

УДК 577.3

## О ХИРАЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И СТРУКТУР БИОМАКРОМОЛЕКУЛ

© 2022 г. Е.В. Белова, Е.В. Семенова, В.А. Твердислов

*Физический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова,  
119991, Москва, Ленинские горы, 1/2*

Поступила в редакцию 07.12.2021 г.

После доработки 07.12.2021 г.

Принята к публикации 20.12.2021 г.

Представлено развитие концепции о роли хиральности в структурообразовании биомакромолекул на примере корреляций во взаимосвязи между хиральной формой лекарственного средства и ее биоактивностью. Выяснение природы хирально-иерархической структуры биомакромолекул-мишеней и симметричной структуры лекарственных препаратов направлено на установление возможной системности хиральных соответствий лекарств и мишеней. Стереоспецифичность взаимодействия лекарства и молекулы-мишени важно учитывать при создании лекарственных препаратов, так как одна хиральная форма лекарственного препарата может обладать терапевтическим эффектом, а другая не усваиваться, быть менее активной или даже вызывать серьезные осложнения, являясь токсичной. Обсуждается биоактивность хиральных лекарств и высказываются предположения о возможной взаимосвязи между знаком хиральной формы лекарственного препарата и его воздействием на конкретную хиральную молекулярную мишень.

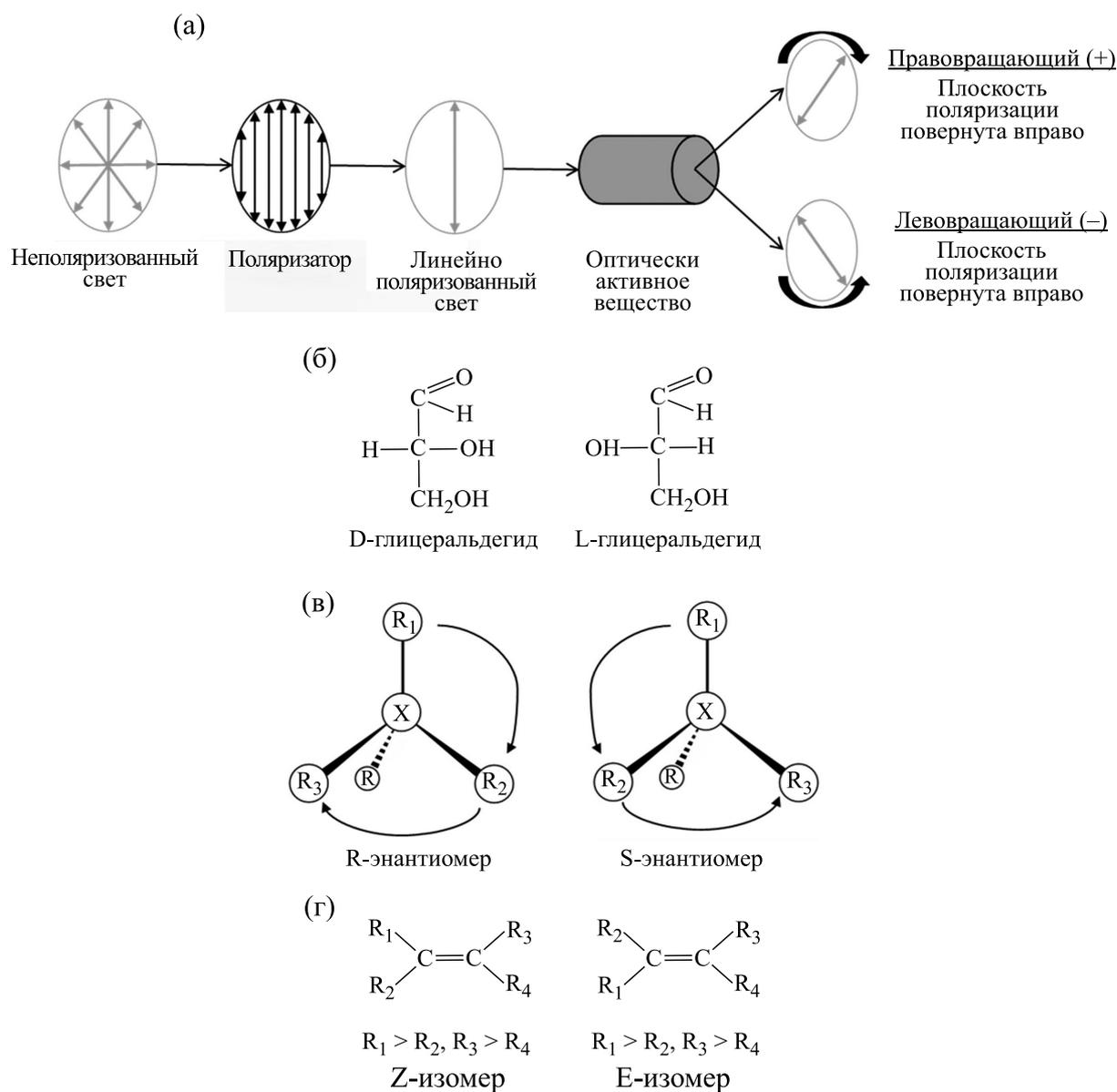
*Ключевые слова:* хиральность, энантиомеры, хиральные лекарства, стереоспецифичность, структурные иерархии.

DOI: 10.31857/S0006302922030073, EDN: ANMONX

Важной структурной особенностью многих биологических молекул и лекарственных веществ является хиральность – способность объекта не совпадать со своим зеркальным отражением при любых комбинациях перемещений и вращений в трехмерном пространстве. Две хиральные молекулы, являющиеся зеркальным отображением друг друга, называются энантиомерами, а две молекулярные структуры более высокого уровня – энантиоморфами. Энантиомеры обладают одинаковыми физико-химическими свойствами (температурами кипения и плавления, плотностью и пр.), но отличаются по своей оптической активности, характеризуемой величиной и знаком вращения плоскости поляризации. Однако энантиомеры, в том числе среди лекарственных препаратов, могут проявлять совершенно разную химическую специфичность в процессах с участием хиральных соединений, так же как и неодинаковую биологическую активность. При создании и использовании лекарственных средств крайне важно учитывать хиральность препарата, так как один энантиомер лекарства может проявлять терапевтическое действие, но его противоположный энантиомер может быть менее активным или полностью неактивным, а в некоторых случаях даже вызывать серьезные побочные эф-

фекты. Это явление в течение многих лет привлекает внимание научного сообщества [1–4]. Широко известным примером лекарственного средства, иллюстрирующим важность роли хиральности в создании лекарственных препаратов, является талидомид [5–8]. С 1957 г. этот препарат использовали как транквилизатор и снотворное, а также назначали беременным женщинам для борьбы с утренними недомоганиями. Однако уже в 1959 г. стали появляться сообщения о случаях периферической нейропатии у пациентов, длительно принимавших талидомид. Вскоре после этого было установлено, что у принимающих это лекарственное средство беременных женщин резко возрастает вероятность рождения детей с врожденными дефектами конечностей и внутренних органов. Талидомид поступил в продажу как рацемат, и позднее было установлено, что терапевтическим эффектом обладает только R-изомер талидомида, в то время как S-изомер оказывает тератогенное действие [5, 8].

