

doi:10.3969/j.issn.2095-1736.2018.06.088

肌细胞钙稳态的维持及模拟失重条件下钙稳态的改变

余 蕾¹, 赵雪红², 张静姝¹, 樊小力³, 李雪萍¹, 朱娟霞¹

(1. 西安医学院 基础医学部, 西安 710021; 2. 湖北文理学院 医学院机能学部, 襄阳 441053;

3. 西安交通大学 医学部, 西安 710016)

摘 要 Ca^{2+} 触发了肌肉的收缩, 参与肌细胞活动的调节, 钙稳态的维持对肌肉收缩功能具有重要作用。模拟失重条件下肌细胞钙稳态失衡与肌球蛋白表型的转换及骨骼肌收缩功能减弱关系密切。针对钙稳态的维持及模拟失重条件下的钙稳态失衡与肌萎缩的关系及其可能的机制进行了综述。

关键词 模拟失重; Ca^{2+} ; 肌萎缩

中图分类号 Q445

文献标识码 A

文章编号 2095-1736(2018)06-0088-03

The maintenance of calcium homeostasis in muscle cells and the changes of calcium homeostasis under simulated weightlessness

YU Lei¹, ZHAO Xue-hong², ZHANG Jing-shu¹, FAN Xiao-li³, LI Xue-ping¹, ZHU Juan-xia¹

(1. Department of Basic Medical, Xi'an Medical University, Xi'an 710021; 2. Medical College, Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441053; 3. Department of Medical, Xi'an Jiao Tong University, Xi'an 710016, China)

Abstract Ca^{2+} triggers the contraction of muscle and participates in the regulation of muscle cells' activities. The maintenance of calcium homeostasis plays an important role in the muscle contractile function. The imbalance of calcium homeostasis, and the transition of myosin phenotype and the decrease of skeletal muscle contractile function are closely related to the simulated weightlessness. The relationship between calcium homeostasis and muscle atrophy under simulated weightlessness and the possible mechanism of calcium homeostasis are reviewed in this article.

Keywords simulated weightlessness; Ca^{2+} ; muscle atrophy

Ca^{2+} 作为第二信使参与了肌肉收缩、腺体分泌、突触传递、受精、转录调控等众多生命活动的基本过程。正常的肌肉收缩即由 Ca^{2+} 触发。细胞处于安静状态时, 胞浆 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 低于 $0.1 \mu\text{mol/L}$, 肌肉舒张; 当肌细胞受到刺激兴奋时, 肌质网释放 Ca^{2+} , 胞浆 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 迅速增加 $10 \sim 100$ 倍, 启动了兴奋-收缩耦联, Ca^{2+} 与肌钙蛋白结合, 触发肌肉蛋白质构型改变, 引起肌肉收缩; 当兴奋终止时, 肌质网上的钙泵水解 ATP 提供能量将胞浆中增多的 Ca^{2+} 主动转运回肌质网, 胞浆 Ca^{2+} 浓度恢复正常, 肌肉松弛。由此可见, 钙稳态的维持对肌肉收缩功能具有重要作用。

Ca^{2+} 参与肌细胞活动的调节, 肌细胞内的 Ca^{2+} 极可能参与了细胞增殖的启动过程。在 Ca^{2+} 作用下, *c-myc*、*c-fos* 及细胞膜受体表达增多, 肌细胞有丝分裂明显增加, 肌细胞内出现蛋白质沉积, 继而出现肌细胞肥大、增生。受其影响, 还出现了肌细胞蛋白表型转换和幼稚型骨骼肌的生长^[1]。近年来研究发现, 模拟失重条件下骨骼肌细胞出现的肌球蛋白表型的转换、收

