

Д. А. Хмурчик

**ОЦЕНКА СТЕПЕНИ СВЯЗЫВАНИЯ ОПУХОЛЕВОГО
БЕЛКА-СУПРЕССОРА PTEN С КОМПОНЕНТАМИ ЖИДКОСТИ,
ИСПОЛЬЗУЕМОЙ В ЭЛЕКТРОННОЙ СИГАРЕТЕ**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. А. Н. Глебов

Кафедра патологической физиологии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

D. A. Hmurchik

**ASSESSMENT OF THE DEGREE OF BINDING TUMOR PROTEIN
SUPPRESSOR PTEN WITH THE COMPONENTS OF LIQUID, USED IN
ELECTRONIC CIGARETTE**

Tutor: PhD, Associate Professor A. N. Glebov

Department of Pathological Physiology,

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. При проведении анализа степени связывания опухолевого белка-супрессора PTEN с компонентами электронных сигарет (глицерином, пропиленгликолем и никотином) с помощью метода молекулярного докинга было установлено, что никотин как компонент электронных сигарет оказывает более выраженный биологический эффект на опухолевый белок-супрессор PTEN, чем глицерин и пропиленгликоль.

Ключевые слова: электронная сигарета, PTEN, молекулярный докинг.

Resume. In the analysis of evaluation of binding of tumor protein suppressor PTEN with electronic cigarette fluid components – glycerin, propyleneglycol and nicotine using molecular docking method it was found that nicotine has a more pronounced biological effect on tumor ptotein suppressor PTEN, than glycerin and propyleneglycol.

Keywords: electronic cigarette, PTEN, molecular docking.

Актуальность. Вопросы безопасности электронных сигарет для человека являются актуальными с момента их появления в 2004 г. [7]. Фиксируется увеличение рынка сбыта электронных сигарет, уровень мировых продаж к 2018 г. достиг 5,5 млрд. долларов и имеет ежегодный прирост около 600 млн. долларов [9]. Электронная сигарета позиционируется производителями как менее вредная для здоровья человека, так как в ней содержится меньшее количество компонентов, отсутствуют продукты сгорания табака [10]. В то же время, нет оснований говорить о том, что она не наносит вреда человеческому организму [2, 3]. Электронные сигареты не прошли соответствующих испытаний ВОЗ, а лишь были протестированы некоторыми независимыми исследовательскими организациями [1]. В связи с этим, актуальным является изучение влияния различных компонентов жидкости, используемой в электронных сигаретах на организм человека, в том числе на механизмы канцерогенеза [5].

Объектом исследования является опухолевый белок-супрессор PTEN (фосфотензин), ингибитор сигнального пути фосфотидилинозитол-3-киназы – универсального регулятора клеточного роста, пролиферации, метаболизма и дифференцировки [4, 6]. Мутации генов, продукты которых являются компонентами этого сигнального пути, в том числе и онкосупрессора PTEN, часто обнаруживаются

в злокачественных опухолях [8]. Инактивация PTEN обнаруживается во многих опухолях, поскольку приводит к неконтролируемому делению с утратой дифференцировки, сбоям в метаболизме клетки и извращённой синтезу [9].

Цель: оценка степени связывания опухолевого белка-супрессора PTEN с компонентами жидкости, используемой в электронных сигаретах – глицерином, пропиленгликолем и никотином.

Задачи:

1. Определение значения свободной энергии связывания глицерина, пропиленгликоля и никотина с опухолевым белком-супрессором PTEN.

2. Определение значения константы ингибирования связывания глицерина, пропиленгликоля и никотина с опухолевым белком-супрессором PTEN.

3. Анализ степени связывания опухолевого белка-супрессора PTEN с компонентами электронных сигарет – глицерином, пропиленгликолем и никотином.

