

MASTER BIOINFORMATIQUE (2019-2020)
Université Paris Diderot
M2 Parcours ISDD : Modélisation des macromolécules
Module spécifique Parcours RECHERCHE

SEMESTRE 3 (30 ECTS)

REMISE A NIVEAU
Responsables : AC Camproux-G. Moroy

BQAAY000 Bases de Unix et R (Mise à niveau)
Responsable : G. MOROY

Intitulé : Base de Unix et R (Mise à niveau)

Responsable pédagogique : Gautier Moroy

Objectifs en termes de connaissances : Acquérir les bases de l'utilisation du système d'exploitation Unix et du logiciel R.

Compétences visées : Etre familiarisé avec Unix et R pour être autonome au cours des sessions pratiques des enseignements d'informatique, de bioinformatique et de statistiques.

Programme

Concepts fondamentaux du système d'exploitation Unix et du logiciel R.

Modalités d'évaluation :

1ère session			2ème session			règles particulières - ex: report d'un CC
(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	

Intitulé : Mise à niveau Toxicologie-biochimie-chimie
Responsable pédagogique : A-C Camproux

Objectifs en termes de connaissances : Le « drug designer » est en général à l'interface entre le biologiste, le clinicien et le chimiste. Il doit donc avoir une initiation à certaines méthodes biophysiques fréquemment utilisées dans des projets de « drug design ». Il existe ainsi un large éventail de méthodes biophysiques qui permettent d'étudier les interactions protéine/protéine ou protéine/ligand en définissant la zone de contact ou caractérisant les constantes thermodynamiques et/ou cinétiques qui régissent l'interaction.

Nécessaire de chimie pour le drug design * Chemical chemistry toolbox

Basics Chemistry

Atoms useful for drugs, hybridization, chemical functions, heteroaromatics, families of drugs IUPAC names & nomenclatures Isomers, Tautomers Stereochemistry, pseudo stereochemistry

pKa of common groups, Most reactive groups

Preferred conformations of important groups (3, 4, 5 and 6 saturated rings, amide, sulphonamide, biphenyls)

Introduction to matched molecular pair analysis

Elements of IP (Intellectual Property), SciFinder (logiciel d'interrogation de la base CAS)

Compétences visées : Le but du cours est d'initier les étudiants à différentes méthodes expérimentales permettant de détecter et caractériser des interactions moléculaires. Boîte à outils en chimie : Chimie Pharmacophore

Programme :

Les méthodes permettant de comprendre les principes de bases de thermodynamique, diffusion, et les méthodes optiques seront abordées. Notamment, certaines techniques physico-chimiques telles que diffusion de la lumière, les méthodes optiques, le dichroïsme linéaire et circulaire, la fluorescence et les spectroscopies UV-visible. De plus, le cours va introduire trois autres méthodes expérimentales pour l'identification et la caractérisation des interactions des biomolécules in vitro : la Résonance Magnétique Nucléaire, la Calorimétrie de Titration Isotherme (ITC), le FRET, acronyme de "Fluorescence Resonance Energy Transfert", et BRET, acronyme de "Bioluminescence Resonance Energy Transfer".

Des articles utilisant d'autres approches fondamentales pour le « drug design » telles que la Résonance Plasmonique de Surface (RPS) et les méthodes immunologiques (tests ELISA, GST pulldown), seront analysés et présentés par les étudiants. Le cours comportera des enseignements d'enzymologie centrés en particulier sur l'étude des interactions entre enzymes et ligands (substrats, inhibiteurs, effecteurs allostériques...).

Modalités d'évaluation :

1ère session			2ème session			règles particulières - ex: report d'un CC
(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	

DATA ANALYSIS IN DRUG DESIGN (8 ECTS)

Responsable : A-C. CAMPROUX

1 EC selon le niveau

BQ2CY020 Projet Python 1 (3 ECTS)

Responsables : P. FUCHS & P. POULAIN

Intitulé : Projet Python

Responsables pédagogiques : P. Fuchs & P. Poulain

Objectifs en termes de connaissances : Former des bioinformaticiens à la programmation Python par la pratique.

