

M1 : Chimie Pharmaceutique

UEM901 Bases moléculaires des interactions au sein du vivant

1^{ère} Session 2020-2021

Passage des barrières – Copie Rose

Question 1. Cours de Gilles Ponchel (sur 6 points)

Quels sont les objectifs de l'étape de pré-formulation dans le cadre du développement pharmaceutique ? Dans le cas des protéines thérapeutiques, quelle caractéristique sera évaluée en priorité ? (Inutile de développer, une réponse concise suffit)

Question 2. Cours de Romain Perrier (sur 6 points)

Comment s'effectue le passage de l'eau au niveau du canal collecteur rénal ? Expliquer sa régulation par l'ADH (hormone antidiurétique) ou vasopressine ?

Interactions – Copie Bleue

Question 3. Cours de Tap Ha Duong (sur 5 points)

Citer 5 types d'interactions non-covalentes qui gouvernent l'association sélective entre deux biomolécules. Donner également un ordre de grandeur de leur intensité en milieu aqueux.

Question 4. Enseignement dirigé de Claire Janoir (sur 5 points)

L'endotoxine des bactéries à Gram négatif correspond à une structure présente sur la membrane externe de ces bactéries : le lipopolysaccharide (LPS), et a un effet puissamment pro-inflammatoire. Le LPS est constitué de trois parties, dont le lipide A, responsable de cette activité de par sa liaison avec le récepteur cellulaire TLR4 (Toll-like receptor), selon un mécanisme faisant appel à plusieurs étapes décrites dans la Figure 1 ci-dessous.

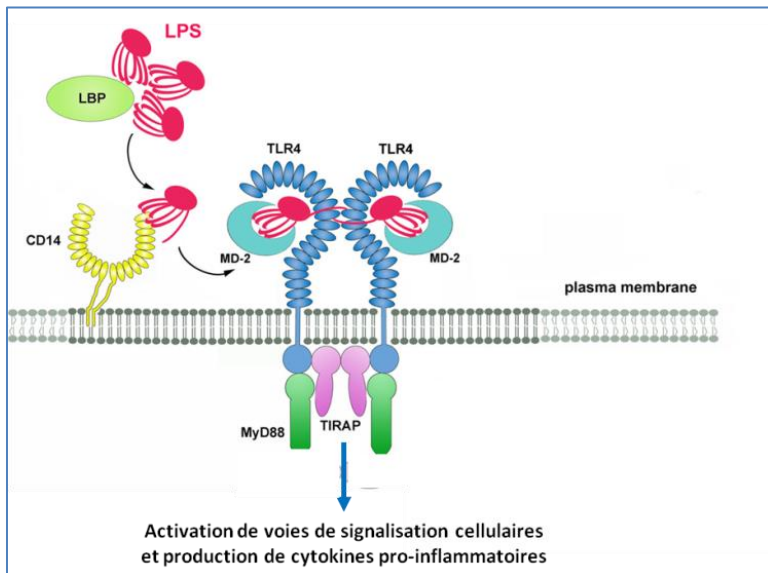


Figure 1. Mécanisme d'activation de TLR4 par l'endotoxine des bactéries à Gram négatif; seule la partie lipide A-KDO est représenté (ici, avec 6 chaînes acyles, comme le LPS modèle de la bactérie *Escherichia coli*). LBP; CD14 et MD-2 sont des protéines de l'hôte. (D'après Plóciennikowska et al., *Cell Mol Life Sci*, 2015).

L'endotoxine de *Neisseria meningitidis* a un effet pro-inflammatoire particulièrement puissant et des tests sont réalisés pour en comprendre l'origine. Des cellules sont mises au contact de cette endotoxine (appelée chez cette espèce lipooligosaccharide, LOS), et de structures dérivées, et la production de la cytokine pro-inflammatoire IL-8 est mesurée (Figure 2).

