

4. Les Hydroxylases Ptérines Dépendantes.

Les Hydroxylases Ptérines dépendantes sont une petite famille d'enzymes essentielles à la physiologie des mammifères, qui utilisent le co-facteur tétrahydrobioptérin (BH₄) comme source de deux électrons.^[34] Cette classe d'enzyme contient les phénylalanine (PheH), tyrosine (TryH) et tryptophane (TrpH) hydroxylases, qui réalisent des hydroxylations spécifiques des aromatiques des acides aminés suscités.^[35] Par exemple, la PheH catalyse la conversion de la L-phénylalanine en L-tyrosine. Parmi les résultats récents, on note l'obtention de structures cristallographiques obtenues par diffraction des rayons X pour ces trois enzymes présentes chez les mammifères (hPheH).^[34,36]

Le site actif de la phénylalanine hydroxylase (PheOH-BH₄-THA) est donné Figure I-8. L'ion métallique Fe(II) est lié à une triade 2-His-1-carboxylate (His₂₈₅, His₂₉₀ et Glu₃₃₀ pour hPheH) et à trois molécules d'eau. Le co-facteur BH₄ est à proximité du centre métallique. La distance entre le site de réaction du BH₄ (C4a) et le centre métallique (Fe(II) et Fe(III)) est de 5.9 Å. Le mécanisme proposé pour l'activation du dioxygène par les hydroxylases ptérines dépendantes est présenté Figure I-9. Le ligand Glu₃₃₀ est monodente dans le complexe de départ (Figures I-8 et I-9 A). Lors de l'interaction avec le substrat, l'ion métallique est alors en coordination 5 et adopte une géométrie pyramidale à base carrée (Figures I-8 et I-9 B). Le ligand Glu₃₃₀ devient bidentate après départ de deux molécules d'eau de la sphère de coordination. Le co-facteur BH₄ est déplacé et la distance Fe-C4a passe de 5.9 à 4.5 Å.

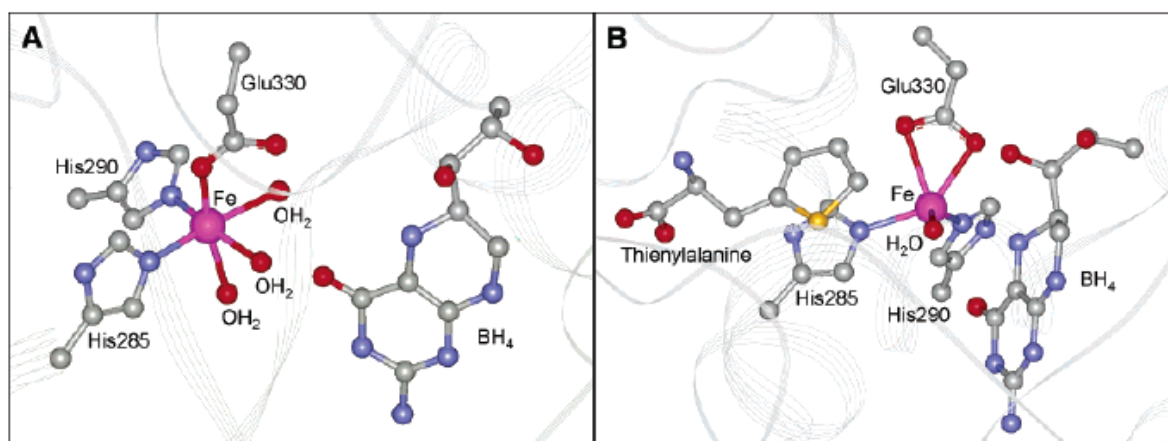


Figure I-8. Structures de la phénylalanine hydroxylase : (A) complexe Fe(II) en présence de BH₄ et (B) complexe Fe(III) en présence de BH₄ et de L-thienylalanine.^[37]