

**Université de Paris  
(2021-2025)**

**LISTE DETAILLES DES ECUE du MASTER 2**

**BIOINFORMATIQUE - ISDD: In silico Drug design**

Deux parcours sont proposés dans le master BI-ISDD, un parcours « ISDD-Modélisation des macromolécules » en recherche (formation initiale, FI) ou en alternance (formation alternance FA) et un parcours « ISDD-Molécules bioactives » en recherche. Chacun de ces deux parcours offre la possibilité d'obtenir un double diplôme (franco-russe ou franco-italien).

Les blocs d'Unités d'Enseignements (UE) principaux d'incluent différents modules (ECUE) dont un module de projet. Ces différents projets ont pour but d'analyser (en structure et en flexibilité) une cible protéique et de sélectionner des molécules candidates à la fixation de cette cible, et in fine, de modéliser et simuler leur interaction et amarrage moléculaire. Ces projets correspondent aux ECUE : « BQ2CY060 Application en Drug Design & QSAR + BQ2CY080 Modélisation structurale et dynamique + BQ2CY190 Application de criblage haut-débit », en lien avec les autres ECUE (BQ2CY090 Exploration structurale des protéines, BQ2CY130 Ligand-based, ...).

Dans l'ECUE « BQ2CY170 3-projets en Drug Design », les étudiants devront ensuite analyser de façon combinée les résultats de ces différents projets complémentaires dans un projet (individuel) intégré de Drug Design in Silico.

Le résumé puis le contenu détaillé des UEs est présenté.

**RESUME DU MASTER BIOINFORMATIQUE-ISDD (2021-2025)**  
**Université de Paris - Parcours Apprentissage**  
**ISDD-Modélisation des Macromolécules (Formation alternance)**

**MASTER 1 - SEMESTRE 1 (30 ECTS)**

**Bloc UE0 - Remise à niveau (G. Moroy)**

**BQAAY000** Bases de Unix et R (Mise à niveau) (G. Moroy)

**Bloc UE1 - Fondamentaux en biochimie et biostatistique (7 ECTS) (C. Etchebest)**

**BQAAY210** Enzymologie (J. Dairou) (2 ECTS)

**BQAAY240** Structure des Biomolécules (N. Caulet) (2 ECTS)

**BQAAY020** Biostatistique et programmation R (L. Regad) (3 ECTS) ou selon niveau

**BQAAY030** Projet tutoré en biostatistique et R (A-C Camproux & A. Badel) (3 ECTS)

**Bloc UE2 - Programmation et outils mathématiques (9 ECTS) (3 ECUE selon niveau) (J.C Gelly & A. Badel)**

**BQ2AY040** Mathématiques I (A-C Camproux) (3 ECTS) Ou

**BQAAY060** Optimisation et apprentissage en biologie (D. Flatters, F. Guyon) (3 ECTS)

**BQAAY070** Programmation python 1 ou

**BQAAY080** Programmation python 2 (P. Fuchs & P. Poulain) (3 ECTS)

**BQAAY090** Algorithmique 1 (C. Delporte, H. Fauconnier) (3 ECTS)

**UE BQ2AC060** Liste UE à choix parcours M1 IPFB-BIB (à choisir dans le parcours M1 IPFB-BIB) (3 ECTS)

**Bloc UE3 - Pratique et Approfondissement (8 ECTS) (O. Taboureau)**

**BQAAT100** Stage 1 (O. Taboureau) (3 ECTS)

**BQAAT110** Stage 2 (O. Taboureau & AC Camproux) (3 ECTS)

**BQ2AE140** ADME/chemométrie (O. Taboureau) (2 ECTS) \*

+ option facultatif (**UE BQ2AU150** Anglais (2 ECTS))

**Bloc UE4 - Orientation thématique en chimie et chémoinformatique (6 ECTS)**

(O. Taboureau & D. Flatters)

**BQ2AE160** Chémoinformatique (K. Audouze) (3 ECTS)

**BQ2AE170** Chimie : chiralité - liaisons non covalentes (F. Maurel, O. Taboureau) (3 ECTS)

+ **BQ2AY180** Option pour le Drug Design (O. Taboureau) (3 ECTS)

