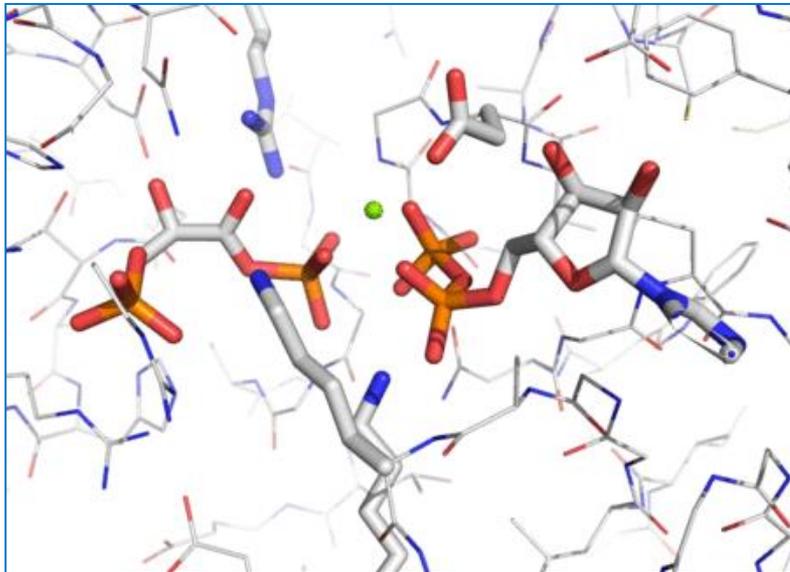
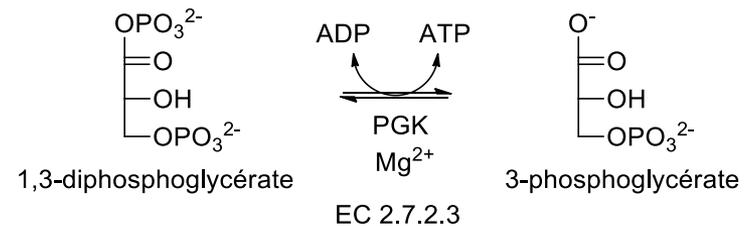


II. Catalyse et mécanismes enzymatiques



Phosphoglycérate kinase (M. J. Cliff)



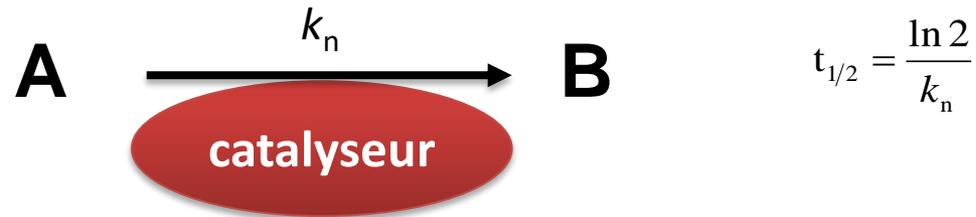
SOMMAIRE

1. **Généralités** (sélectivité, nomenclature EC...)
2. **Les effecteurs de la catalyse enzymatique**
 - a) Catalyse acide
 - b) Catalyse basique
 - c) Catalyse nucléophile
 - d) Catalyse par ions métalliques
 - e) Pièges à entropie
 - f) Stabilisation ET/IHE
3. **Mécanismes enzymatiques I sans co-enzymes**
 - a) Aldose-cétose isomérasés
 - b) Aldolases et transaldolases
 - c) Glycosidases et glycosyltransférases
 - d) Décarboxylases
 - e) Hydrolases : protéases, estérases, lipases, époxyde-hydrolases...
4. **Mécanismes enzymatiques I avec co-enzymes**
 - a) Généralités
 - b) Enzymes à pyrophosphate de thiamine (TPP)
 - c) Enzymes à phosphate de pyridoxal (PLP)
 - d) Enzymes à *S*-adénosyl-L-méthionine (SAM)



1. Généralités

Comment accélérer une réaction chimique ?



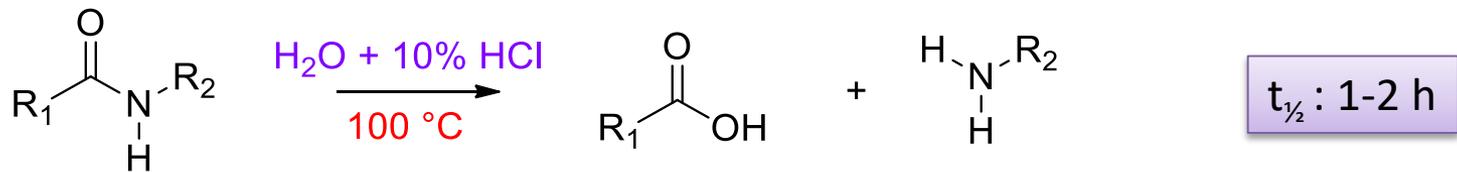
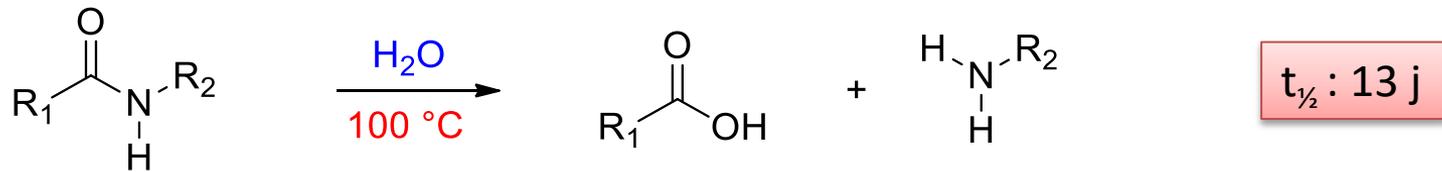
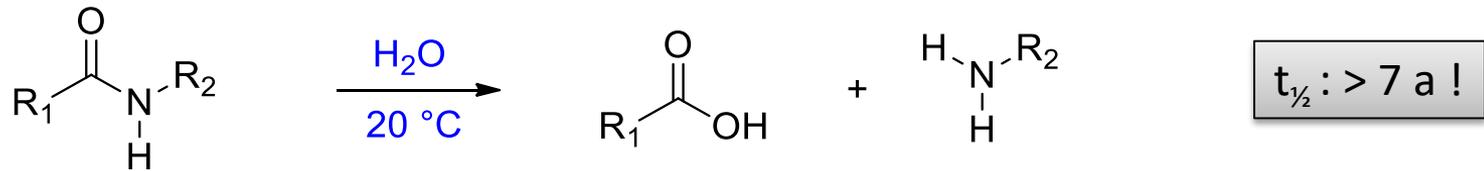
Le *catalyseur* intervient dans le déroulement de la réaction, **mais** :

- il ne change pas la nature des produits formés,
- il ne change pas le rendement de la réaction,
- il ne change pas l'équilibre thermodynamique de la réaction (ΔG° constant)
- il *accélère la réaction* par *diminution de l'énergie d'activation* ($\Delta G^\ddagger \searrow$)

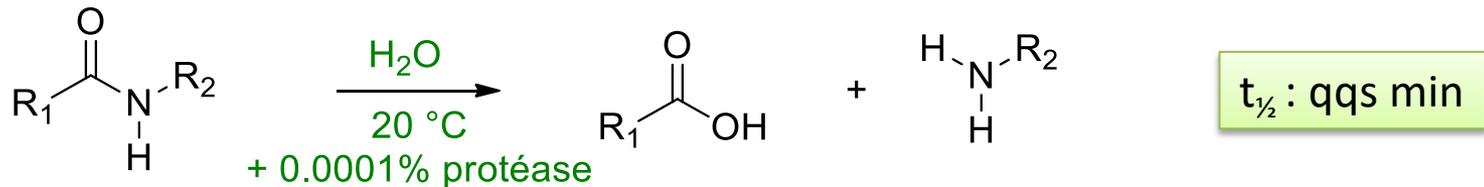
Le catalyseur est retrouvé *inchangé* au terme du processus : il est donc en principe réutilisable.



