

УДК 575.1

РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ СЕТЬЮ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ МЫС ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК

© 2023 г. И. В. Астратенкова¹, *, Н. Д. Гольберг², В. А. Рогозкин²

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ физической культуры, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: astratenkova@mail.ru

Поступила в редакцию 06.12.2022 г.

После доработки 26.03.2023 г.

Принята к публикации 07.04.2023 г.

Полученные в последние годы результаты исследований многочисленных функций белка МЫС, убедительно свидетельствуют о том, что сверхэкспрессия МЫС, вызванная физическими нагрузками (ФН), осуществляется на транскрипционном и эпигенетическом уровне с участием низкомолекулярных метаболитов, образующихся в процессе усиления промежуточного обмена. Выдвинута гипотеза, которая предполагает, что сеть транскрипционных факторов МЫС может в значительной степени объяснять адаптивные изменения, вызванные ФН, в мышцах и других жизненно важных органах посредством изменения концентрации лактата. В данном обзоре представлена сеть факторов транскрипции МЫС, которая вовлечена в регуляцию клеточного цикла, рост, пролиферацию и метаболизм клеток.

Ключевые слова: МЫС, метаболизм, скелетные мышцы, физические нагрузки.

DOI: 10.31857/S0131164622601014, **EDN:** WYQMRR

Аэробные и анаэробные возможности человека относятся к количественным признакам, развитие, формирование и проявление которых контролируется системами полигенов с аддитивными эффектами. Нормальное функционирование транскрипционного аппарата мышечной клетки осуществляется посредством слаженной работы огромного числа коактиваторов, регуляторов, генспецифических и общих факторов транскрипции.

В биологии сложные системы часто представлены в терминах сетей, которые могут быть подразделены на более мелкие группы или модули, тем самым выявляя ключевые отношения, лежащие в основе сетевой активности [1]. Повсеместное распространение сетевой организации отражает ее потенциал для расширения взаимодействий между компонентами сети с учетом их антагонизма и синергизма, а также функций сети в пространстве и времени. Эта концепция была применена к промежуточному метаболизму, нейронным сетям, сигнальным путям, программам развития, иммунной системе и транскрипционным регуляторным механизмам. В данном обзоре представлена сеть факторов транскрипции МЫС, которая вовлечена в регуляцию клеточного цикла, рост и пролиферацию клеток, в этиологию широкого спектра раковых заболеваний.

Структура белка МЫС и организация сети

Транскрипционный фактор МЫС представляет собой белок, содержащий 439 аминокислот, с четко определенными доменами, которые имеют решающее значение для его функции и стабильности (рис. 1). Большая неструктурированная N-концевая область содержит консервативные МЫС-боксы (МВ I, II, III и IV). МВ I и МВ II перекрываются с доменом трансактивации (ТАД, 143-аминокислотный домен), который отвечает за транскрипционную активность МЫС вместе с МЫС IV. В то время как МВ III требуется для транскрипционного подавления МЫС. Благодаря отсутствию жесткой структуры МВ-боксы могут принимать специфические конформации при белок-белковых взаимодействиях. На С-конце МЫС содержит домен bHLHZ (основная спираль-петля-спираль/лейциновая застёжка). Белок МЫС при помощи домена bHLN связывается с энхансерными последовательностями в ДНК (Е-боксами), а лейциновая застёжка позволяет ему формировать гетеродимер с белком МАХ и другими белками, имеющими домен bHLHZ. Полноразмерный белок МЫС может быть расщеплен кальпаином и образует цитоплазматический белок МЫС-nick.

Ген МЫС был первоначально обнаружен как онкоген (v-myc), присутствующий в геномах небольшой группы птичьих ретровирусов, ответственных за трансформацию клеток. Впоследствии было установлено, что клеточный ген МЫС

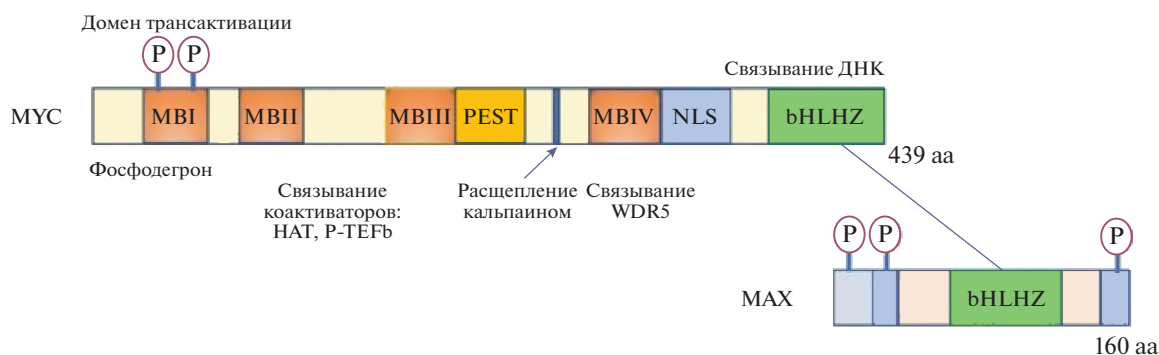


Рис. 1. Организация белков MYC и MAX [1].

