

NOM: _____ MATRICULE: _____

PRÉNOM: _____ SIGNATURE: _____

BCM-518 – CHIMIE MÉDICINALE

EXAMEN FINAL

AUCUNE DOCUMENTATION PERMISE

Répondre sur le questionnaire

Respecter l'espace alloué

Date : 22 avril 2010

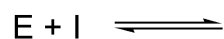
Heure : 13h30 à 16h30

Local : Z7-2030

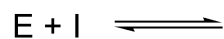
Prof : Yves Dory

1) (8) Donnez les équations cinétiques pour un marqueur d'affinité et pour un inhibiteur suicide.

Marqueur d'Affinité :

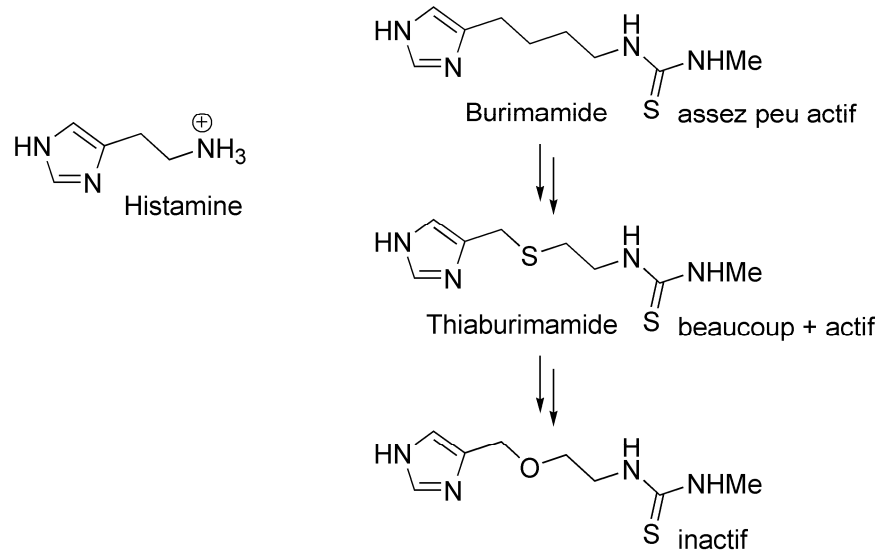


Inhibiteur Suicide :

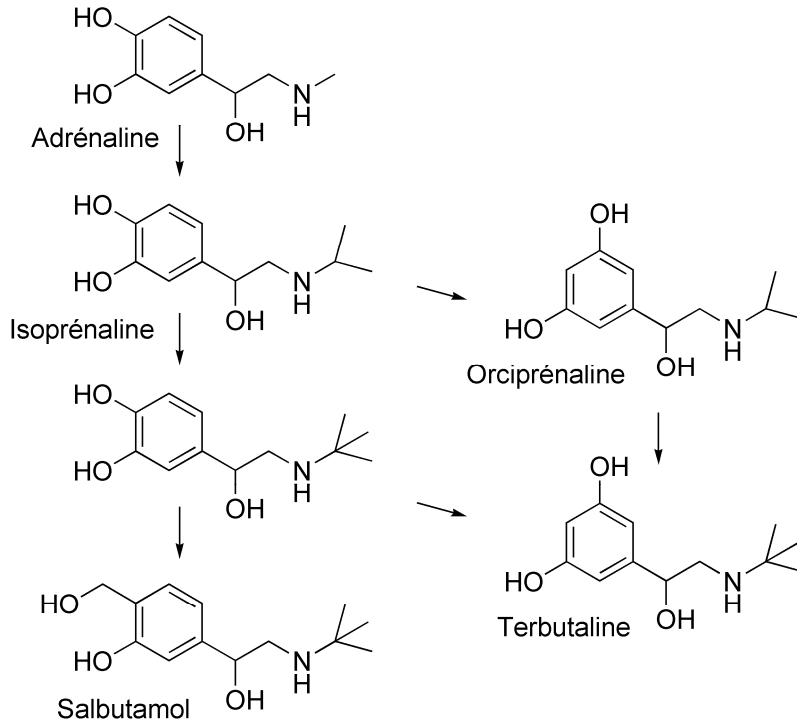


2) (2-10) Quelle est l'enzyme ciblée par les intercalants ?

