

## สารบัญ

|                                                                       | หน้า |
|-----------------------------------------------------------------------|------|
| กิตติกรรมประกาศ                                                       | ii   |
| บทคัดย่อภาษาไทย                                                       | iii  |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ                                                    | iv   |
| รายการภาพประกอบ                                                       | vii  |
| รายการสัญลักษณ์                                                       | ix   |
| บทที่ 1 บทนำ                                                          | 1    |
| 1.1 ไอออนแชนแนล                                                       | 1    |
| 1.2 ทฤษฎีและงานวิจัยที่ผ่านมา                                         | 3    |
| บทที่ 2 วิธีการวิจัย                                                  | 7    |
| 2.1 ลำดับกรดอะมิโนและก่อนทรานสเมมเบรนของ NaChBac-VSD                  | 7    |
| 2.2 ที่มาของข้อมูลที่ได้จากงานด้านการทดลอง                            | 7    |
| 2.3 งานด้านการคำนวณและจำลองโมเดลเชิงโครงสร้าง                         | 8    |
| บทที่ 3 ผลการวิจัย                                                    | 10   |
| 3.1 Sequence alignment และการวิเคราะห์ก่อนทรานสเมมเบรนของ NaChBac-VSD | 10   |
| 3.2 Assignment of pseudospin จากข้อมูล EPR ที่ได้จากการทดลอง          | 11   |
| 3.3 โมเดลเชิงโครงสร้างที่ได้จาก PaDSAR                                | 13   |
| 3.4 การประเมินโครงสร้างด้วยวิธีการจำลองพลวัตเชิงโมเลกุล               | 14   |

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| บทที่ 4 การอภิปรายผล                 | 16 |
| บทที่ 5 ข้อสรุป                      | 19 |
| ข้อเสนอแนะ: งานวิจัยที่จะดำเนินต่อไป | 19 |
| เอกสารอ้างอิง                        | 20 |
| ภาคผนวก                              | 22 |

## สารบัญภาพ

|                                                                                                                                                                                                         | หน้า |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| รูปที่ 1 โดเมนทั้งสี่ ส่วนรับรู้ศักย์ไฟฟ้าและส่วนโพรงของโมเลกุลของ voltage-gated Na <sub>v</sub> channels                                                                                               | 2    |
| รูปที่ 2 ปฏิกิริยาการติดสปีนระหว่างสาร Methanethiosulfonate spin label (MTSSL) กับโปรตีนที่มีการดอะมิโนหมู่ -SH (cysteine)                                                                              | 3    |
| รูปที่ 3 กระบวนการคำนวณโครงสร้างของโปรตีนด้วยวิธี PaDSAR                                                                                                                                                | 5    |
| รูปที่ 4 ลำดับกรดอะมิโนของโซเดียมแชนแนลบริเวณโดเมนรับรู้ศักย์ไฟฟ้า                                                                                                                                      | 10   |
| รูปที่ 5 Multiplesequence alignment บริเวณ VSD ของโปแตสเซียม แชนแนล (MlotiK, KvAP, Kv1.2) กับโซเดียมแชนแนล (NaChBac)                                                                                    | 10   |
| รูปที่ 6 hydropathy plot และท่อนทรานสเมมเบรนของ VSD ใน NaChbac                                                                                                                                          | 11   |
| รูปที่ 7 ค่า mobility ( $\Delta H_0^{-1}$ ) , O <sub>2</sub> accessibility ( $\Pi O_2$ ) และ NiEDDA accessibility ( $\Pi NiEDDA$ ) ของกรดอะมิโนที่บริเวณ VSD ของ NaChbac                                | 12   |
| รูปที่ 8 Molecular surface เปรียบเทียบกับเจดสีแสดงระดับค่า $\Delta H_0^{-1}$ , $\Pi O_2$ และ $\Pi NiEDDA$ ที่ได้จากการทดลอง                                                                             | 13   |
| รูปที่ 9 เปรียบเทียบโครงสร้างบริเวณ VSD ของ NaChBac กับ Kv1.2-2.1 และ KvAP                                                                                                                              | 14   |
| รูปที่ 10 (ก) ค่า RMSD บริเวณ VSD ของ NaChbac เทียบกับโครงสร้างเริ่มต้น trajectory ของระบบได้จาก 10ns MD simulation ของระบบที่มี โปรตีน POPC และ TIP3P waters (ข) โครงสร้างของระบบที่ได้จาก MD snapshot | 15   |

|                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| รูปที่ 11 กราฟระยะห่างแสดงพันธะไฮโดรเจนระหว่าง R119-D60 ที่ได้จาก<br>MD simulation                                | 17 |
| รูปที่ 12 แบบเสนอการเปลี่ยนแปลงคอนฟอร์เมชันในสภาวะแอคทีเวชัน<br>และสภาวะพักของส่วนรับรู้ศักย์ไฟฟ้าในโซเดียมแชนแนล | 18 |

## รายการสัญลักษณ์

คำย่อ และสัญลักษณ์

|                          |                                                           |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------|
| TM                       | Transmembrane ทรานสมเมเบรน                                |
| VSD                      | Voltage-sensing domain โดเมนรับรู้ทางศักย์ไฟฟ้า           |
| PD                       | Pore domain โดเมนโพรง                                     |
| SDSL                     | Site-directed spin labeling                               |
| EPR                      | Electron paramagnetic resonance                           |
| $\Delta H_0^{-1}$        | mobility                                                  |
| $\Pi_{O_2}$              | Oxygen accessibility                                      |
| $\Pi_{NiEDDA}$           | NiEDDA accessibility                                      |
| NiEDDA                   | nickel(II) ethylenediamine-N,N'-diacetate                 |
| K <sub>v</sub> channels  | Voltage-gated potassium channels                          |
| Na <sub>v</sub> channels | Voltage-gated sodium channels                             |
| NaChBac                  | Sodium channel from <i>Bacillus halodurans</i>            |
| KvAP                     | Potassium channel from <i>Aeropyrum pernix</i>            |
| Kv1.2-2.1                | Chimeric potassium channel from <i>Rattus norvegicus</i>  |
| POPC                     | 2-oleoyl-1-palmitoyl- <i>sn</i> -glycero-3-phosphocholine |
| POPG                     | 2-oleoyl-1-palmitoyl- <i>sn</i> -glycero-3-glycerol       |
| PaDSAR                   | Pseudoatom Driven Solvent Accessibility Refinement        |