

## ИЗМЕНЕНИЯ ИЗОФОРМНОГО СОСТАВА ТАЙТИНА И ТЯЖЕЛЫХ ЦЕПЕЙ МИОЗИНА СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ МОНГОЛЬСКОЙ ПЕСЧАНКИ (*Meriones unguiculatus*) ПОСЛЕ 12-СУТОЧНОГО КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА

© 2012 г. А.Д. Окунева\* \*\*\*, И.М. Вихлянцев\*, М.Д. Шпагина\*, В.В. Рогачевский\* \*\*, С.С. Хуцян\* \*\*, З.А. Подлубная\* \*\*\*, А.И. Григорьев \*\*\*\*

\* Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, 142290, Пушкино Московской области, ул. Институтская, 3;

E-mail: a-okuneva@yandex.ru

\*\* Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биофизики клетки Российской академии наук, 142290, Пушкино Московской области, ул. Институтская, 3;

\*\*\* Пуцинский государственный естественно-научный институт, 142290, Пушкино Московской области, просп. Науки, 3

\*\*\*\* Государственный научный центр – Институт медико-биологических проблем РАН, 123007, Москва, Хорошевское ш., 76

Поступила в редакцию 18.06.12 г.

Проведены исследования изменений изоформного состава тайтина и тяжелых цепей миозина скелетных мышц (*m. soleus*, *m. gastrocnemius*, *m. tibialis anterior*, *m. psoas major*) монгольской песчанки (*Meriones unguiculatus*) после 12-суточного пребывания в условиях реальной микрогравитации на борту российского космического аппарата «Фотон-М3». В *m. psoas* и *m. soleus* песчанок группы «полет» обнаружены ожидаемые изменения изоформного состава тяжелых цепей миозина в сторону увеличения содержания быстрых его изоформ (Iх/d и IIа соответственно). Не обнаружено достоверных отличий в содержании IIа и IIх/d изоформ тяжелых цепей миозина в *m. tibialis anterior* песчанок контрольной и полетной групп. Выявлено неожиданное увеличение содержания медленной I изоформы тяжелых цепей миозина при снижении содержания быстрой IIх/d изоформы в *m. gastrocnemius* песчанок полетной группы. В скелетных мышцах песчанки группы «полет» обнаружено снижение (в 1,2–1,7 раза) относительного содержания N2А-изоформы тайтина при сохранении содержания его NT-изоформы, открытой нами ранее в поперечно-полосатых мышцах млекопитающих. Уменьшение содержания N2А-изоформы тайтина не приводило к ожидаемым нарушениям саркомерной структуры и сократительной способности скелетных мышц песчанки полетной группы. Выдвинуто предположение о ведущей роли NT-изоформ тайтина в поддержании структурно-функциональных свойств поперечно-полосатых мышц млекопитающих.

*Ключевые слова:* тайтин, тяжелые цепи миозина, микрогравитация, скелетные мышцы.

Известно, что пребывание человека и животных в условиях реальной или моделируемой микрогравитации сопровождается изменениями в функционировании разных систем организма [1]. Комплекс этих изменений в скелетных мышцах получил название «гипогравитационного мышечного синдрома» (ГМС) [1]. При кратковременных (2–5 сут) воздействиях микрогравитации он проявляется в снижении мышечного тонуса и силы мышечных сокращений, выраженных преимущественно в гравитационной

мускулатуре ног и туловища [1,2]. При более длительных воздействиях микрогравитации эти нарушения осложняются развитием мышечной атрофии, сопровождающейся уменьшением объема мышечных волокон как медленного, так и быстрого типов [3,4], деструктивными изменениями в толстых и тонких нитях [4–6], снижением содержания белков саркомерного цитоскелета, в частности небулина и Х-белка [7,8], и другими изменениями. Показано, что наряду с этим в условиях моделируемой и реальной микрогравитации в разгруженной мышце *soleus* человека и животных уменьшается доля воло-

Сокращение: ТЦМ – тяжелые цепи миозина.

кон, содержащих медленные изоформы тяжелых цепей миозина (ТЦМ), и увеличивается доля волокон с преобладанием быстрых изоформ ТЦМ [4,9–13]. Эти изменения являются следствием как более значительной атрофии медленных волокон [9], так и усиления синтеза быстрых изоформ миозина в условиях микрогравитации [13].

