

**ÉPREUVE : UEM901 – Bases moléculaires des
interactions au sein du vivant**

1^{ère} session 2023-2024
- pas de documents autorisés –

NOM :

NOM DE JEUNE FILLE :

PRÉNOM :

N° DE COMPOSTAGE

N° DE PLACE :

REMP LISSEZ LE HAUT DE CETTE PAGE AVANT LE DÉBUT DE L'ÉPREUVE

INSTRUCTIONS CONCERNANT LA RÉDACTION DES RÉPONSES

- REMPLIR TRES SOIGNEUSEMENT LES RUBRIQUES DE CETTE PREMIÈRE PAGE QUI PERMET L'ANONYMAT DE VOTRE COPIE.
- AUCUNE MENTION NI SIGNE DE RECONNAISSANCE NE DOIVENT ÊTRE INDIQUÉS SUR LES PAGES SUIVANTES, SOUS PEINE DE NULLITÉ.
- VÉRIFIEZ QUE CE FASCICULE EST NUMEROTÉ DE 1 À 14.
- AUCUNE RÉCLAMATION CONCERNANT CE FASCICULE NE SERA ADMISE APRÈS LE PREMIER QUART D'HEURE DE L'ÉPREUVE.
- ECRIVEZ TRÈS LISIBLEMENT VOS RÉPONSES DANS LES ESPACES RÉSERVÉS À CET EFFET. NE PAS ÉCRIRE AU CRAYON À PAPIER.
- EN CAS DE PROBLÈME, ADRESSEZ-VOUS EXCLUSIVEMENT AUX ENSEIGNANTS PRÉSENTS DANS LA SALLE.
- TOUTE COMMUNICATION OU TENTATIVE DE FRAUDE ENTRAINERAIT UN ZÉRO À L'ÉPREUVE.

Interactions

Question 1. Cours de Tap Ha Duong (sur 5 points)

Citer 5 types d'interactions non-covalentes et classer les par ordre d'intensité.



Question 2. Enseignement dirigé de Magalie Noiray (sur 4 points)

Q1) Citez 2 techniques *in-vitro* permettant d'étudier les interactions moléculaires.

Q2) Quelle est la différence majeure entre une technique de caractérisation d'interaction moléculaire dite "de surface" et une technique de caractérisation d'interaction moléculaire en solution ?

Passage des barrières

Question 3. Cours de Romain Perrier (sur 6 points)

En prenant l'exemple de la glycoprotéine P, montrez en quoi les transporteurs à cassettes liant l'ATP (ABC) participent aux phénomènes de résistances aux médicaments.

Question 4. Cours de Gilles Ponchel (sur 6 points)

Le développement préclinique des médicaments nécessite une phase de préformulation. Quelle que soit la nature ou l'origine des molécules actives, quelles caractéristiques doit-on évaluer ? Sont-elles différentes selon la nature des molécules ou Pourquoi a-t-on besoin de les connaître à ce stade du développement ? (il est inutile de trop développer, une réponse concise suffit. Vous pouvez vous aider d'exemples).

