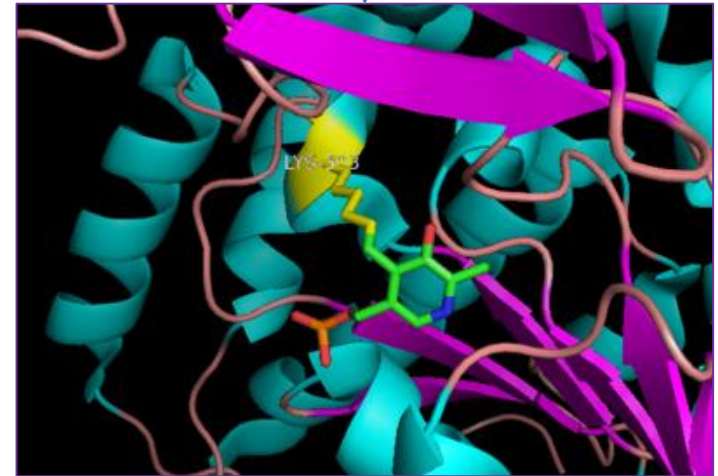


4. Mécanismes enzymatiques avec coenzymes (cofacteurs)

- a) Généralités
- b) Enzymes à pyrophosphate de thiamine (TPP)
- c) Enzymes à phosphate de pyridoxal (PLP)
 - i. réactions sur le carbone α
 - ii. réactions sur le carbone β
 - iii. réactions sur le carbone γ
- d) Enzymes à S-adénosyl-L-méthionine (SAM)

Cofacteurs {
• coenzymes (mol. organique)
• cation (Zn^{2+} , Ca^{2+} ...)



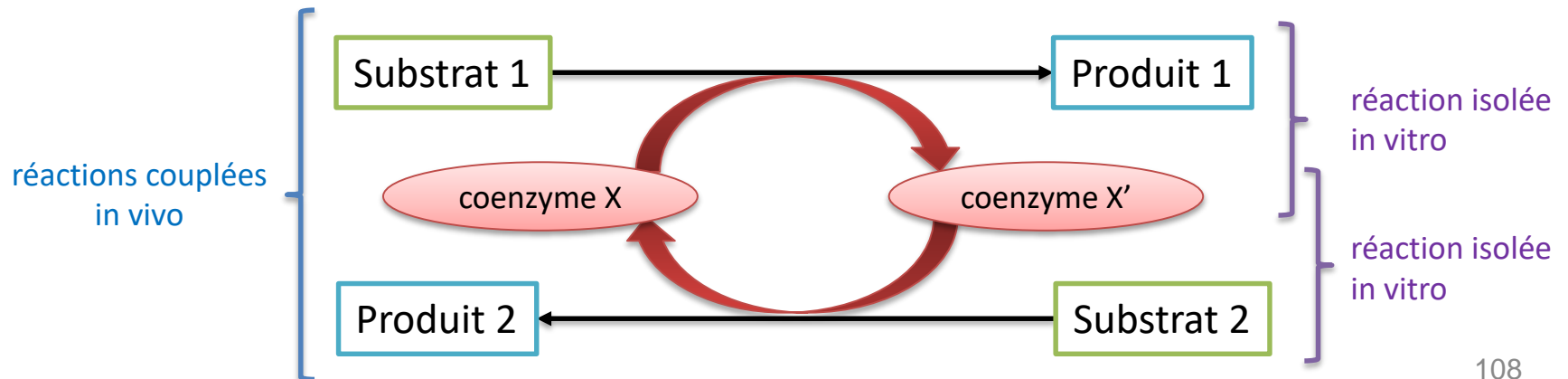
« aldimine interne »

a) Généralités

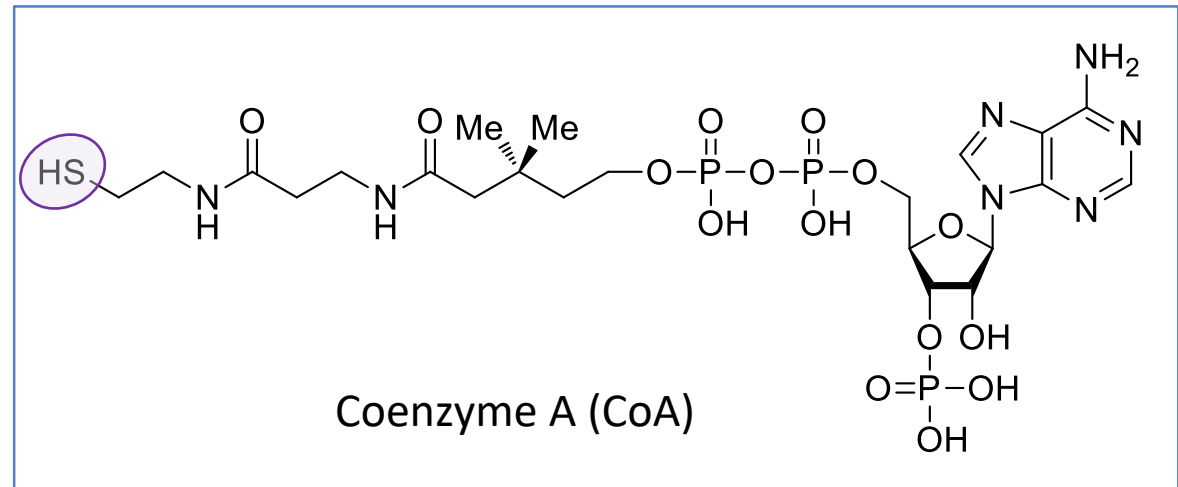
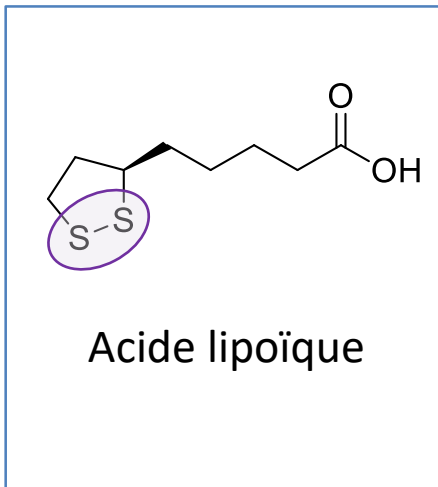
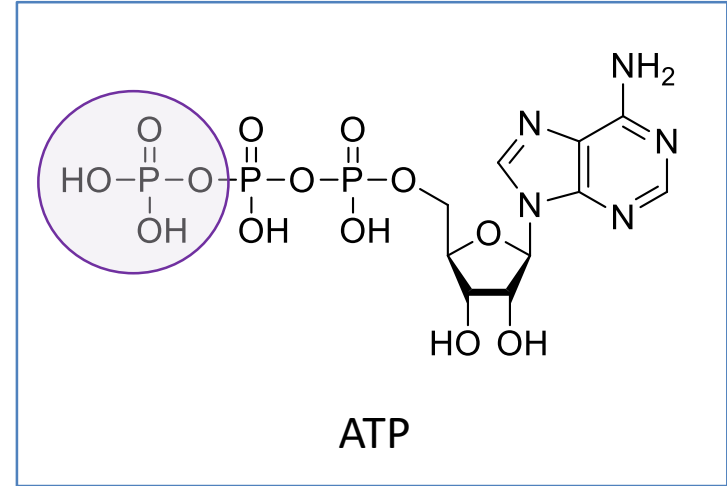
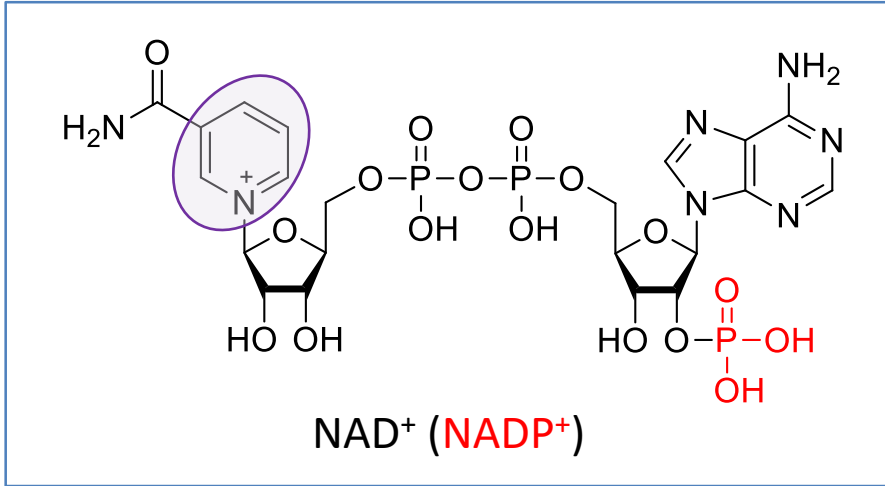
- Un *coenzyme* est une molécule indispensable au fonctionnement de certaines enzymes.
- Il existe plusieurs coenzymes et chaque coenzyme peut être *spécifique* de *différentes* enzymes.
- Au terme du processus catalytique, certains coenzymes restent **inchangés** : ce sont de véritables *co-catalyseurs* :



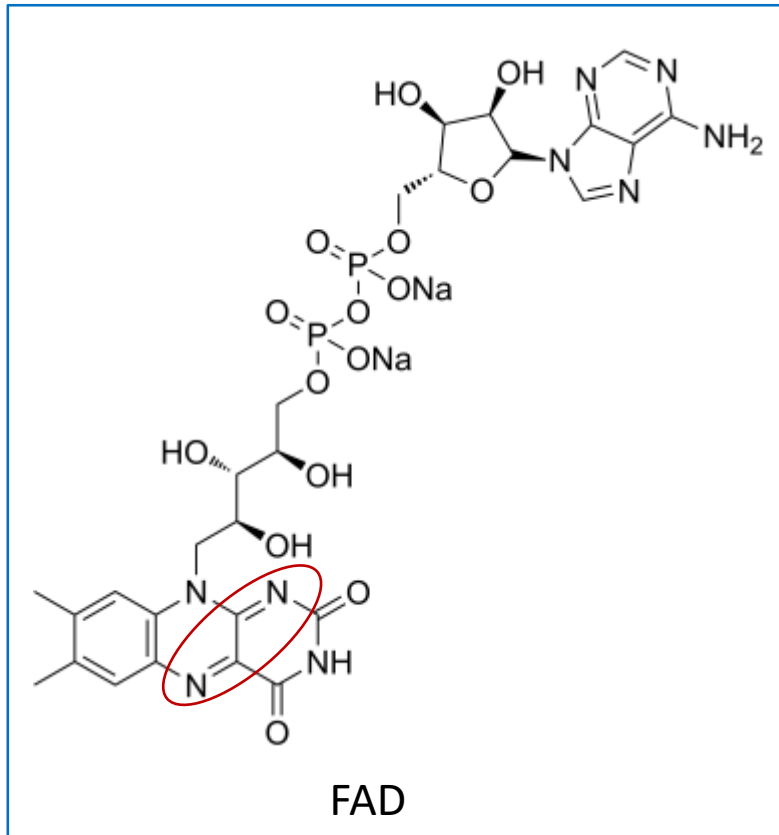
- D'autres coenzymes, à l'inverse, sont **transformés** au terme du processus catalytique (mais régénérés *in vivo* par une réaction complémentaire)



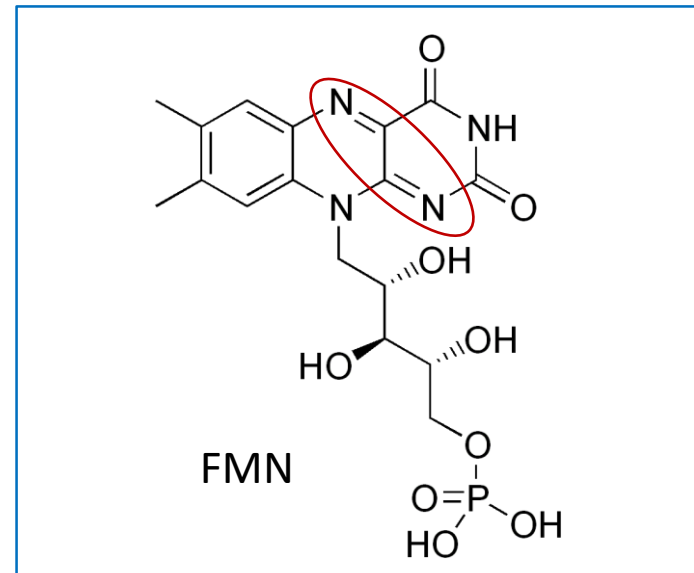
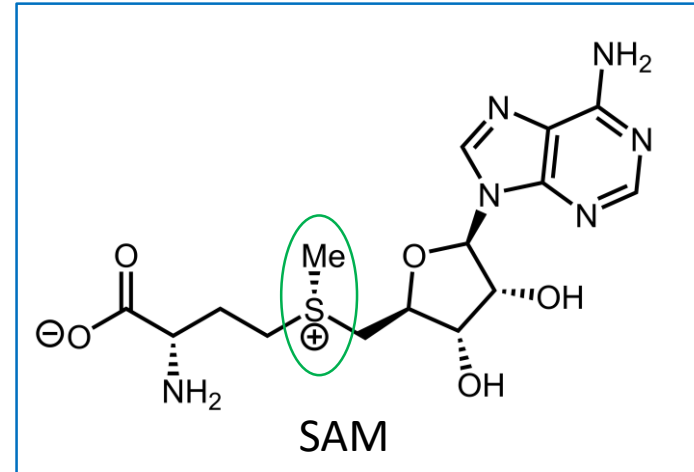
Coenzymes *transformés* au terme d'un cycle catalytique



