

Хиральные молекулы и их роль в нашей жизни

Хиральность (от греч. χεῖρ - «рука») – это свойство какого-либо объекта быть несовместимым в пространстве со своим зеркальным отражением, например, как левая и правая рука, которые являются зеркальным отражением друг друга, но как бы вы не повернули руку – левая рука никогда не совместится в пространстве с правой. Стоит отметить, что все живые организмы хиральны. Простейшие структурные блоки («кирпичики») живых организмов представляют собой хиральные соединения – L-аминокислоты и остатки D-сахаров, входящих в ДНК. Один из фундаментальных вопросов хиральности связан с причиной возникновения такой «однонаправленности» строительных блоков всех живых организмов. Почему аминокислоты именно L, а сахара D? Такое устройство живых организмов предъявляет строгие требования к разработке хиральных лекарств, поскольку в данном случае возникает взаимодействие уже двух хиральных частиц – молекулы лекарства и аминокислотного остатка, расположенного в активном сайте рецептора, через который действует лекарство. В этой связи разные хиральные формы одного и того же лекарства зачастую имеют различные лечебные эффекты (см. рисунок 1).

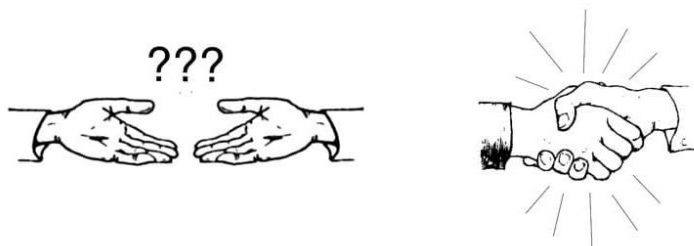


Рисунок 1. Взаимодействие «правого» и «левого», взаимодействие двух «правых» на примере рукопожатия.

В первом случае произошла неловкая ситуация, во втором - приветствие друзей.

В большинстве случаев, существует более активная форма лекарства, которая имеет желаемый терапевтический эффект и менее активная форма, которая может либо иметь другой лечебный эффект, либо не иметь лечебного эффекта, либо проявлять нежелательные токсические эффекты. Между тем физико-химические свойства

таких хиральных форм (энантиомеров) полностью идентичны. А причина различий в их лечебных свойствах - это одна из важных и нерешенных проблем фармакологии. На примере модельных систем, которые состоят из разных хиральных форм лекарства и аминокислот, мы пытаемся проследить различия в элементарных стадиях взаимодействия (связывания) лекарство-рецептор и определить ключевые факторы, влияющие на эти процессы. В настоящее время нам удалось проследить различия в реакционной способности хиральных форм нестероидных противовоспалительных препаратов напроксена и кетопрофена и выделить ряд факторов ответственных за эти различия (рисунок 2). Стоит отметить, что в организме взаимодействие лекарства с ферментами и рецепторами (связывание) активируется за счет слабых межмолекулярных взаимодействий, мы же в нашей лаборатории развиваем подход, в рамках которого элементарные стадии взаимодействия между лекарством и аминокислотой запускаются при помощи света. В результате поглощения света наши модельные системы претерпевают ряд превращений, например, в них происходит внутримолекулярный перенос электрона от фрагмента аминокислоты к фрагменту лекарства. Это позволяет изучать эти системы различными физико-химическими методами и сравнивать реакционную способность разных хиральных форм лекарств и аминокислот в

фотоиндуцированных реакциях. Существующие научные данные показали, что различие в свойствах хиральных форм аминокислот особенно важно.

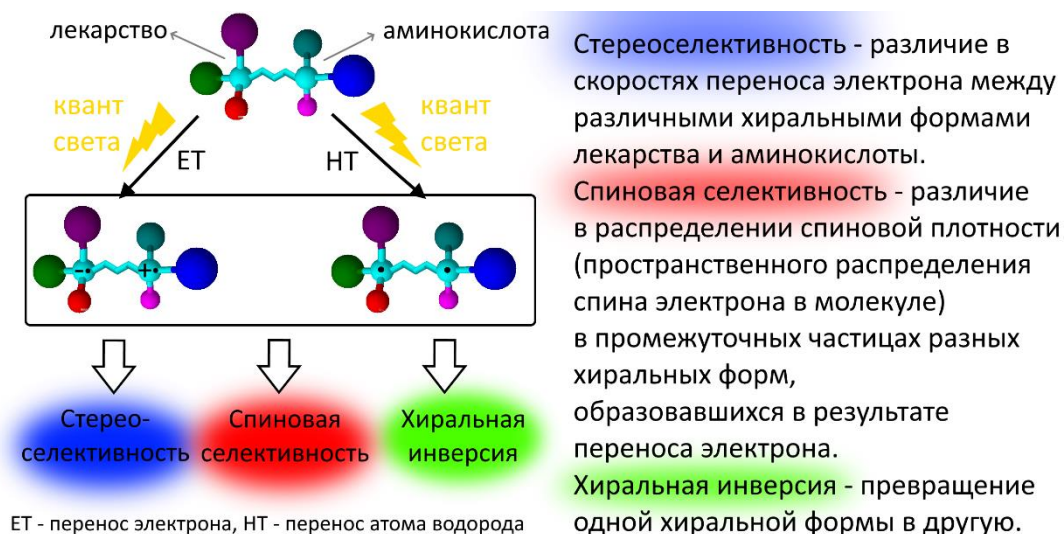


Рисунок 2. Основные результаты исследований модельных хиральных систем в лаборатории магнитных явлений.

Так, недавние исследования показали, что «однонаправленность» строительных блоков организма все же нарушается с возрастом. Превращение L-аминокислот в D- (это явление называется хиральной инверсией) в настоящее время рассматривается как одна из причин возникновения болезней Альцгеймера, Паркинсона и диабета II типа. Инверсии подвергаются также и хиральные лекарства непосредственно в организме, что может приводить как к изменению реальной дозы лекарства, так и появлению нежелательного изомера, который может проявлять токсические эффекты. В этой связи, перед нами возникают следующие вопросы: Что служит спусковым крючком и запускает инверсию? По каким механизмам происходит этот процесс? Что влияет на эффективность обращения хиральной конфигурации? Знание всего этого необходимо для того, чтобы, в конечном итоге, научиться управлять этим процессом и, возможно, предотвращать вышеперечисленные недуги. Нам удалось несколько продвинуться в понимании механизма хиральной инверсии в исследованиях модельных систем лекарство-аминокислота. Так было обнаружено, что под действием УФ-света может запускаться последовательная цепочка реакций, приводящая к изменению хиральной формы лекарства и установлено, какие именно элементарные стадии предшествуют обращению хирального центра. Практическая значимость этих, казалось бы, сугубо фундаментальных исследований, состоит в том, что реальные системы зачастую не удается исследовать современными физико-химическими методами, и использование модельных систем становится трендом фундаментальной медицины.