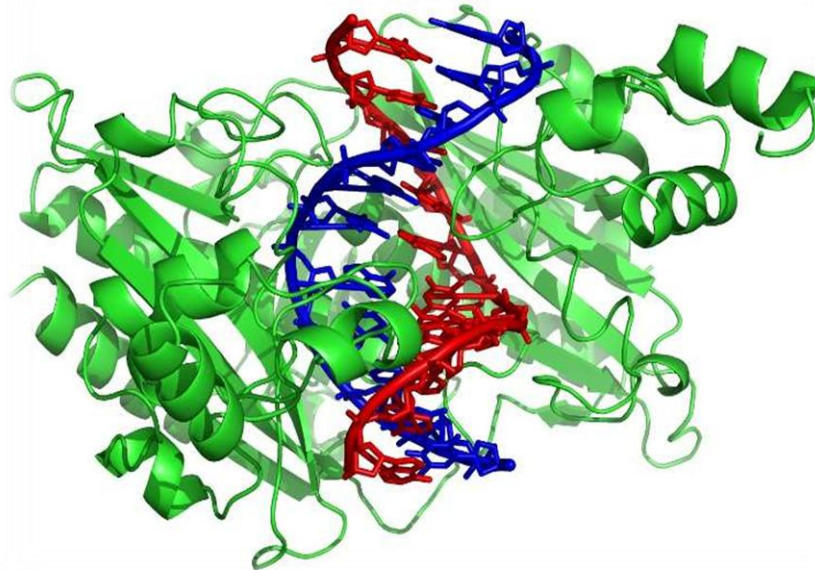




Université de RELIZANE
Faculté des Sciences et de la Technologie
Département: Sciences biologiques



Les effecteurs (Les inhibiteurs)



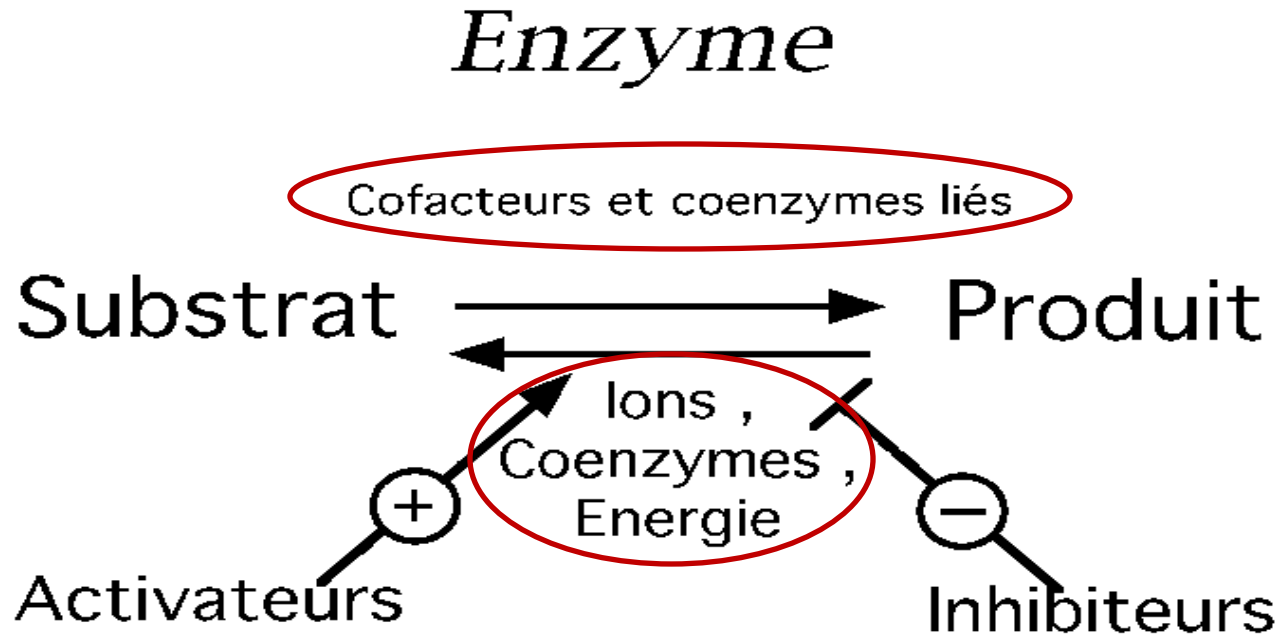
Dr Berzou

Année universitaire : 2021/2022

I. Introduction

Masse Moléculaire
Isoenzymes

Classification



❖ Le substrat, produit, l'enzyme, les ions, les coenzymes et l'énergie sont les facteurs indispensables à la réaction enzymatique.

❖ Certaines molécules qui entrent en liaison avec l'enzyme et les ligands, peuvent avoir un effet positif ou négatif. Ils peuvent favoriser ou au contraire contrarier le déroulement de la réaction.

1. Les facteurs influençant la réaction enzymatique

➤ Est tout **corps chimique**, **minéral** ou **organique** capable de **modifier la cinétique** des réactions enzymatiques. Il peut être soit activateur ou inhibiteur.

1.1 Les activateurs chimiques

➤ Est tout **agent chimique**, qui par sa liaison avec l'enzyme accélère la vitesse de la réaction enzymatique.

❑ Plusieurs types existent

1.1.1 Ions métalliques

- Ils favorisent une bonne conformation de l'enzyme
- La fixation du substrat
- Participe de manière directe à la catalyse

-Exemple: **Kinases activées** par Mg^{+2}

1.1.2 Activation des pro-enzymes inactifs

➤ La plupart des enzymes protéolytiques sont synthétisés sous forme de précurseurs inactifs, l'élimination d'une séquence d'acides aminés le rend actif.

-Exemple : **Trypsinogène** $\longrightarrow$ **Trypsine** + **Hexapeptide**

1.1.3 Activation par fixation covalente d'un groupement chimique

➤ l'enzyme peut exister entre deux formes inter-convertibles, l'une active et l'autre non-active.