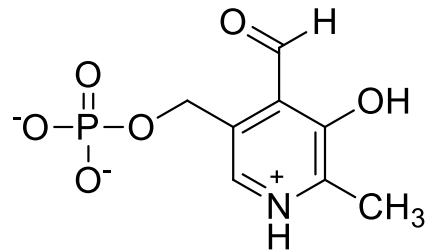
Coenzymes *transformés* au terme d'un cycle catalytique



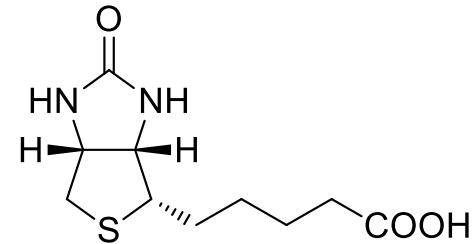
FAD : Flavine Adénine Dinucléotide
SAM : S-Adénosyl-L-Méthionine
FMN : Flavine MonoNucléotide



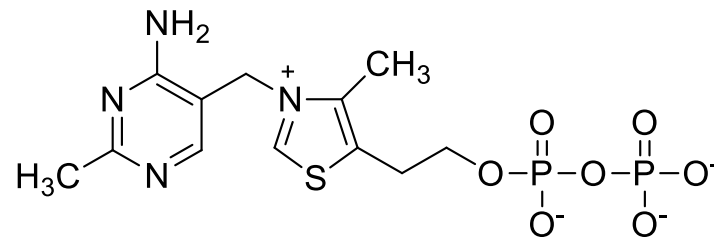
Coenzymes *inchangés* au terme d'un cycle catalytique



Phosphate de pyridoxal : PLP
(Vitamine B6 : forme active)

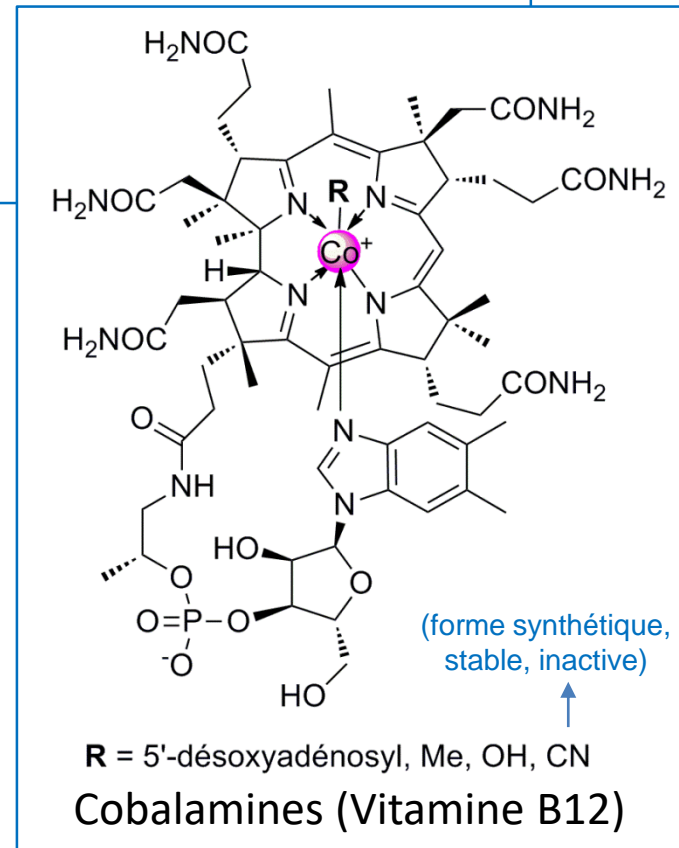
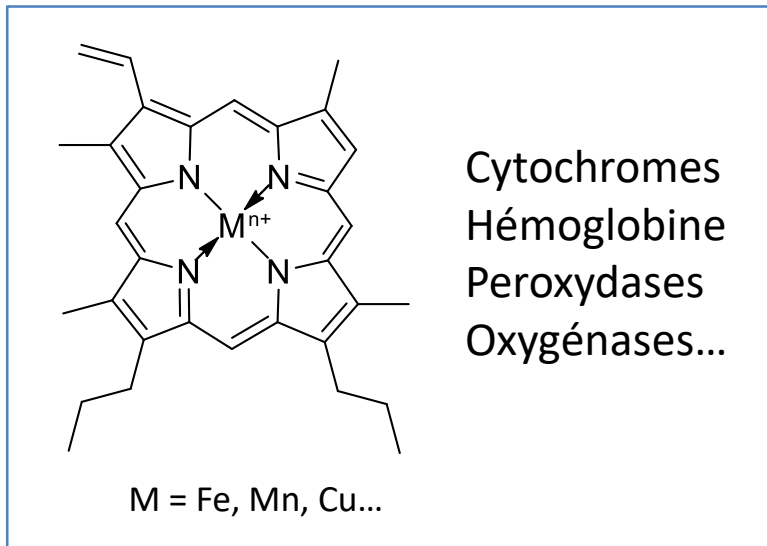
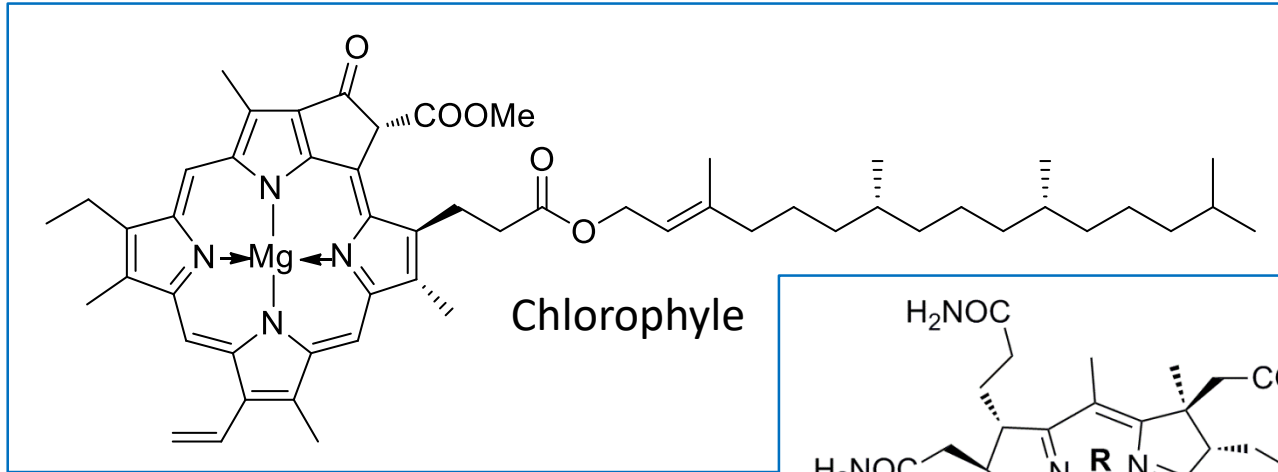


Biotine
(Vitamine B8 ou H)



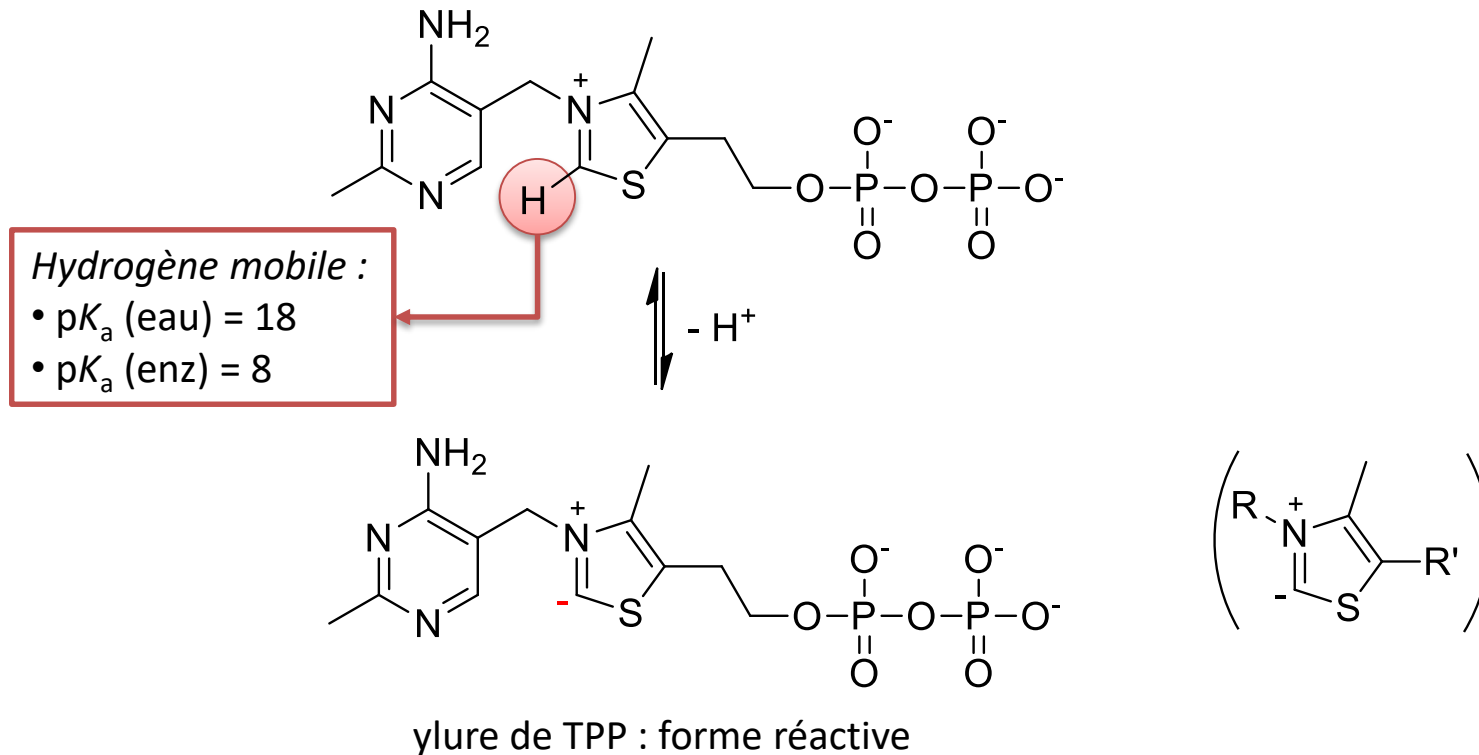
Pyrophosphate de thiamine : TPP
(provient de la Vitamine B1 : thiamine)

Co-enzymes dont le métal peut être *oxydé* ou *réduit* au cours d'un cycle catalytique



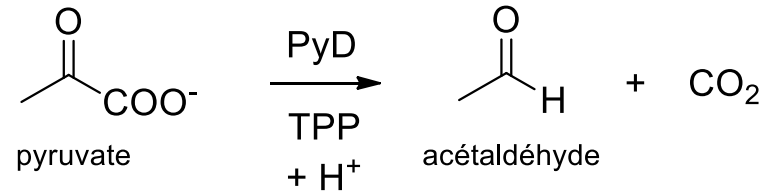
b) Enzymes à pyrophosphate de thiamine (TPP)

Le coenzyme TPP (Thiamine PyroPhosphate)

