



运动和 MicroRNAs

马继政^{1,2}, 孙 飙²

摘 要: 运动通过增加机械负荷或代谢应激可诱导不同的适应, 从而调节生理系统的功能, 如骨骼肌、心血管和神经系统。MicroRNAs (miRNA) 是非编码、小分子 mRNA, 作为基因转录后的阻遏物。MicroRNAs 通过直接阻遏或降解 mRNA, 沉默 mRNA 转录, 最终影响蛋白的丰度。实验研究已发现耐力和力量练习, 骨骼肌特异 miRNA 的表达变化。在运动方面研究 MicroRNAs 分子行为可助于认识运动治疗的作用。

关键词: 运动; 小分子 RNA; 骨骼肌

中图分类号: G804.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-1207(2013)06-0065-04

Exercise and MicroRNAs

MA Ji-zheng^{1,2}, SUN Biao²

(College of Basic education for commanding officers, the PLA University of Science and Technology, Nanjing Jiangsu, 211101, China)

Abstract: Physical exercise may induce various adaptations through increasing mechanical load or metabolic stress so as to modulate the function of physiological systems, such as skeletal muscles, cardiovascular system and nervous system. MicroRNAs (miRNA) are small non-coding RNAs that function as post-transcriptional repressors of gene expression. MicroRNAs silence mRNA translation by direct repression and/or mRNA decay and ultimately influence protein abundance. Experimental studies have identified changes in the skeletal muscle profile of specific miRNAs in endurance and strength exercise. Thus, study of the behavior of MicroRNAs in physical exercise helps obtain important information about the effects of therapeutic modality.

Key words: exercise; MicroRNAs; skeletal muscle

运动特异性适应的原则是运动训练学的基石。进行长期训练, 肌体适应表现是多层次的, 涉及到细胞、组织、器官以及系统水平。运动诱导分子适应机制是一个十分复杂的过程, 其中涉及到一些特异的信号转导通路, 启动 DNA 复制, 转录翻译形成新的蛋白^[1]。这些生理性适应的变化受到个体的起始水平、遗传背景、运动方式、运动量、强度、频率和蛋白的半衰期所决定^[2,3], 其中最重要的是运动训练诱导的适应具有刺激方式的特异性。长时间的耐力可诱导大量分子代谢和形态上的改变, 包括: 线粒体的生物合成、快肌纤维向慢肌纤维转换和新陈代谢基质的变化。相反, 大强度抗阻力训练诱导适应主要为肌肉肥大和最大力量的生成^[2]。不同的训练方式诱导适应的分子机制是不同的, 激活各自特异的信号通路和相关的基因。尽管存在可见形态和功能上的变化, 但分析个体对训练产生的反应时, 研究结果存在较大的误差。有证据显示运动诱导的生理性适应与基因表达平衡, 但是, 基因间相互作用的复杂性限制了发现个体基因来解释这一误差。另外, 基因表达的变化相应地根据机体受到的刺激而变化, 在这方面 MicroRNAs (miRNAs) 的相关研究可能起到重要的作用。

1 MicroRNAs

对于外部的刺激(如运动), 可通过不同的机制调节

基因的表达, 包括 miRNAs, miRNAs 是 1993 年发现一类长度为 21~25nt 的单链 RNA, 属于非编码蛋白 RNA, 广泛存在于生物界, 其表达具有组织和时期特异性, 其中一些 miRNAs 在进化上有很高的保守性^[4]。不象人类基因组众多的 RNAs, 这些小 RNA 具有独特的能力, 调节基因表达的复杂调控网络。目前, 已知 miRNAs 由特定的基因, 或特定基因区域(和编码蛋白的区域无关)合成^[5], miRNAs 成熟过程涉及到复杂的代谢过程: 起始于细胞核, 然后转移至细胞质(图 1)^[6]。第一步是从特定的基因转录生成较长的初级 miRNA 链, 由 Drosha 酶复合物酶切, 释放前体, 称为前体 miRNA, 不同于 miRNA^[6]。在核质/细胞质转运蛋白 Exportin-5 的作用下, 从核内运输到胞质中, 由在 Dicer 酶的作用下, 前体 miRNA 被剪切成约 22 个核苷酸长度的双链 miRNA。双链 miRNA 分离, 其中一个充当功能性的 miRNAs, 另一条链一般降解^[7]。