缩功能减弱等情况均与骨骼肌细胞内钙稳态失衡有关^[2-4]。本文针对钙稳态的维持及模拟失重条件下的钙稳态失衡与肌萎缩的关系及其可能的机制进行了综述。

1 钙稳态的维持

细胞内的钙包括结合钙、游离钙两部分, 游离钙大部分为 Ca^{2+} 。细胞内 Ca^{2+} 浓度约为 1.5 mmol/L , 其中胞浆内的游离 Ca^{2+} 浓度仅占 0.01% 。安静状态下的肌细胞胞浆中 Ca^{2+} 浓度约为 $0.1 \mu\text{mol/L}$ 。肌质网、线粒体等具有贮存 Ca^{2+} 的能力, 被称为钙库。钙库中的 Ca^{2+} 浓度高于胞浆, 以肌质网为例, 肌质网中游离 Ca^{2+} 浓度约为胞浆的 5 倍。

胞浆 Ca^{2+} 浓度的调节可通过以下途径完成: 胞外 Ca^{2+} 通过电压门控钙通道、配体门控钙通道等离子通道进入胞内, 使胞浆 Ca^{2+} 浓度增高; 胞内钙库释放钙。钙库表面存在着钙转运系统, 能够摄取及释放 Ca^{2+} , 对肌细胞胞浆钙浓度的调节起着重要作用。本文重点讨论钙库对胞浆 Ca^{2+} 浓度的调节。

收稿日期: 2017-11-03; 修回日期: 2017-11-21

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(31300981); 陕西省自然科学基金基础研究计划资助项目(项目批准号 2012JM4014); 陕西省教育厅专项科研基金(2015JK1639)

作者简介: 余 蕾, 讲师, 硕士, 研究方向为神经生理学, E-mail: yulei@xymu.edu.cn

通信作者: 朱娟霞, 博士, 教授, 研究方向为神经生理学, E-mail: 907096027@qq.com

1.1 肌质网对胞浆 Ca^{2+} 浓度的调节

骨骼肌收缩时所需要的游离钙大部分是由肌质网释放到胞浆中的。 Ca^{2+} 通过肌质网上的雷尼定受体 (ryanodine receptor, RyR) 快速释放到胞浆中,引起肌肉收缩;而后又通过肌质网钙泵 (sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} - ATPase, SERCA) 由胞浆泵回肌质网,引起肌肉舒张。

RyR 受体是肌质网的 Ca^{2+} 释放通道。它位于肌质网膜上,是一种跨膜蛋白,其 C 端构成了 Ca^{2+} 通道, N 端可与胞浆中 Ca^{2+} 结合。RyR 受体有 3 种亚型: RyR1 和 RyR2 主要存在于骨骼肌和心肌,在兴奋-收缩耦联过程中起核心作用; RyR3 在骨骼肌中呈较低水平表达,其具体作用不详。以上 3 种亚型在哺乳动物脑中均有表达^[5]。肌细胞受到刺激兴奋时, T 管膜上 L 型钙通道构象发生改变,继而引发 RyR1 受体通道开放,触发肌质网释放 Ca^{2+} 。胞浆 Ca^{2+} 可调节 RyR 受体的开放状态,且具有双向性:当胞浆 Ca^{2+} 浓度为 $1 \sim 10 \mu\text{mol/L}$ 时, Ca^{2+} 促进 RyR1 的开放;而当胞浆 Ca^{2+} 浓度增多至 $1 \sim 10 \text{ mmol/L}$ 时,则抑制 RyR1 的开放^[6]。FK506binding-protein12 (FKBP12) 是 RyR 受体的结构稳定蛋白, cAMP 可通过激活蛋白激酶 A (protein kinases A, PKA) 进而磷酸化 RyR,从而使 FKBP12 从 RyR 受体上脱离, RyR 构象改变,这时即便肌质网处于静息状态, RyR 也会向细胞浆泄漏大量的 Ca^{2+} ^[7]。磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDEs) 同工酶超家族成员之一 PDE4 则可通过分解细胞内 cAMP 维持 RyR 受体结构的稳定性。亚硝基化可使 RyR 受体性质发生改变, FKBP12 表达减少,从而使 RyR 受体通道开放次数增多,胞内静息 Ca^{2+} 浓度增加,肌质网内 Ca^{2+} 耗竭,肌肉收缩时表现为肌质网内 Ca^{2+} 释放减少,肌肉收缩力减弱^[8]。

