

*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*

**EVALUATION OF BINDING OF TUMOR PROTEIN SUPPRESSOR PTEN WITH  
ELECTRONIC CIGARETTE FLUID COMPONENTS**

*Tutor: PhD, Assoc. Prof. 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 с помощью метода молекулярного докинга было установлено, что никотин оказывает более выраженный биологический эффект на опухолевый белок.

**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 – using molecular docking method it was found that nicotine has a more pronounced biological effect on tumor protein suppressor PTEN.

**Keywords:** electronic cigarette, PTEN, molecular docking.

**Актуальность.** Вопросы безопасности электронных сигарет для человека являются актуальными с момента их появления в 2004г. Фиксируется увеличение рынка сбыта электронных сигарет, уровень мировых продаж к 2018г. достиг 5,5 млрд. долларов и имеет ежегодный прирост около 600 млн. долларов. Электронная сигарета позиционируется производителями как менее вредная для здоровья человека, так как в ней содержится меньшее количество компонентов, отсутствуют продукты сгорания табака [2]. В то же время, нет оснований говорить о том, что она не наносит вреда человеческому организму. Электронные сигареты не прошли соответствующих испытаний ВОЗ, а лишь были протестированы некоторыми независимыми исследовательскими организациями. Кроме того, стоит учитывать, что вдыхание пара и дыма отличаются по своей сути. Пар не доставляет того чувства «насыщения», как дым. Поэтому человек, который предпочитает электронные сигареты, курит намного чаще или выбирает более «крепкую» жидкость в картридже. Есть основания полагать, что электронная сигарета представляет угрозу здоровью, так как на сегодняшний день нет окончательных выводов о воздействии этого устройства на организм человека. В связи с этим, актуальным является изучение влияния различных компонентов жидкости, используемой в электронных сигаретах на организм человека, в том числе на механизмы канцерогенеза.

Объектом исследования является опухолевый белок-супрессор PTEN (фосфотензин), ингибитор сигнального пути фосфотидилинозитол-3-киназы – универсального регулятора клеточного роста, пролиферации, метаболизма и дифферен-

цировки. Мутации генов, продукты которых являются компонентами этого сигнального пути, в том числе и онкосупрессора РТЕН, часто обнаруживаются в злокачественных опухолях [1]. Инактивация РТЕН обнаруживается во многих опухолях, поскольку приводит к неконтролируемому делению с утратой дифференцировки, сбоям в метаболизме клетки и извращённому синтезу.

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

**Материал и методы.** Для исследования взаимодействий опухолевого белка-супрессора РТЕН с компонентами жидкости электронных сигарет был применен метод молекулярного моделирования, где для расчетов использовались структурные формулы глицерина, пропиленгликоля, никотина как лигандов и фосфатазы РТЕН 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. Исходной информацией для докинга служат трехмерные структуры белка (рецептора) и лиганда, конформационная подвижность и взаиморасположение которых моделируется в процессе докинга [3]. Результатом моделирования является конформация лиганда, которая наилучшим образом взаимодействует с белковым сайтом связывания. Знания о предположенной ориентации могут быть использованы для предсказания прочности комплекса или средства связей между двумя молекулами. Загрузка лигандов на DockingServer осуществлялась с помощью инструментов программы в формате PDB. Загрузка структуры опухолевого белка-супрессора РТЕН проводилась из банка данных программы DockingServer.

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенного молекулярного докинга были получены значения свободной энергии связывания и константы ингибирования в связывании опухолевого белка-супрессора РТЕН 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 РТЕН). 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 РТЕН характеризуется увеличением этого показателя в сравнении с глицерином и пропиленгликолем, соответственно на 27% и 41%.

Константа ингибирования – это минимальное количество лиганда, которое требуется для того, чтобы связаться с белком-мишенью (опухолевым белком-супрессором РТЕН). 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 РТЕН имеет наименьшее значение, в сравнении с данным показателем для глицерина и пропиленгликоля, соответственно на 81% и 90%.

Результаты молекулярного докинга опухолевого белка-супрессора РТЕН показали, что связывание будет происходить самопроизвольно во всех рассмотренных взаимодействиях, причем наиболее сильное будет наблюдаться во взаимодействии опухолевого белка-супрессора РТЕН с никотином. При взаимодействии никотина с опухолевым белком-супрессором РТЕН значение константы ингибирования наименьшее и, следовательно, наименьшее количество никотина требуется, чтобы связаться с данным белком. Полученные данные свидетельствуют о наличии высокого сродства к сайту связывания опухолевого белка-супрессора РТЕН для никотина, в сравнении с глицерином и пропиленгликолем.

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

**Информация о внедрении результатов исследования.** По результатам исследования опубликовано 5 статей в сборниках материалов, 6 тезисов докладов, 1 статья в журнале, получен о 4 акта внедрения в образовательный процесс кафедры радиационной и экологической медицины и 1 акт внедрения в образовательный процесс кафедры патологической физиологии Белорусского государственного медицинского университета.

#### Литература

1. Байжигитов, А. Б. Экспрессия специфических белков РТЕН и MUC4 у больных с инвазивным раком молочной железы / А. Б. Байжигитов // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2016. – Т. 16. – С. 59-61.
2. Brown, C.J. Electronic cigarettes: product characterisation and design considerations / C. J. Brown, J. M. Cheng // Tob Control. – 2014. – № 23. – P. 4-10.
3. Sastry, G.M. Protein and ligand preparation: Parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments / G.M. Sastry, M. Adzhigirey, T. Day, R. Annabhimoju // J. Comput. Aid. Mol. – 2013. – Vol. 27. – P. 221-234.