

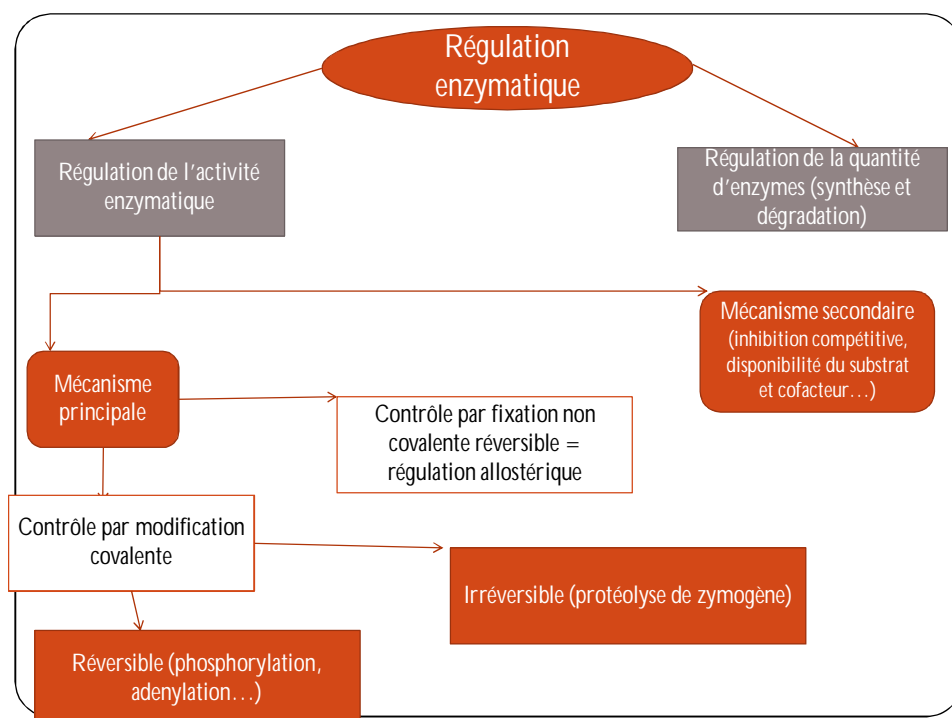
Les enzymes allostériques

Plan

- I. Introduction
 - II. Vue d'ensemble sur le contrôle de l'activité enzymatique
 - III. Régulation allostérique:
 - 1. Effet allostérique
 - 2. Transition allostérique
 - 3. Coopérativité
 - IV. Propriétés générales des enzymes allostériques
 - V. Propriétés cinétiques des enzymes allostériques
 - VI. Conclusion
-

I. Introduction

- Les enzymes sont des protéines capables d'accélérer considérablement la vitesse d'une réaction chimique.
- Si l'étude de la structure et du fonctionnement des enzymes est importante, l'étude des mécanismes de régulation les concernant l'est encore plus, car dans l'organisme règne une parfaite harmonie grâce à l'action très finement régulée de ces enzymes.
- Les organismes doivent être capables de moduler l'activité enzymatique cellulaire de façon à pouvoir s'adapter aux changements métaboliques. De cette façon, les enzymes peuvent coordonner les voies métaboliques, en réponse à l'environnement. Les deux moyens principaux sont :
 - 1 - Le contrôle de la quantité d'enzyme.
 - 2 - Le contrôle de l'activité enzymatique.

