

Fiche N°X

Les molécules pharmacologiques : un enjeu de la préservation de la biodiversité

Paul Pillot - Académie Nice

- **Niveaux et thèmes de programme**

Terminale S (programme 2012)

Thème 3 : Corps humain et santé

Thème 3-B-1 : Le réflexe myotatique, un exemple de commande réflexe du muscle

- **Problèmes à traiter**

Interpréter les effets de substances pharmacologiques sur le fonctionnement de synapses chimiques.

Mettre en relation l'origine des substances pharmacologiques et l'importance de la préservation de la biodiversité.

Le travail présenté témoigne d'une utilisation d'outils numériques développés pour rendre accessibles des phénomènes se déroulant à l'échelle moléculaire. De ce travail porté sur les substances pharmacologiques nous proposons une étude de l'origine biologique des substances dans le but de démontrer un enjeu médical et économique de la préservation de la biodiversité.

- **Objectifs (contenus, notions, vocabulaire)**

Notions : récepteur, changement de conformation d'un canal, codage chimique de l'information, agoniste/antagoniste

Vocabulaire : neuromédiateur, récepteur post-synaptique

- **Objectifs méthodologiques**

- Traiter un modèle moléculaire pour en déterminer les propriétés
- Utiliser un logiciel de modélisation moléculaire pour réaliser des mesures
- Utiliser un tableur pour collecter, trier et représenter de façon graphique des résultats
- Rechercher des informations pertinentes dans un document numérique ou à l'aide d'un moteur de recherche.
- Adopter une démarche explicative

- **Ressources numériques et outils informatiques mobilisés**

- Outils de visualisation moléculaire en ligne sur le site de La Librairie de molécules :
 - o Librairie de molécules interactive
 - o Images interactives des articles
 - o Scribmol
- Tableur
- Moteur de recherche ou page dédiée sur le site académique SVT de Nice

- **Socle commun**

C3 Lire, interpréter et construire quelques représentations simples (tableaux, graphiques), Pratiquer une démarche d'investigation, manipuler et expérimenter, formuler une hypothèse et la tester, argumenter, exprimer et exploiter les résultats d'une mesure et d'une recherche, Mobiliser ses connaissances pour comprendre quelques questions liées à l'environnement et au développement durable et agir en conséquence.

C4 Créer, produire, traiter et exploiter des données, S'informer, se documenter

- **Plan du déroulement de l'étude thématique**

1. Fonctionnement d'un récepteur de la jonction neuromusculaire
2. Action de substances pharmacologiques sur le récepteur
3. Origine des substances pharmacologiques et biodiversité

- **Pistes d'évaluation**

- Tri, présentation et justesse des mesures dans un tableau et dans un graphique
- Sélection pertinente d'informations montrant le lien entre une substance pharmacologique et l'enjeu de la préservation d'un organisme dans son habitat

Dans Edubases

- Page Traam 2011-2012 académie de Nice
- Les substances actives sur le récepteur nicotinique à l'acétylcholine, un exemple d'enjeu de préservation de la biodiversité (2012 – académie de Nice)

La biodiversité se conçoit à toutes les échelles d'organisation du vivant. Les Travaux interacadémiques mutualisés dans l'académie de Nice, se sont portés sur le développement d'outils et de données pour l'envisager à l'échelle moléculaire.

La Recherche produit des modèles moléculaires et des données concernant leur diversité évolutive, intraspécifique et/ou pathologique. L'utilisation de ces données et de logiciels de traitement adaptés permet de confronter la réflexion des élèves à des problématiques scientifiques du même ordre que celles des chercheurs. Le numérique rend ces investigations concrètes et possibles dans le cadre de la classe.

Conçue dans cet esprit, **la librairie de molécules** est un site national du réseau SVT où sont mutualisées les données et les applications pédagogiques dans le domaine de la modélisation moléculaire.

La réflexion dans le cadre des Traams s'est portée sur l'enrichissement des données et des outils de la librairie de molécules, dans le but de :

- Actualiser les données, en relation avec les nouveaux programmes de lycée
- Proposer de nouveaux outils adaptés à l'étude de petites molécules, utilisables de façon interdisciplinaire (SVT-SPC)
- Faciliter l'usage de la visualisation moléculaire quel que soit le niveau de compétence de l'utilisateur

Le produit de ces travaux est accessible pour une utilisation en ligne à partir du site de la librairie de molécules.

