



运动与蛋白质酰化修饰的研究进展*

黄文华 张靖博 陈雪飞 张 靓**

(北京师范大学体育与运动学院, 北京 100875)

摘要 除蛋白质乙酰化修饰外, 近年来不同类型的酰化修饰被陆续发现。组蛋白赖氨酸的酰化修饰, 影响转录作用于表观调节; 非组蛋白的酰化修饰, 广泛参与细胞分子生物学调控。研究表明, 运动一方面调节物质代谢, 改变体内代谢小分子水平, 为酰化修饰提供丰富的供体; 另一方面, 运动时剧烈的氧化还原反应和激酶活性的变化, 还能改变去酰化酶如 sirtuins 家族的表达与活性, 调控酰化/去酰化修饰的动态平衡, 影响生理和病理过程。运动对蛋白质酰化修饰的调节是运动改善代谢、促进健康和防治慢病的新机制。

关键词 运动, 蛋白质酰化修饰, 酰基辅酶A, sirtuins

中图分类号 G804.7, Q74

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0079

蛋白质的翻译后修饰 (post-translational modification, PTM) 是调节细胞生物学功能的一种基本机制, 是在专一酶作用下, 于蛋白质侧链、N端或C端的特定氨基酸残基上, 以共价键的方式结合化学小分子基团的过程。蛋白质修饰通过改变蛋白质的稳定性、电荷状态、疏水性、构象、局部性质和活性等, 对蛋白质生物学功能进行动态地精细调节。目前已发现的PTMs达450余种^[1], 根据修饰的蛋白质不同可将PTM分为组蛋白翻译后修饰和非组蛋白翻译后修饰, 组蛋白翻译后修饰是发生在细胞核中组蛋白的修饰, 而非组蛋白翻译后修饰主要发生在细胞质和线粒体蛋白。蛋白质磷酸化、甲基化、泛素化、SUMO化、硫化和乙酰化修饰 (lysine acetylation, Kac) 已被大家熟知, 近年来随着质谱技术的发展, 蛋白质赖氨酸的酰化修饰陆续被报道, 正成为PTM研究领域的新热点。

酰化修饰是将酰基辅酶A中的酰基在酰基转移酶的催化下添加到蛋白质赖氨酸残基上的修饰类型。Kac是最早发现的酰化修饰, 近年来又有十余种新型酰化修饰被确证, 这些酰化修饰可以单独或者协同作用, 广泛参与多种细胞与分子生物学调控, 如线粒体氧化代谢、DNA损伤修复、生物钟

调控、细胞自噬与凋亡等, 与肥胖、糖尿病、抑郁症、精子发育异常和癌症等多种相关疾病的发生和发展密切相关, 引起了学者们的广泛关注。

运动是影响蛋白质酰化修饰的重要因素之一。一方面, 运动调节物质代谢、氧化应激等改变体内代谢小分子水平, 为酰化修饰提供丰富的供体; 另一方面, 运动还能改变酰基转移酶或去酰化酶的活性, 调控蛋白质酰化修饰水平。本文将对蛋白质酰化修饰的概况和运动对酰化修饰的调节及作用进行综述。

1 蛋白质酰化修饰的概述

自1963年发现Kac以来^[2], 在近十余年的研究中又逐步发现了蛋白质丙酰化(2007)、丁酰化(2007)、琥珀酰化(2011)、巴豆酰化(2011)、丙二酰化(2011)、戊二酰化(2014)、2-羟基异丁酰化(2014)、 β -羟基丁酰化(2016)和乳酸化(2019), 总共10种酰化修饰。酰化反应是由酰基

* 国家自然科学基金(31871207)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-58808038, E-mail: zhangjing@bnu.edu.cn

收稿日期: 2022-03-09, 接受日期: 2022-03-14

辅酶A (acyl-coenzyme A, Acyl-CoA) 作为酰基的供体, 在组蛋白酰基转移酶 (histone acetyl transferases, HAT) 的催化下, 将酰基转移到蛋白质的赖氨酸残基上的过程。其逆反应是由组蛋白去酰化酶 (histone deacetylases, HDAC) 催化的去酰化过程。值得注意的是, HAT 和 HDAC 首先发现于组蛋白酰化修饰, 但在后续非组蛋白酰化修饰中同样发现是 HAT 和 HDAC 起作用, 因此国内外均沿用了 HAT 和 HDAC 的命名用于组蛋白/非组蛋白酰化修饰过程。其中, 酰基转移酶被称为写入蛋白 (writer), 去酰化酶称为擦除蛋白 (eraser), 能识别赖氨酸残基酰化修饰的蛋白质结构域称为阅读器

(reader)。

1.1 酰基的类型

酰基根据化学结构主要分为3种类型: 疏水性酰基、酸性酰基和极性酰基 (图1)。赖氨酸位点结合的酰基不同及它们之间的相互竞争或协同效应, 都可能会左右蛋白质的功能。不同的代谢状况, 比如饥饿、运动、糖脂代谢紊乱、生酮饮食等, 均会使体内酰基的水平发生变化, 酰基的浓度改变又会通过调节组蛋白修饰, 作用于转录水平, 因此有研究者认为, 组蛋白酰化是细胞内代谢状态的感受器, 发挥关键的代谢稳态调控作用 [3]。

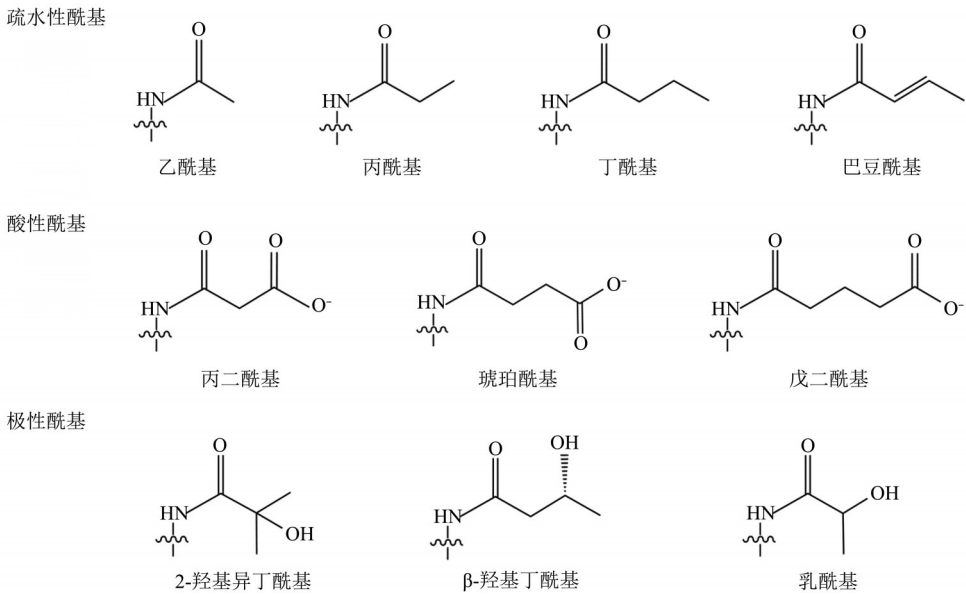


Fig. 1 The structure and classification of acyl groups
图1 酰基的结构及分类

1.2 酰基转移酶/去酰化酶基

到目前为止, 已在人类基因组中鉴定了17~22个经典HAT, 常见的酰基转移酶家族有通用控制核苷酸合成5相关N-乙酰转移酶 (general control nonderepressible 5-related N-acetyltransferases, GNAT)、腺病毒E1A相关的300 kDa蛋白 (adenoviral E1A binding protein of 300 kDa, P300)/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白的结合蛋白 (CREB binding protein, CBP) 和MYST家族 (命名来自初始成员MOZ、Ybf2/Sas3、Sas2和TIP60首字母) (表1), 其中GNAT和P300/CREB是最具

