

О ВОЗМОЖНОЙ ВЗАИМОСВЯЗИ ХИРАЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ХИРАЛЬНЫХ СТРУКТУР В БИОМАКРОМОЛЕКУЛАХ-МИШЕНЯХ

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

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
ул. Ленинские Горы, 1, г. Москва, 119991, РФ; e-mail: k.semenova99@gmail.com
Поступила в редакцию: 27.07.2019

Аннотация. Известно, что любой живой организм состоит из значительного количества ассиметричных соединений, и что ассиметричные молекулы могут оказывать избирательное воздействие на другие энантиомеры. Две, на первый взгляд химически идентичные молекулы, могут совершенно по-разному влиять на живой организм. Это особенно важно учитывать при создании лекарственных препаратов, так как стереоизомеры противоположных типов по-разному влияют на организм: одна форма лекарственного средства может оказывать терапевтическое воздействие, тогда как другая вообще не усваивается, или быть менее активной, и даже вызывать серьезные осложнения, являясь для организма токсичной. В развитие концепции о роли хиральности в структурообразовании биомакромолекул впервые была целенаправленно проанализирована подборка лекарственных средств, выполнена их классификация по следующим критериям: по воздействию на организм, активному изомеру, типу лекарственного препарата и мишени воздействия. Проведенный анализ лекарственных препаратов с позиции хиральности позволил установить, какая из форм лекарственных препаратов чаще оказывает терапевтическое воздействие. Полученные результаты в дальнейшем могут быть использованы для установления взаимосвязи между хиральной формой лекарственного средства и ее воздействием на конкретную мишень.

Ключевые слова: хиральность, энантиомеры, иерархии структур, белки, ДНК, лекарственные препараты.

Одним из важных свойств некоторых молекул является хиральность – способность объекта не совпадать со своим зеркальным отражением при любых комбинациях перемещений и вращений в трёхмерном пространстве. Два ассиметричных объекта, являющиеся зеркальным отображением друг друга, называются энантиомерами (энантиоморфами). Оптические изомеры обладают идентичными химическими свойствами: они не отличаются друг от друга по таким показателям, как температура кипения, температура плавления, удельный вес и т.п. [1]. Но энантиомеры могут иметь совершенно разную биологическую активность. Любой живой организм состоит из ассиметричных соединений, а именно ассиметричные молекулы могут оказывать избирательное действие по отношению к другим энантиомерам [2]. Поэтому две на первый взгляд химически идентичные молекулы могут совершенно по-разному влиять на живой организм.

Когда ассиметричное вещество проникает в организм, оно вступает во взаимодействие с его ассиметричными молекулами. В этом случае изомер определенного знака хиральности либо усваивается, а его зеркальный двойник отбрасывается, либо организм усваивает оба энантиомера, но реагирует на них по-разному.

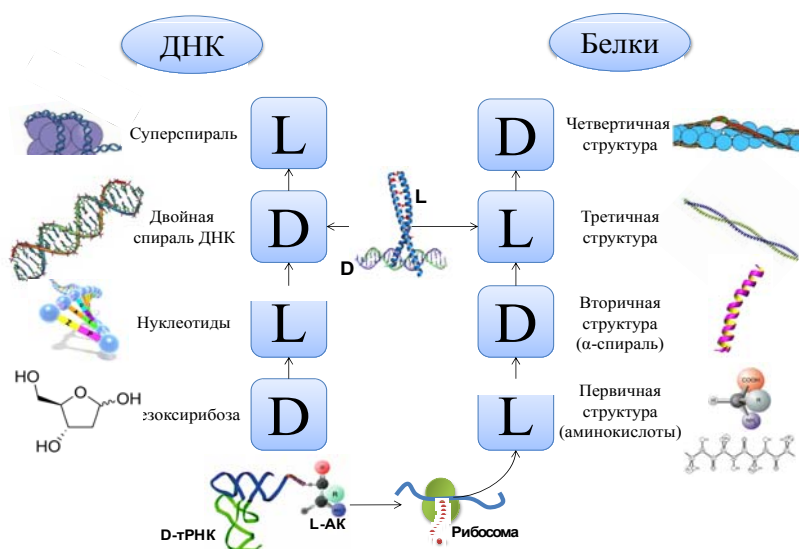


Рисунок 1. Периодическая таблица знакопеременных хиральных иерархий структурных уровней ДНК (левая колонка) и белков (правая колонка): L – левая конфигурация энантиомера, D – правая конфигурация [8]

