

Les anti-inflammatoires sont des médicaments utilisés pour limiter la douleur et l'inflammation existant lors de la réaction inflammatoire aigüe. Il en existe 2 types :

- **les non stéroïdiens** (AINS) (aspirine, ibuprofène, paracétamol) qui ne contiennent pas d'hormone.
- **les stéroïdiens** (AIS) qui contiennent une hormone : les corticoïdes

On cherche à comprendre le mode d'action des anti-inflammatoires.

#### Mise en situation et recherche à mener

Au cours de la réaction inflammatoire aigüe, la **prostaglandine**, responsable de l'apparition de certains symptômes inflammatoires comme la douleur, est produite à partir de l'acide arachidonique. C'est une **enzyme, nommée COX**, qui permet 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.

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.

#### Matériel

- logiciel de modélisation moléculaire Rastop et sa fiche technique
- fichiers de modélisation moléculaires des complexes dans
  - « enzyme COX- acide arachidonique » : fichier « cox\_acide\_arachidonique.pdb »
  - « enzyme COX-ibuprofène » : fichier « cox\_ibuprofene.pdb »
  - « enzyme COX-aspirine » : fichier « cox\_aspirine.pdb »

#### Concevoir une stratégie pour résoudre une situation problème

**1- Lisez** les documents ressources 1 à 3 puis **proposez une stratégie de résolution réaliste** 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**

## Mettre en œuvre un protocole de résolution pour obtenir des résultats exploitables

2- **Ouvrez** le complexe enzyme-substrat « enzyme COX- acide arachidonique » avec Rastop et **utilisez** les fonctionnalités du logiciel pour mettre en évidence judicieusement la zone de liaison entre enzyme et substrat.

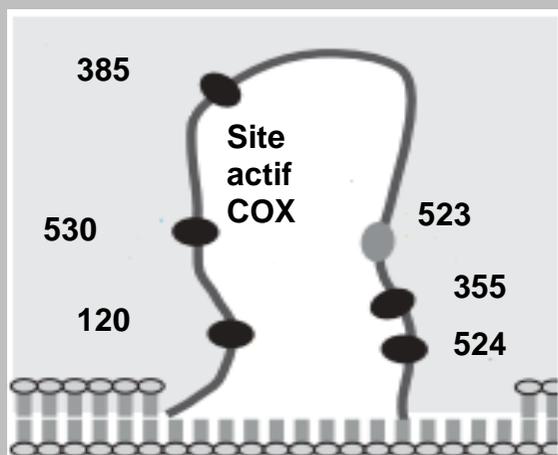
3- **Mettez** en œuvre le protocole ci-dessous pour traiter les modèles moléculaires « COX-ibuprofène » et « COX-aspirine » dans Rastop afin de montrer que l'ibuprofène a une action équivalente à celle de l'aspirine pour empêcher la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandine par l'enzyme COX.

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

## Présenter les résultats pour les communiquer

4- **Affichez** les 3 associations moléculaires en mosaïque. **Choisissez** l'angle de vue des molécules pour qu'elles soient comparables et **colorez** en blanc le fond de chaque fenêtre. **Réalisez** une capture d'écran puis copiez-là dans « open office writer ». **Adaptez** la taille de l'image en utilisant la fonction « rogner ». **Légendez** et **titrez** les images.

### Matériel disponible et protocole d'utilisation du matériel



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

- fichiers de modélisation moléculaires des complexes (dans mes documents/devoir/mme Vieillard)
  - « 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 Rastop et sa fiche technique

#### Protocole :

- **Traiter** les modèles moléculaires afin :

- **d'identifier** les molécules de chaque complexe (sélectionner, afficher en boules et bâtonnets et colorer en jaune l'enzyme et en rouge le substrat).
- **de localiser** les acides aminés du site actif de l'enzyme COX (voir schéma ci-contre) assurant une liaison temporaire entre l'enzyme et son substrat. Chaque acide aminé sera afficher en sphère et colorer en une autre couleur que rouge pour une meilleure distinction.

**Appeler le professeur pour vérification**

#### **Remarque :**

Les codes d'identification des molécules présentes (3 lettres et numéro) s'affichant dans la fenêtre « RES » sont :

- pour la molécule d'**acide arachidonique** : (ACD 700)
- pour la molécule d'**aspirine** : (SAL 710)
- pour la molécule d'**ibuprofène** : (IBP 701)

## Exploiter les résultats obtenus pour répondre au problème

5- **Exploitez** 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.

