

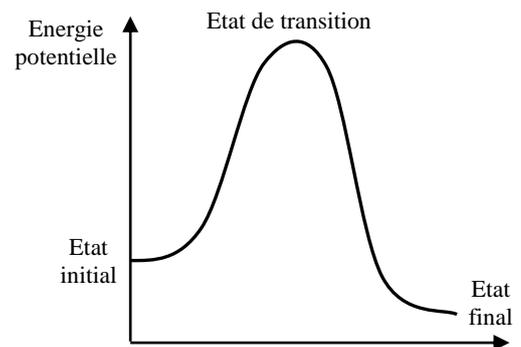
Catalyse enzymatique

Les mécanismes de la catalyse enzymatique reflètent étroitement les mécanismes des réactions chimiques. Cependant, les enzymes montrent un niveau extrêmement élevé de spécificité de substrat et une efficacité catalytique considérable. Ceci est dû aux sites actifs très finement adaptés à une catalyse sélective et rapide des réactions.

En fait, le principe de la catalyse enzymatique est d'abaisser la barrière d'énergie d'une réaction ; donc accroître la vitesse d'apparition des produits.

Il existe deux moyens d'abaisser la barrière d'énergie :

- En déstabilisant l'état initial ;
- En stabilisant l'état de transition.



Les groupes fonctionnels impliqués dans la catalyse enzymatique sont de même nature que ceux qui interviennent dans la catalyse chimique. Il s'agit de groupes :

- ✓ Nucléophiles (donneurs d'électrons) ;
- ✓ Electrophiles (affinité aux électrons) ;
- ✓ Acides (donneurs de protons) ;
- ✓ Basiques (accepteurs de protons).

1. La catalyse chimique :

1.1. La catalyse nucléophile :

Beaucoup de résidus de protéines ont des chaînes latérales portant des groupes nucléophiles capables d'intervenir dans la catalyse. C'est le cas de l'hydroxyle de la sérine dans les protéases à sérine et dans les phosphatases alcalines et les phosphatases acides, du groupe thiol de la cystéine dans les protéases à thiol et dans la GAP déshydrogénase...etc.

1.2. La catalyse électrophile :

Dans la catalyse électrophile, le catalyseur électrophile arrache une paire d'électrons au substrat. Les groupes électrophiles sont soit les acides conjugués des acides aminés, soit des ions métalliques (Fe, Mn, Cu, Zn, Mo, Co ...) soit des coenzymes. Les métalloenzymes sont de bons exemples de la catalyse électrophile.

1.3. La catalyse acide :

En catalyse acide générale, toutes les espèces capables de donner des protons contribuent à l'accélération de la vitesse de réaction. Les réactions dans lesquelles le transfert de proton est déterminant pour la vitesse de réaction sont des réactions de catalyse générale acide.

Une catalyse acide générale est un procédé dans lequel il y'aura un transfert partiel d'un proton à partir d'un groupe acide (une molécule qui peut fournir un ou plusieurs protons H^+) ce qui abaisse l'énergie libre de l'état de transition.

1.4. La catalyse basique :

Dans la catalyse générale basique, le catalyseur réagit au moyen d'une attaque sur l'hydrogène et non pas sur le carbone (comme dans le cas de la catalyse nucléophile). Toute base conjuguée peut agir comme catalyseur général basique.

Une réaction peut être stimulée par la catalyse basique générale, si le taux de réaction est augmenté par l'arrachement partiel d'un proton par une base (une molécule qui peut capter ou accepter des protons).

2. Classification fonctionnelle des enzymes :

1^{ère} classe : enzymes qui fonctionnent sans coenzymes

Pour ces enzymes, la réaction s'effectue par l'intermédiaire des groupes catalytiques de la protéine.

- Il peut s'agir de résidus de chaînes latérales ayant un pouvoir nucléophiles tels que :
 - ✓ Imidazole de l'histidine ;
 - ✓ Carboxylate de l'aspartate et glutamate ;
 - ✓ Groupes aminés de l'arginine et lysine ;
 - ✓ Fonction alcool de sérine et thréonine ;
 - ✓ Les dipôles de la protéine.
- Certaines enzymes requièrent la présence d'un cation métallique (cofacteur) coordonné à la protéine par l'intermédiaire d'atomes comme : oxygène, azote ou soufre (métalloenzymes).