Среди используемых в настоящее время лекарственных средств больше половины составляют хиральные препараты, в свою очередь, большая часть этих хиральных лекарств представляет собой рацемат [3]. Более половины разрабатываемых за последние годы лекарств также состоит из



**Рис. 1.** Правила наименования стереоизомеров: (а) – в соответствии с оптической активностью, (б) – L/D-номенклатура, (в) – R/S-номенклатура, (г) – E/Z-номенклатура.

хиральных молекул. Хиральные препараты используют в лечении широкого спектра заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных. Получение оптически чистых форм вещества является сложной и дорогостоящей задачей, однако их использование во многих случаях могло бы уменьшить дозировку и количество побочных действий препарата.

Биоактивность энантиомеров, их фармакодинамика и фармакокинетика, процесс хиральной инверсии оптических изомеров в живых системах интенсивно исследуются в настоящее время [9–12]. Возможно, выявленная ранее нами системная тенденция чередования знака хиральности

структурных и функциональных уровней для белков и ДНК поможет сделать шаг к лучшему пониманию взаимодействия хирального лекарственного средства с хиральной мишенью [13–15].

## НОМЕНКЛАТУРА

Существует несколько вариантов номенклатуры для обозначения энантиомеров (рис. 1). Энантиомеры различают по их оптической активности ((+)/(–)-номенклатура), а также по принятой их абсолютной конфигурации (L/D- и R/S-номенклатуры). В связи с многочисленностью вариан-

тов наименований может наблюдаться некоторая путаница.

В 1848 г. Л. Пастер сделал первое открытие, связанное с оптической активностью молекул. Он получил из раствора кислой натриевой соли виноградной кислоты асимметричные кристаллы тетрагидрата натриево-аммониевой соли [16, 17]. Оказалось, что растворы двух типов кристаллов обладали противоположным оптическим вращением. После осаждения свинцовой или бариевой соли из каждого раствора и вытеснения слабой органической кислоты в результате воздействия на эти соли сильной серной кислотой образовались два энантиомера винной кислоты: правовращающий (вращающий плоскость поляризации линейно-поляризованного света в правую сторону, по часовой стрелке) из одного раствора и левовращающий (вращающий плоскость поляризации линейно-поляризованного света в левую сторону, против часовой стрелки) из другого. Правовращающую разновидность назвали *d*-винной кислотой (от лат. *dexter* – правый, обозначается также «+»), левовращающую – *l*-винной (от лат. *laevus* – левый, обозначается также «–»). Оказалось, что неактивная виноградная кислота представляет собой смесь известной «правой» винной кислоты и ранее не известной «левой» в равных количествах. Такую смесь стали называть рацематом (от лат. *racemus* – виноград). Кроме того, вскоре была получена оптически неактивная ахиральная мезовинная кислота.

Раньше определить истинную пространственную конфигурацию молекул оптически активного вещества не представлялось возможным, но можно было выявить аналогичность конфигураций разных веществ. В 1891 г. Э.Г. Фишер предложил определенное изображение структур органических молекул – проекции Фишера, в том числе для глицеринового альдегида [18]. В 1906 г. М.А. Розанов предложил выбрать глицериновый альдегид как стандарт для установления относительной конфигурации оптически активных молекул [19]. Стереохимически аналогичные правовращающему глицериновому альдегиду вещества относят к *D*-ряду, а родственные его оптическому антиподу – левовращающему глицериновому альдегиду – относят к *L*-ряду. Относительная конфигурация энантиомеров в системе Фишера определялась путем перехода от данной молекулы к *D*- или *L*-глицериновому альдегиду через последовательность химических реакций, которые не затрагивают асимметрический атом углерода [18]. Вместе с тем скоррелировать с конфигурацией глицеринового альдегида конфигурацию молекулы, сильно отличающейся по структуре, химическим путем бывает достаточно затруднительно.

В 1966 г. была опубликована система универсального описания стереоизомеров – *R/S*-номенклатура Кана–Ингольда–Прелога [20]. Для установления абсолютной конфигурации соединения проводится нумерация заместителей у асимметрического центра соединения по правилам последовательного старшинства. Заместители рассматриваются наблюдателем с наиболее удаленной от самого младшего заместителя стороны. Если направление убывания старшинства совпадает с движением по часовой стрелке, то конфигурацию данного асимметрического центра обозначают символом *R* (от лат. *rectus* – правый), а если против часовой стрелки – символом *S* (от лат. *sinister* – левый). Правила последовательного старшинства были специально задуманы так, чтобы оказаться в максимально близком соответствии с ранней систематикой Фишера. В результате большинство *D*-стереоизомеров и, что очень важно, сам глицериновый альдегид имеют *R*-конфигурацию, а *L*-стереоизомеры часто принадлежат к *S*-ряду. Для описания конфигураций молекул с двойными связями также используют правила Кана–Ингольда–Прелога (*E/Z*-номенклатура).

Важно отметить, что правое или левое вращение энантиомера не имеет однозначной корреляции с фактическим взаимным расположением атомов в пространстве и, следовательно, не имеет прямого отношения к правилам назначения наименований *D/L* или *R/S*. Обладающие одинаковым знаком вращения сходные соединения могут иметь противоположные абсолютные конфигурации. Поэтому рядом с *D/L*- или *R/S*-наименованиями может указываться оптическая активность соединения.

## ХИРАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВА И ФАРМАКОЛОГИЯ

Известно, что противоположные энантиомеры лекарственных препаратов при взаимодействии с хиральными соединениями организма могут проявлять разную биологическую активность, несмотря на одинаковые физико-химические свойства. Данную особенность необходимо учитывать при использовании и разработке лекарственных средств, так как может оказаться, что лишь один энантиомер препарата является терапевтически эффективным, в то время как противоположный является менее активным, полностью неактивным, или вызывает серьезные побочные действия.

На основании литературных источников в данной работе нами была сформирована подборка из 100 хиральных лекарственных средств. Отобранные препараты были классифицированы по биоактивности *R/S*-энантиомеров и (+)/(-)-изомеров. Также были определены мишени воздей-



**Рис. 2.** Три группы лекарственных препаратов, выделенные согласно знаку хиральности биоактивного энантиомера: с биоактивным «левым» S-энантиомером, с биоактивным «правым» R-энантиомером и с двумя биоактивными энантиомерами.

ствия рассматриваемых препаратов. На основании получившихся классификаций лекарственных средства были разделены на три группы: лекарственные препараты с биоактивным «левым» S-энантиомером, лекарственные препараты с биоактивным «правым» R-энантиомером, лекарственные препараты с двумя биоактивными энантиомерами (рис. 2). В первой группе были дополнительно выделены две подгруппы: препараты, у которых R-энантиомер отвечает за побочные эффекты, и препараты, у которых R-энантиомер менее активен или неактивен. Аналогичные подгруппы были выделены среди «правых» лекарственных средств.