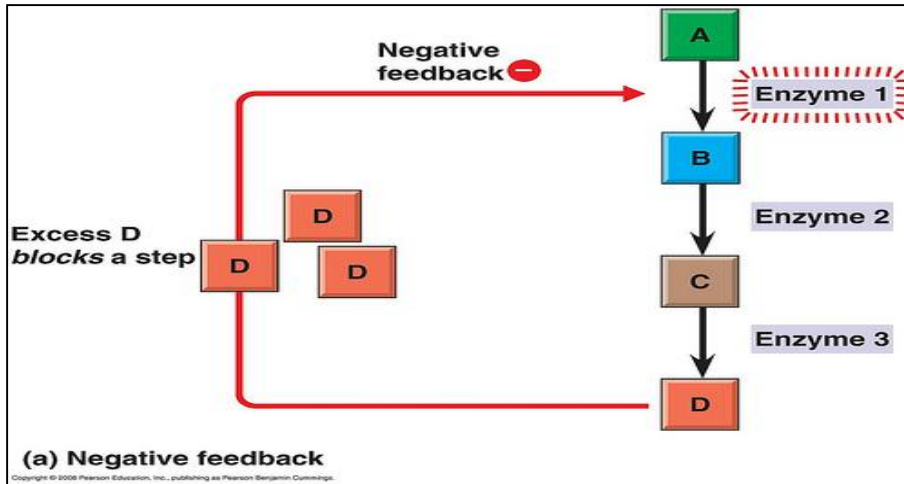


- Régulation allostérique

- Allo: autre ; Stereos: site ou forme

⇒ Allostérie= autre site

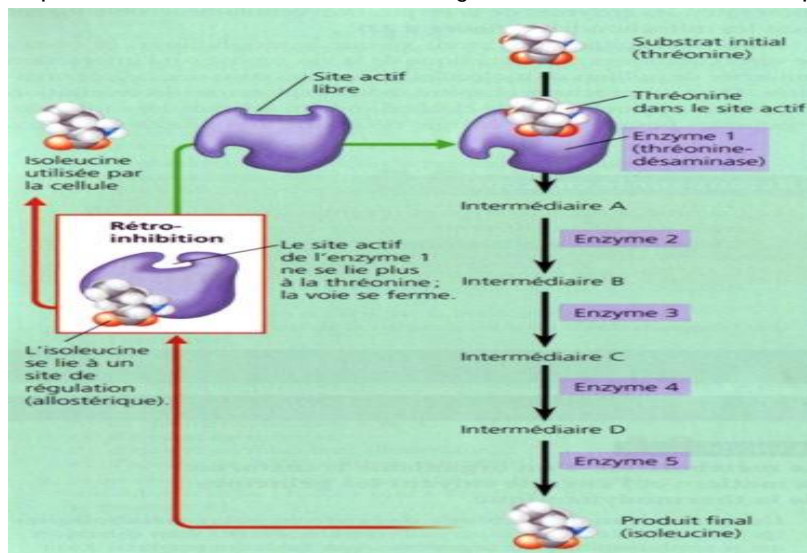
- Allostérie: propriété de certaines protéines actives qui peuvent changer de conformation lorsqu'elles se lient à un effecteur allostérique en un site différent du site actif. Cette liaison se traduit par une modification de l'activité.



1. L'effet allostérique

L'effet allostérique est d'abord né à partir de l'observation suivante:

- Dans certains systèmes enzymatiques, l'enzyme clé (catalysant l'étape d'engagement dans une voie métabolique ou la réaction la plus lente) est inhibée par le produit final de cette voie=rétro-contrôle ou feed back.
- C'est uniquement cette enzyme clé= enz régulateur qui est inhibée par le produit final et c'est uniquement le produit final, et le produit lui seul, qui inhibe cette enzyme.
- Le produit a une structure différente de celle du substrat, donc n'agit jamais par une inhibition compétitive. Cette action du produit final n'est pas donc due à un effet isostérique mais plutôt par un effet allostérique.
- Ce produit final doué d'une activité régulatrice= effecteur allostérique.



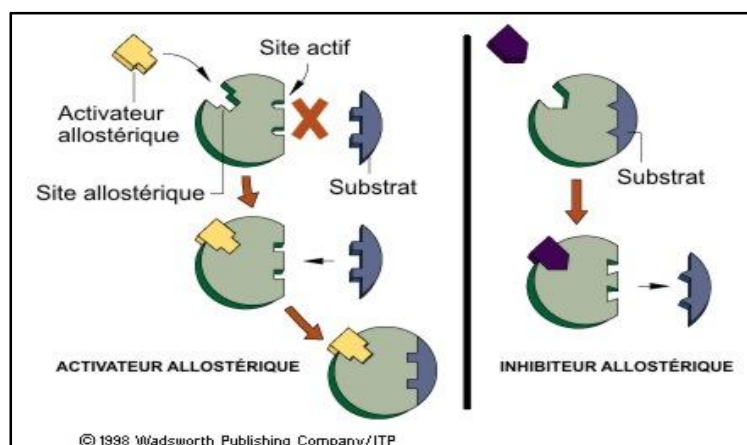
- Les effecteurs allostériques:

Pour les enzymes allostériques, on définit différents effecteurs allostériques selon leurs effets :

- Le substrat qui est l'activateur de E aura un effet homotrope positif, c'est à dire qu'il agit sur sa propre transformation.
- Un activateur allostérique aura un effet hétérotrope positif.
- Un inhibiteur allostérique aura un effet hétérotrope négatif.

