

Cours d'Enzymologie



Destiné aux étudiants **L3 Génétique**

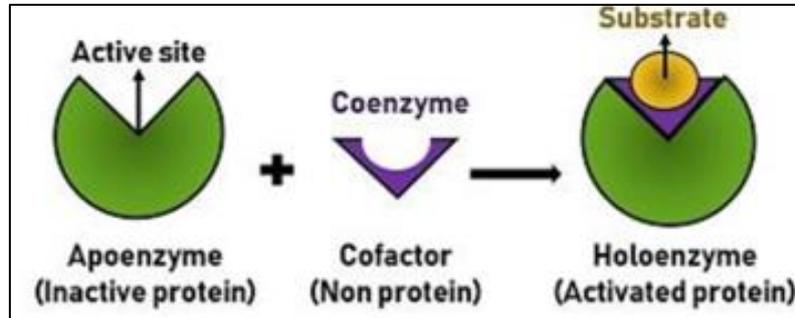
Année universitaire 2022-2023

Conçu par Dr. BECHKRI S.
Maitre de Conférences catégorie A
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Université Frères Mentouri Constantine 1

IX. Les coenzymes

IX.1. Définition

Les coenzymes sont des molécules biologiques de nature non protéique (thermostables), liées à une protéine enzymatique.



Ils participent à la réaction chimique mais diffèrent complètement des substrats des réactions : les substrats sont transformés en produits, les coenzymes, après une ou plusieurs réactions retrouvent toujours leur état initial.

A l'exception des hydrolases, les enzymes requièrent pour leur fonctionnement la présence absolue de coenzyme.

Le nombre des coenzymes est plus restreint que celui des enzymes : environ une vingtaine.

IX.2. Rôles

Les coenzymes ont des fonctions d'accepteurs et de transporteurs de radicaux libérés au cours de la catalyse. Ils fixent et transportent :

- Des hydrogènes et des électrons au cours des réactions d'oxydo-réduction
- Des radicaux autres que les hydrogènes et les électrons dans les autres réactions.

La spécificité de la réaction ne dépend pas des coenzymes, mais uniquement de l'apoenzyme.

IX.3. Types

IX.3.1. Les coenzymes groupements prosthétiques

Leur concentration est nécessairement la même que celle de l'enzyme, c'est-à-dire très petite (on dit catalytique). Ces coenzymes sont fortement liés à l'enzyme par des liaisons covalentes qu'il n'est pas possible de séparer sans dénaturer la protéine. Ils sont appelés coenzymes liés parce qu'ils ne se dissocient pas de l'enzyme.

Exemples : FAD, cytochromes, coenzyme Q ...

IX.3.2. Les coenzymes cosubstrats ou coenzymes vrais

Ces coenzymes forment des liaisons non covalentes avec l'enzyme et sont facilement dissociables de la partie protéique de l'enzyme. Cette liaison est renouvelée à chaque réaction effectuée : l'énergie mise en jeu par la liaison enzyme-coenzyme est du même ordre de grandeur

que l'énergie mise en jeu dans la liaison enzyme-substrat ; dans ce cas, la concentration des coenzymes doit être du même ordre de grandeur que celle du substrat (on dit stoechiométrique). Ces coenzymes sont appelés coenzymes libres parce qu'ils se dissocient de l'enzyme à chaque réaction catalysée. Plusieurs de ces molécules ne peuvent pas être synthétisées par la cellule et doivent être apportées par l'alimentation : ce sont les vitamines.

Exemples : NAD, ATP ...

