

## Молекулярный докинг в исследовании взаимосвязи субъединицы В холеротоксина с компонентами липидных рафтов

И.А. Андриевская<sup>1</sup>, П.Д. Тимкин<sup>2</sup>, Е.М. Устинов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания

675004, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

<sup>2</sup> Всероссийский НИИ сои

675028, г. Благовещенск, Игнатьевское ш., 19

### Резюме

Целью настоящего исследования явилось прогнозирование с применением молекулярного докинга образования комплексов субъединицы В холеротоксина (СТВ) с компонентами липидных рафтов – ганглиозиды GM1 и GM3, лактозилцерамид (LacCer), холестерин. **Материал и методы.** В работе использовались моделирование трехмерной структуры комплекса «липидные рафты–СТВ» с получением информации о координатах и энергии связывания лигандов, анализ аминокислотных последовательностей D цепи СТВ, молекулярный докинг. **Результаты.** С помощью метода молекулярного докинга получены трехмерные структуры комплексов. Предложена топология лигандов GM1, GM3 и холестерина в молекулярной полости D цепи СТВ. Показано, что конформации СТВ с лигандами GM1, GM3 и холестерина имеют отрицательную энергию связывания, свидетельствующую о возможности образования устойчивых комплексов. Исключением стал LacCer, который из-за своих химических особенностей, связанных с образованием нестабильных конформеров, не может быть исследован методом докинга. **Заключение.** Предложенные алгоритмы создают научную основу для решения важных прикладных задач биоинформатики и фармакологии по изучению патогенеза заболеваний, связанных с дисфункцией липидных рафтов, и их лечения.

**Ключевые слова:** молекулярный докинг, липидные рафты, В-субъединица холеротоксина.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (соглашение № 23-25-00049 от 12.01.2023).

**Благодарности.** Авторы благодарят Н.А. Бельман за создание рисунков визуализации молекулярных взаимодействий холеротоксина В.

**Автор для переписки.** Андриевская И.А., e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

**Для цитирования.** Андриевская И.А., Тимкин П.Д., Устинов Е.М. Молекулярный докинг в исследовании взаимосвязи субъединицы В холеротоксина с компонентами липидных рафтов. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):59–66. doi: 10.18699/SSMJ20250106

## Molecular docking in the study of the interaction between cholera toxin subunit B and lipid raft components

I.A. Andrievskaya<sup>1</sup>, P.D. Timkin<sup>2</sup>, E.M. Ustinov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Far Eastern Research Center for Physiology and Pathology of Respiration

675004, Blagoveshchensk, Kalinina st., 22

<sup>2</sup> All-Russian Research Institute of Soybean

675028, Blagoveshchensk, Ignatievskoye highw., 19

### Abstract

The aim of this study was to predict, using molecular docking, the formation of complexes between cholera toxin subunit B (CTB) and lipid raft components – gangliosides GM1 and GM3, lactosylceramide (LacCer), and cholesterol. **Material and methods.** The study involved modeling the three-dimensional structure of the lipid raft–CTB complex to obtain

information on ligand coordinates and binding energy, analysis of the amino acid sequences of the CTB D-chain, and molecular docking. **Results.** Three-dimensional structures of the complexes were obtained using molecular docking. The topology of ligands GM1, GM3, and cholesterol in the molecular pocket of the CTB D-chain was proposed. It was shown that the conformations of CTB with GM1, GM3, and cholesterol ligands exhibited negative binding energy, indicating the potential formation of stable complexes. LacCer was an exception, as its chemical characteristics, associated with the formation of unstable conformers, rendered it unsuitable for docking analysis. **Conclusions.** The proposed algorithms lay a scientific foundation for solving important applied problems in bioinformatics and pharmacology, specifically in the study of the pathogenesis and treatment of diseases related to lipid raft dysfunction.

**Key words:** molecular docking, lipid rafts, cholera toxin subunit B.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The research was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (Agreement No. 23-25-00049 dated 12.01.2023).

