

TP2 : Aider l'organisme à contrôler l'inflammation

Situation initiale : L'inflammation peut parfois nécessiter d'être limitée. L'utilisation de médicaments anti-inflammatoires (Ibuprofène par exemple) est alors prescrite.

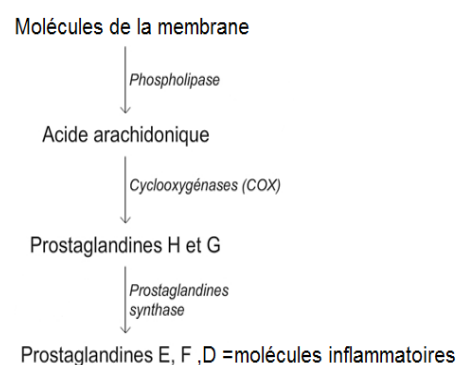
Question : Comment la prise d'ibuprofène (Advil, Nurofen...) aboutit-elle à une diminution des symptômes de l'inflammation ?

Répondre au problème posé selon les modalités que vous choisirez ; votre réponse devra comporter deux images légendées (à partir de captures d'écran Rastop) permettant de comprendre l'action anti-inflammatoire de l'ibuprofène

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 de l'activité d'une enzyme spécifique.



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 cyclooxygénase (=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

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

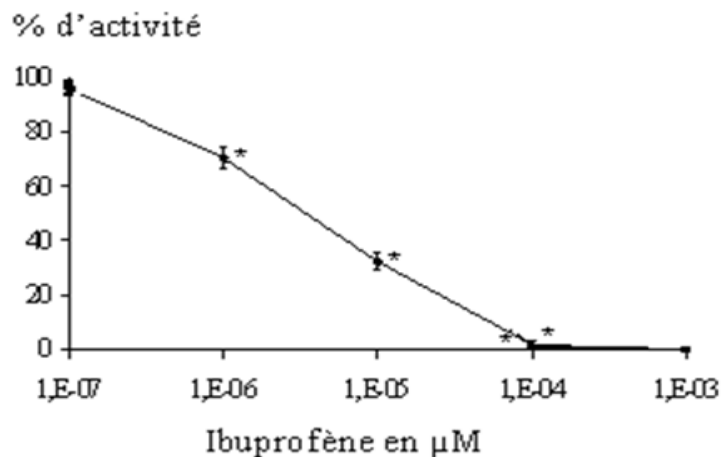
- les enzymes sont des protéines constituées de centaines d'acides aminés
- Pour agir, l'enzyme doit rentrer en contact avec la molécule de substrat qui lui est spécifique pour former un complexe enzyme-substrat. Cette liaison avec la molécule de substrat est suivie de la libération des produits de la 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 avec le logiciel RASTOP

Charger le complexe Enzyme- substrat « COX – Acide arachidonique.pdb» (la COX est nommée chaîne A ; l'acide arachidonique est appelé ACD 700) et utiliser la fiche technique du logiciel pour mettre en évidence judicieusement certaines parties des molécules affichées.

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

4a : données expérimentales : On mesure 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 se fixe sur les acides aminés 120 (Arginine) de la COX et de ce fait interagit avec les acides aminés 385 (tyrosine) et 530 (sérine) de l'enzyme .