

Egzèsis sou BCR-ABL ak Gleevec

Objektif

Nan egzèsis sa a, ou pral sèvi ak StarBiochem, yon lojisyèl ki pèmèt moun wè molekil sou fòm 3-D (3 dimansyon) pou w ka wè ki ale vini k ap fèt ant Tiwozin Kinaz ABL avèk “Gleevec (Glivec” an franse, pwononsyasyon: Glivèk—ki se non komèsyal yon medikaman ki fèt ak Mezilat Imatinib). Tiwozin Kinaz ABL mele nan devlopman yon kansè yo rele Lesemi Myeloyid Kwonik (ann angle, Chronic Myelogenous Leukemia oswa “CML”), epi Gleevec se yon medikaman yo sèvi pou trete CML.

Objektif aprantisaj sa a

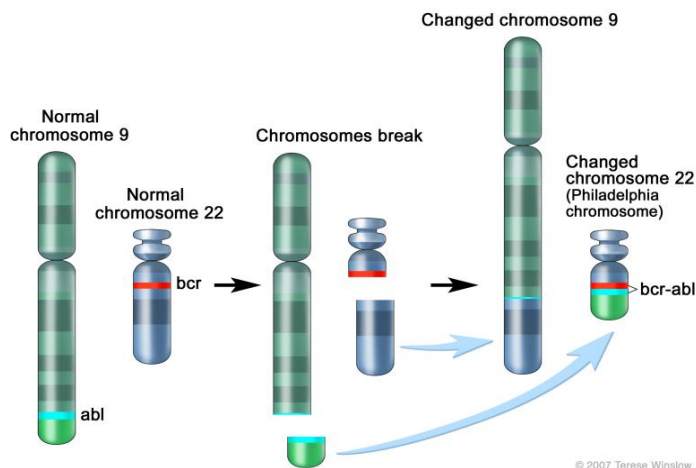
Lè w fin fè egzèsis sa a, ou dwe kapab:

- Idantifye tout estrikti segondè ki jwe yon wòl nan estrikti an 3-D pwoteyin ABL la.
- Analize ki jan tout asid amine ki nan sit lyezon ABL/Gleevec reyaji fas ak medikaman- Gleevec la.
- Fè prediksyon ki mwayen pou Gleevec bloke aktivite kinaz ABL.
- Pwopozè yon mwayen pou esplike ki jan chak mitasyon, pami divès mitasyon ponktyèl, deranje lyezon ant Gleevec ak kinaz ABL la. Se kon sa mitasyon sa yo kreye rezistans kont medikaman Gleevec la.

Istorik

Jèn *ABL* kode pou yon pwoteyin kinaz ki jwe yon wòl nan plizyè pwosesis anndan selil, tankou: diferansyasyon ant selil, divizyon selil, epi kapasite selil yo genyen pou kole youn ak ak lòt. Pwoteyin kinaz yo se anzim ki ka tache yon gwoup fosfat (PO_4) sou kèk pwoteyin byen detèmine nan selil yo. Lè yon gwoup fosfat kole kò li sou yon pwoteyin kon sa, yo rele sa “fosforilasyon”. Fosforilasyon sa a ka swa aktive swa dezaktive aktivite yon pwoteyin, tou depan de pwoteyin nan. Kon sa, fosforilasyon se youn nan pi gran fason yon selil ka kontwòle aktivite pwoteyin. Se sistèm fosforilasyon an ki mete pwoteyin ABL la ann aksyon. Kou pwoteyin ABL la fin antre ann aksyon, li fosforile lòt pwoteyin byen detèmine nan selil la.

