

核受体在骨骼肌运动适应性变化中的作用及机理

尹利军 王晓慧*

(上海体育学院运动科学学院, 上海 200438)

摘要 运动诱导的骨骼肌适应性变化是骨骼肌在受到长期运动刺激后出现骨骼肌质量、快慢肌纤维比例、骨骼肌线粒体生物合成、自噬和氧化代谢水平以及骨骼肌运动损伤后修复等方面的变化, 导致肌肉肥大、氧化代谢能力提高, 从而提高运动能力。核受体是一类配体依赖性的转录因子, 主要包括雄激素受体、雌激素受体、糖皮质激素受体、过氧化物酶体增殖物活化受体、甲状腺激素受体、Rev-Erb α 以及孤儿核受体Nur77、Nor1和雌激素相关受体等, 它们在运动诱导的骨骼肌适应性变化中发挥了重要作用。例如, 可通过影响快肌肥大促进抗阻运动对肌肉力量和爆发力的增强、慢肌纤维比例的增加以及慢肌线粒体合成、自噬和氧化代谢酶的提高等途径促进耐力运动对肌肉耐力的增强等。该文就以上核受体在骨骼肌运动性适应中的作用及机制作一综述, 这对理解运动增加骨骼肌质量、提高线粒体数量和功能的机制具有重要意义, 为运动防治肌肉流失、改善骨骼肌代谢提供理论依据。

关键词 核受体; 运动; 骨骼肌适应性变化

Research Advance in the Effects of Nuclear Receptor on Exercise-Induced Skeletal Muscle Adaptation and Its Mechanisms

Yin Lijun, Wang Xiaohui*

(School of Kinesiology, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

Abstract The exercise-induced skeletal muscle adaptations could be induced by long-term exercise or training, which included the changes in skeletal muscle mass, ratio of type I and type II muscle fiber, mitochondrial biosynthesis, autophagy and oxidative metabolism as well as the recovery of injured muscle, resulting in the muscle hypertrophy, the improvement of oxidative metabolism and eventually the enhancement of exercise performance. As ligand-dependent transcription factors, several nuclear receptors were reported to be tightly associated with the exercise-induced skeletal muscle adaptations including androgen receptor, estrogen receptor, glucocorticoid receptor, peroxisome proliferator activated receptors, thyroid hormone receptor, Rev-Erb α , orphan receptors Nur77 and Nor1, and estrogen-related receptor, thus achieving resistance exercise-induced enhancements of muscle strength and explosive force through fast-muscle hypertrophy and endurance exercise-induced increment of endurance by the increases in ratio of type I muscle fiber, mitochondrial biosynthesis, autophagy and some enzymes involved in oxidative metabolism. This review summarized the roles of nuclear receptor in the exercise-induced skeletal muscle adaptations and its underlying mechanisms, which might be significant to understand

收稿日期: 2018-07-18 接受日期: 2018-10-15

国家自然科学基金(批准号: 31872801)和上海市人类运动能力开发与保障重点实验室(上海体育学院)(批准号: 11DZ2261100)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-65507509, E-mail: wangpan96@126.com

Received: July 18, 2018 Accepted: October 15, 2018

This work is supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31872801) and Key Laboratory for the Development and Protection of Human Athletic Ability in Shanghai (Shanghai University of Sport) (Grant No.11DZ2261100)

*Corresponding author. Tel: +86-21-65507509, E-mail: wangpan96@126.com

网络出版时间: 2018-11-27 16:57:27

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20181127.1650.008.html>

the mechanisms of exercise-induced increases in skeletal muscle mass and mitochondria number and to provide theoretical basis for the effects of exercise on the prevention against muscle loss and the improvement of oxidative metabolism.

Keywords nuclear receptor; exercise; skeletal muscle adaptation

1 前言

骨骼肌运动性适应是指骨骼肌适应运动刺激产生的一系列适应性变化以增加肌肉质量和力量、提高肌肉氧化代谢能力,最终提高运动能力^[1]。例如,抗阻运动引起糖酵解型快肌(由糖的无氧酵解供能,收缩速度快)质量增加、肌肉肥大,从而提高肌肉力量和爆发力;耐力运动引起氧化型慢肌(在线粒体进行糖、脂肪的有氧氧化供能,收缩速度慢)质量增加、并调控慢肌的线粒体生物合成、自噬和线粒体的氧化代谢酶的水平,从而提高耐力。此外,骨骼肌运动性适应还包括运动导致的骨骼肌快慢肌纤维类型转化,如长期有氧运动促进糖酵解型快肌纤维向氧化型慢肌纤维转化,这也是影响肌肉力量的重要因素。

目前针对运动诱导骨骼肌适应的细胞机制研究已有很多,已证实在细胞和分子层面,骨骼肌运动性适应主要反映在骨骼肌收缩蛋白数量及功能、线粒体及氧化代谢水平、肌纤维类型以及细胞内信号通路的改变上,但其机制目前仍未完全阐明^[2-3]。越来越多的研究显示,核受体家族成员在骨骼肌运动性适应的上述各个方面中都发挥了极其重要的作用。

核受体是一类配体(包括脂肪酸、类固醇类、类维生素A、甲状腺素等)依赖性的转录因子家族。目前共发现49种核受体,表达在心、肝、肺、肾、肌肉、脂肪、下丘脑和垂体等几乎所有的器官、组织中。骨骼肌有34种核受体表达^[4],主要包括以下几种,(1)类固醇激素受体:如雄激素受体(androgen receptor, AR)、雌激素受体(estrogen receptor, ER)和糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR);(2)非类固醇类激素受体:如过氧化物酶体增殖物活化受体(peroxisome proliferator activated receptors, PPARs)、Rev-Erbs(reverse erythroblastosis virus)、甲状腺激素受体(thyroid hormone receptors, TR)、维生素D3受体(vitamin D receptor, VDR);(3)孤儿核受体(orphan receptors):如Nur77(neuron-derived clone 77)、Nor1(neuron-derived orphan receptor 1)和雌激素相关受体(estrogen-related receptors, ERR),它们

在骨骼肌运动性适应中都发挥着重要作用。本文就以上核受体在骨骼肌运动性适应(包括骨骼肌质量改变、肌纤维类型转化、线粒体的生物合成和自噬、线粒体氧化代谢水平)中的作用及机制作一综述。

