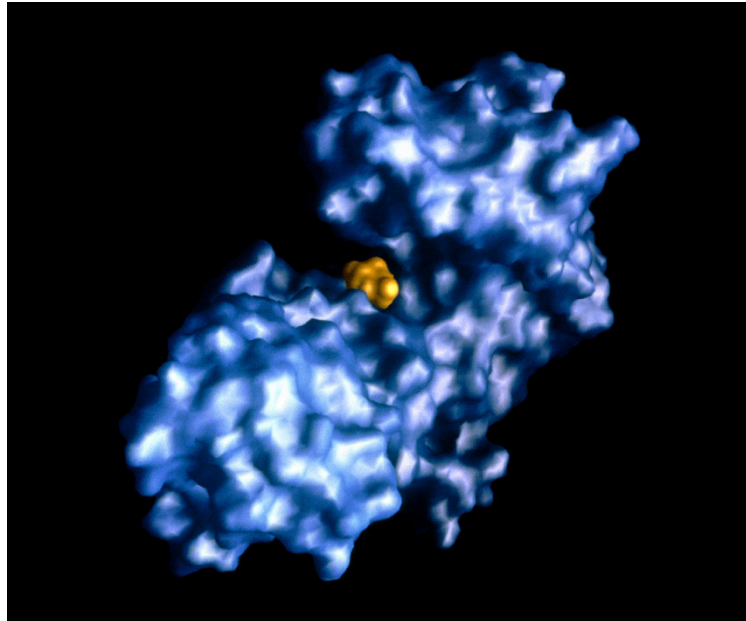


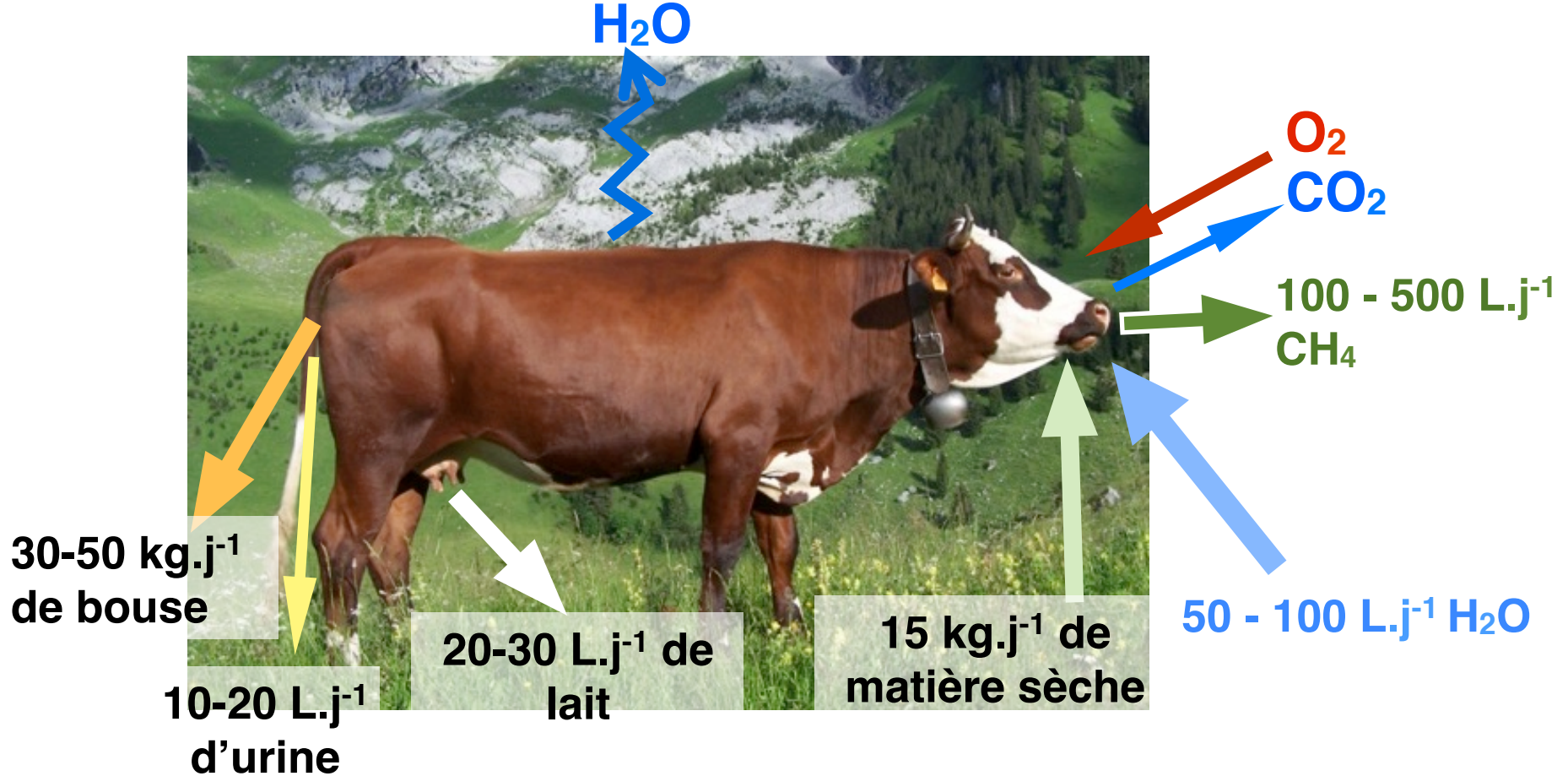
SV-E – Le métabolisme cellulaire

Chapitre 1 – Les enzymes et la catalyse des réactions

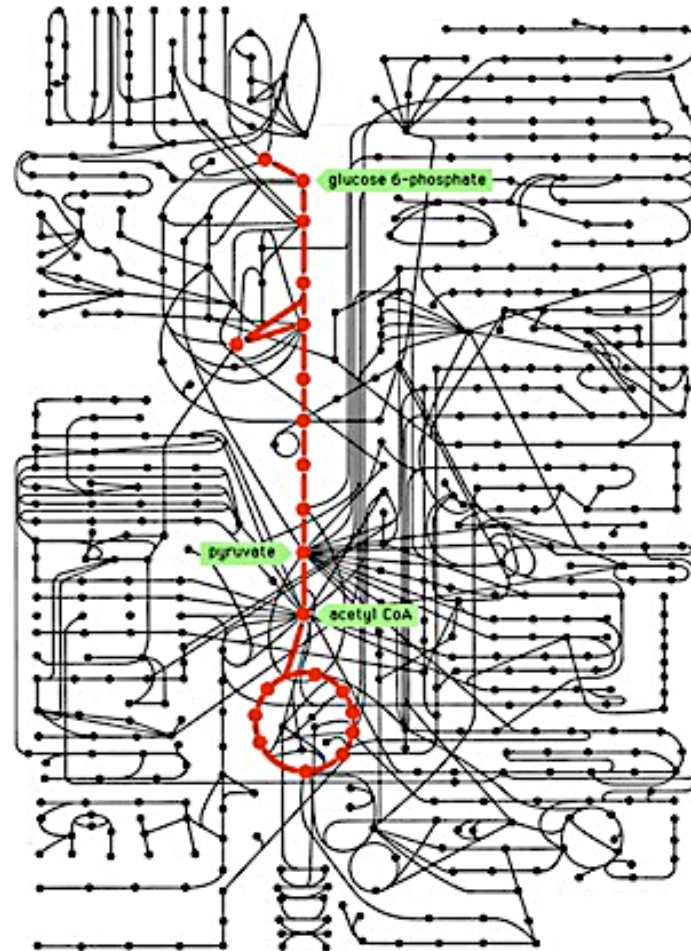


Science Photo Library

Un système thermodynamique ouvert



Des réactions métaboliques nombreuses



- molécule
trait = réaction

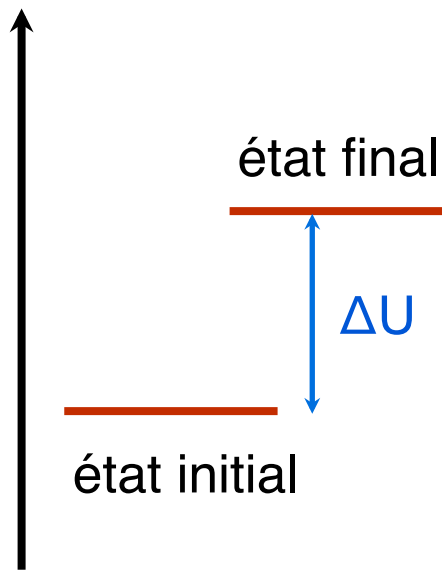
en rouge
glycolyse + cycle de Krebs

1. Les réactions chimiques suivent les lois de la thermodynamique

1.1. Premier principe de la thermodynamique appliqué à la cellule

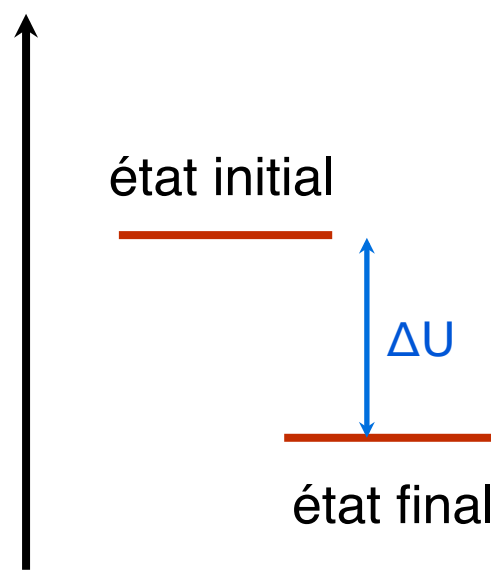
L'énergie interne d'un système et sa variation

énergie interne U



$\Delta U > 0$: il faut fournir de l'énergie pour passer au niveau énergétique supérieur

énergie interne U



$\Delta U < 0$: l'état énergétique final est moins énergétique : il y aura libération d'énergie par la réaction

Premier principe de la thermodynamique

- Lors de toute transformation, il y a conservation de l'énergie dans l'Univers

$$\Delta U = U_2 - U_1 = Q + W$$

Q = chaleur

W = travail

Focus sur... $\Delta_r U$, ΔU ou ΔU° ?

L'opérateur Δ signifie « différence entre l'état initial et l'état final ».
L'unité est le Joule. C'est une grandeur extensive.

L'opérateur de Lewis Δ_r appliqué à la grandeur Z s'applique pour un avancement de la réaction de 1 mol.
L'unité est le J.mol^{-1} . C'est une grandeur intensive.

L'exposant $^\circ$ dans $\Delta_r Z^\circ$ indique que les valeurs ont été mesurées dans des conditions standards (298K, 10^5 Pa, 1 mol.L^{-1} ...)

Le prime dans $\Delta_r Z^\circ'$ indique que les conditions standards sont celles de la cellule vivante avec un pH de 7

Application du premier principe à la cellule

- Dans une cellule, pression et volume sont constants donc le travail $W = 0$
- L'énergie interne est reliée à l'enthalpie par : $\Delta rH = \Delta rU + \Delta r(PV)$
- Donc dans une cellule, $\Delta rH = \Delta rU = Q$

Exemple de la combustion du glucose dans un calorimètre

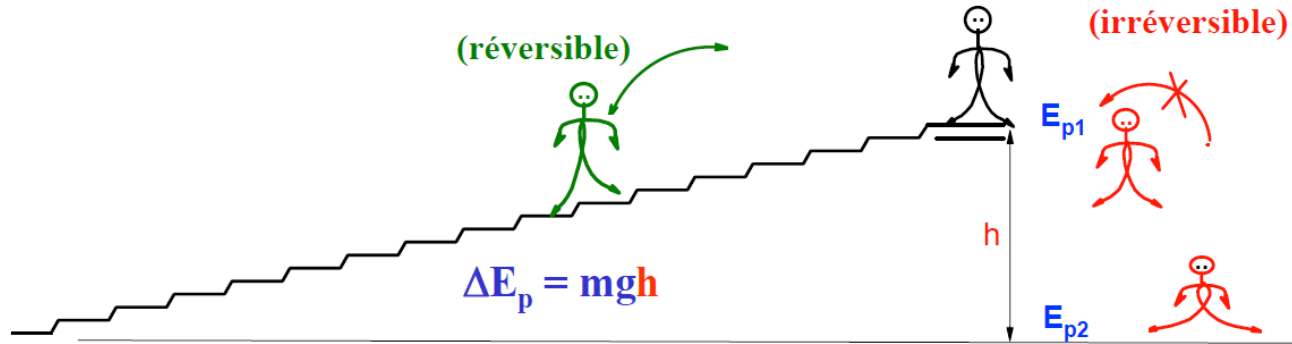


La réaction libère de la chaleur mesurée par calorimétrie : $2800 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
donc $\Delta rH = - 2800 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$

$\Delta rH < 0$: réaction exothermique

$\Delta rH > 0$: réaction endothermique

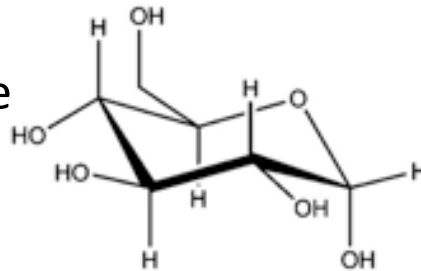
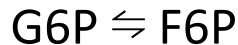
Réversibilité d'une réaction



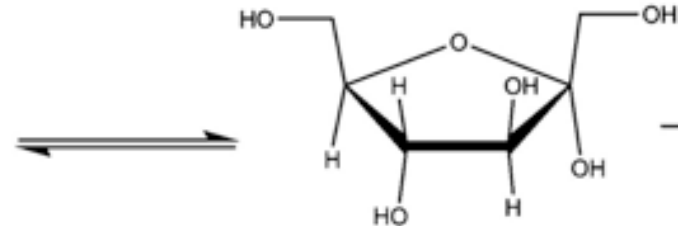
Source : Médecine Paris Descartes

Un processus est dit **réversible** si le système dans lequel il a lieu peut être ramené à son état initial par une dépense d'énergie infinitésimale.

Exemple : isomérisation du glucose



Glucose (α-pyranose form)



Fructose (α-furanose form)

1. Les réactions chimiques suivent les lois de la thermodynamique

1.2. Second principe de la thermodynamique appliqué à la cellule

Second principe de la thermodynamique

- Toute transformation d'un système s'accompagne d'une augmentation de l'entropie S de l'Univers

$$\Delta_r G = \Delta_r H - T \Delta_r S$$

$\Delta_r G$ = Variation d'enthalpie libre du système

$\Delta_r H$: variation d'enthalpie (énergie libérée ou consommée)

$\Delta_r S$: variation d'entropie (énergie perdue sous forme de désordre)

$\Delta_r G$ représente donc la part de

l'énergie UTILE ($\Leftrightarrow$ utilisable par la cellule).

$\Delta_r G$ permet donc de prévoir la spontanéité des réactions

Variation d'enthalpie libre d'une réaction

Soit la réaction $A + B \rightleftharpoons C + D$

$$\Delta_r G = \Delta_r G^{\circ'} + RT \ln \frac{[C].[D]}{[A].[B]} \quad \text{exprimé en kJ.mol}^{-1}$$


Variation d'enthalpie libre standard mesurée pour des concentrations de 1 mol.L⁻¹, un pH de 7, une température de 298 K et une pression de 10⁵ Pa.

$$\Delta_r G = \Delta_r G^{\circ'} + 2,3 RT \log \frac{[C].[D]}{[A].[B]} \quad \text{exprimé en kJ.mol}^{-1}$$

$$R = 8,32 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$$

L'hydrolyse de l'ATP dans une cellule



$$\Delta_r G^{\circ'} = - 30,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

mesuré dans un calorimètre

mmol.L ⁻¹	Muscle	Foie
ATP	8,05	3,38
ADP	0,93	1,32
Pi	8,05	4,8

Calculer $\Delta_r G$ dans les 2 tissus pour la réaction $\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{ADP} + \text{Pi}$ dans le sens de l'hydrolyse de l'ATP.

