

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ИЗОВАЛЬТРАТА С АДЕНОЗИНОВЫМ РЕЦЕПТОРОМ A₁

Г.Ф. Куракин

ординатор, кафедра биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики,
ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России
E-mail: phyzyk@mail.ru

Н.П. Лопина

к.х.н., доцент, кафедра химии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России

Г.Е. Бордина

к.б.н., доцент, кафедра химии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России

Изовальтрат – содержащийся в корнях валерианы валепотриат – является обратным агонистом аденозинового рецептора A₁ с микромолярной аффинностью. Проведено молекулярное моделирование взаимодействия изовальтрата с данным рецептором методом гибкого докинга. Моделирование показало, что изовальтрат при связывании с аденозиновым рецептором A₁ имитирует ксантиновые антагонисты, занимая сходное положение и образуя аналогичные связи. Такое взаимодействие возможно за счёт геометрически сходного бициклического ядра, а также аналогичного расположения боковых цепей и акцепторов водородных связей. Полученные данные могут быть использованы в дизайне новых лекарственных препаратов на основе валепотриатов.

Ключевые слова: изовальтрат, валепотриаты, валериана, аденозиновый рецептор, компьютерное моделирование.

Для цитирования: Куракин Г.Ф., Лопина Н.П., Бордина Г.Е. Компьютерное моделирование взаимодействия изовальтрата с аденозиновым рецептором A₁. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019;22(9):16–23.
<https://doi.org/10.29296/25877313-2019-09-03>

Валепотриаты – фармакологически активные вещества растений рода *Valeriana*, в том числе валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis*) [1]. Химически они являются сложными эфирами иридоидных монотерпенов и короткоцепочечных карбоновых кислот [2]. Эти вещества составляют 50–80% всех активных компонентов валерианы [2] и вносят значимый вклад в ее седативное действие. В экспериментах валепотриаты демонстрируют мощный седативный и анксиолитический эффект, снижают спонтанную подвижность у мышей [1], а также являются миотропными спазмолитиками, аналогично папаверину [2].

Механизм действия валепотриатов остается неясным. Предполагается, что анксиолитический эффект отчасти опосредован связыванием с дофаминовыми рецепторами центральной нервной системы [3]. Также обнаружена активность валепотриата изовальтрата в отношении аденозинового рецептора A₁, однако, как ни странно, он оказался инверсным агонистом данного рецептора. Lacher et al. [4] выделили изовальтрат из корней валерианы в серии экспериментов по экстракции с опорой на результаты биоанализов. Они установили, что

данное соединение связывается с крысиным аденозиновым рецептором A₁ с константой ингибирования K_i 2,05 мкМ и проявляет по отношению к человеческому рецептору A₁ обратную-агонистическую активность [4].

Блокирование аденозиновых рецепторов на уровне мозга приводит к стимулирующему, а не седативному эффекту. Это исключает вклад аденозинергической активности изовальтрата в седативное действие валерианы. Тем не менее такая активность интересна в плане разработки новых лекарственных средств. Блокаторы аденозиновых рецепторов – вероятные кандидаты на роль лекарств для лечения брадиаритмий, бронхиальной астмы, глаукомы, болезни Паркинсона [5], деменции и иных когнитивных дефицитов [6]. В свете этого изовальтрат представляет большой научный интерес как новое лидирующее соединение для разработки инверсных агонистов аденозиновых рецепторов [4].

В работе S. Lacher et al. отмечено структурное сходство ксантинового агониста 1,3-дипропил-8-циклопентилксантина (DPCPX) и изовальтрата, которое может обуславливать аденозинергическую активность последнего [4]. Однако до сих

пор нет детальных данных о структурных основах связывания изовальтрата с аденозиновым рецептором A₁, которые необходимы для дизайна новых лекарств на основе данного соединения.

Цель исследования – изучение структурных основ взаимодействия изовальтрата с аденозиновым рецептором A₁.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Предсказание мишени и анализ сходства по 2D- и 3D-дескрипторам проводились с помощью сервера SwissTargetPrediction (<http://www.swiss-targetprediction.ch/>) [7].

Для моделирования использована доступная в банке данных PDB (<https://www.rcsb.org/>) [8] структура человеческого аденозинового рецептора A₁ (PDB ID: 6d9h [9]). Непрерывность пептидной цепи белка, необходимая для гибкого докинга, восстановлена с помощью онлайн-сервиса GapRepairer (<https://gaprepairer.cent.uw.edu.pl/cgi-bin/repair>) [10].

Крысиный аденозиновый рецептор A₁ отмоделирован по гомологии с помощью сервера SwissModel (<https://swissmodel.expasy.org/>) [11] с использованием первичной структуры, полученной из UniProt (<https://www.uniprot.org/>) [12] (последовательность AA1R_RAT) и уже упомянутого человеческого аденозинового рецептора A₁ (PDB ID 6d9h). Таким образом, получены максимально сходные и удобные для сравнения структуры.

