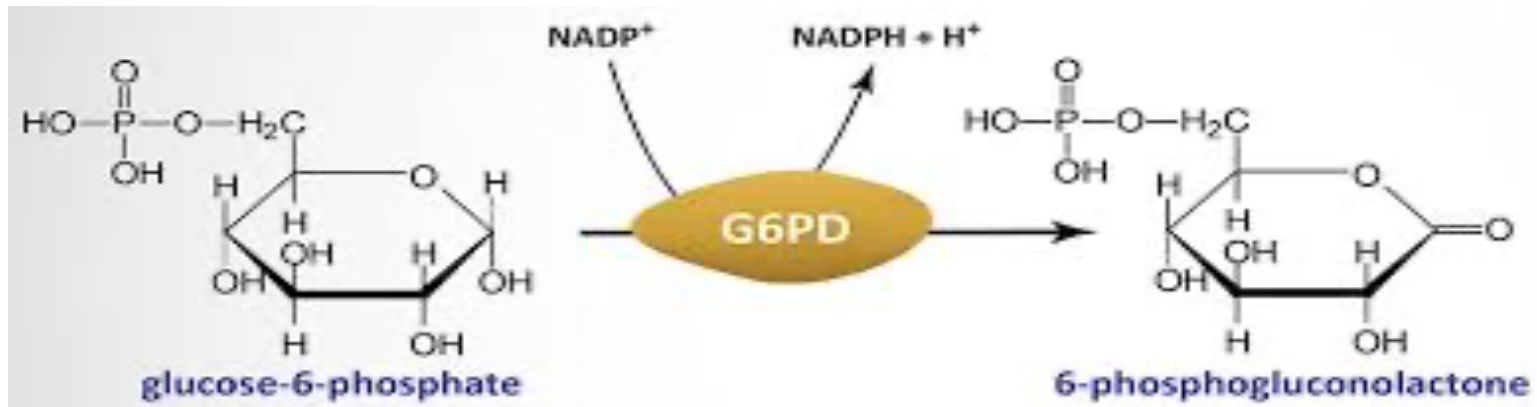
EC 1 1 1 49

Oxydoréductase
Classe 1

Donneur
d'électron -C-OH
Sous classe 1

Accepteur
d'électron NAD
Sous sous classe 1

N d'ordre 49



Chapitre I. Introduction à l'enzymologie

Plan

- I. Introduction et définitions
- II. Propriétés des enzymes
- III. Structures des enzymes
- IV. Nomenclature et classification des enzymes
- V. Catalyse enzymatique

IV. Catalyse enzymatique

- Les enzymes sont des **catalyseurs**

- + Augmentent les vitesses de réactions:

- 10^3 à 10^{12} fois
 - sans modifier la constante d'équilibre,
 - en diminuant l'**énergie libre d'activation**.

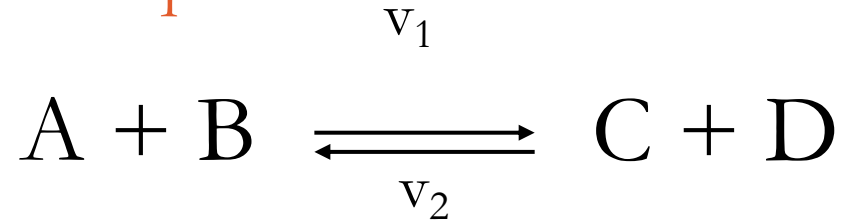
- + Se trouvent intacts à la fin de la réaction (n'est pas consommé dans la réaction)

- + Agissent à des **faibles concentrations** par rapport au substrat et produit

IV. Catalyse enzymatique

Vitesse d'une réaction chimique

Soit la réaction suivant



Sens aller: $v_1 = k_1 [A] [B]$

Sens retour: $v_2 = k_2 [C] [D]$

A l'équilibre: $v_1 = v_2$

$$k_1 [A]_{\text{eq}} [B]_{\text{eq}} = k_2 [C]_{\text{eq}} [D]_{\text{eq}}$$

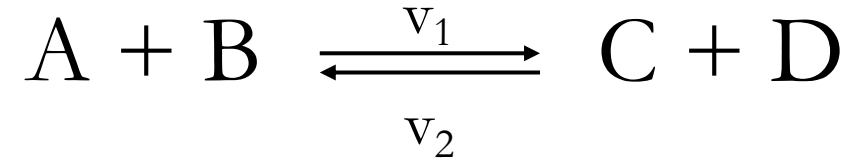
$$k_1/k_2 = K_{\text{eq}} = [C]_{\text{eq}} [D]_{\text{eq}} / [A]_{\text{eq}} [B]_{\text{eq}} \quad \text{Constante d'équilibre de la réaction } (\longrightarrow)$$

Si $k_1 > k_2$, l'équilibre s'établira du côté de C et D

Si $k_1 < k_2$, l'équilibre s'établira du côté de A et B

IV. Catalyse enzymatique

Energie libre



A, B, C et D ont une énergie libre (G_A, G_B, G_C, G_D) = énergies de vibration, rotation et translation de la molécule; et énergie des liaisons interatomiques

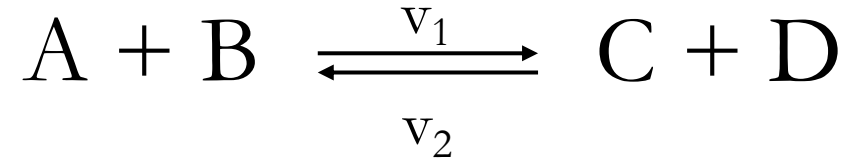
Variation d'énergie libre G $\Delta G = G_{\text{produits}} - G_{\text{Substrats}}$

$$\Delta G = (G_C + G_D) - (G_A + G_B) \quad (\text{état final} - \text{état initial}) \text{ kJ.mol}^{-1}$$

Toute réaction a lieu spontanément des molécules dont l'énergie libre est la plus grande vers celles dont l'énergie libre est la plus petite, c.-à-d. dans le sens d'une ΔG négative.

IV. Catalyse enzymatique

Energie libre standard



Dans les conditions standard : P=1 atm; T= 25 °C; pH=7
Aux concentrations initiales [A] = [B] = [C] = [D] = 1M

On définit variation d'énergie libre standard ΔG° :

$$\Delta G^\circ = - RT \ln K_{eq}$$

R, constante des gaz parfaits = 8,314 J.mol⁻¹. K⁻¹

T, température absolue (25 °C)

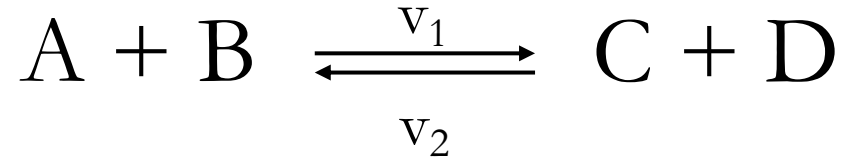
lnK_{eq}: logarithme népérien de la constante d'équilibre

$$K_{eq} = \frac{[C]_{eq}[D]_{eq}}{[A]_{eq}[B]_{eq}}$$

ΔG° est une constante caractéristique d'une réaction donnée.

IV. Catalyse enzymatique

Energie libre standard

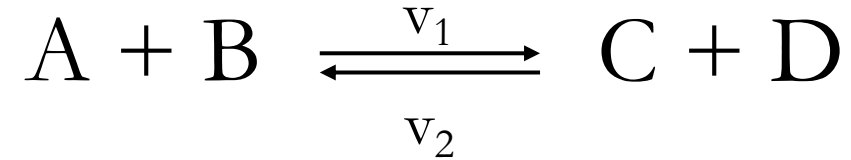


$$\Delta G^{\circ} = -RT \ln K_{eq}$$

- Si $[C]_{eq}[D]_{eq} > [A]_{eq}[B]_{eq}$, la réaction a eu lieu dans le sens aller $A + B \longrightarrow C + D$ dont $\Delta G^{\circ} < 0$.
La réaction dite **exergonique**, production de l'énergie libre utilisable pour effectuer un travail.
La réaction est dite aussi **spontanée**=thermodynamiquement favorable=possible sans apport énergétique extérieur.
- Si $[C]_{eq}[D]_{eq} < [A]_{eq}[B]_{eq}$, la réaction n'a pas eu lieu dans le sens aller $A + B \longrightarrow C + D$ dont $\Delta G^{\circ} > 0$.
La réaction dite **endergonique**, elle ne peut avoir lieu qu'avec apport énergétique extérieur
La réaction est dite aussi **impossible**=thermodynamiquement défavorable=impossible sans apport énergétique extérieur.
- Si $[C]_{eq}[D]_{eq} = [A]_{eq}[B]_{eq}$, la réaction était, dès le départ, à l'équilibre: $\Delta G^{\circ} = 0$

IV. Catalyse enzymatique

Variation d'énergie libre



Dans les conditions réelles de la vie : $T = 37^\circ\text{C}$; les concentrations initiales ne sont pas de 1M:

$$\Delta G = \Delta G^{\circ'} + RT \ln [C][D]/[A][B]$$

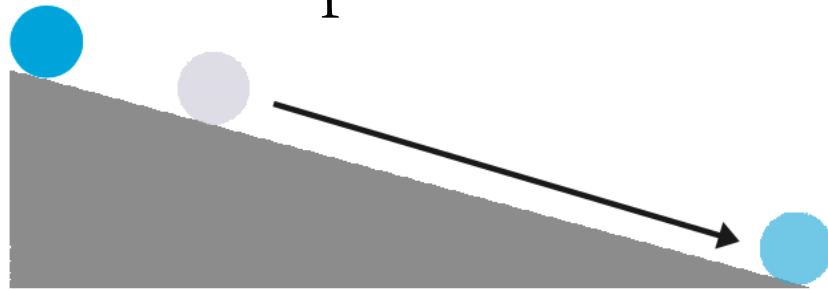
La variation d'énergie libre ΔG n'est pas donc une constante, elle dépend :

- de la nature des substances réactants
- et des conditions réactionnelles: température et surtout concentrations initiales des réactants

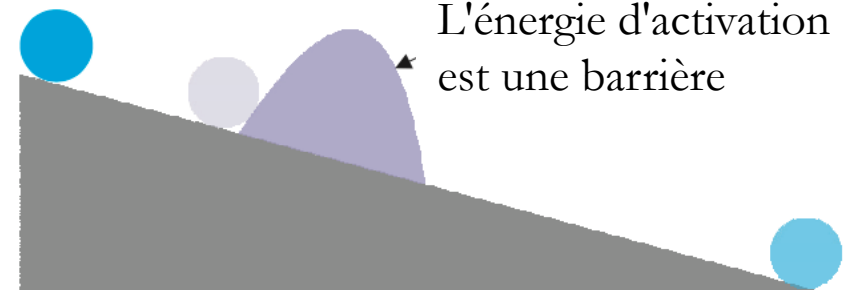
IV. Catalyse enzymatique

Notions d'Énergie d'Activation

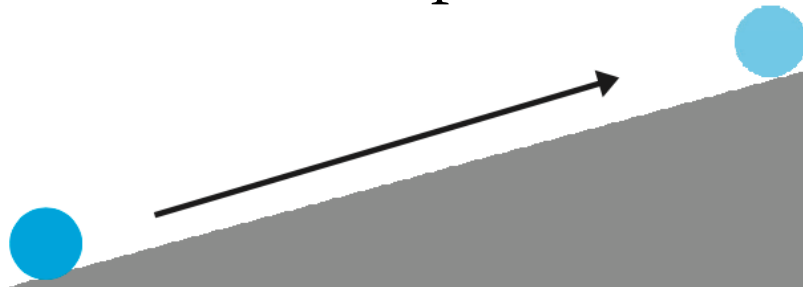
Spontanée



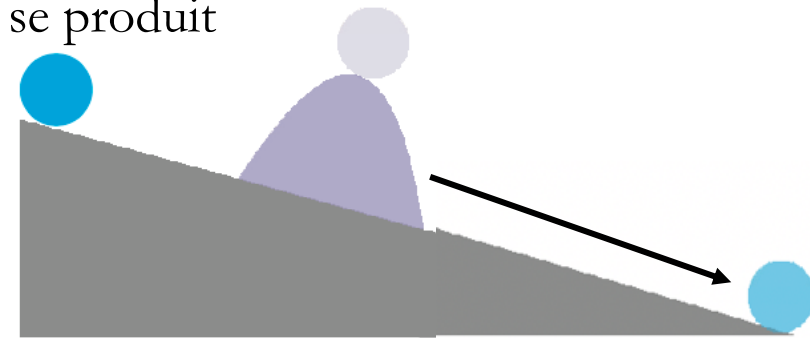
Spontanée mais la réaction ne se produit pas d'elle-même



