

Des goûts et des odeurs

Les molécules se reconnaissent

Université de Liège, Htes Ecoles Vésale et Charlemagne
C. Devillé, I. George, B. Joris, C. Houssier, A. Paris

(Printemps des Sciences 2003)

INTRODUCTION

Notre Univers est constitué d'atomes associés entre eux pour former des molécules présentes dans notre corps et notre environnement sous forme de mélanges plus ou moins complexes dans lesquels notre organisme devra sélectionner, reconnaître, les molécules qu'il doit assimiler pour se nourrir, dont il doit se protéger pour éviter d'être intoxiqué, qu'il doit ingérer pour se soigner contre diverses maladies, ...

Les organes du goût et de l'odorat jouent un rôle important dans ce processus. Le choix de la bonne structure moléculaire est aussi capital pour une action efficace et aussi peu toxique que possible des médicaments.

Nous approcherons cette problématique dans ce parcours du Printemps des Sciences, en considérant d'abord le goût des aliments, l'odeur de divers parfums puis passerons à la reconnaissance moléculaire par les enzymes et à la description du rôle de la dissymétrie moléculaire (chiralité) dans ce contexte.

1. Les aliments nous interpellent :

Les aliments que nous ingérons pour l'entretien et le développement de notre organisme sont le plus souvent des mélanges complexes de substances d'origine végétale et animale. Ils contiennent principalement des nutriments, mais des arômes, des additifs alimentaires et parfois des contaminants peuvent aussi être présents. Les aliments peuvent se présenter sous des états très divers, liquide, solide, crémeux, divisé, mélangé, cuit, sec, glacé....



photo extraite du magazine *Food Engineering & Ingredients*, 28, p4, fév. 2003

a) Nos sens nous guident et nous protègent :

Nous ne mangeons pas n'importe quoi. Nous avons appris à reconnaître les substances qui peuvent nous nourrir et qui, de plus, nous apportent un certain plaisir lors de la dégustation. **Nos cinq sens** interviennent dans la décision de porter à la bouche et ensuite, d'avaler l'aliment. Nos sens nous guident et nous protègent.

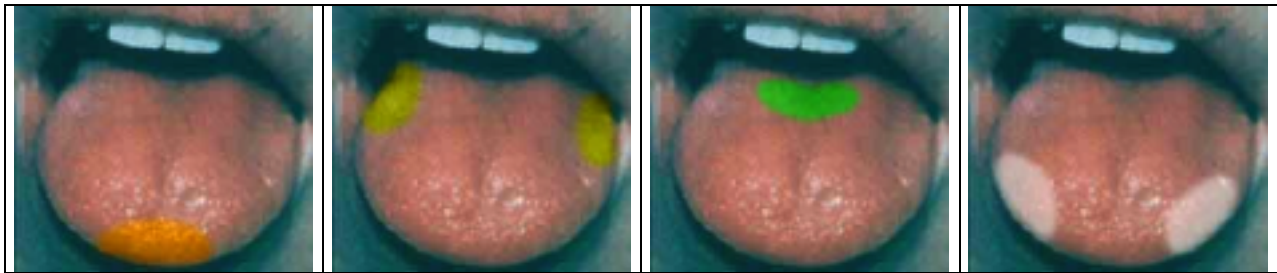
Nous possédons des récepteurs spécifiques pour percevoir les odeurs et arômes et les goûts, nous permettant de plus d'identifier les aliments. La connaissance de leur mécanisme de fonctionnement est très importante ; ce point sera développé ci-dessous.

L'industrie alimentaire doit produire des aliments sains, bons nutriments, attirants et agréables et si possible qui soient rapidement identifiés comme tels par le consommateur. Pour ce faire l'industriel utilise divers moyens. Il améliore **les techniques de transformation et de conservation** (cuisson sous vide, emballage sous atmosphère modifiée par exemple). Il utilise des **additifs**, certains préservant la qualité hygiénique et nutritionnelle (les conservateurs et antioxydants), d'autres conférant ou restituant des propriétés organoleptiques (les colorants,

édulcorants, exhausteurs de goût, texturants) et **des arômes**. Pour mettre au point un nouveau produit et pour contrôler sa production, il dispose de techniques comme **l'analyse sensorielle** ou **la chromatographie en phase gazeuse**, utilisée pour l'analyse des constituants de l'arôme.

b) Nous possédons des récepteurs spécifiques pour les goûts et les odeurs :

La gustation, comme l'odorat, est un sens chimique puisqu'elle nécessite que la substance soit dissoute pour être goûtée. Une grande partie des sensations attribuées au goût sont en fait dues à l'olfaction. De plus, malgré le grand nombre de saveurs que nous croyons discerner, il n'existe que 4 saveurs primaires : salé, sucré, amer et acide.



