

Fiche – Réactions enzymatiques

« Les chemins de la biologie »



Introduction

Les protéines sont des macromolécules, composées d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés reliés les uns aux autres par des fonctions amides = liaisons peptidiques. La configuration des AA naturels est presque toujours L en Fischer c'est-à-dire S en CIP. Il existe 20 AA codés. Une protéine est constituée de 200-300 AA mais le record est de 27000. Pour les assemblages de petite taille on parle de polypeptides.

Protéines à activité chimique : les enzymes

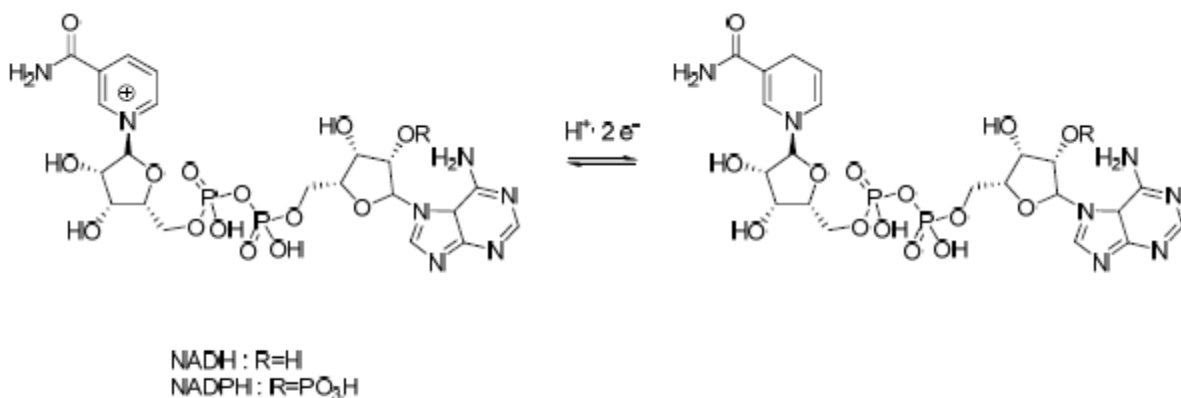
Les enzymes sont des protéines catalysant des réactions chimiques du métabolisme. Pour chaque enzyme, on peut définir une réaction chimique associée et le plus souvent un substrat caractéristique. Elles réalisent des réactions indispensables telles que la détoxification, l'activation de médiateurs chimiques, la digestion, la synthèse d'hormones, de protéines.

On distingue 6 classes d'enzymes :

- Oxydoréduction → oxydoréductases
- Transfert → transférases
- Hydrolyses → hydrolases
- Coupure de liaisons → lyases
- Isomérisation → isomérases, synthétases
- Couplage → ligases

Coenzymes NADH/NADPH

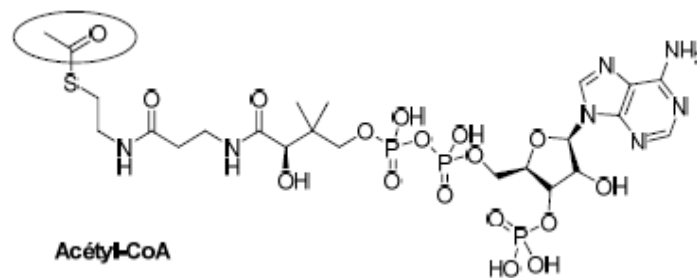
Coenzyme souvent associé aux enzymes de la classe des oxydoréductases.



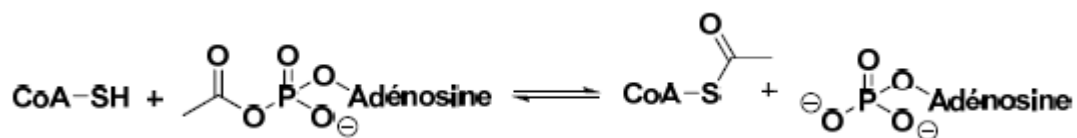
NADH et NADPH sont des donneurs d'hydrure H⁻. Les réactions enzymatiques (comme celle catalysée par l'alcool déshydrogénase) sont stéréospécifiques. On réduit l'aldéhyde en alcool par NADH ou NADPH et on oxyde l'alcool (attention jamais alcool tertiaire !!!) en aldéhyde ou cétone par NAD⁺. Si les enzymes comme l'alcool DH ne sont pas présentes, les réactions ne se passent pas.

