
5. Les mystères de l'isomérisation et de la chiralité

Le monde des molécules organiques est extrêmement riche et diversifié, y compris dans le monde vivant. Nous avons vu que, dans le cas le plus simple de molécules fondées uniquement sur un assemblage de carbone et d'hydrogène (les hydrocarbures), on peut construire une diversité exceptionnelle de molécules. Dans ce chapitre, vous allez tout d'abord découvrir que, dès que le nombre d'atomes de carbones dans une molécule organique augmente, le nombre de possibilités pour les assembler augmente, conduisant à plusieurs (parfois de très nombreuses) molécules différentes, les isomères. Plus vous ajouterez de groupes fonctionnels différents (des groupes d'atomes) à ces molécules, plus les possibilités d'assemblages augmenteront. Finalement, vous découvrirez une particularité singulière du carbone : l'**asymétrie**. Elle conduit à l'existence de molécules dites **chirales** qui augmentent encore la complexité des molécules organiques et conduisent à une diversité moléculaire quasi-infinie. Cette dernière et mystérieuse propriété est très importante, car elle a de nombreuses implications pour l'origine et le fonctionnement de la vie.

1. Construire des molécules organiques différentes avec les mêmes atomes : l'isomérisation.

Pour constituer une molécule organique, rien de plus simple que de lier plusieurs atomes de carbone entre eux (voir **Chap. 2** à **4**) et de compléter leur valence par des hydrogènes. Prenons l'exemple très simple d'un hydrocarbure, constitué uniquement de carbone et d'hydrogène. Ces molécules sont également appelées des **alcane**s (**Chap. 4**). Pour tout alcane, s'il possède un certain nombre n d'atomes de carbone, alors, il aura également $2n + 2$ atomes d'hydrogène. Cette propriété provient du fait que chaque atome de carbone peut se lier à quatre atomes différents, et qu'un alcane ne peut contenir, par définition, que du carbone et de l'hydrogène. Par exemple, pour un seul atome de carbone, $n = 1$, donc $2n + 2 = 2 \times 1 + 2 = 4$ (il suffit de remplacer n par 2). On aura donc une molécule comprenant un atome de carbone et 4 atomes d'hydrogène (ou CH_4 , le méthane). Pour $n = 2$, il y aura $2 \times 2 + 2 = 6$ atomes d'hydrogène, etc.

De ce fait, la formule **brute** (voir **Chap. 2**, et *encart 1*) d'un alcane sera toujours $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$.

Dans notre exemple, notre molécule organique (alcane) possèdera 4 atomes de carbones et donc 10 atomes d'hydrogène. Cet assemblage possède une *formule brute* de type C_4H_{10} . Comme il possède 4 atomes de carbone, et qu'ils sont tous liés entre eux, et avec des hydrogènes, il s'agit d'un hydrocarbure simple, dont le nom est

constructible à partir de conventions (voir **Chap. 4**). Il s'agit du **butane**.

Intuitivement, nous construisons facilement une molécule **linéaire** simple dans laquelle les 4 atomes de carbone se suivent (**Fig. 1**, *butane*). Mais avec 4 atomes de carbone et 10 hydrogènes, on peut construire au moins deux molécules alternatives (**Fig. 1**, *isobutane*, *néobutane*). Dans les deux cas supplémentaires, la formule brute (C_4H_{10}) ne change pas et seule la *disposition relative* des groupes d'atomes change. Le butane, l'isobutane et le néobutane sont appelés des **isomères** de position ou **topoisomères**. Pour une molécule de formule brute C_5H_{12} (avec 5 atomes de carbone et 12 atomes d'hydrogène), le nombre de possibilités est encore plus grand (**Fig. 1**), et ainsi de suite.

Encart 1

Formule brute – La formule brute d'une molécule est une représentation *condensée* d'une molécule qui renseigne **uniquement** sur la nature des atomes qui la composent et sur leur nombre. La formule brute ne donne donc aucune indication sur l'organisation des atomes entre eux, ni sur la géométrie qu'adopte l'édifice moléculaire. Par exemple, une molécule de pentane de formule brute C_5H_{12} contient 5 atomes de carbone et 12 atomes d'hydrogène. Il existe plusieurs molécules (exactement trois) correspondant à cette formule brute, mais qui ne possèdent pas la même structure (organisation des atomes entre eux et dans l'espace) (voir **Fig. 1**).

	Structure	Formule brute	Topo-isomères	Noms
4 carbones		C ₄ H ₁₀	2	butane
				iso-butane
5 carbones		C ₅ H ₁₂	3	pentane
				iso-pentane
				néo-pentane

Figure 1 : Les alcanes et leurs isomères de position (topoisomères). Pour les alcanes à 1, 2 ou 3 atomes de carbone, il n'y a pas de topoisomères. Pour 4 atomes de carbone, l'alcane correspondant possède la formule brute C₄H₁₀, et il existe deux isomères de cette molécule : le butane et l'iso-butane. Pour 5 atomes de carbone (C₅H₁₂), il existe trois molécules isomères correspondantes : le pentane, l'isopentane et le néopentane. Pour un nombre de carbones supérieur, le nombre de possibilités de construction des isomères devient rapidement gigantesque.

Il n'existe pas de formule simple pour calculer le nombre d'isomères d'une molécule d'alcane comprenant un nombre n de carbones et $2n + 2$ hydrogènes. La théorie permettant de trouver ces nombres est très complexe et largement hors du cadre de ce chapitre. Sachez simplement qu'il faut faire appel à la *théorie des graphes* pour résoudre ce problème. Toutefois, le nombre d'isomères pour des alcanes avec un nombre de carbones compris entre 1 et 30 a été calculé, et il devient rapidement gigantesque (Gutman, 2008) ! Par exemple, pour n inférieur à 3, il n'y a qu'une seule forme possible pour un alcane, mais cela augmente à 2 formes pour $n = 4$ (butane que nous avons vu), à 9 pour $n=7$, 75 pour $n = 10$ ou encore plus de 4 milliards (4 111 846 763) pour $n = 30$. Le **tableau 1** résume ces chiffres.

Vous pouvez constater que pour des molécules aussi simples que les alcanes (uniquement du carbone et de l'hydrogène), la complexité moléculaire augmente très rapidement en raison de l'apparition de formes géométriques différentes correspondant à une seule formule brute. La diversité des molécules organiques est donc extrêmement grande. C'est l'une des raisons pour laquelle la chimie organique (fondée sur la chimie du **carbone**) est si riche et si diversifiée, et probablement l'une des raisons qui a déterminé le fait que la vie soit fondée sur cette chimie.

