****



Unité d’Enseignement 4

BANQUE DE QCMs

**CONCEPTION RATIONNELLE DU MEDICAMENT**

***Dr TERREUX***

**Question 1 :**

1. La mécanique moléculaire permet l’étude de la dynamique et de la réactivité moléculaire.
2. Les règles de Lipinski sont au nombre de cinq : masse moléculaire, ClogP, nombre de liaison hydrogène accepteur et donneur, nombre d’angles de rotations et pH.
3. Une des limites de la RMN 2D est que c’est une étude dans des milieux aqueux.
4. Le pharmacophore est un ensemble de fonctions chimiques dont les donneurs et les accepteurs de liaison hydrogène.
5. On peut faire un modèle par homologie de séquence et par drug design si la structure choisie comme référence a plus de 50% d’identité de séquence.

**Question 1 : CD**

1. FAUX La mécanique moléculaire permet l’étude de la dynamique moléculaire (étude des mouvements moléculaires), l’optimisation géométrique (tout comme la mécanique quantique), la simulation d’arrimage de petites molécules / récepteur et l’étude des interactions. Par contre, elle ne permet pas d’étudier la réactivité moléculaire (à l’inverse de la mécanique quantique).
2. FAUX Les règles de Lipinski sont bien au nombre de cinq mais le pH n’en fait pas parti. Le professeur rappelle en ED que ce qui est important à retenir pour les règles de Lipinski, c’est que ce sont le poids moléculaire, le ClogP … et non que le poids moléculaire doit être inférieur à 500 ou que le Clog P doit être compris entre -2 et 5.
3. VRAI Les autres limites sont que c’est une étude qui est très difficile et couteuse, c’est impossible à réaliser pour des structures très flexibles et la taille des structures doit être limitée.
4. VRAI Le pharmacophore est un ensemble de fonctions chimiques reparties dans l’espace nécessaires à l’activité de la molécule. Il existe 7 fonctions dont les fonctions hydrophobes (aliphatique), hydrophobes (aromatique), les charges négatives, les charges positives, les groupes ionisables, les donneurs de liaison Hydrogène et les accepteurs de liaison Hydrogène. Attention à ne pas confondre avec la liste des règles de Lipinski dont le nombre de liaisons H acceptrices et de liaisons H donneuses font partie.
5. FAUX On peut faire un modèle par homologie de séquence si la structure choisie comme référence a plus de 50% (même 30%) d’identité de séquence mais le taux d’identité requis pour le drug design est au moins de 70%.

**Question 2 :**

1. L’algorithme par gradient conjugué est le plus utilisé par les logiciels pour faire de l’optimisation géométrique.
2. Les logiciels de docking permettent presque tous aujourd’hui d’apporter une flexibilité complète au ligand et au récepteur.
3. Uniprot est une base de données constituée de 5 millions de séquences de protéines environ.
4. Protein Data Bank est une base de données de structures de protéines.
5. La méthode 3D-QSAR est une approche sans récepteur quantitative.

**Question 2 : ACDE**

1. VRAI L’optimisation géométrique est rendu possible par mécanique quantique et moléculaire. Son but est de trouver la meilleure conformation possible d’une molécule grâce à un procédé itératif permis par un algorithme comme celui à gradient conjugué.
2. FAUX Aujourd’hui les logiciels apportent presque tous de la flexibilité au ligand en le reconstituant à l’intérieur de site actif mais nous ne sommes pas encore à l’ère du tout flexible.
3. VRAI
4. VRAI
5. VRAI C’est un système de relation structure activité quantitatif que ne passe pas par la connaissance du récepteur.

**Question 3 :**

1. Le but de la modélisation moléculaire est de donner une représentation 3D de la structure de la molécule la plus proche de la réalité.
2. Le champ de force CHARMM est utilisé en mécanique quantique pour traiter les AA et les protéines.
3. Le docking fait partie des approches de modélisation moléculaire dites “sans récepteurs”.
4. La phase de calibration de la méthode relation structure-activité 2D nécessite un pool composé uniquement de molécules actives.
5. La minimisation énergétique d’un modèle moléculaire est un procédé itératif.

**Question 3 : AE**

1. VRAI Toute la difficulté vient du fait qu’il existe en thérapie une infinité de conformations possibles mais qu’en pratique, une molécule n’en prend qu’une seule, celle à plus bas niveau d’énergie.
2. FAUX Les champs de force sont utilisés en mécanique moléculaire (et non en mécanique quantique). Ils peuvent être généraux ou spécialisés (comme l’est CHARMM). Leur fonction est de permettre une minimisation de l’énergie interne de la molécule et ainsi de trouver la conformation 3D la plus probable.
3. FAUX Au contraire, on a besoin du récepteur pour cette méthode. On simule une interaction ligand-récepteur et la note selon des méthodes plus ou moins précises.
4. FAUX Pour la phase de calibration on a effectivement besoin de molécules actives mais aussi de molécules inactives. À chacune de ces molécules on attribuera des valeurs algébriques déterminées par un certain nombre de descripteurs prédéfinis et communs à toutes nos molécules. Puis on cherchera enfin la formule mathématique donnant la meilleure relation entre la structure (défini parles descripteurs) et l’activité que l’on connaît.
5. VRAI Item tombé au concours! Ça veut dire qu’on reproduit en boucle le même programme en modifiant à chaque tour quelques éléments afin d’arriver à une molécule hyperactive. Ceci passe parl’utilisation d’algorithmes complexes.

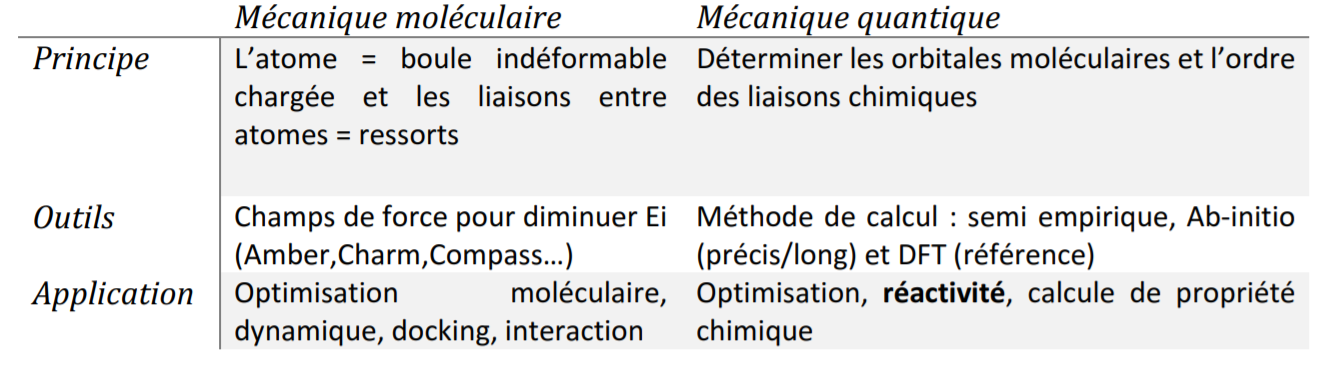
**Question 4 :**

Parmi les propositions suivantes concernant la conception rationnelle des médicaments, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Une molécule n’est intéressante que si elle remplit les 5 règles de Lipinski.
2. La modélisation moléculaire donne une représentation 3D de la molécule à modélisé dans des conditions définit par chimie calculatoire et visualisation graphique.
3. La mécanique moléculaire permet d’étudier la réactivité moléculaire alors que la mécanique quantique permet l’étude de la dynamique moléculaire.
4. La modélisation de molécule par homologie de séquence peut se faire à partir de 20% d’homologie entre les deux séquences.
5. La détermination de la structure moléculaire par l’approche structure/activité demande de connaitre au préalable la structure du récepteur.

**Question 4 : B**

1. Faux Les 5 règles de Lipinski donne un cadre pour la recherche de molécules actives. C’est-­‐à-­‐dire que si on cherche une molécule qui remplis ces règles a plus de chance d’être une bonne molécule thérapeutique. Cela ne veut pas dire qu’une molécule active qui ne remplis pas ces règles n’est pas intéressante.
2. Vrai La modélisation moléculaire s’inscrit d’un processus visant à obtenir une molécule active la plus optimisé possible.
3. Faux La mécanique moléculaire et la mécanique quantiques sont deux méthodes de chimie calculatoire. Il est important de savoir différencier ces deux méthodes.



Rem : La méthode de la mécanique moléculaire ne permet pas de couper et reformer les liaisons alors qu’avec la mécanique quantique c’est possible. C’est pour cela qu’on ne peut pas faire de la réactivité moléculaire avec la mécanique moléculaire.

1. Faux On fait de l’homologie de séquence à partir de 30%
2. Faux C’est une approche de modélisation sans récepteur. Cette méthode consiste à donner une valeur numérique à des molécules dont on connait la structure et l’activité pour créer une fonction modélisant la relation structure activité grâce à des descripteurs et des méthodes statistique (simple, PLS ou génétique).