**Acknowledgments.** We would like to thank N.A. Belman for creating the visualizations of molecular interactions of cholera toxin B.

**Correspondence author.** Andrievskaya I.A., e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

**Citation.** Andrievskaya I.A., Timkin P.D., Ustinov E.M. Molecular docking in the study of the interaction between cholera toxin subunit B and lipid raft components. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(1):59–66. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250106

## Введение

В-субъединица холеротоксина (СТВ) служит мощным инструментом в молекулярных исследованиях благодаря своей способности специфически связываться с одним из представителей гликофинголипидов – моносиалотетрагексозилганглиозидом (GM1), который является структурным компонентом липидного слоя клеточной мембраны. Липидные рафты представляют собой микродомены мембраны, обогащенные холестерином и сфинголипидами и выполняющие ключевую роль в организации мембранных белков и передаче сигналов [1]. Эти структуры обладают высокой подвижностью и участвуют в процессах эндоцитоза, экзоцитоза, межклеточных взаимодействиях, а также в работе сигнальных путей, что делает их крайне необходимыми для нормальной функции клеток.

СТВ – это пентамерный белок, состоящий из пяти идентичных субъединиц, каждая из которых обеспечивает специфичное связывание токсина с мембраной через ганглиозид GM1 [2]. Данное взаимодействие критично для проникновения токсина в клетку и запуска соответствующего клеточного ответа, что включает активацию различных сигнальных каскадов. Специфичность связывания СТВ с ганглиозидом GM1 обусловлена его структурными особенностями, такими как уникальные аминокислотные последовательности. Благодаря этой особенности СТВ широко используется в иммуногистохимии и иммунохимии для маркировки и визуализации липидных рафтов в живых клетках [3]. Применение данного белка для изучения структуры мембраны имеет

несколько преимуществ. Во-первых, СТВ обеспечивает высокую специфичность связывания, что позволяет изучать структурно-функциональные особенности липидных рафтов, включая их значение в регуляции активности рецепторов, транспорте веществ через мембрану и организации мембранных белков в сигнальные комплексы [4]. Во-вторых, с помощью СТВ можно исследовать образование и стабилизацию нанодоменов в клеточных мембранах [5]. Примером является везикулярный транспорт, который включает перемещение веществ внутри клетки посредством липосом [6]. Показано использование СТВ для изучения динамики мембранных нанодоменов и взаимодействий с ганглиозидом GM1 [7], обсуждается возможность применения СТВ в роли кросс-линкера для липидных компонентов мембраны [8]. Однако данные о возможности СТВ образовывать комплексы с моносиалодигексозилганглиозидом (GM3), лактозилцерамидом (LacCer) и холестерином отсутствуют.

Современные методы молекулярного моделирования позволяют оценить и спрогнозировать появление липид-белковых связей. Строгое соблюдение методологии ведения молекулярного докинга с высокой степенью достоверности обеспечит результат. Целью настоящего исследования явилось прогнозирование с применением молекулярного докинга образования комплексов СТВ с липидными рафтами. Для достижения поставленной цели решалась задача оценки характера стыковки и режимов связывания СТВ с GM1, GM3, LacCer и холестерином. Понимание того, как СТВ взаимодействует с липидными рафтами,

открывает новые перспективы для решения прикладных задач биоинформатики и фармакологии по изучению патогенеза заболеваний, связанных с дисфункцией клеточных мембран, и их лечения.

## Материал и методы

Для получения информации о трехмерной структуре СТВ использована международная база данных RCSB PDB (<https://www.rcsb.org>). В исследовании применялась модель под индексом 1CHP в формате pdb (protein data bank). [9]. Выбор координат молекулярных полостей для проведения межмолекулярного докинга проводился в нейронной сети PrankWeb (<https://prankweb.cz/>). Информация о трехмерной структуре лигандов (GM1, GM3, LacCer, холестерин) взята из базы данных PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) в формате sdf. Для проведения стыковки отбирали трехмерные конформеры, в случае их отсутствия экспортировали двумерные файлы с расширением sdf и двумерные конформеры превращали в трехмерные с использованием стороннего программного обеспечения, имеющего в своем функционале силовое поле Amber14:ЕНТ [10]. В дальнейшем все конформеры были конвертированы в формат pdbqt программным пакетом openbabel.

