

Resistenza e Resilienza in Farmacologia Alla luce del Principio di Massima Ordinalità

Sommario

In questo articolo i concetti di “Resistenza” e “Resilienza”, ben noti in ambito Farmacologico, verranno esaminati e riconsiderati alla luce di un Principio del tutto Generale, il Principio di Massima Ordinalità, che si origina dall’analisi dei Sistemi Auto-Organizzanti. Un Principio ampiamente illustrato in questo Cartel dal titolo “La Qualità” e, in particolare, nel sito-web “ordinality.it” (v. nota 1).

A tal fine, verranno considerati tre esempi a carattere ostensivo.

Il Primo Esempio è quello a cui viene affidato il ruolo di “*Esempio di Riferimento*”. Gli altri due ne rappresentano, in un certo senso, un approfondimento, ma anche, contestualmente, una “*Integrazione*”.

Il *Primo Esempio*, che viene qui di seguito direttamente riportato, si riferisce all’analisi della capacità del Farmaco MLN4760 di inibire la Spike Protein del Coronavirus.

Gli altri due, riguardanti le “*Three Drug Tehrapies in Psycology*” e, rispettivamente, “*A Unique method for skippng any Exon in DMD*”, sono riportati, “in parallelo”, in questo stesso Cartel.

Primo Esempio

Come primo esempio ostensivo dei concetti di cui al titolo, verrà considerato un Tema *molto dibattuto* all’inizio della diffusione del Coronavirus (cioè prima dell’avvento dei vaccini), e precisamente quello relativo alla possibilità di ricorrere ad alcuni farmaci Inibitori dell’ACE2.

L’articolo non prenderà una esplicita posizione in favore dell’una o dell’altra Tesi al riguardo, ma si propone di considerare l’interazione fra la Spike Protein del Coronavirus e l’Enzima ACE2, secondo una Prospettiva di indagine che è *tutt’altra* rispetto a quelle tradizionali, proprio perché fondata sul Principio di Massima Ordinalità. Una Prospettiva che consentirà, tra l’altro, di esaminare (sempre alla luce del Principio di Massima Ordinalità), la possibilità di “inibizione” del processo di interazione fra la Spike Protein e l’ACE2, attraverso l’adozione, in particolare, del farmaco inibitore (o meglio, “stabilizzatore”) MLN4760, ed illustrare così, più chiaramente, i concetti di “Resistenza” e “Resilienza” in ambito Farmacologico, in aderenza alla Prospettiva di cui al titolo dell’articolo.

1. Introduzione

Le caratteristiche del processo di interazione fra la Spike Protein del Coronavirus e l’enzima ACE2 polmonare sono ben note in Letteratura.

Tali proprietà verranno ora riconsiderate ed analizzate alla luce del Principio di Massima Ordinalità (PdMO), il quale descrive tale Processo come un’Inter-Azione Ordinale fra due Sistemi Auto-Organizzanti, registrandone, in particolare, le rispettive “Qualità”, le quali, come preciseremo più oltre, sono sempre intese come delle “Eccedenze Irriducibili”.

Nel suo enunciato generale, a livello “verbale”, tale Principio afferma che:

**“Ogni Sistema tende alla Massima Ordinalità,
inclusa quella del suo Habitat Circostante”¹**

L’adozione di questo Principio di Riferimento viene resa operativamente possibile sulla base di un Simulatore Ordinale, denominato EQS (Emerging Quality Simulator), il quale traduce le Relazioni fondamentali del Principio di Massima Ordinalità [Giannantoni, 2010], e fornisce così la Configurazione Topologica Ordinale dei due Sistemi di partenza e, correlativamente, quella del Composto Finale. In tal modo il Simulatore EQS è in grado di evidenziare le Proprietà “Emergenti” dei tre Sistemi Auto-Organizzanti considerati nell’Inter-Azione, intese queste come “Qualità Irriducibili” ad un trattamento tradizionale, fondata cioè sulle usuali categorie “a priori”, quali la *causalità efficiente*, la *logica necessaria*, le *relazioni funzionali*.

Il Simulatore EQS fornisce inoltre, sotto forma di tabulati, le coordinate polari di tutti gli Amminoacidi pertinenti ai tre Sistemi Auto-Organizzanti considerati, nonché alcuni parametri aggiuntivi, particolarmente importanti per le valutazioni finali, come i Lavori Virtuali attinenti a ciascuna Configurazione Topologica Ordinale ottenuta dal Simulatore.

2. Analisi del Processo di Inter-Azione fra ACE2 e Spike Protein

A tal fine considereremo dapprima, distintamente, le Riconfigurazioni Ordinali dell’ACE2 e della Spike Protein così come si ottengono sulla base del Simulatore EQS e, successivamente, la Riconfigurazione Ordinale del loro corrispondente Processo di Inter-Azione.

2.1 Riconfigurazione Ordinale dell’ACE2

In Fig. 1 è rappresentata la Riconfigurazione Ordinale dell’Enzima ACE2, costituito da 806 Amminoacidi.

¹ Questo Principio è ampiamente illustrato nel Sito-Web “Ordinality.it”, in particolare nel documento intitolato “La Qualità e il Principio di Massima Ordinalità”, in cui, in Appendice, vengono riportate le principali memorie presentate in Congressi Internazionali sul tema, dal 2010 al 2019.

Tale Riconfigurazione (come anche le altre che verranno considerate in seguito) non rappresenta la configurazione “topologica” del Sistema nel suo *spazio fisico* (x,y,z), così come potrebbe essere documentata da una radiografia (o altre modalità equivalenti), ma rappresenta la Configurazione del Sistema nel suo *Spazio delle Relazioni*, riferito ad un Centro Ordinale la cui scelta è peraltro del tutto arbitraria.

Infatti, quelle che “appaiono” come delle “distanze geometriche” fra i vari elementi del Sistema, in realtà rappresentano le Relazioni Ordinali fra i vari elementi del Sistema stesso, così come descritte dalle *Relazioni d’Armonia*, tipiche di ogni Sistema Auto-Organizzante (v. Eq. (7) della memoria allegata), le quali sono *indipendenti* dal Centro Ordinale assunto come Riferimento. E questo perché, alla luce del PdMO, ciò che “guida” i Processi di Auto-Organizzazione dei Sistemi non sono tanto le relazioni di contiguità topologica, generalmente intese come relazioni di natura “funzionale”, ma le Relazioni di *Origine Generativa* e, pertanto, di Natura Ordinale. Nella descrizione abituale, infatti, il concetto di “distanza” indica (anche etimologicamente) che i due enti considerati sono fra di loro “dis-stanti”, ovvero, “dis-stanno”: sono cioè situati diversamente (uno è qui, l’altro è lì), e vengono considerati uniti da relazioni funzionali (come le forze di Coulomb, ad esempio).

