

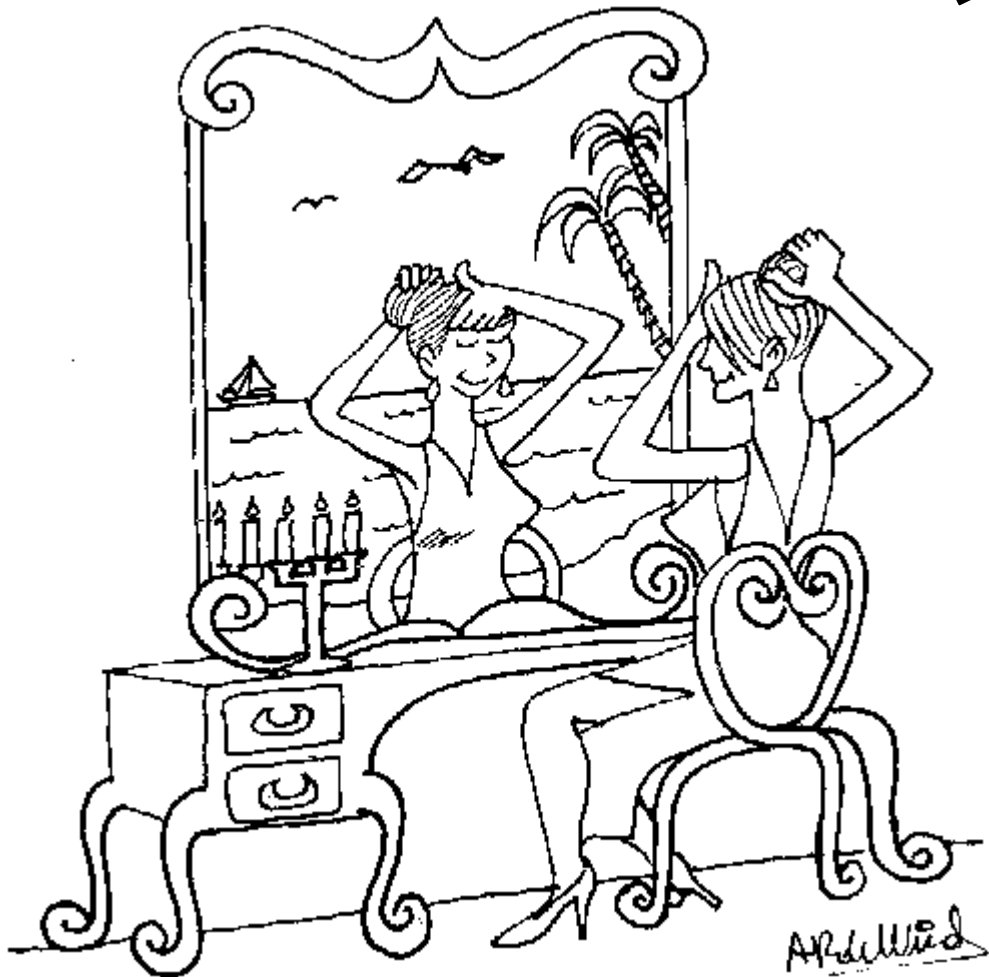
Francisco Ferrer

Catégorie paramédicale
Biologie médicale A. Couvreur

Printemps des sciences 2007

- Sciences extrêmes -

Enantiomères, effets d'enfer!



Enantiomères, effets d'enfer!

Composition et réalisation

Les étudiants de 1^{ère} biologie médicale,
et tout particulièrement
Virginie Soares, Jennifer De Coster,
Lionel Dumonceau, Philippe Guerlache, Antoine Yacoub

encadrés par

Nathalie Defacqz,
Brigitte Dutrieue,
Christophe Panier

dans le cadre de

l'UER de biologie médicale

Biologie médicale A. Couvreur
Catégorie paramédicale
Haute Ecole Francisco Ferrer

Illustrations

En couverture : Roland Dewind

Dans le fascicule : Antoine Yacoub

Table des matières

Enantiomères, effets d'enfer !.....	1
Image dans le miroir ! ... ou les aspects chimiques !	3
<i>Chiralité et énantiomères</i>	<i>3</i>
<i>Extraction d'une huile essentielle : le limonène.....</i>	<i>7</i>
Thalidomide : double face ! ... ou les aspects biologiques !	9
Et ça ne se voit pas ! ... ou les aspects physiques !.....	11
<i>Polarisation de la lumière</i>	<i>11</i>
<i>Pouvoir rotatoire</i>	<i>12</i>
<i>Mise en évidence : un polarimètre simplifié.....</i>	<i>12</i>
<i>L'expérience de Pasteur</i>	<i>14</i>
Jeux	15
Lexique	19
Références	22



Inspiré des « Femmes en blancs », Bercivici et Cauvin, Dupuis.

Enantiomères, effets d'enfer !

Chacun sait que le monde du vivant est construit sur la chimie du carbone. Lorsqu'un tel atome porte quatre substituants distincts, il existe en fait deux molécules identiques et pourtant différentes! Une gauche et une droite aux effets parfois extrêmes... Savez-vous pourquoi?

Nos étudiants de première année vous invitent dans le paradis des objets chiraux et vous montrent que se tromper de forme peut parfois conduire à l'enfer! Mais, comment les reconnaître?

Au fil d'un parcours au travers des mondes de la chimie, de la biologie et de la physique, ce feuillet tente de vous apporter quelques éléments de réponse.