Молекулярный докинг осуществляли с помощью программного пакета AutoDock 4.2 (The Scripps Research Institute, США) с графическим интерфейсом MGLTools (The Scripps Research Institute). Первым этапом были импорт белка-мишени (СТВ) в поле MGLTools, удаление молекул воды и коррекция степени протонирования (добавление полярных атомов водорода) к белковой цепи в местах потенциальных связей с лигандами. После подготовки пентамера удаляли аминокислотные цепи белка, за исключением D-цепи, что позволило сократить время, необходимое для вычислений, сохранив при этом ключевые взаимодействия, после чего добавляли лиганд в формате pdbqt. На втором этапе проводили наложение пространственной сетки (Grid Box) по координатам и размерам, полученным из программы PrankWeb. Для всех лигандов использовали Grid Box размером 40×40×40 с интервалом 0,375 Å, что соответствует стандартным параметрам AutoDock. Третий этап включал поиск конформаций белок-лигандного комплекса. Для каждого из лигандов было выполнено 300 итераций.

Результаты моделирования анализировали на основе файлов dlg, содержащих информацию о координатах комплекса, энергии связывания, RMSD (среднеквадратичное отклонение положений атомов) и других параметров. Наи-

более успешными считали результаты, которые включали кластеры с наибольшим количеством идентичных вариантов и минимальной энергией связывания. В тех случаях, когда кластер с наибольшим числом идентичных вариантов имел энергию связывания больше на 1 ккал/моль по сравнению с первым вариантом, предпочтение отдавалось последнему.

Отобранные конформации лиганда (pdb-файлы) импортировали в программу PyMol [11] вместе с перезаписанным в AutoDock pdb-файлом цепи D-рецептора. Полученный комплекс импортировали в программный пакет Discovery studio для создания двумерных изображений белок-лигандных взаимодействий [12], на основании которых делали выводы об аминокислотах, участвующих в связывании лиганда. Параллельно использовали альтернативный алгоритм визуализации с применением программного обеспечения Molecular Operating Environment [12]. Пентамеры создавали в молекулярном визуализаторе PyMol путем последовательного трехмерного выравнивания белок-лигандного комплекса на каждую из цепей, с последующим импортом всех цепей в единый файл pdb.

## Результаты

В качестве мишени для молекулярного докинга использована модель СТВ. Трехмерная модель белка после удаления всех аминокислотных цепей, за исключением цепи D, представлена на рис. 1. Получены координаты девяти предполагаемых молекулярных полостей, среди которых выбрана одна, обладающая наибольшим рейтингом. Данная полость образована следующими аминокислотными остатками: Asp-7, Ala-10, Glu-11, Gln-49, Val-50, Glu-51, Pro-53, Ser-55, Gln-56, His-57, Asp-59, Ser-60, Lys-62, Lys-63, Ala-64, Arg-67, Val-87, Asn-89, Asn-90, Ala-95 и Ile-96. Координаты в трехмерном пространстве по осям X, Y и Z – 39.865, 26.986 и 39.503 соответственно.

Трехмерные конформеры низкомолекулярных лигандов GM1 и GM3, а также холестерина импортировали из базы данных PubChem. Лиганд LacCer имел двухмерный конформер (табл. 1), нестабильный из-за большого количества атомов, а также гибких и неопределенных стереоцентров [13]. В трехмерный конформер его преобразовывали с использованием силового поля методом молекулярной динамики. Данный метод имеет ряд нежелательных ограничений, которые связаны с использованием силового поля, не оптимизированного для работы с большими липидными молекулами, а также движка программы, моделирующего взаимодействия лиганда с мишенью.

