



# Aspect moléculaire du métabolisme -TD

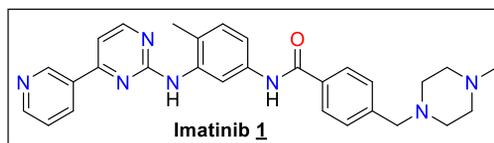
Pr Delphine JOSEPH

1

## Exemples



### 1. Métabolisme de l'imatinib



- a) Indiquer, directement sur le schéma et dans l'étiquette prévue à cet effet, la réaction de métabolisation mise en jeu. Préciser, sur le schéma, la phase à laquelle appartient cette transformation.
- a) Proposer d'autres m tabolisations de phase II possibles au départ du métabolite 5 et représenter les structures chimiques des composés correspondants.

2

# Exemples

## 1. Métabolisme de l'imatinib

3

# Exemples

## 2. Métabolisme de la nicotine

**1**  
**nicotine**

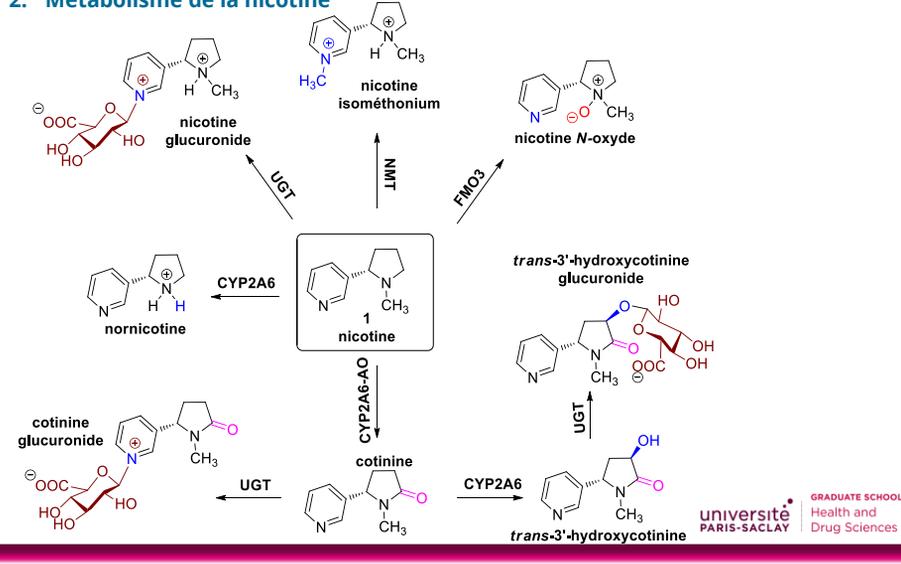
- 1) Identifier et nommer les fonctions chimiques présentes sur la nicotine **1**.
- 2) Quelle propriété physico-chimique est associée à ces fonctions ? Représenter la structure de la nicotine à pH physiologique.
- 3) Sur la base des métabolites principaux présentés ci-après,
  - a. identifier les métabolites de phase I et ceux de phase II.
  - b. Identifier les enzymes impliquées.
- 4) en vous appuyant sur les documents de cours,
  - a. représenter le mécanisme la transformation de la nicotine en nicotine isométhonium
  - b. proposer un métabolite intermédiaire expliquant transformation de la nicotine en nornicotine et, de la nicotine en cotinine.

4

# Exemples



## 2. Métabolisme de la nicotine



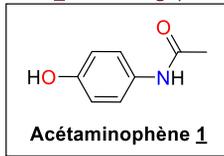
5

# Exemples



## 3. Métabolisme de l'acétaminophène

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



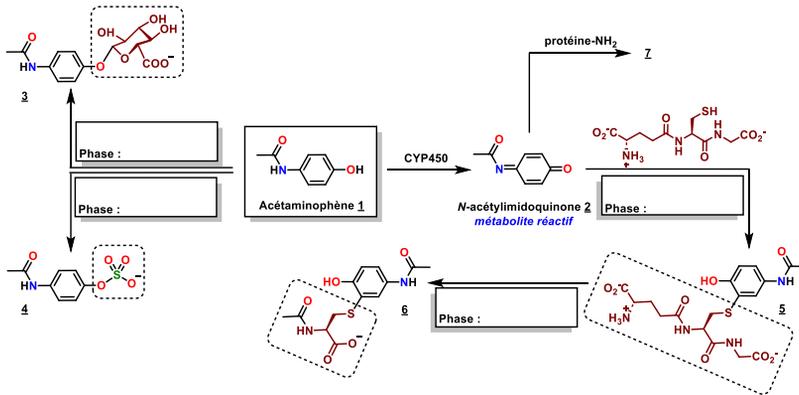
- Indiquez, directement sur la figure 1,
  - la réaction de métabolisation mise en jeu ;
  - la phase à laquelle appartient cette transformation.
- En vous inspirant de la structure du conjugué au glutathion, représentez la structure chimique de **2** résultant de la conjugaison d'une protéine au métabolite 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**.

6

# Exemples



## 3. Métabolisme de l'acétaminophène



université PARIS-SACLAY GRADUATE SCHOOL Health and Drug Sciences

7

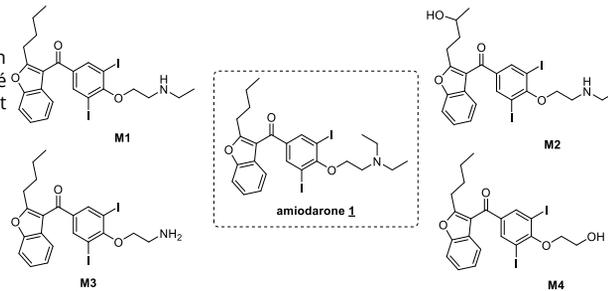
# Exemples



## 4. Métabolisme de l'amiodarone

L'amiodarone 1 est un antiarythmique de classe III utilisé dans la prévention et le traitement des troubles du rythme cardiaque.

a) Pour chaque métabolite, préciser, en remplissant le tableau suivant, la phase du métabolisme et la réaction mise en jeu en justifiant vos choix.