肌质网摄取 Ca^{2+} 主要通过 SERCA 实现。SERCA 位于肌质网膜上,是一种四聚体阳离子转运 ATP 酶,它能够水解 ATP 产生能量,从而将胞浆内的 Ca^{2+} 主动转运回肌质网。SERCA 存在 3 种亚型,其中 SERCA1 主要在成年骨骼肌细胞中表达,它又包括 1a 和 1b 两种亚型,前者主要在快肌纤维中高表达,后者主要在慢肌纤维中高表达。SERCA2 则常见于心肌和骨骼肌慢肌纤维中^[9]。

1.2 线粒体对胞浆 Ca^{2+} 的调节

细胞约有 50% Ca^{2+} 储存在线粒体中,线粒体通过与 Ca^{2+} 的结合,完成了氧化磷酸化过程,为肌肉活动提供所需能量。线粒体在胞浆 Ca^{2+} 浓度的调节过程中扮演着重要角色,线粒体既能从胞浆摄取 Ca^{2+} ,也能将其内部储存的 Ca^{2+} 释放至胞浆。然而在生理条件下线粒体对细胞钙稳态的维持仅起辅助作用^[10]。线粒体内膜上存在有线粒体 Ca^{2+} 单向转运蛋白和线粒体 Ca^{2+} 摄入蛋白 1,它们都参与了线粒体对胞内 Ca^{2+} 的调节过程。当胞浆 Ca^{2+} 浓度异常增高时,胞浆内的 Ca^{2+} 可借助线粒体 Ca^{2+} 单向转运蛋白顺电化学梯度快速转运至线粒体,引起线粒体内 Ca^{2+} 聚集;线

粒体内的 Ca^{2+} 可通过钠钙交换转出进入胞浆^[11]。线粒体 Ca^{2+} 摄入蛋白 1 还参与了 SAH 介导的钙超载^[12]。研究发现,抑制线粒体 Ca^{2+} 单向转运蛋白的表达,可减弱由 Ca^{2+} 触发的细胞凋亡^[13]。

2 模拟失重条件下钙稳态的改变及其对肌细胞的影响

Ca^{2+} 在细胞外液、胞浆、钙库之间不断移动,并在各部分维持着相对稳定的浓度,这便是钙稳态。钙稳态的维持涉及一系列复杂的机制,它是细胞能完成一系列生理功能和 Ca^{2+} 信号生成与转导的基础。细胞内钙浓度增高达到钙超载时,可导致细胞结构损伤、功能障碍。研究发现细胞内钙超载与多种组织的细胞损伤及修复密切相关,如心肌、神经、肝脏等^[15]。

以大鼠为研究对象进行模拟失重研究发现,模拟失重仅 3 d,梭内、外肌细胞即出现了胞浆游离 Ca^{2+} 浓度增多的现象;模拟失重 14 d,梭内、外肌细胞胞浆出现钙超载现象,并可见到梭内肌纤维中钙结合蛋白 D28K 的表达明显减少, D28K 与胞浆游离 Ca^{2+} 的结合减弱,胞浆游离 Ca^{2+} 增多,细胞抵抗钙超载的毒性作用减弱。说明模拟失重条件下肌细胞内 Ca^{2+} 异常增多,且随模拟失重时间的延长而加重^[3]。近期又有研究表明^[15-16],模拟失重时间超过 4 周,骨骼肌细胞 RyR1 mRNA 呈低表达,而肌质网 SERCA 活性及表达则显著增加,说明在长期模拟失重状态下,肌质网内的 Ca^{2+} 释放减少而肌质网对胞浆 Ca^{2+} 的摄取增多,提示随着模拟失重时间的延长,超载的 Ca^{2+} 由胞浆向肌质网转移。

