PASS UE4 - Cycle de vie du médicament

ED : Conception Rationnelle de molécules biologiquement actives.

Pr. Raphaël Terreux
Dr. Chemelle Julie-Anne

Faculté de Pharmacie (ISPB)
Département pédagogique des Sciences Physico-Chimiques et Pharmacie Galénique
8 avenue Rockefeller, 36373 Lyon Cedex 08, France

Groupe EC-Mo , **L**aboratoire de **B**iologie tissulaire et **I**ngénierie **T**hérapeutique (LBTI)
UMR N°5305 CNRS UCBL
7 Passage du Vercors, 69367 Lyon Cedex 07

© R.TERREUX / Univ. Lyon

Plan général

1. Rappels de cours

L'écoute du fichier Vidéo sur Moodle est obligatoire pour comprendre le cours.

Les Q.C.M sont réalisés à partir du cours déposé sur Moodle.

2. Exercices
    1. Questions de cours
    2. Pharmacophore
    3. Q.S.A.R.

© R.TERREUX / Univ. Lyon

Plan général

1. Partie I : Concepts & Théories
    1. Conception d'une molécule active
    2. Modèles et Modélisation Moléculaire: définitions et objectifs

    MOODLE ONLY
    3. Méthodes de calcul

2. Partie II : Applications
    1. Approche « récepteur »
        1. Modélisation par homologie
        2. Docking
        3. Denovo design
    2. Approche « sans récepteur »
        1. QSAR
        2. Pharmacophore

© R.TERREUX / Univ. Lyon

1.3 Méthodes de calcul

- Évaluer l'énergie interne d'une molécule
- Puis la minimiser pour avoir la conformation la plus correcte
- Plusieurs familles de méthodes, aucune n'est parfaite…
  - Réactivité chimique

    ⇨ Mécanique Quantique
  - Interactions, structures…

    ⇨ Mécanique Moléculaire

© R.TERREUX / Univ. Lyon

1.3.1 Mécanique quantique (QM)

- But : Déterminer les Orbitales Moléculaires qui sont une Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques
- Résolution exacte de l'équation de Schrödinger possible seulement pour H_2^+ $\Rightarrow$ approximations
- Sous familles de méthodes
  - Semi-empirique : plus d'approximations car certains termes sont définis de façon empirique donc plus rapide mais peu précis
  - *Ab-initio* :
    - Hartree Fock (HF): très précise
    - Post Hartree Fock : ultra précise
  - DFT « Density Functional Theory » (DFT) : Théorie Fonctionnelle de la densité de gaz (d'électrons) : Méthode corrélative ultra précise

© R.TERREUX / Univ. Lyon

1.3.1 Mécanique quantique (QM)

Applications :

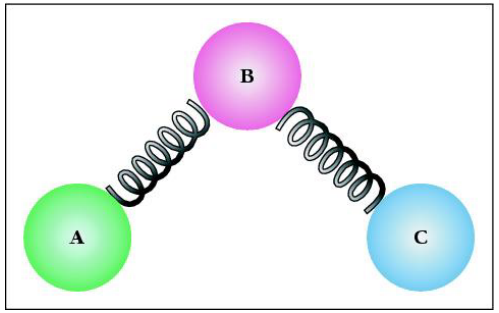
- Optimisation géométrique
- **Réactivité moléculaire**
- Calcul de propriétés chimiques
  - Énergie
  - Densité électronique
  - Orbitales atomiques et moléculaires
  - Charges atomiques
  - Moment dipolaire
- Propriétés RMN, IR
- Dichroïsme circulaire

© R.TERREUX / Univ. Lyon

1.3.2 Mécanique Moléculaire

Définitions:

- Atome : boule indéformable chargée
- Liaison chimique : ressort



Affectation de caractéristiques (types) aux atomes et liaisons ⇨ Champs de force

Évaluation de l'énergie interne : somme d'énergie de déformation (E_{pot})

$$E_{pot} = \underset{(1)}{\sum_b K_2 (b - b_0)^2} + \underset{(2)}{\sum_\theta H_\theta (\theta - \theta_0)^2} + \underset{(3)}{\sum_\phi \frac{V_n}{2} [1 + \cos (n\phi - \phi_0)]}$$

$$+ \underset{(4)}{\sum \varepsilon [(r^*/r)^{12} - 2 (r^*/r)^6]} + \underset{(5)}{\sum q_i q_j / \varepsilon_{ij} r_{ij}} + \underset{(6)}{\sum \left[\frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right]}$$

Exemple de Champ de force: AMBER

Terme atomes liés

(1) Déformation longueur de liaison
(2) Déformation angulaire
(3) Déformation angle dièdre

Terme Atomes non liés

(4) Contact entre atomes
(5) Interaction électrostatique
(6) Prime « liaisons hydrogène »

© R.TERREUX / Univ. Lyon

1.3.2 Mécanique Moléculaire

- Paramètres des atomes et de déformations spécifiques de chaque liaison ⇒ champs de force (généralistes ou spécialisés)
    - AMBER : acides nucléiques / acides aminés
    - CHARMM : acides aminés
    - COMPASS : matériaux en phase condensée
    - MMFF94 : Petites molécules

Applications :

- Optimisation géométrique
- **PAS** de réactivité moléculaire
- Étude des mouvements moléculaires : Dynamique moléculaire
- Simulation d'arrimage de petites molécules / récepteur
- Étude des interactions

© R.TERREUX / Univ. Lyon

1.3.3 Applications

- Trouver une structure possible de la molécule (conformation d'énergie interne minimale) ⇒ **MINIMISATION**
- Minimisation de l'énergie de déformation
  - Méthode MM (plus rapide, moins précise) ou QM
  - Procédé itératif
- Etudier les mouvements des molécules ⇒ **DYNAMIQUE MOLECULAIRE**
  - Étudier la flexibilité d'une molécule, biopolymère…
  - Utilisation de la relation de Newton : $F_i(t) = m_i a_i(t)$
  - Ajout d'énergie cinétique pour simuler l'agitation thermique
  - Plusieurs types de simulations :
    - Pression et Température constantes (NPT)
    - Volume et Température constants (NVT)
    - …

© R.TERREUX / Univ. Lyon

Plan général

1. Partie I : Concepts & Théories
    1. Conception d'une molécule active
    2. Modèles et Modélisation Moléculaire: définitions et objectifs
    3. Méthodes de calcul
2. Partie II : Applications
    1. Approche « récepteur »
    2. Approche « sans récepteur »

© R.TERREUX / Univ. Lyon

2.1.1 Construction du récepteur

- Petite molécule : facile de créer un modèle
- Biopolymère : problème ?
  - Acide nucléique : ARN, ADN, peu de structures 3D valides donc possibilité de créer un modèle
  - Protéine : trop de degrés de liberté et plusieurs structures 3D possibles (coude, hélice, feuillet β…)
- Structure d'une protéine :
  - Résolution expérimentale de la structure : RMN-2D, Rayons X, Cryo EM…

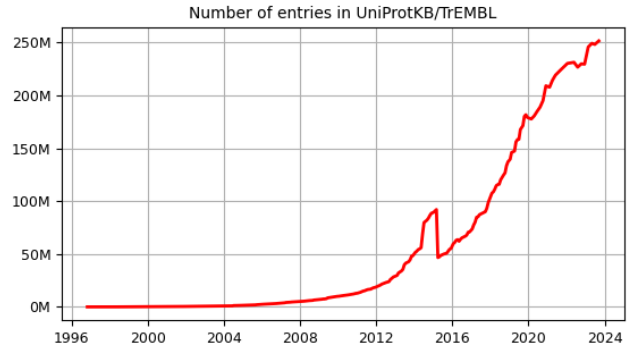
  - Récupération dans une base de données
  - Modélisation par homologie

Modélisation Moléculaire

© R.TERREUX / Univ. Lyon

2.1.2 Bases de données

- Mise en commun de structures expérimentales au niveau mondial pour les chercheurs



- Principales Bases de Données :
  - Bases de données de séquences (13/09/2023)
    - UniProt: 570.157 séquences validées / 251.600.768 séquences brutes
    - http://www.uniprot.org
  - Bases de données de structures (03/10/2023)
    - Protein Data Bank: 210.180 structures
    - http://www.rcsb.org/