2. Compliquer les choses avec des groupes fonctionnels.

Evidemment, les molécules organiques peuvent être plus complexes que de simples assemblages d'atomes de carbone et d'hydrogène comme les hydrocarbures. Ajoutons-leur donc d'autres types d'atomes, comme de l'oxygène, de l'azote, ou du soufre grâce à l'utilisation des **groupes fonctionnels** que nous avons déjà rencontrés (Chap. 4). Ces groupes d'atomes, vous allez le voir, augmentent considérablement le nombre de combinaisons d'assemblage, même pour des molécules très petites (Fig. 2). Prenons le

Tableau 1 : Nombre de topoisomères possibles pour une molécule d'alcane (C_nH_{2n+2}) possédant un nombre n de carbones.

n	Nombre d'isomères	n	Nombre d'isomères	n	Nombre d'isomères
1	1	11	159	21	910726
2	1	12	355	22	2278658
3	1	13	802	23	5731580
4	2	14	1858	24	14490245
5	3	15	4347	25	36797588
6	5	16	10359	26	93839412
7	9	17	24894	27	240215803
8	18	18	60523	28	617105614
9	35	19	148284	29	1590507121
10	75	20	366319	30	4111846763

propane (C₃H₈). Notez que cette molécule d'alcane ne possède pas d'isomère de position ($n = 3$) (Tableau 1). Ajoutons-lui une fonction hydroxyle (-OH) (formule brute C₃H₈O) et voyons à quoi ce **propanol**¹ peut ressembler. Il existe trois possibilités pour positionner l'hydroxyle (Fig. 2). Deux d'entre elles sont équivalentes, puisque lorsque l'hydroxyle se situe aux extrémités, les deux molécules sont identiques (géométriquement). La troisième possibilité correspond à la configuration pour laquelle l'hydroxyle se situe sur le carbone central (le carbone n°2) : il s'agit du butan-2-ol (Fig. 2). Pour des molécules plus grandes, le nombre de possibilités augmente également (Fig. 2). Ainsi, même pour les molécules à 3 carbones, il peut exister des isomères de position si des groupes fonctionnels différents sont ajoutés à la place des hydrogènes.

Remarque : par convention, la numérotation des carbones d'une molécule organique commence toujours par le carbone le plus proche du groupe fonctionnel considéré (ici l'hydroxyle). C'est pour cette raison que les deux butanols (hydroxyle à gauche et hydroxyle à droite) sont équivalents. Géométriquement, il n'y a aucune différence entre eux. De ce fait, un hydroxyle en position central sera sur le second carbone du butanol. Pour cette raison, on le note butan-2-ol. S'il existe plusieurs groupes fonctionnels différents (hydroxyles, carboxyles, amines, etc...), il existe un ordre de priorité pour la numérotation.

Evidemment, plus le nombre de groupes fonctionnels augmente, plus le nombre de possibilités augmente, même pour des molécules très petites. Prenons à nouveau l'exemple du propane (C₃H₈), auquel nous ajouterons cette fois un hydroxyle et une fonction amine (-NH₂) pour donner une molécule de formule brute C₃H₁₀NO) (ou

¹ Rappelons que la fonction hydroxyle (-OH) ajoutée à une molécule organique induit l'ajout de la terminaison -ol au nom de la molécule organique considérée (voir Chap. 4). Toutes les molécules possédant un hydroxyle font partie de la famille des alcools. C'est donc le cas de l'éthanol (alcool des boissons), le propanol, le butanol, etc...

aminobutanol). Là où nous avons uniquement deux possibilités de configuration avec uniquement l'hydroxyle, nous aurons, avec ces deux fonctions, 4 possibilités de construction (Fig. 2). Pour une molécule à 4 carbones comme le butane, l'ajout d'une amine et d'un hydroxyle permet l'obtention d'au moins 10 configurations différentes (si le NH_2 et le OH doivent figurer dans la molécule, et davantage si le N, et le O peuvent être séparés et positionnés sans leurs hydrogènes à l'intérieur des chaînes de carbone). Ainsi, le nombre d'isomères possibles croît à mesure qu'on ajoute des groupements fonctionnels, même pour des molécules très petites.

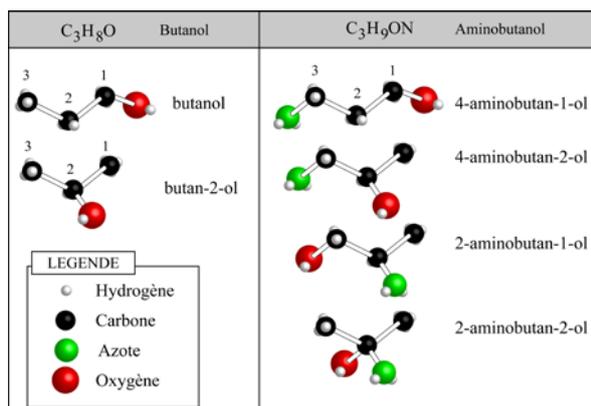


Figure 2 : Les groupes fonctionnels augmentent le nombre d'isomères de position possibles. Dans cet exemple, toutes les molécules organiques possèdent trois carbones (comme le propane, voir Chap. 4). Alors que le propane (trois carbones, $n = 3$) ne possède pas d'isomères de position (tableau 1), puisqu'il n'existe qu'une seule forme de cette molécule, l'ajout de groupes fonctionnels tels qu'un hydroxyle (OH) et/ou d'une amine (NH_2) augmente considérablement le nombre d'isomères de position. Par exemple, le butanol (butane sur lequel est substitué un groupe hydroxyle OH) possède deux isomères de position. L'aminobutane (butane possédant une fonction hydroxyle et une fonction amine) peut adopter quatre configurations.

3. Les mystères de la chiralité : le carbone asymétrique.

L'existence de topo-isomères augmente la diversité des molécules construite à partir d'un même jeu d'atomes. Mais ce n'est pas la seule propriété des molécules organiques qui conduit à une diversité quasi-infinie, car une autre propriété, liée à la chimie particulière du carbone peut apparaître : la **chiralité**. Avant d'aborder cette notion à l'échelle des molécules, penchons-nous d'abord sur ce que signifie ce mot avec des exemples plus concrets.

