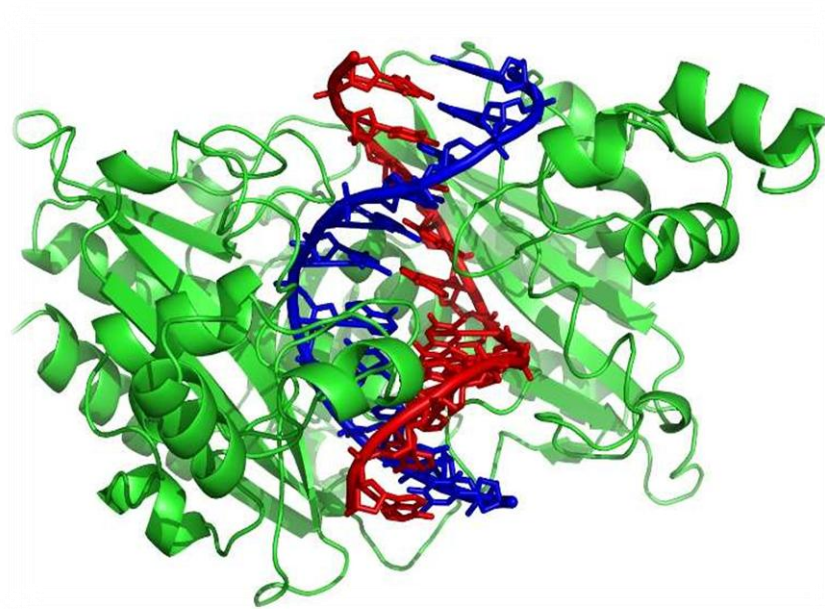


Les enzymes allostériques



Dr Berzou

Année universitaire : 2021/2022

Introduction

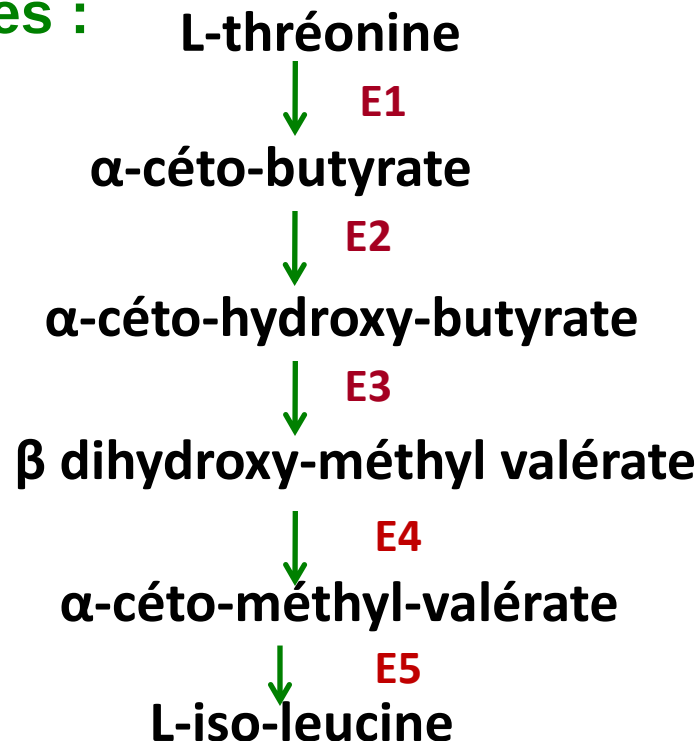
- Ces enzymes ne sont autres que des protéines allostériques possédant généralement plusieurs sous-unités, présentant des propriétés semblables à celles de l'hémoglobine.
- Le terme allostérique vient du grec allos : autre, et stereos : forme. Les enzymes allostériques prennent une autre forme (une autre conformation) à la suite de la liaison du modulateur.
- Il existe au moins un site de fixation pour le substrat (site actif, catalytique) et un site de fixation (spécifique) pour un modulateur (site régulateur).
- Dans certains cas, le site régulateur et le site actif sont sur des sous-unités différentes. Les modulateurs des enzymes allostériques peuvent être des inhibiteurs ou au contraire des activateurs.
- Les enzymes allostériques sont des enzymes de régulation des chaînes métaboliques

