

Принцип неопределенности в биологии и медицине

В.Г. Нестеренко

Федеральный научный центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи,
Российская Федерация, 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Нестеренко Владимир Георгиевич – руководитель отдела иммунологии Научного центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (495) 741-49-89. E-mail: vgnest49@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5623-2466

РЕЗЮМЕ

В последние десятилетия появились лекарственные средства на основе биомакромолекул. По своему воздействию на организм макромолекулы отличаются от малых молекул. Для цитокинов, включая интерфероны и хемокины, а также ферментов, глюканов, антител установлено наличие множества сайтов связывания на одной и той же макромолекуле с соответствующими комплементарными структурами в биологических системах. Свойства плейотропии и избыточности цитокинов, определяемые природы цитокиновых сетей, обуславливают различные функциональные эффекты, т.е. цитокины могут оказывать более одного воздействия на одну и ту же клетку. Та же закономерность установлена при изучении воздействия интерферонов. Существует большое количество данных о том, что присутствие нескольких аллостерических сайтов в белках мотивирует разработку аллостерических лекарств-модуляторов активности белка с потенциально более высокой специфичностью и меньшей токсичностью, чем у традиционных ортостерических соединений. То есть существует потенциальное вероятностное множество механизмов действия любой макромолекулы. Использование макромолекул в качестве лекарственных препаратов может запускать тот или иной конкретный механизм их действия из имеющегося множества потенциально существующих. В силу этого, высокомолекулярные лекарственные средства, по-видимому, должны иметь свои особенности при прохождении через регуляторные органы в отличие от низкомолекулярных фармацевтических субстанций.

Ключевые слова: макромолекулы, цитокин, иммунный ответ, механизм действия.

Для цитирования: Нестеренко В.Г. Принцип неопределенности в биологии и медицине. Фармация, 2020; 69 (6): 5–7. <https://doi.org/10/29296/25419218-2020-06-01>

THE UNCERTAINTY PRINCIPLE IN BIOLOGY AND MEDICINE

V.G. Nesterenko

N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, 18, Gamaleya St., Moscow 123098, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nesterenko Vladimir Georgievich – Head Department of Immunology Federal Center for Epidemiology and Microbiology named after N.E. Gamaleya. Tel.: +7 (495) 741-49-89. E-mail: vgnest49@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5623-2466

SUMMARY

Drugs based on biomacromolecules have emerged in recent decades. The macromolecules differ from small molecules in their effect on the body. Cytokines, including interferons and chemokines, as well as enzymes, glucans, and antibodies, have been established to have multiple binding sites on the same macromolecule with appropriate complementary structures in biological systems. The properties of cytokine pleiotropy and redundancy, which are determined by the nature of cytokine networks, determine different functional effects, i.e. cytokines can have more than one effect on the same cell. The same pattern has been found when studying the effects of interferons. There is ample evidence that the presence of several protein allosteric sites motivates the design of allosteric modulators of protein activity with their potentially higher specificity and lower toxicity than conventional orthosteric compounds. That is to say that any macromolecule has a potential probabilistic set of mechanisms of action. The use of macromolecules as drugs can trigger one or another specific mechanism of their action from the many potentially existing ones. Because of this, high-molecular-weight drugs, unlike low-molecular-weight pharmaceutical compounds, should have apparently their own characteristics when passing through regulatory organs.

Key words: macromolecules, cytokine, immune response, mechanism of action.

For reference: Nesterenko V.G. The uncertainty principle in biology and medicine. Farmatsiya, 2020; 69 (6): 5–7. <https://doi.org/10/29296/25419218-2020-06-01>

Активное всестороннее исследование разнообразных макромолекул, проводимое в последние два десятилетия, послужило основой для появления макромолекулярных лекарственных средств, включая новые классы биологических лекарственных средств на основе биомакромолекул, которые приобретают все

большее распространение в клинической практике. В 2017 г., согласно данным отчета Института IQVIA, доля биофармацевтических препаратов среди всех рецептурных назначений в США была оценена в 2%, но в стоимостном выражении она составила 37% общих расходов на лекарства [1–3].

Почему макромолекулы отличаются от малых молекул по своему воздействию на макроорганизм, и почему, в силу этого, высокомолекулярные лекарственные средства, по-видимому, должны иметь свои особенности при прохождении через регуляторные органы? Наличие множества сайтов связывания на одной и той же макромолекуле с соответствующими комплементарными структурами в биологических системах хорошо установлено. Это было показано для цитокинов (включая интерфероны, хемокины), ферментов, глюкозидов, а также антител. Домены Fab антител содержат переменные (включая CDR-области) и константные домены. Переменные V-домены, которые определяют комплементарность, в основном отвечают за специфичность и сродство к антигенным эпитопам, а Fc-домены взаимодействуют с FcR-рецепторами, которые расположены на клеточной мембране и играют решающую роль в реализации гуморальных и клеточных защитных иммунных эффектов [4–11, 27–29].

