

**Università di Parigi
(2021-2025)**

ELENCO DETTAGLIATO DI MASTER 2 ECU

BIOINFORMATICA - ISDD: Progettazione di farmaci in silico

Nel programma del Master BI-ISDD sono offerti due percorsi, un percorso "ISDD-Macromolecule Modelling" nella ricerca (formazione iniziale, FI) o formazione alternata (formazione alternata FA) e un percorso "ISDD-Bioactive Molecules" nella ricerca. Ognuno di questi due corsi offre la possibilità di ottenere una doppia laurea (francese-russo o francese-italiano).

I blocchi principali delle unità didattiche (TU) comprendono diversi moduli (ECUE) tra cui un modulo di progetto. Lo scopo di questi diversi progetti è di analizzare (in struttura e flessibilità) un bersaglio proteico e di selezionare molecole candidate per il legame di questo bersaglio, e infine di modellare e simulare la loro interazione e docking molecolare. Questi progetti corrispondono alle ECUE: "BQ2CY060 Application in Drug Design & QSAR + BQ2CY080 Structural and dynamic modelling + BQ2CY190 Application of high-throughput screening", in connessione con le altre ECUE (BQ2CY090 Structural exploration of proteins, BQ2CY130 Ligand-based, ecc.)

Nell'ECUE "BQ2CY170 3-projects in Drug Design", gli studenti dovranno poi analizzare in modo combinato i risultati di questi diversi progetti complementari in un progetto integrato (individuale) di Drug Design in Silico.

Viene presentata la sintesi e poi il contenuto dettagliato delle UE.

RIASSUNTO DEL MASTER BIOINFORMATICA-ISDD (2021-2025)**Université de Paris - Corso di molecole bioattive****ISDD - Progettazione di molecole bioattive**

(Diploma francese o doppio diploma franco-italiano per gli studenti che hanno completato il M1 presso le Università di Strasburgo e degli studi di Milano)

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

BQ1AY010 Metodologia (10 ECTS) Sistemi operativi e reti Metodi statistici Chimica organica	G. Marcou, J.O. Dalbavie, N. Giuseppone
BQ1AY020 Modellazione molecolare (8 ECTS) Fondamenti del calcolo della struttura elettronica Modellazione molecolare Scoperta di farmaci	Rachel Schurhammer
BQ1AY030 Chemioinformatica (10 ECTS) Chemioinformatica 1 Chemioinformatica 2 Chemioinformatica 3	A. Varnek
BQ1AU040 Comunicazione (2 ECTS)	Facoltà di Lingue

MASTER 1 - SEMESTRE 2 (30 ECTS) - Università Degli Studi di Milano

BQ1BY010 Programmazione in C (6 ECTS)	C. Lorenzo
BQ1BY020 Biologia strutturale ed enzimologia (6 ECTS)	Sig. Vanoni
BQ1BY030 Chimica medicinale (6 ECTS)	L. Belvisi
BQ1BY040 Simulazione, modellazione e biomolecole (6 ECTS)	S. Pieraccini
BQ1BU050 Molecole bioattive o modulo equivalente (6 ECTS)	L. Belvisi
BQ1BY050 Metodi sintetici in biotecnologia o gare CHIM06 Oppure BQ1BE060 Bioinformatica e linguaggio (se semestre Erasmus - laurea francese)	

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

Master 1 all'UNIMI		
CHIM/02	Fisica Chimica A	9
CHIM/02 o CHIM/06	Fisica Chimica B o Chimica Organica A	9
CHIM/01 o CHIM/12 (6ECTS dai corsi elencati di seguito)	- Chimica analitica ambientale (CHIM/01) - Chimica elettro-analitica avanzata (CHIM/01) - Applicazione della fotoluminescenza e risonanza magnetica nella chimica inorganica e metallo-organica (CHIM/01) - Chimica ambientale (CHIM/12)	6
	Libera scelta (lo studente deve ottenere 6 ECTS scegliendo corsi proposti dall'università e coerenti con il progetto educativo)	6
INF/01	Programmazione in C	6
BIO/10	Biologia strutturale ed enzimologia	6
CHIM/08	Chimica Medica	6
CHIM/02	Simulazione, modellazione e biomolecole	6
	Inglese	3
	Tesi di master (prova) finale	3

Corso sulle *molecole bioattive*
ISDD - Progettazione di molecole bioattive

MASTER 2 - SEMESTRE 3 (30 ECT)
Università di Parigi

Blocco EU0 - Corso di aggiornamento (A-C. Camproux)

BQAAY010 Fondamenti di Unix e R (aggiornamento) (L. Regad)

BQ2CY021 Tossicologia - Aggiornamento della metodologia (A-C Camproux)

Blocco EU1 - Analisi dei dati nella progettazione di farmaci (8 ECTS) (A-C. Camproux)