Наряду с вышеописанными изменениями обнаружено уменьшение содержания N2A- [14–17] и NT- [18,19] изоформ тайтина *m. soleus* крысы и человека после пребывания в условиях моделируемой микрогравитации. Уменьшение содержания интактных изоформ тайтина сопровождалось снижением пассивного натяжения, развиваемого мышцей *soleus* при растяжении [14] и нарушениями ее саркомерной структуры и сократительной функции [16,17,19–21]. Предполагается, что основной вклад в вышеописанные нарушения структуры и функциональных свойств *m. soleus* вносит уменьшение содержания не N2A-, а NT-изоформы тайтина [22,23]. Исследования трансформаций изоформного состава тайтина и их вклада в изменения структурно-функциональных свойств скелетных мышц млекопитающих в условиях реальной микрогравитации не проводились. Ранее мы показали, что изменение изоформного состава, вторичной структуры и степени фосфорилирования тайтина сердечной мышцы вносит вклад в адаптацию миокарда монгольской песчанки к условиям реальной микрогравитации [24,25]. В данной работе проведено изучение изменений изоформного состава тайтина скелетных мышц монгольской песчанки (*Meriones unguiculatus*) после 12-суточного космического полета с целью выявления роли этих изменений в функционировании указанных мышц. Отдельной задачей являлось сравнительное изучение изменений изоформного состава тяжелых цепей миозина в скелетных мышцах песчанок контрольной и полетной групп.

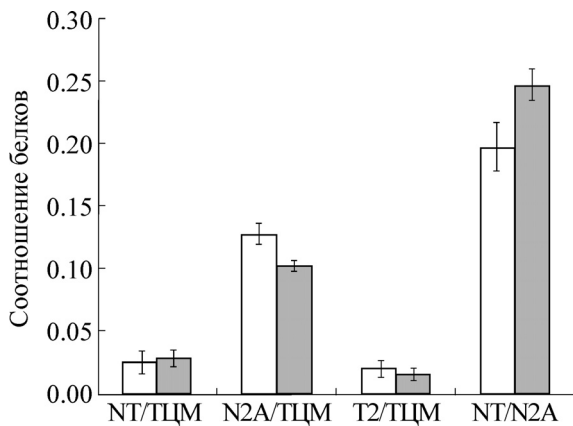
## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Экспериментальный материал.** Объектом исследования служили 12 песчанок в возрасте 4,0–4,5 месяца (средняя масса 51,6 г), разделенных на группы «полет» и «контроль». Песчанки группы «полет» ( $n = 6$ ) в течение 12 сут подвергались действию реальной микрогравитации на борту космического аппарата «Фотон-М3» Песчанки группы «контроль» ( $n = 6$ ) в это же время содержались в условиях земной гравитации. Животные обеих групп были помещены в модуль «Контур-Л», состоящий из герметичного контейнера-клетки для содержания животных с системой их жизнеобеспечения. Клетка

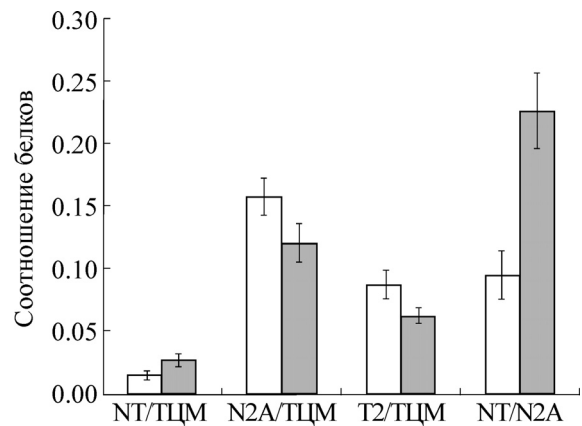
была снабжена кормушкой, конструкция которой обеспечивала животным свободный доступ к корму в виде брикетов с 18–20%-м содержанием воды, что соответствовало содержанию влаги в растительном корме, поедаемом песчанками в природе. Все процедуры, связанные с содержанием и забоем животных, проводились в ГНЦ РФ – ИМБП РАН и были одобрены комиссией по биомедицинской этике. Экспериментальный материал от животных полетной и контрольной групп был взят через сутки после приземления спутника. Образцы скелетных мышц (*m. soleus*, *m. gastrocnemius*, *m. tibialis anterior*, *m. psoas major*) песчанок замораживались в жидком азоте непосредственно после забоя животного, а затем хранились в кельвинаторе «Sanyo» (Япония) при температуре минуса 80°C.

**ДСН-гель-электрофорез тайтина и тяжёлых цепей миозина.** Для электрофоретического разделения высокомолекулярных изоформ тайтина использовали 2,0–2,3% полиакриламидный гель (соотношение акриламида к бис-акриlamиду 36,5:1,0) с 0,5–0,6% содержанием агарозы и 0,1% ДСН, приготовленный по методу [26] с модификациями [19]. Электрофоретическое разделение тяжелых цепей миозина проводили по методу disc-электрофореза [27] с концентрацией полиакриламида 7% в концентрирующем и 4% в разделяющем гелях. ДСН-гель-электрофорез проводили в аппаратах с вертикальным расположением геля (ООО «Хеликон», Россия и C.V.S. Scientific Co, США, размер пластинки геля 8 × 10 см). Денситометрию тайтина и тяжелых цепей миозина проводили с помощью компьютерной программы Total Lab v1.11. Содержание тайтина оценивали по отношению к содержанию тяжелых цепей миозина. Статистическую обработку проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Значимыми считали различия с уровнем достоверности  $p < 0,05$ .

