

• A l'aide des documents et de vos connaissances, rédiger une synthèse argumentée répondant à la problématique suivante :

« En quoi la stéréoisomérisation joue un rôle fondamental en biologie ? ».

Pour cela, présenter la notion d'isomérisation, de stéréoisomérisation, et de chiralité. Présenter ensuite quelques exemples de stéréochimie en biologie. Conclure enfin sur la problématique posée, en expliquant notamment le lien entre stéréoisomérisation et certaines propriétés biochimiques de quelques molécules.

Récapituler (sous forme de tableau) les effets (ou propriétés biologiques) différents(es) des énantiomères mentionnés dans les documents

DOC1/ Découverte de l'isomérisation

L'isomérisation fut découverte en 1827, quand Friedrich Woehler prépara l'acide isocyanique (H-C=N=O) et nota que, bien que sa composition élémentaire soit la même que celle de l'acide fulminique (H-N=C=O), les propriétés chimiques de ces substances étaient radicalement différentes. Cette découverte était en contraste avec les théories de l'époque dans le cadre desquelles l'on pensait que les propriétés d'une substance étaient entièrement déterminées par sa formule brute.

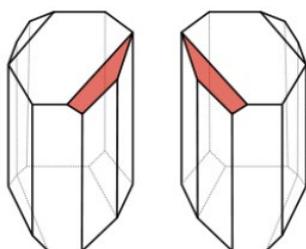
Le terme isomérisation vient du grec *isos* (identique) et *meros* (partie).

DOC2/ Pasteur et la stéréoisomérisation

Pour les chimistes, Louis Pasteur (1822 – 1895) est en premier lieu considéré comme l'un des pères de la stéréochimie, domaine de la chimie moderne basé sur l'arrangement en trois dimensions des molécules.

En 1848, en observant au microscope les cristaux de tartrate double de sodium et d'ammonium (un sous-produit classique de la vinification utilisé à l'époque en teinturerie), Pasteur découvre la coexistence deux formes de cristaux (voir ci-dessous), images spéculaires (dans un miroir) non superposables l'une de l'autre.

Il supposa que la dissymétrie de la forme cristalline correspondait à une dissymétrie interne de la molécule. C'était la première apparition de la notion de chiralité des molécules. Celle-ci apparaît par la mise en évidence qu'une molécule peut exister sous deux formes dissymétriques inverses l'une de l'autre.



DOC3/ Chiralité et nature

Les chimistes du XXI^{ème} siècle observèrent d'autres structures moléculaires à priori identiques, c'est-à-dire possédant les mêmes enchaînements atomiques, mais se différenciant par le fait qu'elles n'étaient pas superposables, l'une étant image de l'autre dans un miroir.

Le physicien Lord Kelvin (1824-1907) donna, en 1898, un nom à cette propriété : il l'appela « chiralité ». Ce mot vient du grec « Kheir » qui signifie la main. Qui n'a jamais remarqué, en effet, que les deux mains d'un individu sont images l'une de l'autre dans un miroir ?

Un composé chimique est donc dit chiral lorsqu'il n'est pas superposable à son image dans un miroir, autrement dit s'il ne présente aucun élément de symétrie intrinsèque. Lorsqu'une molécule est chirale, elle possède deux formes énantiomères : une lévogyre L et une dextrogyre D qui font tourner un rayonnement polarisé de manière opposée.

La nature a une droite et une gauche et sait les différencier. Vous avez sans doute déjà pu remarquer des exemples d'asymétrie dans la nature : les êtres humains ont l'estomac à gauche et le foie à droite. Les coquilles d'escargots forment généralement une hélice droite. Mais quelques bigorneaux présentent un enroulement gauche ! De même, les plantes grimpantes à enroulement hélicoïdal, comme le liseron, suivent la plupart une hélice gauche ; mais le chèvrefeuille, par exemple, suit une hélice droite....



