

Formation continue : [Cours PO-15421](#)

Comment sont conçus les médicaments de demain? Comment explorer en classe les interactions entre les médicaments et leurs cibles biologiques - les protéines?

Accès rapide au site du cours et documents <http://doiop.com/FCDrugDesign>

Sur la base des sites produits par le SIB

Répertoire de questions pour réaliser des TP de biologie en exploitant les outils de *drug-design* produits par l'ISB-SIB

Chacun se sentira libre de s'en inspirer pour produire ses activités et TP selon son public ou ses choix pédagogiques

Quelques concepts implicites ou qui pourraient poser problème

Chacun se sentira libre de s'en inspirer pour produire ses activités et TP selon son public ou ses choix pédagogiques

Introduction

La génétique mendélienne parle de phénotype et d'allèle, nous parlons ici de variants et de maladies. Pouvez-vous expliquer avec ce que vous savez de la génétique moderne phénotype et allèle, dominant et récessif ?

Indiquez ce que vous pensez au début du labo.

Reprenez cette partie à la fin avec votre compréhension plus aboutie

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

Indiquez ce que vous pensez au début du labo.

Reprenez cette partie à la fin avec votre compréhension plus aboutie

Sur quel lien entre protéines et maladie repose la logique de production de médicament qui est explorée ici ?

Indiquez ce que vous pensez au début du labo. Reprenez cette partie à la fin avec votre compréhension plus aboutie

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

Indiquez ce que vous pensez au début du labo. Reprenez cette partie à la fin avec votre compréhension plus aboutie

Comment une maladie infectieuse peut-elle être comprise dans ce cadre-là ? (protéines en trop ou malformées)

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

Indiquez ce que vous pensez au début du labo. Reprenez cette partie à la fin avec votre compréhension plus aboutie

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

Indiquez ce que vous pensez au début du labo. 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

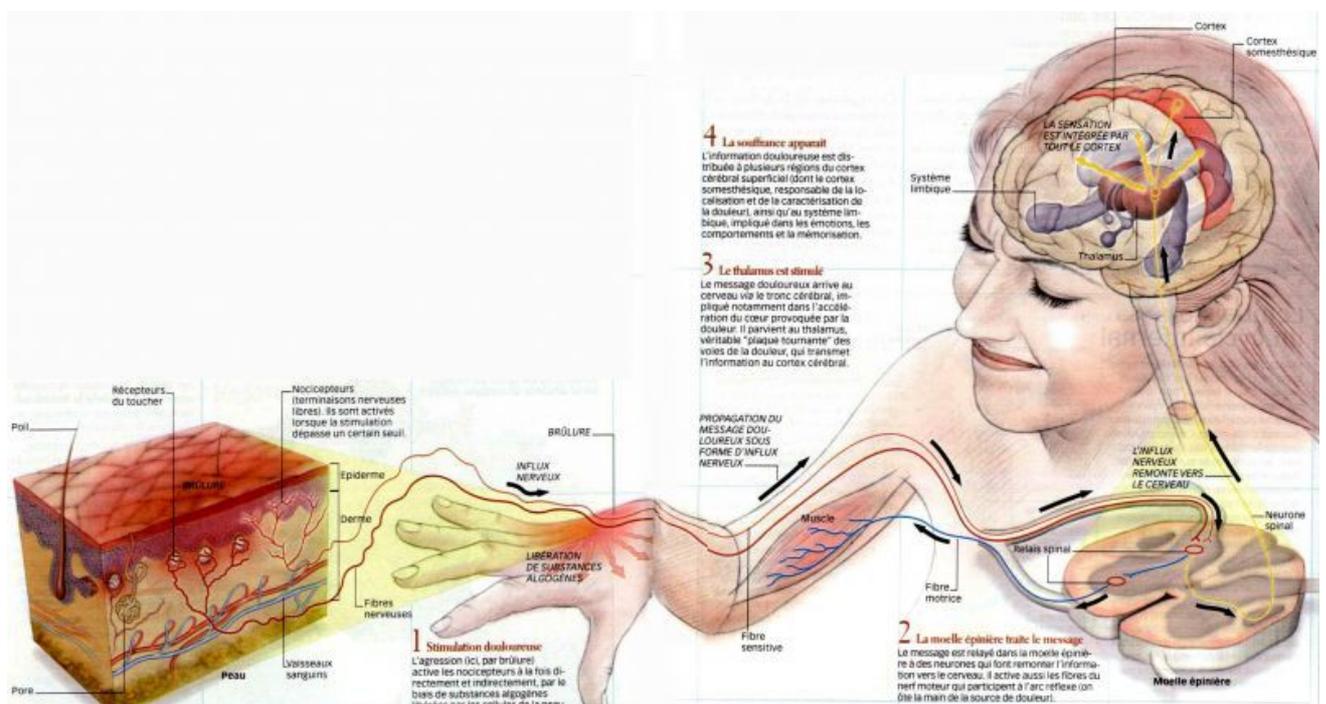


Figure 1 : La douleur : effet des prostaglandines (font partie des substances algogènes) Source Science et Vie (date à retrouver)

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

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

Indiquez ce que vous pensez avant de lancer l'expérience. Etapez votre réponse après avoir obtenu les résultats de la simulation.

