

# Tutorat Lyon Est

Annales Classées Corrigées

## Unité d'Enseignement UE4

Conception Rationnelle

Correction détaillée

**Noa NOUCHY**  
**Stella BACHMANN**  
**Capucine ROMAND**  
**Constance LECOQ**

Contrôle continu**Question 12 : Parmi les propositions suivantes concernant la conception rationnelle du médicament, indiquez la/les proposition(s) exacte(s) : BC**

- A. La mécanique moléculaire décrit le système chimique suivant la règle du 1<sup>er</sup> principe de la thermodynamique, des échanges de chaleur et du travail.
- B. Le système étudié en mécanique moléculaire peut comporter des dizaines de milliers d'atomes.
- C. La simulation de « Docking » permet de simuler l'interaction entre un ligand chimique et sa cible protéique.
- D. On peut créer un modèle fiable de protéine par homologie si on dispose d'une empreinte à 15% d'identité de séquence.
- E. Un système de relation structure-activité quantitative (QSAR) permet de simuler l'activité d'un anticorps.

**A FAUX** Evalue l'énergie interne = somme des énergies de déformations.

**B VRAI**

**C VRAI**

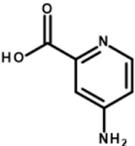
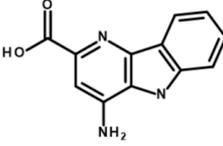
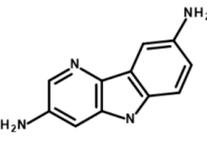
**D FAUX** A partir de 30%.

**E FAUX** Prédire l'activité de la molécule dans la tester expérimentalement ni les synthétiser.

**Question 13 : On mesure l'activité expérimentale des trois molécules suivantes. On se propose de faire une étude QSAR. Cochez l'équation QSAR exacte. D**

On dispose de trois descripteurs :

- Nombre d'Oxygène (nO)
- Nombre de Cycle (nCy)
- Nombre d'Azote (nN)

Molécule 1: Activité (Ic <sub>50</sub> ) = 8 μM	Molécule 2: Activité (Ic <sub>50</sub> ) = 13 μM	Molécule 3: Activité (Ic <sub>50</sub> ) = 10 μM
		

- A. Activité = 0 x nO + 0 x nCy + 1 x nN
- B. Activité = 1 x nO + 1 x nCy + 0 x nN
- C. Activité = 1 x nO + 2 x nCy + 1 x nN
- D. Activité = 2 x nO + 2 x nCy + 1 x nN

E. Activité = 2 x nO + 2 x nCy + 2 x nN

Molécule	Cycle	Oxygène	Azote	TOTAUX
Molécule 1	1 X2	2 X2	2 X1	= 8
Molécule 2	3 X2	2 X2	3 X1	=13
Molécule 3	3 X2	0 X2	4 X1	=10

**A FAUX**

**B FAUX**

**C FAUX**

**D VRAI**

**E FAUX**

**Question 14 : Choisissez-le ou les items corrects parmi les suivants concernant le niveau de preuve de l'efficacité des médicaments : BCDE**

- A. L'appréciation de ce niveau de preuve se fonde en premier lieu sur l'expérience du médecin.
- B. La connaissance de ce niveau de preuve se heurte à des facteurs de confusion.
- C. La régression à la moyenne et l'effet placebo sont des facteurs de confusion.
- D. Un bon niveau de preuve requiert une méthode particulière pour réduire les risques de conclusion erronés.
- E. L'essai comparatif randomisé bien conçu et conduit en double insu apporte le meilleur niveau de preuve.

**A FAUX** En effet, ni le médecin, ni le patient ne connaissent le traitement pour conserver la comparabilité.

**B VRAI**

**C VRAI**

**D VRAI**

**E VRAI**

**Question 15 : Choisissez-le ou les items corrects parmi les suivants concernant la quantité d'effet des médicaments : ACD**

- A. L'estimation de la quantité d'effet des médicaments est obtenue à l'échelle de populations.
- B. L'estimation de la quantité d'effet ne peut pas être ajustée à une situation individuelle.
- C. Il est habituel de proposer des médicaments dans des situations où la probabilité que le patient en tire un bénéfice est de 1% ou moins sur plusieurs années de traitement.
- D. La loi française requiert une décision médicale partagée entre le prescripteur et le patient.
- E. Le bénéfice absolu désigne un bénéfice que le patient ne peut pas refuser.

