

Les enzymes allostériques

Plan

- Introduction
- I. Régulation allostérique
- II. Les effecteurs allostériques
- III. Régulation de l'activité enzymatique par l'effet allostérique
- IV. Notion de coopérativité
- V. Modèles moléculaire
- VI. Caractéristiques cinétiques des enzymes allostériques
- VII. Importance de la régulation allostérique
- Conclusion

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 sont 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.

Certaines enzymes possèdent des propriétés qui leur permettent spécifiquement de jouer un rôle de régulation du métabolisme. De telles enzymes hautement spécialisées, sont appelées : enzymes régulatrices tels que les enzymes allostériques.

I.Régulation allostérique

I.1.Définition de l'enzyme allostérique :

Les enzymes allostériques sont des enzymes polymériques ayant des sous unités en nombre paire, le plus souvent quatre (04) et dont l'activité enzymatique varie en fonction de la conformation de leurs monomères.

Allo: autre ; Stereos: site ou forme

- Allostérie= autre site

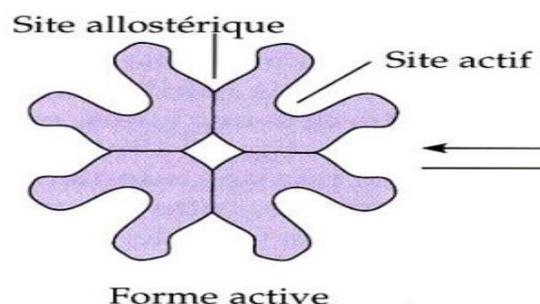


Figure 1 : Représentation d'une enzyme allostérique

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.

I.2. Classification

D'après Monod ; Wyman et Changeux (1965), on distingue 3 groupes d'enzymes de régulation :

1. Enzyme homotropiques : Le substrat dans ce groupe joue également le rôle de modulateur, il accélère l'activité enzymatique

2. Enzyme hétérotropiques : Ces enzymes sont stimulés ou inhibés par des substances de régulation inhabituelles et différentes du substrat, il s'agit d'effecteurs

3. Enzyme homo-hétérotropique : Dans ce groupe, les enzymes ont pour effecteurs le substrat et d'autres molécules.

II. Enzymes et effecteurs allostériques

La molécule qui se lie au site allostérique est appelée effectrice (elle peut aussi être appelée modulatrice) et elle régule l'activité de l'enzyme à laquelle elle se lie.

L'activité de l'enzyme est augmentée lorsqu'un effecteur allostérique positif se lie au site allostérique.

Tandis que l'activité de l'enzyme est diminuée lorsqu'un effecteur allostérique négatif se lie au site allostérique - ils inhibent l'enzyme.

II.1. Action des effecteurs allostériques

Ce sont des substances qui agissent comme activateurs ou inhibiteurs en modifiant la conformation des sites de liaison au substrat, ce qui change l'affinité pour le substrat.

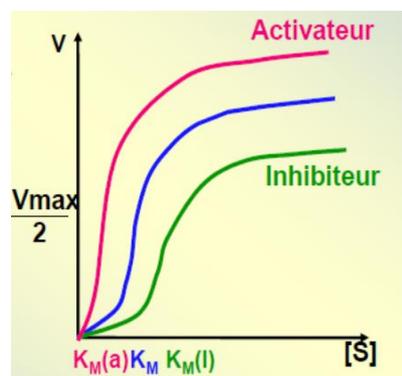


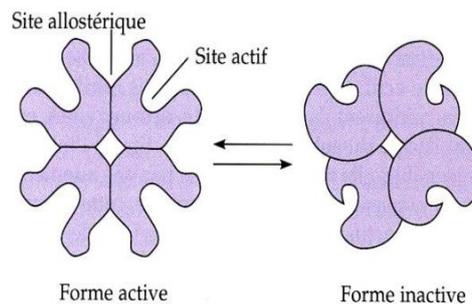
Figure 1 : mode d'action des effecteurs allostériques

✚ **Activateurs allostériques :**

Augmentent l'affinité de l'enzyme pour le substrat, lui permettant d'agir à de faible concentration en substrat

✚ **Inhibiteurs allostériques :**

Comme les inhibiteurs compétitifs, diminuent l'affinité de l'enzyme pour le substrat



III. Régulation de l'activité enzymatique par 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= enzyme régulatrice 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.

