

I-STRUCTURE DES ENZYMES ET MECANISME D'ACTION

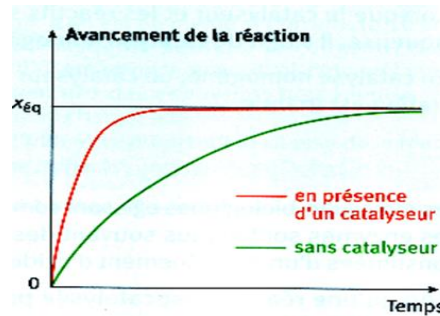
- 1. Introduction :** toutes les réactions du métabolisme sont catalysées par les enzymes (E) composés de nature protéique, qui catalysent des réactions biologiques dans lesquelles un substrat (S) est transformé en un produit (P).



- Le composé transformé par une enzyme est nommé substrat et le composé obtenu est appelé produit.
- Les enzymes permettent donc de répondre aux besoins vitaux des cellules dans lesquelles les réactions doivent avoir lieu quasi-instantanément.

2. Propriétés des enzymes : les enzymes en tant que molécules biologiques vont présenter des propriétés qui leurs sont caractéristiques

- **Les enzymes sont des catalyseurs biologiques ou biocatalyseurs :**
 - **Catalyseur :** ce sont des substances nécessaires à la réalisation d'une réaction chimique : augmente la vitesse de réaction de plusieurs milliers de fois sans modifier la constante d'équilibre (d'un facteur de 10^3 à 10^6), en diminuant l'énergie libre d'activation.



-sans catalyse enzymatique, durée...plusieurs mois !!
-avec catalyse enzymatique, durée...quelques secondes !!

- Agissent à faible dose (comparé aux concentrations du substrat).
- Se retrouvent intactes en fin de réaction.
- **Biologique :** ils sont produits par la cellule (**protéines** exception ribozymes).
 - Détruites par une forte élévation de température et inactivées à basse température.
 - Ont un maximum d'activité pour une température donnée et pour un pH donné (conditions optimales).
- **Les enzymes présentent une double spécificité :**
 - Spécificité d'action = accélère un seul type de réaction (Exp : hydrolyse).
 - Spécificité de substrat = transforment un substrat donné. (plus ou moins stricte).
Exemple : Glucokinase (spécificité étroite) : substrat glucose
Hexokinase (spécificité large) : substrat hexoses
- **ils sont réglables :** modifient leur activité catalytique en réponse à des signaux métabolique.

3. Nature des enzymes :

- Presque tous les enzymes connus sont des **protéines**, c'est à dire des polymères d'acides aminés formant de longues chaînes repliées dans l'espace en:
 - Une structure **tertiaire** correspond à l'état natif.
 - Certaines en structure **quaternaire** constituées de quelques monomères ou sous unités (chaque monomère présente un état natif) généralement en nombre limité "oligo" = peu nombreux, entre 2 et 4 le plus souvent.

Exp: 2 sous-unités (monomères) pour la pyruvate kinase **PK**

3 pour la succinate déshydrogénase **SDH**

- ☐ Parfois, les activités enzymatiques sont portées par des acides ribonucléiques ARN, et sont dans ce cas appelées des ribozymes.

4. Structure des enzymes: les enzymes peuvent comporter des éléments non protéiques, on dit qu'il s'agit d'**hétéroenzymes** (ou **hétéroprotéines**), certaines enzymes n'utilisant pas ces éléments non protéiques, sont appelées holoenzymes (ou holoprotéines).

-Ces éléments non protéiques sont des cofacteurs, il en existe deux groupes:

- **Cofacteurs:**
 - ions métalliques (le plus souvent bivalents): Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{+3} , Cu^{+2} etc.
 - Jouent un rôle dans la stabilisation de la structure de l'enzyme ou dans la fixation du substrat.
- **Coenzymes:** Ce sont des molécules organiques non protéiques fabriquées à partir des vitamines que nous obtenons principalement par l'alimentation.
 - Jouent un rôle dans la catalyse enzymatique et sont de deux types:
 - ☐ **Groupements prosthétiques; coenzymes** fixés de façon Permanente à enzyme (indissociables).
 - ☐ **Cosubstrats:** coenzymes fixés sur l'enzyme de façon transitoire le temps de la réaction enzymatique.