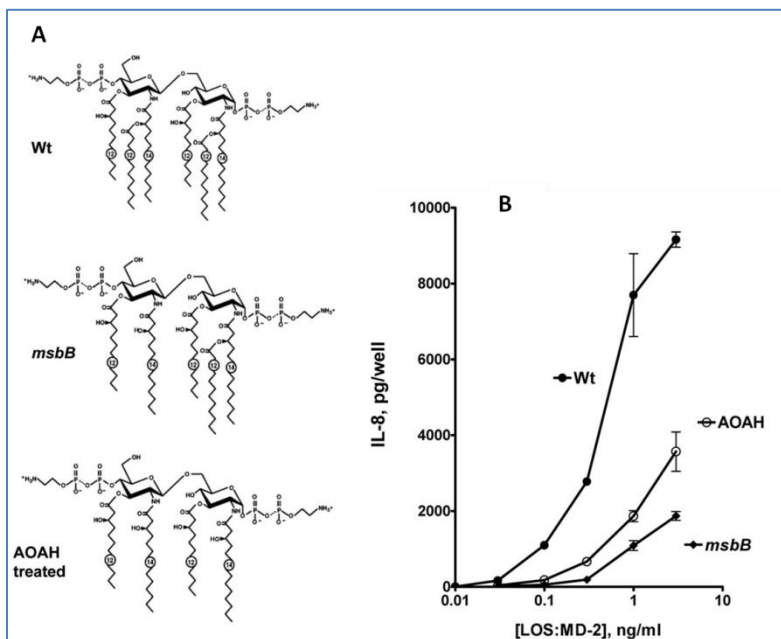


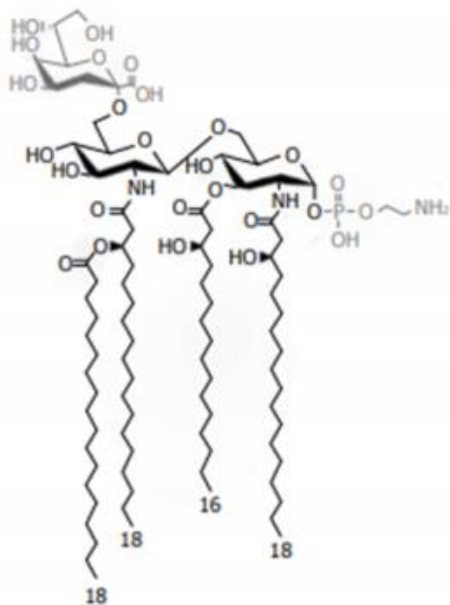
Figure 2. (A) Structures des LOS testés : Wt, LOS hexaacylé extrait d'une souche classique de *N. meningitidis* ; msbB, LOS pentaacylé extrait d'une souche mutante de *N. meningitidis* ; AOA traité, LOS Wt traité chimiquement pour donner un LOS tetraacylé. (B) Mesure de la production d'IL-8 par une lignée cellulaire HEK293 exprimant le récepteur TLR4 après contact avec les différents LOS. (Teghanemt et al., *J Immunol*, 2005)

Questions :

1- D'après votre cours et en vous aidant de la Figure 1, décrivez de manière succincte le processus d'activation du TLR4 par la partie lipidique du LPS (ou LOS) en insistant sur les interactions importantes menant à cette activation.

2- Commentez la Figure 2. En reprenant les éléments clés de la Figure 1, expliquez l'effet différentiel des 3 structures de LOS testées sur la réaction inflammatoire.

3- La structure du LPS d'une autre bactérie à Gram négatif, *Helicobacter pylori*, est présentée ci-dessous. Vous attendez-vous à ce que cette endotoxine induise un effet pro-inflammatoire faible ou important ? Argumentez votre réponse.