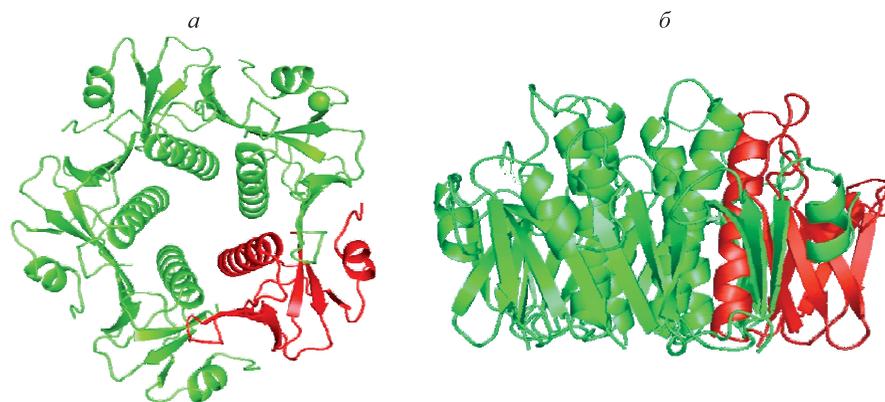


Рис. 1. Трехмерная структура СТВ (красным цветом выделена цепь D): а – фронтальный вид, б – вид сбоку  
 Fig. 1. Three-dimensional structure of cholera toxin subunit B (D-chain highlighted in red): a – frontal view, б – side view

Таблица 1. Лиганды, использованные в работе

Table 1. Ligands used in the study

Лиганд	Двумерное изображение	Трехмерное изображение	Ссылка на источник
GM1			National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 17191, Disperse blue 3. Retrieved June 24, 2024 from <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Disperse-blue-3">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Disperse-blue-3</a>
GM3			National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 477019. Retrieved June 24, 2024 from <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/477019">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/477019</a>
Холестерин			National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 5997, Cholesterol. Retrieved June 24, 2024 from <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cholesterol">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cholesterol</a>
LacCer			National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 16760533, LacCer. Retrieved June 24, 2024 from <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/LacCer">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/LacCer</a>

Общее количество торсионных степеней свободы (TORSDOF) для лигандов GM1, GM3 и холестерина составило 32, для LacCer – значительно больше, 44. Данную проблему решали через блокировку углеродного остова с C12-C17 с одного конца и C28-C33 с другого, что позволило приступить к моделированию комплекса «лиганд–СТВ». Все лиганды, кроме LacCer, продемонстрировали

хорошую способность к образованию стабильных комплексов с СТВ (табл. 2). Конформации СТВ с лигандами GM1, GM3 и холестерином имели отрицательную энергию связывания, что свидетельствовало о высоком сродстве молекул и возможности образования комплекса «лиганд–мишень» (рис. 2). Между СТВ и LacCer, несмотря на снижение количества анализируемых торсион-

**Таблица 2.** Энергия связывания комплексов и количество итераций в кластере

**Table 2.** Binding energy of complexes and the number of iterations in the cluster

Лиганд	Ранг кластера	Минимальная энергия связывания, ккал/моль	Количество итераций в кластере из 300, %
GM1	2	-7,22	~41,6
GM3	1	-7,50	~22,6
Холестерин	1	-8,08	72
LacCer	1	+12,72	19

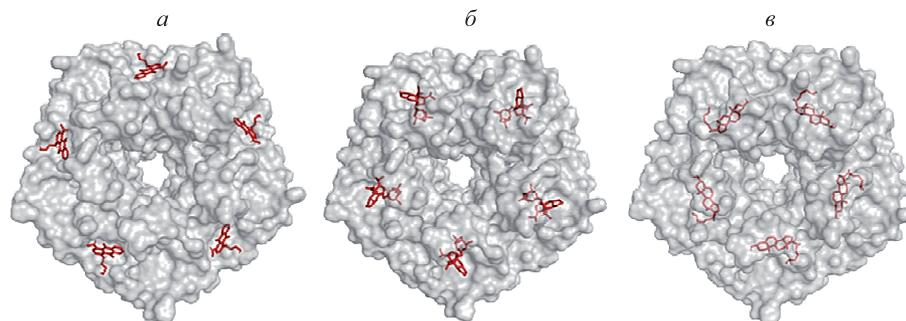
ных углов, энергия связывания была положительной, что указывало на невозможность образования комплекса в данном молекулярном кармане.