Dans l'exemple développé ici, les élèves sont amenés à utiliser des modélisations 3D issues de la recherche, à réaliser des mesures et à les exploiter pour construire un modèle explicatif du mode d'action de molécules pharmacologiques sur un récepteur impliqué dans la contraction musculaire.

Ces substances biologiques ont des utilisations médicales concrètes (anesthésie,...). Biologiquement elles interviennent dans des mécanismes de défense (par intoxication de prédateurs), ou d'attaque.

Ces stratégies, produits de l'évolution, se retrouvent chez des organismes variés (bactéries, végétaux, animaux...) provenant de différents écosystèmes. La recherche de l'origine biologique de ces molécules permet d'aborder concrètement les questions de préservation de la diversité des espèces et des écosystèmes.

1 Fonctionnement d'un récepteur de la jonction neuromusculaire

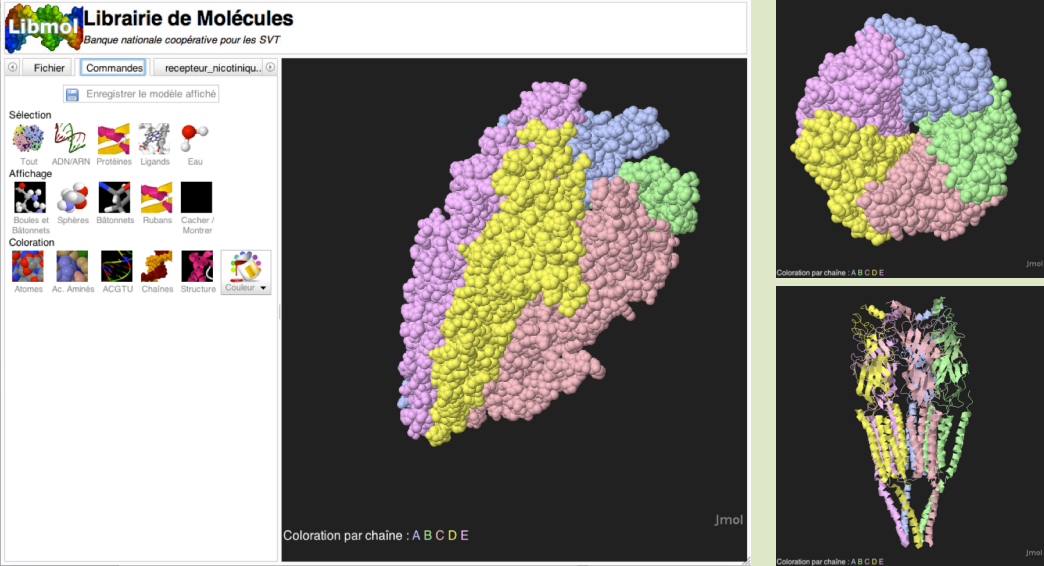
En classe de Terminale S, l'exemple d'un arc réflexe est choisi pour présenter la communication nerveuse. Les mécanismes de transmission de l'information à l'effecteur (muscle) aboutissent à la notion de neuromédiateur et de récepteur.

Ces prérequis seront mobilisés au cours de ces activités, de façon à comprendre le mode d'action de différentes substances pharmacologiques sur les récepteurs de la jonction neuromusculaire.

- **Comprendre la structure du récepteur nicotinique**

La **librairie de molécules interactive** est une interface simplifiée qui permet de tester rapidement plusieurs modes de représentation et de coloration afin de déterminer les propriétés d'un modèle.

