Казахский национальный университет имени аль-Фараби
Факультет медицины и здравоохранения
Кафедра фундаментальной медицины

Лекция 14.1

Природные соединения в разработке лекарственных средств

Дисциплина: Дизайн экспериментов в разработке лекарственных средств (DERLS 5208)

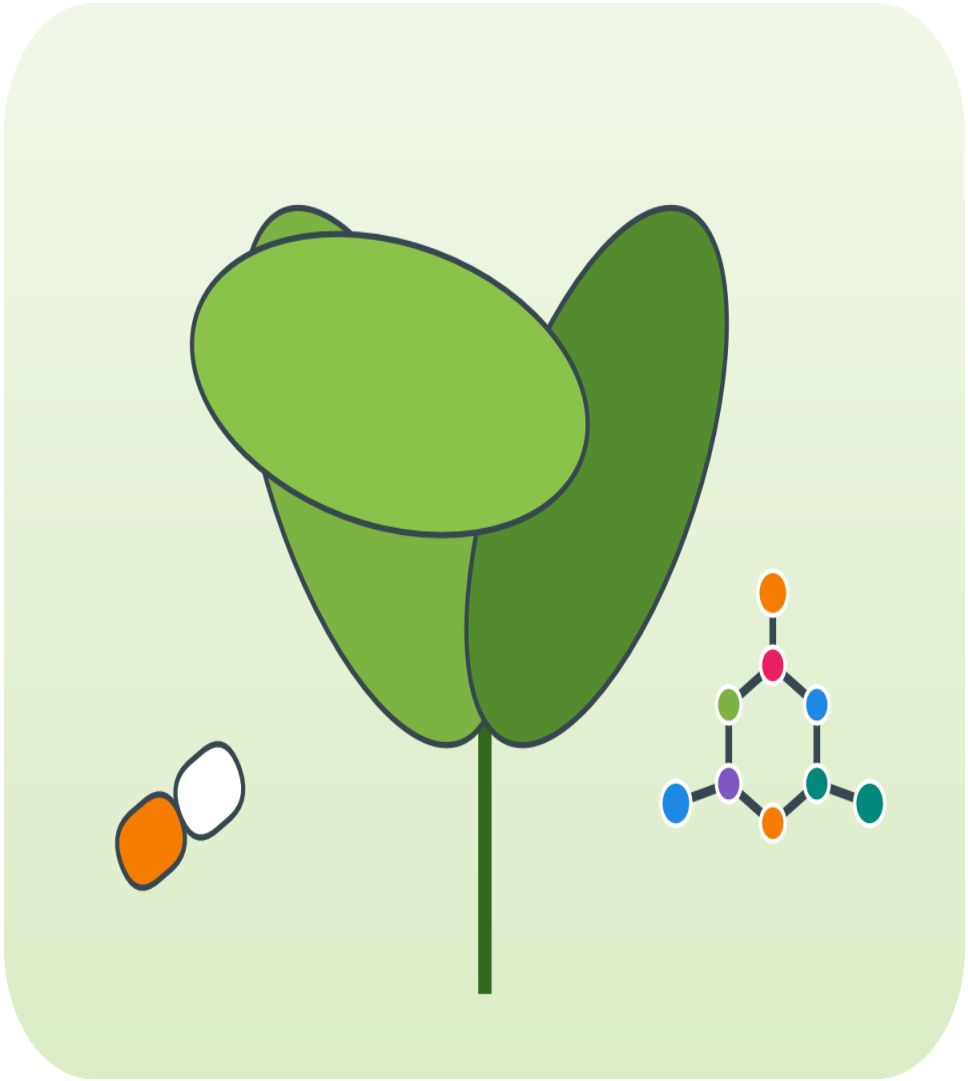
Образовательная программа: 7M10117 – Фармация (магистратура)

Лектор: PhD, ассоциированный профессор Калыкова А.С.

Алматы, 2026

Цель

Рассмотреть роль природных соединений как источника лекарственных средств: историю, классы метаболитов, стратегии выделения и скрининга, проблемы устойчивого использования и правовые аспекты (Нагойский протокол), роль DoE в оптимизации экстракции.