1. Propriétés d'autorégulation des systèmes enzymatiques

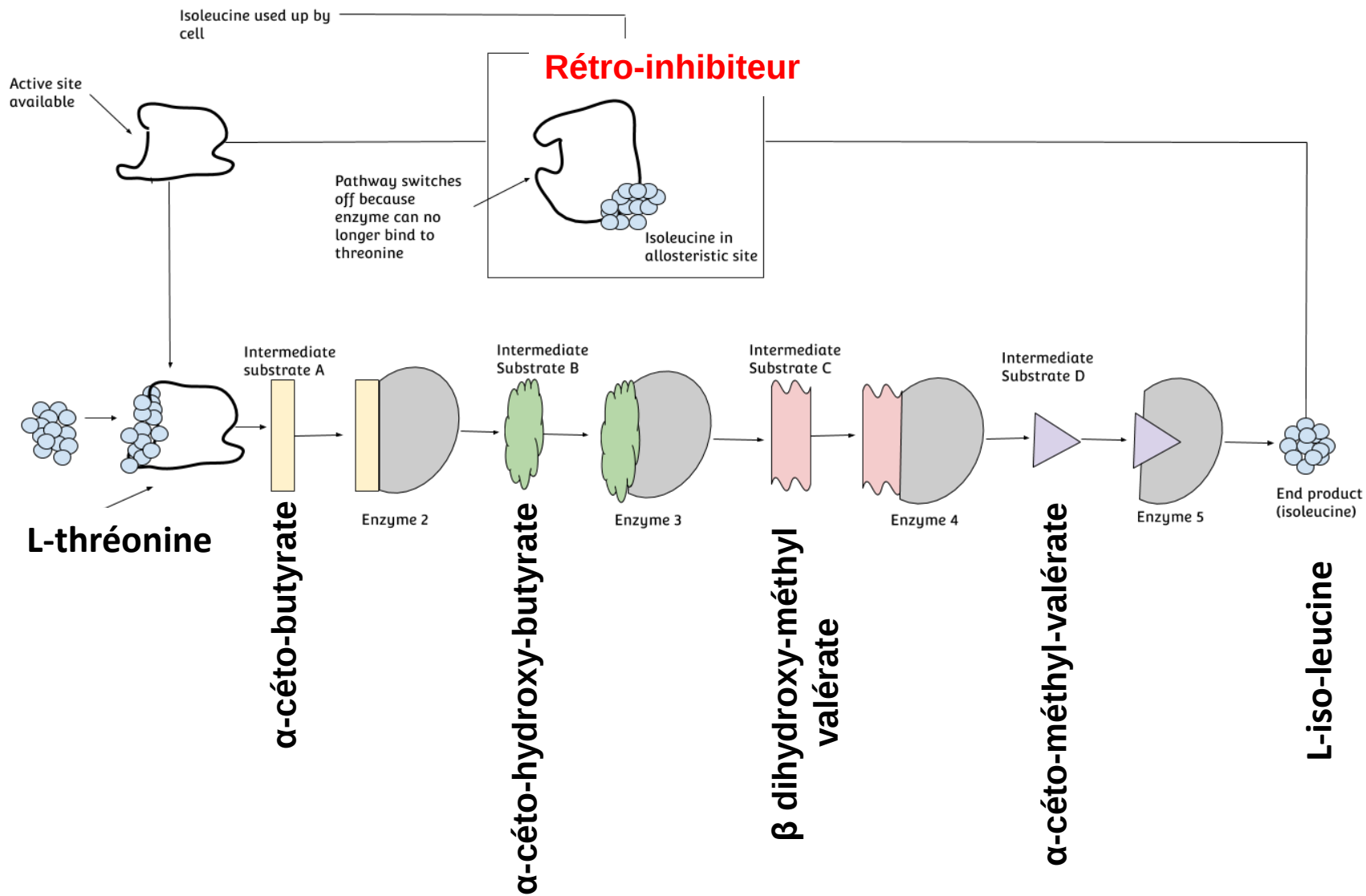
➤ Dans un système multi-enzymatique, l'enzyme clé (catalysant l'étape d'engagement d'une voie métabolique) est inhibé par le produit final de cette voie : **Rétro-contrôle**.

➤ Les effets allostériques sont les interactions indirectes entre sites de fixation distincts.

□ Exemple de la conversion de la L-thréonine en iso-leucine qui se fait en 5 étapes :



*Enzyme (1,2,3,4,5)



❑ **Enzyme 1** est la **thréonine désaminase** ; L-iso-leucine agit selon un **Feed back** ou par **rétro-inhibition**,

❑ Dans l'exemple, E1 qui est **le premier enzyme** dans le «système enzymatique autorégulé» **est inhibé** par **le produit final (L-iso-leucine)** du système enzymatique.