Visualisation interactive du récepteur nicotinique à l'acétylcholine sur le site de la librairie de molécules



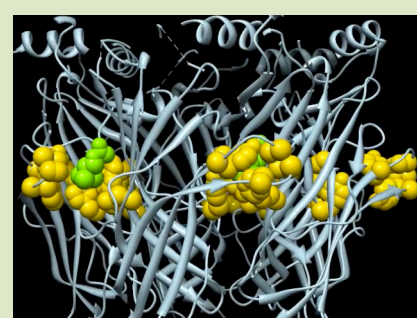
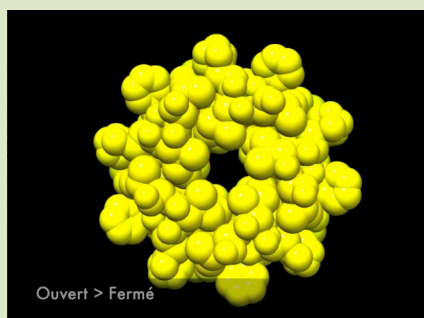
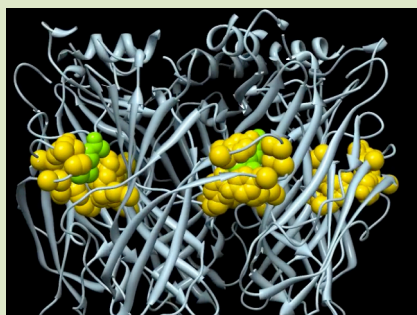
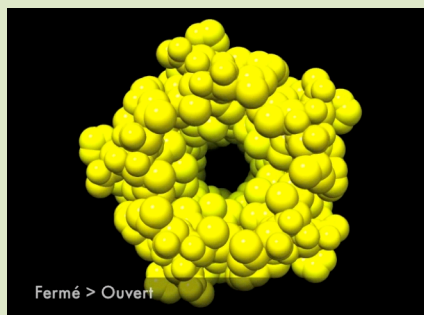
http://librairiedemolecules.education.fr/outils/webapp_libmol/

L'organisation en 5 chaînes, la structure en canal, l'existence de domaines sont ainsi mises en évidence.

- **Modéliser le fonctionnement du récepteur nicotinique**

Le canal peut modifier sa conformation en présence de neuromédiateurs, de façon à s'ouvrir et créer un flux d'ions au travers de la membrane. Cependant, aucun modèle 3D du récepteur nicotinique n'a été obtenu pour des conformations différentes. Les biologistes ont contourné cet obstacle en utilisant d'autres modèles apparentés en particulier la protéine GLIC pour la partie transmembranaire et le récepteur AchBP pour la partie extracellulaire impliquée dans la liaison au neuromédiateur, l'acétylcholine. Le visionnage de vidéos de morphing entre conformations de ces protéines est utilisé pour construire un modèle du fonctionnement du récepteur depuis la liaison du neuromédiateur jusqu'à l'ouverture du canal.

Captures de vidéos représentant les changements de conformation à l'origine de l'ouverture du canal



http://www.ac-nice.fr/svt/traams/2011/recepteur_nicotinique_biodiversite/html/glic.html

2 Action de substances pharmacologiques sur le récepteur

De nombreuses substances activatrices ou inhibitrices du récepteur nicotinique ont été isolées et ont des applications médicales ou de recherche. Si l'acétylcholine agit sur ce récepteur par le biais d'un changement de conformation, on peut partir de l'hypothèse selon laquelle les propriétés des molécules pharmacologiques s'expliquent par la déformation qu'elles provoquent sur le récepteur nicotinique.

- **Quantifier un changement de forme à l'aide d'une modélisation moléculaire**

Plusieurs modèles de l'AchBP en complexe avec des substances actives sur le récepteur nicotinique ont été ajoutés à la librairie de molécules (nicotine, épibatidine, strychnine, curare, conotoxine, cobratoxine, acétylcholine). Les modèles peuvent être téléchargés et traités avec un logiciel de visualisation moléculaire (RasTop, Jmol, MolUSC, etc...).

