



*Interacciones específicas de iones de calcio con el canal Cx26: observaciones por medio de una simulación de Dinámica molecular*

N. Mussini, J.M.R. Albano, R. Toriano, J. C. Facelli, M. Pickholz y

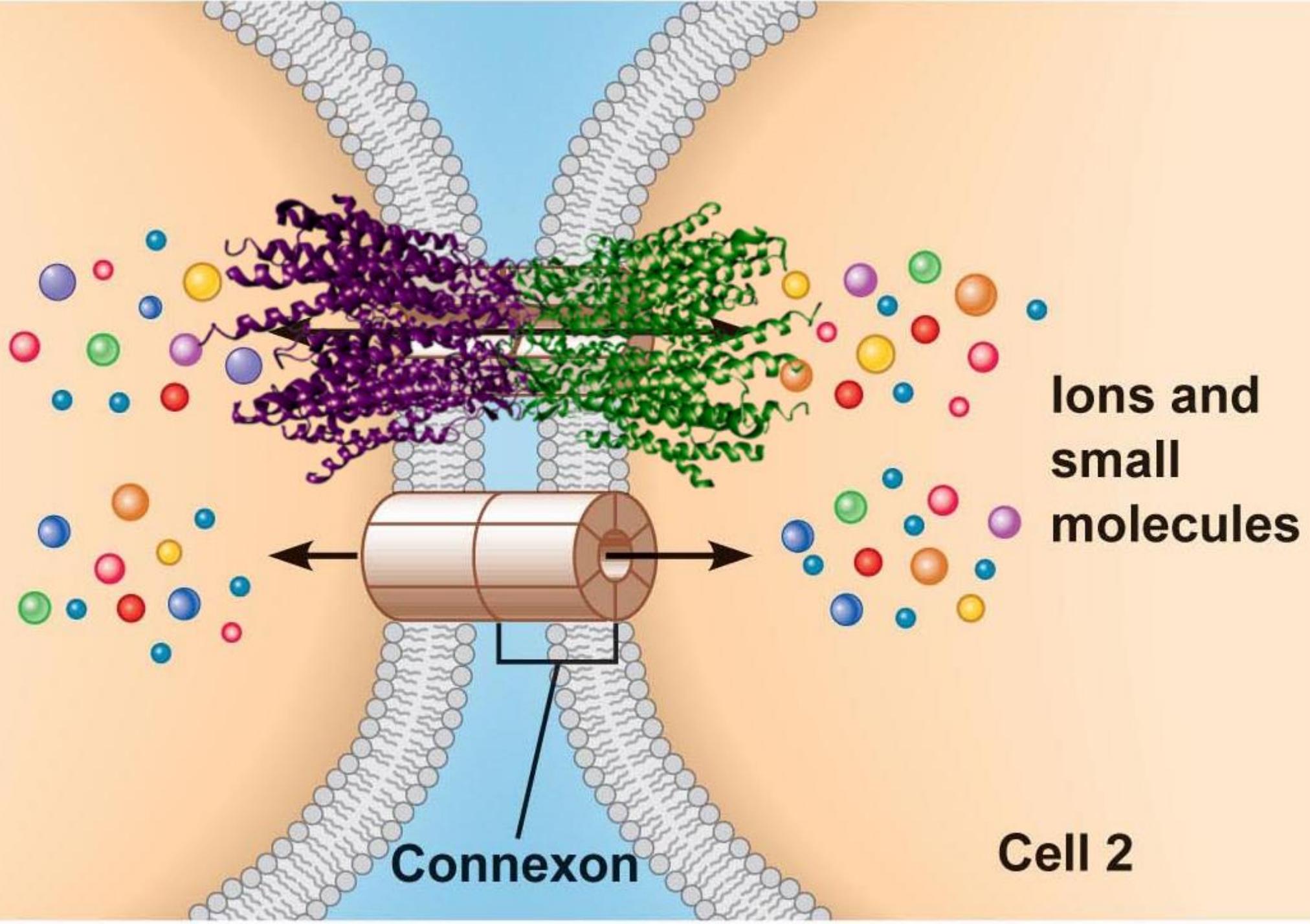
Marta B. Ferraro

Departamento de Física, FCEN, UBA e IFIBA CONICET.

