

Genexpression

Barbara Wessner, Henning Wackerhage

2.1 Zentrales Dogma der Molekularbiologie – 28

2.2 Transkription – 29

2.2.1 Ablauf der Transkription – 29

2.2.2 Posttranskriptionale Modifikationen – 30

2.3 Translation – 32

2.3.1 Der genetische Code – 32

2.3.2 Ablauf der Translation – 33

2.3.3 Posttranslationale Modifikationen – 34

2.3.4 Räumliche Anordnung der Proteine – 34

2.4 Regulierung der Genexpression – 35

2.4.1 Epigenetische Mechanismen – 35

2.4.2 Kontrolle auf Ebene der Transkription – 36

2.4.3 MicroRNAs – 36

2.5 Proteinabbau – 38

2.5.1 Ubiquitin-Proteasom-System – 38

2.5.2 Autophagie/Lysosom – 39

Literatur – 42

Transkription (das Ablesen bestimmter Gene von der DNA) und Translation (Übersetzen des Transkriptionsproduktes in ein Protein) werden unter dem Begriff Genexpression zusammengefasst. Da bestimmte Proteine jeweils zum richtigen Zeitpunkt in den richtigen Zellen gebildet werden müssen, ist die Regulierung der Genexpression von essentieller Bedeutung – nicht nur in der Anpassung an sportliche Belastungen. Doch nicht nur der Aufbau, sondern auch der Abbau von Proteinen unterliegt einem koordinierten Prozess, wodurch gezielt nicht mehr benötigte oder funktionsuntüchtige Proteine wieder eliminiert werden können.

2.1 Zentrales Dogma der Molekularbiologie

Wie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben, ist die gesamte Information, die ein Organismus zum Überleben benötigt, in der DNA bzw. im Genom gespeichert. Beinahe alle Körperzellen (sofern sie einen Zellkern aufweisen) enthalten dieselbe idente Information. Doch wie wird die Information abgelesen und wie werden Gene spezifisch zu einem bestimmten Zeitpunkt oder in einer bestimmten Zelle aktiv? Zunächst wollen wir uns der ersten Frage zuwenden.

Im Jahr 1958 formulierte Francis Crick zwei Hypothesen, die noch heute in weiten Teilen ihre Gültigkeit haben. Die erste (Sequenzhypothese) besagt, dass die Reihenfolge der Basen der Nukleinsäure den Code für die Aminosäuresequenz eines bestimmten Proteins ausmacht. Die zweite Hypothese bezeichnete er als „zentrale Dogma der Molekularbiologie“. Dabei schlug er vor, dass der Informations-transfer von der Nukleinsäure zur Nukleinsäure und von der Nukleinsäure zum Protein, nicht aber vom Protein zur Nukleinsäure möglich sei [1, 2].

Heute wissen wir, dass das „Dogma“ in seiner restriktiv ausgelegten Form nicht in Gänze haltbar ist, aber dennoch trägt es als Modell zum grundsätzlichen Verständnis der Informationsübertragung von der DNA (dient als Matrize) über die RNA (dient als Botenstoff) zum funktionell wirksamen Protein bei (Abb. 2.1) [3, 4]. Die beiden wesentlichen Prozesse, die in Abschn. 2.2 und 2.3 im Detail beschrieben werden, nennt man:

- Transkription (Übertragung von DNA auf RNA)
- Translation (Übersetzung der Information der RNA in ein Protein)

Eine Abschätzung aus den Analysen der Chromosome 6, 7, 14, 20 und 22 ergab, dass nur etwa 2% des humanen Genoms abgelesen und in ein Protein

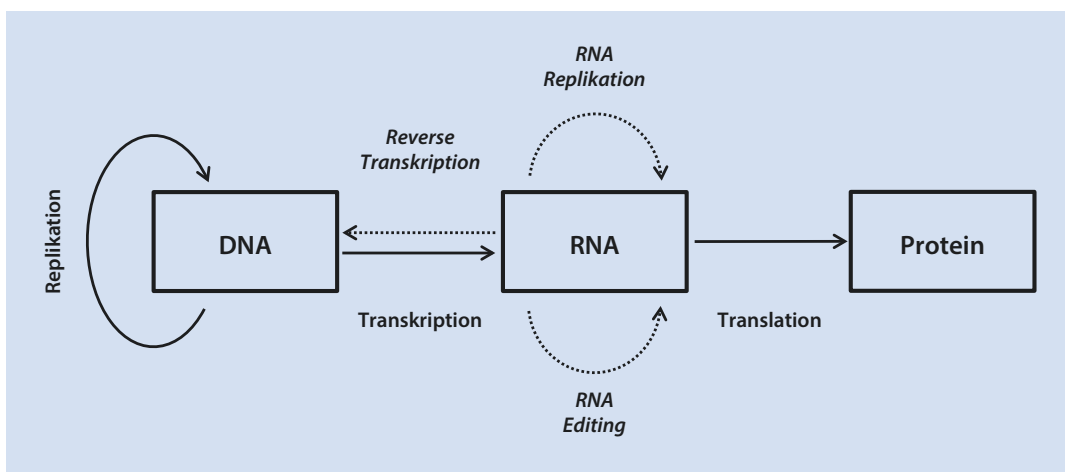


Abb. 2.1 Genetischer Informationsfluss. Dargestellt sind neben dem „zentralen Dogma“ der Molekularbiologie (durchgezogene Pfeile) auch die Ausnahmen (gestrichelte Pfeile). So besteht das Genom einiger Viren etwa aus RNA. Das zu den Retroviren gehörige HIV (human immunodeficiency virus) etwa kann die RNA über die reverse Transkription in eine doppelsträngige DNA übersetzen, die in das Wirtsgenom eingebaut werden kann. Eine weitere Ausnahme ist auch das RNA-Editing, bei dem die RNA nach der Transkription verändert wird.

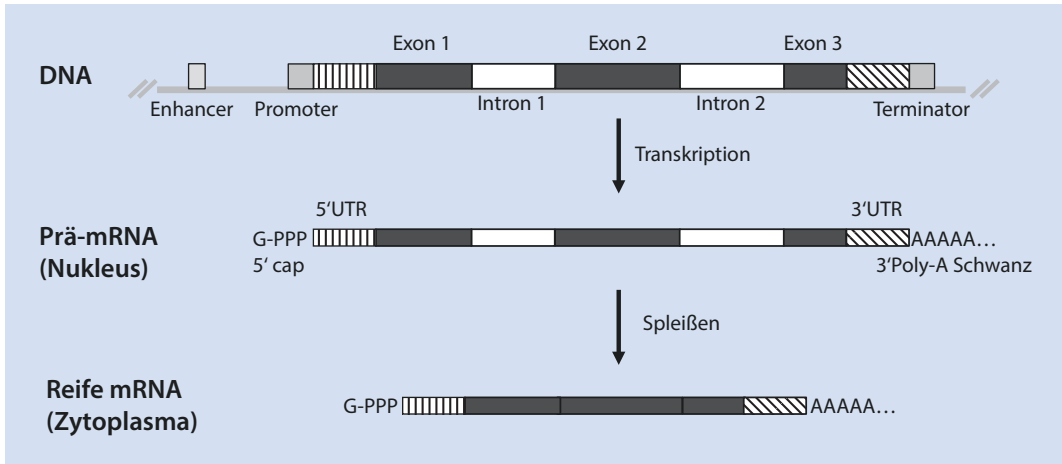


Abb. 2.2 Schematischer Aufbau von eukaryotischen Genen. Wichtige Elemente eines Gens dargestellt auf Ebene der DNA, sowie nach der Transkription (prä-mRNA) und Prozessierung (reife mRNA).

übersetzt werden, 43% werden abgelesen, aber nicht übersetzt, und 55% der DNA werden überhaupt nicht abgelesen [5]. Dieser Befund heißt aber nicht, dass mehr als die Hälfte unserer DNA „unnötig“ ist. Vielmehr liegen hier offenbar teilweise hoch-konservative Regionen, die für die Regulierung der Genexpression von Bedeutung sind [6].

Jenen Abschnitt der DNA, der die genetische Information zur Bildung eines biologisch wirksamen Proteins (oder aktiver RNA) beinhaltet, bezeichnet man als Gen. Dazu gehören die Abschnitte, die die Aminosäuresequenz des Proteins vorgeben (Exons), die dazwischen liegenden Abschnitte (Introns) sowie jene Teile, die für die Regulierung der Transkription notwendig sind (Promotor, Enhancer, Silencer, Terminator) (Abb. 2.2).

- Sie enthält als Zuckerbaustein Ribose (statt Desoxyribose).
- Sie liegt als Einzelstrang vor (statt Doppelstrang).
- Einbau von Uracil (U) (statt Thymin (T)).

All diese Änderungen haben zur Folge, dass die RNA im Vergleich zur DNA wesentlich instabiler ist und nach Erfüllung ihrer Funktion leichter wieder abgebaut werden kann. Bei der Proteinbiosynthese sind neben der mRNA noch die *Transfer RNA* (tRNA) und *ribosomale RNA* (rRNA) beteiligt.