Среди используемых в настоящее время лекарственных средств больше половины составляют хиральные препараты, а в свою очередь большая часть этих хиральных лекарств представляет собой рацемат [3].

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 не усваивается, является менее активной или даже вызывает серьезные осложнения, являясь для организма токсичной.

Получение оптически чистых форм вещества является сложной и дорогостоящей задачей, однако их использование могло бы уменьшить дозировку и количество побочных действий препарата.

В настоящее время физическая природа различий в терапевтическом воздействии энантиомеров не установлена [4]. Ключом к пониманию взаимодействия лекарственного средства с мишенью может являться системная молекулярно-биологическая закономерность: прослеживается тенденция чередования знака хиральности структурных уровней для ДНК и для белков (рис. 1) [5-8].

Первичная структура белка представлена в виде последовательности остатков L-аминокислот [9]. D-аминокислотные остатки, встречающиеся в пептидах, не кодируются при матричном синтезе белка, а синтезируются специальными ферментами. При переходе на второй структурный уровень полипептидная цепь чаще всего укладывается в правую α -спираль или складчатый β -слой. Другие регулярные структуры встречаются гораздо реже. Левых α -спиралей в белках практически нет. То же самое можно сказать и о спиралах 2_7 , 3_{10} . Спиралей π в белках также практически не наблюдается. На уровне третичной структуры, представленной суперспиралью, отмечено преобладание левого знака хиральности. Четвертичная структура белка представляет собой правую спираль: внутриклеточные надмолекулярные структуры, такие как микрофиламенты в мышцах или в кортикальном слое, микротрубочки цитоскелета свиты правым образом из глобулярных белковых молекул. Таким образом, наблюдается чередование знака хиральности L-D-L-D при переходе на более высокий уровень организации белка.

Иерархия ДНК стартует с молекул дезоксирибозы. Эти молекулы, соединенные фосфордиэфирными связями, образуют полимерный остов ДНК и являются D-изомерами. Но включающие их нуклеотиды, формирующие боковые группы полимерной цепи, находятся преимущественно в левой гош-конформации, то есть переход на следующий структурный уровень сопровождается сменой знака хиральности с D на L. Третичная структура представлена двойной спиралью ДНК, которая является правой в A- и B-формах. Последующая сверхспирализация, свойственная полугибким полимерным цепям ДНК, проявляется в левой укладке правых двойных спиралей у эукариот, а также левой укладкой кольцевой ДНК у прокариот. Таким образом, в структурно-функциональной иерархии ДНК также наблюдается смена знака хиральности, но эта последовательность сдвинута на полпериода относительно последовательности для белка и имеет вид D-L-D-L.

В продолжение развития концепции о роли хиральности в структурообразовании биомакромолекул в данной работе впервые была создана подборка лекарственных средств с позиций хиральности, произведена их классификация по следующим критериям:

1. Воздействие L- и D-формы на организм (терапевтическое, токсическое и т.п.).
2. Тип лекарственного средства (антибиотик, противовоспалительное, иммуномодулирующее и т.п.).
3. Мишень воздействия (ДНК, бактерии и т.п.).

КЛАССИФИКАЦИЯ ХИРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Нами составлена подборка из 37 хиральных лекарственных средств и проведена их классификация с позиций хиральности (табл. 1).

