



Die Dynamik von Actin-Myosin Querbrücken

...und der Einfluss auf das große Ganze.

Steffen Plunder

AG Differential-Algebraische Systeme und Numerische Mathematik
FB Mathematik
TU Kaiserslautern

12. Juni, 2019

ITWM Kaiserslautern

Einleitung
●○○

Grundlagen
○○○○○

Ca²⁺
○○○

Statistische Aspekte
○○○

Kopplung
○○○○

Fazit
○○○

Trügerische Ruhe...

Leitthemen des Vortrags

- Dynamik auf Zellebene.
- Mathematische Methoden und Annahmen bei der Kopplung.
- Huxley's Querbrückentheorie als diskretes und kinetisches Modell.

Leitthemen des Vortrags

- Dynamik auf Zellebene.
- Mathematische Methoden und Annahmen bei der Kopplung.
- Huxley's Querbrückentheorie als diskretes und kinetisches Modell.

Leitthemen des Vortrags

- Dynamik auf Zellebene.
- Mathematische Methoden und Annahmen bei der Kopplung.
- Huxley's Querbrückentheorie als diskretes und kinetisches Modell.

Inhalt

1 Einleitung

2 Grundlagen: Huxley's Querbrückentheorie

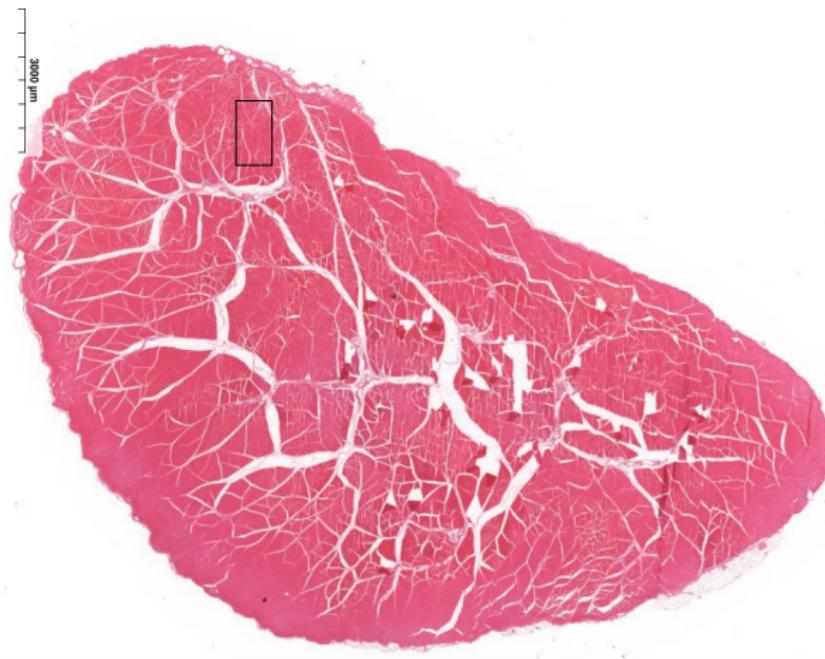
3 Die Rolle von Ca²⁺

4 Statistische Aspekte

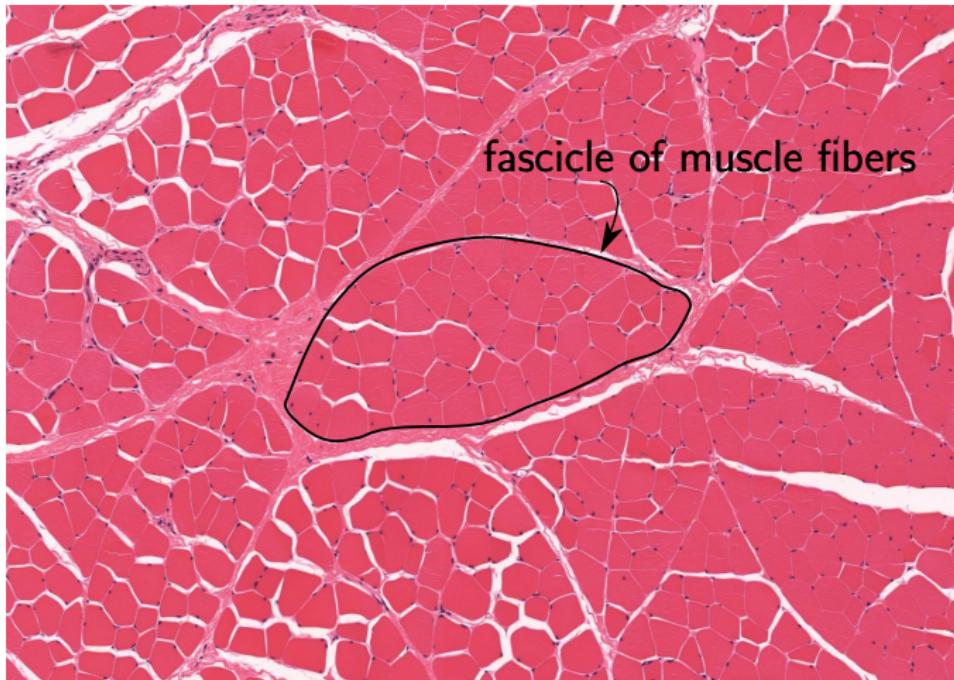
5 Mechanische Aspekte

6 Fazit

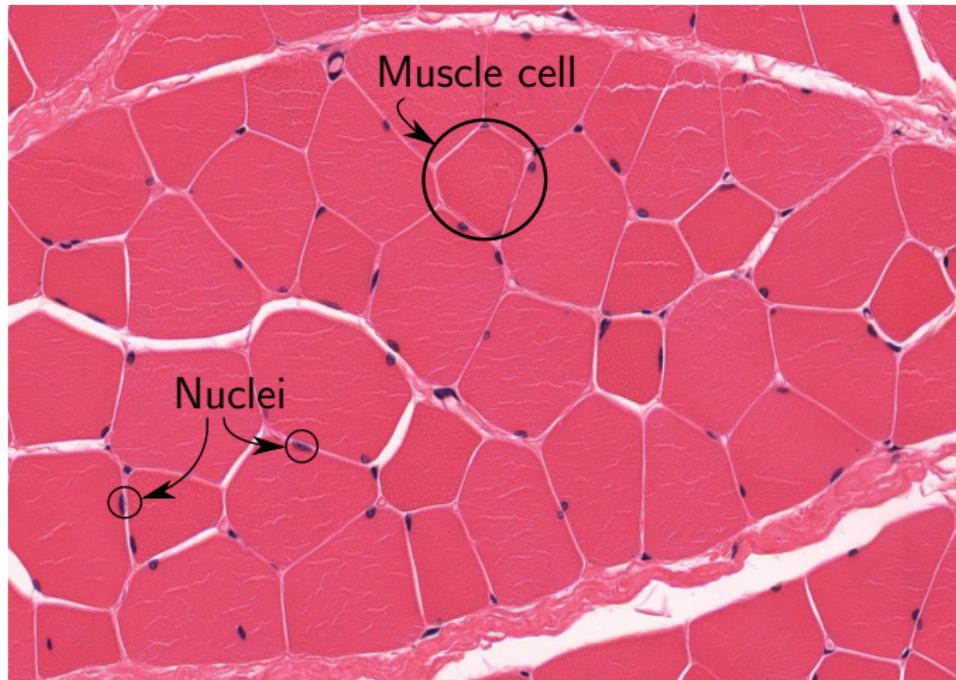
"Powers of Ten"



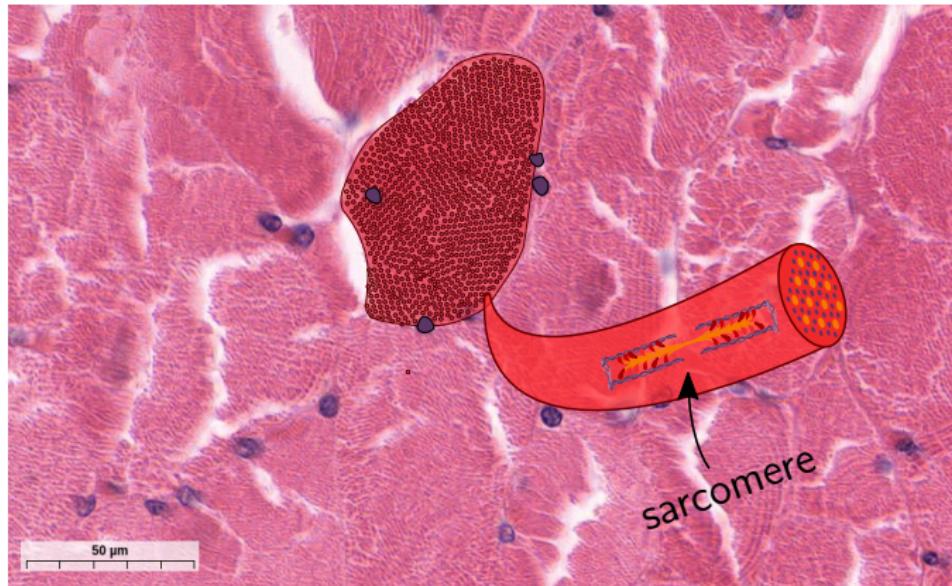
"Powers of Ten"



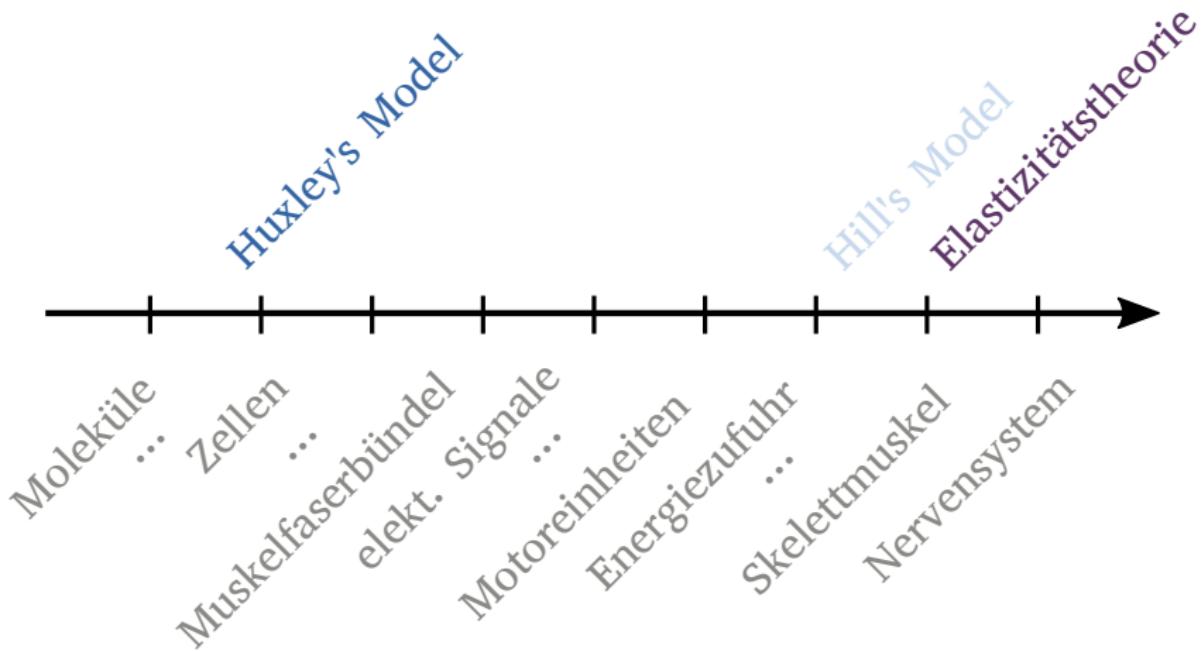
"Powers of Ten"