**A VRAI**

**B FAUX** Elle peut être ajustée à une situation individuelle.

**C VRAI**

**D VRAI**

**E FAUX** Le patient possède le droit de refuser. En effet, le médecin se doit de recueillir son consentement.

### Contrôle terminal

#### Question 7 – Parmi les propositions suivantes concernant la conception rationnelle des médicaments, indiquez la/les proposition(s) exacte(s) : ACD

- A. La méthode de DFT (Density-functional theory) est une méthode de chimie quantique.
- B. La chimie quantique utilise un champ de forces.
- C. Les atomes ont une charge partielle en mécanique moléculaire.
- D. Une liaison chimique est assimilée à un ressort en mécanique moléculaire.
- E. Une liaison hydrogène est décrite comme une interaction électrostatique en chimie quantique.

**A VRAI** Méthode corrélative très précise + méthode de référence + analyse la densité du gaz d'électron.

**B FAUX** Mécanique moléculaire utilise le champs de force.

**C VRAI** cf cours.

**D VRAI** En mécanique moléculaire représentation de l'atome par une boule indéformable chargée + liaisons entre atomes par des ressorts.

**E FAUX** Liaisons hydrogène = approche sans récepteur (pharmacophore).

#### Question 8 – Parmi les propositions suivantes concernant la simulation de docking, indiquez la/les proposition(s) exacte(s) : BCD

- A. Le « docking » consiste à simuler la fixation covalente d'un ligand sur son récepteur.
- B. La fonction score permet de calculer l'affinité ligand récepteur.
- C. Dans une simulation de « docking » moderne, le ligand est reconstruit par fragments dans la poche du récepteur.
- D. Le squelette de la protéine est fixe dans une simulation de « docking ».
- E. Les chaînes latérales des acides aminés sont fixes dans les simulations de « docking » modernes.

**A FAUX** Stimulation d'arrimage de petite molécule.

**B VRAI** Evalue interaction entre ligand et protéine.

**C VRAI**

**D VRAI** = châssis moléculaire.

**E FAUX** Squelette fixe mais chaînes latérales se modifient. On mute les AA qui ne s'allient pas.

**Question 9 – Parmi les propositions suivantes concernant la conception rationnelle des médicaments, indiquez la/les proposition(s) exacte(s) : BD**

- A. Pour construire un pharmacophore, il faut une collection de ligands et leur IC50.
- B. Un pharmacophore est l'ensemble des fonctions chimiques réparties dans l'espace pouvant expliquer leurs activités.
- C. Une relation QSAR (relation structure-activité quantitative) nécessite de connaître que la structure des ligands.
- D. La calibration d'une relation QSAR (relation structure-activité quantitative) est faite par une méthode statistique.
- E. Il existe 11 fonctions chimiques pour les pharmacophores.



**A FAUX**  $IC_{50}=2QSAR$ . Pharmacophore = *Un pharmacophore est un ensemble de fonctions chimiques réparties dans l'espace, nécessaires à l'activité de la molécule. Il peut être assimilé à une serrure chimique par ses propriétés.* (page 79 poly tut).

**B VRAI**

**C FAUX** Il faut connaître le ligand.

**D VRAI** Optimisation géométrique sur le modèle créé de chaque molécule + utilisation de descripteur qui renvoie à une valeur numérique.

**E FAUX** 7 fonctions chimiques (fonction hydrophobe (aromatique), fonction hydrophobe (aliphatique), charge positive, charge négative, groupe ionisable, donneur de liaison hydrogène, accepteur de liaison hydrogène).