Классификация изомеров по их воздействию на организм. L- и D-изомеры рассматриваемых лекарственных препаратов были распределены по трем категориям (рис. 2):

- обладает терапевтическим эффектом
- вызывает побочные действия
- является неактивным или менее активным.

Таблица 1. Рассмотренные хиральные лекарственные средства

1. Адреналин	13. Карведилол	25. Пантопразол
2. Амлодипин	14. Кетамин	26. Пеницилламин
3. Амфетамин	15. Кетопрофен	27. Первитин
4. Анаприлин	16. Кеторолак	28. Рабепрозол
5. Аскорбиновая кислота	17. Левомецетин	29. Сарколизин
6. Атенолол	18. Локсиглумид	30. Сибутрамин
7. Атропин	19. Метопролол	31. Соталол
8. Ацетилкарнитин	20. Меторфан	32. Талидомид
9. Варфарин	21. Морфин	33. Тироксин
10. Допамин	22. Напроксен	34. Цетиризин
11. Ибупрофен	23. Омепразол	35. Циталопрам
12. Инсулин	24. Офлоксацин	36. Этамбутол
		37. Этодолак

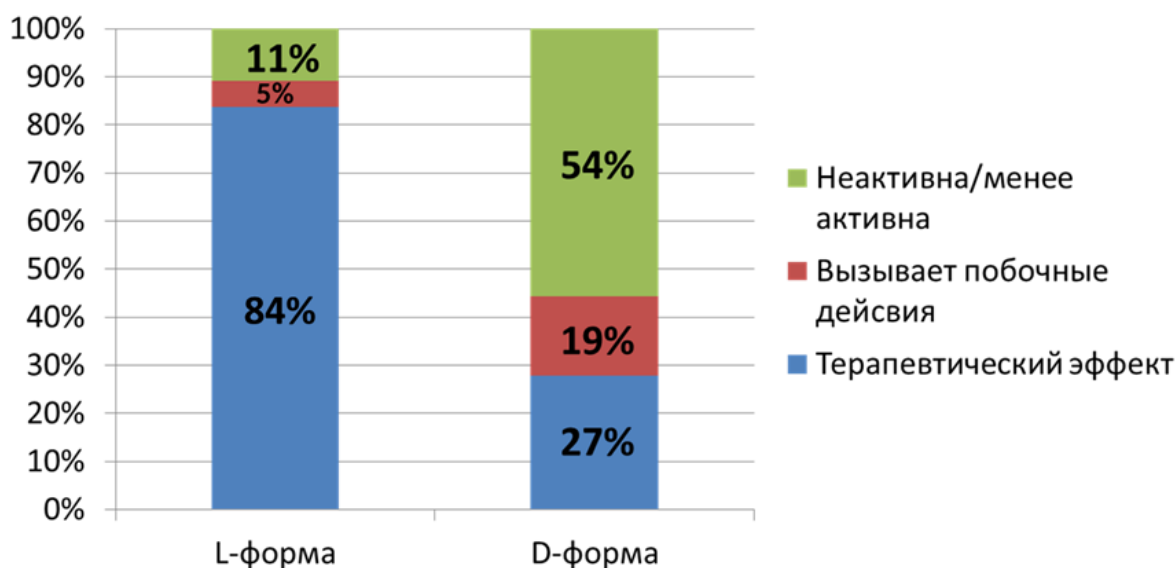


Рисунок 2. Классификация изомеров по их воздействию на организм

Показано, что среди L-форм лекарственных средств терапевтическим эффектом обладает 31 изомер (84% рассматриваемых препаратов). Неактивными или менее активными являются 4 энантиомера (11% рассматриваемых препаратов). Побочные действия вызывают 3 изомера (5% рассматриваемых препаратов).

Для D-форм лекарственных средств верны следующие соотношения: 20 изомеров (54% рассматриваемых препаратов) являются неактивными или менее активными, 10 энантиомеров (27% рассматриваемых препаратов) оказывают терапевтическое действие, 6 изомеров (19% рассматриваемых препаратов) вызывают побочные действия.