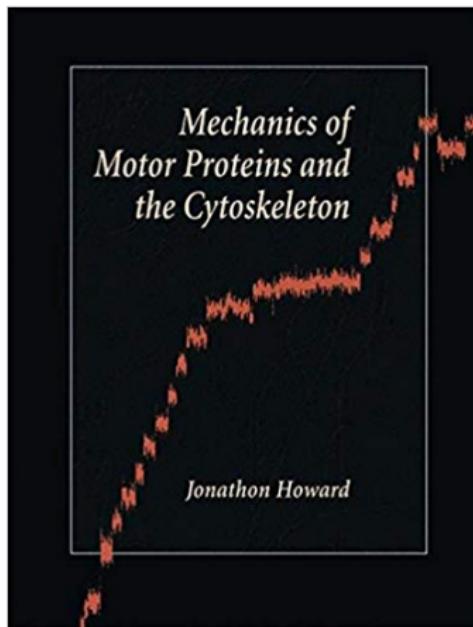
"Powers of Ten"



...endlos viele Skalen

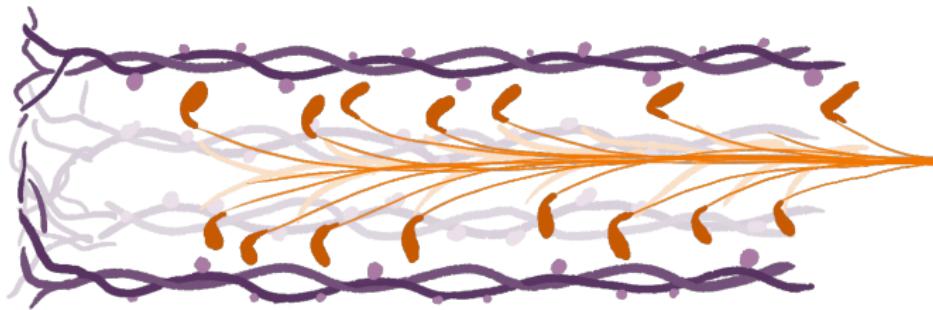


Zahlen...



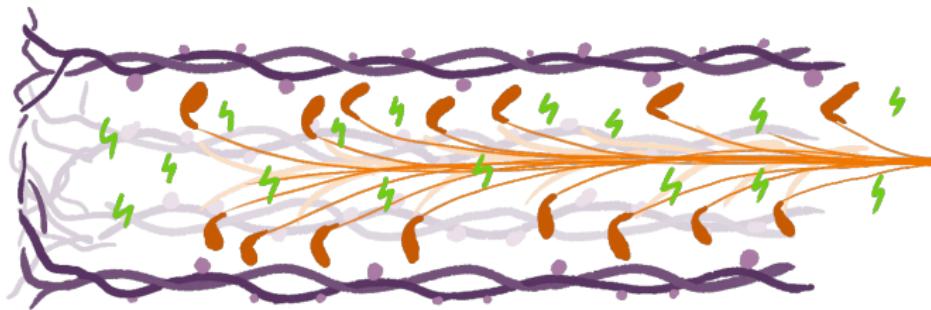
"Mechanics of Motor Proteins and the Cytoskeleton" von
Jonathan Howard.

Der Kreislauf von Actin-Myosin Querbrücken.



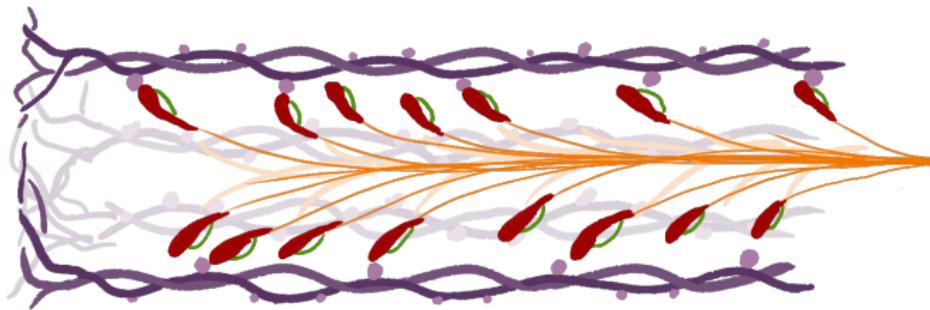
0. (abstrakte) Ausgangslage: Keine Querbrücken.

Der Kreislauf von Actin-Myosin Querbrücken.



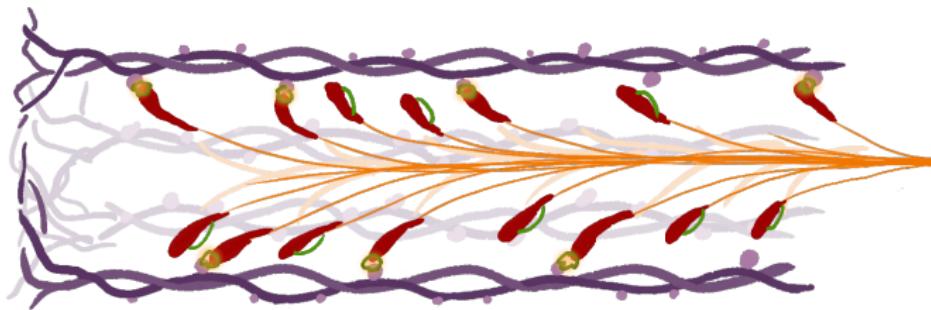
1. ATP ist meist ausreichend vorhanden.

Der Kreislauf von Actin-Myosin Querbrücken.



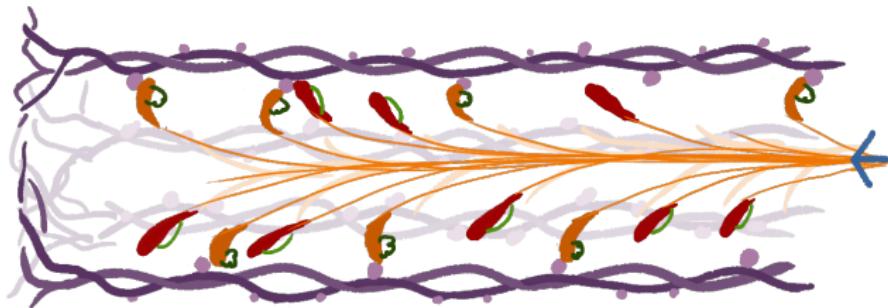
2. Myosinköpfe werden aufgespannt.