Imaginez-vous un cylindre (Fig. 3, partie 1). Si vous regardez l'image de ce cylindre dans un miroir, vous verrez également un cylindre. Admettons que vous puissiez prendre cette image (comme un objet matériel), et la comparer à l'objet de départ (l'original) : vous vous apercevriez que les deux objets sont identiques. Vous pourriez même les superposer tous les deux sans voir de différence. De la même manière, si vous preniez un objet en forme de L, et que vous observiez son image dans un miroir, vous verriez, en premier lieu, que les deux lettres sont images l'une de l'autre dans un miroir. Si vous ne retournez pas le L, vous ne pouvez pas superposer les deux L. Mais si vous « retournez »

le L « miroir » de 180° , il sera identique à celui du départ. En d'autres termes, vous pourriez les superposer, et ils seraient équivalents. Ceci est dû au fait que ces objets possèdent ce qu'on appelle des « plans de symétrie », qui assurent que, quelles que soient les images d'eux-mêmes que vous obtiendrez dans un miroir, ils **resteront** superposables. C'est bien entendu le cas d'autres objets, comme des carrés, des triangles, ou encore des cercles.

Imaginez maintenant que vous preniez à nouveau le même cylindre de départ (Fig. 1, partie 2), mais que cette fois, vous dessiniez sur sa surface supérieure un L. L'image de cet objet dans un miroir sera également un cylindre, avec un L « miroir » dans « l'autre sens ». Si vous tournez cet objet miroir à 180° , comme vous l'avez fait précédemment, vous remarquerez que, cette fois, le cylindre est identique à lui-même, **mais que le L ne l'est plus**. Vous pourriez tenter de le retourner dans tous les sens, **vous n'arriveriez jamais à retrouver un L superposable à celui de départ**. Le seul moyen de retrouver un L dans « le bon sens » serait de retourner le cylindre, de manière à ce que la face sur laquelle figure le L se retrouve « en bas ». De ce fait, les deux cylindres (celui de départ, et la forme « miroir ») ne sont **pas superposables**. Pour que les deux L soient identiques, vous devez effectuer une autre opération qui consiste à comparer les deux faces marquées en les **apposant**. Le même phénomène apparaît avec un P.

Maintenant, regardez votre main droite. Si vous observez son image dans un miroir, vous vous rendez compte que cette image « miroir » est une main **gauche**. Essayez maintenant de superposer votre main droite et votre main gauche (c'est-à-dire que vous devez superposer vos deux mains *toutes les deux paumes vers le bas et dos de la main vers le haut*). Lorsque vous effectuez cette opération, vous remarquerez que vos doigts ne se superposent pas : par exemple, les deux pouces se trouvent dans des directions opposées, l'index d'une main se trouve au-dessus de l'auriculaire de l'autre, etc. Par contre, vous pouvez facilement **apposer** vos mains (paume contre paume) et ainsi retrouver l'index avec l'index, le pouce avec le pouce, et l'auriculaire avec l'auriculaire.

Vos mains ne sont pas superposables ! On dit que ce sont des objets **chiraux** (prononcer « kiriaux »). La **chiralité** est une propriété des objets qui ne possèdent pas de centre ou de plan de symétrie (les mains, les pieds, etc...)². Généralement, on dit par convention que l'une des deux formes est « gauche » et l'autre « droite ». En termes plus scientifiques, on parle de forme lévogyre (gauche) ou dextrogyre (droite).

Au niveau moléculaire, certains assemblages d'atomes peuvent être chiraux. C'est le cas de beaucoup de molécules organiques. Vous savez qu'un atome de carbone peut avoir jusqu'à 4 liaisons avec d'autres atomes (on dit que sa valence est de 4, voir Chap. 1 et 2). Ces quatre liaisons

² Le mot *chiralité* (prononcer « kiralité ») provient du grec *cheir*, main). On dit d'un objet qu'il est chiral. Les objets qui ne sont pas chiraux sont dits achiraux.

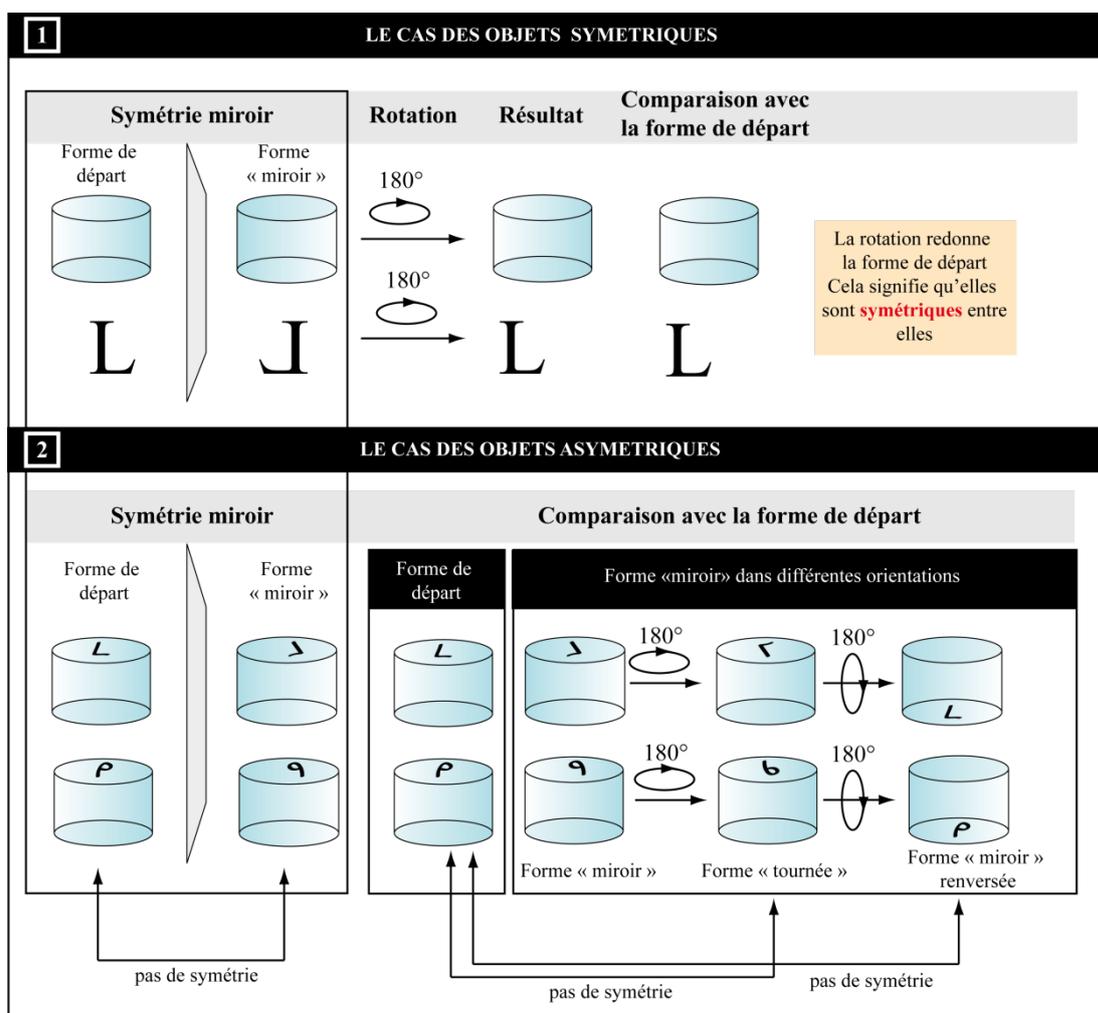


Figure 3 : La notion de la chiralité. Les explications figurent dans le texte (voir § 3).