Les effecteurs à effets hétérotropes (activateurs et inhibiteurs allostériques) n'ont pas d'analogie de structure avec le substrat et se fixent donc sur l'enzyme dans des sites spécifiques différents du site actif.

- Les effecteurs sont souvent:
- Les produits finaux de la voie métabolique: qui régulent leur propre synthèse.
- AMP, ADP, ATP, NAD, NADH: témoignent du niveau énergétique.
- 2. La transition allostérique
- Enzyme régulateur: structure protéique avec au moins deux sites fonctionnels:



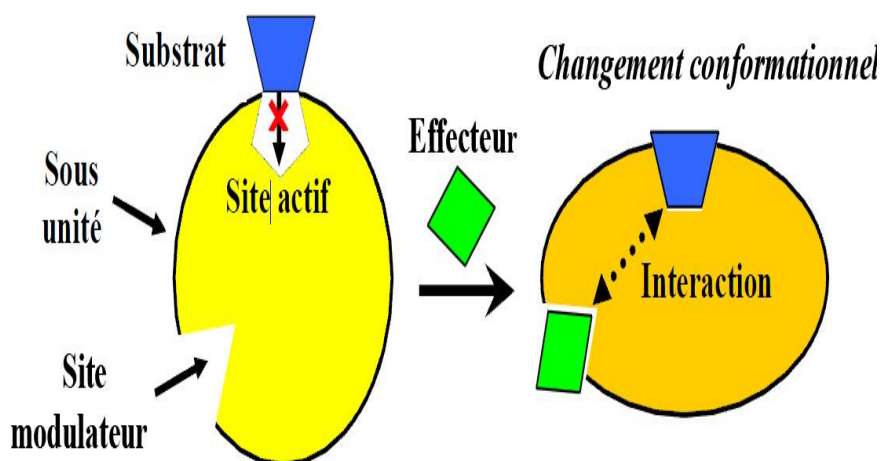
➤ Site actif

➤ Site allostérique

- Lorsque l'effecteur allostérique se combine au site allostérique=> modification structurale discrète réversible au niveau de la protéine enzymatique entière = transition allostérique

Conséquence: modification conformation du SA

Modification activité biologique de l'enzyme +/-



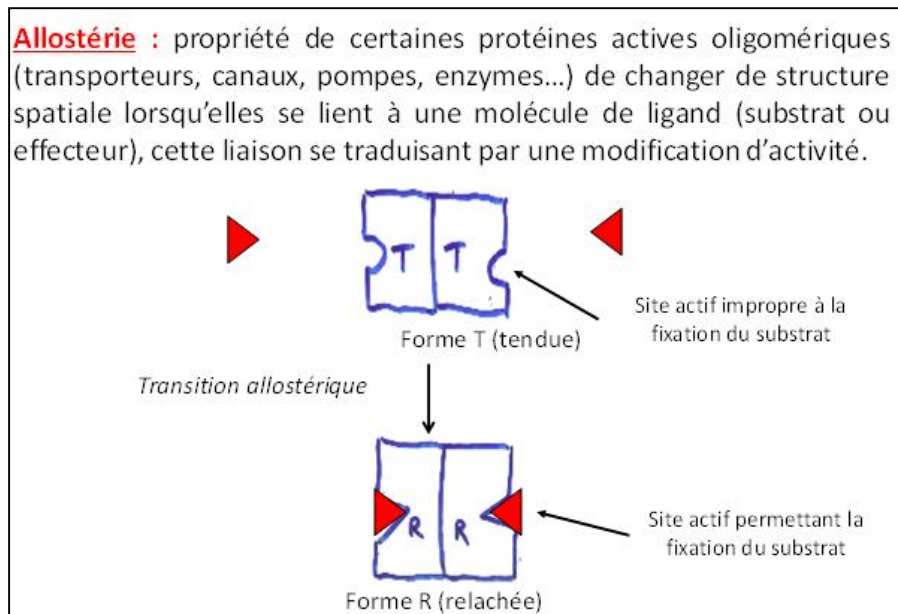
- 3. Coopérativité
- L'étude des enzymes allostériques a montré qu'ils sont formés de plusieurs sites actifs identiques et plusieurs sites allostériques identiques.
- Cependant, ces sites n'agissent pas de façon indépendante l'un par rapport à l'autre, mais ils montrent une certaine coopérativité, cad ils multiplient par interactions réciproques, leurs propres potentialités réactionnelles.
- La coopérativité traduit le fait que la fixation sur l'enzyme d'une molécule d'un effet allostérique (activateur ou inhibiteur) influe sur l'activité de l'un et l'autre des ligands (substrats, effecteurs) de l'enzyme soit en augmentant coop+ ou en diminuant coop- .
- Exp: pour les enzymes allostériques homotrope, le substrat peut fonctionner en tant que modulateur +: la liaison d'une molécule de substrat à un site de liaison modifie la conformation de l'enzyme et facilite la liaison des substrats suivants.

