

## Индуктируемое гипокинезией изменение транскриптома различается в разных скелетных мышцах: общие и уникальные механизмы

Попов Д.В.\*, Курочкина Н.С., Жедаев Р.Ю., Борзых А.А., Леднев Е.М., Вепхвадзе Т.Ф., Шпаков А.В.

Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

\* danil-popov@yandex.ru

**Ключевые слова:** гипокинезия; транскриптом; скелетная мышца

**Мотивация и цель:** Скелетная мускулатура составляет более трети от массы тела человека; при нормальном уровне двигательной активности скелетные мышцы играют ключевую роль в регуляции углеводно-жирового обмена и инсулиновой чувствительности организма. Хроническое снижение двигательной активности (гипокинезия) вызывает снижение способности мышц окислять жиры и углеводы, понижает инсулиновую чувствительность, содержание митохондрий в них и их массу, что оказывает негативное влияние на метаболизм и работоспособность человека. Интересно, что выраженность негативных эффектов гипокинезии различна для разных мышц (например, камбаловидной мышцы голени (*m. soleus*) и четырехглавой мышцы бедра (*m. vastus lateralis*)), однако молекулярные механизмы, объясняющие эти различия, изучены явно недостаточно. Цель работы – сопоставить изменения транскриптома в мышцах бедра и голени после трехнедельной гипокинезии и выявить гены, ассоциированные с общим и уникальным ответом на гипокинезию.

**Методы и алгоритмы:** В эксперименте участвовали молодые (25–38 лет,  $n = 12$ ) здоровые мужчины. Исследовали влияние 3-недельной постельной гипокинезии на силу и работоспособность (выносливость) мышц-разгибателей коленного сустава и сгибателей голеностопного сустава. До и после гипокинезии брали биопсические пробы ткани из *m. soleus* и *m. vastus lateralis* для исследования экспрессии белок-кодирующих генов (РНК-секвенирование, одноконцевые прочтения, 66 млн прочтений/образец, NextSeq 550, Illumina).

**Результаты:** Гипокинезия привела к выраженному и сопоставимому снижению силы мышц обеих мышечных групп на 12 %, тогда как снижение выносливости было обнаружено только для мышц голени (10 %). После гипокинезии в *m. soleus* изменили экспрессию в три раза больше генов, чем в *m. vastus lateralis* (более 600 и 1500 мРНК соответственно); эти изменения были связаны преимущественно со снижением экспрессии. Интересно, что две трети генов, изменивших экспрессию в *m. vastus lateralis*, пересекались с изменениями в *m. soleus*, т. е. были «общими» для обеих мышц. Среди них гены, увеличившие экспрессию, обогатили функциональную категорию «клеточная мембрана» и включали ряд транспортеров, тогда как гены, снизившие экспрессию, были ассоциированы с митохондриальными дыхательными ферментами, регуляторами жирового обмена и саркомерными белками Z-диска. Многочисленные гены, «уникальные» для *m. soleus*, обогатили сходные функциональные категории. Отличительной

особенностью «уникального» ответа этой мышцы было то, что среди генов, снизивших экспрессию, было более 200 генов, кодирующих различные белки митохондрий, а гены, увеличившие экспрессию, были ассоциированы с различными провоспалительными сигнальными каскадами (включая сигнальный путь TNF) и секретируемыми факторами.

**Выводы:** Наши результаты показывают, что различия в изменении функциональных возможностей мышц бедра и голени после 3-недельной гипокинезии коррелируют с изменениями их транскриптомного профиля. Выявление общих и уникальных механизмов, лежащих в основе ответа разных мышц, открывает перспективы для поиска фармакологических подходов для таргетной профилактики снижения функциональных возможностей разных мышц при гипокинезии.

## **Disuse-induced transcriptomic changes vary in different skeletal muscles: common and unique mechanisms**

Popov D.V.\*, Kurochkina N.S., Zhedyaev R.Yu., Borzykh A.A., Lednev E.M., Vepkhvadze T.F., Shpakov A.V.

*Institute of Biomedical Problems, RAS, Moscow, Russia*

\* *danil-popov@yandex.ru*

**Key words:** disuse; transcriptome; skeletal muscle

**Motivation and Aim:** Skeletal muscle makes up more than a third of human body mass; with a normal level of physical activity, skeletal muscles play a key role in the regulation of carbohydrate and fat metabolism and insulin sensitivity of the organism. Chronic decrease in motor activity (disuse) causes a decrease in the ability of muscles to oxidize fats and carbohydrates, reduces insulin sensitivity, the content of mitochondria and muscle mass, which has a negative impact on human metabolism and performance. Interestingly, the severity of the negative effects of disuse varies for different muscles (for example, the soleus muscle and the vastus lateralis muscle), but the molecular mechanisms that explain these differences are clearly not well understood. The purpose of the work is to compare transcriptomic changes in the muscles of the thigh and lower leg after three weeks of disuse and to identify genes associated with a common and unique response to disuse.

**Methods and Algorithms:** Young (25–38 years old,  $n = 12$ ) healthy men participated in the experiment. The effect of 3 weeks of bed rest on the strength and performance (endurance) of the knee extensor and ankle flexor muscles was studied. Before and after disuse, biopsy tissue samples were taken from *m. soleus* and *m. vastus lateralis* to study the expression of protein-coding genes (RNA-sequencing, single-end reads, 66 million reads/sample, NextSeq 550, Illumina).

**Results:** Disuse led to a pronounced and comparable decrease in muscle strength of both muscle groups by 12 %, while a decrease in endurance was found only for the lower leg muscles (10 %). After disuse in *m. soleus* changed the expression of 3 times more genes than in *m. vastus lateralis* (more than 600 and 1500 mRNAs, respectively); these changes were associated primarily with decreased expression. Interestingly, two-thirds of the genes that changed expression in *m. vastus lateralis* intersected with changes in

*m. soleus*, i. e. were “common” for both muscles. Among them, genes that increased expression enriched the functional category “cell membrane” and included a number of transporters, while genes that decreased expression were associated with mitochondrial respiratory enzymes, lipid metabolism regulators, and sarcomeric Z-disk proteins. Numerous genes “unique” to *m. soleus*, enriched similar functional categories. A distinctive feature of the “unique” response of this muscle was that among the down-regulated genes were more than 200 genes encoding various mitochondrial proteins, while the up-regulated genes were associated with various pro-inflammatory signaling cascades (including the TNF signaling pathway) and secreted factors.

**Conclusion:** Our results show that differences in changes in the functional capacity of the thigh and lower leg muscles after 3 weeks of disuse correlate with changes in their transcriptomic profile. Identification of common and unique mechanisms underlying the response of different muscles opens up prospects for the search for pharmacological approaches for targeted prevention of decreased functionality of different muscles during disuse.