

TP 24 : Action des médicaments anti-inflammatoires

Mise en situation et recherche à mener

Au cours de la réaction inflammatoire, l'acide arachidonique est métabolisé en prostaglandine responsable de l'apparition de certains symptômes inflammatoires (voir doc.1). C'est une enzyme, nommée COX, qui catalyse la réaction aboutissant à la synthèse de la prostaglandine.

L'acide acétylsalicylique, mieux connu sous le nom d'aspirine, était un des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) les plus utilisés. Cette molécule inhibe l'action de cette enzyme COX en bloquant son site actif.

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.

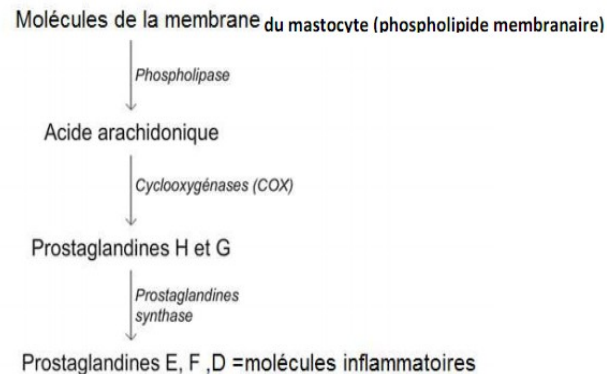


Schéma représentant les étapes principales de synthèse des prostaglandines dans un mastocyte



ASPIRINE 500 Antalgique et antipyrétique : salicylé

Dans quel cas le médicament ASPIRINE est-il prescrit ?

Ce médicament contient de l'aspirine, qui possède de nombreuses propriétés : antalgique et antipyrétique, mais aussi anti-inflammatoire à dose élevée, et fluidifiant du sang. Il est utilisé dans le traitement symptomatique de la fièvre et des douleurs. La prise régulière à forte dose peut entraîner des acidités gastriques, voire des ulcères. En effet, au niveau de l'estomac, les prostaglandines stimulent la sécrétion des mucus protecteurs de la paroi.

Composition du médicament ASPIRINE

	p cp
Acide acétylsalicylique (aspirine)	500 mg
Glucose	+
Sodium	+
Sorbitol	+

Substance active : [Acide acétylsalicylique](#)



DAFALGAN : [Infos](#) Antalgique et antipyrétique

Dans quel cas le médicament DAFALGAN est-il prescrit ?

Ce médicament est un antalgique et un antipyrétique qui contient du paracétamol.

Il est utilisé pour faire baisser la fièvre et dans le traitement des affections douloureuses.

Composition du médicament DAFALGAN

	p dose-kg	p sachet	p suppos
Acide acétylsalicylique (aspirine)	15 mg	80 mg	80 mg
Sodium		66 mg	
Sorbitol		+	
Sucre	0,17 g		

Substance active : [Paracétamol](#)



IBUPROFÈNE Anti-inflammatoire non stéroïdien. Ce médicament est un générique de ADVIL 200 mg Dans quel cas le médicament IBUPROFÈNE est-il prescrit ?

Ce médicament est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Il lutte contre l'inflammation et la douleur, fait baisser la fièvre et fluidifie le sang. Il est utilisé chez l'adulte dans le traitement de la douleur et de la fièvre.

Composition du médicament IBUPROFÈNE 200 mg

	p cp
Ibuprofène	200 mg

Substance active : [Ibuprofène](#)

L'apparition d'intolérance à l'aspirine a conduit depuis quelques années le milieu médical à lui préférer un autre AINS, l'ibuprofène.

On cherche à montrer que l'ibuprofène a une action équivalente à celle de l'aspirine pour empêcher la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandine par l'enzyme COX.

Ressources

Document :

Pour catalyser la réaction métabolique, l'enzyme (COX) doit rentrer en contact avec la molécule de substrat (acide arachidonique) qui lui est spécifique pour former un complexe enzyme-substrat. Cette liaison avec la molécule de substrat conduit à la libération des produits de la réaction (prostaglandines).

Ce contact s'établit au niveau du site actif : zone particulière de l'enzyme, complémentaire de forme de la molécule de substrat (acide arachidonique).

Des études de biologie moléculaire ont déterminé que seuls certains acides aminés du site actif, dont on connaît la position, assurent une liaison temporaire avec le substrat spécifique pour permettre le déroulement de la réaction.