Ciudad Universitaria, Pab. I

(1428) Buenos Aires, ARGENTINA

**Cell 1**



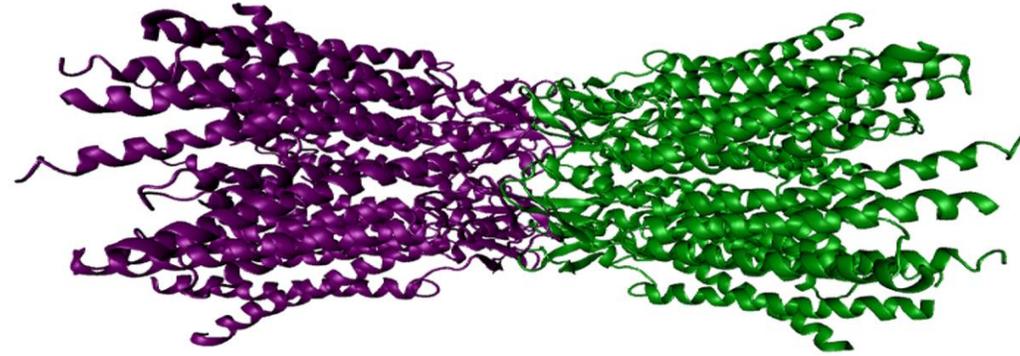
**Connexon**

**Cell 2**

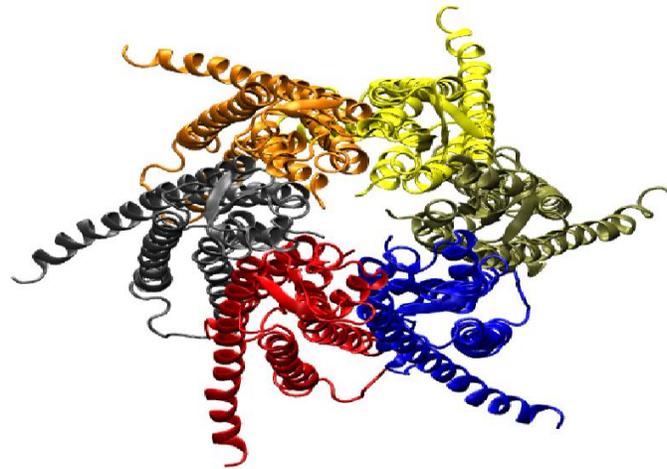
**ions and  
small  
molecules**

# ESTRUCTURAS Cx26

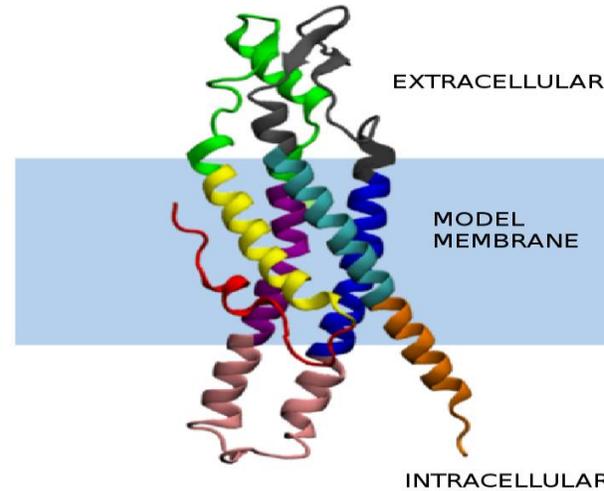
A



B

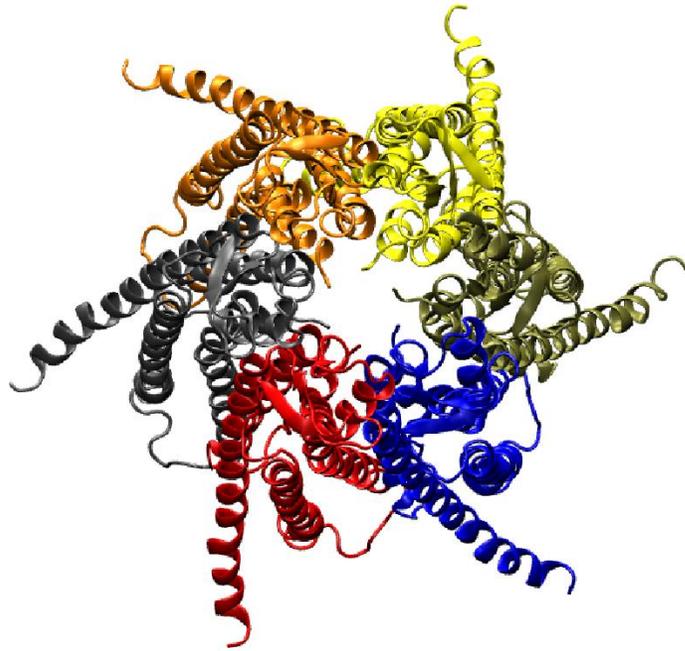


C



**A- CANAL GJC . B-CONEXON- C- conexina CX26 ; segmentos transmembrana: **TM1** ( amarillo); **TM2** (violeta); **TM3**(azul); **TM4** (Celeste) ;loops extracelulares **E1(verde)**; **E2(negro)**; **CT(naranja)** intracelulares ; Loop Intracelular **CL(rosa)**; segmento intra poro **NTH(rojo)****