XI.4. Les principaux coenzymes

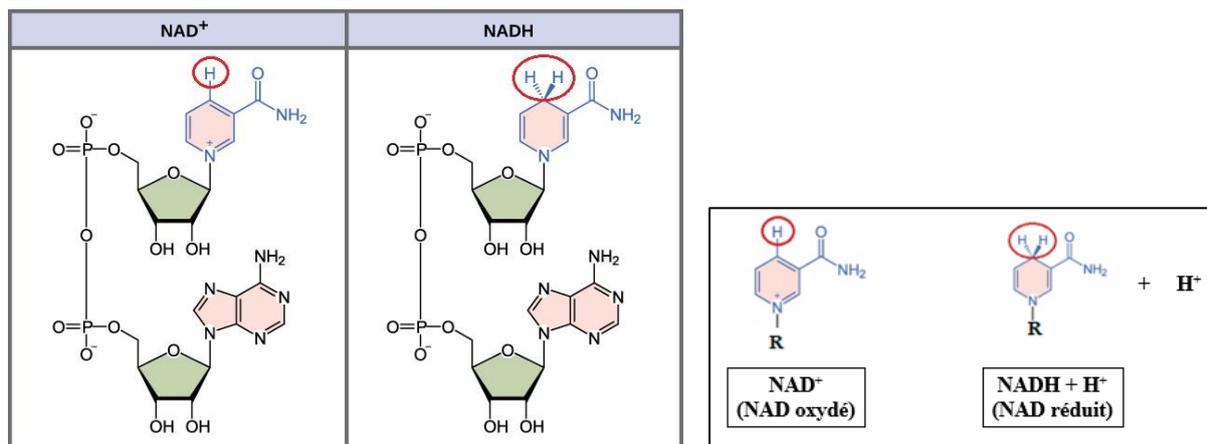
XI.4.1. Les coenzymes d'oxydo-réduction

Les enzymes qui catalysent les réactions dans lesquelles sont impliqués ces coenzymes sont des déshydrogénases ou des réductases. On en distingue :

- Les coenzymes nicotiniques ou pyridiniques

Ils dérivent du nicotinamide ou vitamine PP, les plus importants sont les nicotinamides dinucléotides suivants : NAD⁺ (Nicotinamide Adénine Dinucléotide) et NADP⁺ (Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate).

- Structure et mécanisme d'action



Exemple de réaction



- Rôle biologique des formes réduites NADH et NADPH

- **NADH** : produit des réactions d'oxydations cataboliques. Réoxydé en NAD⁺ dans les conditions aérobies avec production concomitante d'ATP (chaîne de phosphorylation oxydative)
- **NADPH** : lié aux réactions anaboliques de biosynthèse (acides gras - acides aminés). Également important dans la photosynthèse.

L'oxydation de NADH, H⁺ par O₂ gazeux est une réaction très exergonique.



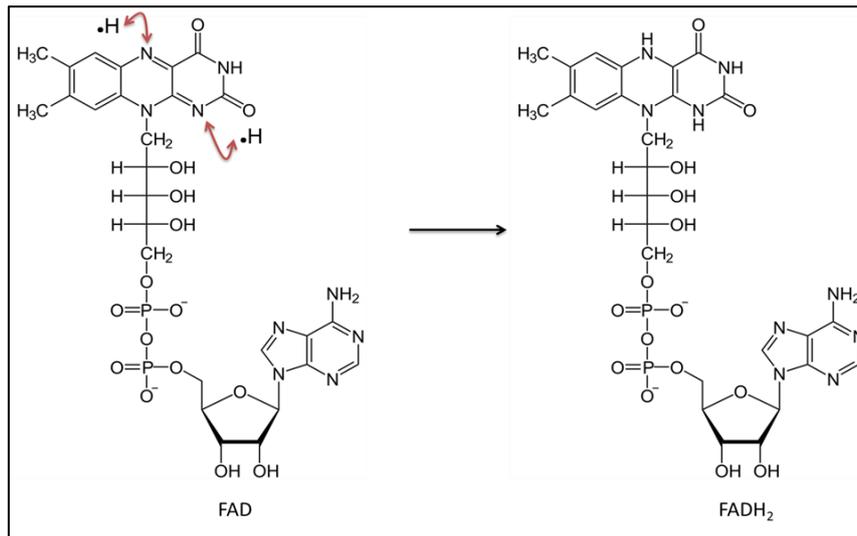
L'oxydation totale du NADH (produit par le catabolisme) par l'O₂ a lieu dans la mitochondrie grâce à la chaîne respiratoire avec production d'ATP (phosphorylation oxydative).