-Exemple : **Phosphorylase** $\xrightarrow[\text{kinase}]{\text{Phosphorylase b}}$ **Phosphorylase**
Active (a) Inactive (b)

1.1.4 Activation par fixation des coenzymes (les vitamines)

1.2-Les activateurs physique-chimie

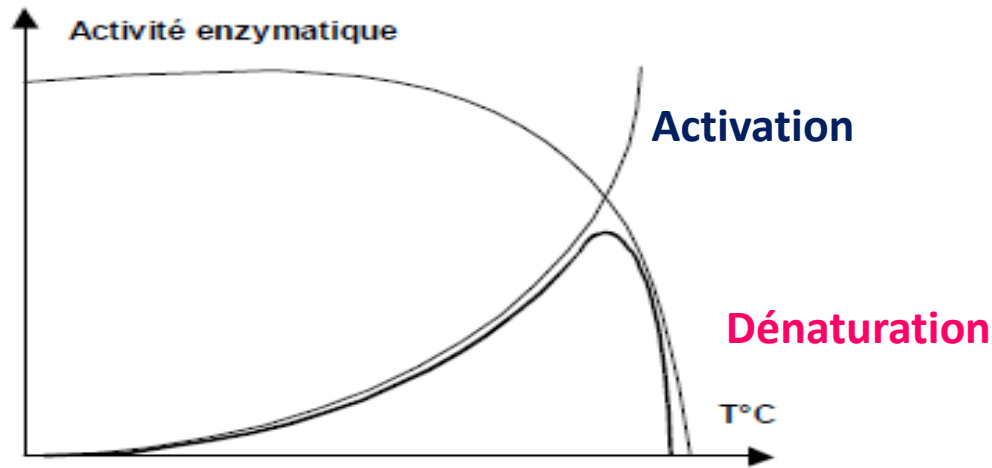


Fig. 1 Influence de la température sur l'activité enzymatique.

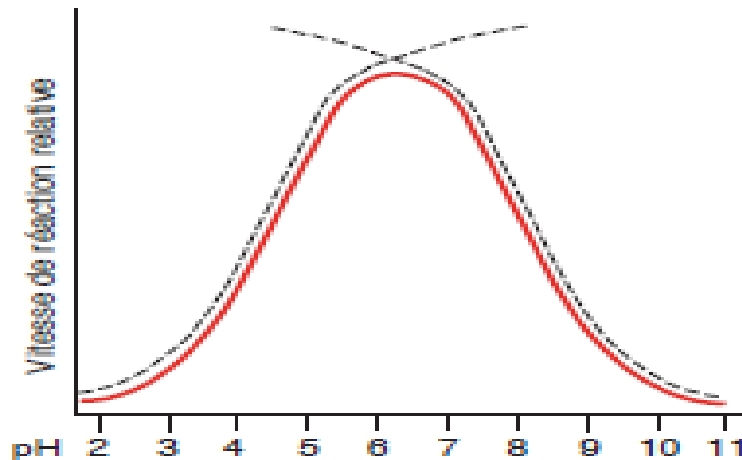
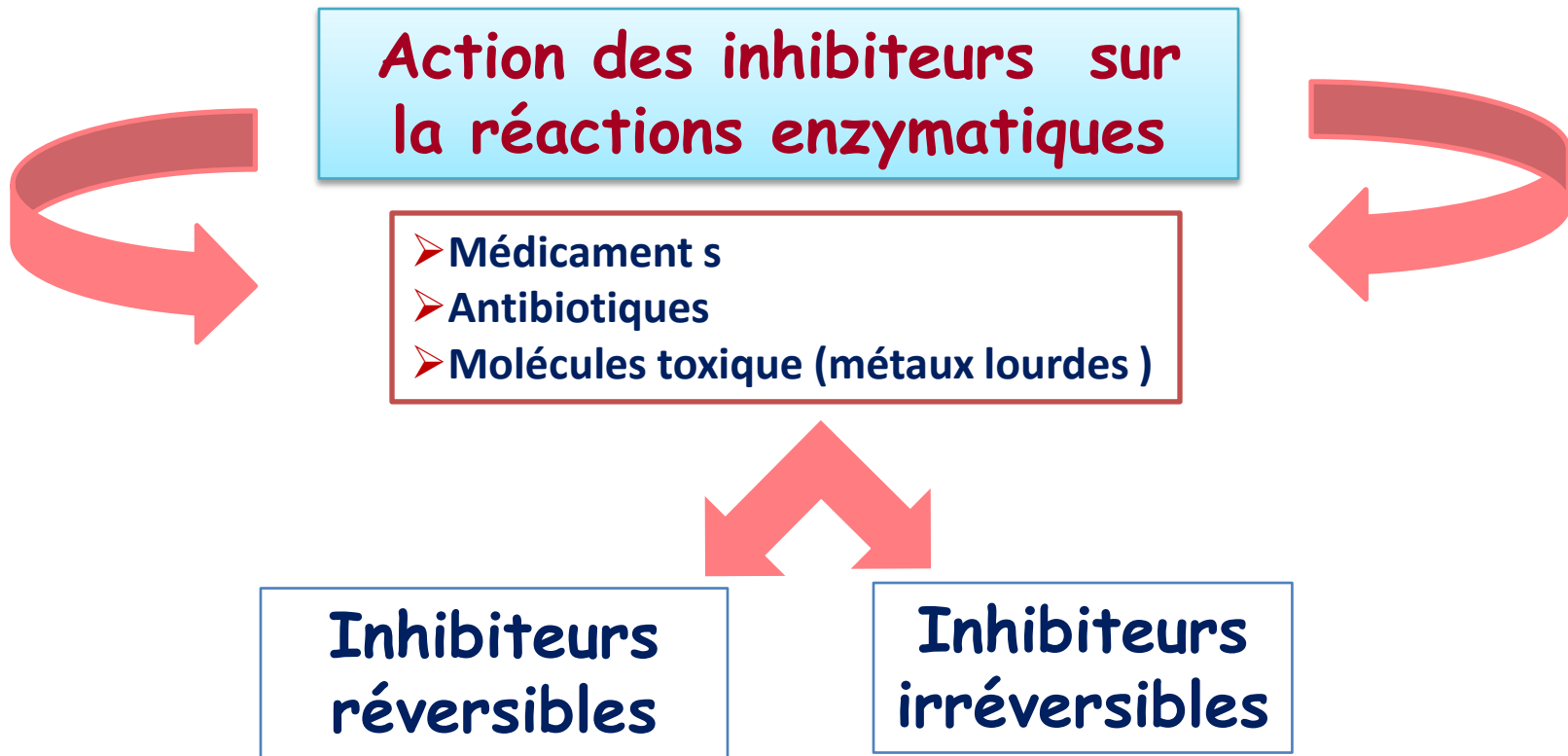


