

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 577.151.42:004.94

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-2-149-155>

Поступила в редакцию 16.01.2024

Received 16.01.2024

А. С. Доронькина¹, А. А. Рудак¹, И. П. Жаворонок¹, В. Г. Богдан²

¹Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

²Отделение медицинских наук НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ ОРФАННЫХ РЕЦЕПТОРОВ С АМИДАМИ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Аннотация. Одним из перспективных направлений разработки новых фармакологических препаратов для ослабления боли и других последствий повреждения периферических нервов считается изучение физиологических эффектов потенциальных агонистов рецепторов, связанных с G-белком, – амидов жирных кислот. С помощью методов молекулярного докинга и квантовой химии проведена оценка потенциальной селективности антагонистов рецепторов, связанных с G-белком, а также построены их комплексы с амидами жирных кислот. В результате докинга установлено, что для GPR18-рецепторов селективным антагонистом является PSB-CB5, а для GPR55 – O-1918. Показано, что между амидами жирных кислот (PEA, SEA) и орфанными рецепторами GPR18 и GPR55 образуются стабильные комплексы, в которых при взаимодействии этих соединений с рецепторами ключевую роль играют многочисленные ван-дер-ваальсовы контакты и водородные связи.

Ключевые слова: пальмитоилэтаноламид, стеароилэтаноламид, пальмитамид глицина, молекулярный докинг, GPRC-рецепторы

Для цитирования: Молекулярный докинг орфанных рецепторов с амидами жирных кислот / А. С. Доронькина [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 149–155. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-2-149-155>

Anastasya S. Doronkina¹, Anhelina A. Rudak¹, Irina P. Zhavoronok¹, Vasiliy G. Bogdan²

¹Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

MOLECULAR DOCKING OF ORPHAN RECEPTORS WITH FATTY ACID AMIDES

Abstract. One of the promising directions for development of new pharmacological drugs for analgesia and other consequences of peripheral nerve damage is the study of the physiological effects of fatty acid amides. The potential selectivity of G-protein receptor antagonists has been evaluated using molecular docking and quantum chemistry methods, and its complexes with fatty acid amides have been constructed. As a result of docking, it was found that PSB-CB5 is a selective antagonist for GPR18 receptors, and O-1918 is a selective antagonist for GPR55. It was found that stable complexes are formed between fatty acid amides (PEA, SEA) and orphan receptors (GPR 18, GPR55). Numerous van der Waals contacts and hydrogen bonds play a major role in the interaction of these compounds with receptors.

Keywords: palmitoylethanolamide, stearoylethanolamide, palmitamide glycine, nociceptive sensitivity, molecular docking, GPRC receptors

For citation: Doronkina A. S., Rudak A. A., Zhavoronok I. P., Bogdan V. G. Molecular docking of orphan receptors with fatty acid amides. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2024, vol. 21, no. 2, pp. 149–155 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-2-149-155>

Введение. Хронический болевой синдром является ключевым фактором, который негативно влияет на качество жизни пациентов, затрудняет их социализацию, снижает работоспособность. Несмотря на наличие широкого спектра медикаментозных средств антиноцицептивного действия, в настоящее время актуальным представляется поиск новых путей патогенетического лечения хронической боли [1, 2].

Амиды жирных кислот (FAAs) относятся к семейству эндогенных биоактивных соединений, которые обладают физиологическим, прогомеостатическим и терапевтическим потенциалом для коррекции воспаления, нейродегенеративных состояний и нейропатической боли [3]. Предполагается, что среди данного класса соединений терапевтическим эффектом обладают пальмитоилэтаноламид (PEA), стеароилэтаноламид (SEA) и пальмитамид глицина (PGlyA) [4].

В настоящее время одобрено 475 препаратов, которые действуют на 108 различных рецепторов, связанных с G-белком (GPCR) [5, 6]. В свою очередь, амиды жирных кислот считаются потенциальными агонистами GPR18 и GPR55 и могут играть определенную роль в модуляции острой и хронической боли [7, 8].

Для уточнения фармакокинетических свойств различных природных и искусственно синтезированных соединений до проведения эксперимента *in vivo* используют компьютерные технологии, позволяющие существенно сократить сроки разработки лекарств и снизить финансовые расходы [9–11]. В данном исследовании для оценки возможности докинга амидов жирных кислот с орфанными мембранными рецепторами нами использованы методы *in silico*.