# SIMULACIONES DE DINAMICA MOLECULAR DEL CONEXON EN MEMBRANA: EFECTOS DE CALCIO



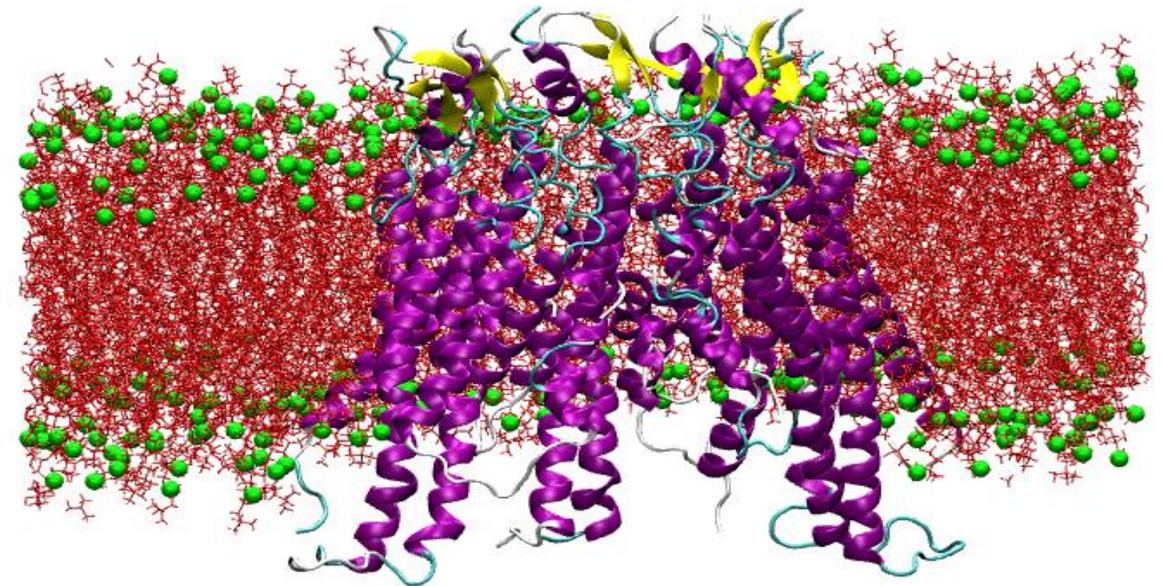
PUNTO DE PARTIDA:  
ESTRUCTURA CRISTALOGRAFICA