Для подтверждения устойчивости образования комплексов нами дополнительно проанализировано количество успешных итераций в кластере. Для лиганда GM1 количество итераций во втором кластере было в 2 раза больше, чем в первом. Минимальная энергия связывания в первом кластере составила -7,28 ккал/моль. Такие малые различия в энергии связывания свидетельствуют о наиболее вероятном образовании комплекса GM1-СТВ по сценарию конформаций из второго кластера. Для холестерина большинство итераций находилось в первом кластере, остальные варианты были разделены на десять групп с процентным содержанием от ~0,3 до ~10,6%. Результаты показали незначительность остальных кластеров по сравнению с первым. Для GM3, несмотря на довольно большое число конформаций в первом кластере, их количество было меньше, чем во втором. Минимальная энергия связывания была выше на ~1,01 ккал/моль, что может указывать на большую устойчивость комплекса GM3-

СТВ. Вместе с тем дополнительно получено еще три гипотетически возможных сценария образования комплекса, что делает данный прогноз менее очевидным по сравнению с результатами для лигандов GM1 и холестерина.

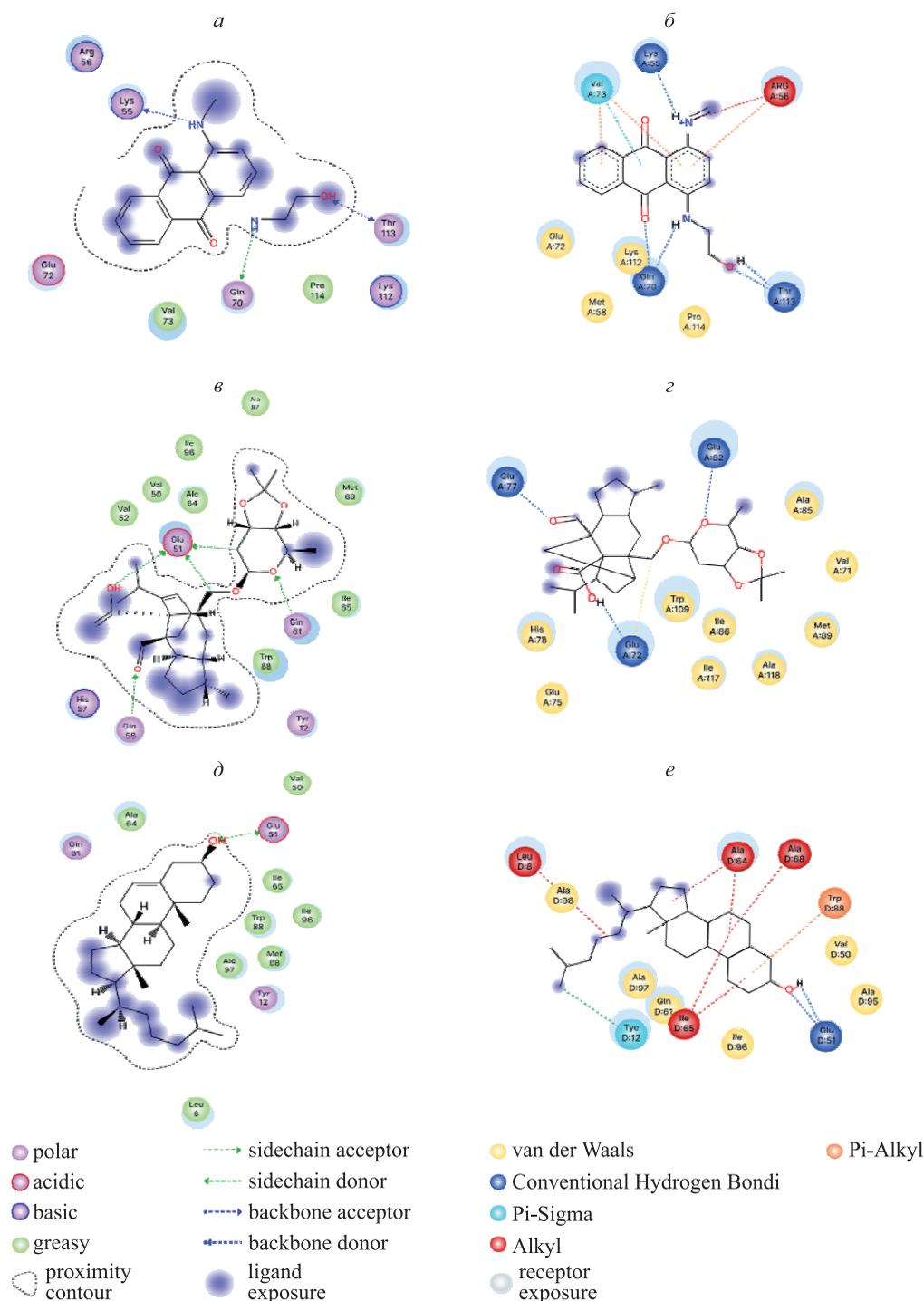
Следует заметить, что для каждого из лигандов, несмотря на идентичный заданный Grid Box во время проведения молекулярного докинга, продемонстрировано образование связей с различными аминокислотными остатками, что может свидетельствовать о разнообразии механизмов образования белковых комплексов (рис. 3). Учитывая, что существуют дополнительные неканонические сайты связывания, можно объяснить разнообразие аминокислотных остатков, участвующих во взаимодействии с СТВ.