2.2.1 Ablauf der Transkription

Bei der Transkription wird die Information der DNA mit Hilfe von RNA-Polymerasen abgelesen und in eine Vorläuferform der mRNA (= prä-mRNA) übersetzt (transkribiert). Dabei lassen sich drei Schritte unterscheiden: Initiation, Elongation und Termination. Bei der Initiation bindet die RNA-Polymerase an einer bestimmten Stelle vor einem Gen, dem Promotor. Die DNA wird dabei entspiralisiert. Diese Initiationsstelle bestimmt auch, welcher Strang der DNA abgelesen wird. Im darauf folgenden Schritt, der Elongation, bewegt sich die RNA-Polymerase am DNA Strang in 5' → 3'-Richtung entlang und kopiert den sogenannten antisense Strang der DNA durch das Anhängen von entsprechenden Nukleotiden an

2.2 Transkription

Da die genetische Information im Zellkern gespeichert ist, die Übertragung in ein Protein, die Translation, aber im Zytosol erfolgt, ist es notwendig, die Information zunächst auf einen Botenstoff zu übertragen, der aus dem Zellkern auswandern kann. Dieser Botenstoff, der durch die Transkription gebildet wird, ist die sogenannte Ribonukleinsäure (RNA), genauer gesagt die *Messenger RNA* (mRNA), die sich von der DNA in folgenden Punkten unterscheidet:

das 3'-Ende des wachsenden Transkripts. Bestimmte DNA-Sequenzen am Ende des Gens (Terminator) bestimmen den Abbruch (die Termination) der Transkription. Die RNA-Polymerase verlässt den DNA-Matrizenstrang (▣ Abb. 2.3).

2.2.2 Posttranskriptionale Modifikationen

Vor der Übersetzung der mRNA in ein Protein (Translation) wird das primäre Transkript, die prä-mRNA, noch im Zellkern prozessiert (modifiziert). Um die mRNA im Zytosol vor dem Abbau durch Ribonucleasen zu schützen und gleichzeitig die Bindung der mRNA an das Ribosom bei der Translation zu unterstützen, erfolgt zunächst das sogenannte *Capping*. Dabei wird ein modifiziertes GTP (Guanosintriphosphat) an das 5'-Ende der mRNA angehängt. Zur Unterstützung des Exports der reifen mRNA aus dem Zellkern wird am anderen Ende der mRNA ein sogenannter Poly-A-Schwanz bestehend aus 100–300 Adennukleotiden angehängt (▣ Abb. 2.2).

Letztlich müssen noch die Introns (nicht-codierende Sequenzen) aus der prä-mRNA entfernt werden. Dieser Vorgang wird *Splicing* genannt. Dazu wird ein Komplex aus verschiedenen Proteinen und der RNA gebildet (Spliceosom), der an den Exon-Intron-Grenzen ansetzen kann. Die Introns werden aus der prä-mRNA herausgeschnitten und wieder abgebaut. Die einzelnen Exons werden miteinander zur reifen mRNA verknüpft, die nach dem Transport aus dem Zellkern als Vorlage für das Protein dient. Es ist mittlerweile bekannt, dass so durch alternatives *Splicing* aus einem einzelnen Gen verschiedene mRNAs und somit Proteine entstehen können, indem die einzelnen Exons unterschiedlich zusammengesetzt werden. Eine aktuelle Abschätzung ergibt, dass aus jedem Gen zumindest zwei alternative Proteine entstehen können [7]. Ein bekanntes Beispiel ist der humane Insulin-ähnliche Wachstumsfaktor-1 (Insulin-like growth factor-1, IGF-1), der in seinen unterschiedlichen Formen eine wesentliche Rolle in der Anpassung der Muskulatur an Training, insbesondere Krafttraining, spielt (► Kap. 8 und 12). Durch alternatives *Splicing* entstehen hier IGF-1Ea, IGF-1b und

IGF1-Ec (auch MGF, *mechano growth factor*) [8] (▣ Abb. 2.4).

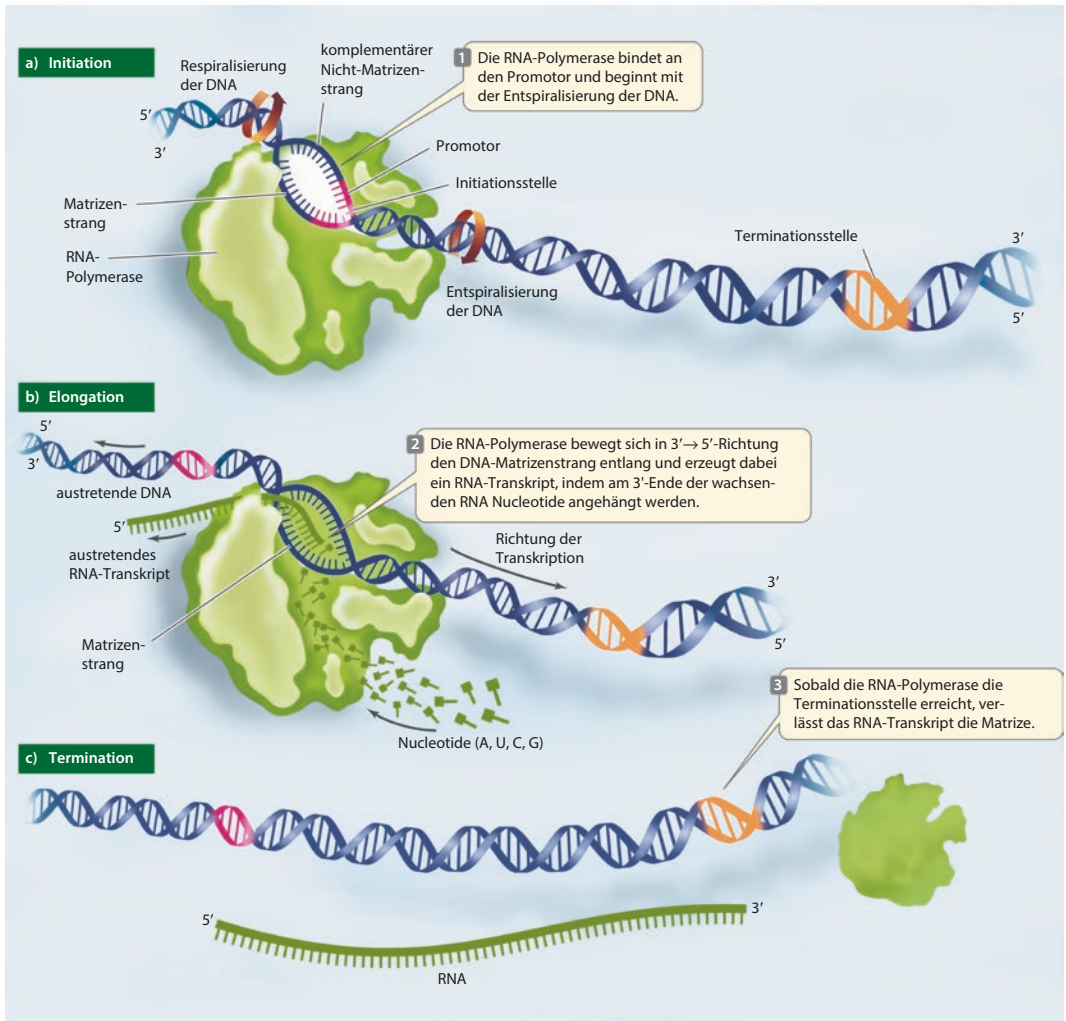
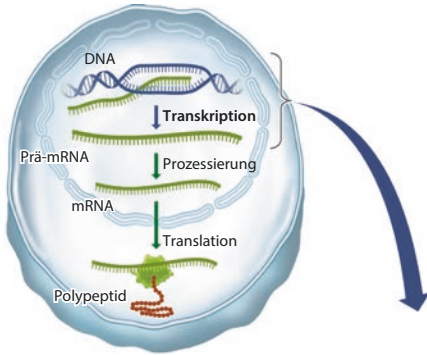
Eine interessante Form der posttranskriptionellen Modifikationen stellt die RNA Editierung dar. Darunter versteht man die Veränderung der Basensequenz nach der Transkription. Beim Apolipoprotein B etwa, das für den Transport von Lipiden im Blut wichtig ist, gibt es zwei verschiedene Proteine, eines von der Leber und eines im Dünndarm synthetisiert. Beide werden jedoch von einem einzigen Gen kodiert. Die unterschiedliche Länge der Proteine entsteht durch eine Modifizierung der mRNA, wobei ein Cytosin in ein Uracil umgewandelt wird. Dadurch findet man in der Dünndarm-Version ein vorzeitiges Stopp-Codon, was in einem kürzeren Apolipoprotein B mündet [9].

Methoden INFO: RNA-Isolierung und -Quantifizierung

Im Gegensatz zur DNA liegt RNA üblicherweise in Einzelsträngen vor; sie ist deshalb anfälliger für spontane und enzymatische Hydrolyse. Während der Isolierung muss absolut steril gearbeitet werden, da die sowohl im Ausgangsmaterial als auch in der Umgebung vorkommenden RNasen die vorhandene RNA sofort zerstören würden. (Insbesondere das Tragen von Handschuhen ist wichtig, um Verunreinigungen mit den auf der menschlichen Haut vorkommenden RNasen, die dort der unspezifischen Immunabwehr dienen, zu verhindern.) Durch die Verwendung von speziellen Blutröhrchen (z. B. PAXgene) oder Lösungen (z. B. RNAlater) kann die RNA in der Probe allerdings sofort nach der Gewinnung stabilisiert werden.

