

(3) Trabekelstruktur

Strukturbestimmung: (Mikro-) **Tomographie**

Mechanik: Rechnungen / Modellierung mit **finiten Elementen**

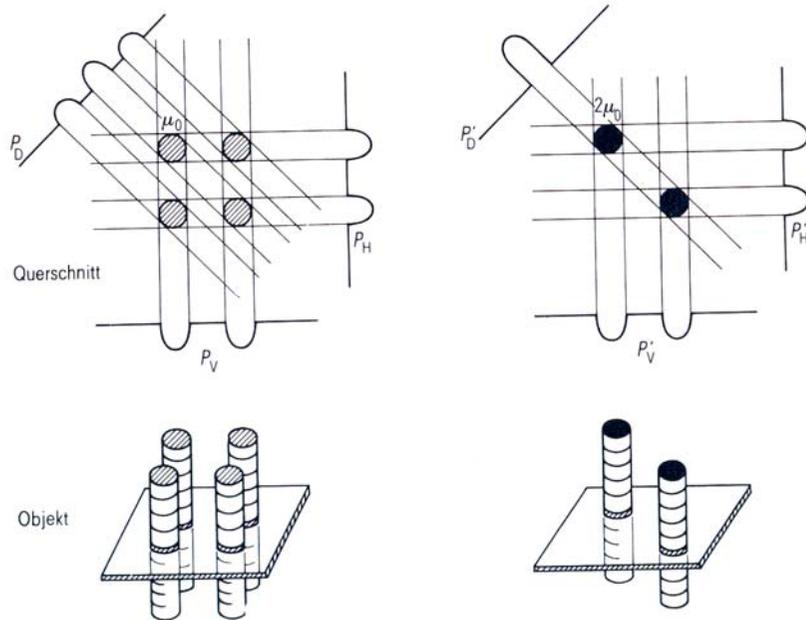
⇒ Hauptergebnis: Verteilung von Kompression auf Kompression und Dehnung!

M5: Tomographie

Prinzip:

Absorptionsaufnahmen unter verschiedenen Winkel, daraus Rekonstruktion

Mehrdeutigkeit:



Iterative Bildrekonstruktion:

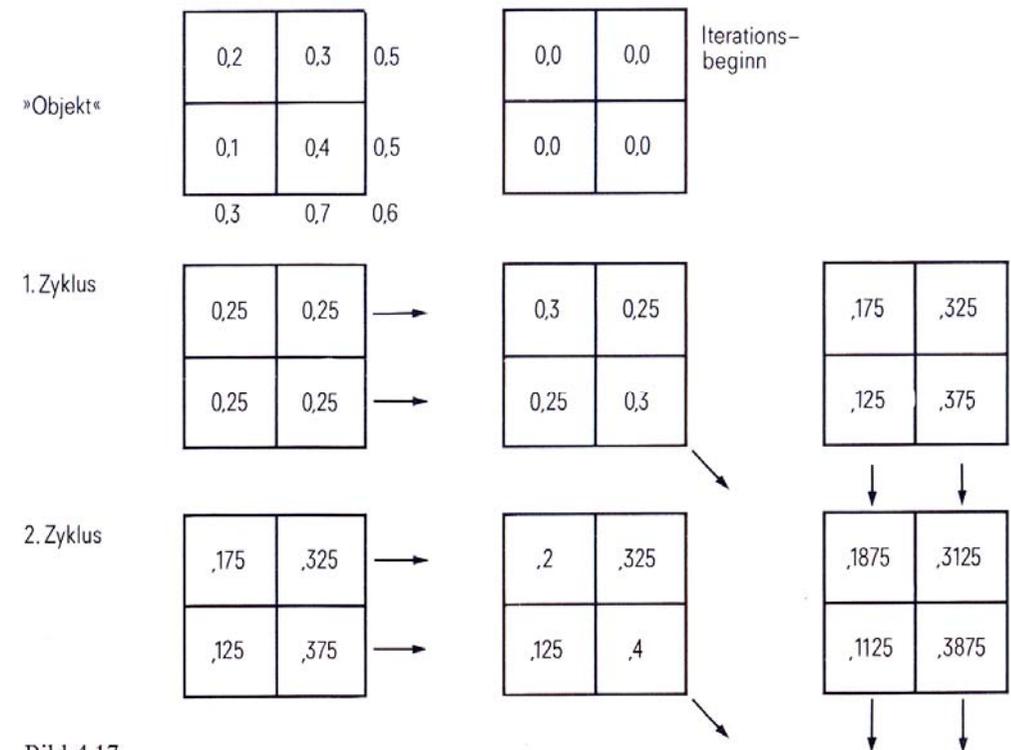


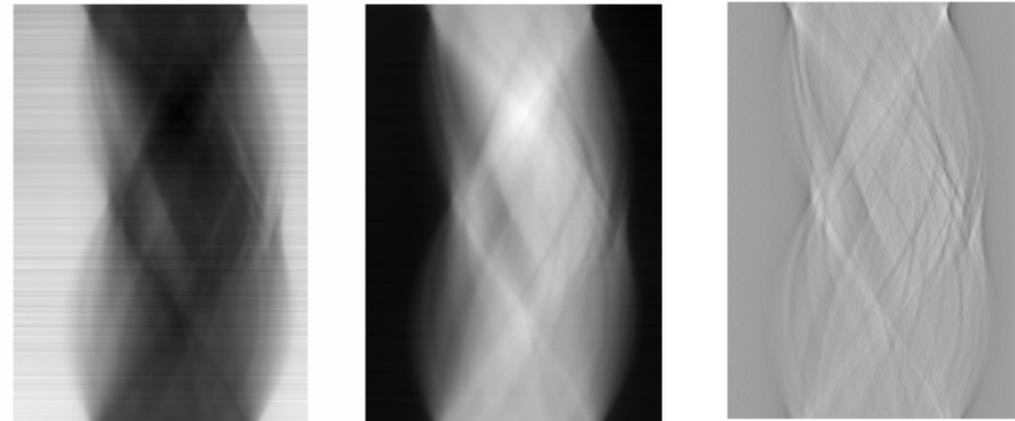
Bild 4.17

Iterative Bildrekonstruktion anhand eines einfachen Beispiels



Sinogramm: jeweils eine Zeile

↑ Winkel

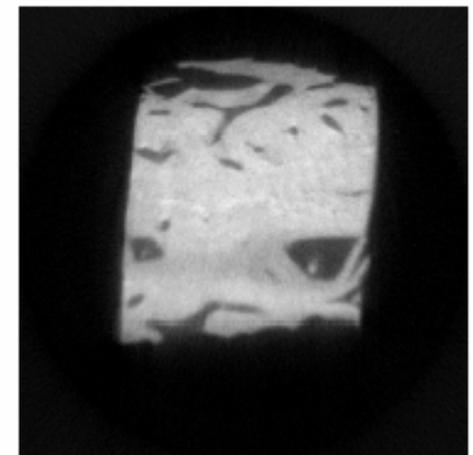


Bilder (original, korrigiert)

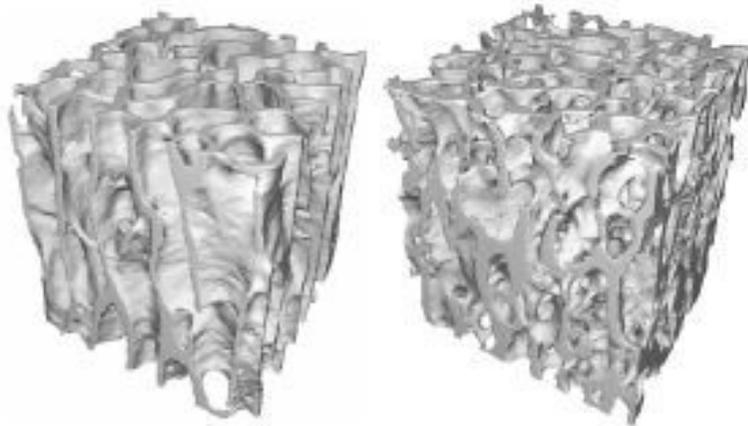
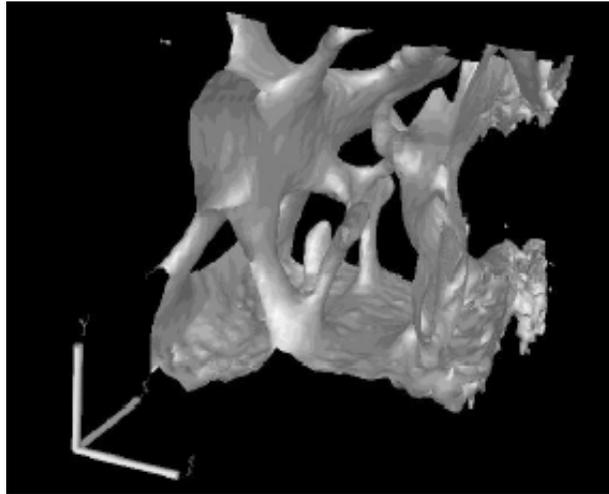


(bei einem Winkel)

