PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
2025,52(6):1617~1630
www.pibb.ac.cn

人鼠同源基因运动转录组学的比较：基于GEPREP数据库的异同分析*

孙 倩[1)**] 陶唯楚[1)**] 王 茹[1)***] 徐炳祥[1,2)***]

([1)] 上海体育大学运动健康学院，上海 200438；[2)] 河北工业大学生命科学与健康工程学院，河北省分子生物物理重点实验室，天津 300130）

摘要 运动作为一种非药物干预手段，在代谢调控、神经可塑性和免疫稳态维持中具有关键作用。然而，人类运动研究受限于肌肉、大脑等关键组织的取样伦理限制，而小鼠等啮齿类模型虽然在运动模式和代谢率上存在与人类的生理差异，但约70%的基因在人类与小鼠间具有保守性，为跨物种比较提供了分子基础。本文利用整合多平台运动转录组数据的基于RNA测序的运动反应的基因表达谱（GEPREP）数据库，开展跨物种比较分析。通过严格的标准化流程（包括直系同源基因转换和低表达基因过滤），采用混合效应模型评估差异基因表达。结果发现，在急性有氧运动中，*ATF3*、*PPARGC1A*和*ANKRD1*等基因在人类和小鼠中共同上调，涉及肌肉应激反应和代谢调控等保守通路。然而，慢性运动中物种特异性差异显著增加，表现为离子转运、细胞外基质（ECM）组织等功能的基因表达分歧。功能富集分析显示，保守基因主要参与肌肉发育和能量代谢，而物种特异性基因则与肌肉收缩等过程相关。上述分析结果表明在动物模型转化应用中需重视物种差异，建议未来整合多组学数据并拓展至其他组织研究。通过验证关键基因和开发物种特异性编辑模型，可进一步揭示运动干预的进化逻辑，为个性化运动处方开发提供理论依据。

关键词 运动转录组，同源基因，有氧运动，急性运动，长期运动
中图分类号 G804.7，Q753 **DOI**：10.16476/j.pibb.2025.0204 **CSTR**：32369.14.pibb.20250204

运动作为一种非药物干预手段，在代谢调控、神经可塑性和免疫稳态维持中发挥着核心作用。近年来，随着转录组学技术的突破性进展，研究者们开始从分子层面揭示运动诱导的基因表达重编程如何引发跨器官适应性响应。然而，当前研究面临一个重要困境：人类运动研究受限于组织取样伦理（尤其是肌肉和脑组织等关键器官），而常用的啮齿类动物模型（如小鼠）又与人类存在运动模式和代谢速率等生理差异。这一困境使得跨物种比较研究显得尤为重要。人类和小鼠基因组中约70%的基因具有保守性（OrthoDB数据库数据），这为跨物种比较提供了分子基础。以AMP依赖蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）/过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活剂1α（peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha，PGC-1α）轴为代表的关键信号通路在物种间显示出显著的功能保守性，但同时也存在调控细节上的差异。这些差异可能反映了不同物种在进化过程中形成的特定适应性机制。汇集横跨多个物种的多项研究的大规模荟萃分析，是回答基因表达调控在运动响应中的物种间保守性和特异性问题的可行方法。

然而，目前基于运动转录组的荟萃分析研究主要聚焦于人类骨骼肌的运动响应分析，其核心目标在于揭示新型运动响应基因及其调控网络。例如，Amar等[1]的研究通过整合43项研究的739份人类骨骼肌和血液样本转录组数据，运用线性混合效应模型系统评估了蛋白质编码基因表达水平对运动负荷的动态响应，成功鉴定了以SMAD家族成员3（small mother against decapentaplegic family

* 国家自然科学基金（32200515）资助项目。
** 并列第一作者。
*** 通讯联系人。
徐炳祥 Tel：022-60202214，E-mail：xubingxiang@sus.edu.cn
王茹 Tel：021-65507356，E-mail：wangru@sus.edu.cn
收稿日期：2025-05-06，接受日期：2025-05-28

member 3，*SMAD3*）为代表的新型运动响应基因簇，并深入解析了这些基因表达变化与年龄、性别等协变量间的关联机制。类似地，Pillon等[2]的研究汇聚了来自62项研究的829份来自于不同形式和强度的运动干预前后的骨骼肌基因表达图谱数据，识别了核受体亚家族4A组成员3（nuclear receptor subfamily 4 group A member 3，*NR4A3*）作为一独立于运动形式的新运动响应基因，并解析了其在运动代谢中的作用。值得关注的是，尽管人类和小鼠作为生物医学研究的两大模式生物，其运动响应的基因表达特征具有重要比较价值，但目前尚未见针对这两个物种开展系统性跨物种荟萃分析的研究。

基于RNA测序的运动反应的基因表达谱（gene expression profiles of RNA-seq-based exercise responses，GEPREP）数据库的建立为解决这一问题提供了创新性工具，该数据库整合了基因型组织表达数据库（genotype-tissue expression，GTEx）、基因表达综合数据库（gene expression omnibus，GEO）等18个平台的人类和小鼠运动转录组数据，并进行了独创性的标准化处理，包括运动强度代谢当量换算和批次效应校正[3-4]。因此，该数据源提供的大规模多来源数据以及丰富的元信息，使得对人鼠基因表达谱的运动响应模式进行系统性比较成为可能，尤其是为阐明同源基因在运动调控中的功能分化机制提供了基础，而这一机制此前尚未得到充分阐释[5-6]。基于上述背景，本文旨在通过GEPREP数据库开展人鼠同源基因运动转录组学的比较分析。重点构建跨物种运动基因共表达网络，识别保守调控模块与物种特异性通路[1，7]。这一研究不仅有助于优化从动物实验到临床转化的预测模型，还能为精准运动处方的制定提供进化生物学依据[4，8]。通过揭示同源基因在运动响应中的功能保守与分化规律，本研究有望为理解运动干预的分子机制提供新的理论框架[4，9]。

1 数据分析

1.1 跨物种骨骼肌转录组数据标准化处理流程

本研究从GEPREP数据库获取RNA测序（RNA sequencing，RNA-seq）数据[10]，这些数据涵盖了人类和小鼠的骨骼肌组织样本，并且包含了长期有氧运动和急性有氧运动干预前后的数据。为了确保数据的准确性和相关性，我们设定了严格的纳排标准。纳入标准包括：研究对象必须是人类或小鼠，样本必须来自骨骼肌组织，所使用的骨骼肌组织类型在人类和小鼠之间有所不同，因为每一个队列肌肉类型都是确定的，并没有把不同肌肉类型的样本混合在一起比较。在急性运动干预中，人类样本取自股外侧肌，而小鼠样本则包括腓肠肌和股四头肌。在长期运动干预中，人类样本同样来源于股外侧肌，小鼠样本则涵盖了腓肠肌、股四头肌、比目鱼肌、肱三头肌、膈肌以及腓肠肌和股四头肌的组合样本，且运动干预类型需为长期或急性有氧运动。排除缺乏原始测序数据的研究。在数据预处理阶段，进行人鼠同源基因转换。具体而言，从Ensembl BioMart的Ensembl Genes 113模块下载了*GRCm39*（小鼠）与*GRCh38.p14*（人类）的1∶1直系同源基因列表[11]，并建立了人和鼠物种之间的双向唯一映射关系，以确保跨物种比较的准确性。因为低表达基因的分析结果往往不够可靠，为了确保差异表达分析的稳定性，本文首先进行低表达过滤。保留了至少在任一处理组（干预组或对照组）中基因表达量归一化方法（transcripts per million，TPM）值>1的基因。

1.2 基于混合效应模型的人鼠运动干预跨物种差异表达分析

在差异表达分析与整合方面，本文明确将基因表达水平作为因变量，并将运动干预前后作为固定效应，同时考虑将可能的来自同一个体的多份样本作为随机效应。具体而言，当一个样本贡献了多个不同的数据点时，添加随机效应，以控制个体间的变异。如果一个样本只提供了1个数据点，则不使用随机效应。本文采用R语言中的DESeq2包进行差异表达分析[12-13]，对于每个队列，独立构建分析模型，优化设计矩阵以适应样本ID的重复情况。如果存在配对样本设计（如相同个体运动前后的纵向比较），构建线性混合效应模型（linear mixed models，LMM），以收样类型（GEPREP中的Classification）作为固定效应，样本个体ID（GEPREP中的Sample ID）作为随机效应。对于非配对设计，则使用Classification作为基础模型。在差异表达分析中，重点关注每个差异表达基因的核心指标，包括运动前后表达水平的对数变化率($\log_2$(fold change)，$\log_2$FC，正值表示运动干预后基因表达水平升高，负值表示运动干预后基因表达水平下降）和差异显著性水平（*P*-value）。采用默认参数进行基因离散度估计和收缩（shrinkage）处理。离散度估计有助于评估基因表达数据的变异性，而收缩处理则可以减少过度拟合的风险，使结