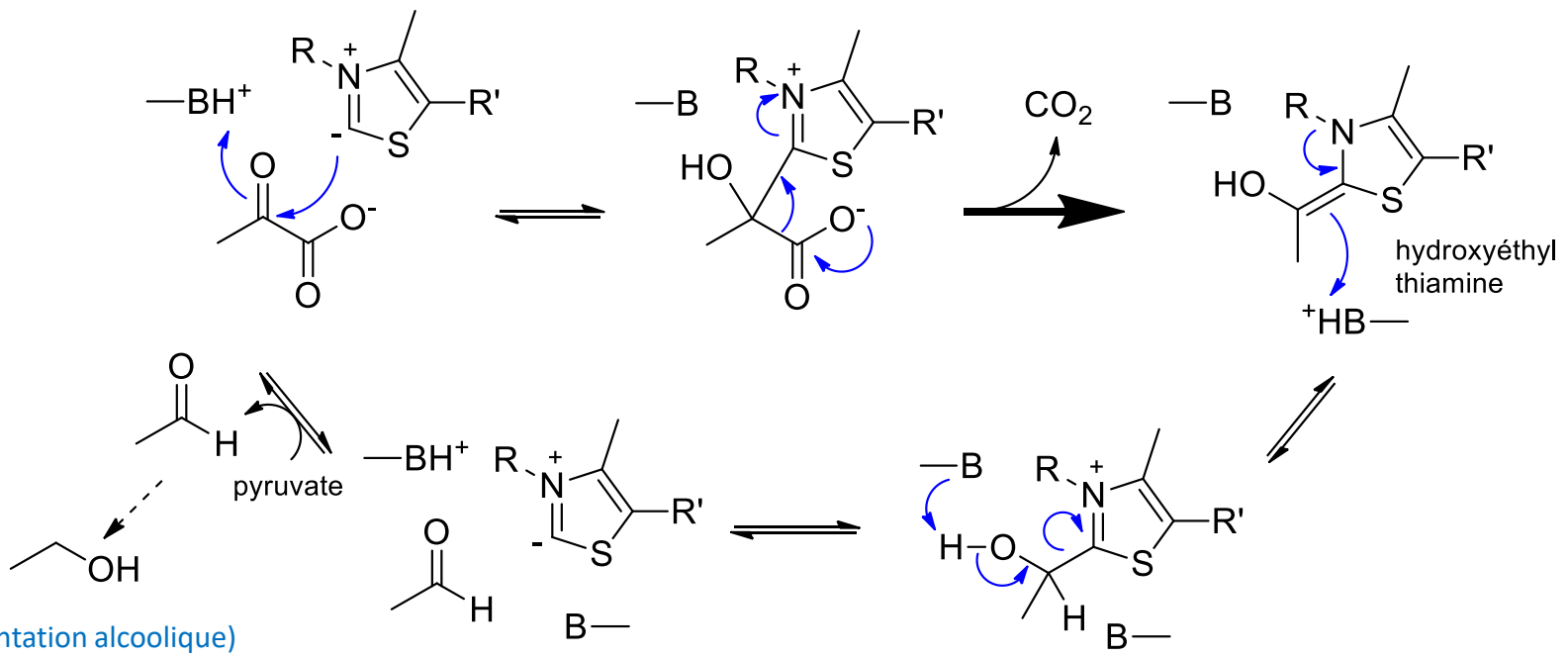


1. Pyruvate décarboxylase de levure (ou quoi faire des électrons...)

Réaction globale :



Mécanisme :

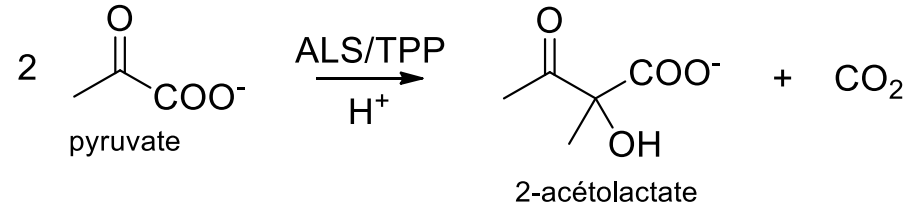


(fermentation alcoolique)

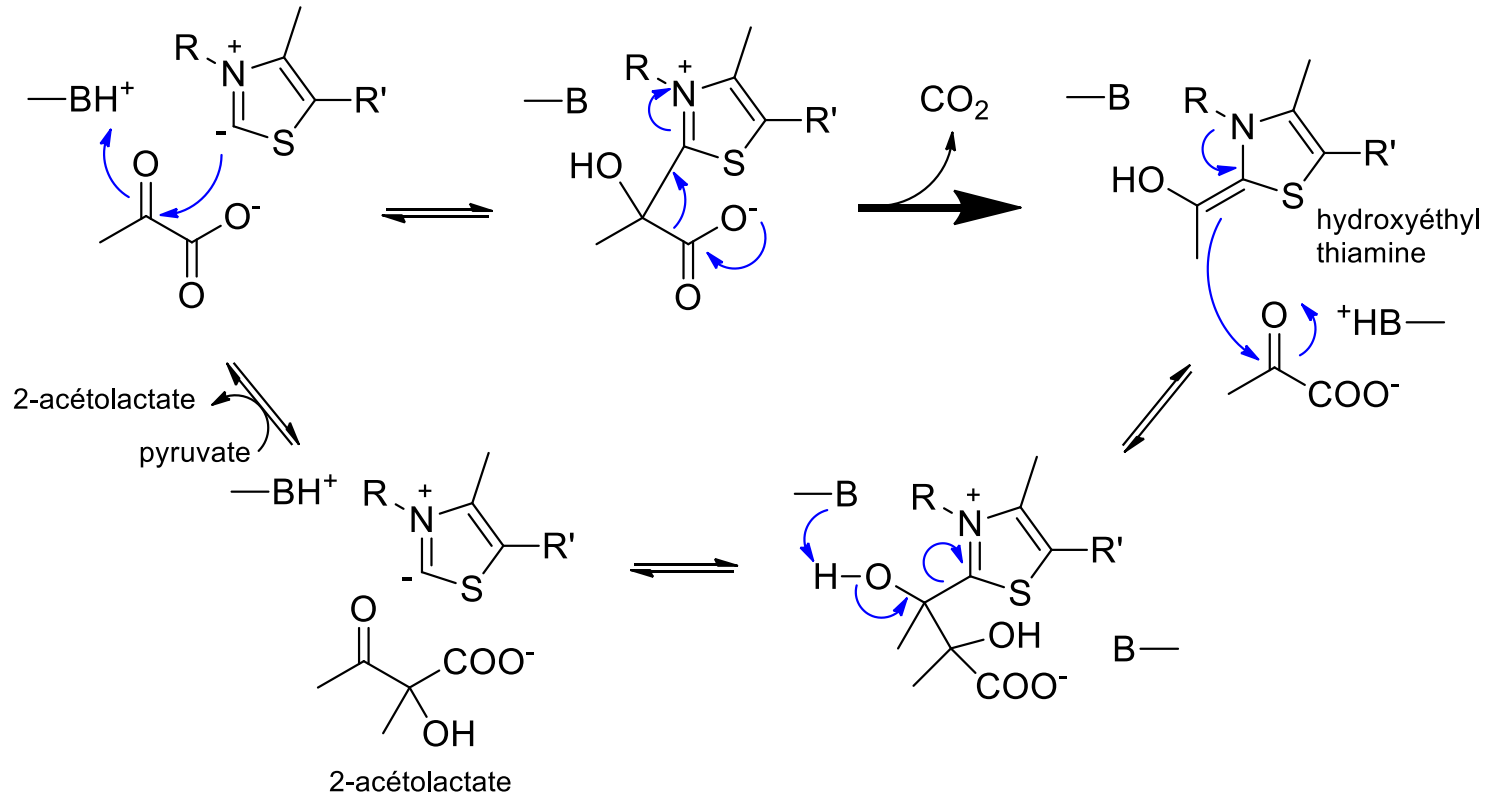
2. Acétolactate synthase

-biosynthèse BCAA (Val, Leu, Ile) chez les plantes

Réaction globale :



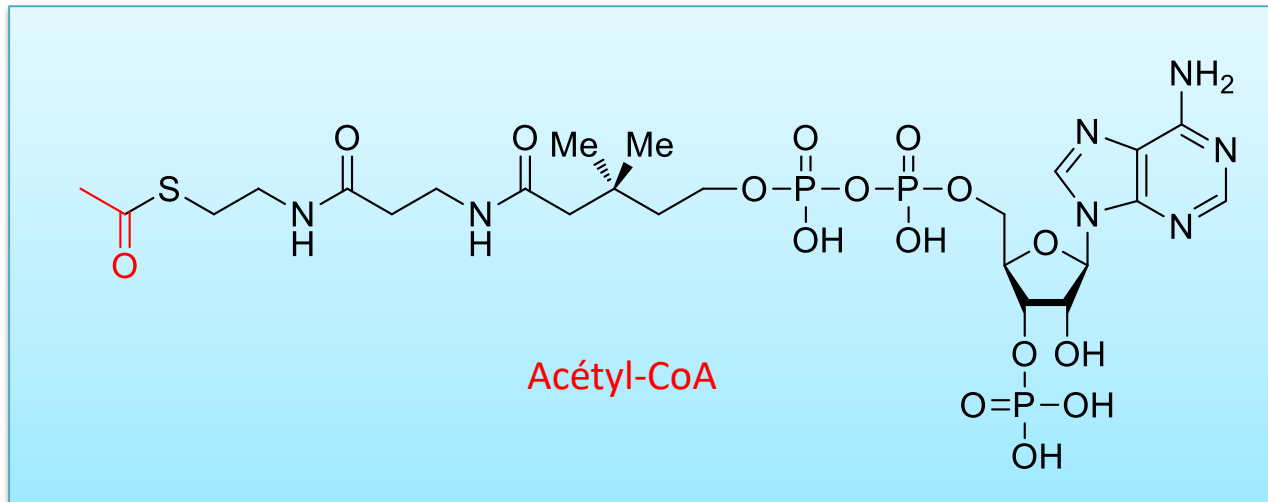
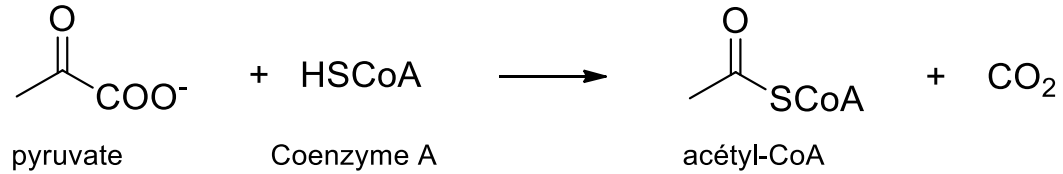
Mécanisme :



3. Pyruvate déshydrogénase

-complexe multi-enzymatique (PDC)
 -implication dans la synthèse de l'acétyl-CoA

Réaction globale :