**Лекарственные препараты с биоактивным «левым» S-энантиомером.** Большую часть препаратов, представленных в выборке, составляют лекарственные средства с биоактивным «левым» S-энантиомером. Данная группа лекарств была дополнительно разделена на две подгруппы: лекарственные препараты, у которых «правый» R-энантиомер отвечает за побочные эффекты, и лекарственные препараты, у которых «правый» R-энантиомер обладает меньшим терапевтическим эффектом или терапевтический эффект не наблюдается.

*Лекарственные препараты с биоактивным «левым» S-энантиомером, у которых «правый» R-энантиомер отвечает за побочные эффекты.* Предста-

вителем данной группы является дропропизин – противокашлевое средство. Данный препарат долгое время использовали в терапии в виде рацемата, однако было установлено, что S-энантиомер дропропизина обладает той же противокашлевой активностью, что и рацемическая смесь, но в то же время меньше действует на центральную нервную систему [21]. В настоящее время существует мало безопасных и эффективных препаратов для лечения кашля, часто плохая переносимость противокашлевых лекарственных средств как раз связана с побочными эффектами со стороны центральной нервной системы. Поэтому использование в терапии S-дропропизина из-за меньшего действия на центральную нервную систему является более безопасным и хорошо переносимым методом лечения кашля [22].

Прилокаин – местный анестетик, часто используемый для проводниковой и местной анестезии. Оба энантиомера имеют одинаковую биологическую активность, но S-энантиомер гидролизует медленно, а R-энантиомер гидролизует быстро с образованием толуидина, который вызывает метгемоглобинемию [23].

Напроксен – нестероидное противовоспалительное средство. Данный препарат выпускается в энантимерно чистой форме, представленной только S-изомером. Это связано с тем, что R-энантиомер, во-первых, проявляет в 28 раз

меньшую противовоспалительную активность, во-вторых, является токсичным для печени [24, 25].

К «левым» лекарственным препаратам, у которых «правый» R-энантиомер отвечает за побочные эффекты, также можно отнести такие препараты, как бупивакаин [26], галотан [27], галофантрин [28], кетопрофен [29], клопидогрел [30], метопролол [31], пеницилламин [32], фенфлурамин [33], этамбутол [34].

*Лекарственные препараты с биоактивным «левым» S-энантиомером, у которых «правый» R-энантиомер обладает меньшим терапевтическим эффектом или его терапевтический эффект не наблюдается.* К лекарствам данной подгруппы в нашей выборке относятся следующие: амлодипин [35, 36], атенолол [37], атропин [38], бензеприл [39], бензетимид [40], бисопролол [41], бунолол [10, 42], валсартан [3], варфарин [43, 44], верапамил [45], вигабатрин [46], допамин [47], дулоксетин [48], зопиклон [49, 50], ибупрофен [51], карведилол [52], кетамин [53], кеторолак [54], клиданак [55], мелфалан [56], мепивакаин [57, 58], метотрексат [59], мопролол [10, 60], оксазепам [3, 61], омепразол [62], офлоксацин [63], пантопризол [64], пенбутолол [10], пиндолол [65], прагабалин [66, 67], пропранолол [68, 69], ропивакаин [70], тетрализол [71], тиамилал [72], тимолол [73], тиопентал [74, 75], фенпрофен [76], фенпрокумон [43], хлорфенирамин [77], циталопрам [51, 79], эналаприл [80], эсмолол [81].

Оба энантиомера дулоксетина являются ингибиторами обратного захвата норэпинефрина и серотонина. Однако было обнаружено, что S-энантиомер дулоксетина является в два раза более активным, чем R-энантиомер, поэтому впоследствии данный препарат стал вводиться в терапию как энантиомер одной формы [48].

Пенбутолол стал первым  $\beta$ -блокатором, применяемым в клинике как энантиомерно чистый S-изомер. Он был в 200 раз более активен как в экспериментах *in vitro*, так и *in vivo* по сравнению с R-энантиомером, и в пять раз более активен, чем пропранолол, используемый в качестве стандарта [10].

Атропин, оказывающий холинолитическое действие, является M-холиноблокатором. Препарат представляет собой рацемическую смесь R- и S-гиосциамина, причем S-гиосциамин обладает более мощным антимукардиновым действием по сравнению с R-гиосциамином или рацематом [38]. Атропин использовался (в форме рацемата) в качестве противоядия при отравлении заринном, но его эффективность часто подвергалась сомнению. Считается, что эффективность препарата может быть повышена при использовании либо S-гиосциамина, либо образца атропина, обога-

щенного S-гиосциамином, поскольку последний обладает большинством физиологических и фармакологических свойств, а R-гиосциамин относительно неэффективен.

**Лекарственные препараты с биоактивным «правым» R-энантиомером.** Лекарственные средства данной группы были дополнительно разделены на две подгруппы: лекарственные препараты с биоактивным «правым» R-энантиомером, у которых «левый» S-энантиомер отвечает за побочные эффекты; лекарственные препараты с биоактивным «правым» R-энантиомером, у которых «левый» S-энантиомер обладает меньшим терапевтическим эффектом или терапевтический эффект не наблюдается.

*Лекарственные препараты с биоактивным «правым» R-энантиомером, у которых «левый» S-энантиомер отвечает за побочные эффекты.* Самым ярким и общеизвестным примером биоактивного «правого» лекарственного препарата, у которого «левый» энантиомер отвечает за побочные эффекты, является талидомид. Этот препарат был представлен на рынке в виде рацемата. За время продажи талидомида около 10000 детей во всем мире родились с фокомелией или пороком развития конечностей, из них выжила только половина младенцев [5]. Через несколько лет после начала использования препарата было установлено, что только R-талидомид обладает терапевтическим эффектом, в то время как S-талидомид является тератогенным для организма [5–8]. Согласно недавним исследованиям, S-энантиомер талидомида демонстрирует в десять раз более сильное связывание с цереблном (CRBN) и ингибирование самоубиквитинирования по сравнению с R-изомером [8]. Это подтверждает тот факт, что именно S-талидомид индуцирует тератогенные эффекты.

Другим представителем данной группы является тербуталин. Он оказывает бронхолитическое действие и используется для облегчения астмы. Препарат представлен в виде рацемата, где R-изомер тербуталина избирательно возбуждает  $\beta_2$ -адренорецепторы, в то время как S-изомер практически не имеет сродства к  $\beta_2$ -адренорецепторам и вызывает такие побочные эффекты, как гиперреактивность дыхательных путей и сердечные расстройства [82]. Такие побочные эффекты связаны со способностью S-тербуталина активировать мускариновые рецепторы, которые могут генерировать гиперреактивность дыхательных путей при приеме рацемического тербуталина.