果更加稳健。在结果提取阶段，本文提取每个差异表达基因的$\log_2$FC和*P*-value等核心指标，并按各队列平均$\log_2$FC降序排列基因。这一步骤能够快速识别出在运动干预中表达变化最显著的基因，通过这种方式，能够结合多个队列的数据系统性地评估运动干预对基因表达的影响，并识别出可能参与运动响应的关键基因。

1.3　基于多队列整合与直系同源映射的运动响应基因跨物种保守性分析

本研究采用了一系列统计方法来整合跨物种、跨干预模式的32个独立研究队列（涵盖小鼠急性运动4个队列、长期运动13个队列，以及人类急性运动13个队列、长期运动4个队列）的差异表达分析结果，且统计效力已经在GEPREP数据集中验证过[10]。并进一步进行跨物种一致性分析，以识别在人类和小鼠中均表现出一致响应的核心保守基因。首先，通过Fisher整合方法来综合评估基因在不同实验队列中的差异表达情况。Fisher整合的核心思想是将多个独立实验的p值结合起来，以评估这些实验结果的整体显著性[14]。具体而言，对于每个基因，计算整合统计量$\chi^2 = -2\sum_i \ln p(i)$，其中$p(i)$是第$i$个队列中该基因的$p$值。该统计量服从自由度为$2k$的卡方分布，其中$k$为队列数。为了控制假发现率（false discovery rate，FDR），使用Benjamini-Hochberg法进行多重检验校正，并根据涉及的队列数目动态调整显著性阈值。

在跨物种一致性分析中，基于Ensembl BioMart严格筛选的1∶1直系同源基因对，建立了小鼠-人类基因双向唯一映射字典，共包含12 345对同源基因。这一映射关系为跨物种比较提供了基础，确保了在人类和小鼠中比较的是功能上具有相似性的基因。对于人和小鼠在两种运动中的每对同源基因，首先计算其在各自物种和运动类型中所有队列的平均$\log_2$FC值，并根据平均$\log_2$FC的符号判断基因表达的方向。通过卡方检验[15]，整体评估运动干预对两个物种基因表达谱的重塑是否存在显著的一致性。针对特定基因，根据该基因在两种物种中的表达变化方向和显著性，重点关注以下几个类别。a. 保守响应基因：在同种运动类型（长期或急性有氧运动）中，人类和小鼠的基因表达差异方向一致（均显著升高或下降），表明可能在运动干预中发挥关键作用；b. 特异性调控基因：在同种运动类型中，只在人类和小鼠之一表现出显著的表达差异，或表达差异方向相反（人类显著升高而小鼠显著下降，或反之），表明它们可能受到物种特异性的调控机制影响；c. 无响应基因：在两种运动类型（长期和急性有氧运动）中均无显著差异表达，这些基因在两种物种中均未通过FDR阈值，表明它们不显著参与运动干预下的表达重塑。

1.4　功能富集分析

本研究分别对筛选出的人类与小鼠保守性及物种特异性同源基因进行了基因本体论（gene ontology，GO）和京都基因与基因组数据库（Kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）富集分析（相关结果见表S1，S2）。GO分析旨在解析基因参与的生物学功能模块，而KEGG分析则系统性揭示代谢通路与信号通路的协同调控机制。在分析中，跨物种保守或物种特异性差异表达基因被定义为目标基因集，并以人类和小鼠在对应运动模式下所有表达基因作为背景参考集，确保富集结果的生物学合理性。显著性阈值采用经多重假设检验校正后的*P*值进行控制，以严格限定假发现率（$FDR < 0.05$）。

2　分析结果

2.1　差异表达基因的跨物种分布特征

本文收集并分析了人和小鼠骨骼肌基因表达谱在响应长期与急性有氧运动过程中的样本数量变化，重点考察了基因表达谱响应的一致性与差异性。分析结果如图1所示，人和鼠的基因表达谱对于相同类型的运动整体上呈现出一致的响应趋势，但在细节上存在显著差异。在急性有氧运动中（图1a，b），汇聚了17个队列，检出人和鼠共有173个显著升高的基因和32个显著下降基因。这些共有显著升高基因中，包括许多著名的运动响应基因，例如激活转录因子3（activating transcription factor 3，*ATF3*）、过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激活因子1α（peroxisome proliferator-activate receptor γcoactivator 1α，*PPARGC1A*）和锚定蛋白重复域蛋白1（recombinant ankyrin repeat domain protein 1，*ANKRD1*）等，众多研究表明，这些基因能够在运动引起的肌肉应激反应中被显著表现，可能参与调节肌肉细胞的代谢和适应性变化，尤其是在骨骼肌的适应性改变方面。在骨骼肌中，*ATF3*能够防止肌肉干细胞的过早激活。在肌肉损伤后，*ATF3*会在干细胞中快速且短暂地被诱导，短期敲除*ATF3*会加速急性损伤引起的干细胞激活[16]。有研究表明，有氧运动可以通过降低血管内皮细胞中

*Resistin*的表达来缓解胰岛素抵抗，而*ATF3*可能参与了这一过程[17]。*PPARGC1A*基因在运动引起的骨骼肌适应中起着关键的控制作用[18]，运动是刺激*PPARGC1A*表达的关键因素，激活的*PPARGC1A*可以促进脂肪酸氧化、葡萄糖代谢和氧化磷酸化等过程[19-20]。研究表明，*PPARGC1A*基因多态性与运动诱导的脂肪减少有关[21]。Zhou等[22]研究表明，有氧运动期间，Redox信号转导和骨骼肌适应与*PPARGC1A*密切相关。*ANKRD1*基因在肌肉适应和再生中发挥着多重功能，它能够与肌联蛋白（titin）相互作用，作为应力传感器和信号传导器，在骨骼肌中发挥作用[23]。研究表明，有氧运动和阻力运动都能引起骨骼肌转录组的独特反应[2, 24-25]，*ANKRD1*作为应激应答基因，其表达受到运动的调节[26]。血管内皮生长因子A（vascular endothelial growth factor A，*VEGFA*）基因是血管生成的主要调节因子[27]。*VEGFA*参与有氧运动训练后肌肉组织的血管生成，运动训练可以刺激骨骼肌中的血管生成，而*VEGFA*是这一过程中的关键介质[28]。研究还表明，运动后肌肉*VEGFA* mRNA和蛋白质水平显著增加[29]。这些显著升高的基因表明人和鼠在急性运动响应中涉及许多共同的调控路径。然而，也存在特异性的显著调控基因，在小鼠中显著升高而人类中显著下降的有42个，在人类中显著升高而小鼠中显著下降的有24个，这些基因的存在提示了物种间在运动响应上的差异性（表S1）。

在长期有氧运动中（图1c，d），人和鼠共有基因的数量相比急性运动有所减少，显著升高的基因有148个，显著下降的基因有63个。与此同时，物种特异性基因显著增加，反向调控基因数量达到82/92个（表S2）。这可能源自小鼠和人类长期有氧运动干预策略的差异。急性有氧运动中大量的共激活基因也在长期有氧运动中共激活（如*PLIN5*、

