

## Spotlights aus der Grundlagenforschung

### **Connexin 43 Ermöglicht den Mitochondrientransfer zur Myogenese nach Ischämie-Reperfusionsschaden**

<https://www.ors.org/transactions/2024/2180.pdf>

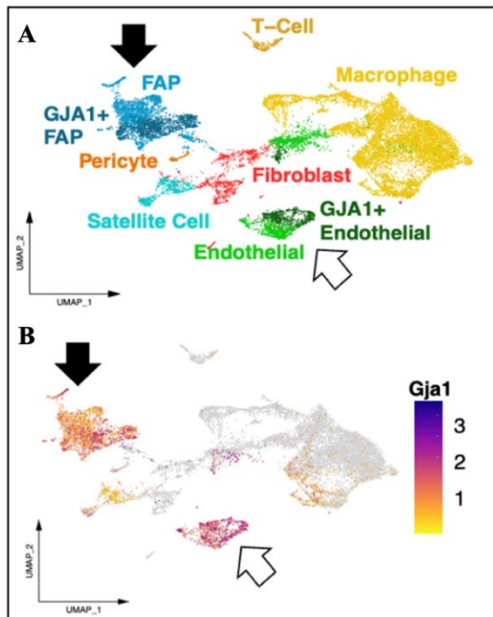
Ischämie-Reperfusionsschaden (IRI) führt durch die vermehrte Produktion reaktiver Sauerstoffspezies zu mitochondrialen Schäden, was folglich die Regeneration des mitochondrialen Netzwerks zur Muskelregeneration erfordert. Fibroadipogene Progenitorzellen (FAPs) sind residente Stammzellen der Skelettmuskulatur, die eine zentrale Rolle bei der Muskelregeneration spielen und Mitochondrien an regenerierende Myofasern übertragen. Außerdem wurde gezeigt, dass die Beta-adrenerge Behandlung von FAPs sie in ein beige Adipozyten-Phänotyp induziert, was den Mitochondrientransfer von FAPs und die Muskelregeneration nach IRI erhöht. Die spezifischen Mechanismen für den Mitochondrientransfer von FAPs sind jedoch noch nicht geklärt. Diese Studie untersuchte, ob Connexin 43 (Cx43), ein von dem Gja1-Gen kodiertes Gap-Junction-Protein, den Transfer von Mitochondrien von FAPs zu regenerierenden Myofasern nach IRI erleichtert und ob die Beta-Agonisierung von FAPs die Cx43-Expression hochreguliert, um einen größeren Mitochondrientransfer zu ermöglichen.

Ischämie-Reperfusionsschaden (IRI) der hinteren Gliedmaßen von Mäusen wurde durchgeführt. Verletzte (rechts, RTA) und unverletzte (links, LTA) Musculus tibialis anterior wurden zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Verletzung entnommen, zusammen mit Kontroll-RTA und LTA von unverletzten Mäusen. Lebende Zellen aus diesen Proben wurden für die Einzelzell-RNA-Sequenzierung (scRNAseq) versant. In vivo wurde die Immunfluoreszenzfärbung zur Bestimmung der Cx43-Proteinexpression an Proben von PdgfraCreERT/MitoTag-Mäusen an den Tagen 3, 7, 14 und 28 nach IRI durchgeführt. In vitro wurden isolierte Wildtyp-Maus-FAPs (mFAPs) kultiviert und 72 Stunden lang mit Mirabegron, einem  $\beta_3$ -adrenergen Rezeptoragonisten, behandelt und auf Cx43 gefärbt.

scRNAseq-Daten zeigten eine höhere Expression von Gja1 in FAPs und Endothelzellen im Vergleich zu allen anderen Zellpopulationen in den IRI-Gruppen über alle Zeitpunkte hinweg. Die in vivo Immunfluoreszenzfärbung ergab eine signifikant erhöhte Expression von Cx43 im Muskel nach IRI im Vergleich zur entsprechenden unverletzten Gegenseite. Dieser einseitige Anstieg erreicht etwa 3 Tage nach der Verletzung seinen Höhepunkt und sinkt nach 28 Tagen wieder auf den Ausgangswert zurück. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen RTA und LTA bei unverletzten Mäusen oder 28 Tage nach IRI. Darüber hinaus zeigte die in vitro Beta-

adrenerge Behandlung von FAPs eine erhöhte Cx43-Expression im Vergleich zu FAPs in Standardmedien.

Diese Studie zeigt, dass eine Funktion von Cx43 darin bestehen könnte, den Mitochondrientransfer innerhalb der Skelettmuskulatur zur Myogenese nach IRI zu erleichtern. FAPs exprimieren Gja1 im Vergleich zu anderen Zellen in hohem Maße, und es gibt einen signifikanten Anstieg der Cx43-Expression im verletzten Muskel bereits 3 Tage nach IRI. Dies deutet darauf hin, dass FAPs möglicherweise Cx43-vermittelte Gap Junctions nutzen, um Mitochondrien an regenerierende Myofasern nach IRI zu spenden. Die Beta-adrenerge Behandlung von FAPs erhöht die Expression von Cx43, was möglicherweise zu einem erhöhten Mitochondrientransfer führen und somit die Myogenese verbessern könnte. Dieser Weg könnte ein potenzielles therapeutisches Ziel sein und in Kombination mit einer Beta-Agonisten-Behandlung genutzt werden, um die Myogenese nach IRI zu verbessern.



**Figure 1.** (A) UMAP plot of cells combined from uninjured, 3-day, and 14-day post-IRI samples, clustered by cell type. (B) UMAP plot demonstrating the expression of GJA1 across different cell types. Increased expression GJA1 expression seen in primarily in FAPs and endothelial cells (arrows). Differential gene expression was accepted if  $p < 0.05$ .

Thanks to Nicole Dvorak for providing this translation.

If you would like to help translate Basic Science Tips to other languages, please contact Mia Huang at [mh2467@cornell.edu](mailto:mh2467@cornell.edu).