Compétences visées : Connaître les principaux concepts liés à la programmation Python.

Être capable d'écrire des programmes (i) d'analyse de grandes quantités de données, (ii) produisant des données (e.g. simulation d'un système).

Être capable de développer / déboguer un programme en Python.

Programme :

- Principaux type de données (entiers, floats, listes, chaînes de caractères, dictionnaires, tuples)
- Boucles, comparaisons, tests
- Modules
- Gestion des entrées /sorties avec les fichiers
- Fonctions
- Expressions régulières

Notion de classes en Python

Modalités d'évaluation :

1ère session			2ème session			règles particulières - ex: report d'un CC
(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	
CC	écrit	100	ET	écrit ou oral	100	

BQAAY080 Programmation Python 2 (3 ECTS)

Responsable : P. FUCHS

Intitulé : Programmation python 2

Responsables pédagogiques : P. Fuchs & P. Poulain

Objectifs en termes de connaissances : Former des bioinformaticiens à la programmation Python. Acquérir une autonomie dans le développement d'un programme Python. Python est le langage de programmation le plus utilisé aujourd'hui en bioinformatique, notamment pour l'analyse de données. Il est très demandé dans les laboratoires, mais aussi dans les entreprises privées.

Compétences visées : Connaître les principaux concepts liés à la programmation Python.

Être capable d'écrire des programmes (i) d'analyse de grandes quantités de données, (ii) produisant des données (e.g. simulation d'un système).

Être capable de développer / déboguer un programme en Python.

Programme :

Principaux type de données (entiers, floats, listes, chaînes de caractères, dictionnaires, tuples)

- Boucles, comparaisons, tests
- Modules
- Gestion des entrées /sorties avec les fichiers
- Fonctions
- Expressions régulières

Notion de classes en Python

Modalités d'évaluation :

1ère session			2ème session			règles particulières - ex: report d'un CC
(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	
CC	écrit	100	ET	écrit ou oral	100	

BQ2CY050 Analyses de données et Drug Design (3 ECTS)
Responsables : A-C CAMPROUX & L. REGAD

Intitulé : Analyses de données et Drug Design

Responsables pédagogiques : A-C Camproux & L. Regad

Objectifs en termes de connaissances : Apprendre aux étudiants à combiner et optimiser différentes méthodes d'apprentissage non supervisées et supervisées pour analyser des données de drug design, dans l'espace es cibles et des molécules avec les problèmes particuliers associés, sélection de descripteurs et critère de sélection, optimisation des modèles, comparaison et robustesse des modèle en cross-validation. L'application des différentes notions sera faite à l'aide du logiciel statistique R.

Compétences visées : Optimiser et combiner différentes méthodes d'apprentissage sur un jeu de données de drug design

Programme : Exemple sur espace des protéines

- Méthodes descriptives ou exploratoires :

Méthodes factorielles (Analyse en Composantes Principales) (et Méthodes de classification hiérarchique ou de partitionnement) qui proposent des groupements en classes d'objets à la suite de calculs algorithmiques

- Méthodes explicatives et/ou prédictives :

Protocole de validation croisée, critère d'optimisation.

Modèle linéaire et PLS, (Régression logistique) CART & RF ou Analyse discriminante linéaire.

SVM et Réseaux de neurone, ouverture vers le deep learning

Modalités d'évaluation :

1ère session			2ème session			règles particulières - ex: report d'un CC
(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	
CC	écrit	100	ET	écrit ou oral	100	

BQ2CY060 Application en Drug Design & QSAR (1 ECTS)
Responsables : O.TABOUREAU & L. REGAD

Intitulé : Application en Drug Design & QSAR
Responsables pédagogiques : O. Taboureau & L. Regad

Objectifs en termes de connaissances : Application des méthodes d'apprentissage supervisées et QSAR pour prédire l'activité des petites molécules contre une cible d'intérêt.
 Développement de filtres de chimiothèques à partir des méthodes supervisées. Application de ces filtres pour la recherche de nouveaux inhibiteurs d'une cible donnée.