成熟形式 miRNAs, 在 RNA 诱导沉默复合体(RNA-Induced Silencing Complex, RISC)帮助下, 结合目标 mRNA。这一结合阻止核糖体识别 mRNA 含有的遗传信息, 导致目标基因的蛋白合成下降^[8]。通常, 功能性的 miRNAs 辨认 RISC, 结合目标 mRNA。研究表明单一 miRNA 可调节数百个截然不同的基因, 另外可共同合作控制单一基因^[4]。人类 miRNA 发现已超过 700 个, 尽管对 miRNAs 生物功能

收稿日期: 2013-06-24

第一作者简介: 马继政, 男, 副教授, 博士。主要研究方向: 运动生理学。

作者单位: 1. 解放军理工大学指挥军官基础教育学院, 南京, 江苏 211101; 2. 南京体育学院-南京大学运动生物医学联合实验室, 南京, 江苏, 210014

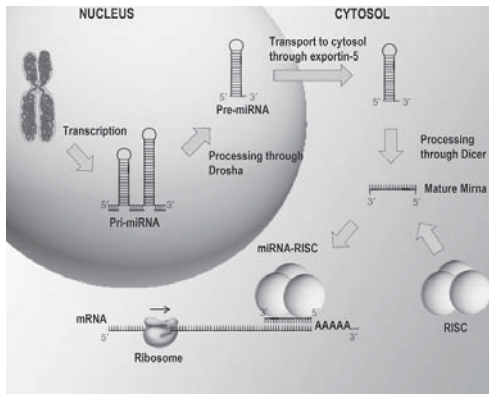


图1 哺乳细胞 miRNA 生物合成的示意图^[6]
Figure 1 Biosynthesis of Mammalian Cells miRNA

表1 运动对 microRNA 产生的影响 (动物试验研究)
Table I Effects of Exercise on microRNA (Animal studies)

MicroRNA	运动	C57BL/6J 大鼠	样品	参考文献
miR-1,-107,161	90min 有氧力竭运动后增加 (急性)	C57BL/6J 大鼠	骨骼肌	Safdar et al ^[12]
miR-23	90min 有氧力竭运动后下降 (急性)	C57BL/6J 大鼠	骨骼肌	Safdar et al ^[12]
miR-1e-133a	功能性肌肉过负荷训练后下降 50%	Wistar 大鼠	骨骼肌	McCarthy et al ^[13]
miR-696	4 周有氧耐力训练后下降, 5 周停止训练后增加	Wistar 大鼠	骨骼肌	Aoi et al ^[14]
miR-27ae-27b	有氧耐力后增加		心肌	Fernandes et al ^[15]
miR-143	有氧耐力后下降	379	心肌	Fernandes et al ^[15]

一些 miRNAs 表达于骨骼肌, miRs-1、-133a、-133b 和 -206 占其中的 25%, 这些 miRNAs 通常被认为是“促肥大”^[16]。健康人群, 12 周耐力训练这 4 个 miRNAs 显著下降, 表明这些 miRNAs 可根据身体活动的水平的变化进行调整, 14 天后回归到正常水平, 评估单一的运动反应时, 仅 miRs-1 和 -133a 增加^[17]。力量训练, 个体获得肌肉的重量的变化存在较大的差异, 常伴随着不同 miRNAs 的表达, 研究发现 12 周力量训练, 训练变化较小的个体 miR-378 表达下降, miR-478 表达增加。另外, miR-378 变化和瘦体重

