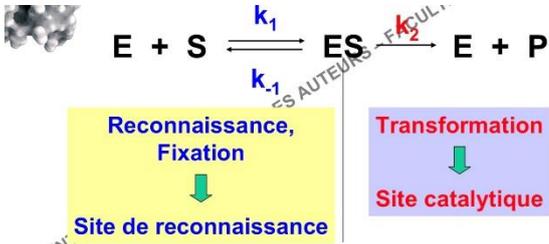


Enzymologie (Partie 2)

I – Mécanisme de la réaction enzymatique :

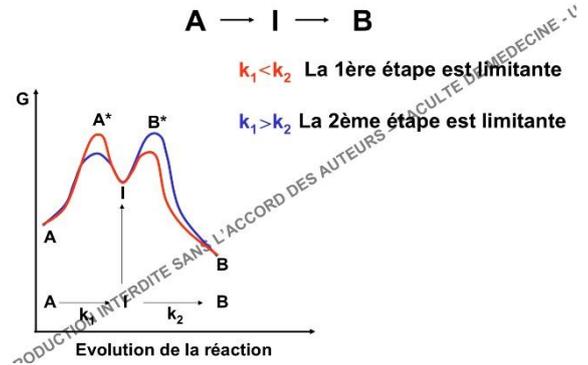


Dans la première partie, on a vu que le substrat et l'enzyme s'associent de manière spécifique dans l'objectif de **toujours donner le même produit**. Ils forment alors le complexe ES (Enzyme-Substrat) (k_1) qui est **transitoire, réversible et spécifique** ; en effet, ce complexe peut se dissocier une fois le produit formé (k_2), mais il peut aussi se dissocier sans former de produit (k_{-1}).

ES = Transitoire ; réversible et spécifique
Seul S associé à E peut être transformé en P

Parfois, on obtient **pas directement** le produit, mais on doit **passer par des « intermédiaires de réactions »** : dans cette situation, on a des vitesses différentes pour passer du réactif aux intermédiaires (k_1), et des intermédiaires aux produits (k_2). On appelle **« étape limitante »** l'étape dont la **vitesse de réaction est la plus lente**.

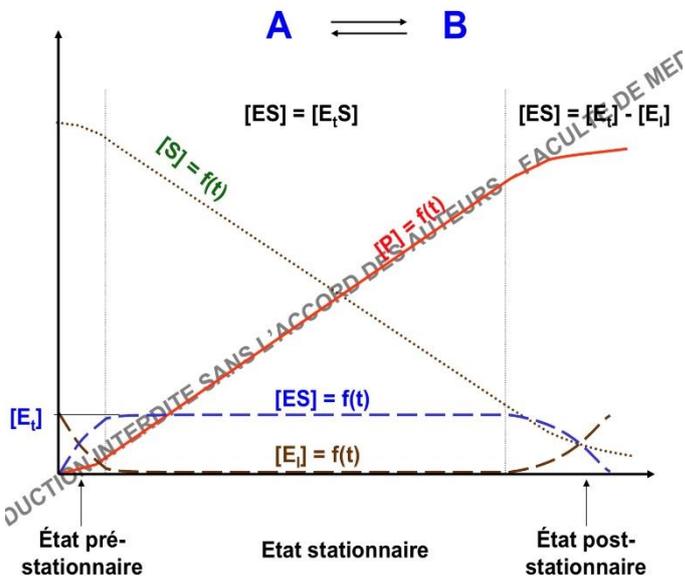
Pour la suite du cours, on considère que nous sommes dans des conditions expérimentales, avec plus de substrat que d'enzyme.



A) Vitesse de réaction :

On différencie 3 phases/états dans une réaction enzymatique :

- **Etat Pré-stationnaire** : très court + formation du complexe ES donc $[ES] \nearrow$.
- **Etat Stationnaire** : enzymes saturées en substrat car il y a plus de substrat que d'enzymes \rightarrow on ne forme plus de complexe ES $\rightarrow [ES]$ constante mais $[Produit] \nearrow$. **Toutes mesures cinétiques se fait pendant l'état stationnaire ++**
- **Etat post-stationnaire** : $[S] \searrow$ car il est bientôt entièrement consommé et $[P]$ continue de \nearrow mais plus lentement.

