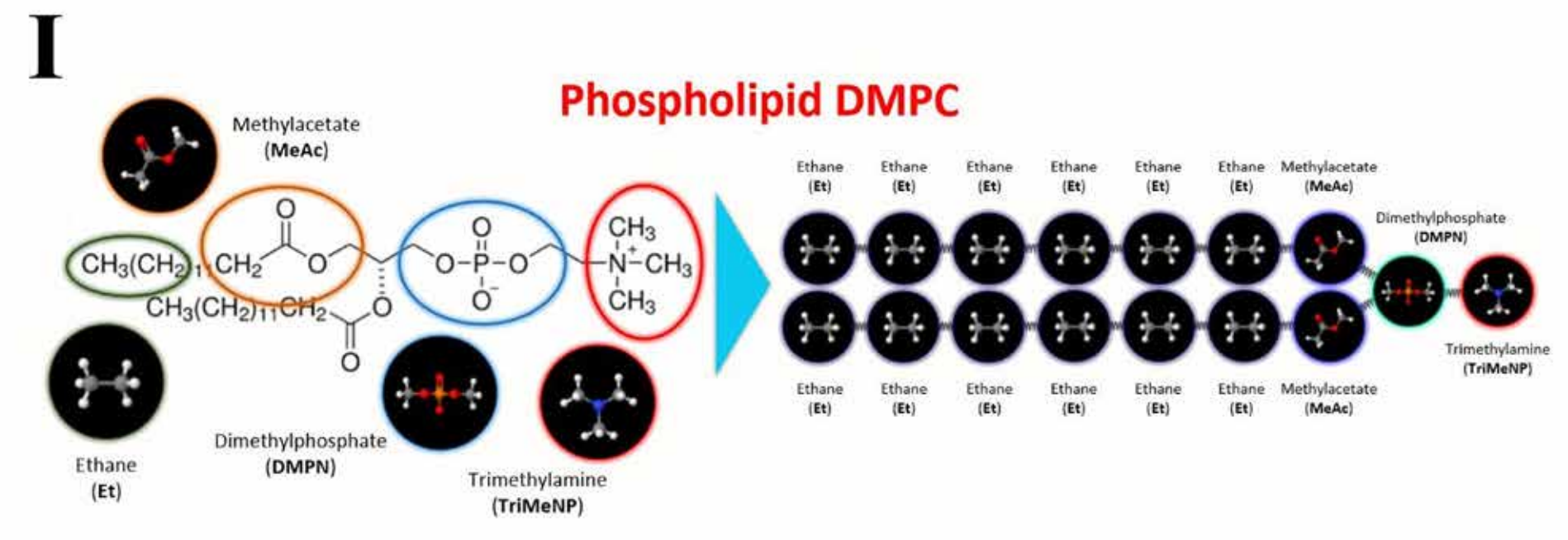


Mesoskopische Simulation der Membran-zerstörenden Wirkung von Cycloviolacin O2

Autoren: Sarah Albert, Karina van den Broek, Achim Zielesny

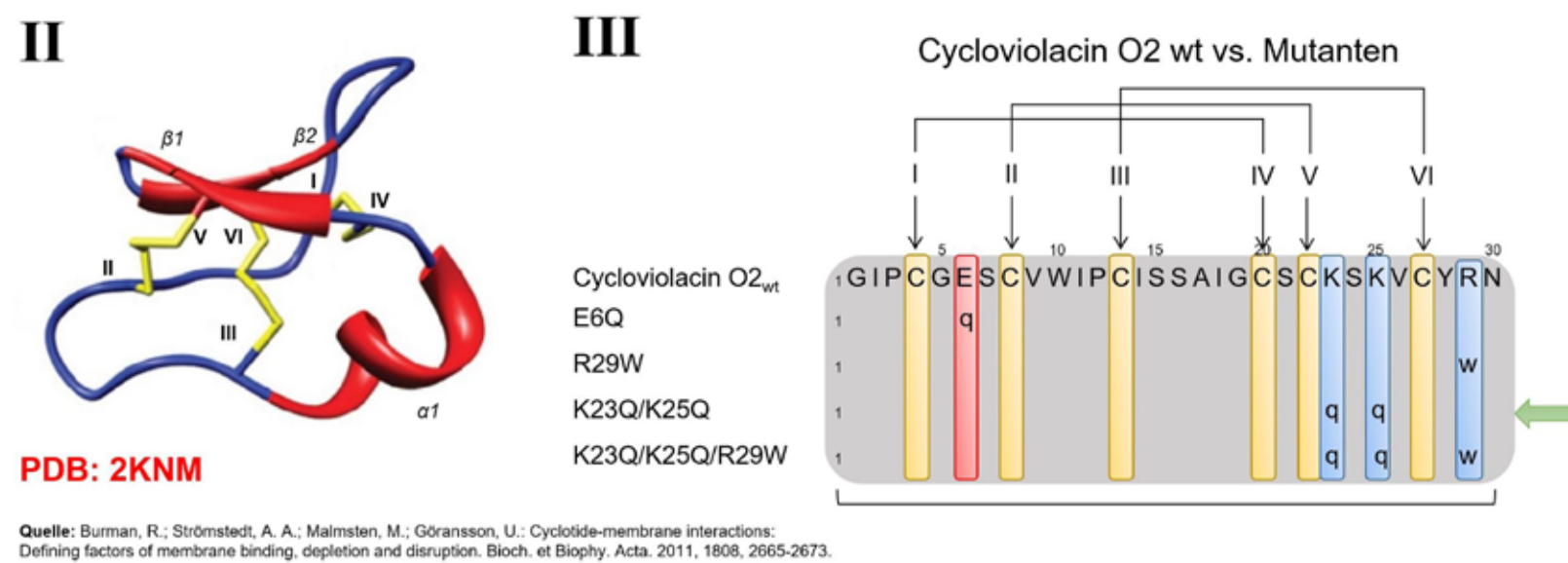
Theorie MFD

Zu den mesoskopischen Simulationstechniken gehört die molekulare Fragmentdynamik (MFD), die eine besondere Variante der dissipativen Partikeldynamik (DPD) ist. Während DPD-Partikel nicht mit einzigartigen chemischen Substanzen identifiziert werden müssen^{1,2}, zerlegt die MFD-Methode die Moleküle in sinnvolle Bruchstücke, sodass kleine Molekülfragmente entstehen³. Zur Darstellung größerer Moleküle werden die einzelnen Fragmente über harmonische Federn verknüpft (I). Es wurde bereits gezeigt, dass die MFD-Technik biomolekulare Systeme, die aus Phospholipid-Doppelmembranen, Peptiden und Proteinen bestehen, realistisch abbilden kann⁴.