Non spontanée



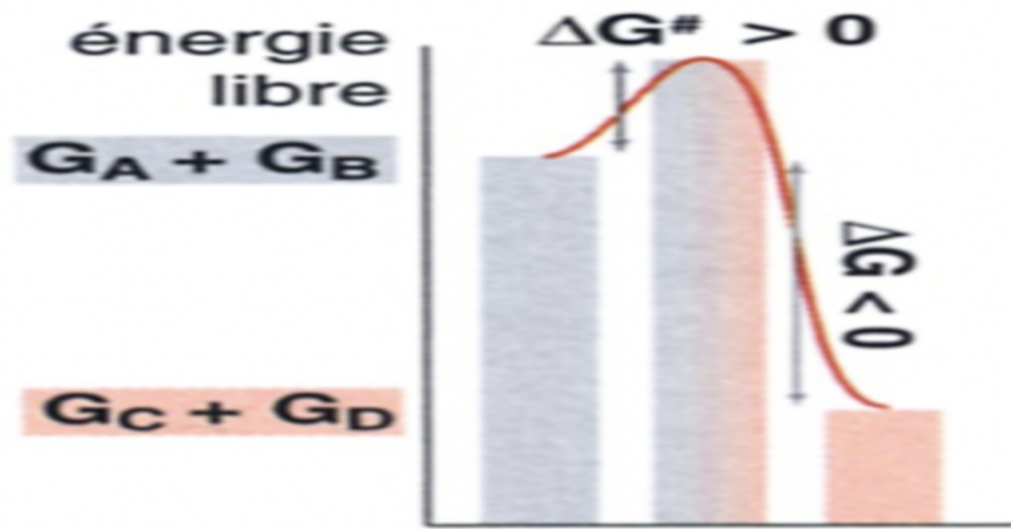
Fournissez l'énergie d'activation et la réaction se produit



IV. Catalyse enzymatique

La variation d'énergie d'activation ΔG^\ddagger

- La ΔG ne donne aucune information sur la vitesse de réaction.
- La vitesse d'une réaction dépend de l'énergie libre d'activation ΔG^\ddagger
- Même si elles sont thermodynamiquement très favorable, la plupart des réactions sont lentes.
- Etat initial A + B, a haute énergie libre, est séparé de l'état final C + D, à basse énergie libre par un état de transition d'énergie libre supérieur à celle de l'état initial
- La différence d'énergie libre entre l'état initial et l'état de transition est l'énergie libre d'activation ΔG^\ddagger

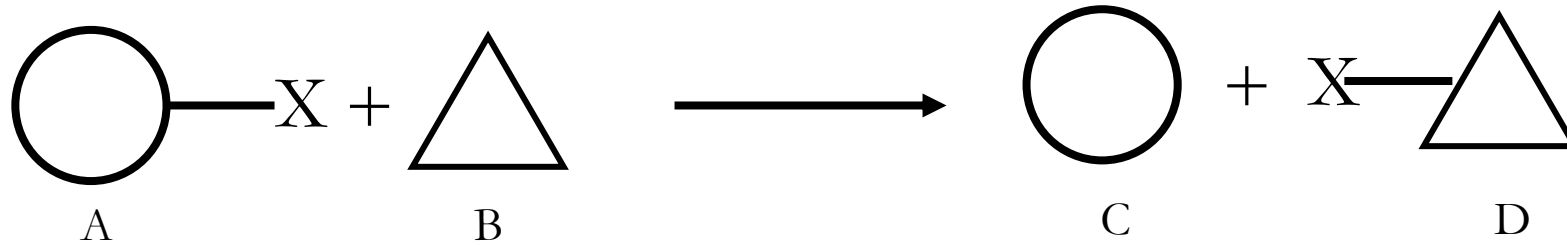


Réaction exergonique $A + B \longrightarrow C + D$

IV. Catalyse enzymatique

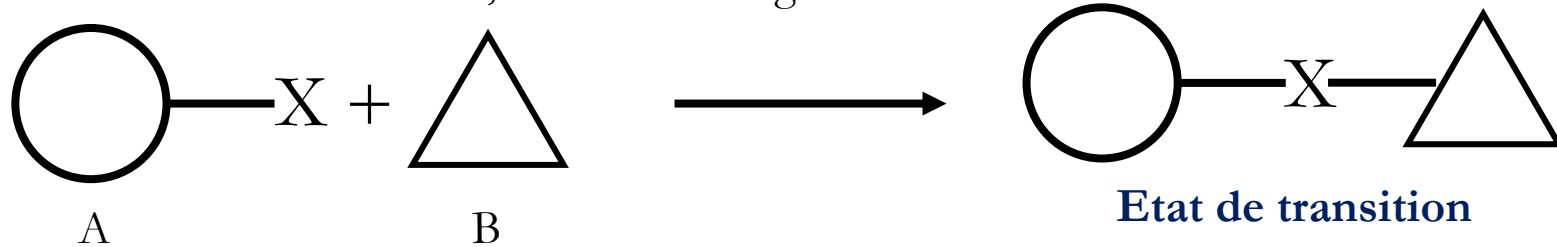
Etat de transition

Soit la réaction de déplacement d'un atome ou un groupe d'atomes X de A sur B:

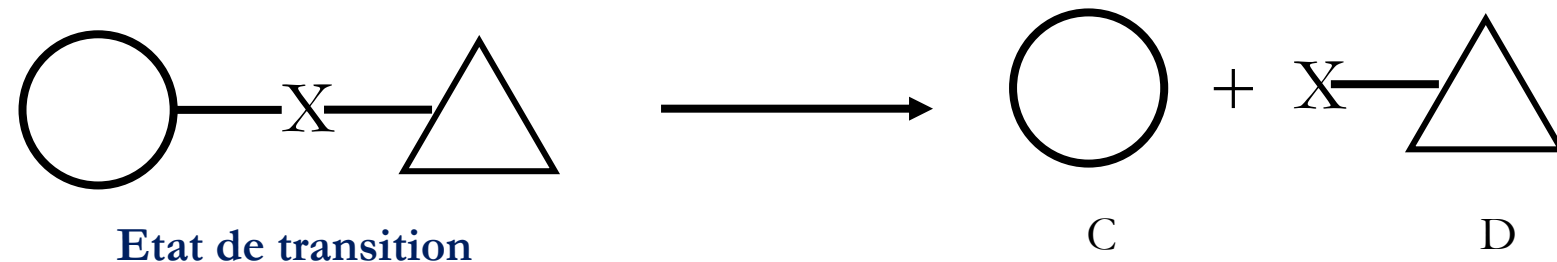


Cette réaction peut se décomposer en 2 réactions partielles:

La formation de l'état de transition, $\Delta G = \Delta G^\ddagger$ négative



La décomposition de l'état de transition, ΔG_D positive



IV. Catalyse enzymatique

La variation d'énergie d'activation ΔG^\ddagger

La vitesse de la réaction est inversement proportionnelle à ΔG^\ddagger

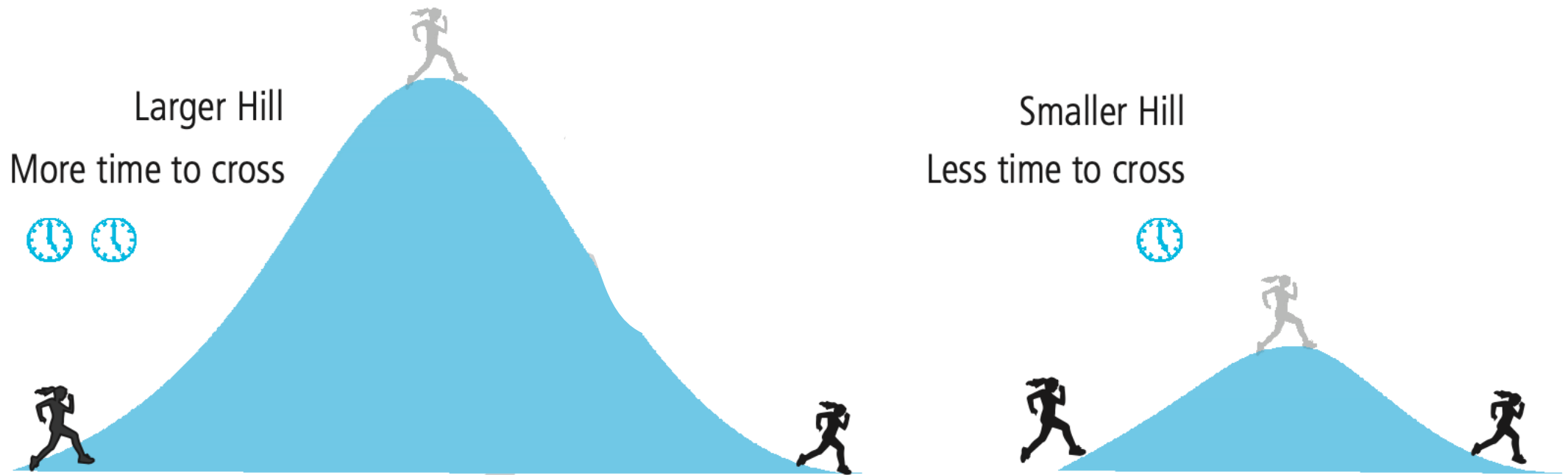
- Au laboratoire, l'agitation thermique des molécules les excite et la réaction est accélérée (la température augmente la probabilité de rencontres).
- Dans la cellule où la température est douce et agréable; ce sont les enzymes qui accélèrent les réactions: en mettant en présence l'un de l'autre les substrats de façon adéquate, ils abaissent l'énergie libre d'activation qui les sépare de l'état de transition

La barrière de l'énergie libre d'activation est essentielle à la vie: sans elle, les molécules complexes, riches en énergie libre se décomposeraient rapidement