Compétences visées : Mise en place d'un protocole pour identifier le meilleur modèle QSAR permettant de prédire l'activité d'une molécule.
 Développement de filtrages de chimiothèques dans le cadre d'un projet de *drug design*.
 Développement de script R pour le développement et optimisation de modèles supervisés

Programme : Le but de cet enseignement est de mettre en application les différentes techniques non supervisées et supervisées vues en cours afin de développer un modèle QSAR pour prédire l'activité de petites molécules pour une cible donnée. Ces modèles seront ensuite utilisés pour filtrer des chimiothèques. Ce projet sera réalisé avec le logiciel statistique R.
 La cible d'intérêt et les des molécules candidates pour la fixation de cette cible, seront traitées dans les autres UE du Master afin de proposer un projet de drug design in silico complet, voire projet en Drug design

Modalités d'évaluation :

1ère session			2ème session			règles particulières - ex: report d'un CC
(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	
CC	écrit ou oral	100	ET	écrit ou oral	100	

Intitulé : Séminaires et R&D
Responsable pédagogique : A-C Camproux

Objectifs en termes de connaissances : Ces rencontres permettront aux étudiants d'échanger et de discuter avec des personnes confrontées au quotidien avec les problèmes de recherche d'actualité en drug design. Ces séminaires incluront des présentations de laboratoires reconnus en drug design et chimoinformatique nationaux et internationaux, de Plates-formes (RPBS, Orphanet), d'équipe de recherche du domaine, de thésards anciens étudiants du Master. visite sur site + présentation enjeu recherche (peptides) en privé et académique

Compétences visées : Ces rencontres permettront aux étudiants d'échanger avec des personnes confrontées au quotidien avec les problèmes de recherche et développement en drug design in silico.

Modalités d'évaluation : Présence et fiche résumée

Programme : Cette EC a pour objectif de sensibiliser les étudiants au fonctionnement de la recherche en ISDD, que cela soit au niveau académique ou en entreprises (start-up et grandes entreprises pharmaceutiques).

Partie 1 : Séminaires portant sur la préparation du stage Comment rechercher un stage, trouver le bon stage Comment faire un CV et une lettre de motivation

- Comment faire une présentation orale, un rapport de stage, structurer une publication
- Remplir une convention de Stage (...)

Partie 2 : Séminaires et le fonctionnement de l'après Master et le fonctionnement de la recherche en France et à l'étranger et la recherche en France et à l'étranger.

Présentation des écoles doctorales : Exemples de présentation pour l'obtention d'une bourse ministérielle par des étudiants des Masters ISDD et BI : Les bourses DIMs, ANR et assimilés : Les thèses à l'étranger et Financements européens et internationaux . Se faire un réseau (LinkedIn, l'Association du Master ISDD Groupe du master, s'inscrire, les anciens, société de chimoinformatique et bioinformatique)

Recherche en entreprise Les étudiants rencontreront des intervenants professionnels (Sanofi, Discngine, Servier start-up) qui leur présenteront leur entreprise et leurs fonctionnements, une visite sur le site de Sanofi est organisée. Des anciens étudiants ISDD viendront leur présenter leurs profession et parcours,

Modalités d'évaluation :

1ère session			2ème session			règles particulières - ex: report d'un CC
(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	
Sans note - resultat sur l'assiduité	gestion des absences : rapport écrit sur un des seminaires	Sans note - resultat sur l'assiduité	gestion des absences : rapport écrit sur un des seminaires	Sans note - resultat sur l'assiduité	gestion des absences : rapport écrit sur un des seminaires	

ANALYSE ET DYNAMIQUE MOLECULAIRE & DRUG DESIGN (7 ECTS)
Responsable : D. FLATTERS

BQ2CY090 Exploration structurale des protéines (3 ECTS)
Responsable : L. REGAD

Intitulé : Exploration structurale des protéines
Responsable pédagogique : L. Regad

Objectifs en termes de connaissances :

Optimiser une cible thérapeutique, Connaissance de la structure des protéines et de leur variabilité. Donner aux étudiants les bases d'une exploration avancée de la structure des protéines en vue d'une préparation à la recherche de composés actifs. Recherche de poche druggable et de l'effet des mutations

Compétences visées : Optimiser une cible thérapeutique, Connaissance de la structure des protéines et de leur variabilité. Donner aux étudiants les bases d'une exploration avancée de la structure des protéines en vue d'une préparation à la recherche de composés actifs.

