

**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 Molécules Bioactives****ISDD - Design des Molécules Bioactives**

(Diplôme français ou double diplôme franco-italien pour les étudiants ayant effectué le M1 dans les Universités de Strasbourg et de degli studi di Milano)

**MASTER 1 – SEMESTRE 1 (30 ECTS) - Université de Strasbourg**

<b>BQ1AY010</b> Méthodologie (10 ECTS) Systèmes d'exploitation et réseaux Méthodes statistiques Chimie organique	G. Marcou, J.O. Dalbavie, N. Giuseppone
<b>BQ1AY020</b> Modélisation Moléculaire (8 ECTS) Basics of electronic structure calculations Molecular modelling Découverte de médicaments	Rachel Schurhammer
<b>BQ1AY030</b> Chemoinformatique (10 ECTS) Chemoinformatics 1 Chemoinformatics 2 Chemoinformatics 3	A. Varnek
<b>BQ1AU040</b> Communication (2 ECTS)	Faculté des Langues

**SEMESTRE 2 (30 ECTS) - Università Degli Studi di Milano**

<b>BQ1BY010</b> Programming in C (6 ECTS)	C. Lorenzo
<b>BQ1BY020</b> Structural Biology and enzymology (6 ECTS)	M. Vanoni
<b>BQ1BY030</b> Medicinal chemistry (6 ECTS)	L. Belvisi
<b>BQ1BY040</b> Simulation, Modelling and Biomolecules (6 ECTS)	S. Pieraccini
<b>BQ1BU050</b> Bioactive molecules or equivalent module (6 ECTS)	L. Belvisi
<b>BQ1BY050</b> Méthodes synthétiques en biotechnologie ou CHIM06 courses Ou <b>BQ1BE060</b> Bioinformatique & langage (si semestre Erasmus- diplôme français)	

**MASTER 1 – SEMESTRE 1 & 2 (60 ECTS) Università Degli Studi di Milano**

Master 1 à UNIMI		
CHIM/02	Physique Chimie A	9
CHIM/02 or CHIM/06	Physique Chimie B ou Chimie Organique A	9
CHIM/01 or CHIM/12  (6ECTS from the courses listed below)	- Chimie Analytique Environnementale (CHIM/01) - Chimie Electro-analytique Avancée (CHIM/01) - Application de photoluminescence et résonance magnétique en chimie inorganique et métallo-organique (CHIM/01) - Chimie Environnementale (CHIM/12)	6
	Libre choix (l'étudiant doit obtenir 6 ECTS en choisissant des enseignements proposés par l'université et en cohérence avec le projet d'éducation)	6
INF/01	Programmation en C	6
BIO/10	Biologie Structurale et Enzymologie	6
CHIM/08	Chimie Médicinale	6
CHIM/02	Simulation, Modélisation et Biomolécules	6
	Anglais	3
	Mémoire de Master (prova) final	3

**Parcours Molécules Bioactives**  
**ISDD - Design des Molécules Bioactives**

**MASTER 2 - SEMESTRE 3 (30 ECTS)**  
**Université de Paris**

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

**BQAAY010** Bases de Unix et R (Mise à niveau) (L. Regad)

**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 & drug design (7 ECTS) (D. Flatters)**

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

**BQ2CY100** Analyse dynamique des cibles I (D. Flatters) (2 ECTS) ou Selon niveau ou parcours

**BQ2CY110** Analyse dynamique des cibles II (G. Moroy) (2 ECTS)

**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 - Analyse de l'espace des macromolécules (4 ECTS) (A. Badel)**

**BQ1CY150** Analyse de données I (A. Badel & A-C Camproux)

**BQ1CY160** Comprendre les macromolécules (D. Flatters)

**Bloc UE5 - Préparation à la recherche en Drug Design (6 ECTS) (L. Regad)**

**BQ2CY170** 3-projets en Drug Design (L. Regad & O. Taboureau) (2 ECTS)

**BQ2CY180** Conception de projet recherche tutoré (A-C Camproux) (2 ECTS)

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

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

**STAGE (30 ECTS) (A-C. Camproux)**

**UE6- BQ2DY010** Préparation projet recherche tutoré (A-C Camproux & S. Murail) (3 ECTS)

**UE7- BQ2DT020** Stage recherche international ou en entreprise (A-C Camproux) (27 ECTS)

*Le M2 se déroule majoritairement en anglais. Le double diplôme franco-italien implique le M1 validé dans les Universités de Strasbourg et /ou degli studi di Milano*

## 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 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...).

**\* 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 EC 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 EC 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 EC 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.