Классификация лекарственных препаратов по активному изомеру. Следующая классификация лекарственных препаратов проведена по активному изомеру (рис. 3). Оказалось, что среди 37 препаратов 27 являются «левыми» (70% рассматриваемых препаратов), то есть для них активной является L-форма. «Правых» лекарственных средств, то есть препаратов с активным D-изомером, оказалось гораздо меньше (6, что составляет 19% рассматриваемых препаратов). Оставшиеся 4 препарата (11% рассматриваемых препаратов) имеют два активных изомера, то есть одна форма обладает одним терапевтическим эффектом, вторая форма – другим. Например, декстрометорфан является средством для облегчения кашля, а левометорфан – опиоидным анальгетиком.

Классификация препаратов по типу лекарственного средства. Лекарственные средства, включенные в подборку, также были классифицированы по типу. Была произведена отдельная классификация препаратов с активной L- и D-формой (рис. 4). Среди 27 «левых» лекарств, 8 препаратов (15% «левых» препаратов) являются анальгезирующими средствами, 5 лекарств (10% «левых» препаратов) относятся к типу жаропонижающих/противовоспалительных препаратов, 4 лекарственных средства (8% «левых» препаратов) являются гипотензивными. 3 лекарственных препарата являются антиагрегационными средствами, еще 3 относятся к типу гормональных препаратов, и еще 3 являются антиаритмическими (по 6% «левых» препаратов). Другие типы препаратов представлены гораздо реже.

Для «правых» лекарственных средств данную классификацию произвести не удалось, так как шести препаратам соответствует шесть различных типов лекарств (адреностимулирующее, анорексигенное, антибактериальное, прокинетики, противозачаточное, психостимулирующее средства).

Классификация лекарственных препаратов по мишеням воздействия. Для каждого лекарственного препарата из подборки, рассматриваемой в данной работе, была определена мишень воздействия. Наиболее часто встречающимися мишенями оказались белки, адренорецепторы, бактерии и NMDA-рецепторы (рис. 5).

Среди 11 препаратов, для которых мишенями воздействия являются белки, 9 лекарственных средств являются «левыми», 2 препарата – «правыми». Для 7 препаратов, с адренорецепторами в роли мишеней, справедливы следующие соотношения: у 6 лекарственных средств активной является L-форма и у 1 препарата активной оказалась D-форма. Отмечено 3 препарата, для которых мишенями воздействия являются бактерии, 2 из которых являются «левыми» лекарственными средствами, а 1 препарат является «правым». Соотношения для лекарственных средств, у которых мишенями являются NMDA-рецепторы, аналогичны соотношениям, полученным для препаратов с бактериями в роли мишеней воздействия (рис. 6).

