

І. Г. Ткаченко

Харківський науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України

I. H. Tkachenko

Kharkiv Scientific Research Forensic Centre, MIA of Ukraine

В. В. Ткаченко, кандидат хімічних наук

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

V. V. Tkachenko, PhD in Chemical Sciences

Karazin Kharkiv National University

МОЛЕКУЛЯРНИЙ ДОКІНГ ДЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ КОМПЛЕКСІВ ПОТЕНЦІЙНИХ ПСИХОАКТИВНИХ СПОЛУК ІЗ КАНАБІНОЇДНИМИ РЕЦЕПТОРАМИ СВ1

MOLECULAR DOCKING FOR MODELLING COMPLEXES OF POTENTIAL PSYCHOACTIVE COMPOUNDS WITH CANNABINOID RECEPTORS CNR1

Висвітлено проблематику такого поширеного явища, як обіг на нелегальному ринку психоактивних сполук нових синтетичних канабіноїдів, у тому числі так званих спайсів, які можуть викликати в їх споживачів серйозні психічні розлади. Наголошено на необхідності закріпити на законодавчому рівні поняття «похідні наркотичні засоби», під яке потраплятиме значна частина речовин, що мають близьку до наркотичних засобів структуру і що не внесені до офіційного списку заборонених речовин як самостійні позиції. Запропоновано принципово новий підхід до швидкої ідентифікації потенційних наркотичних засобів, що мають бути внесені до списку заборонених речовин, заснований на застосуванні молекулярного докінгу (комп'ютерного моделювання міжмолекулярних взаємодій рецептора та ліганду). Розраховано енергії зв'язування деяких відомих агоністів та антагоністів канабіноїдних рецепторів СВ1 методом молекулярного докінгу. Підтверджено доцільність використання молекулярного докінгу із застосуванням комп'ютерного моделювання як нового підходу до віднесення нових синтетичних канабіноїдів до особливо небезпечних наркотичних засобів – як певною мірою альтернатива дослідженням *in vitro* або *in vivo*.

Ключові слова: синтетичні канабіноїди; канабіноїдні рецептори; молекулярний докінг; агоністи; антагоністи.

Раскрыта проблематика такого распространенного явления, как оборот на нелегальном рынке психоактивных соединений новых синтетических каннабиноидов, в том числе так называемых спайсов, которые могут вызвать у их потребителей серьезные психические расстройства. Отмечена необходимость закрепления на законодательном уровне понятия «производные наркотических средств», охватывающего значительную часть веществ, что имеют близкую к наркотическим средствам структуру и не внесены в официальный список запрещенных веществ как самостоятельные позиции.

Предложен принципиально новый подход к быстрой идентификации потенциальных наркотических средств, которые должны быть внесены в список запрещенных веществ, основанный на применении молекулярного докинга (компьютерного моделирования межмолекулярных взаимодействий рецептора и лиганда). Рассчитаны энергии связывания некоторых известных агонистов и антагонистов каннабиноидных рецепторов СВ1 методом молекулярного докинга. Подтверждена целесообразность использования молекулярного докинга с применением компьютерного моделирования в качестве нового подхода для отнесения новых синтетических каннабиноидов к особо опасным наркотическим средствам – как в определенной мере альтернатива исследованиям *in vitro* или *in vivo*.

Ключевые слова: синтетические каннабиноиды; каннабиноидные рецепторы; молекулярный докинг; агонисты; антагонисты.

The problems of such a widespread phenomenon as the appearance on the illegal market of psychoactive compounds of new synthetic cannabinoids, including so-called «spice», which can cause their consumers serious psychological disorders, are highlighted in the article. Authors emphasize on the necessity to enshrine the concept of «derivative narcotic drugs» at the statutory level. The concept will overview a significant part of substances, that have similar with narcotic drugs structure and which are not included as independent positions in the official list of prohibited substances. A fundamentally new approach to the rapid identification of potential narcotic substances to be included in the list of banned substances is proposed, based on the use of molecular docking (computer simulation of intermolecular interactions of the receptor and ligand). The binding energies of some known agonists and antagonists of cannabinoid receptors CNR1 by molecular docking has been calculated. The expediency of using molecular docking with the use of computer simulations as a new approach to assigning new synthetic cannabinoids to the group of highly dangerous drugs is confirmed, as to some extent an alternative to *in vitro* or *in vivo* studies.

