

# Louis Pasteur dans l'œil du microscope

Clotilde Policar (clotilde.policar@ens.psl.eu)

Laboratoire des biomolécules (UMR7203, CNRS-ENS-PSL-SU),  
Département de chimie de l'École normale supérieure, 24 rue Lhomond, 75005 Paris

Louis Pasteur, très connu pour ses travaux en biologie, a été formé comme chimiste à l'École normale supérieure. Parmi ses premiers travaux, on compte l'étude des acides tartriques qui l'amène à l'idée de dissymétrie moléculaire qu'il relie à la vie.

## L'acide tartrique et la loi de l'isomorphisme

L'acide tartrique est un composé naturel qui nous vient du raisin (en latin, *racemus*). En 1818, Charles Kestner, un industriel alsacien qui produit de l'acide tartrique pour l'industrie textile, isole un nouveau composé lors de la purification de cet acide, purification qui comporte une étape de chauffage. Appelé acide thannique par son découvreur, il sera nommé acide racémique en 1828 par Joseph Louis Gay-Lussac, puis acide paratartrique par Jacob Berzelius en 1830. Ce dernier nom souligne qu'il est à la fois proche de l'acide tartrique — même composition chimique, même acidité, même solubilité — et différent : alors que les solutions d'acide tartrique dévient le plan de polarisation de la lumière (en l'occurrence, vers la droite, elles sont dextrogyres), celles d'acide paratartrique n'ont pas d'effet. Cette différence intrigue les chimistes qui étudient les cristaux de ces deux substances. Eilhard Mitscherlich, chimiste et minéralogiste, professeur à l'université de Berlin, ne trouve, entre ceux de sels de tartrates et ceux de sels de paratartrates, aucune différence autre que leurs propriétés optiques [1]. C'est un paradoxe qui

retient l'attention du jeune Louis Pasteur, alors qu'il est encore élève à l'École normale supérieure.

Pour comprendre ce qui a surpris Pasteur ici, il faut rappeler la loi de l'isomorphisme émise en 1821 par Mitscherlich, qui stipule que des substances qui cristallisent similairement (sous même forme cristalline) sont similaires en termes de composition chimique [2, 3]. Sous-jacente est l'idée que la forme macroscopique des cristaux est liée à celle des molécules constitutives. Jean-Baptiste Biot, professeur au Collège de France où il occupe la chaire de physique mathématique, étend ces observations à des substances organiques liquides (comme l'essence de térébenthine) ou mises en solution (comme le saccharose ou l'acide tartrique) : il rapporte que la dissolution de cristaux dissymétriques donne des solutions optiquement actives et celle de cristaux symétriques des solutions inactives. Dans le cas du quartz, l'activité optique est une propriété du cristal et de l'organisation des rhomboèdres, et le quartz dissous n'a plus d'activité rotatoire. En revanche, note Jean-Baptiste Biot, dans le cas des substances dissoutes ou liquides, elle est vraisemblablement liée à une propriété moléculaire.

## L'acide paratartrique : un défi

Revenons aux acides tartrique et paratartrique : que deux substances identiques pour l'ensemble des propriétés physico-chimiques (sauf pour l'activité optique), puissent donner des cristaux de même morphologie rompt avec la loi de l'isomorphisme de Mitscherlich.

Pasteur s'attèle à l'étude de l'acide tartrique naturel qu'il cristallise : il constate que les cristaux sont dissymétriques. Il précise que cette dissymétrie est difficile à voir : « *M. Mitscherlich, [pense-t-il] aussitôt, se sera trompé sur un point. Il n'aura pas vu que son tartrate double était hémédrique, que son paratartrate ne l'était pas, et si les choses sont telles, [ses] résultats [...] n'ont plus rien d'extraordinaire.* » [4]

Pour le vérifier, Pasteur cristallise donc l'acide paratartrique. Mais à sa grande surprise, ces cristaux présentent eux aussi une dissymétrie : ils sont hémédres<sup>(a)</sup> (fig. 1). Il décrit un « *serrement de cœur* » [5] : il y a là un de ces petits grains de sable qui perturbent les rouages du savoir, mais qui, on le sait, sont, en recherche, parfois annonciateurs d'un grand basculement. Il continue donc à manipuler



