

Р.Г. Ефремов: Чем принципиально (!) отличаются «природные» соединения от «синтетических»? Может ли, например, соединение, отнесенное Вами к синтетическим, быть обнаружено в природе, и наоборот? Или же такая классификация – просто отражение способа получения конкретного вещества? В этом случае, о поиске каких закономерностей может идти речь?

Н.С. Ионов: Отличие природных соединений от синтетических заключается в сложности их структур, так, например, из литературных источников известно, что для природных соединений характерно преобладание sp³-гибридизация атомов, большее количество атомов кислорода и меньшее количество атомов азота и серы. Также, важно заметить, что природные соединения обладают рядом стереохимических особенностей, которые, в некоторой степени, определяют их биологическую активность. Стереохимические особенности, также характерны и для собранных выборок. Большинство из лекарств, представленных в выборке синтетических лекарств, используются в качестве рацемических смесей или ахиральных молекул. Природные соединения, напротив, в большей степени являются отдельными стереоизомерами. Если учитывать, сложность и многостадийность синтеза природных биологически активных соединений, то вероятность наличия синтетических соединений в выборке, утвержденных к применению природных лекарств, крайне мала.

Р.Г. Ефремов: Насколько обе выборки похожи/непохожи с точки зрения представленности в них различных классов соединений, их размеров, физико-химических свойств и пр. Их вырожденность?

Н.С. Ионов: Для собранных нами выборок, проводилось сравнение физико-химических свойств на основе доступной в ChEMBL информации. Сравнение проводилось на основе количества доноров (hbd) и акцепторов водородных связей (hba), AlogP, площади полярной поверхности (psa), количества связей, допускающих вращение атомов (rtb), а также молекулярного веса. Результаты сравнения показали, что для природных соединений количества доноров и акцепторов водородных связей, в среднем в 2 раза выше, чем для синтетических, а значение AlogP в полтора раза ниже. У синтетических соединений показатель rtb выше, чем у природных, а молекулярный вес и psa в полтора раза больше у природных соединений. Также было показано, что препаратами, выходящими за границы, установленные правилом Липински, и при этом, применяемыми перорально, чаще всего являются природными соединениями.

Р.Г. Ефремов: Пробовали ли Вы сравнить характеристики, механизмы действия и пр. «природных» и «синтетических соединений, сходных по своим физико-химическим свойствам и действующих на близкие / родственные мишени?

Н.С. Ионов: Данного сравнения, к сожалению, мы не проводили.