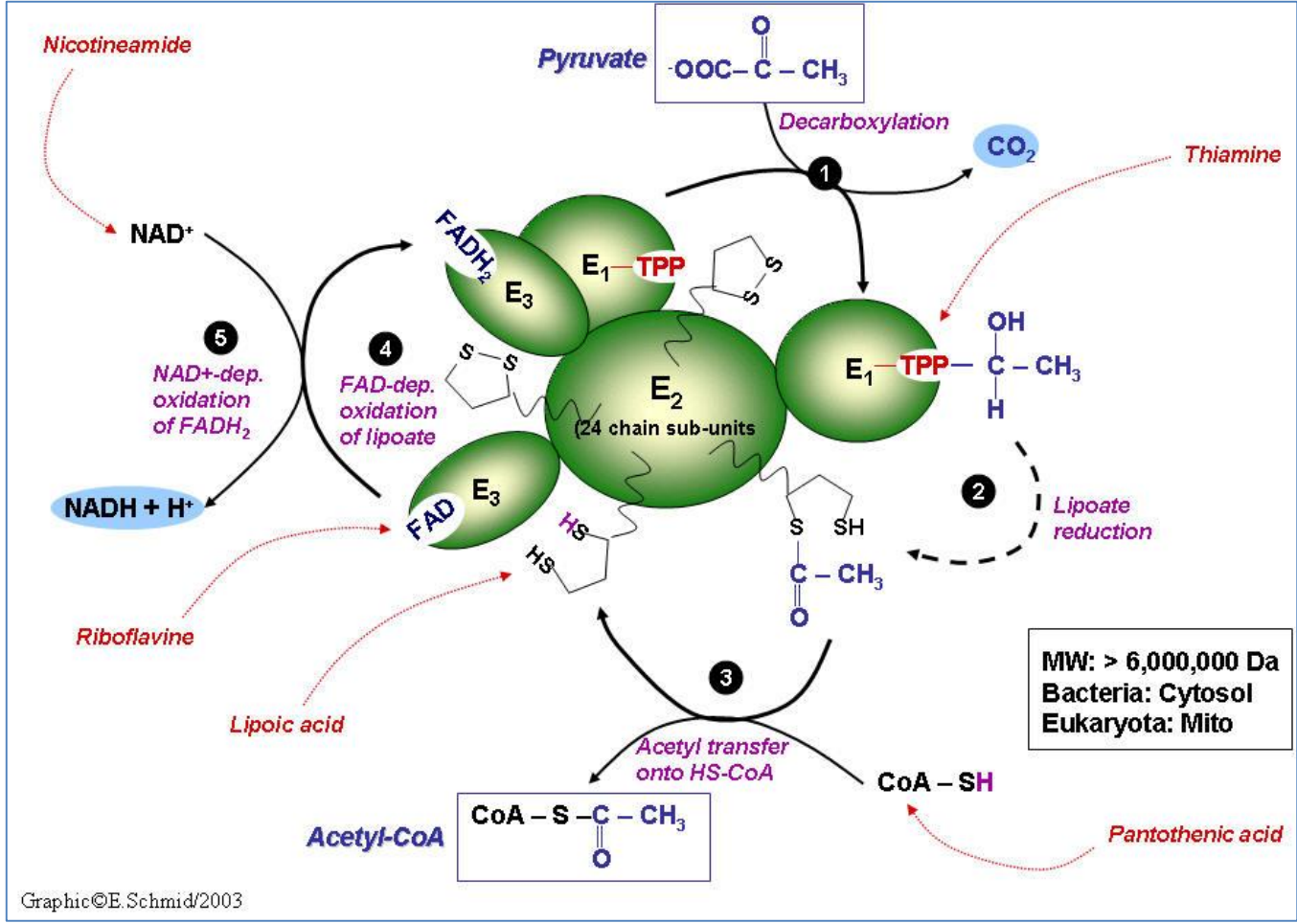


- cycle de Krebs
- synthèse des acides gras

3. Pyruvate déshydrogénase

-complexe multi-enzymatique (PDC)
 -implication dans la synthèse de l'acétyl-CoA

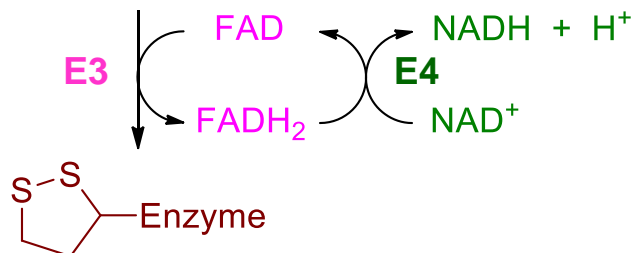
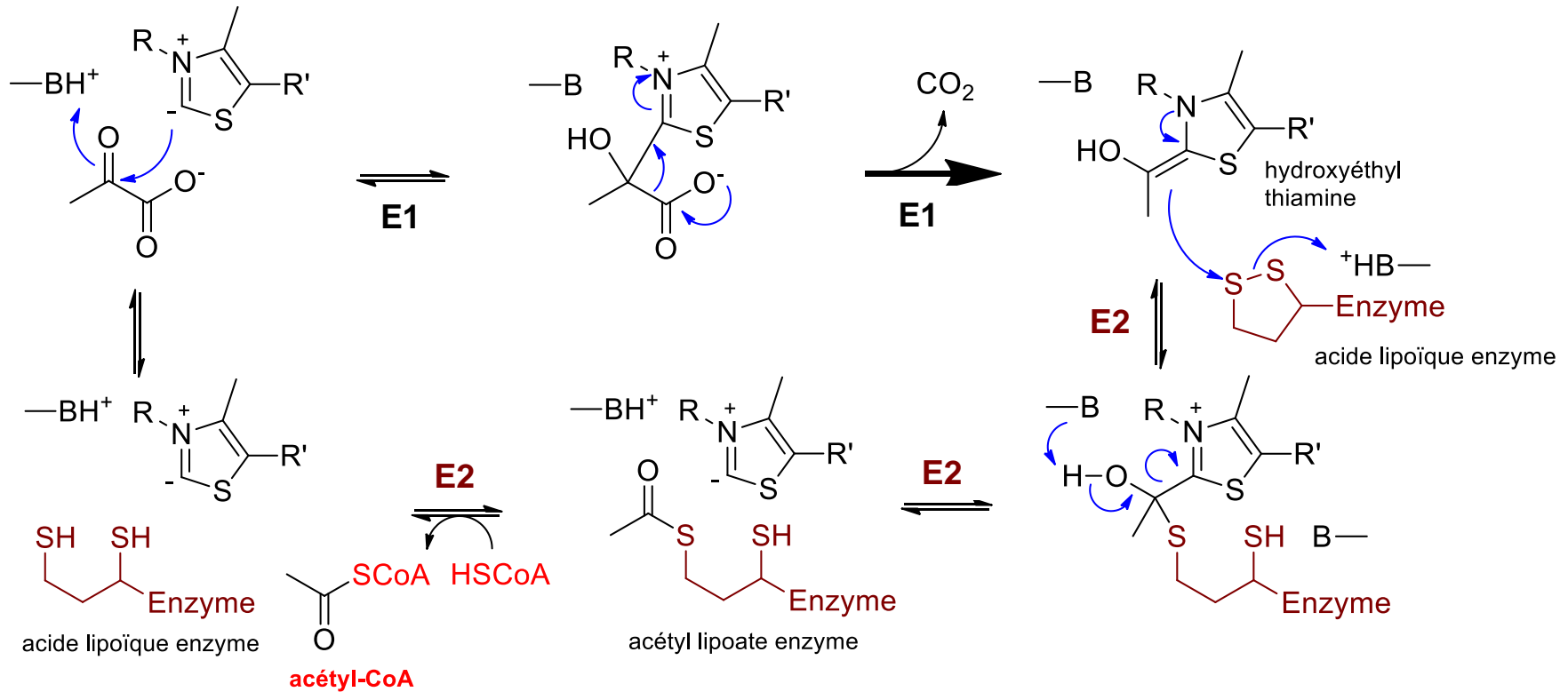
Schéma global :



3. Pyruvate déshydrogénase

-complexe multi-enzymatique (PDC)
 -implication dans la synthèse de l'acétyl-CoA

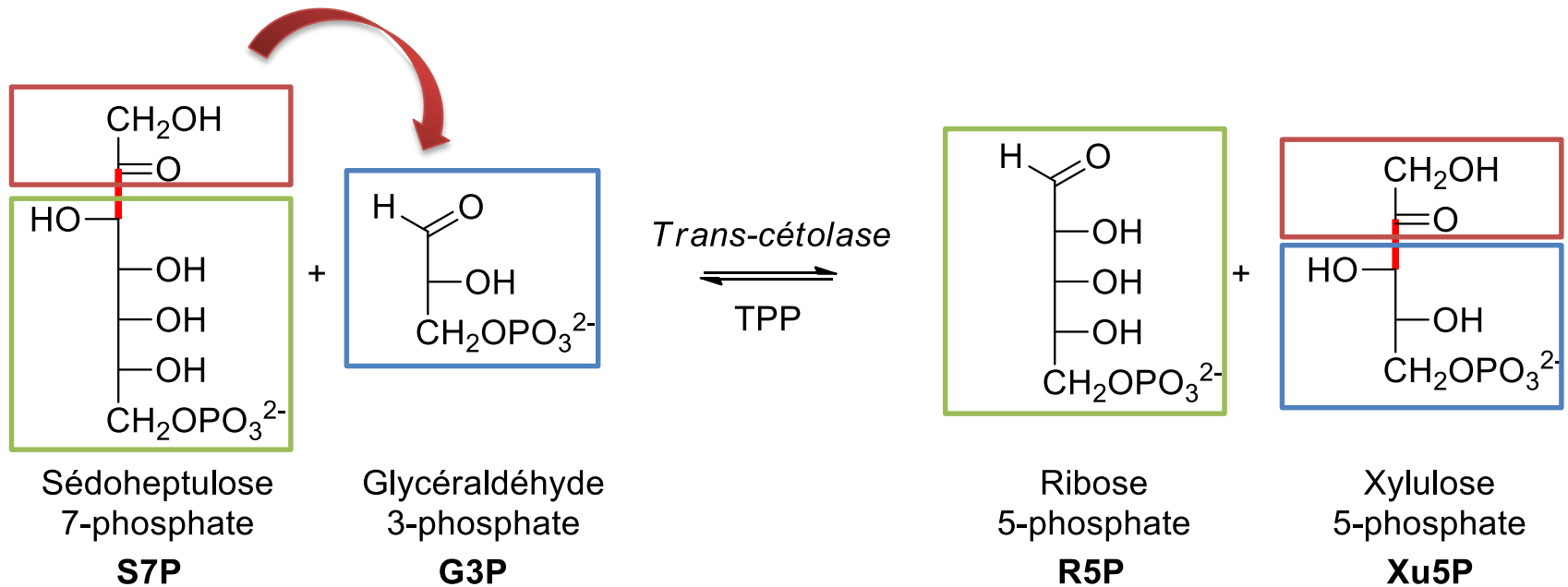
Mécanisme :



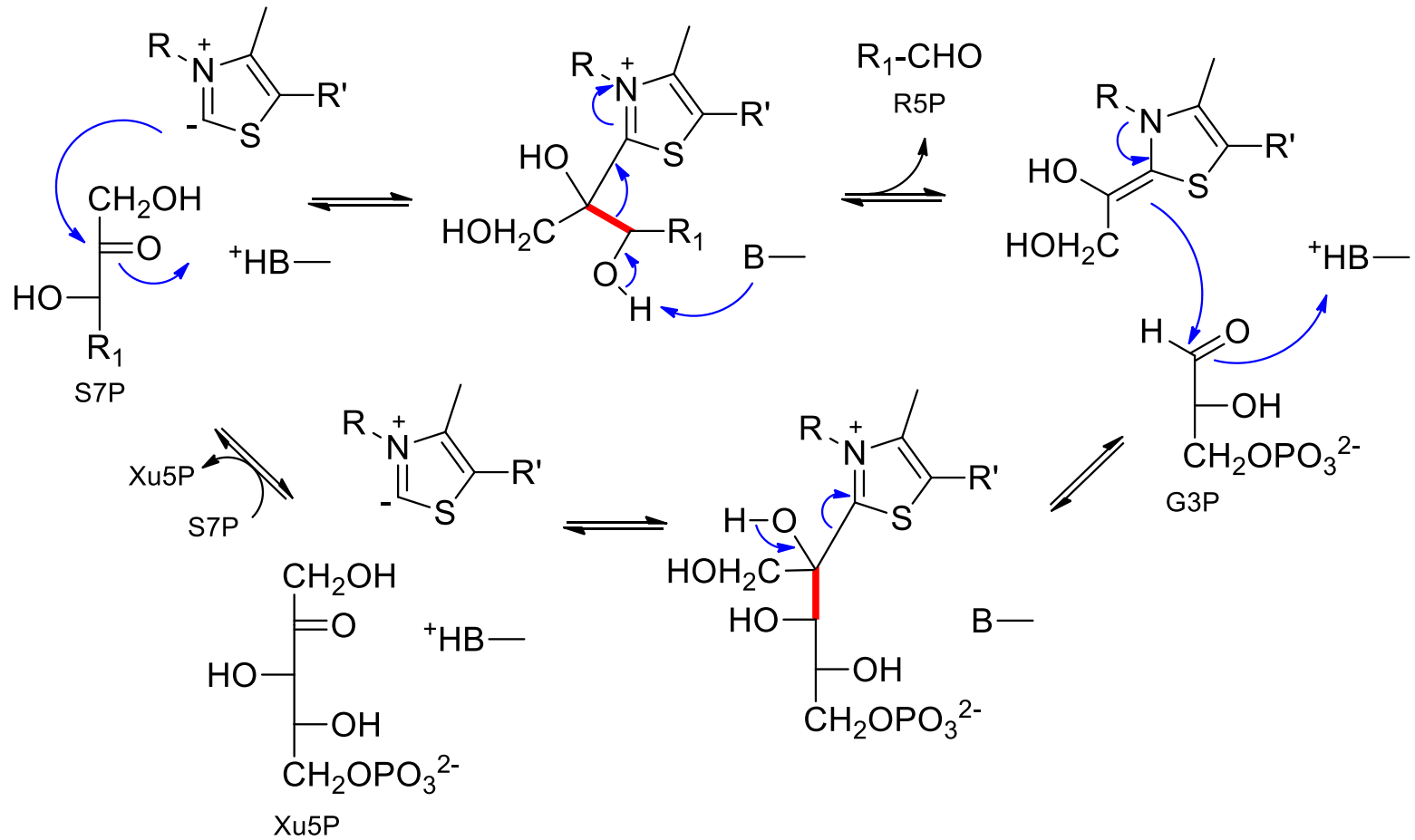
E1 : Pyruvate décarboxylase (TPP)
 E2 : Dihydrolipoyl transacétylase (ac. lipoïque)
 E3 : Dihydrolipoyl déshydrogénase (FAD)
 E4 : Déshydrogénase (NADH)

