

LOUIS PASTEUR ȘI ASIMETRIA COMPUȘILOR CHIMICI. TRECUT, PREZENT ȘI VIITOR ÎN SEPARĂRILE CHIRALE

Lucian-Mihai STĂNESCU¹, Ana CARATA²,
Adriana-Elena TĂEREL³

mihai.st88@yahoo.com

ABSTRACT: Louis Pasteur (1822–1895), a french chemist and biologist, elaborated several important scientific works in stereochemistry, then he orientated towards the study of fermentation. Working with wines he elaborated a method of sterilisation and food products conservation, pasteurization.

From 1870 to 1886 he worked on the most important part of his work, dedicated to infectious diseases. He elaborated the principles of assepsy and the basis of immunology; he discovered the septic vibrio, the staphilococcus and the streptococcus; he also discovered the vaccin against anthrax.

Pasteur was a pioneer for an important domain and in continuous development of analytical chemistry: chiral separations. He separated the enantiomers of paratartric acid. This domain will be treated in this work.

KEYWORDS: enantiomers, assymetry, chiral separations, stereochemistry

L. Pasteur (fig. nr. 1) s-a născut într-o familie cu patru copii (trei fete și un băiat, Louis). Tatăl său, Jean-Joseph Pasteur a fost tăbăcar, ca și bunicul și străbunicul său.

Studii

După diferite sejururi prin câteva orașe, familia lui Pasteur s-a mutat la Arbois. Școala primară a absolvit-o la Arbois, apoi și-a continuat studiile la Colegiul din Besançon.

¹ Doctorand, Facultatea de Farmacie, București, colaborator al Diviziei de istoria Științei a CRIFST al Academiei Române.

² Prof. univ. dr. farm., Facultatea de Farmacie, București, membru titular al Diviziei de istoria Științei a CRIFST al Academiei Române.

³ Conf. univ. dr., Facultatea de Farmacie, București, membru asociat al Diviziei de istoria Științei a CRIFST al Academiei Române.

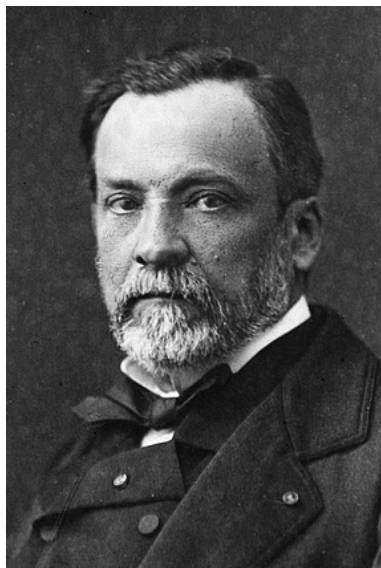


Fig. nr. 1 – Louis Pasteur (Dôle, 27 decembrie 1822 – Villeneuve-l'Étang, 28 septembrie 1895)

După absolvirea examenului de bacalaureat, a dat examenul de admitere la Școala Normală din Paris în 1842. Rezultatele nu au fost pe măsura așteptărilor fiind admis al 14-lea. A preferat încă un an de studiu acasă. Anul următor, 1843 a fost admis al 4-lea.

În 1847 și-a susținut teza de doctorat în fizică și chimie, lucrând în Laboratorul doctorului Belard.

Activitate liceală și universitară

În 1848 este numit profesor de fizică la liceul din Dijon, iar în 1849 este profesor suplinitor la Facultatea și la Școala de Farmacie din Strassbourg.

În 1854 Pasteur a fost numit decan al Facultății de Științe din Lille. Din 1857 a fost administrator

al Școlii Normale din Paris unde vor avea loc majoritatea descoperirilor importante ale sale.

În ceea ce privește metodele de predare, Pasteur credea că știința poate fi predată în contextul istoriei sale.

Principalele decoperiri ale lui Louis Pasteur

Prima descoperire importantă a fost devierea planului luminii polarizate odată cu trecerea acesteia prin cristale. Această descoperire i-a atras admirația lui Jean-Baptiste Biot (1774–1862).

Printre realizările importante ale sale în anii 1847–1880, enumerăm:

- 1847 – descoperirea disimetriei moleculare
- 1857 – descoperirea cristalelor și fermentațiilor
- 1863 – studii asupra vinului
- 1865 – maladiile viermilor de mătase
- 1871 – studii asupra berii
- 1877 – cercetări asupra maladiilor infecțioase
- 1880 – vaccinurile – virusuri (*virus-vaccins*).