IV. Catalyse enzymatique

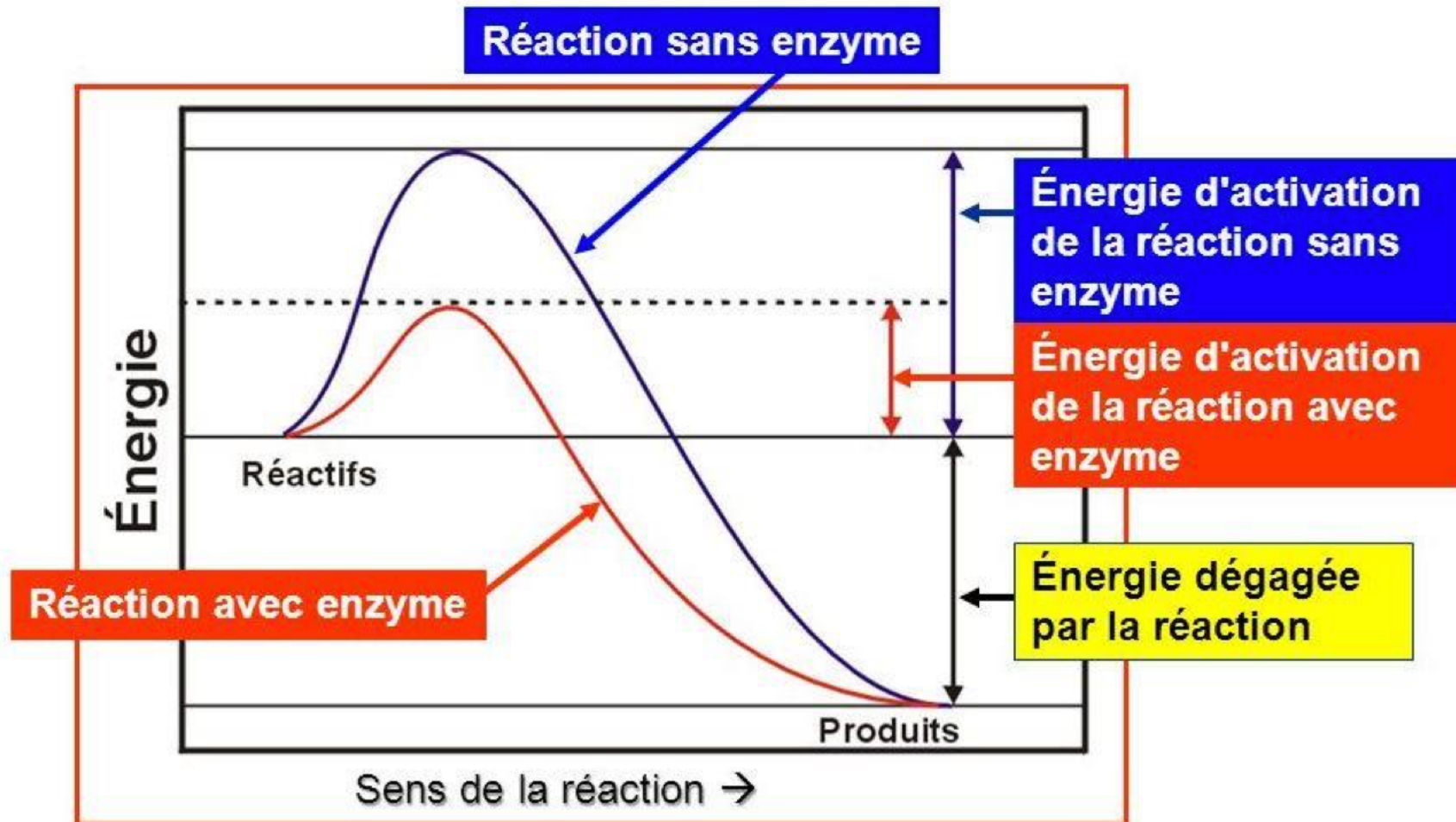
Fonctionnement d'un enzyme

Abaissement de l'énergie d'activation accélère la réaction



IV. Catalyse enzymatique

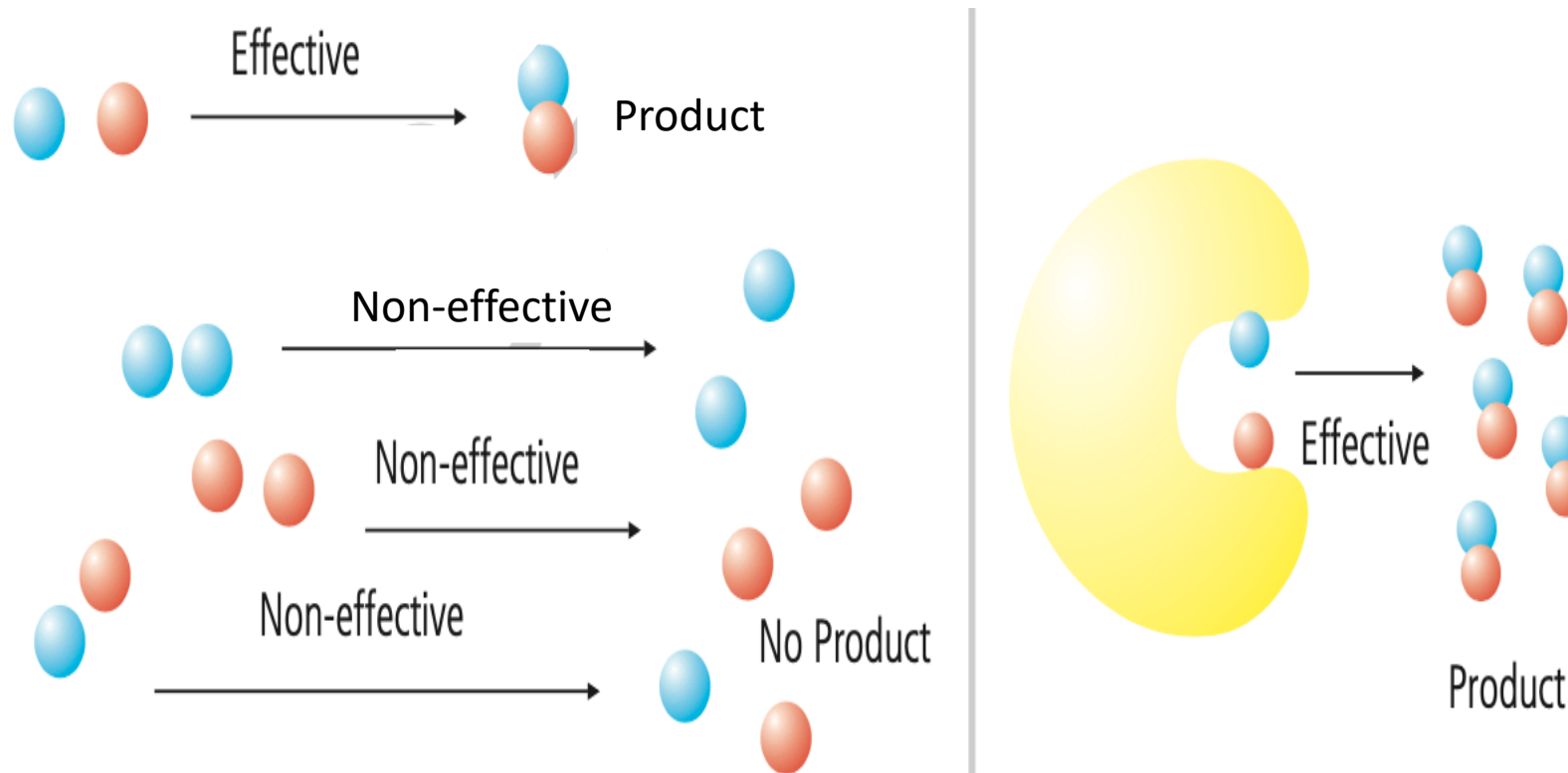
L'enzyme abaisse l'énergie libre d'activation



IV. Catalyse enzymatique

L'enzyme abaisse l'énergie libre d'activation

- La réaction se produit en raison de la collision entre les substrats, plus le nombre de collisions dans l'unité de temps est élevé, plus les réactions seront rapides.
- Les enzymes placent précisément les réactifs dans l'orientation appropriée sur leurs sites catalytiques, ce qui augmente le nombre de collisions efficaces et, par conséquent, le nombre de molécules produites.



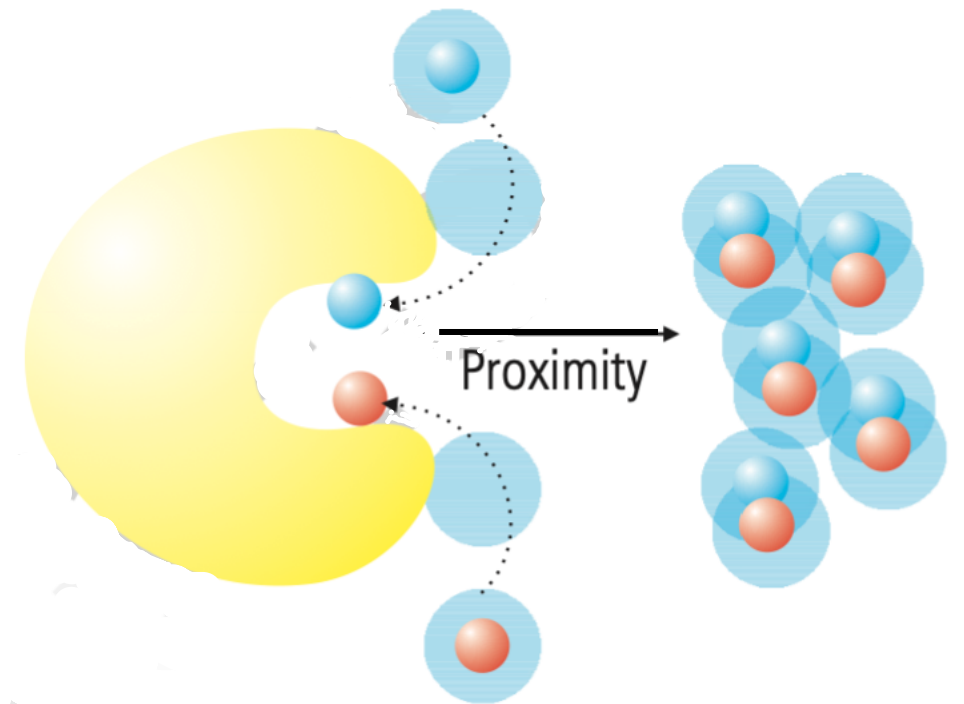
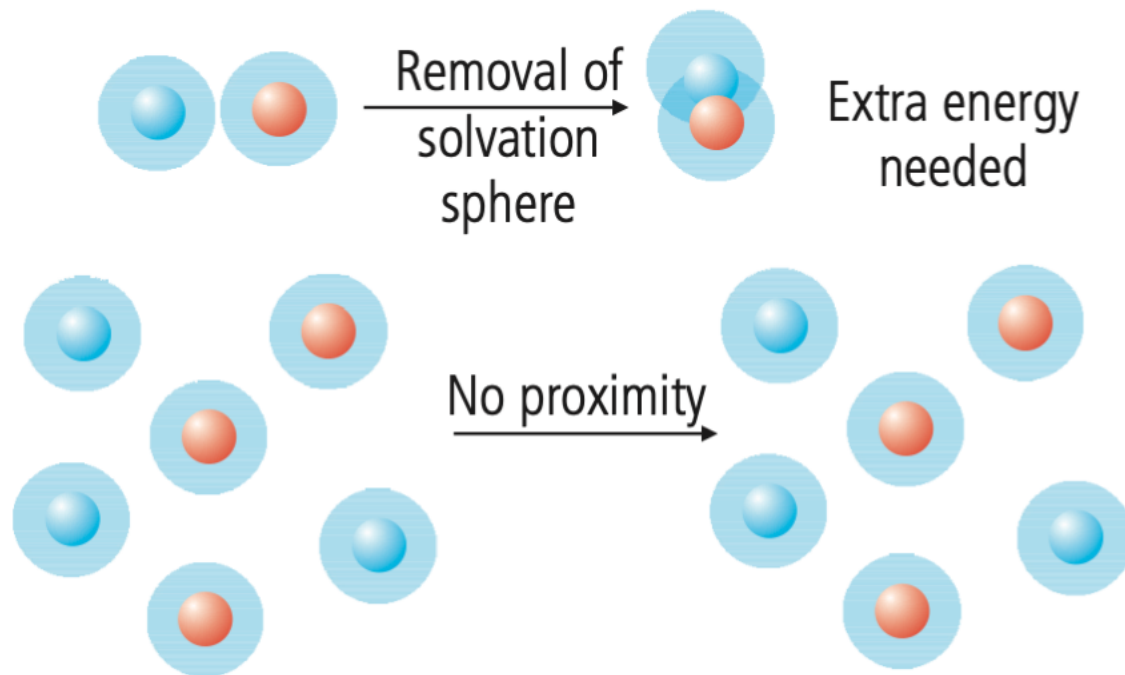
IV. Catalyse enzymatique

L'enzyme abaisse l'énergie libre d'activation

La plupart des molécules réactives dans les systèmes biologiques sont hydrophiles et sont donc souvent entourées de molécules de solvant qui forment une sphère de solvation autour des réactifs.

Afin de former un état de transition, les réactifs doivent retirer leur sphère de solvation et doivent être plus proches les uns des autres.

Le site actif possède un ensemble spécifique d'acides aminés, qui rendent l'environnement local différent des solutions environnantes (il peut être acide, basique ou hydrophobe pour différents types d'enzymes) et conduit donc à la formation d'un état de transition à moindre coût énergétique.



IV. Catalyse enzymatique

- L'énergie d'activation ou l'énergie libre d'activation (ΔG_A ou $\Delta G^\#$) est l'énergie qui doit être absorbée par les substrats pour que leurs liaisons soient brisées.
- Les substrats doivent atteindre un état de transition instable dans lequel les liaisons sont plus fragiles et plus facile à briser.
- Même une réaction exergonique requière l'absorption d'énergie pour atteindre l'état de transition.
- L'énergie d'activation est une barrière essentielle puisqu'elle prévient la dégradation spontanée des macromolécules cellulaires riches en énergie (graisses, protéines et polysaccharides).
- Une fois l'état de transition est atteint, les macromolécules se dégradent pour en retirer l'énergie dont on a besoin.

IV. Catalyse enzymatique

L'enzyme ne modifie pas l'équilibre de la réaction

Soit la réaction suivant: $A + B \longrightarrow C + D$

$$K = k_1/k_2 = [C][D] / [A][B]$$

Cette constante K n'est pas modifiée au cours d'une réaction enzymatique. Elle reste constante. La présence d'enzyme permet d'atteindre l'équilibre plus rapidement.

IV. Catalyse enzymatique

Fonctionnement d'un enzyme



Réaction scindée en trois principales étapes :



Association de l'E et du S en un complexe [ES], ce qui aboutit à un abaissement de la barrière de potentiel et une augmentation de la vitesse de réaction. Elle se produit au niveau du site actif.