Терапевтический эффект

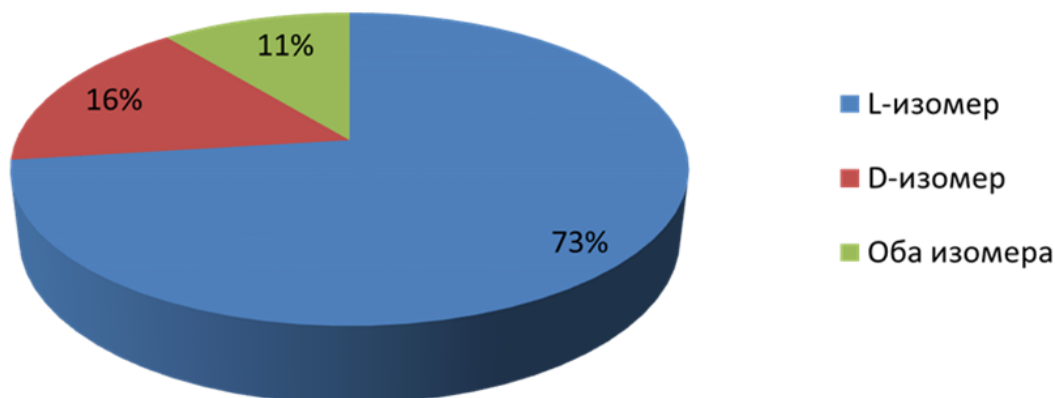


Рисунок 3. Классификация лекарственных препаратов по активному изомеру

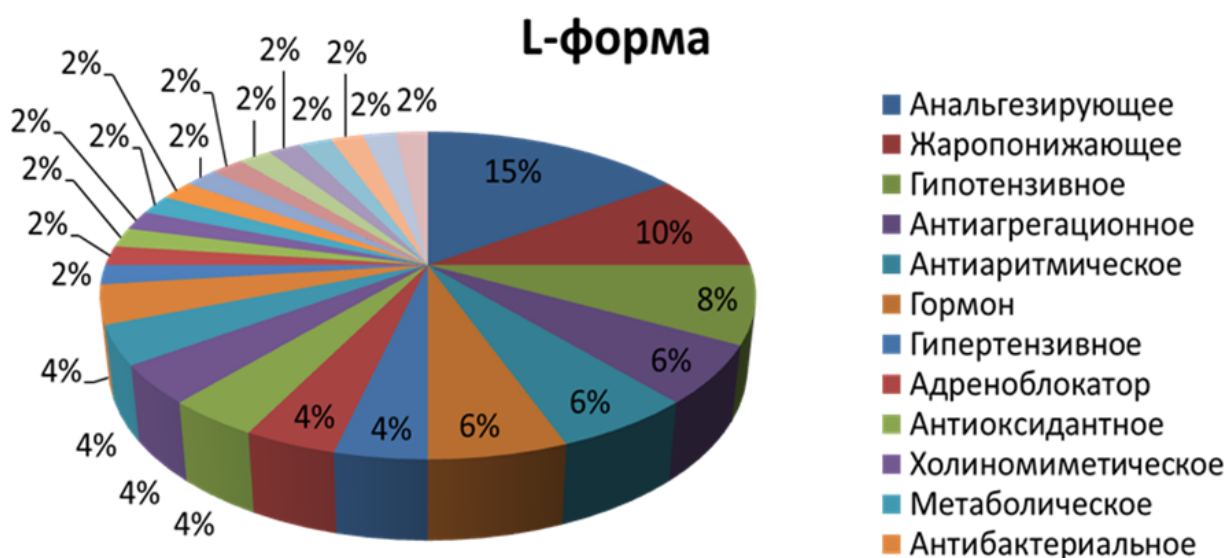


Рисунок 4. Классификация препаратов с активной L-формой по типу лекарственного средства