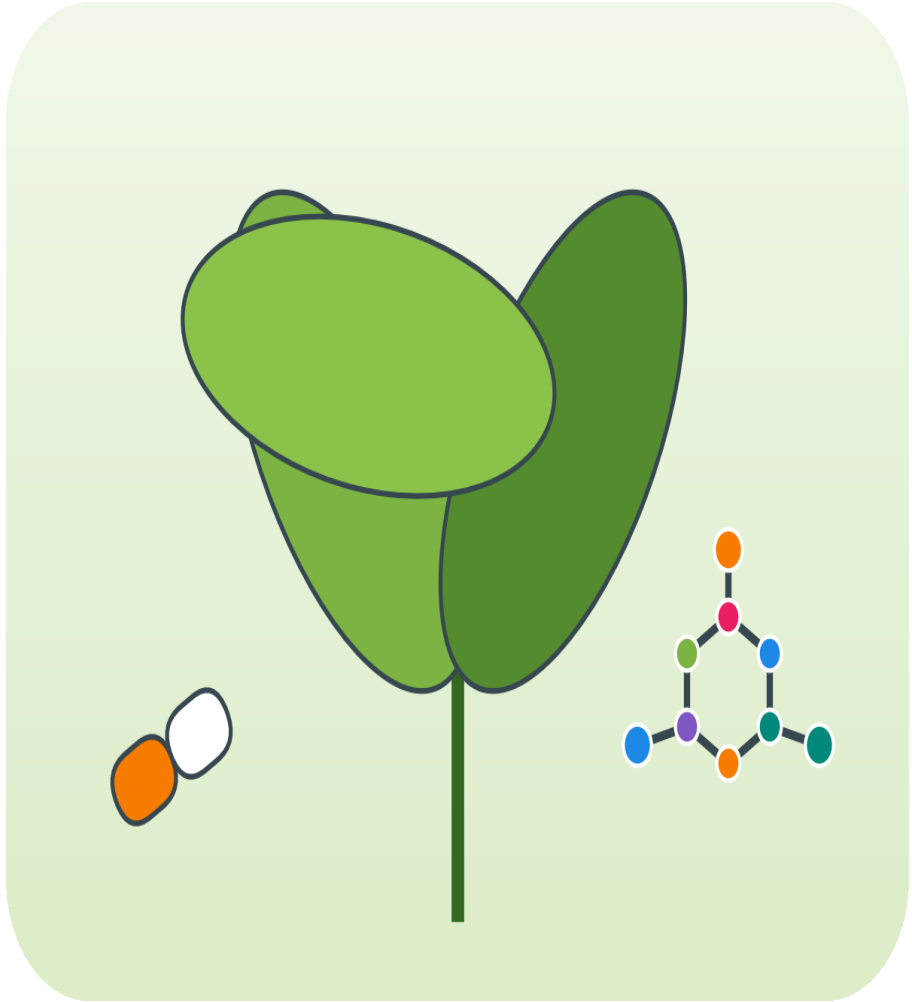


Вопросы для обсуждения

- Какие лекарственные средства происходят из природных источников?
- Как выглядит путь от растения до очищенного активного вещества?
- Каковы особенности природных соединений по сравнению с синтетическими?

Природные продукты как источник лекарственных средств

- Природные продукты – вторичные метаболиты растений, микроорганизмов, грибов и морских организмов.
- Значительная доля одобренных лекарственных средств – природные соединения, их производные и аналоги (Newman, Cragg, 2020).
- Особенно велика доля в противоопухолевых и противоинфекционных препаратах.
- Химическое разнообразие и биологическая «предотобранность» делают их привлекательными для скрининга (Atanasov et al., 2021).



Известные препараты природного происхождения

Соединение	Источник	Применение	Класс
Салицин → ацетилсалициловая кислота	Кора ивы (Salix)	Обезболивающее, противовоспалительное	Фенольный гликозид (предшественник)
Морфин	Мак снотворный (Papaver somniferum)	Сильное обезболивающее	Алкалоид
Артемизинин	Полынь однолетняя (Artemisia annua)	Малярия (Tu, 2011)	Сесквитерпеновый лактон
Паклитаксел	Тис (Taxus brevifolia)	Рак молочной железы, яичников	Дитерпен
Пенициллин	Грибы Penicillium	Антибиотик	Бета-лактам
Винкристин	Барвинок розовый (Catharanthus roseus)	Лейкозы, лимфомы	Алкалоид