Les acyl-CoA

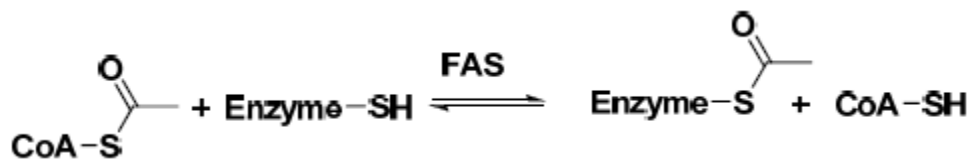
Les acyl-CoA, en particulier l'acétyl-CoA (bloc de 2carbones) dans la synthèse d'AG notamment, par condensation de Claisen.



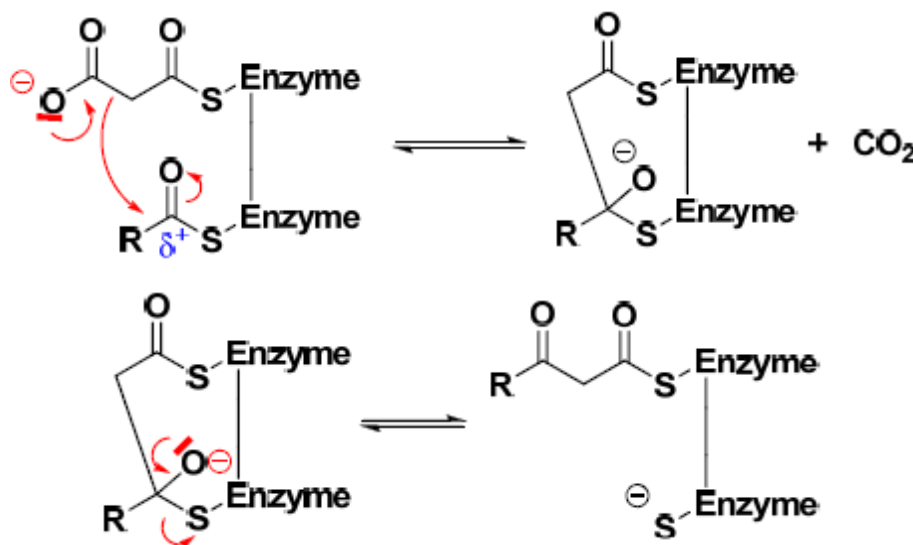
Le soufre est très nucléophile et permet une thioestérification sur l'acide, l'acétyle se fixe sur CoA-SH.



L'enzyme catalysant la biosynthèse des AG et FAS fatty acid synthase ou PKS polyketide synthase.



La condensation de Claisen fait intervenir des thioesters et débute par une décarboxylation en milieu basique. On va allonger la chaîne d'un bloc de 2 carbone CH₂-CO

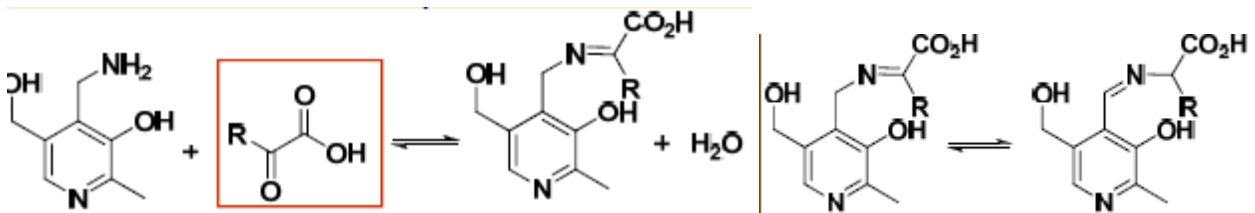


Les flavines

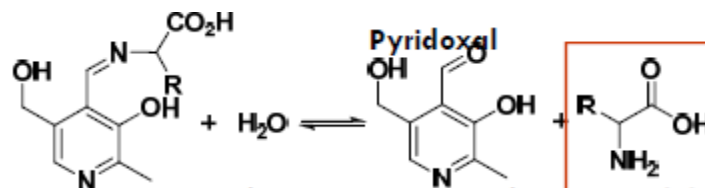
Elles servent à transférer l'oxygène dans des oxydations comme celles impliquant des monooxygénases. Les flavines sont à l'intérieur de l'enzyme et leur action est souvent couplée au NADPH.

