

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-35

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КСАНТОТОКСИНА
С ЭФФЕКТОРНЫМИ КАСПАЗАМИ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА**

**STUDY OF THE INTERACTION OF XANTHOTOXIN WITH EFFECTOR CASPASES
BY MOLECULAR DOCKING**

Е. Е. Шестакова, Н. Ю. Часовских, П. Д. Осадчая

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

E. E. Shestakova, N. Yu. Chasovskikh, P. D. Osadchaya

Siberian State Medical University, Tomsk

✉ evgenika06@gmail.com

Аннотация

В работе исследуется взаимодействие ксантотоксина с ключевыми белками апоптоза — эффекторными каспазами 3, 6 и 7. При помощи метода молекулярного докинга показано, что ксантотоксин способен формировать стабильные комплексы с исследуемыми каспазами. Полученные результаты указывают на потенциальное влияние ксантотоксина на реализацию апоптотической гибели клеток.

Abstract

The work studies the interaction of xanthotoxin with key apoptosis-related proteins — effector caspases 3, 6 and 7. Using the molecular docking method, it was shown that xanthotoxin is able to form stable complexes with the studied caspases. The results suggest a potential role of xanthotoxin in the execution of apoptotic cell death.

Апоптоз — это регулируемый процесс программируемой гибели клеток, необходимый для поддержания клеточного гомеостаза и предотвращения опухолевого роста. Ключевую роль в запуске апоптоза играют каспазы — цистеиновые протеазы, реализующие расщепление внутриклеточных белков и запускающие механизмы клеточной смерти [1]. Нарушения в реализации данного процесса ассоциированы с онкологическими, нейродегенеративными и аутоиммунными заболеваниями [2].

Известно, что противоопухолевыми, проапоптотическими и фотосенсибилизирующими свойствами обладает ксантотоксин (8-метоксипсорален) из группы фуранокумаринов [3]. В исследовании на различных линиях опухолевых клеток показано, что ксантотоксин активирует апоптоз посредством каспазы-3 (особенно в клеточной линии рака желудка) [4], однако молекулярные механизмы этого явления остаются неизученными.

В настоящее время для прогнозирования биологической активности веществ применяют *in silico* методы исследования, в частности моделирование связывания лигандов с белковыми мишенями — молекулярный докинг. Данный метод на начальных этапах исследования позволяет оценить возможность связывания лиганда с активным центром белка и определить аминокислоты, с которыми происходит связывание. Молекулярный докинг применяют и для исследования механизмов апоптоза, в частности, в работе Е. М. El-Sheref и соавторов проведено моделирование взаимодействия 1,2,3-триазол-бикуйнолин-2-онов к активному центру каспазы 3 для оценки возможности использования данных лигандов в качестве антиапоптотических агентов [5].

Целью данной работы является исследование взаимодействий ксантотоксина с белками пути апоптоза (каспазами 3, 6, 7) и оценка его потенциального влияния на программируемую гибель клеток.

Структуры каспазы 3 (ID PDB: 2j31), 6 (ID PDB: 3k7e) и 7 (ID PDB: 1k86) извлечены из банка данных белков PDB, структура ксантотоксина (ID PubChem: 1441) отобрана из базы данных химических соединений и смесей PubChem. Для подготовки структур каспаз к докингу применяли PyMOL v. 2.5, для конвертации ксантотоксина в формат pdb использовали OpenBabel. Молекулярный докинг проводили в программе Autodock 4.2.6, веб-сервис fpocket 2.0 [6] использовали для анализа связывающих карманов белков, MGLTools-1.5.6 и PyMOL m. 2.5 применяли для визуализации и оценки результатов.

В результате проведенного молекулярного докинга каспазы 3 и ксантотоксина получен комплекс с энергией связывания $-5,20$ кДж/моль, каспазы 6 и ксантотоксина — $-6,09$ кДж/моль, каспазы 7 и ксантотоксина — $-6,69$ кДж/моль.

Согласно результатам молекулярного докинга, ксантотоксин способен взаимодействовать с каспазами 3, 6 и 7 с образованием стабильных комплексов. Полученные результаты показывают потенциальное влияние ксантотоксина на процесс апоптоза, что обуславливает необходимость дальнейших экспериментальных исследований для подтверждения гипотезы.

Литература

1. Шишкина В. В., Мошуров И. П., Герасимова О. А. и др. Семейство каспаз: молекулярные основы взаимодействия при апоптозе и пироптозе // *Гены и Клетки*. 2024. Т. 19, № 1. С. 153–168.
2. Singh R., Letai A., Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019. Vol. 20, No. 3. P. 175–193.
3. Wu A., Lu J., Zhong G. et al. Xanthotoxin (8-methoxypsoralen): A review of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity // *Phytother Res.* 2022. Vol. 36, No. 10. P. 3805–3832.
4. Choi E. K., Kim H. D., Park E. J. et al. 8-Methoxypsoralen induces apoptosis by upregulating p53 and inhibits metastasis by downregulating MMP-2 and MMP-9 in human gastric cancer cells // *Biomol. Ther. (Seoul)*. 2023. Vol. 31, No. 2. P. 219–226.
5. El-Sheref E. M., Aly A. A., Alshammari M. B. et al. Design, synthesis, molecular docking, antiapoptotic and caspase-3 inhibition of new 1,2,3-triazole/bis-2(1H)-quinolinone hybrids // *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2020. Vol. 25, No. 21. P. 5057.
6. Le Guilloux V., Schmidtke P., Tuffery P. Fpocket: an open source platform for ligand pocket detection // *BMC Bioinformatics*. 2009. Vol. 10. P. 168.