Exemple : hydrolyse de la liaison peptidique



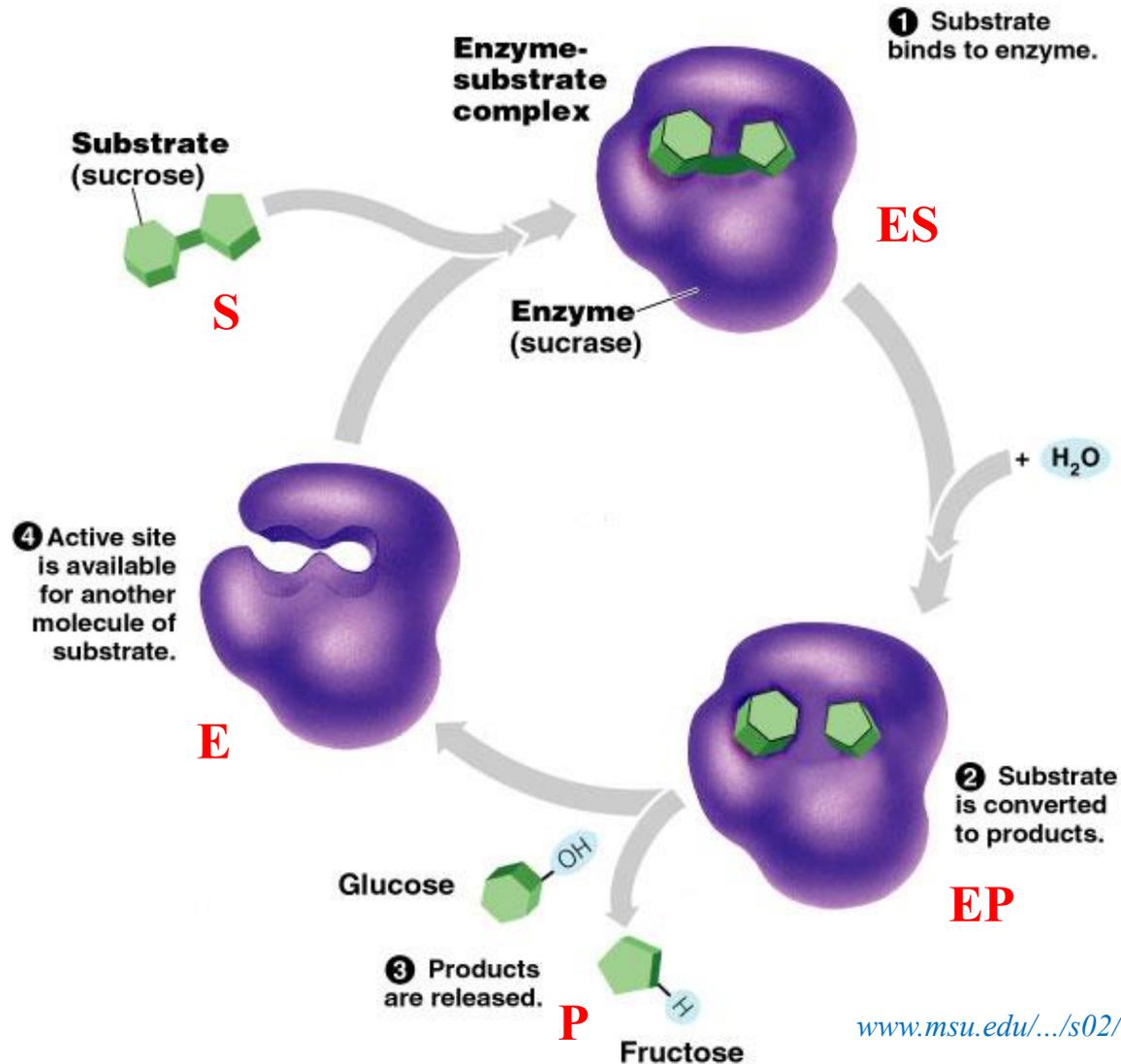
L'acide chlorhydrique est un *catalyseur chimique*



Les protéases sont des *biocatalyseurs*

« catalyseurs biologiques chiraux »

Les enzymes sont des biocatalyseurs



www.msu.edu/.../s02/graphics/campbell_6.12.gif



La classification des enzymes

(Enzyme Commission Number : E.C. number)

Quatre chiffres donnant l'identité d'une enzyme:

EC X . Y . Z . W

1er nombre (X): donne la classe à laquelle appartient l'enzyme:

7 classes

- **1: Oxydoréductase**
- **2: Transferase** (transfert d'un groupement d'un composé donneur à un composé accepteur: méthyle, amine, ...)
- **3: Hydrolase**
- **4: Lyase** (coupure de liaisons C-C, C-N, C-O etc conduisant à double liaison ou cycle, OU addition sur double liaison ...)
- **5: Isomérase**
- **6: Ligase** (jonction de deux molécule accompagnée de l'hydrolyse d'ATP ou d'un autre triphosphate).
- **7: Translocase** (déplacement molécule/ion à travers une membrane cellulaire)

2 eme nombre (Y) : indique la sous-classe: type de substrat (sucre, protéine,acide aminé,...) ou de groupement (alcool, amine,...) sur lequel l'enzyme agit.

3 eme nombre (Z) : sous-sous-classe: indique une particularité mécanistique de l'enzyme (métalloenzyme, tel ou tel co-enzyme, ...)

4 eme nombre (W) : numéro d'identité de l'enzyme.