❖ **E1** est un **régulateur ou enzyme allostérique** et l'inhibiteur est un modulateur ou effecteur, dans ce cas il est négatif.

❑ Les enzymes allostérique se comporte comme des vannes qui **s'ouvrent** et **se ferment** en fonction de la concentration en substrat et en effecteurs.

2. Mécanisme de régulation : La transition allostérique

- Enzyme allostérique: structure protéique avec au moins 2 sites fonctionnels
- Site actif: Substrat
- Site allostérique: Effecteur allostérique

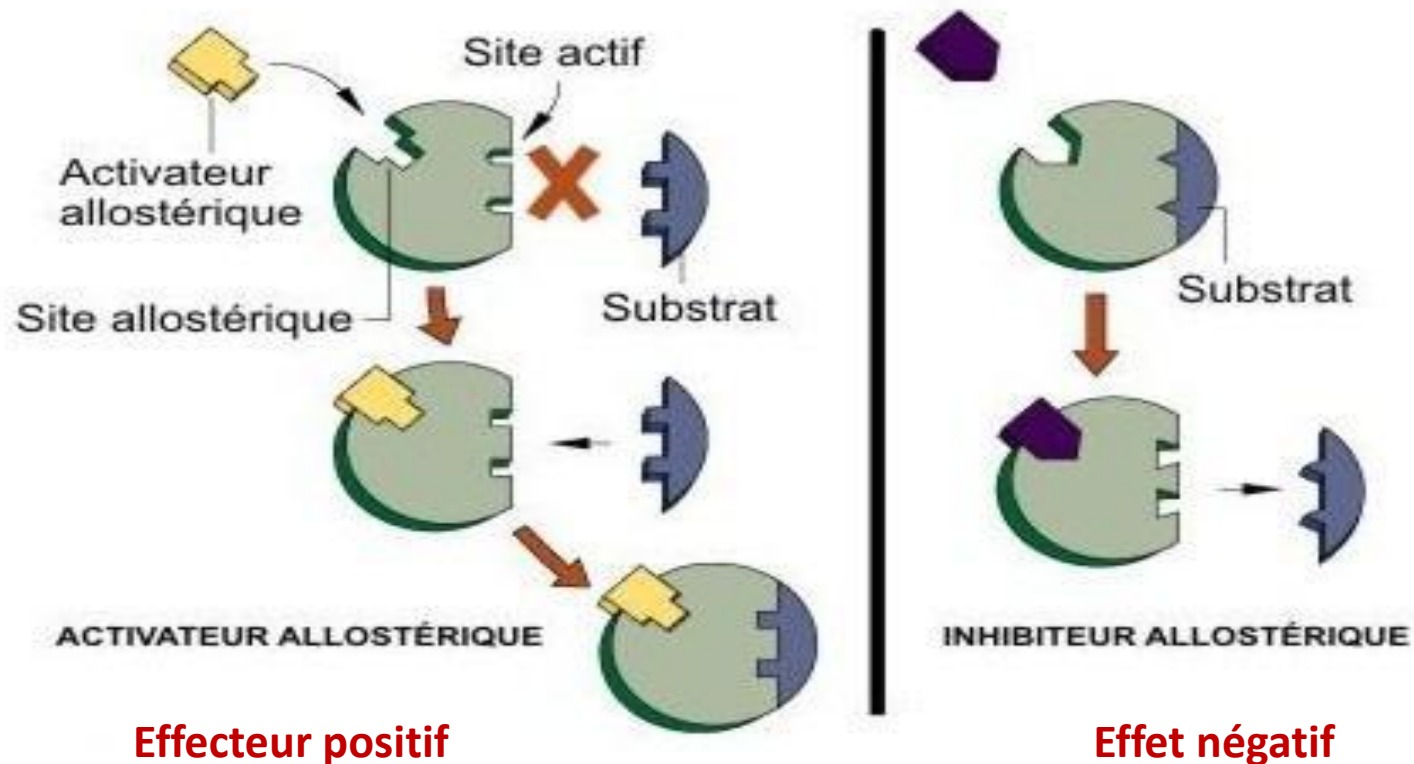
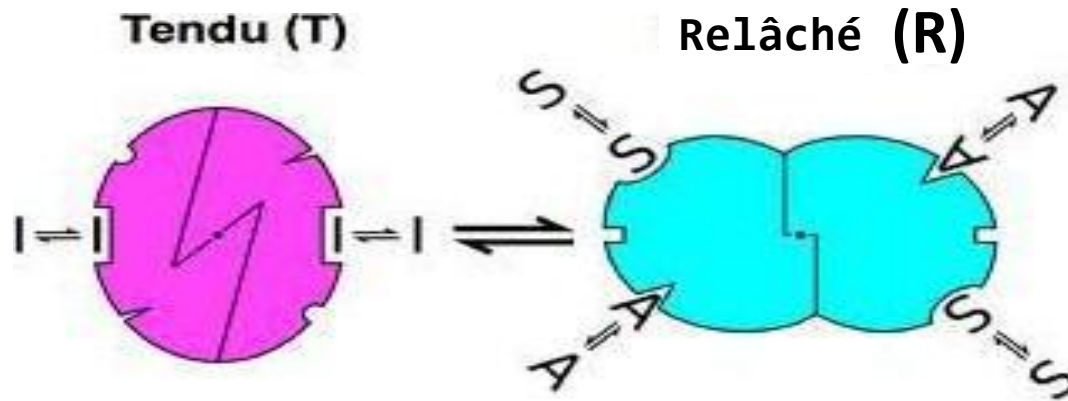


