

## Projektowanie związków biologicznie czynnych **wykład 3**

Łukasz Berlicki

### Rośliny lecznicze znane były każdej cywilizacji

- ▶ Pierwszy opis roślin leczniczych na glinianych tabliczkach z Mezopotamii (2600 p.n.e.)
- ▶ Lukrecja
- ▶ Mirra
- ▶ Mak



## Silne leki roślinne znane przed 1800 r

- ▶ **Grecja antyczna**
  - ▶ Opium (*Papaver somniferum*)
  - ▶ Belladona (*Atropa belladonna*)
- ▶ **Ameryki**
  - ▶ Kora drzewa chininowego (*Cinchona* spp.)
  - ▶ Liście koki (*Erythroxylon coca*)
- ▶ **Chiny**
  - ▶ Ma Huang (*Ephedra* spp.)
- ▶ **Europa**
  - ▶ Ergot (*Claviceps purpurea*)



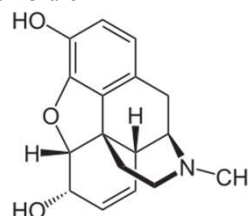
## Silne leki roślinne znane przed 1800 r

- ▶ **Grecja antyczna**
  - ▶ **Opium** (*Papaver somniferum*)
  - ▶ Belladona (*Atropa belladonna*)
- ▶ **Ameryki**
  - ▶ Kora drzewa chininowego (*Cinchona* spp.)
  - ▶ Liście koki (*Erythroxylon coca*)
- ▶ **Chiny**
  - ▶ Ma Huang (*Ephedra* spp.)
- ▶ **Europa**
  - ▶ Ergot (*Claviceps purpurea*)



Mak lekarski

**Morfina**  
przeciwbólowa

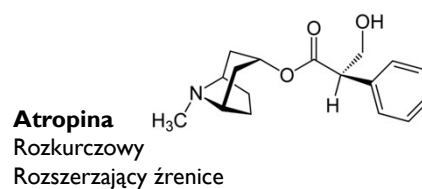


## Silne leki roślinne znane przed 1800 r

- ▶ Grecja antyczna
  - ▶ Opium (*Papaver somniferum*)
  - ▶ **Belladona** (*Atropa belladona*)
- ▶ Ameryki
  - ▶ Kora drzewa chinowego (*Cinchona* spp.)
  - ▶ Liście koki (*Erythroxylon coca*)
- ▶ Chiny
  - ▶ Ma Huang (*Ephedra* spp.)
- ▶ Europa
  - ▶ Ergot (*Claviceps purpurea*)



Pokrzyk wilcza jagoda

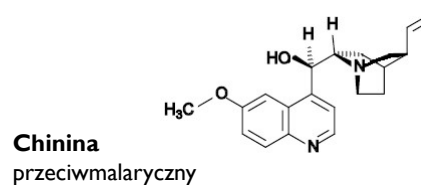


## Silne leki roślinne znane przed 1800 r

- ▶ Grecja antyczna
  - ▶ Opium (*Papaver somniferum*)
  - ▶ Belladona (*Atropa belladona*)
- ▶ Ameryki
  - ▶ **Kora drzewa chinowego** (*Cinchona* spp.)
  - ▶ Liście koki (*Erythroxylon coca*)
- ▶ Chiny
  - ▶ Ma Huang (*Ephedra* spp.)
- ▶ Europa
  - ▶ Ergot (*Claviceps purpurea*)



Chinowiec

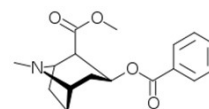


## Silne leki roślinne znane przed 1800 r

- ▶ **Grecja antyczna**
  - ▶ Opium (*Papaver somniferum*)
  - ▶ Belladona (*Atropa belladonna*)
- ▶ **Ameryki**
  - ▶ Kora drzewa chininowego (*Cinchona* spp.)
  - ▶ **Liście koki** (*Erythroxylon coca*)
- ▶ **Chiny**
  - ▶ Ma Huang (*Ephedra* spp.)
- ▶ **Europa**
  - ▶ Ergot (*Claviceps purpurea*)



Krasnodrzew pospolity



**Kokaina**  
lokalny anestetyk

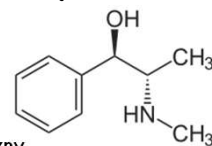


## Silne leki roślinne znane przed 1800 r

- ▶ **Grecja antyczna**
  - ▶ Opium (*Papaver somniferum*)
  - ▶ Belladona (*Atropa belladonna*)
- ▶ **Ameryki**
  - ▶ Kora drzewa chininowego (*Cinchona* spp.)
  - ▶ Liście koki (*Erythroxylon coca*)
- ▶ **Chiny**
  - ▶ **Ma Huang** (*Ephedra* spp.)
- ▶ **Europa**
  - ▶ Ergot (*Claviceps purpurea*)