При этом следует учесть особенности алгоритмов, лежащих в основе двумерной визуализации и отображения связей и их характеристик. Энергетическая функция любого взаимодействия представляет собой непрерывную кривую с заданной границей, ниже которой взаимодействие не отображается. В большинстве программ можно настроить пороговые значения в зависимости от желания исследователя и обнаружить потенциальные взаимодействия с высокой чувствительностью или же выделить только самые сильные и значимые. Что касается водородных связей, некоторые программы полностью полагаются на расстояние между донором и акцептором, в то время как другие учитывают угол между донором, атомом водорода и акцептором. Любой набор координат представляет собой лишь двумерное изображение молекулы. Если оценивать взаимодействия по траектории, полученной в молекулярно-динамической симуляции, можно наблюдать изменение связей ввиду того, что межатомные расстояния меняются с течением времени. Более того, многие из взаимодействий, каталогизированных более проницательными



**Рис. 2.** Трехмерная визуализация субъединицы В холеротоксина с лигандами (красный цвет): а – GM1, б – GM3, в – холестерин

**Fig. 2.** Three-dimensional visualization of cholera toxin subunit B with ligands (red): а – GM1, б – GM3, в – cholesterol



**Рис. 3.** Двумерная визуализация молекулярных взаимодействий СТБ с GM1 (а, б), GM3 (в, г), холестерином (д, е); а, в, д – интерпретация в Molecular Operating Environment, б, г, е – интерпретация в Discovery studio

**Fig. 3.** Two-dimensional visualization of molecular interactions of cholera toxin subunit B with GM1 (a, б), GM3 (в, г), холестерином (д, е); а, в, д – interpreted in Molecular Operating Environment, б, г, е – interpreted in Discovery Studio

программами, являются лишь частными случаями взаимодействий «заряд–заряд» и индуцированных зарядов или взаимодействий орбиталей при квантово-химическом описании молекулы.