## SISTEMA:

- CONEXÓN CX26
- 500 LIPIDOS POPC
- AGUA
- IONES

## CONDICIONES :

- ENSAMBLE NPT
- T: 300K
- P: 1 BAR
- N: 170.000
- Tiempo: 100ns
- PBC

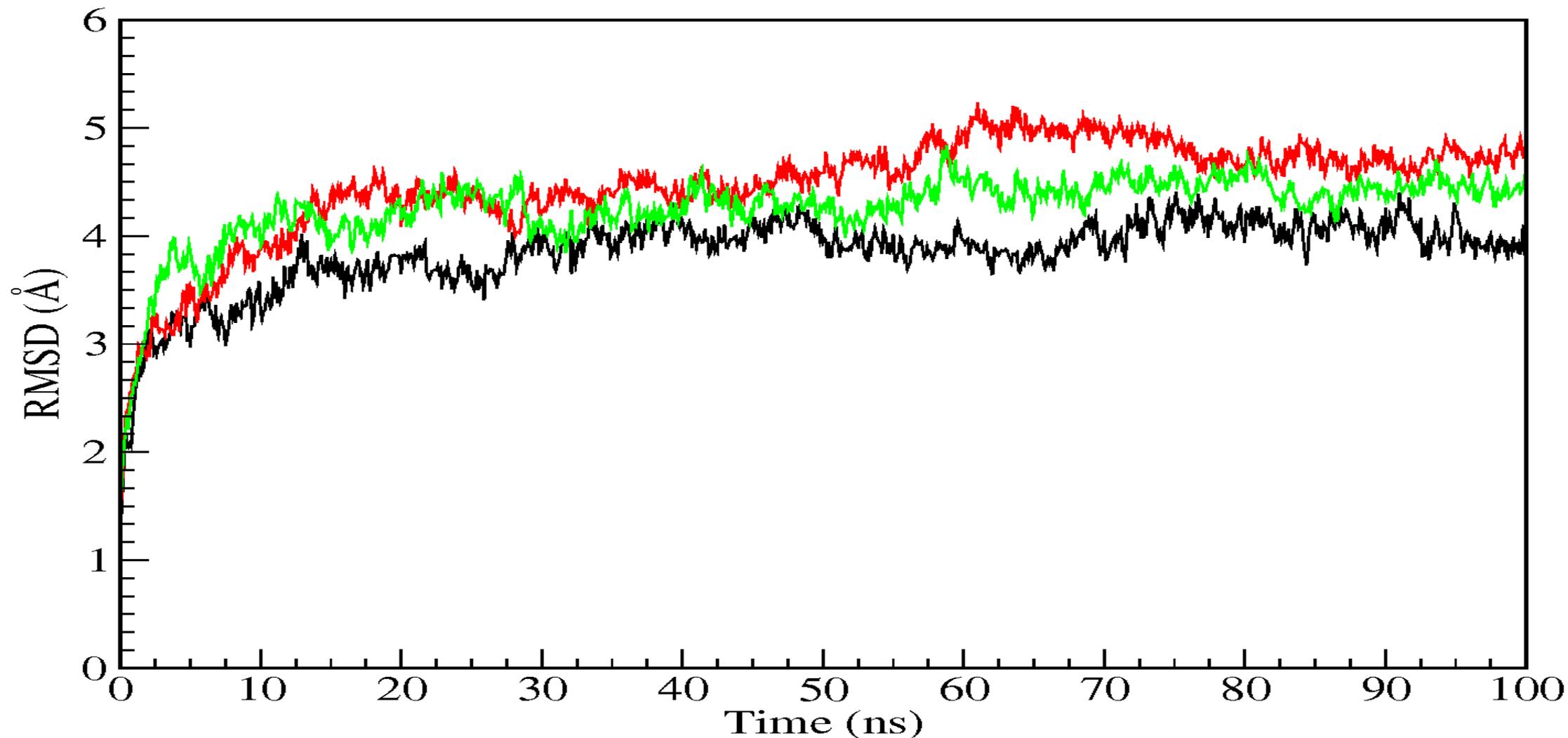


# Resumen de sistemas simulados

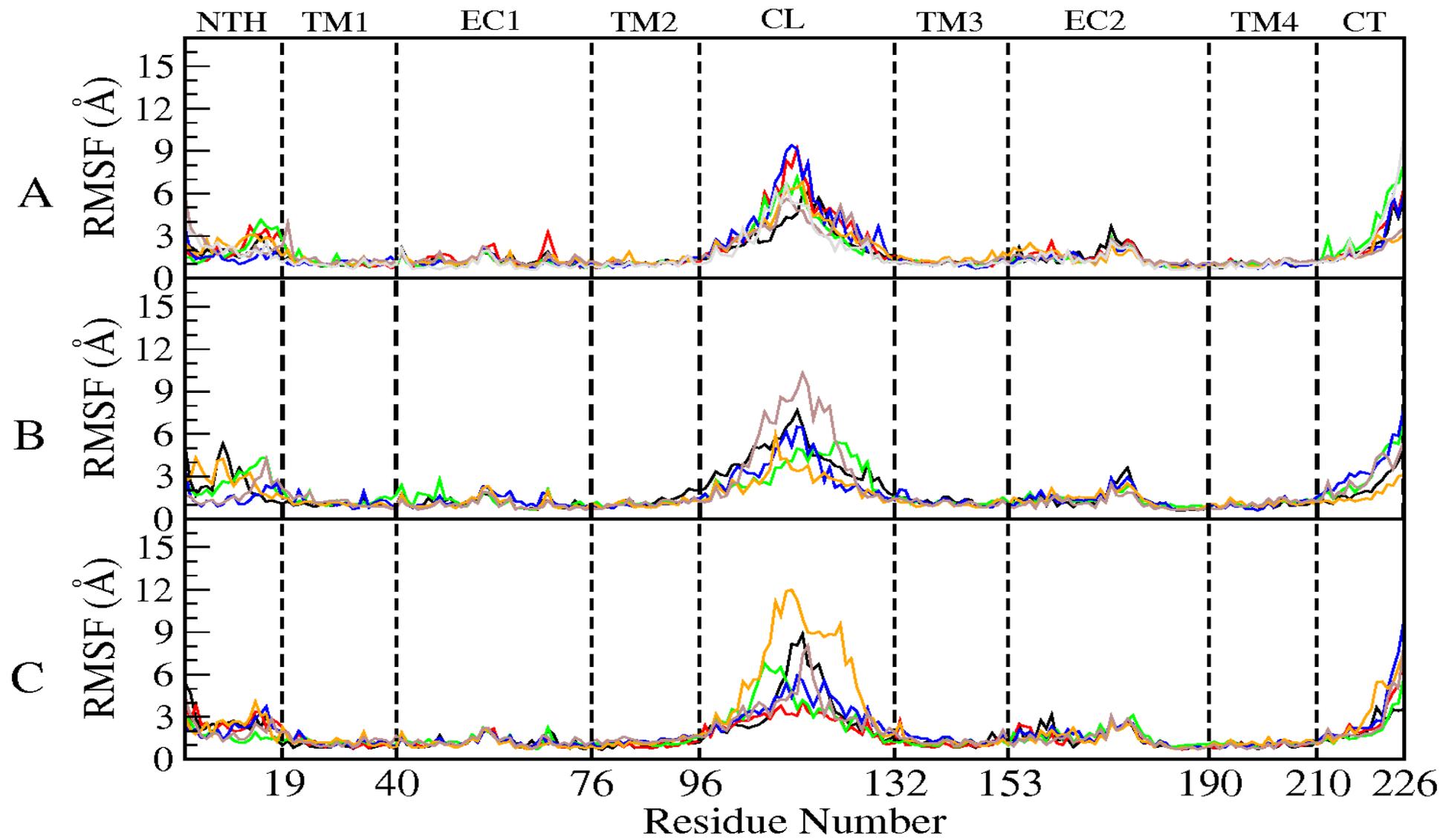
System name	N of atoms	N° of Ca <sup>2+</sup>	N° of Na <sup>+</sup>	N° of Cl <sup>-</sup>	Run time &
CA-0	164,734	0	150	204	100 ns
CA-0.05	164,830	36	150	276	100 ns
CA-0.1	164,761	85	150	374	300 ns
i-CA-0.1	164,761	85	150	374	100 ns

&Corridas: 25 ns por dia ; 120 cores para sistemas con 164000 sitios. **i-CA-0.1: 8** iones de Ca+ dentro del poro.