EC numbers

Enzyme Commission

each enzyme has a 4-part numerical ID more than just a name, it gives you information about what the enzyme does & how

EC 1.1.1.1

main class

1. oxidoreductases
2. transferases
3. hydrolases
4. lyases
5. isomerases
6. ligases
7. translocases

subclass

often tells you often what type of compound or bond it acts on

sub-subclass

further classification

serial number

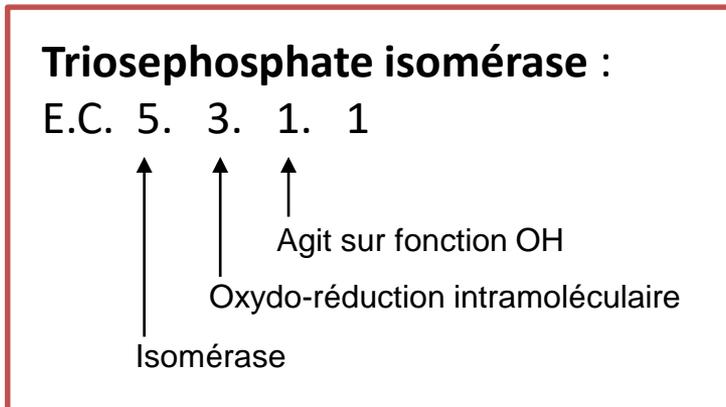
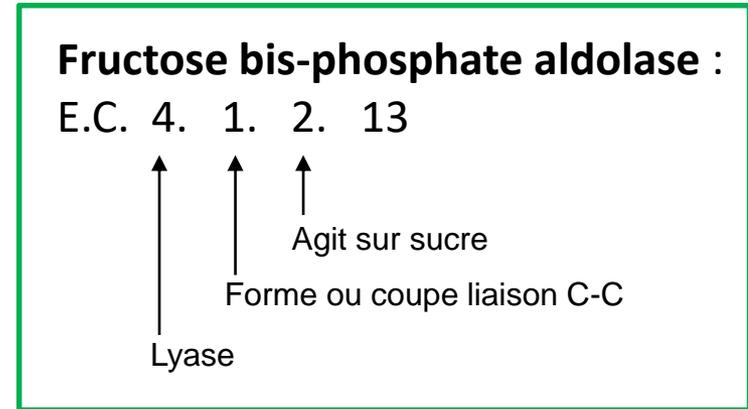
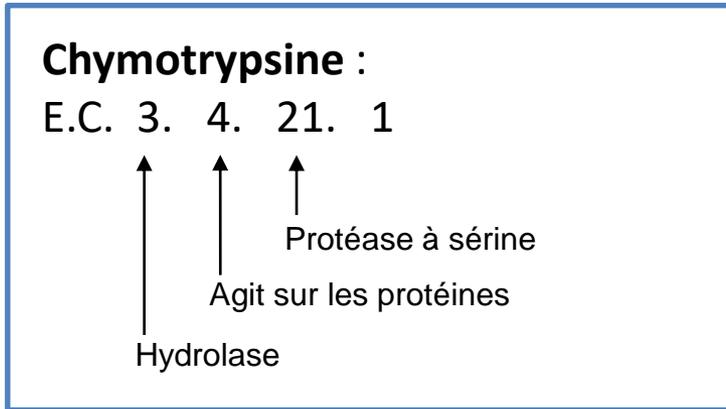
"just" makes it so each enzyme has its own unique EC number



La classification des enzymes

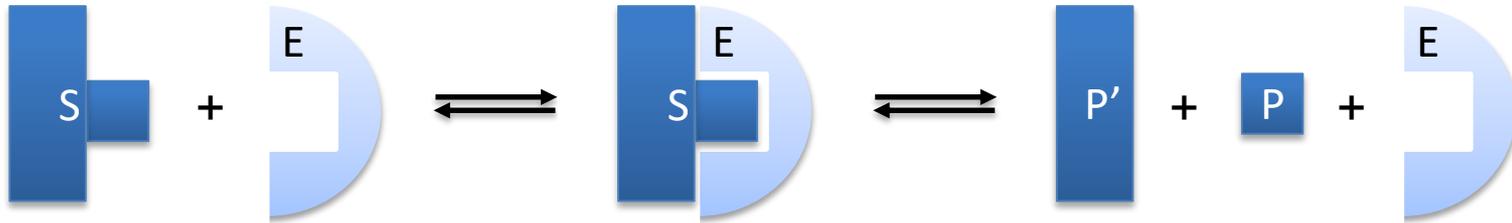
(Enzyme Commission Number : E.C. number)

Exemples :

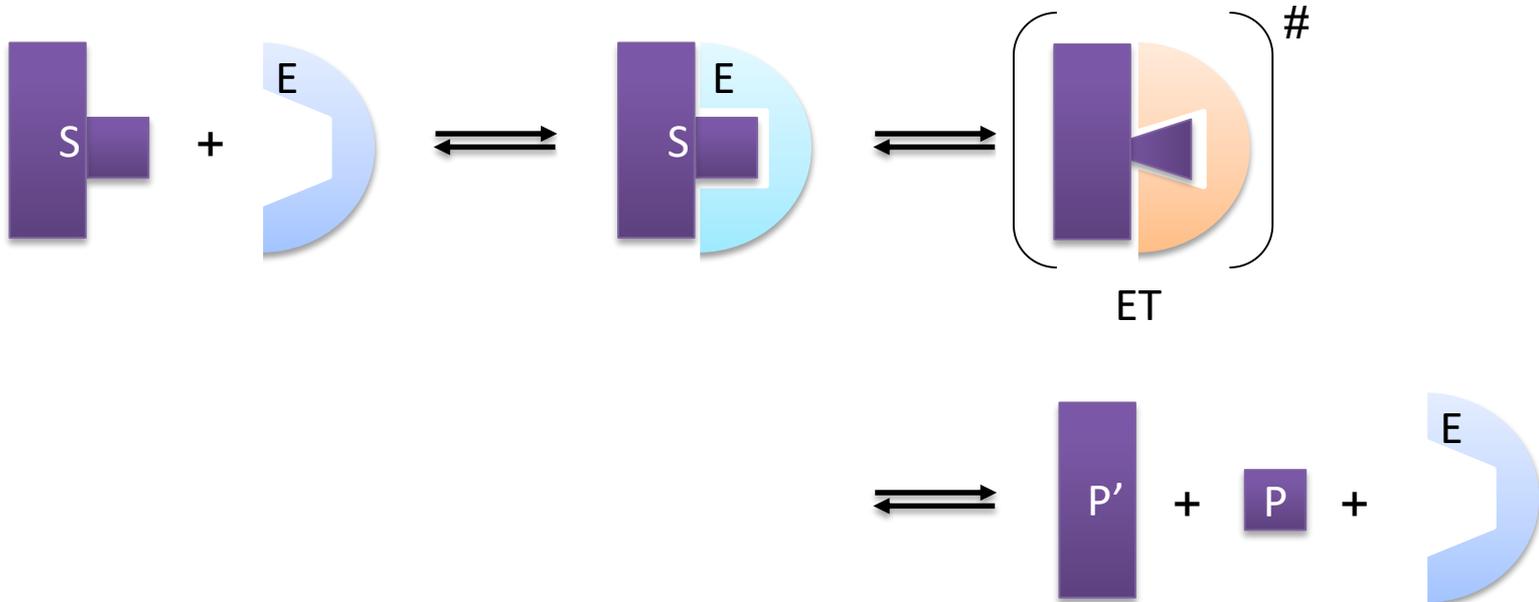


Catalyse enzymatique : modèles simplifiés

- modèle « clef-serrure »