认识并不完全清楚^[6,8], 但据估计 miRNAs 调节哺乳动物的 30%~60% 基因^[6]。

2 MicroRNAs 和运动

运动、怀孕和个体生长可作为刺激物促进心脏增长。在 19 世纪中期, 发现了“运动员心脏”^[9]。最近, 由于运动多方面的益处, 以及不运动产生的危害, 致使运动作为一个治疗手段来治疗心脏病, 包括业已表现出病理性增加心室重量的左室收缩失调^[10]。研究发现 miRNAs 在生理性的心肌肥大和病理性的肌肥大表达存在不同^[11]。

骨骼肌同样是一个具有适应性的器官, 具有非凡的适应能力, 能够通过细胞自动调节而对机械负荷发生反应。动物试验研究业已发现有氧和力量训练特异骨骼肌 miRNAs 表达变化 (见表 1)。

密切相关^[16]。

关于循环血液 miRNAs 变化, Baggish 等人^[18]研究发现运动诱导的相关的 miRNAs 的变化, 如血管生成 (miR-20a、miR-210、miR-221、miR-222 和 miR-328)、炎症 (miR-21 和 miR-146a)、心肌和骨骼肌的收缩 (miR-21 和 miR-133a)、肌肉对低氧和缺血的适应 (miR-21、miR-146a 和 miR-210)。最近, Bye 等人^[19]发现最大摄氧量 (VO_{2max}) 较低的人群 miR-101、21-222 表达增加。运动涉及到 miRNAs 的变化人体研究见表 2。循环血液 miRNAs

表2 运动对 microRNA 产生的影响 (人体试验研究)
Table II Effects of Exercise on microRNA (Human studies)

MicroRNA	运动	12 名男性青年	样品	参考文献
miR-133a	7d 休息后下降	10 名运动员	股外肌活检	Ringholm et al ^[20]
miR-21,-146a,-221,222	90d 有氧训练后增加	10 名运动员	血浆	Baggish et al ^[18]
miR-146,-222	在 90d 有氧耐力训练前和训练后, 急性练习后增加	10 名运动员	血浆	Baggish et al ^[18]
miR-21,-221	在 90d 有氧耐力训练前, 急性练习增加, 90d 有氧耐力训练后不改变	10 名运动员	血浆	Baggish et al ^[18]
miR-20a	有氧耐力训练后增加, 但是不受到急性训练所改变	10 名运动员	血浆	Baggish et al ^[18]
miR-146	和峰值 VO_2 呈线性相关	12 名健康男性	血浆	Baggish et al ^[18]
miR-1	一次力量训练后 (8 组, 重复次数 10 次) 下降	56 名健康男性	股外肌活检	Drummond et al ^[21]
miR-378	训练变化较小, 12 周力量训练后下降	56 名健康男性	股外肌活检	Davidson et al ^[15]
miR-451	训练变化较小, 12 周力量训练后增加	10 名健康男性	股外肌活检	Davidson et al ^[15]
miR-1,-133a,133b,-206	12 周有氧耐力训练后下降	100 名健康男性	股外肌活检	Nielsen et al ^[17]
miR-101,21-222	无运动, 低 VO_{2max} 增加		血浆	Bye et al ^[19]

可作为诊断各种疾病的标志物,因此发现运动调节循环血液 miRNAs 的变化,可揭示运动生理学的独特的生理标注物,洞察运动分子适应机制。

3 MyomiR 网络

Van Rooij 等人在研究 miRNA 在骨骼肌中作用时,提出了肌肉特异 MyomiR (Muscle-Specific miRNA) 网络这一概念。最初这一概念来源于 Van Rooij 等人的实验^[23],该研究发现失活 miR-208a 阻滞 Myh7 基因对肥大应激的反应。Myh7 编码 β 肌球蛋白重链蛋白 (β -MHC)。miR-208a 是 Myh7 内含子,Myh6 编码 α 肌球蛋白重链蛋白。miR-208a 可调节第二个肌球蛋白 (β -MHC) 的表达,表明其他相互作用也可能存在。