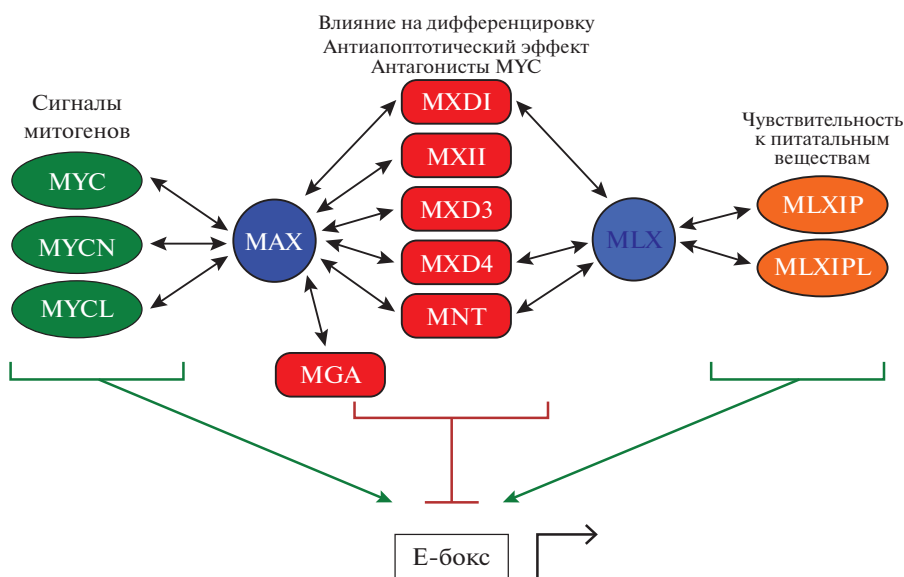


Рис. 2. Организация сети MYC [1].

(локус 8q24) и его паралоги *MYCN* и *MYCL* подвержены частым изменениям в значительной части (>30%) раковых заболеваний человека, включающих широкий спектр подтипов опухолей. Изменения в генах семейства MYC включают амплификацию генов, хромосомные транслокации, вирусную интеграцию и регуляторные мутации в областях промотора или энхансера MYC [1].

На рис. 2 представлен один из способов организации компонентов сети MYC, все из которых обладают способностью регулировать транскрипцию генов и обладают высоко консервативными последовательностями для белок-белковых взаимодействий и ДНК-связывающим доменом bHLHZ. Эту сеть можно рассматривать как обладающую тремя основными узлами с различными транскрипционными свойствами: 1) белки семейства MYC; 2) белки семейства MXD (а также MNT и MGA); 3) белки MLXIP и MLXIPL (также известные как MondoA и ChREBP, соответственно). Каждый из этих сетевых белков использует свой домен bHLHZ для формирования индивидуального гетеродимера с доменами bHLHZ MAX

и/или MLX. Именно гетеродимеризация с MAX и/или MLX составляет функциональные границы сети [2].

Аминокислотные последовательности доменов bHLHZ MAX и MLX гомологичны на ~50%, а также имеют значительное сходство с доменами bHLHZ всех белков сети MYC. За пределами этого домена MAX и MLX не проявляют значительной гомологии друг с другом или с другими членами сети. Важно отметить, что специфичность гетеродимеризации MAX и MLX для разных членов сети ограничена, о чем свидетельствуют двусторонние стрелки на рис. 2. MAX димеризуется со всеми тремя белками семейства MYC (MYC, MYCN, MYCL) и всеми шестью белками семейства MXD/MNT/MGA, в то время как MLX образует димеры только с подмножеством семейства MXD (MXD1, MXD4 и MNT), а также с MLXIP и MLXIPL. В отличие от MYC, MAX способен образовывать гомодимеры, не связывающие ДНК *in vivo* из-за фосфорилирования киназой II. Кроме того, структурные особенности лейциновых молний способствуют преимущественной

гетеродимеризации MAX с MYC или MXD, а не образованию гомодимеров. Основная функция MAX и MLX заключается в образовании гетеродимеров и облегчении специфического распознавания ДНК. Установлено, что MAX и MLX являются стабильными белками *in vivo* с периодом полураспада 6–8 ч, в то время как MYC, MXD, MNT и MGA имеют значительно более короткие периоды полураспада, как правило, менее 1 ч (в зависимости от типа клеток). Это позволяет предположить, что последние ограничивают скорость образования гетеродимеров [1]. Накопление этих короткоживущих белков регулируется несколькими факторами. К ним относятся скорость экспрессии генов, периоды полураспада мРНК и эффективность трансляции — все процессы, тесно связанные с окружающей средой и внутриклеточной сигнализацией. Различные периоды полураспада, локализация и зависимость от сигнальных путей являются важными факторами, способствующими динамическому характеру сети MYC и ее роли в экспрессии генов [2].

Белки семейства MYC функционируют как транскрипционные регуляторы. Гетеродимеризация с MAX через домены bHLHZ обоих белков позволяет димерным основным областям образовывать индуцированные спирали, которые распознают симметричную последовательность ДНК CACGTG. Эта последовательность, принадлежит к более общему классу последовательностей E-бокс (CANNTG), которые также распознают MYC-MAX. В клетках связывание с геномной E-боксо-содержащей ДНК зависит от структуры хроматина. Присутствие гистона H3K4me3 и других ДНК-связывающих белков, таких как WDR5, облегчает связывание MYC-MAX [3].

MYC является многофункциональным белком, который также влияет на ядерную организацию и стабильность всего генома. Вместе с тем MYC как глобальный регулятор сам находится под многоуровневым контролем в нескольких точках биогенеза белка: транскрипция, период полураспада мРНК, посттрансляционная модификация, регуляция распада белка. Локус MYC может регулироваться на уровне ДНК с помощью альтернативных структур ДНК. Транскрипция MYC модулируется по меньшей мере четырьмя промоторами — P0, P1, P2 и P3, несколькими сайтами инициации, двумя разными сайтами полиа-денилирования и несколькими антисмысловыми продуктами транскрипции [4]. Несмотря на большое количество белков, с которыми взаимодействует MYC, только несколько ферментов регулируют его стабильность. Так, киназы ERK1 и CDK2 фосфорилируют MYC по S62, что приводит к его стабилизации. Два других фермента GSK3 β и BRD4 фосфорилируют MYC по T58 и это вызывает деградацию белка [5]. Деградация MYC осуществляется с участием более десятка ферментов убиквитин лигаз, одна из которых

(FBXW7) требует определенного набора фосфорилирования в фосфодегроне на N-конце MYC [6] (рис. 1). Поскольку эти события фосфорилирования стимулируются сигнальными путями, реагирующими на факторы роста, такими как RAS/MAPK и PI3K/AKT/GSK3 β , очевидно, что деградация MYC чувствительна к сигналам окружающей среды [7]. Показано, что стабильность и активность белка MYC регулируется в реакциях ковалентной модификации в присутствии белков SUMO. В обширном обзоре подробно раскрыты механизмы сложной регуляции сети MYC с участием убиквитин-протеосомной системы [8].

