

MOTORY MOLEKULARNE

Jedną z cech odróżniających żywe organizmy od przyrody nieożywionej jest ich zdolność przeprowadzania wektorowych procesów, takich jak kierunkowe ruchy oraz budowanie i rozmieszczanie przestrzenne makrocząsteczek i organelli komórkowych. Więszość kierunkowych ruchów jest generowana przez molekularne motory przekształcające chemiczną energię hydrolizy końcowego fosforanowego wiązania w nukleozydotrifosforanach, ATP lub GTP, w energię mechaniczną. Najlepiej zbadane są cytoszkieletalne motory: miozyna, kinezyzna i dyneina, korzystające z ATP jako źródła energii i współpracujące z włóknistymi polimerami w generowaniu siły. Partnerami miozyny są filamenty aktynowe, a partnerami kinezyzny i dyneiny — mikrotubule. Polimery te stymulują ATPazową aktywność ich białek motorycznych i pełnią funkcję „szyn” dla ich poruszania się.

Miozyna, początkowo znana jako główne strukturalne białko mięśniowe, jest pierwszym białkiem uznanym za molekularny motor. W 1939 r. V. A. Engelhardt i M. N. Lyubimova odkryli jej aktywność ATPazową. Trzy lata później Albert Szent-Györgyi z uczniami wykazali konieczność współdziałania miozyny z aktywną w generowaniu skurczu mięśniowego, lecz skurcz był wówczas rozpatrywany jako efekt zwijania się długich łańcuchów polipeptydowych. Dopiero 10 lat później J. Hanson i H.E. Huxley wykazali, że w sarkomerach — strukturalnych jednostkach prążkowanego włókna mięśniowego — miozyna i aktyna są zorganizowane w wiązki dwojakiego rodzaju filamentów częściowo zachodzących między siebie, a w 1954 r. H. E. Huxley i J. Hanson oraz, niezależnie, A. F. Huxley i R. Niedergerke przedstawili skurcz jako efekt ślizgowego ruchu tych dwóch rodzajów filamentów względem siebie. A. F. Huxley doszedł do wniosku, że naprężenie mięśnia jest sumarycznym efektem działania „niezależnych od siebie generatorów siły” równomiernie rozmieszczonych wzdłuż strefy zachodzenia między siebie filamentów miozynowych i aktynowych. Te generatory siły zostały wkrótce zidentyfikowane przez H. E. Huxleya jako aktywne fragmenty cząsteczki miozyny

(główki miozyny) wystające z trzonu filamentu miozynowego. W końcu lat 60. zaczęto mówić o molekularnym motorze sprzęgającym hydrolizę ATP ze zmianami konformacji motoru. To przypuszczenie zostało potwierdzone badaniami kinetycznymi, które wykazały, że hydroliza ATP przez miozynę i aktomiozynę jest wieloetapowym procesem i że uwolnienie energii końcowego wiązania fosforanowego ATP (reakcja hydrolizy) i jej zamiana na pracę są rozdzielone w czasie. Kamieniem milowym na długiej drodze do identyfikacji konformacyjnej zmiany sprzężonej z zamianą energii chemicznej w mechaniczną było określenie, w ostatniej dekadzie, krystalicznej struktury główki miozyny „zamrożonej” w różnych stadiach hydrolizy ATP. Okazało się, że reakcje składające się na proces hydrolizy ATP wywołują małe zmiany strukturalne w okolicy centrum katalitycznego, które ulegają wzmocnieniu i przekształceniu w znaczne ruchy międzydomenowe przez rotację sąsiednich elementów strukturalnych. Ta idea stała się wzorcem w badaniach mechanizmów generacji siły przez inne motory. Alternatywny pogląd zakłada, że intermediat cyklu chemicznego, który „przechowuje” energię hydrolizy ATP, oscyluje między różnymi stanami konformacyjnymi, a zamiana energii w pracę zachodzi gdy zostanie on „złapany” — przez związanie ze współdziałającym z nim polimerem — w konformacji odpowiedniej dla generacji siły. Te hipotezy i eksperymentalne dowody, na których są one oparte przedstawia w tym numerze KOSMOSU BARBARA PLISZKA. W artykułach ZENONA GRABARKA oraz RENATY DĄBROWSKIEJ i ROBERTA MAKUCHA Czytelnik znajdzie omówienie najnowszych poglądów na mechanizmy regulacji skurczu, odpowiednio, mięśni prążkowanych i mięśni gładkich. ANNA MOCZARSKA opisuje efekty mutacji genów kodujących izoformy miozyny sercowej prowadzące do rozwoju rodzinnej kardiomiopatii przerostowej.

Dwugłówkowa miozyna typu mięśniowego (miozyna II) jest nazywana miozyną konwencjonalną, ponieważ w ciągu wielu lat był to jedyny znany typ miozyny. Dopiero w latach 60. zaczęto badać możliwość występowania miozyny i

aktywny w komórkach mięśniowych. W 1966 r. S. Hatano i F. Oosawa przedstawili pierwszy przekonujący dowód istnienia mięśniowej aktywności, a w 1973 r. T. D. Pollard i E. D. Korn donieśli o odkryciu w *Acanthamoeba* niekonwencjonalnej, jednogłównicowej miozyny. Obecnie, oprócz izoform miozyny konwencjonalnej, tworzącej bipolarne filamenty i występującej zarówno w komórkach mięśniowych jak i mięśniowych, w filogenetycznym drzewie nadrodziny miozyn wyróżnia się 17 klas strukturalnie i funkcjonalnie zróżnicowanych miozyn niekonwencjonalnych. MARIA J. RĘDOWICZ opisuje specyficzne strukturalne cechy i przypuszczalne funkcje tych miozyn w wielu formach ruchliwości komórek eukariotycznych, takich jak pełzający ruch komórek, cytokineza, fagocytoza, utrzymywanie i zmiany kształtu komórki i transport organelli komórkowych.