Der Kreislauf von Actin-Myosin Querbrücken.



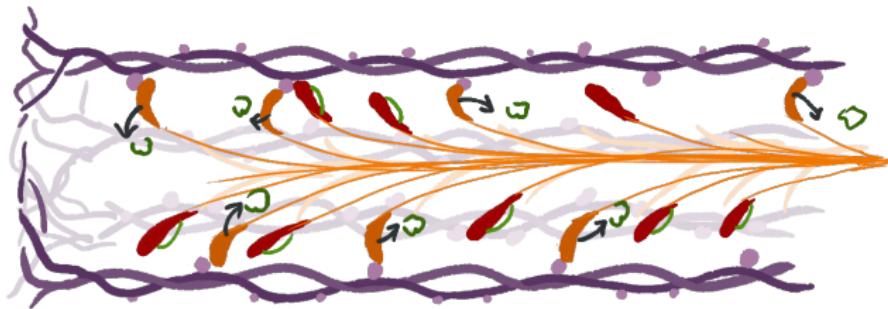
3. Querbrücken entstehen.

Der Kreislauf von Actin-Myosin Querbrücken.



4. Querbrücken ziehen in Richtung ihrer Ruhelage.
(Es sind nur < 20% der Myosinköpfe gebunden!)

Der Kreislauf von Actin-Myosin Querbrücken.



5. Aufräumen muss auch sein (und dauert).

Diskretes Modell für Querbrücken

Ein einzelnes Sarkomer wird beschrieben durch

N_{xb} : aktuelle Anzahl an Querbrücken,

Q_i : aktuelle Ausdehnung der i -ten Querbrücke,

ℓ_{sc} : aktuelle Länge des halben Sarkomers.

Querbrücken werden modelliert durch einfache as lineare Federn, also

$$\ddot{Q}_i = -\kappa Q_i, \quad \text{für } i = 1, \dots, N_{\text{xb}}$$

mit den Nebenbedingungen

$$\dot{\ell}_{\text{sc}} = \dot{q}_i.$$

Diskretes Modell für Querbrücken

Ein einzelnes Sarkomer wird beschrieben durch

N_{xb} : aktuelle Anzahl an Querbrücken,

Q_i : aktuelle Ausdehnung der i -ten Querbrücke,

ℓ_{sc} : aktuelle Länge des halben Sarkomers.

Querbrücken werden modelliert durch einfache [as lineare Federn](#),
also

$$\ddot{Q}_i = -\kappa Q_i, \quad \text{für } i = 1, \dots, N_{\text{xb}}$$

mit den Nebenbedingungen

$$\dot{\ell}_{\text{sc}} = \dot{q}_i.$$

Diskretes Modell für Querbrücken

Ein einzelnes Sarkomer wird beschrieben durch

N_{xb} : aktuelle Anzahl an Querbrücken,

Q_i : aktuelle Ausdehnung der i -ten Querbrücke,

ℓ_{sc} : aktuelle Länge des halben Sarkomers.

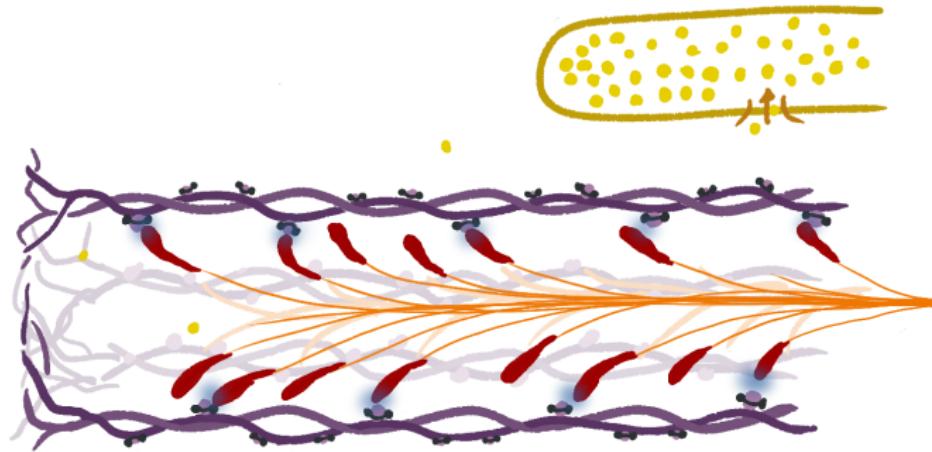
Querbrücken werden modelliert durch einfache [as lineare Federn](#),
also

$$\ddot{Q}_i = -\kappa Q_i, \quad \text{für } i = 1, \dots, N_{\text{xb}}$$

mit den Nebenbedingungen

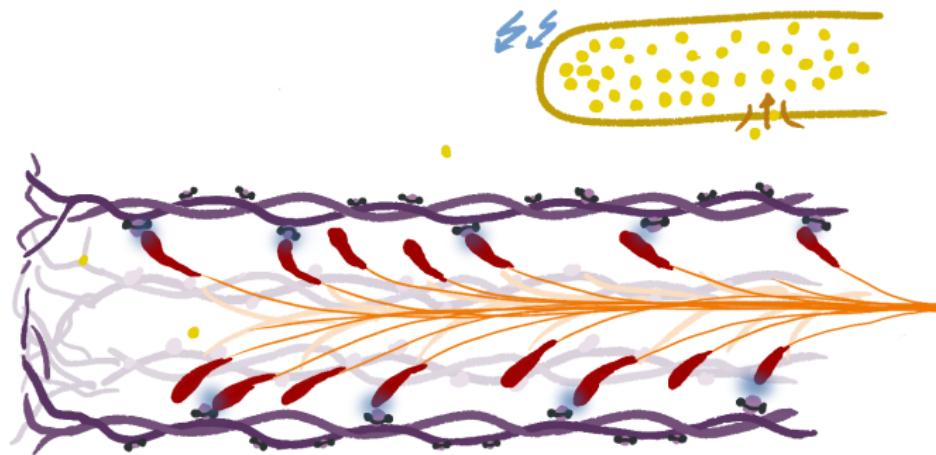
$$\dot{\ell}_{\text{sc}} = \dot{q}_i.$$

Wie entstehen Querbrücken?



