

Chapitre 3

Inhibition d'Enzymatiques

Toutes les protéines, sont constituées de **chaînes polypeptidiques** (ensemble de protéines). Ces chaînes, appelé aussi « **séquence d'acides aminés** », qui détermine sa structure, définissant à son tour, sa fonction, c'est-à-dire ses propriétés catalytiques ou son rôle dans l'organisme.

Comment fonctionne une enzyme? Si l'enzyme était une clé, le substrat serait la serrure dans laquelle elle s'emboîterait. Ces protéines se lient donc à leurs substrats grâce à leurs sites de liaison.

Toute molécule qui modifie la vitesse d'une réaction enzymatique est appelée un **effecteur** :

- les effecteurs qui augmentent l'activité enzymatique sont des **activateurs**
- à l'inverse, ceux qui la diminuent sont des **inhibiteurs**
- certaines molécules peuvent, selon les conditions, se comporter comme un activateur ou un inhibiteur.

La modulation (inhibition ou activation) de l'activité enzymatique est un mode de régulation primordial des voies métaboliques dans la cellule, d'autant que les inhibiteurs naturels sont multiples : antibiotiques, toxines, drogues, poisons ...

L'étude de l'effet d'inhibiteurs permet :

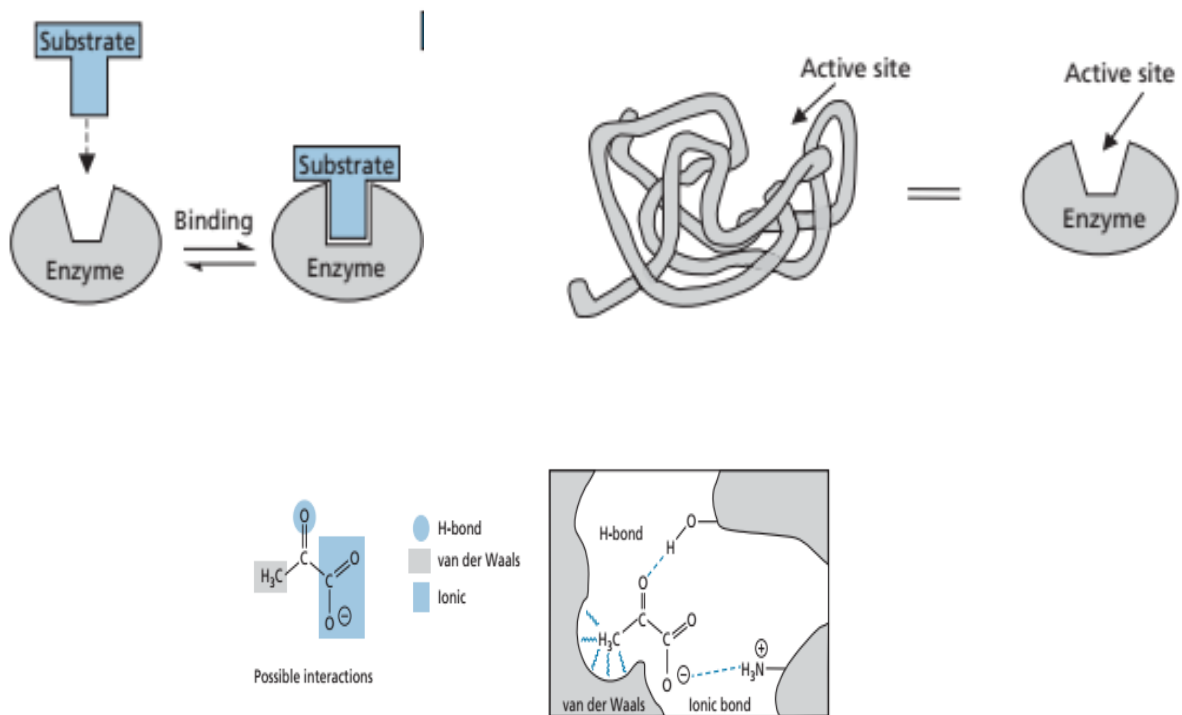
- d'affiner le mécanisme catalytique d'une réaction enzymatique
- de mieux connaître la spécificité d'une enzyme
- d'obtenir des données physiques et chimiques concernant le site actif

En effet, certains inhibiteurs s'associent de manière **réversible** à l'enzyme en interagissant de manière **non covalente**.

D'autres se fixent de manière **Irréversible** et sont souvent utilisés pour déterminer les groupes actifs du site catalytique.

1. Site actif d'enzyme

Le substrat se fixe au site actif de l'enzyme. Le site actif est défini à la fois comme le site de fixation du substrat et le site catalytique. C'est donc un endroit asymétrique, à la surface de la molécule, qui fixe le substrat et qui contient les acides aminés nécessaires (ou groupes catalytiques), par des interactions van der Waal, électrostatiques, ponts hydrogènes, et hydrophobiques.