Descoperirea acidului racemic

Încă din 1844 a studiat asimetria cristalelor în conformitate cu observațiile lui Eilhard Mitscherlich (1794–1863). Pasteur a concluzionat că un aranjament molecular diferit corespunde proprietăților optice diferite.

Un acid numit acidul Vosgilor, descoperit în 1820 la Thann în cursul fabricării acidului tartric, nu a putut fi izolat de către oamenii de știință (fig. 2). Pasteur l-a izolat și l-a numit acid racemic. Pentru această descoperire a primit Crucea Legiunii de Onoare. De asemenea a descoperit cristalele fragmentate care se puteau reface în soluția mamă.

Studii asupra fermentațiilor (1858–59)

„Sunt niște fințe microscopice cele care fac să crească pâinea pe care o mâncăm, fermentează berea și vinul pe care îl bem.” Această afirmație demonstrează modalitatea în care Pasteur a înțeles fenomenele naturii, contrar unor ipoteze anterioare greșite. Astfel, a precizat natura organică a fermentării prin intermediul microorganismelor, idee revoluționară pentru acel moment.

Teoria sa era împotriva generațiilor spontane. Germenii se găsesc în atmosferă însă nu în aceeași proporție în fiecare loc în parte. De asemenea a descoperit și germenii anaerobi, adică a demonstrat că unii germeni nu necesită aer (oxigen atmosferic) pentru a se dezvolta.

S-a observat că la fabricarea berii, unele culturi de drojdie de bere erau compromise. Cauza a fost descoperită la culturile bolnave ca fiind diferiți bacili. În cadrul fermentării berii, s-a recomandat selectarea culturilor optime de drojdie de bere, ceea ce necesită și o verificare microscopică pentru prevenirea alterării.

Pentru a preveni alterarea vinului, datorată tot unei fermentații produse de microorganisme, Pasteur a propus ca vasele unde fermenta vinul să fie mai întâi spălate cu apă fierbinte. De asemenea vinul putea fi încălzit la adăpostul aerului la temperatura de 55°C fără a-i altera proprietățile, dar și asigurând distrugerea germenilor.

A introdus procesul de sterilizare care-i poartă numele, *pasteurizare*.

Ca o demonstrație a eficacității procesului s-a îmbarcat pe vasul *Jean-Bart* încărcătură vin pasteurizat și nepasteurizat și după zece luni de călătorie s-a dovedit inalterabilitatea primului. A identificat microorganismul responsabil de alterarea vinului, *Mycoderma aceti*.

A studiat maladiile viermilor de mătase (1865) și a publicat în 1870 rezultatele, într-un articol cu titlul *„Études sur la maladie des*

vers à soie, moyen pratique assuré de la combattre et d'en prévenir le retour.” – „Studii asupra maladiilor viermilor de mătase, mijoc practic pentru asigurarea combaterii acestora și prevenirea răspândirii.” Cauza maladiei era consumul frunzelor de dud umede sau fermentate care afectau culturile sericicole. Înlăturarea din consum a frunzelor respective a condus la vindecarea culturilor.

O altă maladie studiată de Pasteur a fost Antraxul. Maladia cărbunoasă (maladie provocată de *Bacillus anthracis*) afecta în special ovinele. Parazitul a fost descoperit în 1863 de Davaine [Lomont, 1922]. Mortalitatea ajungea chiar până la 50% și nu se găsea niciun remediu. Soluționarea problemei a fost aceea ca turmele de oi să nu mai pască pe pășunea unde au fost incinerate oile moarte. Germenii puteau rămâne în sol, fiind foarte rezistenți.

Holera puilor de găină era o boală provocată de specia *Pasteurella multocida*. Inocularea galinaceelor împotriva acestei maladii a oferit rezistență populațiilor vaccinate spre deosebire de cele care nu au fost vaccinate.

Erizipelul porcin (*Rouget du porc*) *Erysipelothrix rhusiopathiae* și rabia, au fost vindecate tot prin vaccinare. Rabia (turbarea) nu avea remediu. Persoanele mușcate, în special de câini turbați, erau de obicei omorâte prin sufocare, înainte de a muri din cauza maladiei. Micul Pasteur avusese această teamă în copilărie, de a nu fi sufocat, în cazul în care ar fi fost mușcat de un animal atins de turbare.

