

УДК 612.74,577.29

## РЕГУЛЯЦИЯ БИОГЕНЕЗА МИТОХОНДРИЙ В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ ЧЕЛОВЕКА ПРИ АЭРОБНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ И ГИПОКИНЕЗИИ

© 2022 г. Р. О. Боков<sup>1</sup>, Д. В. Попов<sup>1, 2, \*</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

\*E-mail: danil-popov@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.02.2022 г.

После доработки 07.02.2022 г.

Принята к публикации 09.02.2022 г.

Хроническое снижение двигательной активности приводит к снижению функциональных возможностей скелетных мышц (окислительные возможности, инсулиновая чувствительность и работоспособность), что связано с изменением митохондриальной плотности в них. Напротив, регулярные аэробные физические нагрузки эффективны для поддержания/увеличения митохондриальной плотности скелетных мышц и их функциональных возможностей. В обзоре рассмотрено влияние увеличения и снижения двигательной активности на митохондриальную плотность скелетных мышц человека, а также основные механизмы, ответственные за эти изменения. Обсуждается, что содержание митохондриальных белков может регулироваться за счет изменения содержания их мРНК, специфического для митохондриальных белков изменения скорости их синтеза, а также изменения скорости деградации, транспорта, импорта и стабильности митохондриальных белков. Показано, что механизмы регуляции содержания митохондриальных белков при разнонаправленных воздействиях значительно отличаются. При этом их вклад в изменение содержания белков митохондрий охарактеризован явно недостаточно, что подчеркивает актуальность дальнейших исследований в этой области.

*Ключевые слова:* скелетная мышца, митохондрия, упражнение, гипокинезия, транскриптом, протеом, трансляция, протеолиз, шаперон.

**DOI:** 10.31857/S0131164622030031

Скелетные мышцы составляют более трети от массы тела и при нормальном уровне двигательной активности отличаются высоким уровнем метаболической активности, что позитивно влияет на функционирование других тканей, органов и организма в целом. Хроническое снижение уровня повседневной двигательной активности и резкое снижение двигательной активности при нахождении на постельном режиме (гипокинезия) оказывают комплексное влияние на различные системы и органы организма, в том числе на скелетную мускулатуру. Это выражается в снижении функциональных возможностей скелетных мышц (максимальная скорость окисления жиров и углеводов, инсулиновая чувствительность, аэробная работоспособность и силовые возможности), что во многом обусловлено снижением митохондриальной плотности и массы мышц. Эти изменения могут быть одной из причин возникновения таких социально значимых заболеваний, как ожирение и диабет 2 типа, заболевания сердечно-сосудистой системы, депрессия и син-

дром хронической усталости, а также снижения продолжительности жизни [1–4]. Напротив, регулярное выполнение физических упражнений, в частности аэробных физических нагрузок, эффективно для поддержания/увеличения митохондриальной плотности скелетных мышц, их окислительных возможностей, инсулиновой чувствительности и аэробной работоспособности. В обзоре кратко охарактеризованы наиболее яркие изменения функциональных возможностей и фенотипа скелетных мышц человека, возникающие при регулярных аэробных тренировках и при снижении уровня двигательной активности. Подробно рассмотрено влияние увеличения и снижения двигательной активности на митохондриальную плотность мышц – показатель, который выражено и разнонаправленно изменяется при этих воздействиях, а также основные механизмы, ответственные за эти изменения.

### Влияние аэробных физических нагрузок на функциональные возможности и фенотип скелетных мышц

Для изучения эффектов регулярных аэробных физических нагрузок или увеличения уровня двигательной активности наиболее часто используют тренировки с велоэргометром и беговой дорожкой, а также длительные пешие прогулки [5].

Использование физических нагрузок с разной интенсивностью и длительностью позволяет задействовать в работу различные мышечные волокна. Так, аэробные нагрузки с низкой и умеренной интенсивностью преимущественно вовлекают в работу устойчивые к утомлению волокна I типа, обладающие высокими окислительными возможностями. Увеличение интенсивности упражнения до субмаксимальной и максимальной аэробной мощности приводит к дополнительному вовлечению в работу мышечных волокон II типа, которые у нетренированного человека обладают низкими окислительными и высокими гликолитическими возможностями.

Регулярные аэробные упражнения выражено увеличивают плотность и функциональные возможности митохондрий в скелетных мышцах, а также способность мышц окислять жиры и углеводы. При этом происходит увеличение концентрации многочисленных белков, вовлеченных в транспорт и  $\beta$ -окисление липидов, цикл трикарбоновых кислот и окислительное фосфорилирование, но не наблюдается выраженного влияния на содержание гликолитических ферментов [1, 6, 7]. Кроме того, регулярные физические упражнения приводят к увеличению плотности капилляров [8], что играет важную роль в увеличении диффузионной способности скелетных мышц по кислороду. Помимо этого, в скелетных мышцах, адаптированных к регулярным аэробным нагрузкам, наблюдается увеличение запасов энергетических субстратов: гликогена и триглицеридов. Последние активно окисляются тренированными скелетными мышцами в покое и при физической нагрузке низкой и умеренной интенсивности, тогда как углеводы являются доминирующим субстратом при высокоинтенсивных аэробных нагрузках [9].

На протяжении первых недель регулярных аэробных тренировок плотность митохондрий (а также максимальная активность дыхательных ферментов и скорость дыхания митохондрий) быстро возрастает. Так, объемная плотность митохондрий возрастает на 40% уже через 6 нед. регулярных аэробных тренировок [10]. Важно отметить, что регулярные аэробные нагрузки, в отличие от силовых тренировок, не приводят к выраженному изменению размеров мышечных волокон и тренируемых скелетных мышц, а также максимальной произвольной силы [11].

### Влияние гипокинезии на функциональные возможности и фенотип скелетных мышц

Для исследования эффектов хронического снижения двигательной активности (гипокинезия) наиболее часто используют иммобилизацию одной конечности, постельный режим и “сухую” иммерсию. Эти модели позволяют значительно снизить сократительную активность и механическую нагрузку на изучаемые скелетные мышцы, а также выражено уменьшить опорную нагрузку в случае с “сухой” иммерсией [12, 13].

Множество исследований убедительно показали, что в мышцах человека снижение двигательной активности сопровождается уменьшением плотности митохондрий и максимальной скорости их дыхания, окисления жиров и углеводов, а также снижением аэробной работоспособности на уровне организма [14, 15]. Так, через 5–6 нед. гипокинезии активность различных митохондриальных ферментов – маркер митохондриальной плотности, снижается на 20–40% [16]. Интересно, что через 8 и 35 дней постельной гипокинезии в *m. vastus lateralis* наблюдалось сходное снижение концентрации нескольких белков-ферментов цикла Кребса и окислительного фосфорилирования [17]. По-видимому, при снижении двигательной активности окислительные возможности скелетных мышц быстро снижаются в течение первой недели и затем изменяются относительно медленно.