MyomiR 网络见图 2^[24],miR-208b 来源于 Myh7 基因第 31 内含子,miR-499 来源于 Myh7b 基因的第 19 内含子,这些 MyomiR 表达和宿主基因平行,如 miR-208b 在骨骼肌 I 型慢肌高表达,在心肌表达较低;miR-499 在心肌和 I 型慢肌高表达。研究已表明这些 MyomiR 调节转录因子 (Sox6、Pur β 和 Sp3) 的表达,这些转录因子抑制慢肌表型的表达,研究表明 Sox6 是 β -MHC 表达的主要阻遏物。

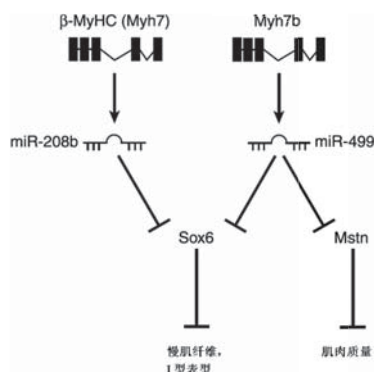


图2 骨骼肌 MyomiR 网络示意图^[24]
Figure 2 MyomiR Network of Skeletal Muscles

Van Rooij 等人^[25]研究发现 MyomiR 网络构建肌纤维的类型:通过抑制转录因子的表达来完成。如 Sox6 抑制慢肌基因的表达 (β -MHC),而 miR-208b 和 miR-499 抑制转录因子,从而促进慢肌基因的表达。这些分子相互作用建立一个反馈循环,miR-208b 调节 Sox6,抑制 miR-208b 宿主基因 Myh7 的表达。失活 miR-208b 和 miR-499 可导致比目鱼肌 I 型肌纤维显著丧失,伴随着 Sox6 表达增加, β -MHC 表达下降 60%。相反,miR-499 过表达可导致比目鱼肌所有肌纤维转换为 I 型,野生型的小鼠 I 型为 55%,从而增加耐力运动的成绩。另外,Sox6 过表达可引起 β -MHC 和慢肌钙蛋白 I 表达丧失,但是不改变快成分的肌钙蛋白的表达,表明其他的目标基因参与调节快成分的表达。上述研究表明 MyomiR 网络参与调节肌纤维的类型。

3.1 MyomiR 网络参与调节快肌纤维向慢肌纤维转换

认识 MyomiR 网络参与调节肌纤维的转换中的作用非常重要。McCarthy 等人^[26]研究表明 MyomiR 网络在骨骼肌可塑变化中具有可操作性,伴随骨骼肌萎缩,一个标志性的肌纤维转换是慢型 β -MHC 表达下调。相应地,骨骼肌萎

缩,miR-208b 和 miR-499 表达下调,Sox6 表达 2 倍增加, β -MHC 表达下调至 28%。但仍需要基因敲除 miR-208b 和 miR-499 来证明 MyomiR 网络是否参与调节肌纤维的转换。

3.2 MyomiR 网络调解肌肉的质量

MyomiR 网络另一作用是可能参与调解骨骼肌的质量,miR-208b 和 miR-499 预测目标基因为肌肉生长限制因子 (myostatin, Mstn),主要参与调解骨骼肌的质量。Callis 等人^[27]研究表明 miR-208 可抑制 Mstn 表达,Bell 等人^[28]研究表明 miR-499 可抑制 Mstn 表达。

4 结论

MiRNAs 在各种生理过程中起着重要的作用。涉及到细胞的最初的应激反应,可快速对各种刺激发生反应,从而作为研究运动适应机制理想的候选分子。但是,关于 MiRNAs 机制的研究主要来源于培养的细胞和动物实验,需要人体研究来进一步证实。另外,尽管 MyomiR 网络参与调节骨骼肌的适应机制,但是,调节 MyomiR 表达的机制并不清楚,这些研究最终能够为运动训练方法制定提供极其有用的信息,并且能够为肌肉功能失调的患者提供极其有用和针对性运动处方。

参考文献:

- [1] Coffey VG, Hawley JA. (2007). The molecular bases of training adaptation[J]. *Sports Med*, 37(9):737-763.
- [2] Nader GA. (2006). Concurrent strength and endurance training: from molecules to man[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 38(11):1965-1970.
- [3] Baar K. (2006). Training for endurance and strength: lessons from cell signaling[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 38(11):1939-1944.
- [4] Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. (2005). Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets[J]. *Cell*, 120(1):15-20.
- [5] Rodriguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst JL, Bradley A. (2004). Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units[J]. *Genome Res*, 14(10A):1902-10.
- [6] Fernandes-Silva MM, Carvalho VO, Guimarães GV, et al. (2012). Physical exercise and microRNAs: new frontiers in heart failure[J]. *Arq Bras Cardiol*, 98(5):459-66.
- [7] Schwarz DS, Hutvagner G, Du T, et al. (2003). Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex[J]. *Cell*, 115(2):199-208.
- [8] Kloosterman WP, Plasterk RH. (2006). The diverse functions of microRNAs in animal development and disease[J]. *Dev Cell*, 11(4):441-50.
- [9] Hill JA, Olson EN. (2008). Cardiac plasticity[J]. *N Engl J Med*, 358(13):1370-80.
- [10] Godfrey R, Theologou T, Dellegrottaglie S, et al. (2013). The effect of high-intensity aerobic interval training on postinfarction left ventricular remodelling[J]. *BMJ Case Rep*, [Epub ahead of print]
- [11] Fernandes T, Soci UP, Oliveira EM. (2011). Eccentric and concentric cardiac hypertrophy induced by exercise training: microRNAs and molecular determinants[J]. *Braz J Med Biol Res*, 44(9):836-47.
- [12] Safdar A, Abadi A, Akhtar M, et al. (2009). miRNA in the



- regulation of skeletal muscle adaptation to acute endurance exercise in C57Bl/6J male mice[J]. *PLoS One*, 4(5):e5610.
- [13] McCarthy JJ, Esser KA. (2007). MicroRNA-1 and microRNA-133a expression are decreased during skeletal muscle hypertrophy[J]. *J Appl Physiol*, 102(1):306-13.
- [14] Aoi W, Naito Y, Mizushima K, et al. (2010). The microRNA miR-696 regulates PGC-1 $\{\alpha\}$ in mouse skeletal muscle in response to physical activity[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 298(4):E799-806.
- [15] Fernandes T, Hashimoto NY, Magalhaes FC, et al. (2011). Aerobic exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves regulatory microRNAs, decreased angiotensin-converting enzyme-angiotensin II, and synergistic regulation of angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7) [J]. *Hypertension*, 58(2):182-9.
- [16] Davidsen PK, Gallagher IJ, Hartman JW, et al. (2011). High responders to resistance exercise training demonstrate differential regulation of skeletal muscle microRNA expression[J]. *J Appl Physiol*, 110(2):309-17.
- [17] Nielsen S, Scheele C, Yfanti C, et al. (2010). Muscle specific microRNAs are regulated by endurance exercise in human skeletal muscle[J]. *J Physiol*, 588(Pt 20):4029-37.
- [18] Baggish AL, Hale A, Weiner RB, et al. (2011). Dynamic regulation of circulating microRNA during acute exhaustive exercise and sustained aerobic exercise training[J]. *J Physiol*, 589(Pt 16):3983-94.
- [19] Bye A, Røsjø H, Aspenes ST, et al. (2013). Circulating MicroRNAs and Aerobic Fitness - The HUNT-Study[J]. *PLoS One*, 8(2):e57496.
- [20] Ringholm S, Bienso RS, Kiilerich K, et al. (2011). Bed rest reduces metabolic protein content and abolishes exercise-induced mRNA responses in human skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 301(4):E649-58.
- [21] Drummond MJ, McCarthy JJ, Fry CS, et al. (2008). Aging differentially affects human skeletal muscle microRNA expression at rest and after an anabolic stimulus of resistance exercise and essential amino acids[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 295(6):E1333-40.
- [22] Guiraud T, Nigam A, Gremeaux V, et al. (2012). High-Intensity Interval Training in Cardiac Rehabilitation[J]. *Sports Medicine*, 42(7):587-605.
- [23] van Rooij E, Sutherland LB, Qi X, Richardson JA, et al. (2007). Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA[J]. *Science*, 316:575-9.
- [24] McCarthy JJ. (2011). The MyomiR network in skeletal muscle plasticity[J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 39(3):150-4.
- [25] van Rooij E, Quiat D, Johnson BA, et al. (2009). A family of microRNAs encoded by myosin genes governs myosin expression and muscle performance[J]. *Dev Cell*, 17:662-73.
- [26] McCarthy JJ, Esser KA, Peterson CA, Dupont-Versteegden EE. (2009). Evidence of myomiR network regulation of beta-myosin heavy chain gene expression during skeletal muscle atrophy[J]. *Physiol Genomics*, 39:219-26.
- [27] Callis TE, Pandya K, Seok HY, et al. (2009). MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice[J]. *J Clin Invest*, 119:2772-86.
- [28] Bell ML, Buoli M, Leinwand LA. (2010). Uncoupling of expression of an intronic microRNA and its myosin host gene by exon skipping[J]. *Mol Cell Biol*, 30:1937-45.