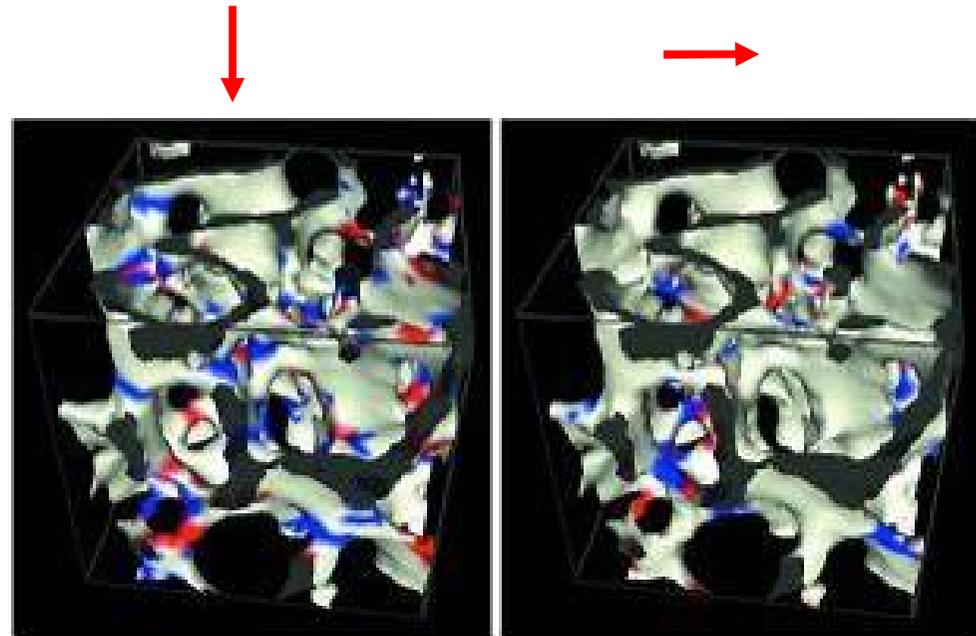
Rekonstruktion



3D-Struktur



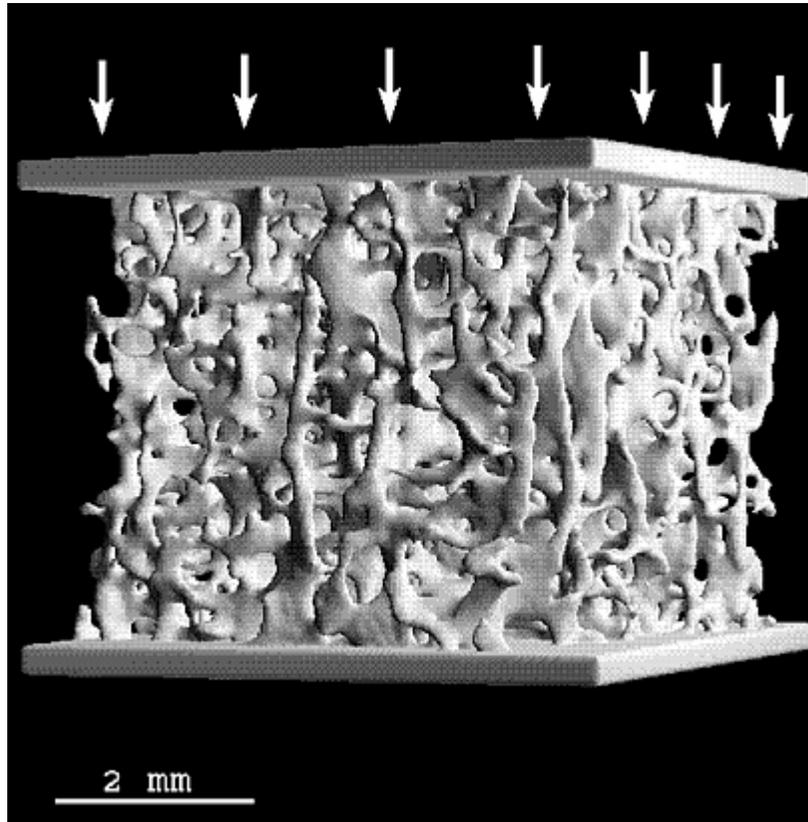
Knochen unter **Kompression**



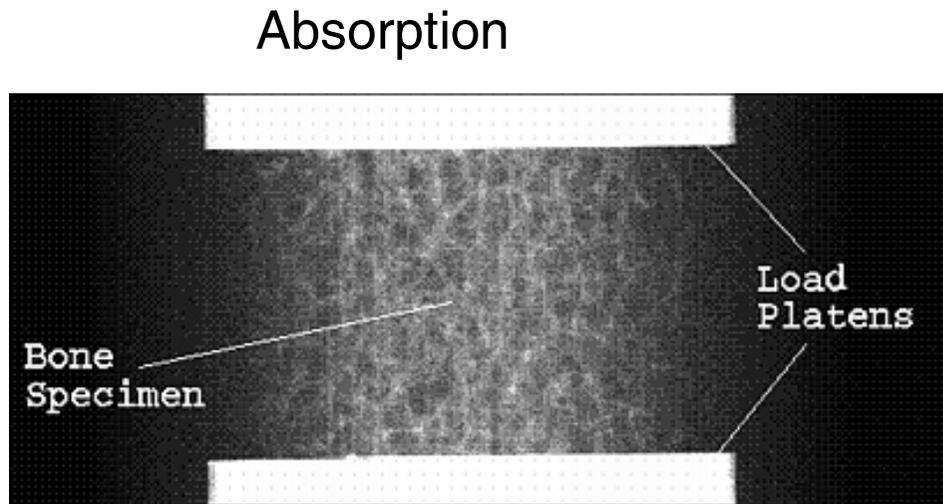
Kompression

Dehnung 50% / 67 %

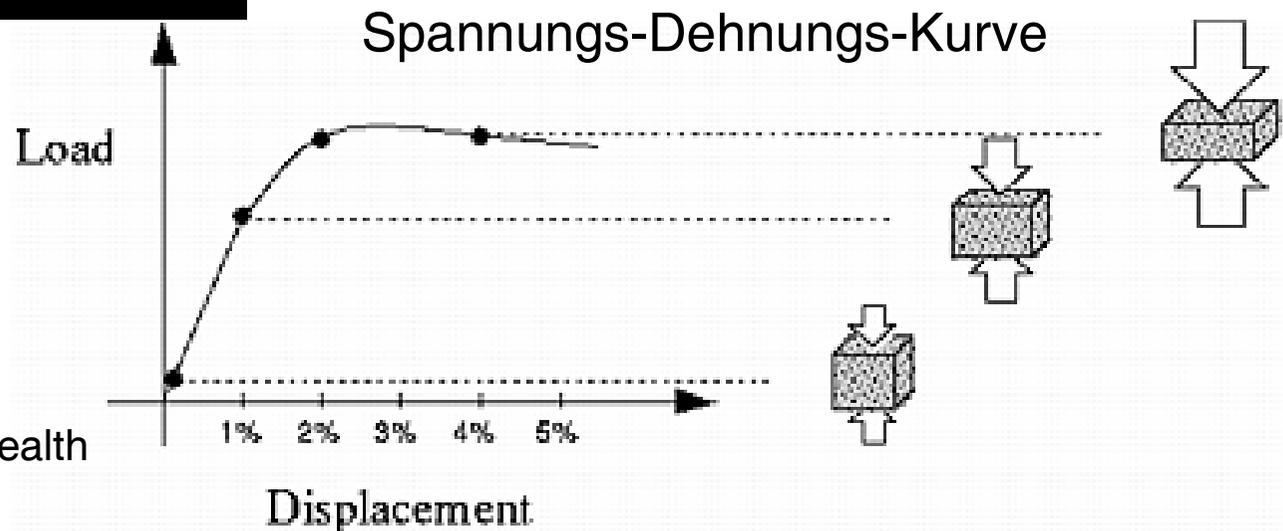
In situ Deformation von (Wal-)Knochen



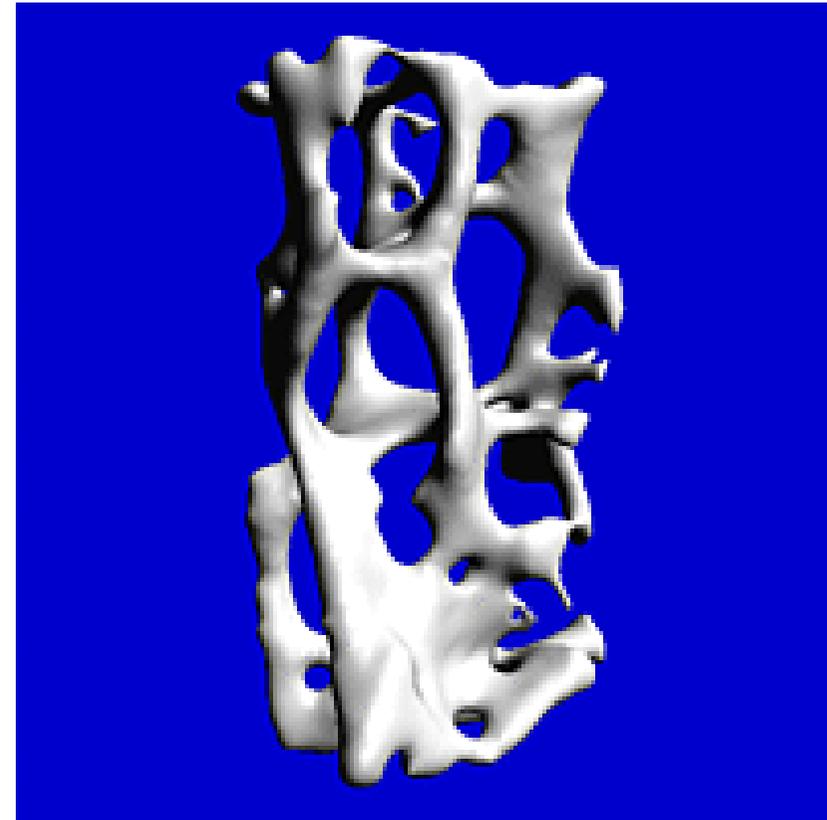
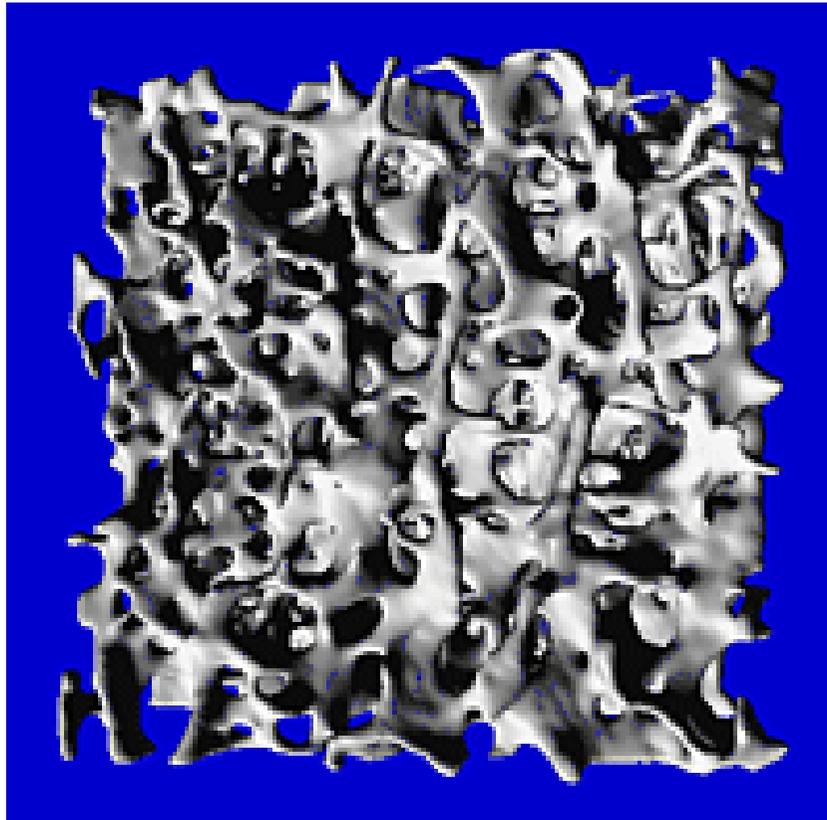
3D-Rekonstruktion