© R.TERREUX / Univ. Lyon

2.1.3 Modélisation par homologie

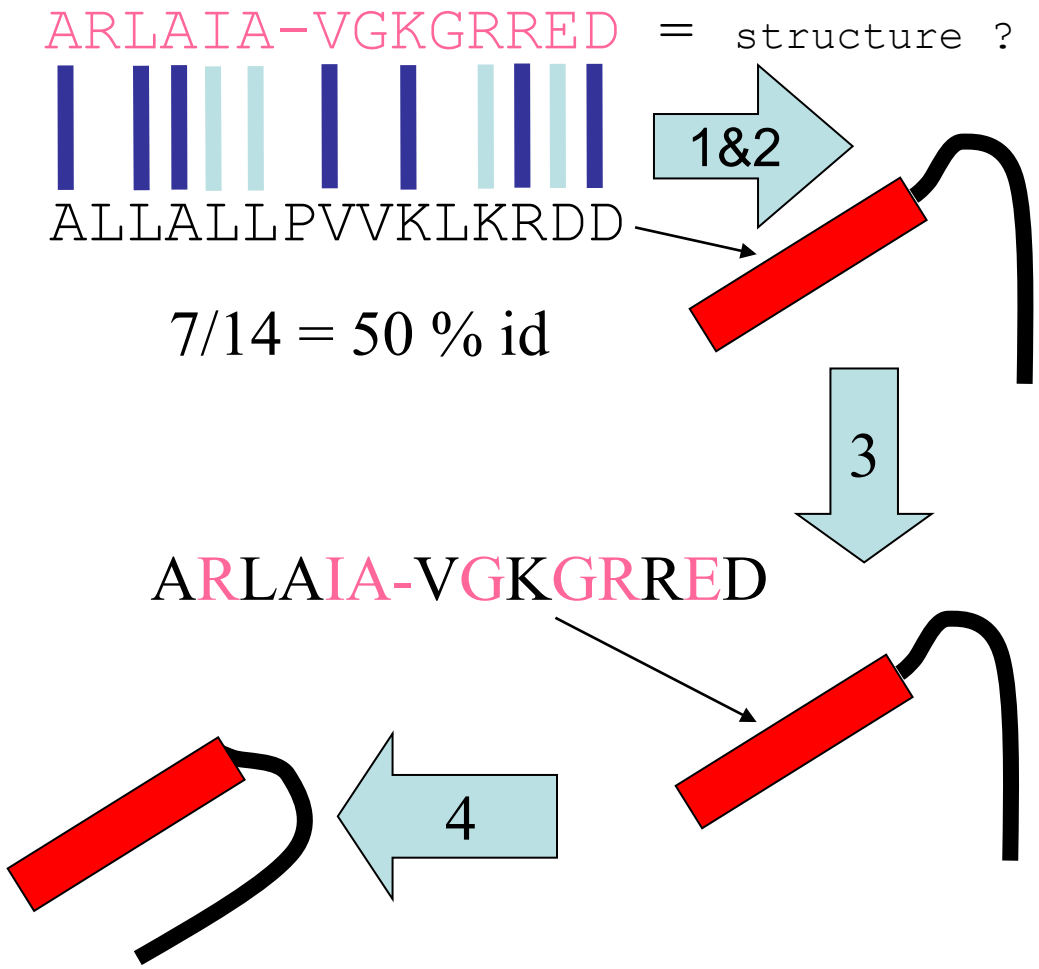
On veut construire un modèle 3D, mais nous n'avons que la séquence

1° Recherche d'une structure 3D (Fold) dans la PDB ayant la plus grande analogie de séquence (%id) (en terme d'AA communs) avec votre séquence.

2° Alignement des deux séquences

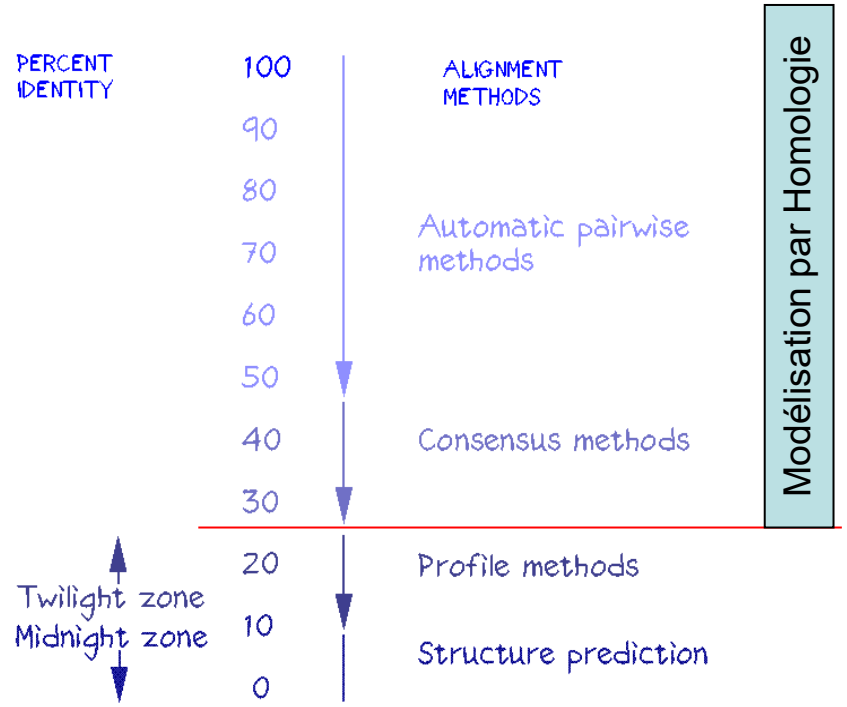
3° Construction de votre Modèle à partir de la structure du « Fold »

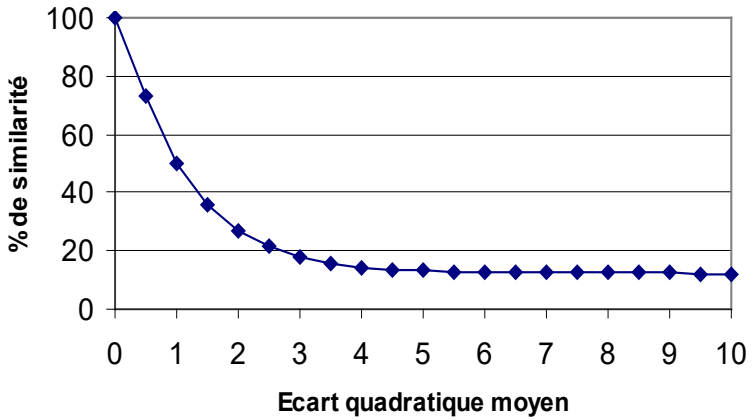
4° Minimisation énergétique et validation du modèle.



© R.TERREUX / Univ. Lyon

2.1.3 Modélisation par homologie





Limite de la méthode :

- Le %id entre la séquence de structure inconnue et la séquence du « fold » donne la qualité du modèle prédit.
- Test à l'aveugle : La qualité du modèle est évaluée par l'écart quadratique moyen entre le modèle et la structure 3D expérimentale.
- Limite de la modélisation par homologie:
  - Forme de la protéine > 30%
  - Applications Docking > 60 ≈ 70%
- Bruits de fond d'alignement de 2 séquences ≈ 10%
- **Ne jamais utiliser cette méthode en dessous de 30% d'id.**

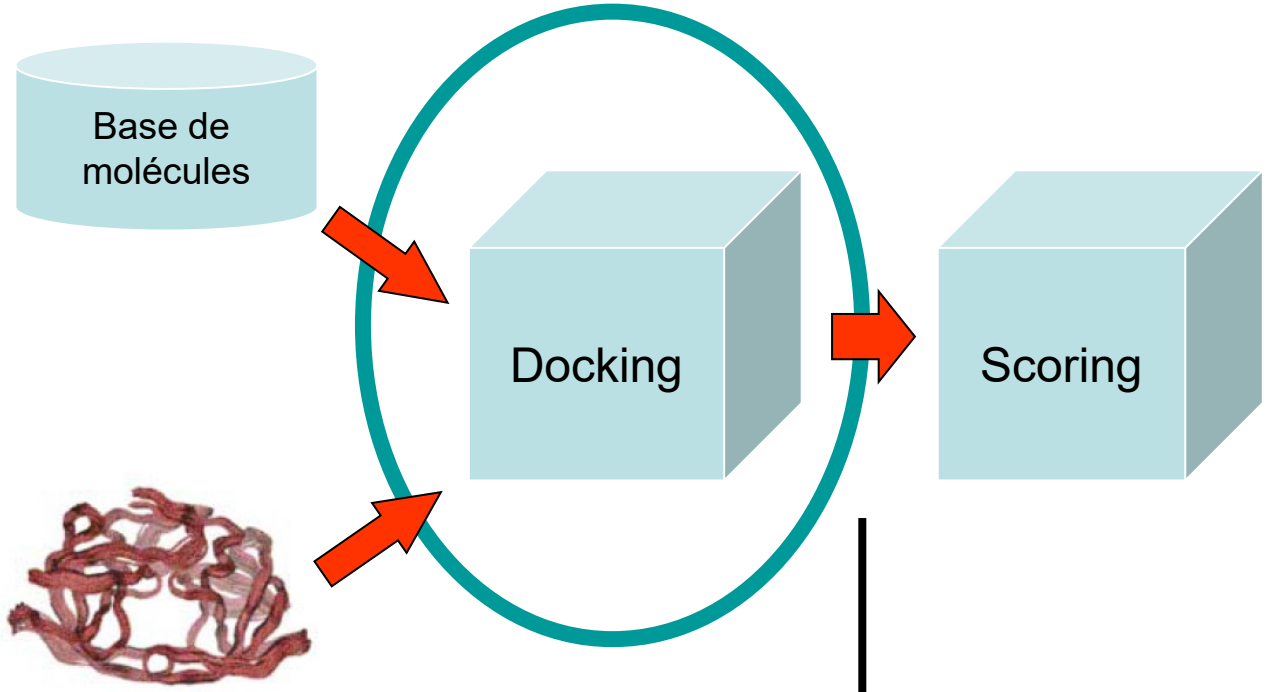
© R.TERREUX / Univ. Lyon

2.1.4 Docking

- But: Simulation de l'approche d'un ligand (Docking) et identification de la bonne conformation géométrique du ligand dans son site actif
- Parallèle : arrimage d'un bateau dans un port
- Se divise en 3 étapes :
  - Caractérisation du site actif
  - Positionnement du ligand dans le site actif
  - Évaluation des interactions entre le ligand et la protéine (définition d'un score)