Материал и методы. Для исследования взаимодействий опухолевого белка-супрессора PTEN с компонентами жидкости электронных сигарет был применен метод молекулярного моделирования, где для расчетов использовались структурные формулы глицерина, пропиленгликоля, никотина как лигандов и фосфатазы PTEN как белка. Молекулярный докинг (или молекулярная стыковка) – это метод молекулярного моделирования, который позволяет предсказать наиболее выгодную для образования устойчивого комплекса ориентацию и положение одной молекулы по отношению к другой. Молекулярный докинг осуществляется с помощью операции, при которой одну молекулу приближают к другой, непрерывно вычисляя энергию взаимодействия между ними при различных ориентациях и конформациях, постепенно устанавливая выгодную взаимную ориентацию [3]. Знания о предположенной ориентации могут быть использованы для предсказания прочности комплекса или сродства связей между двумя молекулами. Загрузка лигандов на DockingServer осуществлялась с помощью инструментов программы в формате PDB (рисунок 1, 2, 3).

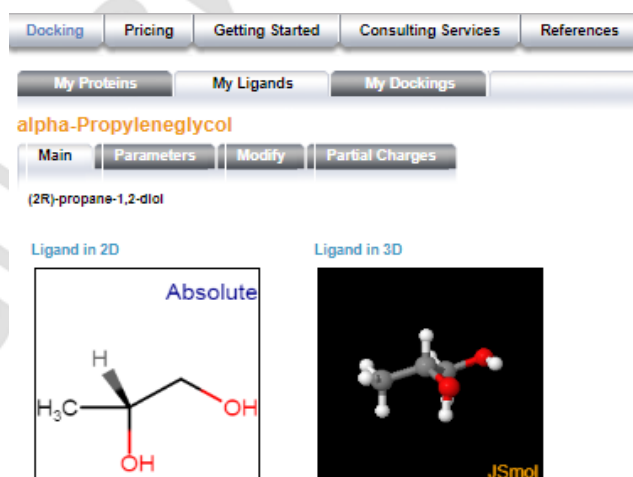


Рис. 1 – Пространственная форма α -пропиленгликоля

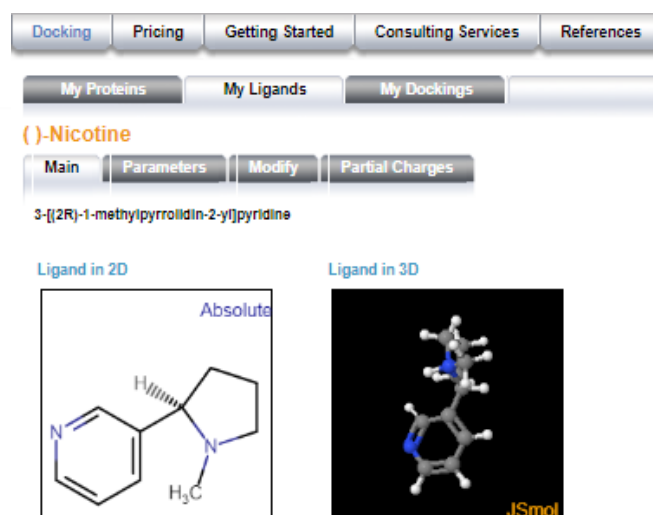


Рис. 2 – Пространственная форма никотина

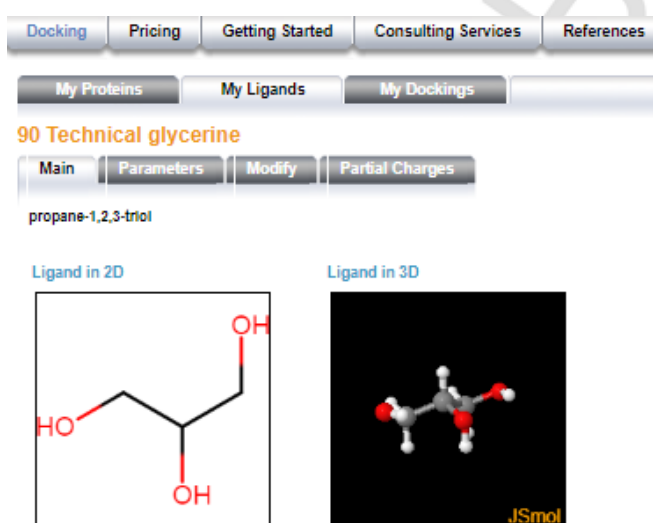


Рис. 3 – Пространственная форма технического глицерина

Загрузка структуры опухолевого белка-супрессора PTEN проводилась из банка данных программы DockingServer (рисунок 4).

