

运动对骨骼肌肌动蛋白及其基因表达影响的研究进展

胡柏平, 赵咏梅

(陕西师范大学 体育学院, 陕西 西安 710062)

摘 要:以肌动蛋白在骨骼肌运动中的重要生理功能为依据,从分子水平阐述了运动方式对骨骼肌肌动蛋白及其基因表达的不同影响,并对调节骨骼肌肌动蛋白合成和基因表达的因素进行了探讨。

关键词:运动; 骨骼肌肌动蛋白; 基因表达

中图分类号: G804.7 文献标识码: A 文章编号: 1006-7116(2004)02-0048-03

Effects of exercise on α -actin and its gene expression

HU Bai-ping, ZHAO Yong-mei

(College of Physical Education, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

Abstract: Actin, the major contractile component in myofibrils of muscle cells, is very important in the exercise. This paper studied the effects of exercise on α -actin and its gene expression from molecular level, and discussed the factor that make α -actin gene expression exchanges.

Key words: exercise; α -actin; gene expression

肌动蛋白(actin)作为一种收缩蛋白是细肌丝的主要成分,约占肌原纤维蛋白的20%~25%。actin与粗肌丝中的肌球蛋白(myosin)循环接触与分离,使肌纤维缩短和产生张力。其中的热力学动力来自化学能转化成机械能,即“化学机械偶联”^[1]。三磷酸腺苷(ATP)是骨骼肌收缩时将化学能转变成机械能的唯一直接能源,ATP水解的化学途径受肌球蛋白(AM)复合体调控。迄今,有关的机制正在探讨之中。但对myosin的研究报道较多,相比actin的研究略显匮乏。近些年学者们对 α -actin基因表达的研究给予了关注。

1 肌动蛋白的结构与功能

1.1 肌动蛋白的结构

Actin是真核细胞中含量最丰富的蛋白质之一,现已发现有3种不同类型,即 α 、 β 、 γ -actin。其中 β 、 γ -actin大部分存在于非肌肉细胞中,而 α -actin存在于肌肉细胞中,约占骨骼肌总蛋白的12%。actin含有较多的酸性氨基酸,其等电点约为5.5且非常保守,各种生物间氨基酸顺序的同源性高达70%~100%。actin有两种存在形式:球状单体G-actin和纤维状聚合体F-actin。G-actin一般由375~377个氨基酸组成,分子质量约 42×10^3 u,单体G-actin在溶液中可聚合成具有活性的双螺旋肌动蛋白丝F-actin,是构成肌小节(sarcomere)中细丝和细胞骨架(cytoskeleton)的主要成分。细胞中绝大多数actin都以聚合体形式存在。Holmes KC^[2]报道,每分子肌动蛋白有一个高亲和力结合位点,可结

合一分子ATP或ADP,另有几个低亲和力结合位点可与二价阳离子结合,如细胞中的 Mg^{2+} ,一旦 Mg^{2+} 被 Ca^{2+} 置换可改变肌动蛋白的动力特性。G-actin包括两个区域,其中小区包含C、N端,而各结合位点则在两区之间。肌细胞中细丝具有极性,与结合肌球蛋白亚片段1(S1)或重酶解肌球蛋白结合时出现箭头样结构,两端分别称为barbed(plus, preferred)端和pointed(minus, nonpreferred)端,两端的生长速度即actin结合速度不同,所以又称为快速和慢速生长端。Squire^[3]报道,称单体G-actin的浓度决定其与哪一端结合。G-actin结合到细丝后,ATP水解为ADP,但磷酸基的释放比细丝的形成慢得多,所以生长的细丝在快速生长端有一ATP-actin帽,成熟细丝则只有ADP-actin。

目前,actin聚合的调节存在两种不同的学说:磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸学说(PIP_2)和甘油二酯(DAG)学说。前者认为, PIP_2 是actin聚合和解聚的中心分子,而后者认为DAG是actin聚合和解聚的信号分子, PIP_2 、DAG与actin聚合和解聚的关系尚需进一步研究证实^[4]。

1.2 肌动蛋白的功能

actin在细胞运动过程中起到相当重要的作用,且actin参与的运动都由G-actin、F-actin两种形式与各种结合蛋白相互作用控制。actin的多个位点可与不同的肌动蛋白结合蛋白相结合,以完成各种细胞功能。结合蛋白种类相当多,大体上可分为单体结合蛋白、切割和成核蛋白、加帽蛋白、成束蛋白、凝胶化蛋白、膜联蛋白、共丝蛋白和肌球蛋白