特征性、作用最强的酰化酶家族 [4]。

去酰化酶分为Zn²⁺依赖性HDACs (由HDAC1~11组成的I、II、IV类酶) 和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 依赖的HDAC (由sirtuin沉默调节蛋白家族1~7形成的III类酶)。I类酶 (HDAC1~3、8) 主要定位于细胞核, 而II类 (IIa: HDAC4~7、IIb: HDAC9~10) 和IV类 (HDAC11) 酶通常在细胞核和细胞质之间穿梭 (表2)。HAT/HDAC的活性影响着蛋白质酰化修饰的平衡, 因此调控HAT/HDAC活性是研究蛋白质酰化修饰的重要手段。

Table 1 Common histone acyltransferase families and members

表1 常见组蛋白酰基转移酶家族及成员

酰基转移酶家族	家族成员
GNAT家族	GCN5、HAT、PCAF/KAT2B和ATF2
P300/CBP家族	P300和CBP
MYST家族	MOZ/KAT6A/MYST3、YBF2/SAS3、SAS2、MORF/KAT6B/MYST4、HBO1/MYST2/KAT7和MOF/MYST1/KAT8

Table 2 Common histone deacetylase types and members

表2 常见组蛋白去乙酰化酶类别及成员

去乙酰化酶类别	成员
I类HDAC	HDAC1、2、3和8
IIa类HDAC	HDAC4、5、7和9
IIb类HDAC	HDAC6和HDAC10
III类HDAC	SIRT1、2、3、4、5、6、7
IV类HDAC	HDAC11

1.3 阅读器

阅读器 (reader) 是一类能够特异性识别修饰位点的蛋白质分子, 其与修饰位点结合, 募集染色质重塑因子和转录因子等相关蛋白质于特定的基因转录位点, 从而改变RNA聚合酶的活性, 参与众多基因的转录及表达调控。Reader具有不同的结构特征, 但每种蛋白质分子都至少含有1个或多个在进化上高度保守的结构域, 通过这些结构域来识别多种共价修饰。目前已发现的有YEATS结构域、DPF (double PHD finger) 结构域和溴结构域 (bromodomain) 等, 其中溴结构域是发现最早的酰化修饰reader^[5]。每种结构域蛋白又有多种不同亚型, 比如YEATS结构域家族蛋白就包括YAF9、ENL、AF9、TAF14、SAS5蛋白, YEATS也是这些成员的首字母缩写。Reader是非常理想的小分子靶标, 在靶向新型药物的开发中具有巨大的潜力。当前, 有超过30项临床试验评估了各种溴结构域抑制剂, 为多种人类疾病提供新的靶向表观遗传治疗, 包括癌症、自身免疫性疾病和代谢性疾病^[6]。

1.4 蛋白质酰化修饰的功能

结构相似的酰基, 其酰化修饰位点、酰基转移酶/去乙酰化酶及修饰后功能也都相似。例如Kac、赖氨酸丙酰化 (lysine propionylation, Kpr)、赖氨酸丁酰化 (lysine butyrylation, Kbu) 和赖氨酸巴豆酰化 (lysine crotonylation, Kcr) 都含有疏水性的酰基, 它们的结构特性使组蛋白和DNA紧密性降低, 增强了启动子区域和转录因子的结合, 促进转录和基因表达, 并且它们有着相同的酰基转移酶 (P300/CBP) 和去乙酰化酶 (SIRT1~3)。同样在含有酸性酰基基团的赖氨酸丙二酰化 (lysine malonylation, Kma)、赖氨酸戊二酰化 (lysine glutarylation, Kglu) 和赖氨酸琥珀酰化 (lysine succinylation, Ksucc), 均与糖代谢、脂肪酸代谢等相关, SIRT5是它们共同的去乙酰化酶, 它们在线粒体代谢调控中起着十分独特的作用。拥有极性酰基的赖氨酸 β -羟基丁酰化 (lysine β -hydroxybutyrylation, Kbbh) 和赖氨酸2-羟基异丁酰化 (lysine 2-hydroxyisobutyrylation, Khib) 跟脂肪酸代谢的关系较为紧密, 同样影响着物质、能量代谢过程。赖氨酸乳酰化 (lysine lactylation, Klla) 作为新发现的酰化修饰, 目前发现其与免疫代谢有关联, 参与了肿瘤的发生发展^[7] (表3)。

之前关于赖氨酸酰化修饰的研究大部分集中于组蛋白, 但近几年非组蛋白的酰化修饰在糖脂代谢、线粒体功能调节中的作用不断被报道, 非组蛋白的酰化修饰正成为PTM新的研究热点。本文将从组蛋白和非组蛋白酰化修饰的视角, 对运动调节蛋白质酰化的研究现状进行综述。

Table 3 Acyl-donors, HATs, HDACs and biological effects of different protein acylation
表3 不同蛋白质酰化修饰的酰基供体、酰基转移酶、去酰化酶及生物学效应

蛋白质 酰化 修饰名称	酰基供体	酰基转移酶	去酰化酶	生理功能及相关疾病
Kac	乙酰辅酶A	a. P300/CBP b. GCN5/PCAF c. MYSTs (Moz, Ybf2, Sas2和Tip60) d. TAFII250, α TAT1, NCoA-1, CLOCK	a. HDACs b. sirtuins蛋白	a. 介导基因的表达转录 b. 相关酶类激活 c. 代谢综合征 (肥胖、2型糖尿病和神经退行性疾病等) ^[8] d. 癌症
Kpr	丙酰辅酶A	a. P300/CBP b. GCN5/PCAF c. MYSTs (Tip60, MOF, MOZ和HBO1)	SIRT1~3	a. 更高的转录效率 b. 代谢能量产生 ^[9]
Kbu	丁酰辅酶A	P300/CBP	SIRT1~3	a. 更高的转录效率 b. 男性生殖睾丸精子发生 ^[10]
Kcr	巴豆酰辅酶A	a. P300/CBP b. GCN5 c. MYSTs (MOF)	a. HDAC1~3, 8 b. SIRT1~3	a. 生殖细胞的活跃转录 ^[11] b. 染色质重塑、代谢和细胞周期发育 ^[12] c. 生殖细胞的生成和发育 d. 不育男性生精紊乱
Kma	丙二酰辅酶A	未见报道	a. SIRT2 b. SIRT5	a. 糖酵解途径、葡萄糖和脂肪酸代谢 ^[13-14] b. 丙二酸尿症
Ksucc	琥珀酰辅酶A	a. P300/CBP b. GCN5	a. SIRT5 b. SIRT7	a. 线粒体代谢、脂肪酸代谢和三羧酸循环 ^[15] b. 代谢性疾病、癌症和心脏病
Kglu	戊二酰辅酶A	KAT2A	SIRT7	a. 细胞呼吸、脂肪酸和氨基酸代谢 b. 尿素循环 c. 戊二酸血症
Kbhb	β -羟基丁酰辅酶A	P300	a. HDAC3 b. SIRT3	a. 表观遗传程序和调节基因来适应细胞能源变化 b. 抑郁行为、生物钟 c. 饥饿状态下的代谢调控
Khib	2-羟基异丁酰辅酶A	PCAF	HDAC1~3	a. 介导对表观基因组和其他生物过程的环境影响 ^[16] b. 代谢酶活性 ^[17] c. 雄性生殖细胞活性基因转录 ^[18]
Kla	乳酸辅酶A	P300	HDAC1~3	a. 免疫调节 ^[19] b. 肿瘤发生 ^[20] c. 败血症 ^[21]

2 运动对蛋白质酰化修饰的调节

2.1 运动对蛋白质酰化修饰水平的影响

2.1.1 运动对组蛋白酰化修饰水平的影响

目前仅有的少量研究结果均提示,运动能促进组蛋白的酰化水平。在进行单次60 min、强度为70%最大吸氧量的自行车运动后,受试者骨骼肌组蛋白H3的第36号赖氨酸残基(K36) Kac水平显著增加^[22],16周抗阻训练后训练效果明显的受试者骨骼肌组蛋白H3的K36 Kac水平明显提高^[23]。