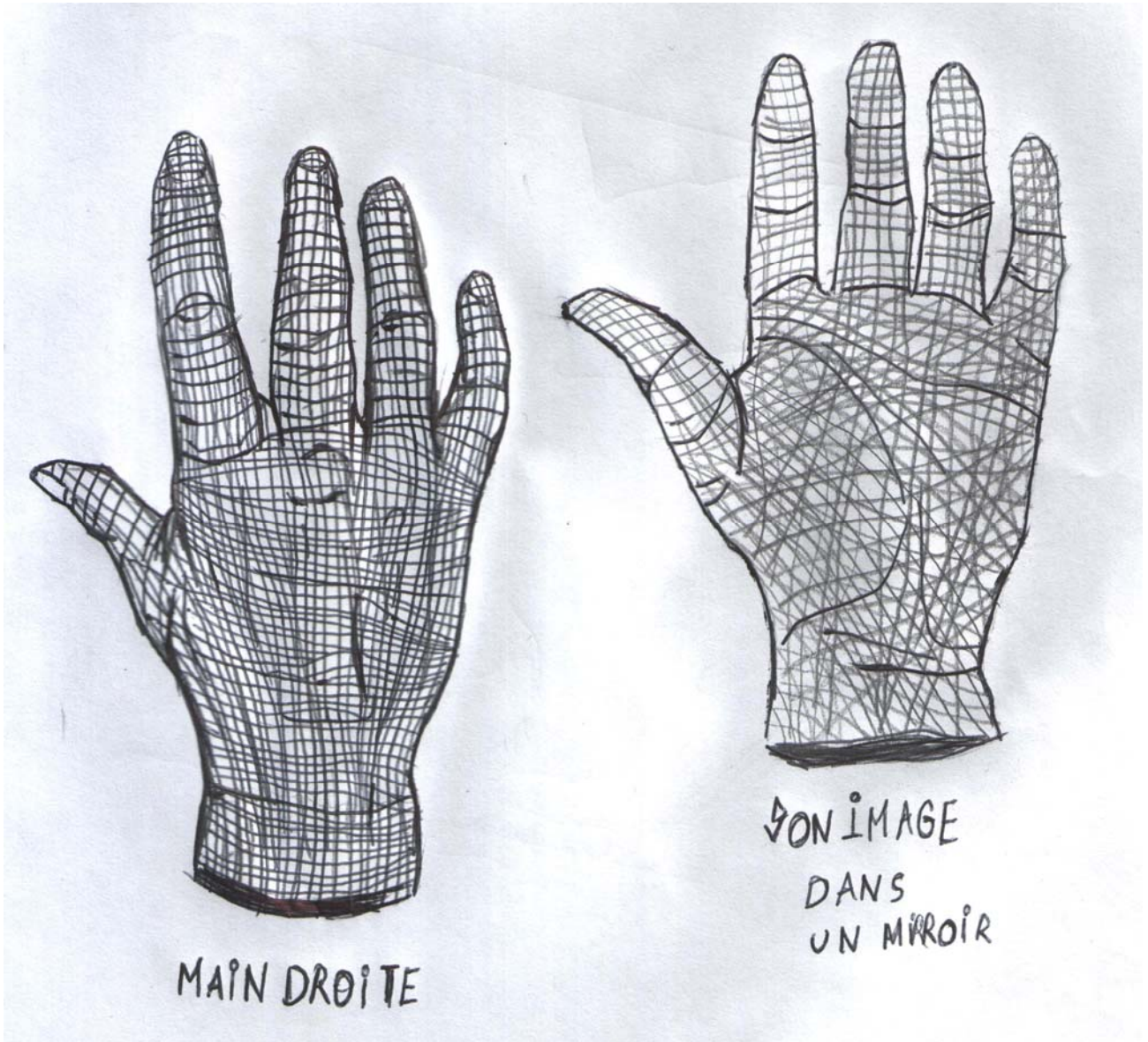


Image dans le miroir !

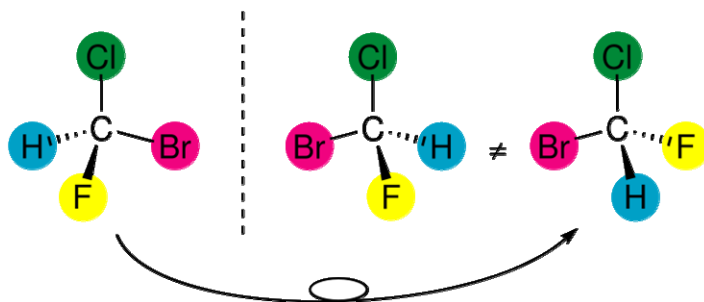
...ou les aspects chimiques !

Chiralité et énantiomères

La chiralité est un concept important en chimie organique ainsi qu'en biochimie car beaucoup de molécules présentes dans l'organisme vivant et dans la nature sont des molécules chirales.

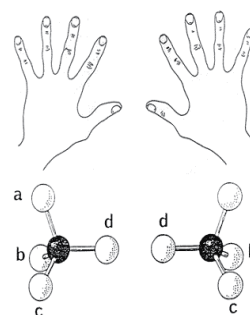
Il existe, au niveau moléculaire, deux possibilités d'agencement de quatre groupements différents autour du carbone. Cette possibilité peut engendrer, au niveau macroscopique, des propriétés fondamentalement différentes.

Un carbone qui porte quatre groupements différents est un **carbone chiral**.

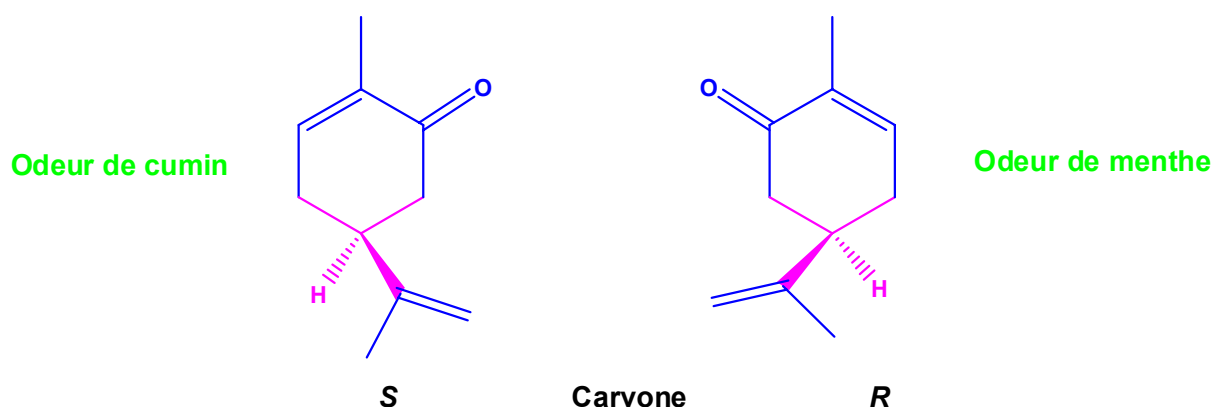


Une molécule qui n'est pas identique à son image dans un miroir constitue un type particulier de stéréoisomère appelé **énantiomère**. Les énantiomères sont images l'un de l'autre dans un miroir mais ne sont pas superposables.

Un grand nombre de composés de la vie de tous les jours présentent cette caractéristique comme les mains ou une coquille d'escargot... En fait, tout objet qui ne présente pas de plan de symétrie est un objet chiral. Avant tout, nos mains ne se superposent pas et sont donc chirales. Il en est de même des gants : le joueur de base-ball droitier ne peut emprunter le gant d'un joueur gaucher; des chaussures, difficiles à inverser; des escaliers à colimaçon : celui qui tourne à droite n'est pas superposable à celui qui tourne à gauche !



Les énantiomères présentent les mêmes propriétés physiques et chimiques, mis à part leur pouvoir rotatoire. On peut dès lors considérer qu'ils correspondent à un même corps pur. En revanche, les propriétés biologiques et pharmacologiques de deux énantiomères sont souvent différentes. Par exemple, les deux énantiomères de la carvone ont une odeur tout à fait différente, de cumin ou de menthe. Le limonène présente les mêmes caractéristiques. Celles-ci ainsi que son extraction seront présentées dans la section suivante. Ceci s'explique par le fait que les récepteurs olfactifs situés dans le nez humain sont chiraux et enregistrent des odeurs différentes avec les énantiomères de certaines paires !