В настоящее время цитокины подразделяются на 9 основных семейств [12]. Существует >100 цитокинов, имеющих общие рецепторные компоненты и пути передачи сигналов и создающие сложные сети. Ответы на цитокины опосредуются связыванием их со специфическими рецепторами, экспрессируемыми на клетках-мишенях, которые, в свою очередь, запускают сигнальные каскады, что в конечном итоге приводит к сложным транскрипционным генным и клеточным реакциям [13]. Хорошо известны две особенности цитокинов – плеiotропия (способность одного цитокина вызывать широкий спектр функциональных реакций) и избыточность (способность многих различных цитокинов влиять на перекрывающиеся функции). Свойства плеiotропии и избыточности проистекают из вырожденной природы цитокиновых сетей. Один цитокин может использовать более одного рецепторного комплекса для активации различных наборов янус-киназ (JAK) и факторов транскрипции, называемых STAT (преобразователь сигнала и активатор транскрипции) – вместе составляющие JAK-STAT сигнальные пути, что приводит к различным функциональным эффектам. Цитокины также могут оказывать более одного воздействия на одну и ту же клетку [14]. Та же закономерность выявляется при изучении воздействия интерферонов. Хорошо известно, что интерфероны типа I индуцируют около 300 ISG (генов, стимулируемых интерфероном). Обнаружено, что из этих 300 (ISGs) генов 51 способствуют защите хозяина, в то время как другие гены способствуют воспалению, переда-

че сигналов, транскрипции и иммуномодуляции, помимо других видов деятельности [15–20].

Существует большое количество данных, подтверждающих наличие аллостерической регуляции активности ферментов, то есть присутствие нескольких аллостерических сайтов в белках мотивирует разработку аллостерических лекарственных модуляторов активности белка с потенциально более высокой специфичностью и меньшей токсичностью, чем у традиционных ортостерических соединений [21]. Поиск аллостерического контроля активности любого белка начинается с идентификации и характеристики аллостерических сайтов [22–26]. Это позволяет сформулировать принцип неопределенности в действиях макромолекул, а именно: существует потенциальное вероятностное множество механизмов действия любой макромолекулы. При этом, реализуясь с помощью одного конкретного механизма, потенциальная вероятность превращается в реальность. Взаимодействие каждого такого сайта макромолекулы (антитела, цитокины, ферменты, β-глюкозиды и др.) с комплементарной ему структурой индуцирует (вызывает) специфический конкретный каскад последующих событий, отобранных эволюцией и закрепленных генетически.

Поскольку на одной макромолекуле находится несколько потенциальных сайтов связывания, то принципиально существует потенциальное множество таких виртуальных каскадов, которые, запущенные в данный соответствующий момент времени, реализуются в виде единственного конкретного. Это свойство появилось на ранних стадиях существования живых систем как естественным образом отобранным, генетически закрепленным в ходе эволюции, передающееся по наследству и позволяющее с большей вероятностью выживать и размножаться во времени и пространстве. В свете вышеприведенной концепции поиск конкретного и одновременно единственного механизма действия макромолекулы представляется в корне неверным и методологически неправильным упрощением, не соответствующим реалиям биологического мира.

Применение принципа неопределенности к механизму действия макромолекул в медицине позволяет утверждать, что использование макромолекул в качестве лекарственных препаратов может запускать тот или иной конкретный механизм их действия из имеющегося множества потенциально существующих. Иными словами, искать единственный механизм действия лекарства-макромолекулы бессмысленно. Вышесказанное никоим образом не отменяет необходимости изучения всех

возможных механизмов действия каждой макромолекулы-лекарства. При этом в данный конкретный момент реализуется только один из потенциально возможных механизмов действия.

Однако в настоящее время все фармацевтические регуляторные учреждения в мире, включая лидирующие международные и национальные организации, такие как Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA), Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ), национальные министерства здравоохранения и агентства по лекарственным средствам Китая, Канады, Индии, России, Японии и других стран, в целом по-прежнему применяют одни и те же унифицированные нормативные подходы и требования к регистрации новых оригинальных лекарственных средств без какого-либо различия между низкомолекулярными фармацевтическими субстанциями и макромолекулярными лекарственными средствами.

Заключение

Итак, показано, что регуляторные подходы и требования к регистрации макромолекул в качестве лекарств должны иметь свою специфику и несколько отличаться от таковых, применяемых при регистрации малых молекул в качестве лекарств. При этом на первый план должны быть поставлены, как главные, безопасность и эффективность.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The author declare no conflict of interest

Литература/References

- Roy A. Biologic medicines: the biggest driver of rising drug prices. Commentary from Forbes' Policy Editor. Forbes. Mar 8, 2019. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.forbes.com/sites/theapothecary/2019/03/08/biologic-medicines-the-biggest-driver-of-rising-drug-prices/#68802fb18b00> (circulation date 25.08.2020)
- Medicine use and spending in the U.S. A review of 2017 and Outlook to 2022. The IQVIA Institute Report. Apr 19, 2018. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/medicine-use-and-spending-in-the-us-review-of-2017-outlook-to-2022> (circulation date 25.08.2020)
- Wang H. Small vs Big: Understanding the Differences between Small Molecule Drugs and Biologic Drugs. IMMpress Magazine. August 19, 2019. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.immpressmagazine.com/small-vs-big-understanding-the-differences-between-small-molecule-drugs-and-biologic-drugs/> (circulation date 25.08.2020)
- Zhao J., Nussinov R., Ma B. Antigen binding allosterically promotes Fc receptor recognition. MABS. 2019; 11 (1): 58–74.

