

## АНАЛИЗ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ЖАСМОНАТОВ МЕТОДАМИ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЙ ХИМИИ

**Г.Ф. Куракин**

студент, лечебный факультет, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России  
E-mail: phyzyk@mail.ru

**Н.П. Лопина**

к.х.н., доцент, кафедра химии, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России

**Г.Е. Бордина**

к.б.н., доцент, кафедра химии, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России

Проанализирован возможный механизм действия жасмонатов на организм человека методами предсказания мишени, докинга и фармакофорных наложений. Не обнаружено значимого фармакофорного сходства у жасмонатов с простагландинами, выявлено сходство с нестероидными противовоспалительными средствами.

**Ключевые слова:** жасмонаты, хемоинформатика, вычислительная химия, механизм действия, простагландины, НПВС, рецептор PPAR $\gamma$ .

**Для цитирования:** Куракин Г.Ф., Лопина Н.П., Бордина Г.Е. Анализ механизма действия жасмонатов методами вычислительной химии. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(4):23–29. DOI: 10.29296/25877313-2018-04-05

Простагландины (ПГ) – циклические эндопексиды полиненасыщенных жирных кислот, синтезируемые в животном организме, они выполняют сигнальную роль: регулируют воспаление, заживление ран, тонус сосудов и ряд других биологических процессов. У растений имеются структурные и функциональные аналоги простагландинов – жасмонаты, производные жасмоновой кислоты (рис. 1,а). Так же как и ПГ, они синтезируются из полиненасыщенных жирных кислот (у растений – из линоленовой кислоты) [1, 2]. При этом биосинтетический путь отличается от такового у млекопитающих и человека, однако структура и функции жасмонатов напоминают структуру и функции ПГ, в частности они также регулируют ответ растений на инфекцию и повреждение [1, 2].

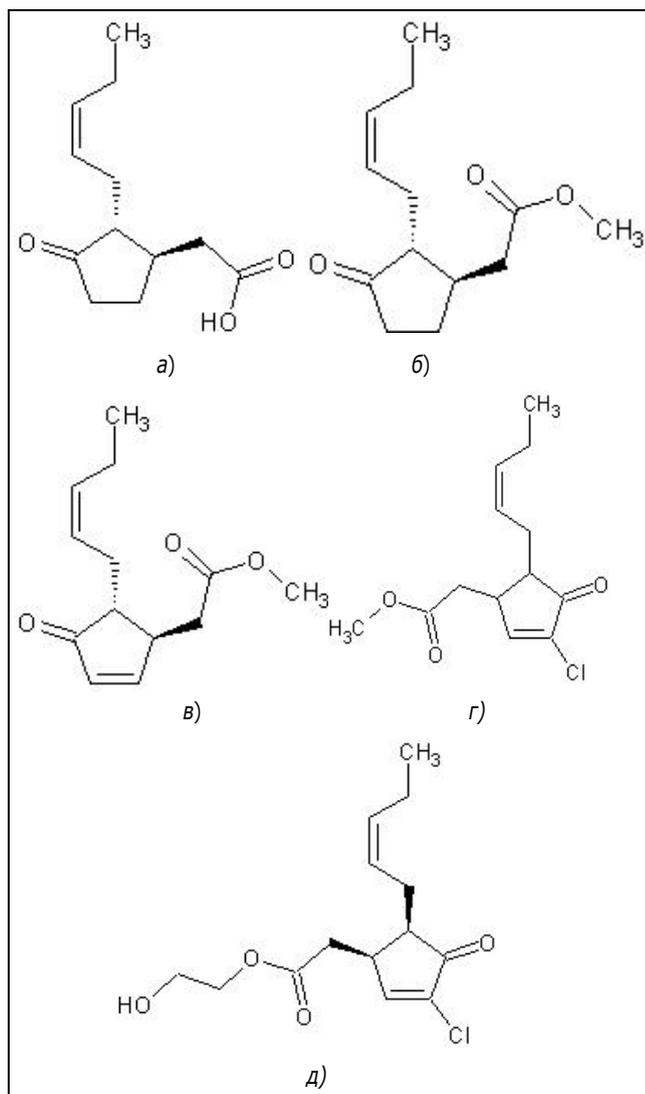
В последнее время жасмонаты привлекают внимание исследователей тем, что в эксперименте на животных и в моделях на культурах клеток они проявляют противовоспалительные свойства [3–8]. Такие эффекты отмечены для встречающегося в растениях метилжасмоната (рис. 1,б) [4, 7], метилдегидрожасмоната (рис. 1,в) [6] и ряда синтетических производных, содержащих атом галогена (рис. 1,г,д) [8, 9].

Установлено, что на молекулярном уровне жасмонаты снижают продукцию макрофагами NO, PGE<sub>2</sub>, TNF $\alpha$ , IL1, подавляют деградацию I $\kappa$ B- $\alpha$ , тем самым действуя на NF- $\kappa$ B сигнальный путь [6–8].

