

COURS DE METABOLISME

Chapitre 2

Pr C. ZINSOU

NOMENCLATURE DES ENZYMES ET TYPES DE REACTIONS

I - INTRODUCTION – PROPRIETES DES ENZYMES

2 - NOMENCLATURE ET CLASSIFICATION

3 - LES DIFFERENTS TYPES D'ENZYMES

3.1 - LES ENZYMES D'OXYDOREDUCTION ET DE FIXATION D'OXYGENE

- 3.1.1 - Déshydrogénases des fonctions alcool, carbonyles ou carboxyliques
- 3.1.2 - Déshydrogénases faisant apparaître des doubles liaisons
- 3.1.3 - Déshydrogénases des fonctions azotées
- 3.1.4 - Enzymes participant au transfert d'électrons dans la mitochondrie
- 3.1.5 - Oxygénases

3.2 - LES TRANSFERASES

- 3.2.1 - Enzymes transférant un groupe méthyle
- 3.2.2 - Enzymes transférant des radicaux a plusieurs carbones
- 3.2.3 - Enzymes transférant des molécules glucidiques
- 3.2.4 - Aminotransférases
- 3.2.5 - Phosphotransférases

3.3 - LES HYDROLASES

- 3.3.1 - Hydrolases des glucides
- 3.3.2 - Hydrolases des esters phosphoriques d'oses
- 3.3.3 - Hydrolases des lipides
- 3.3.4 - Hydrolases des peptides et des protéines
- 3.3.5 - Hydrolases agissant sur les nucléosides, nucléotides et acides nucléiques
- 3.3.6 - Hydrolases des esters ou anhydrides phosphoriques

3.4 - LES LYASES

- 3.4.1 - Décarboxylases
- 3.4.2 - Aldéhydes-lyases
- 3.4.3 - Acyl-lyases
- 3.4.4 - Hydratases et déshydratases

3.5 - LES ISOMERASES

- 3.5.1 - Epimérasés
- 3.5.2 – Isomérasés : enzymes d'oxydoréduction intramoléculaire
- 3.5.3 – Mutasés : enzymes de transport de radicaux

3.6 - LIGASES (SYNTHETASES)

- 3.6.1 - Ligases des liaisons C-O
- 3.6.2 - Ligases des liaisons C-C
- 3.6.3 - Ligases des liaisons C-S
- 3.6.4 - Ligases des liaisons C-N

1 – INTRODUCTION ET PROPRIETES DES ENZYMES

Ce chapitre porte essentiellement sur les éléments d'enzymologie, utiles pour la compréhension du cours de métabolisme. Le cours complet sur l'enzymologie est développé ailleurs. Toutes les réactions du métabolisme sont catalysées par les enzymes ou biocatalyseurs ou protéines catalytiques. Le composé transformé par une enzyme est nommé *substrat* et le composé obtenu est appelé *produit*. Il est donc utile de connaître le nom d'une enzyme. Ce dernier permet déjà de savoir le type de réaction catalysée et quel est le substrat. La prise en compte du type de réaction catalysée et du substrat a conduit à une nomenclature dite fonctionnelle. Elle a été ultérieurement complétée par une classification officielle. Avant de donner les bases des deux types de classification, rappelons brièvement les propriétés des enzymes.

Les enzymes

- sont des protéines, de masse moléculaire élevée, thermolabiles, biocatalyseurs des réactions métaboliques
- agissent à des concentrations très faibles
- possèdent une spécificité étroite ou lâche avec le substrat
- augmentent la vitesse des réactions sans modifier leur état d'équilibre
- doivent être régénérées à la fin de la réaction ou de la séquence des réactions.

2 - NOMENCLATURE ET CLASSIFICATION

2.1 – FONCTIONNELLE

Elle est très utilisée. Elle prend en compte le nom du substrat de l'enzyme et le type de réaction catalysée. Pour désigner une enzyme on indique :

- d'abord le nom du substrat
- puis le type de réaction catalysée
- on ajoute enfin le suffixe ase.