Remarque:

- Le traitement d'une enzyme allostérique par des agents physiques (T°) ou chimique (urée) entraîne:
 - Persistance d'une certaine activité enzymatique
 - Perte de la sensibilité de l'enzyme aux effecteurs allostériques
 - Perte de la coopérativité entre SA.
- ✓ C'est l'effet de désensibilisation qui s'explique par la suppression des interactions normales entre les différents sites.

IV. Propriétés générales des enzymes allostériques

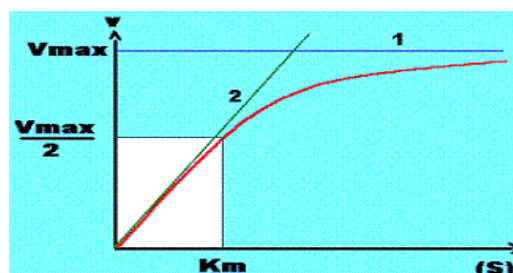
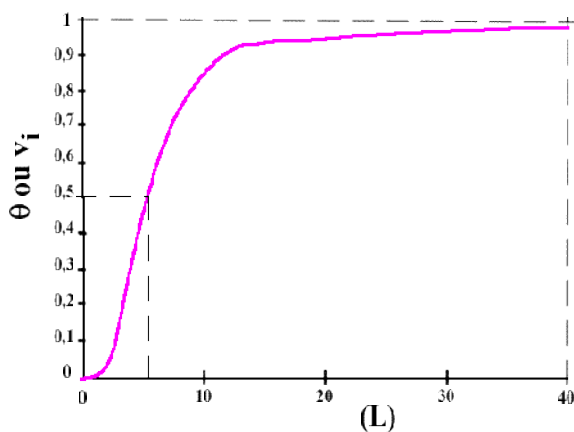
1. On conçoit l'enzyme allostérique douée de toutes ses capacités fonctionnelles comme un ensemble de S/U spécifiques coopérant entre elles en vue d'une même fonction: protéine à structure quaternaire.
2. La transition allostérique modifie les forces de liaisons qui associent les S/U entre elles dans l'enzyme mais sans aller jusqu'à leur dissociation => la molécule apparaît alors soit dans un état tendu (E interne augmentée) ou un état relâché (E interne diminuée) qui diffèrent par leur affinité au substrat.