Găsirea modalității de vaccinare a fost mai dificilă deoarece inocularea se făcea cu emulsie de măduvă (măduva cu vechime de 14 zile nu poseda virulență). Această maladie afectează sistemul nervos. Întâi afectează creierul apoi poate afecta și măduva spinării din coloana vertebrală.

Testările s-au realizat pe câini, apoi pe iepuri. În vara lui 1885 a fost necesară aplicarea și pe oameni. Prima persoană tratată a fost un copil, alsacianul Joseph Meister care risca decesul. Apoi alt copil, Jupille a fost vindecat. Acesta s-a luptat cu un câine turbat și l-a ucis, pentru a înlătura riscul infestării și altor persoane. Fusesse mușcat cu cu șase zile în urmă și Pasteur nu era sigur de succesul inoculării, care în cele din urmă a dat roade.

Prestigiul savantului s-a răspândit, acesta reușind să salveze 16 țărani ruși din cei 19 sosiți pentru a fi vindecați. Aceștia au fost mușcați de un lup atins de turbare.

Principiul aseptiei

Asemuind fermentarea berii și a vinului, care era produsă de unele microorganisme cu posibilitatea infectării pacienților într-un câmp de operație nesteril de către unii germeni patogeni, **Pasteur** a descris principiile aseptiei. Acesta chimist fiind, afirma că dacă ar fi avut profesia de chirurg, nu ar fi început nicio operație fără curățarea și flambarea instrumentarului, dar și a mâinilor celui care operează.

În ceea ce privește distincțiile obținute și afiliațiile la diverse societăți științifice acestea sunt prezentate pe scurt în ordine cronologică:

1862 – este ales membru al Academiei de Științe;

1867 – marele premiu al Expoziției Universale pentru studiile despre vin;

1873 – este ales membru al Academiei de Medicină;

1874 – i se acordă o pensie viageră de 12000 franci, în 1883 suma va crește la 25000 franci;

1881 – este ales Membru al Academiei Franceze;

1888 – Inaugurarea Institutului din strada Dutot, (viitorul Institut Pasteur) de către președintele Republicii, **Sadi Carnot**.

Louis Pasteur a decedat la 28 septembrie 1895.

La 5 octombrie 1895 s-au organizat Funeralii naționale. Acesta este înmormântat la subsolul Institutului care azi îi poartă numele [Lomont, 1922].

Părintele separărilor chirale

Toată opera sa științifică poate fi considerată deschizătoare de drumuri pentru numeroase discipline care au în domeniul lor de activitate și studiul biologiei și al chimiei.

De aceea prin separarea izomerilor optici ai derivaților acidului paratartric poate fi considerat părintele separărilor chirale.

Pasteur este considerat fondatorul stereochemiei. A examinat fațetele cristalelor sărurilor de sodiu și amoniu ale acidului dextro-tartric (+)-TA și le-a comparat cu acidul racemic sau *Acidul paratartric* (PTA). Cele două substanțe aveau aceeași compoziție elementală însă difereau prin proprietățile optice dar și prin proprietățile cristalelor, solubiliate, activitate optică etc. [Gal, 2011].

Enantiomerii acidului paratartric (acidul tartric racemic) (fig. 3) în anul 1848 au fost separați prin trei metode:

1) separarea manuală a celor două tipuri de cristale – imagini în oglindă ale formelor cristalizate de tartrat de sodiu și de amoniu (și astfel importanța stereochemiei a crescut);

2) utilizarea speciei *Penicillium glaucum*, care produce fermentația unui singur enantiomer (izomerul *levo*);

3) recunoașterea la nivel molecular: Acidul tartric racemic ($\pm$) a reacționat cu o bază chirală, formând două săruri (ca bază, Pasteur a utilizat cinconicina, un produs de rearanjare moleculară a cinchoninei, cunoscut azi drept *cincotoxină*). Aceste săruri erau diastereoisomeri: $2(\pm A) + 2(-B) \rightarrow (+A)(-B) + (-A)(-B)$. Formele enantiomere au fost regenerate din sărurile lor. [Bentley, 2003].