**MASTER 1 - SEMESTRE 2 (30 ECTS)**

**Bloc UE5 - Fondamentaux Avancés (6 ECTS) (A-C Camproux)**

**BQABY010** Analyse de données massives (A-C. Camproux, A. Badel) (3 ECTS)

**BQABY020** Biophysiques des interactions (V. Gruber & W. Majeran) (3 ECTS)

**Bloc UE6 - Orientation thématique en Modélisation des Macromolécules (18 ECTS)**

(G. Moroy & O. Taboureau)

**BQ2BY030** Protein-Protein Docking (cours en anglais) (A-C. Camproux, O. Taboureau) (3 ECTS)

**BQ2BY040** Initiation au Drug Design In Silico (G. Moroy) (3 ECTS)

**BQABY050** Dynamique des macromolécules (D. Flatters, P. Fuchs) (3 ECTS)

**BQ2BY060** Bioinformatique structurale en Toxicologie (D. Flatters, G. Moroy, O. Taboureau) (3 ECTS)

**BM0Y250** Réactivité et synthèse organique (F. Chau) (3 ECTS)

**UE BQ2BT120** Stage 3 (O. Taboureau) (3 ECTS)

**Stage professionnalisation - BQ2BU130 (6 ECTS) (G. Moroy, V. Gruber, O. Taboureau)**

**UE BQ2BT130** Stage 4 (O. Taboureau) (6 ECTS)

**Parcours Apprentissage**  
**ISDD-Modélisation des Macromolécules (Formation alternance)**

**MASTER 2 - SEMESTRE 3 (30 ECTS)**

**Bloc UE0 - Remise à niveau (A-C. Camproux)**

**BQAAY010** Bases de Unix et R (Mise à niveau) (G. Moroy)

**BQ2CY021** Mise à niveau Toxicologie -Méthodologie (A-C Camproux)

**Bloc UE1 - Data analysis in drug design (8 ECTS) (A-C. Camproux)**

**BQAAY070** (Programmation python1 (Fuchs & P. Poulain) (3 ECTS)

Ou **BQAAY080** Programmation python 2 ou **BQAAY030** Projet python (S. Murail) (3 ECTS)

**BQ2CY050** Analyses de données en Drug Design (A-C Camproux & L. Regad) (3 ECTS)

**BQ2CY060** Application en Drug Design & QSAR (O. Taboureau & L. Regad) (1 ECTS)

**BQ2CY070** Séminaires et R&D (A-C Camproux) (1 ECTS)

**Bloc UE2 - Analyse et dynamique moléculaire en drug design (7 ECTS) (D. Flatters)**

**BQ2CY090** Exploration structurale des protéines (L. Regad) (3 ECTS)

**BQ2CY100** Analyse dynamique des cibles I ou

**BQ2CY110** I Analyse dynamique des cibles II (D. Flatters) (2 ECTS) selon niveau

**BQ2CY080** Modélisation structurale et dynamique (G. Moroy & D. Flatters) (2 ECTS)

**Bloc UE3 - Criblage haut-débit : structure & ligand-based (5 ECTS) (G. Moroy)**

**BQ2CY120** Structure-based (G. Moroy) (3 ECTS)

**BQ2CY130** Ligand-based (O. Taboureau) (1 ECTS)

**BQ2CY140** Hits to lead (O. Taboureau) (1 ECTS)

**Bloc UE4 - STAGES EN ALTERNANCE (8 ECTS), (A-C Camproux)**

- **BQ2CT200** Stage 1 (2 semaines) (A-C. Camproux)
- **BQ2CY210** Stage 2 (2 semaines en novembre) (A-C. Camproux)
- **BQ2CY210** Stage 2bis (2 mois) (A-C. Camproux),