2^e classe : enzymes fonctionnant avec un coenzyme dissociable

- Dans ce cas, le coenzyme se comporte comme un 2^e substrat ;
- Certains groupes de la protéine peuvent être impliqués.

3^e classe : enzymes qui comportent un groupement prosthétique

Dans ce cas, la réaction met enjeu un métal qui change de valence ou l'état de spin (métal de transition) ou par mouvement électronique (FMN et FAD).

3. Particularités de la catalyse enzymatique :

En fait, la structure tertiaire de l'enzyme engendre un grand nombre de facteurs qui contribuent à assurer l'efficacité fonctionnelle catalytique. L'ensemble de ces facteurs est à l'origine des performances catalytiques de l'enzyme.

Les particularités de la catalyse enzymatique sont :

- La catalyse enzymatique est une catalyse intramoléculaire ;
- La catalyse enzymatique est une catalyse polyfonctionnelle ;
- La structure du centre actif est complémentaire de l'état de transition du substrat ;
- L'enzyme crée un microenvironnement particulier susceptible de favoriser la réaction ;
- La catalyse enzymatique met en jeu plusieurs intermédiaires réactionnels.

4. Les mécanismes catalytiques :

La raison que les enzymes sont des catalyseurs puissants est due à leur spécificité de liaison au substrat et leurs arrangements optimaux des groupements catalytiques.

Les mécanismes que les enzymes utilisent sont classifiés de la manière suivante :

- Catalyse acide/base : l'enzyme fournit les groupes accepteur/donneur de protons.
- Catalyse covalente : l'enzyme peut se combiner de façon covalente avec le substrat pour former un intermédiaire qui permet une réaction plus rapide.
- Catalyse métallo-dépendante : l'enzyme utilise des ions comme cofacteurs, pour stabiliser différentes charges (intermédiaires), pour ioniser les molécules d'eau et les rendre plus nucléophiles, et/ou pour cacher des charges.
- Catalyse électrostatique : l'enzyme utilise les forces électrostatiques, pour aligner le substrat et stabiliser l'état de transition.
- Catalyse par effet de proximité et d'orientation : l'enzyme fixe le substrat de telle sorte que les liens réactionnels sont situés près du site catalytique et sont orientés de telle sorte que l'état de transition est atteint très rapidement.
- Catalyse par effet de contrainte : l'enzyme peut induire la distorsion et/ou la tension au niveau du lien à couper, ce qui le déstabilise et le rend plus facile à couper. L'enzyme fixe donc préférentiellement le substrat sous forme d'état de transition.