**Question 10 – Soit le pharmacophore suivant. Cochez-la ou les molécules ayant au moins un score de 4/5. ABE**

Pharmacophore		Légende
Molécule A	Molécule B	Molécule C
Molécule D	Molécule E	

- A. Molécule A.
- B. Molécule B.
- C. Molécule C.
- D. Molécule D.
- E. Molécule E.

**A VRAI** Donneur + 2 accepteurs H + 1 cycle = 4/5.

**B VRAI** 2 cycles + 2 accepteur = 4/5.

**C FAUX** 1 cycle + 1 donneur = 2/5.

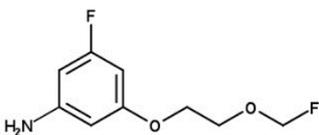
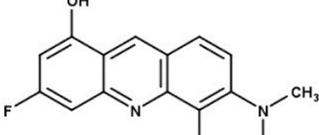
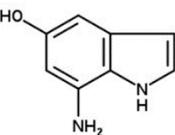
**D FAUX** 2 cycles + 1 accepteur = 3/5.

**E VRAI** 5/5.

**Question 11 – On mesure l'activité expérimentale des trois molécules suivantes. On se propose de faire une étude QSAR. Cochez l'équation QSAR exacte. D**

On dispose de trois descripteurs :

- Nombre d'Oxygène (nO)
- Nombre de Cycle (nCy)
- Nombre d'Azote (nN)

Molécule 1:    Activité (Ic <sub>50</sub> ) = 6 μM	Molécule 2:    Activité (Ic <sub>50</sub> ) = 15 μM	Molécule 3:    Activité (Ic <sub>50</sub> ) = 9 μM
		

- A. Activité = 0 x nO + 0 x nCy + 1 x nN  
B. Activité = 1 x nO + 1 x nCy + 0 x nN  
C. Activité = 1 x nO + 1 x nCy + 1 x nN  
D. Activité = 1 x nO + 2 x nCy + 2 x nN  
E. Activité = 1 x nO + 3 x nCy + 1 x nN

**A FAUX**

**B FAUX**

**C FAUX**

**D VRAI**

**E FAUX**

**Contrôle continu****Question 11 – Concernant les stratégies de développement de nouvelles molécules thérapeutiques, quelle(s) est (sont) la (les) affirmation(s) exacte(s) : ACD**

- A. Le criblage à haut débit fait appel à des banques de molécules (chimiothèques).
- B. La notion de "serendipity" désigne un type particulier de criblage à haut débit.
- C. Seule une faible fraction des molécules testées lors d'un criblage à haut débit fera l'objet d'un développement clinique.
- D. Une chimiothèque peut être utilisée pour faire du criblage à haut débit.
- E. Le développement d'un nouveau médicament nécessite la connaissance de sa cible.

**Question 13 – A propos de la conception rationnelle du médicament, quelle(s) est(ont) la(les) proposition(s) exacte(s) ? : ACD**

- A. Le Q.S.A.R est une technique n'utilisant pas de données expérimentales.
- B. Le Docking permet de simuler l'interaction entre une petite molécule et sa cible protéique.
- C. Le Scoring du Docking permet d'approximer la valeur de la variation d'énergie libre d'interaction.
- D. Le H.T.S permet de tester un grand nombre de molécules dans l'animal.
- E. Lors du développement d'un médicament, les propriétés A.D.M.E sont effectuées lors de la phase de recherche et développement.

**Question 14 – A propos de la conception rationnelle du médicament, indiquez la(les) proposition(s) exacte(s): BCE**

- A. Un modèle est une représentation exacte de la réalité ;
- B. La minimisation énergétique permet d'avoir une structure correcte du modèle moléculaire.
- C. La chimie quantique permet de calculer la densité électronique d'une molécule.
- D. En mécanique moléculaire, les atomes sont approximés comme des sphères déformables et chargées.
- E. Le champ de force MMFF94 est spécialisé pour les petites molécules.

