

力竭运动时心肌线粒体解偶联蛋白 2 介导的心肌损伤

孟 可 李晓燕

【摘要】 解偶联蛋白(uncoupling protein, UCP)2 是线粒体内膜上的一种蛋白质,具有调控机体能量代谢,调节活性氧产生,参与心肌细胞凋亡,调节糖脂代谢等功能。急性力竭运动后 UCP2 表达增加,其作用有利有弊。该文主要介绍力竭运动时 UCP2 作用的研究进展。

【关键词】 线粒体;解偶联蛋白 2;力竭运动;心血管疾病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.03.007

运动性猝死以心源性猝死为主。当运动负荷过大,超过机体的承受能力,即力竭运动时,心肌细胞及亚细胞形态、结构及代谢功能会发生失代偿性改变,引起心肌能量代谢障碍、心肌微结构损伤、冠状动脉供血不足及心肌细胞凋亡,伴随严重的缺氧、酸中毒、能量耗竭,导致心肌功能障碍和心肌细胞死亡。心肌细胞中丰富的线粒体是能量的主要来源。解偶联蛋白(uncoupling protein, UCP)2 是线粒体内膜上的一种蛋白质,参与力竭运动时三磷酸腺苷(ATP)和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的调控,同时在糖脂代谢及心肌细胞凋亡中发挥关键作用。

1 UCP2 与力竭运动

UCP2 基因位于人类染色体 11q13,长 6.5 kb,编码 308 个氨基酸,含有 8 个外显子和 7 个内含子。线粒体通过氧化呼吸将氢离子(H^+)从线粒体基质转移至内膜,形成跨内膜质子电化学梯度;线粒体中 F0-F1ATP 合酶将 H^+ 从内膜面运回至基质面,释放的能量可促进二磷酸腺苷(ADP)与磷酸结合生成 ATP,此过程即为氧化磷酸化偶联。然而, H^+ 也可不通过 F0-F1ATP 合酶而是跨膜扩散直接进入线粒体基质,不生成 ATP 而释放热能,这种现象称为“质子漏”^[1]。UCP2 具有“质子漏”功能,使呼吸链传递电子过程中产生的 H^+ 不经过氧化磷酸化偶联,而是作为质子转运体直接将 H^+ 从线粒体内

膜转运到基质中,降低线粒体内膜电化学梯度,减少 ATP 产生,释放热量^[2]。

运动作为一种刺激因素激发机体产生应答反应,不同运动模式对机体作用不同。机体进行有氧运动时线粒体 UCP2 的表达可不受影响甚至下调,而急性力竭运动时 UCP2 表达增加。Boss 等^[3]研究发现,大鼠跑台有氧训练 4 周后,心肌线粒体内 UCP2 mRNA 水平下降。然而,Zhou 等^[4]研究发现,大鼠急性跑台运动 30 min 后线粒体中 UCP2 的表达是安静时的 6 倍,200 min 后可达安静时的 7 倍。Cortright 等^[5]也发现,小鼠跑台急性运动 2 h 后,UCP2 的 mRNA 水平明显升高。

2 力竭运动时 UCP2 对 ROS 的调控

生理情况下,约 2% 的氧在线粒体电子传递过程中产生 ROS^[6]。适度的运动可以提高机体清除 ROS 的能力,改善能量代谢,但是急性力竭运动会使体内 ROS 急剧增多,造成脂质过氧化,对机体造成损伤。

UCP2 可以调控 ROS 的生成。Negre-Salvayre 等^[7]采用 UCP 抑制剂二磷酸鸟苷(GDP)抑制多种组织内线粒体 UCP2 的活性,发现单磷酸腺苷(AMP)水平升高,ROS 生成明显增加。UCP2 可使 H^+ 直接进入线粒体基质,质子电化学势能被消耗,跨膜电化学梯度降低。ROS 水平与线粒体跨膜电位呈正相关^[8]。

ROS 水平升高时,可对 UCP2 进行反馈调节,导致 UCP2 表达上调^[9]。Lee 等^[10]研究发现,肿瘤坏死因子- α 可促进肝脏线粒体 ROS 的生成,进而

诱导 UCP2 表达增加,提示 UCP2 可能在抗氧化防御中起重要作用。Cortez 等^[11-12]用脂质乳剂诱导肝细胞 ROS 生成增加,UCP2 表达也随之增加,进一步证实了 ROS 产生可以上调 UCP2 表达,进而通过负反馈作用减少 ROS 的产生。

力竭运动时 ROS 生成增加,UCP2 并不是运动性 ROS 产生的限制性因素,而是氧化应激后线粒体的负反馈调节环节。因此,推测 ROS 本身可能是此调控过程的信号转导分子。

