



Catalyse et enzymes

ACCÉLÉRER LES RÉACTIONS

Rendre effectives des réactions théoriquement possibles mais qui pourraient exiger sans elle des temps très longs, telle est l'action, universelle, de la catalyse.

LA CATALYSE

DÉFINITION ET RÔLE

La catalyse (du grec *catalysis*, « dissolution ») est l'accélération d'une réaction chimique par une substance nommée catalyseur, lequel intervient dans la réaction tout en étant régénéré à la fin de celle-ci. La catalyse abaisse la barrière d'énergie que doivent franchir les réactifs (soit les éléments intervenant dans la réaction).

HISTORIQUE

Le terme même de catalyse fut formé par Kirchhoff en 1835, pour regrouper diverses observations chimiques rapportées depuis le début du ^{xix}e siècle, et dans lesquelles « Des combinaisons sont détruites, de nouvelles combinaisons prennent naissance, et tout cela s'effectue sans que le corps qui produit les changements soit altéré ». En 1871, Deacon mit au point un procédé pour obtenir du chlore à partir d'acide chlorhydrique à l'aide d'un catalyseur constitué par une brique d'argile imprégnée de sels de cuivre.

La catalyse connut un essor considérable au ^{xix}e siècle, même si les recherches menées l'étaient principalement sur un mode empirique. La définition du catalyseur ne fut donnée qu'en 1946, par Marcel Prettre : « Le catalyseur est une substance qui augmente la vitesse d'une transformation chimique sans en modifier le rendement, et qui se retrouve intact dans les produits finaux de la

réaction ».

En montrant que l'on pouvait transformer de l'éthylène en éthane en utilisant du nickel comme catalyseur, Paul Sabatier (1854-1941) découvrit un procédé d'hydrogénation directe qui est encore employé de nos jours pour transformer en graisse de qualité supérieure les huiles de poisson ou les huiles végétales.

La catalyse permet également la production industrielle de polymères (tels que le polyéthylène, dans les années 1950), de même qu'elle contribua à l'affinage du pétrole ; ainsi, en 1928, Eugène Houdry (1892-1962) développa le procédé « de craquage catalytique » du gazoil qui permet, en présence de silicate d'alumine et de titane, d'obtenir une quantité considérable d'essence à très haut indice d'octane.

Dans les années 1970 fut inventé le **pot catalytique**, composé de



platine, de palladium et de rhodium ; ceux-ci absorbent le monoxyde de carbone (CO), les hydrocarbures (HC) et les oxydes de carbone (NOx) des gaz d'échappement et leurs permettent de réagir entre eux pour donner des éléments de l'atmosphère tels que le dioxyde de carbone (CO₂), l'eau (H₂O) et l'azote (N₂).

LES DIFFÉRENTS TYPES DE CATALYSE

Actuellement, on connaît trois types de catalyse.

Catalyse homogène

La catalyse homogène, dans laquelle les réactifs et le catalyseur sont, soit tous gazeux, soit tous en solution dans l'eau ou dans un autre solvant (ils sont dits « dans la même phase »). En catalyse homogène,

l'efficacité d'un catalyseur est d'autant plus grande que sa concentration en solution est élevée. Cependant, une fois la concentration limite de catalyseur atteinte, l'efficacité de celui-ci n'évolue plus. On peut citer comme exemple la catalyse acide/base, très fréquente dans les milieux biologiques, ou bien la catalyse par oxydo-réduction (soit par échange d'électrons).

Catalyse hétérogène

La catalyse hétérogène, dans laquelle le catalyseur est solide tandis que les réactifs sont gazeux ou en solution. La surface du catalyseur en contact avec les réactifs est appelée surface active. Un catalyseur est d'autant plus efficace que sa surface active est grande. Les pots catalytiques sont le meilleur exemple de catalyse hétérogène.

