УДК 57

# Изменения транскриптома легких мышей после 30-суточного космического полета

***Якубец Данила Александрович*** lizard_96@mail.ru
*ГНЦ РФ — ИМБП РАН*

***Маркина Елена Александровна*** goncharova-tim@list.ru
*ГНЦ РФ — ИМБП РАН*

***Князев Евгений Николаевич*** crystalll655@gmail.com
*ГНЦ РФ — ИМБП РАН; НИУ ВШЭ*

***Буравкова Людмила Борисовна*** buravkova@imbp.ru
*ГНЦ РФ — ИМБП РАН*

*Для изучения влияния факторов космического полета (КП) на физиологию млекопитающих NASA разработало программу Rodent Research, в ходе которой мышей экспонировали длительное время на Международной космической станции (МКС). Замороженные образцы тканей мышей были доставлены в лаборатории-соисполни-тели для выполнения аналитических исследований. Целью нашей работы было проведение анализа транскриптомного профиля легочной ткани мышей, полученного с помощью микрочипов Affymetrix GeneChip Mouse Gene 2.0 ST. Полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях длительного КП у мышей C57Bl6/J отмечается «эктопическое» повышение экспрессии генов рецепторов, связанных с G-белками — обонятельных и вомероназальных рецепторов в легочной ткани. Эти рецепторы, согласно литературным данным, могут выполнять функции местной хеморецепции, а также участвовать в регуляции работы мускулатуры воздухопроводящих путей. Кроме этого в условиях космического полета полета значимо снизился уровень экспрессии генов белков теплового шока (Dnajb1, Hspa1a и Hsph1), генов-регуляторов циркадного ритма (Dbp и Nr1d1). Одновременно отмечено повышение экспрессии генов, участвующих в иммунном ответе и регуляции дифференцировки иммунокомпетентных клеток (Ighv8-5).*

***Ключевые слова:*** *транскриптом, космический полет (КП), циркадные ритмы, шапероны*

Для изучения влияния факторов космического полета (КП) на физиологию млекопитающих NASA разработало программу Rodent Research, в ходе которой мышей экспонировали длительное время на Международной космической станции (МКС). Замороженные образцы тканей мышей были доставлены в лаборатории-соисполнители для выполнения аналитических исследований. Целью нашей работы было проведение анализа транскриптомного профиля легочной ткани мышей, полученного с помощью микрочипов Affymetrix GeneChip Mouse Gene 2.0 ST.

На первом этапе работы для изучения функциональной принадлежности в анализ были взяты гены, экспрессия которых изменялась более, чем в 1,2 раза относительно контроля ($p < 0{,}05$). Из анализа были исключены гены с отсутствующими идентификаторами и недостоверными ($p > 0{,}05$) изменениями транскрипции. В результате в пуле анализируемых данных осталось 394 гена. Использовали пла-гин ClueGO для Cytoscape 3.7.2, позволяющий визуализировать сеть функциональных взаимоотношений между группами генов, аннотированных по GO: Biological Process [1]. Выявлено снижение экспрессии 242 генов, среди которых гены, отвечающие за синтез фарнезилдифосфата и холестерола, оксидоредуктазную активность, шаперон-опосредован-ную

сборку белков и встраивание белков в мембрану митохондрий. Экспрессия 142 генов увеличивалась. Из них наиболее обширную группу составляли гены, продукты которых участвуют в передаче сигнала с рецепторов, связанных с G-белками. Это гены семейства *Olf* и *Vmn1r*, участвующие в распознавании запахов и феромонов, соответственно. Была повышена транскрипция группы генов, связанных с функционированием Т-лимфоцитов, и гены различных корецепторных молекул иммунных клеток.

На втором этапе были проанализированы гены, экспрессия которых достоверно изменялась более, чем в 1,5 раза. С помощью плагина GeneMANIA для Cytoscape 3.7.2 была построена сеть взаимодействий 40 генов, при этом у 20 из них происходило угнетение экспрессии, у остальных — повышение транскрипционной активности. Показано, что при действии факторов космического полета повышалась экспрессия генов, отвечающих за детекцию химических стимулов, связанных с распознаванием запахов, а также разнонаправленно изменялась экспрессия генов, участвующих в сигнальных путях, связанных с феромонами. Одновременно снижалась экспрессия генов, продукты которых задействованы в регуляции циркадных ритмов. Наиболее выражено снижалась экспрессия генов, участвующих в укладке белков, в том числе и шаперон-опосредованной (*Hspa1a*, *Hsph1*, *Nr1d2*, *Nr1d1*, *Dbp*, *Dnajb1*. Для подтверждения обнаруженных транскрипционных сдвигов был проведен ПЦР анализ экспрессии наиболее измененных генов. Для 5 из 6 тестируемых генов изменения оказались достоверными и соответствовали данным по чипам Affymetrix.

Таким образом, в условиях длительного КП у мышей C57Bl6/J отмечается «эктопическое» повышение экспрессии генов рецепторов, связанных с G-белками — обонятельных и вомероназальных рецепторов в легочной ткани. Эти рецепторы, согласно литературным данным, могут выполнять функции местной хеморецепции [2, 3], а также участвовать в регуляции работы мускулатуры воздухопроводящих путей [4]. Кроме этого в условиях космического полета полета значимо снизился уровень экспрессии генов белков теплового шока (*Dnajb1, Hspa1a* и *Hsph1*), генов-регуляторов циркадного ритма (*Dbp и Nr1d1*). Одновременно отмечено повышение экспрессии генов, участвующих в иммунном ответе и регуляции дифференцировки иммунокомпетентных клеток (*Ighv8-5*).

*Работы выполнена в рамках программы фундаментальных исследований ГНЦ РФ — ИМБП РАН, тема 63.5, при поддержке гранта РНФ № 16-15-10407. Авторы благодарят коллег из Исследовательского центра Эймса и Исследовательского центра Джонсона, предоставивших возможность участвовать в этом проекте, и всех астронавтов и космонавтов, участвовавших в проекте Rodent Research.*

## Литература

[1] Bindea G., Mlecnik B., Hackl H., Charoentong P., Tosolini M., Kirilovsky A., Fridman W.-H., Pagès H., Trajanoski Z., Galon J. ClueGO: a Cytoscape plug-in to decipher functionally grouped gene ontology and pathway annotation networks. Bioinformatics, 2009, vol. 25 (8), pp. 1091–1093.

[2] Ferrer I., Garcia-Esparcia P., Carmona M., Carro E., Aronica E., Kovacs G.G., Grison A., Gustincich S. Olfactory receptors in non-chemosensory organs: The nervous system in health and disease. Front Aging Neurosci, 2016, vol. 8, art. 163.

[3] Dalesio N.M., Barreto Ortiz S.F., Pluznick J.L., Berkowitz D.E. Olfactory, taste, and photo sensory receptors in non-sensory organs: it just makes sense. Front Physiol, 2018, vol. 9, art. 1673.

[4] Aisenberg W.H., Huang J., Zhu W., Rajkumar P., Cruz R., Santhanam L., Natarajan N., Yong Y.M., de Santiago B., Oh J.J., Yoon A.-R., Panettieri R.A., Homann O., Sullivan J.K., Liggett S.B., Pluznick J.L., An S.S. Defining an olfactory receptor function in airway smooth muscle cells. Sci Rep, 2016, vol. 6, art. 38231