Имеются экспериментальные данные о том, что влияние жасмонатов на сигнальные пути регуляции воспаления обусловлено агонистической активностью в отношении рецептора PPAR $\gamma$  [8]. Но изначальное предположение авторов [8] сводилось к тому, что жасмонаты должны активировать этот рецептор, так как напоминают его естественный агонист – PGJ<sub>2</sub> и его производные, подгруппу простагландинов с противовоспалительной активностью.

Это утверждение нуждается в детальном рассмотрении. Действительно ли действие жасмонатов на PPAR $\gamma$  (а возможно, и на другие молекулярные мишени) обусловлено сходством с простагландином J<sub>2</sub>, или оно имеет другую природу?

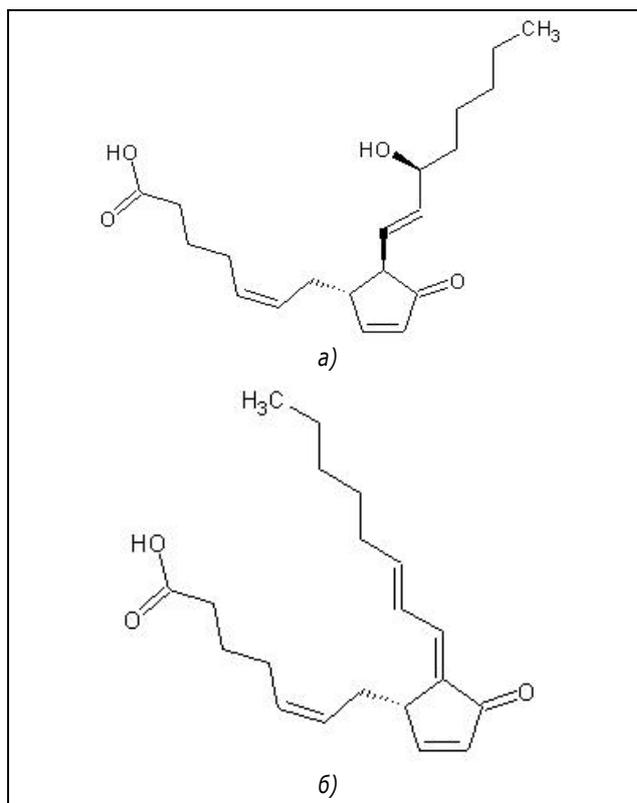
Химически жасмонаты, особенно их предшественник – жасмоновая кислота, похожи на PGJ<sub>2</sub> (рис. 2,а) и особенно на 15-деокси- $\Delta$ 12,14-PGJ<sub>2</sub> (15d-PGJ<sub>2</sub>) (рис. 2,б) и имеют такой же план строения (рис. 2,а,б).



**Рис. 1.** Формулы натуральных и синтетических жасмонатов: а – жасмоновая кислота; б – метилжасмонат; в – метилдегидрожасмонат; г – синтетический хлорированный жасмонат J7; д – синтетический хлорированный жасмонат J11-Cl

Но при этом, в отличие от ПГ, в ходе биосинтеза жасмонаты проходят стадию *бета*-окисления, в результате чего *альфа*-цепь оказывается значительно укороченной по сравнению с PGJ<sub>2</sub> [1, 2]. *Омега*-цепь у жасмонатов также короче. В связи с этим, возможно, в фармакофорном плане жасмонаты сильно отличаются от ПГ из-за меньшей длины *альфа*- и *омега*-цепи.

Цель работы – изучение механизма действия жасмонатов на организм человека методами предсказания мишени, докинга и фармакофорных наложений.



**Рис. 2.** Формулы циклопентеновых простагландинов: а – PGJ<sub>2</sub>; б – 15d-PGJ<sub>2</sub>

Рассмотрены следующие вопросы:

- 1) имеет ли место фармакофорное сходство между жасмонатами и PGJ<sub>2</sub>;
- 2) могут ли жасмонаты помимо PPAR $\gamma$  взаимодействовать с ПГ-рецепторами;
- 3) каков механизм взаимодействия жасмонатов с PPAR $\gamma$  на молекулярном уровне.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись вещества, формулы которых получены из баз данных PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) [10] и ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>) [11].

Предсказание мишени проводилось с помощью дескрипторов 2D- и 3D-структуры с использованием следующих наборов:

SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>), где предсказание и поиск сходных молекул производится двумя методами: 1) методом фингерпринтинга по дескрипторам FP2, 2) методом 3D-сходства по дескрипторам Electroshape [12];

Polypharmacology Browser (PPB) (<http://gdb-tools.unibe.ch:8080/PPB/index.html>), комбинирую-

щий в себе несколько наборов дескрипторов типа fingerprint (2D) [13];

SEA (Similarity ensemble approach), основанный на коэффициенте Танимото 2D-сходства [14];

ChemMapper (<http://lilab.ecust.edu.cn/chemmapper/>) [15]. В настоящей работе использован 3D-набор дескрипторов USR;

PharmMapper (<http://lilab.ecust.edu.cn/pharmmapper/index.php>), использующий рецептор-зависимые фармакофорные модели на основе структур PDB [16, 17].