Lesemi myeloyid kwonik (CML) se yon kansè kote anpil globil blan ki pa nòmal vin parèt an grann kantite. Sa ki lakòz kansè sa a se yon echanj materyèl jenetik ki fèt ant kwomozòm 9 (ki gen jèn *ABL* la) ak kwomozòm 22 (ki gen jèn *BCR* la). Fenomèn sa a rele “translokasyon”. Echanj materyèl jenetik sa a vin fè kwomozòm 9 la vin pi long, epi kwomozòm 22 la vin pi kout (sa yo rele Kwomozòm Filadèlfi a, non yon vil nan peyi Etazini) epi sa lakòz jèn *BCR* la ak jèn *ABL* la vin fè yon sèl. Kole jèn *BCR* vin kole ak jèn *ABL* nan selil souch ematopoyetik yo (selil souch yo se selil ki kreye tout kalite selil nan san), sa mennen kansè CML la. Nan selil ematopoyetik tip-



sovaj yo, jèn *ABL* ak jèn *BCR* yo pwodui 2 pwoteyin separe ki antre ann aktive sèlman lè yo jwenn yon siyal ki espesifik pou sa. Gen yon lòt sitiasyon ki diferan nèt kote jèn *BCR* ak jèn *ABL* kole ansanm pou yo bay yon “jèn fizyon” BCR-ABL ki kode pou yon sèl grenn pwoteyin ki aktive tout tan—menm lè pa gen siyal ki lakòz aktivasyon. Aktivasyon pwoteyin sa a, pwoteyin ke “jèn fizyon” BCR-ABL lan bay la, pral lakòz yon bann ak pakèt repwodiksyon selil k ap repwodui san kontwòl. Epi tou, sa diminye pwosesis diferansyasyon selil yo, epi sa fè selil souch ematopoyetik yo viv pi lontan san yo pa janm detui. Se bagay sa ki lakòz anpil kansè nan san.

Mezilat Imatinib (non komèsyal: Gleevec oswa Glivec oswa STI571) se yon medikaman ki sible aktivite tiwozin kinaz pwoteyin "jèn fizyon" BCR-ABL lan te bay la. Se yon tretman ki ka byen mache pou malad ki gen CML. Gleevec frennen travay pwoteyin BCR-ABL la. Medikaman Gleevec la gen dwa pa mache nan ka maladi CML ki rive nan yon faz avanse. Selil kansè ki nan faz avanse yo gen kèk jèn enstab, sa ki lakòz anpil fwa konn gen mitasyon jenetik anndan jèn BCR-ABL la. Kidonk, sa vin fè tretman ak medikaman Gleevec la pa mache. Mitasyon sa yo se pi gwo mwayen ki devlope rezistans kont medikaman lakay moun ki gen maladi CML epi sa montre tou nesosite ki genyen pou nou jwenn nouvo medikaman ki ka evite rezistans.

An nou kòmanse

- Si ou deja gen lojisyèl StarBiochem la sou laptop ou oswa sou kle USB, w ap annik klike sou li.
- Men si ou pa ko deja gen StarBiochem, tanpri ale nan: <http://star.mit.edu/biochem>
- Klike sou bouton **Start (Kòmanse)** a pou w demare lojisyèl an.
- Klike sou **Trust (Fè Konfyans)** lè yon mesaj parèt epi li mande w si w fè sètifika sa a konfyans.
- Nan meni ki anlè a, klike kote ki make **English** la pou w ka chanje lang. Klike sou **Kreyòl**.
- Nan meni ki anlè a, kote ki make **Echantiyon → Chwazi pami echantiyon yo → Asid amine/Pwoteyin → Pwoteyin**, chwazi Abl partial w/ STI-571 - M. musculus (1FPU_mod). "1FPU" se kòd ki fèt ak 4 karaktè ki pou idantifye estrikti sa a nan Baz done pwoteyin nan. Klike sou **Ouvri**.

Pran yon ti tan pou w gade estrikti a apati plizyè ang nan vire tounen estrikti a, epi nan rale l pi pre ("zoum").

- Ou ka jwenn esplikasyon pou w chanje jan w wè estrikti a nan meni ki anlè a, kote ki make **Ed** → **Enstriksyon pou w vizyalize estrikti** an.

