

TD M2 « Cinétique et inhibition des réactions enzymatiques » - L. SALMON

1. Quelle est l'action d'un inhibiteur sur la vitesse initiale d'une réaction enzymatique ?
Un inhibiteur diminue la vitesse initiale V_0 d'une réaction enzymatique.
2. Que traduit la valeur de la constante d'inhibition K_i ?
 K_i traduit l'affinité de l'enzyme pour l'inhibiteur. C'est la constante de dissociation du complexe EI : + K_i est petit, + E a une forte affinité pour I.
3. Quelle(s) différence(s) faites-vous entre un inhibiteur réversible et un inhibiteur irréversible ?
 - Un inhibiteur réversible n'est pas fixé définitivement à l'enzyme. Il peut toujours être éliminé, par dialyse ou augmentation de la concentration de S.
 - Un inhibiteur irréversible forme une liaison covalente (ou non covalente dans le cas des I dits « slow/tight-binding ») stable avec l'enzyme : il ne peut pas être éliminé du site actif de E.
4. Comment définissez-vous une inhibition compétitive ?
 - Une inhibition compétitive est une inhibition réversible qui peut levée par augmentation de [S]. S et I sont en compétition pour leur fixation à l'enzyme (en général au site actif). Ce type d'inhibition est dit exclusif (S et I ne peuvent pas se fixer en même temps à l'E).

UE SMFP : « Cinétique et inhibition des réactions enzymatiques »

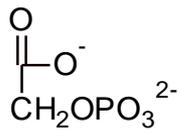
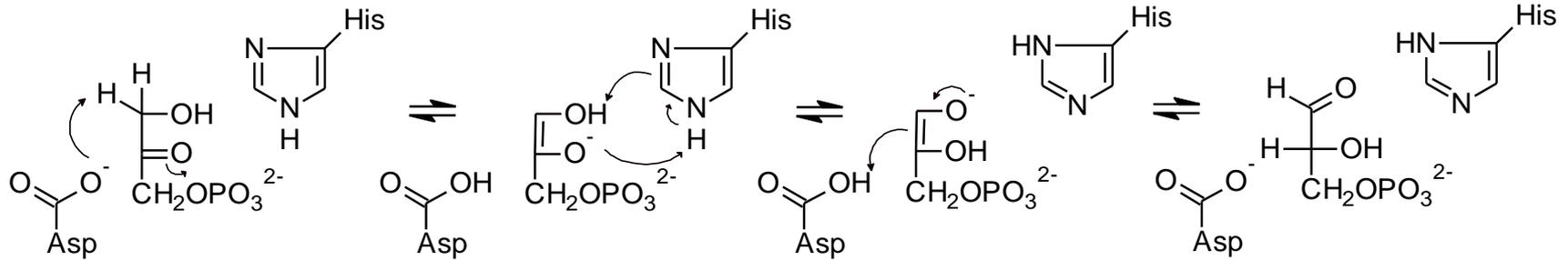
5. Quelle différence principale existe-t-il entre un inhibiteur dit « marqueur d'affinité » et un inhibiteur « suicide » ?
- Les deux inhibiteurs irréversibles se fixent au site actif de l'enzyme et exploitent l'étape de reconnaissance du substrat (K_M , K_i). Un inhibiteur suicide exploite également l'étape catalytique de la réaction enzymatique en étant transformé (selon k_{cat}) en une espèce active qui inhibera ensuite E de manière irréversible (k_{inact}).
6. Quelles différences existe-t-il entre un inhibiteur dit « analogue de substrat » et un inhibiteur dit « analogue de l'état de transition ou d'intermédiaire de haute énergie (ET/IHE) » (donner trois différences) ?
- Un I analogue de S mime la structure de S à l'état fondamental, alors qu'un I analogue de ET/IHE mime la structure de S à l'ET ou celle d'une espèce IHE.
 - Contrairement à un I analogue de ET/IHE, un I analogue de S est facile à élaborer (car on connaît forcément mieux la structure de S que celle de l'ET supposé).
 - Le rapport K_M/K_i d'un I analogue de S est généralement < 10 , alors que celui d'un I analogue de ET/IHE peut atteindre plusieurs millions. Du coup, un I analogue de S est facile à déplacer du site actif (contrairement à un analogue de ET/IHE).

UE SMFP : « Cinétique et inhibition des réactions enzymatiques »

7. La réaction catalysée par la triosephosphate isomérase (TIM) est donnée ci-dessous, ainsi que plusieurs inhibiteurs (A-E) de cette enzyme. Préciser, pour chacun d'entre eux, le type d'inhibiteur en question :

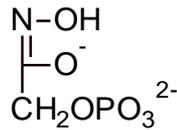
a) réversible ou irréversible ?

b) analogue de substrat, analogue de l'ET/IHE, marqueur d'affinité ou inhibiteur suicide ?



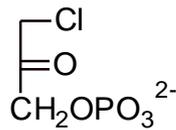
A

rév.
anal. ET



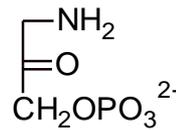
B

rév.
anal. ET



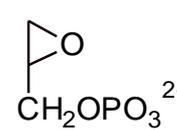
C

irrév.
marq. aff.



D

rév.
anal. S



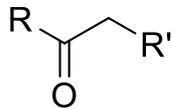
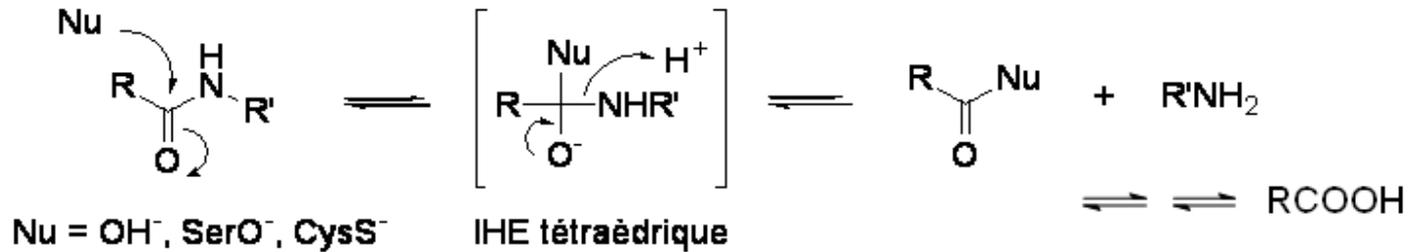
E

irrév.
marq. aff.

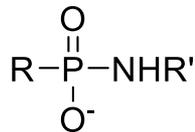
UE SMFP : « Cinétique et inhibition des réactions enzymatiques »

8. Proposer une structure d'un inhibiteur analogue de substrat et celle d'un inhibiteur analogue de l'ET/IHE :

a) dans le cas de la réaction catalysée par une métalloprotéase représentée ci-dessous :



anal. de S



anal. de ET

UE SMFP : « Cinétique et inhibition des réactions enzymatiques »

8. Proposer une structure d'un inhibiteur analogue de substrat et celle d'un inhibiteur analogue de l'ET/IHE :

b) dans le cas de la réaction catalysée par une glycosidase représentée ci-dessous :

