

Christiane Agnes Opitz
Dr. med.

Die Verkürzungsdynamik der Titinfeder in Myofibrillen des Humanherzens

Geboren am 19.09.1979 in Wuppertal
Staatsexamen am 02.11.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. W.A. Linke

Das riesige Titinprotein funktioniert im Muskel wie eine molekulare Feder und ist für den Großteil der passiven Spannung des Myokards verantwortlich. Da die Titinfeder während der Diastole gedehnt wird, wird sie in der Systole elastisch zusammenschnellen und könnte somit das Verkürzungsverhalten des Herzmuskels beeinflussen. In dieser Arbeit wurde das elastische Zusammenschnellen des Titins in einzelnen Kardiomyofibrillen mit Hilfe einer linearen CCD-Kamera und eines Kraftsensors für den Nanonewtonbereich quantifiziert. Die Anwendung eines neuartigen „Slack-Test“-Protokolls ergab, daß die passive Verkürzungsgeschwindigkeit nicht-aktivierter Kardiomyofibrillen (V_p) abhängig ist von: (1) der Ausgangssarkomerlänge vor Entspannung, (2) der Verkürzungsamplitude und (3) der Temperatur. Selektive Extraktion der Aktinfilamente mit einem Ca^{2+} -unabhängigen Gelsolinfragment verringerte die Abhängigkeit der V_p von der Verkürzungsamplitude und der Temperatur. Die Ergebnisse können durch das Vorhandensein von viskösen Kräften erklärt werden, die dem passiven elastischen Zusammenschnellen entgegenwirken. Diese viskösen Kräfte beruhen hauptsächlich auf Aktin-Titin-Interaktionen. Somit wird die V_p durch zwei verschiedene Faktoren bestimmt: das elastische Zusammenschnellen der Titinfeder und interne visköse Reibungskräfte. Die Verkürzungsdynamik des Titins konnte modelliert werden als die einer gedämpften entropischen Feder, die aus drei unabhängigen „worm-like chains“ besteht. Die funktionelle Bedeutung des myofibrillären elastischen Zusammenschnellens wurde untersucht, indem die V_p mit der unbelasteten aktiven Verkürzungsgeschwindigkeit (V_o) verglichen wurde, die an gehäuteten, maximal Ca^{2+} -aktivierten humanen kardialen Fasern gemessen wurde. Das durch Titin bedingte passive Zusammenschnellen war viel schneller als V_o während der frühen Phase der isotonen Verkürzung. Die gedämpfte elastische Titin-Retraktion könnte die aktive Verkürzungsgeschwindigkeit des humanen Herzens während der frühen systolischen Verkürzung beschleunigen.