Экспериментально определённые структуры рецепторов в комплексе с лигандами получены из PDB ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)) [17]. Для их визуализации использовалась программа NGL на базе сервера PDB [18, 19].

Простаноидный рецептор типа EP3 человека был отмоделирован по гомологии путём повторения моделирования, описанного A. Borota с соавт. [20]. Для моделирования белков по гомологии использовался сервер I-TASSER [21].

Для поиска попарных фармакофорных наложений использовался сервер Pharmit (<http://pharmit.csb.pitt.edu/>) [22], при этом применялись фармакофорные элементы лигандов без рецептора и в комплексе с рецептором (структуры из PDB). В рецептор-зависимых поисках рецептор использовался как исключаяющая форма с допуском от 0 до 1.

Для докинга использовалась программа AutoDockVina [23] с подготовкой и обработкой данных в AutoDockTools на базе Python Molecular Viewer [24]. Молекулярная поверхность рассчитывалась с помощью программы MSMS [25].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При использовании серверов, основанных на 2D-дескрипторах, таких как PPB и SEA, для жасмонатов в качестве мишени предсказывались ПГ-рецепторы, при этом сервер обнаруживал сходство с ПГ или их производными. Напротив, при использовании только 3D-дескрипторов, как это имело место в случае сервера ChemMapper с набором дескрипторов USR, рецепторы простагландинов в качестве мишеней не выявлялись. Сервер SwissTargetPrediction с использованием комбинации двух (2D и 3D) наборов дескрипторов не идентифицировал ПГ-рецепторы как мишени для натуральных жасмонатов, но предсказал активность в отношении этих рецепторов для синтетических хлорзамещённых жасмонатов, при этом

выбрав в качестве эталона соединения, резко отличающиеся от ПГ химически и имеющие невысокую аффинность к ПГ-рецепторам.

Напротив, и SwissTargetPrediction, и ChemMapper с использованием дескрипторов USR идентифицировали ПГ-рецепторы как мишень для 12-оксофитодиеновой кислоты (12-ОФДК). Так как 12-ОФДК отличается от жасмоновой кислоты только более длинной *альфа*-цепью, было выдвинуто предположение, что жасмонаты не могут взаимодействовать с ПГ-рецепторами и не имеют общих с ПГ фармакофорных конформаций вследствие малой длины *альфа*-цепи. Данное предположение было подтверждено наложениями в Pharmit, где не удавалось наложить жасмоновую кислоту или метилжасмонат на простагландины с совмещением карбоксильной группы и кольца, чему мешала короткая *альфа*-цепь (рис. 3,а).

В противоположность этому, 12-ОФДК тесно совмещалась с простагландинами подобным образом (рис. 3,б).

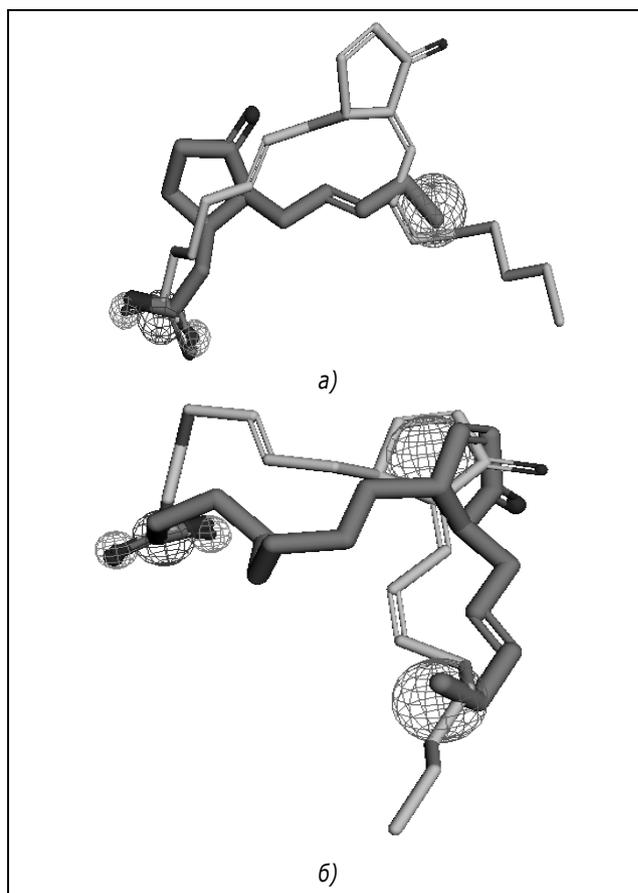
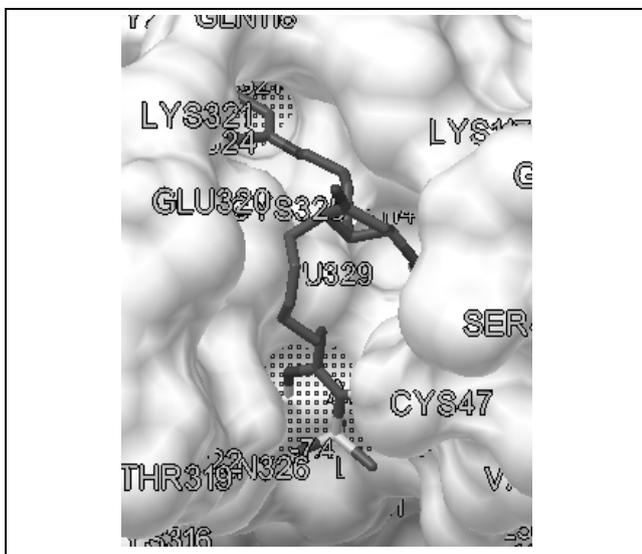