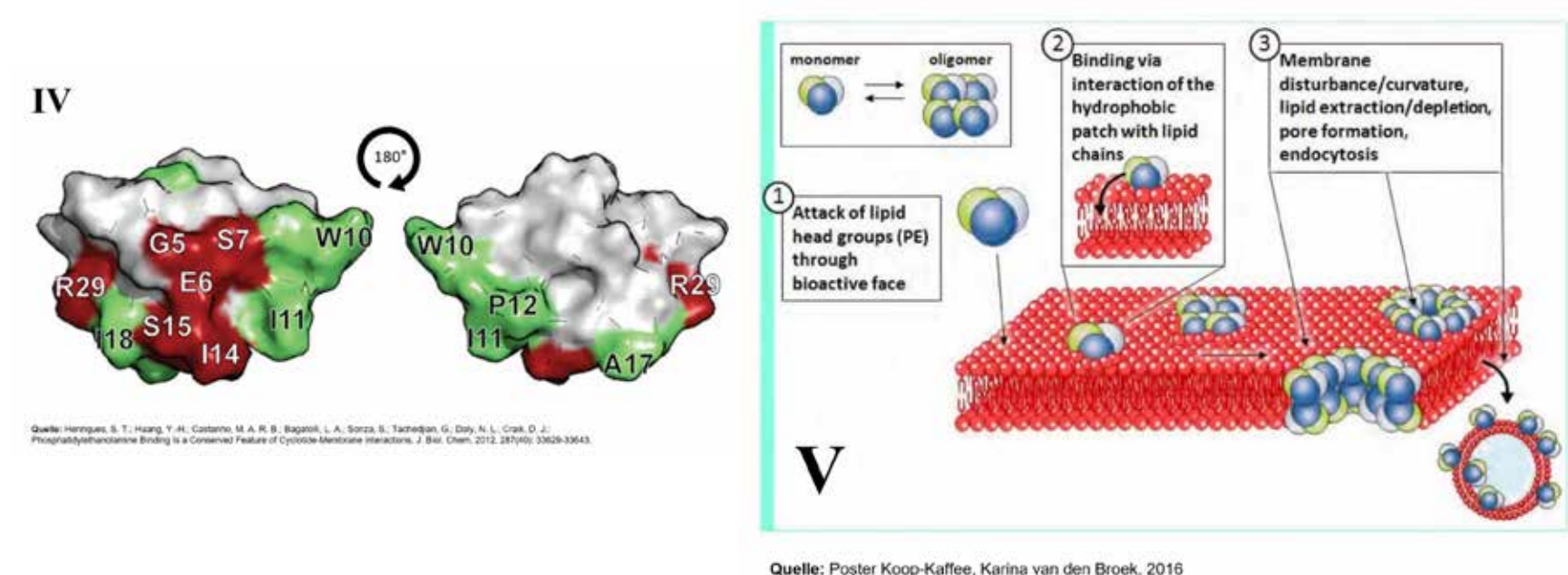
Theorie CyO2

Cyclotide sind kleine pflanzliche Peptide, die neben ihrer natürlichen Funktion als Abwehrstoff auch HIV-inhibierende und anti-Krebs-Wirkungen haben. Ihre molekulare Struktur (II) ist durch ein cyclic-cystein-knot-(CCK)-Motiv gekennzeichnet, das von drei konservierten Disulfidbrücken (gelb) und dem zyklischen Proteinrückgrat gebildet wird. Dadurch wird biologische Stabilität erlangt^{5,6}. Man unterteilt diese Peptidgruppe in mehrere Subfamilien, wobei Cycloviolacin O2 (CyO2) zur Bracelet-Familie gehört⁷. Die zytotoxische Aktivität des Möbius-Cyclotids Kalata B1 konnte bereits in vorherigen MFD-Simulationen erfolgreich dargestellt werden⁴.