Key words: synthetic cannabinoids; cannabinoid receptors; molecular docking; agonists; antagonists.

Сьогодні на нелегальному ринку психоактивних сполук набули популярності синтетичні канабіноїди, що є об'єктами зловживання з метою досягнення ейфорії. Зрозуміло, така обставина становить серйозну загрозу для суспільства.

Велика кількість синтетичних канабіноїдів, подібно марихуані і виготовленим із неї препаратам, що містять природний канабіноїд тетрагідроканабінол, за історично короткий час пройшла шлях від об'єктів наукових досліджень і фармакологічних випробувань до наркотичних засобів, заборонених на законодавчому рівні в багатьох державах світу. Проте наркобізнес і далі шукає нові види психоактивних речовин, що мають модифіковану структуру порівняно із забороненими сполуками, пропонуючи їх споживачеві.

Україна у цьому контексті не виняток. На її території постійно фіксують появу синтетичних канабіноїдів нових типів, у тому числі таких, що структурно відтворюють поширені упродовж останніх років канабіміметики, велику частину яких і досі не заборонено законодавством. Застосування молекулярного докингу (комп'ютерного моделювання міжмолекулярних взаємодій рецептора та ліганду) нових психоактивних сполук є принципово новим підходом до їх ідентифікації, що дасть змогу однозначно ідентифікувати їх як небезпечні для здоров'я людини речовини.

Психоактивні сполуки, їх вплив на організм людини вивчали С. Вилап (S. Vilap), Д. Кичен (D. Kitchen), Г. Козза (G. Cozza), А. Мекріянніс (A. Makriyannis), Х. Менг (X. Meng), С. Морро (S. Moro), Т. Хуа (T. Hua), Ю. Чен (Y. Chen), Б. Шойчет (B. Shoichet),

інші науковці. Проте з огляду на велике поширення і постійну модифікацію їх дослідження залишається доволі актуальним і сьогодні.

Метою статті є підтвердження доцільності використання молекулярного докінгу як нового підходу для віднесення нових синтетичних канабіноїдів до особливо небезпечних наркотичних засобів – як певною мірою альтернатива дослідженням *in vitro* або *in vivo*.

Канабіноїди становлять групу біологічно активних терпенфенольних сполук, які містяться в коноплях і виготовлених із них препаратах (наприклад марихуані та гашиші), та їх синтетичних аналогів, здатних зв'язуватися з канабіноїдними рецепторами. Однією з найважливіших віх у розумінні психоактивної дії препаратів конопель стало встановлення структур і фармакологічних характеристик основних компонентів, що входять до їх складу (рис. 1), таких як Δ^9 -тетрагідроканабінол (1), його ізомер Δ^8 -тетрагідроканабінол (2), канабінол (3) і канабідіол (4) [1; 2].

Наприкінці ХХ ст. було зроблено найважливіше відкриття, що сприяло розширенню уявлення про вплив канабіноїдів на організм і дало змогу проводити більш цілеспрямований синтез нових сполук, які мають бажану біологічну активність, а

також здійснювати їх первинний тестовий відбір. Було виявлено специфічне зв'язування канабіноїдів з певними молекулярними структурами мозку, які дістали назву канабіноїдних рецепторів СВ1. Згодом ідентифіковано рецептор другого типу – СВ2.

Відкриття канабіноїдних рецепторів зумовило пошук природних (ендогенних) лігандів, які зв'язуються з цими рецепторами.

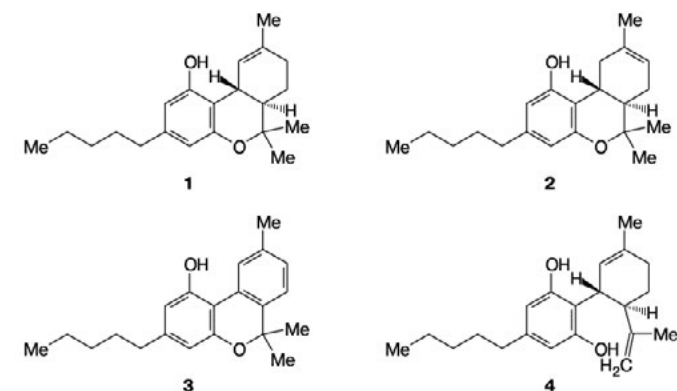


Рис. 1. Структури основних натуральних канабіноїдів

Основними ендogenousними лігандами (ендоканабіноїдами) є похідні арахідонової кислоти (рис. 2): N-(2-гідроксietил)амід арахідонової кислоти (анандамід) (5) і 2-арахідонілгліцерин (6). Були виявлені й деякі інші ендоканабіноїди, які становлять амідні насичених або ненасичених кислот (наприклад олеамід). Установлено, що фізіологічні властивості ендоканабіноїдів дуже подібні до властивостей екзогенних природних і синтетичних канабіноїдів [3].

