

低氧诱导因子-1在高住低训中表达的研究进展

Research Advancement on Expression of HIF-1 α in the High-Living and Low-Training

李泽清¹, 侯天德¹, 闻剑飞²

LIZhe-qing, HOU Tian-de, WEN Jian-fei

摘要: 低氧诱导因子-1作为低氧诱导的转录因子,通过对低氧反应基因的转录调控,在分子水平上介导了细胞乃至器官系统对低氧的反应。本文就低氧诱导因子-1在高住低训中的表达作一综述,旨在说明低氧诱导因子-1在高住低训中的重要作用。

关键词: 低氧诱导因子-1;高住低训;作用

Abstract: HIF-1 α as a transcription factor induced by hypoxia, hypoxia response to the gene transcription regulation at the molecular level, the cell-mediated as well as organs of the systems response to hypoxia. Expression of HIF-1 α in the high-living and low-training are reviewed in order to clarify the important role of HIF-1 α in the high-living and low-training.

Key words: hypoxia-inducible factor-1; high-living; low-training; function

中图分类号: G808.1 文献标识码: A 文章编号: 1005-0256(2009)08-0042-2

低氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)是一种随着细胞内氧浓度变化而调节基因表达的转录激活因子,可诱导血管内皮细胞生长因子(VEGF)、糖酵解酶、促红细胞生成素(EPO)及一氧化氮合酶(NOS)等靶基因的转录而成为低氧应答时稳定细胞内环境的调节中心。在低氧运动训练中,通过低氧应激, HIF-1转录激活机制诱导葡萄糖转运载体(GLUT)的表达及葡萄糖利用率增加, EPO表达增多,从而提高血红蛋白运输氧的能力^[1]。HIF-1自身活性调节是低氧应答基因表达调控的中心环节。低氧训练在机体分子水平的结果是导致 HIF-1 α mRNA上调增加,从而作为后反应的结果,使肌红蛋白、VEGF和糖酵解酶 mRNA水平增加,肌肉线粒体和毛细血管的密度增加,有利于运动成绩的提高^[2]。本文就低氧诱导因子-1在高住低训中的表达作一综述,旨在说明低氧诱导因子-1在高住低训中的重要作用,从而为运动员利用高住低训提高运动成绩提供理论参考依据。

1 低氧诱导因子-1及高住低训

1.1 低氧诱导因子-1(HIF-1)

HIF-1是1992年 Semenza和 Wang在由低氧诱导肝癌细胞株 Hep3B细胞的核提取物中发现的1种DNA结合蛋白,这种蛋白可以与EPO基因的增强子上的一段序列特异性的结合,促进EPO的转录,命名为低氧诱导因子-1(HIF-1)^[3]。HIF-1是由HIF-1 α 、HIF-1 β 两个亚基组成异二聚体。 α 、 β 亚基的相对分子量分别是120000和91000/93000/94000^[4,5]。HIF-1 α 是氧调节蛋白,为HIF-1所独有,是低氧诱导的。HIF-1 β (已知的芳香受体核转移蛋白, ARNT)为HIF-1的组成性表达,是几种转录因子的共同亚基,属构造型表达,不受低氧诱导^[6,7]。HIF-1作为一种转录因子,在低氧的时候多种组织细胞中都有表达,包括肾、肝、肺、脑、心等。它和低氧反应有关的基因中的低氧反应元件上的HIF-1结合位点相结合,介导低氧反应。例如:促红细胞生成素(EPO)基因,血管内皮生长因子(VEGF)基因及糖酵解酶II型(NOS)血红素氧化酶(HO-1)基因等等^[8]。

1.2 高住低训(high-living low-training, HLL)

HLL是美国学者莱文(Levine)在20世纪90年代初提出的,是在传统高原训练基础上发展起来的一种有效的提高运动员耐力水平的科学方法。通常是指运动员居住在相当于2500m左右高度的缺氧环境中,而训练则在正常氧浓度环境下进行的一种新的科学方法^[9]。其原理是让运动员在高原或人工低氧环境中居住,以充分调动机体适应高度缺氧而挖掘本身的机能潜力;在平原或较低的高度上训练又可达相当大的训练量和强度。这种方法还可以解决常用的传统高原训练中的不足,如肌肉因长期缺氧造成的萎缩,最大吸氧量下降所引起的训练强度的降低以及过度训练引起的易发生等。同时,又可以保持正常强度的训练^[10]。