**Question 5 :**

Parmi les propositions suivantes concernant la conception rationnelle des médicaments, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Le QSAR est un ensemble de fonctions chimiques réparties dans l’espace nécessaires à l’activité de la molécule.
2. L’analyse par QSAR est quantitative.
3. Le champ de force CHARMM est adapté pour les calculs sur les acides nucléiques.
4. L’approche par fragment du docking permet de donner de la flexibilité au récepteur.
5. Concernant la mécanique moléculaire, le système moléculaire est défini comme un ensemble de boules indéformables neutres et de resort.

**Question 5 : B**

1. Faux C’est le pharmacophore qui est un ensemble de fonctions chimiques reparties dans l’espace nécessaires à l’activité de la molécule. Le QSAR étudie la relation structure activité en fonction d’une protéine dans le but de prédire l’activité de molécules sans les tester expérimentalement.
2. Vrai Elle utilise des descripteurs qui vont passer un modèle tridimensionnel à une valeur numérique. En revanche l’analyse par pharmacophore est-­‐elle non quantitative.
3. Faux Le champ de force AMBER est adapté pour les calculs sur les acides nucléiques. C’est pour les acides aminés que les champs de force AMBER et CHARMM sont tous les deux adaptés.
4. Faux L’approche par fragment du docking permet de donner de la flexibilité aux ligands car on coupe le modelé moléculaire du ligand et on le reconstruit à l’intérieur du site actif.
5. Faux En mécanique moléculaire les atomes sont définis par des boules indéformables mais chargées et les liaisons chimiques par des ressorts.

**Question 6 :**

1. Le poids moléculaire ne fait pas partie des règles de Lipinski.
2. Le champ de force AMBER prend en charge les acides aminés et les protéines.
3. Les règles de Lipinski sont au nombre de 4.
4. La méthode Ab-initio est une méthode peu précise mais très rapide.
5. La mécanique moléculaire permet de faire du docking.

**Question 6 : BE**

1. Faux (cf. diapo 6).
2. Vrai, AMBER prend en charge les acides nucléiques et les acides aminés et les protéines (cf. diapo 17).
3. Faux, il y en a 5.
4. Faux, c’est l’inverse, elle est très précise mais longue (ab initio = depuis le début).
5. Vrai (cf. diapo 17 : Simulation d’arrimage de petites molécules / récepteur).

**Question 7 :**

1. Un taux d’identité de 35% permet de faire du Drug design.
2. La base de données de structures UniProt contient environ 5 millions de séquences.
3. Le docking nécessite la caractérisation du site actif.
4. Le scoring correspond à la corrélation entre l’affinité pour le site actif et le score.
5. Une approche par fragments donne de la flexibilité au ligand.

**Question 7 : CDE**

1. Faux, le Drug design nécessite un taux d’identité de 70%.
2. Faux, tout est vrai sauf que c’est la base de données de **séquences**.
3. Vrai (cf. diapo 26)
4. Vrai
5. Vrai

**Question 8 :**

Cochez la ou les proposition(s) exacte(s) :

1. La PLS est une méthode statistique utilisée dans la méthode 3D-QSAR.
2. La phase de calibration est nécessaire dans la détermination de la relation structure/activité.
3. Des fonctions chimiques différentes ne peuvent pas correspondre à un même pharmacophore.
4. La méthode 3D-QSAR nécessite la structure du récepteur.
5. La technique de docking nécessite les logiciels FlexX et DOCK pour la caractérisation du site actif.

**Question 8 : B**

1. **Faux**, elle est utilisée en relation structure/activité 2D (cf. diapo 38)
2. **Vrai** (cf. diapo 38)
3. **Faux**, des fonctions chimiques différentes peuvent tout à fait correspondre à un même pharmacophore. Tant que le score est validé, la molécule est acceptée.
4. **Faux**, on a simplement besoin de la structure du ligand.
5. **Faux**, ces logiciels sont utilisés dans le positionnement du ligand dans le site actif.

**Question 9 :**

1. La cristallographie sous rayons X doit se faire sous conditions salines.
2. La RMN-2D peut s’effectuer sur des structures très flexibles.
3. La mécanique quantique permet de faire du dichroïsme circulaire.
4. En mécanique quantique, on doit affecter un type aux atomes.
5. COMPASS prend en charge les matériaux en phase condensée.

**Question 9 : ACE**

1. Vrai (cf. diapo 23)
2. Faux, la RMN 2D nécessite des structures plutôt stables sinon le signal RMN devient peu précis.
3. Vrai (cf. diapo 15)
4. Faux, c’est en mécanique moléculaire.
5. Vrai (cf. diapo 17)

**Question 10 :**

**Concernant les modèles et la modélisation moléculaire, indiquez la ou les réponses vraie(s) :**

A. En mécanique quantique, la méthode la plus utilisée est la méthode DFT.

B. La mécanique quantique a pour application le dichroïsme circulaire.

C. On peut appliquer la mécanique quantique lorsqu’on fait de la modélisation moléculaire avec la méthode IR. Cette méthode permet de modéliser des molécules en mouvement.

D. Le docking permet de simuler une interaction entre une molécule et un bio polymère.

E. Dans la méthode du docking, la molécule et son récepteur sont flexibles.

**Question 10 : ABD**

1. VRAI
2. VRAI
3. FAUX Première phrase vrai. Cependant la modélisation moléculaire IR cristallise les molécules, elles sont donc sans mouvement.
4. VRAI vu en ED. Exemples de bio polymères : (aa, an, protéine)
5. FAUX Le docking permet de simuler les interactions ligand récepteur

- Protéine : flexible

- Récepteur : fixe

**Question 11 :**

1. L’étude des molécules naturelles est une approche de chimie combinatoire.
2. Lors de la modélisation moléculaire par IR, on mesure l’énergie libre de la molécule.
3. La méthode du 3D QSAR est une méthode de modélisation moléculaire avec récepteur.
4. La méthode 3D QSAR utilise seulement des descripteurs électrostatiques.
5. Les règles de Lipinski servent à prédire l’activité du médicament lors de la phase clinique.

**Question 11 : E**

1. FAUX
2. FAUX on mesure l’énergie **INTERNE** de la molécule en **MECANIQUE QUANTIQUE** alors qu’en **MECANIQUE MOLECULAIRE**, on mesure **L’ENERGIE LIBRE**
3. FAUX
4. FAUX cette méthode utilise deux types de descripteurs : électrostatique et sphérique
5. **VRAI** il faut bien connaître les règles de Lipinski !

**Question 12 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exactes(s) :

1. Dans la méthode du Docking, le récepteur et la molécule sont flexibles.
2. Cette méthode nécessite la caractérisation de la cavité du récepteur.
3. La notion de scoring peut utiliser des formules empiriques ou être plus évoluée de type « knowledge-based ».
4. Uniprot est une banque de données contenant 5 000 000 séquences.
5. La cristallographie par rayon X peut se faire en solution avec des molécules très flexibles.

Question 12 : BCDE

1. Faux le récepteur doit être rigide
2. Vrai
3. Vrai
4. Vrai
5. Faux. La cristallographie par rayon X se fait sur une molécule cristallisée donc solide et il faut faire attention à ce que la molécule ne soit pas trop flexible.

Le scoring est une notation se faisant à l’aide :

-d’un langage basique

-de formules empiriques

-de « knowledge-based »

**Question 13 :**

1. La méthode QSAR est une méthode de structure activité qui nécessite d’avoir la structure de la protéine cible.
2. La mécanique quantique permet de faire de l’optimisation géométrique de manière plus précise que la mécanique moléculaire
3. 20% d’identité entre la séquence d’une molécule dont on connait la structure et la séquence dont on dispose permet de faire du « Drug design »
4. La méthode CHARMM est utilisée pour modéliser les champs de force d’acides aminés en mécanique moléculaire
5. La dynamique moléculaire est une méthode de simulation.

**Question 13 : BDE**

1. FAUX. La méthode QSAR (relation structure activité quantitative) est une méthode de modélisation moléculaire sans récepteur = protéine cible.
2. VRAI
3. FAUX. Le « Drug design » doit au minimum s’effectuer entre des séquences qui présentent 30% homologie.
4. VRAI
5. VRAI. toutes les méthodes de modélisation moléculaires sont des méthodes qui simulent la réalité.

**Question 14 :**

1. Une molécule active avec un poids moléculaire de 1000, n'a aucune chance de devenir un médicament.
2. Lors de la conception d'une molécule active, dans la phase d'identification d'un "hits", l'approche classique utilise le criblage expérimental à haut débit (HTS).
3. La mécanique quantique permet de faire de la réactivité moléculaire, alors qu’au contraire, la mécanique moléculaire en est incapable.
4. La mécanique moléculaire permet l'évaluation de l'énergie interne de la molécule ainsi que l'étude des interactions.
5. La plupart des industries du médicament possèdent une base de données "maison" qui constitue bien souvent leur bien le plus précieux.

