

Molekulardynamische Untersuchungen krankheitsrelevanter Mutationen in Proteinen

Preller, Matthias, Institut für Biophysikalische Chemie, Medizinische Hochschule Hannover und Centre for Structural Systems Biology (CSSB), Deutsches Elektronen-Synchrotron, Hamburg

Punktmutationen in Protein-encodierenden Genabschnitten stehen häufig in Verbindung mit der Entwicklung schwerer Erkrankungen im Menschen. Die Auswirkungen solcher krankheitsrelevanter Mutationen, bei denen einzelne Aminosäuren ausgetauscht sind (single amino acid polymorphism, SAP), können vielfältig sein, betreffen nachgewiesenermaßen aber häufig die Struktur und Konformationsdynamik, und somit die Funktion der entsprechenden Proteine (Stefl et al., 2013). Wir verfolgen das Ziel durch die Verwendung klassischer Moleküldynamik-Simulationen in Kombination mit *targeted molecular dynamics* Simulationen die zugrundeliegenden Mechanismen krankheitsrelevanter Mutationen in kardialen Aktinisoformen, Gap Junction Membrankanälen und Myosin Motorproteinen aufzuklären.

Polymorphismen im kardialen Aktin-Gen (ACTC) führen zu schweren Kardiomyopathien und Defekten der Herzscheidewand. Ziel dieses Teilprojektes ist es, durch systematische molekulardynamische Untersuchungen die Auswirkung von Polymorphismen in kardialem Aktin auf die Struktur- und Konformationsdynamik des Aktins im monomeren und filamentösen Zustand, sowie in Interaktion mit Myosin Motorproteinen zu verstehen. In vorangegangenen Studien konnten wir die molekularen Mechanismen von zwei krankheitsassoziierten Mutationen in zytoplasmatischem β -Aktin durch den Einsatz von MD-Simulationen bestimmen und über biochemische Analysen verifizieren (Hundt et al., 2014).

Gap Junctions sind Zell-Zell-Kanäle, die den zytoplasmatischen Raum benachbarter Zellen verbinden. Sie sind permeabel für Ionen und Moleküle bis zu einer Größe von 1-2 kDa und erlauben somit eine ionische und metabolische Homöostase zwischen Zellen in Gewebe. In Wirbeltieren sind Gap Junctions aus Connexinen aufgebaut. Mutationen an Position N188 in der E2-Domäne des in der Linse vorkommenden Connexin46 ist mit autosomal dominanter Katarakt (grauer Star) verknüpft. Kürzlich konnten wir zeigen, dass Mutationen an Position 188 die Interaktion der Hemikanäle der Gap Junctions signifikant stören (Schadzek, 2016a und Schadzek, 2016b). Mittels MD Simulationen wollen wir potentiell funktionsrettende Mutationen (rescue mutants) in hybriden Gap Junction Kanälen untersuchen.

Das Aktomyosin-System ist ein feinabgestimmter Motorkomplex, der eine wichtige Rolle bei verschiedensten Funktionen in der Zelle spielt, einschließlich der Muskelkontraktion, der Zytokinese, Zellbewegung, intrazellulärem Transport, Mitose oder der Transkription. Punktmutationen in Myosinisoformen sind mit schweren Erkrankungen wie kardiovaskulären Erkrankungen, Taubheit, Blindheit, oder Krebs assoziiert. Wir wollen die molekularen Mechanismen und Auswirkungen der Mutationen auf die Struktur und Dynamik der Myosinisoformen entschlüsseln.

Referenzen:

Hundt N, Preller M, Swolski O, Ang AM, Mannherz HG, Manstein DJ, Müller M. 2014. Molecular mechanisms of disease-related human β -actin mutations p.R183W and p.E364K. FEBS J 281:5279-5291.

Schadzek, P., Schlingmann, B., Schaarschmidt, F., Lindner, J., Koval, M., Heisterkamp, A., Ngezahayo, A., Preller, M., 2016a. Data of the molecular dynamics simulations of mutations in the human connexin46 docking interface. Data Br. 7, 93–99.

Schadzek, P., Schlingmann, B., Schaarschmidt, F., Lindner, J., Koval, M., Heisterkamp, A., Preller, M., Ngezahayo, A., 2016b. The cataract related mutation N188T in human connexin46 (hCx46) revealed a critical role for residue N188 in the docking process of gap junction channels. Biochim. Biophys. Acta - Biomembr. 1858, 57–66.

Stefl S, Nishi H, Petukh M, Panchenko AR, Alexov E. 2013. Molecular mechanisms of disease-causing missense mutations. J Mol Biol 425: 3919-3936.