### Обсуждение

При использовании метода молекулярного докинга получены трехмерные структуры комплексов «липидные рафты – СТБ». Предложена

гипотетическая топология лигандов GM1, GM3 и холестерина в молекулярной полости белка. Для этих лигандов показана отрицательная энергия связывания, что может свидетельствовать об устойчивом образовании комплексов. Следует заметить, что GM1 имел минимальную энергию связывания, подтверждающую высокое сродство лиганда к СТВ. Исключением стал LacCer, исследование которого с помощью докинга невозможно из-за ограничений, возникающих для молекул с нестабильными конформерами [14]. Для решения этой задачи может быть использован метод молекулярной динамики, где в систему включаются не одна, а несколько молекул LacCer. Однако отсутствие стабильных трехмерных конформеров в базах данных значительно затрудняет исследование, делая результаты потенциально ограниченными. Тем не менее метод остается наиболее перспективным в изучении взаимодействия компонентов липидных рафтов с СТВ. Метод молекулярного докинга может быть дополнен технологиями визуализации – рентгеноструктурным анализом и криоэлектронной микроскопией [15].

Липидные рафты представляют собой динамические структуры мембраны, обогащенные холестерином, гликофинголипидами, сфингомиелином и другими компонентами, что делает их ключевыми участниками сигнальных путей, эндоцитоза и других клеточных процессов [16]. Они выступают в качестве организационных центров взаимодействия компонентов мембраны. Использование СТВ как маркера липидных рафтов может предоставить исследователям возможность поиска более эффективных способов изучения структуры клеток и взаимодействий. Также наше исследование открывает возможности для создания новых биоинженерных технологий, таких как наносомы или липосомы, нацеленных на доставку лекарственных средств через определенные участки клеточных мембран. Так, целевая доставка терапевтических агентов в клетки с повышенной экспрессией GM1 может быть использована для лечения ряда заболеваний, связанных с дисфункцией липидных рафтов [17], отдельные компоненты липидного бислоя мембран способны выполнять роль биосенсоров интенсивности реакций врожденного и приобретенного иммунитета [18].

Следовательно, липидные рафты могут выступать в роли многофункциональных модулей, выявление и определение структуры которых обеспечивают визуализацию и нахождение целевых клеток, а также доставку лекарственных средств и их контролируемое высвобождение, сообщение о результатах терапии.

## Заключение

Результаты нашего исследования не только углубляют понимание молекулярных взаимодействий СТВ с компонентами липидных рафтов, но и создают предпосылки для разработки терапевтических и диагностических подходов в лечении заболеваний, связанных с нарушением мембранных структур.

## Список литературы / References

1. Levental I., Levental K.R., Heberle F.A. Lipid rafts: controversies resolved, mysteries remain. *Trends Cell Biol.* 2020;30(5):341–353. doi: 10.1016/j.tcb.2020.01.009
2. Stratmann T. Cholera toxin subunit B as adjuvant – an accelerator in protective immunity and a break in autoimmunity. *Vaccines (Basel).* 2015;3(3):579–596. doi: 10.3390/vaccines3030579
3. Klotzsch E., Schutz G.J. A critical survey of methods to detect plasma membrane rafts. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2013;368(1611):20120033. doi: 10.1098/rstb.2012.0033
4. Day C.A., Kenworthy A.K. Mechanisms underlying the confined diffusion of cholera toxin B-subunit in intact cell membranes. *PLoS One.* 2012;7(4):e34923. doi: 10.1371/journal.pone.0034923
5. Kenworthy A.K., Petranova N., Edidin M. High-resolution FRET microscopy of cholera toxin B-subunit and GPI-anchored proteins in cell plasma membranes. *Mol. Biol. Cell.* 2000;11(5):1645–1655. doi: 10.1091/mbc.11.5.1645
6. Fujinaga Y., Wolf A.A., Rodighiero C., Wheeler H., Tsai B., Allen L., Jobling M.G., Rapoport T., Holmes R.K., Lencer W.I. Gangliosides that associate with lipid rafts mediate transport of cholera and related toxins from the plasma membrane to endoplasmic reticulum. *Mol. Biol. Cell.* 2003;14(12):4783–4793. doi: 10.1091/mbc.e03-06-0354
7. Kenworthy A.K., Schmieder S.S., Raghunathan K., Tiwari A., Wang T., Kelly C.V., Lencer W.I. Cholera Toxin as a probe for membrane biology. *Toxins (Basel).* 2021;13(8):543. doi: 10.3390/toxins13080543
8. Day C.A., Kenworthy A.K. Functions of cholera toxin B-subunit as a raft cross-linker. *Essays Biochem.* 2015;57:135–145. doi: 10.1042/bse0570135
9. Merritt E.A., Sarfaty S., Chang T.T., Palmer L.M., Jobling M.G., Holmes R.K., Hol W.G. Surprising leads for a cholera toxin receptor-binding antagonist: crystallographic studies of CTB mutants. *Structure.* 1995;3(6):561–570. doi: 10.1016/s0969-2126(01)00190-3
10. Brooks B.R., Brooks C.L.III, MacKerell A.D. Jr., Nilsson L., Petrella R.J., Roux B., Won Y., Archontis G., Bartels C., Boresch S., ... Karplus M. CHARMM: The biomolecular simulation program. *J. Comput. Chem.* 2009;30(10):1545–1614. doi: 10.1002/jcc.21287

