

Problème

5,25

On vous donne le texte au verso.

- De quoi s'agit-il dans ce texte (proposer un titre) ?

0,25

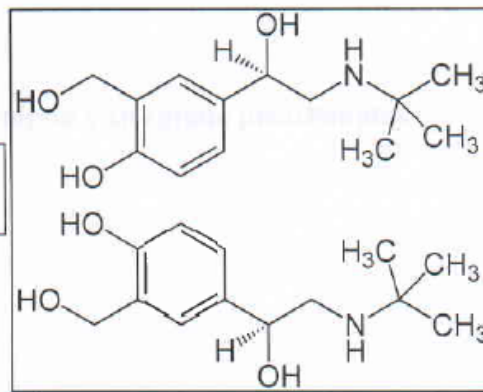
Propriété biologiques des stéréoisomères-énantiomères.

- Expliquer l'existence de molécules énantiomères, donnez des exemples.

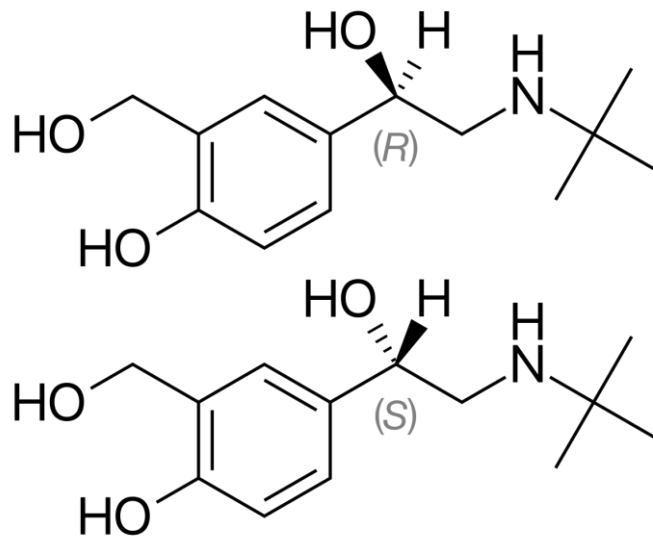
2,5 / Un principe actif dépourvu d'un centre ou d'un plan de symétrie, est chiral. Celui-ci n'est pas superposable à son image dans un miroir plan/ Dans ce cas, la molécule existe au moins sous deux formes stéréoisomères dites des énantiomères/ A titre d'exemple, le salbutamol, un bronchodilatateur agoniste des récepteurs β -adrénergiques sympathomimétiques est un produit chiral se présentant sous deux formes énantiomères (R et S).

2,5

Enantiomère R du salbutamol (en haut) et S-salbutamol (en bas)



4



- Dégager 3 propriétés biologiques différentes pour les énantiomères. Illustrer par un exemple chacune de ces propriétés.

Les acides carboxyliques aromatiques comme le naproxène ou l'ibuprofène sont connus pour avoir un effet anti-inflammatoire et antipyrétique sous leur forme S et sans effet important sous leur forme R. il est intéressant de constater que les aminoalcools aromatiques comme le propranolol sont connus pour avoir un effet β -bloquant sous leur forme S et contraceptif masculin sous leur forme R. finalement, Les goûts et les odeurs ont également un rapport avec la chiralité. L'asparagine a le goût amer caractéristique de l'asperge sous sa forme S et possède un goût plutôt sucré sous sa forme R.

Le thalidomide démontre que un énantiomère peut présenter des effets thérapeutiques (S) antiémétique alors que son image dans un miroir (R) provoque des toxicités irréversibles (teratogène)!

- Les récepteurs olfactifs de l'homme sont-ils sensibles à la chiralité des molécules ?

Les récepteurs olfactifs de l'homme sont sensibles à la chiralité des molécules puisqu'ils distinguent des odeurs différentes selon l'énantiomère comme dans le cas de la carvone par exemple.

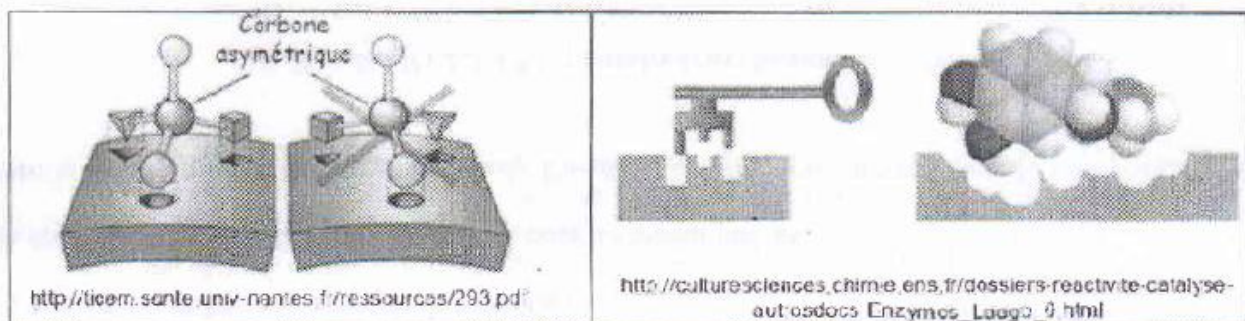
- Après avoir défini la notion de mélange racémique

un mélange équimoléculaire de deux énantiomères est un racémique/

justification qu'un seul des deux énantiomères puisse être actif.

Pour expliquer cette stéréosélectivité des effets selon vis-à-vis tel ou tel énantiomère, il est nécessaire de revenir à la notion de la reconnaissance à l'échelle moléculaire. Les mécanismes de reconnaissance entre molécules

biologiques (enzyme-substrat, médicament-protéine cible, ...) se font selon le mode « clé-serrure », assurant la reconnaissance par un seul des deux énantiomères.



- Est-il préférable de séparer les énantiomères ou peut-on continuer à vendre des composés dont le principe actif se présente sous forme racémique ?

En conclusion, vendre des produits énantiopures ou des mélanges ? la réponse dépend de la capacité du corps humain d'éliminer le mauvais énantiomère.

- Si c'est le cas, cela n'a pas d'intérêt de séparer les constituants. L'organisme peut transformer l'énantiomère R inactif de l'ibuprofène qui est très difficile à séparer du S, mais est heureusement inoffensif, il serait inopportun de les séparer.
- Par contre, s'il ne peut pas le faire, c'est à étudier cas par cas. Pour le thalidomide (S-thalidomide tératogène) et le propranolol (S : β -bloquant ; R : contraceptif masculin) il est impératif de séparer les énantiomères. Pour la cétirizine, une molécule chirale, seule la lévocétirizine a un intérêt thérapeutique ; cependant il est possible d'administrer le racémique (Cétirizine dénommée Zyrtec) ou lévocétirizine (Xyzal).