

Les enzymes

Pr JM Senard



Les enzymes

- Définitions
- Modes d'action des médicaments
- Les enzymes du métabolisme des médicaments
- Les enzymes cibles de médicaments

Les enzymes

définition/classification

- **Historique/Étymologie**

- 1833 (Payen et Persoz,): substance hydrolysant l'amidon (diastase, *diastasis* = séparation ou *amylase*).
- 1878: Préfixe *en-* (« dans », « à l'intérieur de ») et *zumê* (« levain »), car le levain contient des **enzymes** qui permettent la fermentation.

- **Nomenclature** (nom commun, féminin)

- Synonymes: Ferments solubles, diastases ou zymases,
- Radical proche du substrat ou du produit de la catalyse suivi du suffixe « ase ».

- **Définition**

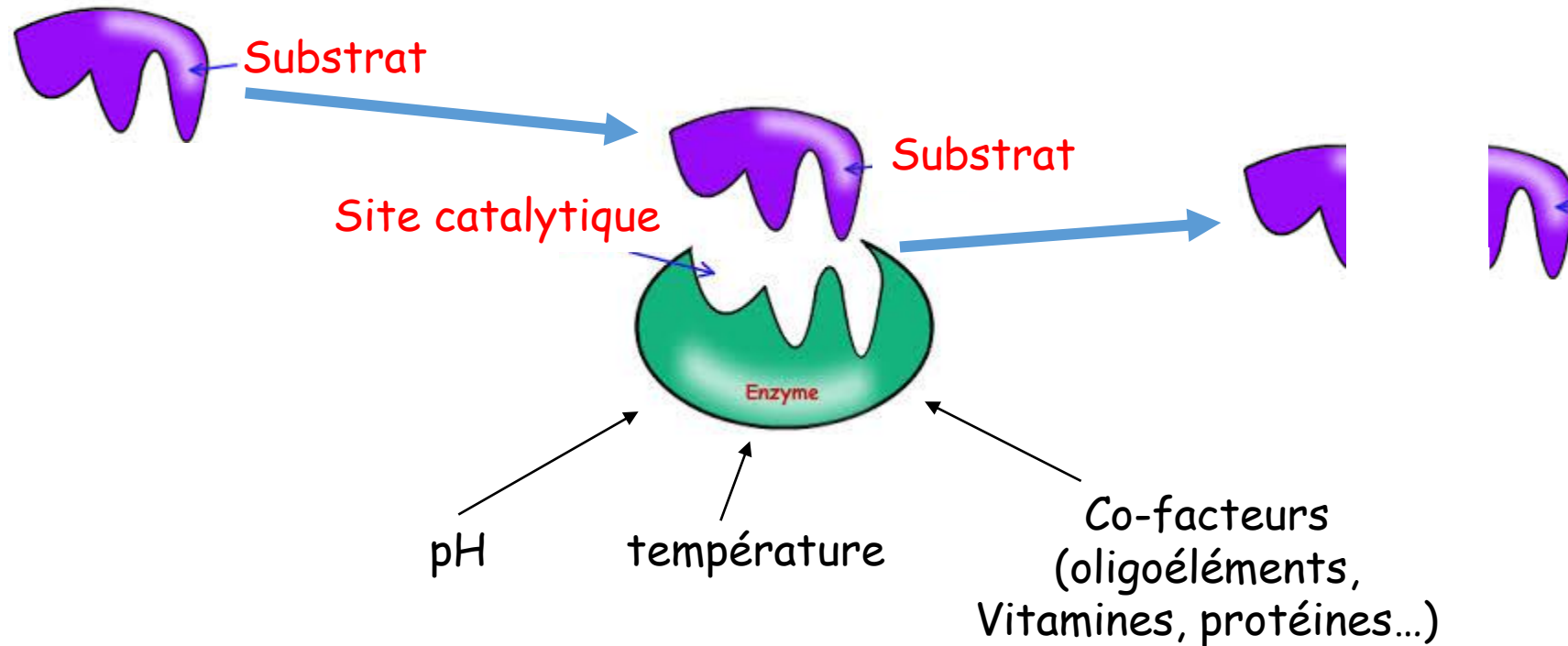
- Macromolécule protéique, catalyseur biologique (ou *biocatalyseur*), qui facilite une réaction chimique sans en modifier les produits. Elle abaisse l'énergie d'activation d'une réaction et accélère jusqu'à des millions de fois les réactions chimiques. Les enzymes agissent à faible concentration et elles se retrouvent intactes en fin de réaction.
- On connaît des milliers d'enzymes différentes.

Les enzymes

- Définitions
- **Modes d'action des médicaments**
- Les enzymes du métabolisme des médicaments
- Les enzymes cibles de médicaments