BQAAY070 (programmazione Python1 (Fuchs & P. Poulain) (3 ECTS)

Oppure BQAAY080 Programmazione Python 2 o BQAAY030 Progetto Python (S. Murail) (3 ECTS)

BQ2CY050 Analisi dei dati nella progettazione dei farmaci (A-C Camproux & L. Regad) (3 ECTS)

BQ2CY060 Applicazione in Drug Design & QSAR (O. Taboureau & L. Regad) (1 ECTS)

BQ2CY070 Seminari e R&S (A-C Camproux) (1 ECTS)

Blocco EU2 - Analisi e dinamica molecolare e progettazione di farmaci (7 ECTS) (D. Flatters)

BQ2CY090 Esplorazione strutturale delle proteine (L. Regad) (3 ECTS)

BQ2CY100 Analisi dinamica degli obiettivi I (D. Flatters) (2 ECTS) o Secondo il livello o il percorso

BQ2CY110 Analisi dinamica degli obiettivi II (G. Moroy) (2 ECTS)

BQ2CY080 Modellazione strutturale e dinamica (G. Moroy & D. Flatters) (2 ECTS)

Blocco UE3 - Screening ad alta produttività: basato sulla struttura e sui ligandi (5 ECTS) (G. Moroy)

BQ2CY120 Basato sulla struttura (G. Moroy) (3 ECTS)

BQ2CY130 A base di ligandi (O. Taboureau) (1 ECTS)

BQ2CY140 Colpi di testa (O. Taboureau) (1 ECTS)

Blocco UE4 - Analisi spaziale delle macromolecole (4 ECTS) (A. Badel)

BQ1CY150 Analisi dei dati I (A. Badel & A-C Camproux)

BQ1CY160 Capire le macromolecole (D. Flatters)

Blocco EU5 - Preparazione alla ricerca nella progettazione di farmaci (6 ECTS) (L. Regad)

BQ2CY170 3-progetti in Drug Design (L. Regad & O. Taboureau) (2 ECTS)

BQ2CY180 Progetto di ricerca assistito (A-C Camproux) (2 ECTS)

BQ2CY190 Applicazione dello screening ad alta produttività (G. Moroy) (2 ECTS)

MASTER 2 - SEMESTRE 4 (30 ECTS)

INTERNSHIP (30 ECTS) (A-C. Camproux)

UE6- BQ2DY010 Preparazione di un progetto di ricerca con tutor (A-C Camproux & S. Murail) (3 ECTS)

UE7- BQ2DT020 Stage di ricerca internazionale o stage in azienda (A-C Camproux) (27 ECTS)

L'M2 si svolge principalmente in inglese. La doppia laurea franco-italiana comporta l'M1 convalidato nelle università di Strasburgo e/o degli studi di Milano

MASTER 2 - SEMESTRE 3 (30 ECT)

BLOCCO UE 0 : CORSO DI AGGIORNAMENTO

Persone responsabili : A-C Camproux

ECUE 001- BQAAY000- Fondamenti di Unix e R

Persone responsabili: L. Regad & G. Moroy

Titolo: Fondamenti di Unix e R (aggiornamento)

Personale docente: L. Regad, O. Taboureau, K. Audouze, S. Murail

Programma

Concetti fondamentali del sistema operativo Unix e del software R.

Acquisire le basi dell'uso del sistema operativo Unix e del software R.

Competenze mirate: acquisire familiarità con Unix e R ed essere il più autonomo possibile durante le sessioni pratiche di informatica, bioinformatica e statistica.

ECUE 002- BQ2CY020 - Aggiornamento in Tossicologia (Biochimica) -Metodologia

Responsabile: A-C CAMPROUX

Titolo: Aggiornamento della tossicologia (biochimica) - Metodologia

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

Programma :

L'obiettivo del corso è quello di introdurre gli studenti a diversi metodi sperimentali per rilevare e caratterizzare le interazioni molecolari e per introdurli agli strumenti biochimici necessari per comprendere la progettazione dei farmaci. Il progettista di farmaci è generalmente all'interfaccia tra il biologo, il clinico e il chimico. Il progettista di farmaci è generalmente all'interfaccia tra il biologo, il clinico e il chimico e deve quindi avere un'introduzione ai metodi biofisici utilizzati nei progetti di progettazione di farmaci. Per la modellazione in silico nella progettazione di farmaci, la biostatistica di base è un prerequisito fondamentale.

Necessario in tossicologia e biochimica (J. Dairou, V Arluison, F. Rodrigues)

Il progettista di farmaci deve avere un'introduzione ad alcuni metodi biofisici usati frequentemente nei progetti di progettazione di farmaci. Esiste una vasta gamma di metodi biofisici che permettono lo studio delle interazioni proteina/proteina o proteina/ligando definendo la zona di contatto o caratterizzando le costanti termodinamiche e/o cinetiche che governano l'interazione.