Absorption



R. Müller *et al.*, *Technology and Health Care* 6, 433-444 (1998)



Kompression von 1 %, 2 % und 4 %

lokale Information über mechanisches Versagen (Streckgrenze: 2 %)

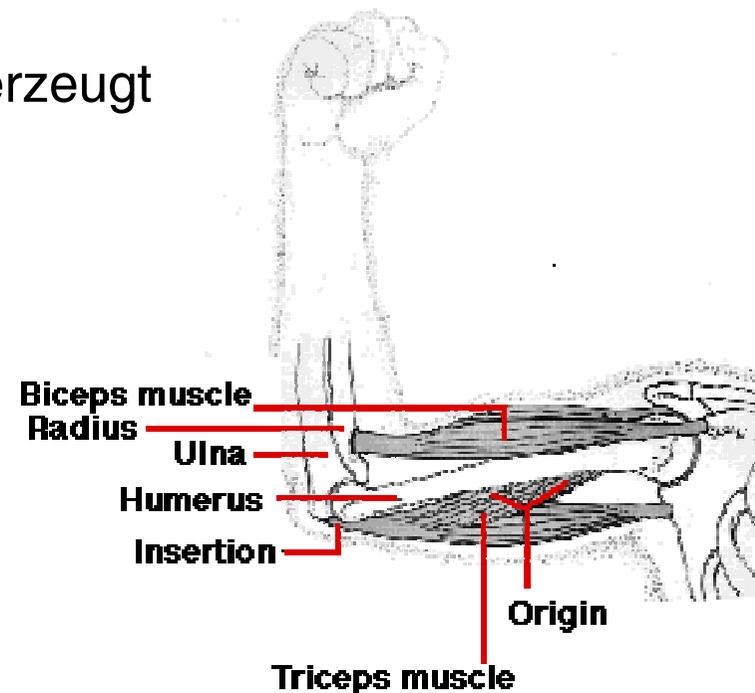
3. Aktive Biomaterialien: Muskeln als biologische Motoren

3.1 Struktur von Muskeln

drei Arten von Muskeln in Wirbeltieren:

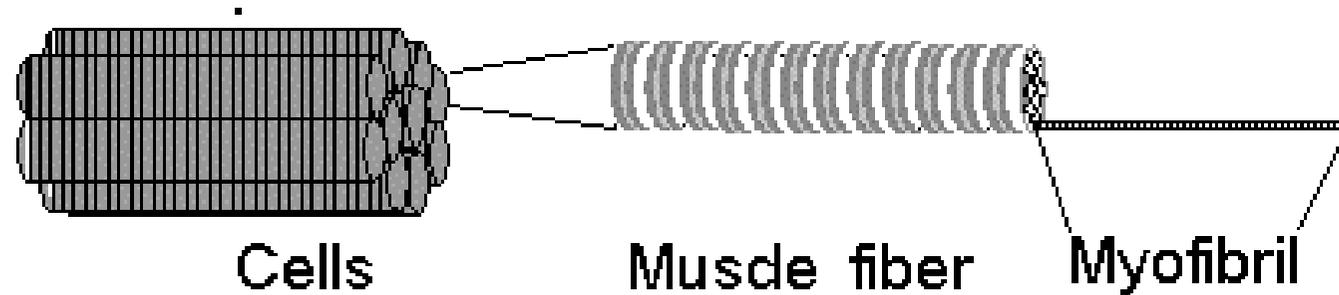
- **Herzmuskel** (autonom vom Nervensystem)
- **glatter Muskel** (unwillkürlich arbeitend, in Organen)
- **quergestreifter Muskel** (willkürlich zu bewegen)

Kraft wird nur bei Kontraktion erzeugt
⇒ Antagonisten



Muskelfasern:

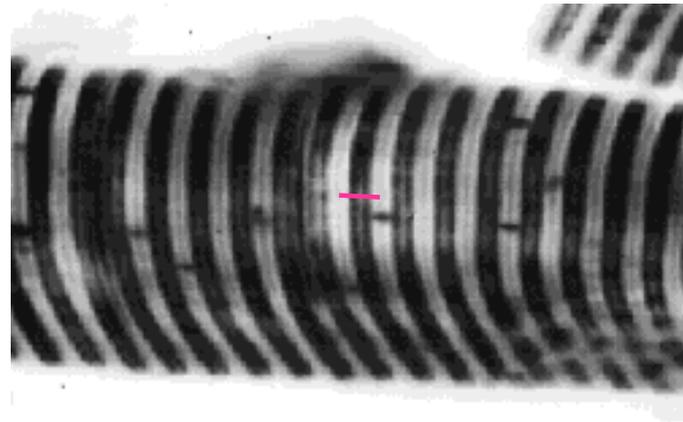
- Länge 3 cm (30 cm bis 1 mm; gesamte Muskellänge!)
- Durchmesser 10-100 μm



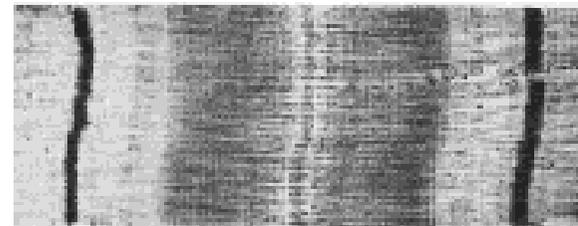
Myofibrillen (1 bis 2 μm Durchmesser);
viele Zellkerne (Fusion von Zellen)

im Mikroskop: **Streifenstruktur** (\Rightarrow Name!)

Unterstruktur: **Sarkomer** (2.5 μm lang)



Sarkomer



EM-Bild (H. E. Huxley)