Métabolites	Phase métabolique	Transformation chimique	Justification
M1			
M2			
M3			
M4			

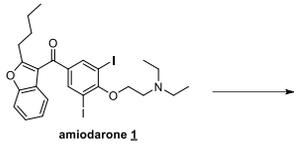
8

# Exemples



## 4. Métabolisme de l'amiodarone

- b) Proposer un schéma représentant le lien de parenté entre les différentes molécules, métabolites entre eux :



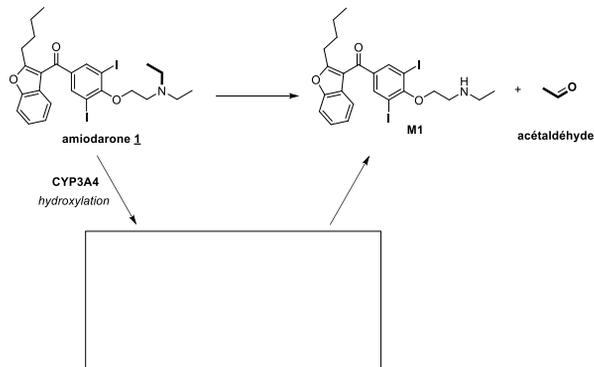
9

# Exemples



## 4. Métabolisme de l'amiodarone

- c) Proposer dans l'encadré, la structure de l'intermédiaire expliquant la formation de **M1** et de l'acétaldéhyde.



10

# Exemples



## 5. Métabolisme de l'atorvastatine

- Précisez dans les cadres prévus à cet effet, les grands types de transformation impliquée dans la métabolisation de l'atorvastatine **1**.
- Représentez les structures de **5**, **6** et **7** sachant que ce sont des isomères de position.
- En vous basant sur les effets électroniques des substituants portés par les trois groupements benzéniques de l'atorvastatine **1**, expliquez la chimiosélectivité observée (1 seul des 3 groupements benzéniques subit l'action du métabolisme – composés **2** et **3**).
- En vous basant sur les effets électroniques du substituant, expliquez la régiosélectivité *ortho* et *para* observé (composés **2** et **3**).
- Précisez les phases métaboliques des transformations suivantes :

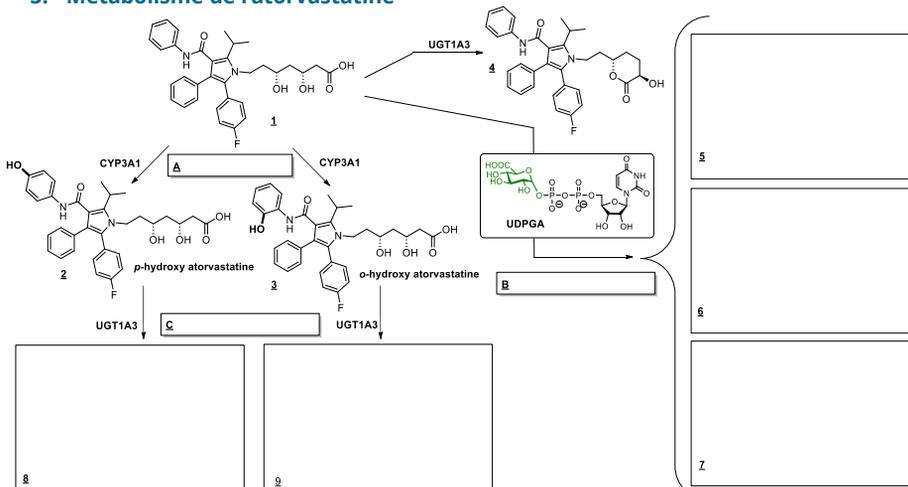
Transformation	Phase métabolique
1 en 2	
1 en 3	
1 en 4	
1 en 5, 6 et 7	
2 en 8	
3 en 9	

11

# Exemples



## 5. Métabolisme de l'atorvastatine



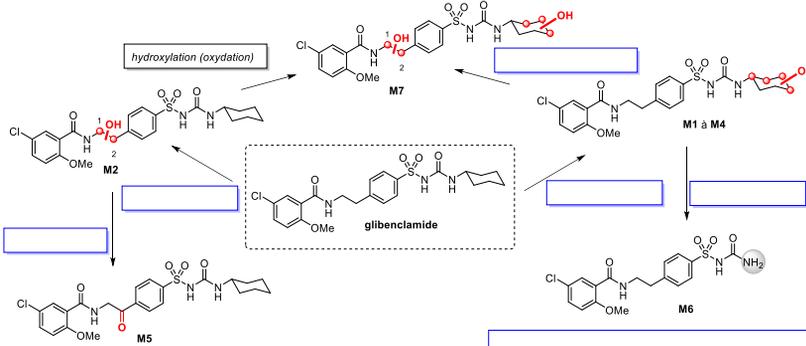
12

# Exemples



## 6. Métabolisme du glibenclamide

- a.1) A quelle phase métabolique appartient tous les métabolites représentés? Métabolisme de phase I
- a.2) Quelle est la famille d'enzymes impliquée dans ce métabolisme ? Les CYP
- a.3) Dans les encadrés prévus à cet effet, indiquez le nom de la transformation (cf métabolisme de M2 en M7)



- a.4) Représentez la structure exacte du métabolite M4 expliquant la formation du métabolite M6