Saranno trattati i metodi per comprendere i principi di base della termodinamica, dello scattering e dei metodi ottici. In particolare, alcune tecniche fisico-chimiche come la dispersione della luce, metodi ottici, dicroismo lineare e circolare, fluorescenza e spettroscopie UV-visibili. Inoltre, il corso introdurrà altri tre metodi sperimentali per l'identificazione e la caratterizzazione delle interazioni delle biomolecole in vitro: Risonanza magnetica nucleare, Calorimetria di titolazione isoterma (ITC), FRET, acronimo di "Fluorescence Resonance Energy Transfer", e BRET, acronimo di "Bioluminescence Resonance Energy Transfer

I documenti che utilizzano altri approcci fondamentali per la progettazione di farmaci come la Risonanza Plasmonica di Superficie (SPR) e i metodi immunologici (ELISA, GST pulldown assays) saranno analizzati e presentati dagli studenti. Il corso prevede lezioni di enzimologia incentrate sullo studio delle interazioni tra enzimi e ligandi (substrati, inibitori, effettori allosterici...).

*** Promemoria di biostatistica, R e biostatistica di base (A. Badel, A-C Camproux)**

Formazione in R e biostatistica per gli studenti per manipolare e analizzare i dati. Alla fine della formazione, l'obiettivo è che gli studenti siano in grado di determinare l'analisi statistica che può rispondere alla domanda biologica posta e implementare questa analisi. Interpretare e concludere sui risultati statistici e biologici del loro studio

Richiamo della probabilità, introduzione alla biostatistica

- Stima e inferenza statistica
- Test classici, test t di Student, test Chi²,
- Test del coefficiente di correlazione di Pearson e regressione lineare semplice

Fundamentals of Biostatistics (Capitoli [1,13]) in inglese (disponibile su internet) è un mezzo adatto:

<https://collegelearners.com/ebooks/fundamentals-of-biostatistics-8th-edition-pdf-free/>

Kit di chimica per la progettazione di farmaci: (N. Triballeau)

L'obiettivo del corso è di introdurre gli studenti ai vari strumenti chimici necessari per comprendere i metodi di progettazione dei farmaci e per caratterizzare le interazioni molecolari

Il progettista di farmaci è generalmente all'interfaccia tra il biologo, il clinico e il chimico. Devono quindi avere un'introduzione ai metodi biofisici e ai concetti di chimica chimica utilizzati nei progetti di progettazione di farmaci.

Farmacofori, Cassetta degli attrezzi della chimica,

"Atomi utili per i farmaci, ibridazione, funzioni chimiche, eteroaromatici, famiglie di farmaci nomi IUPAC & nomenclature Isomeri, tautomeri Stereochimica, pseudo stereochimica pKa di gruppi comuni, gruppi più

reattivi Conformazioni preferite

di gruppi importanti (3, 4, 5 e 6 anelli saturi, ammidi, solfonammide, bifenili) - Introduzione all'analisi della coppia molecolare abbinata - Elementi di IP (proprietà intellettuale), SciFinder (software di interrogazione del database CAS) "

Blocco UE1 - ANALISI DEI DATI NELLA PROGETTAZIONE DEI FARMACI (8 ECTS)

Persona responsabile: A-C. CAMPROUX

3 moduli Python da scegliere a seconda del livello: EC101 o EC102 o EC 103

ECUE 101 - BQAAY070- Programmazione Python I (3 ECTS)

Persone responsabili: P. FUCHS & P. POULAIN

Titolo: Programmazione Python I

Insegnanti: P. Fuchs, P. Poulain, S. Murail

Programma :

- Principali tipi di dati (interi, float, liste, stringhe, dizionari, tuple)
- Cicli, confronti, test
- Moduli
- Gestione di input/output con i file
- Funzioni
- Espressioni regolari
- Nozione di classi in Python

Competenze mirate:

Formazione di bioinformatici nella programmazione Python

Conoscere i principali concetti relativi alla programmazione Python.

Essere in grado di scrivere programmi (i) per analizzare grandi quantità di dati, (ii) per produrre dati (es. simulazione di un sistema).

Essere in grado di sviluppare/debuggare un programma in Python.

ECUE 102 - BQAAY080-Python Programming 2 (3 ECTS)

Persone responsabili: P. FUCHS & P. POULAIN

Titolo: programmazione Python 2

Insegnanti: P. Fuchs, P. Poulain, S. Murail

Obiettivi in termini di conoscenza: formare bioinformatici nella programmazione Python. Acquisire autonomia nello sviluppo di un programma Python. Python è il linguaggio di programmazione più usato oggi in bioinformatica, in particolare per l'analisi dei dati. È molto richiesto nei laboratori, ma anche nelle aziende private.

Competenze mirate: Conoscere i concetti principali relativi alla programmazione Python.