**Bloc UE5 - Projet de criblage haut débit (2 ECT) (G. Moroy)**

**BQ2CY190** Application de criblage haut-débit (G. Moroy) (2 ECTS)

**MASTER 2 - SEMESTRE 4 (30 ECTS)**

**Bloc UE6 - Modules (3ECTS) (A-C. Camproux)**

**UE BQ4DY010** Conception et gestion d'un projet de recherche (3 ECTS)

Ou **BQ2DC040** Liste UE à choix Parcours M1 BIB-IPFB-ISDD (3 ECTS)

**Bloc UE8 - AP- BQ2DE060 Bilan et perspective stage recherche et projet Drug design (6 ECTS) (A-C. Camproux)**

- **3-Projets en Drug design**
- **Bilan du projet de recherche**
- **Analyse de données massives en drug design**

**Bloc UE7-BQ2DT030 Stage 3 (avril-mai) (A-C. Camproux)**

**Bloc UE9- BQ2DT070 Stage 4 en alternance (juin-août)**

**(stages 3 & 4: 21 ECTS) (A-C Camproux)**

Les périodes d'alternance (stages) en entreprise ont lieu durant toute l'année

## MASTER 2 - SEMESTRE 3 (30 ECTS)

### BLOC UE 0 : REMISE A NIVEAU

Responsables : A-C Camproux

#### ECUE 001- BQAAY000- Bases de Unix et R

Responsables : L. Regad & G. Moroy

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

**Enseignants** : L. Regad, O. Taboureau, K. Audouze, S. Murail

#### **Programme**

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

Acquérir les bases de l'utilisation du système d'exploitation Unix et du logiciel R.

**Compétences visées** : Se familiariser avec Unix et R et être le plus autonome possible au cours des sessions pratiques d'informatique, de bioinformatique et de statistiques.

#### ECUE 002- BQ2CY020 – Mise à niveau en Toxicologie (Biochimie) -Méthodologie

Responsable : A-C CAMPROUX

**Intitulé** : Mise à niveau Toxicologie (Biochimie)-Méthodologie

**Enseignants** : J. Dairou, V Arluison, F. Rodrigues, N. Triballeau, A. Badel, A-C Camproux

#### **Programme** :

Le but du cours est d'initier les étudiants à différentes méthodes expérimentales permettant de détecter et caractériser des interactions moléculaires, de leur présenter des outils en biochimie, nécessaires à la compréhension du drug design : Le « drug designer » est en général à l'interface entre le biologiste, le clinicien et le chimiste. Il doit donc avoir une initiation aux méthodes biophysiques utilisées dans des projets de « drug design ». Pour la modélisation in silico en drug design, des biostatistiques de base sont un prérequis crucial.

**\* Nécessaire en Toxicologie et biochimie** (J. Dairou, V Arluison, F. Rodrigues)

Le « drug designer » doit 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.

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 Transfert".

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...).

**\* Rappels de Biostatistique, R et biostatistique de base (A. Badel, A-C Camproux)**

Formation en R et Biostatistique aux étudiants pour manipuler et analyser des données. A l'issue de la formation, le but est que les étudiants sont à même de déterminer l'analyse statistique qui peut répondre à la question biologique posée et mettre en œuvre cette analyse. Interpréter et conclure sur les résultats statistiques et biologiques de leur étude

Rappels de probabilités, introduction aux biostatistiques

- Estimation et inférence statistique
- Tests classiques, test de Student, test du Chi<sup>2</sup>,
- Test du coefficient de corrélation de Pearson et régression linéaire simple

Fundamentals of Biostatistics (Chapters [1,13]) en anglais (accessible sur internet) est un support adapté : <https://collegelearners.com/ebooks/fundamentals-of-biostatistics-8th-edition-pdf-free/>

**\* Nécessaire de chimie pour le drug design : (N. Triballeau)**

Le but du cours est d'initier les étudiants à différents outils en chimie, nécessaires à la compréhension du drug design méthodes et à la caractérisation des interactions moléculaires

Le « drug designer » est en général à l'interface entre le biologiste, le clinicien et le chimiste. Il doit donc avoir une initiation aux méthodes biophysiques et aux notions de chemical chemistry utilisées dans des projets de « drug design ».

