

Лечебни молекули от природата

Вася Банкова

Тези молекули, синтезирани от растенията, се наричат вторични метаболити. Това са малки органични молекули (най-често под 800 – 1000 Д), които не са пряко включени в процесите на растеж, развитие и възпроизводство на

организмите, за разлика от първичните метаболити – нуклеинови киселини, белтъци, липиди и захари. В много случаи те играят ролята на защитни вещества за растенията: убиват бактерии и гъбички, с горчивия си вкус отпъждат тревопасните животни, а пигменти с ярки цветове привличат насекоми опрашители или птици, които помагат за разпръскване на семената. Може да

От незапомнени времена човечеството е използвало лечебната сила на растенията, за да се бори с болестите. И днес по данни на СЗО около 60% от населението на Земята, особено в бедните и слабо развити райони, разчита единствено на растенията за лечение и предпазване от болести. Това е така, защото растенията притежават необикновени химически умения. За разлика от животните, те не могат да избягат от хищници или патогени, не могат да обикалят, за да си търсят партньор или да разпространяват семената си. Вместо това те произвеждат специални химикали.

се каже, че с такива химикали растенията „правят и любов, и война“. Такива са веществата, определящи аромата на етеричните масла – моно- и сескитерпеноиди; определящи цвета на цветовете на много растения

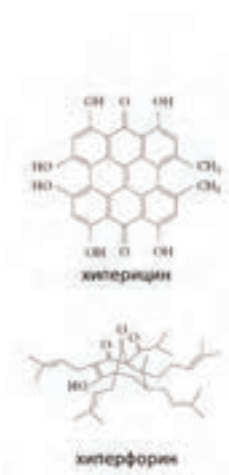
– предимно флавоноиди; както и никотинът, кофеинът, кокаинът, морфинът, канабиноидите и много други. На такива вещества обикновено се дължи биологичното действие на лечебните и отровните растения, което е известно на хората от хилядолетия.

С развитието на съвременната наука природните продукти освен богат източник на лекарствени средства ста-

ват и извор на идеи за нови лекарства. Според един обзор, публикуван през настоящата година в Journal of Natural Products, 66% от 1394 въведени в употреба нови нискомолекулни лекарства в периода 1981 – 2019 са по един или друг начин свързани с природни вещества. Това включва природни съединения (5%), техни синтетични производни (28%), синтетични вещества с природни фармакофори (5%) и синтетични съединения, създадени въз

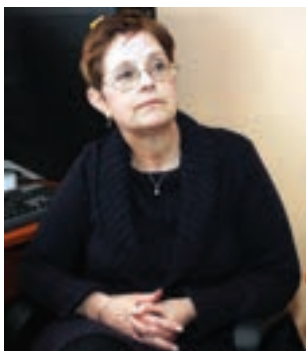
основа на познания, получени при изследване на природни молекули (т.нар. мимики на природни вещества, 31%). В някои терапевтични области продуктивността е още по-висока. Така например 78% от антибактериалните и 84% от противораковите лечебни средства са природни съединения или са получени или вдъхновени от природни продукти. Тези числа не са изненадващи, като се има предвид, че вторичните метаболити са възникнали и са се развили в хода на еволюцията като средства за самозащита на организмите. Ролята на природните вещества е значителна и в терапевтични области, за които това не изглежда така естествено и безспорно, например поддържане на нивото на холестерола в кръвта, лечението на диабет и депресия.

Независимо от тези данни, търсенето на нови лекарства от природни източници беше донякъде пренебрегнато



Жълтият кантарион доказано помага при лечение на депресии благодарение на хиперичина и хиперфорина, които се съдържат в него

в най-ново време. Тази тенденция започна в началото на деветдесетте години на XX век и причините бяха преди всичко от практически характер – въвеждането на високопроизводителния скрининг, на бързите компютри и главозамайващите темпове, с които молекулярната биология посочваше биологичните мишени – рецепторите. Химиците просто не можеха да насмогнат да произведат огромния брой съединения, необходими за скрининговите процедури, чиято изисквания се вместили в месеци, а не в години. По същото време търсенето на нови лекарства сред природните вещества се правеше по стария, традиционен начин. Тестовите системи бяха подлагани на действието на екстракти, в случай на данни за активност екстрактът беше фракциониран и активните съединения – изолирани и идентифицирани. Процесът е бавен, трудоемък и не гарантира, че получената от скрининга



Чл.-кор. проф. д.х.н. Вася Банкова е завършила ВХТИ – София със специалност Органичен синтез. Научните ѝ интереси са насочени към търсенето на нови биологично активни вещества от неизучени природни източници (ендемични растения, гъби, пчелни продукти), както и към създаване на модерни и надеждни методи за качествен и количествен анализ на такива съединения в сложни природни екстракти.