Essere in grado di scrivere programmi (i) per analizzare grandi quantità di dati, (ii) per produrre dati (es. simulazione di un sistema).

Essere in grado di sviluppare/debuggare un programma in Python.

Programma :

Principali tipi di dati (interi, float, liste, stringhe, dizionari, tuple)

- Cicli, confronti, test
- Moduli
- Gestione di input/output con i file
- Funzioni
- Espressioni regolari

Nozione di classi in Python

ECUE 103 - BQ2CY030-Progetto Python (3 ECTS)
Responsabile: S. Murail

Titolo: progetto Python (in inglese)

Insegnanti: S. Murail

Obiettivi in termini di conoscenza: a) Formazione nella programmazione Python o/e b) Realizzazione di progetti in Python (livello avanzato nel contesto della progettazione di farmaci o progetti di bioinformatica strutturale).

Programma :

a. Conoscere i principali concetti relativi alla programmazione Python.

Essere in grado di scrivere programmi (i) per analizzare grandi quantità di dati, (ii) per produrre dati (es. simulazione di un sistema). Essere in grado di sviluppare/debuggare un programma in Python.

Essere in grado di sviluppare un progetto in Python nel contesto di un progetto di progettazione di farmaci o di bioinformatica strutturale.

ECUE 103- BQ2CY050- Analisi dei dati e progettazione di farmaci (3 ECTS)
Persone responsabili: A-C CAMPROUX & L. REGAD

Titolo: Analisi dei dati e progettazione di farmaci

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

Programma: ottimizzazione e combinazione di diversi metodi di apprendimento su dataset di progettazione di farmaci Esempio sullo spazio delle molecole

- Metodi non supervisionati: metodi descrittivi o esplorativi che propongono raggruppamenti in classi di oggetti in seguito a calcoli algoritmici

Metodi fattoriali (analisi delle componenti principali) e metodi di classificazione (gerarchici o di partizione)

- Metodi supervisionati: esplicativi e/o predittivi:

Protocollo di convalida incrociata, criteri di ottimizzazione.

Modello lineare e PLS, knn, CART, regressione logistica

Presentazione di SVM e apertura all'apprendimento profondo

Obiettivi della conoscenza: insegnare agli studenti a combinare e ottimizzare diversi metodi di apprendimento non supervisionati e supervisionati per analizzare i dati di progettazione dei farmaci. Sia nello spazio del bersaglio (applicazione basata sulla struttura) che nello spazio della molecola (applicazione basata sul ligando) con i problemi particolari associati, selezione dei descrittori e criteri di selezione, ottimizzazione, confronto e robustezza dei modelli in cross-validazione.

Le applicazioni e i progetti saranno realizzati con diversi pacchetti del software statistico R.

Valutazione: rapporti di revisione (confronto) sui metodi non supervisionati da un lato e metodi supervisionati dall'altro + presentazione di articoli o capitoli di libri.

ECUE 104 - BQ2CY060 - Applicazione nella progettazione di farmaci e QSAR (1 ECTS)
Responsabili: O. TABOUREAU & L. REGAD

Titolo: Applicazione nella progettazione di farmaci e QSAR

Insegnanti: O. Taboureau & L. Regad

Programma :

Lo scopo di questo corso è di applicare le varie tecniche non supervisionate e supervisionate viste nel corso per sviluppare un modello QSAR per prevedere l'attività di piccole molecole per un dato bersaglio. Questi modelli saranno poi utilizzati per sviluppare filtri di librerie chimiche dai metodi supervisionati. Applicazione di questi filtri alla ricerca di nuovi inibitori di un dato bersaglio. Questo progetto sarà realizzato con il software statistico R.

Competenze mirate; implementazione di un protocollo per identificare il miglior modello QSAR per prevedere l'attività di una molecola.

Sviluppo di filtri di librerie chimiche come parte di un progetto di *progettazione di farmaci*.

Sviluppo di script R per lo sviluppo e l'ottimizzazione di modelli supervisionati.

EC 105 - BQ2CY070 - Seminari e R&S (1 ECTS)
Responsabile: A-C CAMPROUX

Titolo: Seminari e R&S

Insegnante : A-C Camproux, ex allievi del Master ISDD, futuri colleghi.

Programma: Questo modulo mira a permettere agli studenti di comprendere il funzionamento e le reti della ricerca ISDD, sia a livello accademico che nelle aziende (start-up e grandi aziende farmaceutiche). Gli incontri permetteranno agli studenti di scambiare e discutere con persone del settore privato e accademico, che si confrontano con gli attuali problemi di ricerca nella progettazione di farmaci. Questi seminari includeranno presentazioni di laboratori riconosciuti a livello nazionale e internazionale di progettazione di farmaci, bioinformatica strutturale e chemioinformatica, e, a seconda dell'anno, presentazioni di piattaforme (RPBS, Orphanet), studenti di dottorato ed ex studenti di master, partecipazione a una conferenza del settore e visite aziendali.