Pharmacophore, Chemical chemistry toolbox,

“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) “

**Bloc UE1 - DATA ANALYSIS IN DRUG DESIGN (8 ECTS)**  
**Responsable : A-C. CAMPROUX**

**3 modules de Python à choix selon niveau : EC101 ou EC102 ou ECUE 103**

**EC 101 - BQAAY070- Programmation Python I (3 ECTS)**  
**Responsables : P. FUCHS & P. POULAIN**

**Intitulé** : Programmation Python I

**Enseignants** : P. Fuchs, P. Poulain, S. Murail

**Programme** :

- Principaux types 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

**Compétences visées** :

Former des bioinformaticiens à la programmation Python

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.

**Ou ECUE 102 - BQAAY080-Programmation Python 2 (3 ECTS)**  
**Responsables : P. FUCHS & P. POULAIN**

**Intitulé** : Programmation python 2

**Enseignants** : P. Fuchs, P. Poulain, S. Murail

**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 types 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

**Ou ECUE 103 - BQ2CY030-Projet Python (3 ECTS)**  
**Responsable : S. Murail**

**Intitulé : Projet Python (en anglais)**

**Enseignants : S. Murail**

Objectifs en termes de connaissances : a) Former à la programmation Python ou/et b) Effectuer des projets en python (niveau avancé dans le cadre de projet de drug design ou bioinformatique structurale).

**Programme :**

a. 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.

b. Être capable de développer un projet en Python dans le cadre de projet de drug design ou bioinformatique structurale.

**EC 103- BQ2CY050- Analyses de données et Drug Design (3 ECTS)**  
**Responsables : A-C CAMPROUX & L. REGAD**

**Intitulé : Analyses de données et Drug Design**

**Enseignants : A-C Camproux & L. Regad, O. Taboureau, F. Guyon**

**Programme :** Optimiser et combiner différentes méthodes d'apprentissage sur des jeux de données de drug design Exemple sur espace de molécules

- Méthodes non supervisées : descriptives ou exploratoires qui proposent des groupements en classes d'objets à la suite de calculs algorithmiques

Méthodes factorielles (Analyse en Composantes Principales) et Méthodes de classification (hiérarchique ou de partitionnement)

- Méthodes supervisées : explicatives et/ou prédictives :

Protocole de validation croisée, critère d'optimisation.

Modèle linéaire et PLS, knn, CART, Régression logistique

Présentation des SVM et ouverture vers le deep learning

**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. Aussi bien dans l'espace des cibles (application en structure-based) et des molécules (application en ligand-based) avec les problèmes particuliers associés, sélection de descripteurs et critère de sélection, optimisation, comparaison et robustesse des modèle en cross-validation.

Les applications et projets seront effectués avec différents packages du logiciel statistique R.

Evaluation : Des comptes-rendus bilans (comparaison) sur les méthodes non supervisées d'une part et sur les méthodes supervisées d'autre part + une présentation d'articles ou de chapitres de livre

**EC 104 - BQ2CY060 - Application en Drug Design & QSAR (1 ECTS)**  
**Responsables : O. TABOUREAU & L. REGAD**

**Intitulé** : Application en Drug Design & QSAR

**Enseignants** : O. Taboureau & L. Regad

**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 développer des filtres de chimiothèques à partir des méthodes supervisées. Application de ces filtres pour la recherche de nouveaux inhibiteurs d'une cible donnée Ce projet sera réalisé avec le logiciel statistique R.

**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

**EC 105 - BQ2CY070 - Séminaires et R&D (1 ECTS)**  
**Responsable : A-C CAMPROUX**

**Intitulé** : Séminaires et R&D

**Enseignant** : A-C Camproux, des anciens du Master ISDD, des futurs collègues ...

Programme : Ce module a pour objectif de permettre aux étudiants de comprendre au fonctionnement et les réseaux de recherche en ISDD, que cela soit au niveau académique ou en entreprise (start-up et grandes entreprises pharmaceutiques).