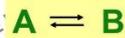
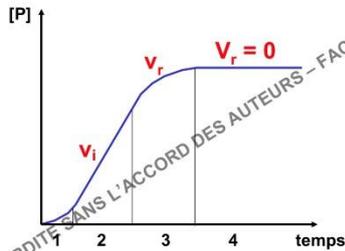


Donc sur ce schéma on voit que :

- La concentration en **produit** \nearrow de façon linéaire en phase stationnaire et atteint un plateau en phase post-stationnaire.
- La concentration en **substrat** subit l'inverse : sa concentration ne fait que \searrow car transformé en produit.
- La concentration en **enzyme libre E_l** \searrow à la phase pré-stationnaire \rightarrow formation **complexe ES**, mais à la fin de la réaction (phase post-stationnaire), ES se dissocie et on restitue les enzymes libres qui \nearrow de nouveau.

Petit point « Concentration » :

- ❖ Concentration en Enzyme Totale [Et] = concentration en enzyme libre [E] + concentration en enzyme impliquée dans le complexe [ES]. *A l'état stationnaire, [Et] = [ES] car [E] = 0*
- ❖ Concentration en Substrat Total [St] = concentration en substrat libre [S] + concentration en substrat impliqué dans le complexe ES



Ici, on voit que la **vitesse initiale = vitesse maximale** (2 du schéma) → on se trouve à **l'état stationnaire**, les enzymes sont saturées en substrats (car, on le répète, on est dans un excès de substrat) → c'est là que l'activité catalytique de l'enzyme est la plus importante, donc que la vitesse de réaction est la plus importante !!

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| 1 Pré stationnaire [ES] ↗ | 3 Post stationnaire [S] ~ [E] |
| 2 Stationnaire [S] >>> [E] | 4 Équilibre [S] ⇌ [P] |

Ce qu'il faut retenir ++ :

- Toutes mesures cinétiques se fait pendant la phase stationnaire.
- A l'état stationnaire, on est en excès de substrat (le facteur limitant de la réaction c'est la concentration en enzyme) → le substrat est saturant pour l'enzyme → « cinétique d'ordre 0 ».
- A l'état stationnaire, la vitesse de réaction est la plus importante et est linéaire.

B) Expression de l'activité enzymatique :

- ❖ **UI** = quantité d'enzyme capable de transformer 1 micromole de substrat par minute, dans les conditions standards.
- ❖ **Katal** = quantité d'enzyme capable de transformer 1 mole de substrat par seconde, dans les conditions standards.
- ❖ **AMS** = Activité Molaire Spécifique = nombre de moles de substrat transformées par mole d'enzyme et par seconde.
- ❖ **AS** = Activité Spécifique = rapport de l'activité enzymatique (en UI ou Katal) par la quantité totale de protéine (mg) dans le milieu réactionnel

C) L'hypothèse de Michaelis et Menten :

- Etude **quantitative** des **variations de la vitesse d'une réaction enzymatique en fonction de la concentration en substrat**.
- On suppose que :
 - 1) Formation du complexe ES = intermédiaire **essentiel** de la réaction enzymatique : seul le substrat associé à l'enzyme est transformé en produit ++ (*dit 50 fois*)
 - 2) L'enzyme est mélangée à un **excès de substrat à l'état stationnaire** donc : [ES] est constante → vitesse de formation de ES = vitesse de dissociation de ES.

La constante de Km :

- Inversement proportionnelle à la concentration [ES] (équation ci-dessous) → **inversement proportionnelle à l'affinité entre l'enzyme et le substrat**

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

En effet, ES est au dénominateur ; si ES ↗ (signifiant que l'affinité entre le substrat et l'enzyme est importante), le Km va diminuer

- La Km s'exprime en unité de concentration (mol/L)
- Nous renseigne sur la 1^{ère} partie de la réaction (reconnaissance et fixation)
- **Premier indicateur nous renseignant sur la relation E/S (k1)**
- La Km est la concentration en Substrat telle que la vitesse initiale V est égale à la moitié de la vitesse maximale Vm → $V = V_m/2$ (voir représentation graphique de Michaelis et Mentent)

La Vm :

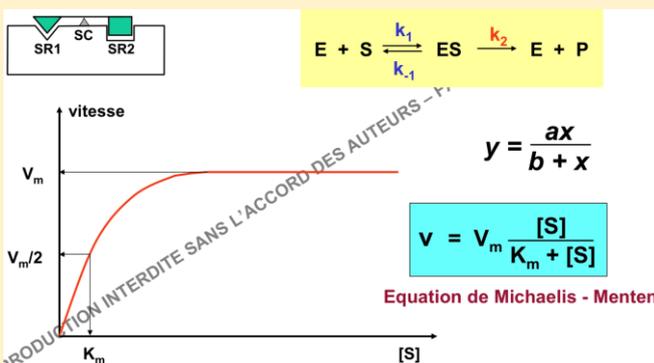
- Vitesse de la réaction lorsque toutes les enzymes sont saturées, donc lorsque tous les sites actifs de l'enzyme sont occupés par le substrat. Autrement dit, c'est la vitesse à laquelle le complexe ES est transformé.