Par exemple :

- glucose-6-phosphate isomérase
- Isocitrate lyase
- pyruvate carboxylase

Lorsque l'enzyme utilise 2 substrats on les désigne tous les deux en indiquant

- le substrat donneur de radicaux
- puis le substrat accepteur du radical libéré
- le radical échangé
- le type de réaction
- on ajoute enfin ase.

Par exemple

- ATP-glucose phosphotransférase
- UDPglucose-fructose glucosyltransférase
- Glutamate pyruvate aminotransférase.

Dans le cas d'une réaction équilibrée réversible, on peut former les noms à partir des substrats ou des produits.

2.2 - NOMENCLATURE ET CLASSIFICATION OFFICIELLE DES ENZYMES

Depuis 1961, l'Union Internationale de Biochimie a codifié la nomenclature et la classification des enzymes sous une nomenclature dite officielle. Toutes les enzymes

actuellement connues sont répertoriées sous un numéro portant 4 nombres séparés par des points et précédés de EC soit (EC $x_1.x_2.x_3.x_4$). La signification des nombres est la suivante

X₁ : Le premier nombre pouvant varier de 1 à 6 indique le type de réactions

- 1 : Oxydoréductases (transfert d'électrons, d'atomes d'hydrogène ou fixation d'oxygène)
- 2 : Transférases (transfert d'atomes ou de groupes d'atomes autres que ceux 1)
- 3 : Hydrolases (Coupure des liaisons avec fixation de radicaux H et OH issus de l'eau)
- 4 : Lyases (Coupure des liaisons par d'autres modes autres que l'hydrolyse).
- 5 : Isomérases (réaction conservant la formule brute du composé)
- 6 : Ligases (formation des liaisons entre C et un autre métalloïde en utilisant l'énergie de l'ATP)

X₂ : Le deuxième désigne la sous-classe de l'enzyme qui est définie suivant son mécanisme d'action. Dans le cas des oxydoréductases on distingue les déshydrogénases, les monoxygénases et les dioxygénases.

X₃ : Le 3e nombre désigne la nature de la molécule qui sert d'accepteur, lorsqu'il s'agit d'un transfert d'électrons.

X₄ : Le 4e nombre est un numéro d'ordre dans le groupe et dans le sous-groupe. Lorsqu'une enzyme se termine par 99, cela signifie qu'elle est incomplètement caractérisée.

Cette classification officielle précise et complète la nomenclature fonctionnelle. Dans un rapport ou une publication le nom fonctionnel continue à être utilisé mais ce dernier est toujours suivi entre parenthèses par son numéro dans la nomenclature officielle.

En métabolisme, lorsqu'on rencontre, dans un texte, un nom d'enzyme qu'on ne connaît pas il faut essayer d'imaginer son rôle en procédant de la façon suivante :

- déterminer le substrat et sa structure.
- déterminer le type de réaction et essayer d'adapter le type de réaction à la structure trouvée, en se demandant quelle est la partie de la molécule qui réagit.
- Enfin reconstituer la réaction et les produits formés.

La plupart des réactions que nous allons rencontrer au cours du métabolisme sont simples. Les noms des enzymes dans la nomenclature fonctionnelle vont nous permettre d'écrire facilement les réactions catalysées.

3 - LES DIFFERENTS TYPES D'ENZYMES

3.1 - LES ENZYMES D'OXYDORÉDUCTION ET DE FIXATION D'OXYGÈNE

Les réactions, qui échangent des électrons ou des hydrogènes, sont les plus fréquentes en biochimie, celles de fixation d'oxygène sont rares. Les enzymes qui catalysent ces réactions sont appelées des déshydrogénases. Lorsque les enzymes fixent préférentiellement des électrons ou des hydrogènes sur des substrats elles sont appelées des déshydrogénases ou des réductases. Voyons les principales enzymes d'Oxydoréduction.