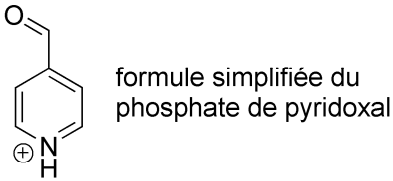
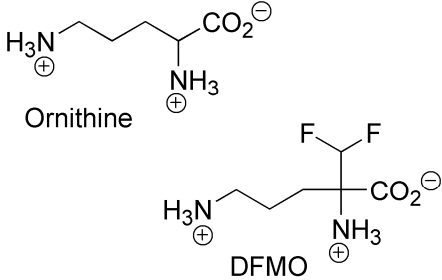
3) (8-18) Les 3 composés suivants (Burimamide, Thiaburimamide et son analogue oxygéné) ont été synthétisés lors de la recherche d'antihistaminiques H₂. On suppose que l'imidazole du Burimamide va se loger au même endroit que l'imidazole de l'Histamine dans le récepteur H₂. Expliquez pourquoi le Burimamide a une moins bonne affinité pour le récepteur H₂ que l'Histamine. Expliquez ensuite pourquoi le Thiaburimamide est quant à lui beaucoup plus actif. Expliquez enfin pourquoi l'analogue oxygéné du Thiaburimamide est inactif. (8)



4) (6-24) Le salbutamol, un stimulant β_2 , est utilisé comme agent bronchodilatateur dans le traitement de l'asthme. L'Isoprénaline a une bien meilleure affinité pour le récepteur β que l'Adrénaline. Lorsque le groupe isopropyle de l'Isoprénaline est remplacé par un groupement *t*-butyle, l'affinité augmente encore. Pourtant ni l'Isoprénaline, ni son analogue *t*-butylé ne font de bons stimulants β car leur durée d'action est trop courte. En revanche, l'Orciprénaline, la Terbutaline et le Salbutamol peuvent agir jusqu'à 6h de temps. Comment pouvez-vous rationaliser ces observations ? C'est-à-dire, identifiez les éléments structuraux de ces molécules qui sont associés au côté pharmacodynamique et au côté pharmacocinétique et commentez les brièvement.

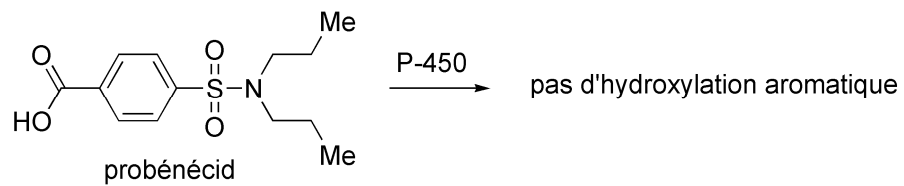


5) (7-31) Donnez le mécanisme de l'ornithine décarboxylase dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxal.

