

18. Jänner 2013

Institut für Molekulare Pathologie GmbH  
Dr. Bohr-Gasse 7, 1030 Wien, Österreich  
Tel: ++43-1-797 30/DW  
Fax: ++43-1-798 71-53  
[www.imp.univie.ac.at](http://www.imp.univie.ac.at)

## Muskelproteine am Fließband

### *Erkenntnisse über die Bildung von Muskelfasern liefern neue Hinweise auf muskuläre Erkrankungen*

*Forscher am Institut für Molekulare Pathologie (IMP) in Wien und an der Universität Köln haben weitreichende, neue Erkenntnisse über die Regulation der Muskelbildung gewonnen. In einer aktuellen Studie im Journal Cell beschreiben die Wissenschaftler die molekulare Basis für die strukturierte Anordnung von Myosin-Filamenten in Muskelzellen.*

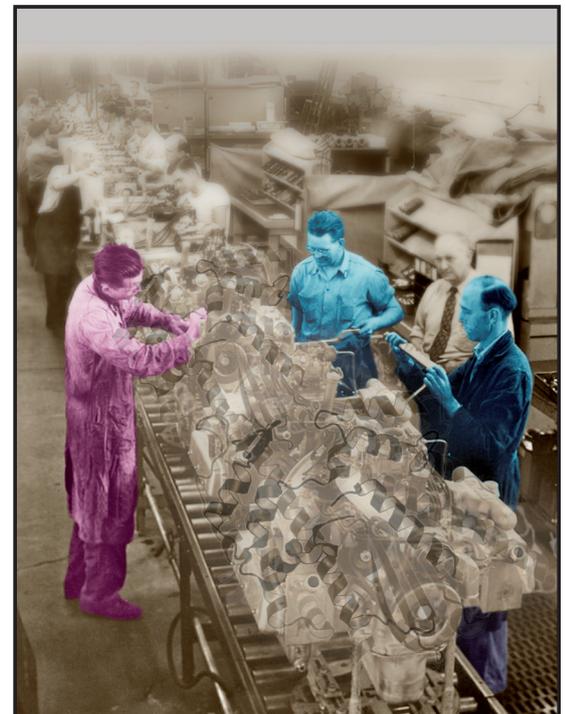
Die Entwicklung und Funktion unserer Muskulatur basiert auf der kleinsten Einheit einer Muskelzelle, dem sogenannten Sarkomer. Die wichtigsten Bestandteile eines Sarkomers sind die kontraktilen Proteine Aktin und Myosin, die als mikroskopisch sichtbare Filamente (Proteinfäden) in einer quasi-kristallinen Anordnung im Muskel vorliegen. Im Gegensatz zur Architektur des Sarkomers ist allerdings dessen Entstehung noch wenig verstanden. Besonders die Integration und Anordnung von Myosin in Muskelfibrillen wurde bislang nur unzureichend erforscht.

Bekannt war bereits, dass die korrekte Anordnung von Myosin-Filamenten im Muskel so genannte Chaperone benötigt. Chaperone sind spezialisierte Proteine, die anderen Proteinen helfen, sich in die richtige Form zu falten und diese Form zu behalten. In diesem Kontext ist vor allem das Myosin-spezifische Chaperon UNC-45 von zentraler Bedeutung für die Muskelentwicklung. Allerdings war die mechanistische Funktion von UNC-45 bisher völlig unklar.

Tim Clausen, Senior Scientist am IMP, und seine Mitarbeiterinnen Linn Gazda und Doris Hellerschmied führten in den vergangenen fünf Jahren detaillierte Analysen des UNC-45 Proteins von Fadenwürmern durch. Die Auswertung der biochemischen und strukturellen Untersuchungen offenbarte ein grundlegend neues Prinzip der Bildung von Muskelfilamenten, das diese Woche im Wissenschaftsjournal Cell publiziert wird.