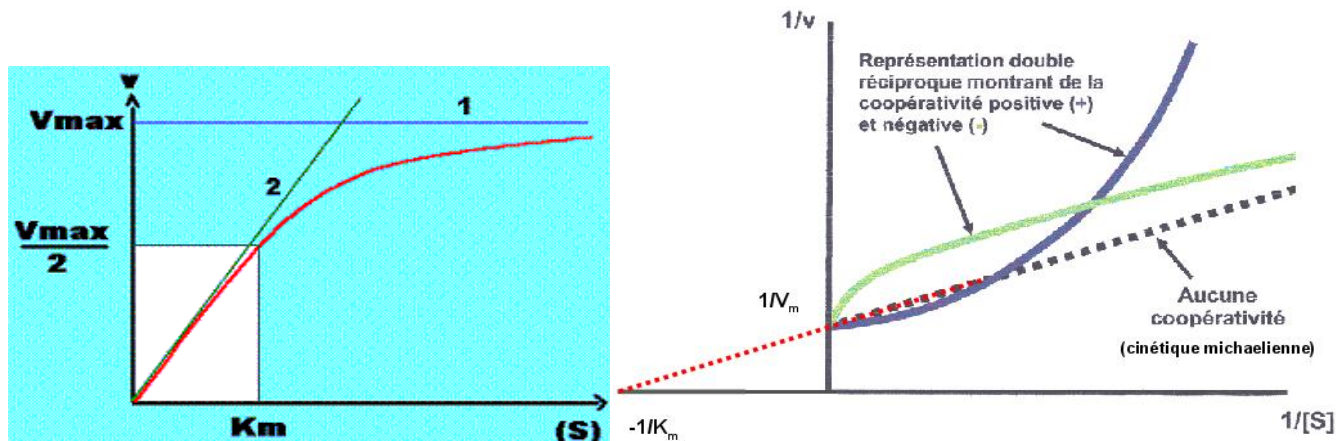


3. Les protéines allostériques sont des oligomères, résultant de l'assemblage d'un nombre limité de protomères, associés de façon telle que la molécule présente au moins un centre de symétrie (nombre de S/U est toujours pair).
4. Chaque protomère d'une molécule allostérique, porte un seul récepteur stéréospécifique complémentaire de chaque catégorie de ligand avec lequel l'enzyme établit des complexes réversibles.
5. Une molécule allostérique peut prendre réversiblement plusieurs états conformationnels distincts, ces états diffèrent entre eux par:
 - Le nombre, la distribution, ou l'Energie des liaisons entre protomères.
 - Leur affinité à l'égard du ou des ligands stéréospécifique.

V. Caractéristiques cinétiques des enzymes allostériques

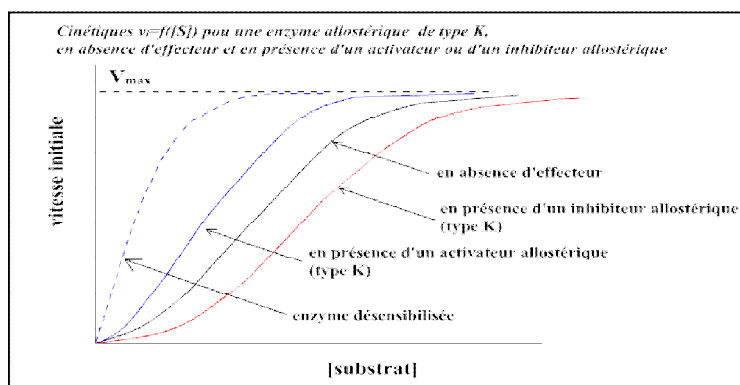
- Sur le plan cinétique, la coopérativité se manifeste par des courbes vitesse-substrat de forme non plus hyperboliques mais sigmoïdales.



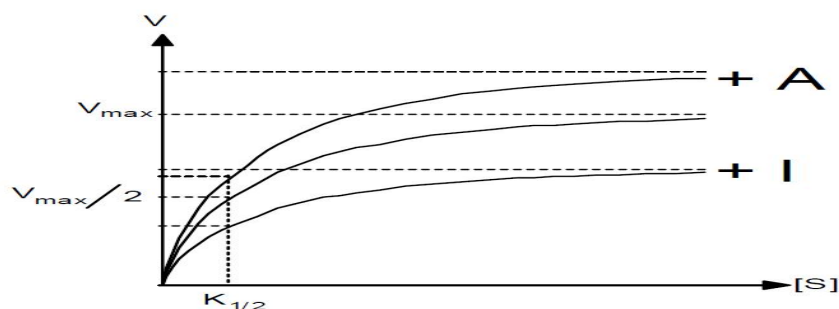


- Les systèmes K et V

- Le système K: ce sont les enzymes pour lesquelles l'effecteur ne modifie que l'affinité apparente (K_m) pour le substrat. Ce sont des enzymes où le substrat et l'effecteur présentent des affinités différentes pour les formes R et T de l'enzyme. Il en résulte une fixation toujours sigmoïde.
- Les formes R et T ont une même vitesse maximale.
- L'affinité pour le substrat (S) diminue en présence d'un inhibiteur allostérique (I). Elle augmente en présence d'un activateur allostérique (A).

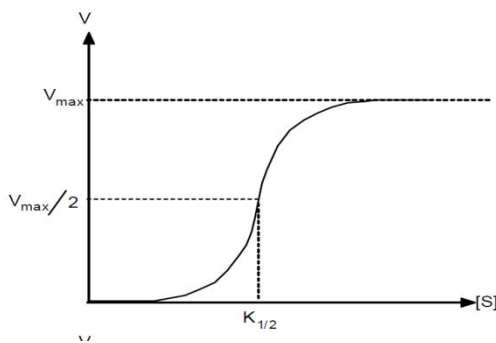


- Le système V: ce sont les enzymes pour lesquelles l'effecteur ne modifie que la V_{max} de la réaction.
- Les enzymes allostériques du système V sont caractérisés par le fait que le substrat (S) a la même affinité pour les deux formes d'enzyme R et T. Tout se passe comme s'il n'y avait qu'une seule forme d'enzyme. Il en résulte une fixation hyperbolique de S. La coopérativité semble absente. Activateur (A) et inhibiteur (I) modifient la vitesse sans modifier l'affinité