Nel caso in esame, invece, tali Relazioni sono del tutto analoghe alle relazioni che sussistono fra “Fratelli”. Questi, infatti, non vengono definiti *tali* sulla base delle loro relazioni “dirette” (p. es. perché si amano, si rispettano, etc.), ma perché essi si riferiscono *Tutti* allo stesso Principio Generativo (il padre, la madre, o entrambi i genitori). In tal senso le relazioni fra “Fratelli” possono propriamente dirsi di *origine generativa*, e sono in grado di “illustrare” così, per analogia, l’insieme delle Relazioni Ordinali fra i vari elementi di un Sistema Auto-Organizzante. Relazioni che sono Esito di un Processo Generativo, il quale pertanto, alla luce del Principio di Massima Ordinalità, è propriamente quello che effettivamente “guida” alla Auto-Organizzazione del Sistema stesso e alla correlativa “genesì” del suo Spazio di Relazioni Generative Ordinali.

Volendo allora adottare *un unico termine*, sostitutivo di quello di “distanza”, potremmo coniare a tal fine un neologismo: quello di “*Unianza*”, per indicare così, *sinteticamente*, il concetto precedentemente espresso secondo cui, in virtù del Processo Generativo del Sistema Auto-Organizzante, tutte le Relazioni Ordinali fra i vari enti (a due a due, e, più in generale, “fra” di essi) esprimono (e rappresentano) non solo un “riflesso” del Processo Generativo, ma soprattutto il loro “concorso” alla costituzione del Sistema Auto-Organizzante, propriamente inteso come un “*Unum*” Ordinale.

In tal senso è fondamentale osservare che le “Unianze” che caratterizzano l’Enzima ACE2 (e le correlate Ordinalità), rappresentano delle Relazioni che sono “*più interiori*” di quanto appaiono dalla Riconfigurazione Ordinale di Fig. 1, in quanto tali “Unianze” sono caratterizzate da una “molteplicità di inanellamenti” non “direttamente” riscontrabili sulla base della sola immagine grafica.

Ciò dipende dal fatto che tale Riconfigurazione, con la sua evidente struttura “ad anelli”, è caratterizzata da frequenti inversioni di *chiralità* delle Relazioni Ordinali. Dove per “chiralità” si intende l’inversione di segno delle coordinate polari φ e θ , così come queste “emergono” dalle *Relazioni d’Armonia* [ib.], che sono poi quelle che caratterizzano la Struttura Auto-Organizzante del Sistema, quale diretta “traduzione” (e “riflesso”) del Principio di Massima Ordinalità.

Ma è ancor più di maggior rilievo il fatto che tale Riconfigurazione è caratterizzata da frequenti forme di “*Sovra-chiralità*” (che, come vedremo, costituiscono un aspetto determinante per l’Analisi dei Processi), le quali non sono “direttamente” riconoscibili dalla Riconfigurazione Grafica dei vari Sistemi considerati, ma sono altresì facilmente riscontrabili dall’analisi dei Tabulati associati alla Riconfigurazione Ordinale di ogni Composto.



Fig. 1 - Riconfigurazione Ordinale dell'Enzima ACE2

Detto sinteticamente (ma ne illustreremo più oltre le proprietà fondamentali), le variabili polari φ e θ , che “emergono” dal Simulatore EQS come manifestazione delle Relazioni di Armonia (interiori al Sistema stesso), hanno dei valori (sia positivi che negativi) che sono spesso ben più ampi di un intero giro (cioè 2π radianti) e, talvolta, presentano valori (positivi e negativi) anche maggiori di un numero intero di giri (cioè pari a n volte (2π)). Tali Sovra-chiralità, pertanto, non sono “direttamente visibili” dalla sola Riconfigurazione Topologica, perché tale Riconfigurazione Ordinale viene ottenuta da EQS sulla base delle tradizionali funzioni trigonometriche (in particolare, il *seno* e *coseno*), funzioni queste che “registrano” solo l’ “eccedenza” degli angoli rispetto n (2π). Infatti, sulla base delle specifiche proprietà di tali funzioni trigonometriche si ha

$$\sin(\alpha + n(2\pi)) = \sin(\alpha) \qquad \cos(\alpha + n(2\pi)) = \cos(\alpha) \qquad (1).$$

Cosicché, dall’analisi del Tabulati di EQS, risulta che l’Enzima ACE2 (costituito da 806 Amminoacidi), è caratterizzato da 16 gruppi di Amminoacidi che presentano sia forme di Sovra-chiralità *positive* che *negative*.

In particolare, 9 di questi gruppi (per complessivi 251 Amminoacidi) presentano una Sovra-chiralità *positiva*, caratterizzata ciascuna da un valore superiore a 7 interi giri.

Mentre gli altri 7 gruppi di Amminoacidi (per complessivi 72 Amminoacidi) presentano una Sovra-chiralità *negativa* di entità superiore a 2 interi giri.

Tali *Sovra-chiralità* sono esattamente quelle che (come vedremo) consentiranno di affermare che gli “inanellamenti interiori”, di Natura Ordinale, caratteristici dell’Enzima ACE2, sono proprio quelli in grado di rendere maggiormente “stabile” il Composto, anche in vista di eventuali sue possibili future Inter-Azioni Ordinali con la Spike Protein.

2.2 Riconfigurazione Ordinale del Composto ACE2 + MLN4760

In Fig. 2 è rappresentata la Riconfigurazione Ordinale dell’Enzima ACE2 che ha previamente interagito con il Farmaco MLN4760, il quale, per comodità di Riconfigurazione nel contesto stesso dell’Enzima ACE2, è stato rappresentato come un Composto Ordinale costituito da 3 Amminoacidi “equivalenti”.

Anche questa Riconfigurazione ovviamente, come la precedente, non rappresenta la configurazione “topologica” del Composto {ACE2 + MLN4760} nel suo corrispondente *spazio fisico* (x, y, z), ma rappresenta la Configurazione del Sistema nel suo specifico *Spazio delle Relazioni*.