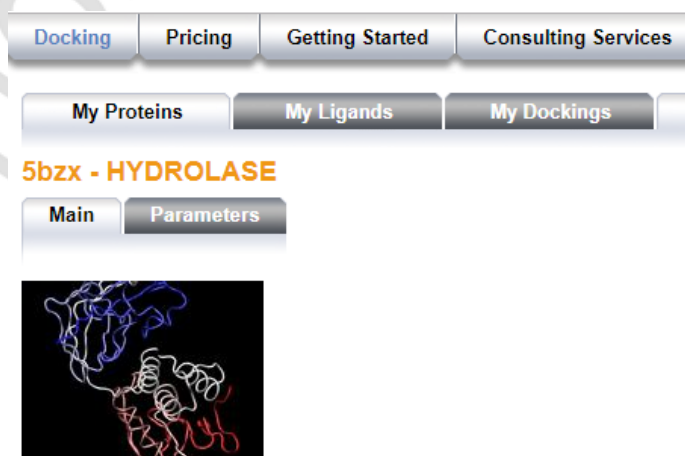


Рис. 4 – Пространственная форма опухолевого белка-супрессора PTEN

Для проведения докинга устанавливались параметры программы по умолчанию, такие как количество прогонов, количество оценок и т.д.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного молекулярного докинга были получены значения свободной энергии связывания и константы ингибирования в связывании опухолевого белка-супрессора PTEN и компонентов жидкости, используемых в электронной сигарете – глицерина, пропиленгликоля и никотина.

Свободная энергия связывания – это энергия, которая выделяется при связывании лиганда с белком-мишенью (в данном случае – с опухолевым белком-супрессором PTEN). Чем больше значение энергии по модулю, тем сильнее будет связывание. Если энергия отрицательная, то связывание происходит самопроизвольно. Если положительная – для связывания необходимо воздействие энергии извне. Молекулярный докинг показал, что величина свободной энергии связывания никотина с опухолевым белком-супрессором PTEN характеризуется увеличением этого показателя в сравнении с глицерином и пропиленгликолем, соответственно на 27% и 41% (таблица 1).

Табл. 1. Свободная энергия связывания лиганда с макромолекулой опухолевого белка-супрессора PTEN

№	Лиганд	Макромолекула	Свободная энергия связывания (ккал/моль)
1	Глицерин	PTEN	-3,68
2	Пропиленгликоль	PTEN	-3,31
3	Никотин	PTEN	-4,66

Константа ингибирования – это минимальное количество лиганда, которое требуется для того, чтобы связаться с белком-мишенью (опухолевым белком-супрессором PTEN). Константа ингибирования определяется разностью свободной энергии Гиббса системы в двух состояниях: в связанном, когда образован комплекс белок-лиганд, и в свободном, когда белок и лиганд не взаимодействуют друг с другом. Установлено, что константа ингибирования никотином опухолевого белка-супрессора PTEN имеет наименьшее значение, в сравнении с данным показателем для глицерина и пропиленгликоля, соответственно на 81% и 90% (таблица 2).

