

Architecture des molécules du vivant, une contribution de Louis Pasteur à la pharmacologie moléculaire; opportunités de développement de la pharmacologie adrénérergique

Comptes Rendus. Chimie, 2020, 23, no. 1, p. 3-16

Morgane Bas ; Felipe Hernández ; J. Pablo Huidobro-Toro

Résumé

Lorsque Louis Pasteur a observé des cristaux d'acide para tartrique au microscope, il a remarqué de minuscules cristaux de droite et de gauche, qui, séparés manuellement, entraînaient la même activité optique mais de signe opposé. Cette observation séminale a été correctement interprétée indiquant que l'acide para tartrique était le mélange de deux molécules différentes: une découverte qui a ensuite été reconnue comme un code essentiel de la pharmacologie moléculaire basé sur la configuration spatiale 3D des molécules. Une application immédiate de ce concept fait référence à des produits naturels tels que la morphine ou l'éphédrine, qui ont tous deux la stéréochimie précise pour s'adapter et activer sélectivement les mécanismes du récepteur opiacé μ ou des récepteurs adrénérergiques α , respectivement, et leurs mécanismes de signalisation intracellulaires associés. Dans cet essai, nous passons en revue le passé, le présent et l'avenir des notions de stéréochimie et leur signification pour la pharmacologie adrénérergique, en soulignant la pertinence des isomères optiques des sympathomimétiques ou des antagonistes des récepteurs adrénérergiques β . Le principe de l'activité optique révélé par Pasteur met au défi l'industrie pharmaceutique d'identifier les produits chimiques biologiquement actifs identifiant l'isomère stéréochimique pertinent responsable de l'efficacité et de la sécurité des médicaments. Il n'est pas exagéré que la douleur est soulagée dans le monde entier par un seul isomère stéréochimique de la morphine, qui est synthétisé par le pavot, qui interagit de manière stéréospécifique avec le ou les récepteurs opioïdes pertinents, soulignant la brillante découverte de Pasteur sur les principes de la pharmacologie moléculaire.

1. L'émergence historique du concept de stéréochimie

Pendant des siècles, les humains ont utilisé des extraits botaniques comme source médicale. Ce n'est qu'au siècle dernier, avec la consolidation d'une industrie pharmaceutique vigoureuse, que le développement de médicaments par synthèse industrielle a prévalu sur les découvertes de produits naturels. Néanmoins, jusqu'à nos jours, la synthèse stéréosélective appropriée de la morphine, l'analgésique opioïde standard d'or, est trop laborieuse et coûteuse, elle est donc obtenue à partir de coquelicots; de vastes plantations sont cultivées en Asie orientale pour produire de l'opium, d'où la morphine est extraite et cristallisée. Cet opiacé a cinq centres chiraux; mais le pavot ne synthétise qu'un seul des isomères stéréochimiques possibles, celui avec une forte affinité pour les récepteurs opiacés. Connaître la configuration spatiale d'une molécule médicamenteuse est une étape essentielle pour comprendre les interactions médicamenteuses avec les récepteurs biologiques. Pasteur, à travers sa brillante et laborieuse enquête sur les acides tartriques il y a plus de 170 ans, a ouvert la voie pour révéler la configuration spatiale 3D des molécules: un code essentiel de l'architecture des molécules vivantes. Ce principe est un concept crucial pour la conception de médicaments. Il n'est pas exagéré que les analgésiques, l'hypertension, l'asthme, les maladies mentales et les maladies infectieuses, pour ne citer que certaines conditions cliniques, sont massivement traités avec des médicaments optiquement actifs,

1.1. Pasteur, un biochimiste pionnier et un biotechnologiste moderne

Pasteur est né à Dole (Jura, France) en 1822. Il a commencé sa formation scientifique en tant que physicien et chimiste; tout au long de sa carrière, il a réussi à étudier de nombreux sujets dans lesquels il a fait preuve

de créativité, d'innovation et a fourni des réponses scientifiques en tant que prototype d'un biotechnologiste moderne. Au début de sa carrière, il a joué un rôle essentiel dans la compréhension de l'asymétrie moléculaire en fournissant l'échafaudage pour la compréhension des structures moléculaires spatiales de la vie [1 , 2 , 3]. Des années plus tard, Pasteur s'est intéressé à la fermentation des spiritueux et des vins et a découvert l'implication de levures et de micro-organismes dans le processus de fermentation [4 , 5]. Ces observations remettaient en question la théorie dominante de la génération spontanée, un concept défendu avec passion par L. Spallanzani (1729-1799), qui a prévalu jusqu'à ses jours. Il a méticuleusement démontré que tuer les germes environnementaux, qu'il a ensuite associés à la fermentation du vin, arrêtaient la détérioration des aliments [4]. Une variante permet de préserver le lait de l'acidification, en inventant un procédé de chauffage qui garde son nom; cette procédure est connue dans le monde entier sous le nom de pasteurisation du lait, une procédure actuellement utilisée par l'industrie laitière pour prolonger la demi-vie du lait et de ses dérivés. De plus, et sur la base de son intérêt croissant pour les microorganismes et les maladies humaines, Pasteur a réussi à créer des vaccins contre le choléra, la rage et l'anthrax [6 , 7 , 8], mettant en évidence les contributions à la microbiologie et à la biotechnologie moderne.

Malgré les multiples contributions de Pasteur à la médecine moderne, cet essai se concentrera sur son influence sur la compréhension de l'architecture spatiale des molécules vivantes et son inspiration décisive pour les fondements du développement de la pharmacologie moléculaire. Cet essai examine le développement d'agonistes et d'antagonistes adrénérgiques optiquement actifs en tant qu'héritage de la thérapeutique moderne.

1.2. Des cristaux à la configuration spatiale 3D, Pasteur a étudié l'activité optique des molécules, jetant les bases de la stéréochimie et de la chiralité

La polarisation lumineuse est un concept essentiel pour comprendre les bases des isomères optiquement actifs. Le quartz a d'abord été observé pour dévier la lumière; en 1809, un physicien français Malus (1775–1812) découvrit le principe de polarisation de la lumière [9]. Un débat passionnant s'est ensuivi sur la nature de cet effet appliqué à l'étude des produits chimiques en solution. Biot (1774–1862), un physicien français, a affirmé que l'activité optique d'un produit chimique peut être neutralisée par une activité opposée [10], en déduisant correctement que l'activité optique d'un composé en solution dépend de sa structure cristalline [11 , 12]. Des décennies plus tard, Mitscherlich a décrit les isomorphismes cristallins tout en étudiant pourquoi les solutions salines des acides tartrique et para tartrique ($C_4H_6O_6$) diffèrent par leur activité optique. En tant que minéralogiste, il a comparé les formes cristallines des sels correspondants et noté des différences dans leurs morphologies, une découverte qui n'a pas été approfondie. Les solutions acides de ces produits chimiques, bien qu'apparemment identiques sur la base de la même proportion égale de composition atomique, différaient par leur activité optique puisque seul l'acide tartrique était optiquement actif alors que le para tartrique ne l'était pas [13].

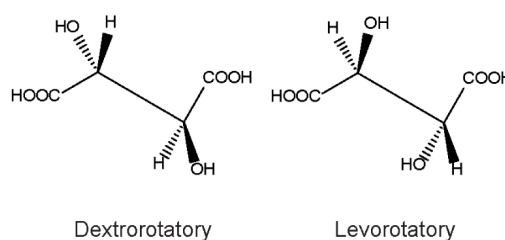


Figure 1. Pasteur a séparé manuellement les cristaux d'acide tartrique . Le panneau de gauche montre un portrait gravé de Pasteur observant au microscope des cristaux de sel d'acide tartrique obtenus au cours du processus de fermentation du vin. Le panneau de droite montre les stéréoisomères de l'acide tartrique: dextrogyre (du latin dextre , à droite) et lévogyre (du latin laevus , à gauche), en référence à la rotation de la lumière polarisée. Pasteur a démontré que l'acide para tartrique était le mélange racémique de cristaux dextro- et lévogyre, en quantités égales, expliquant pourquoi l'acide para tartrique était optiquement inactif.