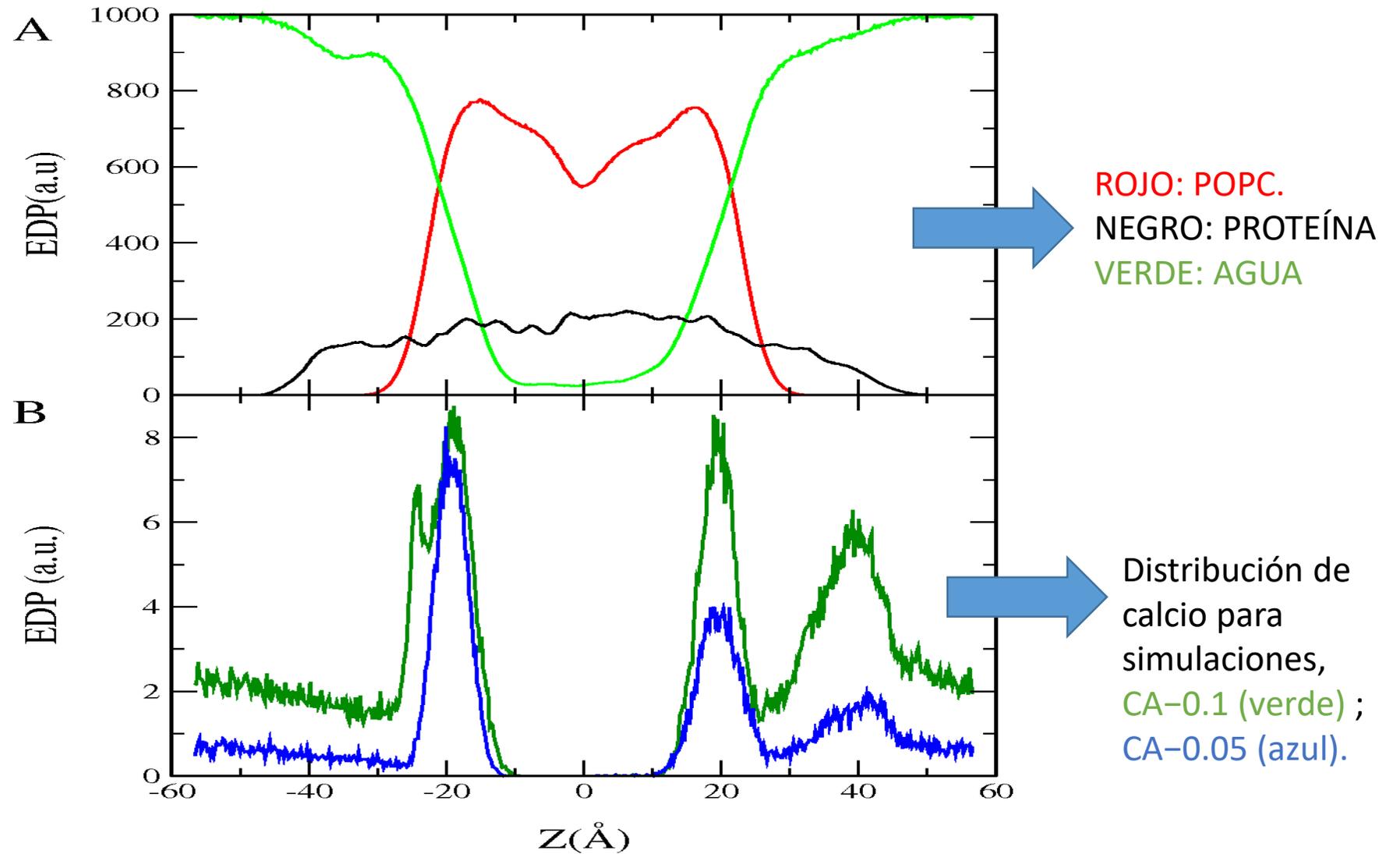
**Desviación cuadrática media de los C $\alpha$ : RMSD para los 3 sistemas considerados. Casos: A) CA- 0 (verde), B) CA - 0.05 (rojo) CA -0,1 (negro)**