2 核受体在运动诱导骨骼肌适应性变化中的作用及机制

2.1 核受体在运动改变骨骼肌质量中的作用及机制

骨骼肌质量的变化是骨骼肌适应性变化的最主要方面。AR、PPARs、ER β 、VDR、Nur77和GR等核受体在这一过程中发挥了重要的调控作用。

2.1.1 AR 雄激素通过AR的介导,实现促进骨骼肌的蛋白质合成、肌纤维肥大,从而提高增强肌肉力量和抗疲劳能力的作用^[5]。AR在脂肪、肝脏和骨骼肌中均有表达。一方面,运动调控AR的表达与活性,表现为抗阻运动和较大强度的耐力运动均可增加骨骼肌AR蛋白水平及其转录激活活性,而过度运动或力竭运动则会降低骨骼肌AR的水平及其转录激活活性^[6]。另一方面,AR蛋白水平的变化在运动所致肌肉质量和力量增加中发挥重要作用。若AR信号受抑制,则运动促进骨骼肌肥大的作用显著减弱。例如,在骨骼肌AR基因敲除小鼠中,尽管抗阻运动也增加肌肉重量,但其增加幅度显著低于正常对照组^[7]。

雄激素/AR增加骨骼肌质量和力量的作用机制,包括基因组机制(genomic mechanism)和非基因组机制(non-genomic mechanism)。(1)基因组机制:雄激素与AR结合后通过调控靶基因的表达实现其生物效应,如通过抑制肌细胞生成抑制素,增加钙调磷酸酶Aa、转录延伸因子A蛋白样1和胰岛素样生长因子-2(insulin-like growth factor-2, IGF-2)等调节成肌细胞从增殖状态向分化过程转变的基因表达,来延长肌肉增殖时间,从而增加肌肉质量。此外,雄激素/AR还抑制肌肉降解通路的两个泛素连接酶MAFbx(atrogin-1/muscle atrophy F-box)和MuRF1(muscle ring-finger protein 1)来抑制肌肉蛋白质降解,从而抑制肌萎缩,保持肌肉质量^[8]。(2)非基

因组机制:指AR通过其他信号分子来发挥作用,主要是两条信号通路。一是IGF-1/磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路,该通路是促进骨骼肌蛋白质合成和肌肉肥大的经典通路^[9]。二是有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)信号通路。MAPKs包括ERK1/2、p38、JNK和ERK5,它们对运动刺激反应迅速,尤其是ERK1/2最为灵敏,参与细胞生长、增殖和分化等过程。AR阻断剂氟他胺,不仅降低骨骼肌ERK1/2的mRNA水平及蛋白磷酸化水平,还显著减少骨骼肌的湿重和肌纤维横截面积^[10]。在C2C12成肌细胞实验中也得到类似结果,即睾酮促进成肌细胞的生长与融合^[11],但氟他胺抑制了这种作用^[12]。

2.1.2 PPARs 目前已知的PPARs有 α 、 β/δ 和 γ 三种亚型,存在的组织及功能不同。最近的研究发现,PPAR α 和PPAR β/δ 在运动所致骨骼肌肥大中也发挥重要作用。(1)PPAR α :运动对骨骼肌质量的影响受到PPAR α 的调控,且运动合并PPAR α 激动剂非诺贝特(fenofibrate)比单纯运动干预更显著增加了去卵巢雌性大鼠的瘦体重和比目鱼肌质量^[13]。(2)PPAR β/σ :尽管在几乎所有组织中均有PPAR β/σ 表达,但在骨骼肌中的表达水平最高。PPAR β/σ 的激活促进了运动诱导骨骼肌质量和力量的增强。单次的剧烈运动和长期的耐力运动均可诱导PPAR β/σ 基因的激活,导致骨骼肌质量和力量的增强以及骨骼肌脂肪量的下降^[14-15]。在PPAR β/σ 基因敲除小鼠,运动诱导的骨骼肌质量和力量增强的作用被显著削弱^[16]。而肌肉组织PPAR β/σ 过表达的小鼠,其骨骼肌的收缩力和耐力则显著提高。进一步的研究发现,PPAR β/σ 增强骨骼肌内在收缩力的机制可能与其增强生肌因子5(myogenic factor 5, Myf5)、肌分化因子1(myogenic differentiation 1, MyoD1)^[14]和肌球蛋白重链7的基因表达有关(Myf5和MyoD1是促进成肌细胞增殖和分化的重要信号分子;肌球蛋白重链调控骨骼肌的内在收缩力)。

2.1.3 ER β 雌激素在提高骨骼肌力量、维持骨骼肌稳态等过程中也发挥重要作用。绝经后女性和卵巢切除术后的小鼠骨骼肌力量显著下降,且在外源补充雌二醇后骨骼肌的收缩力得以改善^[17]。雌激素的生物学功能主要通过其受体ERs的介导实现。

ERs包括ER α 和ER β 两种亚型,其中ER β 在运动增强雌激素生物功能中发挥主要的调控作用^[18]。

有研究报道,运动训练结合营养补充或药物干预导致ER β 表达的上调,显著促进肌卫星细胞的激活和增殖^[19]。在C2C12骨骼肌细胞中也发现,雌二醇通过ER β 上调肌球蛋白轻链的磷酸化水平,来促进肌肉收缩力的提高^[17]。此外,雌激素也可以通过与G蛋白偶联雌激素受体(G-protein coupled estrogen receptor, GPER)结合,迅速激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, ERGF)/MAPKs、PI3K/Akt和钙/钙调素依赖性蛋白激酶II(Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII),上调骨骼肌肌球蛋白轻链的磷酸化水平,从而增强肌肉力量^[17]。

2.1.4 VDR 维生素D促进骨骼肌细胞的增殖、分化和肌肉的生长,在骨骼肌质量的维持中发挥重要的调控作用,这些功能也主要是通过VDR的介导实现的。与对照组小鼠相比,VDR基因敲除小鼠中出现了肌肉萎缩(肌纤维约减小20%)和运动能力下降^[20-21]。运动显著提高野生型小鼠的活动能力,但对VDR基因敲除的小鼠无显著影响^[22]。

