

Les Transformations de la Cystéine par les Enzymes à Phosphate de Pyridoxal

Par Mickaël FER et Ronald LACROSSE

I)-LE PHOSPHATE DE PYRIDOXAL : STRUCTURE(S), RÉACTIVITÉ(S), MÉCANISME(S)

- 1)-Rappels sur la structure du PLP
- 2)-Réactivité(s)
- 3)-Mécanisme(s)
- 4)-Régénération du Pyridoxal

II)-BIOSYNTHÈSE DE LA CYSTÉINE

- 1)-Vue d'Ensemble de cette Biosynthèse
- 2)-De la Méthionine à l'Homocystéine : Cycle de la Méthionine
- 3)-De l'Homocystéine à la Cystathionine : La Cystathionine β Synthase (CBS)
- 4)-Régénération de l'Homocystéine à partir de la Cystathionine : la Cystathionine β Lyase (CBL)
- 5)-Clivage de la Cystathionine en Cystéine : La Cystathioninase ou Gamma Cystathionase

III)-CATABOLISME DE LA CYSTÉINE ET ANABOLISME D'UN PRODUIT SOUFRÉ : SYNTHÈSE DE LA BIOTINE

- 1)-Les Cystéines Désulfurases
- 2)-Synthèse de la Biotine
 - 2.a)-Initiation de la Réaction
 - 2.b)-Qui est le Donneur de Soufre ?

Introduction

- Phosphate de Pyridoxal = PLP = Coenzyme.
- Source de soufre principale = Méthionine (AA essentiel).
- Cystéine = Acide aminé soufré qui dérive de la méthionine.
- Soufre = Atome de grand intérêt pour l'organisme : Co-Facteur, agent Red-Ox, agent de structure (Ponts S-S).

I)-Le Phosphate de Pyridoxal : Structure(s), Réactivité(s), Mécanisme(s)

1)-Structure(s) du PLP

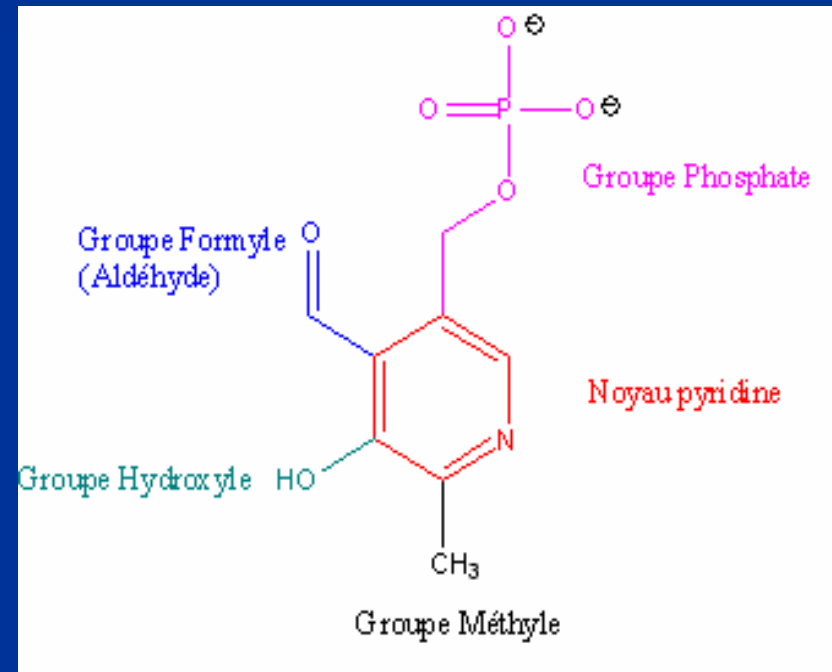
Les groupes méthylène phosphate et méthyle servent comme outils de reconnaissance au site actif de l'enzyme.

La position du groupe hydroxyle est importante pour la réactivité du PLP.

Molécule aromatique et ionisation(s) due(s) au pH possible(s).

Fonction aldéhyde réactive.

Mais en réalité ...



I)-Le Phosphate de Pyridoxal : Structure(s), Réactivité(s), Mécanisme(s)

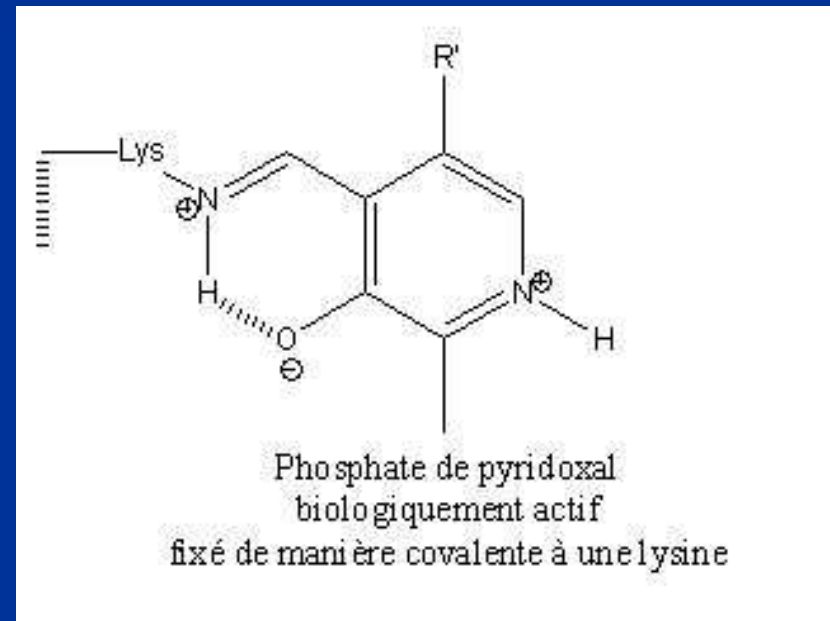
2)-Réactivité(s)

... Au site actif de l'enzyme, le PLP se trouve sous cette forme :

Liaison de type iminium avec une lysine.

Addition de l'amine de la lysine sur l'aldéhyde du PLP avec élimination d'eau.

Liaison H importante doublée d'une interaction charge-charge très stabilisante.



Electrophile opposable aux nucléophiles de l'organisme.

Ex : Amine des Acides aminés

I)-Le Phosphate de Pyridoxal : Structure(s), Réactivité(s), Mécanisme(s)

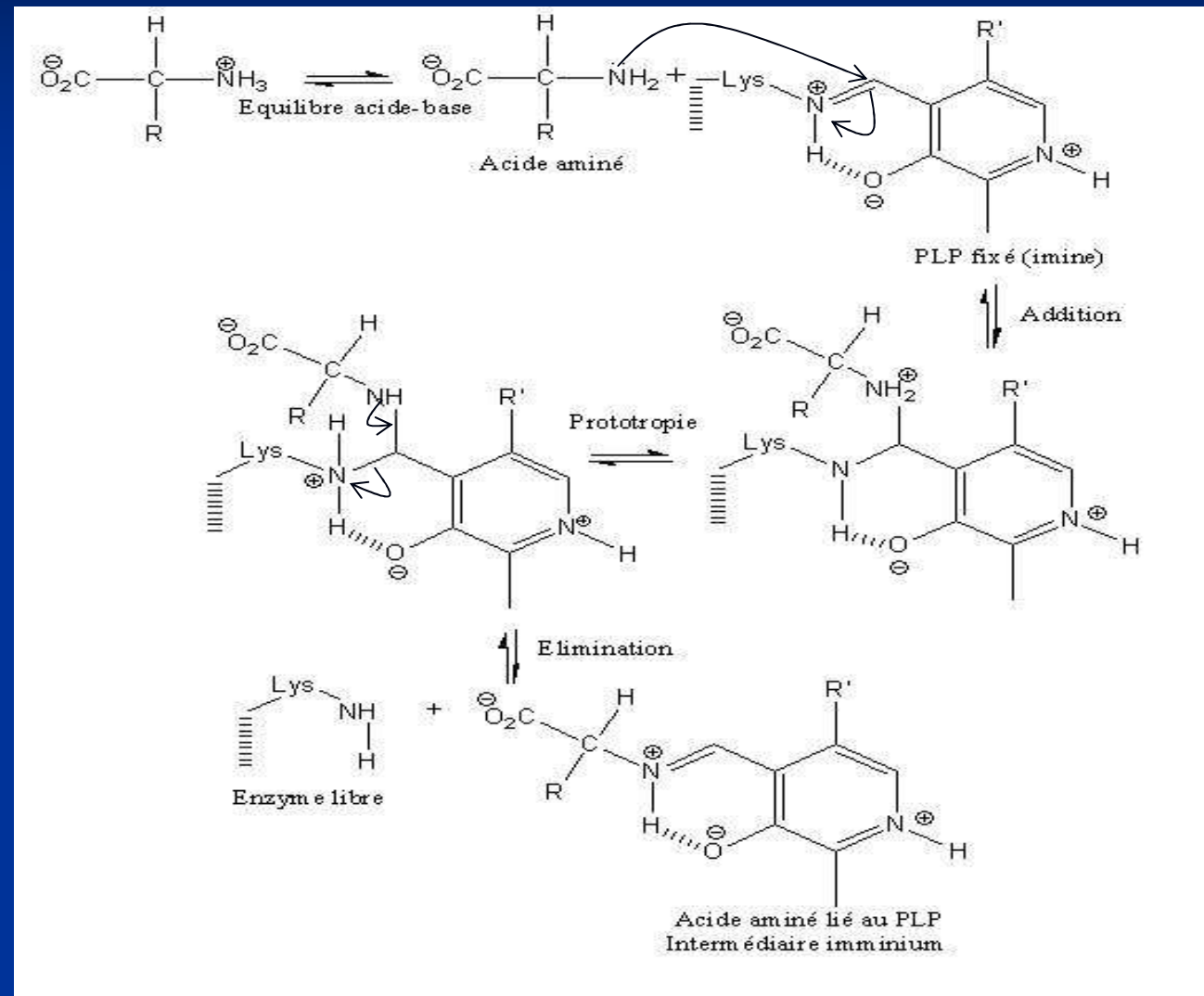
3)-Mécanisme(s)

1^{ère} étape :

La transimination :

La réaction aboutie à une imine.

Cette imine va évoluer vers un intermédiaire...