L'hydrolyse de l'ATP dans une cellule



$$\Delta_r G^{\circ'} = - 30,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

mesuré dans un calorimètre

mmol.L ⁻¹	Muscle	Foie
ATP	8,05	3,38
ADP	0,93	1,32
Pi	8,05	4,8

$$\Delta G \text{ réel (muscle)} = - 48 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

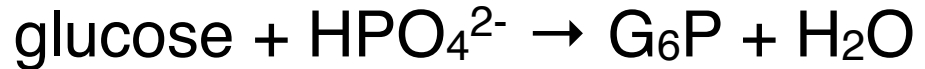
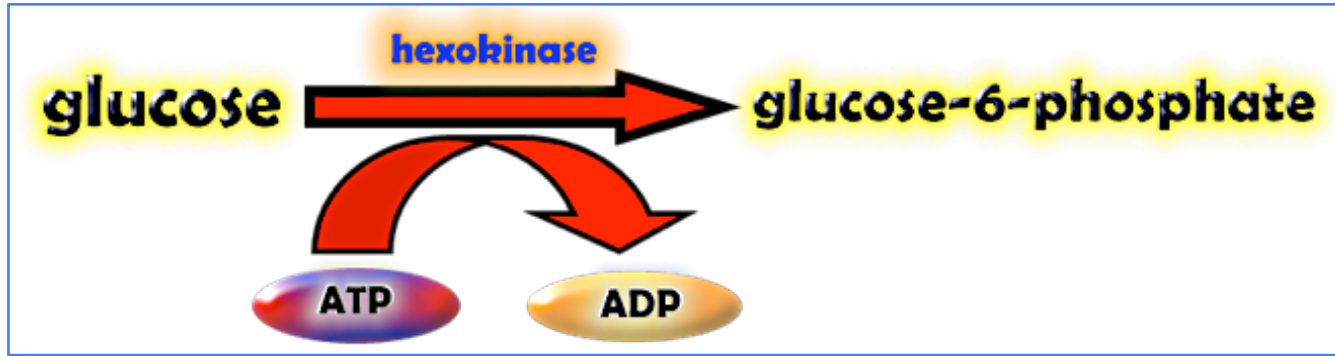
$$\Delta G \text{ réel (foie)} = - 46,2 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

Le potentiel énergétique de l'ATP dans une cellule est variable mais toujours très exergonique

1. Les réactions chimiques suivent les lois de la thermodynamique

1.3. Le couplage énergétique

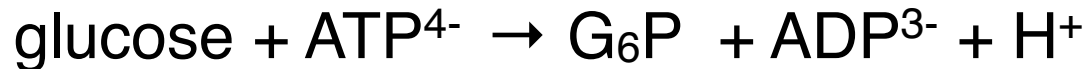
Le couplage énergétique



$$\Delta rG^{\circ'} = +13,7 \text{ kJ.mol}^{-1}$$



$$\Delta rG^{\circ'} = -30,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$$



$$\Delta rG^{\circ'} = -16,8 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

Couplage chimio-chimique

Bilan pour une réaction chimique

$\Delta_r G = 0$: la réaction est à l'équilibre

$\Delta_r G < 0$: la réaction est **spontanée**, dite **exergonique**

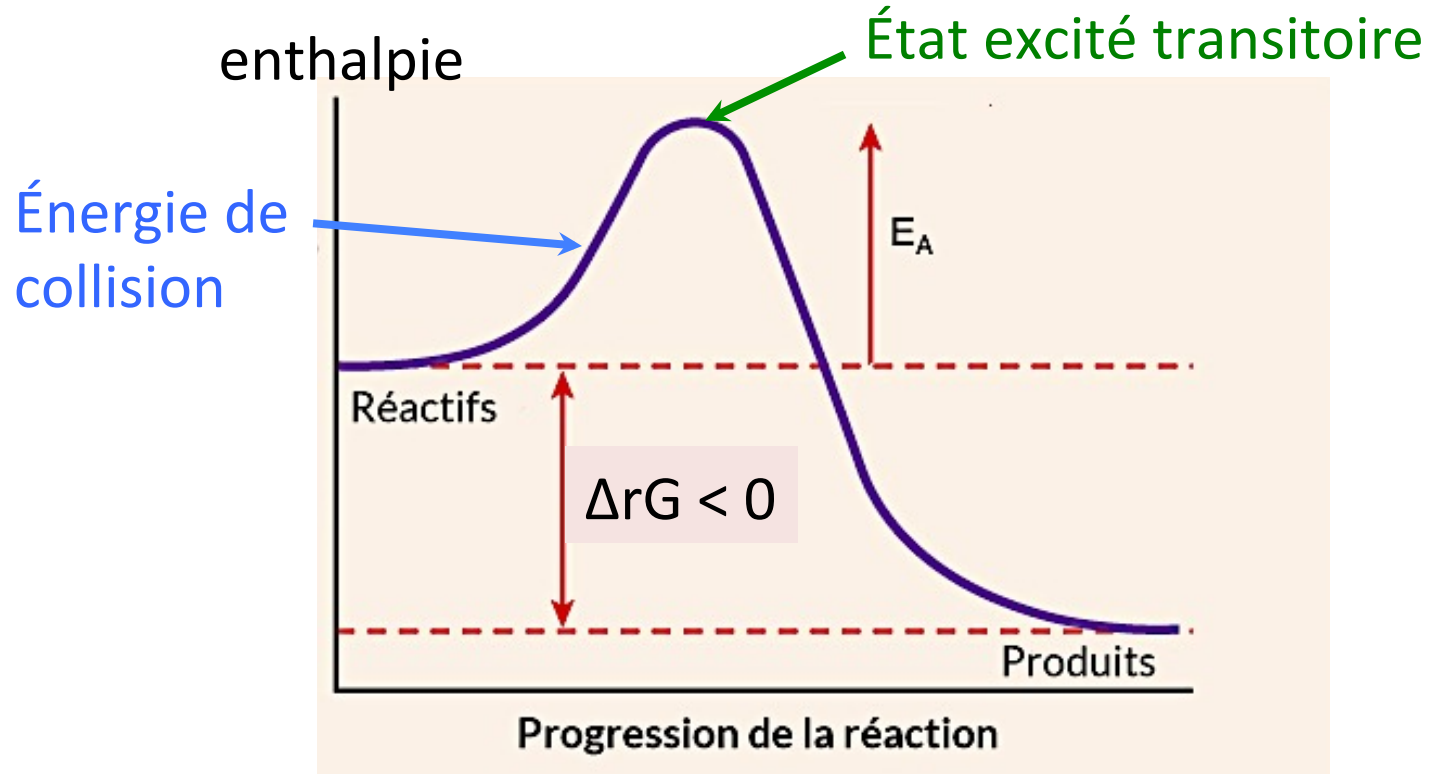
$\Delta_r G > 0$: la réaction est thermodynamiquement impossible seule (dite **endergonique**) mais peut être couplée à une réaction exergonique.

Le site actif des enzymes rapproche les acteurs des réactions couplées et les place d'une façon qui favorise la réaction.

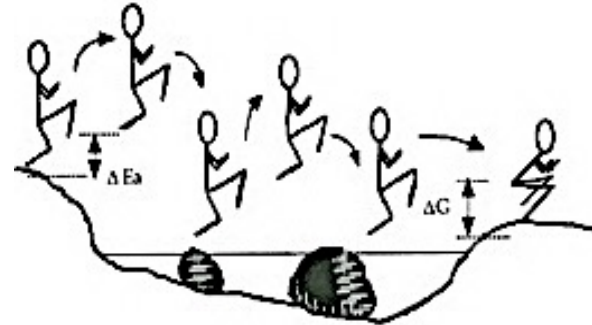
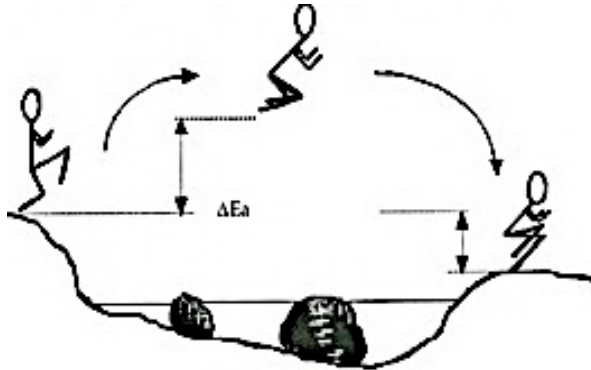
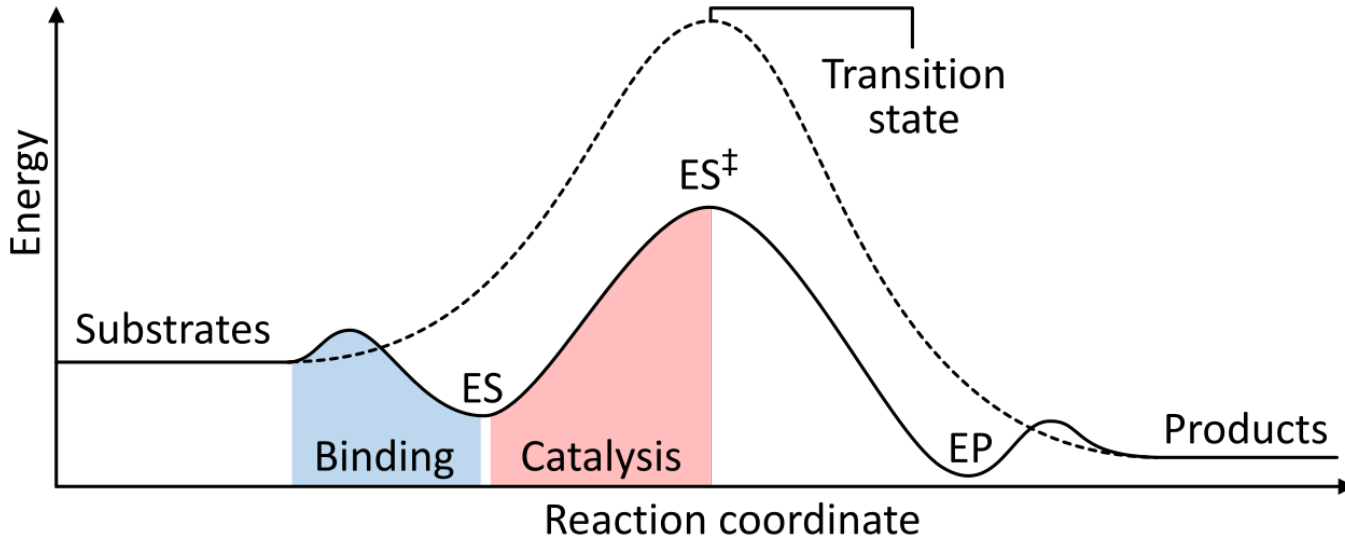
2. Les enzymes, acteurs du métabolisme

2.1. Le déroulement des réactions chimiques : l'énergie d'activation

L'énergie d'activation d'une réaction



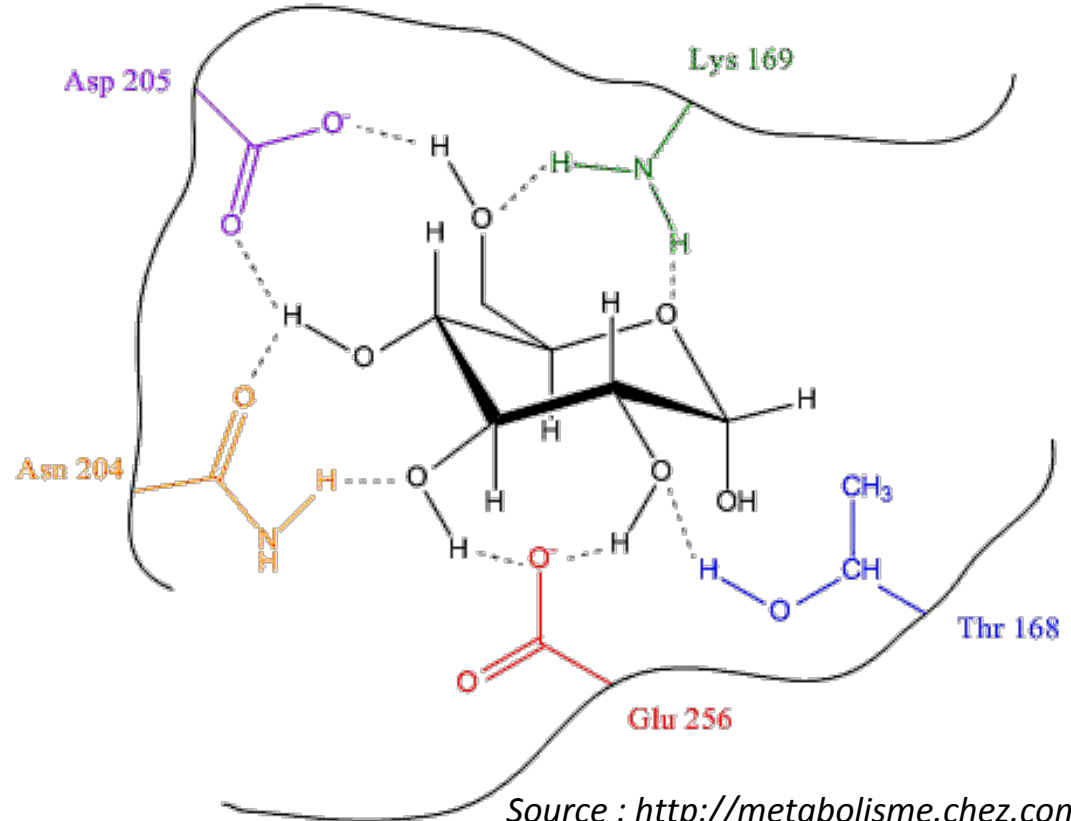
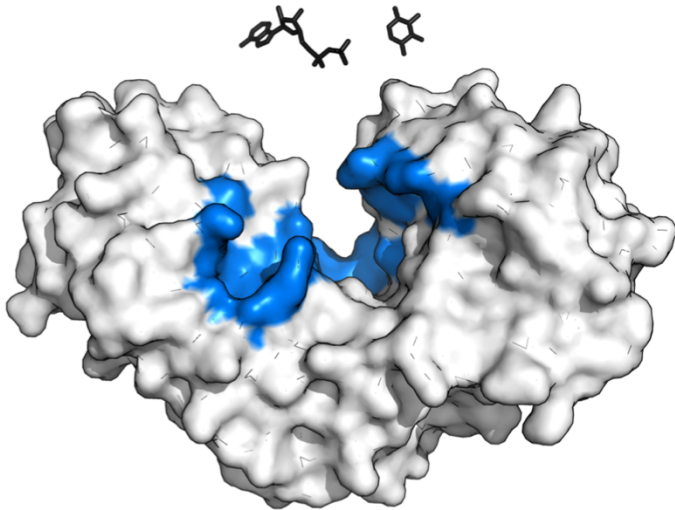
Un catalyseur abaisse l'énergie d'activation



Le cas de l'hexokinase

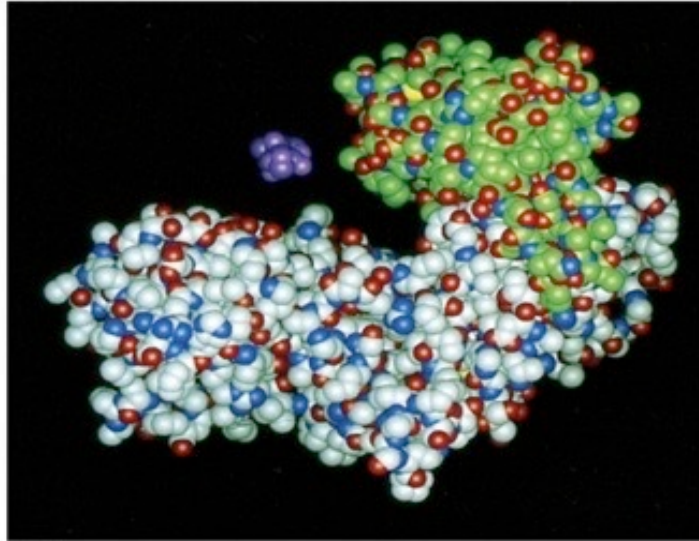


Liaison d'abord du glucose :
5 acides aminés de liaison

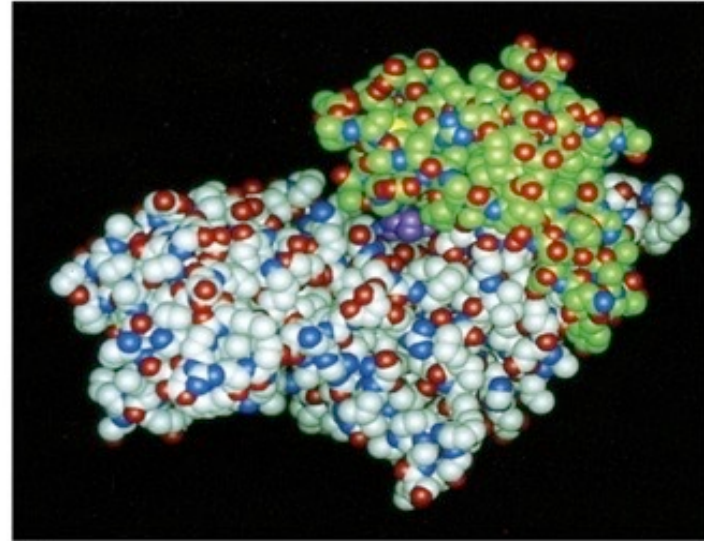


Source : <http://metabolisme.chez.com>

Adaptation induite et liaison de l'ATP



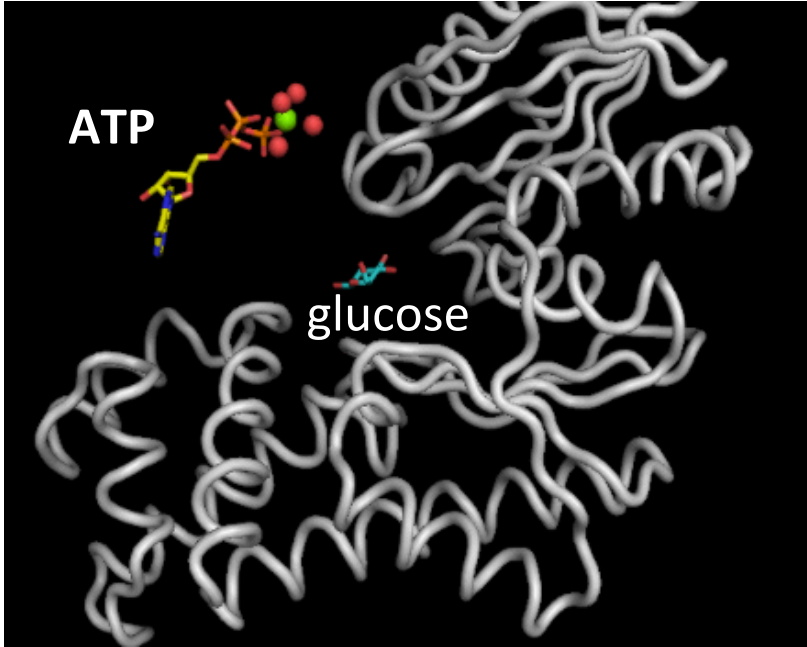
(a)



(b)

Les 2 lobes subissent une rotation de 12° lors de la fixation du glucose. Ce changement de conformation expulse les molécules d'eau du site actif, enferme la molécule de glucose dont seul dépasse le groupement OH du carbone 6. L'ATP se lie ensuite.