Pyridoxal/ pyridoxamine

Ce sont des co-facteurs qui favorisent les interactions avec les groupes carbonyles et les amines primaires par les enzymes.



L'enzyme est une aminotransférase, on passe par une étape de tautomérie intermédiaire qui nous permet d'obtenir en produit :

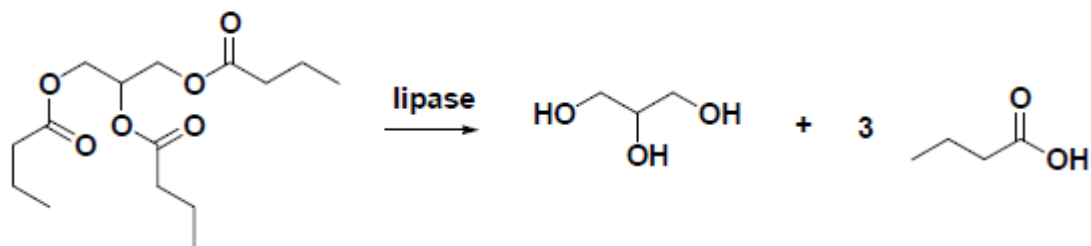


Pyridoxal et Pyridoxamine sont associés à des ions Mg²⁺ ou Zn²⁺ ou des ions ferrique et cuivre notamment contenus dans les porphyrines, impliquées dans la synthèse de l'hème.

Hydrolases

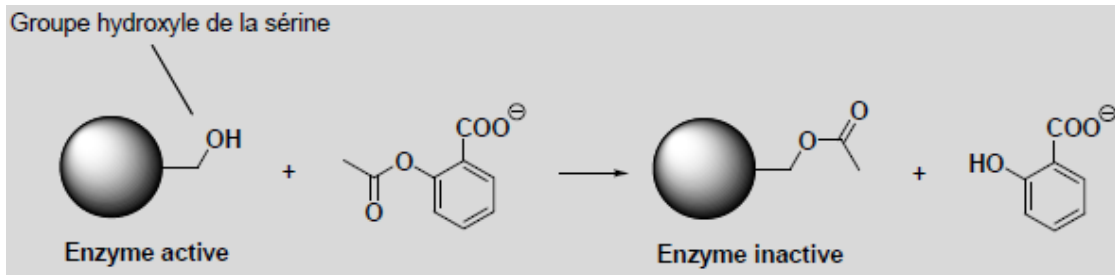
Ce sont des enzymes capables d'hydrater ou d'hydrolyser divers substrats portant des groupes fonctionnels différents. Au niveau de leur site actif, les hydrolases possèdent une triade catalytique sérine-histidine-aspartate ou cystéine-histidine aspartate, respectivement sérine hydrolase et thiol hydrolase.

Les lipases hydrolysent les lipides et possèdent une triade catalytique sérine-histidine-aspartate.



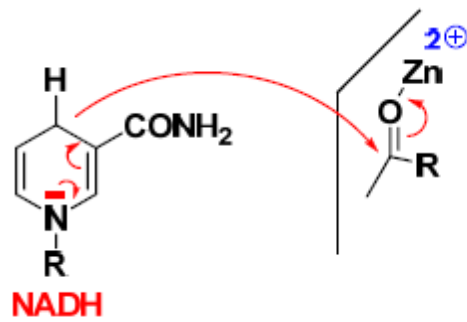
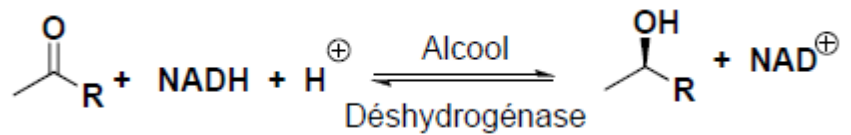
On a attaque de l'OH de la sérine sur le C=O de l'ester avec élimination d'un alcool par addition-élimination.