$$V = \frac{V_m [S]}{K_m + [S]}$$

- **Vm = Vitesse initiale théorique d'une réaction enzymatique obtenue quand toutes les molécules d'enzymes sont saturées par le substrat +++**
- Renseigne sur la deuxième partie de la réaction (transformation de ES → P)

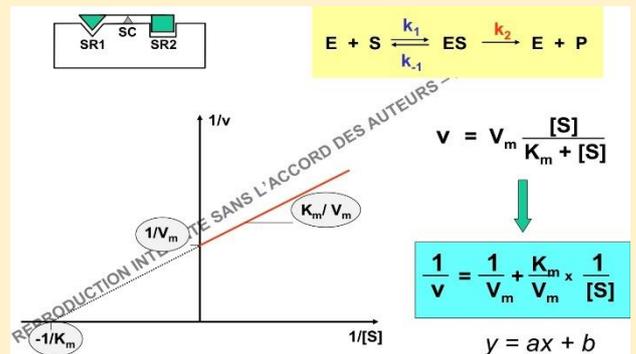
Représentation Graphique :

Représentation de l'équation de Michaelis et Menten



- **Courbe hyperbolique**
- Phase linéaire durant laquelle la vitesse est proportionnelle à [S]
- Plateau quand les enzymes sont saturées
- **Km = concentration telle que $V=V_m/2$**

Représentation de la méthode du double inverse de Lineweaver et Burk

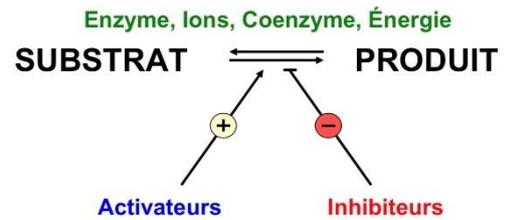


- **Droit en double inverse**
- **Pente** de la courbe : **Km/Vm**
- Intersection entre la courbe et l'axe des abscisses : **-1/Km**
- Intersection entre la courbe et l'axe des ordonnées : **1/Vm**
- On observe mieux les variations de Km et de Vm

II – Régulation et effecteurs de l'activité enzymatique :

Les effecteurs sont des **composés chimiques** qui **modifient la vitesse de la réaction** en se liant à l'enzyme :

- Les **activateurs accélèrent** la réaction
- Les **inhibiteurs freinent**



Plusieurs processus sont à la base du contrôle de l'activité des enzymes : on distingue les **processus physico-chimiques et non physico-chimiques**.

A) Les Processus Physico-Chimiques :

Concentration en enzyme

Plus la concentration en enzyme est importante, plus la vitesse de la réaction augmente jusqu'à la consommation totale du substrat.

Localisation

Cela va dépendre de :

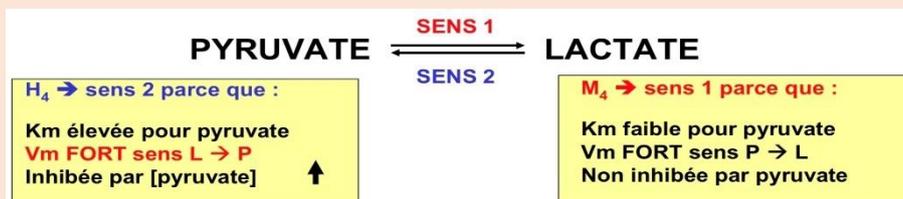
- La **balance** entre **synthèse et dégradation** de l'enzyme
- Des **processus de transport des enzymes** : certaines enzymes sont synthétisées dans un compartiment cellulaire, mais doivent être transportées jusqu'à leur lieu d'action (tissulaire, intra-cellulaire ou extra-cellulaire). On parle de **trafic intracellulaire (localisation cellulaire)** ou de **sécrétion (localisation extracellulaire)**.

Les isoenzymes :

- ❖ **Formes différentes d'une même enzyme**, issues de **gènes différents**.
- ❖ Catalysent la **même réaction** mais dans différents tissus (**expression tissu-spécifique**).
- ❖ Propriétés chimiques et physiques différentes (mobilité électrophorétique, composition en AA, propriétés cinétiques).