Page de résultats de recherche à partir du terme « achbp » sur le site de la librairie de molécules. Chaque lien renvoie à un article (cf.infra)

Libmol Librairie de Molécules
Banque nationale coopérative pour les SVT

Rechercher dans Molécules

Résultats de votre recherche

Il y a 10 résultats correspondant à votre demande

Complexe entre l'acétylcholine et un récepteur à l'acétylcholine : l'AchBP mutée
Origine : Aplysie **Source :** pdb
Auteurs : Brams, M., Gay, E.A., Colon Saez, J., Guskov, A., Van Elk, R., Van Der Schors, R.C., Peigneur, S., Tytgat, J., Strelkov, S.V., Smit, A.B., Yakel, J.L., Uliens, C.
Modification : Les molécules de solvant et de N acétylglucosamine du fichier initial ont été supprimées.
Description : Ce modèle présente un complexe entre l'acétylcholine et une variante mutée de l'AchBP. Cette dernière est une protéine homologue à la partie...
[En savoir plus...](#)

Complexe entre la cobratoxine et un récepteur à l'acétylcholine, l'AchBP
Origine : Naja siamensis **Source :** pdb
Auteurs : Bourne, Y., Talley, T.T., Hansen, S.B., Taylor, P., Marchot, P.
Modification : Aucune

<http://www.librairiedemolecules.education.fr/recherche.php>

Le traitement consiste ici à isoler une chaîne de l'AchBP et à mesurer la distance entre deux acides aminés situés de part et d'autre du site de liaison au neuromédiateur.

Selon les modèles, la référence de ces acides aminés peut changer (la numérotation varie selon les espèces ou les chercheurs à l'origine des modèles). Le mode de représentation doit également être bien choisi pour que des mesures homogènes puissent être prises (par exemple affichage en squelette carboné pour repérer les atomes représentatifs de chaque acide aminé).

Afin de simplifier ces manipulations, une nouvelle fonctionnalité a été ajoutée aux outils de rédaction des articles de la librairie de molécules : une vue du modèle étudié peut être exportée sous forme d'image et intégrée à l'article de description de celui-ci. En survolant cette image, le lecteur de l'article se voit proposer de **remplacer cette image par un modèle 3D interactif** correspondant exactement à cette même vue. Cette fonctionnalité rend possible dans le temps d'une séance de classe, la réalisation de mesures sur les 8 modèles différents intéressants pour notre étude.

Visualisation interactive d'un modèle moléculaire à partir d'un article de la librairie de molécules (ici complexe AchBP – cobratoxine)

a) Image statique en place dans l'article, b) Activation de la vue 3D, c) Zoom sur la zone de contact, d) Mesure de distance entre deux acides aminés

Les molécules de cobratoxine forment une pince autour du domaine "boucle-Cys" des chaînes d'AchBP, augmentant ainsi l'ouverture du domaine de fixation à l'acétylcholine.

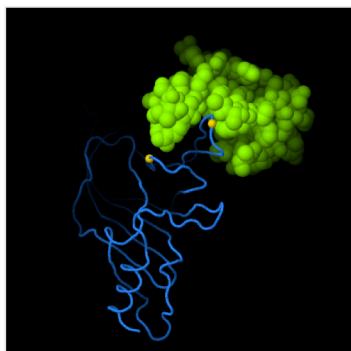
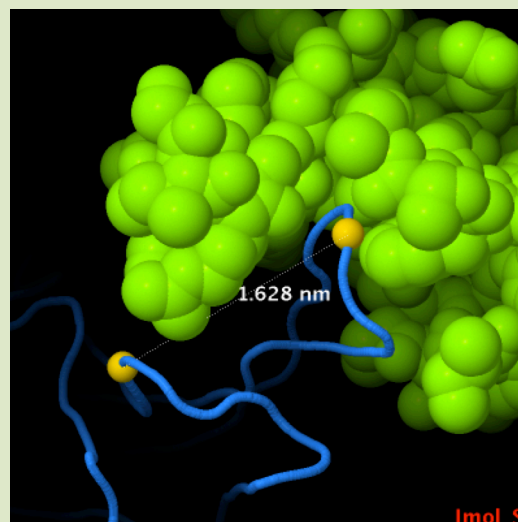
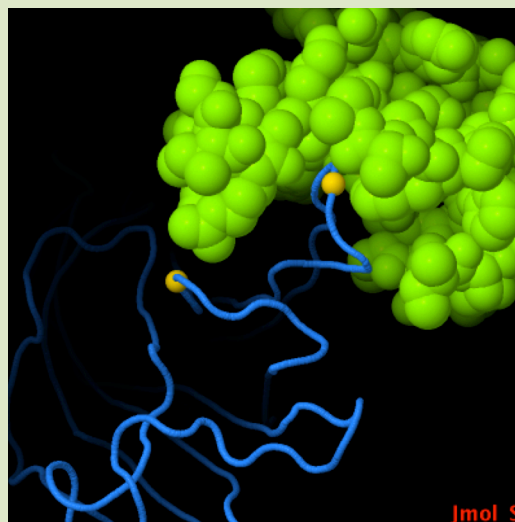
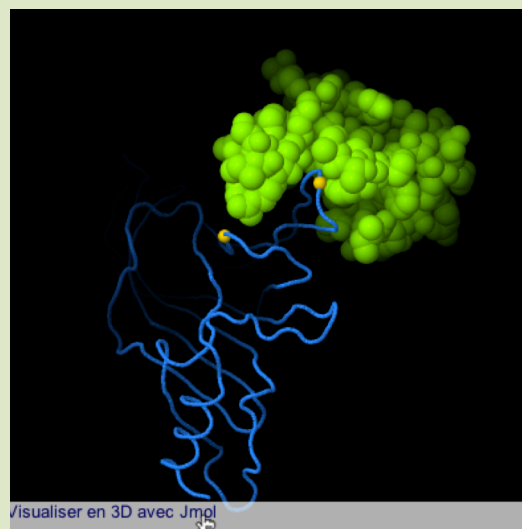