Programme :

PRÉPARATION AU 3D- STRUCTURE-BASED

Analyse des Macromolécules 3D

- 1) Construction de modèles 3D de protéines par modélisation par homologie et alignement de séquence avancée (modeller, pymol), optimisation des boucles
- 2) Les Modes Normaux
- 3) Les peptides
- 4) Etude des mutations et de la variabilité structurale, SA-Conf, foldX Identification/estimation des poches et leur druggabilité (Pockdrug, acc)
Ou 4') Formation à Jupiter
- 5) Métadynamiques et dynamiques accélérées

Modalités d'évaluation :

1ère session			2ème session			règles particulières - ex: report d'un CC
(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	
CC	écrit ou oral	100	ET	écrit ou oral	100	

CHOIX DE EC Q2CY100 ou BQ2CY110, selon le niveau

Q2CY100 Analyse dynamique des cibles I (2 ECTS)
Responsable : D. FLATTERS

Intitulé : Analyse dynamique des cibles I
Responsable pédagogique : D. Flatters , C. Etchesbest

Objectifs en termes de connaissances : Comprendre les notions théoriques gouvernant les techniques de modélisation moléculaire (champ de force, minimisation, dynamique moléculaire) Savoir comment appliquer ces notions aux biomolécules (peptides, protéines, etc)

Compétences visées : Etre capable de modéliser un système moléculaire de base (une biomolécule dans l'eau)

Etre capable de lire une publication de manière critique utilisant la modélisation moléculaire

Etre capable d'effectuer un stage dans un laboratoire utilisant la dynamique moléculaire

Programme :

- Champ de forces semi-empirique et mécanique moléculaire : description des forces de base (Potentiels harmoniques et de torsion, interactions électrostatiques, interactions de van der Waals)
- Optimisation de géométrie moléculaire (minimisation d'énergie)
- Simulation et Analyse trajectoire de dynamique moléculaire (DM) (algorithme & calculs de propriétés conformationnelles)

Chaque thème sera abordé de manière théorique en CM et de manière pratique en TP (modélisation d'une biomolécule dans l'eau avec le logiciel GROMACS)

Modalités d'évaluation :

1ère session			2ème session			règles particulières - ex: report d'un CC
(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	
CC	écrit	100	ET	écrit ou oral	100	

BQ2CY110 Analyse dynamique des cibles II (2 ECTS)
Responsable : G. MOROY

Intitulé : Analyse dynamique des cibles II

Responsable pédagogique : G. Moroy

Objectifs en termes de connaissances : Savoir appliquer les connaissances acquises pour l'étude de la dynamique de protéines.

Compétences visées : Savoir sélectionner les outils bioinformatiques adéquats à l'étude de la flexibilité d'une protéine.

Programme :

Etude de la flexibilité des protéines.

Analyse des résultats de simulation de dynamiques moléculaires.

Modalités d'évaluation :

1ère session			2ème session			règles particulières - ex: report d'un CC
(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	
CC	écrit ou oral	100	ET	écrit ou oral	100	

BQ2CY080 Modélisation structurale et dynamique (2 ECTS)
Responsables : G. MOROY & D. FLATTERS

Intitulé : Modélisation structurale et dynamique

Responsable pédagogique : G. Moroy & D. Flatters

Objectifs en termes de connaissances : Etre capable de proposer et d'appliquer un protocole combinant étude structurale et dynamique des protéines.

Compétences visées : Comprendre et maîtriser les outils bioinformatiques aidant à l'étude structurale et dynamique des protéines.

Programme : Génération et analyses des structures issues des trajectoires de simulation de dynamique moléculaire d'une protéine d'intérêt.