Опис метаболізму (біохімічних шляхів синтезу, вивільнення, транспорту, деградації) ендоканабіноїдів привів до формування уявлень про нову сигнальну систему, яка дістала назву ендоканабіноїдної системи. Ендоканабіноїдна система являє собою сукупність канабіноїдних рецепторів та їх ендogenousних лігандів, фізіологічні механізми взаємодії між ними. Оскільки основною мішенню

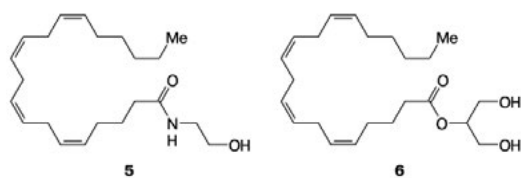


Рис. 2. Структури основних ендоканабіноїдів

ню, на яку впливають канабіноїди в організмі, є канабіноїдні рецептори, потрібно було отримати дані про їх роль у регулюванні функцій організму і фізіологічних процесах, що запускаються ними, у тому числі під впливом екзогенних лігандів. Ці процеси безпосередньо пов'язані з фармакологічною активністю канабіноїдів, яку можна передбачити залежно від ступеня спорідненості канабіноїдів до того чи іншого типу рецепторів. Найбільш високу концентрацію CB1-рецепторів спостерігають у центральній нервовій системі, у тому числі в корі головного мозку. Результати великої кількості досліджень свідчать про те, що між ступенем спорідненості канабіноїдів до CB1-рецепторів і їх наркотичним потенціалом спостерігається пряма залежність [4; 5].

Прогрес, досягнутий у розумінні механізмів дії канабіноїдів, відродив серйозний інтерес до цих речовин і зумовив синтез нових сполук із канабіноїдною активністю. Основними цілями в синтезі нових канабіноїдів стали спроби одержати сполуки, які або вибірково діють на той чи інший канабіноїдний рецептор, або здатні впливати одночасно на обидва типи рецепторів із різним ступенем конкуренції. Наявність тієї чи іншої здатності взаємодіяти з рецепторами може впливати й на фармакологічну активність синтезованого канабіноїда.

На початку XXI ст. активне поширення в країнах Європи та Північної Америки, а потім і в Україні різних курильних і ароматичних рослинних сумішей спричинило нове захоплення психоактивними сполуками – так званими спайсами, які стали легальною альтернативою забороненим гашишу та марихуані.

Згодом масштаби поширення «спайсів» викликали великий громадський резонанс, що було пов'язано насамперед із низкою нещасних випадків і психічними розладами в їх споживачів. Токсикологи спостерігали у своїх пацієнтів поведінкові ефекти, типові для споживачів марихуани, зокрема почервоніння очей, тахікардію, занепокоєння, параною та галюцинації, що супроводжувалися короткочасною втратою пам'яті і відчуття часу, а також явну психічну залежність від споживання «спайсу». Проте токсикологічні дослідження не давали позитивних результатів щодо наявності тетрагідроканабінолу.

Спроби визначити причину наркотичного впливу «спайсів» на організм не привели до бажаного результату, насамперед через орієнтацію на заявлений виробниками їх трав'яний склад. Але поступово стало зрозуміло, що ці екзотичні трави навряд чи здатні на таку потужну психоактивну дію. А втім ідентифікувати у вмісті «спайсів» певні синтетичні речовини упродовж тривалого часу через відсутність аналітичних даних не вдавалося.