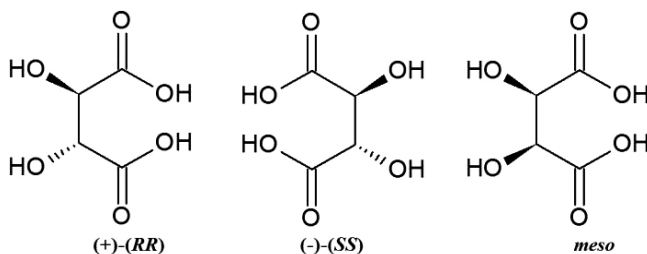


Fig. nr. 2 – Izomerii acidului tartric

În 1844, Eilhard Mitscherlich (1794–1863) a observat că proprietățile acelor sărurilor sunt identice, cu excepția proprietăților optice. Pasteur a observat că sărurile de sodiu și amoniu ale PTA (*Acidul paratartric*) cristalizau sub forma unui conglomerat, adică sub forma unui amestec a două tipuri de cristale. Dizolvând cele două tipuri de cristale în apă, a observat că au putere rotatorie egală dar de semn contrar. Astfel Pasteur a concluzionat că PTA este un amestec de *dextro*- și *levo*- TA. A formulat concluzia conform căreia *activitatea optică a substanțelor studiate a fost rezultatul chiralității moleculei și chiar a presupus că aranjamentul helical în moleculă poate fi baza chiralității*.

Termenul de *izomerie* sau de *izomerism* a fost definit de Jöns Jakob Berzelius (1779–1848) pentru a explica diferențierea unor substanțe organice, chiar dacă aveau formula moleculară identică. Se diferențiau prin formula structurală.

În 1874, Jacobus Henricus van't Hoff (1852–1911) a descoperit asimetria atomului de carbon. Joseph Achille le Bel (1847–1930) a fost un chimist francez care a descoperit independent și aproape simultan carbonul asimetric. Viktor Meyer (1848–1897) a introdus termenul de *stereochimie*.

Sir William Thomson, cunoscut drept Lordul Kelvin (1824–1907) a introdus în 1894 termenul de *chiralitate*. În a doua Prelegere

Robert Boyle din 1893 de la Oxford se presupune că Lordul Kelvin a utilizat termenul chiralitate.

Conferința a fost publicată în anul următor și a fost introdusă și definiția termenului. Se presupune că și în Prelegerile de la Baltimore (1884) ar fi utilizat acest termen. Prelegerile de la Baltimore au fost publicate în forma convențională de-abia în 1904, de aceea acest an este considerat anul introducerii, termenului de *chiralitate*. Chiralitate, provine din termenul grecesc *cheir* semnifică mână și a fost definită astfel: „*Orice figură geometrică sau orice grup de puncte este CHIRAL dacă imaginea în oglindă, realizată în mod ideal, nu coincide cu aceasta.*”

Acești termeni sunt necesari pentru diferențierea unor molecule care au formula moleculară identică. De la izomerii de poziție de exemplu, la izomerii optici sau geometrici, diferențele dintre proprietățile lor fizice sunt din ce în ce mai subtile. De aceea pentru separarea izomerilor optici este necesar un selector chiral.

Disimetria poate desemna lipsa simetriei și termenul era utilizat în lucrările lui Pasteur. Acest termen a fost utilizat prima dată în cristalografie. În secolul al XIX-lea, termenul nu se referea la chiralitatea de mai târziu.

Memoriul prezentat de Pasteur la Academia de Științe la 22 mai 1848 nu conținea termenul de imagine în oglindă sau referiri la termenul actual de chiralitate. Însă, într-un articol detaliat publicat în *Analele de Chimie și de Fizică* [Gal, 2011], Pasteur făcea distincția între cele două tipuri de cristale, un tip fiind imaginea în oglindă a celuilalt.

De asemenea s-a utilizat termenul de disimetrie. Termenul de disimetrie a fost utilizat și mai târziu de Pasteur și se referea la morfologia imaginilor nesuperpozabile în oglindă. Acest termen a devenit sinonim cu termenul de chiralitate al Lordului Kelvin de mai târziu.

Sir John Frederick William Herschel (1792–1871) în 1820 a discutat despre schimbarea direcției luminii polarizate odată cu înclinarea fațetelor hemihedrice ale cristalelor de cuarț.

Astfel, William Herschel poate fi considerat primul om de știință care a definit termenul actual de chiralitate, înaintea lui **Pasteur**, însă la nivelul chimiei anorganice. Înainte de Pasteur, Herschel a fost primul care a observat fenomenul de chiralitate moleculară, ca explicație a rotației optice a substanțelor în stare noncristalină și a fost primul care a utilizat terminologia de disimetrie pentru fenomenul de *chiralitate* (handedness).