Tale Riconfigurazione, infatti, anche se a prima vista può apparire molto simile alla precedente (per i 3 soli Amminoacidi “equivalenti” *in più*), è in realtà caratterizzata da una più elevata Ordinalità, ed anche una maggiore Stabilità interiore, aspetti questi entrambi riferibili ad un più elevato numero di *Sovra-chiralità* rispetto alla Riconfigurazione precedente del solo ACE2.



Fig. 2 - Riconfigurazione Ordinale del Composto ACE2 + MLN4760

Infatti, dall'analisi dei Tabulati di EQS, risulta che l'Enzima così Composto è caratterizzato da un più elevato numero di gruppi di Amminoacidi, e precisamente 20, che presentano sia Sovra-chiralità *positiva* che *negativa*.

Più precisamente, 10 gruppi (per complessivi 231 Amminoacidi) presentano un Sovra-chiralità *positiva*, ciascuna di entità pari a 16 giri (cioè 16 volte 2π).

Mentre gli altri 10 gruppi (per complessivi 107 Amminoacidi) presentano un Sovra-chiralità *negativa*, ciascuna pari a 5 giri (cioè 5 volte 2π).

Sono queste alcune tra le caratteristiche principali che consentiranno di evidenziare, in particolare, la loro rilevanza nella Inter-Azione Ordinale con la Spike Protein.

Prima però di passare all'analisi di tali Inter-Azioni, esaminiamo più in dettaglio la Riconfigurazione Ordinale della Spike Protein.

2.3 Riconfigurazione Ordinale della Spike Protein

In Fig. 3 è rappresentata la Riconfigurazione Ordinale della Spike Protein, costituita da 1140 Amminoacidi.

La caratteristica principale di tale Riconfigurazione è la sua evidente struttura "più allungata", anche se è anch'essa caratterizzata da inversioni di *chiralità*, benché in minor numero e, soprattutto, di *minore entità*.



Fig. 3 - Riconfigurazione Ordinale della Spike Protein

Tale Proteina infatti non presenta *nessuna* forma di “Sovra-chiralità” e, come tale, è pertanto caratterizzata da un livello di Ordinalità e di Stabilità “interiore” che, proprio per questo, è inferiore ai corrispondenti valori dei Composti precedentemente considerati. E ciò, come vedremo, consentirà di considerare tale Proteina *più propriamente* come un fattore di “disturbo” (rispetto all’Enzima ACE2) che come un Composto in grado di concorrere ad elevare l’Ordinalità delle correlative Inter-Azioni, comunque e sempre in aderenza a quanto indicato dalla Formulazione Generale del Principio di Massima Ordinalità.

2.4 Riconfigurazione Ordinale del Processo di Inter-Azione fra ACE2 e Spike Protein

In Fig. 4 è rappresentata la Riconfigurazione Ordinale del Processo di Inter-Azione fra ACE2 e Spike Protein. Anche questa Riconfigurazione, ovviamente, non rappresenta la configurazione “topologica” del Sistema Finale nel suo *specifico spazio fisico* (x,y,z), come può essere registrata ad esempio da una radiografia, ma rappresenta la Configurazione del Sistema Finale nel suo *Spazio delle Relazioni*. E tale Riconfigurazione, per sole ragioni di comodità operativa, è ottenuta sulla base dell’ipotesi di “coincidenza” dei Centri Ordinali dei due Composti *così come previamente descritti*. Un’ipotesi questa che può essere sempre modificata a piacere. Infatti, si possono sempre adottare Centri Ordinali diversi dai precedenti. Tuttavia, l’aspetto fondamentale da sottolineare al riguardo è che, comunque, le Proprietà Formali di Natura Ordinale che ne discendono sono (come del resto già anticipato) sostanzialmente *invarianti* rispetto alla scelta dei rispettivi Centri Ordinali e la correlativa assunzione di una loro successiva “coincidenza”.

Come è facile riscontrare allora, tale Riconfigurazione manifesta chiaramente l’azione di “compenetrazione” da parte della Spike Protein (“compenetrazione” intesa, ovviamente, in termini di Relazioni Ordinali), ma anche la correlativa capacità di “inannellamento”, ovvero di “abbraccio” (potremmo dire), da parte dell’ACE2 della stessa Spike Protein.

Quest’ultima particolare caratteristica è fondamentalmente basata sulle *proprietà di Sovra-chiralità*, specifiche delle Relazioni Ordinali d’Armonia dell’ACE2 precedentemente evidenziate, anche se, in questo caso, tali *Sovra-chiralità* vengono (parzialmente) “attenuate”, al solo fine di Massimizzare comunque l’Ordinalità del Processo di Inter-Azione nella sua Configurazione Finale, inclusa cioè l’Ordinalità stessa della Spike Protein che, in questo caso, si presenta in realtà come un’azione di “disturbo” rispetto all’ACE2.