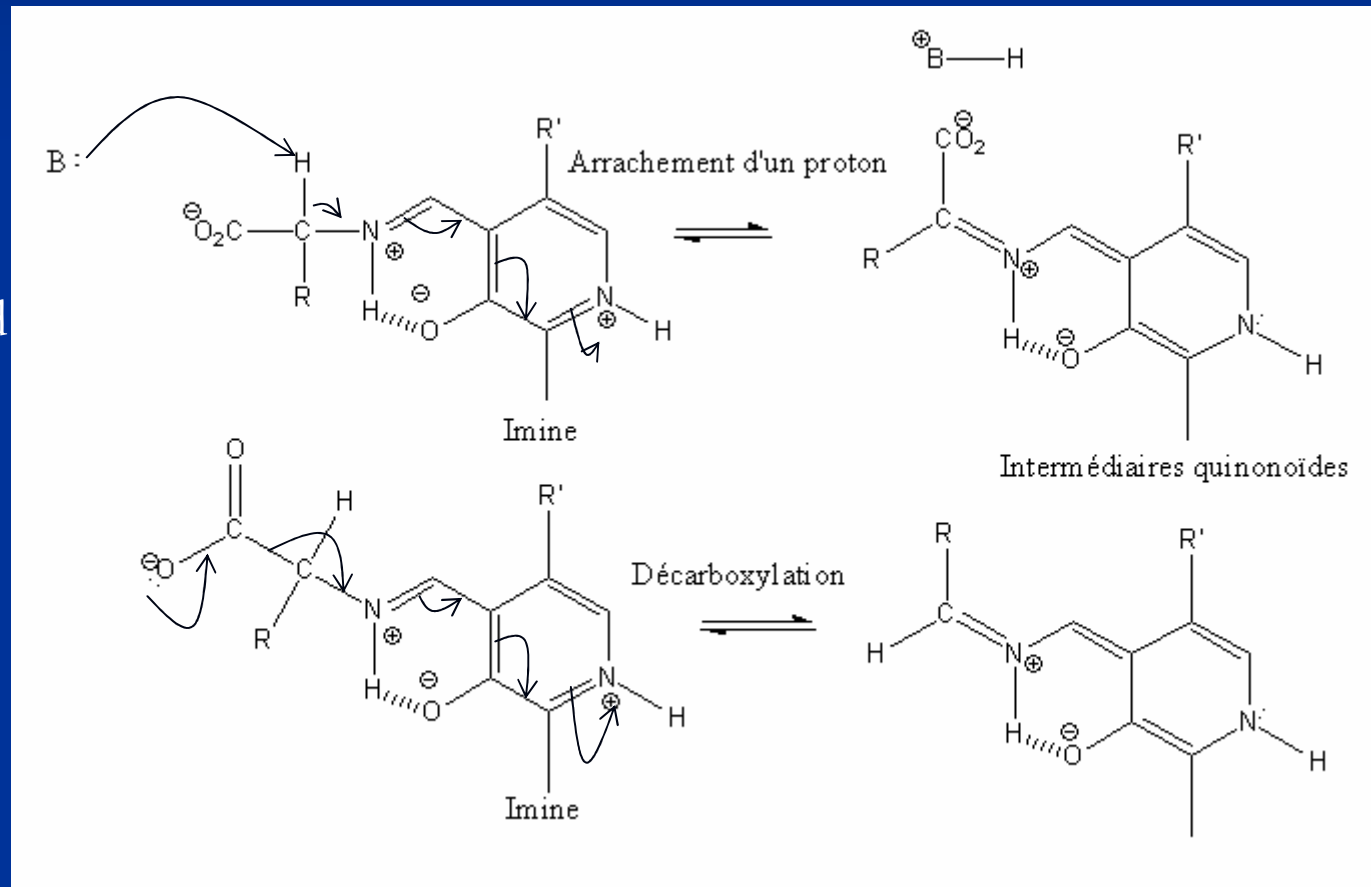
I)-Le Phosphate de Pyridoxal : Structure(s), Réactivité(s), Mécanisme(s)

3)-Mécanisme(s)

2^{ème} étape : quinonoïde

... La nature de
L'intermédiaire dépend
de l'enzyme.

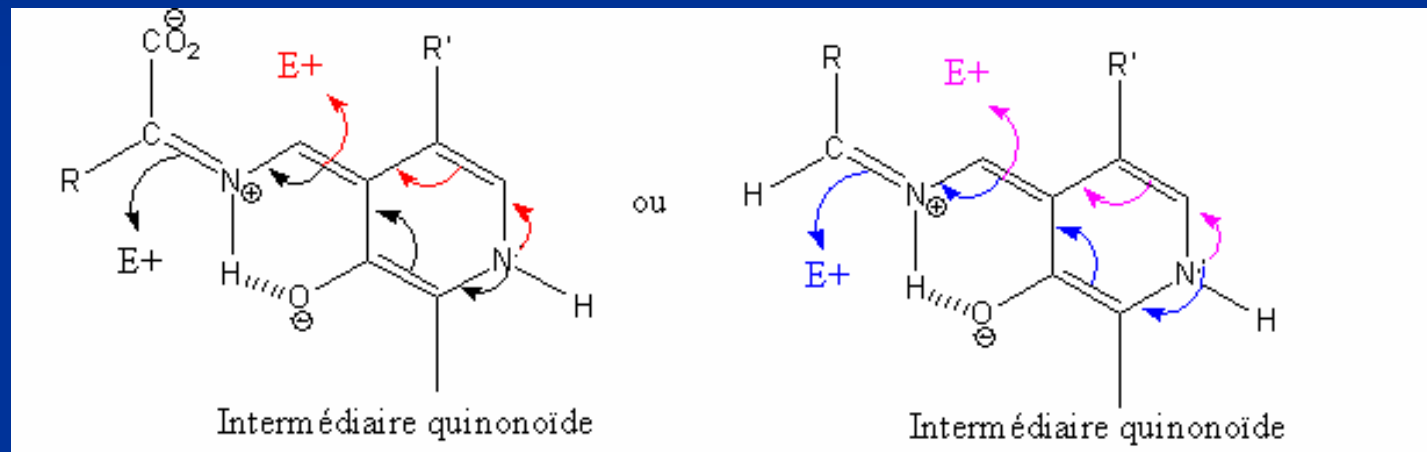
On forme des
intermédiaires de type
quinonoïde.



I)-Le Phosphate de Pyridoxal : Structure(s), Réactivité(s), Mécanisme(s)

3)-Mécanisme(s)

3^{ème} étape :
Réaromatisation

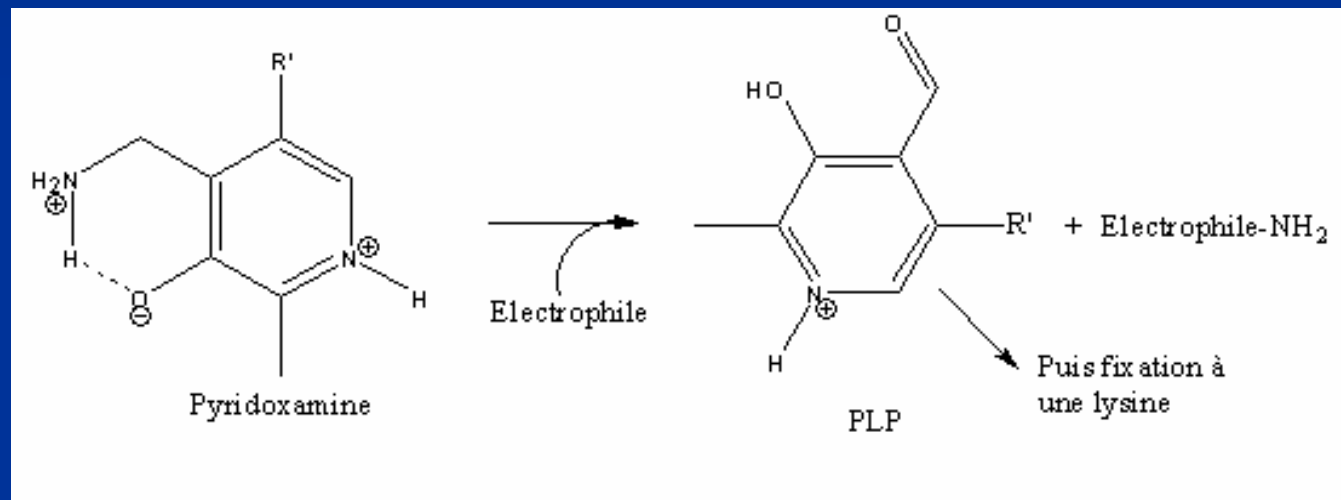


L'intermédiaire se comporte alors comme un nucléophile qui peut réagir sur un électrophile et ce sur n'importe quelle de ses insaturations...

A ce stade, les possibilités sont donc très diverses...

I)-Le Phosphate de Pyridoxal : Structure(s), Réactivité(s), Mécanisme(s)

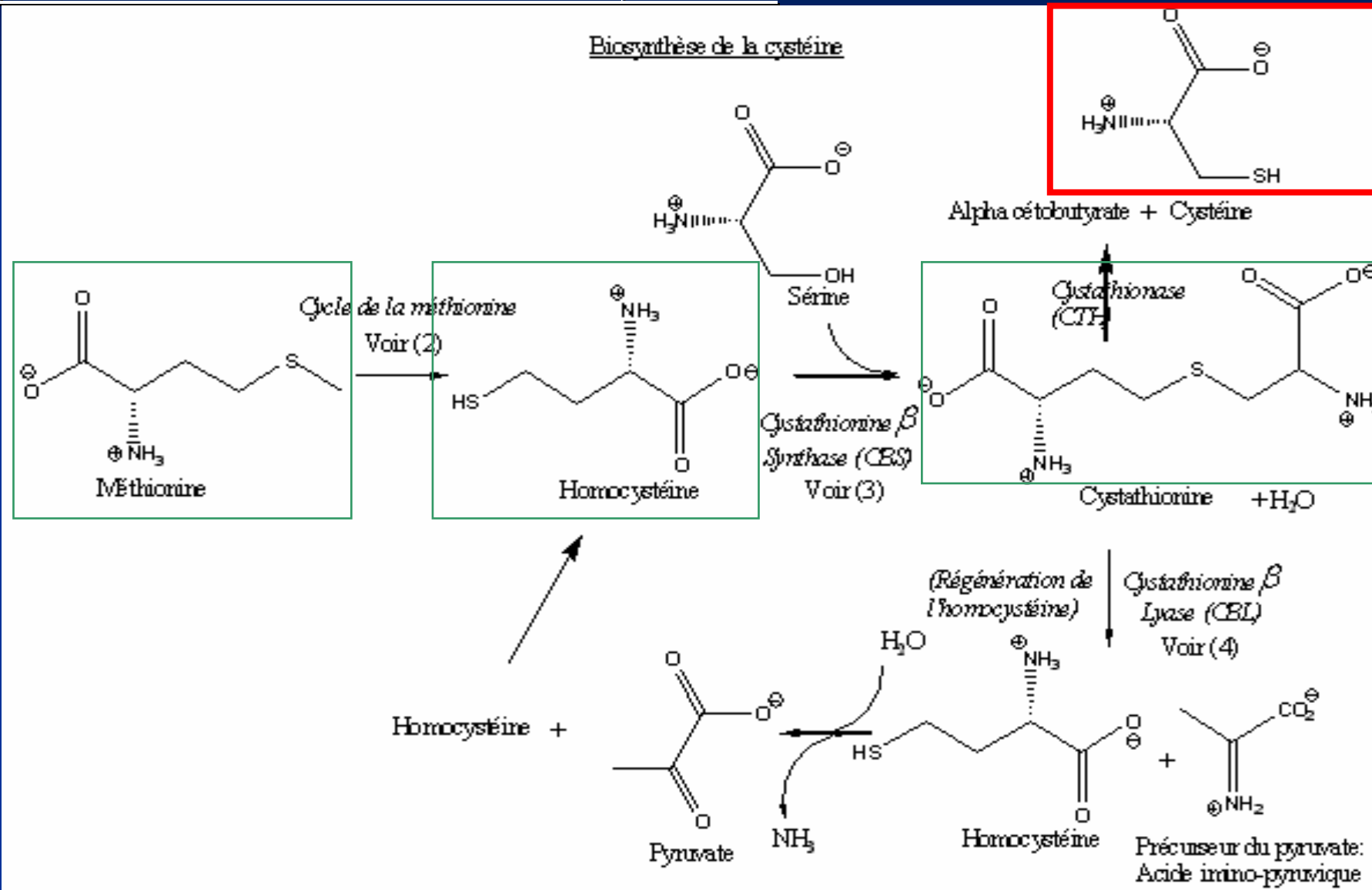
4)-Régénération du Pyridoxal



Exemple des transaminases...

II)-Biosynthèse de la Cystéine

1)-Vue d'ensemble de cette Synthèse



II)-Biosynthèse de la Cystéine

2)-Cycle de la Méthionine

-Réaction de déméthylation.

-Co-Facteur S-adénosylméthionine (SAM).