抗阻运动而非耐力运动能促进大鼠腓肠肌肥大和运动能力的提高,该作用与腓肠肌VDR水平的提高有关。VDR促进腓肠肌肥大的作用可能与抗阻运动增加腓肠肌ERK1/2和MAPK相互作用激酶1(mitogen-activated protein kinase-interacting kinase 1, Mnk1)(Mnk1受ERK和P38激活,在PI3K/Akt/mTOR信号转导通路中发挥关键调节作用)的表达有关^[22]。

2.1.5 Nur77 Nur77是一种孤儿核受体,又称神经生长因子诱导的基因-B(nerve growth factor-induced gene-B, NGFI-B)。最先认识到的是Nur77对骨骼肌有调控糖脂代谢的作用,运动增加骨骼肌的Nur77水平被认为与运动改善糖脂代谢有关。近年来的研究发现,Nur77的水平还与肌肉质量和肌纤维大小有关。因为Nur77基因敲除小鼠出现肌纤维大小和肌肉质量的下降,而Nur77基因过表达则增加肌肉的肌纤维大小^[23]。

Nur77促进肌肉生长的作用机制可能是通过激活IGF-1/Akt/mTOR信号通路、降低肌生成抑制蛋白(myostatin)来促进肌肉肥大,通过抑制E3泛素连接酶MAFbx和MuRF1的表达来抑制肌肉降解^[23]。

2.1.6 GR 不同于雄激素等激素促进肌肉蛋白质合成,糖皮质激素促进肌肉蛋白质分解,且该作用通过GR介导。在败血症、恶病质和代谢性酸中毒等易出现肌肉萎缩的疾病状态下,常发现糖皮质激素水平的升高和GR表达的上调^[24-25]。在接受皮质类固醇激素治疗的患者中普遍存在肌肉量减少这一症状,而抑制骨骼肌GR的表达与活性有利于改善糖皮质激素诱导的肌萎缩^[25]。强度过大或负荷过大的运动均能显著增加糖皮质激素的水平,导致肌肉萎缩。

糖皮质激素诱导萎缩的肌肉类型主要是糖酵解型快肌纤维,表现在肌肉横截面积和肌纤维蛋白水平的下降。糖皮质激素/GR促进肌肉萎缩的机制,一方面,通过激活叉头框蛋白O(forkhead box O, FOXO)上调肌肉特异性泛素连接酶如MAFbx和MuRF-1的表达,从而导致肌肉蛋白泛素化而被降解;另一方面,通过下调肌肉蛋白质的合成相关激酶信号通路如mTOR等,抑制肌肉蛋白质的合成^[25]。

2.2 核受体在运动调控肌纤维类型转化和线粒体生物合成中的作用及机制

耐力运动可促进骨骼肌氧化型慢肌纤维比例的升高、增加慢肌线粒体的生物合成,从而增强肌肉耐力。AR、PPARs、TRs、Rev-Erb α 和Nor1等核受体的激活在肌纤维类型转化和线粒体生物合成增加中发挥重要作用。

近年来,越来越多的研究发现,线粒体对于慢肌收缩力的提高和维持有非常重要的作用。线粒体的形态、数量和质量都具有高度的可塑性,运动会通过调节线粒体的生物合成、自噬等来调控线粒体的数量和功能。线粒体不仅是能量与物质代谢的中心,同时也是运动应激过程中的调节中枢,其本身也是多种重要细胞信号途径的调控平台和整合中心。

过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α)是线粒体生物合成中的关键调节蛋白。运动诱导骨骼肌线粒体生物合成的作用与PGC-1 α 辅助激活多个转录因子[如核呼吸因子-1/2(nuclear respiratory factor-1/2, NRF-1/2)和线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, Tfam)]的活性有关。NRF-1/2能激活核编码的线粒体基因以及Tfam的转录,而Tfam调控线粒体DNA的复制和转录,从而调控线粒体基因的表达,完成线粒体的生物合成。

2.2.1 AR和PPARs AR和PPARs(PPAR α 和PPAR β/σ)除了上述的对骨骼肌蛋白质合成和肌肉肥大具有重要调控作用外,它们也能改变骨骼肌的肌纤维类型、促进线粒体的生物合成。(1)AR:无论是AR基因的全敲除小鼠,还是组织特异性的AR条件性敲除小鼠,都出现快肌比例减少和慢肌比例增加,且改变的幅度均在10%左右^[26]。(2)PPAR α :骨骼肌PPAR α 基因敲除小鼠的氧化型慢肌纤维比例升高^[14,27],而PPAR α 过表达则导致糖酵解型快肌纤维比例的增加、氧化型慢肌纤维比例的下降^[28]。(3)PPAR β/σ :PPAR β/σ 促进氧化型肌纤维、抑制酵解型肌纤维的形成,并促进线粒体的生物合成。后续的研究还发现:(1)PPAR α 调控肌纤维类型的作用与它下调肌肉葡萄糖转运子4(glucose transporter 4, GLUT4)、磷酸果糖激酶等代谢相关蛋白的活性有关^[28];(2)PPAR β/σ 调控肌纤维类型转化的作用则可能是通过提高microRNA中的miR-208b和miR-499的水平,来调控AMP活化的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)这个机体重要的能量代谢感受器,进而通过调控PGC-1 α 水平来促进线粒体的生物合成等^[27]。PPAR β/σ 基因敲除小鼠骨骼肌PGC-1 α 基因的表达水平减弱^[1],引起骨骼肌线粒体合成减少,导致运动能力的下降^[29]。

2.2.2 TR 骨骼肌是甲状腺激素的主要靶点,甲状腺激素的功能通过TR的介导实现。TR来源于2种基因,分别位于不同的染色体。初级转录产物的选择性剪接产生了TR的 α 和 β 亚型,而在骨骼肌主要依赖TR α 1发挥其调节骨骼肌的发育、修复、再生、肌纤维类型的转化和调控骨骼肌糖代谢的作用^[30]。运动,特别是抗阻运动,可增加甲状腺激素及TR α 1水平。

甲状腺激素/TR α 对骨骼肌的肌纤维类型的形成具有决定性作用,即促进糖酵解型快肌纤维、抑制慢氧化型肌纤维。若骨骼肌TR基因敲除,则导致骨骼肌的糖酵解型快肌纤维向氧化型慢肌纤维的转化。甲状腺激素/TR α 调控肌纤维类型的作用机制与其增加成肌调节因子MyoD1(促进快肌肌球蛋白的形成)和抑制钙/钙调磷酸酶通路(促进和保持慢肌纤维)有关。此外,甲状腺激素/TR α 1信号还能通过调节肌浆网-内质网钙离子转运ATP酶(sarcoplasmic-endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase, SERCA)的活性,从而保证快肌的收缩功能(SERCA将胞质内钙离子转运到内质网钙库,对快肌的正常舒张是必需的)。