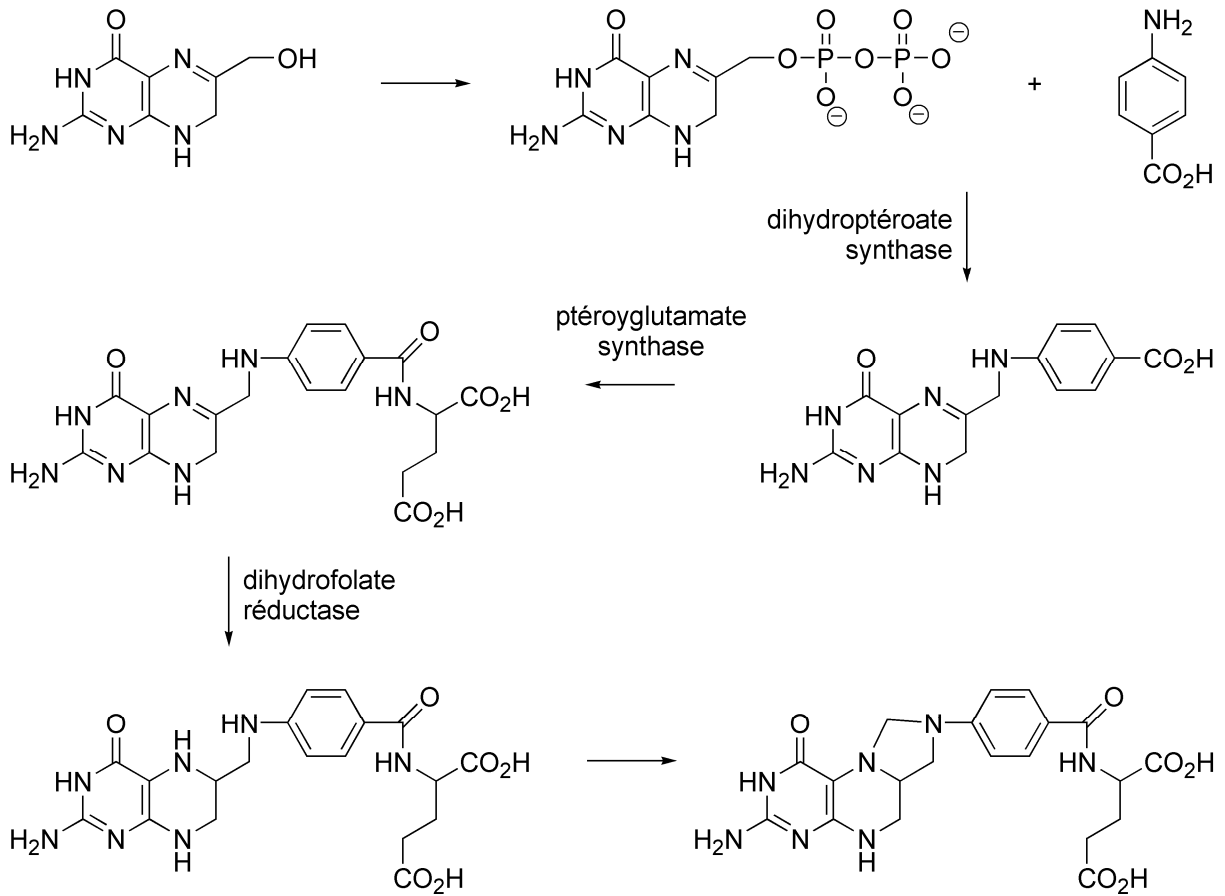


Quel est le mode d'action du DFMO ?

6) (2-33) Pourquoi est-ce que le Probénécid ne subit-il pas l'hydroxylation aromatique ?



7) (10-43) Encerclez l'enzyme du chemin métabolique suivant qui est inhibée par les sulfamides.



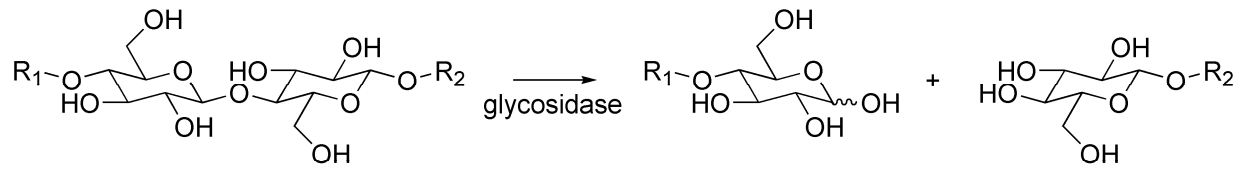
Pourquoi est-ce une inhibition sélective ?

De quel type d'inhibition s'agit-il ?

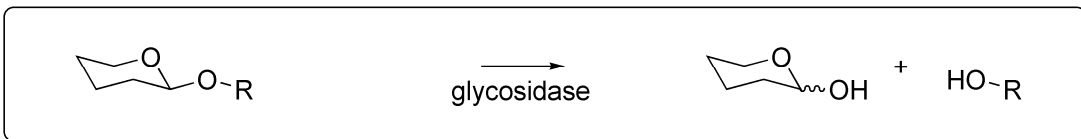
Comment se produit habituellement la résistance aux sulfamides ?

Comment combat-on normalement cette résistance ?