- **Les coenzymes flaviniques**

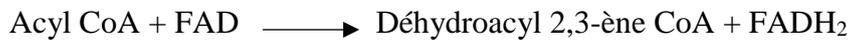
Ils dérivent de la riboflavine ou vitamine B₂. On distingue :

- La Flavine MonoNucléotide ou FMN
- La Flavine Adénine Dinucléotide ou FAD.

Structure et mécanisme d'action



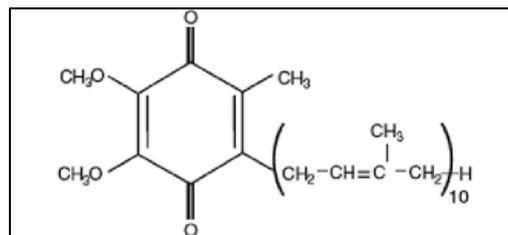
Exemple de réaction



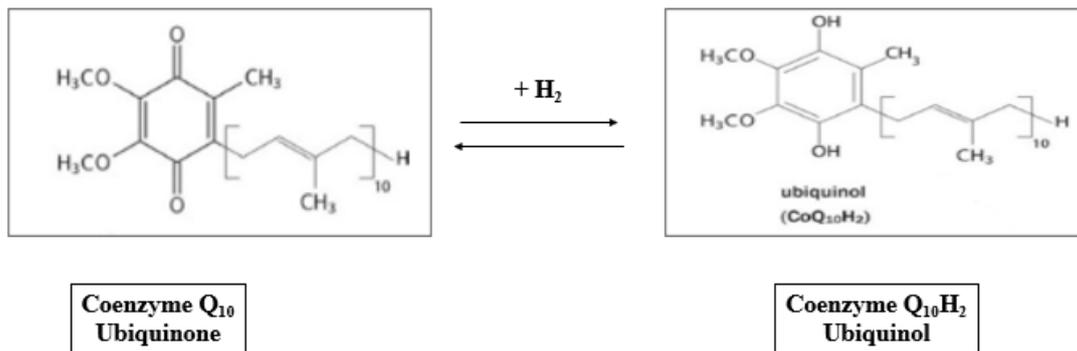
- **Les coenzymes quinoniques : ubiquinone et plastoquinone**

L'ubiquinone ou coenzyme Q₁₀ est un transporteur d'hydrogènes à partir des substrats organiques vers l'oxygène dans la chaîne respiratoire mitochondriale. Elle n'a pas une origine vitaminique et peut être synthétisée par toutes les cellules.

Les ubiquinones diffèrent entre elles par la longueur de la chaîne latérale constituée de n radicaux isoprène polymérisés. Le nombre n est égal à 10 chez l'ubiquinone d'où le nom du coenzyme Q₁₀ :



- **Mécanisme d'action**



- **Les métalloporphyrines**

Les métalloporphyrines sont de véritables groupements prosthétiques liés à leur apoenzyme respective par des liaisons covalentes. Ces coenzymes résultent de l'union, sous forme de complexe, d'un atome de fer et d'une porphyrine (dérivé par substitution du noyau tétrapyrrolique). On les rencontre dans les cytochromes et les peroxydases.

- **Les cytochromes**

Chromoprotéines présentes dans toutes les cellules. Le groupement prosthétique ferroporphyrinique est le même. Seules les apoenzymes qui leur sont solidement accrochés par des liaisons covalentes sont différentes et leur confèrent des potentiels redox différents. Tous les cytochromes fonctionnent sur le même principe. C'est le fer du groupement prosthétique qui transporte les électrons par passage réversible du fer ferrique en fer ferreux.



- **Les catalases et les peroxydases**

Ce sont aussi des chromoprotéines dans lesquelles le fer reste toujours sous forme ferrique et ne change pas de valence. Elles contiennent quatre groupements hématiniques et souvent du cuivre.

Les catalases catalysent la décomposition de l'eau oxygénée ou peroxyde d'hydrogène : $\text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \text{H}_2\text{O} + \frac{1}{2} \text{O}_2$

Les peroxydases oxydent certains substrats à partir d'un peroxyde comme l'eau oxygénée.

- **Les oxygénases**

Ces métalloprotéines catalysent l'incorporation d'un atome (monooxygénase) ou d'une molécule d'oxygène (dioxygénase) sur un substrat. Certains sont des cuproprotéines et ferroprotéines (fer non hématinique).

