

АНАЛИЗ ПРИВЕДЁННОЙ МОДЕЛИ ЧЕТЫРЁХКОМПОНЕНТНОЙ СИСТЕМЫ С УЧЁТОМ ТЕОРИИ ИНТЕРЦЕПТОРНО-ПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ

Головченко И.В., Ратников В.Д.

Севастопольский государственный университет

ул. Университетская 33, г. Севастополь, 299053, РФ

Поступила в редакцию 02.08.2023. DOI: 10.29039/rusjbpс.2023.0635

Аннотация. В работе приводится способ количественного и качественного разбора четырёхкомпонентной системы с помощью модели, согласующейся с теорией интерцепторно-протекторного действия. Приведённая модель является развитием уже хорошо исследованных трёхкомпонентных систем и ранее демонстрировалась без символического и графического решения. Элементы теории представляют собой полный аналитический алгоритм, который потенциально может быть применен к любой системе ДНК-специфических ароматических препаратов; компонентов, подавляющих вредоносное действие чужеродных агентов, которые препятствуют биологически значимым молекулярным взаимодействиям, или, наоборот, ингибиторов каталитических веществ. Такие аналитические модели важны в контексте создания новых лекарственных препаратов для регулирования их эффективности и нацеленности. В рамках статьи четвёртый компонент системы считается специфическим для интерцептора/протектора в трёхкомпонентной системе, выступая регулятором ингибиторной активности третьего компонента, при этом какое-либо взаимодействие с двумя другими компонентами полностью игнорируется. Полноценное графическое представление модели приведено только для случаев, когда сродство с четвёртым компонентом либо полностью отсутствует, либо бесконечно велико. При этом качественный анализ графика реальной четырёхкомпонентной системы будет проводиться по отслеживанию близости экспериментальных точек к одному из ранее упомянутых графиков.

Ключевые слова: теория интерцепторно-протекторного действия, четырёхкомпонентная модель молекулярного комплексообразования, гетероассоциация, константа равновесия, ингибирование.

Применение лекарственных препаратов в некоторых случаях может привести к негативным последствиям, поэтому современная медицина почти всегда проявляется в комбинационной терапии. Введение дополнительного агента, который непосредственно не оказывает лечебного эффекта, может вызвать каталитический эффект основной реакции, а это приведёт к уменьшению концентрации активного компонента, что поспособствует уменьшению вредоносных последствий от приёма. Альтернативным сценарием может выступать случай, когда сопровождающие вещества вводятся для того, чтобы провзаимодействовать со здоровыми клетками, участками ДНК и т.д., которые тоже являются мишенями для основного компонента лекарственного комплекса. Таким образом, добавки оказывают протекторное действие, исключая (или уменьшая) взаимодействие со здоровыми тканями, что вновь приводит к уменьшению цитотоксичности.

С точки зрения биологического эффекта существуют и другие варианты развития событий в многокомпонентных системах. Это доказывает необходимость детального качественного и количественного изучения таких комплексов, которое порой является весьма нетривиальной задачей.

Обычно в фармакологии связывание лекарственных препаратов описывается потенциальной дозой, эффективностью и аффинностью [1].

Потенциальная доза – количество препарата, необходимое для получения эффекта заданной интенсивности. Различия в потенциальной дозе препаратов оцениваются путем сравнения с концентрацией, которой соответствует половинный эффект от максимально возможного

Эффективность – способность препарата вызывать максимальный отклик от введения. Различия в эффективности препаратов оцениваются путем сравнения различий в максимальном ответе при высоких дозах или концентрациях препарата.

Аффинность можно сравнить с прочностью, с которой лекарство связывается с рецептором. Статистически ее можно описать как вероятность того, что молекула препарата свяжется с доступным рецептором в любой момент времени. Эффективность – неотъемлемое свойство агониста, определяющее его способность вызывать биологический эффект. По определению, это свойство препарата, а не рецептора или ткани. Аффинность связывает препарат с рецептором, а эффективность определяет, что происходит после связывания препарата.

Модели связывания лигандов имеют широкий спектр применения в клинической фармакологии:

- описание системы взаимодействующих элементов нескольких лигандов с несколькими связывающимися участками рецепторов;

- польза в процессе разработки лекарств для определения сайтов связывания рецепторов;

- выявление и демонстрация нескольких сайтов связывания и рецепторов одновременно.