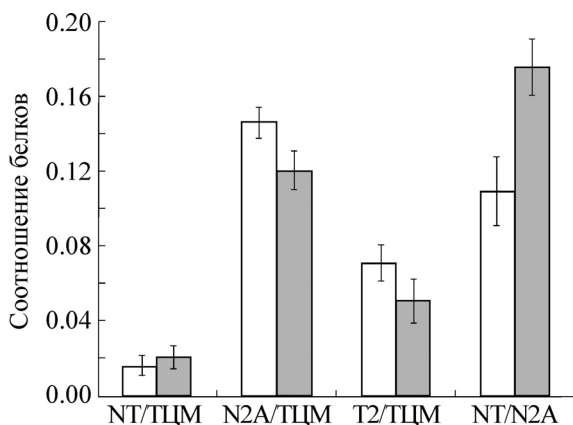
**Срезовая электронная микроскопия.** Образцы мышц, замороженные в жидком азоте и хранившиеся при температуре –80°C, фиксировали в 2,5% тетраоксиде осмия, растворенном в ацетоне в течение 5 сут при –50°C. Затем образцы обезвоживались в 100% ацетоне в течение 10–15 мин. Процедура повторялась трижды. Далее образцы заливали в смесь смол Epon-Araldite и выдерживали 3 сут при температуре 60°C для полимеризации. Приготовление срезов осуществлялось на ультратоме UC-6 (Leica, Германия). Электронно-микроскопические исследования проводили на микроскопе Libra 120 при ускоряющем напряжении 120 кВ и увеличении 10000х. Увеличение микроскопа тестировалось



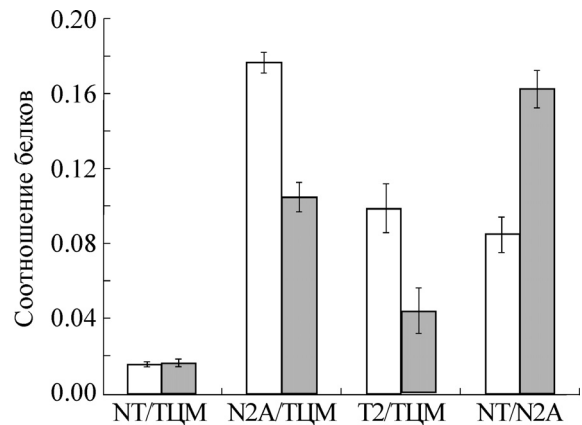
**Рис. 1.** Изменения изоформного состава тайтина в камбаловидной мышце (*m. soleus*) песчанок. Светлые столбики – контроль, темные – группа «полет».



**Рис. 2.** Изменения изоформного состава тайтина в икроножной мышце (*m. gastrocnemius*) песчанок. Обозначения, как на рис. 1.



**Рис. 3.** Изменения изоформного состава тайтина в передней большеберцовой мышце (*m. tibialis anterior*) песчанок. Обозначения, как на рис. 1.



