

Le mode d'action des anti-inflammatoires

La réaction inflammatoire fait intervenir des leucocytes qui jouent un rôle précis dont celui de produire des médiateurs de l'inflammation (cytokines, histamine et prostaglandine). Ces molécules induisent des effets différents et nécessaires au bon déroulement de la réaction inflammatoire.

Les symptômes stéréotypés de la réaction inflammatoire (rougeur, gonflement, chaleur et douleur) correspondent aux résultats de l'action de ces différents médiateurs de l'inflammation. Toutefois, dans certains cas, l'inflammation peut avoir des effets délétères (préjudiciables à la santé): choc anaphylactique, inflammation chronique.

Les médicaments de la classe des anti-inflammatoires permettent de réduire les symptômes de l'inflammation, en particulier le gonflement pouvant provoquer des gênes, mais surtout la douleur.

A partir de l'analyse des documents, vous expliquerez comment l'aspirine ou l'ibuprofène permettent de réduire les symptômes de l'inflammation.


La réponse complète doit montrer :

- A quel niveau de la réaction inflammatoire agit le médicament.
- Comment agit le médicament au niveau moléculaire (des captures d'images issues du logiciel Rastop doivent l'illustrer).
- Les effets indésirables éventuels de ces médicaments

<p>Molécules de la membrane</p> <p style="text-align: center;">↓ <i>Phospholipase</i></p> <p style="text-align: center;">Acide arachidonique</p> <p style="text-align: center;">↓ <i>Cyclooxygénases (COX)</i></p> <p style="text-align: center;">Prostaglandines H et G</p> <p style="text-align: center;">↓ <i>Prostaglandines synthase</i></p> <p style="text-align: center;">Prostaglandines E, F, D =molécules inflammatoires</p>	<p>Document 1 : la chaîne de biosynthèse des prostaglandines</p> <p>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 ci-contre</p> <p>NB: chaque transformation chimique ne peut se produire spontanément: chacune dépend l'activité d'une enzyme spécifique.</p>
---	--

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

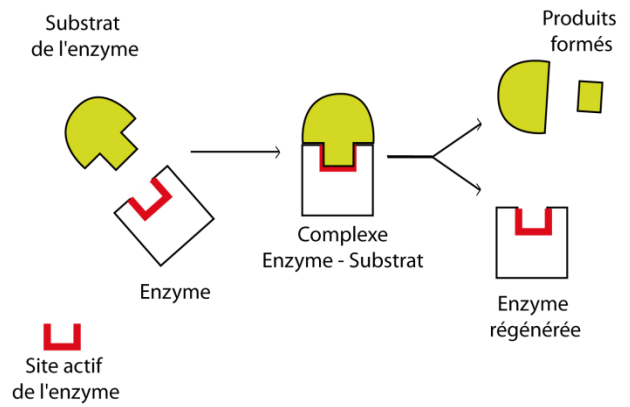
Des chercheurs travaillant sur la réaction inflammatoire se sont intéressés à l'enzyme cyclo-oxygénase (= COX). On fait incuber un nombre défini de monocytes et de granulocytes en présence d'une concentration de 10 µg/mL de LPS (molécule de la paroi de nombreuses bactéries) pendant différents temps : 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 ci-contre.

	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: le mode d'action des enzymes

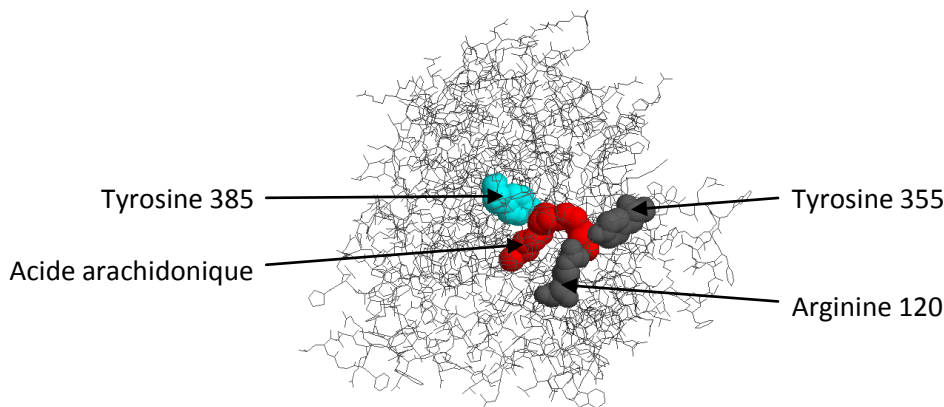
Les enzymes sont des protéines constituées de centaines d'acides aminés. Pour agir, l'enzyme doit rentrer en contact avec la molécule de substrat qui lui est spécifique pour former un complexe enzyme-substrat. Cette liaison avec la molécule de substrat est suivie de la libération des produits de la réaction.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



Document 4: le fonctionnement des cyclo-oxygénases

La cyclo-oxygénase (COX) est une enzyme qui permet la formation de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique.

Normalement, l'acide arachidonique, libéré des membranes, s'engage dans le site actif de la cyclo-oxygénase par un canal (une cavité dans la molécule) et établit une liaison avec un de ses acides aminés, la Tyrosine en position 385. La transformation de l'acide arachidonique en prostaglandine commence alors. Le canal est délimité par les acides aminés Tyrosine en position 355 et arginine en position 120.