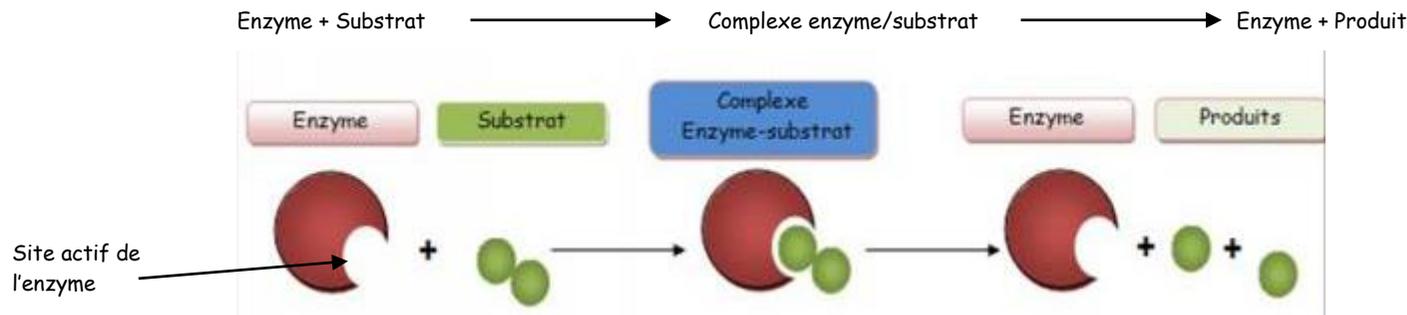
## Document 1 : La réaction enzymatique

Les **enzymes** sont des **protéines constituées de centaines d'acides aminés**. Pour agir, l'enzyme (COX) doit entrer en contact avec la molécule de substrat (acide arachidonique) qui lui est spécifique pour former un **complexe enzyme-substrat** (du même type qu'une molécule et son récepteur). 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). Si d'autres molécules se fixent sur le site actif alors, l'enzyme ne pourra jouer son rôle normal sur l'acide arachidonique et ne pourra pas le transformer en prostaglandines.

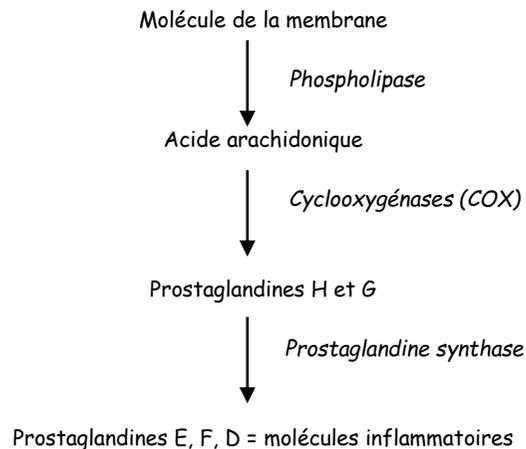
Des études de biologie moléculaire ont déterminé que **seuls certains acides aminés du site actif**, dont on connaît la position, **assurent une liaison temporaire** avec le substrat spécifique pour permettre le déroulement de la réaction. Il est possible de mettre en évidence **ces acides aminés du site actif** à partir d'un logiciel de visualisation moléculaire.

La réaction enzymatique se résume ainsi :



## Document 2 : La chaîne de synthèse des prostaglandines

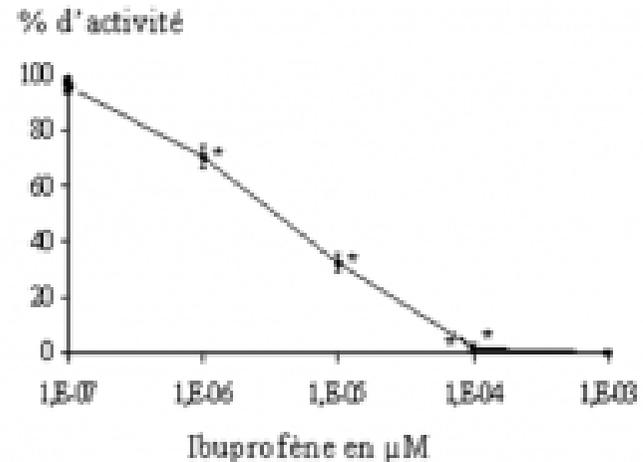
Parmi les molécules synthétisées lors de la réaction inflammatoire aiguë, certaines prostaglandines provoquent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire, et contribuent ainsi à l'apparition des symptômes inflammatoires. Les étapes de la synthèse des prostaglandines à partir de molécules de la membrane d'une cellule sécrétrice sont représentées ci-dessous :



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

## Document 3 : données expérimentales de l'influence de l'ibuprofène sur l'activité de la COX

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



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).