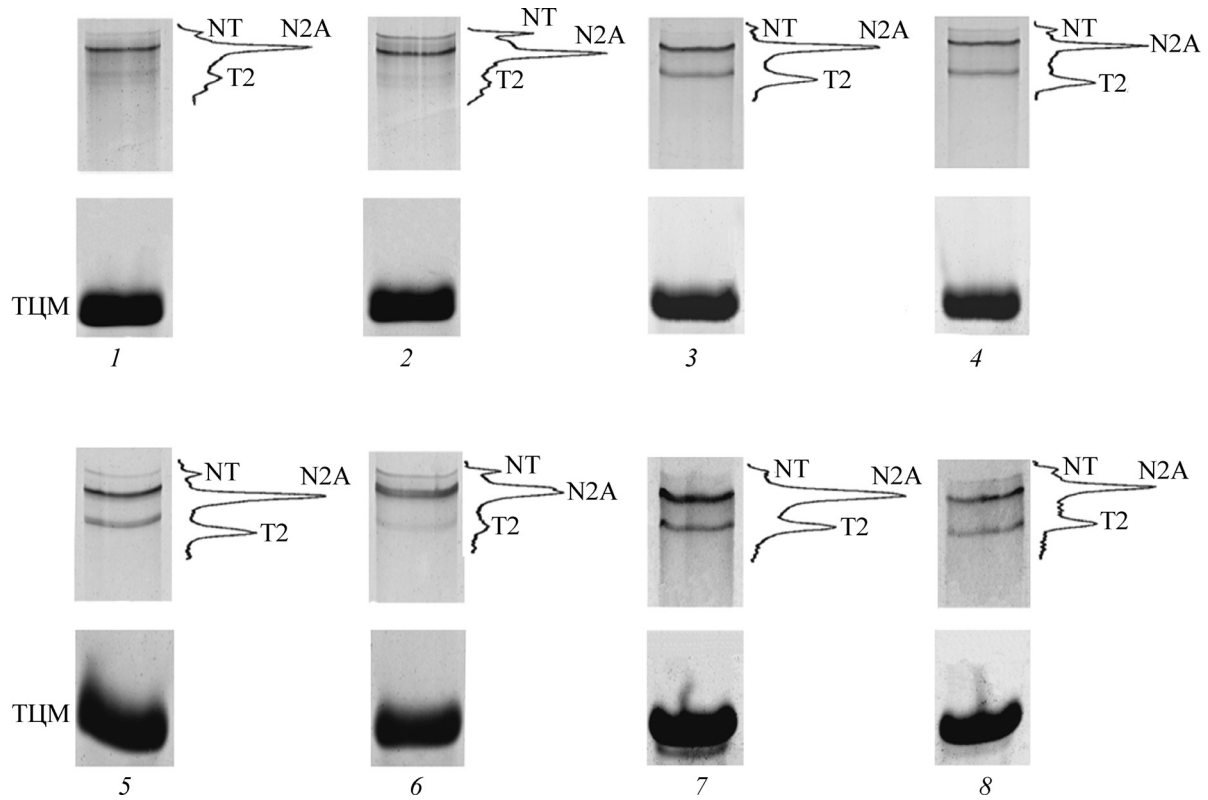
**Рис. 4.** Изменения изоформного состава тайтина в большой поясничной мышце (*m. psoas major*) песчанок. Обозначения, как на рис. 1.

по паракристаллам парамиозина с периодичностью 14,5 нм.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Изменения изоформного состава тайтина скелетных мышц песчанок в условиях невесомости.** Учитывая полученные ранее результаты по снижению содержания интактных NT- и N2A-изоформ тайтина в *m. soleus* человека и крысы в условиях моделируемой микрогравитации [14–20], мы ожидали обнаружить подобные изменения и в скелетных мышцах песчанок после космического полета. Однако результаты проведенных нами исследований не выявили снижения содержания NT-изоформы тайтина ни в одной из исследованных скелетных мышцах песчанок группы «полет» по сравнению с контрольной группой (рис. 1–5). Более того, в *m. gastrocnemius* песчанок полетной группы обна-

ружено почти двукратное увеличение содержания NT-изоформы тайтина (рис. 2; рис. 5, дорожки 3,4). На фоне этих изменений выявлено ожидаемое уменьшение содержания N2A-изоформы тайтина в *m. psoas* ~ в 1,7 раз (рис. 4) и в *m. soleus* (рис. 1), *m. gastrocnemius* (рис. 2), *m. tibialis anterior* (рис. 3) в среднем в ~1,2–1,3 раза у песчанок группы «полет». Однако это снижение (в *m. soleus*, *m. gastrocnemius*, *m. tibialis anterior*) было в ~2 раза меньшим, чем в *m. soleus* человека и крысы после 7- или 14-суточной моделируемой микрогравитации [19]. Вследствие этого, в скелетных мышцах песчанок полетной группы, в отличие от разгруженной камбаловидной мышцы человека и крысы, соотношение NT-/N2A-изоформ не уменьшилось, а, наоборот, увеличилось (в ~1,4–2,4 раза). Следует обратить внимание еще на одну особенность изменений тайтина в скелетных мышцах песчанок в условиях реальной



**Рис. 5.** Изоформный состав тайтина в скелетных мышцах песчанок контрольной и полетной групп. Электрофореграммы: 1 – камбаловидная мышца (*m. soleus*), контроль; 2 – камбаловидная мышца (*m. soleus*), полет; 3 – икроножная мышца (*m. gastrocnemius*), контроль; 4 – икроножная мышца (*m. gastrocnemius*), полет; 5 – передняя большеберцовая мышца (*m. tibialis anterior*), контроль; 6 – передняя большеберцовая мышца (*m. tibialis anterior*), полет; 7 – большая поясничная мышца (*m. psoas major*), контроль; 8 – большая поясничная мышца (*m. psoas major*), полет.

микрогравитации: в отличие от увеличения содержания Т2-фрагмента тайтина в *m. soleus* человека и животных в условиях моделируемой гравитационной разгрузки, в скелетных мышцах песчанок полетной группы наблюдалось достоверное снижение (в ~1,3–2,2 раза) содержания этого фрагмента (рис. 1–5).

