

XXVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»
Симпозиум «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств»

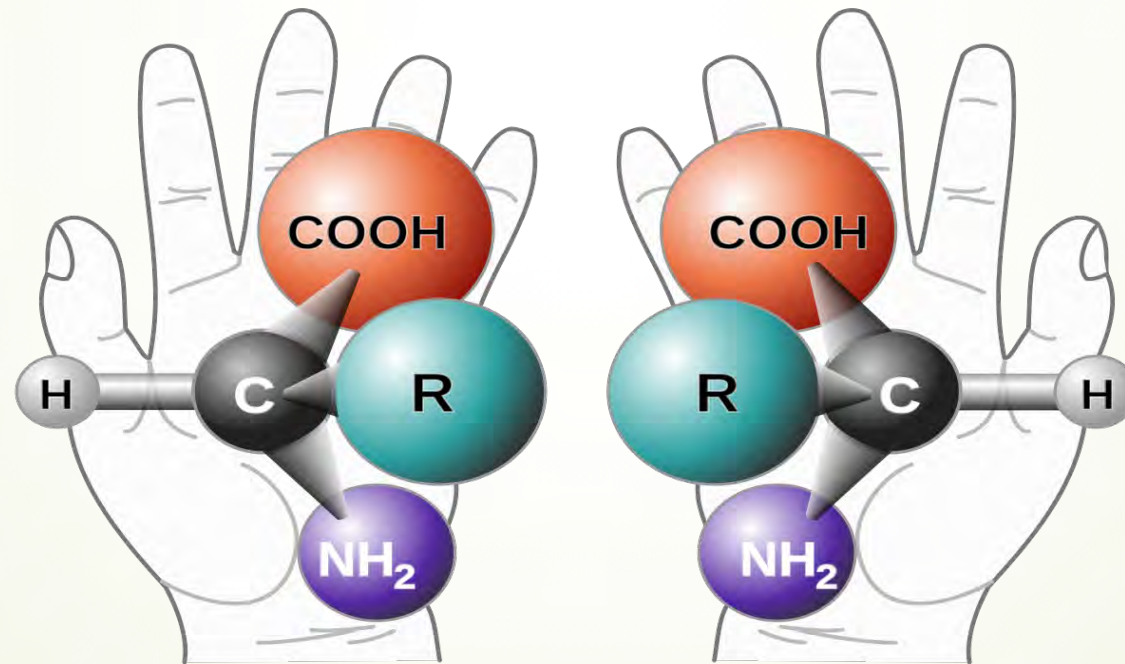
К вопросу о хиральных соответствиях лекарств и мишеней

Малышко Е.В., Семенова Е.В., Твердислов В.А.

МГУ имени М.В.Ломоносова, физический факультет,
кафедра биофизики


e-mail: ev.malyshko@physics.msu.ru



- ▶ Хиральность — свойство молекулы или объекта быть несовместимым со своим зеркальным отображением при любых комбинациях перемещений и вращений в трехмерном пространстве.
- ▶ Хиральные молекулы не могут быть совмещены со своими зеркальными отображениями, как отражения ладоней или раковин улиток. Рацемат – их равная смесь.






