

О возможных взаимосвязях активности хиральных лекарственных препаратов и хиральных структур биомакромолекул-мишеней

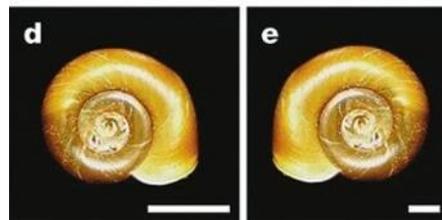
Семенова Е.В., Малышко Е.В., Твердислов В.А.

*МГУ им. М.В. Ломоносова,
физический факультет, кафедра биофизики*

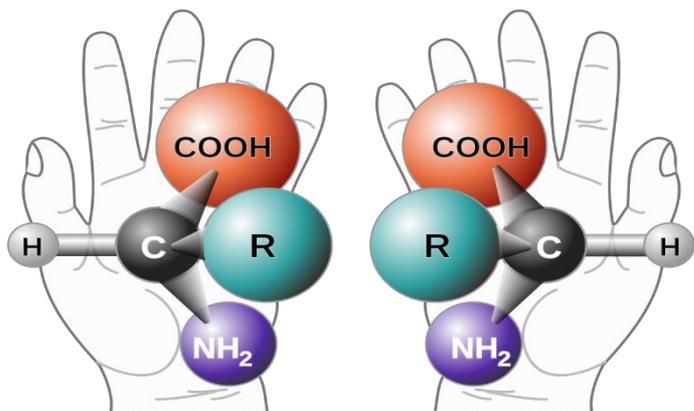
XXVII Симпозиум «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств»

Москва, 2021

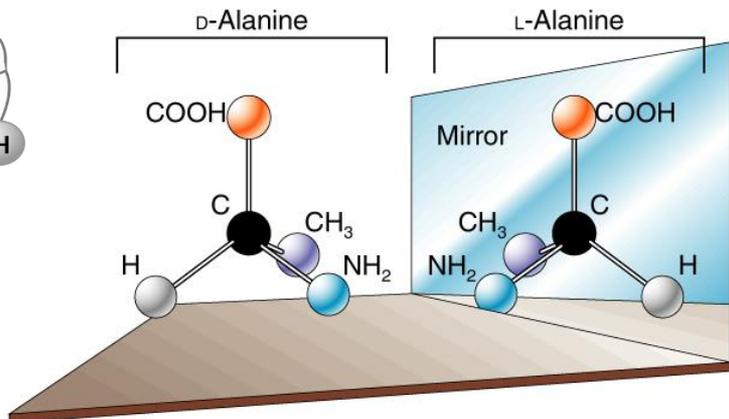
Хиральность — свойство молекулы или объекта быть несовместимым со своим зеркальным отображением при любых комбинациях перемещений и вращений в трехмерном пространстве.



Источник изображения:
<https://elementy.ru/>



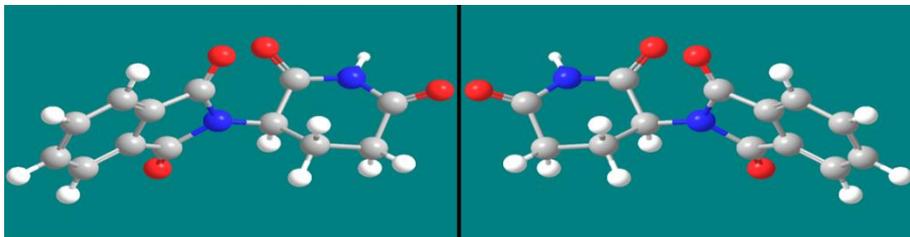
Источник изображения: <https://ru.wikipedia.org>