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 chémoinformatique et bioinformatique...

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)

**Modalités d'évaluation** : Présence et fiche résumée de séminaires, inscription et CV sur linkedIn



**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'EC 202 ou EC 203 selon le niveau**

**EC 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.

**EC 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.

**EC 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**

**EC 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

**EC 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

**BLOC UE4 - Parcours RECHERCHE – MOLECULES BIOACTIVES**  
**ANALYSE DE L'ESPACE DES MACROMOLECULES (4 ECTS)**  
**Responsable : A. BADEL**

**EC 401- BQ1CY150- Analyse de données I (2 ECTS)**  
**Responsable : A. Badel**

**Intitulé : Analyse de données I , dédié au parcours « Molécules bioactives »**

**Enseignants pédagogiques : A. Badel, A-C. Camproux**

**Programme :**

Formation en analyse des données pour l'exploration statistique des données biologiques et la mise en place de méthodes de prédiction (machine learning), à l'aide du langage R.

Compétences visées : Formation en R et analyse de données non supervisées : Classification, méthodes factorielles (ACP), et supervisées : régressions logistique et linéaire, problème de sur-apprentissage et vérification des performances d'un modèle en apprentissage et validation

**Modalités d'évaluation :** 2 compte rendu de TP

**EC 402 - BQ1CY160- Comprendre les macromolécules (2 ECTS)**  
**Responsables : D. Flatters**

**Intitulé : Comprendre les macromolécules, dédié au parcours « Molécules bioactives »**

**Responsables pédagogiques : D. Flatters, G. Moroy**

**Programme :** Construction de modèles 3D de protéines par modélisation par homologie

- Structures 3D des macromolécules biologiques et visualisation sous Pymol.

Alignement de séquences. Comparaison des structures.

- L'homologie et la conservation du repliement

- Méthodes bioinformatiques de prédiction de la structure secondaire et tertiaire des macromolécules

- Construction de modèles 3D de protéines par modélisation par homologie

**Compétences visées :** Structures 3D des macromolécules biologiques et visualisation sous Pymol.

Maitriser les méthodes de prédiction de la structure protéique et ARN et de la modélisation comparative pour établir des modèles structuraux de macromolécules, et évaluer la pertinence d'un modèle 3D.

## BLOC UE5. PREPARATION A LA RECHERCHE EN DRUG DESIGN (6 ECTS)

Responsable : L. REGAD

### EC 501-BQ2CY170 - 3-projets en Drug Design tutoré (2 ECTS)

Responsables : L. Regad & O. Taboureau

**Intitulé** : 3-projets en Drug Design tutoré, dédié aux parcours recherche

**Enseignants** : L. Regad, O. Tabourea, G. Moroy, S. Murail, O. Taboureau, AC Camproux, S. Pasquali, D. Flatters,

Les blocs d'UE principales du premier semestre incluent des modules de formation et un module de projet. Ces différents projets ont pour but de proposer l'analyse (et dynamique) d'une cible protéique et la sélection, analyse et criblage des molécules candidates à la fixation de cette cible, l'amarrage moléculaire des partenaires sur un même système traité tout au long du semestre et dans les différents projets correspondant aux ECUE: « BQ2CY060 Application en Drug Design & QSAR + BQ2CY080 Modélisation structurale et dynamique + BQ2CY190 Application de criblage haut-débit », en lien avec d'autres modules (BQ2CY090 Exploration structurale des protéines, BQ2CY130 Ligand-based, UE Hits to lead ...).