В нормальных клетках гены семейства MYC прямо и косвенно контролируются несколькими сигнальными путями, которые, в свою очередь, активируются внешними и внутренними стимулами, такими как факторы роста, митогены и цитокины, в том числе CSF-1, LIF, Wnt, Notch, SHN, EGF и IL2. Многие из этих путей индуцируют транскрипцию гена MYC как немедленную раннюю реакцию (т.е. не требующую синтеза белка) на митогенные сигналы [2]. Многие пути трансдукции митогенных сигналов непосредственно приводят к активации факторов транскрипции, которые включают энхансеры и промоторы MYC. Другие факторы регулируют перенос мРНК MYC, период полураспада и трансляцию. Кроме того, уровни белка MYC поддерживаются балансом между синтезом и регулируемой деградацией. Сеть семейства MYC можно рассматривать как белковый модуль, который интегрирует митогенные сигналы из различных источников и позволяет инициировать и/или усиливать, или подавлять программы экспрессии генов, совместимые с клеточной средой, и поддерживать судьбу клеток во время роста и деления.

Функции сети MYC

Потенциал MYC обусловлен его участием в широком спектре комплексов, включающих более 300 партнеров, из которых более 100 являются транскрипционными факторами, которые, в свою очередь, регулируют множество процессов, в том числе транскрипцию, репликацию и ремоделирование хроматина [9]. Функциональные партнеры, взаимодействующие с MYC, делятся на две группы: 1) эффекторы, которые распространяют влияние MYC на всю клетку; 2) регуляторы, определяющие количество и активность белка. Эффекторы MYC действуют через широкий спектр комплексов, которые прямо или косвенно регулируют экспрессию генов.

Транскрипция генов РНК-полимеразой II является первым шагом в экспрессии генов и координационным центром клеточной регуляции во время развития, дифференцировки и адаптации к физическим нагрузкам (ФН). Предполагается, что MYC работает, главным образом, путем доставки эффекторов к целевым сайтам ДНК посред-

ством связывания с промотор-проксимальными E-боксами, а также путем прямого рекрутирования с использованием белок-белковых взаимодействий на сайты начала транскрипции (TSS) и энхансеры. Предложены несколько моделей участия MYC в регуляции экспрессии генов [9]. MYC может участвовать в огромном мегакомплексе, состоящем из его партнеров по взаимодействию или из подкомплексов (рис. 3, А). Сеть белков MYC может быть ассоциирована с отдельными комплексами, а затем, в зависимости от пространственных и функциональных задач, эти комплексы прикрепляются к целевым сайтам ДНК (рис. 3, Б). Такая ассоциация и рекрутирование на ДНК будут поддерживать более высокие концентрации эффекторов в TSS и энхансерах по сравнению с отсутствием MYC. Далее короткоживущий белок MYC может быть удален из комплексов с помощью E3-полиубиквитиновых путей и это неразрывно связано с его способностью регулировать активацию транскрипции.

Гетеродимеры MYC-MAX напрямую, связываясь с ДНК, рекрутируют другие белки в геномные E-боксы. Среди белков и комплексов, взаимодействующих с MYC, следует отметить TFIIID, TFIIH, TFIIIF, Mediator, PAF1, P-TEFb, BRD4, которые опосредуют инициацию и элонгацию транскрипции [4]. Некоторые из этих факторов связаны с N-концевым доменом активации транскрипции MYC, например, комплекс NuA4, который содержит гистонацетилтрансферазу GCN5, комплекс паузы-высвобождения РНК-полимеразы P-TEFb и другие факторы, реконструирующие хроматин и способствующие транскрипции. Фактор транскрипции MIZ-1, содержащий домен POZ, связывает гетеродимерную область интерфейса MYC-MAX и может существенно влиять на транскрипционную и биологическую активность MYC-MAX [10]. Члены семейства MXD и MNT содержат короткую консервативную N-концевую последовательность, взаимодействующую с корепрессорными комплексами mSIN3A или mSIN3B. mSIN3 действует как платформа, на которой размещаются белки, которые опосредуют снижение экспрессии генов. В частности, к ним относятся деацетилазы HDAC1 и HDAC2, удаляющие ацетильные группы из гистонов H3 и H4, способствуя тем самым подавлению активного хроматина. Белки MYC и PAF1c (комплекс фактора 1 ассоциированный с РНК-полимеразой II) взаимодействуют напрямую и взаимно усиливают ассоциацию друг друга с активными промоторами. HUWE1-зависимое убиквитинирование MYC обуславливает передачу PAF1c на РНК-полимеразу II, что необходимо как для начала элонгации транскрипции, так и для последующего моноубиквитинирования H2B. Эта модификация гистонов изменяет структуру хроматина и способствует репарации двухцепочечных разрывов, возникающих в про-

цессе элонгации за счет торсионного напряжения [11].

Инициация транскрипции — многоэтапный процесс, состоящий из еще не полностью установленного набора переходов: 1) образование закрытого комплекса, 2) плавление ДНК в районе промотора, 3) стадия abortивной транскрипции (преждевременное завершение), 4) приостановка РНК-полимеразы II и 5) пауза высвобождения (рис. 4). MYC последовательно направляет комплексы в TSS для регуляции энергетических потребностей цикла транскрипции (сплошные и прерывистые линии на рис. 4 показывают протекание процесса с MYC и без него соответственно). Удаление MYC путем убиквитинирования, протеасомной деградацией или других модификаций придает направление и контроль над многоступенчатым процессом с участием указанных комплексов на всем протяжении транскрипции.