Exemple de la Lactate Déshydrogénase (LDH) :

- catalyse la **transformation du pyruvate en lactate (réaction réversible)** en condition anaérobie.
- 2 gènes : **LDHA et LDHB**, codant pour 2 sous unités (SU), M et H, qui vont s'assembler pour former 5 types de combinaisons possible, donc **5 isoenzymes possibles : H4, H3M, H2M2, HM3 et M4**.
- On trouve surtout **M4 dans le Foie et H4 dans le Cœur** (H comme Heart).
- Selon l'isoenzyme, les caractéristiques cinétiques et l'activité enzymatique des ces SU sont différentes :



Les Macroenzymes :

- ❖ Complexes de haut poids moléculaires : **enzyme + macromolécule sérique** (molécules trouvées dans le sang)
- ❖ Ralentissement de leur clairance (= filtration sanguine hépatique en fonction du temps) car trop gros complexes → ne peuvent pas être filtrés → ne sont pas éliminés et restent dans le sang → l'enzyme continue à exercer son activité enzymatique ... Donc **2 conséquences** à la formation de macroenzymes :
 - **Ralentissement de leur clairance**
 - **Elévation importante de l'activité de la macroenzyme**
- ❖ On distingue deux types de macroenzymes :

| Macroenzyme de type 1 | Macroenzyme de type 2 |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Les plus fréquents • Lipase, amylase, phosphatase alcaline ... • Liaison entre une enzyme et une immunoglobuline, principalement de type G (IgG), rarement de type A ou M (IgA ou IgM) • Généralement, elles n'ont aucune signification pathologique, mais sont parfois associées à des pathologies auto-immunes ++ | <ul style="list-style-type: none"> • Créatine kinase, γ-glutamyltransférase ... • Liaison entre une enzyme et : <ul style="list-style-type: none"> - Une molécule de la même enzyme = autopolymérisation de l'enzyme - Un médicament - Des lipoprotéines • A l'exception des médicaments, elles témoignent souvent de l'existence d'une pathologie hépatobiliaire (foie) |

Environnement

| | | |
|------------------------------|--|---|
| <p>Le pH</p> | <p>pH optimal = pH où l'enzyme possède une activité enzymatique maximale (état de protonation le plus favorable pour une interaction entre le substrat et l'enzyme).</p> <p>Ex : Pepsine → pH = 1-2 Trypsine → pH = 8 Cholinestérase → pH = 7</p> | <p style="text-align: center;">Profils d'activités en fonction du pH</p> |
| <p>La Température</p> | <p>Si la température ↗, on va avoir une activation ++ de l'enzyme donc une ↗ de la vitesse de réaction (les enzymes sont thermolabiles).</p> <p>Attention ! Passé un certain seuil, si on continue d'↗ la température, l'enzyme va se dénaturer et perdra sa fonction ... On parle de température critique (température maximale où l'enzyme peut fonctionner)</p> | <p style="text-align: center;">La majorité des enzymes fonctionnent à 37°C.</p> |

| | |
|-------------------------------------|---|
| Les cofacteurs | Ions et coenzymes (voir Enzymo 1) |
| La concentration en substrat | Cinétique + inhibition par excès de substrat (on le détaille un peu plus bas) |

B) Les Processus Non Physico-Chimiques :

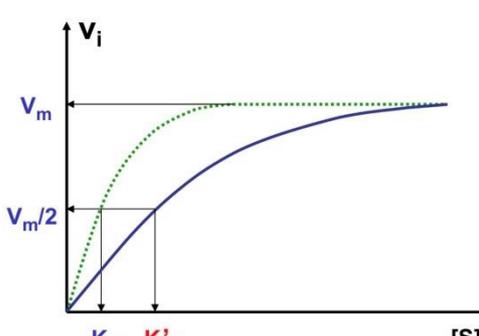
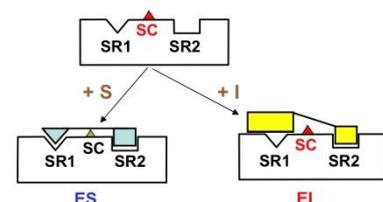
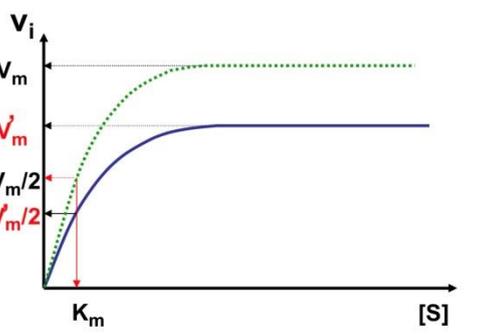
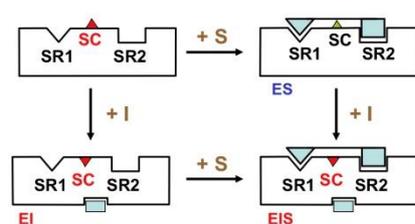
L'activité d'une enzyme peut être contrôlée :