(myosin)^[5]。actin 与 myosin 结合,使 myosin ATPase 活性增加,为运动提供能量;且两者的相互作用能产生张力从而促成肌肉收缩、胞质分裂和胞质环流。资料表明,actin-myosin 运动体系的运动冲程大小约为 10 nm,1 个 ATP 水解释放的能量可产生多次 10 nm 的运动。此外,actin 参与的运动还有阿米巴运动如细胞变形等,而后者在许多生物过程中起到重要作用,如胚胎发育、伤口治愈、攻击肿瘤细胞等。

2 不同运动方式对骨骼肌蛋白质及其基因表达的影响

不同的运动方式对骨骼肌蛋白质及其基因表达的影响不同。耐力训练中,绝大多数骨骼肌蛋白质合成受抑制而分解增加,恢复期收缩蛋白合成速率增加,但这一过程取决于运动的特点及肌纤维类型。速度训练中,腿部肌肉系统承受巨大的机械和代谢压力,类似于力量训练,运动后可引起肌肉肥大,而且 II b 型纤维通常比 II a 型或 I 型纤维肥大程度要高。同时,组成肌纤维的蛋白质一直处于不断的合成与降解过程中。

在电刺激诱导的阻力性向心、离心运动实验中,Theodore 等^[6]通过对 2 组大鼠进行为期 16 周的对抗性训练,其中的一组施以逐渐增加的重力负荷,另一组无此负荷,结果发现,16 周后前者的腓肠肌明显增大而后者未发生改变,说明骨骼肌蛋白的表达可能对负荷的变化更为敏感。相继的研究进一步表明,翻译和翻译后的机制,包括蛋白降解可能是腓肠肌蛋白表达调节的主要途径。Theodore 等研究表明,在负重肌肉剧烈训练以后,细胞中的平均 RNA 含量增加。这种运动刺激 RNA 合成可部分解释蛋白合成的增加。然而,RNA 增加的百分比小于蛋白增加的百分比,说明还有其他调控机制,如翻译或翻译后调控可能同时在发挥作用。

为了维持一定的运动能力及正常功能,机体必然要加强收缩蛋白的合成,在转录水平上表现为 mRNA 的增加。Paul 等^[7]在研究 2 周踏板跑台(100 min/d)以后大鼠股四头肌 α -actin mRNA 的变化中发现,负荷后快肌中 mRNA 升高了 62%。Philip B 等^[8]在对大鼠后肢悬垂、固定或去神经后,发现其比目鱼肌 α -actin mRNA 分别下降 60%、53% 和 66%,并且其中的细胞色素 C mRNA 分别下降 54%、45% 和 61%。腓肠肌中也存在类似的情况。这说明负重、神经及运动对肌肉中 actin 的含量均能产生重要影响。因为 mRNA 水平受多种因素的影响,作者认为负重的丧失可能是诱导大鼠后肢 α -actin mRNA 及细胞色素 C mRNA 下降的关键因素。

在游泳训练方面,艾华等^[9]观察了大鼠力竭性游泳前后股四头肌深层肌 α -actin 基因表达的动态变化。研究表明,力竭性游泳后,大鼠股四头肌深层肌中的 F-actin 呈现逐渐升高的趋势,而 G-actin 呈下降趋势,6 h 后降到最低,12 h 后又有所回升。 α -actin mRNA 在力竭性游泳后即刻开始回升,6 h 后达到最高,12 h 后基本回降到安静水平。缺锌对大鼠 α -actin 基因表达也有影响,缺锌导致总 RNA 的减少,因此骨骼肌蛋白质的合成或合成速率将受到影响。研究表明缺锌大鼠力竭性游泳后 12 h F-actin 和总 actin 量均低于对

照大鼠^[10]。缺锌不仅引起总 RNA 的减少,在减少的总 RNA 中, α -actin mRNA 的减少十分明显。因此,缺锌对 actin 的影响主要发生在转录水平上。

高原训练对肌动蛋白基因表达的影响也有报道。冯连世^[11]观察了模拟 2 000 m 海拔高度训练 1 周后大鼠骨骼肌 α -actin 基因表达的情况,发现其表达程度明显增强。回到平原状态训练 1 周后有所降低,但在 2 周后又有所增加,说明模拟 2 000 m 高原训练可促进骨骼肌 α -actin 的基因表达,作用主要在转录水平上。