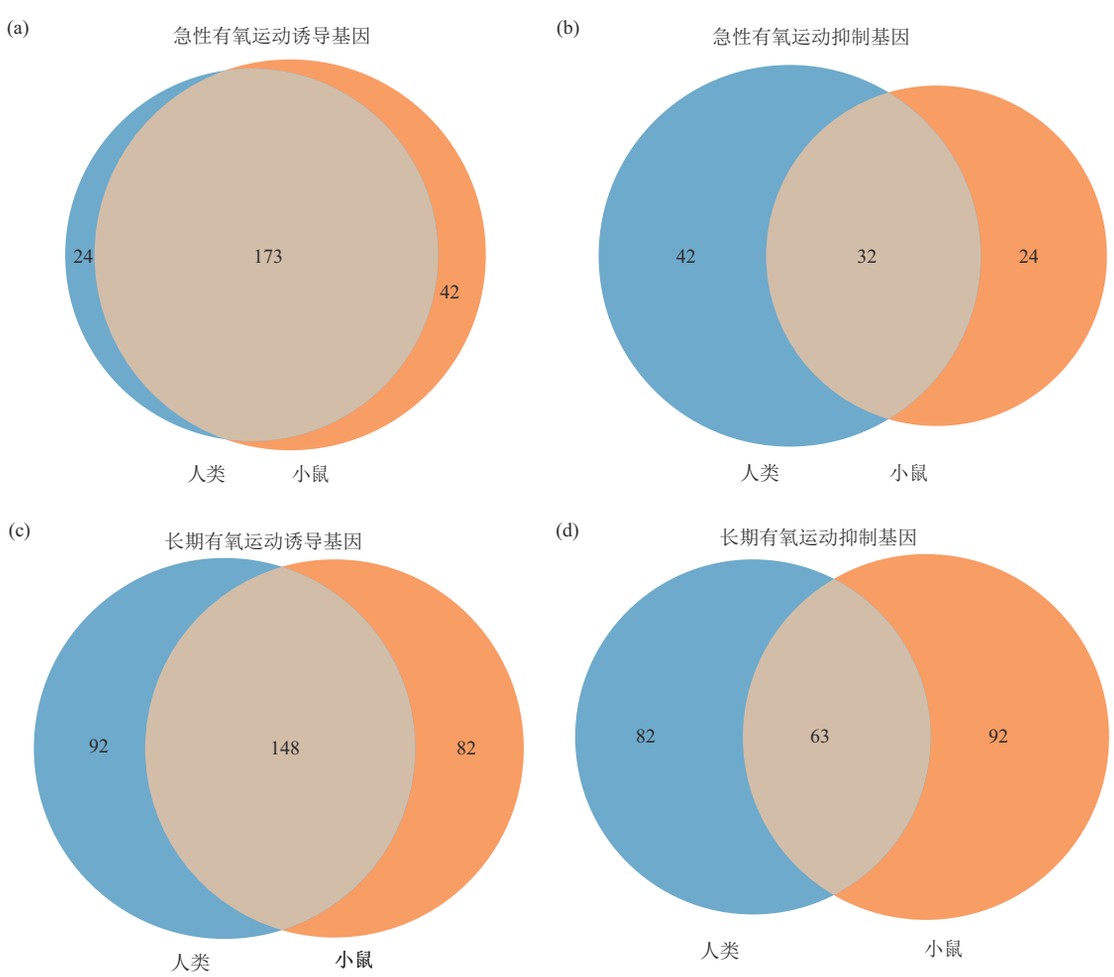


Fig. 1　Intersection of exercise-responsive genes between human and mouse

图1　人鼠运动响应基因集的保守性与物种特异性分布

（a，b）急性有氧运动诱导（a）与抑制（b）基因的跨物种保守性分布及物种特异性响应模式对比；（c，d）长期有氧运动诱导（c）与抑制（d）基因的进化保守性特征与物种适应性调控差异分布。

PDGFB、*ADGRL4*、*SLC25A34*），但也存在一些长期有氧运动特有的共激活基因，如肉碱棕榈酰转移酶 2（carnitine palmitoyltransferase 2，*CPT2*）基因，其主要功能是参与脂肪酸代谢，但多项研究表明，*CPT2*与多种生理过程，包括肿瘤发生、免疫反应和运动适应等有关[30-31]。有研究指出，规律运动通过*CPT2*等途径调节胰岛素敏感性和全身代谢，从而降低代谢疾病风险[32]。细胞色素 c 氧化酶亚基 IV 同工型 1（cytochrome c oxidase subunit IV isoform 1，*COX4I1*）基因在氧化磷酸化过程中发挥作用，对能量代谢至关重要。研究表明，运动后骨骼肌中*COX4I1*的mRNA表达会发生改变[33]。从而提高能量的产生，适应运动的需求。

综上所述，人和鼠在急性与长期有氧运动中的基因表达谱表现出显著的跨物种分布特征。这种“整体保守、局部特化”的跨物种分布特征，为解析运动干预的普适机制与种属特异性靶点提供了双重视角。

2.2　跨物种运动响应的基因调控强度分化：基于log_2FC值谱的系统解析

进一步，本文基于所有人鼠同源基因表达水平在运动响应中的表达变化率（log_2FC）定量分析了运动干预对骨骼肌基因表达谱的塑造在人鼠间的异同，结果显示了二者的明显差异。

在急性运动中发现，人鼠同源基因的表达变化率之间存在显著但微弱的正相关性（图 2a）。Spearman 相关系数为 0.142（$P = 4.6 \times 10^{-31}$）。这表明小鼠和人类的基因表达响应在急性运动中具有一定的相似性。更重要的是，相同基因的表达水平变化幅度在人类样本中显著更大（Wilcoxon检验，$P < 1 \times 10^{-300}$）。具体而言，人类样本中平均$|log_2FC|$值为0.182 ± 0.003，显著高于小鼠的0.116 ± 0.001（1.57倍差异，图2b）。这可能与人类的生理复杂性和基因调控机制的多样性有关，图 2b 展示了急性

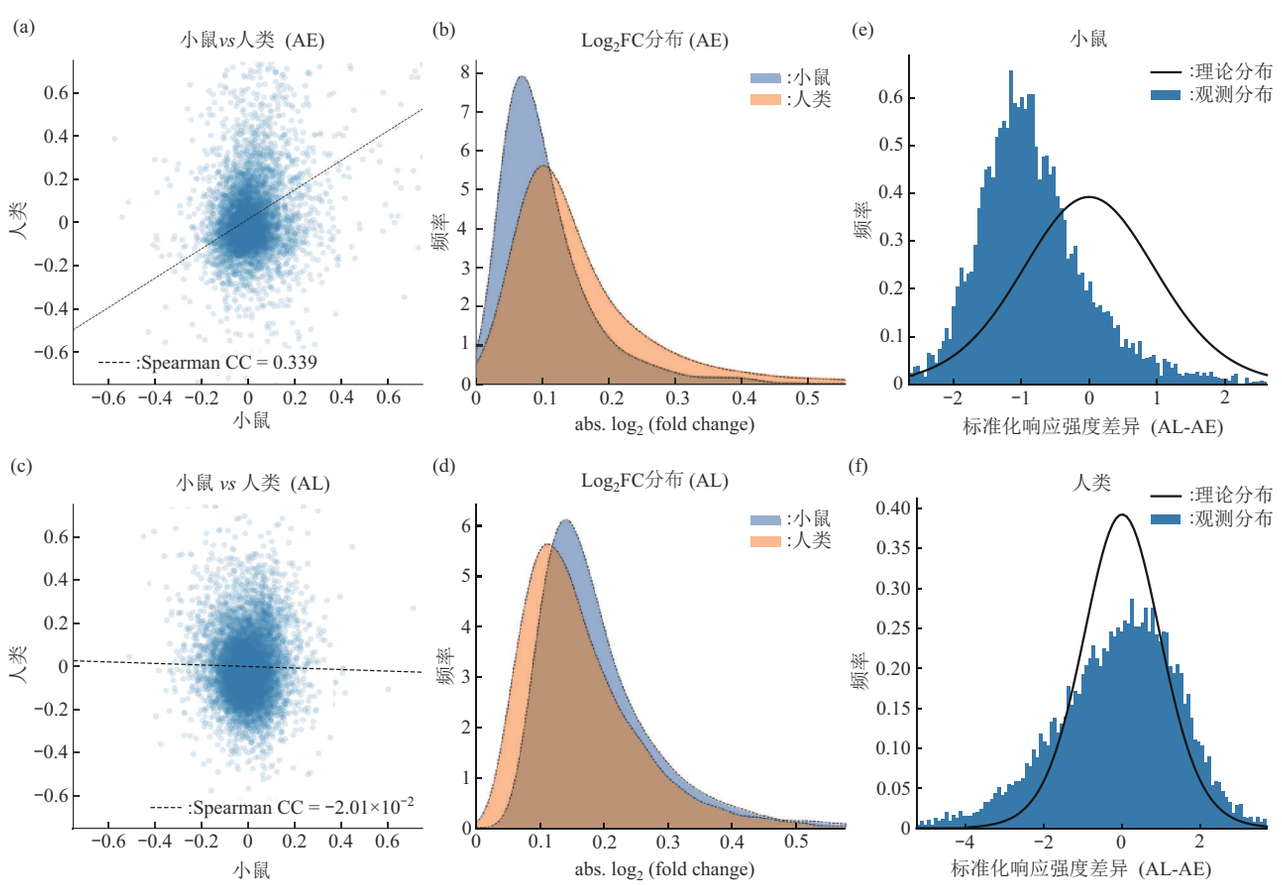


Fig. 2　Differentiation of gene regulatory intensity in response to movement across species

