

MuscleFANTOM - атлас экспрессии генов в скелетных мышцах человека

Низамов Ш. Р.^{1,*}, Газизова Г. Р.¹, Шагимарданова Е. И.¹, Гусев О. А.¹, Девятияров Р. М.¹,
Хаяшизаки Й.¹

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной
медицины и биологии, Казань, Россия;

*e-mail: nizamov.1999@gmail.com

Введение

Мышечная система человека и других млекопитающих характеризуется высоким разнообразием типов скелетных мышц: они различаются по иннервации, составу волокон, происхождению в эмбриогенезе и устойчивости к заболеваниям. Мышечные дистрофии представляют собой наиболее клинически значимую группу дегенеративных заболеваний мышц, которая характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью и патологическими дистрофическими изменениями (Mercuri и соавт., 2019). При этом, не все мышцы восприимчивы к мышечным заболеваниям, например, экстраокулярные мышцы не теряют своей функции при мышечной дистрофии Дюшенна (Stuelsatz и соавт., 2015). Молекулярные механизмы данного феномена остаются неизвестными.

Цель исследования – изучить закономерности генетической экспрессии и ее регуляцию в скелетных мышцах человека для понимания патологических процессов, происходящих в мышцах, и выявления молекулярных мишеней для лечения мышечных заболеваний.

Материалы и методы

Образцы тотальной РНК использовали для подготовки библиотек Cage-seq и их дальнейшего секвенирования на платформе Illumina. Анализ результатов секвенирования включал: выравнивание с помощью bwa+hisat2 на геномную сборку GRCh38, кластеризацию с экспрессией >10 TPM как минимум в одном образце (расстояние между ближайшими сайтами инициации транскрипции CAGE не более 20 п.о.) (Kuono и соавт., 2019), аннотацию кластеров в пределах ± 500 п.о. от начала транскрипта (Deviatiarov и соавт., 2023), анализ дифференциальной экспрессии в пакете edgeR для R.

Результаты

Количество активных сайтов инициации транскрипции варьирует в мышцах в пределах 12 000-17 000, количество генов – 12 438. Все мышцы были разделены на 4 группы по профилю экспрессии. Такая же кластеризация, вероятно связанная с происхождением мышц в эмбриогенезе, наблюдалась для мышц макаки-крабоеда. В трех группах мышц, включающих в себя мышцы верхних и нижних конечностей, а также мышцы тела, была обнаружена активность таких генов, как *DMD* (*дистрофин*), *TTN*, *BVES*, *MYOT* и др. В мышце языка были выявлены гены, отсутствующие в остальных группах, *LMNA*, *POMK* и др.

Заключение

Анализ дифференциальной экспрессии выявил от 10 до 35 специфических генов для каждой из 4 групп мышц, что подтверждает наличие функциональных различий между этими группами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Науки и высшего образования Российской Федерации (№ 075-15-2021-601).