

Les enzymes, catalyseurs biologiques et outil de transformation spécifique des molécules

- Les enzymes sont des protéines douées d'une activité biologique particulière : la capacité à catalyser des réactions biologiques. Les catalyseurs sont des outils qui permettent de très fortement accélérer la vitesse de ces réactions. Ils agissent à faible concentration et sont régénérés en fin de réaction.

Exemple : la dégradation du glucose, substrat fondamental des cellules vivantes, qu'elles dégradent pour obtenir de l'énergie

Glucose ($C_6H_{12}O_6$) + 6 O_2 → 6 CO_2 + 6 H_2O (+ énergie)

-sans catalyse enzymatique, durée...plusieurs mois !!

-avec catalyse enzymatique, durée...quelques secondes !!

Les enzymes permettent donc de répondre aux besoins vitaux des cellules dans lesquelles les réactions doivent avoir lieu quasi-instantanément.

- Il existe également des catalyseurs chimiques (acides, certains métaux, etc.) qui contribuent aussi à accélérer la vitesse des réactions, mais les enzymes en tant que molécules biologiques vont présenter des propriétés qui leurs sont caractéristiques.

I-Quelles sont les caractéristiques structurales des enzymes ?

Les enzymes sont des protéines, c'est à dire des polymères d'acides aminés formant de longues chaînes repliées dans l'espace.

→ **Cf cours CBSV**

1-Comment sont organisées les molécules d'enzymes dans l'espace ?

→ **Cf document 1 : Repliement dans l'espace d'une protéine monomérique**

- Toute enzyme comporte :
 - une structure primaire : séquence en acides aminés reliés entre-eux par des liaisons peptidiques. Cette structure correspond à un enchaînement linéaire sans organisation particulière dans l'espace.

-une structure tridimensionnelle (=structure spatiale) comportant plusieurs niveaux d'organisation qui permettent d'obtenir la protéine repliée.

La structure tertiaire définitivement repliée correspond à l'état natif : la protéine a alors une forme compactée (on parle de **protéine globulaire**) stabilisée par de nombreuses liaisons (hydrogènes, ioniques, hydrophobes, pont disulfures). **Cette forme permet l'activité enzymatique.**

- Pour certaines enzymes, on distingue un niveau d'organisation supplémentaire : la **structure quaternaire**.

→ **Cf document 2 : Structure quaternaire des protéines oligomériques**

Les protéines oligomériques sont constituées de quelques monomères (généralement en nombre limité "oligo" = peu nombreux, entre 2 et 4 le plus souvent).

Chaque monomère présente un état natif, mais l'enzyme ne pourra exercer son activité biologique que lorsque les différents monomères seront reliés ensemble.

2-Les enzymes ne comportent-elles dans leur structure que des monomères protéiques ?

→ Cf document 3 : Etude de la structure de la pyruvate kinase et de la succinate déshydrogénase

Réponses :

-on retrouve 2 sous-unités (monomères) pour la PK, 3 pour la SDH, il s'agit des protéines oligomériques.

-en plus des structures protéiques, on retrouve des éléments :

-de petite taille, mono-atomique.

-de plus grande taille, formés par assemblage d'atomes, ce sont donc des molécules.

• Puisque ces enzymes comportent des éléments non protéiques, on dit qu'il s'agit d'**hétéroenzymes** (ou **hétéroprotéines**), alors que les enzymes n'utilisant pas ces éléments non protéiques, sont appelées holoenzymes (ou holoprotéines).

• Ces éléments non protéiques sont des **cofacteurs**, il en existe deux groupes :

-des **ions métalliques** (le plus souvent bivalents) : Mg^{2+} , Zn^{2+} , etc.

→ ces cofacteurs jouent un rôle dans la stabilisation de la structure de l'enzyme ou dans la fixation du substrat.

-des **coenzymes** : ce sont des molécules organiques non protéiques bien plus petites que les monomères protéiques. Ils comportent généralement dans leur structure des hétérocycles (cycle mixtes à base de carbone et d'azote)

→ ces co-facteurs jouent un rôle dans la catalyse enzymatique

→ Cf document 4 : Exemple de coenzymes

Remarques sur les coenzymes :

-Certains coenzymes sont fixés de façon permanente à l'enzyme et sont indissociables (ce sont des groupements prosthétiques) alors que d'autres coenzymes sont fixés sur l'enzyme de façon transitoire, c'est à dire seulement le temps de la réaction enzymatique : on parle de coenzyme co-substrat.

-Les coenzymes sont des molécules que l'organisme fabrique à partir des vitamines que nous obtenons principalement par l'alimentation. Les vitamines sont donc des précurseurs de coenzymes.

→ Cf document 5 : Relation vitamine / coenzymes

Une carence vitaminique entraîne l'incapacité de produire le coenzyme correspondant. Les enzymes ayant recours à ce type de coenzymes ne seront donc pas totalement actives, ce qui peut entraîner des troubles, voire des maladies graves.

3-Les complexes multienzymatiques

Certaines enzymes peuvent s'associer entre-elles pour former des complexes multienzymatiques.

Exemple du complexe PDH (pyruvate déshydrogénase) :

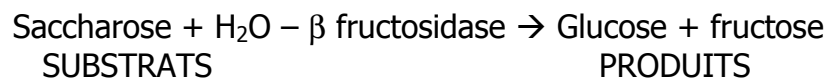
→ **Cf document 6 : Le complexe PDH**

Chacune des enzymes constitutives intervient dans la catalyse enzymatique en assurant une des étapes de la réaction enzymatique.

II-Comment expliquer les propriétés catalytiques des enzymes ?

Les enzymes interviennent dans la transformation d'un substrat en produit.

Exemple, l'hydrolyse du saccharose :



Sans enzyme, cette réaction aurait eu lieu, mais très lentement. L'enzyme en tant que catalyseur a permis d'augmenter la vitesse de la réaction.

Comment l'enzyme intervient auprès du substrat pour accélérer sa transformation ?

1-Les enzymes comportent un site actif qui prend en charge le substrat

- Le site actif des enzymes correspond à l'ensemble des acides aminés qui rentrent en contact avec le substrat à transformer. Il s'agit généralement d'une petite zone de l'enzyme.

→ **Cf document 7 : Représentation spatiale d'une enzyme**

Vidéo « Fonctionnement enzyme »

→ **Cf document 8 : Rôle du site actif des enzymes**

→ **Cf document 9 : Etude du site actif de l'acétylcholine estérase**

Il comporte deux sous-parties : -le site de fixation
-le site catalytique

-le **site de fixation** : cette partie du site actif reconnaît le substrat et le maintient bien positionné grâce à des liaisons faibles qui s'établissent entre le substrat et les acides aminés.