Першими синтетичними канабіноїдами, виявленими в низці «спайсів», були сполуки JWH-018 і CP 47497-C8 (рис. 3) [3]. Як наслідок, у більшості європейських країн контролюючі органи заборонили ці речовини разом з їх найближчими гомологами. Проте ця подія, яка, здавалося б, вирішувала проблему «спайсів», мала зворотний ефект через недосконалість законодавства. Наркобізнес, усвідомивши можливість безкарного збагачення, почав виводити на ринок нові види синтетичних канабіноїдів, близьких за хімічною структурою та дією на організм до вже заборонених сполук. Останнім часом така діяльність набула цілком усвідомленого характеру, включаючи використання опублікованих наукових розробок щодо синтезу синтетичних канабіноїдів та їх медичних досліджень.

Відразу після заборони деяких синтетичних канабіноїдів на території України експертні підрозділи стикнулися з відсутністю аналітичних методик, а також опублі-

кованих аналітичних матеріалів, що дозволяють проводити ідентифікацію синтетичних канабіноїдів. Особливо гостро проблема забезпечення інформацією про властивості та аналітичні характеристики синтетичних канабіноїдів постала після появи на зміну забороненим сполук нових класів.

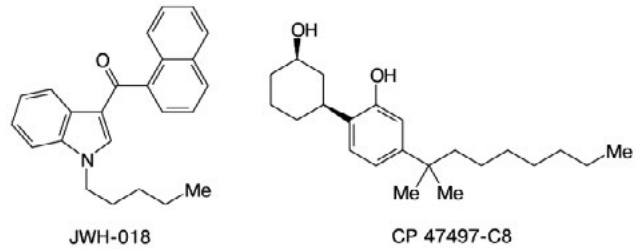


Рис. 3. Перші синтетичні канабіноїди

Цьому сприяло те, що зазвичай нові види канабіноїдів виникали набагато раніше за перші публікації про їх аналітичні характеристики, а асортимент синтетичних канабіноїдів постійно розширювався та оновлювався. Синтетичні канабіноїди, подібні за хімічною будовою до вже заборонених речовин, але з невеликими змінами в хімічній структурі, не могли на законодавчому рівні визнаватись як наркотичні засоби (психотропні речовини). Частково цю проблему могло б розв'язати унормування поняття «похідні наркотичні засоби», під яке потраплятимуть ті речовини, які мають близьку до наркотичних засобів і психотропних речовин структуру і які не містяться в переліку наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів у вигляді самостійних позицій.

Проте не можна категорично заперечувати, що сполуки з подібною структурою не проявлятимуть схожої фізіологічної (наркотичної чи психотропної) дії. Тому для однозначного підтвердження цього послуговуються біологічними дослідженнями методами *in vivo* та *in vitro*, які потребують витрат часу, великих коштів і людських ресурсів. Це перешкоджає своєчасній ідентифікації нових психотропних речовин, які можуть становити загрозу для здоров'я, а то й життя людей, і вміщенню їх до переліку наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів. Таким чином, проблема ідентифікації синтетичних канабіноїдів і віднесення їх до психотропних речовин для судової експертизи і досі залишається гострою, потребуючи певних законодавчих кроків.

Серед найважливіших численних характеристик біологічної активності синтетичних канабіноїдів, що наводяться в сучасній фармакологічній літературі, – експериментально встановлені значення їх спорідненості до канабіноїдних рецепторів. При цьому наявні щільні кореляції між показниками спорідненості і біологічною активністю, у тому числі наркогенним потенціалом [6–9]. Отже, потрібно проводити попередній скринінг фармакологічної активності канабіноїдів, а також експрес-ідентифікацію потенційних наркотичних засобів, що мають бути внесені до списку заборонених речовин.

У межах цього дослідження було розраховано енергії зв'язування деяких відомих агоністів та антагоністів канабіноїдних рецепторів CB1 методом молекулярного докінгу. Прогноз зв'язування лігандів з рецепторами CB1 зроблено з використанням програмного пакету MOE 2014-0901. Структуру рецептора CB1, яку розшифрували лише наприкінці 2017 р., взято з бази даних PDB (Protein Data Bank), код структури – 5TGZ [10–14]. Підготовку структури рецептора проводили з Protein Preparation Wizard. Перетворення лігандів з 2D у 3D-структури здійснювали з використанням LigPrep. Як структури агоністів та антагоністів, використані як ліганди (рис. 4), обрано

сполуки, що натепер не внесено до переліку наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів, а також речовини, які до цього переліку вже внесені. Молекулярний докінг проводили методом Induced Fit Docking, що дозволило оптимізувати амінокислотні залишки в межах 5.0 Å з додатковою точністю.