**Question 7 – Choisissez le ou les énoncé(s) exact(s), d'après le cours de Conception Rationnelle de molécules biologiquement actives : AD**

- A. La modélisation moléculaire implique obligatoirement l'utilisation d'un ordinateur.
- B. On ne peut pas minimiser l'énergie d'une molécule en utilisant la mécanique moléculaire.
- C. Une étude QSAR permet de prédire l'activité d'une molécule à partir de la chimie quantique.

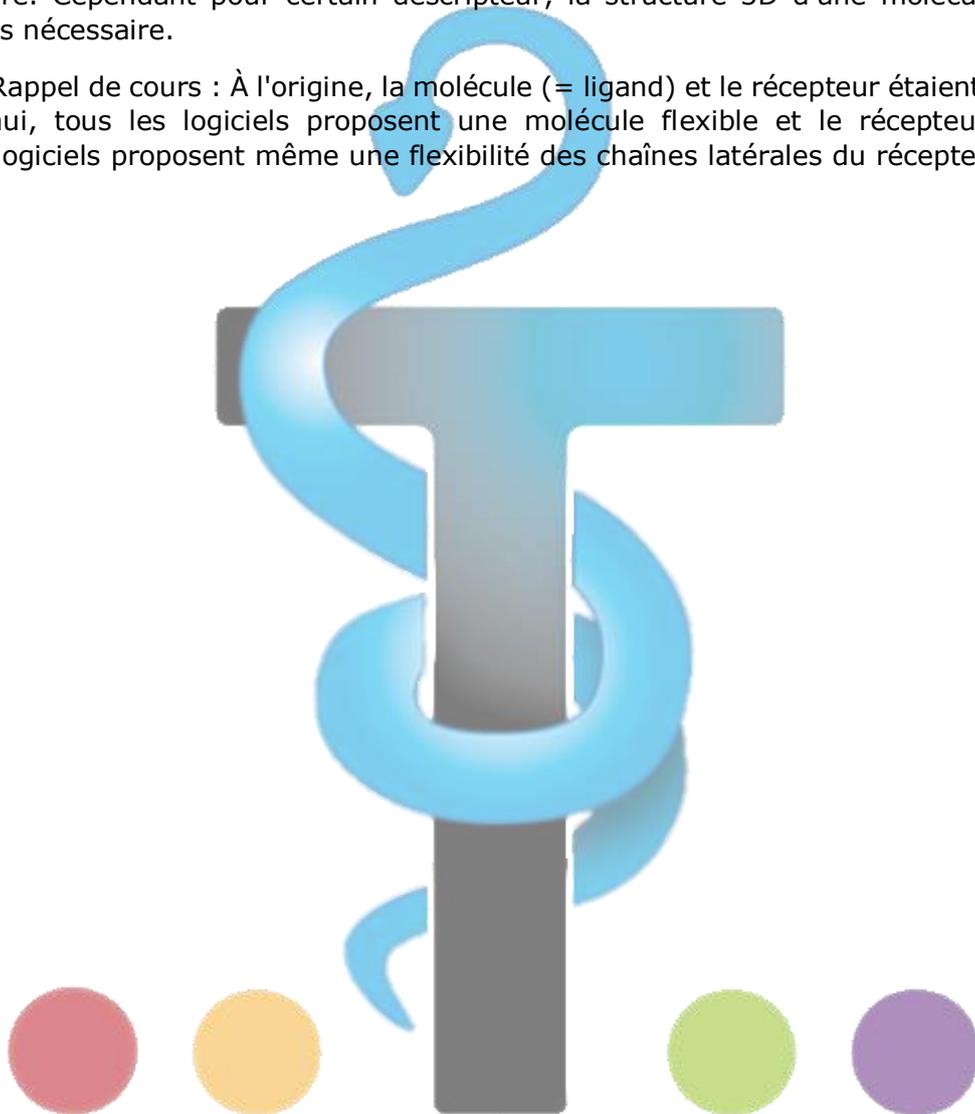
- D. Dans les premiers programmes de Docking, le ligand était rigide.
- E. Un pharmacophore utilise un dictionnaire de 15 fonctions chimiques.