Le rôle du site de fixation est double :

- il est complémentaire du substrat (d'un point de vue chimique et géométrique) et permet donc de stabiliser le substrat dans le site actif,

- il permet de mettre face à face, la partie de la molécule de substrat qui devra être transformée, avec les acides aminés du site catalytique.

Lorsque le substrat est fixé au sein du site de fixation, on obtient un complexe enzyme – substrat (complexe ES).

-le **site catalytique** : cette partie correspond à un ensemble d'acides aminés qui interagiront directement avec le substrat pour faciliter sa transformation en produit.

Il est composé d'acides aminés dont les chaînes latérales exposées dans le site actif sont chimiquement très réactives : elles comportent des électrons délocalisables qui vont attaquer des liaisons dans la molécule de substrat, pour la fragiliser. Une fois ces liaisons fragilisées, le substrat pourra ensuite facilement évoluer vers la formation de produit.

2-Comment expliquer l'efficacité de cette catalyse enzymatique ?

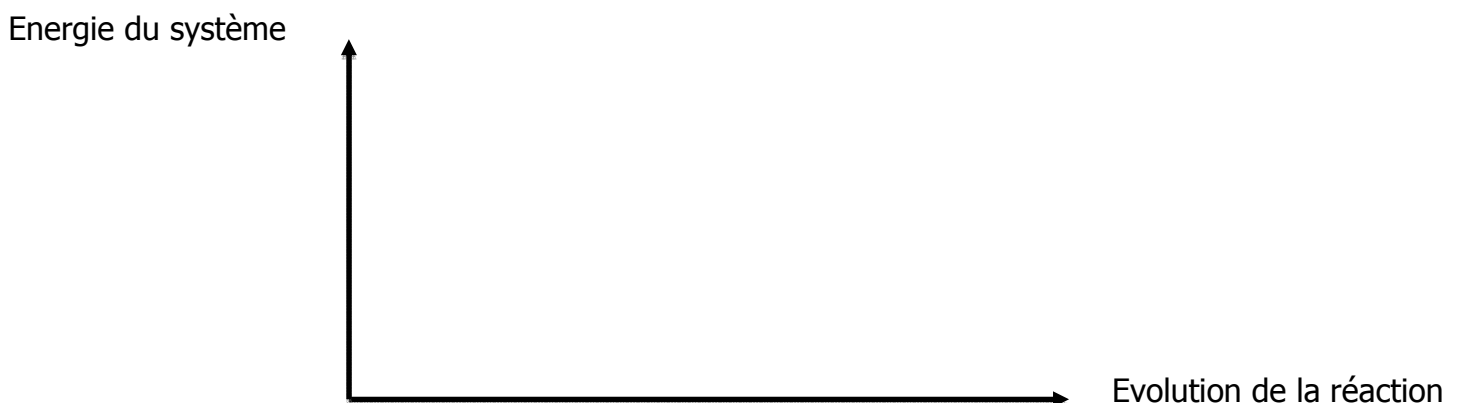
Exemple d'une réaction : $A-B \rightarrow A + B$ (comparaison avec ou sans catalyse enzymatique)

Animation « Modélisation réaction enzymatique »

- En absence d'enzyme pour catalyser la réaction, les molécules se rencontrent et s'entrechoquent de façon aléatoire : la probabilité que ces chocs soient suffisamment violents et bien placés pour entraîner une rupture de la liaison A-B est faible.

-En présence d'enzyme, la rencontre enzyme / substrat est également aléatoire. Mais une fois que le substrat est pris en charge par le site de fixation, celui-ci est placé face à des acides aminés très réactifs (au niveau du site catalytique) : il n'y a pas besoin d'un choc violent, la liaison A-B sera immédiatement fragilisée.

- Pour que la réaction chimique ait lieu et que la molécule A-B soit coupée en deux, il faut apporter une certaine quantité d'énergie :



Un apport initial d'énergie permet à la molécule A-B de passer à un état transitoire : cette quantité d'énergie est appelée **l'énergie d'activation (Ea)**

Une fois que cet état transitoire est atteint, la réaction va évoluer spontanément. En fin de réaction, on atteint un état d'équilibre où les molécules A et B sont obtenues : le niveau énergétique est alors faible. En absence de catalyseur, l'énergie d'activation à fournir est importante.

Lorsque cette réaction est catalysée par une enzyme : le site catalytique de l'enzyme va réagir avec la molécule A-B pour y fragiliser des liaisons. Le substrat étant fragilisé, il faudra apporter une énergie d'activation moins importante pour permettre au système d'évoluer.

→ En conclusion, l'efficacité de la catalyse enzymatique, s'explique par la capacité des enzymes à réagir avec le substrat en abaissant le niveau d'énergie d'activation de la réaction. Puisque le substrat est pris en charge et qu'il faut fournir moins d'énergie, la réaction catalysée sera donc très rapide.

3-Quels substrats peuvent être pris en charge par une enzyme ?

→ Cf activité 1 : Etude de la spécificité de la catalyse enzymatique

Etude de la β -galactosidase

La β -galactosidase reconnaît son substrat naturel, mais également un substrat synthétique, l'ONPG. Le motif structural commun reconnu est la liaison osidique dans laquelle un β -galactose est engagé.

A partir du moment où une molécule est reconnue comme substrat, le mécanisme réactionnel est invariable, l'enzyme catalyse l'hydrolyse de la liaison osidique.

Synthèse de l'activité :

Les enzymes présentent donc une double spécificité :

-une spécificité de mécanisme réactionnel :

→ une enzyme catalyse toujours le même mécanisme réactionnel

-une spécificité de substrat :

→ elle est variable selon les enzymes, certaines ne reconnaissant qu'une molécule comme substrat (spécificité étroite), d'autres pouvant reconnaître plusieurs molécules comme substrat (spécificité large).

III-Comment classer les différentes catégories d'enzymes ?

Le classement des enzymes repose en grande partie sur leur spécificité de mécanisme réactionnel.

→ Cf document 10 : Classification des enzymes

→ Cf activité 2 : Identification de la classe d'une enzyme en étudiant la réaction catalysée

IV-Les cas d'enzymes présentant une organisation spatiale particulière

Certaines enzymes présentent des organisations spatiales particulières ce qui influence leur activité.

1-Les isoenzymes

→ Cf Activité 3 : Les isoenzymes : étude du cas de la lactate déshydrogénase

Les isoformes d'une enzyme correspondent à des formes multiples de l'enzyme provenant d'une modification génétique de la structure primaire de la protéine. La structure primaire est modifiée, mais chaque variant présente toutefois une structure spatiale quasi-identique.