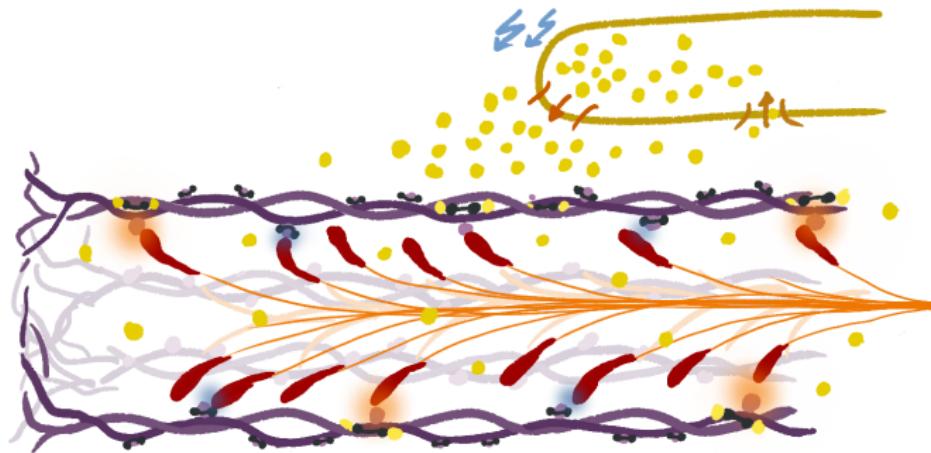
0. Blockierte Bindestellen.

Wie entstehen Querbrücken?



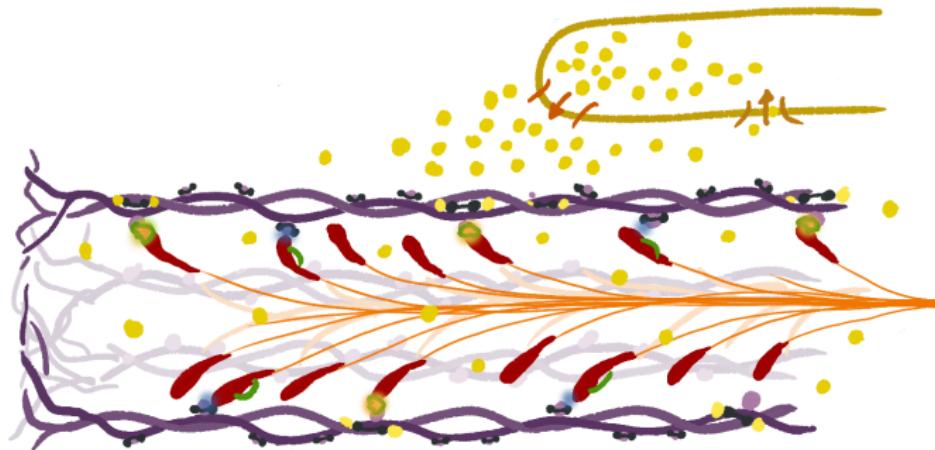
1. Elektrisches Signal (Primärsignal).

Wie entstehen Querbrücken?



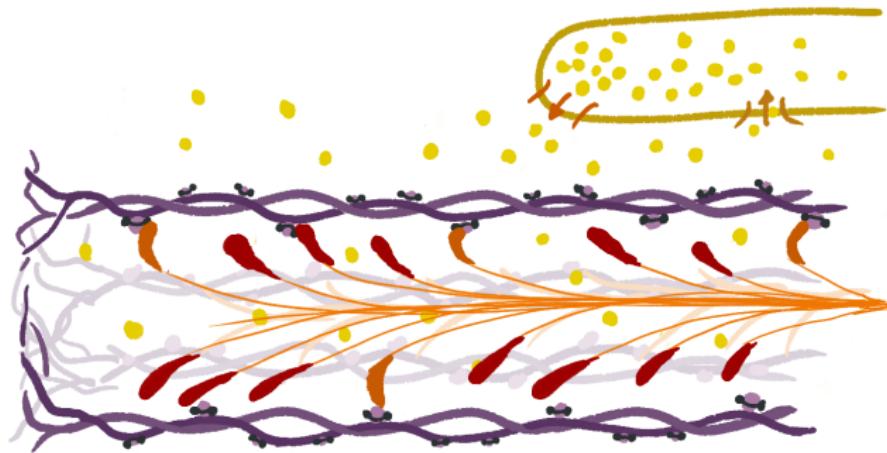
2. Calciumionen (Ca^{2+}) strömen lokal aus dem SR (Sekundärsignal).

Wie entstehen Querbrücken?



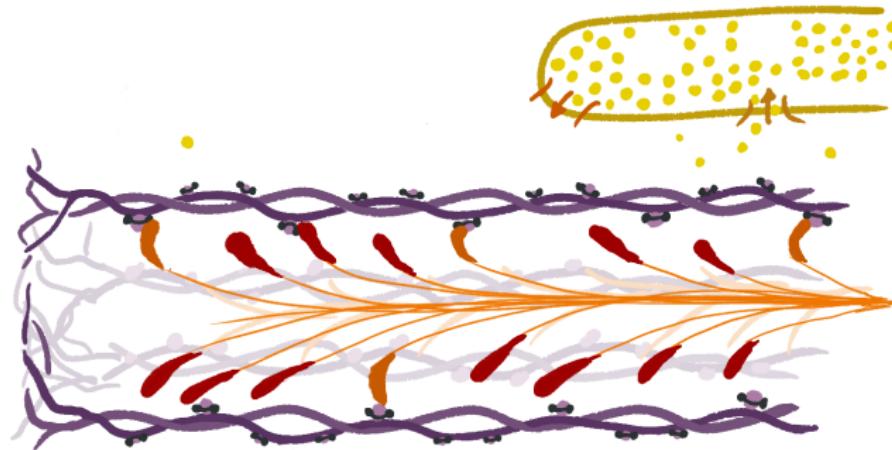
3. gespannte Querbrücken können nun entstehen.

Wie entstehen Querbrücken?