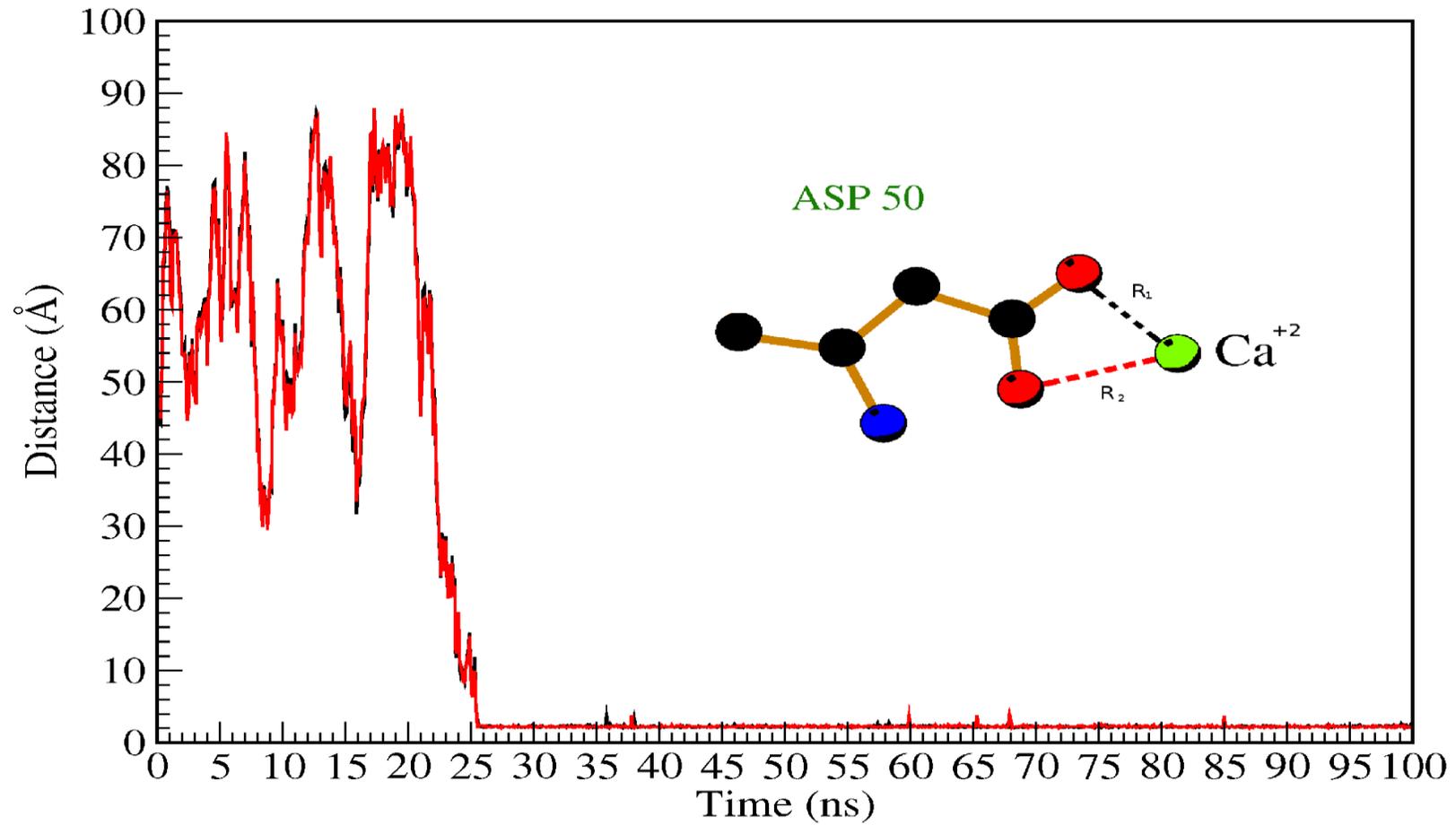
**Fluctuación por residuo durante la simulación :  
RMSF; A) CA- 0 , B) CA - 0.05 , CA -0,1.**



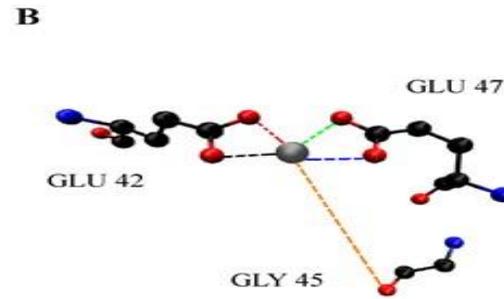
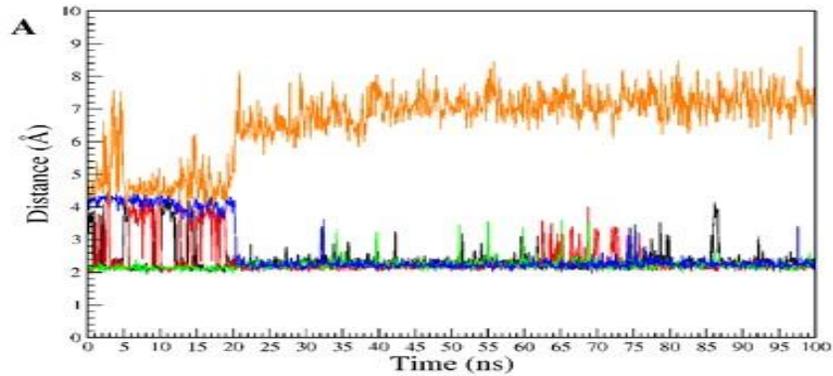
# Perfiles de densidad electrónica: A) CA- 0 , B) CA - 0.05 , CA -0,1 (negro).