发生在组蛋白的酰化修饰对基因表达的调控作用表现为促进转录,往往酰化修饰的水平越高,转

录的活性和效率就越高^[24],组蛋白的酰化修饰是运动调节基因表达的机制之一。Joseph等^[25]利用染色质免疫沉淀法证实,大鼠游泳运动后即刻,肌肉中位于葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, GLUT4)基因处的核小体组蛋白H3的K9/K14Kac显著增强,利于肌细胞增强因子2A(myocyte enhancer factor 2A, MEF2A)与DNA结合,促进GLUT4的转录。大鼠游泳运动后6 h,肌肉中MEF2A基因启动子区核呼吸因子1(nuclear respiratory factor-1, NRF-1)结合位点处的H3Kac显著上调,参与运动促进MEF2A转录的作用。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α

(peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1, PGC-1 α) 是介导运动效应的重要物质, 12 周龄大鼠在 20 min 急性跑台运动后 2 h, 肌肉中 PGC-1 α 的表达显著上调, 同时比目鱼肌中 PGC-1 α 基因 1 号外显子处的组蛋白 H3Kac 明显上调, 其余外显子处 H3K27Kac 显著增加, 提示酰化修饰参与了运动对 PGC-1 α 表达的调节^[26]。

此外, 运动还通过调节组蛋白的酰化修饰参与神经系统的认知功能促进。有学者报道, 跑台运动可明显改善老年大鼠的认知功能下降, 同时伴有海马组蛋白 H4Kac 水平增加和促炎因子表达降低, 提示跑台运动可能通过组蛋白 H4Kac 调控炎症发挥作用^[27]。自由跑轮运动训练 7 d 的大鼠, 海马中脑源性神经生长因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 启动子区 H3 的 Kac 显著增加, 促进 BDNF 转录表达, 参与海马学习功能提升^[28]。女性在孕期持续抗阻练习, 海马 H4Kac 水平增加, 对子代认知功能会产生积极的影响^[29]。

2.1.2 运动对非组蛋白酰化修饰水平的影响

非组蛋白的酰化修饰是在组蛋白修饰发现 20 多年后被确证的, 研究表明细胞内的数千种蛋白质都存在酰化修饰。非组蛋白酰化修饰会引起蛋白质结构的变化, 进而改变蛋白质-DNA 或蛋白质-蛋白质的相互作用。大家熟知的转录因子如 HIF-1 α 、MyoD、NF- κ B 等; 信号分子如 Akt、STAT3、 β -catenin、SMAD7 等; 分子伴侣如 HSP90 等^[30] 和抑癌蛋白 p53^[31-32], 还有大量的代谢酶均受酰化调节, 参与细胞内众多的生物学调控。目前研究结果提示, 发生在代谢酶的酰化修饰往往会抑制酶的活

性, 使代谢过程受损。有研究报道, 心力衰竭时, 骨骼肌线粒体中参与脂肪酸 β 氧化的酶, 如长链酰基辅酶 A 脱氢酶、烯酰辅酶 A 水合酶和 3-酮酰基辅酶 A 硫解酶等的 Kac 显著增加, 使脂肪酸 β 氧化受损, 是心力衰竭时运动能力降低的重要机制^[33]。

运动对机体代谢稳态有着重大的调控意义, 有研究证实运动可以下调酶的 Kac 或逆转疾病时 Kac 的上调, 达到维持组织细胞代谢稳态的作用。Overmyer 等^[34] 利用代谢组学和蛋白质组学的方法发现, 与跑步能力弱的大鼠相比, 跑步能力强的大鼠更善于氧化利用脂肪酸和支链氨基酸, 节省糖原。进一步研究提示, 跑步能力强的大鼠骨骼肌线粒体中氧化前两者的关键酶, 如肉碱乙酰转移酶、支链酮酸脱氢酶复合物等, 在安静状态时 Kac 水平显著低于运动能力弱的大鼠, 运动诱导的去 Kac 速度更快, 提示运动通过调节不同代谢酶的 Kac 水平, 选择不同的能量物质作为供体, 促进代谢健康。此外, 适量运动能降低线粒体异柠檬酸脱氢酶和超氧化物歧化酶 2 的 Kac 水平, 减轻化疗药物阿霉素引起的肝脏功能障碍^[35], 能抑制 tau 蛋白的 Kac, 改善中动脉闭塞中风大鼠认知、记忆功能^[36]。

通过运动改变组蛋白/非组蛋白酰化修饰水平, 可影响目的基因的转录和蛋白质的功能活性 (图 2)。目前有关运动调节酰化的研究主要还是集中在 Kac 上, 随着其他酰化修饰的病理生理作用的发现, 运动对酰化修饰的调节作用必将成为代谢性疾病防治的重要机制。

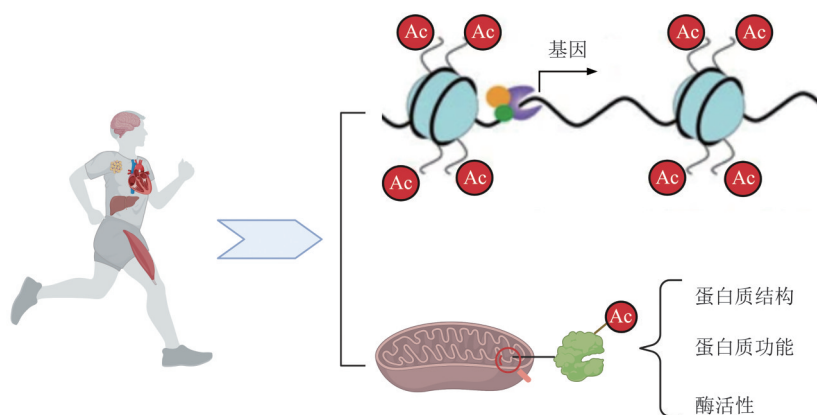


Fig. 2 The effect and significance of exercise on histone and non-histone acylation

图2 运动对组蛋白和非组蛋白酰化修饰的影响及意义

Ac: 酰基基团。

2.2 运动对酰化修饰供体的影响

酰基辅酶A是蛋白质酰化修饰的供体,也是酰化修饰发生的物质基础,酰基辅酶A的浓度是影响酰化修饰水平变化的关键因素。运动过程中加速的物质代谢会产生大量与蛋白质酰化修饰相关的代谢小分子,参与对蛋白质酰化修饰的调节。

2.2.1 运动对乙酰辅酶A代谢的影响

Kac是由乙酰辅酶A(acetyl-coenzyme A, Ac-CoA)提供乙酰基。细胞内Ac-CoA主要来源于线粒体丙酮酸氧化脱羧和脂肪酸 β 氧化。在线粒体生成的Ac-CoA与乙酰草酸合成柠檬酸盐,通过载体运送至细胞质中,在ATP-柠檬酸裂解酶(ATP-citrate lyase, ACL)催化下裂解为Ac-CoA^[37]。柠檬酸盐还可以进入细胞核,在核中由ACL催化生成Ac-CoA,为组蛋白Kac提供乙酰基。运动时,糖脂代谢速度加快,Ac-CoA生成增多,在低到中等强度的运动时Ac-CoA主要来源于脂肪酸代谢,而高强度的运动时Ac-CoA则主要来自糖代谢^[38]。

2.2.2 运动对琥珀酰辅酶A代谢的影响

琥珀酰辅酶A(succinyl-coenzyme A, Succ-CoA)为赖氨酸琥珀酰化修饰提供琥珀酰基团。细胞内Succ-CoA绝大部分来源于线粒体内的氨基酸代谢和三羧酸循环,多种氨基酸在脱氨基后生成了 α -酮戊二酸和Succ-CoA,糖脂代谢的产物在三羧酸循环中也生成Succ-CoA,细胞的代谢水平直接影响Succ-CoA的浓度^[39]。运动时,细胞内糖、脂及蛋白质的代谢加速,三羧酸循环运转加快,均会诱导Succ-CoA的水平增加^[40]。琥珀酰化修饰包括酶学和非酶学两种方式,以非酶学方式为主,Succ-CoA呈剂量依赖地调控蛋白质的琥珀酰化修饰。运动通过调节细胞内Succ-CoA的浓度,可以间接影响细胞内琥珀酰化修饰水平^[41]。

