



Comment marchent les enzymes ?

Damien Laage

Ecole Normale Supérieure - Département de Chimie - Paris

Omniprésence et diversité

La vie est l'orchestration de processus catalysés par des enzymes.
(Willstätter 1912)

Pourquoi catalyser ?

Spécificité impérative



E. Coli

607 enzymes
744 réactions



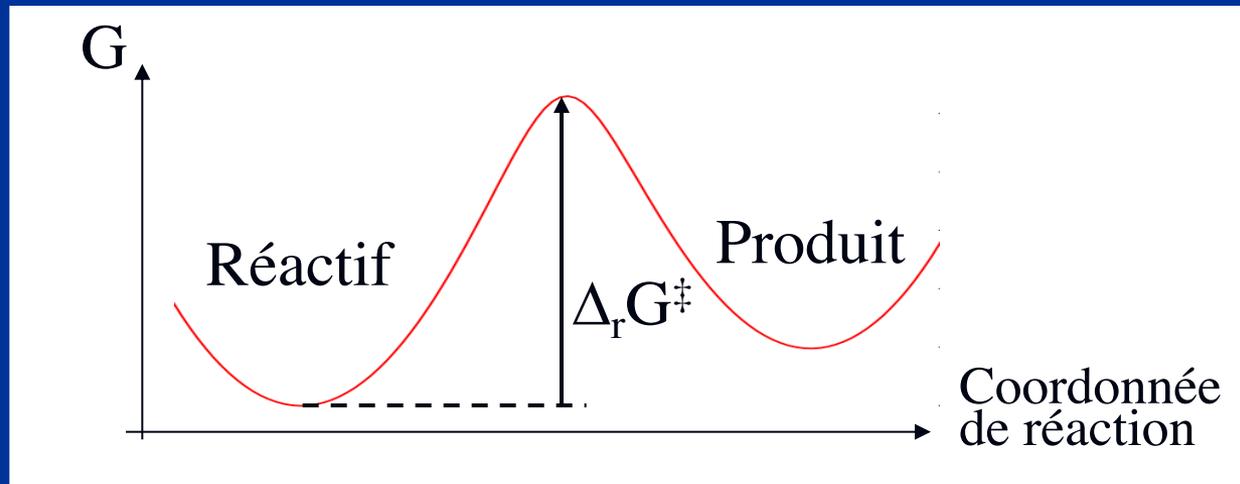
~ 35 000 gènes
~ 150 000 protéines
~ 75 000 enzymes

→ D'où viennent l'efficacité et la spécificité des enzymes ?

Vitesse d'une réaction chimique



Constante de vitesse: $v = d[\text{Produit}]/dt = k [\text{Réactif 1}][\text{Réactif 2}]$