Мишени

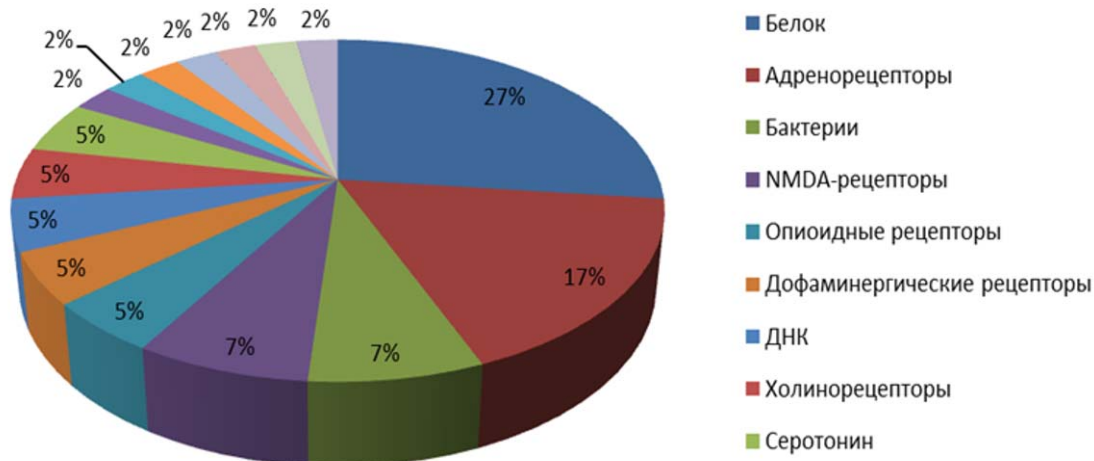


Рисунок 5. Классификация лекарственных препаратов по мишеням воздействия

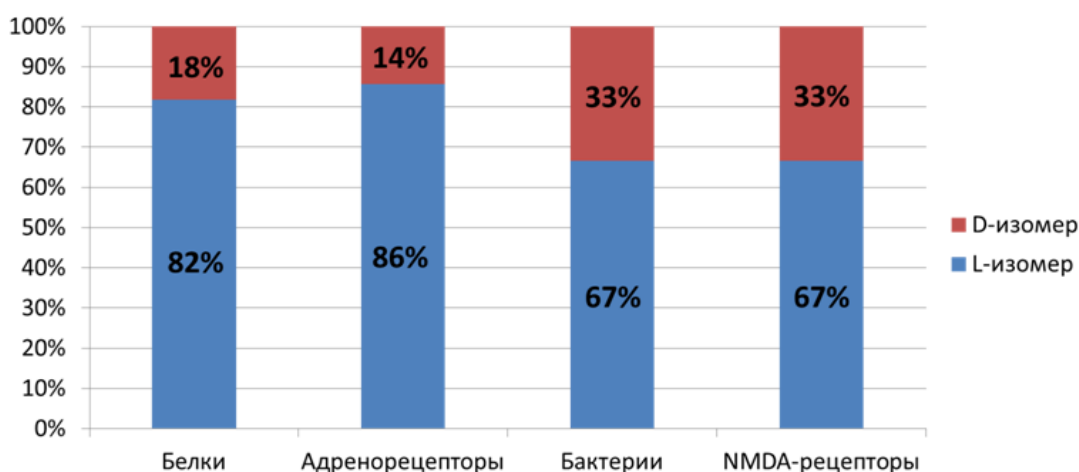


Рисунок 6. Классификация лекарственных препаратов, у которых мишенями воздействия являются белки, адренорецепторы, бактерии и NMDA-рецепторы

В настоящей работе установлено, что большинство L-форм лекарственных средств обладает терапевтическим эффектом, а большинство D-форм препаратов является неактивными или менее активными изомерами. Показано, что среди вызывающих побочные действия изомеров чаще встречаются D-формы лекарственных средств. Лекарственные препараты с активными L-изомерами чаще являются анальгезирующими, жаропонижающими/противовоспалительными и гипотензивными средствами. Кроме того, отмечено, что белки, адренорецепторы, бактерии и NMDA-рецепторы чаще являются мишенями воздействия для лекарственных препаратов с активной L-формой.

Проведенный нами анализ некоторой выборки лекарственных препаратов с позиции хиральности позволил установить, какая из форм лекарственных препаратов чаще оказывает терапевтическое воздействие. Полученные результаты в дальнейшем могут быть использованы для высказывания предположения о возможных механизмах такого специфического воздействия и установления взаимосвязи между хиральной формой лекарственного средства и ее воздействием на конкретные мишени.