Анализируя полученные результаты, тем не менее, необходимо отметить, что, несмотря на сохранение или даже увеличение содержания NT-изоформы тайтина, в скелетных мышцах *soleus*, *gastrocnemius* и *tibialis anterior* песчанок полетной группы наблюдалось снижение на ~15% общего содержания интактных изоформ этого белка (рис. 5). В *m. psoas* песчанок группы «полет» это снижение составило в среднем 37% (рис. 4).

Каковы возможные последствия снижения содержания тайтина в поперечно-полосатых мышцах? В работах зарубежных авторов было показано, что уменьшение содержания интактного Т1 в скинированных волокнах скелетных мышц кролика в результате действия ионизирующей радиации сопровождалось нарушениями

упорядоченной структуры саркомеров, в частности смещением А-дисков к Z-линии, появлением более широких А-зон саркомера с неровными краями, а также снижением силы при развитии сокращения [28]. Подобные нарушения структурно-функциональных свойств наблюдались в мышцах человека и животных при развитии патологических процессов [29–32], сопровождающихся снижением содержания интактного тайтина.

Однако вышеуказанные авторы не дали ответа на вопрос о том, разрушение какой из интактных изоформ тайтина (NT или N2A) вносит больший вклад в развитие выявленных структурно-функциональных нарушений в мышцах. Ответ на этот вопрос был получен в исследованиях, проведенных ранее в нашей лаборатории, которые показали, что основной вклад в нарушения саркомерной структуры и контрактильной функции мышц вносит разрушение NT-изоформы тайтина [19,21–23]. В частности, было показано, что снижение содержания (в ~1,6 раза) NT-изоформы тайтина при сохранении содержания его N2A-изоформы в *m.*

soleus крысы уже после 3-суточной гравитационной разгрузки сопровождалось нарушением ее сократительной функции [21,23]. Наоборот, сохранение содержания NT-изоформы тайтина при снижении в ~1,5 раза содержания его N2A-изоформы в атрофированных скелетных мышцах суслика при гибернации не сопровождалось нарушением их структуры и сократительных свойств [23,33].

Полученные в этой работе результаты по изменению изоформного состава тайтина в скелетных мышцах песчанок в условиях микрогравитации (а именно, снижение содержания N2A-изоформы и T2-фрагмента при сохранении или увеличении содержания NT-изоформы) аналогичны изменениям в скелетных мышцах сусликов при гибернации [33,34]. Учитывая этот факт, мы вправе были ожидать отсутствия нарушений саркомерной структуры и сократительных свойств в скелетных мышцах песчанок полетной группы. Действительно, по данным наших коллег из ГНЦ РФ – ИМБП РАН, не было выявлено снижения сократительной способности и кальциевой чувствительности мышечных волокон *m. tibialis anterior* песчанок полетной группы [35]. Не было выявлено снижения  $Ca^{2+}$ -чувствительности развития силы волокон в *m. soleus* песчанок полетной группы [35], что противоречит данным о снижении  $Ca^{2+}$ -чувствительности развития силы волокон *m. soleus* крысы и человека в условиях функциональной разгрузки [20,36]. При этом, однако, в *m. soleus* песчанок полетной группы было выявлено уменьшение (на 33,7%) площади поперечного сечения волокон, но эти изменения были в два раза менее выраженные, чем таковые в *m. soleus* крыс после 14-суточного космического полета [36]. Атрофические изменения в *m. soleus* песчанок полетной группы сопровождались снижением (на 21,8%) максимальной силы сокращения [35], но поскольку площадь поперечного сечения волокон *m. soleus* песчанок уменьшилась на 33,7%, полученные данные свидетельствуют о некотором увеличении удельной силы волокон этой мышцы в условиях космического полета. Следует отметить, что полет подобной длительности у крыс вызывал снижение максимальной силы сокращения волокон *m. soleus* на 65% [36]. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии нарушений сократительной функции скелетных мышц песчанок полетной группы. Согласно нашим электронно-микроскопическим данным не было выявлено нарушений и высокоупорядоченной саркомерной структуры в скелетных мышцах песчанок группы «полет» [37] (данные не показаны). Таким образом, результаты данного ис-