Cette observation inexpliquée a posé un paradoxe qui a attiré l'imagination du jeune Pasteur. Il voulait comprendre pourquoi deux composés apparemment identiques, les acides tartrique et para tartrique, différaient par leur activité optique. Sur la base des observations de Mitscherlich [13], plus la notion que l'activité optique dépend de la structure cristalline, il a raisonné que les cristaux d'acide para tartrique doivent

être un mélange de composés qui annulent l'activité optique de l'autre. Pour prouver sa thèse, Pasteur a utilisé un microscope pour observer les cristaux d'acide para tartrique et tartrique; il a noté deux morphologies cristallines différentes [1 , 2 , 3] comme indiqué précédemment par Mitscherlich. Manuellement, il entreprit le travail minutieux de séparation de ces cristaux (Figure 1) et analysé distinctement l'activité optique de chaque type de cristal. Il a observé que les deux types de cristaux d'acide para tartrique avaient la même activité optique mais de signes opposés; il a conclu que les solutions d'acide para tartrique étaient optiquement inactives parce que l'activité d'un type de molécules annulait l'activité de l'autre. En revanche, l'acide tartrique était optiquement actif et était composé d'une population monocristalline. Cette observation expliquait et expliquait l'observation selon laquelle l'acide para tartrique était optiquement inactif, résolvant l'incohérence. Ce résultat a permis de déduire davantage que l'activité optique des molécules asymétriques est due à leurs arrangements atomiques spatiaux, comme résumé par [11 , 12]. De plus, cette observation critique a éclairé un esprit préparé à prédire la pertinence de l'activité optique pour les molécules vivantes. Dans sa mémoire de thèse [1], il écrit: «la dissymétrie paraît être une nécessité de la constitution des molécules qui se sont édifiées sous l'influence de la vie» , qui en anglais, la dissymétrie semble être une nécessité de la constitution des molécules construites sous l'influence de la vie.

Bien que la découverte de Pasteur ait résolu le paradoxe para tartrique, une compréhension complète de la découverte de Pasteur en termes de configurations moléculaires spatiales a nécessité un approfondissement de la géométrie moléculaire spatiale, une proposition qui n'a évolué que 25 ans plus tard. En 1874, deux publications indépendantes de Van't Hoff [14] et Le Bel [15] ont soulevé la théorie de la stéréoisométrie qui expliquait la configuration spatiale de l'atome C, soulevant la notion d'isomères optiques basés sur différents substituants de l'atome C. Cette proposition a vigoureusement renforcé la vision moderne selon laquelle la géométrie 3D des atomes de carbone asymétriques, comme dans les acides tartriques, est représentée par un tétraèdre, avec quatre substituants radicaux différents [16]. Quelques décennies plus tard, Thomson, également connu sous le nom de Lord Kelvin [17], a inventé le terme centres chiraux (du grec chiral pour la main) se référant à des atomes asymétriques qui ont différents substituants atomiques, déchiffrant que les stéréoisomères ne peuvent pas être superposés, imitant des images miroir. La notion d'asymétrie optique connue de Pasteur a été remplacée par la chiralité, notion qui a donné un puissant support structurel 3D à la stéréochimie, une vision qui prévaut de nos jours.

La notion de centres chiraux s'est développée au fil des ans à partir de l'atome C pour inclure des atomes tels que S ou N ou même ceux des complexes métalliques. Werner s'est rendu compte au début du XXe siècle que l'activité optique se produisait également parmi les complexes inorganiques [18]. En fait, la conformation octaédrique des coordonnées des métaux de transition s'est avérée être optiquement active. Ces découvertes sont à l'origine de la géométrie moléculaire octaédrique donnant lieu à la théorie de la coordination des métaux, pour laquelle Werner a reçu le prix Nobel de chimie en 1913. Cr (III), Co (III) ou même Pt (IV) dans des conditions spéciales, forme optiquement active complexes chiraux [19]. Sur la base de ces fondamentaux, il n'est pas surprenant que des médicaments à base de centres chiraux S ou N soient actuellement utilisés, tels que l'oméprazole et son isomère actif, l'ésoméprazole, qui est le prototype des «prazoles» modernes utilisés avec succès pour le traitement des ulcères à base de H + sélectif / K + inhibition de la pompe. De même, les opiacés synthétiques à base d'azote avec des centres chiraux donnent lieu à des isomères optimaux cliniquement pertinents [16].

2. Principes de la stéréochimie et son application à la pharmacologie adrénérgique: le cas des drogues naturelles et synthétiques

2.1. Définition

La stéréochimie (du grec stéréos , espace) traite de la conformation spatiale de composés avec la même formule moléculaire mais différant dans la structure spatiale; ces composés sont appelés stéréoisomères (du grec isos , égal et meros , en partie). Les stéréoisomères contiennent le même nombre et les mêmes types d'atomes, mais les atomes sont orientés spatialement de manières différentes. Deux types de stéréoisomères sont connus: les isomères de conformation - la même molécule mais dans des arrangements spatiaux différents; ces isomères ont des propriétés chimiques et physiques identiques; ils sont difficiles à séparer les uns des autres sauf pour les interactions avec un autre isomère stéréochimique; et isomères de configuration

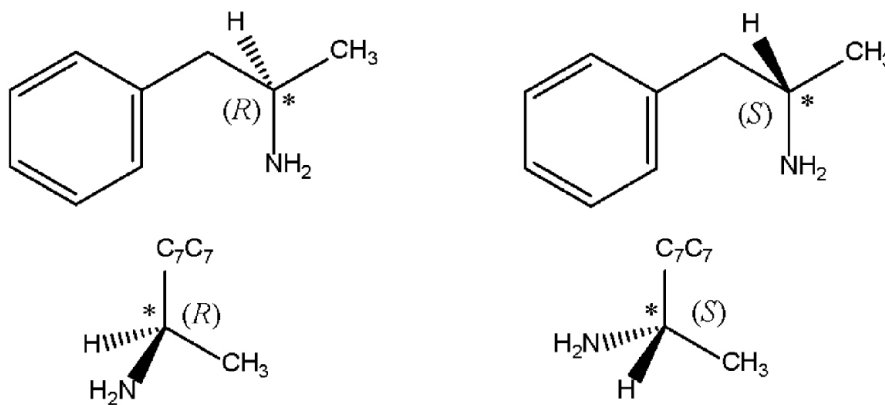
—Des molécules distinctes ayant des propriétés physiques et chimiques différentes, bien qu'elles aient une composition atomique identique.

2.2. Différencier les énantiomères des diastéréoisomères; l'art de la chiralité

Les énantiomères (du grec *enantio*, signifiant opposé et *meros*, parties) sont des stéréoisomères de configuration, qui ne peuvent pas être superposés dans le miroir; Par conséquent, ces composés sont des images miroir les uns des autres. Cette propriété est appelée chiralité (de la main grecque). Une molécule avec un centre chiral n'a pas de plan de symétrie. À titre d'exemple d'un médicament psychoactif de premier plan avec un centre chiral, l'amphétamine (un membre de la famille des puissants stimulants cérébraux) et ses énantiomères sont illustrés à la figure 2. L'isomère dextro est un stimulant du système nerveux central largement utilisé comme drogue récréative de nos jours, mais dans le passé, il était utilisé par les soldats pour supporter la force physique, tandis que son énantiomère est nettement moins actif. Les énantiomères ont des propriétés chimiques et physiques identiques, mis à part la puissance de rotation de la lumière polarisée dans des directions opposées: l'un est positif tandis que l'autre est un rotateur de lumière polarisée négative. L'isomère qui fait tourner la lumière polarisée vers le côté droit est également connu sous le nom de dextrogyre D (+), tandis que l'autre, qui transforme la lumière polarisée vers le côté gauche, est connu sous le nom de lévogyre L (-), une notation créée par Fischer, basée sur Proposition de Le Bel et Van't Hoff de la stéréoisomérisation. Fisher a reçu le prix Nobel de chimie (1902) pour avoir découvert, entre autres, la configuration absolue du D (+) - glucose, une principale source d'énergie glucidique pour la plupart des cellules, des bactéries aux humains. De plus, en se basant sur des configurations chimiques spatiales et sur l'interaction des sucres avec les protéines, il a proposé le principe «lock and key» [20], qui a prévalu pendant plus de 70 ans. Cette théorie a été plus tard modifiée par Koshland [21], qui a passé en revue les caractéristiques saillantes de la serrure et de la clé par rapport à la théorie de l'ajustement induit, soulignant que dans l'interaction des ligands avec les protéines, chacun induit un changement conformationnel réciproque pour permettre des réponses biologiques significatives.