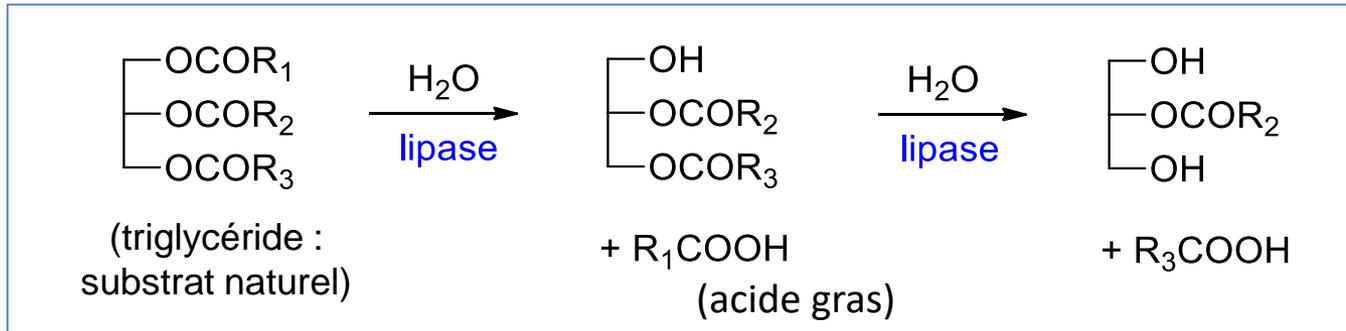
- modèle « fit-induit »



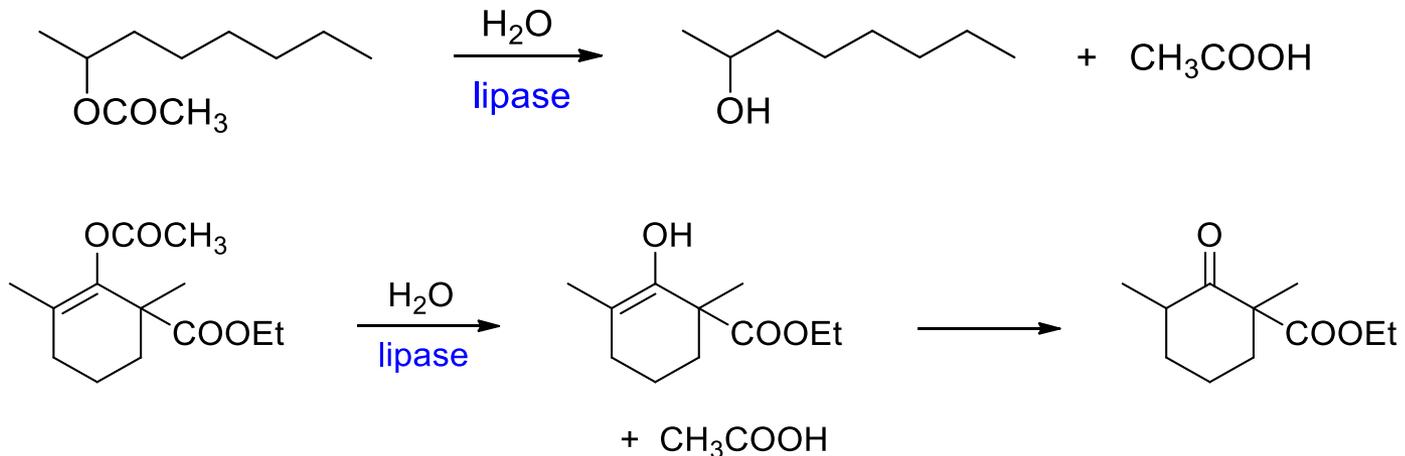
Spécificité enzymatique vs substrat

Certaines enzymes sont très peu spécifiques (de leur substrat naturel)

- exemple : *les lipases* (enzymes digestives du pancréas)

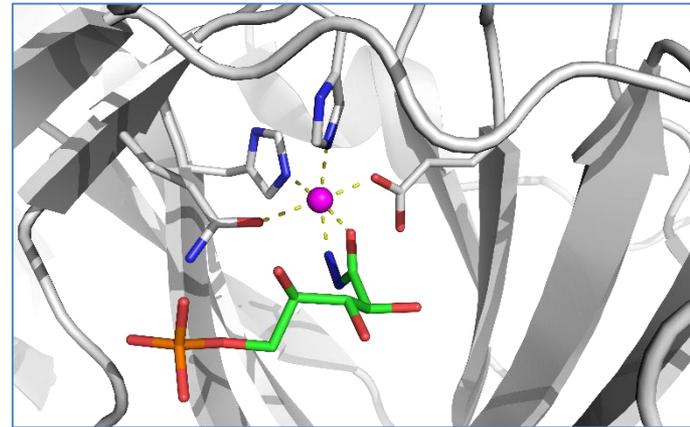


Mais aussi:



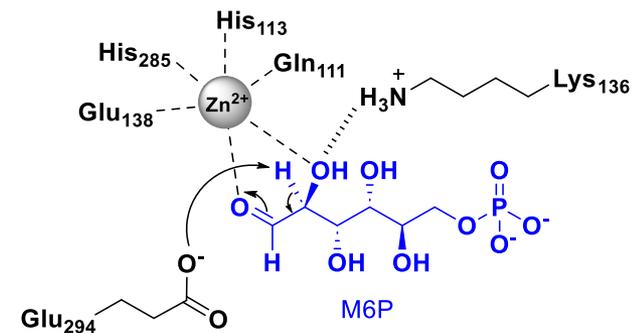
2. Les effecteurs de la catalyse enzymatique

- a) Catalyse acide
- b) Catalyse basique
- c) Catalyse nucléophile
- d) Catalyse par ions métalliques
- e) Pièges à entropie
- f) Stabilisation ET / IHE



PDB 5NW7

FEBS Lett. **2018**, *592*, 1167-1180

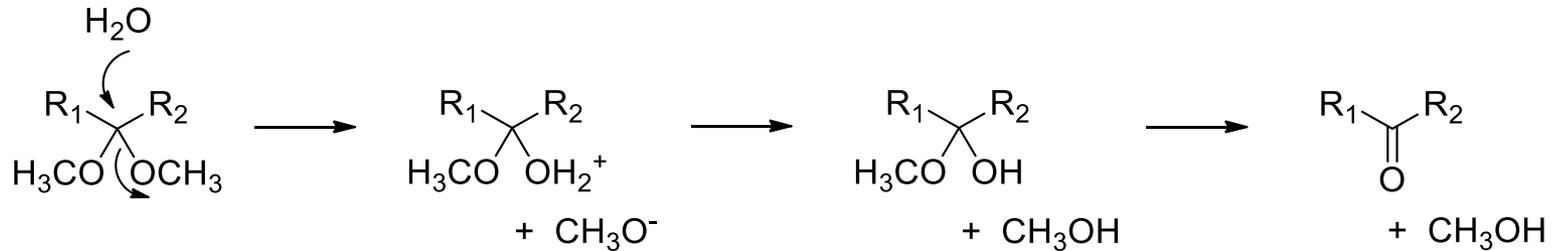


2. Les effecteurs de la catalyse enzymatique

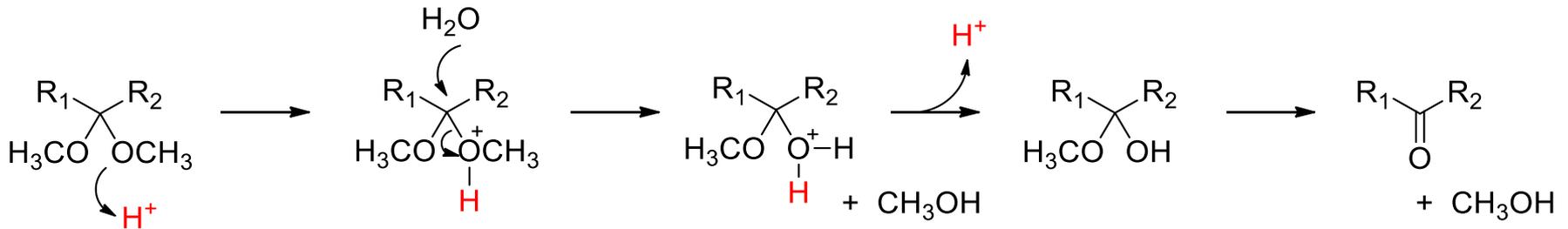
a) Catalyse acide

Exemple chimique : hydrolyse d'un acétal

-réaction non catalysée :