Сальбутамол – селективный агонист  $\beta_2$ -адренорецепторов короткого действия, который используется для лечения астмы и хронического обструктивного заболевания легких. Как правило, препарат представлен в виде рацемической смеси, хотя известно, что R-изомер сальбутамола

имеет в 150 раз большее сродство к  $\beta_2$ -рецептору по сравнению с S-изомером [83]. Кроме того, S-сальбутамол ассоциируется с токсичностью, так как он косвенно антагонизирует положительные эффекты R-сальбутамола и может давать воспалительные эффекты.

Препарат соталол обладает бета-блокирующей активностью и используется в лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний. Бета-блокирующая активность в основном обеспечивается R-соталолом: данный энантиомер препарата в 14–50 раз эффективнее блокирует рецепторы, чем рацемический соталол, в то время как его S-энантиомер практически неактивен [10, 84]. В то же время оба энантиомера соталола одинаково эффективны в блокировании калиевых каналов. Однако известно, что применение S-энантиомера соталола влечет повышение смертности пациентов с нарушением функции желудочков и последующим инфарктом миокарда [85].

*Лекарственные препараты с биоактивным «правым» R-энантиомером, у которых «левый» S-энантиомер обладает меньшим терапевтическим эффектом или его терапевтический эффект не наблюдается.* К лекарствам данной подгруппы в нашей выборке можно отнести следующие: атрвастатин [86, 87], аценокумарол [88, 89], ацетилкарнитин [90], баклофен [91, 92], бикалутамид [93], буфуранол [94], генаконазол [95], депренил [96, 97], изопреналин [98], лансопризол [62, 99], локсиглумид [100], мексилетин [101, 102], метадон [43, 103], метилфенидат [104], миконазол [71, 105], никардипин [106–108], оксипутинин [109, 110], пронеталол [111], рабепразол [112], ролипам [113, 114], сертаконазол [105], сибутрамин [115], фенибут [116], формотерол [117], цетиризин [118, 119], эпинефрин [120], этомидат [75, 121].

Декстроцетиризин – S-энантиомер цетиризина – по-видимому, в десять раз менее эффективен, чем левоцетиризин – R-энантиомер цетиризина [118, 119].

Этомидат уникален среди внутривенных анестетиков, потому что его вводят в виде оптически чистого R-изомера, который является активным компонентом. Анестезирующий эффект проявляется преимущественно у R-энантиомера, он примерно в пять раз сильнее, чем у S-энантиомера этоמידата [75, 121].

Бикалутамид является нестероидным антиандрогеном, который используется при лечении рака предстательной железы. R-энантиомер обладает большей антиандрогенной активностью, а антиандрогенная активность S-энантиомера значительно меньше, если вообще имеется [93].

**Лекарственные препараты с двумя биоактивными энантиомерами.** К этой группе в нашей выборке относятся следующие лекарственные препараты: алпренолол [122], венлафаксин [123], инда-

кринон [73, 124], меторфан [125], мirtазапин [126], нимодипин [127], оксапротилил [128], пропafenон [129, 130], тироксин [131], флекаинид [132], флуоксетин [133], циклофосфамид [3, 73], эконазол [105], этодолак [134].

Примером лекарственного средства данной группы является алпренолол. Данный препарат применяется при лечении артериальной гипертензии, стенокардии и аритмии. S-изомер алпренолола имеет примерно в 100 раз большее сродство к  $\beta$ -адренорецепторам, чем R-изомер, но в то же время оба изомера обладают равной эффективностью в стабилизации мембран [122]. Из-за этого действия оба энантиомера алпренолола могут оказывать прямое кардиодепрессивное действие, включая антиаритмическое, не связанное с их блокирующей активностью  $\beta$ -адренорецепторов.

Оба энантиомера флекаинида оказывают сходные электрофизиологические эффекты [132]. Введение одного энантиомера, по-видимому, не дает преимуществ по сравнению с рацемической смесью.

Венлафаксин используется для лечения психических заболеваний, включая депрессию, и доступен для клинического применения в виде рацемической смеси S- и R-энантиомеров [123]. Энантиомеры данного препарата проявляют различные фармакологические свойства: S-венлафаксин избирательно ингибирует обратный захват серотонина, тогда как R-венлафаксин ингибирует поглощение как серотонина, так и норадреналина.

Кроме того, произведена схожая классификация данных лекарственных средств по биоактивности их (+)- и (–)-изомеров (за исключением энантиомеров бензаеприла, валсартана, фенибутата и эналаприла).

**Анализ данных по биоактивности энантиомеров лекарств.** Приведенные данные по клинической эффективности энантиомеров лекарственных препаратов суммированы в таблице.

Как можно заметить, большая часть лекарственных средств (55 препаратов из 100) из нашей выборки – это лекарственные препараты с биоактивным «левым» S-энантиомером. В свою очередь, терапевтически активным «правым» R-энантиомером обладает 31 лекарственное средство, 14 лекарственных препаратов имеют два биоактивных энантиомера.

При рассмотрении биоактивности каждого энантиомера было обнаружено, что среди «правых» R-энантиомеров лекарственных средств 45 препаратов из 100 проявляют терапевтическое действие, и почти такое же количество (43 препарата из 100) являются неактивными или менее активными. В свою очередь, большинство «левых» S-энантиомеров лекарств (69 из 100) являются

## Клиническая эффективность энантиомеров лекарственных препаратов

	Лекарственное средство	Биоактивный энантиомер	Энантиомер, отвечающий за побочные эффекты	Энантиомер с меньшим эффектом или отсутствием 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	Беназеприл	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(+)
26	Дропропизин	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(+)
51	Напроксен	S(+)	R(-)	
52	Никардипин	R(+)		S(-)
53	Нимодипин	Оба изомера		
54	Оксазепам	S(+)		R(-)
55	Оксапротилин	Оба изомера		
56	Оксибутинин	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	Сергаконазол	R(-)		S(+)
73	Сибутрамин	R(+)		S(-)
74	Соталол	R(-)	S(+)	
75	Талидомид	R(+)	S(-)	
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(-)

биоактивными и демонстрируют терапевтический эффект. К изомерам, вызывающим побочные действия, чаще относятся R-энантиомеры препаратов (12 из 100 «правых» энантиомеров по сравнению с 4 из 100 «левых»).

При анализе классификации биоактивности (+)/(-)-изомеров были получены похожие соотношения. Стоит обратить внимание на то, что среди изомеров, вызывающих побочные действия, в равных долях встречаются (+)- и (-)-изомеры (по 8 изомеров из 96). Исходя из полученных данных, можно было бы предположить, что большинство S-энантиомеров рассматриваемых препаратов обладают левовращающей оптической активностью, а большинство R-энантиомеров – правовращающей. Однако в нашей подборке чаще встречаются S(+)- и R(-)-энантиомеры, то есть корреляция между оптической активностью и расположением заместителей в пространстве не наблюдается, что согласуется со сведениями из литературы.

Подготовленная нами выборка хиральных лекарственных препаратов также была классифицирована по типу лекарственного средства. Препараты с биоактивным «левым» S-энантиомером чаще проявляют гипотензивное, антиангинальное, антиаритмическое и анальгезирующее действие, в то время как препараты с биоактивным «правым» R-энантиомером чаще являются бронхолитическими и противогрибковыми средствами.