**A VRAI** La modélisation moléculaire se fait sur ordinateur.

**B FAUX** En mécanique moléculaire, tout comme en mécanique quantique, on cherche à minimiser l'énergie interne d'une molécule.

**C FAUX** Pour une étude QSAR, la prédiction est faite par une combinaison linéaire à partir de la valeur des descripteurs. La valeur d'un descripteur est issue de l'algorithme employé. Pour optimiser géométriquement une molécule, on peut employer la mécanique moléculaire. Cependant pour certains descripteurs, la structure 3D d'une molécule, n'est même pas nécessaire.

**D VRAI** Rappel de cours : À l'origine, la molécule (= ligand) 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 développer un système « tout flexible » pour se rapprocher de la réalité moléculaire.

**E FAUX** Le pharmacophore utilise un dictionnaire de 7 fonctions chimiques :

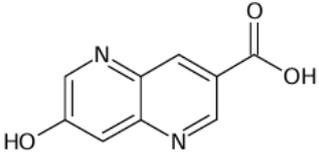
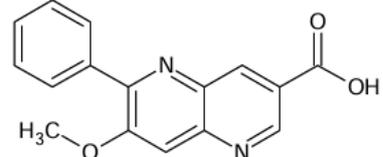
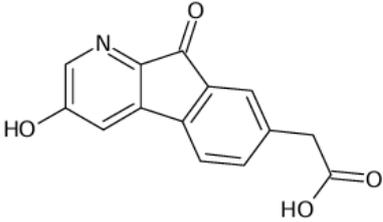
- Fonction hydrophobe (aromatique)
- Fonction hydrophobe (aliphatique)
- Charge positive
- Charge négative
- Groupe ionisable
- Donneur de liaison hydrogène
- Accepteur de liaison hydrogène.

### **Question 8 – Cochez l'équation QSAR exacte : E**

On mesure l'activité expérimentale des trois molécules suivantes. On se propose de faire une étude QSAR.

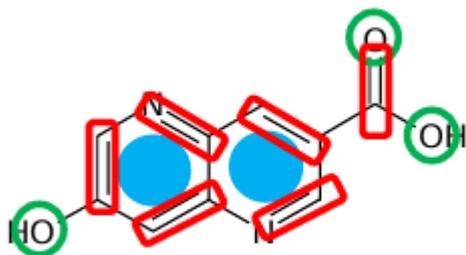
On dispose de trois descripteurs :

- Nombre de Cycle(s) (nCy)
- Nombre de double(s) liaison(s) (nD)
- Nombre d'Oxygène(s) (nO)

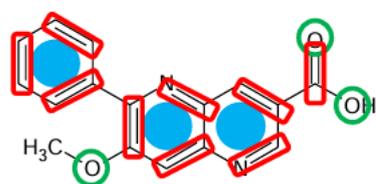
Molécule	Activité IC <sub>50</sub> nM.mol <sup>-1</sup>
	17
	21
	23

- A.  $Activité = 4 \times nCy + 0 \times nD + 1 \times nO$
- B.  $Activité = 3 \times nCy + 1 \times nD + 2 \times nO$
- C.  $Activité = 2 \times nCy + 2 \times nD + 1 \times nO$
- D.  $Activité = 2 \times nCy + 2 \times nD + 2 \times nO$
- E.  $Activité = 1 \times nCy + 1 \times nD + 3 \times nO$

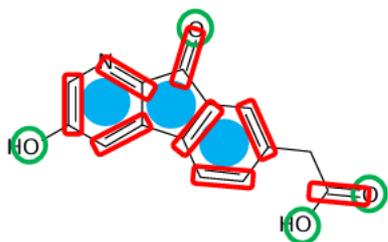
Molécule 1 :



Molécule 2 :



Molécule 3



	nCy	nD	nO	Activité
M1	2	6	3	17
M2	3	9	3	21
M3	3	8	4	23



**A FAUX** Pour la molécule 1 :

$$\text{Activité} = 4 \times n_{Cy} + 0 \times n_D + 1 \times n_O = 4 \times 2 + 0 \times 6 + 1 \times 3 = 11 \neq 17 \text{ donc l'item A est faux.}$$