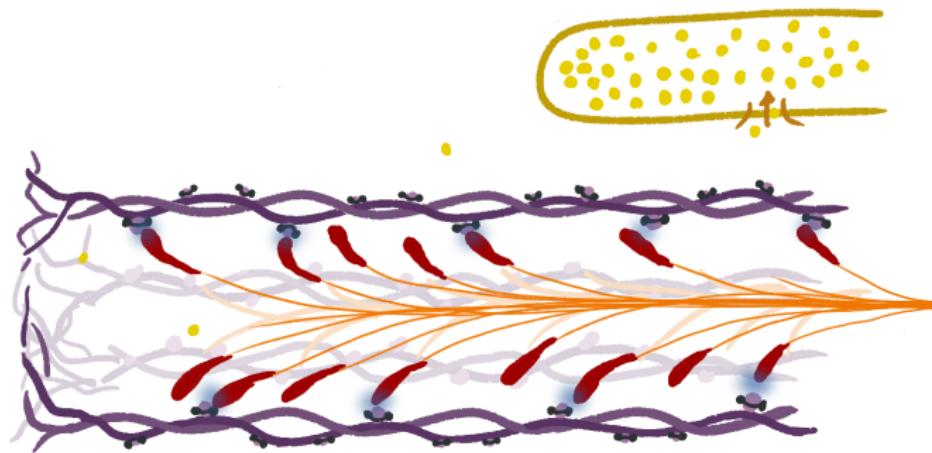
4. Querbrücken ziehen in Richtung ihrer Ruhelage.

Wie entstehen Querbrücken?



5. Ca^{2+} werden **unmittelbar** zurück ins SR bepumpt.

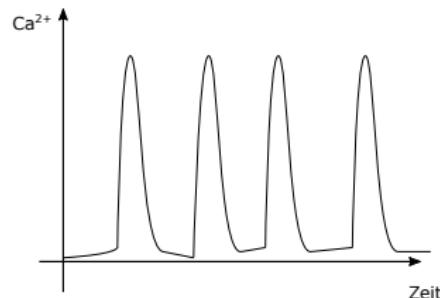
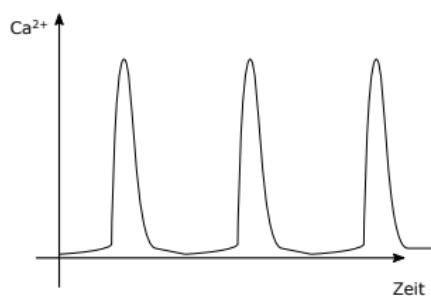
Wie entstehen Querbrücken?



0. ...und alles beginnt von Vorn.

Hohe Ca²⁺-Frequenz = Starke Kontraktion

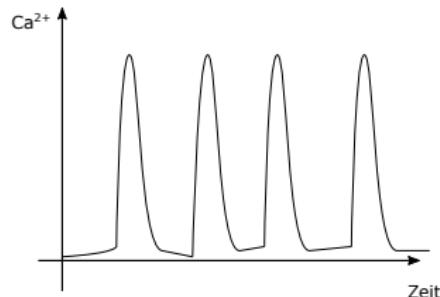
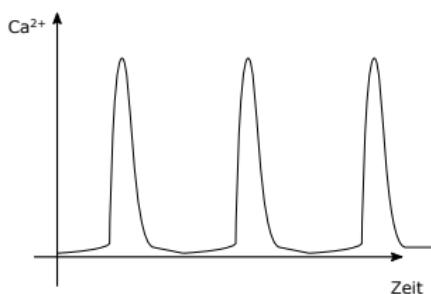
Da Ca²⁺ nur sehr kurz im Zellplasma bleibt, wird durch die Frequenz (ca. 5-60Hz) von Ca²⁺ gesteuert.



(Die maximale Konzentration ist kein wichtiger Kontrollparameter.)

Hohe Ca²⁺-Frequenz = Starke Kontraktion

Da Ca²⁺ nur sehr kurz im Zellplasma bleibt, wird durch die Frequenz (ca. 5-60Hz) von Ca²⁺ gesteuert.



(Die maximale Konzentration ist kein wichtiger Kontrollparameter.)

Vergleich zur Dynamik im Herz- und glatten Muskeln.

Die *örtliche* Dynamik von Ca²⁺ (Wellen, etc.) spielt eine wichtige Rolle in der Kontraktion von Herzmuskeln und glatter Muskulatur.

Skelettmuskeln: *örtliche* Dynamik von Ca²⁺ quasi nur in Faserrichtung.

⇒ *örtliche* Dynamik wird daher meist ignoriert.

Vergleich zur Dynamik im Herz- und glatten Muskeln.

Die *örtliche* Dynamik von Ca²⁺ (Wellen, etc.) spielt eine wichtige Rolle in der Kontraktion von Herzmuskeln und glatter Muskulatur.

Skelettmuskeln: *örtliche* Dynamik von Ca²⁺ quasi nur in Faserrichtung.

⇒ *örtliche* Dynamik wird daher meist ignoriert.

Vergleich zur Dynamik im Herz- und glatten Muskeln.

Die *örtliche* Dynamik von Ca²⁺ (Wellen, etc.) spielt eine wichtige Rolle in der Kontraktion von Herzmuskeln und glatter Muskulatur.

Skelettmuskeln: *örtliche* Dynamik von Ca²⁺ quasi nur in Faserrichtung.

⇒ *örtliche* Dynamik wird daher meist ignoriert.

Diskretes Modell – Zeitliche Mittlung

Abhängig von der Ca²⁺-Frequenz ($f_{\text{Ca}^{2+}}$), wird eine Bindewahrscheinlichkeit berechnet.

Diskretes Modell – Zeitliche Mittlung

Abhängig von der Ca²⁺-Frequenz ($f_{\text{Ca}^{2+}}$), wird eine Bindewahrscheinlichkeit berechnet.