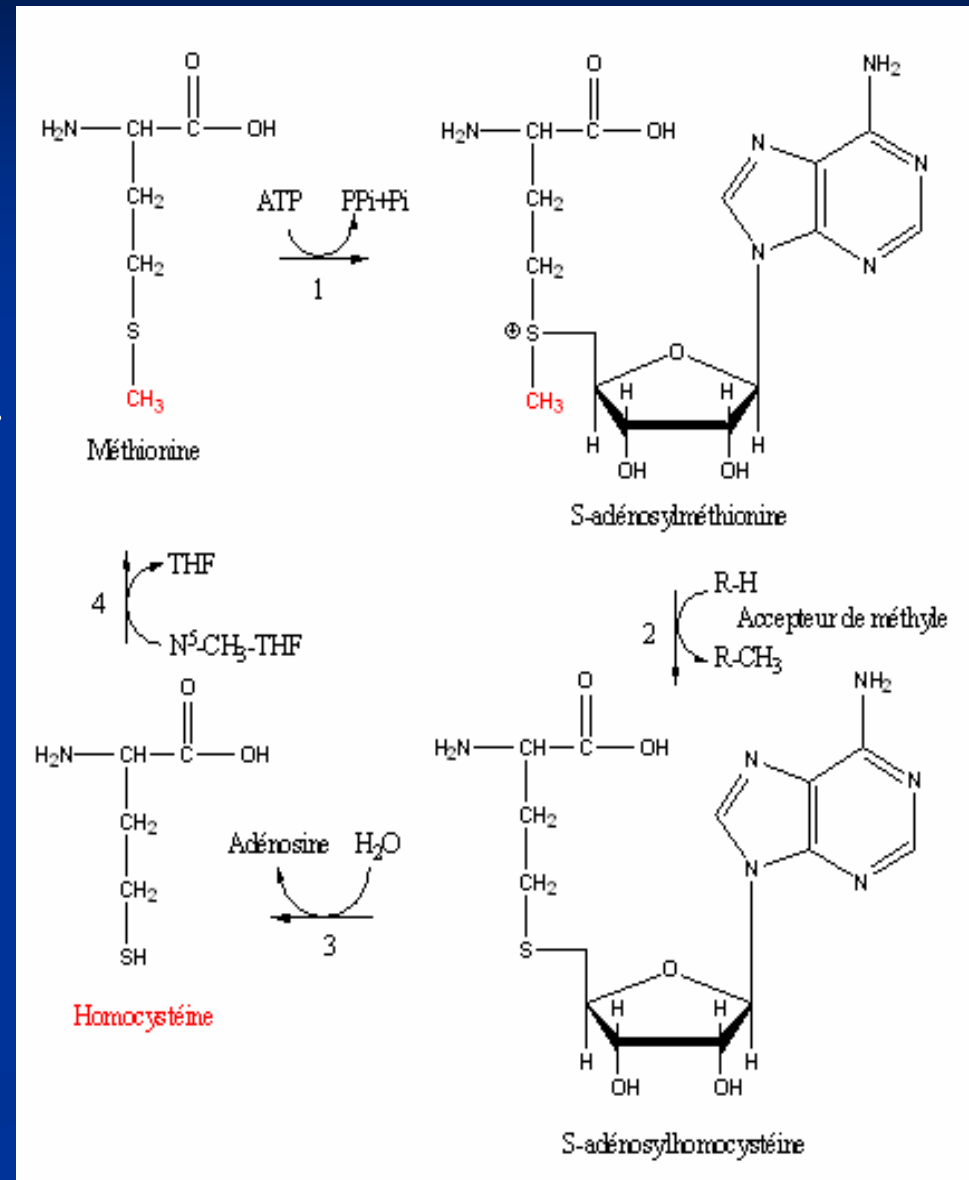
-Produit de l'homocystéine.

(1): Méthionine adénosyltransférase

(2): Méthyle transférase

(3): S-A-homocystéinase

(4): Méthyle transférase (THF)



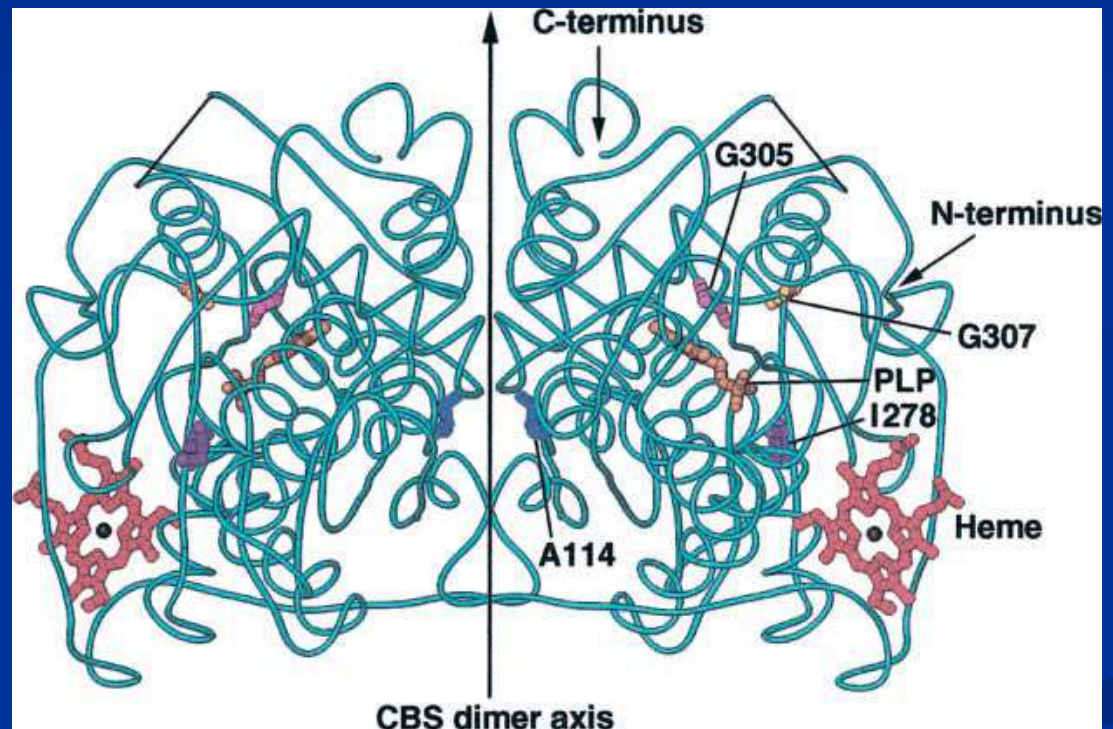
II)-Biosynthèse de la Cystéine

3)-Synthèse de la Cystathionine : La Cystathionine beta synthase

Enzyme symétrique,
2 sites de fixation
au PLP et à l'hème.

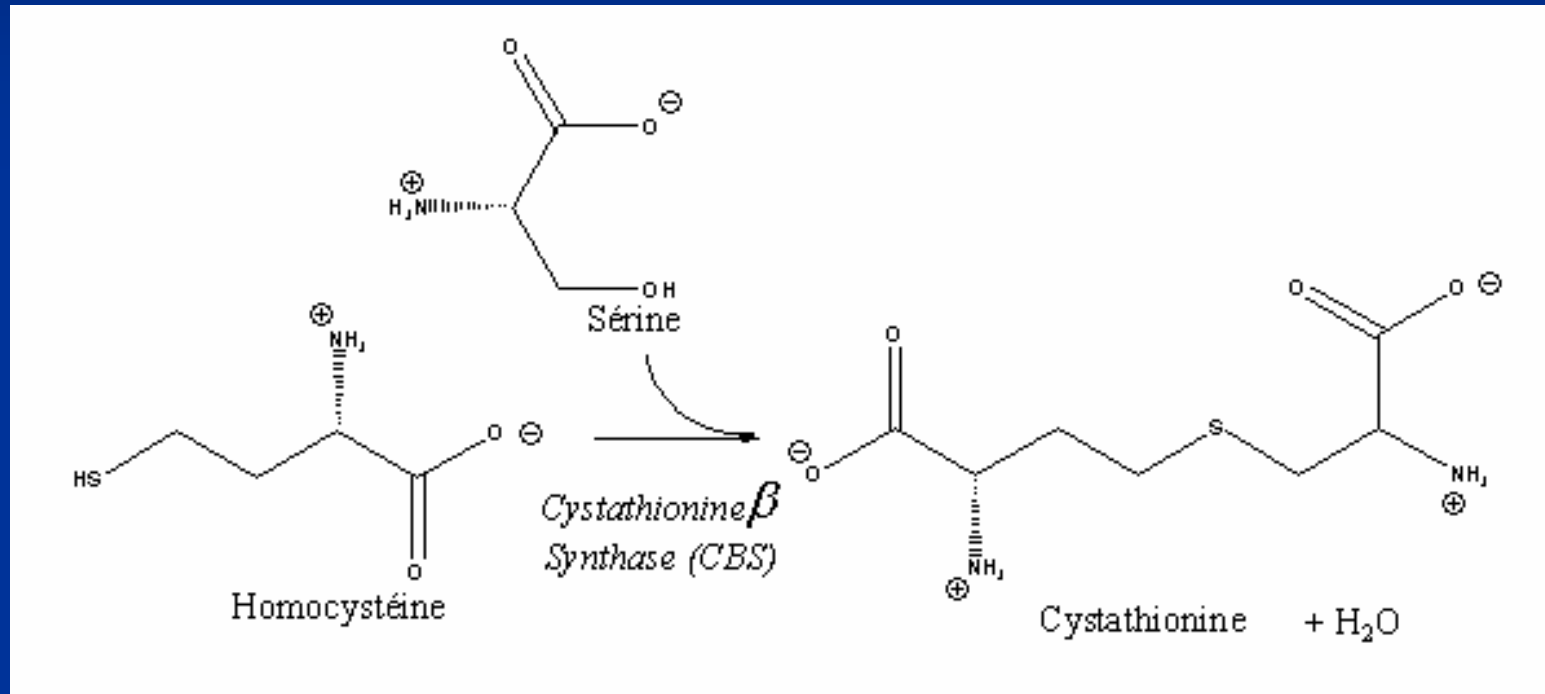
Condensation de la sérine et
de l'homocystéine.

Mécanisme en 2 temps.



II)-Biosynthèse de la Cystéine

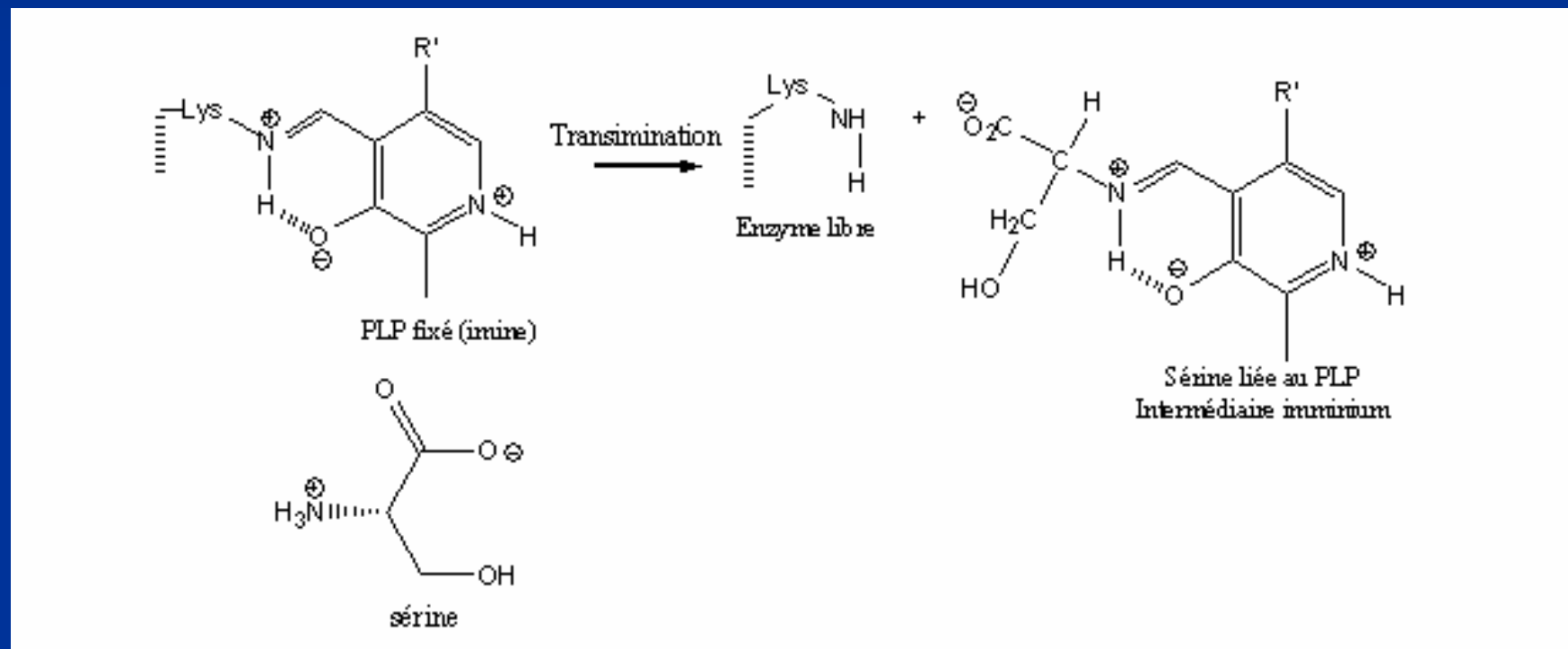
3)-Synthèse de la Cystathionine : La Cystathionine beta synthase