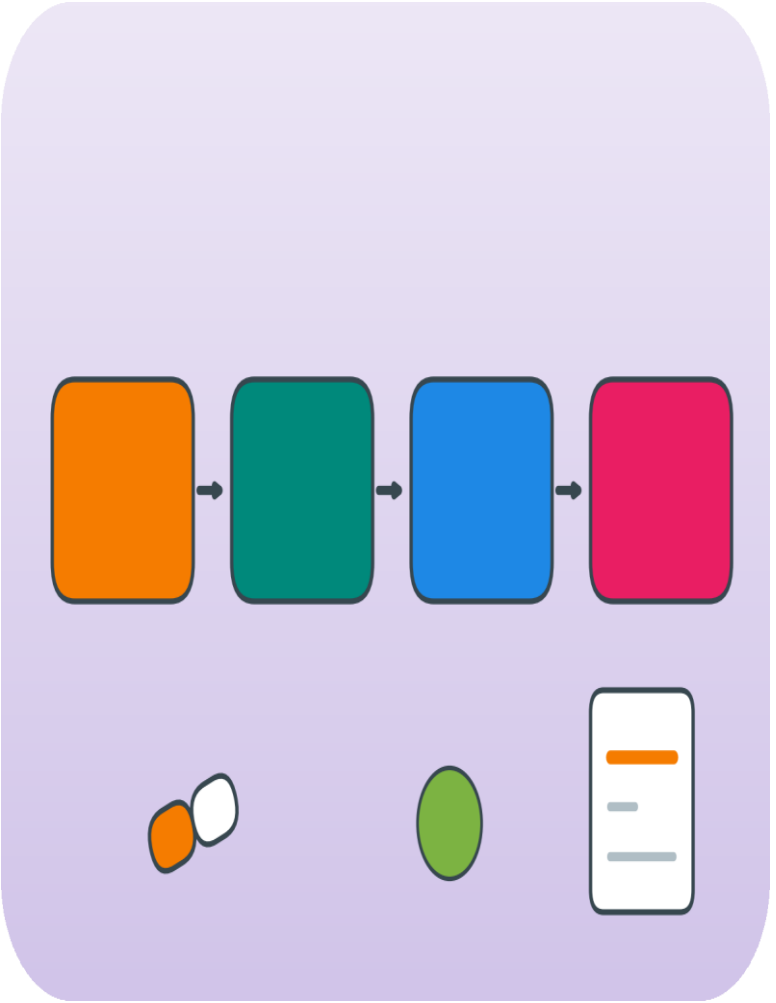
Ю. Ту получила Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 2015 г. за открытие артемизинина.

