

·综述·

运动对肌肉因子 Irisin 表达影响的研究进展*

贺晓玉¹

运动是健康的生活方式,也是肥胖、糖尿病、心血管疾病和其他代谢性疾病非药物治疗的重要手段^[1-2]。研究表明,少动生活方式与多种慢性疾病及代谢性疾病的发生密切相关,骨骼肌内分泌功能紊乱被认为是其中的重要机制^[3-4]。传统观点认为,骨骼肌仅仅是主要的运动器官,受人体内分泌、神经的调控。越来越多的研究发现,骨骼肌具有强大的内分泌功能,能够表达、合成和分泌多种肌肉因子(myokines)^[5],通过自/旁分泌方式调节其自身生长、代谢和运动功能,还通过远距分泌方式参与其他组织器官的功能调节^[4-6]。运动作为一种特殊的应激方式,可促进肌肉收缩,刺激多种肌肉因子的表达和分泌^[5]。深入研究并揭示运动对骨骼肌内分泌功能的调控作用,对提升机体运动功能和改善多种系统性疾病具有重大意义。

2012年1月《自然》杂志上报道了一种新发现的肌肉因子,命名为 Irisin,取自希腊神话中彩虹女神 Iris 的名字。Irisin 可作用于白色脂肪组织,在体内可刺激解耦联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1)的表达和广泛的白色脂肪棕色样改变,而血液循环中微量的 Irisin 增加即可导致能量消耗的显著提高^[7]。认为 Irisin 可能成为治疗肥胖和代谢性疾病的新靶点^[7-9]。而运动可以激活小鼠及人类肌肉内 Irisin 的表达,并增加血浆中 Irisin 水平,为运动、骨骼肌内分泌功能及代谢性疾病之间架起了新的桥梁与联系^[7-8]。鉴于 Irisin 重要的生物学功能及医学作用,本文就 Irisin 的生物学特征、功能及其与运动之间的联系做一综述。

1 Irisin 的分子生物学特征

Irisin 是Ⅲ型纤连蛋白组件包含蛋白5 (fibronectin type Ⅲ domain-containing protein 5, FNDC5) 经蛋白水解酶水解后形成的可分泌多肽片段。小鼠 FNDC5 的基因位于第4号染色体上,基因长度约为5.1kb。FNDC5 在切除N端信号肽后,在GLU142处被蛋白水解酶裂解形成一段约110个氨基酸的多肽片段,即 Irisin。Irisin 序列在不同种属间高度保守,人和小鼠的 Irisin 氨基酸序列完全相同^[7]。Irisin 是

高度保守的多肽,意味着 Irisin 可通过某种高度保守的细胞表面受体介导发挥作用。尽管 Irisin 受体目前尚未发现,但对于 Irisin 作用于其受体的机制研究发现, Irisin 可能通过其独特的亚单位间β-折叠纤维连接蛋白(FNⅢ)二聚体结构来激活 Irisin 受体的^[10]。

研究发现, FNDC5 主要表达于成年小鼠的脑、心脏和骨骼肌组织^[11]。在成年人, FNDC5 最多表达于肌肉及心包和直肠;中度表达于心脏;低度表达于脑、肾、肝、肺及脂肪组织^[12]。过氧化物酶体和线粒体是 FNDC5 表达的主要细胞器^[11],而 Irisin 则可以在血浆及唾液中可检测到^[7,13]。