- сравнения сродства различных лигандов к одному и тому же рецептору и т.д.

При анализе многокомпонентных систем хорошо себя показывает теория интерцепторно-протекторного

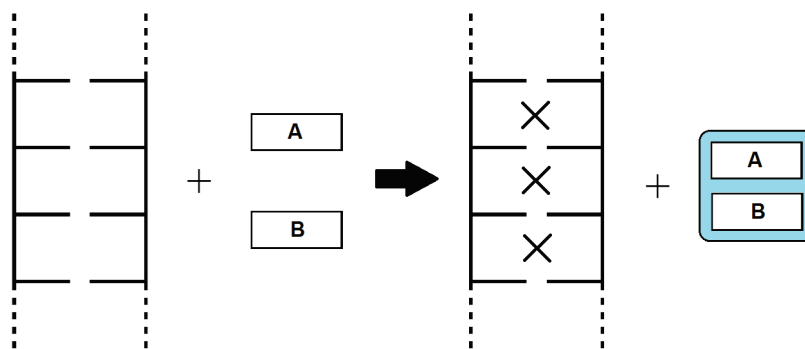


Рисунок 1. Схематическое изображение интерцепторного механизма действия препарата В на комплексообразование лиганда А с полимером

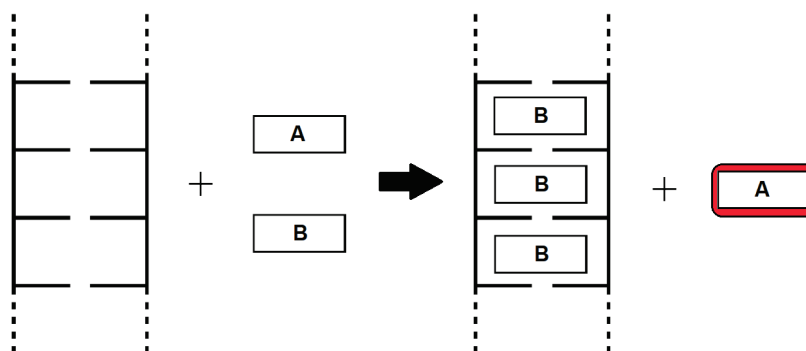


Рисунок 2. Схематическое изображение протекторного механизма действия препарата В на комплексообразование лиганда А с полимером

действия. Суть этой теории заключается в анализе зависимости относительного изменения мольной доли продуктов основной реакции (терапевтической или вредоносной) от концентрации сторонних компонентов в гетерокомплексе.

Объяснить влияние примесей (рис. 1, *A*; рис. 2, *A*) можно на примере связывания ароматического лиганда (рис. 1, *A*; рис. 2, *A*) с нуклеотидной последовательностью путём интеркаляции (встраивание лиганда между парами оснований). У примесного агента есть возможность связаться с терапевтическим лигандом, тем самым уменьшив доступную концентрацию лекарства. В этом случае лиганд *B* выступает в качестве перехватчика (интерцептора) лиганда *A* (рис. 1) [1-4].

Если лиганд *B* вместо этого связывается с полимером, блокируя сайты посадки для лекарственного лиганда, то такой способ называют протекторным (защитным) (рис. 2). Обычно вероятность одного из этих процессов преобладает, что можно в первом приближении проследить по равновесным константам комплексообразования для каждой реакции, и в этом случае вторым процессом можно пренебречь, что значительно упрощает получение аналитического решения, описывающего многокомпонентную систему [2].

Рассмотрим четырёхкомпонентную систему, изображённую на рисунке 3. Представим, что комплексообразование компонентов *A* и *N* (рис. 3, зелёные кружки) является биологически значимой реакцией, характеризующейся константой K_{AN} . Лиганд *B* (рис. 3, красный кружок) препятствует протеканию этой реакции по описанным ранее механизмам. В рамках модели лиганд *C* имеет сродство только с лигандом *B*. Таким образом данную задачу можно свести к хорошо изученной трёхкомпонентной системе, в которой концентрация свободной формы лиганда перехватчика будет являться функцией в том числе и от концентрации лиганда *C*.

