

La réaction inflammatoire aiguë est une première ligne de défense de l'organisme. Ses symptômes sont stéréotypés : rougeur, douleur, chaleur et gonflement.

Cependant, lorsqu'elle se prolonge dans le temps et devient chronique, elle peut devenir gênante.

Certains médicaments nommés **anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** comme **l'aspirine** (acide acétylsalicylique) et **l'ibuprofène** sont alors utilisés pour réduire la gêne car ils ont des propriétés antalgiques (contre la douleur), antipyrétiques (contre la fièvre) et réduisent la réaction anti-inflammatoire.

Problème : Comment la prise de ces médicaments AINS aboutit-elle à une diminution des symptômes de l'inflammation ?

Consigne : Répondez au problème posé à partir de l'analyse des documents et de vos résultats d'observations moléculaires sous Libmol

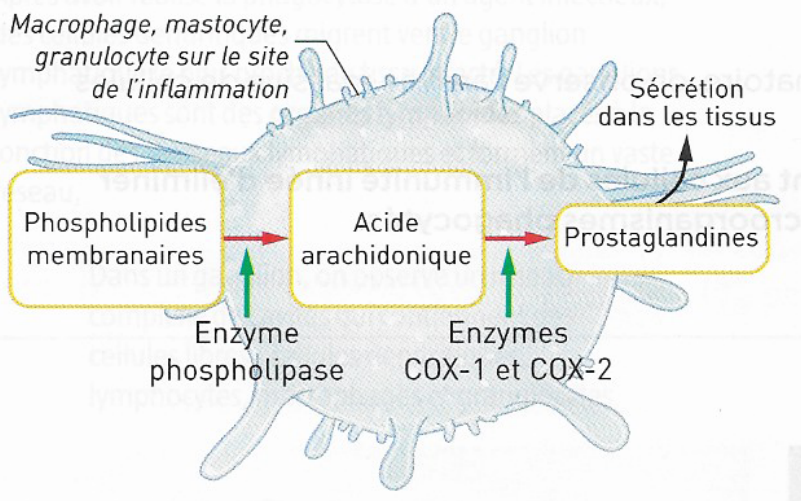
Document 1 : La production de médiateurs chimiques de l'inflammation

Quelques minutes à quelques heures après avoir été en contact avec des éléments étrangers (microorganismes), les cellules de l'immunité innée sont activées et produisent des médiateurs chimiques qui pourront ensuite déclencher les étapes de de la réaction inflammatoire.

Médiateurs chimiques	Cellules sécrétrices	Effets physiologiques
Histamine	Mastocytes	Dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation) Augmentation de la perméabilité des vaisseaux
Prostaglandines	Mastocytes Cellules dendritiques	Vasodilatation Douleur (stimulation des fibres nerveuses) fièvre
Cytokines : TNF et interleukines	Mastocytes Cellules dendritiques Macrophages	Attraction (recrutement) des leucocytes Facilitation de l'adhésion des leucocytes à la paroi des vaisseaux

Document 2 : Le rôle de l'enzyme COX dans la synthèse des prostaglandines

L'enzyme **cyclo-oxygénase COX** est une enzyme intracellulaire présente dans les cellules sentinelles de l'immunité innée (macrophages, mastocytes et cellules dendritiques). Elle est responsable de la production de **prostaglandines** à partir d'un substrat : **l'acide arachidonique**.

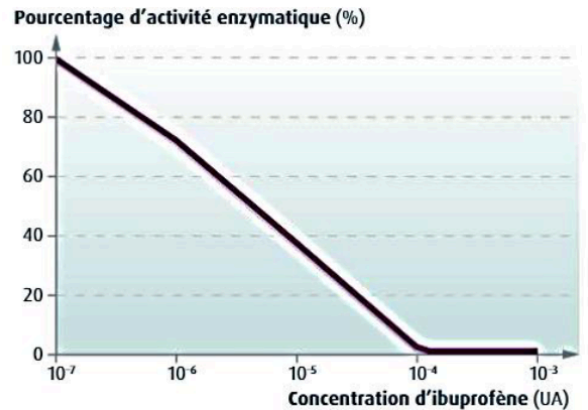


La COX-1 est une protéine composée de 584 acides aminés. Son site actif est composé d'acides aminés essentiels à la formation du complexe enzyme-substrat : l'arginine 120 se lie au substrat ; la sérine 530, la tyrosine 385 et la tyrosine 355 sont les acides-aminés servant à la catalyse.