Z-Linie



H-Zone

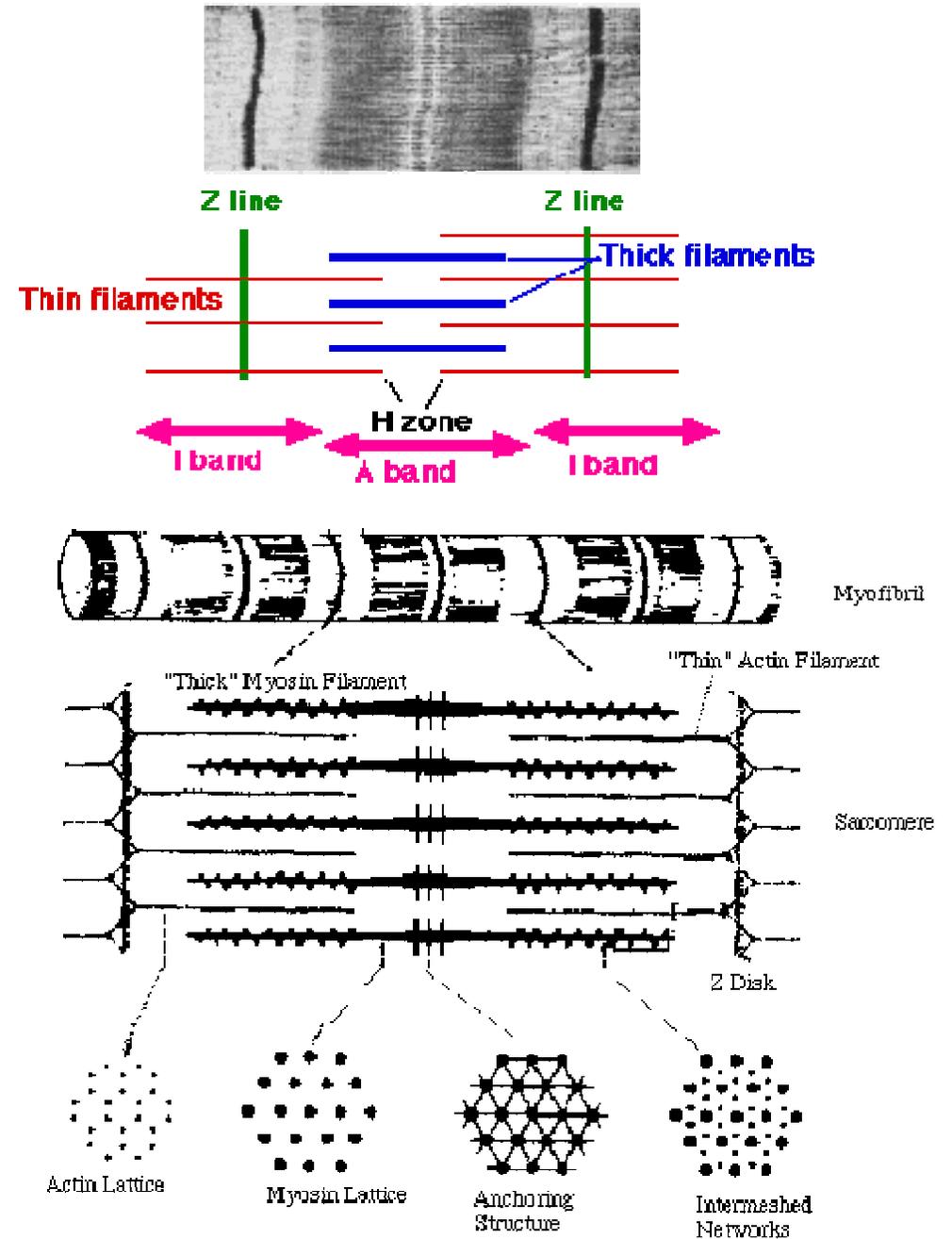


I-Band

A-Band

Molekulare Struktur

dicke Filamente = **Myosin**
 dünne Filamente = **Actin**



lateral: regelmäßige
 hexagonale Struktur

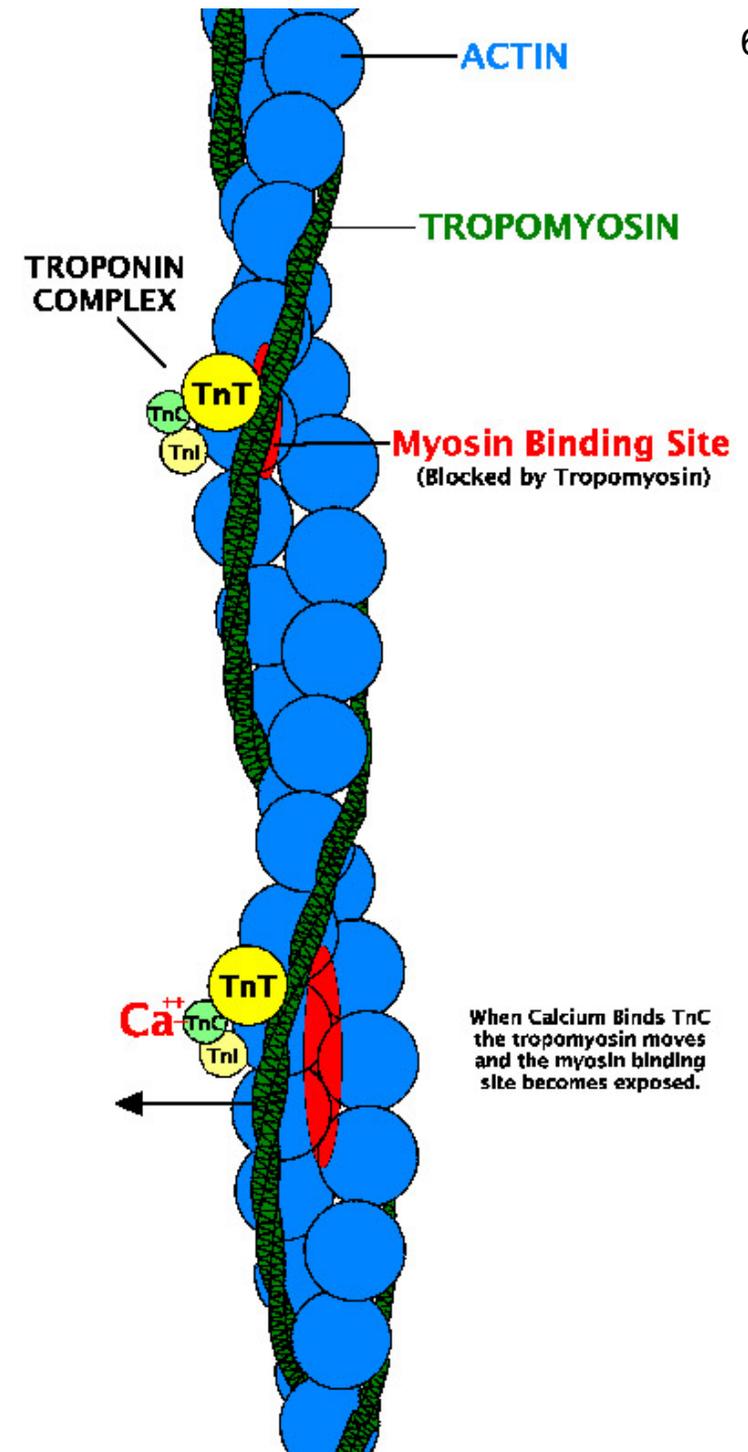
Actin (dünnes Filament)

globulares Protein, 46 kDa (Actin G)

Zusammenlagerung zu Doppel-Helix,
14 MDa (Actin F)

Durchmesser 7 – 8 nm

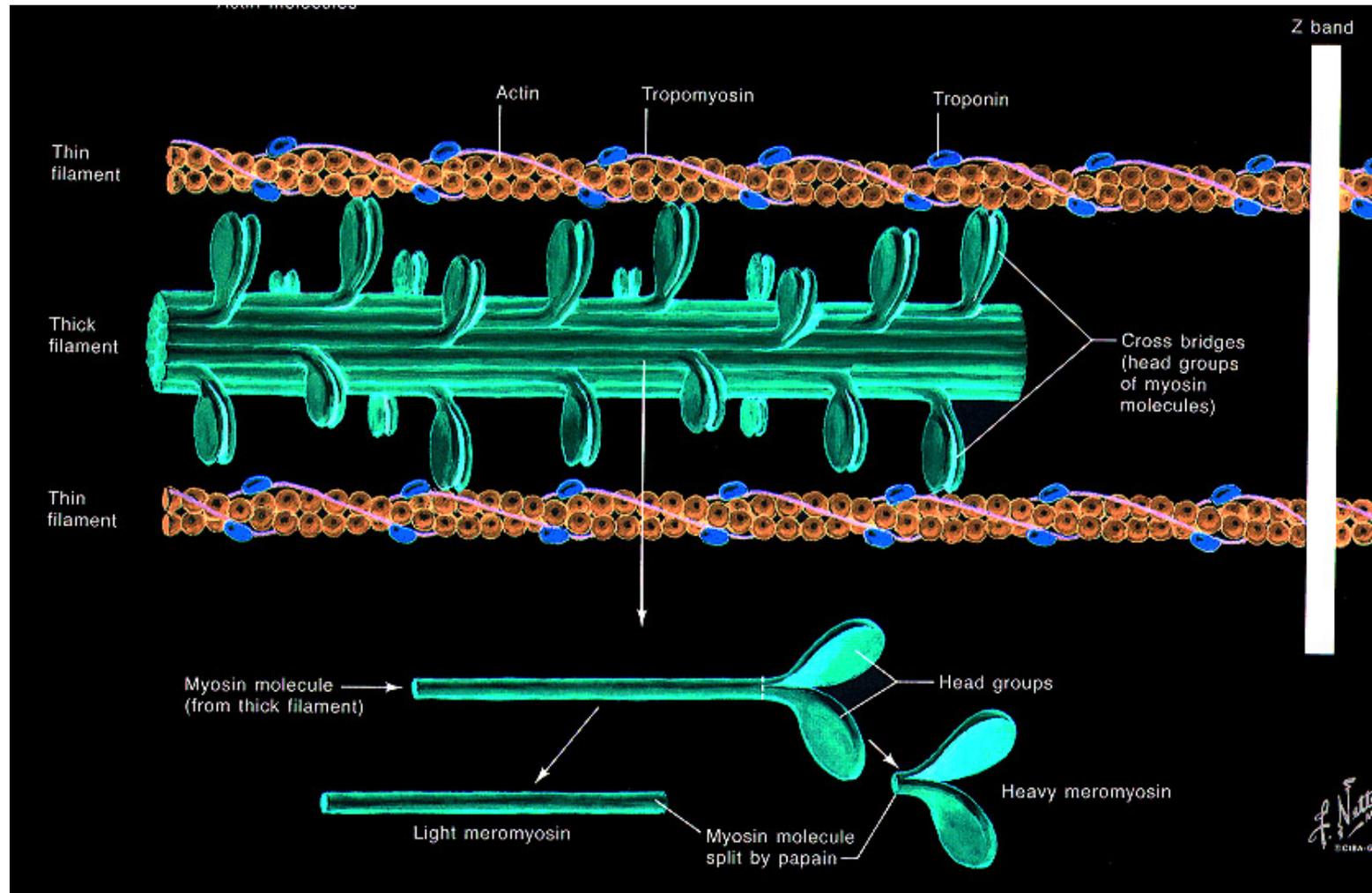
2. Kette aus Tropomyosin: blockiert
Stellen, an denen Myosin (\Rightarrow) binden
kann



Myosin (dickes Filament)

Protein, 520 kDa, aus Kette (150 nm lang) und Kopf (13 nm)

Bündel formen Filament

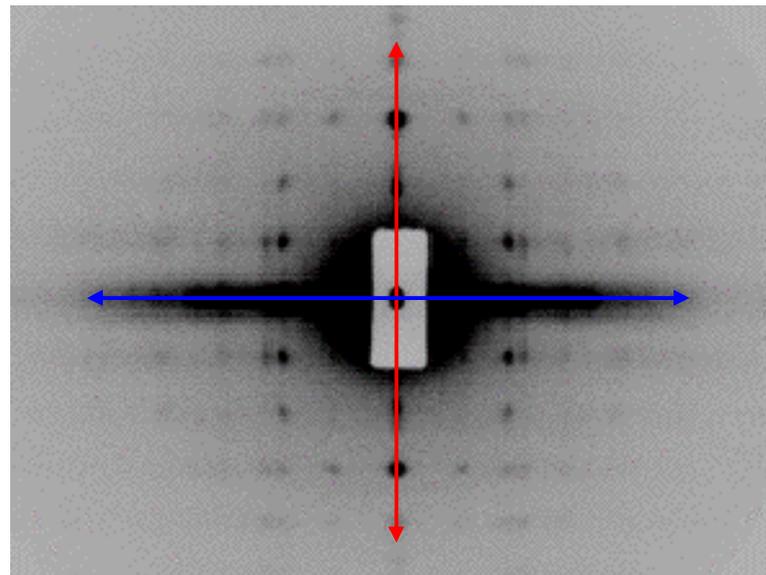


Strukturuntersuchungen mit Röntgenstreuungsmethoden

typische Abstände mesoskopisch (10 ... 100 nm) \Rightarrow **Kleinwinkelstreuung**

regelmäßige Anordnung \Rightarrow Bragg-Reflexe bei kleinen Winkeln

besonders gute dreidimensionale Ordnung in z. B. Knochenfischmuskeln
 \Rightarrow scharfe Reflexe auf **Meridian** (Ordnung entlang Filamenten)
und **Äquator** (laterale Ordnung, hexagonales Gitter)

