



УДК 612.015(075.8)+577.1(075.8)

## КОНЦЕПЦІЯ СИСТЕМАТИЗАЦІЇ ЧИННИКІВ, ЩО ФОРМУЮТЬ ФІЗИЧНІ ТА ХІМІЧНІ СКЛАДОВІ ЮКСТАРЕАКЦІЙНОГО ГОМЕОСТАЗУ ЕНЗИМІВ

**Торохтін О.М., \*Різак Г.В.**

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра біохімії, фармакології, фізичних методів лікування з курсом аналітичної медицини,*

*\* хімічний факультет, кафедра органічної хімії, м. Ужгород*

### Вступ

Фізіологічна активність клітин як елементарних гісто-функціональних складових організму заснована на каталітичних ферментконтрольованих реакціях. Аналізуючи складові функціональної спроможності ферментних структур, слід визнати, що реалізація їх повноцінної активності залежить від ступеня сприйнятливості субстрата активним сайтом. Виходячи із зазначеного, важливим є вивчення та дослідження таких чинників, які своїми впливами здатні змінювати загальну просторову структуру ензимів (а відтак і видозмінювати активний сайт – функціонально центральну каталітичну складову, що, власне, і реалізує каталітичну функцію). Змінна активність ензимів в остаточному варіанті проявлятиме себе як «керування» інтенсивністю певного енергозабезпечуючого-метаболічно-синтетичного процесів, сукупність яких, власне, і визначає «здоров'я», як біо-соціальну категорію. Загальноприйнятим критерієм оцінки каталітичної активності ензимів є швидкість перебігу реакції (фактично обсяг виконаної каталітичної роботи за одиницю часу). Моментальна спроможність (моментальна швидкість реакції описується законом Міхаеліса-Ментен (Michaelis-Menten), реципрокним варіантом графічного представлення котрого є графік Лайнвівера-Бюрка (Lineweaver-Burk). Саме останній (графік Лайнвівера-Бюрка, котрий інтерпретує залежність швидкості від концентрації, а в умовах модифікації дослідження відображає також і вплив суміжних чинників: блокуючих елементів/факторів, а також температури, рН, електростатичного потенціалу на молекулах-учасниках реакції та інших факторах-чинниках середовища) дозволяє визначати максимальну швидкість (максимальнодосяжну в конкретних реакційних умовах) та виявляти

особливості взаємодії ензима із субстратом та виявляти особливості типу інгібування (конкурентний [competitive], неконкурентний [uncompetitive], позаконкурентний [non-competitive] та змішані [mixed] типи). Саме оцінка та особливості інгібування ензимів є основою корекції каталітичної спроможності у випадку необхідності відновлювально-терапевтичних заходів.

Особливою обставиною визначення каталітичної активності (а відповідно і висновком про ферментативну активність) є те, що емпіричні показники визначаються в умовах досліду 'in vitro' – лабораторно, у той час, коли реальні реакції відбуваються в умовах середовища клітин/тканин – 'in vivo'. Цю обставину слід обов'язково приймати до уваги, позаяк виключно юкстарекційне середовище-окіл реакції визначає реальну активність [1, 2], що є вельмиважливим при з'ясуванні та встановленні не тільки діагнозу, але і спрямованості та сили необхідного терапевтичного впливу лікувально-відновлювальних чинників.

Взагалі, можна було б обмежитись узагальненим визначенням патології як сукупності явищ-порушень на рівні ферментативних дисфункцій, однак встановлено, що і функціональна активність рецепторних структур, які описуються системою «ліганд-рецептор» аналогічні зв'язуючій властивості (лігуючій здатності/спроможності) ензимів. Саме рецептори у такий самий спосіб здатні зв'язуватися із лігандом, як це спостерігається у комплексах «субстрат-ензим», а відтак корекція функціонування рецепторів може розглядатись як засіб керування – лікування, що широко використовується в практичній медицині як терапевтичні заходи, що власне і являє собою регуляцію функціонування різних органів та тканин.



Отже, узагальнимо: усі лікувальні чинники (у той чи інший спосіб) здатні певним чином змінювати активність ензимів, або реакційну здатність рецепторів, а отже можуть розглядатись як засоби, які слід залучати до терапевтичних впливів, а метрично-емпірична оцінка величини їх функціональної спроможності впливати на стан зазначених структур є метричним базисом при розв'язуванні задач «керуваного лікування».

Відповідно до викладеного прозоро формується мета дослідження.