2.2.3 运动对乳酸辅酶A代谢的影响

最新报道的乳酸化修饰,其乳酸根基团来自于乳酸基辅酶A(lactoyl-coenzyme A, Lac-CoA),其在正常组织细胞中含量较低,为某些酰基辅酶A(如Ac-CoA和Succ-CoA)的1/20~1/350^[42]。Lac-CoA的前体来自于乳酸,乳酸是人们耳熟能详的小分子,葡萄糖经糖酵解产生的丙酮酸在氧气供给缺乏时经乳酸发酵生成乳酸。当机体在剧烈运动时,肌纤维中的乳酸浓度最高可达40 mmol/L,血浆中的乳酸浓度可达25 mmol/L^[43],人体的多种组织和器官均会通过单羧酸转运蛋白摄入乳酸。据此

可以推测,大强度运动产生的大量乳酸,可能会诱导体内广泛的乳酸化修饰,发挥重要的生物学作用。近年来,高强度间歇训练不管是作为竞技训练的方法,还是健康促进的手段都受到越来越多的关注,高强度间歇训练是否能调节蛋白质的乳酸化,这种调节在运动改善代谢中的作用如何,其作用机制如何等,目前均未见报道。

为酰化修饰提供酰基的多种酰基辅酶A均来自于体内糖、脂肪酸和氨基酸代谢的中间产物,运动引起的代谢水平增强、三羧酸循环速率上升、能量物质含量变化、酶活性改变,都会影响酰基辅酶A的浓度,进而影响整体的酰化修饰水平,立体地、多维地调节机体的蛋白质酰化修饰(图3)。

2.3 运动对酰基转移酶的调节

蛋白质酰化修饰的调节受HAT/HDAC两者共同作用,HDAC在蛋白质酰化修饰中的作用颇受关注,而HAT的功能研究则相对较少。GCN5和P300是两种主要的HAT。目前研究显示,GCN5与PGC-1 α 的功能调节密切相关,GCN5直接诱导PGC-1 α 的Kac,抑制PGC-1 α 的转录活性^[44]。P300通过调节多种生肌调节因子,如MyoD等,参与骨骼肌细胞的分化调节,P300敲除小鼠骨骼肌细胞发育障碍,可见HAT与机体运动能力的关系非常密切。

目前运动对HAT的调节作用尚未见报道。但在骨骼肌特异性敲除GCN5^[45]或P300^[46]的整体动物模型,均未发现线粒体生成、肌细胞发育、运动能力等与野生型动物有任何差异。上述研究结果提示,体内HAT可能存在冗余调节机制,这也为HAT功能的研究带来了困难。

2.4 运动对去酰化酶的调节

运动对HDAC的调节主要集中在对III类HDAC,即沉默信息调节因子(silence information regulator, SIRT)家族的调节上。通过增强SIRT的表达及功能,运动能够对多种参与代谢的酶、细胞因子及信号通路分子去酰化,产生一过性的或长期稳定的调节效应。

2.4.1 运动对SIRT1的调节及意义

SIRT家族在人类和啮齿动物有7个成员,分别命名为SIRT1~7。SIRT1主要位于细胞核和细胞浆中,催化多种组蛋白赖氨酸残基的去酰化,也能直接作用于非组蛋白,包括肿瘤抑制因子、转录因子、信号蛋白、酶、核激素受体等,去除它们的酰化修饰,广泛地参与糖脂代谢、凋亡、自噬、线粒

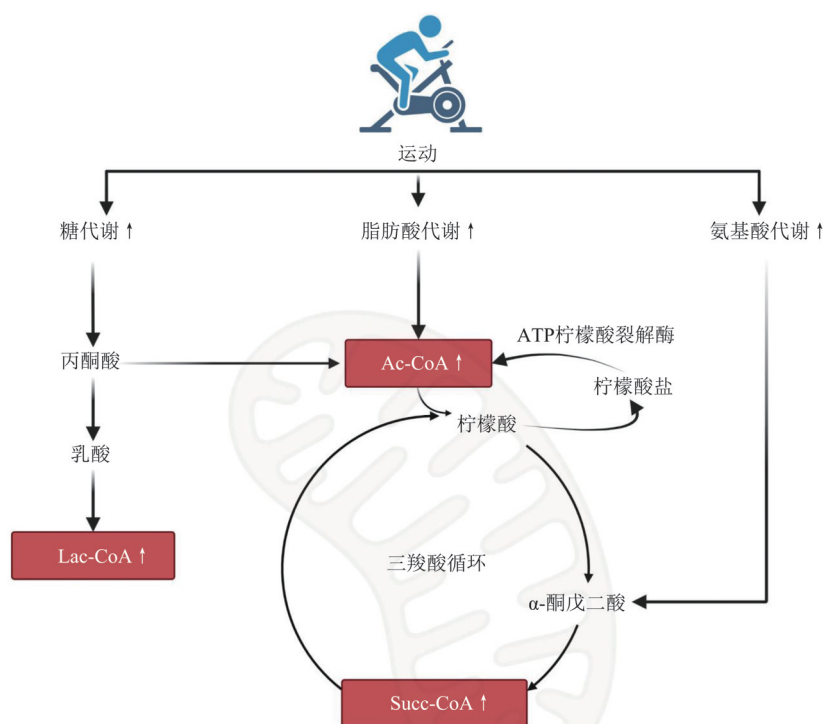


Fig. 3 The effect of exercise on the level of some acyl-CoA

图3 运动对部分酰基辅酶A水平的影响

Ac-CoA: 乙酰辅酶A; Lac-CoA: 乳酰辅酶A; Succ-CoA: 琥珀酰辅酶A。

体生成、DNA修复及氧化还原稳态的调节^[47]。

SIRT1与运动的关系十分密切。SIRT1的活性与NAD⁺浓度直接相关，NAD⁺/NADH比值越大，SIRT1的活性越高，这使得其对细胞代谢和氧化还原状态的改变非常敏感，而运动时细胞内的氧化还原反应激增，NAD⁺/NADH比值增大，均会诱导SIRT1活性提高。大量研究表明，运动对多种疾病的防治作用是通过上调SIRT1的表达和活性来实现的。

运动增强了SIRT1对PGC-1α的去Kac作用，参与了骨骼肌、肝脏和褐色脂肪组织的线粒体功能调节，促进脂肪酸β氧化，提升胰岛素敏感性^[48-51]。此外，运动上调海马SIRT1蛋白水平和活性，激活PGC-1α/FNDC-5通路并诱导海马BDNF表达，增强小鼠的学习记忆能力^[52]；运动激活SIRT1/PGC-1α/PI3K/Akt通路，改善心肌纤维化、能量代谢紊乱和氧化应激，介导运动诱导的心脏保护作用^[53-55]。

运动通过SIRT1对p53及其下游通路调控，可以抑制细胞凋亡、促进细胞生存，达到促进健康的

目的。长期适度运动训练激活SIRT1/p53，减少心肌细胞凋亡，保护心脏^[56]；抗阻运动通过SIRT1/p53/caspase-3通路抑制衰老小鼠肌细胞凋亡^[57]。此外自由转轮运动激活SIRT1/p53通路诱导自噬，延缓小鼠的脑衰老^[58]。运动通过SIRT1/p53通路改善了细胞凋亡和衰老的情况，介导了运动健康效应。

运动通过SIRT1/叉头转录因子O（forkhead box O, FOXO）通路发挥作用。身体活动通过SIRT1对FOXO1去Kac抑制其通路，可能提高了整体抗氧化功能，改善慢性阻塞性肺病患者健康状态^[59]；耐力训练可通过上调大鼠心肌SIRT1表达和活性对FOXO1去酰化并抑制下游通路，减轻心肌细胞氧化应激损伤和凋亡，从而保护心肌^[60]。心梗大鼠进行间歇运动能上调SIRT1表达使FOXO3去Kac，并抑制肾脏细胞凋亡，衰老大鼠在4周抗阻运动后，激活SIRT1并使FOXO3去Kac，造成FOXO3活性下调进而改善了线粒体功能^[61]。