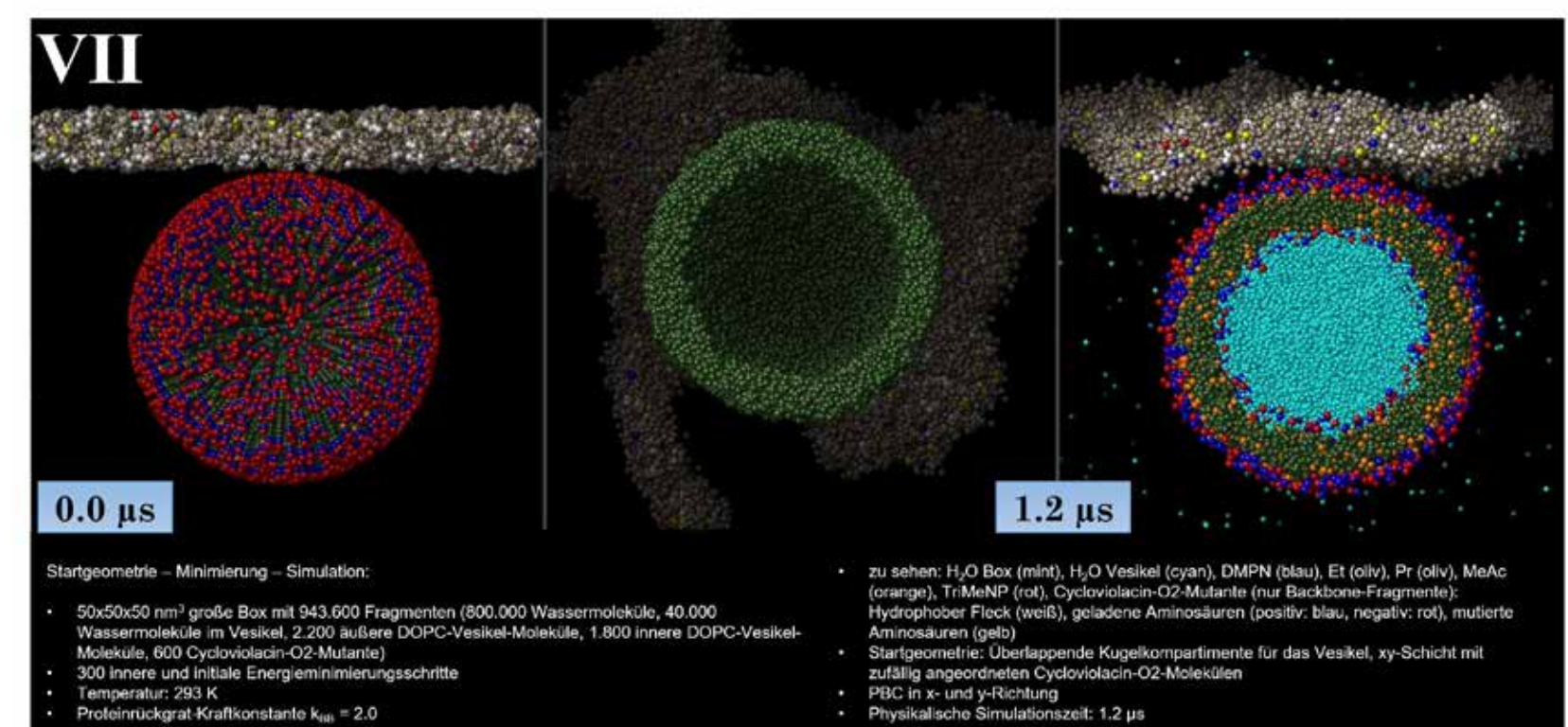