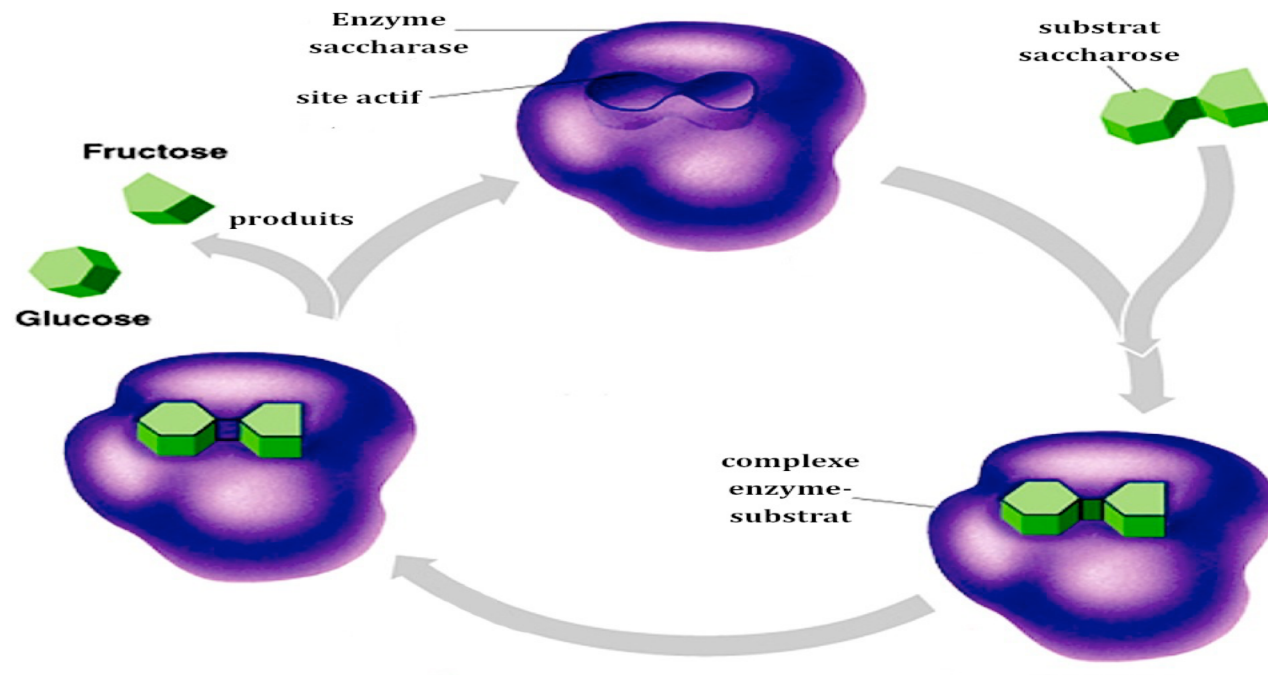
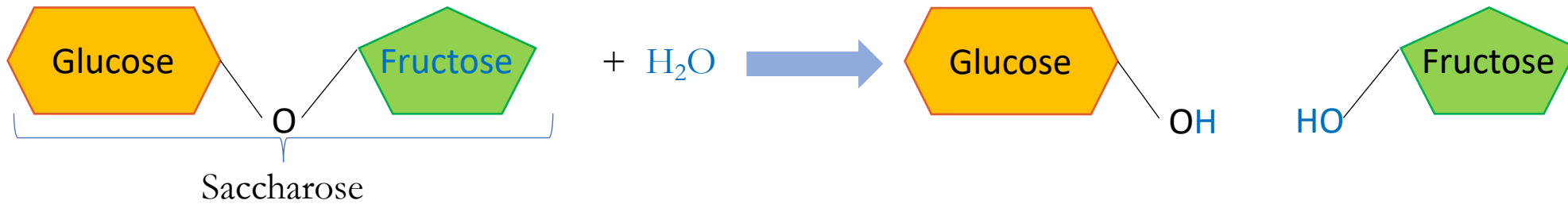
La catalyse : le complexe ES subit un réarrangement interne qui va permettre la transformation du S en P.



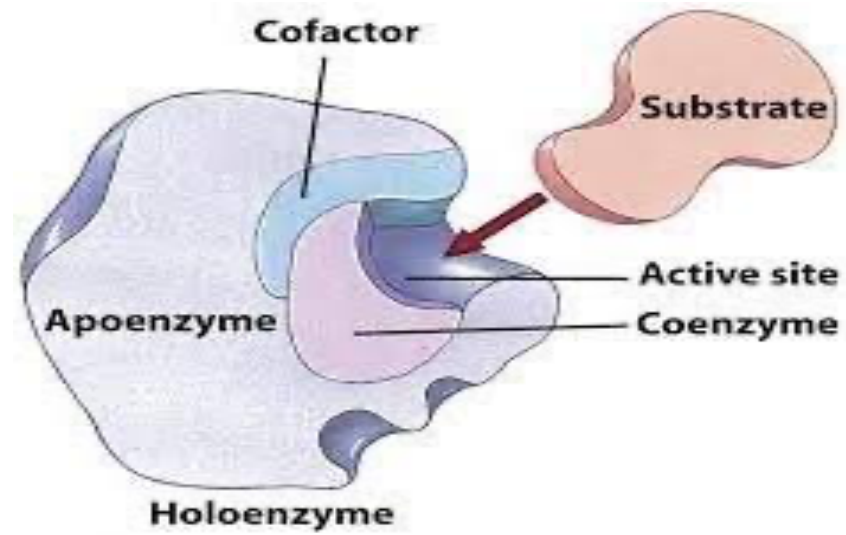
L'enzyme libère le produit de la réaction et retrouve son état initial.

V. Catalyse enzymatique

Exemple: hydrolyse de saccharose par l'invertase



Partie II. Coenzymes



Chapitre II. Coenzymes

Objectifs

- 🎯 Connaître les principaux coenzymes
 - Sites réactionnels
 - Modes d'action



Chapitre II. Coenzymes

Plan

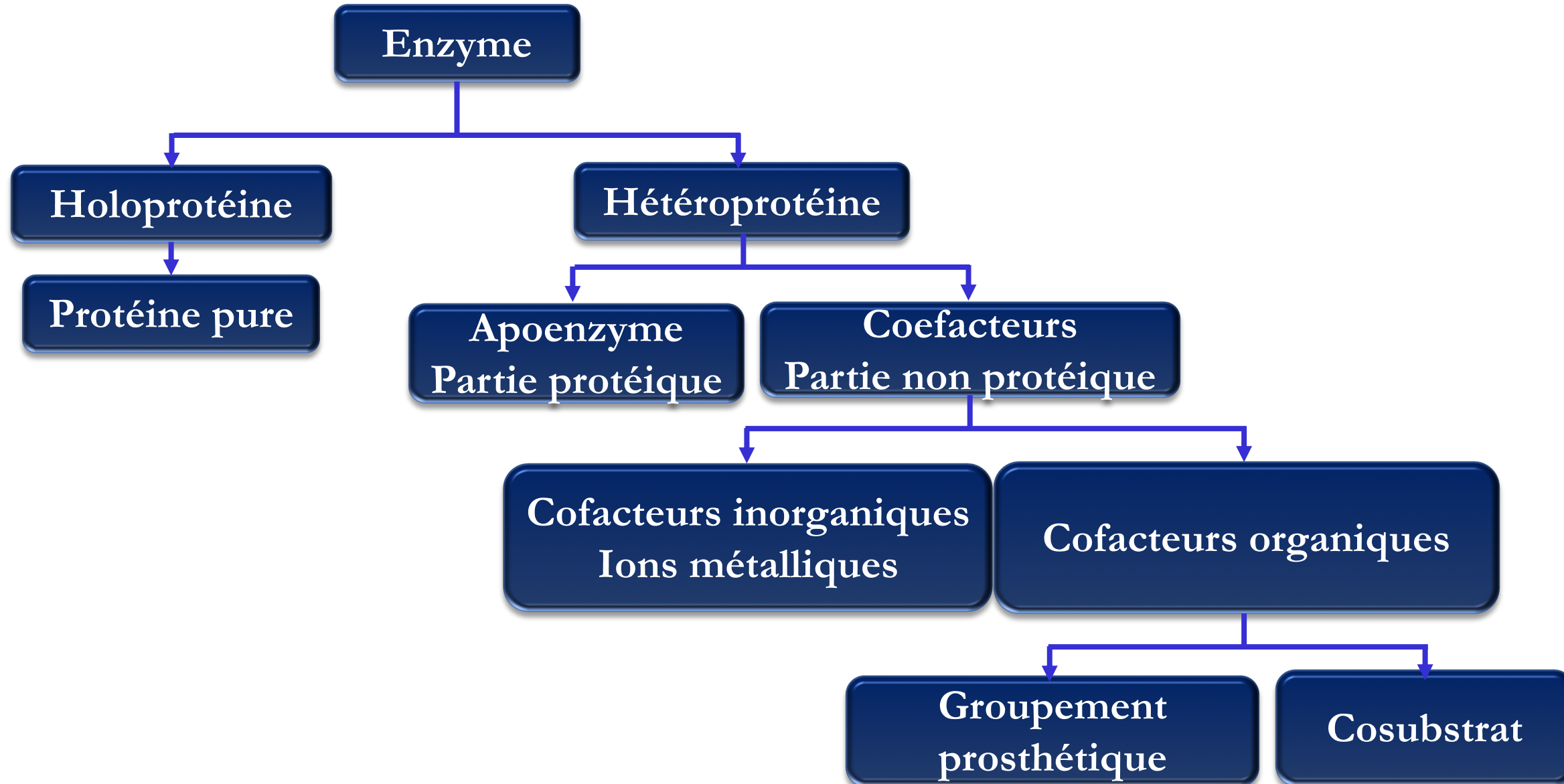
- I. Rappels
- II. Définitions et propriétés
- III. Origine des coenzymes
- IV. Classification des coenzymes
- V. Coenzymes d'oxydoréduction
- VI. Coenzymes de transfert de groupement d'atome

Chapitre II. Coenzymes

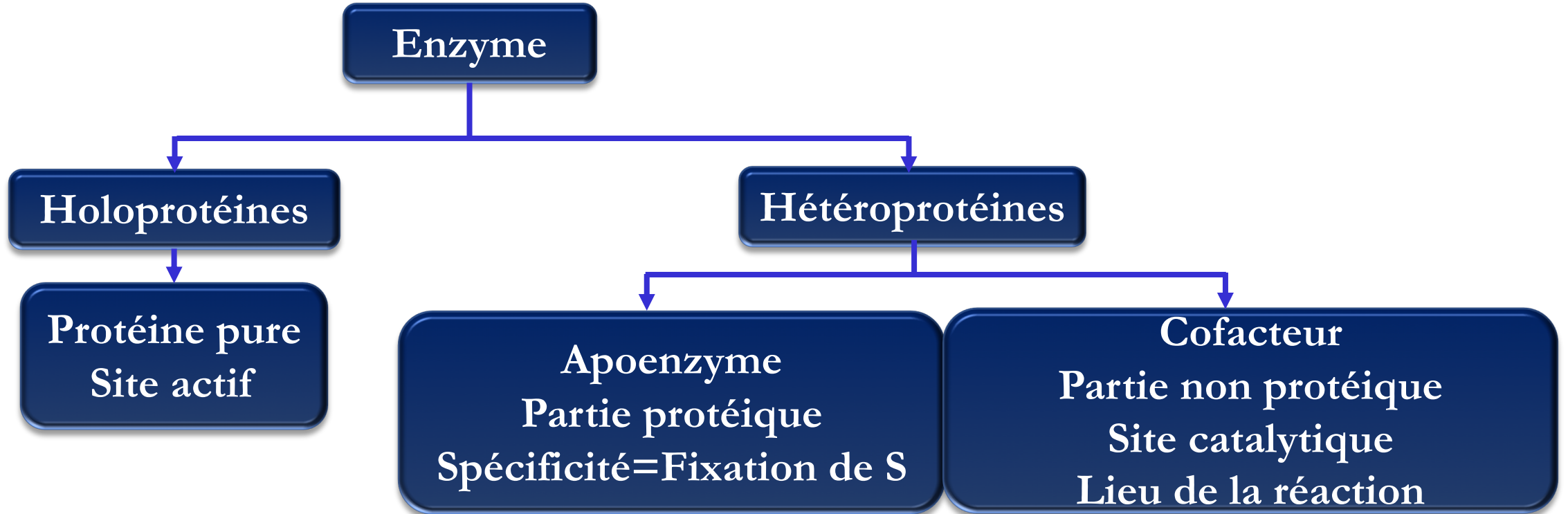
Plan

- I. Rappels
- II. Définitions et propriétés
- III. Origine des coenzymes
- IV. Classification des coenzymes
- V. Coenzymes d'oxydoréduction
- VI. Coenzymes de transfert de
- VII. Groupement d'atome

I. Rappels



I. Rappels



Chapitre II. Coenzymes

Plan

- I. Rappels
- II. Définitions et propriétés
- III. Origine des coenzymes
- IV. Classification des coenzymes
- V. Coenzymes d'oxydoréduction
- VI. Coenzymes de transfert de
- VII. Groupement d'atome

II. Définitions et propriétés

Les **coenzymes** ont en commun les caractères suivants:

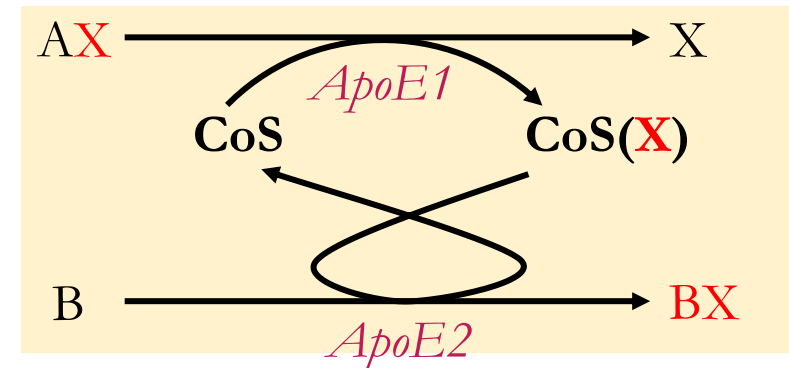
- Contrairement aux enzymes, ils sont pas de nature protéiques (thermostable, bas PM)
- Contrairement aux substrats: ils retrouvent leur état initial.
- Comme les substrats, ils entrent dans la stœchiométrie des réactions.
- Ils transfèrent d'une molécule à une autre une entité X (électron, atome, ou groupement d'atomes) en la prenant transitoirement en charge

II. Définitions et propriétés

Les **cosubstrats** et **groupement prosthétiques** diffèrent par les caractères suivants:

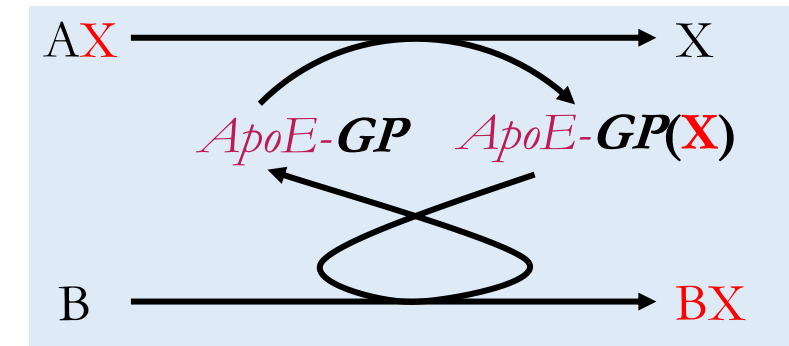
- **Les cosubstrats**

- Sont **faiblement fixés** à l'apoenzyme par **des liaisons non covalentes**.
- **fonctionnent dans 2 réactions enzymatiques différentes**, changeant X au cours de la première, puis le changeant au cours de la seconde (ils jouent le rôle d'un deuxième substrat)



- **Les groupements prosthétiques:**

- Sont **solidement fixés** à l'apoenzyme par **des liaisons covalentes**
- **Fonctionnent dans une seule réaction** au cours de laquelle ils chargent puis déchargent X (rarement dans 2 réactions intimement liées au sein d'un complexe multienzymatique)



Chapitre II. Coenzymes

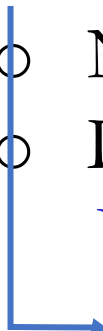
Plan

- I. Rappels
- II. Définitions et propriétés
- III. Origine des coenzymes
- IV. Classification des coenzymes
- V. Coenzymes d'oxydoréduction
- VI. Coenzymes de transfert de
- VII. Groupement d'atome

II. Origine des coenzymes

- **La plupart** des des coenzymes ont un caractère indispensable ou essentiel
 - Ne Sont pas synthétisables par l'Homme
 - Doivent être apportés par l'alimentation ou bactéries intestinales

Vitamines


- **Quelques** coenzymes n'ont pas de caractère vitaminique
Exemple: le coenzyme Lipoïque
- **Quelques** vitamines n'ont pas d'activité coenzymatique
Exemple: vitamines liposolubles A et D

Chapitre II. Coenzymes

Plan

- I. Rappels
- II. Définitions et propriétés
- III. Origine des coenzymes
- IV. Classification des coenzymes
- V. Coenzymes d'oxydoréduction
- VI. Coenzymes de transfert de
- VII. Groupement d'atome

IV. Classification des coenzymes

Selon la nature des composés transférés:

- **Coenzymes d'oxydoréduction:** transfert d'équivalents réducteurs (électrons, atome d'hydrogène, ion hydrure)
- **Coenzymes de transfert:** transfert de groupements fonctionnels carbonés ou non:
 - Phosphate- nucléotides
 - Éléments carbonés
 - Éléments aminés
 - autres

Chapitre II. Coenzymes

Plan

- I. Rappels
- II. Définitions et propriétés
- III. Origine des coenzymes
- IV. Classification des coenzymes
- V. Coenzymes d'oxydoréduction
- VI. Coenzymes de transfert de groupement d'atome

V. Coenzymes d'oxydoréduction

- Sont les cofacteurs des **oxydoréductases**
- transfèrent d'équivalents réducteurs (électrons, atome d'hydrogène, ion hydrure)
- Peuvent être classés en 4 groupes selon la nature de l'accepteur d'électron ou des atomes d'hydrogène cédés par le substrat réduit (AH_2):
 - Les **oxydases**: accepteur d'hydrogène est **l'oxygène**
 - Les **déshydrogénases**: accepteur d'é ou d'hydrogène est **un autre substrat que l'oxygène**
 - Les **hydroperoxydases**: accepteur d'hydrogène est **le peroxyde d'hydrogène**
 - Les **oxygénases**: **oxygène** est **fixé directement sur le substrat**

V. Coenzymes d'oxydoréduction

Les coenzymes d'oxydoréduction ou coenzymes de transfert d'équivalents réducteurs:

1. Les coenzymes pyridiniques ($1H^-$): le NAD le NADP
2. Les coenzymes flaviniques ($2 H$): le FAD et le FMN
3. Le coenzyme lipoïque ($2 H$)
4. Les coenzymes quinoniques ($2 H$): l'ubiquinone (coenzyme Q) et la plastoquinone
5. Les coenzymes héminiques ($1 e^-$): les cytochromes
6. Les protéines à centre Fer-Soufre ($1 e^-$):

V. Coenzymes d'oxydoréduction

Les coenzymes pyridiniques: NAD et NADP

Dénomination:

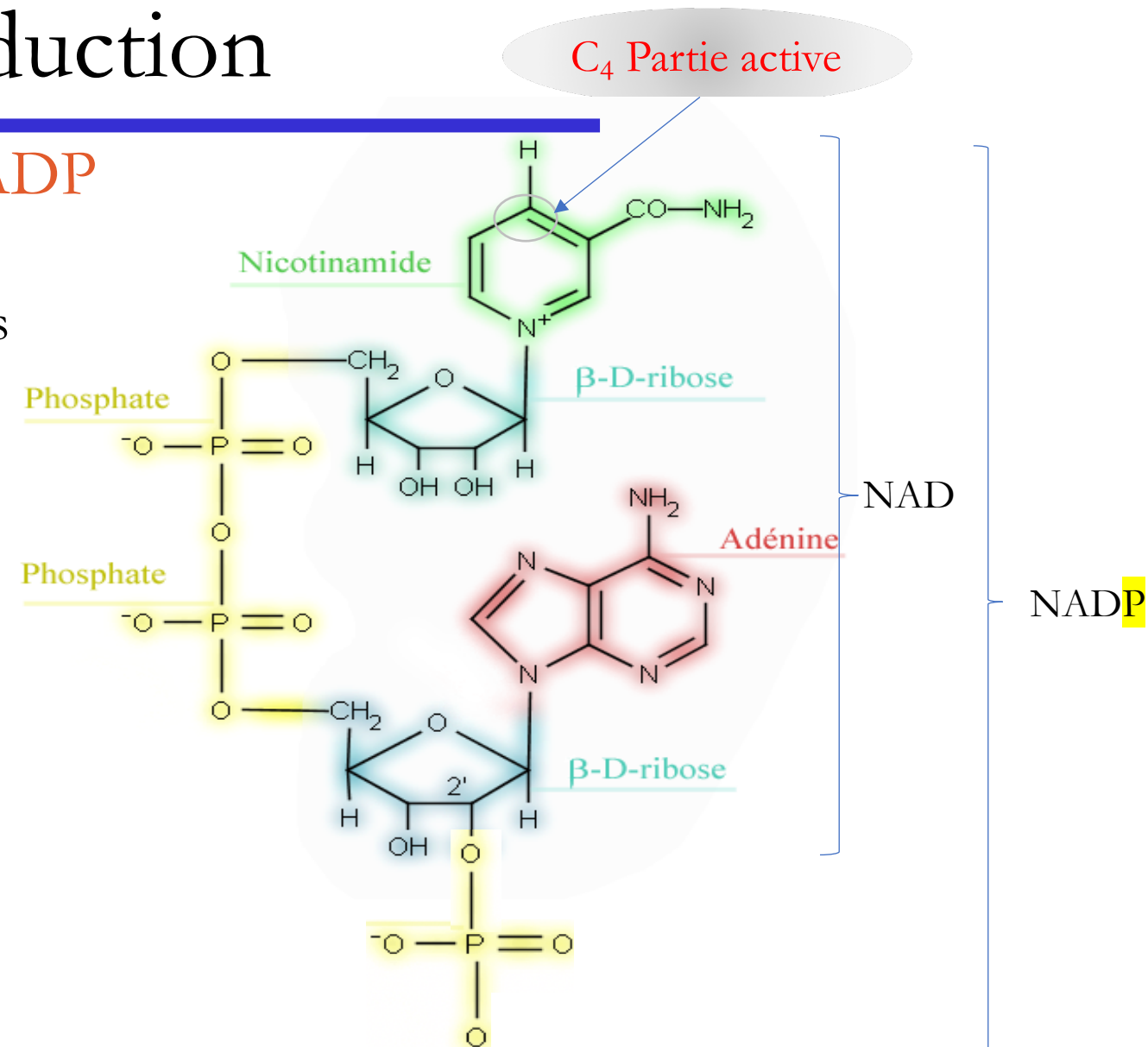
NAD: **N**icotinamide **A**dénine **D**inucléotide

NADP: **N**icotinamide **A**dénine **D**inucléotide **P**hosphate

V. Coenzymes d'oxydoréduction

Les Coenzymes pyridiniques: NAD et NADP

- **Structure:** dinucléotides (2 nucléotides) unis par une **liaison pyrophosphate**
1 Nucléotide: base—sucre—P
 - Base:
 - Nicotinamide
 - Adénine
 - Sucre: D-Ribose
 - Groupements phosphorylés
- **Partie active:** C₄ du cycle pyridine
- Dérivent de la **Niacine ou vitamine B₃** ou **Vitamine PP**

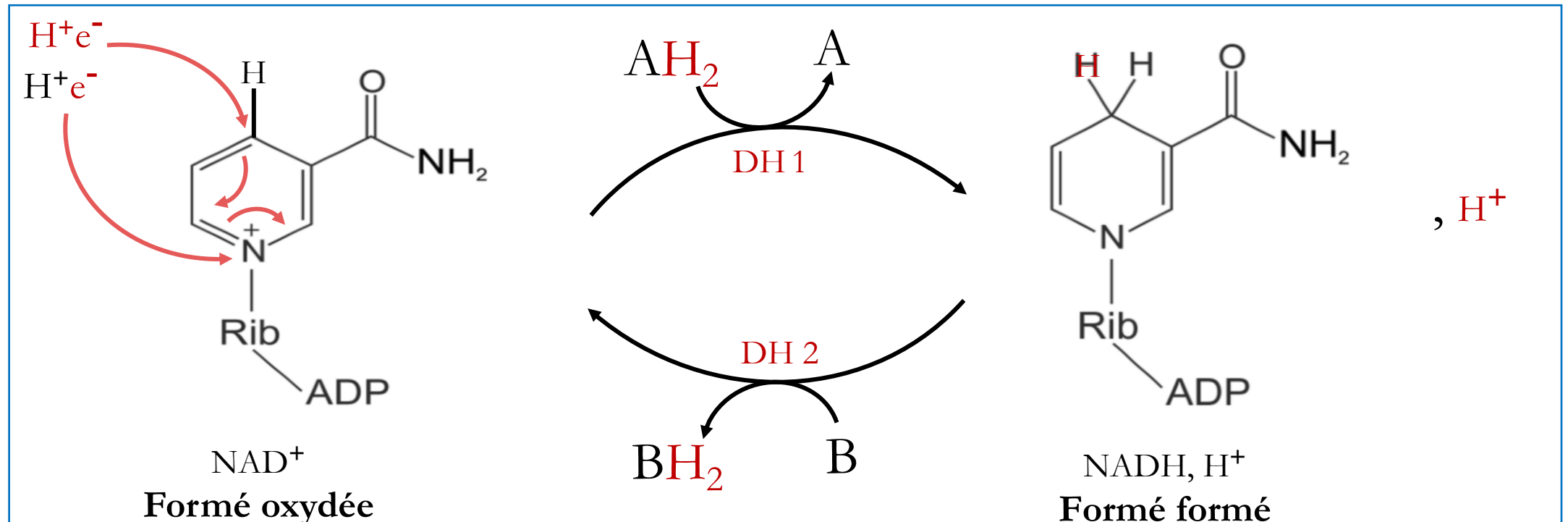


Différence entre NAD et NADP: Groupement phosphorylé supplémentaire sur le C-2' du ribose de l'AMP