Termenul de asimetrie a fost utilizat încă din secolul XVII și semnifica lipsa simetriei. Disimetrie, a fost un termen nou și puțin

utilizat. Biot [Gal, 2011] ar fi putut influența scrierile lui Pasteur în utilizarea termenului de disimetrie.

În „*La dissymétrie moléculaire des produits organiques naturels*” (1860) **Pasteur** utilizează termenul de disimetrie. Însă un an mai târziu termenul este tradus în engleză ca asimetrie. În ceea ce privește molecula acidului tartric, acesta nu este asimetric deoarece posedă o axă de simetrie.

Termenul de *chiralitate* a lordului Kelvin a fost ignorat, fiind reutilizat în anii 1960 de către profesorul Kurt Mislow.

În anul 1966 Cahn, Ingold și Prelog au adoptat sistemul pentru indicarea configurației stereochemice [Gal, 2011]. Astfel, dintre cei patru substituenți ai carbonului asimetric se alege cel cu prioritatea minimă. Se privește molecula din sens opus al substituentului. Apoi se urmăresc ceilalți substituenți în ordinea descrescătoare a priorității. Dacă parcurgerea acestora se face în sensul acelor de ceasornic, izomerul se numește *R-rectus* (din lat. *rectus* – dreapta) sau invers sensului acelor de ceasornic *S-sinister* (din lat. *sinister* – stânga). Prioritatea se calculează în funcție de număr atomic Z.

O formă comună de chiralitate este dată de centrul de asimetrie constituit din atomi de carbon hibridizați sp^3 . Chiralitatea mai poate fi generată de obstacolele sterice (cum ar fi în biariliile disubstituiți) și atropoizomeri – naftolii disubstituiți. Alte exemple ar fi helicele sau asimetria polimerilor naturali (celuloza). O axă chirală este prezentă în alenele cu trei carboni adiacenți hibridizați sp^2 [Berthod, 2006].

Profesorul Mislow a oferit o definiție mai completă a chiralității: „Un obiect este chiral dacă nu este superpozabil cu imaginea sa în oglindă. Altfel, este achiral.”

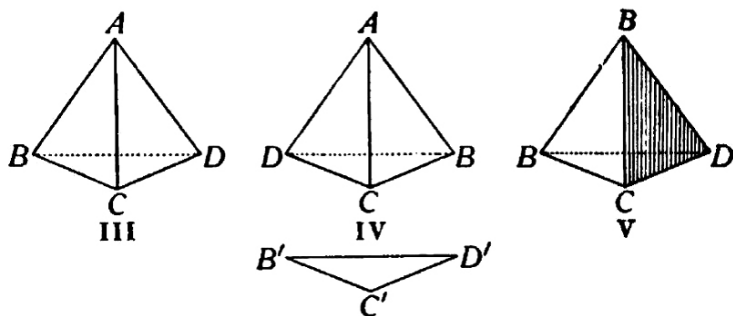


Fig. nr. 3 – Diagrama modelului Easson – Steadman [Easson, 1933]

Astfel, termenul de disimetrie al lui Pasteur a fost înlocuit cu cel de chiralitate al lordului Kelvin [Gal, 2011].

Unele medicamente utilizate în terepeutică pot avea izomeri cu proprietăți farmacologice diferite. Cu acești termeni se pot furniza informațiile necesare, într-un limbaj adecvat, pentru a diferenția substanțe practic identice. Proprietățile lor farmacologice și interacțiunile cu receptorii biologici le diferențiază.

Prin izolarea izomerilor sărurilor acidului paratartric, **Louis Pasteur** a pus bazele separărilor chirale. Important este și **selectorul chiral** ales, deoarece separarea fără selector este mai dificilă.

Mecanism de interacțiune selector chiral-enantiomer

Un pas important în recunoașterea enantiomerilor este formarea complexilor de tip diastereoizomeri între enantiomeri și selectorii chirali.

În 1933, Easson și Steadman au propus modelul cu minimum trei puncte de interacțiune, care erau necesare între un medicament nesimetric și ținta sa pentru a explica diferitele acțiuni fiziologice. Acest model cu trei puncte de contact (cunoscut ca *modelul interacțiunii în trei puncte*) necesită participarea a șase atomi sau șase grupe de atomi [Bentley, 2003].