图2　跨物种运动响应的基因调控强度分化

（a，c）急性有氧运动（acute aerobic exercise，AE）和长期有氧运动（long-term aerobic exercise，AL）响应中鼠和人基因表达水平的平均变化率，虚线为线性模型对二者关系的拟合；（b，d）在两种不同运动类型下分别计算的各基因表达水平对运动响应的强度（各队列log_2FC的绝对值的平均）；（e，f）标准化同一基因在长期和急性有氧运动后各队列的平均响应幅度（log_2FC的绝对值）间的差异的*t*统计量的分布，黑色曲线标记了相应自由度*t*分布（理论值）的位置。

运动中小鼠和人类基因中$\log_2$FC的绝对值分布情况，进一步说明了这一现象。

在长期运动中，物种间差异模式发生改变，人鼠同源基因的表达变化率之间无显著相关性（Spearman相关系数−0.003，P = 0.77，图2c）。值得注意的是，小鼠对长期运动的响应强度（平均$|\log_2FC| = 0.194 \pm 0.001$）反而显著高于人类（$0.166 \pm 0.001$，$P = 2.5 \times 10^{-127}$），差异比为0.85（图2d）。这可能与动物实验有更高的内部一致性有关。

进一步分析发现，无论是小鼠还是人类，相同基因对急性运动的响应均倾向于强于对长期运动的响应。为此，使用t统计量标准化同一基因在长期和急性有氧运动后各队列的平均响应幅度（$\log_2$FC的绝对值）间的差异，并将这些t统计量与相应自由度的t分布（理论值）比较，结果显示，在两个物种中，t统计量的分布均较理论值显著左偏，表明在两个物种中，基因表达对急性有氧运动的响应倾向于高于其对长期有氧运动的响应（图2e，f）。值得关注的是，此种差异在小鼠中更为显著。

综上所述，运动对人鼠骨骼肌基因表达图谱的塑造在整体上存在重大差异，这种差异既体现在基因表达响应在同种运动负荷类型下在物种间的弱关联性，也体现在基因表达变化强度在物种和运动类型间的显著差异。这些现象表明，有关运动响应的转录组分析及其结论不应不加验证地在两个物种间相互迁移。

2.3 人鼠同向调控基因的富集分析揭示运动对骨骼肌功能的多维度影响

如前所述，人鼠间无论急性还是长期有氧运动后均能检出大量表达水平共同升高的基因，这些基因的功能可能暗示了独立于物种类型的运动响应模式。通过GO和KEGG富集分析，深入探究了这些基因在生物学功能和代谢通路中的潜在作用。在急性有氧运动人鼠共有的上调基因所富集的功能和信号通路可大致概括为肌肉发育与生成相关通路、炎症相关通路以及其他代谢调控通路（图3a，b）。在最显著富集的模块中出现了大量与肌肉组织发育与生成有关的通路，如肌肉组织发育（muscle tissue development）、肌肉细胞增殖（muscle cell proliferation）和肌肉器官发育（muscle organ development）等。有研究表明，肌肉组织发育通路的激活可能反映了肌肉对运动刺激的适应性反应[34-35]。肌肉细胞增殖通路的激活可能有助于增加肌肉细胞的数量，从而提高肌肉的力量和耐力。研究表明，运动可以增加小鼠骨骼肌中细胞的增殖[36]。巨噬细胞亚群通过肝细胞生长因子/间质-上皮转化因子信号通路（hepatocyte growth factor/mesenchymal-epithelial transition factor，HGF/MET）信号介导的骨骼肌干细胞增殖，从而促进骨骼肌再生[37]。CD155通过直接调节细胞增殖和分化，影响骨骼肌再生[31]。肌肉器官发育通路涉及肌肉组织的结构组织、神经支配和血管生成等多个方面。该过程对维持肌肉的正常功能至关重要。在有氧运动后，肌肉器官发育通路的激活可能反映了肌肉对运动负荷的结构性适应[38]。研究表明，连接组织在肌肉发育和稳态中发挥重要作用。在用人多能干细胞构建的工程骨骼肌中，可以重现人类肌肉的发育、再生和营养不良[39]。这些通路通过复杂的分子机制，共同促进肌肉的修复、重塑和功能提升。炎症相关的通路如RNA聚合酶II启动子转录调控应激反应（regulation of transcription from RNA polymerase II promoter in response to stress）和DNA模板转录应激反应调控（regulation of DNA-templated transcription in response to stress）等也显著富集。它们均与适度的运动激活抗炎通路，促进肌肉修复和适应，以及过度运动可能导致的炎症反应和肌肉损伤有关[40]。其中RNA聚合酶II启动子转录调控应激反应通路负责转录真核细胞中绝大多数基因。适度的运动可以激活抗炎通路，促进肌肉修复和适应。然而，过度运动可能导致炎症反应，损伤肌肉组织[41]。因此，RNA聚合酶II核心启动子的精确调控对于运动引起的肌肉适应至关重要。例如，运动可以诱导骨骼肌细胞分化相关的基因表达，这涉及到对RNA聚合酶II启动子的精确调控[42]。在DNA模板转录应激反应调控通路中，DNA模板转录是基因表达的起始步骤，对应激反应具有关键作用。运动引起的代谢变化能够影响DNA甲基化和组蛋白修饰，进而调控DNA模板转录。例如，运动促进骨骼肌中*PGC-1α*的表达，调控线粒体生物合成和能量代谢相关基因的转录[42]。运动能够激活去乙酰化酶1（Sirtuin 1，SirT1），通过改变染色质结构调节基因表达[43]。运动还影响血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的产生，这同样涉及DNA模板转录的调控[44]。此外，其他一些重要的物质和能量代谢通路，如I带（I band）和SMAD结合元件（SMAD-binding element，SBE）等，也在两个物种