Mécanisme en 2 temps

II)-Biosynthèse de la Cystéine

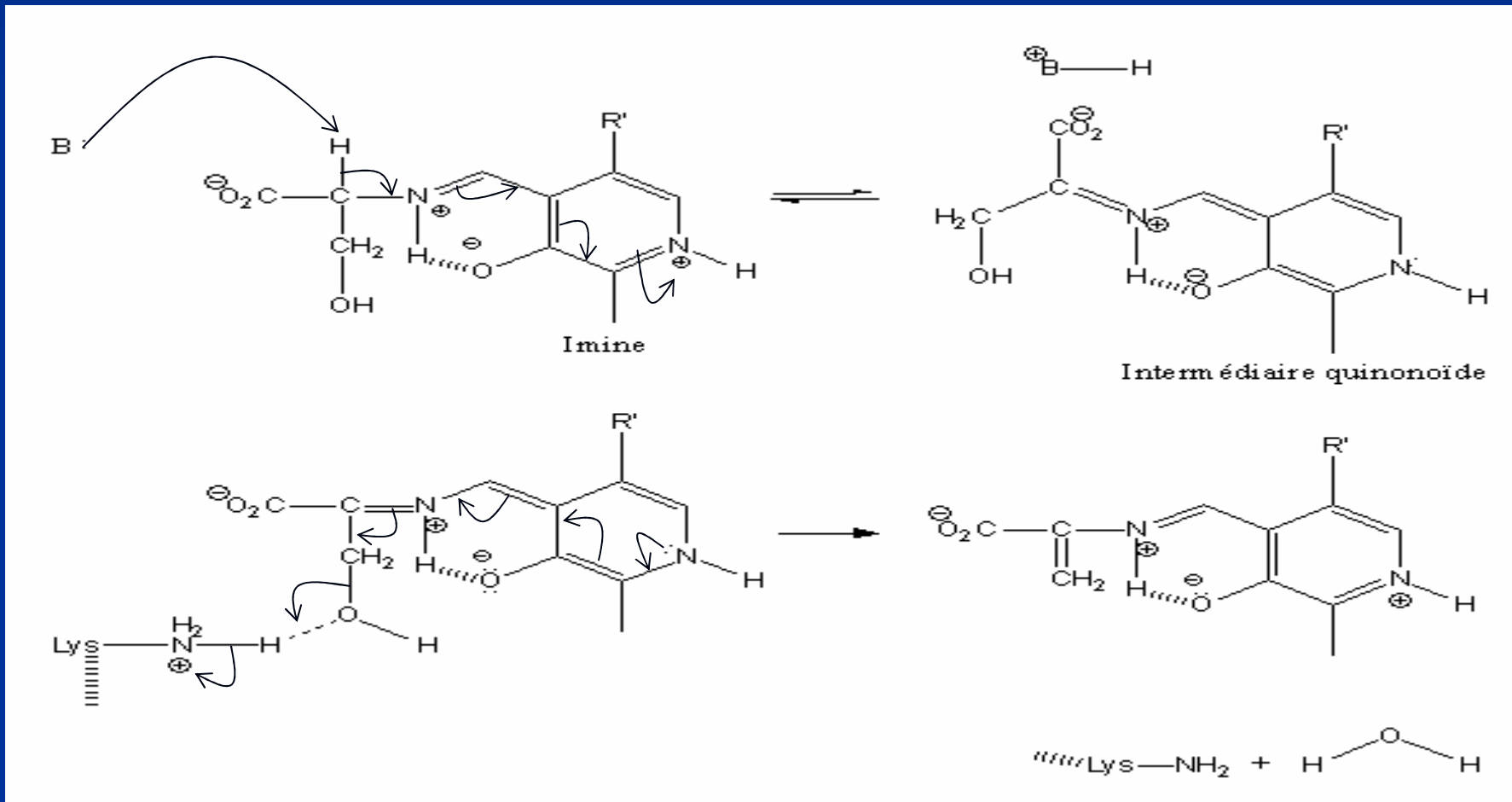
3)-Synthèse de la Cystathionine : La Cystathionine beta synthase



1 : transamination

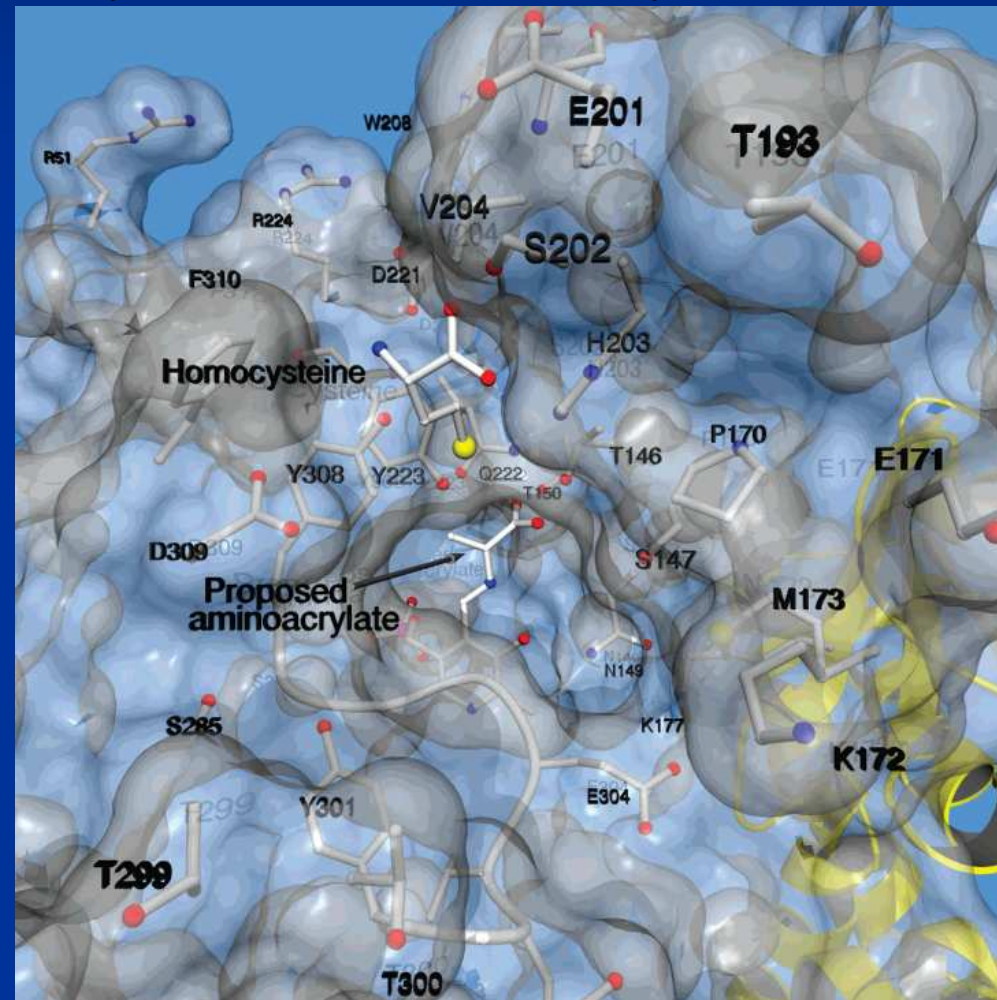
II)-Biosynthèse de la Cystéine

3)-Synthèse de la Cystathionine : La Cystathionine beta synthase



II)-Biosynthèse de la Cystéine

3)-Synthèse de la Cystathionine : La Cystathionine beta synthase



II)-Biosynthèse de la Cystéine

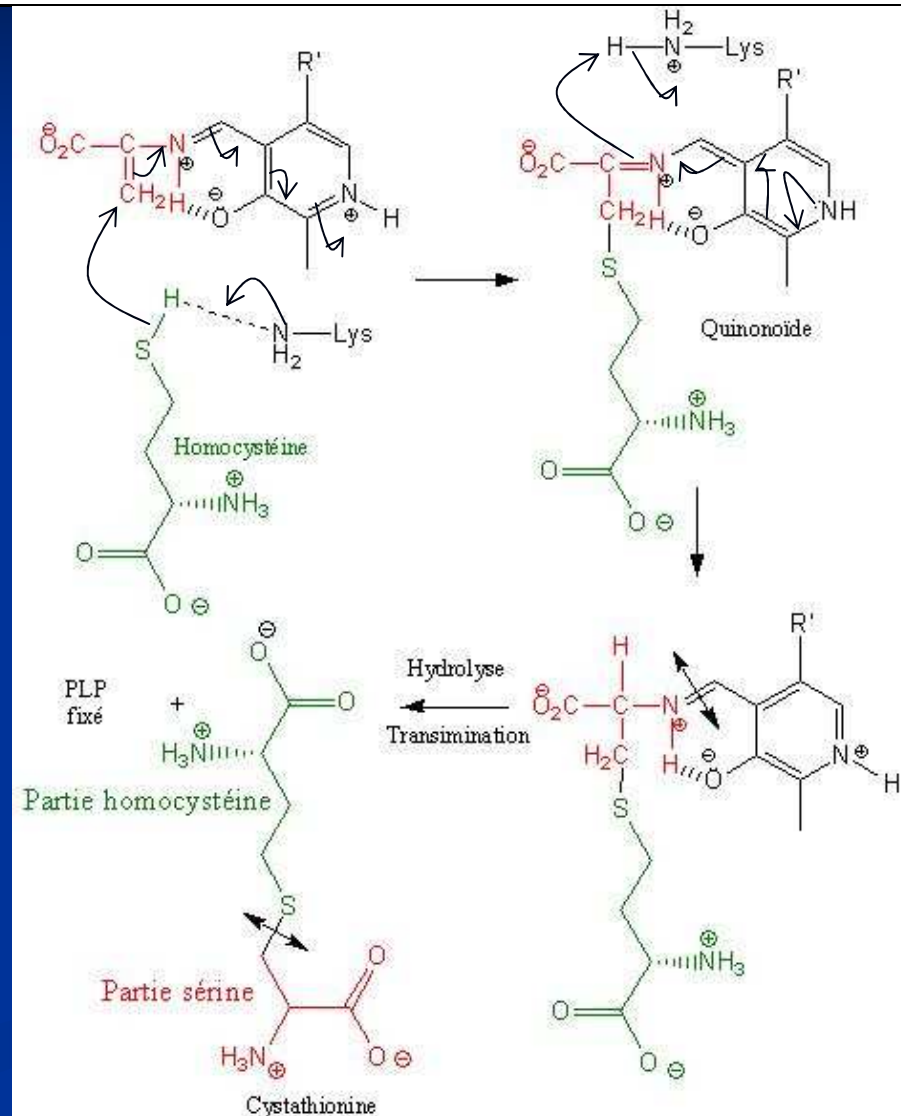
3)-Synthèse de la Cystathionine : La Cystathionine beta synthase

Imine alpha-beta insaturée :