În articolul din *Biochemical Journal*, publicat la 30 iunie 1933 de către cei doi cercetători [Easson, 1933] se afirma: „când o substanță cu asimetrie moleculară posedă activitate farmacologică, deși nu invariabil, s-a constatat că un izomer optic este mai potent decât celălalt”. **Cushny** (în 1926) a realizat o comparație, din punct de vedere farmacologic, între adrenalinele antimere și hiosciamine. Scopul comunicării era „de a elabora o modalitate alternativă, care demonstrează că nu este niciun motiv pentru a face diferența între asimetria moleculară și structură, în ceea ce privește modalitatea în care influențează activitatea fiziologică” [Easson, 1933]. Se postula existența unor receptori față de care medicamentul era atașat în asemenea măsură, încât o proporție considerabilă a moleculei medicamentului este implicată.

Dacă un atom de carbon asimetric este prezent, trei din grupările legate de acest atom pot fi implicate în procesul de recunoaștere chirală.

Fixarea de receptor era considerată de *natură imaterială*, puteau avea loc și legături covalente, interacțiuni adsorbtive sau alte tipuri de forțe. De asemenea, interacțiunile puteau avea loc și într-o formă liberă, analog cu atașarea unei mânuși pe mână, implicând un contur al moleculei, mai degrabă decât puncte ale suprafeței sale.

Structurile (moleculele) III și IV reprezintă în mod convențional două forme enantiomere, în timp ce selectorul chiral reprezintă sub forma unei diagrame suprafața specifică a receptorului (triunghiul BCD). Dintre cei doi enantiomeri, III interacționează cu selectorul chiral, în timp ce IV nu mai poate interacționa (Fig. 4). În lipsa simetriei moleculare, molecula V poate exercita efect farmacologic prin interacțiunea cu selectorul chiral.

S-au comparat efectele miotice ale miotinei și ale unor derivați uretanici înrudiți structural asupra ochiului de pisică. S-au utilizat aceiași compuși pentru a testa activitatea lor inhibitorie asupra esterazei hepatice porcine și feline. S-au testat în final și influențele pe care l-au avut asupra intestinului de iepure. Concluzia a fost că asimetria moleculară și activitatea optică asociată nu au influență directă asupra activității fiziologice a medicamentului [Easson, 1933]. Concluzia poate fi valabilă și astăzi, însă pentru anumite medicamente.

Modelul interacțiunii în trei puncte este static, calitativ, selectorul chiral este considerat plan, și nu este luată în considerare cea de-a patra constrângere și anume, interacțiunea dintre receptor și substrat de o singură parte a planului.

În 1948, Ogston [citată de Bentley] a utilizat modelul de interacțiune în 3 puncte în studiul reacțiilor enzimactice chirale. S-au descris structuri prochirale de tipul Cabcd (Carbon a, b, c, d – substituenți) care în reacțiile enzimactice erau transformate în structuri chirale. Modelul lui Ogston diferențiază două grupări chimice identice, pe baza volumelor sterice diferite [Bentley, 2003].

În 1949 Wilcox [Bentley, 2003] a subliniat faptul că următoarea condiție în diferențierea enantiomerilor și grupărilor chimice identice este o cale diastereomerică sau un intermediar.

În anii 1980 s-a postulat că un singur punct de interacțiune ar fi suficient dacă enzima impune acest lucru. Un pas important a fost acela că situsurile de legare ale proteinelor sunt complexe și nu sunt plane. Substratele enzimelor erau legate în „buzunare” sau „clefts” [Bentley, 2003].

În anumite circumstanțe modelul lui Easson-Steadman nu este enantiospecific. O modificare constă în aceea că cele *trei situsuri trebuie să fie plasate în trei dimensiuni, spre deosebire de modelul coplanar*. Aria catalitică a enzimei este descrisă ca un mediu spațial sau ca o cavitate, nu ca un punct sau ca un singur loc de interacție.

Flexibilitatea unei grupări a substratului este, de asemenea importantă.

Un al patrulea punct este necesar pentru a preciza care enantiomer se poate lega în condiții specifice [Bentley, 2003]. Substratul nu este limitat la molecule care suferă reacții enzimatiche, ci poate desemna: medicamente, inhibitori, antigeni sau alți liganzi.

Receptorul include o mare varietate de macromolecule: enzime, anticorpi, receptori, proteine repeceptoare și transmițătoare, biopolimeri ca celuloza și polimeri nebiologici utilizați pentru discriminarea chirală.

