

**FACULTE DE MEDECINE**

**UNIVERSITE 3 DE CONSTANTINE**

**1<sup>ERE</sup> ANNEE MEDECINE**

# **Modulation de l'activite enzyMatique**

**Dr I.BELKACEM**

**M.A BIOCHIMIE**

# Modulation de l'activité enzymatique

## Introduction

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.**

Des systèmes complexes de régulation de la transcription et/ou de la traduction des gènes codant pour des enzymes modulent la quantité d'enzyme en réponse à des conditions physiologiques changeantes.

### **2 - Le contrôle de l'activité enzymatique.**

L'activité catalytique des enzymes peut être directement modifiée par des altérations structurales et conformationnelles

L'affinité d'association peut être changée par la présence de **protéines** ou de **sous-unités régulatrices**, par **une modification covalente** (en général une phosphorylation), **une activation protéolytique** et/ou **une régulation allostérique**.

## **I-Les facteurs influençant la réaction enzymatique**

### **I-1-Les facteurs physiques**

#### **A-le pH**

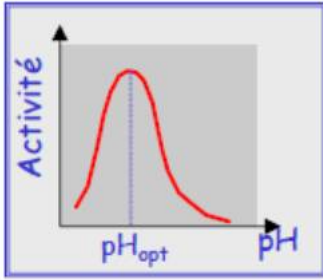
Les réactions enzymatiques sont sensibles au pH, il a deux effets sur la réaction enzymatique :

- A des **pH extrêmes la vitesse de réaction est nulle**.

- Aux valeurs intermédiaires, il influence sur l'activité en modifiant l'état d'ionisation des chaînes latérales des acides aminés du site actif et du substrat.

La résultante de ces deux effets se traduit par une courbe en « cloche » (gaussienne) passant par une valeur maximale pour un pH dit optimal.

Le pH optimum varie beaucoup selon les enzymes, il peut être très acide (entre 1,5 et 2 pour la pepsine), ou très basique (entre 9,5 et 10) pour l'arginase) mais le plus souvent il est voisin de la neutralité (entre 6 et 8)



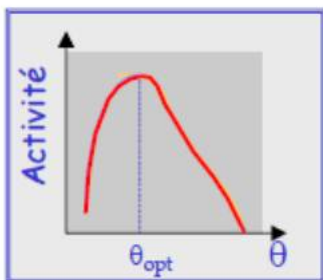
## **B-la température**

Les enzymes sont sensibles à la température.

-dans la zone des températures les plus basses (entre 0 et 40°C environ): on observe une augmentation de la vitesse de réaction si température augmente, qui s'explique par une augmentation du complexe activé lorsqu' on fournit plus d'énergie sous forme thermique au système en réaction.

- puis au-delà d'une certaine température qui varie selon les enzymes (45°C environ) : on observe inactivation de l'enzyme : dénaturation thermique

-- > **globalement la température augmente la vitesse de réaction jusqu'à une certaine limite.**



## **I-2-Les effecteurs chimiques**

On distingue **les inhibiteurs** qui diminuent l'activité enzymatique, et **les activateurs** qui l'augmentent

### **1- les enzymes michaeliennes**

#### **A. les inhibiteurs.**

En plus de leur substrat les enzymes sont capables de fixer des substances dont elles ne peuvent catalyser la conversion.

Ces substances sont appelées inhibiteurs.

Elles ralentissent ou arrêtent l'activité catalytique de l'enzyme.

On distingue différents types d'inhibiteurs:

1. Les inhibiteurs irréversibles

Ils sont souvent d'origine non biologique, ils ne présentent pas d'analogies structurales avec le substrat.

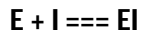
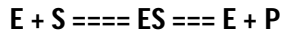
Ils se fixent de manière covalente sur la protéine enzymatique, de manière irréversible.

2. Les inhibiteurs réversibles

Ce sont des substances qui ne réagissent pas de manière covalente avec l'enzyme.

On en distingue trois types:

**a. Les inhibiteurs compétitifs**



$k_i = \dots\dots\dots$



$K_i$  constante de dissociation de l'inhibiteur

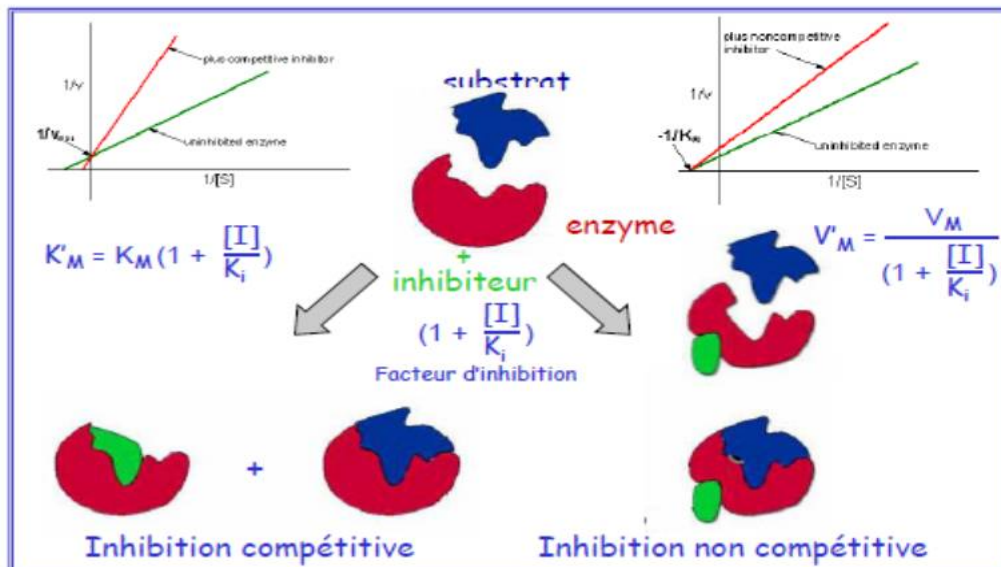
Leur structure est analogue à celle des substrats, ce qui explique qu'ils agissent sur le site actif et entre en compétition avec le substrat.

Ces inhibiteurs ne peuvent pas être transformés par l'enzyme en produit quelconque.

L'inhibition peut être levée en présence d'un très large excès de substrat.

**b. Les inhibiteurs non compétitifs**

- Ce sont des composés biologiques dont la structure est très différente de celle du substrat.
- Ils n'agissent pas sur le site actif, en effet, le substrat et l'inhibiteur peuvent se lier simultanément à l'enzyme sans qu'il y ait de compétition entre les deux.
- Comme pour les autres inhibiteurs, ils ne pourront être transformés en produit quelconque.
- Un très large excès en substrat ne pourra lever l'inhibition.



**c-les inhibiteurs incompétitifs**

C'est un mode assez fréquent, combinant inhibition compétitive et non compétitive

## **B. les activateurs**

Ce sont des substances qui favorisent l'activité catalytique de l'enzyme. Ils sont de différents types:

### **1. Activation par des ions**

- $Mg^{2+}$  : activateur des kinases et des phosphatases
- $Zn^{2+}$ : activateur de l'anhydrase carbonique
- $Cl^-$ : activateur de l'amylase

Ces enzymes ne peuvent agir qu'en présence de ces ions activateurs.

### **2-Activation par protéolyse limitée (irréversible) :**

Par clivage spécifique d'une ou plusieurs liaisons peptidiques.

**3-Activation par modification covalente (réversible)** L'enzyme coexiste sous deux formes inter convertibles, l'une phosphorylée, l'autre non phosphorylée. Pour une enzyme donnée, l'une est active et l'autre est inactive. La conversion enzymatique de l'une en l'autre forme, permet l'activation ou l'inactivation de l'enzyme.

## **2-les enzymes allostériques**

### **a. propriétés**

- Enzymes dont l'activité catalytique peut être modifiée par la présence d'effecteurs allostériques.
- Ces enzymes possèdent **un site actif** responsable de l'activité catalytique de l'enzyme et un ou plusieurs **sites régulateurs ou allostériques** ou peuvent se fixer des effecteurs allostériques positifs (activateurs) ou négatifs (inhibiteurs) n'ayant aucune analogie structurale avec le substrat.
- De la même manière que le site catalytique est spécifique du substrat, le site régulateur est spécifique de l'effecteur.
- Les enzymes allostériques ont une structure quaternaire, leurs sous unités sont disposées de manière à ce que la molécule ait **un axe de symétrie**
- chaque sous unité peut fixer une molécule de substrat
- Les enzymes allostériques se distinguent des autres enzymes (dites michaeliennes) par leur courbe  $v_i=f([S])$  qui n'est pas une **hyperbole équilatère**, mais une courbe **sigmoïde** (en "S")
- Le caractère sigmoïde de la courbe s'explique par le fait que **la fixation du substrat sur l'enzyme augmente l'affinité de l'enzyme pour le substrat : c'est l'effet coopératif**

### **b. la cinétique allostérique .**

- Lorsque on étudie la vitesse de fonctionnement de ces enzymes on observe **une courbe sigmoïde**. Cette courbe est caractéristique des enzymes allostériques.

