



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

**Identifikation und Charakterisierung neuer Isoformen des
Muskelproteins Titin**

Autor: Friderike Fornoff
Institut / Klinik: Europäisches Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL)
Heidelberg
Doktorvater: Prof. Dr. S. Labeit

Die Muskelfilamente Aktin und Myosin sorgen mit dem Querbrückenzyklus für die Verkürzung der Muskelzelle und bewerkstelligen somit die Hauptaufgabe der Myozyten. Durch den Aufbau passiver Spannung in der Muskelzelle werden Überstreckung oder eine übermäßige Kontraktion vermieden. Für diese Funktion ist zu etwa 90 % das Titin verantwortlich, welches neben Aktin und Myosin das dritte muskuläre Filamentsystem bildet. Titin ist ein etwa 3 MDa langes Protein, welches in situ von der Z-Scheibe bis zur M-Linie reicht und somit ein ganzes Halbsarkomer überspannt.

Ziel dieser Arbeit war es, die Integration drei neu entdeckter Exons auf dem Titingen (Novex-1-3) in die Spleißisoformenreihe des Titins zu klären:

Es konnte gezeigt werden, dass alle drei Exons Teil des Titinmoleküls sind und in jeweils separaten Isoformen vorkommen. Dies bedeutet, dass die Restrukturierung des Titinfilaments durch differentielle Expression in einem noch erheblich umfangreicheren Rahmen möglich ist als bisher angenommen. Mit der Entdeckung des nur 625 kDa großen Novex-3-Titins gelang der Nachweis der kleinsten bisher identifizierten Titinisoform. Alle anderen beschriebenen Isoformen des Titins besitzen Größen im Bereich von 3000 kDa. Da das Novex-3-Titin zwar in der I-Bande liegt, jedoch nicht bis in die A-Bande hineinreicht, könnten bis jetzt bestehende Unklarheiten in der Sarkomerstöchiometrie unter Einbezug des kurzen Titins gelöst werden. Mit Hefedoppelhybridstudien konnte die Interaktion der Novex-3-Isoform mit dem neuartigen Protein Obscurin aufgedeckt werden. Einige Signalsequenzen am Obscurin lassen auf einen großen Proteinkomplex in der I-Bande schließen. Die Bedeutung der beschriebenen Interaktion zwischen dem Novex-3-Titin und Obscurin wird nun offenbar, da Bagnato et al. kürzlich zeigen konnten, dass Obscurin über eine Ankyrin-1-Isoform an das sarkoplasmatische Retikulum bindet.

Zusammenfassend konnte diese Arbeit zeigen, dass der dehbare I-Banden-Abschnitt des Titinfilaments neuartige Elemente enthält, die hochmolekulare Proteinkomplexe bilden. Damit könnten diese Elemente die fehlende Verbindung im noch unvollständig geklärten Pathomechanismus erblicher und erworbener Titinopathien darstellen. Ihre Erforschung könnte in naher Zukunft mehr Aufschluss über die Rolle des Titins sowohl bei der Entstehung der dilatativen Kardiomyopathie (Gerull et al, 2002) als auch des „Remodelling“ im ischämischen Herzen (Neague et al., 2002) bringen.