

## Muskelfysiologi – Jan Lännergren/Håkan Westerblad

Jan Lännergren (JL) disputerade 1967 på avhandlingen ”Mechanical activity of twitch and slow muscle fibres in *Xenopus laevis*” vid Nobelinstitutet för Neurofysiologi, med Bernhard Frankenhaeuser som handledare. I det viktigaste delarbetet i avhandlingen beskrevs fem fibertyper i lårmuskulaturen hos *Xenopus*, både morfologiskt och funktionellt, varav en typ (typ 4) var nyupptäckt. Efter disputationen fullföljde JL sina medicinska studier och blev leg.läk. 1970. Under denna tid uppehöll han en assistenttjänst, senare docenttjänst och fortsatte muskelstudier. 1973-74 var han post.doc hos Andrew Huxley vid University College, London och studerade den cellulära lokaliseringen av ATP i grodmuskelfibrer, studerad med UV-mikroskopi. 1976 erhöll JL en tjänst som univ.lektor vid Fysiologiska institutionen II med ansvar för sjukgymnastutbildningen. Där fortsatte han att undersöka egenskaper hos olika muskelfibertyper hos *Xenopus*. Bland projekten kan nämnas en grundlig morfologisk och funktionell studie av den nyupptäckta fibertypen (typ 4), där fibrerna är multipelt innerverade med hög känslighet för acetylkolin, men också elektriskt retbara med långsam kontraktion. Resultaten publicerades i *Nature* (Lännergren 1979). Flera samarbeten skapades med forskare utomlands såsom med G. Elzinga i Amsterdam (mätningar av värmeutveckling under kontraktion i enstaka *Xenopus*-fibrer av olika typer, en månad per år 1984-1988); J.F.Y. Hoh i Sydney (1983, analys av olika myosintyper hos *Xenopus*), samt därefter med R.I. Close i Canberra ( $Ca^{2+}$ -frisättning under den initiala kontraktionsfasen (latency relaxation) hos grodfibrer).

År 1985 startade Håkan Westerblad som doktorand tillsammans med JL, med fokus på muskeltrötthet. Initialt arbetade man med *Xenopus*-fibrer, bl.a med mycket korta tåfibrer som lämpade sig väl för studier med intracellulära mikroelektroder. Bland resultaten kan nämnas förändrade aktionspotentialer under tröttande stimulering, vilket dock sannolikt inte är en viktig orsak till trötthet; sänkt intracellulärt pH under trötthet, vilket normaliseras snabbare än kraften efter avslutad stimulering. I många av försöken användes upprepade tetaniska stimulering för att trötta fibrerna. Kraften faller då relativt snabbt under de första (ca. 10) kontraktionerna, är därefter närmast oförändrad under 20-40 tetani för att slutligen falla relativt brant, Koffein i koncentrationen 5-10 mM hade tidigare visats kunna potentiera kraften i enkelkontraktioner hos uttröttade grodmuskelfibrer. Motsvarande försök gjordes nu på *Xenopus*-fibrer som tröttats med upprepade tetaniska stimuleringar. Koffein (5 mM), tillsatt under den tredje fasen, då kraften började falla relativt brant, åstadkom en övergående, tydlig ökning (upp till 100%) av tetanisk kraft. Eftersom koffein underlättar  $Ca^{2+}$ -frisättningen från det sarkoplasmatiske retiklet fokuserades nu intresset på minskad  $Ca^{2+}$ -frisättning som en möjlig trötthetmekanism.

Westerblad disputerade 1989 på avhandlingen "Skeletal muscle fatigue and recovery studied in intact, single muscle fibres". Under de följande åren utfördes en serie studier av muskeltrötthet, nu också på mus, som dels ligger närmare människa, dels ger möjlighet till genetisk modifiering. Musfibrer är betydligt mindre och känsligare än grodfibrer. Det var ett viktigt framsteg när man lyckades att få dessa fibrer att överleva under längre tidsperioder. Ett annat framsteg var införandet av apparatur och metoder för mätning av intracellulärt  $Ca^{2+}$ . I en del projekt medverkade prof. D.G. Allen (HW;s värd under post.doc perioden i Sydney), hitrest från Australien. I ett av dessa projekt testades möjligheten att bristande  $Ca^{2+}$ -frisättning beror på lokal energibrist i närheten av det sarkoplasmatiska retiklet. En enstaka musfiber kunde injiceras med "caged" ATP, som sedan frisätts med en intensiv ljusblxt som öppnar "buren".

Joseph Bruton, ursprungligen från Dublin, och senare verksam som lektor i fysiologi i Hongkong i sju år, kom i början på 1990-talet (1994) som gästforskare och flyttade så småningom permanent till Sverige och anslöt till muskelgruppen. Han kom att bli en mycket värdefull medlem av gruppen och medverkade i ett stort antal studier. Muskeltrötthet kom att bli den forskningslinje som dominerade med början på 1980-talet.

Sammanlagt kom ett 40-tal artiklar, med muskeltrötthet som tema, att publiceras av muskelgruppen samt ett antal översiktsartiklar.

JL hade initialt sitt laboratorium på bottenvåningen i den norra flygeln i huset vid von Eulers väg 4. På samma våningsplan hade Erik Borg laboratorie-faciliteter och där fanns också Gunnar Höglunds grupp. Sedan Skoglund samt Haapanen gått i pension (cirka 1980) flyttade JL upp till utrymmen som blivit lediga på plan 2, samtidigt som Åke Flock, som tidigare disponerat utrymmen på plan 3, flyttade ned till plan 2. I de nya utrymmena sattes försöks-uppställningar upp och det inrättades också en mindre elektronik- och finmekanisk verkstad.