doux

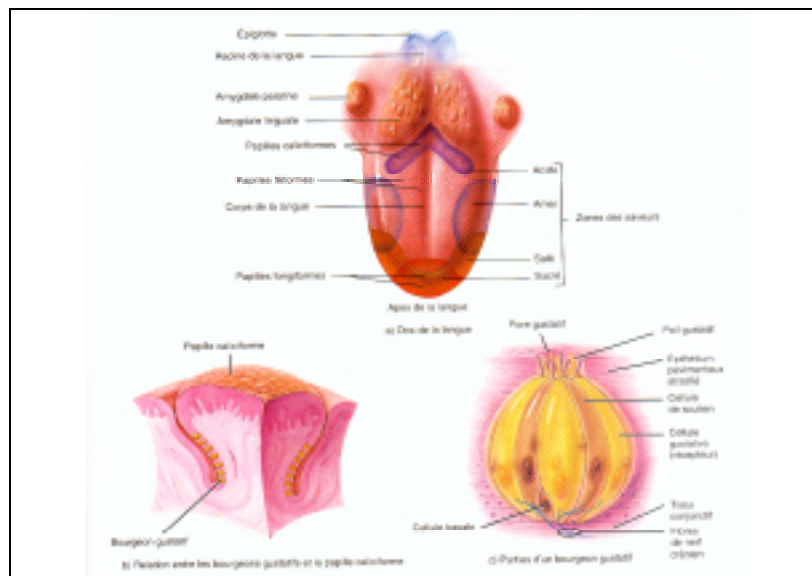
aigre (acide)

amer

salé

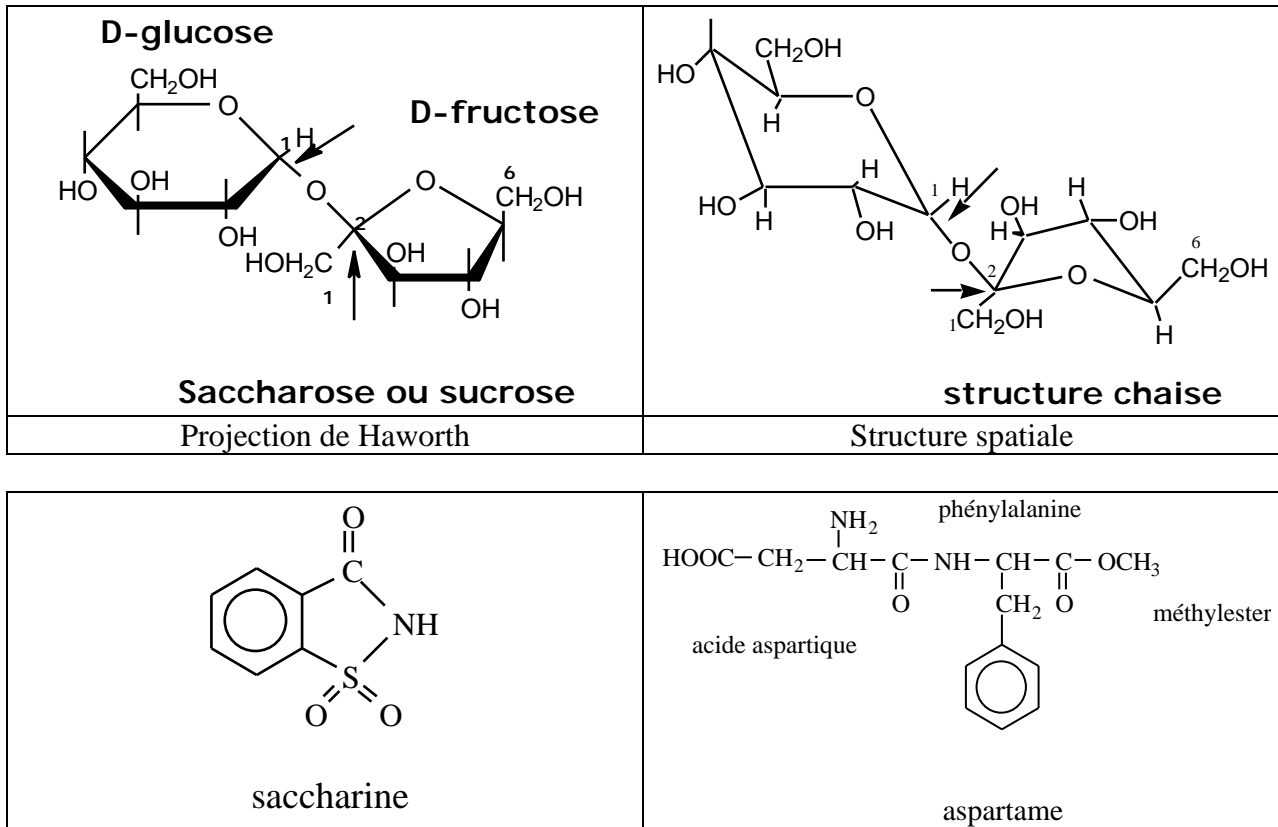
Les zones de la langue détectant les différents goûts.

Les récepteurs gustatifs responsables du goût sont essentiellement situés à la surface de la langue au niveau des bourgeons gustatifs logés dans les papilles. L'adaptation au goût ou à une odeur est un phénomène rapide ne nécessitant que quelques minutes. Le seuil de perception d'un goût varie selon la saveur primaire. La valeur la plus basse est retrouvée avec des substances amères telles que la quinine. Cette caractéristique procure sans doute un système de protection puisque les substances amères sont souvent toxiques pour l'homme.