Плотность мышечных капилляров – это один из ключевых показателей, влияющих на диффузию кислорода к митохондриям мышечных волокон. Ряд исследований не выявил снижение количества капилляров, приходящихся на одно волокно [18–20], и капиллярной плотности [18–21] в *m. vastus lateralis* и/или *m. soleus* человека после нескольких недель снижения двигательной активности, тогда как несколько других показали снижение этих показателей [22, 23]. По-видимому, отсутствие снижения капилляризации связано со снижением размеров мышечных волокон. Действительно, многократно показано, что постельная гипокинезия и иммобилизация одной конечности продолжительностью несколько дней/недель вызывают снижение объема мышц (со скоростью ~0.4% в день) и их силы [14, 24]. В скелетной мышце человека со смешанным содержанием медленных и быстрых волокон (например, в *m. vastus lateralis*) снижение площади поперечного сечения сопоставимо для мышечных волокон типа I и II, тогда как в *m. soleus* с преимущественным содержанием медленных мышечных волокон I типа в основном наблюдается снижение размеров этих волокон [14, 25–28]; также показано, что снижение массы мышц-разгибателей ног более выражено, чем мышц-сгибателей [13]. Эти данные позволяют предположить,

что механизмы, регулирующие снижение фенотипа скелетной мышцы в разных мышцах, могут несколько различаться.

### Регуляция биогенеза митохондрий в скелетных мышцах

Регулярные аэробные тренировки и гипокинезия оказывают выраженное и разнонаправленное влияние на содержание митохондриальных белков в скелетных мышцах. Теоретически эти изменения могут регулироваться за счет изменения содержания мРНК, кодирующих митохондриальные белки, изменения скорости синтеза митохондриальных белков (трансляция), а также за счет изменения скорости деградации митохондриальных белков (протеолиз).

**Содержание мРНК.** В настоящее время активацию биогенеза митохондрий после аэробной физической нагрузки во многом связывают с регуляцией на уровне транскрипции [29]. Во время аэробной физической нагрузки в мышечной клетке происходят значительные метаболические изменения: в частности, увеличивается соотношение АМФ/АТФ, содержание  $\text{Ca}^{2+}$  и активных форм кислорода. На различных моделях (культура миобластов, скелетные мышцы грызунов и людей) было показано, что это приводит к активации различных сигнальных каскадов, что, в свою очередь, изменяет активность транскрипционных регуляторов (коактиваторы, корепрессоры и транскрипционные факторы), контролирующих ангиогенез, углеводный и жировой метаболизм и митохондриальный биогенез [30–32]. Среди наиболее изученных транскрипционных регуляторов биогенеза митохондрий можно отметить: коактиватор  $1\alpha$  рецептора активаторов пролиферации пероксисом  $\gamma$  (PGC- $1\alpha$ ) [33], эстроген-связанный рецептор  $\gamma$  (ESRRG) [34], митохондриальный транскрипционный фактор А (TFAM) [35], ядерный рецептор 3 семейства 4 группы А (NR4A3) [36], цАМФ-чувствительный элемент-связывающий белок (CREB)-регулируемый транскрипционный коактиватор 2 (CRTC2) [37] и корепрессор 1 ядерных рецепторов (NCOR1) [38]. Эти транскрипционные регуляторы могут контролировать биогенез митохондрий, увеличивая экспрессию генов, кодирующих другие регуляторы митохондриального биогенеза и белки митохондрий.

В подтверждение этой концепции уже в ранних работах с хронической (1–3 нед.) низкочастотной стимуляцией мышц животных или с беговыми тренировками было показано одновременное увеличение содержания мРНК некоторых митохондриальных ферментов (цитохром *b* и *c*, цитохромоксидаза) и маркеров митохондриальной плотности (содержание митохондриальной ДНК, активность цитратсинтазы, цитохромоксидазы и др.) [39–42]. Однако в других исследованиях с

электростимуляцией мышцы не всегда удавалось обнаружить одновременный прирост содержания мРНК цитохромоксидазы и цитохрома *c* при увеличении активности и содержания этих белков [43, 44].

Ранее отмечалось, что уже несколько недель аэробных тренировок приводят к увеличению митохондриальной плотности и содержания белков митохондрий в скелетных мышцах человека. В работе, исследовавшей экспрессию сотни генов в *m. vastus lateralis* человека после 12 нед. аэробных тренировок на велоэргометре, было показано увеличение содержания около сорока мРНК ферментов цикла трикарбоновых кислот и электрон-транспортной цепи [45]. Важно отметить, что митохондрии состоят более чем из 1000 белков; причем около 150 из них относятся к ферментам цикла Кребса и окислительного фосфорилирования. Поэтому большой интерес представляют исследования, сопоставлявшие изменения транскриптома (в частности, содержания мРНК митохондриальных белков), вызванные регулярными аэробными тренировками, с изменением содержания множества индивидуальных митохондриальных белков. В трех таких работах изучали эффекты 6–12 нед. различных аэробных тренировочных программ на транскриптом и протеом *m. vastus lateralis* молодых и пожилых людей [7, 46, 47]. Масс-спектрометрический протеомный анализ позволил детектировать около двух сотен митохондриальных белков (в основном белки митохондриальных ферментов), большая часть которых увеличила свое содержание. Одновременно было найдено увеличение экспрессии нескольких сотен генов, однако только около пары десятков из них кодировали митохондриальные белки. Это означает, что в базальном состоянии (т.е. через 2–3 сут. после последнего упражнения) в скелетной мышце человека увеличение содержания митохондриальных белков, вызванное регулярными аэробными тренировками, не коррелирует с увеличением содержания соответствующих мРНК. Отсутствие масштабного увеличения содержания мРНК митохондриальных белков в скелетной мышце человека после нескольких недель регулярных аэробных тренировок подтверждается большинством (но не всеми) [48–50] транскриптомных исследований, показавших с помощью анализа функционального обогащения, что наборы генов с увеличенной экспрессией не обогащены генами митохондриальных белков [46, 47, 51–57]. Это заключение подтверждается результатами мета-анализа, в котором проанализированы и обобщены исходные транскриптомные данные этих работ [58]. Имеются ли другие примеры активации митохондриального биогенеза (увеличения содержания митохондриальных белков), происходящего без увеличения содержания мРНК митохондриальных

белков? Действительно, с использованием транскриптомного и протеомного анализа было показано, что увеличение содержания множества митохондриальных белков наблюдается в человеческих гематопоэтических стволовых клетках CD34 при их дифференцировке в проэритробласты [59] и в клетках HeLa при стрессе эндоплазматического ретикулаума [60] и происходит без масштабного увеличения экспрессии генов, кодирующих эти белки.