Les enzymes

Fonctionnement des enzymes



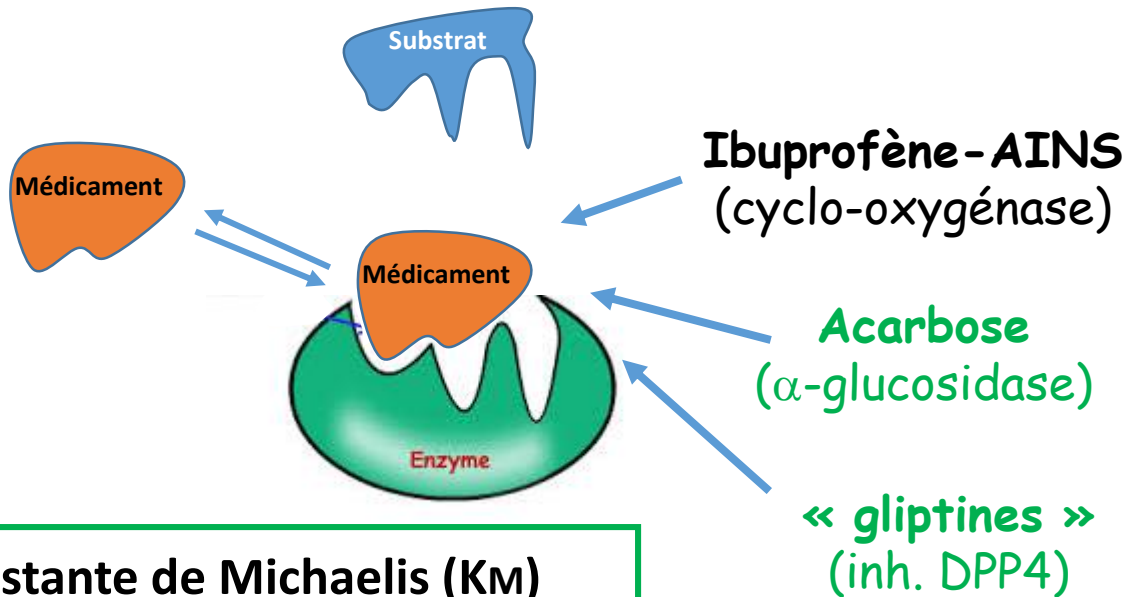
Les enzymes

Modes d'action des médicaments



1/ Les modificateurs enzymatiques orthostériques: Inhibiteurs

Inhibiteurs réversibles (compétitifs)



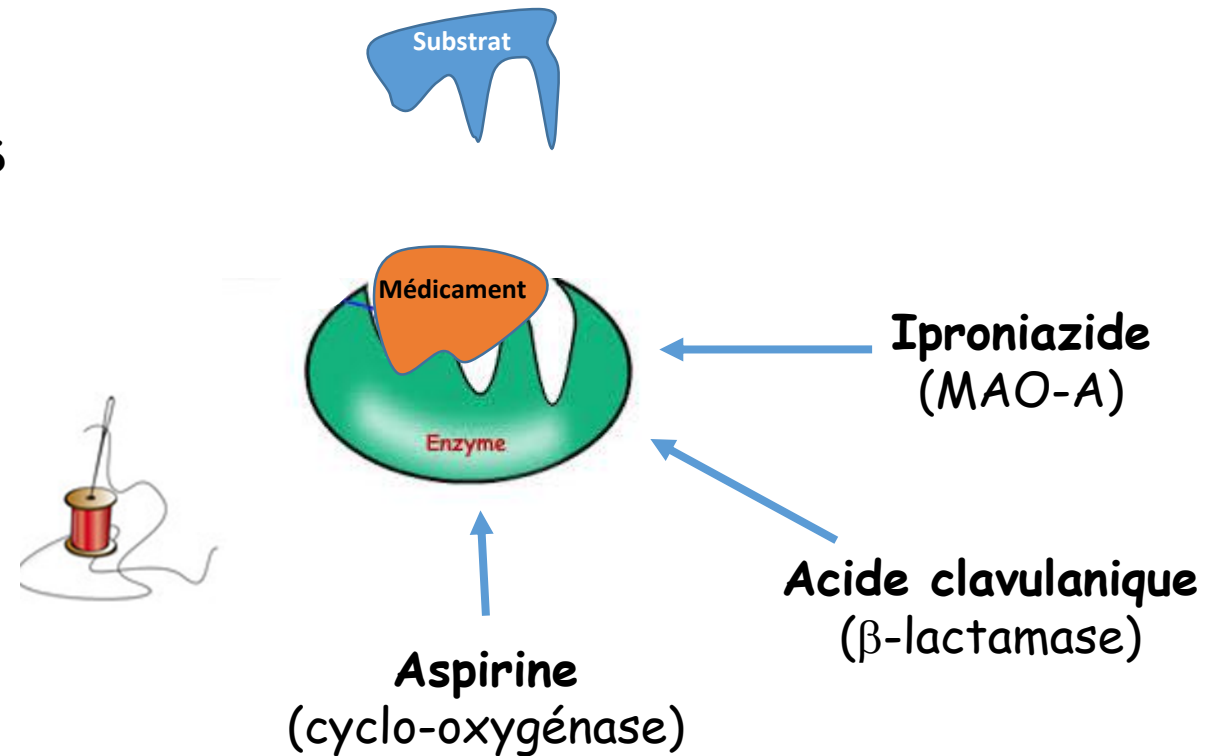
Constante de Michaelis (K_M)

$$K_M = [E] \times [S] / [ES]$$

$$K_M = K_{-1} / K_1$$

Concentration de substrat permettant
50% de la vitesse max de réaction

Inhibiteurs « suicides » (non compétitifs)