peuvent impliquer quatre atomes ou groupes d'atomes (groupes fonctionnels) identiques (comme 4 hydrogènes, ou 4 amines, ou 4 hydroxyles). Si c'est le cas, la molécule n'est pas chirale car elle possède plusieurs plans de symétrie. C'est la même chose lorsque vous avez 2 groupes différents et 2 groupes identiques, etc... Par contre, si l'atome de carbone est lié à 4 groupes qui sont tous différents entre eux (Fig. 4), on dit que ce carbone est **asymétrique**, car il ne possède ni centre, ni plan de symétrie.

Cela signifie que, si vous construisiez l'image d'une telle molécule dans un miroir, **elle ne serait pas identique à la molécule de départ**. Autrement dit, les deux molécules seront **chirales** (Fig. 4).

La figure 4 présente deux cas particuliers de molécules dont l'un des carbones au moins est asymétrique. La sérine est un acide aminé (voir Chap. 4), c'est-à-dire que c'est une molécule organique qui possède (entre autres) une fonction amine (NH₂) et une fonction carboxyle (COOH). Ces deux fonctions sont greffées sur un carbone central, sur lequel se trouvent aussi un hydrogène et une fonction -CH₂-OH (hydroxyméthyle). Il existe de ce fait autour de ce carbone

central 4 groupements différents. Il est donc **asymétrique** (et est généralement indiqué par une étoile). La conséquence de cette asymétrie est qu'il peut exister **deux formes de sérine**, la forme **lévogyre** (ou gauche, notée L) et la forme **dextrogyre** (ou droite, notée D). Ces deux formes ne sont pas superposables, et sont dites chirales. On dit que la L-sérine et la D-sérine sont des **énantiomères** (encore appelés **stéréoisomères**). Les deux autres carbones de la molécule de sérine ne sont pas asymétriques (car ils ne sont pas liés à quatre groupements différents). Il faut savoir que, dans le monde vivant, les acides aminés qui constituent les protéines (voir Chap. 4) sont tous de forme L, et *jamais* de forme D.

Un autre exemple est donné, avec la molécule de glucose (C₆H₁₂O₆), qui est un **sucré**. Elle est constituée de 6 carbones, 12 hydrogènes et 6 oxygènes. Remarquez que dans le glucose, 4 carbones peuvent être asymétriques. Il existe donc potentiellement 2⁴ = 16 formes énantiomériques du glucose. Dans les systèmes biologiques actuels, malgré ces 16 formes possibles, il n'en existe que deux (les deux formes présentées), l'une dite L, et l'autre dite D. Les systèmes biologiques n'utilisent que la forme D.

Molécule théorique		Acide aminé (sérine)	
Forme « gauche »	Forme « droite »	Forme « gauche » L-sérine	Forme « droite » D-sérine
Forme lévogyre	Forme dextrogyre	Forme lévogyre	Forme dextrogyre
Sucre (glucose)		LEGENDE	
L-Glucose	D-glucose		Hydrogène
			Carbone
Forme lévogyre	Forme dextrogyre		Oxygène
			Azote
			Atome asymétrique

Figure 4 : Asymétrie et chiralité. Lorsqu'un carbone (en noir) est entouré de 4 groupes différents (ici représentés par 4 atomes de couleurs différentes), il est asymétrique (marqué par une étoile). De ce fait, cette molécule et son image dans un miroir ne sont pas superposables. Les deux molécules sont des objets chiraux et on dit que ce sont des **énantiomères**. La figure présente également l'exemple de la sérine (un acide aminé) et du glucose (un sucre). Dans ce dernier cas, le glucose possède 4 carbones asymétriques (marqués par des étoiles), mais la figure ne présente qu'un exemple relatif au carbone n°5 (étoile bleue). Comme le glucose possède 4 carbones asymétriques, il existe potentiellement 2^4 énantiomères possibles, c'est-à-dire 16 possibilités.

En résumé, une molécule organique peut posséder plusieurs isomères de position, si elle est assez grande et/ou si elle possède des groupements fonctionnels (tels que ceux décrits plus haut), mais aussi des stéréo-isomères lorsqu'elle est dotée d'un carbone asymétrique.

Par exemple, si vous jetez à nouveau un coup d'œil à la **Fig. 2**, vous remarquerez que l'aminobutane possède 4 isomères de position (comme nous l'avons vu). Tous ces isomères ne sont pas chiraux. Le 4-aminobutan-1-ol ne possède pas de carbone asymétrique car ils sont tous liés à deux hydrogènes (deux groupements identiques). Le 4-aminobutan-2-ol (deuxième isomère) possède un carbone asymétrique (le carbone central), qui est lié à un hydrogène (H, en blanc), à un hydroxyle (OH, rouge et blanc respectivement), à un méthyle (CH₃, noir et blancs respectivement), et à un aminométhyle (CH₂NH₂, noir, vert et blancs). Cette

molécule possède donc deux formes énantiomériques (des stéro-isomères). Le 2-aminobutan-1-ol est également chiral, et possède deux énantiomères (le carbone central est asymétrique). Par contre, dans la dernière forme (le 2-aminobutan-2-ol), aucun carbone n'est asymétrique.