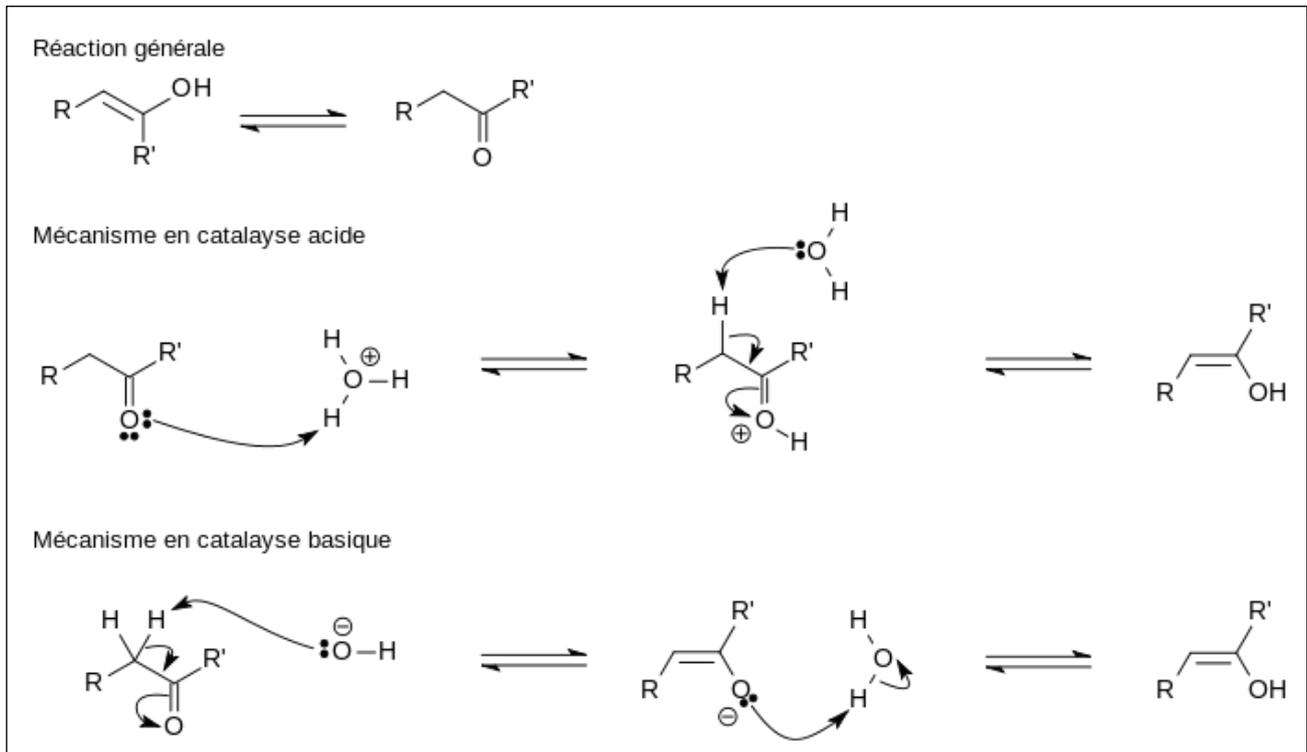
4.1. Catalyse acide / base :

Les groupements fonctionnels ionisables des chaînes latérales des résidus aminoacyl et, s'il y en a, des groupements prosthétiques contribuent à la catalyse en jouant le rôle d'acides ou de base. Donc l'intermédiaire instable peut être stabilisé par un transfert de proton qui permet d'aboutir aux produits de la réaction

La catalyse acido-basique peut être soit spécifique, soit générale :

