

THEME 3A - Le maintien de l'intégrité de l'organisme

TP2 - Le mode d'action des anti-inflammatoires

La réaction inflammatoire permet la mise en place de la réponse immunitaire innée et participe à l'élimination des agents infectieux et la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative (TP3-4). Cependant, lorsque les symptômes de la réaction inflammatoire perdurent ou sont trop importants (fièvre, douleur) le médecin peut prescrire des anti-inflammatoires.



Problème posé : Comment la prise d'ibuprofène (Advil, Nurofen,..) aboutit-elle à la réduction des symptômes de l'inflammation ?

A partir des ressources proposées et du matériel fourni, expliquer le mode d'action de l'ibuprofène.

Votre réponse devra comporter une capture d'écran légendée tirée du logiciel Rastop montrant l'action anti-inflammatoire de l'ibuprofène

Ressources:

- logiciel Rastop avec modèle moléculaire – COX + acide arachidonique, COX + Ibuprofen, Acide Arachidonique seul, Ibuprofen seul
- Fiche technique Rastop
- Documents 1 à 4

Propositions d'activités	Capacités
<p><u>Activité 1 : conditions de synthèse des molécules inflammatoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Présenter, à partir de l'exploitation des documents 1, 2 et 3 les conditions de la production des prostaglandines inflammatoires. <p><u>Activité 2 : mode d'action de l'ibuprofène sur la production de molécules inflammatoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ A partir de l'exploitation des documents 4 et de l'utilisation des fonctionnalités du logiciel Rastop, rechercher une explication à l'activité anti-inflammatoire de l'ibuprofène <p><i>Ranger votre matériel et fermer votre session informatique</i></p>	<p>Saisir des informations</p> <p>Utiliser un logiciel de visualisation moléculaire</p> <p>Communiquer</p>

TP2 - Le mode d'action des anti-inflammatoires

Fiche réponse – candidat

NOM : Prénom :	Classe :
-------------------	----------

A rendre à l'issue de l'épreuve – Utiliser le verso si nécessaire

Document 1 : la chaîne de biosynthèse des prostaglandines

Parmi les molécules synthétisées lors de la réaction inflammatoire aiguë, certaines prostaglandines provoquent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire, et contribuent ainsi à l'apparition des symptômes inflammatoires.

Les étapes de la synthèse des prostaglandines à partir de molécules de la membrane d'une cellule sécrétrice sont représentées sur le document suivant :

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

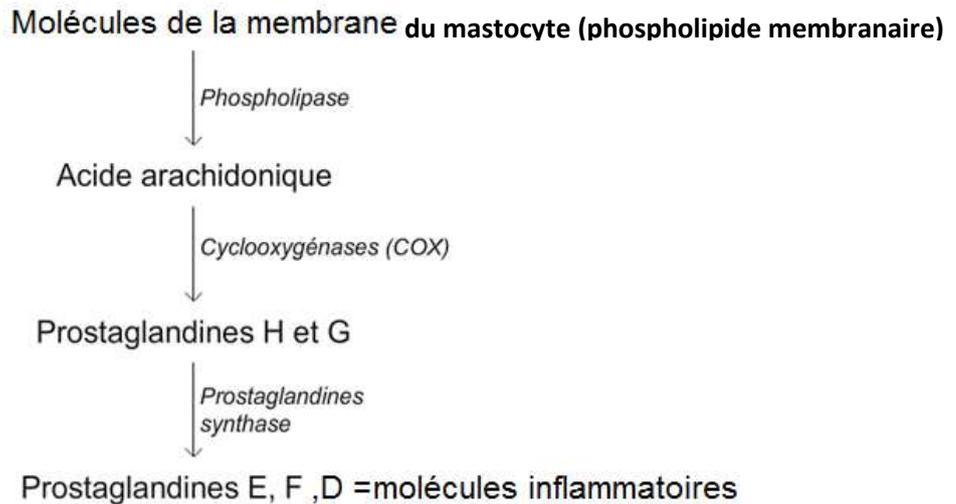


Schéma représentant les étapes principales de synthèse des prostaglandines dans un mastocyte

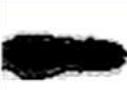
Document 2 : les conditions de synthèse de la cyclo-oxygénase (COX) dans les monocytes ou granulocytes

Des chercheurs travaillant sur la réaction inflammatoire se sont intéressés à l'enzyme cyclo-oxygénase (=COX).