(责任编辑: 何聪)

(上接第64页)

- balance, muscle strength, and lower limb function in the female team handball players [J]. *Clin J Sport Med*, 14: 88-94.
- [30] Hewett T E, Lindenfeld T N, Riccobene J V, Noyes F R. (1999). The effect of neuromuscular training on the incidence of knee injury in the female athlete: A prospective study [J]. *Am J Sports Med*, 27: 699-706.
- [31] Quarrie K, Alsop J, Waller A, Bird Y, Marshall S W, CHALMERS D J. (2001). The New Zealand rugby injury and performance project.VI. A prospective cohort study of risk factors for injury in rugby union football [J]. *Br J Sports Med*, 35(3): 157-166.
- [32] Mandlebaum B R, Silvers H J, Wantanabe D S, Thomas S D, Griffin L Y, Kirkendall D T, Garret W. (2005). Effectiveness of a neuromuscular and proprioceptive training programme in preventing anterior cruciate ligament injuries in female athletes: 2 year follow up [J]. *Am J Sports Med*, 33(7): 1003-1010.
- [33] Junce A, Rosch D, Peterson L, Graf Baumann T, Dvorak J. (2002). Prevention of soccer injuries a prospective intervention study [J]. *Am J Sports Med*, 30: 652-659.
- [34] Ekstrand J, Gillquist J. (1984). Prevention of sports injuries in volleyball players [J]. *Int J Sports Med*, 5:140-145.
- [35] Hewett T E, Strouppe A L, Nance T A, Noyes F R. (1996). Plyometric training in females. Decreased impact forces and increased hamstring torques [J]. *Am J Sports Med*, 24: 765-773.
- [36] Chapel J D, Limpisvasti ORR. (2008). Effect of a Neuromuscular Training Program on the Kinetics and Kinematics of Jumping Tasks [J]. *Am J Sports Med*, 36:1081-1086.
- [37] Orchard J, Alcott E, Carter S, Farhart P. (2002). Injuries in Australian cricket at first class level 1995/1996 to 2000/2001 [J]. *Br J Sports Med*, 36(4): 270-275.
- [38] Sherry M A, Best T M. (2003). A comparison of 2 rehabilitation programs in the treatment of acute hamstring strains [J]. *J Orthop Sports Phys Therapy*, 33(2):116-125.
- [39] Verhagen E, Van Der Beek, Twistk J. (2004). The effect of proprioceptive balance board training programme for prevention of ankle sprains: a prospective controlled trial [J]. *Am J Sports Med*, 32: 1385-1393.
- [40] Sheth P, Bing Y, Laskowski E, Kai-Nan A. (2006). Ankle Disk Training Influences Reaction Times of Selected Muscles in a Simulated Ankle Sprain [J]. *Scand J Med Sci Sports*, 16(1): 7-13.
- [41] Stasinopoulos D. (2004). Comparison of 3 preventative methods in order to reduce the incidence on ankle inversion sprains among females [J]. *Br J Sports Med*, 38: 182-185.

(责任编辑: 何聪)