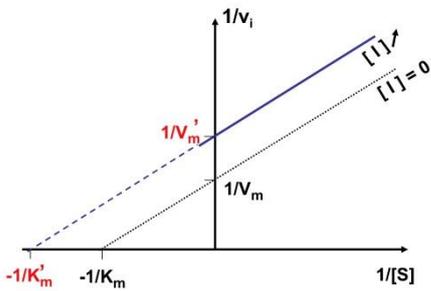
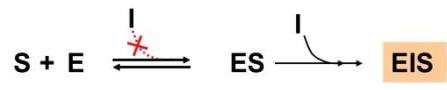
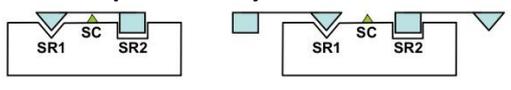
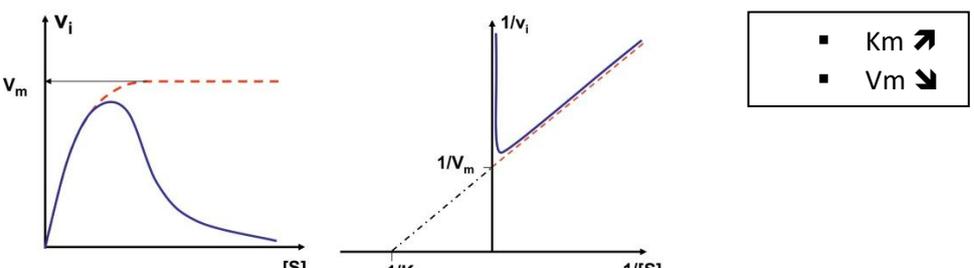
- Des **agents modulateurs**
- La **protéolyse ménagée (irréversible)**
- Des **modifications covalentes (réversible)**

☛ On peut associer plusieurs modes de contrôles ☛

Les agents modulateurs

Ça peut être des activateurs ou des inhibiteurs, mais dans le cours, on se concentre sur **4 types de modulateurs inhibiteurs : compétitifs, non compétitifs, incompétitifs et par excès de substrat.**

| | |
|-----------------------|---|
| Compétitif | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Analogie structurale avec le substrat DONC se fixe sur le même site de fixation → empêche la fixation du substrat → diminue la disponibilité des enzymes pour former du produit ▪ Création de 2 complexes : ES ou EI ▪ Peut être levée par saturation en substrat → inhibition REVERSIBLE +++ <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;">  <div style="text-align: center;">  <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Km ↗ ▪ Vm → </div> </div> </div> |
| Non Compétitif | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas la même structure que le substrat → se fixe sur un site spécifique, différent de celui du substrat ++ ▪ Modification de la structure du SA → bloque l'activité catalytique de l'enzyme ▪ Création de 3 complexes : ES ou EIS ou EI ▪ Inhibition IRREVERSIBLE ++ car on ne peut pas empêcher la fixation de I <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;">  <div style="text-align: center;">  <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Km → ▪ Vm ↘ : Vmax jamais atteint </div> </div> </div> |

| | |
|-------------------------------------|---|
| <p>Incompétitif</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fixation de l'inhibiteur sur un site spécifique UNIQUEMENT après la fixation du substrat sur son site. ▪ Création de 2 complexes : ES ou EIS ▪ Inhibition IRREVERSIBLE ++   <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-left: auto; margin-right: auto;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ $K_m \searrow$ ▪ $V_m \searrow$ </div> |
| <p>Par excès de substrat</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ On a tellement de substrat qu'il va mal se positionner au niveau des sites actifs → fixation imparfaite → pas de transformation en produit ▪ Saturation des sites de l'enzyme ++ ▪ Ça empêche l'enzyme d'atteindre sa V_{max}   <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-left: auto; margin-right: auto;"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ $K_m \nearrow$ ▪ $V_m \searrow$ </div> |

La Protéolyse Ménagée

↳ **Les zymogènes/proenzymes** = précurseurs protéiques (enzymes, hormones) permettant leur transport ou leur stockage sous **forme inactive**. On les convertit en forme active :

- De manière **irréversible**
- En réponse à un certain type de signal cellulaire
- Par **clivage protéolytique** → **processus post-traductionnel ++**

↳ On différencie la forme active de la forme inactive en rajouter le **préfixe « pro »** ou le **suffixe « ogène »** à la forme inactive.

