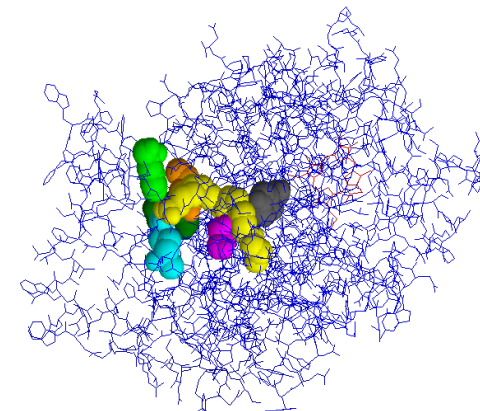




THEME 3B - Variation génétique et santé

TP2 - Le mode d'action des médicaments anti-inflammatoires



La **réaction inflammatoire** est la première défense immunitaire de l'organisme : elle se met en place **rapidement** (quelques jours) et de façon **non spécifique**. Elle est mise en jeu dans des situations diverses : entrée d'éléments du non-soi, lésion interne (foulure, entorse) et même en cas de cancer. Cependant, il arrive que les symptômes de la réaction inflammatoire soient **trop importants** (douleur) ou **trop réguliers** (maladie chronique, allergie). Dans ce cas, le médecin peut prescrire des **médicaments anti-inflammatoires** tels que l'ibuprofène, l'aspirine ou la cortisone. Ces médicaments empêchent la production des médiateurs chimiques de l'inflammation par les enzymes telles que l'enzyme COX (cyclo-oxygénase).

Problématique : Comment les molécules anti-inflammatoires (Ibuprofène, Aspirine, Cortisone) empêchent-elles la réaction inflammatoire ?

Matériel : - Documents 1 à 5 et Manuel BELIN p296 à 297 - PC équipé du logiciel LibMol - Fichiers COX + acide arachidonique, COX + Ibuprofène	Aides : - Fiche technique LibMol - Vidéo « Action de l'aspirine et de l'ibuprofène sur COX » (voir flash code ci-contre)	
--	---	--

Activités et déroulement des activités	Capacités et Critères de réussite
ETAPE 1 : Proposez une stratégie expérimentale ➤ En s'aidant des <u>documents 1 et 3</u>, proposez une stratégie permettant de mettre en évidence l'action des anti-inflammatoires sur l'enzyme COX. ☎ Appelez le professeur pour vérification	Recenser, extraire des informations <i>Qu'est-ce que je fais, Comment je le fais, A quoi je m'attends ?</i>
ETAPE 2 : Mettez en œuvre le(s) protocole(s) proposé(s) ➤ Utilisez le <u>logiciel LibMol</u> afin de déterminer comment l'ibuprofène empêche la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines. ☎ Appelez le professeur pour vérification	Utiliser un logiciel de traitement de données (LibMol) <i>Rechercher dans la base de données « Cox » et utiliser COX fixée à son substrat ou COX fixée à l'ibuprofène. Mettre en évidence les acides aminés interagissant avec l'ibuprofène (120, 385, 530). Colorer le substrat (ACD) ou l'inhibiteur (IBP). Mettre en évidence par l'affichage « Sphères ». Placer les 2 complexes moléculaires dans une orientation comparable.</i>
ETAPE 3 : Récapitulez vos résultats sous la forme la plus appropriée ➤ Votre production devra montrer la place de l'ibuprofène au sein de l'enzyme COX, en comparaison avec le substrat habituel de l'enzyme.	Présenter les résultats à l'écrit <i>Techniquement correct, renseigné correctement, organisé pour répondre à la question</i>
ETAPE 4 : Répondez au problème initial ➤ Résumez vos observations dans un <u>court texte</u> qui explique comment l'ibuprofène agit sur l'enzyme COX pour inhiber la réaction inflammatoire.	Rédiger un texte scientifique <i>On a vu que, Or on sait que, Donc</i>
En fin de séance, rangez le matériel et fermez la session informatique	Gérer et organiser le poste de travail