Dies entspricht einer *zeitlichen* Mittlung

$$\overline{[\text{Ca}^{2+}]}(t) = \frac{2}{\Delta t} \int_{t-\Delta t}^{t+\Delta t} [\text{Ca}^{2+}](s) \, ds \approx C \cdot f_{\text{Ca}^{2+}}.$$

Diskretes Modell – Zeitliche Mittlung

Abhängig von der Ca²⁺-Frequenz ($f_{\text{Ca}^{2+}}$), wird eine Bindewahrscheinlichkeit berechnet.



80% der Myosinköpfe sind ungebunden! Nur die eigene Auslenkung Q_i (bzw. chemische Konfiguration) zählt.

Kinetisches Modell – Räumliche Mittlung

Mikrozuständen (Auslenkungen) benachbarter Sarkomere

$$(Q_i(X))_{i=1,\dots,N_{xb}(X)}, \quad X = \text{Ort des Sarkomeres}$$

Dieses statistische Ensemble wird durch eine Dichte $\rho(q; X)$ beschrieben, sodass gilt $Q_i \sim \rho$, bzw. exakter

$$\frac{\#\{Q_i(Y) \in [a, b] \mid Y \in B_\varepsilon(X)\}}{\text{vol}(B_\varepsilon(X))} \sim \int_a^b \rho(q, X) \, dq.$$

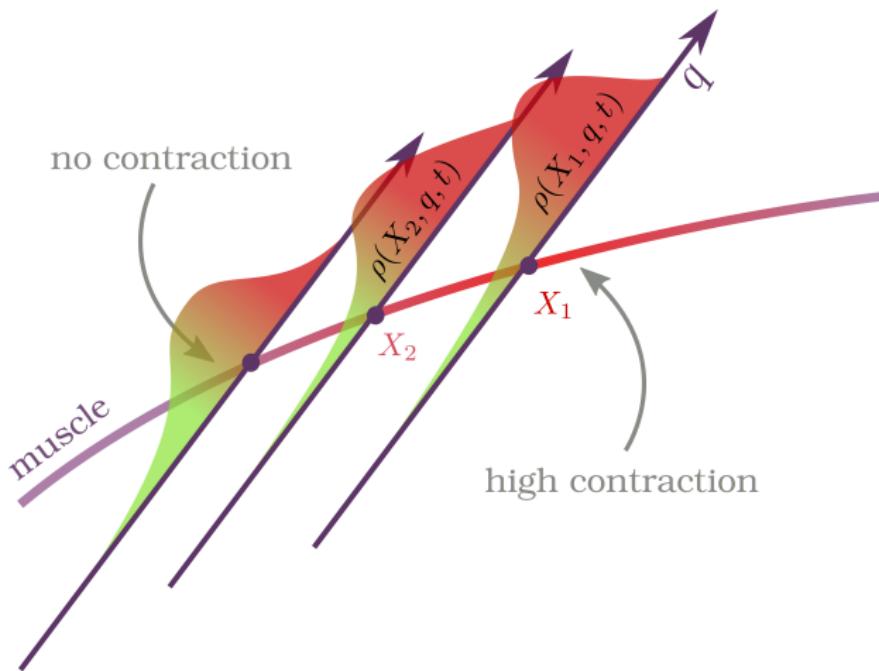
Kinetisches Modell – Räumliche Mittlung

Mikrozuständen (Auslenkungen) benachbarter Sarkomere

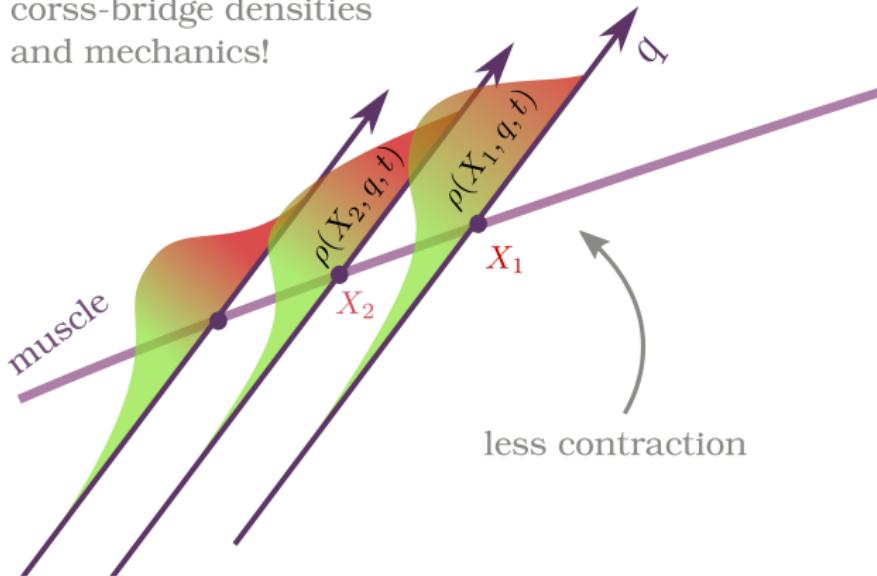
$$(Q_i(X))_{i=1,\dots,N_{xb}(X)}, \quad X = \text{Ort des Sarkomeres}$$

Dieses statistische Ensemble wird durch eine Dichte $\rho(q; X)$ beschrieben, sodass gilt $Q_i \sim \rho$, bzw. exakter

$$\frac{\#\{Q_i(Y) \in [a, b] \mid Y \in B_\varepsilon(X)\}}{\text{vol}(B_\varepsilon(X))} \sim \int_a^b \rho(q, X) \, dq.$$



coupling between
cross-bridge densities
and mechanics!



Kopplung des diskreten Systems

$$m_r \ddot{r} = F_r(r) - \sum_j \lambda_j \frac{\partial g}{\partial r}(r, Q_j),$$

$$m_{xb} \ddot{Q}_i = F_{xb}(Q_i) - \lambda_i \frac{\partial g}{\partial Q_i}(r, Q_i),$$

$$g(r, Q_i) = 0 \quad (= Q_i - r + C_i).$$

Diff.-Index 3.

Elimination der Lagrange Multiplikatoren

$$\underbrace{(m_r + m_{\text{xb}} N_{\text{xb}})}_{\text{mod. Masse}} \ddot{r} = F_r(r) - \underbrace{\sum_j \kappa Q_j}_{\text{Kontraktionskraft}},$$
$$\dot{Q}_j = \dot{r}.$$

Dieses System ist analytisch zugänglich. Diff.-Index 2.