Dextrorotatory (-)-amphetamine

Levorotatory (+)-amphetamine



(R)-methamphetamine

(S)-methamphetamine

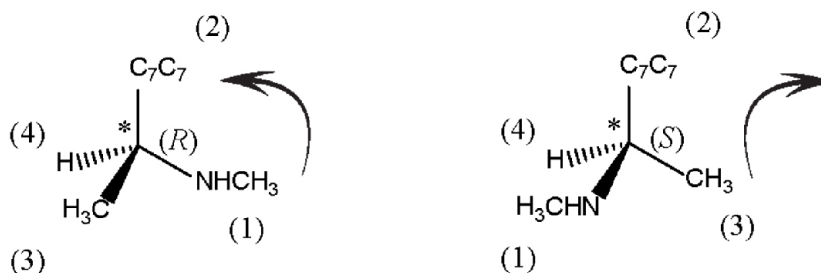


Figure 2. Configuration spatiale de l'amphétamine et de la méthamphétamine, deux puissants psychostimulants. Énantiomères de l'amphétamine: à gauche, sa forme lévogyre, correspondant à la configuration (S) -amphétamine; à droite la forme dextrogyre, correspondant à la (R) -amphétamine. La représentation tétraédrique de chaque molécule est indiquée dans le panneau

de la figure du milieu. Le principal effet stimulant de l'amphétamine est dû à l'isomère R qui est 4 à 10 fois plus puissant que l'énantiomère L. La partie inférieure montre la méthamphétamine, selon les règles de Cahn et Ingold: le groupe prioritaire est le groupe amine secondaire, suivi de l'aromatique C₇H₇ et enfin le groupe méthyle. Selon la disposition de chaque substituant, la rotation n'est pas la même. À gauche, la rotation est dans le sens horaire, conformation (S), à droite, conformation rotation antihoraire (R).

Des études ultérieures ont conclu que la puissance de la rotation de la lumière polarisée dépend des substitués de carbone chiraux. Les acides aminés, les éléments constitutifs des protéines (des bactéries aux humains), appartiennent à la série L (-), à quelques exceptions près; les racémases convertissent les acides L-aminés en leur stéréoisomère D (+) dans ces cas très exceptionnels. Les protéines étant construites avec des acides L-aminés, ces macromolécules sont de nature asymétrique, permettant une liaison stéréosélective au ligand - un pilier principal de la vie [22]. Les énantiomères peuvent avoir un ou plusieurs centres chiraux permettant la différenciation entre deux conformations absolues: R pour le droit , ou S pour le sinistroconformation. Cette conformation absolue dépend de l'ordre de priorité des substituants du centre chiral, nomenclature établie par Cahn et al. [23].

Les mélanges racémiques ont des proportions égales des isomères optiques (+) et (-); les solutions racémiques manquent d'activité optique comme les cristaux para tartriques de Pasteur [16]. Les mélanges racémiques sont pertinents pour la médecine puisque de nombreux médicaments chiraux sont commercialisés sous forme de racémates; à quelques exceptions près, les stéréoisomères sont formulés séparément comme cela sera discuté. Habituellement, un seul des énantiomères porte l'activité pharmacologique, tandis que l'autre est inactif, voire peut provoquer des effets secondaires non spécifiques [22].

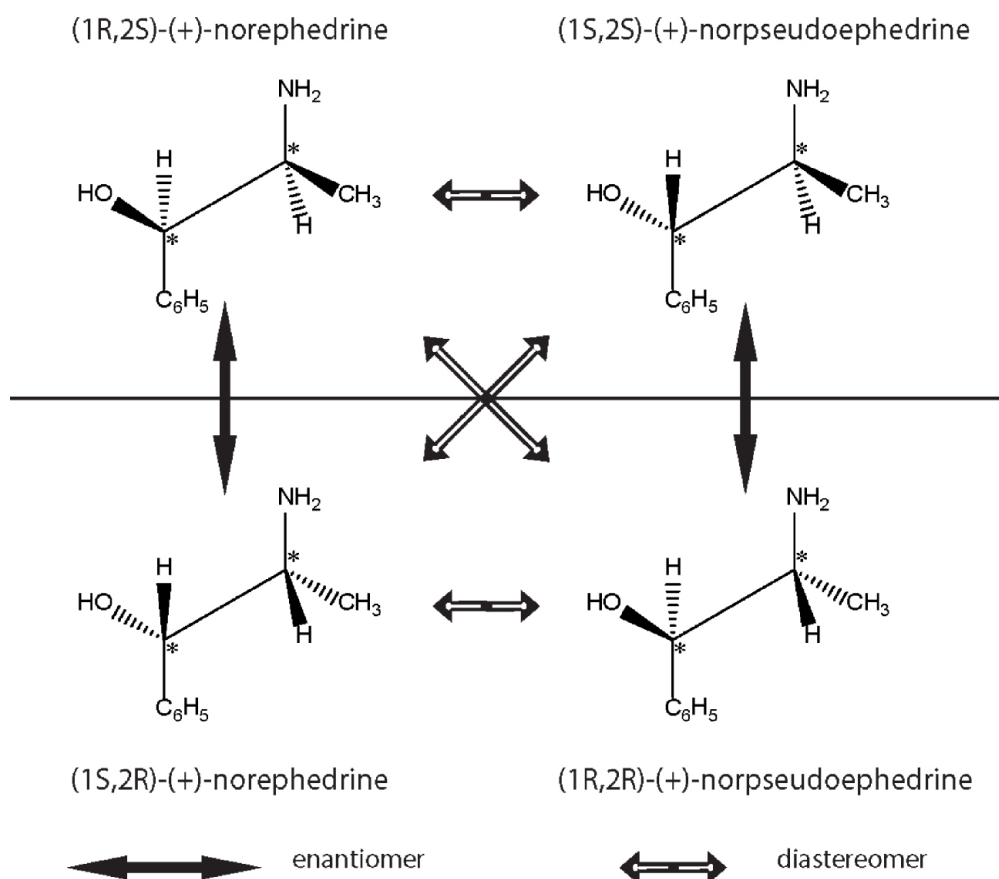


Figure 3. Représentation des énantiomères et diastéréoisomères du produit naturel éphédrine, la plante populaire chinoise Ma Huang . Un seul des isomères est synthétisé par la plante et utilisé comme composant médicamenteux des décongestionnants utilisés pour soulager le rhume. La configuration des énantiomères et des diastéréoisomères est représentée schématiquement.

Les diastéréoisomères (du grec dia , à travers ou à part, stéréos , espace et meros , parties) sont des isomères qui ont plus d'un stéréocentre et peuvent être séparés chimiquement. L'éphédrine (médicament utilisé comme bronchodilatateur doux, composant de plusieurs mélanges décongestionnants) possède deux centres chiraux

et donc quatre isomères, dont un seul a une activité thérapeutique. Les énantiomères et diastéréoisomères de l'éphédrine sont illustrés à la figure 3. Une paire de diastéréomères, contrairement aux énantiomères, ont des propriétés physiques distinctes et des propriétés chimiques similaires, mais non identiques. Les composés avec une double liaison carbone-carbone sont célèbres pour leur *cis* (latin de ce côté) et *trans* (latin pour travers) configurations qui sont des diastéréoisomères géométriques; un exemple intéressant pour la biologie est le processus de vision qui dépend des transitions rétinaldéhyde *cis-trans* régies par la lumière [24].

3. Stéréochimie et pharmacologie autonome

3.1. Applications de la stéréochimie à la pharmacologie autonome

Il a fallu plus d'un demi-siècle pour que l'activité optique éclaire les principes d'action des médicaments, ou en d'autres termes, avant que les principes Pasteur trouvent une application pharmacologique solide. En 1904, Cushny, un chimiste et pharmacien britannique, a publié une série de sept articles décrivant la pharmacologie de la lévo-hyoscyamine (lévo-atropine) ou de la lévo-hyoscine (scopolamine) par rapport à l'hyoscyamine racémique (atropine) [25 , 26]. Ces médicaments ont mis en évidence des puissances différentes en tant qu'agents antimuscariniques dans le cœur de grenouille, mais différaient dans les puissances stimulantes centrales, mettant en évidence pour la première fois que les isomères optiques différaient dans les puissances pharmacologiques, bien qu'une explication solide manquait [27 , 28]. Des années plus tard, Ahlquist (1948) a proposé que les actions de la noradrénaline et de l'adrénaline naturelles soient médiées par des récepteurs adrénergiques, les récepteurs classiques α et β [29]. La noradrénaline et l'adrénaline naturelles sont lévogyres, 100 à 300 fois plus puissantes que les isomères dextrogyre correspondants comme agonistes des récepteurs α - ou β -adrénergiques, respectivement. Ces observations phares, publiées environ 100 ans après la proposition de Pasteur, ont ouvert la voie aux aspects moléculaires de la pharmacologie autonome et de l'activité optique en particulier [28].

