

Mängd muskelmassa regleras av signalproteinet Myostatin

Ken Andersson

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi HT 2009
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

En tyngdlyftare, HIV- och typ 2 diabetes patienter är alla i behov av ökad muskelmassa. Forskning har visat att det är möjligt att öka muskelmassan genom blockering av signalproteinet Myostatin som är gränssättande för muskeltillväxt. År 1997 tillverkade forskaren McPherron en mus med en muterad Mstn-gen. Detta innebar att musens kropp i stort sett inte bildade Myostatin, vilket fördubblade dess muskelmassa.

En översikt över Myostatin

Ett lag forskare ledd av McPherron och Lee vid John Hoplins Universitet undersökte en grupp proteiner, som reglerade celltillväxt och cellspecialisering. Under undersökningen upptäckte de med en viss hjälp av slumpen en gen kallat Myostatin, som verkade vara ansvarig för muskeltillverkning. Myostatin är proteinet som genen kodar för och är ett signalprotein som finns överallt i kroppen. Proteinet är främst tillverkad i skelettmuskulatur, så som biceps, där den sedan utsöndras ut i blodet som en inaktiverad signalmolekyl. När Myostatin blir aktiverad fungerar den som en signal till muskelcellerna som signalerar för hämning av tillväxt och specialisering hos muskelcellen. Detta medför från en individs perspektiv att skelettmuskelns volym och styrka minskar.

För att underlätta för forskare så indelas alla gener in i familjer, som alla besitter liknande egenskaper med varandra. Myostatin har blivit indelad i superfamiljen Transforming Growth Factor beta (TGF- β), som är en väldigt stor familj med signalproteiner som signalerar för cellreglering, så som celltillväxt och specialisering. Familjen av proteiner är en av grundstenarna i utvecklingsbiologi och signalerar för en stor del av formationen av kroppsdelar i embryoutvecklingen, men är även viktig i senare stadium av utvecklingen då proteinerna fungerar som kontrollerare av tillväxt och specialisering. Ett vanligt kännetecken för TGF- β är att proteinerna är utsöndrade som ett inaktiverat komplex som följaktligen har liten eller ingen biologisk aktivitet tills att det latent komplexet blir nedbrutet och molekylen blir en aktiv signalsubstans. Den exakta mekanismen, som medför att molekylen blir aktiverad är för närvarande inte kartlagt.

Det finns flera TGF- β underfamiljer i superfamiljen som är baserad på deras relativa struktur och funktion till varandra. En av dess underfamiljer kallas för Growth Differentiation Factors (GDF) och reglerar specifikt tillväxt samt specialisering i cellerna. Myostatin (GDF-8) tillhör denna underfamilj då den är associerad med signalering för muskelcellers specialisering och tillväxt.

Djurmodeller som saknar Myostatin

För att bestämma den biologiska rollen för Myostatin i skelettmuskler utförde McPherron ett experiment på möss där hon och hennes grupp störde ut genen som kodar för proteinet Myostatin. Experimentet på dessa transgena möss visade att Myostatin koncentrationsunderhaltiga möss hade en dubbelt så stor muskelmassa än den motsvarande icke transgena musen. Störningen av genen sker redan från födsel, det vill säga att musen föds med en låg koncentrationen av Myostatin. Forskningen på 2-5 månader gamla möss visade på en ökad kroppsvikt på ungefärligen 30 % och att musens muskulatur ökade både med antalet

enskilda muskelfibrer (76 % fler) samt en ökning i fiberstorlek (177 % större). Efter 9 månader uppvisade den transgena musen fortfarande en kraftigt ökad muskelmassa, kroppsvikten hade dock normaliserats i jämförelse med kontrollmusen. Normaliseringen av kroppsvikt trots ökad muskelmassa visade sig bero på underskott av kroppsfettslagring.