Aber: Auf- und Abbau von Querbrücken kompliziert, da sprunghaft die Dimension des Systems geändert wird.

Elimination der Lagrange Multiplikatoren

$$\underbrace{(m_r + m_{\text{xb}} N_{\text{xb}})}_{\text{mod. Masse}} \ddot{r} = F_r(r) - \underbrace{\sum_j \kappa Q_j}_{\text{Kontraktionskraft}},$$
$$\dot{Q}_j = \dot{r}.$$

Dieses System ist analytisch zugänglich. Diff.-Index 2.

Aber: Auf- und Abbau von Querbrücken kompliziert, da sprunghaft die Dimension des Systems geändert wird.

Kopplung des kinetischen Systems

$$\underbrace{(m_r + m_{xb} N_{xb})}_{\text{mod. Masse}} \ddot{r} = F_r(r) - \underbrace{\sum_j \kappa Q_j}_{\text{Kontraktionskraft}},$$
$$\dot{Q}_j = \dot{r}$$

Kopplung des kinetischen Systems

$$\underbrace{\left(m_r + \int m_{xb} \rho(q; t) dq \right) \ddot{r}}_{\text{mod. Masse}} = F_r(r) - \underbrace{\sum_j \kappa Q_j}_{\text{Kontraktionskraft}},$$
$$\dot{Q}_j = \dot{r}$$

Kopplung des kinetischen Systems

$$\underbrace{\left(m_r + \int m_{\text{xb}} \rho(q; t) dq \right) \ddot{r}}_{\text{mod. Masse}} = F_r(r) - \underbrace{\int \kappa q \rho(q, t) dq}_{\text{Kontraktionskraft}},$$
$$\dot{Q}_j = \dot{r}$$

Kopplung des kinetischen Systems

$$\underbrace{(m_r + \int m_{\text{xb}} \rho(q; t) dq)}_{\text{mod. Masse}} \ddot{r} = F_r(r) - \underbrace{\int \kappa q \rho(q, t) dq}_{\text{Kontraktionskraft}},$$
$$\frac{\partial \rho}{\partial t} - \dot{r} \frac{\partial \rho}{\partial q} = 0.$$

Ist dieses System symplektisch?

Kopplung des kinetischen Systems

$$\underbrace{(m_r + \int m_{\text{xb}} \rho(q; t) dq) \ddot{r}}_{\text{mod. Masse}} = F_r(r) - \underbrace{\int \kappa q \rho(q, t) dq}_{\text{Kontraktionskraft}},$$
$$\frac{\partial \rho}{\partial t} - \dot{r} \frac{\partial \rho}{\partial q} = f(q, \overline{[Ca^{2+}]}) (1 - \rho) - g(q, \overline{[Ca^{2+}]}) \rho.$$

Auf- und Abbau von Querbrücken ist hier einfach zu formulieren.

Warum denn so klein?

Sei s die Größe der Querbrücken.

$$m_{\text{xb}} \approx s^3, \quad \kappa \approx E \frac{A_{\text{xb}}}{L_{\text{xb}}} \approx s^1.$$

Kleine Querbrücken führen zu geringerer zusätzlichen Trägheit und weniger Rückkopplung.

Die Trägheit der Querbrücken ist vernachlässigbar, einzig die statistischen Verteilungen sind makroskopisch sichtbar.

Warum denn so klein?

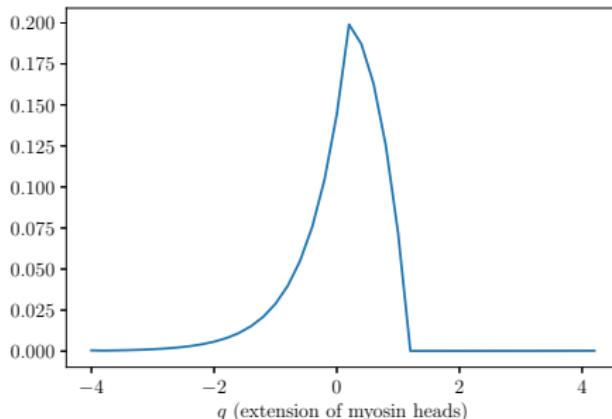
Sei s die Größe der Querbrücken.

$$m_{\text{xb}} \approx s^3, \quad \kappa \approx E \frac{A_{\text{xb}}}{L_{\text{xb}}} \approx s^1.$$

Kleine Querbrücken führen zu geringerer zusätzlichen Trägheit und weniger Rückkopplung.

Die Trägheit der Querbrücken ist vernachlässigbar, einzig die statistischen Verteilungen sind makroskopisch sichtbar.

Die Annahme $\frac{\partial \rho}{\partial t} = 0$ führt zu berechenbaren, **quasi-statischen** Verteilungen der Querbrücken

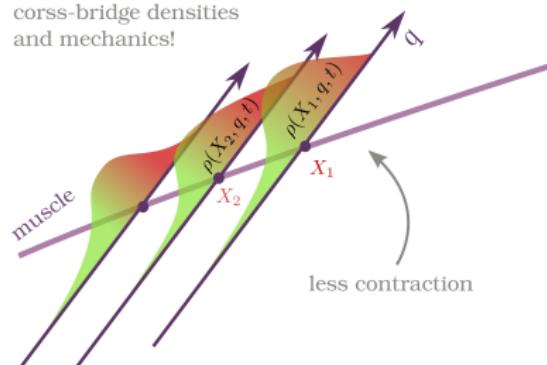


Somit können Geschwindigkeits-Kraft Beziehungen für Hill-Modelle berechnet werden!

...trügerische Ruhe

Quasi-statisch \neq Statisch

coupling between
 cross-bridge densities
 and mechanics!



...Ruhe aus mechanischer, statistischer und makroskopischer Sicht – aber dennoch unentwegte periodische Arbeit im Mikroskopischen.

Einleitung
ooo

Grundlagen
ooooo

Ca²⁺
ooo

Statistische Aspekte
ooo

Kopplung
ooo

Fazit
ooo●

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.