Les isoformes présentent généralement des propriétés sensiblement différentes (paramètres cinétiques, propriétés physico-chimiques...), mais catalysent toutes la même réaction chez un organisme donné.

Généralement chaque isoforme est produite dans un tissu donné, ou elle présentera une optimisation de son fonctionnement vis à vis des besoins du tissu.

2-Les enzymes allostériques

→ Cf document 11 : Exemple de modélisation d'une enzyme allostérique

- Ce sont des enzymes comportant en plus du site actif, un ou plusieurs sites permettant la fixation de composés effecteurs (inhibiteurs ou activateurs). Elles peuvent changer de forme spatiale pour passer d'un état inactivé à activé :

-un site permet de fixer des composés inhibiteurs :

Lors de la fixation de l'inhibiteur, l'enzyme adopte une **conformation tendue (T)** qui « compresse » la protéine et bloque les accès au site actif → l'enzyme est alors sous forme **inactive**.

-en l'absence de composés inhibiteurs :

L'enzyme change de forme et se « décompresse » : on dit qu'elle est en **conformation relâchée (R)** → le site actif devient alors accessible pour le substrat → l'enzyme est donc **active**.

-en présence de composés activateurs :

On obtient la même chose qu'en absence d'inhibiteurs : l'enzyme passe sous forme relâchée active. Il y a donc un effet de **coopération**, puisque l'activateur favorise alors la fixation du substrat.

Ces enzymes sont très importantes pour les régulations des réactions biochimiques dans l'organisme. Leur cinétique de fonctionnement est différente des enzymes abordées jusqu'alors (enzymes Michaeliennes) et ne sera pas étudiée.

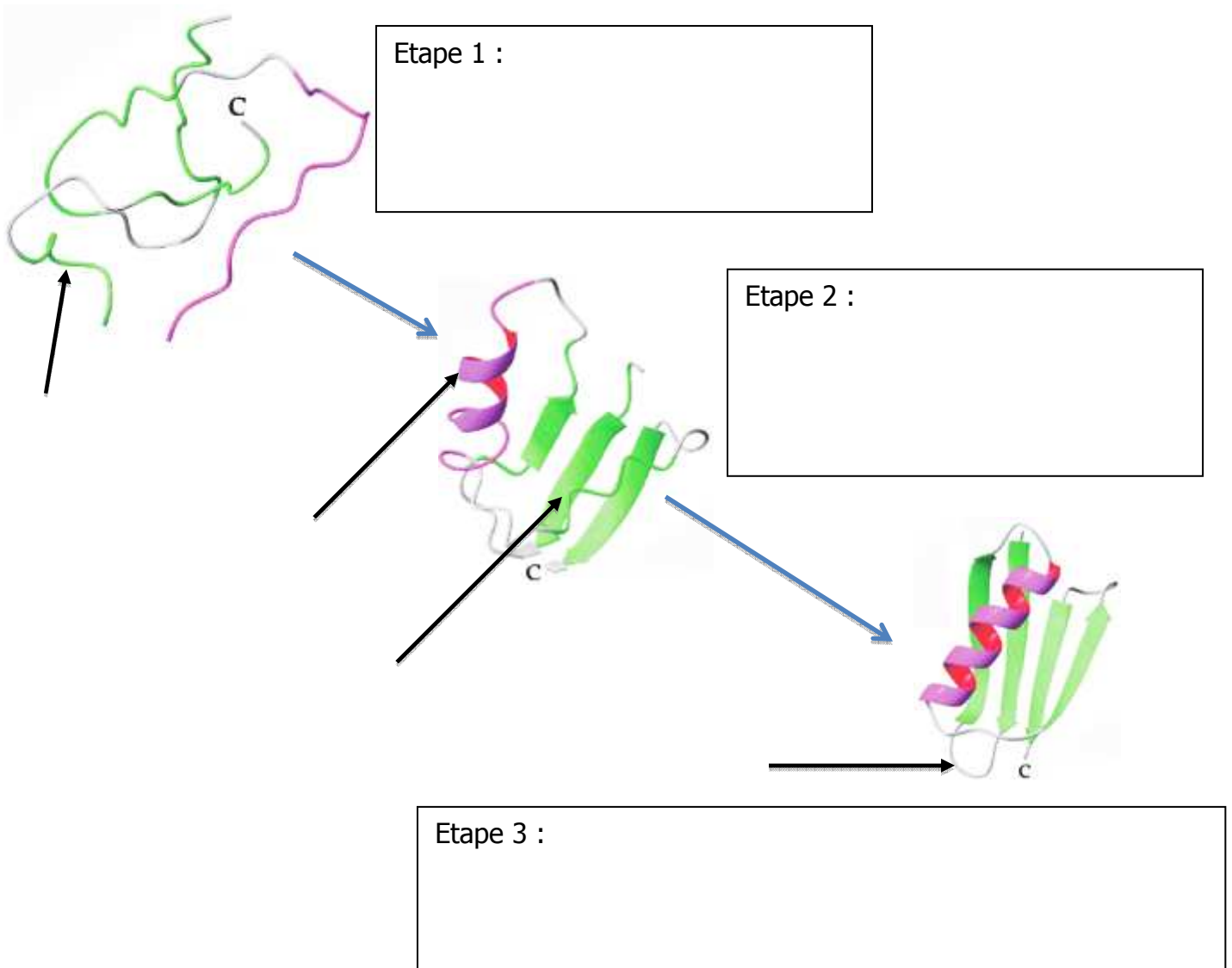
Conclusion :

Grâce au site actif, la catalyse enzymatique est **très efficace** (alignement des groupements réactionnels, abaissement de l'énergie d'activation...), **spécifique** (spécificité de substrat et de réaction).