Основные классы природных соединений



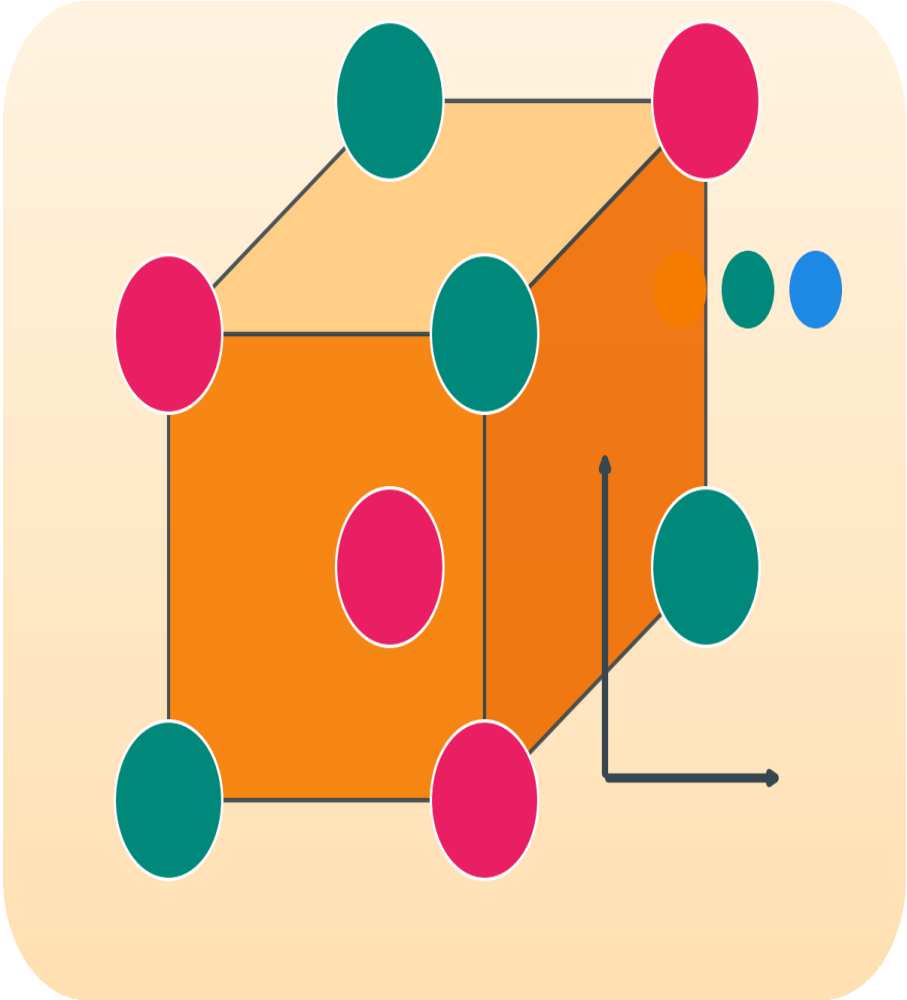
От сырья к активному веществу: этапы

1. **Выбор источника** этноботаника, хемотаксономия, традиционная медицина.
2. **Экстракция** растворитель, температура, время (DoE для оптимизации).
3. **Фракционирование** хроматография, ВЭЖХ.
4. **Биоактивность-направленное выделение** тест после каждой фракции.
5. **Установление структуры** ЯМР, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ.
6. **Оптимизация лида** SAR, полусинтез, ADMET.



DoE при оптимизации экстракции

- **Факторы:** растворитель (% этанола), температура, время, соотношение сырьё/растворитель, размер частиц.
- **Отклики:** выход экстракта, содержание целевых метаболитов, антиоксидантная активность.
- **Дизайн:** дробный план для скрининга; затем CCD или Бокса–Бенкена.
- **Результат:** модель и оптимальные условия; экономия растворителя и времени.



Методы анализа и идентификации

01

Хроматография

ВЭЖХ, ГХ, ТСХ; разделение смесей, количественный анализ.

02

Спектроскопия

ЯМР (1H, 13C, 2D), УФ, ИК: структура.

03

Масс-спектрометрия

ВЭЖХ-МС: молекулярная масса, дереплицирование – быстрое исключение известных соединений.



Дереплицирование предотвращает повторное «открытие» известных веществ.

Базы данных природных соединений

- **COCONUT:** открытая коллекция природных продуктов.
- **LOTUS:** связь структур и биологических источников (Rutz et al., 2022).
- **PubChem, ChEMBL:** структуры и данные об активности.
- **Применение:** виртуальный скрининг природных библиотек, анализ хемотаксономии.



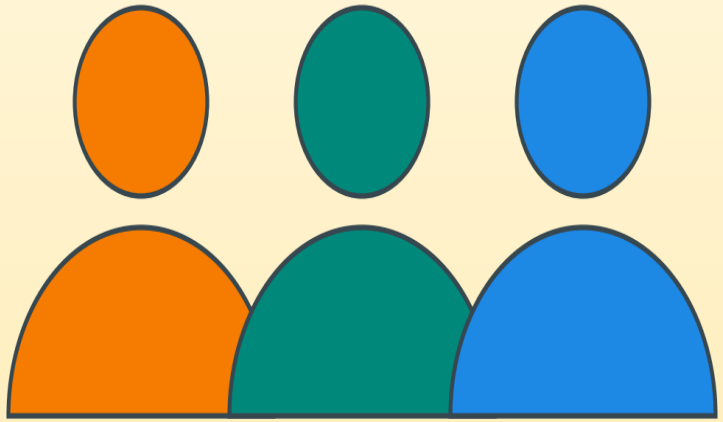
Проблемы и перспективы

- **Устойчивость:** ограниченные природные ресурсы, охраняемые виды; решения – культуры клеток, синтетическая биология, полный синтез.
- **Сложность структур:** труднодоступность для синтеза; полусинтез из доступных предшественников.
- **Правовые аспекты:** Нагойский протокол – доступ к генетическим ресурсам и справедливое распределение выгод.
- **Перспективы:** геномный майнинг, ИИ, фрагментный дизайн на основе природных каркасов.



Типичные ошибки при работе с природными продуктами

- Отсутствие гербарного образца и ботанической идентификации сырья.
- Неконтролируемая вариабельность сырья.
- Игнорирование токсичности и лекарственных взаимодействий.
- Отсутствие дереплицирования.
- Нарушение правил доступа к биоресурсам.



Видеоматериалы и интернет-ресурсы для демонстрации

Видео (YouTube)

Natural Products and the Future of Drug Discovery
Природные продукты и будущее поиска лекарств

NATURAL PRODUCTS IN DRUG DISCOVERY
Обзор роли природных продуктов

Extraction, isolation, purification and structure elucidation for drug discovery
Экстракция, выделение, установление структуры

