

DER EINFLUSS DES MB-FAKTORS AUF DIE KONTRAKTION DES FASERMODELLS

von

WILHELM HASSELBACH UND HANS HERMANN WEBER

Physiologisches Institut der Universität Tübingen (Deutschland)

MARSH¹ entdeckte, dass der Muskel einen Faktor enthält, der die Superpräcipitation von frischem Muskelbrei in komplizierter Weise modifiziert, und BENDALL^{2,3} stellte fest, dass dieser Faktor die ATP-Kontraktion von Bündeln Wasser-Glycerin-extrahierter Muskelfasern verhindert und solche Fasern zur Erschlaffung bringt, wenn sie bereits kontrahiert sind. Wir bestätigen diese Ergebnisse BENDALL's und merken an, dass diese Erschlaffung durch den Faktor — im Gegensatz zu der Erschlaffung durch Salyrgan* — vollkommen und auch ideal reversibel ist. Wir nennen diesen

Faktor MB-(MARSH-BENDALL)-Faktor. BENDALL erklärt die Kontraktionshemmung auf Grund von Befunden von MARSH aus einer ATPase-Hemmung. Er sah deshalb den Faktor als einen physiologischen Inhibitor an, vergleichbar mit dem unphysiologischen Salyrgan.

Es hat sich inzwischen gezeigt, dass der MB-Faktor durch einen ganz anderen Mechanismus wirksam wird als Salyrgan und die üblichen Inhibitoren. Er hemmt weder die ATP-Spaltung (Fig. 1) noch die ATP-Kontraktion (Fig. 2), wenn die ATP-Konzentration genügend klein ist. Auf der anderen Seite ist schon lange bekannt, dass hohe ATP-Konzentrationen (auch ohne MB-Faktor) etwa zwischen $M/100$ und $M/30$ die Aktomyosin-ATPase und die Aktomyosinkontraktion hemmen und unterdrücken (sogenannte überoptimale ATP-Konzentrationen)^{4,8}. Ausserdem gilt, dass dieser überoptimale Bereich mit umso kleinerer ATP-Konzentration beginnt, je höher die Ionenstärke ist (vgl. Fig. 2) und je höher — bei gegebener Ionenstärke — die Mg-Ionenkonzentration gewählt wird⁸. Die Wirkung des Faktors besteht nun darin, dass er diesen überoptimalen Bereich in der Richtung auf kleinere ATP-Konzentrationen stark ausdehnt.

Es hängt von der Konzentration des Faktors ab, wie weit die Grenze des überoptimalen Bereichs nach unten verschoben wird. Mit sehr guten Lösungen des Faktors wird unter physiologischen Bedingungen (Ionenstärke $\sim 0.18 \mu$) die Kontraktion und Spaltung bereits unterdrückt, sobald eine ATP-Konzentration von $1-2 \cdot 10^{-3} M$ überschritten ist.

Der ATP-Bereich der Hemmung hängt ausserdem von der Ionenstärke ab: Mit wachsender Ionenstärke wird die ATP-Konzentration, bei der Spaltung und Kontraktion noch möglich sind (Fig. 2), immer kleiner. Dies geht aus Fig. 2 hervor, wenn als Mass der Kontraktion der Umfang der Superpräcipitation (= Verkürzung suspendierter Fibrillen) angegeben wird. (Die Spannungsentwicklung von Modellfasern verhält sich grundsätzlich ebenso.) Fig. 2 zeigt ausserdem, dass sich unter Wirkung des Faktors der

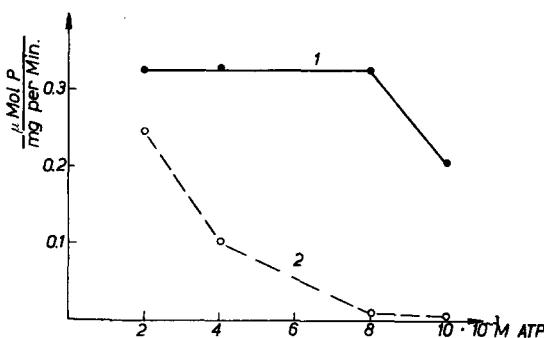


Fig. 1. Der Einfluss des MB-Faktors auf die ATP-Spaltung. Abszisse: ATP-Konzentration, Ordinate: μ Mol P/mg EW·Min. Kurve 1. Spaltung ohne MB-Faktor. Kurve 2. Spaltung mit MB-Faktor. $T = 20^\circ C$, $pH = 7.0$, $\mu = 0.11$.

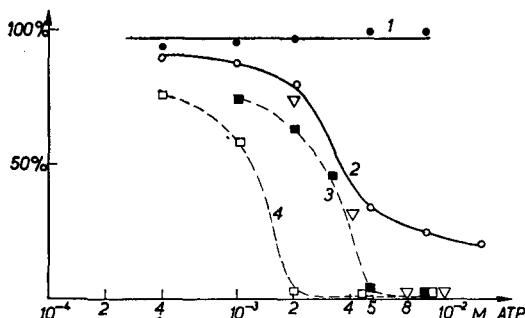


Fig. 2. Die Abhängigkeit der Superpräcipitation mit und ohne MB-Faktor von der ATP-Konzentration. Ordinate: Superpräcipitation in % der max. Superpräcipitation. Abszisse: ATP-Konzentration. Kurve 1 und 2: Ohne MB-Faktor, Kurve 1 (●) bei 0.14μ , Kurve 2 (○) bei 0.25μ . Kurve 3 und 4: Mit MB-Faktor, Kurve 3 (■) bei 0.14μ , Kurve 4 (□) bei 0.25μ . ▽ Spaltung in % der max. Spaltung; sonst wie Kurve 3. $T = 20^\circ C$, $pH = 7.0$.