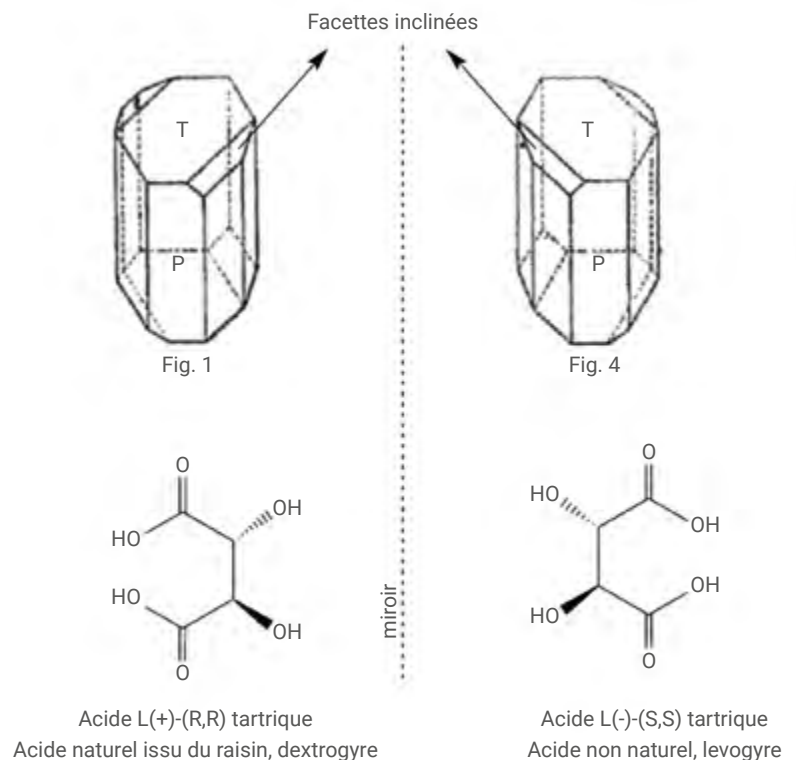
© Institut Pasteur / Musée Pasteur, Paris.

Louis Pasteur dans son laboratoire de l'École normale supérieure à Paris. Dessin de A. Marie dans *L'Univers illustré* du 1<sup>er</sup> décembre 1885.

ces cristaux sous le microscope. Il lui vient « l'idée heureuse de [les] orienter [...] et [il voit] que, dans cette masse confuse des cristaux de paratartrate, il y en [a] deux sortes » [5]. Peut-être comme un puzzle s'assemble, ou comme, dans une image d'Escher, on passe du poisson à l'oiseau, il réalise qu'il y a sous ses yeux deux populations de cristaux, l'une comportant une série de facettes inclinées à droite et l'autre avec ces mêmes facettes inclinées à gauche (fig. 1). Il les sépare minutieusement puis les dissout séparément [6] : « Je vis alors, avec non moins de surprise que de bonheur, que [les solutions] de cristaux hémihédres à droite déviaient à droite, que [celles de] cristaux hémihédres à gauche déviaient à gauche le plan de polarisation, et quand je prenais de chacune des deux sortes de cristaux un poids égal, la solution mixte était neutre pour la lumière par neutralisation des deux déviations individuelles égales et de sens opposés » [4], tout comme l'était la solution d'acide paratartrique.

### La chance et un esprit préparé

Pasteur vient de montrer que l'acide paratartrique est un composé qu'on appelle aujourd'hui « racémique », >>>



1. Acides tartriques énantiomères (figure inspirée de G. Vandomme et J. Crassous [12]). En haut : dessins par Pasteur des cristaux d'acide tartrique naturel (à gauche) et de l'acide énantiomère (à droite), matérialisant l'une des paires de facettes inclinées au sein de ces deux hémihédres (figures issues de [6]). En bas : représentation des molécules des acides tartriques énantiomères. En pointillés : la matérialisation du miroir par lequel les cristaux et molécules sont image l'un de l'autre.



© Institut Pasteur / Musée Pasteur, Paris

Microscope, modèle de cristal et différents objets utilisés par Louis Pasteur lors de ses travaux sur la cristallographie entre 1845 et 1848.

- 1• A.J. Ihde, *The development of modern chemistry*, Dover Science Book, Toronto (1984).
- 2• E. Mitscherlich, *Ann. chim. phys.* **14** (1820) 172-190.
- 3• E. Mitscherlich, *Ann. chim. phys.* **19** (1821) 350-419.
- 4• L. Pasteur, dans *Leçons de chimie professées en 1860 par MM. Pasteur, Cahours, Wurtz, Berthelot, Sainte-Claire Deville, Barral et Dumas*, édité par la Société Chimique de Paris, Hachette (1861).
- 5• L. Pasteur, Conférence à la Société Chimique de Paris, 22 décembre 1883.
- 6• L. Pasteur, *Ann. chim. phys.* **28** (1850) 56-99.
- 7• A. Zehnacker et P. Roubin, ce numéro, pp. 5-9.
- 8• J. Jacques et A. Collet, *Enantiomers, Racemates, and Resolution*, Krieger Pub Co (1994).
- 9• J. Gal, *Nature Chemistry*, (2017) 604-605.
- 10• J. Gal, « Pasteur et les Beaux-Arts », dans *Louis Pasteur, le visionnaire*, Éditions de la Martinière (2017), pp. 134-147.
- 11• L.P. Vallery-Radot, dans *Œuvres de Pasteur, réunies par Pasteur Vallery-Radot*, Masson et Cie, Paris (1922).
- 12• G. Vantomme et J. Crassous, *Chirality* **33** (2021) 597-601.