Источник изображения: <https://elementy.ru/>

Актуальность

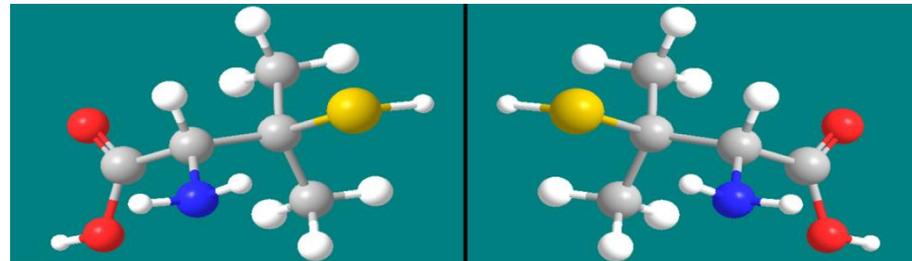
Талидомид



R-талидомид
оказывает
терапевтическое
действием

S-талидомид
тератогенен для
организма

Пенициллин



R-пенициллин
вызывает побочные
эффекты

S-пенициллин
отвечает за
терапевтическое
действие

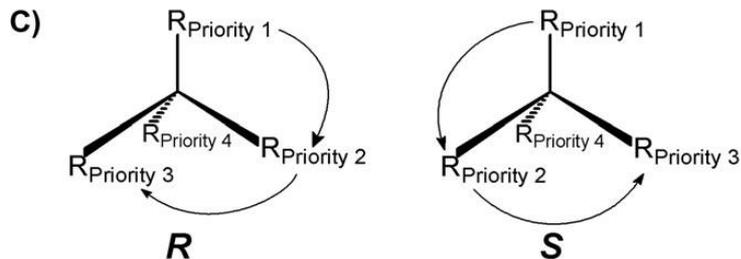
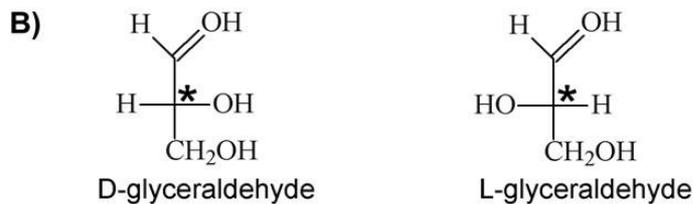
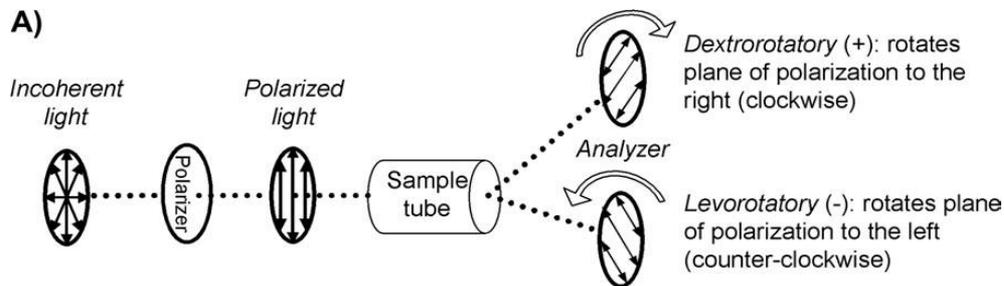
Цель работы

Выявление закономерностей хиральной специфичности энантиомеров лекарственных препаратов разных классов

Задачи

1. Сформировать базу данных хиральных лекарственных препаратов и их специфичности на основе доступных литературных источников
2. Произвести классификацию лекарственных средств по следующим критериям:
 - Биоактивность R- и S-форм
 - Биоактивность (+)- и (-)-форм
 - Тип лекарственного средства
 - Мишени воздействия

Номенклатура







Лекарственное средство	Клиническая эффективность	Отвечает за побочные эффекты	Меньший эффект/ Отсутствие эффекта
1. Алпренолол	Оба изомера		
2. Амлодипин	S(-)		R(+)
3. Атенолол	S(-)		R(+)
4. Аторвастатин	R,R(+)		S,S(-)
5. Атропин	S(-)		R(+)
6. Аценокумарол	R(+)		S(-)
7. Ацетилкарнитин	R(-)		S(+)
8. Баклофен	R(-)		S(+)
9. Бензеприл	S,S		R,R
10. Бензетимид	S(+)		R(-)
11. Бикалутамид	R(-)		S(+)
12. Бисопролол	S(-)		R(+)
13. Бунолол	S(-)		R(+)
14. Бупивакаин	S(-)	R(+)	
15. Буфуранол	R(-)		S(+)
16. Валсартан	S		R
17. Варфарин	S(-)		R(+)
18. Венлафаксин	Оба изомера		
19. Верапамил	S(-)		R(+)
20. Вигабатрин	S(+)		R(-)
21. Галотан	S(+)	R(-)	
22. Галофантрин	S(-)	R(+)	
23. Генаконазол	R,R(-)		S,S(+)
24. Депренил	R(-)		S(+)
25. Допамин	S(-)		R(+)