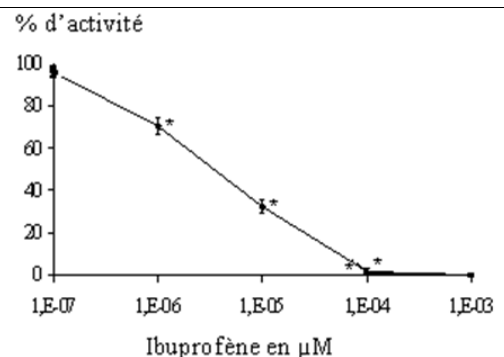


Visualisation du complexe Cox - Acide arachidonique avec le logiciel Rastop

Document 5: données expérimentales

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

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)



Document 6: visualisation du complexe Cox - aspirine et Cox - ibuprofène

Comparer à l'aide Rastop les complexes que réalise Cox avec l'acide arachidonique, l'aspirine et l'ibuprofène.

- Ouvrir les fichiers Cox1-ac-arachidonique, Cox1-aspirine et Cox1-ibuprofene et les afficher en fil de fer.
- Choisir un fond blanc et colorer la molécule en gris
- Sélectionner les acides aminés de la chaîne A intervenant dans la mise en place du complexe (120, 355 et 385) et les afficher en sphères
- Colorer l'acide aminé 385 en bleu, les acides aminés 355 et 120 en gris
- Sélectionner les molécules liées à Cox: ACD (acide arachidonique), SAL (aspirine) et IBP (ibuprofène). Les afficher en sphères de couleur rouge

Le mode d'action des anti-inflammatoires Correction

Le document 1 montre que la synthèse des prostaglandines est une cascade de réactions. Certaines molécules de la membrane sont transformées en acide arachidonique, qui donnera lui-même les PG. Ces dernières provoquent alors une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité, qui sont des symptômes de l'inflammation. Ces réactions sont catalysées par des enzymes: elles ne peuvent se produire spontanément.

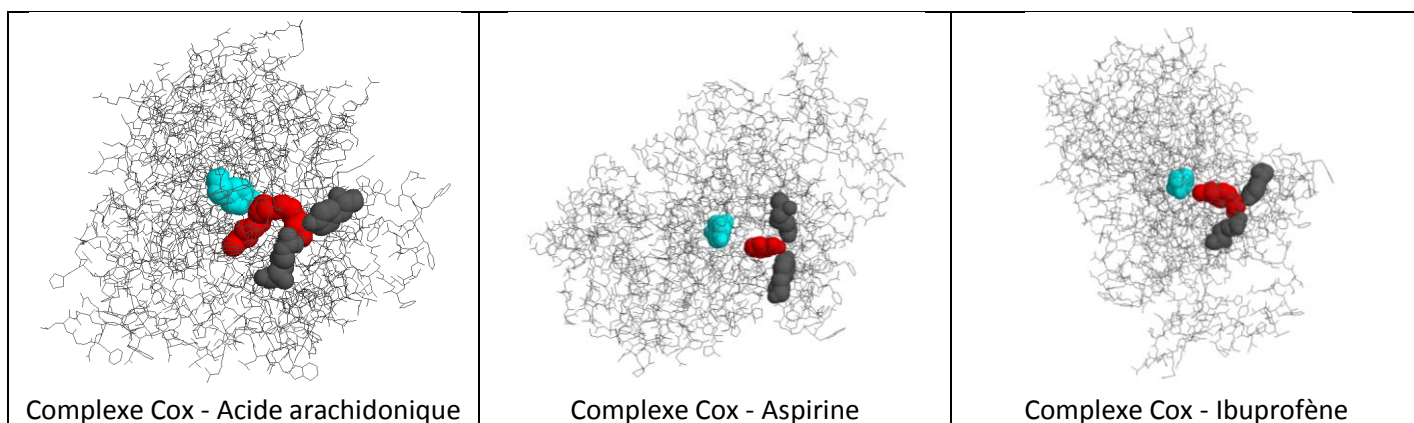
Le document 2 montre que les monocytes et granulocytes cultivés en présence de LPS produisent dans leur cytoplasme de la Cox, qui est l'une des enzymes impliquées dans la synthèse des PG.

Le document 3 montre le mode d'action des enzymes. L'enzyme doit pouvoir entrer en contact avec son substrat par un site actif, ce qui aboutit à la formation des produits. Ce site actif est défini par certains acides aminés.

Le document 4 nous présente l'enzyme Cox: elle se lie à l'acide arachidonique par la tyrosine 385, et le transforme dans un canal délimité par Tyr355 et Arg120 en PG.

Le document 5 nous montre que la présence d'ibuprofène entraîne une baisse d'activité de Cox. A partir d'une concentration de 10^{-4} μ M, l'activité de Cox est nulle.

Le document 6 nous permet de visualiser l'interaction entre Cox et l'aspirine ou l'ibuprofène. On peut voir que ces molécules se fixent au niveau des Arg120, bloquant ainsi le canal de la molécule.



Bilan:

Les anti-inflammatoires bloquent la chaîne de réaction aboutissant aux médiateurs chimiques de l'inflammation tels que les prostaglandines. Pour cela, ils se fixent au niveau des enzymes et les inactivent.

Leur action permet donc d'éviter les réactions délétères. Toutefois, ces médicaments doivent être utilisés avec prudence: ils perturbent les réactions normales et peuvent empêcher la défense contre les agresseurs.