Research Articles

Preliminary report: Homology modeling of Human Ryanodine Receptor-1

Waraphan Toniti[1*] Pranom Puchadapirom[2] Aekkapot Chamkasem[3]

[1]Department of Pre-clinic and Applied Animal Sciences, Faculty of Veterinary Science, Mahidol University, Phuttamonthon 4 Rd., Salaya, Phuttamonthon, Nakorn-pathom 73170, Thailand

[2]Department of Pathobiology, Faculty of Science, Mahidol University, Rama VI Rd., Ratchathewi, Bangkok 10400, Thailand

[3]Faculty of Veterinary Science, Mahidol University, Phuttamonthon 4 Rd., Salaya, Phuttamonthon, Nakorn-pathom 73170, Thailand

[*]Corresponding author, E-mail address: waraphan.ton@mahidol.ac.th

Abstract

Excitation-contraction (E-C) coupling is the series of events in which an electrical stimulus is converted into a mechanical contraction. Ryanodine receptors (RyRs), the Ca^{2+} release channels, located at the sarcoplasmic reticulum membrane and played role in E-C coupling. In this study, human RyR1sequence was studied by sequence of P21817. The *in silico* RyR1 models were generated using homology modeling. RyR1 is the largest known ion channels and composes of 15 important subdomains; cytoplasmic assembly and transmembrane assembly. This study focused on the larger cytoplasmic assembly that is composed of 10 subdomains. The results show that the shapes and the pocket sites of each domain of RyR1 are different. Each domain has its own pocket sites which facilitateinteraction between RyR1 and modulators. Future studies will certainly resolve additional structural differences among species of interest and may apply as model of calcium release channel-modulator interaction.

Keywords: Human RyR1, Calcium channel, Skeletal muscle, Homology modeling, *in silico*

การทดลองเบื้องต้น: การสร้างแบบจำลองของตัวรับไรยาโนดีน-1 ในมนุษย์โดยใช้เทคนิค Homology Modeling

วราพันธ์ โตนิติ[1] ปรานอม ภูชฎาภิรมย์[2] เอกพจน์ แช่มเกษม[3]

[1]ภาควิชาปรีคลินิกและสัตวศาสตร์ประยุกต์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถนนพุทธมณฑลสายสี่ ตำบลศาลายา อำเภอพุทธมณฑล จังหวัดนครปฐม 73170
[2]ภาควิชาพยาธิชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถนนพระรามหก เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400
[3]คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถนนพุทธมณฑลสายสี่ ตำบลศาลายา อำเภอพุทธมณฑล จังหวัดนครปฐม 73170
*ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address: warapha.ton@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

กลไกการเกิดการกระตุ้นควบคู่กับการหดตัวของกล้ามเนื้อ (E-C coupling) เป็นชุดของเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องและเป็นลำดับ เมื่อได้รับการกระตุ้นเซลล์กล้ามเนื้อจะเปลี่ยนการกระตุ้นทางไฟฟ้าเป็นการหดตัวเชิงกล ตัวรับไรยาโนดีน (RyRs) ทำหน้าที่เป็นแคลเซียมแชนแนลโดยตัวรับชนิดนี้พบที่เซลล์เมมเบรนของเซลล์กล้ามเนื้อและตัวรับนี้จะทำหน้าที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับกลไกการเกิดการกระตุ้นควบคู่กับการหดตัวของกล้ามเนื้อ การศึกษาครั้งนี้ใช้ลำดับกรดอะมิโน P21817 สำหรับศึกษาตัวรับไรยาโนดีน-1 ในมนุษย์โดยใช้ *in silico* models ซึ่งทำการจำลองโครงสร้างตัวรับไรยาโนดีน-1โดยตัวรับชนิดนี้จัดเป็นไอออนแชนแนลที่มีขนาดใหญ่ที่สุดและประกอบด้วยหน่วยย่อยๆ ถึง 15 หน่วย แบ่งเป็นหน่วยย่อยที่อยู่ด้านไซโตพลาสมและอยู่ที่ทรานสเมมเบรน การศึกษาวิจัยครั้งนี้ได้ศึกษาเฉพาะหน่วยย่อยที่อยู่ทางด้านไซโตพลาสม จำนวน 10 หน่วยย่อยจากผลการจำลองโครงสร้างพบว่ารูปร่างและตำแหน่งที่คาดว่าโมดูเลเตอร์จะเข้าทำปฏิกิริยามีความแตกต่างกันในแต่ละหน่วยย่อย โดยพบว่าแต่ละหน่วยย่อยมีตำแหน่งที่คาดว่าโมดูเลเตอร์จะเข้าทำปฏิกิริยาของตนเอง ซึ่งคาดว่าอาจจะเป็นตำแหน่งในการเข้าทำปฏิกิริยาระหว่างตัวรับไรยาโนดีนกับโมดูเลเตอร์ การศึกษาตัวรับไรยาโนดีนอย่างละเอียดจะทำให้เข้าใจความแตกต่างของโครงสร้างตัวรับไรยาโนดีนระหว่างสปีชีส์ และอาจจะปรับใช้เป็นโมเดลในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างแคลเซียมแชนแนลกับโมดูเลเตอร์ได้ในอนาคต

คำสำคัญ : ตัวรับไรยาโนดีน-1 ในมนุษย์กล้ามเนื้อลาย Homology modeling, *in silico*