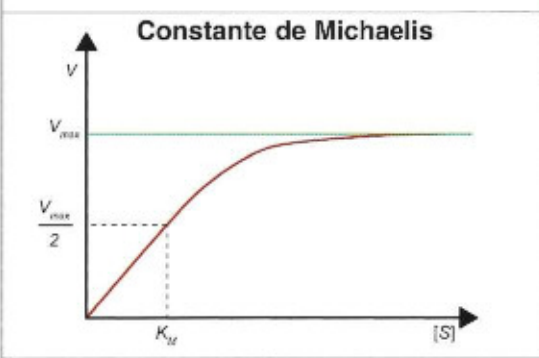
Catalyse enzymatique

La catalyse enzymatique, réalisée par des protéines nommées enzymes. À l'origine restreinte aux milieux biologiques, ce type de catalyse a ensuite été utilisé de façon industrielle.

LES ENZYMES

DÉCOUVERTE DES ENZYMES

Les enzymes furent découvertes en 1897 par Eduard Buchner (1860-1917), lequel démontra que la fermentation n'était pas le résultat d'une action physiologique au sein de la levure, mais une réaction chimique provoquée par une substance sécrétée par cette dernière, substance qu'il nomma « zymase » (*zymé* signifiant « levain » en grec). Plus tard, en 1933, Anselme Payren (1795-1871) et Jean-François Persoz (1805-1868) isolèrent un constituant du malt catalysant la fragmentation de l'amidon en glucose ; ils baptisèrent ce produit « diastase » (du grec *diastasis*, « séparation »). La diastase fut la première « enzyme »



identifiée, ce terme devenant ensuite générique pour tous les composants chimiques d'origine physiologique présentant des effets similaires (Khune, 1878). Le suffixe « ase » demeura pour désigner l'appartenance d'une molécule à la grande famille des enzymes (à quelques exceptions près, puisque l'enzyme stomacale responsable de la dégradation des peptides est la pepsine).

FOCTIONNEMENT DES ENZYMES

Les enzymes protéiniques

La majorité des enzymes sont des protéines, soit des molécules



formées d'une chaîne d'acides aminés repliée sur elle-même. Les réactions de catalyse s'effectuent au niveau de certaines portions de cette chaîne, les sites actifs. La catalyse enzymatique peut être décomposée en 3 étapes majeures :

- chaque site actif fixe la molécule à transformer, alors nommée substrat, pour former un complexe enzyme-substrat ;
- un transfert de protons et d'électrons a lieu entre le substrat et l'enzyme ;
- la molécule modifiée, dite produit, est libérée.

Ainsi, le glucose absorbé par l'organisme est le substrat de l'enzyme glucokinase qui, en lui rajoutant un groupement phosphate, crée le produit glucose-6-phosphate. Les sites actifs sont très spécifiques de chaque substrat, afin qu'une enzyme donnée ne puisse catalyser qu'un seul type de réaction ; ainsi, la glucokinase ne peut phosphoryler que le glucose, et demeure sans effets sur les autres sucres (on parle de « stéréospécificité »). Cependant, le site actif peut présenter plus ou moins d'affinité pour son substrat (soit une plus ou moins grande

aptitude à se combiner avec lui) ; pour une enzyme donnée, cette affinité est déterminée par une constante appelée « constante de Michaelis » notée K_m. Elle est égale à la concentration de substrat pour laquelle la vitesse de réaction enzymatique est la moitié de la vitesse de réaction maximale, la vitesse (ou cinétique) enzymatique étant quand à elle la quantité de produit formé ou de réactif disparu par unité de temps.

Dans les cellules vivantes les substrats subissent souvent un grand nombre de réactions enzymatiques successives, ce « travail à la chaîne » des enzymes faisant alors partie des voies métaboliques. Un exemple en est l'oxydation des acides gras par une voie métabolique baptisée « Hélice de Lynen » : ces acides sont dégradés en acétyl-Co-A et en acyl-Co-A par 4 réactions enzymatiques, au cours desquelles le produit de la réaction précédente sert de substrat dans la réaction suivante.