Структуры соединений-лигандов были загружены из баз данных PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) [13] и ZINC (<http://zinc.docking.org/>) [14] (рис. 1).

Гибкий прямой докинг выполнялся с использованием сервера Galaxy7TM (<http://galaxy.seoklab.org/cgi-bin/submit.cgi?type=7TM>), предназначенного для гибкого докинга лигандов в рецепторы, сопряженные с G-белком [15]. Связывающий участок задавался по номерам образующих его аминокислотных остатков. Лиганд-рецепторные взаимодействия визуализировались с помощью приложения PlexView, доступного онлайн на портале Playmolecule.org (<https://playmolecule.org/PlexView/>), для трехмерной визуализации применялась программа UCSF Chimera (<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>) [16].

Для предсказания энергии связывания по модели лиганд-рецепторного комплекса использовалось онлайн-приложение K_{DEEP} (<https://playmolecule.org/Kdeep/>) на основе сверточной нейронной сети [17].

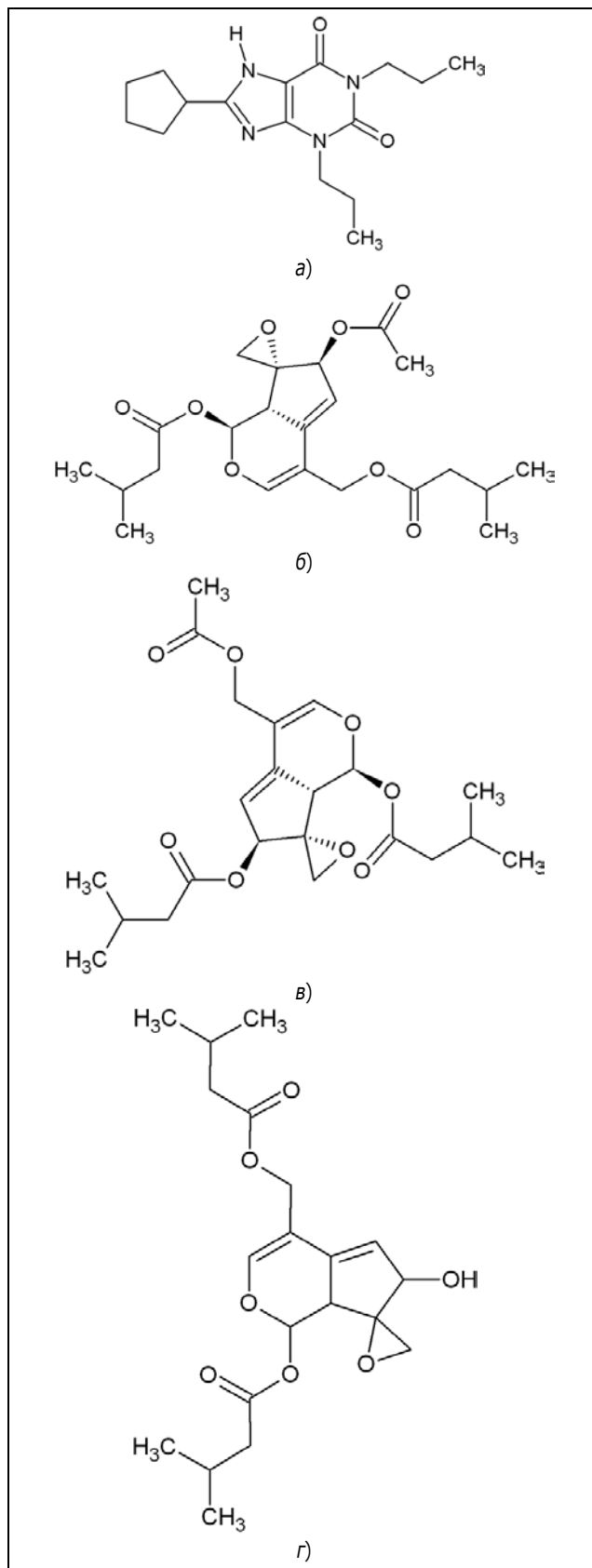


Рис. 1. Исследуемые лиганды: а – DPCPX; б – изовальтрат; в – вальтрат; г – диацетилизовальтрат

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам предсказания мишени для изовальтрата в SwissTargetPrediction в топ-15 оказались аденозиновые рецепторы A₁, A_{2A}, A₃. При этом была предсказана аффинность как к человеческим, так и к крысиным аденозиновым рецепторам, что согласуется с результатами работы S. Lacher et al. [4]. Аналогичные результаты получены для вальтрата и деацетилизовальтрата, что свидетельствует о возможности их связывания с аденозиновыми рецепторами.