Список литературы / References:

1. Василенко И.А. и др. Оптические изомеры в фармацевтике. *Разработка и регистрация лекарственных средств*, 2015, вып. 1, с. 92-104. [Vasilenko I.A. et al. Optical isomers in the pharmaceutic. *Drug development & registration*, 2015, iss. 1, pp. 92-104. (In Russ.)]
2. Гарднер М. *Этот правый, левый мир*. М.: МИР, 1967, 265 с. [Gardner M. *The Ambidextrous Universe*. М.: MIR, 1967, 265 p. (In Russ.)]
3. Leffingwell J.C. Chirality & bioactivity I: pharmacology. *Leffingwell Reports*, 2003, vol. 3, no. 1, pp. 1-27.
4. Храмова, Е.А. *Фотоиндуцированные процессы переноса заряда в хиральных связанных системах*. Дис. канд. хим. наук: 02.00.04. Новосибирск, 2016. 103 с. [Khramtsova E.A. *Photoinduced charge transfer processes in chiral coupled systems*. PhD thesis: 02.00.04, Novosibirsk, 2016, 103 p. (In Russ.)]
5. Твердислов В.А. и др. От симметрий – к законам эволюции. I. Хиральность как инструмент стратификации активных сред. *Биофизика*, 2012, т. 57, вып. 1, с. 146-154. [Tverdislov V.A. et al. From Symmetries to the Laws of Evolution. I. Chirality as a Means of Active Media Stratification. *Biophysics*, 2012, vol. 57, iss. 1, pp. 146-154. (In Russ.)]
6. Твердислов В.А. Хиральность как первичный переключатель иерархических уровней в молекулярно-биологических системах. *Биофизика*, 2013, т. 58, вып. 1, с. 159-164. [Tverdislov V. A. Chirality as a Primary Switch of Hierarchical Levels in Molecular Biological Systems. *Biophysics*, 2013, vol. 58, iss. 1, pp. 159-164. (In Russ.)]
7. Твердислов В.А. [и др.] От автоволновых механизмов самоорганизации к молекулярным машинам. *Известия РАН. Сер. физическая*, 2015, т. 79, № 12, с. 1728-1732. [Tverdislov V.A. [et al.] From autowave mechanisms of self-organization to biological machines. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences. Physics*, 2015, vol. 79, no. 12, pp. 1728-1732. (In Russ.)]
8. Твердислов В.А. [и др.] Периодическая система хиральных структур в молекулярной биологии. *Биофизика*, 2017, т. 62, вып. 36 с. 421-434. [Tverdislov V.A. [et al.] Periodic System of Chiral Structures in Molecular Biology. *Biophysics*, 2017, vol. 62, iss. 3, pp. 421-434. (In Russ.)]
9. Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. *Физика белка: курс лекций с цветными и стереоскопическими иллюстрациями и задачами*. М.: КДУ, 2012, 456 с. [Finkelstein A.V., ptitsyn O.B. *Protein Physics: A Course of Lectures*. М.: KDU, 2012, 456 p. (In Russ.)]

ON THE POSSIBLE INTERRELATION OF THE CHIRALITY OF DRUGS AND CHIRAL STRUCTURES IN TARGET BIOMACROMOLECULES**Semenova E.V., Malyshko E.V., Tverdislov V.A.**

Lomonosov Moscow State University

Leninskie Gory str., 1, Moscow, 119991, Russia; e-mail: k.semenova99@gmail.com

Abstract. It is known that any living organism consists of a significant amount of asymmetric compounds, and that asymmetric molecules can have a selective effect on other enantiomers. Two seemingly chemically identical molecules may have quite different effect on a living organism. This is especially important to consider when creating medicines, since stereoisomers of opposite types have different effects on the body: one form of drug can have a therapeutic effect, while the other form may not be assimilated at all, or be less active, and even cause serious complications, being toxic to the body. In the development of the concept of the role of chirality in the structure of biomacromolecules, for the first time a selection of drugs has been purposefully analyzed, classified according to the following criteria: the impact on the body, active isomer, type of drug and target impact. The analysis of drugs from the standpoint of chirality allowed us to determine which form of drugs has a therapeutic effect more often. The obtained results can be further used to establish the relationship between the chiral form of the drug and its effect on a specific target.

Key words: *chirality, enantiomers, hierarchy of structures, proteins, DNA, drugs.*