

Examen Terminal d'enzymologie 1 (B32)

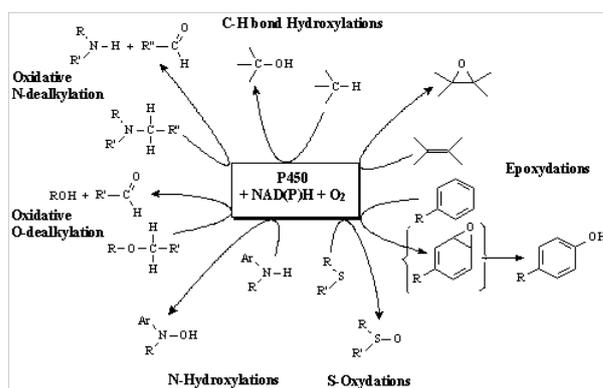
Analyse des interactions médicamenteuses sur le cytochrome p450

novembre 2014

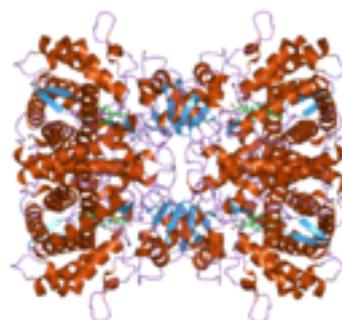
A l'heure actuelle, peu d'études sont menées sur les interactions entre les médicaments classiques prescrits par les médecins et le traitement par des plantes médicinales. Les médicaments sont considérés comme des xénobiotiques (molécules n'appartenant pas au vivant) par notre organisme et sont éliminés au bout d'un certain temps dans les urines suite à un procédé de détoxification. Ce procédé de détoxification a lieu dans le foie grâce à des enzymes de la famille des cytochromes p450. Ces enzymes utilisent le NADPH et l'oxygène pour rendre plus solubles et moins actifs les médicaments.

Mitragyna speciosa Korth. est une plante trouvée dans les régions tropicales et sub-tropicales de l'Asie. Cette plante est utilisée par la population locale comme substance de remplacement dans les cas d'addiction à l'opium et certaines molécules permettent notamment de diminuer la sensation de douleur. La molécule active principale est la mitragynine qui semble avoir des effets analogues à la codéine.

Nous nous proposons ici de tester l'effet inhibiteur de la mitragynine sur les cytochromes p450 grâce à un test de luminescence



(a) Réactions du cytochrome p450



(b) Structure d'un cytochrome p450

FIGURE 1: Informations sur le cytochrome p450

Partie I : Etude cinétique du cytochrome P450

Afin d'étudier la cinétique du cytochrome p450, on utilise un substrat synthétique : la luciférine-ME-EGE qui en présence d'excès de NADPH et d'oxygène en présence de p450 est transformée en luciférine, une molécule luminescente. On assimilera cette réaction à une réaction à un substrat, un produit totale, les autres substrats étant en excès.

Question 1 : Préconisez une méthode de mesure de la vitesse initiale /1

Question 2 : Expliquez les deux méthodes mathématiques qui permettent de démontrer les équations de Mickaelis et Menten. /2

Question 3 : Définissez k_{cat} et K_M /2

Question 4 : Analysez les données cinétiques de l'enzyme (1). (/7)

	[Luciférine-ME-EGE] μM			
	10	25	50	100
$V_0 \mu M/mn$	0,001	0,0022	0,00352	0,005

TABLE 1: Vitesses de modification de la luciférine-ME-EGE en présence de $1.10^{-6}\mu M$ de p450

Question 5 : Comparez l'efficacité du cytochrome p450 étudié sur différents médicaments t sur la luciférine-ME-EGE. Pensez à compléter correctement ce tableau (2). /3

Nous allons ici regarder l'effet du cytochrome p450 sur trois médicaments agissant sur le système nerveux central. DOT et AMI sont des antidépresseur tricycliques utilisés dans la majorité des désordres dépressifs. FLU fait partie des médicaments anti-psychotiques utilisé dans le traitements de troubles tels que la schizophrénie.

Medicament	$K_m (\mu M)$	$V_{max} \mu M/mn/\mu Mdecytochrome$
[Luciférine-ME-EGE]		
AMI	171	6,6
DOT	186	11
FLU	134	6,5

TABLE 2: Constantes cinétiques associées à différents substrats du cytochrome p450 (1).

Partie II : Etude de l'effet de la mitragynine sur le cytochrome p450 étudié

Question 1 : A partir du graphique ci-dessous, analysez l'effet de la mitragynine. (1) /6

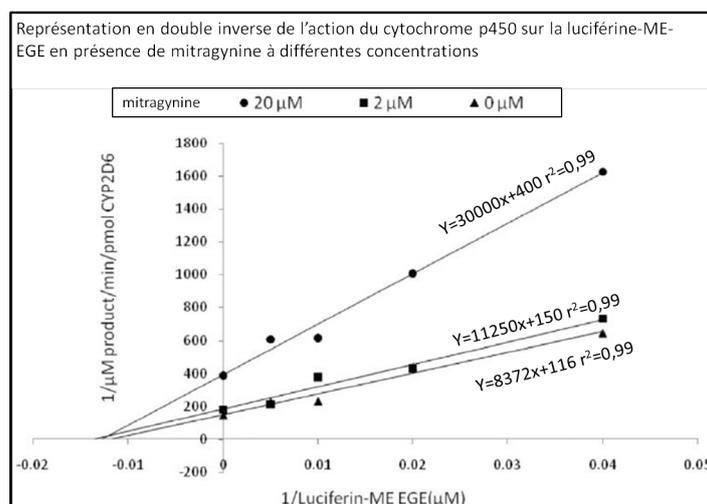


FIGURE 2: (1)

Référence :

(1)N. A. Hanapi, S. Ismail, and S. M. Mansor (2013) Inhibitory effect of mitragynine on human cytochrome P450 enzyme activities. Pharmacognosy Res. 5(4) : 241–246

(2)Tamer Zekry Attia et al. (2012) Comparison of Cytochrome P450 Mediated Metabolism of Three Central Nervous System Acting Drugs. Chem. Pharm. Bull. 60(12) 1544–1549