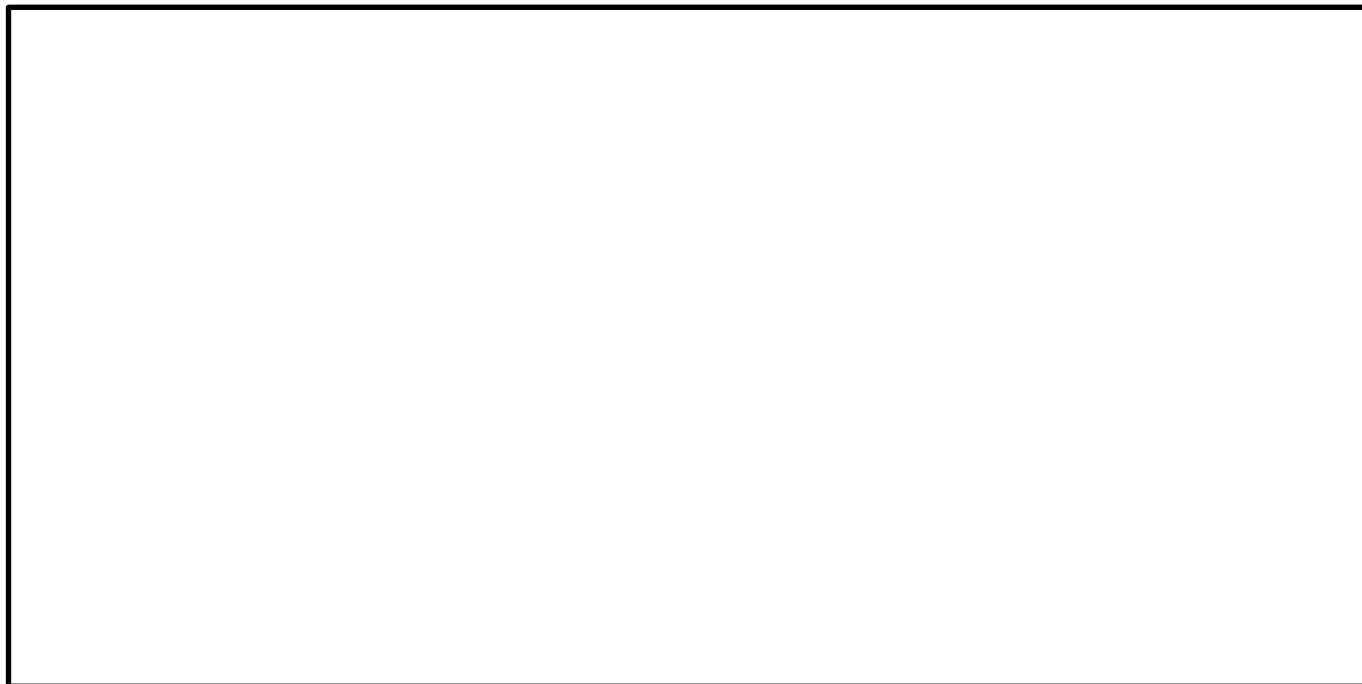
Aspects Moléculaires du métabolisme

Question 5. Cours de David Combarel et enseignement dirigé de Marie-Sophie Noël-Hudson (sur 5 points)

Définir les notions d'inducteur et d'inhibiteur enzymatique. Quelles peuvent être les cibles de ces inducteurs/inhibiteurs et expliquer quelles pourraient être les conséquences dans le cas où un patient prendrait un médicament inducteur/inhibiteur.

Question 6. Cours de Kévin Hardonnière et Delphine Joseph (sur 14 points)

Définir la notion d'exposome en illustrant avec des exemples. Pourquoi parle-t-on d'effet cocktail ?



L'atorvastatine **1** est notamment utilisée pour diminuer le taux sanguin des lipides (cholestérol et triglycérides) lorsqu'un régime pauvre en graisses associé à des modifications du mode de vie ne sont pas suffisants. Cependant, les statines ont des effets secondaires, en particulier des symptômes liés aux muscles tels que des faiblesses musculaires, des myalgies, des crampes ou des rhabdomyolyses. Cet effet musculaire indésirable est l'une des principales raisons de la non-observance ou de l'arrêt de ce médicament. La figure suivante est extraite de l'article de Zhang et al., *Front Cell Dev Biol*, 2022, visant à préciser *in vitro* le mécanisme de toxicité de l'atorvastatine.

