



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Einblicke in die Regulation des Muskelstoffwechsels anhand von
Proteom-Studien an transgenen MuRF1-Mausmodellen**

Autor: Christian Krohne
Institut / Klinik: Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. D. Labeit

Myopathien können im Rahmen einer Vielzahl von Erkrankungen als Begleiterscheinung oder Sekundärerkrankung auftreten, z.B. bei Diabetes, Krebs, Niereninsuffizienz und Schilddrüsenstörungen. Bei Sepsis und Multiorganversagen wird sie als „Critical illness myopathy“ (CIM) bezeichnet. Dabei steuern Atrofine den Abbau von unterschiedlichen Zielproteinen über das Ubiquitin-Proteasom-System. Es kommt durch erhöhte Multiubiquitylierung von beispielsweise dem Myosin zu dessen Lyse mit Zerstörung des intermyofibrillären Netzwerkes. Klinisch findet sich eine ausgedehnte Muskelschwäche. Die Ursachen dieser Myopathien sind noch wenig aufgeklärt und spezifische Therapien sind unbekannt. Da Atrofine den Beginn einer Muskelhypotrophie einleiten sollen, entwickelte ich, um die Vorgänge der Muskelhypotrophie besser charakterisieren zu können, ein transgenes Mausmodell, das das muskelspezifische RING-Finger-Protein MuRF1, eines der bisher bekanntesten Atrofine, skelettmuskelspezifisch überexprimiert. Es handelte sich um gesunde Tiere ohne eine Grunderkrankung. Unerwarteterweise entwickeln die MuRF1-TG-Mäuse keinen Muskelschwund. Sie weisen jedoch schwere Dysregulationen im Insulin- und Glykogenmetabolismus auf. Bei Vergleichen vom Muskulus Quadrizeps der MuRF1-TG-Tiere mit dem Wildtyp ist auch keine verstärkte Multiubiquitylierung von Myosin festzustellen. Im Gegensatz dazu exprimiert die MuRF1-TG-Mauslinie einerseits geringere Mengen der Pyruvatdehydrogenase (PDH), einem mitochondrialen Schlüsselenzym im Bezug auf die Glykolyse und andererseits dessen Regulator PDK2. Einhergehend mit der Hypothese, dass MuRF1 den Kohlenhydratstoffwechsel reguliert, weist die MuRF1-TG-Maus einen zweifach höheren Insulinblutspiegel und geringere hepatische Glykogenmengen auf. Die in dieser Arbeit erzielten Daten sprechen dafür, dass die MuRF1-Überexpression primär hemmend in den Skelettmuskelstoffwechsel eingreift und nicht direkt eine Myopathie generiert. Therapeutisch bedeutsam könnte daher die Modulation der MuRF1-Aktivität bei metabolisch-myopathischen Kombinationserkrankungen sein.