4. La découverte de la chiralité.

Toutes les formes vivantes actuellement connues sur Terre sont constituées de structures construites à l'aide de molécules fondées sur la chimie du carbone. L'importance de la chiralité dans le monde vivant est demeurée inconnue jusqu'au XIXe siècle. En réalité, les molécules chirales possèdent des propriétés remarquables, qui avaient été observées à cette époque par des chimistes majoritairement Français (nous allons en parler). La première évidence suggérant que les molécules puissent posséder des propriétés

asymétriques fut découverte en 1801 par René-Just Haüy (1743-1822), qui était cristallographe. Il avait observé que des cristaux de quartz (qui ne sont pas constitués de molécules organiques, mais d'assemblages inorganiques, ou minéraux) pouvaient présenter une forme alors dite *hémihédrique* (chirale, dans le langage courant) (Haüy, 1801). A la même période, Etienne Louis Malus de Miétry (1775-1812), physicien et mathématicien français, découvrit la **lumière polarisée**. Pour comprendre ce qu'est la lumière polarisée, il faut savoir qu'elle existe sous la forme d'ondes électromagnétiques (Fig. 5) dont le plan de propagation est orienté dans une certaine direction. Un **rayon lumineux** correspond généralement à des ondes orientées dans toutes les directions possibles (dont la polarisation est globalement aléatoire). Lorsqu'il est **polarisé** (par un filtre ou un dispositif physique), un rayon lumineux n'est plus constitué que d'ondes dont le plan de polarisation est orienté dans une seule direction privilégiée. Le physicien et astronome François Arago (1786-1853) observa que les cristaux de quartz *hémihédriques*³ pouvaient dévier l'orientation de la lumière polarisée par rapport à son orientation originale (Fig. 5). C'est le cas également de nombreux composés. On parle aujourd'hui de **pouvoir rotatoire**. Cette propriété allait conduire à la découverte des molécules chirales (Gal, 2013).

Le physicien Jean-Baptiste Biot (1774-1862) montra, en 1815, que des composés organiques naturels existant sous forme de solutions (dissous dans l'eau) et non plus sous forme cristalline, pouvaient aussi dévier la lumière polarisée. C'était le cas de beaucoup de composés, tels que le glucose (qu'on appelait alors *dextrose*). C'était également le cas de l'acide tartrique (Fig. 5), un composé retrouvé dans les dépôts au fond des tonneaux de fermentation de vin sous la forme de tartre. Comme le glucose (dextrose) ou l'acide tartrique dévient la lumière polarisée, on les qualifia d'*optiquement actifs*, sans réellement en comprendre l'origine, bien que des hypothèses sur une origine moléculaire fussent couramment proposées (Gal, 2013).

Louis Pasteur (1822-1895), chimiste de formation, étudia les propriétés rotatoires des composés organiques dans le laboratoire d'Antoine Jérôme Balard (1802-1876) à partir de 1847 (Pasteur, 1848). Tout d'abord, il faut préciser que le jeune scientifique avait acquis la certitude, comme beaucoup de chimistes à son époque, que la forme des cristaux issus de la cristallisation d'une molécule est en étroite relation avec la constitution de cette molécule (on dirait aujourd'hui sa structure moléculaire) (Pasteur, 1848). Ainsi, il croyait (et avait raison) que la structure d'une molécule détermine la forme des cristaux qu'elle forme dans des conditions de cristallisation. Il remarqua ainsi que les cristaux de tartrate (ou acide tartrique, un composé sur lequel il travaillait) étaient hémihédres, c'est-à-dire en termes modernes chiraux, et qu'ils étaient orientés « à droite ». Lorsqu'il utilisait ces

cristaux, ou leur forme dissoute, et qu'il mesurait la polarisation de la lumière, il observait qu'elle était déviée « vers la droite » (par rapport à la polarisation originale de la lumière) (Pasteur, 1848).

En 1819, on découvrit un composé issu d'un dépôt de tartrate au fond d'un fût de fermentation à Thann, en Alsace. Louis Joseph Gay-Lussac (1778-1850) avait observé que ce composé, qu'on avait appelé l'acide racémique (du Latin *racemus*, grappe de raisin) possédait *exactement la même formule brute – et donc la même composition atomique – que l'acide tartrique*. Toutes les expériences de l'époque montrèrent que l'acide racémique (aussi appelé paratartrique) avait exactement les mêmes propriétés que l'acide tartrique, à ceci près qu'il *ne déviait pas la lumière polarisée*, ce qui intriguait profondément Pasteur. Il dit d'ailleurs à ce propos (Pasteur, 1848) :

« Chacun sait, en effet, depuis les belles et nombreuses recherches de M. Biot, que beaucoup de substances organiques jouissent de la propriété singulière de dévier à l'état de dissolution le plan de polarisation des rayons lumineux. Chacun sait aussi qu'une des différences capitales entre les tartrates et les paratartrates consiste en ce que l'acide tartrique et les tartrates dévient le plan de polarisation, tandis que l'acide paratartrique [...] ne dévi[e] pas. Il existe même une observation bien curieuse [...] relative à cette différence entre les deux sels. Le paratartrate et le tartrate [...] ont la même composition chimique [...]. Mais le tartrate dissout tourne le plan de la lumière polarisée, et le paratartrate est indifférent. »

Pasteur se procura des échantillons de cet étrange acide racémique auprès de Charles Kestner, qui dirigeait le vignoble de Thann (Pasteur, 1848; Pasteur, 1850), et observa les cristaux de ce composé à la loupe. Il remarqua alors qu'ils n'étaient pas simplement *hémihédres* droits, comme dans le cas de l'acide tartrique, mais qu'ils étaient *hémihédres* droits et gauches (Pasteur, 1848), impliquant que les deux formes pouvaient exister. En triant les cristaux, et en les séparant, il montra que les cristaux *hémihédres* droits, une fois dissous dans l'eau et soumis à la lumière polarisée, déviaient la lumière à droite, tandis que les cristaux *hémihédres* gauches la déviaient à gauche (comme pour l'acide tartrique). Un mélange des deux cristaux ne déviait pas la lumière une fois dissout. Il en conclut que, puisque l'une des deux formes déviait la lumière dans un sens, et la seconde dans l'autre sens, lorsque les deux formes se trouvaient *ensemble* en solution, les deux effets se compensaient, et donnaient l'impression que l'acide paratartrique ne déviait pas la lumière, alors qu'en réalité, chacune des deux formes en était capable. Puisque la dissymétrie observée entre les deux formes de cristaux est à l'origine de différences dans la polarisation de la lumière, il imagina que ces différences avaient pour origine une *dissymétrie moléculaire* (Pasteur, 1848), c'est-à-dire qu'une propriété devait exister à l'échelle atomique et moléculaire, pour expliquer ces différences qui se manifestaient à notre échelle.

³ Les cristaux hémihédriques correspondent à des formes géométriques en trois dimensions. Ils ont la propriété d'être chiraux. Ainsi, il existe des cristaux « droits » et des cristaux « gauches ». Dans ce cas, le quartz n'a pas de structure chirale, mais ses cristaux en ont. C'est un cas particulier.