Проведенные исследования позволили установить, что селективными антагонистами для GPR18 считаются PSB-CB27, PSB-CB5, PSB-CB148, а для GPR55 – Abn-CBD, CID16020046, CID-85469571, O-1602, O-1821, Δ9-THC. Однако информация о возможном блокировании данных рецепторов неселективными антагонистами в доступной литературе отсутствует. Проведен молекулярный докинг для исключения взаимодействия неселективных антагонистов с GPR18- и GPR55-рецепторами [12, 13].

Цель работы – изучить взаимодействие орфанных рецепторов с амидами жирных кислот с помощью методов компьютерного моделирования.

Задачи исследования:

1. Определение селективности антагонистов PSB-CB5 и O-1918 посредством построения и анализа комплексов с GPR18, GPR55.
2. Проведение молекулярного докинга рецепторов GPR18 и GPR55 с PEA, SEA и PGlyA, анализ свойств полученных комплексов.

Материалы и методы исследования. При обработке данных использовали персональный компьютер Honor MagicBook 15 BMN-WFQ9HN (центральный процессор на 4,2 ГГц) с операционной системой Windows 11. Построение 2D-структуры амидов жирных кислот осуществляли в Chem Draw, после чего копировали формулу в Chem 3D и оптимизировали ее с использованием методов молекулярной механики.

Кристаллическая структура целевых белков-рецепторов (PDB ID: GPR18 – AF-H9NIM1-F1-model_v4, GPR55 – 7WCM, GPR119 – AF-Q9Y2T6-F1-model_4) была загружена из Банков данных белков (<http://www.resb.org/pdb> и <https://alpha.ebi.ac.uk>) в формате PDB и подготовлена средствами AutoDock tools. Первоначальная оптимизация геометрии соединений была выполнена с помощью HyperChem (версия 8.0 Hypercube, Inc., Альберта, Канада). Визуализация закрепленного положения была установлена с помощью USCF CHIMERA (версия 1.16, Сан-Франциско, США), Molegro Molecular Viewer 2.5 (Оддер, Дания) и Discovery Studio Visualizer 2016 (Бостон, США). Молекулы, не принадлежащие белку, были удалены путем удаления строк, начинающихся с HETATM и CONNECT. Структура файла была сохранена и готова для анализа стыковки.

В CHIMERA на первом этапе загружали для совместного докинга антагонисты к GPR18 (PSB-CB5) и GPR55 (O-1918) с одним из рецепторов GPCR (GPR18, GPR55), а на втором этапе осуществляли докинг между GPR18 либо GPR55 и одним из амидов жирных кислот – PEA, SEA и PGlyA. После добавления двух соединений в программу рисовали прямоугольник размером $101,17 \times 45,78 \times 77,23$ Å для точного определения размера и местоположения веществ в пространстве и запускали докинг молекул. Для исследования молекулярного докинга использовали инструмент AutoDock/Vina (алгоритм Бройдена – Флетчера – Гольдфарба – Шанно) [10].

Результаты и их обсуждение. Установлено, что при возбуждении GPR18-рецепторов активируются иммунологические и нейродегенеративные процессы, включая болезнь Альцгеймера и рассеянный склероз, а также иммунная регуляция организма, участвующие в стимулировании воспаления, апоптозе макрофагов. В свою очередь, при активации GPR55 повышаются эндотелий-зависимая вазодилатация, клеточная пролиферация, которые также вовлечены в процессы воспаления и нейропатической боли, сопровождаемой механической гипералгезией [14, 15].

Для определения селективности стыковки антагонистов PSB-CB5 или O-1918 с одним из рецепторов GPCR (GPR18, GPR55) были применены AutoDock/Vina, CHIMERA, Molegro Molecular Viewer 2.5. Молекула антагониста была пристыкована к активному домену рецепторного белка (GPR18, GPR55). Оценка стыковки полученных комплексов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Анализ молекулярного докинга GPRC (GPR18, GPR55) с антагонистами PSB-CB5, O-1918

Table 1. Analysis of molecular docking of GPRC (GPR18, GPR55) with antagonists PSB-CB5, O-1918