于新凯等^[12]报道了下坡跑训练对大鼠比目鱼肌和腓肠肌 α -actin 基因表达的影响。他们采用 200 min 持续下坡跑,16 m/min, -16° ,中间休息 5 min 的运动方式对雄性大鼠进行训练,并用 RT-PCR 法观察一次和一周训练时间对大鼠比目鱼肌和腓肠肌 α -actin 基因表达的影响。结果表明,一次运动组比目鱼肌和一周运动组腓肠肌 α -actin mRNA 的量均高于对照组;一次运动组腓肠肌和一周运动组比目鱼肌 α -actin mRNA 的量均高于对照组,但无显著性差异。说明一次长时间离心运动后,大鼠比目鱼肌 α -actin mRNA 水平升高,而腓肠肌无显著性差异;一周运动后,腓肠肌 α -actin mRNA 水平升高,而比目鱼肌恢复正常水平。比目鱼肌和腓肠肌分别以慢肌和快肌纤维为主(分别占 90% 以上),它们在离心运动中作用和募集不同,是造成 α -actin mRNA 不同的主要因素。

3 运动后恢复过程中骨骼肌肌动蛋白的变化及其基因表达

赵中应等^[13]的实验表明,每周 5 d,20 min/d 的强化训练,运动恢复组的骨骼肌 α -actin mRNA 水平均高于安静对照组,且强化训练恢复安静组、强化训练恢复 30 min 组显著高于安静对照组。研究发现所有运动组在恢复期间 α -actin mRNA 水平均高于安静对照组,说明该强度的运动在 α -actin 的转录过程中发挥重要作用。同时说明运动训练对细胞中的 mRNA 水平的影响具有较明显的时效性。因为细胞中的 mRNA 水平是其分解和合成动态平衡的结果,这种 mRNA 水平的提高究竟是运动加快了 mRNA 的合成还是增加其在细胞中的稳定性尚不清楚。而其他几组强化训练后恢复组的 mRNA 水平较强化训练安静组均有非显著性下降,这一方面可能是由于在这些恢复阶段中,mRNA 合成的能量利用受阻所致,另一方面,可能是由于此时 α -actin mRNA 的分解速率大于其合成速率造成的。

SeeneT 等^[14]研究了雄性 Wistar 大鼠在一次性游泳 6 h 后腓肠肌肌动蛋白与肌球蛋白转换率的变化,发现运动后即刻新生成的肌球蛋白中同位素标记的总亮氨酸量无变化,而在肌动蛋白、肌球蛋白重链(MHC)中则明显下降,在肌球蛋白轻链(MLC)中却明显增多,运动后 6 h 内显著下降,并在 24 h 内维持这一水平;运动后肌动蛋白与肌球蛋白重链的变化是一致的,运动后 6 h 内合成保持较低水平,48 h 后加快。此结果说明在运动后一段时间,肌动蛋白降解大于合成,蛋白质处于净降解阶段,蛋白质降解加速的原因曾被认为主要

是由于溶酶体酶活性升高所致,但肌肉内溶酶体含量相对较低,而且注射其抑制剂并未影响蛋白质的降解,由此可见还存在第二途径引起细胞内蛋白质的降解,但具体机制不清楚。

4 影响骨骼肌肌动蛋白及其基因表达的因素

影响肌动蛋白代谢和基因表达的因素主要是在运动及日常生活中受到的伤病、服用的药物等。Joanna 等^[15]对大鼠进行了去神经、肢体固定、断腱实验,发现 3 组肌肉质量分别下降 47%、10%、23%,而 actin 量下降了 45%、10%、45%,结果显示去神经对骨骼肌废用性萎缩的影响最大。Riley 等^[16]观测到 17 d 卧床休息病人造成比目鱼肌萎缩、细丝减少,这与肌萎缩期间骨骼肌型 α -actin mRNA 的早期下降是一致的。但肌细胞中粗丝密度未变,而细丝密度下降 16%~23%,细丝的减少会使肌丝间相互滑动空间增大,横桥分离加快,循环加速。肌萎缩后力量下降,为保证一定的输出功率,需要提高收缩速度,使萎缩的肌肉发生损伤的几率加大。Paul 等^[7]的实验中观测了肢体固定后恢复期,腓肠肌、胫肌中 actin 合成速率及 α -actin mRNA 的变化:固定 7 d 后,actin 合成速率为对照组的 33%,恢复期的前 6 h 为 40%,第 2 d 达到对照组水平,第 4 d 为对照组的 3 倍; α -actin mRNA 在固定 7 d 后为对照组的 53%,恢复期前 2 d 与合成速率的增加平行,说明转录机制起主要作用,但第 4 d mRNA 为对照组的 128%,远小于合成速率的变化,说明翻译机制开始起主要作用。失重或微重力环境对机体的影响是近来研究的热点之一。Thomason D B 等^[17]研究了 14 d 太空飞行对股四头肌、腓肠肌、肱三头肌的影响,发现股四头肌、腓肠肌中 α -actin mRNA 明显下降,说明转录机制受到影响;而肱三头肌的肌肉不萎缩、 α -actin mRNA 无明显下降,这可能是由于其募集方式不同造成。