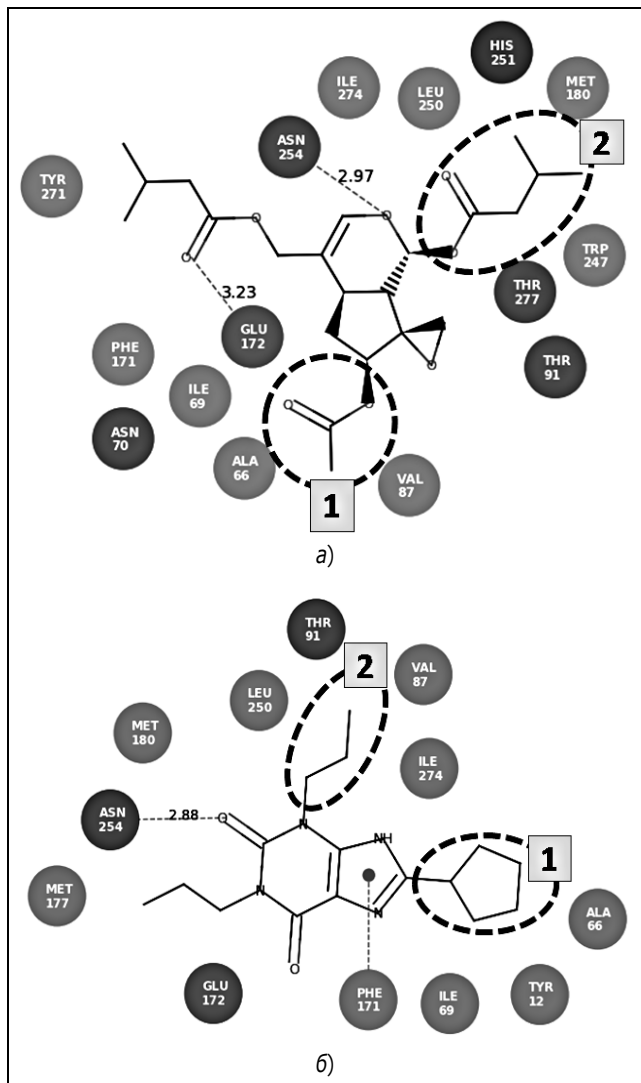


Рис. 2. Сравнение взаимодействий изовальтрата (а) и DPCPX (б) при докинге в человеческий аденозиновый рецептор A₁. Визуализация при помощи приложения PlexView. Пунктирная линия с указанием длины – водородная связь, пунктирная линия с точкой – π-π-взаимодействие, остаток без обозначения связи – гидрофобный контакт. Пунктирным эллипсом с цифрой в квадрате указаны соответствующие боковые цепи лигандов, занимающие аналогичное положение

Интересно, что данные мишени были предсказаны сервером исключительно по 3D-дескрипторам, при этом в детализации сходства присутствовали многочисленные ксантиновые антагонисты. По 2D-дескрипторам сходства обнаружено не было. На основе этих данных сформировалось предположение, что изовальтрат связывается с аденозиновым рецептором за счет трехмерного сходства с ксантиновыми антагонистами, несмотря на значительные различия в химической структуре.

Чтобы проверить эту гипотезу и прояснить механизм связывания, авторы провели полностью гибкий докинг изовальтрата в аденозиновый рецептор A₁ человека. Среди 10 решений докинга присутствовали три варианта, где данное соединение связывается аналогично ксантиновым антагонистам. Из этих решений наиболее энергетически выгодное решение занимало пятое место в списке (рис. 2,а).

В этой модели атом кислорода дигидропиранового гетероцикла образует водородную связь с остатком Asn254, который присутствует во всех изоформах аденозинового рецептора и необходим для связывания ксантиновых антагонистов [18, 19]. Чаще всего он образует связь с карбонильной или аминной группой, непосредственно присоединенной к пуриновому ядру [19], то есть также лежащей в непосредственной близости от цикла. Этим водородная связь, образуемая в представленной модели изовальтратом и Asn254, напоминает таковую для ксантиновых антагонистов (рис. 2,б).

По данным компьютерного моделирования [20], при связывании флавоноидов с человеческим рецептором A₁ одна из гидроксигрупп, присоединенных к системе конденсированных ароматических циклов, также образует водородную связь с Asn254. В этом плане связывание флавоноидов и изовальтрата также сходно. Помимо Asn254, в рассматриваемой модели водородную связь с лигандом образовывал также остаток Glu172.

Гидрофобные контакты также напоминали таковые для ксантиновых агонистов и флавоноидов: в них были вовлечены консервативные остатки Phe171, Ile274, Leu250 (рис. 2). Особенно следует отметить остаток Phe171. При связывании ксантинового агониста он образует стэкинг-подобное π-π-взаимодействие с ксантиновым ядром. В своей предыдущей работе, посвященной связыванию флавоноидов с аденозиновыми рецепторами, авторы обнаружили, что он также может аналогичным образом

взаимодействовать с конденсированными бензольными кольцами в структуре флавоноидов [20].

