

ENSEIGNEMENT DE SCIENCES DE LA VIE ET DE LA TERRE (SVT)
°° SCIENCES DE LA VIE °°
>> Cours <<

Chapitre 11 : plan complet

Métabolisme 3

Les enzymes et la catalyse des réactions

Objectifs : extraits du programme
Introduction

I. Des protéines catalysant les réactions chimiques du vivant de manière spécifique

A. Des catalyseurs protéiques indispensables à la réalisation des réactions biochimiques

- Des catalyseurs protéiques
 - Des catalyseurs
 - Des protéines
- Un rôle cinétique majeur : les facilitateurs chimiques du vivant
 - Des accélérateurs (de 10^4 à 10^{16}) des réactions biochimiques, d'efficacité bien supérieure à la catalyse chimique
 - Des accélérateurs indispensables à la réalisation des réactions chimiques dans des temps compatibles avec la vie
- Un rôle thermodynamique : de fréquents agents de couplage
 - L'énergie de GIBBS et le caractère endergonique ou exergonique d'un travail
 - Intervention des enzymes dans les couplages énergétiques

B. L'intervention possible de cofacteurs nommés coenzymes

C. Des catalyseurs spécifiques : la triple spécificité enzymatique

- La spécificité de substrat
- La spécificité d'action (= spécificité de réaction) et la classification des enzymes
- La spécificité de conditions d'action (notamment température et pH) avec des optima de fonctionnement

D. Des protéines interagissant avec le substrat et abaissant l'énergie d'activation de la réaction

- L'importance de l'interaction entre enzyme et substrat
 - Une complémentarité spatiale (= stérique) et chimique enzyme-substrat au niveau du site actif : le modèle clef-serrure (modèle de FISCHER)
 - Une légère modification de la conformation de l'enzyme lors de la fixation du substrat : l'ajustement induit (modèle de KOSHLAND)
- Le déroulement de la réaction enzymatique
 - Une fixation réversible du substrat sur l'enzyme mais une réaction chimique catalysée généralement irréversible
 - Des mécanismes réactionnels décomposant la réaction en plusieurs réactions intermédiaires, ce qui permet globalement l'abaissement de l'énergie d'activation
 - Une étude de la réaction enzymatique possible par des techniques variées (diffraction aux rayons X, RMN, mutagenèse dirigée...)

E. Une spécialisation des compartiments et des cellules permise par leur appareillage enzymatique propre

- Au sein d'une cellule : une spécialisation des territoires cellulaires largement dictée par leur composition enzymatique
- Entre cellules : une spécialisation largement permise par la nature des enzymes exprimées qui participe à la différenciation cellulaire
- En lien avec des sécrétions cellulaires

II. La cinétique enzymatique : deux grandes catégories d'enzymes

A. Les enzymes michaeliennes, enzymes à cinétique de saturation hyperbolique

- Rappel de quelques notations
- L'emploi de valeurs initiales : vitesse initiale de réaction ($v_i = v_0 = v$), concentration initiale en substrat ($[S]_i = [S]_0 = [S]$)
- Origine et construction de la courbe dite de MICHAELIS-MENTEN (1913), en réalité largement due aux travaux d'HENRI (1902)
 - Le dosage de la quantité de produit formé – ou de substrat consommé – en fonction du temps : calcul de la vitesse initiale pour diverses concentrations initiales en substrat
 - La construction de la courbe $v_i = f([S]_i)$
- Exploitation de la courbe de MICHAELIS-MENTEN (1913)
 - Notion de K_M et lien avec l'affinité
 - Un phénomène de saturation et l'existence d'une vitesse initiale maximale de réaction $v_{max} = v_m$
 - Une modélisation par l'équation de MICHAELIS-MENTEN (1913)
- La possibilité d'une linéarisation de la courbe facilitant la détermination des constantes
 - Le graphique en double inverse : la linéarisation de LINEWEAVER-BURK (1934) : $1/v_i = f(1/[S]_i)$
 - L'existence d'autres modalités de linéarisation [pour information]
- Des paramètres cinétiques en lien avec la fonction des enzymes
 - K_M et v_{max} , des constantes pouvant différer pour un même substrat dans des contextes fonctionnels différents : l'exemple comparé de l'hexokinase et de la glucokinase
 - Fréquence de catalyse (k_{cat}) et K_M , deux paramètres permettant d'estimer une efficacité catalytique (= constante de spécificité) k_{cat}/K_M
- Des enzymes souvent monomériques ou, plus rarement, oligomériques

B. Les enzymes allostériques, enzymes [quasi]-toujours* multimériques (= de structure quaternaire) à cinétique de saturation sigmoïde

- Rappels de la notion d'allostérie
 - La notion historique de l'allostérie, justement inventée pour ces enzymes : la coopérativité entre sous-unités
 - La notion moderne de l'allostérie : la modifiabilité de l'affinité d'une protéine vis-à-vis de son ligand (principal) suite à la fixation distante d'un autre ligand (effecteur allostérique)
- Une cinétique d'allure sigmoïde
 - Allure de la courbe d'une enzyme allostérique
 - Exploitation de la courbe d'une enzyme allostérique
 - Notion de $K_{0,5}$ (K_{50}) et lien avec l'affinité

