



Fiche pédagogique

Activité : Découverte de nouveaux médicaments & Géométrie 3D

Objectifs pédagogiques : Comprendre le principe des médicaments d'un point de vue biologique/chimique et découvrir comment des algorithmes issus de l'informatique graphique peuvent aider à découvrir de nouvelles molécules médicamenteuses.

Notions abordées :

Chimie : molécules médicamenteuses, cible thérapeutique et interactions.

Géométrie : différentes représentations des molécules, nuages de points 3D.

Informatique : Algorithmes de recalage 3D.

Matériel nécessaire : Pour chaque groupe (5 max) : 1 Puzzle triangulaire 2D + 1 Kit contenant

- des éléments de modélisation 3D (atomes + connecteurs),
- 4 fiches (CR9 + 1 candidate + 1 synthèse 2D + 1 synthèse 3D)
- des impressions 3D (5 molécules + protéine).
- remarque : le contenu des kits 1 et 5 est identique.

Niveau : Niveau : 4ème et plus.

1 Comment découvrir de nouveaux médicaments ?

Le processus de découverte de nouveaux médicaments est un processus long et complexe qui, schématiquement, peut se résumer en 4 étapes :

- **Sélection d'une cible** impliquée dans la pathologie étudiée, sur laquelle le futur médicament doit agir.
- **Criblage de la cible** à partir de bases de données de molécules. Seront retenues les molécules qui interagissent avec la cible en la bloquant, ou au contraire en la stimulant.
- **Optimisation** : le but est d'optimiser les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des molécules retenues à l'étape précédente, puis de sélectionner la molécule finale pour le médicament.
- **Études pré-cliniques et cliniques** : essais sur des êtres vivants (souris par ex, puis humains).

Si les essais sont convaincants, mise sur le marché. Concrètement, la découverte de nouveaux médicaments, c'est :

- 200 molécules par an testées sur les humains.
- Mais **seulement 20 molécules par an seront autorisées sur le marché** car elles auront montré un bénéfice plus important que le risque.
- **Coût de développement d'un nouveau médicament : minimum 200 millions, souvent plusieurs milliards.**
- Durée : 12 ans en moyenne

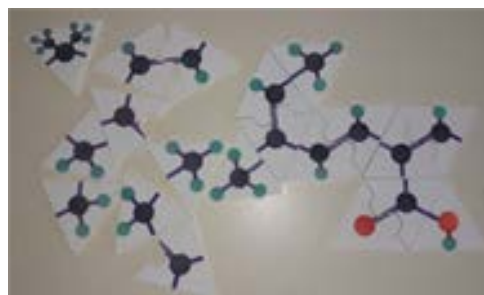


Atelier n°1 - Comprendre la constitution d'une molécule

But A l'aide des pièces de puzzle triangulaires, les élèves - par groupe de trois - doivent construire la molécule appelée **alitrétinoïne, ou CR9** (plus d'infos [ici](#) ou [ici](#)) de telle sorte que les couleurs du contour de la cavité correspondent aux couleurs des atomes les plus proches, tout en respectant les liaisons entre atomes.

Consignes pour les élèves

- Donner un puzzle 2D à chaque groupe.
Ne pas mélanger les puzzles !
- Si besoin, indiquer aux élèves qu'une molécule est constituée d'atomes colorés selon le type (blanc = hydrogène ; rouge = oxygène ; noir = carbone, etc).
- chaque atome doit avoir un nombre précis de liaisons : 1 pour hydrogène, 1 ou 2 pour oxygène, 2, 3 ou 4 pour le carbone, etc.
- les atomes peuvent être reliés par des liaisons simples ou doubles.



2 Pourquoi l'alitrétinoïne ?

L'alitrétinoïne ou CR9 est métabolisé par notre corps à partir de la vitamine A. Il interagit avec différentes protéines dont la protéine RXR et a des effets bénéfiques sur le système immunitaire, la vision, le développement du bébé, etc. Les chercheurs ont notamment remarqué que **l'interaction prolongée de CR9 avec la protéine RXR permet de traiter un cancer rare de la peau (lymphome cutané T).**

Pourquoi CR9 interagit bien avec RXR ? Pour interagir, il faut que la molécule **s'insère et se maintienne suffisamment longtemps** dans une cavité de RX, mais aussi que les **couleurs - qui modélisent les propriétés qui interagissent - correspondent**. On appelle cela l'effet clef-serrure.