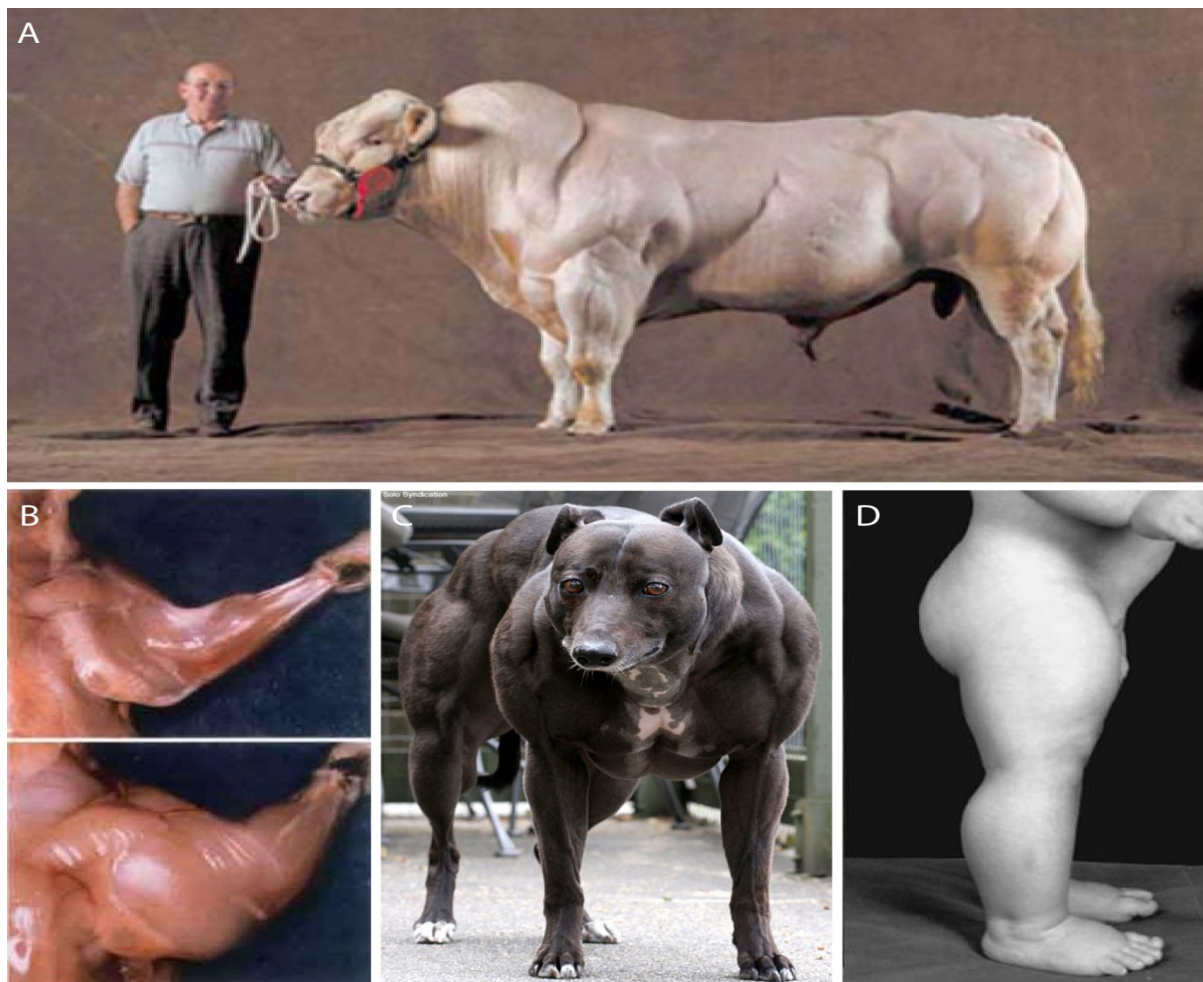
Belgian blue och Piedmontese har framavlade Myostatinändringar

I över 100 år har europeiska boskapsuppfödare selektivt avlat på kreatur, som påvisat större muskelmassa än sina artfränder. Denna långa tid av selektion har resulterat i två nya arter av nötkreatur, Belgian blue och Piedmontese, som båda uppvisar en massiv muskulatur i jämförelse med de konventionella boskapsdjuren. Detta har visats sig bero på en framavlade ändring i Myostatingenen som medför att proteinet blir inaktiverat och kreaturen blir gigantiska i muskelmassa.

För att testa om detta framavlade inaktiverade protein har samma effekt i en mus framställdes en transgen mus med exakt samma ändring i proteinet som Belgian blue har. Undersökning på den transgena musen visade att muskelmassan ökade uteslutande på fiberantal och inte alls i fiberstorlek, vilket påvisar att Myostatins effekt på musklerna varierar beroende på vilken typ av ändring som har skett i genen.

Forskare är fortfarande oklara ifall en överdriven muskelmassa på grund av förlust eller inaktivering av Myostatin faktiskt förbättrar muskel prestation. Koncentrationsunderhaltiga Myostatinboskapsdjur har visat svåra problem att hålla kroppstemperaturregleringen eftersom dess stora muskler medför en abnorm värmeproduktion. Lättare påtvingade kroppsovningsprogram för ett sådant kreatur har resulterat i utmattning av djuret på grund av stark produktion av mjölksyra i musklerna. Detta föreslår att den stora muskeln på grund av sin storlek har reducerad syretillsättning och måste istället för vanliga energikällor övergå till den kontroversiella energivägen som bildar mjölksyra. När samma kreatur blir påtvingad en kraftigare kroppsträning kan man väldigt tidigt se en akut utmattning där djurets ben i slutändan viker sig på grund av den höga koncentrationen av mjölksyra. Boskapsdjur med ändring på Myostatingenen har visat en minskad chans att fungera reproduktivt som är orsakad av en kombination av olika faktorer. Tjurarna på grund av sin massiva muskulatur har utvecklat en sjukdom, som ger bristfällig funktion i testiklarna. Tjurarna är inte de enda med problem, när kvigan är gravid med en kalv kan det bli stor problematik vid födseln. Kalven som är dubbel så stor som en normal kalv måste födas genom kvigans *pelvis* som är deformerat på grund av all överdriven muskulatur, vilket komplicerar födseln och ofta leder till att en veterinär måste förlösa via kejsarsnitt.