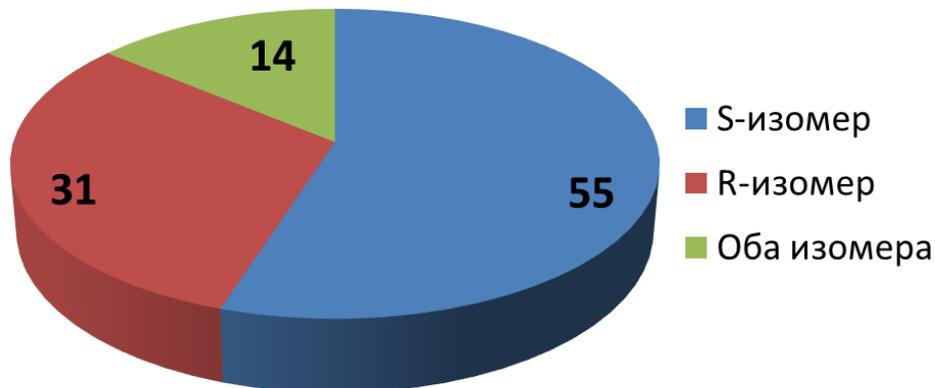
Лекарственное средство	Клиническая эффективность	Отвечает за побочные эффекты	Меньший эффект/ Отсутствие эффекта
26. Дропролизин	S(-)	R(+)	
27. Дулоксетин	S(+)		R(-)
28. Зопиклон	S(+)		R(-)
29. Ибупрофен	S(+)		R(-)
30. Изопреналин	R(-)		S(+)
31. Индакринон	Оба изомера		
32. Карведилол	S(-)		R(+)
33. Кетамин	S(+)		R(-)
34. Кетопрофен	S(+)	R(-)	
35. Кеторолак	S(-)		R(+)
36. Клиданак	S(+)		R(-)
37. Клопидогрел	S(+)	R(-)	
38. Лансопразол	R(+)		S(-)
39. Локсиглумид	R(+)		S(-)
40. Мексилетин	R(-)		S(+)
41. Мелфалан	S(-)		R(+)
42. Мепивакаин	S(+)		R(-)
43. Метадон	R(-)		S(+)
44. Метилфенидат	R,R(-)		S,S(+)
45. Метопролол	S(-)	R(+)	
46. Меторфан	Оба изомера		
47. Метотрексат	S(+)		R(-)
48. Миконазол	R(-)		S(+)
49. Миртазапин	Оба изомера		
50. Мопролол	S(-)		R(+)

Лекарственное средство	Клиническая эффективность	Отвечает за побочные эффекты	Меньший эффект/ Отсутствие эффекта
51. Напроксен	S(+)	R(-)	
52. Никардипин	R(+)		S(-)
53. Нимодипин	Оба изомера		
54. Оксазепам	S(+)		R(-)
55. Оксапротилин	Оба изомера		
56. Оксibuтинин	R(-)		S(+)
57. Омепразол	S(-)		R(+)
58. Офлоксацин	S(-)		R(+)
59. Пантопразол	S(-)		R(+)
60. Пенбутолол	S(-)		R(+)
61. Пеницилламин	S(-)	R(+)	
62. Пиндолол	S(-)		R(+)
63. Прегабалин	S(+)		R(-)
64. Прилокаин	S(+)	R(-)	
65. Пронеталол	R(-)		S(+)
66. Пропафенон	Оба изомера		
67. Пропранолол	S(-)		R(+)
68. Рабепразол	R(+)		S(-)
69. Ролипрам	R(-)		S(+)
70. Ропивакаин	S(-)		R(+)
71. Сальбутамол	R(-)	S(+)	
72. Сертаконазол	R(-)		S(+)
73. Сибутрамин	R(+)		S(-)
74. Соталол	R(-)	S(+)	
75. Талидомид	R(+)	S(-)	