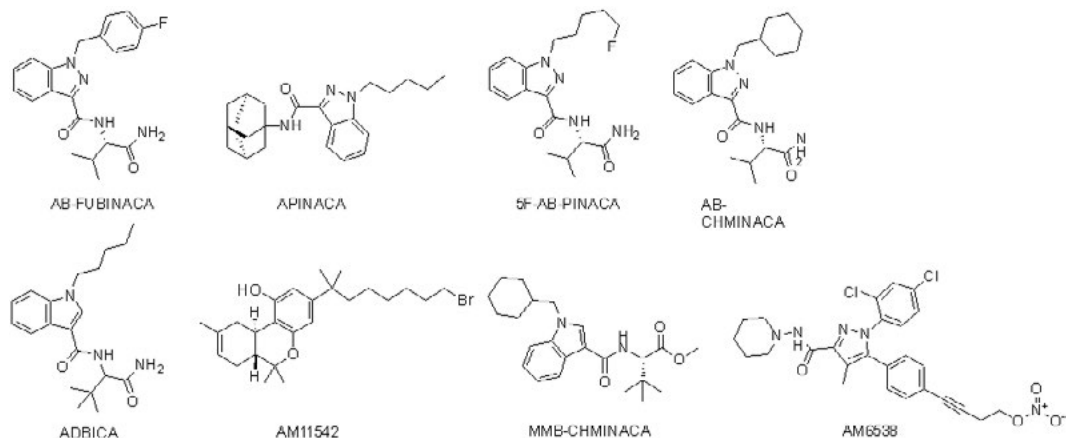


Рис. 4. Ліганди, використані для дослідження

У процесі молекулярного докінгу встановлено, що для комплексу CB1 з антагоністом AM6538 положення кишені зв'язування ліганду та рецептора відрізняється від раніше описаних ортостеричних сайтів зв'язування інших класів G-білокспряжених рецепторів (GPCRs). AM6538 лежить доволі низько в кишені CB1, безпосередньо над фіксованим Trp356 (рис. 5). Ліганд набуває розширеної конформації з близькою до локального мінімуму деформацією, встановленої квантово-механічними розрахунками. AM6538 утворює переважно гідрофобні взаємодії з ECL2 і N-кінцевим фрагментом, а також з усіма спіралями CB1, крім IV.

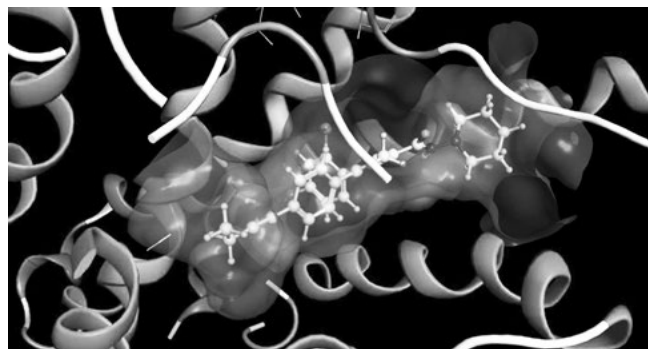


Рис. 5. Розміщення антагоніста AM6538 у кишені рецептора CB1

Зазначений ліганд має піразольне ядро з трьома функціональними групами. Для зручності 2,4-дихлорфенільний замітник уважатимемо фрагментом 1, аліфатичний ланцюг з фенільним замісником – фрагментом 2, а піперидин-1-ілкарбамоїл – фрагментом 3. Піразольне кільце (включаючи 4-метильну групу) розміщується між спіралями II і VII, проявляючи гідрофобні взаємодії з бічними ланцюгами Phe170, Phe379 та Ser383 і слабкі взаємодії з N-кінцевою петлею (Met103). Фрагмент 1 розміщений у вузькій бічній кишені, утвореній спіралями II, III, VI та VII, і проявляє поверхневі π - π -взаємодії з бічним ланцюгом Phe170 і з головним ланцюгом між Gly166 та Ser167 (рис. 6). Ця заміщена кільцева частина утворює гідрофобні взаємодії з Val196, Trp356, Cys386, Leu387 та Met103. У фрагмен-