Les deux substrats sont liés

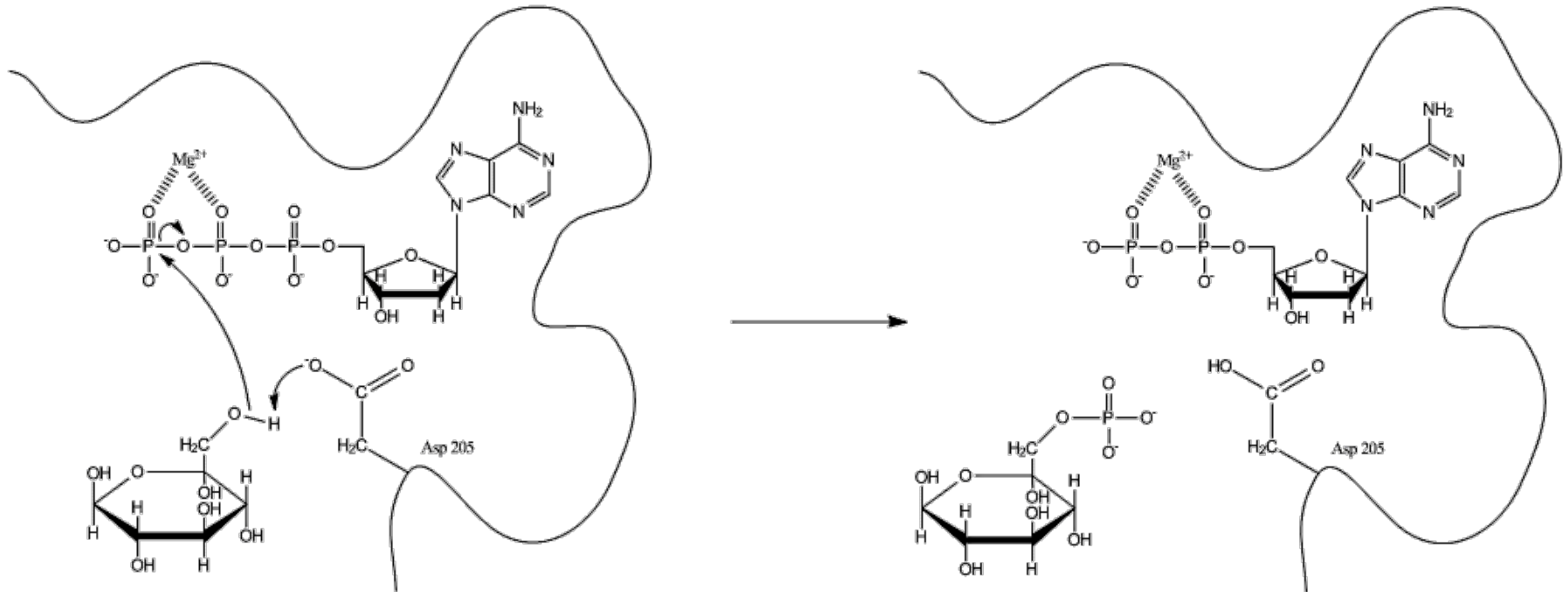


Animation sur : http://metabolisme.chez.com/pages/hexokinase_2.html

Source : <http://metabolisme.chez.com>

L'hexokinase favorise le couplage

- Pas d'eau dans le site actif (expulsée lors de la liaison des substrats)
- Carbone 6 du glucose et 3^{ème} phosphate de l'ATP proches
- Glucose rendu réactif par l'acide aminé catalytique : Asp 205



Le site actif des enzymes...

... est un agent de couplage de réactions chimiques

... favorise la réaction

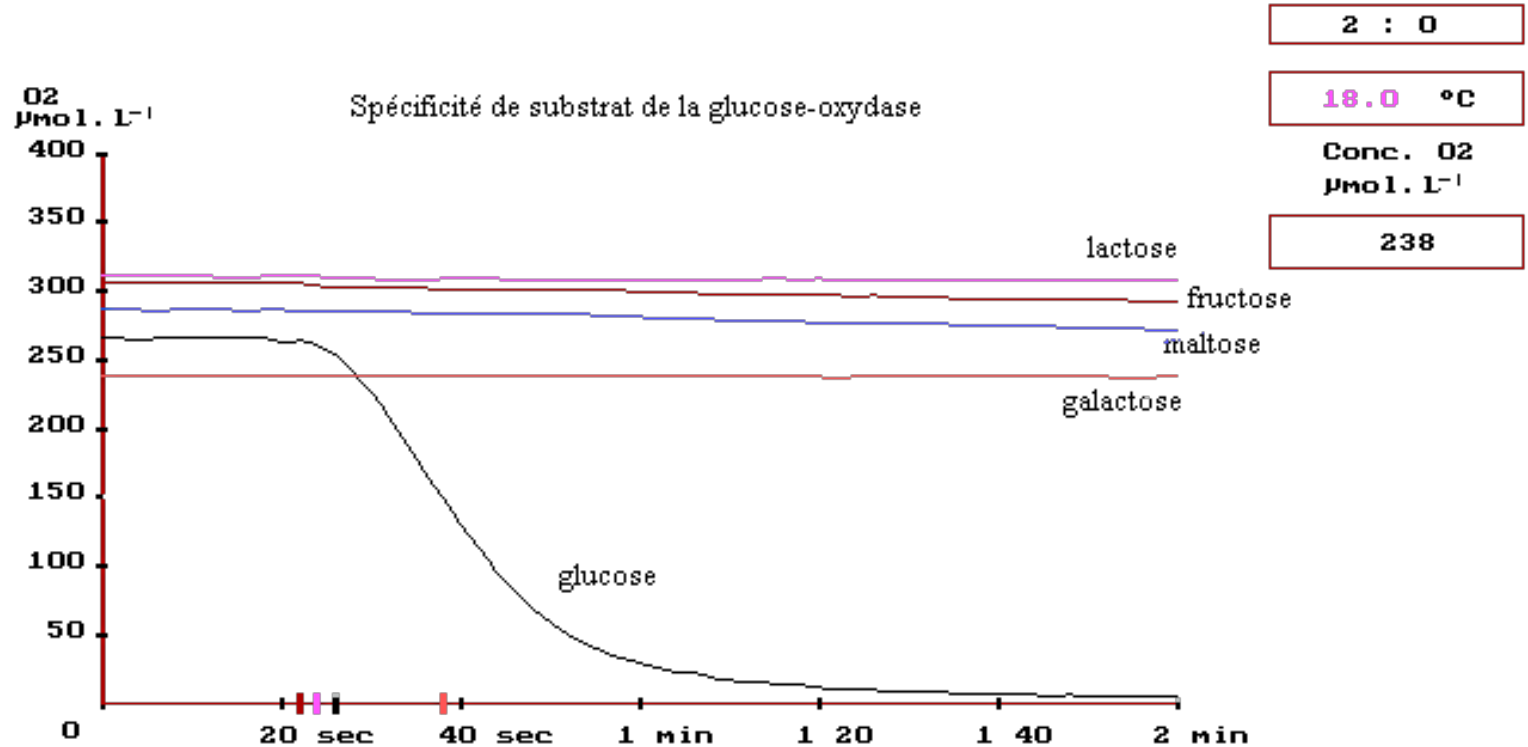
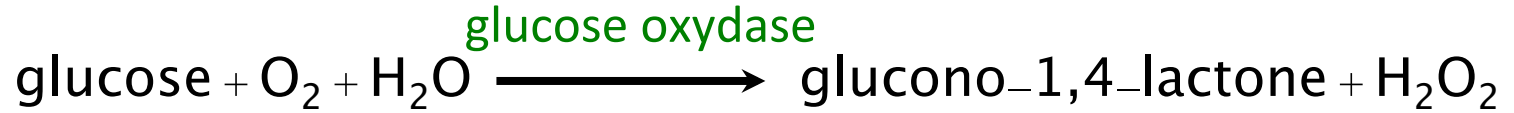
- en rendant les substrats plus réactifs,
- et/ou en plaçant les réactifs de manière propice à la réaction,
- et/ou en stabilisant un intermédiaire réactionnel (complexe E-S)
- et/ou en excluant les molécules parasites (souvent l'eau)

Tout ceci concorde à abaisser l'énergie d'activation et augmenter la vitesse de réaction : les enzymes sont des **biocatalyseurs**.

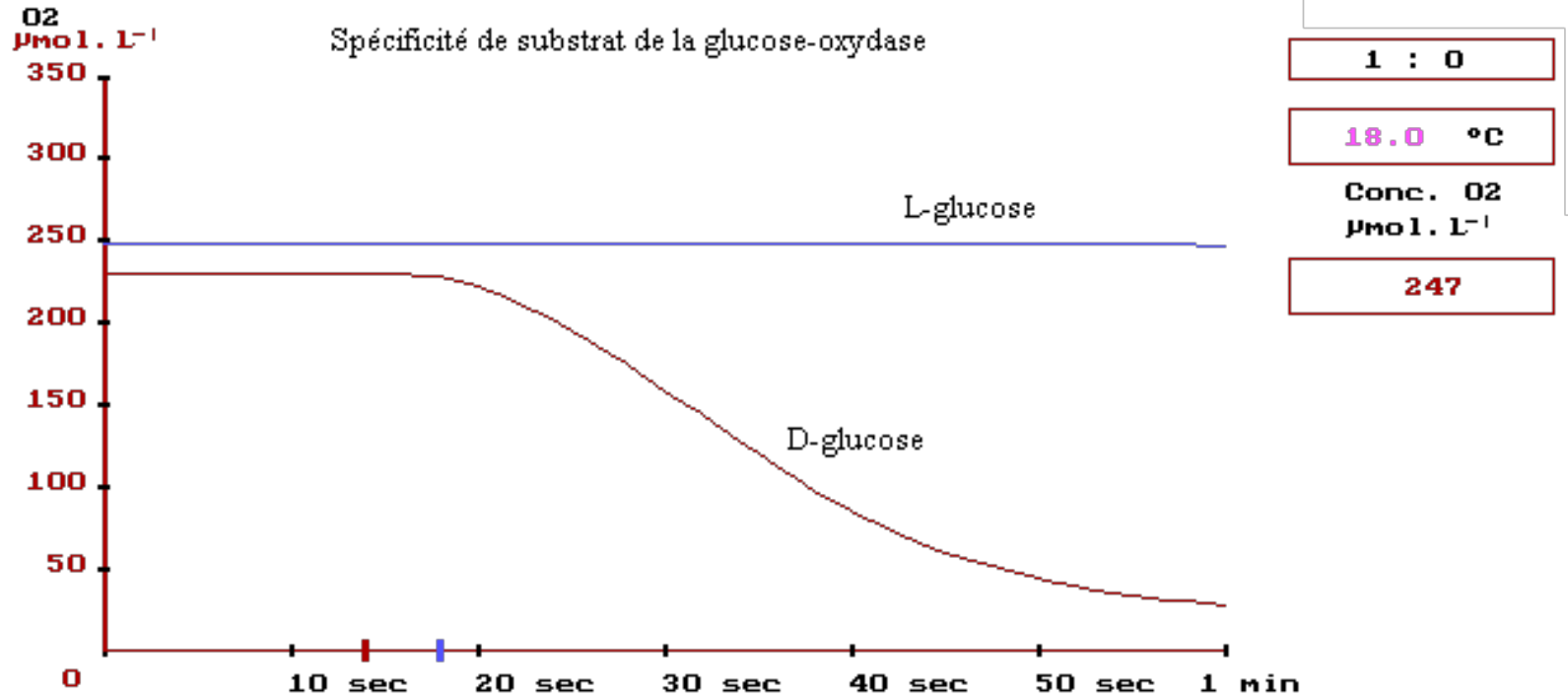
2. Les enzymes, acteurs du métabolisme

2.2. Les biocatalyseurs et leurs propriétés

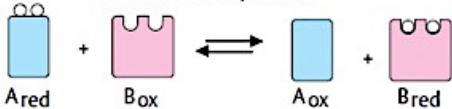
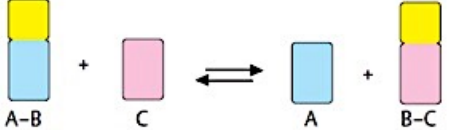
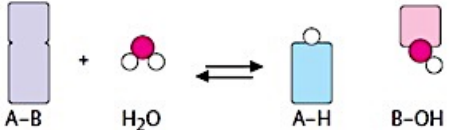
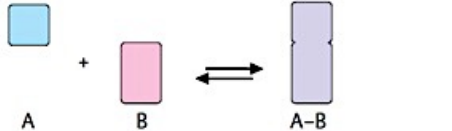
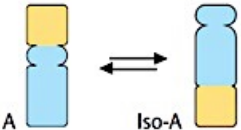
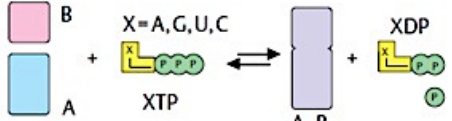
Une spécificité de substrat



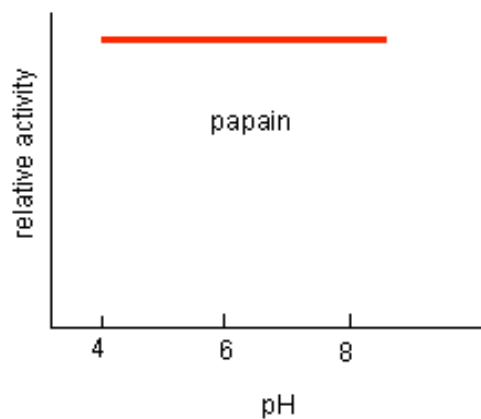
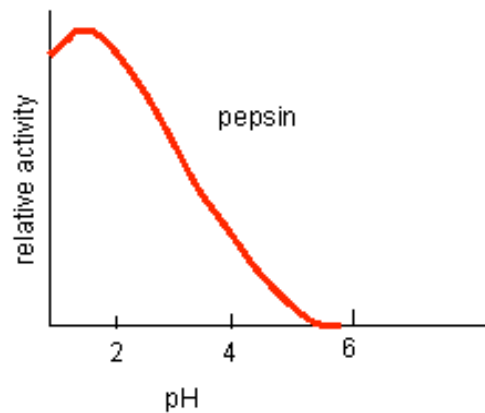
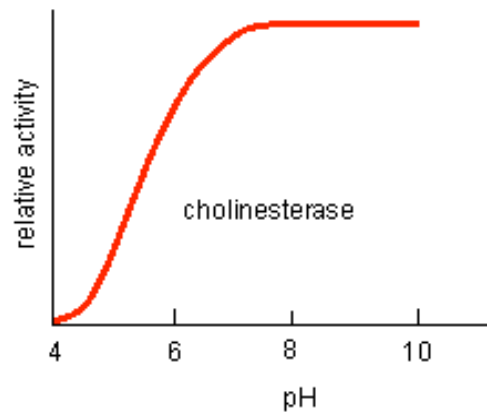
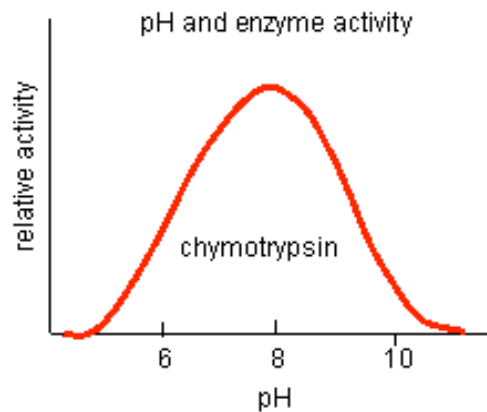
Spécificité très fine liée à la géométrie du site de liaison



Spécificité de réaction liée au site catalytique

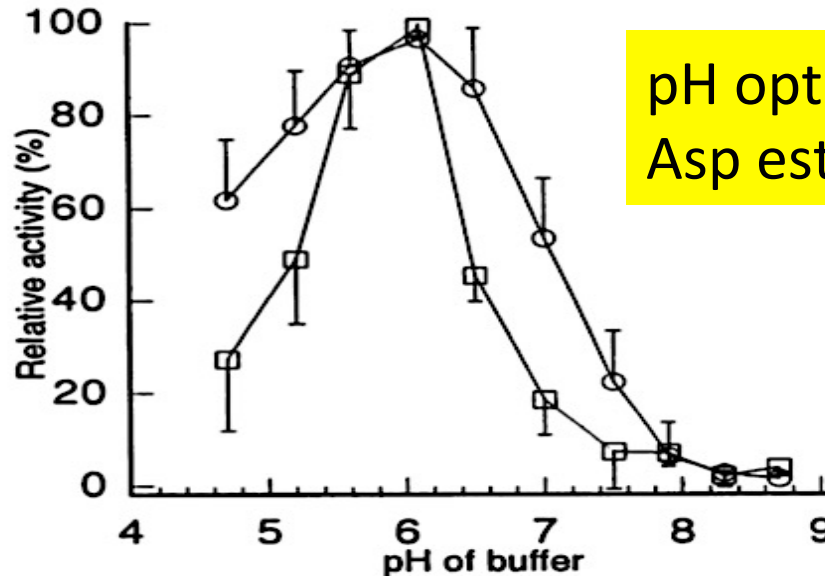
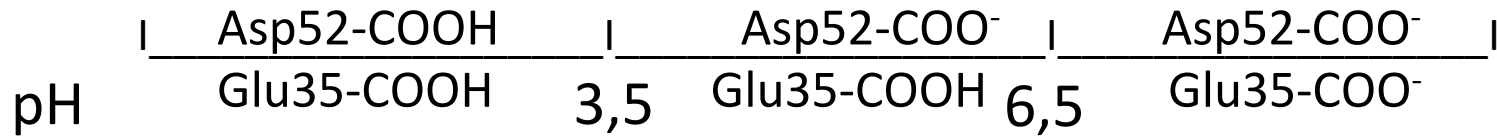
Class	Reaction type	Important subclasses
1 Oxidoreductases	○ = Reduction equivalent  A_{red} + B_{ox} ⇌ A_{ox} + B_{red}	Dehydrogenases Oxidases, peroxidases Reductases Monooxygenases Dioxygenases
2 Transferases	 A-B + C ⇌ A + B-C	C ₁ -Transferases Glycosyltransferases Aminotransferases Phosphotransferases
3 Hydrolases	 A-B + H₂O ⇌ A-H + B-OH	Esterases Glycosidases Peptidases Amidases
4 Lyases ("synthases")	 A + B ⇌ A-B	C-C-Lyases C-O-Lyases C-N-Lyases C-S-Lyases
5 Isomerases	 A ⇌ Iso-A	Epimerases <i>cis trans</i> Isomerases Intramolecular transferases
6 Ligases ("synthetases")	X = A, G, U, C  A + B + XTP ⇌ A-B + XDP	C-C-Ligases C-O-Ligases C-N-Ligases C-S-Ligases