甲状腺激素/TR α 1对骨骼肌线粒体的生物合成

也有作用。P28和P43是存在于骨骼肌线粒体中的两种甲状腺激素受体,前者位于线粒体内膜上,在甲状腺激素作用下可直接激活线粒体的有氧氧化;后者存在于线粒体基质中,和辅助蛋白(线粒体中的PPARs和维甲酸X受体)形成异二聚体后,与靶基因上的甲状腺受体反应元件结合,促进线粒体的基因转录和线粒体合成,这种促进线粒体合成的作用也与增加PGC-1 α 水平有关^[30]。

2.2.3 Nor1 孤儿核受体Nor1在骨骼肌纤维转化中也发挥重要作用。小鼠骨骼肌Nor1过表达能促进糖酵解型快肌纤维向氧化型慢肌纤维的转化,增加线粒体(与PGC-1 α 表达增加有关)和肌红蛋白的数量以及ATP的产出^[31],从而提高小鼠的耐力与抗疲劳能力^[32]。与野生型对照小鼠相比,Nor1转基因小鼠骨骼肌的线粒体生物合成和氧化代谢水平明显增强,且该作用可能与激活增强钙/钙调磷酸酶相关信号通路有关,而该通路对促进和保持慢肌纤维具有重要作用。

Nor1也可被运动激活。一次急性运动显著升高了小鼠股四头肌中的Nor1 mRNA表达水平^[33],激活后的Nor1在运动诱导的糖酵解型快肌纤维向氧化型慢肌纤维转化、提高肌肉耐力中发挥了重要作用。

2.2.4 Rev-Erba TRa基因的反义链也可转录,其蛋白产物称为Rev-Erba,是一个孤儿核受体。Rev-Erba在机体代谢活动旺盛的组织如骨骼肌、脂肪组织、肝脏中含量丰富。近年来的研究发现,Rev-Erba在氧化型慢肌中高表达,与线粒体的数量和功能密切相关。Rev-Erba基因缺陷小鼠的耐力显著低于野生型小鼠,这与骨骼肌线粒体水平及氧化功能的下降有关;无论是在离体还是在体实验,Rev-Erba的过表达或药物激活Rev-Erba,均促进肌纤维中线粒体的生物合成并逆转小鼠耐力的降低^[34]。

运动增加骨骼肌Rev-Erba蛋白水平。例如,运动增加小鼠比目鱼肌和腓肠肌的Rev-Erba蛋白水平,且与小鼠耐力的提高有关。已有研究证实,Rev-Erba在运动训练增加骨骼肌线粒体生物合成、增强肌肉耐力中发挥重要作用,且该作用与AMPK/PGC-1 α 的增加有关^[34]。

2.2.5 ERRs ERRs也是孤儿核受体,最初是由于与ERs有较高的基因序列同源性而为人们所知^[35]。ERRs包括ERR α 、ERR β 和ERR γ 三种亚型,在能量需求较高的组织(如大脑、心脏和骨骼肌)中大量表达,

受运动的激活,其中ERR α 和ERR γ 的活性和表达与运动诱导骨骼肌的线粒体生物合成有关。

ERR α 基因缺失会显著抑制运动对骨骼肌PGC-1 α 表达的增强作用。与野生型小鼠相比,ERR α 基因缺失小鼠的肌肉耐力水平下降,且更易被高脂饮食诱导肥胖及更易引起肥胖相关疾病的发生^[36-38]。而ERR α 过表达能逆转上述现象,提示ERR α 在线粒体生物合成和功能中发挥了重要的作用。

ERR γ 在骨骼肌组织中表达增加,与运动诱导骨骼肌线粒体生物合成和骨骼肌新血管生成有关^[39],且骨骼肌组织ERR γ 基因敲除会显著抑制线粒体生物合成,降低骨骼肌氧化代谢水平^[40],导致运动能力下降^[27]。

2.3 核受体在骨骼肌线粒体自噬中的作用及机制

如前所述,线粒体的数量和质量对保持骨骼肌的收缩和代谢功能至关重要。线粒体的数量和质量依赖于线粒体生物合成和自噬(降解功能障碍的细胞器和损伤的蛋白质等进行再利用,以维持细胞稳态)之间的动态平衡。受损严重的线粒体将通过自噬而被选择性地清除。若损伤的线粒体不断积累,将阻碍线粒体整体的正常功能,最终损害骨骼肌的收缩及代谢功能^[3]。所以,自噬缺乏与多种骨骼肌疾病、骨骼肌糖脂代谢异常和耐力下降有关,但自噬过度激活也会引起骨骼肌质量下降。

多种运动方式可提高骨骼肌自噬水平。无论是一次急性运动,还是长期规律运动均可显著提高骨骼肌线粒体自噬关键蛋白的含量,增加自噬,从而促进线粒体的整体质量,最终诱导骨骼肌产生适应性改变、提高其工作能力。孤儿核受体Rev-Erba、Nor1与骨骼肌自噬水平密切相关。

2.3.1 Rev-Erba Rev-Erba除了调控骨骼肌线粒体的生物合成,也调控线粒体自噬。在Rev-Erba基因缺乏的小鼠中,LC3-I向LC3-II转化的比率显著升高,提示自噬水平增加(LC3-II分布在自噬体内外膜,反映自噬水平的高低)。Rev-Erba基因过表达的成肌细胞C2C12中,自噬水平显著下降。

Rev-Erba对骨骼肌线粒体自噬的影响很可能是通过AMPK/沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, Sirt1)信号通路的激活实现的,因为Rev-Erba基因敲除小鼠的AMPK/Sirt1的激活水平受抑制^[34],且骨骼肌质量和功能下降^[41]。Rev-Erba/AMPK/Sirt1调控自噬的作用可能是通过抑制自噬活