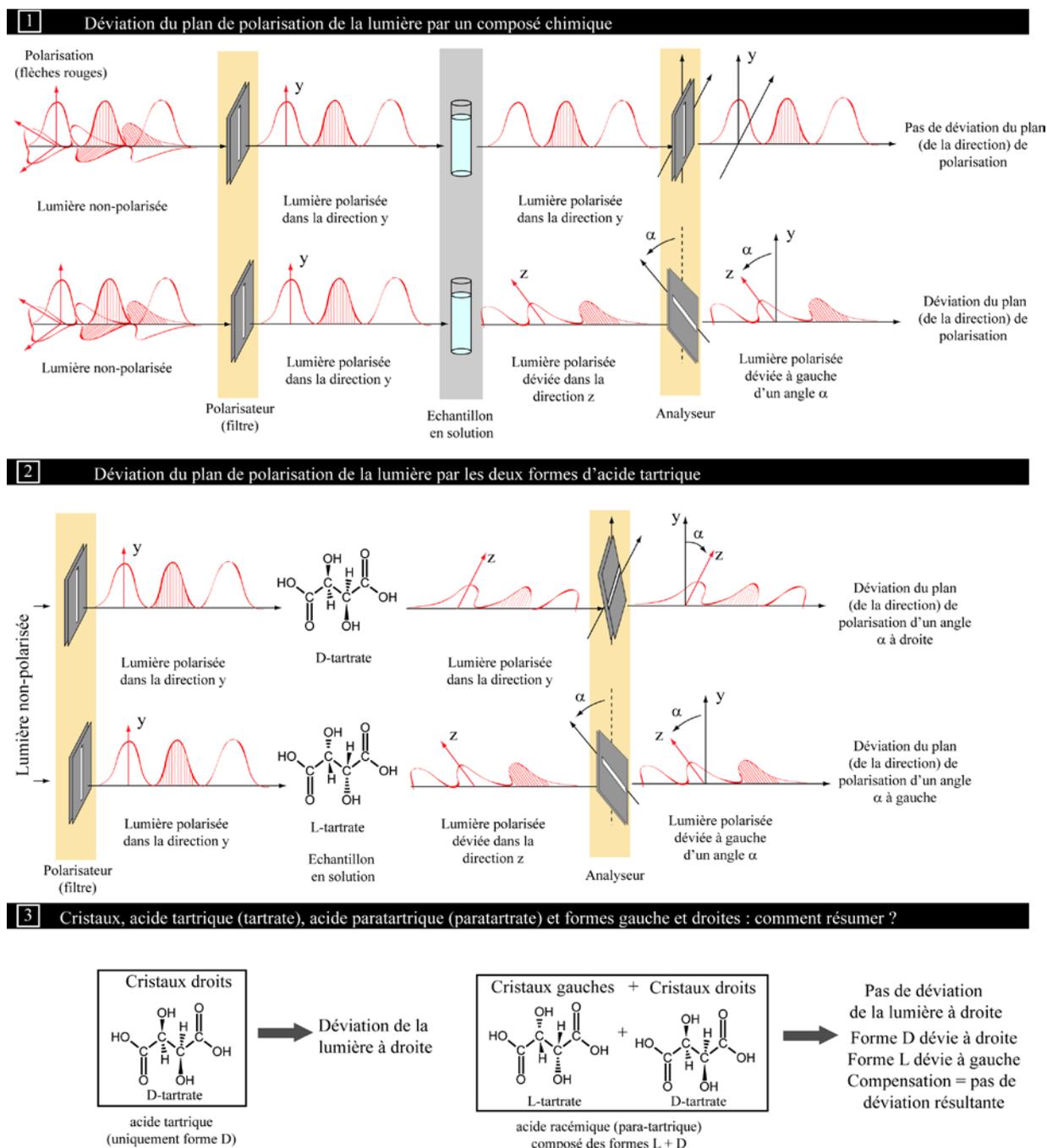


Figure 5 : Déviation de la lumière polarisée. (1) Les rayons lumineux sont constitués d'ondes électromagnétiques (en rouge) qui possèdent toutes des plans de polarisation (flèches rouges pour la direction de ces plans) aléatoires entre elles. Cette lumière n'est donc *pas polarisée*. En utilisant un polariseur (qui est en fait un filtre), on peut sélectionner les ondes dont le plan de polarisation suit une seule direction particulière. On dit que la lumière est **polarisée**. Si cette lumière polarisée passe à travers un échantillon (un cristal, une solution), elle peut ne pas être affectée (premier cas), ou, au contraire, être influencée (second cas). Dans ce second cas, le plan de polarisation de la lumière change (d'un angle α qu'on peut mesurer). Ce changement de direction de la polarisation empêche la lumière de passer à travers l'analyseur situé à la fin du montage. Il s'agit également d'un filtre, qui ne laisse passer que des ondes polarisées dans une certaine direction. Si la polarisation de la lumière change par rapport au départ (cas n°2), elle ne pourra pas passer à travers l'analyseur. Pour que cela soit possible, il faut « tourner » l'analyseur jusqu'à ce qu'il soit dans une orientation compatible avec la direction du plan de polarisation de la lumière. Alors elle peut passer. Il suffit de mesurer l'angle avec lequel on a tourné l'analyseur pour connaître l'angle avec lequel la polarisation de la lumière a changé. Il existe des substances qui ne dévient pas la lumière polarisée, et d'autres qui sont capables de dévier la lumière polarisée. (2) Lorsqu'on utilise comme échantillon une substance (acide tartrique, ou tartrate) composée de deux formes énantiomériques différentes, on peut mesurer que l'une des deux formes dévie la lumière à droite, tandis que l'autre dévie le plan de polarisation de lumière polarisée à gauche. L'angle de déviation est **le même**, mais pas leur sens. Dans le cas de l'acide tartrique, la forme L dévie la lumière à gauche, et la forme D à droite. Ce n'est pas toujours aussi simple, et parfois, des formes L dévient la lumière à droite, et les formes D à gauche, tout dépend de la composition atomique du composé étudié. (3) L'acide tartrique (encore appelé tartrate lorsqu'il se trouve en solution) est une molécule de forme D, qui forme des cristaux « droits » et dévie la lumière à droite. C'est la première forme découverte par Pasteur. L'acide racémique (ou para-tartrique) est en réalité un **mélange** de D-tartrate (normal) et de L-tartrate (et donc un mélange de deux énantiomères). Ils sont présents en proportions égales. Ainsi, comme la forme D dévie le plan de polarisation d'un certain angle sur la droite, et la forme L du même angle, mais sur la gauche, les deux déviations se compensent exactement, et le plan de polarisation final est le même que celui de la lumière incidente de départ, créant l'illusion que l'acide racémique (L- et D-tartrate mélangés) ne dévie pas la lumière.