Document 1 : la chaîne de biosynthèse des prostaglandines

Lors de la réaction inflammatoire aiguë, il y a production de **médiateurs chimiques de l'inflammation** (MCI) dont certaines **prostaglandines (E, F et D)** qui provoquent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire, et contribuent ainsi à l'apparition des symptômes inflammatoires. La production des prostaglandines se fait à partir de **molécules de la membrane d'une cellule sécrétrice (cellule sentinelle)** selon les étapes suivantes :

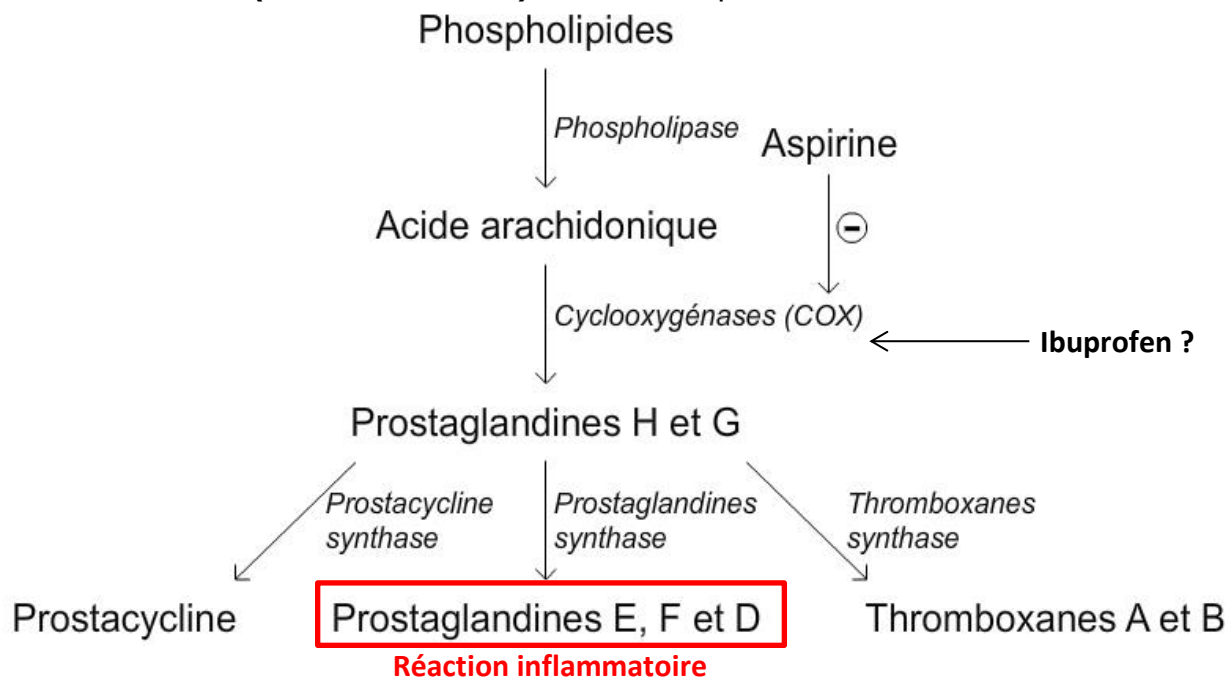


Schéma représentant les étapes principales de synthèse des prostaglandines dans un mastocyte

Chaque transformation chimique ne peut se produire spontanément : chacune dépend l'activité d'une enzyme spécifique.

Document 2 : Conditions de synthèse de la cyclo-oxygénase (COX) dans les cellules

Des chercheurs travaillant sur la réaction inflammatoire se sont intéressés à l'**enzyme cyclo-oxygénase (COX)**. Pour cela, ils ont fait incuber un nombre défini de monocytes et de granulocytes en présence d'une concentration de 10 µg/mL de LPS (molécule de la paroi de nombreuses bactéries) pendant différents temps : 0, 1, 2,5 et 4,5 heures.