Tableau 1. Constantes de dissociation (Kd), une indication des affinités relatives des récepteurs, pour les adrénorécepteurs β 1- et β 2- humains

Médicament	Forme active	Dissociation constant (β 1)	Dissociation constant (β 2)
Noradrénaline	(R)-adrénaline	-5.74 ± 0.03	-5.41 ± 0.07
Adrénaline	(R)-adrénaline	-5.15 ± 0.06	-6.13 ± 0.05
Isoprotérénol		-6.06 ± 0.08	-6.64 ± 0.09
Salbutamol	(R)-salbutamol	-4.68 ± 0.03	-6.01 ± 0.03
Propranolol	(R)-propranolol	-8.167 ± 0.08	-9.09 ± 0.06
Néбиволол		-9.06 ± 0.003	-7.92 ± 0.04

Les données sur l'énergie de liaison ont été obtenues à partir de la littérature de Baker [30].

Presque simultanément, des preuves biochimiques ont montré la pertinence des substrats stéréoisomères pour les réactions enzymatiques et la constitution des protéines. Les protéines, y compris les enzymes, les transporteurs, les récepteurs biologiques et d'autres biomolécules pertinentes, sont asymétriques en raison des acides aminés chiraux. L'interaction entre toute molécule de ligand, endogène ou exogène, et les protéines est donc stéréosélective. Par exemple, le D (+) glucose est le substrat préféré de la glucokinase ou des transporteurs de glucose (GLUT), parmi de nombreuses enzymes utilisées dans le métabolisme des glucides [24].

3.2. Les ligands α - et β -adrénorécepteurs lancent des isomères optiques dans la thérapeutique

La noradrénaline, le neurotransmetteur sympathique, est synthétisée dans les terminaisons nerveuses sympathiques par une séquence enzymatique qui commence par la L-tyrosine, un acide aminé essentiel et se termine par une β -hydroxylation qui introduit un centre chiral. La noradrénaline L ou (-) ou des analogues structuraux sont utilisés comme vasoconstricteurs ou comme composant dans la formulation d'anesthésiques locaux. La noradrénaline se lie aux récepteurs α - et β -adrénergiques de manière stéréosélective avec une

puissance légèrement plus élevée aux récepteurs β_1 - qu'aux récepteurs β_2 -adrénergiques; (voir le tableau 1 ; pour des données supplémentaires, consulter [30]).

L'adrénaline (-) a une affinité plus faible pour les récepteurs β_2 -adrénergiques que pour les récepteurs adrénergiques β_1 (Tableau 1) et ajuste le corps à l'exercice et au stress, redistribue le flux sanguin et suscite des ajustements métaboliques pour la réaction de «combat ou fuite», en réponse à des situations inattendues et stressantes. L'hormone adrénaline est synthétisée par une autre étape enzymatique par N-méthylation de la noradrénaline. L'adrénaline est utilisée en clinique en de rares occasions comme en cas de choc anaphylactique ou septique ou d'autres vasodilatations d'effondrement sévères causées par des conditions potentiellement mortelles. À l'appui des récepteurs β -adrénergiques, la substitution isopropylique de l'isoprotérénol d'origine noradrénaline, un β non sélectif de plus haute affinité agoniste des adrénorécepteurs (tableau 1).

Avant de décoder les éléments structuraux des prétendus récepteurs adrénergiques, Easson et Stedman [31] ont avancé une proposition stimulante pour expliquer l'activité biologique des isomères optiques; la proposition préconisait au moins une fixation en trois points des ligands aux récepteurs biologiques putatifs. Cette hypothèse visait à expliquer la puissance des stéréoisomères médicamenteux en faisant valoir qu'un seul des isomères répondait à la conformation correcte du récepteur d'une exigence de centre chiral C, sur la base des liaisons principales entre les ligands et le récepteur; avec au moins 3 des 4 liaisons tétraèdres du centre chiral conférant une stabilité du complexe récepteur plus élevée. En outre, cette proposition a fourni une représentation graphique du principe «clé et serrure» articulé par Fischer près de 40 ans plus tôt [20]. Dans ce modèle (Figure 4), la bioamine dextrogyre n'a que deux points d'ancrage (le cycle aromatique phénol et la fonction amine chargée) tandis que son isomère lévogyre affiche trois points de liaison (anneau aromatique, la fonction amino chargée plus une liaison H). La liaison hydrogène supplémentaire explique la plus grande affinité de l' isomère levo sur l' isomère dextro (figure 4).

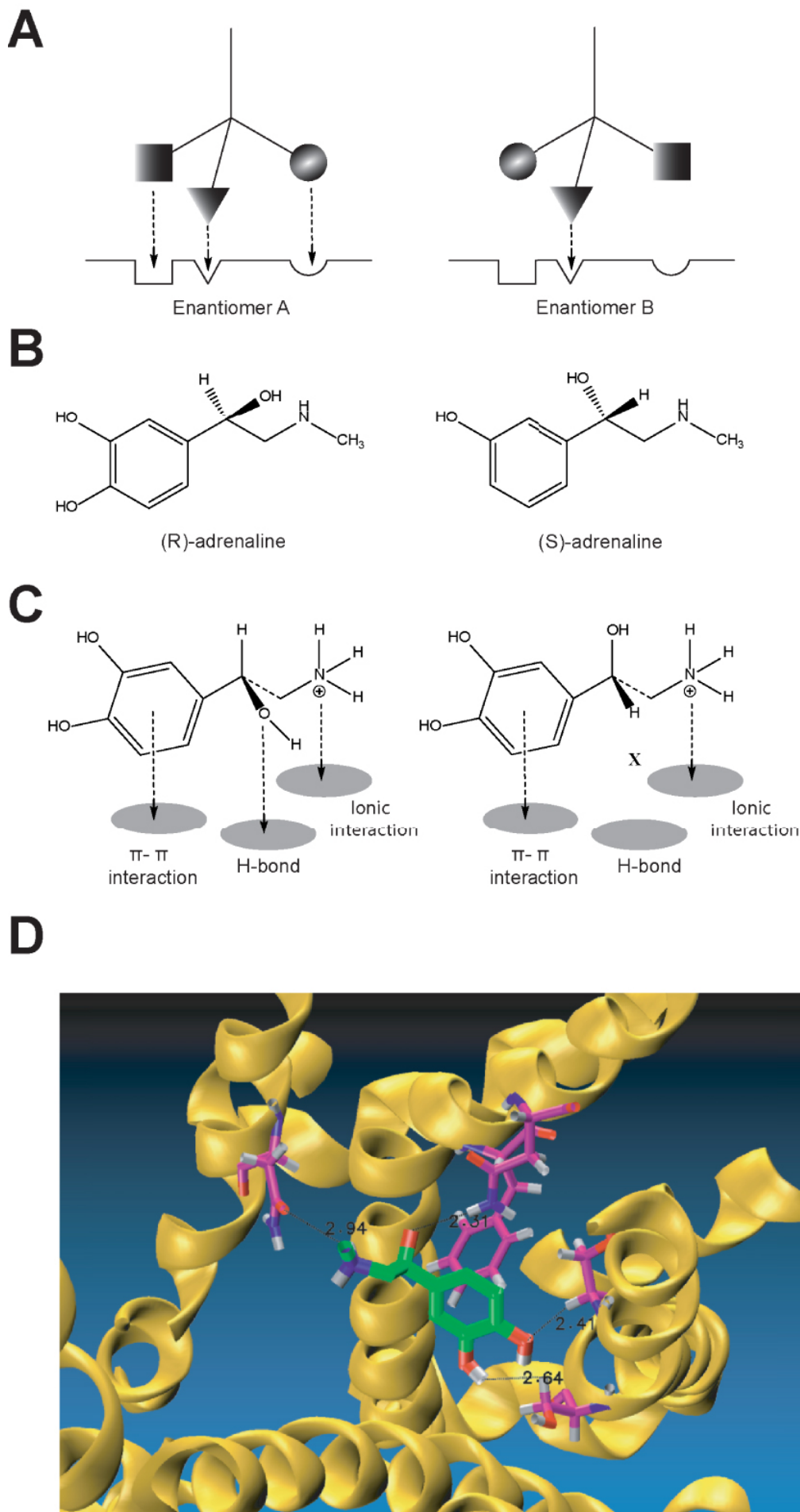


Figure 4. La théorie de l'attachement en trois points appliquée aux isomères d'adrénaline explique la différence d'affinité de liaison des récepteurs β_2 -adrénaline pour la (R) - et (S) -adrénaline, basée sur le substituant chiral β hydroxyle (A et B). Conceptualisation schématique simplifiée du modèle d'attachement à trois points proposé pour la liaison des énantiomères de

l'adrénaline (A), tandis que C représente, sous forme d'abrégé graphique, l'interaction de l'adrénaline avec l'adrénaline- 2 illustrant l'attachement à trois points au niveau de la liaison adrénergique poche identifiant les interactions principales basées sur les interactions $\pi - \pi$, les liaisons ioniques et H. Accostage au β_2 -récepteur adrénergique cristallisé avec adrénaline positionné dans sa poche de liaison, modifié par rapport à la référence [17] (D).