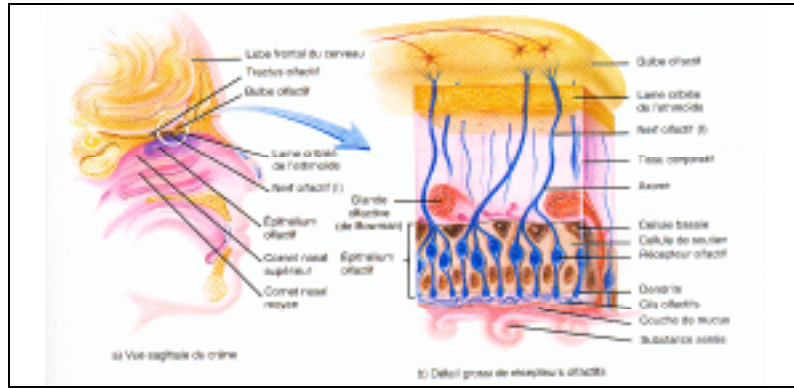


Langue et bourgeon gustatif

Les papilles gustatives reconnaissent un goût sucré pour des substances de natures chimiques fort différentes, le sucrose et les édulcorants, saccharine et aspartame, mais avec des niveaux de sensibilité très différents. La saccharine apparaît 450 fois plus douce que le sucrose et l'aspartame 100 à 150 fois. Comment peut-on expliquer cela? Dans le cas de l'aspartame, c'est l'isomère L, L (les deux acides aminés acide aspartique et phénylalanine sous leurs formes naturelles L) qui est commercialisé et présente un goût sucré. Les trois autres isomères, c'est-à-dire le D, D, le L, D et le D, L, ont un goût amer, aigre plutôt que sucré. Pourquoi?

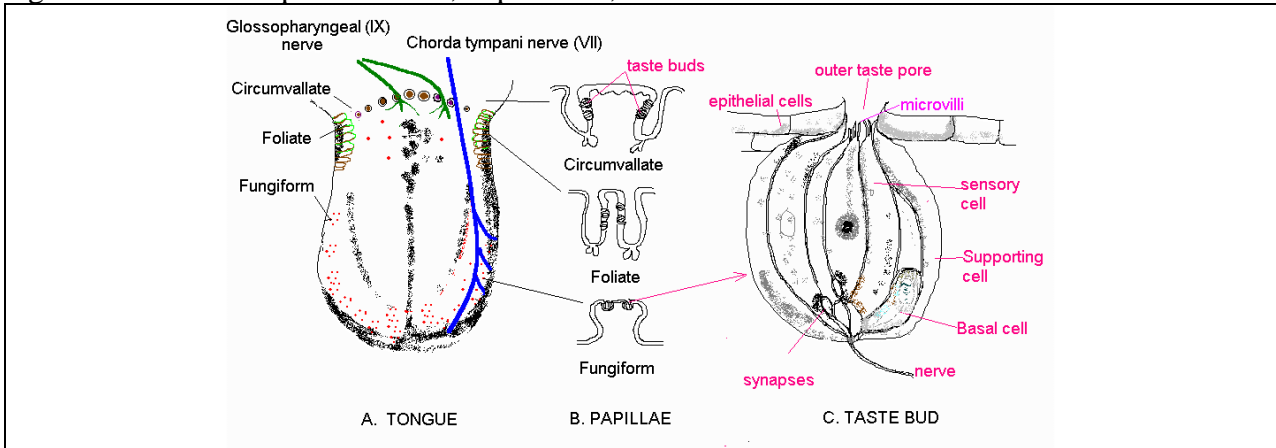


L'odorat est le sens spécial le moins compris actuellement ; c'est pourtant une des fonctions les plus remarquables du corps humain, puisque le cerveau est capable d'identifier des milliers d'odeurs. Depuis longtemps, on tente de séparer et classer les odeurs « primaires ». Selon une de ces classifications, il existerait 7 odeurs primaires : camphrée, musquée, florale, mentholée, éthérée, âcre et putride. Cependant, il semblerait qu'il existe des centaines voire des milliers d'odeurs primaires. Les récepteurs olfactifs sont situés dans la partie supérieure des fosses nasales au niveau de la muqueuse olfactive qui contient des glandes produisant du mucus qui humidifie et dissout les substances odorantes. Certaines odeurs (poivre, ammoniacque...) sont des substances irritantes qui provoquent le larmoiement ou l'éternuement car elles stimulent les récepteurs des muqueuses nasales et lacrymales en plus des récepteurs olfactifs. Par ailleurs, la projection de l'information jusqu'au système limbique (située dans le cerveau) peut expliquer les réactions aux odeurs qui peuvent être de nature affective et évocatrice de souvenirs.