© R.TERREUX / Univ. Lyon

2.1.4 Docking : étapes



1. Historique : Tout rigide
2. Molécule flexible
3. Molécule + chaînes latérales flexibles
4. Tout flexible

1. Historique : stérique + électrostatique
2. Fonctions avancées
3. ΔΔG

© R.TERREUX / Univ. Lyon

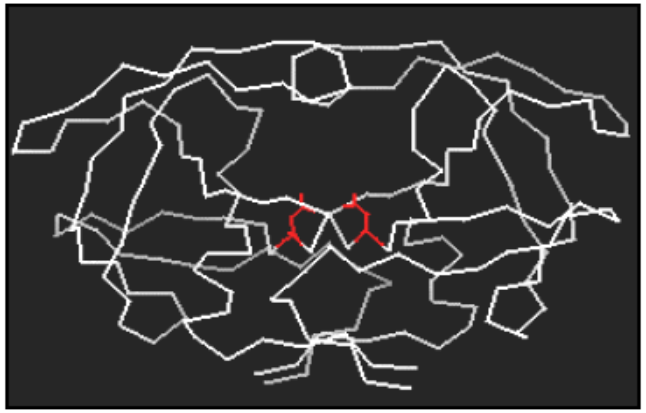
2.1.4 Le site actif

- Différentes méthodes :
  - Les cavités de la protéine (récepteur) sont utilisées pour définir une image négative du site actif se composant d'un jeu de sphères se superposant (DOCK)
  - Définition de descripteurs ensuite recherchés à la surface de la protéine:

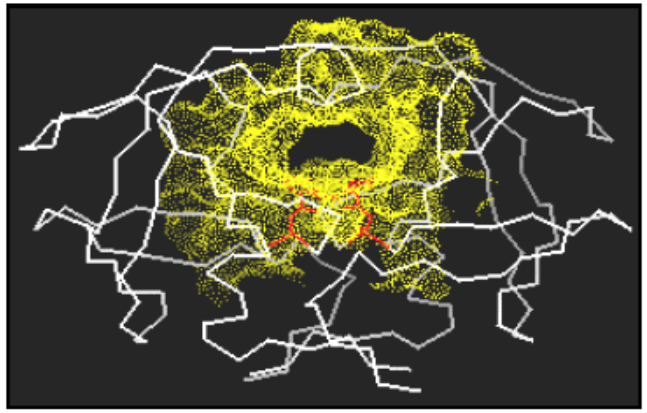
    descripteurs chimiques (grpt méthyle, aromatique…) ou physico-chimiques (hydrophobicité, potentiel électrostatique)

© R.TERREUX / Univ. Lyon

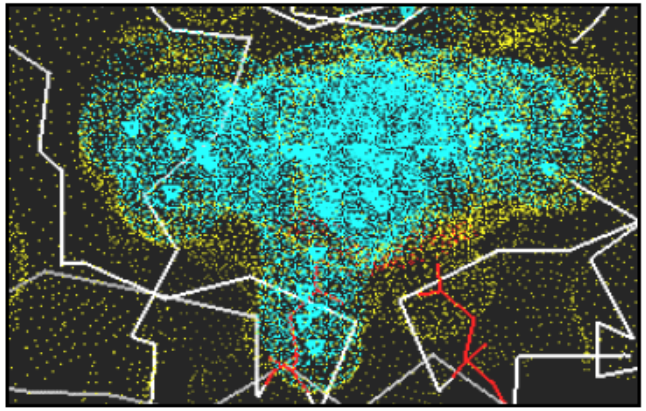
2.1.4 Description du site



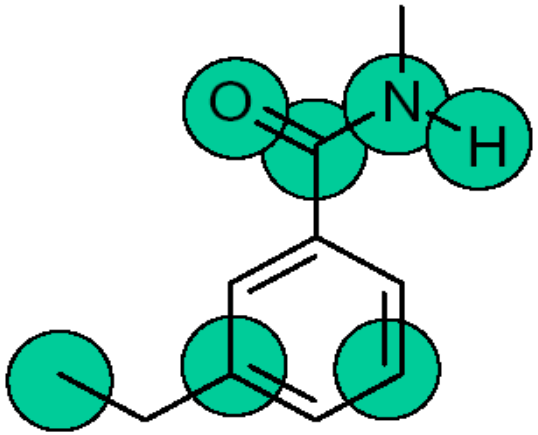
1. Structure 3D



2. Surface moléculaire



3. Remplissage de la surface par des sphères se chevauchant



4. Superposition sphères-atomes

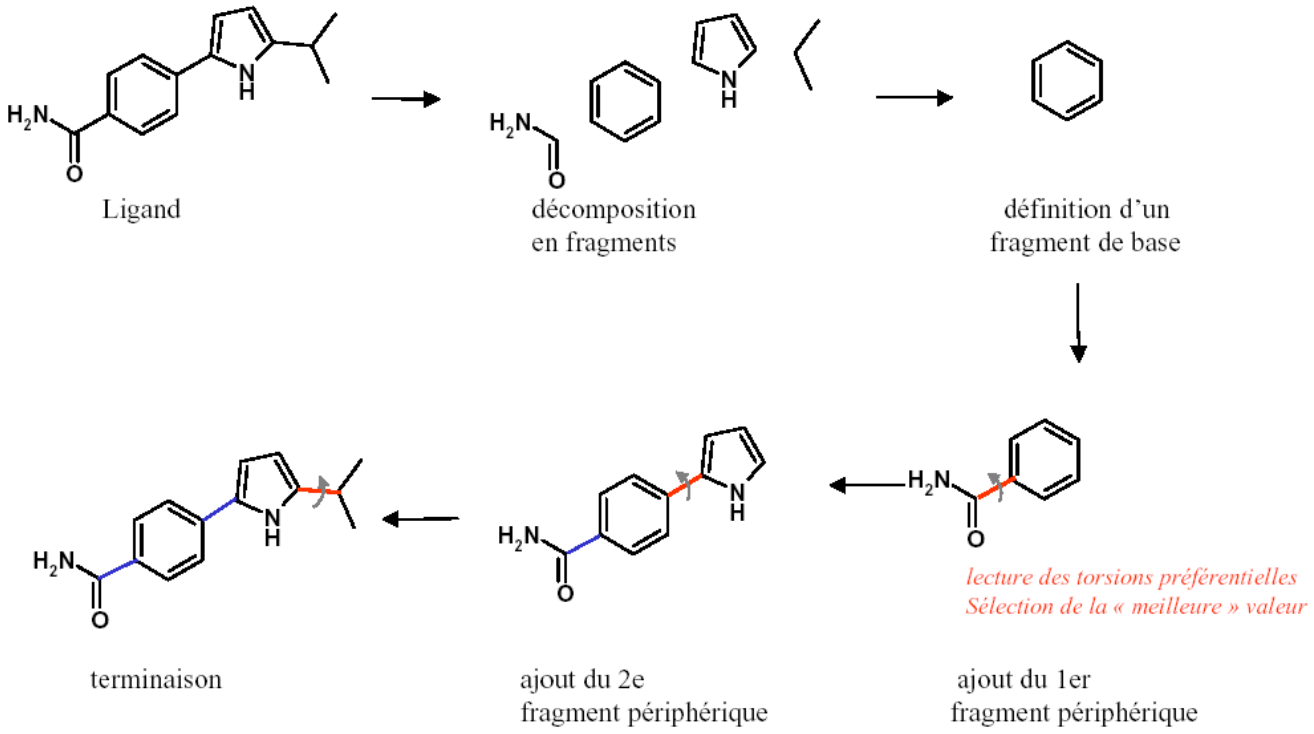
DOCK (http://www.cmpharm.ucsf.edu/kuntz/)

© R.TERREUX / Univ. Lyon

2.1.4 Positionnement du ligand

Il faut pouvoir orienter différentes conformations du ligand le plus vite possible