Des rencontres permettront aux étudiants d'échanger et de discuter avec des personnes du privés et de l'académique, confrontées au quotidien avec les problèmes de recherche d'actualité en drug design. Ces séminaires incluront des présentations de laboratoires reconnus en drug design, bioinformatique structurale et chemoinformatique, nationaux et internationaux, et selon les années des présentations de Plates-formes (RPBS, Orphanet), de thésards et anciens étudiants du Master, une participation à un congrès du domaine, des visites d'entreprises.

Partie 1 : Comment se faire un réseau : présentation de linkedIn, Groupe du master ISDD, créer un CV linkedIn, les sociétés savantes de chémoïnformatique et bioïnformatique...

Préparation de l'après Master : information sur le fonctionnement de la recherche en France et à l'étranger. Fonctionnement des écoles doctorales. Financements de thèse nationaux (Ecoles doctorales), européens et internationaux (DIM, ANR).

Partie 2 : Séminaires et communication : Des anciens étudiants ISDD viendront leur présenter leurs profession et parcours (Exemples d'obtention d'une bourse ministérielle par des étudiants des Masters ISDD), les étudiants rencontreront des intervenants professionnels (Sanofi ou Servier start-up ou Dassault Systèmes) qui leur présenteront leur entreprise et leurs fonctionnements, et/ou participation à un congrès scientifique (2021 : Congrès de la SFCI et GGM)



**Bloc UE2 -ANALYSE ET DYNAMIQUE MOLECULAIRE & DRUG (7 ECTS)**  
**Responsable : D. FLATTERS**

**EC 203 - BQ2CY090- Exploration structurale des protéines (3 ECTS)**  
**Responsable : L. REGAD**

**Intitulé** : Exploration structurale des protéines

**Enseignants** : L. Regad, Delphine Flatters, AC Camproux, F. Pierruccini, M. Bonomi

**Programme** :

Analyse structurale de la cible PRÉPARATION AU 3D- STRUCTURE-BASED

Optimiser une cible thérapeutique, modéliser les boucles d'une cible. Analyse de la structure des protéines et de leur variabilité au niveau global, locale et des poches. Recherche de poches druggables et de l'effet des mutations.

Compétences visées : 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

**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) Etude des mutations et de la variabilité structurale, (SA-Conf)
- 3) Identification-estimation des poches et leur druggabilité (Pockdrug)
- 4) Métadynamiques et dynamiques accélérées
- 5) MMPBSA

**CHOIX D'ECUE 202 ou ECUE 203 selon le niveau**

**ECUE 201 - BQ2CY100- Analyse dynamique des cibles I (2 ECTS)**  
**Responsable : D. FLATTERS**

**Intitulé** : Analyse dynamique des cibles I

**Enseignants** : D. Flatters, C. Etchesbest

**Programme** : Comprendre les notions théoriques gouvernant les techniques de modélisation moléculaire (champ de force, minimisation, dynamique moléculaire)

- 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)

**Compétences visées** : Modéliser un système moléculaire de base (une biomolécule dans l'eau). Savoir comment appliquer ces notions aux biomolécules (peptides, protéines, etc.)

Lecture critique une publication utilisant la modélisation moléculaire. Être capable d'effectuer un stage dans un laboratoire utilisant la dynamique moléculaire.

**ECUE 203 - BQ2CY110- Analyse dynamique des cibles II (2 ECTS)**  
**Responsable : G. MOROY**

**Intitulé** : Analyse dynamique des cibles II

**Enseignants** : G. Moroy

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

Etude de la flexibilité des protéines.

Analyse des résultats de simulation de dynamiques moléculaires.

**Objectifs en termes de connaissances** : Savoir appliquer les connaissances acquises pour l'étude de la dynamique de protéines à la modélisation d'une cible thérapeutique.