Les Coenzymes pyridiniques: NAD et NADP

Fonctionnement

- Le substrat réducteur AH_2 perd 2 atomes ($2 H^+$ et $2 e^-$).
- Le coenzyme fixe un H^+ et $2 e^-$: un H^+ et un e^- sur le C-4 et un e^- sur le N-1; le deuxième H^+ reste en solution
- Première réaction catalysée par DH : réduction de NAD^+ en $NADH, H^+$
- Deuxième réaction catalysée par une autre DH: ré-oxydation de $NADH, H^+$ en NAD^+ ayant cédé son ion hydrure, auquel s'ajoute le H^+ resté en solution, au substrat B qui est réduit en BH_2



V. Coenzymes d'oxydoréduction

Les Coenzymes pyridiniques: NAD et NADP

Réactions

NAD intervient:

- Comme **oxydant** dans les **réactions d'oxydation du catabolisme** (ex: glycolyse)
- Comme **réducteur**, donne ces équivalents réducteurs à **la chaîne respiratoire**

NADP intervient:

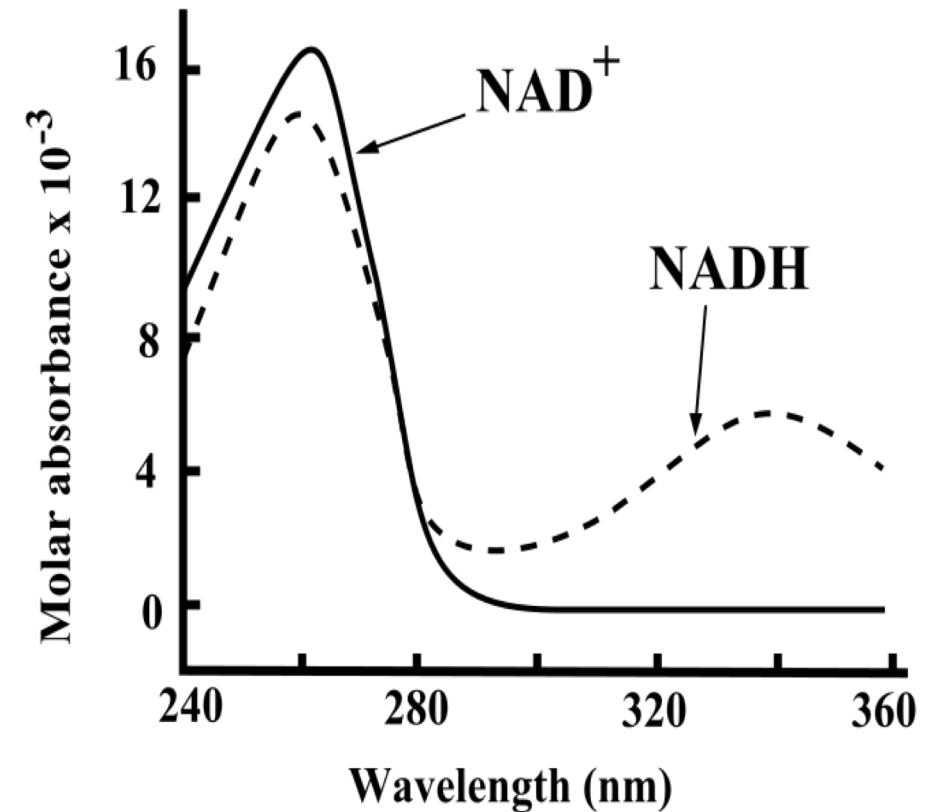
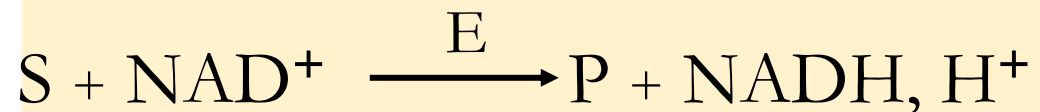
- Sous sa forme réduite comme **réducteur**, dans les **réactions de réduction de l'anabolisme**

V. Coenzymes d'oxydoréduction

Les Coenzymes pyridiniques: NAD et NADP

Propriétés spectrales

- NAD et NADH présentent des **propriétés spectrales différentes**.
- La forme réduite présente un pic d'absorption supplémentaire à 340 nm.
- **Intérêt:** mesure de la vitesse des réactions enzymatiques impliquant ces Coenzymes.



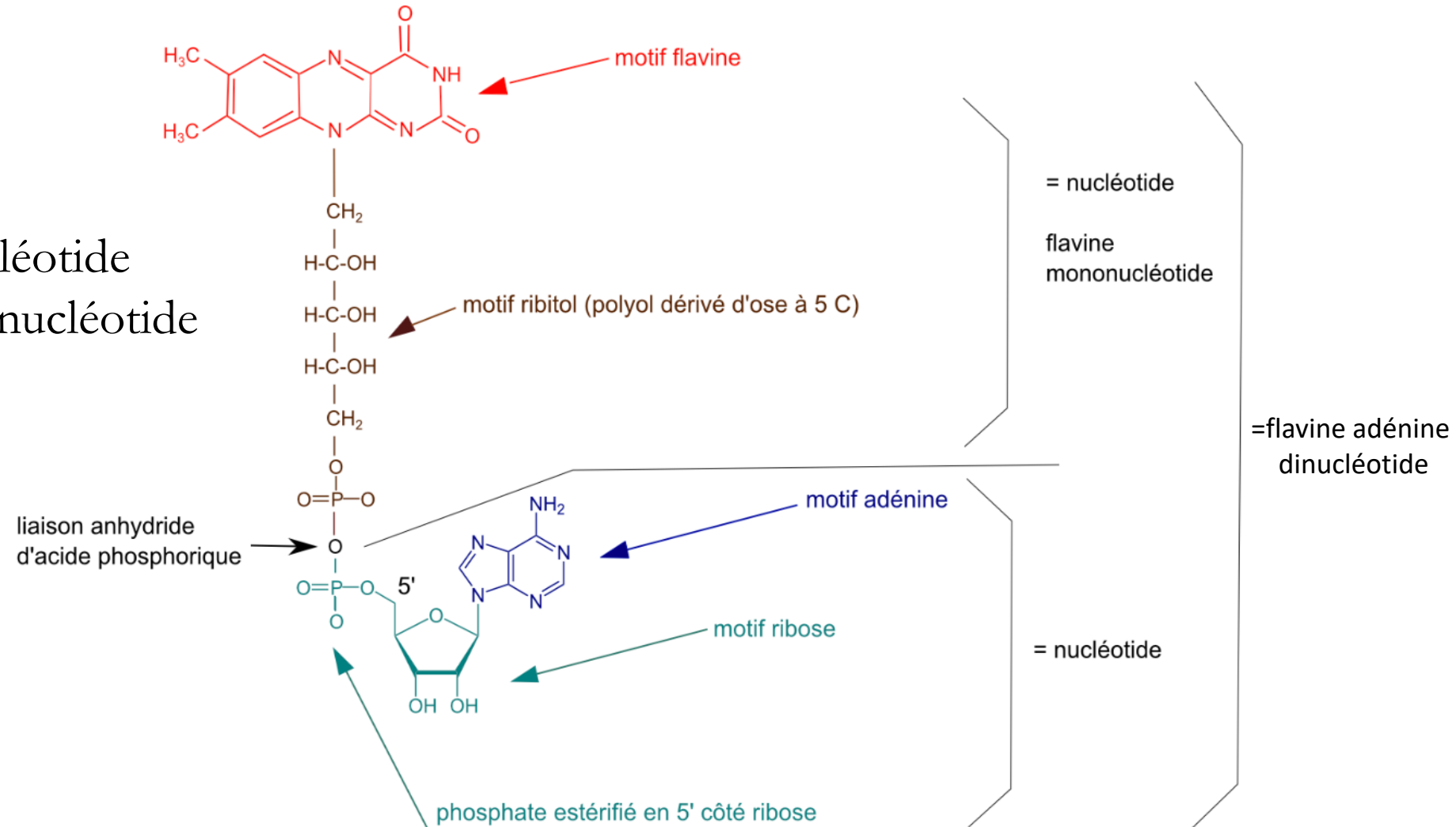
V. Coenzymes d'oxydoréduction

Les Coenzymes flaviniques: le FMN et le FAD

Dénomination:

FMN: **F**lavine **M**ono- **N**ucléotide

FAD : **F**lavine **A**dénine **D**inucléotide



V. Coenzymes d'oxydoréduction

Les Coenzymes flaviniques

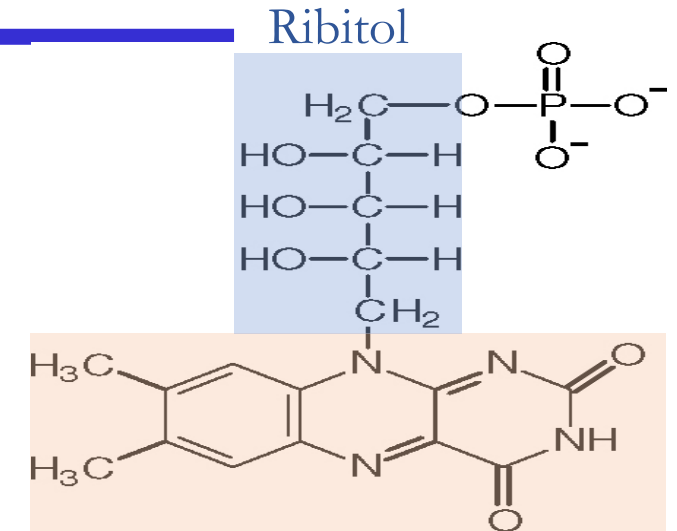
Structure:

FMN

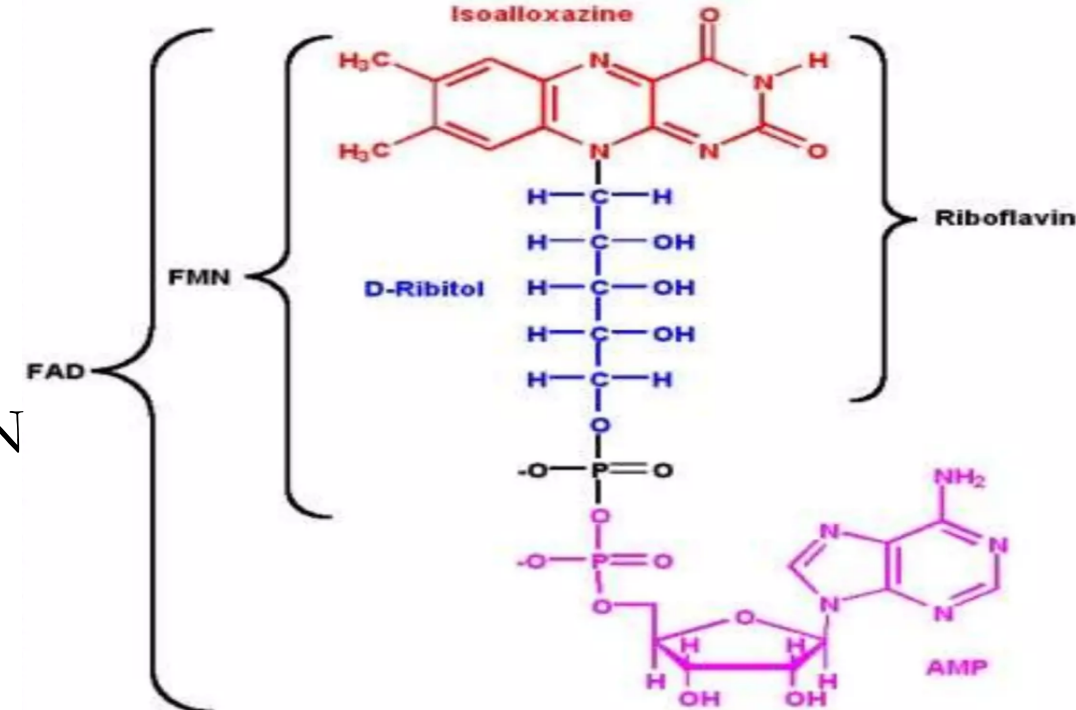
- Mononucléotide irrégulier à base de flavine et à pentose ribitol
- La flavine a un noyau isoalloxazine riche en double liaisons conjuguées conférant à la molécule sa couleur jaune