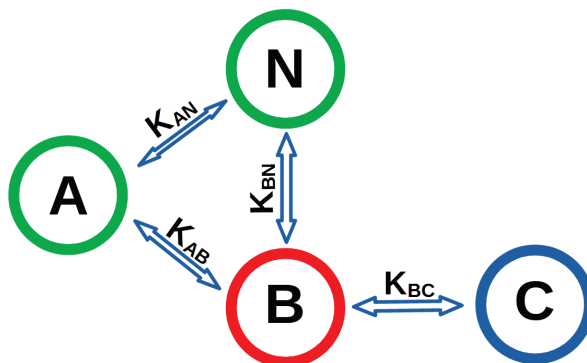


Рисунок 3. Приведённая схема реакции четырёхкомпонентной системы

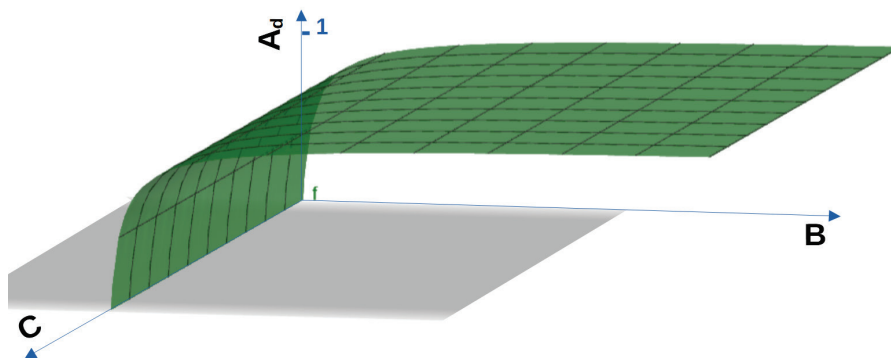


Рисунок 4. График зависимости Ad фактора от концентрации примесей B и C при бесконечно малом значении равновесной константы K_{BC}

Закон сохранения массы для данной системы будет иметь следующий вид:

$$\begin{cases} A = a + K_{AB}ab + K_{AN}an \\ N = n + K_{AN}an + K_{BN}bn \\ B = b + K_{AB}ab + K_{BN}bn + K_{BC}bc \\ C = c + K_{BC}bc \end{cases} \quad (1)$$

где индексы констант K_{ij} отвечают за комплексообразование соответствующих лигандов; A, B, C, N – начальные концентрации каждого компонента в растворе; a, b, c, n – концентрации мономерных (свободных) форм каждого компонента.

Фактор Ad показывает относительную долю вытесненного лиганда A от концентрации примесей. Варьируется он в пределах от 0 (нет влияния других лигандов) до 1 (весь терапевтический эффект пропадает).

$$Ad = \frac{f_{off}(an) - f_{on}(an)}{f_{off}(an)}, \quad (2)$$

где $f = \frac{K_{AN}an}{A}$ – мольная доля комплекса из компонентов A и N; f_{off} – мольная доля при «выключенных» интерцепторном и протекторном механизмах; f_{on} – мольная доля при «включенных».

Выразив из четвертого уравнения системы с и подставив его в третье, получаем следующую зависимость:

$$B = b + K_{AB}ab + K_{BN}bn + K_{BC}b \frac{c}{1 + K_{BC}b}, \quad (3)$$

которая отличается от уравнений для трёхкомпонентной системы последним слагаемым. Легко заметить, что если K_{BC} равна 0 (первый из предельных случаев, которые мы рассмотрим), другими словами, между лигандами B и C отсутствует взаимодействие, то мольная доля терапевтического комплекса никак не будет зависеть от концентрации четвертого компонента.

