

ВЛИЯНИЕ ОПТИЧЕСКОЙ ИЗОМЕРИИ НА БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

Пузанов Р.И.

ГУО «Лицей ВГУ имени П.М. Машерова»

Руководитель: Балаева-Тихомирова О.М., учитель химии

Введение. Стереои́зомерия широко распространённое явление в биохимии и физиологии, так как большинство лекарственных соединений являются хиральными молекулами и имеют пары энантиомеров. Один из энантиомеров значительно более активен по сравнению с другим, действующим слабее или не действующим вообще. Отношение активности энантиомера к диастимеру называется э́ддисмическим и является мерой стереоизбирательности данного соединения. Чем больше данное отношение, тем сильнее биологическая активность одного оптического изомера. Большинство исследований клинической эффективности и элиминации лекарственных соединений у человека выполнено с применением рацемических смесей лекарств, а не их отдельных энантиомеров. В настоящее

Результаты и их обсуждение. Одной из причин различной физиологической активности стереоизомеров лекарственных препаратов являются различия в их проникновении в организм. Они связаны с особенностями строения и свойствами биологических мембран и наличием в мембранах специальных систем, осуществляющих перенос метаболитов через мембраны (таблица). Клиническое значение избирательного метаболизма энантиомеров зависит от различий в силе их действия и токсичности. Если два энантиомера лекарственного препарата в рацемической смеси обладают одинаковой активностью, то не имеет значения, который из них метаболизируется первым. Если энантиомеры отличаются силой действия и вызываемыми нежелательными побочными явлениями, то быстрота метаболизма имеет значение [1]. У некоторых оптически активных препаратов, применяемых в виде рацемата, может происходить взаимодействие с другими лекарственными средствами, заключающееся в том, что эти средства избирательно тормозят метаболизм одного из энантиомеров. При различной биологической активности энантиомеров это приводит к изменению силы действия препарата или нежелательным побочным явлениям (таблица).

Таблица – Примеры стереоизомеров и их эффектов

Изомеры	(S)-(+)- форма	(R)-(-)-форма
S- и R-изомеры ибупрофена	(S)-(+)-ибупрофен – анальгетик, антипиретик и оказывает противовоспалительное действие	(R)-(-)-ибупрофен – токсичен и может накапливаться в жировых отложениях в виде эфира с глицерином
R- и S-изомеры напроксена	(S)-(+)-напроксен – противовоспалительное средство, обладает терапевтической активностью	(R)-(-)-напроксен – имеет ярко выраженную гепатотоксичность

R- и S-изомеры амлодипина	(S)-(+)-амлодипин – способность блокировать медленные каналы L-типа в гладкомышечных клетках сосудов	(R)-(-)-амлодипин – в 1000 раз менее активен, стимулирует синтез NO эндотелиальными клетками через кининзависимый механизм
R- и S-изомеры тироксина	(S)-(+)-тироксин – лекарственное средство левотроид – природный гормон щитовидной железы.	(R)-(-)-тироксин («декстротроид») понижает содержание холестерина в крови.
R- и S-изомеры анаприлина	(S)-(+)-анаприлин – антиаритмическое средство.	(R)-(-)- анаприлин в 100 раз менее активен, чем S -форма
R- и S-изомеры левамизола	(S)-(+)-левамизол – антигельминтного средства (рацемический левамизол заменен одним S-энантиомеру)	(R)-(-)-левамизол – вызывает тошноту
R- и S-изомеры дофаминина	(S)-(+)-дофамин – обладает гипотензивным эффектом	(R)-(-)-дофамин – вызывает побочные эффекты (заболевание крови)
R- и S-изомеры сарколизина	(S)-(+)-сарколизин – средство при лечении некоторых видов опухолей	(R)-(-)-сарколизин – неактивная форма.
R- и S-изомеры адреналина	(S)-(+)-адреналин обладает низкой фармакологической активностью, т.к. спиртовая гидроксильная группа ориентирована неправильно по отношению к поверхности рецептора.	(R)-(-)-адреналин – природный обладает максимальной фармакологической активностью.
R- и S-изомеры кетаминина	(S)-(+)-кетамин – внутривенный анестетик более активный.	(R)-(-)-кетамин – менее активный и более токсичный.
R- и S-изомеры левомицетина	(S)-(+)-форма применяют при отравлениях тяжелыми металлами, при ревматоидном артрите и системной склеродермии.	(R)-(-)-изомер токсичен и может привести к слепоте, применять нельзя.

Лекарственные средства в виде оптически чистых соединений получают тремя методами: разделением рацемических смесей, модификацией природных оптически активных соединений и прямым синтезом. Данные методы требуют больших финансовых затрат, что значительно увеличивает стоимость препарата.

Заключение. Таким образом, изменение пространственного расположения одних и тех же групп в молекуле биологически активных веществ может иметь такое же значение, как и изменения химической природы этих групп. Знание влияния стереохимических особенностей на физиологическую активность молекулы позволяет с помощью стереоспецифичных методик синтеза получать лекарственные препараты, обладающие наибольшей эффективностью или наименьшей токсичностью. На стадии разработки лекарственных средств необходим сравнительный анализ токсичности, метаболизма, изучения всасывания, распределения и вы-деления лекарственных веществ. Также очень важна количественная оценка биологического и терапевтического действия индивидуальных стереоизомеров.

1. Алексеев В.В. Оптическая изомерия и фармакологическая активность лекарственных препаратов // Соросовский Образовательный Журнал. – 1998. – №1. –С. 49–55.