С помощью баз данных лекарственных препаратов [135–137] были установлены мишени воздействия для большинства рассмотренных лекарств. Белки являются мишенями для 94 лекарственных средств, для трех препаратов мишенью является молекула ДНК, для двух лекарственных средств мишенями воздействия являются такие небольшие молекулы, как протопорфирин IX и ион меди. К сожалению, в использованных в данной работе базах данных нет информации о ми-

шенях воздействия индакринона. Данное лекарственное средство относится к классу петлевых диуретиков [124]. Препарат используется в виде рацемата, где R-энантиомер проявляет мочегонную активность, а S-энантиомер индуцирует секрецию мочевой кислоты [73].

### ЗНАКОПЕРЕМЕННЫЕ ХИРАЛЬНЫЕ ИЕРАРХИИ СТРУКТУР В МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ

Явление хиральности (гомохиральности) – важнейший признак биологических молекул: белки сформированы из «левых» (L) аминокислотных остатков, нуклеиновые кислоты содержат «правые» (D)-сахара – рибозу и дезоксирибозу [138]. В перспективе нам предстоит выяснить соответствие между активными формами хиральных лекарств и знаками хиральности структур разного уровня биомолекул, являющихся непосредственными мишенями препаратов.

Ранее нами впервые были выделены как хиральные инварианты знакопеременные иерархии хиральных структур в последовательностях от «нижнего» асимметричного атома углерода в  $sp^3$ -гибридизации до суперспиралей и надмолекулярных структур в макромолекулярных системах – от энантиомеров к энантиомерам, где проявлениями хиральности выступают спиральность и суперспиральность [13–15]. Отмечено чередование знака хиральности при переходе на более высокий уровень структурно-функциональной организации ДНК в А- и В-форме (рис. 3).

Следует отметить, что ранжирование структур через знакопеременную хиральность не всегда буквально совпадает с традиционным их описанием, выявляя «тонкую структуру» уровней иерархической организации. Возвращаясь к белкам, заметим, что тривиальное «право-левое» чередование знака хиральности в иерархиях их

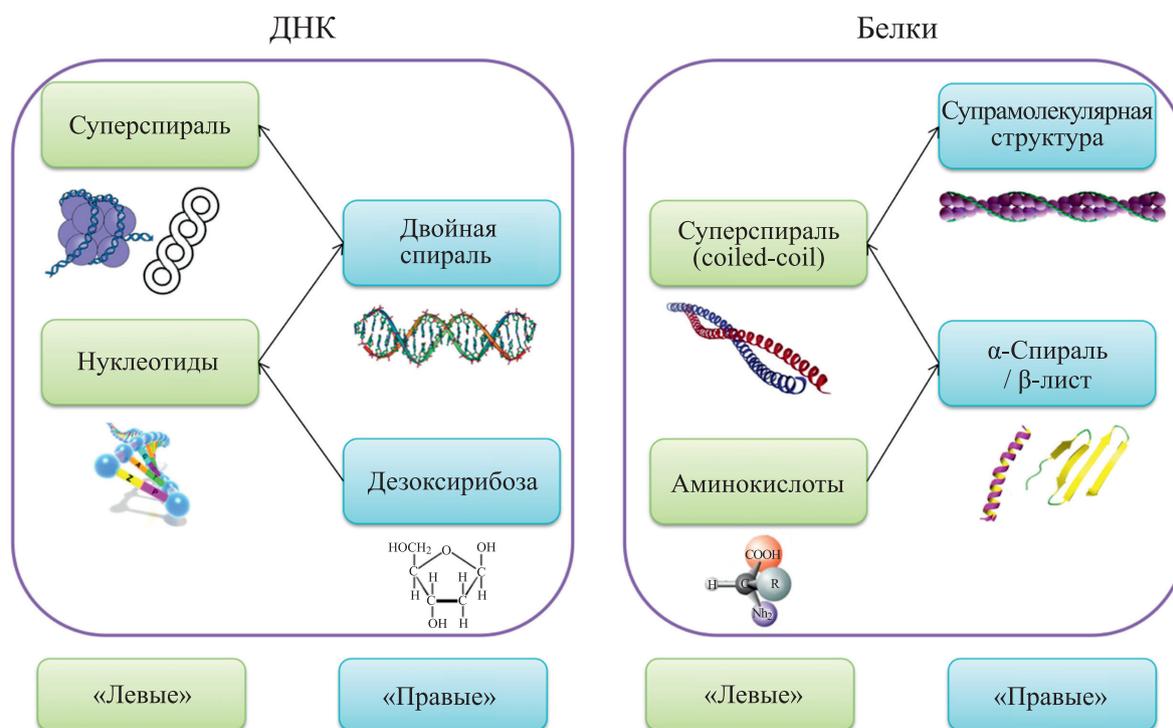


Рис. 3. Чередование знака хиральности при переходе на более высокий уровень структурно-функциональной организации ДНК и белков.

структур не является абсолютным, но всегда имеет разумное объяснение.

Кроме того, в процессе хиральной систематизации молекулярной биологии проявляется и другая тенденция – межмолекулярные взаимодействия макромолекул одного и разных классов, по-видимому, зависят не только от непосредственного комплементарного соответствия в зоне их контакта, но и от симметричных (хиральных) соответствий, вовлеченных во взаимодействие энантиоморфов – крупномасштабных внутримолекулярных и надмолекулярных структур. Так, правозакрученные микрофиламенты ориентированы на взаимодействие с левыми фосфолипидами мембраны клетки. Левозакрученные ламины и микротрубочки направлены на взаимодействие с ДНК – правыми двойными спиралью. При взаимодействии между однотипными макромолекулами на разных структурных уровнях, как мы предполагаем, сродство характеризуется одинаковым знаком хиральности (белок–белок – «левый»–«левый», нуклеиновые кислоты – ДНК, РНК – «правый»–«правый»).

Вслед за тем, как нами были выявлены и систематизированы определенные закономерности в структурообразовании и взаимодействиях важнейших хиральных биомолекулярных структур, представляется логичным рассмотреть также и

систему соответствий хиральных лекарств и хиральных молекулярно-биологических структур.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Стереоспецифические взаимодействия противоположных энантиомеров с хиральными биомолекулами определяют различия в фармакодинамических и фармакокинетических свойствах энантиомеров. Рассмотреть связь данных свойств энантиомеров с их хиральными характеристиками можно на примере одной из групп наиболее тщательно исследованных в этом отношении фармакологических препаратов – β-адреноблокаторов. По химическому строению эти препараты можно разделить на две группы: арил-аминоэтанола и арилоксиаминопропанола [10]. В обеих группах (–)-изомеры проявляют большую β-адренолитическую активность, при этом в ариламиноэтанольную группу входят энантиомеры с абсолютной R-конфигурацией (например, соталол), а в арилоксиаминопропанольную группу – с S-конфигурацией (например, метопролол, пенбутолол, пропранолол, тимолол и др.).