**Question 14 :** CDE

A. Faux! Les règles de Lipinski favorisent une molécule active, pour autant une molécule ne respectant pas ces règles peut tout à fait devenir un médicament, certains laboratoires se spécialisent même dans la recherche de molécules actives hors de ces règles. (cf. les ED du professeur Terreux et ses cours)

B. Faux, l'approche classique se fait à partir de substances naturelles (broyage, extraction et tout le tintouin). Le HTS fait partie de la chimie combinatoire.

**Question 15 :**

1. Le Docking consiste en une simulation de l'approche du ligand vers le site actif du récepteur.
2. Le Scoring, permet de déterminer un score, qui évalue l'indice optique du ligand.
3. La base de données PDB réunie près de 5.000.000 de séquences.
4. La base de données UniProt réunie près de 70.000 structures de protéines.
5. La modélisation par homologie permet de déterminer la structure du ligand à partir de la structure du récepteur.

**Question 15 :** A

B. Le scoring permet bien de déterminer un score sauf que le score évalue la plupart du temps un gain d'énergie libre. Le truc optique c'est du nawak.

C. Perdu, ça c'est Uniprot

D. Perdu ça c'est PDB

E. En modélisation par homologie c'est la structure du récepteur qui est inconnue

**Question 16 :**

1. La cible d'une molécule thérapeutique peut être une enzyme ou son inhibiteur (non exhaustif).
2. Le criblage permet d'identifier et de valider les cibles thérapeutiques.
3. Les études précliniques se font in vivo.
4. Le développement d'une molécule thérapeutique prend généralement 10 ans et coûte   
   1 million d'euros.
5. Les techniques de "relation structure-activité" et de "3D-QSAR" sont des techniques de modélisation moléculaire.

**Question 16 :** ACE

A. Vrai. Cela peut bien être une enzyme ou son inhibiteur, mais pas uniquement. On peut agir sur les récepteurs, le/les agonistes... etc.

B. Faux. L'identification et la validation des cibles, sont des étapes antérieures au criblage.

D. Faux, on tourne autour de 300 et 1000 millions.

**Question 17 :**

1. La recherche de pharmacophore (design de novo), de même que le 3D QSAR, est une technique de modélisation moléculaire.
2. La conformation la plus correcte d'une molécule est celle pour laquelle l'énergie interne est la plus basse.
3. En mécanique moléculaire, l'évaluation de l'énergie interne permet de faire de la réactivité moléculaire.
4. La modélisation moléculaire permet de modéliser la structure des protéines mais pas celle de l'ARN.
5. La modélisation moléculaire permet de modéliser la structure de petite molécules mais pas celle de l'ADN.

**Question 17 :** AB

1. Vrai
2. Vrai
3. Faux, la réactivité se fait en mécanique quantique, pas en mécanique moléculaire
4. Faux
5. Faux

**Question 18 :**

1. Le développement d’un nouveau médicament nécessite le plus souvent des investissements considérables de l’ordre du milliard de dollar.
2. Un contributeur majeur dans le domaine de la caractérisation de composés « Drug-like » est Lipinski avec sa règle des 5.
3. Une substance qui respecte les règles de Lipinski a un nombre de liaison H acceptrices inférieur à 5 et un poids moléculaire supérieur à 500 g/mol.
4. Un composé dont les propriétés physico-chimiques ne satisfont pas ces 5 règles n’a aucune chance de devenir une molécule médicament.
5. Le criblage à haut débit est l’une des trois approches permettant l’identification d’un hit. Il est réalisé par le biais de test in vitro et permet l’évaluation de l’ordre de 100 000 molécules par jour.

**Question 18 : ABE**

1. Vrai
2. Vrai
3. Faux : nombre de liaisons H acceptrices < 10 et poids moléculaire < 500 g/mol. (note de 2017, les chiffres des règles de Lipinski ne sont pas à connaître d’après l’ED de cette année ! Connaître seulement les 5 paramètres qui sont pris en compte est nécessaire)
4. Faux : d’après Lipinski, plus une molécule respecte cette règle des 5 et plus elle a de chance d’être une molécule médicament MAIS certains industriels ont très bien réussi en dehors de ce cadre normatif !!!

|  |
| --- |
| Les 5 règles de Lipinski : |
| Poids moléculaires < 500 g/mol |
| Nombre de liaisons H acceptrices < 10 |
| Nombre de liaisons H donneuses < 5 |
| Coefficient de partage eau/octanol corrélé à la pénétration cellulaire : -2<clogP<5 |
| Nombre d’angles de rotations <5 |

1. Vrai

**Question 19 : Concernant la modélisation moléculaire :**

1. Un millier de molécules ont pu être développées grâce à cette technique.
2. Cette technique récente utilise la chimie calculatoire sur ordinateur.
3. Elle utilise des méthodes de calcul qui permettent d’évaluer l’énergie interne de la molécule. L’obtention d’une conformation correcte consiste à faire une minimisation de cette énergie.
4. En mécanique quantique, la méthode DFT est plus précise que la méthode semi-empirique.
5. Un champ de force est nécessaire pour faire de la mécanique moléculaire. Par exemple, le champ de force MMF94 est bien adapté à l’étude des matériaux en phase condensée.

**Question 19 : BCD**

1. Faux : une centaine environ.
2. Vrai
3. Vrai
4. Vrai : la méthode semi-empirique se base sur beaucoup d’approximations contrairement à la méthode DFT qui est une méthode corrélative ultra-précise. C’est d’ailleurs la méthode de calcul de référence.
5. Faux : pour les matériaux en phase condensée, on utilise le champ de force COMPASS (compressé). Le champ de force MMF94 est plutôt adapté pour les petites molécules.

**Question 20 :**

1. Lors d’une dynamique moléculaire, le temps de simulation est de quelques nanosecondes.
2. La cristallographie des protéines par des rayons X permet d’étudier la conformation tridimensionnelle des protéines.
3. Uniprot est une base de données de séquences et la PDB (Protein Data Bank) est une base de données qui permet d’accéder aux structures de protéines d’intérêt pharmaceutique.
4. Le docking est une technique de modélisation moléculaire qui simule l’approche d’un ligand dans son site actif.
5. Le scoring établit une bonne corrélation entre l’affinité pour le site actif et le score. Cette phase correspond à la phase de notation de la molécule.

**Question 20 : ABCDE**

1. Vrai : 20 ns environ
2. Vrai
3. Vrai
4. Vrai
5. Vrai

**Question 21 :**

1. Les AINS non sélectifs peuvent induire des ulcères de l’estomac en se fixant sur COX-2.
2. Une étude par pharmacophore est une approche structure activité quantitative qui utilise des données chiffrées.
3. Si une molécule est superposable à un pharmacophore, il y a des chances pour qu’elle ait les mêmes propriétés.
4. Lors de la création de la relation structure-activité 2D, il faut commencer par une étape de validation.
5. Si l’on connait la structure du récepteur, on peut faire des études de docking et si l’on ne connaît pas la structure du récepteur, on peut faire des études QSAR.

**Question 21 : CE**

1. Faux fixation sur Cox 1
2. Faux : NON quantitative => donc pas de chiffre ☺
3. Vrai
4. Faux : on commence d’abord par une étape de calibration puis vient l’étape de validation dans un second temps.
5. Vrai

**Question 22 :**

**Concernant la modélisation moléculaire :**

1. Elle se fait uniquement par ordinateur.
2. Un modèle moléculaire est une vision simplifiée de la réalité. Il existe 2 grandes méthodes de calcul pour établir des modèles moléculaires : la mécanique quantique (MQ) et la mécanique moléculaire (MM).
3. La différence fondamentale entre la MQ et MM est qu’avec la MM on va pouvoir analyser la réactivité de la molécule active sur sa cible, ce qui n’est pas le cas avec la MQ.
4. La MM permet de dessiner un modèle mais la minimisation énergétique fait appel à la MQ (car plus précise).
5. La construction d’un pharmacophore s’appuie sur un jeu de molécules fortement actives.

**Question 22 : ABE**

**A- VRAI :** grâce à de puissants logiciels.

**C- FAUX :** c’est l’inverse ! Dans la MM, on considère les atomes comme dans boules et les liaisons comme des ressorts, or un ressort peut se tordre mais pas se casser c’est pourquoi on ne peut pas faire de réactivité en MM.

**D- FAUX :** Le but de la création d’un modèle est de minimiser l’énergie interne de la molécule pour avoir le complexe le plus stable. Cette minimisation peut se faire soit par MM soit par MQ. En effet, l’optimisation géométrique (par diminution de l’énergie du système) est une application de la MM et de la MQ.

**E- VRAI :** la création d’un pharmacophore se fait à partir des molécules les plus actives.

RAPPEL : définition pharmacophore = ensemble des fonctions chimiques réparties dans l’espace nécessaires à l’activité de la molécule.