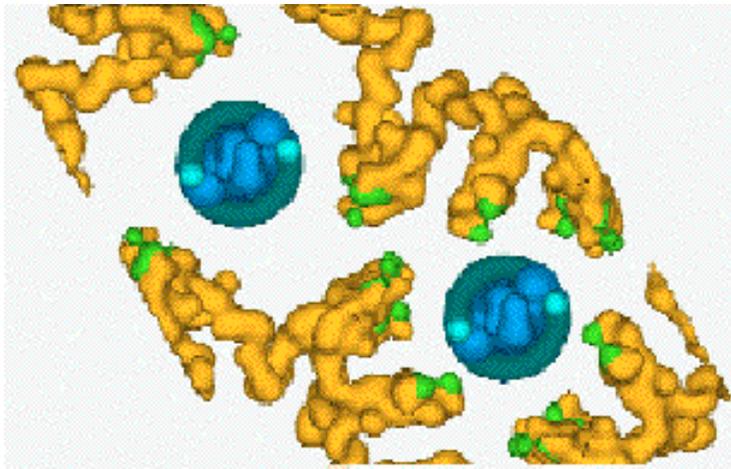


aus Intensitäten Strukturmodell mit
moderater Auflösung

einfaches Modell des **Myosin-
Kopfes**, der an Actin binden kann

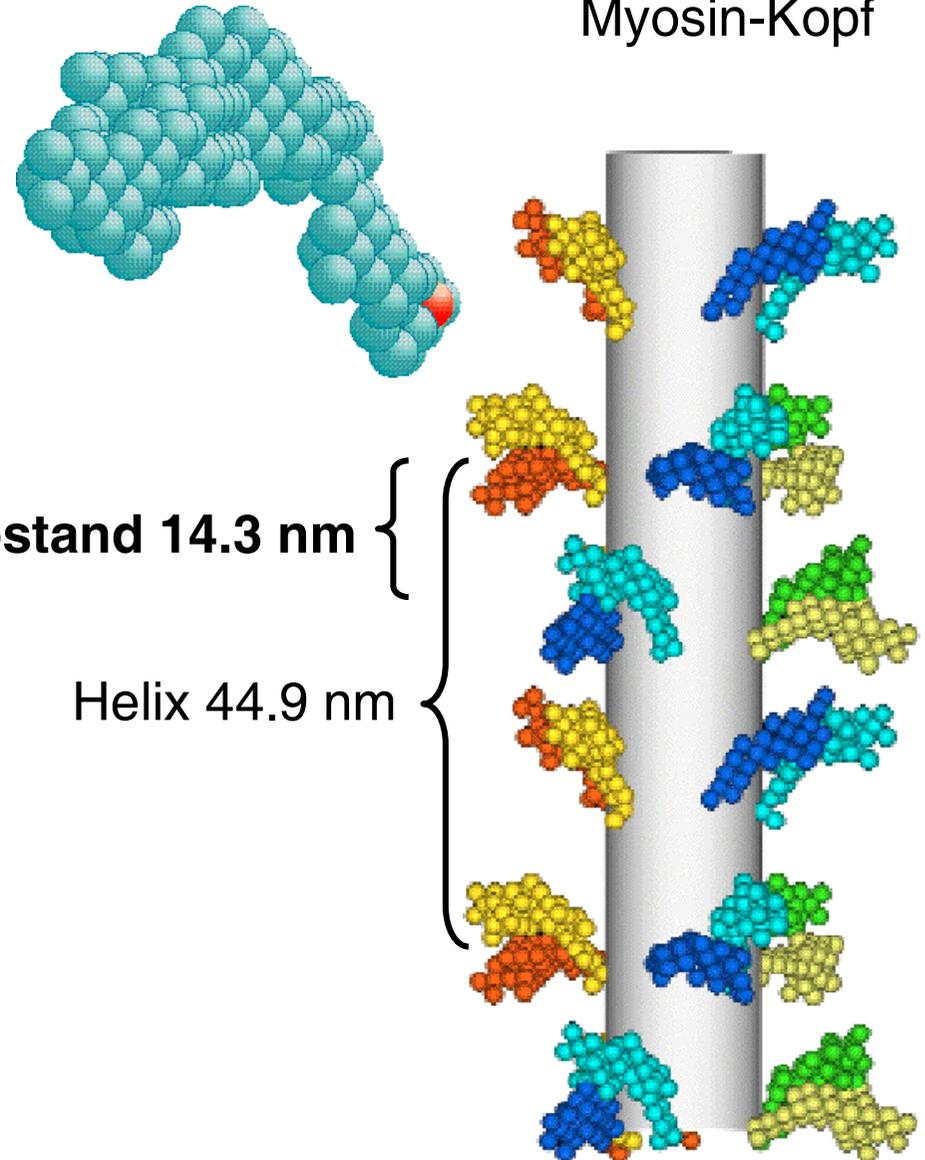
selbe Auflösung für alle Moleküle in
der (großen!) Einheitszelle

Einheitszelle



47 nm

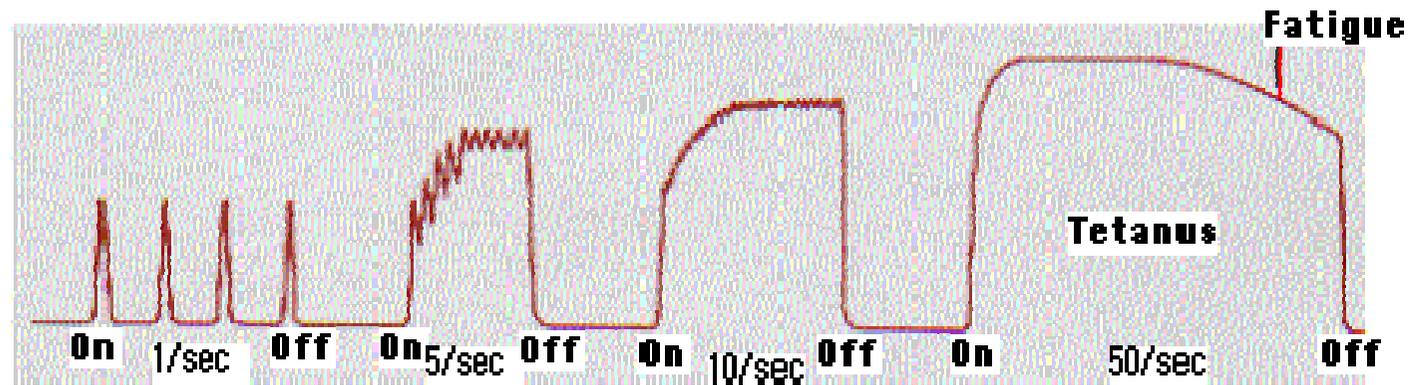
59 Kugeln mit 0.715 nm Radius:
Myosin-Kopf

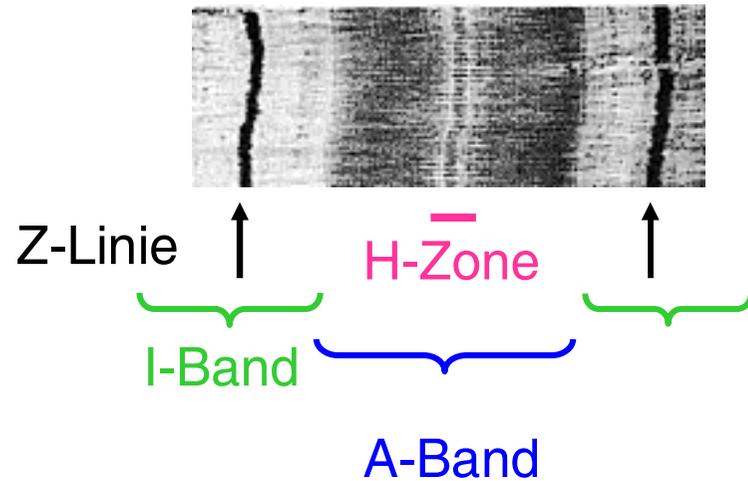


3.2 Mechanismus der Kontraktion

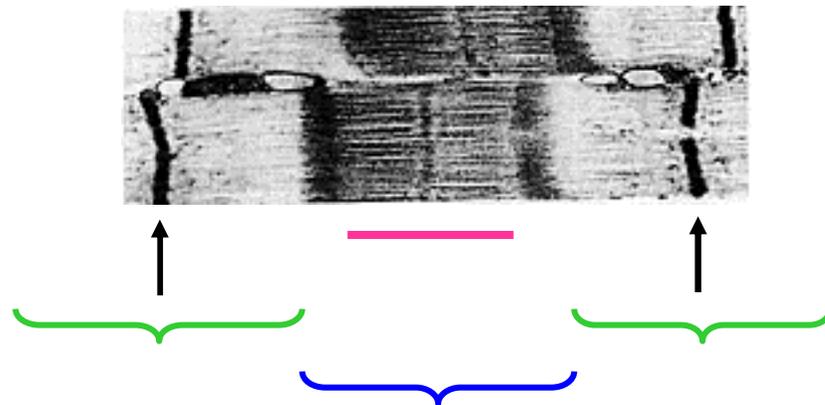
Kontraktion bei ausreichender elektrischer Erregungsfrequenz