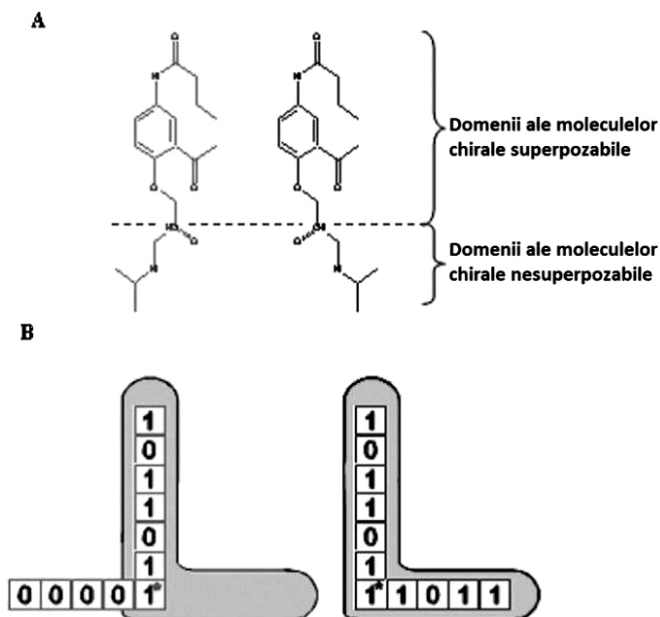


Fig. nr. 4 – String model – modelul șirului care demonstrează cum se pot diferenția cantitativ doi enantiomeri între ei [KAFRI, 2004]

O *locație* a substratului este o grupare funcțională sau grupări atașate de un stereocentru în substrat care interacționează favorabil sau nu cu *situsurile* receptorului. Locațiile sunt mai ușor de enumerat decât situsurile, interacțiunea receptor-substrat este supusă unei riguroase analize stereochemice din perspectiva substratului.

Numărul minim al locațiilor este $N+2$ și maxim $2N+2$ pentru N centre chirale [Sundaresan, 2005].

O regulă cantitativă a discriminării chirale este regula probabilității în discriminarea chirală. Structura enantiomerilor a fost conceptualizată prin diferite șiruri construite după următoarele

reguli: un *algorithm Bernoulli* este utilizat cu o probabilitate particulară de succes (p_1) pentru fiecare cifră a șirului în care primul succes este interpretat ca un centru asimetric iar al doilea definește lungimea șirului analog cu lungimea moleculei. Lungimea moleculei cât și locația centrului asimetric sunt așezate în distribuție geometrică.

O intensitate a interacției este calculată pentru fiecare domeniu al șirului, definit ca „*cifră asimetrică*” – *asimetric digit* prin utilizarea unui algoritmul descris pentru formalismul *receptor affinity distribution* – RAD – Afinitatea de Distribuție a Receptorului.

Fiecărui număr îi este alocată o probabilitate de interacție de succes (p_2) și numărul acestui succes Bernoulli este luat în considerație ca proporțional cu energia liberă totală de legare, rezultând într-o distribuție binomială. În fiecare tip de experiment fiecare domeniu al șirului având afinitate minimă către selector, reprezintă brațul liber care poate da naștere stereoselectivității. Procesul este repetat de N ori și o distribuție simulată a $\Delta\Delta G$ – diferență de energie liberă Gibbs este obținută.

Selectorul chiral are la bază modelul interacțiunii în 3 puncte: modelul are forma literei L , lungimea sa este M . Numărul de interacțiuni este M pentru cei doi enantiomeri, $(B-M)$ pentru un singur izomer – cel care interacționează mai slab cu selectorul chiral (Fig. 5) [Kafri, 2004]. Discriminarea chirală, este un proces dinamic care decurge în patru etape [Booth, 1997], [Jozwiak, 2008]:

- formarea complexului selector-selectand (legare); interacțiunile inițiale sunt electrostatice, legături de hidrogen sau dipol-dipol,
- poziționarea selectorului-selectandului pentru optimizarea interacțiilor (adjustări conformaționale); ajustarea presupune modificări rotaționale sau modificări moleculare mai semnificative și poate avea rol în selectivitatea chirală,
- formarea interacțiunilor secundare (activarea complexului diastereomeric), prin forțe de atracție sau repulsive determinate de poziția relativă a celor două molecule,
- expresia afinității moleculare (*molecular fit*) – interacții de stabilizare și destabilizare

Stabilizarea are loc prin interacții electrostatice, legături de hidrogen, interacții π - π sau hidrofobe, Interacții repulsive van der Waals la apropierea selectorului și selectandului [Jozwiak, 2008].