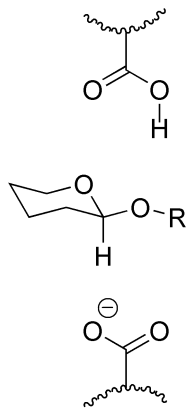
8) (11-54) Les glycosidases hydrolysent le lien glycosidique



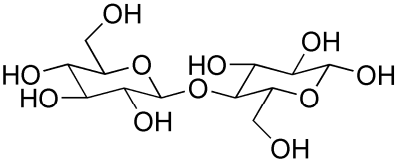
utilisez la représentation simplifiée suivante pour expliquer le mécanisme



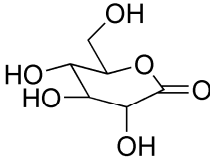
Donnez le mécanisme de fonctionnement des glycosidases



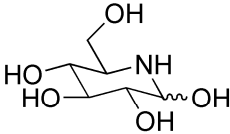
Expliquez les valeurs de K_m et K_i pour les 3 composés suivants :



$K_m = 1 \text{ mM}$

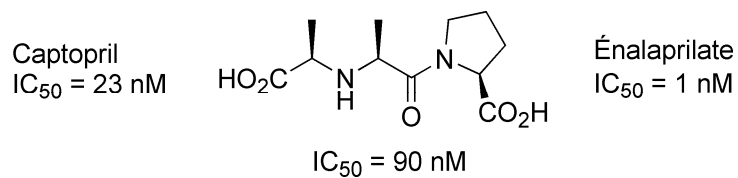


$K_i = 0.5 \text{ }\mu\text{M}$

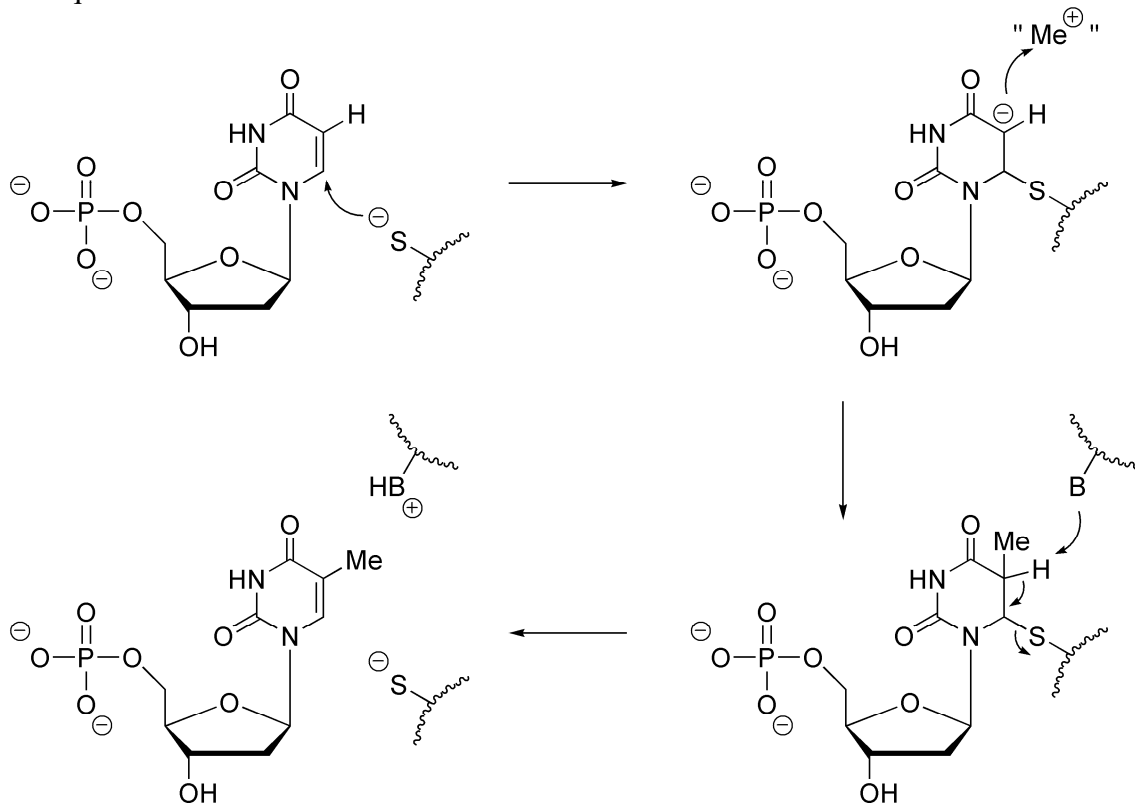


$K_i = 0.6 \text{ nM}$

Expliquez le mode d'inhibition du composé représenté et dont l' IC_{50} est de 90 nM. Ce composé a permis la mise au point de l'Énalaprilate qui a remplacé le Captopril. Pour cela il vous faudra dessiner la façon dont ce composé se lie à l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine et montrer comment l'effet inhibiteur est produit. Indice : il sera probablement bénéfique de redessiner ce composé différemment.

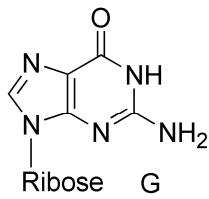
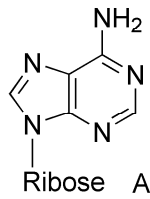