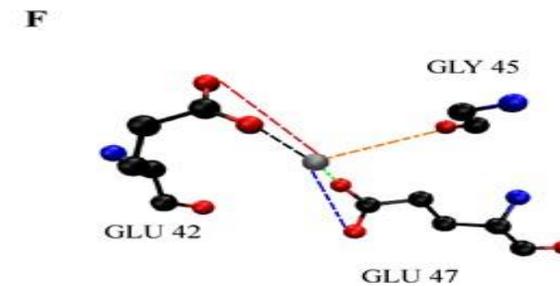
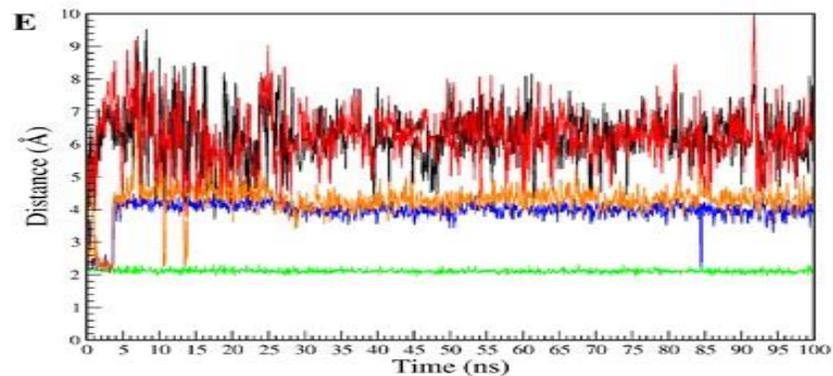
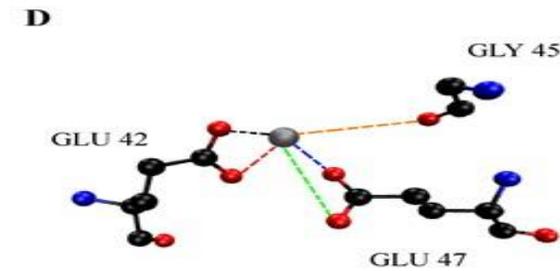
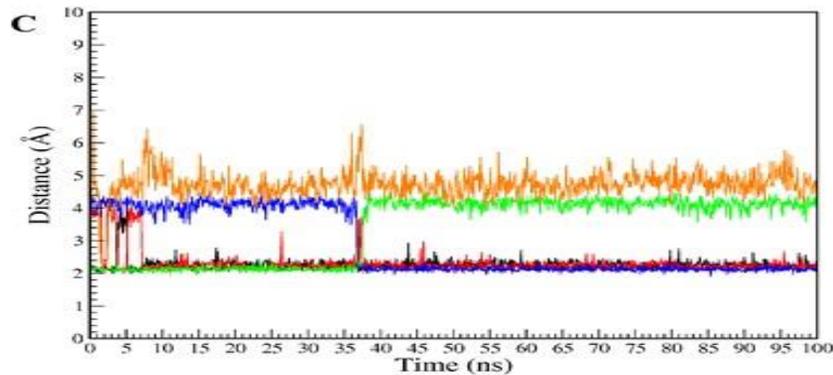
# Evolución temporal de las distancias R1 y R2 entre Ca<sup>2+</sup> y ASP50



# Evolución temporal de las distancias entre $\text{Ca}^{2+}$ y átomos de oxígeno en diferentes aminoácidos.

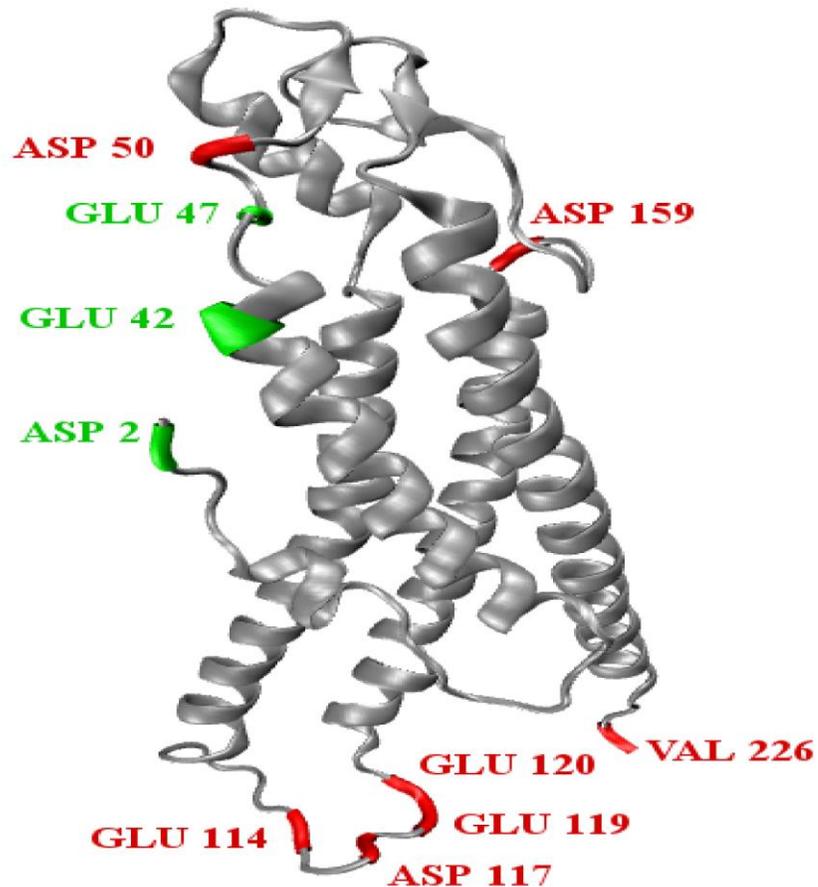


Distancias entre  $\text{Ca}^{2+}$  y los oxígenos carboxílicos de la cadena lateral de GLU42 (**rojo** y **negro**) y GLU47 (**verde** y **azul**).