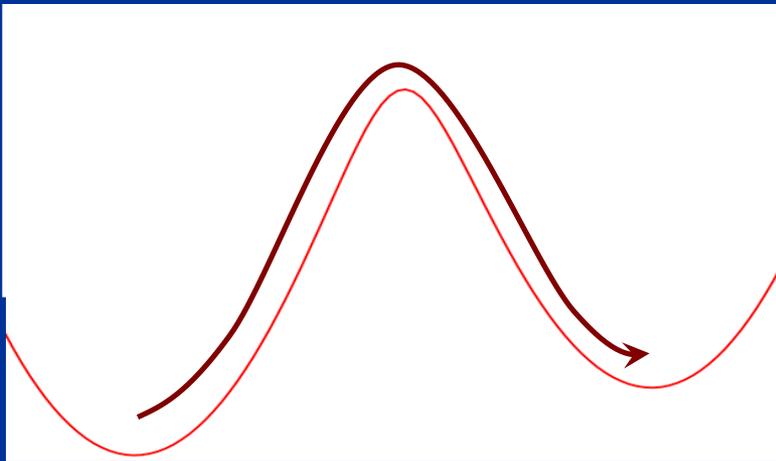


$$k \propto \exp(-\Delta_r G^\ddagger/RT)$$

Catalyseur

Barrière plus basse le long d'un autre chemin réactionnel

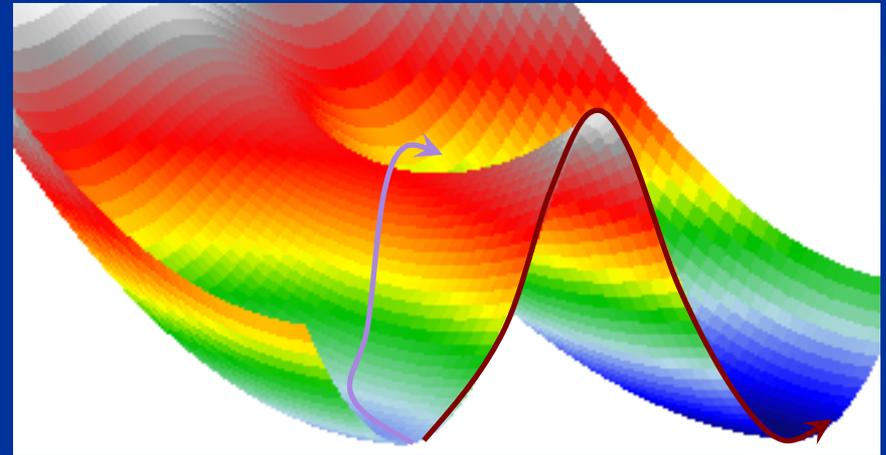
sans catalyseur



Réactif

Produit

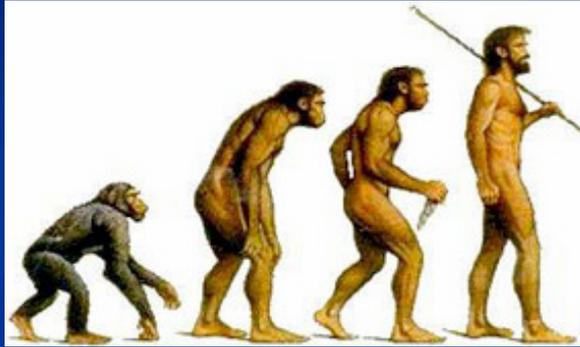
avec catalyseur



Réactif

Produit

Nature vs. Chimiste



~ 3,6 milliards d'années



~ 2 siècles (15 prix Nobels)

Catalyseur	Enzymes	Catalyseurs synthétiques
Taille	~ 1000s atomes	~ 10s atomes
k_{cat}/k	$10^5 - 10^{17}$	$k_{\text{cat}}/k < 10^5$
Image	Âge Terre → seconde	jour → seconde

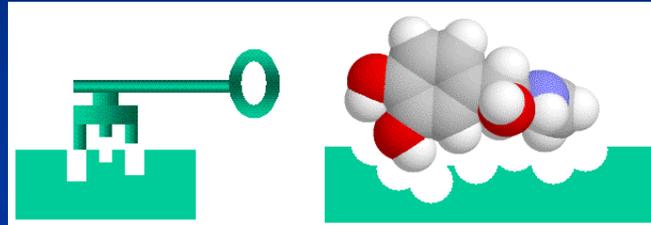
→ D'où vient cette efficacité ?

Clé-Serrure

1894



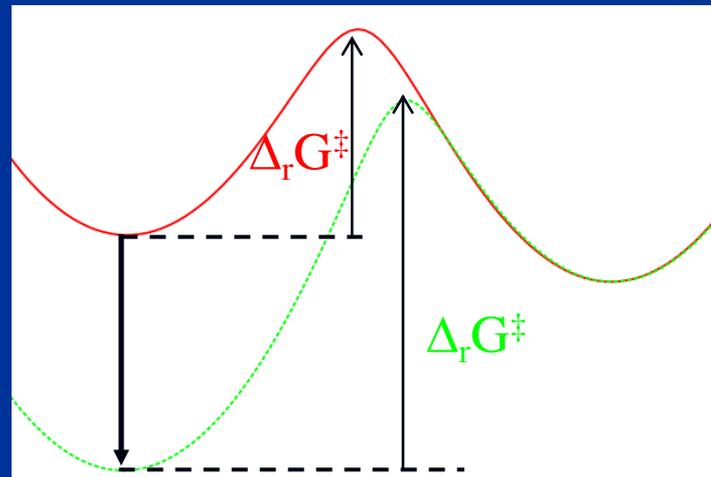
Emil Fischer
(Nobel 1902)



→ sélectivité

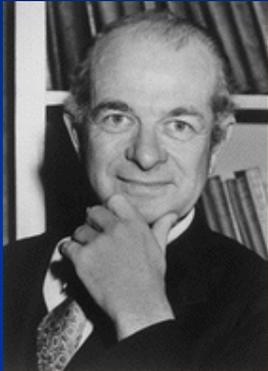
Sans enzyme

Avec enzyme



→ pas efficacité !