Ingalls 等^[17]发现,模拟失重 7 d 可引起骨骼肌线粒体钙超载,肌质网钙泵活性降低,肌质网摄取 Ca^{2+} 明显减少,从而导致胞浆 Ca^{2+} 大量堆积,肌肉收缩力减弱。在大鼠尾部悬吊动物实验中发现,吊尾第 2 天细胞内的 Ca^{2+} 浓度升高 38%,至第 7 天时升高 117%,而肌肉的最大等长收缩力 (P_0) 则分别下降 24% 和 27%。研究资料表明,在失重状态下,骨骼肌的等长收缩持续时间减少,间断强直收缩的舒张时程、峰张力时间和半舒张时间减小,这与肌质网 Ca^{2+} 释放和再摄取的数量与速度的改变有关,若提高肌质网释放和再摄取 Ca^{2+} 的速率,则可提高肌肉的工作能力^[18]。

模拟失重条件下,肌细胞内 Ca^{2+} 浓度升高的同时,伴随着 c-fos 表达的显著增高和肌球蛋白重链亚型的转变,表现为 IIa 型肌球蛋白重链表达降低,而 IIb 型、IIx 型肌球蛋白重链表达升高,推测胞内 Ca^{2+} 浓度增加启动了 c-fos 的高表达,从而引起了肌球蛋白表型的转换^[1, 19]。胞外 Ca^{2+} 内流增多或胞内钙库释放 Ca^{2+} 所致的细胞胞浆 Ca^{2+} 浓度异常增高,均可引发肌纤维的损伤,启动肌肉蛋白的分解。仅依靠肌质网释放 Ca^{2+} 所致的胞内钙超载就可使肌肉收缩功能减退、甚至引起肌肉损伤。且 Ca^{2+} 内流产生了肌梭电位、并触发了肌梭初级末梢释放递质,维持了感觉末梢的兴奋性,可见 Ca^{2+} 与肌梭功能密切相关。据此我们认为,在失重/模拟失重环境下,梭内肌细胞钙稳态失衡或钙

超载必然影响肌梭电位的产生,从而使肌梭传向中枢的冲动减少,肌紧张减弱,最终将导致或者加重肌肉萎缩。

3 模拟失重条件下钙稳态失衡导致肌肉萎缩的可能机制

3.1 水解蛋白质。高浓度 Ca^{2+} 可激活 Ca^{2+} -依赖性的蛋白水解酶 Calpains, 从而引起肌细胞蛋白质降解。Calpains 存在两种主要亚型, 即 Calpain-1 (μ -Calpain) 和 Calpain-2 (m -Calpain), 且在骨骼肌 Z 线上呈现出密集分布。肌原纤维用 Ca^{2+} 处理后可见到 Z 线被快速而完全的裂解^[20]。胞内 Ca^{2+} 浓度增加可通过激活 Calpain-1, 水解结蛋白、原肌球蛋白、肌联蛋白等肌原纤维蛋白。此外 Calpain-1 还可水解亲联蛋白, 使得肌质网膜与 T 管连接的稳定性减弱, 肌质网内 Ca^{2+} 释放减少, 最终导致肌细胞收缩功能下降、结构破坏, 最终引发细胞凋亡^[21-22]。梭内肌细胞内 Ca^{2+} 浓度增加可通过激活 Calpains 而降解细肌丝的肌动蛋白, 使横桥无法与肌动蛋白结合, 肌肉无法收缩, 从而导致梭内肌萎缩、收缩蛋白含量降低。研究发现, 后肢去负荷 5 d 即可导致大鼠比目鱼肌细胞胞浆钙超载, 且随着去负荷时间的延长, Calpain-1 的活性及结蛋白降解逐渐增加, 相邻肌原纤维的连接逐渐松散^[23]。