Parte 1: Come fare rete: presentazione di linkedIn, ISDD Master's Group, creare un CV linkedIn, società colte in chemioinformatica e bioinformatica...

Prepararsi al dopo-Master: informazioni sul funzionamento della ricerca in Francia e all'estero. Funzionamento delle scuole di dottorato. Finanziamenti nazionali (scuole di dottorato), europei e internazionali (DIM, ANR) per tesi.

Parte 2: Seminari e comunicazione: gli alumni dell'ISDD verranno a presentare la loro professione e la loro carriera (Esempi di ottenimento di una borsa di studio ministeriale da parte degli studenti del Master ISDD), gli studenti incontreranno relatori professionisti (Sanofi o Servier start-up o Dassault Systèmes) che presenteranno la loro azienda e le sue operazioni, e/o la partecipazione a un congresso scientifico (2021: Congresso SFCI e GGM)

Metodi di valutazione: Foglio riassuntivo delle presenze e dei seminari, registrazione e CV su linkedIn

Blocco UE2 - ANALISI E DINAMICA MOLECOLARE E DROGA (7 ECTS)
Responsabile: D. FLATTE

ECUE 203 - BQ2CY090- Esplorazione strutturale delle proteine (3 ECTS)
Responsabile: L. REGAD

Titolo: Esplorazione strutturale delle proteine

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

Programma :

Analisi strutturale del bersaglio PREPARAZIONE PER LA STRUTTURA 3D-BASATA

Ottimizzazione di un bersaglio terapeutico, modellazione dei loop del bersaglio. Analisi della struttura e della variabilità delle proteine a livello globale, locale e delle tasche. Ricerca di tasche drogabili e l'effetto delle mutazioni.

Competenze mirate: Fornire agli studenti le basi per l'esplorazione avanzata della struttura delle proteine in preparazione alla ricerca di composti attivi

Analisi delle macromolecole in 3D

- 1) Costruzione di modelli di proteine 3D tramite modellazione omologica e allineamento avanzato di sequenze (modeller, pymol), ottimizzazione dei loop
- 2) Studio di mutazioni e variabilità strutturale, (SA-Conf)
- 3) Identificazione-stima delle tasche e della loro drogabilità (Pockdrug)
- 4) Metadinamica e dinamica accelerata
- 5) MMPBSA

SCELTA DI EC 202 o EC 203 a seconda del livello

ECUE 201 - BQ2CY100- Analisi dinamica degli obiettivi I (2 ECTS)
Responsabile: D. FLATTE

Titolo: Analisi dinamica degli obiettivi I

Insegnanti: D. Latters, C. Etchesbest

Programma: comprensione dei concetti teorici che governano le tecniche di modellazione molecolare (campo di forza, minimizzazione, dinamica molecolare)

- Campo di forza semi-empirico e meccanica molecolare: descrizione delle forze di base (Potenziali armonici e torsionali, interazioni elettrostatiche, interazioni di van der Waals)
- Ottimizzazione della geometria molecolare (minimizzazione dell'energia)
- Simulazione di dinamica molecolare (MD) e analisi delle traiettorie (algoritmo e calcoli delle proprietà conformazionali)

Ogni tema sarà affrontato in modo teorico a lezione e in modo pratico in laboratorio (modellazione di una biomolecola in acqua con il software GROMACS)

Competenze mirate: Modellare un sistema molecolare di base (una biomolecola in acqua). Saper applicare queste nozioni alle biomolecole (peptidi, proteine, ecc.)

Letture critiche di una pubblicazione utilizzando la modellazione molecolare. Essere in grado di fare uno stage in un laboratorio che utilizza la dinamica molecolare.

ECUE 203 - BQ2CY110- Analisi dinamica degli obiettivi II (2 ECTS)
Responsabile: G. MOROY

Titolo: Analisi dinamica degli obiettivi II

Insegnanti: G. Moroy

Programma: sapere come selezionare gli strumenti bioinformatici appropriati per studiare la flessibilità di una proteina.

Studio della flessibilità delle proteine.

Analisi dei risultati della simulazione di dinamica molecolare.

Obiettivi in termini di conoscenza: Essere in grado di applicare le conoscenze acquisite nello studio della dinamica delle proteine alla modellazione di un target terapeutico.

ECUE 204 - BQ2CY080- Modellazione strutturale e dinamica (2 ECTS)
Leader: G. MOROY & D. FLATTERS

Titolo: Modellazione strutturale e dinamica

Insegnanti: G. Moroy & D. Flatters

Programma: Generazione e analisi di strutture da traiettorie di simulazione di dinamica molecolare di una proteina di interesse. Essere in grado di proporre e applicare un protocollo che combina studi strutturali e dinamici di proteine + MMPBSA

Competenze mirate: Comprendere e padroneggiare gli strumenti bioinformatici che aiutano nello studio strutturale e dinamico delle proteine.