Ainsi, la nature semble savoir synthétiser spécifiquement l'une des deux formes énantiomériques d'une molécule (comme dans le cas des sucres ou des acides aminés) et l'origine exacte de cette homochiralité reste encore un mystère alimentant plusieurs théories. Beaucoup de fonctions physiologiques (perception des odeurs, des saveurs, effet thérapeutique) reposent sur la reconnaissance spécifique d'un seul des deux énantiomères. Les propriétés pharmaceutiques de deux énantiomères peuvent être ainsi être très différentes, l'un pouvant être toxique, l'autre présentant des effets bénéfiques. On comprend donc que dans le passé beaucoup d'efforts aient été faits par des scientifiques pour briser la symétrie habituelle des réactions chimiques et développer des approches permettant la synthèse énantio-sélective (travaux récompensés par le prix Nobel de chimie de 2001).

DOC4/ Propriétés biologiques des énantiomères

D'après « Molécules chirales : Stéréochimie et propriétés »

Auteurs : André Collet, Jeanne Crassous, Jean-Pierre Dutasta, Laure Guy

Au XIX^e siècle, on utilisait déjà des principes actifs chiraux comme la morphine, administrée comme anti-douleur et extraite du pavot ou la quinine, prescrite comme anti-paludique et extraite des écorces de quinquina. La structure chimique et tridimensionnelle de ces molécules n'était cependant pas connue. Malgré les idées énoncées par Pasteur à la fin du XIX^e, les chimistes ont mis beaucoup de temps pour comprendre que la chiralité pouvait avoir un impact considérable sur les organismes vivants.

Cette prise de conscience a eu lieu dans les années 1960 avec le drame de la thalidomide, médicament qui fut administré aux femmes enceintes comme anti-vomitif, et qui provoqua chez les nouveaux-nés de graves malformations. On connaît aujourd'hui la raison de ce drame : alors que l'énantiomère R est bien anti-vomitif, l'énantiomère S est tératogène !

Beaucoup de médicaments possèdent des propriétés thérapeutiques différentes selon leur forme énantiomère. 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. L'administration du composé sous forme racémique est peu intéressante car le patient ingère 50% de substance dont il ne tire aucun bénéfice mais qui au contraire possède généralement des effets secondaires. 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. Ils sont donc administrés sous forme énantiopure. Les herbicides et les phéromones possèdent également des activités différentes selon leur forme énantiomère.

Dans le cas de l'acide ascorbique ou vitamine C(...) seul l'énantiomère L est actif tandis que l'acide D ascorbique est dépourvu d'action vitaminique.

La kétamine est un anesthésique général de synthèse de courte durée d'action, employé par voie intraveineuse sous forme racémique. Des études ont montré que la (S) kétamine possède un pouvoir anesthésique plus puissant que l'antipode (R). Par ailleurs, ce même isomère (S) donne lieu à l'apparition de moins d'effets indésirables (agitation, hallucinations) après le réveil.

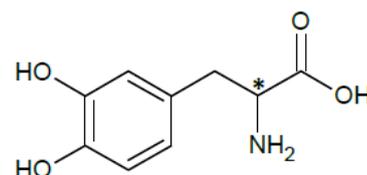
L'activité du salbutamol est mise à profit dans le traitement de l'asthme en raison de son effet bronchodilatateur. Alors que le (R)-lévosalbutamol possède l'action bronchodilatatrice, l'énantiomère (S)-est responsable des effets secondaires néfastes tels que le bronchospasme et les effets allergiques sévères.