Fig. 1. Régulation allostérique

➤ Une enzyme allostérique existe sous deux formes conformationnelles :

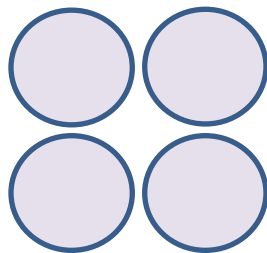
- **Etat T**: état tendu, Faible affinité pour le [S], forme inactive.
- **Etat R**: état relâché, Forte affinité pour [S], forme active.



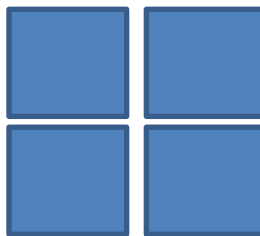
- **L'addition de S**: augmente la concentration de l'état R
- **L'addition de I**: augmente la concentration de l'état T
- L'activateur se lie de préférence à R, donc augmente le rapport R/T



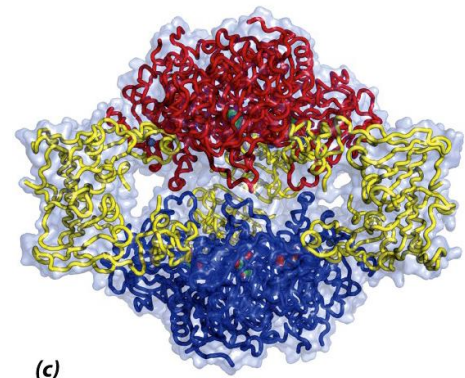
- ❑ Lorsque l'effecteur allostérique se combine:
- Modification structurale discrète réversible au niveau de l'enzyme: **Transition allostérique**
 - La transition allostérique modifie les forces de liaisons qui associent les sous unités entre elles, mais sans aller jusqu'à leur dissociation.
 - La molécule apparaît soit dans un état **Tendu** ou **relâché**, qui diffère par leur affinité au substrat..



Tendu
"inactive"



Relâché
"active"



(c)

3. Cinétique des enzymes allostériques

➤ Cinétique selon une représentation de Hill

➤ Une cinétique sigmoïde reflète en général des interactions coopératives entre plusieurs sous unités protéiques.

➤ En d'autres termes, des changements dans la structure d'une sous-unité se traduisent par des changements dans la structure des autres sous-unités, à la suite d'interactions non covalentes à l'interface entre les sous-unités.