Przędź



**Efedryna**  
Przeciwastmatyczny  
Zakażenia górnych dróg oddechowych



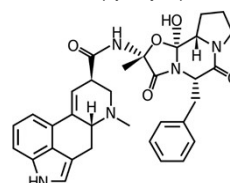
## Silne leki roślinne znane przed 1800 r

- ▶ **Grecja antyczna**
  - ▶ Opium (*Papaver somniferum*)
  - ▶ Belladonna (*Atropa belladonna*)
- ▶ **Ameryki**
  - ▶ Kora drzewa chinowego (*Cinchona* spp.)
  - ▶ Liście koki (*Erythroxylon coca*)
- ▶ **Chiny**
  - ▶ Ma Huang (*Ephedra* spp.)
- ▶ **Europa**
  - ▶ **Ergot** (*Claviceps purpurea*)



Buławinka czerwona (sporysz)

**Ergotamina**  
migrena

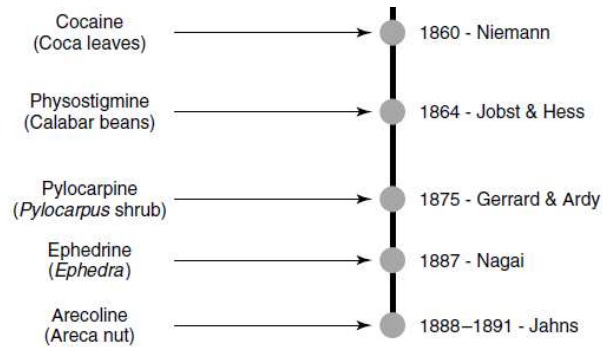


## Dużą liczbę alkaloidów wydzielono w XIX.

Morphine (Opium)	→	●	1806 - Sertürner
Emetine (Ipecacuanha)	→	●	1817 - Pelletier & Magendie
Colchicine (Autumn crocus, <i>Colchicum</i> )	→	●	1819 - Pelletier & Caventou
Quinine (Cinchona bark)	→	●	1820 - Pelletier & Caventou
Caffeine (Coffee beans)	→	●	1821 - Runge
Atropine (Belladonna)	→	●	1833 - Geiger & Hess
Papaverine (Opium)	→	●	1850 - E. Merck



## Dużą liczbę alkaloidów wydzielono w XIX.



## Chinina

- ▶ XVII w., hiszpańscy misjonarze w Południowej Ameryce dowiedzieli się o leczniczych właściwościach kory z drzewa chinowca.
- ▶ Najprawdopodobniej na podstawie obserwacji Indian, którzy pili wodę z strumyków pod tymi drzewami i nie chorowali.
- ▶ Nazwa pochodzi od Księżnej Cinchon (Peru), która została wyleczona przy pomocy kory chinowca.



## Chinina

- ▶ **1648**, kora została przywieziona do Europy
- ▶ Nazywana „proszkiem papieskim” lub „proszkiem jezuitów”.
- ▶ Początkowo zakazana w krajach reformacji (Anglia).
- ▶ Użyta do wyleczenia króla Anglii, Karola II (1670).



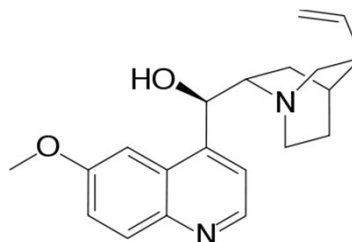
## Chinina

- ▶ **1820**, Joseph Peltier i Joseph Caventou wyizolowali chininę z kory chinowca.
- ▶ **1826**, Peltier i Caventou wyprodukowali 1800 kg chininy z 150 ton kory.
- ▶ Chinina była pierwszą substancją naturalną produkowaną na skalę przemysłową.
- ▶ Pierwszą fabrykę izolującą substancje naturalne założył Emmanuelle Merck w Darmstadt.



## Chinina

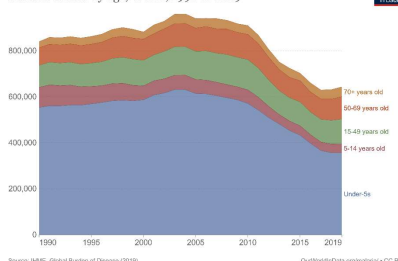
- ▶ **1854**, Adolph Strecker określił strukturę chininy.
- ▶ **1945**, Robert Woodward – synteza totalna.
- ▶ Chininę pozyskuje się wciąż z kory chinowca
- ▶ Chinina jest dalej zarejestrowanym lekiem przeciwmalarycznym i niepoznanym sposobie działania.