3 力竭运动时 UCP2 对能量代谢的调控

线粒体生成 ATP 是有氧运动的能量来源。运动时能量的代谢和转运不可避免地导致 ROS 生成。前面提到,急性力竭运动导致线粒体 UCP2 表达增加,UCP2 的升高与减少 ROS 生成有关^[4]。力竭运动时,UCP2 一方面抑制 ROS 生成,保护机体细胞;另一方面,UCP2 的“质子漏”功能使产生的势能以热量形式消耗,而非转化成 ATP,导致 ATP 生成减少,线粒体能量代谢降低^[9]。能量产生及利用障碍是心功能衰竭的重要因素^[13]。心肌线粒体能量代谢异常造成心肌收缩功能持续性恶化,最终导致心功能衰竭。

UCP2 还可能参与调节运动机体的脂肪酸代谢过程^[14]。在运动后及禁食状态下,血浆游离脂肪酸增加,骨骼肌中 UCP2 表达上调。急性力竭运动时血浆游离脂肪酸生成速率加快。当血浆游离脂肪酸氧化增高时,UCP2 在心肌、胰岛细胞和棕色脂肪组织中的表达增高^[15]。大型流行病学调查显示,高水平血浆游离脂肪酸与心源性猝死呈显著相关,抑制游离脂肪酸进入线粒体,减少游离脂肪酸氧化和抗交感活性治疗,可改善心肌能量代谢和心肌缺血损伤^[16-17]。

4 力竭运动时 UCP2 与心肌细胞凋亡

力竭运动时 ROS 生成增多,钙离子(Ca^{2+})内流增加引起细胞内钙超载,线粒体通透性转变孔道(mPTP)开放,引发 caspase 级联活化,导致细胞凋亡^[18-19]。张钧等^[20]发现,中等强度运动训练的大鼠无明显的心肌细胞凋亡,而力竭运动后的大鼠心肌细胞凋亡增加。大鼠急性力竭运动后 24 h,心内膜下心肌细胞出现缺氧、凋亡等改变^[21]。

UCP2 对心肌细胞凋亡的调控作用尚存争议。研究发现,UCP2 可抑制 mPTP 开放,抑制 ROS 生成,阻止 Ca^{2+} 内流,从而抑制细胞凋亡^[7,22]。然而,Bodyak 等^[23]对缺氧后复氧的大鼠心肌细胞的研究

发现,UCP2 高表达时心肌细胞中促凋亡基因 BNIP3 的表达增高,细胞凋亡显著增多。高浓度游离脂肪酸培养的大鼠心肌细胞中 UCP2 表达增加,凋亡相关蛋白表达亦增多,抑制 UCP2 表达后,细胞凋亡明显减少,推测 UCP2 参与了大鼠心肌细胞凋亡过程^[24]。造成结果不同的原因可能是上述研究的实验条件不同。

5 力竭运动时 UCP2 与冠状动脉供血不足

大多数运动性猝死由心血管系统异常所致,主要心血管问题包括冠心病及急性心肌梗死,先天血管结构发育异常导致的血管破裂,心脏电生理异常导致的心律失常等^[25]。将取自 UCP2^{-/-}大鼠和 UCP2^{+/+}大鼠的骨髓分别移植入低密度脂蛋白受体缺失的大鼠中,植入 UCP2^{-/-}骨髓的大鼠胸主动脉内粥样硬化斑块明显大于 UCP2^{+/+}骨髓移植后的大鼠。UCP2^{-/-}骨髓移植后的大鼠粥样硬化斑块内巨噬细胞积聚,纤维胶原含量及细胞凋亡显著增加^[26]。用高脂饮食同时喂养 UCP2^{-/-}和 UCP2^{+/+}大鼠,与 UCP2^{+/+}大鼠相比,UCP2^{-/-}大鼠体内 ROS 的生成明显增多,粥样斑块的数量更多、面积更大^[27]。上述研究结果均提示,UCP2 可阻止或延缓动脉粥样硬化进程,从而降低运动性猝死的发生。

6 结语

UCP2 在力竭运动后心肌能量代谢改变及心肌损伤中的作用日益受到关注。UCP2 的解偶联效应使 ROS 产生减少,抑制 ROS 对细胞、组织的损伤;另一方面,解偶联效应使 ATP 合成减少,导致心肌细胞功能降低^[28]。UCP2 的作用有利有弊,研究 UCP2 对 ROS、ATP 的调控作用以及由此引起的功能变化非常必要。

参 考 文 献

- [1] Lentjes KU, Tu N, Chen H, et al. Genomic organization and mutational analysis of the human UCP2 gene, a prime candidate gene for human obesity[J]. *Recept Sig Transd Res*, 1999, 19(14):229-244.
- [2] Boss O, Hagen T, Lowell BB. Uncoupling proteins 2 and 3: potential regulators of mitochondrial energy metabolism[J]. *Diabetes*, 2000, 49(2):143-156.
- [3] Boss O, Samec S, Desplanches D, et al. Effect of endurance training on mRNA expression of uncoupling protein 1, 2, and 3 in the rat[J]. *FASEB J*, 1998, 12(3):335-339.
- [4] Zhou M, Lin BZ, Coughlin S, et al. UCP-3 expression in skeletal muscle: effects of exercise, hypoxia, and AMP-