Distancias entre  $\text{Ca}^{2+}$  y los oxígenos carboxílicos de la cadena lateral de GLU42 (**rojo** y **negro**) y GLY45 (**naranja**).

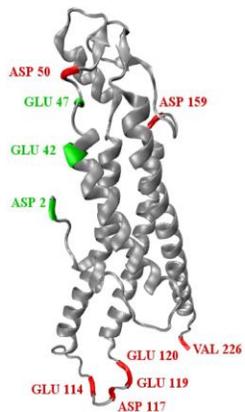
# Representación esquemática de la conexina. Identificación de sitios de adhesión de $\text{Ca}^{2+}$



Los sitios de **adhesión en aminoácidos** resaltados en **ROJO**.

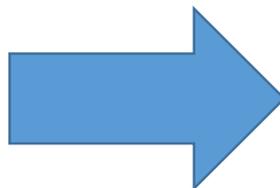
Aquellos **relacionados a las condiciones iniciales y a la inserción de 8  $\text{Ca}^{2+}$  en el poro** están en **VERDE**.

# CORRELACIÓN CON ANOTACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS

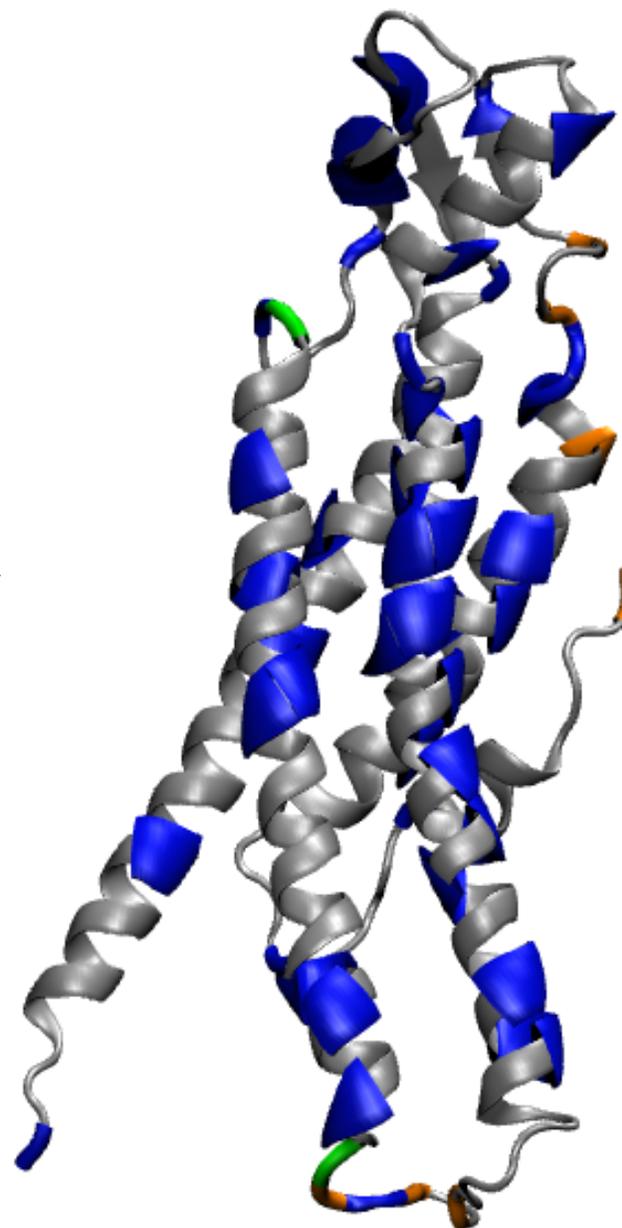


REPOSITORIO CLINVAR :  
REGIONES CON  
MUTACIONES  
REPORTADAS.

GJB2



SE UTILIZARON TÉCNICAS DE DINÁMICA MOLECULAR Y ANOTACIONES DE VARIANTES GENÉTICAS PARA OBTENER UNA COMPRESIÓN MAS PROFUNDA DE LAS CONEXINOPATIAS.



10	20
MWGTLQTL	GGVNHSTSI
30	40
GKIWLTVLFI	FRIMILVAA
50	60
KEVWGDEQAD	FVCNTLQPGC
70	80
KNVCYDHYFP	ISHIRLWALQ
90	100
LIFVSTPALL	VAMHVAYRRH
110	120
EKKRKFIDGE	IKSEFKDIEE
130	140
IKTQKVRIEG	SLWWTYTSSI
150	160
FFRVIFEAAF	MYV FYVMYDG
170	180
FSMQRIVKCN	AWPCNTVDC
190	200
FVSRPTEKTV	FTVFMIAVSG
210	220
ICILLNVTEL	CYLLIRYCSG
KSKKPV	

# Conclusiones

Además de los sitios ya identificados en la literatura, identificamos nuevos sitios:

***En total 10 aminoácidos involucrados en interacciones específicas con Ca<sup>2+</sup>.***

**GLU114; GLU119 y GLU120** , no reportados previamente y asociados a sordera con la **mutación V27I**.

**ASP117**, pertenece a la región CL cercana a GLU114, GLU119 y GLU120.

**ASP159**, relacionado a la apertura de hemicanales activados por voltaje.

**VAL226**, residuo C-terminal