Табл. 2. Константа ингибирования лигандом макромолекулы опухолевого белка-супрессора PTEN

№	Лиганд	Макромолекула	Константа ингибирования (mM)
1	Глицерин	PTEN	2,0
2	Пропиленгликоль	PTEN	3,75
3	Никотин	PTEN	0,383

Результаты молекулярного докинга опухолевого белка-супрессора PTEN показали, что связывание будет происходить самопроизвольно во всех рассмотренных

взаимодействиях, причем наиболее сильное будет наблюдаться во взаимодействии опухолевого белка-супрессора PTEN с никотином (таблица 1). При взаимодействии никотина с опухолевым белком-супрессором PTEN значение константы ингибирования наименьшее и, следовательно, наименьшее количество никотина требуется, чтобы связаться с данным белком (таблица 2). Полученные данные свидетельствуют о наличии высокого сродства к сайту связывания опухолевого белка-супрессора PTEN для никотина, в сравнении с глицерином и пропиленгликолем.

Выводы:

1 Значение показателя свободной энергии связывания с опухолевым белком-супрессором PTEN более выражено для никотина, чем для глицерина и пропиленгликоля. Отличие значений энергии связывания для никотина и глицерина составляет 27 %, для никотина и пропиленгликоля – 41 %.

2 Значение показателя константы ингибирования с опухолевым белком-супрессором PTEN более выражено для никотина, чем для глицерина и пропиленгликоля. Разница в значениях энергии связывания для никотина и глицерина составляет 81%, для никотина и пропиленгликоля – 90%.

3 Полученные молекулярным докинггом данные о свободной энергии связывания и константы ингибирования лигандов – глицерина, пропиленгликоля и никотина с опухолевым белком-супрессором PTEN дают основание утверждать, что никотин оказывает более выраженный биологический эффект на опухолевый белок-супрессор PTEN, чем глицерин и пропиленгликоль.

Литература

1. Байжигитов, А. Б. Экспрессия специфических белков PTEN и MUC4 у больных с инвазивным раком молочной железы / А. Б. Байжигитов // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2016. – Т. 16, № 7. – С. 59-61.
2. Висмонт, Ф. И. Патологическая физиология : учебник / Ф. И. Висмонт [и др.]; под ред. проф. Ф. И. Висмонта. – 2-е изд., стер. – Минск : Вышэйшая школа, 2019. – 640 С. : ил.
3. Висмонт, Ф. И. Общая патофизиология: учеб. пособие / Ф. И. Висмонт, Е.В. Леонова, А. В. Чантурия. – Минск : Вышэйшая школа., 2011. – 364 с.
4. Леонова, Е. В. Патофизиология системы крови : учеб. пособие / Е. В. Леонова, А. В. Чантурия, Ф. И. Висмонт. 2-е изд., испр. и доп. – Минск : Вышэйшая школа., 2013. – 144 с., [2] л. цв. вкл: ил.
5. Радзинский, В. Е. Роль гена PTEN при гиперпластических процессах эндометрия на фоне метаболического синдрома / В. Е. Радзинский, Е. А. Панова, Г. Ф. Тотчиев и др. // Доктор.Ру. – 2012. – № 1. – С. 87-89.
6. Щербакова, Е. А. Влияние повышения активности гена/белка опухолевого супрессора PTEN на чувствительность малигнизированных клеток к химиотерапевтическим препаратам / Е. А. Щербакова, Т. П. Стромская, Е. Ю. Рыбалкина, А. А. Ставровская // Биологические мембраны. – 2007. – Т. 24, № 3. – С. 218-225.
7. Brown, C. J. Electronic cigarettes: product characterisation and design considerations / C. J. Brown, J. M. Cheng // Tob Control. – 2014. – № 23. – P. ii4-ii10.
8. Chalhoub, N. PTEN and the PI3-Kinase pathway in cancer / N. Chalhoub, S. J. Baker // Annu Rev Pathol. – 2009. – № 4. – P. 127-150.
9. Milella, M. PTEN: multiple functions in human malignant tumors / M. Milella, I. Falcone, F. Conciatori et al. // Front Oncol. – 2015. – Vol. 5, № 24. – P. 1-14.
10. Sastry, G. M. Protein and ligand preparation: Parameters, protocols, and influence on virtual

Репозиторий БГМУ