DEMO Le médiateur peut montrer cela avec la grosse protéine et la molécule blanche (CR9) ; les étudiants peuvent manipuler cela avec les crops et l'impression 3D blanche (voir images à droite). rem : les molécules sont de l'ordre du nanomètre, donc CR9 est grossie ~50 millions de fois.



Malheureusement cette molécule ne peut pas être utilisée comme médicament, car elle interagirait aussi avec d'autres protéines du corps humain de manière prolongée : assimilée en trop grande quantité, elle devient toxique et le bénéfice pour traiter la pathologie est perdu. **Les scientifiques ont donc cherché une molécule ayant des effets similaires à CR9 mais qui interagirait uniquement avec RXR, pour être moins toxique.**

3 Comment trouver une molécule similaire à CR9 ?

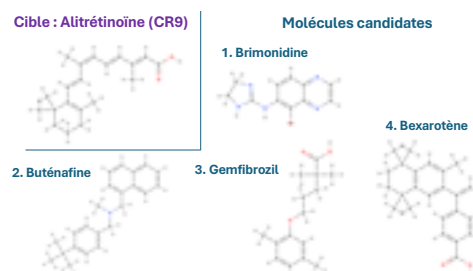
Il existe beaucoup trop de molécules pour pouvoir toutes les tester *in vitro*, même avec des robots (long et coûteux). Donc il faut les comparer pour trouver celles qui se "ressemblent"...

Atelier n°2 - Réflexion - Comparaison 2D de molécules

But Montrer aux étudiants qu'il est difficile de trouver une molécule candidate qui pourrait remplacer CR9 juste en regardant sa représentation 2D.

Consignes pour les élèves

- Donner une boîte à chaque groupe de 3. **Ne pas mélanger les kits !**
- Demander aux étudiants de trouver sur la **fiche de synthèse 2D** (voir image à droite) quelle *molécule candidate* "ressemble" le plus à CR9.



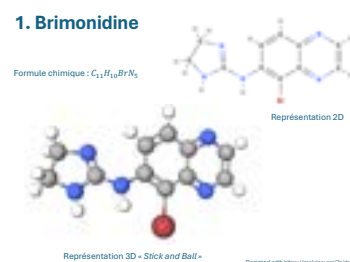
Conclusion : Difficile de comparer des molécules uniquement à partir de leur représentation 2D. De plus, c'est très approximatif puisque, en réalité, les molécules occupent un espace 3D.

Atelier n°3 - Atelier et réflexion - Comparaison 3D de molécules

Les élèves vont maintenant construire CR9 et les 4 molécules candidates en modèle *sticks and balls* pour voir si c'est plus facile de comparer des molécules.

Consignes pour les élèves

- Demander aux 4 premiers groupes de construire la molécule candidate présentée sur la fiche fournie dans leur kit, et au 5ème groupe de construire CR9 à partir de la fiche présente dans leur kit.
- Remarque : si les étudiants vont vite, on peut leur demander de construire chacun une 2ème molécule.
- Indiquer que le **graphe 2D** présent sur les fiches **facilite le travail**, montrer les 2 types de liaison, les 2 types de carbone (3/4 trous) et l'outil pour retirer les liaisons.
- **Ne pas mélanger les kits !**



Discussion : Mettre les modèles 3D des 4 candidates au milieu de la table et demander aux étudiants de trouver quelle *molécule candidate* "ressemble" le plus à CR9.

Conclusion : même en 3D, juste en observant, c'est très compliqué de conclure.