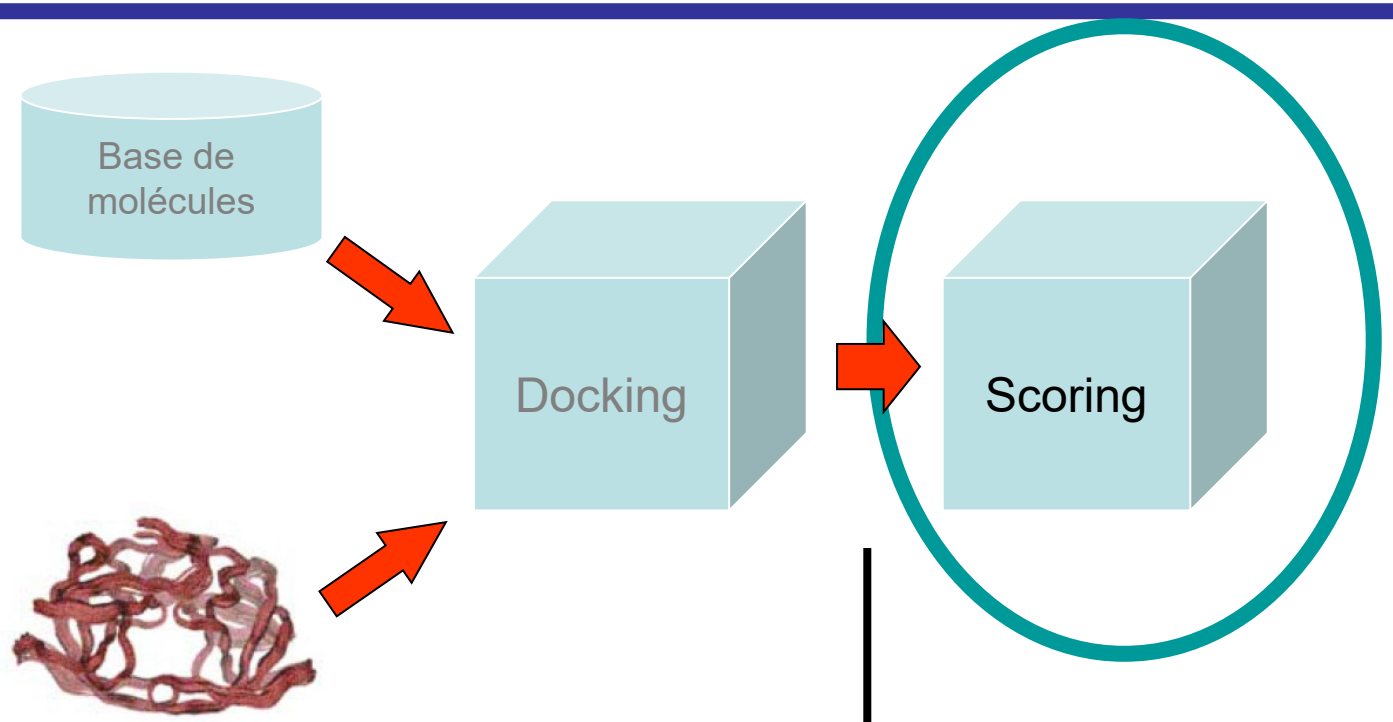
- par construction incrémentielle (e.g. FlexX, Dock)



- Identification d'un/ pl. fragments significatifs dans le ligand (ex: cycle d'un aa…)
- Placement des fragments dans le site actif en essayant de maximiser les contacts favorables
- Chaque orientation de ces fragments est le point de départ d'une étude conformationnelle du ligand entier
- Insensibilité de la conformation de départ
- Rapide (1 à 2 min par molécule)

© R.TERREUX / Univ. Lyon

2.1.4 Docking : étapes



1. Historique : Tout rigide
2. Molécule flexible
3. Molécule + chaînes latérales flexible
4. Tout flexible

1. Historique : stérique + électrostatique
2. Fonctions avancées
3. ΔΔG

© R.TERREUX / Univ. Lyon

2.1.4 Scoring

- Permet d'estimer la complémentarité ligand-protéine dans les complexes

- Le plus souvent = estimation du gain d'énergie libre du ligand en interaction avec le récepteur par rapport à la forme libre.

- Notation:
  - Basique: utilisant les champs de force
  - Utilisant une formule empirique
  - Plus évoluées dites « knowledge-based »

© R.TERREUX / Univ. Lyon

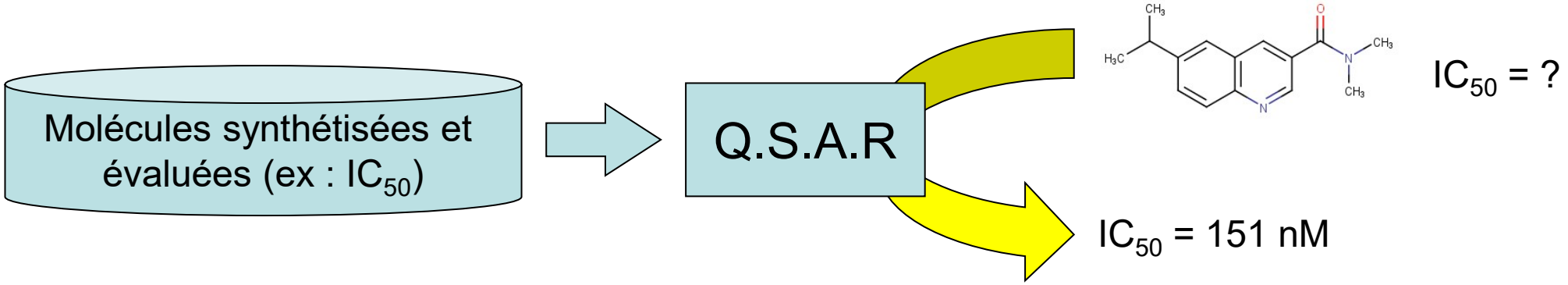
Plan général

1. Partie I : Concepts & Théories
    1. Conception d'une molécule active
    2. Modèles et Modélisation Moléculaire: définitions et objectifs
    3. Méthodes de calcul
2. Partie II : Applications
    1. Approche « récepteur »
    2. Approche « sans récepteur »

© R.TERREUX / Univ. Lyon

2.2.1 Relation structure activité 2D

- But: Concevoir de nouvelles molécules virtuelles, par une relation activité/structure quantitative (QSAR), construite à partir d'un jeu de molécules synthétisées et testées expérimentalement.

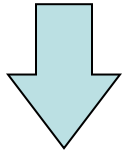


- Création du modèle de chacune des molécules et optimisation géométrique
- Description : chaque descripteur renvoie une valeur numérique à partir du modèle tridimensionnel d'une molécule. Il existe plusieurs types de descripteurs:
  - Spatial
  - Électronique
  - Topologique
  - Structurel
  - pKa
  - …

© R.TERREUX / Univ. Lyon

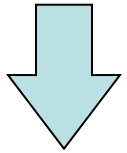
2.2.1 Relation structure activité 2D

Collection de molécules ayant ou non une propriété



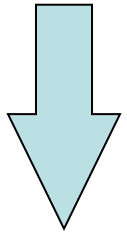
Modélisation

Collection de modèles



Description

Données numériques



Méthodes statistiques

Relation **S**tructure **A**ctivité **Q**uantitative

© R.TERREUX / Univ. Lyon

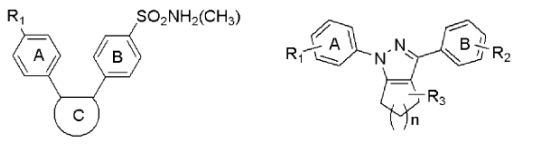
2.2.1 Relation structure activité 2D

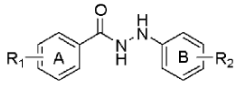
- Plusieurs méthodes statistiques pour trouver la relation:
  - Simples
    - Résultats moins bons
  - PLS
    - Très bonnes méthodes pour les variables corrélées
  - Méthodes génétiques
    - GPLS ou Génétique
    - Excellentes méthodes
  - Apprentissage automatisé / Apprentissage Profond (Intelligence Artificielle)
- Deux phases :
  - **Calibration** (trouver la relation)
  - **Validation** (confirmer cette relation)

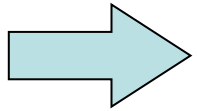
© R.TERREUX / Univ. Lyon

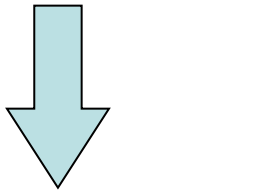
2.2.3 Exemple : A.I.N.S

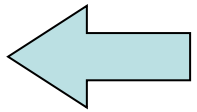
Mesure du pIC_{50} d'une série de 88 composés spécifiques au COX-2

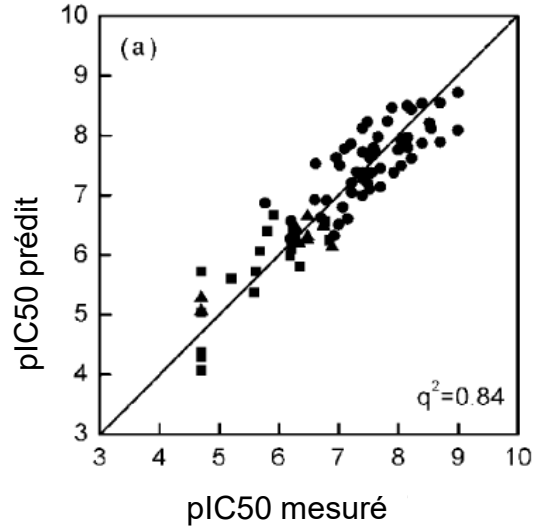












Obtention d'un système prédictif du pIC_{50} d'un inhibiteur

Computational studies of COX-2 inhibitors: 3D-QSAR and docking
Hye-Jung Kim, *et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2004**, *12, (7), 1629-1641*