## Chinina i malaria

- ▶ Malaria jest powodowana przez pierwotniaki (*Plasmodium* spp.) przenoszone przez komary.
- ▶ Malarię wciąż zagrożonych jest ok. 1 mld ludzi.
- ▶ Malaria wciąż jest chorobą śmiertelną.

Malaria deaths by age, World, 1990 to 2019

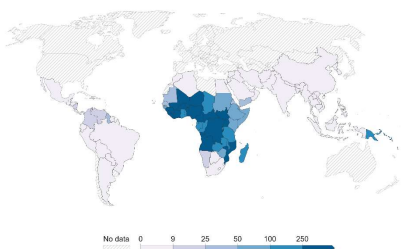


Source: IHME, Global Burden of Disease (2019)

OurWorldinData.org/malaria - CC BY

Malaria incidence, 2020

Incidence of malaria is the number of new cases of malaria in a year per 1,000 population at risk. SDG Target 3.3 is to end the epidemic of malaria.



Source: World Health Organization (via World Bank)

OurWorldinData.org

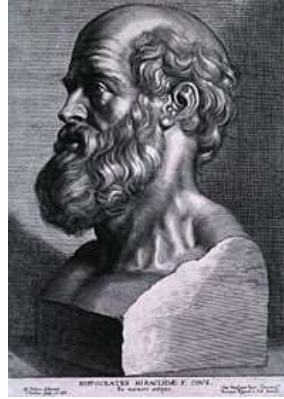
CC BY





## Kora wierzby

- ▶ Historia zastosowania ekstraktów z kory wierzby jest bardzo długa
- ▶ Starożytny Egipt (2000 p.n.e.)
- ▶ Sumerowie (2000 p.n.e.)
- ▶ Hipokrates (400 p.n.e.)
- ▶ Medycyna Wschodu
- ▶ Czasy antyczne i średniowiecze



Hipokrates



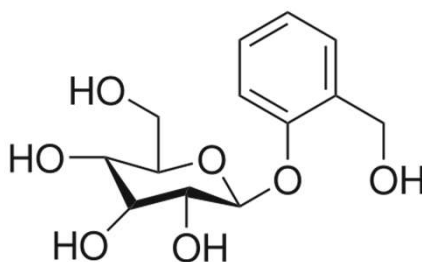
## Kora wierzby

- ▶ **1763**, Edward Stone napisał list do Royal Society of London o leczeniu gorączki za pomocą sproszkowanej kory wierzby
- ▶ **1827**, Johan Buchner (Monachium) wyizolował żółtą krystaliczną substancję nazwaną salicyną
- ▶ **1829**, Henri Leroux zoptymalizował procedurę ekstrakcji i wyizolował ok. 30g salicyny z 1.5kg kory



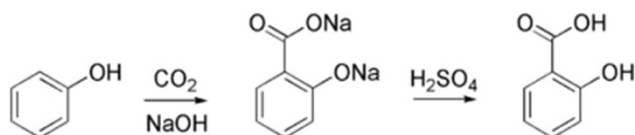
## Salicyna

- ▶ **1838**, Rafaele Piria (Sorbona), zhydrolizował salicynę na cukier i związek aromatyczny (aldehyd salicylowy), który przekształcił w kwas salicylowy.



## Kwas salicylowy

- ▶ **1860**, Herman Kolbe opracował syntezę kwasu salicylowego z fenolu (otrzymanego z smoły pogazowej)
- ▶ Kwas salicylowy był pierwszym syntetycznym lekiem. Synteza na skalę przemysłową opracowana w **1874** przez Friedricha von Heydena (fabryka Heyden Chemical Company).



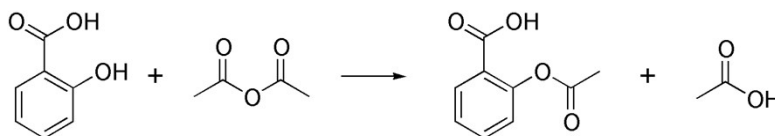
## Kwas salicylowy

- ▶ 1876, Salomon Stricker używał kwasu salicylowego przeciw gorączce.
- ▶ W drugiej połowie XIX w. użycie kwasu salicylowego, salicylanu sodu i salicyny rozpowszechniło się (ból, gorączka i stany zapalne).
- ▶ Kwas salicylowy 5p/28g,
- ▶ salicylan sodu 7.5p/28g,
- ▶ salicyna 50p/28g.
- ▶ Niestety **efekty uboczne** – podrażnienia układu pokarmowego ograniczały stosowanie.



