

A *M. tuberculosis* DprE1–DprE2 fehérjekomplexének felépítése és szerkezetalapú farmakofór-modellezése

Construction of the *M. tuberculosis* DprE1–DprE2 protein complex and its structure-based pharmacophore modeling

MÁTYÁS Csongor^{1a}, NAGY Blanka-Eszter¹, NAGY Levente Csaba¹, BRÉM Jürgen¹,
BENCZE László Csaba^{1b}

¹BBTE, Babeş–Bolyai Tudományegyetem, Kémia és Vegyészmérnöki Kar, Enzimológiai és
Alkalmazott Biokatalízis Kutatóközpont,
Arany János utca 11, Kolozsvár, 400028,

^a csongor.matyas@ubbcluj.ro, ^b laszlo.bencze@ubbcluj.ro

ABSTRACT

The fight against tuberculosis remains hindered by antibiotic-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains. Targeting the essential epimerases DprE1 and DprE2—key enzymes in cell wall biosynthesis—offers a promising strategy. This study focused on the stabilization and structural characterization of DprE1 and its interaction with DprE2 to support rational drug design. High-resolution X-ray structures of DprE1 were analyzed to identify conserved active-site features, enabling the development of a robust, structure-based consensus pharmacophore model capturing recurring ligand–protein interactions. The pharmacophore model was validated by molecular docking, reproducing known binding poses and guiding optimal protein conformation selection for virtual screening. A structural model of the DprE1–DprE2 complex was built via protein–protein docking and homology modeling to investigate interface features and potential allosteric effects on DprE1 function and ligand binding. These models were further analyzed using CAVER 3.0.2 and molecular dynamics simulations.

Keywords: DprE1–E2; pharmacophore modeling; molecular docking; molecular dynamics

ÖSSZEFOGLALÓ

A tuberkulózis elleni küzdelmet továbbra is hátráltatják az antibiotikum-rezisztens *Mycobacterium tuberculosis* törzsek. Az esszenciális DprE1 és DprE2 epimerázok – a sejtfal bioszintézisében kulcsszerepet játszó enzimek – célzott gátlása ígéretes megközelítést kínál. Jelen tanulmány a DprE1 fehérje stabilizálására, szerkezeti jellemzésére és a DprE2-vel való kölcsönhatásának vizsgálatára összpontosít a racionális gyógyszertervezés támogatása érdekében. A DprE1 nagy felbontású röntgenkristallográfiás szerkezeteinek elemzésével azonosítottuk az aktív centrum konzervált jellemzőit, ami lehetővé tette egy megbízható, szerkezetalapú konszenzus-farmakofór modell kidolgozását, amely a visszatérő ligandum–fehérje kölcsönhatásokat írja le. A farmakofór modellt molekuláris dokkolással validáltuk, amely sikeresen reprodukálta az ismert kötődési módokat, és iránymutatást adott az optimális fehérjekonformáció kiválasztásához a virtuális szűrés során. A DprE1–DprE2 komplex szerkezeti modelljét fehérje–fehérje dokkolás és homológiamodellezés segítségével állítottuk elő annak érdekében, hogy feltárjuk a kölcsönhatás tulajdonságait és az esetleges alloszterikus hatásokat, amelyek befolyásolhatják a DprE1 működését és ligandkötését. A modelleket tovább elemeztük a CAVER 3.0.2 program és molekuladinamikai szimulációk alkalmazásával.

Kulcsszavak: DprE1–E2; farmakofór-modell; molekuláris dokkolás; molekuladinamika