Modalités d'évaluation :

1ère session			2ème session			règles particulières - ex: report d'un CC
(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	
CC	écrit ou oral	100	ET	écrit ou oral	100	

CRIBLAGE HAUT DEBIT : STRUCTURE & LIGAND-BASED (5 ECTS)
Responsable : G. MOROY

BQ2CY130 Ligand-based (1 ECTS)
Responsable : O. TABOUREAU

Intitulé : Ligand-based**Responsable pédagogique : O. Taboureau****Intervenants : O. Spérandio, D. Lagorce**

Objectifs en termes de connaissances : Apprentissage pratique de la préparation in silico de chimiothèques en vue d'un criblage virtuel, basé sur la structure de ligands de référence incluant une partie i) génération de modèles moléculaires tridimensionnels pour petites molécules (1D/2D à 3D), ii) calculs des descripteurs de ligands, iii) les aspects pharmacocinétiques (ADME/tox) reposant sur des critères physico-chimiques spécifiques. Comment passer du 1D-2D-3D, la tutomérisation.

Le criblage en ligand-based

Compétences visées : Génération de librairie de composés et criblage en ligand-based

Programme : Cette UE a pour but de fournir un apprentissage pratique de la préparation in silico de chimiothèques en vue d'un criblage virtuel, basé sur la structure de ligands de référence. Le programme comprend une partie génération de modèles moléculaires tridimensionnels pour petites molécules (1D/2D à 3D) et de calculs des descripteurs de ligands.

+ Fichiers molécule (petit rappel)

+ Maîtrise des différents formats de fichier molécule, PDB, smile, SMARTS, mol2, MDL-sdf. Avantages, limitations et cadres d'utilisation des différents types de fichiers.

+ Manipulation des molécules 3D avec Pymol...PDB, mol2, sdf, différents comportements.

+ Maîtrise des règles principales ADME/tox : (FAFdrug)

- Lipinski, Weber, Egan,...
- Notion de Frequent, Hitter, Aggrégants
- Fragments toxiques

Passage 2D à 3D : rdkit ou frog et openbabel

Expérience de calcul de descripteurs sur les logiciels : Knime, frog, babel

Notion de Pharmacophore

Criblage ligand-based.

Des informations de M1 seront à distribués de chemoninformatique pourront être distribués aux étudiants nouveaux entrants. (**edragon**, Rdkit)**Modalités d'évaluation :**

1ère session			2ème session			règles particulières - ex: report d'un CC
(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	
CC	écrit ou oral	100	ET	écrit ou oral	100	

BQ2CY120 Structure-based (3 ECTS)
Responsable : G. MOROY

Intitulé : Structure-based

Responsable pédagogique : G. Moroy

Intervenants : O. Spérandio, D. Lagorce, Gautier Moroy, O. Sperandio

Objectifs en termes de connaissances : L'objectif de cet enseignement est de présenter les concepts théoriques avancés, les algorithmes et les programmes associés pour la conception de molécules thérapeutiques par des approches se basant sur la structure de la protéine cible. Prise en compte de la flexibilité de la protéine et du ligand.

Comment faire du docking avec des liaisons covalentes ?

Etude de la stabilité par dynamique moléculaire de l'interaction protéine-ligand.

Compétences visées : Comprendre et maîtriser les outils bioinformatiques aidant à la conception de molécules thérapeutiques en se basant sur la structure de la protéine cible.

Programme : Présentation et utilisation de plusieurs programmes de docking et de criblage virtuel. Autodock & Rdock, seed (fragment-based)

Modalités d'évaluation :

1ère session			2ème session			règles particulières - ex: report d'un CC
(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	
CC	écrit ou oral	100	ET	écrit ou oral	100	

