

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

СИНАКТНЫ — ФУНКЦИОНАЛЬНО СВЯЗАННЫЕ КОМПЛЕКСЫ ЭНДОГЕННЫХ РЕГУЛЯТОРОВ

И. П. Ашмарин¹, С. В. Королева¹, Н. Ф. Мясоедов²

Регуляция всех физиологических процессов осуществляется сложными комплексами эндогенных соединений (ЭС), действующими в определенной последовательности и в определенных сочетаниях. Моделирование регуляции введением отдельных ЭС приносит лишь частичную информацию. Этим же ограничена эффективность отдельных ЭС и их стабилизированных дериватов, изучаемых и используемых с лечебными целями. Очевидна необходимость расширения и углубления исследований активности разнообразных комплексов ЭС. В качестве условного названия таких комплексов предложен термин синактоны. Целесообразно относить к синактонам лишь сочетания ЭС (и их стабилизированных дериватов), но не разнообразных фармакологически активных веществ, далеких по составу и структуре от эндогенных регуляторов животного организма. Рассмотрены примеры наиболее перспективных в медицинском аспекте синактонов, представляющих либо смеси ЭС, либо ковалентно связанные ЭС. Обсуждаются методические трудности таких исследований, особенно с учетом различных путей введения синактонов, проблем преодоления гематоэнцефалического барьера.

Ключевые слова: синактоны, регуляторные пептиды, эндогенные соединения, физиологический эффект, гормоны, медиаторы

Очевидными являются общие суждения о том, что регуляция всех физиологических процессов осуществляется сложными комплексами эндогенных регуляторных соединений (медиаторов, пептидов, гормонов и т.п.). Постоянным следствием всех экспериментов по поискам ведущего эндогенного соединения (ЭС), регулирующего тот или иной процесс, является открытие большого комплекса ЭС, действующих в определенной последовательности и взаимодействии. Такие комплексы мы будем далее называть синактонами³, не исключая, однако, возможность других обозначений.

В настоящее время, когда описаны многие десятки и сотни медиаторов и гормонов, тысячи пептидных и липидных модуляторов, бесперспективными представляются эксперименты с произвольными комбинациями ЭС. Например, попытка испытать действие всех возможных тройных комбинаций из 25–26 регуляторных пептидов по трем физиологическим эффектам потребует свыше 30 тысяч опытов. Число возможных сочетаний является “астрономическим”. Поэтому особую остроту приобретает задача всесторонне обоснованного выбора состава изучаемых синактонов. Этому может способствовать ряд установленных к на-

стоящему времени данных и закономерностей: 1) выявлены группы ЭС, стимулирующих или подавляющих определенный физиологический процесс; 2) накапливаются данные о преимущественных надмолекулярных, клеточных и тканевых зонах действия ЭС, а также их миграции в организме и оптимальных путях введения извне; 3) существуют созданные природой ковалентно связанные ЭС-препропептиды, способные либо генерировать образование оптимальных сочетаний регуляторных пептидов (РП), либо непосредственно воздействовать на ряд функций; накоплен также начальный опыт создания, изучения и даже медицинского применения “гибридных”, “химерных” ЭС, связанных ковалентно (далее объединенные таким образом соединения мы обозначаем как синактоны-СК); 4) в ряде случаев известна последовательность воздействия ЭС на выход других ЭС (пептид → медиатор, пептид → пептид, гормон → пептид и т.п.); 5) известны основные характеристики сроков полураспада ($\tau_{1/2}$) различных групп ЭС, позволяющие оценить последовательность их эффектов во времени; 6) разработан математический подход для выявления преимущественных корреляций между сочетаниями физиологических эффектов, с одной стороны, и комбинациями ЭС, индуцирующих эти эффекты, с другой стороны [3, 14].

Особо следует отметить методическую сложность и очень высокую стоимость работ по изучению синактонов. Во много раз возрастает необходимое число опытов, в том числе с сочетаниями разных доз разных компонентов. Многократно возрастает объем анализа

¹ Кафедра физиологии человека и животных биологического факультета (зав. — И. П. Ашмарин) Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Москва, 119899, Воробьевы горы.

² Институт молекулярной генетики РАН, Москва, 123182, пл. Курчатова.

³ Авторы будут признательны читателям, которые предложат более удачный термин.