3.2 线粒体功能障碍。细胞内钙超载可加强肌质网和线粒体对 Ca^{2+} 的摄取, 钙依赖性的 ATP 酶活动增多, 从而使 ATP 的消耗增加; 同时, 线粒体摄取 Ca^{2+} 后, Ca^{2+} 与线粒体内富含磷酸根的化合物相互作用形成磷酸钙沉积, 影响 ATP 的合成^[24]。ATP 的合成不足和消耗增加, 最终导致肌细胞收缩功能障碍。 Ca^{2+} 超载情况下, 钙依赖性磷脂酶被激活, 水解生物膜中的磷脂骨架, 增加了膜的通透性, 进一步加剧了钙超载; 同时, 线粒体通透性转换孔大量开放, 线粒体释放细胞色素 C, Caspase-9、Caspase-3 相继激活, 启动了线粒体凋亡程序^[25-27]。由此可见, 高钙可引发线粒体功能障碍甚至导致线粒体凋亡。

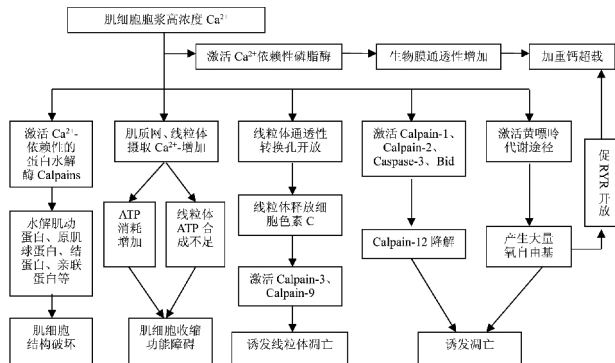


图1 模拟失重条件下钙稳态失衡导致肌肉萎缩的可能机制的示意图
Fig 1 A schematic diagram of the possible mechanism of muscle atrophy caused by the imbalance of calcium homeostasis under simulated weightlessness

3.3 诱发凋亡。钙超载时可激活黄嘌呤代谢途径, 产生大量氧自由基, 氧自由基增多又可通过促进 RyR 受体通道开放而加重钙超载, 并通过调节 Bax 与 Bcl-2 的比例而诱发细胞凋亡^[28-29]。Calpain-1、Caspase-3、促凋

亡因子 Bid 可被细胞内增多的 Ca^{2+} 相继激活, 继而引发 Caspase-12 降解, 并诱发细胞凋亡。大鼠尾部悬吊 2 周即可出现 Calpain-1 与 Calpain-2 活性的增加, 两者活性分别增加了 1.5 倍和 4.3 倍^[29-30]。Calpastatin 是一种内生的 Calpain 抑制剂, 可抑制 Calpain-1 和 Calpain-2 的活性。Calpastatin 过表达时, 后肢去负荷 10 d 的大鼠肌肉萎缩程度减少 30%, 肌球蛋白亚型由慢向快的转变减少^[28]。

4 结论

综上所述, 肌细胞内钙稳态的维持为肌肉收缩舒张功能的实现提供了保障, 骨骼肌细胞胞浆钙稳态失衡时, 尤其是胞浆 Ca^{2+} 浓度过度增加或持续性增加, 可通过激活磷脂酶水解生物膜的骨架成分, 增加生物膜的通透性; 同时通过激活半胱氨酸蛋白酶 Calpain 水解蛋白质, 引发肌细胞结构紊乱, 从而影响肌肉的收缩与舒张功能。 Ca^{2+} 浓度增加还可以激活细胞内溶酶体系统, 使细胞内结构降解^[28]。据此推断, 失重/模拟失重条件下产生的钙超载可能是失重性肌萎缩发生的重要原因, 钙超载通过破坏梭内外肌纤维结构而影响肌肉收缩功能, 同时通过影响肌梭电位的产生, 使肌梭传向中枢的冲动减少, 肌紧张减弱, 最终将导致或者加重肌肉萎缩。