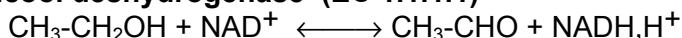
3.1.1 - Déshydrogénases des fonctions alcool, carbonyles ou carboxyliques

Dans les réactions de dégradation le coenzyme ou cofacteur des déshydrogénases est le NAD^+ chargé de récupérer les électrons. Dans les réactions de biosynthèses les réactions de réductions sont les plus fréquentes. Les électrons sont alors apportés par le coenzyme NADPH, H^+ . La séquence est la suivante :

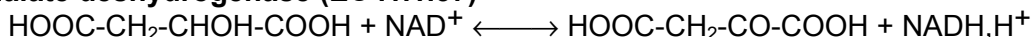


Quelques exemples

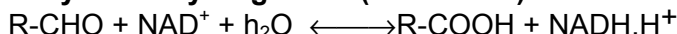
- alcool déshydrogénase (EC 1.1.1.1)



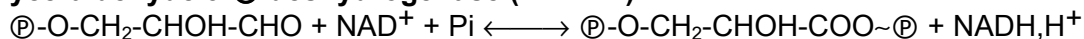
- Malate déshydrogénase (EC 1.1.1.37)



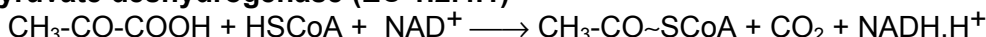
- Aldéhyde déshydrogénase (EC 1.2.1.3.)



- Glycéraldéhyde 3- $\text{\textcircled{P}}$ déshydrogénase (1.2.1.12)



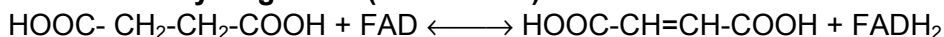
- Pyruvate déshydrogénase (EC 1.2.4.1)



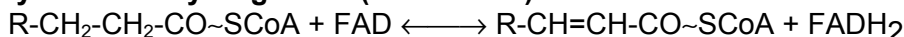
3.1.2 - Déshydrogénases faisant apparaître des doubles liaisons

Le cofacteur accepteur des hydrogènes est le FAD. Il est lié à l'enzyme par une liaison covalente. On ne citera que :

- Succinate déshydrogénase (EC 1.3.99.1)

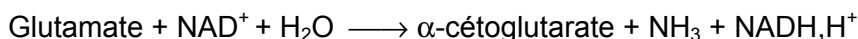


- Acyl-CoA déshydrogénase (EC 1.3.99.3)



3.1.3 - Déshydrogénases agissant sur les fonctions azotées

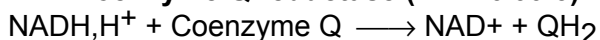
Elles utilisent comme cofacteur NAD^+ ou $NADP^+$. Nous citerons essentiellement la L-Glutamate déshydrogénase (EC 1.4.1.3) qui joue un rôle important dans le métabolisme des acides aminés



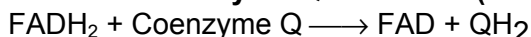
3.1.4 - Enzymes participant au transfert d'électrons dans la mitochondrie

Ce sont des complexes multi-enzymatiques regroupant plusieurs séquences de réactions. Ils interviennent dans la chaîne respiratoire :

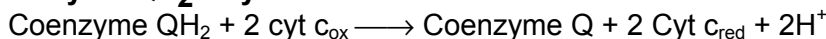
- NADH-Coenzyme Q réductase (EC 1.6.99.3)



- Succinate - Coenzyme Q réductase (1.3.99.1)



- Coenzyme QH_2 - Cytochrome c réductase



- Cytochrome c oxydase (EC 1.9.3.1)

Elle est autooxydable au contact de l'oxygène moléculaire

3.1.5 - Oxygénases

Elles n'utilisent pas l'oxygène pour dégrader une molécule mais fixent l'oxygène sur le substrat pour créer une fonction alcool par exemple. On parle de

- monooxygénases si un atome d'oxygène est fixé, l'autre atome forme de l'eau avec H_2 arraché à la molécule.