>>>

c'est-à-dire le mélange équimolaire de deux molécules qui sont, comme leurs cristaux, image l'une de l'autre dans un miroir, l'une lévogyre (-) et l'autre dextrogyre (+) (ce sont des « énantiomères » [7], voir la figure 1, p. 33). Charles Kestner, par chauffage, avait provoqué une isomérisation de l'acide tartrique naturel dextrogyre (acide L(+)-tartrique)<sup>(b)</sup>. Les solutions d'acide paratartrique n'ont pas d'activité optique, car les effets des deux formes sur la lumière polarisée se compensent. Pasteur réalise ainsi, par cristallisation en un conglomerat<sup>(c)</sup>, le premier dédoublement, c'est-à-dire la première séparation de deux énantiomères. Il faut noter que très peu de substances (moins de 5 à 10 % des composés organiques) conduisent à ce type de phénomène [8]. Dans le cas de l'acide paratartrique, la séparation en conglomerats se produit si l'on part d'une solution à moins de 28 °C [1]. On raconte que Pasteur aurait réalisé cette expérience décisive en février dans un laboratoire mal chauffé...

Pasteur insiste sur la difficulté de repérer ces petites faces. Et si sa pratique de jeunesse de la lithographie avait été un atout pour cette découverte ? La technique lithographique consiste à dessiner sur une pierre calcaire avec de la cire qui retiendra le colorant : on presse ensuite une feuille de papier pour produire un dessin imprimé qui est l'image en miroir du dessin fait sur la pierre. Dans une lettre à ses parents en 1841, Pasteur précise : « *J'ai bien pris soin en faisant [le portrait en lithographie] de le regarder souvent dans un miroir* » et ce, afin de voir s'il était bien ressemblant. Il avait donc l'habitude de projeter mentalement une image dans un miroir. J. Gal propose que cette pratique artistique l'a prédisposé à cette première grande découverte [9, 10].

(a) Hémiedrie : caractère de certains cristaux, qui possèdent seulement la moitié des faces qui devraient normalement être présentes d'après la symétrie du réseau cristallin périodique.

(b) Rappelons que les notations D ou L pour les configurations absolues sont dérivées des configurations des D et L-glycéraldéhydes : elles ne présupposent en aucune façon les propriétés dextrogyre, qu'indique la notation (+), ou lévogyre (-). Prenons l'exemple des acides aminés L : si la L-phénylalanine et la L-tyrosine sont bien lévogyres (-), la plupart des acides aminés chiraux sont dextrogyres (par exemple, la L-(+)-méthionine).

## Chiralité et applications

C'est un résultat majeur qui confirme l'idée initiale de Jean-Baptiste Biot : si le caractère dissymétrique se manifeste encore après la dissolution des cristaux, c'est qu'il est dû à une propriété moléculaire. Pasteur va donc parler de dissymétrie moléculaire. C'est celle d'un objet qui n'est pas superposable à son image dans un miroir, celle de la main : une main droite est image dans un miroir d'une main gauche, mais elles ne peuvent se superposer. On parle aujourd'hui de « chiralité », du grec χεῖρ [cheir] = main [7].

À l'issue de ces travaux, Pasteur poursuit l'étude des acides tartriques et met au point toutes les méthodes de dédoublement connues à ce jour. Il constate en particulier que certains micro-organismes consomment un seul des énantiomères, laissant l'autre intact, révélant que le vivant sait identifier cette dissymétrie et donc la forme moléculaire. C'est ce qui fait le lien entre ses travaux sur la dissymétrie moléculaire et la biologie.

Comme c'est le cas pour la plupart des découvertes de Pasteur, celle de la dissymétrie moléculaire a eu des implications pratiques importantes. Beaucoup de médicaments sont des petites molécules qui interagissent avec une cible, souvent protéique, par une reconnaissance tridimensionnelle, et le plus souvent un seul des énantiomères d'une paire est actif.

Même si Pasteur est plus connu pour ses travaux en biologie, sa contribution en chimie est donc tout autant essentielle. Pasteur confiait à ses proches à la fin de sa vie que cette découverte de la dissymétrie des produits naturels lui tenait à cœur plus qu'aucune autre [11]. Il avait sans doute perçu les promesses de développements scientifique et pratique qu'elle allait inaugurer, et son petit-fils Louis Pasteur Vallery-Radot rapporte ses propos : « *Ah, que n'ai-je une nouvelle existence devant moi ! Avec quelle joie je reprendrais ces études sur les cristaux !* ». ■

(c) Un conglomerat est un mélange mécanique de deux cristaux énantiomères, chaque cristal contenant un seul des deux énantiomères.