Рис. 3. Фармакофорное совмещение: а – жасмоновой кислоты (тёмная) и 15d-PG<sub>2</sub> (светлый) (Pharmit [22]); б – 12-ОФДК (тёмная) и 15d-PG<sub>2</sub> (светлый) (Pharmit [22])

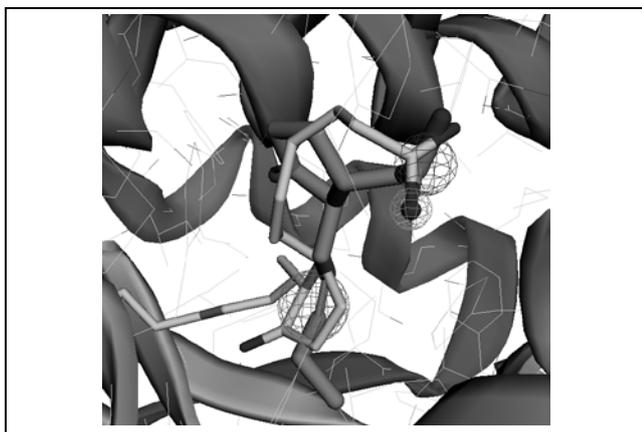
Методом докинга на модели рецептора EP3 было выявлено, что у данного рецептора имеется карбоксил-связывающий остаток Arg333 и карман для кольца ПГ (рис. 4). Простагландины и антагонисты простагландиновых рецепторов связываются с обоими этими элементами.

Жасмонаты не могут связаться подобным образом, так как короткая *альфа*-цепь не покрывает расстояние между ними.

Как было установлено на моделях комплекса PPAR $\gamma$ -15d-PG $_2$  (PDB ID: 2zk1 [26], 2zvt [27]) методом докинга и рецептор-зависимых фармакофорных наложений, по той же причине большинство жасмонатов (жасмоновая кислота, метилжасмонат) не могут связаться с данным рецептором таким же образом, как PGJ $_2$  (рис. 5).



**Рис. 4.** Докинг сульпростона в связывающий участок hEP3. Остатки аргинина выделены точками. Виден карман для кольца ПГ (AutoDockVina/ADT [23, 24])



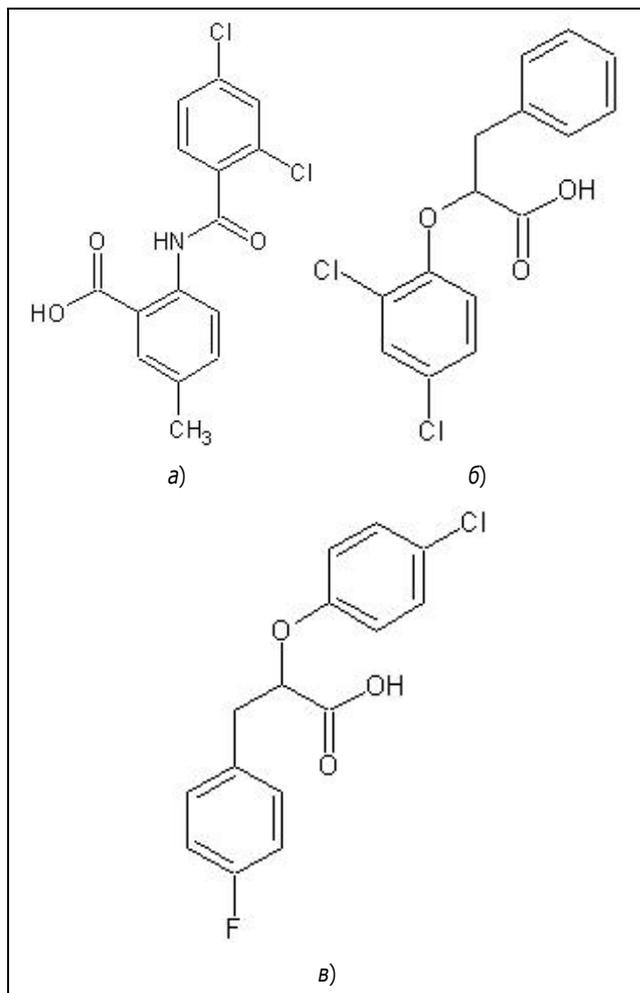
**Рис. 5.** Наложение жасмоновой кислоты на 15d-PG $_2$  в комплексе с PPAR $\gamma$  (PDB ID: 2zk1 [26], Pharmit [22]). Совмещению мешает короткая *альфа*-цепь

Таким образом, имеются сомнения в том, что жасмонаты связываются с PPAR $\gamma$  подобно ПГ, как это постулируется в литературе.