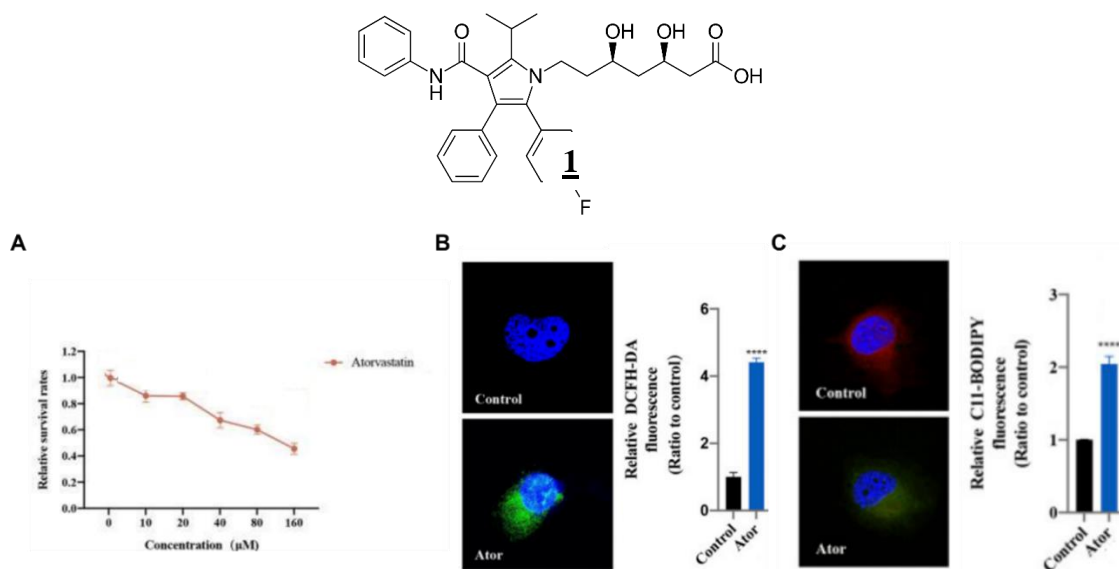
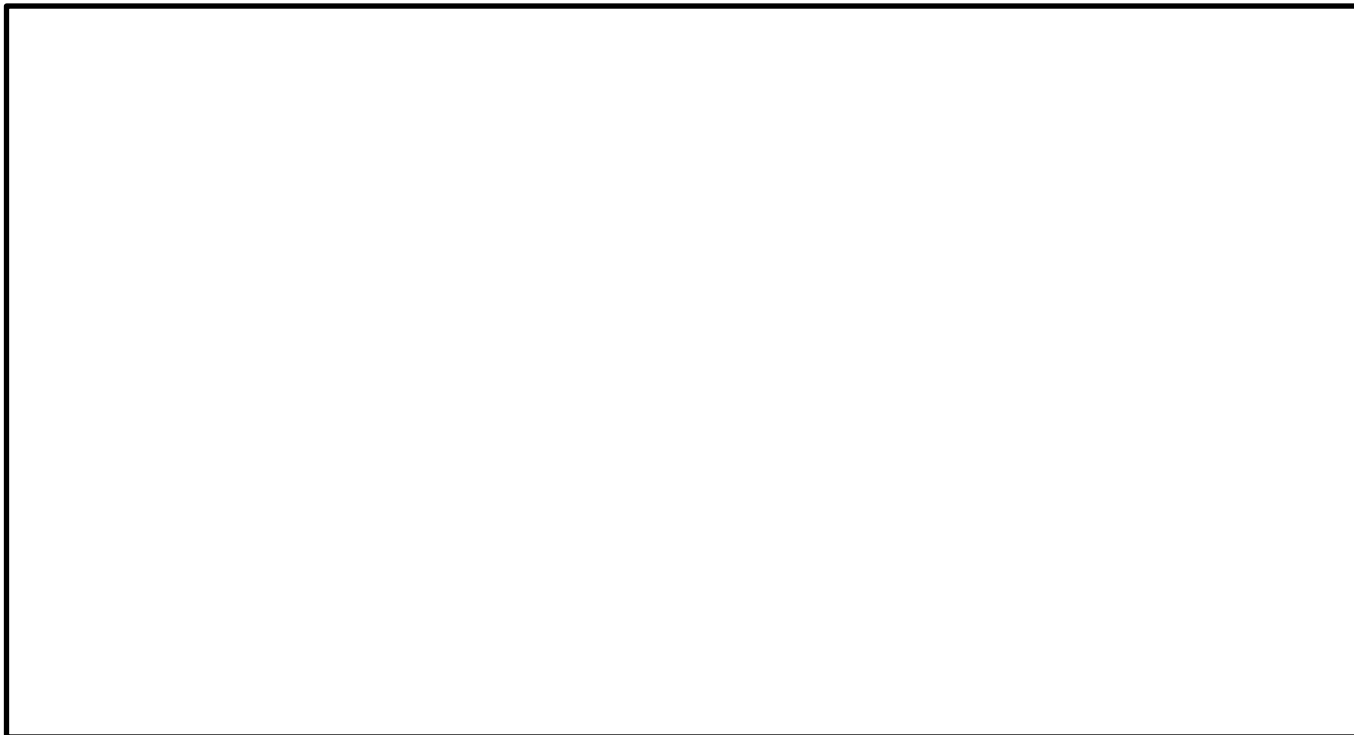


Figure 1. Évaluation de la toxicité de l'atorvastatine dans la lignée de cellules musculaires HCM. Les cellules ont été exposées à 0, 10, 20, 40 80 ou 160 μM d'atorvastatine pendant 24 heures (A) ; ou 40 μM d'atorvastatine pendant 24 heures (B, C). (A) évaluation de la viabilité cellulaire par un test MTT. (B) Détection des espèces réactives de l'oxygène par microscopie à fluorescence (sonde DCFH-DA). (C) Étude de la peroxydation lipidique par microscopie à fluorescence (sonde BODIPY 581/591 C11). Les données sont présentées sous forme de moyenne ± SD. ns, non significatif ; *p < 0,05, ***p < 0,001, ****p < 0,0001 par rapport au groupe témoin ; n = 3.