actin 也受各种药物的影响。研究最多的是双氯醇氨,双氯醇氨是一种合成代谢药物,可部分抑制去神经大鼠骨骼肌的萎缩。Philip B 等^[8]发现双氯醇氨可完全阻止 7 d 去神经大鼠比目鱼肌、腓肠肌中 α -actin RNA、细胞色素 cmRNA 的下降,但对萎缩肌肉中蛋白质质量无影响。Emery 等观察了服用双氯醇氨 7 d 的正常大鼠,发现其腓肠肌蛋白质增加了 34%,肌肉体积增大了 13%。实验均说明双氯醇氨可维持某些 RNA 在成年大鼠萎缩的骨骼肌中的表达,但作用机理不清楚。赵中应等^[18]研究了理气扶正中药消除运动性疲劳过程中骨骼肌 α -actin 基因的表达,发现在运动后的恢复期运动用药组大鼠股四头肌中骨骼肌型 α -actin mRNA 比运动组高 26.9%~50%,但具体机制还有待进一步研究。

总之,骨骼肌 α -actin 基因在不同运动训练及运动后恢复过程中的表达是一个非常复杂的过程, α -actin 合成的调节可能涉及多个水平,如基因结构、转录、转录后、翻译、翻译后等。运动训练可导致各种不同调控因子参与调节,其中的环节尚待深入研究。

参考文献:

[1] 许豪文. 运动物化学概论[M]. 北京:高等教育出版社,

2002:25-26.

[2] Holmes K C. Atomic model of the actin filament[J]. Nature, 1990,347(6):44-49.

[3] Squire J M. Molecular mechanisms in muscular constriction. 1990:49-63.

[4] 杨亚龙. 肌动蛋白的聚合[J]. 生物学杂志,1995,65(3):13-14.

[5] 陈明. 肌动蛋白、肌动蛋白结合蛋白质和细胞运动的研究进展[J]. 生命科学,1997,9(1):1-5.

[6] Theodore S W, Booth F W. Protein metabolism in rat gastrocnemius muscle after stimulated chronic concentric exercise[J]. J Appl Physiol, 1990;69(5):1709-1717.

[7] Paul R M, Ray B, Booth F W. Daily running for 2 wk and mRNAs for cytochrome c and α -actin in rat skeletal muscle[J]. Am J Physiol, 1989,257(Cell Physiol. 26):936-939.

[8] Philip B. Clenbuterol prevents or inhibits loss of specific mRNAs in atrophying rat skeletal muscle[J], Am J Physiol, 1988,254(Cell Physiol. 23):657-660.

[9] 艾华,陈吉棣,贺师鹏. 大鼠力竭性游泳前后股四头肌深层肌 α -肌动蛋白基因表达的动态观察[J]. 中国运动医学杂志,1997,16(2):86-90.

[10] 艾华,陈吉棣,贺师鹏. 缺锌对大鼠力竭性游泳前后股四头肌深层 α -肌动蛋白基因表达的影响[J]. 中国病理生理杂志,1997,13(5):517-520.

[11] 冯连世. 优秀中长跑运动员高原训练的生理适应以及模拟高原训练时骨骼肌 α -actin 的基因表达[D]. 北京:北京体育大学,1998.

[12] 于新凯,田野,左群,等. 下坡跑训练对大鼠腓肠肌和目鱼肌 α -肌动蛋白基因表达的影响[J]. 上海体育学院学报,2002,26(1):47-51.

[13] 赵中应,冯连世,宗丕芳. 运动后恢复过程中大鼠骨骼肌 α -肌动蛋白基因的表达[J]. 中国应用生理学杂志,2000,16(1):56-58.

[14] Seene T. Effect of muscular activity on the turnover rate of actin and myosin heavy and light chains in different types of skeletal muscle[J]. Int J Sports Med, 1991,12:204-207.

[15] Joanna Szczepanowska. Effects of denervation and muscle inactivity on organization of F-actin[J]. Muscle Nerve, 1998,21:309-317.

[16] Riley D A. Disproportionate loss of filaments in human soleus muscle after 17-day bed rest[J]. Muscle Nerve, 1998,21:1280-1289.

[17] Thomason D B. Altered actin and myosin expression in muscle during exposure to microgravity[J]. J Appl Physiol, 1992,73(2):90-93.

[18] 赵中应. 理气扶正中药消除运动性疲劳观察中骨骼肌 α -肌动蛋白基因的表达[J]. 中国运动医学杂志,1998,17(4):309-311.

[编辑:郑植友]