Die **RNA-Isolierung** ähnelt von den Arbeitsschritten der Isolierung der DNA. Als erstes erfolgt die Homogenisierung der Zellen, dann die Inaktivierung der Proteine. Die Phenolextraktion erfolgt anders als bei der DNA-Isolierung im sauren Milieu (meist durch einen Indikator erkennbar). Für die Isolation selbst werden heutzutage fast ausschließlich kommerzielle Kits verwendet, die für die RNA-Isolierung aus unterschiedlichen Geweben optimiert sind und entweder Silica-Membranen oder Magnetic Beads enthalten, an die die RNA bindet. Anschließend folgen Waschschritte sowie der Elutionsschritt. Die Ermittlung der gewonnenen RNA-Konzentration erfolgt durch photometrische Messung bei der Wellenlänge von 260 bzw. 280 nm. Der Quotient der erhaltenen Werte gibt Aufschluss über die Reinheit der gewonnenen Probe (OD260/OD280 Ratio um 2,0 ist typisch für reine RNA).

Die so gewonnene RNA kann durch weitere Arbeitsschritte in Untergruppen (wie rRNA mRNA, miRNA etc.) aufgetrennt werden. Für die Reverse Transcriptase-PCR, bei der die RNA in cDNA (DNA, die mittels des Enzyms Reverse Transkriptase aus RNA synthetisiert wird) umgeschrieben und anschließend amplifiziert wird, ist Gesamt-RNA üblicherweise ausreichend. Auch für Northern-Analysen kann meistens Gesamt-RNA verwendet werden.



■ **Abb. 2.3** Transkription. Initiation, Elongation und Termination als Teilschritte der Transkription [39].

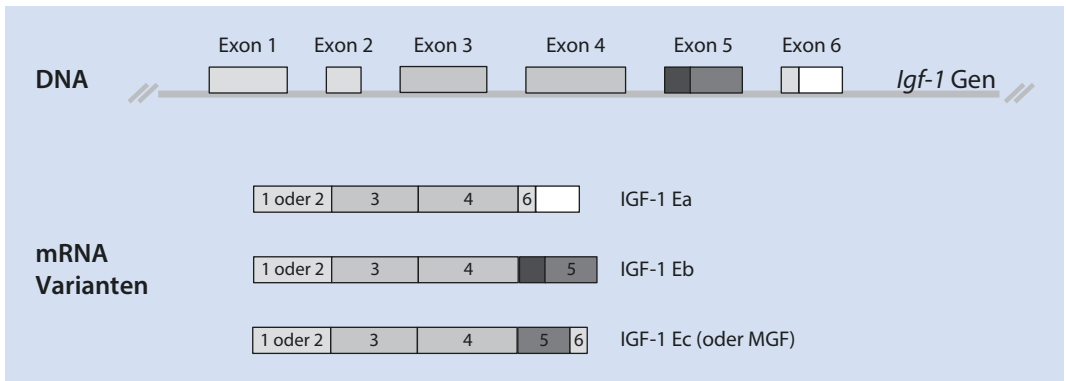


Abb. 2.4 Alternatives Spleißen am Beispiel des IGF-1.

2.3 Translation

Nach erfolgreicher Transkription und Prozessierung wird die nun reife mRNA vom Nukleus in das Zytosol transportiert, wo sich die Ribosomen befinden, die für die Proteinsynthese essentiell sind.

Bei der Translation wird die mRNA im Zytosol in ein Protein übersetzt. Dieses kann nach entsprechender Modifizierung seine Funktion im Körper ausüben. Ihre Funktionen sind vielfältig und umfassen Strukturproteine (Kollagene, Actin, Myosin, ...), immunologisch wirksame Proteine (Immunglobuline, Antikörper, ...), Transportproteine (Hämoglobin, Transferrin, ...), Speicherproteine (Casein, Ovalbumin, ...) und regulierende Proteine (Enzyme, Rezeptoren, Signalproteine, ...).

2.3.1 Der genetische Code

Die Regel, mit der eine Nucleotidsequenz der mRNA in eine Aminosäure übersetzt wird, nennt man den „genetischen Code“ (Abb. 2.5). Die Aminosäuren werden kettenartig miteinander verknüpft und bilden ein Polypeptid bzw. Protein.

Der genetische Code beinhaltet drei Regeln:

- Jeweils drei aufeinanderfolgende Basenpaare (Codons) übermitteln die Information für eine Aminosäure.
- Der Code ist degeneriert/redundant (d. h. mehrere verschiedene Codons können für eine

Aminosäure codieren), aber nicht mehrdeutig (ein bestimmtes Codon codiert nicht für verschiedene Aminosäuren).

- Der genetische Code ist mit wenigen Ausnahmen universell (d. h. er ist für alle Organismen gleich).

Proteine sind aus 20 verschiedenen Aminosäuren aufgebaut. Mit vier verschiedene Basen, die in 3er-Gruppen aneinandergereiht werden, ergeben sich $4^3 = 64$ Möglichkeiten. Das heißt, dass für die meisten Aminosäuren mit Ausnahme von Tryptophan und Methionin mehr als ein Codon zur Verfügung steht (Redundanz). Das Triplett AUG bestimmt immer den Startpunkt eines Proteins, steht aber auch für Methionin (Met), das Ende wird durch UAA, UAG oder UGA vorgegeben (Stopp-Codons).

Nun wird auch verständlich, dass Mutationen oder Polymorphismen in einer codierenden Region eine Änderung in der Aminosäuresequenz zur Folge haben kann, aber auf Grund der Redundanz nicht haben muss. Ein markantes Beispiel aus der Leistungsphysiologie betrifft das ACTN3-Gen. Dieses codiert für das α -Actinin-3-Protein, das in der Muskulatur eine wichtige Rolle spielt. Ein SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*), also eine Änderung einer einzigen Base an der Stelle 577, führt dazu, dass statt eines CGA (\rightarrow Arg) ein UGA (\rightarrow Stopp) steht. Dies führt dazu, dass kein vollständiges α -Actinin 3 gebildet werden kann, was für etwa 18% der Bevölkerung zutrifft, die homozygot für diesen Polymorphismus sind (Kap. 16) [10].

		2. Base													
		.U.			.C.			.A.			.G.				
1. Base	U..	UUU	Phe	F	UCU	Ser	S	UAU	Tyr	Y	UGU	Cys	C	..U	3. Base
		UUC			UCC			UAC			UGC			..C	
		UUA			UCA			UAA	Stopp	UGA	Stopp	..A			
		UUG			UCG			UAG		UGG		Trp	W	..G	
	C..	CUU	Leu	L	CCU	Pro	P	CAU	His	H	CGU	Arg	R	..U	
		CUC			CCC			CAC			CGC			..C	
		CUA			CCA			CAA	Gln	Q	CGA			..A	
		CUG			CCG			CAG			CGG			..G	
	A..	AUU	Ileu	I	ACU	Thr	T	AAU	Asn	N	AGU	Ser	S	..U	
		AUC			ACC			AAC			AGC			..C	
		AUA			ACA			AAA	Lys	K	AGA	Arg	R	..A	
		AUG	Met	M	ACG			AAG			AGG			..G	
	G..	GUU	Val	V	GCU	Ala	A	GAU	Asp	D	GGU	Gly	G	..U	
		GUC			GCC			GAC			GGC			..C	
		GUA			GCA			GAA	Glu	E	GGA			..A	
		GUG			GCG			GAG			GGG			..G	

■ **Abb. 2.5** Genetischer Code. Übersicht der Codons, die für die 20 kanonischen Aminosäuren codieren. Die Aminosäuren sind im Drei- und Einbuchstabencode angegeben (Phe, Phenylalanin; Leu, Leucin; Ileu, Isoleucin; Met, Methionin; Val, Valin; Ser, Serin; Pro, Prolin; Thr, Threonin; Ala, Alanin; Tyr, Tyrosin; His, Histidin; Gln, Glutamin; Asn, Asparagin; Lys, Lysin; Asp, Asparaginsäure; Glu, Glutaminsäure; Cys, Cystein; Trp, Tryptophan; Arg, Arginin; Gly, Glycin). Das AUG (Methionin) entspricht dem Startcodon.

2.3.2 Ablauf der Translation

Bei der Translation wird die mRNA unter Zuhilfenahme des genetischen Codes in eine spezifische Sequenz aus verschiedenen Aminosäuren übersetzt. Verknüpft bilden diese das Polypeptid (Protein). Eine wichtige Rolle spielt hier die *Transfer RNA* (tRNA), die zum einen die Information aus den Codons der mRNA abliest und die entsprechenden Aminosäuren herbeibringt. Insgesamt gibt es für die 20 verschiedenen Aminosäuren mindestens ebenso viele spezifische tRNAs. Diese werden mit der entsprechenden Aminosäure beladen und können dann

am entsprechenden Codon binden. Die eigentliche Translation erfolgt an den Ribosomen im Zytosol [11]. Diese bestehen aus zwei Untereinheiten (einer kleineren und einer größeren), die jeweils aus *ribosomaler RNA* (rRNA) sowie verschiedenen Proteinen zusammengesetzt sind. Erst bei der Translation finden diese beiden Untereinheiten zusammen.