Exemple :

- La thréonine-désaminase enzyme située au début de la chaîne de synthèse de l'isoleucine est inhibée par isoleucine

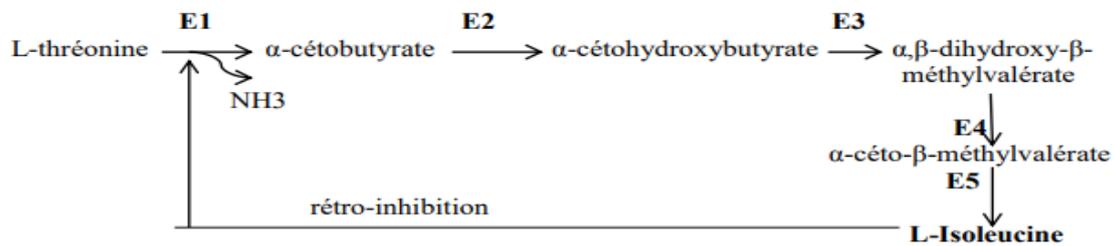


Figure2. Rétro-inhibition (feed back control) de l'enzyme thréonine-désaminase

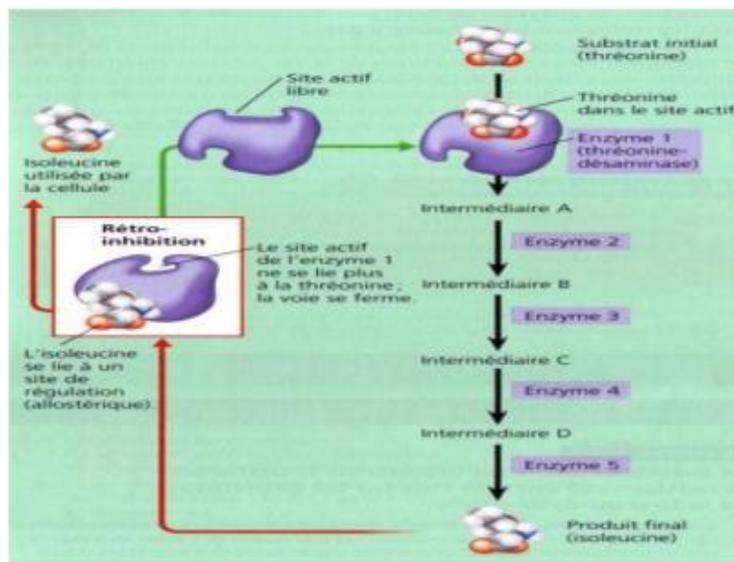


Figure 2 : rétro-contrôle des enzymes allostériques

Le rôle de ces contrôles allostériques est de moduler l'activité de cette enzyme-clé en fonction des besoins énergétiques de la cellule.

Les **inhibiteurs** sont tous des indicateurs d'un **état de charge énergétique élevé** de la cellule, alors que les **activateurs** sont des indicateurs d'un **manque de ressources énergétiques**.

IV. Notion de 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, c'est-à-dire qu'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 des ligands (substrats, effecteur) de l'enzyme soit en augmentant la coopérativité ou en diminuant la coopérativité.

V. Modèles moléculaire

Deux modèles différents ont été proposés pour expliquer la fixation coopérative des ligands. Ils reposent sur l'hypothèse, confirmée expérimentalement, de l'existence de deux conformations tridimensionnelles distinctes pour l'enzyme allostérique, l'une active, l'autre inactive. La conformation active est appelée relâchée (R), tandis que la forme inactive est appelée tendue (T). La forme R fixe le substrat et l'activateur, alors que la forme T fixe les inhibiteurs. Substrats et effecteurs s'appellent ligands de l'enzyme allostérique.

