

Master de Chimie, spécialité « Chimie Moléculaire et Supramoléculaire »

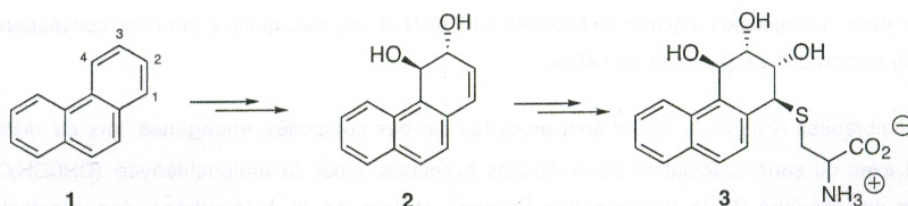
EPREUVE : Chimie, toxicité, thérapie et allergies

Durée : 2h - le cours est autorisé

J-P Lepoittevin et V Berl

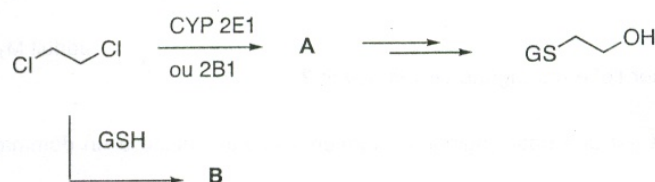
Rédiger les réponses aux questions A, B, C sur une copie et D, E, F sur une autre copie

A.- Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont des produits cancérogènes dont l'activité biologique a été attribuée à une succession de transformations faisant intervenir des cytochromes et des époxyde-hydrolases. La première étape du métabolisme du phénanthrène **1** conduit à la formation d'un diol *trans* **2** qui subit une suite de réactions conduisant à la formation et l'élimination d'un dérivé de l'acide mercapturique **3**.



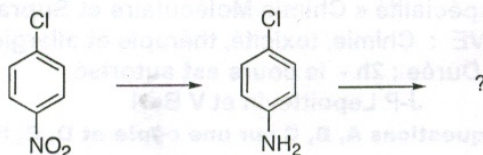
- 1.- Détailler le mécanisme d'époxydation de l'intermédiaire **2** par un CYP (on prendra en compte uniquement l'espèce réactive du fer).
- 2.- Pourquoi, dans les mêmes conditions, le benzène est métabolisé en phénol ?
- 3.- Quel est le nucléophile qui a réagi sur l'époxyde intermédiaire, formé à partir de **2**, et qui conduit à la formation du produit **3**.
- 4.- Quel autre système enzymatique pourrait conduire à la formation du même époxyde ?

B.- Le 1,2-dichloroéthane est pris en charge par le CYP 2E1 ou 2B1 pour former un intermédiaire électrophile **A** qui est réduit et conjugué avec GSH pour former un adduit non réactif facilement éliminable. Les CYP 2E1 et 2B1 sont saturables et si la concentration en 1,2-dichloroéthane est trop importante, l'excédent de molécules réagit directement avec GSH pour former un adduit **B** particulièrement toxique.



- 1.- Proposer une structure pour le produit **A** en détaillant le mécanisme de sa formation (on prendra en compte uniquement l'espèce réactive du fer).
- 2.- Proposer une structure pour **B** expliquant sa très forte toxicité.

C.- Le *p*-chloronitrobenzène est un polluant aquatique présent dans la nappe phréatique d'Alsace suite à des rejets industriels. Une des voies métabolique passe par la réduction de la fonction nitro en amine (formation de la *p*-chloroaniline).



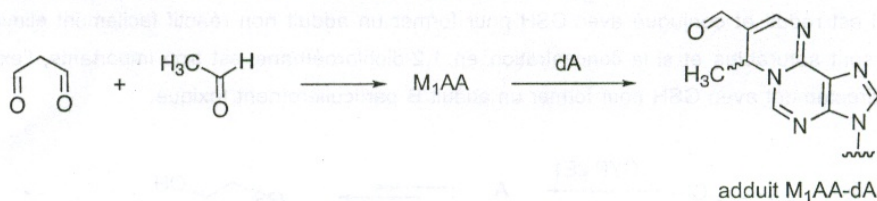
1.- Proposer 2 métabolites primaires pouvant se former à partir de la *p*-chloroaniline (préciser dans chaque cas le système enzymatique le plus probable).

D.- Le chlorométhyl méthyl éther (MOM-Cl : $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$) est un réactif utilisé en synthèse comme groupement protecteur des alcools ou acides carboxyliques. Ce composé est classé en tant qu'agent mutagène et cancérigène à cause de ses propriétés alkylantes.

Proposez **deux** mécanismes d'action de MOM-Cl sur l'ADN et précisez quelles sont les conséquences des adduits formés au niveau de la réplication de l'ADN.

E.- De nombreuses lésions de l'ADN sont produites par des composés endogènes lors du métabolisme cellulaire et ceci avec ou sans association de composés exogènes. Ainsi, le malonaldéhyde (OHCCH_2CHO) est produit dans les cellules lors de la peroxydation lipidique et lors de la biosynthèse des prostaglandines. L'acétaldéhyde (CH_3CHO) est quant à lui un agent mutagène exogène. Il est également formé dans les cellules lors du métabolisme primaire de l'éthanol et lors du métabolisme des sucres. Ces 2 composés coexistent donc dans les tissus et seraient ainsi responsables de la formation de lésions dans l'ADN. Des études récentes ont mis en évidence la formation de différents types d'adduits sur dA, dG et dC, adduits qui pourraient expliquer l'effet mutagène de ces 2 composés.

1.- Parmi les différents adduits caractérisés, l'adduit $\text{M}_1\text{AA-dA}$ provient de la condensation entre une molécule de malonaldéhyde, une molécule d'acétaldéhyde et la 2'-désoxyadénosine. Proposez un mécanisme permettant d'expliquer la suite réactionnelle ci-dessous. Précisez la structure de M_1AA .



2.- Comment peut-on expliquer l'effet mutagène de cet adduit ?

F.- La 5-formyluracile est une base mutagène, formée « in situ » suite à un dommage oxydatif de l'ADN (oxydation de la thymidine).

La présence de cette base conduit à l'apparition d'une mutation dT-dA \rightarrow dC-dG. Proposez une explication à cette mutation.