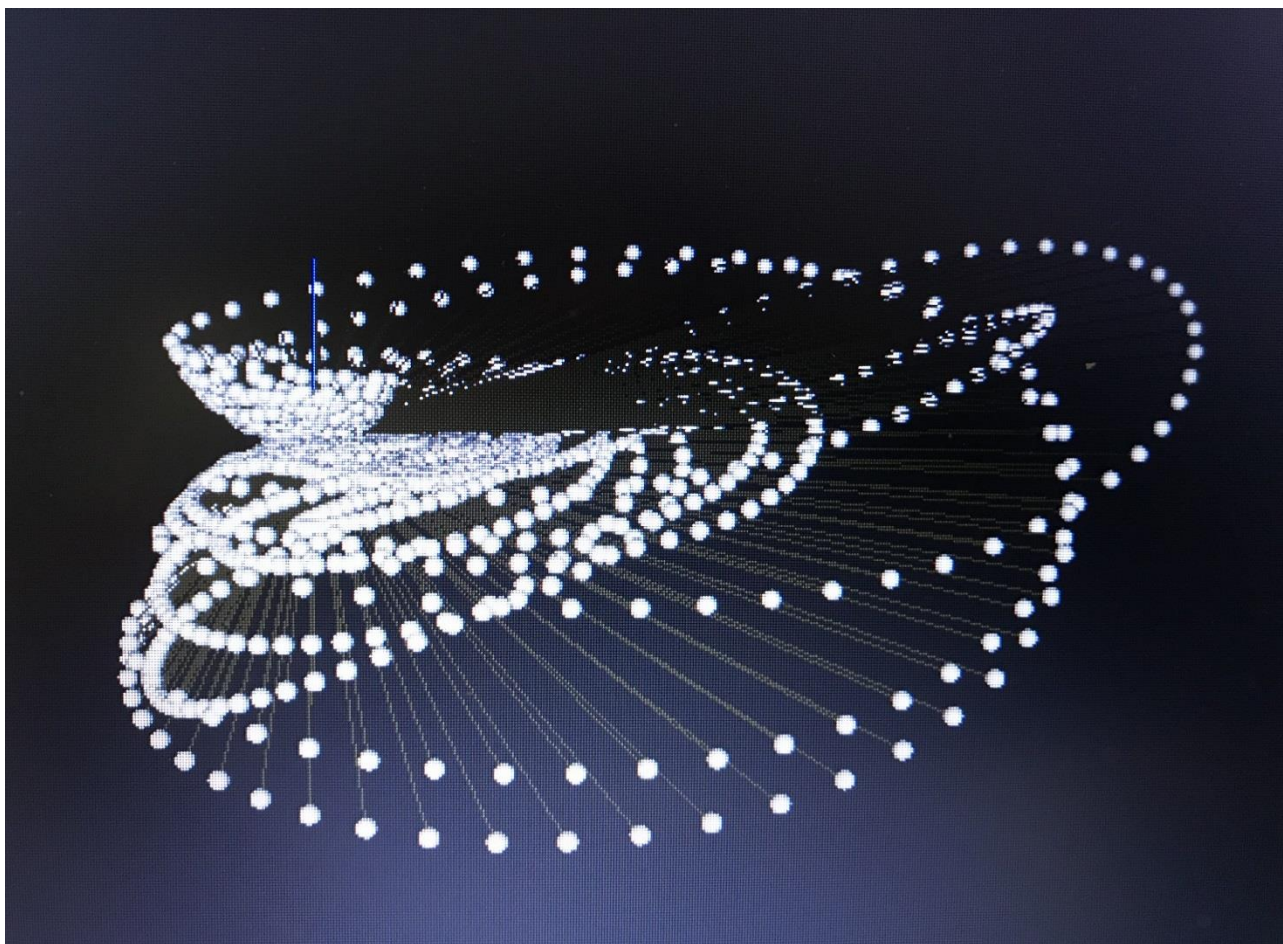


Fig. 4 - Riconfigurazione Ordinale del Composto Finale ACE2 + Spike Protein

Infatti, dall'analisi del Tabulati di EQS risulta chiaramente che il Composto {ACE2 + Spike Protein}, costituito da 1946 Amminoacidi, è caratterizzato da soli 7 gruppi di Amminoacidi che presentano Sovra-chiralità, sia *positive* che *negative*.

Più esattamente, 5 gruppi (per complessivi 86 Amminoacidi) presentano una Sovra-chiralità *positiva*, di entità pari ad 1 solo giro (cioè appena superiore a 2π). Mentre 2 soli gruppi (per complessivi 17 Amminoacidi) presentano una Sovra-chiralità *negativa* di entità pari ad 1 solo giro (cioè anche questa di poco superiore a 2π).

Sono queste le principali proprietà Ordinali che, insieme con quelle che emergeranno dall'Analisi basata sui Lavori Virtuali Assoluti (LVA) che considereremo più oltre, consentiranno di evidenziare le particolari caratteristiche dell'Inter-Azione Ordinale dell'ACE2 con la Spike Protein.

2.5 Riconfigurazione Ordinale del Processo di Inter-Azione fra {ACE2 + MLN4760} e Spike Protein

In Fig. 5 è rappresentata la Riconfigurazione Ordinale del Processo di Inter-Azione fra il Composto {ACE2 + MLN4760} e la Spike Protein.

Anche questa Riconfigurazione, ovviamente, come le precedenti, non rappresenta la configurazione "topologica" del Sistema nel suo specifico *spazio fisico* (x,y,z), ma rappresenta la Configurazione del Sistema Finale nel suo *specifico Spazio delle Relazioni*.

Tale Riconfigurazione Ordinale, infatti, anche se è "apparentemente" simile alla precedente, è in realtà caratterizzata da una *più elevata* Ordinalità e Stabilità interna, aspetti questi che possono essere entrambi riscontrati sulla base della sue Sovra-chiralità, ora *più numerose*, e anche di *maggiore entità*, rispetto al caso precedente.

Infatti, dall'analisi dei Tabulati di EQS risulta che il Composto Finale (costituito da 1949 Amminoacidi), è caratterizzato da 10 gruppi di Amminoacidi che presentano sia Sovra-chiralità *positive* che *negative*.

In particolare, 9 gruppi (per complessivi 124 Amminoacidi) presentano tutti una specifica Sovra-chiralità di entità superiore ad 1 intero giro. Più precisamente, 80 di essi presentano una Sovra-chiralità di tipo *positivo* e 44 di tipo *negativo*.

Mentre un solo gruppo, per complessivi 33 Amminoacidi, è caratterizzato dal fatto che presentano *tutti* una Sovra-chiralità *negativa*, di entità che però, in questo caso, è superiore a 2 interi giri.