Sensibilité au pH



Action du pH sur l'activité du lysozyme

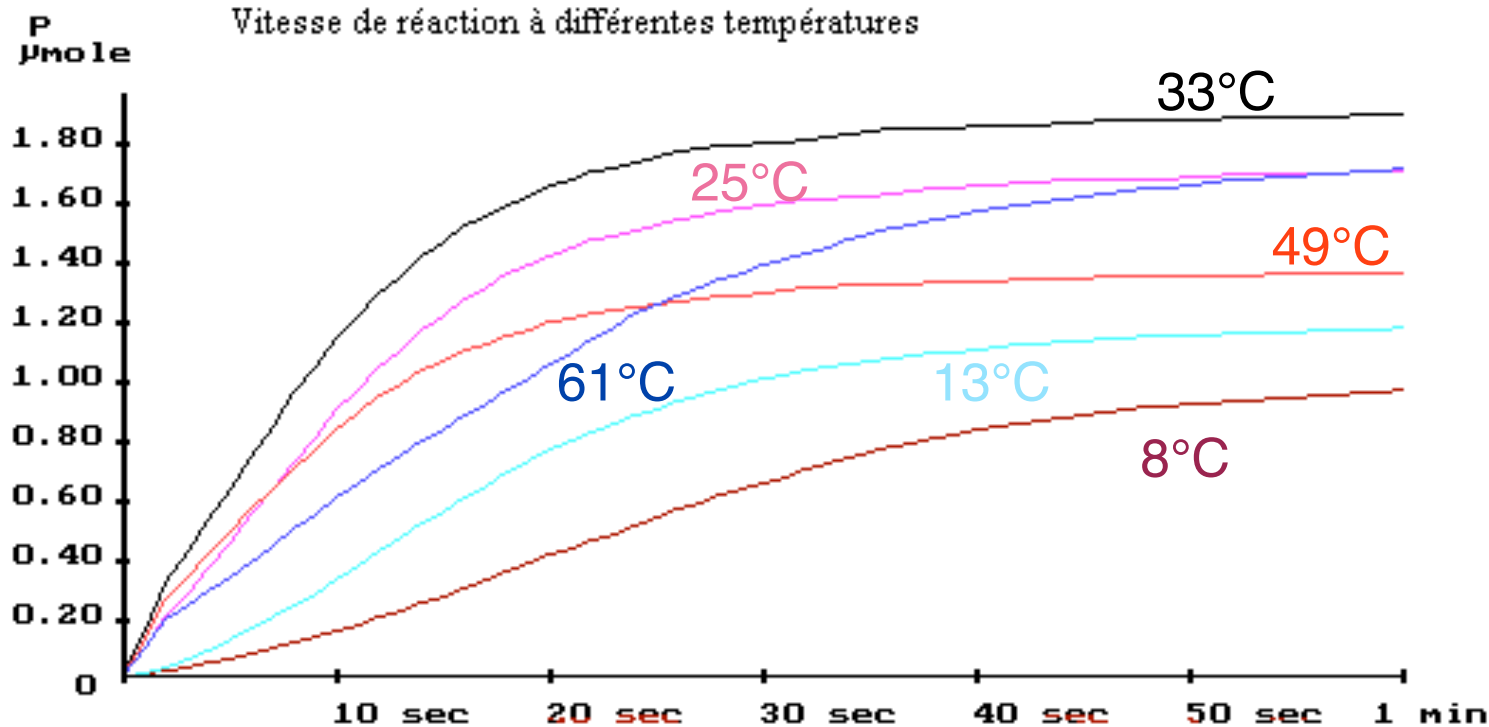
Asp52 a un pKa de 3,5 et Glu35 a un pKa de 6,5.



pH optimal = 6
Asp est ionisé mais pas Glu

Effet de la température

Étude de la glucose oxydase



1 : 0

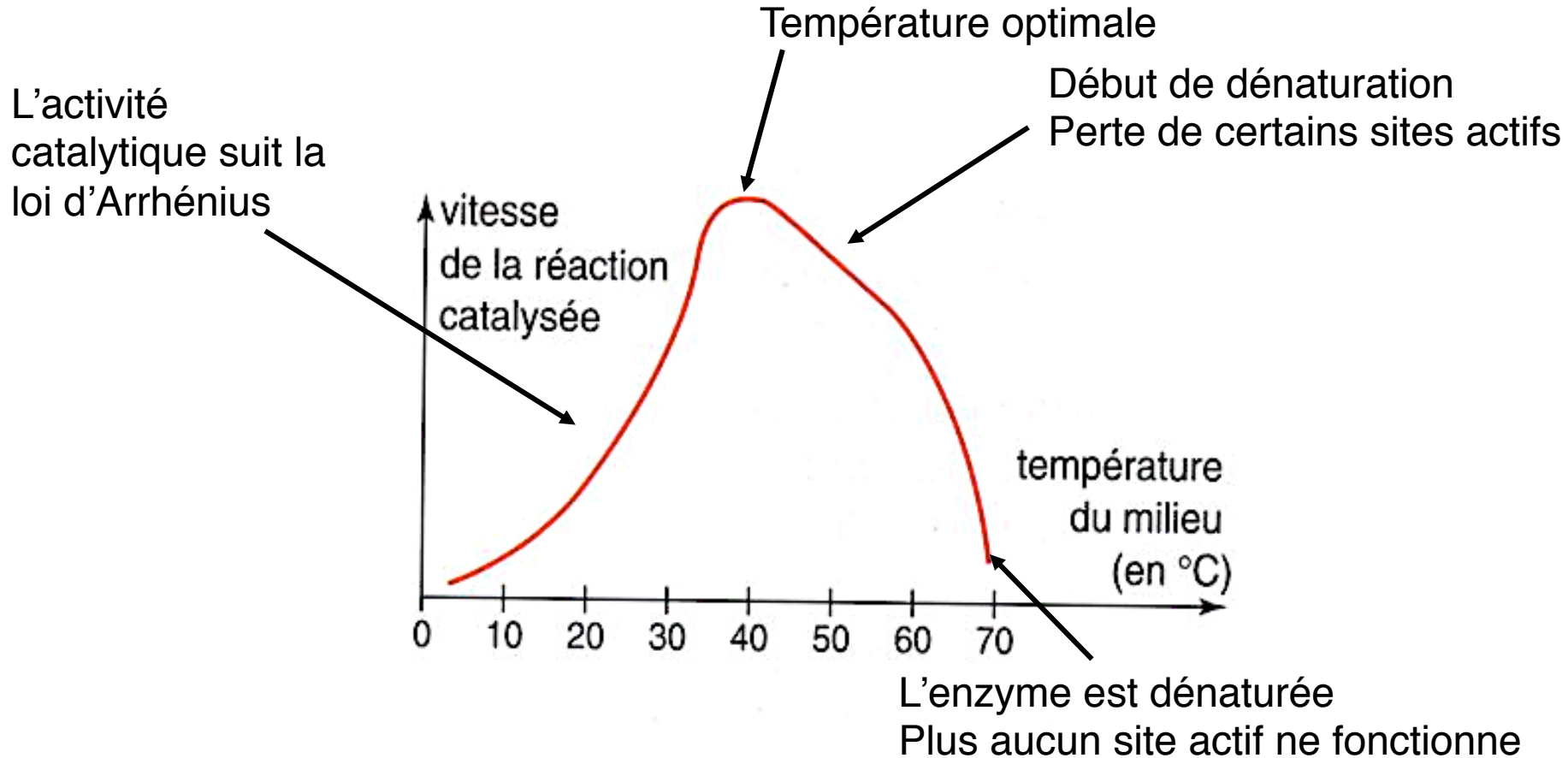
61.0 °C

Conc. O₂
 $\mu\text{mol. L}^{-1}$

17.4

Vi $\mu\text{moles /min}$	Temp. °C
1.22	8.0
2.53	13.0
5.30	25.0
6.06	33.0
4.11	49.0
3.21	61.0

Action de la température



Des biocatalyseurs

- catalyse exercée à P et T compatibles avec le vivant
- spécificité de substrat
- spécificité de réaction
- sensibilité au pH, à la température

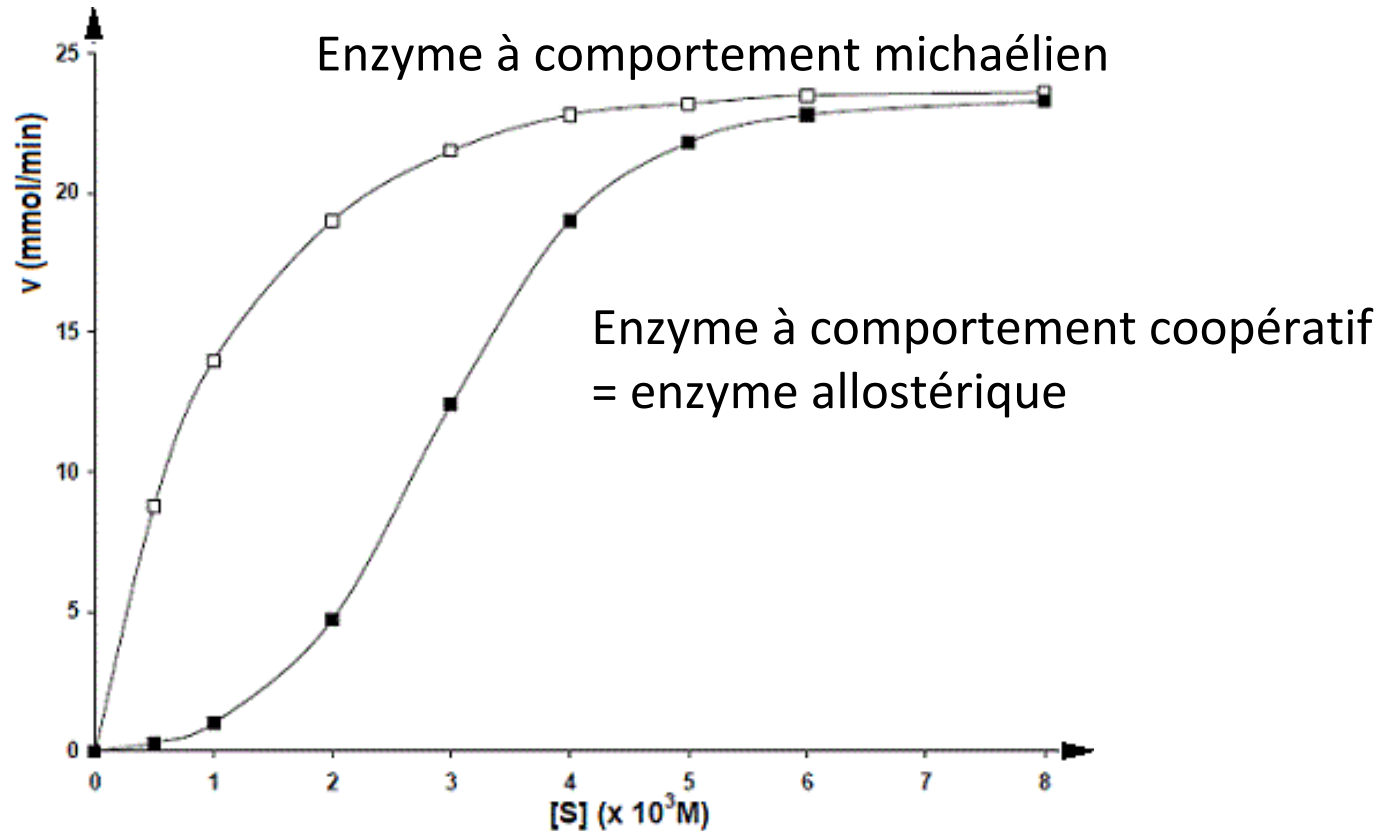
Site actif = site de liaison + site catalytique

Remarque : un acide aminé de liaison peut aussi être un acide aminé catalytique.

2. Les enzymes, acteurs du métabolisme

2.3. La cinétique enzymatique

Les deux types de cinétique, selon l'enzyme



a) Étude d'une enzyme à cinétique michaelienne

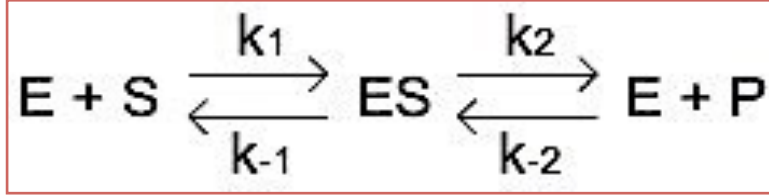
Modélisation de la courbe de cinétique obtenue

La vitesse de réaction correspond à la vitesse d'apparition du produit (ou des produits) de la réaction.

$$V = \frac{d[P]}{dt}$$

Équation mise en jeu

E = enzyme S = substrat (ou ligand) ES = complexe enzyme-substrat P = produit



k_1 = constante d'association de E + S

k_{-1} = constante de dissociation du complexe ES

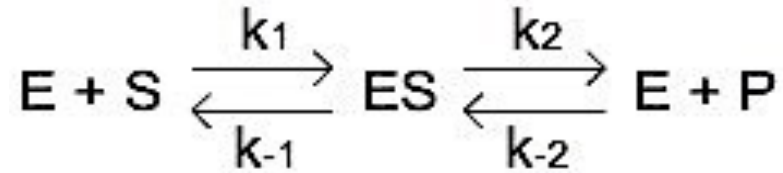
k_2 = constante de réaction de ES en E + P

k_{-2} = constante d'association de E + P

La vitesse de réaction dépend :

- des concentrations des différentes molécules ou complexes de molécules
- des constantes d'association et de dissociation de ces molécules entre elles.

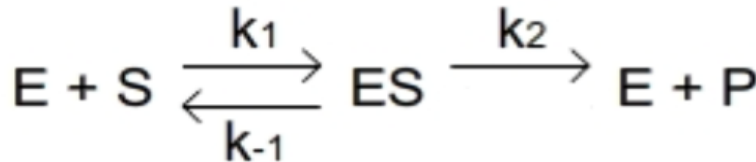
Conditions du modèle



Travail sur la **vitesse initiale** : calcul de v_i

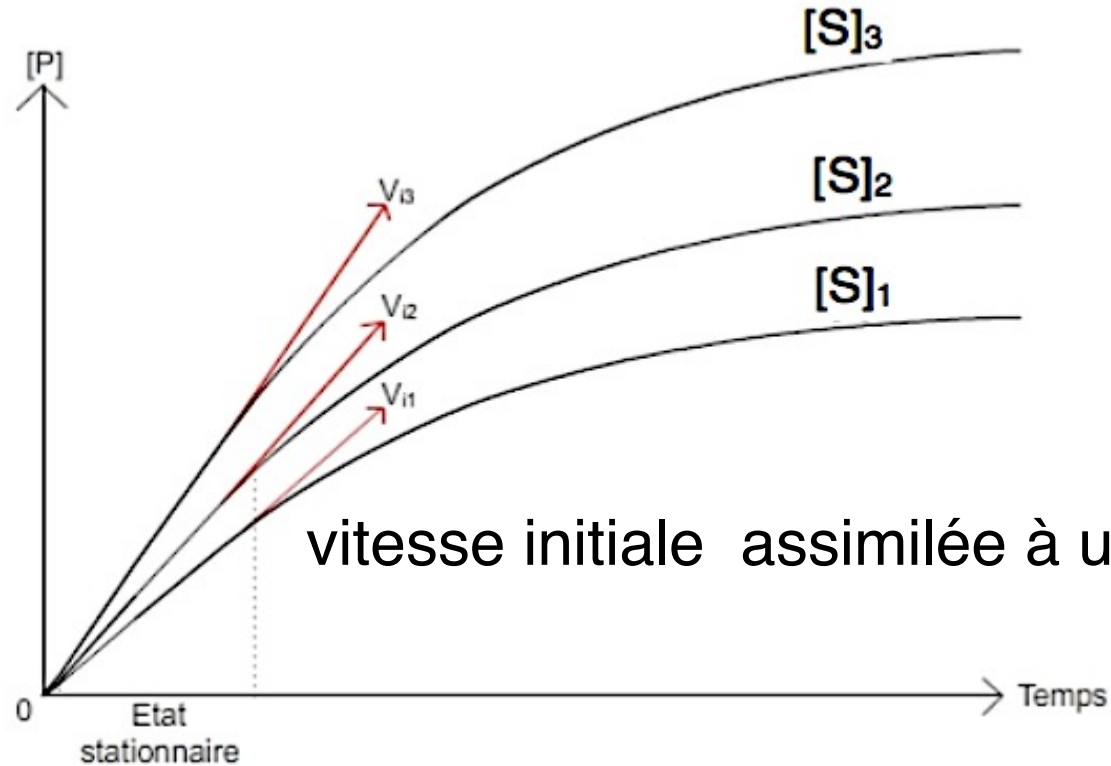
On est en début de réaction donc on peut considérer que la quantité de produit est infime donc la réaction retour :

$E + P \rightarrow ES$ est négligeable



Travail sur la vitesse initiale : mesure de V_i

$$V = \frac{d[P]}{dt}$$



Mesure de vitesses d'apparition de P pour différentes $[S]$

Modélisation mathématique

Conditions expérimentales particulières conditions de Michaelis-Menten

➤ $[S] \gg [E]_{\text{totale}}$

➤ **Hypothèse d'un état quasi-stationnaire**

Un équilibre des concentrations entre $[E]$, $[S]$ et $[ES]$ se met en place très rapidement. Une fois cet équilibre atteint, $[ES]$ reste constante tant que $[P]$ reste négligeable.

$$\frac{d[ES]}{dt} = 0$$

Modélisation mathématique

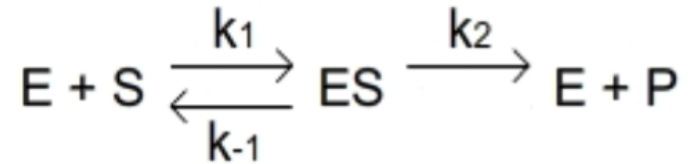
La vitesse de réaction est la vitesse d'apparition du produit

$$V_i = k_2.[ES]$$

Il faut donc déterminer $[ES]$.