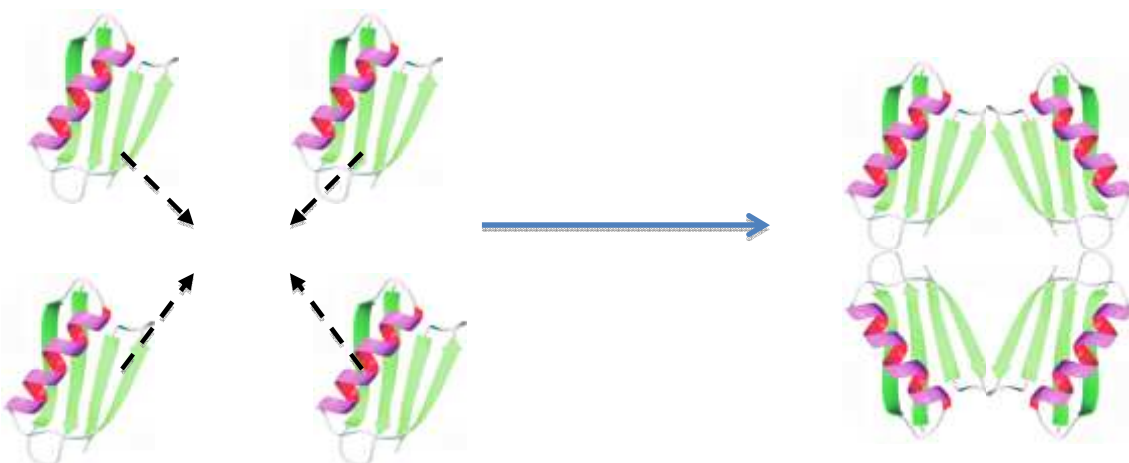
En fin de réaction, le site actif est apte à prendre en charge une nouvelle molécule de substrat : les enzymes sont donc **régénérées** en fin de réaction, elles agissent donc **à faible concentration**.

Document 1 : Repliement dans l'espace d'une protéine

Le document montre les différentes étapes du repliement d'une enzyme. La légende C montre l'extrémité C-terminale de la séquence en acides aminés. A l'aide de vos connaissances de CBSV, identifier le niveau structural correspond à chaque étape. Légendez les structures fléchées.



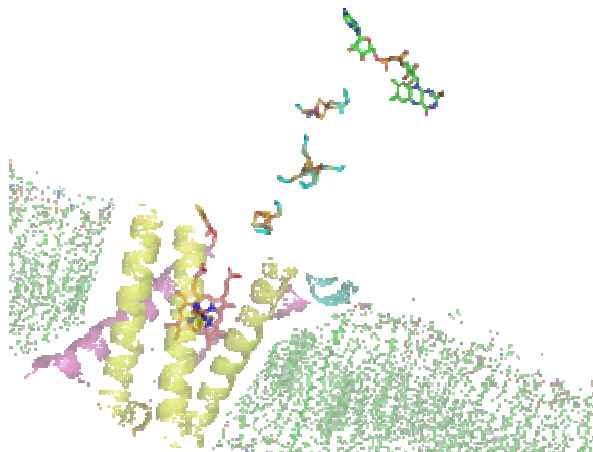
Document 2 : Structure quaternaire des protéines oligomériques



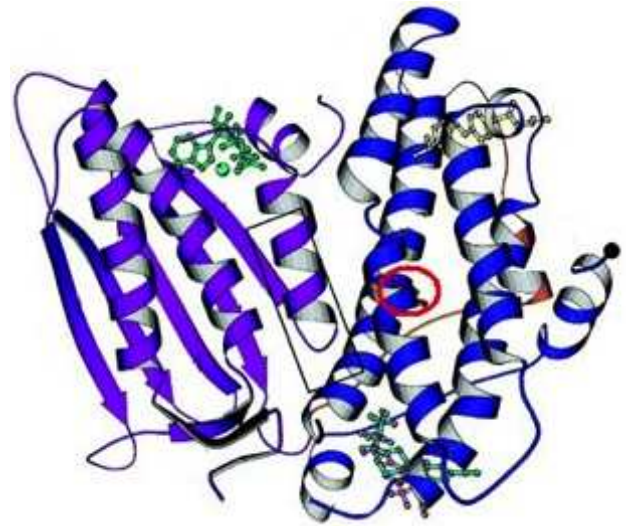
Document 3 : Etude de la structure de la pyruvate kinase et de la succinate déshydrogénase

Ce sont deux enzymes fondamentales du métabolisme des cellules. Les schémas ci-dessous représentent la structure spatiale des enzymes :

Succinate déshydrogénase



Pyruvate kinase



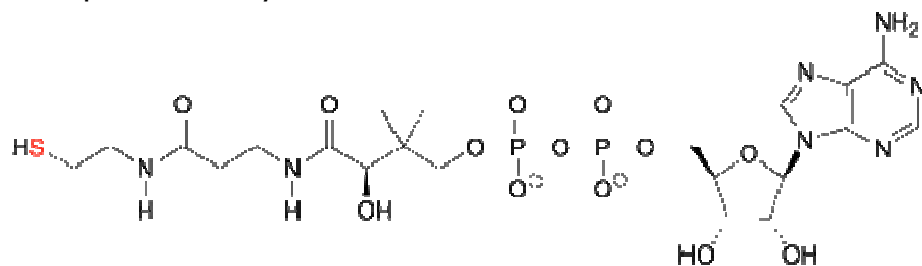
Remarque : l'enzyme est intégrée dans une membrane cellulaire

Observer la structure de ces enzymes, puis répondre aux questions suivantes :

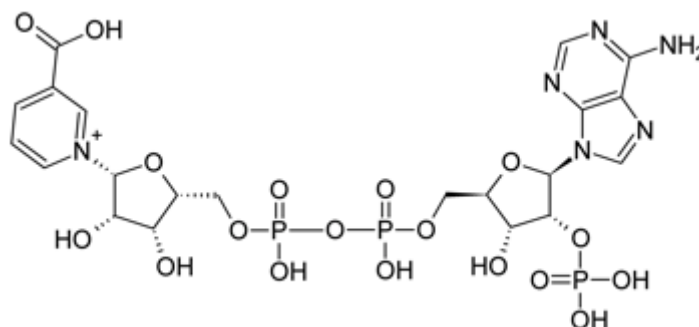
- Combien de monomères constituent chaque enzyme ? A quel groupe d'enzyme appartient-elle ?
- Les enzymes présentent dans leur structure des éléments non protéiques. Repérer ces éléments, puis en proposer une classification.