此外，运动通过SIRT1调节NF-κB、OGG1和

Akt等重要因子的去Kac^[62-65], 作用于多条通路, 在炎症、衰老等过程中发挥重要作用。

2.4.2 运动对SIRT3的调节及意义

SIRT3是SIRT家族中的另一名重要成员, 位于线粒体基质, 是最主要的线粒体去酰化酶。SIRT3对线粒体中一系列代谢酶均具有强大的去酰化作用, 对线粒体脂肪酸代谢和氧化应激的调节作用尤为突出, 全面影响线粒体及细胞功能。高代谢组织, 如心脏、肌肉、肝脏和褐色脂肪等, 对线粒体功能障碍更为敏感, SIRT3表达和活性在上述组织的相关疾病的防治中有着重要意义。

与SIRT1相同, SIRT3活性同样受NAD⁺水平调节, 运动对SIRT3也具有强大的促进作用。大量实验证实, 无论是动物模型还是临床研究, 运动可以诱导SIRT3的表达^[66-67]。

运动训练通过SIRT3/FOXO3a通路, 上调锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)和过氧化氢酶的表达, 增强机体的抗氧化能力, 参与心梗的防治^[56], 运动时海马中上调的SIRT3/MnSOD通路, 改善了高脂饮食诱导的海马神经元损伤、认知障碍^[68]。

肌肉收缩可以使SIRT3上调, 通过PGC-1 α 、细胞色素C氧化酶亚基I, 维持线粒体稳态和减轻氧化应激^[69]。运动增加了肥胖青少年骨骼肌SIRT3水平, 增强了PGC-1 α 介导的肌肉线粒体功能^[70]。

无论是在骨骼肌还是肝脏中, 运动都通过上调SIRT3调节线粒体内膜融合关键蛋白视神经萎缩相关蛋白1(optic atrophy 1, Opa1)的去Kac过程, 增强其活性, 这在线粒体功能、质量和稳态维持中发挥关键作用^[71-72]。

2.4.3 运动对其他SIRT酶的调节

与SIRT1、3的广谱作用不同, SIRT5、7主要催化去琥珀酰化和去戊二酰化修饰^[73]。报道指出, SIRT7在染色质稳定、抗衰老、抗骨关节炎、线粒体稳态和脂质代谢等有着重要作用^[74-75], 运动会增强骨骼肌SIRT7表达^[76]。SIRT5在氨基酸降解、三羧酸循环和调节棕色脂肪细胞分化中具有重要作用, 运动对SIRT5的研究目前尚未见确切报道。基于琥珀酰化和戊二酰化在代谢调节中的重要作用, 运动对SIRT5和SIRT7的调节及其在健康促进中的作用值得期待。

2.4.4 运动对其他类型HDAC的影响

除去SIRT家族之外, I类HDAC也接受运动的

调节。有研究者将8周龄的2型糖尿病 db/db 和非糖尿病C57小鼠随机分为跑步机运动组或久坐组进行4周的实验, 发现 db/db 小鼠表现出HDAC1、2降低的特征, 而运动使HDAC1、2活性升高, 且与造成糖尿病心肌肥大的葡糖酰胺变化和促肥大基因高度相关, 以此逆转了糖尿病心脏的病理过程。这表明HDAC1和HDAC2在运动保护心脏中发挥显著作用^[77]。

另外也有实验发现, 运动可抑制HDAC与启动子结合。Sleiman等^[78]发现, 长时间运动后肝脏代谢产物 β -羟基丁酸增加, 通过血液进入大脑, 在脑内它可以特异性抑制HDAC2和HDAC3与启动子结合, 上调组蛋白Kac, 进而促进BDNF的表达。

2.4.5 运动调节去酰化酶的机制

运动对去酰化酶的调节在前文已经阐述, 而它们变化的机制来源于运动过程中改变明显的能量代谢因子、肌肉因子和激酶等。运动调节去酰化酶功能的手段主要有3种, 分别是促进基因表达、蛋白质翻译和提高活性。

运动分泌肌肉因子是调控去酰化酶的机制之一, 主要作用于SIRT家族。成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)是常见分泌的肌肉因子, 有报道显示其可能促进SIRT1 mRNA的表达^[79]; 心肌来源的METRN1以自分泌方式通过cAMP/PKA信号轴激活SIRT1^[80]; 鸢尾素可上调SIRT1 mRNA和蛋白质的表达^[81], 而相反地, 肌管分泌的外泌体miRNA在功能上能够使成肌细胞中的SIRT1沉默^[82]。这些报道都显示, 各种肌肉因子可以调控去酰化酶尤其是SIRT1, 肌肉因子成为连接运动和SIRT酶的重要介导因子。

磷酸化也是HDAC活性和功能调节的主要途径。腺苷酸激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)和钙/钙调素蛋白依赖性激酶2(Ca²⁺/calmodlin-dependent-protein kinase type 2, CaMK II)是运动调节HDAC的关键激酶。McGee等^[83]发现, 运动反应性AMPK是IIa类HDAC激酶, AMPK通过对HDAC5磷酸化后增加其活性, 而在AMPK信号缺乏的情况下, 蛋白激酶D能对HDAC5补偿性调节, 推测这是冗余机制的原因, 突出了这种信号关系对运动适应的重要性和完整性^[84]。早期在心肌细胞的实验中发现, CaMKII是运动诱导的HDAC激酶^[85]。Ojuka等^[86]发现锻炼期间, 骨骼肌收缩可以使CaMKII水平上调, 导致

MEF2/HDAC复合物中的II类HDACs磷酸化,使得HDAC解离并增加活性。同样研究发现,运动中骨骼肌收缩,可以通过AMPK和CaMKII使得细胞核内IIa类HDAC磷酸化激活,并且受到运动强度、骨骼肌收缩强度的影响^[87]。此外,在运动诱导骨细胞分泌的黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK),可直接磷酸化HDAC5,上调其活性^[88]。

3 总结与展望

综上所述,运动对体内蛋白质的酰化修饰有重要的调节作用。在运动的状态下,物质代谢和能量代谢水平提高,多种代谢物水平增加,氧化还原反应加剧,不仅使酰基辅酶A浓度改变,还会促进去酰化酶的表达与活性变化,从而诱导组蛋白和非组蛋白去酰化修饰改变,调节转录效率和蛋白质活性及功能。运动对酰化修饰的调节作用是运动促进健康的又一重要机制,但目前运动与蛋白质酰化修饰的研究尚处在起步阶段。

质谱技术的持续发展,陆续报道了蛋白质的各种新型酰化修饰,但酰化修饰的生物学功能尚需阐明。酰化修饰在重大疾病,如肿瘤、心血管疾病及脑认知障碍中的作用初见端倪。运动作为重要的后天环境因素,对酰化修饰的影响是运动对表观调控研究的内容,也是运动改善代谢、促进健康的重要手段。在该领域尚有众多的问题还未解答,许多假设还需进一步验证,为运动生理生化机制的深入研究,提供了高度关注与新的舞台。