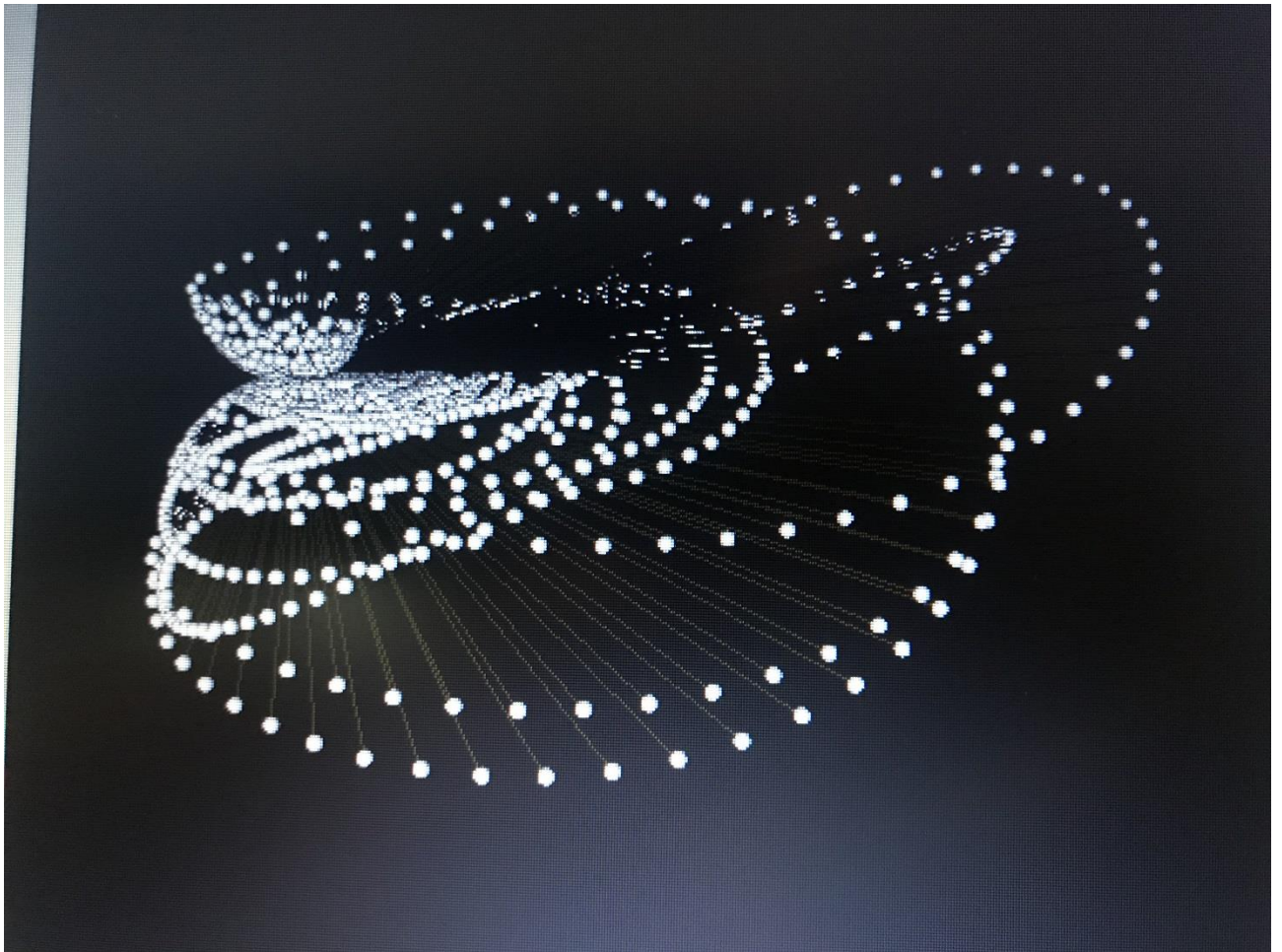


Figura 5 - Riconfigurazione Ordinale del Composto Finale {ACE2 + MLN4760} e Spike Protein

Sono queste le principali caratteristiche che, come già anticipato, consentiranno di evidenziare tutta la loro rilevanza ai fini della valutazione della Resistenza e Resilienza del Composto {ACE2 + MLN4760} nella Inter-Azione Ordinale con la Spike Protein. A tal fine, queste proprietà verranno considerate in combinazione con la correlativa Analisi basata sui Lavori Virtuali Assoluti (LVA) che verrà illustrata nei paragrafi successivi.

3. Analisi dei precedenti Processi sulla base dei Lavori Virtuali Assoluti

I Processi Ordinali precedentemente illustrati verranno ora riconsiderati ed analizzati sulla base del concetto dei Lavori Virtuali Assoluti (LVA).

I “Lavori Virtuali Assoluti”, se espressi in coordinate polari, sono definiti come

$$LVA = \sum_{j=2}^N \{(\rho_{1j}) + (\rho_{1j}|\varphi_{1j}|) + (\rho_{1j}|\mathcal{G}_{1j}|)\} \quad (3)$$

in cui le “chiralità” e “Sovra-chiralità” (positive e negative) sono considerate secondo il loro “valore assoluto”, e dove i pedici 1j indicano le coppie di enti che vengono successivamente considerate nella sommatoria.

E’ questo un concetto che esprime la *Capacità Generativa* di un Sistema, e pertanto rappresenta la sua specifica *Tendenza* all’Auto-Organizzazione, per portarsi così, in corrispondente aderenza, alla sue specifiche Condizioni di Massima Ordinalità.

Sulla base di tale concetto possiamo allora esaminare l’*Affinità Ordinale*, o meglio, la *Capacità Generativa*, dei due Processi di Inter-Azione, e precisamente: fra ACE2 e Spike Protein e, rispettivamente, fra {ACE2 + MLN4760} e Spike Protein.

A tal riguardo, l’Indicatore R , che esprime l’*Affinità Ordinale* fra i due Composti di una Inter-Azione, è definito come

$$R = LVA_3 / (LVA_1 + LVA_2) \quad (4),$$

in cui LVA_3 è il Lavoro Virtuale Assoluto corrispondente al Composto Finale, mentre LVA_1 e LVA_2 rappresentano, rispettivamente, i Lavori Virtuali Assoluti specifici dei due Composti Inter-Agenti.

In tal modo il rapporto (4) esprime l’Eccedenza del Lavoro Virtuale Assoluto del Composto Finale (LVA_3), generalmente caratterizzato da una più elevata Ordinalità, rispetto alla Somma Ordinale dei Lavori Virtuali Assoluti ($LVA_1 + LVA_2$) dei due Composti Inter-Agenti. E’ questo, pertanto, un Indicatore particolarmente

appropriato per esprimere l'*Affinità Ordinale* fra i due Composti Iniziali, con riferimento al Processo di *attuazione*, cioè al Processo che darà "origine" al Composto Finale di più elevata Ordinalità.