Document 4 : Exemple de coenzymes

Coenzyme A :

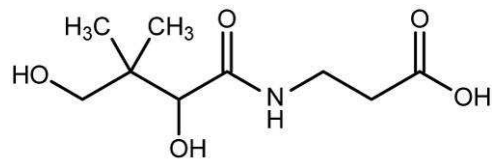


Nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺) :



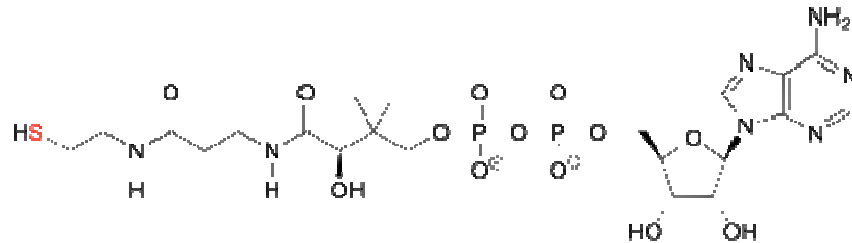
Document 5 : Relation vitamine / coenzyme, exemple de la vitamine B5

Structure de la vitamine B5 :



La vitamine B5 est la précurseur du coenzyme A :

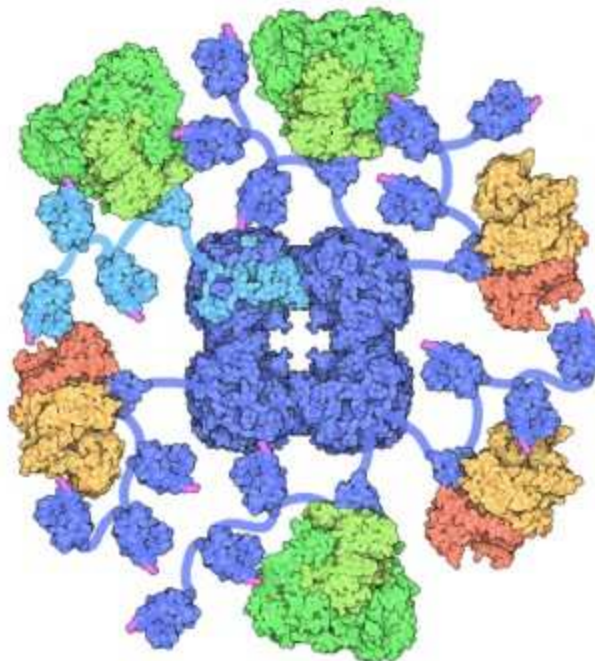
Coenzyme A :



Une carence alimentaire en vitamine B5, empêche la synthèse du coenzyme A par nos cellules. Ce coenzyme intervient dans de nombreux mécanismes cellulaires, donc une carence entraîne de nombreux troubles : céphalées, vomissements, fourmillements, chute des poils et cheveux...

Document 6 : Le complexe multienzymatique pyruvate déshydrogénase

Ce complexe enzymatique joue un rôle essentiel dans les mécanismes de production d'énergie dans les cellules. La représentation ci-dessous montre les différentes molécules constitutives :



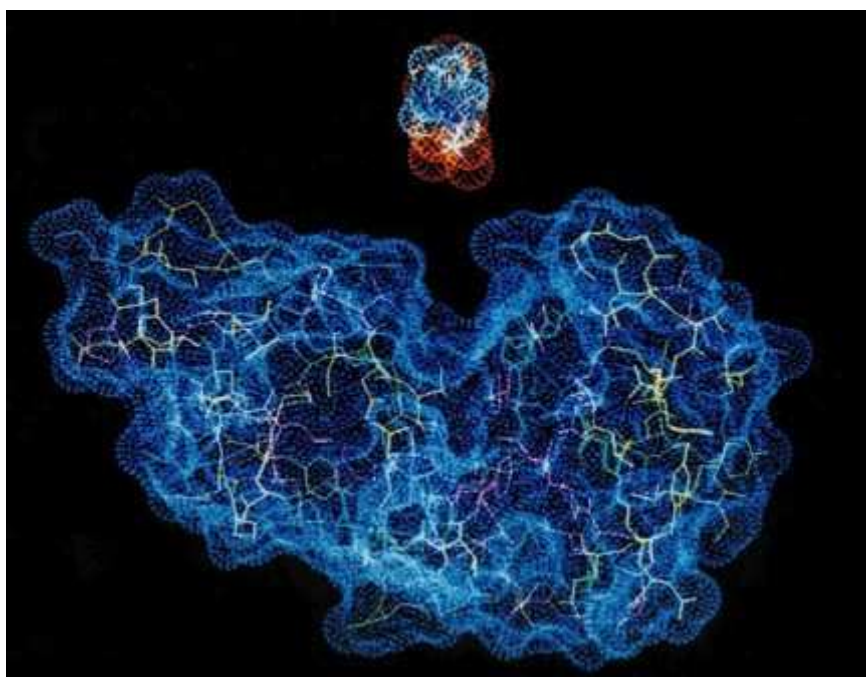
On retrouve l'association de trois types d'enzymes :

- la pyruvate déshydrogénase, enzyme principale
- la dihydrolipoamide transférase
- la dihydrolipolyl déshydrogénase...

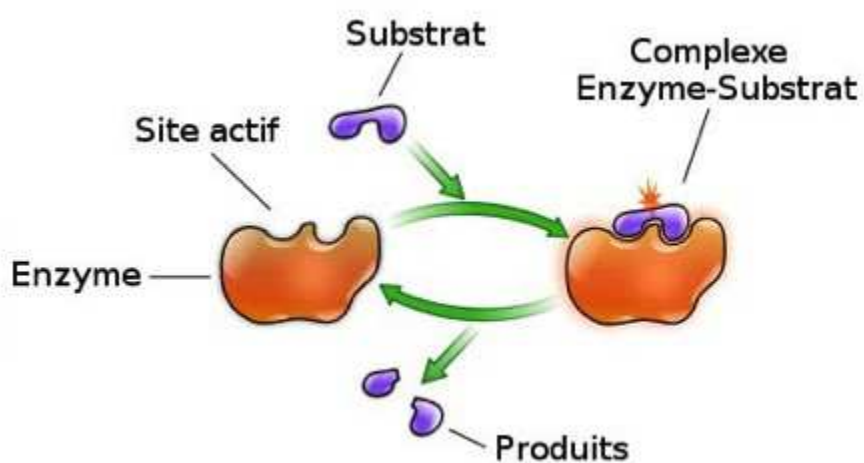
...elles mêmes associées à plusieurs types de coenzymes.

Chacune de ces enzymes comporte elle-même de nombreux monomères. Au total le complexe PDH chez l'homme comporte 96 monomères.