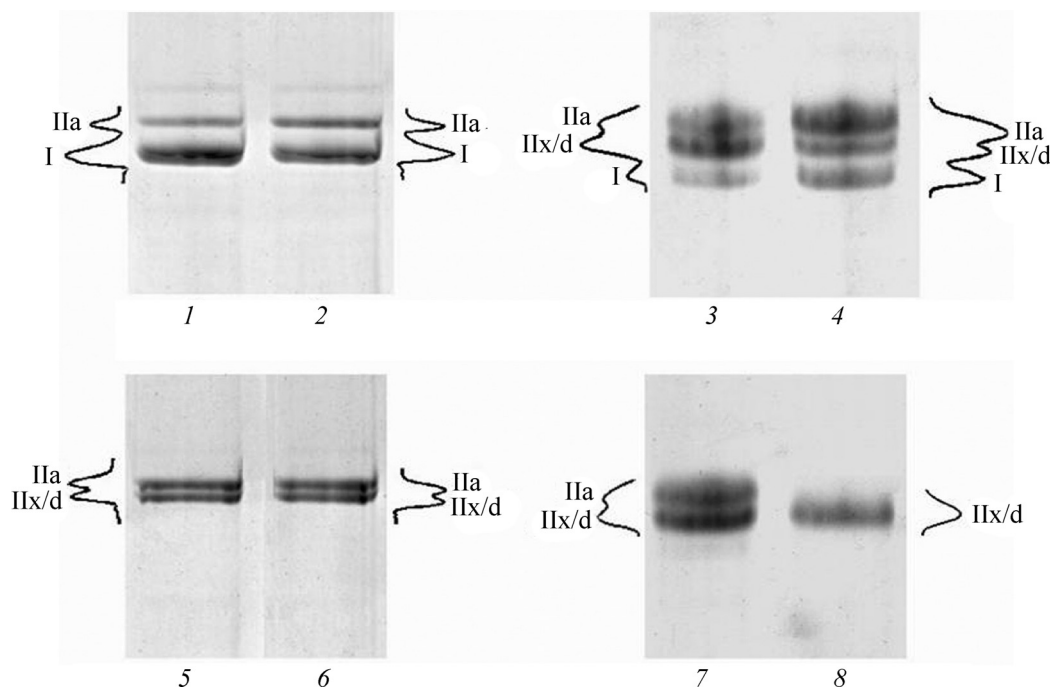
следования явились подтверждением нашего предположения о главной роли NT-изоформы тайтина в поддержании структуры и сократительных свойств поперечно-полосатых мышц млекопитающих.

**Изменения изоформного состава тяжелых цепей миозина в скелетных мышцах песчанок в условиях невесомости.** Поскольку миозин является основным сократительным белком, исследование изменений его изоформного состава в мышцах при адаптационных и патологических процессах является важной фундаментальной задачей. Основываясь на литературных данных, мы ожидали обнаружить в скелетных мышцах песчанок полетной группы изменения миозинового фенотипа в сторону увеличения содержания быстрых изоформ его тяжелых цепей. Полученные результаты не полностью оправдали наши ожидания.

Наиболее сильные изменения в сторону увеличения содержания быстрых изоформ ТЦМ у песчанок полетной группы были выявлены в *m. psoas*, в которой присутствовала только быстрая  $IIx/d$  изоформа ТЦМ и отсутствовала более медленная (промежуточная)  $IIa$  изоформа (рис. 6, дорожки 7,8). В *m. soleus* песчанок группы «полет» выявлен небольшой сдвиг в сторону увеличения содержания  $IIa$  изоформы ТЦМ и уменьшения содержания медленной изоформы I (рис. 6, дорожки 1,2). В *m. tibialis anterior* песчанок контрольной и полетной групп достоверных отличий в содержании  $IIa$  и  $IIx/d$  изоформ ТЦМ обнаружено не было (рис. 6, дорожки 5,6).

Неожиданные изменения изоформного состава ТЦМ были обнаружены у песчанок в икроножной мышце (*m. gastrocnemius*), в которой синтезируется три изоформы ТЦМ – медленная изоформа I, промежуточная  $IIa$  и быстрая  $IIx/d$  изоформа. В *m. gastrocnemius* песчанок группы «полет» обнаружен сдвиг изоформного состава ТЦМ в сторону увеличения медленных, а не быстрых его изоформ. В частности, в этой мышце песчанок полетной группы обнаружено увеличение содержания медленной I и промежуточной  $IIa$  изоформ ТЦМ, при снижении содержания быстрой  $IIx/d$  изоформы (рис. 6, дорожки 3,4).

Известен ряд данных о сигнальных путях, ответственных за трансформацию миозинового фенотипа в скелетных мышцах в условиях гравитационной разгрузки. В частности, показано, что увеличение активности транскрипционного NF $\kappa$ b-фактора при функциональной разгрузке мышц приводит к изменению миозинового фенотипа в сторону увеличения содержания быстрых изоформ ТЦМ [38]. Наоборот, гиперэкс-



**Рис. 6.** Изоформный состав тяжелых цепей миозина в скелетных мышцах песчанок контрольной и полетной групп. Электрофореграммы: 1 – камбаловидная мышца (*m. soleus*), контроль; 2 – камбаловидная мышца (*m. soleus*), полет; 3 – икроножная мышца (*m. gastrocnemius*), контроль; 4 – икроножная мышца (*m. gastrocnemius*), полет; 5 – передняя большеберцовая мышца (*m. tibialis anterior*), контроль; 6 – передняя большеберцовая мышца (*m. tibialis anterior*), полет; 7 – большая поясничная мышца (*m. psoas major*), контроль; 8 – большая поясничная мышца (*m. psoas major*), полет.