## Aspiryna

- ▶ **1890**, Bayer rozpoczął program badań mający na celu wprowadzenie nowych leków na rynek.
- ▶ **1897**, Felix Hoffman otrzymał zadanie znalezienia mniej drażniącej pochodnej kwasu salicylowego.
- ▶ Opracował syntezę z kwasu salicylowego i bezwodnika octowego.



## Aspiryna

- ▶ Za odkrywców aspiryny uznaje się Eichengrüna, Hoffmana (chemicy) i Dresera (farmakologa).
- ▶ Nazwa **Aspirin** od niemieckiej nazwy *Acetylspirsäure* (a - acetyl, spir – spirsäure, in – końcówka dla leków)
- ▶ **1899**, wprowadzenie aspiryny na rynek.



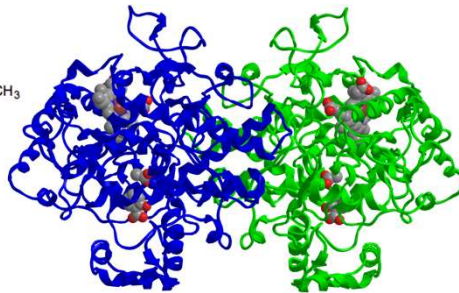
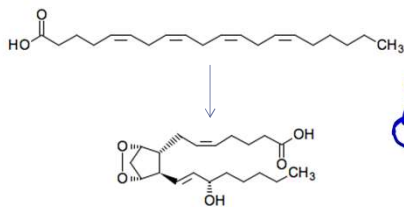
## Aspiryna

- ▶ Roczna produkcja aspiryny to ok. **35 000 ton** co daje **100 mld** tabletek.
- ▶ Wskazania:
  - ▶ ból, gorączka, stany zapalne
  - ▶ Przeciwwskazanie w profilaktyce udarów mózgu i zawałów serca



## Aspiryna - sposób działania

- ▶ 1971, John Vane odkrył podstawy działania aspiryny (nagroda Nobla 1982).
- ▶ Aspiryna hamuje produkcję prostaglandyn i tromboksanów.
- ▶ Jest nieodwracalnym inhibitorem cyklooksygenazy I (COX-I)



## Cis

### Drzewo śmierci

- ▶ Cis był nazywany drzewem śmierci przez Celtów i Greków
- ▶ Juliusz Cezar opisuje króla Celtów, Cativulco, który popełnił samobójstwo z użyciem ekstraktów z cisu.
- ▶ Drzewa cisu są długowieczne – mogą żyć 2000-3000 lat



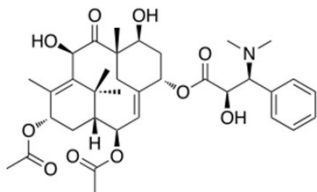
## Cis Henrykowski

- ▶ Najstarsze drzewo w Polsce
- ▶ Ok. 1250 lat
- ▶ Henryków Lubański k. Lubania

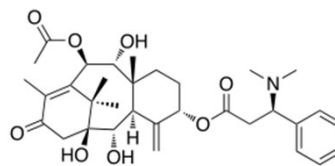


## Cis

- ▶ Toksyczność cisu jest związana z alkaloidem taksyną.  $LD_{50} = 20 \text{ mg/kg}$  (myszy i szczury)
- ▶ Spożycie powoduje dolegliwości układu krążenia (spadek ciśnienia krwi, zaburzenia rytmu serca, migotanie komór serca). Może być śmiertelne.



Taksyna A



Taksyna B



## Taxol

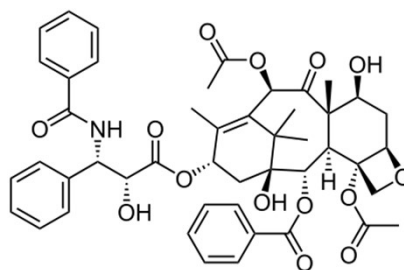
- ▶ Związki wyizolowane z cisu zachodniego zostały określone jako antyrakowe.
- ▶ Program National Cancer Institute i US Department of Agriculture, od 1960 – wielkoskalowe testy przesiewowe (100 tys. związków).
- ▶ Pierwsza izolacja paclitaxelu przez Wall'a i Wani w 1964 (0.5g z 12kg kory).



Cis zachodni  
*Taxus brevifolia*

## Taxol

- ▶ Struktura taxolu opublikowana w 1971.
- ▶ 9 centrów stereogenicznych w czteropierścieniowym układzie oraz 2 centra stereogeniczne w podstawniku.