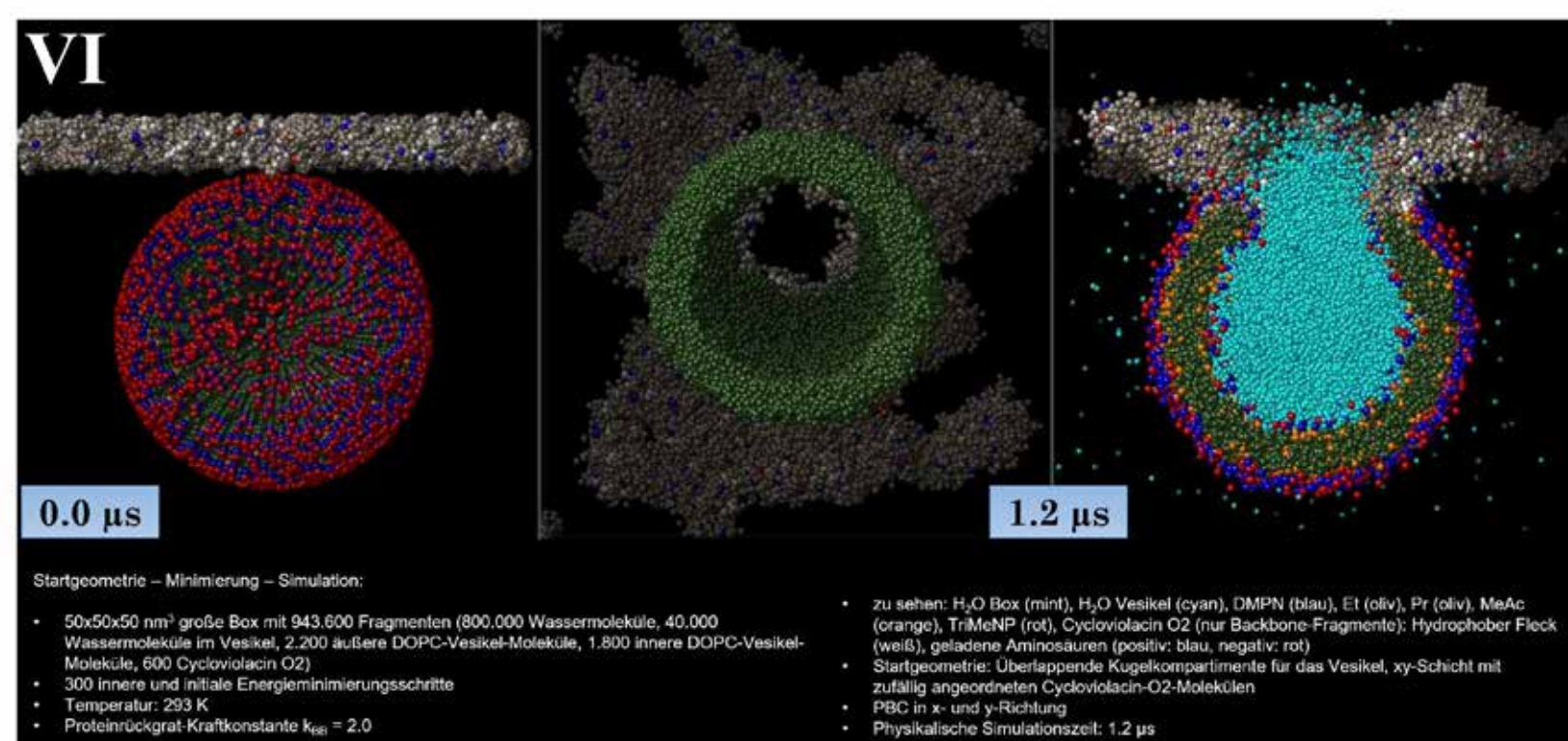
Wirkmechanismus