EXPERIENCE :

On 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.

On traite ensuite 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 : Mode d'action moléculaire des enzymes et de l'ibuprofène

3a. Généralités sur le mode d'action moléculaire des enzymes

Les enzymes sont des protéines constituées de centaines d'acides aminés. Pour agir, l'enzyme doit rentrer en contact avec la molécule de substrat qui lui est spécifique pour former un **complexe enzyme-substrat**. Cette liaison avec la molécule de substrat est suivie de la libération des produits de la réaction. Ce contact s'établit au niveau d'une zone particulière de l'enzyme, zone en creux et complémentaire de forme d'une partie de la molécule de substrat que l'on nomme le **site actif**. Le site actif est constitué de quelques acides aminés qui assurent une liaison temporaire avec le substrat spécifique ce qui permet le déroulement de la réaction.

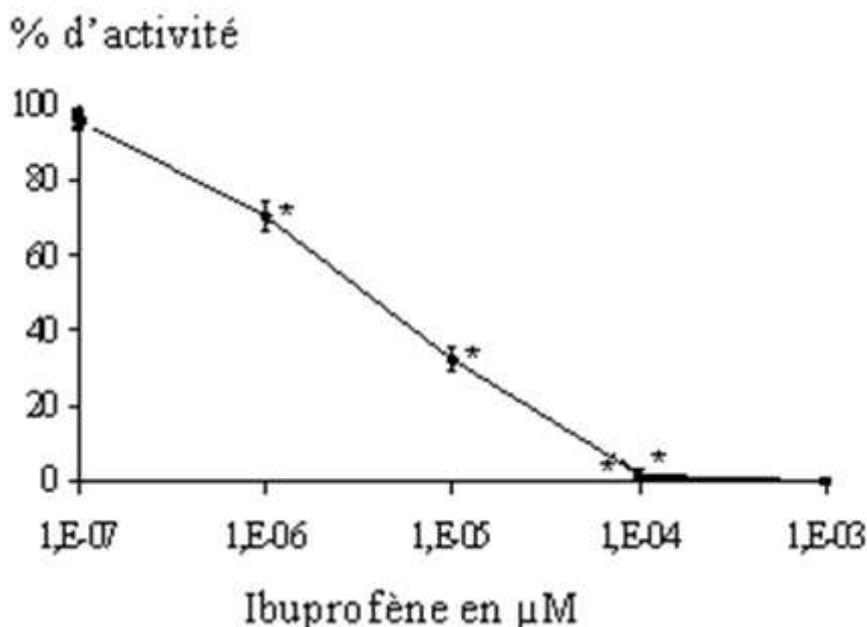
3b. Visualisation du complexe COX-acide arachidonique

- Charger le complexe Enzyme- substrat « COX – Acide arachidonique » (la COX est nommée chaîne A ; l'acide arachidonique est appelé **ACD700**)
- Utiliser la fiche technique du logiciel pour mettre en évidence judicieusement certaines parties des molécules affichées.
- Réaliser une capture d'écran tirée de Rastop permettant de comprendre l'action anti-inflammatoire de l'ibuprofène

Document 4 : influence de l'ibuprofène sur l'activité de la COX

4a : données expérimentales

On mesure de l'activité de l'enzyme COX en présence de concentrations croissantes d'ibuprofène (10^{-7} à 10^{-3} μM).



En absence d'ibuprofène, on mesure l'activité d'une quantité 'Q' de COX et on lui attribue la valeur 100% d'activité. On ajoute ensuite à la même quantité 'Q' de COX une quantité 'q' d'ibuprofène, puis on mesure l'activité de l'enzyme (c'est à dire la synthèse de prostaglandine à partir de l'acide arachidonique).

4b – données fournies par les études de biologie moléculaire

Des études de biologie moléculaire ont montré que la molécule d'ibuprofène (**IBP**) se fixe sur les acides aminés 120 (Arginine : **ARG120**) de la COX et de ce fait interagit avec les acides aminés 385 (tyrosine : **TYR385**) et 530 (sérine : **SER530**) de l'enzyme.