参 考 文 献

- [1] Venne A S, Kollipara L, Zahedi R P. The next level of complexity: crosstalk of posttranslational modifications. *Proteomics*, 2014, **14**(4-5):513-524
- [2] Phillips D M. The presence of acetyl groups of histones. *Biochem J*, 1963, **87**:258-263
- [3] Nitsch S, Zorro S L, Schneider R. Histone acylations and chromatin dynamics: concepts, challenges, and links to metabolism. *EMBO Rep*, 2021, **22**(7):e52774
- [4] Drazic A, Myklebust L M, Ree R, *et al.* The world of protein acetylation. *Biochim Biophys Acta*, 2016, **1864**(10):1372-1401
- [5] Dhalluin C, Carlson J E, Zeng L, *et al.* Structure and ligand of a histone acetyltransferase bromodomain. *Nature*, 1999, **399**(6735):491-496
- [6] Zaware N, Zhou M M. Bromodomain biology and drug discovery. *Nat Struct Mol Biol*, 2019, **26**(10):870-879
- [7] Zhang D, Tang Z, Huang H, *et al.* Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*, 2019, **574**(7779):575-580
- [8] Pirola L, Zerzaihi O, Vidal H, *et al.* Protein acetylation mechanisms in the regulation of insulin and insulin-like growth factor 1 signalling. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, **362**(1-2):1-10
- [9] Okanishi H, Kim K, Masui R, *et al.* Lysine propionylation is a prevalent post-translational modification in *Thermus thermophilus*. *Mol Cell Proteomics*, 2014, **13**(9):2382-2398
- [10] Goudarzi A, Zhang D, Huang H, *et al.* Dynamic competing histone H4 K5K8 acetylation and butyrylation are hallmarks of highly active gene promoters. *Mol Cell*, 2016, **62**(2):169-180
- [11] Liu S, Yu H, Liu Y, *et al.* Chromodomain protein CDYL acts as a crotonyl-CoA hydratase to regulate histone crotonylation and spermatogenesis. *Mol Cell*, 2017, **67**(5):853-866
- [12] Tan M, Luo H, Lee S, *et al.* Identification of 67 histone marks and histone lysine crotonylation as a new type of histone modification. *Cell*, 2011, **146**(6):1016-1028
- [13] Du Y, Cai T, Li T, *et al.* Lysine malonylation is elevated in type 2 diabetic mouse models and enriched in metabolic associated proteins. *Mol Cell Proteomics*, 2015, **14**(1):227-236
- [14] Zhang Q, Cai T, Xiao Z, *et al.* Identification of histone malonylation in the human fetal brain and implications for diabetes-induced neural tube defects. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, **8**(9):e1403
- [15] Wang G, Meyer J G, Cai W, *et al.* Regulation of UCP1 and mitochondrial metabolism in brown adipose tissue by reversible succinylation. *Mol Cell*, 2019, **74**(4):844-857
- [16] Huang H, Tang S, Ji M, *et al.* P300-mediated lysine 2-hydroxyisobutyrylation regulates glycolysis. *Mol Cell*, 2018, **70**(4):663-678
- [17] Huang S, Tang D, Dai Y. Metabolic functions of lysine 2-hydroxyisobutyrylation. *Cureus*, 2020, **12**(8):e9651
- [18] Dai L, Peng C, Montellier E, *et al.* Lysine 2-hydroxyisobutyrylation is a widely distributed active histone mark. *Nat Chem Biol*, 2014, **10**(5):365-370
- [19] Cui H, Xie N, Banerjee S, *et al.* Lung myofibroblasts promote macrophage profibrotic activity through lactate-induced histone lactylation. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, **64**(1):115-125
- [20] Yu J, Chai P, Xie M, *et al.* Histone lactylation drives oncogenesis by facilitating m(6)A reader protein YTHDF2 expression in ocular melanoma. *Genome Biol*, 2021, **22**(1):85
- [21] Yang K, Fan M, Wang X, *et al.* Lactate promotes macrophage HMGB1 lactylation, acetylation, and exosomal release in polymicrobial sepsis. *Cell Death Differ*, 2022, **29**(1):133-146
- [22] McGee S L, Fairlie E, Garnham A P, *et al.* Exercise-induced histone modifications in human skeletal muscle. *J Physiol*, 2009, **587**(24):5951-5958
- [23] Thalacker-Mercer A, Stec M, Cui X, *et al.* Cluster analysis reveals differential transcript profiles associated with resistance training-induced human skeletal muscle hypertrophy. *Physiol Genomics*, 2013, **45**(12):499-507
- [24] Sabari B R, Zhang D, Allis C D, *et al.* Metabolic regulation of gene

- expression through histone acylations. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, **18**(2):90-101
- [25] Joseph J S, Ayeleso A O, Mukwevho E. Exercise increases hyperacetylation of histones on the *Cis*-element of NRF-1 binding to the *Mef2a* promoter: implications on type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, **486**(1):83-87
- [26] Masuzawa R, Konno R, Ohsawa I, *et al.* Muscle type-specific RNA polymerase II recruitment during PGC-1 α gene transcription after acute exercise in adult rats. *J Appl Physiol* (1985), 2018, **125**(4):1238-1245
- [27] Lovatel G A, Elsner V R, Bertoldi K, *et al.* Treadmill exercise induces age-related changes in aversive memory, neuroinflammatory and epigenetic processes in the rat hippocampus. *Neurobiol Learn Mem*, 2013, **101**:94-102
- [28] Abel J L, Rissman E F. Running-induced epigenetic and gene expression changes in the adolescent brain. *Int J Dev Neurosci*, 2013, **31**(6):382-390
- [29] Meireles A, Segabinazi E, Spindler C, *et al.* Maternal resistance exercise promotes changes in neuroplastic and epigenetic marks of offspring's hippocampus during adult life. *Physiol Behav*, 2021, **230**:113306
- [30] Spange S, Wagner T, Heinzel T, *et al.* Acetylation of non-histone proteins modulates cellular signalling at multiple levels. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, **41**(1):185-198
- [31] Mrakovcic M, Kleinheinz J, Frohlich L F. P53 at the crossroads between different types of HDAC inhibitor-mediated cancer cell death. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(10): 2415
- [32] Demyanenko S, Sharifulina S. The role of post-translational acetylation and deacetylation of signaling proteins and transcription factors after cerebral ischemia: facts and hypotheses. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(15):7947
- [33] Tsuda M, Fukushima A, Matsumoto J, *et al.* Protein acetylation in skeletal muscle mitochondria is involved in impaired fatty acid oxidation and exercise intolerance in heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, **9**(5):844-859
- [34] Overmyer K A, Evans C R, Qi N R, *et al.* Maximal oxidative capacity during exercise is associated with skeletal muscle fuel selection and dynamic changes in mitochondrial protein acetylation. *Cell Metab*, 2015, **21**(3):468-478
- [35] Hinkley J M, Morton A B, Ichinoseki-Sekine N, *et al.* Exercise training prevents doxorubicin-induced mitochondrial dysfunction of the liver. *Med Sci Sports Exerc*, 2019, **51**(6):1106-1115
- [36] Mankhong S, Kim S, Moon S, *et al.* Effects of aerobic exercise on tau and related proteins in rats with the middle cerebral artery occlusion. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(16):5842
- [37] Wellen K E, Hatzivassiliou G, Sachdeva U M, *et al.* ATP-citrate lyase links cellular metabolism to histone acetylation. *Science*, 2009, **324**(5930):1076-1080
- [38] Akram M. Citric acid cycle and role of its intermediates in metabolism. *Cell Biochem Biophys*, 2014, **68**(3):475-478
- [39] Trefely S, Lovell C D, Snyder N W, *et al.* Compartmentalised acyl-CoA metabolism and roles in chromatin regulation. *Mol Metab*, 2020, **38**:100941
- [40] Asadi S A, Edgar D, Liao C Y, *et al.* Alpha-ketoglutarate, an endogenous metabolite, extends lifespan and compresses morbidity in aging mice. *Cell Metab*, 2020, **32**(3):447-456
- [41] Yuan Y, Xu P, Jiang Q, *et al.* Exercise-induced alpha-ketoglutaric acid stimulates muscle hypertrophy and fat loss through OXGR1-dependent adrenal activation. *EMBO J*, 2020, **39**(7):e103304
- [42] Varner E L, Trefely S, Bartee D, *et al.* Quantification of lactoyl-CoA (lactyl-CoA) by liquid chromatography mass spectrometry in mammalian cells and tissues. *Open Biol*, 2020, **10**(9):200187
- [43] Cairns S P. Lactic acid and exercise performance: culprit or friend?. *Sports Med*, 2006, **36**(4):279-291
- [44] Lerin C, Rodgers J T, Kalume D E, *et al.* GCN5 acetyltransferase complex controls glucose metabolism through transcriptional repression of PGC-1 α . *Cell Metab*, 2006, **3**(6):429-438
- [45] Dent J R, Martins V F, Svensson K, *et al.* Muscle-specific knockout of general control of amino acid synthesis 5 (GCN5) does not enhance basal or endurance exercise-induced mitochondrial adaptation. *Mol Metab*, 2017, **6**(12):1574-1584
- [46] Dutta R, Tiu B, Sakamoto K M. CBP/p300 acetyltransferase activity in hematologic malignancies. *Mol Genet Metab*, 2016, **119**(1-2):37-43
- [47] Radak Z, Suzuki K, Posa A, *et al.* The systemic role of SIRT1 in exercise mediated adaptation. *Redox Biol*, 2020, **35**:101467
- [48] Huang C C, Wang T, Tung Y T, *et al.* Effect of exercise training on skeletal muscle SIRT1 and PGC-1 α expression levels in rats of different age. *Int J Med Sci*, 2016, **13**(4):260-270
- [49] Tang L X, Wang B, Wu Z K. Aerobic exercise training alleviates renal injury by interfering with mitochondrial function in type-1 diabetic mice. *Med Sci Monit*, 2018, **24**:9081-9089
- [50] Bayod S, Del V J, Lalanza J F, *et al.* Long-term physical exercise induces changes in sirtuin 1 pathway and oxidative parameters in adult rat tissues. *Exp Gerontol*, 2012, **47**(12):925-935
- [51] De Las H N, Klett-Mingo M, Ballesteros S, *et al.* Chronic exercise improves mitochondrial function and insulin sensitivity in brown adipose tissue. *Front Physiol*, 2018, **9**:1122
- [52] El H L, Khalifeh M, Zibara V, *et al.* Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *J Neurosci*, 2019, **39**(13):2369-2382
- [53] Jia D, Hou L, Lv Y, *et al.* Postinfarction exercise training alleviates cardiac dysfunction and adverse remodeling *via* mitochondrial biogenesis and SIRT1/PGC-1 α /PI3K/Akt signaling. *J Cell Physiol*, 2019, **234**(12):23705-23718
- [54] Corbi G, Conti V, Troisi J, *et al.* Cardiac rehabilitation increases SIRT1 activity and beta-hydroxybutyrate levels and decreases oxidative stress in patients with HF with preserved ejection fraction. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, **2019**:7049237
- [55] Chen W K, Tsai Y L, Shibu M A, *et al.* Exercise training augments Sirt1-signaling and attenuates cardiac inflammation in D-galactose induced-aging rats. *Aging (Albany NY)*, 2018, **10**(12):4166-4174

