

Nom 4 BiOS 04 classe de M. lombard 5 octobre 2016

TP Forme-fonction des protéines

1) Qu'est-ce qu'une maladie pour vous ?

1a) Indiquez ce que vous pensez au début du labo.

1b) Reprenez cette partie à la fin avec votre compréhension plus aboutie

2) Quel lien entre protéines et maladie permet la production de médicament ?

2a) Indiquez ce que vous pensez au début du labo.

2b) Reprenez cette partie à la fin avec votre compréhension plus aboutie

3) Citez quelques maladies et les protéines concernées ainsi que le problème que pose leur surnombre ou forme anormale ?

3 a) Indiquez ce que vous pensez au début du labo.

3b) Reprenez cette partie à la fin avec votre compréhension plus aboutie

4) Comment une maladie infectieuse peut-elle être comprise dans ce cadre-là ?

4a) Reprenez cette partie à la fin avec votre compréhension plus aboutie

5) Quelle(s) caractéristique(s) des protéines déterminent leur (dys)fonctionnement biologique ?

5a) Indiquez ce que vous pensez au début du labo.

5b) Reprenez cette partie à la fin avec votre compréhension plus aboutie

6) Par quel mécanisme les molécules médicament interviennent-elles le plus souvent sur les protéines liées à la maladie ?

6 a) Indiquez ce que vous pensez au début du labo.

6b) Reprenez cette partie à la fin avec votre compréhension plus aboutie

Premier exemple : les antidouleurs

Décrivez les voies de la douleur ?

Analysez cette figure pour mettre en évidence le rôle des prostaglandines

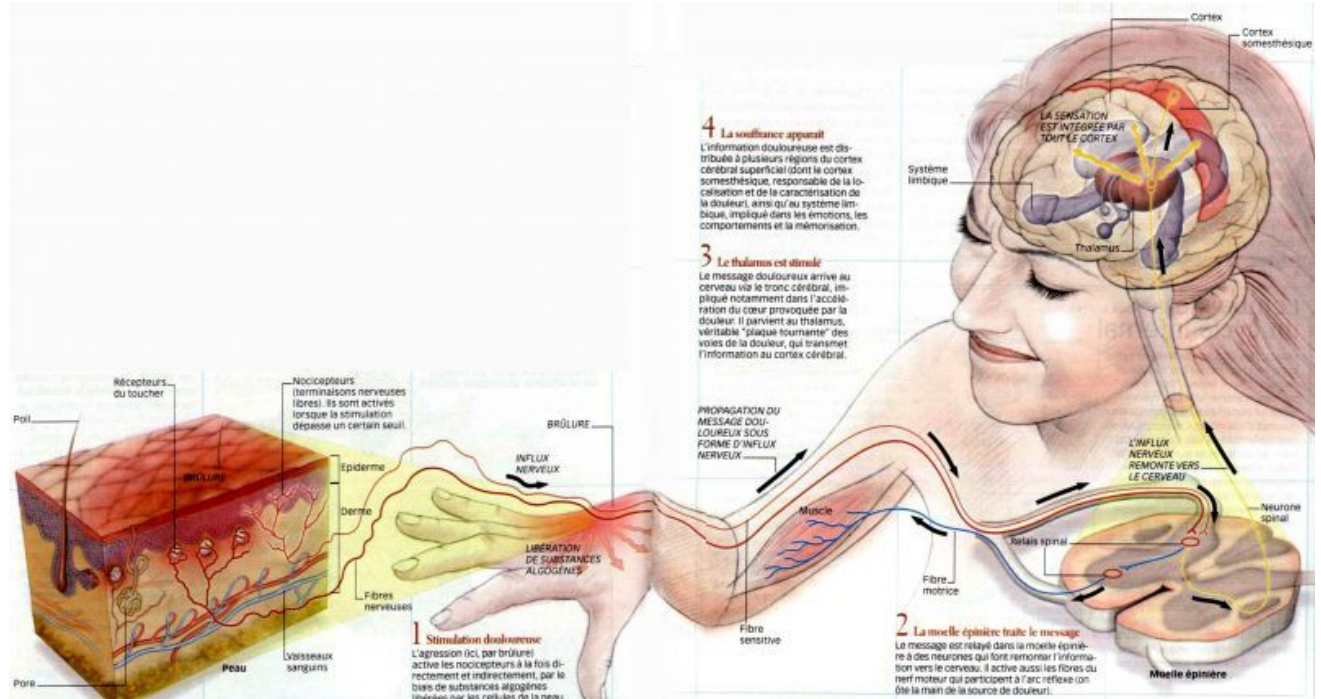


Figure 1 : La douleur : effet des prostaglandines (font partie des substances algogènes) Source Science et Vie (date à retrouver)

7) Avec quelle protéine l'aspirine interagit-elle - et comment ?

8) A votre avis : dans quelle mesure l'aspirine est-elle spécifique de cette protéine ?

8a) Indiquez ce que vous pensez avant de lancer l'expérience.