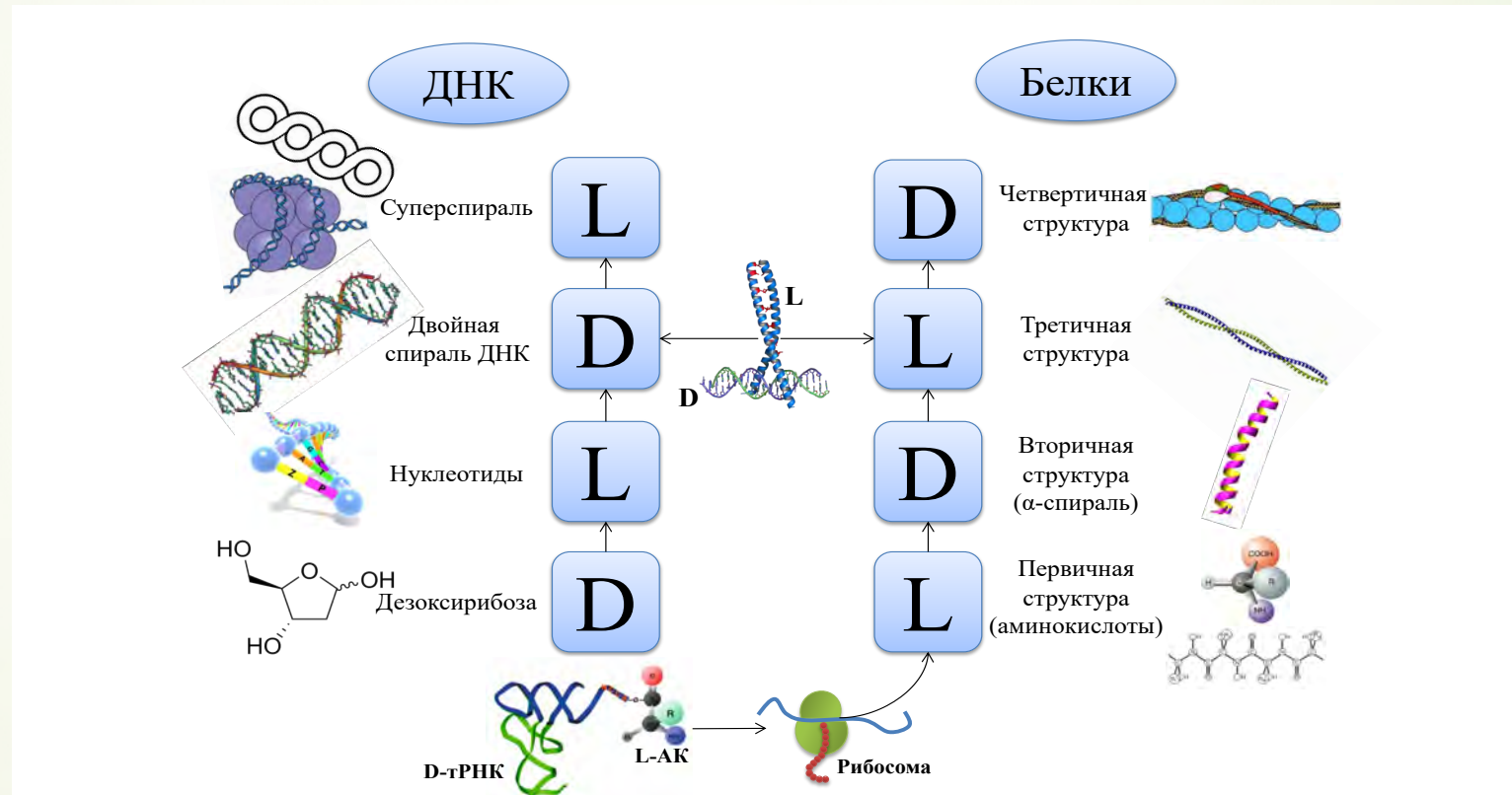
АКТУАЛЬНОСТЬ



- Среди используемых в настоящее время лекарственных средств больше половины составляют хиральные препараты, а, в свою очередь, большая часть этих хиральных лекарств представляет собой рацемат.
 - Каждый живой организм состоит из множества асимметричных соединений, и асимметричные молекулы могут оказывать избирательное воздействие на другие энантиомеры. Поэтому две, на первый взгляд, химически идентичные молекулы могут оказывать совершенно разное влияние.
- 

- 
- 
- Особенности взаимодействия изомеров с асимметричными соединениями организма важно учитывать при создании лекарственных препаратов, так как может оказаться, что одна форма лекарственного средства обладает терапевтическим эффектом, а другая может не усваиваться, являться менее активной или даже вызывать серьезные осложнения, являясь для организма токсичной.
 - В настоящее время (био)физическая природа различий в терапевтическом воздействии энантиомеров не установлена, хотя эта проблема является одной из важнейших в фармакологии.

- 
- ▶ Ключом к пониманию взаимодействия хирального лекарственного средства с хиральной мишенью может являться выявленная на кафедре биофизики физического факультета МГУ системная молекулярно-биологическая закономерность: прослеживается четкая тенденция чередования знака хиральности структурных и функциональных уровней для ДНК, белков и цитоскелета клетки.