1.3 二者之间的关系

HIF-1对提高机体运动能力,推迟低氧引起的中枢疲劳发生时间有重要作用,根据HIF-1在氧感应中的重要作用,可知HIF-1在HLL中发挥重要的作用。在HLL的低氧和运动双重刺激下, HIF-1积极表达,直至内环境氧达到平衡,从而为提高机体运动耐力方面起着非常重要的作用。

2 HIF-1在HLL中的表达

有关HIF-1在HLL中变化的研究较多,结果也较为一致,即HLL刺激HIF-1的表达。皮亦华^[11]研究结果显示13天的高住低训和低住低训能使肾HIF-1 β 蛋白含量增高,血浆和肾脏EPO水平上调,对红系造血有促进作用,其中高住低训的作用更明显。刘花层^[12]观察模拟高住低训对足球运动员血清瘦素的影响,发现高住低训可显著提高运动员的血清瘦素水平,而低氧是通过HIF-1的介导引起瘦素分泌的增加。刘建军^[13]研究模拟高住低训条件下,长时间游泳运动对小鼠脑部

第一作者简介:李泽清(1984-),女,山西太原人,在读硕士研究生,研究方向:运动人体科学。

作者单位:1.西北师范大学体育学院,甘肃兰州 730070
Faculty of Physical Education, Northwest Normal University
Lanzhou 730070 Gansu China

2.河北师范大学体育学院,河北石家庄 050016



HIF-1 蛋白表达的影响,表明模拟高住低训促进了 HIF-1 的水平升高。

但目前有研究认为 HIL₀过程中 HIF-1 蛋白表达高于单纯低氧暴露或单纯训练方式,不同持续时间低氧后运动对大鼠组织 HIF-1 蛋白表达的影响不同。刘文锋等^[14]报道,与 8 小时高住低练组相比,12 小时高住低练组 HIF-1 α 蛋白表达显著增加。陈伟等^[15]发现与常氧对照组相比,急性低氧的大鼠肝组织内 HIF-1 α 基因表达显著升高,而间断低氧习服后,大鼠肝组织内 HIF-1 α 基因表达水平明显低于急性低氧组。杨品良等^[16]报道,9 周的高住低训后,可使得小鼠大脑组织对力竭运动时的低氧环境更适应,表现为 HIF-1 表达量明显减少。说明随着时间的延长,HIF-1 在 HIL₀的表达是先升高后降低,可见 HIF-1 已适应低氧环境的刺激,所以会降低。

另有报道指出 HIL₀下 HIF-1 α mRNA 的表达还与低氧程度有关。黄丽英等^[1]发现,海拔 4000m 高住低练持续 4 周后,HIF-1 α mRNA 的表达下调到原来水平,甚至有降低趋势,可能是刺激强度过大造成 HIF-1 α 降解的结果。而海拔 3000m 高住低练持续 4 周后 HIF-1 α mRNA 的表达增加,可能是适度的低氧反复刺激和运动训练使 HIF-1 α 基因产生了适应。Chavez^[17]观察在较长时间暴露于低氧状态下,在组织中氧供给和利用没有达到平衡之前,HIF-1 mRNA 一直被表达,直至新的平衡建立,当新的平衡建立后,再给予更严重的低氧刺激,HIF-1 mRNA 水平又明显增加,说明 HIF-1 表达与低(或缺氧)的程度和时间有明显的依存关系。Rusche 等^[18]证明在培养的皮质神经元中 HIF-1 的构成性表达,经轻度葡萄糖剥夺(OCD)预处理后的神经元表达的 HIF-1 比未经预处理的神经元明显减少,他认为对 OCD 的耐受与激活的 HIF-1 减少有关。原因之一可能是预处理后神经元的能量消耗减少,再次低氧时应激程度减轻,从而使 HIF-1 诱导减少。

还有重要的研究结果就是 HIL₀对 HIF-1 α 基因表达的影响,不是低氧和训练两种刺激的简单叠加,而是综合复杂作用的结果。毛杉杉等^[19]研究表明,高住低训能诱导腓肠肌 HIF-1 α mRNA 表达,但其升高趋势会因时间差异而不同。因此,他们认为这是低氧和训练综合复杂作用的结果,而不是两种刺激的简单叠加。郑澜等^[20]人发现,低氧训练与低氧处理、与超低氧处理对心肌组织 HIF-1 α 蛋白表达具有交互作用。而常氧训练与低氧处理、与超低氧处理对心肌组织 HIF-1 α 蛋白表达不具有交互作用。