Bulbe olfactif

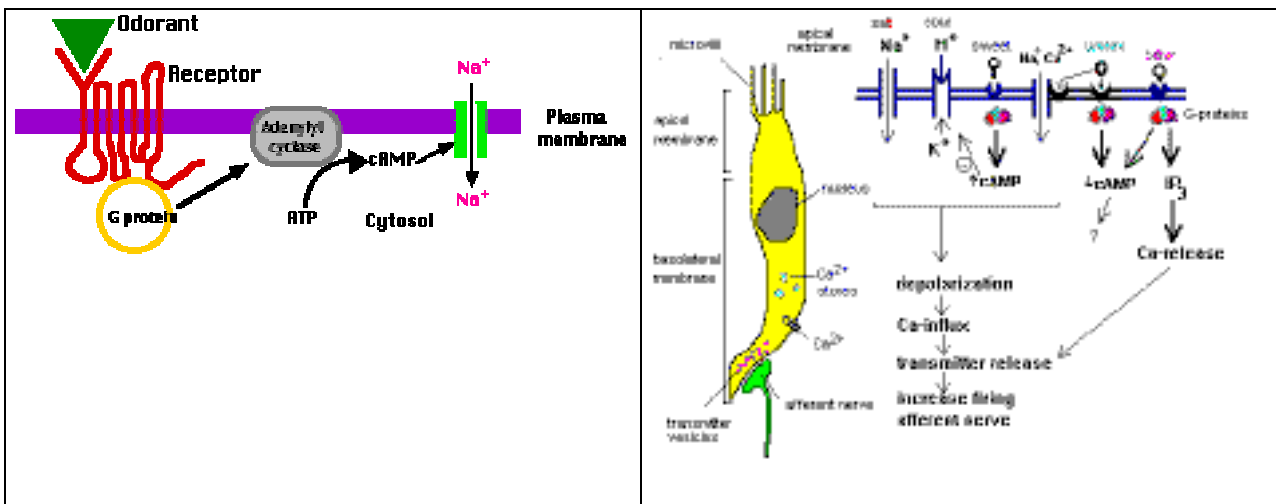
Par ailleurs, il existe des relations entre les différents sens (vue, goût et odorat essentiellement) pour permettre à l'homme de faire un choix dans sa nourriture, qu'il soit question de sa sécurité ou de son attirance personnelle vers certains aliments, choix qui est également influencé par la culture, la publicité, le conditionnement ou la mémoire.



Langue

Papille

Bourgeon gustatif

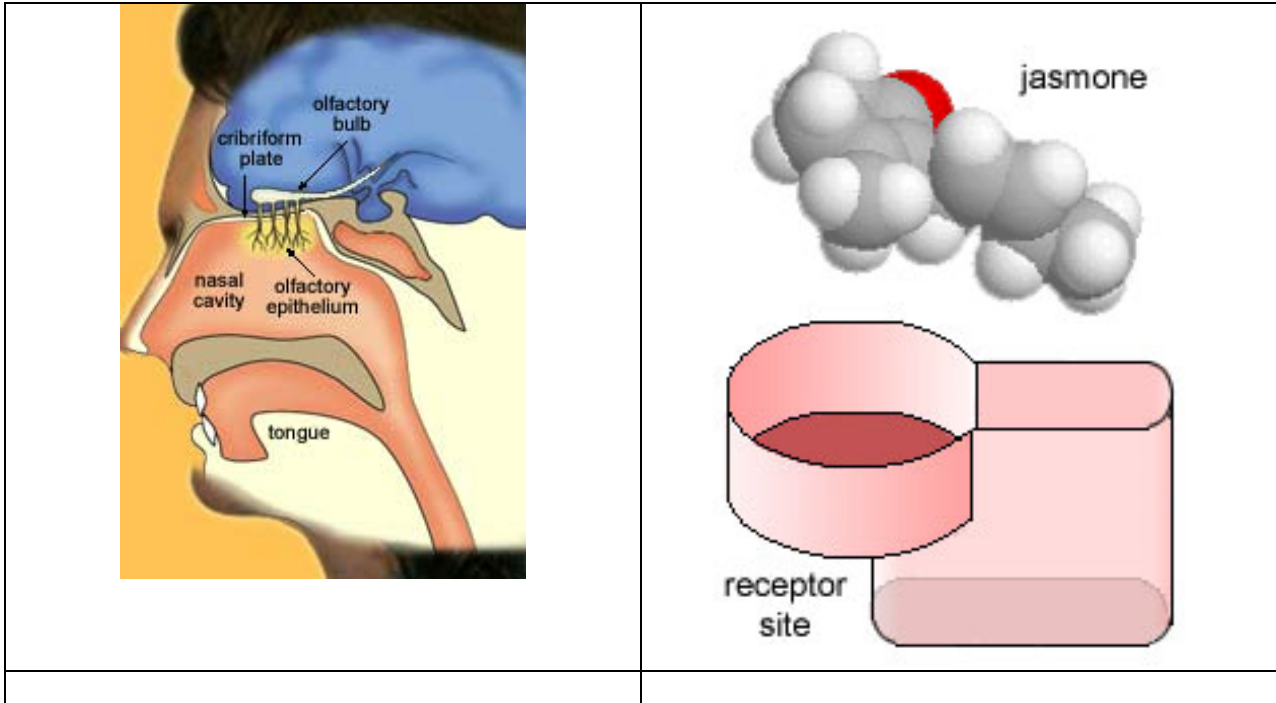


Mécanisme de l'olfaction

(Extrait de <http://www.cf.ac.uk/biosi/staff/jacob/teaching/sensory/taste.html>)

2. Le miroir des odeurs

L'odorat est stimulé seulement par des substances gazeuses ou par des composés volatiles présents par exemple dans les boissons (vin, liqueurs, ..), les fleurs, les fruits, le café (arôme), l'essence, ...