8b) Etapez votre réponse après avoir obtenu les résultats de la simulation.

9) Contre quelles protéines SwissTarget confronte-t-il la molécule testée ?

9a) Indiquez ce que vous pensez avant de lancer l'expérience.

9b) Etapez votre réponse après avoir obtenu les résultats de la simulation.

10) Identifiez la protéine cible qu'on cherche à bloquer et quelques antidouleurs ?

Présentation utilisée lors du TP

- Mesurez l'affinité (docking cox-acetylsalicylate) de l'aspirine puis sa spécificité (mesurée par les affinités possibles avec de nombreuses protéines connues comme physiologiquement importantes)

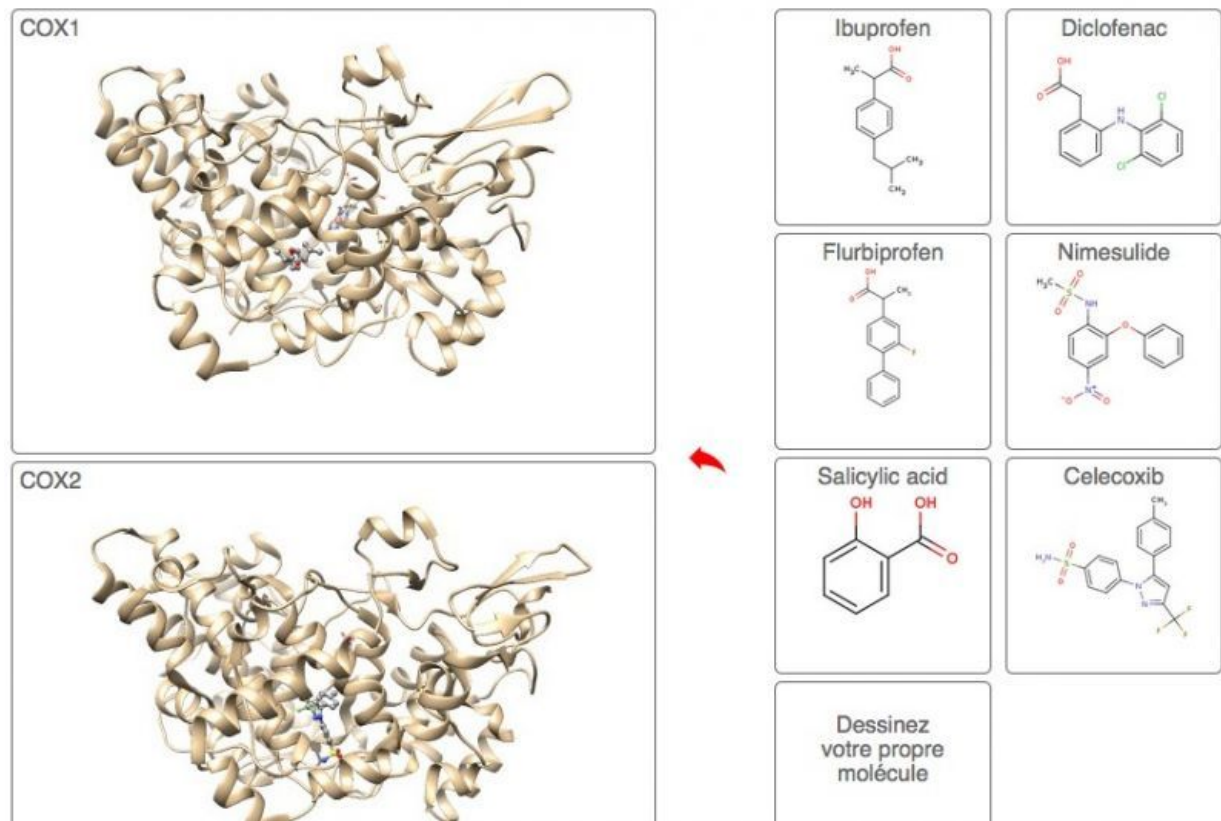


Figure 2 : <http://www.atelier-drug-design.ch/contextBioCOX.php>

Cf fiche technique du site <http://www.atelier-drug-design.ch/cox.php>

Molécule	Valeur de docking

- Faites un tableau 1 avec ces deux valeurs pour les 4 molécules antalgiques les plus connues indiquées sur le site salicylate, ibuprofen, diclofenac, et une autre de votre choix
- Essayez de trouver une molécule avec une meilleure affinité (docking) pour la COX

(cf liste

http://education.expasy.org/bioinformatique/DrugDesign_complement.html

- Indiquez ici les molécules trouvées et leur affinité (docking)
- Essayez de trouver une molécule avec une meilleure spécificité Indiquez ici les molécules trouvées et leur spécificité

Spécificité de diverses autres molécules

Essayez de déterminer les cibles possibles de diverses molécules Bisphénol, THC, etc

- (cf liste http://education.expasy.org/bioinformatique/DrugDesign_complement.html)
- Indiquez dans un tableau 2 pour chacune a) le nom et b) les 3 premières cibles avec si possible c) les effets possibles si la molécule agit sur cette protéine (blocage ou activation ?)