L'aspirine inactive la synthèse de la prostaglandine par acétylation d'une sérine de son site actif. L'aspirine est donneur d'acyle qui par trans-estérification fait réagir l'alcool de la sérine de l'enzyme, ce qui lui confère son activité anti-inflammatoire.

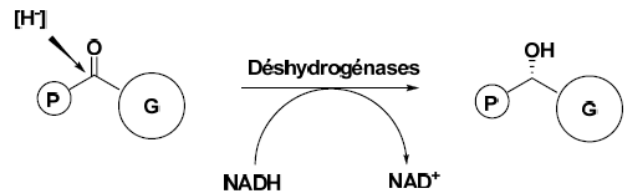


Hydrogénases/déshydrogénases

Elles appartiennent à la classe des oxydoréductases, et ont la capacité d'oxyder les alcools par déshydrogénation. Les enzymes déshydrogénases sont des métalloenzymes (cations métalliques au site actif Cu/Zn/Fe). Elles peuvent hydrogéner les doubles liaisons C=O des cétones et aldéhydes et certains alcènes. La réaction est renversible.



Cette réaction enzymatique est stéréosélective et NON stéréospécifique. Le donneur d'hydrure est NADH. L'hydrogénation des cétones se fait de manière énantiosélective selon la taille relative des substituants.



Enzymes oxydantes

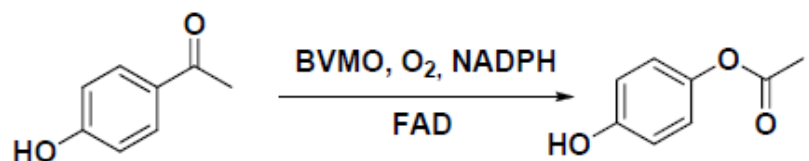
On a 4 familles d'enzymes qui réalisent des oxydations de substrats organiques et qui sont impliquées dans les mécanismes de détoxification (foie et rein).

- Les déshydrogénases oxydent les alcools en carbonyles.
- Les oxygénases utilisent l'O₂ moléculaire et vont intercaler 1 ou 2 atomes d'oxygène dans la molécule.
- Les oxydases utilisent O₂ comme oxydant sans l'incorporer dans le substrat. H₂O₂ est un sous produit de réaction.
- Les peroxydases utilisent H₂O₂ comme oxydant mais sans incorporer de O dans le substrat au cours de la réaction.

- Monooxygénases

Les monooxygénases sont des métalloenzymes qui vont utiliser O₂ comme oxydant. Elles incorporent un oxygène au substrat. Dans le

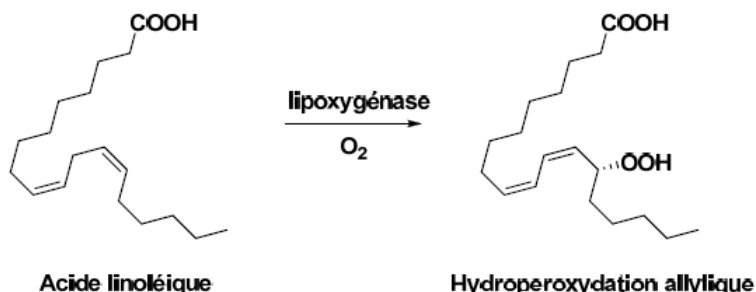
système microbien on retrouve les BVMO Bayer Villiger Mono-Oxygénases qui détoxifient les composés benzéniques, et qui nécessitent comme cofacteurs NADPH ou FAD.



La plupart des MO à atome de fer sont des cytochromes P450 qui participe énormément au métabolisme hépatique +++ en pathologie.