Concluzii

Louis Pasteur a fost o personalitate de seamă în secolul a cărei descoperiri au ajutat la evoluția științei. Pe lângă principiul aseptiei, descoperirea vaccinurilor împotriva unor boli considerate incurabile, pentru acele timpuri (cum ar fi turbarea de exemplu dar și multe altele), procesul de pasteurizare se utilizează cu succes și în ziua de astăzi.

Separările chirale au fost un domeniu în dezvoltare mai ales începând din prima jumătate a secolului al XX-lea. Însă bazele au fost puse de un ilustru om de știință, Louis Pasteur, care încă din secolul al XIX-lea s-a ocupat de acest domeniu.

A separat izomerii sărurilor de sodiu și amoniu ale acidului paratartric acidul paratartric fiind considerat un mister pentru nivelul cunoștințelor de chimie din acel moment.

A reușit cu succes să rezolve unele probleme medicale și biologice, deși era chimist de profesie.

Pentru viitorul separărilor chirale, care astăzi capătă din ce în ce mai mult teren în cercetare, contribuțiile savanților din secolele XIX și XX reprezintă un sprijin real. Separarea izomerilor unui amestec, reprezintă un beneficiu de cea mai mare importanță pentru terapeutică, având în vedere acțiunile lor farmacologice diferite.

Dintre unele substanțe utilizate în terapeutică, putem da câteva exemple, care subliniază importanța utilizării unui singur izomer care are eficacitate și potență ridicată, spre deosebire de celălalt.

Astfel, esomeprazolul, inhibitor al pompei de protoni, este de preferat amestecului racemic, omeprazolul, deoarece are potență ridicată. Același lucru poate fi valabil și pentru escitalopram, un antidepresiv, inhibitor selectiv al recaptării serotoninei.

Unii diastereoizomeri pot avea acțiuni terapeutice diferite: chinina (febrifug, antitermic) și chinidina (antiaritmie) de aici apare necesitatea separării celor doi.

De aceea în domeniul farmaceutic sunt importante aceste tipuri de separări. Putem afirma că de la decoperirile lui **Pasteur**, la modelul **Easson-Steadman**, la modelul cantitativ, respectiv la modelul dinamic, toate acestea au participat la dezvoltarea unei baze teoretice solide cu aplicații practice importante.

Bibliografie

- [1] Bentley, Ronald, „Diastereoisomerism, contact points, and chiral selectivity a four-site saga”, in *Archives of biochemistry and biophysics* 414 (2003), pp. 1–12.

- [2] Berthod, Alain, „Chiral Recognition Mechanisms”, in *Analytical chemistry*, April 1, 2006, pp. 2093–2099.
- [3] Booth, D. Tristan, Wahnon, Daphne, Wainer, W. Irving, „Is Chiral Recognition a Three-Point Process”, in *Chirality* 9 (1997), pp. 96–98.
- [4] Easson, Leslie Hilton, Stedman Edgar, „Studies on the relationship between chemical constitution and physiological action”, in *Biochemical Journal* 27 (1933), pp. 1257–66.
- [5] Gal, J., „Louis Pasteur, Language, and Molecular Chirality. I. Background and Dissymmetry”, in *Chirality* 23 (2011), pp. 1–16.
- [6] Jozwiak, K. et al, „Exploring enantiospecific ligand–protein interactions using cellular membrane Chiral recognition”, in *Journal of Chromatography B*, 875 (2008) pp. 200–207.
- [7] Kafri, R., Lancet D., „Probability rule for Chiral Recognition” *Chirality* 16 (2004), pp. 369–378.
- [8] Lomont, A., *Pasteur, Sa vie Son œuvre, ses Continuators*, Paris, Librairie Geldage, [1922], 142 p.
- [9] Sundaresan, V., Abrol, R., „Biological Chiral Recognition The Substrate's Perspective”, in *Chirality* 17 (2005), pp. s30-s39.
- [10] lunaraven.radiodentata.com/sydvfxh/Louis-Pasteur-Quotes-On-God [22 oct 2012].
- [11] www.sciencephoto.com [22 oct 2012].