Можно предположить, что отсутствие масштабного увеличения содержания мРНК митохондриальных белков в базальном состоянии после периода регулярных аэробных тренировок может объясняться кратковременным увеличением экспрессии этих генов после каждого упражнения. В ряде исследований были изучены изменения транскриптома после однократной аэробной нагрузки. В большинстве работ было показано, что в *m. vastus lateralis* здоровых людей однократное аэробное упражнение не вызывает массивного (несколько десятков и более) увеличения экспрессии генов, кодирующих белки митохондрий сразу после [61, 62], через 1 ч [56, 63], 2,5 ч [64], 3 ч [65, 66], 4 ч [56, 63, 67], 5 ч [64], 8 ч [63], 48 ч [65, 66] и 96 ч [66], что подтверждается результатами мета-анализа, изучавшего изменения транскриптома сразу после и через 1, 3 и 4 ч после аэробного упражнения [58]. Нельзя исключить, что массивное увеличение экспрессии мРНК митохондриальных белков может происходить в другое время после аэробного упражнения, например, через 10–20 ч. Это косвенно согласуется с тем, что в первые часы восстановления изменения транскриптома после аэробного упражнения связаны, главным образом, с увеличением экспрессии нескольких десятков генов-регуляторов транскрипции [56, 58], включающих целый ряд хорошо изученных регуляторов митохондриального биогенеза, ангиогенеза и углеводно-жирового обмена (*PPARGC1A*, *ESRRG*, *TFAM*, *NR4A3* и др.).

Для нормального функционирования митохондрий необходимо поддерживать стехиометрию белков, входящих в дыхательные комплексы [68, 69]. Изменение содержания отдельных белков дыхательных комплексов может привести к увеличению продукции активных форм кислорода [70, 71]. Если увеличение содержания митохондриальных белков при регулярных аэробных тренировках регулируется за счет увеличения содержания соответствующих мРНК, то это должно приводить к увеличению содержания всех мРНК, кодирующих белки дыхательных комплексов. Однако ранее было показано, что в ответ на аэробные упражнения увеличивается содержание лишь некоторых мРНК, кодирующих ферменты митохондрий. Единичные работы, напрямую сопоставлявшие изменения в содержании множе-

ства митохондриальных белков и их мРНК в скелетной мышце человека [7, 46, 47], дают основание предположить, что увеличение содержания митохондриальных белков при аэробных тренировках регулируется не только (и не столько) на уровне транскрипции, сколько за счет других механизмов.

Что же происходит с содержанием мРНК митохондриальных белков в скелетной мышце человека при снижении двигательной активности? Независимо от выбранной экспериментальной модели, во всех исследованиях было обнаружено, что наборы генов, снизивших экспрессию после гипокинезии продолжительностью от 2 до 90 дней, обогащены несколькими десятками или даже сотнями генов, кодирующих митохондриальные белки (главным образом, белки дыхательных комплексов) [72–81]. Такой же результат показан в мета-анализах, изучавших эффекты нескольких недель гипокинезии [50, 58]. Это позволяет заключить, что снижение содержания митохондриальных белков в скелетной мышце человека, вызванное гипокинезией, связано с достаточно масштабным снижением содержания мРНК митохондриальных белков (сотня и более генов, что составляет более 10% от общего количества митохондриальных белков). Интересно отметить, что сходный результат был получен при сопоставлении проб *m. vastus lateralis* пожилых людей с саркопенией (характеризующихся пониженной плотностью митохондрий) с контролем того же возраста [82]. Это говорит о том, что снижение концентрации некоторых митохондриальных белков (в частности, некоторых ферментов цикла Кребса и окислительного фосфорилирования) регулируется на уровне содержания мРНК, тогда как содержание других митохондриальных белков регулируется другими механизмами.

*Трансляция митохондриальных белков.* В течение первых часов после однократного аэробного упражнения наблюдается увеличение скорости синтеза митохондриальных белков в *m. vastus lateralis* у нетренированных и тренированных людей; при этом скорость синтеза миофибрилярных белков не изменяется или прирастает меньше [83, 84]. Более того, 12 нед. высокоинтенсивных интервальных тренировок увеличивают скорость синтеза митохондриальных белков в *m. vastus lateralis* в базальном состоянии (через 72 ч после последнего упражнения) как у молодых, так и у пожилых добровольцев [46]. Важно отметить, что на этих временных точках не наблюдается массивного увеличения содержания мРНК митохондриальных белков в *m. vastus lateralis* человека. Исходя из этого, можно предположить, что после аэробных упражнений регуляция трансляции играет важную роль в изменении содержания митохондриальных белков. При этом, если после аэробного упражнения скорость синтеза мио-

фибрилярных белков не изменяется, а митохондриальных белков увеличивается, то возникает вопрос, как может регулироваться трансляция мРНК, кодирующих митохондриальные белки?

Комплекс mTORC1 – основной регулятор трансляции, который контролирует синтез белка в клетке, регулируя связывание факторов инициации трансляции с 40S субъединицей рибосомы и с кэпом на 5' конце мРНК (так называемая каноническая кэп-зависимая регуляция) [85]. Ранее отмечалось, что при дифференцировке гематопоэтических стволовых клеток увеличение содержания некоторых (в том числе и митохондриальных) белков происходит без увеличения содержания соответствующих мРНК. Оказалось, что отличительной особенностью этих мРНК является наличие в 5' нетранслируемом регионе мотивов с 5' концевым олигопиримидином (TOP- и TOP-подобные мотивы) [59]. В другом клеточном исследовании было показано, что при стрессе, вызванном снижением содержания глюкозы, происходит подавление трансляции большинства мРНК, тогда как трансляция мРНК белков-регуляторов энергообмена митохондрий не прекращается [86]. Оказалось, что мРНК белков, способных поддерживать трансляцию в этих условиях, содержат мотивы-инициаторы трансляции коротких 5' нетранслируемых регионов (TISU- и TISU-подобные мотивы). Трансляция мРНК, содержащих мотивы TOP или TISU, является кэп-зависимой [86–88], но регулируется неканоническим путем: эти мРНК имеют короткий 5' нетранслируемый регион (в среднем 12 нуклеотидов), что позволяет связанному с кэпом комплексу 43S напрямую взаимодействовать со стартовым кодоном AUG.

В условиях дефицита энергии клетка снижает энергозатраты за счет подавления энергоемкого процесса синтеза белка. В этих условиях основная роль механизмов специфического регулирования трансляции некоторых мРНК (включая мРНК некоторых митохондриальных белков) – это поддержание синтеза белков, необходимых для выживания клетки в изменившихся условиях среды. Так, мРНК с мотивами TISU, найдены только у 4% белок-кодирующих генов, в частности у генов, регулирующих синтез, деградацию и фолдинг белков, метаболизм мРНК и митохондриальный биогенез [89]. Можно предположить, что описанные выше механизмы могут играть роль в увеличении скорости синтеза митохондриальных белков в скелетной мышце человека после аэробной физической нагрузки. Помимо этого стоит отметить, что известны кэп-независимые механизмы инициации трансляции, позволяющие поддерживать скорость трансляции некоторых мРНК, кодирующих жизненно важные для клетки белки, и связанные с наличием в мРНК структур, формирующих внутренние сайты посадки

рибосом (IRES) в 5' нетранслируемом регионе, и N6-метиладенозиновых модификаций (m6A) в 5' и 3' нетранслируемых регионах [85]. Нами не найдено данных, что трансляция мРНК митохондриальных белков может регулироваться таким способом, однако потенциальную роль этих механизмов в регуляции биогенеза митохондрий исключить нельзя.