- [56] Donniacuo M, Urbanek K, Nebbioso A, *et al.* Cardioprotective effect of a moderate and prolonged exercise training involves sirtuin pathway. *Life Sci*, 2019, **222**:140-147
- [57] 王文秀. 抗阻运动对自然衰老小鼠骨骼肌 Sirt1/p53/caspase-3 通路相关基因表达的影响[D]. 上海: 华东师范大学, 2013
Wang W X. Effects of Resistance Exercise on Sirt1/p53/caspase-3 Pathway Related Gene Expression on Skeletal Muscle of Natural Aging Mouse[D]. Shanghai: East China Normal University, 2013
- [58] 常晶茹. 不同干预方式通过 SIRT1 通路激活自噬延缓 SAMP8 小鼠脑衰老及其机制研究[D]. 武汉: 武汉体育学院, 2019
Chang J R. Study on the Mechanisms of Different Intervention Methods Delaying Brain Aging in Senescence Accelerated Mouse (SAM-P/8) Through SIRT1 signaling Cascade by Activating Autophagy[D]. Wuhan: Wuhan Sports University, 2019
- [59] Taka C, Hayashi R, Shimokawa K, *et al.* SIRT1 and FOXO1 mRNA expression in PBMC correlates to physical activity in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, **12**:3237-3244
- [60] 李晓燕, 韩霞, 张红明, 等. 耐力运动训练通过 SIRT1 信号通路保护力竭运动大鼠心肌. *中华心血管病杂志*, 2017, **45**(6): 501-506
Li X Y, Han X, Zhang H M, *et al.* Chinese Journal of Cardiology, 2017, **45**(6):501-506
- [61] 林琴琴, 王湘怡, 耿元文, 等. 间歇运动调控 miR-155/SIRT1/FoxO3a 通路抑制心肌梗死大鼠肾脏细胞凋亡. *天津体育学院学报*, 2021, **36**(3):360-365
Lin Q Q, Wang X Y, Geng Y W, *et al.* Journal of Tianjin University of Sport, 2021, **36**(3):360-365
- [62] 林琴琴, 耿元文, 田振军. 间歇有氧运动激活 miR-21/SIRT1/NF- κ B 通路改善心肌梗死大鼠肾功能研究. *体育科学*, 2017, **37**(7): 44-49
Lin Q Q, Geng Y W, Tian Z J. *China Sport Science*, 2017, **37**(7): 44-49
- [63] 张坦, 崔迪, 张喆, 等. 游泳运动对糖尿病小鼠骨骼肌 AMPK/SIRT1/NF- κ B 炎症信号通路的影响. *体育科学*, 2016, **36**(9): 40-47
Zhang T, Cui D, Zhang Z, *et al.* *China Sport Science*, 2016, **36**(9): 40-47
- [64] Sarga L, Hart N, Koch L G, *et al.* Aerobic endurance capacity affects spatial memory and SIRT1 is a potent modulator of 8-oxoguanine repair. *Neuroscience*, 2013, **252**:326-336
- [65] Gombos Z, Koltai E, Torma F, *et al.* Hypertrophy of rat skeletal muscle is associated with increased SIRT1/Akt/mTOR/S6 and suppressed Sestrin2/SIRT3/FOXO1 levels. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(14):7588
- [66] Hokari F, Kawasaki E, Sakai A, *et al.* Muscle contractile activity regulates Sirt3 protein expression in rat skeletal muscles. *J Appl Physiol* (1985), 2010, **109**(2):332-340
- [67] Johnson M L, Irving B A, Lanza I R, *et al.* Differential effect of endurance training on mitochondrial protein damage, degradation, and acetylation in the context of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2015, **70**(11):1386-1393
- [68] Shi Z, Li C, Yin Y, *et al.* Aerobic interval training regulated SIRT3 attenuates high-fat-diet-associated cognitive dysfunction. *Biomed Res Int*, 2018, **2018**:2708491
- [69] Hokari F, Kawasaki E, Sakai A, *et al.* Muscle contractile activity regulates Sirt3 protein expression in rat skeletal muscles. *J Appl Physiol* (1985), 2010, **109**(2):332-340
- [70] Vargas-Ortiz K, Perez-Vazquez V, Diaz-Cisneros F J, *et al.* Aerobic training increases expression levels of SIRT3 and PGC-1 α in skeletal muscle of overweight adolescents without change in caloric intake. *Pediatr Exerc Sci*, 2015, **27**(2):177-184
- [71] Santos-Alves E, Marques-aleixo I, Rizo-Roca D, *et al.* Exercise modulates liver cellular and mitochondrial proteins related to quality control signaling. *Life Sci*, 2015, **135**:124-130
- [72] Rizo-Roca D, Rios-kristjánsson JG, Núñez-Espinosa C, *et al.* Modulation of mitochondrial biomarkers by intermittent hypobaric hypoxia and aerobic exercise after eccentric exercise in trained rats. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2017, **42**(7):683-693
- [73] Li L, Shi L, Yang S, *et al.* SIRT7 is a histone desuccinylase that functionally links to chromatin compaction and genome stability. *Nat Commun*, 2016, **7**:12235
- [74] Korogi W, Yoshizawa T, Karim M F, *et al.* SIRT7 is an important regulator of cartilage homeostasis and osteoarthritis development. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, **496**(3):891-897
- [75] Yoshizawa T, Karim M F, Sato Y, *et al.* SIRT7 controls hepatic lipid metabolism by regulating the ubiquitin-proteasome pathway. *Cell Metab*, 2014, **19**(4):712-721
- [76] Lensu S, Pekkala S P, Mäkinen A, *et al.* Beneficial effects of running and milk protein supplements on Sirtuins and risk factors of metabolic disorders in rats with low aerobic capacity. *Metabol Open*, 2019, **4**:100019
- [77] Cox E J, Marsh S A. Exercise and diabetes have opposite effects on the assembly and O-GlcNAc modification of the mSin3A/HDAC1/2 complex in the heart. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, **12**:101
- [78] Sleiman S F, Henry J, Al-Haddad R, *et al.* Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body beta-hydroxybutyrate. *Elife*, 2016, **5**:e15092
- [79] Yu X, Li Y, Jiang G, *et al.* FGF21 promotes non-small cell lung cancer progression by SIRT1/PI3K/AKT signaling. *Life Sci*, 2021, **269**:118875
- [80] Hu C, Zhang X, Song P, *et al.* Meteorin-like protein attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating cAMP/PKA/SIRT1 pathway. *Redox Biol*, 2020, **37**:101747
- [81] Li X, Jamal M, Guo P, *et al.* Irisin alleviates pulmonary epithelial barrier dysfunction in sepsis-induced acute lung injury via activation of AMPK/SIRT1 pathways. *Biomed Pharmacother*, 2019, **118**:109363
- [82] Forterre A, Jalabert A, Chikh K, *et al.* Myotube-derived exosomal miRNAs downregulate Sirtuin1 in myoblasts during muscle cell