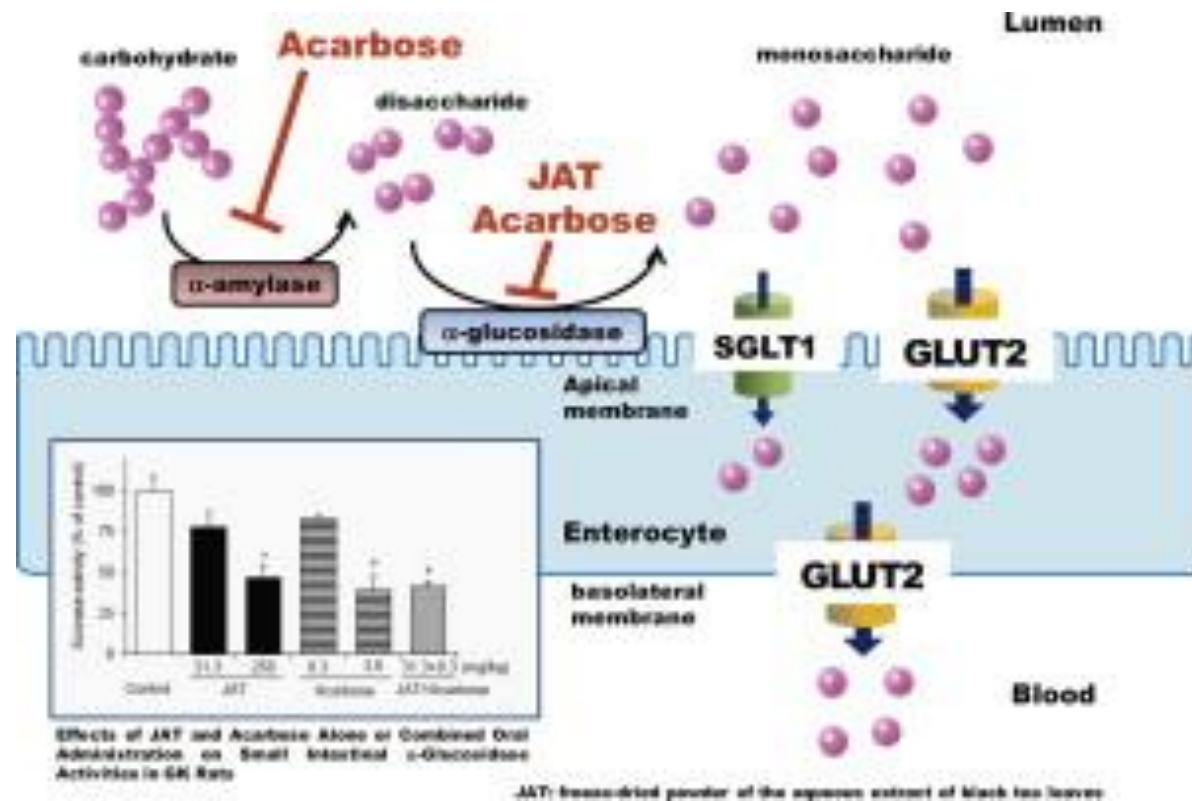
Les enzymes

Modes d'action des médicaments



1/ Les modificateurs enzymatiques orthostériques: Inhibiteurs

Inhibiteurs réversibles (compétitifs) et non compétitifs



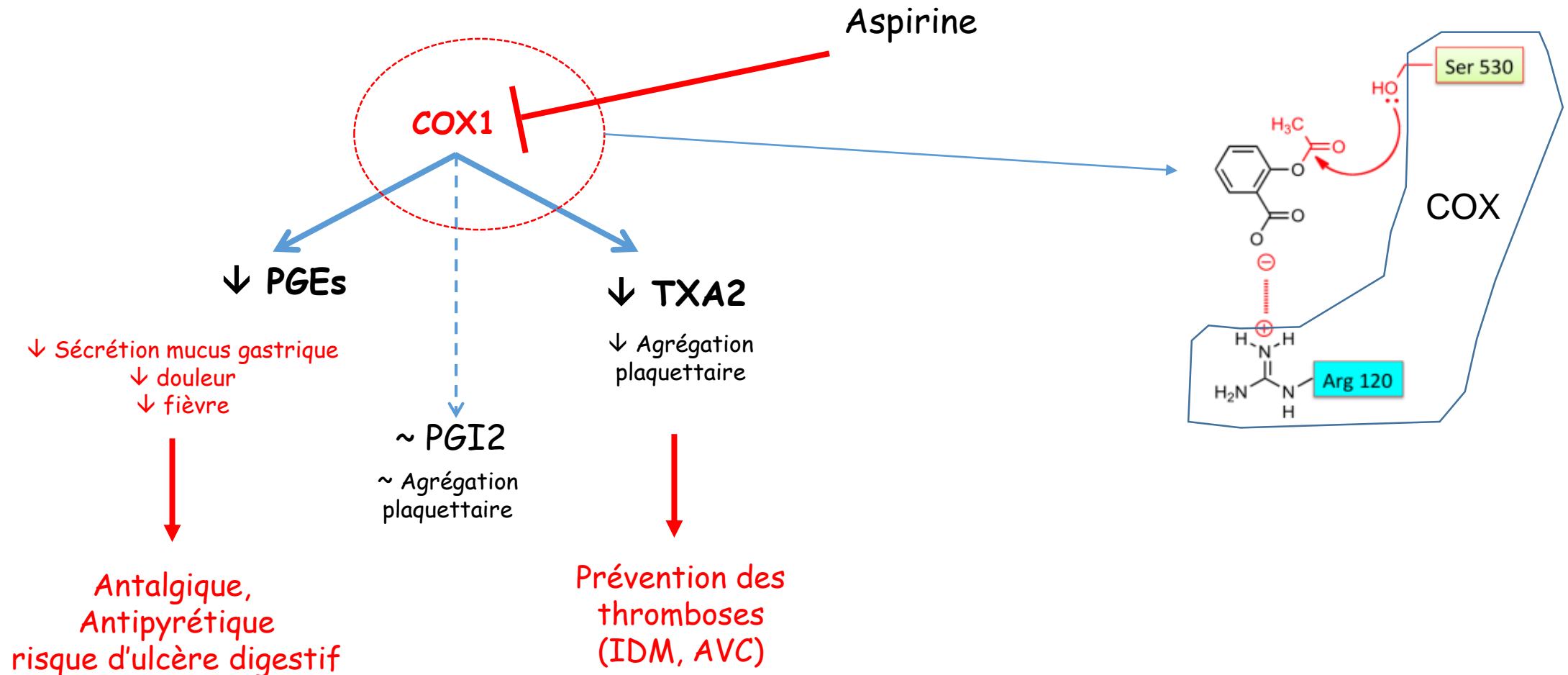
Les enzymes

Modes d'action des médicaments



1/ Les modificateurs enzymatiques orthostériques: Inhibiteurs