↳ **Clivage protéolytique** = mécanisme rapide par lequel les niveaux d'une enzyme active peuvent être rapidement augmentés **après action d'une endopeptidase**.

↳ Les précurseurs protéiques inactifs sont retrouvés dans la digestion des aliments et les processus de coagulation.

↳ *Exemple :*

- *Trypsinogène* → *trypsine* (je ne détaille pas l'exemple de la trypsinogène, voir ronéo)
- *Proélastase* → *élastase*
- *Pro-insuline* → *insuline*
- *Chymotrypsinogène* → *chymotrypsine*

La Modification Covalente :

- ↳ Processus **réversible** d'activation ou d'inhibition d'une enzyme cible impliquée dans une voie métabolique.
- ↳ Modifications **post-traductionnelle** → surtout la **Phosphorylation** (mais il en existe d'autres : acétylation ...)
- ↳ **Phosphorylation** = ajout d'un **phosphate**, à partir d'un ATP, sur le groupement **-[OH]** d'une **Sérine, Thréonine ou Tyrosine** ++ placées dans une séquence consensus de la protéine. On distingue :

☛ Protéine Kinase → enzyme de la Phosphorylation
 ☛ Protéine Phosphatase → enzyme de la déphosphorylation



Qui dit Phosphorylation ne veut pas toujours dire activation de l'enzyme, ou inversement +++

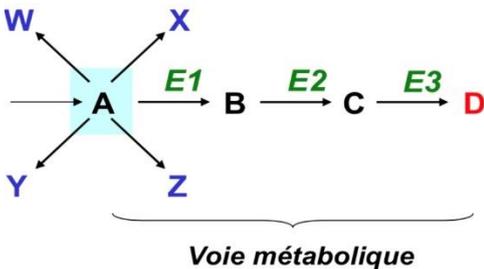
Je ne détaille pas l'exemple de la Protéine Kinase AMPc dépendante → voir ronéo ou diapo de la prof ☺

III – Les enzymes allostériques :

A) Rappels :

Les réactions enzymatiques permettent la transformation de molécules biologiques, s'effectuant à partir de **composés simples souvent d'origine alimentaire**.

↳ **Carrefour métabolique** : molécules centrales, qui peut provenir de différentes voies métaboliques ou qui peut s'engager dans différentes voies métaboliques. (ex : Glucose-6P, Acétyl-CoA ...)

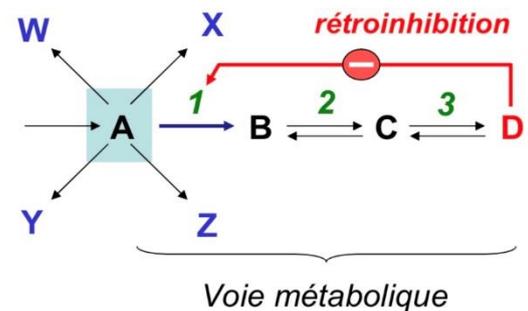


Ici, le composé A est le carrefour métabolique. La transformation de A en D ne se fait pas directement mais par des **réaction intermédiaires catalysées par des enzymes spécifiques** ($E1 \neq E2 \neq E3$).

La vitesse de formation du produit final D **dépend de la vitesse la plus lente des réactions** → c'est elle qui impose la vitesse globale !

↳ **Rétroinhibition** : la **concentration du produit final** va **contrôler sa propre synthèse** en activant ou inhibant la première enzyme de la chaîne (enzyme clé) → Si le produit est en quantité suffisante, il va inhiber E1 pour éviter de s'accumuler ++

Processus indépendant de la concentration en intermédiaires de réaction.



- ↳ **Enzyme clé :**
- Catalyse l'étape d'engagement dans une voie métabolique
 - Contrôle cette voie (subit les régulations)
 - Habituellement la première enzyme de la voie
 - Activée ou inhibée selon les besoins

☛ Les enzymes allostériques sont très souvent positionnées à une **étape essentielle** d'une voie métabolique, en **amont**, après un **carrefour métabolique** et au niveau d'une **réaction irréversible**

B) Définition des enzymes allostériques :

Ces enzymes ne répondent pas aux loi de Michaelis et Menten et possèdent :

- ❖ Un **site actif**
- ❖ Un **site régulateur**, permettant l'activité réversible d'un régulateur

Ces effecteurs régulateurs **ne participent pas à la catalyse** mais peuvent **modifier la conformation de l'enzyme** ce qui influence son action provoquant :