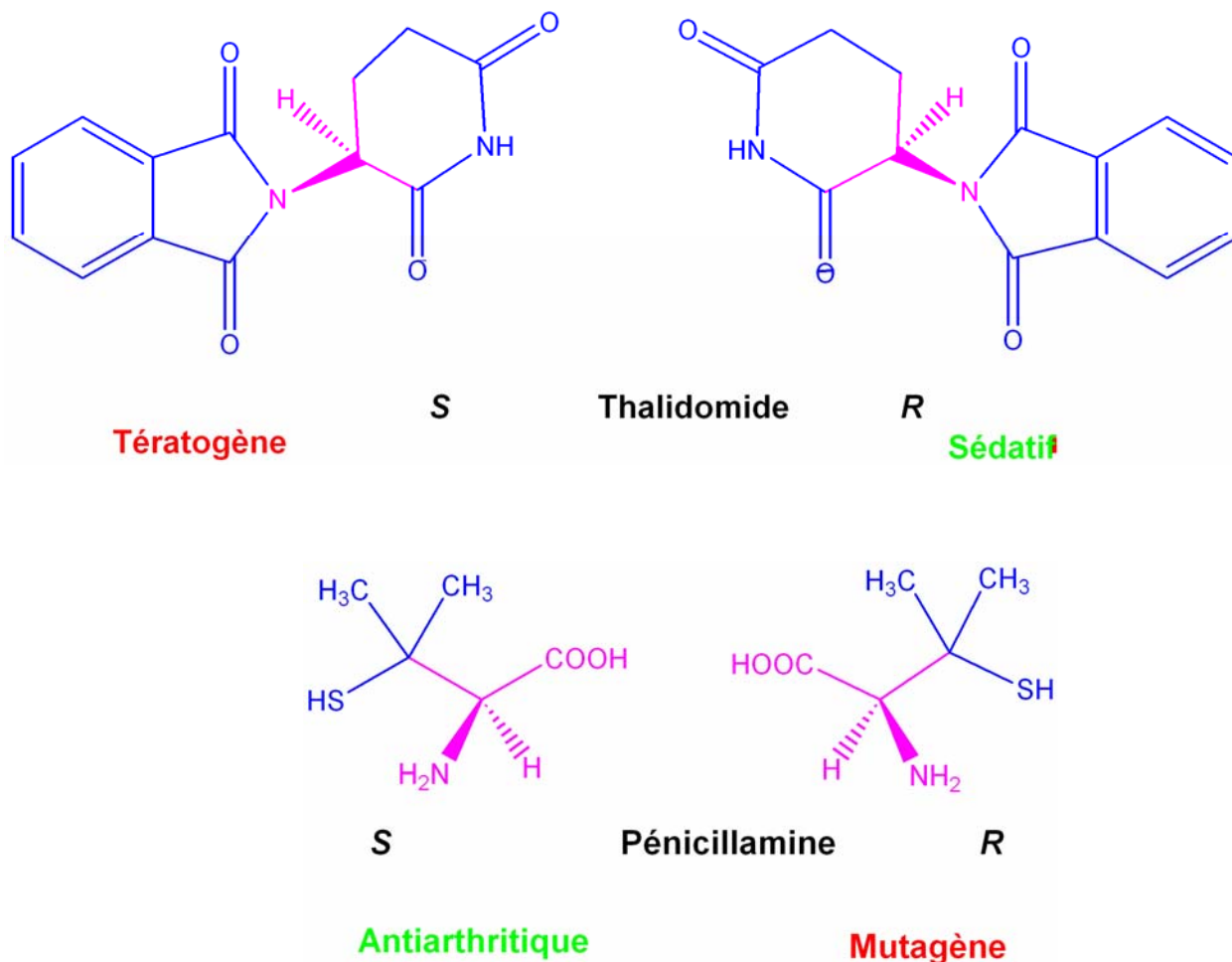


Ceci a une importance considérable dans l'industrie pharmaceutique : les médicaments chiraux obtenus par synthèse se présentent sous forme d'un mélange racémique. Or, en général, seul un énantiomère est capable d'interagir avec le récepteur adéquat.

Que se passe-t-il alors ?

- Soit l'autre énantiomère erre dans l'organisme en n'exerçant aucun effet;
- Soit il interagit avec un autre récepteur en donnant lieu à des effets secondaires parfois indésirables.

En voici deux exemples dont la tristement célèbre thalidomide :



Trois méthodes permettent l'obtention d'un seul énantiomère :

→ **La synthèse asymétrique :**

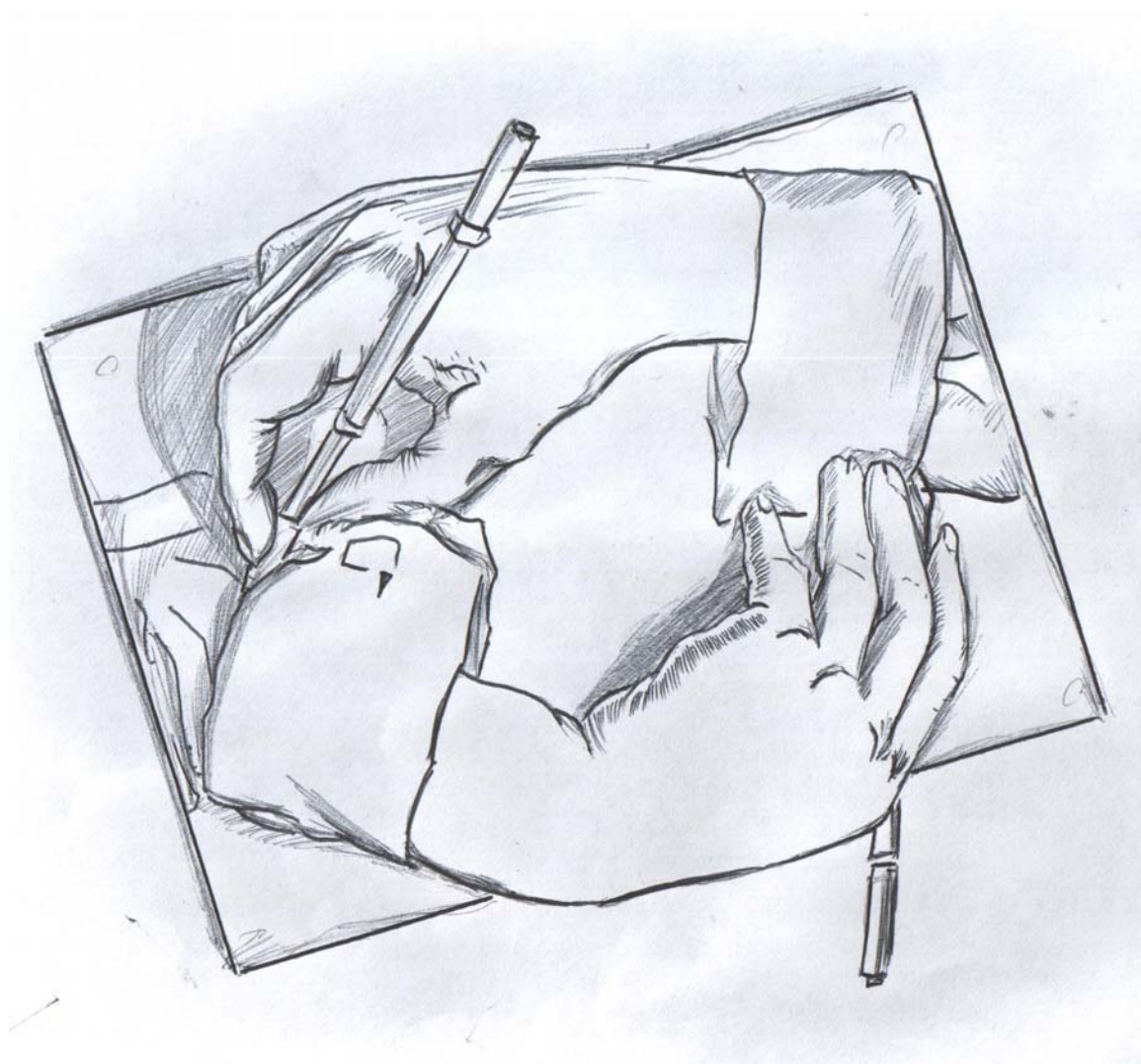
Synthèse d'un produit chiral à partir d'un précurseur achiral sans recours à des dédoublements de produits ou d'intermédiaires racémiques.

→ **Le dédoublement :**

Séparation d'un racémique en ses composants énantiomères. Les agents de dédoublement sont souvent des produits naturels.

→ La chromatographie chirale :

Cette technique relativement récente, utilisée à l'échelle industrielle, consiste à utiliser la chromatographie liquide haute performance avec une phase stationnaire chirale. La chromatographie consiste en un ensemble de procédés, applicables à des mélanges moléculaires ou ioniques, basés sur des différences de distribution des solutés entre une phase stationnaire, généralement dispersée, et une phase mobile continue, les deux phases étant mises en contact intime et à contre-courant.

