

Oszillation im Muskelgewebe

Wenn ein Muskel wächst oder eine Verletzung in ihm ausheilt, verwandelt sich ein Teil seiner Stammzellen in neue Muskelzellen. Wie dieser Prozess über zwei oszillierend hergestellte Proteine gesteuert wird, beschreibt nun das MDC-Team um Carmen Birchmeier im Fachjournal „Genes & Development“.

Die Stammzellen des Muskels müssen jederzeit auf dem Sprung sein: Wird der Muskel beispielsweise beim Sport verletzt, ist es ihre Aufgabe, sich so rasch wie möglich zu neuen Muskelzellen zu entwickeln. Soll der Muskel wachsen, weil sein Besitzer dies vielleicht ebenfalls noch tut oder aber angefangen hat, vermehrt Sport zu treiben, ist die Verwandlung der Stammzellen ebenfalls nötig.

„Gleichzeitig muss es im Körper jedoch einen Mechanismus geben, der eine unkontrollierte Differenzierung der Stammzellen verhindert – da ansonsten der im Muskel angelegte Vorrat dieser Zellen rasch aufgebraucht wäre“, sagt Professorin Carmen Birchmeier, die Leiterin der Arbeitsgruppe „Entwicklungsbiologie / Signaltransduktion in Nerven und Muskelzellen“ am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC) in Berlin.

Bisher kannte man Oszillation nur von den Stammzellen des Gehirns

Wie dieser Mechanismus aussieht, hat Birchmeier gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen aus Berlin, Köln, London, Paris und Kyoto in Experimenten an Mäusen untersucht. Im Fachblatt „Genes & Development“ berichtet die Forschungsgruppe jetzt, dass die beiden Proteine Hes1 und MyoD die Differenzierung zu Muskelzellen steuern. Sie werden in den Stammzellen oszillierend – das heißt periodisch schwankend in mal kleineren, mal größeren Mengen – hergestellt.

„Diese Beobachtung war zunächst einmal an sich sehr erstaunlich“, sagt Birchmeier. „Denn Oszillation von Proteinen hatte so vor uns noch niemand im Muskel registriert.“ Bislang habe man das Phänomen nur von den Stammzellen des Gehirns gekannt. Die MDC-Forscherin hofft, dass ihre Untersuchungen dazu beitragen, eines Tages Muskeldystrophien und Sarkopenie – den mit fortschreitendem Alter zunehmenden Verlust von Muskelmasse – besser behandeln zu können.

Alle zwei bis drei Stunden läuft die Produktion auf Hochtouren

„Für unsere Experimente haben wir die Proteine Hes1 und MyoD zunächst an lumineszierende, also leuchtende Eiweiße gekoppelt, um ihre Entstehung besser verfolgen zu können“, erläutert die Erstautorin der Publikation, Dr. Ines Lahmann aus der Arbeitsgruppe von Birchmeier. Sowohl in isolierten Zellen als auch im Muskelgewebe und im lebenden Tier konnte das Team anschließend beobachten, dass das Protein Hes1, das zum Notch-Signalweg gehört, oszillierend hergestellt wird.

„Alle zwei, drei Stunden erreicht die Produktion einen Höhepunkt, um danach wieder zu sinken“, berichtet Lahmann. Auf das gleiche Phänomen sei man bei dem Protein MyoD gestoßen. „Solange die Menge an MyoD in den Stammzellen periodisch schwankt, wachsen und teilen sich die Zellen. Sie erneuern sich auf diese Weise selbst“, sagt Lahmann. Dadurch sei sichergestellt, dass im Muskel stets ein ausreichender Vorrat an Stammzellen vorhanden sei.

Erst eine stabile Proteinherstellung führt zur Differenzierung

Beginnt eine Muskelstammzelle sich zu differenzieren und in eine Muskelzelle zu verwandeln, bildet sie unter anderem lange Muskelfasern aus. Dies geschieht zum Beispiel dann, wenn ein Muskel in einem noch jungen Organismus wächst oder wenn er eine Verletzung, die ihm zugefügt wurde, zu reparieren versucht. „Immer wenn wir diese Verwandlung der Zellen unter dem Mikroskop beobachteten, hatten wir zuvor festgestellt, dass die Oszillation aufhört und MyoD stabil exprimiert wird – unabhängig davon, ob es sich um neugeborene oder ausgewachsene Tiere handelte“, berichtet Birchmeier.

In einem nächsten Schritt schaltete ihr Team das Gen für Hes1 komplett aus, so dass das Protein in den Stammzellen nicht mehr gebildet wurde. Auch dieses Experiment nahmen die Forscherinnen und Forscher sowohl an Zellen als auch an lebenden Tieren vor. „Das Fehlen von Hes1 führte dazu, dass MyoD nicht mehr oszillierend, sondern stabil hergestellt wurde. In der Folge begannen alle Stammzellen sich zu differenzieren“, sagt Birchmeier.

Ziel sind neue Therapien für Patienten mit Muskelerkrankungen

„Unsere Experimente zeigen, dass für die Differenzierung der Stammzellen und vermutlich auch für viele andere zelluläre Prozesse Gene nicht einfach nur an- oder abgeschaltet werden – und dass wir im Labor längst nicht alle Entwicklungen verstehen, wenn wir genau dies mithilfe genetischer Tricks tun“, betont die MDC-Wissenschaftlerin.

Als nächstes wollen sie und ihr Team nun untersuchen, warum die Oszillation von MyoD dazu führt, dass die Differenzierung der Stammzellen in den Muskeln ausbleibt, und warum erst eine stabile Produktion des Proteins diese Entwicklung in Gang setzt. „Wenn wir den gesamten Prozess besser verstehen“, sagt die Forscherin, „können wir Menschen mit Muskelerkrankungen, bei denen die natürliche Regeneration des Muskels nicht mehr richtig funktioniert, auch besser helfen.“

Originalpublikation:

Ines Lahmann et al. (2019): „Oscillations of MyoD and Hes1 proteins regulate the maintenance of activated muscle stem cells“. Genes and Development. DOI: 10.1101/gad.322818.118

Weitere Informationen:

<https://www.mdc-berlin.de/de/news/press/oszillation-im-muskelgewebe>