Organe olfactif humain

Reconnaissance de la jasmane par le site récepteur olfactif

(extrait de Chemistry of Smell : <http://schoolscience.co.uk/content/5/chemistry/smells>)

Les molécules de ces substances odorantes stimulent les neurones du sommet de la cavité nasale qui possèdent des cellules portant des sites récepteurs. On pense que ces derniers sont constitués de molécules de nature protéique placées en travers de la membrane des cellules. Ces protéines réceptrices fixeraient les molécules "odorantes" à la manière d'un substrat dans une cavité enzymatique (voir ci-dessous) ce qui implique pour les molécules fixées de présenter la forme et la distribution de charges électriques adéquates (Fig.jasmane). La forme structurale reconnue par un récepteur est appelé un osmophore. Pour le parfum des fleurs, on pense qu'il s'agit de groupes fonctionnels de type alcool, carbonyle et ester. Quand l'odorat peut distinguer les énantiomères d'une structure moléculaire donnée, alors le site récepteur est chiral. C'est le cas pour les récepteurs de la carvone (odeur de menthe ou du cumin) et ceux du limonène (odeur de citron ou d'orange).

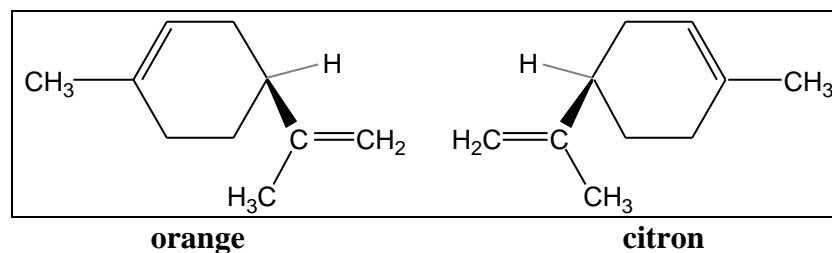
Certains récepteurs olfactifs sont chiraux

Un cas assez répandu de reconnaissance de forme est celui où les molécules sont dissymétriques (ou chirales, du grec "cheiron" = main). Il s'agit de molécules dont l'image dans

un miroir (image spéculaire) n'est pas superposable à l'objet (formes énantiomériques), à la manière de la main gauche et de la main droite (et de beaucoup d'autres objets qui nous entourent : souliers, gants, vis, écrous, ..). Ainsi, la reconnaissance d'un écrou par une vis est toujours une question de chiralité parce qu'une hélice peut être gauche ou droite et que l'une n'est pas superposable à l'autre.

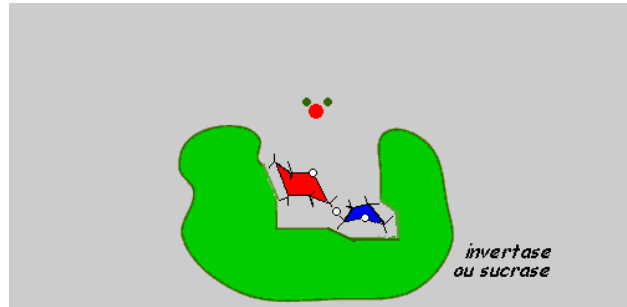
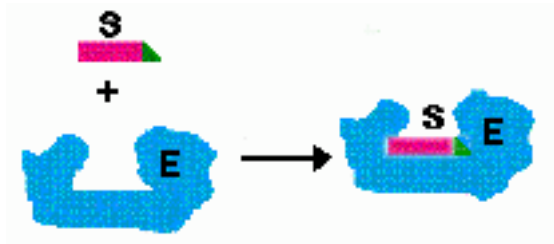


Nos récepteurs olfactifs sont capables de distinguer des substances chirales, c'est-à-dire dont les molécules ont des structures qui sont l'image l'une de l'autre dans un miroir (énantiomères ou formes énantiomériques). Il en est ainsi de la carvone dont l'un des énantiomères se trouve dans la menthe verte et en a l'odeur alors que la molécule qui est son image dans un miroir (c'est-à-dire son énantiomère) est responsable de l'odeur des graines de carvi (cumin sauvage). C'est également le cas du limonène qui existe sous deux formes énantiomériques, l'une qui donne l'odeur au citron et l'autre l'odeur de l'orange.



3. La reconnaissance des substrats par les enzymes

La reconnaissance des molécules, mécanisme à la base de la reconnaissance des goûts et des odeurs, d'un substrat par un enzyme, d'un antigène par un anticorps, peut être représentée sur base du modèle de la clef et de la serrure ("lock and key model"). La forme de la clef doit épouser exactement celle de la serrure pour que la première puisse tourner dans la seconde.