**B FAUX** Pour la molécule 1 :

$$\text{Activité} = 3 \times n_{Cy} + 1 \times n_D + 2 \times n_O = 3 \times 2 + 1 \times 6 + 2 \times 3 = 18 \neq 17 \text{ donc l'item B est faux.}$$

**C FAUX** Pour la molécule 1 :

$$\text{Activité} = 2 \times n_{Cy} + 2 \times n_D + 1 \times n_O = 2 \times 2 + 2 \times 6 + 1 \times 3 = 19 \neq 17 \text{ donc l'item C est faux.}$$

**D FAUX** Pour la molécule 1 :

$$\text{Activité} = 2 \times n_{Cy} + 2 \times n_D + 2 \times n_O = 2 \times 2 + 2 \times 6 + 2 \times 3 = 22 \neq 17 \text{ donc l'item D est faux.}$$

**E VRAI** Pour la molécule 1 :

$$\text{Activité} = 1 \times n_{Cy} + 1 \times n_D + 3 \times n_O = 1 \times 2 + 1 \times 6 + 3 \times 3 = 17$$

Pour la molécule 2 :

$$\text{Activité} = 1 \times n_{Cy} + 1 \times n_D + 3 \times n_O = 1 \times 3 + 1 \times 9 + 3 \times 3 = 21$$

Pour la molécule 3 :

$$\text{Activité} = 1 \times n_{Cy} + 1 \times n_D + 3 \times n_O = 1 \times 3 + 1 \times 8 + 3 \times 4 = 23 \text{ donc l'item E est vrai.}$$

## Contrôle terminal

### Question 7 – Concernant la conception rationnelle du médicament, indiquez la/les proposition(s) exacte(s) : BE

- A. Un modèle 3D est une représentation exacte de la réalité.
- B. Une optimisation géométrique permet d'obtenir l'énergie interne minimale d'une molécule.
- C. Dans la « Density Functional Theory » (DFT) est une méthode de mécanique moléculaire.
- D. La dynamique moléculaire permet de simuler les mouvements moléculaires sur quelques nanosecondes.
- E. On peut créer un modèle moléculaire fiable d'un peptide de 4 acides aminés sans avoir recours à des données expérimentales.



**A FAUX** Jamais de représentation exacte de la réalité.

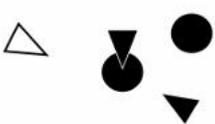
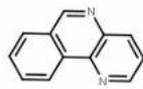
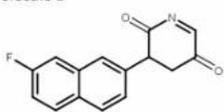
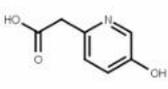
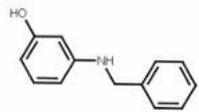
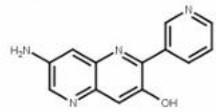
**B VRAI**

**C FAUX** Mécanique quantique

**D VRAI**

**E FAUX**

**Question 8 – Soit le pharmacophore suivant. Cochez-la ou les molécules ayant au moins un score de 4/5 : ACE**

Pharmacophore		Légende
		 Hydrophobe Aromatique  Accepteur Liaison Hydrogène  Donneur Liaison Hydrogène
Molécule A	Molécule B	Molécule C
		
Molécule D	Molécule E	
		

- A. La molécule A a au moins un score de 4/5.
- B. La molécule B a au moins un score de 4/5.
- C. La molécule C a au moins un score de 4/5.
- D. La molécule D a au moins un score de 4/5.
- E. La molécule E a au moins un score de 4/5.