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

Indiquez ce que vous pensez avant de lancer l'expérience. Etapez votre réponse après avoir obtenu les résultats de la simulation.

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

Deuxième exemple : un médicament contre le mélanome

Quelle est la protéine qu'on vise dans le cas du mélanome (cancer de la peau) : quel est son effet.

Décrivez le mécanisme par lequel une protéine BRAF mutée (V600E) contribue au mélanome

voir <http://www.atelier-drug-design.ch/contextBioBRAf.php>

[Voir l'onglet Braf et mélanome <http://www.mycancergenome.org/content/disease/melanoma/brf/54/> Lovly, C., L. Horn, W. Pao. 2015. BRAF. My Cancer Genome <http://www.mycancergenome.org/content/disease/melanoma/brf/?tab=0> (Updated June 16).

Décrivez le mécanisme par lequel la molécule qui bloque la protéine IDO1 peut contribuer à restaurer l'action du système immunitaire contre cette forme de cancer

[un médicament contre le cancer qui restaure la réponse immunitaire](#)

Matériel et méthodes

[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)

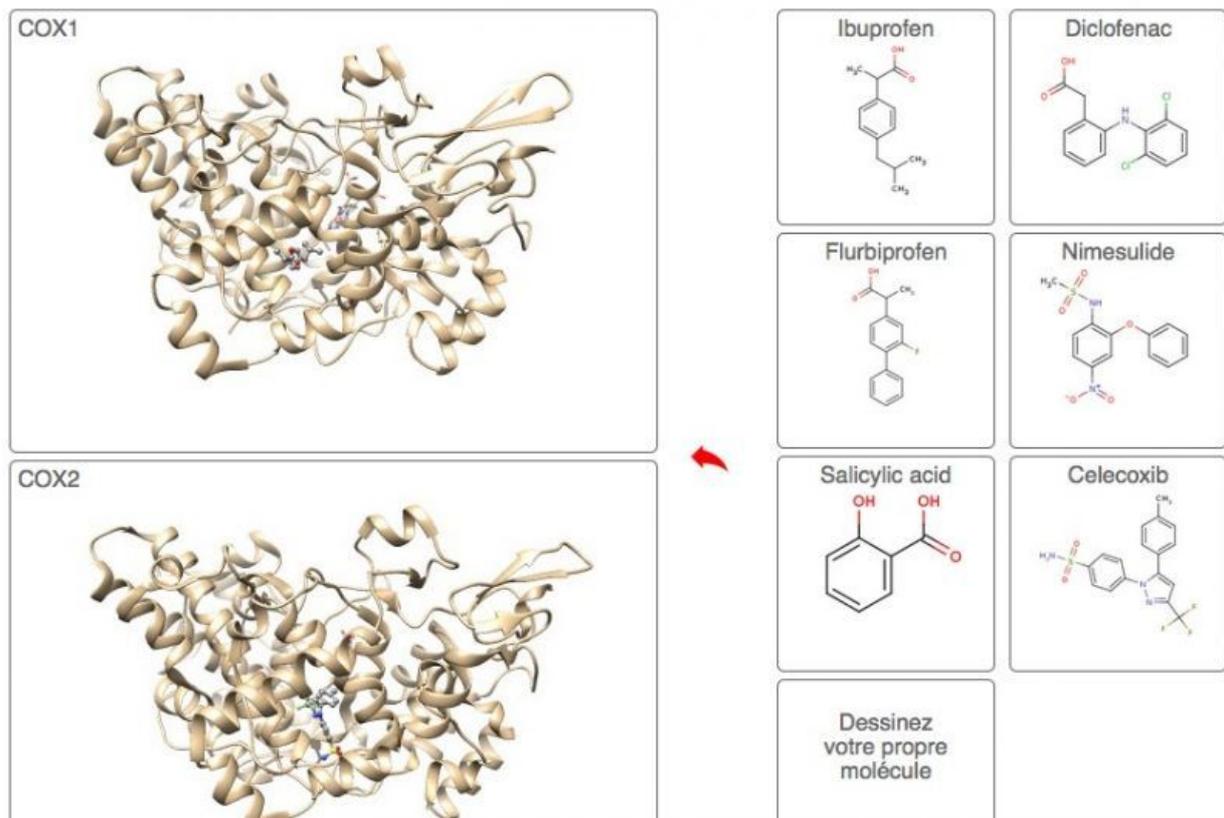


Figure 2 : <http://www.atelier-drug-design.ch/contextBioCOX.php>

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

- Faites un tableau 1 avec ces deux valeurs pour les 4 molécules antalgiques indiquées sur le site
- Essayez de trouver une molécule avec une meilleure affinité (docking) pour la COX

(cf liste [ici](#) 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
- 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 ?)

Résultats et observations

Analysez votre tableau 2 pour déterminer quelles molécules vous paraissent meilleures comme médicament contre la douleur - de quel-s points de vue ?