Blocco UE3 - WIRELNESS AD ALTA VELOCITÀ: STRUTTURA & LIGAND-BASED (5 ECTS)

Responsabile: G. MOROY

ECUE 302 - BQ2CY130- basato sui ligandi (1 ECTS)

Direttore: O. TABOUREAU

Titolo: Basato sul ligando

Altoparlanti: O. Spérandio, G. Moroy, S. Murail, O. Taboureau

Programma: Lo scopo di questo corso è quello di fornire una formazione pratica nella preparazione in silico di librerie chimiche per lo screening virtuale, sulla base della struttura dei ligandi di riferimento e di eseguire lo screening virtuale basato sui ligandi. Il programma consiste nelle seguenti parti

- Padronanza dei diversi formati di file delle molecole e gestione di PDB, **smile**, SMARTS, mol2, MDL-sdf, molecole 3D con Pymol, Vantaggi, limitazioni e schemi per l'utilizzo di diversi tipi di file.
- Generazione di modelli molecolari tridimensionali per piccole molecole (da 1D/2D a 3D) e calcoli di descrittori di ligandi e trasformazione da formato e dimensioni 2D a 3D utilizzando software (knime rdkit, frog e openbabel) (diversi comportamenti: cambio di Smart, isomero, tautomero).
- Visualizzazione di descrittori, visualizzazione di molecole
- Farmacofori e principali regole ADME/tox: Lipinski, Weber, Egan, ...
Nozione di Frequent, Hitter, Aggregants, Toxic Fragments usando FAFdrug,
- Screening basato sul ligando, (nozione di esche)

Obiettivi di conoscenza: Apprendimento pratico della preparazione in silico di librerie chimiche per lo screening virtuale, basato sulla struttura di ligandi di riferimento che include parte i) generazione di modelli molecolari tridimensionali per piccole molecole (1D/2D a 3D), come passare da 1D-2D-3D ii) calcoli di descrittori di ligandi, iii) aspetti farmacocinetici (ADME/tox) basati su specifici criteri fisico-chimici, iv) applicazione di uno screening basato su ligandi

Le informazioni/materiali didattici di chemioinformatica M1 (descrittori MOE) sono messi a disposizione degli studenti MB.

Competenze mirate: generazione di librerie di composti e screening basato su ligandi

ECUE 301- BQ2CY120- Screening basato sulla struttura (3 ECTS)
Responsabile: G. MOROY

Titolo: basato sulla struttura
Direttore del corso: G. Moroy

Programma : L'obiettivo di questo corso è di presentare concetti teorici avanzati, algoritmi e programmi associati per la progettazione di molecole terapeutiche con approcci basati sulla struttura della proteina bersaglio. Tenendo conto della flessibilità della proteina e del ligando. Come agganciare i legami covalenti?

Studio di stabilità in dinamica molecolare dell'interazione proteina-ligando.

Presentazione e uso di diversi programmi di docking e screening virtuale.

Autodock & Rdock, seed (basato su frammenti), uno screening del target terapeutico utilizzando @TOME-3

Competenze mirate: comprendere e padroneggiare alcuni strumenti bioinformatici per aiutare a progettare molecole terapeutiche basate sulla struttura della proteina bersaglio.

ECUE 303- BQ2CY140- Hits to lead (1 ECTS)
Direttore: O. TABOUREAU

Titolo: Colpi di testa
Altoperanti: O. Taboureau & H. Xhaard

Programma: Diversi approcci sperimentali e metodi razionali di progettazione in silico possono essere utilizzati per trasformare un hit in un lead (diffrazione dei raggi X, NMR, chimica medicinale, SAR, QSAR, rescoring, simulazione molecolare, metodi basati sui ligandi e sui frammenti, ecc.)

Saranno discussi diversi esempi di ottimizzazione con applicazioni nelle malattie infettive, nel cancro, nelle malattie cardiovascolari e nel sistema riproduttivo.

Lo scopo dello screening è quello di identificare molecole con attività biologica di interesse terapeutico in relazione a un bersaglio terapeutico. L'high throughput, in silico o in vitro, permette di testare diverse migliaia di molecole a settimana. Lo screening farmacologico è il primo passo nel processo di scoperta di un farmaco. Le molecole identificate durante la fase iniziale di screening (hits) sono lontane dall'essere ancora dei farmaci. Il loro legame con il loro bersaglio è ancora troppo debole, quindi dovranno essere ottimizzati (piombi). Attraverso sottili e progressive trasformazioni della struttura della sostanza colpita, il chimico medicinale e il progettista di farmaci la metteranno in grado di legarsi più efficacemente al suo bersaglio. Tuttavia, questo aumento dell'affinità da solo non sarà sufficiente a rendere la chiave un candidato farmaco. Prima di essere valutato in modelli di efficacia animale e poi nell'uomo, il prodotto dovrà soddisfare diversi altri vincoli: a) specificità, b) biodisponibilità adeguata, c) proprietà farmacocinetiche appropriate, d) assenza di tossicità.