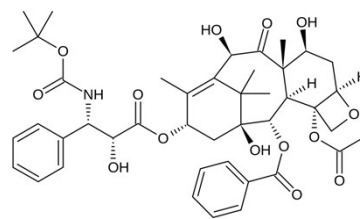
## Taxol

- ▶ Dużym problemem było pozyskanie odpowiednich ilości związku.
- ▶ Pozyskiwanie kory niszczy drzewo bezpowrotnie.
- ▶ 1 kg związku z 2000-2500 drzew;
- ▶ Taxol obecny jest tylko w drzewach gatunku *Taxus brevifolia* (cis zachodni), nie występuje w bardziej rozpowszechnionym cisie pospolitym (*Taxus baccata*).
- ▶ W latach 1967-1993 cis zachodni był jedynym źródłem taxolu.



## Taxol i Taxotere

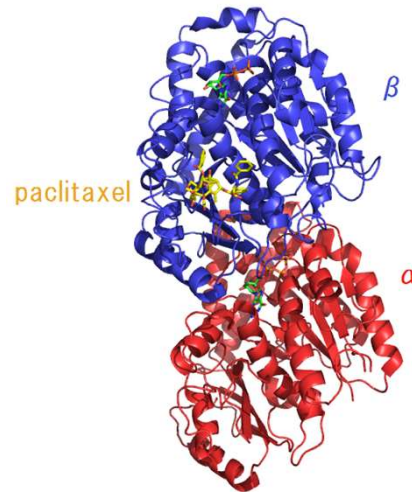
- ▶ Taxol był wprowadzony na rynek w 1990, przez Bristol-Myers Squibb
- ▶ Zastosowanie przeciw nowotworom: jajnika, płuc, piersi, jądra.
- ▶ Sanofi-Aventis wprowadziła pochodną taxolu – docetaxel (Taxotere);



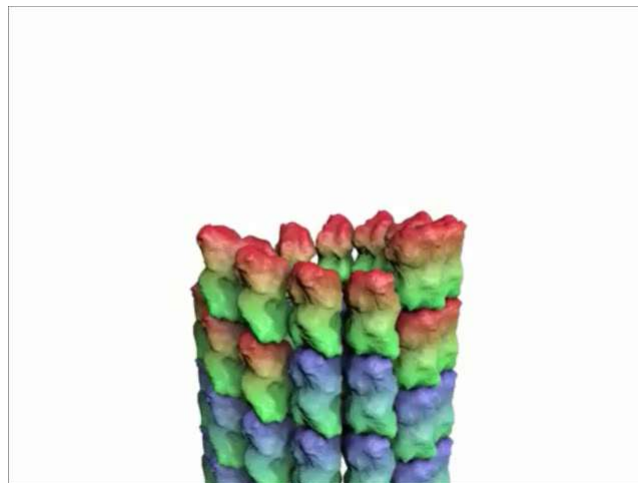


## Taxol – mechanizm działania

- ▶ Taxol wiąże się do tubliny, która tworzy mirotubule – cytoszkielet. Taxol zahamowuje rozpad mikrotubul, zmienia dynamikę cytoszkieletu i hamuje mitozę.