FAD

Formé de l'adénosine monophosphate (AMP) et FMN



Noyau isoalloxazine = flavine = B₂



V. Coenzymes d'oxydoréduction

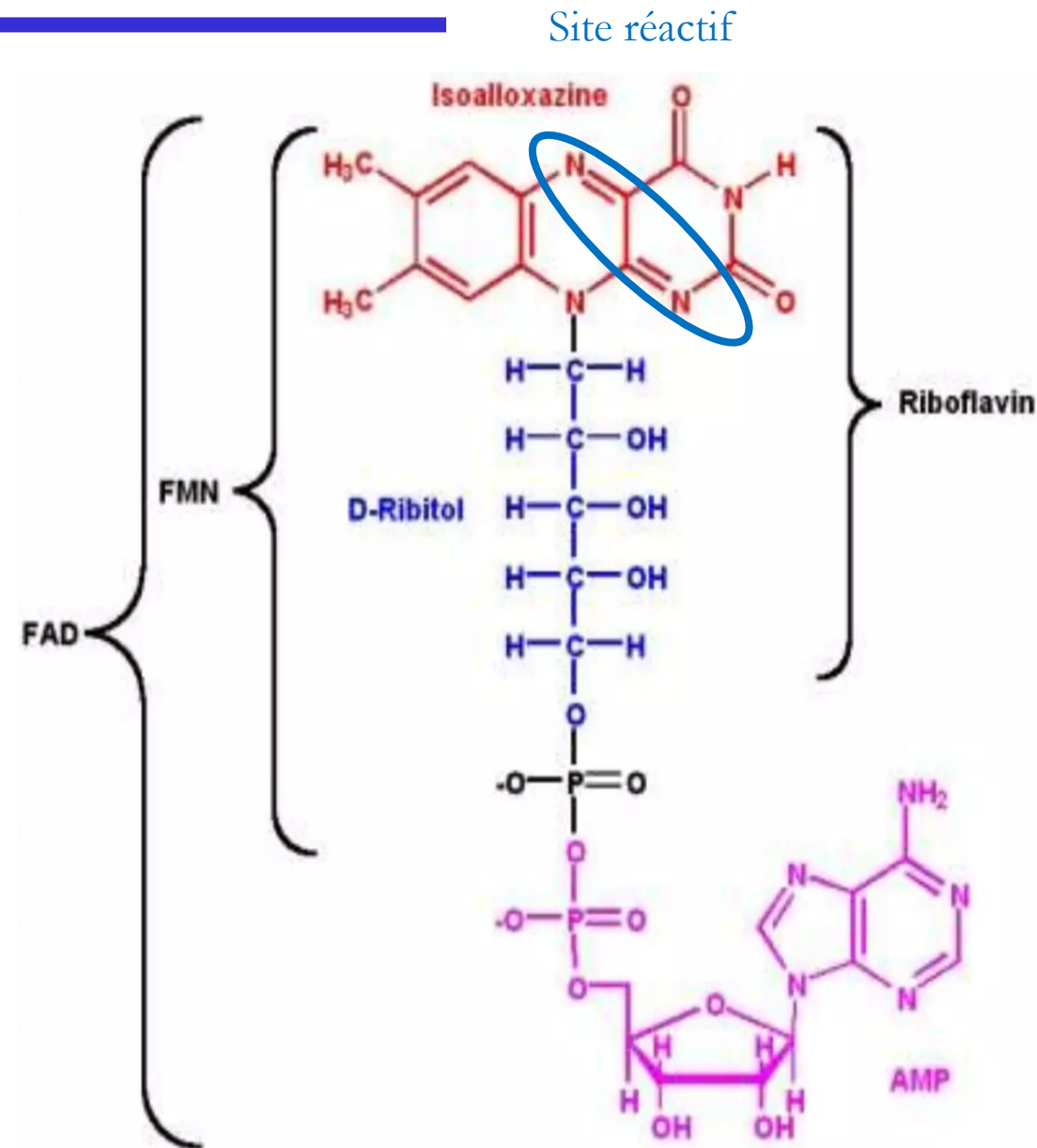
Les coenzymes flaviniques

Partie active

- La **partie active** de FMN et FAD est formée par les **deux atomes d'azote 1 et 10** séparés par 2 doubles liaisons conjuguées.
- Ce sont des **groupements prosthétiques** d'oxydoréductases appelées flavoprotéines, ils fixent réversiblement 2 atomes d'hydrogènes.

Origine vitaminique

- Ces coenzymes dérivent de la **Riboflavine** ou **vitamine B2**

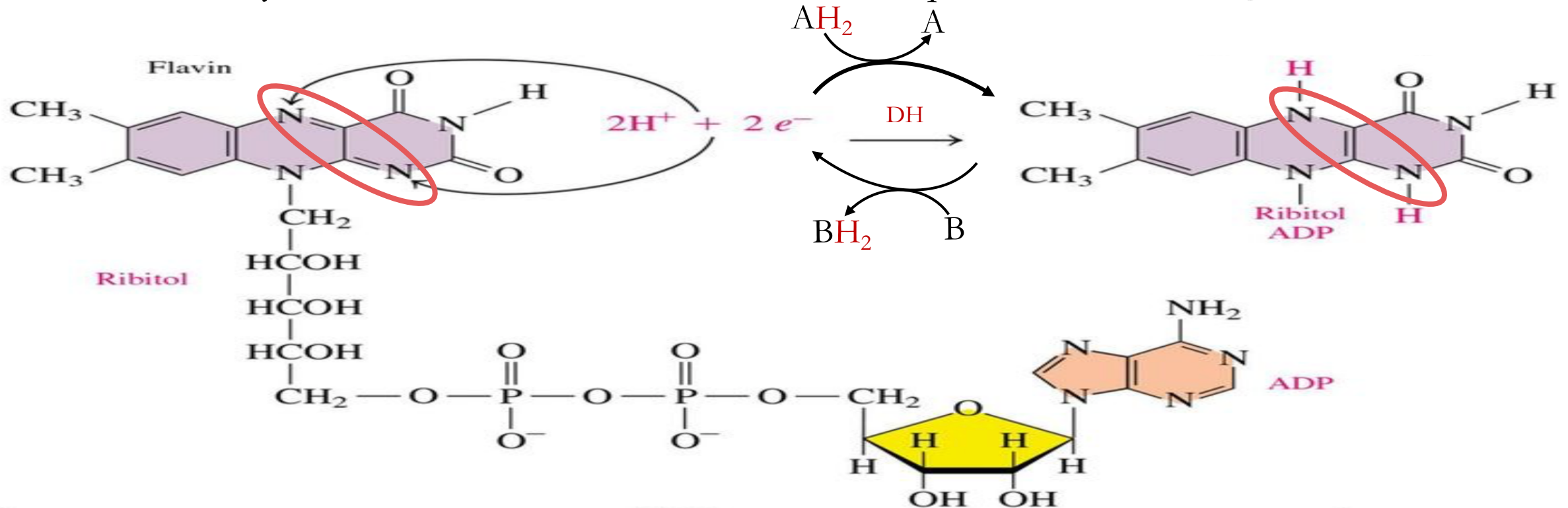


V. Coenzymes d'oxydoréduction

Les coenzymes flaviniques

Fonctionnement

1. Le substrat réducteur AH_2 perd 2 atomes d'hydrogène
2. Le coenzymes les fixe sur les N-1 et N-10 du noyau isoalloxazine
3. Le coenzymes donnent ces atomes au substrat B qui est réduit en BH_2



V. Coenzymes d'oxydoréduction

Les coenzymes flaviniques

Réactions

FAD:

- **GP** de quelques déshydrogénases, en particulier celles qui créent des doubles liaisons entre 2 atomes de carbone (β oxydation des AG, cycle de l'acide citrique)
- Il accepte les équivalents réducteurs arrachés de AH_2 et les donne à la chaîne respiratoire

FMN:

- Intervient seulement dans la chaîne respiratoire (Complexe I)

V. Coenzymes d'oxydoréduction

Le coenzymes lipoïque

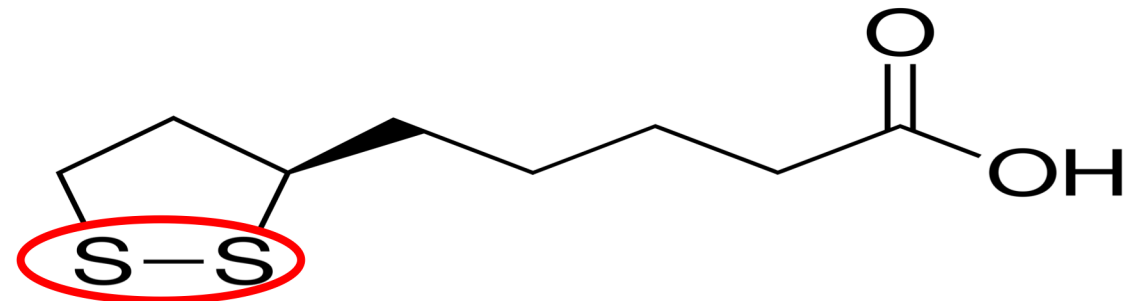
- Dénomination

Coenzymes Lipoïque = Acide Lipoïque = Lipoate

- Structure

Est un acide gras à 8 atomes de carbone portant un pont disulfure entre C-6 et C-8

- Partie active: **pont disulfure**

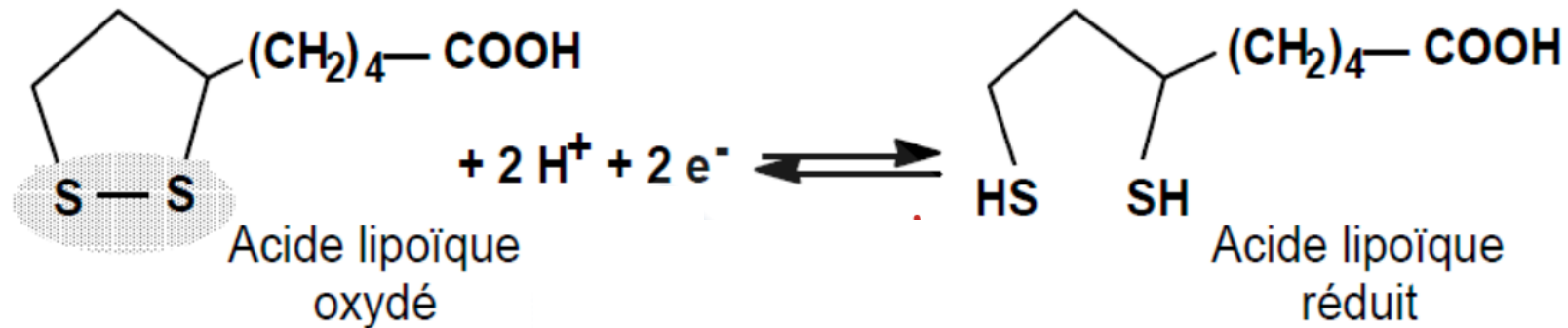


V. Coenzymes d'oxydoréduction

Les coenzymes lipoïque

- **Fonctionnement:**

Le substrat réducteur AH_2 perd 2 atomes d'hydrogène qui réduisent le pont disulfure du coenzyme. Le coenzyme réduit les donne au substrat qui est réduit en BH_2



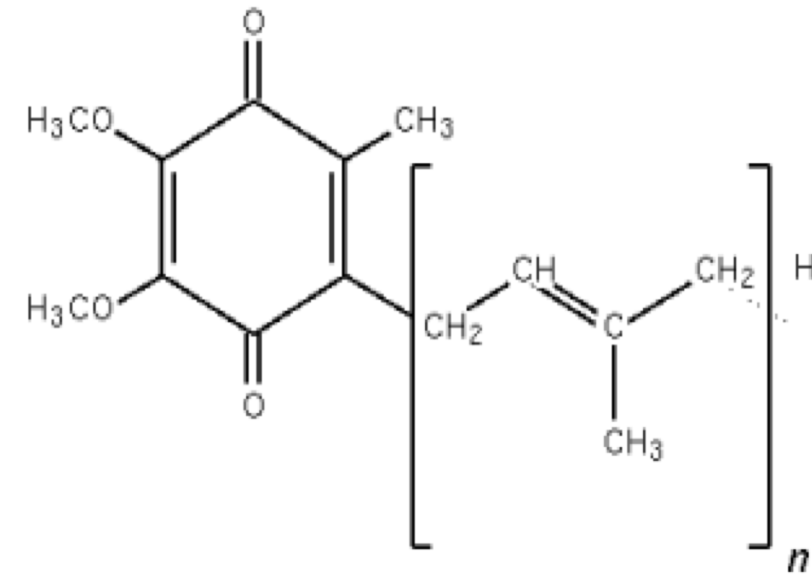
- **Réactions:**

Réaction de décarboxylation oxydative des acides α cétoniques (**complexe multienzymatique**)