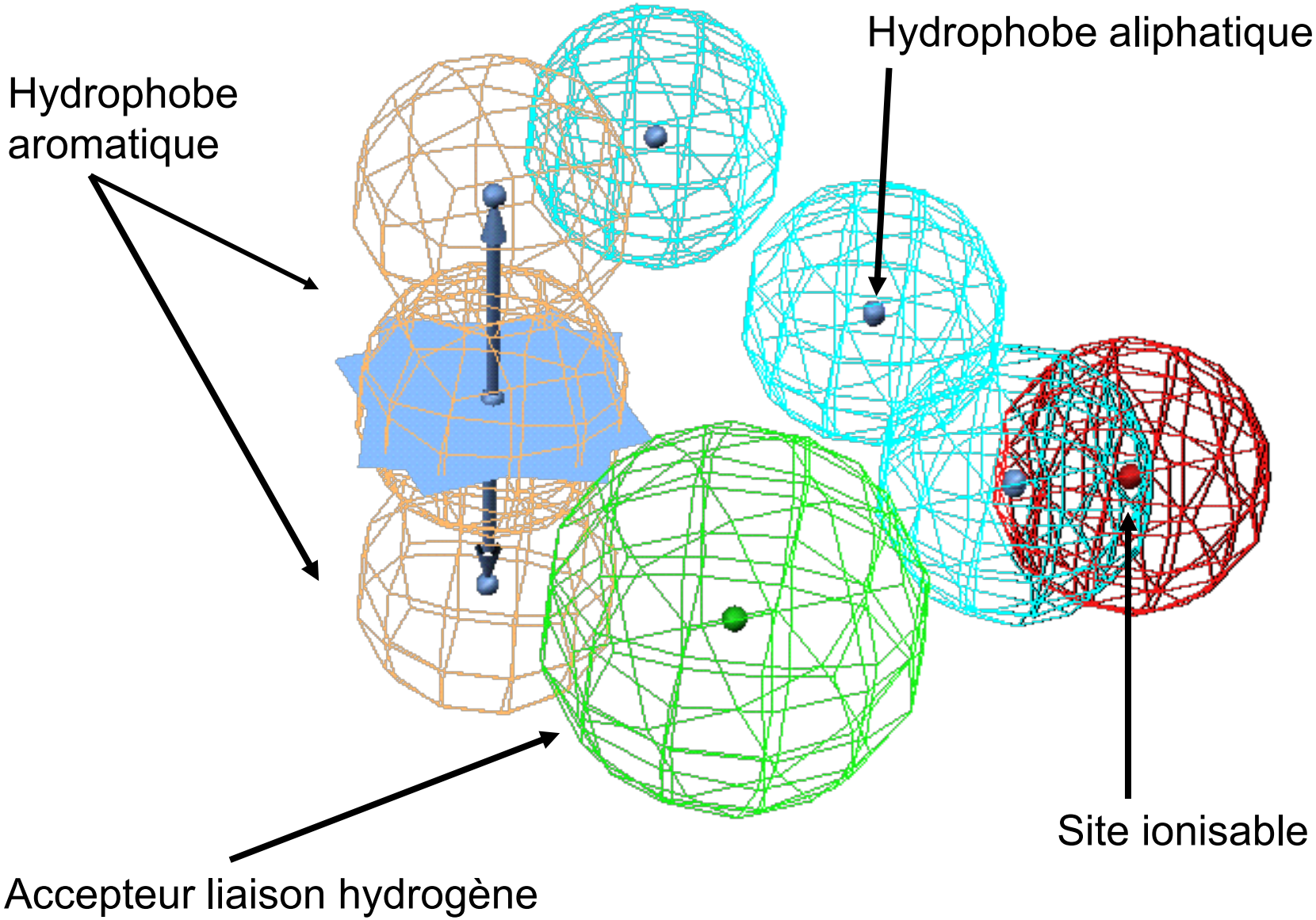
© R.TERREUX / Univ. Lyon

2.2.2 Pharmacophore

- Approche structure activité non quantitative
- Pharmacophore : Ensemble de fonctions chimiques réparties dans l'espace nécessaires à l'activité de la molécule
- Plusieurs fonctions :
  - Hydrophobe (aliphatique)
  - Hydrophobe (aromatique)
  - Charge négative
  - Charge positive
  - Groupe ionisable
  - Donneur liaison Hydrogène
  - Accepteur liaison Hydrogène
- Recherche dans une base de données de molécules ayant la propriété voulue.

© R.TERREUX / Univ. Lyon

2.2.2 Pharmocophore



© R.TERREUX / Univ. Lyon

Plan général

1. Rappel de cours

L'écoute du fichier Vidéo sur moodle est obligatoire pour comprendre le cours.

Les Q.C.M sont réalisés à partir du cours déposé sur Moodle

2. Exercices

1. Questions de cours
2. Pharmacophore
3. Q.S.A.R.

© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCM 1

Cochez les propositions exactes :

A	En mécanique moléculaire on attribue un type structurel à chaque atome.
B	Les méthodes semi-empiriques n'utilisent que la chimie quantique.
C	Le pharmacophore permet de déterminer les fonctions chimiques importantes pour l'activité de la molécule.
D	Lors d'une simulation de Docking moderne, le squelette de la protéine est flexible.
E	La DFT est une méthode corrélative.

© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCM 1 : Correction

Cochez les propositions exactes :

A	En mécanique moléculaire on attribue un type structurel à chaque atome.
B	Les méthodes semi-empiriques n'utilisent que la chimie quantique. La moitié est quantique (couche de valence) le reste sont des paramètres empiriques
C	Le pharmacophore permet de déterminer les fonctions chimiques importantes pour l'activité de la molécule.
D	Lors d'une simulation de Docking moderne, le squelette de la protéine est flexible. Le squelette d'une protéine est toujours rigide (actuellement)
E	La DFT est une méthode corrélative.

© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCM 2

Cochez les propositions exactes :

A	La mécanique moléculaire est une méthode qui est limitée à la description d'un millier d'atomes.
B	Une simulation de Docking permet de simuler l'interaction d'un ligand vis-à-vis d'un récepteur.
C	Pour donner de la flexibilité au ligand lors d'une simulation de docking, la molécule est découpée en fragments puis réassemblée dans le site.
D	Une étude par QSAR peut se réaliser avec la structure d'un ligand et d'un récepteur.
E	La chimie quantique utilise des orbitales moléculaires issues d'un champ de forces.

© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCM 2 Correction

Cochez les propositions exactes :

A	La mécanique moléculaire est une méthode qui est limitée à la description d'un millier d'atomes. Plusieurs millions d'atomes
B	Une simulation de Docking permet de simuler l'interaction d'un ligand vis-à-vis d'un récepteur.
C	Pour donner de la flexibilité au ligand lors d'une simulation de docking, la molécule est découpée en fragments puis réassemblée dans le site.
D	Une étude par QSAR peut se réaliser avec la structure d'un ligand et d'un récepteur. Approche SANS récepteur, seulement une collection de ligands avec la mesure de la donnée étudiée (= activité).
E	La chimie quantique utilise des orbitales moléculaires issues d'un champ de forces. Les Orbitales Atomiques (qui sont dans le logiciel)

© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCM 3

Cochez les propositions exactes :

A	La dynamique moléculaire permet d'ajouter de l'énergie cinétique au système.
B	Un pharmacophore se base sur une cartographie des champs stériques et électrostatiques.
C	L'approche QSAR nécessite d'avoir la structure de la protéine cible
D	Le scoring du docking permet d'apprécier l'interaction entre une petite molécule et sa cible.
E	La méthode de chimie quantique «DFT » est très précise.

© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCM 3 : Correction

Cochez les propositions exactes :

A	La dynamique moléculaire permet d'ajouter de l'énergie cinétique au système.
B	Un pharmacophore se base sur une cartographie des champs stériques et électrostatiques. Basé sur les fonctions chimiques
C	L'approche QSAR nécessite d'avoir la structure de la protéine cible relation structure activité… seulement des ligands
D	Le scoring du docking permet d'apprécier l'interaction entre une petite molécule et sa cible.
E	La méthode de chimie quantique «DFT » est très précise.

© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCM 4

Cochez les propositions exactes :

A	La méthode de diffraction (cristallographie) des rayons X peut se faire sur des protéines en solution
B	La banque de données de structures « Protein Data Bank » dispose de 5 000 000 modèles
C	On peut faire un modèle par homologie si on dispose d'une empreinte présentant 70% d'identité de séquence
D	La simulation de « Docking » permet de simuler l'interaction de molécules vis-à-vis d'une cible
E	Les simulations de « Docking » récentes ne prennent pas en compte la flexibilité des molécules

© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCM 4 : Correction

Cochez les propositions exactes :

A	La méthode de diffraction (cristallographie) des rayons X peut se faire sur des protéines en solution (protéines cristallisées)
B	La banque de données de structures « Protein Data Bank » dispose de 5 000 000 modèles (> 190 000)
C	On peut faire un modèle par homologie si on dispose d'une empreinte présentant 70% d'identité de séquence (minimum 30%)
D	La simulation de « Docking » permet de simuler l'interaction de molécules vis-à-vis d'une cible
E	Les simulations de « Docking » récentes ne prennent pas en compte la flexibilité des molécules (flexibilité molécule / cible rigide)

© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCM 5

Cochez les propositions exactes :

A	En mécanique quantique, le programme calcule l'ordre des liaisons chimiques.
B	On peut faire un modèle par homologie d'une protéine si l'empreinte dispose de 9% d'identité de séquence avec le modèle.
C	Le docking permet de simuler l'interaction entre deux petites molécules.
D	L'approche par fragment du docking permet de donner de la flexibilité aux ligands.
E	On a besoin d'activité quantitative pour faire une analyse par pharmacophore.

© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCM 5 : Correction

Cochez les propositions exactes :

A	En mécanique quantique, le programme calcule l'ordre des liaisons chimiques.
B	On peut faire un modèle par homologie d'une protéine si l'empreinte dispose de 9% d'identité de séquence avec le modèle. A partir de 30% d'identité de séquence
C	Le docking permet de simuler l'interaction entre deux petites molécules. Entre une petite molécule et un biopolymère (protéine, Ac. Nucléique)
D	L'approche par fragment du docking permet de donner de la flexibilité aux ligands.
E	On a besoin d'activité quantitative pour faire une analyse par pharmacophore. Non, seulement les structures des molécules.

© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCM 6

Cochez les propositions exactes :

A	Un modèle moléculaire est une représentation 2D de la structure d'une molécule
B	Lorsque qu'une molécule présente une énergie externe minimum, elle est dans sa meilleure conformation
C	Le docking évalue les interactions ligand-récepteur grâce à la fonction de scoring
D	La modélisation moléculaire permet de réduire les effets secondaires de médicaments
E	Si un AINS agit de manière non sélective, il inhibe cox-1 et cox-2

© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCM 6 : Correction

Cochez les propositions exactes :

A	Un modèle moléculaire est une représentation 2D de la structure d'une molécule (3D)
B	Lorsque qu'une molécule présente une énergie externe minimum, elle est dans sa meilleure conformation : énergie interne
C	Le docking évalue les interactions ligand-récepteur grâce à la fonction de scoring
D	La modélisation moléculaire permet de réduire les effets secondaires de médicaments
E	Si un AINS agit de manière non sélective, il inhibe cox-1 et cox-2

© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCM 7

Cochez les propositions exactes :

A	Le développement d'un médicament se fait en trois grandes phases : *in vitro, in vivo* et chez l'homme (étude clinique et AMM).
B	Les tests de pharmacocinétique, ADME, Toxicité interviennent lors de la phase de développement *in vitro* d'une molécule.
C	La mécanique moléculaire permet de simuler chimiquement une liaison hydrogène.
D	La fonction de scoring du docking permet de calculer thermodynamiquement la variation d'énergie libre d'interaction d'une petite molécule pour sa cible.
E	On peut créer un modèle fiable d'un peptide de deux acides aminés sans avoir recours à une méthode de résolution expérimentale.

© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCM 7 : Correction

Cochez les propositions exactes :

A	Le développement d'un médicament se fait en trois grandes phases : *in vitro, in vivo* et chez l'homme (étude clinique et AMM).
B	Les tests de pharmacocinétique, ADME, Toxicité interviennent lors de la phase de développement *in vitro* d'une molécule. *Phase in vivo*
C	La mécanique moléculaire permet de simuler chimiquement une liaison hydrogène. Non, elle est décrite comme une liaison électrostatique…
D	La fonction de scoring du docking permet de calculer thermodynamiquement la variation d'énergie libre d'interaction d'une petite molécule pour sa cible. C'est un calcul qui évalue au mieux mais par approximation le ΔH. Le calcul du ΔS, est très approximé…
E	On peut créer un modèle fiable d'un peptide de deux acides aminés sans avoir recours à une méthode de résolution expérimentale.

© R.TERREUX / Univ. Lyon

Plan général

1. Rappel de cours

La suivie du fichier Vidéo sur SIDES NG est obligatoire pour comprendre le cours.

Les Q.C.M sont fait à partir du cours du SIDES NG.

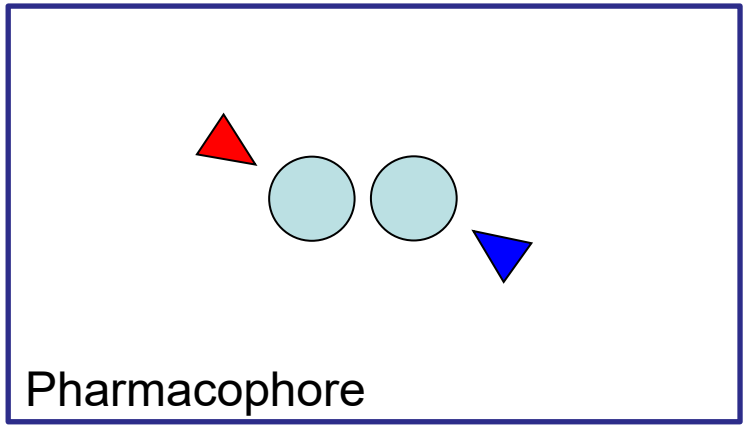
2. Exercices
    1. Questions de cours
    2. Pharmacophore
    3. Q.S.A.R.

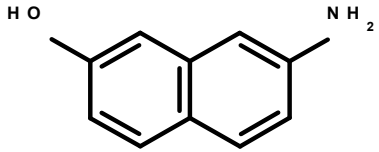
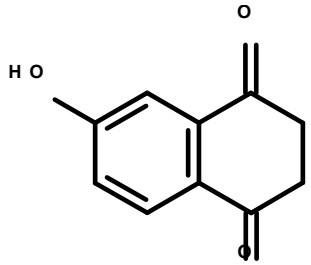
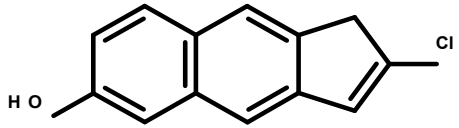
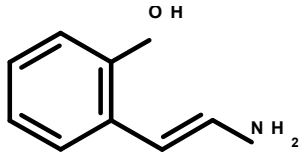
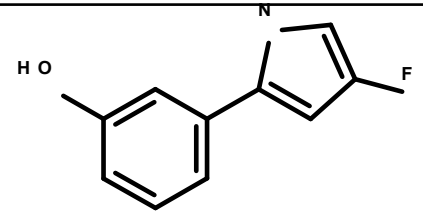
© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCM 8 :

Cochez les propositions exactes : soit le pharmacophore suivant, quelle est ou sont la ou les molécules ayant au moins un score de 3/4 ?

- Site accepteur de liaison hydrogène
- Site donneur de liaison hydrogène
- Hydrophobe aromatique



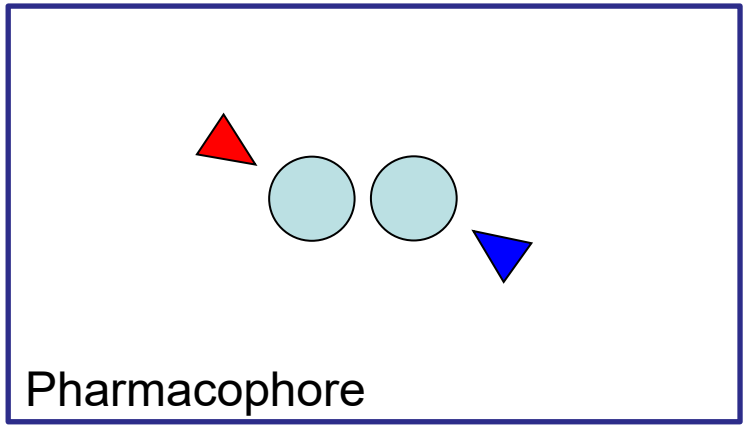
A		D	
B			
C		E	

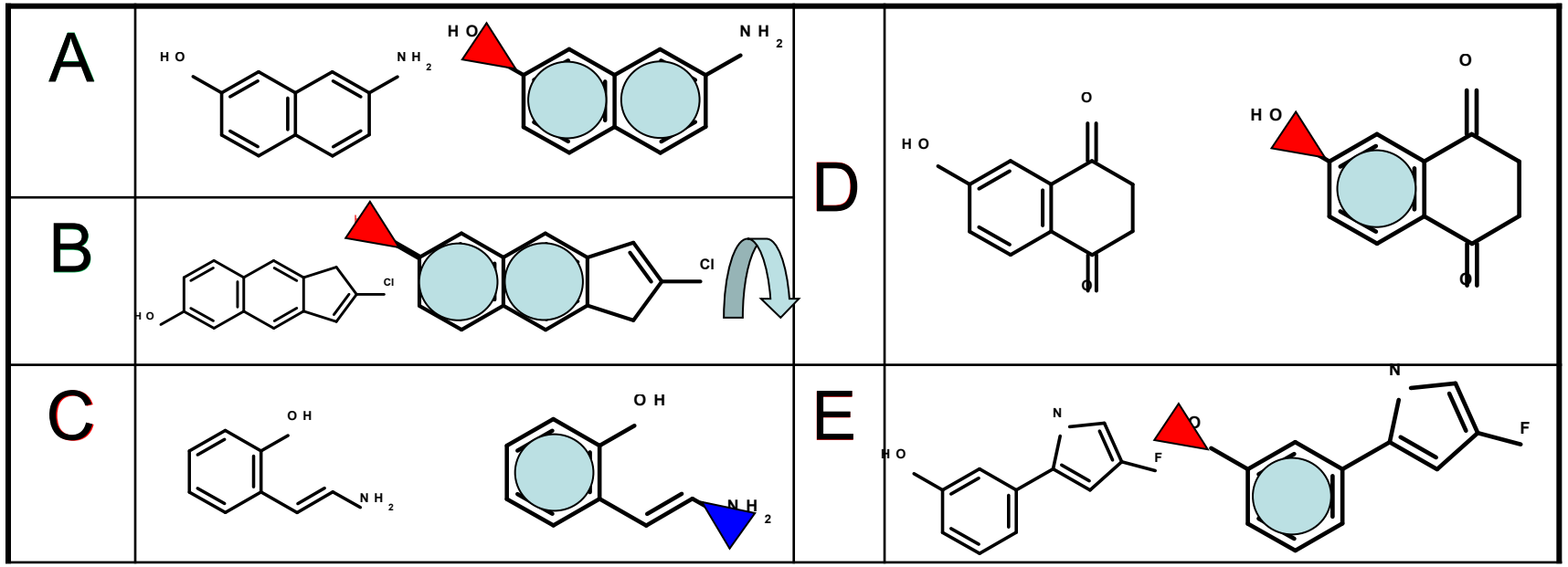
© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCM 8 : Correction

Cochez les propositions exactes : soit le pharmacophore suivant, quelle est ou sont la ou les molécules ayant au moins un score de 3/4 ?