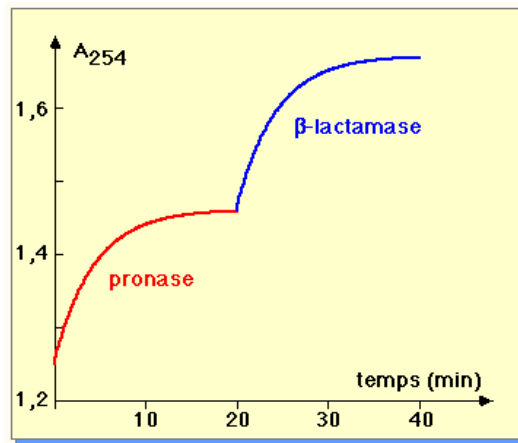


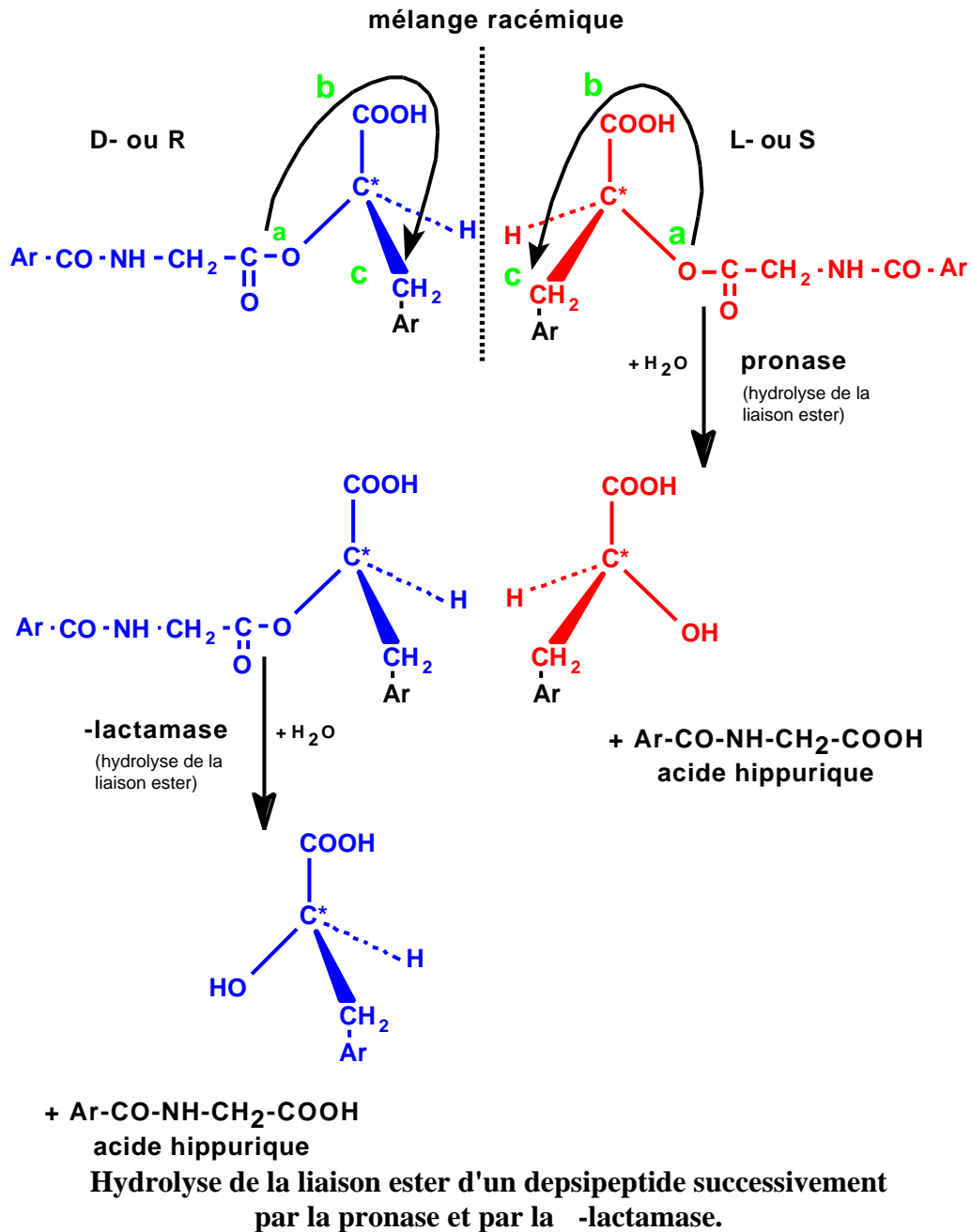
Interaction enzyme-substrat

(inspiré de <http://web.ukonline.co.uk/webwise/spinneret/other/anenz.htm>)

Dans certains cas, les enzymes sont capables de distinguer des énantiomères. Ainsi, si l'on soumet un mélange racémique de D et L-phényl-lactyl benzoylaminoacétate, un depsipeptide, à l'action de la pronase, une protéase qui hydrolyse pratiquement n'importe quelle liaison peptidique liant deux acides aminés en configuration L, seul le dérivé L du depsipeptide sera hydrolysé, laissant l'isomère D intact. L'addition d'une β -lactamase, une enzyme qui reconnaît dans son substrat naturel un carbone en configuration D, permet l'hydrolyse de la forme énantiomérique D du depsipeptide non digéré par la pronase.

