

# Neue, molekulare Ursache des Proteinkatabolismus – Hoffnung für Kachektische?

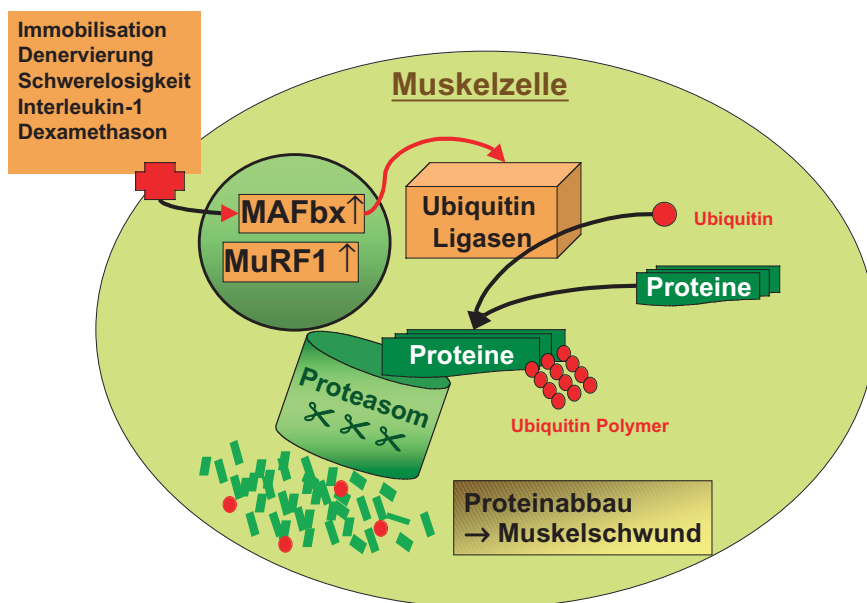
Muskelatrophie ist eine häufige und gefürchtete Komplikation verschiedenster Krankheiten wie Krebs, Sepsis, Immobilisation oder Cushing-Syndrom. Die Vermeidung von Muskelatrophie würde die Morbidität in all diesen Situationen reduzieren. Es stellt sich die Frage, ob in atrophierendem Muskel gewisse Gene besonders aktiviert sind. Um dieser Frage nachzugehen, wurde bei Ratten die Genabschrift in immobilisiertem Skelettmuskel mit normalem Muskel verglichen. Der immobilisierte Skelettmuskel unterschied sich vom Kontrollmuskel in 74

transkribierten Genen. Die meisten dieser 74 Gene waren auch bei Denervierung, jedoch nur 2 der 74 auch bei Schwerelosigkeit unterschiedlich transkribiert. Die 2 Gene wurden als MuRF1 (muscle RING Finger 1, bekannt) und MAFbx (muscle Atrophy F-box, neu entdeckt) identifiziert. 2 weitere, Kachexie-induzierende Substanzen, Interleukin-1 und Dexamethason, provozierten *in vivo* eine verzehnfachte Transkription dieser beiden Gene in Herz- und Skelett-Muskulatur. Die Transkription von MuRF1 und MAFbx ist muskelspezifisch, und die beiden Ratten-Genprodukte sind zu etwa 90% homolog den menschlichen Proteinen. Der Gentransfer von MAFbx in kultivierte Muskelzellen führt zu einer Abnahme der Muskelfaserdicke. Aufgrund der Protein-Bindungseigenschaften von MAFbx kann vermutet werden, dass es sich bei diesem neuen Gen um eine Ubiquitin-Ligase handelt. Auch bei MuRF1 handelt es sich um eine bestimmte Ubiquitin-Ligase. Ubiquitin ist ein Peptid, das – an Zellproteine gebunden – diese für den Abbau durch das Proteasom vorbereitet (Abb. 1). MuRF1- und MAFbx-knockout-Mäuse zeigen interessanterweise eine völlig normale Entwicklung. Nach Denervierung eines Muskels sind diese Knockout-Mäuse jedoch vor Muskelatrophie weitgehend geschützt.

Sofern sich die Bedeutung dieser beiden Gene auch beim Menschen bestätigt, dürften MuRF1 und MAFbx wichtige Ziele künftiger Therapien sein, welche den Muskelschwund bei Kachexie oder sogar bei bestimmten Kardiomyopathien verhindern wollen.

Barbara Biedermann, Bruderholz

Abbildung 1.



## Besprochener Artikel

– Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, Lai VK, Nunez L, Clarke BA, et al. Identification of Ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. Science 2001;294:1704–8.