



线粒体可塑性与运动健康适应的关系

张子怡, 张竞文, 丁虎*

摘要: 长期的耐力训练或运动不仅能够提高运动能力, 还能促进身体健康, 减少慢性疾病的发病几率, 但具体机制还不清楚。骨骼肌对耐力运动的健康适应表现为增加肌糖原含量和胰岛素敏感性、氧化型肌纤维的转化以及提高线粒体的数量与功能。线粒体的形态结构、数量和质量, 具有高度的可塑性, 各种生理应激都能充分的调节线粒体的可塑性。运动训练不仅刺激肌细胞线粒体的生物合成, 还通过线粒体分裂和融合对线粒体网状结构进行重塑, 并且通过线粒体质量控制清除旧的、受损的或功能失调的线粒体。研究线粒体可塑性与运动适应动态变化中的作用, 从线粒体形态、结构和动力重构角度出发, 了解线粒体和能量代谢的关系, 为代谢疾病、退行性疾病寻找明确的靶标提供一定的理论基础。

关键词: 运动; 线粒体可塑性; 健康适应

中图分类号: G804.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-1207(2013)06-0054-04

Mitochondrial Plasticity and Exercise-induced Health Adaptation

Zhang Zi-yi, Zhang Jing-wen, Ding Hu

(Tianjin Key Lab of Exercise Physiology & Sports Medicine, Department of Health & Exercise Science, Tianjin University of Sport, Tianjin 300381, China)

Abstract: Long-term endurance training or physical activity can not only improve physical performance, but also bring an beneficial effect to human health and reduce the risk of being infected with chronic diseases. However, the mechanism of this effect is not clear. The health adaptation of skeletal muscle response to endurance exercise can be seen in the increase of muscle glycogen, insulin sensitivity, fiber type transformation of oxidative myofibers and mitochondrial content/function. The morphology, quantity and quality of mitochondria have a high degree of plasticity. Different physiological stress may fully regulate the plasticity of mitochondria. Exercise can not only stimulate the biosynthesis of muscle cell mitochondria, but also reshape the mitochondrial network through mitochondrial fission/fusion. It removes old, damaged or dysfunctional mitochondria through mitochondrial quality control. From the aspects of the morphology and structure of mitochondria and dynamic remodeling, the studies on the role of mitochondrial plasticity in exercise adaptation aim to understand the relationship between mitochondria and cellular energy metabolism so as to provide a theoretical basis for uncovering a clear target in dealing with metabolic diseases and degenerative diseases.

Key words: exercise; mitochondrial plasticity; health adaptation

慢性疾病(如糖尿病、肥胖症、心血管疾病、冠心病等)已成为人类健康的最大威胁之一^[1], 这些疾病的病理机制异常复杂; 但是通过减少不良生活习惯, 坚持体育锻炼或训练能够有效减少慢性疾病的发病几率。因此, 运动健康适应的生理机制得到越来越多的关注。

很多研究表明, 骨骼肌对耐力运动的健康适应表现为增加肌糖原含量和胰岛素敏感性、氧化型肌纤维的转化以及提高线粒体的数量与功能。实验证实, PGC-1 α 在诱导骨骼肌线粒体生物合成、提高收缩活性中发挥了重要作用^[2]。并且, 运动不仅可以增加线粒体数量, 也能提高线粒体网络结构的功能和代谢效率^[3]。

线粒体的形态结构、数量和质量, 具有高度的可塑性, 各种生理应激都能充分地调节线粒体的可塑性。运动训练

不仅刺激肌细胞线粒体的生物合成, 还通过线粒体分裂和融合对线粒体网状结构进行重塑, 并且通过线粒体质量控制清除旧的、受损的或功能失调的线粒体。同时, 通过线粒体生命周期可以调节线粒体的群体数量, 并且更为重要的是能够调节骨骼肌线粒体的质量和功能, 以保障机体的运动和代谢能力。在这个过程中, 旧的、受损的线粒体要被新的完整线粒体所取代^[3]。本篇综述中关注了近期的一些新的概念问题, 旨在进一步探讨线粒体与运动健康适应的关系。

1 线粒体可塑性

线粒体通过各种方式和手段调节大部分的细胞功能(维持细胞稳态)^[4]。氧化磷酸化过程中产生的活性氧(ROS)

收稿日期: 2013-11-02

基金项目: 国家自然科学基金(31110103919、81370454、31071040、30871214、30771048、30470837)、天津市科技创新体系创新平台计划专项(10KJPT024)