- **Protéines fer-soufre**

Interviennent dans les séquences de transport des électrons aussi bien dans la chaîne respiratoire que dans la photosynthèse. Le fer est non héminique et le soufre sous forme sulfure. Le transport des électrons se fait encore par changement de valence du fer passant réversiblement du fer ferrique au fer ferreux.

XI.4.2. Les coenzymes de transport de radicaux monocarbonés

Les radicaux monocarbonés susceptibles d'être transportés par leurs coenzymes spécifiques sont :

CO₂, -CH₃, -CHO, -CH₂OH, ... Parmi les plus rencontrés :

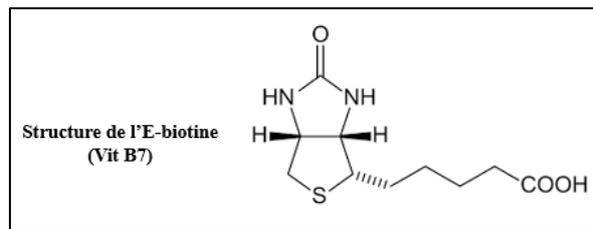
- **Coenzymes de transport de CO₂**

Le CO₂ est la forme la plus oxydée du carbone. La décarboxylation est une réaction courante dans les cellules animales et végétales. La carboxylation, la réaction inverse, est moins fréquente et nécessite de l'énergie et un transporteur. Deux coenzymes servent de transporteurs de CO₂, la biotine pour les petites molécules et la vitamine K pour les protéines.

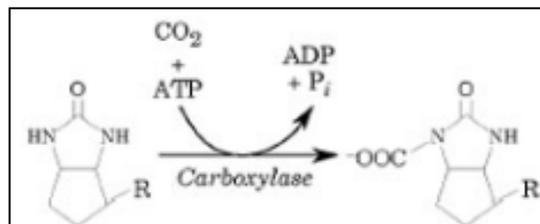
• **La biotine ou vitamine H**

La biotine est un coenzyme qui est réuni à l'apoenzyme par une liaison covalente amide. Elle est formée de deux hétérocycles accolés dont l'un contient deux atomes d'azote et l'autre un atome de soufre.

Exemple : réaction catalysée par la pyruvate carboxylase et faisant intervenir la biotine :



- **Mécanisme d'action**



- **Les vitamines K**

Dérivent toutes du noyau naphthoquinone. Ces vitamines entrent dans la synthèse des coenzymes des carboxylases. Ces coenzymes réalisent, au cours de la post-traduction, des carboxylations en formant des résidus carboxyglutamiques, utiles à l'activation des protéines et des facteurs impliqués dans la coagulation du sang.

- **Coenzymes de transport de radicaux autres que CO₂**

- **S-adénosyl-méthionine**

Ce coenzyme dérive de la méthionine, acide aminé indispensable. C'est la forme active de transport et de fixation du radical méthyle (-CH₃). Il est donneur de méthyle dans les réactions catalysées par le groupe des méthyltransférases qui fixent des groupements méthyles aux accepteurs convenables comme :

- Les acides nucléiques
- Les protéines
- Les colamines pour former les cholines
- La nicotinamide pour former le méthylnicotinamide, forme d'élimination de cette vitamine. La perte du méthyle transforme le cofacteur en S-adénosyl-homocystéine.

Exemple :

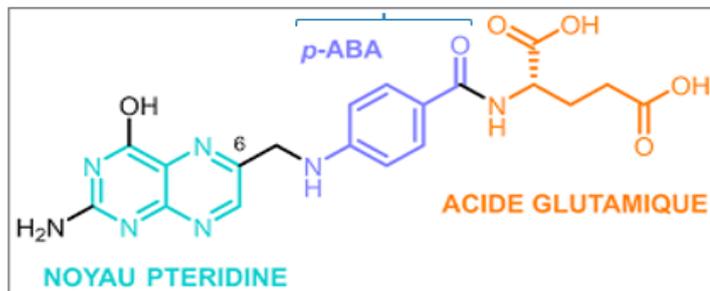
Ethanolamine + 3 S-adénosylméthionine \longrightarrow Choline + 3 S-adénosylhomocystéine

- **Acides foliques (folates)**

L'acide tétrahydrofolique (THF) est la forme activée et fonctionne comme cofacteur de nombreux systèmes enzymatiques de transfert de radicaux à un carbone autre que le CO₂. Le radical méthyle (-CH₃) est transporté par l'azote N5 qui peut être transféré ensuite sur la désoxyribo-uridine pour former la désoxythimidine.