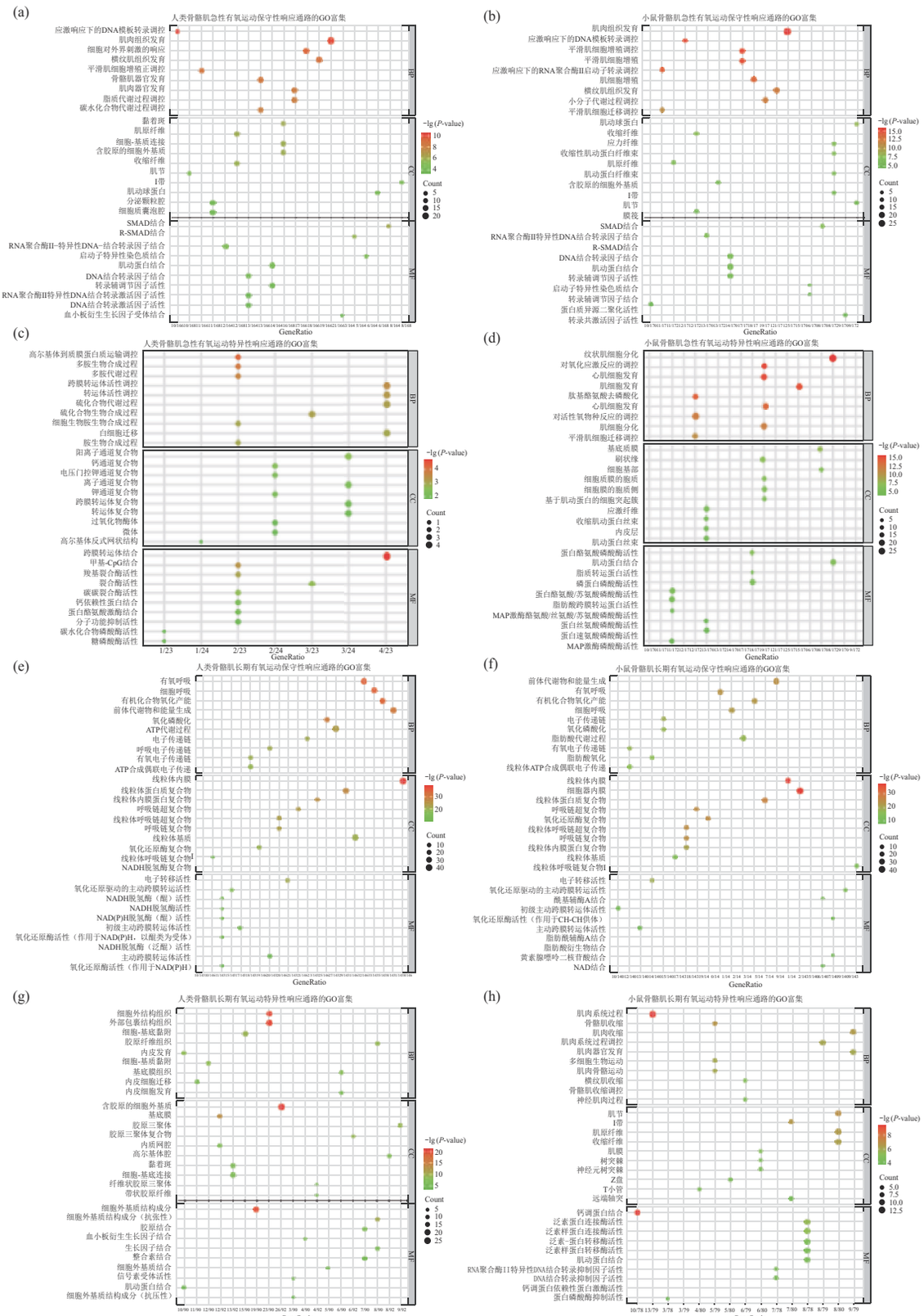


Fig. 3　Functional map of the enriched pathways of human−mouse GO terms

图3　人鼠GO富集通路功能图

急性有氧运动和长期有氧运动中共显著升高基因的功能富集，分别对应生物过程（biological process，BP）、细胞组分（cellular component，CC）、分子功能（molecular function，MF）。（a，b）人类和小鼠急性有氧运动保守性升高基因GO功能富集；（c，d）人类和小鼠急性有氧运动特异性升高基因GO功能富集；（e，f）人类和小鼠长期有氧运动保守性升高基因GO功能富集；（g，h）人类和小鼠长期有氧运动特异性升高基因GO功能富集。

中共同激活。 I band是骨骼肌肌节中，位于两个Z线之间的明亮区域[45]。在肌肉收缩过程中，I band的宽度会发生变化，反映了细肌丝与粗肌丝相互作用的程度。运动可以直接影响I band的结构和功能，例如，运动训练可以通过调节肌动蛋白的合成和降解，从而改变I band中肌动蛋白的含量[46]。SMAD信号通路是转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）超家族信号转导的主要途径，TGF-β1能够激活SMAD通路，进而影响肌肉细胞的蛋白质合成和降解，从而调控肌肉质量。研究表明，运动引起的肌肉损伤会激活炎症反应，而SMAD信号通路在炎症反应中也发挥作用[47]。这些通路通过复杂的分子机制共同促进肌肉的修复、重塑和功能提升，揭示了运动对肌肉健康的多维度影响。

在长期有氧运动中，人鼠共同表现出上调的基因与急性运动中有很大不同，主要集中在能量代谢、线粒体结构蛋白和脂代谢相关基因功能几个模块的通路中（图3e，f）。能量代谢相关的通路包括前体代谢物和能量的生成（generation of precursor metabolites and energy）、有氧呼吸（aerobic respiration）、细胞呼吸（cellular respiration）。其中前体代谢物和能量的生成通路，涉及细胞内各种代谢途径，能够生成细胞生长、维持和功能所需的各种前体分子和能量。有氧呼吸通路和细胞呼吸通路是细胞内能量代谢的核心过程，这些通路通过调控能量供给在运动响应和骨骼肌功能中起着至关重要的作用。例如，长期有氧训练可以显著增加线粒体的数量和功能，提高电子传递链的效率，从而增强肌肉收缩所需的能量供给[48]。线粒体结构相关的通路包括线粒体内膜（mitochondrial inner membrane）、呼吸链复合体（respiratory chain complex）、呼吸体（respirasome）。其中线粒体内膜是氧化磷酸化的核心场所，内膜含有多种转运蛋白，调控代谢物、离子和蛋白质的进出，维持线粒体内部环境稳定[49]。呼吸链复合体、呼吸体通路负责调控线粒体内膜上的蛋白质复合体，参与电子传递和质子泵送，是氧化磷酸化的核心[50]。呼吸体通路由多个呼吸链复合物组装形成的高级结构，被认为是提高电子传递效率和减少活性氧类（reactive oxygen species，ROS）产生的机制[51]。研究发现，运动训练可以促进骨骼肌线粒体生物合成，增加线粒体数量和呼吸链复合物的表达，提高氧化磷酸化能力[52-54]。有研究表明，有氧运动可以通过调节miR-128/胰岛素样生长因子1（insulin-like growth factor 1，IGF-1）信号通路，改善D-半乳糖引起的线粒体稳态，从而改善肌肉功能[55]。这些通路的异常与多种骨骼肌疾病相关，如线粒体肌病等，这些疾病常表现为运动耐力下降和肌肉无力[56]。与脂代谢相关通路主要与脂肪酰辅酶A结合蛋白（acyl-CoA binding protein，ACBP）有关，脂肪酸氧化是骨骼肌运动负荷中重要的能量来源。ACBP通过调节长链脂肪酰辅酶A（long-chain fatty acyl-CoAs，LCACoAs）的运输和代谢，影响骨骼肌对脂肪酸的利用[57]。综上，长期有氧运动通过上调能量代谢、线粒体结构蛋白和脂代谢相关基因，显著增强了骨骼肌的能量供应和代谢适应能力。

综上所述，通过深入分析人鼠在长期和急性有氧运动中的同向调控基因，揭示了运动对骨骼肌功能的多维度影响。这些基因在肌肉发育、炎症调控、能量代谢及线粒体功能等关键生物学过程中的富集，表明运动通过激活保守的基因调控网络，促进肌肉的适应性重塑和功能提升。有意思的是，急性运动和长期运动激活的功能和信号通路完全不同，前者主要通过调控肌肉再生和转录重编程来增强肌肉的即时响应能力，而后者则通过优化能量供给和线粒体效能，提升肌肉的耐力和代谢适应能力。这些发现不仅为理解运动干预的分子机制提供了新的理论框架，还为精准运动医学的发展奠定了基础。

2.4 人鼠异向调控基因的富集分析揭示运动对肌肉功能的多维度影响

类似的，表达水平对运动负荷的响应具有物种特异性的基因可能富集与运动的物种特异性响应相关的功能模式。为此，本文分别针对急性和长期运动中人鼠特异性响应的基因进行了功能富集，发现了二者可能的运动响应模式的差异。

急性有氧运动中，在生物过程层面，小鼠组织中显著升高而人类样本中显著下降的通路，涉及高尔基体-质膜的蛋白质运输调控、多胺生物合成与代谢过程，这可能体现人类肌细胞内膜运输系统更精细、代谢调控能力更强，能更有效维持运动中的细胞稳态与能量供应[58]（图3c，d）。此外，阳离子通道复合物、钙通道复合物等多个离子通道相关复合物呈现差异调控，暗示物种间电生理特性存在重要差异，为理解物种运动能力进化差异提供分子证据。进一步的，跨膜转运蛋白结合等分子功能模

块也表现出人类特异性激活。

反之，急性运动中小鼠特异性激活的通路则主要与肌肉组织发育和氧化应激等有关。大量肌肉发育和分化相关通路在此显著升高，如横纹肌细胞分化、心肌细胞发育等，其中，有几个基因（*CALM2*、*Myh10*、*PIM1*、*Eya1*）出现在多条通路中。有研究表明，这几个基因对于肌肉祖细胞的迁移和次级成肌细胞的增殖至关重要[59-60]。此外，氧化应激响应调控等通路也显著升高，表明小鼠具有更活跃的氧化应激防御机制[61]。细胞组分层面，基底质膜等与细胞骨架和质膜相关结构变化显著，与肌肉发育通路结果一致[62]。分子功能分析显示，磷酸酶活性相关通路显著，蛋白酪氨酸磷酸酶活性等显著升高，体现小鼠信号转导调控的独特特征。