Fig. 2 Influence du pH sur l'activité enzymatique

2. Les inhibiteurs enzymatiques

❖ Des inhibiteurs enzymatiques sont des espèces qui sont capables de diminuer et ralentir l'activité enzymatique.



❑ Intérêt

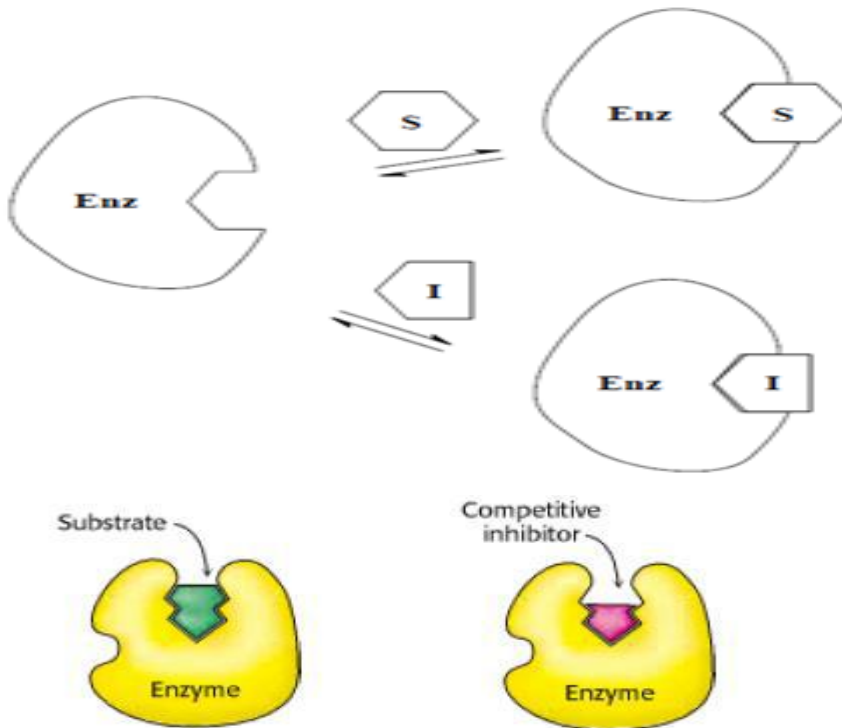
- Mécanisme essentiel de contrôle des systèmes biologiques.
- Source d'information sur le mécanisme d'action des enzymes.

2.1- Les inhibiteurs réversibles

➤ On distingue trois types d'inhibition réversible, l'inhibition compétitif, l'inhibiteur non compétitif, l'inhibiteur anti-compétitif.

2.1.1 Inhibition compétitive

➤ La fixation de l'inhibiteur sur l'enzyme empêche la fixation du substrat et inversement.



➤ L'inhibiteur entre en compétition avec les molécules de substrat pour se lier au site actif.

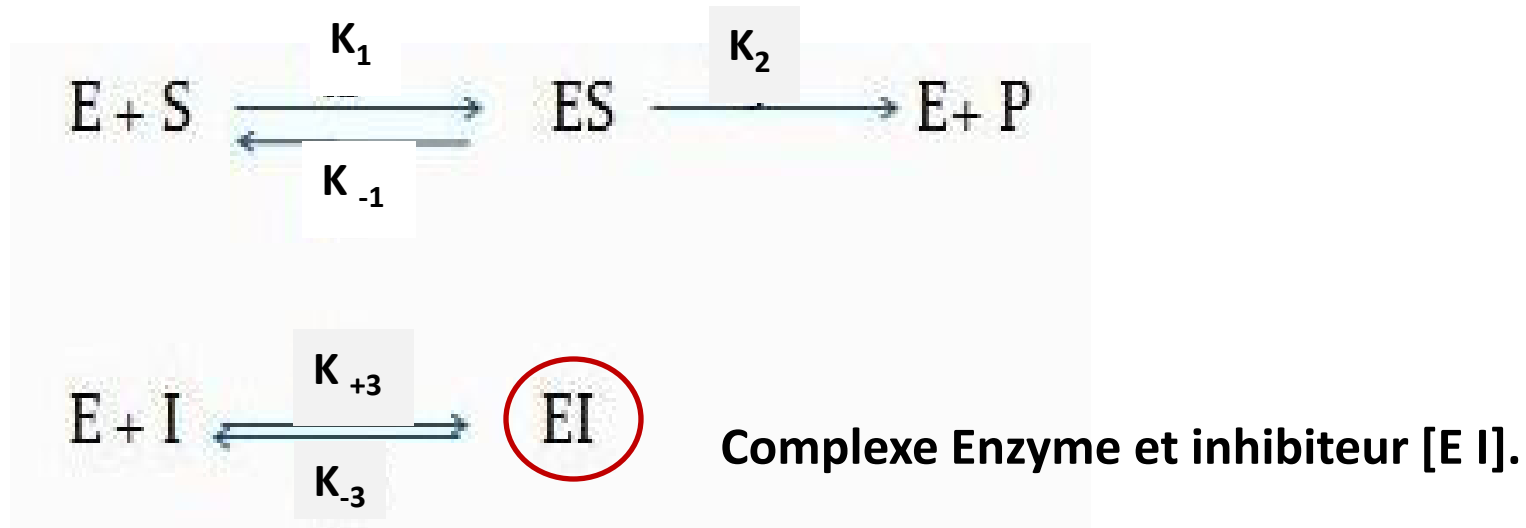
➤ Se lie de façon réversible.

