

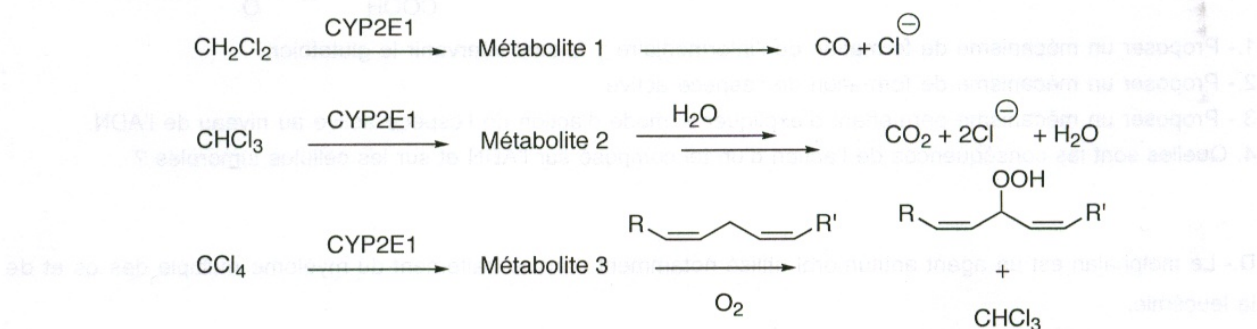
Master de Chimie, spécialité « Chimie Moléculaire et Supramoléculaire »

EPREUVE : Chimie, toxicité, thérapie et allergies

Durée : 2h ; le cours est autorisé

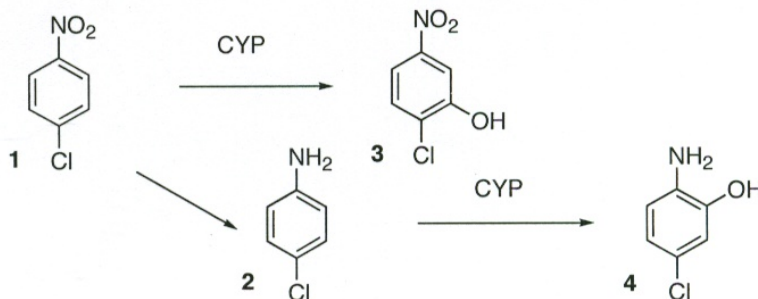
J-P Lepoittevin et V Berl

A.- Les solvants chlorés présentent une toxicité hépatique croissante lorsque l'on augmente le nombre d'atomes de chlore. Le dichlorométhane et le chloroforme sont activés selon un mécanisme similaire passant par la formation de métabolites réactifs. Le tétrachlorure de carbone, quant à lui, conduit à la peroxydation des lipides membranaires.



- 1.- À partir de vos connaissances sur le fonctionnement des CYP, proposer une structure pour les métabolites (Métabolite 1 et Métabolite 2) et détailler le mécanisme de leur formation.
- 2.- Proposer un mécanisme pour la décomposition de ces métabolites.
- 3.- Proposer un mécanisme de fixation de ces métabolites sur les protéines. Expliquer la plus grande toxicité de chloroforme par rapport au dichlorométhane.
- 4.- Proposer une structure pour le métabolite 3 permettant d'expliquer la peroxydation des lipides observée (détailler le mécanisme de la peroxydation).

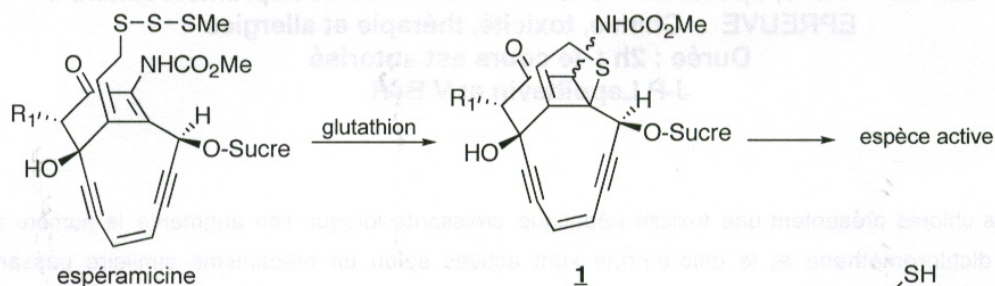
B.- Dans les années 1980, la nappe phréatique d'Alsace a été polluée par des rejets industriels de *p*-chloronitrobenzène **1**. Des études de métabolisme ont montré la transformation de **1** en *p*-nitroaniline **2**. Ces deux dérivés sont pris en charge par des CYP pour former respectivement les métabolites **3** et **4**.



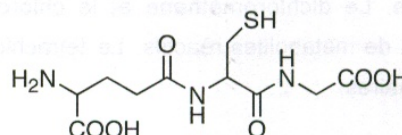
- 1.- À partir de vos connaissances sur le fonctionnement des CYP, proposer un mécanisme expliquant la régiochimie de la réaction d'hydroxylation.

2.- Le *p*-chloronitrobenzène **1** est susceptible d'alkyler les protéines. Proposer un mécanisme pour cette réaction.

C.- L'antibiotique antitumoral « espéramicine » nécessite d'être attaqué par un nucléophile comme le glutathion pour devenir un intermédiaire réactif.

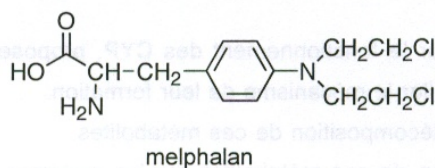


Rappel : glutathion



- 1.- Proposer un mécanisme de formation de l'intermédiaire **1** faisant intervenir le glutathion.
- 2.- Proposer un mécanisme de formation de l'espèce active
- 3.- Proposer un mécanisme permettant d'expliquer le mode d'action de l'espèce active au niveau de l'ADN.
4. Quelles sont les conséquences de l'action d'un tel composé sur l'ADN et sur les cellules tumorales ?

D.- Le melphalan est un agent antitumoral utilisé notamment dans le traitement du myélome multiple des os et de la leucémie.



- 1.- À quelle grande famille d'anticancéreux, ce composé appartient-il ?
- 2.- Proposer **au moins 2 modes d'action** du melphalan sur un duplex d'ADN, en ne considérant que sa réactivité au niveau de la position N-7 de la guanosine et/ou la position N-3 de la cytidine. Donner les mécanismes des réactions et expliquer les conséquences possibles de ces différents modes d'action sur la réplication de l'ADN.