- de dioxygénases si 2 atomes d'oxygène sont fixés.

3.2 - LES TRANSFERASES

Ces enzymes transfèrent des radicaux ou des groupes d'atomes d'une molécule (substrat donneur) à une molécule (substrat accepteur). Leur nom complet comporte le donneur, l'accepteur, le radical transféré suivi de transférase. Les groupes transportés sont :

- le méthyle (-CH₃), l'hydroxyméthyle (-CH₂OH), Carboxyle (-COOH), groupement carboné comportant des fonction aldéhydes ou cétones (-CHO) ou (-CO-R), groupe acyle, groupe osidyle, amine, phosphoryle, etc...

3.2.1 - Enzymes transférant un groupe méthyle

Ce sont les méthyltransférases ou méthylases. Le donneur est souvent la S-adénosylméthionine. On peut citer

- **Protéines -N-méthyl transférase (EC 2.1.1.23)** : elles méthylent les résidus basiques comme arginine et la lysine dans des protéines spécifiques.
- **ARNt-méthyl transférases (EC 2.1.1.29)** : elles méthylent les résidus cytosine du ARNt.
- **ADN-méthyltransférases (EC 2.1.1.37)**. La méthylation porte sur la cytosine du DNA.

3.2.2 - Enzymes transférant des radicaux à plusieurs carbones

On peut citer

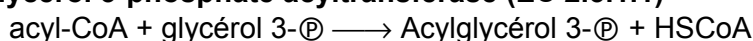
- **la transcétolase (EC 2.1.1.1)**
- **la transaldolase (EC 2.1.1.2)**

Ces deux enzymes sont importantes dans la voie des pentoses phosphates. Elles échangent des radicaux carbonés entre oses.

- Acyltransférases (transacylase)

Ici ce sont des radicaux acylés (R-CO-) qui sont transportés. On les retrouve dans la synthèse des lipides :

- glycérol 3-phosphate acyltransférase (EC 2.3.1.1)



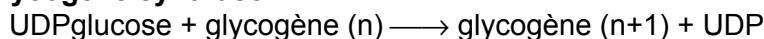
3.2.3 - Enzymes transférant des molécules glucidiques

Les radicaux osidiques sont transférés sur des molécules appropriées. En voici quelques exemples :

- Glycogène phosphorylase (EC 2.4.1.1)



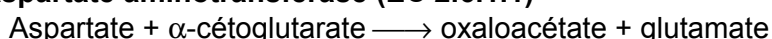
- Glycogène synthase



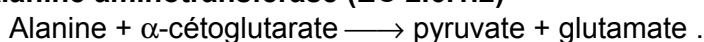
3.2.4 - Aminotransférases

Elles transfèrent les groupements aminés. Le coenzyme est le pyridoxal phosphate

- Aspartate aminotransférase (EC 2.6.1.1)



- Alanine aminotransférase (EC 2.6.1.2)



3.2.5 - Phosphotransférases

La fixation d'un groupe phosphate à une molécule sert à son activation et à sa reconnaissance comme substrat dans les réactions du métabolisme glucidique. On leur donne le nom de kinases ou de phosphorylases.