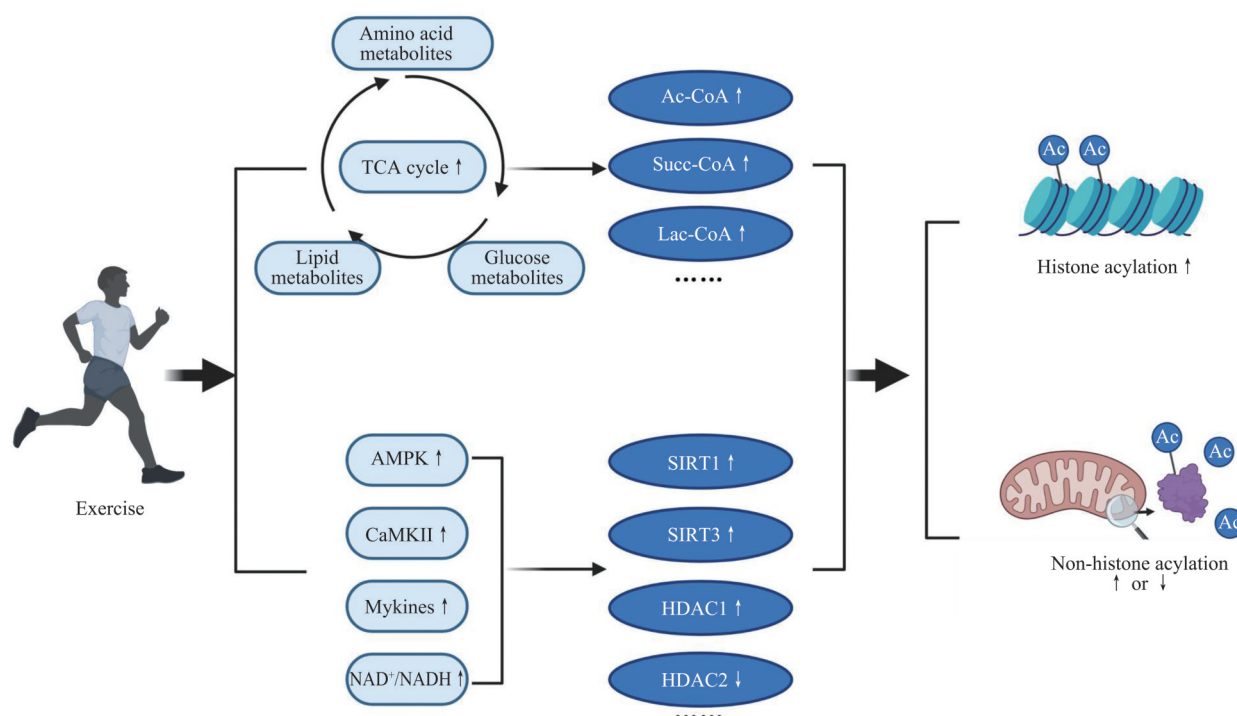
- differentiation. *Cell Cycle*, 2014, **13**(1):78-89
- [83] McGee S L, Van Anderen B J, Howlett K F, *et al.* AMP-activated protein kinase regulates GLUT4 transcription by phosphorylating histone deacetylase 5. *Diabetes*, 2008, **57**(4):860-867
- [84] McGee S L, Swinton C, Morrison S, *et al.* Compensatory regulation of HDAC5 in muscle maintains metabolic adaptive responses and metabolism in response to energetic stress. *FASEB J*, 2014, **28**(8):3384-3395
- [85] Backs J, Song K, Bezprozvannaya S, *et al.* CaM kinase II selectively signals to histone deacetylase 4 during cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest*, 2006, **116**(7):1853-1864
- [86] Ojuka E O, Goyaram V, Smith J A. The role of CaMKII in regulating GLUT4 expression in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, **303**(3):E322-E331
- [87] Egan B, Carson B P, Garcia-roves P M, *et al.* Exercise intensity-dependent regulation of peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 mRNA abundance is associated with differential activation of upstream signalling kinases in human skeletal muscle. *J Physiol*, 2010, **588**(10):1779-1790
- [88] Sato T, Verma S, Andrade C, *et al.* A FAK/HDAC5 signaling axis controls osteocyte mechanotransduction. *Nat Commun*, 2020, **11**(1):3282

Research Progress of Exercise and Protein Acylation*

HUANG Wen-Hua, ZHANG Jing-Bo, CHEN Xue-Fei, ZHANG Jing**

(College of PE and Sports, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

Graphic Abstract



Abstract Protein acylation is a type of protein post-translational modification. Novel acylations except for acetylation, have been expanded successively in recent years. Histone acylation can directly modulate the packaging of chromatin either by altering the net charge of histone molecules or by altering inter-nucleosomal interactions, thereby promoting the regulation of transcription in the nucleus and the gene expression; besides, acylation can regulate the structure and function of non-histone protein, which changes in protein interactions between its binding partners, widely participating in a variety of cellular and molecular biological regulation. Exercise is one of the most critical factors that affect protein acylation, it not only enhances histone acylation level and involves in the regulation of gene expression, but also maintains tissue and cell metabolic homeostasis

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (31871207).

** Corresponding author.

Tel: 86-10-58808038, E-mail: zhangjing@bnu.edu.cn

Received: March 9, 2022 Accepted: March 14, 2022

by regulating the histone acetyl transferases/histone deacetylases. Exercise modulates protein acylation through two pathways. On one hand, exercise regulates substance metabolism to change the level of metabolite in the human body, which provides abundant acyl-donors for acylation, such as acetyl-coenzyme A, succinyl-coenzyme A and lactoyl-coenzyme A. The acyl-coenzyme A comes from the intermediate products of glucose, fatty acids and amino acids metabolism in the body. Exercise-induced enhanced metabolism, increased tricarboxylic acid cycle rate, changes in energy content and enzyme activity all affect the concentration of acyl-CoA, thereby affecting the overall acylation level in a more three-dimensional and multi-dimensional manner. On the other hand, dramatic redox reactions and changes in kinase activity during exercise can also change the expression and activity of deacetylases such as the sirtuins family, regulating the balance of acylation/deacylation. Redox reactions in the intracellular surge during exercise cause an increase in the NAD^+/NADH ratio, and can clearly activate sirtuins. In addition, altered levels of active factors and kinases can also promote gene and protein expression of enzymes and regulate deacylation. Briefly, the regulation of exercise on protein acylation is a new mechanism for exercise that improves metabolism, promotes health and prevents chronic diseases, relevant research work is still in its infancy and deserves special focus.

Key words exercise, protein acylation, acyl-coenzyme A, sirtuins

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0079