- ☐ **Notion d'apoenzyme / hétéroenzyme:** l'apoenzyme ou (apoprotéine) est la partie protéique d'une enzyme non accompagnée de son cofacteur (coenzyme et /ou ions métalliques), la liaison de cette protéine au cofacteur donne naissance à l'enzyme active, l'hétéroenzyme.

- ☐ **Quelques exemples de coenzymes :(voir tableau ci-dessous)**

VITAMINES	COENZYMES	TYPES
B1(Thiamine)	TPP : Thiamine pyrophosphate	Groupe ment prosthétique
B2(Riboflavine)	FAD : La flavine adénine dinucléotide	Groupe ment prosthétique
B3(Pantothénate)	CoA : L'acétyl coenzyme A	Co-substrat
Niacine	NAD : Le nicotinaide adénine dinucléotide	Co-substrat

5. Le site actif des enzymes : il est situé au fond d'une poche de la zone interne hydrophobe de la protéine

-C'est la région où se fixe(nt) le substrat(s) et cas échéant le coenzyme.

-Il peut être séparé en :

- **Le site de fixation du substrat** grâce à l'établissement de très nombreuses liaisons faibles (non covalentes) avec l'enzyme. Il reconnaît la complémentarité
 - responsable de la spécificité de substrat de l'enzyme.
- **Le site catalytique** responsable de la spécificité d'action de l'enzyme (transforme le substrat en produit). Il correspond au lieu de la réaction.

6. Les isoenzymes ou isoformes : sont des sont les formes multiples enzymes qui catalysent la même réaction (même propriété catalytique) avec le même substrat, mais qui diffèrent par leurs propriétés physico-chimiques (leur séquence d'acides aminés ne sont pas identiques), avec structure protéique différente et affinité différente, chaque isoforme est produit dans un tissu donné.

Exemple d'isoenzymes : la Créatine kinase CPK il existe 3types d'isoenzymes :

- CPK-MB : myocarde.
- CPK-BB : cérébrale.
- CPK-MM : muscles squelettiques.

7. Les complexes multienzymatiques : Les enzymes sont souvent regroupées structurellement en complexes enzymatiques, liés aux membranes biologiques ou libres dans le cytoplasme, ce qui accélère grandement le passage des métabolites d'une enzyme à une autre (le produit de l'une est le substrat de l'autre et ainsi de suite, le long de la chaîne enzymatique).

Exemple : le complexe enzymatique pyruvate déshydrogénase PDH qui comporte 3 enzymes

- E1 : pyruvate déshydrogénase.
 - E2 : Dihydrolipoyl transacétylase.
 - E3 : Dihydrolipoyl déshydrogénase.
- } PDH

8. Nomenclature des enzymes : les enzymes sont dénommées de différentes manières :

- ✓ **Conceptions anciennes :**
 - ✦ noms communs, consacrés par l'usage (pepsine, trypsine, chymotrypsine, papaïne, etc.....)
 - ✦ nom du substrat suivi du suffixe « ase » (peptidase, phosphatase, etc....).
 - ✦ nom du substrat puis celui de la réaction catalysée avec le suffixe « ase » par Exemple : malate déshydrogénase.
- ✓ **Conceptions actuelles :** recommandation de l'union internationale de biochimie (UIB) en 1964, l'enzyme est dénommée par 2 lettres EC(enzymes commission) suivies par 4 chiffres séparés par des points.
 - 1^{er}chiffre: classe de l'enzyme.
 - 2^{ème}chiffre: sous classe de l'enzyme.
 - 3^{ème}chiffre: sous-sous classe de l'enzyme.
 - 4^{ème} chiffre: numéro d'ordre ou groupe.