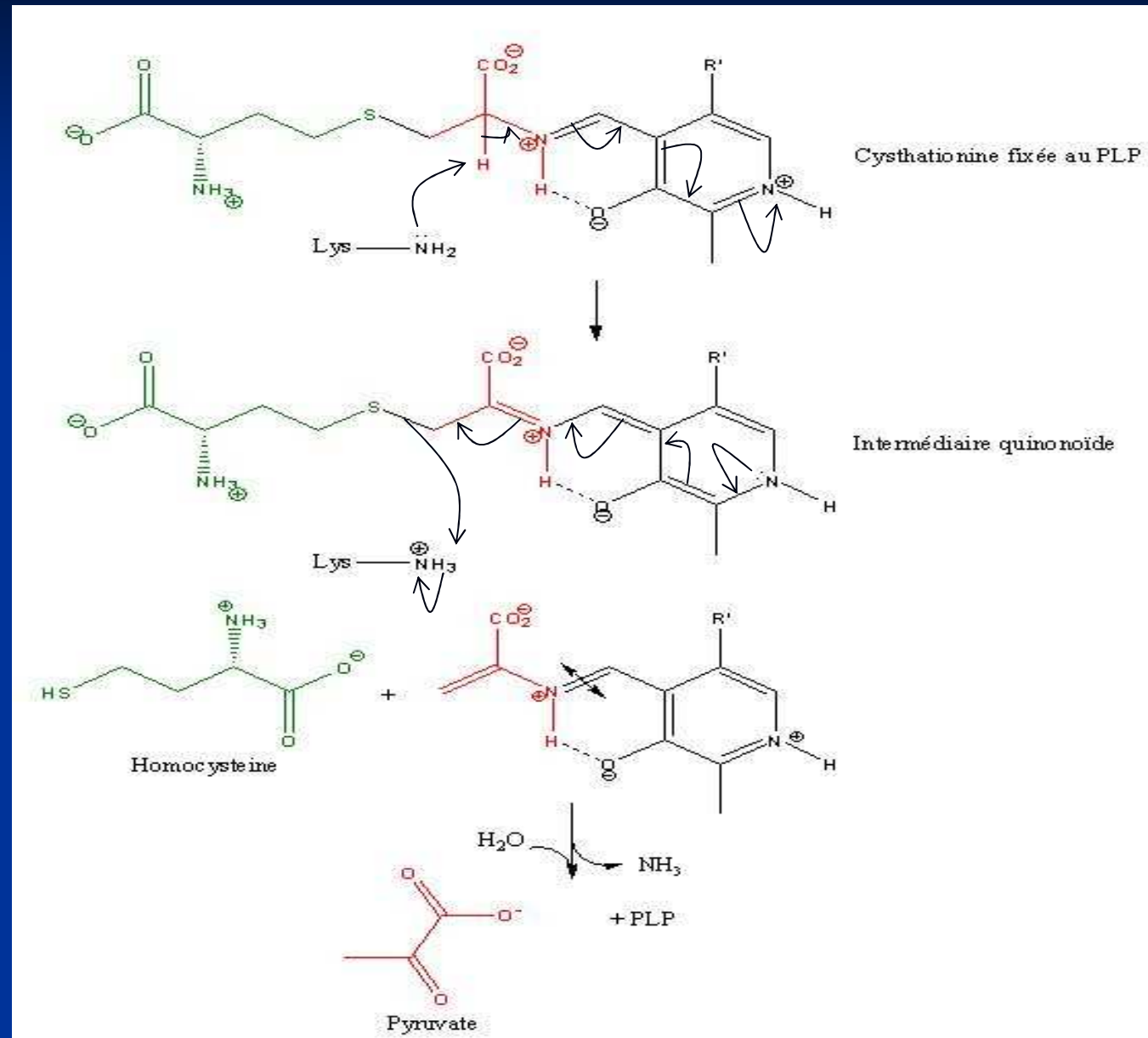
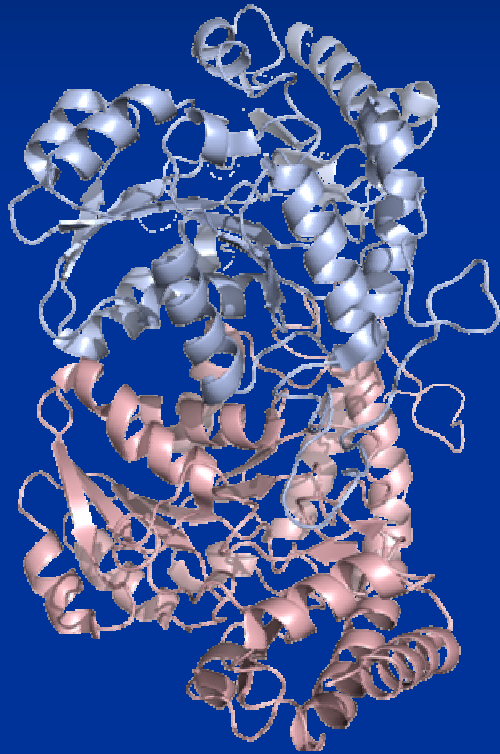
⇒ Addition de Michael

⇒ Activation d'un thiolate excellent nucléophile

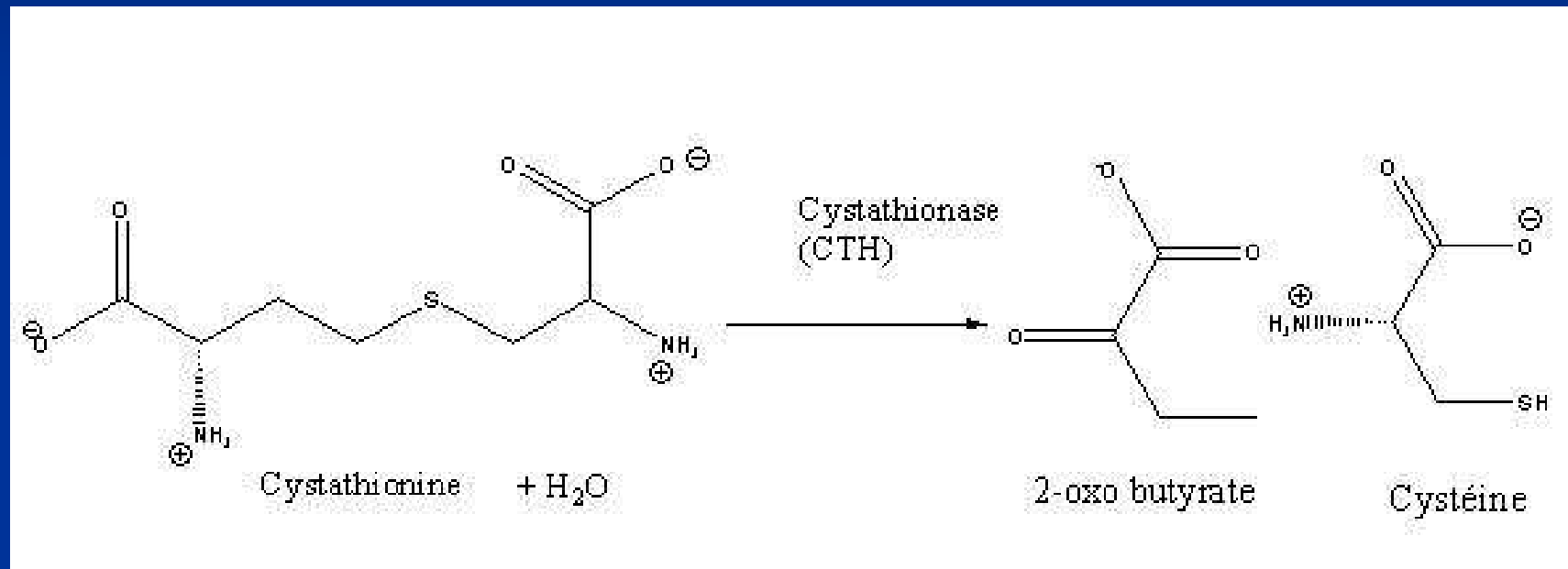
Reprotonation sur le carbone alpha de la sérine. Puis libération de la cystathionine...



4)-Régénération de l'homocystéine : La Cystathionine beta Lyase



5)-Clivage de la Cystathionine en Cystéine : La Cystathionase

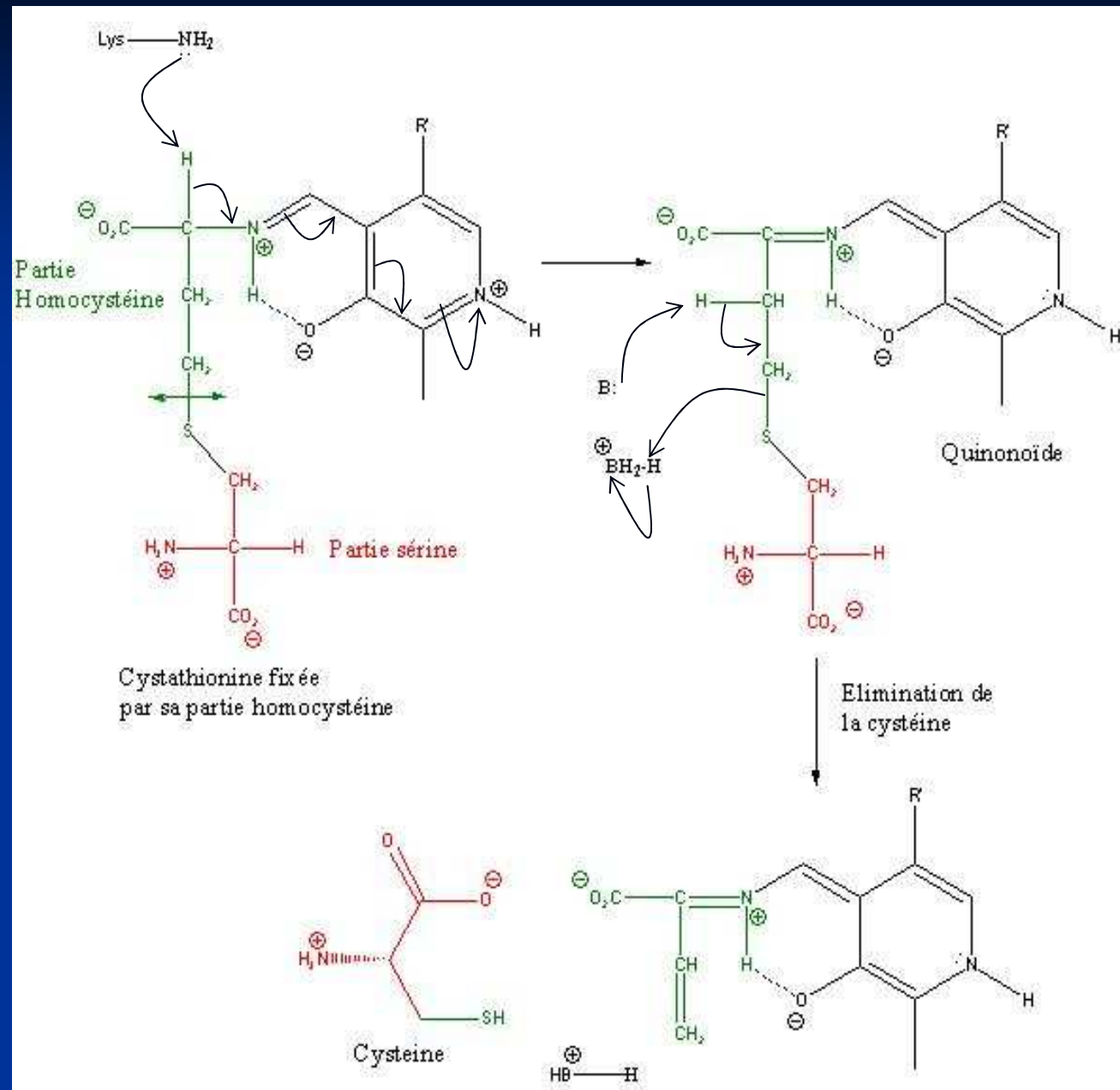


5)-Clivage de la Cystathionine en Cystéine : La Cystathionase

Fixation de la cystathionine par sa partie Homocystéine (site actif).