прессия кальпастатина (ингибитора кальпаина) не только снижает развитие атрофии в разгруженной мышце, но и предотвращает сдвиг миозинового фенотипа в сторону увеличения содержания быстрых изоформ ТЦМ [39]. Получены противоречивые данные о роли кальцинейрин/NFAT сигнального пути в изменениях изоформного состава тяжелых цепей миозина как в быструю, так и медленную сторону в мышцах в условиях микрогравитации [40–42]. Все эти данные свидетельствуют о сложности сигнальных путей, ответственных за трансформацию миозинового фенотипа в скелетных мышцах в условиях разгрузки. Полученные нами противоречивые данные об изменениях изоформного состава ТЦМ в скелетных мышцах песчанок полетной группы и могут свидетельствовать об активации разных сигнальных механизмов в указанных мышцах этих животных в условиях космического полета. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований, гранты №№ 10-04-00141, 11-04-01026; проекта по заданию Министерства образования и науки РФ в 2011 году № НИР 1.2.11 и гранта Федеральной целевой програм-

мы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России», ГК № 02.740.11.0710 с использованием оборудования Центра коллективного пользования ИТЭБ РАН.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. И. Григорьев, И. Б. Козловская и Б. С. Шенкман, Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова **5**, 508 (2004).
2. И. Б. Козловская, Л. С. Григорьева и Г. И. Гевлич, Косм. биол. и авиакосм. мед. **6**, 12 (1984).
3. T. L. Nemirovskaya, B. S. Shenkman, A. M. Muchina, et al., J. Gravit. Physiol. **9**, 121 (2002).
4. D. A. Riley, J. L. Bain, J. L. Thompson, et al., J. Appl. Physiol. **92**, 817 (2002).
5. D. A. Riley, J. L. Bain, J. L. Thompson, et al., Muscle Nerve. **21**, 1280 (1998).
6. M. Ikemoto, T. Nikawa, S. Takeda, et al., FASEB J. **15**, 1279 (2001).
7. B. S. Shenkman, T. L. Nemirovskaya, I. M. Vikhlyantsev, et al., J. Gravit. Physiol. **10**, 53 (2003).
8. И. М. Вихлянцев, С. Л. Малышев, Б. С. Шенкман и З. А. Подлубная, Биофизика **49**, 995 (2004).
9. D. B. Thomason and F. W. Booth, J. Appl. Physiol. **68**, 1 (1990).
10. R. J. Talmadge, R. R. Roy, and V. R. Edgerton, J. Appl. Physiol. **81**, 2540 (1996).