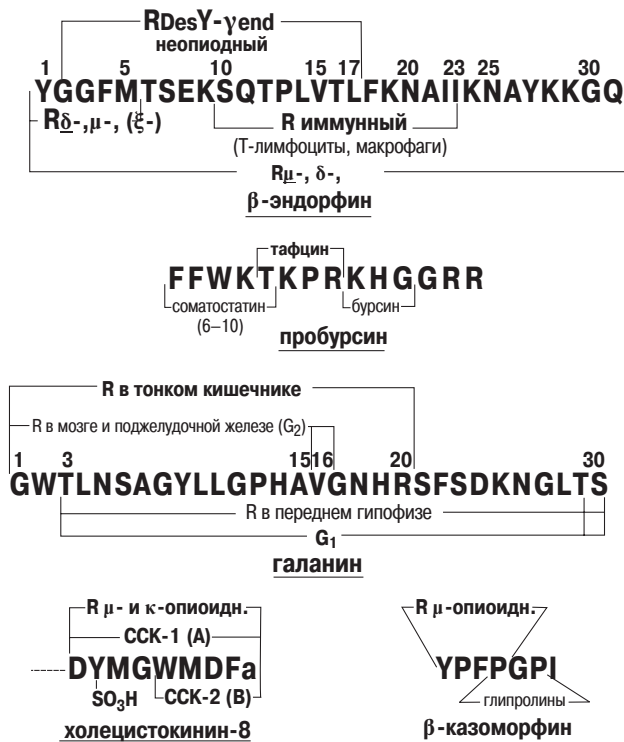


Рис. 1. Примеры природных регуляторных пептидов — РП (потенциальных предшественников других РП) — синактонов, способных взаимодействовать в интактном состоянии с различными рецепторами [4, 5, 7, 8, 12, 16].

механизмов действия. Поэтому понятна немногочисленность соответствующих публикаций на фоне потока сообщений об эффектах отдельных ЭС.

Еще большие трудности возникают, если иметь в виду разработку синактонов, перспективных как лекарственные средства, в особенности содержащих олигопептиды и некоторые нейромедиаторы. Большинство из них, как известно, неустойчиво *in vivo*, $\tau_{1/2}$ редко превосходит 3–15 мин. Использование же их стабилизированных дериватов чревато неизбежными дополнительными эффектами, вносимыми стабилизирующими компонентами. Поэтому большой интерес, как в плане “чистоты” эксперимента, так и перспектив медицинского применения, представляют сравнительно редкие случаи, когда в синактон входят только устойчивые немодифицированные ЭС. Особенно же интересны и перспективны эффекты синактонов (синактонов-СК), в которых дополнительная стабилизация *in vivo* достигается за счет эффектов ковалентного объединения таких РП (и медиаторов), которые лабильны сами по себе, но более устойчивы в форме конъюгата. Наконец, еще интереснее синактоны-СК, в которых один из РП стабилен от природы, и, более того, может повысить стабильность *in vivo* всей конструкции.

В плане создания лекарственных средств, способных воздействовать на ЦНС, интересны также конъюгаты ЭС, в которых одно из ЭС может служить проводником через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Какими представляются, по нашему мнению, конкретные фундаментальные и прикладные направления разработки синактонов-лекарств?

Во-первых, определенный интерес представляет дальнейшее углубленное изучение природных синактонов-СК многообразных препро-, прото-, пропептидов и, вообще, РП, ковалентно объединяющих ряд меньших пептидов-регуляторов. С одной стороны, важно вновь оценить значение сформированных природой определенных сочетаний регуляторов, а с другой стороны, относительно редко уделяется должное внимание биоактивности таких природных синактонов в целом до дальнейшего их процессинга. При этом не учитывается, что такие синактоны-СК подчас медленно расщепляются *in vivo* и, взаимодействуя с разнообразными рецепторами, проявляют эффекты, которые нельзя свести к простой сумме эффектов входящих в них регуляторов. Классическими примерами являются β-эндорфин, пробурсин, холецистокинин, галанин и даже такой малый РП, как β-казоморфин (рис. 1) [4, 5, 7, 8, 12, 16]. Информация, получаемая при изучении природных синактонов-СК, особенно полезна при конструировании неприродных синактонов, предназначенных для лечебных целей.

Во-вторых, поиск синактонов, обладающих заданным спектром физиологических и лечебных свойств, заставляет обращаться к комбинациям ЭС, не идентичных тем, что существуют в препро-, прото- и пропептидах. Простейший путь состоит в применении смесей или параллельном введении не связанных друг с другом достаточно стабильных *in vivo* ЭС. Однако реализация последнего условия, если использовать немодифицированные ЭС, возможна лишь в немногих случаях в силу упоминавшейся выше лабильности большинства ЭС в организме. Трудно, например, рассчитывать на перспективы практического применения совместного введения таких пептидов, как энкефалины с веществом Р, γ-эндорфина с холецистокинином-8, адренортикотропина-4-7 (или 4–10) с веществом Р и т.п. Даже самые успешные опыты такого рода дают важные результаты, которые могут быть реализованы в лекарственном плане лишь после химической модификации ЭС для повышения стабильности или включения в описанные ниже синактоны-СК. Таков, например, значительный лечебный эффект при геморрагическом шоке у белых крыс совместного введения параопиоидного пептида FMRFa и тиролиберина [1]. Все же для ограниченного числа ЭС, сравнительно стабильных от природы, и их сочетаний такой путь возможен, например, для таких, как казоморфин, глипролины и т.п.