Le concept des récepteurs adrénergiques des catécholamines a pris forme quinze ans plus tard; la classification séminale des récepteurs adrénergiques en α et β basée sur les actions adrénaline excitatrices ou inhibitrices des muscles lisses a été publiée dans l'American J. Physiol [29] car les éditeurs du Pharmacology Journal n'ont trouvé aucune pertinence pharmacologique majeure de cette recherche. Ahlquist 1976 et Baker 2010 ont passé en revue ce sujet [30 , 32]. Des années plus tard, les récepteurs α - et β - adrénergiques ont été sous-classés en α_1 - et α_2 - et β_1 - et β_2 -adrénorécepteurs [33], permettant une classification plus précise des réponses adrénergiques, renforçant la signification clinique. Ces développements ont ouvert la voie au développement des célèbres antagonistes des récepteurs β -adrénergiques en tant que traitement antihypertenseur de premier choix dans le monde. De nos jours, d'autres médicaments ont été lancés comme alternatives utiles; néanmoins, les antagonistes β -adrénergiques sont encore largement utilisés pour traiter l'arythmie, la cardiopathie ischémique, le glaucome, l'insuffisance cardiaque, les premiers stades de l'hyperthyroïdie, l'anxiété de performance, la prophylaxie de la migraine, etc. Au moment de la classification β -adrénergique [33], aucune notion n'était disponible concernant la nature chimique des récepteurs, qui ont commencé à mûrir 20 ans plus tard, liant les adrénorécepteurs aux protéines G trimères. Au cours des 10 dernières années, le β -adrénorécepteur a été cristallisé avec ses protéines G correspondantes, fournissant des détails de conformation topologique avant et après l'occupation du récepteur par les agonistes et les antagonistes [34].

4. Amines sympathomimétiques optiquement actives: produits synthétiques et naturels

4.1. Les amphétamines, une famille de psychostimulants puissants

Au début des années 30 ans à l'École de Pharmacie de l'Université de Californie Medical Center à San Francisco, Alles et collègues (1928) synthétisé une série de dérivés d'**alpha methyl phenylethyl amine** (acronyme chimique en gras pour les amphétamines et congénères), qui ont provoqué une puissante stimulation cérébrale et classés comme psychostimulants [35 , 36 , 37]. En raison de la similitude structurale avec les catécholamines (Figure 4), on pensait que ces produits chimiques produisaient une stimulation cérébrale en raison du mimétisme des catécholamines dans les circuits cérébraux. Le potentiel clinique des amphétamines a été immédiatement reconnu, et son action stimulante centrale a été utilisée cliniquement chez les patients atteints de narcolepsie [38]. Des décennies plus tard, ces composés, bien connus pour leurs effets antifatigue, ont été utilisés pendant la Seconde Guerre mondiale comme guerre militaire et bien plus tard, au cours des années 60, ces produits chimiques sont devenus populaires comme agents récréatifs. Ces composés traversent mieux la barrière hémato-encéphalique que les catécholamines ou leurs dérivés. Bien qu'il ait été utilisé pour la première fois comme racémate, il a rapidement été démontré que l'activité psychostimulante résidait dans l'isomère dextro (+), une découverte confirmée dans de nombreuses études comportementales et pharmacologiques. Les amphétamines provoquent également un spectre d'effets sympathomimétiques périphériques, y compris des adaptations métaboliques. Une analyse approfondie des mécanismes d'action des amphétamines montre que tous les membres de la famille n'agissent pas via un mécanisme unique. En plus du mécanisme de libération présynaptique, 39]. La découverte de récepteurs de la phényléthylamine [40] comme nouvelle cible d'amphétamine est un sujet émergent activement poursuivi.

La méthamphétamine, le dérivé de l'amphétamine N-méthylée, traverse la barrière hémato-encéphalique plus largement et a un effet psychostimulant encore plus fort et entraîne plus de dépendance que l'amphétamine elle-même. La méthamphétamine provoque une perte considérablement durable des terminaisons nerveuses sympathiques, expliquant son potentiel cytotoxique bien au-delà de l'amphétamine. Seule la dextro méthamphétamine est utilisée comme drogue récréative; son isomère optique est considérablement moins actif comme stimulant.

Le méthylphénidate, une variante d'amphétamine largement utilisée dans le monde entier pour traiter les enfants présentant des déficits attentionnels ou des troubles hyperactifs, car la drogue mère provoque une dépendance considérable et est fortement abusée comme l'ont examiné Kollins et al., [41]. Le méthylphénidate bloque essentiellement le transporteur de la dopamine plutôt que d'augmenter la libération de bioamine par rapport à l'amphétamine. Le méthylphénidate a deux centres chiraux; cependant, c'est le (1R, 2R) -méthylphénidate qui est biologiquement actif [41]. L'action psychostimulante est d'origine centrale; l'amphétamine traverse la barrière hémato-encéphalique pour atteindre les circuits cérébraux de la bioamine. La plupart de l'effet psychostimulant s'exerce au niveau des synapses dopaminergiques ou noradrénergiques; les cibles sérotoninergiques ne peuvent pas être écartées.

4.2. Éphédrine, l'alcaloïde Ma Huang

L'éphédrine est un alcaloïde extrait de la plante populaire chinoise Ma Huang (*EphedraSinica*), utilisée en médecine depuis plus de 5000 ans en médecine traditionnelle orientale. Un constituant principal de l'extrait végétal a été isolé en 1887; ce produit naturel a une activité stimulante centrale, ainsi que des effets sympathomimétiques périphériques rapidement reconnus. Sur le plan pharmacodynamique, le mécanisme de l'éphédrine diffère de celui des amphétamines. L'opinion dominante est que l'éphédrine est un agoniste adrénergique mixte combinant une action indirecte médiée par une libération terminale nerveuse sympathique avec une interaction directe, bien que plus faible, d'affinité avec α - et β -adrénorécepteurs. La structure de l'éphédrine a été bientôt révélée; il possède deux centres chiraux et tous les isomères ont été caractérisés pharmacologiquement (figure 3). L'alcaloïde naturel de l'éphédrine est la (1R, 2S) - (-) - éphédrine, également connue sous le nom de pseudoéphédrine, un composé doté d'un effet décongestionnant en plus du bronchodilatateur β_2 -agonisme (Figure 3), deux propriétés cliniques utiles qui font appel à la pseudoéphédrine comme composant courant des mélanges de décongestionnants froids. D'un point de vue synthétique, il est considéré comme un précurseur de la synthèse illicite de méthamphétamine, une condition qui limite son usage médical. Ses quatre isomères d'éphédrine sont:

(1R, 2S) -éphédrine (lévogyre) est l'isomère ayant la plus grande activité pharmacologique.

(1R, 2R) - (-) - éphédrine est un alcaloïde inactif.

(1S, 2R) -éphédrine (dextrogyre) est un stéréoisomère inactif.

(1S, 2S) -pseudoéphédrine (dextrogyre) est un énantiomère avec une légère activité sympathomimétique; non utilisé pour traiter l'asthme, mais actuellement utilisé comme un mélange de décongestionnants antiviraux et froids.

4.3. Phénylpropanolamine, le décongestionnant à double action

La phénylpropanolamine, ou noréphédrine, est un congénère synthétique de la phényléthylamine. Basé sur sa similitude structurelle avec les amphétamines et l'éphédrine, il provoque une activité sympathomimétique indirecte et directe, un peu comme l'amphétamine ou l'éphédrine. Ce médicament est généralement utilisé en association avec d'autres remèdes pour traiter la décongestion nasale et bronchique lors d'un rhume sévère. Il est également utilisé comme coupe-faim. Comme l'éphédrine, la phénylpropanolamine a deux centres chiraux; quatre isomères distincts sont impliqués dans les préparations racémiques: dextrogyre (+) - noréphédrine, lévogyre (-) - noréphédrine, dextrogyre (+) - pseudo-noréphédrine et lévogyre (-) - pseudo-noréphédrine. Les propriétés thérapeutiques sont:

(1R, 2S) -norephedrine (lévogyre). La forme commercialisée de la noréphédrine est le mélange racémique; la forme lévogyre est le seul isomère ayant une activité pharmacologique.