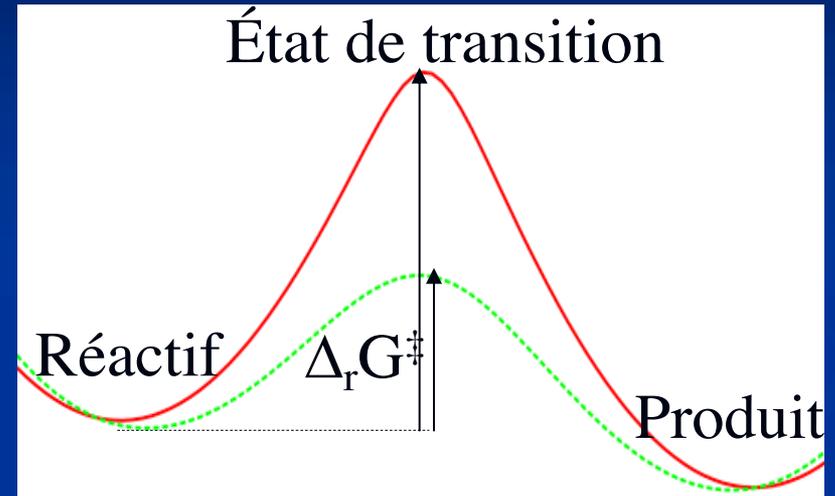
Stabiliser l'Etat de Transition



1948

Sans enzyme

Avec enzyme



Linus Pauling
(Nobel 1954 +1962)

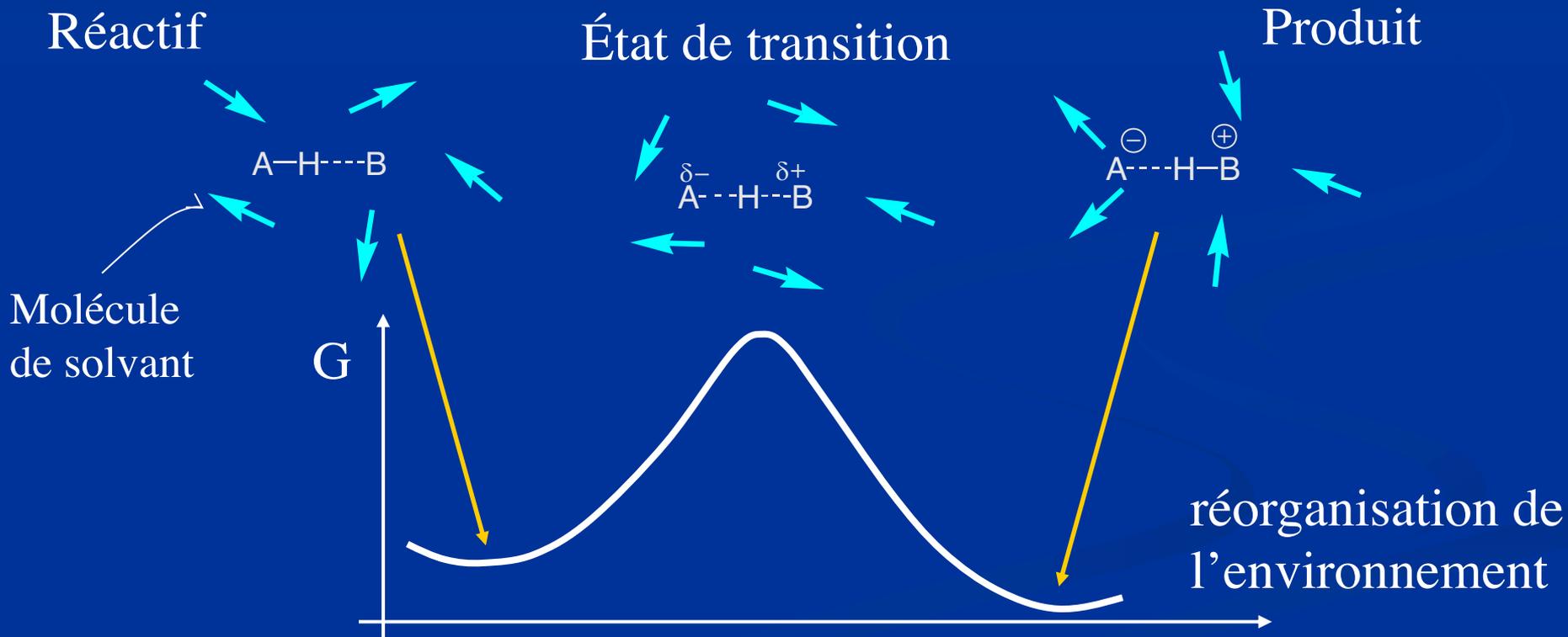
→ Validation par la structure du lysozyme (1965)