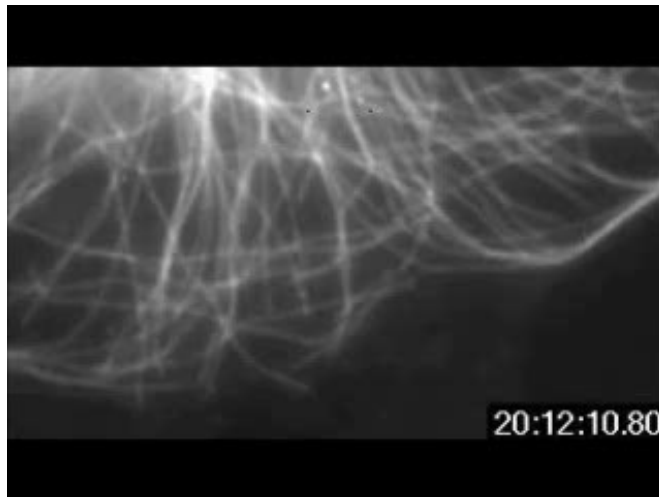


## Taxol – mechanizm działania



## Taxol – mechanizm działania

---



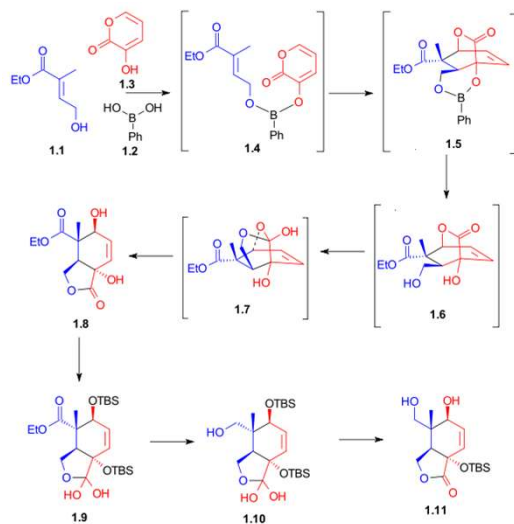
## Taxol – synteza totalna

---

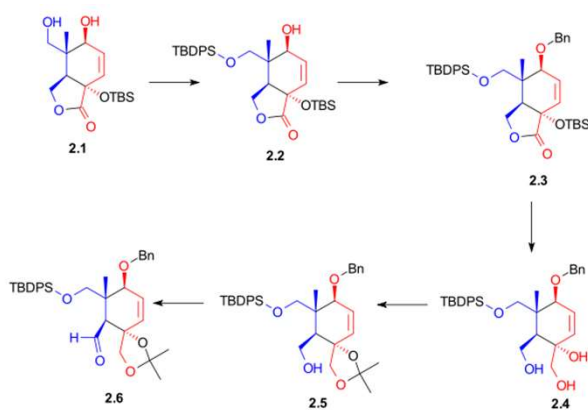
- ▶ W latach 90-tych, nad syntezą totalną taxolu pracowało ok. 30 grup badawczych na świecie.
- ▶ W lutym 1994, dwa zespoły równocześnie opublikowały syntezę totalną (C. Nikolau, R. Holton).
- ▶ „photo finish”
- ▶ Synteza totalna ma tak duży stopień skomplikowania, że nie ma znaczenia praktycznego.