Ähnlich zur Transkription erfolgt die Translation in drei Schritten: Initiation, Elongation und Termination. Bei der **Initiation** bindet die kleine ribosomale Untereinheit an der mRNA (am Startcodon AUG). Eine mit Methionin beladene tRNA kann nun andocken und die große ribosomale Untereinheit

vervollständigt den Initiationskomplex. Danach folgt die **Elongation**, wo eine neue tRNA das nächste Codon der mRNA erkennt und daran bindet. Die neue Aminosäure wird von der tRNA abgelöst und mit dem Methionin verknüpft. Das Ribosom bewegt sich in 3'-Richtung weiter an der mRNA entlang und die erste tRNA verlässt den Komplex, während die Peptidkette verlängert wird. Dieser Vorgang wiederholt sich, bis das Ribosom auf ein Stopp-Codon (UAA, UAG oder UGA) trifft. Dies leitet die **Termination** ein, bei der ein sogenannter Releasefaktor an die mRNA bindet und es zur Freisetzung des neu gebildeten Polypeptids kommt. Danach zerfällt auch das Ribosom wieder in die Untereinheiten (■ Abb. 2.6). Die Länge der Polypeptidketten ist je nach Protein höchst unterschiedlich. Während die durchschnittliche Länge der Proteine in Eukaryoten ~ 472 Aminosäuren beträgt, gibt es auch Rekordhalter wie das in der Muskulatur vorkommende Titin, das über 30.000 Aminosäuren lang ist [12, 13].

2.3.3 Posttranslationale Modifikationen

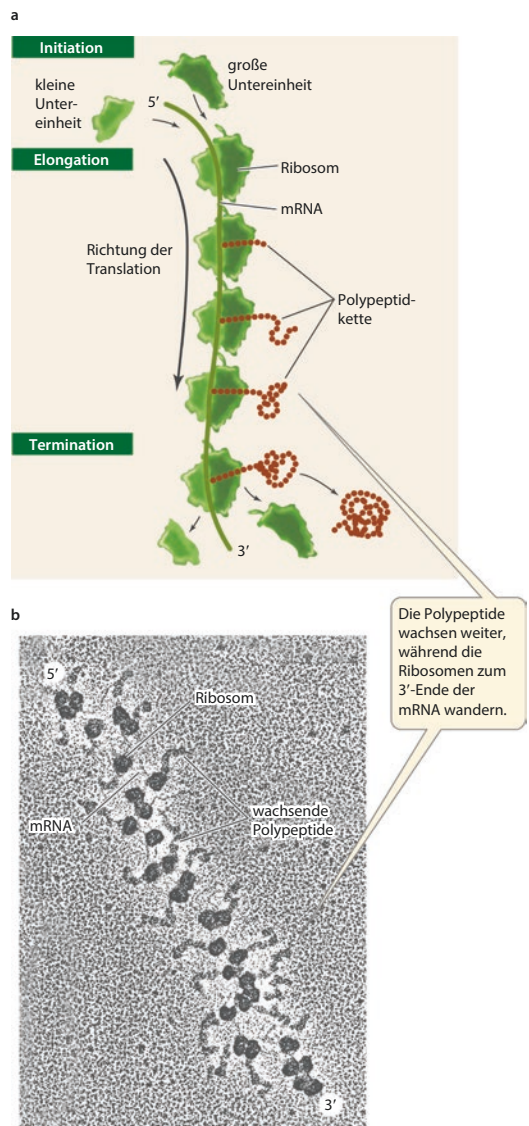
Die verschiedenen Proteine üben die unterschiedlichsten Funktionen aus. Um diese Funktionen bestmöglich zu erfüllen, können die Peptidketten nach der Translation noch verändert werden. So können aus einem Gen verschiedene Proteine entstehen [14]. Wichtige Modifikationen sind die Proteolyse, die Glykosylierung sowie die Phosphorylierung.

Bei der **Proteolyse** wird das Polypeptid mit Hilfe von bestimmten Enzymen (Proteasen) in kleinere Einheiten zerlegt oder Teile abgeschnitten. Durch die **Glykosylierung** werden Glykane (Zucker) an die Peptidkette angehängt, ein Prozess, der im endoplasmatischen Retikulum bzw. im Golgi-Apparat stattfindet. Wichtige Glykoproteine im menschlichen Körper sind Kollagene, das Transferrin, verschiedene Immunglobuline und Hormone wie das Thyroid-stimulierende Hormon (TSH). Besonders wichtig für die Signalweiterleitung innerhalb von Zellen (Signaltransduktion ► Kap. 3) ist die **Phosphorylierung**. Mit Hilfe von Enzymen (Proteinkinasen) werden Signalproteine phosphoryliert und somit aktiviert. Dieser Vorgang ist reversibel und kann mit Hilfe von

Phosphatasen, die die Phosphatgruppe wieder entfernen, rückgängig gemacht werden.

2.3.4 Räumliche Anordnung der Proteine

Man unterscheidet bei den Proteinen vier verschiedene Strukturebenen, die ihre Anordnung im Raum betreffen. Diese Ebenen umfassen die



■ Abb. 2.6 Translation [39]

Primär-, Sekundär-, Tertiär- und Quartärstruktur [15]. Die Aminosäuresequenz eines Proteins bestimmt die **Primärstruktur**. Da sich die einzelnen Aminosäuren in den Eigenschaften ihrer Seitenketten unterscheiden (hydrophil, hydrophob, geladen, ungeladen), ergeben sich charakteristische Wechselwirkungen. Die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Aminosäureresten führt zur **Sekundärstruktur**. Typische Formen der Sekundärstruktur sind α -Helix und β -Faltblatt. Während sich diese beiden Strukturelemente innerhalb eines Proteins abwechseln können, gibt es auch Proteine, die ausschließlich aus α -Helices aufgebaut sind (z. B. Myoglobin oder Hämoglobin). Bei der **Tertiärstruktur** werden die einzelnen Sekundärstrukturen innerhalb einer Peptidkette durch stabilisierende Wechselwirkungen räumlich gefestigt. Diese Wechselwirkungen umfassen die Ausbildung von *Disulfidbrücken* zwischen zwei Cysteinen, *ionische Wechselwirkungen* zwischen positiv- und negativ-geladenen Seitenketten (Arginin, Lysin mit Glutaminsäure und Asparaginsäure), *hydrophobe Wechselwirkungen* zwischen ungeladenen Gruppen mit schlecht wasserlöslichen aliphatischen oder aromatischen Seitenketten (z. B. Alanin, Phenylalanin, ...) und die schon zuvor erwähnten *Wasserstoffbrückenbindungen*. Obwohl viele Proteine aus nur einer Proteinkette bestehen (Monomere), kommt es bei anderen zur Ausbildung einer **Quartärstruktur**. Hier bilden mehrere gleiche oder unterschiedliche Peptide (Untereinheiten) das fertige Protein aus. Wie schon zuvor werden die Untereinheiten über verschiedene kovalente oder nicht-kovalente Wechselwirkungen zusammengehalten. Die Pyruvatkinase, die eine wesentliche Rolle in der ATP-Synthese (Glykolyse) spielt, ist ein Beispiel für ein Protein, das aus vier identen Untereinheiten zusammengesetzt ist (*Homooligomer*). Ein zweites Enzym der Glykolyse, die Lactat-Dehydrogenase, besteht ebenfalls aus vier Untereinheiten. Diese können aber zwei verschiedenen Typen entsprechen (H für Herz-Form oder M für Muskel-Form): Je nach Gewebe kommen unterschiedliche Isoformen des Proteins vor. So werden die homooligomeren Formen M_4 in Muskel und Leber sowie H_4 im Herz gefunden. Die *Heterooligomere* M_3H , M_2H_2 , MH_3 kommen etwa in Immunzellen oder dem Gehirn vor [15].

Methoden INFO: Western Blot

Unter **Western Blot** versteht man eine Technik zum Nachweis von Proteinen (im Gegensatz zum Southern und Northern Blot, wo DNA bzw. RNA nachgewiesen werden). In einem ersten Schritt werden die Proteine mittels Elektrophorese nach ihrer Größe, Ladung oder anderen Eigenschaften aufgetrennt (üblicherweise Natriumdodecylsulfat-Polyacrylamidgelelektrophorese) und anschließend auf eine Membran übertragen. Diesen Vorgang nennt man Blotting. Werden die Proteine direkt auf die Membran aufgetragen, spricht man von Dot-Blot. Generell werden die Proteine immobilisiert und anschließend durch entsprechende Antikörper markiert. Der Nachweis kann durch Fluoreszenz-, Farb- oder Chemolumineszenz-Visualisierung erfolgen.

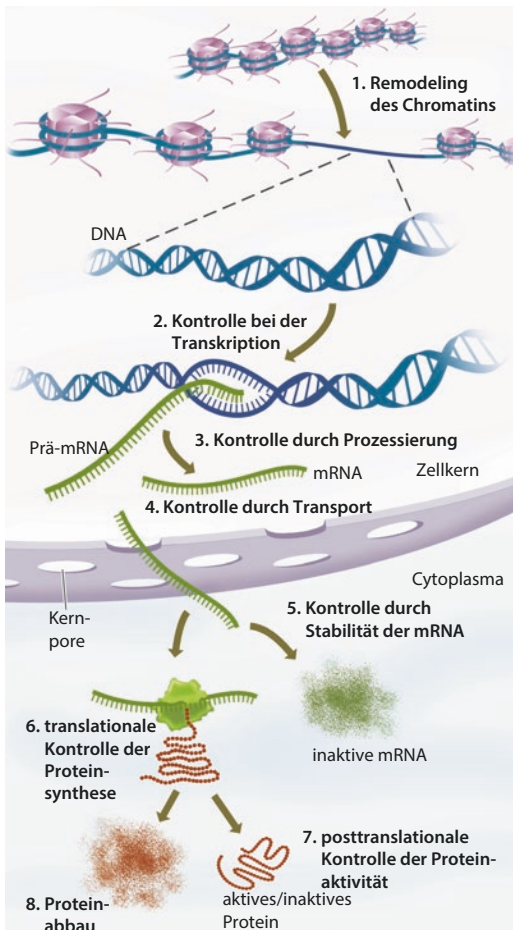
Anwendung findet der Western Blot in der Forschung sowie in der Diagnostik (z. B. Nachweis von Antikörpern).