**ECUE 204 - BQ2CY080- Modélisation structurale et dynamique (2 ECTS)**  
**Responsables : G. MOROY & D. FLATTERS**

**Intitulé** : Modélisation structurale et dynamique

**Enseignants** : G. Moroy & D. Flatters

**Programme** : Génération et analyses des structures issues des trajectoires de simulation de dynamique moléculaire d'une protéine d'intérêt. Être capable de proposer et d'appliquer un protocole combinant étude structurale et dynamique des protéines. + MMPBSA

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

**Bloc UE3 - CRIBLAGE HAUT DEBIT : STRUCTURE & LIGAND-BASED (5 ECTS)**  
**Responsable : G. MOROY**

**ECUE 302 - BQ2CY130- Ligand-based (1 ECTS)**  
**Responsable : O. TABOUREAU**

**Intitulé : Ligand-based**

**Intervenants : O. Spérandio, G. Moroy, S. Murail, O. Taboureau**

**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 et d'effectuer un criblage virtuel ligand-based. Le programme comprend des parties

- Maîtrise des différents formats de fichier molécule et manipulation des formats PDB, **smile**, SMARTS, mol2, MDL-sdf, molécules 3D avec Pymol, Avantages, limitations et cadres d'utilisation de différents types de fichiers.
- Génération de modèles moléculaires tridimensionnels pour des petites molécules (1D/2D à 3D) et des calculs des descripteurs de ligands et transformation de format et de dimensions 2D à 3D à l'aide de logiciels (knime rdkit, frog et openbabel) (différents comportements : changement de Smart, isomère, tautomère).
- Visualisation des descripteurs, visualisation des molécules
- Pharmacophores & principales règles ADME/tox : Lipinski, Weber, Egan, ...  
Notion de Frequent, Hitter, Aggrégants, Fragments toxiques à l'aide FAFdrug,
- Criblage ligand-based, (notion de decoys)

**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), Comment passer du 1D-2D-3D ii) calculs des descripteurs de ligands, iii) les aspects pharmacocinétiques (ADME/tox) reposant sur des critères physico-chimiques spécifiques, iv) application d'un criblage en ligand-based.

**Des informations/ matériels pédagogiques de chemoinformatique de M1 (descripteurs MOE) sont mis à disposition des étudiants de la filière MB.**

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

**ECUE 301- BQ2CY120- Criblage Structure-based (3 ECTS)**  
**Responsable : G. MOROY**

**Intitulé : Structure-based**

**Responsable pédagogique : G. Moroy**

**Programme** : 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.

Présentation et utilisation de plusieurs programmes de docking et de criblage virtuel.

Autodock & Rdock, seed (fragment-based), un criblage sur une cible thérapeutique à l'aide @TOME-3

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

**EC 303- BQ2CY140- Hits to lead (1 ECTS)**  
**Responsable : O. TABOUREAU**

**Intitulé : Hits to lead**

**Intervenants : O. Taboureau & H. Xhaard**

**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.

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

## **PARCOURS ALTERNANCE MODULES SPECIFIQUES**

### **Bloc UE4 - STAGES EN ALTERNANCE (8 ECTS)**

**Responsable : A-C. Camproux**

**Trois périodes de STAGES EN ENTREPRISE au premier semestre**

#### **ECUE 4 - BQ2CY200 STAGE 1 (2 semaines)**

**Responsable : G. MOROY**

#### **ECUE 4 - BQ2CY210 STAGES 2 et 2 bis (2 semaines et 2 mois)**

**Responsable : G. MOROY**

**Responsable pédagogique : A-C. Camproux**

#### **Objectifs en termes de connaissances :**

Formation par la recherche dans un contexte de laboratoires (R&D) en drug design in silico.

Conduite d'un projet de recherche et développement dans le cadre du milieu professionnel la biologie, la chimie, bioinformatique, analyse de données, drug design in silico et l'informatique. Adaptation au milieu professionnel

Acquérir les compétences pour conduire un projet en Recherche et Développement combinant la biologie, la chimie et l'informatique dans un laboratoire ou une plate-forme dédiée au drug design in silico avec des interfaces médicales. S'adapter à un environnement de travail. Maîtriser des outils de communication.