В структуре изовальтрата и других валепотриатов, как и в молекулах ксантинов и флавоноидов, присутствуют два конденсированных цикла, составляющие основу иридоидного ядра и своего рода ядро молекулы. Однако у валепотриатов данный фрагмент неароматичен, в силу чего неспособен образовывать стэкинговые взаимодействия.

Тем не менее в рассматриваемой модели комплекса «изовальтрат – аденозиновый рецептор A₁» иридоидное ядро изовальтрата располагается так же по отношению к Phe171, как ароматичные фрагменты при стэкинге: почти параллельно под небольшим углом, образуя своего рода «стопку» с бензольным кольцом Phe171. При этом Phe171 и иридоидное ядро изовальтрата образуют обширное гидрофобное взаимодействие, которое частично компенсирует отсутствие π-π-взаимодействия (рис. 3).

При наложении комплекса изовальтрата с человеческим аденозиновым рецептором A₁ на комплекс DPCPX с тем же рецептором (полученным также методом докинга в Galaxy7TM) конформации лиганда и рецептора почти полностью совпались (рис. 4). Обнаружение таких конформаций было своего рода удачей, так как положение лигандов в аденозиновых рецепторах при одинаковых связях весьма вариабельно, что затрудняет поиск общего фармакофора. Анализ данного наложения позволяет выявить общий механизм связывания изовальтрата и ксантинов.

Циклические части обеих молекул накладывались друг на друга почти вплотную: шестичленный цикл совмещался с шестичленным, пятичленный – с пятичленным. При этом накладывались друг на друга и акцепторы водородной связи: гетероциклический атом кислорода изовальтрата, образующий водородную связь с Asn254, располагался практически идентично карбонильной группе DPCPX, выполняющей аналогичную функцию.

Боковые цепи также занимали сходное положение: ацетильная группа изовальтрата совмещалась с циклопентильным заместителем в структуре DPCPX, а изовалерильная группа изовальтрата ориентирована аналогично пропильной боковой цепи DPCPX. Лишь метоксиизовалерильная группа резко отклонялась в сторону от пропильной цепи DPCPX (рис. 2, 4).

Структурное сходство изовальтрата и DPCPX отмечается в работе S. Lacher et al. [4] при обсуж-

дении идентификации изовальтрата как инверсного агониста аденозинового рецептора A₁. Представленное исследование подтверждает, что такое сходство может быть решающим в механизме связывания изовальтрата.

Экспериментальных данных об аффинности валепотриатов к аденозиновым рецепторам на сегодняшний день крайне мало. Имеется лишь одно значение, полученное из уже неоднократно упоминаемой работы Lacher et al. [4], где K_i изовальтрата по отношению к крысиному аденозиновому рецептору A₁ определена на уровне 2,05 мкМ, что означает аффинность в 21 раз выше, чем у кофеина.

Так как эксперименты по связыванию проводились на крысином аденозиновом рецепторе, для сравнения своих данных предсказания аффинности с экспериментальными авторы специально провели моделирование связывания изовальтрата

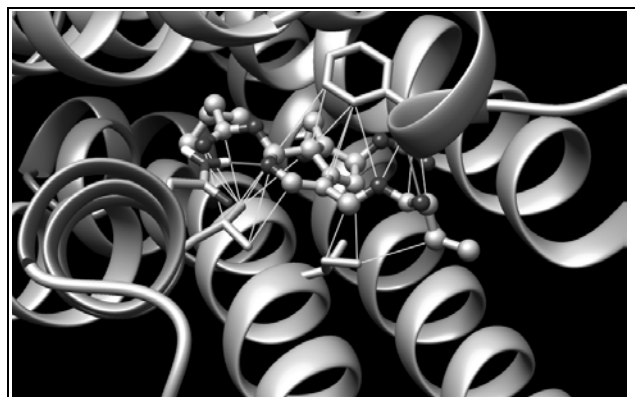


Рис. 3. Взаимодействия изовальтрата с человеческим аденозиновым рецептором A₁, визуализация в UCSF Chimera. Яркие светлые линии – гидрофобные взаимодействия. Вверху заметен остаток фенилаланина (Phe171), образующий массивное гидрофобное взаимодействие с бициклическим ядром лиганда