Показатель	Комплекс			
	GPR18 + PSB-CB5	GPR18 + O-1918	GPR55 + PSB-CB5	GPR55 + O-1918
Скорость химической реакции, моль/л·с	7,3	6,2	8,3	6,4
Кол-во водородных связей	1	0	0	1
Аминокислотные остатки рецептора, участвующие в образовании водородных связей	LEU A:255	–	–	GLY A:152
Энергия водородной связи, ккал/моль	–2,5	–	–	–2,5
Аминокислотные остатки рецептора, участвующие в образовании ван-дер-ваальсовых связей	GLY A:260 GLY A:258 PHE A:270 THR A:271 CYS A:251 ASN A:265 GLY A:261	ARG A:296 VAL A:39 MET A:309 PHE A:293 VAL A:283 THR A:42	PRO A:193 LEU A:192 PHE A:188 VAL A:149 GLU A:152	THR A:151 PHE A:188 LEU A:148 VAL A:149 PHE A:110 GLY A:189 LEU A:185 PRO A:155
Аминокислотные остатки рецептора, участвующие в образовании π – π -связи	PHE A:254 TRP A:267	–	–	–

Исследование структурных комплексов рецепторов GPRC (GPR18, GPR55) с PSB-CB5 показало, что антагонист с GPR18 образует водородную связь с остатком LEU A:255 (энергия – 2,5 ккал/моль), в то время как в комплексе PSB-CB5 с GPR55 водородные связи не найдены (табл. 1). Обнаружены два специфических π – π -взаимодействия аминокислотных остатков GPR18 (PHE A:254, TRP A:267) с пиррольным кольцом лиганда PSB-CB5 (табл. 1).

Схожие результаты получены при анализе комплексов GPRC (GPR18, GPR55) с O-1918. При взаимодействии O-1918 с GPR18 водородные связи обнаружены не были, а в комплексе O-1918 с GPR55 выявлена одна водородная связь GLY A:152 с атомом кислорода. При этом энергия полученной водородной связи во втором комплексе составила –2,5 ккал/моль. Анализ с использованием методов молекулярного моделирования комплексов показал, что все GPRC с лигандами образуют сеть ван-дер-ваальсовых контактов, суммарное число которых варьируется от 5 (GPR55 + PSB-CB5) до 8 (GPR18 + PSB-CB5) (табл. 1).

Таким образом, данные молекулярного докинга свидетельствуют о том, что наличие в комплексах GPR18 + PSB-CB5 и GPR55 + O-1918 по одному водородному контакту с энергией связи –2,5 ккал/моль, π -стэкинга между π -сопряженными системами пиррольного кольца лиганда PSB-CB5 и аминокислотного остатка рецептора GPR18 (TYR C:334), а также 8 и 9 ван-дер-ваальсовых связей способствует стабилизации структуры комплексов и, соответственно, формированию устойчивого соединения рецептор–лиганд.

В комплексах GPR18 + O-1918 и GPR55 + PSB-CB5 водородных связей сформировано не было, но было обнаружено 6 и 5 ван-дер-ваальсовых связей. Следовательно, при отсутствии водородных связей и незначительном количестве ван-дер-ваальсовых контактов комплекс не является устойчивым. Исходя из полученных данных, PSB-CB5 можно считать антагонистом GPR18-рецепторов, а O-1918 – антагонистом GPR55-рецепторов (табл. 1).

При взаимодействии PEA с GPR18 обнаружена водородная связь с остатком ALA A:141 с атомом кислорода, в комплексе SEA с GPR18 выявлены две водородные связи – TYR A:264 и GLU A:20 с атомами кислорода, а при взаимодействии PGlyA с GPR18 водородных связей не зафиксировано. При этом энергия полученных водородных связей в первом комплексе составила –2,5 ккал/моль, а во втором –1,4 ккал/моль. Все исследуемые амиды жирных кислот в комплексе с GPR18 формируют ван-дер-ваальсовые связи, суммарное число которых варьируется от 7 (SEA) до 10 (PEA) (рис. 1).