- Site accepteur de liaison hydrogène
- Site donneur de liaison hydrogène
- Hydrophobe aromatique



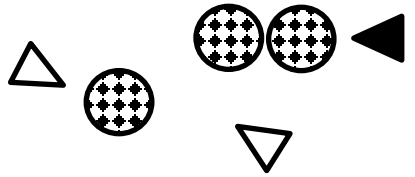


© R.TERREUX / Univ. Lyon

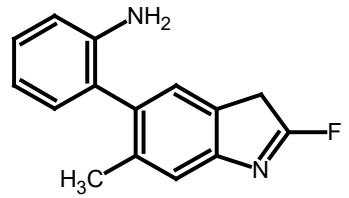
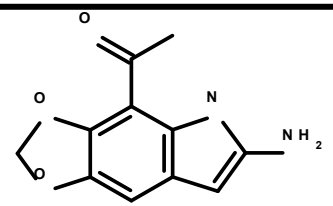
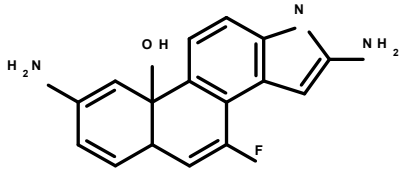
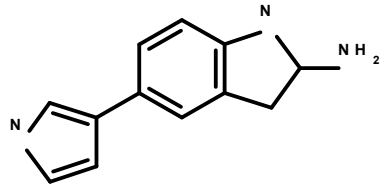
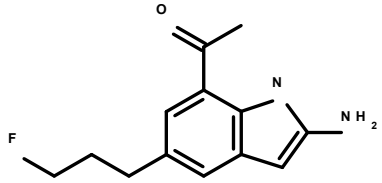
QCM 9 :

Cochez les propositions exactes : soit le pharmacophore suivant, quelle est ou sont la ou les molécules ayant au moins un score de 4/6 ?

- Site accepteur de liaison hydrogène
- Site donneur de liaison hydrogène
- Hydrophobe aromatique



Pharmacophore

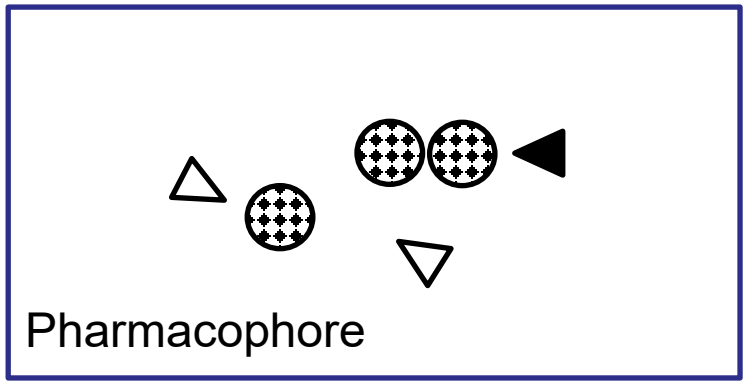
A		D	
B		E	
C			

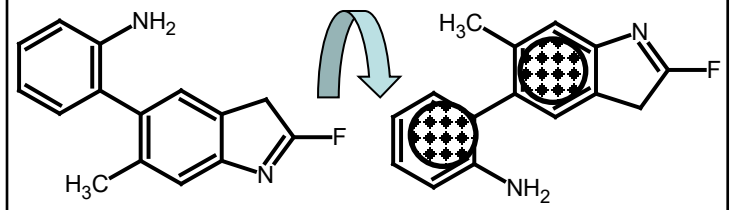
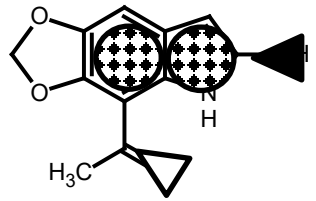
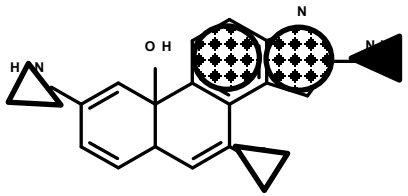
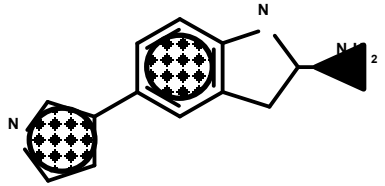
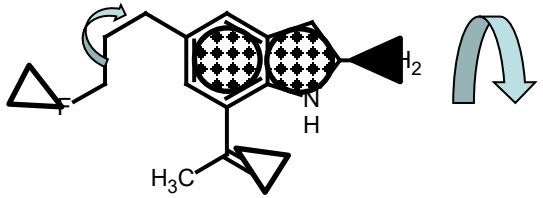
© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCM 9 : Correction

Cochez les propositions exactes : soit le pharmacophore suivant, quelle est ou sont la ou les molécules ayant au moins un score de 4/6 ?

- Site accepteur de liaison hydrogène
- Site donneur de liaison hydrogène
- Hydrophobe aromatique



A		D	
B		E	
C			

© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCM 10 :

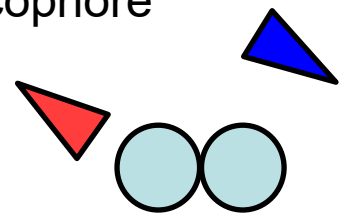
Cochez les propositions exactes : soit le pharmacophore suivant, quelle est ou sont la ou les molécules ayant au moins un score de 3/4 ?

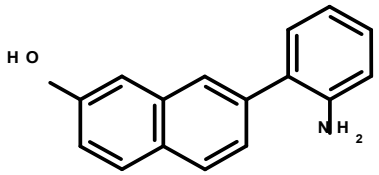
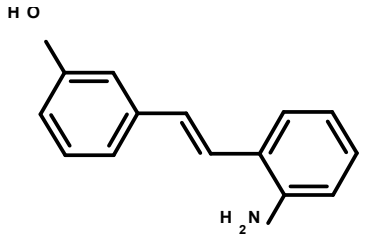
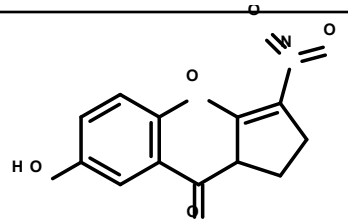
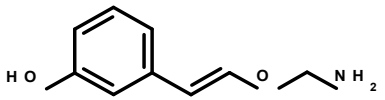
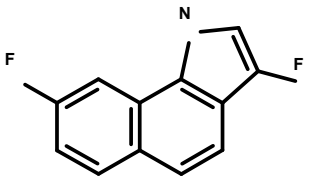
Site accepteur de liaison hydrogène

Site donneur de liaison hydrogène

Hydrophobe aromatique

Pharmacophore



A		E	
B			
C		D	

© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCM 10 : Correction

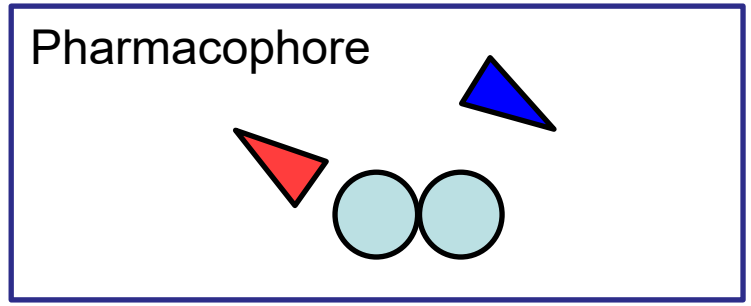
Cochez les propositions exactes : soit le pharmacophore suivant, quelle est ou sont la ou les molécules ayant au moins un score de 3/4 ?