- Начиная с уровня асимметричного углерода в дезоксирибозе, отмечено чередование знака хиральности D-L-D-L при переходе на более высокий структурный уровень для ДНК, а, начиная с углерода в аминокислотах, отмечена последовательность смены знака хиральности L-D-L-D в структурно-функциональной иерархии белковых структур.

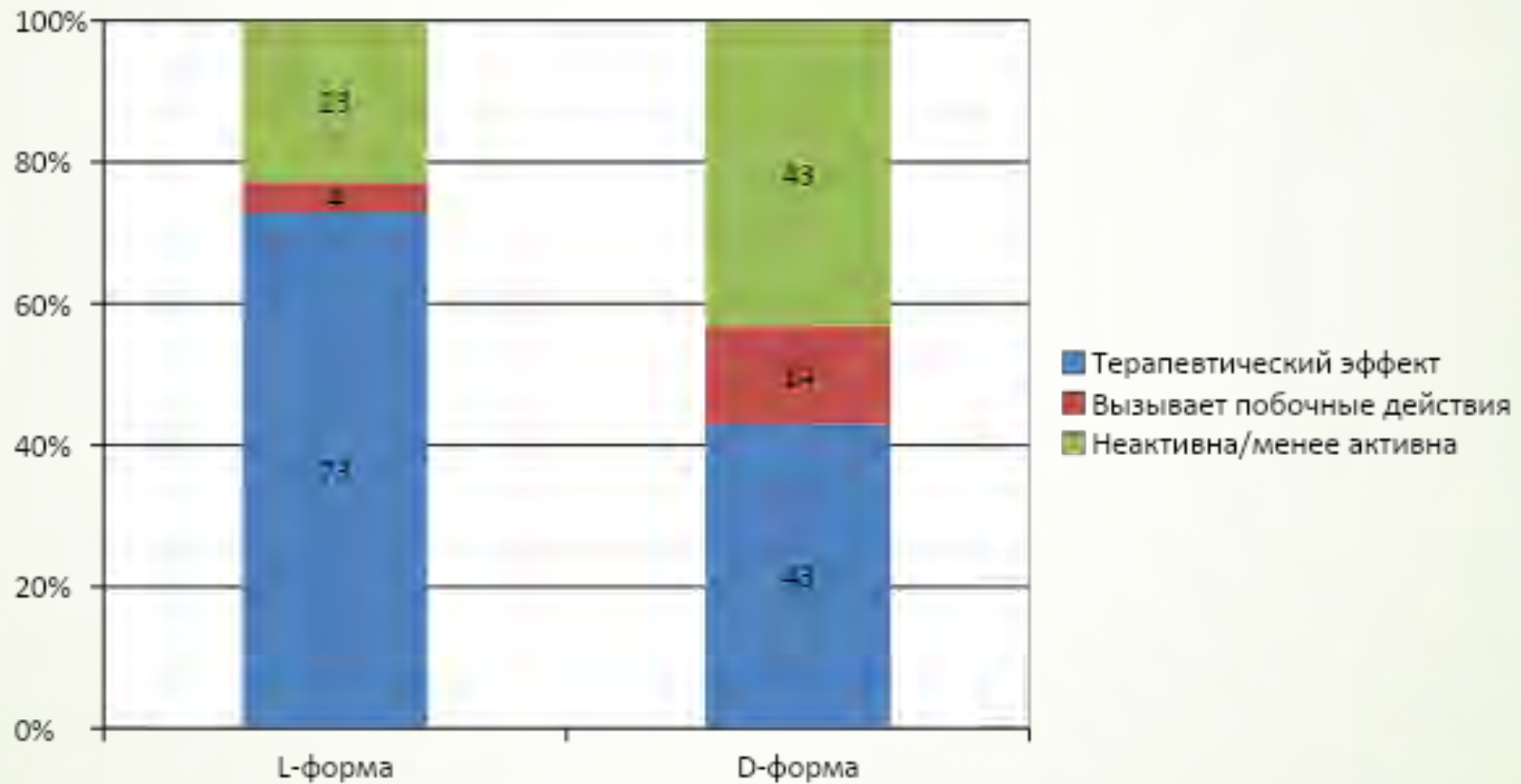


- 
- 
- ▶ **Цель работы:** выявить закономерность хиральной специфичности энантиомеров лекарственных препаратов разных классов.
 - ▶ В развитие концепции о роли хиральности в структурообразовании биомакромолекул была проанализирована подборка лекарственных средств, выполнена их классификация по следующим критериям:
 - ▶ по воздействию на организм,
 - ▶ активному изомеру,
 - ▶ типу лекарственного препарата,
 - ▶ мишени воздействия.

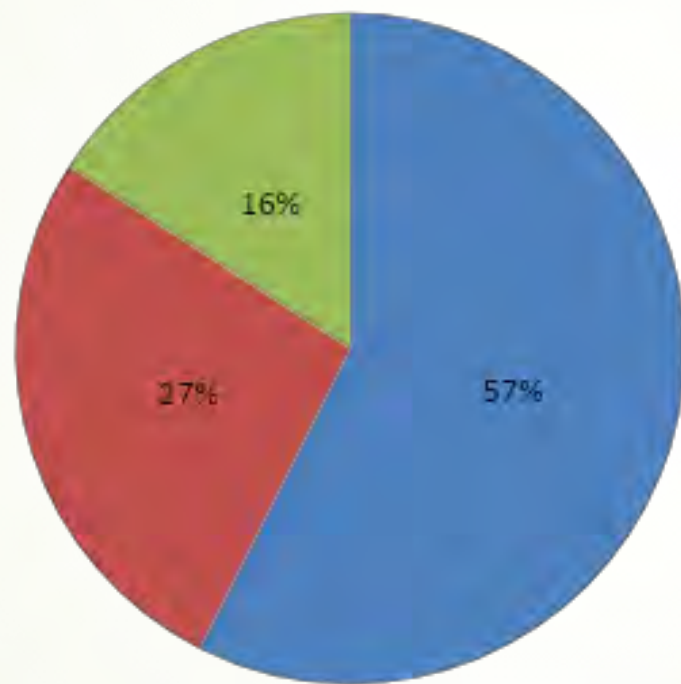
- **Материалы и методы:** на основании литературных источников проведен анализ 100 хиральных лекарственных препаратов с целью выявления системных соответствий знака хиральности препаратов и мишеней (с учетом их функциональной направленности). В таблице приведены примеры подобных характеристик.

Лекарственное средство	Клиническая эффективность	Отвечает за побочные эффекты	Меньший эффект/Отсутствие эффекта
1. Адреналин	D-изомер		L-изомер
2. Алпренолол	Оба изомера		
3. Амлодипин	S-изомер		R-изомер
4. Аскорбиновая кислота	L-изомер		D-изомер
5. Атенолол	S-изомер	R-изомер	

Воздействие L- и D-формы на организм



Терапевтический эффект



- L-изомер
- D-изомер
- Оба изомера



Результаты и выводы

- Проведенный анализ 100 лекарственных препаратов с позиции хиральности позволил установить, что большинство L-форм хиральных лекарственных средств (73%) обладает терапевтическим эффектом, а D-формы препаратов чаще являются неактивными или менее активными изомерами.
- Отмечено, что среди вызывающих побочные действия изомеров чаще встречаются D-формы лекарственных средств.
- В представленной подборке лекарственные препараты с активными L-изомерами чаще являются анальгезирующими, антиангинальными и гипотензивными средствами.
- Выделены типы наиболее часто встречающихся мишеней воздействия для лекарственных препаратов с активной L-формой.



Результаты и выводы

- Выявлены определённые корреляции между знаком хиральности действующего энантиомера лекарственного средства и знаком хиральности мишени на соответствующем уровне ее структурной организации.
- Полученные результаты могут быть использованы для выработки системы корреляций во взаимосвязи между знаком хиральной формы лекарственного средства и ее воздействием на конкретную хиральную молекулярную мишень.



Благодарим за внимание!

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке
Российского научного фонда (проект №19-74-00082).