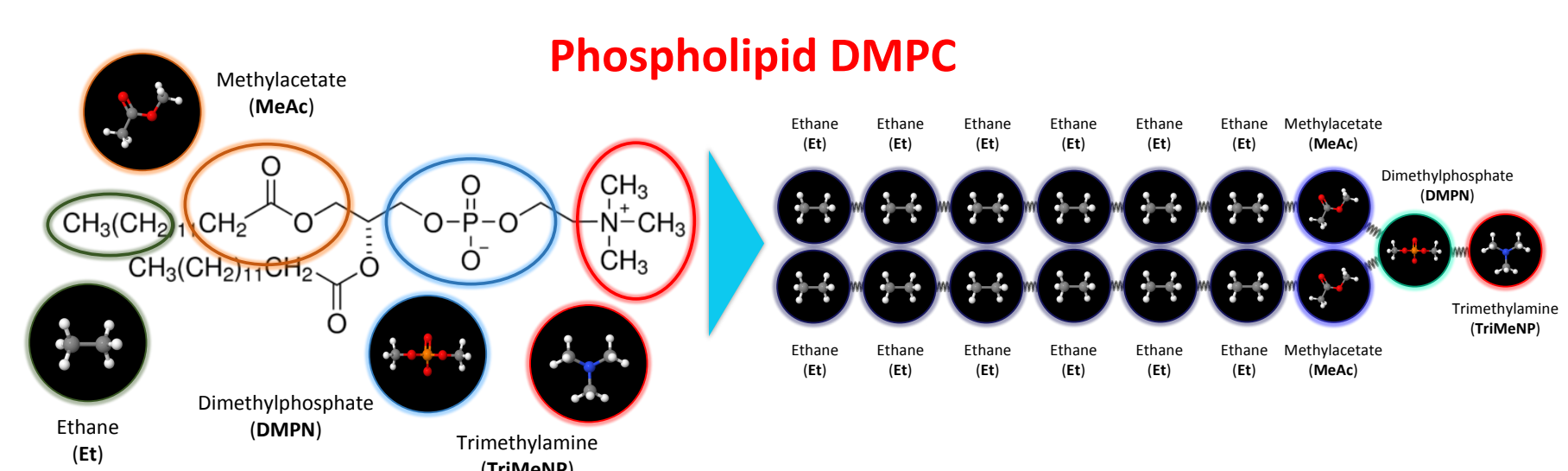


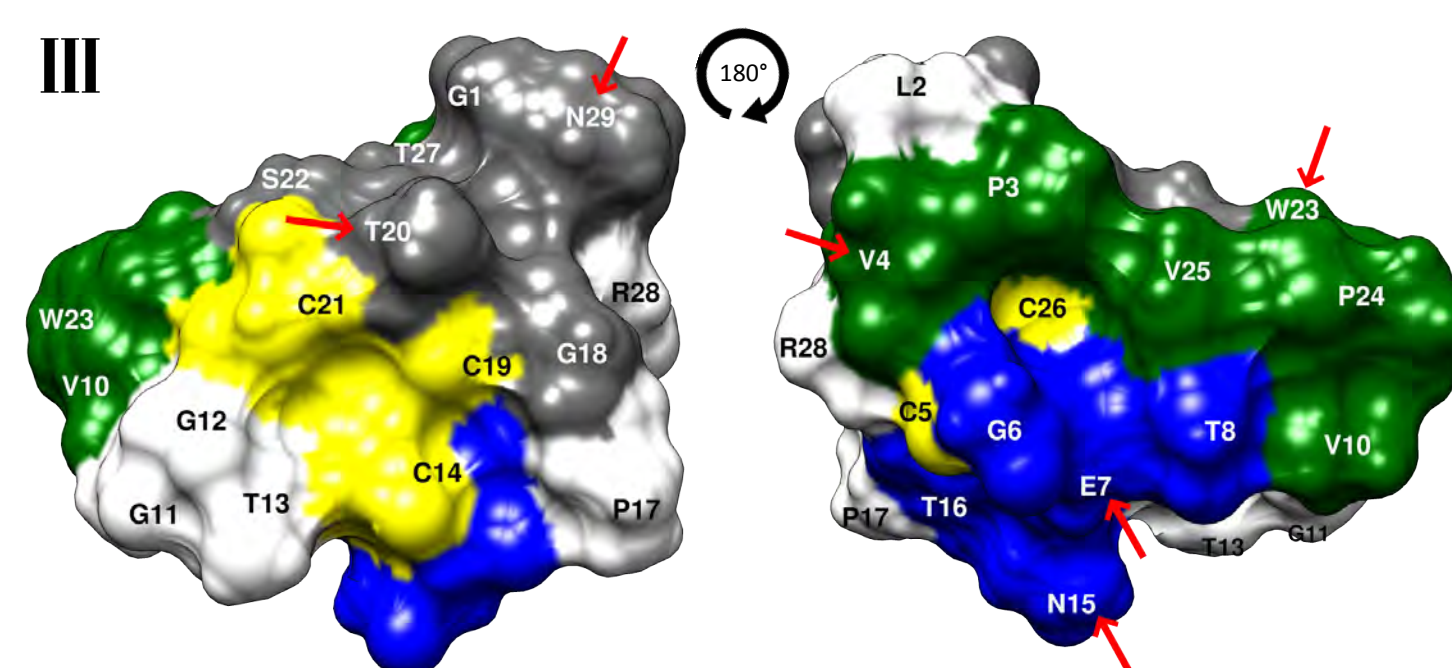
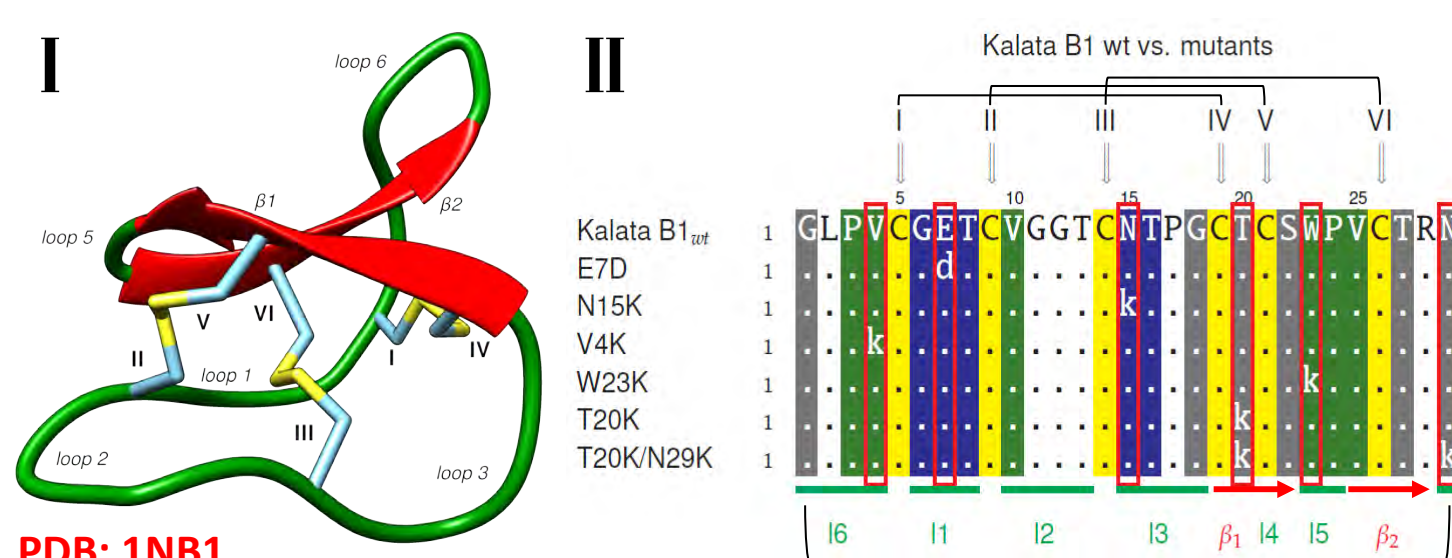
# Mesoskopische Simulation der Membran-zerstörenden Wirkung des Cyclotids Kalata B1

Autoren: Karina van den Broek, Hubert Kuhn, Achim Zielesny, Matthias Epple

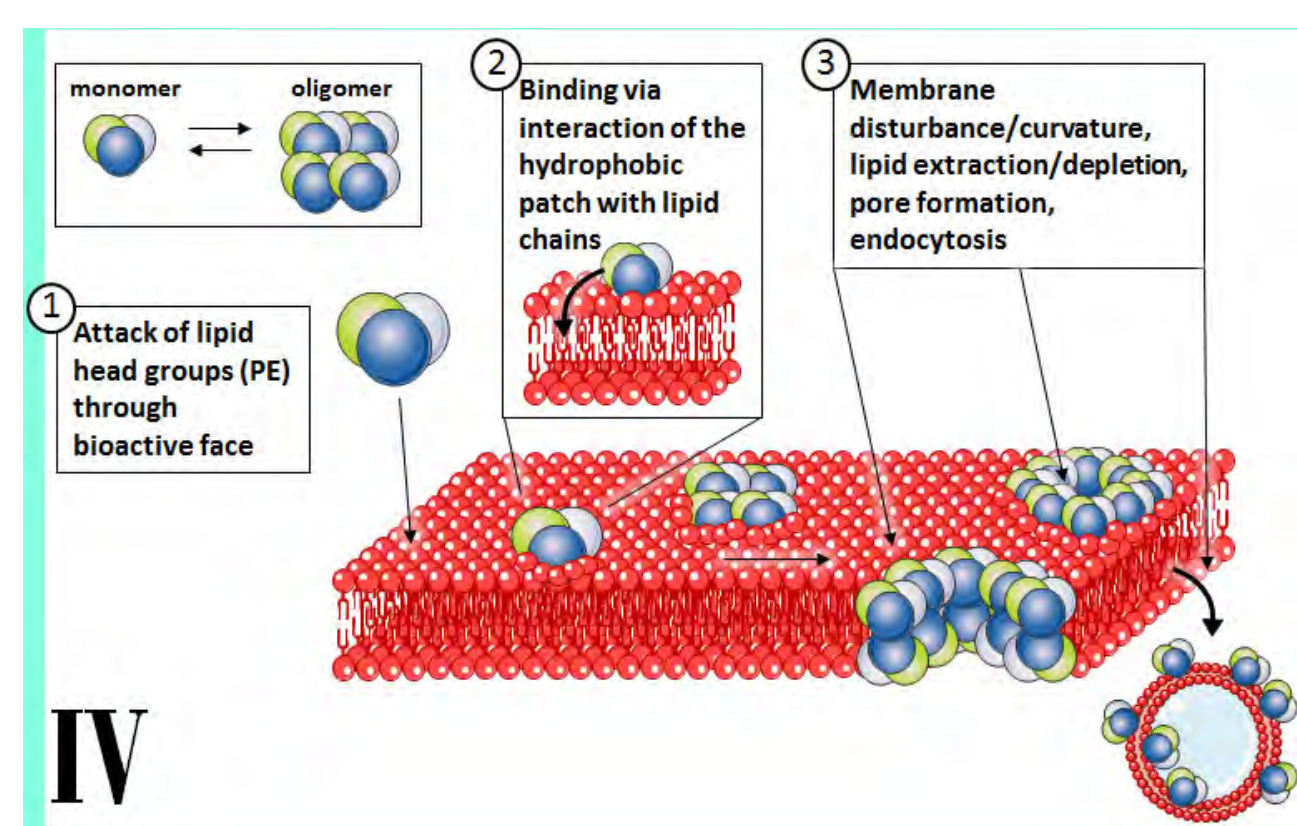
Molekulare Fragment Dynamik (MFD) ist eine mesoskopische Simulationstechnik, die auf der Dissipativen Partikeldynamik (DPD) basiert. Im Gegensatz zu DPD-Partikeln, die im Allgemeinen nicht mit chemischen Substanzen identifiziert werden, benutzt die MFD-Variante kleine Moleküle (Fragmente) als elementare, interagierende Entitäten. Größere Moleküle werden als Ketten dieser Fragmente repräsentiert, die durch harmonische Federn verbunden werden. Die MFD-Technik wurde bereits erfolgreich für die Formulierung von Tensiden und Polymeren<sup>1-3</sup> angewandt, aber auch für die Darstellung von biomolekularen Systemen, die Phospholipidmembranen, Peptide und Proteine enthalten<sup>4</sup>.