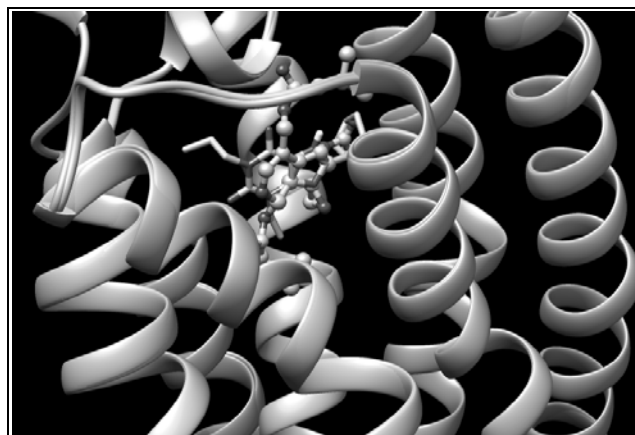


Рис. 4. Наложение друг на друга комплексов изовальтрата и DPCPX с человеческим рецептором A₁. Визуализация в UCSF Chimera

с крысиным рецептором A₁, снова используя докинг в Galaxy7TM. В результате данного докинга также было получено несколько решений, повторяющих способ связывания ксантинов и флавоноидов. Энергетически лучшее из них занимало четвертое место из десяти. Лиганд-рецепторные вза-

имодействия в этом решении несколько отличались от наблюдаемых в модели человеческого рецептора A₁: водородную связь с Asn254 образовывал атом кислорода сложноэфирной связи метоксиизовалерильной боковой цепи (рис. 5,а).

Однако положение и связи DPCPX в данной модели также различались: если в человеческом рецепторе DPCPX размещался поперек оси рецептора, то в крысином он располагался вдоль нее, образуя связь с Asn254 через другую карбоксильную группу и один из протонированных атомов азота (рис. 5,б).

При наложении (рис. 6) заметно, что изовальтрат при связывании ориентируется похожим образом: бициклическое ядро располагается вдоль оси рецептора. Акцепторы водородной связи, образующие связь с Asn254, идеально накладываются друг на друга. Боковые цепи также занимают сходное положение (рис. 5, б). Отличие заключается лишь в небольшом смещении бициклических ядер совмещаемых лигандов друг относительно друга, что, вероятно, связано с большим расстоянием от акцептора водородной связи до циклического ядра в молекуле изовальтрата.

Таким образом, как в комплексе с человеческим аденозиновым рецептором A₁, так и с его крысиным гомологом изовальтрат связывался аналогично ксантиновому лиганду DPCPX.

Показатель константы диссоциации комплекса «изовальтрат – крысиный аденозиновый рецептор A₁», предсказанный с помощью K_{DEEP}, составил 8,19, что является неожиданным, так как экспериментальный показатель намного ниже: pK_i = 5,69 при K_i = 2,05 мкМ.