- **Catalyse spécifique :**

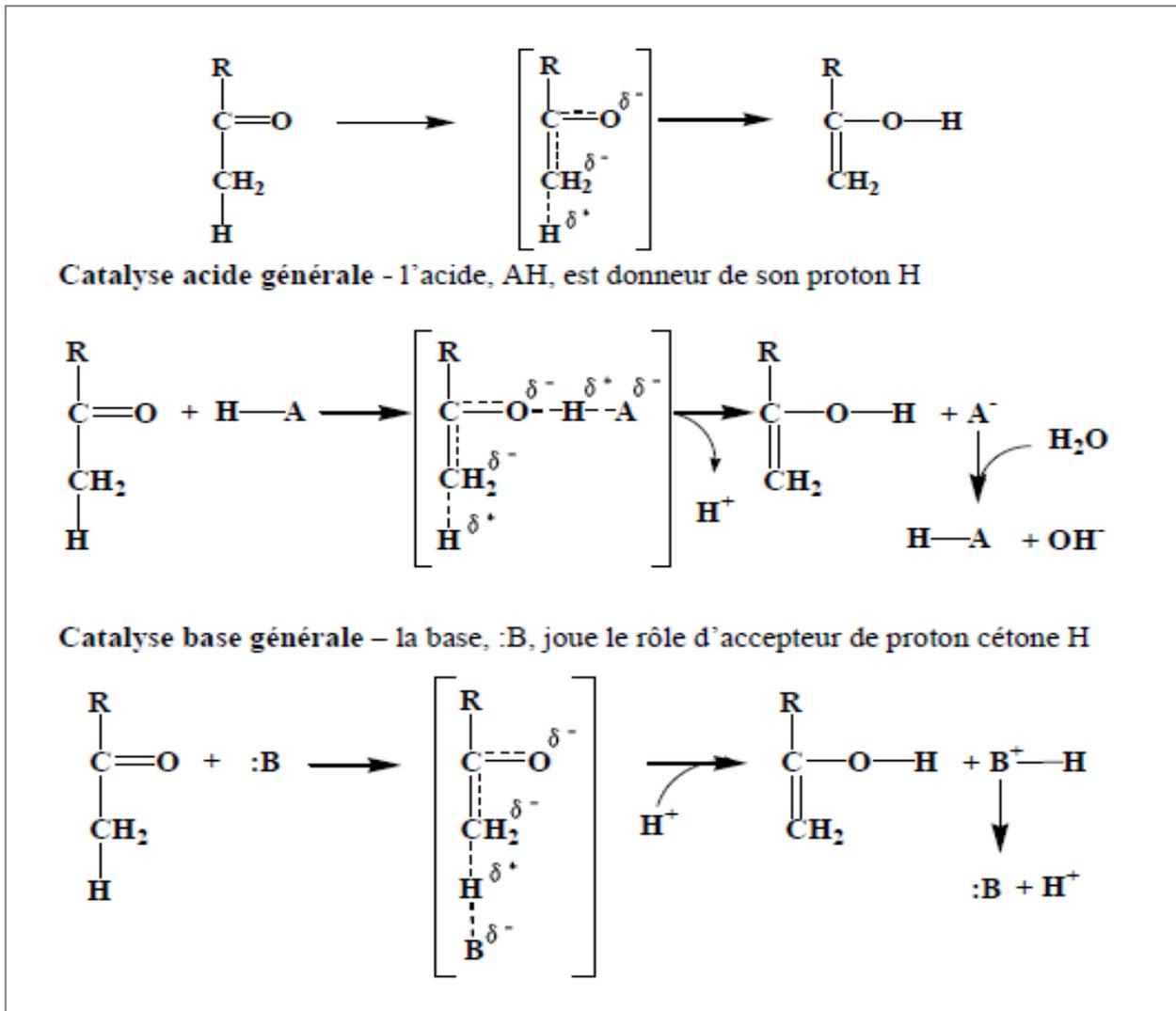
- ✓ Elle n'implique que des protons (H_3O^+) ou des ions (OH^-).
- ✓ La vitesse de réaction est sensible aux changements de concentration en protons (pH) ;
- ✓ Mais indépendante de la concentration des autres acides (donneurs de protons) ou de celle des bases (accepteurs de protons) présents dans la solution ou au niveau du site actif (concentration du tampon).



- **Catalyse générale :**

- ✓ Correspond à un transfert de protons des groupes donneurs et accepteurs autres que l'eau ;
- ✓ Certains résidus du site actif de l'enzyme peuvent jouer le rôle de donneur ou d'accepteur de protons (aspartate, glutamate, lysine, arginine, cystéine, sérine, histidine et tyrosine) ;
- ✓ La constante de vitesse dépend de la concentration du tampon.

Exemple : La tautomérie cétone - énoïl; l'état de transition [] ressemble à un énoïlate



4.2. Catalyse covalente :

- ✓ Le processus de catalyse covalente implique la formation d'une liaison covalente entre l'enzyme et un ou plusieurs substrats. L'enzyme modifiée devient alors un réactif.
- ✓ La modification chimique de l'enzyme n'est que transitoire. A la fin de la réaction l'enzyme revient à son état d'origine, non modifiée. Elle conserve donc un rôle catalytique.
- ✓ La catalyse covalente est particulièrement commune pour les enzymes qui catalysent les transferts de groupements.
- ✓ Les résidus de l'enzyme qui participent à la catalyse covalente sont généralement des cystéines ou des sérines et par fois des histidines.
- ✓ Les groupes des chaînes latérales (comme amine, carboxyle, imidazole, thiol,...) peuvent constituer des centres nucléophiles capables d'attaquer les centres électrophiles du substrat et former des intermédiaires covalents (acyle, phosphoryle ou glucosyle,...).
- ✓ Une fois l'intermédiaire covalent est formé, le lien entre l'enzyme et le groupe transféré est hydrolysé.

- ✓ La catalyse covalente obéit souvent à un mécanisme ping-pong, dans lequel il y a fixation du 1^{er} substrat puis libération du produit correspondant avant la fixation du 2^e substrat.