2.4 Regulierung der Genexpression

In einem komplexen Organismus wie dem Menschen ist es unerlässlich, dass die einzelnen Proteine genau zum richtigen Zeitpunkt in den richtigen Zellen gebildet werden. Es ist daher nicht überraschend, dass die Genexpression (die Neubildung von Proteinen) genauestens kontrolliert wird. Das Fine-Tuning ist dabei auf vielen Ebenen möglich, wobei die wichtigsten Kontrollpunkte im Folgenden genauer betrachtet werden sollen (■ Abb. 2.7).

2.4.1 Epigenetische Mechanismen

Die epigenetischen Mechanismen wurden bereits in ► Abschn. 1.5 beschrieben. Wichtig für die Regulierung der Genexpression sind die DNA-Methylierung und das Chromatin-Remodeling. **DNA-Methylierungen** finden oft an sogenannten CpG-Inseln (Häufung von Cytosin/Guanin-Abfolgen in der DNA) am Anfang eines Gens (am Promotor) statt. Durch die Methylierung des Cytosins werden in der Regel die entsprechenden Gene inaktiviert. Interessanterweise werden Methylierungsmuster auch vererbt und sind dabei relativ stabil. Dennoch werden unmittelbar nach der Befruchtung einer Eizelle viele Gene demethyliert, wodurch diese in der frühen Phase der Embryonalentwicklung aktiv sind. Erst später werden sie durch erneute Methylierung wieder inaktiviert. Daneben gibt es Gene, die geschlechtsspezifisch methyliert und somit abgelesen werden (genomisches Imprinting). Ein Beispiel für ein paternal



■ Abb. 2.7 Ebenen der Regulierung der Genexpression [39]

exprimiertes Gen wäre das IGF-2 (Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor 2), während die Ubiquitin Protein-ligase E3A maternal aktiv ist [16].

Beim **Chromatin-Remodeling** wird etwa durch die Acetylierung der Histonschwänze durch das Enzym Histonacetyltransferase die Zugänglichkeit der DNA für regulatorische Proteine erleichtert. Dabei wird die dichte Packung der DNA gelockert und für die Transkription vorbereitet (■ Abb. 2.8). Im Gegensatz dazu können die Histondeacetylasen diese Acetylgruppen entfernen und somit die Transkription erschweren. Wissenschaftliche Studien konnten zeigen, dass wesentliche Schritte zum Auf- und Abbau der Skelettmuskulatur durch die epigenetische Kontrolle von MRF (myogenic regulatory factor) und MEF-2 (myocyte enhancer factor 2) gewährleistet werden [17].

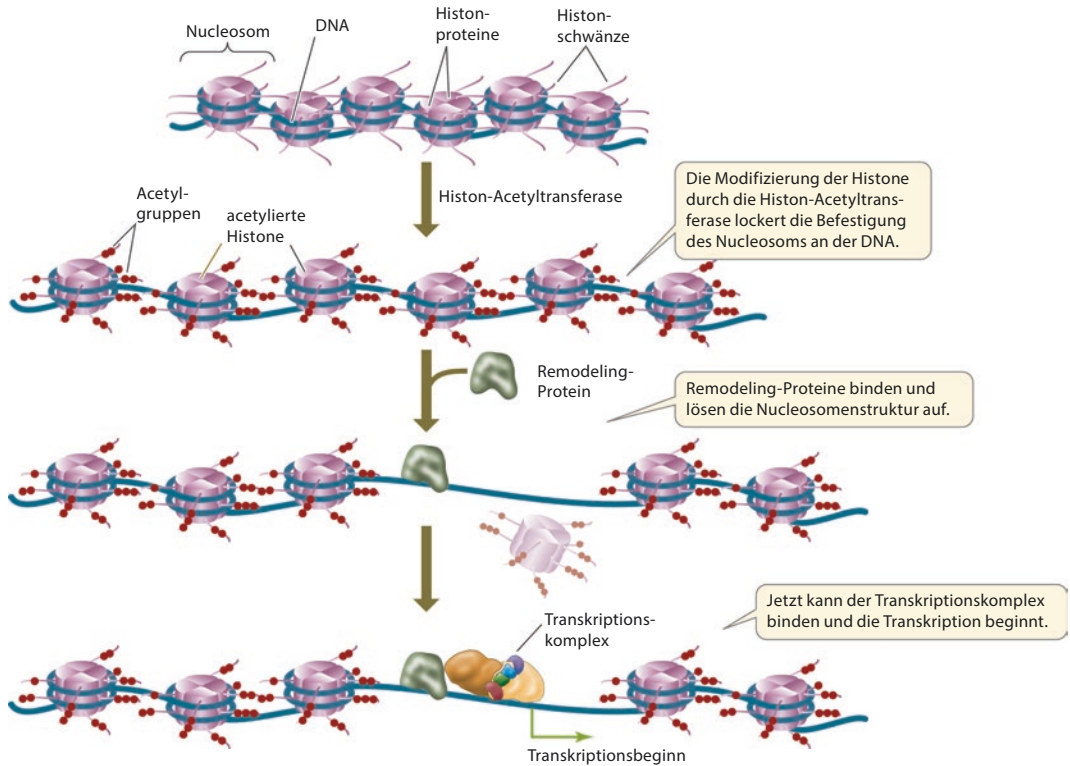
2.4.2 Kontrolle auf Ebene der Transkription

Wichtige Regulatoren auf Ebene der Transkription stellen die Transkriptionsfaktoren dar. Wie in ► Abschn. 2.2 dargestellt, beginnt die Transkription am Promotor. Doch die RNA-Polymerase kann nicht direkt an den Promotor binden; dazu ist ein Protein (Transkriptionsfaktor IID, TFIID) notwendig, das eine bestimmte Stelle am Promotor (die TATA-Box) erkennt und dort bindet. In weiterer Folge binden an diesen Transkriptionsfaktor weitere Proteine sowie die RNA-Polymerase-II, bis der Transkriptionskomplex vollständig zusammengesetzt ist und die Transkription beginnen kann. Neben der TATA-Box gibt es auch andere Sequenzen in der DNA, die von spezifischen Transkriptionsfaktoren erkannt werden können.

Neben dem Promotor gibt es weitere Bindungsstellen an der DNA, die von verschiedenen regulatorischen Proteinen besetzt werden können, die wiederum mit der RNA-Polymerase interagieren und so die Ableserate regulieren. Positive Regulatoren nennt man Aktivatorproteine – diese binden an Enhancer-Sequenzen an der DNA. Negative Regulatorproteine werden Repressoren genannt – diese interagieren an den Silencer-Sequenzen. Interessant ist, dass diese oft weit entfernt vom eigentlichen Promotor liegen (■ Abb. 2.9). Es konnte gezeigt werden, dass durch Muskelkontraktionen wichtige Transkriptionsfaktoren wie MEF-2 (*myocyte enhancer factor-2*), NRF-1 (*nuclear respiratory factor-1*), SRF (*serum response factor*) und FOXO1 (*forkhead box protein O1*) aktiviert werden. Durch diese Aktivierung werden in weiterer Folge spezifische Proteine gebildet, die die Anpassung der Muskulatur an sportliche Aktivitäten bestimmen [18]. PGC-1 α (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α*) wurde als wichtiger Co-Aktivator für die oben genannten Transkriptionsfaktoren identifiziert [19].

2.4.3 MicroRNAs

MicroRNAs sind kurze (20–23 Nukleotide) nicht-codierende einzelsträngige RNA-Moleküle, die eine wesentliche Rolle in der post-transkriptionellen Kontrolle der Genexpression spielen [20]. Zurzeit sind in der Datenbank miRBase knapp 1900 menschliche