Le coenzyme peut transporter aussi le groupement formyl sur l'azote N10. La synthèse du noyau purique et des acides nucléiques dépend des réactions de transformylation (transport de -CHO).

Structure de l'acide tétrahydrofolique
(Vit B9)



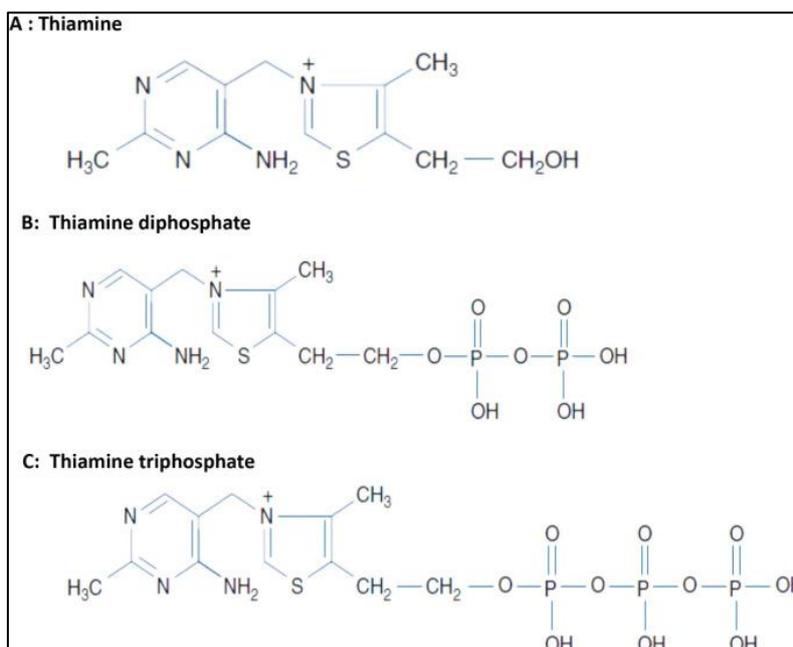
P-ABA = Acide para-amino-benzoïque

XI.4.3. Les coenzymes de transport de radicaux à deux ou plusieurs carbones

Il s'agit des coenzymes chargés de transporter les radicaux acyle, aldéhyde, carboxyle... Nous étudierons essentiellement trois coenzymes importants :

- La thiamine pyrophosphate (TPP)

Ce coenzyme dérive de la thiamine ou vitamine B1. Il sert de coenzyme à des enzymes libérant des radicaux R-CO- à partir de molécules plus complexes et les transfèrent sur d'autres coenzymes ou substrats. Il intervient particulièrement dans la décarboxylation oxydative des acides α -cétoniques en particulier le pyruvate et l' α -cétoglutarate en présence de la pyruvate déshydrogénase et de l' α -cétoglutarate déshydrogénase respectivement.



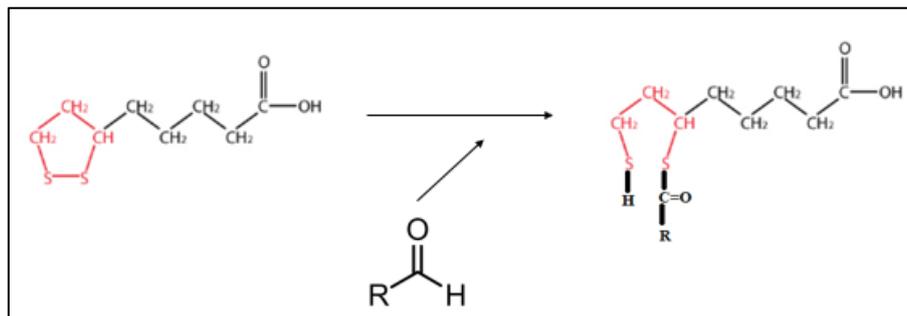
Mécanisme d'action

La thiamine pyrophosphate intervient comme coenzyme accepteur de radicaux dans les réactions de transcétolation (voie des pentoses phosphates et cycle de Calvin). Dans ce cas, c'est le radical $\text{-CO-CH}_2\text{OH}$ qui est transporté sur le ribose 5-P.