➤ L'inhibiteur a une analogie avec le site actif.

Fig.3 Fixation d'inhibition compétitive

2.1.1.1 Cinétique de l'Inhibition compétitive (équation)

➤ L'étude de la cinétique amène a se schéma suivant



➤ On isole le K_i de l'inhibiteur $K_i = \frac{k_{+3}}{k_{-3}}$

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

➤ Constante de dissociation de ce complexe [E I] soit K_i

$$\frac{[E][I]}{[EI]} = K_i$$

$$[E_{\text{total}}] = [E] + [ES] + [EI] \longrightarrow \text{L'équation de la conservation de l'enzyme}$$

$$v = V_{\text{max}} \frac{[ES]}{[E_{\text{total}}]}$$

$$v = V_{\text{max}} \frac{[S]}{K_m(1 + \frac{[I]}{K_i}) + [S]}$$

L'équation de la vitesse Inhibiteur compétitif

$$\frac{1}{V} = \frac{K_m}{V_{\text{max}}} \left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right) \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\text{max}}}$$

L'équation de la représentation graphique

2.1.1.2 Comportement d'un inhibiteur compétitif

➤ $V_{\max}$ inchange (ou peu)

➤ K_m augmente

L'affinité de l'enzyme pour son [S] diminue, lorsque la [c] en inhibiteur augmente.

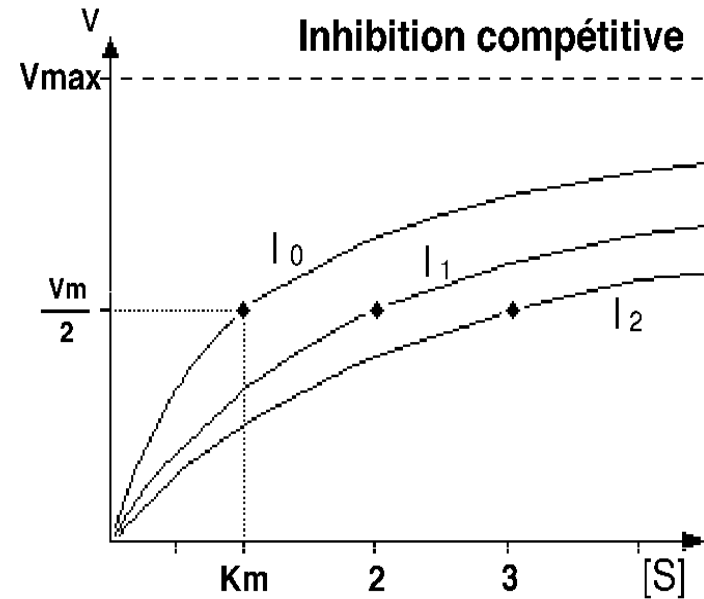
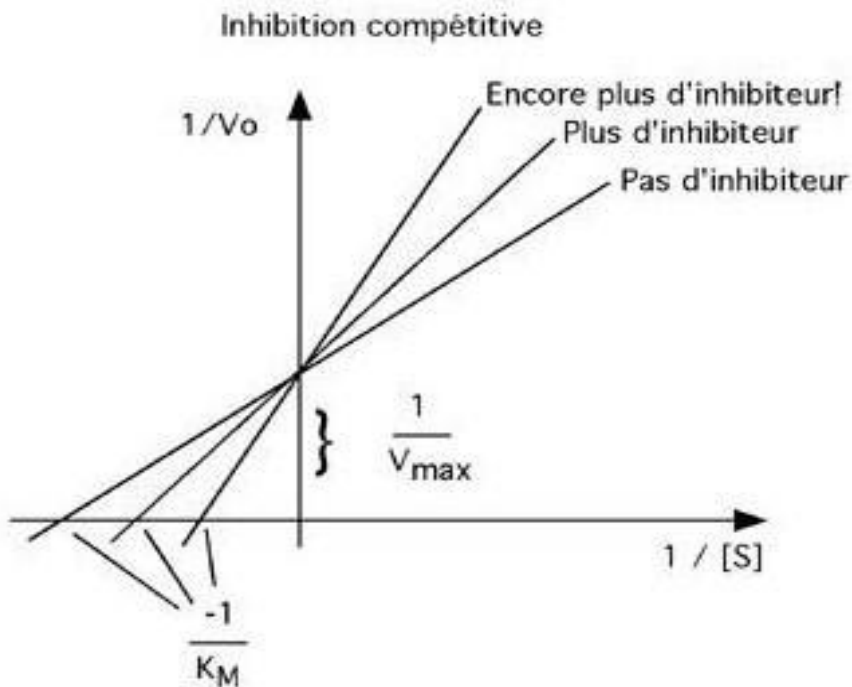