Dans cet ECUE3-projets en Drug Design », les étudiants (de façon individuelle) devront analyser de façon combinée et synthétiser les résultats de ces différents projets) dans un projet intégré et complet de drug design in silico.

#### **Programme** :

Une analyse intégrée des résultats des différents projets [combinant la modélisation moléculaire sur une cible pour évaluer sa flexibilité, la sélection des molécules candidates par des approches de filtrage statistique pour créer une chimiothèque optimisée et du criblage virtuel (ligand-based et structure-based) de la cible par ses molécules pour prédire les molécules inhibitrices à partir de la chimiothèque optimisée], sera effectuée par les étudiants afin qu'ils acquièrent une expérience pratique sur un projet de drug design in silico. Cette cible et molécules sont traitées et analysées de façon concrète sous la forme de projets ou compte-rendu durant différents modules du semestre. 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.

#### **Compétences visées** :

- Savoir appliquer et analyser et combiner les différentes étapes d'un protocole de drug design  
Connaître un protocole de drug design pour identifier de nouveaux inhibiteurs d'une cible d'intérêt  
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.

Dans le cadre de ce module, selon les années, si le Grand Challenge D3R est proposé, 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>

**EC 502 - BQ2CY180 - Conception de projet recherche tutoré I (2 ECTS)**  
**Responsables : A-C. Camproux**

**Intitulé : Conception de projet recherche tutoré, dédié aux parcours recherche**  
**Responsables pédagogiques : A-C Camproux**

**Programme** : Préparation du stage \*:

- Construire ses réseaux de recherche : présentation de linkedIn, Groupe du master ISDD, créer un CV linkedIn, contacter les anciens (LinkedIn, Facebook), les sociétés de chimoinformatique et bioinformatique.

*Comment faire une présentation orale, un rapport de stage, structurer une publication ?*

- Préparation du sujet de stage de recherche, impliquant un travail bibliographique, une réflexion sur les collaborations possibles. Rédaction du sujet de stage en un format de 3 à 4 pages

**Compétences visées** :

Compréhension par les étudiants de ce qu'implique un projet de recherche. Réflexion, préparation de leur sujet de recherche de stage, nécessitant un travail bibliographie.

\* Vous pouvez consulter le Pôle de l'Orientation et de la Professionnalisation <https://u-paris.fr/orientation-et-insertion/>

**EC 503- 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)

**STAGE (30 ECTS)**  
**Responsable : A-C. Camproux**

**UE6 - BQ1DY010- Préparation projet recherche tutoré II (3 ECTS)**  
**Responsables : A-C. Camproux, S. Murail**

**Intitulé : Préparation projet recherche tutoré**  
**Responsables pédagogiques : A-C. Camproux, S. Murail**

**Programme** : En préparation du sujet de stage de recherche, une réflexion sur les collaborations possibles et l'intégration des différents modules d'in silico suivis en Master pour un projet de recherche étendu de trois années. En préparation du sujet de stage de recherche, impliquant un travail bibliographique, une réflexion sur les collaborations possibles et l'intégration des principaux modules d'in silico suivis en Master pour le projet de recherche. Budgétisation du projet. Des binômes de tuteurs les guident dans ce travail.

### **Evaluations**

Les étudiants préparent une fiche de travail pour les entretiens, un rapport long (maximum 10 pages) en amont du stage afin de le préparer au mieux. Deux réunions de tutorat de discussions et de conseils pour la préparation de ce projet sont proposées avec les tuteurs au cours du semestre 1 et 2.

De plus un bilan (de 2 à 3 pages) est demandé à de mi-parcours du stage en mars.

**UE7 - BQ1DT020- Stage recherche international ou en entreprise (27 ECTS)**  
**Responsable : A-C. Camproux**

**Intitulé : Stage recherche international ou en entreprise**  
**Responsable pédagogique : A-C. Camproux**

**Programme** : Stage en laboratoire ou travail bibliographique équivalent

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

**Le M2 se déroule majoritairement en anglais. Le double diplôme franco-italien implique le M1 validé dans les Universités de Strasbourg et /ou degli studi di Milano**