4. Trans-cétolase

Réaction globale :

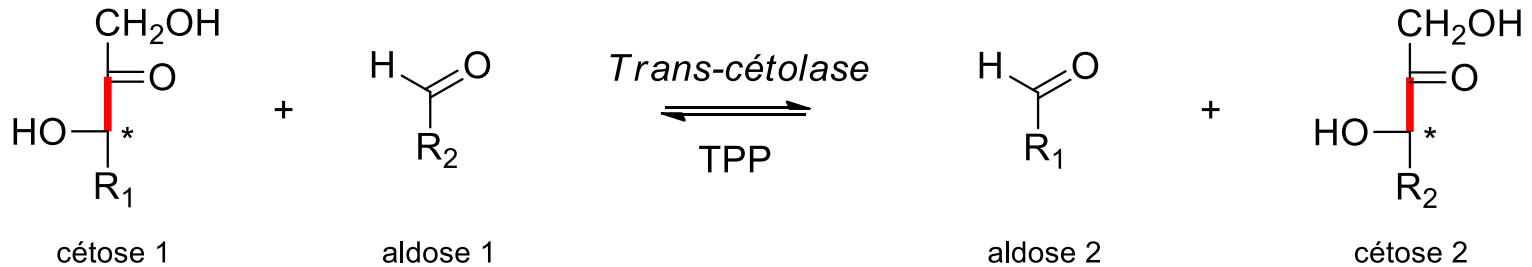


Mécanisme :



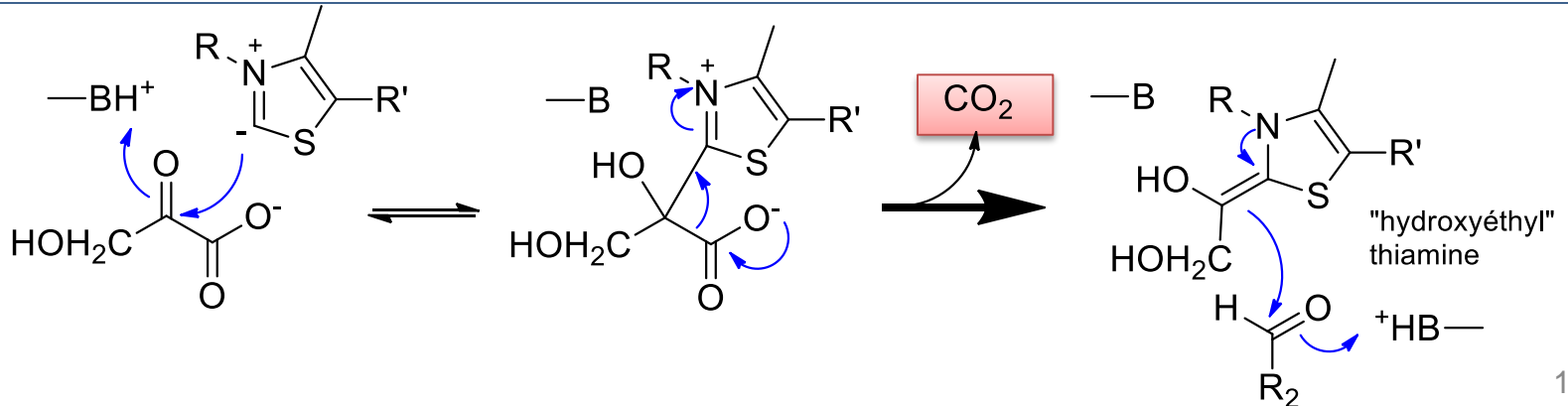
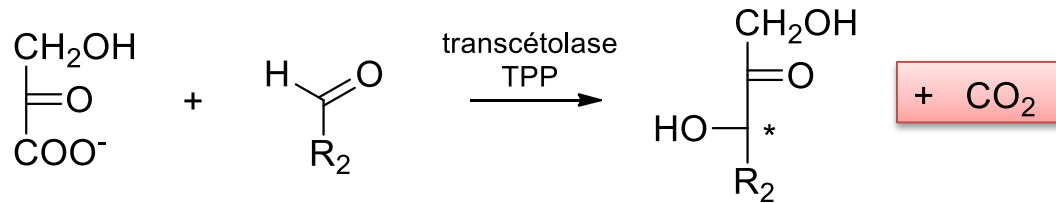


La trans-cétolase, une enzyme qui intéresse les chimistes...



...mais qui a le tort de catalyser une réaction *réversible* !

✓ Astuce : essayer d'utiliser une réaction *irréversible* pour fournir « l'hydroxyéthyle »
➔ *décarboxylation de l'hydroxy-pyruvate* :

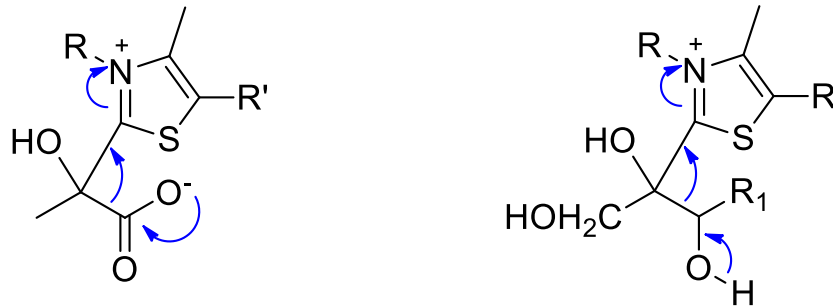


Conclusion enzymes à TPP

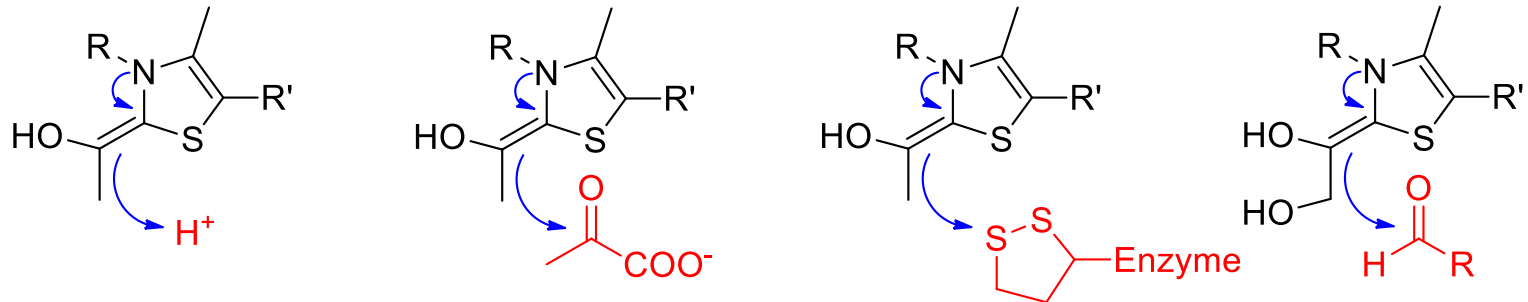
- pyruvate décarboxylase
- acétolactate synthase
- pyruvate déshydrogénase
- trans-cétolase

- des réactions très différentes,
- des mécanismes très semblables

- le thiazolium sert de *puit à électrons* :

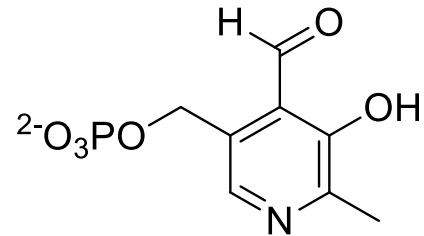


- *l'énamine (nucléophile)* résultante réagit sur différents électrophiles :

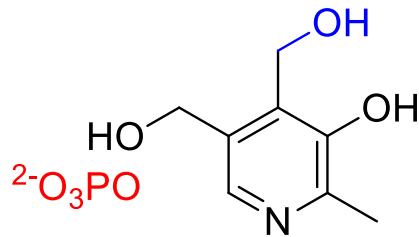


c) Enzymes à phosphate de pyridoxal (PLP)

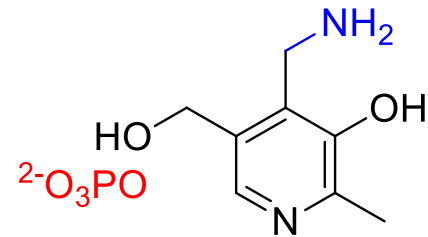
Le coenzyme PLP (Pyridoxal Phosphate)



- dérivés apparentés, phosphorylés ou non (extraits cellulaires) :

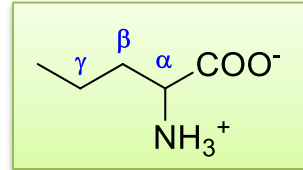


Pyridoxine ou pyridinol (**phosphate**)
(Vitamine B₆ : forme administrée)

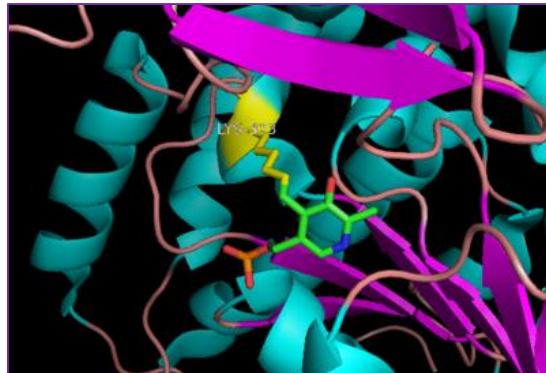
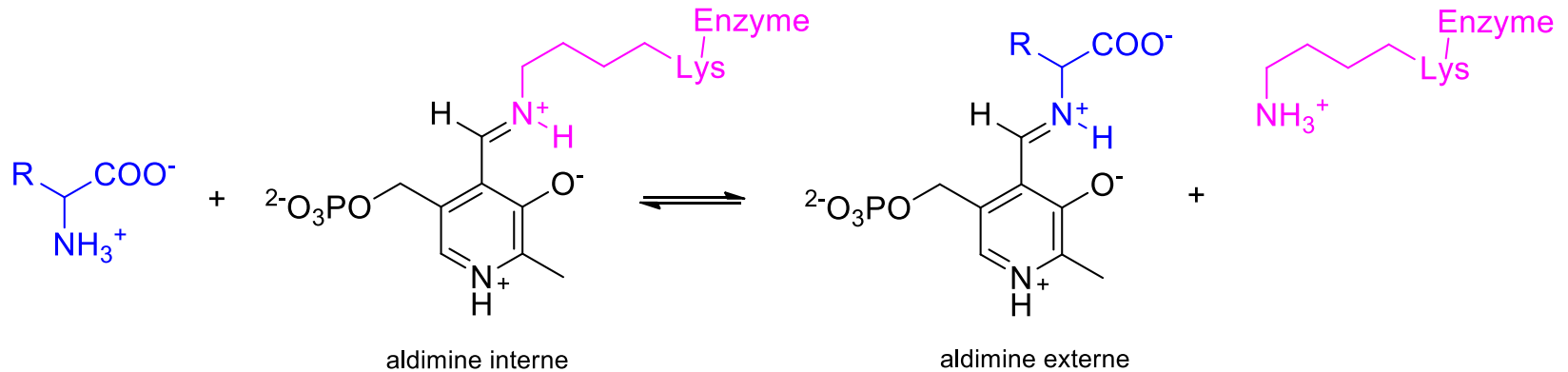


Pyridoxamine (**phosphate**)
(Vitamine B₆ : autre forme)

- La grande majorité des réactions concerne le métabolisme des acides aminés
- Les réactions catalysées vont concerner selon les cas les carbones α , β ou γ



- Les réactions commencent toujours par une *trans-aldimination*

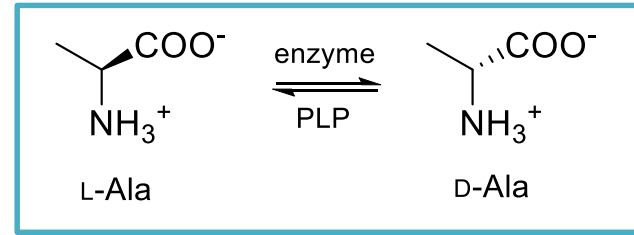


Le *système « pyridoxalique »* permet la *stabilisation des espèces anioniques* se formant au cours des réactions catalysées par les enzymes à PLP