Топоизомеразы — это ферменты, которые контролируют и изменяют топологию ДНК во время репликации и транскрипции. Эти ферменты способны раскручивать сверхспирализованные молекулы ДНК путем внесения одно- или двухцепочечных разрывов с последующим восстановлением. TOP1 разрывает одну цепь непосредственно регулируя избыточную скрутку ДНК для удаления суперспирального напряжения, а фермент TOP2 разрывает две цепи избавляя от излишнего количества супервитков. Транскрипция, управляемая MYC, реорганизует хроматин и создает топологический стресс. Положительные и отрицательные суперспирали, образующиеся, соответственно, вверх по потоку и ниже движущейся РНК-полимеразы могут препятствовать или останавливать транскрипцию. Недавно был идентифицирован комплекс под названием топоисом, который формирует MYC с топоизомеразой на промоторах генов [12]. Описаны два вида топоисом: топоисома А (TOP1, TOP2A и MYC) и топоисома В (TOP1, TOP2B и MYCN). Топоисома включает в себя только 15% клеточных TOP1 и TOP2, активируя эти ферменты в 5–10 раз каждый, она более чем удваивает общую активность топоизомераз. Таким образом, MYC является эффективным инструментом для снятия торсионного напряжения в ДНК, которое генерируется во время транскрипции.

Образование топоисом и регуляция MYC через связывание других партнеров не обязательно должны быть взаимоисключающими. MYC присоединяется к промоторам либо непосредственно путем связывания ДНК через домен bHLHZ комплекса MYC-MAX, либо косвенно N-концевым доменом TAD, взаимодействующим с промотор-связанными комплексами. Сборка топоисом через любой конец молекулы обходит стерические препятствия, возникающие при связывании ДНК или путем привлечения больших комплексов (транскрипционных и эпигенетических корегу-

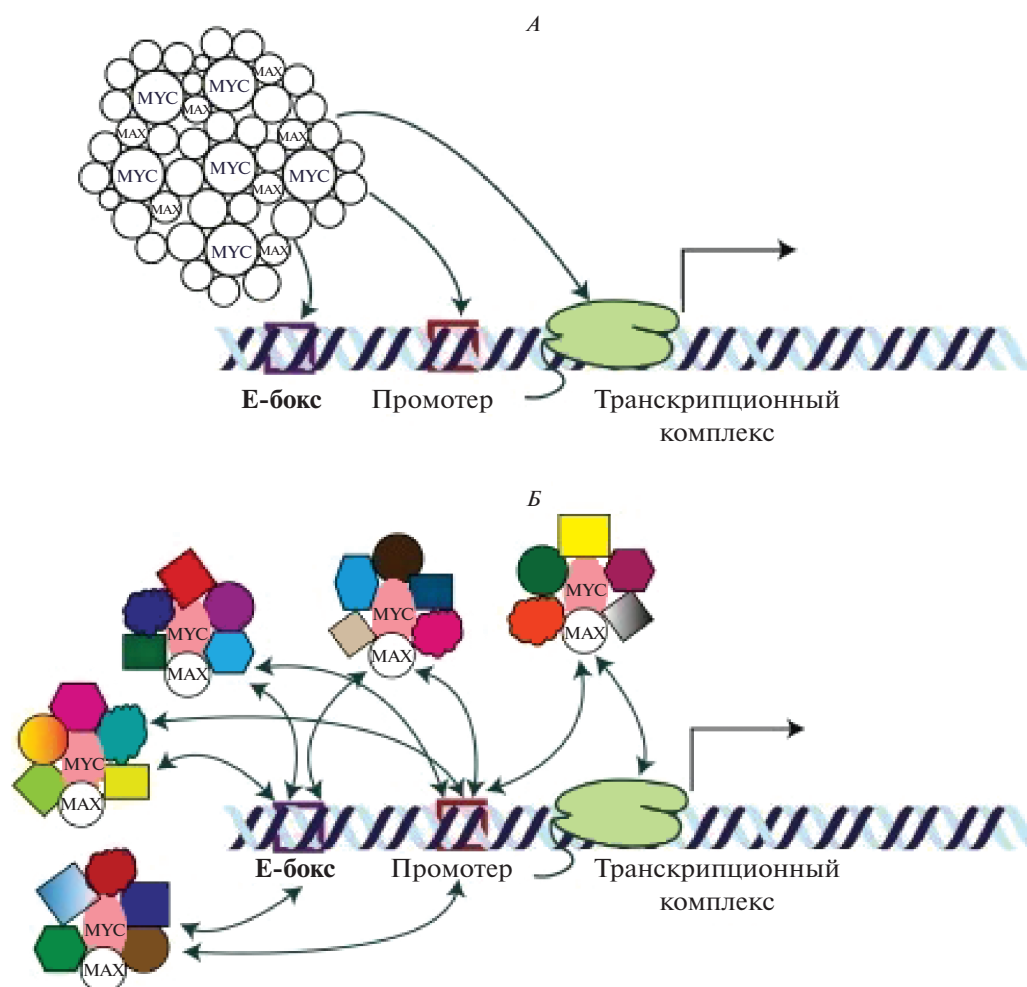


Рис. 3. Модели участия MYC в регуляции экспрессии генов.

А – MYC-мега комплекс, *Б* – индивидуальная случайная ассоциация с отдельными комплексами [9].

ляторов), чтобы гарантировать, что топоисома доступна на протяжении всей транскрипции для быстрого решения топологических проблем. Было выдвинуто предположение, что MYC усиливает транскрипцию путем ускорения нескольких этапов транскрипции [13]. Поскольку многие события во время транскрипции сопровождаются изменениями в топологии ДНК, то скорость процесса будет зависеть от способности MYC контролировать торсионное напряжение [12].