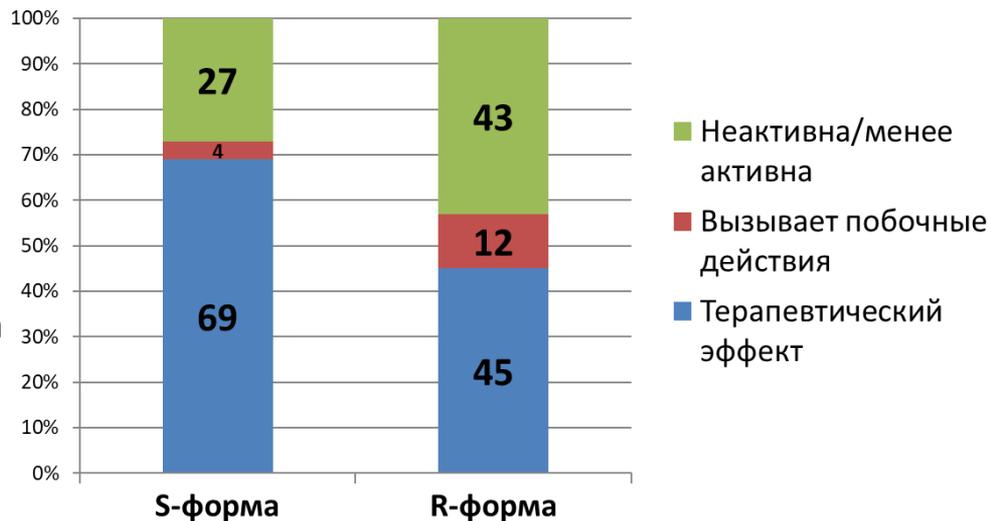
Лекарственное средство	Клиническая эффективность	Отвечает за побочные эффекты	Меньший эффект/ Отсутствие эффекта
76. Тербуталин	R(-)	S(+)	
77. Тетрамизол	S(-)		R(+)
78. Тиамилал	S(-)		R(+)
79. Тимолол	S(-)		R(+)
80. Тиопентал	S(-)		R(+)
81. Тироксин	Оба изомера		
82. Фенибут	R		S
83. Фенопрофен	S(+)		R(-)
84. Фенпрокумон	S(-)		R(+)
85. Фенфлурамин	S(+)	R(-)	
86. Флекаинид	Оба изомера		
87. Флуоксетин	Оба изомера		
88. Формотерол	R,R(-)		S,S(+)
89. Хлорфенирамин	S(+)		R(-)
90. Целипролол	S(-)		R(+)
91. Цетиризин	R(-)		S(+)
92. Циклофосфамид	Оба изомера		
93. Циталопрам	S(+)		R(-)
94. Эконазол	Оба изомера		
95. Эналаприл	S		R
96. Эпинефрин	R(-)		S(+)
97. Эсмолол	S(-)		R(+)
98. Этамбутол	S,S(+)	R,R(-)	
99. Этодолак	Оба изомера		
100. Этомидат	R(+)		S(-)