4.3. Catalyse métallo-dépendante :

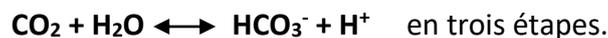
- ✓ Presque un tiers des enzymes connues nécessitent la présence des ions métalliques pour leur activité catalyse.
- ✓ Les métalloenzymes se divisent en deux classes qui sont distinguées par la force des interactions protéine - ion :
 - Métalloenzymes possédant des ions métalliques fortement liés comme Fe²⁺, Fe³⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, Mn²⁺, ou Co²⁺ (métaux de transition).
 - Des enzymes activés par des ions métalliques faiblement liés en solution comme Na⁺, K⁺, Mg²⁺, ou Ca²⁺ (métaux alcalin ou alcalino-terreux).

Les ions de métal participent à la catalyse en trois modalités principales :

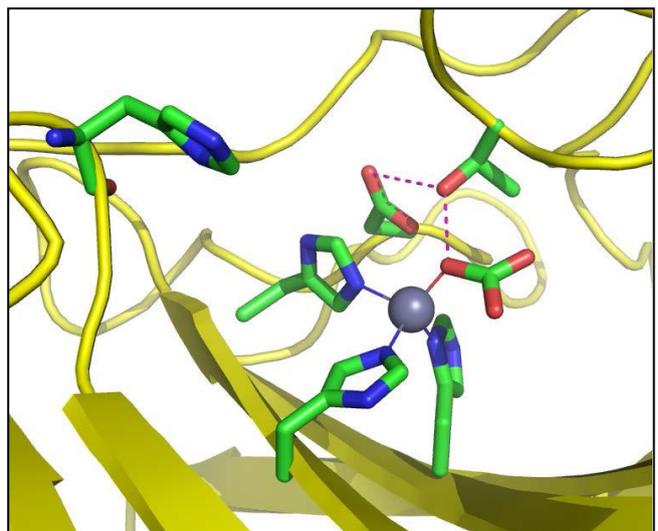
- 1) en se liant aux substrats de sorte à les orienter correctement pour la réaction.
- 2) en participant à des réactions d'oxydoréduction par des changements réversibles de l'état d'oxydation de l'ion métallique.
- 3) en stabilisant électrostatiquement ou en masquant des charges négatives (neutralisation).

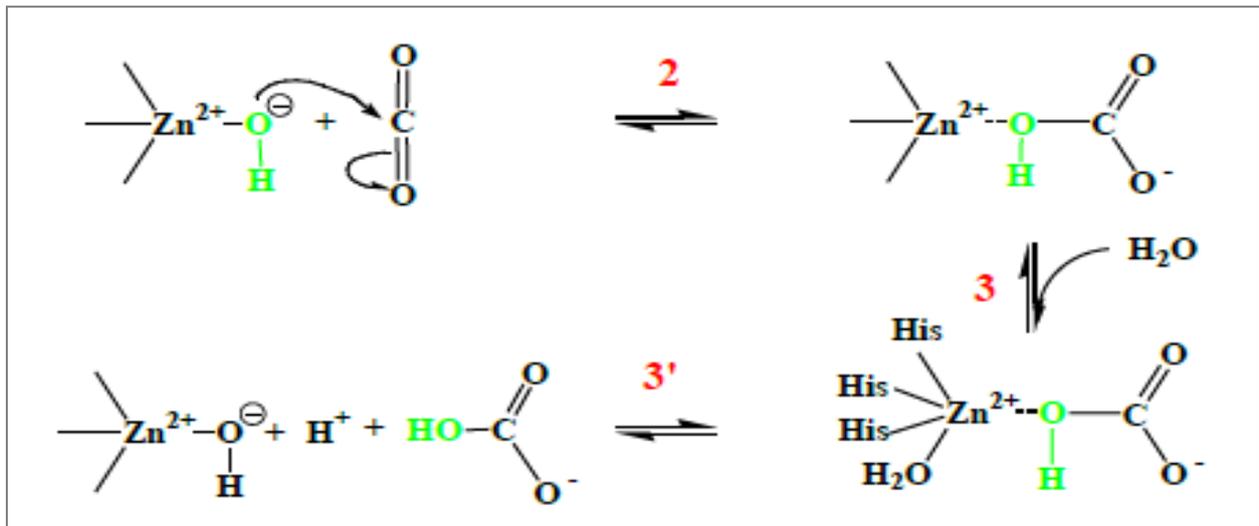
Exemple :