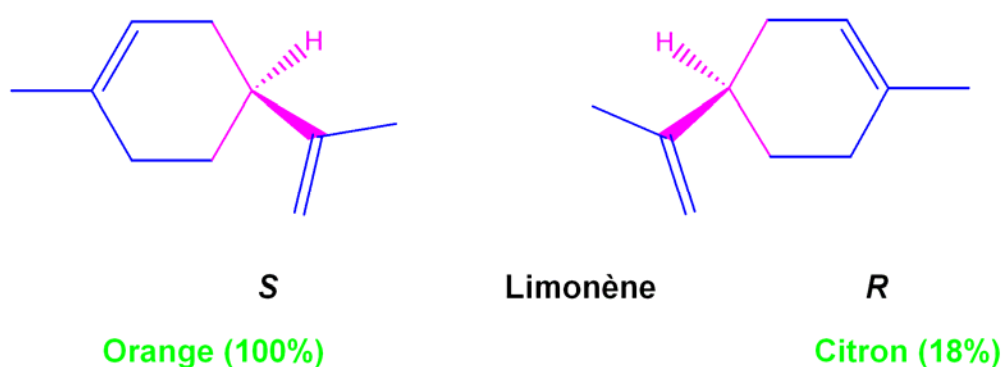


Inspiré de « Les mains qui se dessinent », MC Escher

Extraction d'une huile essentielle : le limonène

Les énantiomères, malgré de si petites différences structurales, peuvent engendrer des propriétés macroscopiques totalement différentes : de tels composés peuvent avoir des effets drastiquement différents, comme par exemple la thalidomide (voir section précédente).

Au laboratoire, nous pouvons procéder à l'extraction du limonène à partir du citron et de l'orange et caractériser ces énantiomères par mesure de leur pouvoir rotatoire



Manipulations :

Réactifs

- 6 oranges ou 8 citrons

Mode opératoire

- Introduire 200 ml d'eau dans un berlin et chauffer au bec bunsen jusqu'à ébullition ;
- Laver soigneusement les fruits afin d'éliminer au maximum les produits de conservation. Râper les fruits tout en veillant à ne pas entraîner la peau blanche et à ne garder que le zeste ;

- Lorsque l'eau est arrivée à ébullition, retirer le bec bunsen. Introduire le zeste dans l'eau bouillante et laisser macérer pendant 5 minutes. Ensuite, verser dans le récipient réservé au mixer et moudre jusqu'à l'obtention d'une purée ;
- Verser la décoction dans un ballon à distiller de 500 mL (veiller à bien rincer le berlin ayant contenu la purée avec un peu d'eau – ces eaux de lavage sont ajoutées au contenu du ballon à distiller) et monter l'appareil à distiller. Surmonter le ballon d'une tête de distillation et d'un thermomètre. Relier la tête de distillation au réfrigérant (arrivée d'eau par le bas) ;
- L'accord du professeur sera demandé avant de passer à l'étape de chauffage ;
- Porter le mélange à ébullition (feu doux). Recueillir 50 ml de distillat dans une éprouvette graduée. Il est constitué de 2 phases : l'huile surnageante, à forte odeur fruitée, et l'eau ;
- A l'aide d'une pipette, prélever l'huile et déposer dans un tube à essai.
- Ajouter une pointe de spatule de MgSO_4 , prélever à nouveau avec une pipette et déposer dans une petite éprouvette graduée ;
- Mesurer le volume de limonène obtenu.

La détermination de l'excès énantiomérique peut être réalisée par mesure du pouvoir rotatoire de chaque échantillon.

Thalidomide : double face !

...ou les aspects biologiques !

« Je suis un bébé Softénon et si je n'ai ni bras ni jambes, c'est à cause d'un médicament : la **Thalidomide**. »

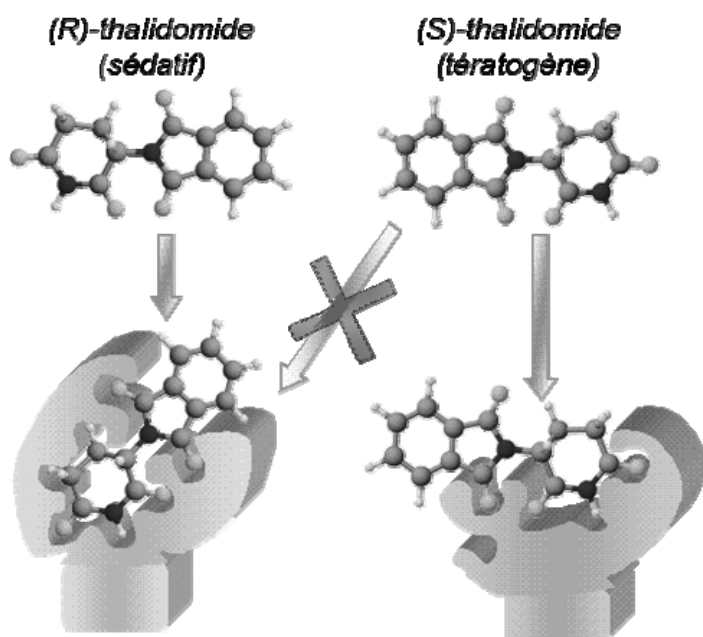
A la fin des années 50, ce médicament a été prescrit aux femmes enceintes comme sédatif et antiémétique mais les effets secondaires furent tragiques.

Les effets tératogènes sur le développement du fœtus furent principalement causés par une interférence de la molécule avec le développement des vaisseaux sanguins, provoquant une phocomélie.



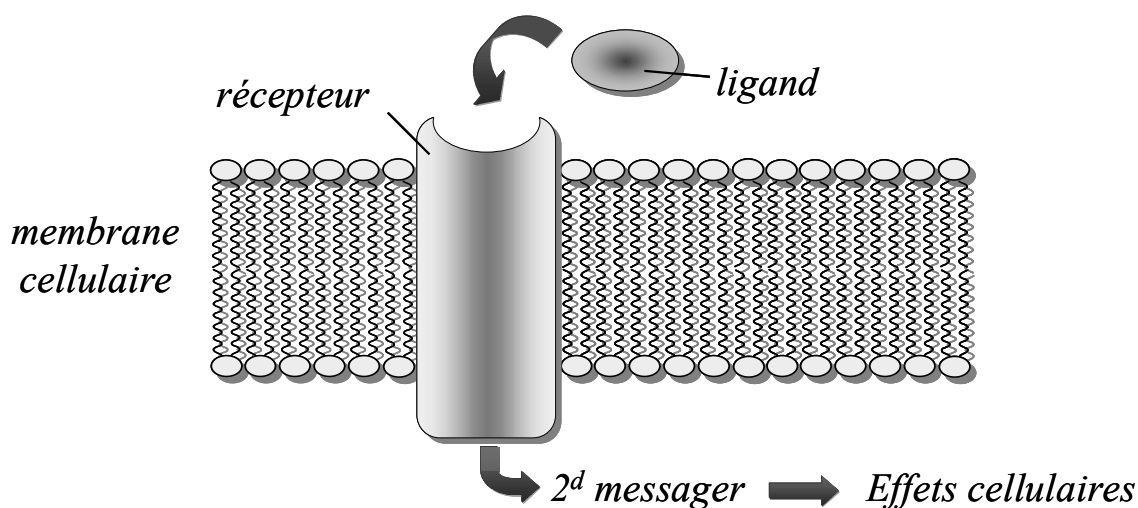
Ce médicament se présentait sous la forme d'un mélange racémique dont seul un des deux énantiomères (R) pouvait interagir correctement avec son

récepteur. L'autre forme (S) a pu traverser le placenta et se lier avec un autre récepteur, tout à fait différent, pour provoquer des effets tératogènes.