Считается, что более активный энантиомер β-адреноблокатора более эффективно связывается с рецептором в строго определенных стереохимических условиях. Кроме того, полагают, что решающую роль в связывании с рецептором иг-

рают специфические функциональные группы, присутствующие в молекуле блокатора. Мы считаем, что в дополнение в этом рассмотрении нужно учитывать хиральность как самого лиганда, так и рецептора.

$\beta$ -адренорецепторы относятся к рецепторам, сопряженным с G-белком, - интегральным мембранным белкам, которые содержат семь доменов, пронизывающих мембрану (трансмембранных спиралей). У  $\beta$ -адренорецепторов наблюдается преимущественно  $\alpha$ -спиральная (т.е. правозакрученная) конформация [139]. Аминокислотные остатки обеспечивают специфические взаимодействия с молекулами  $\beta$ -адреноблокатора, но, на наш взгляд, важна и хиральность структур самого рецептора. Пока не представляется однозначно понятным, важно ли соответствие знаков хиральности абсолютных конфигураций или оптической активности (правозакрученных  $\alpha$ -спиралей и «левоповорачивающих» R-энантиомеров ариламиноэтанольной группы или более активных S-энантиомеров арилоксиаминопропанольной группы). Этот подход к рассмотрению взаимодействия хирального препарата и мишени поможет усовершенствовать подходы к открытию и разработке лекарств с заданным знаком хиральности.

Полученные в настоящей работе результаты могут быть использованы для выработки системы корреляций во взаимосвязи между хиральной формой лекарственного средства и ее воздействием на конкретную молекулярную мишень. В дальнейшем настоящая работа может помочь в установлении природы различий в воздействии противоположных энантиомеров на живой организм, что, в свою очередь, может быть использовано при разработке лекарственных средств.

Настоящая работа является поисковой, феноменологический уровень исследования предполагает дальнейшее понимание симметричных основ специфического взаимодействия биомолекул. В перспективе нам предстоит выяснить соответствие между активными формами хиральных лекарств и знаками хиральности структур разного уровня биомолекул, являющихся непосредственными мишенями препаратов или же элементами конструкций этих биомолекул-машин. Систематизированные в данной статье по знаку хиральности данные по сотне лекарств дают возможность развить данное направление биофизической фармакологии для более целенаправленного и успешного конструирования лекарственных препаратов.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Междисциплинарной научно-образо-

вательной школы МГУ имени М.В. Ломоносова «Фундаментальные и прикладные исследования космоса» и при поддержке Фонда развития теоретической физики и математики «БАЗИС» в рамках гранта № 21-2-9-42-1 (стипендиат Е.В. Семенова).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. W. H. Brooks, W. C. Guida, and K. G. Daniel, *Curr. Top. Med. Chem.* **11**, 760 (2011).
2. R. L. Nation, *Clin. Pharmacokinet.* **27**, 249 (1994).
3. L. A. Nguyen, H. He, and C. Pham-Huy, *Int. J. Biomed. Sci.* **2**, 85 (2006).
4. S. W. Smith, *Toxicol. Sci.* **110**, 4 (2009).
5. M. E. Franks, G. R. Macpherson, and W. D. Figg, *Lancet* **363**, 1802 (2004).
6. J. Knobloch, D. Jungck, and A. Koch, *Curr. Mol. Med.* **17**, 108 (2017).
7. E. Tokunaga, T. Yamamoto, E. Ito, and N. Shibata, *Sci. Rep.* **8**, 17131 (2018).
8. T. Mori, T. Ito, S. Liu, et al., *Sci. Rep.* **8**, 1294 (2018).
9. M. Budău, G. Hancu, A. Rusu, et al., *Adv. Pharm. Bull.* **7**, 495 (2017).
10. R. Čížmáriková, L. Habala, J. Valentová, and M. Markuliak, *Appl. Sci.* **9**, 625 (2019).
11. P. Raikar, B. Gurupadayya, and V. S. Koganti, *Curr. Drug Deliv.* **15**, 1393 (2018).
12. F. Qin, X. Wang, L. Jing, et al., *Chirality* **25**, 934 (2013).
13. V. A. Tverdislov, *Biophysics* **58**, 128 (2013).
14. V. A. Tverdislov and E. V. Malyshko, *Physics Uspekhi* **62**, 354 (2019).
15. V. A. Tverdislov and E. V. Malyshko, *Symmetry* **12**, 587 (2020).
16. D. E. Drayer, in *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*, 3<sup>rd</sup> Edition, Ed. by K. Jozwiak, W. J. Lough, and I. W. Wainer (CRC Press, New York, 2012), pp. 1–17.
17. L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.* **24**, 442 (1848).
18. K. Jozwiak, in *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*, 3<sup>rd</sup> Edition, Ed. by K. Jozwiak, W. J. Lough, and I. W. Wainer (CRC Press, New York, 2012), pp. 17–29.
19. M. A. Rosanoff, *J. Am. Chem. Soc.* **28**, 114 (1906).
20. L. C. Cross and W. Klyne, *Pure Appl. Chem.* **45**, 11 (1976).