следа ще може да се разработи химически и да се патентова. В добавка се оказва, че природните вещества могат да вкарат фармацевтичните компании в блатото на споровете за интелектуална собственост, особено ако растението източник идва от страни от третия свят. Опитът показва, че постигането на споразумения, удовлетворяващи и двете страни, понякога е изключително трудно осъществимо.

Заедно с това в началото на деветдесетте години комбинаторната химия се превърна в хит. Комбинаторната химия е синтетична стратегия, която дава възможност за едновременно получаване на голям брой структурно

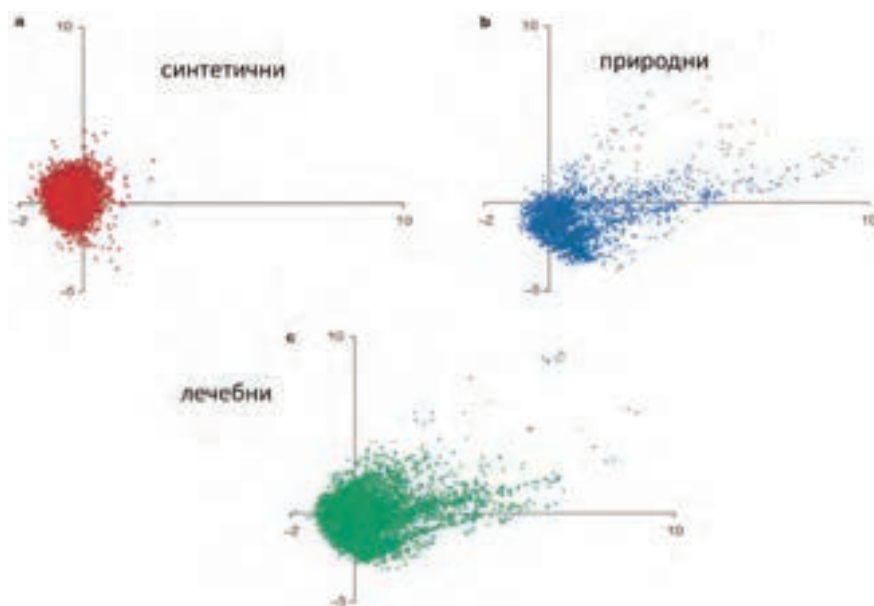
сходни съединения. Такива набори се наричат библиотеки и се използват при търсенето на нови лекарства. Комбинаторната химия е не само много по-бърза и по-евтина от търсенето на нови лекарства в природни източници, но има и предимството на пълна яснота по въпросите на интелектуалната собственост, което е твърде важно за компаниите. Като резултат природните вещества почнаха да губят в състезанието за привличане на средства за изследвания. Обаче с течение на времето нещата вече не изглеждат така безоблачни за „де ново“ синтезираните съединения. Оказва се, че броят на въведените в употреба лекарства, представляващи изцяло „де ново“ синтезирани малки молекули за периода 1981 – 2019 г. е равен само на три! Оптимизирани чрез комбинаторна химия съединения обаче се намират на всички етапи на разработване на нови лекарства, както и в употреба. Така че комбинаторната химия не е продуктивна понастоящем като откривателски инструмент, но е изключително ефективна за по-нататъшно развитие на структури, за които е известно, че са активни. Оказва се, че такива активни структури, които да послужат като основа за създаване на комбинаторни библиотеки, могат да се намерят в природата, особено в растителния свят.

Една от съществените причини за загубата на интерес към природните вещества е схващането, че те не могат да бъдат ефективни срещу повечето заболявания. Според този възглед природните вещества са логична отправна точка в търсене на средства срещу бактериите и рака, тъй като много от тях са възникнали еволюционно в борбата с микроорганизмите, но не могат да бъдат ефикасни срещу шизофрения