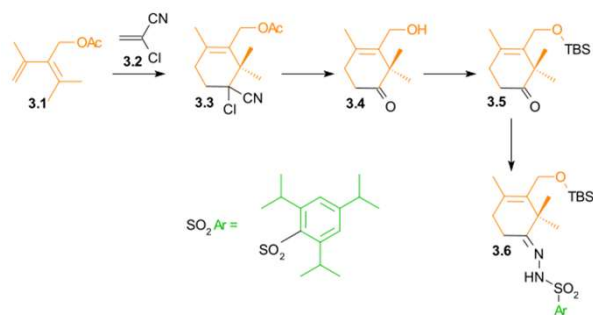
## Synteza totalna taxolu



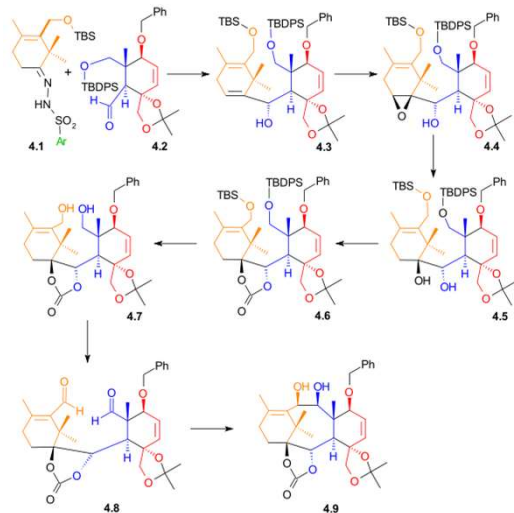
## Synteza totalna taxolu



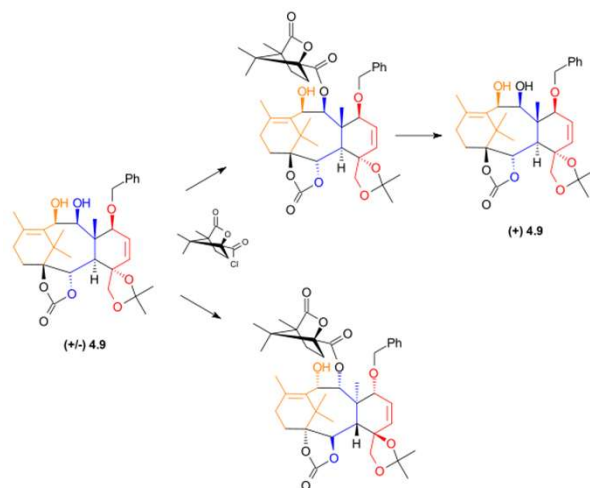
## Synteza totalna taxolu



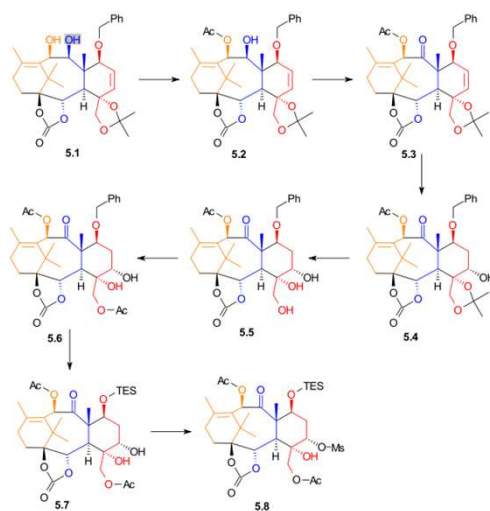
## Synteza totalna taxolu



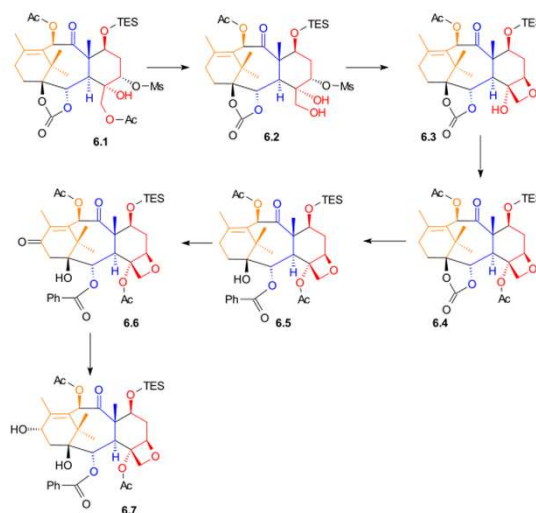
## Synteza totalna taxolu



## Synteza totalna taxolu

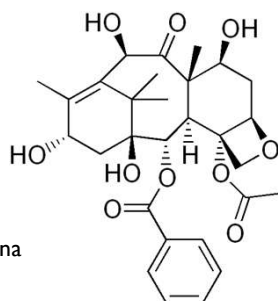


## Synteza totalna taxolu



## Praktyczne sposoby otrzymywania taxolu

- ▶ Pierre Potier opracował metodę izolacji 10-deacetylobakatyny z igieł cisu pospolitego i przekształcenie tego związku do taxolu.



10-deacetylobakatyina

Pierre Potier,

## Taxolu na rynku

- ▶ Obecnie BMS produkuje taxol używając technologii roślinnych kultur tkankowych.
- ▶ W roku 2000, taxol przyniósł rekordowe przychody 1.6 mld USD
- ▶ Obecnie taxol jest lekiem generycznym i przynosi ok. 200 mln USD dochodu



©Bristol-Myers Squibb



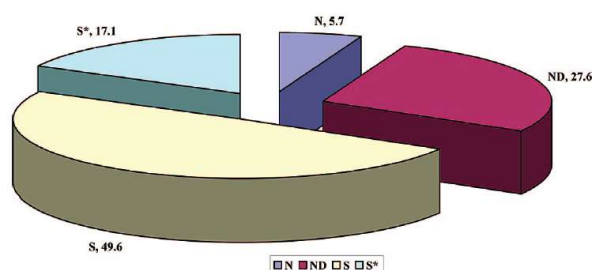
## Substancje naturalne jako leki

- ▶ Metabolity wtórne – związki organiczne, które nie są bezpośrednio niezbędne do wzrostu i rozwoju organizmu.
- ▶ Rośliny
- ▶ Mikroorganizmy
- ▶ Grzyby
- ▶ Organizmy morskie
- ▶ Bezkręgowce



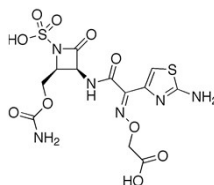
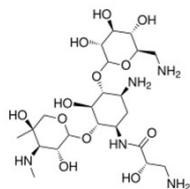
## Związki pochodzenia naturalnego w lekach

- ▶ Związki pochodzenia naturalnego i ich pochodne są znaczącą grupą substancji aktywnych w lekach
- ▶ Znajdują zastosowanie w 87% typów chorób,
- ▶ W szczególności: antybakteryjne, antynowotworowe, przeciwzakrzepowe, antypierwotniakowe i immunosupresyjne



## Leki przeciwbakteryjne

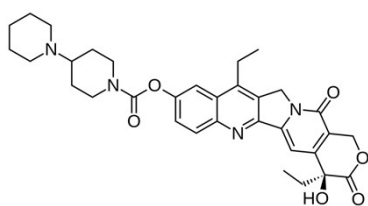
- ▶ Związki naturalne są szczególnie znaczące w odkrywaniu leków przeciwbakteryjnych
- ▶ W latach 1982-2002 wprowadzono 90 nowych substancji aktywnych o właściwościach antybakteryjnych z których ok. 80% było substancjami naturalnymi lub ich pochodnymi.