参考文献

- [1] PERIASARY M, GREGORY P, MARTIN B J, et al. Regulation of myosin heavy chain gene expression during skeletal-muscle hypertrophy [J]. Biochemical Journal, 1989, 257(3): 691-698.
- [2] ZHU Y, FAN X, LI X, et al. Effect of hindlimb unloading on resting intracellular calcium in intrafusal fibers and ramp-and-hold stretches evoked responsiveness of soleus muscle spindles in conscious rats [J]. Neuroscience Letters, 2008, 442(3): 169-173.
- [3] 石磊, 汪一鸣, 胡婷华, 等. 高频正弦波振动抑制废用性肌萎缩的凋亡进程 [J]. 成都体育学院学报, 2017, 43(2): 89-94.
- [4] 赵雪红, 李芳萍, 宋新爱, 等. 肌肉振动对肢体制动引起的神经传导功能改变的影响 [J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(7): 843-845.
- [5] ZHAO Y T, VALDIVIA C R, GURROLA G B, et al. Arrhythmogenic mechanisms in ryanodine receptor channelopathies [J]. Science China Life Sciences, 2015, 58(1): 54-58.
- [6] GEORGES A, CLARKE O B, ZALK R, et al. Structural basis for gating and activation of RyR1 [J]. Cell, 2016, 167(1): 145-157.
- [7] ZALK R, CLARKE O B, GEORGES A, et al. Structure of a mammalian ryanodine receptor [J]. Nature, 2015, 517(7532): 44-49.
- [8] BELLINGER A M, REIKEN S, CARLSON C, et al. Hypernitrosylated ryanodine receptor calcium release channels are leaky in dystrophic muscle [J]. Nat Med, 2009, 15(3): 325-330.
- [9] GILLESPIE D, FILL M. Pernicious attrition and inter-RyR2 CICR current control in cardiac muscle [J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 58(2): 53-58.
- [10] DE STEFANI D, RIZZUTO R, POZZAN T. Enjoy the trip: calcium in mitochondria back and forth [J]. Annual Review of Biochemistry, 2016, 85: 161-192.
- [11] NITA L I, HERSHFINKEL M, SEKLER I. Life after the birth of the mitochondrial $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, NCLX [J]. Science China Life Sciences, 2015, 58(1): 59-65.
- [12] LIU J C, LIU J, HOLMSTROM K M, et al. MICU1 serves as a molecular gatekeeper to prevent in vivo mitochondrial calcium overload [J]. Cell Reports, 2016, 16(6): 1561-1573.

(下转第 101 页)