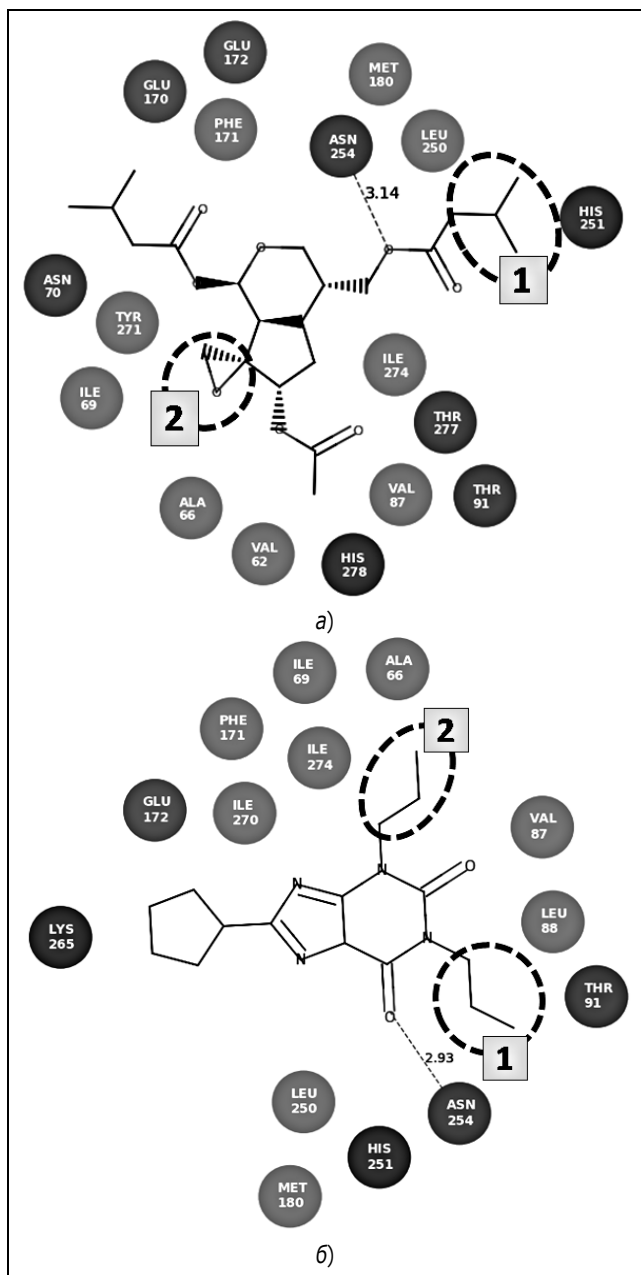


Рис. 5. Сравнение взаимодействий изовальтрата (а) и DPCPX (б) при докинге в крысиный аденозиновый рецептор A₁ человека. Визуализация при помощи приложения PlexView. Пунктирная линия с указанием длины – водородная связь, пунктирная линия с точкой – π-π-взаимодействие, остаток без обозначения связи – гидрофобный контакт. Пунктирным эллипсом с цифрой в квадрате указаны соответствующие боковые цепи лигандов, занимающие аналогичное положение

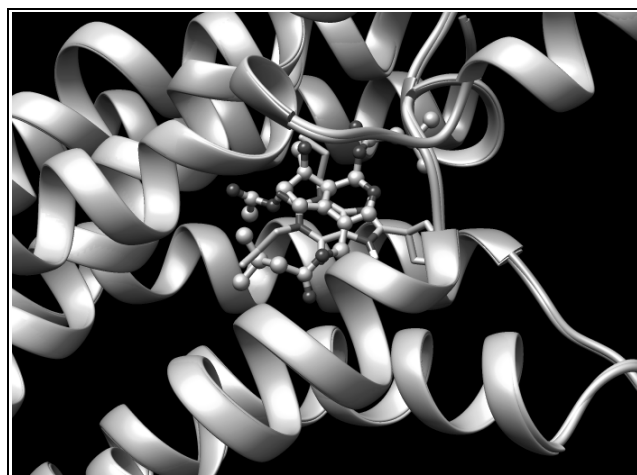


Рис. 6. Наложение друг на друга комплексов изовальтрата и DPCPX с крысиным рецептором A₁. Визуализация в UCSF Chimera

Нейросеть K_{DEEP} практически справилась с ранжированием контрольных лигандов по аффинности, ошибочно поменяв местами два сильных антагониста: деренофиллин (7,17) > DPCPX (7,1) > галангин (5,89) > теофиллин (4,74) > кофеин (4,71), указаны расчетные значения pK_d , в то время как правильное ранжирование выглядело бы следующим образом: DPCPX (9,0–9,7) > деренофиллин (8,6) > галангин (6,1) > теофиллин (4,8–5,1) > кофеин (4,4, указаны экспериментальные значения pK_i из базы данных GuideToPharmacology (<http://www.guidetopharmacology.org/GRAC/ObjectDisplayForward?objectId=18&familyId=3&familyType=GPCR>) [21]. При этом предсказанная аффинность изовальтрата все равно оказывается выше, чем у DPCPX и деренофилина, в то время как по экспериментальному значению он должен был бы располагаться между теофиллином и галангином.

Для комплекса изовальтрата с человеческим рецептором A_1 нейросеть предсказала почти столь же высокую аффинность: расчетная pK_d равнялась 7,97.

Возможно, такое завышение аффинности по сравнению с экспериментальными данными объясняется несовершенством существующих программ скоринга, в том числе основанных на нейронных сетях. Вероятно, причиной ошибки является придание программой большого веса неспецифическим гидрофобным взаимодействиям.

Несмотря на большое структурное сходство с изовальтратом и возможность связывания с аденозиновыми рецепторами по данным SwissTargetPrediction, вальтрат при докинге в человеческий аденозиновый рецептор A_1 связывается иначе, нежели изовальтрат, полностью не повторяя связывания ксантиновых антагонистов и флавоноидов. В некоторых позах он образует водородную связь с Asp254 и контактирует с Phe171, но только за счет боковой цепи, при этом его иридоидное ядро смещено в сторону от Phe171.

Для деацетилизовальтрата были получены решения докинга, где лиганд связывался аналогично ксантинам и изовальтрату. Однако в энергетически наиболее выгодном из них решении иридоидное ядро лиганда образовывало незначительный гидрофобный контакт с Phe171, связываясь с ним лишь своим краем.

Из исследованных валепотриатов структурно оптимальным для связывания аналогично ксантинам и флавоноидам оказался изовальтрат. Это объясняет, почему именно изовальтрат, а не другие валепотриаты, оказался инверсным агонистом

аденозинового рецептора A_1 по итогам исследования Lacher et al. [4].

Иридоидное ядро всех валепотриатов по своему размеру и конфигурации чрезвычайно близко к пуриновому ядру ксантинов. По-видимому, это позволяет ему вступать в аналогичные гидрофобные взаимодействия, в том числе с ключевым для связывания остатком Phe171, занимая в аденозиновом рецепторе аналогичное положение.

