

Neuer Regulator der Muskelregeneration entdeckt

Forschende des Leibniz-Instituts für Alternsforschung (FLI) und der BTU Cottbus-Senftenberg haben einen bislang unbekannten Regulator für die Differenzierung von Muskelstammzellen identifiziert. Wenn sich aus diesen Zellen neue Muskelfasern entwickeln, wird das Protein Leiomodin 1 (LMOD1) frühzeitig aktiviert. Fehlt LMOD1, ist die Bildung von Muskelfasern deutlich beeinträchtigt; wird es dagegen verstärkt gebildet, beschleunigt sich die Bildung neuer Muskelfasern. Die in „eLife“ veröffentlichte Studie zeigt zudem, dass LMOD1 mit dem für die Zelldifferenzierung wichtigen Enzym SIRT1 zusammenwirkt. Die Ergebnisse liefern neue Einblicke in die molekularen Grundlagen der Muskelregeneration.

Jena/Cottbus-Senftenberg. Skelettmuskeln können sich nach einer Verletzung zu einem großen Teil selbst erneuern. Dafür verantwortlich sind die Muskelstammzellen, die sich im gesunden Muskel überwiegend in einem ruhenden Zustand befinden. Sie werden jedoch nach einer Verletzung aktiviert, fangen an sich zu vermehren und beginnen anschließend, sich zu spezialisierten Muskelzellen zu entwickeln (Differenzierung). Diese verschmelzen dann miteinander oder mit bereits vorhandenen Muskelfasern und bilden so neue bzw. reparierte Muskelfasern.

Dieser gesamte Prozess ist für die Reparatur und Erneuerung der Muskulatur enorm wichtig. Mit zunehmendem Alter nimmt diese Fähigkeit jedoch ab. Auch Erkrankungen können zur Folge haben, dass die Neubildung von Muskelfasern beeinträchtigt wird. Welche molekularen Schalter dabei genau bestimmen, wann eine Muskelstammzelle aus ihrem Ausgangszustand in die Differenzierung übergeht, ist bislang nur teilweise verstanden. Genau hier setzt die jüngst in „eLife“ veröffentlichte Studie an.

Ein Forschungsteam um Dr. Alessandro Ori vom Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena und Prof. Julia von Maltzahn von der BTU Cottbus-Senftenberg untersuchte, welche Veränderungen im gesamten Proteinhaushalt einer Muskelstammzelle auftreten, wenn sie beginnt, sich zu einer differenzierten Muskelzelle zu entwickeln.

Untersuchung tausender Proteine im zeitlichen Verlauf

Für ihre Untersuchung analysierten die Forschenden mithilfe massenspektrometrischer Proteomik mehr als 6.000 Proteine in primären Muskelzellen der Maus über verschiedene Zeitpunkte der Differenzierung hinweg. Dadurch konnten sie nicht nur feststellen, welche Proteine vorhanden waren, sondern auch nachvollziehen, wann sich ihre Mengen während der Entwicklung der Muskelzellen veränderten.

„Dabei fiel uns besonders ein Protein auf, dessen Menge sich besonders zu Beginn der Differenzierung drastisch veränderte“, berichtet Dr. Alessandro Ori. Das Protein Leiomodin 1 (LMOD1) gehört zu den sogenannten Aktin-Nukleatoren und hilft dabei, neue Aktinfilamente aufzubauen. Aktin ist ein wichtiger Bestandteil des Zellgerüsts; der dynamischen Struktur, die den Zellen ihre Form gibt und an zahlreichen Bewegungs-, Wachstums- und Umbauprozessen beteiligt ist. Die Studienergebnisse zeigten jedoch, dass LMOD1 offenbar noch weitere Funktionen besitzt, denn sein Gehalt steigt bereits früh während der Differenzierung der Muskelzellen an und beeinflusst, ob sich diese erfolgreich zu neuen Muskelfasern formieren können.

Ohne LMOD1 stockt die Bildung neuer Muskelfasern

Um abzuklären, ob LMOD1 tatsächlich für die Muskelbildung benötigt wird oder lediglich parallel dazu auftritt, wurde gezielt die Menge des Proteins in primären Muskelzellen verringert. Mit der Reduktion von LMOD1 war die Bildung von Myotuben – den Vorstufen neuer Muskelfasern – deutlich beeinträchtigt. Im Ergebnis kam es zur Anhäufung von Zellen, die den Differenzierungsprozess nicht erfolgreich abgeschlossen haben, so dass in Folge nur kürzere Strukturen mit weniger Zellkernen entstanden.

Im Gegensatz dazu führte die verstärkte Bildung von LMOD1 zu einer deutlich schnelleren Bildung neuer Muskelfasern. Die Zellen bildeten früher vollständig differenzierte Myotuben, die zudem länger waren und mehr Zellkerne enthielten. Die Proteomanalysen bestätigten, dass die Zellen unter diesen Bedingungen ein charakteristisches molekulares Muster früher Muskelbildung annahmen.

Auch im lebenden Organismus konnte dieser Zusammenhang nachgewiesen werden: Nach einer Muskelverletzung stieg im Mausmodell die Menge von LMOD1 im sich regenerierenden Muskel an. Während der frühen Phase der Neubildung von Muskelfasern war das Protein dort deutlich nachweisbar. Damit liefern die Ergebnisse einen deutlichen Hinweis darauf, dass LMOD1 die myogene Differenzierung aktiv unterstützt.