Même chimie que les réactions en solution

→ Comment stabiliser l'état de transition ??

Réaction sans Enzyme

Transfert de proton en solution



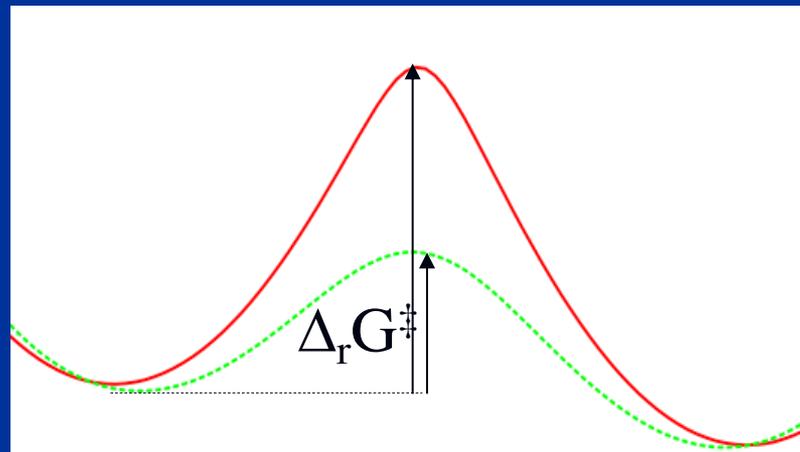
Valable pour environnement quelconque → enzymes

(P)réorganisation dans l'enzyme

Comment réduire l'énergie de réorganisation ?

L'enzyme est un milieu très polaire au sein duquel les dipôles sont pré-orientés

L'environnement est pré-organisé !

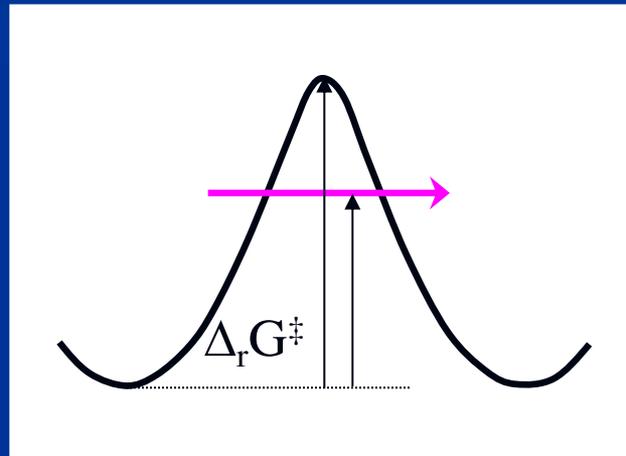


Le coût de la réorganisation est “pré-payé” lors de la synthèse de l'enzyme

Autres Effets Catalytiques

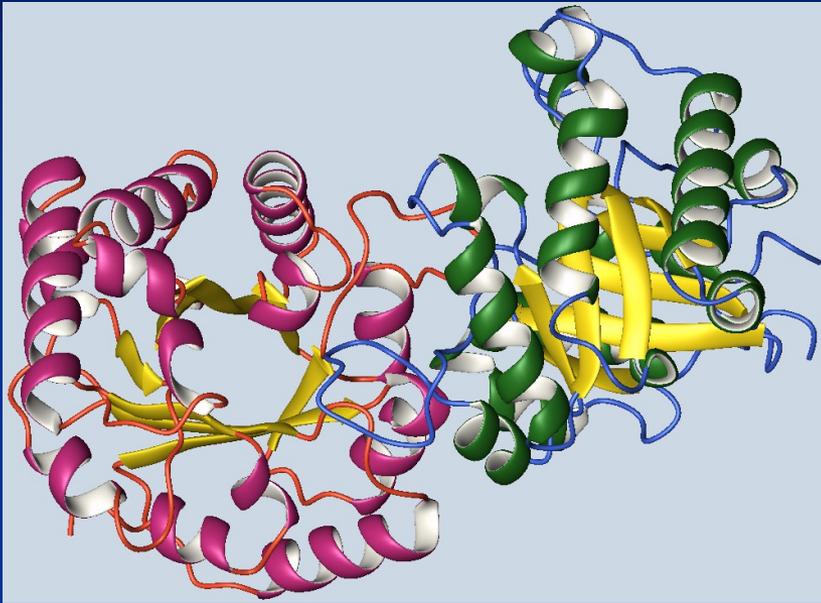
> 20 effets proposés !