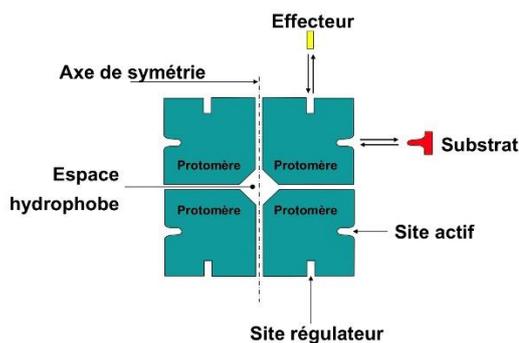
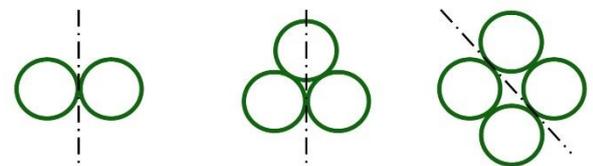
- Soit une **augmentation** de l'activité enzymatique → et le régulateur est un **activateur**
- Soit une **diminution** de l'activité enzymatique → et le régulateur est un **inhibiteur**

L'une des caractéristiques de ces enzymes est **l'effet coopératif**, possible **uniquement** lorsque l'enzyme est sous forme **oligomérique**.

++ L'allostérie ne concerne PAS QUE les enzymes ++

C) Caractéristiques structurales et cinétiques :

↳ **Enzymes allostériques** → sous forme **oligomérique** → constituées de plusieurs sous unités appelés « **protomères** », **identiques** entre eux, disposés selon un **axe de symétrie**. On a des **liaison identiques** entre protomère, et un **espace hydrophobe ++**



- ↳ **Chaque protomère a donc un site actif et un site régulateur**, sur lequel se fixe un modulateur/effecteur par des **liaisons non covalentes réversibles**.
- ↳ Fixation du modulateur → changement de conformation du protomère → répercussion sur les autres protomères.

🔍 **Les propriétés d'une protéine allostériques sont :**

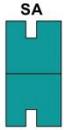
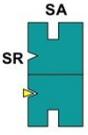
- **Structure quaternaire**
- **Variation de conformation de la protéine selon le taux d'occupation des sites de liaison**
- **Cinétique enzymatique non michaelienne**
- **Rôle essentiel dans la régulation du métabolisme**

On a deux types d'enzyme allostériques ; celles appartenant au **système K**, et celles au **système V** :

- **Système K** → la régulation se traduit par une **variation de l'affinité** du substrat pour l'enzyme
- **Système V** → la régulation se traduit par une **variation de la vitesse maximale**

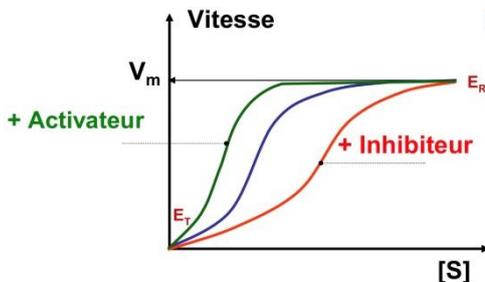
D) Les effecteurs allostériques :

- ❖ **Effecteurs allostériques** → ligands dont le **site de fixation est différent du site actif ++**
- ❖ L'effecteur peut-être :
 - Une molécule de substrat différente de celle qui participe à la réaction (eff. **allostérique homotrope**)
 - Une molécule différente du substrat (eff. **allostérique hétérotrope**)
- ❖ **Transition allostérique** → passage de l'enzyme allostérique entre l'état conformationnel défavorable TENDU « Et » et l'état favorable RELACHE « Er »

| | |
|--|--|
| <p>Effet Allostérique Homotrope</p> | <div style="text-align: center;"> $[E_T] \rightleftharpoons [E_R]$ </div> <p>En présence de substrat</p> <div style="text-align: center;"> $E_R + S \rightleftharpoons E_RS \longrightarrow E_R + P$ </div> <p style="text-align: center; background-color: yellow;">Transition allostérique</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Si [S] augmente → [ES] augmente → diminution [Er] → transition allostérique de Et vers Er ▪ Le substrat joue le rôle d'effecteur homotrope positif ▪ Les effecteurs allostériques homotropes présentent toujours une coopérativité positive ++ (→ l'activité des autres protomères est augmentée suite à la fixation du substrat sur un protomère) <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>Etat conformationnel défavorable (E_T)</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>+ S</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>Etat conformationnel favorable (E_R)</p>  </div> </div> |
| <p>Effet Allostérique Hétérotrope</p> | <p>↻ L'effet allostérique hétérotrope POSITIF :</p> <div style="text-align: center;"> $[E_T] \rightleftharpoons [E_R]$ </div> <p>En présence de substrat et effecteur positif (A)</p> <div style="text-align: center;"> $E_R + A \rightleftharpoons AE_R + S \rightleftharpoons AE_RS \longrightarrow A + E_R + P$ </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le modulateur est un activateur (A) et va ↗ la vitesse de réaction → transition allostérique de Et vers Er <p>↻ L'effet allostérique hétérotrope NEGATIF :</p> <p>En présence de substrat et effecteur négatif (I)</p> <div style="text-align: center;"> $E_T + I \rightleftharpoons E_T I$ </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Le modulateur est un inhibiteur (I) et va ↘ la vitesse de réaction → transition de Er vers Et <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>Etat conformationnel défavorable (E_T)</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>+ I</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>Etat conformationnel favorable (E_R)</p>  </div> </div> |

