



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Phänotypisierung und molekularbiologische Genotypisierung der MURF-1 Knockout-Maus: Ein neues Mausmodell zum Studium der Muskelatrophie

Autor: Özlem Pinar Bulut
Institut / Klinik: Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Doktorvater: Prof. Dr. S. Labeit

MURF-1 gehört zur Klasse der RING finger-B-box-coiled-coil (RBCC) Familie. Es bindet als nuklearer Bestandteil an transkriptionale Modulatoren wie GMEB-1 (glucocorticoid modulatory element binding protein-1) und ermöglicht somit eine Beteiligung sowohl in der Regulation der Myofibrillen Anordnung und Struktur als auch in der Muskelgenexpression.

Um ein besseres Verständnis der physiologischen Bedeutung von MURF-1 zu gewinnen, wurden in der vorliegenden Arbeit sowohl phänotypische als auch genotypische Analysen der MURF-1 Knockout-Maus durchgeführt.

In dieser Arbeit wurden die Werkzeuge zur Charakterisierung des transgenen MURF-1 Mausmodells etabliert. Bereits durch Einsatz weniger ng DNA war eine robuste Genotypisierung möglich. Das mittels PCR erworbene Ergebnis der Genotypisierung der MURF-1 Knockout-Maus wurde durch die Durchführung eines Southern Blot bestätigt. Somit wurde durch zwei verschiedene Methoden der sichere Nachweis des erfolgreichen Knockouts geliefert.

Es konnte gezeigt werden, daß das ausgeschaltete MURF-1 Allel normal nach Mendel vererbt wird und daß das Ausschalten beider Allele zu keiner Lethalität führt. Die homozygot transgenen Mäuse zeigten im Vergleich zu dem Wildtyp bzw. heterozygot transgenen Mäusen keine Veränderungen in Bezug auf ihre Lebenserwartung und Fortpflanzungsfähigkeit. Auch andere Parameter wie Gewicht und Marker von Hypertrophie-Myopathie waren im Vergleich zu den Wildtyp-Mäusen nicht verändert.

Durch RT-PCR Studien konnte gezeigt werden, daß sich die Expression von Genen, die mit MURF-1 funktionell in Bezug stehen, bei einem Knockout des MURF-1 Gens nicht verändert. Gene, die eng mit MURF-1 interagieren, werden durch den MURF-1 Knockout nicht beeinflusst. Die Vermutung, daß es bei einem Knockout zu einer kompensatorischen Hoch- bzw. Runterregulation der mit MURF-1 in Interaktion stehenden Gene kommen könnte, konnte nicht bestätigt werden.

Unter normalen Bedingungen konnten bei den homozygot transgenen Knockout-Mäusen keine Auffälligkeiten entdeckt werden. Um eventuelle Abweichungen vom Wildtyp aufzudecken, kann man weitergehende Versuche durchführen und die Tiere Belastungs- bzw. Streßsituationen aussetzen und sie beobachten.

Diese Arbeiten waren zwar im Rahmen der Doktorarbeit zeitlich nicht mehr möglich; jedoch sollten sich dadurch in Zukunft Einblicke ergeben, wie das MURF-1 Gen bei der dynamischen Restrukturierung und den metabolischen Umbauvorgängen der Muskulatur beteiligt ist.