Одним из преимуществ наличия интегрированной сетевой организации является способность разделять, контролировать и координировать конкретные действия сетевых модулей во времени и пространстве. Эта концепция применима к сети MYC. Функциональный баланс между членами сети имеет решающее значение для клеточного гомеостаза. Транскрипция регулируется на нескольких уровнях, таких как доступность хроматина в области промотора, сборка комплекса на стадии инициации и присоединения РНК-полимеразы, пауза, элонгация и терми-

нация. Последние данные свидетельствуют о том, что MYC, в первую очередь, участвует в высвобождении приостановленной РНК-полимеразы II и регулирует ее активность. Кроме того, связывание MYC приводит к ацетилированию гистонов и другим модификациям хроматина, способствующим активации транскрипции. Эти различные способы взаимодействия способствуют изменениям экспрессии примерно 2000 генов, большая часть которых регулирует промежуточный метаболизм [14].

Интегральные функции сети MYC зависят от связывания гетеродимерных комплексов членов сети с ДНК. Кооперативные или антагонистические взаимодействия между модульными гетеродимерами возникают в результате прямых взаимодействий между этими белками в локусах геноми. Связывание многих из этих белков с ДНК было нанесено на карту в результате исследований в рамках проекта Encode (www.encodeproject.org). Модуль MYC-MAX связывается с тысячами генов, идентичность которых зависит

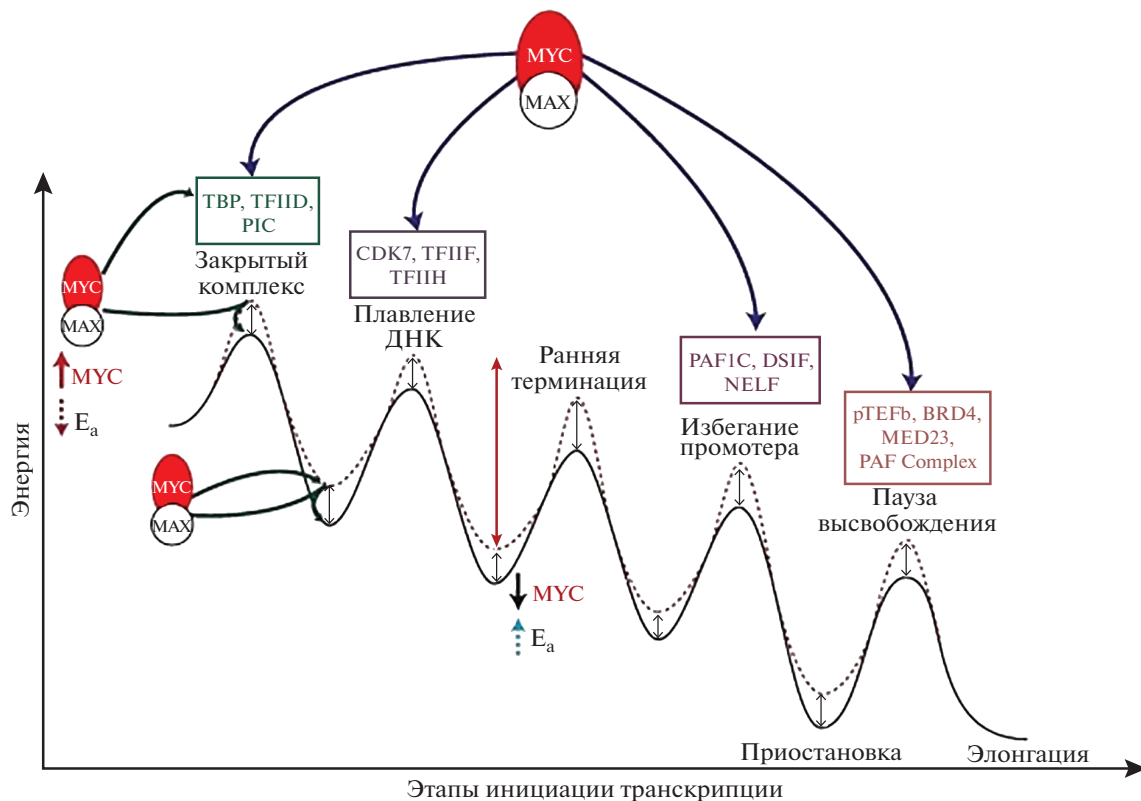


Рис. 4. Белок MYC регулирует энергетические потребности инициации транскрипции [9].

как от природы клеточного транскриптома, так и от количества белка MYC. Недавнее исследование показало, что кооперативный тип связывания с ДНК удивительно распространен, по оценкам, около 25000 различных пар факторов транскрипции могут быть связаны с геномной ДНК млекопитающих. Считается, что кооперативное связывание способствует наличию плотных кластеров факторов транскрипции, что наблюдается главным образом в областях, свободных от нуклеосом. Кроме того, стоит отметить, что сама сеть MYC принадлежит к более крупному суперсемейству факторов транскрипции bHLH, которые распознают ДНК E-боксы [1]. К ним относятся такие белки, как CLOCK-BMAL и NIF, функции которых влияют на сетевую активность MYC. Учитывая важность сети MYC, следует ожидать, что выяснение ее функциональных взаимодействий и интеграции с другими клеточными транскрипционными сетями приведет к более глубокому пониманию ее влияния на рост, пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и внутриклеточный метаболизм [1].