Результаты: R/S-классификация

Активный изомер ЛС

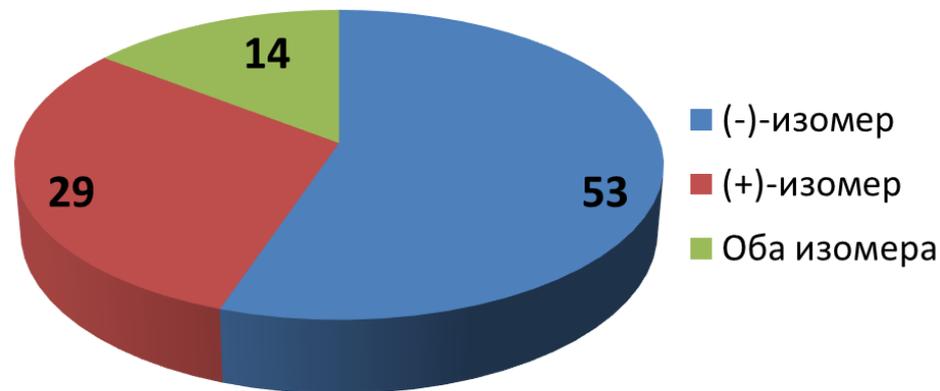


Активность каждого изомера

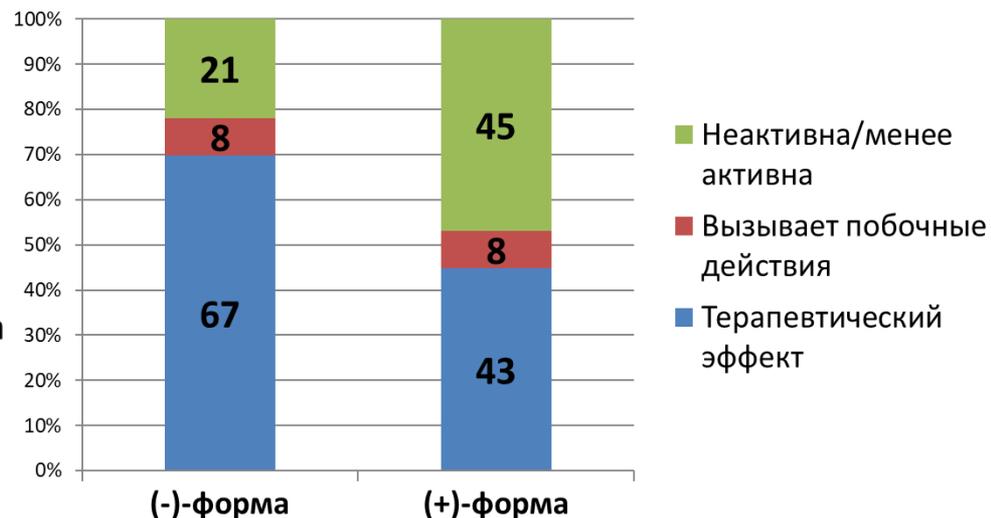


Результаты: (+)/(-)-классификация

Активный изомер ЛС



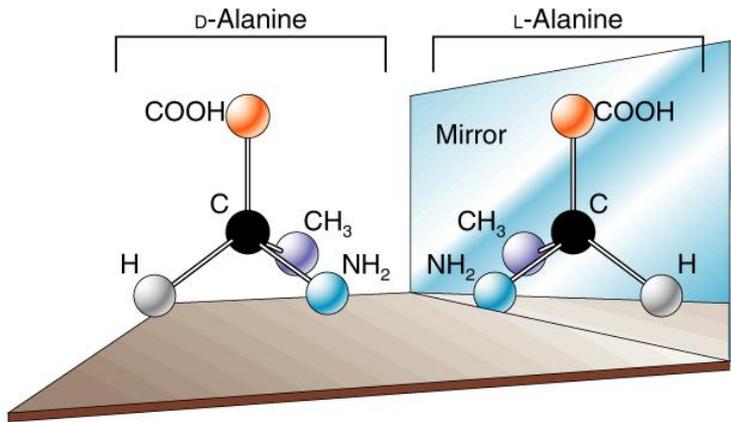
Активность каждого изомера



Результаты

- Лекарственные средства с активным S-энантиомером чаще являются гипотензивными, антиангинальными, антиаритмическое, анальгезирующими препаратами
- Лекарственные средства с активным R-энантиомером чаще являются бронхолитическими и противогрибковыми препаратами
- Для 94 препаратов мишенью воздействия являются белки, для 3 лекарств мишень – ДНК, для 2 препаратов мишенями являются небольшие молекулы (протопорфирин IX, молекула меди)

Уровни организации белков



Источник изображения: <https://elementy.ru/>

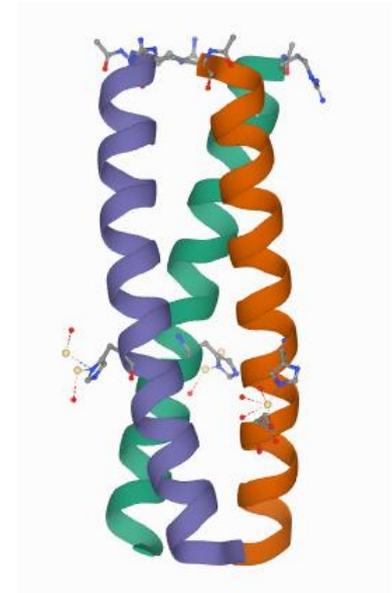
3₁₀ helix



alpha helix



Источник изображения:
<https://proteopedia.org/>



Источник изображения:
<https://www.rcsb.org>

Спасибо за внимание!