

# microRNA 与肌萎缩及运动的影响

张淑芳

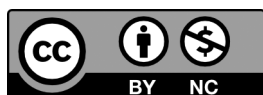
武汉体育学院研究生院，武汉

**摘 要** | 骨骼肌占人体重量的 40%–50%，是控制机体代谢的主要组织，并执行人体行走、代谢和呼吸运动的功能。骨骼肌生长和发育是一个高度有组织的过程，因此，对这些过程进行调节的机制是非常复杂的。最近研究发现，microRNA 在骨骼肌生长、发育和代谢等各个方面发挥着非常显著地作用。本文总结了 miRNA 在肌肉生成、肌萎缩和肌肉老化等各个方面的最新研究进展。

**关键词** | miRNA；分化与增值；肌萎缩；运动

Copyright © 2021 by author (s) and SciScan Publishing Limited

This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



在整个生命周期中，骨骼肌机能的维持是保证个体健康和独立生活的先决条件。为了使骨骼肌机能持续处于最佳状态，机体需要一个有效的激活途径，调节肌肉发育、生长、再生和新陈代谢。神经肌肉疾病、躯体制动、慢性疾病和老龄化等情况都会影响到骨骼肌机能。因此，确定骨骼肌功能的影响机制尤为重要。MicroRNA 的发现，将扩大我们对骨骼肌功能控制因素的认识，提高我们对目前骨骼肌疾病治疗方法的理解和应用。本文总结了骨骼肌 miRNA 的最新生物学研究进展，重点探讨了在生理和某些病理情况下，miRNA 所起作用及其调控机制，以期为维持和改善骨骼肌机能找到新的治疗方案。

作者简介：张淑芳，武汉体育学院研究生院，讲师，研究方向为运动与健康促进。

文章引用：张淑芳. microRNA 与肌萎缩及运动的影响 [J]. 中国体育研究, 2021, 3 (1) : 99–106.

<https://doi.org/10.35534/scps.0301009>

## 1 miRNA 概述

microRNA (miRNA) 是一类内生的, 长度约为 20–24 个核苷酸的小 RNA, 它能在转录后水平调节基因的表达。miRNA 存在多种形式, 最原始的是 pri-mRNA, 在 Drosha Rnact 作用下, pri-mRNA 被剪切成约 70 个碱基长度的 pre-mRNA, pre-mRNA 在转运蛋白 Exportin5 作用下, 从核内转运至胞质中, 再经过 Dicer 酶酶切后, 成为长约 21–25 个碱基长度的双链 miRNA。每个 miRNA 可以有多个靶基因, 而几个 miRNA 也可以调节同一个基因。

miRNA 的表达具有组织差异性, 通常一些组织内高表达或特异性表达某种 miRNA。我们根据其在肌肉组织中的表达水平分为两类: 第一类: 只在肌肉组织中表达, 总称为 myomiRs, 有 miR-1 (心肌和骨骼肌中表达)、miR-133 (心肌和骨骼肌表达)、miR-206 (仅在骨骼肌), 还有 miR-208、miR-208b、miR-486、miR-489、miR-499 等。第二类: 除存在于肌肉组织外, 还在其它组织表达, 如 miR-23、miR-181、miR-24 等。这两类 miRNA 都能对肌肉的增殖和分化进行调节。

## 2 miRNA 对骨骼肌发育的调控

组蛋白乙酰化酶 4 (histone deacetylase 4, HDAC4) 是肌肉基因表达的转录阻遏剂<sup>[1]</sup>, 最近研究表明 miR-1 通过抑制 HDAC4 促进肌肉生长, 其连同 MEF2 在肌细胞的分化过程中发挥重要作用。因此, miR-1 促进肌纤维分化的机制是减少 HDAC4 的表达而增强 MEF2 的活性。与 miR-1 功能相同, miR-206 也能促进成肌细胞分化<sup>[2]</sup>。

除肌肉特异性 miRNA 外, 非肌肉特异性表达的 miRNA 也参与了骨骼肌发育的调控。miR-24 在体外能诱导心肌肥大并在心肌肥大过程中表达上调。在成人终末分化的心肌和骨骼肌细胞中, miR-24 表达处于基础水平, 而在肌细胞分化早期阶段, miR-24 表达上调, 目前还不清楚 miR-24 的具体功能<sup>[3]</sup>。转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor, TGF- $\beta$ ) /Smad3 信号通路下调 miR-24 的表达, 抑制肌细胞的分化。miR-181 在小鼠成肌细胞系 C2C12 细胞分化过程中