Гипокинезия приводит к снижению содержания митохондриальных белков, происходящим на фоне снижения мышечной массы. В скелетной мышце человека со смешанным содержанием медленных и быстрых волокон (например, в *m. vastus lateralis*) снижение мышечной массы тесно связано со снижением скорости синтеза белков [90, 91]. Можно предположить, что при гипокинезии снижение содержания митохондриальных белков, по крайней мере, частично, обусловлено подавлением трансляции, происходящей на фоне снижения содержания мРНК некоторых митохондриальных, а также рибосомальных белков [80]. При этом остается неясным, регулируется ли трансляция мРНК митохондриальных белков неканоническим кэп-зависимым и кэп-независимым механизмами.

*Деградация митохондриальных белков.* Убиквитин-протеасомная система играет важную роль в регуляции биогенеза митохондрий и их функций, убиквитинируя созревающие митохондриальные белки в цитоплазме, а также белки в различных компартментах митохондрии [92, 93]. Аутофагально-лизосомальная система участвует в процессе разрушения больших белковых комплексов, в том числе и поврежденных митохондрий [94]. Активно функционирующие митохондрии могут накапливать поврежденные белки, поэтому логично предположить, что это должно вызвать активацию протеолитических систем, элиминирующих такие белки и тем самым поддерживающих протеостаз.

Действительно, в скелетной мышце человека однократное интенсивное аэробное упражнение вызывает кратковременное дефосфорилирование транскрипционного фактора FOXO1<sup>Ser256</sup> (маркер активации) и увеличение экспрессии его генов-мишеней, специфических мышечных E3 убиквитин-лигаз TRIM63 (MURF1) и FBXO32 (MAFbx) [67, 95–98], а также увеличение фосфорилирования киназы ULK1<sup>Ser555</sup> (маркер активации) без изменения ULK1<sup>Ser757</sup> (маркер ингибирования), что говорит об активации аутофагии [99]. В исследованиях на грызунах было показано, что регулярные аэробные тренировки увеличивают содержание белков-регуляторов аутофагии (LC3-II, Beclin-1, ATG7, LAMP2a) и активность 26S протеасомы [100, 101]. С другой стороны, после аэробного упражнения низкой интенсивности не наблюдается активации маркеров убиквитин-про-

теасомной системы и аутофагии [67, 102, 103]. По-видимому, активация протеолитических систем происходит преимущественно после интенсивных и/или продолжительных физических нагрузок, вызывающих накопление поврежденных белков в мышце. При этом многократно показано, что регулярное выполнение таких нагрузок является мощным стимулом для активации биогенеза митохондрий и увеличения митохондриальной плотности. Это говорит о том, что кратковременная активация протеолитических систем после каждой физической нагрузки не ограничивает увеличение содержания митохондриальных белков при регулярном использовании таких упражнений. С другой стороны, митохондриальные белки, по сравнению с другими мышечными белками, содержат меньше мотивов, регулирующих деградацию, что коррелирует с большим временем их полураспада [7]. Это косвенно свидетельствует о том, что деградация не играет ключевую роль в регуляции содержания митохондриальных белков, в частности, при регулярных аэробных тренировках.

Белки теплового шока (шапероны) играют важную роль во внутриклеточном транспорте белков, в формировании и поддержании структуры белков, а также в восстановлении структуры поврежденных белков, что может снижать вероятность их деградации [104, 105]. Оказалось, что сверхэкспрессия *Hsp72* (белок семейства шаперонов 70 с митохондриальной локализацией) в скелетных мышцах мышей увеличивает содержание митохондрий в них, время и максимальную скорость бега животных. Помимо этого, сверхэкспрессия *Hsp72* увеличивает содержание митохондрий в сердце у грызунов [106, 107]. Влияние шаперонов на регуляцию функций митохондрий в скелетных мышцах мышей также подтверждается в работах с модуляцией экспрессии транскрипционного фактора *Hsf1*, регулирующего экспрессию различных шаперонов [108]. Интересно отметить, что в скелетной мышце людей регулярные аэробные тренировки приводят к одновременному увеличению содержания множества митохондриальных белков и двух десятков шаперонов и ассоциированных с ними белков [6, 7], что согласуется с результатами описанных выше работ. Однако представленные выше исследования не дали однозначного ответа о механизмах шаперон-зависимой регуляции биогенеза митохондрий. Эти механизмы можно связать с увеличением транспорта и импорта митохондриальных белков из цитоплазмы (более 99% митохондриальных белков кодируются геномной ДНК и синтезируются в цитоплазме) [106, 107, 109], а также с увеличением стабильности митохондриальных белков [7].

При гипокинезии снижение содержания сократительных белков и мышечной массы в сме-

шанной *m. vastus lateralis* человека преимущественно связано со снижением скорости синтеза белков, а не с увеличением скорости их деградации [90, 91]. Однако при этом ряд работ на моделях [110] и мышце человека показал активацию отдельных элементов убиквитин-протеасомной и аутофагально-лизосомальной систем [72, 75, 77, 79, 80, 111–114]. Это, а также шаперон-зависимое снижение импорта митохондриальных белков из цитоплазмы [115], может быть ответственно за снижение содержания митохондриальных белков в скелетной мышце, происходящее при гипокинезии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение широкозахватных методов анализа позволило охарактеризовать изменения содержания практически всех мРНК белков митохондрий и нескольких сотен митохондриальных белков при увеличении и снижении двигательной активности в скелетной мышце человека. Показано, что механизмы регуляции содержания митохондриальных белков при таких воздействиях значительно отличаются.

Результаты большинства работ показали, что увеличение содержания различных митохондриальных белков, вызванное регулярными аэробными тренировками, не связано с масштабным увеличением содержания соответствующих мРНК ни в базальном состоянии (2–3 дня после последнего упражнения), ни в первые часы восстановления после однократного аэробного упражнения. Важно отметить, что при этом наблюдается преимущественное увеличение скорости синтеза митохондриальных, а не миофибриллярных белков. Одним из наиболее вероятных механизмов, ответственным за такие изменения, может быть неканоническая кЭП-зависимая и независимая регуляция трансляции мРНК митохондриальных белков. Другим потенциальным механизмом увеличения содержания митохондриальных белков при регулярных упражнениях может быть шаперон-зависимое увеличение транспорта, импорта и стабильности митохондриальных белков. При уменьшении двигательной активности снижение содержания белков митохондрий, по крайней мере, частично, связано со снижением содержания соответствующих мРНК. Параллельно с этим происходит снижение общей скорости синтеза мышечных белков и импорта митохондриальных белков, а также активация некоторых элементов различных протеолитических систем. Тем не менее, вклад этих процессов в снижение содержания белков митохондрий охарактеризован явно недостаточно. В связи с этим представляется перспективной прямая оценка влияния повышенного и пониженного уровня двигательной активности на скорость

трансляции и деградации индивидуальных белков с помощью масс-спектрометрического анализа белков, меченных дейтерием *in vivo* [116], а также рибосомального профилирования.