Эти сомнения поддерживают данные предсказания мишени. Сервисы, основанные на 3D-дескрипторах, в большинстве случаев уверенно предсказывали PPAR $\gamma$  как рецептор для жасмонатов, однако в детализации сходства ПГ отсутствовали, а присутствовали вещества – производные короткоцепочечных карбоновых кислот с объёмными заместителями, структурно напоминающие нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (рис. 6, *a–в*).

Аналогичный результаты был получен с помощью сервера PharmMapper (рис. 7).

Его можно рассматривать как верификацию, так как данный сервер использует рецептор-зависимые фармакофорные модели.



**Рис. 6.** Примеры соединений-эталонов предсказания активности в отношении PPAR $\gamma$  сервиса SwissTargetPrediction [12], структурно сходных с НПВС: *a* – CHEMBL118972; *б* – CHEMBL525772; *в* – CHEMBL1956350

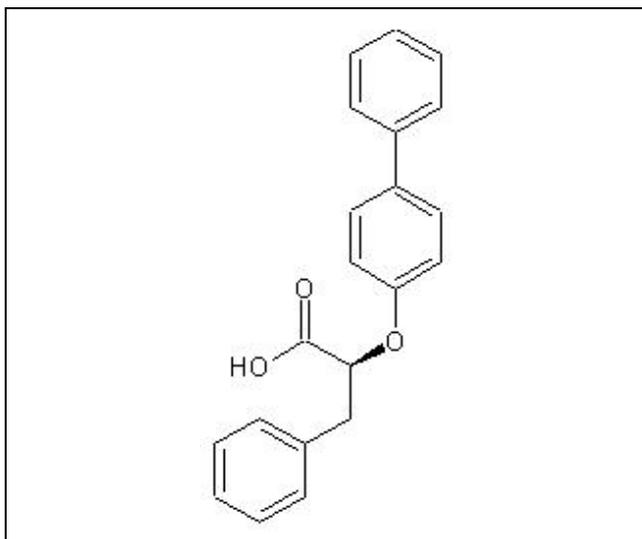


Рис. 7. Формула LT175

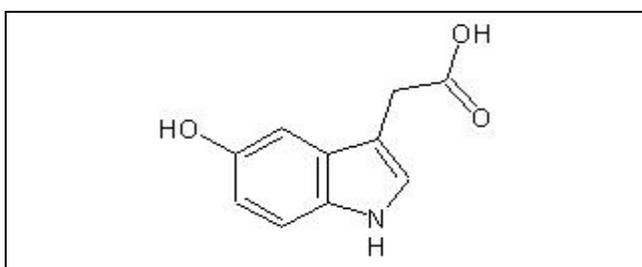


Рис. 8. Формула гидроксиндолуксусной кислоты

Таким образом, можно предположить, что жасмонаты связываются с PPAR $\gamma$  как простагландиновые лиганды – аналоги НПВС, что следует из их трёхмерной структуры. Действительно, по данным поиска в Pharmit наиболее полное лиганд-зависимое фармакофорное совмещение достигается между жасмонатами и НПВС, а не жасмонатами и жирными кислотами.

В настоящее время имеются исследования, свидетельствующие о наличии у PPAR $\gamma$  производных серотонина (индолуксусных кислот) (пример – рис. 8) в качестве естественных лигандов [28] и связывании с PPAR $\gamma$  НПВС [29].

Рецептор-зависимые фармакофорные наложения и докинг жасмонатов на PDB-структуры, полученные в данном исследовании (PDB ID: 3adx [28], 3adt [28], 4xta [29]) подтвердили, что жасмонаты могут связываться с PPAR $\gamma$  подобно представленным в данных структурах лигандам – НПВС и производным серотонина (рис. 9).

Обнаруженная фармакофорная аналогия между жасмонатами и НПВС вызвала к жизни гипотезу о возможности блокирования ими циклооксигеназы (ЦОГ).