**Question 23 : Conception d'une molécule active :**

**Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) juste(s) ?**

1. Depuis les années 80 la découverte de nouveaux médicaments consiste à rechercher des molécules hyperactives (à faible dose) tout en veillant à minimiser les effets secondaires.
2. La phase clinique (chez l'humain) est la plus importante en termes de coût, si bien qu'un échec à ce stade menace fortement la survie de l'entreprise.
3. L'ensemble « criblage-hits-leads » suit la phase de validation de cibles et fait partie de la phase préclinique *in vitro.*
4. Lorsque l'on cible un ADN, la molécule active(MA) sera un agoniste ou un antagoniste.
5. D'après les règles de Lipinski, le nombre de liaisons H acceptrices et donneuses sont respectivement inférieures à 5 et à 10.

**Question 23: AB**

1. VRAI
2. VRAI cf. diapo 3
3. FAUX, elle fait partie de la grande phase *in vitro* et non la phase préclinique qui est i*n vivo*.
4. FAUX, la MA sera un agent intercalent, une drogue anti sens...
5. FAUX : Acceptrice inférieure à 10 et donneuse à 5. *(détails non exigibles au concours normalement)*

**Question 24 :**

**Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) juste(s) ?**

1. Une valeur de cLogP inférieure à 5 est signe de mauvaise pénétration cellulaire.
2. Lors de l'identification d'un « hits » le criblage à haut débit (HTS) permet l'évaluation de l'ordre de 100 000 molécules par jour.
3. La Recherche et Développement (R&D) d'une MA se fait toujours avec 3 équipes formant un cycle.
4. Ce cycle va tourner, c'est-à-dire que les équipes vont échanger leurs résultats jusqu'à l'optimisation de la MA ; on peut alors passer directement à la phase clinique.
5. Une base de données de structure chimique « in-house » est le bien le plus précieux d'une entreprise pharmaceutique.

**Question 24 : BCE**

1. FAUX : si -2<clogP<ou= 5 il y a une **bonne** pénétration cellulaire. *(détails non exigibles au concours normalement)*
2. VRAI
3. VRAI les équipes de modélisation moléculaire, de synthèse chimique et d'évaluation biologique.
4. FAUX : après optimisation il y a une **phase préclinique** puis clinique.
5. VRAI

**Question 25 : Modélisation moléculaire**

**Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) juste(s) ?**

1. Une des applications de la modélisation moléculaire est la simulation de réactions chimiques.
2. La mécanique quantique a pour but de déterminer les orbitales atomiques qui sont une combinaison linéaire d'orbitales moléculaires.
3. L'équation de Schrödinger n'est applicable que pour l'H+, pour les autres molécules d’intérêt des approximations seront donc nécessaires.
4. La mécanique moléculaire permet le calcul de propriétés chimiques (énergie, densité électronique, etc...)
5. Le champ de force AMBER est adapté pour les calculs sur les matériaux en phase condensée.

**Question 25 : A**

1. VRAI
2. FAUX : inverser atomique et moléculaire. C'est une définition à connaître absolument.
3. FAUX : cette équation est applicable à toute molécule mais **sa résolution exacte** n'est possible que pour l'H+.
4. FAUX c'est la mécanique quantique qui permet cela.
5. FAUX adapté pour les acides nucléiques et acides aminées.

**Question 26 : Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) juste(s) ?**

1. Pour l'optimisation géométrique l'algorithme de minimisation « simplex » est le plus utilisé.
2. Afin d'étudier la flexibilité d'une molécule on utilise la relation de Newton puis on ajoute l'énergie cinétique pour simuler l'agitation thermique.
3. Cette simulation est souvent effectuée à pression et température constantes et dépasse quelques millisecondes.
4. La création d'un modèle fiable pour une protéine est facilitée par la multitude de degrés de liberté, on obtient donc l'une des conformations recherchées parmi des milliers d'autres inutiles.
5. Dans l'approche récepteur, la structure d'une protéine peut être déterminée expérimentalement (RMN 2D, cristallographie puis Rayons X), à l'aide d'une base de données ou grâce à la modélisation par homologie.

**Question 26 : BE**

1. FAUX : c'est le gradient conjugué que l'on préfère.
2. VRAI
3. FAUX elle ne dépasse pas quelques nanosecondes.
4. FAUX on cherche bien la structure de la protéine mais le fait qu'il y ait plusieurs degrés de liberté est au contraire un gène et la visualisation en 3D et donc la détermination de cette structure protéique sera impossible par ordinateur.
5. VRAI

**Question 27 :**

1. Une fois la structure du récepteur déterminée, on va utiliser une base de données de molécules d’intérêt thérapeutique afin d’effectuer le Docking (simulation de l'approche d'un ligand dans son site actif).
2. Le Docking est suivi du Scoring qui permet d'estimer la complémentarité ligand-protéine dans les complexes.
3. Lors de la conception d'AINS il faut des molécules qui se fixent sélectivement sur Cox-2 afin d’éviter des effets secondaires tels que les ulcères gastriques.
4. L'étude de la relation structure/activité 2D est une approche quantitative contrairement à la technique du pharmacophore.
5. Tous les items précédents sont vrais.

**Question 27 : ABCDE**

1. VRAI
2. VRAI
3. VRAI
4. VRAI
5. VRAI

**Question 28 :**

1. Les molécules actives peuvent cibler les enzymes via des agents agonistes ou antagonistes.
2. Une des cinq règles de Lipinski prend en compte la pénétration cellulaire de la molécule médicamenteuse.
3. Le High Throughput Screening (HTS) est une méthode qui permet de contribuer à la découverte de médicaments et à terme de lister l’activité des molécules actives après essais in vivo sur la cible.
4. La recherche et le développement d’une molécule active se passe le plus souvent au niveau de 3 équipes : celle de synthèse chimique qui propose une molécule à l’équipe de modélisation moléculaire qui à son tour l’a délivré à l’équipe d’évaluation biologique qui va tester la molécule in vitro sur sa cible.
5. Tous les items précédents sont faux.

**Question 28 : B**

1. Faux, les molécules actives peuvent cibler les enzymes via des inhibiteurs (réversibles ou non)
2. Vrai, via la valeur du cPlog, qui est le coefficient de partage eau/octanol
3. Faux, ce n’est pas in vivo mais in vitro, c’est une information qui est donnée en audio et non pas sur le fichier écrit !!
4. Faux, (c’est l’inverse, c’est l’équipe de modélisation moléculaire qui propose à l’équipe de synthèse chimique, une structure chimique à synthétiser
5. Faux

**Question 29 :**

1. La modélisation moléculaire est l’investigation des structures et des propriétés moléculaires, utilisant la chimie combinatoire sur ordinateur entre autre.
2. La modélisation moléculaire permet de faire des simulations de réactions chimiques.
3. La mécanique quantique est une famille de méthodes qui se base sur des approximations.
4. Une des sous méthodes de la mécanique quantique est la méthode « semi empirique » et implique de faire des calculs sur l’atome depuis sa couche profonde jusqu’ à sa couche de valence.
5. La réactivité moléculaire est une spécificité de la chimie quantique.

**Question 29 : BCE**

1. Faux, c’est en utilisant la chimie calculatoire et non combinatoire
2. Vrai, cours, on retrouve ce procédé dans la mécanique quantique
3. Vrai, cours phrase du aussi
4. Faux, c’est la méthode de l’Ab-initio
5. Vrai

**Question 30 :**

1. La mécanique moléculaire permet l’affectation d’un type aux liaisons chimiques.
2. Le champ de force COMPASS donne de bons résultats pour les acides aminés.
3. Le gradient conjugué est une méthode qui permet d’effectuer de la dynamique moléculaire.
4. Il existe un grand nombre de motifs structuraux 3D pour modéliser une séquence d’acide nucléiques.
5. La RMN-2D est une méthode de résolution de structure de protéines qui utilise aussi la dynamique moléculaire pour trouver une structure fiable.

**Question 30 : AE**

1. Vrai
2. Faux, le champ COMPASS donne de bons résultats pour les matériaux en phase condensée
3. Faux, qui permet de faire de l’optimisation géométrique de la molécule
4. Faux, il en existe peu
5. Vrai

**Question 31 : Cocher la (les) réponse(s) fausse(s) :**

1. Une identité de séquences, entre le récepteur (de la base de données) et celui d’intérêt, de 10% ou plus est un taux suffisant pour établir un modèle par homologie.
2. Le Scoring est la simulation de l’approche d’un ligand et identification de la bonne conformation géométrique du ligand dans son site actif)
3. Le scoring se divise en 2 étapes.
4. Le docking est une technique de modélisation moléculaire qui considère généralement, la molécule rigide et le récepteur flexible (le site actif changeant de conformation)
5. La technique du docking nécessite une fragmentation du ligand ce qui implique que cette partie nécessite beaucoup de calcul.

**Question 31 : ABCDE**

1. Faux, à partir de 30%
2. Faux, c’est le docking
3. Faux, il n’est pas notion de division du travail de scoring en 2 étapes dans le cours .Seule le docking l’est et en 3 étapes (non pas 2)
4. Faux, c’est l’inverse, c’est la molécule qui est flexible et le récepteur rigide
5. Faux , la première partie de l’item est juste , en effet le docking est une technique qui nécessite une fragmentation du ligand, (en coupant chacune de ses liaisons simples)puis en reconstruisant la molécule , petit bout par petit bout ,dans le site actif du récepteur , en effectuant des torsions sur chacun de fragments pour au final reconstruire le ligand dans le site actif. Seulement c’est une méthode extrêmement rapide, 1 à 2 minutes par molécules et ne nécessite pas de calculs complexes.