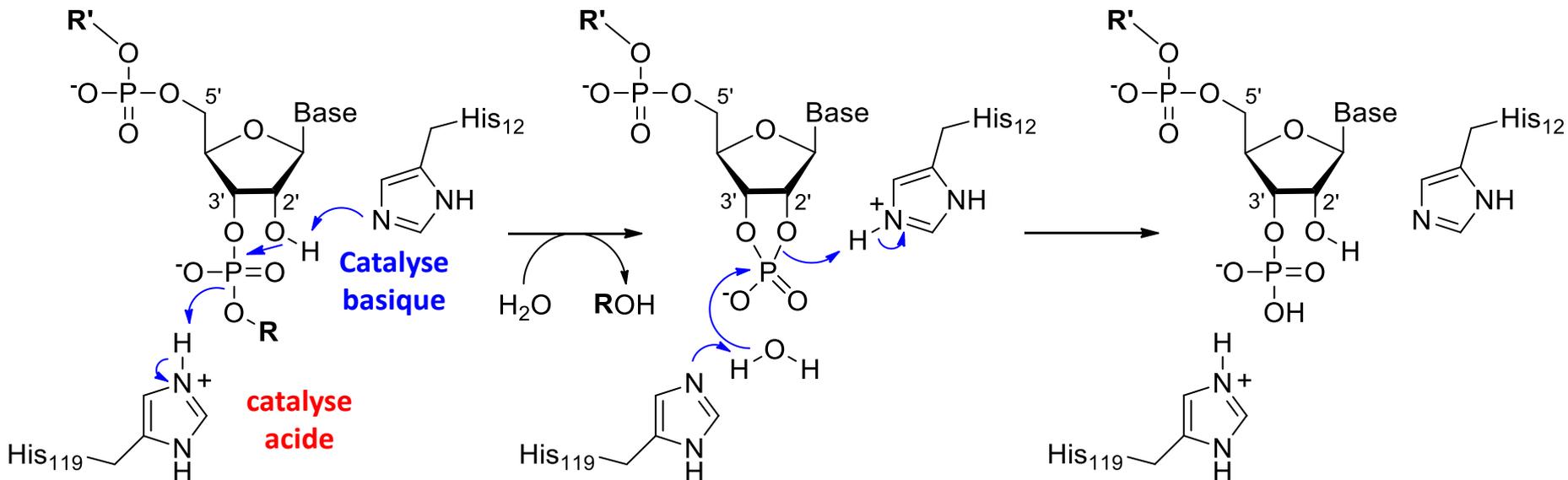
-réaction acido-catalysée :



- Chimiquement, on fait *soit* une catalyse acide, *soit* une catalyse basique
- **Une enzyme peut pratiquer les deux catalyses *en même temps***
 - l'acide et la base sont des acides aminés du site actif (Asp, Glu, Cys, His, Lys, Tyr...protonés ou déprotonés)

Exemple enzymatique : la Ribonucléase A (RNase A, bovine pancreas)

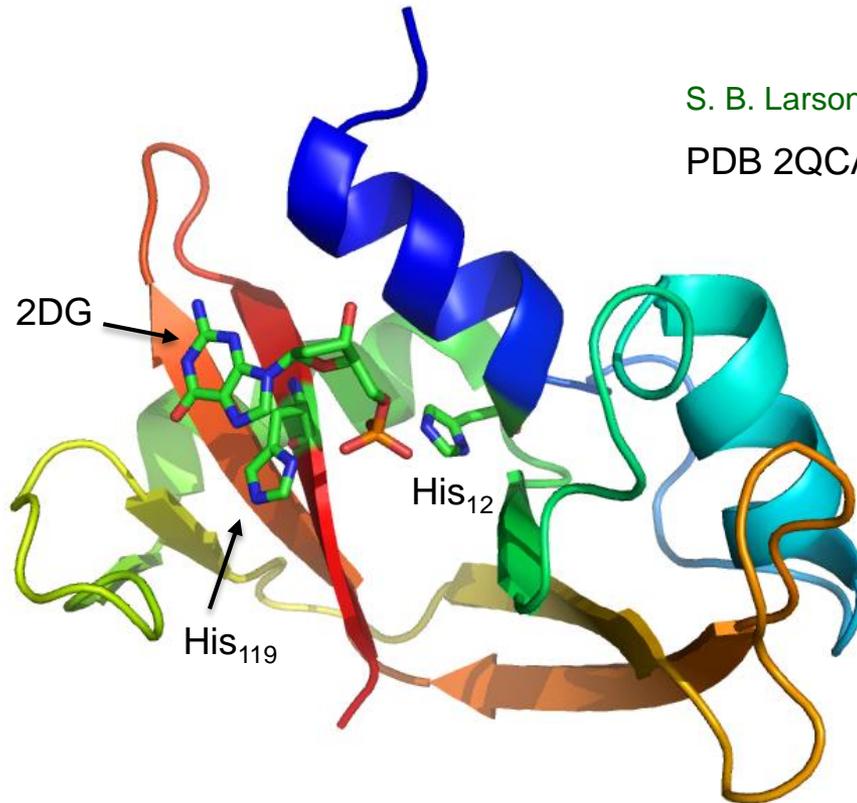
EC 3.1.27.5



- Chimiquement, on fait *soit* une catalyse acide, *soit* une catalyse basique
- **Une enzyme peut pratiquer les deux catalyses *en même temps***
 - l'acide et la base sont des acides aminés du site actif (Asp, Glu, Cys, His, Lys, Tyr...protonés ou déprotonés)

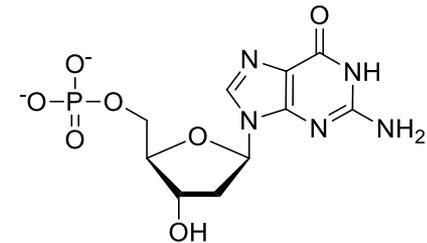
Exemple enzymatique : la Ribonucléase A (RNase A, bovine pancreas)