Certaines enzymes nécessitent un auxiliaire, ou coenzyme, pour pouvoir fonctionner. Celui-ci est une petite molécule ; on peut citer comme exemple courant de coenzymes l'adénosine triphosphate (ATP), le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺) ou encore le coenzyme A (Co-A). Ainsi, dans le cas de l'hélice de Lynen, la première réaction enzymatique est la suivante : un acide gras à n atomes de carbone, un co-A, un NAD⁺, un FAD et une molécule d'eau donnent comme produits un acide gras à (n-2) atomes de carbone, un acétyl-Co-A, un NADH, un FADH₂ et un H⁺. Les coenzymes sont chimiquement modifiés lors de la réaction de catalyse, mais ils interviennent ensuite dans d'autres réactions qui leur permettent de recouvrer leur état initial.

Dans le cas des enzymes nécessitant un coenzyme, la partie protéique du complexe est nommée apoenzyme, l'association apoenzyme-coenzyme étant quand à elle dite holoenzyme.

Les enzymes non-protéiniques

Il existe enfin des enzymes entièrement non-protéiniques mais

Histoire d'enzymes

8 000 ans

L'utilisation industrielle des enzymes remonte à 8 000 ans, dans les civilisations mésopotamiennes pour produire de la bière.

1835

Première utilisation du terme catalyse par Kirchhoff.

1897

Découverte des enzymes par Eduard Buchner.

1933

Anselme Payren et Jean-François Persoz isolent la première enzyme, la diastase.

Années 1970

Apparition des enzymes glutarates dans les lessives.

9

On classe les enzymes en 9 grandes catégories, en fonction des réactions qu'elles catalysent.

Plus de 3 500

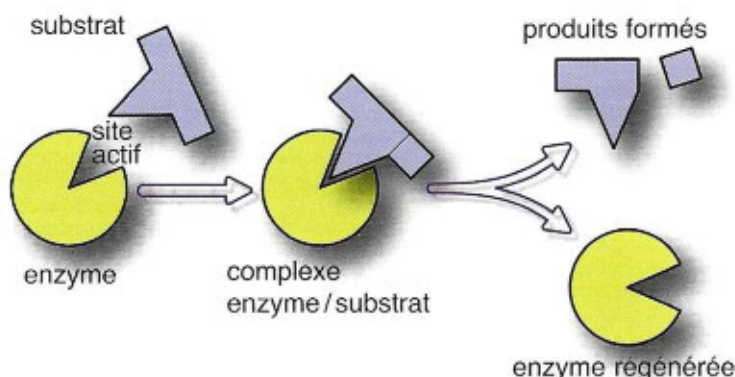
Plus de 3 500 enzymes différentes ont été répertoriées.

Les enzymes protéiniques



Les enzymes les plus courantes

La catalyse enzymatique



ribonucléotidiques, les ribozymes. Il s'agit de molécules d'ARN repliées sur elles-mêmes et capables de catalyser des réactions chimiques. Dans la cellule, elles sont surtout associées à la synthèse des protéines; on peut ainsi citer les ribosomes, qui effectuent l'assemblage de la chaîne peptidique.

CLASSIFICATION DES ENZYMES

Les enzymes sont rangées dans neuf grandes classes, en fonction des réactions qu'elles catalysent. Un code est attribué à chacune de ces classes, par l'Enzyme Commission numbers, sous la forme ECx.

Les oxydoréductases (EC 1)

Elles catalysent les réactions d'oxydoréduction, ce qui signifie qu'elles transfèrent d'une molécule à une autre les protons H^+ et les électrons. Cette famille regroupe les oxydases, les réductases, les peroxydases, les oxygénases et les hydrogénases.

Les transférases (EC 2)

Elles transfèrent des groupements tels que NH_2 (ce sont les transaminases) ou PO_4^- (ce sont les kinases et les phosphatases); elles peuvent aussi déplacer un groupement dans une même molécule, et sont alors des mutases. Les kinases et les phosphatases sont particulièrement représentées dans les voies de signalisation intracellulaires, où elles activent ou inhibent d'autres enzymes.

Les hydrolases (EC 3)

Elles hydrolysent des sucres (les osidases, comme la maltase), des peptides (les peptidases, comme la trypsine), des protéines (les protéases, comme chymotrypsine), des lipides (les lipases, comme la lipase pancréatique), des esters (comme les phospholipases ou les désoxyribonucléotidases)... Certaines, telle la pepsine, participent à la digestion, tandis que d'autres sont contenues dans les lysosomes, lesquels constituent un peu l'usine de traitement des déchets de la cellule.