### **Мета дослідження**

Обґрунтувати (концепцію) систематизації чинників, що формують фізичні та хімічні складові юкстарекційного гомеостазу ензимів; узагальнити властивості ензимів/рецепторів задля їх представлення адекватною математичною формою/моделлю, придатною для подальших прикладних розрахунків із використанням математичного апарату.

### **Матеріали і методи**

Дані щодо фаз каталітичного процесу в біологічних системах; виокремлені складові чинників, які узагальнено можуть бути представлені параметрами комплексних чисел, що об'єктивно, метрично чітко здатні відображати реакції перетворення в біологічних системах.

### **Результати досліджень**

Розгорнуто розглядаючи усі аспекти моделювання порядку формування реакцій відповіді рецепторів/ензимів на вплив лігандів та фізичних агентів, зазначимо, що реакції субстрату з ензимами, як і лігандів з рецепторами – відбувається в конкретних умовах середовища (юкстарекційних – локальних, щодо формування просторових конформацій протеїнів взагалі і конкретних активних каталітично-рецепторних сайтів зокрема). Ці юкстарекційні умови (умови середовища довкола місця реакції), що характеризуються локальними показниками середовища, де перебігають відповідні реакційні перетворення, і формуються інтегративними складовими відповідних тканин та відображаються відповідними емпіричними параметрами, що варіюють у доволі значних (з точки зору гомеостатичних показників) межах. Відтак, при розв'язанні задачі “керування” станом, слід приймати до уваги їх кон-

кретні (юкстарекційні) значення. Ось чому, актуальним є узагальнення та виокремлення ‘юкстарекційного’ околу/середовища, яке, власне, саме формується довколо ‘відповідальних’ рецепторних зон. Поза усякими сумнівами, слід визнати складність як визначення (контролювання параметрів довкола юкстарекційного середовища, так само, як і встановлювати необхідні оптимальні характеристик локальних впливів, здатних змінювати параметри саме у цьому околі і саме конкретно визначеного ензима/рецептора. Однак, на сьогодні важливим є хоча б саме усвідомлення необхідності прийняття наявності таких локальних умов, що вже для первинного наближення при розв'язуванні задачі керування дасть належні вектори тенденції, та визначить ймовірні джерела похибок. Подальше, поступове уточнення та формулювання умов задачі конкретної моделі дозволить збільшувати точність її розв'язання, навіть переводячи її у клас задач реального масштабу часу цих подій.

Активність ферментів (яка визначається кількістю ензима в середовищі [E], і молекул субстрата [S], що перетворюються [трансформуються] в продукт [P] в результаті конкретної ензиматичної реакції) залежить від швидкості перебігу цієї реакції (виражається кількістю молей [моль] речовини субстрата, що вступає в реакцію за одиницю часу [сек]). Саме так визначається активність ензима Міжнародним Союзом Біохімії та Молекулярної біології (The International Union of Biochemistry and Molecular Biology [IUBMB], який був заснований в 1955 році – спочатку як Міжнародний біохімічний союз (з Комісією з ферментів [Enzyme Commission of IUB]).

Взагалі ферментативна реакція, іншими словами – реакція біологічної каталізації, являє собою логічно взаємопов'язану трійку процесів/фаз, які один за одним, послідовно відбуваються – перетворюючи субстрат в продукт, і які прийнято означати комплексом ‘субстрат-ензим-продукт’. Такий висновок випливає із аналізу власне процесу каталізації. Саме чітке розмежування фаз каталітичного процесу відкриває його складові, що власне і пояснюють каталіз як циклічний процес. Виходячи із такої аксіоматичної позиції, слід визнати, що фазами каталітичного процесу є певні нерозривно взаємопов'язані процеси, які метрично можуть бути охарактеризовані:

- швидкістю зв'язування субстрата ензимом (швидкість утворення/лігування субстратом ензиму з утворенням [ES]-комплекса);
- швидкістю власне реакції, прискореної каталітичним компонентом – в нашому випадку ензимом, в якій конкретний фермент відіграє ключову каталітичну роль – певним, специфічним для кожної реакції, чином, зменшуючи обсяг енергії, необхідної для активації субстрата;
- швидкістю вивільнення ензима від продукта, що утворився (відторгнення продукта реакції в юкстарекційне середовище із вивільненням сполуки самого ензима від залишків/учасників реакційного процесу);
- [остання фаза імовірно] швидкість репарації ензима, яка триває доки не закінчиться період реактивації/підготовки ензима до наступного циклу каталітичного процесу.