Inhibiteurs réversibles (compétitifs) et non compétitifs

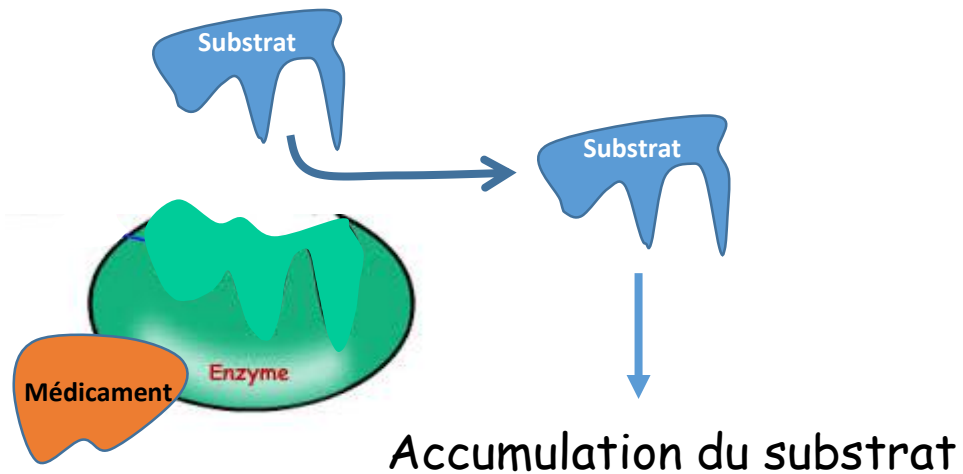


Les enzymes

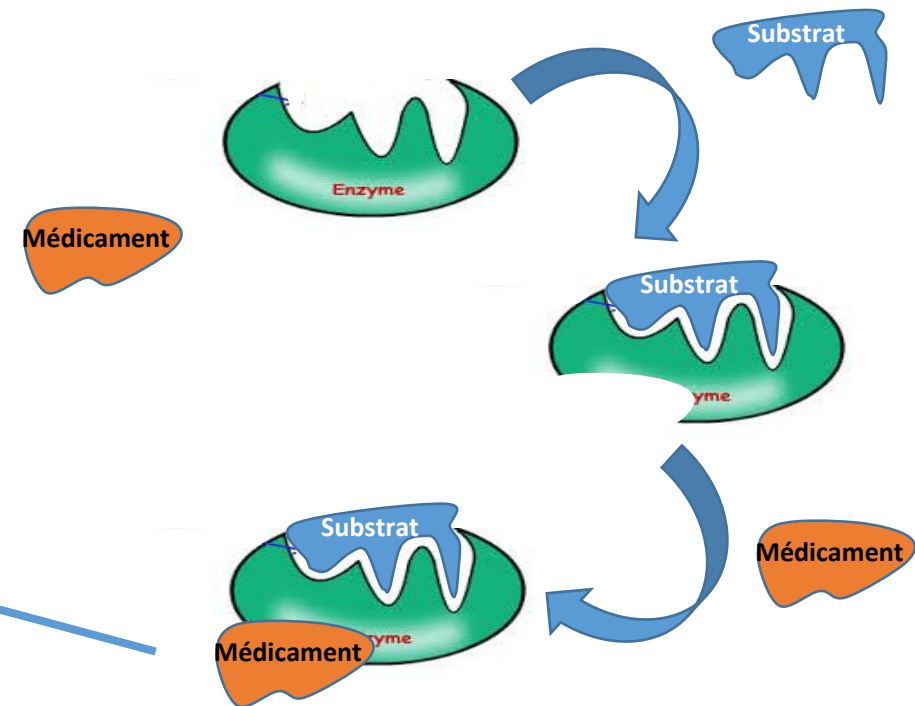
Modes d'action des médicaments

➔ 2/ Les modificateurs enzymatiques allostériques: inducteurs ou inhibiteurs

Modification conformationnelle
(inhibiteurs)



Inhibiteurs « incompétitifs »
(inhibiteurs)