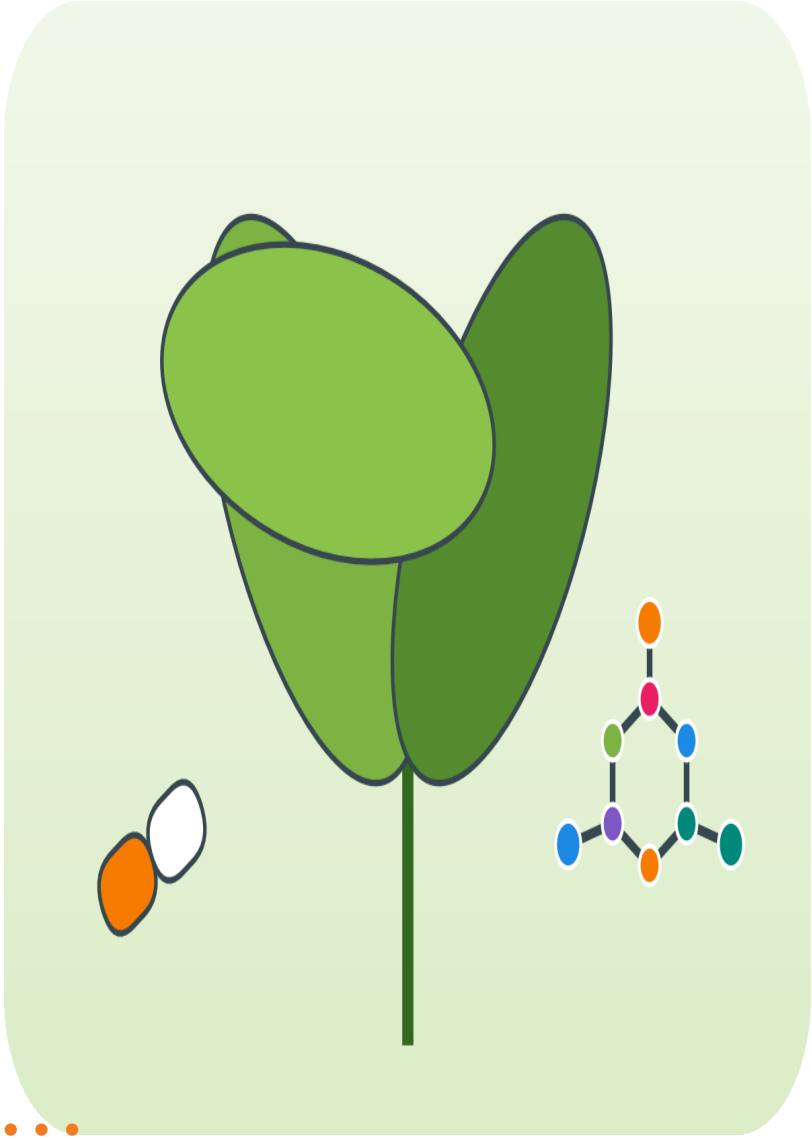
Сайты и базы данных

COCONUT – Collection of Open Natural Products
Открытая база природных продуктов

LOTUS Initiative
Структуры и биологические источники

PubChem
Структуры и биоактивность

CBD – Nagoya Protocol
Доступ к генетическим ресурсам и распределение выгод



Заключение

- Природные соединения – важный источник лекарственных средств.
- Путь включает выбор источника, экстракцию, фракционирование, выделение и установление структуры.
- DoE оптимизирует экстракцию и выделение.
- Базы данных и дереплицирование ускоряют поиск новых соединений.
- Устойчивость и правовые аспекты – обязательные условия работы.

Список литературы

1. Newman D.J., Cragg G.M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019 // Journal of Natural Products. 2020. Vol. 83, No. 3. P. 770–803. https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285
2. Atanasov A.G., Zotchev S.B., Dirsch V.M., Supuran C.T. Natural products in drug discovery: advances and opportunities // Nature Reviews Drug Discovery. 2021. Vol. 20. P. 200–216. https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z
3. Tu Y. The discovery of artemisinin (qinghaosu) and gifts from Chinese medicine // Nature Medicine. 2011. Vol. 17. P. 1217–1220. https://doi.org/10.1038/nm.2471
4. Rutz A., Sorokina M., Galgonek J. et al. The LOTUS initiative for open knowledge management in natural products research // eLife. 2022. Vol. 11. P. e70780. https://doi.org/10.7554/eLife.70780
5. Convention on Biological Diversity. Nagoya Protocol on Access to Genetic Resources and the Fair and Equitable Sharing of Benefits Arising from their Utilization. 2010. https://www.cbd.int/abs/
6. Politis S.N., Colombo P., Colombo G., Rekkas D.M. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development // Drug Development and Industrial Pharmacy. 2017. Vol. 43, No. 6. P. 889–901. https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1291672
7. Видео: см. слайд «Видеоматериалы» (YouTube; дата обращения: 11.11.2026).