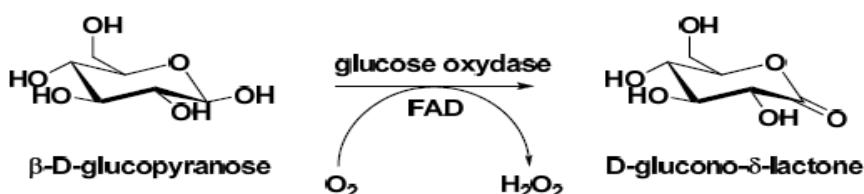
- **Dioxygénases**

Ce sont des métalloenzymes qui utilise O₂ comme oxydant et qui incorporent 2 atomes d'oxygènes au substrat. Les lipoxygénases participent à la dégradation des AG. On a création d'un carbone asymétrique à cause de la stéréosélectivité de l'enzyme.



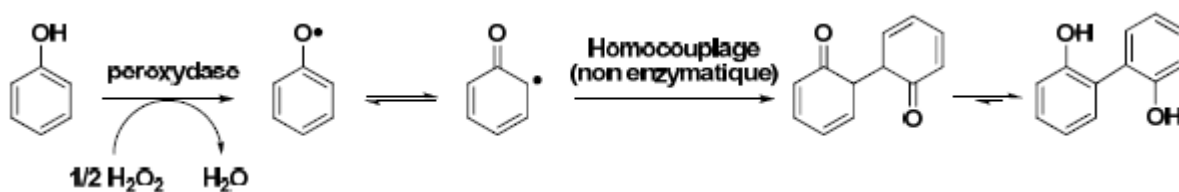
- **Oxydases**

Les oxydases utilisent O₂ comme oxydant mais ne l'incorpore pas au substrat. C'est par exemple l'oxydation du glucose en gluconolactone qui est hydrolysé ensuite en acide glucuronique.



- **Peroxydase**

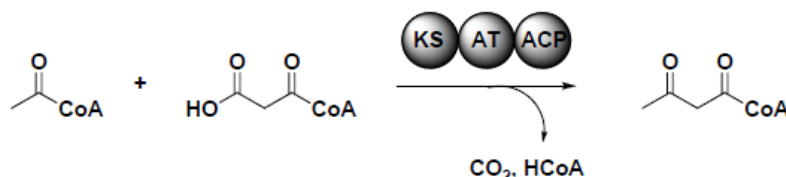
Les peroxydases utilisent H₂O₂ comme oxydant, mais ne l'incorporent pas dans le substrat. On passe par un mécanisme radicalaire.



Formation de liaisons C-C

La formation de liaison C-C est rendue difficile par le peu, voire l'inexistence, de différence d'électronégativité entre les 2 atomes.

- **PKS polykétide synthase**



Les polycétides sont formés par condensation de Claisen avec des sous unités acétyles ou malonyles, par l'action de PKS à partir d'acétyl-CoA ou de malonyl-CoA. Les PKS sont des complexes enzymatiques composés de plusieurs enzymes qui réalisent plusieurs réactions sur le même substrat.

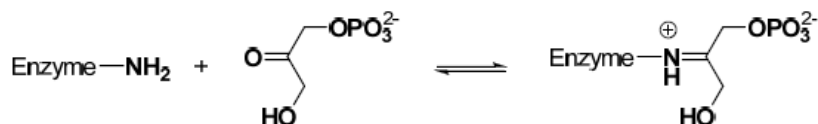
La biosynthèse des AG implique l'enzyme FAS et de l'acétylCoA on a une acétylation de l'enzyme puis une transestérification.

- Aldolase

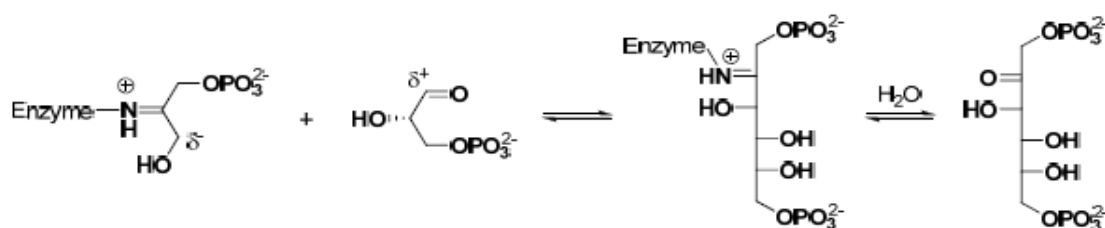
On va avoir un carbanion en alpha nucléophile d'un carbonyle avec un électrophile en générale aldéhyde mais pas obligatoirement.