**Финансирование работы.** Исследование выполнено за счет РФФ (грант № 21-15-00405).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lanza I.R., Short D.K., Short K.R. et al. Endurance exercise as a countermeasure for aging // *Diabetes*. 2008. V. 57. № 11. P. 2933.
2. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012. V. 8. № 8. P. 457.
3. Demontis F., Piccirillo R., Goldberg A.L., Perrimon N. The influence of skeletal muscle on systemic aging and lifespan // *Aging Cell*. 2013. V. 12. № 6. P. 943.
4. Agudelo L.Z., Femenía T., Orhan F. et al. Skeletal muscle PGC-1 $\alpha$ 1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression // *Cell*. 2014. V. 159. № 1. P. 33.
5. Waller L., Krüger K., Conrad K. et al. Effects of Different Types of Exercise Training on Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review // *J. Clin. Med.* 2020. V. 9. № 6. P. 1689.
6. Schild M., Ruhs A., Beiter T. et al. Basal and exercise induced label-free quantitative protein profiling of m. vastus lateralis in trained and untrained individuals // *J. Proteomics*. 2015. V. 122. P. 119.
7. Makhnovskii P.A., Zgoda V.G., Bokov R.O. et al. Regulation of Proteins in Human Skeletal Muscle: The Role of Transcription // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 3514.
8. Saltin B., Henriksson J., Nygaard E. et al. Fiber Types and Metabolic Potentials of Skeletal Muscles in Sedentary Man and Endurance Runners // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1977. V. 301. P. 3.
9. San-Millán I., Brooks G.A. Assessment of Metabolic Flexibility by Means of Measuring Blood Lactate, Fat, and Carbohydrate Oxidation Responses to Exercise in Professional Endurance Athletes and Less-Fit Individuals // *Sport. Med.* 2018. V. 48. № 2. P. 467.
10. Montero D., Cathomen A., Jacobs R.A. et al. Haematological rather than skeletal muscle adaptations contribute to the increase in peak oxygen uptake induced by moderate endurance training // *J. Physiol.* 2015. V. 593. № 20. P. 4677.
11. Hawley J.A., Hargreaves M., Joyner M.J., Zierath J.R. Integrative biology of exercise // *Cell*. 2014. V. 159. № 4. P. 738.
12. Tomilovskaya E., Shigueva T., Sayenko D. et al. Dry immersion as a ground-based model of microgravity physiological effects // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. P. 284.
13. Sharlo K., Tyganov S.A., Tomilovskaya E. et al. Effects of Various Muscle Disuse States and Countermeasures on Muscle Molecular Signaling // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 1. P. 468.
14. Hackney K.J., Ploutz-Snyder L.L. Unilateral lower limb suspension: Integrative physiological knowledge from the past 20 years (1991–2011) // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2012. V. 112. № 1. P. 9.
15. Hyatt H., Deminice R., Yoshihara T., Powers S.K. Mitochondrial dysfunction induces muscle atrophy during prolonged inactivity: A review of the causes and effects // *Arch. Biochem. Biophys.* 2019. V. 662. P. 49.
16. Gram M., Dahl R., Dela F. Physical inactivity and muscle oxidative capacity in humans // *Eur. J. Sport Sci.* 2013. V. 14. № 4. P. 376.
17. Brocca L., Cannavino J., Coletto L. et al. The time course of the adaptations of human muscle proteome to bed rest and the underlying mechanisms // *J. Physiol.* 2012. V. 590. № 20. P. 5211.
18. Hather B.M., Adams G.R., Tesch P.A., Dudley G.A. Skeletal muscle responses to lower limb suspension in humans // *J. Appl. Physiol.* 1992. V. 72. № 4. P. 1493.
19. Berg H.E., Dudley G.A., Hather B., Tesch P.A. Work capacity and metabolic and morphologic characteristics of the human quadriceps muscle in response to unloading // *Clin. Physiol.* 1993. V. 13. № 4. P. 337.
20. Salanova M., Schiffel G., Püttmann B. et al. Molecular biomarkers monitoring human skeletal muscle fibres and microvasculature following long-term bed rest with and without countermeasures // *J. Anat.* 2008. V. 212. № 3. P. 306.
21. Vigelso A., Gram M., Wiuff C. et al. Six weeks' aerobic retraining after two weeks' immobilization restores leg lean mass and aerobic capacity but does not fully rehabilitate leg strength in young and older men // *J. Rehabil. Med.* 2015. V. 47. № 6. P. 552.
22. Rudnick J., Püttmann B., Tesch P.A. et al. Differential expression of nitric oxide synthases (NOS 1-3) in human skeletal muscle following exercise countermeasure during 12 weeks of bed rest // *FASEB J.* 2004. V. 18. № 11. P. 1228.
23. Arentson-Lantz E.J., English K.L., Paddon-Jones D., Fry C.S. Fourteen days of bed rest induces a decline in satellite cell content and robust atrophy of skeletal muscle fibers in middle-aged adults // *J. Appl. Physiol.* 2016. V. 120. № 8. P. 965.
24. Narici M.V., de Boer M.D. Disuse of the musculo-skeletal system in space and on earth // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2011. V. 111. № 3. P. 403.
25. Bamman M.M., Clarke M.S.F., Feeback D.L. et al. Impact of resistance exercise during bed rest on skeletal muscle sarcopenia and myosin isoform distribution // *J. Appl. Physiol.* 1998. V. 84. № 1. P. 157.
26. Hortobágyi T., Dempsey L., Fraser D. et al. Changes in muscle strength, muscle fibre size and myofibrillar gene expression after immobilization and retraining in humans // *J. Physiol.* 2000. V. 524. Pt. 1. P. 293.
27. Yasuda N., Glover E.I., Phillips S.M. et al. Sex-based differences in skeletal muscle function and morphology with short-term limb immobilization // *J. Appl. Physiol.* 2005. V. 99. № 3. P. 1085.
28. Hvid L., Aagaard P., Justesen L. et al. Effects of aging on muscle mechanical function and muscle fiber morphology during short-term immobilization and subse-