化关键分子*ULK1*(uncoordinated 51 like kinase 1, 介导吞噬泡的形成)、自噬相关基因5(*autophagy associated gene 5, ATG5*, 一种E3泛素连接酶, 在自噬体延伸和LC3A-I向LC3A-II的转化过程中至关重要)、Bcl-2 19-kDa相互作用蛋白3(Bcl-2 19-kDa interacting protein 3, *BNIP3*)等自噬相关基因的表达来实现的^[34]。

2.3.2 Nor1 除了前述的促进糖酵解型快肌纤维向氧化型慢肌纤维的转化、增加线粒体生物合成的作用外, Nor1的激活还可增强自噬水平。Nor1通过增强LC3-II和ATG5的表达水平, 下调*mTOR*(*mTOR1*下调可提高自噬和溶酶体相关基因转录表达)等基因的表达水平, 来增加骨骼肌自噬^[33]。

2.4 核受体在运动增加骨骼肌氧化代谢酶中的作用及机制

骨骼肌是糖代谢和脂肪酸代谢的主要场所, 是糖和脂肪酸有氧氧化的主要场所。运动能影响糖脂代谢酶的数量和活性, 从而影响糖脂代谢。Rev-Erb α 、PPARs和ERRs等核受体在其中发挥了重要作用。

2.4.1 Rev-Erb α Rev-Erb α 不仅能在运动调控骨骼肌线粒体的生物合成和自噬中发挥重要作用, 还能诱导骨骼肌的氧化代谢, 从而增强肌肉耐力^[34]。事实上, Rev-Erb α 最先被认识到的是其在脂代谢和能量稳态调控中的重要作用。Rev-Erb α 基因敲除小鼠, 出现高血脂、高血糖等代谢紊乱疾病。Rev-Erb α 调控脂质利用和储存、胆固醇合成和清除、胰岛素信号和糖代谢等多个信号通路, 特别是对脂质代谢基因表达的协同调节, 可能是维持骨骼肌脂质平衡和能量稳态的核心调控机制。

Rev-Erb α 通过调控多个脂代谢酶的基因来调控脂代谢, 包括固醇调节元件结合转录因子1(*sterol regulator elements binding to transcription factors 1, SREBF1*)、硬脂酰辅酶A去饱和酶(*stearyl-coenzyme A desaturase, SCD1*)和脂肪酸合成酶(*fatty acid synthetase, FAS*)等。Rev-Erb α 的减少可下调上述脂代谢酶的表达和活性, 导致脂代谢紊乱及之后的糖代谢紊乱。

研究发现, 运动促进高脂喂养大鼠肝脏和骨骼肌Rev-Erb α 表达上调, 伴随SCD1表达下降和肝细胞内中性脂质含量合成减少, 表明运动改善脂代谢、减轻脂肪肝的作用与上调Rev-Erb α 来增加脂代谢酶的表达和活性, 从而改善脂代谢有关^[42]。

2.4.2 PPARs RRARs的三个亚型PPAR α 、 β/δ 和 γ 均参与脂质代谢的调控。PPAR α 通常高表达于富含

线粒体的肝、肾、心脏等组织中, 主要参与脂肪酸摄取。运动对骨骼肌氧化代谢的影响受PPAR α 的调控。研究发现, 4周间歇性低氧运动显著升高小鼠骨骼肌脂肪酸氧化水平, 这可能与PPAR α 及其靶基因脂肪酸氧化关键酶—中链酰基辅酶A脱氢酶(*medium chain acyl coenzyme A dehydrogenase, MCAD*)的升高有关^[43]。此外, PPAR α 在运动诱导解耦连蛋白3(*uncoupling proteins, UCP3*)和丙酮酸脱氢酶激酶4(*pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4*)的上调中也发挥重要的调控作用。而UCP3和PDK4的激活可以使丙酮酸脱氢酶复合体失活, 上调骨骼肌脂肪酸 β -氧化^[44]。

PPAR β/δ 几乎在所有组织低水平表达, 主要调节肌肉组织的脂肪酸氧化。4周跑台运动显著上调了野生型小鼠骨骼肌的*PDK4*和肉碱棕榈酰转移酶1(*carnitine palmitoyl-transferase 1, CPT1*, 是脂肪酸转移至线粒体的限速酶)等基因的表达水平, 促进肌肉脂肪酸氧化水平的提高和小鼠耐力的增强。但在PPAR β/δ 基因敲除小鼠中发现, 这些增强效应被显著削弱, PDK4表达的上调被削弱约50%, 跑至力竭的时间也仅仅是野生型小鼠的一半^[16]。

PPAR γ 选择性地高表达于脂肪组织中, 促进糖脂摄取及氧化。PPAR γ 在骨骼肌运动适应性变化中的作用主要体现在调控运动对骨骼肌糖脂代谢的作用。研究发现, 4周耐力运动促进小鼠腓肠肌和比目鱼肌中的PPAR γ 表达水平, 从而增强其靶基因脂蛋白酯酶(*lipoprotein lipase, LPL*, 主要在乳糜微粒和血液中促进甘油三酯的水解, 维持脂质稳态)、甘油三酯水解酶(*adipose triglyceride lipase, ATGL*, 降解脂肪细胞内的脂肪, 是脂肪水解的关键限速酶)等脂代谢关键酶的表达水平, 实现运动改善脂代谢的作用。而PPAR γ 抑制剂T0070907或GW9662均降低骨骼肌ATGL和LPL的蛋白表达水平, 抑制了运动诱导的骨骼肌代谢的改善^[45-46]。6周的游泳训练提高大鼠趾长伸肌和比目鱼肌的GLUT4蛋白水平, 改善骨骼肌糖摄取和胰岛素敏感性, 且该作用在PPAR γ 激动剂罗格列酮处理之后得到显著的增强^[47]。这表明, 运动引起骨骼肌糖脂代谢的改善作用至少部分是由PPAR γ 调控骨骼肌GLUT4、LPL、ATGL等糖脂代谢酶的表达与活性实现的。

2.4.3 ERRs ERR α 和ERR γ 不仅与线粒体的生物合成有关, 还是线粒体氧化代谢的重要调控因子。

研究表明, $ERR\alpha$ 增加线粒体三羧酸循环中的相关蛋白Cycs(编码线粒体电子传递链的主要组分)、 $Idh3g$ (编码三羧酸循环的限速酶)、 $Pdh\alpha1$ (编码丙酮酸脱氢酶的亚单位,将糖酵解和三羧酸循环联系起来)的表达^[36], $ERR\gamma$ 上调 $NDUFB8$ (有NADH脱氢酶和氧化还原酶活性,能将电子从NADH转移到呼吸链)、 $SDHB$ (形成琥珀酸脱氢酶的亚单位之一,参与柠檬酸循环和呼吸链过程)和 $COXI$ (线粒体内呼吸链电子传递的终末复合物,是线粒体氧化能力的关键调节物质)的表达水平^[48],从而提高氧化代谢水平。