La biosynthèse des glucides fait intervenir des réactions d'aldolisation croisée catalysées par des aldolases.

Condensation entre l'amine d'une lysine et la cétone du DHAP.

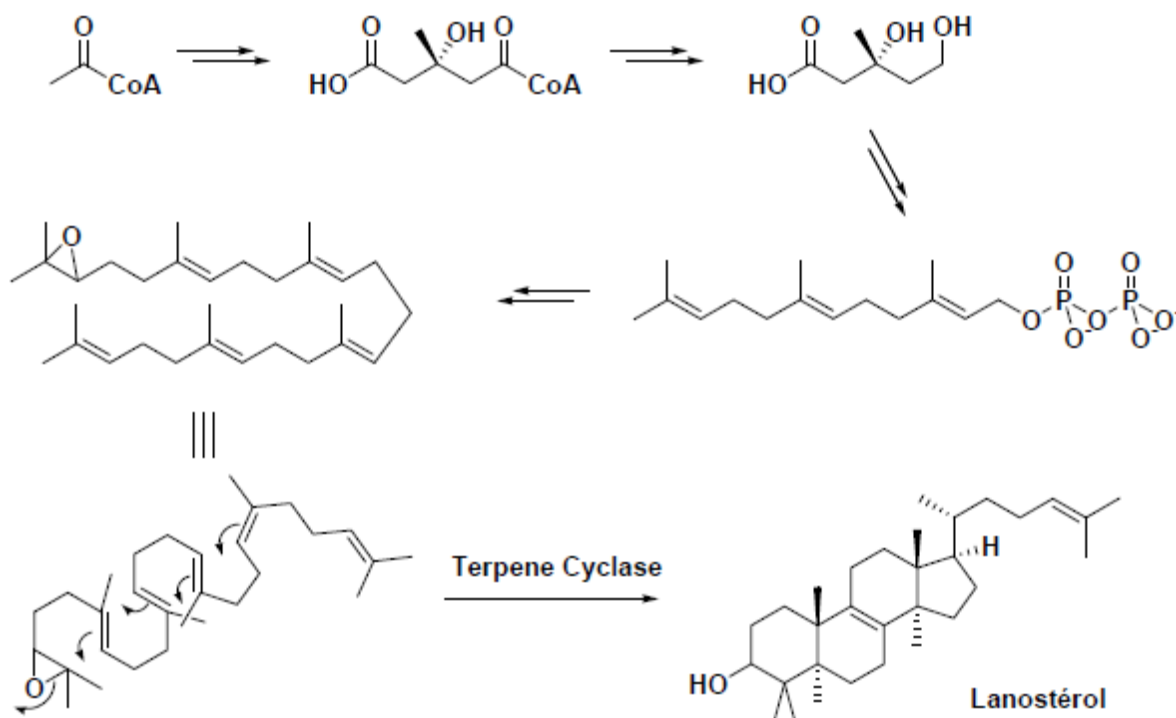


Aldolisation entre l'iminium et un aldéhyde.



- Terpènes cyclases

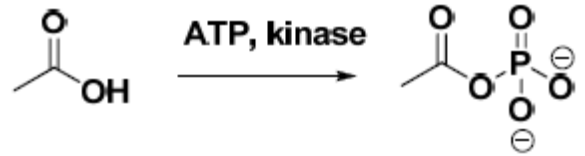
Les terpénoïdes sont des métabolites secondaires inclus dans les composés odorants végétaux. Ce sont des polycycles dont les précurseurs sont acycliques mais polyènes. Les stéroïdes dérivent des triterpénoïdes.



La réaction de cyclisation est stéréospécifique, c'est le paradigme de Stork-Eschenmoser qui dit que des doubles liaisons E conduisent à des cycles fusionnés en trans et que les Z conduisent à des cis.

Phosphorylation/ kinases

Les groupements PO_3^{2-} interviennent dans le métabolisme énergétique avec l'ATP. La phosphorylation est catalysée par des enzymes que l'on appelle des kinases, et la déphosphorylation, par des phosphatases.



On peut réaliser des réactions d'amidification, d'estérification ou de formation de thioesters par l'intermédiaire de ligases.