La réaction d'hydrolyse du depsipeptide peut être suivie par la mesure de la variation de l'absorption de la solution à 254 nm dans l'ultraviolet.





Il faut cependant être attentif au fait que la reconnaissance moléculaire dans le modèle de la clef et de la serrure n'implique pas nécessairement la chiralité :

- Deux édifices non chiraux peuvent se reconnaître. Ainsi, une clé non chirale (celle de votre garde robe par exemple) est reconnue par sa serrure.
- Un édifice chiral peut-être reconnu par un édifice non chiral. Un pied gauche ou droit peut entrer dans une chaussette quelconque. Remarquons cependant que, dans ce cas, le récepteur (la chaussette) reconnaît l'objet (le pied), mais pas sa dissymétrie (distinction entre pied gauche et pied droit).

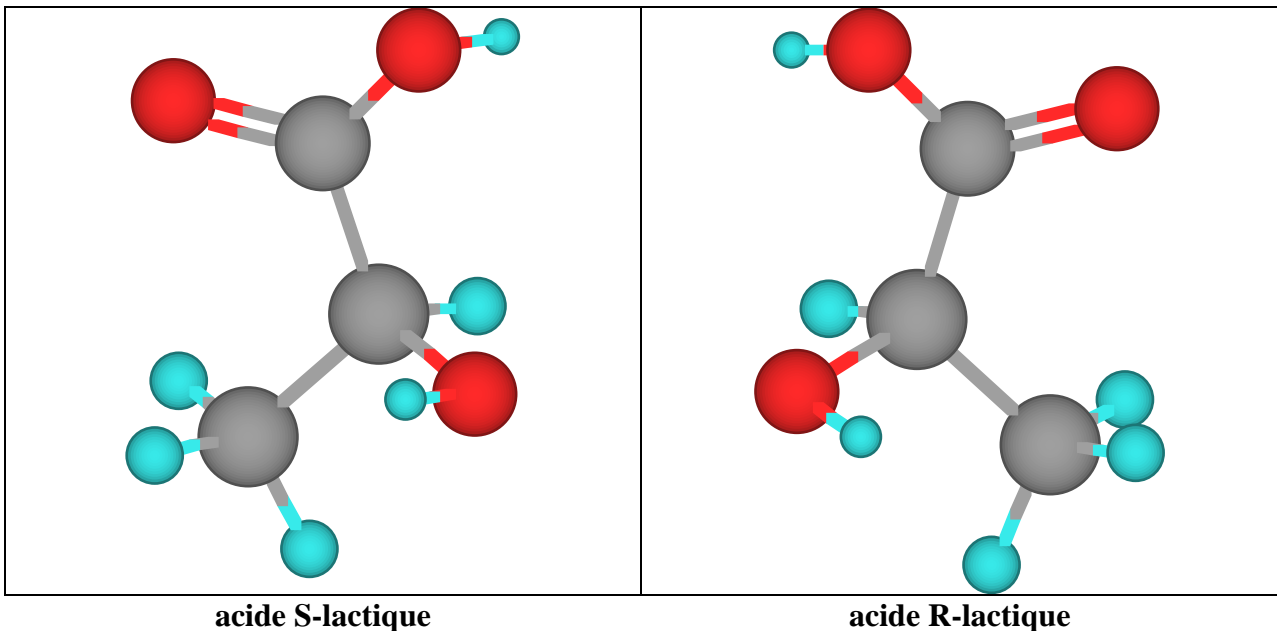
- Si un récepteur distingue deux édifices chiraux, il est lui-même chiral. Si une clé est chirale, comme dans les clés de type "Yale", elle ne sera reconnue que par une serrure chirale, elle aussi.

Divers exemples montrent que la reconnaissance d'un substrat par un enzyme n'est pas nécessairement une question de chiralité. La catalase qui décompose l'eau oxygénée, l'uréase qui hydrolyse l'urée en dioxyde de carbone et ammoniac, agissent sur des molécules non chirales. L'amylase qui hydrolyse l'amidon mais pas la cellulose, reconnaît une molécule qui est chirale (l'amidon, formée de l'enchaînement d'unités D-glucose reliées par des liens α -glycosidiques) ne peut hydrolyser la cellulose aussi constituée d'unités D-glucose mais reliées cette fois par des liens β -glycosidiques, ce qui n'est pas une forme énantiomérique de l'amidon.

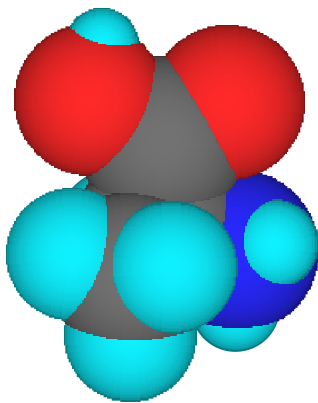
4. La vision des molécules en 3D

Le chimiste représente les molécules au moyen de modèles où la place prise par chaque atome ainsi que l'encombrement spatial et la forme sont traduits par la taille des boules (voir la structure de la jasmone plus haut) : l'hydrogène est le plus petit des atomes, le carbone, l'azote et l'oxygène beaucoup plus gros. Grâce à ces représentations, il est possible de rendre plus patentes les différences de formes entre les molécules et en particulier de distinguer les formes énantiomériques des molécules chirales.