$$V = \frac{V_{\max} \cdot [S]^n}{K_H + [S]^n}$$

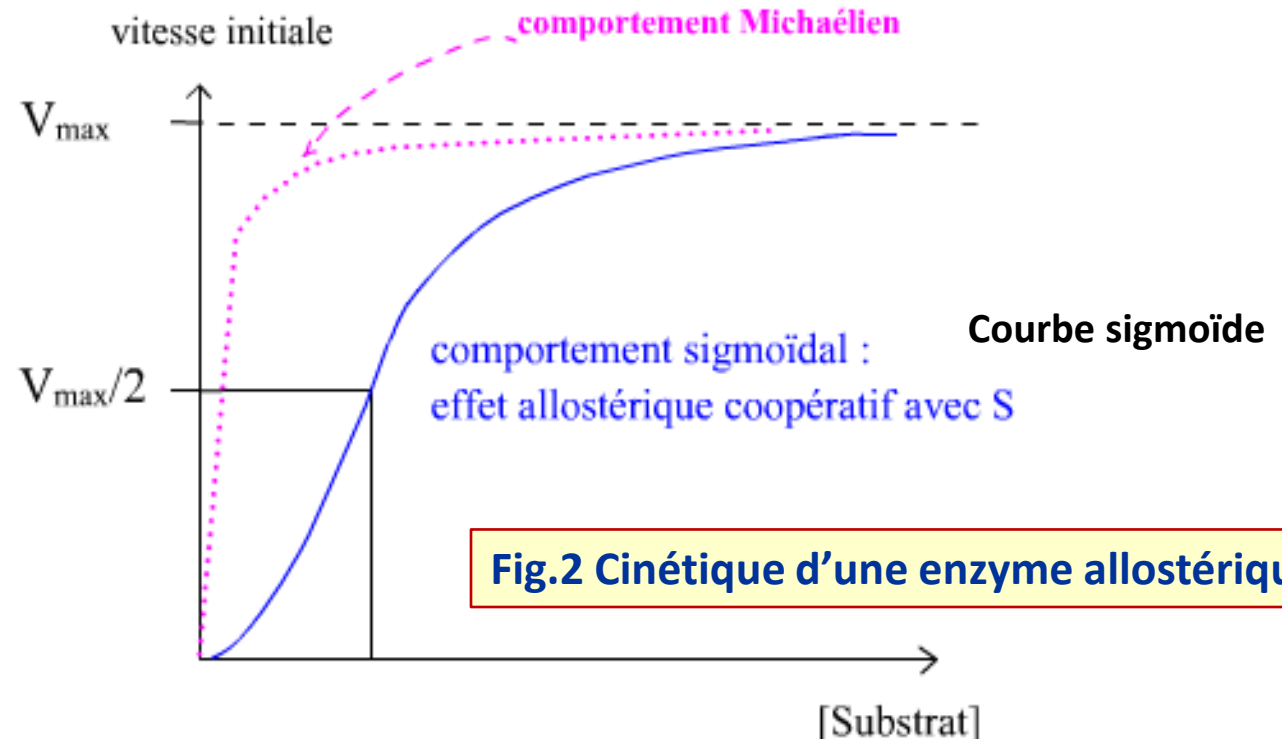


Fig.2 Cinétique d'une enzyme allostérique

n = coefficient de Hill, correspond au nombre maximum de molécules de substrat que peut fixer l'enzyme.