3.1 Capacità Generativa del Processo di Inter-zione Ordinale fra ACE2 e Spike Protein

In relazione a tale Processo, il Simulatore EQS fornisce i seguenti valori

$$\begin{aligned} LVA_1 &= 4273 \text{ unità di Lavoro Generativo per l'ACE2} \\ LVA_2 &= 1991 \text{ unità di Lavoro Generativo per la Spike Protein} \\ LVA_3 &= 4398 \text{ unità di Lavoro Generativo per il Composto Finale.} \end{aligned}$$

Ai fini della valutazione del Rapporto (4), inteso però ora come rappresentativo della *Capacità Generativa* del Processo, occorre tener presente che i valori dei LVA sono generalmente riferiti a *ciascuna riga* della Matrice Ordinale che rappresenta la *Struttura Organizzativa* di ciascun Sistema.

Tali valori, pertanto, ai fini di valutare la *Capacità Generativa* del Processo, vanno moltiplicati, singolarmente, per il corrispondente numero di righe caratteristiche di *ciascuna* Matrice Ordinale. Cosicché, Il valore dell'Indicatore (4), inteso secondo questo significato, e che verrà ora indicato con G , sarà più propriamente espresso dal rapporto

$$G_1 = \frac{4398 \cdot 1946}{4273 \cdot 806 + 1991 \cdot 1140} = 1.498 \quad (5)$$

Il che vuol dire che, *in Termini Generativi*, i due Composti Inter-Agenti danno "origine" ad un Composto Finale che è caratterizzato da una *Capacità Generativa Ordinale* che è 1.498 volte superiore a quella dei due Composti Inter-Agenti iniziali.

Sulla base dello stesso procedimento, possiamo ora esaminare l'altro Processo di Inter-Azione, fra {ACE2 + MLN470} e Spike Protein, cioè in presenza del Farmaco MLN470.

3.2 Capacità Generativa del Processo di Inter-zione Ordinale fra {ACE2 + MLN4760} e Spike Protein

In relazione a questo Processo Ordinale, il Simulatore EQS fornisce i seguenti valori

Bb

$$\begin{aligned} LVA_1 &= 3893 \text{ unità di Lavoro Generativo per l'ACE2 + MLN4760} \\ LVA_2 &= 1991 \text{ unità di Lavoro Generativo per la Spike Protein} \\ LVA_3 &= 4945 \text{ unità di Lavoro Generativo per il Composto Finale.} \end{aligned}$$

Anche in questo caso, ovviamente, per la valutazione del Rapporto (4), inteso come rappresentativo della *Capacità Generativa* del Processo, occorrerà ugualmente tener presente che i valori dei LVA sono generalmente riferiti a ciascuna riga della Matrice Ordinale rappresentativa della *Struttura Organizzativa* di ciascun Sistema, per cui i precedenti valori vanno singolarmente moltiplicati per il numero di righe caratteristiche di ciascuna Matrice Ordinale caratteristica di ogni Sistema. Il valore dell'Indicatore (4), se inteso come rappresentativo della *Capacità Generativa* del Processo, sarà pertanto espresso dal rapporto

$$G_2 = \frac{4945 \cdot 1949}{3893 \cdot 809 + 1991 \cdot 1140} = 1.779 \quad (5)$$

Il che vuol dire che, rispetto al caso precedente, i due Composti Inter-Agenti danno "origine", *in Termini Generativi*, ad un Composto Finale che è ora caratterizzato da una *Capacità Generativa Ordinale* che è 1.779 volte superiore a quella dei due Composti Inter-Agenti iniziali.

3.4 Confronto fra i due Processi sulla base della loro "Eccedenza Generativa"

Se consideriamo ora l'*Eccedenza Generativa* di ciascun Processo Ordinale, definita come

$$E = \frac{LVA_3 - (LVA_1 + LVA_2)}{(LVA_1 + LVA_2)} \quad (6),$$

si può facilmente riscontrare che il Primo Processo ha una Eccedenza Generativa pari a $E_1 = 0.498$, cioè del 49.8 %, mentre il Secondo Processo ha una Eccedenza Generativa pari a $E_2 = 0.779$, cioè del 77.9 %.

Se consideriamo quindi il rapporto delle rispettive "Eccedenze Generative, si ha che il Secondo Processo ha una Eccedenza Generativa che è più elevata, rispetto al Primo, secondo il rapporto

$$\frac{E_2}{E_1} = \frac{0.779}{0.498} = 1.564 \quad (7).$$

Il che vuol dire che, quand'anche interpretassimo tali risultati semplicemente (ma solo "in primissima istanza") sulla base di un semplice approccio "statistico-probabilistico", si potrebbe affermare che il Processo di Inter-Azione fra {ACE2 + MLN4760} e Spike Protein ha una probabilità di attuarsi che è del 62.12 %, rispetto a quella del Processo ACE2 + Spike Protein, caratterizzato invece da un probabilità di attuazione del 37.88 %.

Questi risultati, insieme con le risultanze precedentemente esposte a proposito delle chiralità e Sovra-chiralità relative ai vari Processi precedentemente considerati, consentono ora di esaminare, più appropriatamente, i concetti di "Resistenza" e di "Resilienza", non più in soli termini "statistico-probabilistici", ma alla luce del Principio di Massima Ordinalità e, in particolare, in relazione al Processo di Inter-Azione fra {ACE2 + MLN4760} e Spike Protein.

4. "Resistenza" e "Resilienza" Farmacologica dell'ACE2 in presenza del Farmaco MLN4760

Le Riconfigurazioni Ordinali precedentemente illustrate, con riferimento rispettivamente all'Enzima ACE2 e al Composto ACE2 + MLN470, manifestano ovviamente i loro correlativi effetti di "Resistenza" e "Resilienza" nei rispettivi Processi di Inter-Azione Ordinale con la Spike Protein.

4.1 "Resistenza" dell'ACE2 in presenza del Farmaco MLN4760

Il Composto {ACE2+MLN4760} appare ovviamente *Ordinalmente preordinato* ad esercitare un'azione "avvolgente", ovvero di "abbraccio" (come illustrato dalle Figure 2 e 5), sicuramente più "incisivo" di quello dell'ACE2 da solo, in quanto, come Composto, è caratterizzato non solo da un *maggior numero* di Sovra-chiralità, ma anche da una loro *più elevata specifica entità*.

Tuttavia, poiché la Spike Protein non è di per sé preordinata ai fini di una Inter-Azione Ordinale di tipo "cooperativo", ma si "presenta" essenzialmente come un *Habitat* con le caratteristiche tipiche di un "disturbo", entrambi i Composti precedentemente ricordati, al fine di elevare al Massimo l'Ordinalità del Composto Finale (inclusa cioè anche l'Ordinalità stessa dell'Habitat Circostante (Spike Protein)), attenuano parzialmente (per numero ed intensità) le loro rispettive Sovra-chiralità nella loro azione di "abbraccio", anche se nel contempo "intensificano" questa stessa azione, "appiattendolo" sul piano Ordinale φ , le chiralità "verticali" (cioè di tipo \mathcal{G}) della Spike Protein.