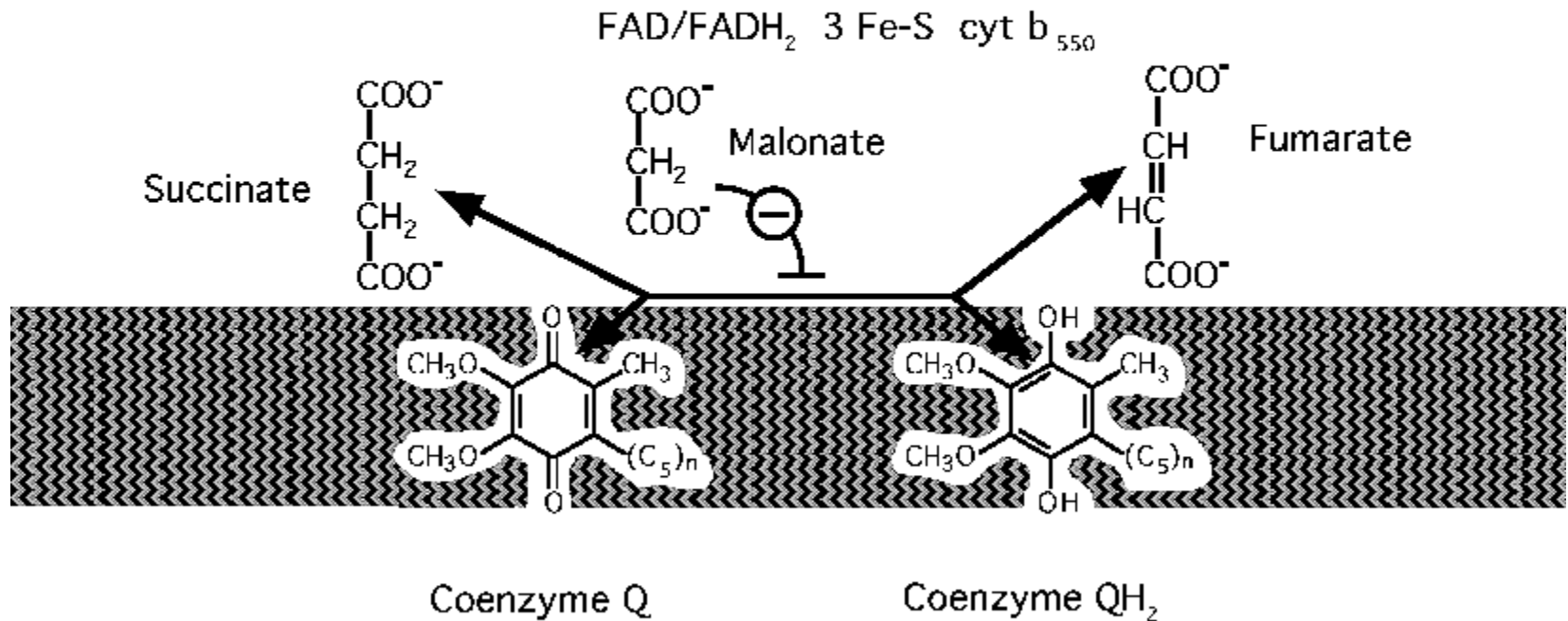
Fig. 4 Évolution de la présentation de Lineweaver et Burk de l'enzyme en fonction de la concentration de l'inhibiteur compétitif

Exemple d'inhibition compétitive : la succinate déshydrogénase

130000

1.3.5.1

Succinate déshydrogénase (Complexe II)



2.1.2 Inhibition non compétitive

- Les sites de fixation du substrat et de l'inhibiteur sont distincts. Les