Résumez la nature des interactions que vous avez pu déterminer entre la molécule médicament et la cible (antidouleur) ?

Essayez d'imaginer ce qu'une affinité (docking) faible de la molécule-médicament peut impliquer comme effets pour le patient ?

Résumez sur la base de quoi repose la spécificité entre la molécule médicament et la cible (antidouleur)?

Indiquez quelques (3) effets possibles de l'aspirine en examinant ses interactions avec des protéines importantes du fonctionnement du corps humain.

Essayez d'imaginer ce qu'une spécificité faible de la molécule-médicament peut impliquer comme effets pour le patient ?

L'origine de l'aspirine est un extrait d'écorce de saule (ac. salicylique) qui est peu absorbé; dans la mesure où 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 ?

Cf [ici](#)

Essayez d'imaginer comment les effets d'une molécule comme le BisphénolA peuvent être prédits (si et dans quelle mesure?)

Idem pour le THC (dans le cannabis) et la nicotine ?

D'autres molécules provenant de l'environnement et actives sur les protéines testées ici pourraient-elles pénétrer dans l'organisme ? Est-ce rare ?

Comment feriez-vous pour établir la toxicité ou l'innocuité d'une molécule ?

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

A votre avis les molécules médicament ont-elles des effets toxiques ou non désirés ?

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

Comment le Vemurafenib bloque-t-il la protéine et quels peuvent en être les effets (BRAF V600E et mélanome) ?

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3391993/>

Étaye votre propos sur la base des outils présentés dans le TP

Dans quelle mesure l'action du Vemurafenib est-elle meilleure que le meilleur traitement connu avant ?

Étaye votre propos sur la base des outils présentés dans le TP

Analyses et conclusions

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

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

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

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

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

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

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

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.

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

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

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.

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

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

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

Quelques concepts implicites ou qui pourraient poser problèmes aux élèves

Chacun jugera de l'opportunité d'aider les élèves en les mettant en évidence à l'avance ou durant l'activité. En leur disant ou en leur faisant découvrir selon son public ou ses choix pédagogiques

- La maladie est ici conceptualisée comme un dérèglement des processus physiologiques (La maladie est parfois perçue comme un **mal** (immatériel, moral voire divin) qui ne se réduirait pas à des molécules ou à un dérèglement des processus physiologiques.
- La maladie est ici conceptualisée comme un excès, ou un dysfonctionnement de protéine (voire un manque mais pas discuté ici). **D'une** protéine souvent.
- L'antalgie est ici conceptualisée comme bloquer la COX1 ou 2
- Le rôle central des protéines dans la physiologie et donc les effets de leur dysfonctionnement / surabondance / manque comme cause de la maladie
- La représentation préparant le docking des molécules dans le modèle *ball-and-stick* qui pourrait être moins facile que *space-filling* pour permettre aux élèves de visualiser les interactions drug/protéine clé-serrure
- L'affinité des molécules et protéines (forme mais aussi polarité etc.) mesurée par le docking dans SwissTarget prediction version pédagogique restreinte au site actif reconnu pour la COX1/2.
- L'affinité (docking) dans l'interaction drug / protéine implicitement équivalente au blocage de la protéine.
- La variabilité des spécificités molécules / protéines en termes d'affinité (docking).
- Les liens entre spécificité et effets secondaires.
- Les effets secondaires estimés par les autres protéines avec lesquelles la drug interagit .
- La toxicité est ici estimée à partir des autres protéines avec lesquelles la drug interagit.
- La « spécificité » d'une molécule est mesurée dans SwissTarget par l'étendue des protéines – connues comme cibles pharmacologiques possibles (300'000) – avec lesquelles elle interagit.
- Etc.

Des compléments pour aller plus loin ou d'autres perspectives

D'autres approches de la douleur

- L'IRMf aide à réduire la douleur [Brain imaging helps pain patients learn to reduce their own pain](#) | [intranet.pdf](#). l' [article](#)

La nature des obstacles conceptuels : ce qui oriente la explications naïves des élèves ?

" ...Biology education researchers have documented persistent scientifically inaccurate ideas, often termed misconceptions, among biology students across biological domains. In parallel, cognitive and developmental psychologists have described intuitive conceptual systems—teleological, essentialist, and anthropocentric thinking—that humans use to reason about biology. We hypothesize that seemingly unrelated biological misconceptions may have common origins in these intuitive ways of knowing, termed cognitive construals. [...] Teleological thinking, Essentialist thinking, Anthropocentric thinking ."

Coley, J. D., & Tanner, K. (2015). Relations between Intuitive Biological Thinking and Biological Misconceptions in Biology Majors and Nonmajors. *CBE-Life Sciences Education*, 14(1), ar8. doi: [10.1187/cbe.14-06-0094](https://doi.org/10.1187/cbe.14-06-0094)

La modélisation

- Quillin, K., & Thomas, S. (2015). Drawing-to-Learn: A Framework for Using Drawings to Promote Model-Based Reasoning in Biology. *Cell Biology Education*, 14(1), es2-es2. <http://doi.org/10.1187/cbe.14-08-0128>