Competenze mirate: Gli studenti scopriranno, attraverso esempi specifici, le principali strategie per ottimizzare un tocco iniziale al candidato farmaco e alla molecola terapeutica commercializzata

BLOCCO UE4 - CORSO DI RICERCA - MOLECOLE BIOATTIVE
ANALISI DELLO SPAZIO DELLE MACROMOLECOLE (4 ECTS)
Responsabile : A. BADEL

ECUE 401- BQ1CY150- Analisi dei dati I (2 ECTS)
Responsabile: A. Badel

Rubrica: Analisi dei dati I, dedicata al percorso "Molecole bioattive"
Personale docente: A. Badel, A-C. Camproux

Programma :

Formazione in analisi dei dati per l'esplorazione statistica dei dati biologici e l'implementazione di metodi di predizione (machine learning), utilizzando il linguaggio R.

Competenze mirate: formazione in R e analisi dei dati non supervisionata: classificazione, metodi fattoriali (PCA), e supervisionata: regressioni logistiche e lineari, problema di overlearning e verifica delle prestazioni di un modello in apprendimento e validazione

Metodi di valutazione: 2 relazioni TP

ECUE 402 - BQ1CY160- Capire le macromolecole (2 ECTS)
Persone responsabili: D. Lusinga

Titolo: Capire le macromolecole, dedicato al percorso "Molecole bioattive"
Responsabili dell'educazione: D. Flatters, G. Moroy

Programma: costruzione di modelli di proteine 3D mediante modellazione omologica

- Strutture 3D di macromolecole biologiche e visualizzazione in Pymol.

Allineamento delle sequenze. Confronto delle strutture.

- Omologia e conservazione del folding

- Metodi bioinformatici per prevedere la struttura secondaria e terziaria delle macromolecole

- Costruzione di modelli di proteine 3D mediante modellazione omologica

Competenze mirate: strutture 3D di macromolecole biologiche e visualizzazione in Pymol. Padroneggiare i metodi di predizione della struttura di proteine e RNA e la modellazione comparativa per stabilire modelli strutturali di macromolecole, e valutare la rilevanza di un modello 3D.

BLOCCO UE5. PREPARAZIONE ALLA RICERCA SUL DESIGN DEI FARMACI (6 ECTS)

Responsabile: L. REGAD

ECUE 501-BQ2CY170 - tutorial su 3 progetti di progettazione di farmaci (2 ECTS) Persone responsabili: L. Regad & O. Tabourea

Titolo: tutorial su 3 progetti di Drug Design, dedicato ai corsi di ricerca

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

I principali blocchi UE del primo semestre includono moduli di formazione e un modulo di progetto. Questi diversi progetti mirano a proporre l'analisi (e la dinamica) di un bersaglio proteico e la selezione, l'analisi e lo screening di molecole candidate per il legame di questo bersaglio, il docking molecolare dei partner sullo stesso sistema trattato durante tutto il semestre e nei diversi progetti corrispondenti alle ECUE: "BQ2CY060 Application in Drug Design & QSAR + BQ2CY080 Modellazione strutturale e dinamica + BQ2CY190 Applicazione di screening ad alta produttività", in connessione con altri moduli (BQ2CY090 Esplorazione strutturale di proteine, BQ2CY130 Ligand-based, Hits to lead UE...).

In questo "ECUE3-Projects in Drug Design", gli studenti (individualmente) dovranno analizzare in modo combinato e sintetizzare i risultati di questi diversi progetti) in un progetto integrato e completo di progettazione di farmaci in silico.

Programma :

Un'analisi integrata dei risultati dei diversi progetti [che combina la modellazione molecolare su un bersaglio per valutare la sua flessibilità, la selezione di molecole candidate tramite approcci di filtraggio statistico per creare una libreria chimica ottimizzata e lo screening virtuale (basato su ligandi e struttura) del bersaglio da parte delle sue molecole per predire le molecole inibitrici dalla libreria chimica ottimizzata], sarà effettuata dagli studenti in modo che possano acquisire esperienza pratica su un progetto di progettazione di farmaci in silico. Questo obiettivo e le molecole sono trattati e analizzati in modo concreto sotto forma di progetti o relazioni durante diversi moduli del semestre. L'obiettivo di questo progetto è che gli studenti colleghino i diversi approcci studiati e i progetti ottenuti sullo stesso sistema per capire la complementarità e lo scopo di questi approcci per un progetto completo di progettazione di farmaci in silico.