2 Irisin 的生物学功能

研究初步表明, Irisin 主要在脂肪代谢及线粒体氧化代谢等方面发挥生物学功能。

2.1 Irisin 对白色脂肪“棕色化”的促进作用

目前认为, Irisin 最重要的生物学功能是促进白色脂肪向棕色脂肪转变,又叫做白色脂肪“棕色化(browning)”。传统观点认为,哺乳动物体内的脂肪组织分为白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)和棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)。WAT 是体内脂肪储存的主要组织, BAT 则通过线粒体 UCP1 产生热量以维持体温,或消耗机体多余能量以维持能量平衡。较高的线粒体含量和线粒体内膜上 UCP1 高表达是 BAT 区别于 WAT 的重要标志^[14]。此外, BAT 和不同部位 WAT 的基因表达谱也不相同^[15]。研究发现, Irisin 处理皮下脂肪来源的脂肪细胞后, UCP1 mRNA 表达升高, UCP1 阳性脂肪细胞增多, 线粒体基因表达增强, 线粒体密度增加, 呈现棕色脂肪细胞表型, 表明 Irisin 能够促进白色脂肪细胞向棕色脂肪细胞表型转化。Irisin 处理还显著促进细胞氧耗, 能量消耗增加^[7]。而且毫微摩尔级水平的 Irisin 可以使体外培养的白色脂肪细胞 UCP1 表达上调50倍之多, 这种 WAT 棕色化转变显著增加能量释放, 可满足人体运动后带来的能量负荷^[16]。

2.2 Irisin 对“米色脂肪细胞”的作用

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.03.023

*基金项目:广东省科技计划项目(2010B060500021)

1 广东省体育科学研究所,广州,510663

作者简介:贺晓玉,女,助理研究员;收稿日期:2013-12-09

最新研究证实,体内还存在着不同于传统BAT和WAT的第三类脂肪组织类型“米色脂肪细胞(Beige adipocytes)”^[17]。米色脂肪细胞散在分布于皮下WAT中,与WAT来源于相同的前体细胞,人体脊柱及锁骨附近皮下也存在米色脂肪细胞。米色脂肪可表现出白色脂肪和棕色脂肪的双重属性,与白色脂肪细胞类似,在基础条件下米色脂肪UCP1表达的基础水平较低。与经典BAT相似,在cAMP刺激下米色脂肪UCP1表达明显增强,氧化呼吸率增强^[18]。此外,米色脂肪细胞基因表达谱与WAT和传统的BAT也不同,对Irisin和寒冷的刺激更加敏感^[19]。研究证实,Irisin可诱导米色脂肪细胞激活,促进UCP1表达增强,引起线粒体氧化呼吸的电子传递和ATP产生解耦联作用,从而促进能量消耗^[17,20]。

2.3 Irisin可以有效减少肥胖和胰岛素抵抗

研究发现,正常人群和肥胖患者骨骼肌FNDC5 mRNA表达与体重指数(BMI)呈正相关,血浆Irisin水平与上臂围度和去脂体重呈正相关,与体脂重量无相关性^[12,21]。最新研究显示,肥胖和2型糖尿病患者肌肉及脂肪组织内FNDC5表达及循环中Irisin水平均显著下降,血浆中Irisin水平与空腹血糖水平呈正相关,与胰岛素抵抗及新发糖尿病呈负相关^[22-24]。对高脂饮食小鼠同时注射FNDC5腺病毒10d后,小鼠白天及夜晚的能耗均显著增加,体重显著减轻,空腹胰岛素水平明显降低,糖耐量明显改善。表明Irisin可以增加能量消耗,降低体重,显著改善饮食诱导的胰岛素抵抗^[7]。另一项研究表明,用于改善胰岛素抵抗的能量限制疗法,能够降低大鼠脂肪含量,减低血糖水平,增强胰岛素敏感性,却不能显著改善Irisin水平,提示Irisin可能是运动改善代谢的独特机制^[25]。

2.4 Irisin对神经系统的保护作用

运动有益于大脑,运动锻炼可增强认知能力及减轻神经变性疾病症状,但隐藏在疾病背后的分子机制却不十分清楚。研究发现,Irisin可激活海马组织中BDNF表达并发挥神经保护作用。FNDC5 mRNA和Irisin蛋白在处于耐力锻炼过程中小鼠大脑中高水平表达,伴BDNF表达增强;敲除FNDC5基因后,小鼠大脑中Irisin表达下降,BDNF表达也降低。腺病毒介导Irisin过表达可诱导海马中BDNF和其他神经保护基因表达的激活,表明FNDC5/Irisin具有调控大脑海马组织神经保护的能力^[26]。此外研究还发现,沉默FNDC5基因可抑制小鼠胚胎干细胞向神经细胞的分化,成熟神经元细胞标记物表达减少,并抑制神经元和星形胶质细胞的成熟。表明FNDC5参与神经系统的发育和成熟^[27]。