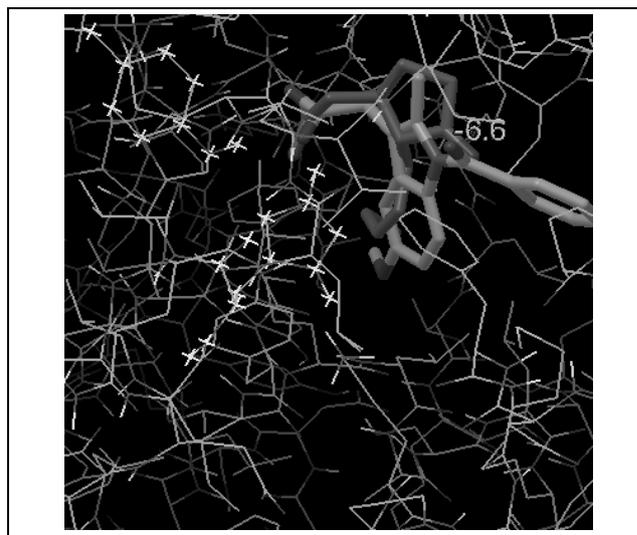


Рис. 9. Наложение жасмоновой кислоты (темно-серый) на индометацин (светло-серый) в связывающем участке PPAR $\gamma$  (PDB ID: 3adx [28]) путём докинга (AutoDockVina/ADT [23, 24])

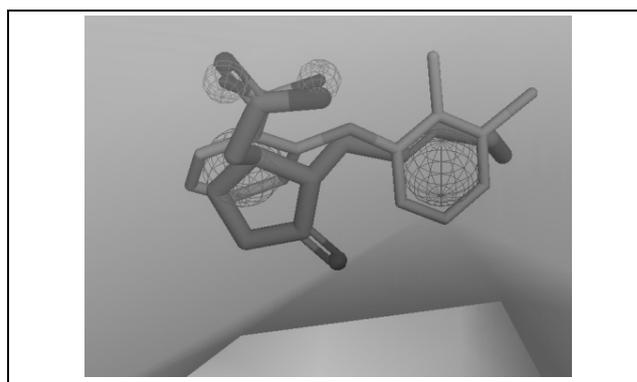


Рис. 10. Рецептор-зависимое фармакофорное наложение жасмоновой кислоты (тёмная) на НПВС толфенамовую кислоту (светлая) в активном центре ЦОГ (Pharmit [22], PDB ID: 5ikt [33]). Хорошо заметна фармакофорная аналогия жасмоновой кислоты и НПВС

Изучение аналогичных структур ЦОГ с ингибиторами (PDB ID: 1eqg [30], 1ht8 [30], 3nt1 [31], 3q7d [32], 5ikt [33], 5ikv [33]) показало, что жасмонаты могут связываться и с ЦОГ, действуя как НПВС (рис. 10).

По-видимому, в фармакофорном плане жасмонаты в значительной степени аналогичны НПВС, что обеспечивает их взаимодействие с PPAR $\gamma$  и противовоспалительное действие.

## ВЫВОДЫ

1. Несмотря на значительное 2D-сходство с ПГ, в 3D-конформации и по фармакофорным параметрам, жасмонаты резко от них отличаются, что делает маловероятным взаимодей-

ствие их с биологическими мишенями аналогично простагландинам.

2. Жасмонаты не связываются с ПГ-рецепторами, а связывание с PPAR $\gamma$ , скорее всего, осуществляется аналогично лигандам НПВС. Также возможно, что жасмонаты блокируют ЦОГ аналогично НПВС.
3. Весьма вероятно, что с фармакофорной точки зрения жасмонаты представляют собой НПВС, хотя и другой рецепторной специфичности, нежели классические препараты этой группы.
4. Если дальнейшие исследования подтвердят данную гипотезу, то рационально будет пересмотреть подход к скринингу новых противовоспалительных средств на основе жасмонатов, отыскивая не аналоги ПГ, а руководствуясь общими фармакофорными элементами жасмонатов и НПВС.

## ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Хелдт Г.-В. Биохимия растений. М.: Бином. Лаборатория знаний. 2014. 471 с. (Heldt G.-V. Biohimija rastenij. M.: Binom. Laboratorija znanij. 2014. 471 s. (In Russian)).
2. Kazan K., Manners J. Jasmonate Signaling: Toward an Integrated View // *Plant Physiology*. 2008. № 146. P. 1459–1468.
3. Dang H.T., Lee H.J., Yoo E.S., Hong J., Bao B., Choi J.S., Jung J.H. New jasmonate analogues as potential anti-inflammatory agents // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. V. 16. № 24. P. 10228–10235.
4. Umukoro S., Alabi A.O., Eduviere A.T., Ajayi A.M., Oluwole O.G. Anti-inflammatory and membrane stabilizing properties of methyl jasmonate in rats // *Chin. J. Nat. Med.* 2017. V. 15. № 3. P. 202–209.
5. Dang H.T., Lee Y.M., Kang G.J., Yoo E.S., Hong J., Lee S.M., Lee S.K., Pyee Y., Chung H.J., Moon H.R., Kim H.S., Jung J.H. In vitro stability and in vivo anti-inflammatory efficacy of synthetic jasmonates // *Bioorg. Med. Chem.* 2012. V. 20. № 13. P. 4109–4116.
6. Lee H.L., Dang H.T., Kang G.J., Jung J.H., Kang H.K., Shin H., Prchal J.T., Yoo E.S., Yoon D. Methyl Dehydro-Jasmonate Has Anti-Inflammatory Effect Cells and Its Molecular Targets Mir-155 and NF-Kb Pathway against LPS Stimulation On RAW264.7 // *Blood*. 2009. № 114. P. 1357.
7. Kim M.J., Kim S.S., Park K.J., An H.J. Choi Y.H., Lee N.H., Hyun C.G. Methyl jasmonate inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokine production via mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- $\kappa$ B pathways in RAW 264.7 cells // *Pharmazie*. 2016. V. 71. № 9. P. 540–543.
8. Choo J., Lee Y., Yan X., Noh T.H., Kim S.J., Son S., Pothoulakis C., Moon H.R., Jung J.H., Im E. A Novel Peroxisome Proliferator-activated Receptor (PPAR) $\gamma$  Agonist 2-Hydroxyethyl 5-chloro-4,5-didehydrojasmonate Exerts Anti-Inflammatory Effects in Colitis // *The Journal of Biological Chemistry*. 2015. V. 290. № 42. P. 25609–25619.
9. Kang G.J., Dang H.T., Han S.C., Kang N.J., Koo D.H., Koh Y.S., Hyun J.W., Kang H.K., Jung J.H., Yoo E.S. Methyl 5-chloro-4,5-didehydrojasmonate (J7) inhibits macrophage-derived chemokine production via down-regulation of the signal transducers and activators of transcription 1 pathway in HaCaT human keratinocytes // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. 2013. V. 61. № 10. P. 1002–1008.
10. Kim S., Thiessen P. A., Bolton E. E., Chen J., Fu G., Gindulyte A., Han L., He J., He S., Shoemaker B. A., Wang J., Yu B., Zhang J., Bryant S.H. PubChem Substance and Compound databases // *Nucleic Acids Res.* 2016. № 44 (Database issue). P. D1202–D1213.
11. Bento A. P., Gaulton A., Hersey A., Bellis L.J., Chambers J., Davies M., Krüger F.A., Light Y., Mak L., McGlinchey S., Nowotka M., Papadatos G., Santos R., Overington J.P. The ChEMBL bioactivity database: an update // *Nucleic Acids Res.* 2013. № 42 (Database issue). P. 1083–1090.
12. Gfeller D., Grosdidier A., Wirth M. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules // *Nucleic Acids Research*. 2014; № 42(W1). P. W32–W38.
13. Awale M., Reymond J.-L. The polypharmacology browser: a web-based multi-fingerprint target prediction tool using ChEMBL bioactivity data // *Journal of Cheminformatics*. 2017. V. 9. № 11.
14. Keiser M., Roth B., Armbruster B., Ernsberger P., Irwin J., Shoichet B. Relating protein pharmacology by ligand chemistry // *Nature Biotechnology*. 2007. V. 25. № 2. P. 197–206.
15. Gong J., Cai C., Liu X., Ku X., Jiang H., Gao D., Li H. ChemMapper: a versatile web server for exploring pharmacology and chemical structure association based on molecular 3D similarity method // *Bioinformatics*. 2013. V. 29. № 14. P. 1827–1829.
16. Wang X., Shen Y., Wang S. PharmMapper 2017 update: a web server for potential drug target identification with a comprehensive target pharmacophore database // *Nucleic Acids Research*. 2017. № 45(W1). P. W356–W360.
17. Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N., Bourne P.E. The Protein Data Bank // *Nucleic Acids Res.* 2000. V. 28. № 1. P. 235–242.
18. Rose A.S., Bradley A.R., Valasatava Y., Duarte J.M., Prlić A., Rose P.W. Web-based molecular graphics for large complexes // *ACM Proceedings of the 21st International Conference on Web3D Technology (Web3D '16)*. 2016. P. 185–186.
19. Rose A.S., Hildebrand P.W. NGL Viewer: a web application for molecular visualization // *Nucl. Acids. Res.* 2015. № 43(W1). P. W576–W579.
20. Borota A., Bora A., Halip L., Curpăn R., Mracec M., Mracec M. 3D homology model of the human prostanoid receptor hEP3 and docking studies // *Rev. Roum. Chim.* 2015. V. 60. №2–3. P. 161–166.
21. Zhang Y. I-TASSER server for protein 3D structure prediction // *BMC Bioinformatics*. 2008. № 9. P. 40.
22. Sunseri J., Koes D. Pharmit: interactive exploration of chemical space // *Nucleic Acids Research*. 2016. № 44(W1). P. W442–W448.
23. Trott O., Olson A. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading // *J. Comput. Chem.* 2010. V. 31. № 2. P. 455–461.
24. Sanner M.F. Python: a programming language for software integration and development // *J. Mol. Graph. Model.* 1999. V. 17. № 1. P. 57–61.
25. Sanner M.F., Olson A.J., Spehner J.C. Reduced surface: an efficient way to compute molecular surfaces // *Biopolymers*. 1996. V. 38. № 3. P. 305–320.