显著上调,提示 miR-181 可能参与成肌细胞分化的调节<sup>[3]</sup>。进一步研究发现,miR-181 通过下调其靶基因—同源异性盒家族 Hox-A11 (一种成肌细胞分化阻遏物) 基因的表达促进成肌细胞分化<sup>[4,5]</sup>。miR-27b 与其靶基因 PAX3 的 3' -UTR 结合下调 PAX3 确保细胞正常进入成肌分化程序。当 miR-27b 表达受到抑制,而 PAX3 的表达维持在一定水平时,细胞增殖会增强而分化的发生会延迟。从细胞增殖向细胞分化的过渡期间,有些 miRNAs 的表达会上调,而有些 miRNAs 的表达会下降<sup>[5]</sup>。p27 是 miR-221 和 miR-222 的共同靶标,miR-221 和 miR-222 的下降与细胞周期抑制剂 p27 的表达增加相关<sup>[6]</sup>。上述研究表明,肌肉特异性和非特异性表达的 miRNA 在骨骼肌发育中发挥了重要的作用。

### 3 miRNA 与肌萎缩

肌萎缩的典型症状为肌肉质量的丢失,其产生是由于骨骼肌组织中蛋白质降解增加或蛋白质合成减少引起的。根据发病机制的不同,肌肉萎缩可以分为原发性肌肉疾病、继发性肌肉疾病和老龄化引起的肌萎缩(sarcopenia)三大类。原发性肌萎缩是由肌肉疾病如杜氏肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD)直接引起的肌萎缩。继发性肌萎缩是由失重效应等外界因素和疾病引发。目前,miRNA 与继发性肌萎缩之间的研究较多。

#### 3.1 miRNA 与废用性肌萎缩

航天微重力或者后肢悬挂会使骨骼肌失重,降低肌肉体积和肌肉力量,并使肌纤维类型向酵解型转化。经过 11 天的太空飞行后,与正常重力控制的小鼠相比,其腓肠肌中有 272 个 mRNA 基因发生了显著性改变。其中 miR-206 显著下降而 miR-1 和 miR-133a 呈减少趋势。在众多的肌萎缩模型中,与肌萎缩相关的基因 MAFbx (也称为 atrogin-1) 和抑制肌肉生长的肌肉生长抑制素(myostatin)是同时增加的。目前还不清楚 miR-206 是否能直接或间接的抑制这些萎缩相关基因的表达<sup>[7]</sup>。McCarthy 等研究了 miRNA 在小鼠骨骼肌中的表达情况,同时考察了后肢悬挂引起的肌肉萎缩能否改变 miRNA 的表达,结果发现,后肢悬挂 7 天后,比目鱼肌组织中 miR-107, -208b, -221, -499 表达显著下降,miR-

23b 有下降的趋势。与航天失重引起的肌萎缩模型不同的是, miR-206 的表达并没有下降, 这可能是由于实验对象、肌肉类型和实验持续时间等条件不同而造成的。

### 3.2 miRNA 与 sarcopenia

sarcopenia 起始于 40 岁, 并随着年龄增长逐渐加重。虽然我们已经知道 sarcopenia 的存在, 但对其背后产生的机制并不完全清楚。随着人类对 miRs 认识的不断加深, miRs 在老化过程中扮演的角色越来越明显。骨骼肌活检显示, 老年人 ( $70 \pm 2$  岁) 与年轻人 ( $29 \pm 2$  岁) 相比, 其肌组织组织中 pri-miRNA-1-1, -1-2, -133a-1 和 -133a-2 表达水平上升, 而 pri-miR206 没有变化, 然而, 两组肌组织中 miR-1 和 miR-133a 的表达没有差异<sup>[8]</sup>。年龄导致人体体内 miRNA 改变的原因以及这种改变会造成何种影响到目前还不清楚。要弄清楚骨骼肌中与年龄相关的变化是否由 miRNA 的异常表达引起, 我们需要利用大样本人群进行更深入的研究。另外, 在对年轻人和老年人进行比较时, 还需要考虑其它因素如体力活动和营养状况的潜在影响, 因为这些因素也会影响肌肉组织中 miRNA 的表达。

