



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

Charakterisierung der Titinliganden CARP und Murf-1 und ihre Funktion innerhalb muskeltrophischer Signalwege

Autorin: Stephanie Witt
Institut / Klinik: Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Doktorvater: Prof. Dr. S. Labelt

Titin ist das dritthäufigste Protein der quergestreiften Muskulatur. Als drittes Filamentsystem durchzieht es das Sarkomer; ein einzelnes Molekül reicht von der Z-Scheibe bis zur M-Linie.

Zu seinen strukturellen Funktionen zählen die Aufrechterhaltung der passiven Spannung des Muskels und die Entwicklung der Rückstellkraft bei Muskeldehnung. Des Weiteren fungiert es als Dehnungssensor und ist mit seinen zahlreichen Liganden an molekularen Signalwegen beteiligt. Diese Liganden häufen sich an drei distinkten Regionen des Proteins, den „Titin-Hotspots“ in der Z-Scheibe, der I-Bande und der M-Linie des Proteins. Titin selbst und viele seiner Liganden werden häufig im Zusammenhang mit Muskelerkrankungen beschrieben. Die Liganden sind daher mögliche Zielproteine (Targets) zur Intervention in pathologische Prozesse.

Um weitere Einblicke in titinbasierte Signalwege zu bekommen, wurden in dieser Arbeit die beiden muskelspezifischen Titinliganden Murf-1 und CARP analysiert. Murf-1 ist eine in unserer Arbeitsgruppe gefundene an proteolytischen Prozessen beteiligte E3-Ligase, CARP wurde bisher als entwicklungsbiologisch relevantes Herzmuskelprotein beschrieben. Bei der Analyse wurden biochemischen Methoden, das Yeast-2-Hybrid-System verwendet und zwei Mausmodelle phänotypisch untersucht. Wir konnten zeigen, dass CARP in der Skelettmuskulatur eines Mausmodells mit einem Titindefekt („MDM“) stark überexprimiert wird und seine Lokalisierung verändert. Zudem bildet CARP ausschließlich Homodimere jedoch keine Heterodimere mit eng verwandten Proteinen wie ankrd2 und DARP. Anscheinend kompetitieren diese sehr homologen Proteine sogar um Bindungsstellen. Es wurde in der Arbeit gezeigt, dass CARP mit Apoptoseproteinen interagiert. In Übereinstimmung dazu treten im MDM-Mausmodell vermehrt apoptotische Prozesse auf.

Bei Abwesenheit von Murf-1 ist eine induzierte Skelettmuskeltrophie stark reduziert. Dementsprechend fanden wir in den von uns generierten Murf-1-defizienten Mäusen eine verminderte Ubiquitylierung myofibrillärer Proteine. Darüber hinaus bildet Murf-1 im Gegensatz zu CARP neben Homodimeren auch Heterodimere z. B. mit dem sehr homologen Protein Murf-2.

Interessanterweise interagieren beide Proteine mit identischen myofibrillären, am Metabolismus beteiligten Proteinen. Der Datensatz legt nahe, dass Murf-1 und Murf-2 kooperativ und mit hoher Redundanz innerhalb eines Signalweges bei der Remodellierung von Muskeln zusammen arbeiten.

Es handelt sich also sowohl bei CARP als auch Murf-1 um vielversprechende Kandidatenproteine für Diagnostik und Therapie der Muskelatrophie.