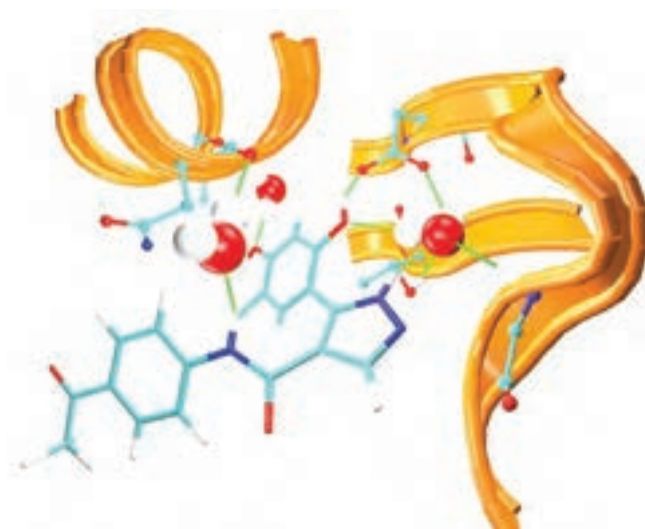
например. Счита се, че в този смисъл природните вещества, когато се опитваме да ги използваме срещу друга цел, а не срещу тази, за която са се развили еволюционно, нямат предимства пред изцяло новите, добре конструирани синтетични молекули.

Други учени обаче са убедени, че природните вещества са от основно значение при откриването на нови лекарства във всички области. Идеята, че природните молекули са урелевантни спрямо болестите на хората, защото са еволюирали във взаимодействие със съвсем други организми, е – според тях – грубо опростенчество. Наистина, повечето природни вторични метаболити не са възникнали в хода на съвместна еволюция с човешките протеини, но все пак са възникнали с основната цел

да се свързват с протеини. Човешките протеини не са възникнали изведнъж, те са продукт на генома, който до много голяма степен е общ за всички живи организми на Земята. Много структурни елементи (домени) на човешките протеини са съществували още по времето, когато ние сме били роднини на плесените. Например основните реакции на енергийния метаболизъм в клетката са твърде консервативни, енергийният апарат и на най-простия едноклетъчен организъм е подобен на този в човешките клетки. Ето защо начинът, по който растенията – или други организми, произвеждащи вторични метаболити – се справят със смущения в работата на този апарат, може да се окаже твърде поучителен за нас. Така че, ако нямате идея откъде да започнете една програ-



Природните съединения заемат в химичното пространство област, много сходна с тази на лечебните съединения. Химичното пространство е понятие от информатиката, то обхваща всички възможни молекулни структури (най-често се разглежда за молекули до 500 Д), отчита структурни особености като брой атоми азот, сяра, халогени; брой пръстени; брой хирални центрове и т.н



Вторичните метаболити са възникнали еволюционно с основната цел да се свързват с протеини

ма по откриване на ново лекарство, природата е отлично място от което да започнете. Малко вероятно е Природата да не е синтезирала структура, подобна на онова, което ви е нужно, дори и тя да не лекува шизофрения при гъбите или растенията.

Програмите, които имат за цел да търсят нови лекарства и са базирани на нискомолекулни природни съединения, се основават преди всичко на използване природната молекула като основа за прилагане на техниките на комбинаторната химия. Този подход се е оказал твърде продуктивен. Именно в тази точка се обединяват усилията на изследователите на природни продукти и тези на синтетиците, създаващи комбинаторни библиотеки.

Важно предимство на природните продукти е безспорното химично разнообразие, което предлага природата. Едно сравнително проучване на фирмата „Байер“ (Bayer), проведено през 1999 г. показва, че природните съедине-

ния и изцяло синтетичните съединения от комбинаторните библиотеки показват съществени структурни различия. Природните вещества имат средно по-висока молекулна маса, по-малко азотни, халогенни и серни атоми в молекулата си и са пространствено доста по-усложнени от синтетичните, с повече мостове, пръстени и хирални центрове.

Очевидно химията на природните вещества съвсем не е на изчезване, както може би е изглеждало преди десетина години.

Много хора я считаха за старомодна и безинтересна: поредната структура от някакъв забутан организъм, и какво от това? Най-интересните съединения вече са открити, шансовете за нещо наистина ново и ценно са малки – струва ли си трудът? Оказва се, че химията на природните вещества е неоценим извор на структурно разнообразие за процеса на откриване на нови лекарства. Познати на науката са около 250 000 цъфтящи растения, от които само около 15% са проучени химически. Много от тях са изследвани преди десетилетия, с помощта на старите и доста по-груби техники. Описани са повече от един милион насекоми, а се смята, че още повече не са описани. Огромен резерв представляват гъбите, както и морските безгръбначни, особено ценно е, че в тях често се намират вещества със съвсем различни структури от тези на сухоземните организми. Същото се отнася и за много бактерии, особено живеещи в моретата.

Съществен е обаче въпросът откъде да се започне? Случайният подбор не е задоволяващ в интелектуално отношение. Добре би било да имаме рационални от биологична гледна точка критерии за подбор на организмите, които да изучаваме. Има няколко възможни критерия от този тип.