Следовательно, данные молекулярного докинга свидетельствуют о том, что в комплексах GPR18 + PEA и GPR18 + SEA имеются водородные контакты с энергией связи –2,5 и –1,4 ккал/моль,

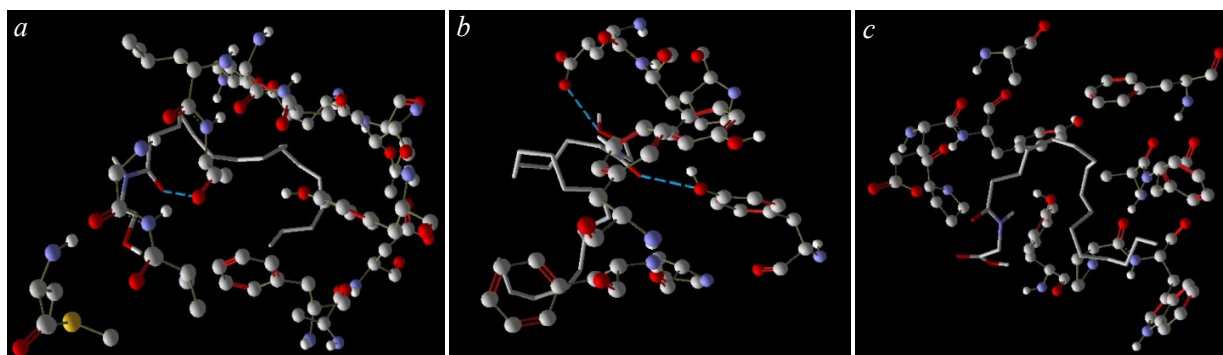


Рис. 1. 3D-структура GPR18 в комплексе с амидами жирных кислот (PEA (a), SEA (b), PGlyA (c))

Fig. 1. 3D structure of GPR18 in complex with fatty acid amides (PEA (a), SEA (b), PGlyA (c))

а также 10 и 7 ван-дер-ваальсовых связей соответственно, что достаточно для формирования полноценного устойчивого комплекса рецептор–лиганд. В свою очередь, между GPR18 PGlyA водородных связей не обнаружено, а наличие 8 ван-дер-ваальсовых контактов не может обеспечить полноценную устойчивость данного комплекса, что, в свою очередь, указывает на более низкий уровень контакта, чем в предыдущих комплексах (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. Анализ молекулярного докинга GPR18 с амидами жирных кислот (PEA, SEA, PGlyA)

Table 2. Analysis of molecular docking of GPR18 with FAAs (PEA, SEA, PGlyA)

Показатель	Комплекс		
	GPR18 + PEA	GPR18 + SEA	GPR18 + PGlyA
Скорость химической реакции, моль/л·с	4,7	4,2	4,7
Кол-во водородных связей	1	2	0
Аминокислотные остатки рецептора, участвующие в образовании водородных связей	ALA A:141	TYR A:264 GLU A:20	—
Энергия водородной связи, ккал/моль	–2,5	–1,4	—
Аминокислотные остатки рецептора, участвующие в образовании ван-дер-ваальсовых связей	LEU A:132 THR A:56 GLU A:131 MET A:148 LYS A:137 VAL A:145 GLY A:144 LEU A:140 ALA A:138 ASP A:118	TRP A:267 ALA A:269 ALA A:24 PHE A:273 PRO A:18 PRO A:266 TYR A:21	PHE A:273 TYR A:21 PRO A:266 GLU A:20 TYR A:264 PRO A:18 ALA A:24 ALA A:269

Т а б л и ц а 3. Анализ молекулярного докинга GPR55 с амидами жирных кислот (PEA, SEA, PGlyA)

Table 3. Analysis of molecular docking of GPR55 with FAAs (PEA, SEA, PGlyA)

Показатель	Комплекс		
	GPR55 + PEA	GPR55 + SEA	GPR55 + PGlyA
Скорость химической реакции, моль/л·с	5,3	5,7	6,5
Кол-во водородных связей	1	1	0
Аминокислотные остатки рецептора, участвующие в образовании водородных связей	CYS A:113	LEU A:148 GLY A:152	—
Энергия водородной связи, ккал/моль	–2,5	–2,7	—
Аминокислотные остатки рецептора, участвующие в образовании ван-дер-ваальсовых связей	PHE A:114 LEU A:192 PHE A:188 LEU A:148 LEU A:185 GLY A:152 PHE A:110 PRO A:184 THR A:151 PRO A:193 ILE A:196	THR A:176 PHE A:246 ILE A:156 PRO A:184 VAL A:149 GLY A:152 SER A:153 VAL A:181 PRO A:155 THR A:151 PHE A:110 LEU A:185 TYR A:106 PHE A:159	PHE A:188 GLY A:189 PHE A:110 PRO A:184 PHE A:159 TYR A:106 SER A:153 ILE A:156 PHE A:182 THR A:176 MET A:172 PRO A:155 ILE A:154 THR A:151 GLY A:152 PHE A:102