« *N'est-il pas évident maintenant que la propriété que possèdent certaines molécules de dévier le plan de polarisation a pour cause immédiate, ou du moins est liée de la manière la plus étroite à la dissymétrie de ces molécules ?* » (Pasteur, 1848)

Un peu plus tard, Pasteur eut l'intuition et proposa que l'origine de la chiralité dans les molécules devait probablement venir de l'arrangement des atomes qui les constituent. A l'époque, la manière dont les atomes se lient entre eux et s'arrangent dans l'espace n'était pas encore connue. Il imagina ainsi que les atomes composant la molécule d'acide tartrique pouvaient s'organiser selon une géométrie intrinsèquement chirale, pouvant donner naissance à deux formes miroirs (qu'on dirait aujourd'hui énantiomériques). Pour cela, il proposa un arrangement tétraédrique ou hélicale. Nous savons aujourd'hui que c'est un arrangement tétraédrique autour du carbone qui conduit à l'apparition de l'asymétrie, lorsque les 4 groupes qui le substituent sont différents, ce qui en dit long sur l'intuition formidable dont jouissait Pasteur (Gal, 2013).⁴

L'existence d'autres composés *dissymétriques* vint par la suite, et Pasteur lui-même identifia plusieurs molécules naturelles dont il mit en évidence l'existence de deux formes chirales (le camphre, la morphine, etc...). Cependant, l'importance de la chiralité dans les mécanismes biologiques ne fut mise en évidence que plus tard. En effet, après avoir travaillé en tant que chimiste, Pasteur quitta Paris pour Dijon, puis Strasbourg (de 1848 à 1853), pour ensuite se rendre à Lille en 1854. Pendant cette période, il travailla beaucoup sur la fermentation (dans le cadre d'études portant notamment sur la vinification). Le physicien Jean-Baptiste Biot avait profondément influencé Pasteur quant à l'idée de l'importance de la dissymétrie moléculaire pour la vie (Pasteur, 1848), et il s'en convainquit rapidement lorsqu'il montra, une fois de retour à Paris, en 1857, que l'acide racémique (composé de deux formes « miroirs » d'acide tartrique) pouvait être fermentée (par un microorganisme qu'il identifia comme une « levure »). Cependant, parmi les deux formes moléculaires, seule l'une des deux était utilisée, tandis que l'autre demeurait intacte, impliquant que les formes vivantes n'utilisaient que la forme droite et étaient incapables de faire de même avec la forme gauche. En termes modernes, on dirait que les organismes sont énanti-sélectifs (ils n'utilisent qu'une seule des deux formes possibles d'une molécule chirale) (Pasteur, 1857; Pasteur, 1858).

Le chimiste italien Arnaldo Teofilo Piutti (1857-1928), né cette même année, découvrit entre 1885 et 1886, que, dans des extraits de plantes, deux formes d'un même acide aminé pouvaient exister *naturellement*. Il s'agissait de l'asparagine (voir Chap. 4). Ce fut le premier exemple de l'existence de formes énantiomériques d'un même acide

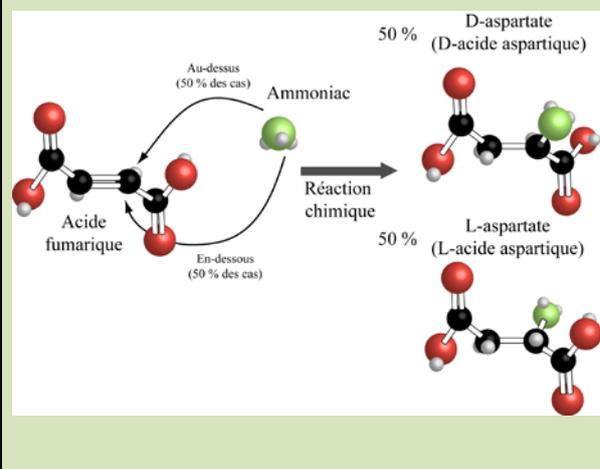
aminé. A cette période, un autre chimiste, l'allemand Hans Pringsheim (1876-1940), postula que, étant donnée la très grande abondance de l'asparagine de forme gauche (L-asparagine) dans les extraits de plante, la forme droite (D-asparagine) devait être issue d'un processus chimique parasite, et émit l'hypothèse que seuls les acides aminés de forme L étaient trouvés naturellement chez les organismes vivants (du moins dans le cas de l'asparagine). Toutefois, Piutti démontra que ce n'était pas le cas, et que, même si la L-asparagine est très majoritaire, la D-asparagine existe également (de l'ordre de 0,05 % chez les plantes).

Écart 2 – Mélange racémique.

Considérons une molécule quelconque **chirale**. Lorsqu'il existe autant de forme L que de forme D, on dit que le mélange énantiomérique des deux formes de cette molécule est **racémique** (probablement en souvenir de la découverte de la chiralité avec l'acide racémique par Pasteur).

De manière intéressante, lorsqu'un composé chimique se trouve sous une forme énantiomérique, s'il subit une réaction chimique, il peut la perdre, et passer dans la forme miroir. Par exemple, une forme L, après une réaction chimique, peut devenir D, et inversement. Plus exactement, et pour être rigoureux, il faudrait plutôt dire qu'un carbone asymétrique peut passer d'une configuration L à une configuration D par réaction chimique.

Il existe également des molécules **achirales** (qui ne sont pas chirales). En subissant une réaction chimique, elles peuvent devenir chirales. En solution (dans l'eau ou tout autre solvant), lorsque ce genre de réaction se produit, les produits obtenus sont deux énantiomères L et D d'une même molécule, généralement trouvés dans le mélange final en proportions **racémiques**, c'est-à-dire avec autant de formes L que de formes D. Lors de la réaction de l'acide fumarique avec l'ammoniac, on peut obtenir l'acide aspartique (un acide aminé). Selon que l'ammoniac réagit avec le carbone 1 par « au-dessus » ou par « en-dessous », la fonction amine (NH₂) résultante dans la molécule finale se trouvera « au-dessus » (vers vous) ou « en-dessous » (vers le bas). Ces deux acides aspartiques sont des énantiomères L et D. *Ainsi, une molécule achirale peut devenir chirale par réaction chimique*. En dehors du monde vivant, ce processus est aléatoire, et conduit à un mélange **racémique** (un mélange **50/50**). Dans le monde vivant, c'est différent, à cause de l'existence d'enzymes (protéines) qui catalysent toujours l'addition « d'un même côté » d'une molécule substrat.