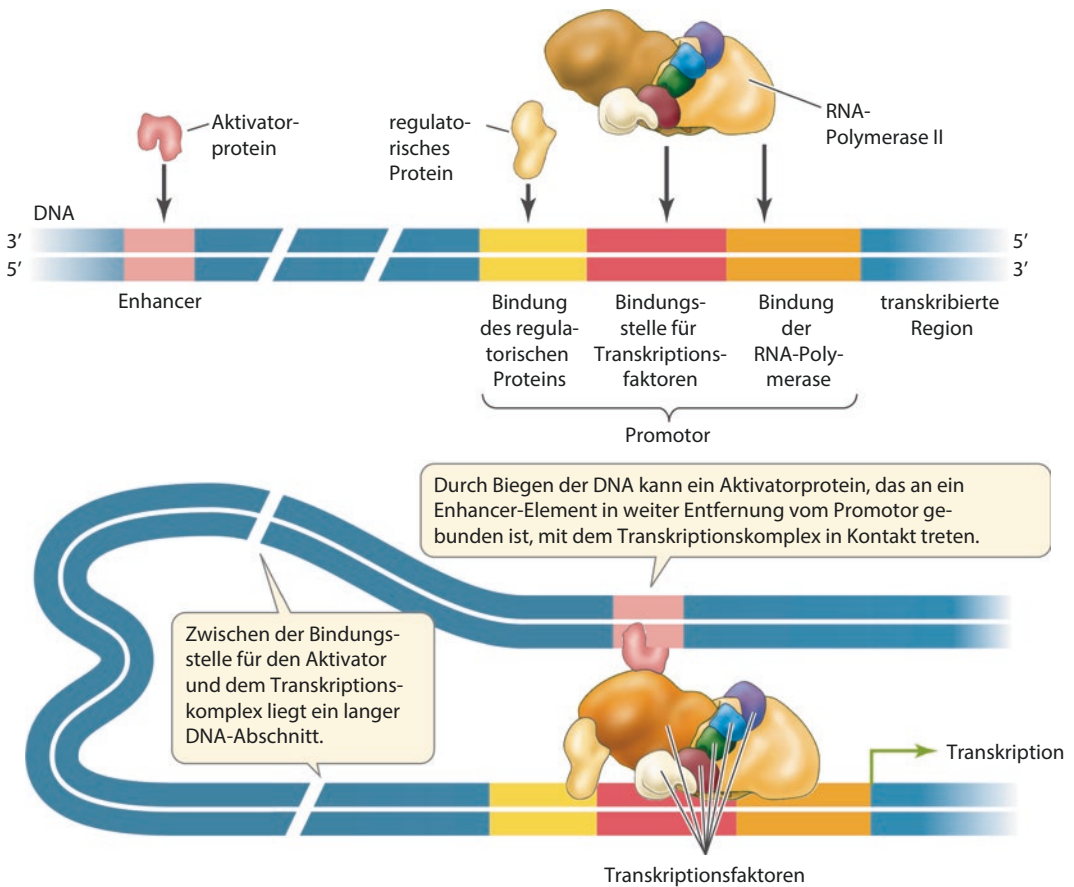


■ **Abb. 2.8** Chromatin-Remodelling zur Erleichterung der Transkription [39]

microRNAs gelistet, doch deren Zahl vergrößert sich laufend. Obwohl es mittlerweile bekannt ist, dass es verschiedene Wege zur Bildung der verschiedenen microRNAs gibt, sind die folgenden Schritte wesentlich (■ **Abb. 2.10**). Zunächst wird das Primärtranskript (*primary microRNA*, pri-microRNA) von der DNA mit Hilfe der RNA-Polymerase II oder III abgelesen. Die pri-microRNA weist eine typische Haarnadelstruktur auf und wird noch im Zellkern mit Hilfe der RNase Drosha und dem RNA-Bindungsprotein DGRC8 zur pre-miRNA (*precursor microRNA*) gespalten. Diese wird über Exportin ins Zytosol ausgeschleust, wo mit Hilfe einer weiteren RNase (Dicer) die Haarnadelstruktur abgeschnitten wird und eine kurze, aber noch doppelsträngige microRNA entsteht. Im folgenden Schritt wird ein Strang abgebaut, während die nun reife microRNA mit dem Protein Argonaute (Ago) einen Komplex, den RISC (*RNA-induced silencing complex*) formt. Dieser Komplex interagiert nun mit der mRNA des Zielgens. Diese kann nun entweder abgebaut, destabilisiert oder inhibiert werden, wodurch die

posttranskriptionelle Regulierung gewährleistet ist [21]. Studien haben gezeigt, dass eine einzelne microRNA hunderte Zielgene regulieren kann [22]. Computerunterstützte Abschätzungen ergaben, dass etwa 30% aller protein-codierenden Gene über microRNAs reguliert werden [23].

Eine Vielzahl von Untersuchungen belegt die Rolle von microRNAs in der Entstehung und Progression zahlreicher Erkrankungen wie Krebs [24], Herz-Kreislauferkrankungen [25], nichtalkoholische Fettlebererkrankungen [26], Übergewicht und metabolischem Syndrom [27]. Während viele microRNAs in den unterschiedlichsten Zelltypen vorkommen, werden manche microRNAs interessanter Weise spezifisch in bestimmten Geweben exprimiert [28]. MicroRNAs, die spezifisch im Muskel vorkommen, werden unter dem Begriff MyomiRs zusammengefasst. In ■ **Tab. 2.1** sind die bis jetzt bekannten MyomiRs (miR1, miR133a, miR133b, miR206, miR208b, miR486, miR499), deren Funktionen sowie deren Zielgene im Zusammenhang mit der Skelettmuskulatur dargestellt [29].



■ Abb. 2.9 Transkriptionsfaktoren, Repressoren und Aktivatoren [39]

2.5 Proteinabbau

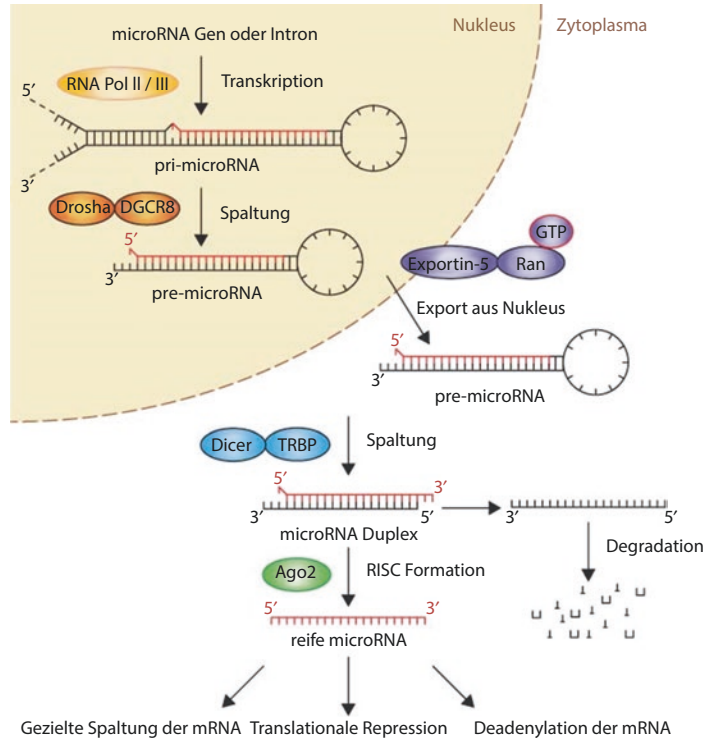
Da viele Proteine nur in einem spezifischen Zeitfenster aktiv sein sollen, muss es im zellulären Verbund auch Mechanismen geben, nicht benötigte Proteine wieder abzubauen. Proteasen sind Enzyme, die die Peptidketten der Proteine wieder in die einzelnen Aminosäuren zerlegen können. Dieser Abbau erfolgt zum einen in spezifischen Zellorganellen, den Lysosomen. Zu den lysosomalen Proteasen (Cathepsine) zählen Enzyme wie die Elastase oder die Kollagenase. Zum anderen besitzen alle Zellen das sogenannte Ubiquitin-Proteasom-System, wo die abzubauenen Proteine zunächst markiert und danach gezielt im Proteasom abgebaut werden. Im Folgenden sollen diese beiden Wege speziell im Zusammenhang mit dem Abbau innerhalb von Muskelzellen betrachtet

werden. Es ist aber wichtig zu betonen, dass diese Wege analog auch in anderen Zelltypen aktiv sind.

2.5.1 Ubiquitin-Proteasom-System

Das Proteasom ist ein Komplex aus mehreren Proteinen und kommt in allen Zellen recht häufig vor (ca. 30.000 Kopien pro Zelle). Da dieser Komplex eine Sedimentationsgeschwindigkeit von 26S aufweist, nennt man ihn auch das 26S-Proteasom. Damit spezifisch geschädigte oder nicht mehr benötigte Proteine abgebaut werden können, müssen diese markiert (poly-ubiquitiniert) werden [15]. In diese Ubiquitinierung sind verschiedene Enzyme (E1, E2, E3) involviert. E1 ist das Ubiquitin-aktivierende Enzym. Im Gegensatz zum E1 gibt es

■ **Abb. 2.10** Bildung und Wirkung von microRNAs (Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature Cell Biology 11, 228–234, copyright (2009) [21])



zahlreiche Ubiquitin-Ligasen (E3), die das abzubauenende Protein binden und den Übergang des Ubiquitins von E2 auf das Zielprotein katalysieren (■ Abb. 2.11).

Verschiedene E2/E3-Paare sind in den Abbau der verschiedenen Proteine involviert, wobei speziell die Ubiquitin-Ligasen eine gewisse Spezifität vermitteln. So gibt es beim Menschen etwa hundert E2s und mehr als tausend E3s [30]. Im Muskel wurden bereits einige Ubiquitin-Ligasen identifiziert. Dazu gehören Atrogin-1 oder MAFbx (*muscle atrophy F-box*) und MuRF1 (*Muscle RING finger 1*), die eine wesentliche Rolle in der alters- oder krankheitsassoziierten Muskelatrophie spielen, aber auch bei Anpassungsreaktionen der Muskulatur aktiv sind [30]. Daneben wurden im Zusammenhang mit Tumorkachexie (Tumor-induzierter Abbau der Muskelmasse), Fasten, Muskeldenernierung oder anderen muskelabbauenden Situationen auch weitere E3-Ligasen wie TRAF6 (*tumor necrosis factor receptor-associated factor 6*) [31], TRIM32 (*tripartite motif 32*) [32], FBXO40 [33] oder MUSA1 (auch FBXO30 oder FBXO31) [34] beschrieben.

2.5.2 Autophagie/Lysosom

Neben dem Ubiquitin-Proteasom-System gibt es noch einen weit verbreiteten Weg, über den geschädigte Organellen und Makromoleküle abgebaut werden können – die Autophagie. Man unterscheidet Mikroautophagie, Chaperon-vermittelte Autophagie und Makroautophagie [35, 36] (■ Abb. 2.12).