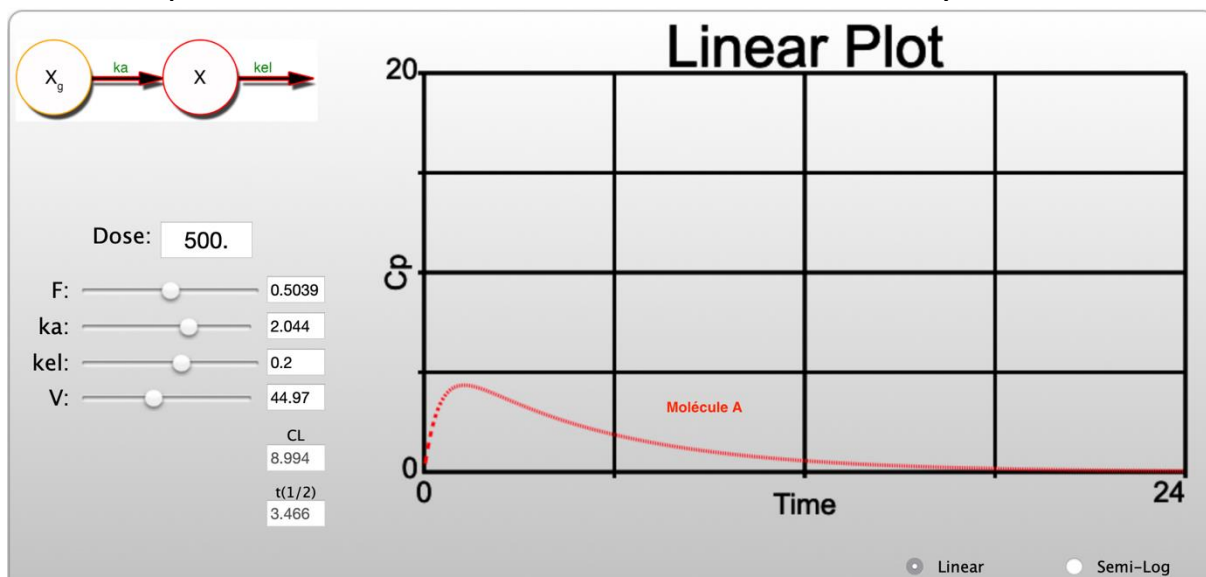


Aspects Moléculaires du métabolisme – Copie Blanche

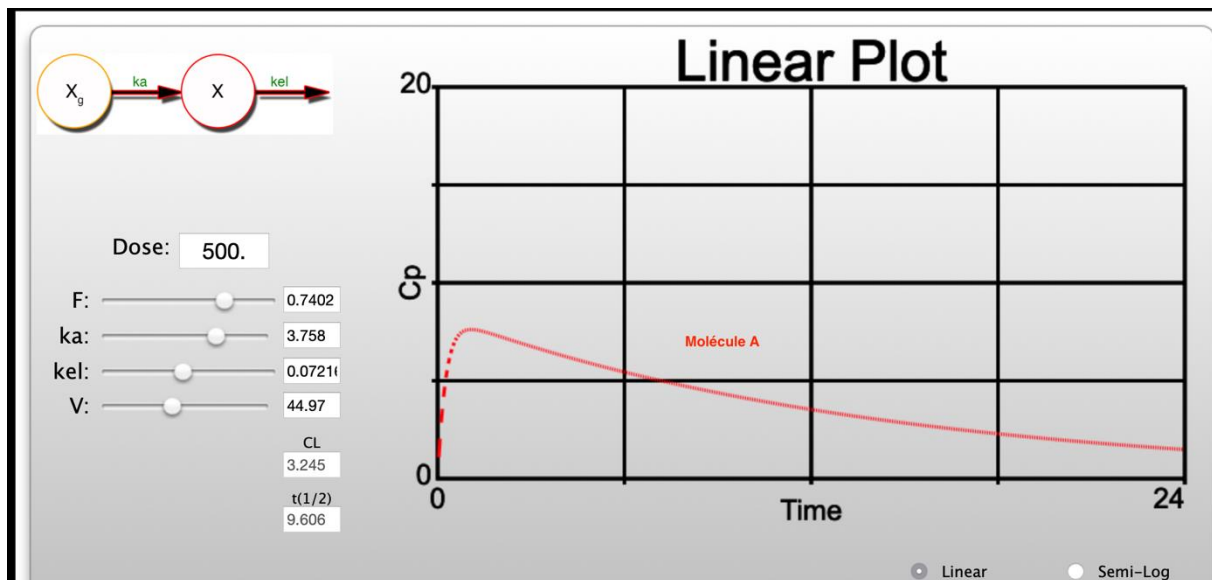
Question 5. Cours de Angelo Paci et enseignement dirigé de Marie-Sophie Noël-Hudson (sur 6 points)

Une molécule A est administrée à la dose de 500 mg par voie orale.

