



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

**Einfluss von MuRF-1 auf die Mechanismen der Muskelkontraktion
bei isolierten Typ II Muskelzellen**

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

Diese Arbeit beschreibt den Einfluss modifizierter Atrophie-Signalwege auf die Funktionsweise isolierter Muskelzellen am Mausmodell. Dabei wurde der Fokus mit dem M. extensor digitorum longus (EDL) auf die schnellen Typ II Fasern gelegt und unter verschiedenen atrophie-protectiven Modellen, wie MuRF-1 defiziente Tiere und MuRF-1 inhibierende Wirkstoffe, als auch atrophie-auslösenden Modellen, wie altersbedingte Sarkopenie, hohe TNF α Serumkonzentration und Nahrungsmangel, betrachtet. Zur Datenerhebung wurde im Rahmen dieser Arbeit sowohl ein Versuchsaufbau in Kooperation mit Scientific Instruments Heidelberg in Mannheim etabliert, als auch einen vorhandenen Versuchsaufbau der Arbeitsgruppe Ottenheijm (VU University Medical Center, Amsterdam) verwendet. Neben der maximalen isometrischen Kraft permeabilisierter Muskelfaserbündel mit einer apoptose-bereinigten Methodik habe ich bei den verschiedenen Modellen auch die passive Kraft, die ATPase-Aktivität im Verhältnis zur maximalen Kraft, die Kraft-Anstiegsrate sowie die Calcium Sensitivität und die Myofilament-Kooperativität bestimmt. Die Muskelfasertypisierung wurde fluoreszenzmikroskopisch als auch gel-elektrophoretisch durchgeführt.

Der EDL wies in allen Modellen und Altersgruppen keine Veränderung des Muskelfasertyps auf und bestand ausschließlich aus Typ II Muskelfasern.

MuRF-1 defiziente Tiere zeigten eine altersunabhängige und querschnittsnormierte höhere Kraft im Vergleich zu den Kontrolltieren auf, was auf eine geringere dissoziative Übergangsrate g_{app} der Aktin-Myosin-Querbrücken und zumindest in der Alttiergruppe auf eine erhöhte assoziative Übergangsrate f_{app} schließen lässt. Die beobachteten Alterungseffekte sprechen außerdem für eine generelle Zunahme der dissoziativen Übergangsrate g_{app} bei gleichzeitig stärkerer Abnahme der assoziativen Übergangsrate f_{app} im Alter, welcher unabhängig von MuRF-1 zu sein scheint. Sowohl MuRF-1 Defizienz als auch der untersuchte Titin-interagierende Wirkstoff führten zu einer erhöhten passiven Kraft, welche in Zusammenhang mit einer Titin-Wechselwirkung stehen könnte, sich jedoch im Alter zu nivellieren scheint. Typ II Muskelfasern zeigten eine apoptose-bereinigte höhere Resistenz gegenüber dem bekannten, TNF α induzierten Kraftverlust von langsamen Typ I Fasern. Der Nahrungsmangel zeigte einen signifikanten querschnittsnormierten Kraftverlust und bietet sich als zukünftiges Atrophie-Modell bei schnellen Typ II Muskelfasern an.

Diese Arbeit beschreibt bisher nicht bekannte Einflüsse des MuRF-1 Proteins auf die Mechanismen der Muskelkontraktion bei Typ II Muskelfasern und bietet ein Modell und eine Methode die Wirksamkeit von Inhibitoren bei Muskelatrophie auf physiologischer Basis zu testen.