Sur les oses

- Hexokinase (EC 2.7.1.1)
- Glucokinase (EC 2.7.1.2)
- Phosphofruktokinase ou fructose 6- P kinase (EC 2.7.1.4)

Sur les lipides

- Glycérol kinase (EC 2.7.1.30)

Sur les molécules aminées

- Créatine kinase (EC 2.7.3.1)
- $$\text{ATP} + \text{créatine} \longrightarrow \text{Phosphocréatine} + \text{ADP}$$

Sur les nucléosides et les nucléotides

- Adénosine kinase (EC 2.7.1.20)
- $$\text{ATP} + \text{Adénosine} \longrightarrow \text{ADP} + \text{AMP}$$
- Adénylate kinase (EC 2.7.4.3)
- $$\text{ATP} + \text{AMP} \longrightarrow 2 \text{ADP}$$
- les nucléosides monophosphates kinases
 - les nucléosides diphosphates kinases

qui interviennent dans la synthèse des acides nucléiques.

3.3 - LES HYDROLASES

Ce sont des enzymes de dégradation. Elles provoquent la coupure d'une molécule et fixent les radicaux H et OH de l'eau sur les valences libérées. Ce sont des enzymes sans coenzymes. Elles interviennent sur les fonctions éthers, acétals, esters phosphoriques, liaisons O-O des peroxydes, C-N des amides. Il est très difficile de les classer. Le plus simple est d'étudier leur action sur quelques groupes de molécules.

3.3.1 - Hydrolases des glucides

On les appelle des osidases. Elles coupent les liaisons O-osidiques ou N-osidiques. Elles sont spécifiques de leurs substrats et de l'anométrie des carbones acétaliques. Sur les osides on distingue les α -glucosidases, β -glucosidases, β -galactosidases. Sur les polyosides, on a les α -amylases, β -amylases, elles hydrolysent toutes les deux les liaisons $\alpha(1,4)$ et l'amyloglucosidase qui hydrolyse à la fois les liaisons $\alpha(1,4)$ et $\alpha(1,6)$

3.3.2 - Hydrolases des esters phosphoriques d'oses

On y rencontre les phosphatases qui enlèvent le groupement phosphorique. Leur rôle est inverse de celui des kinases :

- Glucose 6-phosphatase
- $$\text{Glucose 6-}\text{P} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{Glucose} + \text{Pi}$$
- Glucose 1-phosphatase
- $$\text{Glucose 1-}\text{P} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{Glucose} + \text{Pi}$$
- Fructose 1,6 bisphosphatase
- $$\text{Fructose-1,6-bis}\text{P} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{Fructose 6-}\text{P} + \text{Pi}$$

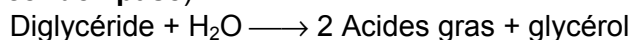
3.3.3 Hydrolases des lipides

* Hydrolases des triglycérides

- **Triglycéride lipase**



- **Diglycéride lipase)**



* *Phospholipases* : ces enzymes hydrolysent les phospholipides. On distingue selon le site d'action de l'enzyme

- **Phospholipase A1 (3.1.1.32)** enlève l'acide gras lié à la fonction alcool primaire du glycérol

- **Phospholipase A2 (3.1.1.4)** enlève l'acide gras lié à la fonction alcool secondaire du glycérol

- **Phospholipase C (3.1.1.4)** intervient sur la fonction ester liant le glycérol et le phosphate

- **Phospholipase D (3.1.4.4.)** sépare l'acide phosphatidique de l'alcool.

3.3.4 - Hydrolases des peptides et des protéines

Ces hydrolases interviennent sur la liaison peptide des peptides et des protéines. On distingue les peptidases et les protéinases selon que le produit de la réaction est un acide aminé ou un peptide.

Les peptidases

- **Amino-peptidases** libèrent séquentiellement les acides aminés N-terminaux.

- **Carboxypeptidases** libèrent séquentiellement les acides aminés C-terminaux.

- **Dipeptidases** hydrolysent les dipeptides.

- Protéinases : hydrolases des protéines

On les appelle des endoprotéinases car elles coupent les liaisons peptidiques situées à l'intérieur de la protéine loin des acides aminés C et N terminaux. On peut les nommer suivant leur site d'action ou la structure des protéines elles-mêmes.