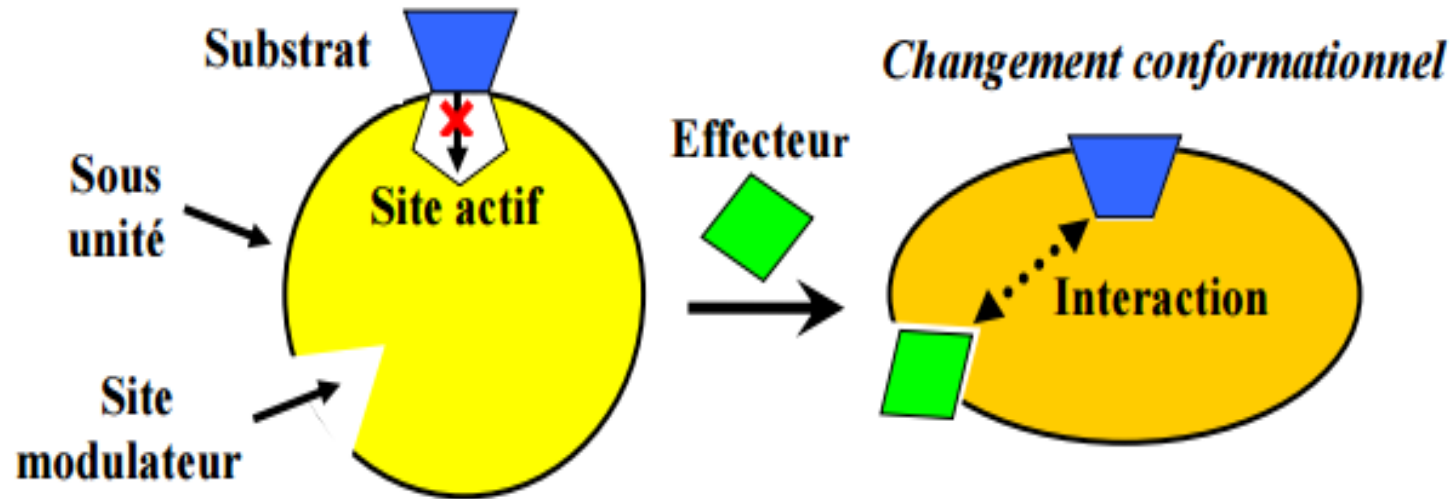


Fig. 3 Notion d'allostérie

3. La coopérativité

➤ La coopérativité traduit le fait que la fixation sur l'enzyme d'une molécule d'un effecteur allostérique (exemples: **activateur allostérique (A)** et **inhibiteur allostérique (I)**) influe sur la fixation des molécules suivantes.

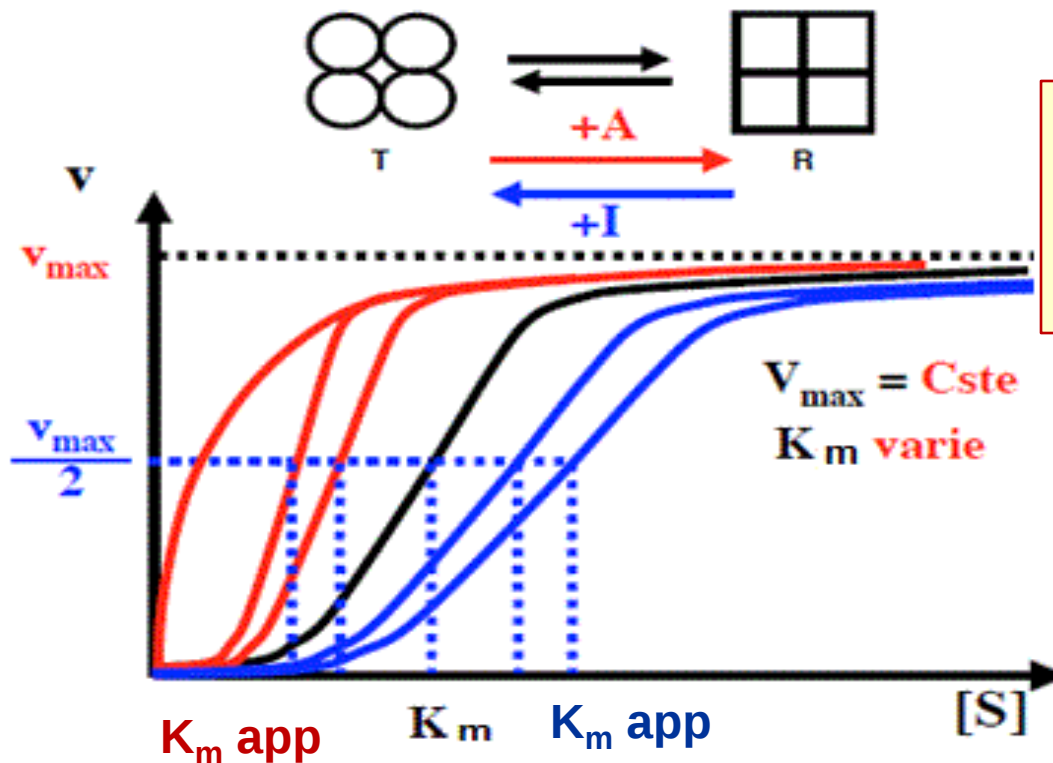
➤ La coopérativité est associée au changement de conformation de protéine.

- Dans le cas de **coopérativité** en présence du substrat (sigmoïde de $v = f(S)$,
- Si l'**effecteur allostérique** est le **substrat lui-même** (il existe alors 2 sites différents de fixation on emploie alors le terme modulation **homotrope**.
- Si l'**effecteur** est **différent** du substrat on parle de modulation **hétérotrope**.
- Dans une **coopérativité positive**, une molécule d'un effecteur entraîne l'**augmentation de l'affinité** pour les **mêmes molécules** et vice versa pour une coopérativité négative.