BQ2CY140 Hits to lead (1 ECTS)
Responsable : O. TABOUREAU

Intitulé : Hits to leads

Responsable pédagogique : O. Taboureau

Intervenants : O. Taboureau & H. Xhaard

Objectifs en termes de connaissances : Le but du criblage est d'identifier des molécules présentant une activité biologique d'intérêt thérapeutique vis-à-vis d'une cible thérapeutique. Le haut débit, in silico ou in vitro, permet de tester plusieurs milliers de molécules par semaine. Le criblage pharmacologique («screening») est la première étape dans le processus de découverte de nouveaux médicaments. Les molécules identifiées lors de la phase de criblage initial (les touches ou Hits) sont loin d'être encore des médicaments. Leur liaison à leur cible demeure trop faible, elles devront donc être optimisées (leads). Grâce à des transformations subtiles et progressives de la structure de la touche, le chimiste médicinal et le drug designer vont permettre à celle-ci de se fixer de manière plus efficace à sa cible. Toutefois cette seule augmentation d'affinité ne suffira pas à faire de la touche un candidat médicament. Avant d'être évalué dans des modèles d'efficacité animale puis chez l'homme le produit devra satisfaire plusieurs autres contraintes, a) spécificité, b) biodisponibilité adaptée, c) propriétés pharmacocinétiques appropriées, d) absence de toxicité.

Compétences visées : Les étudiants découvriront, via des exemples précis, les principales stratégies permettant d'optimiser une touche initiale vers le candidat médicament et la molécule thérapeutique mise sur le marché

Programme : Plusieurs approches expérimentales et des méthodes de conception rationnelle in silico peuvent être utilisées pour transformer un « hit » en « lead » (diffraction de RX, RMN, chimie médicinale, SAR, QSAR, « rescoring », simulation moléculaire, méthodes « ligand-based », « fragment-based »...).

Plusieurs exemples d'optimisation seront abordés avec des applications dans le domaine des maladies infectieuses, du cancer, des maladies cardio-vasculaires et du système reproducteur.

Modalités d'évaluation :

1ère session			2ème session			règles particulières - ex: report d'un CC
(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	
CC	écrit ou oral	100	ET	écrit ou oral	100	

ANALYSE DE L'ESPACE DES MOLECULES (4 ECTS)

Parcours RECHERCHE

Responsable : O. TABOUREAU

BQ2CY150 Toxicologie et Biotransformation (3 ECTS)

Parcours RECHERCHE

Responsables : A. BAEZA, F. RODRIGUES-LIMA

Intitulé : Toxicologie et biotransformation

Responsables pédagogiques : A. Baeza, F. Rodrigues-Lima

Objectifs en termes de connaissances :

- Enzymes du métabolisme des médicaments
- Transporteurs des xénobiotiques
- Pharmacocinétique
- les différents types de réponse toxique
- mécanismes d'action des toxiques

Compétences visées : Donner les bases du devenir des xénobiotiques (médicaments) et de toxicologie

Programme :

- Enzymes du métabolisme des médicaments
- Transporteurs des xénobiotiques
- Pharmacocinétique
- les différents types de réponse toxique
- mécanismes d'action des toxiques.

Modalités d'évaluation :

1ère session			2ème session			règles particulières - ex: report d'un CC
(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	
CC	écrit ou oral	100	ET	écrit ou oral	100	

Intitulé : Chimie médicinale, molécules pharmaceutiques

Responsables pédagogiques : C. Mayer & F. Barbault

Objectifs en termes de connaissances :

Les étudiants après avoir acquis des compétences en « drug design » travailleront à l'interface entre plusieurs disciplines, ils devront donc avoir certaines bases de médecine moléculaire, des connaissances sur certains médicaments utilisés à ce jour ainsi que des informations sur certaines molécules en phase de développement.