EC 3.1.27.5



S. B. Larson et al., *Acta Crystallogr. Sect.F* (2007) 63, 728-733

PDB 2QCA

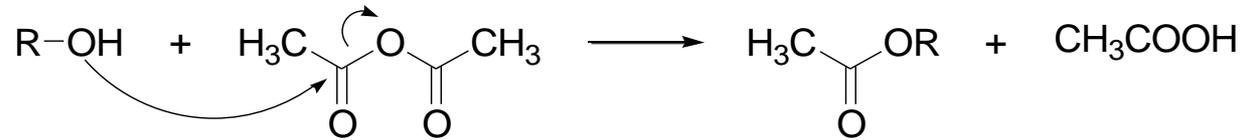


2'-deoxy-guanosine-5'-
monophosphate
2DG

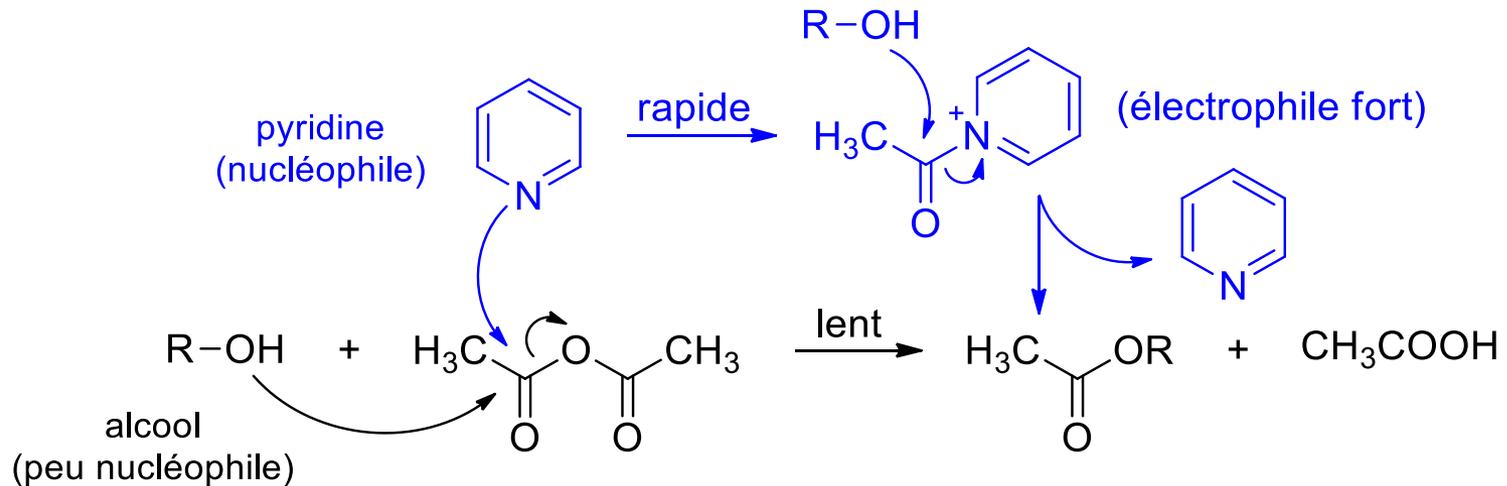
c) Catalyse nucléophile

Exemple chimique : estérification d'un alcool

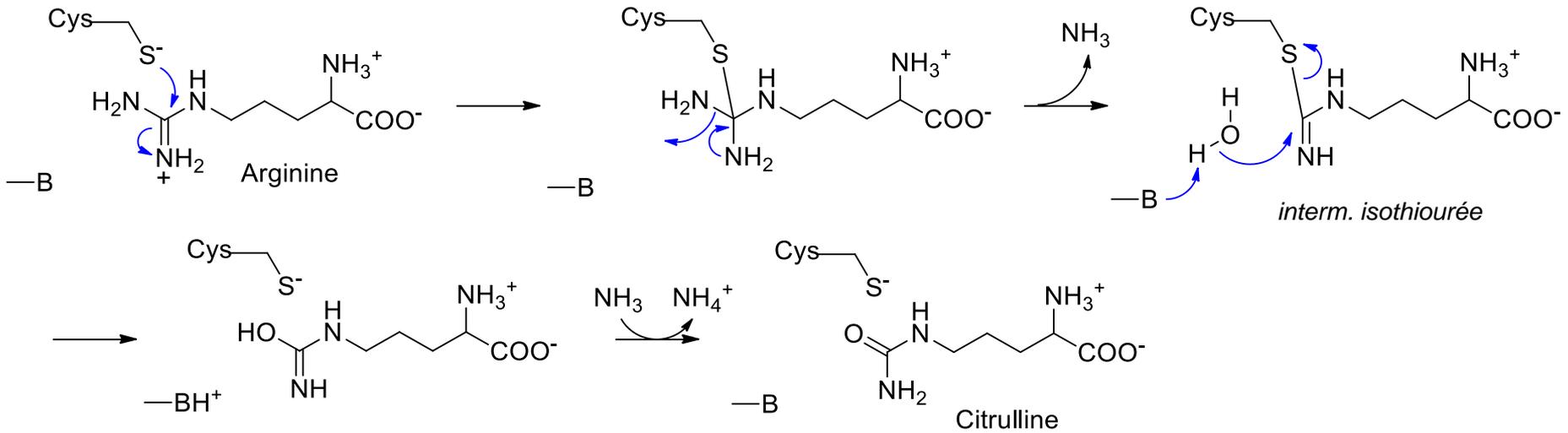
-réaction non catalysée :



-réaction catalysée par la pyridine :



Exemple enzymatique : Protein Arginine Deiminase EC 3.1.3.6

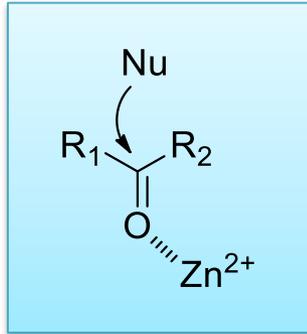


Autres exemples enzymatiques

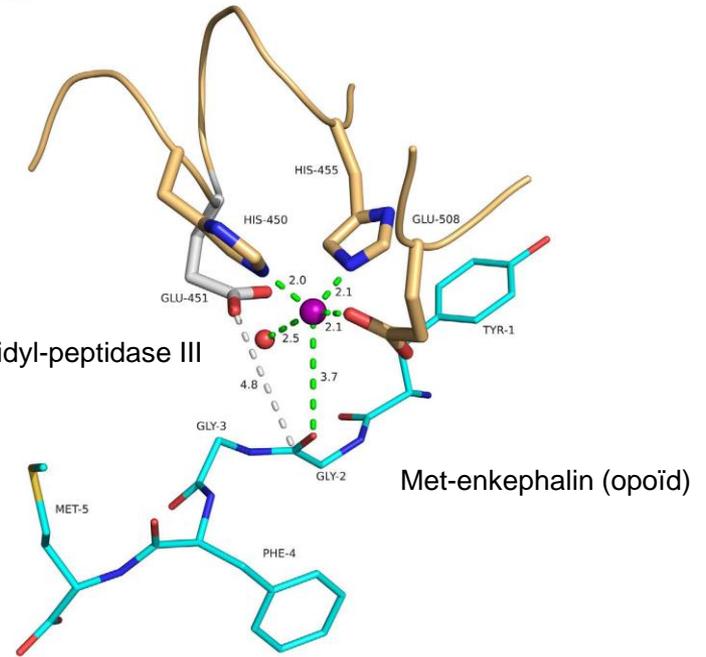
Résidu nucléophile	Enzymes
Ser	Protéases (lipases, estérases)
Thr	Phosphotransférases
Cys	Protéases à cystéines, acyl transférases
Asp, Glu	Epoxyde hydrolases, haloalkane déhalogénases, retaining glycosidases
Lys	Aldolases, acétoacétate décarboxylases
His	Phosphotransférases
Tyr	DNA topoisomérase, sialidases

d) Catalyse par ions métalliques

- acide de Lewis (Zn^{2+} , Mg^{2+} ...)