Att dra för många slutsatser från vad ett lågt Myostatin boskapsdjur uttrycker kan vara riskabelt eftersom de inte är genetiskt framtagna utan har varit med i ett flertal avelsprogram, som medför att det inte nödvändigtvis behöver bara vara Myostatin som är störd. Då man inte kan visa dessa negativa aspekter på möss med ändring i Myostatin så tror forskare att det finns ett flertal andra gener som kan ha blivit störda under de långa avlingsprogrammen som dessa kreatur har genomgått.



Figur 1. En delad figur med bevisade Myostatin koncentrationsunderhaltiga djur och människor A) Belgian blue med dess massiva muskulatur kan uppnå en vuxen vikt på 1125 kg, denna vikt medför dock en stark nackdel för djuret som har väldiga problem med fysisk ansträngning. B) McPherrons Myostatin underhaltiga mus som enligt bilden visar på en kraftig ökning av muskulatur(262 % större). Den undre bilden är den transgena musen som McPherron skapade medan den övre är kontrollmusen som helt saknar mutation. C) Wendy, en framavlad "bully whippet" som väger ungefärligen dubbel så mycket som en vanlig whippet. Hennes hjärtmuskulatur och lungstorlek är dock densamma som en vanlig whippet vilket betyder att hon troligtvis inte kommer att leva lika länge som en normal hund. Wendy rapporteras att socialt vara precis som en vanlig hund och visar ingen ökad aggression som en hund med motsvarande muskelmassa från anabola steroider skulle göra. D) Den tyska pojken som har en ändring i sin *Myostatingen* som medför att proteinet han tillverkar har ingen signaleffekt. Redan vid 5 års ålder kunde han lyfta 2st 3 kilos hantlar på rak arm. På bilden är barnet 7 månader gammal och redan då har han benmuskulatur som är dubbel så stor som sina kamrater i samma ålder. Bilderna är hämtade från hemsidan: <http://www.who-sucks.com/people/monstrous-Myostatin-misfortunes-a-collection-of-Myostatin->

Forskare har även hittat denna ändring av Myostatin i ett barn från Tyskland. År 2000 föddes en pojke, som läkarna tyckte hade en överdimensionerad muskulatur, ungen kunde redan efter 2 veckor stå upp på sina ben så läkarna konsulterade modern ifall de fick utföra vidare forskning på ungen. Det visade sig att ungen hade en Myostatin ändring och att redan efter 7 månader så hade ungen nästan dubbelt så mycket benmuskulatur som ett vanligt barn. Ungen påvisade även funktionell muskulatur, som redan efter 5 år kunde lyfta två stycken 3 kilos hantlar på rak arm, det finns vuxna människor som inte klarar av denna bravad. Ungen är för närvarande 9 år gammal och eftersom det är oetiskt att utföra fortsatt forskning på en sådan ung individ har forskarna valt att vänta tills pojken har blivit myndig och får välja själv ifall han vill bli utsatt för fler experiment.

Myostatin har visats av forskare att potentiellt vara ett kraftfullt verktyg när det kommer till att kunna bota muskeldegenerativa sjukdomar. Det fattas dock fortfarande väldigt mycket forskning kring signalering och muskelsyntes för att kunna få en helt klar bild över hur Myostatin fungerar i kroppen. Som beskrivet i texten ovan vet vi relativt mycket om vad en minskning i Myostatin medför på ett djur, och om den tyska ungen kommer att vela fortsätta undersökning kommer vi även att veta hur den interagerar i människokroppen. Under mer information kan man läsa om Smad signaleringen som forskare idag tror ligger till grunden för signalering av Myostatin.

Mer Information

McPherron, A. C., A. M. Lawler, et al. (1997). "Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member." *Nature* **387**(6628): 83-90.

McPherron, A. C. and S. J. Lee (2002). "Suppression of body fat accumulation in Myostatin-deficient mice." *Journal of Clinical Investigation* **109**(5): 595-601.

Grobet, L., L. J. Martin, et al. (1997). "A deletion in the bovine Myostatin gene causes the double-muscled phenotype in cattle." *Nature Genetics* **17**(1): 71-4.

Moustakas, A. (2002). "Smad signalling network." *Journal of Cell Science* **115**(Pt 17): 3355-6.

Andersson Ken. (2009). Myostatin: en modulatur av skelettmuskelsyntes. Självständigt arbete i biologi 15hp, Uppsala universitet