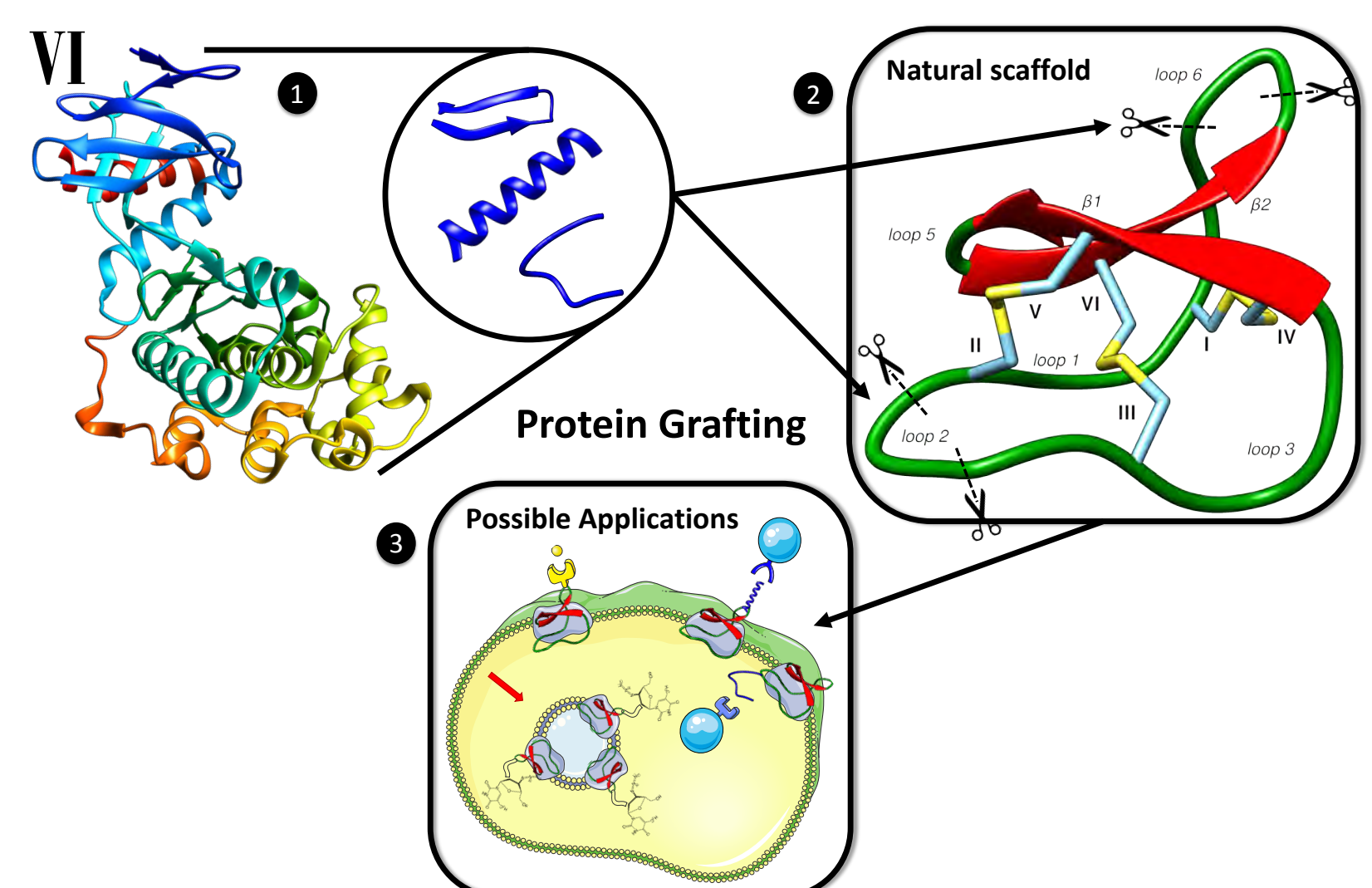
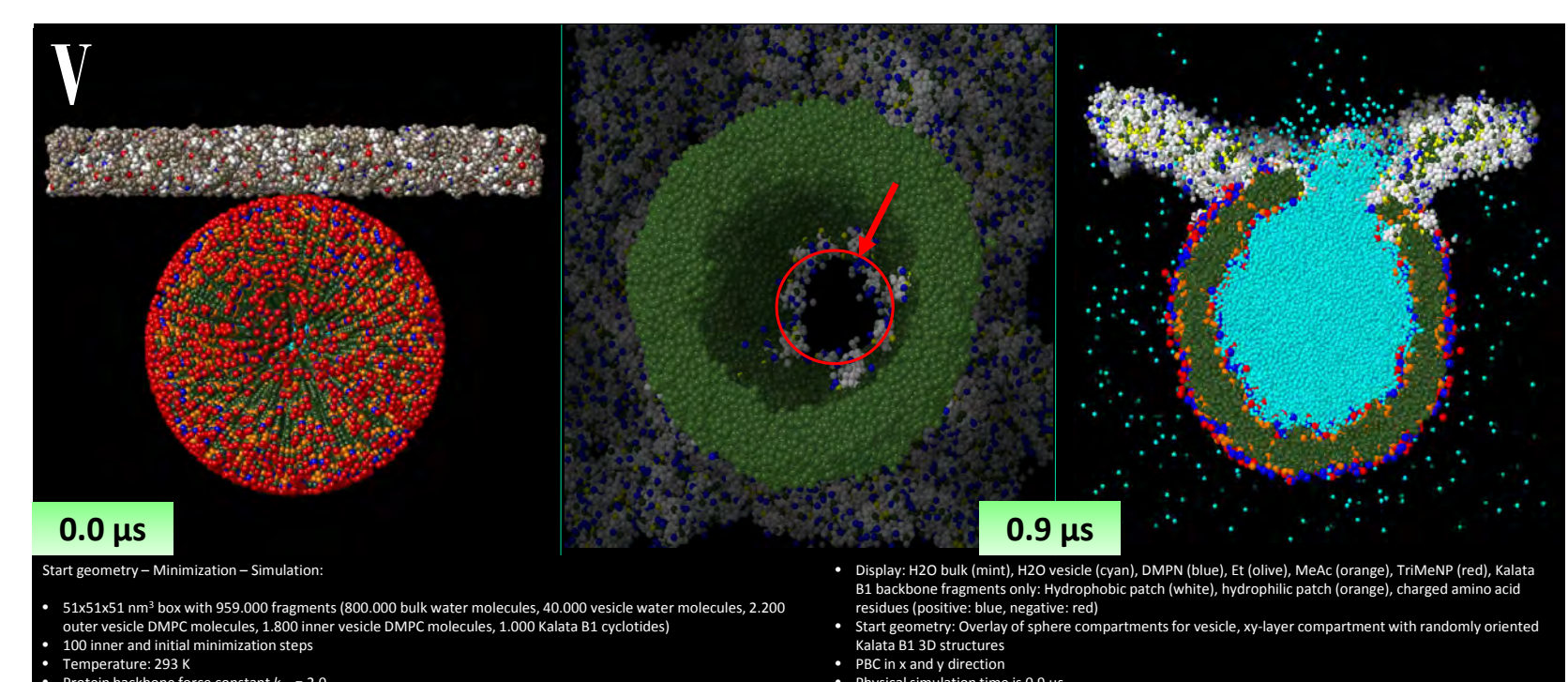
Kalata B1 (kB1) ist ein pflanzliches Peptid, bestehend aus 29 Aminosäuren. Zusätzliche zu seiner natürlichen Abwehrfunktion in Pflanzen, haben diese Cyclotide hämolytische, anti-Krebs und HIV- Eigenschaften. Die molekulare Struktur (I) dieser einzigartigen Peptidfamilie wird durch eine besondere chemische und biologische Stabilität, dank dreier konservierter Disulfidbindungen (gelb), charakterisiert. Diese Bindungen bilden – zusammen mit dem zyklischen Rückgrat – das cyclic-cystine-knot-(CCK)-Motiv. Die Regionen zwischen dem CCK werden Loops genannt (I1 to I6)<sup>5</sup>.