Il fallait donc tout cocher !

**Question 32 :**

1. Le scoring permet d’estimer la complémentarité ligand-protéine dans les complexes.
2. Les AINS (aspirine, ibuprofène) activent la formation des prostaglandines et thromboxanes entre autres.
3. L’approche dite « ligand » permet à partir de la structure du récepteur qui est parfaitement connu d’étudier l’activité du ligand. **Item annulé**
4. Un Pharmacophore est un ensemble de fonctions chimiques réparties dans l’espace nécessaire à l’activité de la molécule.
5. Lors de la création de la relation structure-activité, il faut commencer par une étape de validation.

**Question 32 : AD**

1. Vrai
2. Faux, les AINS inhibent la formation des PG et T
3. Faux, dans cette approche, nous ne connaissons pas la structure du récepteur.
4. Vrai
5. Faux, il faut commencer par une étape de calibration.

**Question 33 : Cocher la (ou les) réponse(s) exacte(s).**

1. L'utilisation de chimiothèques est réalisée pendant la phase de recherche et développement d'une nouvelle molécule active, c'est à dire pendant des études in vitro.
2. Les 5 règles de Lipinski permettent de décrire les caractéristiques communes aux molécules actives : d'après Lipinski, plus une molécule respecte ces règles générales, plus elle a de chances d'être une molécule médicament.
3. C'est pourquoi une molécule de poids moléculaire égal à 800 g/mol ne peut pas être un médicament.
4. Trois approches permettent l'identification de « hits » : l'approche classique à l'aide de substances naturelles, la chimie combinatoire, et la modélisation moléculaire par criblage à haut débit.
5. Dans l'approche de modélisation moléculaire, une fois la structure de la molécule optimisée, l'équipe de synthèse chimique synthétise la molécule en grande quantité, puis on passe à la phase des études précliniques.

**Question 33 : AB**

1. Vrai
2. Vrai
3. Faux : ces règles affirment qu'une molécule médicament potentielle possède un PM<500 g/mol, mais ce n'est pas pour autant qu'il est impossible qu'un médicament possède un PM supérieur. Le professeur insiste sur le fait qu'il faut aussi savoir s'affranchir de ces règles, qui sont importantes mais pas forcément exhaustives.
4. Faux : c'est la chimie combinatoire qui utilise le criblage à haut débit.
5. Faux : avant les études précliniques il y a une phase d'évaluation biologique de la molécule.

**Question 34 : Cocher la (ou les) réponse(s) exacte(s).**

1. La modélisation moléculaire utilise des méthodes de calcul qui permettront d'évaluer l'énergie interne de la molécule. La valeur maximale d'énergie interne déterminera la conformation la plus correcte de la molécule.
2. La mécanique quantique est une méthode de calcul permettant de déterminer les orbitales moléculaires par combinaison linéaire des orbitales atomiques, c'est pourquoi elle est capable d'évaluer la réactivité chimique de la molécule, comme les autres méthodes.
3. En mécanique moléculaire, on peut utiliser un champ de force généraliste pour plus de précision, puisque valable pour tout type de molécule.
4. Pour des protéines on peut utiliser le champ de force CHARMM.
5. Pour déterminer la structure d'un récepteur, la méthode de cristallisation sous rayons X est compliquée et coûteuse, mais les conditions sont semblables à celles du milieu physiologique.

**Question 34: D**

1. Faux : au contraire il faut minimiser l'énergie interne de la molécule pour avoir la conformation correcte.
2. Faux : la mécanique quantique est la seule méthode permettant d'évaluer la réactivité chimique.
3. Faux : au contraire, mieux vaut utiliser des champs de force spécialisés. Un champ de force généraliste sera utilisable pour tout type de molécule, mais donne des résultats médiocres.
4. Vrai, on peut aussi utiliser AMBER.
5. Faux : la cristallisation est réalisée sous condition saline.

**Question 35 : Cocher la(les) proposition(s) vraie(s)**

Concernant les modèles et la modélisation moléculaire cochez la ou les réponses vraies

1. Le domaine d’étude concerné est uniquement la chimie.
2. Elles permettent une représentation 3D de la structure de la molécule.
3. La conformation la plus correcte d’une molécule est atteinte lorsque l’énergie interne de celle-ci est minimale.
4. Il existe deux méthodes de calcul : la mécanique quantique qui se base sur les interactions et la structure puis la mécanique moléculaire qui se base sur la réactivité chimique.
5. Le but de la mécanique quantique est de déterminer les orbitales moléculaires.

**Question 35 : BCE**

A. Domaine de biochimie et biologie en plus

D. C’est l’inverse

**Question 36 : Cocher la(les) proposition(s) vraie(s)**

Concernant la mécanique moléculaire, l’optimisation géométrique et dynamique moléculaire :

1. La réactivité moléculaire est spécifique à la mécanique moléculaire.
2. L’énergie interne correspond à la somme d’énergie de déformation.
3. Le champ de force MMFF94 donne de bons résultats pour les petites molécules.
4. Le gradient conjugué est la bonne méthode pour donner l’algorithme de l’énergie de déformation.
5. Le pharmacophore est défini comme l’ensemble de fonctions chimiques réparties dans l’espace nécessaire à l’activité de la molécule.

**Question 36 : BCDE**

1. à la mécanique quantique

**Question 37 :** Parmi les propositions suivantes concernant la conception rationnelle d’un médicament, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. La chimie médicinale est utile pour la découverte de Hits et de Leads.
2. Le clogP, le pH et le poids moléculaire font partis des règles de Lipinski.
3. La modélisation moléculaire est à l'origine de plusieurs centaines de médicaments.
4. Les champs de forces généralistes sont très efficaces notamment grâce à leur exhaustivité.
5. Le pharmacophore est une approche structure activité non quantitative de type “sans récepteur”.

**Question 37 : E**

1. Faux, comme indiqué sur la diapositive d’introduction, la chimie combinatoire (avec le criblage et les chimiothèques) servent à l'identification d'un hit, et c'est la chimie médicinale qui permet le passage du hit au lead.
2. Faux, le pH n’en fait en aucun cas parti. Retenir les 5 paramètres, **poids moléculaire, clogP, nombre d’angles de rotations, nombre de liaisons H acceptrices et donneuses.**
3. Faux, seulement une centaine, cf diapo 8
4. Faux, totalement faux même, ces champs de force sont totalement médiocres, c’est pour ça qu’on se sert de champs de force spécifiques.
5. Vrai, c’est un ensemble de fonctions chimiques réparties dans l’espace nécessaires à l’activité de la molécule.

**Question 38 :** Parmi les propositions suivantes concernant la conception rationnelle d’un médicament, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. En mécanique quantique, le champ de force COMPASS est utilisé pour les matériaux en phase condensée.
2. En dynamique moléculaire, la simulation Énergie et Volume constants (NVE) est la plus courante.
3. Des inhibiteurs spécifiques de COX-2 seraient plus bénéfiques pour le patient pour éviter les risques d'ulcère de l'estomac par exemple.
4. Le QSAR 2D possède 2 phases : la calibration et la validation.
5. Une molécule médicamenteuse peut être un agoniste d’un canal à ions.

**Question 38 : CD**

1. Faux, toujours lire attentivement tout l’item, les champs de force, c’est en mécanique moléculaire ! Sinon COMPASS = matériaux en phase condensée, c’est ok pour ça.
2. Faux, c’est la simulation Pression et Température constante qui est la plus courante.
3. Vrai, retenir qu’inhiber COX-1, c’est vilain car ces enzymes sont aussi responsables de la protection gastrique. Et inhiber COX-2, c’est mieux.
4. Vrai
5. Faux, c’est un item de l’ED du Dr. Terreux, un agoniste d’un canal à ions va laisser passer tous les ions à travers la membrane cellulaire et provoquer un dysfonctionnement de la cellule. Les molécules médicamenteuses sont seulement des bloqueurs de canaux à ions.

**Question 39 :** Parmi les propositions suivantes concernant la conception rationnelle d’un médicament, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. La découverte du médicament a été basée sur l’empirisme jusqu’en 1980.
2. Le docking permet d’estimer la complémentarité ligand-protéine dans les complexes.
3. Lors d’un pharmacophore, on se sert d’algorithmes complexes comme la GPLS (Genetic Partial Liss Wear).
4. Pour une relation structure activité 2D (ou QSAR), on peut utiliser des descripteurs de type spatial, topologique ou électronique.
5. La modélisation est indispensable dans la conception d’un médicament pour simplifier l’ensemble complexe qu’est la cellule.