inhibiteurs non compétitifs n'ont pas d'homologie structurale avec le substrat.
- l'inhibiteur se fixe à l'enzyme libre [E] et au complexe [ES] ; de même, le substrat se fixe à l'enzyme libre [E] et au complexe [EI].
- La fixation de [I] sur l'enzyme ne modifie pas K_m . La fixation de [S] sur l'enzyme ne modifie pas K_i .

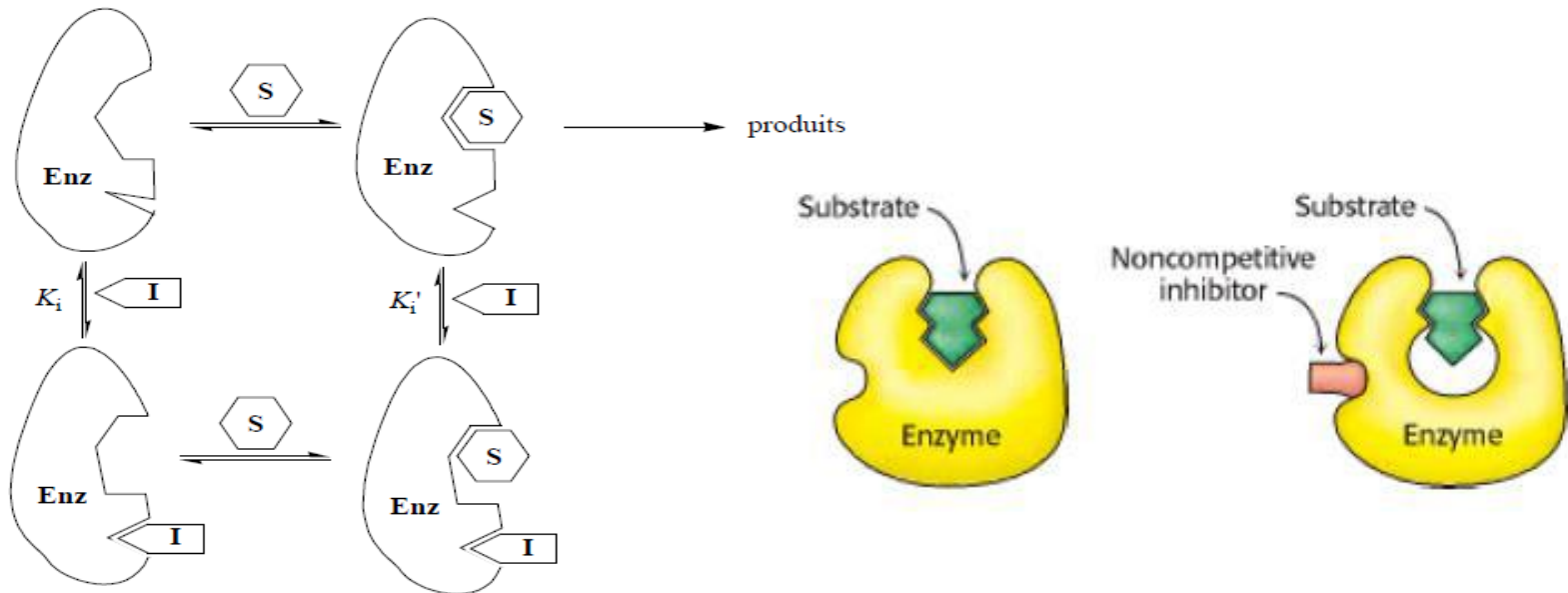
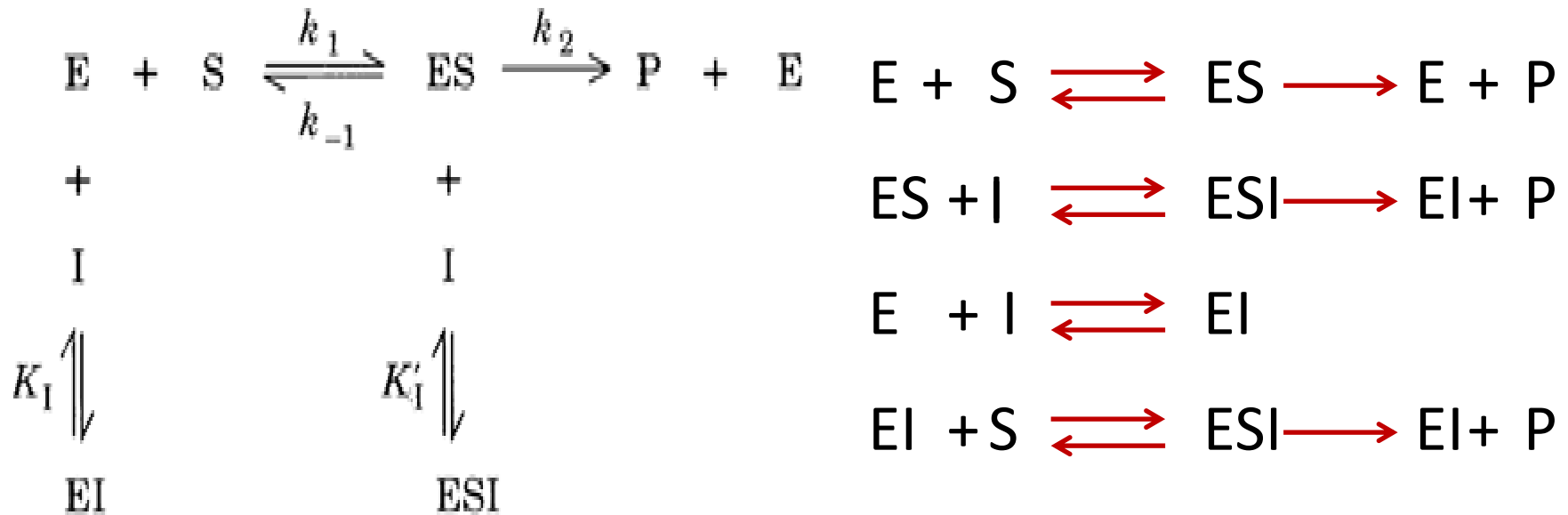