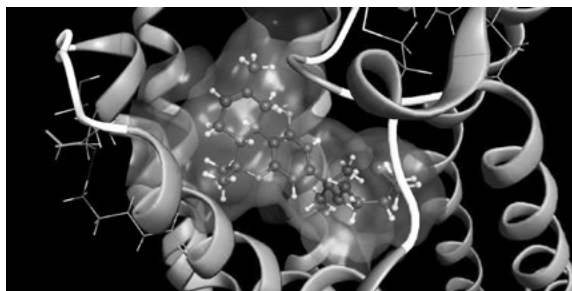


Рис. 7. Розміщення агоніста AM11542 у кишені рецептора CB1

Взаємодії між AM11542 і CB1 є переважно гідрофобними та ароматичними і формуються залишками позаклітинної петлі ECL2, спіралей III, V, VI та VII. Трициклічна система тетрагідроканабінолу в AM11542 утворює π - π -взаємодії з Phe268, Phe379, Phe189 і Phe177, а фенольний гідроксил у положенні C1 утворює водневий зв'язок із Ser383. Алкільний ланцюг агоніста розміщений уздовж довгого ка-

налу, утвореного спіралями III, V і VI, проявляючи гідрофобні взаємодії з Leu193, Val196, Tyr275, Leu276 і Met363.

Порівняння комплексів CB1 з агоністом і антагоністом дозволило виявити їх помітні структурні відмінності. У порівнянні з AM6538-зв'язаним комплексом у рецепторі CB1 відбувається помітна конформаційна зміна в спіралях I і II. Позаклітинна частина спіралі I відгинається всередину на 6.6 Å, а спіраль II обертається приблизно на 6.8 Å порівняно з AM11542-зв'язаною структурою. Крім того, важливі конформаційні зміни спостерігаються в цитоплазматичній частині рецептора, в якій спіраль VI вигинається назовні приблизно на 8 Å. Отже, внаслідок внутрішніх зсувів спіралей I і II, а також внутрішнього обертання бічних ланцюгів Phe170 і Phe174, що займають кишеню зв'язування, об'єм кишені зв'язування ліганду зменшується з 822 Å³ в структурі, зв'язаній з антагоністом, до 384 Å³ у комплексі з агоністом, що становить 53 % зменшення об'єму.

У таблиці наведено значення енергій зв'язування розглянутих агоністів та антагоністів канабіноїдних рецепторів CB1, розраховані методом молекулярного докінгу (E-score), а також реальні константи дисоціації відповідних комплексів ліганд-рецептор (K_d).

Таблиця

Розраховані та реальні характеристики зв'язування лігандів з CB1

Ліганд	E-score	K_d , nM
MMB-CHMINACA	-15.0092	0.289
5F-AB-PINACA	-14.8054	0.48
ADBICA	-14.8644	0.69
AB-CHMINACA	-14.7145	0.78
AB-FUBINACA	-14.0872	0.9
AM11542	-10.1458	9.0
AM6538	-9.8764	10.0
APINACA	-6.1986	304.5

Висновки. Отримані дані засвідчують чітку відповідність теоретично розрахованих за пропонуваним методом значень енергій зв'язування лігандів відомим ве-

личинам констант дисоціації комплексів ліганд-рецептор. Подальші дослідження в цьому напрямі можна пов'язати зі встановленням певної кореляційної залежності між відповідними величинами, для чого потрібні дані, що охоплюють значно більший масив лігандів.

Отримані результати дослідження підтверджують доцільність використання молекулярного докінгу із застосуванням комп'ютерного моделювання як нового підходу для віднесення нових синтетичних канабіноїдів до особливо небезпечних наркотичних засобів – як певною мірою альтернатива дослідженню *in vitro* або *in vivo*.

При цьому наразі постала потреба закріпити на законодавчому рівні поняття «похідні наркотичні засоби», під яке потраплятиме значна частина речовин, що мають близьку до наркотичних засобів структуру і що не внесені до офіційного списку заборонених речовин як самостійні позиції.