Сеть MYC, влияя на клеточный цикл в мышечной ткани, ингибирует дифференцировку миообластов, но также способствует пролиферации миообластов и гипертрофии мышечных волокон. В общей сложности в миообластах было выявлено 19354 пика связывания MYC, в то время как в миотубах — 1061 пик, что согласуется с постепен-

ным снижением уровня белка MYC в ядрах во время дифференцировки миообластов [15]. MYC регулирует экспрессию десятков генов микроРНК и линкРНК (длинные межгенные некодирующие РНК). Выявлены четыре микроРНК, которые могут напрямую связываться с 3'-UTR мРНК MYC и ингибировать синтез белка, предполагая наличие петли отрицательной обратной связи между MYC и микроРНК во время дифференцировки миообластов. Синтез участвующих в регуляции пролиферации и дифференцировки миообластов линк-1369 и линк-2949 также регулируется MYC. Эти результаты раскрывают новые аспекты регуляции MYC развития скелетных мышц: в дополнение к регуляции экспрессии генов, кодирующих белки, MYC контролирует экспрессию некодирующих РНК [15].

Участие MYC в регуляции метаболизма при выполнении физических нагрузок

На протяжении многих лет регулярные физические упражнения признаны мощным средством поддержания и восстановления здорового функционирования физиологических систем организма человека. С растущим пониманием сложности физиологии человека, постоянно развивающимися методологическими возможностями изучения физических упражнений как профилактического или терапевтического средства, все более

осознается необходимость изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе действия ФН.

Физические упражнения вызывают большие, динамичные и воспроизводимые изменения в количестве метаболитов углеводного и липидного обмена в организме человека. Большинство этих метаболитов образуются в гликолизе и метаболических путях в митохондриях, которые являются мишенями транскрипционных адаптивных изменений к физическим упражнениям. Существует достаточно доказательств того, что физические упражнения влияют на экспрессию десятков генов одновременно [16]. Изменение экспрессии генов в различных тканях под влиянием ФН опосредуют разнообразные факторы: NRF1/2, AMPK, PGC-1 α , CREB, mTOR и другие [14, 17, 18]. Однако ни один из этих факторов не может адекватно объяснить одновременные, скоординированные и обратимые изменения физиологических и метаболических эффектов физических упражнений. Выдвинута гипотеза, которая предполагает, что сеть транскрипционных факторов MYC может в значительной степени объяснять адаптивные изменения, вызванные ФН, в мышцах и, что важно, в других жизненно важных органах посредством изменения концентрации лактата. Считается, что лактат образуется и окисляется непрерывно в мышечной и сердечной ткани и интегрирует внутриклеточный метаболизм [19]. Лактат представляет собой сигнальную молекулу [20, 21], влияющую на транскрипцию большого количества генов, регулирующих гликолитические и митохондриальные пути, управляемые сетью MYC. Сеть MYC является датчиком динамики лактата и эффектором экспрессии генов [16]. Фактор транскрипции NRF1, регулирующий митохондриальный биогенез, так же как MYC присоединяется к E-боксу ДНК. Вероятно, взаимодействие между сетью MYC и белками NRF1/2 может оказывать влияние на интеграцию гликолитических и митохондриальных путей в ответ на вызванные физическими упражнениями лактатные челноки. В свою очередь продукты повышенного метаболизма глюкозы и лактата во время и после ФН (H_2O_2 , GSH, NAD^+ , $NAD(P)^+$ и AcCoA), являющиеся вторичными мессенджерами, влияют на экспрессию генов сети MYC в ядре посредством эпигенетических механизмов (модификация гистонов) и модулируют его транскрипционную активность (рис. 5).

Внутриклеточный лактат образуется при окислении глюкозы в гликолизе либо транспортируется в клетку через монокарбоксилатный переносчик 1 (MCT1). Образование и удаление лактата контролируется лактатдегидрогеназой (ЛДГ), изменяющей соотношение в клетке $NAD^+/NADH$, что, в свою очередь, влияет на статус GSH/GSSG. Сеть MYC также влияет на экспрессию цитохрома C и субъединицу 1 цитохромоксидазы (CO1). Ферменты ЛДГ и CO являются компонентами

митохондриального комплекса окисления лактата в скелетных мышцах, и их экспрессия усиливается лактатом. На рис. 5 можно видеть основные метаболические и регуляторные пути, которые изучались в двух типах клеток: миоцитах и эпителиальных клетках аорты [16]. Концепция лактатного челнока предполагает наличие трех функций лактата: 1) энергетического субстрата (преимущественно в клетках головного мозга, сердца, мышц, печени и почек), 2) предшественника глюконеогенеза в печени и почках и 3) сигнальной молекулы. Следует также отметить, что мРНК MYC в скелетных мышцах и кодируемый ею белок экспрессируются на очень низких уровнях и с коротким временем жизни (20–30 мин), в то время как физические упражнения значительно и быстро изменяют концентрацию лактата в крови (от 1 до 10 и более ммоль/л). Таким образом, интеграция метаболического (лактатного) оборота с быстро меняющейся сетью MYC и ее большим транскриптомом (2000 мРНК) в клетках-мишенях может составлять молекулярную основу для ассоциации физической активности и здоровья человека [16]. Функционирование лактатных челноков между скелетными мышцами и другими тканями организма при различных функциональных состояниях достаточно хорошо исследовано. Темпы и направление транспорта лактата зависят от физиологических условий и отражают не только регуляцию углеводного метаболизма, но и интеграцию углеводного и липидного обмена в организме человека [16].

До недавнего времени сеть MYC ассоциировалась, главным образом, с канцерогенными процессами и широким спектром онкологических патологий. Исследования последних лет, в которых используется общегеномный анализ функций MYC, выявили новые свойства этой сети. Сеть факторов транскрипции MYC является уникальной среди факторов транскрипции в модуляции большого числа генов, которые регулируют промежуточный метаболизм и клеточную пролиферацию. В настоящее время белок MYC рассматривается как мощный транскрипционный фактор, участвующий в эпигенетическом перепрограммировании, клеточной пластичности и быстром росте, а также в опухолевом генезе. Рак в скелетных мышцах встречается крайне редко, несмотря на выраженную и устойчивую индукцию MYC во время гипертрофии, вызванной ФН.