Site accepteur de liaison hydrogène

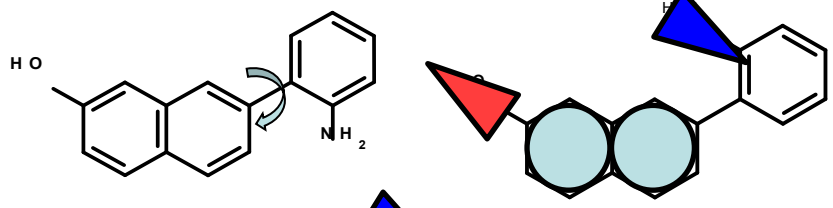
Site donneur de liaison hydrogène

Hydrophobe aromatique

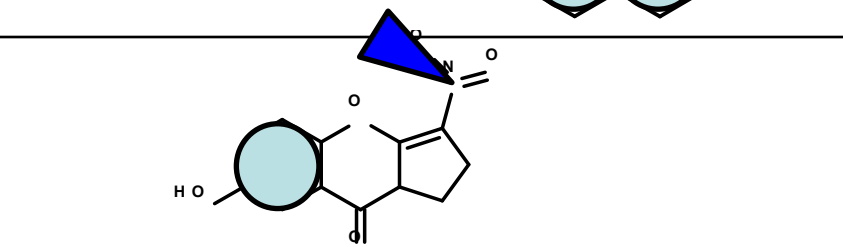
Pharmacophore



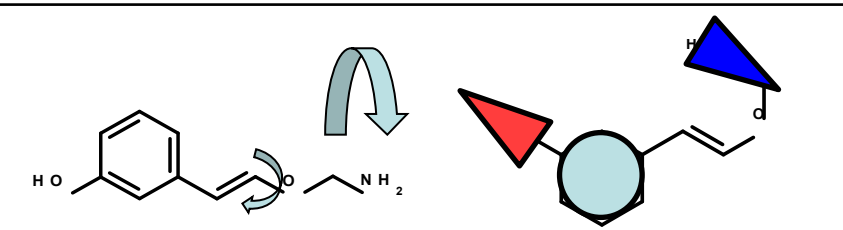
A



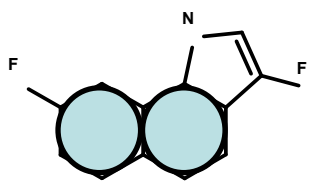
B



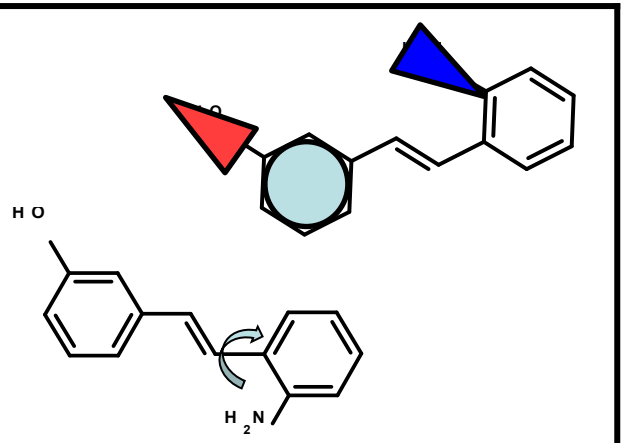
C



D



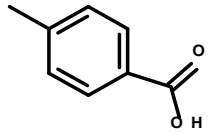
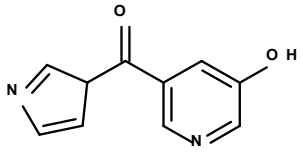
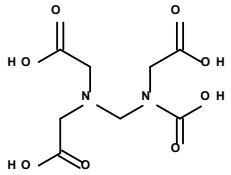
E



© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCU 11 :

On mesure l'activité expérimentale des 3 molécules suivantes. On se propose de faire une étude QSAR. Cochez l'équation QSAR exacte

	Molécule	Activité Expérimentale
M1		3
M2		6
M3		10

On dispose de 3 descripteurs

- Nombre de Oxygène(s) (nO)
- Nombre de Azote(s) (nN)
- Nombre de Cycle(s) (nC)

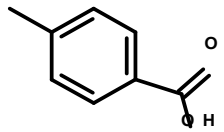
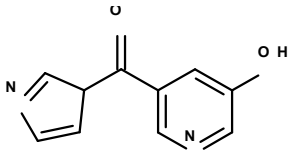
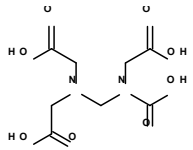
A	Activité = 0 x nO + 1 x nN + 1 x nC	D	Activité = 1 x nO + 2 x nN + 2 x nC
B	Activité = 0 x nO + 2 x nN + 1 x nC	E	Activité = 1 x nO + 2 x nN + 3 x nC
C	Activité = 1 x nO + 1 x nN + 1 x nC		

© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCU 11 : Correction

1 Je calcule les descripteurs

2 Je multiplie par les facteurs des propositions pour trouver LA bonne propositions (valide les act. Exp)

	Molécule	Activité Expérimentale
M1		3
M2		6
M3		10

nO	nN	nC
2	0	1
2	2	2
8	2	0

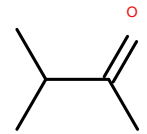
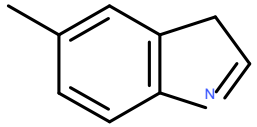
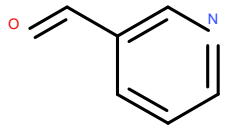
1 x nO	1 x nN	1 x nC	Activité
2	0	1	= 3
2	2	2	= 6
8	2	0	= 10

A	Activité = 0 x nO + 1 x nN + 1 x nC	D	Activité = 1 x nO + 2 x nN + 2 x nC
B	Activité = 0 x nO + 2 x nN + 1 x nC	E	Activité = 1 x nO + 2 x nN + 3 x nC
C	Activité = 1 x nO + 1 x nN + 1 x nC		

© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCU 12 :

On mesure l'activité expérimentale des 3 molécules suivantes. On se propose de faire une étude QSAR. Cochez l'équation QSAR exacte

	Molécule	Activité
M1		8
M2		7
M3		6

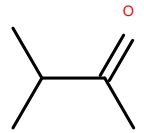
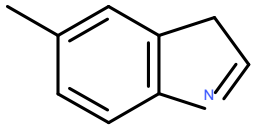
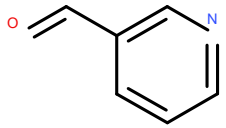
On dispose de 3 descripteurs
- Nombre d'hétéroatome (nH)
- Nombre de méthyle (nM)
- Nombre de double liaison (nD)

A	Activité = 1nH + 1nM + 1 nD	D	Activité = 3nH + 0nM + 2 nD
B	Activité = 1nH + 2nM + 1 nD	E	Activité = 0nH + 2nM + 1 nD
C	Activité = 2nH + 1nM + 2 nD		

© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCU 12 : Correction

On mesure l'activité expérimentale des 3 molécules suivantes. On se propose de faire une étude QSAR. Cochez l'équation QSAR exacte

	Molécule	Activité
M1		8
M2		7
M3		6

nH	nM	nD
1	3	1
1	1	4
2	0	4

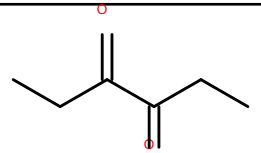
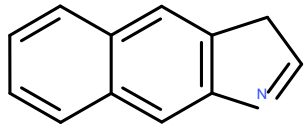
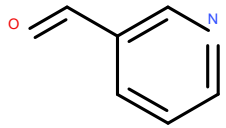
1 x nH	2 x nM	1 x nD	Act.
1	6	1	8
1	2	4	7
2	0	4	6

A	Activité = 1nH + 1nM + 1 nD	D	Activité = 3nH + 0nM + 2 nD
B	Activité = 1nH + 2nM + 1 nD	E	Activité = 0nH + 2nM + 1 nD
C	Activité = 2nH + 1nM + 2 nD		

© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCU 13 :

On mesure l'activité expérimentale des 3 molécules suivantes. On se propose de faire une étude QSAR. Cochez l'équation QSAR exacte

	Molécule	Activité
M1		4
M2		6
M3		5

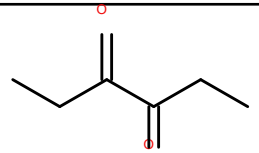
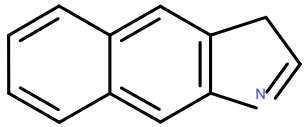
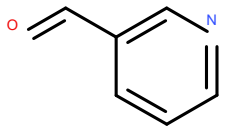
On dispose de 3 descripteurs
- Nombre de cycle (nC)
- Nombre d'oxygène (nO)
- Nombre de double liaison (nD)

A	Activité = 1nC + 1nO + 1 nD	D	Activité = 3nC + 0nO + 2 nD
B	Activité = 1nC + 2nO + 1 nD	E	Activité = 0nC + 1nO + 1 nD
C	Activité = 2nC + 1nO + 2 nD		

© R.TERREUX / Univ. Lyon

QCU 13 : Correction

On mesure l'activité expérimentale des 3 molécules suivantes. On se propose de faire une étude QSAR. Cochez l'équation QSAR exacte

	Molécule	Activité
M1		4
M2		6
M3		5

nC	nO	nD
0	2	2
3	0	6
1	1	4

0 x nC	1 x nO	1 x nD	Act.
0	2	2	4
0	0	6	6
0	1	4	5

A	Activité = 1nC + 1nO + 1 nD	D	Activité = 3nC + 0nO + 2 nD
B	Activité = 1nC + 2nO + 1 nD	E	Activité = 0nC + 1nO + 1 nD
C	Activité = 2nC + 1nO + 2 nD		

© R.TERREUX / Univ. Lyon