-Systèmes K et V ont des rôles biologiques différents

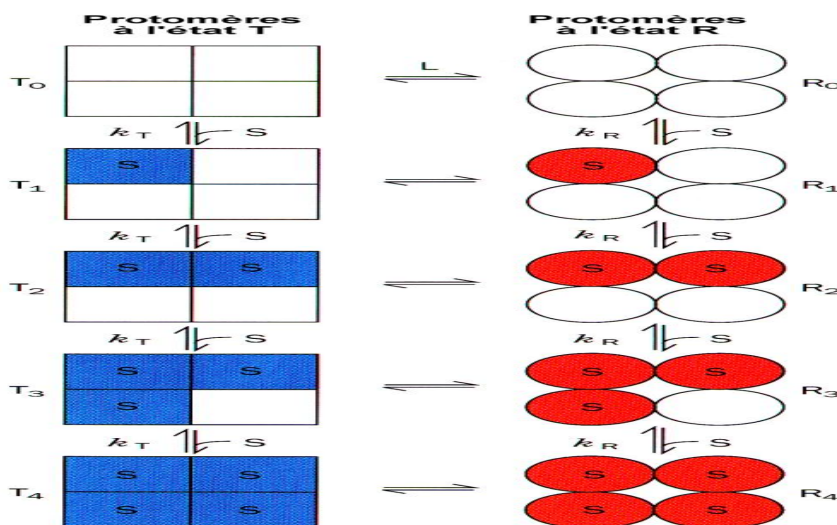
- Les enzymes à système K sont adaptés aux conditions dans laquelle la concentration du substrat est limitante, ce qui est souvent le cas in vivo, $[S] = K_{0.5}$.
- Par contre lorsque les conditions physiologiques sont telles que $[S]$ est saturante pour l'enzyme de régulation en question, l'enzyme se conforme au système V, ce qui permet une régulation efficace.
- Notion de $K_{0.5}$
- Pour que l'on puisse trouver sur la courbe sigmoïdale de saturation une $[S]$ pour laquelle V_0 est égale à la $\frac{1}{2}$ de V_{max} , il n'est pas possible de l'appeler K_m parce que l'enzyme ne suit pas la relation hyperbolique de Michaelis-Menten et dans ce cas là, elle est appelée $K_{0.5}$ ($K_{1/2}$).



• Modèles de la cinétique des enzymes allostériques

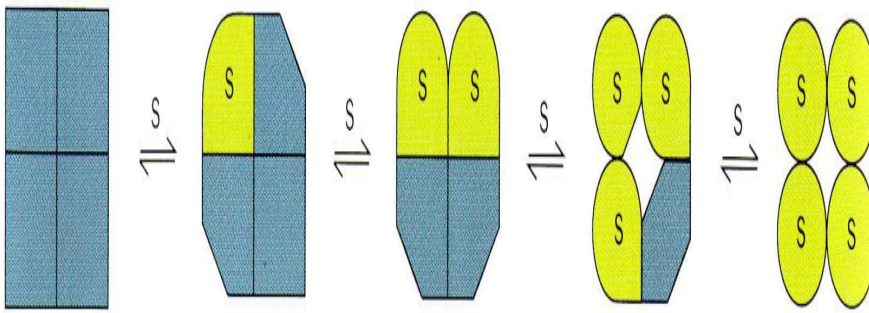
1. Modèle symétrique (concerté): Jacques et Monod (1965)

- Une enzyme allostérique n'existe que sous 2 conformations, actives ou inactives. Tous les S/U sont soit sous forme active, soit sous forme inactive.
- Chaque molécule de substrat qui se lie augmente la probabilité de transition de la forme inactive à la forme active.



2. Modèle séquentiel: Koshland (1966):

Il y a toujours deux conformations, mais les S/U peuvent passer de la forme active à la forme inactive individuellement.



- **Conclusion**

- Les enzymes allostériques sont caractérisés par une courbe sigmoïde (coopérativité) et la modulation de l'activité par des effecteurs.
- Tous les enzymes allostériques sont construit par plusieurs sous unités autour des axes de symétrie.
- Plusieurs lignes d'évidence montrent que le modèle symétrique est capable d'expliquer simplement les propriétés de ces enzymes.