21. M. M. Salunkhe and R. V. Nair, *Enzyme Microb. Technol.* **28**, 333 (2001).
22. S. Birring, F. de Blasio, P. V. Dicipinigitis, et al., *Pulm. Pharmacol. Ther.* **56**, 79 (2019).
23. M. Siluveru and J. T. Stewart, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **15**, 389 (1996).
24. H. S. Smith, in *Encyclopedia of the Neurological Sciences*, 2<sup>nd</sup> Edition, Ed. by M. J. Aminoff and R. B. Daroff (Acad. Press, London, Waltham, San Diego, 2014), pp. 610–613.
25. B. Petrie and D. Camacho-Muñoz, *Environ. Chem. Lett.* **19**, 43 (2021).
26. M. Souza, M. P. Marques, G. Duarte, and V. L. Lanchote, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **164**, 268 (2019).
27. R. D. Miller, L. I. Eriksson, L. A. Fleisher, et al., in *Miller's Textbook of Anesthesia*, 7<sup>th</sup> edition (Elsevier, Philadelphia, 2009).
28. J. M. Karle, *Antimicrob. Agents Chemother.* **41**, 791 (1997).
29. F. Główska, M. Karaźniewicz-Łada, E. Grześkowiak, et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **36**, 167 (2011).
30. R. Vardanyan and V. Hruby, in *Synthesis of Best-Seller Drugs*, Ed. by R. Vardanyan and V. Hruby (Acad. Press, Amsterdam, 2016), pp. 383–412.
31. A. Mozayani, P. Singer, and G. Jones, *J. Anal. Toxicol.* **19**, 519 (1995).
32. Y. Wang, J. Zhou, Q. Han, et al., *Electroanalysis* **24**, 1561 (2012).
33. R. Pool, in *Fat: Fighting the Obesity Epidemic* (Oxford University Press, Oxford, 2001), pp. 183–212.
34. N. Chhabra, M. L. Aseri, and D. Padmanabhan, *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* **3**, 16 (2013).
35. G. Hancu, M. Budău, L. K. Kántor, and A. Cârje, *Adv. Pharm. Bull.* **5**, 35 (2015).
36. J. Dalal, J. C. Mohan, S. S. Iyengar, et al., *Int. J. Hypertens.* **2018**, 8681792 (2018).
37. R. Mehvar, M. E. Gross, and R. N. Kreamer, *J. Pharm. Sci.* **79**, 881 (1990).
38. R. Kumar, J. Martens, and R. Bhushan, *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* **38**, 111 (2015).
39. E. Kublin, K. Czerwińska, E. Wyszomirska, et al., *Acta Pol. Pharm.* **72**, 219 (2015).
40. J. J. Li, in *Imides: Medicinal, Agricultural, Synthetic Applications and Natural Products Chemistry*, Ed. by F. A. Luzzio (Elsevier, Amsterdam, 2019), pp. 353–366.
41. Y. Horikiri, T. Suzuki, and M. Mizobe, *J. Pharm. Sci.* **87**, 289 (1998).
42. J. P. Gonzalez and S. P. Clissold, *Drugs* **34**, 648 (1987).
43. K. M. Rentsch, *J. Biochem. Biophys. Methods* **54**, 1 (2002).
44. D. S. Hewick and J. McEwen, *J. Pharm. Pharmacol.* **25**, 458 (1973).
45. K. Häussermann, B. Benz, V. Gekeler, et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **40**, 53 (1991).
46. E. Ben-Menachem, in *Antiepileptic Drugs. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 138, Ed. by M. J. Eadie and F. J. E. Vajda (Springer, Berlin, Heidelberg, 1999), pp. 375–394.
47. O. Hornykiewicz, *Amino Acids* **23**, 65 (2002).
48. F. A. Larik, A. Saeed, P. A. Channar, and H. Mehfooz, *Tetrahedron Asymmetry* **27**, 1101 (2016).
49. N. N. Salama, H. E. Zaazaa, L. M. Abd El Halim, et al., *J. Planar. Chromat.* **27**, 166 (2014).
50. S. Sangaraju, M. Lakshmi Kanth, B. M. Rao, and N. Someswararao, *Die Pharmazie* **64**, 717 (2009).
51. C. Sánchez, K. P. Bøgesø, B. Ebert, et al., *Psychopharmacology* **174**, 163 (2004).
52. P. A. van Zwieten, *Cardiology* **82** (Suppl. 3), 19 (1993).
53. J. Muller, S. Pentylala, J. Dilger, and S. Pentylala, *Ther. Adv. Psychopharmacol.* **6**, 185 (2016).
54. A. Kulo, A. Smits, S. Maleškić, et al., *Bosn. J. Basic Med. Sci.* **17**, 54 (2017).
55. S. Tamura, S. Kuzuna, and K. Kawai, *J. Pharm. Pharmacol.* **33**, 29 (1981).
56. J. Brook, J. R. Bateman, and J. L. Steinfeld, *Cancer Chemother. Rep.* **36**, 25 (1964).
57. W. M. Goebel and D. F. Mitchell, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* **40**, 471 (1975).
58. B. F. Tullar, *J. Med. Chem.* **14**, 891 (1971).
59. S. M. Cramer, J. H. Schornagel, K. K. Kalghatgi, et al., *Cancer Res.* **44**, 1843 (1984).
60. I. K. Morton and J. M. Hall, in *Concise Dictionary of Pharmacological Agents* (Springer, Netherlands, Heidelberg, 1999), pp. 185.
61. G. Hancu, A. Gáspár, and A. Gyéresi, *Farmacia* **56**, 381 (2008).
62. A. Novotna, A. Srovnalova, M. Svecarova, et al., *PLoS One* **9**, e98711 (2014).
63. L. Rabbaa, S. Dautrey, N. Colas-Linhart, et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* **41**, 2274 (1977).
64. Y. K. Cho, M. G. Choi, Y. T. Bak, et al., *Dig. Dis. Sci.* **57**, 3189 (2012).
65. H. Wang and Z. Shen, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **20**, 291 (2006).
66. X. Chen, D. Zhang, J. Deng, and X. Fu, *J. Chromatogr. Sci.* **46**, 42 (2008).
67. L. N. Chennuru, T. Choppari, R. P. Nandula, et al., *Molecules* **21**, 1578 (2016).
68. A. M. Barrett and V. A. Cullum, *Br. J. Pharmacol.* **34**, 43 (1968).
69. K. Stoschitzky, W. Lindner, and W. Kiowski, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **25**, 268 (1995).
70. J. H. McClure, *Br. J. Anaesth.* **76**, 300 (1996).
71. X. J. Cai, X. Z. Xu, and C. X. Pan, *Anal. Lett.* **38**, 1149 (2005).
72. M. Sueyasu, K. Fujito, K. Makino, et al., *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* **723**, 307 (1999).
73. N. M. Davies and X. W. Teng, *Adv. Pharm.* **1**, 242 (2003).
74. D. L. Downie, N. P. Franks, and W. R. Lieb, *Anesthesiology* **93**, 774 (2000).
75. S. Mitra and P. Chopra, *Ind. J. Anaesth.* **55**, 556 (2011).