## 4 运动对 miRNA 的影响

运动作为一种强有力的刺激, 能激活卫星细胞并促进肌肉中蛋白质的合成, 特别是抗阻运动, 使肌纤维肥大从而增加骨骼肌质量。前期研究表明, 运动可引起不同的基因表达模式和信号通路激活。这些基因表达的变化可部分归因于 miRNA 表达变化, miRNA 的表达变化可通过特定的靶基因及其介导的相关信号通路增强运动适应效应。

### 4.1 抗阻运动对 miRNA 的影响

抗阻运动通常具有较高的强度而持续时间比较短, 这种运动使合成代谢增强, 增加肌肉中收缩蛋白和结构蛋白的合成使肌肉体积增大。以 70% 1RM 为负荷的急性抗阻训练 6h 后, 青年受试者和老年受试者肌组织活检显示 pri-

miR-1-2 和 pri-miR-133a-1 表达下降。而在运动 3h 和 6h 后, 两组受试者肌组织中 pri-miR-206 表达均增加<sup>[9]</sup>。在所有成熟 miRNA 中, 只有 miR-1 在运动后 3h 和 6h 下降, 而 miR-133a 和 miR-206 未发生变化<sup>[9]</sup>。miR-1 的表达可通过 IGF-1/Akt 信号促骨骼肌蛋白质合成, 促进骨骼肌肥大。56 名成年受试者抗阻训练 12 周后, 根据瘦体重的变化将其分为“高应答组”和“低应答组”, 对肌组织中含量丰富的 21 种 miRs 进行了检测, 结果发现低应答组肌组织中 miR-378、miR-29a 和 miR-26a 的表达水平下降, 而被认为是运动补偿效应的高应答组肌组织中 miR-378、miR-29a 和 miR-26a 的表达未发生改变, 研究还发现 miR-378 变化与抗阻训练引起的骨骼肌质量增强呈正相关, miR-378 的稳定表达可能与瘦体重的维持有关<sup>[10]</sup>, 体外实验随后验证了这一推测, miR-378 的靶基因为 MyoD 的抑制因子 -MyoD, 主要是促进成肌细胞分化。

## 4.2 耐力运动对 miRNA 的影响

耐力运动能够增加线粒体体积和毛细血管密度, 同时提高机体对碳水化合物和脂质的氧化能力。一次急性耐力运动后, 年轻人肌组织中 miR-1 和 miR-133a 表达增加<sup>[11]</sup>, 耐力运动引起的 myomiRs 的变化与肌原性转录调控因子 MyoD、myogenin 和 MRF4 表达上调有关<sup>[12]</sup>。Russell<sup>[13]</sup>等人研究了 3h 急性耐力运动后, 肌组织中 miRs 的变化, 结果发现 miR-1、miR-133a/b 和 miR-181a 表达升高而 miR-9、miR-23a/b 和 miR-31 的表达水平下降。小鼠进行 90 分钟的耐力运动(跑台)至力竭后, 与肌细胞分化和发展密切相关的 miR-1, -181, -107 表达水平上升, 与过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子-1  $\alpha$  (peroxisome proliferation-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1  $\alpha$ , PGC-1  $\alpha$ ) 增加相关的 miR-23 表达下降<sup>[14]</sup>。

这些研究表明, 运动能够调节 miRNA 的表达水平。研究运动通过哪些通路改变 miRNA 的表达以及 miRNA 是如何调控运动的适应性变化将变得十分重要。确定哪些 miRNA 与运动适应性反应有关以及哪些 miRNA 能模仿运动引起的变化, 将大大促进 miRNA-肌肉领域的发展。

## 5 结论与展望

目前,对于 miRNA 的研究还处于初期阶段。我们发现了许多新的 miRNA,但对 miRNA 功能的研究相对缓慢,目前只有一小部分 miRNA 的生物学功能得到阐明。尽管 miRNA 被发现参与了骨骼肌发育的调控,但其作用的分子机理目前还不完全清楚。未来对 miRNA 的研究可能会倾向于以下以下几个方面:miRNA 是否可作为临床上一种新手段来检测和治疗各种疾病,如 DMD、ALS、sarcopenia 等;能否通过遗传和生化的手段控制 miRNA 在体内的调节,从而对骨骼肌损伤和疾病进行治疗;运动诱导的 miRNA 表达变化的生理适应机制;miRNA 是否能成为运动损伤和运动负荷的有效评价指标。