10) (6-72) Suggérez un inhibiteur suicide pour la 5-thymidilate synthase dont le mécanisme est montré ci-dessous. C'est-à-dire, dessinez sa structure et indiquez clairement pourquoi l'enzyme serait bloquée irréversiblement.

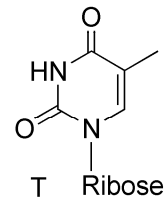
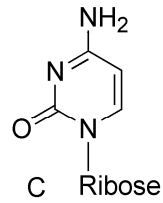


11) (5-77) Encerchez l'ATOME considérée comme le plus nucléophile de l'ADN

PURINES



PYRIMIDINES

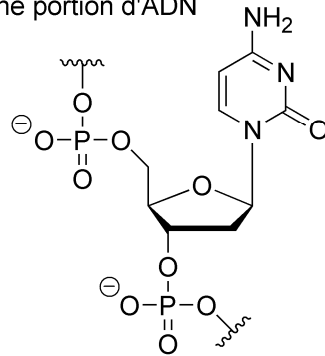


Quelle est le tout premier effet obtenu par alkylation de cet atome.

Un schéma sera utile pour montrer la base alkylée par le réactif R-X (ou X est un groupement partant) et ce qui résulte de cette alkylation

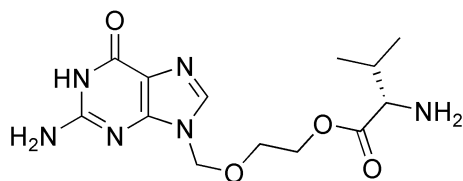
12) (4-81) Quelle est la toute première étape d'action des agents de scission de l'ADN ? C'est-à-dire, représentez ce qui arrive en premier à l'ADN et qui conduit après quelques étapes à sa scission.

Représentation d'une portion d'ADN



Bléomycine
ou Énediyne
ou Anthracycline
↓

13) (9-90) Le composé suivant est un principe actif administré pour le traitement du SIDA sous forme de pilule. Bien que le composé soit efficace, l'analyse pharmacocinétique (LC/MS) ne permet pas de le détecter dans le plasma des patients.