3 小结

HIF-1 已经被证明是哺乳动物中对低氧反应中最重要的成分,机体对低氧张力产生局部和系统的适应反应,主要是由于 HIF-1 诱导一些相关基因的表达,它能编码靶基因如 EPQ、GLUT-1 糖酵解酶和 VEGF 的表达,这些基因产物能调节缺氧适应性反应,如红细胞生成、能量代谢的变化和血管的生成等。综上所述,HIF-1 在 HIL₀中的表达受多种因素的影响,主要是时间和低氧程度,所以只有控制好一定的时间和低氧程度才是提高运动员运动能力的有效方法。目前,有关 HIL₀之外的其他低氧训练中 HIF-1 的变化及诱导相关基因表达研究不多,进一步探讨多种低氧训练中 HIF-1 的作用,有利于我

们从分子和基因水平揭示低氧训练提高运动成绩的机理,为低氧训练提供科学的理论依据。

参考文献

- [1] 黄丽英,翁锡全,等. 常压模拟高住低练对大鼠心肌低氧诱导因子-1 α 基因表达的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2004, 23(2): 133-141.
- [2] 刘建红,周志宏,等. 低氧诱导因子-1 与低氧训练[J]. 中国运动医学杂志, 2003, 22(6): 600-602
- [3] 熊正英,张怡,等. 低氧训练与低氧诱导因子-1 的研究进展[J]. 四川体育科学, 2006(2): 37-41
- [4] 毛杉杉,潘同斌,等. 低氧诱导因子-1 与低氧训练的调控机制[J]. 北京体育大学学报, 2005, 28(9).
- [5] 李海生,朱玲玲,等. 低氧诱导因子-1 结构、活性调节及其靶基因的研究进展[J]. 军事医学科学院院刊, 2004, 28(2): 183-186.
- [6] 谢印芝,等. 低氧诱导因子-1 研究进展[J]. 国外医学生理、病理科学与临床分册, 1999, 19(1): 57-59.
- [7] 叶红,金威. 低氧诱导因子-1 的结构、功能、调节及其与低氧信号转导的关系[J]. 生理科学进展, 2001, 32(1): 62-64
- [8] 王晖. 低氧诱导因子-1 的研究进展[J]. 辽宁体育科技, 2006, 28(2): 36-44
- [9] 陈惠宇. 模拟高原训练与传统高原训练的对比研究[J]. 菏泽学院学报, 2006, 28(2): 129-131.
- [10] 金锦萍. 低氧训练的新发展[J]. 湖北体育科技, 2006, 25(6): 667-669
- [11] 皮亦华. 高住低训促进大鼠红系造血的研究[D]. 湖南师范大学, 2006
- [12] 刘花层. 模拟高住低训对足球运动员血清瘦素和血脂的影响[J]. 河南师范大学学报(自然科学版), 2007, 35(4): 158-161
- [13] 刘建军. 模拟“高住低训”条件下,长时间游泳运动对小鼠脑部 HIF-1 蛋白表达及 NO 含量的影响[D]. 华东师范大学, 2005.
- [14] 刘文锋,瞿树林,等. 高住低练对大鼠肝组织低氧诱导因子-1 α 蛋白表达的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2008, 27(1): 11-14
- [15] 陈伟,陈家佩,等. 低氧对大鼠肝组织内红细胞生成素和低氧诱导因子-1 α 基因表达的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(1): 9-12
- [16] 杨品良,廖敏. “高住低训”后力竭运动对小鼠大脑 HIF-1 α 蛋白表达及 NOS/NO 的影响[J]. 山东体育学院学报, 2007, 23(1): 56-59
- [17] Chavez JC, Agani F, Pichule P, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α in the brain of rats during chronic hypoxia[J]. J Appl Physiol, 2000, 89(5): 1937-1942
- [18] Ruscher K, Faev N, Trendelenburg G, et al. Induction of hypoxia-inducible factor-1 by oxygen deprivation is attenuated by hypoxia preconditioning in rat culture neurons[J]. J Neurosci Lett, 1998, 254(2): 117-120
- [19] 毛杉杉,潘同斌,等. 高住低训对大鼠骨骼肌低氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子基因表达的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2007, 26(2): 198-201
- [20] 郑澜,陆爱云. 低氧训练影响大鼠心肌组织缺氧诱导因子-1 α 的免疫组织化学研究[J]. 体育科学, 2005, 25(5): 59-62