Fig.5 Schéma de type de l'inhibition non compétitive

2.1.2 Cinétique de l'Inhibition non compétitive (équation)

➤ L'étude cinétique conduit au schéma suivant



➤ Ce qui nous donne une nouvelle expression de la vitesse

$$v = \frac{V_{\max}}{1 + \frac{[I]}{K_I}} \cdot \frac{[S]}{K_m + [S]} \longrightarrow \text{Vmax apparente} \qquad v = \frac{V_{\max}}{1 + \frac{[I]}{K_I}}$$

➤ Interprétation

➤ K_m reste inchangée

➤ V_{max} est abaissée

$$\frac{1}{V} = \frac{K_m}{V_{max}} \cdot \frac{1}{[S]} \cdot \left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right) + \frac{1}{V_{max}} \cdot \left(1 + \frac{[I]}{K_i} \right)$$

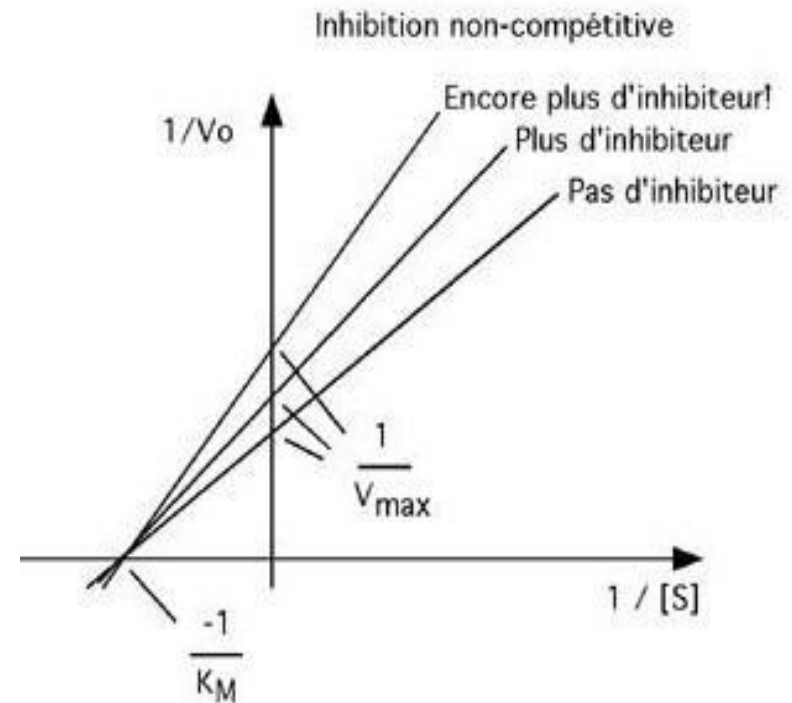
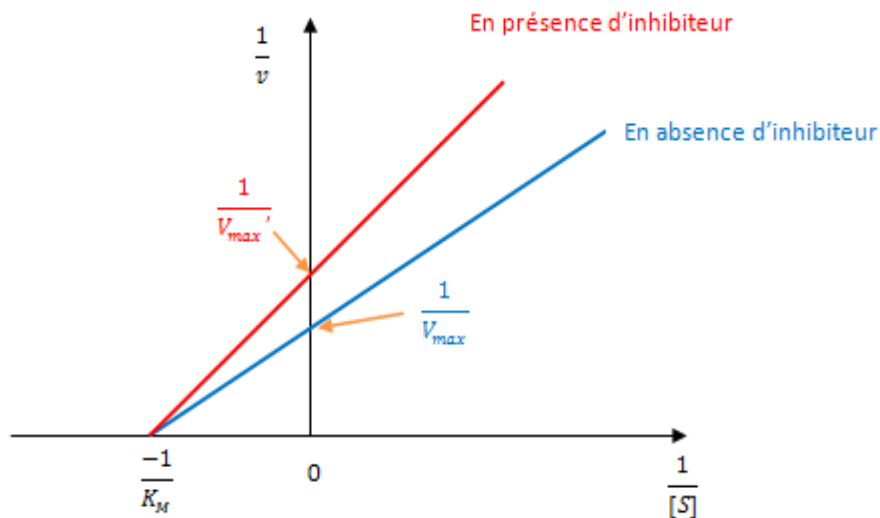
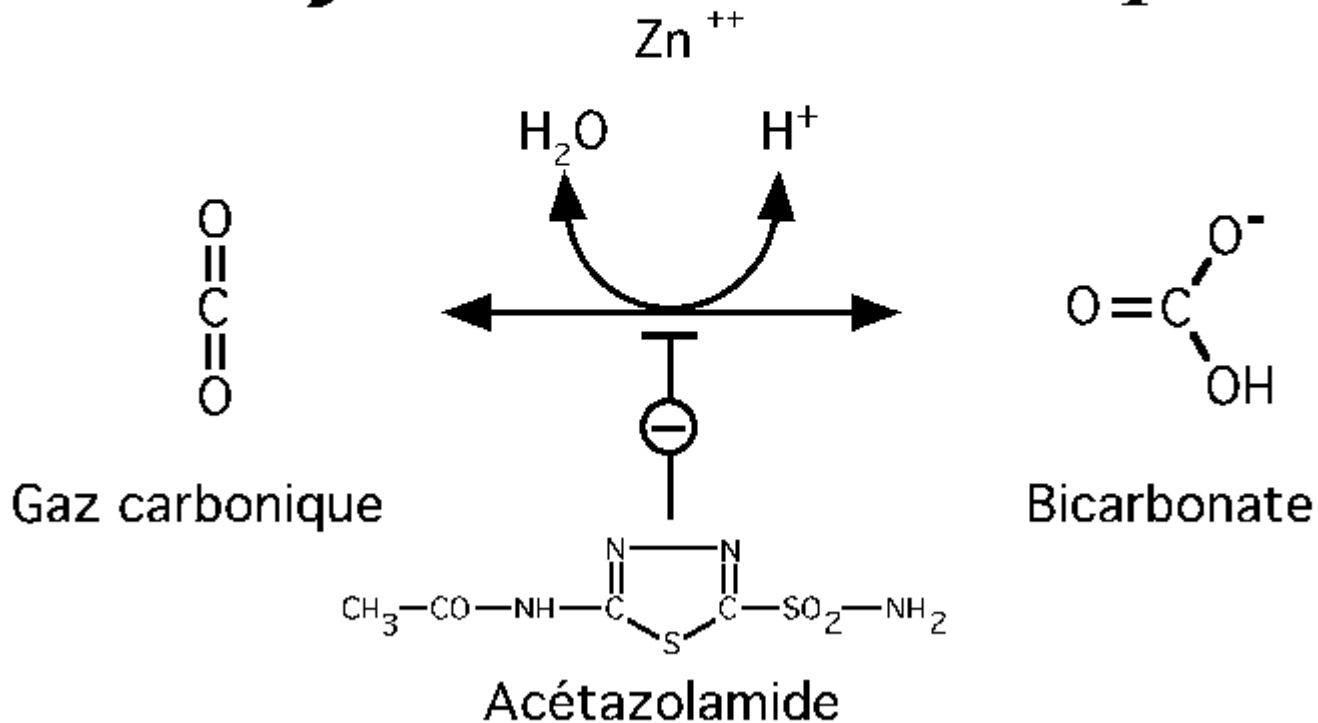


Fig. 6. Évolution de la présentation de **Lineweaver et Burk** de l'enzyme en fonction de la concentration de l'inhibiteur non compétitif

❑ Exemple d'inhibition non compétitive : l'anhydrase carbonique

Anhydrase carbonique



- L'anhydrase carbonique est inhibée par l'acétazolamide qui est un médicament.
- Cette inhibition est non compétitive vis à vis du gaz carbonique, substrat de l'enzyme.

2.1.3 Inhibition anti-compétitive

➤ L'inhibiteur ne se lie pas à l'enzyme libre, mais uniquement au complexe ES.



➤ L'expression de la vitesse :

$$v = \frac{V_{\max} [S]}{[S] \left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right) + K_m}$$

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V_{\max}} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\max}} \cdot \left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right)$$