- quent retraining // *J. Appl. Physiol.* 2010. V. 109. № 6. P. 1628.
29. Hood D.A., Memme J.M., Oliveira A.N., Triolo M. Maintenance of Skeletal Muscle Mitochondria in Health, Exercise, and Aging // *Annu. Rev. Physiol.* 2019. V. 81. P. 19.
  30. Popov D.V. Adaptation of Skeletal Muscles to Contractile Activity of Varying Duration and Intensity: The Role of PGC-1 $\alpha$  // *Biochem.* 2018. V. 83. № 6. P. 613.
  31. Perry C.G.R., Hawley J.A. Molecular basis of exercise-induced skeletal muscle mitochondrial biogenesis: Historical advances, current knowledge, and future challenges // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018. V. 8. № 9. P. 1.
  32. Memme J.M., Erlich A.T., Phukan G., Hood D.A. Exercise and mitochondrial health // *J. Physiol.* 2021. V. 599. № 3. P. 803.
  33. Olesen J., Küllerich K., Pilegaard H. PGC-1 $\alpha$ -mediated adaptations in skeletal muscle // *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 2010. V. 460. № 1. P. 153.
  34. Narkar V.A., Fan W., Downes M. et al. Exercise and PGC-1 $\alpha$ -independent synchronization of type I muscle metabolism and vasculature by ERR $\gamma$  // *Cell Metab.* 2011. V. 13. № 3. P. 283.
  35. Scarpulla R.C. Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function // *Physiol. Rev.* 2008. V. 88. № 2. P. 611.
  36. Pearen M.A., Muscat G.E.O. The Nuclear Receptor Nor-1 Is a Pleiotropic Regulator of Exercise-Induced Adaptations // *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2018. V. 46. № 2. P. 97.
  37. Wu Z., Huang X., Feng Y. et al. Transducer of regulated CREB-binding proteins (TORCs) induce PGC-1 $\alpha$  transcription and mitochondrial biogenesis in muscle cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006. V. 103. № 39. P. 14379.
  38. Perez-Schindler J., Summermatter S., Salatino S. et al. The Corepressor NCoR1 Antagonizes PGC-1 $\alpha$  and Estrogen-Related Receptor in the Regulation of Skeletal Muscle Function and Oxidative Metabolism // *Mol. Cell. Biol.* 2012. V. 32. № 24. P. 4913.
  39. Williams R.S., Salmons S., Newsholme E.A. et al. Regulation of nuclear and mitochondrial gene expression by contractile activity in skeletal muscle // *J. Biol. Chem.* 1986. V. 261. № 1. P. 376.
  40. Williams R.S., Garcia-Moll M., Mellor J. et al. Adaptation of skeletal muscle to increased contractile activity. Expression nuclear genes encoding mitochondrial proteins. // *J. Biol. Chem.* 1987. V. 262. № 6. P. 2764.
  41. Morrison P.R., Biggs R.B., Booth F.W. Daily running for 2 wk and mRNAs for cytochrome c and  $\alpha$ -actin in rat skeletal muscle // *Am. J. Physiol.* 1989. V. 257. № 5. Pt. 1. P. C936.
  42. Freyssenet D., Connor M.K., Takahashi M., Hood D.A. Cytochrome c transcriptional activation and mRNA stability during contractile activity in skeletal muscle // *Am. J. Physiol.* 1999. V. 277. № 1. P. E26.
  43. Hood D.A., Zak R., Pette D. Chronic stimulation of rat skeletal muscle induces coordinate increases in mitochondrial and nuclear mRNAs of cytochrome-c-oxidase subunits // *Eur. J. Biochem.* 1989. V. 179. № 2. P. 275.
  44. Freyssenet D., Connor M.K., Takahashi M. et al. Cytochrome c transcriptional activation and mRNA stability during contractile activity in skeletal muscle // *Am. J. Physiol.* 1999. V. 277. № 6. P. E26.
  45. Nishida Y., Tanaka H., Tobina T. et al. Regulation of muscle genes by moderate exercise // *Int. J. Sports Med.* 2010. V. 31. № 9. P. 656.
  46. Robinson M.M., Dasari S., Konopka A.R. et al. Enhanced Protein Translation Underlies Improved Metabolic and Physical Adaptations to Different Exercise Training Modes in Young and Old Humans // *Cell Metab.* 2017. V. 25. № 3. P. 581.
  47. Granata C., Caruana N.J., Botella J. et al. Training-induced bioenergetic improvement in human skeletal muscle is associated with non-stoichiometric changes in the mitochondrial proteome without reorganization of respiratory chain content // *Nat. Commun.* 2021. V. 12. № 1. P. 7056.
  48. Radom-Aizik S., Hayek S., Shahar I. et al. Effects of aerobic training on gene expression in skeletal muscle of elderly men // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2005. V. 37. № 10. P. 1680.
  49. Chapman M.A., Arif M., Emanuelsson E.B. et al. Skeletal Muscle Transcriptomic Comparison between Long-Term Trained and Untrained Men and Women // *Cell Rep.* 2020. V. 31. № 12. P. 107808.
  50. Pillon N.J., Gabriel B.M., Dollet L. et al. Transcriptomic profiling of skeletal muscle adaptations to exercise and inactivity // *Nat. Commun.* 2020. V. 11. № 1. P. 470.
  51. Keller P., Vollaard N.B.J., Gustafsson T. et al. A transcriptional map of the impact of endurance exercise training on skeletal muscle phenotype // *J. Appl. Physiol.* 2011. V. 110. № 1. P. 46.
  52. Turan N., Kalko S., Stincone A. et al. A systems biology approach identifies molecular networks defining skeletal muscle abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease // *PLoS Comput. Biol.* 2011. V. 7. № 9. P. e1002129.
  53. Lindholm M.E., Marabita F., Gomez-Cabrero D. et al. An integrative analysis reveals coordinated reprogramming of the epigenome and the transcriptome in human skeletal muscle after training // *Epigenetics.* 2014. V. 9. № 12. P. 1557.
  54. Lindholm M.E., Giacomello S., Werne Solnestam B. et al. The Impact of Endurance Training on Human Skeletal Muscle Memory, Global Isoform Expression and Novel Transcripts // *PLoS Genet.* 2016. V. 12. № 9. P. e1006294.
  55. Clarke K., Ricciardi S., Pearson T. et al. The Role of Eif6 in Skeletal Muscle Homeostasis Revealed by Endurance Training Co-expression Networks // *Cell Rep.* 2017. V. 21. № 6. P. 1507.
  56. Popov D.V., Makhnovskii P.A., Shagimardanova E.I. et al. Contractile activity-specific transcriptome response to acute endurance exercise and training in human skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2019. V. 316. № 4. P. E605.
  57. Knuiman P., Hangelbroek R., Boekschoten M. et al. Impact of protein supplementation during endurance training on changes in skeletal muscle transcriptome // *BMC Genomics.* 2020. V. 21. № 1. P. 397.