Власне цей, останній етап можна розглядати і як частину першого етапу / фази (або ж як фрагмент останнього етапу). Слід

одразу визнати, що певні складові реакції є формально похідними, тобто такими, які молекула ензима набуває в процесі каталітичного перетворення субстрату у продукт і які формуються юкстарекційними складовими, так само, як вони знаходяться і в залежності від зовнішніх чинників, здатних переформувати просторову конформацію протеїнової (апоферментної частини ензиму), змінюючи певні його каталітичні властивості. «Перекладаючи» зазначений біологічний процес на математичну мову, зробимо пояснення: один із параметрів є реальною величиною [Re] і такою величиною є кількість ензиму [яку можна виразити в кількості молей речовини-ензиму], решта показників є уявними [Im], тобто такими, що існують віртуально, в період, коли власне ензим зв'язується із субстратом, та в процесі подальшого перетворення субстрату у відповідний продукт.

Якщо узагальнити викладене у вигляді схеми, то зобразити такий взаємозв'язок реальних та уявних компонентів каталітичних реакції можливо таким чином:

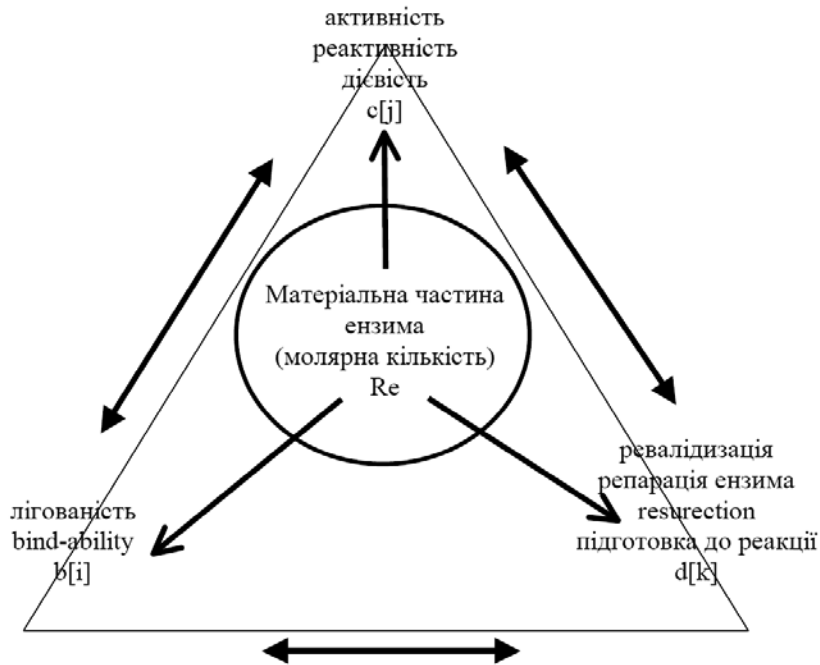


Рис. 1. Схема взаємозв'язку реального (матеріального) параметра характеристики ензиму до похідних уявних складових функціонального стану.

На схемі: центральна частина – власне незмінна 'константна' частина (у функціональному розумінні) характеристика – і такою характеристикою є матеріальна емпірична кількість ензиму, що має уявні похідні (змінні,

функціональні, залежні від юкстарекційних умов середовища, в якому відбувається каталітичний процес), а саме: лігваність (швидкість/здатність ензиму вступати у зв'язок із субстратом, до певної міри вона відображає і



афінність/конгруентність молекули субстрату до відповідного активного сайту ензима (bind-ability); активність/реактивність/дієвість – власне швидкість та хімічна можливість перетворення субстрату в продукт (ізольовано виокремлена частина нині вживаного поняття активність); ревалідація/репарація ензима (власне продуктивність), що проявляється швидкістю відокремлення продукту від ензиму та супутнім внутрішнім процесом – відновленням активності ензиму.

Найважливішим наслідком викладеного слід зазначити те, що комплекс таких характеристик, або ж активність (функціонального стану) ензиму, як і його похідні складові – можуть бути подані як кватерніон (або, іншими словами, як гіперкомплексне число), а саме: моментальна метрична характеристика ензиму  $[E_z]$ , подана як гіперкомплексне число  $[-\text{quaternion}]$ , матиме вигляд:

$$[E_z] = a + b[i] + c[j] + d[k]$$

в якому:

$a$  – реальна частина  $[\text{Re}]$ , (виражена в молях, або інших одиницях виміру кількості ензиму, як хімічної речовини);

$b[i]$  – ‘i’ уявна частина [або –  $\text{Im}_i$ ], в якій  $[i]$  власне уявна частина (уявний вектор) – репрезентує “селективну” здатність ензиму; ‘b’ – коефіцієнт, що відображає емпіричну його величину;

$c[j]$  – ‘j’ уявна частина [або –  $\text{Im}_j$ ], в якій  $[j]$  уявний вектор – репрезентує активність ензиму, а ‘c’ – коефіцієнт, що відображає емпіричне його значення;

$d[k]$  – ‘k’ уявна частина [або –  $\text{Im}_k$ ], в якій  $[k]$  уявний вектор – репрезентує продуктивність ензиму, а ‘d’ – коефіцієнт, що відображає емпіричне його значення.

