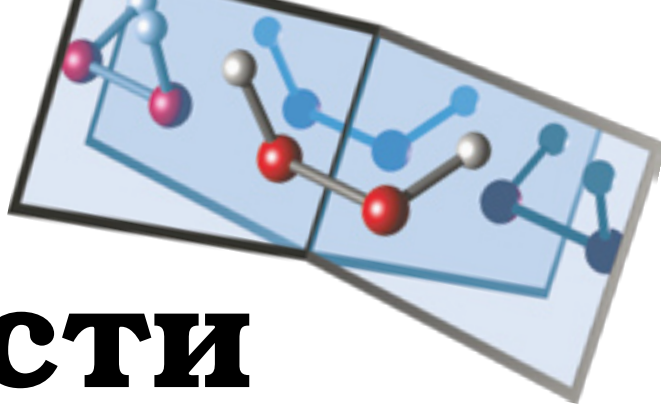


Секреты хиральности



Слово «хиральность» пришло в широкий обиход из недр науки химии. Какое дело людям, далеким от химических глубин, до такого узкоспециализированного термина? Оказывается, хиральность обуславливает свойства молекул и поэтому оказывает существенное влияние на фармацевтику

ХИРАЛЬНА ИЛИ АХИРАЛЬНА — ВОТ В ЧЕМ ВОПРОС

Хиральность — оптическое несоответствие молекул, идентичных по своему химическому составу. Любые вращения и перемещения в трехмерном пространстве не помогут совместить зеркальные отражения хиральных молекул. Наглядной аналогией служат человеческие руки, да и само слово «хиральность» происходит от древнегреческого *χειρ* — рука. Несмотря на то, что наши руки кажутся идентичными, левую невозможно расположить поверх правой так, чтобы они полностью совпали. Попробуйте надеть левую перчатку на правую руку или пожать правую руку друга левой рукой — и тогда вы поймете, что такое хиральность. Существует несколько классификаций хиральных молекул: по оптической активности (+/-), по пространственной конфигурации (R/S или D/L), право- или левоповоротные («право- и леворукие»). Например, девять из девятнадцати L-аминокислот, выявленных в белках, — правоповоротные. Не всем молекулам присуще свойство хиральности, которое определяется симметрией молекулы или любого другого объекта. Ахиральная молекула после поворота на 360° и отражения симметрично плоскости, перпендикулярной оси этого вращения, должна наложиться сама на себя. При этом хиральная молекула не всегда симметрична, поскольку у нее может быть радиальная симметрия.

КАК ОТЛИЧИТЬ ЖИВОЕ ОТ НЕЖИВОГО?

Фактическая разница между живой и неживой природой очень условна. Для каждого свойства, отличающего живое от неживого (рост, движение и т.д.), найдутся исключения. Однако есть одна особенность в молекулярном строении живой и неживой материи — хиральность. Многие биологические активные молекулы хиральны. Например, аминокислоты и сахара в биосистемах имеют одну и ту же хиральность. Белки

природного происхождения состоят из L-аминокислот, а сахара, вырабатываемые в процессе метаболизма в живых организмах, представляют собой D-формы. Разные формы хиральных веществ часто имеют различные запах, вкус и фармацевтическое воздействие. Например, каталитические свойства энзимов отличаются в зависимости от типа их хиральности и комплиментарных субстратов, то есть «левая перчатка» (энзим) плохо подойдет к «правой руке» (реагирующее вещество) и реакция не состоится или пройдет с низкой скоростью без должного каталитического эффекта. D-форма аминокислот, как правило, сладкая, а L-форма практически не имеет вкуса. Листья перечной мяты и семена тмина содержат L-карвон и D-карвон, которые пахнут по-разному, поскольку обонятельные рецепторы большинства людей тоже имеют хиральные молекулы.

ХИРАЛЬНОСТЬ В ФАРМАКОЛОГИИ

При производстве лекарств крайне важно соблюдать хиральную чистоту действующих веществ. Одни и те же химические молекулы, относящиеся к разным хиральным типам, могут проявлять разное терапевтическое действие и обладать побочными эффектами. Например, одна из форм этамбутола применяется при лечении туберкулеза, а другая — вызывает слепоту. Один из хиральных типов napроксена лечит артрит, но второй — приводит к отравлению печени. Активность пенициллина стереозависима, поскольку этот антибиотик должен соответствовать D-аланиновым цепям, которые присутствуют в клеточных стенках бактерий.

Расположение рецепторов стероидов также показывает специфичность стереоизомеров. L-меторфан — мощный опиоид-анальгетик, а его D-изомер — диссоциативное средство для облегчения кашля, только L-анаприлин является мощным адренорецептором, а D-анаприлин — нет. Тем не менее у обоих изомеров анаприлина есть местный анестезирующий эффект. Средство, реагирующее с адренорецепторами (S-карведилол), в 100 раз сильнее блокирует β -рецепторы, чем R(+) изомер, при этом оба изомера примерно одинаково блокируют α -рецепторы. D-изомеры первитина и амфетамина — сильные стимуляторы ЦНС, а L-изомеры обоих средств лишены этих свойств, но вместо этого стимулируют ПНС. Потому L-изомер первитина применяют как назальное средство, а D-изомер запрещен для использования в медицинских целях почти во всех странах мира. Некоторые вещества (например, талидомид, помогающий против тошноты) проявляют свое терапевтическое действие только в смеси равных количеств нескольких хиральных форм. Такая смесь называется рацематом. Другие активные вещества лекарственных препаратов эффективны только в виде чистых оптически активных изомеров: S-амлодипин, отвечающий за блокаду кальциевых каналов и вазодилатацию; антигистаминный препарат RR-цитиризин; селективный блокатор бета-адренорецепторов сердца и сосудов S-метопролол; дексипрофен, избирательно блокирующий циклооксигеназу. Для блокировки протонной помпы париетальных клеток слизистой желудка по отдельности используют ряд хирально чистых веществ: S-пантопрозол, R-рабепрозол, эзомепразол. Для разделения молекул в зависимости от хиральных свойств успешно применяются современные методы и привлекаются бактерии, которые не только вырабатывают молекулы определенных типов, но и ловко сортируют разные изомеры.

Татьяна Кривомаз

Производство лекарств никогда не относилось к разряду простых процессов. Получение чистых химических молекул — уже само по себе дело нелегкое, а их сортировка по хиральным типам представляется недостижимой задачей. Разумеется, крупные фармацевтические компании блестяще справляются со всеми сложностями и продолжают поиск наиболее эффективных препаратов. Имя компании — это не количество денег, вложенных в маркетинг и рекламу, а гарантия качества и прогнозируемости терапевтического воздействия