Dauerkontraktion durch lange Anregung: Tetanus





ruhender Muskel



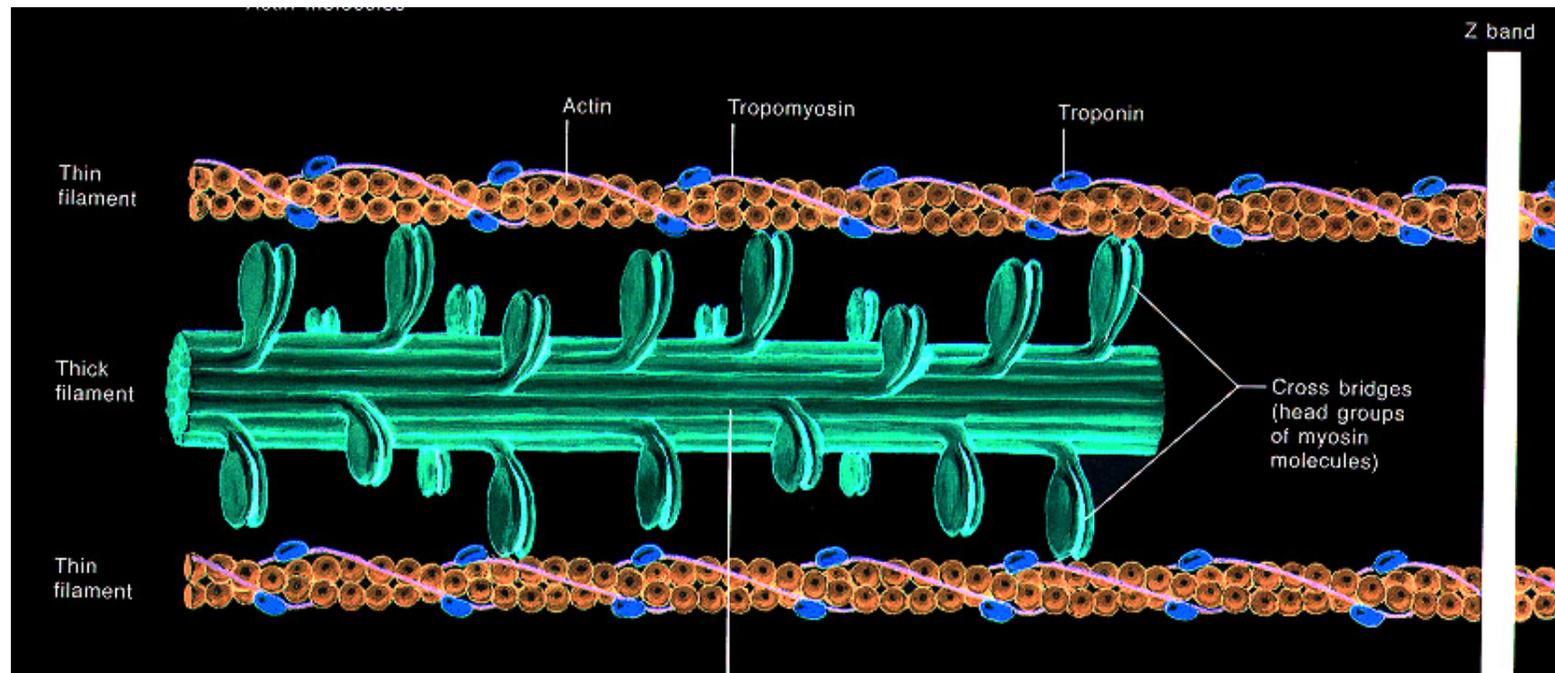
(durch äußere Einwirkung) gestreckter Muskel

- Z-Linien weiter auseinander
- **breitere H-Zone**
- **breiteres I-Band**
- **A-Band bleibt unverändert!**

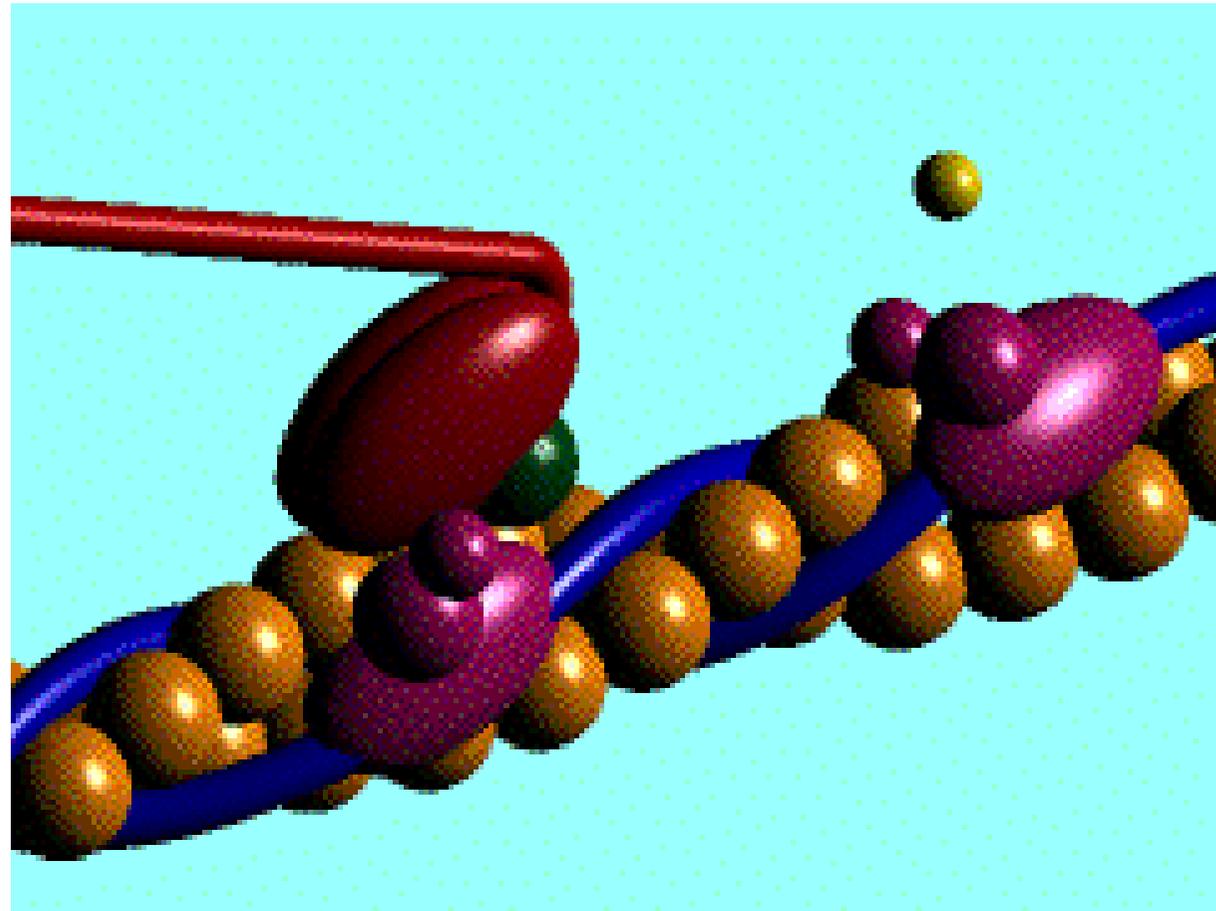
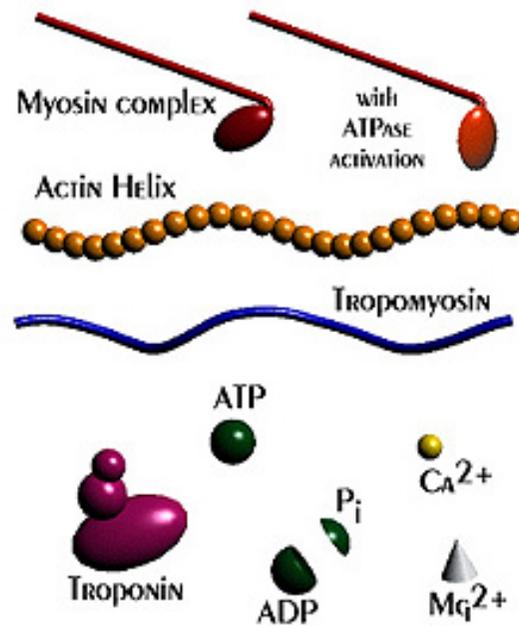
⇒ Verschiebung der Filamente gegeneinander!

Molekularer Mechanismus der Kontraktion

- Ca^{2+} -Ausschüttung legt Myosin-Bindungsstellen am Actin durch Bewegung des Tropomyosins frei
- Myosin-Köpfe binden am Actin
- Konformationsänderung des Myosins, damit Bewegung des Kopfes um **5 – 10 nm** (Kraftstoß)
- Energiezufuhr (ATP): Bindung bricht auf, neues Binden etc. (1000 s^{-1} !)



Muskel bei der Arbeit:
dieser Ablauf erfolgt mit **1000 s⁻¹**

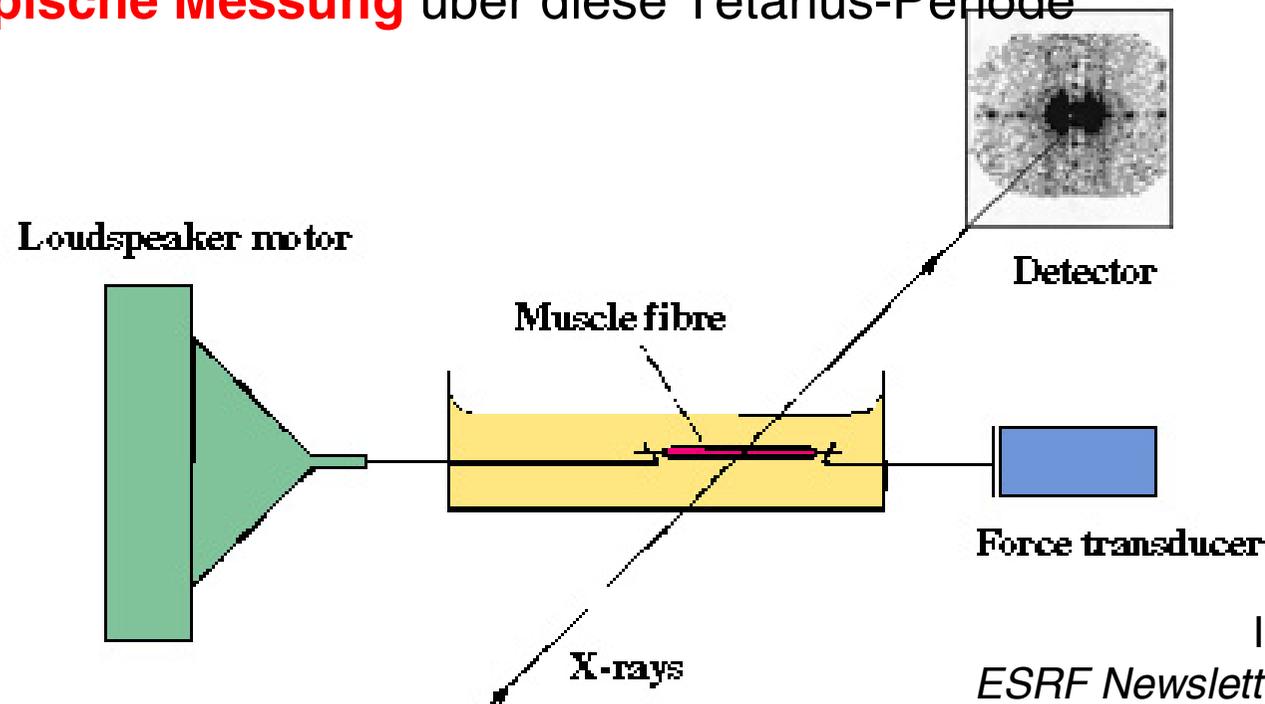


3.3 In situ Experimente mit Streumethoden

Synchrotron = hohe Intensität = hohe Zeitauflösung

- *einzelne* Muskelfaser (\varnothing 150 μm), 4 °C, 2.15 μm Sarkomerlänge
- elektrische Pulse mit 25 Hz für 550 ms \Rightarrow *Tetanus*
- nach 300 ms *Verkürzung* zugelassen (Motor, 1/3 der normalen Geschwindigkeit)
- *Kraftmessung* während des Experiments