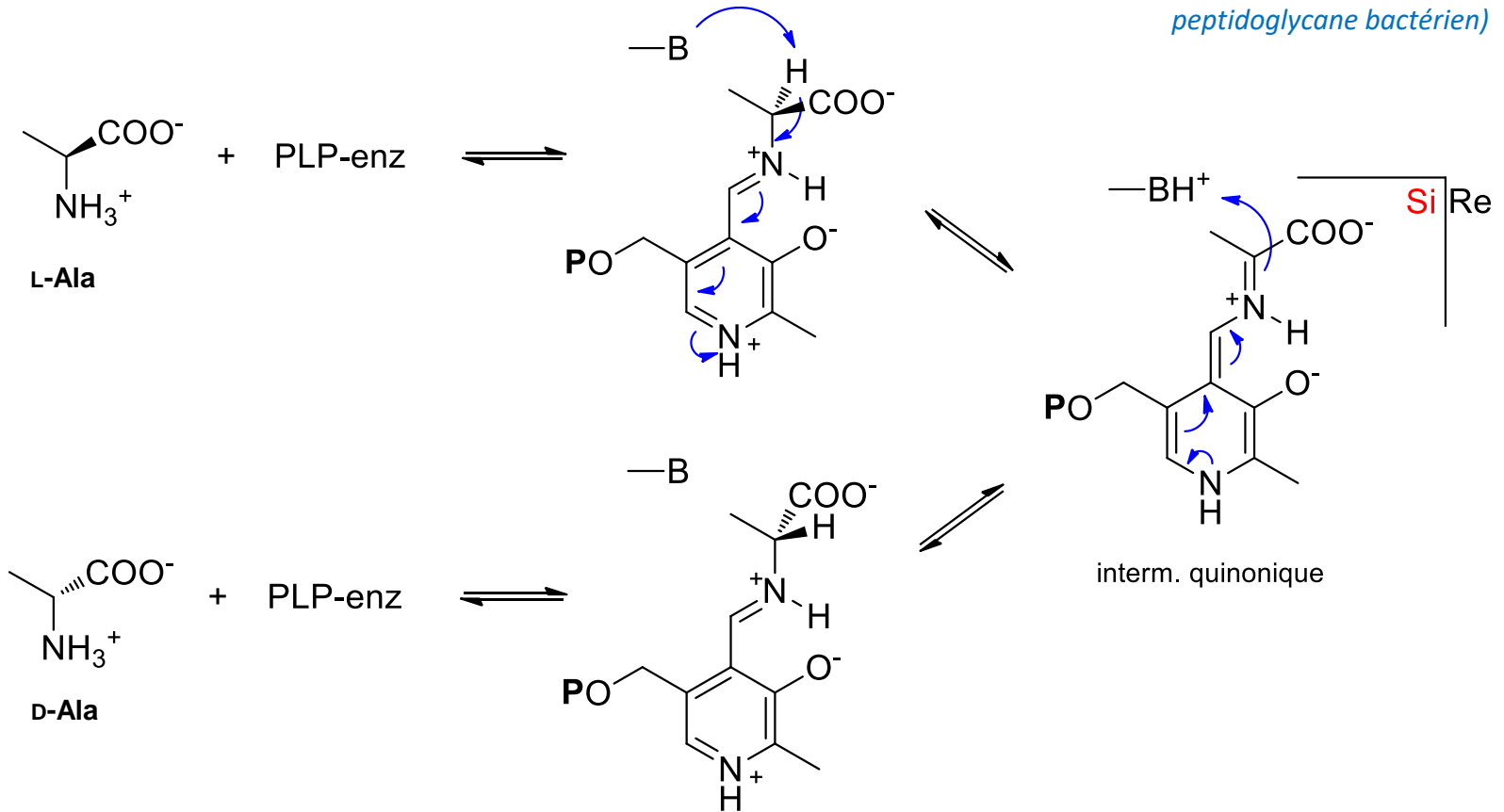
1. Réactions « en α »

❖ Racémisation (ex. : *alanine racémase*)

✓ mécanisme :

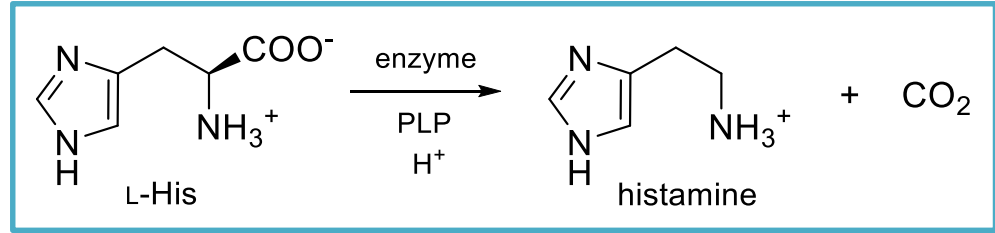


(composant clé du peptidoglycane bactérien)



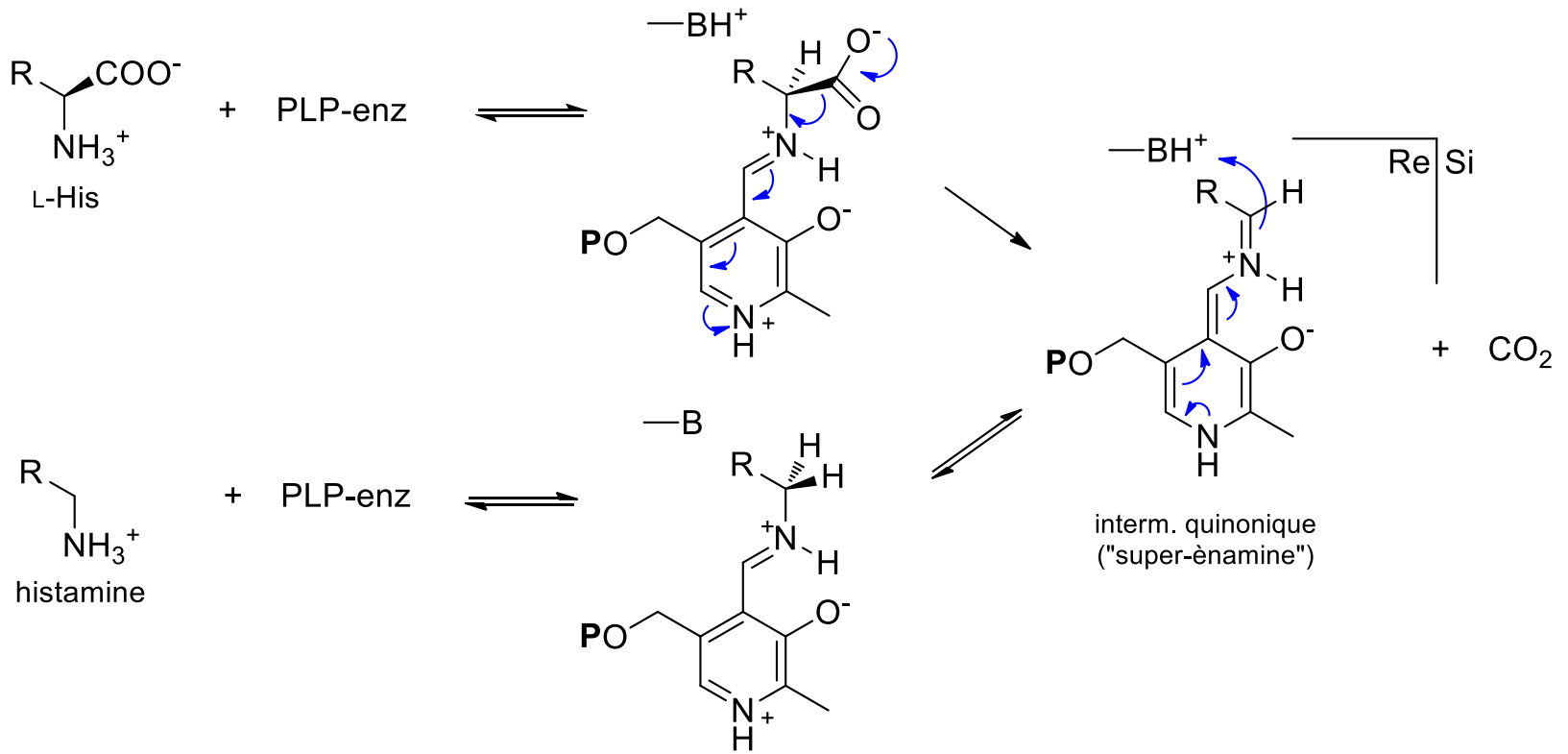
1. Réactions « en α »

❖ Décarboxylation (ex. : *histidine décarboxylase*)



✓ mécanisme :

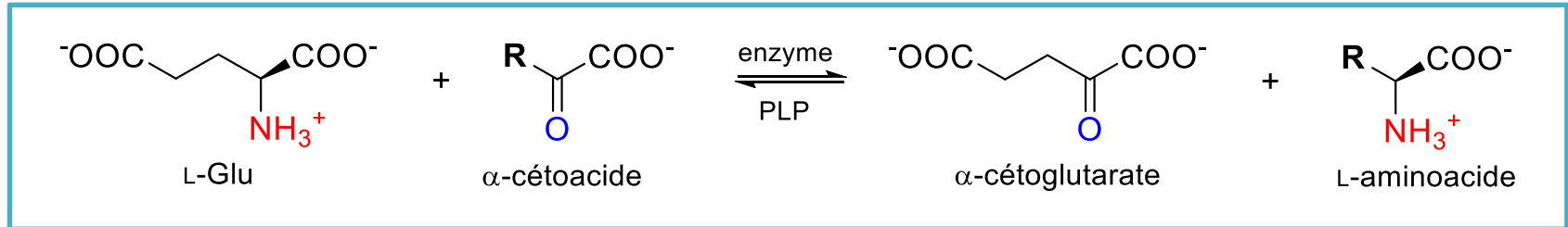
(*médiateur chimique : système immutaire, digestion, allergies...*)



1. Réactions « en α »

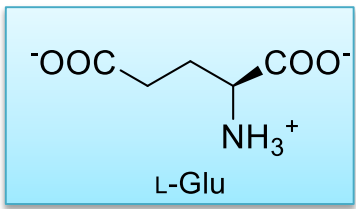
❖ Transamination (ex. : *glutamate transaminase*)

Le glutamate sert de donneur d'amine pour de nombreux acides aminés :

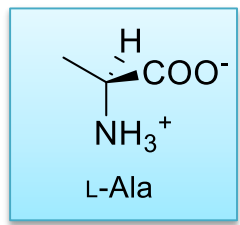
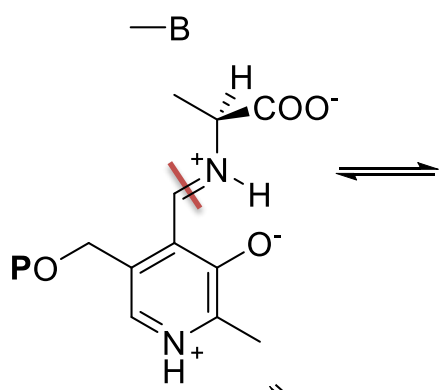
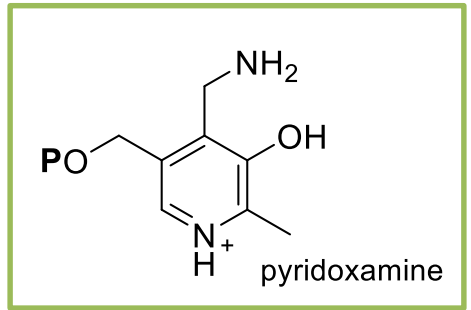
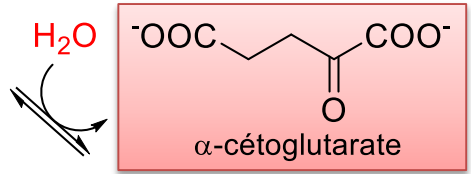
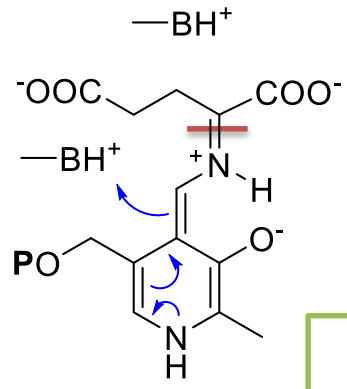
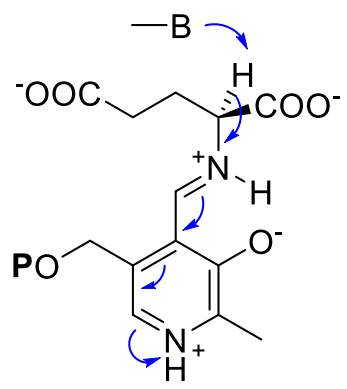