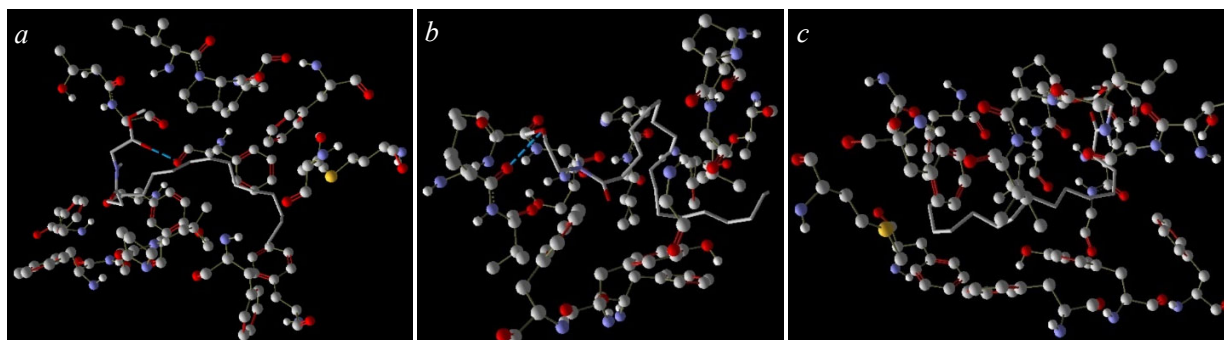


Рис. 2. 3D-структура GPR55 в комплексе с амидами жирных кислот (PEA (a), SEA (b), PGlyA (c))

Fig. 2. 3D structure of GPR55 in complex with fatty acid amides (PEA (a), SEA (b), PGlyA (c))

Анализ с использованием методов молекулярного моделирования комплексов показал, что GPR55 с лигандом (FAAs) образуют сеть ван-дер-ваальсовых контактов, суммарное число которых варьируется от 11 (GPR55 + PEA) до 16 (GPR55 + PGlyA) (табл. 3).

Согласно полученным данным, все исследуемые FAAs участвуют в ван-дер-ваальсовых взаимодействиях с консервативными остатками GLY A:152, PHE A:110, PRO A:184, THR A:151. В свою очередь, PEA и SEA формируют ван-дер-ваальсовые контакты с остатком LEU A:185; PEA и PGlyA – с PHE A:188; SEA и PGlyA – с PHE A:159, TYR A:106, SER A:153, ILE A:156, THR A:176, PRO A:155.

Наряду с ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями анализируемые соединения образуют водородные связи с атомами кислорода аминокислот CYS A:113 (GPR55 + PEA), LEU A:148, GLY A:152 (GPR55 + SEA) с энергией связи $-2,5$ и $-2,7$ ккал/моль соответственно. В свою очередь, в комплексе GPR55 и PGlyA водородных связей между данными соединениями не обнаружено (см. рис. 2).

Заключение. Анализ комплексов, построенных методами молекулярного моделирования, свидетельствует о том, что PSB-CB5 является антагонистом GPR18-рецепторов, а O-1918 – антагонистом GPR55-рецепторов. Наибольший вклад в энергию связывания соответствующего лиганда с рецептором вносят водородные связи, ван-дер-ваальсовые контакты, специфические π – π взаимодействия для формирования стабильного комплекса. На основании полученных данных установлено, что взаимодействие O-1918 с GPR18 и PSB-CB5 с GPR55 не приводит к образованию устойчивых комплексов.

В результате проведения докинга между амидами жирных кислот (PEA, SEA) и орфанными рецепторами GPR18 и GPR55 впервые доказана возможность формирования их стабильных комплексов с наличием водородных связей и сетью ван-дер-ваальсовых контактов. Также обоснована способность PEA, SEA образовывать устойчивые контакты с обоими орфанными мембранными рецепторами.