stroboskopische Messung über diese Tetanus-Periode



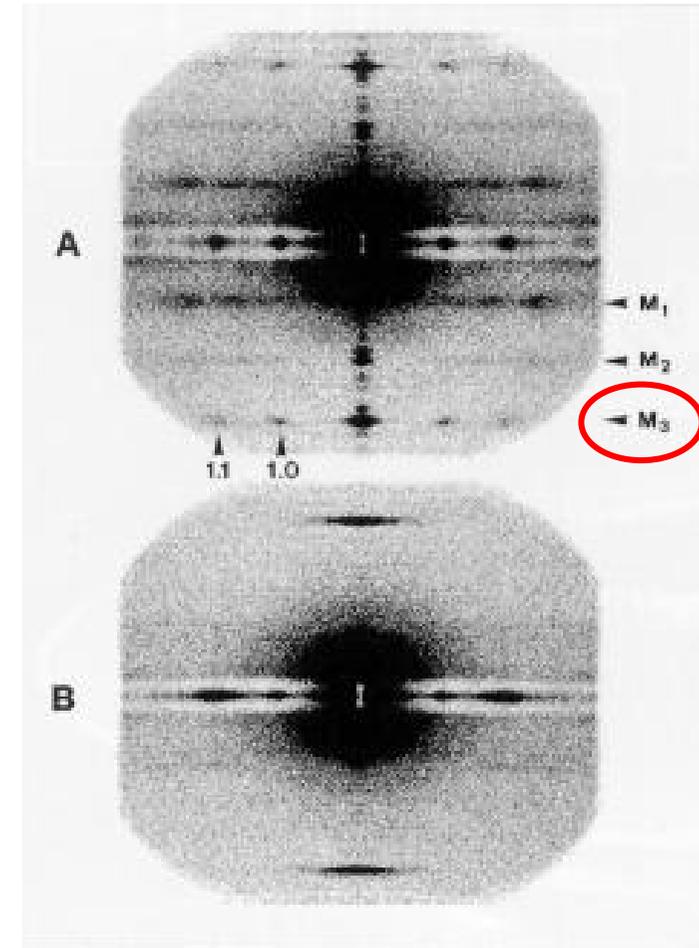
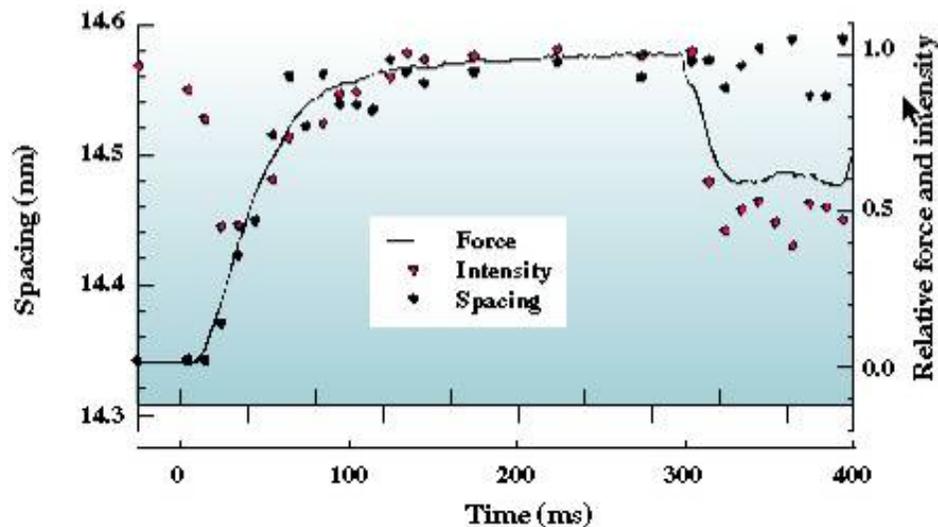
I. Dobbie *et al.*
ESRF Newsletter (Jan. 1997)

M3-Reflex entspricht 14.3 nm Abstand der Myosin-Köpfe

Änderungen im Experiment:

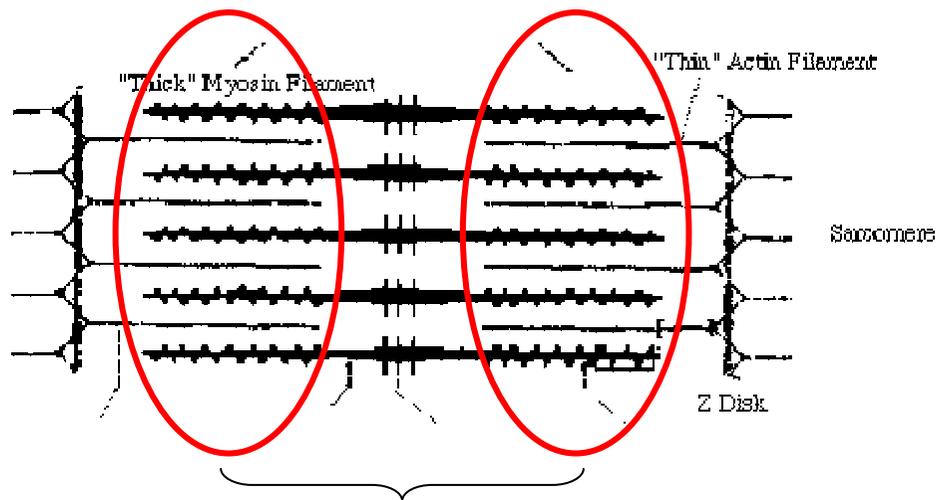
- schlechtere Orientierung (azimuthale Breiten)
- 14.34 nm \Rightarrow 14.57 nm: Änderung folgt Kraft
- Verkürzung \Rightarrow Intensitäten, nicht Reflexlage geändert

\Rightarrow wahrscheinlich **Konformationsänderung der Myosin-Köpfe**

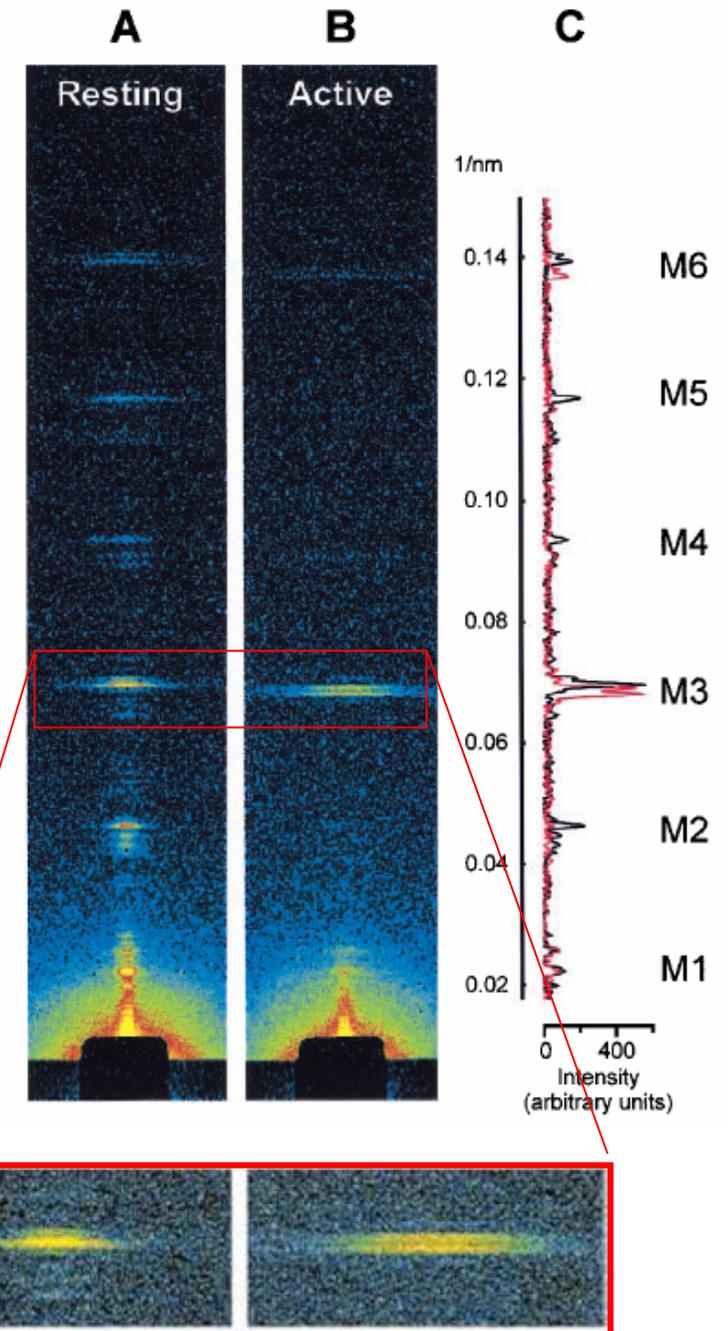


Feinstruktur der Myosinköpfe: „Röntgeninterferometrie“

Aufspaltung des M3-Reflexes ($d_{M3} = 14.573$ nm bei aktiver Kontraktion) durch **Interferenz** der Streusignale der beiden Myosin-Gitter des Sarkomers



Abstand $866.9 \text{ nm} \approx 59.5 d_{M3}$
 \Rightarrow **Minimum**



hohe Sensitivität auf kleine Abstandsänderungen:

Konformationsänderung der Myosin-Köpfe würde Schwerpunkte und damit Abstand beider Gitter verschieben