2.5 核受体在骨骼肌损伤的修复和炎症改善中的作用及机制

适宜的运动训练会引起骨骼肌发生一系列积极的适应性变化,但过度训练则可能会导致骨骼肌损伤及炎症的出现,骨骼肌的损伤修复是维持运动能力的关键因素之一。

VDR在减轻因过度运动造成的骨骼肌炎症反应和促进骨骼肌修复等过程中发挥了重要的调控作用。研究发现,力竭运动显著升高了大鼠的氧化应激水平和骨骼肌损伤标记物肌酸激酶和乳酸脱氢酶水平,而运动后腹腔注射维生素D能显著降低应激水平和组织损伤程度^[49]。外源性维生素D能显著上调骨骼肌VDR蛋白水平,同时降低骨骼肌“炎症反应开关”NF- κ B的磷酸化水平以及减少促炎因子IL-6和TNF- α 的水平。这提示,维生素D可能通过VDR的介导来抑制和改善过度运动引起的骨骼肌损伤和炎症反应^[50-51]。

3 核受体在介导骨骼肌运动适应性变化中的相互作用

众多的核受体在调控骨骼肌运动适应性变化过程中存在相互协同或相互抑制的作用。如运动上调AR的表达可促进其靶基因 $PPAR\gamma$ 功能的发挥,AR调节剂可以阻断GR对Akt、mTOR下游信号分子S6K1和GSK3 β 等的表达和活性抑制作用,从而减轻GR诱导的骨骼肌萎缩^[25]。此外,当一个核受体活性或功能下降时,它本应发挥的生理功能往往会被另一个受体的功能所代偿。如孤儿核受体Nor1在骨骼肌中失活导致骨骼肌质量下降或骨骼肌代谢紊乱,可能会被另一孤儿核受体Nur77的表达所改善^[52]。各个核受体相互之间的交互对话及机制、所形成的调控骨骼肌运动适应的复杂网络,会是今后研究的方向。

4 小结

核受体超家族的多个成员,如AR、PPARs、ER、GR、ERR、TR、VDR、Rev-Erba、Nur77和Nor1,都在骨骼肌运动性适应中发挥重要作用。这些核受体超家族涉及骨骼肌运动性适应的多方面,包括骨骼肌质量增加、肌纤维类型转化、线粒体的生物合成、自噬和氧化代谢水平以及骨骼肌运动损伤后的修复,从而实现抗阻运动增强力量和爆发力(主要由快肌肥大所致)、耐力运动增强耐力(主要因为慢肌纤维比例增加、慢肌线粒体的合成、自噬和氧化代谢酶的提高)(图1)。深入了解核受体在骨骼肌运动适应性变化中的作用及机制,对加深运动增加骨骼肌质量、提高线粒体数量和功能的理论认识

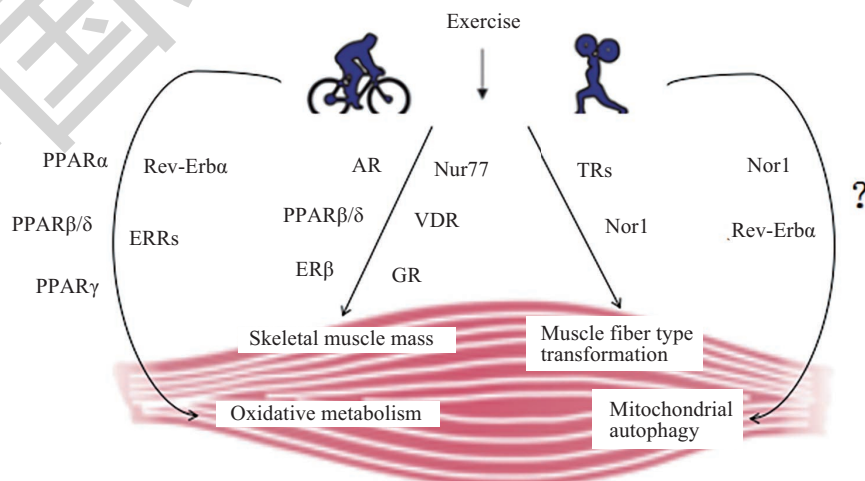


图1 核受体在运动诱导骨骼肌适应性变化中的作用

Fig.1 Roles of nuclear receptor in exercise-induced skeletal muscle adaptation

具有重要意义,为运动防治肌肉流失、改善骨骼肌代谢提供理论依据。

骨骼肌运动适应性变化主要包括骨骼肌质量、骨骼肌类型的转化、骨骼肌氧化代谢和骨骼肌线粒体自噬等。其中,PPARs、Rev-Erb α 和ERRs在运动改善骨骼肌氧化代谢过程中发挥重要作用;AR、PPAR β/δ 、ER β 、GR、VDR和Nur77增强了抗阻运动促进骨骼肌质量的效应;TRs和Nor1主要参与运动引起的骨骼肌肌纤维类型的转化过程;Nor1和Rev-Erb α 被认为在骨骼肌线粒体自噬方面发挥重要作用,但是否影响运动调节的骨骼肌线粒体自噬过程还需进一步研究证实。

参考文献 (References)