В-третьих, особенно перспективным представляется использование синактонов-СК, в которых отобранные таким образом ЭС связаны ковалентно. При этом возможно не только объединение целевых свойств, но и повышение стабильности *in vivo*, особенно если одно из таких ЭС способно защитить пептид от актив-

ности С- или N-концевых протеаз. Примеры таких синактонов-СК приведены на рис. 2 [6, 8, 10, 15].

Особенно показательны синактоны-СК, прошедшие не только стадию всесторонних лабораторных исследований, но и апробированные в клинике. Так, в течение последних 24-х лет изучается в лабораториях, а с 1996 г. получил разнообразное применение в клинике для воздействия на ЦНС гептапептид семакс (МЕНFPGP), в котором С-концевой фрагмент RGP выполняет не только стабилизирующие функции в отношении фрагмента МЕНF (АКТГ₄₋₇), но и является самостоятельным биоактивным РП — глипролином, выщепляемым постепенно *in vivo*. Семакс проявил себя как эффективный компонент в системе лечения ишемических инсультов, в терапии ряда сосудистых расстройств головного мозга, в лечении дистрофии сетчатки глаза, язвы желудка и др. [6]. Интересны также данные об участии в этих эффектах не только фрагментов МЕНF и RGP, но и ряда промежуточных продуктов протеолиза: ЕНFPGP, НFPGP, FPGP и дипептидов PG и GP [3, 6]. Другой синактон-СК — селанк (КТКРРPGP), также прошедший всесторонние лабораторные исследования и уже апробированный в клинических исследованиях (III фаза), зарекомендовал себя как анксиолитик [15]. Кроме того, в лабораторных опытах выявлена противоязвенная активность селанка, и можно ожидать, исходя из давно известных иммуностимулирующих свойств тафтцина, наличия иммуноактивности. Наконец, по пути создания синактонов-СК пошли и некоторые исследователи, преследующие цель создания высокоэффективных болеутоляющих препаратов [10]. Созданный ими “химерный” (по принятой авторами терминологии) пептид представляет собой сочетание частично перекрывающихся триггерных последовательностей эндоморфина-2 и вещества Р — YPFFGLMa. Преимущество его, кроме значительной и длительной анальгетической активности, состоит в снижении феномена привыкания и обусловлено, по-видимому, воздействием эндоморфинового и SP-компонентов на разные звенья механизма восприятия боли. Следует также отметить вероятную роль остатка пролина в стабилизации всей структуры к действию С-концевых протеаз.

Важное значение в подборе таких сочетаний имеет применение математической модели для выбора оптимальных комбинаций РП, проявляющих заданный комплекс эффектов, основанной на векторном анализе многомерного распределения в пространстве анализируемых функций большого числа функционально связанных ЭС [2, 14].

Потенциал синактонов-СК распространяется и на проблему преодоления гематоэнцефалического барьера, а также на реализацию наиболее практичных способов введения синактонов. Как установлено классическими работами группы А. J. Kastin, ГЭБ весьма избирателен к разным РП [13]. Кроме общего преимущества для прохождения ГЭБ у РП с высоким

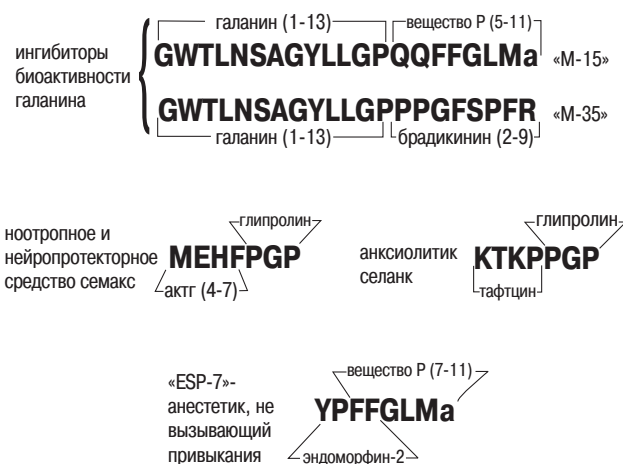


Рис. 2. Примеры неприродных синактонов-СК [6, 8, 10, 15].

содержанием гидрофобных аминокислот установлен даже специализированный транспорт некоторых РП (MIF, DSIP и др.). Поэтому при конструировании синактонов-СК, предназначенных для воздействия на ЦНС, заслуживает особого внимания включение указанных категорий РП. Можно полагать, что нейроактивность упомянутых выше семакса и синактона связана с некоторым влиянием на прохождение через ГЭБ фрагмента RGP, обладающего определенной гидрофобностью. Наконец, начаты исследования конъюгатов РП (VIP и его фрагменты) и стеарилов, являющихся эффективными проводниками через ГЭБ [11]. Это открывает перспективу создания конъюгатов РП с гормонами липидной природы, которые могут быть и новыми функциональными компонентами синактонов-СК и проводниками через ГЭБ.