L'enzyme d'anhydrase carbonique est un bon exemple. L'enzyme utilise le zinc pour catalyser la réaction :



- 1) Coordination d'une molécule de zinc par trois histidines et une molécule d'eau.
- 2) Attaque nucléophile par le OH⁻ du CO₂ et la conversion en HCO₃⁻
- 3) Régénération du site catalytique par la liaison d'une autre molécule de H₂O possiblement avant le départ de HCO₃⁻ à travers un intermédiaire du complexe de zinc penta coordonné.



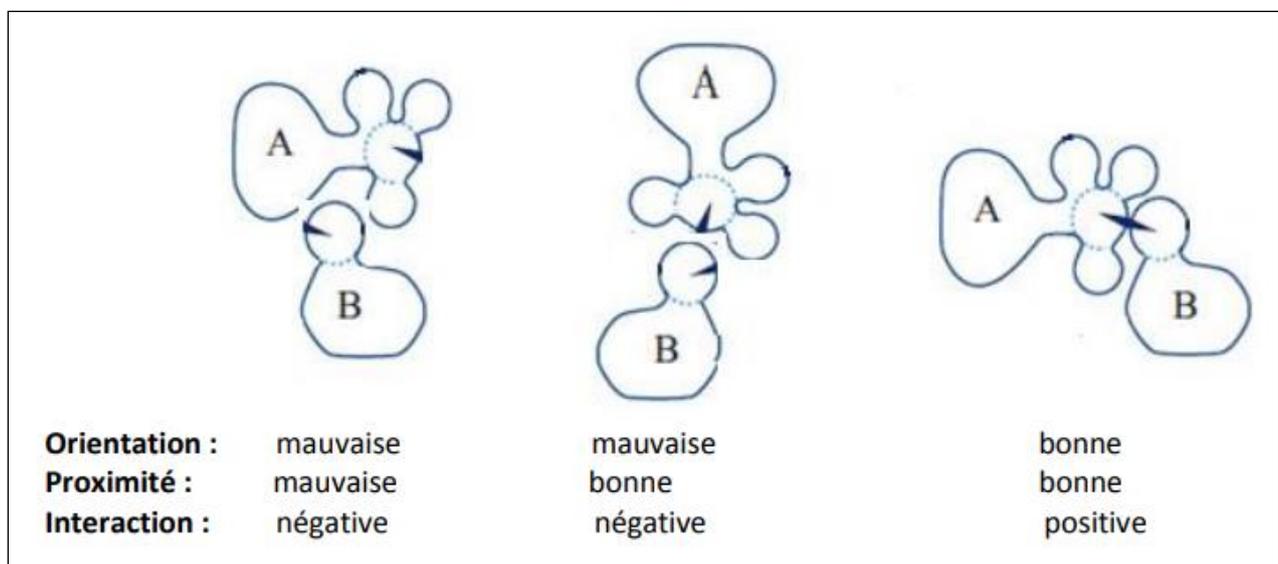


4.4. Catalyse électrostatique :

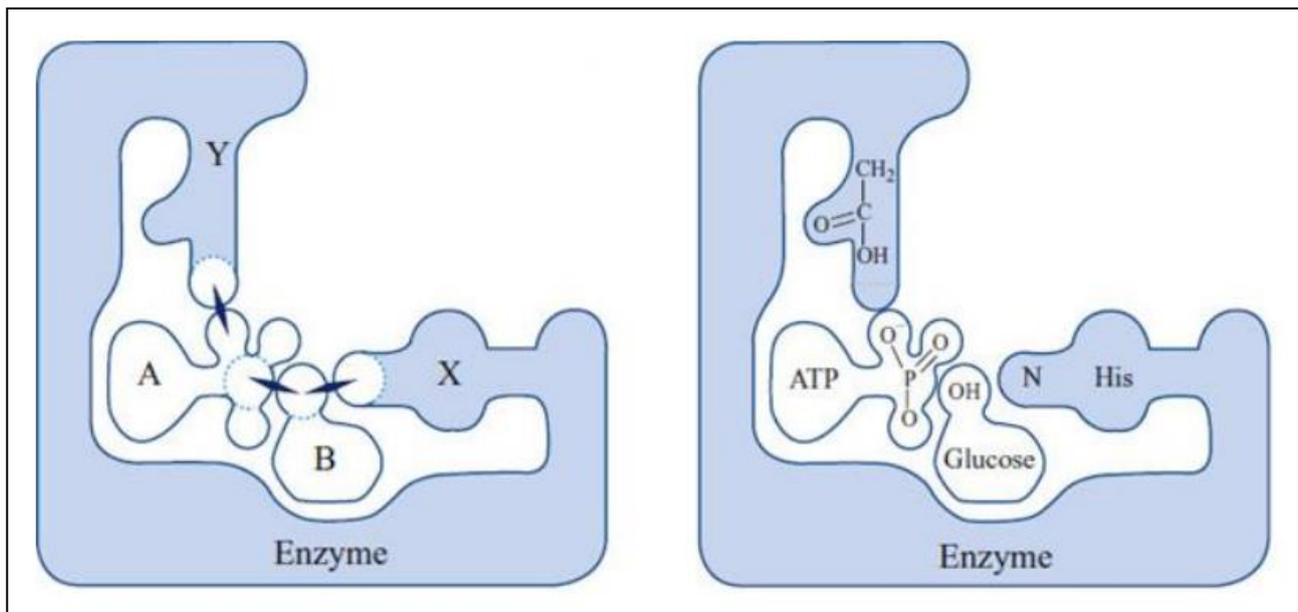
- ✓ Les distributions de charges dans un site actif sont arrangées afin de stabiliser les états de transition.
- ✓ Les simulations sur ordinateur indiquent que la réduction de la barrière de l'état de transition par des effets électrostatiques est un composant important de catalyse.
- ✓ On pense que l'enzyme pliée fournit un environnement polaire pré-organisé qui est déjà partiellement orienté pour stabiliser l'état de transition.
- ✓ En effet, les champs électrostatiques créés par la protéine au centre actif sont complémentaires de la distribution des charges du substrat dans l'état de transition.

4.5. Catalyse par les effets de proximité et d'orientation :

- ✓ Pour qu'une réaction puisse avoir lieu, les molécules de substrats doivent se rencontrer selon une disposition adéquate.



- ✓ Les enzymes, grâce à leur spécificité de fixation, sont capables de maintenir les molécules de substrats proches les unes des autres même en solution diluée.