Les lyases (EC 4)

Elles brisent des liaisons chimiques à l'intérieur des molécules. Des exemples en sont les décarboxylases, des aldolases ou des déshydratases.

Les isomérases (EC 5)

Elles modifient la structure des molécules, en les transformant en leur isomère (ce qui signifie que les deux molécules ne diffèrent que par la disposition de leurs atomes). Des exemples en sont les racémasases et les épimérases.

Les ligases (EC 6)

Elles lient les molécules entre elles par des liaisons fortes (dites « covalentes »).

Les nucléases (EC 7)

Elles coupent les liaisons phosphodiester reliant les nucléotides de l'ADN ou de l'ARN. Elles peuvent ainsi dégrader un brin d'ADN ou d'ARN,

soit en le rognant à partir de ses extrémités (ce sont les exonucléases), soit en le divant en des points divers (ce sont les endonucléases, auxquelles appartiennent les enzymes de restriction qui ne s'attaquent qu'à des séquences nucléotidiques précises). Elles peuvent également appartenir à la

catégorie des ribonucléases, qui ne fragmentent que l'ARN; elles sont impliquées dans la digestion ou dans la réplication de l'ADN.

Les protéases (EC 8)

Elles fragmentent les protéines en utilisant une molécule d'eau, ce qui les range dans la famille des hydrolases. Elles sont impliquées dans la digestion des aliments (un exemple en est la pepsine), dans la coagulation sanguine, dans le remodelage des tissus au cours du développement de l'organisme, dans la maturation des protéines lors de leur synthèse et dans la cicatrisation; elles peuvent également être des toxines (ainsi, le venin de vipère contient un taux très élevé de protéases, qui détruisent les tissus et causent des hémorragies).

Les synthétases (EC 9)

Elles ont pour fonction de créer de nouvelles molécules par ligation, et appartiennent de ce fait à la classe des ligases. Plus précisément, chaque enzyme est représentée par le code « EC » suivi de quatre nombres séparés par des points, lesquels traduisent chacun une étape dans la précision de la classification de l'enzyme; ainsi, le premier nombre indique le type de réaction catalysée, le second le substrat général impliqué lors de la réaction, le troisième le substrat spécifique impliqué et le quatrième le numéro de série de l'enzyme.

RÉGULATION DU FONCTIONNEMENT DES ENZYMES

Les enzymes régissant les mécanismes complexes à l'origine de la vie des cellules, une bonne régulation de leur fonctionnement est indispensable. Par conséquent, ils peuvent être, soit activés, soit inhibés (ce qui signifie que la vitesse de la réaction est augmentée ou, au contraire, diminuée). Certaines molécules peuvent, selon les conditions, se comporter comme un activateur ou comme un inhibiteur. L'inhibition enzymatique peut se dérouler selon trois schémas différents.

• Soit à l'aide d'un inhibiteur compétitif, qui ressemble suffisamment au substrat pour entrer en compétition avec celui-ci au niveau du site actif. Ce dernier étant bloqué, l'enzyme ne peut plus fonctionner. Cet effet est souvent réversible, lorsque la concentration du compétiteur dans le milieu décroît suffisamment.

• Soit à l'aide d'un inhibiteur non-compétitif, qui se lie à l'enzyme et déforme carrément le site actif, empêchant celui-ci de fonctionner correctement. Cette inhibition peut être ou non réversible.

• Soit à l'aide d'un inhibiteur incompétitif, qui se lie au complexe enzyme-substrat et le rend inactif. Par ailleurs, l'activité de certaines enzymes peut être régulée par des molécules nommées « effecteurs » qui agissent au niveau de sites dits allostériques; on parle alors d'enzymes allostériques. Ces effecteurs, soit bloquent l'enzyme dans sa forme active, ce qui l'inhibe, soit le désinhibent lorsqu'il est sous sa forme inactive. Dans les cellules vivantes, le produit d'une voie métabolique est parfois un inhibiteur d'une enzyme allostérique; ainsi, plus la concentration de ce produit augmente et moins l'enzyme fonctionne bien, ce

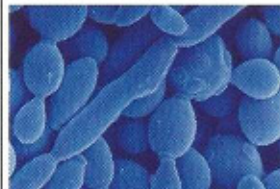
qui permet d'exercer un rétrocontrôle négatif.