- 1 Manickam RW, Wahli W. Roles of peroxisome proliferator-activated receptor β/δ in skeletal muscle physiology. *Biochimie* 2017; 136: 42-8.
- 2 孙易, 丁树哲. 从骨骼肌可塑性透视运动适应的细胞机制. *生理科学进展* (Sun Yi, Ding Shuzhe. The cellular mechanisms of exercise adaptation from the perspective of skeletal muscle plasticity. *Prog Physiol Sci*) 2014; 45(5): 394-52.
- 3 丁虎, 张勇, 赵云罡. 线粒体在运动诱导骨骼肌适应过程中的应答机制. *生理科学进展* (Ding Hu, Zhang Yong, Zhao Yungang. The response mechanism of mitochondria during exercise-induced skeletal muscle adaptation. *Prog Physiol Sci*) 2018; 49(1): 28-34.
- 4 Kupr B, Schnyder S, Handschin C. Role of nuclear receptors in exercise-induced muscle adaptations. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017; 7(6): 1-21.
- 5 O'Connell MD, Wu FC. Androgen effects on skeletal muscle: implications for the development and management of frailty. *Asian J Androl* 2014; 16(2): 203-12.
- 6 殷亮, 王晓慧. 运动时骨骼肌雄激素受体表达和活性改变及其对运动能力的影响. *中国运动医学杂志* (Yin Liang, Wang Xiaohui. *Chinese Journal of Sports Medicine*) 2013; 32(3): 269-74.
- 7 Ferry A, Schuh M, Parlakian A, Mgrditchian T, Valnaud N, Joanné P, *et al.* Myofiber androgen receptor promotes maximal mechanical overload-induced muscle hypertrophy and fiber type transition in male mice. *Endocrinology* 2014; 155(12): 4739-48.
- 8 Rana K, Lee NK, Zajac JD, MacLean HE. Expression of androgen receptor target genes in skeletal muscle. *Asian J Androl* 2014; 16(5): 675-83.
- 9 Phillips BE, Williams JP, Gustafsson T, Bouchard C, Rankinen T, Knudsen S, *et al.* Molecular networks of human muscle adaptation to exercise and age. *PLoS Genet* 2013; 9(3): e1003389.
- 10 李荀, 曾凡星, 吴迎. AR阻断剂对运动骨骼肌ERK1/2信号通路的影响. *北京体育大学学报* (Li Xun, Zeng Fanxing, Wu Ying. Effects of AR inhibitor on ERK1/2 pathway of exercise skeletal muscle in rats. *Journal of Beijing Sport University*) 2015; 38(2): 48-53.
- 11 White JP, Gao S, Puppa MJ, Sato S, Welle SL, Carson JA. Testosterone regulation of Akt/mTORC1/FoxO3a signaling in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 365(2): 174-86.
- 12 Hughes DC, Stewart CE, Sculthorpe N, Dugdale HF, Yousefian F, Lewis MP, *et al.* Testosterone enables growth and hypertrophy in fusion impaired myoblasts that display myotube atrophy: deciphering the role of androgen and IGF-I receptors. *Biogerontology* 2016; 17(3): 619-39.
- 13 Mosti MP, Ericsson M, Erben RG, Schuler C, Syversen U, Stunes AK. The PPAR α agonist fenofibrate improves the musculoskeletal effects of exercise in ovariectomized rats. *Endocrinology* 2016; 157(10): 3924-34.
- 14 Fan W, Evans R. PPARs and ERRs: molecular mediators of mitochondrial metabolism. *Curr Opin Cell Biol* 2015; 33: 49-54.
- 15 朱小烽, 王茹, 杨钦, 马云, 田倩倩, 杨亚兵. 不同强度急性有氧运动对肥胖小鼠PGC-1及其下游因子的调控影响. *体育科学* (Zhu Xiaofeng, Wang Ru, Yang Qin, Ma Yun, Tian Qianqian, Yang Yabing. Effects of acute aerobic exercise with different intensities on regulating PGC-1 α and its downstream factors in obese mice. *China Sport Science*) 2017; 37(3): 44-50.
- 16 Fan W, Waizenegger W, Lin CS, Sorrentino V, He MX, Wall CE, *et al.* PPAR δ promotes running endurance by preserving glucose. *Cell metabolism* 2017; 25(5): 1186-93.
- 17 Lai S, Collins BC, Colson BA, Kararigas G, Lowe DA. Estradiol modulates myosin regulatory light chain phosphorylation and contractility in skeletal muscle of female mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; E724-E33.
- 18 Oosthuysen T, Bosch AN. Oestrogens regulation of fat metabolism during exercise and gender specific effects. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12(3): 363-71.
- 19 Diel P. The role of the estrogen receptor in skeletal muscle mass homeostasis and regeneration. *Acta physiologica* 2014; 212(1): 14-6.
- 20 Girgis CM, Mokbel N, Cha KM, Houweling PJ, Abboud M, Fraser DR, *et al.* The vitamin D receptor (VDR) is expressed in skeletal muscle of male mice and modulates 25-hydroxyvitamin D (25OHD) uptake in myofibers. *Endocrinology* 2014; 155(9): 3227-37.
- 21 Sakai S, Suzuki M, Tashiro Y, Tanaka K, Takeda S, Aizawa K, *et al.* Vitamin D receptor signaling enhances locomotive ability in mice. *J Bone Miner Res* 2015; 30(1): 128-36.
- 22 Makanae Y, Ogasawara R, Sato K, Takamura Y, Matsutani K, Kido K, *et al.* Acute bout of resistance exercise increases vitamin D receptor protein expression in rat skeletal muscle. *Exp Physiol* 2015; 100(10): 1168-76.
- 23 Tontonoz P, Cortez-Toledo O, Wroblewski K, Hong C, Lim L, Carranza R, *et al.* The orphan nuclear receptor Nur77 is a determinant of myofiber size and muscle mass in mice. *Mol Cell Biol* 2015; 35(7): 1125-38.
- 24 Kuo T, Harris CA, Wang JC. Metabolic functions of glucocorticoid receptor in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 380(1/2): 79-88.
- 25 Schakman O, Kalista S, Barbe C, Loumaye A, Thissen JP. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45(10): 2163-72.
- 26 Rana K, Davey RA, Zajac JD. Human androgen deficiency: insights gained from androgen receptor knockout mouse models.

