

В.В. Поройков: На слайде 2 утверждается, что рацемат – это равная смесь стереоизомеров. Разве не бывает ситуаций, когда, например, один стереоизомер представлен 70%, а другой – 30% в этой смеси?

Е.В. Малышко: По определению рацемическая смесь – это смесь равных количеств энантиомеров (<http://goldbook.iupac.org/terms/view/R05025>). Остальное – просто смесь.

В.В. Поройков: На слайде 4 утверждается, что: «...природа различий в терапевтическом воздействии энантиомеров не установлена, хотя эта проблема является одной из важнейших в фармакологии». Это не совсем так, поскольку при молекулярном моделировании лиганд-белковых взаимодействий (по крайней мере, для тех случаев, когда молекулярная мишень известна) понятно, почему один энантиомер связывается с мишенью, а другой нет (или с существенно более низкой аффинностью). Согласны?

Е.В. Малышко: Так принято считать. Согласны, на самом деле, лишь отчасти, так как мы полагаем, что не только комплементарность определяет специфичность фармакологического взаимодействия, но и системность хиральных соответствий препарата и мишени. Непосредственная комплементарность определяет снижение свободной энергии системы при связывании по энтальпийному члену, а системные хиральные соответствия структур, симметричная системность, определяет изменения по энтропийному члену. Так наблюдается при взаимодействиях макромолекул с разными хиральными иерархиями [в наших статьях Твердислов В.А., Малышко Е.В. Успехи физ. наук 189, 375 (2019); Tverdislov, V.A.; Malyshko, E.V. Symmetry2020, 12(4), 587 (<https://www.mdpi.com/2073-8994/12/4/587>)]. Детали можно обсудить отдельно.

В.В. Поройков: На слайде 8 упоминается 100 лекарственных препаратов, а приведены данные только для пяти. Где можно посмотреть информацию об остальных препаратах? Из каких источников получена информация, приведенная в столбцах 2, 3 и 4 таблицы?

Е.В. Малышко: - В настоящее время готовится публикация, в которой будут приведены данные по всей сотне препаратов. Мы не сочли возможным опубликовать полную таблицу в презентации. Информация, приведенная в таблице, собрана из различных статей. Например, для приведенной на слайде части:

Адреналин — Kirkpatrick, D., Yang, J., & Trehy, M. (2017). Determination of the enantiomeric purity of epinephrine by HPLC with circular dichroism detection. *Journal of liquid chromatography & related technologies*, 2017, 1–8. <https://doi.org/10.1080/10826076.2017.1333962>

Алпренолол — Vohra, J. K., Thompson, P. L., Sloman, J. G., 1970. Clinical experience with dextro-alprenolol. *British medical journal*, 1(5699), 791–792. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5699.791>

Амлодипин — Hancu, G., Budău, M., Kántor, L. K., & Cârje, A. (2015). Cyclodextrine screening for the chiral separation of amlodipine enantiomers by capillary electrophoresis. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 5(1), 35–40. <https://doi.org/10.5681/apb.2015.005>

Аскорбиновая кислота — Gennaro, M., Abrigo, C. (1990). The use of chiral interaction reagents in the separation of D(–)-and L(+)-ascorbic acid by ion interaction reversed-phase HPLC. *Chromatographia*. 30. 311-317. DOI:10.1007/BF02319714

Атенолол — Mehvar, R., Gross, M. E., & Kreamer, R. N. (1990). Pharmacokinetics of atenolol enantiomers in humans and rats. *Journal of pharmaceutical sciences*, 79(10), 881–885. <https://doi.org/10.1002/jps.2600791007>

В.В. Поройков: Для какого числа из 100 лекарственных препаратов установлена пространственная структура макромолекул-мишеней? Не проводили ли соответствующего молекулярного моделирования для установления (био)физического различия в аффинности связывания между различными энантиомерами? (участвующий в симпозиуме Владимир Борисович Сулимов мог бы легко все это посчитать на суперкомпьютере «Ломоносов»).

Е.В. Малышко: - Анализ хиральности препаратов и соответствующих мишеней вызывает у нас особый интерес, мы продолжаем работу над этим вопросом. С Владимиром Борисовичем мы хорошо знакомы, и мы заинтересованы в сотрудничестве с ним, спасибо!

В.В. Поройков: Поскольку Вами показано (и из литературы известно), что нередко основной терапевтический эффект вызван одним энантиомером, а побочное действие – другим, почему до сих пор большинство используемых в медицинской практике лекарственных препаратов применяются в виде рацематов?

Е.В. Малышко: - Во-первых, насколько нам известно, получение оптически чистых форм является довольно сложной и дорогостоящей задачей. Во-вторых, мы полагаем, что непосредственное взаимодействие может проходить также в зоне, удаленной от хирального асимметричного центра. Тогда хиральность препарата является сопутствующим, а не критическим фактором.