

Enzymhistochemische, histomorphometrische und elektronenoptische Untersuchung der Skelettmuskulatur unter Berücksichtigung der Körperkomposition bei Wachstumshormon-transgenen Mäusen

Investigation of skeletal muscle by enzyme-histochemistry, histomorphometry and electron microscopy, and analysis of body composition in growth hormone transgenic mice

E. Schenck

Zusammenfassung: Im Hinblick auf die Charakterisierung des Wachstums und die Beschreibung organpathologischer Alterationen bei Wachstumshormon(GH)-transgenen Mäusen wurden Skelettmuskulatur und Körperzusammensetzung einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Berücksichtigt wurden PEPCK-bGH-transgene Mäuse, die ein Genkonstrukt im Genom integriert haben, welches aus der Promotorregion des Gens für die zytosolische Form der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase der Ratte (PEPCK) und dem für bovines GH (bGH) kodierenden Strukturgen zusammengesetzt ist. Als Vergleichsgruppen dienten nichttransgene Mäuse der Basispopulation eines NMRI-Auszuchtstamms (POP-Mäuse) und je eine auf hohes bzw. niedriges Körpergewicht selektierte Linie von NMRI-Mäusen (N8- bzw. N6-Mäuse). Die Skelettmuskulatur wurde histologisch, histomorphometrisch und elektronenoptisch untersucht. Bei der histologischen Untersuchung wurde ein bei PEPCK-bGH-transgenen Mäusen verstärktes Wachstum der Typ I Fasern des M. longissimus dorsi festgestellt. Bei der vergleichend für adulte männliche und weibliche Tiere durchgeführten histomorphometrischen Untersuchung des M. soleus (M. SL) und M. extensor digitalis longus (M. EDL) konnte eine ausgeprägte und sich besonders in der Größe der Typ I Fasern manifestierende Hypertrophie der Muskelfasern bei den transgenen Mäusen beobachtet werden. Die Zusammensetzung der Fasertypen im M. SL war durch eine signifikante Verschiebung des Anteils der Typ I Fasern mit einer prozentualen Erhöhung dieses Fasertyps um 23% beim Vergleich der männlichen transgenen Mäuse und Kontrollen gekennzeichnet. Eine Veränderung des Verhältnisses der Fasertypen beim M. EDL konnte dagegen nicht festgestellt werden. Durch eine vergleichend an N8- und N6-Mäusen durchgeführte Histomorphometrie der Fasertypen des M. SL bzw. M. EDL konnte der GH-Effekt auf die Größe und Zusammensetzung der Fasertypen der beiden Muskeln bei den transgenen Tieren bestätigt werden. Die elektronenoptische Untersuchung von M. SL und M. EDL lieferte keine Hinweise auf das Vorliegen von myopathischen Veränderungen bei den PEPCK-bGH-transgenen Mäusen, wie sie beim akromegalen Patienten beschrieben wurden. Bei der an im Wachstum befindlichen transgenen Mäusen und Kontrollen durchgeführten DNA- und Proteinanalyse des M. SL und M. EDL konnte ein signifikant niedrigeres DNA-Protein-Verhältnis bei den transgenen Mäusen festgestellt werden, welches als Hinweis auf das Überwiegen der hypertrophen Wachstumsprozesse im Muskel gewertet werden kann. Der Proteingehalt der Muskeln war jedoch unverändert. Bei der Untersuchung der Körperkomposition der transgenen Tiere und der Kontrollen unter Aufteilung in die Kompartimente Haut, Eingeweide und Restkörper wurden besonders beim Bindegewebegehalt signifikant höhere Werte bei den PEPCK-bGH-transgenen Mäusen festgestellt. Am ausgeprägtesten stellte sich diese Veränderung in der Haut der männlichen Tiere dar. Eine proteinanabole, lipolytische oder antinatriuretische GH-Wirkung konnte nicht nachgewiesen werden.

Summary: Skeletal muscle and body composition in growth hormone (GH) transgenic mice were investigated in order to describe growth and pathological alterations. PEPCK-bGH transgenic mice harbouring a phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)-bovine GH (bGH) fusion gene were analysed. Non-transgenic mice of the NMRI outbred population (POP) served as controls. Transgenic animals were compared to mice belonging to two lines of the NMRI strain selected for either high or low body weight (N8

mice or N6 mice, respectively). Skeletal muscle was examined by histological, histomorphometrical and electron microscopical means. The histological investigation of the *M. longissimus dorsi* revealed a pronounced growth of type I fibres. In the histomorphometric study of the *M. soleus* (*M. SL*) and the *M. extensor digitorum longus* (*M. EDL*) performed on male and female mice of the same age, hypertrophy of type I fibres was the predominant finding. With respect to the fibre type composition in the *M. SL*, a significant shift in the percentage of type I fibres was found. Type I fibres were increased by 23% in male transgenic mice as compared to controls. However, fibre type composition in the *M. EDL* was not changed. The GH effect on growth and fibre type composition in the muscles of transgenic animals was confirmed by the results obtained through histomorphometry of the fibre types of the *M. SL* and the *M. EDL* in N8 and N6 mice. The electron microscopic examination of the *M. SL* and *M. EDL* of the PEPCK-bGH transgenic mice did not indicate any pathological alterations, which were described to be evident in patients suffering from acromegaly. The analysis of the DNA content and of the protein content in the *M. SL* and in the *M. EDL* of growing transgenic mice revealed a significantly reduced DNA/protein ratio as compared to controls. This finding suggests that hypertrophy is the predominant factor in the growth of the muscles investigated. However, the protein content of the muscles was found to be unchanged. The investigation of the body composition of the transgenic animals, performed separately for the compartments skin, viscera and carcass, showed significantly increased collagen contents as compared to controls. This shift in collagen percentage was most pronounced in the skin of the male transgenic mice. No anabolic, lipolytic or antinatriuretic actions of GH were found to be evident.