- Stage 1 : 1 à 2 semaines en septembre
- Stage 2 puis 2 bis : 1 à 2 semaines en novembre puis 2 mois (décembre et mi-janvier)

Bilan sous la forme d'un rapport écrit sur le stage 1 et 2

Bilan sous la forme d'une présentation pour le stage 2bis

**Bloc UE5 - Projet de criblage haut débit (2 ECT)**  
**Responsable : G. Moroy**

**ECUE 5 - BQ2CY190 -Application de criblage haut-débit (2 ETCS)**  
**Responsable : G. MOROY**

**Intitulé : Application de criblage haut-débit**  
**Responsable pédagogique : G. Moroy**

**Programme :**

Application des connaissances acquises pour proposer des molécules inhibitrices d'une protéine cible.  
Analyse et préparation de la structure d'une protéine cible.  
Préparation d'une chimiothèque adéquate.  
Sélection et adaptation d'un protocole de criblage virtuel.

**Compétences visées :**

Utilisation et sélection des outils adéquats pour le criblage virtuel visant à proposer des molécules inhibitrices pour une protéine cible donnée.

## MASTER 2 - SEMESTRE 4 (30 ECTS)

### PARCOURS APPRENTISSAGE

#### Bloc UE 6 - PROJETS (3 ECTS)

#### PARCOURS APPRENTISSAGE

Responsable : A-C Camproux

BQ2DC040 Liste ECUE à choix Parcours M1 BIB-IPFB-ISDD (3 ECTS)

(Programmation web recommandé)

Ou

ECUE BQ4DY060 Conception et Gestion d'un Projet de Recherche (3 ECTS)

#### UE7 - BQ2DT030 STAGE 3 et 4 (21 ECTS)

#### PARCOURS APPRENTISSAGE

Responsables : A-C. Camproux

Intitulé : STAGE 3

Responsable pédagogique : A-C. Camproux

#### Objectifs en termes de connaissances :

Formation par la recherche dans un contexte de laboratoires (R&D) en drug design in silico.

- Stage 3 : 1 mois mi-janvier à mi-février & mi-avril à mi-juin

Bilan sous la forme d'un rapport

#### UE8 - BQ2DE060 Bilan et perspective stage recherche et projet Drug design (6 ECTS)

#### PARCOURS APPRENTISSAGE

Responsables : A-C. Camproux

Intitulé : Bilan et perspective stage recherche et projet Drug design

Responsable pédagogique : A-C. Camproux

- 3 Projets en Drug design
- Bilan du projet de recherche impliquant une synthèse, une réflexion sur les collaborations possibles et les perspectives du projet de recherche
- Approfondissement en Analyse de données, méthodes de docking ou dynamiques en drug design, adapté à la finalisation du travail d'alternats

#### Compétences visées :

- Capacité à élaborer un projet de recherche en ISDD
- Aptitude à conduire un projet de recherche en alternance
- Etablir une stratégie de veille scientifique

**PARCOURS APPRENTISSAGE**  
**UE9 - BQ2DT070 STAGE 4 (3 mois) (stage 3 et 4 : 21 ECTS)**  
**Responsable : A-C Camproux**

**Intitulé : Stage 4**

**Responsable pédagogique : A-C Camproux**

**Objectifs en termes de connaissances :**

Formation par la recherche dans un contexte de laboratoires (R&D) en drug design in silico.

**Compétences visées :**

Acquérir les compétences pour conduire un projet en Recherche et Développement combinant la biologie, la chimie et l'informatique dans un laboratoire ou une plate-forme dédiée au drug design in silico avec des interfaces médicales. S'adapter à un environnement de travail. Maîtriser des outils de communication.