Figure 2 : détail du complexe. La chaîne d'AchBP est affichée en "spaghetti". L'ouverture du site de fixation à l'acétylcholine peut être visualisée par les acides aminés Trp143 et Cys 187 repérés en jaune. La cobratoxine est en boules et bâtonnets

La cobratoxine a une action inhibitrice irréversible sur le récepteur nicotinique. On peut supposer qu'en maintenant le domaine de fixation en configuration ouverte, elle bloque le changement de conformation de la partie transmembranaire du récepteur, empêchant la transmission du signal nerveux.



<http://librairiedemolecules.education.fr/molecule.php?idmol=330>

- Utiliser un tableur pour représenter sous forme graphique des résultats de mesures

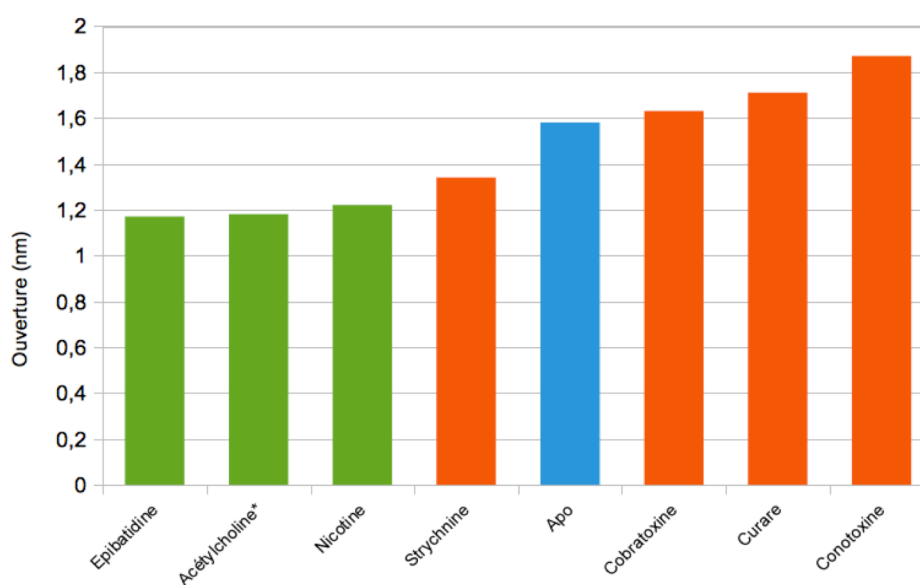
Les mesures d'ouverture des sites de liaison obtenues pour les différentes substances utilisées sont collectées dans une **feuille de calcul** par exemple avec le logiciel libre open-office Calc.