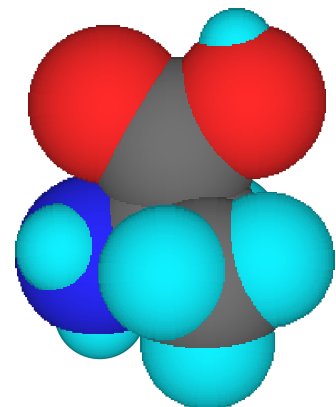
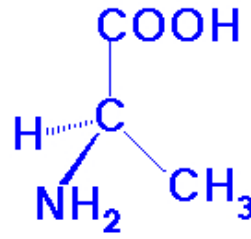
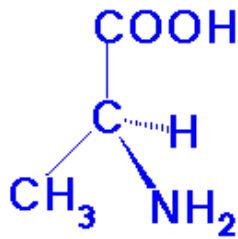
Prenons tout d'abord comme exemple une molécule très simple correspondant à un composé organique comprenant un seul atome de carbone asymétrique (carbone tétraédrique, porteur de 4 groupes ou substituants différents), l'acide lactique (cet acide qui provoque des crampes lorsqu'il s'accumule dans nos muscles mal oxygénés). La molécule de gauche sur la figure ci-dessous et dénommée acide S- (ou L-) lactique est celle présente dans les muscles tandis que la forme dénommée acide R- (ou D-) lactique (à droite sur la figure) apparaît lorsque le lait devient sur.



Les acides aminés, maillons des chaînes protéiniques, sont également chiraux (sauf pour le plus simple d'entre eux, la glycine). Les deux formes de l'alanine sont représentées ci-dessous.



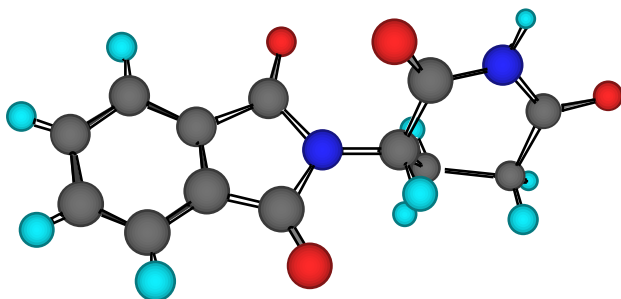
L-alanine
(ou S-alanine)



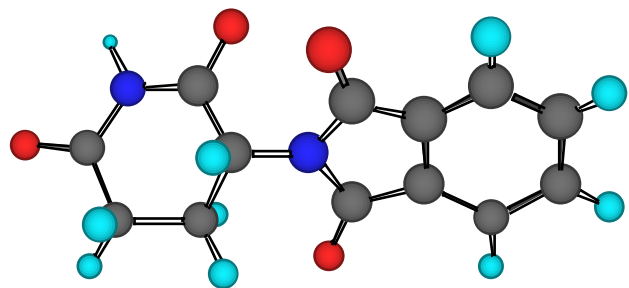
D-alanine
(ou R-alanine)

5. Synthèses sous haute surveillance

Dans le cadre du développement des médicaments, les firmes pharmaceutiques sont maintenant dans l'obligation de fournir aux patients des composés énantiomériquement purs pour la forme qui donne l'effet souhaité, à moins que l'on ne prouve que l'autre forme, isomère optique est sans danger. Ceci est destiné à éviter des accidents dramatiques tels que celui des malformations congénitales (tératogénèse) provoquées par l'administration de la thalidomide (figure ci-dessous) vendue sous forme de mélange racémique (nom commercial : Softénon). On a prétendu que c'est la forme S qui est tératogène tandis que la forme R a les propriétés sédatives pour lesquelles la thalidomide était conseillée dans les années 1950 mais ces faits ne semblent pas scientifiquement bien établis, en tout cas chez l'homme (voir Agranat, I., Caner, H. et Caldwell, J. (2002) *Nature Reviews in Drug Discovery* 1, 753-768). Depuis peu on a découvert de nombreuses propriétés thérapeutiques intéressantes (notamment pour le traitement de certains cancers) de la thalidomide. On a également constaté que les deux formes énantiomériques se convertissaient progressivement en mélange racémique (contenant 50 % des deux formes R et S) lors de sa métabolisation dans le milieu physiologique de sorte que l'on n'aurait probablement pas pu éviter les accidents de malformations congénitales même si la forme énantiomériquement pure R avait été commercialisée comme sédatif.



thalidomide S



thalidomide R

A l'heure actuelle, un pourcentage de plus en plus important de composés approuvés mondialement comme médicaments sont vendus sous forme énantiomériquement pure lorsqu'ils sont chiraux (Fig.3, Agranat et . 2002).