- | | | | |
|--------------------------------------|--|---|-----------|
| R = CH ₃ | : pyruvate | → | alanine |
| R = CH ₂ COO ⁻ | : α -cétosuccinate | → | aspartate |
| R = CH ₂ SH | : 3-mercapto-pyruvate | → | cystéine |
| R = H | : acide glyoxilique | → | glycine |
| R = CH ₂ iPr | : acide 2-céto-4-méthyl-pentanoïque | → | leucine |
| R = CH ₂ PhOH | : acide <i>p</i> -hydroxy-phényl pyruvique | → | tyrosine |

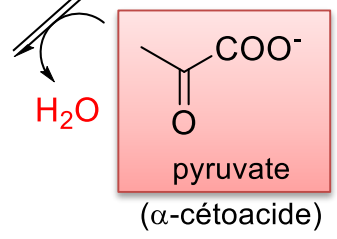
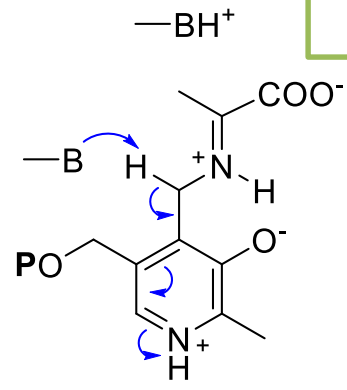
✓ mécanisme :



enzyme
PLP

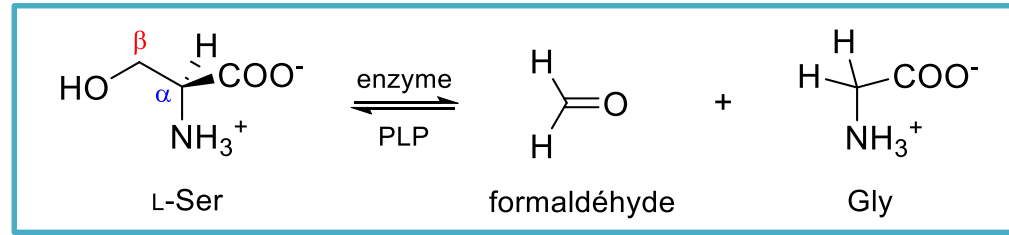


+ PLP-enzyme

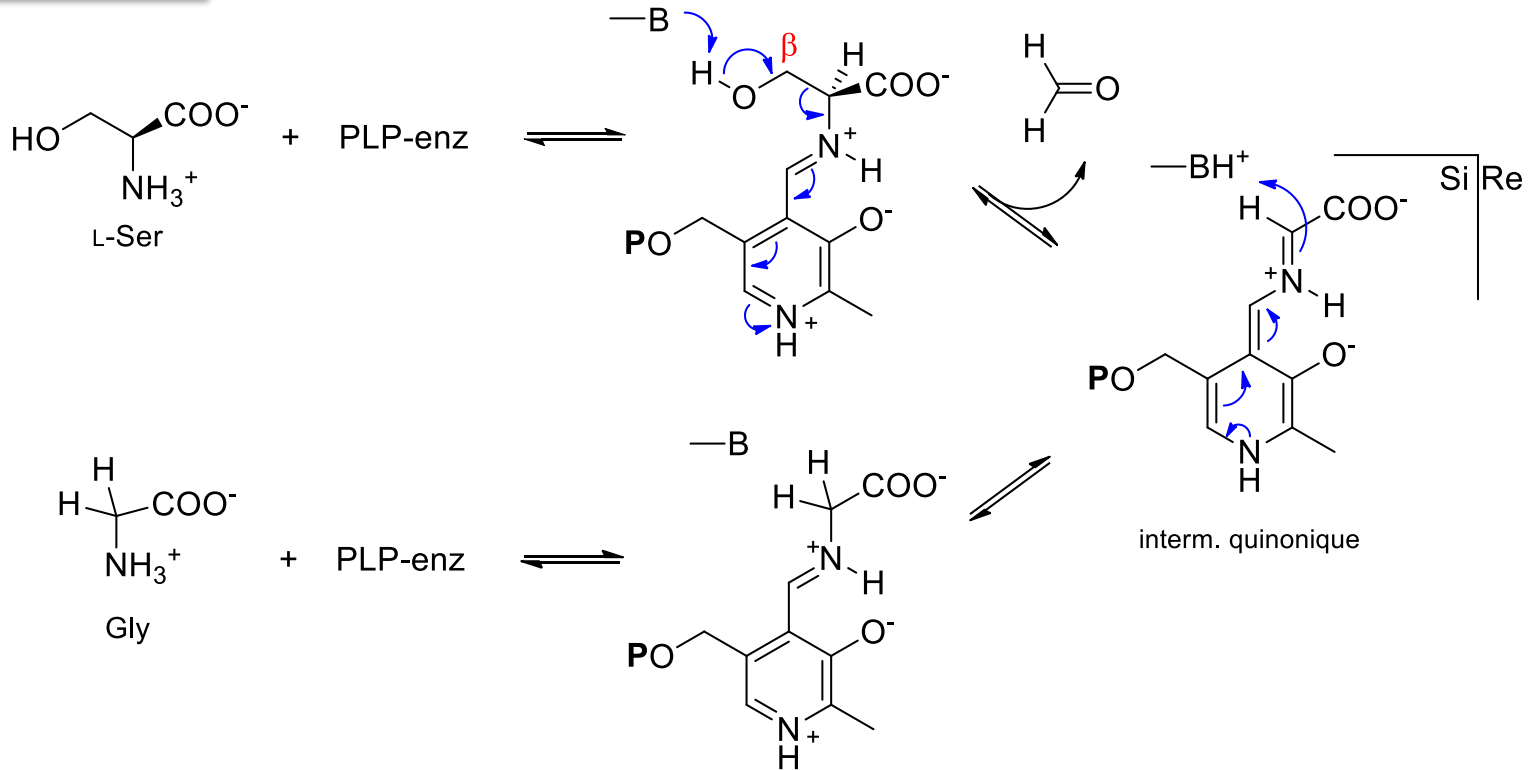


2. Réactions « en β »

❖ *La sérine hydroxyméthyl transférase :*



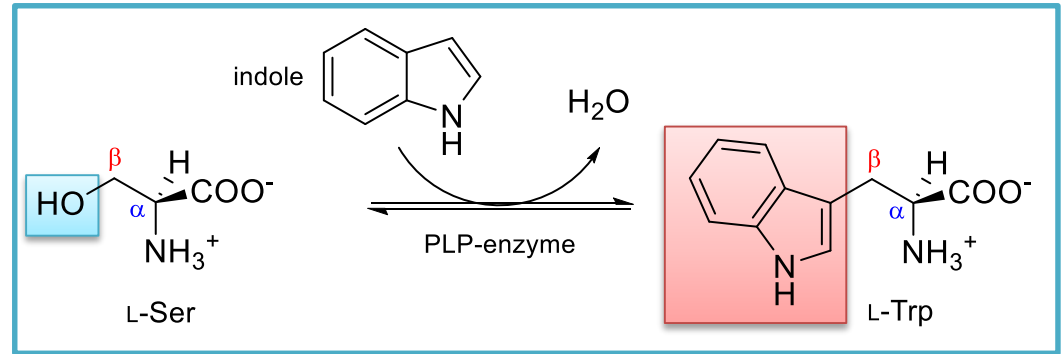
✓ mécanisme :



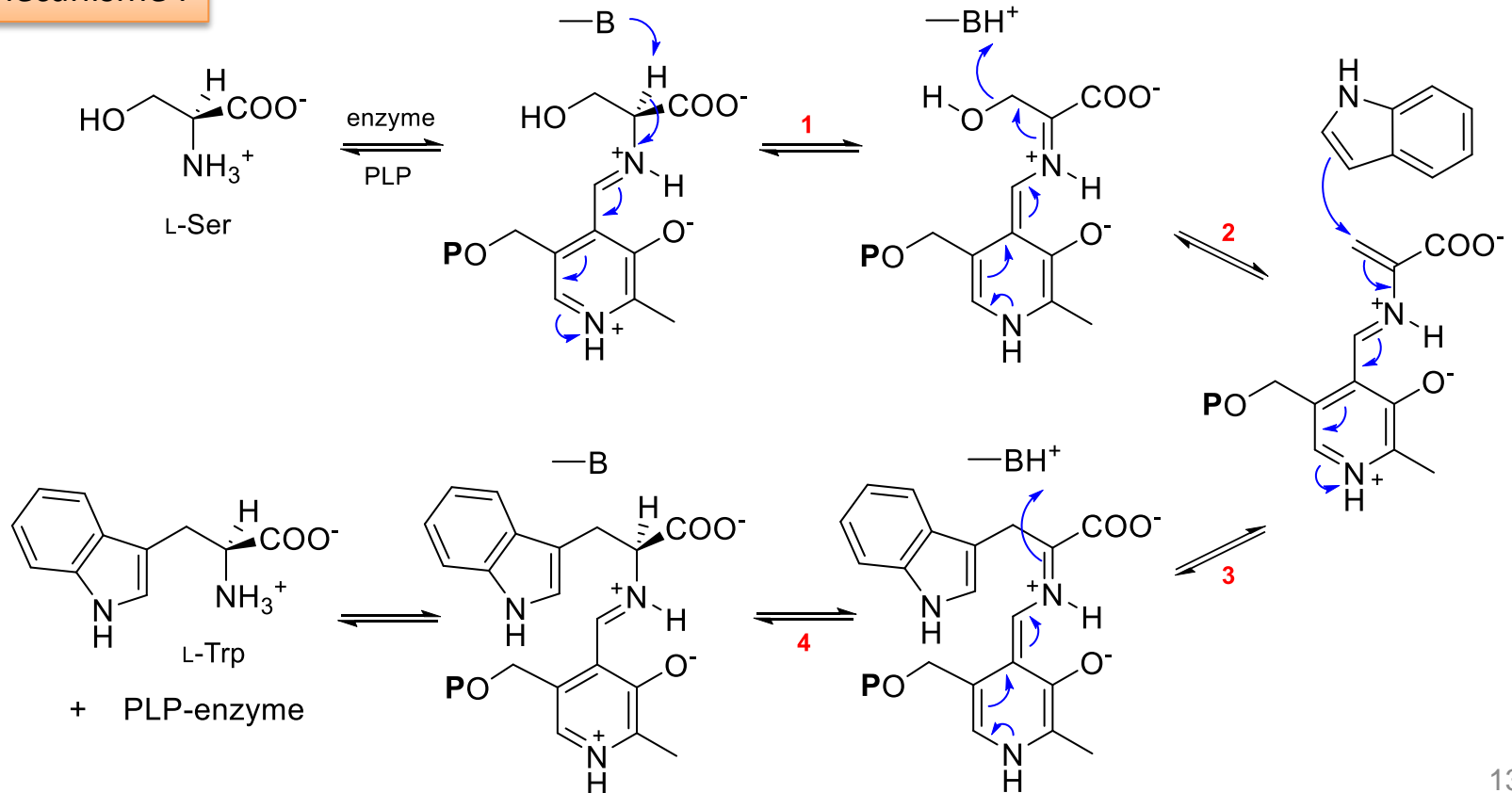
2. Réactions « en β »

❖ *La tryptophane synthase :*

- β -substitution :**
1. - H⁺ en C α
 2. - OH⁻ en C β
 3. + Ind. en C β
 4. + H⁺ en C α