Modélisation mathématique

On cherche [ES]



si [ES] est constant, cela signifie que l'apparition de ES équivaut à la disparition de ES.

vitesse d'apparition de ES = $k_1 \cdot [E] \cdot [S]$

vitesse de disparition de ES = $k_{-1} \cdot [ES] + k_2 \cdot [ES] = (k_{-1} + k_2) \cdot [ES]$

Hypothèse du régime quasi-stationnaire : $\frac{d[ES]}{dt} = 0$

Cela signifie que la variation de ES est nulle donc

$$k_1.[E][S] = (k_{-1} + k_2).[ES].$$

$$\frac{[E][S]}{[ES]} = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} = K_m$$

donc

$$[ES] = \frac{[E][S]}{K_m}$$

Or la quantité totale d'enzyme est répartie en

- une fraction d'enzyme libre [E]
- une fraction d'enzyme couplée au substrat [ES]

$$\text{donc } [E] = [E]_T - [ES]$$

donc on remplace [E] dans l'équation précédente et on obtient :

$$[ES] = \frac{([E]_T - [ES]) \cdot [S]}{K_m}$$

on développe et on en tire [ES].

$$[ES] = \frac{([E]_T - [ES]) \cdot [S]}{K_m} = \frac{[E]_T \cdot [S] - [ES] \cdot [S]}{K_m}$$

$$K_m \cdot [ES] = [E]_T \cdot [S] - [ES] \cdot [S]$$

$$(K_m + [S]) [ES] = [E]_T \cdot [S]$$

$$[ES] = E_T \frac{[S]}{[S] + K_m}$$

La vitesse maximale est atteinte lorsque toutes les enzymes sont occupées c'est-à-dire liées à une molécule de substrat.

$$\text{On a alors } [ES] = [E]_T$$

$$\text{donc comme } V_i = k_2 \cdot [ES]$$

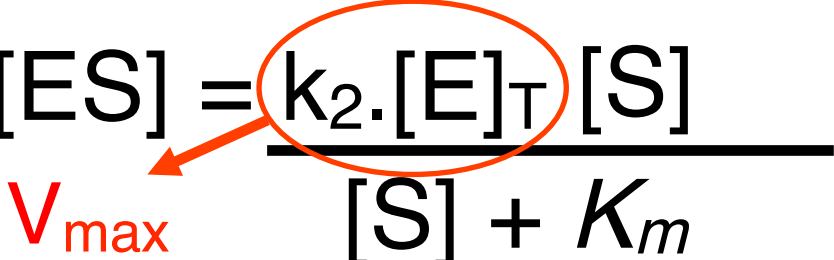
$$\text{alors on peut écrire : } V_{\max} = k_2 \cdot [E]_T$$

On a donc $[ES] = E_T \frac{[S]}{[S] + K_m}$

et $V_{\max} = k_2 \cdot [E]_T$

$$V_i = k_2 \cdot [ES] = \frac{k_2 \cdot [E]_T [S]}{[S] + K_m}$$

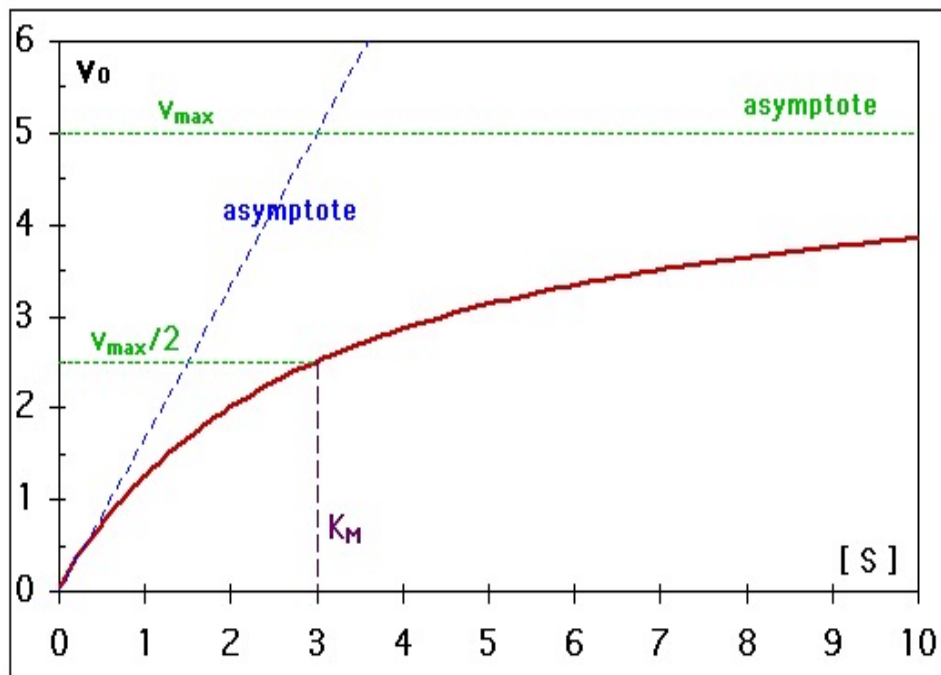
$V_{\max}$



$$V_i = V_{\max} \frac{[S]}{[S] + K_m}$$

Équation de Michaelis Menten

$$V_i = V_{max} \frac{[S]}{[S] + K_m} \quad \text{avec} \quad K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$



La constante $v_{\max}$

$V_{\max}$ = vitesse de catalyse = vitesse de la réaction lorsque toutes les enzymes sont occupées donc cela représente l'activité enzymatique réelle.

$$\text{constante de catalyse : } K_{\text{cat}} = \frac{V_{\max}}{[E]_T}$$

K_{cat} reflète l'activité enzymatique

La constante K_M

Lorsque $V_i = 1/2 \cdot V_{\max}$ alors $[S] = K_m$.

Cela signifie que K_m est la concentration en substrat pour laquelle on atteint la moitié de la $V_{\max}$. C'est donc la $[S]$ pour se lier à la moitié des enzymes.

Plus K_m est bas, plus cela signifie qu'il faut peu de substrat pour saturer l'enzyme : l'enzyme est donc très affine pour son substrat. À l'inverse, un fort K_m indique une faible affinité. **K_m représente l'inverse de l'affinité.**

L'efficacité catalytique

$$\text{Efficacité catalytique} = \frac{\text{activité catalytique}}{\text{constante de Michaelis}} = \frac{K_{\text{cat}}}{K_{\text{M}}}$$

On parle aussi de constante de spécificité

La représentation en double-inverse

L'analyse graphique montre ses limites. Pour déterminer K_m , il faut connaître V_{max} , obtenu pour une concentration infinie...

Pas pratique ni fiable...

Mais 1 divisé par une concentration infinie, c'est zéro.

Donc idée : représenter $1/V_i$ en fonction de $1/[S]$.

$$V_i = V_{max} \frac{[S]}{[S] + K_m}$$

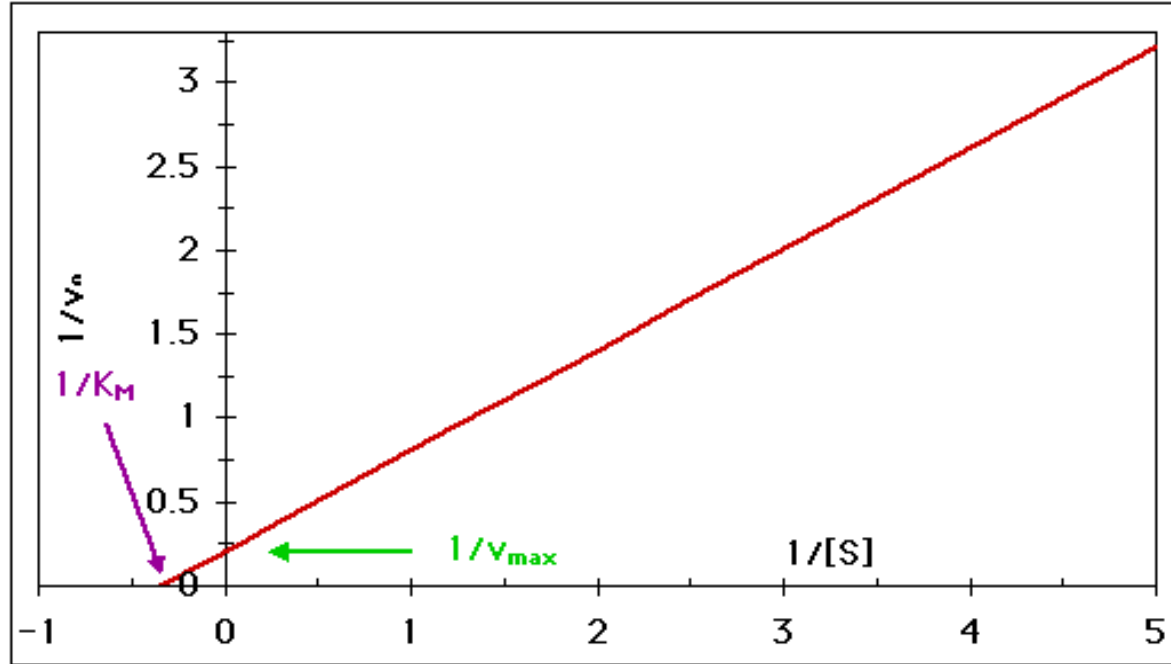
devient en $1/V_i$...

La représentation en double-inverse

$$V_i = V_{max} \frac{[S]}{[S] + K_m}$$

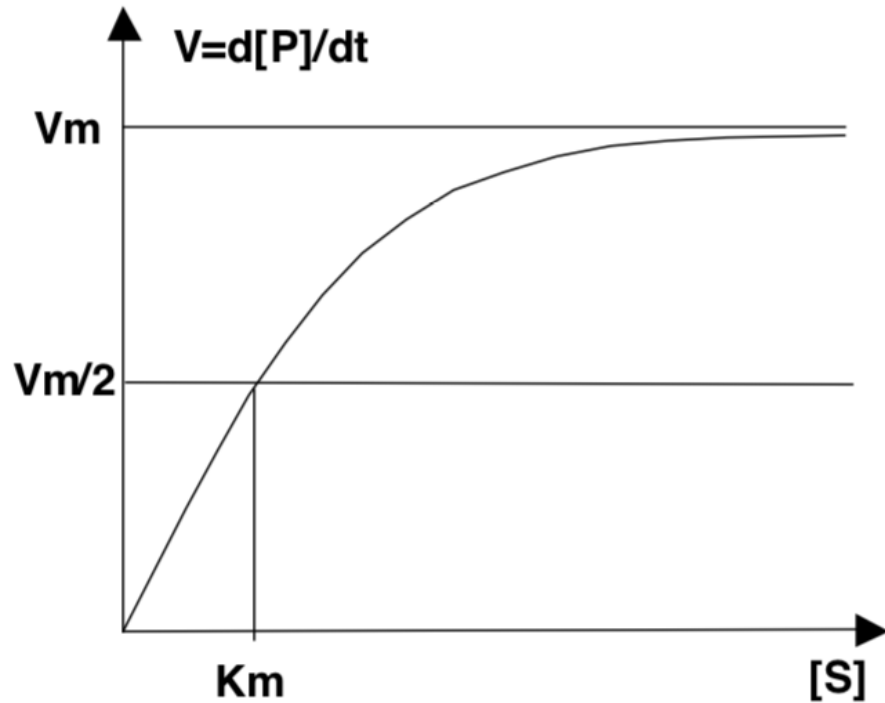
$$\frac{1}{V_i} = \frac{K_m + [S]}{V_{max}[S]}$$

$$\frac{1}{V_i} = \frac{K_m}{V_{max}} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{max}}$$



équation de droite qui croise l'axe des ordonnées en $1/V_{max}$
et l'axe des abscisses en $-1/K_m$

BILAN



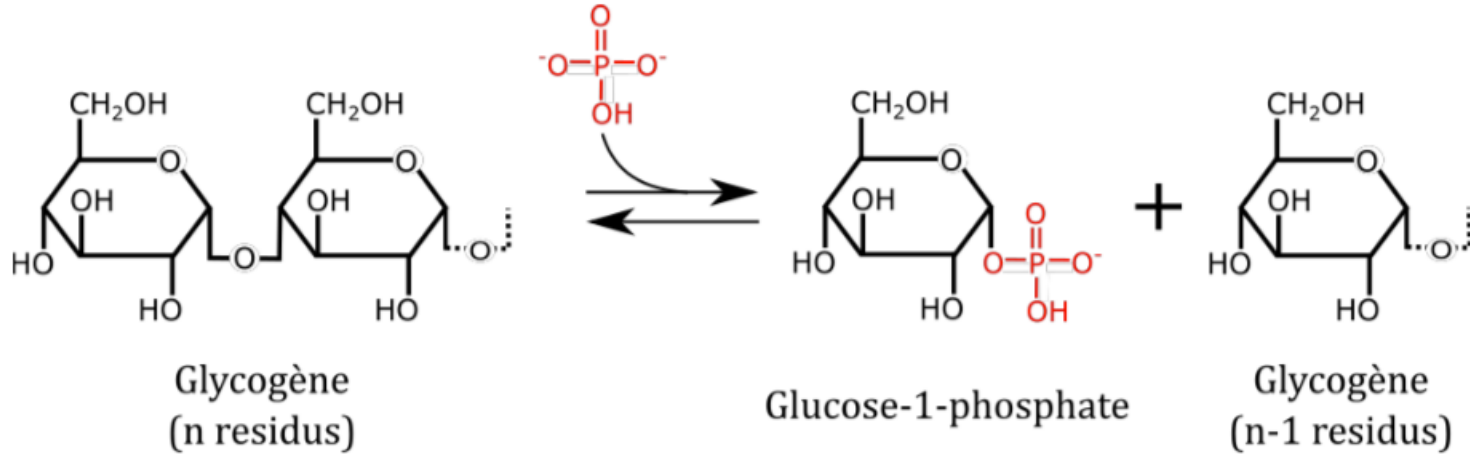
$V_{\max}$ = vitesse maximale pour une certaine concentration en enzyme

$$K_{\text{cat}} = \frac{V_{\max}}{[E]_t} = \text{activité catalytique}$$

K_M = constante de Michaelis
représentant l'inverse de l'**affinité**
de l'enzyme

$$\frac{K_{\text{cat}}}{K_M} = \text{efficacité catalytique}$$

b) Étude d'une enzyme allostérique

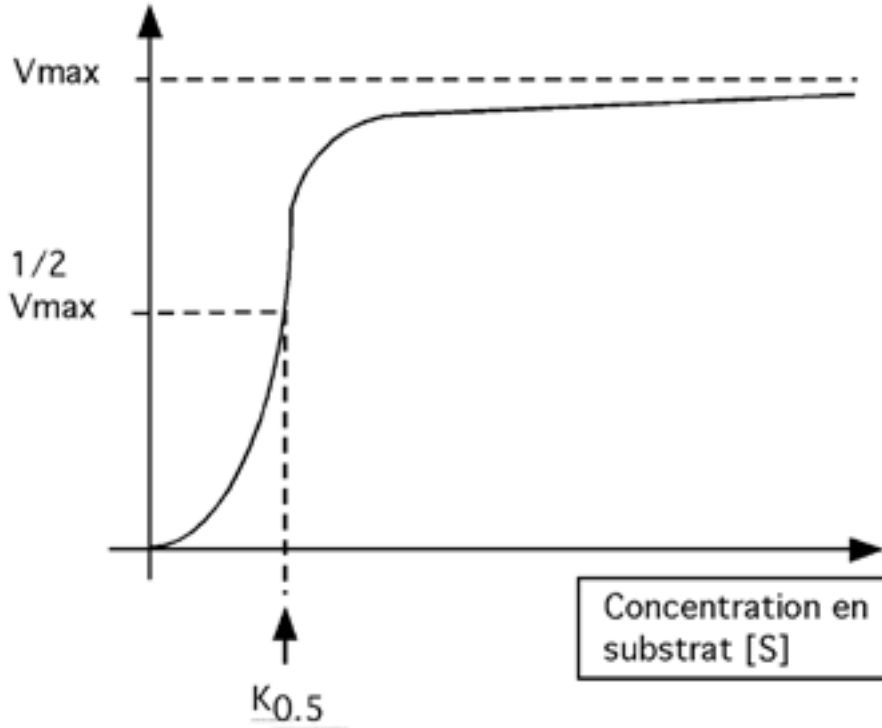


Glycogène phosphorylase GPase : enzyme qui hydrolyse le glycogène

3 isoformes : GPm (muscle) – GPh (foie) – GPc (cerveau)

Étude cinétique d'une enzyme allostérique

Glycogène phosphorylase GPase



Forme sigmoïde => idée de **coopérativité** entre les sous-unités

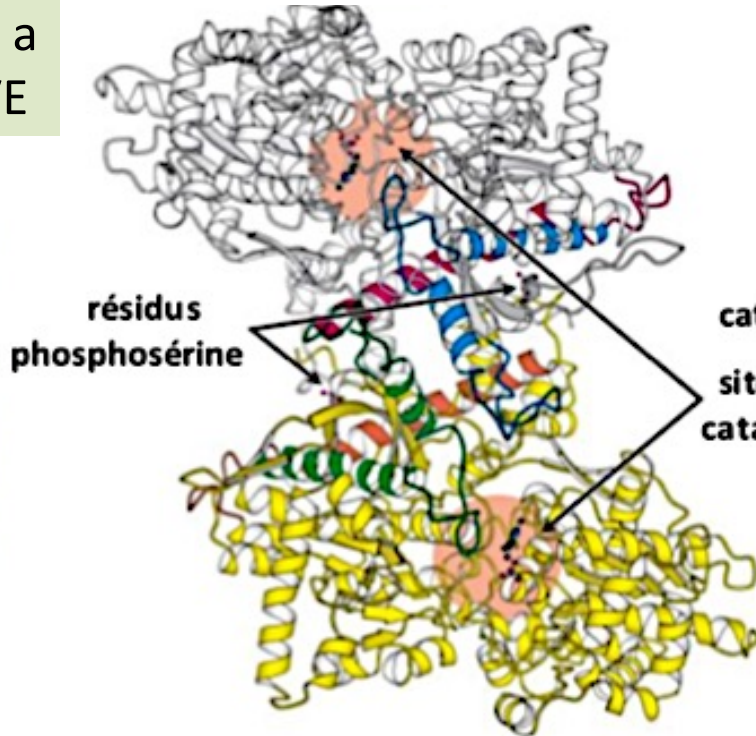
Transition allostérique entre une forme inactive T et une forme active R

$K_{0.5}$ (équivalent de K_M)