11. B. C. Harrison, D. L. Allen, B. Girten, et al., *J. Appl. Physiol.* **95**, 2462 (2003).
12. T. L. Nemirovskaya and B. S. Shenkman, *Eur. J. Appl. Physiol.* **87**, 120 (2002).
13. А. М. Мухина, Э. Г. Алтаева, Т. Л. Немировская и Б. С. Шенкман, *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова* **92**, 1285 (2006).
14. T. Toursel, L. Stevens, H. Granzier, and Y. Mounier, *J. Appl. Physiol.* **92**, 1465 (2002).
15. B. S. Shenkman, T. L. Nemirovskaya, I. N. Belozeroва, et al., *J. Gravit. Physiol.* **9**, 139 (2002).
16. З. А. Подлубная, И. М. Вихлянец, А. М. Мухина и др., *Биофизика* **49**, 424 (2004).
17. J. Udaка, S. Ohmori, T. Terui, et al., *J. Gen. Physiol.* **131**, 33 (2008).
18. И. М. Вихлянец, З. А. Подлубная, Б. С. Шенкман и И. Б. Козловская, *Докл. РАН* **407**, 692 (2006).
19. И. М. Вихлянец и З. А. Подлубная, *Биофизика* **53** (6), 1058 (2008).
20. Б. С. Шенкман, З. А. Подлубная, И. М. Вихлянец и др., *Биофизика* **49**, 881 (2004).
21. Е. В. Пономарева, В. В. Кравцова, Е. В. Качаева и др., *Биофизика* **53**, 1087 (2008).
22. И. М. Вихлянец и З. А. Подлубная, в сб. «Пилотируемые полеты в космос. Биомедицина и жизнеобеспечение», Космический форум, посвященный 50-летию полёта в космос Ю.А. Гагарина (ООО «Научная книга», Воронеж, 2011), с. 150
23. И. М. Вихлянец и З. А. Подлубная, *Успехи биол. химии*, **52** (в печати). (2012).
24. Ю. В. Шумилина, И. М. Вихлянец, З. А. Подлубная и И. Б. Козловская, *ДАН* **430**, 264 (2010).
25. И. М. Вихлянец, А. Д. Окунева, М. Д. Шпагина и др., *Биохимия* **76**, 1629 (2011).
26. R. Tatsumi and A. Hattori, *Anal. Biochem.* **224**, 28 (1995).
27. B. A. Tikunov, H. L. Sweeney, and L. C. Rome, *J. Appl. Physiol.* **90**, 1927 (2001).
28. R. Horowitz, E. S. Kempner, M. E. Bisher, and R. J. Podolsky, *Nature* **323**, 160 (1986).
29. S. Hein, S. Kostin, A. Heling, et al., *Cardiovasc. Res.* **45** (2), 273 (2000).
30. S. Hein, D. Scholz, N. Fujitani, et al., *J. Mol. Cell Cardiol.* **10**, 1291 (1994).
31. M. J. Cullen, J. J. Fulthorpe, and J. B. Harris, *Acta Neuropathol.* **83**, 158 (1992).
32. N. Kawaguchi, N. Fujitani, J. Schaper, and S. Onishi, *Mol. Cell Biochem.* **144**, 75 (1995).
33. К. О. Трапезникова, И. М. Вихлянец, Ю. М. Козкоз, et al., in: «*Biological motility: fundamental and applied science*», (ООО «Фотон-век», Pushchino, 2012), pp. 227–231.
34. И. М. Вихлянец, Е. В. Карадулева и З. А. Подлубная, *Биофизика* **53** (6), 1066 (2008).
35. Е. Н. Липец, Е. В. Пономарева, И. В. Огнева и др., *Авиакосмич. экол. мед.* **43**, 34 (2009).
36. T. Szilagyi, A. Szoor, O. Takacs, et al., *Physiologist* **23**, S67 (1980).
37. А. Д. Окунева, Магистерская диссертация (Пушино, 2012).
38. R. B. Hunter and S. C. Kandarian, *J. Clin. Invest.* **114**, (10), 1504 (2004).
39. J. G. Tidball and M. J. Spencer, *J. Physiol.* **545**, (3), 819 (2002).
40. B. S. Shenkman and T. L. Nemirovskaya, *J. Muscle Res. Cell Motil.* **29** (6–8), 221 (2008).
41. А. М. Мухина, Е. Г. Алтаева, Т. Л. Немировская, и Б. С. Шенкман, *Russ. Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova* **92**(11), 1285 (2006).
42. А. М. Мухина, А. В. Зहेзняка, И. Н. Китина, et al., *Биофизика* **51** (5), 918 (2006).

## Changes in Titin and Myosin Heavy Chain Isoform Composition in Skeletal Muscles of Mongolian Gerbil (*Meriones unguiculatus*) after 12-Day Spaceflight

A.D. Okuneva\* \*\*\*, I.M. Vikhlyantsev\*, M.D. Shpagina\*, V.V. Rogachevskii\* \*\*, S.S. Khutzyan\* \*\*, Z.A. Podlubnaya\* \*\*\*, and A.I. Grigoriev\*\*\*\*

\*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences,  
ul. Institutskaya 3, Pushchino, Moscow region, 142290 Russia

\*\*Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences,  
ul. Institutskaya 3, Pushchino, Moscow region, 142290 Russia

\*\*\*Pushchino State Institute of Natural Sciences, pr. Nauki 3, Pushchino, Moscow region, 142290 Russia

\*\*\*\*State Research Center of Russian Federation – Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences,  
Khoroshevskoye shosse, 76A, Moscow, 123007 Russia

Changes of titin and myosin heavy chain isoform composition in skeletal muscles (m. soleus, m. gastrocnemius, m. tibialis anterior, m. psoas major) in Mongolian Gerbil (*Meriones unguiculatus*) were investigated after 12-day spaceflight on board of Russian space vehicle “Foton-M3”. In m. psoas and m. soleus in the gerbils from “Flight” group the expected increase in the content of fast myosin heavy chain isoforms (II<sub>xd</sub> and II<sub>a</sub>, respectively) were observed. No significant differences were found in the content of II<sub>xd</sub> and II<sub>a</sub> isoforms of myosin heavy chain in m. tibialis anterior in the gerbils from control group as compared to that in “Flight” group. An unexpected increase in the content of slow myosin heavy chain I isoform and a decrease in the content of fast II<sub>x/d</sub> isoform in m. gastrocnemius of the gerbils from “Flight” group were observed. In skeletal muscles of the gerbils from “Flight” group the relative content of titin N2A-isoform was reduced (by 1,2-1,7 times), although the content of its NT-isoform, which was revealed in striated muscles of mammals in our experiments earlier, remained the same. When the content of titin N2A-isoform was decreased, no predictable abnormalities in sarcomeric structure and contractile ability of skeletal muscles in the gerbils from “Flight” group were found. An assumption on the leading role of titin NT-isoform in maintenance of structural and functional properties of striated muscles of mammals was made.

*Key words: titin, myosin heavy chains, microgravity, skeletal muscles*