Compétences visées : Les étudiants pourront acquérir des connaissances sur les grandes pathologies humaines et avoir des exemples pertinents de molécules thérapeutiques couramment utilisées ou en cours de développement

Programme :

L'enseignement présentera d'une manière intégrée des notions de chimie, de médecine moléculaire, de drug discovery et de biologie. Après un bref retour sur des éléments de chimie médicinale, stéréochimie et nomenclature, le cours introduira des principes de médecine moléculaire et présentera plusieurs exemples de molécules thérapeutiques actuellement sur le marché ou en phase clinique. Les grands systèmes biologiques et les pathologies associées seront abordés, notamment, les maladies infectieuses telles que la paludisme et la tuberculose, et le cancer. Des exemples de molécules thérapeutiques ciblant différents systèmes protéiques seront discutés. Plusieurs structures tridimensionnelles de complexes « cible thérapeutique-médicament » seront examinées afin d'illustrer les principaux concepts de recherche de molécules thérapeutiques couplant des approches *in silico* et expérimentales dans le contexte de la médecine moléculaire

Modalités d'évaluation :

Compréhension par les étudiants de ce qu'implique un projet de recherche. Réflexion de leur sujet de recherche. Des tuteurs les guident dans ce travail. La présentation de ce module : conception d'un projet de recherche aux étudiants sera effectuée en milieu de semestre afin que les étudiants aient le temps ensuite de réfléchir et de faire la bibliographie sur leur sujet de stage. Deux réunions de tutorat d'aide et de conseil pour la préparation de ce projet sont proposées avec les tuteurs au cours du semestre.

1ère session			2ème session			règles particulières - ex: report d'un CC
(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	
CC	écrit ou oral	100	ET	écrit ou oral	100	

PREPARATION A LA RECHERCHE EN DRUG DESIGN (6 ECTS)

Parcours RECHERCHE

Responsable : L. REGAD

BQ2CY170 3-projets en Drug Design tutoré (2 ECTS)

Parcours RECHERCHE

Responsables : L. REGAD & O. TABOUREAU

Intitulé : 3-projets en Drug Design tutoré

Responsables pédagogiques : L. Regad & O. Taboureau

Objectifs en termes de connaissances :

Connaître et combiner les différentes étapes d'un protocole de drug design. Savoir proposer un protocole de drug design pour identifier de nouveaux inhibiteurs d'une cible donnée.

Compétences visées :

En fin de semestre, les étudiants combinent et analysent les résultats des différentes projets obtenus sur un même système cible afin de comprendre la complémentarité et la finalité des approches étudiées dans le tronc commun du M2. Savoir développer un pipeline optimisé pour identifier de nouveaux inhibiteurs d'une cible donnée, optimiser et combiner les différents outils nécessaires dans un protocole de drug design.

Programme :

Un projet combinant la modélisation moléculaire sur une cible d'intérêt pour évaluer sa flexibilité, la sélection des molécules candidates par des approches de filtrage statistique, et le criblage virtuel (ligand-based et structure-based) de la cible par ses molécules sera effectuée par les étudiants afin qu'ils acquièrent une expérience pratique sur un projet de drug design in silico. Cette cible et molécules seront traitée de façon concrète sous la forme de projets ou compte-rendu durant différents modules du semestre (analyse de donnée et QSAR, modélisation des cibles ou modélisation moléculaire, criblage haut débit). L'objectif de ce projet et que les étudiants lient les différentes approches étudiées et projets obtenus sur un même système afin de comprendre la complémentarité et la finalité de ces approches pour un projet complet de drug design in silico.

Ce projet se basera sur :

- la modélisation moléculaire de la cible d'intérêt pour évaluer sa flexibilité
- des modèles QSAR pour développer des filtres statistiques pour créer une chimiothèque optimisée
- le criblage virtuel (ligand-based et structure-based) pour prédire les molécules inhibitrices à partir de la chimiothèque optimisée.

Dans le cadre de ce module, les étudiants ont la possibilité de participer au Grand Challenge D3R, qui correspond au challenge international de Drug Design hébergé par the University of California, San Diego. Son but est de prédire la position de petites molécules dans le site de liaison d'une protéine donnée et Prédire l'affinité de petites molécules pour cette même protéine.