58. *Makhnovskii P.A., Bokov R.O., Kolpakov F.A., Popov D.V.* Transcriptomic signatures and upstream regulation in human skeletal muscle adapted to disuse and aerobic exercise // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 3. P. 1208.
59. *Liu X., Zhang Y., Ni M. et al.* Regulation of mitochondrial biogenesis in erythropoiesis by mTORC1-mediated protein translation // *Nat. Cell Biol.* 2017. V. 19. № 6. P. 626.
60. *Cheng Z., Teo G., Krueger S. et al.* Differential dynamics of the mammalian mRNA and protein expression response to misfolding stress // *Mol. Syst. Biol.* 2016. V. 12. № 1. P. 855.
61. *Catoire M., Mensink M., Boekschoten M.V. et al.* Pronounced Effects of Acute Endurance Exercise on Gene Expression in Resting and Exercising Human Skeletal Muscle // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 11. P. e51066.
62. *McLean C.S., Mielke C., Cordova J.M. et al.* Gene and microRNA expression responses to exercise; relationship with insulin sensitivity // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 5. P. e0127089.
63. *Dickinson J.M., D'Lugos A.C., Naymik M.A. et al.* Transcriptome response of human skeletal muscle to divergent exercise stimuli // *J. Appl. Physiol.* 2018. V. 124. № 6. P. 1529.
64. *Vissing K., Schjerling P.* Simplified data access on human skeletal muscle transcriptome responses to differentiated exercise // *Sci. Data.* 2014. V. 1. P. 140041.
65. *Rowlands D.S., Thomson J.S., Timmons B.W. et al.* Transcriptome and translational signaling following endurance exercise in trained skeletal muscle: Impact of dietary protein // *Physiol. Genomics.* 2011. V. 43. № 17. P. 1004.
66. *Neubauer O., Sabapathy S., Ashton K.J. et al.* Time course-dependent changes in the transcriptome of human skeletal muscle during recovery from endurance exercise: From inflammation to adaptive remodeling // *J. Appl. Physiol.* 2014. V. 116. № 3. P. 274.
67. *Popov D.V., Makhnovskii P.A., Kurochkina N.S. et al.* Intensity-dependent gene expression after aerobic exercise in endurance-trained skeletal muscle // *Biol. Sport.* 2018. V. 35. № 3. P. 277.
68. *Rudler D.L., Hughes L.A., Perks K.L. et al.* Fidelity of translation initiation is required for coordinated respiratory complex assembly // *Sci. Adv.* 2019. V. 5. № 12. P. eaay2118.
69. *Rudler D.L., Hughes L.A., Viola H.M. et al.* Fidelity and coordination of mitochondrial protein synthesis in health and disease // *J. Physiol.* 2021. V. 599. № 14. P. 3449.
70. *Khalimonchuk O., Bird A., Winge D.R.* Evidence for a pro-oxidant intermediate in the assembly of cytochrome oxidase // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. № 24. P. 17442.
71. *Hu D., Liu Z., Qi X., Perez M.J.* Mitochondrial Quality Control Strategies: Potential Therapeutic Targets for Neurodegenerative Diseases? // *Front. Neurosci.* 2021. V. 15. P. 746873.
72. *Chopard A., Lecunff M., Danger R. et al.* Large-scale mRNA analysis of female skeletal muscles during 60 days of bed rest with and without exercise or dietary protein supplementation as countermeasures // *Physiol. Genomics.* 2009. V. 38. № 3. P. 291.
73. *Abadi A., Glover E.I., Isfort R.J. et al.* Limb immobilization induces a coordinate down-regulation of mitochondrial and other metabolic pathways in men and women // *PLoS One.* 2009. V. 4. № 8. P. e6518.
74. *Reich K.A., Chen Y.W., Thompson P.D. et al.* Forty-eight hours of unloading and 24 h of reloading lead to changes in global gene expression patterns related to ubiquitination and oxidative stress in humans // *J. Appl. Physiol.* 2010. V. 109. № 5. P. 1404.
75. *Alibegovic A.C., Sonne M.P., Højbjerg L. et al.* Insulin resistance induced by physical inactivity is associated with multiple transcriptional changes in skeletal muscle in young men // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010. V. 299. № 5. P. 752.
76. *Lammers G., Poelkens F., Duijnhoven N.T.L. et al.* Expression of genes involved in fatty acid transport and insulin signaling is altered by physical inactivity and exercise training in human skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012. V. 303. № 10. P. e1245.
77. *Rullman E., Fernandez-Gonzalo R., Mekjavic I.B. et al.* MEF2 as upstream regulator of the transcriptome signature in human skeletal muscle during unloading // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2018. V. 315. № 4. P. R799.
78. *Trevino M.B., Zhang X., Standley R.A. et al.* Loss of mitochondrial energetics is associated with poor recovery of muscle function but not mass following disuse atrophy // *Am. J. Physiol. – Endocrinol. Metab.* 2019. V. 317. № 5. P. E899.
79. *Mahmassani Z.S., Reidy P.T., McKenzie A.I. et al.* Age-dependent skeletal muscle transcriptome response to bed rest-induced atrophy // *J. Appl. Physiol.* 2019. V. 126. № 4. P. 894.
80. *Standley R.A., Distefano G., Trevino M.B. et al.* Skeletal Muscle Energetics and Mitochondrial Function Are Impaired Following 10 Days of Bed Rest in Older Adults // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2020. V. 75. № 9. P. 1744.
81. *Fernandez-Gonzalo R., Tesch P.A., Lundberg T.R. et al.* Three months of bed rest induce a residual transcriptomic signature resilient to resistance exercise countermeasures // *FASEB J.* 2020. V. 34. № 6. P. 7958.
82. *Migliavacca E., Tay S.K.H., Patel H.P. et al.* Mitochondrial oxidative capacity and NAD<sup>+</sup> biosynthesis are reduced in human sarcopenia across ethnicities // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. № 1. P. 5808.
83. *Wilkinson S.B., Phillips S.M., Atherton P.J. et al.* Differential effects of resistance and endurance exercise in the fed state on signalling molecule phosphorylation and protein synthesis in human muscle // *J. Physiol.* 2008. V. 586. № 15. P. 3701.
84. *Donges C.E., Burd N.A., Duffield R. et al.* Concurrent resistance and aerobic exercise stimulates both myofibrillar and mitochondrial protein synthesis in sedentary middle-aged men // *J. Appl. Physiol.* 2012. V. 112. № 12. P. 1992.
85. *Leppek K., Das R., Barna M.* Functional 5' UTR mRNA structures in eukaryotic translation regulation