Document 3 : Activité de l'enzyme COX en présence d'ibuprofène

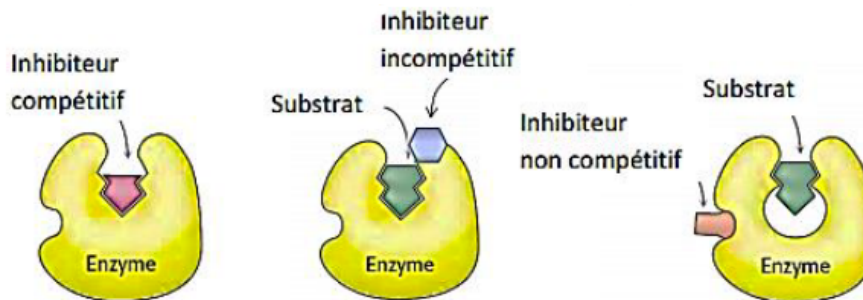
L'ibuprofène est utilisé pour calmer la douleur liée à l'inflammation ou pour diminuer la réaction inflammatoire chez les personnes souffrant de maladies inflammatoires chroniques (ex : maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde). Ces dernières se caractérisent par une inflammation qui dure dans le temps, entraînant douleurs et dégâts tissulaires et pouvant même dans certains cas participer à l'apparition de cancers.

Des chercheurs ont pu mesurer l'activité de l'enzyme COX en présence de concentration croissante d'ibuprofène (en μM) (voir graphique).



Document 4 : Mode d'action des inhibiteurs d'enzymes

Les enzymes peuvent être inhibées (bloquées) par 3 types d'inhibiteurs selon leur mode de fixation à l'enzyme :



Les inhibiteurs compétitifs ou incompétitifs empêchent la formation du complexe enzyme substrat.
Les inhibiteurs non compétitifs empêchent la formation des produits de la réaction.

Protocole avec le logiciel libmol (en ligne) :

Ouvrir libmol <https://libmol.org> puis **rechercher** les fichiers :

- Cyclooxygénase-1 ovine (= COX-1) et son substrat, l'acide arachidonique (fenêtre 1 du navigateur choisi)
- Cyclooxygénase-1 et ibuprofène (fenêtre 2 du navigateur choisi).

Pour chacun des fichiers :

- Dans l'onglet « commande », **sélectionner** « tout », **représenter** en « sphère », puis **colorer** par « nature ».
- Plusieurs couleurs apparaissent alors. Une couleur = une chaîne de nature différente. En passant la souris sur les différentes chaînes, leur nom apparaît alors. Par exemple, la chaîne majoritaire est « prostaglandin H2 synthase-1 » : c'est l'enzyme COX-1.

On veut maintenant effacer les chaînes qui apparaissent en vert et qui sont des sucres (« sugar »).

Pour cela, dans l'onglet « séquence », vous retrouvez la liste des éléments qui constituent les diverses chaînes. Vous visualisez par exemple la séquence d'acides aminés de la COX-1 (elle commence par « Pro Val Asn Pro... »). Elle fait 584 AA (pour connaître la position, il suffit de passer la souris sur l'AA). A noter que tout ce qui est sélectionné apparaît sur fond bleu. Si vous voulez tout désélectionner, il suffit de cliquer sur « aucun ».

Juste après l'AA 584, vous trouvez le résidu « NAG 661 » : il s'agit d'un sucre. Les suivants sont aussi des sucres ou un hème (identifié COH). ACD est l'acide arachidonique : c'est le substrat de l'enzyme.

- **Sélectionner** alors tous les sucres et l'hème, puis « masquer » : ces chaînes doivent alors disparaître.
- **Sélectionner** ensuite tout, et dans commandes passer en ruban. L'enzyme COX-1 est alors en ruban, et son substrat, l'acide arachidonique reste en sphère.
- **Sélectionner** ensuite dans la liste uniquement les acides aminés 120, 355, 385 et 530 : ce sont les AA du site actif (ceux qui permettent la réaction chimique). Les **passer** en sphère, et **choisir** une couleur différente dans la palette de couleur.

Faire exactement le même travail avec le second fichier. La seule différence, c'est qu'il n'y a aucun sucre dans ce fichier, seulement l'hème (identifié HEM dans la séquence, à effacer aussi). IBP est l'ibuprofène (soit l'AINS).