V_{max}

La phosphorylation des protéines change leur forme

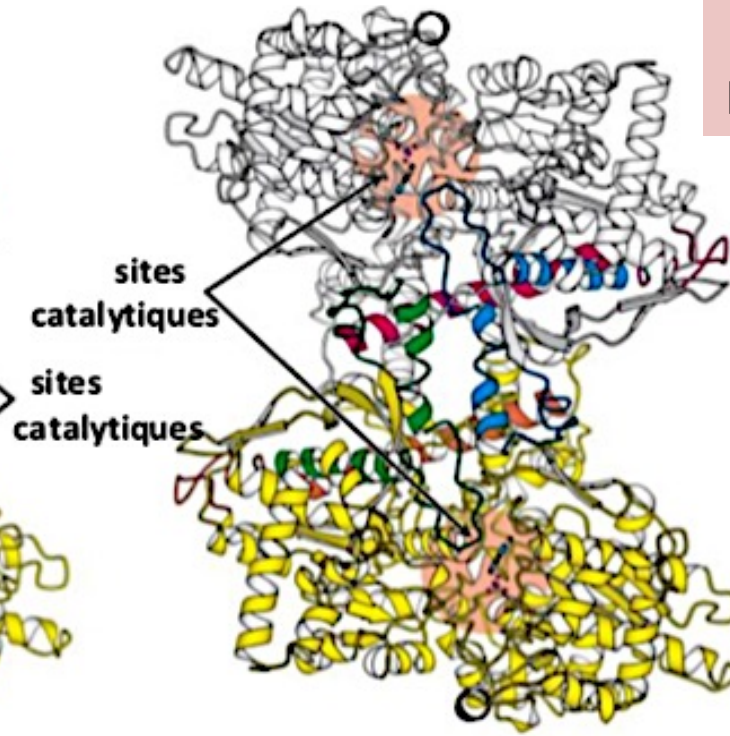
Forme a
ACTIVE



Phosphorylase a

état R, sites catalytiques très disponibles

Forme b
PEU ACTIVE

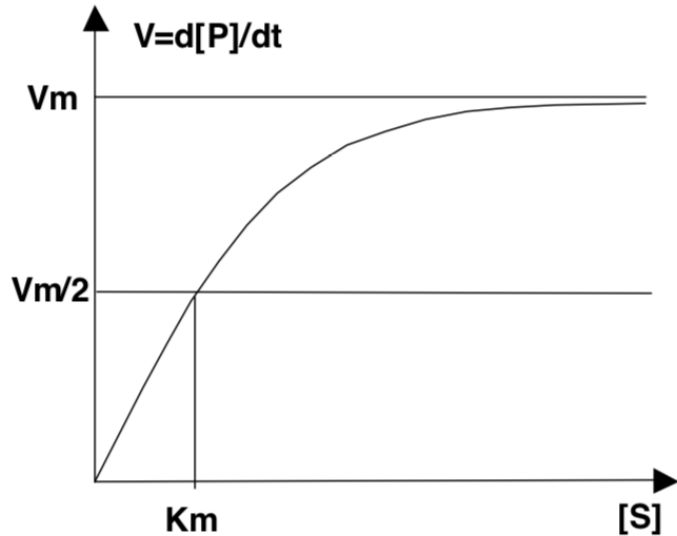


Phosphorylase b

état T, sites catalytiques très peu disponibles

BILAN

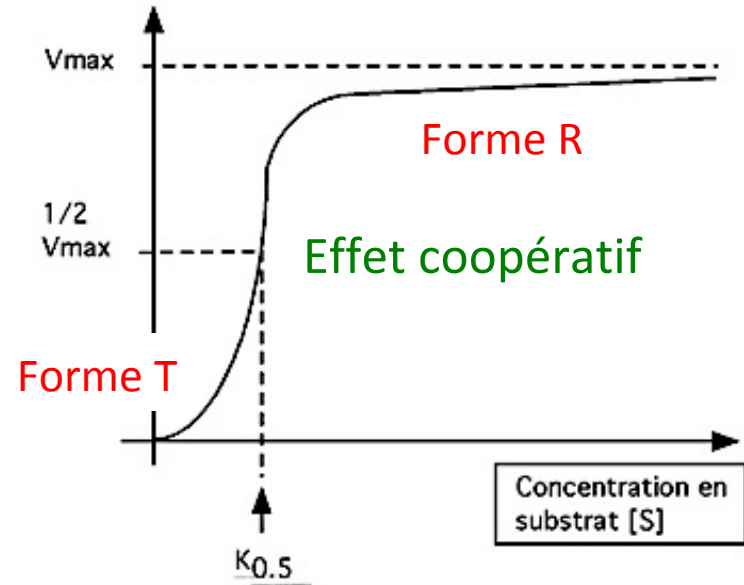
Enzyme michaelienne



Enzyme à structure tertiaire

Pas toujours vrai : il y a des cas limites !

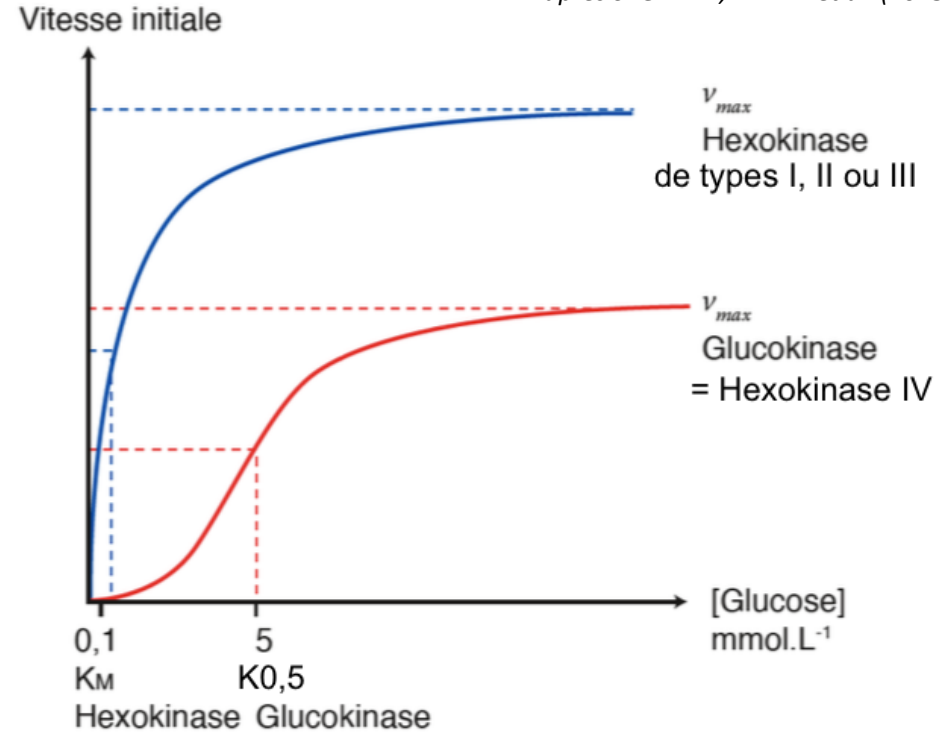
Enzyme allostérique



Enzyme à structure quaternaire (= oligomérique) présentant une **coopérativité** et une transition entre deux conformations

Attention !

- La glucokinase est une enzyme à structure tertiaire montrant une allostérie lorsqu'elle fixe le glucose.



- La RubisCO est une enzyme à structure quaternaire n'ayant pas de coopérativité : elle présente une cinétique michaélienne.

Quelques valeurs de K_{cat}

Enzyme	Substrat	K_M (mM)	k_{cat} (s^{-1})
Acétylcholinestérase	Acétylcholine	0.095	14 000
Anhydrase carbonique	CO_2	12	1 000 000
Catalase	H_2O_2	25	40 000 000
Fumarase	Fumarate	0.005	800
Uréase	Urée	25	10 000
RubisCO	CO_2 et RuBP	0,02	3
Lysozyme	hexa N acetylglucosamine	0.006	0.5

BILAN

Enzyme = catalyseur biologique, fonctionnant à des pressions et températures compatibles avec la vie des cellules

Catalyseur = substance qui accélère une réaction thermodynamiquement possible, sans en modifier l'état final et sans intervenir dans l'équation bilan. Le catalyseur est régénéré en fin de réaction

Cofacteur = corps chimique intervenant obligatoirement dans une réaction enzymatique (pour compléter un substrat comme Mg^{2+} , accepter un produit ou structurer l'enzyme)

Coenzyme = cofacteur organique (comme NAD^+)

3. Les réactions au sein de la cellule sont contrôlées

3.1. La présence des enzymes est contrôlée

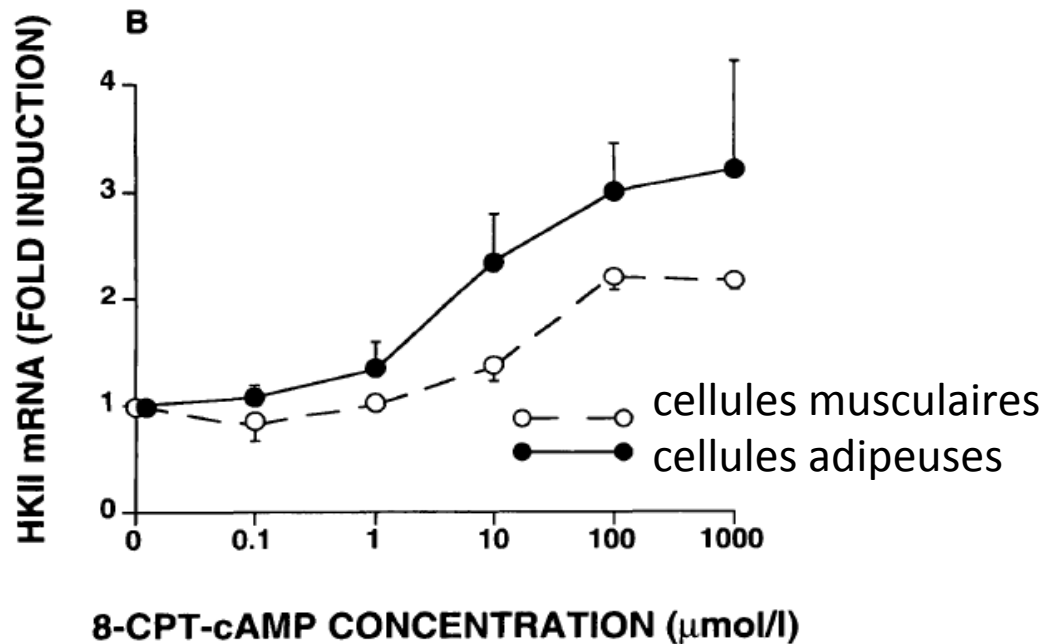
Présence selon le type cellulaire

Hexokinase = enzyme présente dans toute cellule

Glycogène phosphorylase : seulement foie, muscle et certaines cellules du cerveau

La présence d'une enzyme dépend de l'expression génétique.

Une présence modulée selon les besoins

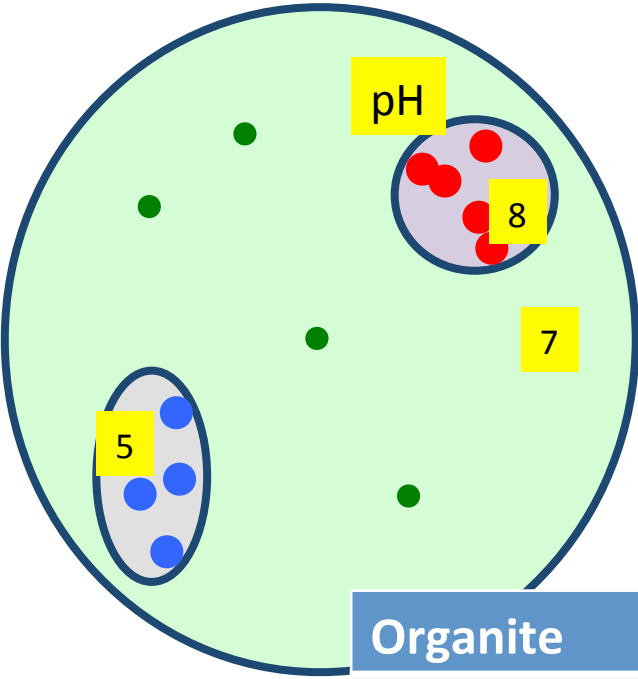


Le taux d'ARNm de l'hexokinase augmente avec la concentration en AMPc, messenger produit par l'action de l'insuline

Une spécialisation des organites eucaryotes

Intérêts de la compartimentation

- Augmenter l'efficacité du métabolisme en concentrant enzymes et réactifs
- Éviter les réactions parasites
- Varier localement les conditions physico-chimiques (ex : pH)

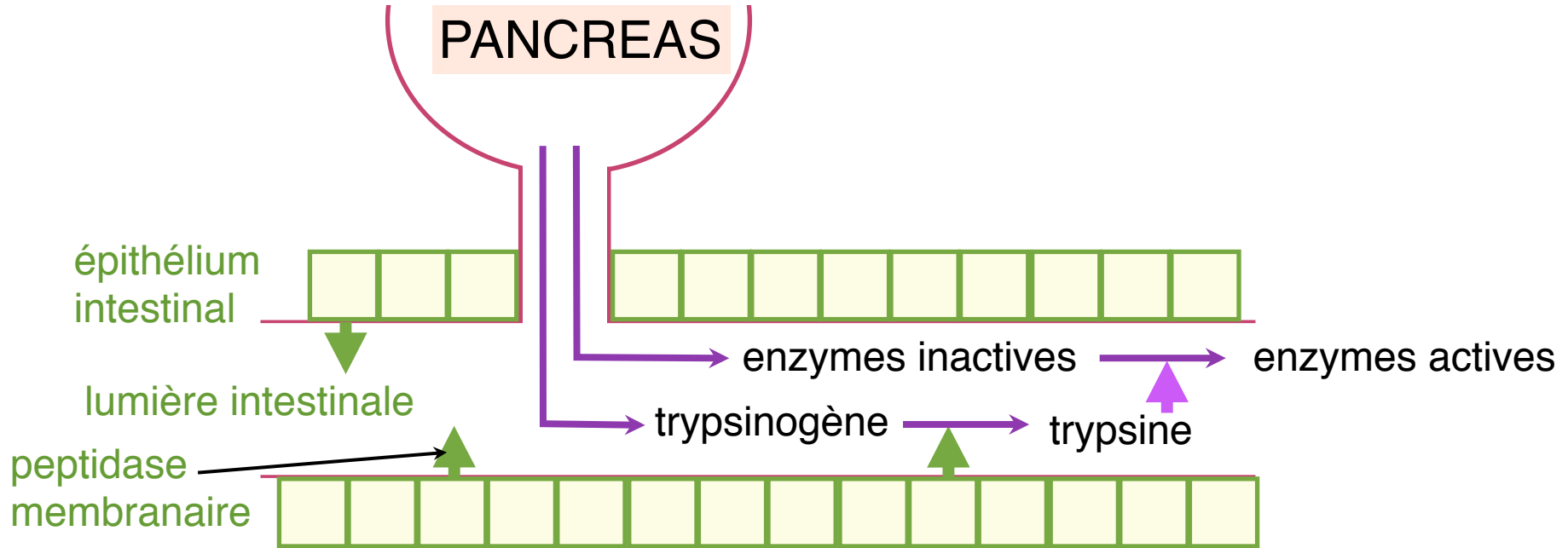


Organite	Exemple d'enzyme
Noyau	ADN polymérase
Lysosome	Hydrolase acide
Dictyosome	Glycosyl transférase

3. Les réactions au sein de la cellule sont contrôlées

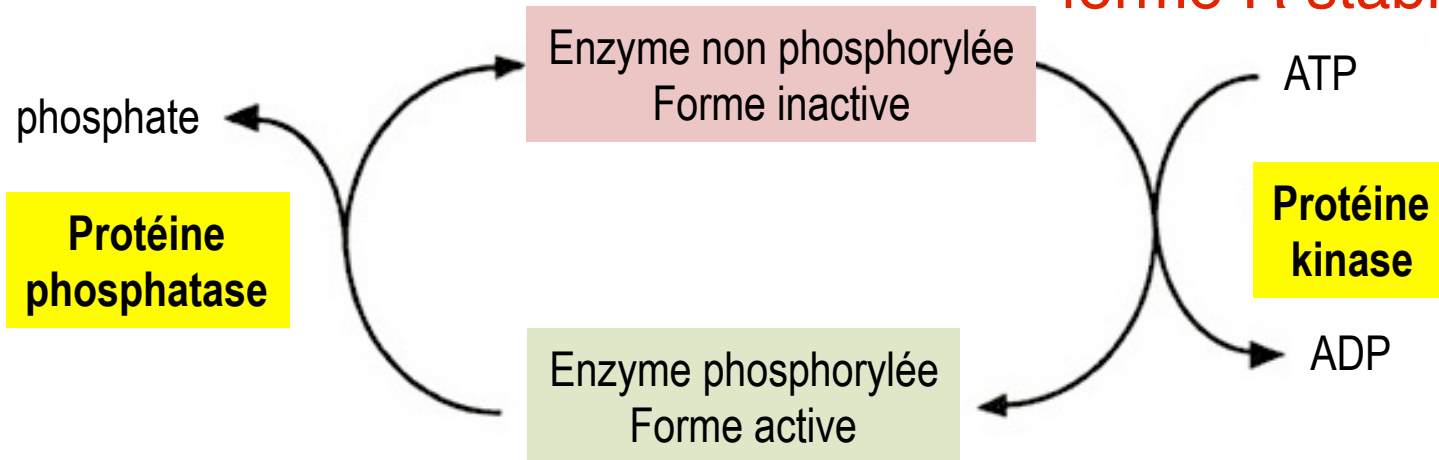
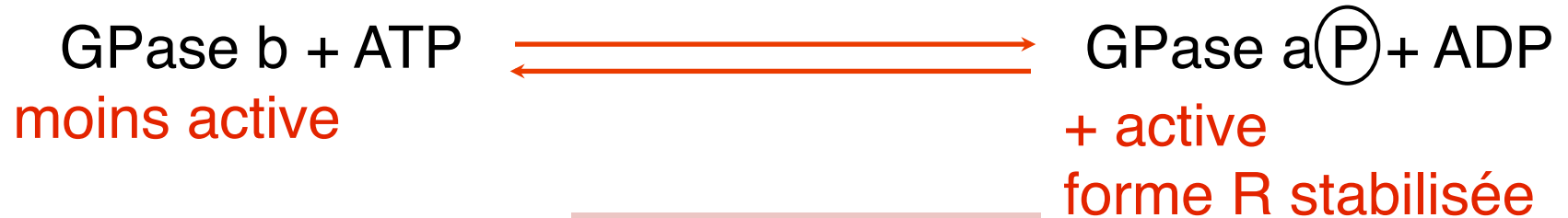
3.2. L'activité enzymatique est contrôlée