Document 7 : Représentation spatiale d'une enzyme : vue du site actif avec le substrat à proximité



Document 8 : Rôle du site actif des enzymes



Vue agrandie de l'enzyme :



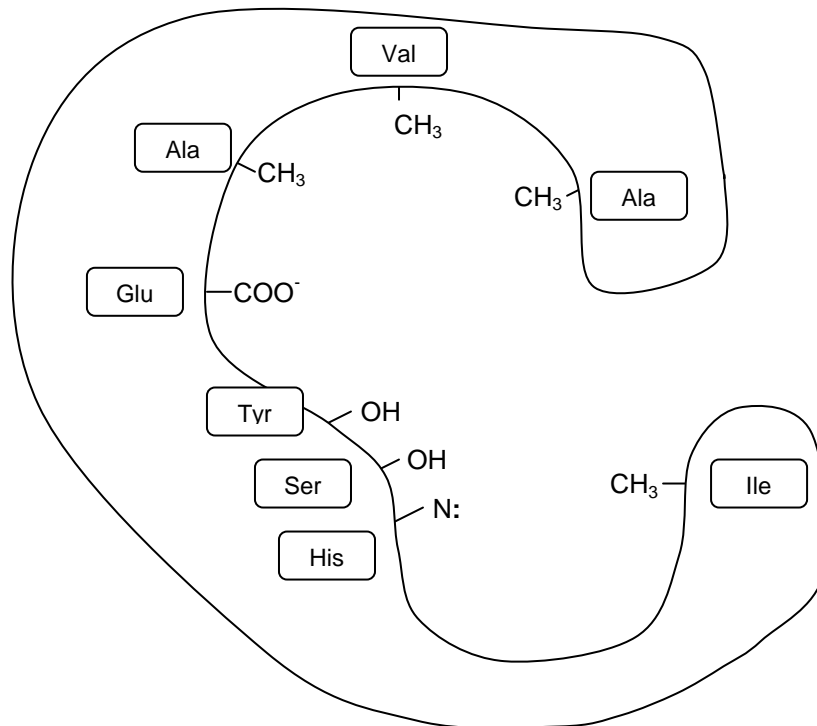
Document 9 : Etude du site actif de l'acétylcholine estérase

Cette enzyme catalyse la réaction d'hydrolyse de l'acétylcholine (un neurotransmetteur impliqué dans la transmission des influx nerveux) :

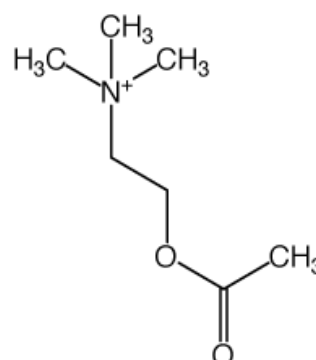


Modélisation du site actif de l'acétylcholine estérase

Différents acides aminés exposés à l'intérieur du site actif sont mis en évidence : les chaînes latérales sont incomplètes sur le schéma, seuls les groupements réactionnels sont représentés. Ces acides aminés, interagissent directement avec le substrat :



Molécule d'acétylcholine (à découper) :



Activité 1 : Etude de la spécificité de la catalyse enzymatique

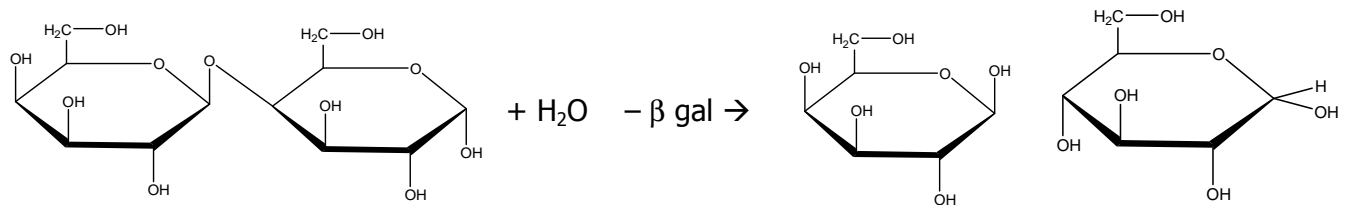
Cas n°1 - Etude de la β -galactosidase

La β -galactosidase (ou β galactoside hydrolase) est une enzyme très importante dans le monde vivant, elle joue un rôle dans les mécanismes cellulaires d'absorption du lactose.

Plusieurs expériences réalisées ci-dessous montrent les résultats obtenus lorsque l'on met la β -galactosidase en présence de différents substrats :

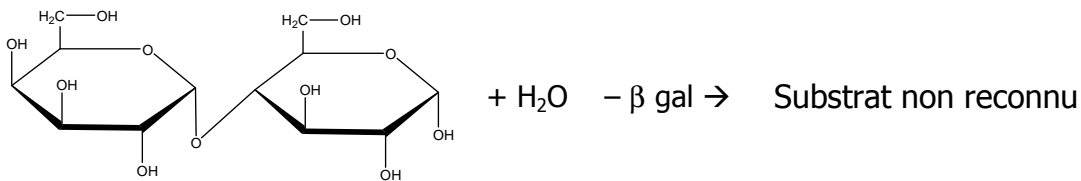
Expérience 1 :

Le substrat naturel de la β -galactosidase, le lactose (lui même composé de galactose avec son OH hémiacétalique en position β et de glucose) est hydrolysé en galactose et glucose.



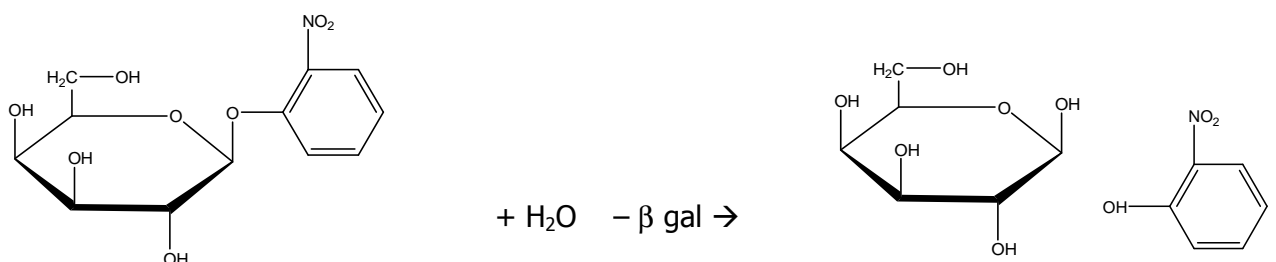
Expérience 2 :

Le dioside ci-dessous très proche du lactose (mais différent par la position du OH hémiacétalique en α au lieu de β dans le lactose) n'est pas reconnu comme substrat, l'enzyme ne peut donc pas catalyser la réaction.