长期有氧运动干预下，大量细胞外基质（extracellular matrix，ECM）组织和功能相关通路呈现人类组织特异性激活（图3g，h）。如细胞外基质组织、细胞-基质黏附、ECM结构成分等[63]。这暗示ECM调控网络在人类骨骼肌长期有氧运动适应中的特殊重要作用。相反，长期有氧运动干预下在小鼠中特异性激活的基因主要集中在肌肉收缩功能和神经肌肉调节相关通路上。如肌肉系统过程、肌节等与肌肉收缩直接相关的功能模块被显著的特异性激活，部分神经元相关功能模块也呈现出特异性激活。

综上所述，基于物种特异性响应基因的功能富集的确能反应骨骼肌运动响应在分子层面可能存在的物种特异性。但必须指出，由于参与分析的基因数目的相对稀少，这些富集到特异性运动响应功能模块的统计学显著性和生物学意义均有待进一步探讨。

3　讨　论

本文通过大规模跨物种转录组学分析，系统揭示了人类与小鼠在运动响应中的基因表达保守性与分化特征，强调了物种间功能差异对跨物种研究的重要性。尽管人和鼠在运动干预下共享许多基因和调控模块，但依然能发现二者间的许多差异。具体说来，人鼠之间无论在急性还是在长期有氧运动干预后均存在大量共激活基因（如*ATF3*、*PPARGC1A*等），也存在为数不少的显著的物种特异性调控基因。这一现象一方面使得骨骼肌发育和分化、线粒体功能、氧化应激、炎症反应与免疫等人鼠共有的基因调控模块在运动响应中的作用得以进一步佐证，另一方面也暗示了细胞内物质运输、离子通道、ECM等调控模块在运动响应的物种特异性中可能发挥的标志性作用。从生物学意义角度来看，物种特异性调控基因的存在，凸显了人类与小鼠在运动响应机制上的独特进化适应性。例如，人类在长期运动进化过程中，可能因直立行走、复杂劳作等需求，使得某些与ECM重塑相关的物种特异性基因被强化调控，以增强肌肉与骨骼的连接稳定性及适应性，小鼠则因自身的活动模式、生理节奏和生存环境压力，其细胞内物质运输相关基因在运动响应中的特异性调控，或许更契合其短时间高强度爆发运动后的快速能量补充与代谢恢复需求，这些物种特异性调控不仅反映了各自物种在运动生理上的独特“专长”，也体现了运动干预在不同物种中引发的差异化细胞功能重塑方向，对深入理解运动生理的进化逻辑具有关键价值。这些结果提示人类和小鼠的骨骼肌运动响应中既存在共性也存在显著差别，在利用小鼠模型研究人类运动生理和病理机制时，需要充分考虑物种间的功能分化。

本研究的局限性在于，研究主要依赖骨骼肌转录组数据，未涵盖运动对其他器官（如肝脏、脂肪组织）的系统性影响。此外，数据来源以RNA-seq为主，缺乏蛋白质组或表观遗传层面的验证，可能遗漏转录后调控信息。需要指出的是，尽管在分析中对样本采集时间和基础代谢指标进行了标准化处理，但人类活检样本（通常取自股外侧肌浅层）与小鼠全肌组织（深层肌纤维比例更高）的细胞组成差异，以及物种间潜在的昼夜节律、饮食控制等生理状态异质性，仍可能对基因表达差异的解读产生干扰。未来研究应进一步拓展多组织联合分析，结合单细胞测序技术解析细胞类型特异性响应，并引入代谢组学与表观遗传学数据，全面揭示运动适应的多维度调控网络。同时，开发物种特异性基因编辑模型，验证关键基因（如*ANKRD1*、*VEGFA*）在运动生理中的功能分化机制，将有助于深化对运动干预进化逻辑的理解。

4　总结与展望

本文通过跨物种转录组学分析，揭示了人鼠在运动响应中的基因表达保守性与分化特征，强调了物种间功能差异对跨物种研究的重要性。结果表明，尽管人和鼠在运动干预下共享许多共同的基因调控通路，但它们在功能上存在显著差异，这意味着小鼠模型不能完全替代人类研究。因此，从鼠类

模型中得出的结论在应用于人类时需要谨慎验证。

基于对多来源人鼠骨骼肌组织基因表达谱的急性和长期有氧运动的响应的细致对比，本文确认了一批在荟萃分析尺度上有强烈证据的运动响应基因和调控通路，证明了人鼠运动响应间存在相当程度的保守性，这些基因和调控通路将为后续的运动生理学研究提供重要参考。然而，本文也明确揭示了人鼠转录组和基因表达调控的运动响应存在差异的明确证据。这不仅凸显了开展特定物种运动转录组研究的必要性，同时也对当前大量基于小鼠模型的运动生理研究的可靠性提出了挑战。

本文的结论凸显了在运动转录组研究中，大规模荟萃分析和跨物种比较的重要地位。

一方面，尽管每一单独队列均可检出大量运动响应基因（从数百到数千不等），但在汇聚多个队列后，每一运动类型中仅能检出约150~200个具有高证据强度的运动响应基因。这表明基于单个队列的运动转录组研究存在较严重的假阳性问题。因此，开展基于多个队列和大量样本的荟萃分析是降低假阳性率、提高研究结论可靠性的关键。为此应首先建立涵盖样本类型、运动干预方式、转录本获取技术和数据分析方法等的标准化数据收集和分析流程，并加强数据共享，构建功能丰富且易于使用的数据共享平台。

另一方面，运动响应的物种特异性降低了基于小鼠运动干预研究的结论推广到人类时的可信度，基于鼠类研究的结论必须在人类队列中加以验证。开展人鼠基因表达谱运动响应的比较研究是必要的，这类研究中识别的保守运动响应基因和调控通路将为这些元件在运动响应中所扮演的角色提供强有力的证据。此外，考虑到研究主题的聚焦性以及当前数据的局限性，本文暂未开展深入的DNA序列模式富集分析系统来分析保守响应基因的顺式调控元件特征，我们已将这一研究方向纳入未来工作计划，计划在后续研究中进行深入分析。

附件 见本文网络版（http://www.pibb.ac.cn, http://www.cnki.net）：

PIBB_20250204_Table S1.xlsx

PIBB_20250204_Table S2.xlsx

参 考 文 献

[1] Amar D, Lindholm M E, Norrbom J, *et al*. Time trajectories in the transcriptomic response to exercise - a meta-analysis. Nat Commun, 2021, **12**(1): 3471

[2] Pillon N J, Gabriel B M, Dollet L, *et al*. Transcriptomic profiling of skeletal muscle adaptations to exercise and inactivity. Nat Commun, 2020, **11**(1): 470

[3] Cui C, Zhou Y, Cui Q. Defining the functional divergence of orthologous genes between human and mouse in the context of miRNA regulation. Brief Bioinform, 2021, **22**(6): bbab253

[4] Shi Q, Ying H, Weng W. Targeting exercise-related genes and placental growth factor for therapeutic development in head and neck squamous cell carcinoma. Front Pharmacol, 2024, **15**: 1476076

[5] Li T, Zhang M, Li M, *et al*. Molecular characterization and expression analysis of *YABBY* genes in *Chenopodium quinoa*. Genes (Basel), 2023, **14**(11): 2103

[6] Wang F, Wu W, He X, *et al*. Effects of moderate intensity exercise on liver metabolism in mice based on multi-omics analysis. Sci Rep, 2024, **14**(1): 31072

[7] Brishti A, Johnson S J, Palmer D G, *et al*. Effects of defined voluntary running distances coupled with high-fat diet consumption on the skeletal muscle transcriptome of male mice. Physiol Rep, 2025, **13**(2): e70170

[8] Hurst P, Schnable J C, Holding D R. Tandem duplicate expression patterns are conserved between maize haplotypes of the α-zein gene family. Plant Direct, 2021, **5**(9): e346

[9] Moore T M, Lee S, Olsen T, *et al*. Conserved multi-tissue transcriptomic adaptations to exercise training in humans and mice. Cell Rep, 2023, **42**(5): 112499

[10] Sun L, Luan J, Wang J, *et al*. GEPREP: a comprehensive data atlas of RNA-seq-based gene expression profiles of exercise responses. J Sport Health Sci, 2024, **14**: 100992

[11] Yates A, Akanni W, Amode M R, *et al*. Ensembl 2016. Nucleic Acids Res, 2016, **44**(D1): D710-D716