Exp : ATP Glucose Phosphotransférase EC 2.7.1.1

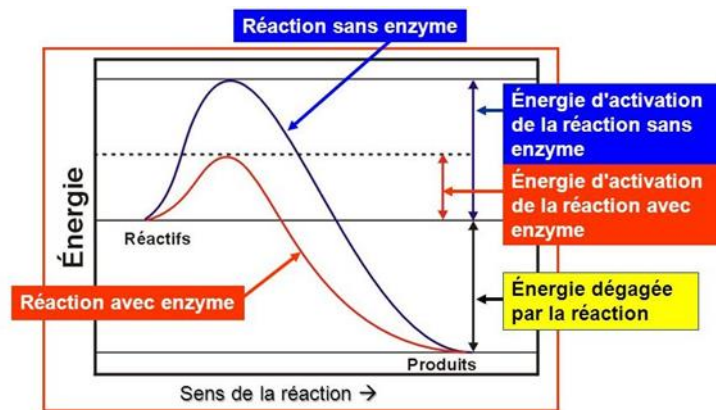
- 2 : classe.
- 7 : sous classe.
- 1 : sous-sous classe.
- 1 : numéro d'ordre.

9. Classification des enzymes : on peut classer les enzymes en six catégories suivant la réaction biochimique qu'elles réalisent :

n° attribué de la classe	Enzymes	Fonction	Exemple
Classe 1	Oxydo-Réductase	Transfert de protons ou d'électrons	-Peroxydase
Classe 2	Transférase	Transfert d'atome ou de groupement d'atomes	-Méthyltransférase
Classe 3	Hydrolase	Coupage de molécules en présence d'eau	-Lipase
Classe 4	Lyase	Rompent des liaisons mais en produisent de nouvelles	-Adénylate cyclase : ATP → AMPc
Classe 5	Isomérase	Réarrangent intra- moléculaire	-Glucose 6-phosphate isomérase G6P ↔ F6P
Classe 6	Ligase ou Synthétase	Formation de nouvelles liaisons (avec consommation d'énergie : ATP)	-ADN polymérase

10. Mécanisme d'action des enzymes :

- L'énergie libre d'activation ou énergie d'activation (ΔG_A) est l'énergie nécessaire pour que les liaisons du substrat (réactif) soient rompues.
- La présence de l'enzyme a pour effet de la diminuer de façon très importante.
- Lors de l'absorption de cette énergie, la vitesse des molécules de réactifs (substrats) augmente et donc la fréquence et le nombre de collisions entre elles. De même, l'agitation thermique augmente ce qui fragilise les liaisons qui sont donc plus faciles à rompre.
- Quand toute l'énergie d'activation est absorbée, la molécule de réactif est dans l'état de transition : c'est l'état le plus énergétique, donc le plus instable, donc celui qui évolue spontanément, la réaction peut avoir lieu.
- ΔG_A est la différence de l'énergie l'état initiale (substrats) et l'énergie à l'état de transition.
- Les nouvelles liaisons des produits se forment en libérant de l'énergie et ces nouvelles molécules tendent vers un état plus stable.
- La différence d'énergie entre réactifs et les produits est la variation d'énergie libre de Gibbs.
- Les enzymes ne modifient pas la variation d'énergie libre de Gibbs.



11. Exemples de dosage d'enzymes en pathologie humaine :

BILAN	ENZYME	ACTION	ORIGINE	PATHOLOGIES (élévation du taux)
Hépatogastro-entérologie	Les transaminases : 1. L'alanine aminotransférase (ALAT) ou la glutamate-pyruvate-transaminase (TGP)	-Catabolisme des acides aminés -Réaction de transamination (transfert d'un groupement amine)	+++Foie	Pathologies hépatiques
	2. L'aspartate aminotransférase (ASAT) ou la glutamate-oxaloacétate-transaminase (TGO)	NH ₂ d'un acide aminé sur un acide cétonique.	Foie+, muscle, cœur+, rein, hématie	Pathologies hépatiques et musculaires
	La lipase pancréatique	-Hydrolyse des triglycérides en glycérol et en acides gras.	Pancréas	Pathologies du pancréas
Cardiologie	L'isoenzyme CPK-MB de la créatine phosphokinase	-Mise en réserve de l'énergie Créatine-phosphate + ADP ↔ créatine + ATP	Myocarde	Marqueur précoce de la nécrose du myocarde