Nan fason w ap gade estrikti a kounye a, ou wè chak atòm ak chak lyezon nan pwoteyin nan ki trase tankou yon boul ak yon lij, youn dèyè lòt. Mòd prezantasyon sa a pou montre yon estrikti, yo rele li "**modèl boul ak ti baton**" (**ann angle, "ball-and-stick model"**) e se modèl sa a ki parèt otomatikman nan StarBiochem. Modèl boul ak ti baton sa a ap pèmèt ou wè kòman chak atòm anndan estrikti a konekte youn ak lòt. Men, plas kote chak atòm chita a pa byen reprezante. Pou w ka wè yon prezantasyon ki pi sanble reyalyte, ou ka itilize modèl ki rele "**modèl ak espas ki plen**" (**ann angle, "space-filled model"**), kote chak atòm trase tankou yon esfè ki montre gwoès ak plas chak atòm genyen tout bon vre nan reyalyte.

Pou ou ka chanje modèl, soti nan **modèl "boul ak ti baton"** ("ball-and-stick model") ale nan **modèl "espas ki plen"** ("space-filled model") nan StarBiochem, ogmante gwoès atòm nan estrikti a:

- Klike sou etikèt **Pwoteyin → Primè**. Gwoès otomatik atòm nan se 20% (modèl boul ak ti baton - "ball-and-stick model").
- Deplase bouton **Gwoès atòm**, al sou bò dwat nèt jis nan 100% (modèl espas ki plen an - "space-filled model").
- W ap remake chak atòm gen yon ti diferans nan gwoès yo.
- Gri = Kabòn, Ble = Azòt, Wouj = Oksijèn, Jòn = Souf, Vèt Sitwon = Kalsyòm.

Dènye paj la, ki se paj referans lan, gen yon seri tèk teknik ak enfòmasyon k ap itil ou e ki pral sèvi kòm referans pandan egzèsis la.

Egzèsis

1. Nou pral dabò analize tout kalite ak tout kantite estrikti segondè nou jwenn nan jèn ABL. Nan chak kalite estrikti segondè sa yo, konbyen ki nan pwoteyin ABL la?

- Nan meni ki anlè a, klike sou etikèt **Reyajiste → Reyajiste estrikti a**.
- Nan etikèt **Pwoteyin → Primè**, avanse bouton **Gwoès Atòm** nan al sou bò goch nèt (0%) epi bouton **Transparans lyezon peptid yo** al sou bò dwat (95%) pou fè tout atòm ki nan pwoteyin ABL vin transparan.
- Nan etikèt **Pwoteyin → Segondè**, klike nan ti bwat ki sou kote estrikti ou vle a (egzanp: elis yo) epi deplase bouton **Gwoès estrikti segondè** ale sou bò dwat pou fè estrikti ou vle a vin pi gwo.
- Klike nan lòt ti bwat yo pou w ka chwazi lòt estrikti segondè ou vle.

Repons:

Elis _____

Fèy _____

Bobin _____

2. Estrikti w ap gade a menm gen yon pati pwoteyin ABL la ki pral makonnen kò li ak Gleevec. An nou gade ki jan Gleevec pral entèraji ak pwoteyin ABL la.

a) Ki kote Gleevec al kole ak pwoteyin ABL la? Èske Gleevec al kole nan kwen pa anndan oswa nan yon kwen pa deyò sou fas pwoteyin ABL la?

- Nan etikèt **Pwoteyin** → **Primè** a, deplase bouton **Gwosè Atòm** al sou bò goch nèt (0%) epi deplase bouton **Transparans lyezon peptid** la al sou bò dwat (95%) pou fè tout atòm ki nan pwoteyin lan vin transparan.
- Klike sou etikèt **Ki Pa Peptid** la. Deplase bouton **Gwosè Atòm** nan al sou bò dwat nèt pou fè atòm ki nan molekil Gleevec la vin pi gwo ([PRC]1:A).

Repons:

3. Kounye a nou pral chache plis detay nan analiz nou pral fè sou kwen kote Gleevec kole ak ABL. Asid amine 248, 253, 271, 286, 290, 315, 318 ak 381 se kèk nan asid amine ki nan pozisyon sa a. Asid amine sa yo menm konn entèraji ak Gleevec swa gras ak lyezon idwojèn, swa gras ak entèraksyon fòs Van der Waals.

a) Idantifye asid amine sa yo epi chèche konnen ki pati ladan yo (oswa chenn lateral asid amine a, oswa eskelèt la, oswa tou lè 2—ni chenn lateral, ni eskelèt) ki pral aji ak Gleevec.