**Question 39 : ADE**

1. Vrai, cf. les diapos d’introduction, de nos jours on s’intéresse plus à la recherche plus ciblée, avec des molécules hyperactives et une minimisation des effets secondaires.
2. Faux, c’est le rôle du scoring ça ! Le docking représente l’appariement entre la molécule et son récepteur et précède le scoring.
3. Faux, totalement faux même, ne confondez pas QSAR et pharmacophore. En gros ce sont des méthodes sans récepteur, pour le QSAR on donne une valeur numérique à différents descripteurs sur une même molécule, et après on attribue une activité à cette molécule, pour enfin essayer de les relier avec d’autres molécules à travers des équations plus ou moins complexes. Quant au pharmacophore, on vous donne un schéma type à respecter, ensuite vous faites joujou avec votre molécule en la retournant dans tous les sens (ouhhhouhhh) dans l’espoir que ça colle avec le modèle. Enfin pas de panique, vous comprendrez mieux une fois l’ED passé !
4. Vrai, on peut aussi se baser sur sa structure ou son pKa, il en existe près de 600.
5. Vrai, une cellule c’est bien trop complexe (#UE2ToujoursDansNosCoeurs), du coup on simplifie tout ça sous forme de modèle pour que les calculs soient un peu moins lourds en termes de temps.

**Question 40 :** Parmi les propositions suivantes concernant la conception rationnelle d’un médicament, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. On ne peut faire une résolution exacte de l’équation de Schrödinger que pour la molécule O2+, ce qui est terriblement limitant.
2. Le dichroïsme circulaire est utilisé en mécanique moléculaire.
3. La méthode post-Hartree Fock est ultra précise, c’est la méthode de référence pour la mécanique quantique.
4. La RMN présente des inconvénients, comme le fait que la taille de la molécule ne doit pas être trop élevée.
5. Le docking est rapide et efficace, avec environ 10 à 20 secondes par molécule.

**Question 40 : D**

1. Faux, on ne peut le faire que pour le H2+, ce qui reste toujours très limitant.
2. Faux, c’est à apprendre bêtement et méchamment, mais c’est en mécanique quantique.
3. Faux, tout est exact, sauf que la méthode de référence pour la mécanique quantique est la Density Functional Theory qui est une méthode corrélative ultra précise. Les autres méthodes sont soit trop peu précises ou beaucoup trop lourdes en termes de calculs.
4. Vrai, mais elle a comme avantage que la molécule peut s’étudier en milieu aqueux, contrairement au Rayon X où la molécule doit être cristallisée.
5. Faux, c’est bien rapide et efficace, mais le temps est un chouïa plus long, on est plus sur un temps de 1 à 2 minutes pour une molécule

**Question 41 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s)

1. Le coût de la conception d’une molécule active avoisine le million de dollars.
2. La méthode Newton-Raphson est une méthode recommandée pour les derniers pas dans la dynamique moléculaire.
3. Le pharmacophore est une approche sans récepteur, comme le QSAR.
4. La mécanique quantique est moins rapide mais plus précise par rapport à la mécanique moléculaire.
5. En mécanique moléculaire on attribue un type structurel aux atomes.

**Question 41 : CDE**

1. Faux, le milliard de dollars plutôt, un million c’est trop peu pour la conception d’un médicament.
2. Faux, bien qu’on se sert des lois de Newton dans la dynamique moléculaire, la méthode Newton-Raphson est utilisée dans l’optimisation géométrique.
3. Vrai, simple et efficace, c’est à savoir qu’on n’a pas besoin de la structure ou même de la séquence du récepteur pour ces deux approches.
4. Vrai, la mécanique moléculaire est plus rapide et moins précis que la mécanique quantique, donc la mécanique quantique est bien moins rapide mais plus précis par rapport à la mécanique moléculaire.
5. Vrai, item d’annale qui vous rappelle qu’il faut bien connaître les différences entre MM et MQ.

**Question 42 :**

Parmi les propositions suivantes, indiquez la (les) proposition(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Les chimiothèques jouent un rôle essentiel dans la découverte de nouvelles molécules actives.
2. Les différentes étapes de la conception du médicament coûtent jusqu’à un milliard de dollars environ.
3. On trouve un lead qu’il faut optimiser pour créer un hit.
4. Au départ on a environ 30 000 cibles pour au final n’en avoir plus qu’une seule.
5. Les cibles des molécules actives sont généralement des lipides : enzymes, récepteurs, canaux ioniques, …

**Correction 42 : ABD**

1. VRAI.
2. VRAI.
3. FAUX c’est l’inverse.
4. VRAI il est important de connaître le schéma du cours.
5. FAUX les cibles des molécules actives sont généralement des protéines.

**Question 43 :**

1. On peut faire un modèle moléculaire d’une protéine à partir de sa seule séquence.
2. La RMN-2D permet d’avoir la structure de protéines très flexibles.
3. La cristallisation de la protéine sous rayons X se produit dans des conditions salines.
4. Le docking se décompose en deux étapes : positionnement et évaluation du ligand.
5. Le docking permet de simuler l’interaction entre deux protéines.

**Correction 43 : AC**

1. VRAI.
2. FAUX C’est impossible si la structure est très flexible.
3. VRAI.
4. FAUX Le docking se décompose en trois étapes : caractérisation du site actif, positionnement du ligand dans le site actif et évaluation des interactions entre le ligand et la protéine.
5. FAUX Il permet de simuler l’interaction entre le ligand et la protéine.

**Question 44 :**

1. Selon une des 5 règles de Lipinski la molécule doit être la plus souple possible.
2. Beaucoup de molécules ont été découvertes par une approche basée sur la similitude, c’est le concept de « me-too »
3. En mécanique moléculaire, l’atome est représenté par une boule indéformable neutre et les liaisons entre atomes sont représentées par des bâtons.
4. Les champs de force AMBER, CHARMM, COMPASS, DFT sont spécifique à un type de molécule.
5. Le but de l’optimisation géométrique est de trouver une conformation possible de la molécule avec la plus basse énergie interne possible.

**Correction 44 : E**

1. FAUX Tout d’abord la « souplesse » ne fait pas partie des 5 règles de Lipinski malgré car soit indirectement prise en compte avec le nombre d’angle de rotation. De plus, on admet que la molécule doit être souple mais pas trop. Donc cet item est complètement faux.
2. FAUX Il s’agit du concept de « drug likeness »
3. FAUX En mécanique moléculaire, l’atome est chargé et indéformable et les liaisons entre atomes sont représentées par des ressorts.
4. FAUX DFT est la méthode de référence en mécanique quantique. Pour ce qui concerne les champs de force on a AMBER (acides nucléiques/acides aminés), CHARMM (acides aminés, protéines), COMPASS (matériaux en phase condensée) et MMFF94 (petites molécules).
5. VRAI Cela se déroule selon un procédé itératif grâce à des algorithmes.

**Question 45 :**

1. L’évaluation des interactions entre le ligand et la protéine est aussi appelée « scoring »
2. Aujourd’hui, les logiciels essayent de proposer une molécule flexible et le récepteur rigide.
3. Un taux d’identité de 50% est nécessaire pour faire du drug design.
4. Pour une étude de 2D-QSAR, il faut disposer de la structure d’une série de récepteurs.
5. E. La relation structure-activité 2D est une approche « sans récepteur ».

**Question 45 : AE**

1. VRAI.
2. FAUX Ils essayent de tendre vers un modèle « tout flexible »
3. FAUX Un taux d’identité de 70% est nécessaire pour faire un drug design et un taux de 30% pour une homologie de séquence.
4. FAUX Pour une étude 2D-QSAR, il faut disposer de la structure d’une série de ligands mais on n’a pas besoin de la structure des récepteurs.
5. VRAI Savoir le plan du cours vous aidera à répondre à ce genre de questions.

**Question 46 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Une molécule qui a été optimisée dans le but de former un médicament est appelée « hit ».
2. L’une des règles de Lipinski concerne le coefficient de partage eau/éthanol.
3. La base de données Protein Data Bank comporte environ 150 000 structures.
4. Un taux d’identité de 60% est suffisant pour faire de l’homologie de séquence.
5. Un taux d’identité de 60% est suffisant pour faire du drug design.

A FAUX C’est ce qu’on appelle un « lead ». Un hit correspond à une molécule qui n’a pas encore été optimisée mais qui a du potentiel pour devenir un lead.

B FAUX On retrouve dans les règles de Lipinski le coefficient de partage eau/**octanol.** Ce coefficient permet d’évaluer la capacité d’une molécule à pénétrer dans une cellule.

C VRAI Il faut avoir en tête un ordre de grandeur autour de 180 000 structures. Le prof a précisé cette année qu’il donnerait soit un ordre de grandeur, soit il inverserait avec le nombre de séquences d’UniProt.

D VRAI Avec 60% d’identité, on peut faire de l’homologie de séquence, c’est-à-dire qu’on peut voir globalement si la molécule est similaire au récepteur (par sa séquence uniquement !). Cependant ça reste trop juste pour faire du drug design, car on a besoin de **70% d’identité minimum.**

E FAUX Voir item D.