Die Forscher fanden heraus, dass das Chaperon UNC-45 ein zelluläres „Fließband“ aufbaut, welches es erlaubt, Myosin-Moleküle in regelmäßigen Abständen in seine funktionelle Form zu bringen. Dabei entspricht die Anordnung der Protein-Andockstellen ziemlich genau dem Abstand, den Myosin-Proteine in fertig ausgebildeten Muskelfilamenten einnehmen. Somit könnte die UNC-45 Maschinerie als Schablone fungieren, um die spätere Struktur der Muskelfilamente festzulegen.

Thorsten Hoppe am Exzellenzcluster CECAD der Universität Köln und sein Mitarbeiter Wojtek Pokrzywa bestätigten das neuartige Konzept in Untersuchungen am intakten Organismus. Am Modell des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans*, dessen Muskeln ähnlich wie die des Menschen aufgebaut sind, konnten sie die Bedeutung der molekularen Fließbandarbeit für die Bildung der Muskelstruktur eindrucksvoll nachweisen. Wurde UNC-45 durch Mutation verändert, so führte dies zu einer Unordnung der Muskelfilamente und als Folge zu einer Lähmung der Würmer.



#### Kontakt

Dr. Heidemarie Hurltl  
IMP Communications  
Tel.: (+43 1) 79730 3625  
Mobil: 0664/8247910  
[hurltl@imp.ac.at](mailto:hurltl@imp.ac.at)

Der neuartige Mechanismus verändert nicht nur das aktuelle Verständnis der Muskelbildung, sondern könnte auch die Entstehung einiger seltener, aber schwerer Muskelerkrankungen erklären. Wie sich zeigte, kann sowohl ein Überschuss als auch ein Mangel an UNC-45 den Muskelaufbau erheblich stören. Auch Defekte der Herzmuskulatur bei Infarkt-geschädigtem Gewebe gehen mit einer Deregulation des UNC-45 Proteins einher.

Wie wichtig die Rolle des Hilfsproteins UNC-45 ist, wird unter anderem daran deutlich, dass es bei allen tierischen Lebewesen vorhanden ist – vom Einzeller bis zum Menschen. Tim Clausen und sein Team wollen jedenfalls in Zukunft auch die Verhältnisse in menschlichen Muskelzellen genauer analysieren.

\*\*\*\*\*

**Originalpublikation:** Gazda *et al.*, The Myosin Chaperone UNC-45 Is Organized in Tandem Modules to Support Myofilament Formation in *C. elegans*, Cell 152 (1), 183-195, 17.1. 2013

## Abbildung

Eine Illustration zum unentgeltlichen Abdruck in Zusammenhang mit dieser Aussendung steht auf der IMP-Website zum Download zur Verfügung: <http://www.imp.ac.at/pressefoto-myosin>

## Bildlegende zur Abbildung

Die aktuelle Forschungsarbeit von Gazda et al. beschreibt, wie das konservierte Protein UNC-45 die präzise Anordnung von Myosin in definierte Muskelstrukturen vermittelt. Die Abbildung illustriert das „Fließband-Faltungs“ Prinzip: UNC-45 bildet eine Montageplattform, die die Arbeit weiterer Mechaniker (die den Chaperonen Hsp70 und Hsp90 entsprechen) an Muskel-Myosin in regelmäßigen Abständen entlang entstehender Myofilamente organisiert. (Originalfoto mit freundlicher Genehmigung von David Greenlees).

## Über Tim Clausen

Der gebürtige Flensburger studierte Biologie an der Universität Konstanz und promovierte 1997 an der TU München. Nach seiner Habilitation leitete er eine Arbeitsgruppe am Max Planck Institut für Biochemie in Martinsried. 2002 kam Tim Clausen als Gruppenleiter an das Wiener Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie (IMP), wo er eine neue Abteilung für Protein-Kristallographie aufbaute. Seit 2009 ist er Senior Scientist am IMP.

## Über das IMP

Das Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie betreibt in Wien biomedizinische Grundlagenforschung und wird dabei maßgeblich von Boehringer Ingelheim unterstützt. Mehr als 200 ForscherInnen aus über 30 Nationen widmen sich der Aufklärung grundlegender molekularer und zellulärer Vorgänge, um komplexe biologische Phänomene im Detail zu verstehen und Krankheitsmechanismen zu entschlüsseln.