🔑 Récap :

- Effet allostérique homotrope → toujours positif
- Effet allostérique hétérotrope → positif ou négatif selon le modulateur



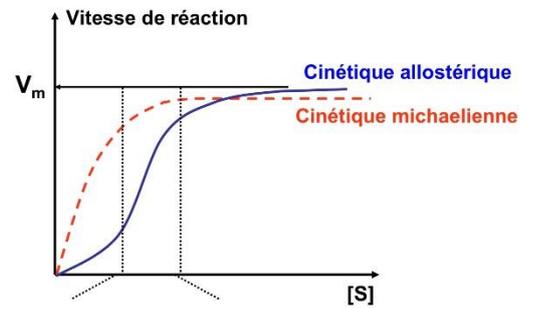
Sur ce schéma on voit :

- En **bleu** : courbe sigmoïde de **l'effet homotrope**
- En **vert** : courbe sigmoïde de **l'effet hétérotrope positif**
- En **rouge** : courbe sigmoïde de **l'effet hétérotrope négatif**

E) Comparaison des cinétiques michaeliennes et allostériques :

↳ Les enzymes michaeliennes et allostériques et des courbes cinétiques bien différentes :

- Allostérique → courbe **sigmoïde**
- Michaelienne → courbe **hyperbolique**



☛ Pour des **[S] basses** → les **enzymes michaeliennes** ont une vitesse plus importante (sur la 1^{ère} partie des courbes, on voit bien que la rouge est plus pentue que la bleue donc plus rapide)

☛ Pour des **[S] importantes** → les **enzymes allostériques** fonctionnent plus vite grâce à la **coopérativité positive ++**

↳ On peut passer d'une enzyme allostérique à une enzyme michaelienne en détruisant sa structure oligomérique par des agents **physiques** (chauffage) ou **chimiques** (urée, dérivés mercuriques).

↳ **Désensibilisation** = perte de sensibilité des enzymes aux effecteurs allostériques ; **seul le site allostérique est détruit** avec perte du phénomène de **coopérativité**.

F) Les modèles de transition allostérique :

| | |
|---|---|
| <p>Le modèle concerté (Monod, Wyman, Changeux)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les protomères existent sous 2 formes : Relâché R ou Tendu T. ▪ Toujours conserver l'axe de symétrie → les protomères sont, soit tous sous forme T, soit tous sous forme R. ▪ L'ensemble des protomères subit la transition allostérique ++ ▪ Ne peut pas y avoir d'enzyme « hybride » <p style="text-align: center;">A tout moment le passage de E_T à E_R est possible</p> |
| <p>Le modèle séquentiel (Koshland)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ▪ La transition allostérique se fait de manière séquentielle → on peut trouver des hybrides. ▪ A un moment de la transition, on aura des protomères à l'état R et d'autres à l'état T ++ ▪ A la fin, ils seront tous dans le même état. <div style="text-align: center; background-color: yellow; padding: 5px; margin-top: 10px;"> $K_1 \cdot K_4 = K_2 \cdot K_3$ </div> |

G) Hiérarchie des contrôles :

L'adaptation des activités enzymatiques s'effectue à des **niveaux** et dans des **temps** différents :

| Niveau | Adaptation aux conditions | Temps nécessaire |
|---|--|---------------------------------|
| [S] et [P] | intracellulaires | immédiat |
| Effecteurs allostériques | intracellulaires, intégration du métabolisme | immédiat ou très rapide |
| Contrôles covalents | extracellulaires (signaux hormonaux, nerveux, etc...) | rapide (selon le signal) |
| Contrôle de l'expression du gène | intra- et extracellulaires | lent |

FIN