

Kerstin Albrecht  
Dr.med.

## **Einfluss von Caldesmon auf die Kinetik der Relaxation permeabilisierter glatter Muskelbasern**

Geboren am 04.08.1971 in Singen (Hohentwiel)  
Reifeprüfung am 11.06.1991 in Singen (Hohentwiel)  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1993 bis SS 2000  
Physikum am 30.03.1995 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Schwetzingen  
Staatsexamen am 12.04.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Physiologie  
Doktorvater: Prof. em. Dr. med. J.Caspar Rüegg, PhD

Der in der glatten Muskulatur vorkommende Zustand des „Latch-state“, die verlängerte Kontraktion nach Beendigung der Stimulation, wird mit sehr wenig Energieverbrauch und langsam zyklierenden dephosphorylierten Querbrücken assoziiert.

In gehäuteten Fasern glatter Muskeln kann ein Latch-ähnlicher Zustand herbeigeführt werden, indem eine durch Calcium induzierte Kontraktion nach schneller Entfernung des Calciums mit einem Überschuß von EGTA beendet wird. Die Kraft wird während der folgenden langsamen Relaxation durch dephosphorylierte, nicht oder sehr langsam zyklierende Querbrücken aufrechterhalten, die nach der Ablösung wieder kooperativ anheften könnten (Khromov et al., 1995).

In dieser Arbeit wurde die Wirkung von exogen zugefügtem Caldesmon auf die Relaxationsgeschwindigkeit und damit die Teilnahme von Caldesmon an der Regulation der langsamen Querbrückenablösung untersucht.

In Triton-gehäuteten Präparaten der Taenia coli des Meerschweinchens bewirkte die Vorinkubation der Faser mit 5µM Caldesmon eine Beschleunigung der Relaxation um den Faktor 1.6, mit Relaxationshalbzeiten von 1.3 bzw 2.1min.

Auch die Relaxation durch Beendigung des Rigorzustandes mittels Inkubation in ATP-enthaltende Erschlaffungslösung wird durch Beladung der Faser mit Caldesmon oder durch Zugabe von anorganischem Phosphat beschleunigt. Hier ist die Myosinleichtkettenphosphorylierung basal (siehe auch Kühn et al., 1990). Auch bei der Relaxation aus dem Rigor durch Freigabe von ATP durch Flash-Photolyse von caged-ATP ist die Relaxation verhältnismäßig langsam, was auf kooperatives Wiederanheften dephosphorylierter Querbrücken hinweisen könnte, welches die Netto-Querbrückenablösung und damit die Relaxation verzögert.

Die Versuchsergebnisse, die die Beschleunigung der Relaxation aus dem Ca<sup>2+</sup>-EGTA-Jump sowie aus dem Rigorzustand durch Vorinkubation der Faserpräparate mit Caldesmon zeigten, deuten darauf hin, daß Caldesmon durch Hemmung des kooperativen Wiederanheftens dephosphorylierter Querbrücken die Relaxation auch in Anwesenheit von anorganischem Phosphat beschleunigt, und daß der Latch-ähnliche Zustand gehäuteter Faserpräparate durch dephosphorylierte, kooperativ anheftende Querbrücken unterstützt wird. Diese Kooperativität

könnte durch die Caldesmon-Aktivität am dünnen Filament in der glatten Muskelzelle geregelt werden.