3 运动对Irisin表达的影响

目前研究初步表明,运动对骨骼肌FNDC5及血浆中Irisin的表达有促进作用,但不同运动方式对Irisin表达、分泌的影响规律仍不一致。研究发现,3周自由跑轮运动训练后,小

鼠骨骼肌中FNDC5 mRNA表达显著上调,血浆中Irisin水平也显著升高。但一次急性运动后5h,小鼠骨骼肌FNDC5 mRNA表达并无显著改变^[7]。健康成人在10周耐力训练后发现,相比不运动者,其血浆中Irisin水平增加了2倍^[12]。而在进行90min平板运动后,仅在运动开始的1h内有短暂的血浆Irisin水平升高,运动结束后及休息20min后,均未检测到Irisin水平升高^[28]。另有研究发现,1h低强度有氧运动后未发现骨骼肌FNDC5 mRNA及血浆中Irisin的表达升高,健康年轻人进行高强度的阻力运动后可检测到骨骼肌FNDC5 mRNA的表达上调^[29]。由于不同实验所采用的运动方式不完全相同,运动强度也无法统一衡量,不同的研究结果间可能会有偏差。但总的来说,小鼠和人类血浆Irisin水平的增加与肌肉组织中其mRNA表达增加基本一致,提示耐力运动可能对Irisin表达的促进作用更明显。但一项对猪的研究发现,正常尤卡坦微型猪(Yucatan Miniature pig)经过16—20周的运动训练后,其三角肌和肱三头肌内并未检测到FNDC5 mRNA或蛋白的升高,表现出与小鼠不同的运动后Irisin表达反应^[30]。提示不同动物种属可能对运动后Irisin表达反应有所差异。

此外,不同健康状况人群在运动后,其骨骼肌FNDC5及血浆中Irisin的变化也不尽相同。有学者对运动受试者的肌肉活检并未发现FNDC5的mRNA表达明显增加^[31],另有学者发现,在年轻健康人群中,运动后即刻至30min内血浆中Irisin水平显著升高,随后回落至正常水平^[12];在60岁以上的肥胖人群中,10周耐力运动可显著促进骨骼肌FNDC5 mRNA表达,其血浆中Irisin水平也显著升高^[7,31]。进一步的观察发现,男性运动员的Irisin水平高于中年肥胖女性数倍,短暂的运动即可增加血中Irisin水平,而肥胖患者进行减肥手术后6月,其体重下降可降低肌肉FNDC5 mRNA的表达及血浆中Irisin水平^[12]。提示运动对Irisin表达的促进作用可能还受到检测方法、检测时间以及受试人群差异的影响。研究还发现,5期慢性肾病患者及血液透析患者,其血浆Irisin水平均较健康成人偏低,透析间期进行的运动训练尽管可使肌肉增大,却未能升高血浆Irisin水平^[32-33]。心力衰竭导致的机体有氧运动能力的下降可能与骨骼肌中FNDC5低表达有关,研究显示心肺功能较好的患者股外侧肌FNDC5的表达较心肺功能弱的患者显著增加,推测Irisin可能在其中发挥重要作用^[34]。进一步的详细而全面的揭示不同运动方式、运动强度对不同人群Irisin表达的规律,对于深入了解并阐明Irisin在不同人群及不同疾病中的生物学作用具有重要意义。

4 运动调控Irisin表达的可能机制

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome prolifera-

tor-activated receptor- γ , PPAR γ)是调节脂肪细胞分化和能量代谢的关键性转录因子。PPAR γ 共激活因子 α (PPAR- γ co-activator-1 α , PGC1- α) 参与多种生物能量代谢及线粒体的发生和氧化代谢过程,对WAT转化成BAT及BAT中UCP1基因表达、产热功能起着关键作用。研究显示PGC1- α 对FNDC5表达有显著的促进作用^[7]。PGC1- α 转基因小鼠研究发现,骨骼肌中包括FNDC5在内5种蛋白被确认为PGC1- α 的靶基因,PGC1- α 基因敲除小鼠进一步证实,骨骼肌FNDC5 mRNA的表达下降,Irisin水平也下降了72%,提示PGC1- α 参与Irisin的表达调控^[7,26]。研究还发现,小鼠及人类在剧烈运动后PGC1- α 表达明显增加^[26,31]。故推测运动诱导Irisin表达水平提高可能是通过激活PGC1- α 介导而实现的。研究发现,PPAR γ 的去乙酰化调控在白色脂肪棕色化中发挥着至关重要的作用^[35-36],去乙酰化酶SirT1通过对PPAR γ 的去乙酰化修饰进而参与白色脂肪棕色化的调控,而运动还可以诱导SirT1的去乙酰化作用^[37],推测SirT1介导的去乙酰化作用也可能是运动促进Irisin表达分泌的可能机制。