Саме така математична форма представлення ензиму дозволяє одним (!) числом  $[E_z] = a + b[i] + c[j] + d[k]$  – відображати не тільки матеріальну кількість ензиму [яка являє собою фактично кількість молекул (молей) ензиму в конкретному середовищі], але і відображати його моментальні функціональні характеристики: ‘селективність’, ‘активність’ та ‘продуктивність’, які можуть змінюватись залежно від юкстарекційних умов, параметри яких є лабільні величини, а конкретний ензим проявляє свої каталітичні властивості залежно від їх емпіричних значень [1].

Представлення ензиму у такий спосіб дозволяє розмежовувати як стан, так і чинники, що впливають на структуру ензиму, надаючи чіткий аналітичний інструмент для динамічної оцінки не тільки стану ензиму, але і структуральної оцінки зовнішніх агентів-складових, котрі визначають ці властивості ензиму своїми впливами. Останнє дає також усі підстави для формування концепції систематизації елементарних складових чинників, які:

- впливають на уявну складову ‘i’;
- впливають на уявну складову ‘j’;
- впливають на уявну складову ‘k’.

Одразу зауважимо, що математичним операціям, які здійснюються за участі уявних складових, притаманні певні вельми цікаві властивості, що повністю можуть бути інтерпретовані в біологічно-каталітичному сенсі. Зокрема, послідовний добуток елементів першого  $[i]$  на другий  $[j]$  своїм результатом має третій компонент  $[k]$ , що є ознакою стимулюючого ефекту реакції, так само, як і добуток наступного  $[j]$  на попередній  $[i]$  – має за результат третій компонент  $[-k]$  (але із знаком мінус!, що відображає зворотне пригнічення реакції). Якщо вважати, що усі компоненти  $[i]$ ,  $[j]$  та  $[k]$  розміщені по колу, то така закономірність розповсюджується на усі елементи, і, що найбільш важливо, піднесення будь-якого компонента до квадрату (у другий ступінь) переводить результат із уявних чисел у реальні – об’єднуючи усю систему як гіперкомплексне число.

Задекларуємо тезу: – первинною визначальною ланкою, яка сприймає сигнал або фактично бере безпосередню участь в реакційному процесі, є активний сайт ензиму/рецептора (що являє собою певний фрагмент протеїна) – є визначальною у сенсі структури, і ця частина відповідає за реальні/матеріальні параметри ензиму, а властивості, які вона (ця частина) набуває в процесів впливу юкстарекційних чинників, є уявними/похідними властивостями. Протеїн, як основна функціональна одиниця клітин/тканин організму, формує просторову конформацію молекули білка ензиму/рецептора і визначає остаточну функціональну його здатність та властивості. Останнє виступає засновком пошуку ефективних засобів впливу на просторову конформацію протеїнів. Такі чинники являтимуть собою засоби налагодження функціональних взаємовідносин усіх скла-



дових організму у випадку їх функціональної дискоординатії. Важливо завжди мати на увазі, що конформаційні зміни структури білка зумовлюють певну зміну і функціональної здатності активного сайту. Розглядаючи вплив субстрата/ліганда на активний сайт, як 'збурення' стану молекули протеїну-рецептора/ензима, яке переводить білок у певний функціональний стан, слід здійснювати пошук чинників-агентів, що здатні нормалізувати їх функціональну здатність виводячи їх із дисфункціонального стану.

Концептуальність систематизації чинників передбачає виокремлення критеріальних ознак, які дозволяють відносити фактор до певної категорії, а відтак комплектувати корекційно-терапевтичний вплив, виходячи із складових агентів, формуючи необхідне співвідношення як за складом, інтенсивністю, так і за локалізацією.