第一作者简介: 张子怡, 女, 实验师。主要研究方向: 运动氧化应激与线粒体生物学。

通讯作者简介: 丁虎, 男, 实验师。主要研究方向: 运动氧化应激与线粒体生物学。

作者单位: 天津体育学院 天津市运动生理与运动医学重点实验室, 健康与运动科学系, 天津 300381



不仅参与线粒体能量代谢,还在调控基因转录、激活应激信号激酶以及调节氧化还原激酶活性等中起到了重要作用。线粒体功能障碍将不可避免地给细胞产生严重的危害,导致多种疾病的发生^[5]。

线粒体形态上表现为从椭圆形或长管状到网络状之间保持着此消彼长的动态平衡^[6-7],能够从多个层面影响细胞的功能,现已确定线粒体的整体形态是由特异的蛋白介导的线粒体分裂与融合之间的平衡所调控。线粒体融合分裂的主要作用是维持线粒体的完整性,线粒体融合及相关蛋白(Mfn1/2 and OPA1)对氧化磷酸化作用非常必要,是肌肉最佳的代谢输出方式。另外,融合可以使已损伤的线粒体与邻近的线粒体内容物混合并恢复其功能、Ca²⁺信号和电信号在大的肌纤维中快速传递、蛋白质互补,损伤的mtDNA进行修复^[8]。反之,严重损伤的线粒体其融合作用被削弱,分裂作用使碎片化的线粒体进行快速运输,更易在细胞能耗高的区域进行物质的交换^[9]。各种生理刺激都会调节线粒体的自噬、融合、分裂、移动、分布以及合成。线粒体的质量控制不只是对某一条通路的调控,而是从分子到细胞器,再到细胞以致整体水平而构成的一个高效的、网络化的监控体系,从不同途径消除分子损伤带来的不利影响^[10]。在最近的《Cell SnapShot》中,概括了线粒体质量控制特性及调控机制^[11],这也是本文综述的背景。

一般情况下线粒体都是“可塑的”,即对代谢变化迅速作出适当的反应,以满足不同组织的实际需要。最近,“线粒体可塑性(mitochondrial plasticity)”又被定义为,在不同代谢条件下(如节食、运动、摄入胰岛素或药物等情况下^[12]),线粒体活性、数量及氧化磷酸化能力的变化。急性高胰岛素血症可触发短期线粒体可塑性的变化;而慢性代谢的改变,如改变底物含量、进行运动训练、甚至使用二甲双胍阻断呼吸链复合物I,则可诱发线粒体可塑性的长期的变化^[13]。耐力训练或者急性运动可以增加骨骼肌线粒体的蛋白含量以及遗传物质的数量,从而诱导骨骼肌线粒体生物合成^[14]。足量运动负荷的急性运动,能够调节线粒体在基因表达、能量代谢、形态结构以及蛋白激酶等方面产生“应答性反应”,以应对外环境的生理刺激;而长期的适量运动应激则可使这种“应答性反应”转化成“适应性变化”^[14]。依赖于转录调节因子如PGC-1 α / β 或AMPK的慢性代谢变化^[15],对底物摄取的调控和基质的选择,以及耦联三羧酸循环和脂肪酸氧化作用,都可以决定线粒体的代谢可塑性。电子传递链的储备能力能够快速提高代谢率,以满足快速升高的能量需求,符合短期线粒体可塑性的概念^[16]。

2 肌纤维类型的转换

大量研究证实,坚持体育锻炼可以预防代谢性疾病、退行性疾病,还可以预防衰老的发生,同时也是一些疾病辅助的治疗手段。骨骼肌的特性之一就是可以对体育锻炼或运动训练产生适应性变化,包括肌纤维大小与类型、肌肉力量的改变,以及抗疲劳能力的相关变化^[17]。运动对重塑成人骨骼肌纤维类型的作用特性是普通生理学和人体运动科学的一个核心问题,并且已经成为代谢性疾病和糖尿病领域的一个热门话题^[3]。复杂的信号通路网络能够调控