Certains de ces régulateurs naturels des voies métaboliques peuvent être des antibiotiques, ou des médicaments (tel le Viagra®), inhibiteur de la phosphodiesterase 6 impliquée dans la vasoconstriction), tandis que d'autres, au contraire, peuvent avoir le rôle néfaste de toxines ou de poisons (tel le cyanure, inhibiteur de la cytochrome oxydase indispensable à la respiration cellulaire).

QUELQUES EXEMPLES D'UTILISATION INDUSTRIELLE

INDUSTRIE AGRO-ALIMENTAIRE

La fermentation enzymatique est l'une des plus anciennes techniques de transformation et de conservation des aliments. Ainsi, il y a 8000 ans, les civilisations mésopotamiennes savaient déjà comment, en absence d'oxygène, utiliser la fermentation alcoolique de la levure *Saccharomyces cerevisiae*



pour produire de la bière, et ce grâce à des réactions chimiques au cours desquelles le sucre contenu dans l'orge était transformé en alcool et en gaz carbonique; ce sucre, l'amidon, est d'abord fragmenté en saccharose par l'alpha-amylase, ce saccharose étant ensuite dégradé en glucose et en maltose par l'invertase de la levure.

En présence d'oxygène, *Saccharomyces cerevisiae* est depuis des millénaires utilisée dans la fabrication du pain, le sucre du blé donnant alors de l'eau et du gaz carbonique (lequel provoque le gonflement de la pâte). De même, l'homme fabrique du fromage depuis des millénaires grâce à la chymosine et à la pepsine contenues dans la présure.

Actuellement, les enzymes sont très utilisées dans l'industrie agroalimentaire. Elles y servent par exemple à accroître les qualités organoleptiques ou nutritionnelles de certains aliments, à créer des substituts, à prolonger la conservation des produits...

En ce qui concerne la transformation des aliments, on peut citer l'invertase, très utile en confiserie puisqu'elle liquéfie les pâtes sucrées fournissant certains bonbons au chocolat. Lors de la vinification, des mélanges de polygalacturonase de pectine favorisent l'extraction du jus et des pigments des grains de raisin.



Par ailleurs, ce célèbre substitut du sucre est, entre autres moyens, obtenu à l'aide de l'enzyme thermolysine. De même, l'édulcorant d'origine végétale stévioloside, qui présente un pouvoir sucrant environ 300 fois supérieur à celui du

sucré de table, est le résultat de l'utilisation de l'enzyme alpha-glucosidase.

Dans un autre domaine, l'arôme piquant de la moutarde est reproduit artificiellement par action de la myrosinase sur des composants organiques, les glucosinolates. De même des exhausteurs de goût tels que la 5'-IMP (pour inosine 5'-monophosphate) et la 5'-GMP (pour guanosine 5'-monophosphate) sont obtenus par les actions successives d'une phosphodiesterase bactérienne, puis d'une désaminase. Enfin, certains acides organiques utilisés comme acidulants (l'acide malique, l'acide tartrique...) peuvent être synthétisés par catalyse enzymatique.

INDUSTRIE TEXTILE

Les enzymes ont également été employées dans l'industrie du textile. Dans les années 1970, certaines marques de lessives appuyaient leurs campagnes publicitaires sur leurs « enzymes gloutons » (tels que les lipases, grandes destructrices de graisses, ou bien les protéases), censées dévorer les taches. Bien que ça se soit soldé par un échec commercial chez des consommateurs inquiets de la préservation de leur linge, les enzymes ont de nouveau la cote chez des producteurs de lessives. En effet, ces protéines actives permettent à la fois de diminuer de façon importante la quantité de détergent, d'éviter le recours à des phosphates (d'où une meilleure protection de l'environnement) et de contribuer à des économies d'énergie en abaissant la température de lavage.