4 L'informatique au service de la chimie

Heureusement est arrivée la chimoinformatique ! La **chimoinformatique** est le domaine de la science qui consiste en l'application de l'informatique aux problèmes relatifs

à la chimie. Cela facilite notamment la conception de nouveaux médicaments en simulant les réactions de nouvelles molécules, en testant virtuellement des molécules (criblage virtuelle), ou comme dans notre contexte actuel de **modéliser des structures moléculaires 3D pour visualiser et comparer leur forme et leur comportement.**

C'est justement ce que permet de faire l'algorithme SENSEAAS (github), un algorithme développé par deux chercheurs de l'Université Côte d'Azur (D.Douguet, IPMC, et F.Payan, I3S). SENSEAAS permet

- i) d'**aligner les structures moléculaires** les unes sur les autres grâce à un recalage de nuages de points 3D colorés représentant la forme 3D et les propriétés de la molécule,
- ii) de mesurer leurs **ressemblances géométriques**,
- iii) de mesurer leurs **ressemblances en termes de propriétés physico-chimiques locales**,
- iv) de donner un **score de similarité** entre 0 (pas du tout similaires) à 2 (self-matching).

Démo - Appli web SENSEAAS

But Montrer aux étudiants que SENSEAAS peut aligner les 4 candidates sur la cible CR9, et les classer par niveau de ressemblance (géométrie + propriétés).

Pour cela,

- Cliquer ICI ou (qr code)
- *Charger la molécule cible* pour voir CR9 ;
- *Charger les molécules candidates* ;
- Cliquer sur *Aligner les molécules*.



On observe les résultats suivants :

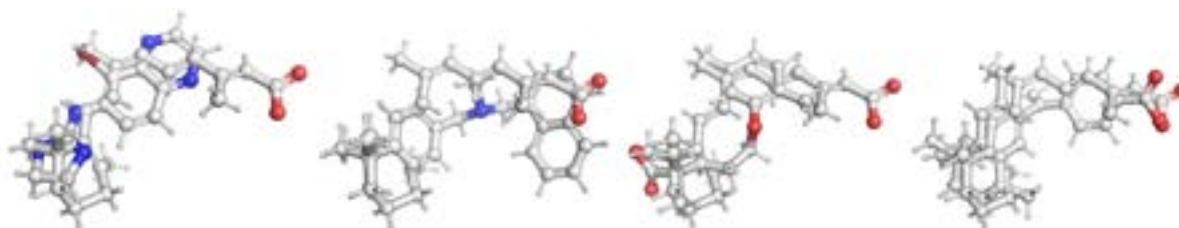


FIGURE 1 – Brimonidine (score=0.508) - Buténafine (score= 0.343) - Gemfibrozil (score= 0.557) - Bexarotène (score= 0.804)

Atelier n°5 - Atelier et réflexion - Analyse des résultats

But Apprendre à interpréter des résultats à partir de

Consignes pour les élèves

- Observer les alignements sur le viewer 3D mais surtout
- **Manipuler les impressions 3D des molécules fournies** dans le kit et tenter de les insérer dans le crop de la cavité de la protéine (voir image à droite).



Conclusion

- **Brimonidine (score=0.508)** est bien alignée mais trop petite si on superpose dans la cavité de RXR
- **Buténafine (score= 0.343)** est bien alignée mais trop grande (dépasse)
- **Gemfibrozil (score= 0.557)** est bien alignée mais la couleur ne se superpose pas ; elles sont même à l'opposé
- **Bexarotène (score= 0.804)** se superpose bien en forme et en couleur.

On peut tester l'impression 3D du bexarotène dans la cavité de RXR pour vérifier que cela fonctionne bien !

5 Épilogue

Le Bexarotène est utilisé depuis des années pour le traitement d'un cancer rare de la peau. En effet, il a été vérifié *in vivo* qu'il agissait bien comme le CR9 avec la protéine RXR, mais sans agir avec d'autres protéines. Il n'a donc pas la toxicité du CR9.

SENSAAS illustre parfaitement l'intérêt de développer des outils informatiques pour la chimie médicinale, afin de faciliter la découverte de nouveaux médicaments. Il permet de calculer rapidement si des molécules dessinées en 2D auront bien la même forme en 3D ; ainsi les chercheurs peuvent tester qu'une petite sélection de molécules : gain de temps et d'argent !