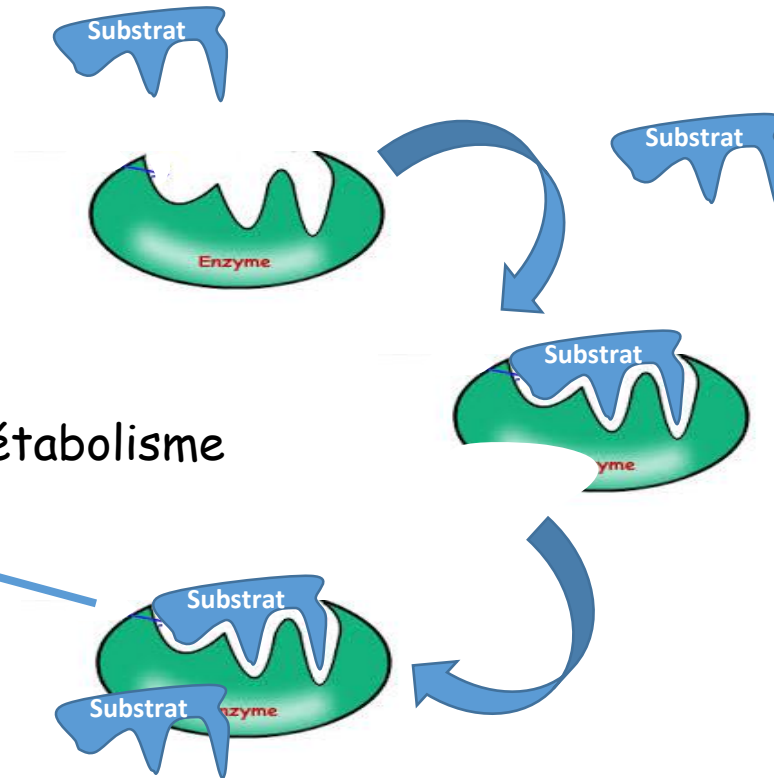
Les enzymes

Modes d'action des médicaments

➔ 2/ Les modificateurs enzymatiques allostériques: inducteurs ou inhibiteurs

« Auto-induction » ou « auto-inhibition »

Accélération ou ralentissement du métabolisme
par le substrat lui-même



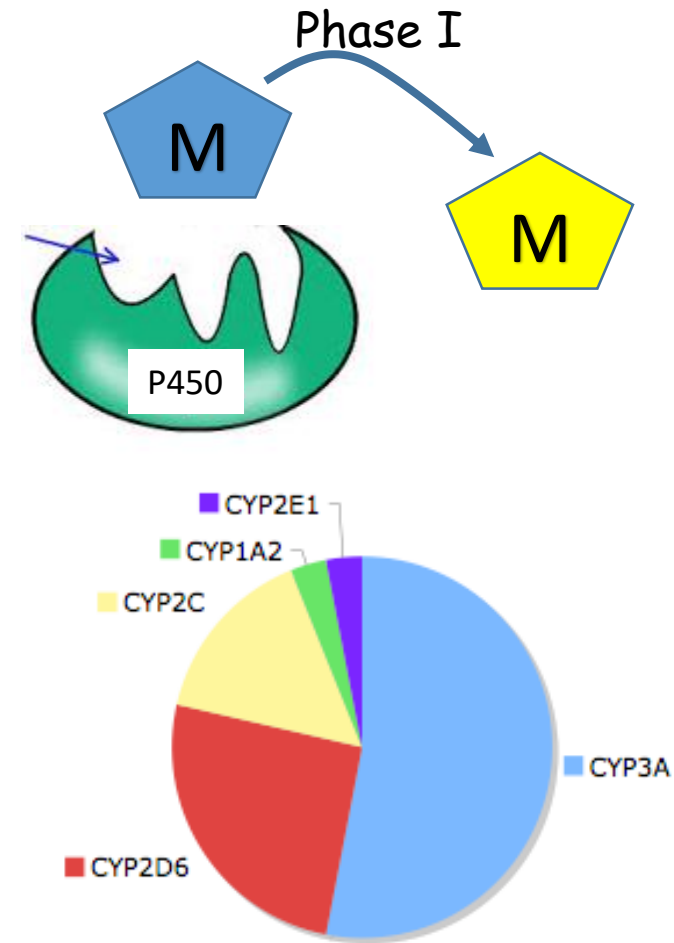
Les enzymes

- Définitions
- Modes d'action des médicaments
- Les enzymes du métabolisme des médicaments
- Les enzymes cibles de médicaments

Les enzymes

Les enzymes du métabolisme des médicaments

➔ 1/ Enzymes dégradant les médicaments (voir cours Dr F Despas)



- La famille des cytochromes P450

- **CYP3A4/A5**: tacrolimus, ciclosporine (rejet de greffe)...
- CYP2D6: **codéine***, **tramadol*** ...
- CYP2C9: **warfarine*** (AVK)...
- CYP2C19: **benzodiazépines*** ...
- CYP1A2: caféine...
- CYP2E1: **paracétamol*** ...
- ...

- De nombreux polymorphismes génétiques

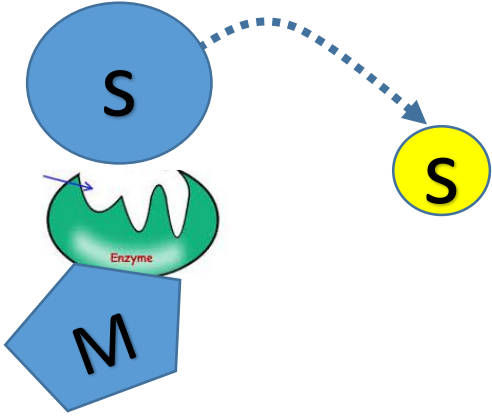
- Métaboliseurs lents
- Métaboliseurs rapides
- Métaboliseurs ultra-rapides...