On peut distinguer deux étapes dans le fonctionnement de ces enzymes allostériques:

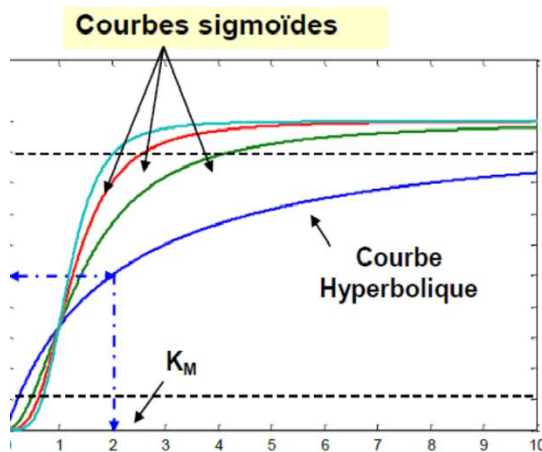
#### **1-Première partie:**

Au départ les enzymes allostériques présentent peu d'affinité pour le substrat.

## 2-Seconde partie:

C'est la fixation d'une première molécule de substrat qui facilite la fixation de la seconde et ainsi de suite, on parle de coopérativité positive.

--> cette courbe en S peut être obtenue lorsque l'on étudie le comportement de l'affinité de l'hémoglobine à l'oxygène.



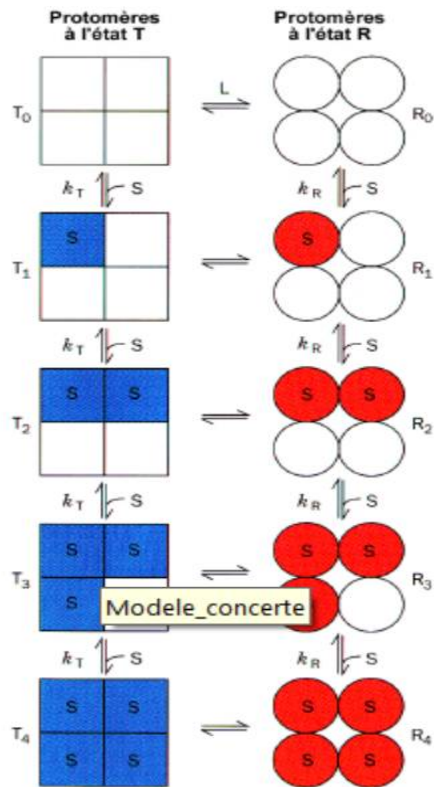
-Deux modèles ont été proposés pour rendre compte de la coopérativité homotrope : **le modèle concerté de J.Monod** et **le modèle séquentiel de D.koshland**  
L'un et l'autre impliquent que l'enzyme a 2 conformations extrêmes, qui diffèrent par leurs structures tertiaire et quaternaire :

- ❖ La conformation T (tendue), a faible affinité pour le substrat
- ❖ La conformation R (relâchée), a forte affinité pour le substrat

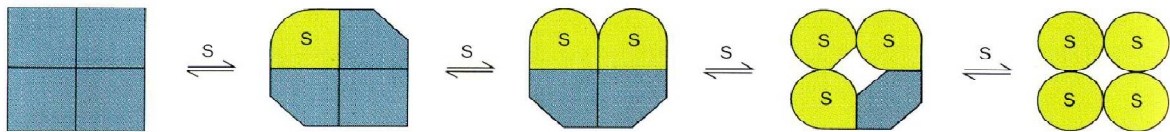
L'augmentation de la concentration du substrat entraîne une augmentation de la proportion des molécules d'enzyme en configuration R

**Mais ils s'opposent sur les modalités de transition T→R**

Selon le modèle concerté :



Sel on le model sequentiel :



### c-. Les effecteurs allostériques

Il existe deux types d'effecteurs allostériques:

- les inhibiteurs : qui diminuent l'affinité de l'enzyme pour le substrat
- les activateurs : qui augmentent l'affinité de l'enzyme pour le substrat

C'est l'effet allostérique qui est **un phénomène hétérotopique** (effet d'un ligand sur la fixation d'un autre ligand)

### -d-Importance de l'allostérie

Elle confère à l'enzyme une grande sensibilité de son activité aux variations de concentration de substrats et d'effecteurs.

Les enzymes allostériques permettent souvent une régulation métabolique de chaînes de réaction.

Le métabolite terminal d'une chaîne de réaction peut constituer un effecteur inhibiteur. En effet, il va provoquer un changement de conformation de l'enzyme allostérique présente en début de la chaîne réactionnelle, cela empêchera la fixation du substrat de l'enzyme.

On appelle ce mécanisme **rétro inhibition ou feed-back**.