Les précurseurs inactifs d'enzymes



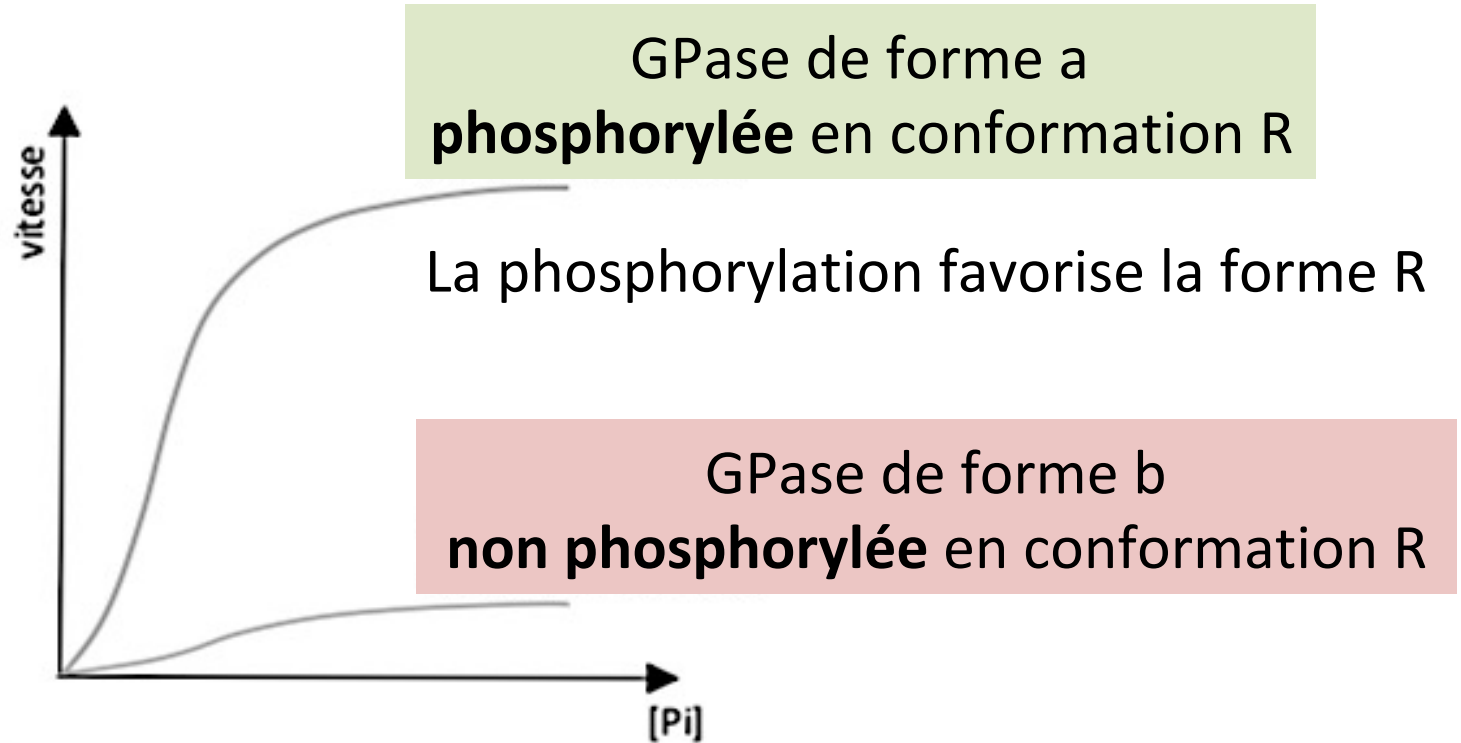
La coupure d'une séquence par une peptidase induit l'activation de l'enzyme

État phosphorylé de la glycogène phosphorylase



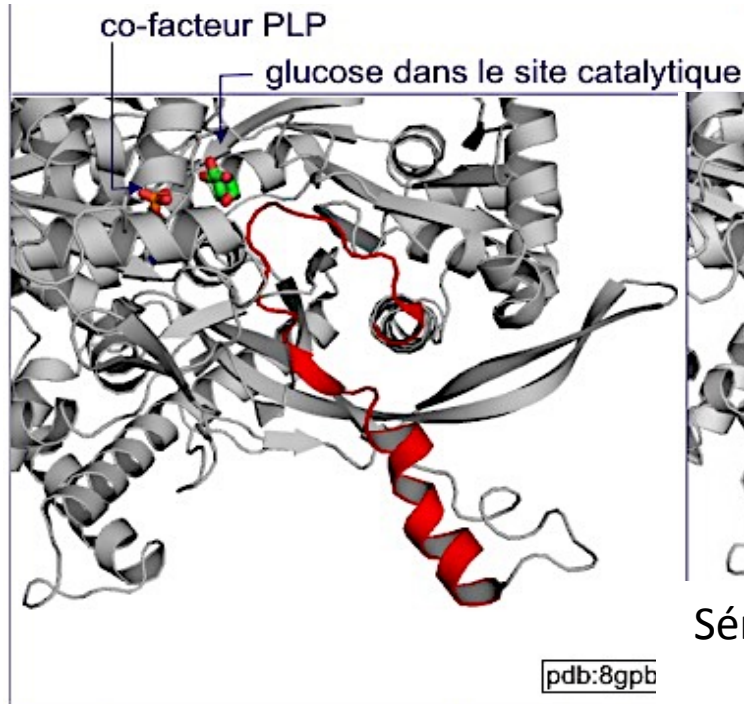
La phosphorylation augmente l'efficacité enzymatique d'un facteur 100.

Les effets de la phosphorylation sur la cinétique



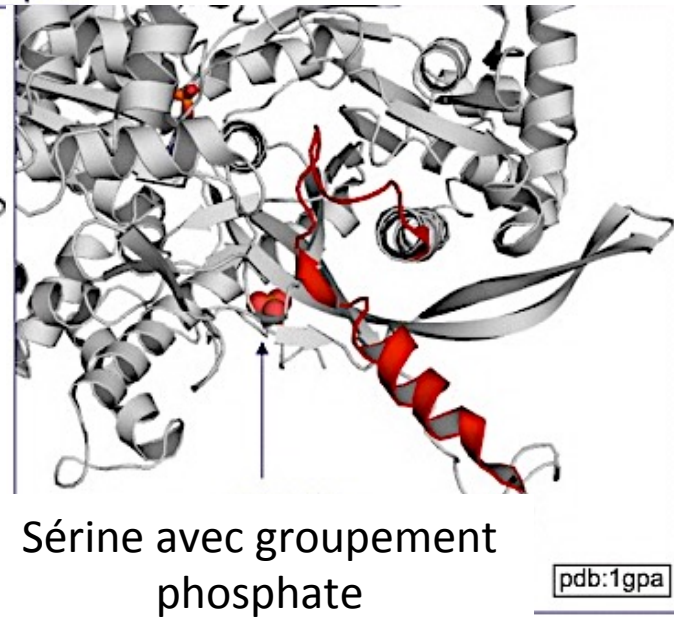
La phosphorylation des protéines change leur forme

GPase



Forme b PEU ACTIVE
Forme tendue favorisée

... souvent par effet de charge

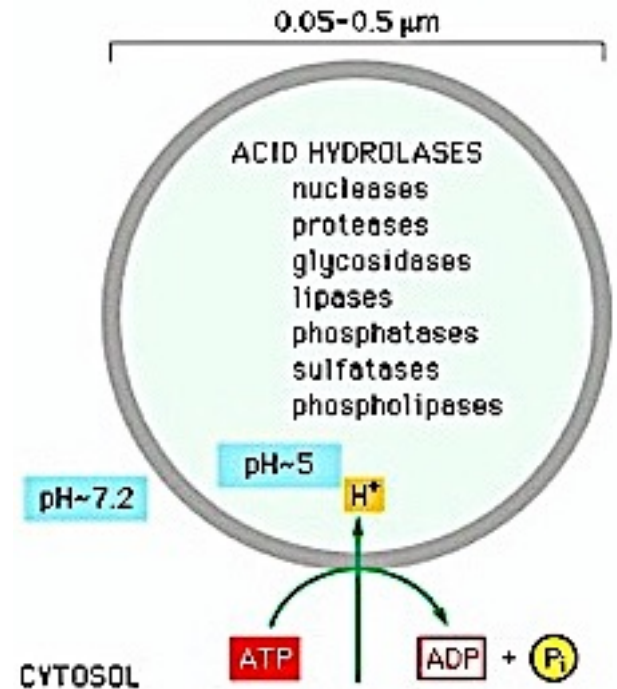


Forme a ACTIVE
Forme relâchée favorisée

Un contrôle par les conditions physico-chimiques le pH

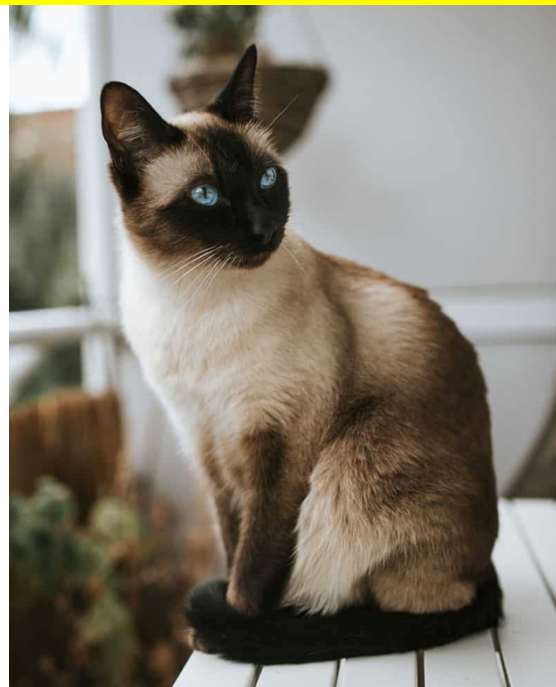
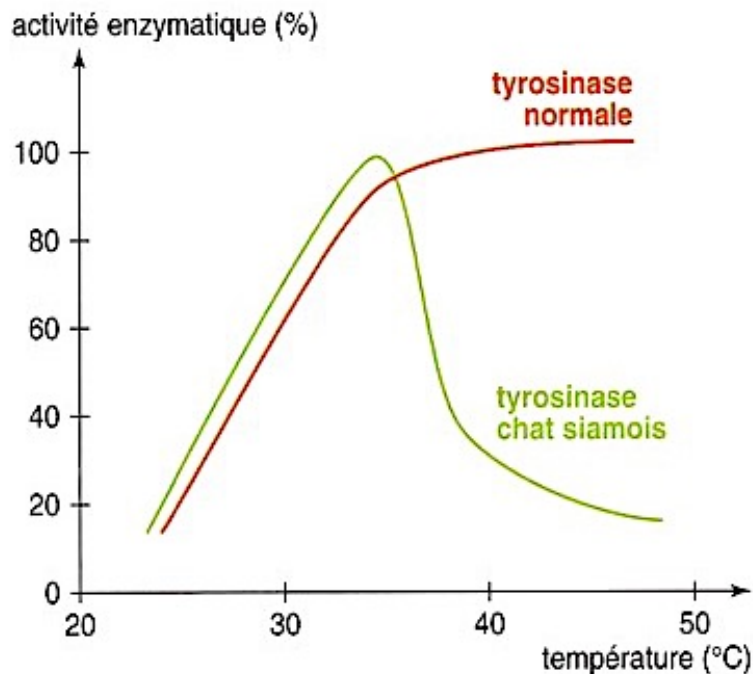
Dans les lysosomes, les hydrolases acides sont inactives tant que le lysosome est vide.

Quand des molécules entrent dans le lysosome, une pompe à H^+ acidifie le contenu lysosomal donc active les hydrolases.



Un contrôle par la température

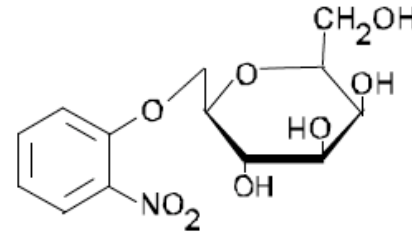
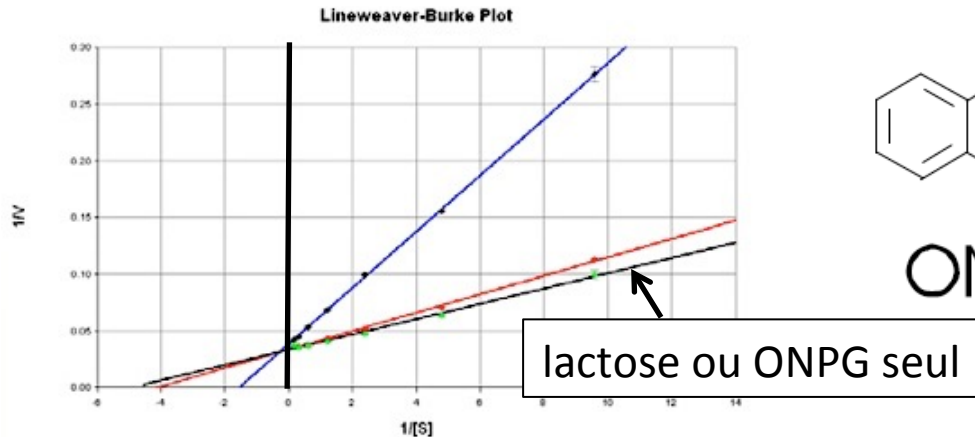
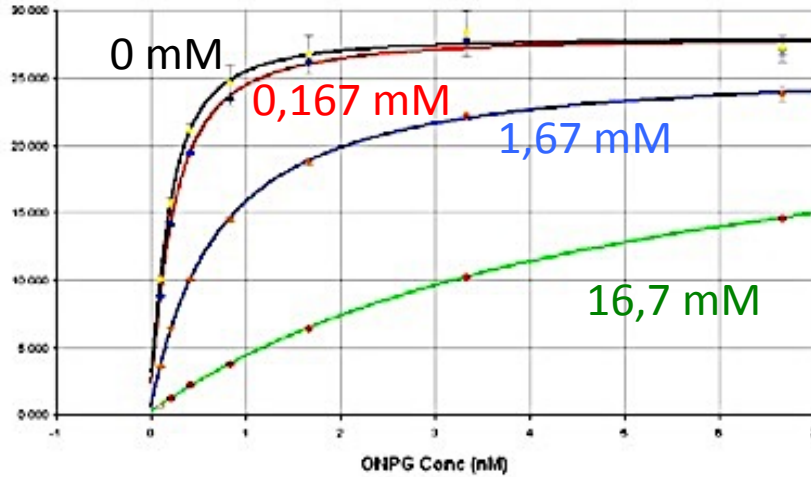
Attention, ce n'est pas vraiment un contrôle provoqué par les cellules mais plutôt subi (selon l'environnement pour les ectothermes).



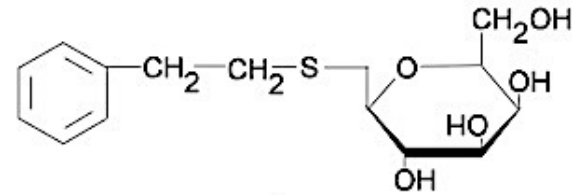
La tyrosinase synthétise la mélanine

Des inhibiteurs compétitifs

La β -galactosidase a comme substrat le lactose. On peut lui substituer l'ONPG, qu'elle hydrolyse également. L'ajout de PETG modifie la cinétique.

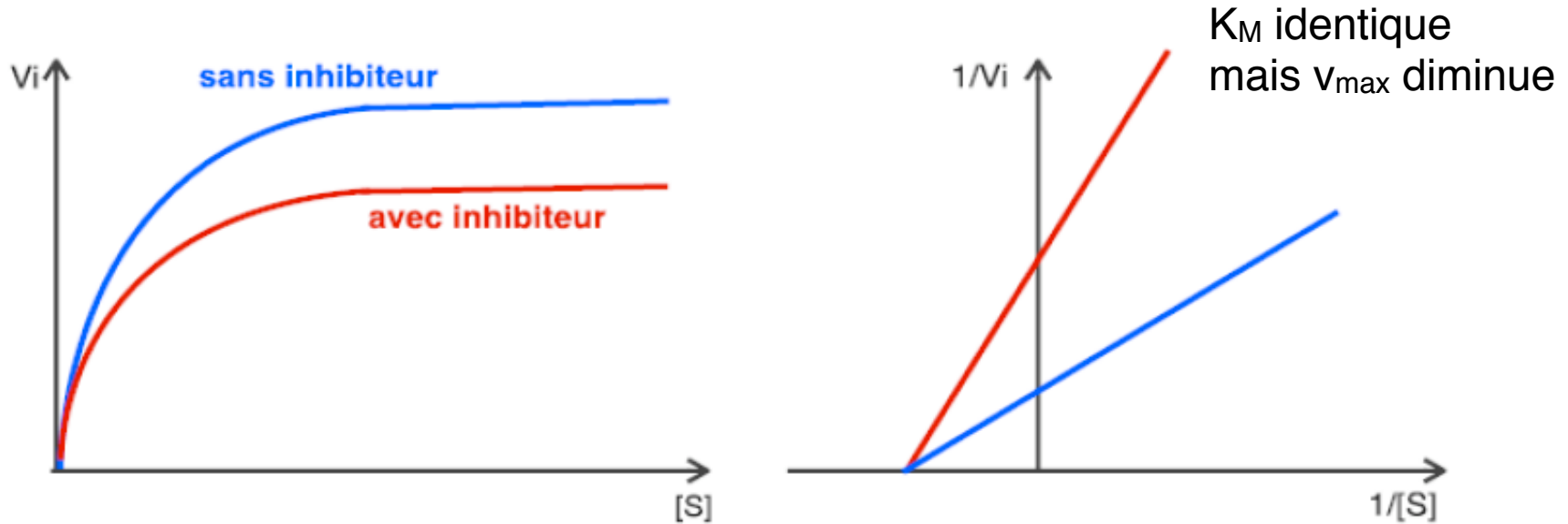


ONPG



PETG

Des inhibiteurs non compétitifs



Le plomb va inhiber la **ferrochelatase** qui sert à la synthèse d'hème, entraînant une intoxication (intoxication au plomb, c'est le saturnisme). Le plomb se lie hors du site actif mais diminue l'activité enzymatique.

Des exemples concrets d'inhibiteurs

Inhibiteur compétitif

La **caféine** inhibe la **phosphodiesterase**, qui dégrade l'AMPc en AMP : le taux d'AMPc reste alors élevé et, dans le cœur, cela augmente la fréquence cardiaque (effet chronotrope +).