References

1. *Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond* / Mechoulam R., Hanus L. O., Pertwee R., Howlett A. C. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014. Vol. 15. P. 757–764. DOI: 10.1038/nrn3811.
2. *Lemberger L. Potential therapeutic usefulness of marijuana* / L. Lemberger. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1980. Vol. 20. P. 151–172. DOI: 10.1146/annurev.pa.20.040180.001055.
3. *Makriyannis A. Trekking the cannabinoid road: a personal perspective* / A. Makriyannis. *J. Med. Chem.* 2014. Vol. 57. P. 3891–3911. DOI: 10.1021/jm500220s.
4. *Crystal structure of the human cannabinoid receptor CB1* / Hua T., Vemuri K., Pu M. et al. *Cell.* 2016. Vol. 167. P. 750–762. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.004>.
5. *High-resolution crystal structure of the human CB1 cannabinoid receptor* / Shao Z., Yin J., Chapman K., Grzemska M., Clark L., Wang J., Rosenbaum D. M. *Nature.* 2016. Vol. 540. P. 602–606. DOI: 10.1038/nature20613.
6. *Novel 1',1'-chain substituted hexahydrocannabinols: 9 β -hydroxy-3-(1-hexyl-cyclobut-1-yl)-hexahydrocannabinol (AM2389) a highly potent cannabinoid receptor 1 (CB1) agonist* / Nikas S. P., Alapafuja S. O., Papanastasiou I., Paronis C. A., Shukla V. G., Papahatjis D. P., Bowman A. L., Halikhedkar A., Han X., Makriyannis A. *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53. P. 6996–7010. DOI: 10.1021/jm100641g.
7. *Dual role of the second extracellular loop of the cannabinoid receptor 1: ligand binding and receptor localization* / Ahn K. H., Bertalovitz A. C., Mierke D. F., Kendall D. A. *Mol. Pharmacol.* 2009. Vol. 76. P. 833–842. DOI: 10.1124/mol.109.057356.
8. *Structure of the human P2Y12 receptor in complex with an antithrombotic drug* / Zhang K., Zhang J., Gao Z. G., Zhang D., Zhu L., Han G. W., Moss S. M., Paoletta S., Kiselev E., Lu W., Fenalti G., Zhang W., Muller C. E., Yang H., Jiang H., Cherezov V., Katritch V., Jacobson K. A., Stevens R. C., Wu B., Zhao Q. *Nature.* 2014. Vol. 509. P. 115–118. DOI: 10.1038/nature13083.
9. *Agonist-bound structure of the human P2Y12 receptor* / Zhang J., Zhang K., Gao Z. G., Paoletta S., Zhang D., Han G. W., Li T., Ma L., Zhang W., Muller C. E., Yang H., Jiang H., Cherezov V., Katritch V., Jacobson K. A., Stevens R. C., Wu B., Zhao Q. *Nature.* 2014. Vol. 509. P. 119–122. DOI: 10.1038/nature13288.
10. *Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications* / Kitchen D. B., Decornez H., Furr J. R., Bajorath J. *Nature reviews Drug discovery.* 2004. Vol. 3. № 11. P. 935–949. DOI: 10.1038/nrd1549.
11. *Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery* / Meng X. Y., Zhang H. X., Mezei M., Cui M. *Current computer-aided drug design.* 2011. Vol. 7. № 2. P. 146–157.
12. *Vilar S. Medicinal chemistry and the molecular operating environment (MOE): application of QSAR and molecular docking to drug discovery* / Vilar S., Cozza G., Moro S. *Current topics in medicinal chemistry.* 2008. Vol. 8. № 18. P. 1555–1572. DOI: 10.2174/156802608786786624.
13. *Chen Y. Molecular docking and ligand specificity in fragment-based inhibitor discovery* /

Y. Chen, B. K. Shoichet. *Nature chemical biology*. 2009. Vol. 5. № 5. P. 358–364. DOI: 10.1038/nchembio.155.

14. *Crystal structures of agonist-bound human cannabinoid receptor CB1* / Hua T., Vemuri K., Nikas S. P., Laprairie R. B., Wu Y., Qu L., Pu M., Korde A., Jiang S., Ho J. H., Han G. W., Ding K., Li X., Liu H., Hanson M. A., Zhao S., Bohn L. M., Makriyannis A., Stevens R. C., Liu Z. J. *Nature*. 2017. Vol. 547. P. 468–471. DOI: 10.1038/nature23272.

Список використаних джерел

1. *Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond* / Mechoulam R., Hanus L. O., Pertwee R., Howlett A. C. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014. Vol. 15. P. 757–764. DOI: 10.1038/nrn3811.