11. Schrödinger L., DeLano W. PyMOL. Available at: <http://www.pymol.org/pymol>
12. Dassault Systèmes BIOVIA. Discovery Studio Modeling Environment, Release 2017. Dassault Systèmes; 2016. Available at: <https://www.3ds.com/products/biovia/discovery-studio>
13. PubChem. Cholera Toxin B-subunit. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16760533#section=Structures>
14. Krivák R., Hoksza D. P2Rank: machine learning based tool for rapid and accurate prediction of ligand binding sites from protein structure. *J. Cheminform.* 2018;10(1):39. doi: 10.1186/s13321-018-0285-8
15. Sweeney A., Mulvaney T., Maiorca M., Topf M. ChemEM: Flexible docking of small molecules in Cryo-EM structures. *J. Med. Chem.* 2024;67(1):199–212. doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c01134
16. Simons K., Toomre D. Lipid rafts and signal transduction. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2000;1(1):31–39. doi: 10.1038/35036052
17. Agu P.C., Afukwa C.A., Orji O.U., Ezeh E.M., Ofoke I.H., Ogbu C.O., Ugwuja E.I., Aja P.M. Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Sci. Rep.* 2023;13(1):13398. doi: 10.1038/s41598-023-40160-2
18. Varshney P., Yadav V., Saini N. Lipid rafts in immune signalling: current progress and future perspective. *Immunology.* 2016;149(1):13–24. doi: 10.1111/imm.12617

#### Сведения об авторах:

**Андриевская Ирина Анатольевна**, д.б.н., проф. РАН, ORCID: 0000-0003-0212-0201,  
e-mail: [irina-andrievskaja@rambler.ru](mailto:irina-andrievskaja@rambler.ru)

**Тимкин Павел Дмитриевич**, ORCID: 0000-0001-6655-1049, e-mail: [tpd@vniisoi.ru](mailto:tpd@vniisoi.ru)

**Устинов Егор Михайлович**, ORCID: 0000-0002-6235-8732, e-mail: [eustinov.asma@gmail.com](mailto:eustinov.asma@gmail.com)

#### Information about the authors:

**Irina A. Andrievskaya**, doctor of biological sciences, professor of the RAS, ORCID: 0000-0003-0212-0201,  
e-mail: [irina-andrievskaja@rambler.ru](mailto:irina-andrievskaja@rambler.ru)

**Pavel D. Timkin**, ORCID: 0000-0001-6655-1049, e-mail: [tpd@vniisoi.ru](mailto:tpd@vniisoi.ru)

**Egor M. Ustinov**, ORCID: 0000-0002-6235-8732, e-mail: [eustinov.asma@gmail.com](mailto:eustinov.asma@gmail.com)

*Поступила в редакцию 24.09.2024*

*После доработки 09.12.2024*

*Принята к публикации 15.01.2025*

*Received 24.09.2024*

*Revision received 09.12.2024*

*Accepted 15.01.2025*