* Voir autres cours

Les enzymes

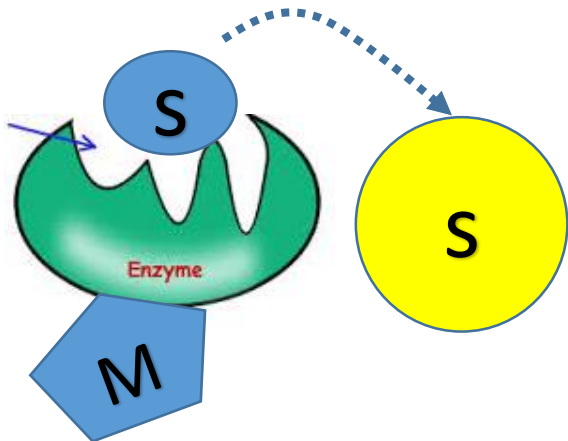
Les enzymes du métabolisme des médicaments

➔ 1/ Enzymes dégradant les médicaments (voir cours Dr F Despas)



- **Les « inhibiteurs » des cytochromes P450**

- CYP3A4: macrolides, jus de pamplemousse...
- CYP2D6: quinidine, flécaïnide...
- CYP2C9: amiodarone (anti-arythmique)...
- CYP2C19: inhibiteurs de la pompe à protons (« prazole »)...
- CYP1A2: fluvoxamine (antidépresseur)...
- ...



- **Les « inducteurs » des cytochromes P450**

- CYP3A4/5: Antiépileptiques, Rifampicine...
- CYP1A2: chou, brocolis...
- CYP2E1: tabac, éthanol...
- ...

* Voir autres cours

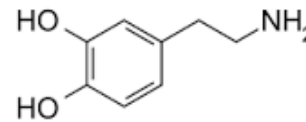
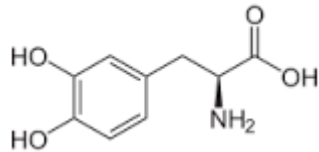
Les enzymes

Les enzymes du métabolisme des médicaments

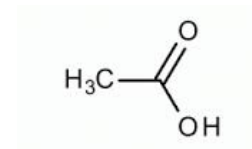
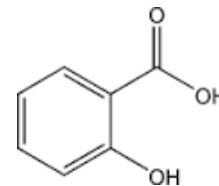
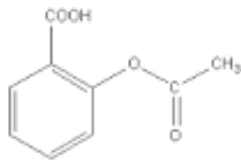
➔ 2/ Enzymes activant les médicaments (pro-médicaments)

- Pro-médicament: substance dépourvue d'effet pharmacologique qui ne devient active qu'après biotransformation:

- **Décarboxylation:** Levodopa → dopamine:



- **Hydrolase:** acide acétylsalicylique (aspirine) → acide salicylique*:



- **CYP2D6:** La codéine → morphine:

* Aspirine et acide salicylique ont tous les 2 des effets antalgiques antipyrétiques

Les enzymes

- Définitions
- Modes d'action des médicaments
- Les enzymes du métabolisme des médicaments
- Les enzymes cibles de médicaments