При взаимодействии PGlyA и орфанных рецепторов (GPR18 и GPR55) в полученных комплексах отмечается низкий уровень контакта, что обусловлено отсутствием водородных связей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Neuropathic pain / L. Colloca [et al.] // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2017. – Vol. 3. – Art. 17002. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.2>
2. The endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, has antiallodynic and anti-hyperalgesic effects in a murine model of neuropathic pain: involvement of CB (1), TRPV1 and PPARs receptors and neurotrophic factors / B. Costa [et al.] // Pain. – 2008. – Vol. 139, N 3. – P. 541–550. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.06.003>
3. Nourbakhsh, F. The role of orphan G protein-coupled receptors in the modulation of pain: A review / F. Nourbakhsh, R. Atabaki, A. Roohbakhsh // Life Sci. – 2018. – Vol. 212. – P. 59–69. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.09.028>
4. Investigation of adsorption tyrophostin AG528 anticancer drug upon the CNT (6, 6-6) nanotube: a DFT study / M. Sheikhi [et al.] // Curr. Mol. Med. – 2019. – Vol. 19, N 2. – P. 91–104. <https://doi.org/10.2174/1566524019666190226111823>

5. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor / E. Ryberg [et al.] // *Br. J. Pharm.* – 2007. – Vol. 152, N 7. – P. 1092–1101. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707460>
6. Gacasan, S. B. G protein-coupled receptors: The evolution of structural insight / S. B. Gacasan, D. L. Baker, A. L. Parrill // *AIMS Biophys.* – 2017. – Vol. 4, N 3. – P. 491–527. <https://doi.org/10.3934/biophy.2017.3.491>
7. Computational investigations on the binding mode of ligands for the cannabinoid-activated G protein-coupled receptor GPR18 / A. Neumann [et al.] // *Biomolecules.* – 2020. – Vol. 10, N 5. – Art. 686. <https://doi.org/10.3390/biom10050686>
8. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies / O. van Hecke [et al.] // *Pain.* – 2014. – Vol. 155, N 4. – P. 654–662. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.013>
9. Ezzili, C. Fatty acid amide signaling molecules / C. Ezzili, K. Otrubova, D. L. Boger // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, N 20. – P. 5959–5968. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.08.048>
10. Shahab, S. Antioxidant properties of the phorbol: A DFT approach / S. Shahab, M. Sheikhi // *Russ. J. Phys. Chem.* – 2020. – Vol. 14. – P. 15–18. <https://doi.org/10.1134/S199079312001045>
11. Molecular investigations of the newly synthesized azomethines as antioxidants: theoretical and experimental studies / S. Shahab [et al.] // *Curr. Mol. Med.* – 2019. – Vol. 19, N 6. – P. 419–433. <https://doi.org/10.2174/1566524019666190509102620>
12. Computational investigations on the binding mode of ligands for the cannabinoid-activated G protein-coupled receptor GPR18 / A. Neumann [et al.] // *Biomolecules.* – 2020. – Vol. 10, N 5. – P. 686–694. <https://doi.org/10.3390/biom10050686>
13. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor / E. Ryberg [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 157, N 7. – P. 1092–1101. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707460>
14. Molecular and functional interaction between GPR18 and cannabinoid CB2 G-protein-coupled receptors. Relevance in neurodegenerative diseases / I. Reyes-Resina [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2018. – N 157. – P. 169–179. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.06.001>
15. Alexander, S. P. G protein-coupled receptors / S. P. Alexander, A. Christopoulos, A. P. Davenport // *Br. J. Pharmacol.* – 2017. – N 175. – P. 117–129.