**Question 47 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. La minimisation énergétique d’une molécule passe forcément par un procédé itératif.
2. Le nombre de liaisons hydrogènes ne fait pas partie des règles de Lipinski.
3. En approche récepteur, sans données expérimentales, on peut créer un modèle moléculaire à partir d’une séquence d’acides nucléiques mais pas d’une protéine.
4. L’utilisation de pharmacophores constitue une approche structure/activité quantitative.
5. La méthode de 3D-QSAR n’est quant à elle pas un système de relation structure/activité quantitatif.

A VRAI A chaque cycle on va optimiser un peu plus la molécule.

B FAUX Deux des règles de Lipinski concernent le nombre de liaisons hydrogènes : on s’intéresse au nombre de liaisons hydrogènes donneuses et accepteuses.

C VRAI Les protéines ont trop de degrés de liberté (c’est-à-dire que chaque acide aminé à 2 degrés de liberté), les conformations possibles sont beaucoup trop nombreuses pour être estimées donc on aura besoin de données expérimentales pour trouver la structure du récepteur.

D FAUX C’est une approche structure/activité non quantitative.

E FAUX C’est une méthode quantitative.

**Question 48 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Le poids moléculaire est l’une des règles de Lipinski permettant d’appliquer le principe de « drug likeness ».
2. En chimie combinatoire, on analyse des milliers de molécules simultanément.
3. Les calculs par mécanique moléculaire permettent de s’intéresser à la réactivité moléculaire.
4. Les calculs en mécanique moléculaire sont effectués par des approximations.
5. En mécanique quantique et moléculaire, on cherche à minimiser l’énergie interne d’une molécule pour pouvoir obtenir sa conformation la plus stable.

A VRAI Un rappel des règles de Lipinski :

* 1. Poids moléculaire
  2. Nombre de liaisons hydrogène accepteur
  3. Nombre de liaisons hydrogène donneur
  4. Coefficient de partage eau/octanol
  5. Nombre d’angle de rotation

Le prof a bien insisté : il n’est pas nécessaire de connaître les valeurs numériques pour chaque règle, il faut juste connaître les 5 règles ci-dessus.

B VRAI La chimie combinatoire est une méthode qui consiste à synthétiser automatiquement des milliers de molécules **en même temps**. Les molécules qui seront les plus intéressantes vont pouvoir être ensuite optimisées par modélisation.

C FAUX C’est en mécanique quantique qu’on peut faire de la réactivité moléculaire. La mécanique moléculaire ne le permet pas.

D FAUX C’est encore une fois en mécanique quantique que l’on résout les calculs par approximations car l’équation de Schrödinger ne peut être résolue que pour le H2+ (les calculs sont trop compliqués sinon et les ordinateurs ne sont pas assez puissants).

E VRAI En somme, il faut retenir pour la mécanique moléculaire et quantique que :

* En **mécanique quantique**, on détermine des **orbitales moléculaires**, et on peut également déterminer **l’ordre des liaisons chimiques** (Cf. vos cours d’UE1 du premier semestre ☺ )
* En **mécanique moléculaire**, on va chercher à évaluer l’énergie interne d’une molécule, en calculant la somme des énergies de déformation. (c’est-à-dire qu’on place les modèles de molécules dans un champ de force pour faire les calculs). Attention, on ne peut pas faire de réactivité moléculaire, seule la mécanique quantique le permet !

**Question 49 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. On utilise des banques de données uniquement pour une approche avec récepteur.
2. La théorie fonctionnelle de la densité de gaz, aussi appelée DFG, est la méthode de référence en mécanique quantique.
3. Dans la méthode de Docking, l’étape de scoring sert à évaluer l’affinité entre un ligand et son récepteur.
4. En mécanique moléculaire, les champs de force CHARMM et COMPASS servent à analyser les acides aminés et les protéines.
5. En mécanique quantique, les champs de force CHARMM et COMPASS servent à analyser les acides aminés et les protéines.

A FAUX On utilise toujours des banques de données, qu’on choisisse de faire une approche avec récepteur ou sans.

B FAUX La théorie fonctionnelle de densité de gaz est bien la méthode de référence en mécanique quantique, mais on parle de **DFT** et non pas DFG.

C VRAI On rappelle les 3 étapes du docking qui sont les suivantes :

1. Caractérisation du site actif ;
2. Positionnement du ligand dans le site actif ;
3. Évaluation des interactions entre le ligand et la protéine (définition d’un score).

D FAUX En mécanique moléculaire, seul le champ de force CHARMM est utilisé pour les acides aminés et les protéines. En revanche, COMPASS est utile pour analyser les matériaux en phase condensée.

E FAUX Voir item D.

**Question 50 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. La méthode de Docking se base sur une image négative du site actif dans laquelle des sphères d’ancrage se superposent.
2. L’approche par criblage à haut débit permet de sélectionner des molécules grâce à un test *in vivo.*
3. Une simulation de dynamique moléculaire NPH est réalisée à Pression et Enthalpie constantes.
4. Le poids moléculaire est l’une des règles de Lipinski.
5. En dynamique moléculaire, on enlève de l’énergie cinétique au système afin d’étudier la flexibilité d’une molécule ou d’un biopolymère.

A VRAI Grâce au logiciel DOCK, une image du site actif avec des sphères qui se superposent est créée, ce qui permet d’évaluer les interactions entre le ligand et le site actif.

B FAUX L’approche par criblage à haut débit permet de sélectionner des molécules grâce à un test ***in vitro***, pas in vivo !

C FAUX NPH = **Énergie** et Enthalpie constantes, attention au piège, ce genre d’item est déjà tombé au concours.

D VRAI Je remets les 5 règles de Lipinski, qui sont à connaître par cœur : Poids Moléculaire, nombre de liaisons hydrogène donneur, nombre de liaisons hydrogène accepteur, nombre d’angles de rotation et coefficient de partage Octanol/Eau (ou LogP).

E FAUX On **ajoute** de l’énergie cinétique pour simuler l’agitation thermique, et ainsi prévoir la flexibilité d’une molécule ou d’un biopolymère lors de son déplacement.

**Question 51 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Un pharmacophore se base sur une cartographie des champs stérique et électrostatique.
2. Le docking permet de simuler l’interaction entre une petite molécule et un biopolymère.
3. Si un AINS agit de manière sélective, il inhibe COX-1 et COX-2.
4. La méthode 3D-QSAR est une approche avec récepteur.
5. Il est possible de créer un modèle juste à partir de la séquence.

A FAUX Il se base sur les fonctions chimiques.

B VRAI

C FAUX Cela se produit s’il agit de manière non sélective.

D FAUX Il s’agit d’une approche sans récepteur.

E VRAI

**Question 52 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. En 3D-QSAR, il n’est pas indispensable de connaître la structure du ligand.
2. Aujourd’hui, tous les logiciels de Docking permettent de moduler la structure du ligand, tout en ayant un récepteur non flexible.
3. La base de données de structures UniProt contient plus de 5 millions de structures.
4. Un AINS sélectif est spécifique de COX-2 et permet d’éviter des effets indésirables comme les ulcères.
5. On obtient de meilleurs résultats avec une approche récepteur, plutôt qu’avec l’utilisation de descripteurs comme dans la méthode 3D-QSAR.

A FAUX Il faut connaître la structure du ligand mais par contre la structure du récepteur peut ne pas être connue car elle n’est pas indispensable.

B VRAI Tous les logiciels proposent ce système aujourd’hui. Le système « tout flexible » n’a pas encore été mis en place partout, mais le but des développeurs est d’arriver à des logiciels où tout est modulable (notamment les chaînes latérales des récepteurs pour pouvoir optimiser la molécule dans le site actif).

C FAUX Uniprot est une base de données de **séquences.** Pas de structures. (C’est Protein Data Bank qui permet d’avoir accès à plus de 70 000 structures). Le reste de l’item est vrai.

D VRAI COX-2 est le récepteur responsable de l’inflammation, tandis que COX-1 est une enzyme de protection gastrique. Le but de la recherche par Docking est donc de développer des AINS spécifiques de COX-2 pour éviter les effets indésirables au niveau du tube digestif, comme les ulcères par exemple.

E FAUX On obtient de meilleurs résultats en 3D QSAR qu’en connaissant la structure du récepteur.

**Question 53 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. La base de données UniProt recense environ 170 000 structures de protéine en 3D.
2. Pour être active, une molécule doit obligatoirement respecter les règles de Lipinski qui forment un cadre normatif.
3. En mécanique moléculaire, on calcule les orbitales moléculaires par une combinaison des orbitales atomiques.
4. La mécanique quantique s’intéresse à la réactivité chimique des molécules.
5. La méthode de référence en mécanique quantique est la DFT (density fonctional theorie)

A FAUX

* ***Bases de données de séquences : UniProt*** (563 082 de séquences) ;
* ***Bases de données de structures de protéine en 3D : Protein Data Bank*** (169 117 structures).