肌纤维基因的转录,介导运动引发的骨骼肌适应。

目前的研究证据说明:钙调神经磷酸酶、CaMK^[18]、AMPK聚集转录因子(NFAT和MEF2)和抑制剂(HDACs^[19])对耐力运动诱发的慢肌基因表达,以及IIb/IIId/x型纤维向IIa纤维类型的转换具有调节作用。此外,收缩活动引起的氧化应激能够增加PGC-1 α ^[2]的活性和表达,进而又可以通过与核编码和线粒体编码基因的转录因子(NRFs和Tfam)的相互作用促进线粒体的生物合成。PGC-1 α 可能在耐力运动引起的肌肉适应中起关键作用。一些研究表明,过表达PGC-1 α 的转基因小鼠中,快肌中线粒体的数量和氧化酶增加,I型和IIa型肌纤维的比值升高,从而提高了肌肉抗疲劳能力^[20]。但是,也有关于线粒体功能失调导致的ATP耗损和肌萎缩的报道^[21]。从PGC-1 α 基因敲除小鼠比目鱼肌中观察到的纤维型分布无显著差异,但是线粒体ATP合成酶、细胞色素氧化酶亚基的转录水平降低了。特异性敲除PGC-1 α 基因会导致骨骼肌线粒体基因表达减少,部分肌纤维由IIa型转变为IIx型和IIb型,且运动耐受性降低^[22]。

骨骼肌中PGC-1 β 高水平表达,尤其在IIx型肌纤维中。与PGC-1 α 相反的是,PGC-1 β 的表达并不因运动或去神经发生变化^[23]。在转基因小鼠中过表达PGC-1 β 会诱导线粒体生物合成、氧化酶以及IIx型纤维的增加^[24]。这些研究证明,运动诱发的收缩和代谢适应是由不同的信号通路控制的,PGC-1 α 可能会影响慢肌I型纤维的变化,但其对于运动引起的纤维类型的转化并不是必需的^[1]。

3 胰岛素抵抗

肥胖会加速动脉粥样硬化和心血管疾病,它已经成为过早死亡的主要风险因素之一。肥胖症中经常观察到胰岛素作用受损(即胰岛素抵抗)和胰岛素分泌不足。胰岛素抵抗包括II型糖尿病的主要特点是,葡萄糖在骨骼肌中以糖原形式进行储存的效率降低,机体代偿性地分泌过多的胰岛素从而产生高胰岛素血症^[25]。

目前将II型糖尿病定义为一定程度的高血糖症,即胰岛素抵抗和胰岛素相对缺乏^[2]。一些研究已经阐述了线粒体在胰岛素抵抗方面的作用,但得出的一些结果相互矛盾^[26]。“线粒体功能失调”经常被用于描述在不同的生理条件下,线粒体数量、线粒体活性和氧化磷酸化能力的变化^[26]。有证据表明,在胰岛素抵抗患者的胰岛素敏感组织中,线粒体的数量和线粒体的氧化能力都发生了改变^[27]。

4 运动改善II型糖尿病或肥胖症患者的线粒体功能

Holloszy等人认为,运动训练可以提高大鼠骨骼肌的氧化磷酸化能力^[28]。暂且不论II型糖尿病患者线粒体功能退化和胰岛素敏感性之间的时序关系如何,关键的问题在于,这些异常情况在通过生活方式改变和药物干预后是否可以逆转?在肥胖症和II型糖尿病中,以节食^[29]、运动伴随节食^[29]、运动^[30]3种方式对生活方式予以干预,来改善整个机体对胰岛素的敏感性。运动干预能够增加肌肉线粒体数量,从而提高氧化能力和电子传递链的活性^[29]以及 β 氧化能力。在此情况下,对II型糖尿病患者进行12周的运动干预后,亚极量ADP刺激的氧化磷酸化能力和线粒体数量能够恢复到正常水平^[30]。单独的节食干预可以改善胰岛



素的敏感性,但不能提高氧化磷酸化能力^[29],甚至造成降低。这可能是由于体重快速降低所造成的。体重降低使内脂质减少^[29]或者不改变,这表明能量需求虽然增加,但并没有通过降低肌细胞内脂质水平或者胰岛素抵抗来触发线粒体的可塑性。这些结果表明,氧化磷酸化能力的改善并不是运动诱发葡萄糖消耗量增加的先决条件。