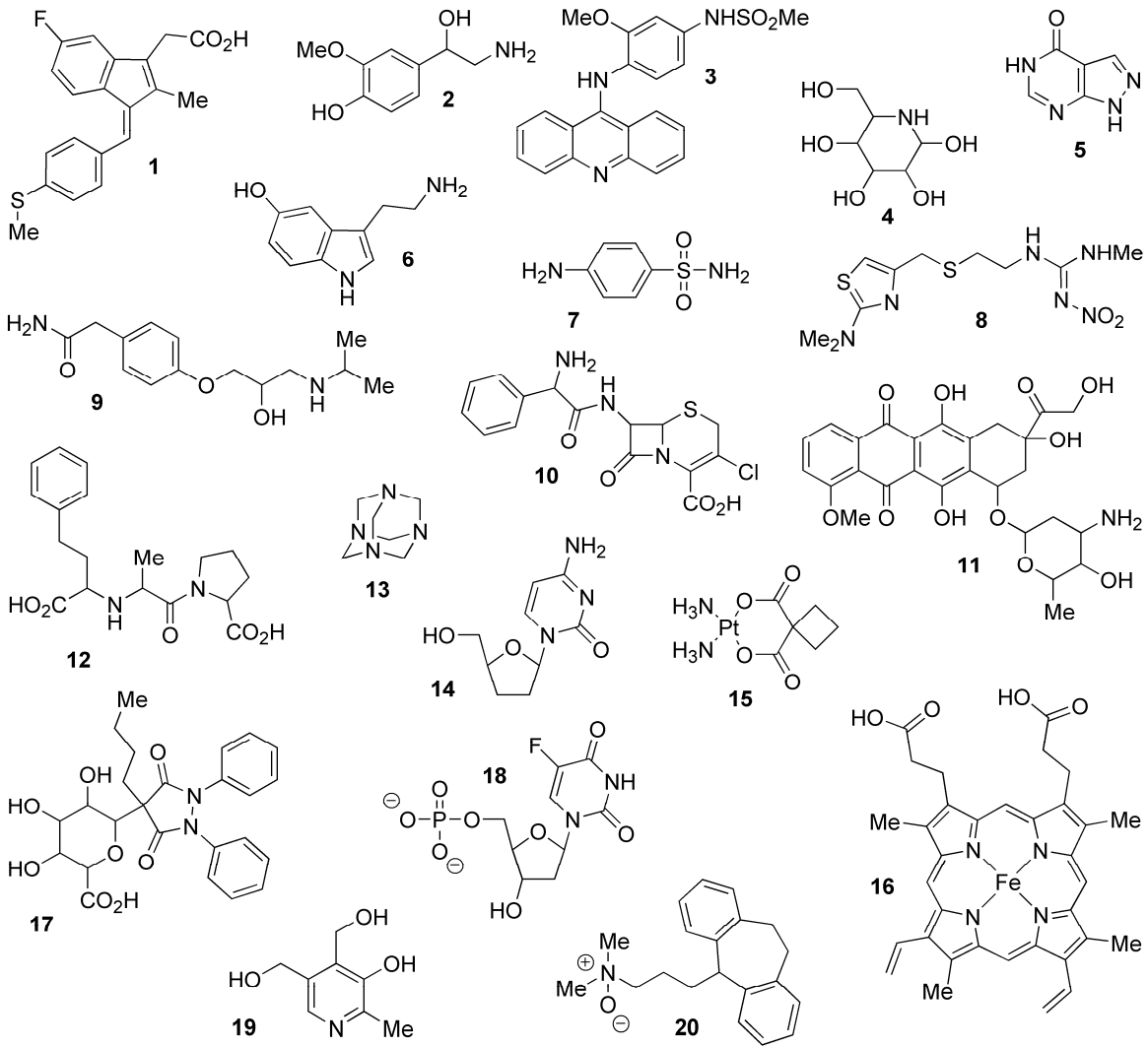


Émettez des hypothèses pour expliquer que, bien que le composé soit efficace dans le traitement du SIDA, on ne le détecte pas dans le plasma des patients ?

Proposer des tests pour valider ces hypothèses.

Selon vous, quels seraient les métabolites du composé ?

14) (10-100) Complétez le tableau avec les numéros des produits. Ça c'est un cadeau !



Définition	#
Alkylant bifonctionnel	
Analogue de nucléoside terminateur de chaîne	
Métabolite de réduction (SO)	
Intercalant et agent de scission de l'ADN	
Neurotransmetteur	
Coenzyme	
Antagoniste (béta-bloquant)	
Analogue d'état de transition	
Métabolite d'oxydation de N	
Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	

Définition	#
Inhibiteur suicide (irréversible)	
Inhibiteur suicide (très lentement réversible)	
Inhibiteur marqueur d'affinité	
Prodrogue de formaldéhyde	
Pyridoxine (vitamine B6)	
Antagoniste (H2)	
Inhibiteur analogue de substrat	
Intercalant	
Glucuronate	
Produit de l'enzyme catéchol-amine méthyle transférase	