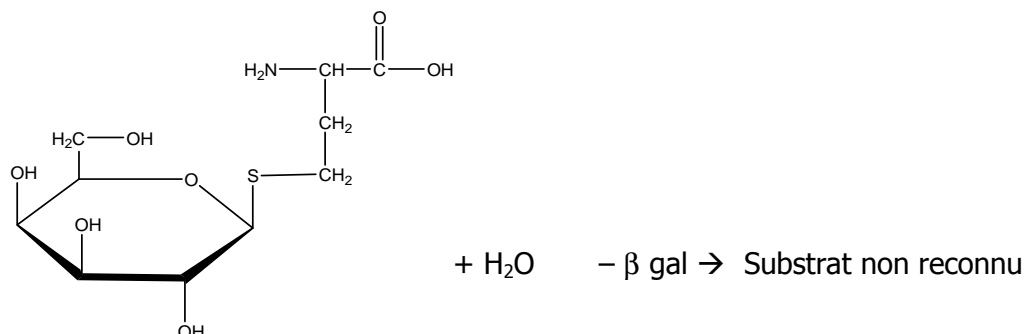
Expérience 3 :

L'hétéroside étudié, l'orthonitrophényl β galactopyranose (ONPG), est reconnu comme substrat. L'ONPG est alors hydrolysé en ONP et en galactose.



Expérience 4 :

L'hétéroside étudié ci-dessous n'est pas reconnu comme substrat.



Questions :

- Q1. La β galactosidase ne reconnaît-elle que son substrat naturel ?
- Q2. Expliquer quel motif structural est reconnu par la β galactosidase ?
- Q3. Expliquer quel est le mécanisme réactionnel que la β-galactosidase catalyse ?

Cas n°2 – Etude de la spécificité de plusieurs enzymes

Compléter le tableau ci-dessous :

Nom de l'enzyme	Spécificité de réaction	Spécificité de substrat
Aminoacide oxydase	Oxydation d'un acide aminé	Tout acide aminé est reconnu → spécificité de substrat large
L aminoacide oxydase		
Lysine décarboxylase (LDC)		
Phosphomonoester hydrolase		

Glucose 6 phosphoestérase		
---------------------------	--	--

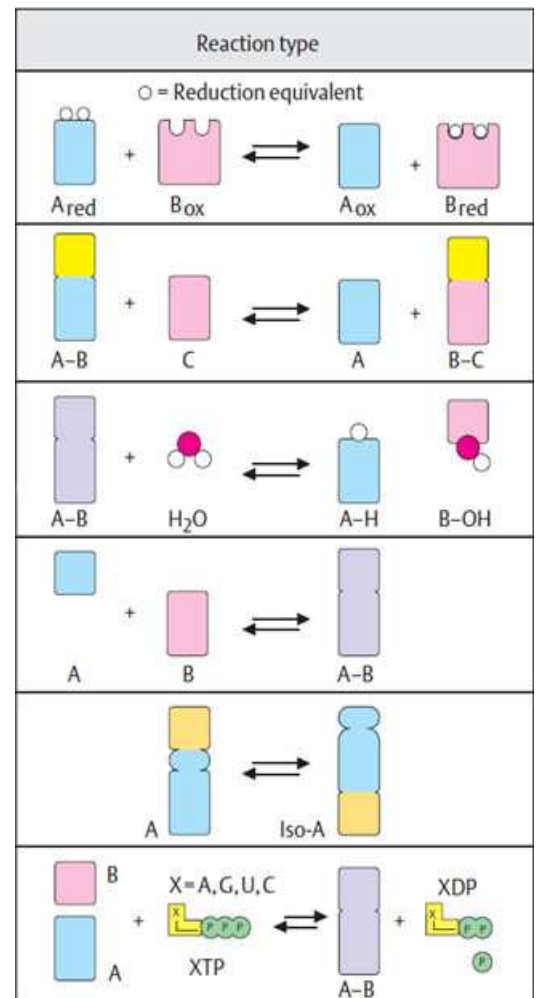
Document 10 : Classification des enzymes

De nombreuses enzymes sont nommées en fonction du nom du substrat puis celui de la réaction catalysée avec le suffixe "ase". Exemple : *lactate déshydrogénase*

Cette dénomination n'apporte pas toutes les informations pour définir la spécificité exacte de l'enzyme : spécificité vis-à-vis d'un isomère particulier (stéréospécificité) ? mise en jeu d'un second substrat ? utilisation d'un coenzyme ?

Il existe donc une classification internationale, beaucoup plus précise : la classification EC (Enzyme Commission), comportant 6 classes toutes numérotées.

Classe (n°)	Classe (nom)	Mécanisme réactionnel
EC1	Oxydo-réductases	
EC2	Transférases	
EC3	Hydrolases	
EC4	Lyases	
EC5	Isomérase	
EC6	Ligases	



Chaque classe comporte des sous-classes et des sous-groupes, chacun portant des numérotations précises.

Par exemple, en classification EC, la lactate déshydrogénase est nommée : *EC 1.1.1.27*

Dans le numéro:

- le premier chiffre correspond au mécanisme catalysé, c'est-à-dire à la classe de l'enzyme (classe EC 1)
- le deuxième chiffre caractérise la sous-classe d'enzyme, classée en fonction de la nature de la fonction réagissant (1 par exemple correspond à une fonction alcool)
- le troisième chiffre caractérise le deuxième substrat de la réaction (1 par exemple correspond au coenzyme NAD⁺)
- le quatrième chiffre est le rang de l'enzyme si plusieurs enzymes ont les mêmes trois premiers chiffres...

Activité 2 : Identification de la classe d'une enzyme en étudiant la réaction catalysée

A l'aide du **document 10**, identifier pour chaque enzyme ci-dessous et sa réaction catalysée, la classe de l'enzyme :

Glucose 6-phosphatase

Glucose 6-phosphate + H₂O → Glucose + phosphate

Alcool déshydrogénase

CH₃-CH₂OH + NAD⁺ → CH₃-CHO + NADH, H⁺

Lysine décarboxylase

Lysine → cadavérine + CO₂

Enolase

2-phosphoglycérate → Phosphoénolpyruvate + H₂O

Alanine aminotransférase

Alanine + alpha-cétoglutarate → pyruvate + glutamate

Nucléoside diphosphatase

ADP + H₂O → AMP (ou GMP) + H₃PO₄

Pyruvate déshydrogénase

CH₃-CO-COO⁻ + H⁺ + HSCoA + NAD⁺ → CH₃-CO~SCoA + CO₂ + NADH, H⁺

Créatine kinase

ATP + créatine → Phosphocréatine + ADP

Triglycéride lipase

Triglycéride + H₂O → 2 Acides gras + 2-monoacylglycérol

Pyruvate carboxylase

Pyruvate + CO₂ + ATP → Oxaloacétate + ADP + phosphate

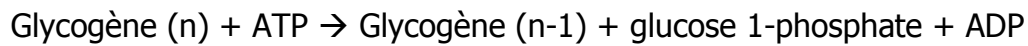
Fructose 1-6 bisphosphate aldolase

Fructose 1-6 bis-phosphate → 3-phosphodihydroxyacétone + 3-phosphoglyceraldéhyde

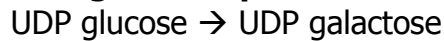
Ribulose 5P épimérase

D-ribulose 5-phosphate → D-xylulose 5-phosphate

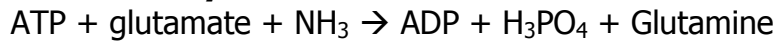
Glycogène phosphorylase



UDP glucose épimérase



Glutamine synthétase



Activité 3 : Les isoenzymes : étude du cas de la lactate déshydrogénase (LDH)

Il existe une trentaine d'enzymes qui possèdent des formes isoenzymatiques : on les retrouve dans les hydrolases, les transférases et les déshydrogénases. La plupart de ces enzymes présentent une structure quaternaire (comme la LDH), mais certaines ont une structure oligomérique (hexokinase par exemple).