Ces données sont traitées pour construire l'histogramme représentant les ouvertures croissantes du site de liaison. Les barres sont colorées en fonction du caractère agoniste ou antagoniste des substances.

Ouverture du site de liaison du récepteur à l'acétylcholine en fonction de la substance utilisée. Les substances agonistes sont indiquées en vert, les antagonistes en orange. L'ouverture du site de liaison libre (forme apo) est représentée en bleu.

	A	B	C
1	Effet	Modèle	Distance (nm)
2	Agoniste	Epibatidine	1,17
3	Agoniste	Acétylcholine*	1,18
4	Agoniste	Nicotine	1,22
5	Antagoniste	Strychnine	1,34
6	Apo	Apo	1,58
7	Antagoniste	Cobratoxine	1,63
8	Antagoniste	Curare	1,71
9	Antagoniste	Conotoxine	1,87

Les mesures de distance sont triées par valeurs croissantes et les lignes colorées en fonction du caractère agoniste (vert) ou antagoniste (orange) des substances)



- Interprétation

Le bilan de cette étude montre que certaines substances sont capables de se fixer sur le récepteur nicotinique en induisant une fermeture ou bien une ouverture du site de liaison. En dessous d'une valeur seuil, la fermeture du site de liaison déclenche l'ouverture du canal, la substance est agoniste. Au delà de cette valeur seuil, la substance bloque la fermeture du site de liaison et par voie de conséquence, la transmission du message nerveux : elle est antagoniste.

3 Origine des substances pharmacologiques et biodiversité

Les molécules étudiées ici ont toutes une origine biologique. Certaines ont des utilisations médicales, telles que les curares utilisés dans l'anesthésie. D'autres font l'objet d'études concernant une utilisation potentielle (par exemple les conotoxines pour leurs propriétés analgésiques ou comme traitement de certaines maladies du système nerveux central).

- **Origine biologique des molécules pharmacologiques actives sur le récepteur nicotinique**

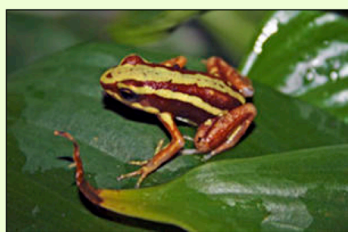
Dans le contexte d'une étude de la biodiversité, il est intéressant de rechercher la provenance biologique des substances étudiées ici, ainsi que les écosystèmes auxquels ces organismes peuvent appartenir.

Cette recherche peut s'appuyer sur des moteurs de recherches et des sites généralistes, ou bien de façon plus dirigée sur les pages dédiées proposées sur le site académique de Nice.

Informations sur
l'origine
biologique des
molécules
pharmacologiques
étudiées

L'épipibatidine

Origine



Source : Wikipedia

Epipedobates tricolor, (amphibien)

Originaire de la forêt tropicale équatorienne sur les pentes de la cordillère des Andes à des altitudes comprises entre 1000 et 1700m (étage montagnard). Ces grenouilles vivent à proximité de cours d'eau. Les pontes ont lieu dans les feuilles de la litière. Les larves sont transportées par les mâles vers les points d'eau.

Appartenant à la catégorie des dendrobatidae, ces grenouilles sécrètent un mucus toxique utilisé entre autres par les amérindiens pour imber des pointes de flèches. Les couleurs vives caractéristiques de cette famille relèvent de l'aposématisme, une stratégie de défense vis à vis des prédateurs dans laquelle un signal (ici la couleur vive) est associé à un danger (ici la consommation de substances toxiques).

Elevées en captivité, ces grenouilles ne sécrètent plus de substance toxique ce qui indique qu'elles proviennent de la transformation de substances provenant de leur régime alimentaire dans leur habitat naturel.

Statut de conservation, aire de répartition

Informations [sur le site IUCN red list](#)

Carte de répartition [sur le site IUCN red list](#)

Toxicologie

Agoniste très puissant des récepteurs nicotiques, l'épipibatidine agit sur un large spectre de récepteurs nicotinique. Son action sur les récepteurs nicotiques impliqués dans les circuits de la douleur lui donne des propriétés analgésiques 200 fois supérieures à celles de la morphine. Cependant sa faible spécificité entraîne une hypertension, des paralysies musculaires (y-compris des muscles respiratoires) et une perte de conscience pouvant entraîner la mort à des doses légèrement supérieures à celles responsables des effets anti-douleurs.

