

## Exercice 2 – Résoudre un problème scientifique (Durée conseillée 55 min)

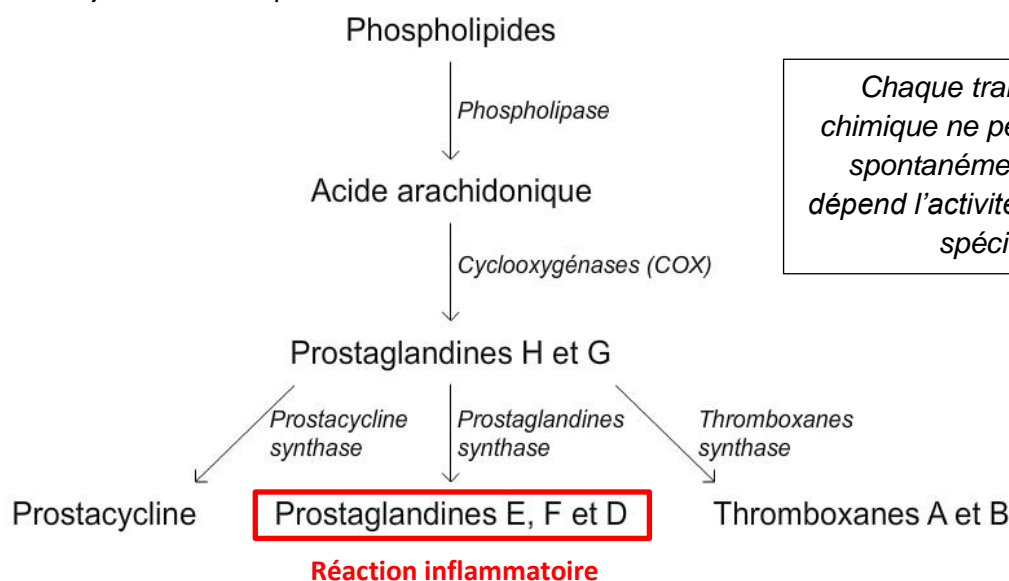
### **Le mode d'action de l'ibuprofène**

L'ibuprofène est une molécule très couramment utilisée contre les maux de tête et les douleurs. Néanmoins, son usage est parfois problématique car certains patients présentent des surinfections après ce traitement.

**À partir des documents et de vos connaissances, expliquer le mode d'action de l'ibuprofène et envisager en quoi ce médicament peut poser problème en cas d'infection.**

#### **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**

#### **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.

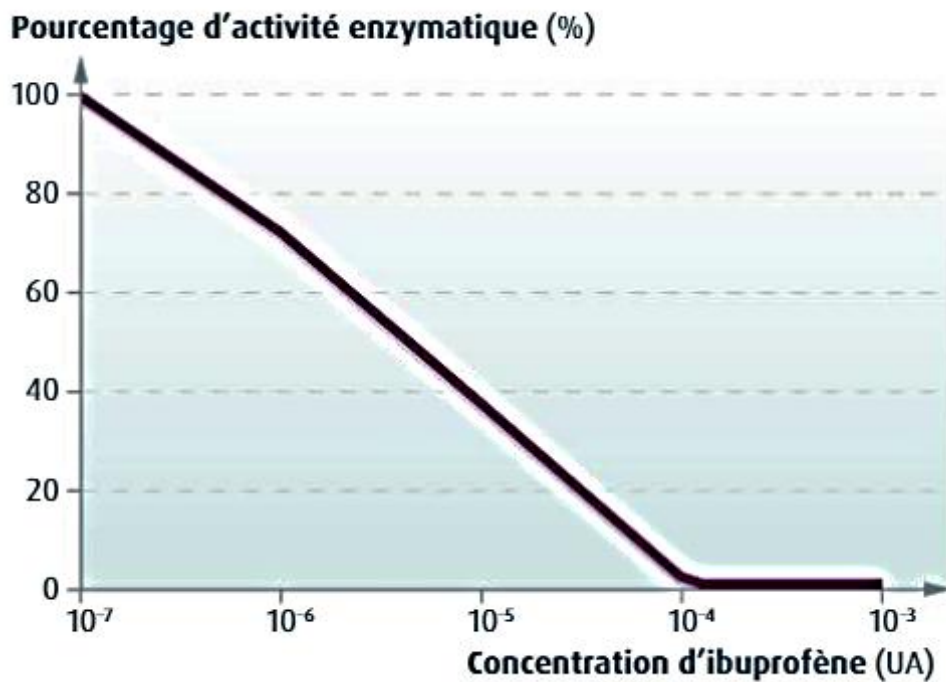
Ils ont ensuite traité la culture de manière à récupérer le cytoplasme des cellules, et on effectue une électrophorèse destinée à séparer les molécules de COX des autres protéines cytoplasmiques. La coloration des protéines COX donne les résultats suivants :