Die Membranzerstörung durch die Cyclotide erfolgt nach einem einheitlichen Mechanismus (V): Zunächst interagiert der bioaktive Bereich von CyO2 (IV, rot) mit den polaren Phospholipidkopfgruppen, die an der Membranoberfläche lokalisiert sind. Daraufhin ist ein Kontakt zwischen der hydrophoben Region (IV, grün) und den Phospholipidschwänzen möglich. Das Peptid inseriert in die Membran und es kann zur Porenbildung kommen⁷.



Ergebnis

Die Membran-zerstörende Wirkung von CyO2 konnte in den MFD-Simulationen gezeigt werden (VI). Bei verschiedenen Mutationen im Peptid wurden dazu passende Unterschiede in der Aktivität sichtbar (III, VII). Nun werden neue Aminosäure-Austausche untersucht und die Testsysteme optimiert, um die Cyclotide weiter zu erforschen.



Quellen:

- 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, S. 284-290.
- Guo, X. D., Zhang, L. J., Wu, Z. M., Qian, Y.: Dissipative Particle Dynamics Studies on Microstructure of pH-Sensitive Micelles for Sustained Drug Delivery. *Macromolecules.* 2010, 43, S. 7839-7844.
- Truszkowski, A., Epple, M., Fiethen, A., Zielesny, A., Kuhn, H.: Molecular fragment dynamics study on the water-air interface behavior of non-ionic polyoxyethylene alkyl ether surfactants. *Journal of Colloid and Interface Science.* 2013, 410, S. 140-145.
- 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.
- Craik, D. J., Daly, N. L., Bond, T., Waine, C.: Plant cyclotides: A unique family of cyclic and knotted proteins that defines the cyclic cysteine knot structural motif. *Journal of Molecular Biology.* 1999, 294, S. 1327-1336.
- Herrmann, A., Svängård, E., Claesson, P., Gullbo, J., Bohlin, L., Göransson, U.: Key role of glutamic acid for the cytotoxic activity of the cyclotide cycloviolacin O2. *Cellular and Molecular Life Science: CMLS.* 2006, 63, S. 235-245.
- Henriques, S. T.; Huang, Y.-H.; Castanho, M. A. R. B.; Bagatolli, L. A.; Souza, S.; Tachedjian, G.; Daly, N. L.; Craik, D. J.: Phosphatidylethanolamine Binding Is a Conserved Feature of Cyclotide-Membrane Interactions. *J. Biol. Chem.* 2012, 287(40): 33629-33643.

Kontakt

Prof. Dr. Achim Zielesny
August-Schmidt-Ring 10
45665 Recklinghausen
Tel.: +49 2361 915-530
E-Mail: achim.zielesny@ws-hs.de

Westfälische Hochschule
Fachbereich Elektrotechnik und
angewandte Naturwissenschaften
www.ws-hs.de