5 运动与线粒体动态变化的关系

很多研究结果表明,线粒体融合与分裂蛋白表达发生改变会对细胞能量代谢产生影响。例如,抑制 L6E9 肌细胞中 Mfn2 的表达可以降低线粒体膜电位,破坏线粒体网状结构,线粒体数量不发生改变^[31]。因此, Mfn2 活性低的细胞主要靠无氧酵解供能^[32]。相反地,线粒体能量代谢需求的变化也会影响线粒体动态变化相关蛋白的表达水平。但是,探讨运动对线粒体融合与分裂影响的研究较少,现有的数据表明,一次急性运动和耐力训练的效果不同。一方面研究表明,一次足够运动负荷的急性运动使 Fis1 表达升高, Mfn1/2 表达下降,并且变化程度取决于运动负荷的大小。同时, ROS 生成和态 4 呼吸升高,但是态 3 呼吸和 ATP 合成降低。这些结果表明,运动负荷过重可能会引起线粒体网状结构的碎片化,使氧化磷酸化能力受损^[33]。急性运动后,基因表达水平在恢复期升高。研究表明, Mfn1/2 和 Fis1 的基因转录水平在训练后的 24h 明显升高^[34]。Cartoni 也得到了同样的结果,在蹬车运动结束后的 24h 进行肌肉活组织检查发现, Mfn1 和 Mfn2 的基因转录水平升高^[35]。另一方面,耐力训练使线粒体进行融合从而提高线粒体的网络化结构。在进行长期有氧训练个体的骨骼肌中发现,耐力训练使氧化磷酸化能力、 Mfn2 和 Drp1 的基因转录水平升高^[36]。但是耐力训练对线粒体融合与分裂蛋白表达水平的影响尚存在争议。近期的研究结果显示,耐力训练后小鼠 Mfn2 的蛋白表达水平降低。这些结果表明建立运动能量代谢适应的线粒体融合 - 分裂动态平衡是一个非常重要的过程。

6 小结

运动健康适应广泛存在于多种器官系统中。对骨骼肌而言,代谢能力的增强是最重要的适应之一,这有助于提高身体机能和健康水平。其主要机制涉及到线粒体网状结构的调控。近年来的研究对于 PGC-1 α 所调控的新的线粒体的合成和增加高度重视。线粒体网状结构通过融合和分裂进行重塑,新的完整线粒体取代旧的受损或功能失调线粒体的动态过程,以及经过运动训练的骨骼肌线粒体数量的增加和质量的提高,都是对运动的重要适应。因此,深入研究线粒体可塑性与运动适应性的关系,可以从线粒体形态、结构和动态平衡角度出发,了解线粒体和能量代谢之间的相互关系,进而能够更全面、更深入地了解运动的健康适应,从而为代谢疾病、退行性疾病寻找明确的靶标提供一定的理论基础。

参考文献:

- [1] World Health Organisation. Global database on body mass index: an interactive surveillance tool for monitoring nutrition transition

World Health Organisation. <http://apps.who.int/bmi>

- [2] Puigserver P, Wu Z, Park C, et al. (1998). A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis [J]. *Cell*, 92(6):829-839.
- [3] Yan Z, Okutsu M, Akhtar YN, et al. (2011). Regulation of exercise-induced fiber type transformation, mitochondrial biogenesis, and angiogenesis in skeletal muscle [J]. *J Appl Physiol*, 110(1):264-274.
- [4] McBride HM, Neuspiel M, Wasiak S. (2006). Mitochondria: more than just a powerhouse [J]. *Curr Biol*, 16(14):551-560.
- [5] Nunnari J, Suomalainen A. (2012). Mitochondria: in sickness and in health [J]. *Cell*, 148(6):1145-1159.
- [6] Frederic L, Anne Lombes, Paule F, et al. (2002) Mitochondrial fusion in human cells is efficient, requires the inner membrane potential, and is mediated by mitofusins [J]. *Mol Biol Cell*, 13(12): 4343-4354.
- [7] Hsiuchen C, Scott AD, Andrew JE, et al. (2003) Mitofusins Mfn1 and Mfn2 coordinately regulate mitochondrial fusion and are essential for embryonic development [J]. *J Cell Biol*, 160(2): 189-200.
- [8] Grandemange S, Herzig S, Martinou JC. (2009) Mitochondrial dynamics and cancer [J]. *J Semin Cancer Biol*, 19: 50-56.
- [9] Breckenridge DG, Kang BH, Kokel D, et al. (2008) Caenorhabditis elegans drp-1 and fis-2 regulate distinct cell-death execution pathways downstream of ced-3 and independent of ced-9 [J]. *J Mol Cell*, 31: 586-597.
- [10] Baker BM, Haynes CM. (2011). Mitochondrial protein quality control during biogenesis and aging [J]. *Trends Biochem Sci*, 36(5):254-261.
- [11] Green DR, Houten BV, (2011). Snap Shot: Mitochondrial Quality Control [J]. *Cell*, 147(4):950-951
- [12] Szendroedi J, Phielix E, Roden M. (2011). The role of mitochondria in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 8(2):92-103.
- [13] Foretz M, Hebrard S, Leclerc J, et al. (2010). Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state [J]. *J Clin Invest*, 120(7):2355-2369.
- [14] Hood DA, Irrcher I, Ljubicic V, et al. (2006). Coordination of metabolic plasticity in skeletal muscle [J]. *J Exper Biology*, 209(12):2265-2275.
- [15] Patti ME, Butte AJ, Crunkhorn S, et al. (2003). Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: Potential role of PGC1 and NRF1 [J]. *PNAS*, 100(14):8466-8471.
- [16] Yadava N, Nicholls DG. (2007). Spare respiratory capacity rather than oxidative stress regulates glutamate excitotoxicity after partial respiratory inhibition of mitochondrial complex I with rotenone [J]. *J Neurosci*, 27(27):7310-7317.
- [17] Yi M, Weaver D, Hajnóczky G. (2004). Control of mitochondrial motility and distribution by the calcium signal: a homeostatic circuit [J]. *J Cell Biol*, 167(4):661-672.