(1S, 2R) -norephedrine (dextrogyre). Manque d'effet pharmacologique, mais n'est pas toxique, (1S, 2S) -pseudonorephedrine (dextrogyre). (+) - La pseudonoréphédrine, appelée cathine, appartient à la famille des amphétamines à activité stimulante centrale. C'est un produit naturel de la plante *Catha edulis* ; moins puissant que l'amphétamine.

(1R, 2R) -pseudonorephedrine (lévogyre) . La pseudonoréphédrine (-) est également considérée comme une amphétamine; il provoque la libération de dopamine et de noradrénaline.

4.4. Miraculous (L-DOPA), un stéréoisomère utilisé pour le traitement de la maladie de Parkinson

La L-Dopa, correspond à l'énantiomère lévogyre de DOPA, un précurseur endogène de la dopamine actuellement encore utilisé pour le traitement de la maladie de Parkinson. Cette molécule chirale doit être transportée vers la substance noire du cerveau où la population dopaminergique est progressivement et nettement réduite au cours de la progression de la maladie. La justification de l'introduction de ce précurseur dans le traitement de ce trouble neurodégénératif tient au fait que la L-DOPA est un substrat du transporteur d'acides aminés aromatiques permettant le *levo*-DOPA passage à travers la barrière hémato-encéphalique pour augmenter la synthèse de dopamine dans cette région cérébrale. Une limitation sérieuse à la seule utilisation de la L-DOPA est son métabolisme hépatique important. Pour contourner cette mise en garde, le traitement par L-DOPA est généralement associé à un inhibiteur périphérique de la DOPA décarboxylase, une molécule qui réduira largement son métabolisme hépatique, augmentant le transport cérébral de la L-DOPA vers les circuits nigrostriataux. Compte tenu de la nature évolutive de la maladie, les patients sont également traités avec des agonistes des récepteurs de la dopamine ou d'autres agents pour bloquer le métabolisme de la dopamine.

4.5. Dobutamine, un agoniste semi-sélectif des récepteurs β_1 -adrénergiques avec des applications cardiaques

Ce congénère d'adrénaline chirale synthétique avec un substituant amino aromatique plus volumineux a une sélectivité significative pour les adrénorécepteurs β_1 ; il a été introduit en clinique pour le traitement de l'insuffisance cardiaque en raison de son interaction directe avec les récepteurs cardiaques β_1 -adrénergiques, provoquant un ino- et un chronotropisme positifs. Contrairement à la dopamine, la dobutamine agit de manière sélective sur les récepteurs adrénergiques. Bien que commercialisée sous forme de mélange racémique, seule la (+) - dobutamine est un agoniste sélectif relatif des récepteurs β_1 -adrénergiques, avec une activité résiduelle des récepteurs β_2 -adrénergiques. En revanche, l'énantiomère (-) - dobutamine a une faible affinité en tant qu'agoniste α -adrénergique.

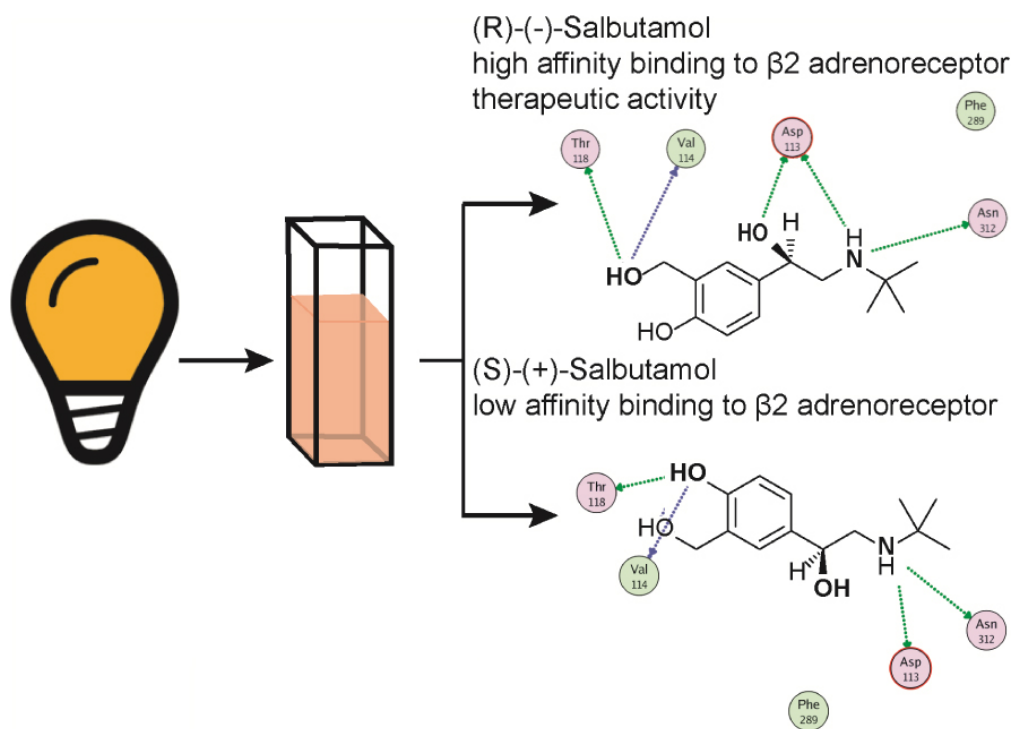


Figure 5. Résumé graphique illustrant l'interaction stéréochimique du salbutamol avec le β_2 -adrénorécepteur. Représentation des deux stéréoisomères du salbutamol, dont l'un est un agoniste préféré des adrénorécepteurs β_2 , largement utilisé comme bronchodilatateur en raison de sa forte affinité pour les adrénorécepteurs β_2 bronchiques. Les β_2 -adrénorécepteurs sont couplés à une cascade de signalisation intracellulaire comprenant l'activation des protéines G pour déclencher la formation d'AMPC qui agit comme un second messager, ce qui en fin de

compte provoque une bronchodilatation. Notez que le groupe N secondaire est substitué par un groupe tert-butyle, représenté par un croisement. Seul le (-) salbutamol est thérapeutiquement pertinent en tant que bronchodilatateur.

4.6. Salbutamol et dérivés structurellement apparentés, agonistes semi-sélectifs des récepteurs β_2 -adrénergiques utilisés pour les syndromes de détresse respiratoire

Une série de congénères synthétiques d'adrénaline catéchol et non catéchol a été élaborée à la recherche de bronchodilatateurs puissants. Le salbutamol, également connu sous le nom d'albutérol, est devenu, après des années d'expérience clinique, le bronchodilatateur le plus utilisé pour un usage antiasthmatique aigu. Il s'agit d'un agoniste du récepteur β_2 -adrénergique non catécholamine plutôt sélectif (tableau 1) portant un centre chiral β hydroxyle et un substituant tert-butyl amino (figure 5). Ce médicament est efficace dans les traitements de l'asthme et des syndromes respiratoires associés, car il détend l'arbre bronchique indépendamment de la nature de l'agent bronchoconstricteur. Le salbutamol est commercialisé sous forme de mélange racémique. Alors que le (R) - lévo -salbutamol a une forte affinité β_2 -activité des adrénorécepteurs, (S) -salbutamol, est pharmacologiquement inactive. La formulation du mélange racémique permet de réduire la vitesse de métabolisation de l'énantiomère actif, resserrant les voies métaboliques d'élimination. Le salbutamol et ses dérivés se sont avérés des agonistes des récepteurs β_2 -adrénergiques relativement sélectifs ; cependant, à des doses plus élevées, la tachycardie, un signe d'activité des récepteurs β_1 -adrénergiques est mis en évidence.