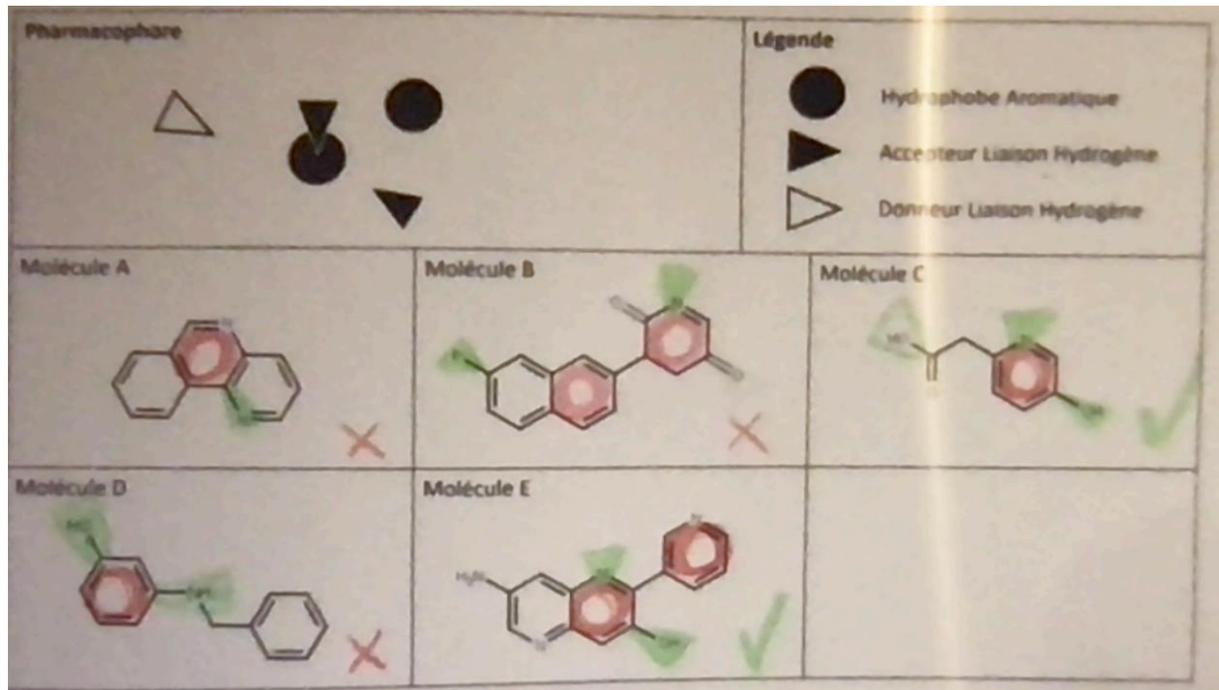
A FAUX

B FAUX

C VRAI

D FAUX

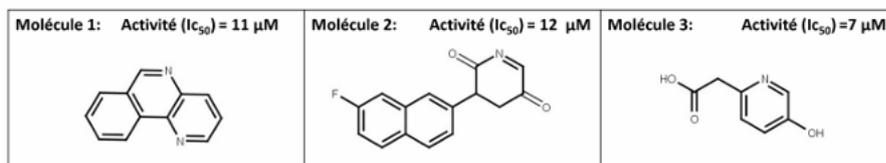
E VRAI



**Question 9 – On mesure l'activité expérimentale des trois molécules suivantes. On se propose de faire une étude QSAR. Cochez l'équation QSAR exacte : E**

On dispose de trois descripteurs :

- nombre d'Oxygène (nO)
- nombre de Cycle (nCy)
- nombre d'Azote (nN)



- A. Activité = 0 x nO + 0 x nCy + 1 x nN
- B. Activité = 1 x nO + 1 x nCy + 0 x nN
- C. Activité = 1 x nO + 2 x nCy + 1 x nN
- D. Activité = 1 x nO + 2 x nCy + 2 x nN
- E. Activité = 1 x nO + 3 x nCy + 1 x nN

A FAUX

B FAUX

C FAUX

D FAUX

E VRAI

	$m_O$	$m_{Ly}$	$m_N$	
1	0	3	2	$A = 2 \times$
2	2	3	1	$B = 3 \times$
3	3	1	1	$C = 6 \times$
				$D = 10 \times$
				$E = 11$ ✓
				$E = 12$ ✓
				$E = 7$ ✓

→ On prend chaque molécule et on ajoute les inconnues dans chacune des équations proposées.