B FAUX Les règles de Lipinski forme un cadre normatif que les molécules en développement tendent à respecter. Ces règles ont été créées pour faciliter la découverte de nouvelles molécules actives en se basant sur la similitude des molécules actives entre elles. Cependant, de nombreuses entreprises ont trouvé des principes actifs en dehors de ces règles, une molécule active ne respecte donc pas obligatoirement les règles de Lipinski.

C FAUX C’est en mécanique quantique que l’on calcule les orbitales moléculaires par une combinaison des orbitales atomiques. En mécanique moléculaire, on évalue l’énergie interne de la molécule en faisant la somme des énergies de déformation.

D VRAI Il ne faut absolument pas confondre la mécanique quantique avec la mécanique moléculaire :

* La mécanique quantique étudie la réactivité moléculaire (rupture et formation des liaisons entre atomes) ;
* La mécanique moléculaire : PAS DE REACTVITE moléculaire, les atomes sont assimilés à des boules et les liaisons chimiques sont assimilées à des ressorts (les liaisons se déforment mais ne se cassent jamais).

E VRAI Petit rappel de cours :

Les sous familles de la mécanique quantique :

* Méthode **semi-empirique** : rapide mais peu précise (beaucoup d’approximations).
* ***Ab initio*** : re-calcul des orbitales, très précis mais long.

*Exemple* :

**Hartree Fox = très précis ;**

**Post** **Hartree Fox = ultra précis**

* **DFT** (= théorie fonctionnelle de la densité de gaz) : méthode corrélative **très précise,** méthode de référence. Analyse de la **densité du gaz d’électrons.**

**Question 54 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Lorsqu’on optimise la structure d’une molécule on cherche une structure avec une énergie interne maximale.
2. Pour optimiser une structure moléculaire, Simplexe est une méthode simple mais elle ne trouve pas forcément la molécule la plus stable.
3. Pour étudier la flexibilité d’une molécule, on utilise la relation de Newton
4. Lors d’une stimulation NPH, la pression et l’enthalpie sont constantes.
5. La simulation NPT (c’est-à-dire à pression et température constante) est la plus utilisée aujourd’hui.

A FAUX Le but de l’optimisation géométrique est de trouver la meilleure conformation possible de la molécule, c’est à dire celle avec l’énergie interne la plus basse possible.

B VRAI La minimisation de l’énergie (en mécanique moléculaire ou quantique => plus précise) se déroule selon un procédé **itératif** (à chaque cycle on optimise la molécule) grâce à des algorithmes :

* ***Simplex*** : procédé simple pour les premiers pas. Mais a tendance à ne pas trouver réellement la meilleure conformation ;
* ***Gradient conjugué*** : bonne méthode (appliquée par 99 % des logiciels) ;
* ***Newton-Raphson*** : méthode recommandée pour les derniers pas, mais le calcul est très lourd.

C VRAI

D FAUX

* NPT : pression et température constants (la + utilisée)
* NVT : volume et température constants
* NVE : volume et énergie constants
* NPH : énergie et enthalpie constantes

E VRAI

**Question 55 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. On ne peut pas utiliser la méthode de modélisation par homologie si le taux d’identification de séquence (=id) est en dessous de 70%.
2. Le Docking est une approche sans récepteur.
3. Historiquement, les modèles de récepteurs et de ligands utilisés pour le Docking étaient rigides, mais aujourd’hui, on tend à développer des systèmes où à la fois le récepteur et le ligand seraient flexibles.
4. Le scoring permet de calculer la variation d’affinité.
5. Un pharmacophore correspond à l’ensemble des fonctions chimiques réparties dans l’espace nécessaires à l’activité de la molécule, il est basé uniquement sur une méthode quantitative.

A FAUX On ne peut pas utiliser la méthode de **modélisation par homologie** si le taux d’identification de séquence entre séquence inconnue et la séquence modèle (=id) est en dessous de **30%**. Pour le Docking, qui est une méthode d’application extrêmement fine, l’id doit être supérieur à **60-70%**. De plus, quelque soient les deux séquences utilisées ont détectera un **bruit de fond** de l’ordre de **10%** d’id, même si les 2 séquences n’ont rien en commun.

*Ces chiffres sont à connaître.*

B FAUX Le Docking est une approche avec récepteur. Pour faire un Docking, il faut une base de molécules et la structure du récepteur. Il permet de simuler l’approche d’un ligand et d’identifier la bonne conformation géométrique du ligand dans son site actif.

C VRAI À l'origine, la molécule et le récepteur étaient rigides. **Aujourd'hui, tous les logiciels proposent une molécule flexible et le récepteur rigide**. Certains logiciels proposent même une flexibilité des chaînes latérales du récepteur (pour optimiser la molécule dans son site). Le but étant de la réalité moléculaire, c’est-à-dire, un système « tout flexible ».

D FAUX Le scoring permet de calculer le ΔΔG = la variation de la variation d’affinité.

*Un piège un peu vicieux je l’avoue…*

E FAUX Un pharmacophore correspond bien à l’ensemble des fonctions chimiques réparties dans l’espace nécessaires à l’activité de la molécule *(cette définition n’est pas à apprendre par cœur mais vous devez bien comprendre ce qu’est un pharmacophore et à quoi il sert*).

Le pharmacophore permet de « localiser » les différentes fonctions chimiques mais pas de les quantifier (on ne peut faire un décompte précis de chaque fonction) : cette méthode est donc uniquement qualitative.

**Question 56 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exactes :**

1. La Relation structure activité 2D est une approche sans récepteur, on teste l’activité d’une molécule sans même la synthétiser.
2. Concernant le Docking, pour positionner le lignant dans le site actif, on utilise une approche par fragment, modifiant les liaisons chimiques lors de la reconstruction afin d’augmenter la flexibilité des molécules.
3. Utilisé en mécanique moléculaire, le champ de force CHARMM est spécialisé dans les acides aminés et protéines.
4. Le glutathion (ou ꙋ-Glutamyl-Cystéine-glycine) peut être facilement modélisé.
5. Aujourd’hui, on recherche des AINS sélectif de COX-2 afin de diminuer les effets secondaires.

A VRAI La relation structure-activité 2D a pour but l’étude d'une relation structure/activité pour prédire l'activité de molécules sans les tester expérimentalement, ni même les synthétiser.

B FAUX La méthode de Docking par positionnement du ligand dans le site actif utilise une approche par fragment (= on coupe un modèle moléculaire de ligand et on le reconstruit à l’intérieur d’un site actif en essayant de maximiser les contacts favorables) afin de donner de la flexibilité au ligand. Mais attention : On ne modifie pas les liaisons chimiques lors de la reconstruction mais uniquement la conformation de départ.

C VRAI En mécanique moléculaire, on peut placer la molécule dans différents champs de force :

* **AMBER** : **Acides nucléiques** **/ acides aminés**.
* **CHARMM** : Acides aminés, **protéines**.
* **COMPASS** : Matériaux en phase condensée.
* **MMFF94** : Petites molécules (très utilisé pour les ligand pharmaceutiques).

D VRAI Le glutathion (ou ꙋ-Glutamyl-Cystéine-glycine) est un peptide de 3 acides aminés, vous pouviez le déduire à partir de la nomenclature indiquée entre parenthèse. (Eh oui ! Un petit peu d’UE2 en UE4)

Un fois que l’on sait que le glutathion est un peptide de 3AA, on peut en déduire que c’est une petite molécule, il est donc facile de créer un modèle moléculaire. En revanche, les protéines ont trop de degrés de liberté (2 degrés de liberté par AA) et plusieurs structures 3D possibles, il y a donc des millions de conformations possibles.

E VRAI Les inhibiteurs des cyclo-oxygénases actuellement sur le marché inhiba à la fois COX-2 qui est responsable de l’inflammation et COX-1 qui est une enzyme de protection gastrique. L’inhibition de COX-1 peut provoquer saignements, perforation, ulcère de l’estomac. C’est pourquoi, on cherche à fabriquer des AINS spécifiquement inhibiteurs de COX-2.

**Question 57 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Le Docking permet de déterminer la toxicité d’une molécule.
2. Un AINS sélectif se fixe préférentiellement sur COX-2.
3. Le criblage haut débit d’une cible utilise des banques de données appelés chimiothèque.
4. Le pharmacophore utilise descripteurs basés sur des études spatiales, électroniques, topologiques, ou encore structurelles.
5. La minimisation de l’énergie interne d’une molécule ne se fait pas grâce à un procédé itératif.

A FAUX Le Docking permet de simuler l’approche d’un ligand (docking) et d’identifier la bonne conformation géométrique du ligand dans son site actif.

B VRAI COX-1 est une **enzyme de protection gastrique** (sont inhibition peut provoquer saignements, perforation, ulcère de l’estomac). Le but est donc de fabriquer des AINS **spécifiquement inhibiteurs de COX-2. Ceci** **réduirait les effets secondaires**. La méthode de Docking est donc utilisée pour trouver la conformation qui rendrait un AINS spécifique de COX-2.

C VRAI (Cf. cours).

D FAUX Cet item aurait été vrai si l’on parlait de 2D-QSAR.

E FAUX La minimisation de l’énergie interne se fait grâce à un procédé itératif.