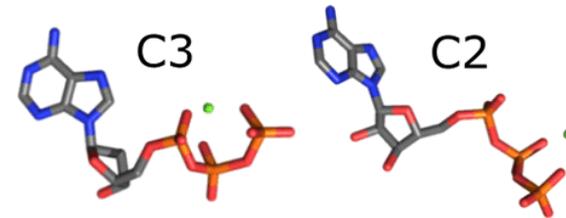
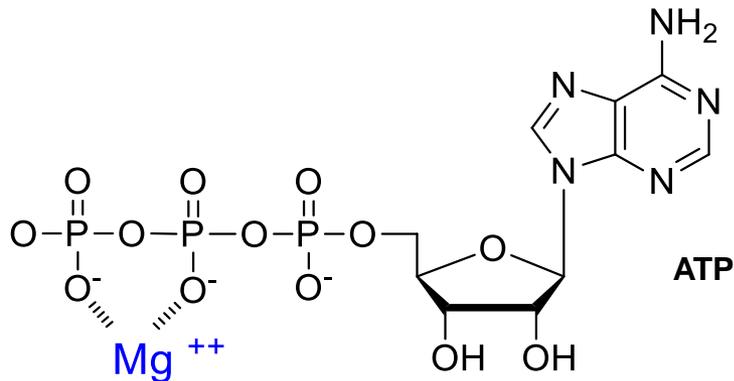


Human dipeptidyl-peptidase III



Met-enkephalin (opioïd)

Sci. Rep. **2016**, *6*, 23787

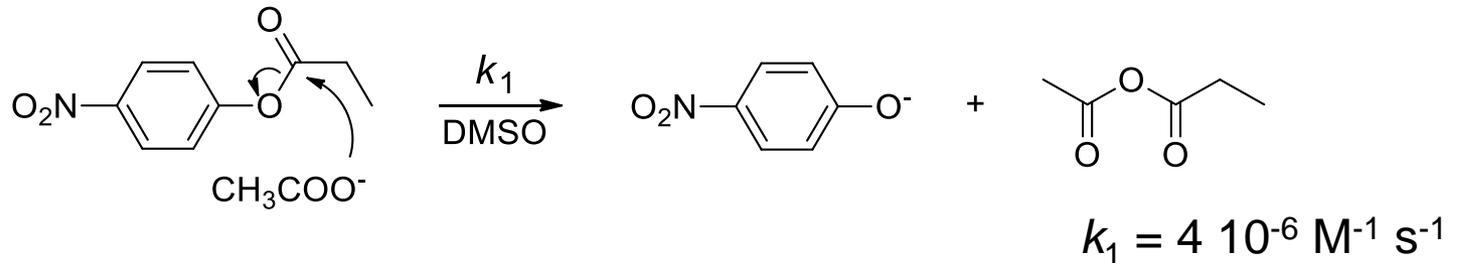


J. Chem. Theory Comput. **2021**, *17*, 1922-1930

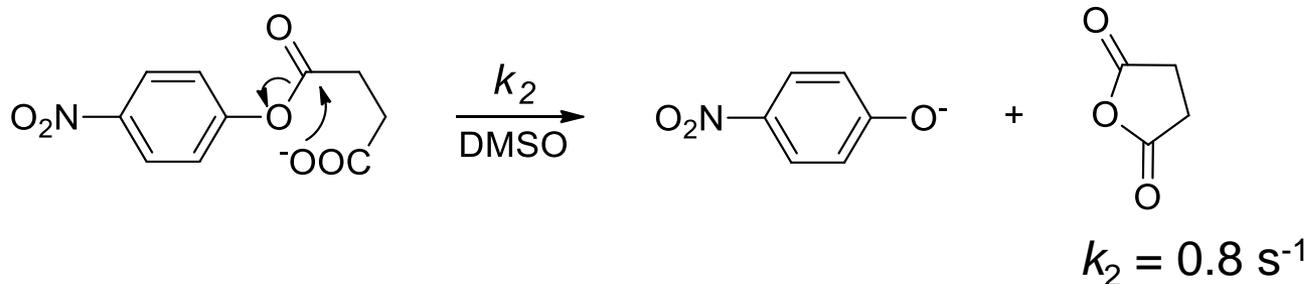
e) « Piège à entropie » (effet de proximité)

Exemple chimique : SN inter- vs intramoléculaire

-SN intermoléculaire (réaction 1) :



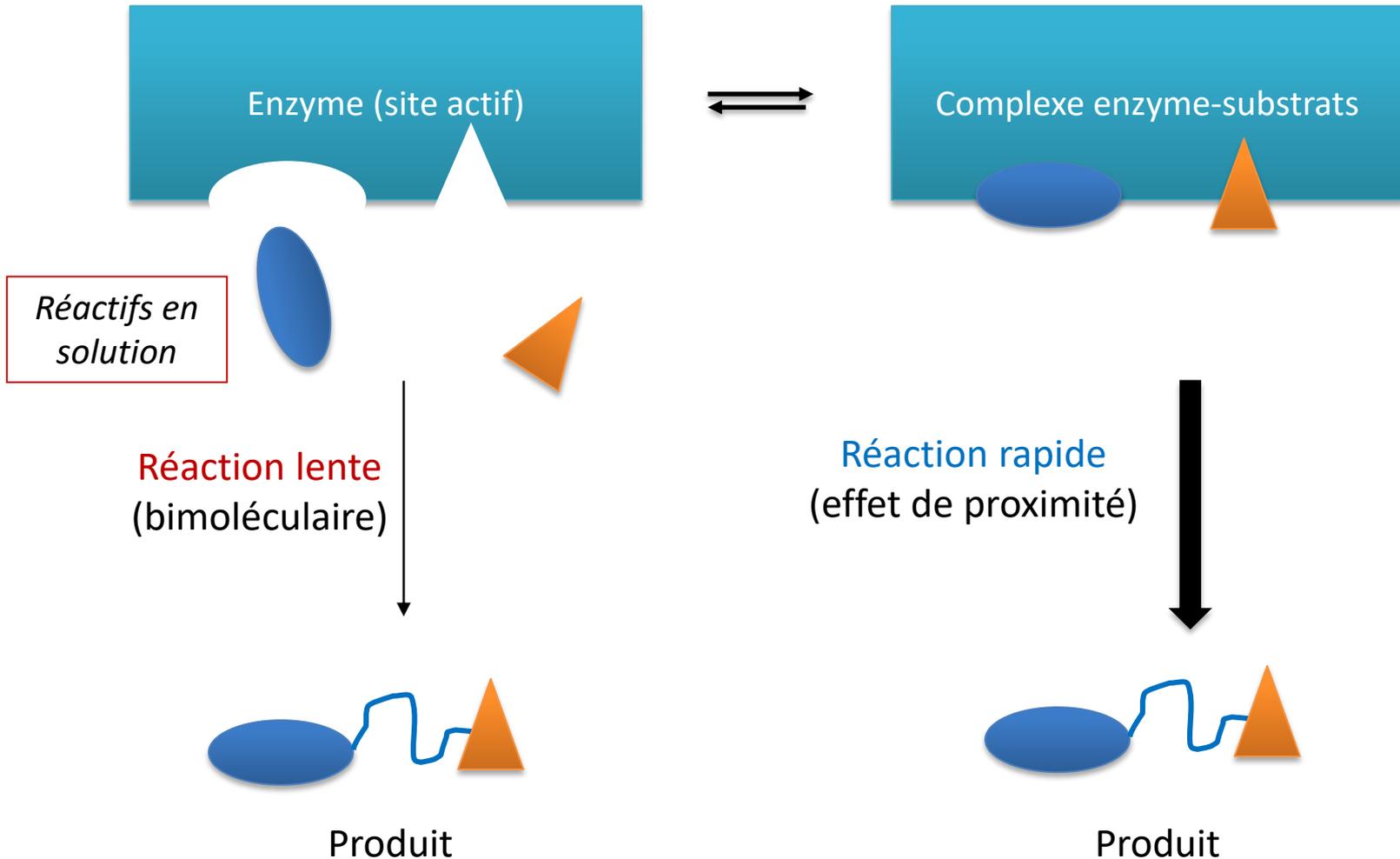
-SN intramoléculaire (réaction 2) :