В дополнение к многоядерным мышечным волокнам мышечный компартмент заселен многочисленными резидентными и инфильтрующими мононуклеарными клетками. Поскольку большинство эпигенетических исследований скелетных мышц проводится на гомогенатах целых тканей, практически отсутствует информация о регуляторных процессах внутри мышечных волокон *in vivo* при их гипертрофии. В модели на генетически модифицированных мышцах с флуоресцентно

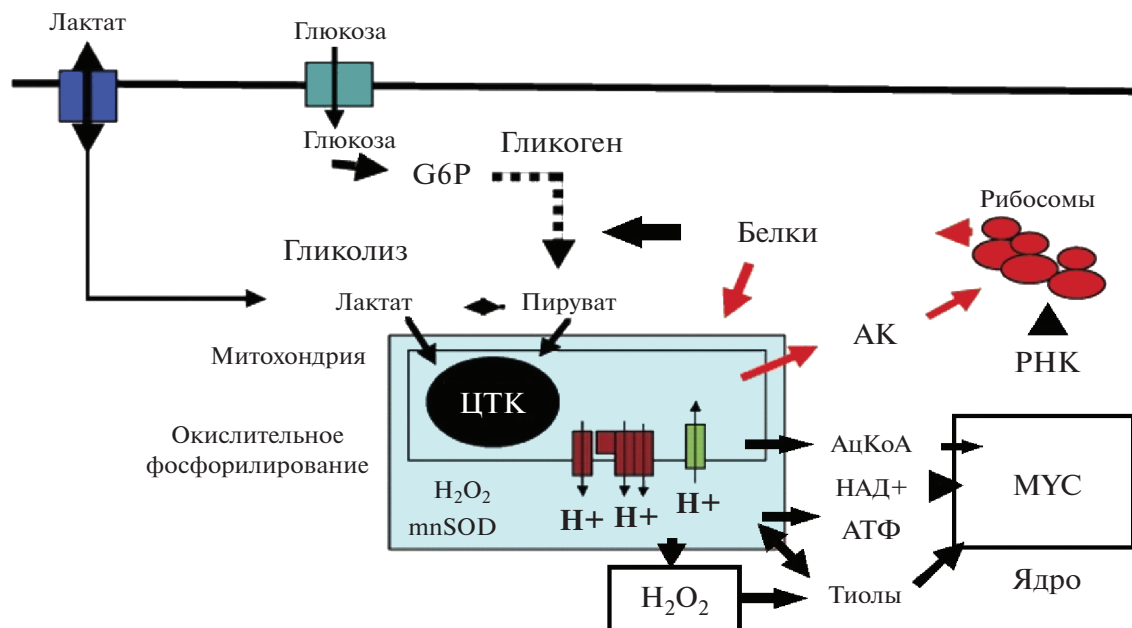


Рис. 5. Метаболизм лактата модулирует сеть MYC [16].

мечеными миоэдрами, подвергшихся острой механической перегрузке подошвенной мышцы, провели анализ CpG сайтов метилирования ДНК в мышечных волокнах и интерстициальных клетках [22]. В очищенных миоэдрах после перегрузки обнаружено гипометилирование промоторных областей генов факторов, которые сходятся на главном регуляторе мышечного роста mTOR. Значительное гипометилирование *Rheb*, *Rictor*, *HDAC1* и *HDAC2*, в дополнение к основному усилителю биогенеза рибосом *MYC*, свидетельствует об эпигенетической регуляции гипертрофической передачи сигналов в мышечных волокнах, которая может лежать в основе долгосрочного ответа на нагрузку. Вместе с тем следует иметь в виду, что сверхэкспрессия *MYC* достаточна для стимуляции биогенеза рибосом скелетных мышц и синтеза белка без активации mTORC1 [23].

Данные РНК-секвенирования определяют раннюю фазу процессов роста в дифференцированных мышечных волокнах. Более низкая экспрессия генов, связанных с окислительным метаболизмом, во время начала быстрого роста мышц обусловлена изменениями транскрипции и стабильности мРНК и происходит конкретно в миоцитах [24]. Сопоставление полученных данных в анализах выявило недооцененную роль мышечного волокна в ремоделировании внеклеточного матрикса во время адаптации к гипертрофии, а также вклад эпигенетически связанной экспрессии генов, обуславливающей большую стабильность мРНК в мышцах. Кроме того, были идентифицированы ключевые гены, которые активно транскрибируются в миоцитах во время роста мышц, такие как *RUNX1* (регулирует мышечную

массу и участвует в биогенезе рибосом) и *ANK-RD1*. Белок ANKRD1 прикрепляет титин к тонкому филаменту, регулирует пассивную силу и защищает саркомер от механических повреждений. Сеть транскрипционных факторов MYC участвует в многочисленных процессах, инициирующих экспрессию генов во время ранней стадии роста мышечных волокон. Так, кратковременная индукция белка MYC в мышцах подавляет активность *REVERBA*, *REVERBB* и *MYH2* при одновременном увеличении активности *RPL3*, повторяя экспрессию генов в миоцитах во время гипертрофии. Полученные результаты позволяют рассматривать MYC в качестве основного регулятора быстрого ремоделирования мышечных волокон в процессе гипертрофии [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в последние годы результаты исследований многочисленных функций белка *MYC*, убедительно свидетельствуют о том, что сверхэкспрессия *MYC*, вызванная ФН, осуществляется на транскрипционном и эпигенетическом уровне с участием низкомолекулярных метаболитов (лактат), образующихся в процессе усиления промежуточного метаболизма. Таким образом, именно систематические ФН вызывают сверхэкспрессию *MYC*, который регулирует различные клеточные процессы в скелетных мышцах, включая пролиферацию и метаболизм, что способствует сохранению и поддержанию здорового образа жизни человека.

