

# Importance des coenzymes dans le métabolisme

## Les concepts à ne pas manquer

Les coenzymes portent des entités chimiques indispensables aux enzymes. Par exemple, les coenzymes d'oxydo-réduction assurent le transfert des électrons (jamais libres dans le cytosol), l'ATP transfère des groupements phosphate et le coenzyme A véhicule des chaînes de 2 carbones organiques. Ils représentent une forme d'énergie chimique (le phosphate de l'ATP est plus réactif qu'un phosphate isolé). Ils existent sous une forme libre ou chargée : leur régénération est essentielle à une activité métabolique prolongée. Ce sont des nucléotides ou dérivés. Ils sont impliqués dans des contrôles enzymatiques.

## Introduction

Le métabolisme cellulaire désigne l'ensemble des réactions biochimiques réalisées par une cellule, transformant la matière et l'énergie nécessaires au maintien de ses fonctions vitales.

Dans une cellule, les grandes voies du métabolisme sont groupées en trois ensembles :

- la dégradation des nutriments (catabolisme) dont l'énergie contenue est convertie en formes utilisables par la cellule
- la synthèse de biomolécules (anabolisme) et leur éventuel stockage
- et éventuellement la conversion de l'énergie lumineuse par les phototrophes.

Toutes ces voies sont des successions de réactions, souvent complexes, toutes catalysées par des **enzymes** spécifiques : ce sont des biocatalyseurs qui favorisent la vitesse des réactions et couplent des transformations thermodynamiquement complémentaires.

L'activité de la majorité des enzymes repose sur la présence de molécules dites auxiliaires mais qui sont en réalité indispensables : les **coenzymes**. Il s'agit de molécules organiques non protéiques, souvent issues de vitamines et dérivées de nucléotides, qui participent temporairement aux réactions enzymatiques. On peut citer par exemple les coenzymes d'oxydo-réduction comme la nicotinamide adénosine dinucléotide (NAD<sup>+</sup>) ou de transfert comme le coenzyme A ou l'adénosine triphosphate (ATP).

Quelles propriétés et caractéristiques des coenzymes en font-ils des acteurs indispensables au fonctionnement du métabolisme cellulaire ?

Nous verrons que leur importance repose à la fois sur leur rôle dans la catalyse enzymatique (I), sur leur implication dans les grandes voies métaboliques (II), et sur leur contribution à l'intégration et à la régulation du métabolisme (III).

## 1. Les coenzymes : des partenaires enzymatiques indispensables`

### 1.1. Un exemple d'association fonctionnelle enzyme – coenzyme : hexokinase et ATP

exemple de la phosphorylation du glucose (ATP transfère un groupement phosphate et rend la réaction thermodynamiquement favorable) dans l'hexokinase

- Bilan énergétique des 2 réactions couplées avec le  $\Delta rG^{\circ}$
- Rôle de l'ATP comme molécule de transfert de phosphate
- Rôle indispensable

Remarque : un **cofacteur** en plus : Mg<sup>2+</sup> qui stabilise les charges négatives de l'ATP

## 1.2. Des molécules organiques associées temporairement aux enzymes

Des molécules organiques non protéiques issues de vitamines, appartenant à la famille des nucléotides ou dérivés, ayant des propriétés :

- potentiel d'oxydoréduction bas : NAD<sup>+</sup>, NADP<sup>+</sup>, FAD
- haut potentiel de transfert : ATP (place intermédiaire) et coenzyme A

Nécessité de leur présence pour certaines réactions métaboliques (ex : oxydoréductions, transferts de groupements).

Chaque compartiment possède son contenu particulier en coenzyme.

## 1.3. Importance de la régénération des coenzymes dans la poursuite des voies métaboliques

Exemple de la fermentation : une voie qui régénère la forme oxydée du NAD<sup>+</sup>.

## 2. Une diversité de coenzymes au service des voies métaboliques majeures

### 2.1. Les coenzymes d'oxydo-réduction et les transferts d'électrons

#### ○ *Des chaînes d'électrons au sein des organites*

Des coenzymes acceptant les électrons : exemple de NADP<sup>+</sup> qui fixe les électrons issus de la chaîne rédox des thylakoïdes

Des coenzymes cédant les électrons : exemple de la réoxydation des NADH, H<sup>+</sup> ou FADH<sub>2</sub> sur la membrane interne des mitochondries

#### ○ *Des coenzymes réduisant la matière donc indispensables à la synthèse de matière organiques*

NADPH, H<sup>+</sup> et synthèse des acides gras ou cycle de Calvin

### 2.2. Des coenzymes de transfert essentiels à l'efficacité des voies métaboliques

De nombreuses réactions métaboliques nécessitent des coenzymes capables de transférer des groupements chimiques d'une molécule à une autre. Ces coenzymes jouent un rôle crucial en activant certains métabolites ou en facilitant des condensations ou des clivages.