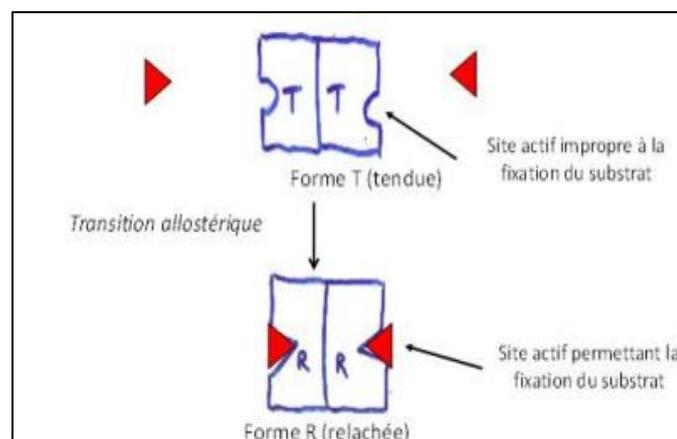


Figure 3 : la transition allostérique entre les états T et R

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

Une enzyme allostérique n'existe que sous 2 conformations, actives ou inactives. Toutes les sous unités sont soit sous forme actives, 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):

La transition TR se fait en bloc, la fixation d'un substrat à une sous unité induit sa transition, et facilitera la transition des autres sous unités voisines.

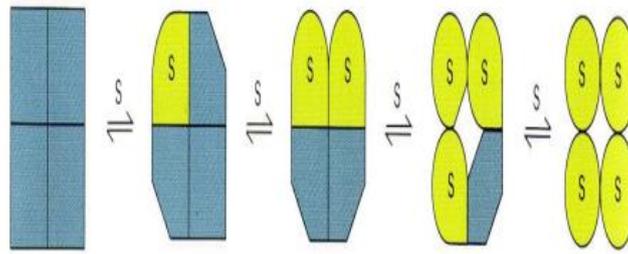


Figure 4 : Liaison séquentielle du ligand dans le modèle séquentiel de l'allostérie

VI. Caractéristiques cinétiques des enzymes allostériques

Les enzymes allostériques ne répondent pas aux cinétiques classiques de Michaelis-Menten, mais à une courbe sigmoïde traduisant un phénomène de coopérativité. En effet, dans les enzymes allostériques, un site actif d'une molécule d'enzyme peut affecter un autre site actif de la même molécule d'enzyme.

Une conséquence de cette interaction entre les sous-unités est que sur le plan cinétique, la coopérativité se manifeste par des courbes vitesse-substrat de formes non plus hyperboliques mais sigmoïdales. Tout se passe comme si les premières molécules de substrat se fixaient difficilement mais qu'une fois fixées, elles favorisent la fixation des suivantes.

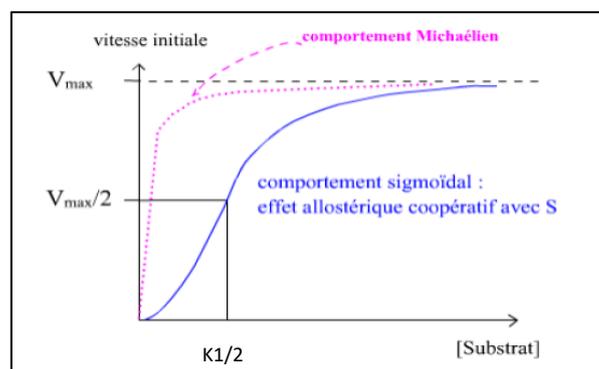


Figure 5 : Courbe avec un comportement Michaelien pour l'un et allostérique pour l'autre.

Il n'est plus possible de définir la K_m comme en cinétique Michaelienne. On parle donc de façon purement descriptive de $K_{1/2}$: La concentration de substrat qui donne la moitié de la vitesse maximale.

VII. Importance de la régulation allostérique

La régulation allostérique joue un rôle très important dans la vie cellulaire. Elle permet de moduler la synthèse ou la dégradation d'un composé en fonction de sa concentration et d'adapter ainsi le métabolisme de la cellule à ses besoins du moment. La rétro-inhibition (feedback) empêche l'accumulation des produits synthétisés alors que les activateurs allostériques favorisent la synthèse d'un composé important dont la concentration devient relativement insuffisante dans le milieu cellulaire.

Conclusion

Les enzymes allostériques sont caractérisés par une courbe sigmoïde (coopérativité) et la modulation de l'activité se fait par des effecteurs. Toutes les enzymes allostériques sont construites 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.