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

Вклад авторов в публикацию. И.В. Астратенкова, В.А. Рогозкин — сбор и анализ литературных источников, Н.Д. Гольберг — редактирование и техническое оформление рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carroll P.A., Freie B.W., Mathsearaja H., Eisenman R.N. The MYC transcription factor network: balancing metabolism, proliferation, and oncogenesis // *Front. Med.* 2018. V. 12. № 4. P. 412.
2. Conacci-Sorrell M., McFerrin L., Eiesenman R.N. An overview of MYC and its interactome // *Cold Spring Harb. Perspect.* 2014. V. 4. № 1. P. a014357.
3. Thomas L.R., Wang Q., Grieb B.C. et al. Interaction with WDR5 promotes target gene recognition and tumorigenesis by MYC // *Mol. Cell.* 2015. V. 58. № 3. P. 440.
4. Koteekar A., Singh A.K., Devaiah B.N. BRD4 and MYC: power couple in transcription and disease // *FEBS J.* 2022. <https://doi.org/10.1111/febs.16580>
5. Devaiah B.N., Mu J., Akman B. et al. MYC protein stability is negatively regulated by BRD4 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020. V. 117. № 24. P. 13457.
6. Imran A., Moyer B.S., Kalina D. et al. Convergent alterations of protein hub produce divergent effects within a binding site // *ACS Chem. Biol.* 2022. V. 17. № 6. P. 1586.
7. Farrell A.S., Sears R.S. MYC degradation // *Cold Spring Harb. Perspect.* 2014. V. 4. № 3. P. a014365.
8. Chen Y., Sun X.X., Sears R.C., Dai M.S. Writing and erasing MYC ubiquitination and SUMOylation // *Genes Dis.* 2019. V. 6. № 4. P. 359.
9. Das S.K., Lewis B.A., Levens D. MYC: a complex problem // *Trends Cell. Biol.* 2022. V. 33. № 3. P. 235.
10. Greib B.C., Eischen C.M. MTBP and MYC: a dynamic duo in proliferation, cancer, and aging // *Biology (Basel).* 2022. V. 11. № 6. P. 881.
11. Endres T., Solvie D., Heidelberg J.B. et al. Ubiquitylation of MYC couples transcription elongation with double-strand break repair at active promoters // *Mol. Cell.* 2021. V. 81. № 4. P. 830.
12. Das S.K., Kuzin V., Cameron D.P. et al. MYC assembles and stimulates topoisomerases 1 and 2 in a topoisome // *Mol. Cell.* 2022. V. 82. № 1. P. 140.
13. Nie Z., Guo C., Das S.K. et al. Dissecting transcriptional amplification by MYC // *Elife.* 2020. V. 9. P. e52483.
14. Patange S., Ball D.A., Wan Y. et al. MYC amplifies gene expression through global changes in transcription factor dynamics // *Cell Rep.* 2022. V. 38. № 4. P. 110292.
15. Luo W., Chen J., Li L. et al. c-MYC inhibits myoblast differentiation and promotes myoblast proliferation and muscle fiber hypertrophy by regulating the expression of its target genes, miRNAs and lincRNAs // *Cell Death. Differ.* 2019. V. 26. № 3. P. 426.
16. Gohil K., Brooks G.A. Exercise tames the wild side of the MYC network: a hypothesis // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012. V. 303. № 1. P. E18.
17. Jolma A., Yin Y., Nitta K.R. et al. DNA-dependent formation of transcription factor pairs alters their binding specificity // *Nature.* 2015. V. 527. № 7578. P. 384.
18. Morgunova E., Taipale J. Structural perspective of co-operative transcription factor binding // *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2017. V. 47. P. 1.
19. Brooks G.A., Arevalo J.A., Osmond A.D. et al. Lactate in contemporary biology: a phoenix risen // *J. Physiol.* 2022. V. 600. № 5. P. 1229.
20. Brooks G.A., Curl C.C., Leija R.G. et al. Tracing the lactate shuttle to the mitochondrial reticulum // *Exp. Mol. Med.* 2022. V. 54. № 9. P. 1332.
21. Xue X., Liu B., Hu J. et al. The potential mechanisms of lactate in mediating exercise-enhanced cognitive function: a dual role as an energy supply substrate and a signaling molecule // *Nutr. Metab. (Lond).* 2022. V. 19. № 1. P. 52.
22. Von Walden F., Rea M., Mobley C.B. et al. The myonuclear, DNA methylome in response to an acute hypertrophic stimulus // *Epigenetics.* 2020. V. 15. № 11. P. 1151.
23. Mori T., Ato S., Knudsen J.R. et al. c-MYC overexpression increases ribosome biogenesis and protein synthesis independent of mTORC1 activation in mouse skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2021. V. 321. № 4. P. E551.
24. Murach K.A., Liu Z., Jude B. et al. Multi-transcriptome analysis following an acute skeletal muscle growth stimulus yields tools for discerning global and MYC regulatory networks // *J. Biol. Chem.* 2022. V. 298. № 11. P. 102515.

Regulation of Gene Expression by the MYC Transcription Factor Network during Exercise

I. V. Astratenkova^{a, *}, N. D. Golberg^b, V. A. Rogozkin^b

^aSaint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

^bSaint-Petersburg Research Institute of Physical Culture, St. Petersburg, Russia

*E-mail: astratenkova@mail.ru

The results obtained in recent years on numerous functions of the MYC protein convincingly indicate that MYC overexpression induced by physical activity occurs at the transcriptional and epigenetic levels with the participation of low molecular weight metabolites formed during the enhancement of intermediate metabolism. The current hypothesis proposes that MYC network of transcription factors may account substantially for the exercise-induced adaptive changes in muscle and other vital organs through changes in lactate dynamics. This review presents the MYC transcription factor network that is involved in cell cycle regulation, growth, proliferation, and cell metabolism.

Keywords: MYC, metabolism, skeletal muscle, physical activity.