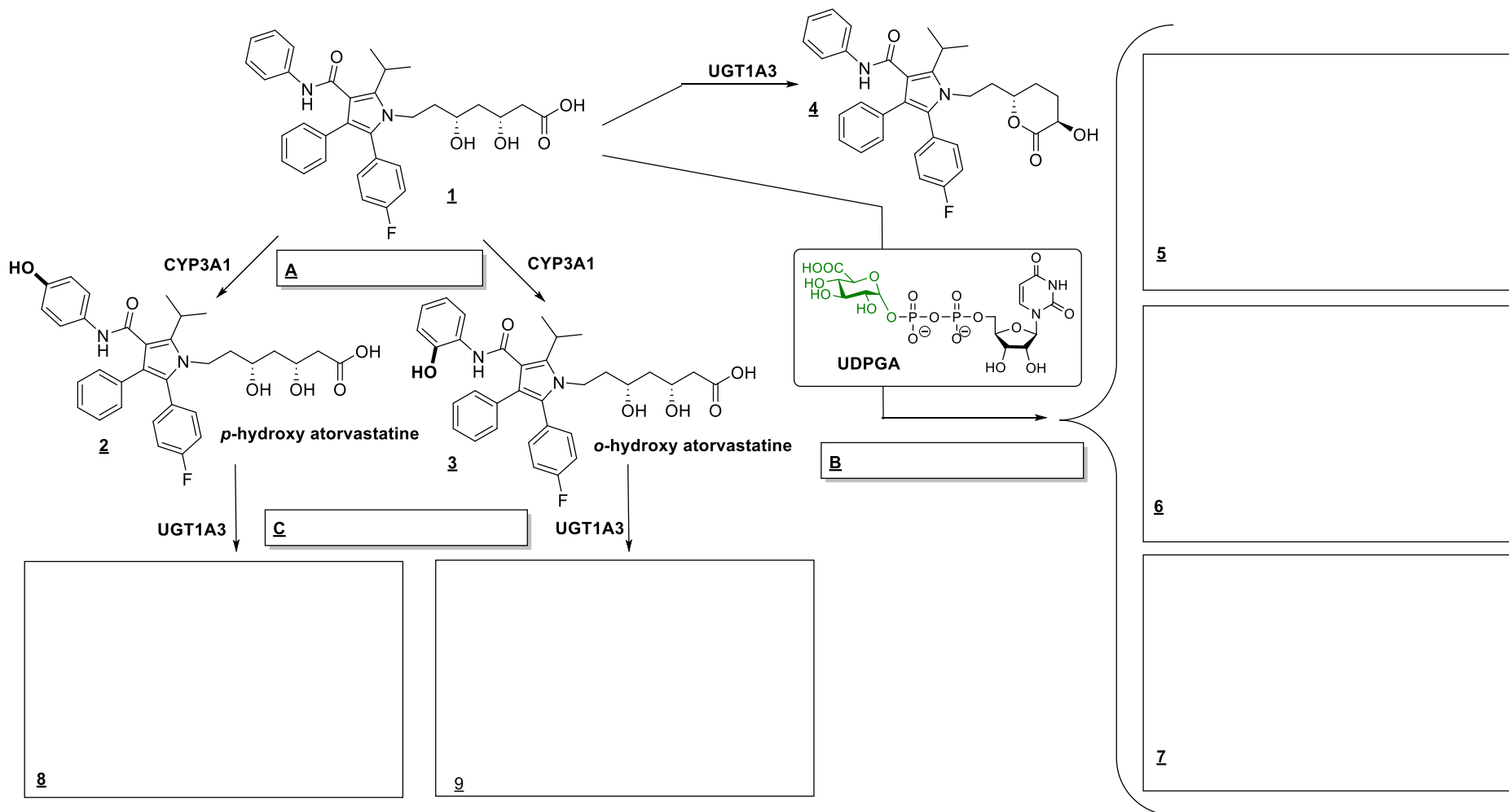
1. Analyser les résultats présentés dans la figure 1. Quelle hypothèse pouvez-vous formuler concernant l'origine des effets secondaires de cette molécule ?



2. Rappelez les différentes phases de la peroxydation lipidique. Expliquer en quoi ce processus peut se révéler délétère pour la cellule.



3. Soit les principaux métabolites de l'atorvastatine,



3.1. Précisez dans les cadres prévus à cet effet, les grands types de transformation impliquée dans la métabolisation

- de l'atorvastatine 1 en 2 et 3 (**A**);
- de l'atorvastatine 1 en 5, 6 et 7 (**B**);
- de l'atorvastatine 1 et des métabolites 2 et 3 en 4, 8 et 9 respectivement (**C**).

3.2. 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 est métabolisé – composés 2 et 3).

3.3. En vous basant sur les effets électroniques du substituant porté par le groupement aromatique, expliquez la régiosélectivité *ortho* et *para* de la métabolisation (composés 2 et 3).

3.4. Précisez dans le tableau suivant les phases métaboliques des transformations suivantes :

Transformation	Phase métabolique
<u>1</u> en <u>2</u>	
<u>1</u> en <u>3</u>	
<u>1</u> en <u>4</u>	
<u>1</u> en <u>5</u> , <u>6</u> et <u>7</u>	
<u>2</u> en <u>8</u>	
<u>3</u> en <u>9</u>	

3.5. Représentez dans les cases prévues à cet effet les structures de 5, 6 et 7 sachant que ce sont des isomères de position.