

Atomares Verständnis der Muskelkraftgenerierung

Molekulardynamische Untersuchungen der für den Kraftschlag benötigten Myosin Rückbindung an Aktin

W. Ewert, M. Preller, Institut für Biophysikalische Chemie, Medizinische Hochschule Hannover und Centre for Structural Systems Biology (CSSB), DESY-Campus, Hamburg

Kurzgefasst

- Moleküldynamik-Simulationen der Rückbindung von Myosin an Aktin
- Verständnis der strukturdynamischen Mechanismen innerhalb des Myosins
- Überprüfen der postulierten Existenz eines vierten, stabil interagierenden Zustandes
- Vervollständigen des Querbrückenzyklus

Obwohl verschiedene Arten von Muskelgewebe existieren, hat jeder Muskel im menschlichen Körper ein wichtiges Charakteristikum: die Fähigkeit sich zusammenzuziehen. Jede Muskelfaser beinhaltet hunderte Myofibrillen, bestehend aus einer großen Anzahl von einzelnen kraftproduzierenden Einheiten - genannt Sarkomere. Diese bestehen aus dünnen Filamenten der Proteine Aktin und Myosin, wobei die globulären Köpfe von Myosin sich aktiv an Aktin entlanghangeln. Dies erfolgt über einen speziellen Bindebereich im Myosin und unter Freisetzung von chemischer Energie durch ATP-Hydrolyse. Die hierbei ausgebildete Bindung an Aktin wird auch Querverbrückung genannt (Abb. 1).

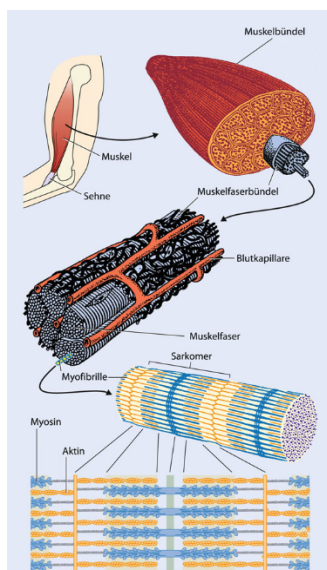


Abbildung 1: Aufbau der Muskulatur von Muskel zum Protein[1]

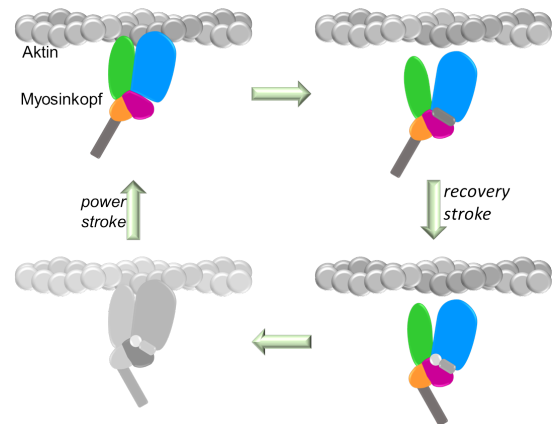


Abbildung 2: Schematischer Querbrückenzyklus nach Lynn-Taylor

Die wiederkehrende Interaktion der beiden Proteine wird durch den Querbrücken-Zyklus beschrieben, welcher zuerst von Lynn und Taylor 1971 postuliert wurde und vier Zustände umfasst (Abb.2).[2] In den letzten 50 Jahren wurden drei der beschriebenen Zustände bereits ausführlich strukturell und biochemisch charakterisiert, zudem konnten weitere Übergangszustände identifiziert werden. Jedoch fehlen bis heute elementare Erkenntnisse über den vierten Zustand, welcher die Rückbindung von Myosin an Aktin und den eigentlichen kraftgenerierenden Schritt - den Kraftschlag umfasst. Allein für den zeitlichen Ablauf und Mechanismus der Rückbindung existieren mindestens drei verschiedene Theorien mit welchen strukturellen Motiven das Myosinköpfchen zuerst an Aktin bindet.