L'inhibition des enzymes est leur désactivation, par ralentissement ou arrêt total de l'activité enzymatique, sous l'action d'un composé chimique appelé inhibiteur. L'inhibition enzymatique joue un rôle important dans la régulation des voies métaboliques. De nombreux composés chimiques bioactifs, comme des médicaments, des pesticides, etc., ne sont autres que des inhibiteurs d'enzymes ciblées.

Un inhibiteur enzymatique : est une substance se liant à une enzyme et qui en diminue l'activité.

Un inhibiteur peut empêcher la fixation du substrat sur le site actif en se fixant à sa place, ou provoquer une déformation de l'enzyme qui rend celle-ci inactive.

2. Différents types d'inhibiteurs d'enzymes

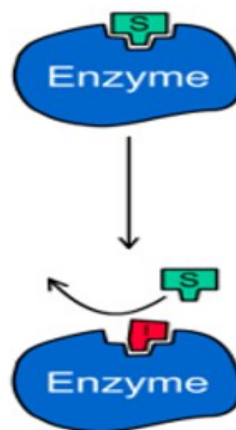
On distingue généralement les inhibiteurs réversibles, qui se lient à l'enzyme par des liaisons de faible énergie, et les inhibiteurs irréversibles, qui se fixent de manière covalente.

2.1. Les inhibiteurs réversibles

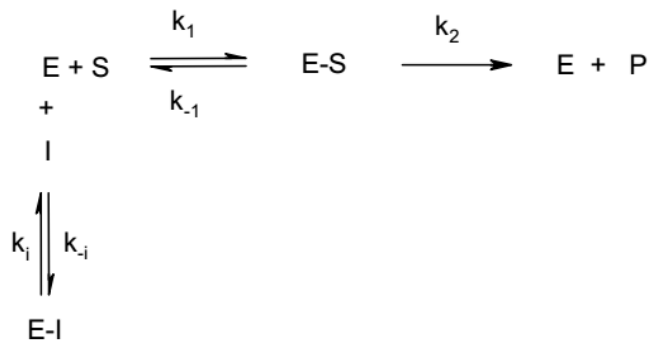
2.1.1. Les inhibiteurs compétitifs

Un inhibiteur compétitif est un inhibiteur enzymatique qui agit en se liant à un site actif libre d'une enzyme à la place d'un substrat, ce qui bloque la réaction normalement catalysée par l'enzyme. La plupart des inhibiteurs compétitifs agissent en se liant de manière réversible au site actif de l'enzyme, ce qui conduit souvent à des simplifications excessives dans la description du phénomène.

Dans ce cas l'inhibiteur (**I**) se lie au site actif de l'enzyme et empêche le substrat (**S**) de s'y lier. Le substrat et l'inhibiteur sont donc en compétition pour se lier à l'enzyme :



En terme cinétique), cette inhibition est représentée par les équilibres suivants :



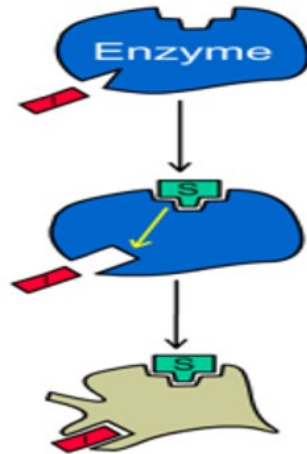
Ces équilibres expriment la compétition du substrat et de l'inhibiteur pour l'enzyme E.

Par rapport aux équations citées plus haut ayant abouties à l'établissement de l'équation de Michaelis-Menten, l'intervention de l'inhibiteur introduit les données suivantes :

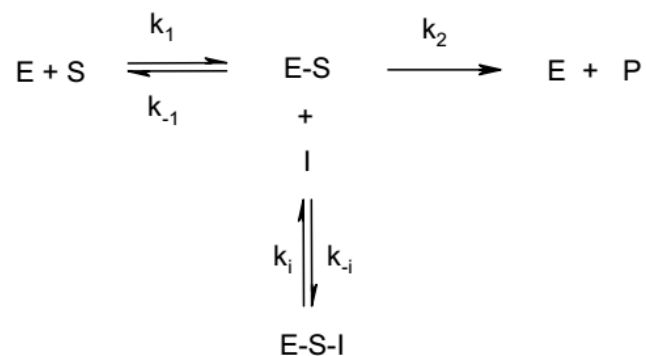
$$[E]_0 = [E] + [E-S] + [E-I] \quad \text{et} \quad K_i = \frac{[E][I]}{[E-I]}$$

2.1.2. Inhibiteur incompétitif

Un inhibiteur incompétitif ne se fixe jamais à l'enzyme libre mais seulement à l'enzyme complexée avec le substrat (ES) et empêche la formation des produits. Généralement, la liaison du substrat sur l'enzyme entraîne une modification de la conformation de l'enzyme par ajustement induit, révélant ainsi un site de fixation pour l'inhibiteur. L'inhibiteur, en retour, modifie la conformation du site actif de l'enzyme, et empêche la réaction.