Molécule	Docking	Spécificité : quelques autres

		cibles possibles

Tableau 2

Résultats et observations

- 11) Analysez votre tableau 1 pour déterminer quelles molécules vous paraissent meilleures comme médicament contre la douleur - de quel-s points de vue ?
- 12) Résumez la nature des interactions que vous avez pu déterminer entre la molécule médicament et la cible (antidouleur) ?
- 13) Essayez d'imaginer ce qu'une affinité (docking) faible de la molécule-médicament peut impliquer comme effets pour le patient ?
- 14) Indiquez quelques (3) effets secondaires possibles de l'aspirine en examinant ses interactions avec des protéines importantes du fonctionnement du corps humain.
- 15) Essayez d'imaginer ce qu'une spécificité faible de la molécule-médicament peut impliquer comme effets pour le patient ?
- 16) L'origine de l'aspirine est un extrait d'écorce du saule (ac. salicylique) qui est peu absorbé; si l'on considère que son action est équivalente à l'aspirine (ac. acétylsalicylique) que pensez-vous de l'effet antalgique « naturel » vanté par les tenants de l'alimentation naturelle et la naturopathie ?
- 17) Essayez d'imaginer comment les effets d'une molécule comme le BisphénolA peuvent être prédits (si et dans quelle mesure?)
- 18) Idem pour le THC (dans le cannabis) et la nicotine ?
- 19) D'autres molécules provenant de l'environnement et actives sur les protéines testées ici pourraient-elles pénétrer dans l'organisme ? Est-ce rare ?
- 20 Comment feriez-vous pour établir la toxicité ou l'innocuité d'une molécule ?
 - 20 a) Donnez un ou deux exemples possibles en étayant votre propos sur la base des outils présentés dans le TP
- 21 A votre avis les molécules médicament ont-elles en général des effets toxiques ou non désirés ?
 - 21 a) Donnez un ou deux exemples possibles en étayant votre propos sur la base des outils présentés dans le TP

22) Résumez ce que vous comprenez sur l'équilibre entre la toxicité et l'efficacité thérapeutique d'un médicament.

23) Résumez ce que vous comprenez sur le principe actuel de conception des médicaments en termes de perturbation de protéine et de symptôme, d'interactions avec la molécule-médicament de spécificité de cette interaction

24) Résumez ce que vous comprenez sur la difficulté à établir la toxicité ou l'innocuité d'une molécule ?

25) Résumez ce que vous comprenez sur la complexité des interactions entre les molécules qui pénètrent notre organisme et les protéines qui réalisent les fonctions de la vie.

26) Que pensez-vous de la différence entre les médicaments naturels et "chimiques" ?

26a) Donnez un ou deux exemples en étayant votre propos sur la base des outils présentés dans le TP

27) Cette activité repose sur le présupposé que la maladie résulte de l'excès, du manque ou d'une protéine dysfonctionnelle. Qu'en pensez-vous ?

27a) Reprenez ce que vous pensiez au début du labo. Comparez avec votre compréhension à la fin.

Analyses et conclusions

28) Synthétisez ce que vous avez compris sur la spécificité des interactions entre les molécules de l'environnement (médicament compris)et protéines

Donnez un ou deux exemples possibles en étayant votre propos sur la base des outils présentés dans le TP

29) Peut-on considérer la maladie comme un phénotype ?

Donnez un ou deux exemples possibles en étayant votre propos sur la base des outils présentés dans le TP

30) Y a-t-il des maladies qui offrent un avantage sélectif (partiel) ?

Cf Notamment [L'idée qu'un gène soit bon ou mauvais est ... inadaptée ?](#)

31) Résumez ce que vous comprenez sur l'équilibre entre la toxicité et l'efficacité thérapeutique d'un médicament.

32) Résumez ce que vous comprenez sur le principe actuel de conception des médicaments en termes de perturbation de protéine et de symptôme, d'interactions avec la molécule-médicament de spécificité de cette interaction

33) Résumez ce que vous comprenez sur la difficulté à établir la toxicité ou l'innocuité d'une molécule ?

34) Résumez ce que vous comprenez sur la complexité des interactions entre les molécules qui pénètrent notre organisme et les protéines qui réalisent les fonctions de la vie.

35) Cette activité repose sur le présupposé que la maladie résulte de l'excès, du manque ou d'une protéine dysfonctionnelle. Qu'en pensez-vous ?

Reprenez ce que vous pensiez au début du labo. Comparez avec votre compréhension à la fin.

36) La maladie résulte-t-elle toujours d'une seule protéine (dys- excès- manque de) ?

37) Y a-t-il d'autres approches thérapeutiques que celle discutée ici ?

38) Le rôle manifestement important que joue le mental sur la guérison est-il incompatible avec cette approche ?

D'après des documents élaborés par F. Lombard et M.-C. Blatter pour une formation continue du PO en 2015

F. Lombard Octobre 2016