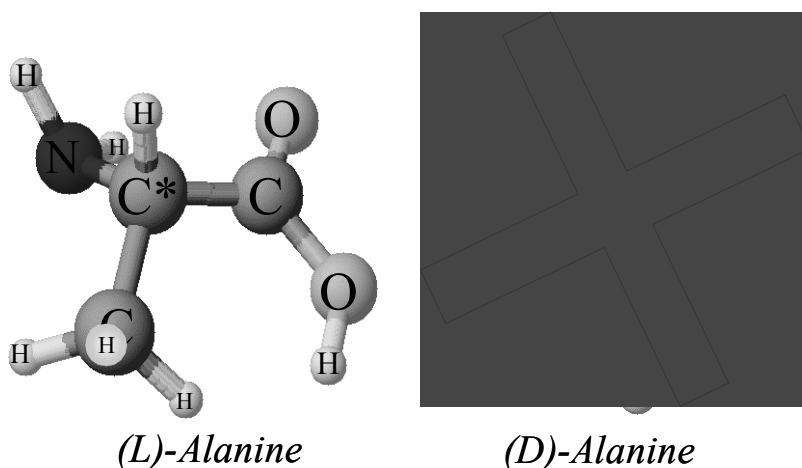


Aujourd'hui, les chercheurs ont mis au point un procédé, la synthèse asymétrique qui consiste à ne synthétiser qu'un seul des deux énantiomères. La thalidomide est à nouveau utilisée comme médicament mais dans des cas très réduits comme le traitement des myélomes résistant à la chimiothérapie.

Un récepteur est une protéine enchâssée dans la membrane plasmique de la cellule (transmembranaire) et qui présente, du côté extracellulaire, un site de fixation dans lequel un messenger chimique (par exemple un médicament) peut s'emboîter et activer le récepteur qui transmet le message à l'intérieur de la cellule.



Dans la nature, de très nombreuses réactions sont énantiospécifiques, ce qui permet à la cellule de ne fabriquer qu'un seul énantiomère. Ainsi, on ne retrouve dans les cellules eucaryotes que des acides aminés de forme L.



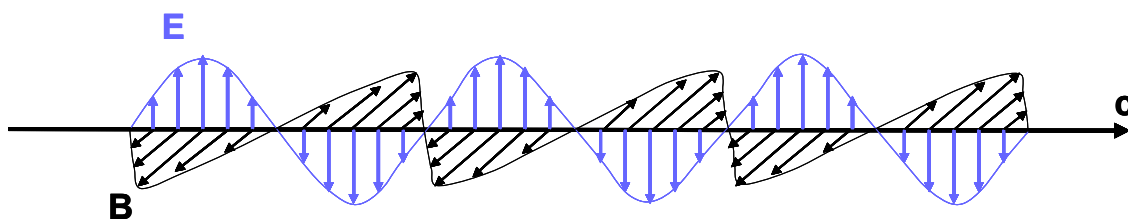
Et ça ne se voit pas !

...ou les aspects physiques !

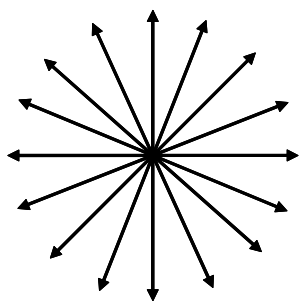
Comment mettre en évidence la différence entre deux énantiomères, autrement qu'en provoquant aléatoirement des effets biologiques bénéfiques ou néfastes ? La réponse peut venir de la physique en utilisant une propriété de la lumière : la polarisation.

Polarisation de la lumière

La lumière est une onde électromagnétique. Elle résulte de l'oscillation d'un champ électrique **E** et d'un champ magnétique **B**, avec $\mathbf{E} \perp \mathbf{B}$. Les champs oscillent dans le plan \perp à la vitesse de propagation c .



Lorsqu'on regarde le champ **E** dans le plan \perp c , c-à-d face à la lumière, pour la lumière non polarisée (comme la lumière naturelle), le champ **E** oscille dans toutes les directions tandis que pour la lumière polarisée, le champ **E** oscille dans une direction privilégiée.



Lumière naturelle, non polarisée.



Polarisation verticale.



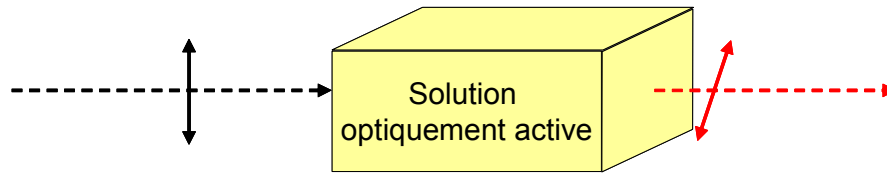
Polarisation horizontale.

L'œil humain ne voit pas de différence entre la lumière polarisée et non polarisée!

Pouvoir rotatoire

Le pouvoir rotatoire est la propriété qu'ont certains composés en solution de faire **tourner** le champ **E** de la lumière qui les traverse.

C'est le cas des énantiomères.



Les composés faisant tourner **E** vers la gauche sont dits lévogyres !
(ex : fructose, sorbose, D-acide tartrique).

Les composés faisant tourner **E** vers la droite sont dits dextrogyres !
(ex : saccharose = "sucre blanc", L-acide tartrique).



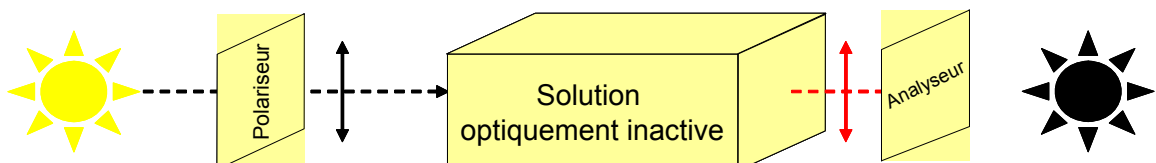
L'œil humain ne voit toujours pas de différence entre ces deux lumières!

Mise en évidence : un polarimètre simplifié

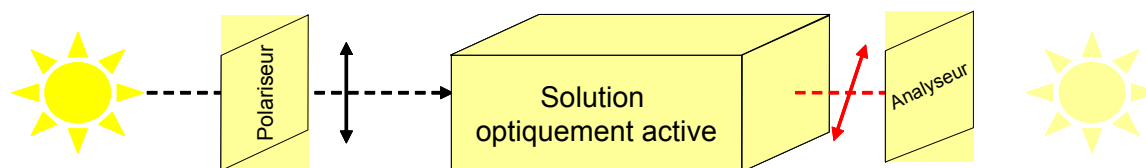
Un polariseur est un filtre qui sélectionne une direction particulière pour **E** : sa direction de polarisation.

Après passage par un polariseur, la lumière naturelle donne de la lumière polarisée.

Si on croise les directions de polarisation de deux polariseurs placés successivement sur le trajet de la lumière, il y a extinction du faisceau de lumière.



Le polarimètre est composé de deux polariseurs croisés, le polariseur et l'analyseur. La substance à analyser est placée entre les deux polariseurs.



Si la substance est optiquement active, il n'y a plus d'extinction. Celle-ci peut être rétablie en faisant tourner l'analyseur et ainsi déterminer si la substance est lévogyre ou dextrogyre.

L'œil humain peut observer l'extinction du faisceau lumineux!