Par ailleurs, depuis la fin des années 1980 est apparue en Europe une nouvelle technique pour délayer les jeans, le « biostoning », qui présente l'avantage hautement économique de préserver l'intégrité des tissus. Ce procédé repose sur des protéines de fusion de cellulase, comprenant l'assemblage d'une zone centrale d'endoglucanase et d'un domaine de liaison à la cellulose (le principal constituant du coton). La réaction est réglée de telle manière que les enzymes ne digèrent que la cellulose présente à la surface du jean. Ces cellulases, recyclables et utilisables à basses températures, sont également utiles dans le traitement biologique des tissus et vêtements (ce que l'on nomme le « biofinishing »).

INDUSTRIE CHIMIQUE

Les enzymes secrétées par des végétaux ou des microorganismes (champignons, bactéries, actinomycètes, algues...) sont également sur le point de devenir des actrices importantes dans la dépollution par traitement biologique des déchets. Cette opération peut s'effectuer, soit par biostimulation de l'activité des microorganismes déjà présents, soit par introduction de microorganismes dans le milieu. L'utilisation des enzymes offre de nombreux avantages :

- elles peuvent s'attaquer à n'importe quel type de sol industriel,
- elles n'ont pas besoin de grosses infrastructures,
- elles peuvent être utilisées in situ, ce qui évite le transport des matières à dépolluer,

• elles ne génèrent pas d'autres déchets.

Parmi les microorganismes les plus étudiés, on peut citer les champignons de la pourriture blanche, très prolifères en réactions enzymatiques.

BIOTECHNOLOGIES

Les enzymes jouent par ailleurs le rôle d'outils incontournables en biologie moléculaire. Ainsi, les enzymes de restriction (qui appartiennent à la famille des endonucléases) permettent, tels de micro-ciseaux, de couper les molécules d'ADN en des points judicieusement choisis; ces fragments peuvent ensuite être analysés afin de déterminer un génotype (d'où leur usage en criminalistique, ainsi qu'en tests de paternité...), ou bien ils peuvent être introduits dans des bactéries afin de faire exprimer des gènes déterminés; à l'inverse, des enzymes telles que les ligases sont employées pour coller ensemble les segments d'ADN. En outre la Taq polymérase, issue du microorganisme *Thermophilus aquaticus*, constitue une véritable photocopieuse à ADN, capable de répliquer cette molécule très vite et de façon exponentielle; l'utilisation de la Taq polymérase dans



des réactions dites de PCR (Polymerization Chain Reaction) est d'un intérêt crucial aussi bien en recherche fondamentale qu'en médecine ou en criminalistique,

puisque'elle donne la possibilité de réaliser la carte d'identité génétique d'un individu à partir d'échantillons cellulaires microscopiques.

FABRICATION ARTIFICIELLE D'ENZYMES

Actuellement, les recherches visent à contrôler l'amplification de la production des enzymes par les cellules, ainsi que les mécanismes permettant à celles-ci de les sécréter. De même, il devrait s'avérer possible de mettre au point des enzymes « hybrides », dotées d'un domaine qui faciliterait leur purification. Par ailleurs, la biotechnologie vise à créer des enzymes recombinantes, capables de travailler dans des conditions de pH et de températures définies par les industriels; des résultats encourageants ont déjà été obtenus dans ce domaine. Enfin, depuis une quinzaine d'années ont été mis au point des abzymes (mélange de « antibody » et « enzyme »), soit des anticorps monoclonaux artificiels capables, à l'instar des « vraies » enzymes, de catalyser des réactions chimiques. Ils furent employés pour la première fois avec succès en 1986, dans un système immunitaire de mammifère. Il est à noter que, si les abzymes sont la plupart du temps synthétisés en tant qu'outils biotechnologiques, on peut en rencontrer de naturelles dans l'intestin et chez des personnes atteintes d'une maladie auto-immunitaire, le *lupus erythematosus* (elles ont alors pour fonction d'hydrolyser l'ADN).