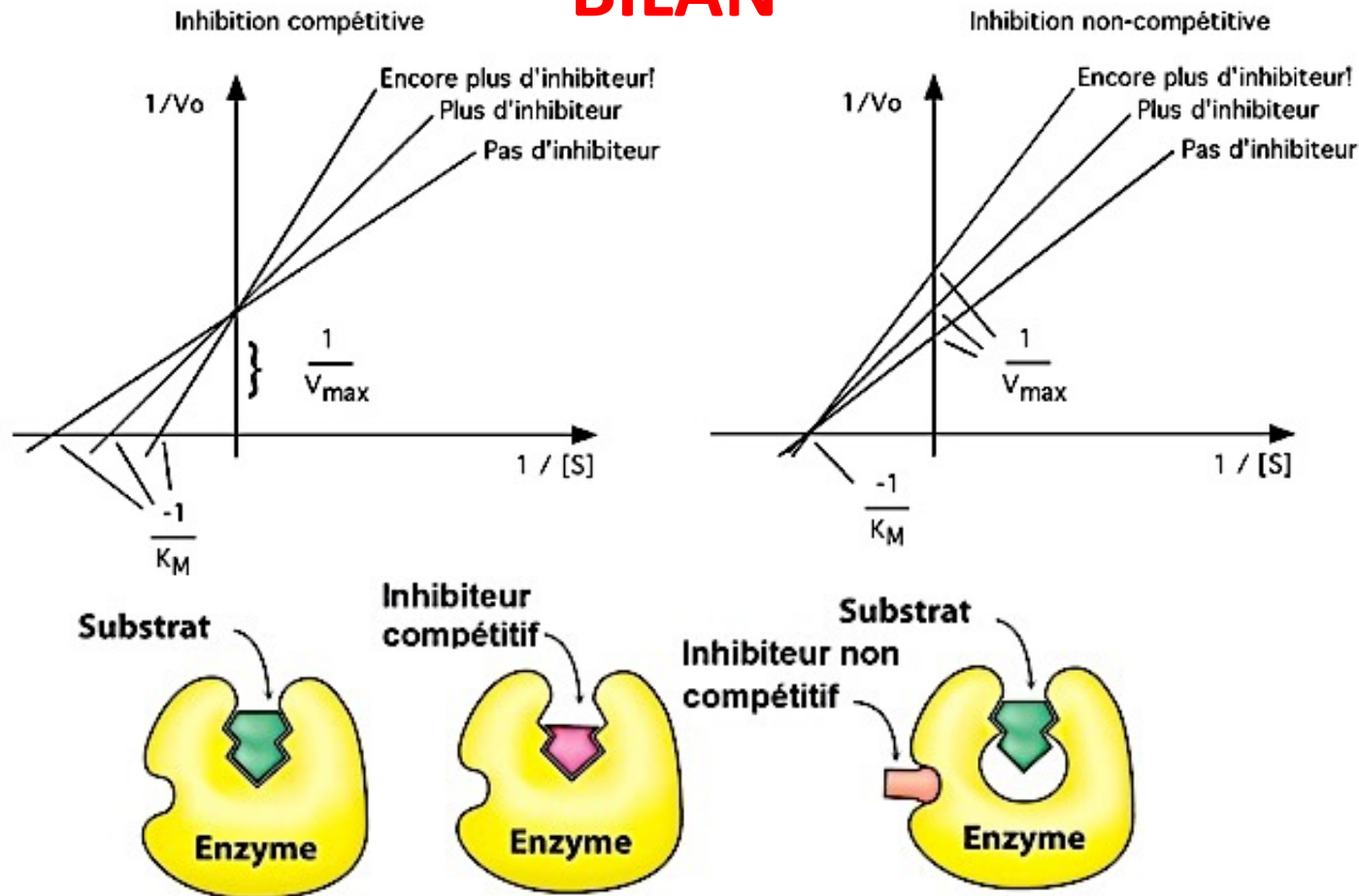
Les **sulfamides** (des antibiotiques) inhibent les **enzymes de synthèse des bases azotées**, bloquant ainsi la multiplication des bactéries.

Inhibiteur non compétitif

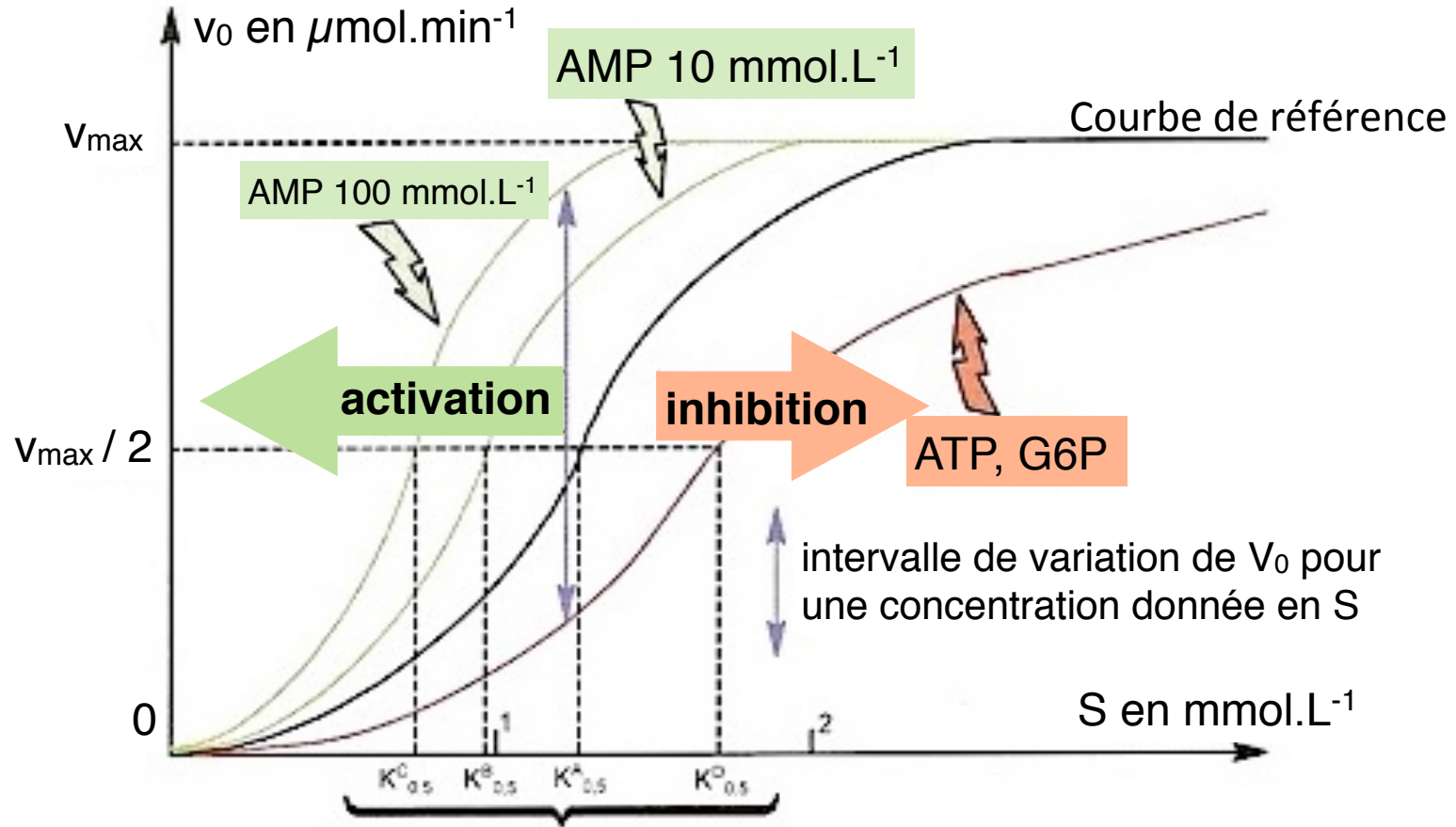
Le **plomb** inhibe la **ferrochélatase**, enzyme indispensable à la formation de l'hème de l'hémoglobine => anémies (saturnisme).

Le **glyphosate** inhibe l'enzyme **EPSP** nécessaire au métabolisme des plantes.

BILAN



Contrôle de la glycogène phosphorylase GPase



domaine d'ajustement de la catalyse

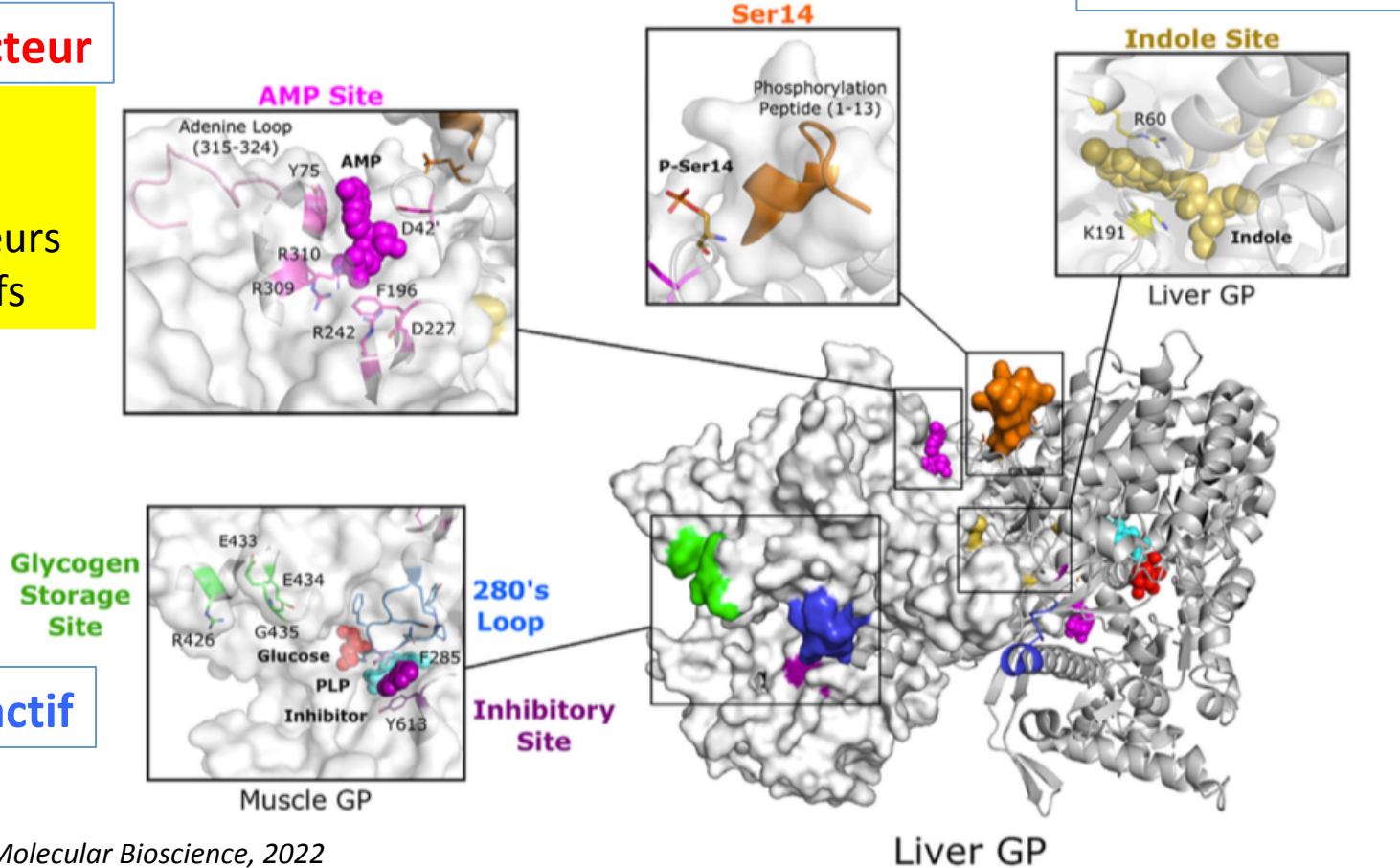
Contrôle de la glycogène phosphorylase GPase

Site effecteur

AMP = effecteur
hétérotrope positif
ATP et G6P = effecteurs
hétéotropes négatifs

Site de phosphorylation

Site effecteur

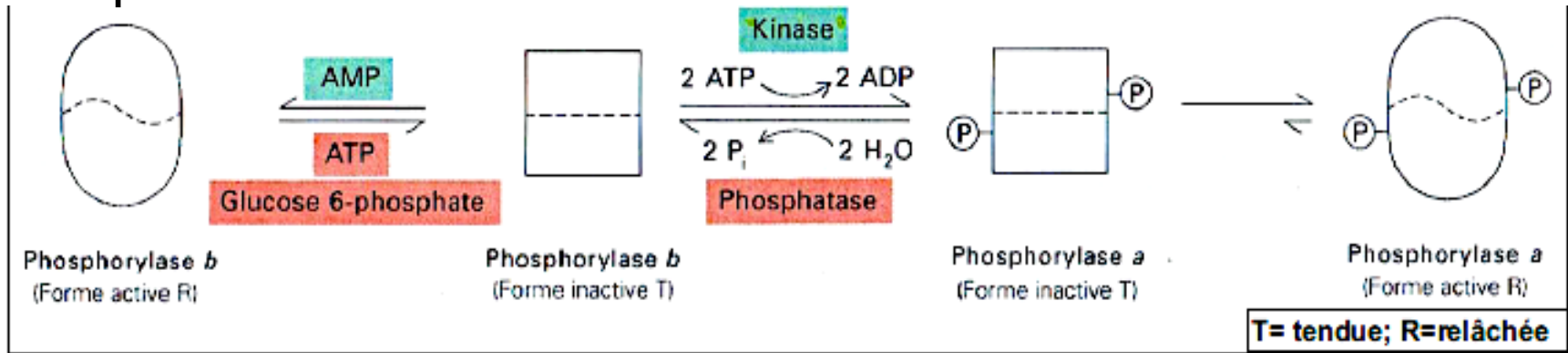


Site actif

Contrôle de la GPase : 2 voies de contrôle

par des effecteurs

par phosphorylation



Deux états:

R=forme active

T=forme inactive

Deux niveaux de phosphorylation:

Phosphorylé (a) = équilibre vers forme R

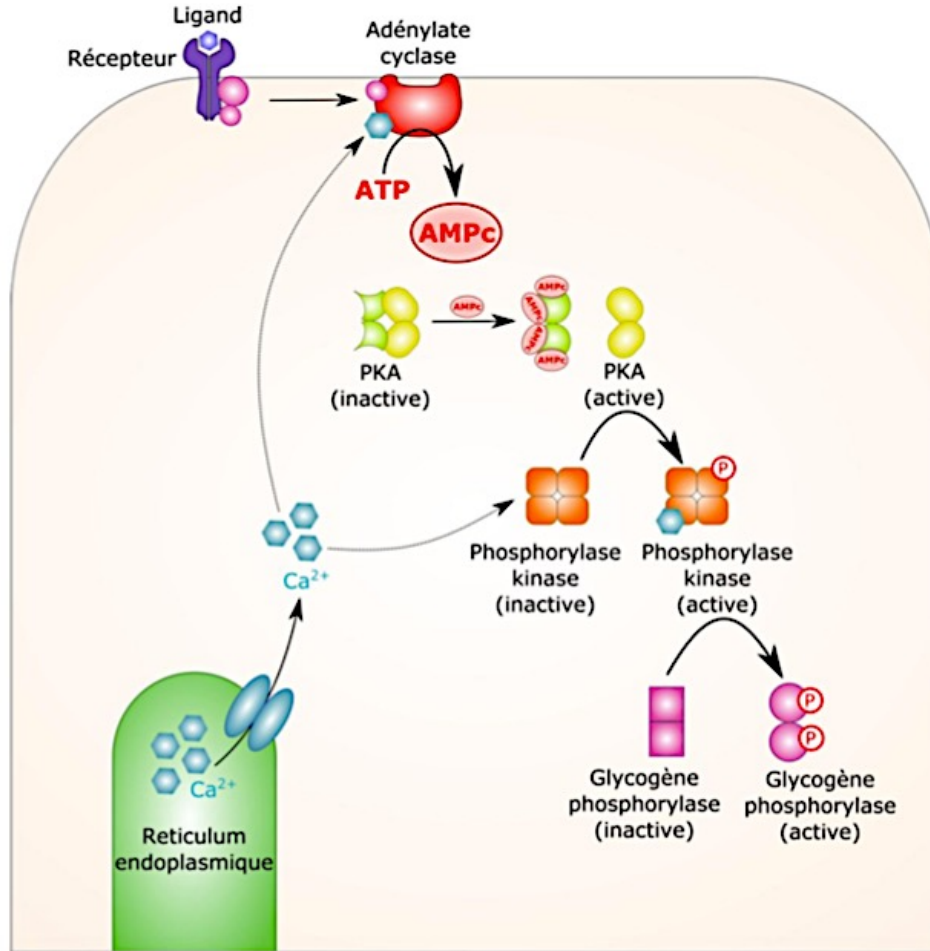
Non Phosphorylé (b) = équilibre contrôlé par des effecteurs

Effecteurs allostériques pour la phosphorylase b:

AMP (signal de besoin d'énergie) → phosphorylase b active → production de glucose

ATP; G6P (pas besoin d'énergie) → phosphorylase b inactive → pas production de glucose

Une voie de régulation de la GPase



BILAN

Pour les **enzymes à cinétique michaélienne** : le contrôle est réalisé par des effecteurs tels les inhibiteurs compétitifs et non compétitifs.

Pour les **enzymes oligomériques** à comportement **coopératif** :

- le contrôle **homotrope** est l'action de l'effecteur **d'un site actif** sur un autre **site actif** ;
- le contrôle **hétérotrope** est l'action d'un **site effecteur** (= allostérique) sur un **site actif**.

Le contrôle est réalisé par des effecteurs qui favorisent la forme T (inhibiteurs) ou la forme R (activateurs).

Vocabulaire

Un effecteur **homotrope** induit un changement de conformation (de T à R) par **coopérativité** : il est un substrat de l'enzyme et lorsqu'il se fixe dans un site actif, il favorise l'accessibilité des autres sites actifs.

→ Effet coopératif d'un ligand sur la fixation d'un ligand de même nature

Un effecteur **hétérotrope** se fixe sur un site effecteur, différent du site actif : la fixation de ce composé, le plus souvent différent d'un substrat de l'enzyme, favorise ou inhibe l'activité enzymatique.

→ Effet d'un ligand sur la fixation d'un autre ligand, de nature différente

Bilan : les voies de contrôle

- **Présence et quantité d'enzyme** : contrôle génétique de la transcription
- **Environnement physico-chimique** de l'enzyme : cas des organites dont le pH est variable (lysosome, chloroplaste)
- **État** de l'enzyme :
 - forme précurseur inactive puis coupée => active (définitif)
 - formes phosphorylée ou non (état réversible)
- **Effecteurs** agissant sur l'affinité ou l'activité
 - Inhibiteurs compétitifs – non compétitifs (enzymes michaeliennes)
 - Activateurs
 - Effecteurs allostériques (homo- ou hétérotropes)

Intérêt pharmaceutique

Les principes actifs sont souvent des inhibiteurs enzymatiques

AZT = inhibiteur de la transcriptase inverse du VIH

Aspirine = inhibiteur de la cyclo-oxygénase

Pénicilline = inhibiteur de la transpeptidase (synthèse de la paroi bactérienne)

Captopril = inhibiteur de la conversion de l'angiotensine
(médicament contre l'hypertension)

Conclusion

Les enzymes accélèrent des réactions chimiques spontanées et assurent le couplage des réactions.

Les enzymes sont très spécifiques.

Leur cinétique est michaelienne ou allostérique.

Les enzymes sont finement contrôlées selon l'activité de la cellule et son environnement.