- Acide lipoïque et lipoamide

L'acide lipoïque est un coenzyme de transfert d'hydrogène et de groupement acyle, contenant deux atomes de soufre dans sa molécule et fonctionnant essentiellement dans les réactions de décarboxylation oxydative. Il possède un groupement carboxylique à l'extrémité de sa chaîne latérale. Ce groupement est souvent amidifié, et c'est par cette extrémité qu'est assurée la liaison avec l'apoenzyme protéinique spécifique. L'holoenzyme formée prend alors le nom de lipoamide.

Mécanisme d'action

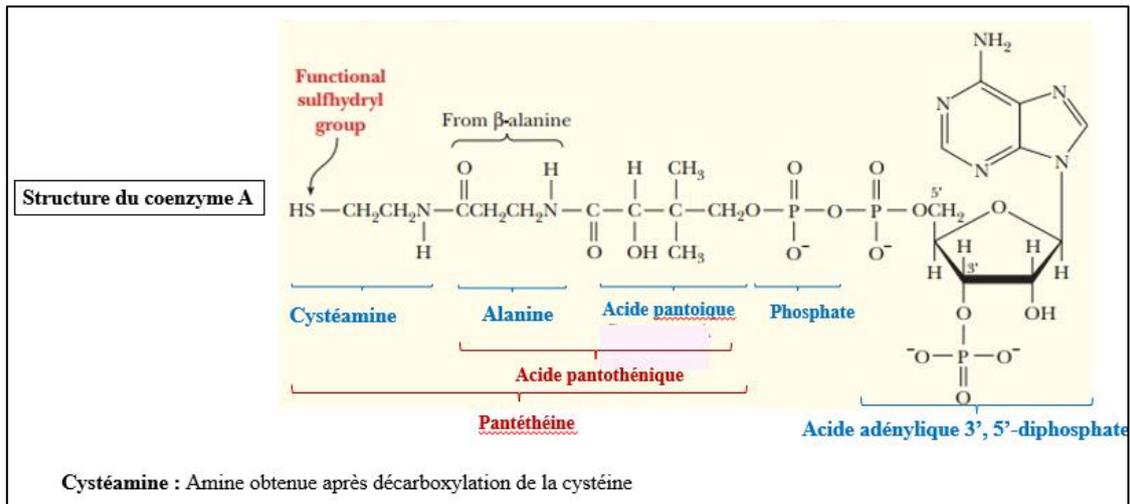


Comme annoncé précédemment, il sert d'accepteur de radicaux acyles par la thiamine pyrophosphate. Dans le cas des réactions portant du pyruvate ou de l' α -cétoglutarate, le radical transporté est un acétyle ou un succinyle. L'enzyme responsable du transport de ces radicaux sur le lipoate est la pyruvate déshydrogénase ou l' α -cétoglutarate déshydrogénase. Une deuxième enzyme intervient, une acyltransférase (dihydrolipoyl-acyltransférase), qui transfère le radical acétyle ou succinyle sur le coenzyme A. Le lipoate est réoxydé par la dihydrolipoyl déshydrogénase à FAD qui transfère à la fin les électrons et leurs protons au NAD^+

- Le coenzyme A ou HSCoA

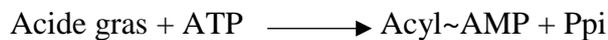
Ce coenzyme existe dans toutes les cellules. Il dérive d'une vitamine du groupe B, l'acide pantothénique. Il sert d'activateur des acides gras dans les réactions de dégradation. Il joue en même temps le rôle de transporteur de radical acyle R-CO-

La fixation du radical sur la fonction thiol produit la formation d'un thioester à haut potentiel énergétique R-CO~SCoA.