La courbe représentant l'évolution des concentrations en fonction du temps est la suivante.



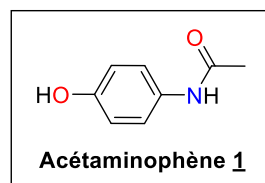
Une 2^{ème} molécule B est administrée en même temps que la molécule A. Dans ces conditions la courbe de A est la suivante



- Quels paramètres pharmacocinétiques vous permettent de comparer ces 2 courbes ?
- Quel effet exerce la molécule B sur A ? par quel(s) mécanisme(s) éventuels. Précisez les propriétés d'A et de B

Question 6. Cours de Kevin Hardonnière et Delphine Joseph (sur 12 points)

Le **paracétamol** ou **acétaminophène 1**, est l'antalgique et l'antipyrétique le plus utilisé et le plus prescrit.



La *Figure 1* résume le métabolisme de l'acétaminophène (page 6).

- Indiquez, directement sur la figure 1 et dans l'étiquette prévue à cet effet,
 - la réaction de métabolisation mise en jeu ;
 - la phase à laquelle appartient cette transformation.
- En vous inspirant de la structure du conjugué au glutathion, représentez la structure chimique de **7** résultant de la conjugaison d'une protéine au métabolite réactif **2**.
- Sachant que la quinonimine **2** est un accepteur de Michael (addition conjuguée-1,4), proposez le mécanisme de la réaction de formation de **5**.
- Quel est l'organe cible lors d'une intoxication aiguë au paracétamol ? À l'aide de la question c) et de vos connaissances, expliquez le mécanisme à l'origine de la toxicité du paracétamol en cas de surdosage.

L'effet de l'éthanol sur les enzymes du métabolisme a été étudié *in vitro* en laboratoire. Les résultats obtenus vous sont présentés dans la figure 2 ci-dessous.

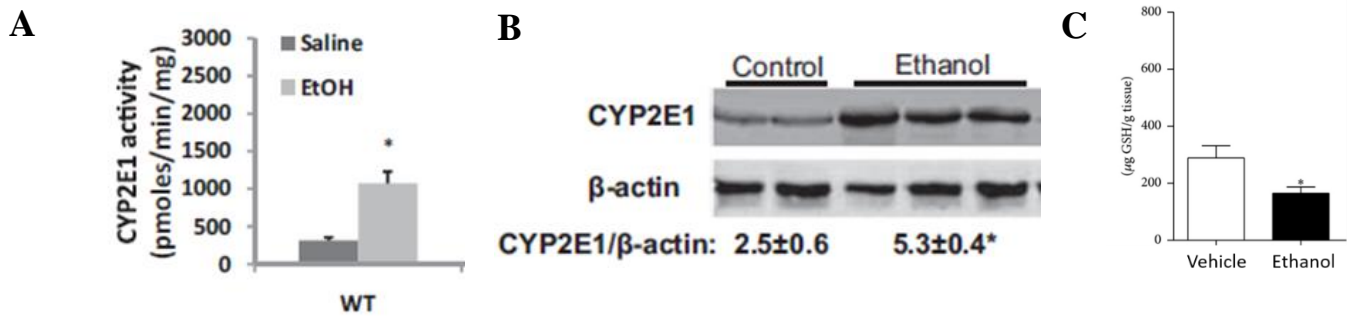


Figure 2. Effets de l'éthanol sur l'activité (A) et l'expression protéique (B) du CYP2E1 ainsi que sur les niveaux de glutathion (C) dans un modèle d'hépatocytes de rat en culture primaire.

- e) Analysez les résultats présentés dans la figure 2.
- f) Quelle pourrait être l'incidence d'une consommation chronique d'alcool sur la métabolisation et la toxicité du paracétamol ? Justifiez. De quel type d'interaction s'agit-il ?
- g) Dans un contexte plus général, rappelez comment le métabolisme est susceptible de moduler l'efficacité thérapeutique d'un médicament. Des schémas et des exemples pour illustrer vos propos seraient appréciés.

Figure 1. Métabolisme du paracétamol