#### ○ **Le coenzyme A (CoA)** transfère des chaînes de carbone

activation des acides gras : acyl-coA qui porte une liaison riche en énergie

acétyl-coA et entrée dans le cycle de Krebs : liaison riche en énergie

formation de l'acétyl-CoA, une molécule clé du métabolisme central. Il intervient par exemple dans l'entrée du pyruvate dans le cycle de Krebs ou dans la dégradation des acides gras.

#### ○ **L'adénosine triphosphate (ATP)** transfère des groupements phosphate

phosphorylation de nombreux substrats

coenzyme **transitoire et recyclable**, typique.

Ces coenzymes permettent aux réactions enzymatiques de s'enchaîner efficacement, en modifiant temporairement les substrats ou en les rendant plus réactifs. Leur rôle est donc fondamental dans la progression et l'interconnexion des grandes voies du métabolisme.

### 2.3. Des coenzymes à actions complémentaires

exemple du cycle de Calvin : la fixation du CO<sub>2</sub> génère du 3-PG. La réduction du 3-PG conduit à la formation d'un ose, le GAP. Cependant, la réduction du 3-PG est énergétiquement défavorable en raison du potentiel rédox du couple GAP/3-PG qui est plus bas que celui du couple NADPH,H<sup>+</sup>/NADP<sup>+</sup>. La conversion du 3-PG en 1,3-BPG grâce à l'ATP rend possible la réduction du 1,3-BPG en GAP.

BILAN

NADPH,H<sup>+</sup> et anabolisme : synthèse des lipides

NADH,H<sup>+</sup> et catabolisme : cycle de Krebs et réoxydation mitochondriale

## 3. Les coenzymes, au cœur du contrôle et de l'intégration métabolique

### 3.1. Rôle des coenzymes dans le contrôle métabolique

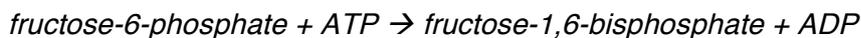
Stock de coenzymes limité, ce qui leur permet d'avoir un rôle, de senseur des besoins énergétiques cellulaires important dans le contrôle du métabolisme.

Exemple de la teneur en ATP dans la régulation métabolique : cas du contrôle de la PFK1

#### Argumentation

La phosphofructokinase 1 (PFK1) est une enzyme allostérique fondamentale de la glycolyse, voie majeure et universelle de production d'ATP dans les cellules.

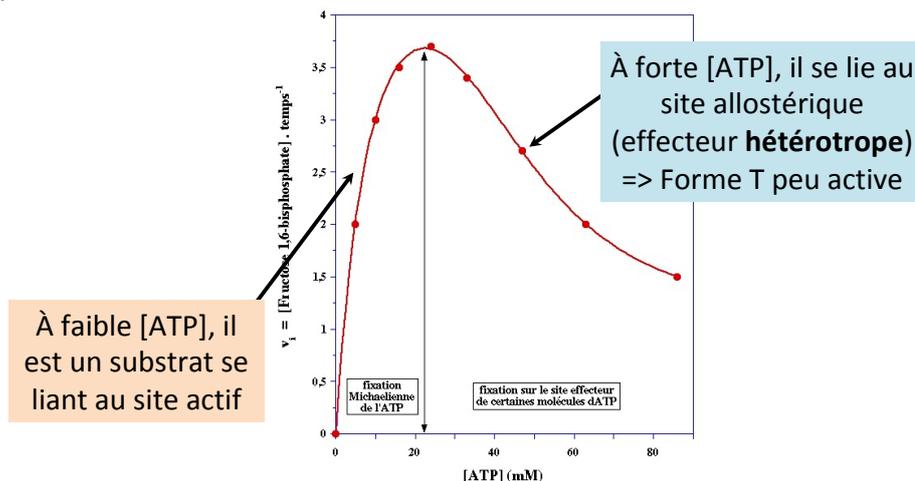
La PFK1 catalyse l'une des premières réactions de cette voie : la phosphorylation du fructose-6-phosphate (F6P).



Cette enzyme allostérique fixe en premier le F6P dans son site actif, ce qui induit par coopérativité la transition de la forme T à la forme R. L'ATP se fixe dans un second temps.

Afin de comprendre l'importance de la concentration en ATP dans une cellule sur l'intensité de la glycolyse, l'activité de la PFK1 a été testée avec des quantités croissantes d'ATP.

L'étude cinétique donne le résultat suivant :



Courbe cinétique de la vitesse d'apparition du produit (vitesse initiale = [Fructose-1,6-bisphosphate] produit par unité de temps) en fonction de la concentration en ATP dans le milieu.