Dans l'inhibition incompétitive, l'inhibiteur se lie au complexe enzyme-substrat une fois formé, mais pas à l'enzyme libre, ce qui se traduit par les équilibres suivants :



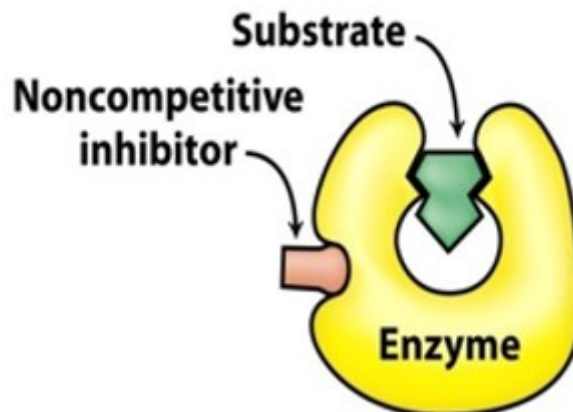
Dans ce cas, nous avons :

$$[E]_0 = [E] + [E-S] + [E-S-I] \quad \text{et} \quad K_i = \frac{[E-S][I]}{[E-S-I]}$$

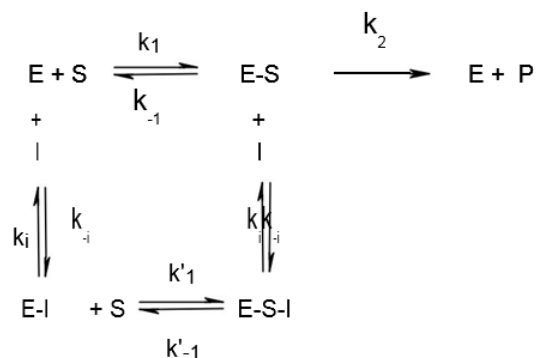
2.1.3. Inhibiteur non compétitif

Un inhibiteur non compétitif peut **se lier à la fois**, et avec une même affinité, sur l'enzyme libre et sur l'enzyme liée au substrat. Cependant, l'inhibiteur et le substrat **n'entrent pas** en compétition pour se fixer sur un même site : le substrat se lie au site actif, et l'inhibiteur à un autre site de fixation. L'inhibiteur entraîne **une modification de la conformation du site actif**, ce qui empêche la transformation du substrat en produit mais n'influe pas sur la reconnaissance entre l'enzyme et le substrat.

C'est la combinaison des deux précédents types de compétition. L'inhibiteur se lie à l'enzyme et au complexe enzyme-substrat.

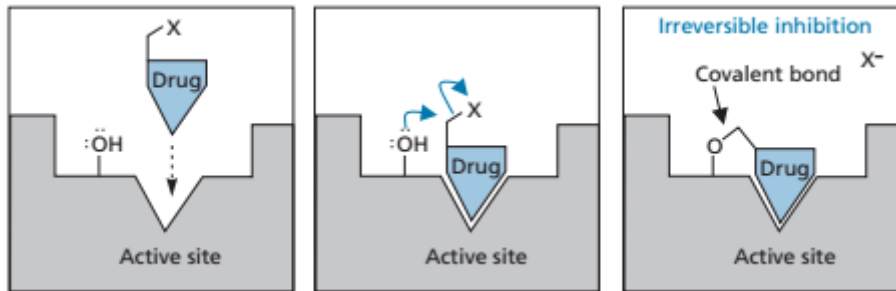


Le système d'équations correspondant à cette situation est le suivant :

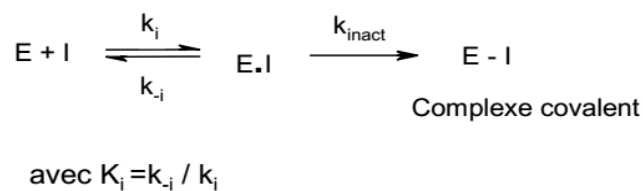


2.2. Inhibition irréversible

Ces substances se fixent sur l'enzyme de manière **irréversible**, en général par **liaison covalente**. Leur effet est de diminuer la quantité totale d'enzyme disponible.



L'inhibition irréversible est la formation d'un complexe enzyme-inhibiteur covalent qui empêche la catalyse du substrat d'avoir lieu :



Comme dans le cas de l'inhibition compétitive, l'inhibiteur irréversible ressemble en général au substrat de l'enzyme.

La valeur de la constante de vitesse d'inactivation k_{inact} peut être déterminée en mesurant la constante de vitesse pour la perte d'activité en fonction de la concentration d'inhibiteur.