Élimination de Cys

⇒ Réaction de type E2

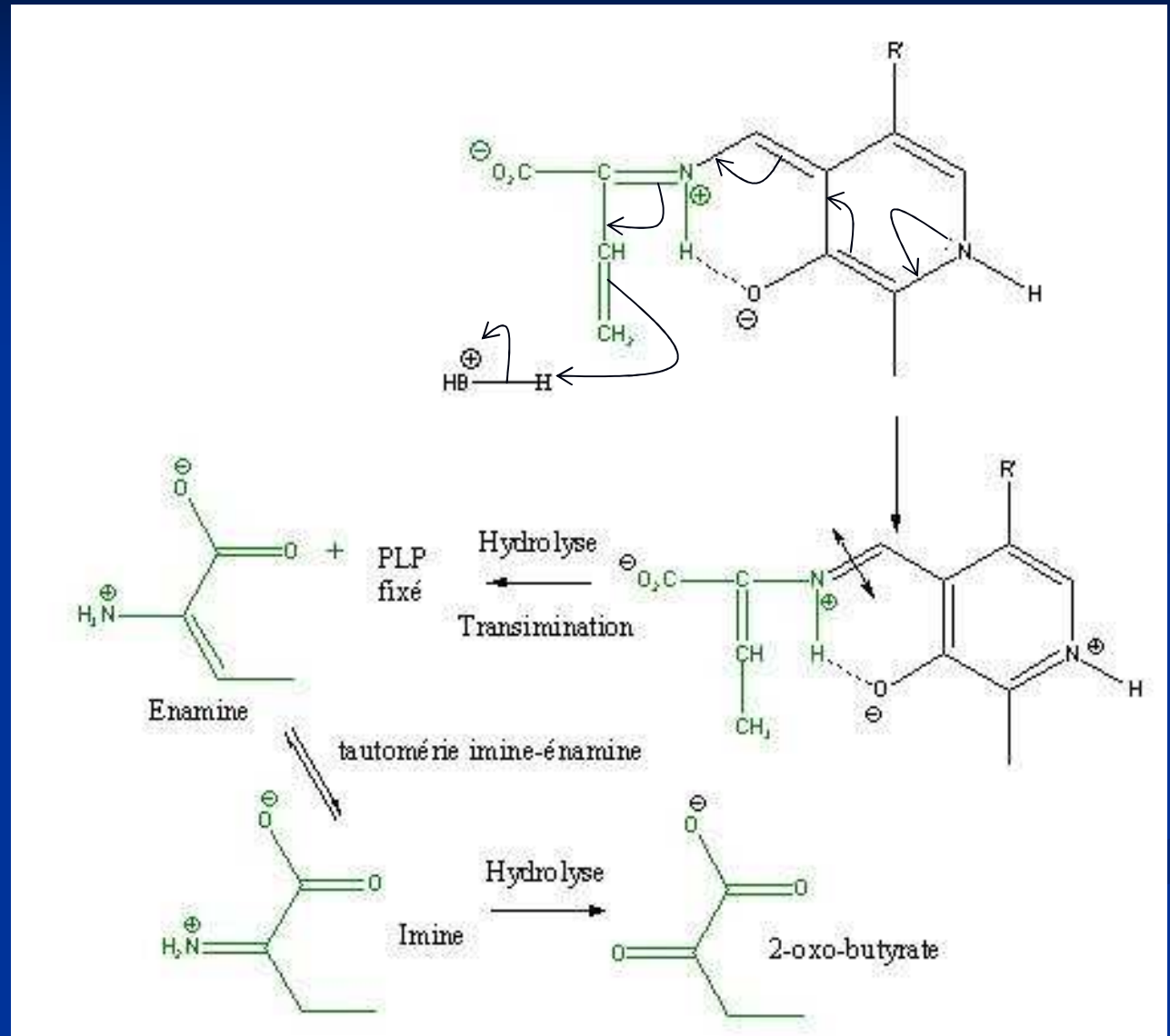


5)-Clivage de la Cystathionine en Cystéine : La Cystathionase

Réaromatisation du cycle

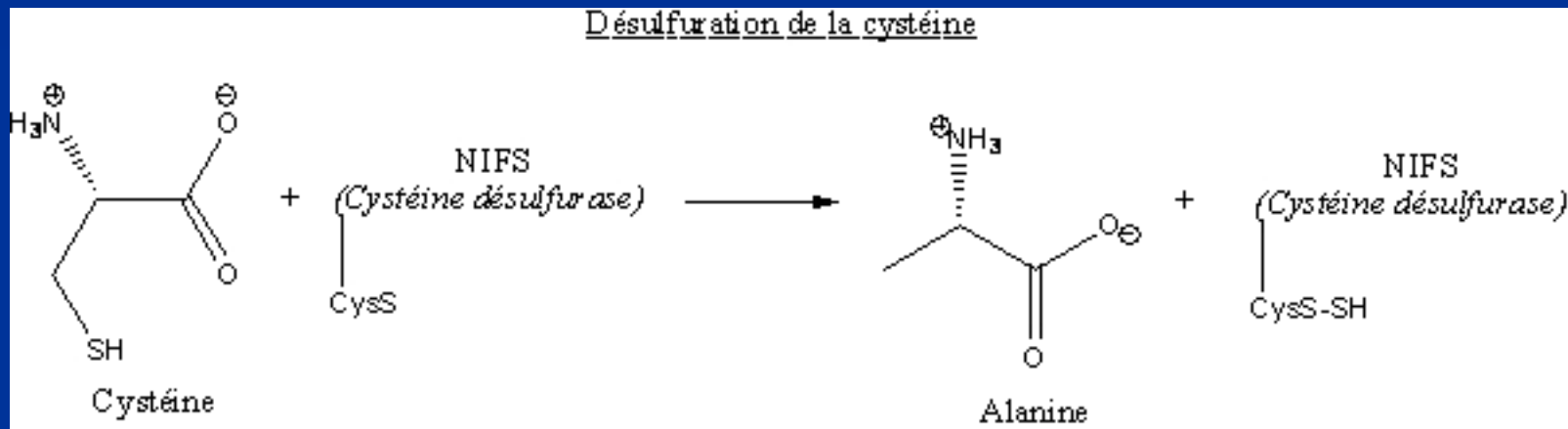
Puis hydrolyse

Méthionine=AA
glucoformateur



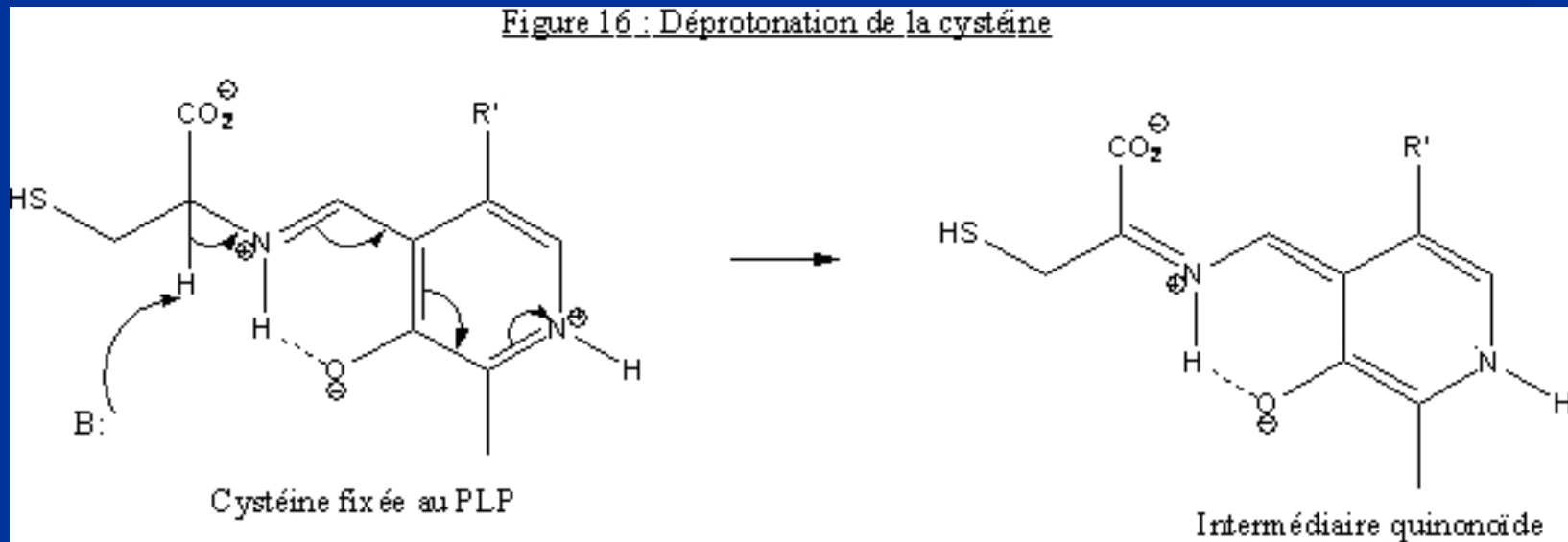
III)-Catabolisme de la Cystéine et Anabolisme d'un Produit Soufré : Synthèse de la Biotine