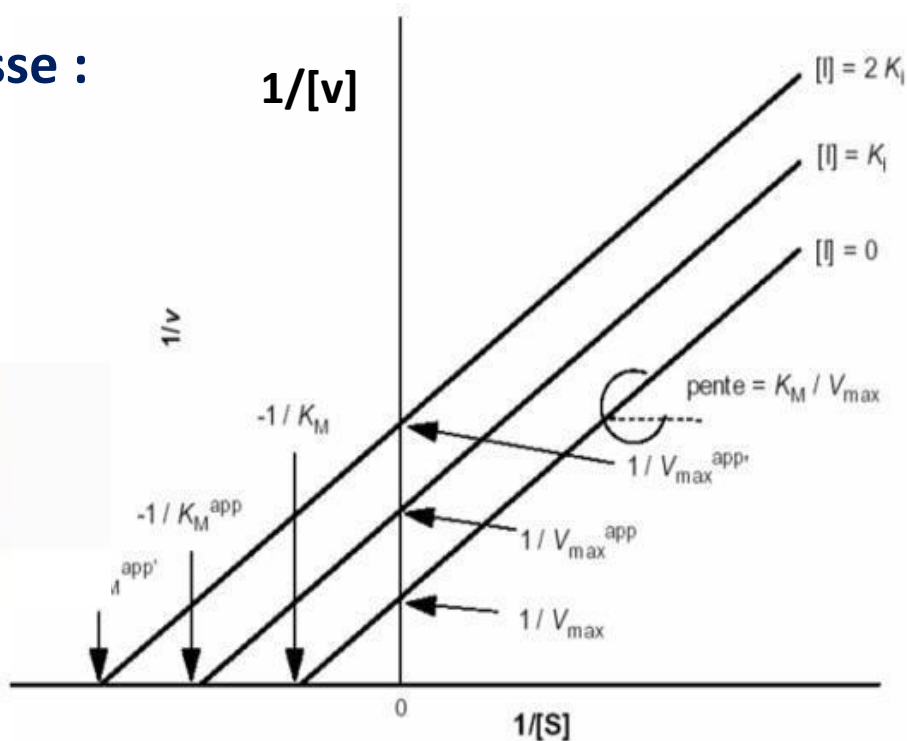


Fig. 6. L'évolution de la présentation de **Lineweaver et Burk** de l'enzyme en fonction de la concentration de l'inhibiteur anti-compétitif

➤ Interprétation

➤ K_m et V_{max} sont modifier

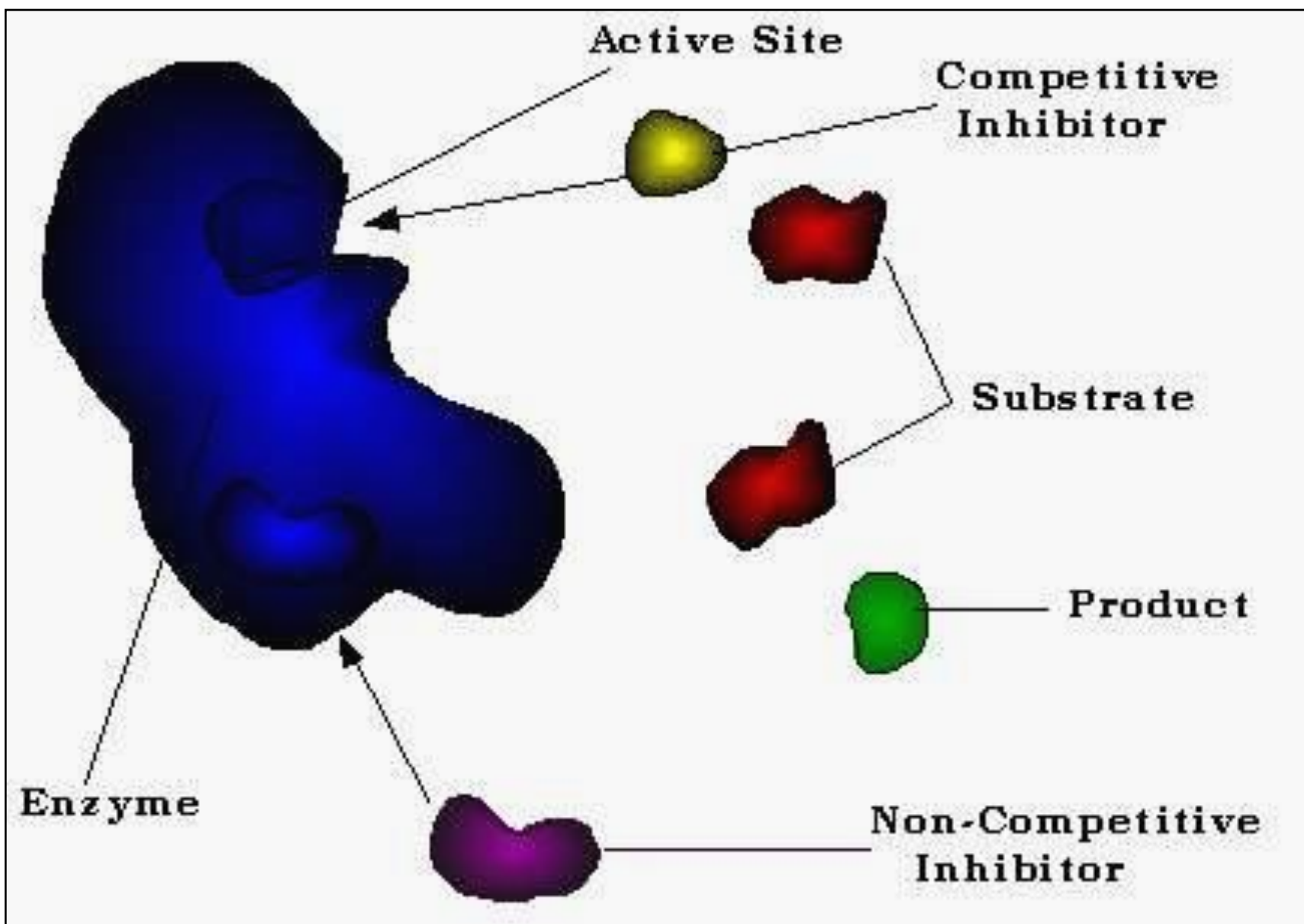
➤ Plus la $[c]$ en inhibiteur **va augmenter**, et plus V_{max} **va diminuer** ainsi **que K_m** ; L'affinité apparente de l'enzyme pour son substrat augmente.

❑ Exemple :

➤ **Le lithium** qui est utilisé pour soigner les psychose maniaco- dépressive (trouble de bipolarité), agit suivant ce mécanisme sur l'inositol phosphatase.

➤ La cumulation **d'inositol** dans les neurones est responsable des trouble du comportement.

➤ L'inhibition de cette $[E]$ permet de baisser le taux d'inositol.



2.2- Les inhibiteurs irréversibles

- D'un autre côté, les inhibiteurs irréversibles (aussi appelés inhibiteurs suicides).
 - Ces inhibiteurs bloquent de façon irréversible avec l'activité catalytique de l'enzyme, soit en modifiant la conformation de l'enzyme, soit en bloquant le site actif.
- ❑ **Exemple:** 5Fluoro-uracile utilisé en chimiothérapie anti-cancéreuse Inhibe la thymidilate synthase; enzyme qui intervient dans la synthèse de la thymine (ADN).