Cosicché, come è possibile riscontrare dalle Figure 4 e 5 (ed anche dai relativi Tabulati), entrambe le Inter-Azioni considerate manifestano un'Azione di "*Resistenza Ordinale*" al "disturbo", rappresentato in questo caso dalla Spike Protein. Tuttavia, come è facile intuire, con esiti profondamente diversi.

Nel primo caso, infatti, in assenza del Farmaco "Inibitore", l'Azione di "abbraccio" da parte dell'ACE2 risulta non solo di minore intensità Ordinale, ma è soprattutto un "abbraccio" che può definirsi "letale", perché, in assenza del Farmaco Inibitore MLN4760, è un "abbraccio" che favorisce il perdurare dell'azione della Spike Protein sull'ACE2.

Nel secondo caso, invece, i correlativi "inannellamenti" di tipo Ordinale, più numerosi ed intensi, danno origine ad un "abbraccio di tipo bloccante", perché, per la presenza del Farmaco Inibitore MLM4760, esso *arresta ed inibisce* la prosecuzione dell'Azione della Spike Protein sull'Enzima ACE2.

Ciò rivela chiaramente che l'Enzima ACE2, in presenza del Farmaco Inibitore MLN4760, presenta una maggiore "Resistenza Ordinale" all'Azione di "disturbo" della Spike Protein.

Ad ulteriore conferma di questo aspetto, si può aggiungere che:

- la "distanza" (media) Ordinale fra i vari Amminoacidi del Composto Finale si "riduce" del 63,8%
- con una più organica Riconfigurazione Ordinale del Composto Finale
- caratterizzata anche da una associata e significativa *chiralità interna*, diffusa in tutto il Composto Finale
- riscontrabile non solo direttamente dalla Riconfigurazione Grafica fornita in output da EQS
- ma anche, e più accuratamente, dalle Tabelle di valori delle Coordinate polari di Natura Ordinale Generativa, secondo cui: gruppi di 40 enti, fra loro contigui e consecutivi, ad intervalli pressoché costanti (fra i vari gruppi), e per ben 23 volte (cioè 920 Amminoacidi su 1949 complessivi) invertono il segno delle loro coordinate specifiche φ_{1j} e \mathcal{G}_{1j} , sia in termini di *semplici* chiralità, che di *Sovra-chiralità* (quest'ultime anche maggiormente accentuate, come precedentemente anticipato, al livello del piano Ordinale φ).

Aspetti questi che depongono (ulteriormente) in favore di un più elevato grado di Stabilità Ordinale dell'Inter-Azione fra {ACE2 + MLN4760} e Spike Protein, con correlativa "Inibizione" dell'attività della Spike Protein.

4.2 "Resilienza" dell'ACE2 in presenza del Farmaco MLN4760

Accanto i precedenti aspetti che caratterizzano la "Resistenza Ordinale" del Composto ACE2 + MLN4760, vi è da sottolineare anche **la sua specifica "Resilienza", anch'essa di Natura Ordinale.**

Abbiamo visto infatti che, sulla base dell'Analisi dei correlativi Lavori Virtuali Assoluti, tale Composto presenta una più elevata *Capacità Generativa* (nell'Inter-Azione con la Spike Protein) rispetto a quella del solo Enzima ACE2. E ciò rivela (tra l'altro) anche una specifica *propensione*, non solo ad interagire e "bloccare" la Spike Protein, ma a **ricollocarsi comunque ad un più elevato Livello di Ordinalità. Quasi un predisporre (anche al di là del solo "bloccaggio" della Spike Protein) ad un livello di "funzionalità" che è più elevato del**

corrispondente livello “originario”, ove il concetto di “funzionalità” è ora ovviamente da intendersi in senso Ordinale.

I vari aspetti precedentemente esposti suggeriscono allora una ulteriore doverosa riconsiderazione degli stessi temi, affrontati questa volta però ad un Livello di Analisi ancor più Generale, così come delineato nel successivo paragrafo.

5. Considerazioni conclusive e “Rilancio”

Quanto precedentemente esposto *non si pone minimamente in contrasto* con la tradizionale Prospettiva di indagine circa la Resistenza e Resilienza in ambito Farmacologico. Infatti, fra le due Prospettive (quella tradizionale e quella qui presentata) *non vi è alcuna interazione, né intersezione, né reciproca esclusione.*

E questo perché, come più articolatamente e chiaramente illustrato nella memoria in allegato, sono due Prospettive *entrambe possibili.* Meglio ancora, sono fra loro “*Com-possibili*”. Infatti si può liberamente adottare la prima, oppure la seconda o, ancora meglio, possono essere adottate entrambe *contemporaneamente*, per riconoscere così quale fra di esse offre più attendibili riscontri.

In tale prospettiva di “*Com-possibilità*”, i risultati precedentemente esposti possono allora suggerire anche un possibile “Rilancio”. Infatti, è altresì possibile esaminare se, *e in quali condizioni*, tali risultati sono in grado di “guidare” ad una possibile *adozione previa* del Farmaco MNL4760, quasi a mo’ di “vaccino”, ai fini della “inibizione” dell’azione del Coronavirus.

Un aspetto in relazione al quale, nel prossimo paragrafo, verranno delineati i principali caratteri essenziali.

5.1 Un Possibile “Rilancio”

La possibilità, almeno in linea di principio, di una Terapia Farmacologica basata sui risultati precedentemente esposti, verrà ovviamente qui considerata (ed “offerta”) sempre e comunque alla luce della Prospettiva “soggiacente” al Principio di Massima Ordinalità.

In questo caso, infatti, le *dosi* più appropriate del Farmaco non verranno più decise sulla base di valutazioni funzionali a carattere “statistico-probabilistico”, ma sulla base delle più appropriate Relazioni Ordinali di Interazione, al fine di Massimizzare i loro Benefici Ordinali, e minimizzare così i correlativi effetti collaterali.