⁴ Le carbone asymétrique fut finalement formellement proposé en 1874 par J. H. Van't Hoff (1852-1911), un chimiste Néerlandais, et par Joseph Achille Lebel (1847-1930), un chimiste Français. C'est Lord Kelvin qui proposa finalement, en 1894, un demi-siècle après la découverte de Pasteur, le terme de *chiralité*.

Aujourd'hui, nous savons que les formes de vie rencontrées actuellement sur Terre sont fondamentalement énantio-sélectives. En effet, tous les sucres utilisés pour construire les nucléotides (voir **Chap. 4**) composant l'ADN ou l'ARN sont de configuration D. En ce qui concerne les acides aminés, Arnaldo Teofilo Piutti était dans le vrai : la vie utilise à la fois les formes L et les formes D des acides aminés. Cependant, les études qui ont été au cours du XXe siècle ont clairement montré qu'elles n'étaient pas équivalentes. **Les 20 acides aminés utilisés pour la construction des protéines** (voir **Chap. 4**, Fig. 5 : glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, phénylalanine, tyrosine, tryptophane, sérine, cystéine, thréonine, proline, histidine, acide aspartique, acide glutamique, asparagine, glutamine, lysine, arginine et méthionine) **sont toujours de forme L chez tous les organismes du monde vivant**. Les acides aminés de forme D servent à la construction d'autres types de molécules biologiques, notamment impliquées dans l'édification de la paroi des bactéries, qui soutient toute leur architecture, mais aussi dans la synthèse de molécules antibiotiques ou de composés toxiques destinés à combattre leurs compétiteurs en milieu naturel.

5. L'importance de la chiralité en biologie.

Dans le monde des cellules, à une échelle microscopique que nous ne pouvons pas appréhender facilement, tous les phénomènes que nous observons sont issus de mécanismes d'ordre moléculaire. Lorsque nous goûtons certains aliments, nous sentons par exemple leur goût par l'intermédiaire de protéines produites par les cellules des papilles de la langue. Ces protéines (voir **Chap. 5**, §3) se trouvent à la surface des cellules, et sont appelées des récepteurs. Les protéines possèdent des structures complexes dont nous ne discuterons pas ici, mais dans le cas des récepteurs, comme ceux du goût, elles possèdent des régions dédiées à la reconnaissance des molécules de l'environnement. Le principe est le même pour l'odorat. Ainsi, si vous goûtez de la poudre de L-asparagine, comme l'a fait, en son temps Arnaldo Teofilo Piutti (1887), vous ne sentirez aucun goût, ni aucune saveur particulière. En revanche, la D-asparagine est douce et sucrée. Si le récepteur responsable de cette sensation vous permet de reconnaître la D-asparagine, et non la L-asparagine, c'est parce que son site de reconnaissance ne peut accommoder que la première et non la seconde. En d'autres termes, si le site de reconnaissance d'un récepteur fait la différence entre deux molécules chirales (qui possèdent les mêmes propriétés à tous points de vue, sauf en termes de géométrie spatiale), c'est parce qu'il possède, lui aussi, une géométrie chirale, capable de reconnaître uniquement la version D, et non la version L.

Les enzymes, qui sont des protéines capables d'utiliser des molécules (des substrats), de les positionner entre elles, et de favoriser (catalyser) une réaction chimique entre eux, pour optimiser et accélérer la formation des produits de la réaction, sont également énantio-sélectives. La glucokinase,

une enzyme capable de reconnaître le glucose, et d'y ajouter un groupe phosphate (voir **Chap. 4**, **Fig. 3**) pour ensuite permettre l'utilisation de ce sucre pour produire de l'énergie dans la cellule, fait la distinction entre le D-glucose et le L-glucose. Là aussi, elle est énantio-sélective. Vous avez vu que l'ajout d'ammoniac sur le fumarate (voir **Encart 2**) conduit généralement à l'obtention de formes L et D de l'acide aspartique en solution, lorsque la réaction est faite de manière abiotique (sans vie). Si vous utilisez une enzyme (l'aspartate ammonia lyase), capable d'utiliser le fumarate, et de lui greffer une fonction NH₂ (grâce à l'ammoniac), selon le même principe, *elle ne produira que le L-aspartate* (ou L-acide aspartique). Ceci est dû au fait que l'enzyme n'effectue pas la réaction chimique à proprement parler (cette réaction est *déjà* possible normalement), mais elle est capable, en revanche, de reconnaître l'acide fumarique et l'ammoniac, et de les positionner tous les deux à l'intérieur d'un site présents à l'intérieur de sa structure (le site actif). Ainsi, l'ammoniac se trouvera *toujours* « en-dessous » de l'acide fumarique, et, de ce fait, la réaction conduira *toujours* à l'obtention du L-acide aspartique.

Les processus biologiques sont très souvent énantio-sélectifs ou produisent des composés dont l'énantiomérisation est contrôlée. Quant à savoir d'où cette particularité est venue, les débats font encore rage au sein de la communauté scientifique, à la fois chez les astronomes (astrochimistes), chez les chimistes, chez les biologistes moléculaires et autres spécialistes. Il serait beaucoup trop long de parler de cet aspect des choses dans ce chapitre, mais nous aborderons quelques éléments de réponse dans le chapitre suivant, qui s'intéressera, cette fois, à l'apparition et à l'existence de molécules organiques dans l'espace, notamment au sein des météorites et des comètes.

REFERENCES

- Gal, J., Cintas, P. (2013) Early history of the recognition of molecular biochirality. *Top Curr Chem*. 2013, Vol. 333, pp. 1-40.
- Gutman, I. (2008) The chemical formula C_nH_{2n+2} and its mathematical background. *The Teaching of Mathematics*. 2008, Vol. XI, 2, pp. 53-61.
- Häuy, R-J. (1801) *Traité de Minéralogie*. Conseil des Mines, Paris, 1801.
- Pasteur, L. (1848) Mémoire sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline et la composition chimique, et sur la cause de la polarisation rotatoire. *CR Séances Acad Sci*. 1848, Vol. 26, pp. 535-538.
- Pasteur, L. (1857) Mémoire sur la fermentation alcoolique. *C R Séances Acad Sci*. 1857, Vol. 45, pp. 1032-1036.
- Pasteur, L. (1858) Mémoire sur la fermentation de l'acide tartrique. *C R Séances Acad Sci*. 1858, Vol. 46, pp. 615-618.
- Pasteur, L. (1850) Recherches sur les propriétés spécifiques des deux acides qui composent l'acide racémique. *Ann Chim Phys*. 1850, Vol. 28, 3, pp. 56-99.