Систематизація засобів впливу фізичних чинників на організм (слід розуміти на рецепторні структури) здійснюватимемо у відповідності до елементарних складових, які їх формують, а саме:

- чинники/фактори, які впливають/формують концентраційний градієнт субстрату в конкретному околі (юкстарекційному) середовищі конкретного ензиму (транспорт/доставка), субстрату та (елімінація) продукту (позаяк певна частина реакцій регулюється саме концентраційними складовими – механізмами прямого та зворотного 'feedback loop' ефекту та транспортно-елімінаційними складовими, так само, як і наявністю субстратів/продуктів сторонніх [не табельних] локальних метаболічних реакцій);
- чинники, що змінюють швидкість осциляторних коливань молекул ('jiggling' за виразним порівнянням Richard Feynman) юкстарекційного середовища (зумовленого щонайменше температурою середовища, величиною та податливістю до руху молекул, які власне і складають/наповнюють це середовище);
- чинники, що впливають/формують концентрацію водневих йонів в юкстарекційному середовищі (рН в околі реакції);
- чинники, які впливають/змінюють енергетичний стан молекул юкстарекційного середовища (рівень активності молекул субстрату);

- чинники, що впливають/змінюють електростатичний заряд/потенціал (локальні вихрові струми та електромагнітне поле) юкстарекційного середовища;
- чинники, що визначають/впливають/змінюють осмотичний тиск та в'язкість розчинника (дисоціанта/солвента) юкстарекційного середовища;
- інші складові чинники, здатні змінювати окіл реакції.

Зазначена система відображення функціонального стану ензиму дозволяє здійснювати прогностичні розрахунки та визначати необхідні напрямки впливу оптимізуючи (максимізуючи позитивні складові результату та мінімізуючі несприятливі тенденції розвитку функціональної спроможності біологічної системи).

### Висновки

Концептуальність систематизації полягає в прийнятті критеріальних принципів/ознак, що мають бути покладені в основу оцінки функціональної активності ензиму, завдяки чому моделювання необхідних змін у юкстарекційному (локальному) середовищі призводитиме до впливу, що носитиме "керуючий" характер щодо результатів реакційного процесу. Таке "керування" може бути здійснене, як варіацією агентного складу чинника (чинників), дозою/інтенсивністю та тривалістю/періодичністю їх впливу, так само як і локалізацією терапевтично-коригуючого впливу, що в остаточному варіанті оптимізує функціонування ураженої системи, реалізуючи етіо-патогенетично спрямовані впливи, обмежуючи, тим самим, як сторонні, так і побічні реакції, як самих чинників, так і небажані реакції організму взагалі.

Для об'єктивізації множини біологічних реакцій, що виникають в організмі під впливом терапевтичних агентів запропонована комп'ютерна програма Medical-TORA [Tologic Objects Research Analyse], котра дозволяє у реальному часовому інтервалі відслідковувати не тільки загальні реакції організму, але і елементарні юкстарекційні (локальні) зміни, що власне слід розцінювати як засіб оцінки "керуваного" лікування та моніторингування (квасімоніторингування) динаміки стану, а відтак, і засобом контролю, здійснюваного впливу на організм. Таке віртуальне моделювання дозволяє, в перспективі, розробляти системи для перманентного спостереження за біологічним об'єктом.



**Резюме.** Ензими, які використовуються як діагностичні елементи в постановці діагнозу та виступають критеріальними елементами у визначенні особливостей лікування, відображають тільки одну функцію ензиму (активність), що є перешкодою проведення розрахунку реальних каталітичних властивостей. Використання гіперкомплексних чисел – кватерніонів – розв'язує низку проблемних положень, дозволяючи багатопланово відображати принципово важливі синхронні властивості ензимів у каталітичному процесі.

**Ключові слова:** фізичні та хімічні фактори в комплексному лікуванні, гіперкомплексні числа, методологія керованого лікування.

### **Systematization conception of physical and chemical factors forming the enzymes juxtareaction homeostasis**

*Torokhtin A.M., Rizak G.V.*

**Summary.** Enzymes are used mostly as diagnostic elements in diagnosis determination and as the criteria units in specificity treatment determination – but they depict only one enzyme function (its activity), that is an obstacle in real catalytic properties calculation. Hypercomplex number – quaternions – help to solve some problems in this field, making possible simultaneous depiction of important multiplane properties of enzymes in catalytic process.

**Key words:** physical and chemical agents in complex treatment, hypercomplex numbers, govern treatment methodology.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Торохтін А.М. Аналитическая медицина (инициация курса). – Ужгород: Полиграфцентр «Лири», 2017. – 344 с.
2. Торохтін О.М. Юкстарекційний окіл – локальні ділянки середовища протікання біохімічних реакцій/ О.М. Торохтін // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини. Збірник праць X Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції (21–22 квітня 2017 року санаторій «Квітка Полонини»). – Ужгород, 2017. – С. 356–358.