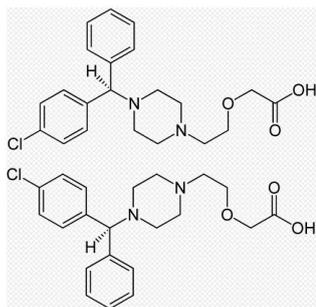
Les goûts et les odeurs ont également un rapport avec la chiralité. L'asparagine a le goût amer caractéristique de l'asperge sous sa forme S et possède un goût plutôt sucré sous sa forme R. De même, l'énantiomère S de la carvone a une odeur de cumin, alors que l'énantiomère R a une odeur de menthe verte. Le limonène (composé issu du citron) a effectivement une odeur de citron sous sa forme S, mais plutôt une odeur d'orange sous sa forme R. Dans le cas du menthol qui possède trois carbones asymétriques et donc plusieurs stéréoisomères, seul le stéréoisomère correspondant au (-)-menthol possède le goût rafraîchissant caractéristique. De même, seul l'aspartame de configuration (S,S) a le pouvoir édulcorant.

DOC5/ La DOPA

La DOPA est un acide aminé, substance intermédiaire dans la synthèse des catécholamines comme la dopamine, neurotransmetteur jouant un rôle modulateur final essentiel des sorties motrices et psychiques. De par la présence d'un atome de carbone asymétrique (ce qui est le cas de nombre d'acides aminés), elle possède deux énantiomères : la L-DOPA et la D-DOPA.

La L-DOPA est un composé chiral utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson en augmentant le taux de dopamine au prix d'une dépression due à la baisse du taux de sérotonine. Elle restaure efficacement la fonction nerveuse. Son énantiomère la D-DOPA est toxique et très peu actif biologiquement.



DOC6/ La Cétirizine

La cétirizine est un antihistaminique utilisé dans le traitement de l'allergie, du rhume des foins ...

La cétirizine est une molécule chirale ; seule la lévocétirizine a un intérêt thérapeutique.

**DOC7/ L'ibuprofène**

D'après « Invitation à la chimie organique » (De Boeck éditions) ... Auteurs : Johnson

L'ibuprofène possède un seul carbone asymétrique et peut dès lors exister sous forme de deux énantiomères. Le produit commercial est généralement le mélange racémique. Cependant, seul l'énantiomère S est biologiquement actif et présente les effets thérapeutiques désirés. L'énantiomère R est très difficile à séparer du S, mais est heureusement inoffensif. L'énantiomère S seul commence à produire son effet après 12 minutes, alors que le mélange racémique n'est actif qu'après 38 min. Très curieusement, le corps humain possède par chance la propriété de pouvoir transformer chimiquement l'énantiomère R inactif en énantiomère S.

DOC8/ Mécanisme de reconnaissance et isomérisation

La chiralité est une propriété inhérente à tous les systèmes biologiques et peut expliquer les différents phénomènes observés au niveau de leur activité.

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.

Les acides aminés sont des molécules chirales. Seules des molécules ayant une géométrie particulière peuvent interagir avec eux : on parle alors de reconnaissance chirale

Une fonction apparemment aussi triviale que l'odorat, qui dépend de récepteurs chiraux, est influencée par la configuration d'une molécule odorante, propriété qui résulte d'une complémentarité de forme avec l'un des types de récepteurs olfactifs.

Les récepteurs du goût ne sont pas moins sensibles à la chiralité de leurs hôtes que ceux de l'odorat. Ainsi, trois stéréoisomères de l'aspartame, édulcorant au pouvoir sucrant 200 fois supérieur à celui du saccharose, sont amers.

La différence entre énantiomères revêt une importance encore plus grande en pharmacologie, l'un deux pouvant présenter une action désirable et l'autre un effet néfaste ; Le lévalbutérol, commercialisé depuis plus de 40 ans sous une forme équimolaire des deux énantiomères (mélange racémique) est prescrit pour lutter contre les bronchites et l'asthme. Il a été montré que l'un des deux énantiomères qui réside plus longtemps dans l'organisme, car il est métabolisé dix fois plus lentement que l'autre, accroît la fréquence cardiaque et l'intensité des crises d'asthme. Il a donc un effet néfaste sur la maladie.