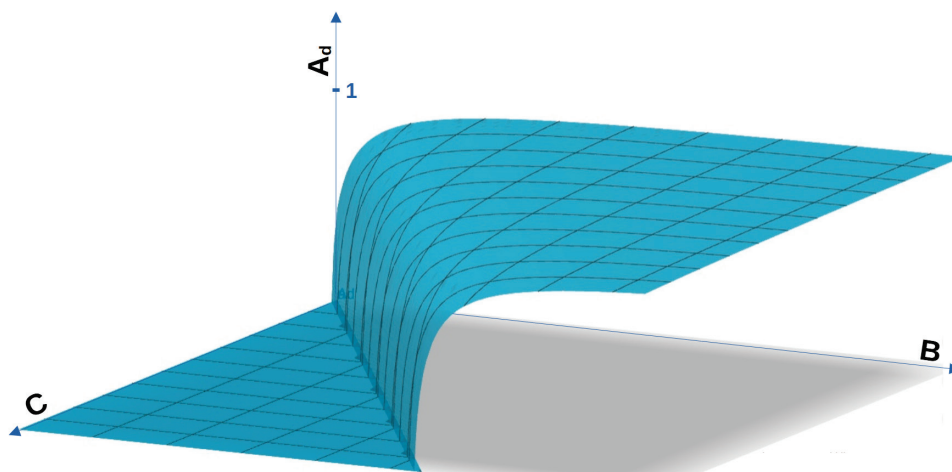


Рисунок 5. График зависимости Ad фактора от концентрации примесей B и C при бесконечно большом значении равновесной константы K_{BC} .

При бесконечно малом значении K_{BC} график зависимости фактора Ad от концентрации примесей B и C будет иметь вид, представленный на рисунке 4.

Второй крайний случай, когда K_{BC} стремится к бесконечности. В этом случае четвертое слагаемое $K_{BC}b \frac{C}{1+K_{BC}b}$ в пределе будет равно C , а уравнение примет вид:

$$B - C = b + K_{AB}ab + K_{BN}bn, \quad (4)$$

т.е. концентрация перехватчика будет равна $B_{\infty}=(B-C)$, если $B \geq C$, и $B_{\infty}=0$, если $C > B$. С учётом преобразований график зависимости фактора Ad от концентрации примесей B и C будет иметь вид, представленный на рисунке 5.

Таким образом можно определять эффективность и средство узкоспециализированного четвёртого компонента, не имея полноценного аналитического решения, а лишь анализируя положение фактора Ad для конкретных значений начальных концентраций относительно двух крайних случаев для константы гетероассоциации.

Список литературы / References:

1. Salahudeen M.S., Nishtala P.S. An overview of pharmacodynamic modelling, ligand-binding approach and its application in clinical practice. *Saudi Pharm J.*, 2017, vol. 25, iss. 2, pp. 165-175.
2. Evstigneev M.P. The theory of interceptor-protector action of DNA binding drugs. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2019, vol. 149, pp. 131-146.
3. Evstigneev M.P. Physicochemical mechanisms of synergistic biological action of combinations of aromatic heterocyclic compounds. *Organic Chemistry International*, 2013, vol. 2013.
4. Salo V.A. et al. Interceptor potential of C60 fullerene aqueous solution: a comparative analysis using the example of the antitumor antibiotic mitoxantrone. *European Biophysics Journal*, 2022, vol. 51, no. 3, pp. 297-307.

ANALYSIS OF THE FOUR-COMPONENT SYSTEM REDUCED MODEL CONSIDERING THE THEORY OF INTERCEPTOR-PROTECTOR ACTION GOLOVCHENKO I.V., RATNIKOV V.D.

Sevastopol State University

Universitetskaya str., 33, Sevastopol, 299053, Russia

Received 02.08.2023. DOI: 10.29039/rusjbpс.2023.0635

Abstract. This paper provides a means of analysing a four-component system using a model consistent with the theory of interceptor-protector action. The given model is a further development of already well-studied three-component systems and was previously demonstrated without a symbolic and graphical solution. Elements of the theory present a complete analytical algorithm that can potentially be applied to any system of DNA-specific mixtures of aromatic drugs; components that inhibit the deleterious effects of noxious agents that interfere with biologically relevant molecular interactions, or conversely, inhibitors of catalytic agents. Such analytical models are important in the context of designing new drugs to regulate their efficacy and targeting. For the purposes of this article, the fourth component of the system is considered to be specific to the interceptor/protector in a three-component system, acting as a regulator of the inhibitory activity of the third component, with any interaction with the other two components being completely ignored. A full graphical representation of the model is given only for the extreme cases where the affinity to the fourth component is either completely absent or infinite. The qualitative analysis of the graph of the real four-component system is carried out by tracking the proximity of the experimental points to one of the previously mentioned graphs.

Key words: theory of interceptor-protector action, four-component molecular complexation model, hetero-association, equilibrium constant, inhibition.