## 参考文献

- [ 1 ] Sempere LF, Freemantle S, Pitha-Rowe I, et al. Expression profiling of mammalian microRNAs uncovers a subset of brain-expressed microRNAs with possible roles in murine and human neuronal differentiation [ J ] . Genome biology 2004, 5 ( 3 ) : R13.
- [ 2 ] Small EM, O'Rourke JR, Moresi V, et al. Regulation of PI3-kinase/Akt signaling by muscle-enriched microRNA-486 [ J ] . Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2010, 107 ( 9 ) : 4218-4223.
- [ 3 ] van Rooij E, Quiat D, Johnson BA, et al. A family of microRNAs encoded by myosin genes governs myosin expression and muscle performance [ J ] . Developmental cell, 2009, 17 ( 5 ) : 662-673.
- [ 4 ] van Rooij E, Sutherland LB, Qi X, et al. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA [ J ] . Science, 2007, 316 ( 5824 ) : 575-579.
- [ 5 ] Buckingham M. Skeletal muscle formation in vertebrates [ J ] . Current opinion in genetics & development , 2001, 11 ( 4 ) : 440-448.

- [ 6 ] Ge Y, Chen J. MicroRNAs in skeletal myogenesis [ J ] . Cell cycle, 2011, 10 ( 3 ) : 441-448.
- [ 7 ] Sandri M, Sandri C, Gilbert A, et al. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy [ J ] . Cell, 2004, 117 ( 3 ) : 399-412.
- [ 8 ] Yan B, Zhu CD, Guo JT, et al. miR-206 regulates the growth of the teleost tilapia ( *Oreochromis niloticus* ) through the modulation of IGF-1 gene expression [ J ] . The Journal of experimental biology, 2013, 216 ( Pt 7 ) : 1265-1269.
- [ 9 ] McCroskery S, Thomas M, Maxwell L, et al. Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self-renewal [ J ] . The Journal of cell biology 20, 03, 162 ( 6 ) : 1135-1147.
- [ 10 ] Taylor W E, Bhasin S, Artaza J, et al. Myostatin inhibits cell proliferation and protein synthesis in C2C12 muscle cells [ J ] . American journal of physiology Endocrinology and metabolism , 2001, 280 ( 2 ) : E221-228.
- [ 11 ] Welle S, Bhatt K, Pinkert C A. Myofibrillar protein synthesis in myostatin-deficient mice [ J ] . American journal of physiology Endocrinology and metabolism , 2006, 290 ( 3 ) : E409-415.
- [ 12 ] Lee S J, Huynh T V, Lee Y S, et al. Role of satellite cells versus myofibers in muscle hypertrophy induced by inhibition of the myostatin/activin signaling pathway [ J ] . Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America , 2012, 109 ( 35 ) : E2353-2360.
- [ 13 ] Wang Q, McPherron A C. Myostatin inhibition induces muscle fibre hypertrophy prior to satellite cell activation [ J ] . The Journal of physiology , 2012, 590 ( 9 ) : 2151-2165.
- [ 14 ] Amthor H, Otto A, Vulin A, et al. Muscle hypertrophy driven by myostatin blockade does not require stem/precursor-cell activity [ J ] . Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2009, 106 ( 18 ) : 7479-7484.

## Role of MicroRNA in Muscle Atrophy and Exercise adaption

Shufang Zhang

*Graduate School, Wuhan Sports University, Wuhan*

**Abstract:** Skeletal muscle comprises approximately 40% of body weight, and is important for locomotion, as well as for metabolic homeostasis. Skeletal muscle growth and regeneration are highly organized processes thus it is not surprising that a high degree of complexity exists in the regulation of these processes. Recently, growing evidence indicates that microRNAs significantly impact muscle growth, regeneration and metabolism. In this review, recent advancements in miRNA function during myogenesis, atrophy, aging, exercise are discussed.

**Key words:** miRNA; Proliferation and differentiation; Muscle atrophy; Exercise