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

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

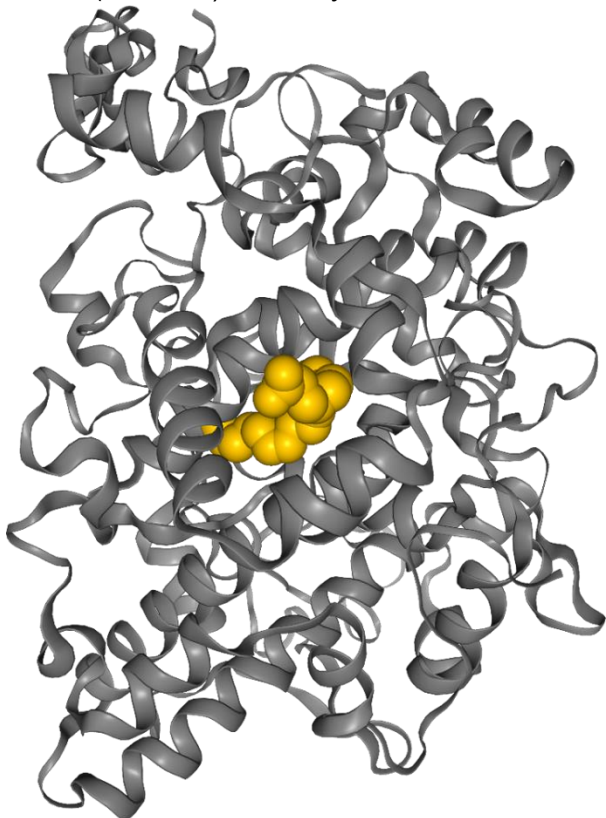
### Document 3 : Action de l'ibuprofène sur l'activité de la COX

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

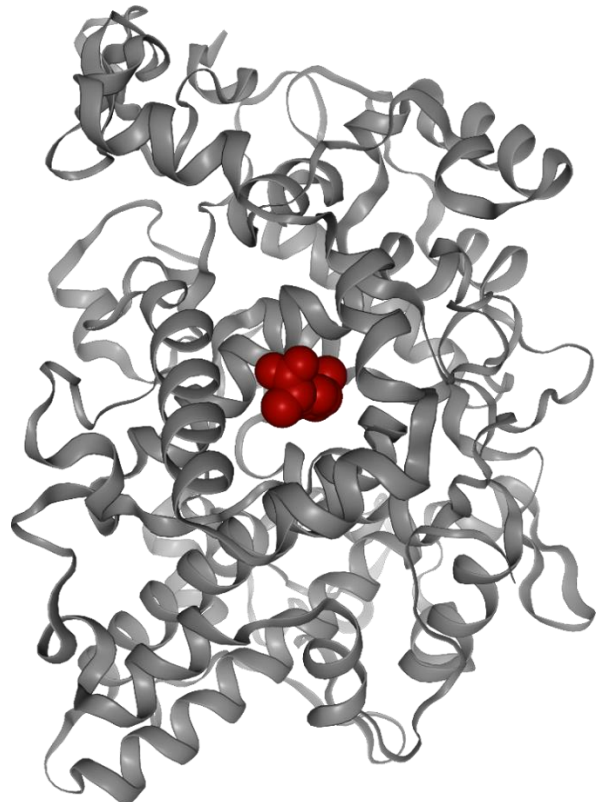


### Document 4 : Données moléculaires sur la fixation de l'ibuprofène

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.



Modèle moléculaire de COX fixé à l'acide arachidonique (sphères oranges)



Modèle moléculaire de COX fixé à l'ibuprofène (sphères rouges)