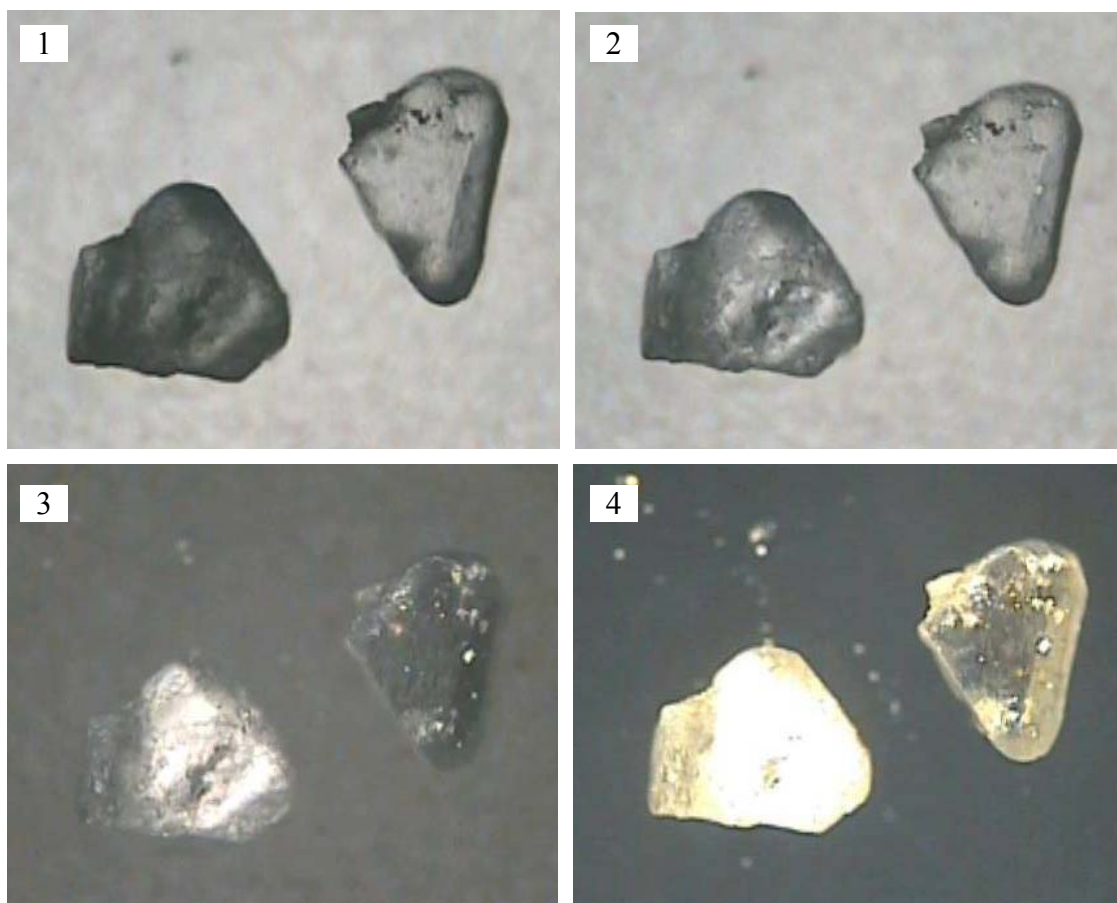
La technique permet de plus, à partir de l'angle mesuré de déduire la concentration d'une solution. En effet, le pouvoir rotatoire, α , est proportionnel à l'épaisseur de solution traversée par la lumière, ℓ , à la concentration de soluté optiquement actif, c , ainsi qu'à son pouvoir rotatoire spécifique $[\alpha]_t^\lambda$. La relation est donnée par $\alpha = [\alpha]_t^\lambda \ell c$.

Le travail de l'œil humain est plus sensible à une comparaison directe de différence de luminosité, les polarimètres professionnels utilisent un prisme de Nichols (ou lame demi-onde) placé sur la moitié du faisceau lumineux. L'observation se fait au travers d'un oculaire qui présentera dès lors deux plages de lumière. La rotation de l'analyseur qui amènera les deux plages à une luminosité identique donnera l'angle de rotation correspondant au pouvoir rotatoire de la substance étudiée.

Observation des cristaux d'acide tartrique

Pasteur a étudié les propriétés cristallines de l'acide tartrique et à découvert une petite différence de symétrie entre deux cristaux ayant pourtant une composition et des propriétés chimiques identiques. Après avoir triés les cristaux sur base de leur différence géométrique, il les a mis en solution dans un polarimètre et a observé qu'ils avaient des pouvoirs rotatoires opposés. Le lien entre pouvoir rotatoire et structure cristalline était mis en évidence !

Les photos ci-dessous, réalisées au laboratoire, montrent deux cristaux d'acide tartrique correspondant aux deux énantiomères. Les cristaux sont placés entre deux filtres polariseurs dont on a fait varier l'angle entre les directions de polarisation. On observe le passage ou non de la lumière au travers de l'un ou l'autre cristal (1, 3, 4) ou des deux en même temps (2) mettant en évidence des pouvoirs rotatoires différents pour les deux cristaux présentés.