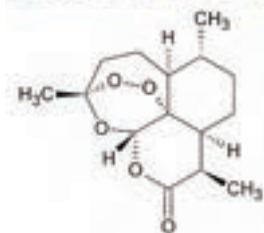
Интересни са т.нар. „живи вкаменелости“ – организми, останали като единствен представител на многобройната някога група. Може би някакви особено ценни вещества в тях са ги предпазили и са им дали възможност да преживеят тогава, когато всичките им родствени видове са загинали. Чудесен пример за такъв организъм е Гинко билоба (*Ginkgo biloba*), древен вид, който е всеизвестен източник на ценни биологично активни вещества, например – стимулиращите паметта гинколиги.

Други интересни обекти са насекоми. Много видове използват камуфлажна външност, за да избягнат хищниците, но други, например калинките, направо ги предизвикват с ярката си окраска. Защо? Вероятно, за да напомнят на лакомата птица, че последният път, когато е яла такова нещо, е повръщала... Ярκοоцветените насекоми обикновено имат защитни отрови и ги „рекламират“ по този начин. Възможни са и други подходи, рационални от биологична гледна точка. Химиците трябва да разговарят с биолозите, те могат да им предложат полезни идеи за това откъде да започнат.

Друга безценна отправна точка е етноботаниката, определяна като „изучаване

на използването на растенията в примитивните общества от миналото и настоящето“, интердисциплинарна област, използваща ботаника, антропология, етнология, химия и много други. Чудесен пример в това отношение е антималярийно съединение артемизинин, изолирано от сладкия пелин в хода на изследване, вдъхновено от рецептите на традиционната китайска медицина. За това откритие китайската изследователка Ту Йоуйоу (*Tu Youyou*) получи Нобеловата награда за физиология и медицина за 2015 г.

Дори използването на всички тези критерии все пак води до твърде голям брой организми, потенциално представляващи интерес за изследвания. Ето защо са необходими системи за бърз химичен и биологичен скрининг на избраните за изследване екстракти. Изолирането на чисти фармакологично активни компоненти от растителен материал може да се окаже дълъг и досаден про-



За откриването на ефективното противомаларийно вещество артемизинин в сладкия пелин, китайската изследователка Ту Йоуйоу получи Нобеловата награда за физиология и медицина за 2015 г.

цес въпреки модерната техника. Химичният скрининг е особено полезен, за да се локализира и целево да се изолират нови или полезни типове компоненти с потенциална фармакологична активност. С негова помощ се извършва така наречения процес на „дерепликация“. Дерепликацията е разпознаване в показали активност екстракти на активни метаболити, които са вече известни и проучени, като това става на ранен етап от фитохимичното изследване и затова е много важно от икономическа гледна точка. За тази цел се използват най-съвременните аналитични методи като спектроскопия на ядрения магнитен резонанс, хроматографски техники съчетани с маспектрален анализ, често подпомогнати от компютърен анализ на данните. Трябва да се има предвид, че дерепликацията не може да се разглежда като изключително химическа задача. В действителност информацията за природата на изследвания организъм и за спектъра на наблюдаваните биологични активности много улеснява процеса.

Ако химичният скрининг покаже наличието на нови, непознати съединения в активния екстракт, те биват изолирани и структурата им се разкрива от химиците. Но каква всъщност е тяхната активност? Трябва да се направят био-

логични изпитания, но в някои случаи изолването дори на малки количества от такива вещества е бавна и скъпа задача, а синтезът им е още по-проблематичен. Тогава на помощ идва скринингът *insilico*. Това псевдолатинско словосъчетание буквално означава „в силиций“ (намек за употребата на силиций в компютърните чипове) и се отнася до виртуални биологични експерименти, осъществени посредством компютърно моделиране с високопроизводителни компютри. Смята се, че *insilico* скринингът може да ускори откриването на активни структури, като същевременно намалява необходимостта от скъпа и трудоемка лабораторна работа.

Комбинацията от биологичен, химически и *insilico* скрининг дава важна информация за състава на екстрактите от растения и други организми и техния потенциал за откриване на нови активни вещества, но това е само първата стъпка към намирането на нови лечебни молекули от природата. Особено важно е да се възприеме мултидисциплинарния подход. Ефективното сътрудничество между химици, фармаколози, лекари и биолози е решаващо за пълноценното развитие на едно обещаващо природно съединение в готов продукт, годен да лекува болести и да бъде достъпен в аптеките. ■