1)-Les Cystéines Désulfurases



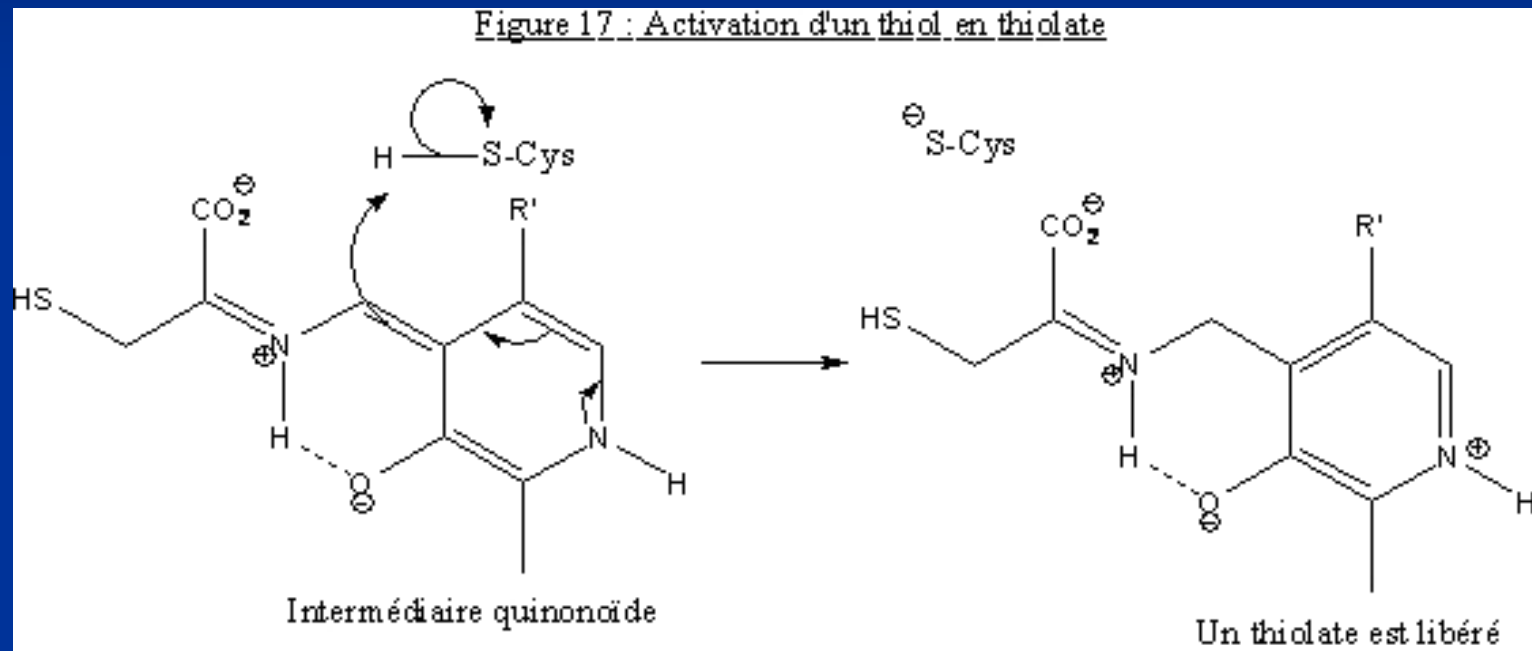
1)-Les Cystéines Désulfurases

1. Transimination
2. Acide/Base



1)-Les Cystéines Désulfurases

3. Réaromatisation et formation d'un thiolate



1)-Les Cystéines Désulfurases

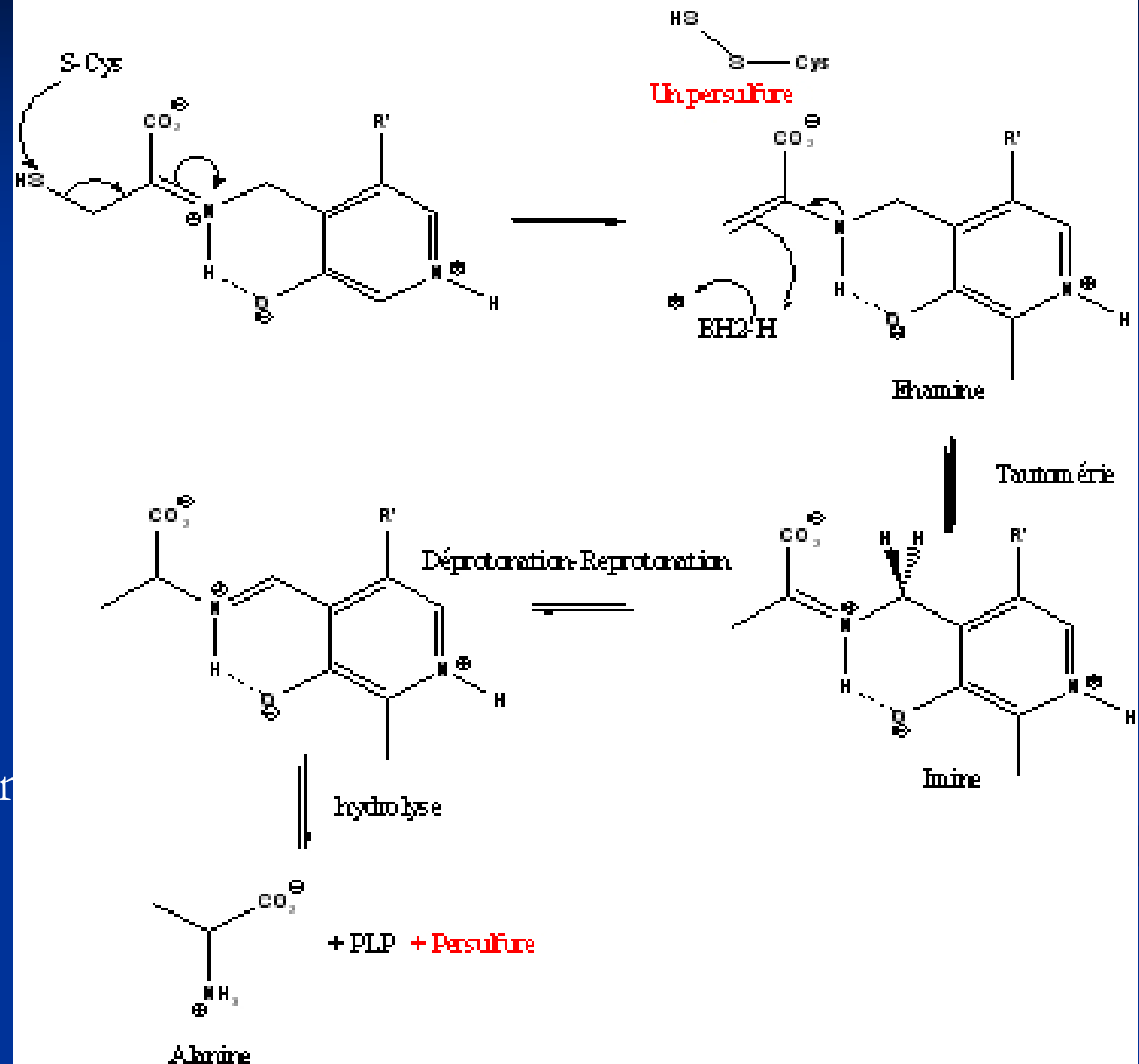
4. Formation du persulfure ou désulfuration

5. Obtention d'une énamine en équilibre avec un iminium

6. Réarrangement de l'iminium

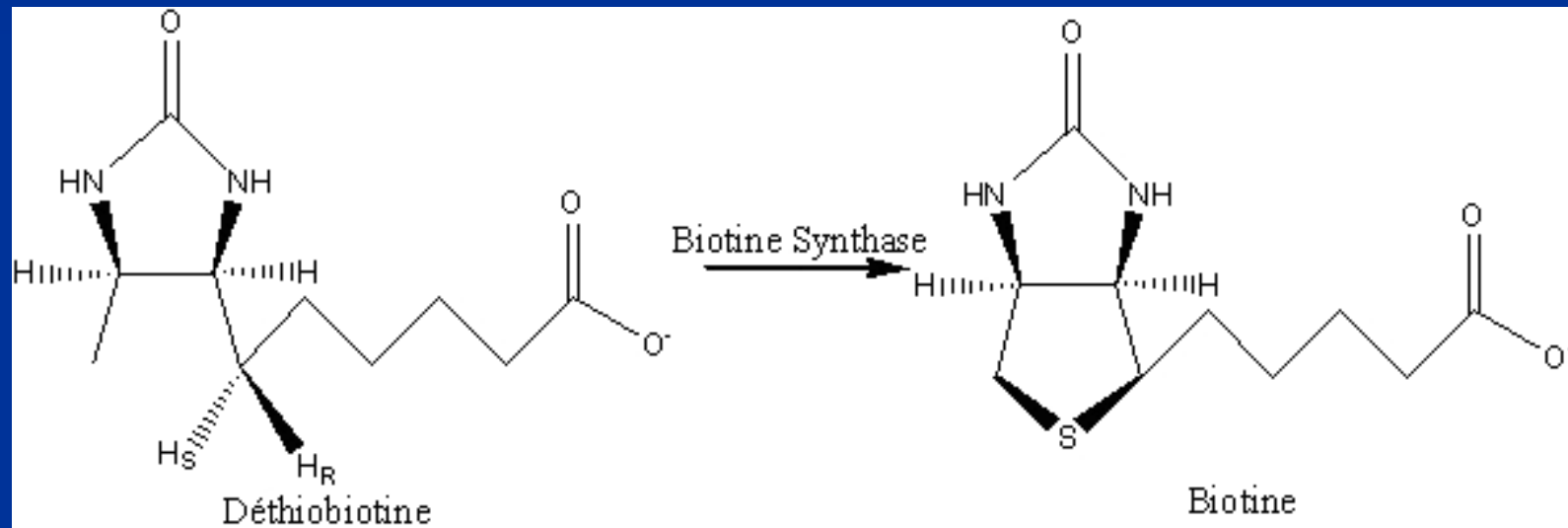
7. Hydrolyse, formation d'alanine et régénération du PLP

Figure 18 : désulfuration de la cystéine



III)-Catabolisme de la Cystéine et Anabolisme d'un Produit Soufré : Synthèse de la Biotine

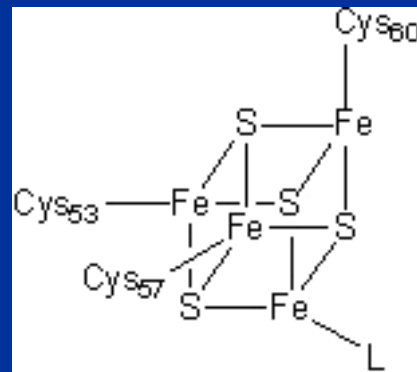
2)-Synthèse de la biotine



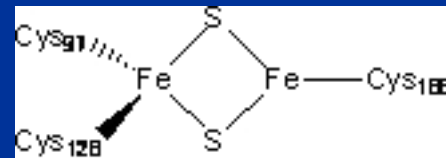
Formation de l'anneau thiophane de la biotine

2)-Synthèse de la biotine

Les clusters fer/soufre de la biotine synthase.