[12] Liu S, Wang Z, Zhu R, *et al*. Three differential expression analysis methods for RNA sequencing: limma, EdgeR, DESeq2. J Vis Exp, 2021(175):e62528

[13] Gill N, Dhillon B. RNA-seq data analysis for differential expression. Methods Mol Biol, 2022, 2391: 45-54

[14] Schneemann H, De Sanctis B, Welch J J. Fisher's geometric model as a tool to study speciation. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2024, **16**(7): a041442

[15] Onesime M, Yang Z, Dai Q. Genomic island prediction *via* Chi-square test and random forest algorithm. Comput Math Methods Med, 2021, **2021**: 9969751

[16] Zhang S, Yang F, Huang Y, *et al*. Author Correction: ATF3 induction prevents precocious activation of skeletal muscle stem cell by regulating H2B expression. Nat Commun, 2023, **14**: 5968

[17] Cai Y, Wang M, Zong Y, *et al*. Demethylation of miR-299-5p by aerobic exercise relieves insulin resistance in the vascular endothelium by repressing resistin. Diabetes Res Clin Pract, 2023, **195**: 110176

[18] Eivers S S, McGivney B A, Gu J, *et al*. *PGC-1α* encoded by the PPARGC1A gene regulates oxidative energy metabolism in

equine skeletal muscle during exercise. Anim Genet, 2012, **43**(2): 153-162

[19] Neto I V S, Pinto A P, Muñoz V R, *et al*. Pleiotropic and multi-systemic actions of physical exercise on PGC-1α signaling during the aging process. Ageing Res Rev, 2023, **87**: 101935

[20] Varillas-Delgado D. Role of the *PPARGC1A* gene and its rs8192678 polymorphism on sport performance, aerobic capacity, muscle adaptation and metabolic diseases: a narrative review. Genes (Basel), 2024, **15**(12): 1631

[21] Mazur I I, Drozdovska S, Andrieieva O, *et al*. PPARGC1A gene polymorphism is associated with exercise-induced fat loss. Mol Biol Rep, 2020, **47**(10): 7451-7457

[22] Zhou Y, Zhang X, Baker J S, *et al*. Redox signaling and skeletal muscle adaptation during aerobic exercise. iScience, 2024, **27**(5): 109643

[23] Lopez M A, Pardo P S, Mohamed J S, *et al*. ANKRD1 expression is aberrantly upregulated in the mdm mouse model of muscular dystrophy and induced by stretch through NFκB. J Muscle Res Cell Motil, 2024, **45**(4): 191-200

[24] Egan B, Sharples A P. Molecular responses to acute exercise and their relevance for adaptations in skeletal muscle to exercise training. Physiol Rev, 2023, **103**(3): 2057-2170

[25] Lim C, Nunes E A, Currier B S, *et al*. An evidence-based narrative review of mechanisms of resistance exercise-induced human skeletal muscle hypertrophy. Med Sci Sports Exerc, 2022, **54**(9): 1546-1559

[26] 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 (1985), 2018, **124**(6): 1529-1540

[27] Sunitha P, Raju R, Sajil C K, *et al*. Temporal *VEGFA* responsive genes in HUVECs: gene signatures and potential ligands/receptors fine-tuning angiogenesis. J Cell Commun Signal, 2019, **13**(4): 561-571

[28] Gustafsson T, Ameln H, Fischer H, *et al*. VEGF-A splice variants and related receptor expression in human skeletal muscle following submaximal exercise. J Appl Physiol (1985), 2005, **98**(6): 2137-2146

[29] Wagner P D. The critical role of VEGF in skeletal muscle angiogenesis and blood flow. Biochem Soc Trans, 2011, **39**(6): 1556-1559

[30] Zhang X, Zhang Z, Liu S, *et al*. CPT2 down-regulation promotes tumor growth and metastasis through inducing ROS/NFκB pathway in ovarian cancer. Transl Oncol, 2021, **14**(4): 101023

[31] Li W, Zhang Y, Liu Y, *et al*. CD155 is essential for skeletal muscle regeneration by regulating satellite cell proliferation and differentiation. FASEB J, 2024, **38**(2): e23440

[32] Thyfault J P, Bergouignan A. Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle. Diabetologia, 2020, **63**(8): 1464-1474

[33] Eivers S S, McGivney B A, Fonseca R G, *et al*. Alterations in oxidative gene expression in equine skeletal muscle following exercise and training. Physiol Genomics, 2010, **40**(2): 83-93

[34] Nassari S, Duprez D, Fournier-Thibault C. Non-myogenic contribution to muscle development and homeostasis: the role of connective tissues. Front Cell Dev Biol, 2017, **5**: 22

[35] Feng L T, Chen Z N, Bian H. Skeletal muscle: molecular structure, myogenesis, biological functions, and diseases. MedComm (2020), 2024, **5**(7): e649

[36] Choi S, Liu X, Li P, *et al*. Transcriptional profiling in mouse skeletal muscle following a single bout of voluntary running: evidence of increased cell proliferation. J Appl Physiol (1985), 2005, **99**(6): 2406-2415

[37] Koike H, Sugimura M, Ouchi R, *et al*. Macrophage subpopulation promotes skeletal muscle regeneration through HGF/MET signaling-mediated skeletal muscle stem cell proliferation. Aging Cell, 2025: e70042

[38] Farrell C, Turgeon D R. Normal Versus Chronic Adaptations to Aerobic Exercise. Treasure Island: StatPearls, 2023

[39] Shahriyari M, Islam M R, Sakib S M, *et al*. Engineered skeletal muscle recapitulates human muscle development, regeneration and dystrophy. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022, **13**(6): 3106-3121

[40] Steurer B, Janssens R C, Geijer M E, *et al*. DNA damage-induced transcription stress triggers the genome-wide degradation of promoter-bound Pol II. Nat Commun, 2022, **13**: 3624

[41] Zhu W, Li Y, Li M, *et al*. Bioinformatics analysis of molecular interactions between endoplasmic reticulum stress and ferroptosis under stress exposure. Anal Cell Pathol (Amst), 2023, **2023**: 9979291

[42] Pérez-Schindler J, Kanhere A, Edwards L, *et al*. Exercise and high-fat feeding remodel transcript-metabolite interactive networks in mouse skeletal muscle. Sci Rep, 2017, **7**(1): 13485

[43] Myers M J, Shaik F, Shaik F, *et al*. Skeletal muscle gene expression profile in response to caloric restriction and aging: a role for SirT1. Genes (Basel), 2021, **12**(5): 691

[44] Haider M, Anand V, Enayathullah M G, *et al*. Anti-SARS-CoV-2 potential of *Cissampelos pareira* L. identified by connectivity map-based analysis and in vitro studies. BMC Complement Med Ther, 2022, **22**(1): 114

[45] Eid R A, Alharbi S A, El-Kott A F, *et al*. Exendin-4 ameliorates cardiac remodeling in experimentally induced myocardial infarction in rats by inhibiting PARP1/NF- κB axis in a SIRT1-dependent mechanism. Cardiovasc Toxicol, 2020, **20**(4): 401-418

[46] Nasso R, D'Errico A, Motti M L, *et al*. Dietary protein and physical exercise for the treatment of sarcopenia. Clin Pract, 2024, **14**(4): 1451-1467

[47] Kramer H F, Goodyear L J. Exercise, MAPK, and NF-kappaB signaling in skeletal muscle. J Appl Physiol (1985), 2007, **103**(1): 388-395

[48] Liu C T, Brooks G A. Mild heat stress induces mitochondrial biogenesis in C2C12 myotubes. J Appl Physiol (1985), 2012, **112**(3): 354-361

[49] Gebert N, Gebert M, Oeljeklaus S, *et al*. Dual function of Sdh3 in the respiratory chain and TIM22 protein translocase of the mitochondrial inner membrane. Mol Cell, 2011, **44**(5): 811-818

[50] Guo R, Gu J, Zong S, *et al*. Structure and mechanism of mitochondrial electron transport chain. Biomed J, 2018, **41**(1): 9-20

[51] Gu J, Wu M, Guo R, *et al*. The architecture of the mammalian respirasome. Nature, 2016, **537**(7622): 639-643

[52] Mølmen K S, Almquist N W, Skattebo Ø. Effects of exercise training on mitochondrial and capillary growth in human skeletal muscle: a systematic review and meta-regression. Sports Med, 2025, **55**(1): 115-144