5. Antagonistes adrénergiques

Parallèlement au développement de stéréoisomères aux propriétés agonistes, le principe de Pasteur a été étendu aux antagonistes des récepteurs. Bien que les antagonistes α -adrénergiques, basés sur des préparations d'ergots, aient été connus par Dale [42] au début du siècle dernier, la réponse classique «inversion de l'effet presseur de l'adrénaline» était populaire dans l'enseignement médical pour illustrer les doubles effets de l'adrénaline dans le système vasculaire . Aucun développement systématique de bloqueurs adrénergiques n'est apparu avant le milieu des années 50. L'utilisation clinique de la phentolamine et de ses congénères a été atténuée en raison du manque de sélectivité et d'affinité pour les récepteurs α -adrénergiques. Presque simultanément avec la sous-classification des β -adrénorécepteurs en β_1 - et β_2 -adrénorécepteurs [33], la découverte du dichloroisoprotérénol en premier, puis du propranolol, en tant que prototype d'antagoniste β -adrénergique, est devenue un point de repère. Deux améliorations majeures ont été rapidement reconnues. Le propranolol s'est avéré efficace pour contrôler certaines arythmies cardiaques, mais le plus pertinent, il a ouvert la voie à la prise en charge pharmacologique de l'hypertension en évitant les effets secondaires sévères de la réserpine. Deuxièmement, le propranolol a montré une affinité remarquable pour les β -adrénorécepteurs (tableau 1), permettant l'utilisation quotidienne de doses de 10 à 20 mg, un véritable médicament innovant de haute qualité pour l'époque. Le propranolol a un centre chiral β hydroxyle; à la lumière des découvertes de Pasteur, un seul des stéréoisomères est actif, remplissant la promesse des isomères optiques pour une utilisation clinique avec des conséquences mondiales.

Quatre générations d'agents β -bloquants

Le propranolol appartient à la première génération de bloqueurs β -adrénergiques chiraux . Ce médicament, comme la plupart des membres du groupe, est utilisé comme racémate; le propranolol a été suivi par des isomères optiques structurellement apparentés avec une affinité plus élevée pour le sous-type β_1 - que pour le β_2 -adrénorécepteur, composés connus sous le nom de bloqueurs cardio-sélectifs β_1 . Certains des agents de blocage des récepteurs β -adrénergiques de première et deuxième génération ont une propriété pharmacologique nouvelle et combinée décrite comme une activité sympathomimétique intrinsèque (ISA), dont la nature n'a pas encore été clarifiée en termes moléculaires. Une troisième génération de cette famille de médicaments a combiné β - et α compétitifs-propriétés de blocage adrénergiques. Plus récemment, une quatrième génération de composés chiraux structurellement apparentés qui libèrent en outre de l'oxyde nitrique, comme le carvedilol ou le nébivolol (tableau 1) et des congénères, offrent de nouvelles propriétés permettant le traitement de l'insuffisance cardiaque avec des antagonistes β -adrénergiques, une condition

contre-indiquée pour le propranolol. Tous les antagonistes des récepteurs β -adrénergiques développés sont des isomères optiques mais sont cliniquement utilisés sous forme de mélanges racémiques. Notez l'affinité plus de 10 fois supérieure du nébivolol pour les adrénorécepteurs β_1 - sur β_2 , l'inverse du propranolol (tableau 1).

5.1. (\pm) Propranolol

Ce médicament a remplacé le fragment catéchol de l'isoprotérénol par un cycle naphthoxy tout en conservant la chaîne latérale alkyle en conservant le centre chiral β -hydroxyle. (-) Le propranolol, comme l'adrénaline, est plus puissant et actif que son énantiomère (+), bien que les deux isomères se lient aux protéines plasmiques et déclenchent une activité anesthésique locale dans des proportions à peu près égales. Son affinité pour l'adrénorécepteur β_2 est 10 fois plus grande que pour l'adrénorécepteur β_1 (tableau 1).

5.2. Labétalol, combine les propriétés antagonistes du α et du β

Ce médicament a deux centres chiraux, deux de ses diastéréoisomères ont des propriétés pharmacologiques différentes. Le labétalol réduit la pression artérielle systémique via un composant cardiaque et vasculaire composé en raison d'un blocage α - et β -adrénergique. Son affinité pour le β_1 -adrénorécepteur humain est respectivement de 31 et 9,7 nM pour les β_1 - et β_2 -adrénorécepteurs [30]; voir le tableau 1 . Les propriétés pharmacologiques de chaque diastéréoisomère sont:

(1S, 2R) -labétalol: est un puissant α_1 -antagoniste.

(1R, 2R) -labétalol: également connu sous le nom de dilevalol, est un antagoniste non sélectif des récepteurs β_1 et β_2 -adrénergiques et un antagoniste α_1 faible.

(1R, 2S) -labétalol et (1S, 2S) -labétalol: sont inactifs, sans toxicité majeure.

5.3. Tamsulosine, prototype d'antagoniste sélectif des récepteurs adrénergiques 1

L'isomère cliniquement pertinent est la (R) -tamsulosine, qui a une affinité préférentielle pour les adrénorécepteurs $\alpha_{1A/D}$; il est commercialisé en tant que composé racémique. Il a été introduit pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate, en raison du sous- type prédominant des récepteurs α_{1A} - adrénergiques dans la prostate humaine. Le blocage de ce sous-type de récepteur entraîne une augmentation du débit urinaire en raison du blocage des récepteurs adrénergiques α_{1A} et une réduction de la résistance au débit urinaire.

6. Application de l'activité optique à des domaines autres que la pharmacologie autonome

6.1. Cours de thalidomide

Le rôle des isomères inactifs n'était pas bien documenté et souvent ignoré en tant que composé non pertinent. Cette négligence a causé un grave problème de santé publique avec la (\pm) thalidomide utilisée comme sédatif et contre les nausées matinales liées à la grossesse. Des années plus tard, il a été identifié que l'énantiomère (R) provoquait une tératogenèse sévère due à une malformation du membre embryonnaire, connue sous le nom de phocomélie, tandis que le (S) -thalidomide était associé à une sédation [43]. De nos jours, la thalidomide racémique ou son analogue chiral structurellement apparenté, la lénalidomide, est utilisée de manière sûre et efficace contre les patients atteints d'un cancer du myélome multiple, une application médicale imprévue.

6.2. Les antibiotiques

Les premiers agents antibactériens à succès mondial ont été les antibiotiques β - lactame. Cette famille de médicaments, qui comprend au moins cinq groupes, est produite jusqu'à présent par semi-synthèse à base de l'acide 6-aminopénicillanique, de l'acide 7-aminocéphalo- sporanique, de l'acide 3-amino-4-méthylmonobactamique ou des acides 3-hydroxyéthylcarbapénémiques utilisés comme précurseurs. La stéréochimie de ces composés étant complexe avec trois centres chiraux ou plus, selon l'antibiotique, l'industrie pharmaceutique s'appuie sur le pénicillium génétiquement modifié. cultures industrielles pour produire ces acides qui sont ensuite purifiés et utilisés comme éléments de base pour la synthèse des dérivés commerciaux correspondants des β -lactames. De même, certains macrolides, aminosides ou fluoroquinolones sont des composés chiraux dont un seul a l'activité antimicrobienne souhaitée, néanmoins commercialisés sous forme de mélanges racémiques correspondants.

6.3. Médicaments psychoactifs et autres

La nouvelle génération de congénères ou d'antidépresseurs de type benzodiazépine contient des centres chiraux qui, dans certains cas, sont commercialisés comme l'isomère actif correspondant, plutôt que comme des racémates. C'est le cas de la zopiclone, commercialisée sous le nom d'eszopiclone, l'énantiomère actif. Dans le domaine de la pharmacologie gastro-intestinale, l'ésoméprazole, l'isomère actif de l'oméprazole, est commercialisé et a gagné en popularité pour la prise en charge des ulcères gastro-intestinaux. De même, de nombreux autres domaines de la pharmacologie ont bénéficié des idées de Pasteur sur la chimie spatiale et la chiralité pour développer et commercialiser l'isomère biologiquement pertinent, fournissant des médicaments plus sûrs et plus efficaces.

7. Conclusions

La contribution de Pasteur à l'architecture des molécules a résisté à l'épreuve du temps et a fourni de multiples applications à la médecine grâce aux développements de la pharmacologie moléculaire. L'éclat de la séparation des cristaux de Pasteur avec une activité optique opposée a propulsé la voie pour comprendre la géométrie spatiale 3D de la conformation des molécules, un code fondamental de chimie profondément enraciné dans la pharmacologie (voir le résumé graphique de la figure 5)). Les protéines réceptrices reconnaissent les conformations moléculaires spatiales avec des affinités nanomolaires pour former des complexes ligand-récepteur stéréochimiques qui sont thérapeutiquement pertinents. La compréhension de ce code chimique de base a abouti à des médicaments sûrs et efficaces avec des applications allant des antibiotiques aux médicaments psychotropes, soulignant la pertinence des découvertes de Pasteur pour la chimie pharmaceutique et le mode de vie moderne. À titre de preuve de concept, le contrôle de la douleur par la morphine, un alcaloïde avec trois centres chiraux, dont un seul est synthétisé par les coquelicots, est la norme d'or clinique pour la gestion de la douleur. De même, les antihypertenseurs chiraux restent les traitements médicamenteux de premier choix. Il n'est pas exagéré que la douleur, l'hypertension ainsi que de nombreuses maladies infectieuses, pour ne citer que les pathologies courantes, sont actuellement traitées avec des molécules chirales,

Remerciements

Les auteurs remercient Dra V. Donoso pour son assistance éditoriale dédiée et son aide à la collecte de références originales. Il est financé en partie par les subventions FONDECYT 117-0842 et AFB 18001, CEDENNA.