Il apparaît que l'ATP, à forte concentration, diminue la vitesse d'apparition du produit : il a donc un effet inhibiteur de la PFK1. À faible concentration, l'ATP agit comme substrat de l'enzyme mais à forte concentration, il se lie à un site allostérique inhibiteur, situé hors du site actif. Sa fixation provoque alors un changement de conformation qui diminue l'activité de l'enzyme. C'est un effecteur hétérotrope.

Ainsi, une cellule ayant une teneur élevée en ATP va limiter la glycolyse. Il s'agit d'un retrocontrôle négatif.

Exemple de la photorespiration induite en cas de déficit en  $\text{NADP}^+$  régénéré par le cycle de Calvin sauf en cas de déficit en dioxyde de carbone.

### 3.2. Interconnexion des voies au niveau des molécules carrefours

L'acétyl-coA est une molécule carrefour : à illustrer avec 2-3 exemples.

Idée = des voies métaboliques qui sont orientées selon les besoins cellulaires.

### 3.3. Des stocks dans chaque compartiment : les systèmes navettes

exemple du système navette malate-aspartate entre cytosol et mitochondrie

*Les coenzymes sont présents dans chaque compartiment et y restent confiné. Ainsi, le coenzyme  $\text{NAD}^+$  est présent dans le cytosol et la matrice mitochondriale mais il ne franchit pas la membrane interne. Le potentiel réducteur est alors transféré grâce à l'usage de molécules qui traversent la membrane par des perméases mais chaque stock de coenzymes reste dans son espace.*

*Une exception existe cependant avec l'entrée de coenzyme A combiné aux acides gras (entrée des acyl-coA dans la matrice mitochondriale avant leur oxydation dans l'hélice de Lynen).*

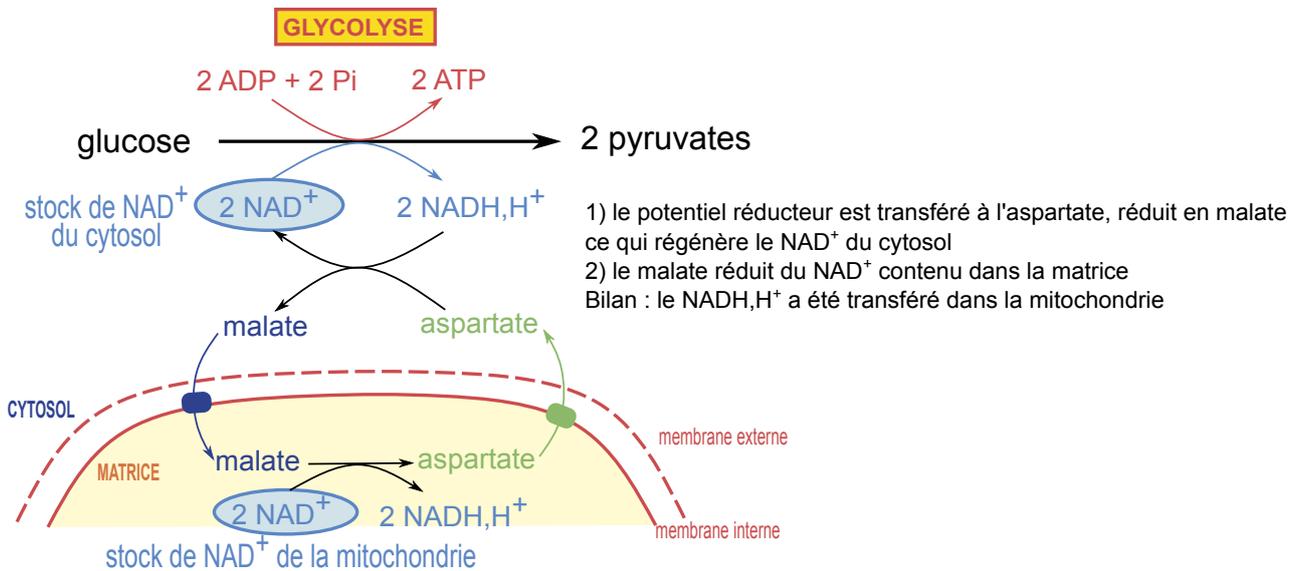


Schéma su système navette malate – aspartate

système navette pour l'acétyl-coA lors de la synthèse des acides gras.

### Conclusion

Les coenzymes présentent un rôle indispensable malgré leur petite taille et leur fonction souvent discrète. Ils interviennent majoritairement dans les voies mettant en jeu des réactions d'oxydo-réduction ou des transferts de groupements (phosphate, chaîne de carbones...).

Ils présentent un caractère pivot dans les flux (molécules carrefours) sont le siège de certains contrôles du métabolisme.

Ouverture : souvent issus des vitamines de notre alimentation, ils constituent des compléments nutritionnels importants.

ou

Ouverture : leur présence dans toutes les cellules, aussi bien bactériennes qu'eucaryotes, traduit une origine ancestrale commune très ancienne.