Der Wirkungsmechanismus (IV) des Peptids erfordert einen initialen Angriff auf die Membran über einen bioaktiven Bereich (III, blau). Anschließend interagiert eine hydrophobe Region (III, grün) von kB1 mit den Phospholipidschwänzen, wodurch das Peptid näher an die Membran gezogen wird und es schließlich zu einer teilweisen Insertion kommt<sup>6-8</sup>.



Kürzlich haben MFD-Simulationen die Membran-zerstörende Wirkung von kB1 gezeigt<sup>4</sup>. Ziel dieser Arbeit ist es, die zytotoxische Wirkung des Peptids weiter zu erforschen und die Testsysteme zu optimieren. Weiterhin sollen Mutationen sowie "Protein Grafting" untersucht werden.



1. Ryjkina, E.; Kuhn, H.; Rehage, H.; Müller, F.; Peggau, J.: Molecular dynamic computer simulations of phase behavior of non-ionic surfactants. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 6: 983-986.  
 2. Schulz, S. G.; Kuhn, H.; Schmid, G.; Mund, C.; Venzmer, J.: Phase behavior of amphiphilic polymers: A dissipative particles dynamics study. *Colloid. Polym. Sci.* 2004, 283: 284-290.  
 3. Truszkowski, A.; Epple, M.; Fiethen, A.; Zielesny, A.; Hubert, K.: Molecular fragment dynamics study on the water-air interface behavior of non-ionic polyoxyethylene alkyl ether surfactants. *J. Colloid. Interface. Sci.* 2013, 410: 140-145.  
 4. Truszkowski, A.; van den Broek, K.; Kuhn, H.; Zielesny, A.; Epple, M.: Mesoscopic Simulation of Phospholipid Membranes, Peptides and Proteins with Molecular Fragment Dynamics. *J. Chem. Inf. Model.* 2015, 55: 983-997.  
 5. Craik, D. J.; Daly, N. L.; Bond, T.; Waine, C. Plant Cyclotides: A Unique Family of Cyclic and Knotted Proteins That Defines the Cyclic Cystine Knot Structural Motif. *J. Mol. Biol.* 1999, 294: 1327-1336.  
 6. Huang, Y. H.; Colgrave, M. L.; Daly, N. L.; Keshian, A.; Martinac, B.; Craik, D. J.: The Biological Activity of the Prototypic Cyclotide Kalata B1 Is Modulated by the Formation of Multimeric Pores. *J. Biol. Chem.* 2009, 284 (31), 20699-20707.  
 7. Wang, C. K.; Wacklin, H. P.; Craik, D. J.: Cyclotides Insert into Lipid Bilayers to Form Membrane Pores and Destabilize the Membrane through Hydrophobic and Phosphoethanolamine-Specific Interactions. *J. Biol. Chem.* 2012, 287 (52): 43884-43898.  
 8. Henriques, S. T.; Huang, Y. H.; Chausis, S.; Sani, M. A.; Poth, A. G.; Separovic, F.; Craik, D. J.: The Prototypic Cyclotide Kalata B1 Has a Unique Mechanism of Entering Cells. *Chem. Biol.* 2015, 22 (8): 1087-1097.