26. Waku T., Shiraki T., Oyama T., Fujimoto Y., Maebara K., Kamiya N., Jingami H., Morikawa K. Structural insight into PPARgamma activation through covalent modification with endogenous fatty acids // *J. Mol. Biol.* 2009. V. 385. № 1. P. 188–199.
27. Waku T., Shiraki T., Oyama T., Morikawa K. Atomic structure of mutant PPARgamma LBD complexed with 15d-PGJ2: novel modulation mechanism of PPARgamma/RXRalpha function by covalently bound ligands // *FEBS Lett.* 2009. V. 583. № 2. P. 320–324.
28. Waku T., Shiraki T., Oyama T., Maebara K., Nakamori R., Morikawa K. The nuclear receptor PPARγ individually responds to serotonin- and fatty acid-metabolites // *EMBO J.* 2010. V. 29. № 19. P. 3395–3407.
29. Puhl A.C., Milton F.A., Cvorova A., Sieglaff D.H., Campos J., Bernardes A., Filgueira C.S., Lindemann J.L., Deng T., Neves F., Polikarpov I., Webb P. Mechanisms of peroxisome proliferator activated receptor γ regulation by non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Nucl. Recept. Signal.* 2015. № 13. P. e004.
30. Selinsky B.S., Gupta K., Sharkey C.T., Loll P.J. Structural analysis of NSAID binding by prostaglandin H2 synthase: time-dependent and time-independent inhibitors elicit identical enzyme conformations // *Biochemistry.* 2001. V. 40. № 17. P. 5172–5180.
31. Duggan K.C., Walters M.J., Musee J., Harp J.M., Kiefer J.R., Oates J.A., Marnett L.J. Molecular basis for cyclooxygenase inhibition by the non-steroidal anti-inflammatory drug naproxen // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. № 45. P. 34950–34959.
32. Duggan K.C., Hermanson D. J., Musee J., Prusakiewicz J.J., Scheib J.L., Carter B.D., Banerjee S., Oates J.A., Marnett L.J. (R)-Profens are substrate-selective inhibitors of endocannabinoid oxygenation by COX-2 // *Nat. Chem. Biol.* 2011. V. 7. № 11. P. 803–809.
33. Orlando B.J., Malkowski M.G. Substrate-selective Inhibition of Cyclooxygenase-2 by Fenamic Acid Derivatives Is Dependent on Peroxide Tone // *J. Biol. Chem.* 2016. V. 291. № 29. P. 15069–15081.

Поступила после доработки 25 ноября 2017 г.

## ANALYSIS OF THE MECHANISM ACTION OF JASMONATES USING COMPUTATIONAL CHEMISTRY APPROACHES

© Authors, 2018

**G.F. Kurakin**

Student, Faculty of General Medicine, Tver State Medical University

E-mail: phyzyk@mail.ru

**N.P. Lopina**

Ph.D. (Chem.), Department of Chemistry, Tver State Medical University

**G.E. Bordina**

Ph.D. (Biol.), Department of Chemistry, Tver State Medical University

Jasmonates are plant hormones with documented anti-inflammatory activity in animals and cell cultures. It was postulated in the literature, that this action is associated with similarity between jasmonates and prostaglandin J<sub>2</sub> (PGJ<sub>2</sub>) derivatives, thus they can share common receptor – peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPARγ). In this research a possible mechanism of anti-inflammatory action of jasmonates was analysed using target prediction, docking and pharmacophore superimposition methods. Significant pharmacophoric similarity between jasmonates and prostaglandins has not been observed. Docking of jasmonates to homology-modelled prostanoid EP3 receptor displayed, that they probably do not act on this receptor. Jasmonates also have no pharmacophorically significant superimposition with PGJ<sub>2</sub> and its derivatives in complex with PPARγ. It was concluded that chemical similarity between jasmonates and prostaglandins is not important for their action. In contrast with this result, significant pharmacophoric similarity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was observed. It was found out that jasmonates can bind to PPARγ like NSAIDs, but not like prostaglandins. In addition to it, jasmonates can bind to PPARγ like indoleacetic acid derivatives, a novel class of endogenous ligands. Another finding is that jasmonates can superimpose to NSAID pharmacophore also in complex with cyclooxygenase (COX), so the possibility of jasmonates to inhibit COX hypothesized.

**Keywords:** *jasmonates, chemoinformatics, computational chemistry, mechanism of action, prostaglandins, NSAID, PPARγ.*

**For citation:** Kurakin G.F., Lopina N.P., Bordina G.E. Analysis of the mechanism action of jasmonates using computational chemistry approaches. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2018;21(5):23–29. DOI: 10.29296/25877313-2018-04-05