Effet tunnel



Augmentation de la constante de vitesse

Ex : la triosephosphate isomérase



Glycolyse musculaire

Transfert de proton

Efficacité: $1/k \approx 4 \text{ mois} \rightarrow 1/k_{\text{cat}} \approx 0,01 \text{ s}$

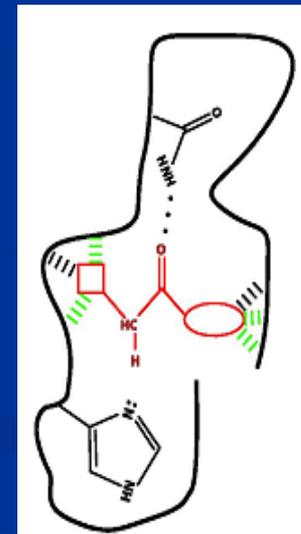
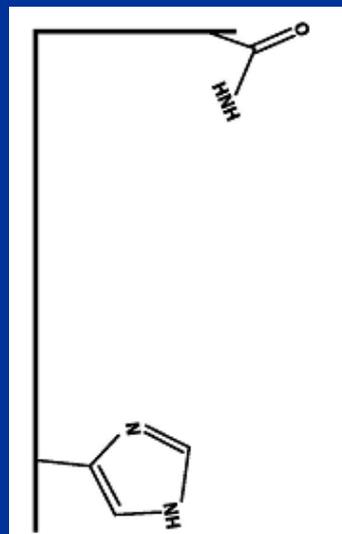
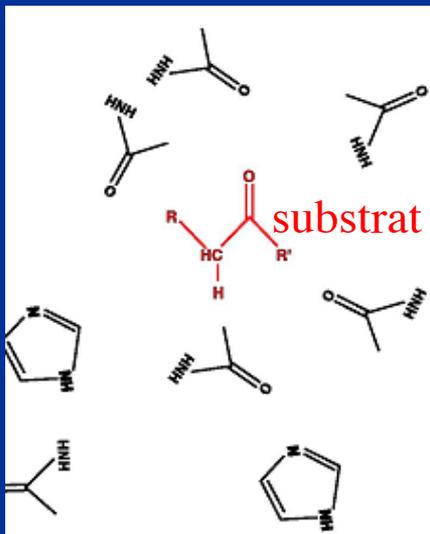
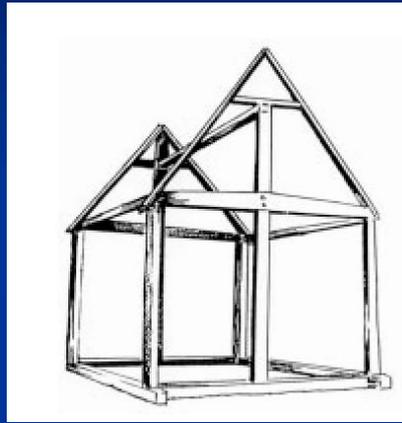
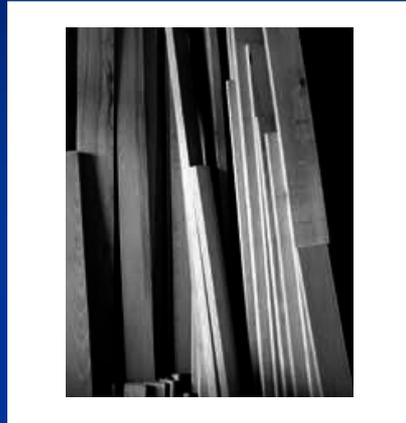
“Enzyme parfaite” : limitation par diffusion

Effet catalytique majeur : stabilisation électrostatique - 50 kJ/mol

Effet tunnel: accélère 10 fois

Construire une Enzyme ? (1)

Construction “*ab initio*” ?