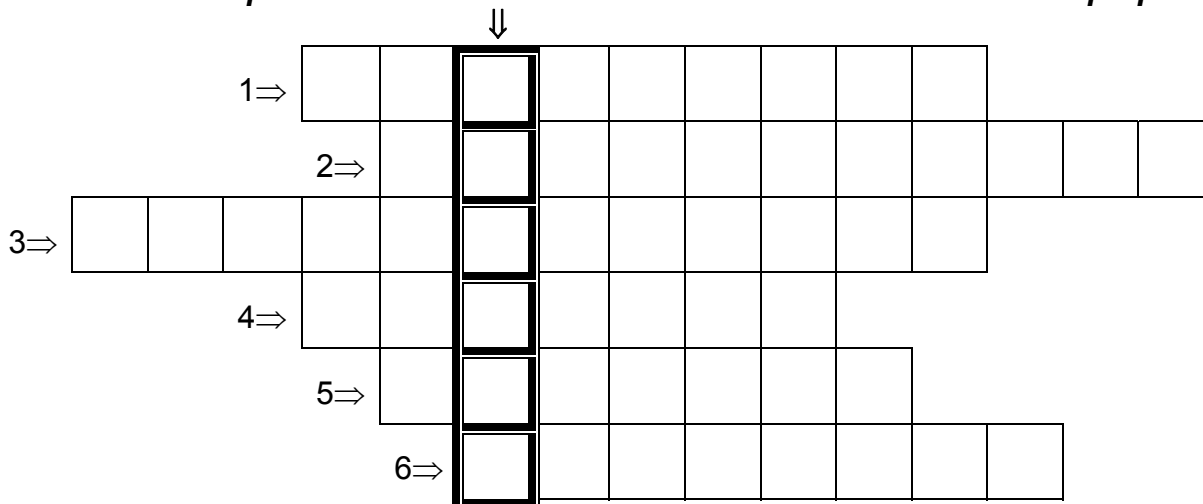


Jeux

Mot caché

D'après Virginie Soares

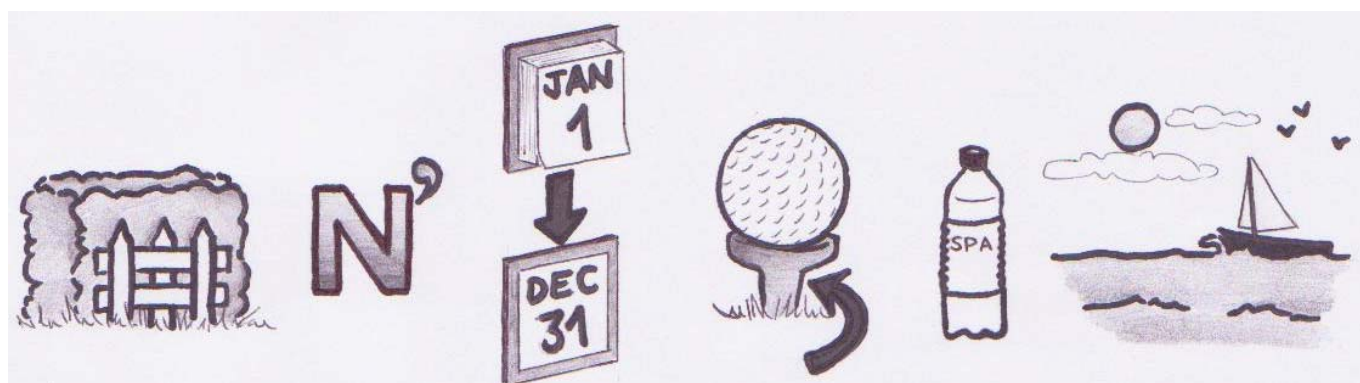
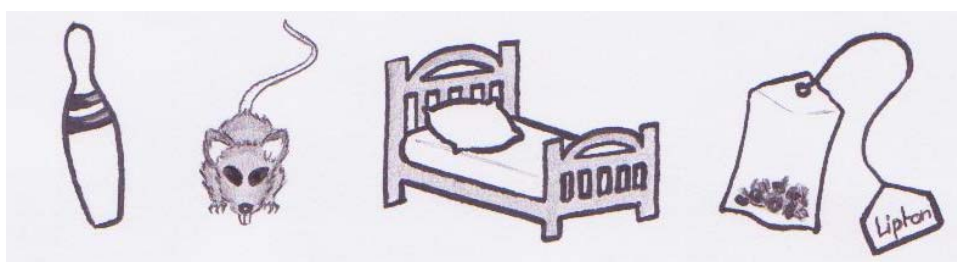
Se dit d'un composé existant sous deux formes dotées d'une activité optique



1. Se dit d'un mélange formé de deux énantiomères en quantités égales.
2. Sédatif doux prescrit aux femmes enceintes provoquant de graves malformations chez les nouveaux-nés.
3. Nom désignant deux formes d'un composé non-superposable à son image.
4. Substance dont l'un des énantiomères caractérise l'odeur du cumin et l'autre, celle de la menthe verte.
5. Homme qui découvrit les énantiomères en 1848 par observation des cristaux d'acide tartrique provenant de fûts de vin.
6. Substance dont des énantiomères caractérisent l'odeur d'orange et l'autre, celle du citron.

Rébus

D'après Virginie Soares



Sudoku

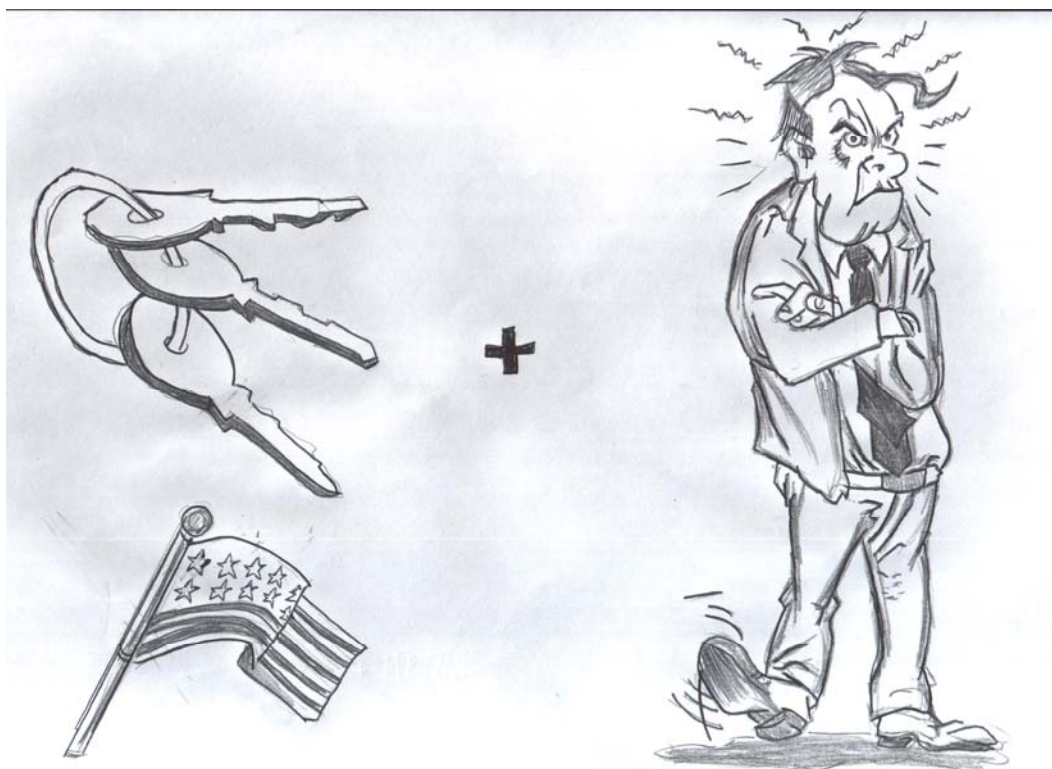
D'après Philippe Guerlache

En partant des lettres déjà inscrites, vous devez remplir la grille de manière à ce que : chaque **ligne**, chaque **colonne**, chaque **carré de 3*3** contiennent une seule fois le mot RACEMIQUE.

R	C	M					A	
						E	U	
	E			A	E			R
	R		I					Q
	U	A	E	C			I	
	E	E		Q	M			
E			U			R		
			Q		E	U	M	
				R			Q	A

Rébus

D'après Antoine Yacoub



Mot mystère

D'après Jennifer De Coster

Enigme : Ils sont l'image l'un de l'autre dans un miroir en 12 lettres.

Mots à composer avec les lettres restantes après avoir trouvé tous les mots de la liste dans la grille.

P	O	L	A	R	I	M	E	T	R	E	S
S	E	C	R	U	O	S	E	E	L	■	R
N	O	■	N	E	■	A	L	M	I	N	A
O	P	F	■	T	T	U	■	I	G	■	C
I	P	R	T	P	C	H	I	R	A	L	E
T	O	A	■	E	I	■	O	O	N	M	M
A	S	Y	L	C	N	E	■	I	D	■	I
T	E	O	■	E	N	O	B	R	A	C	Q
O	M	N	R	R	E	■	N	S	X	■	U
R	■	T	E	R	A	T	O	G	E	N	E

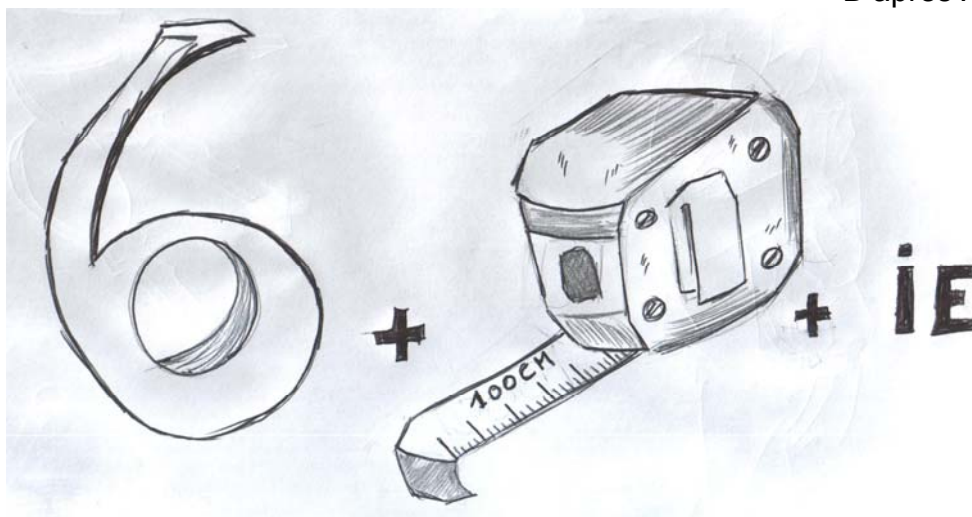
Axe
Carbone
Chirale
Ligand
Miroir

Molécule
Opposé
Polarimètres
Racémique
Rayon

Récepteur
Rotations
Softénon
Source
Tératogène

Rébus

D'après Antoine Yacoub



Solutions des jeux

Mot caché

1⇒	R	A	C	E	M	I	Q	U	E					
		2⇒	T	H	A	L	I	D	O	M	I	D	E	
3⇒	E	N	A	N	T	I	O	M	E	R	E	S		
		4⇒	C	A	R	V	O	N	E					
		5⇒	P	A	S	T	E	U	R					
		6⇒	L	I	M	O	N	E	N	E				