„Wir waren überrascht zu sehen, wie früh das Protein im Differenzierungsprozess eine Rolle spielt,“ berichtet Prof. Julia von Maltzahn von der BTU Cottbus-Senftenberg. „Unsere Ergebnisse belegen, dass LMOD1 weit mehr als nur ein Baustein des Zellgerüsts ist: Es beeinflusst den zentralen regulatorischen Prozess, der bestimmt, wie Muskelstammzellen neue Muskelfasern bilden.“

Molekulares Zusammenspiel mit SIRT1

Besonders interessant war ein weiterer Befund. LMOD1 wirkt offenbar nicht allein, sondern steht mit SIRT1 in Verbindung, ein Enzym, das unter anderem die Aktivität von Proteinen und Genen reguliert und dessen Bedeutung bei der Differenzierung von Muskelzellen bereits bekannt ist.

Die Forschenden konnten zeigen, dass LMOD1 und SIRT1 miteinander interagieren und LMOD1 die räumliche Verteilung von SIRT1 innerhalb der Zelle beeinflusst. Gerade zu Beginn der Differenzierung ist dieser Zusammenhang besonders ausgeprägt. Wird LMOD1 verstärkt gebildet, verändert sich die Verteilung von SIRT1: Der Anteil von SIRT1 im Zellkern nimmt dabei ab. „Damit zeichnet unsere Studie ein neues Bild: LMOD1 ist nicht nur ein Baustein des Zytoskeletts, sondern scheint über die Regulation der räumlichen Verteilung und Aktivität von SIRT1 auch in die Steuerung des genetischen Programms der Muskelzell-Differenzierung einzugreifen,“ erläutert Dr. Ellen Späth, ehemalige Doktorandin am FLI, Hauptautorin der Studie und mittlerweile Postdoktorandin bei Genentech Inc., USA.

Verbindung zum Alternsprozess

Besonders interessant für die Alternsforschung ist die Beobachtung, dass vor allem in den Muskelstammzellen älterer Mäuse erhöhte LMOD1-Proteinmengen gefunden wurden. Untersucht wurden dabei junge, alte und sehr alte Tiere. Damit stellt sich eine wichtige neue Frage: Könnte die veränderte Regulation von LMOD1 zu den altersbedingten Veränderungen der Muskelstammzellen beitragen? Denn diese Veränderungen fallen in eine Lebensphase, in der die Regenerationsfähigkeit der Muskulatur mehr und mehr nachlässt.

„Unsere Studie erweitert das Verständnis, wie Muskelstammzellen ihr Programm zur Bildung neuer Muskelfasern steuern,“ sagt Dr. Svenja Schuler, ebenfalls eine ehemalige Doktorandin am FLI, Co-

Leiterin der Studie und mittlerweile Postdoktorandin an der Sherbrooke University in Kanada. „Für die weitere Forschung stellt sich nun insbesondere die Frage, warum sich LMOD1 im alternden Muskel verändert und welche Folgen dies für die Regenerationsfähigkeit der Muskelstammzellen hat. Auch muss untersucht werden, ob der beobachtete Mechanismus im menschlichen Muskel eine vergleichbare Rolle spielt.“

Die Ergebnisse liefern damit einen neuen Baustein zum Verständnis der Muskelalterung. Langfristig könnten sie jedoch dazu beitragen, die molekularen Ursachen der nachlassenden Muskelregeneration im Alter besser zu verstehen und mögliche Ansatzpunkte für zukünftige Strategien zur Erhaltung der Muskelgesundheit zu identifizieren.

Publikation

Proteome dynamics reveal Leiomodin 1 as a key regulator of myogenic differentiation. Späth E, Schüler SC, Heinze I, Dau T, Minetti A, Hofmann M, Hönzke K, von Maltzahn J, Ori A. Elife. 2026 Aug 4;14:RP104331. doi: 10.7554/eLife.104331.
<https://elifesciences.org/articles/104331>

Hintergrundinformation

Das Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut e.V. (FLI) in Jena ist eine von Bund und dem Freistaat Thüringen gemeinsam finanzierte Forschungseinrichtung in der Leibniz-Gemeinschaft. Am FLI wird international sichtbare Spitzenforschung zur Biologie des Alterns auf molekularer, zellulärer und systemischer Ebene betrieben. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus rund 40 Ländern erforschen die Mechanismen des Alterns, um dessen Ursachen besser zu verstehen und Grundlagen für Strategien zu schaffen, die gesundes Altern fördern. Weitere Informationen: <https://www.leibniz-flj.de/de/>

Die Leibniz-Gemeinschaft verbindet 96 eigenständige Forschungseinrichtungen. Ihre Ausrichtung reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Raum- und Sozialwissenschaften bis zu den Geisteswissenschaften.

Leibniz-Institute widmen sich gesellschaftlich, ökonomisch und ökologisch relevanten Fragen. Sie betreiben erkenntnis- und anwendungsorientierte Forschung, auch in den übergreifenden Leibniz-Forschungsverbünden, sind oder unterhalten wissenschaftliche Infrastrukturen und bieten forschungsbasierte Dienstleistungen an. Die Leibniz-Gemeinschaft setzt Schwerpunkte im Wissenstransfer, vor allem mit den Leibniz-Forschungsmuseen. Sie berät und informiert Politik, Wissenschaft, Wirtschaft und Öffentlichkeit.

Leibniz-Einrichtungen pflegen enge Kooperationen mit den Hochschulen – in Form der Leibniz-WissenschaftsCampi, mit der Industrie und anderen Partnern im In- und Ausland. Die Leibniz-Institute unterliegen einem transparenten und unabhängigen Begutachtungsverfahren. Aufgrund ihrer gesamtstaatlichen Bedeutung fördern Bund und Länder die Institute der Leibniz-Gemeinschaft gemeinsam. Die Leibniz-Institute beschäftigen rund 21.400 Personen, darunter 12.200 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei 2,3 Milliarden Euro. (<http://www.leibniz-gemeinschaft.de>).