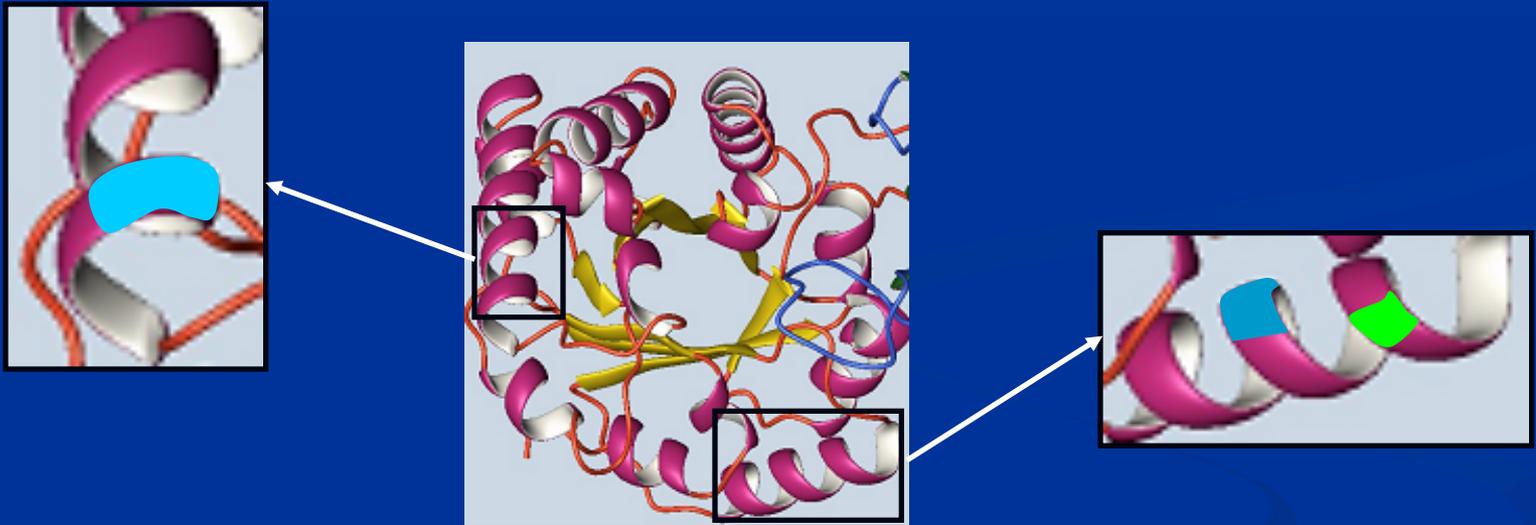


Difficile !

Construire une Enzyme ? (2)

Détournement de structures biologiques

- Protéines détournées : synthèse de nouvelles protéines par mutations de protéines existantes



- Anticorps catalytiques “abzymes” : synthèse biologique d’anticorps spécifiques à l’état de transition d’une réaction donnée

Conclusions & Perspectives

Points majeurs

Même chimie pour les enzymes et les réactions en solution

Enzyme = environnement pré-organisé stabilisant l'état de transition

Mouvements de l'enzyme : déclenchent la réaction

Questions en suspens

Importance des différents effets

Lien structure - dynamique - catalyse

Avancées prometteuses

Expérimentalement: molécules uniques, rayons X résolus en temps...

Simulation numérique avec traitement quantique du site actif

Bibliographie avancée

- M. Garcia-Viloca et al. *How Enzymes work: Analysis by Modern Rate Theory and Computer Simulations* Science **2004** 303, 186-195.
- S. J. Benkovic et al. *A Perspective on Enzyme Catalysis* Science **2003** 301, 1196-1202.
- R. Wolfenden et al. *The Depth of Chemical Time and the Power of Enzymes as Catalysts* Acc. Chem. Res. **2001** 34, 938-945.
- J. Villà et al. *Energetics and Dynamics of Enzymatic Reactions* J. Phys. Chem. B **2001** 105, 7887-7907.
- D. A. Kraut et al. *Challenges in Enzyme Mechanism and Energetics* Ann. Rev. Biochem. **2003** 72, 517-571.