Spośród motorów współpracujących z mikrotubulami najwcześniej opisana została (w 1965 r., przez I. R. Gibbonsa i A. J. Rowe'a) dyneina z rzęsek eukariontów. Skoordinowane działanie jej cząsteczek, które tworzą zewnętrzne i wewnętrzne ramiona mikrotubularnej aksonemy w rzęskach i wiciach komórek eukariotycznych, powoduje przesuwanie się zewnętrznych dubletów mikrotubul względem siebie. Ten ruch jest przekształcany, przy udziale innych strukturalnych elementów aksonemy, w fale powodujące bicie rzęsek i falujący ruch wici. Natomiast odkryta później cytoplazmatyczna dyneina uczestniczy w różnych procesach wewnątrzkomórkowej ruchliwości, takich jak transport pęcherzyków i innych cząstek, tworzenie wrzeciona mitotycznego, okołojądrowe rozmieszczanie aparatu Golgiego i lizosomów czy transport mikrotubuli. Wszystkie dyneiny poruszają się w kierunku końca „minus” mikrotubuli — proksymalnego w stosunku do ciała komórki, natomiast większość poznanych dotąd kinezyn transportuje ładunki w kierunku końca „plus” mikrotubuli, dystalnego w stosunku do ciała komórki. Od czasu odkrycia pierwszej konwencjonalnej (dwugłównicowej) kinezynej przez R. D. Vale'a i współautorów (w 1985 r.) zidentyfikowano już ponad 50 kinezyno-podobnych białek. Obecnie znane są krystaliczne struktury siedmiu kinezyn. Niestety, wszystkie przedstawiają kinezynę w tym samym stadium hydrolizy ATP. Mimo to, proponowane już są hipotetyczne modele tłumaczące procesywny ruch kinezyn wzdłuż mikrotubuli. Omawia je w tym zeszycie KOSMOSU ANDRZEJ KASPRZAK.

Opisanie ostatnio, na podstawie analizy metodą jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR), struktury białka LC8 — składnika zew-

nętrnych ramion aksonemalnej dyneiny i cytoplazmatycznej dyneiny z mózgu — oraz krystalicznej struktury dimeru tego białka są krokiem w kierunku poznania również strukturalnych podstaw funkcji dyneiny.

Aktywna i tubulina same należą do klasy motorów przekształcających swobodną energię hydrolizy wiązanej przez nie nukleotydu (ATP w aktywie, a GTP w tubulinie) w zmiany długości ich polimerów. Polimeryzująca tubulina generuje siłę „pchającą”, a depolimeryzująca mikro-tubule – siłę „ciągnącą”. Uważa się, że procesy te uczestniczą w przemieszczaniu chromosomów podczas mitozy i w rozmieszczaniu centrosomów i innych organelli mających znaczenie dla ustalenia polarności komórki i dla jej różnicowania. Ruchy komórkowe napędzane przez polimeryzację/depolimeryzację aktywności i molekularny mechanizm ich generacji przedstawia w tym numerze KOSMOSU HANNA STRZELECKA-GOŁASZEWSKA.

Inną klasę molekularnych motorów tworzą motory rotacyjne, takie jak ATPaza F_1 i motory rotacyjne bakterii. Te ostatnie, napędzające ruch wici bakteryjnych, są jedynymi znanymi motorami białkowymi, dla których źródłem energii nie jest hydroliza ATP/GTP, lecz gradient elektrochemicznego potencjału związany z przepływem protonów lub jonów sodu przez odpowiedni kanał jonowy w błonie komórkowej. Strukturę i działanie tych motorów opisuje KRZYSZTOF SKOWRONEK.

Wiele innych białek, niektórych od dawna znanych, uznano ostatnio za molekularne motory. Ich wspólnymi cechami dzielonymi z opisanymi wyżej motorami są ślizgowy ruch wzdłuż polimerów i mechanizm konformacyjnej zmiany w okolicy centrum aktywności nukleotydazowej (konformacyjny przełącznik). Klasa motorów kwasów nukleinowych obejmuje między innymi polimerazy i helikazy DNA i RNA. Do jeszcze innej klasy (motorów pierścieniowych) należą czaperony, kompleksy białkowe w kształcie podwójnego pierścienia, które pośredniczą w zależnym od ATP prawidłowym związaniu łańcuchów polipeptydowych wielu białek. Do molekularnych motorów zaliczono ostatnio również białka G, które pełnią funkcję przełączników zapewniających kierunkowość i prawidłowość wielu procesom syntezy i przekazywania sygnałów. Byłoby dobrze, gdyby na kolektywnym omówieniu aktywności również tych białek z punktu widzenia ich funkcji motorycznej znalazło się miejsce w którymś z następnych zeszytów KOSMOSU.

H. Strzelecka