- activated protein kinase[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000, 279(3):622-629.
- [5] Cortright RN, Zheng D, Jones JP, et al. Regulation of skeletal muscle UCP2 and UCP3 gene expression by exercise and denervation[J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(1): 217-221.
- [6] Han Y, Shi Z, Zhang F, et al. Reactive oxygen species in the paraventricular nucleus mediate the cardiac sympathetic afferent reflex in chronic heart failure rats[J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9(10):967-973.
- [7] Negre-Salvayre A, Hirtz C, Carrera G, et al. A role for uncoupling protein-2 as a regulator of mitochondrial hydrogen peroxide generation[J]. *FASEB*, 1997, 11(10): 809-815.
- [8] Viguerie-Bascands N, Saulnier-Blache JS, Dandine M, et al. Increase in uncoupling protein-2 mRNA expression by BRL49653 and bromopalmitate in human adipocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 256(1):138-141.
- [9] 李海. 线粒体解耦联蛋白 2 与能量代谢[J]. 内江师范学院学报, 2010, 25(8):52-55.
- [10] Lee KU, Lee IK, Han J, et al. Effects of recombinant adenovirus-mediated uncoupling protein 2 overexpression on endothelial function and apoptosis[J]. *Circ Res*, 2005, 95(11): 1200-1207.
- [11] Mittra B, Cortez M, Haydock A, et al. Iron uptake controls the generation of Leishmania infective forms through regulation of ROS levels[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(2):401-416.
- [12] Slocinska MB, Almsheerqi ZA, Sluse FE, et al. Identification and characterization of uncoupling protein in heart and muscle mitochondria of canary birds [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2010, 42(4):345-353.
- [13] 苏冠华,孙雨霏,卢永昕. 心力衰竭的能量代谢重构及其治疗[J]. 国际心血管病杂志, 2012, 39(2):65-67.
- [14] Zhou H, Zhao J, Zhang X. Inhibition of uncoupling protein2 by genipin reduces insulin- stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2009, 486(1):88-93.
- [15] 高艳辉,高海波,狄宁宁,等. β_3 受体阻断剂对心力衰竭大鼠心肌解耦联蛋白 2 和能量代谢变化的影响[J]. 中国应用生理杂志, 2013, 29(4):376-384.
- [16] Argaud L, Gomez L, Gateau-Roesch O, et al. Trimetazidine inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia-reperfusion injury[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 39(6): 893-899.
- [17] Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P, et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(5): 992-998.
- [18] Umaki Y, Mitsui T, Endo I, et al. Apoptosis-related changes in skeletal muscles of patients with mitochondrial diseases[J]. *Acta Neuropathol*, 2002, 103(3):163-170.
- [19] Brenner C, Cadiou H, Vieira HL, et al. Bcl-2 and Bax regulate the channel activity of the mitochondrial adenine nucleotide translocator [J]. *Oncogene*, 2000, 19(3): 329-336.
- [20] 张钧,许豪文,杨小英. 运动对心肌细胞凋亡的影响[J]. 体育科学, 2002, 22(5):93-95.
- [21] 常芸. 运动训练对内膜下心肌组织的影响[J]. 中国运动医学杂志, 1992, 11(1):29-32.
- [22] Turner JD, Gaspers LD, Wang G, et al. Uncoupling protein-2 modulates myocardial excitation-contraction coupling[J]. *Circ Res*, 2010, 106(4):730-738.
- [23] Bodyak N, Rigor DL, Chen YS, et al. Uncoupling protein 2 modulates cell viability in adult rat cardiomyocytes[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(1):829-835.
- [24] 李楠. 解耦联蛋白与心肌能量代谢研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2010, 12(1):84-86.
- [25] 吴蓓. 军事训练中预防运动性猝死的意义及对策[J]. 人民军医, 2011, 54(2):98-99.
- [26] Blanc J, Alves-Guerra MC, Esposito B, et al. Protective role of uncoupling protein 2 in atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2003, 107(3):388-390.
- [27] Moukdar F, Robidoux J, Lyght O, et al. Reduced antioxidant capacity and diet-induced atherosclerosis in uncoupling protein-2-deficient mice[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(1):59-70.
- [28] 高艳辉,郑方方,孔一慧,等. 解耦联蛋白 2 与心力衰竭的关系[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(2):101-102.

(收稿:2014-10-31 修回:2015-03-31)

(本文编辑:梁英超)