



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

**Analyse der Signalwege der muskelspezifischen RING-finger  
Proteine MuRF1 und MuRF2 im Muskelstoffwechsel**

Autor: Stefanie Lerche  
Institut / Klinik: Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
Doktorvater: Prof. Dr. S. Labeit

Myopathien können bei einer Vielzahl von Erkrankungen, wie z.B. Diabetes, Krebs, Niereninsuffizienz und Schilddrüsenstörungen, als Sekundärerkrankung auftreten. Dabei steuern Atrogine den Abbau von Zielproteinen über das Ubiquitin Proteasom System (UPS). Durch eine Multiubiquitinierung kommt es zu deren Abbau und in Folge, wie beispielsweise beim Myosin, zur Zerstörung des intermyofibrillären Netzwerkes. Klinisch findet sich beim Patienten eine ausgedehnte Muskelschwäche. Die Ursachen dieser Myopathien sind noch wenig aufgeklärt und aufgrund dessen gibt es bisher auch keine spezifischen Therapien. Zur Klasse der Atrogine gehört unter anderem auch die Familie der MuRF Proteine, welche aus drei strukturell sehr ähnlichen, muskelspezifischen RING-Finger-Proteinen (MuRF1, MuRF2 und MuRF3) besteht. Sie fungieren als E3-Ubiquitinligasen und steuern gezielt die Ubiquitinierung und damit den Abbau ausgewählter Zielproteine im Muskel. Um die Rolle von MuRF1 und MuRF2 im katabolen Muskelstoffwechsel eingehender zu studieren, wurden MuRF1-KO, MuRF2-KO und MuRF1/MuRF2-KO Mausmodelle entwickelt.

Alle drei Mausmodelle sind fertil und haben eine normale Lebenserwartung. Sie weisen alle eine Herz- und Skelettmuskelhypertrophie auf, welche bei den Einzel-KO Mäusen aber nicht besonders stark ausgeprägt ist. Der MuRF1/MuRF2-KO hat dagegen ein um 84% vergrößertes Herz und eine um 38% vermehrte Musculus quadriceps Masse. Dies zeigt, dass MuRF1 und MuRF2 kooperative Aufgaben übernehmen können. In DNA-Mikroarrays, Hefe-Zwei-Hybrid-Systemen und 2D-Gelen wurden Interaktionen mit Proteinen der Translationskontrolle gefunden, was darauf hinweist, dass MuRF1 und MuRF2 nicht nur als E3-Ubiquitinligasen in den Muskelstoffwechsel eingreifen, sondern auch schon an der Translation dieser Proteine beteiligt sind. In einem Versuch, bei dem Mäusen 8% D5-Phenylalanin im Trinkwasser verabreicht wurde, haben die Einzel-KO's gegenüber den Wildtypen eine unveränderte Proteinabbau bzw. -neusyntheserate während der MuRF1/MuRF2-KO einen um 1% erhöhten D5- Phenylalaninwert im Vergleich zum Wildtyp aufweist. Alle drei Knockout-Modelle haben ein geringeres Körpergewicht als vergleichbare Wildtypen. Interessanterweise findet man bei den MuRF2-KO Mäusen eine gestörte Glukosetoleranz und unter chronischer fettreicher Ernährung eine erhöhte Gewichtszunahme. In den Screens wurden neben Translationsproteinen auch Interaktionen von MuRF1 und/oder MuRF2 mit Schlüsselenzymen aus dem Energiestoffwechsel gefunden. Bei einer Therapie der Knockout-Mäuse mit Adeno-assoziierten Viren, die MuRF1 bzw. MuRF2 Inserts enthielten, konnte gezeigt werden, dass die beobachteten Stoffwechseleffekte reversibel sind. Dies beweist, dass die Effekte direkt mit den MuRF Proteinen zusammenhängen.

Die in dieser Arbeit gesammelten Daten bestätigen die Funktion der MuRF Proteine als Atrogine. Neu ist, dass sie untereinander auch kooperative Aufgaben übernehmen können. Zudem zeigte sich eine neue Funktion der Proteine im Energiestoffwechsel. Durch die Vernetzung untereinander und zwischen mehreren Stoffwechselwegen des Muskels ist eine therapeutische Intervention äußerst kompliziert.