

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 — цистeinовые 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-метоксисорален) 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 мишениями — 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-бikuинолин-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 fropcket 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, ксантолоксин способен взаимодействовать с каспазами 3, 6 и 7 с образованием стабильных комплексов. Полученные результаты показывают потенциальное влияние ксантолоксина на процесс апоптоза, что обуславливает необходимость дальнейших экспериментальных исследований для подтверждения гипотезы.

Литература

1. Шишкина В.В., Мошурев 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.