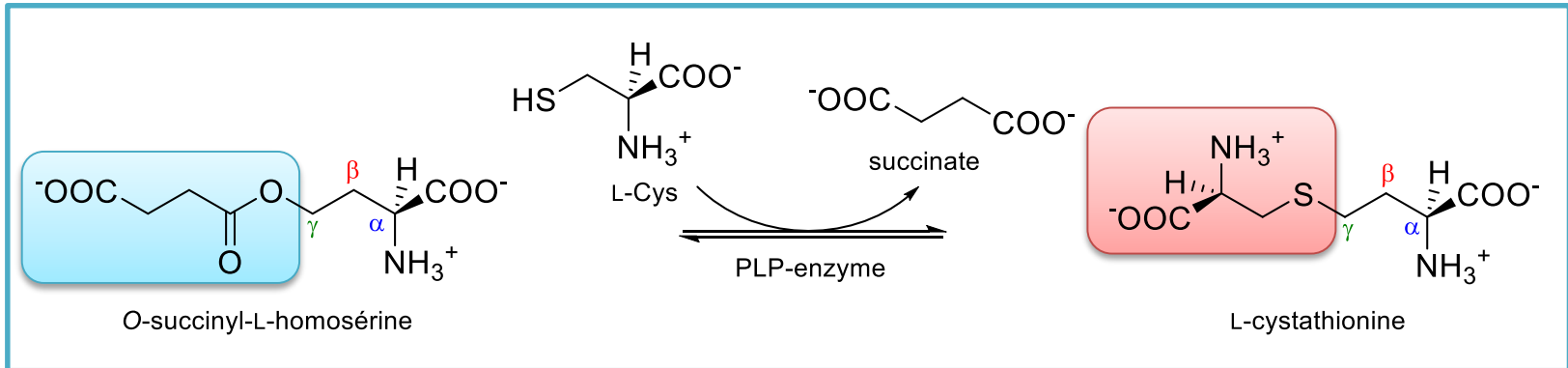
✓ mécanisme :



3. Réactions « en γ »

❖ *La cystathionine synthase :*

- γ -substitution :**
- | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1. - H ⁺ en C α | 4. + cystéine en C γ |
| 2. - H ⁺ en C β | 5. + H ⁺ en C β |
| 3. - succinate en C γ | 6. + H ⁺ en C α |

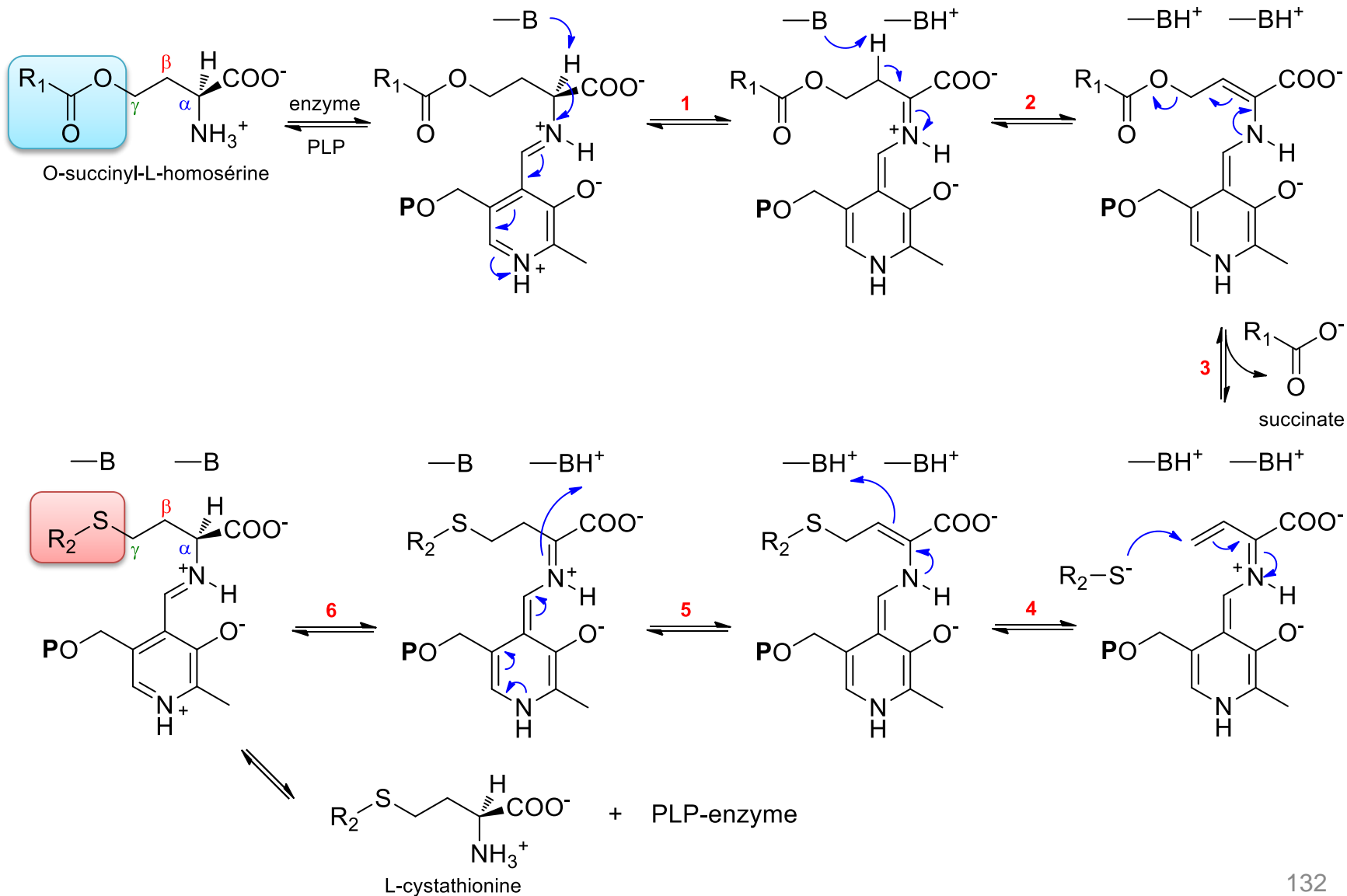


(biosynthèse bactérienne de la méthionine)

✓ mécanisme :

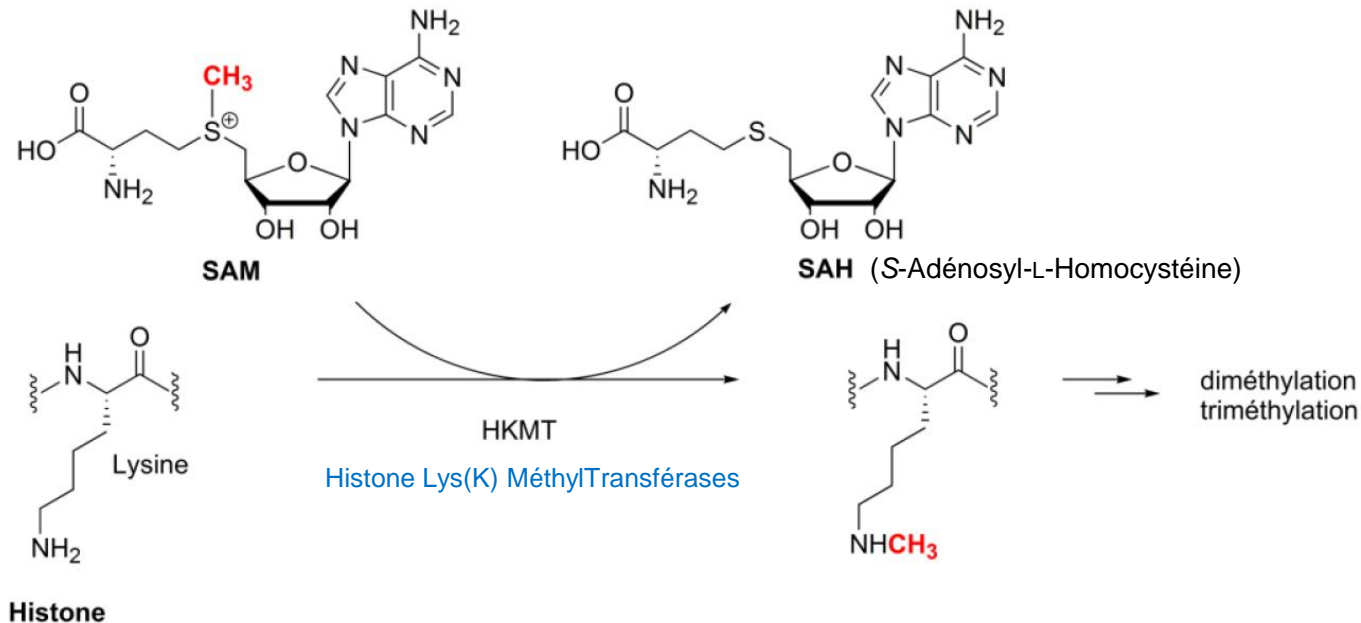
γ -substitution :

- | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1. - H ⁺ en C α | 4. + cystéine en C γ |
| 2. - H ⁺ en C β | 5. + H ⁺ en C β |
| 3. - succinate en C γ | 6. + H ⁺ en C α |



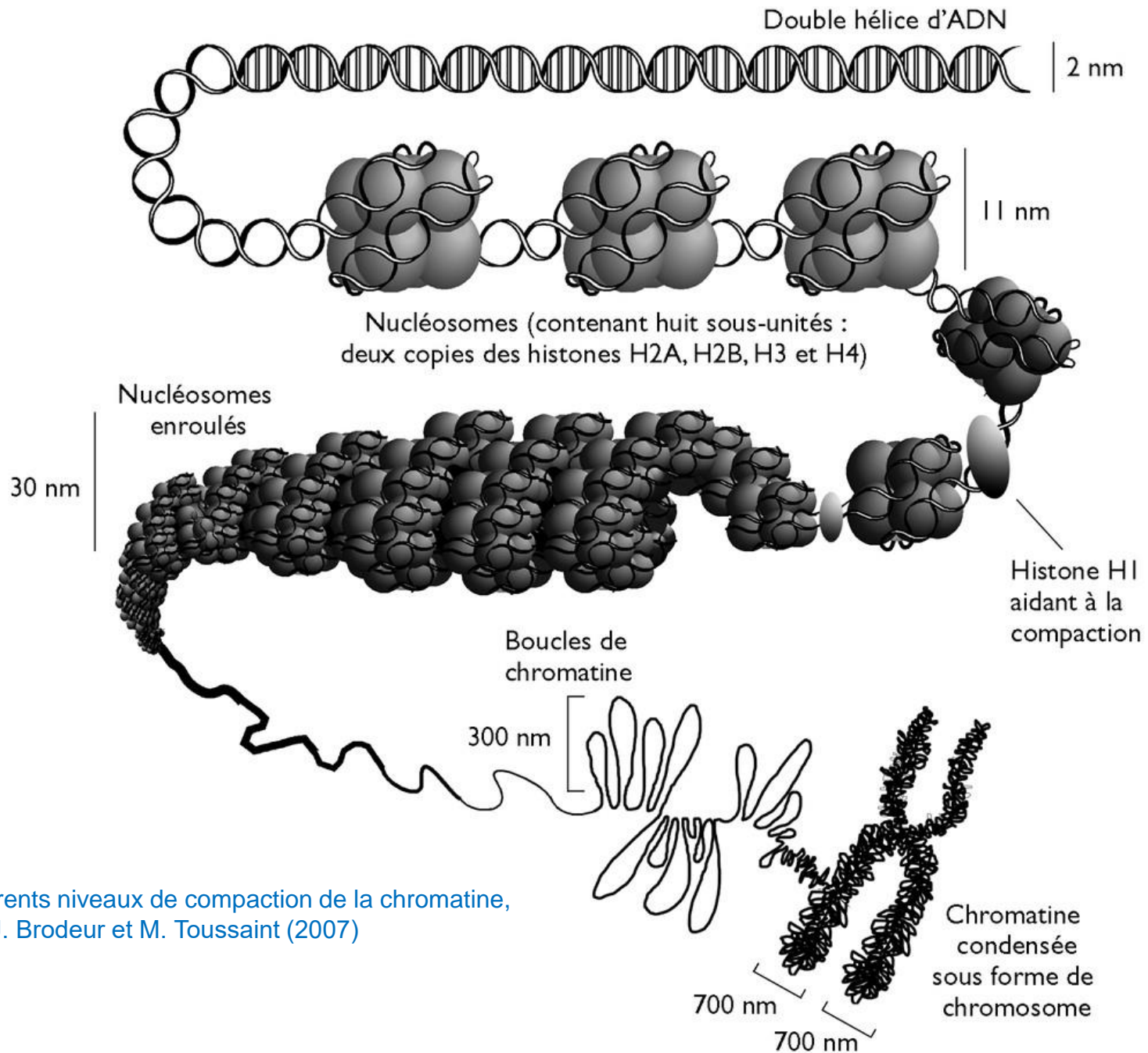
d) Enzymes à S-adénosyl-L-méthionine (SAM)

Le coenzyme SAM (S-Adénosyl-L-Méthionine)



Thèse A. Désert (Sorbonne Univ., 2021)

- modifications *épigénétiques* :
 - acétylations, méthylation, phosphorylation, ubiquitination...
- méthylation des histones :
 - rôle sur la compaction de l'ADN, et donc, sur l'expression des gènes



Les différents niveaux de compaction de la chromatine, d'après J. Brodeur et M. Toussaint (2007)