V. Coenzymes d'oxydoréduction

Les coenzymes quinoniques: ubiquinone et plastoquinone

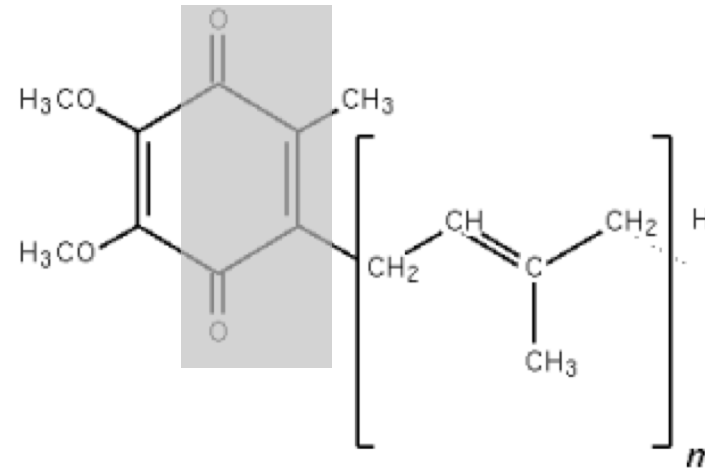
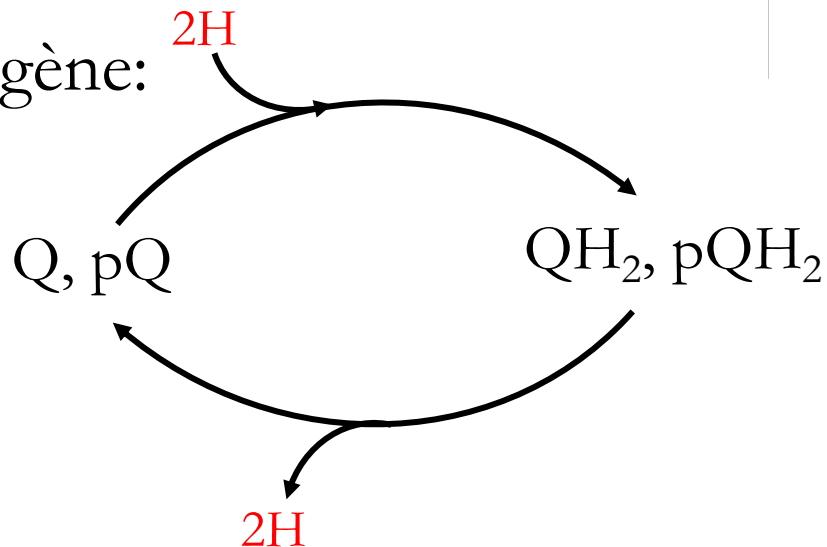
- **Structure:**
- Leur molécule comporte un noyau quinonique et une chaîne latérale terpénique
- Elles sont nombreuses et se distinguent par la substitution du noyau quinonique et la longueur de la chaîne latérale.
- Les principaux sont :
 - L'ubiquinone ou coenzyme Q, présente dans la membrane interne des mitochondrie
 - La plastoquinone, présente dans la membrane des thylakoïdes des chloroplastes



V. Coenzymes d'oxydoréduction

Les coenzymes quinoniques: ubiquinone et plastoquinone

- Partie active :
- Le motif quinonique
- Cosubstrats, ils fixent réversiblement 2 atomes d'hydrogène:

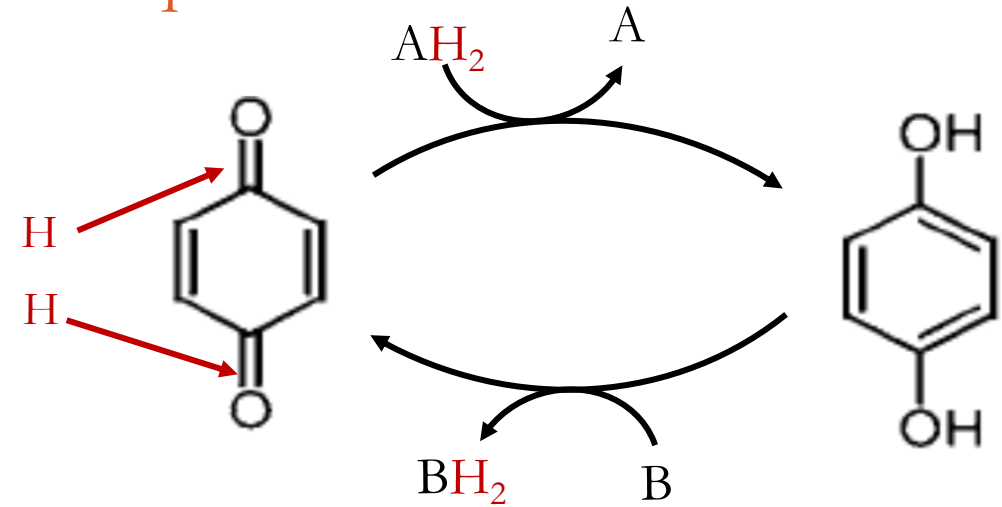


V. Coenzymes d'oxydoréduction

Les coenzymes quinoniques: ubiquinone et plastoquinone

- Mécanisme de fonctionnement:

- Le réducteur AH_2 perd 2 atomes d'hydrogène qui réduisent la quinone en dihydroquinone.
- Le coenzyme réduit les donne au substrat B qui est réduit en BH_2



- Les réactions:

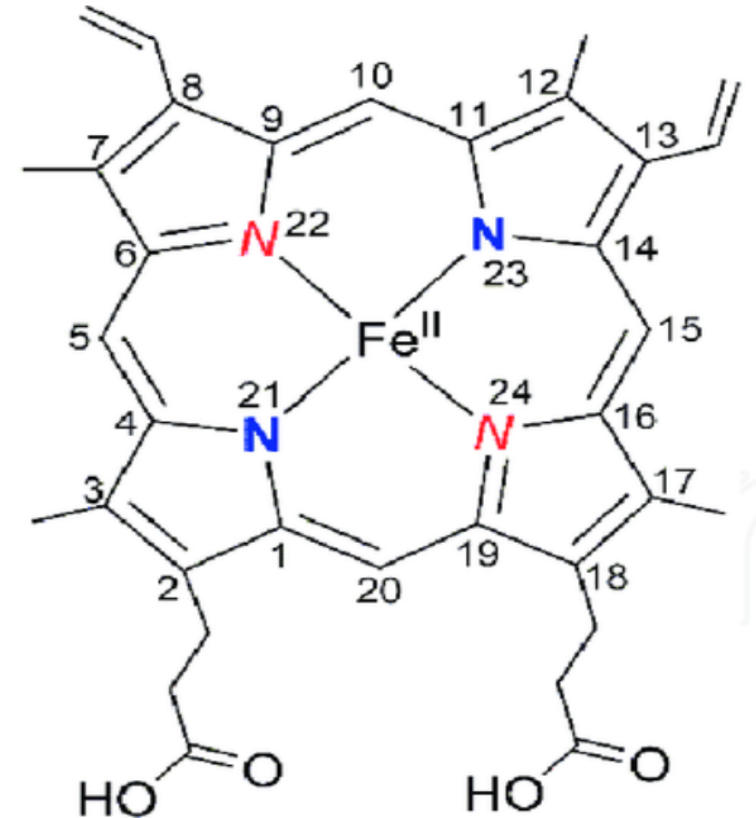
- Les coenzymes quinoniques sont des transporteurs mobiles d'électrons et de protons de la chaîne respiratoire (ubiquinone) et de la photosynthèse (plastoquinone)

V. Coenzymes d'oxydoréduction

Les coenzymes héminiques

Structure et rôle

- Hème: métalloporphyrine à Fer: un noyau porphine (ou tétrapyrrolique) diversement substitué et centré sur un ion Fer.
- Groupement prosthétique d'enzyme d'oxydoréduction
- Partie active Fe^{+++} qui fixe réversiblement un électron
 - + L'ion Fer a 6 valences de coordination:
 - 4 sont réservées aux liaisons avec les atomes d'azote du noyau porphine
 - 2 Sont disponibles pour établir des liaisons avec l'apoprotéine; le plus souvent au niveau de résidus histidine



V. Coenzymes d'oxydoréduction

Les coenzymes héminiques

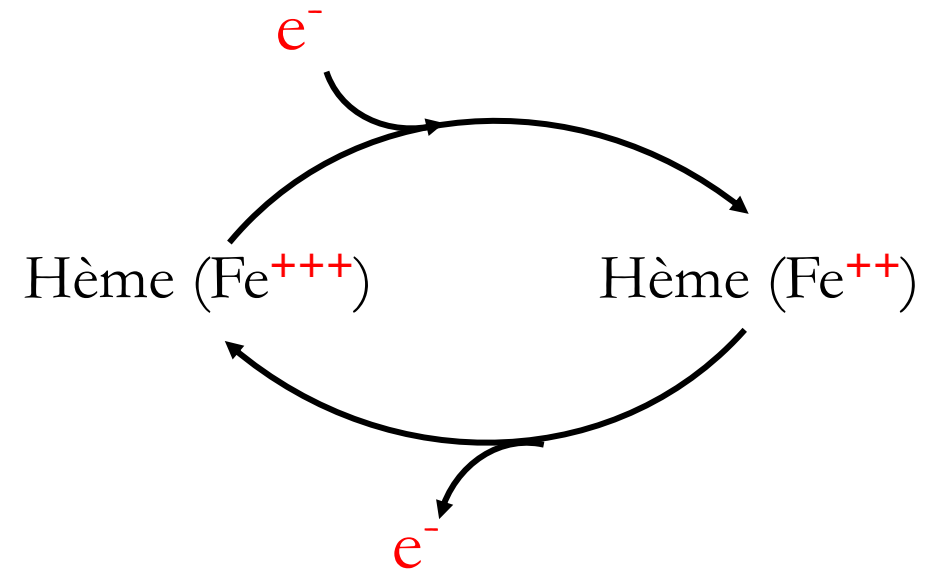
Mécanisme de fonctionnement

- L'ion fer fixe l'électron donné par le substrat réducteur, passant de l'état ferrique à l'état ferreux, puis le cède au substrat suivant qui est réduit

Réactions

L'hème est le groupement prosthétique de :

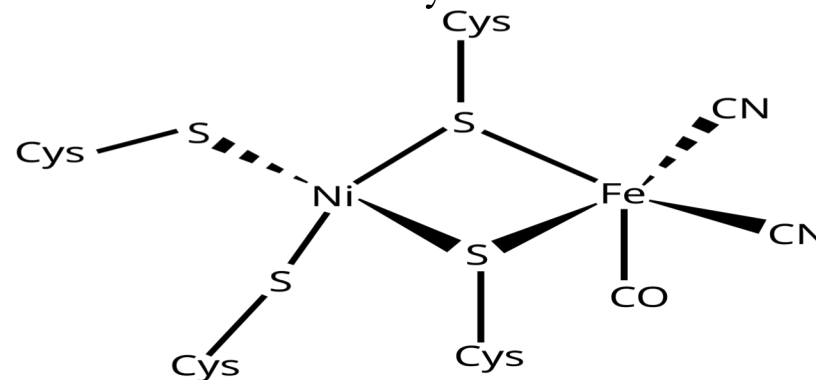
- Cytochromes transporteurs d'é de la chaîne respiratoire
- Cytochromes intervenant dans certaines réactions. exemple: Cyt P 450 et les réactions d'hydroxylation du cholestérol et des stéroïdes
- Enzymes comme catalase et peroxydase



V. Coenzymes d'oxydoréduction

Les protéines à centre Fer-Soufre

- Structure et rôle :
- Ce sont des protéines à fer non hémique: l'ion fer, ferreux ou ferrique, est lié à la protéine par des atomes de soufre
- Chaque ion fer est complexé:
 - Soit à 4 résidus cystéine
 - Soit à 2 ions sulfure et à résidus cystéine
 - Soit à 3 ions sulfure et à un résidu cystéine



V. Coenzymes d'oxydoréduction

Les protéines à centre Fer-Soufre

- **Partie active:**
- L'un des ions Fer qui fixe réversiblement un électron.
- **Mécanisme de fonctionnement**
- L'un des ions Fer fixe l'électron donné par le substrat réducteur, passant de l'état ferrique à l'état ferreux, puis le cède au substrat suivant qui est réduit
- **Réactions**

Les protéines à centre Fer-Soufre sont des transporteurs d'électrons de la chaîne respiratoire et de la photosynthèse