4. Modulation allostérique de types K et V

4.1. Enzyme du système K_m

➤ Dans les systèmes K, la protéine passe d'une forme à l'autre sous l'influence de la liaison d'un ligand qui peut être le substrat, ou un effecteur. Les différentes formes ne présentent pas la même affinité pour le substrat. Ce sont des enzymes pour lesquelles l'effecteur ne modifie que l'affinité apparente K_m de l'enzyme pour le substrat (Figure. 6)



➤ Si $K_m \text{ app} \leq K_m$ donc l'affinité avec le S va augmenter, dans ce cas on a un activateur Allostérique

➤ Si $K_m \text{ app} \geq K_m$ donc l'affinité avec le S va diminuer, dans ce cas on a un inhibiteur Allostérique

Fig.4 Enzyme allostérique de type K

4.2. Enzyme du système V (plus rare)

➤ 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.

➤ Ce sont les enzymes pour lesquelles l'effecteur allostérique ne modifie que $V_{\max}$.

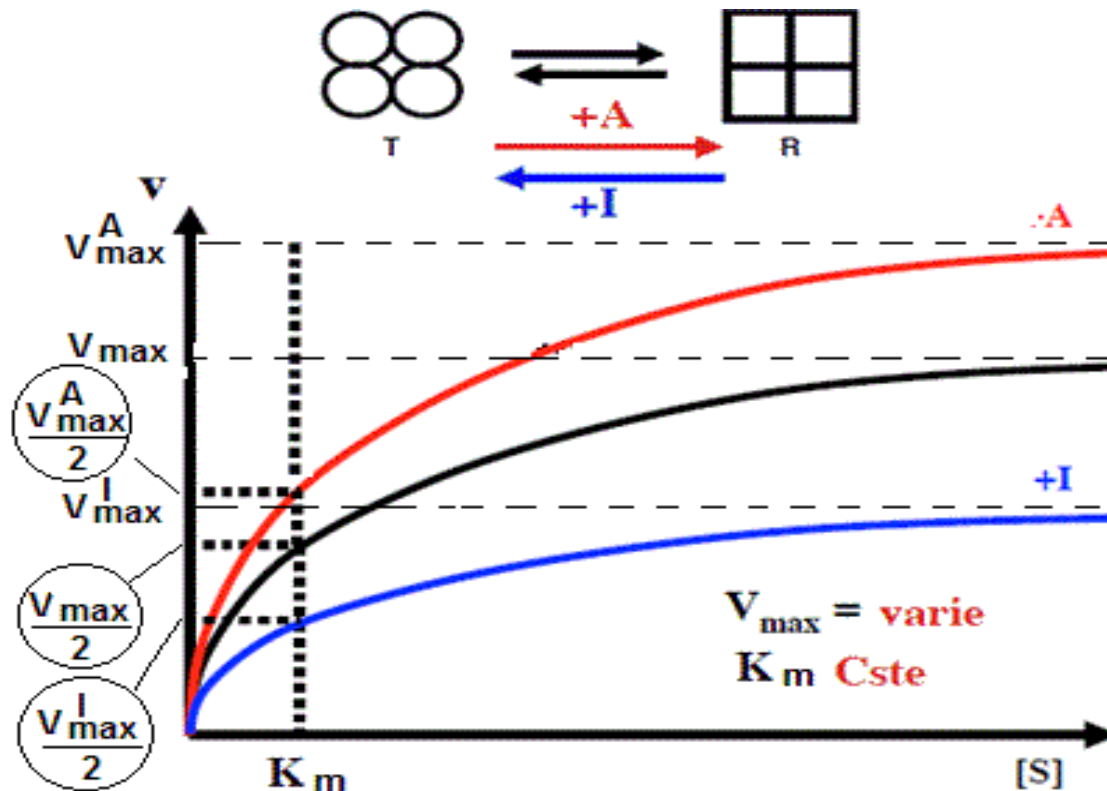


Fig.5 Enzyme allostérique de type V

6. Propriétés et classification des enzymes de régulation

➤ De nombreux modèles ont été proposés , les plus importants sont :

1- **Modèle symétrique ou concerté** : élaboré par **Monod** ; **Wymann & Changeux (MWC)** en 1965.

2- **Modèle séquentiel** : élaboré par **Koschland** & **Atkinson** en 1966).

➤ Ces deux modèles impliquent que l'enzyme existe sous plusieurs conformations dont deux extrêmes : T (tendu) et R (relâchée).