**Rapport et soutenance avec des membres du jury de M1**

**Calendrier M2 ISDD-Macromolécules : année 2021 / 2022**

2021				2022											
SEPTEMBRE	OCTOBRE	NOVEMBRE	DECEMBRE	JANVIER	FEVRIER	MARS	AVRIL	MAI	JUIN	JUILLET	AOÛT	SEPTEMBRE	SEPTEMBRE		
1 M	1 V	1 L	1 S	1 M	1 M	1 M	1 V	1 D	1 M	1 V	1 L	1 J	1 J		
2 J	2 S	2 M	2 J	2 D	2 M	2 M	2 S	2 L	2 J	2 S	2 M	2 V	2 V		
3 V	3 D	3 M	3 V	3 L	3 J	3 J	3 D	3 M	3 V	3 D	3 M	3 S	3 S		
4 S	4 L	4 J	4 S	4 M	4 V	4 V	4 L	4 M	4 S	4 L	4 J	4 D	4 D		
5 D	5 M	5 V	5 D	5 M	5 S	5 S	5 M	5 J	5 D	5 M	5 V	5 L	5 L		
6 L	6 M	6 S	6 L	6 J	6 D	6 D	6 M	6 V	6 L	6 M	6 S	6 M	6 M		
7 M	7 J	7 D	7 M	7 V	7 L	7 L	7 J	7 S	7 M	7 J	7 D	7 M	7 M		
8 M	8 V	8 L	8 M	8 S	8 M	8 M	8 V	8 D	8 M	8 V	8 L	8 J	8 J		
9 J	9 S	9 M	9 J	9 D	9 M	9 M	9 S	9 L	9 J	9 S	9 M	9 V	9 V		
10 V	10 D	10 M	10 V	10 L	10 J	10 J	10 D	10 M	10 V	10 D	10 M	10 S	10 S		
11 S	11 L	11 J	11 S	11 M	11 V	11 V	11 L	11 M	11 S	11 L	11 J	11 J	11 J		
12 D	12 M	12 V	12 D	12 M	12 S	12 S	12 M	12 J	12 D	12 M	12 V	12 V	12 V		
13 L	13 M	13 S	13 L	13 J	13 D	13 D	13 M	13 V	13 D	13 L	13 M	13 S	13 S		
14 M	14 J	14 D	14 M	14 V	14 L	14 L	14 J	14 S	14 M	14 J	14 D	14 D	14 D		
15 M	15 V	15 L	15 M	15 S	15 M	15 M	15 V	15 D	15 M	15 V	15 L	15 J	15 J		
16 J	16 S	16 M	16 J	16 D	16 M	16 M	16 S	16 L	16 J	16 S	16 M	16 V	16 V		
17 V	17 D	17 M	17 V	17 L	17 J	17 J	17 D	17 M	17 V	17 D	17 M	17 S	17 S		
18 S	18 L	18 J	18 S	18 M	18 V	18 V	18 L	18 M	18 S	18 L	18 J	18 J	18 J		
19 D	19 M	19 V	19 D	19 M	19 S	19 S	19 M	19 J	19 D	19 M	19 V	19 V	19 V		
20 L	20 M	20 S	20 L	20 J	20 D	20 D	20 M	20 V	20 L	20 M	20 S	20 S	20 S		
21 M	21 J	21 D	21 M	21 V	21 L	21 L	21 J	21 S	21 M	21 J	21 D	21 D	21 D		
22 M	22 V	22 L	22 M	22 S	22 M	22 M	22 V	22 D	22 M	22 V	22 L	22 L	22 L		
23 J	23 S	23 M	23 J	23 D	23 M	23 M	23 S	23 L	23 J	23 S	23 M	23 M	23 M		
24 V	24 D	24 M	24 V	24 L	24 J	24 J	24 D	24 M	24 V	24 D	24 M	24 S	24 S		
25 S	25 L	25 J	25 S	25 M	25 V	25 V	25 L	25 M	25 S	25 L	25 J	25 J	25 J		
26 D	26 M	26 V	26 D	26 M	26 S	26 S	26 M	26 J	26 D	26 M	26 V	26 V	26 V		
27 L	27 M	27 S	27 L	27 J	27 D	27 D	27 M	27 V	27 L	27 M	27 S	27 S	27 S		
28 M	28 J	28 D	28 M	28 V	28 L	28 L	28 J	28 S	28 M	28 J	28 D	28 D	28 D		
29 M	29 V	29 L	29 M	29 S	29 S	29 S	29 V	29 D	29 M	29 V	29 L	29 L	29 L		
30 J	30 S	30 M	30 J	30 D	30 M	30 M	30 S	30 L	30 J	30 S	30 M	30 M	30 M		
31 D			31 V	31 L		31 J		31		31 D	31 M				

\*\*\* Réunion de rentrée de 14h00 à 15h00