- ✓ Ainsi la concentration apparente en substrat à proximité de l'enzyme est supérieure à la concentration normale.
- ✓ Cet environnement oriente également les molécules de substrat dans l'espace dans une position idéale pour qu'elles interagissent, augmentant au moins plusieurs milliers de fois la vitesse de la réaction.



4.6. Catalyse par liaison préférentielle à l'état de transition : (par effet de contrainte)

- ✓ Le mécanisme de catalyse parmi les plus importants qui est basé sur la notion que la conformation contrainte du réactif ressemble plus à celle de l'état de transition d'une réaction que la conformation non contrainte correspondante.
- ✓ Les enzymes obligent mécaniquement leurs substrats à prendre des formes géométriques correspondant à l'état de transition en se fixant sur des sites de liaison qui ne s'adaptent pas correctement aux substrats non déformés.
- ✓ Les enzymes catalysent des réactions lytiques qui impliquent la rupture de liaison covalente se fixent généralement à leur substrat dans une conformation légèrement défavorable pour la liaison destinée à être coupée. Cette conformation mime celle de l'intermédiaire de l'état de transition, une espèce transitoire représentant le point de transition situé à mi-parcours de la transformation des substrats en produits.
- ✓ La contrainte résultante étire ou tord cette liaison cible, la rendant plus faible et plus vulnérable à la coupure.