- Jay J.W., Bray B., Yaozhi Qi.Y. et al. IgG Antibody 3D Structures and Dynamics. Antibodies. 2018; 7: 18.
- Yang D., Kroe-Barrett R., Sing S. et al. IgG cooperativity – Is there allostery? Implications for antibody functions and therapeutic antibody. MABS. 2017; 9 (8): 1231–52.
- Zhang X., Zhang L., Tong H. et al. 3D structural fluctuation of IgG1 antibody revealed by individual particle electron tomography. Sci. Rep.-UK. 2015; 5: 9803.
- Wang T.T., Ravetch J.V. Functional diversification of IgGs through Fc glycosylation. J. Clin. Invest. 2019; 129 (9): 3492–8.
- Kiyoshi M., Tsumoto K., Ishi-Watabe A., Caaveiro J.M.M. Glycosylation of IgG-Fc: a molecular perspective. Int. Immunol. 2017; 29 (7): 311–7.
- Buck P.M., Kumar S., Singh S.K. Consequences of glycan truncation on Fc structural integrity. MABS. 2013; 5 (6): 904–16.
- Nesspor T.C., Raju T.S., Chin C.N. et al. Avidity confers FcγR binding and immune effector function to aglycosylated immunoglobulin G1. J. Mol. Recognit. 2012; 25 (3): 147–54.
- Morel P.A., Lee R.E.C., Faeder J.R. Demystifying the cytokine network: Mathematical models point the way. Cytokine. 2017; 98: 115–23.
- Moraga I., Spangler J., Mendoza J.L., Garcia K.Ch. Multifarious Determinants of Cytokine Receptor Signaling Specificity. Adv. Immunol. 2014; 121: 1–39. DOI: 10.1016/B978-0-12-800100-4-00001-5
- Vachelli E., Galuzzi L., Eggermont A. et al. Trial Watch. Immunostimulatory Cytokines. Oncoimmunology. 2012; 1 (4): 493–506.
- Lee A.J., Ashkar A.A. The Dual Nature of Type I and Type II Interferons. Review. Frontiers in Immunology. 2018; 9 (2061): 10. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02061
- Schreiber G. The molecular basis for differential type I interferon signaling. J. Biol. Chem. 2017; 292 (18): 7285–94.
- Li H., Sharma N., General I.J. et al. Dynamic modulation of binding affinity as mechanism for regulating interferon signaling. J. Mol. Biol. 2017; 429 (16): 2571–89.
- Chuartzman S.G., Nevo R., Waichman S. et al. Binding of interferon reduces the force of unfolding for interferon receptor 1. PLoS One. 2017; 12 (4): e0175413. DOI: 10.1371/journal.pone.0175413
- Li Z., Strunk J.J., Lamken P. et al. The EM structure of a type I interferon-receptor complex reveals a novel mechanism for cytokine signaling. J. Mol. Biol. 2008; 377 (3): 715–24.
- Jaks E., Gavutis M., Uze G. et al. Differential receptor subunit affinities of type I interferons govern differential signal activation. J. Mol. Biol. 2007; 366: 525–39.
- Guarnera E., Berezovsky I.N. Allosteric sites: remote control in regulation of protein activity. Curr. Opin. Struct. Biol. 2016; 37: 1–8.
- Nussinov R., Ma B., Tsai C.J. Multiple conformational selection and induced fit events take place in allosteric propagation. Biophys. Chem. 2014; 186: 22–30.
- Csermely P., Palotai R., Nussinov R. Induced fit, conformational selection and independent dynamic segments: an extended view of binding events. Trends in biochemical sciences. 2010; 35 (10): 539–46.
- Del Sol A., Tsai C.J., Ma B., Nussinov R. The origin of allosteric functional modulation: multiple pre-existing pathways. Structure. 2009; 17 (8): 1042–50.
- Henzler-Wildman K.F., Thai V., Lei M. et al. Intrinsic motions along enzymatic reaction trajectory. Nature. 2007; 450 (7171): 838–44.
- Bahar I., Chennubhotla Ch., Tobi D. Intrinsic enzyme dynamics in the unbound state and relation to allosteric regulation. Curr. Opin. Struct. Biol. 2007; 17 (6): 633–40.
- Varki A. Biological roles of glycans. Glycobiology. 2017; 27 (1): 3–49.
- Springer S.A., Ganeuz P. Glycomics: revealing the dynamic ecology and evolution of sugar molecules. J. Proteomics. 2016; 135: 90–100.
- Legentil L., Paris F., Ballet C. et al. Molecular Interactions of β-(1-3)-Glucans with Their Receptors. Molecules. 2015; 20: 9745–66. DOI: 10.3390/molecules20069754

Поступила 18 августа 2020 г.

Received 18 August 2020

Принята к публикации 2 сентября 2020 г.

Accepted 2 September 2020