Ils ont ensuite traité la culture de manière à récupérer le cytoplasme des cellules, et on effectue une électrophorèse destinée à séparer les molécules de COX des autres protéines cytoplasmiques. La coloration des protéines COX donne les résultats suivants :

	Temps en heures			
	0	1	2,5	4,5
COX isolée : sa quantité est proportionnelle à la dimension et à l'intensité des taches colorées .				

Séparation des enzymes COX du cytoplasme de granulocytes et de monocytes après action du LPS à 10 µg/ml pendant différentes durées

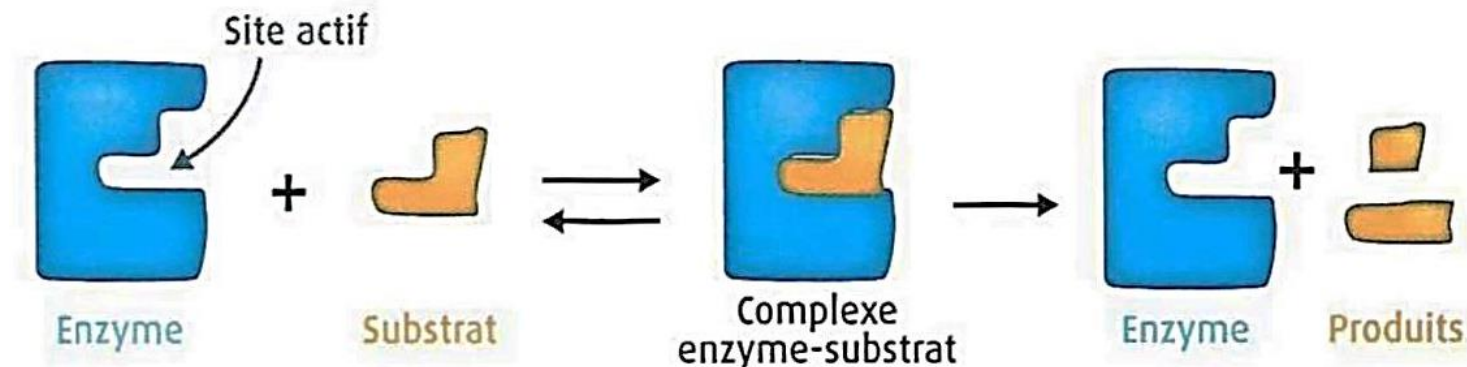
Document 3 : Données moléculaires sur la fixation de l'ibuprofen

Les chercheurs ont pu montrer que la molécule d'ibuprofène (**IBP**) se fixe sur l'acide aminé Arginine 120 (**ARG120**) de la COX ce qui lui permet ensuite d'interagir avec les acides aminés : tyrosine 385 (**TYR385**) et sérine 530 (**SER530**) de l'enzyme.

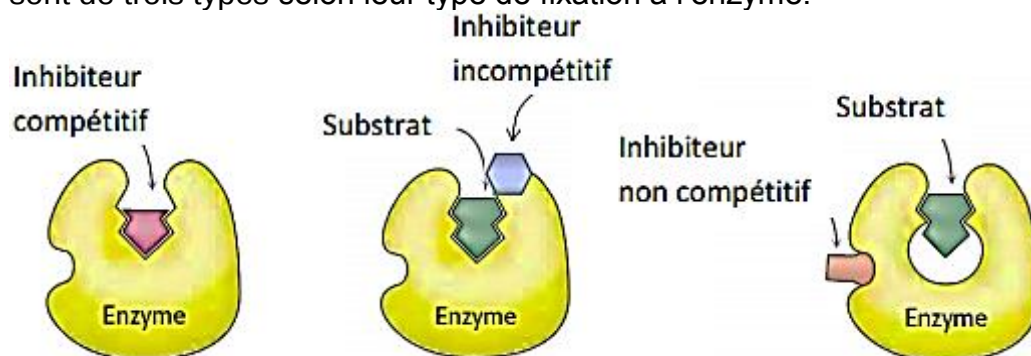
Afin de déterminer de quel type d'inhibiteur enzymatique il s'agit, il faut s'assurer de la place de l'ibuprofen au sein de l'enzyme. Les chercheurs peuvent identifier le substrat : acide arachidonique (**ACD700**) mais aussi l'enzyme COX (**chaîne A**)