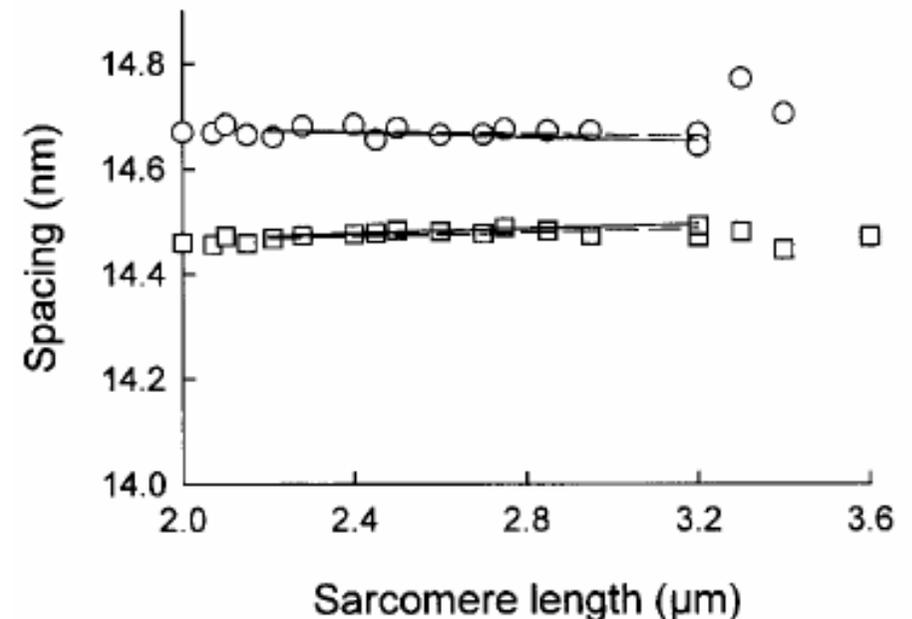
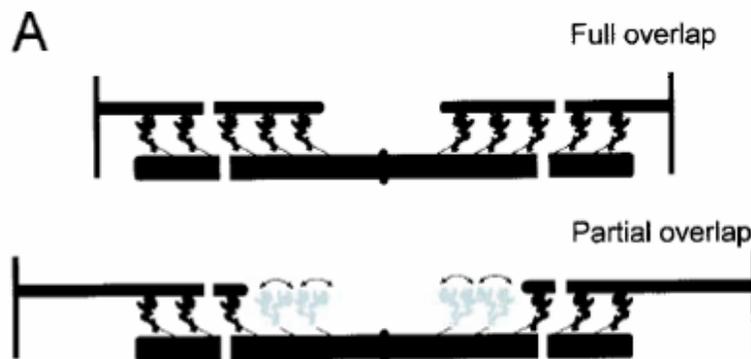
Beispiel: 0.5 nm Verschiebung \Rightarrow 30 % relative Intensitätsänderung
(Experimente hierzu stehen noch aus)

Abhängigkeit von der Sarkomerlänge:

vergrößerter Abstand der Gitter

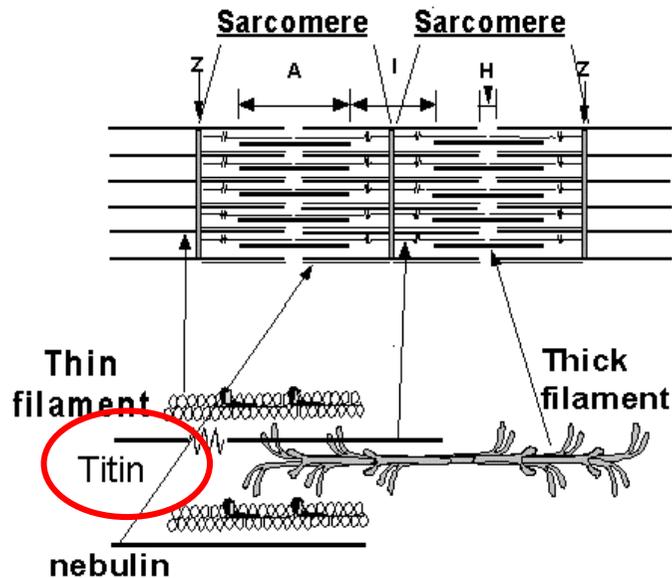
\Rightarrow

engeres Interferenzmuster



3.4 Rolle von Titin in Muskeln

vollständiges Modell...



Titin sorgt für

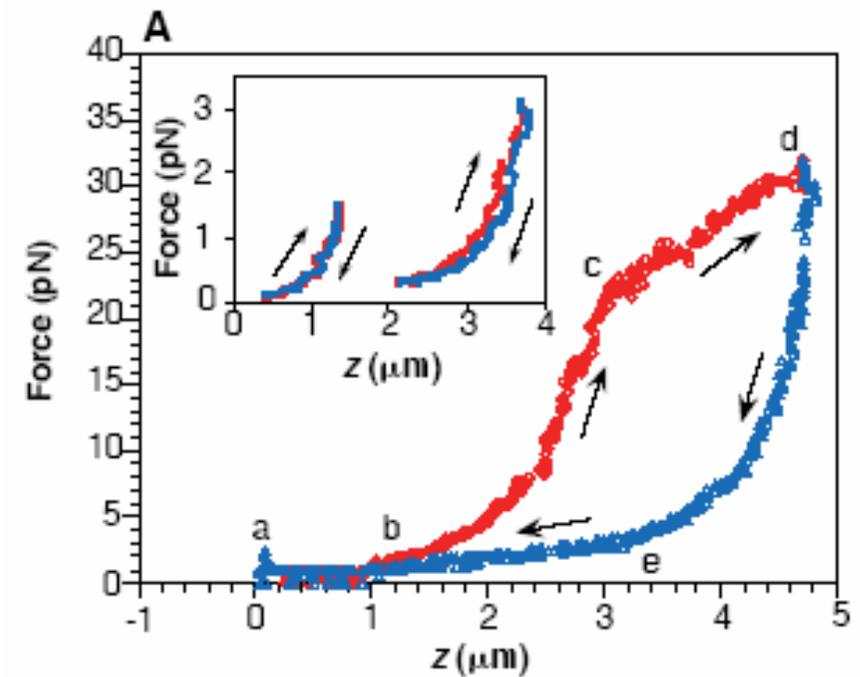
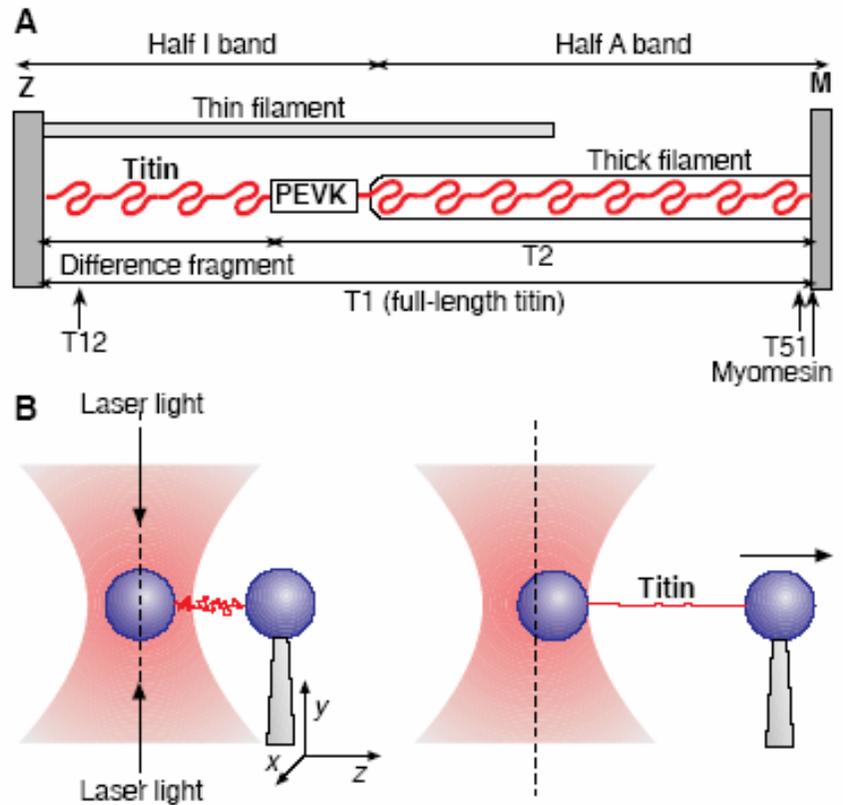
- **Ruhespannung** von Muskeln
- **Längenbegrenzung**
- **Zentrierung** der Filamente

größtes Protein im menschlichen Körper:
3 MDa, ca. **1 μm Länge** (1/2 Sarkomer)

Experimente zu **mechanischen Eigenschaften** von Titin an Einzelmolekülen

- Latex-Kügelchen als Halter, Laser-Pinzetten (auch zur Kraftmessung)
- Moleküle auf Goldoberfläche verankert, AFM-Spitze



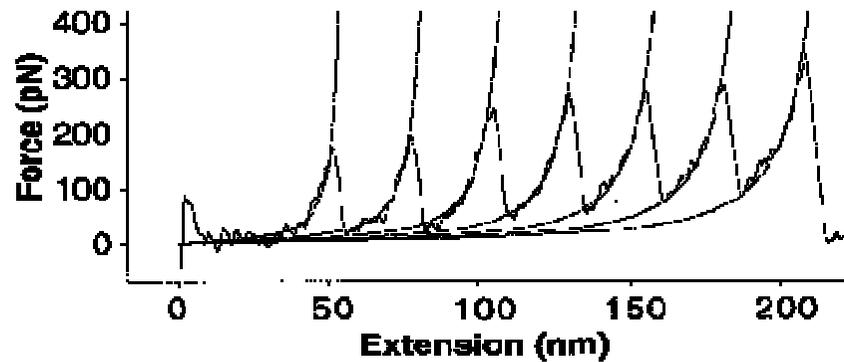


bis zur Streckgrenze (C):

elastische Dehnung, entweder durch Entfaltung der PEVK-Region (Prolin, Glutamat, Valin, Lysin) oder durch Dehnung bereits vorentfalteter Proteinstrukturen

⇒ „entropische Feder“

nach der Streckgrenze:
 sukzessive Entfaltung Immunoglobulin-
 ähnlicher Bereiche



Verlängerungsmöglichkeit bei
 gleichzeitigem Erhalt der Elastizität
 (in PEVK-Region)