Bibliographie

1. L. Pasteur Mémoire sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline et la composition chimique et sur la cause de la polarisation rotatoire, C. R. Acad. Sci., Volume 26 (1848), pp. 535-538
2. L. Pasteur Recherches sur la relation qui peuvent exister entre la forme cristalline, la composition chimique et le sens de la polarisation rotatoire, Ann. Chimie Physique, Volume 24 (1848), pp. 442-459
3. L. Pasteur Nouvelle recherches sur les relations qui peuvent exister entre la forme cristalline, la composition chimique et le phénomène rotatoire moléculaire, Ann. Chimie Physique, Volume 38 (1853), pp. 437-483

4. L. Pasteur Mémoire sur la fermentation appelée lactique, *Ann. Chimie Physique*, Volume 52 (1858), pp. 404-408
5. L. Pasteur Mémoire sur la fermentation alcoolique, *Ann. Chimie Physique*, Volume 58 (1860), p. 359-360
6. L. Pasteur Sur les maladies virulentes et en particulier sur la maladie appelée vulgairement choléra des poules, *C. R. Acad. Sci.*, Volume 90 (1880), pp. 239-248
7. L. Pasteur; C. Chamberland; E. Roux Compte rendu sommaire des expériences faites à pouilly-Le Fort, près de Melun, sur la vaccination charbonneuse, *C. R. Acad. Sci.*, Volume 92 (1881), pp. 1378-1383
8. L. Pasteur Méthode pour prévenir la rage après morsure, *C. R. Acad. Sci.*, Volume 101 (1885), pp. 765-774
9. E. L. Malus Sur une propriété de la lumière réfléchie, *Mémoires de Physique et de Chimie de la Société d'Arcueil*, Paris: Mad. Ve Bernard, quai des Augustins, Volume II, 1809, pp. 143-158
10. J. B. Biot Sur la rotation que certaines substances impriment aux axes de polarisation des rayons lumineux, *Mém Acad. Sci.*, Volume II (1817), 41.136 pages
11. O. Lafont Chiralité et médicaments: une très importante découverte scientifique européenne, *Centro de Informação Europe Direct de Aveiro, Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX* (2016) Aveiro, Coimbra University Press
12. K. L. Manchester Louis Pasteur (1822–1895 chance and the prepared mind, *Trends Biotechnol.*, Volume 13 (1995), pp. 511-515
13. E. A. Mitscherlich *Lehrbuch der Chemie*, 1844–1847, 565 pages
14. J. H. Van't Hoff Sur les formules de structure dans l'espace, *Arch. Neerland Sci. Exact Natur.*, Volume 9 (1874), pp. 445-454
15. J. A. Le Bel Sur les relations qui existent entre les formules atomiques des corps organiques, et le pouvoir rotatoire de leurs dissolutions, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, Volume 2 (1874), pp. 337-347
16. I. W. Wainer Stereochemical terms and concepts: an overview, *Drug Stereochemistry. Analytical Methods and Pharmacology* (I. W. Wainer; Dennis E. Drayer, eds.), Marcel Dekker, New York, 1988, 377 pages
17. W. Thomson (Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light, Reissued by Cambridge University Press, 2010, first published in 1904)
18. A. Werner Zur Kenntnis des asymmetrischen Kobaltatoms XII. Über optische Aktivität bei kohlenstofffreien Verbindungen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, Volume 47 (1914), pp. 3087-3094
19. J. K. Burdett *Molecular Shapes: Theoretical Models of Inorganic Stereochemistry*, Wiley-Interscience publication, New York, 1980, 287 pages
20. E. Fischer Einfluss der konfiguration auf die wirkung der enzyme I, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, Volume 27 (1894), pp. 2985-2993
21. D. E. Koshland The key-lock theory and the induced fit theory, *Angew. Chem.*, Volume 33 (1995), pp. 2375-2378
22. J. McConathy; M. J. Owens Stereochemistry in drug action, *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*, Volume 5 (2003), pp. 70-73
23. R. S. Cahn; C. K. Ingold; V. Prelog The specification of asymmetric configuration in organic chemistry, *Experientia*, Volume 12 (1956), pp. 81-94
24. D. L. Nelson; M. M. Cox *Lehninger Principles of Biochemistry, Biosignaling Chapter 12*, Worth Publishers, New York, 2012
25. A. R. Cushny *Biological Relations of Optically Isomeric Substances*, Pub. For the Johns Hopkins University by the Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1926, pp. 80-88
26. A. R. Cushny Atropine and the hyoscyamines—a study of the action of optical isomers, *J. Physiol.*, Volume 30 (1903), pp. 176-194
27. J. Parascandola The controversy over structure-activity relationships in the early twentieth century, *Pharm. Hist.*, Volume 16 (1974), pp. 54-63
28. J. Parascandola Arthur Cushny, optical isomerism, and the mechanism of drug action, *J. Hist. Biol.*, Volume 8 (1975), pp. 145-165
29. R. P. Ahlquist A study of the adrenotropic receptors, *Am. J. Physiol.*, Volume 153 (1948), pp. 586-600
30. J. G. Baker The selectivity of β -adrenoceptor agonists at human β_1 -, β_2 - and β_3 -adrenoceptors, *Br. J. Pharmacol.*, Volume 160 (2010), pp. 1048-1061
31. L. H. Easson; E. Stedman Studies on the relationship between chemical constitution and physiological action: molecular dissymmetry and physiological activity, *Biochem. J.*, Volume 27 (1933), pp. 1257-1266

32. R. P. Ahlquist Present state of alpha-and beta-adrenergic drugs I. The adrenergic receptor, *Am. Heart J.*, Volume 92 (1976), pp. 661-664
33. A. Lands; A. Arnold; J. P. McAuliff; F. P. Luduena; T. G. Brown Jr. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines, *Nature*, Volume 214 (1967), p. 597-598
34. V. Cherezov; D. M. Rosenbaum; M. A. Hanson; S. G. Rasmussen; F. S. Thian; T. S. Kobilka; H. J. Choi; P. Kuhn; W. Weis; B. K. Kobilka; R. C. Stevens High-resolution crystal structure of an engineered human β 2-adrenergic G protein-coupled receptor, *Science*, Volume 318 (2007), pp. 1258-1265
35. G. A. Alles The comparative physiological actions of dl- β -phenylisopropylamines I. pressor effect and toxicity, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Volume 47 (1933), pp. 339-354
36. G. A. Alles; W. Prinzmetal The comparative physiological actions of d,l- β -phenylisopropylamines. II. Bronchial effect, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Volume 48 (1933), pp. 161-174
37. G. Piness; H. Miller; G. A. Alles Clinical observations on phenylaminoethanol sulphate, *JAMA*, Volume 94 (1930), p. 790-791
38. M. Prinzmetal; W. Bloomberg The use of benzedrine for the treatment of narcolepsy, *JAMA*, Volume 105 (1935), pp. 2051-2054
39. A. E. Fleckenstein; T. J. Volz; E. L. Riddle; J. W. Gibb; G. R. Hanson New insights into the mechanism of action of amphetamines, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, Volume 47 (2007), pp. 681-698
40. B. Borowsky; N. Adham; K. A. Jones; R. Raddatz; R. Artymyshyn; K. L. Ogozalek; M. M. Durkin; P. P. Lakhani; J. A. Bonini; S. Pathirana; N. Boyle; X. Pu; E. Kouranova; H. Lichtblau; F. Y. Ochoa; T. A. Branchek; C. Gerald Trace amines: identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, Volume 98 (2001), pp. 8966-8971
41. S. H. Kollins; E. K. MacDonald; C. R. Rush Assessing the abuse potential of methylphenidate in nonhuman and human subjects: a review, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, Volume 68 (2001), pp. 611-627
42. H. H. Dale On the action of ergotoxine; with special reference to the existence of sympathetic vasodilators, *J. Physiol. (London)*, Volume 46 (1913), pp. 291-300
43. N. Vargesson Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms, *Birth Defects Res. Embryo Today*, Volume 105 (2015), pp. 140-156