Irisin是FNDC5经蛋白水解酶剪切而来,因此蛋白水解酶活性可能对irisin的合成和分泌起着调控作用。研究发现,重复相似的离心运动可以很大程度上促进肌肉重塑,达到重复运动效应^[38]。钙离子依赖性蛋白水解酶Calpain-1在重复运动效应的可能机制——肌节增生中起着重要作用,calpain-1通过发挥其蛋白水解酶活性而水解牵张环境中的肌联蛋白促进肌肉重塑^[39]。提示运动可能通过激活某种蛋白水解酶而调控Irisin的合成和分泌。此外,III型纤连蛋白是一种糖蛋白,蛋白质经过糖基化修饰作用才形成糖蛋白。FNDC5翻译后的糖基化调节可能对Irisin蛋白表达有影响作用,运动能否通过糖基化修饰作用调控Irisin表达及合成,还需研究以证实。

5 小结

运动是健康的生活方式,既可促进全民健身,又可提高竞技运动水平,同时还是肥胖、糖尿病及其他代谢疾病非药物治疗的重要手段。肌肉因子Irisin具有重要的生物学功能和医学作用,能够促进WAT的棕色化转变或激活BAT及米色脂肪,增加能量释放以满足人体运动后带来的能量负荷,并能上调能量消耗,避免肥胖及胰岛素抵抗的发生。运动可以促进骨骼肌表达、分泌Irisin,为运动防治肥胖和糖尿病等代谢性疾病的提供了新靶点。然而,作为一个新的肌肉因子,Irisin的生物学功能、表达调控机制及其在运动训练与疾病中的作用机制尚未完全揭示,有氧抗阻训练、力量运动、耐力训练等不同运动方式对骨骼肌分泌Irisin的影响,以及Irisin对骨骼肌延迟性肌肉酸痛、过度训练或大强度运动造成的骨骼肌微损伤恢复的作用等目前也不清楚,亟待深入研

究。随着研究的不断深入,肌肉因子Irisin将在运动功能的改善及代谢性疾病的防治领域显现诱人的前景。

参考文献

- [1] Vetter ML, Faulconbridge LF, Webb VL, et al. Behavioral and pharmacologic therapies for obesity[J]. Nat Rev Endocrinol,2010, 6(10):578—588.
- [2] Smith BW, Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment[J]. Nat Rev Endocrinol,2011, 7(8):456—465.
- [3] Pedersen BK. The disease of physical inactivity——and the role of myokines in muscle——fat cross talk[J]. J Physiol,2009, 587(Pt 23):5559—5568.
- [4] Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases[J]. Brain Behav Immun, 2011, 25(5):811—816.
- [5] Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ[J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8(8):457—465.
- [6] Pratesi A, Tarantini F, Di Bari M. Skeletal muscle: an endocrine organ[J]. Clin Cases Miner Bone Metab,2013, 10(1): 11—14.
- [7] Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis[J]. Nature, 2012, 481(7382): 463—468.
- [8] Cunha A. Basic research: Irisin--behind the benefits of exercise[J]. Nat Rev Endocrinol,2012, 8(4):195.
- [9] Kelly DP. Medicine. Irisin, light my fire[J]. Science, 2012, 336(6077):42—43.
- [10] Schumacher MA, Chinnam N, Ohashi T, et al. Structure of irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin (FNIII) dimer; implications for receptor activation[J]. J Biol Chem,2013. [Epub ahead of print]
- [11] Teufel A, Malik N, Mukhopadhyay M, et al. Frcp1 and Frcp2, two novel fibronectin type III repeat containing genes [J]. Gene,2002, 297(1-2):79—83.
- [12] Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise [J]. Metabolism,2012, 61(12):1725—1738.
- [13] Aydin S, Aydin S, Kuloglu T, et al. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45min of a Turkish bath or running[J]. Peptides,2013.[Epub ahead of print]
- [14] Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the

- PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity[J]. *Dis Model Mech*,2012, 5(3):293—295.
- [15] Billon N, Dani C. Developmental origins of the adipocyte lineage: new insights from genetics and genomics studies [J]. *Stem Cell Rev*,2012, 8(1):55—66.
- [16] Crunkhorn S. Metabolic disease: Exercise hormone fights metabolic disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(3): 189.
- [17] Wu J, Boström P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human [J]. *Cell*,2012, 150(2):366—376.
- [18] Wang QA, Tao C, Gupta RK, et al. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration[J]. *Nat Med*,2013, 19(10):1338—1344.
- [19] Lidell ME, Betz MJ, Dahlqvist Leinhard O, et al. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans[J]. *Nat Med*,2013, 19(5):631—634.
- [20] Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential[J]. *Nat Med*,2013,19(10): 1252—1263.
- [21] Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, et al. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity--correlation with body mass index [J]. *Peptides*,2013, 39:125—130.
- [22] Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2013, 98(4):E769—778.
- [23] Liu JJ, Wong MD, Toy WC, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complications*,2013, 27(4):365—369.
- [24] Choi YK, Kim MK, Bae KH, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 100(1):96—101.
- [25] Sharma N, Castorena CM, Cartee GD. Greater insulin sensitivity in calorie restricted rats occurs with unaltered circulating levels of several important myokines and cytokines[J]. *Nutr Metab (Lond)*,2012, 9(1):90.
- [26] Wrann CD, White JP, Salogiannis J, et al. Exercise Induces Hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 Pathway [J]. *Cell Metab*,2013. [Epub ahead of print]
- [27] Hashemi MS, Ghaedi K, Salamian A, et al. Fndc5 knock-down significantly decreased neural differentiation rate of mouse embryonic stem cells[J]. *Neuroscience*, 2013, 231: 296—304.
- [28] Kraemer RR, Shockett P, Webb ND, et al. A Transient Elevated Irisin Blood Concentration in Response to Prolonged, Moderate Aerobic Exercise in Young Men and Women[J]. *Horm Metab Res*,2013. [Epub ahead of print]
- [29] Pekkala S, Wiklund P, Hulmi JJ, et al. Are Skeletal Muscle FNDC5 Gene Expression and Irisin Release Regulated by Exercise and Related to Health[J]? *J Physiol*, 2013. [Epub ahead of print]
- [30] Fain JN, Company JM, Booth FW, et al. Exercise training does not increase muscle FNDC5 protein or mRNA expression in pigs[J]. *Metabolism*,2013, 62(10):1503—1511.
- [31] Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, et al. Is irisin a human exercise gene[J]? *Nature*,2012, 488(7413):E9—10.
- [32] Wen MS, Wang CY, Lin SL, et al. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease[J]. *PLoS One*,2013, 8 (5):e64025.
- [33] Moraes C, Leal VO, Marinho SM, et al. Resistance Exercise Training does not Affect Plasma Irisin Levels of Hemodialysis Patients[J]. *Horm Metab Res*,2013. [Epub ahead of print]
- [34] Lecker SH, Zavin A, Cao P, et al. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure[J]. *Circ Heart Fail*,2012, 5(6):812—818.
- [35] Qiang L, Wang L, Kon N, et al. Brown remodeling of white adipose tissue by SirT1-dependent deacetylation of Ppar γ [J]. *Cell*,2012, 150(3):620—632.
- [36] Quelle FW, Sigmund CD. PPAR γ : no SirT, no service[J]. *Circ Res*,2013, 112(3):411—414.
- [37] Menzies KJ, Singh K, Saleem A, et al. Sirtuin 1-mediated effects of exercise and resveratrol on mitochondrial biogenesis[J]. *J Biol Chem*,2013, 288(10):6968—6979.
- [38] Butterfield TA. Eccentric exercise in vivo: strain-induced muscle damage and adaptation in a stable system[J]. *Exerc Sport Sci Rev*,2010, 38(2):51—60.
- [39] Murphy RM. Calpains, skeletal muscle function and exercise[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*,2010, 37(3):385—391.