- β. Un phénomène de saturation et l'existence d'une vitesse initiale maximale de réaction $v_{\max} = V_m$
- γ. Une modélisation par une équation faisant intervenir un quantificateur de la coopérativité entre sous-unités, le nombre de HILL $n (= n_H)$
- 3. **Un fonctionnement coopératif des sous-unités enzymatiques**
 - a. Deux formes de sous-unités (tendue T et relâchée R) et une transition allostérique entre les deux formes
 - b. Une transition allostérique qui peut être contrôlée par l'action du substrat (ligand principal) sur les autres sites actifs de l'enzyme : l'effet homotrope
 - α. Définition de l'effet homotrope (= effet coopératif)
 - β. Deux modèles explicatifs : le modèle concerté et le modèle séquentiel
 - i. Le modèle concerté (MONOD, WYMAN & CHANGEUX, 1965) : une affinité modifiée de toutes les sous-unités dès qu'une sous-unité accueille un substrat
 - ii. Le modèle séquentiel (KOSHLAND, 1966) : une affinité modifiée sous-unité par sous-unité suite à l'arrivée d'un substrat sur une première sous-unité
 - iii. Et la transition $R \rightarrow T$? Un processus largement post-catalytique
 - c. Une transition allostérique qui peut être contrôlée par l'action d'un ou plusieurs ligands secondaires, les effecteurs allostériques, agissant chacun sur un site effecteur (= site allostérique) différent du site actif du substrat : l'effet hétérotrope

III. Les enzymes, des protéines catalytiques à activité modulable à l'origine d'un contrôle du métabolisme

A. Un contrôle de la réaction enzymatique par la concentration en enzymes

1. Courbe $v_i = f([E])$: une vitesse initiale de catalyse enzymatique linéairement dépendante de la concentration en enzyme du milieu réactionnel
2. Une concentration enzymatique dans les compartiments cellulaires ou extracellulaires qui dépend elle-même de l'expression génétique (et de l'adressage protéique)
3. Une modulabilité de l'expression génétique sous l'effet de signaux extracellulaires ou, parfois, de la disponibilité en substrat

B. Un contrôle de la réaction enzymatique par les conditions physico-chimiques du milieu réactionnel

1. Un contrôle par la disponibilité en substrat, voire en coenzymes et cosubstrats variés, conduisant généralement à l'épuisement rapide du substrat disponible
2. Un contrôle par la température
3. Un contrôle par le pH

C. Une modulation de la conformation et donc de l'activité enzymatiques par des ligands stimulateurs ou inhibiteurs

1. L'inhibition des enzymes michaeliennes
 - a. Notion d'inhibiteur : une substance qui ralentit la vitesse catalytique de la réaction enzymatique
 - b. Les inhibiteurs compétitifs : des molécules se liant sur le site actif à la place du substrat ($\nearrow K_{M\text{ app}} \Leftrightarrow \searrow$ affinité ; v_{\max} non modifiée)
 - c. Les inhibiteurs non compétitifs : des molécules se liant sur un site différent du site actif (K_M inchangé ; $\searrow v_{\max\text{ app}}$)
 - d. D'autres inhibitions sur lesquelles le programme semble moins proluxe
 - α. L'inhibition incompétitive : une fixation de l'inhibiteur à distance du site actif, sur un site du complexe ES déjà formé ($\searrow K_{M\text{ app}} \Leftrightarrow \nearrow$ affinité ; $\searrow v_{\max\text{ app}}$)
 - β. L'inhibition mixte : une inhibition diminuant l'affinité ($\nearrow K_{M\text{ app}}$) et diminuant aussi la $v_{\max\text{ app}}$ [limite programme ?]
 - e. L'effet inhibiteur du substrat ou du produit
 - α. L'inhibition par le substrat en excès
 - β. L'inhibition par le produit en excès, un outil de rétrocontrôle des voies métaboliques
2. Cas des enzymes allostériques
 - a. Des effecteurs allostériques activateurs ou inhibiteurs « déplaçant » le $K_{0,5}$ et modifiant donc l'affinité vis-à-vis du substrat (effet hétérotrope)
 - b. Un effet des conditions physico-chimiques (pH, température, substrat, coenzymes...)
3. Intérêt de ces contrôles dans la régulation des voies métaboliques : l'importance des rétro-inhibitions (ou des rétro-activations)
 - a. Notion de voie métabolique et principe des régulations métaboliques
 - b. Des rétroactions négatives
 - c. Des rétroactions positives

D. Une modulation de la conformation et donc de l'activité enzymatiques par modification covalente des enzymes

1. Une modulation irréversible : cas du clivage protéolytique des pro-enzymes
2. Une modulation réversible : cas de la phosphorylation-déphosphorylation
 - a. Principe général
 - b. Un exemple de contrôle complexe de l'activité enzymatique illustrant, entre autres, l'importance de la phosphorylation-déphosphorylation : l'exemple de la glycogène phosphorylase
 - α. Une enzyme allostérique dimérique permettant la phosphorolyse d'amidon en glucose-1-phosphate dans le cadre de la glycogénolyse
 - β. Une enzyme dont l'activité est modulable par des effecteurs allostériques
 - γ. Une enzyme dont l'activité est en outre modulable par son état de phosphorylation-déphosphorylation
 - δ. Une enzyme dont la synthèse est contrôlée par l'insuline et le glucagon
 - ε. Bilan : des contrôles multiples
 - c. L'importance des cascades de phosphorylation-déphosphorylation et plus largement des enzymes dans les chaînes de transduction

Quelques schémas bilans

Pour faire une fiche de révision : quelques pistes

Références

Plan du chapitre



T. JEAN (2024)