- Asian J Androl 2014; 16(2): 169-77.
- 27 Gan Z, Rumsey J, Hazen BC, Lai L, Leone TC, Vega RB, *et al.* Nuclear receptor/microRNA circuitry links muscle fiber type to energy metabolism. *J Clin Invest* 2013; 123(6): 2564-75.
- 28 蔡欢, 何玉秀. 运动对PPARs及糖尿病心肌病糖代谢和脂肪代谢紊乱的影响. *中国运动医学杂志*(Cai Huan, He Yuxiu. *Chinese Journal of Sports Medicine*) 2016; 35(11): 1056-60.
- 29 Schnyder S, Kupr B, Handschin C. Coregulator-mediated control of skeletal muscle plasticity-A mini-review. *Biochimie* 2017; 136: 49-54.
- 30 Salvatore D, Simonides WS, Dentice M, Zavacki AM, Larsen PR. Thyroid hormones and skeletal muscle—new insights and potential implications. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(4): 206-14.
- 31 Mizunoya W. Nuclear receptors and skeletal muscle fiber type. *J Phys Fit Sports Med* 2015; 4(3): 259-70.
- 32 Pearen MA, Goode JM, Fitzsimmons RL, Eriksson NA, Thomas GP, Cowin GJ, *et al.* Transgenic muscle-specific Nor-1 expression regulates multiple pathways that effect adiposity, metabolism, and endurance. *Mol Endocrinol* 2013; 27(11): 1897-917.
- 33 Goode JM, Pearen MA, Tuong ZK, Wang SC, Oh TG, Shao EX, *et al.* The nuclear receptor, Nor-1, induces the physiological responses associated with exercise. *Mol Endocrinol* 2016; 30(6): 660-76.
- 34 Woldt E, Sebti Y, Solt LA, Duhem C, Lancel S, Eeckhoutte J, *et al.* Rev-erb- α modulates skeletal muscle oxidative capacity by regulating mitochondrial biogenesis and autophagy. *Nat Med* 2013; 19(8): 1039-46.
- 35 Fan W, Atkins AR, Yu RT, Downes M, Evans RM. Road to exercise mimetics targeting nuclear receptors in skeletal muscle. *J Mol Endocrinol* 2014; 51(3): 1-21.
- 36 Perry MC, Dufour CR, Tam IS, B'Chir W, Giguere V. Estrogen-related receptor- α coordinates transcriptional programs essential for exercise tolerance and muscle fitness. *Mol Endocrinol* 2014; 28(12): 2060-71.
- 37 LaBarge S, McDonald M, Smith-Powell L, Auwerx J, Huss JM. Estrogen-related receptor- α (ERR α) deficiency in skeletal muscle impairs regeneration in response to injury. *FASEB J* 2014; 28(3): 1082-97.
- 38 Huss JM, Garbacz WG, Xie W. Constitutive activities of estrogen-related receptors: Transcriptional regulation of metabolism by the ERR pathways in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852(9): 1912-27.
- 39 Fan W, He N, Lin CS, Wei Z, Hah N, Waizenegger W, *et al.* ERR γ promotes angiogenesis, mitochondrial biogenesis, and oxidative remodeling in PGC1 α/β -deficient muscle. *Cell Rep* 2018; 22(10): 2521-9.
- 40 Cho Y, Hazen BC, Russell AP, Kralli A. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 (PGC-1)- and estrogen-related receptor (ERR)-induced regulator in muscle 1 (Perml) is a tissue-specific regulator of oxidative capacity in skeletal muscle cells. *J Biol Chem* 2013; 288(35): 25207-18.
- 41 邱守涛, 崔迪, 卢健, 陈彩珍. AMPK/Sirt1信号通路在运动调控骨骼肌质量中的作用. *天津体育学院学报*(Qiu Shoutao, Cui Di, Lu Jian, Chen Caizhen. *Effect of AMPK/Sirt1 pathway on the muscle mass control induced by exercise. Journal of Tianjin University of Sport*) 2014; 29(3): 255-58.
- 42 沈友青, 黄国源. 核受体 Rev-erbs的能量稳态调控作用及其运动科学研究展望. *科技导报*(Shen Youqing, Huang Guoyuan. *A review on regulation of Rev-erbs in energy homeostasis and research prospect in sports science. Science & Technology Review*) 2016; 34(24): 56-61.
- 43 Li G, Wang J, Ye J, Zhang Y, Zhang Y. PPAR α protein expression was increased by four weeks of intermittent hypoxic training via AMPK α -dependent manner in mouse skeletal muscle. *PLoS One* 2015; 10(4): 1-11.
- 44 Perez-Schindler J, Philp A. Regulation of skeletal muscle mitochondrial function by nuclear receptors: implications for health and disease. *Clin Sci (Lond)* 2015; 129(7): 589-99.
- 45 林小晶. Chemerin在有氧运动改善肥胖和2型糖尿病大鼠糖脂代谢中的作用及PPAR γ 相关机制(硕士论文). 上海体育学院(Lin Xiaojing. *Effect of chemerin on aerobic exercise-induced improvement of glucose and lipid metabolism in obesity and type 2 diabetes rats and PPAR γ related mechanism. Shanghai University of Sport*), 2017.
- 46 宋刚, 雷小灿, 李莉, 彭莉. 耐力训练C57BL/6J小鼠工作肌ATGL的变化及信号分子cAMP和PPAR- γ 的影响. *体育科学*(Song Gang, Lei Xiaocan, Li Li, Peng Li. *The effect of signal molecule cAMP and PPAR- γ on ATGL of working muscular in C57BL/6J mouse in exercise training. China Sport Science*) 2017; 37(8): 44-49, 57.
- 47 Kim JC. The effect of exercise training combined with PPAR γ agonist on skeletal muscle glucose uptake and insulin sensitivity in induced diabetic obese Zucker rats. *J Exerc Nutrition Biochem* 2016; 20(2): 42-50.
- 48 Badin PM, Vila IK, Sopariwala DH, Yadav V, Lorca S, Louche K, *et al.* Exercise-like effects by estrogen-related receptor γ in muscle do not prevent insulin resistance in db/db mice. *Sci Rep* 2016; 6: 1-15.
- 49 Ke CY, Yang FL, Wu WT, Chung CH, Lee RP, Yang WT, *et al.* Vitamin D3 reduces tissue damage and oxidative stress caused by exhaustive exercise. *Int J Med Sci* 2016; 13(2): 147-53.
- 50 Pojednic RM, Ceglia L. The emerging biomolecular role of vitamin D in skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev* 2014; 42(2): 76-81.
- 51 Choi M, Park H, Cho S, Lee M. Vitamin D3 supplementation modulates inflammatory responses from the muscle damage induced by high-intensity exercise in SD rats. *Cytokine* 2013; 63(1): 27-35.
- 52 Pearen MA, Muscat GEO. The nuclear receptor Nor-1 is a pleiotropic regulator of exercise-induced adaptations. *Exerc Sport Sci Rev* 2018; 46(2): 97-104.