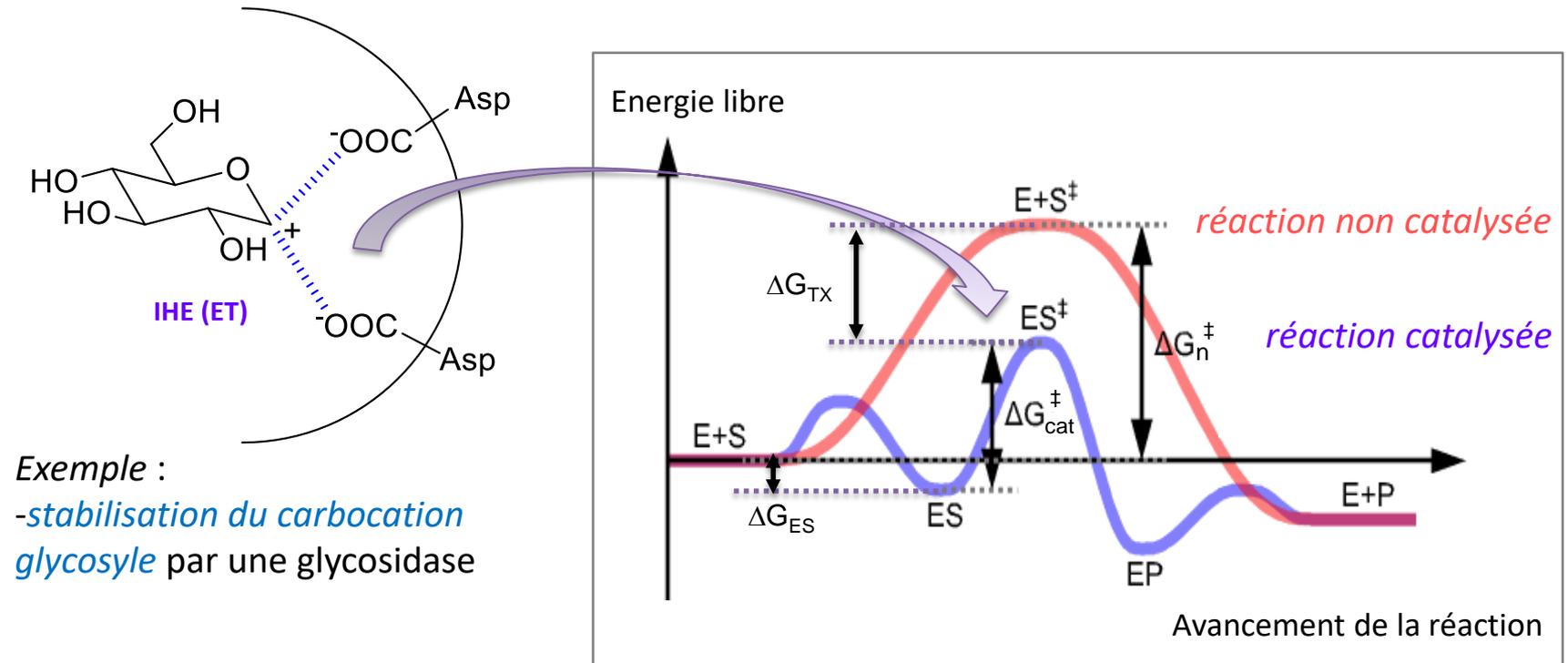
➡ Pour avoir $V_1 = V_2$, à concentration égale en ester, il faudrait $[\text{acétate}] = 2 \cdot 10^5 \text{ M}$ (!)

e) « Piège à entropie » (effet de proximité)

- Les enzymes rapprochent les réactifs : augmentent leur *concentration apparente*



f) Stabilisation de l'état de transition (ET) / intermédiaire de haute énergie (IHE)



- accélération de la réaction par stabilisation de l'ET/IHE : énergie d'activation $\Delta G^\ddagger \searrow$
- d'autres théories apparaissent...

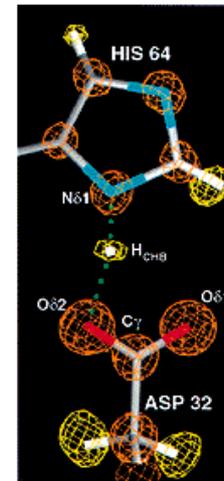
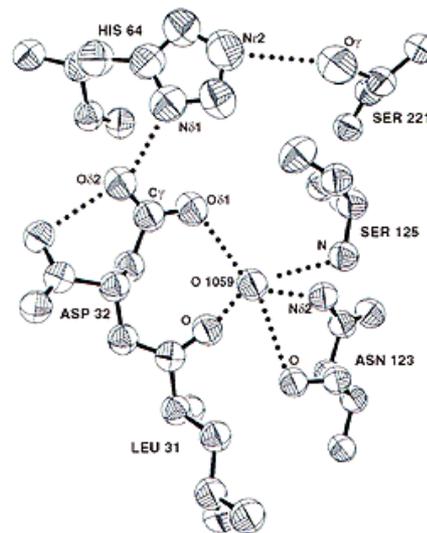
cf. partie « cinétique et inhibition enzymatique »

f) Stabilisation de l'état de transition (ET) / intermédiaire de haute énergie (IHE)

Subtilisine (protéase) de *Bacillus amyloliquefaciens*

-trois acides aminés participent activement à la réaction (catalyse acido-basique, catalyse nucléophile...) : Ser, Asp, His

Enzyme	k_{cat} (s^{-1})	K_M (mM)
Souche « sauvage »	$6,3 \cdot 10^1$	440
Triple mutant (S,D,H → A,A,A)	$7,8 \cdot 10^{-5}$	730
Réact. non catalysée	$2,8 \cdot 10^{-8}$	-



Bacillus lentus subtilisin
PDB 1GCI
résolution : 1.2 Å !

f) Stabilisation de l'état de transition (ET) / intermédiaire de haute énergie (IHE)

« Une enzyme n'est pas faite pour reconnaître un *substrat* ou un *produit*, mais *l'état de transition* de la réaction qu'elle catalyse »
(d'après Linus Pauling, 1948)



Les meilleurs inhibiteurs d'enzymes sont souvent des analogues stables d'état de transition (ou d'IHE)

Exemple : cas de la *triose phosphate isomérase (TIM)* :