[53] Xiao L, Yin Y, Sun Z, *et al*. AMPK phosphorylation of FNIP1 (S220) controls mitochondrial function and muscle fuel utilization during exercise. Sci Adv, 2024, **10**(6): eadj2752

[54] Reisman E G, Hawley J A, Hoffman N J. Exercise-regulated mitochondrial and nuclear signalling networks in skeletal muscle. Sports Med, 2024, **54**(5): 1097-1119

[55] Chen Z L, Guo C, Zou Y Y, *et al*. Aerobic exercise enhances mitochondrial homeostasis to counteract D-galactose-induced sarcopenia in zebrafish. Exp Gerontol, 2023, **180**: 112265

[56] Chin H L, Lai P S, Tay S K H. A clinical approach to diagnosis and management of mitochondrial myopathies. Neurotherapeutics, 2024, **21**(1): e00304

[57] Kiens B. Skeletal muscle lipid metabolism in exercise and insulin resistance. Physiol Rev, 2006, **86**(1): 205-243

[58] Rahmani S, Defferrari M S, Wakarchuk W W, *et al*. Energetic adaptations: metabolic control of endocytic membrane traffic. Traffic, 2019, **20**(12): 912-931

[59] Zhou H, Lian C, Wang T, *et al*. *MET* mutation causes muscular dysplasia and arthrogryposis. EMBO Mol Med, 2019, **11**(3): e9709

[60] Lu S H, Lee K Z, Hsu P W, *et al*. Alternative splicing mediated by RNA-binding protein RBM24 facilitates cardiac myofibrillogenesis in a differentiation stage-specific manner. Circ Res, 2022, **130**(1): 112-129

[61] Franco A A, Odom R S, Rando T A. Regulation of antioxidant enzyme gene expression in response to oxidative stress and during differentiation of mouse skeletal muscle. Free Radic Biol Med, 1999, **27**(9/10): 1122-1132

[62] Paddillaya N, Mishra A, Kondaiah P, *et al*. Biophysics of cell-substrate interactions under shear. Front Cell Dev Biol, 2019, **7**: 251

[63] Timmons J A, Jansson E, Fischer H, *et al*. Modulation of extracellular matrix genes reflects the magnitude of physiological adaptation to aerobic exercise training in humans. BMC Biol, 2005, **3**: 19

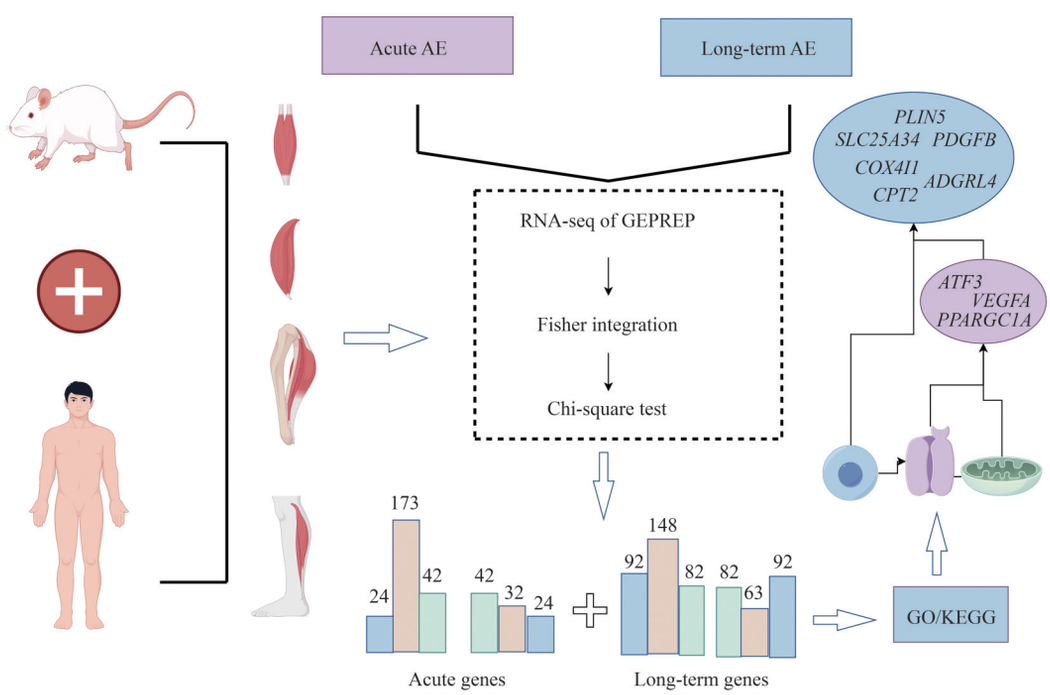
Comparative Analysis of Exercise-induced Transcriptomic Responses in Human and Mouse Homologous Genes: Divergence and Convergence Based on The GEPREP Database*

SUN Qian[1)**], TAO Wei-Chu[1)**], WANG Ru[1)***], XU Bing-Xiang[1,2)***]

([1)]*School of Exercise and Health, Shanghai University of Sport, Shanghai* 200438, China;

[2)]*Key Laboratory of Hebei Province for Molecular Biophysics, Institute of Biophysics, School of Health Science & Biomedical Engineering, Hebei University of Technology, Tianjin* 300130, China)

Graphical abstract



Abstract　Exercise, as a non-pharmacological intervention, holds a pivotal role in metabolic regulation, neuroplasticity, and immune homeostasis maintenance. However, human exercise studies are constrained by ethical limitations in tissue sampling, especially for key organs such as muscles and the brain. Meanwhile, rodent models like mice exhibit physiological differences in exercise patterns and metabolic rates from human. Despite these challenges, approximately 70% of human and mouse genes are conserved, providing a molecular basis for

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (32200515).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

XU Bing-Xiang. Tel：86-22-60202214，E-mail：xubingxiang@sus.edu.cn

WANG Ru. Tel：86-21-65507356，E-mail：wangru@sus.edu.cn

Received：May 6，2025　Accepted：May 28，2025

cross-species comparisons. This paper leverages the GEPREP database, which integrates human and mouse exercise transcriptomic data from multiple platforms, to conduct a comprehensive cross-species analysis of exercise-induced gene expression patterns. We employ a stringent data standardization process, including the conversion of orthologous genes and the filtering of low-expressing genes, to ensure the accuracy and reliability of the analysis. A mixed-effects model is utilized to assess differential gene expression across multiple cohorts, identifying genes that are significantly upregulated or downregulated in response to exercise. The analysis reveals a complex pattern of gene expression, with a significant number of genes showing conserved responses between humans and mice, particularly in acute aerobic exercise, where genes such as *ATF3*, *PPARGC1A*, and *ANKRD1* are commonly upregulated. These genes are implicated in muscle stress response, metabolic regulation, and muscle adaptation, highlighting the shared molecular pathways activated by exercise across species. However, the study also uncovers substantial species-specific differences in gene expression, especially in chronic aerobic exercise, where the number of divergently regulated genes increases. These differences suggest that while some fundamental biological processes are conserved, the specific regulatory mechanisms and gene expression patterns can vary significantly between humans and mice. Functional enrichment analysis further reveals that conserved genes are involved in muscle development, inflammation regulation, and energy metabolism, while species-specific genes are associated with ion transport, extracellular matrix (ECM) organization, and muscle contraction, indicating the multifaceted impact of exercise on skeletal muscle function. The findings emphasize the importance of considering species-specific differences when interpreting results from animal models and translating them to human health applications. The study highlights the need for a more nuanced understanding of the molecular underpinnings of exercise-induced adaptations and underscores the value of cross-species comparative analyses in uncovering the evolutionary and functional basis of these responses. Future research should focus on integrating multi-omics data and expanding the analysis to include other tissues to provide a more comprehensive view of the systemic effects of exercise. Additionally, the development of species-specific gene editing models and the validation of key genes in exercise physiology will further enhance our understanding of the evolutionary logic behind exercise interventions. This study not only provides valuable insights into the molecular mechanisms of exercise-induced adaptations but also underscores the necessity of validating findings from animal models in human cohorts to ensure the reliability and applicability of translational research in exercise science. By addressing these aspects, the study aims to bridge the gap between basic research and clinical applications, ultimately contributing to the development of personalized exercise prescriptions and interventions that can effectively promote health and prevent diseases.

Key words exercise transcriptomics, homologous genes, aerobic exercise, acute exercise, long-term exercise
DOI：10.16476/j.pibb.2025.0204 **CSTR**：32369.14.pibb.20250204