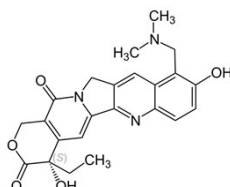


## Leki przeciwnowotworowe

- ▶ Substancje naturalne i ich pochodne mają znaczący udział w rynku leków nowotworowych
- ▶ Paclitaxel i docetaxel (taxany)
- ▶ Irynotekan i topotekan (pochodne kamptotecyny, inhibitory topoizomerazy)



irynotekan



topotekan



*Camptotheca acuminata*

## Metody poszukiwania naturalnych substancji leczniczych

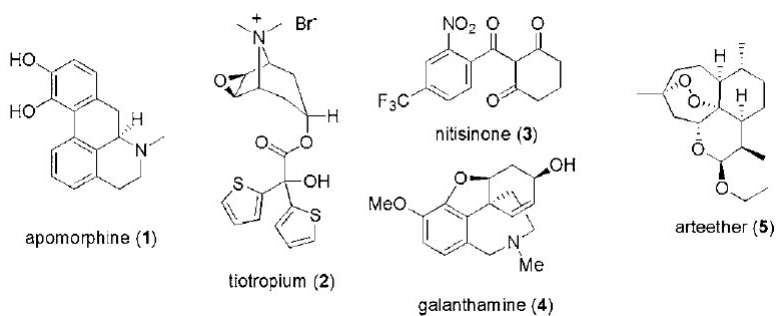
- ▶ Wielkoskalowe testy przesiewowe
  - ▶ National Cancer Institute (USA) w latach 1960-1981 – odkrycie taxolu i kamptotecyny. Przebadano ok. 35 000 roślin.
  - ▶ Central Drug Research Institute (India) przebadał ok. 2000 roślin.
- ▶ Etnomedycyna – poszukiwanie substancji aktywnych na podstawie informacji z medycyny tradycyjnej (chińska, indyjska, szamanizm etc.)

## Związki pochodzenia naturalnego

- ▶ Dlaczego związki pochodzenia naturalnego są dobrymi kandydatami na leki?
  - ▶ Bardzo zróżnicowane strukturalnie,
  - ▶ Biokompatybilne,
  - ▶ Często funkcja w środowisku naturalnym jest podobna jak działanie leku (np.: przeciwbakteryjna).
- ▶ Główne problemy
  - ▶ Pozyskanie próbek biologicznych
  - ▶ Konieczny szeroki panel testów *in vitro* i duża liczba różnorodnych próbek
  - ▶ Otrzymanie odpowiedniej ilości związku (synteza vs izolacja)



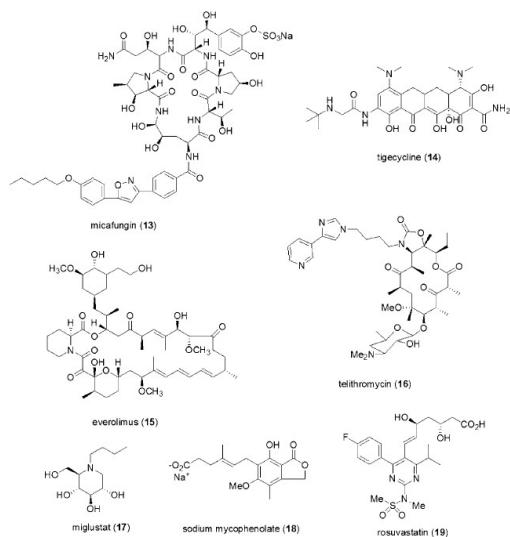
## Bioróżnorodność



Nowe leki z roślin



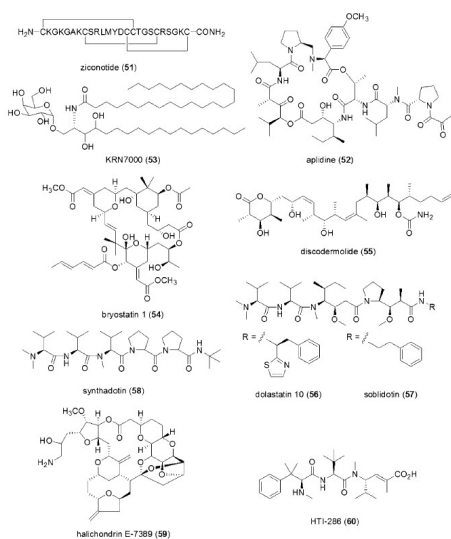
## Bioróżnorodność



Nowe leki z mikroorganizmów



## Bioróżnorodność



Nowe leki z organizmów morskich