Интересно, что флавоноиды также имеют бициклическое ядро, вероятно образующее π - π -электронное взаимодействие с Phe171 [20]. Это наводит на мысль о наличии общего фармакофора для антагонистов аденозинового рецептора, состоящего из двух массивных гидрофобных (оптимально – ароматических) структур, лежащих в одной плоскости, и присоединенного к ним акцептора водородной связи. Тем не менее положение лигандов при докинге вариабельно, что затрудняет визуализацию фармакофора вычислительными методами.

По расположению акцепторов водородной связи и боковых цепей изовальтрат также является сходным с ксантиновыми антагонистами, в частности с DPCPX. Результаты проведенного моделирования показывают, что в силу данных структурных особенностей изовальтрат способен связываться с аденозиновым рецептором A_1 аналогично ксантиновым антагонистам.

ВЫВОДЫ

1. Данная работа стала своего рода «повторением» экспериментов Lacher et al. [4] *in silico*. В построенных моделях изовальтрат связывался как с человеческим, так и с крысиным аденозиновым рецептором A_1 аналогично ксантиновым антагонистам, повторяя основные необходимые для связывания взаимодействия. В человеческом и крысином рецепторе позы изовальтрата различались, но в обоих случаях взаимодействие обеспечивалось сходной с ксантинами геометрической формой молекулы, расположением боковых цепей и акцепторов водородных связей.
2. Высказано предположение, что изовальтрат, ксантины и флавоноиды связываются с аденозиновым рецептором благодаря общей структурной особенности – наличию плоского или почти плоского бициклического ядра, присоединенного к нему акцептора водородной связи и боковых цепей. Описанные структурные особенности связывания изовальтрата

могут быть использованы как отправная точка в дизайне новых антагонистов и обратных агонистов аденозиновых рецепторов на основе данного соединения или в устранении аденозинергической активности при разработке седативных средств на основе валепотриатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Awang D.V.C. Valerian* // In: Encyclopedia of Dietary Supplements, Second Edition. Ed. by P. Coates, J. Betz, M. Blackman, G. Cragg, M. Levine, J. Moss, J. White. Boca Raton, CRC Press, 2010.
2. *Patočka J., Jakl J.* Biomedically relevant chemical constituents of *Valeriana officinalis* // Journal of applied biomedicine. 2010; 8(1): 11–18.
3. *Dingermann T., Loew D.* Phytopharmakologie: experimentelle und klinische Pharmakologie pflanzlicher Arzneimittel. Stuttgart: Wiss. Verlagsges. mbH. 2003. XIV, 367 S.
4. *Lacher S. K., Mayer R., Scharadt K., Nieber K., Müller C. E.* Interaction of valerian extracts of different polarity with adenosine receptors: identification of isovaltrate as an inverse agonist at A₁ receptors // Biochemical pharmacology. 2007; 73(2): 248–258.
5. *Sachdeva S., Gupta M.* Adenosine and its receptors as therapeutic targets: an overview // Saudi Pharmaceutical Journal. 2013; 21(3): 245–253.
6. *Schingnitz G., Küfner-Mühl U., Ensinger H., Lehr E., Kuhn F. J.* Selective A₁-antagonists for treatment of cognitive deficits // Nucleosides & Nucleotides. 1991; 10(5): 1067–1076.
7. *Daina A., Michelin O., Zoete V.* SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules // Nucleic acids research. 2019.
8. *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; 28 (1): 235–242.
9. *Draper-Joyce C.J., Khoshouei M., Thal D. M. et al.* Structure of the adenosine-bound human adenosine A₁ receptor–G_i complex // Nature. 2018; 558 (7711): 559–563.
10. *Jarmolinska A.I., Kadlof M., Dabrowski-Tumanski P., Sulkowska J.I.* GapRepairer – a server to model a structural gap and validate it using topological analysis // Bioinformatics. 2018; 1: 8.
11. *Waterhouse A., Bertoni M., Bienert S., Studer G., Tauriello G., Gumienny R., Heer F.T., de Beer T.A.P., Rempfer C., Bordoli L., Lepore R., Schwede T.* SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes // Nucleic Acids Res. 2018; 46 (W1): W296–W303.
12. *The UniProt Consortium.* UniProt: the universal protein knowledgebase // Nucleic Acids Research. 2017; 45 (D1): D158–D169.
13. *Kim S., Thiessen P. A., Bolton E. E. et al.* PubChem Substance and Compound databases // Nucleic Acids Res. 2016; 44(Database issue): D1202–D1213.
14. *Irwin J.J., Sterling T., Mysinger M.M., Bolstad E.S., Coleman R.G.* ZINC: a free tool to discover chemistry for biology // Journal of chemical information and modeling. 2012; 52 (7): 1757–1768.
15. *Lee G.R., Seok C.* Galaxy7TM: flexible GPCR–ligand docking by structure refinement // Nucleic acids research. 2016; 44 (W1): W502–W506.
16. *Petersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D.M., Meng E.C., Ferrin T.E.* UCSF Chimera – a visualization system for exploratory research and analysis // Journal of computational chemistry. 2004; 25 (13): 1605–1612.
17. *Jiménez Luna J., Skalic M., Martínez-Rosell G., De Fabritiis G.* KDEEP: Protein-ligand absolute binding affinity prediction via 3D-convolutional neural networks // Journal of chemical information and modeling. 2018; 58 (2): 287–296.
18. *Doré A. S., Robertson N., Errey J. C. et al.* Structure of the adenosine A_{2A} receptor in complex with ZM241385 and the xanthines XAC and caffeine // Structure. 2011; 19(9): 1283–1293.
19. *Cheng R.K.Y., Segala E., Robertson N., Deflorian F., Doré A.S., Errey J.C., Fiez-Vandal C., Marshall F.H., Cooke R.M.* Structures of human A₁ and A_{2A} adenosine receptors with xanthines reveal determinants of selectivity // Structure. 2017; 25(8): 1275–1285. e4.
20. *Куракин Г. Ф., Лопина Н. П., Бордина Г. Е.* Компьютерное моделирование взаимодействия флавоноидов с аденозиновыми рецепторами // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019; 22(1): 42–47 (*Kurakin G.F., Lopina N.P., Bordina G.E.* Computational modelling of interaction between flavonoids and adenosine receptors [In Russian] // Problems of biological, medicinal and pharmaceutical chemistry. 2019; 22(1): 42–47).
21. *Harding S.D., Sharman J.L., Faccenda E. et al.* The IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY in 2018: updates and expansion to encompass the new guide to IMMUNOPHARMACOLOGY // Nucl. Acids Res. 2018; 46(D1): D1091–D1106.