- [18] Pette D, Staron RS. (1997). Mammalian skeletal muscle fiber type transitions [J]. *Int Rev Cytol*, 170:143-223.
- [19] Wu H, Kanatous SB, (2002). Thurmond FA, et al. Regulation of mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by CaMK [J]. *Science*, 296(5566):349-352.
- [20] McKinsey TA, Zhang CL, Lu J, et al. (2000). Signal-dependent nuclear export of a histone deacetylase regulates muscle differentiation [J]. *Nature*, 408(6808):106-111.
- [21] Lin J, Wu H, Tarr PT, et al. (2002). Transcriptional co-activator PGC-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres [J]. *Nature*, 418(6899):797-801.
- [22] Miura S, Tomitsuka E, Kamei Y, et al. (2006). Overexpression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator-1alpha leads to muscle atrophy with depletion of ATP [J]. *Am J Pathol*, 169(4):1129-1139.
- [23] Lin J, Wu PH, Tarr PT, et al. (2004). Defects in adaptive energy metabolism with CNS-linked hyperactivity in PGC-1alpha null mice [J]. *Cell*, 2004, 119(1):121-135.
- [24] Koves TR, Li P, An J, et al. (2005). Peroxisome proliferator-activated receptor- γ co-activator 1 α -mediated metabolic remodeling of skeletal myocytes mimics exercise training and reverses lipid-induced mitochondrial inefficiency [J]. *J Biol Chem*, 280(39):33588-33598.
- [25] Arany Z, Lebrasseur N, Morris C, et al. (2007). The transcriptional coactivator PGC-1beta drives the formation of oxidative type IIX fibers in skeletal muscle [J]. *Cell Metab*, 5(1):35-46.
- [26] Ukropcova B, Serdea O, Jonge L, et al. (2007). Family history of diabetes links impaired substrate switching and reduced mitochondrial content in skeletal muscle [J]. *Diabetes*, 56(3):720-727.
- [27] Lowell BB, Shulman GI. (2005). Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes [J]. *Science*, 307(5708):384-387.
- [28] Pagel-Langenickel I, Bao JJ, Pang LY, et al. (2010). The role of mitochondria in the pathophysiology of skeletal muscle insulin resistance [J]. *Endocr Rev*, 31(1):25-51.
- [29] Holloszy JO. (1967). Biochemical adaptations in muscle: Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle [J]. *J Biol Chem*, 242(9):2278-2282.
- [30] Toledo FG, Menshikova EV, Azuma K, et al. (2008). Mitochondrial capacity in skeletal muscle is not stimulated by weight loss despite increases in insulin action and decreases in intramyocellular lipid content [J]. *Diabetes*, 57(4):987-994.
- [31] Bach D, Pich S, Soriano FX, et al. (2003) Mitofusin-2 determines mitochondrial network architecture and mitochondrial metabolism. A novel regulatory mechanism altered in obesity[J]. *J Biol Chem*, 278: 17190-17197.
- [32] Santel A, Fuller MT. (2001) Control of mitochondrial morphology by a human mitofusin[J]. *J Cell Sci*, 114: 867-874 .
- [33] Bo H, Zhang Y, Ji LL. (2010) Redefining the role of mitochondria in exercise: a dynamic remodeling[J]. *J Ann N Y Acad Sci*, 1201: 121-128.
- [34] Ding H, Jiang N, Liu H, et al. (2009) Response of mitochondrial fusion and fission protein gene expression to exercise in rat skeletal muscle[J]. *J Biochim Biophys Acta*, 1800: 250-256.
- [35] Cartoni R, Leger B, Hock MB, et al. (2005) Mitofusins 1/2 and ERR alpha expression are increased in human skeletal muscle after physical exercise[J]. *J Physiol*, 567: 349-358.
- [36] Garnier A, Fortin D, Zoll J, et al. (2005) Coordinated changes in mitochondrial function and biogenesis in healthy and diseased human skeletal muscle[J]. *FASEB J*, 19: 43-52 .

(责任编辑: 何聪)