76. A. M. Evans, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **42**, 237 (1992).
77. H. Alkadi and R. Jbeily, *Infect. Disord. Drug Targets* **18**, 88 (2018).
78. M. H. Perrone and J. A. Barrett, *Am. Heart J.* **121**, 677 (1991).
79. C. Sánchez, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **99**, 91 (2006).
80. R. I. Stefan, H. Y. Aboul-Enein, and G. L. Radu, *Prep. Biochem. Biotechnol.* **28**, 305 (1998).
81. R. Gorczynski, C. Quon, R. Krasula, and W. Matier, *Cardiovasc. Drug Rev.* **3**, 99 (2007).
82. H. Beng, H. Zhang, R. Jayachandra, et al., *Chirality* **30**, 759 (2018).
83. G. A. Jacobson, S. Raidal, K. Robson, et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.* **83**, 1436 (2017).
84. C. Funck-Brentano, *Eur. Heart J.* **14**, 30 (1993).
85. A. L. Waldo, A. J. Camm, H. deRuyter, et al., *Lancet* **348**, 7 (1996).
86. M. Korhonova, A. Doricakova, and Z. Dvorak, *PLoS One* **10**, e0137720 (2015).
87. B. D. Roth, *Prog. Med. Chem.* **40**, 1 (2002).
88. J. Godbillon, J. Richard, A. Gerardin, et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.* **12**, 621 (1981).
89. T. Meinertz, W. Kasper, C. Kahl, and E. Jähnchen, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **5**, 187 (1978).
90. M. Kagawa, Y. Machida, and H. Nishi, *J. Chromatogr. A* **857**, 127 (1999).
91. H. Müller, J. Zierski, D. Dralle, et al., in: *Local-spinal Therapy of Spasticity*, Ed. by H. Müller, J. Zierski, and R.D. Penn (Springer, Berlin, Heidelberg, 1988), pp. 223–226.
92. M. Singh, P. Malik, and R. Bhushan, *J. Chromatogr. Sci.* **54**, 842 (2016).
93. I. D. Cockshott, S. D. Oliver, J. J. Young, et al., *Biopharm. Drug Dispos.* **18**, 499 (1997).
94. B. Nagy, N. Dima, C. Paizs, et al., *Tetrahedron Asymmetry* **25**, 1316 (2014).
95. H. Kim, E. Radwanski, R. Lovey, et al., *Chirality* **14**, 436 (2002).
96. K. Magyar, B. Szende, V. Jenei, et al., *Neurochem. Res.* **35**, 1922 (2010).
97. E. Szökő, H. Kalász, and K. Magyar, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **24**, 315 (1999).
98. J. Pagadala, K. Williams-Guy, M. M. Nooh, et al., *Med. Chem. Commun.* **2**, 726 (2011).
99. H. Katsuki, H. Yagi, K. Arimori, et al., *Pharm. Res.* **13**, 611 (1996).
100. G. Varga, *Curr. Opin. Investig. Drugs* **3**, 621 (2002).
101. A. De Luca, F. Natuzzi, G. Lentini, et al., *Arch. Pharmacol.* **352**, 653 (1995).
102. Z. Gurabi, B. Patocskai, B. Györe, et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **95**, 830 (2017).
103. K. Kristensen, C. B. Christensen, and L. L. Christrup, *Life Sci.* **56**, PL45 (1995).
104. D. J. Heal and D. M. Pierce, *CNS Drugs* **20**, 713 (2006).
105. J. Mangas-Sánchez, E. Busto, V. Gotor-Fernández, et al., *J. Org. Chem.* **76**, 2115 (2011).
106. M. Lin, O. Aladejebi, and G. H. Hockerman, *Eur. J. Pharmacol.* **670**, 105 (2011).
107. I. Mak, J. Kramer, and W. Weglicki, *Coronary Artery Disease* **3**, 1095 (1992).
108. T. Takenaka, I. Miyazaki, M. Asano, et al., *Jpn. J. Pharmacol.* **32**, 665 (1982).
109. M. J. Kennelly, *Rev. Urol.* **12**, 12 (2010).
110. L. Noronha-Blob and J. F. Kachur, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **256**, 562 (1991).
111. R. Howe and B. S. Rao, *J. Med. Chem.* **11**, 1118 (1968).
112. T. Andersson and L. Weidolf, *Clin. Drug Investig.* **28**, 263 (2008).
113. D. R. Brocks, M. Vakily, and R. Mehvar, in *Chirality in drug design and development*, Ed. by I. K. Reddy and R. Mehvar (Marcel Dekker, New York, 2004), pp. 191–280.
114. H. Wachtel, *J. Pharm. Pharmacol.* **35**, 440 (1983).
115. M. Link, R. Novotná, B. Suchanova, et al., *J. Pharm. Pharmacol.* **57**, 405 (2005).
116. M. Dambrova, L. Zvejniece, E. Liepinsh, et al., *Eur. J. Pharmacol.* **583**, 128 (2008).
117. D. Schmidt, B. L. Källström, B. Waldeck, et al., *Arch. Pharmacol.* **361**, 405 (2000).
118. M. S. Benedetti, M. Plisnier, J. Kaise, et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **57**, 571 (2001).
119. K. Blake and H. Raissy, *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* **26**, 157 (2013).
120. D. Kirkpatrick, J. Yang, and M. Trehy, *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* **40**, 556 (2017).
121. S. L. Tomlin, A. Jenkins, W. R. Lieb, and N. P. Franks, *Anesthesiology* **88**, 708 (1998).
122. M. Ebadi, in *CRC Desk reference of clinical pharmacology* (CRC Press, Boca Raton, 1997), pp. 37–38.
123. A. L. P. C. Godoy, A. Rocha, C. da Silva Souza, and V. L. Lanchote, *J. Clin. Pharmacol.* **56**, 567 (2016).
124. P. H. Vlasses, H. H. Rotmensch, B. N. Swanson, et al., *Pharmacotherapy* **4**, 272 (1984).
125. D. Tedesco, A. Pietra, F. Rossi, et al., *J. Pharm. Biomed. Anal.* **81–82**, 76 (2013).
126. S. A. Anttila and E. V. Leinonen, *CNS Drug Rev.* **7**, 249 (2001).
127. H. Wanner-Olsen, F. B. Gaarskaer, E. O. Mikkelsen, et al., *Chirality* **12**, 660 (2000).
128. R. J. Crossley, in *Chirality and Biological Activity of Drugs* (CRC Press, Boca Roca, 1995).
129. H. K. Kroemer, C. Funck-Brentano, D. J. Silberstein, et al., *Circulation* **79**, 1068 (1989).
130. Q. Zhou, T. W. Yao, and S. Zeng, *World J. Gastroenterol.* **7**, 830 (2001).
131. D. Jin, A. P. Kumar, G. Song, and Y. Lee, *Microchem J.* **88**, 62 (2008).
132. H. K. Kroemer, J. Turgeon, R. A. Parker, and D. M. Roden, *Clin. Pharmacol. Ther.* **46**, 584 (1989).
133. M. Cărcu-Dobrin, M. Budău, G. Hancu, et al., *Saudi Pharm. J.* **25**, 397 (2017).
134. N. Inoue, M. Nogawa, S. Ito, et al., *Biol. Pharm. Bull.* **34**, 655 (2011).

135. D. S. Wishart, Y. D. Feunang, A. C. Guo, et al., *Nucl. Acids Res.* **46**, D1074 (2017).
136. J. Tang, Z. U. Tanoli, B. Ravikumar, et al., *Cell Chem. Biol.*, **25**, 224 (2018).
137. Y. Wang, S. Zhang, F. Li, et al., *Nucl. Acids Res.* **48**, D1031 (2020).
138. B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, et al., *Molecular Biology of the Cell*, 4<sup>th</sup> Edition (Garland Science, New York, 2002).
139. H. Jung, R. Windhaber, D. Palm, and K. D. Schnackerz, *Biochemistry* **35**, 6399 (1996).

## On the Chirality of Drugs and Biomacromolecule Structures

E.V. Belova, E.V. Semenova, and V.A. Tverdislov

*Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1/2, Moscow, 119991 Russia*

The development of the concept of a role of chirality in the structure formation of biomacromolecules is demonstrated using correlations between the chiral form of a drug and its bioactivity as an example. Understanding the nature of the chiral-hierarchical structure of biomacromolecules as targets and the symmetry structure of drugs is of great importance for establishing the possible systematic character of chiral correspondences between drugs and targets. It is crucial to take the stereoselectivity of drug-target molecule interactions into account when creating drugs, since one chiral form of the drug may have a therapeutic effect but the other one may be non-digestible, weakly active, or even cause severe side effects, and be toxic. The bioactivity of chiral drugs is discussed and assumptions about the possible relationship between the drug chirality and the drug effect on a specific chiral molecular target are made.

*Keywords: chirality, enantiomers, chiral drugs, stereoselectivity, structure hierarchies*