➤ Les deux formes existent en équilibre

6.1. Modèle symétrique ou concerté

J Monod ; J Wyman & J.P Changeux 1965

- Toutes les sous unités adoptent la même conformation,
- T en absence du substrat, R en présence de ce dernier, les deux formes sont en équilibre qui sera déplacé vers R en présence de substrat.

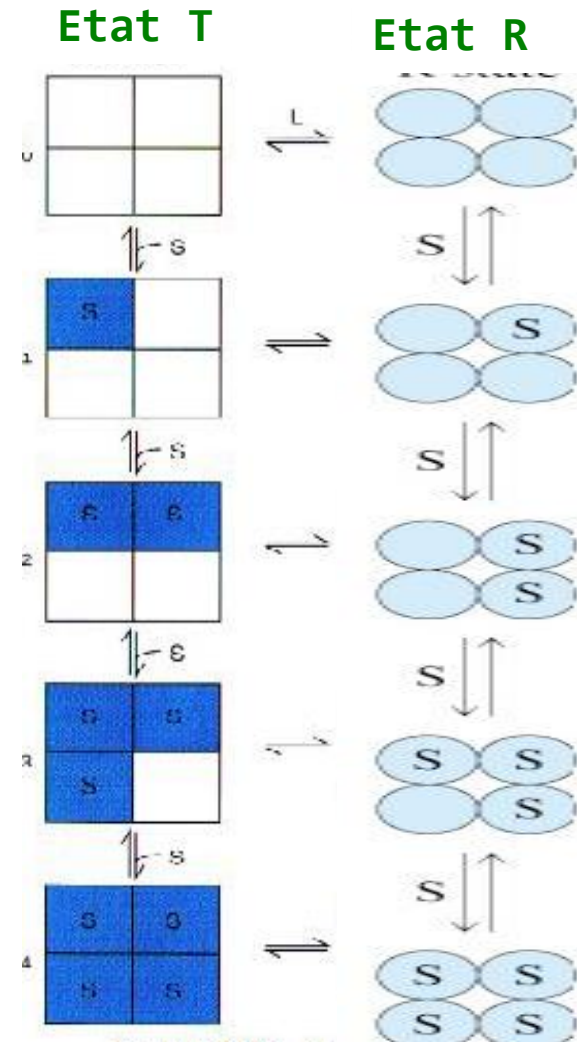


Fig. 6. Transition en un seul bloc

6.2. Modèle séquentiel

de Koshland et d'Atkinson

(théorie d'induction par le ligand)

➤ Ce modèle dit de **coopérativité séquentielle** ou de **transition séquentielle**, postule que la **fixation** du **premier ligand** à une sous unité entraîne en cascade la déformation des autres **sous-unité voisine**.

➤ Chaque S/unité (monomère) a la possibilité d'être sous forme R ou T indépendamment des autres s/unités.

➤ Un mélange des deux formes de sous-unité R (**haute affinité pour S**) et T (**faible affinité pour S**) peut exister.

=> la symétrie ne doit pas nécessairement être conservée.

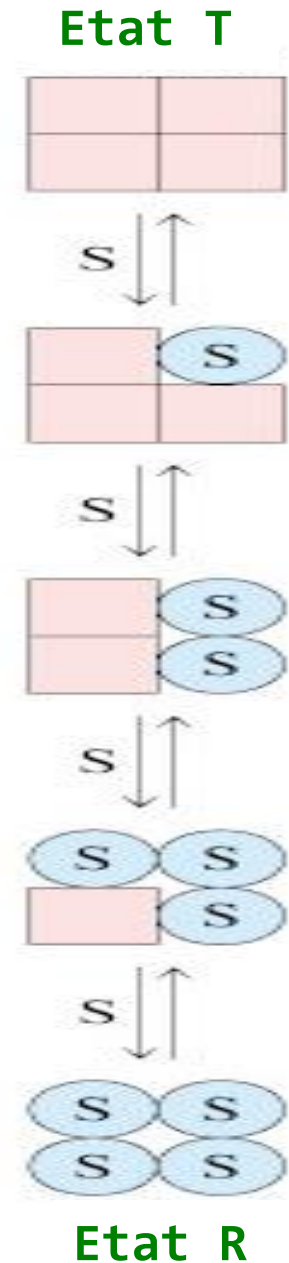


Fig.7 Transition sous-unités par sous-unités