Bei der Mikroautophagie werden die abzubauenenden Proteine direkt in das Lysosom aufgenommen, wo sie über lysosomale Proteasen abgebaut werden. Bei der Chaperon-vermittelten Autophagie werden Proteine mit einem bestimmten Konsensuspeptid (Lys-Phe-Glu-Arg-Gln) selektiv erkannt und über ein Membranprotein (LAMP-2A, *lysosome-associated membrane protein type 2A*) in das Lysosom transportiert. Die Makroautophagie wird durch verschiedene Stimuli wie oxidativen Stress oder Nahrungskarenz induziert. Im nächsten Schritt werden die abzubauenenden Substanzen im Phagophor eingeschlossen und ein Autophagosom bildet sich. Dieses Autophagosom fusioniert mit dem Lysosom und der Inhalt wird abgebaut [30]. Zusätzlich kennt man

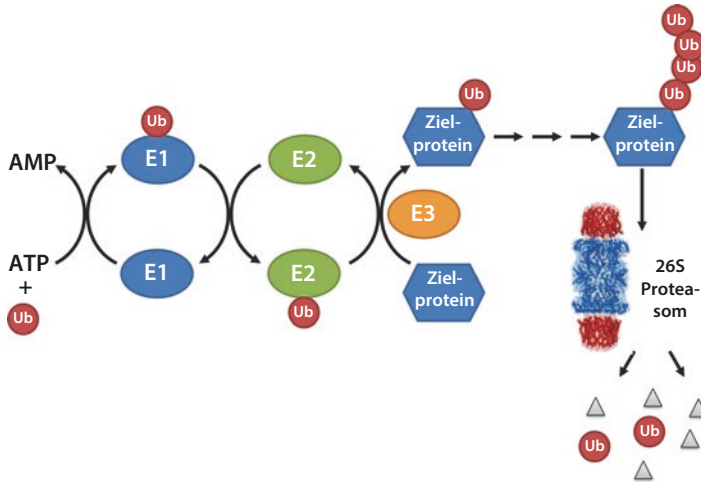
■ **Tab. 2.1** MyomiRs und ihre Rolle in der Skelettmuskularentwicklung (adaptiert nach [29])

MyomiRs	Chromosomen-Location	Funktion im Skelettmuskel	Zielgene im Skelettmuskel
miR-1	20q13.33 (miR-1-1), 18q11.2 (miR-1-2)	Förderung der Myoblastendifferenzierung, Regeneration, Regulierung der Angiogenese, pro-apoptotisch, Kontrolle des oxidativen Stresses, Anti-Migration	BDNF, CCND1, CCND2, FZD7, G6PD, GJA1, HACD3, HDAC4, HSPA1, IGF1, IGF1R, MAP4K3, MEOX2, MET, MMD, NFAT5, NOTCH3, PAX3, PAX7, POLA1, RARB, SARS, SMARCB1, SMARCD2, UTRN, VEGFA, YY1
miR-133a	18q11.2 (miR-133a-1), 20q13.33 (miR-133a-2)	Förderung der Myoblastenproliferation, -differenzierung und -fusion, Regeneration, Regulierung des alternativen Splicings, Chromatin Remodeling, Regulierung des Zellschicksals, pro-apoptotisch, Kontrolle des Mitochondrienmetabolismus, Muskelfaserswitch	CALM1, DNM2, FGFR1, FOXL2, IGF1R, MAML1, PFN2, PP2AC, PRDM16, PTBP2, RUNX2, SMARCD1, SP1, SRF, TRPS1, UCP2
miR-133b	6p12.2	Förderung der Myoblastendifferenzierung und -fusion, Regeneration, Regulierung des alternativen Splicings, Chromatin Remodeling, Zellschicksalregulierung, pro-apoptotisch	FAIM, FGFR1, MAML1, PP2AC, PRDM16, PTBP2, SP1
miR-206	6p12.2	Förderung der Myoblastenproliferation, Regeneration, Regeneration neuromuskulärer Synapsen, Chromatin Remodeling, anti-angiogen, pro-apoptotisch, Kontrolle des oxidativen Stresses, Anti-Migration	BDNF, CCND1, CCND2, CLCN3, FSTL1, FZD7, G6PD, GJA1, HACD3, HDAC4, HMGB3, IGF1, IGFBP5, MAP4K3, MEOX2, MET, MMD, NFAT5, NGFR, NOTCH3, PAX3, PAX7, POLA1, RARB, SH3BGLR3, SMARCB1, SMARCD2, SNAI2, TIMP3, UTRN, VEGFA
miR-208b	14q11.2	Muskelfaserswitch, Förderung des Muskelwachstums	CBX1, MED13, MSTN, PURB, SOX6, SP3
miR-486	8p11.21	Kontrolle der Myoblastendifferenzierung und -fusion, Regulierung des alternativen Splicings, anti-apoptotisch, Pro-Migration	DOCK3, FOXO1, PAX7, PDGFRB, PTEN, SRSF1, SRSF3
miR-499	20q11.22	Muskelfaserswitch, Förderung des Muskelwachstums	CBX1, MAPK6, MED13, MSTN, PURB, SOX6, SP3

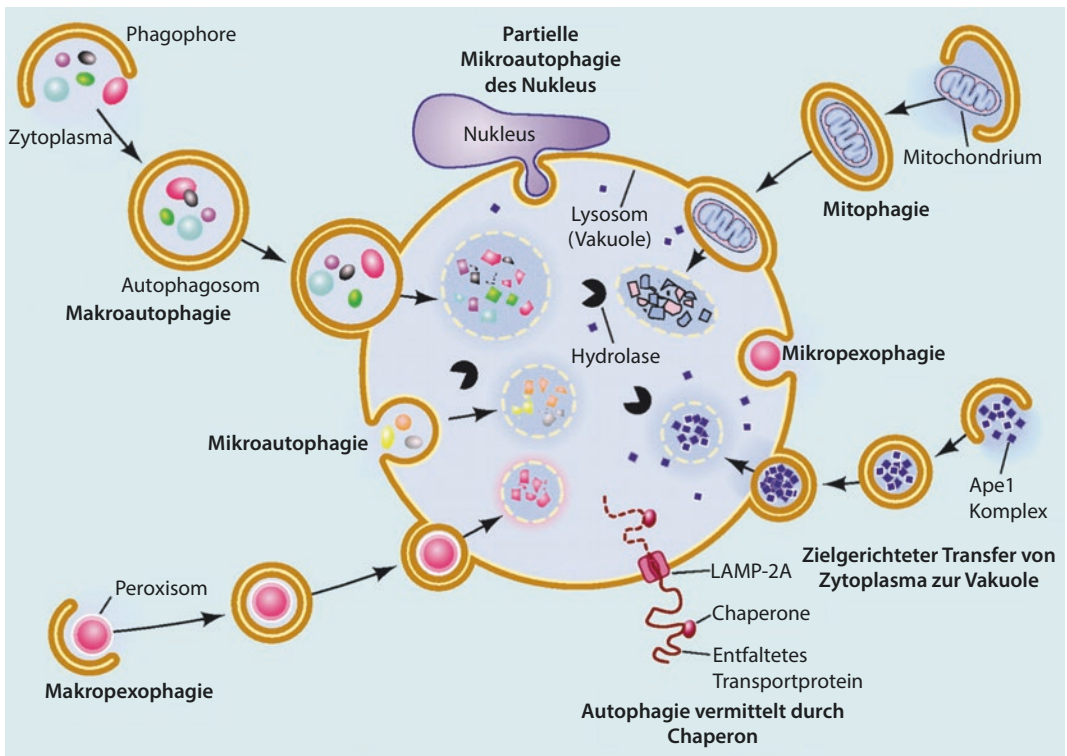
noch spezifische Wege, über die ganze Mitochondrien (Mitophagie) oder Peroxisome (Makropexophagie) recycelt werden.

Interessanterweise wird die Autophagie im Muskel nicht nur bei der Tumorkachexie oder der

Sarkopenie (altersassoziierter Verlust an Muskelmasse und -funktion) induziert, auch physiologische Reize wie Ausdauer- und Krafttraining induzieren Autophagie, um etwa geschädigte Mitochondrien abzubauen [37, 38].



■ **Abb. 2.11** Ubiquitin-Proteasom System (Lizenziert unter CC BY-SA 3.0 über Wikimedia Commons).



