

СТРУКТУРНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ ГМЛ-1 И ГМЛ-3 С 18 КДА ТРАНСЛОКАТОРНЫМ БЕЛКОМ TSPO МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

Пантилеев А. С., Иванчук К.С., Мокров Г.В., Дорофеев В.Л.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Россия; pantileev_as@academpharm.ru

Проведены молекулярно-динамические симуляции комплексов белка TSPO (PDB ID: 2MGY) с новыми лигандами ГМЛ-1 и ГМЛ-3, а также с описанными ранее в литературе РК-11195, Ro5-4864 и этифоксином, использованными в качестве референтных молекул для валидации. Цель исследования — всесторонний анализ взаимодействий TSPO с ГМЛ-1 и ГМЛ-3, оценка и сравнение профилей связывания с таковыми у известных лигандов. Моделирование выполнено в Schrödinger (версия 2024-2). Анализу подвергались ключевые параметры стабильности и динамики: среднеквадратичное отклонение (RMSD), энергия связывания (ΔG), характер и продолжительность межмолекулярных контактов (гидрофобные, водородные и др.). ГМЛ-1 и ГМЛ-3 показали высокую стабильность в комплексе с TSPO (RMSD: 1–3 Å). Значения ΔG (–69,74 и –67,68 ккал/моль) свидетельствуют о благоприятной термодинамике комплексообразования, сопоставимой с РК-11195 и этифоксином. Подробный анализ молекулярных взаимодействий выявил, что оба соединения формируют устойчивые гидрофобные контакты и водородные связи с ключевыми аминокислотными остатками TSPO, включая TRP¹⁰⁷, LEU⁴⁹ и VAL²⁶, играющими значимую роль в стабилизации комплекса. Взаимодействия, формируемые ГМЛ-1 и ГМЛ-3, демонстрируют высокий уровень соответствия профилю связывания известных лигандов TSPO, таких как РК-11195 и этифоксин. Исследование охарактеризовало молекулярные особенности взаимодействия ГМЛ-1 и ГМЛ-3 с TSPO. Установлено, что они формируют стабильные гидрофобные и водородные связи с ключевыми остатками, а показатели стабильности и ΔG сопоставимы с РК-11195 и этифоксином. Высокая устойчивость комплексов и благоприятный профиль взаимодействий подтверждают потенциал ГМЛ-1 и ГМЛ-3 для дальнейших исследований и разработки новых средств, модулирующих активность TSPO.

STRUCTURAL AND ENERGETIC ANALYSIS OF THE INTERACTION OF GML-1 AND GML-3 WITH 18 KDA TRANSLOCATOR PROTEIN TSPO USING MOLECULAR DYNAMICS

Pantileev A.S., Ivanchuk K.S., Mokrov G.V., Dorofeev V.L.

Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies,
Moscow, Russia; pantileev_as@academpharm.ru

Molecular dynamics simulations of TSPO protein complexes (PDB ID: 2MGY) with new ligands GML-1 and GML-3, as well as with previously described PK-11195, Ro5-4864 and etifoxine, used as reference molecules for validation, were performed. The aim of the study was to comprehensively analyze the interactions of TSPO with GML-1 and GML-3, evaluate and compare the binding profiles with those of known ligands. The simulations were performed in Schrödinger (version 2024-2). The key stability and dynamics parameters were analyzed: root mean square deviation (RMSD), binding energy (ΔG), the nature and duration of intermolecular contacts (hydrophobic, hydrogen, etc.). GML-1 and GML-3 showed high stability in complex with TSPO (RMSD: 1–3 Å). The ΔG values (–69.74 and –67.68 kcal/mol) indicate favorable thermodynamics of complexation, comparable to PK-11195 and etifoxine. Detailed analysis of molecular interactions revealed that both compounds form stable hydrophobic contacts and hydrogen bonds with key amino acid residues of TSPO, including TRP¹⁰⁷, LEU⁴⁹ and VAL²⁶, which play a significant role in stabilizing the complex. The interactions formed by GML-1 and GML-3 demonstrate a high level of consistency with the binding profile of known TSPO ligands, such as PK11195 and etifoxine. The study characterized the molecular features of the interaction of GML-1 and GML-3 with TSPO. It was found that they form stable hydrophobic and hydrogen bonds with key residues, and the stability and ΔG indices are comparable to PK-11195 and etifoxine. The high stability of the complexes and the favorable interaction profile confirm the potential of GML-1 and GML-3 for further research and development of new agents modulating TSPO activity.