- Toute molécule pouvant être impliquée dans la réaction inflammatoire et son traitement.

Matériel envisageable :

- fichiers de modélisation moléculaires des complexes :

- « enzyme COX- acide_arachidonique » : fichier « cox_acide_arachidonique.pdb »
- « enzyme COX-ibuprofène » : fichier « cox_ibuprofene.pdb »
- « enzyme COX-aspirine » : fichier « cox_aspirine.pdb »

- logiciel de modélisation moléculaire et sa fiche technique : Rastop

Etape 1 : Concevoir une stratégie pour résoudre une situation problème (durée maximale : 10 minutes)

Proposer une démarche d'investigation permettant de **montrer** que l'ibuprofène a une action équivalente à celle de l'aspirine pour empêcher la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandine par l'enzyme COX.


Appeler l'examineur pour vérifier votre proposition et obtenir la suite du sujet.


Votre proposition peut s'appuyer sur un document écrit (utiliser les feuilles de brouillon mises à votre disposition) et/ou être faite à l'oral.

Etape 2 : Mettre en œuvre un protocole de résolution pour obtenir des résultats exploitables


Mettre en œuvre le protocole fourni pour **traiter** des modèles moléculaires afin de **montrer** que l'ibuprofène a une action équivalente à celle de l'aspirine pour empêcher la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandine par l'enzyme COX.

Appeler l'examineur pour vérifier les résultats et éventuellement obtenir une aide.

- 1. Ouvrir** avec RASTOP les fichiers « cox_ibuprofene.pdb», « cox_aspirine.pdb » et « cox_acide_arachidonique.pdb», pour obtenir à l'écran l'affichage des modèles de l'enzyme COX liée à un fragment soit de l'acide arachidonique, soit de l'aspirine soit de l'ibuprofène.
- 2. Colorer** les différentes chaînes composant les molécules de chacun des fichiers proposés : atomes/ colorer par / chaîne.
- 3. Sélectionner  et entrer les numéros** des acides aminés appartenant au site actif au sein de chaque modèle de l'enzyme COX dans les trois complexes « cox_ibuprofene.pdb», « cox_aspirine.pdb » et « cox_acide_arachidonique.pdb» et les **colorer ou changer l'affichage**. Sélectionner.

La sélection d'une couleur pour les atomes dans la palette termine la mise en évidence de l'acide aminé sélectionné 

4. Afficher en sphères de Van der Waals avec le bouton : 

5. Sélectionner les molécules ACD (acide arachidonique) : *taper acd dans la fenêtre de l'icône « expression »* , IBP (ibuprofène) et SAL (aspirine) dans chacun des trois complexes « cox_acide_arachidonique.pdb», « cox_ibuprofene.pdb» et « cox_aspirine.pdb » puis **colorer ou changer l'affichage** de ces molécules.

Etape 3 : Présenter les résultats pour les communiquer

Sous la forme de votre choix, **traiter** les **données obtenues** pour les **communiquer**.

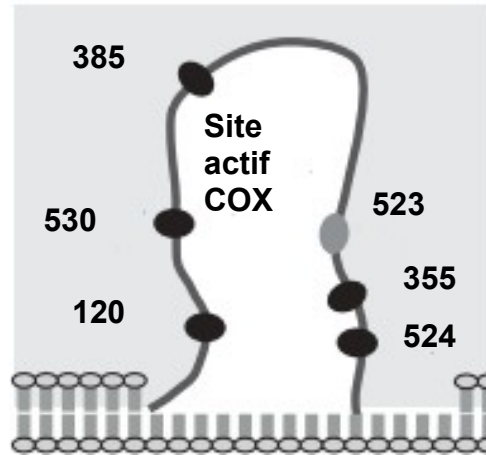
Répondre sur la fiche-réponse candidat, appeler l'examineur pour vérification de votre production.

Etape 4 : Exploiter les résultats obtenus pour répondre au problème

Exploiter les résultats pour montrer que l'ibuprofène a une action équivalente à celle de l'aspirine pour empêcher la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandine par l'enzyme COX.

Répondre sur la fiche-réponse candidat.

Documents pour aide

Document :

Représentation schématique du site actif de l'enzyme COX et des acides aminés assurant une liaison temporaire avec le substrat spécifique.

Mode d'action 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.