- Selon leur lieu d'action on distingue

- **les protéinases des sucs digestifs**
- **les protéinases du plasma sanguin**
- **les protéinases du tissu conjonctif**
- **les protéinases intracellulaires**

Selon la structure, leur nom dérive de l'acide aminé ou du métal situé au niveau de leur site catalytique . C'est ainsi que nous distinguons :

les sérine-protéinases

- **la trypsine du pancréas (3.2.21.4)**
- **la chymotrypsine (3. 4. 21. 1) du pancréas**
- **la thrombine (3.4.21.5) du plasma sanguin**

les thiol-protéinases

la papaine (3.4.22.2) protéine végétale

les métalloprotéinases

collagénase (3.4.24;3)

3.3.5 - Hydrolases agissant sur les nucléosides, nucléotides et acides nucléiques

On distingue les

Nucléosidases

- **Les Nucléosidases (3.2.2.1)** Elles clivent les liaisons N-osidiques
 $\text{N-riboseyl-purine} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{purine} + \text{ribose}$
- **AMP-nucléosidase (3.2.2.4)**
 $\text{AMP} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{Adénine} + \text{ribose phosphate}$

Nucléotidases

- **5'-Nucléotidases (3.1.3.5)**
 $\text{Ribonucléoside 5-phosphate} \longrightarrow \text{Ribonucléoside} + \text{H}_3\text{PO}_4$

Nucléases ou hydrolases des acides nucléiques

Elles clivent les liaisons phosphodiésters des acides nucléiques. On distingue les **endonucléases** qui coupent des liaisons à l'intérieur de la molécule et les **exonucléases** lorsqu'elles enlèvent les nucléosides 5'-phosphates les uns après les autres à partir de l'extrémité.

- **3'-Exonucléase ou Phosphodiésterase I (3.1.4.1)**, les mononucléotides 5'-phosphates sont enlevés les uns après les autres à partir de l'extrémité 3'.
- **Désoxyribonucléase I (3.1.4.5) (DNase 1)**, c'est une endonucléase qui libère des oligodésoxynucléotides
- **Ribonucléase I (3.1.4.2.2)**, endonucléase contenue dans le suc pancréatique. Elle fragmente aussi les ARN en oligonucléotides.
- **Les enzymes de restriction appartiennent aussi à cette classe.**

3.3.6 - Hydrolases des esters ou anhydrides phosphoriques

- **Phosphatase alcaline (3.1.3.1)** : elle n'est active qu'en milieu alcalin, peu spécifique des monoesters alcalins, active dans toutes les cellules.
- **Phosphatase acide (3.1.3.2)** : elle est active dans les cellules osseuses
- **ATPases ou adénosine triphosphatase (3.6.1.3)**
- **Nucléoside diphosphatase (3.6.1.1)**
 $\text{ADP (ou GDP)} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{AMP (ou GMP)} + \text{H}_3\text{PO}_4$
- **Pyrophosphatase (3.6.1)** transforme le pyrophosphate en 2 orthophosphate

3.4 - LES LYASES OU SYNTHASES

On y trouve les enzymes suivantes : décarboxylases, lyases proprement dites, synthases, hydratases, déshydratases, etc...

3.4.1 - Décarboxylases

Le produit de réaction après le départ de CO_2 est un carbonyle ou une amine

- **Acétoacétate décarboxylase (4.1.1.4)**
 $\text{Acétoacétate} \longrightarrow \text{Acétone} + \text{CO}_2$
- **Lysine décarboxylase (4.1.1.18)**
 $\text{Lysine} \longrightarrow \text{cadavérine} + \text{CO}_2$

3.4.2 - Aldéhydes-lyases

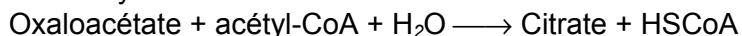
Les enzymes font apparaître une liaison aldéhyde à la suite du clivage d'une liaison C-C dont l'un des carbones porte une fonction alcool secondaire. C'est le cas de