- and how to find them // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018. V. 19. № 3. P. 158.
86. *Sinvani H., Haimov O., Svitkin Y. et al.* Translational tolerance of mitochondrial genes to metabolic energy stress involves TISU and eIF1-eIF4GI cooperation in start codon selection // *Cell Metab.* 2015. V. 21. № 3. P. 479.
  87. *Morita M., Gravel S.P., Chénard V. et al.* mTORC1 controls mitochondrial activity and biogenesis through 4E-BP-dependent translational regulation // *Cell Metab.* 2013. V. 18. № 5. P. 698.
  88. *Haimov O., Sinvani H., Dikstein R.* Cap-dependent, scanning-free translation initiation mechanisms // *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. V. 1849. № 11. P. 1313.
  89. *Elfakess R., Dikstein R.* A translation initiation element specific to mRNAs with very short 5'UTR that also regulates transcription // *PLoS One.* 2008. V. 3. № 8. P. e3094.
  90. *Rudrappa S.S., Wilkinson D.J., Greenhaff P.L. et al.* Human skeletal muscle disuse atrophy: Effects on muscle protein synthesis, breakdown, and insulin resistance—A qualitative review // *Front. Physiol.* 2016. V. 7. P. 361.
  91. *Crossland H., Skirrow S., Puthuchery Z.A. et al.* The impact of immobilisation and inflammation on the regulation of muscle mass and insulin resistance: different routes to similar end-points // *J. Physiol.* 2019. V. 597. № 5. P. 1259.
  92. *Bragoszewski P., Turek M., Chacinska A.* Control of mitochondrial biogenesis and function by the ubiquitin – Proteasome system // *Open Biol.* 2017. V. 7. № 4. P. 170007.
  93. *Lavie J., De Belvalet H., Sonon S. et al.* Ubiquitin-Dependent Degradation of Mitochondrial Proteins Regulates Energy Metabolism // *Cell Rep.* 2018. V. 23. № 10. P. 2852.
  94. *Johnson M.L., Robinson M.M., Nair S.K.* Skeletal muscle aging and the mitochondrion // *Trends Endocrinol. Metab.* 2013. V. 24. № 5. P. 247.
  95. *Louis E., Raue U., Yang Y. et al.* Time course of proteolytic, cytokine, and myostatin gene expression after acute exercise in human skeletal muscle // *J. Appl. Physiol.* 2007. V. 103. № 5. P. 1744.
  96. *Harber M.P., Crane J.D., Dickinson J.M. et al.* Protein synthesis and the expression of growth-related genes are altered by running in human vastus lateralis and soleus muscles // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009. V. 296. № 3. P. 708.
  97. *Pasiakos S.M., McClung H.L., McClung J.P. et al.* Molecular responses to moderate endurance exercise in skeletal muscle // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2010. V. 20. № 4. P. 282.
  98. *Stefanetti R.J., Lamon S., Wallace M. et al.* Regulation of ubiquitin proteasome pathway molecular markers in response to endurance and resistance exercise and training // *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 2015. V. 467. № 7. P. 1523.
  99. *Møller A.B., Vendelbo M.H., Christensen B. et al.* Physical exercise increases autophagic signaling through ULK1 in human skeletal muscle // *J. Appl. Physiol.* 2015. V. 118. № 8. P. 971.
  100. *Cunha T.F., Moreira J.B.N., Paixão N.A. et al.* Aerobic exercise training upregulates skeletal muscle calpain and ubiquitin-proteasome systems in healthy mice // *J. Appl. Physiol.* 2012. V. 112. № 11. P. 1839.
  101. *Kim Y.A., Kim Y.S., Oh S.L. et al.* Autophagic response to exercise training in skeletal muscle with age // *J. Physiol. Biochem.* 2013. V. 69. № 4. P. 697.
  102. *Kim Y.A., Kim Y.S., Song W.* Autophagic response to a single bout of moderate exercise in murine skeletal muscle // *J. Physiol. Biochem.* 2012. V. 68. № 2. P. 229.
  103. *Попов Д.В., Лысенко Е.А., Миллер Т.Ф. и др.* Влияние длительности однократной аэробной нагрузки на регуляцию митохондриального биогенеза в скелетной мышце тренированных людей // *Физиология человека.* 2015. Т. 41. № 3. С. 82.  
*Popov D.V., Lysenko E.A., Miller T.F. et al.* The effect of single aerobic exercise on the regulation of mitochondrial biogenesis in skeletal muscles of trained men: A time-course study // *Human Physiology.* 2015. V. 41. № 3. P. 296.
  104. *Young J.C., Hoogenraad N.J., Hartl F.U.* Molecular chaperones Hsp90 and Hsp70 deliver preproteins to the mitochondrial import receptor Tom70 // *Cell.* 2003. V. 112. № 1. P. 41.
  105. *Evgen'ev M.B., Garbuz D.G., Zatsepina O.G.* Heat shock proteins: Functions and role in adaptation to hyperthermia // *Russ. J. Dev. Biol.* 2005. V. 36. № 4. P. 218.
  106. *Williamson C.L., Dabkowski E.R., Dillmann W.H., Hollander J.M.* Mitochondria protection from hypoxia/reoxygenation injury with mitochondria heat shock protein 70 overexpression // *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2008. V. 294. № 1. P. 249.
  107. *Shepherd D.L., Hathaway Q.A., Nichols C.E. et al.* Mitochondrial proteome disruption in the diabetic heart through targeted epigenetic regulation at the mitochondrial heat shock protein 70 (mtHsp70) nuclear locus // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2018. V. 119. P. 104.
  108. *Ma X., Xu L., Alberobello A.T. et al.* Celastrol protects against obesity and metabolic dysfunction through activation of a HSF1-PGC1 $\alpha$  transcriptional axis // *Cell Metab.* 2015. V. 22. № 4. P. 695.
  109. *Takahashi M., Chesley A., Freyssenet D., Hood D.A.* Contractile activity-induced adaptations in the mitochondrial protein import system // *Am. J. Physiol.* 1998. V. 274. № 5. P. 1380.
  110. *Memme J.M., Slavin M., Moradi N., Hood D.A.* Mitochondrial bioenergetics and turnover during chronic muscle disuse // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 10. P. 5179.
  111. *Jones S.W., Hill R.J., Krasney P.A. et al.* Disuse atrophy and exercise rehabilitation in humans profoundly affects the expression of genes associated with the regulation of skeletal muscle mass // *FASEB J.* 2004. V. 18. № 9. P. 1025.
  112. *Gustafsson T., Osterlund T., Flanagan J.N. et al.* Effects of 3 days unloading on molecular regulators of muscle size in humans // *J. Appl. Physiol.* 2010. V. 109. № 3. P. 721.
  113. *Møller A.B., Vendelbo M.H., Schjerling P. et al.* Immobilization decreases foxo3a phosphorylation and in-

- creases autophagy-related gene and protein expression in human skeletal muscle // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. P. 736.
114. *Leermakers P.A., Kneppers A.E.M., Schols A.M.W.J. et al.* Skeletal muscle unloading results in increased mitophagy and decreased mitochondrial biogenesis regulation // *Muscle and Nerve.* 2019. V. 60. № 6. P. 769.
115. *Singh K., Hood D.A.* Effect of denervation-induced muscle disuse on mitochondrial protein import // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2011. V. 300. № 1. P. C138.
116. *Camera D.M., Burniston J.G., Pogson M.A. et al.* Dynamic proteome profiling of individual proteins in human skeletal muscle after a high-fat diet and resistance exercise // *FASEB J.* 2017. V. 31. № 12. P. 5478.

## Regulation of Mitochondrial Biogenesis in Human Skeletal Muscles Induced by Aerobic Exercise and Disuse

R. O. Bokov<sup>a</sup>, D. V. Popov<sup>a, b, \*</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Biomedical Problems of RAS, Moscow, Russia*

<sup>b</sup>*Moscow State University, Moscow, Russia*

\*E-mail: danil-popov@yandex.ru

Physical inactivity and disuse lead to a decrease in the functionality of skeletal muscles (oxidative capacity, insulin sensitivity and performance), which is associated with a change in mitochondrial density. In contrast, aerobic exercise training is effective for maintaining/increasing skeletal muscle mitochondrial density and functionality. The review considers the effect of increasing and decreasing physical activity on the mitochondrial density of human skeletal muscles, as well as the main mechanisms responsible for these changes. It is discussed that the content of mitochondrial proteins can be regulated by changing the content of their mRNA, changes in the rate of synthesis specific for mitochondrial proteins, as well as changes in the rate of degradation, transport, import, and stability of mitochondrial proteins. It has been shown that the mechanisms of regulation of the content of mitochondrial proteins under different interventions are significantly different. At the same time, their contribution to the change in the content of mitochondrial proteins is clearly insufficiently characterized, which emphasizes the relevance of further research in this area.

*Keywords:* skeletal muscle, mitochondria, exercise, disuse, transcriptome, proteome, translation, proteolysis, chaperone.