- Nan etikèt **Pwoteyin** → **Primè**, deplase bouton **Transparans lyezon peptid yo** al sou lamèn dwat a (100%) pou elimine tout atòm ou wè nan pwoteyin yo.
- Nan **Fenèt sekans** nan etikèt **Pwoteyin** → **Primè**, klike sou premye asid amine ki nan lis la epi deplase bouton **Gwosè Atòm** nan ale adwat nèt pou w ka wè li.
- Pou w ka byen wè eskelèt ak pozisyon chenn lateral nan asid amine ou chwazi yo, klike epi deseleksyone ti bwat “eskelèt” la ak ti bwat “chenn lateral” la, epi jwe ak bouton **Gwosè Atòm** lan.
- Refè aktivite kote ou chwazi epi ou jwe ak gwosè eskelèt atòm nan ak gwosè chenn lateral atòm nan ansanm ak rès asid amine yo ki nan lis la.

Asid amine #	Non konplè	Chèn lateral oswa eskelèt?
248		
253		
271		
286		
290		
315		
318		
381		

b) Pwoteyin kinaz yo fè travay fosforilasyon an gras ak kapasite yo genyen pou yo mare kò yo ak molekil ATP (“Adenosine Triphosphate” ann angle). Epi pwoteyin kinaz yo katalize reyaksyon idwoliz epi transfè yon gwoup fosfat (PO_4) soti nan ATP rive nan asid amine byen detèmine ki chita anndan yon pwoteyin. Molekil ATP a mare ak pwoteyin ABL la gras ak travay ale vini k ap fèt ant ATP a ak 2 asid amine ki nan pwoteyin lan: asid glitamik (Glu) 316 epi metyonin (Met) 318. Daprè tout sa ou fin aprann la a, pwopoze yon mwayen ki montre ki jan Gleevec mare kò li ak pwoteyin ABL la epi bloke aktivite kinaz ABL la.

Repons:

4. Kèk mitasyon ponktyèl espesifik nan pwoteyin ABL la ka lakòz yon rezistans kont medikaman Gleevec la. Pou chak mitasyon ponktyèl espesifik ki nan rektang ki anba a, eksplike ki jan chak mitasyon sa yo ka lakòz yon rezistans kont medikaman Gleevec nan tretman maladi CML la.

- W ap ka idantifye mitasyon yo kon sa: dabò non asid amine nòmal la (egzanp: “Leu”); aprè sa pozisyon asid amine a (egzanp: “248”); ansuit ou jwenn non asid amine ki ranplase sa ki nòmal la (egzanp: “Val”). Kidonk, konbinezon sa a ban nou: “Leu248Val”. Sèvi ak paj referans lan pou w ka jwen plis enfòmasyon sou 2 asid amine sa yo.

Answer:

- **Leu248Val:**

- **Tyr253His:**

- **Thr315Ile:**

Kesyon an plis

Pwoteyin BCR-ABL la gen twa izofòm (plizyè kalite fòm yon sèl pwoteyin ka genyen) ki rele: p190, p210 epi p230. Non yo ban nou enfòmasyon sou pwa molekil la. Tankou p190 sa vle di fòm pwoteyin BCR-ABL sa a gen yon pwa molekilè ki se 190 kilodaltòn; kanta pou p210, se 210 kilodaltòn; eks. Izofòm p210 parèt lakay 95% moun ki malad ki soufri maladi CML ak lakay 25-30% malad ki soufri lesemi lenfoblastik ki grav (oswa “Acute Lymphoblastic Leukemia” ann angle, oswa “ALL”). Izofòm p190 parèt lakay 33% moun ki soufri ALL. Pwopoze yon teyori ki esplike ki jan tout kalite fòm BCR-ABL sa yo ka parèt.

Repons

