

**Компьютерное моделирование взаимодействия рецептора GPR55 с
противоположно действующими лигандами**

Научный руководитель – Акимов Михаил Геннадьевич

Гайдарёва Анастасия Александровна

Студент (магистр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический
факультет, Кафедра биоорганической химии, Москва, Россия

E-mail: a.bosaya@oxylipin.ibch.ru

GPR55 является типичным рецептором, связанным с G-белком. Известно, что при онкологических заболеваниях увеличение количества этих рецепторов в клетке является маркером плохого прогноза развития заболевания. Также из литературы [3-5] и собственных данных авторов [1-2] известно, что через этот рецептор разные агонисты оказывают противоположное действие: N-ацилдофамины и анандамид вызывают апоптоз, а лизофосфатидилинозид стимулируют пролиферацию. Мы предположили, что разнонаправленное действие разных лигандов может быть обусловлено стабилизацией отличающихся конформаций рецептора вследствие связывания с разными сайтами.

Целью данной работы является сравнение сайтов связывания и аффинности N-ацилдофаминов и других лигандов для рецептора GPR55 методами молекулярного моделирования.

В работе использовали модель, построенную по гомологии Kotsikorou с соавторами [6] (рентгенографические данные отсутствуют). Трёхмерную библиотеку лигандов создали с помощью программы OpenBabel версии 2.4.1, докинг (включая основную подготовку) осуществляли пакетом программ DOCK6, визуализация и частично подготовка к докингу потребовали использования программы Chimera версии 1.13.1.

Релевантность алгоритма действий (определение основного сайта связывания и энергии взаимодействия) была предварительно проверена на рецепторе CB1. После валидации алгоритма и подхода были получены энергии взаимодействия лигандов с основным сайтом связывания GPR55. Результаты согласуются с литературой: для соединений с индексами PubChem 1792197, 2440433 и 1135734 GridScore (энергия связывания) получилась соответственно -52,832, -51,108 и -49,415, а литературные ЛД₅₀ (в мкМ) 0,11, 0,26 и >32; для лизофосфатидилинозида GridScore равен -82,077, что коррелирует с литературными данными (по нему проводилась нормировка). Затем провели поиск альтернативных сайтов связывания GPR55 и докинг лигандов в эти сайты. Работа частично поддержана грантом РФФИ 19-04-00302.

Источники и литература

- 1) Akimov, M.G.; Ashba, A.M.; Gretskaia, N.M.; Bezuglov, V. V N-acyl dopamines induce apoptosis in PC12 cell line via the GPR55 receptor activation // Dokl. Biochem. Biophys. 2017, 474, 155–158
- 2) Ashba, A.M.; Akimov, M.G.; Gretskaia, N.M.; Bezuglov, V. V N-acyl dopamines induce cell death in PC12 cell line via induction of nitric oxide generation and oxidative stress // Dokl. Biochem. Biophys. 2016, 467, 81–4
- 3) Hasenoehrl, C.; Feuersinger, D.; Kienzl, M.; Schicho, R. GPR55-Mediated Effects in Colon Cancer Cell Lines // Med. Cannabis Cannabinoids 2019, 2, 22–28

- 4) Leyva-Illades, D.; DeMorrow, S. Orphan G protein receptor GPR55 as an emerging target in cancer therapy and management // *Cancer Manag. Res.* 2013, 5, 147–155
- 5) Piñeiro, R.; Maffucci, T.; Falasca, M. The putative cannabinoid receptor GPR55 defines a novel autocrine loop in cancer cell proliferation // *Oncogene* 2011, 30, 142–152
- 6) Kotsikorou, E., Madrigal, K. E., Hurst, D. P., Sharir, H., Lynch, D. L., Heynen-Genel, S., Milan, L. B., Chung, T. D., Seltzman, H. H., Bai, Y., Caron, M. G., Barak, L., Abood, M. E., and Reggio, P. H Identification of the GPR55 agonist binding site using a novel set of high-potency GPR55 selective ligands // *Biochemistry* 2011 50, 5633–5647