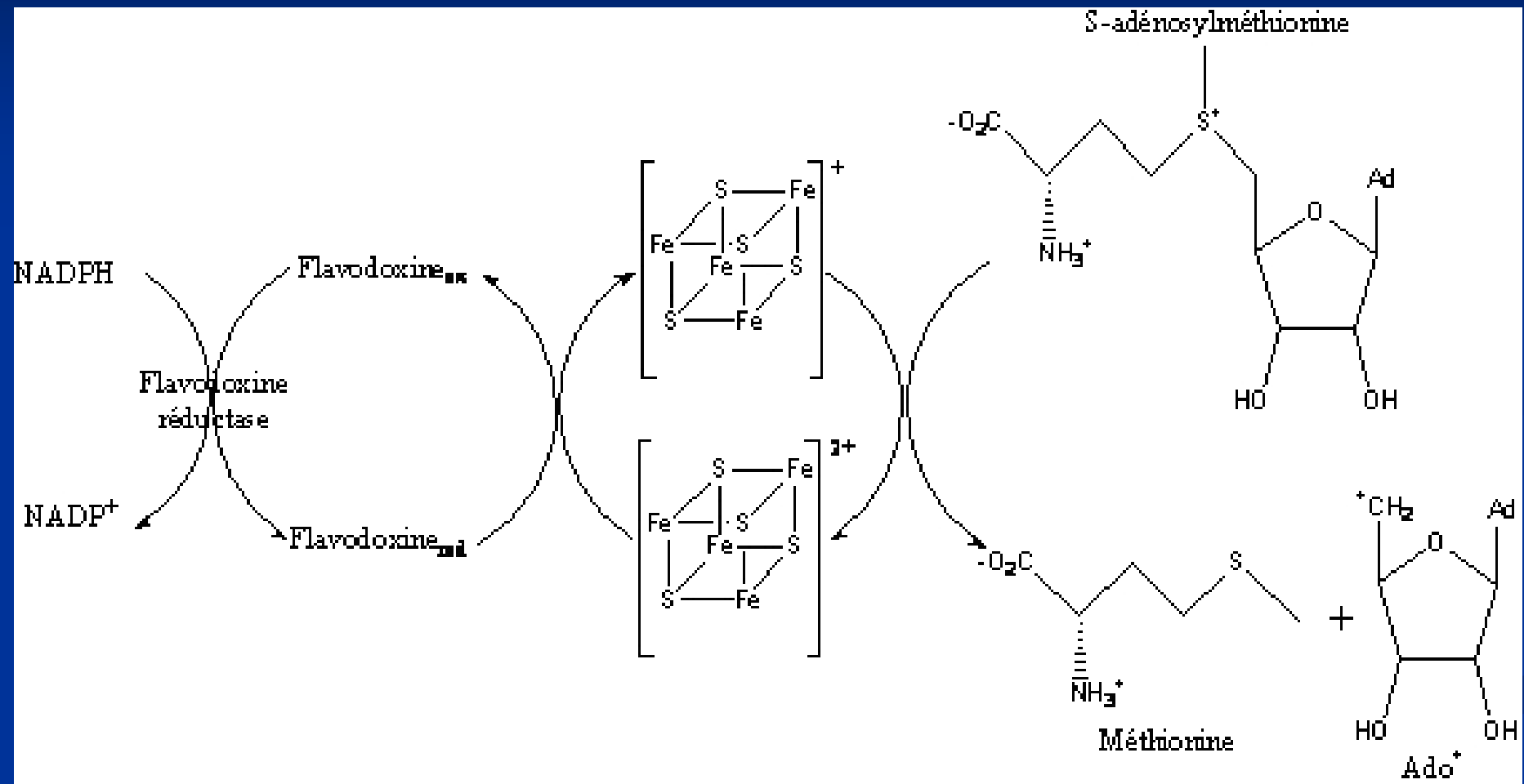
$\text{Fe}_4\text{-S}_4$



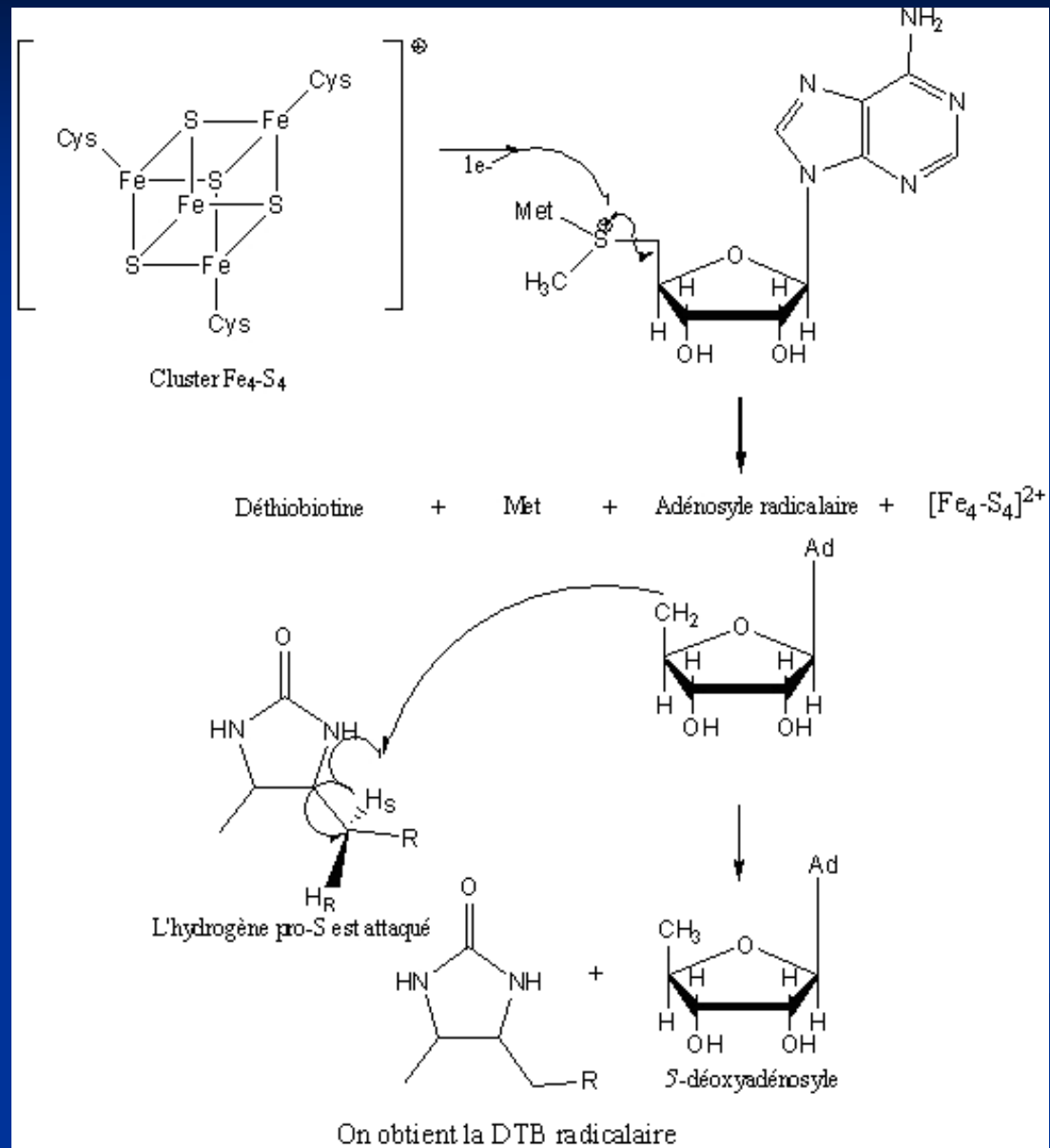
$\text{Fe}_2\text{-S}_2$

2)-Synthèse de la biotine

A. Initiation de la réaction

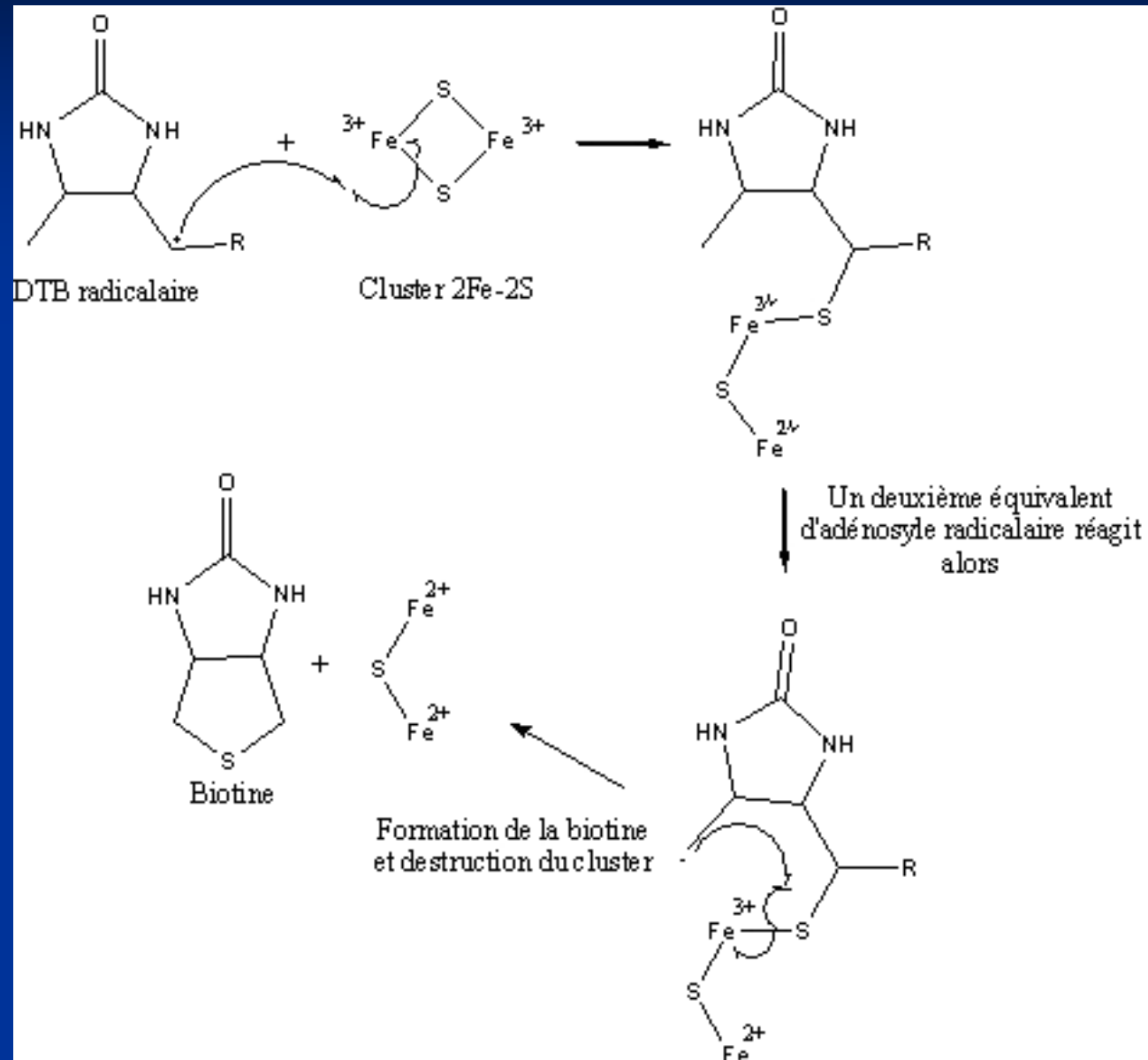


2)-Synthèse de la biotine



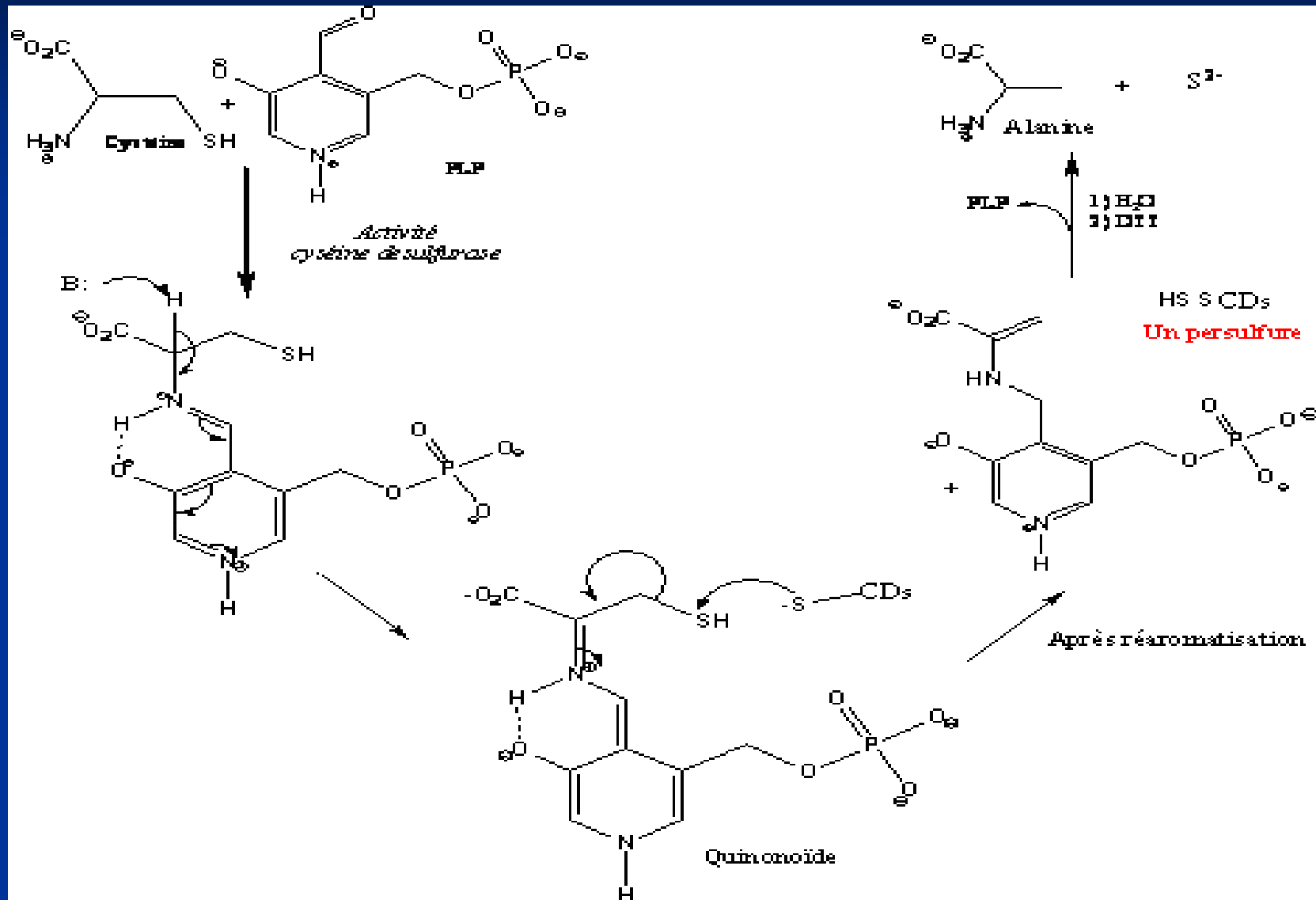
2)-Synthèse de la biotine

Le cluster : source de soufre



2)-Synthèse de la biotine

Le persulfure : source de soufre



2)-Synthèse de la biotine

Le persulfure : source de soufre