Des dérivés de l'épipibatidine ont été élaborés par des laboratoires pharmaceutiques afin de produire des composés spécifiques à certains récepteurs. Des tests cliniques sont en cours pour en évaluer l'efficacité dans le traitement de certaines pathologies (schizophrénie, maladie d'Alzheimer, hyperactivité)

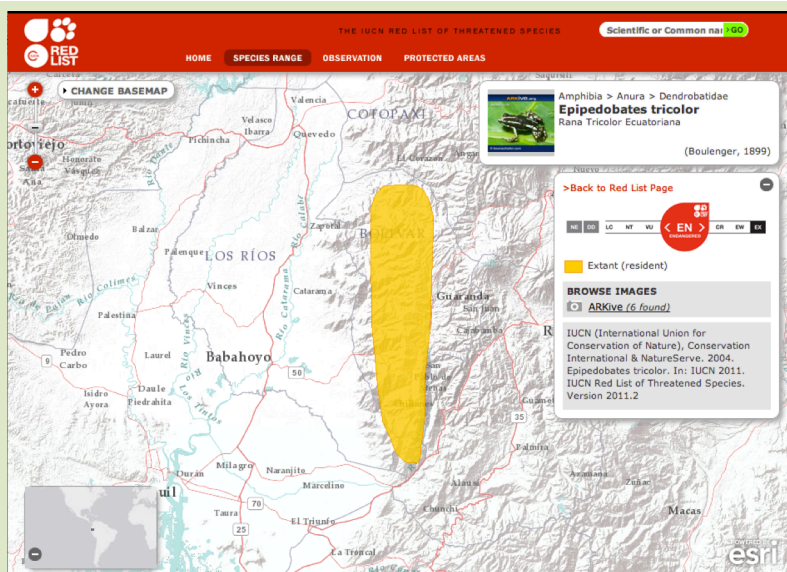
http://www.ac-nice.fr/svt/traams/2011/recepteur_nicotinique_biodiversite/html/agoniste.html

- **Conservation des espèces et aire de répartition**

Le site de l'IUCN (International Union for Conservation of Nature) fournit des estimations du statut de conservation de certaines espèces et des informations variées sur leur écologie et leur répartition.

L'exemple de l'espèce *Epipedobates tricolor* est particulièrement significatif : l'aire de répartition de cette espèce est très réduite, et d'un point de vue pharmacologique la production des molécules d'intérêt n'est pas possible en élevage car dépendante des toxines trouvées dans le régime alimentaire des grenouilles au sein de leur habitat naturel. L'utilisation d'un globe virtuel tel que **Google Earth**® confirme que la zone en question est devenue une mosaïque de forêts et de surfaces agricoles.

Aire de répartition de la grenouille *Epipedobates tricolor* et statut de conservation de l'espèce d'après le site IUCN red list



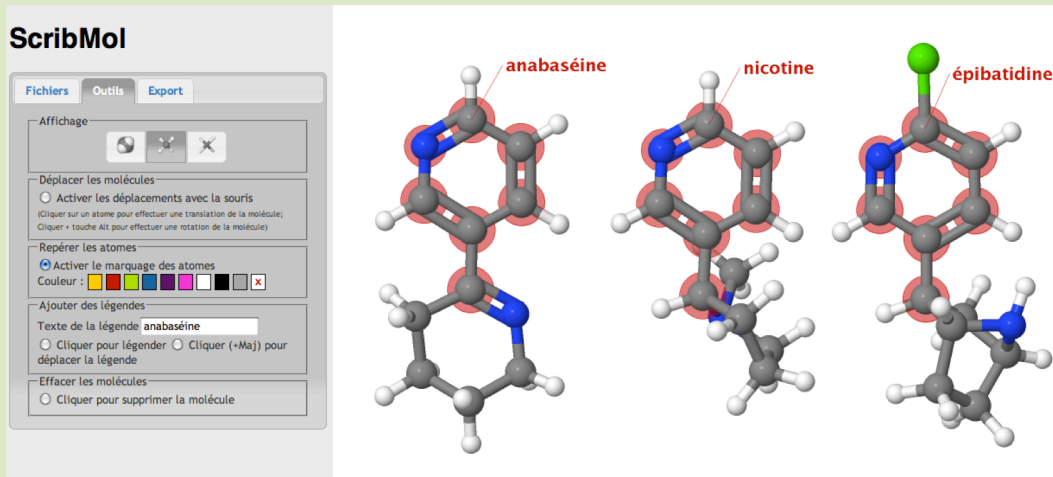
<http://maps.iucnredlist.org/map.html?id=55239>