In verschiedenen Studien wurde zum einen gezeigt, wie die Interaktion direkt nach dem Kraftschlag aussieht,[3] zum anderen wurde die Bedeutung einzelner struktureller Elemente kurz vor dem Kraftschlag herausgearbeitet[4]. Auf diesen Ergebnissen und den existierenden Strukturen aufbauend soll innerhalb der Antragsperiode mittels Moleküldynamik-Simulationen ein elementares Verständnis der Rückbindung an Aktin und des vermutlich dadurch initiierten Kraftschlages geschaffen werden, mit dem Ziel der Vervollständigung des Verständnisses der zyklischen Aktin-Myosin-Interaktion. Im Rückbindungsprozess soll vor allem geklärt werden, in welcher Reihenfolge die einzelnen Strukturelemente von Myosin an Aktin binden. Diese Studien ermöglichen eine umfangreiche Validierung der existierenden Theo-

rien des Bindungsprozesses und der strukturellen sowie zeitlichen Charakteristika des vierten postulierten Zustands. Durch wohldefinierte eingeführte Störungen der erwarteten strukturellen Veränderungen sollen chemomechanische Kommunikationspfade, welche die chemische Energiefreisetzung und mechanische Krafterzeugung koppeln, entschlüsselt werden (Abb. 3).

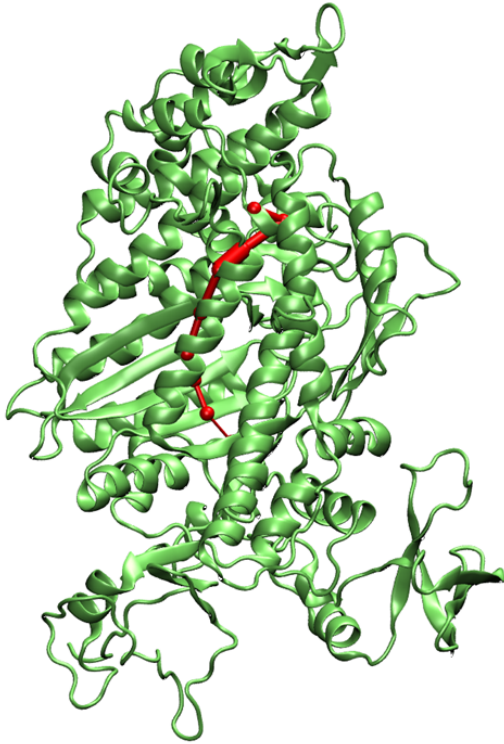


Abbildung 3: Vorhergesagter Kommunikationspfad im Myosin während der Rückbindung an Aktin

- [4] S. F. Wulf, V. Ropars, S. Fujita-Beckerko, M. Oster, G. Hofhaus, L. G. Trabuco, O. Pylypenko, H. L. Sweeney, A. M. Houdusse und R. R. Schröder, Force-producing ADP state of myosin bound to actin *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **113** E1844–E1852 (2016). doi:doi.org/10.1073/pnas.1516598113

Förderung

DFG Einzelförderung (PR 1478_2-1)

WWW

https://www.mh-hannover.de/bpc_structbioinf.html

Weitere Informationen

- [1] B. Gimbel, Körpermanagement, *Springer*, 201–212 (2014). doi:doi.org/10.1007/978-3-662-43643-1
- [2] R. W. Lymn und E. W. Taylor, Mechanism of adenosine triphosphate hydrolysis by actomyosin, *Biochemistry*, **10** 4617–4624 (1971). doi:doi.org/10.1021/bi00801a004
- [3] M. Preller und K. C. Holmes, The myosin start-of-power stroke state and how actin binding drives the power stroke, *Cytoskeleton*, **70** 651–660 (2013). doi:doi.org/10.1002/cm.21125