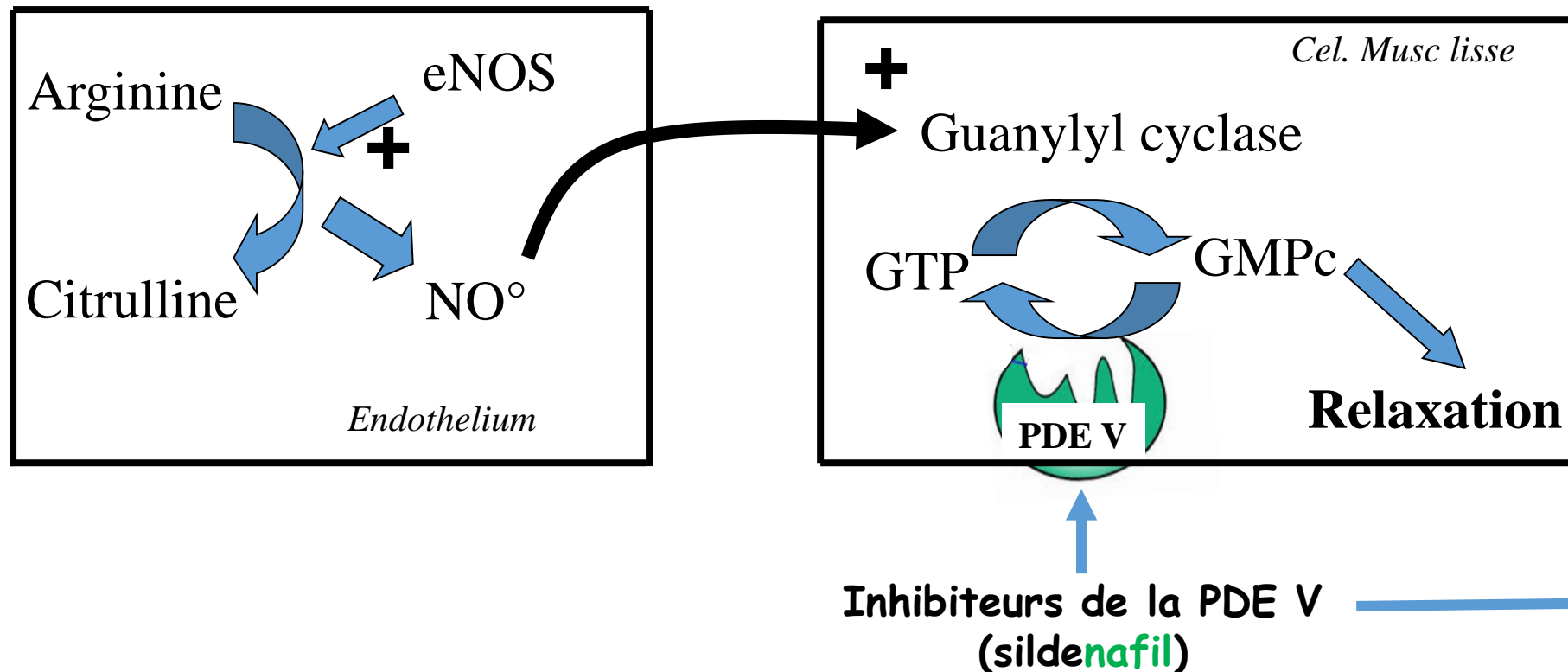
Les enzymes

Les enzymes cibles de médicaments

➔ 1/ Enzymes dégradant les médiateurs endogènes

- Neurotransmetteurs/hormones

- Monoxyde d'azote/Oxyde nitrique: NO



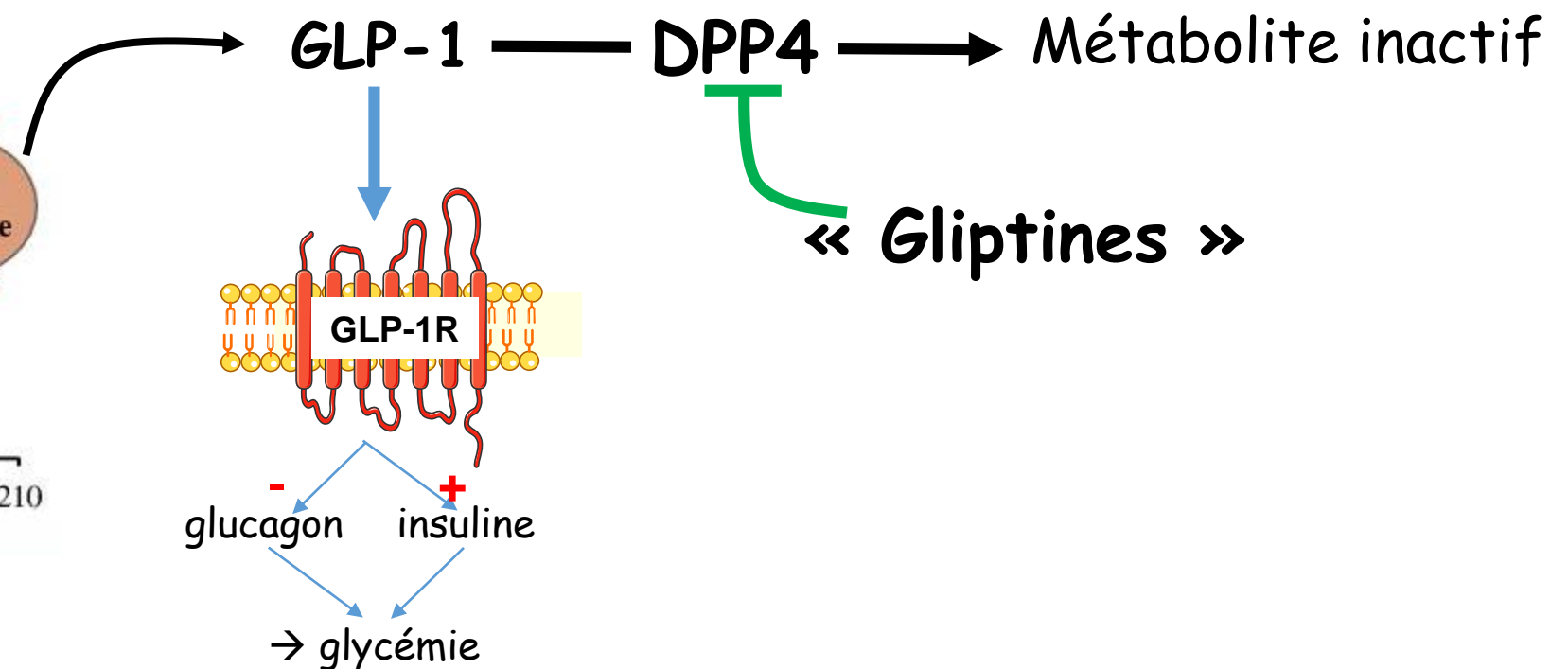
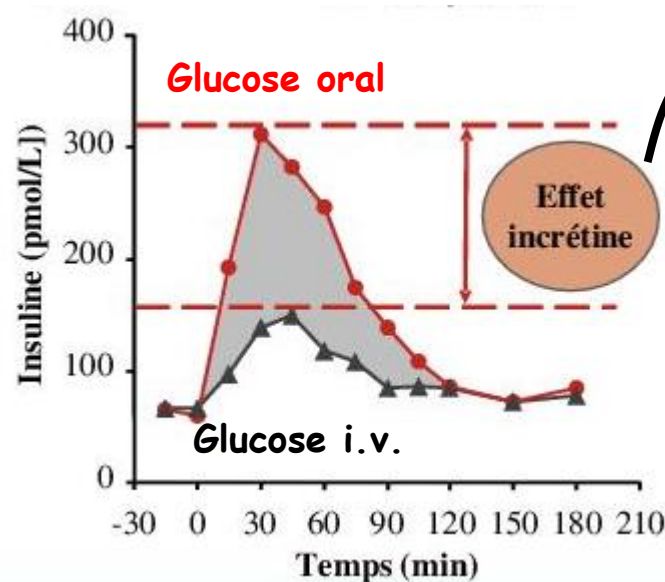
Les enzymes