■ **Abb. 2.12** Verschiedene Formen der Autophagie (Reprinted by Permission from The American Physiological Society: Physiology (Bethesda) 23:248-62, copyright (2008) [36])

Literatur

- [1] Crick F (1970) Central dogma of molecular biology. *Nature* 227 (5258):561–563
- [2] Crick F (1958) On protein synthesis. *Symp Soc Exp Biol* 12:138–163
- [3] Mattick JS (2003) Challenging the dogma: the hidden layer of non-protein-coding RNAs in complex organisms. *Bioessays* 25 (10):930–939. doi:[10.1002/bies.10332](https://doi.org/10.1002/bies.10332)
- [4] Thieffry D, Sarkar S (1998) Forty years under the central dogma. *Trends in biochemical sciences* 23 (8):312–316. doi:[S0968-0004\(98\)01244-4](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(98)01244-4) [pii]
- [5] Shabalina SA, Spiridonov NA (2004) The mammalian transcriptome and the function of non-coding DNA sequences. *Genome Biol* 5 (4): 105. doi:[10.1186/gb-2004-5-4-105](https://doi.org/10.1186/gb-2004-5-4-105)
- [6] Bird CP, Stranger BE, Dermitzakis ET (2006) Functional variation and evolution of non-coding DNA. *Current opinion in genetics & development* 16 (6):559–564. doi:[S0959-437X\(06\)00202-4](https://doi.org/10.1016/j.gde.2006.10.003) [pii] 10.1016/j.gde.2006.10.003
- [7] Lee Y, Rio DC (2015) Mechanisms and Regulation of Alternative Pre-mRNA Splicing. *Annual review of biochemistry* 84:291–323. doi:[10.1146/annurev-biochem-060614-034316](https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-034316)
- [8] Goldspink G (2005) Mechanical signals, IGF-I gene splicing, and muscle adaptation. *Physiology* 20:232–238. doi:[10.1152/physiol.00004.2005](https://doi.org/10.1152/physiol.00004.2005)
- [9] Davidson NO, Shelness GS (2000) APOLIPOPROTEIN B: mRNA editing, lipoprotein assembly, and presecretory degradation. *Annu Rev Nutr* 20:169–193. doi:[10.1146/annurev.nutr.20.1.169](https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.20.1.169) [pii]
- [10] Berman Y, North KN (2010) A gene for speed: the emerging role of alpha-actinin-3 in muscle metabolism. *Physiology (Bethesda)* 25 (4):250–259. doi:[10.1152/physiol.00008.2010](https://doi.org/10.1152/physiol.00008.2010) 25/4/250 [pii]
- [11] Savir Y, Tlusty T (2013) The ribosome as an optimal decoder: a lesson in molecular recognition. *Cell* 153 (2):471–479. doi:[10.1016/j.cell.2013.03.032](https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.03.032)
- [12] Tiessen A, Perez-Rodriguez P, Delaye-Arredondo LJ (2012) Mathematical modeling and comparison of protein size distribution in different plant, animal, fungal and microbial species reveals a negative correlation between protein size and protein number, thus providing insight into the evolution of proteomes. *BMC research notes* 5:85. doi:[10.1186/1756-0500-5-85](https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-85)
- [13] Linke WA, Kruger M (2010) The giant protein titin as an integrator of myocyte signaling pathways. *Physiology* 25 (3):186–198. doi:[10.1152/physiol.00005.2010](https://doi.org/10.1152/physiol.00005.2010)
- [14] Jungblut PR, Holzhutter HG, Apweiler R, Schluter H (2008) The speciation of the proteome. *Chemistry Central journal* 2:16. doi:[10.1186/1752-153X-2-16](https://doi.org/10.1186/1752-153X-2-16)
- [15] Scharlt M, Gessler M, von Eckardatein A (2009) *Biochemie und Molekularbiologie des Menschen*. 1. Auflage edn. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München
- [16] Glaser RL, Ramsay JP, Morison IM (2006) The imprinted gene and parent-of-origin effect database now includes parental origin of de novo mutations. *Nucleic acids research* 34 (Database issue): D29–31. doi:[10.1093/nar/gkj101](https://doi.org/10.1093/nar/gkj101)
- [17] Bharathy N, Ling BM, Taneja R (2013) Epigenetic regulation of skeletal muscle development and differentiation. *Sub-cellular biochemistry* 61:139–150. doi:[10.1007/978-94-007-4525-4_7](https://doi.org/10.1007/978-94-007-4525-4_7)
- [18] Baar K (2006) Training for endurance and strength: lessons from cell signaling. *Medicine and science in sports and exercise* 38 (11):1939–1944. doi:[10.1249/01.mss.0000233799.62153.19](https://doi.org/10.1249/01.mss.0000233799.62153.19)
- [19] Handschin C (2010) Regulation of skeletal muscle cell plasticity by the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha. *Journal of receptor and signal transduction research* 30 (6):376–384. doi:[10.3109/10799891003641074](https://doi.org/10.3109/10799891003641074)
- [20] Bartel DP (2004) MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 116 (2):281–297
- [21] Winter J, Jung S, Keller S, Gregory RI, Diederichs S (2009) Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nature cell biology* 11 (3):228–234. doi:[10.1038/ncb0309-228](https://doi.org/10.1038/ncb0309-228)
- [22] Baek D, Villen J, Shin C, Camargo FD, Gygi SP, Bartel DP (2008) The impact of microRNAs on protein output. *Nature* 455 (7209):64–71. doi:[10.1038/nature07242](https://doi.org/10.1038/nature07242)
- [23] Lewis BP, Burge CB, Bartel DP (2005) Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 120 (1):15–20. doi:[10.1016/j.cell.2004.12.035](https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.12.035)
- [24] Arora A, Singh S, Bhatt AN, Pandey S, Sandhir R, Dwarkanath BS (2015) Interplay Between Metabolism and Oncogenic Process: Role of microRNAs. *Translational oncogenomics* 7:11–27. doi:[10.4137/TOG.S29652](https://doi.org/10.4137/TOG.S29652)
- [25] Smith T, Rajakaruna C, Caputo M, Emanuelli C (2015) MicroRNAs in congenital heart disease. *Annals of translational medicine* 3 (21): 333. doi:[10.3978/j.issn.2305-5839.2015.12.25](https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.12.25)
- [26] Baffy G (2015) MicroRNAs in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of clinical medicine* 4 (12):1977–1988. doi:[10.3390/jcm4121953](https://doi.org/10.3390/jcm4121953)
- [27] Heneghan HM, Miller N, Kerin MJ (2010) Role of microRNAs in obesity and the metabolic syndrome. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 11 (5):354–361. doi:[10.1111/j.1467-789X.2009.00659.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00659.x)
- [28] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, Meyer J, Lendeckel W, Tuschl T (2002) Identification of tissue-specific microRNAs from mouse. *Current biology: CB* 12 (9):735–739
- [29] Horak M, Novak J, Bienertova-Vasku J (2016) Muscle-specific microRNAs in skeletal muscle development. *Developmental biology* 410 (1):1–13. doi:[10.1016/j.ydbio.2015.12.013](https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2015.12.013)
- [30] Sandri M (2015) Protein breakdown in cancer cachexia. *Seminars in cell & developmental biology*. doi:[10.1016/j.semcdb.2015.11.002](https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.11.002)

- [31] Paul PK, Bhatnagar S, Mishra V, Srivastava S, Darnay BG, Choi Y, Kumar A (2012) The E3 ubiquitin ligase TRAF6 intercedes in starvation-induced skeletal muscle atrophy through multiple mechanisms. *Molecular and cellular biology* 32 (7):1248–1259. doi:[10.1128/MCB.06351-11](https://doi.org/10.1128/MCB.06351-11)
- [32] Cohen S, Zhai B, Gygi SP, Goldberg AL (2012) Ubiquitylation by Trim32 causes coupled loss of desmin, Z-bands, and thin filaments in muscle atrophy. *The Journal of cell biology* 198 (4):575–589. doi:[10.1083/jcb.201110067](https://doi.org/10.1083/jcb.201110067)
- [33] Shi J, Luo L, Eash J, Ibebunjo C, Glass DJ (2011) The SCF-Fbxo40 complex induces IRS1 ubiquitination in skeletal muscle, limiting IGF1 signaling. *Developmental cell* 21 (5):835–847. doi:[10.1016/j.devcel.2011.09.011](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.09.011)
- [34] Sartori R, Schirwis E, Blaauw B, Bortolanza S, Zhao J, Enzo E et al. (2013) BMP signaling controls muscle mass. *Nature genetics* 45 (11):1309–1318. doi:[10.1038/ng.2772](https://doi.org/10.1038/ng.2772)
- [35] Sanchez AMJ, Candau R, Raibon A, Bernardi H (2015) Autophagy, a Highly Regulated Intracellular System Essential to Skeletal Muscle Homeostasis. Role in Disease, Exercise and Altitude Exposure, Muscle Cell and Tissue. doi:[10.5772/60698](https://doi.org/10.5772/60698).
- [36] Yen WL, Klionsky DJ (2008) How to live long and prosper: autophagy, mitochondria, and aging. *Physiology* 23:248–262. doi:[10.1152/physiol.00013.2008](https://doi.org/10.1152/physiol.00013.2008)
- [37] Jamart C, Francaux M, Millet GY, Deldicque L, Frere D, Feasson L (2012) Modulation of autophagy and ubiquitin-proteasome pathways during ultra-endurance running. *Journal of applied physiology* 112 (9):1529–1537. doi:[10.1152/jappphysiol.00952.2011](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00952.2011)
- [38] Lo Verso F, Carnio S, Vainshtein A, Sandri M (2014) Autophagy is not required to sustain exercise and PRKAA1/AMPK activity but is important to prevent mitochondrial damage during physical activity. *Autophagy* 10 (11):1883–1894. doi:[10.4161/auto.32154](https://doi.org/10.4161/auto.32154)
- [39] Sadava D, Orians, G., Heller, H.C., Hillis, D., Berenbaum, M.R. (2011) *Purves, Biologie*. 9. edn. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

Molekulare Sport- und Leistungsphysiologie
Molekulare, zellbiologische und genetische Aspekte der
körperlichen Leistungsfähigkeit

Bachl, N.; Löllgen, H.; Tschan, H.; Wackerhage, H.;
Wessner, B. (Hrsg.)

2018, XXIV, 469 S. 108 Abb., 103 Abb. in Farbe.,
Hardcover

ISBN: 978-3-7091-1590-9