* Quecksilberkomplexsalz des Salicylallylamid-essigsauren Natrium.

Umfang der Superpräcipitation und die Grösse der ATP-Spaltungsrate völlig gleichartig ändern. Und schliesslich finden BENDALL* und wir, dass die Hemmwirkung des Faktors auch durch Magnesiumionen stark verbessert wird.

Die Wirkung des MB-Faktors beruht also offensichtlich auf einer Sensibilisierung des Aktomyosin gegenüber ATP: Physiologische, vorher optimale ATP-Konzentrationen werden durch den Faktor zu überoptimalen Konzentrationen gemacht, die ATP-Spaltung und ATP-Kontraktion hemmen und unterdrücken. (Der Mechanismus der Hemmung durch den Faktor kann voraussichtlich verstanden werden, sobald geklärt sein wird, warum die ATPase-Wirkung und Kontraktion von Aktomyosin ohne Faktor durch überoptimale Konzentrationen gehemmt werden.)

Der MB-Faktor erklärt, warum der lebende Muskel trotz (oder besser: gerade wegen) der Anwesenheit einer physiologischen ATP-Konzentration mechanisch im Ruhestand ist und kein ATP spaltet.

Der MB-Faktor lässt es dagegen als Rätsel erscheinen, dass der lebende Muskel in der Lage ist, aktiv zu werden, mit sehr hoher Rate ATP zu spalten und sich zu kontrahieren. Schon MARSH UND BENDALL zeigten, dass der MB-Faktor nicht mehr wirkt, sobald er Calcium bindet. Wir finden, dass bereits $10^{-4} M$ Ca^{++} genügt, um die Hemmung des Faktors teilweise aufzuheben und dass bereits bei $7 \cdot 10^{-4} M$ Ca^{++} der Aktomyosinfaktorkomplex völlig enthemmt ist. Es genügen offenbar sehr geringe Calcium-Verschiebungen, um den Komplex aus Aktomyosin und MB-Faktor zwischen Ruhe und Aktivität hin und her pendeln zu lassen. Es ist zu vermuten, dass die Calcium-Empfindlichkeit des MB-Faktor-Komplexes den Angriffspunkt für die Koppelung zwischen der Membranerregung und der Kontraktion der lebenden Faser darstellt — etwa im Sinne der Überlegungen von SANDOW⁵ oder H. H. WEBER⁶.

Die Abhängigkeit der Wirkung des MB-Faktors von der ATP-Konzentration, der Calcium- und Magnesium-Konzentration beweist, dass die besonderen Ergebnisse von BOZLER⁶ mit sehr kurz extrahierten Fasermodellen auf der Anwesenheit von Faktorresten nach unvollständiger Extraktion beruhen.

Der MB-Faktor hemmt nicht alle Wechselwirkungen zwischen ATP und Aktomyosin. Die Weichmacherwirkung bleibt voll erhalten. Sie wird anders als mit Salzgarn auch nicht durch Denaturierungsvorgänge gestört, so dass eine Modellfaser mit Faktor in Gegenwart von ATP ebenso weich und plastisch ist wie die ruhende lebende Muskelfaser (Fig. 3), wenn sie durch vorhergehende Reizung nach HILL verkürzt ist. Der Faktor allein beeinflusst dagegen den Dehnungswiderstand der Modellfaser nicht.

LITERATUR

- 1 B. B. MARSH, *Biochim. Biophys. Acta*, 9 (1952) 247.
- 2 I. R. BENDALL, *Proc. roy. Soc., B* 139 (1952) 523.
- 3 I. R. BENDALL, im Druck.
- 4 E. HEINZ UND F. HOLTON, *Naturforschung*, 7b (1952) 386.
- 5 A. SANDOW, *The Yale Journal of Biol. and Med.*, 25 (1952) 176.
- 6 E. BOZLER, *Am. J. Physiol.*, 168 (1952) 760.
- 7 H. H. WEBER UND H. PORTZEHL, *Prog. in Biophysics*, 4 (1953), The Transference of Muscle Energy in the Contraction Cycle.
- 8 W. HASSELBACH, *Naturforschung*, 7b (1952) 163.

Ein eingegangen den 25. März 1953

* Persönliche Mitteilung.

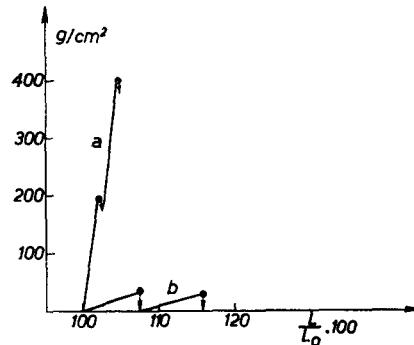


Fig. 3. Die Abhängigkeit der Spannung von der Länge unter dem Einfluss des MB-Faktors in Anwesenheit und Abwesenheit von ATP. Ordinate: Spannung g/cm². Abszisse: Relative Länge $100 \cdot \frac{L}{L_0}$. L_0 ist die Gleichgewichtslänge ohne ATP; Gleichgewichtslänge $\sim 0.7\text{--}0.8$ der Länge *in situ*. $T = 20^\circ C$. $\mu = 0.11$, $7 \cdot 10^{-3} M$ Mg^{++} , $pH = 7.0$, MB-Faktor. a. ohne ATP. b. mit $6 \cdot 10^{-3} M$ ATP. Die Faser wird in zwei Stufen gedehnt. Die Pfeile geben den Spannungsabfall nach jeder Dehnungsstufe an.