• Parenté et diversité des molécules agonistes du récepteur nicotinique

La comparaison de la fonction des molécules produites par des espèces très différentes révèle une convergence de stratégies de défense (et dans quelques cas de prédation) au cours de l'évolution de la Vie.

Cette convergence peut être recherchée à l'échelle moléculaire en comparant les structures chimiques des molécules étudiées. Le logiciel en ligne **Scribmol** permet d'interroger directement une base de données chimique à partir de mots clés. Les modèles chargés sont ensuite déplacés, orientés et annotés pour rechercher leurs ressemblances.

Capture d'écran du logiciel Scribmol pour la comparaison entre nicotine, anabaséine, et épibatidine



<http://www.librairiedemolecules.education.fr/outil/scribmol/comp.html>

Ce dernier travail montre que plusieurs espèces différentes (plantes, amphibiens, vers némertiens) produisent des molécules de la famille de la nicotine capables en cas d'ingestion, d'agir sur les récepteurs du système nerveux de leurs prédateurs. Cet exemple témoigne du fait qu'au cours de l'évolution, la sélection naturelle a favorisé des mécanismes de défense ciblant des récepteurs cruciaux d'un point de vue médical. Ainsi la pharmacologie débute sur les « épaules des géants » que sont l'Evolution et son corollaire : la Biodiversité.

Bilan TICE

Au cours de cette séance, plusieurs outils de traitement de modèles moléculaires sont proposés et se substituent aux logiciels plus classiques du type RasMol ou RasTop qui nécessitent d'une part, le téléchargement de ressources en local et d'autre part, la maîtrise de procédures de sélection, d'affichage et de coloration parfois complexes pour cette activité.

La librairie de molécules interactive propose la recherche et le chargement de modèles en ligne, sans manipulation de fichiers. Les traitements sont simplifiés, chaque action de l'utilisateur se traduisant sous la forme d'une représentation.

Les **images interactives** enrichissent les textes des articles de la **Librairie de molécules** en proposant l'accès à une représentation 3D ouverte aux actions du lecteur. Dans le cadre de cette séance, elles évitent la répétition d'opérations complexes pour réaliser des mesures comparables entre différents modèles.

Au travers du logiciel en ligne **Scribmol**, l'élève interroge en temps réel une base de données de plusieurs centaines de milliers de petites molécules chimiques issues entre autres des publications pharmacologiques. Les modèles chargés sont ensuite manipulables indépendamment pour être comparés et légendés.

Un des avantages de l'utilisation d'applications en ligne est que les logiciels utilisés par les élèves dans le cadre de la classe peuvent être réinvestis en dehors de ce cadre. Il en va de même pour les logiciels génériques du type du **tableur** mis en œuvre dans cette séance.

La contrepartie est la nécessité d'une connexion internet au débit convenable ainsi que l'utilisation de navigateurs récents autorisant l'utilisation d'applets java encore indispensables à la reconstitution de la 3D en ligne.

Le prolongement de ces applications en ligne sera la possibilité de conserver les traitements réalisés en ligne pour pouvoir les échanger, les transmettre ou les réinvestir dans un autre cadre ou à un autre moment. Cette dématérialisation des logiciels et des données est l'une des perspectives ouvertes par « **l'informatique dans les nuages** » ou « Cloud computing » que nous souhaitons tester à l'avenir dans un but éducatif à partir de la plateforme que constitue la Librairie de molécules.