Competenze mirate:

- Sapere come applicare e analizzare e combinare le diverse fasi di un protocollo di progettazione di un farmaco

Conoscere un protocollo di progettazione di farmaci per identificare nuovi inibitori di un bersaglio di interesse

Alla fine del semestre, gli studenti combinano e analizzano i risultati di diversi progetti ottenuti sullo stesso sistema target per capire la complementarità e lo scopo degli approcci studiati nel core curriculum M2. Sapere come sviluppare una pipeline ottimizzata per identificare nuovi inibitori di un dato target, ottimizzare e combinare i diversi strumenti necessari in un protocollo di progettazione di farmaci.

Come parte di questo modulo, a seconda dell'anno, se il D3R Grand Challenge è offerto, gli studenti hanno l'opportunità di partecipare al D3R Grand Challenge, che è la sfida internazionale di progettazione di farmaci ospitata dalla University of California, San Diego. Il suo obiettivo è quello di prevedere la posizione delle piccole molecole nel sito di legame di una data proteina e di prevedere l'affinità delle piccole molecole per quella stessa proteina. <https://drugdesigndata.org/about/grand-challenge>

ECUE 502 - BQ2CY180 - Progetto di ricerca assistita I (2 ECTS)
Persone responsabili: A-C. Camproux

Titolo: Disegno di un progetto di ricerca tutorato, dedicato ai corsi di ricerca
Supervisor del corso: A-C Camproux

Programma: Preparazione del corso *:

- Costruisci le tue reti di ricerca: presentazione di linkedIn, ISDD Master Group, crea un CV linkedIn, contatta gli alumni (LinkedIn, Facebook), le aziende di chemioinformatica e bioinformatica.
Come fare una presentazione orale, un rapporto di stage, strutturare una pubblicazione?
- Preparazione del tema del tirocinio di ricerca, con lavoro bibliografico, riflessione su possibili collaborazioni. Redazione del tema dello stage in un formato da 3 a 4 pagine

Competenze mirate:

La comprensione da parte degli studenti di cosa comporta un progetto di ricerca. Riflessione, preparazione dell'argomento di ricerca del loro stage, che richiede un lavoro bibliografico. Potete consultare il Pôle de l'Orientation et de la Professionnalisation <https://u-paris.fr/orientation-et-insertion/>

ECUE 503- BQ2CY190 - Applicazione dello screening ad alta produttività (2 ETCS)
Responsabile: G. MOROY

Titolo: Applicazione di screening ad alta produttività
Direttore del corso: G. Moroy

Programma :

Applicazione delle conoscenze acquisite per proporre molecole inibitrici per una proteina bersaglio.
Analisi e preparazione della struttura di una proteina bersaglio.
Preparazione di un'adeguata libreria chimica.
Selezione e adattamento di un protocollo di screening virtuale.

Competenze mirate:

Uso e selezione di strumenti appropriati per lo screening virtuale per proporre molecole inibitrici per una data proteina bersaglio.

MASTER 2 - SEMESTRE 4 (30 ECTS)

STAGE (30 ECTS)
Responsabile : A-C. Camproux

UE6 - BQ1DY010- Preparazione di un progetto di ricerca assistita II (3 ECTS)
Persone incaricate: A-C. Camproux, S. Murail

Titolo: Preparazione di un progetto di ricerca con tutoraggio
Responsabili dell'educazione: A-C. Camproux, S. Murail

Programma: In preparazione del tema del tirocinio di ricerca, una riflessione sulle possibili collaborazioni e l'integrazione dei diversi moduli in silico seguiti nel corso del Master per un progetto di ricerca triennale esteso. Nella preparazione del tema del tirocinio di ricerca, che comporta lavoro bibliografico, riflessione sulle possibili collaborazioni e integrazione dei principali moduli in silico seguiti nel corso del Master per il progetto di ricerca. Budgeting del progetto. Coppie di tutori li guidano in questo lavoro.

Valutazioni

Gli studenti preparano un foglio di lavoro per le interviste e una lunga relazione (massimo 10 pagine) prima del tirocinio per prepararla al meglio. Due incontri di tutoraggio per discutere e consigliare sulla preparazione di questo progetto sono proposti con i tutor durante il semestre 1 e 2.

Inoltre, una valutazione (2-3 pagine) è richiesta a metà del corso a marzo.

UE7 - BQ1DT020- Stage di ricerca internazionale (27 ECTS)
Persona responsabile: A-C. Camproux

Titolo: Stage internazionale di ricerca o business
Direttore del corso: A-C. Camproux

Programma: stage di laboratorio o lavoro bibliografico equivalente

Lo scopo del corso è di introdurre gli studenti alla ricerca in laboratori accademici o privati secondo il progetto internazionale dello studente, fortemente raccomandato per il corso di Macromolecole

Il Master 2 è condotto principalmente in inglese. Il doppio titolo franco-italiano implica il Master 1 convalidato nelle Università di Strasburgo e/o degli studi di Milano