Rébus p 15 :

Quille – rat – lit – thé : chiralité

Haie – n' – an – tee – eau – mer : énantiomère

Sudoku

R	C	M	E	U	Q	I	A	E
A	Q	E	R	I	C	E	U	M
U	E	I	M	A	E	Q	C	R
M	R	C	I	E	U	A	E	Q
Q	U	A	E	C	R	M	I	E
I	E	E	A	Q	M	C	R	U
E	I	Q	U	M	A	R	E	C
C	A	R	Q	E	E	U	M	I
E	M	U	C	R	I	E	Q	A

Mots mystère : énantiomères

Rébus p 16 :

Key – rôle : chirale

Rébus p 17 :

Six – mètre – ie : symétrie

Lexique

Antiémétique : médicament qui agit contre les nausées et les vomissements.

Asymétrique : Absence de tout élément de symétrie (une structure asymétrique est chirale).

Auxiliaire chiral : Molécule chirale utilisée dans une synthèse asymétrique pour contrôler la formation d'une nouvelle unité chirale.

Azéotrope : Se dit d'un mélange liquide qui bout à température fixe en gardant une composition fixe.

Chiralité : Du grec « *kheir* », la main. Propriété géométrique qui caractérise un objet ayant une image dans un miroir qui ne lui est pas identique. Par exemple, la main droite et la main gauche ne sont pas équivalentes et sont images l'une de l'autre dans un miroir.

Dédoublement : Opération permettant d'isoler un énantiomère à partir d'un mélange racémique.

Dextrogyre : Se dit des composés qui font tourner le plan de polarisation de la lumière dans le sens des aiguilles d'une montre.

Diastéréoisomérisation : Toute stéréoisomérisation autre que l'énantiomérisation.

Éléments de symétrie : Point, droite ou plan autour desquels on effectue une opération qui ramène le système en coïncidence avec lui-même. La chiralité est incompatible avec certains éléments de symétrie.

Énantiomères : Molécules chirales images l'une de l'autre dans un miroir.

Énantiospécifique : Une réaction est dite stéréospécifique si des réactifs qui ne diffèrent que par leur stéréochimie sont transformés préférentiellement ou exclusivement en des produits qui ne diffèrent que par leur stéréochimie.

Si la relation de stéréoisomérisie entre les produits est une relation d'énantiomérisie, la relation est dite énantiospécifique.

Entraînement à la vapeur ou hydrodistillation : Méthode d'extraction ou de séparation de certaines substances organiques, basées sur l'existence d'un azéotrope de température d'ébullition inférieure aux points d'ébullition des deux composés purs pris séparément. Cette technique s'applique aux substances peu ou pas miscibles à l'eau.

Excès énantiomérique : $ee (\%) = [(R - S) / (R + S)] \times 100$. Il est nul pour le mélange racémique et de 100% pour un énantiomère pur, où R et S sont le pourcentage de R et de S respectivement.

Foetus : stade du développement qui succède à l'embryon jusqu'à la naissance. Chez l'être humain, le foetus se développe à partir de la huitième semaine de grossesse, stade où les principaux organes vitaux sont formés.

Lévogyre : Se dit des composés qui font tourner le plan de polarisation de la lumière dans le sens opposé aux aiguilles d'une montre.

Limonène : Hydrocarbure de la famille des terpènes, qu'on rencontre dans les essences de citron, de l'orange...

Mélange racémique : Mélange équimoléculaire de deux énantiomères.

Myélome : cancer du sang touchant les cellules du système immunitaire telles que les lymphocytes B.

Récepteur : Protéine, le plus souvent membranaire, sur laquelle se lie spécifiquement un neurotransmetteur, une hormone ou plus généralement un ligand induisant une réponse cellulaire.

Stéréoisomères : Isomères qui ne diffèrent que par la position de leurs atomes dans l'espace.

Thalidomide : Médicament vendu durant les années 1950 à 1960 chez les femmes enceintes pour combattre les nausées matinales (antiémétique) et d'autres symptômes. Plus tard, on découvrit son effet tératogène sur le développement fœtal.

Phocomélie : Malformation durant la grossesse aboutissant à un individu ectromélien (arrêt de développement d'un ou de plusieurs membres) se caractérisant par une atrophie des membres aboutissant en quelque sorte à l'implantation directe des mains et des pieds sur le tronc.

Placenta : annexe embryonnaire caractéristique des mammifères placentaires et dont le rôle est, d'une part, d'apporter à l'embryon et au fœtus les nutriments et le dioxygène et, d'autre part, d'évacuer leurs déchets comme le dioxyde de carbone ou l'urée.

Polarisation : propriété des ondes électromagnétiques (et plus spécialement de la lumière) de présenter une répartition privilégiée de l'orientation des vibrations qui la composent.















Polariseur : filtre sélectionnant une direction particulière de polarisation.

Polarimètre : appareil permettant de mettre en évidence le pouvoir rotatoire d'une solution, de mesurer l'angle de rotation qu'elle induit et sa nature lévogyre ou dextrogyre.

Sédatif : Substance exerçant une action dépressive sur le système nerveux central qui entraîne un apaisement, une relaxation, une réduction de l'anxiété, une somnolence...

Tératogène : Se dit de toute substance pouvant provoquer un développement anormal de l'embryon et conduisant par là même à des malformations.

Références

-  Chimie pharmaceutique, De Boeck, 2002
-  Kagan, H. La synthèse asymétrique de composés optiquement actifs, L'actualité chimique, Novembre – décembre 2003.
-  Le petit Larousse, grand format 2003.
-  Markò, I.; Antoine-Gnagnarella, A. ; Millet, W, Travaux Pratiques de Chimie Organique, *Université catholique de Louvain*, **1999-2000**.
-  McMurry, J.; Chimie Organique – Les grands principes – Cours et exercices corrigés, Dunod, 2000.
-  Patrick G. L. Chimie pharmaceutique, *de Boeck*, **2001**
-  [http://fr.wikipedia.org/wiki/Chiralit%C3%A9_\(chimie\)](http://fr.wikipedia.org/wiki/Chiralit%C3%A9_(chimie))
-  <http://www.savoirs.essonne.fr/dossiers/la-vie/biologie-genetique/article/type/0/intro/des-molecules-a-double-facette/chapitre/des-molecules-dites-chirales/>
-  <http://www.faidherbe.org/site/cours/dupuis/enantio.htm#prophys>
-  <http://www.dsi.cnrs.fr/BO/2001/06-01/431-bo0601-termesdelastereochemie.htm>
-  <http://www.iut-lannion.fr/LEMEN/MPDOC/CHIMIE/Chimie1/CHROMLIQ.HTM>
-  http://www.futura-sciences.com/comprendre/g/definition-teratogene_2010.php Patrick.
-  http://fr.wikipedia.org/wiki/Entra%C3%AEnement_%C3%A0_la_vapeur
-  <http://www.memo.fr/Dossier.asp?ID=481>

**Conception : HEFF-U.E.R.
Biologie Médicale**