

# Herzmuskelerkrankungen auf der atomaren Spur

## Strukturdynamische Untersuchungen von Kardiomyopathie-Mutationen

**M. Preller**, *Institut für Funktionale Genanalytik, Angewandte Naturwissenschaften, Hochschule Bonn-Rhein-Sieg*

### Kurzgefasst

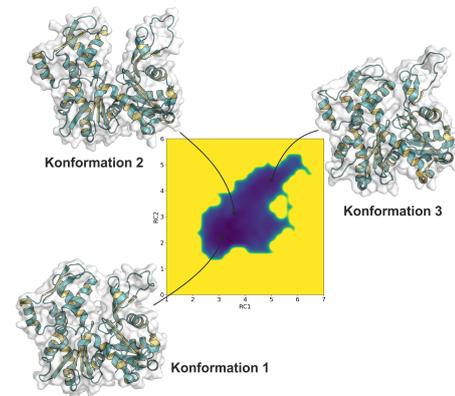
- Untersuchungen des molekularen Mechanismus von Punktmutationen im Protein Aktin, die im Zusammenhang mit dilatativer Kardiomyopathie stehen
- Einsatz hochmoderner Simulationstechniken, die es ermöglichen biologisch relevante Zeitskalen abzudecken und eine energetische Quantifizierung der beobachteten Effekte durch die Mutationen erlauben
- Aufklärung wie Mutationen in Aktin Kardiomyopathien entgegenwirken können, für potentielle neue therapeutische Ansätze

Hypertrophe und dilatative Kardiomyopathien (HCM und DCM) zählen zu den häufigsten genetisch-bedingten Herzerkrankungen mit einer Häufigkeit von 1:500 Personen, die von HCM betroffen sind und 1:2500 Fällen von DCM. Charakteristisch für diese Kardiomyopathien ist eine meist asymmetrische Verdickung der Herzmuskulatur und damit verbunden eine Abschwächung der Pumpleistung des Herzes und des Blutflusses. Diese Veränderungen des Herzmuskels können zu gefährlichen Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz führen.

Mutationen in kardialen und zytoskeletalen Aktin stehen nachweislich im direkten Zusammenhang mit diesen schweren Kardiomyopathien. Aktine sind verbreitete und hochkonservierte Proteine mit gewebespezifischen und subzellulären Lokalisationen, die an vielen zellulären Prozessen beteiligt sind, allen voran zellulärer Bewegung und Muskelkontraktion. Die Auswirkungen solcher krankheitsrelevanten Mutationen, die zu einzelnen Austauschen der Bausteine (Aminosäuren) der entsprechenden Proteine führen manifestieren sich häufig auf der atomaren Ebene und führen letztendlich zu einem Funktionsverlust der entsprechenden Proteine.

In diesem Zusammenhang konnten wir in vorangegangenen Studien durch ausgeklügelte Simulationstechniken, die als atomares MikroskopEinsichten in die Auswirkungen der Mutationen auf atomarer Ebene liefern können, in Verbindung mit experimenteller

Validierung in vitro und im Modellsystem *Drosophila* zeigen, dass die HCM-Mutation M305L in kardialen Aktin [??], wie auch Mutationen in zytoplasmatischem Aktin [??] zu Veränderungen der Struktur- und Dynamik der Aktine im monomeren und filamentösen Zustand führen, die sowohl die intrinsische Flexibilität der Filamente, als auch die Struktur- und Dynamik des funktionalen Komplexes aus Aktin und dem mechanischen Motorprotein Myosin, sowie regulierenden Bindungspartnern, insbesondere Tropomyosin, beeinträchtigt.



**Abbildung 1:** Energiehyperfläche des Konformationsraums und wichtige Konformationen von Aktin, die eine Rolle für die natürliche Funktion spielen. Mutationen in Aktin verändern diese Struktur- und Dynamik der Proteine und tragen so zur Krankheitsentstehung bei.

In diesem Projekt wollen wir diese Simulationstechniken einsetzen um Einsichten in die Auswirkungen einer Aktinmutation zu gewinnen, die wir im Rahmen eines Mutationsscreenings identifizieren konnten und die den Auswirkungen von Kardiomyopathie entgegenwirken kann. Zu diesem Zweck sollen Veränderungen der natürlichen Beweglichkeit des Proteins, der sogenannte Konformationsraum (Abb. ??), umfangreich simulatorisch abgesucht werden, um den Mechanismus dieser schützenden Wirkung zu entschlüsseln, wie er sich auf der atomaren Ebene manifestiert und welche Voraussetzungen zu einer schützenden oder krankheitsfördernden Wirkung führen. Die Untersuchungen sollen damit sowohl dem Verständnis pathobiochemischer Mechanismen im Kontext schwerer Herzmuskelerkrankungen dienen, sowie durch die Aufklärung der schützenden Funktion der identifizierten Mutation neue, geeignete Angriffspunkte für eine gezielte therapeutische Intervention aufzeigen.

## WWW

<https://www.h-brs.de/de/anna/prof-dr-matthias-preller>

## Weitere Informationen

- [1] Viswanathan MC, Schmidt W, Franz P, Rynkiewicz MJ, Newhard CS, Madan A, Lehman W, Swank DM, Preller, M, Cammarato A., A role for actin flexibility in thin filament-mediated contractile regulation and myopathy, *Nature Communications*, **11** 2417–2432 (2020). doi:doi.org/10.1038/s41467-020-15922-5
- [2] Hundt N, Preller M, Swolski O, Ang AM, Mannherz HG, Manstein DJ, Müller M., Molecular mechanisms of disease-related human beta-actin mutations p.R183W and p.E364K, *The FEBS Journal*, **281** 5279–5291 (2014). doi:doi.org/10.1086/324267