Les enzymes cibles de médicaments

➔ 1/ Enzymes dégradant les médiateurs endogènes

- Neurotransmetteurs/hormones

- Dipeptidyl peptidase4 (DPP4): $-x-x-His-Serine-NH_2 \rightarrow -x-x-His-NH_2 + Serine$



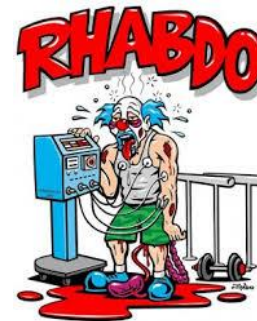
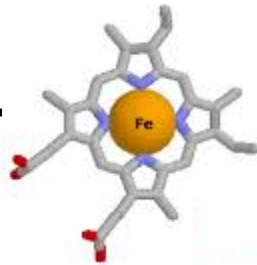
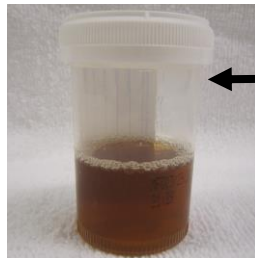
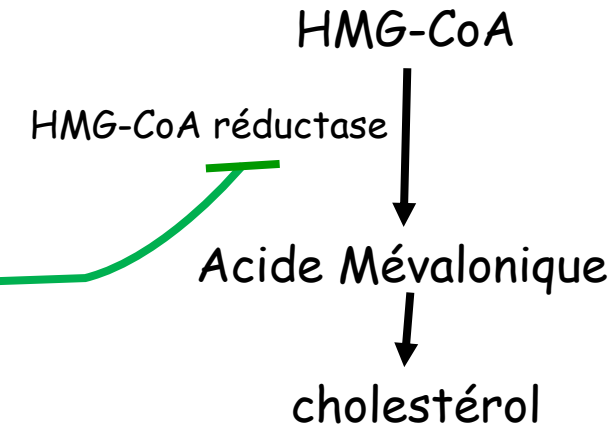
Les enzymes

Les enzymes cibles des médicaments

➡ 1/ Enzymes du métabolisme

- Lipidique (HMG-CoA réductase)

- Enzyme clé de biosynthèse du cholestérol
- Médicaments: les « **statines** »
 - Prévention cardiovasculaire
 - EIM: myalgies, rhabdomyolyse



Les enzymes

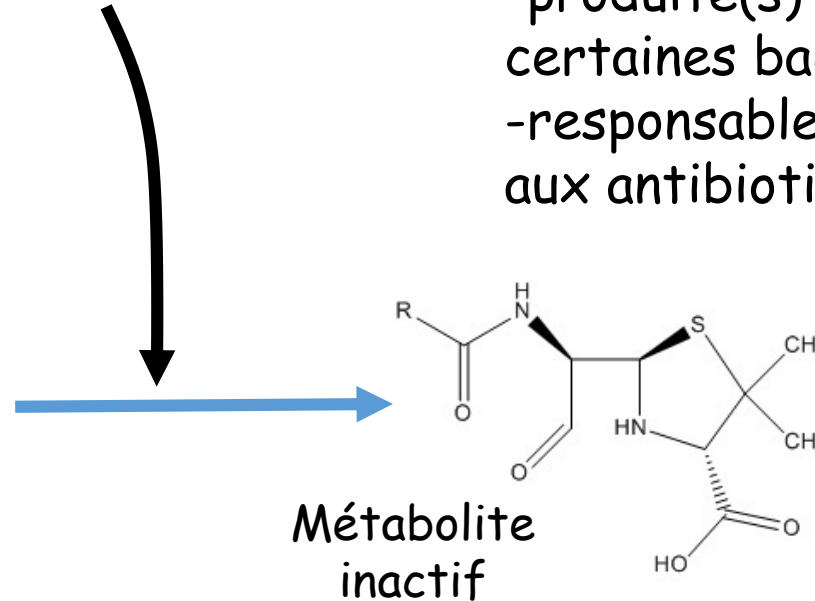
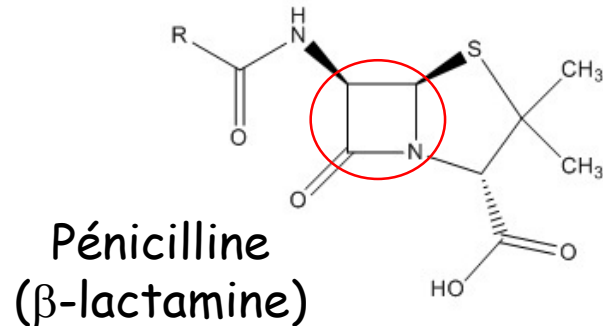
Les enzymes cibles des médicaments

➔ 1/ Enzymes des agents infectieux

• Bactéries: bêta-lactamase

β -lactamase(s)

- produite(s) naturellement par certaines bactéries
- responsable(s) de la résistance aux antibiotiques



Inhibiteurs de β -lactamase

- Exemple: Acide clavulanique...
- Associés aux β -lactamines: amoxicilline + Ac clavulanique)

Les enzymes

En guise de conclusion

Accident d'essai clinique à Rennes : le mystère du BIA 10-2474

L'accident grave provoqué par une molécule en cours d'expérimentation reste incompréhensible. Comme si un phénomène nouveau et inédit était à l'œuvre....