2. *Lemberger L. Potential therapeutic usefulness of marijuana* / L. Lemberger. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1980. Vol. 20. P. 151–172. DOI: 10.1146/annurev.pa.20.040180.001055.

3. *Makriyannis A. Trekking the cannabinoid road: a personal perspective* / A. Makriyannis. *J. Med. Chem.* 2014. Vol. 57. P. 3891–3911. DOI: 10.1021/jm500220s.

4. *Crystal structure of the human cannabinoid receptor CB1* / Hua T., Vemuri K., Pu M. et al. *Cell*. 2016. Vol. 167. P. 750–762. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.004>.

5. *High-resolution crystal structure of the human CB1 cannabinoid receptor* / Shao Z., Yin J., Chapman K., Grzemska M., Clark L., Wang J., Rosenbaum D. M. *Nature*. 2016. Vol. 540. P. 602–606. DOI: 10.1038/nature20613.

6. *Novel 1',1'-chain substituted hexahydrocannabinols: 9 β -hydroxy-3-(1-hexyl-cyclobut-1-yl)-hexahydrocannabinol (AM2389) a highly potent cannabinoid receptor 1 (CB1) agonist* / Nikas S. P., Alapafuja S. O., Papanastasiou I., Paronis C. A., Shukla V. G., Papahatjis D. P., Bowman A. L., Halikhedkar A., Han X., Makriyannis A. *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53. P. 6996–7010. DOI: 10.1021/jm100641g.

7. *Dual role of the second extracellular loop of the cannabinoid receptor 1: ligand binding and receptor localization* / Ahn K. H., Bertalovitz A. C., Mierke D. F., Kendall D. A. *Mol. Pharmacol.* 2009. Vol. 76. P. 833–842. DOI: 10.1124/mol.109.057356.

8. *Structure of the human P2Y12 receptor in complex with an antithrombotic drug* / Zhang K., Zhang J., Gao Z. G., Zhang D., Zhu L., Han G. W., Moss S. M., Paoletta S., Kiselev E., Lu W., Fenalti G., Zhang W., Muller C. E., Yang H., Jiang H., Cherezov V., Katritch V., Jacobson K. A., Stevens R. C., Wu B., Zhao Q. *Nature*. 2014. Vol. 509. P. 115–118. DOI: 10.1038/nature13083.

9. *Agonist-bound structure of the human P2Y12 receptor* / Zhang J., Zhang K., Gao Z. G., Paoletta S., Zhang D., Han G. W., Li T., Ma L., Zhang W., Muller C. E., Yang H., Jiang H., Cherezov V., Katritch V., Jacobson K. A., Stevens R. C., Wu B., Zhao Q. *Nature*. 2014. Vol. 509. P. 119–122. DOI: 10.1038/nature13288.

10. *Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications* / Kitchen D. B., Decornez H., Furr J. R., Bajorath J. *Nature reviews Drug discovery*. 2004. Vol. 3. № 11. P. 935–949. DOI: 10.1038/nrd1549.

11. *Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery* / Meng X. Y., Zhang H. X., Mezei M., Cui M. *Current computer-aided drug design*. 2011. Vol. 7. № 2. P. 146–157.

12. *Vilar S. Medicinal chemistry and the molecular operating environment (MOE): application of QSAR and molecular docking to drug discovery* / Vilar S., Cozza G., Moro S. *Current topics in medicinal chemistry*. 2008. Vol. 8. № 18. P. 1555–1572. DOI: 10.2174/156802608786786624.

13. *Chen Y. Molecular docking and ligand specificity in fragment-based inhibitor discovery* / Y. Chen, B. K. Shoichet. *Nature chemical biology*. 2009. Vol. 5. № 5. P. 358–364. DOI: 10.1038/nchembio.155.

14. *Crystal structures of agonist-bound human cannabinoid receptor CB1* / Hua T., Vemuri K., Nikas S. P., Laprairie R. B., Wu Y., Qu L., Pu M., Korde A., Jiang S., Ho J. H., Han G. W., Ding K., Li X., Liu H., Hanson M. A., Zhao S., Bohn L. M., Makriyannis A., Stevens R. C., Liu Z. J. *Nature*. 2017. Vol. 547. P. 468–471. DOI: 10.1038/nature23272.