References

1. Colloca L., Ludman T., Bouhassira D., Baron R., Dickenson A. H., Yarnitsky D. [et al.]. Neuropathic pain. *Nature Reviews Disease Primers*, 2017, vol. 3, art. 17002. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.2>
2. Costa B., Comelli F., Bettoni I., Colleoni M., Giagnoni G. The endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, has antiallodynic and anti-hyperalgesic effects in a murine model of neuropathic pain: involvement of CB (1), TRPV1 and PPARs receptors and neurotrophic factors. *Pain*, 2008, vol. 139, no. 3, pp. 541–550. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.06.003>
3. Nourbakhsh F., Atabaki R. Roohbakhsh A. The role of orphan G protein-coupled receptors in the modulation of pain: A review. *Life Sciences*, 2018, vol. 212, pp. 59–69. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.09.028>
4. Sheikhi M., Shahab S., Alnajjar R., Ahmadianarog M., Kaviani S. Investigation of adsorption tyrophostin AG528 anticancer drug upon the CNT (6, 6-6) nanotube: a DFT study. *Current Molecular Medicine*, 2019, vol. 19, no. 2, pp. 91–104. <https://doi.org/10.2174/1566524019666190226111823>
5. Ryberg E., Larsson N., Sjögren S., Hjorth S., Hermansson N. O., Leonova J., Elebring T., Nilsson K., Drmota T., Greasley P. J. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *British Journal of Pharmacology*, 2007, vol. 152, no. 7, pp. 1092–1101. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707460>
6. Gacasan S. B., Baker D. L., Parrill A. L. G protein-coupled receptors: The evolution of structural insight. *AIMS Biophysics*, 2017, vol. 4, no. 3, pp. 491–527. <https://doi.org/10.3934/biophy.2017.3.491>
7. Neumann A., Engel V., Mahardhika A. B., Schoeder C. T., Namasivayam V., Kieć-Kononowicz K., Müller C. E. Computational investigations on the binding mode of ligands for the cannabinoid-activated G protein-coupled receptor GPR18. *Biomolecules*, 2020, vol. 10, no. 5, art. 686. <https://doi.org/10.3390/biom10050686>
8. van Hecke O., Austin S. K., Khan R. A., Smith B. H., Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain*, 2014, vol. 155, no. 4, pp. 654–662. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.013>
9. Ezzili C., Otrubova K., Boger D. L. Fatty acid amide signaling molecules. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2010, vol. 20, no. 20, pp. 5959–5968. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.08.048>
10. Shahab S., Sheikhi M. Antioxidant properties of the phorbol: A DFT approach. *Russian Journal of Physical Chemistry*, 2020, vol. 14, pp. 15–18. <https://doi.org/10.1134/S199079312001045>
11. Shahab S., Sheikhi M., Filippovich L., Dikuser E., Pazniak A., Rouhani M., Kumar R. Molecular investigations of the newly synthesized azomethines as antioxidants: theoretical and experimental studies. *Current Molecular Medicine*, 2019, vol. 19, no. 6, pp. 419–433. <https://doi.org/10.2174/1566524019666190509102620>
12. Neumann A., Engel V., Mahardhika A. B., Schoeder C. T., Namasivayam V., Kieć-Kononowicz K., Müller C. E. Computational investigations on the binding mode of ligands for the cannabinoid-activated G protein-coupled receptor GPR18. *Biomolecules*, 2020, vol. 10, no. 5, pp. 686–694. <https://doi.org/10.3390/biom10050686>
13. Ryberg E., Larsson N., Sjögren S., Hjorth S., Hermansson N. O., Leonova J., Elebring T., Nilsson K., Drmota T., Greasley P. J. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *British Journal of Pharmacology*, 2009, vol. 157, no. 7, pp. 1092–1101. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707460>
14. Reyes-Resina I., Navarro G., Aguinaga D., Canela E. I., Schoeder C. T., Załuski M., Kieć-Kononowicz K., Saura C. A., Müller Ch. E., Franco R. Molecular and functional interaction between GPR18 and cannabinoid CB2 G-protein-coupled receptors. Relevance in neurodegenerative diseases. *Biochemical Pharmacology*, 2018, no. 157, pp. 169–179. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.06.001>
15. Alexander S. P., Christopoulos A., Davenport A. P. G protein-coupled receptors. *British Journal of Pharmacology*, 2017, no. 175, pp. 117–129.

Информация об авторах

Доронькина Анастасия Сергеевна – науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: doronkina_nastasya1995@mail.ru

Рудак Ангелина Александровна – мл. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: freya56672@gmail.com

Жаворонок Ирина Петровна – канд. биол. наук, заведующий центра изучения боли. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: iri8308@yandex.ru

Богдан Василий Генрихович – д-р мед. наук, профессор, академик-секретарь Отделения медицинских наук НАН Беларуси (пр-т Независимости, 66, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: medic@presidium.bas-net.by

Information about the authors

Anastasya S. Doronkina – Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: doronkina_nastasya1995@mail.ru

Anhelina A. Rudak – Junior Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: freya56672@gmail.com

Irina P. Zhavoronok – Ph. D. (Biol.), Head of the Center research of pain. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: iri8308@yandex.ru

Vasily G. Bogdan – D. Sc. (Med.), Professor, Academician-Secretary of the Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus (66, Nezavisimosti Ave., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: medic@presidium.bas-net.by