Document introductif : historique de la mise en évidence des isoformes de la LDH

Introduction

Dans les années 50-60, grâce au développement de nouvelles méthodes de séparation des préparations enzymatiques, plusieurs chercheurs ont mis en évidence des formes multiples d'enzymes. À partir d'une solution partiellement purifiée de LDH (lactate déshydrogénase), Kaplan a déterminé par électrophorèse que la solution contenait 5 formes qui avaient la même activité enzymatique. Est alors apparu le concept d'isoenzyme.

Figure 1 : Profils électrophorétiques d'isoenzymes de la lactate déshydrogénase (LDH)

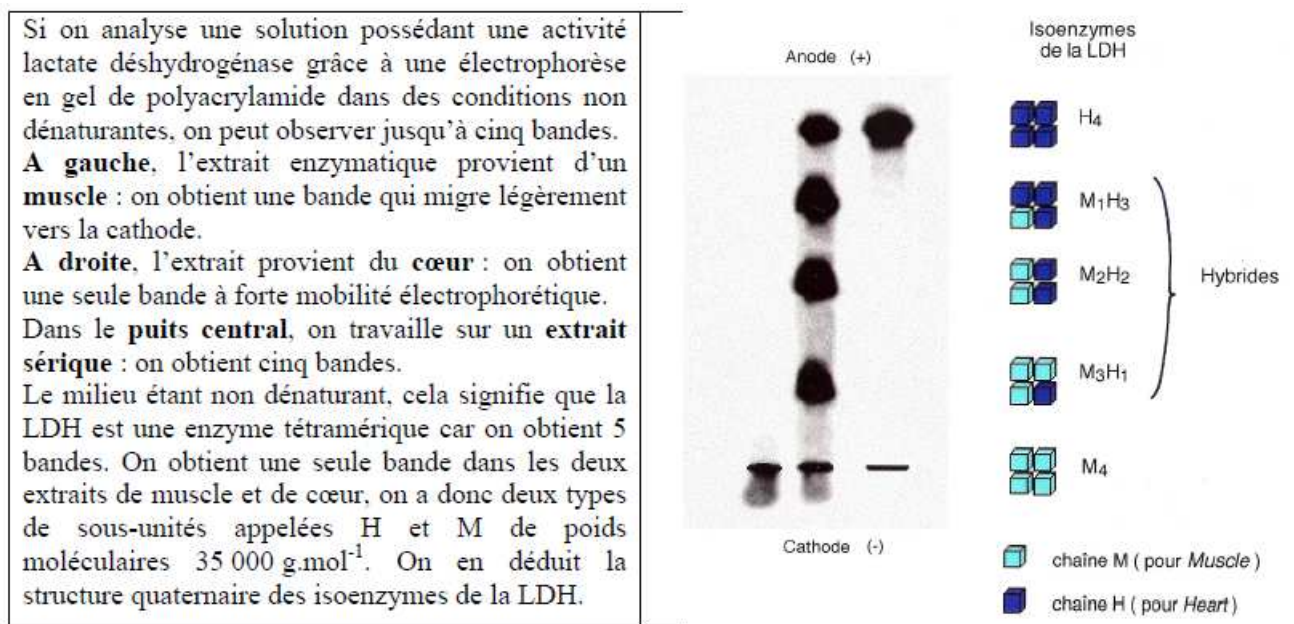


Figure 2 : Séquences en acides aminés de la LDH d'origine du muscle squelettique (M) et de la LDH cardiaque (H, heart)

LDH-M	ATLKDQLIHNLLKEE.HVPHNKITVVGUGAVGMACAISILMKELADEIALVDVMEDKLGEMMDLQHGSL
LDH-H	ATLKEKLIAPVAQQETTIPNNKITVVGUGQVGMACAISILGKSLTDELALVDVLEDKLKGEMMDLQHGSL
	FLRTPKITSBKDYNTAHSRLVVITAGARQQEGESRLNLVQRNVNIFKFIIPNIVKYSPNCKLLVSNPVDILTYVAWKISGFP
	FLQTPKITANKDYSVTAHSKIVVVTAGVRQQEGESRLNLVQRNVNFKFIIPQIVKYSPNCIIIVVSNPVDILTYVTWKL SGLP
	KNRVIGSGCNLDSARFRYLMGERLGVHPLSCHGWILGEHGDSSVPVWSGVNVAGVSLKNLHPELGTADADKEHWKAVHKE
	KHRVIGSGCNLDSARFRYLMAEKLGVHPSSCHGWILGEHGDSSVAVWSGVNVAGVSLQQLNPEMGTDNDS ENWKEVHKM
	VVDSAYEVIKLGKGYTSAIGLSVADLAESIMKNLRRVHPISTMIKGLYGIKENVFLSVPCILGQNGISDV VKVTLTPEEEAH
	VVESAYEVIKLGKGYTNWAIGLSVADLIESMLKNLSRIHPVSTMVQGM YGIENEVFLSLPCVLNARGLTSVINQKLDDEVAQ
	LKKSADTLWGIQKELQF (331 acides aminés)
	LKNSADTLWGIQKDLKDL (333 acides aminés)

Questions :

- La LDH est une enzyme oligomérique. Justifier cette affirmation.
- Combien de monomères différents de la LDH existent ? Donner leur nom et proposer une explication pour justifier l'origine de cette dénomination.
- Expliquer, d'un point de vue structural, quelle sont les différences entre ces deux monomères.
- Combien d'isoformes différents de la LDH existent ? Donner leur nom.
- D'après les documents, certaines isoformes présentent-elles une meilleure activité enzymatique que d'autres ?

Document 11 : Modélisation du fonctionnement d'une enzyme allostérique