Inoltre, le *dosi più appropriate* non saranno più decise sulla base di semplici Inter-Azioni Ordinali del tipo “uno ad uno”, come nella trattazione precedente, per esempio: fra *un singolo* Composto {ACE2 + MLN4760} ed *una singola* Spike Protein. Ma verranno decise sulla base di una Inter-Azione Ordinale fra *due distinti Sistemi Auto-Organizzanti*, ciascuno dei quali inteso come un “*Unum*” Ordinale: e cioè, da una parte, un *intero Polmone*, nella sua piena integrità strutturale (inclusi, ovviamente, i suoi specifici Enzimi ACE2) e, dall’altra, il *Coronavirus* nella sua totale interezza, cioè con tutte le sue specifiche ed articolate Spike Proteins di cui è caratterizzato.

In tal modo, lo stesso Principio di Massima Ordinalità, se adottato con riferimento a tale Inter-Azione fra questi due Sistemi Auto-Organizzanti di tipo “Unum”, consentirà di riconoscere come maggiormente “favoriti” proprio quei Processi “interiori” che, potenzialmente, sono in grado di concorrere più efficacemente (ed effettivamente) al raggiungimento del tendenziale Massimo Livello di Ordinalità.

Pertanto, in fedele aderenza a tale *generale tendenzialità* appena richiamata, e proprio per le proprietà descritte in precedenza, i Processi di Inter-Azione Ordinale fra {ACE2 + MLN4760} e Spike Protein saranno sicuramente e maggiormente “favoriti” da un punto di vista Ordinale (e non più solamente di tipo “statistico”), rispetto agli altri Processi che coinvolgono il solo Enzima ACE2.

Cosicché, volendo “re-interpretare” tale Processo Generale (e solo per semplicità espositiva) secondo i più abituali termini “statistici”, si potrà sicuramente affermare che *le percentuali di attuazione* dei singoli Processi di Inter-Azione Ordinale precedentemente ottenute saranno, nei due casi, sostanzialmente diverse. In particolare, a maggior favore della Inter-Azione Ordinale fra gli Enzimi polmonari nella versione {ACE2 + MLN4760}, con le molteplici Spike Protein del Coronavirus, rispetto al caso dei soli Enzimi ACE2, in assenza del Farmaco “Inibitore”.

Un Tema questo che, pur nella trattazione afferente a questa particolare Prospettiva, fondata cioè su una più Generale Adozione del Principio di Massima Ordinalità, non verrà esplicitamente affrontato in questo articolo. Esso sarà infatti oggetto di un successivo lavoro di indagine, che comunque, ai fini del suo specifico sviluppo, verrà svolto in fedele *aderenza* ai “criteri guida” appena delineati.

Riferimenti Bibliografici

Il Riferimento Principale è stato precedentemente indicato in nota 1.

Ulteriori Riferimenti, al fine di evitare possibili duplicazioni, sono riportati nelle References della memoria in allegato.

Un possibile Test di Validazione della Metodologia

Come possibile Test di Validazione della Metodologia Ordinale precedentemente esposta, si può considerare il confronto tra il Farmaco MLN4760 e un altro Farmaco, il Lisinopril, in relazione al quale generalmente si ritiene che non sia sufficientemente idoneo alla "inibizione della Spike Protein.

In questo caso, l'adozione della stessa Metodologia, secondo gli stessi passi precedentemente esposti, conduce ad affermare che sicuramente il Lisinopril non è un Farmaco idoneo ad "inibire" l'azione della Spike Protein. E questo per le seguenti principali ragioni (qui di seguito sintetizzate):

- a) La Capacità Generativa del Processo di Inter-Azione fra {ACE2+Lisinopril} e Spike Protein è inferiore a quella della Inter-Azione diretta fra ACE2 e Spike Protein, secondo il rapporto 1.250/1.498
- b) Il che vuol dire che, secondo il Principio di Massima Ordinalità, la Spike Protein ha una maggiore tendenzialità ad interagire con l'ACE2, rispetto a quella che ha di interagire, in alternativa, con il Composto {ACE2+Lisinopril}
- c) Volendo tradurre tale affermazione nei più usuali termini di "probabilità", il rapporto fra le corrispondenti Eccedenze Generative (0.250/0.498) conduce ad affermare che il Processo di Inter-Azione fra {ACE2+Lisinopril} e Spike Protein ha una probabilità di attuazione del 33%, rispetto a quello di interazione diretta fra ACE2 e Spike Protein, pari al 67%.
- d) Valori questi che possono intendersi come una "prima indicazione", in quanto, se alla luce del Principio di Massima Ordinalità, invece di considerare l'Inter-Azione Ordinale "uno a uno" fra i vari Composti, si considera l'Inter-Azione Ordinale fra il Coronavirus inteso come un Sistema "Unum", ed un intero Polmone (anch'esso considerato come un Sistema "Unum"), le probabilità di Inter-Azione tenderanno a divenire maggiormente "differenziate", in quanto, sempre alla luce del Principio di Massima Ordinalità, i Processi con maggiore Capacità Generativa sanno quelli maggiormente favoriti (e pertanto risulterà maggiormente favorito il Processo di Inter-Azione "diretta" fra Spike Protein e ACE2)
- e) Inoltre, una volta avvenuta l'Inter-Azione fra {ACE2+Lisinopril} e la Spike Protein, il minor numero di "Inanellamenti" Ordinali che si riscontrano nella Configurazione Finale, associati alle Sovra-chiralità Ordinali (che sono ora più ridotte sia per numero che per intensità), non è in grado di assicurare quello che ho precedentemente definito un "abbraccio bloccante". E cioè l'azione di inibizione della Spike Protein, in quanto il Contesto Ordinale Finale, così attualmente Riconfigurato, offre alla Spike Protein una maggiore libertà per la prosecuzione della sua azione di "Disturbo" (sia Ordinale che "cardinale").

Questo Test di validazione consente inoltre, da un punto di vista più generale, di evidenziare che il Principio di Massima Ordinalità si offre come valida "Guida" per Ideare (e poi Attuare) Processi che sono in *Sintonia con la Qualità* dei Sistemi Auto-Organizzanti. Tuttavia, ciò non vuol dire che consenta di fare "Tutto". Se non: "Tutto ciò" che è in riconosciuta Armonia con tale *Qualità*, intesa come una "Eccedenza Irriducibile", generalmente non riconosciuta dalle Discipline Scientifiche Tradizionali.