<https://drugdesigndata.org/about/grand-challenge>

Modalités d'évaluation :

Les exposés seront effectués à la fin du semestre (5 minutes bilan + 10' de question)

1ère session			2ème session			règles particulières - ex: report d'un CC
(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	

BQ2CY180 Conception de projet recherche tutoré (2 ECTS)

Parcours RECHERCHE

Responsable : A-C. CAMPROUX

Intitulé : Conception de projet recherche tutoré

Responsables pédagogiques : A-C Camproux

Objectifs en termes de connaissances :

Réflexion sur le stage, proposition de sujet de stage. Conception d'un projet de recherche, au niveau d'un travail de thèse ou d'un projet en entreprise de 3 années en drug design in silico. En préparation du sujet de stage de recherche, impliquant un travail bibliographique, une réflexion sur les collaborations possibles et l'intégration des différents modules d'in silico suivis en Master pour le projet de recherche. Budgétisation du projet.

Compétences visées :

La présentation de ce module : conception d'un projet de recherche aux étudiants sera effectuée en milieu de semestre afin que les étudiants aient le temps ensuite de réfléchir et de faire la bibliographie sur leur sujet de stage. Compréhension par les étudiants de ce qu'implique un projet de recherche. Réflexion sur leur sujet de recherche. Une réunion de tutorat d'aide et de conseil pour la préparation de ce projet sont proposées avec les tuteurs au cours du semestre.

Programme :

Modalités d'évaluation :

1ère session			2ème session			règles particulières - ex: report d'un CC
(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	

BQ2CY190 Application de criblage haut-débit (2 ECTS)

Responsable : G. MOROY

Intitulé : Application de criblage haut-débit

Responsable pédagogique : G. Moroy

Objectifs en termes de connaissances :

Savoir appliquer les connaissances acquises pour proposer des molécules inhibitrices d'une protéine cible.

Compétences visées :

Savoir sélectionner les outils bioinformatiques adéquats de criblage virtuel visant à proposer des molécules inhibitrices pour une protéine cible donnée.

Programme :

Analyse et préparation de la structure d'une protéine cible.

Préparation d'une chimiothèque adéquate.

Sélection et adaptation d'un protocole de criblage virtuel.

Modalités d'évaluation :

1ère session			2ème session			règles particulières - ex: report d'un CC
(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	
CC	écrit ou oral	100	ET	écrit ou oral	100	

SEMESTRE 4 (30 ECTS)

STAGE (30 ECTS) Responsable : A-C. CAMPROUX

BQ2DY010 Préparation projet recherche tutoré (3 ECTS) Responsables : A-C. CAMPROUX, S. MURAIL

Intitulé : Préparation projet recherche tutoré

Responsables pédagogiques : A-C. Camproux, S. Murail

Objectifs en termes de connaissances :

En préparation du sujet de stage de recherche, impliquant un travail bibliographique, une réflexion sur les collaborations possibles et l'intégration des différents modules d'in silico suivis en Master pour le projet de recherche. Budgétisation du projet.

Compétences visées :

Conceptualiser son projet de recherche, identifier les laboratoires du domaine et la compétition, Présentation du projet en terme de faisabilité et échéancier

Programme :

En préparation du sujet de stage de recherche, impliquant un travail bibliographique, une réflexion sur les collaborations possibles et l'intégration des différents modules d'in silico suivis en Master pour le projet de recherche. Budgétisation du projet.

Deux réunions de tutorat d'aide et de conseil pour la préparation de ce projet sont proposées avec les tuteurs au cours du semestre.

Rendu d'un bilan ponctuel à mi-parcours du stage

Modalités d'évaluation :

1ère session			2ème session			règles particulières - ex: report d'un CC
(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	(5) type de contrôle	(6) type d'épreuve	règle de calcul	

BQ2DT020 Stage recherche international ou en entreprise (27 ECTS) Responsable : A-C. CAMPROUX

Intitulé : Stage recherche international ou en entreprise

Responsable pédagogique : A-C. Camproux

Objectifs en termes de connaissances :

Stage en laboratoire ou travail bibliographique équivalent.

Compétences visées :

Le but du cours est d'initier les étudiants à la recherche en laboratoire académique ou privé selon le projet international de l'étudiant, fortement recommandé à l'international pour le parcours Macromolécules

Programme : Stage en laboratoire ou travail bibliographique équivalent

Modalités d'évaluation :

Rapport de 12 pages et exposé en anglais devant un jury international