Document 4 : Mode d'action moléculaire des enzymes et des inhibiteurs

L'action d'une enzyme est réalisée au niveau d'une poche : le **site actif**. Celui-ci est complémentaire d'un substrat qui se fixe à l'enzyme, ce qui forme alors le **complexe enzyme-substrat**. L'enzyme agit alors sur le substrat pour le transformer en **produit**.



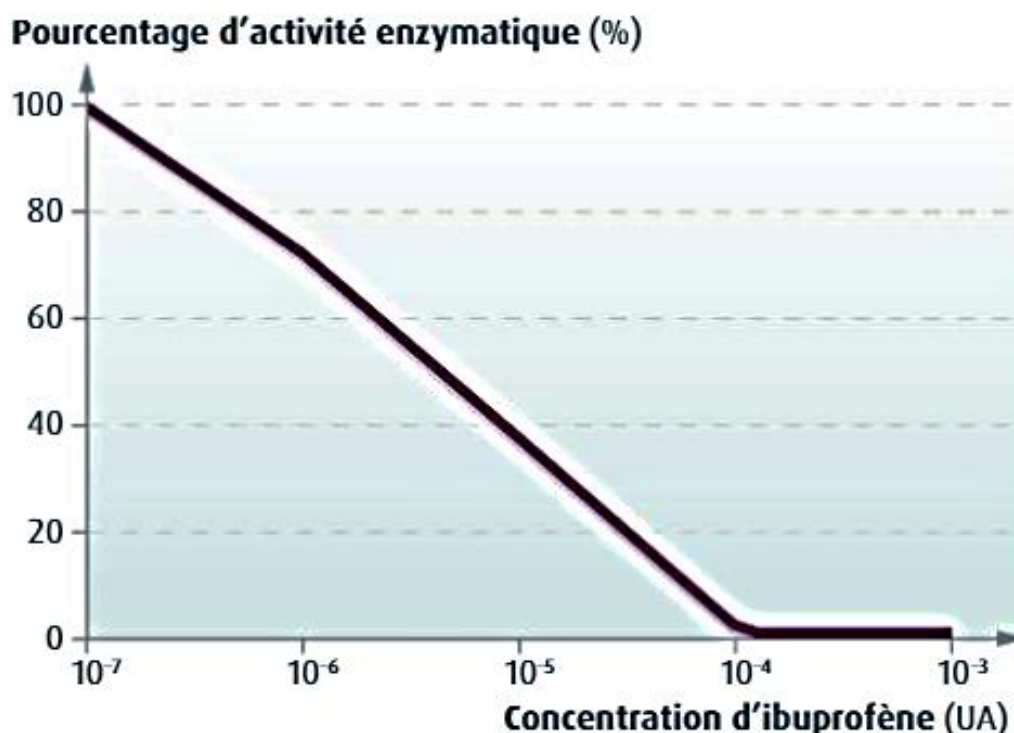
On sait également que les enzymes peuvent être inhibées (bloquées) par des **inhibiteurs** qui sont de trois types selon leur type de fixation à l'enzyme.



[Vidéo sur le mode d'action des inhibiteurs de COX](#)

Document 5 : Action de l'ibuprofène sur l'activité de la COX

D'autre part, les chercheurs ont pu identifier l'activité de l'enzyme COX en présence de concentrations croissantes d'ibuprofène (10^{-7} à 10^{-3} μM). Leurs résultats sont présentés dans le graphique ci-dessous.



ANNEXE