- **fructose 1-6 bisphosphate aldolase**
 $\text{fructose 1-6 bisphosphate} \longrightarrow \text{3-dihydroxyacétone} + \text{3-glycéraldéhyde}$

3.4.3 - Acyl-lyases ou Acylsynthase

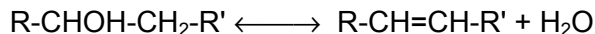
- **3-Hydroxy 3-méthyl glytaryl-CoA lyase (4.1.3.4)**
 $\text{3-Hydroxy 3-méthyl glytaryl-CoA} + \text{Acétoacétate} \longrightarrow \text{Acétyl-CoA}$

- **Citrate synthase (4.1.3.7)** On l'appelle aussi enzyme condensante. C'est une enzyme importante du cycle de Krebs



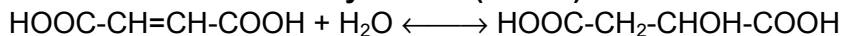
3.4.4 - Hydratases et déshydratases

Elles fixent ou enlèvent une molécule d'eau, à ne pas confondre avec une hydrolase

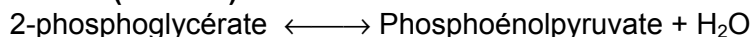


On trouve dans ce groupe :

- **la fumarase ou fumarate hydratase (4.2.1.2)**



- **l'énolase (4.2.1.11)**

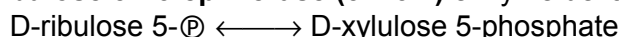


3.5 - LES ISOMERASES

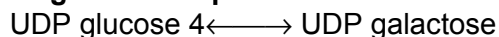
Elles catalysent des changements de structure dans une même molécule sans changer sa formule globale (isomérisation Cis-trans, épimérisation, déplacement de radicaux, etc.)

3.5.1 - Epimérisation

- **Ribulose 5P 3-épimérase (5.1.3.2)** enzyme de la voie des pentoses phosphate



- **UDP glucose 4-épimérase \rightleftharpoons UDP galactose**



3.5.2 - Oxydoréduction intramoléculaire

- **triose phosphate isomérase (5.3.1.1)**

- **Glucose 6-phosphate isomérase (5.3.1.10)**

3.5.3 - Transport de radicaux

- **Phosphoglycérate mutase (5.4.2.1)**

- **Méthyl malonylCoA carboxymutase (5.4.99.2)**

3.6 - LIGASES (SYNTHETASES)

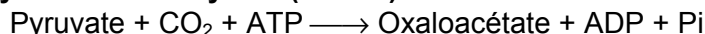
Elles forment des liaisons C-C, C-N, C-S, C-O, O-P grâce à l'utilisation de l'énergie fournie par l'hydrolyse concomitante d'un groupement phosphate ou pyrophosphate de l'ATP

3.6.1 - LIGASES FORMANT LES LIAISONS C-O

On connaît les ligases des synthèses protéiques et des acides nucléiques.

3.6.2 - LIGASE FORMANT DES LIAISONS C-C

- **Pyruvate carboxylase (6.4.1.1)**

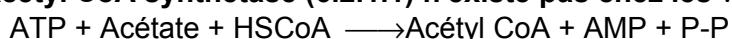


- **Acétyl CoA carboxylase**

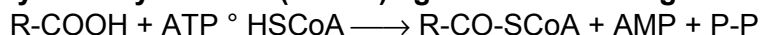
- **Propionyl CoA carboxylase (6.4.1.3)**

3.6.3 - LIGASES DES LIAISONS C-S

- **Acétyl CoA synthétase (6.2.1.1) n'existe pas chez les vertébrés**



- **Acyl CoA synthétase (6.2.1.2) agit sur les acides gras à longue chaîne de carbone.**



3.6.4 - LIGASES DES LIAISONS C-N

- **Glutamine synthétase (6.3.1.2)**