Использование таких особенно практичных способов введения синактонов, как интраназальный, также может обеспечиваться включением определенных РП. Ярким примером служит установленная I. Gozes и сотр. эффективность фемтомольных доз нейропротекторного пептида ADNF при интраназальном введении [11].

Таким образом, важными условиями дальнейших успехов в создании комплексов ЭС-синактонов, эффективных в качестве лечебных средств, представляются: 1) выбор оптимальных сочетаний ЭС на основе охарактеризованных выше подходов (в том числе математического моделирования регуляторных систем); 2) углубленное изучение долговременных эффектов препропептидов и продуктов их протеолиза, предшествующих образованию конечных РП; 3) синтез и изучение синактонов-СК — ковалентных конъюгатов РП и других ЭС. Это не исключает, разумеется, изучение синактонов, являющихся простыми смесями ЭС, характеризующихся относительно высокой устойчивостью *in vivo*, а также химически стабилизированных ЭС с учетом возможных новых свойств, вносимых при модификации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Н. Гончаренко, А. Г. Платонов, Я. В. Крушинская и др., *Вестн. моск. университета., Сер. 16, Биология, № 4*, 3 – 5 (1997).
2. С. В. Королева, И. П. Ашмарин, *Рос. физиол. ж.*, **91**(1), 3 – 11 (2005).
3. Н. Г. Левицкая, Е. А. Себенцова, Н. Ю. Глазова и др., *Докл. РАН, Сер. биология*, **372**(2), 268 – 271 (2000).
4. П. Н. Маслов, Ю. Г. Лишманов, Г. Н. Смагин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(2), 70 – 75 (2002).
5. Е. В. Наволоцкая, Ю. А. Ковалицкая, Ю. А. Золотарев и др., *Биохимия*, **69**(4), 488 – 495 (2004).
6. I. P. Ashmarin, G. E. Samonina, L. A. Lyapina et al., *Pathophysiol.*, **11**(4), 179 – 185 (2005).
7. T. Audhya, R. King, and G. Goldstein, *Life Sci.*, **48**(8), 773 – 780 (1991).
8. T. Bartfai, U. Langl, and T. Hokfelt, *Neuropept.*, **26**, 21 – 28 (1994).
9. R. D. Egleton and T. P. Davis, *NeuroRx.*, **2**(1), 44 – 53 (2005).
10. S. E. Foran, D. B. Carr, A. W. Lipkowski et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**(13), 7621 – 7626 (2000).
11. I. Gozes, *Trends Neurosci.*, **24**(12), 700 – 705 (2001).
12. K. Kask, M. Berthold, and T. Bartfai, *Life Sci.*, **60**(18), 1523 – 1533 (1997).
13. A. J. Kastin, W. Pan, L. M. Maness, and W. A. Banks, *Brain Res.*, **848**(1 – 2), 96 – 100 (1999).
14. S. V. Koroleva and I. P. Ashmarin, *J. Theor. Biol.*, **216**(3), 257 – 271 (2002).
15. M. M. Kozlovskaya, I. I. Kozlovskii, E. A. Val'dman, and S. B. Seredenin, *Neurosci. Behav. Physiol.*, **33**(9), 853 – 860 (2003).
16. X. J. Wang, X. H. Wang, and J. S. Han, *Brain Res.*, **523**(1), 5 – 10 (1990).

Поступила 27.03.06

SYNACTONES — FUNCTIONALLY CONJUGATED COMPLEXES OF ENDOGENOUS REGULATORS

I. P. Ashmarin¹, S. V. Koroleva¹, and N. F. Myasoedov²¹ Department of Biology, Moscow State University, Vorob'evy gory, Moscow, 119899 Russia² Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences, pl. Kurchatova, Moscow, 123182 Russia

All physiological processes are regulated by complexes of various endogenous compounds (EC), acting in definite sequences and combinations. The effort to model the regulation by introducing separate ECs provides only partial information. This circumstance also limits the therapeutic efficiency of separate ECs and their stabilized derivatives. Therefore, it is obviously necessary to extensively investigate various EC complexes, for which a conventional name of "synactones" is proposed. It is expedient to use this name only for conjugated EC (or their stabilized derivatives) rather than to various drug combinations with compositions and structures far from those of the endogenous regulators of animal organism. Examples of the most promising synactones (in the form of mixtures of ECs or covalently associated ECs) are presented. Specific methodological difficulties of such investigations, as well as the problems related to various ways of administration and blood-brain barrier penetration are considered.