Поступила 4 июня 2019 г.

COMPUTATIONAL MODELLING OF INTERACTION BETWEEN ISOVALTRATE AND ADENOSINE A₁ RECEPTOR

© Authors, 2019

G.F. Kurakin

Resident, Department of Biochemistry and Laboratory Medicine, Tver State Medical University (Tver)
E-mail: phyzyk@mail.ru

N.P. Lopina

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

G.E. Bordina

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

Isovaltrate, a valepotriate contained in valerian roots, is an inverse agonist of adenosine A₁ receptor with micromolar affinity. Here, we present results of molecular modelling of its binding to this receptor by flexible docking with Galaxy7TM web server. We modelled isovaltrate binding to human and rat adenosine A₁ receptor. The modelling has shown that isovaltrate mimics xanthine antagonists upon binding to adenosine A₁ receptor. It occupies similar position and forms analogous interactions: hydrogen bond with Asn254 and hydrophobic contacts with Phe171, Leu250, Ile274. Despite lacking aromatic structure, bicyclic core formed vast hydrophobic interactions with Phe171 positioning itself similar to xanthine and flavonoid core. Other studied valepotriates, valtrate and deacetylisovaltrate, were unable to fully mimic these interactions. We proposed that xanthine, flavonoid and isovaltrate binding is provided by common structural features: flat or almost flat bicyclic core, hydrogen bond acceptor attached to it and side chains. Obtained modelling data can be used for designing new adenosine receptor blockers and sedative drugs.

Key words: *isovaltrate, valepotriates, valerian, adenosine receptors, computational modelling.*

For citation: Kurakin G.F., Lopina N.P., Bordina G.E. Computational modelling of interaction between isovaltrate and adenosine A₁ receptor. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019;22(9):16–23. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-09-03>

Читайте в следующих номерах

**В.П. Дерягина, Н.И. Рыжова, К.И. Кирсанов,
Л.А. Савлучинская, Н.А. Голубкина**

**ДЕЙСТВИЕ ВОДНО-СПИРТОВЫХ ЭКСТРАКТОВ
ПОЛЫНИ ЭСТРАГОННОЙ (*ARTIMISIA DRACUNCULUS* L.)
И ЧЁРНОГО ФЕРМЕНТИРОВАННОГО ПАСТЕРНАКА (*PASTINACA SATIVA* L.)
НА РОСТ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ПОДКОЖНО ПЕРЕВИВАЕМОЙ КАРЦИНОМЫ ЛЬЮИСА
У МЫШЕЙ**

Р.И. Бобылева, П.С. Савин

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
БИОСИНТЕЗА ЭРГОАЛКАЛОИДОВ В САПРОФИТНОЙ КУЛЬТУРЕ
CLAVICEPS PURPUREA (FR.) TUIASNE
(ОБЗОР)**