Les réactions d'activation dans lesquelles intervient le coenzyme A sont les suivantes :

- **Activation des acides gras**



La réaction globale est :



L'enzyme responsable est l'acyl~CoA synthétase.

- **Réaction de carboxylation**

Certaines réactions de carboxylation ne sont possibles que si le composé est lié au coenzyme A sous forme d'acyl~CoA. Les deux réactions importantes impliquant le coenzyme A sont celles de l'acétyl~CoA pour former du malonyl~CoA et du propionyl~CoA en vue de former du succinyl~CoA. Le CO_2 est apporté par la carboxybiotine.



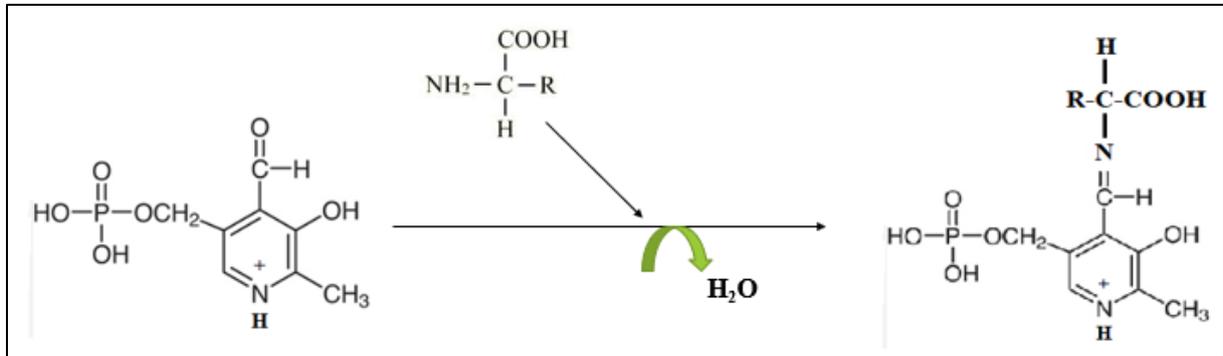
XI.4.4. Les coenzymes des aminotransférases : le pyridoxal phosphate

Le phosphate de pyridoxal (PAL) dérive de la vitamine B6 qui comprend la pyridoxine, la pyridoxamine et le pyridoxal. C'est le coenzyme fondamental du métabolisme des acides aminés. Il est capable de participer à plusieurs réactions métaboliques très différentes les unes des autres. Ces réactions sont :

- La transamination
- La racémisation
- Le départ des groupements OH et SH (élimination en α - β)
- La décarboxylation
- Les réactions de clivage de groupements carbonés

C'est un groupement prosthétique qui est relié à son apoenzyme par liaison covalente avec laquelle il forme une base de Schiff. Lors de la catalyse, il forme aussi une base de Schiff avec l'acide aminé.

Mécanisme d'action



Selon l'apoenzyme, il y a rupture de l'une ou l'autre des quatre liaisons autour du C α de l'acide aminé. Nous ne citerons que deux exemples :

- **Transamination** : échange du radical amine entre un acide aminé et un α -cétoacide par l'intermédiaire de la pyridoxamine phosphate



- **Elimination des fonctions thiol et amine sur la cystéine**



XI.4.5. Les coenzymes de transfert de phosphate et de groupements divers

Ce sont des structures chimiques synthétisées par les voies métaboliques normales chez l'homme. Ce sont des ribonucléosides-5'-polyphosphates. On distingue selon le groupement transféré :

- ✓ **L'adénosine triphosphate (ATP)**

C'est un nucléotide qui possède un double rôle : rôle de réserve énergétique et rôle de coenzyme transporteur de groupement(s) phosphate(s)

- ✓ **L'uridine diphosphate (UDP)**

C'est un coenzyme qui transporte des oses, tels le glucose ou le galactose, des osamines et des acides uroniques

- ✓ **La cytidine diphosphate (CDP)**

C'est un coenzyme transporteur de polyols, de choline et d'éthanolamine.