- 657–663.
- [22] LAN G, XIE W, LI L, et al. MicroRNA-134 activates lipoprotein lipase-mediated lipid accumulation and inflammatory response by targeting angiotensin-like 4 in THP-1 macrophages [J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2016, 472(3): 410–417.
- [23] HE P P, OUYANG X P, TANG Y Y, et al. MicroRNA-590 attenuates lipid accumulation and pro-inflammatory cytokine secretion by targeting lipoprotein lipase gene in human THP-1 macrophages [J]. *Biochimie*, 2014, 106: 81–90.
- [24] EVANS D, BEIL F U, ABERLE J. Resequencing the untranslated regions of the lipoprotein lipase (LPL) gene reveals that variants in microRNA target sequences are associated with triglyceride levels [J]. *Journal of Clinical Lipidology*, 2013, 7(6): 610–614.
- [25] ZHANG M, WU F J, CHEN W J, et al. MicroRNA-27a/b regulates cellular cholesterol efflux, influx and esterification/hydrolysis in THP-1 macrophages [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(1): 54–64.
- [26] LONG X H, MAO J H, PENG A F, et al. Tumor suppressive microRNA-424 inhibits osteosarcoma cell migration and invasion via targeting fatty acid synthase [J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2013, 5(4): 1048–1052.
- [27] WANG H, LUO J, CHEN Z, et al. MicroRNA-24 can control triacylglycerol synthesis in goat mammary epithelial cells by targeting the fatty acid synthase gene [J]. *Journal of Dairy Science*, 2015, 98(12): 9001–9014.
- [28] GUO Y, YU J, WANG C, et al. miR-212-5p suppresses lipid accumulation by targeting FAS and SCD1 [J]. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2017, 59(3): 205–217.
- [29] CHU M, ZHAO Y, FENG Y, et al. MicroRNA-126 participates in lipid metabolism in mammary epithelial cells [J]. *Molecular & Cellular Endocrinology*, 2017, 454: 77–86.
- [30] WEI S, ZHANG M, YU Y, et al. HNF-4 α regulated miR-122 contributes to development of gluconeogenesis and lipid metabolism disorders in Type 2 diabetic mice and in palmitate-treated HepG2 cells [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2016, 791: 254–263.
- [31] CIVELEK M, HAGOPIAN R, PAN C, et al. Genetic regulation of human adipose microRNA expression and its consequences for metabolic traits [J]. *Human Molecular Genetics*, 2013, 22(15): 3023–3037.
- [32] ZHOU L, HUSSAIN M M. Human MicroRNA-548p decreases hepatic apolipoprotein B secretion and lipid synthesis [J]. *Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology*, 2017, 37(5): 786–793.
- [33] LIU M X, GAO M, LI C Z, et al. Dicer1/miR-29/HMGCR axis contributes to hepatic free cholesterol accumulation in mouse non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2017, 38(5): 660–671.
- [34] JIA Y, LING M, ZHANG L, et al. Downregulation of miR-150 expression by DNA hypermethylation is associated with high 2-hydroxy-(4-methylthio) butanoic acid-induced hepatic cholesterol accumulation in nursery piglets [J]. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 2016, 64(40): 7530–7539.
- [35] LI Y, ZHANG J, HE J, et al. MicroRNA-432 cause apoptosis of glioma cells through blockade of the SREBP-1c metabolic pathway related to SIRT1 [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2016, 78: 177–184.
- [36] HORIE T, NISHINO T, BABA O, et al. MicroRNA-33 regulates sterol regulatory element-binding protein 1 expression in mice [J]. *Nature Communications*, 2013, 4(4): 2883.
- [37] ONO K, HORIE T, NISHINO T, et al. MicroRNA-33a/b in Lipid Metabolism [J]. *Circulation Journal Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 2015, 79(2): 278–284.
- [38] MA Z, LI H, ZHENG H, et al. MicroRNA-101-2-5p targets the ApoB gene in liver of chicken (*Gallus Gallus*) [J]. *Genome*, 2017, 60(8): 673–678.
- [39] CHI W, TONG C, GAN X, et al. Characterization and comparative profiling of MiRNA transcriptomes in bighead carp and silver carp [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23549.
- [40] MA H, HOSTUTTLER M, WEI H, et al. Characterization of the rainbow trout egg microRNA transcriptome [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39649.
- (上接第90页)
- [13] PATRON M, RAFFAELLO A, GRANATIERO V, et al. The mitochondrial calcium uniporter (MCU): molecular identity and physiological roles [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(15): 10750–10758.
- [14] ZVARITCH E, MACLENNAN D H. Muscle spindles exhibit core lesions and extensive degeneration of intrafusal fibers in the Ryr1H4895T/WT mouse model of core myopathy [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015, 460(1): 34–39.
- [15] 宫文婷, 牛忠英, 汤楚华, 等. 模拟失重后再超重对猴咬肌细胞 RyR1 mRNA 表达的影响 [J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2014, 24(8): 437–441.
- [16] 宫文婷, 牛忠英, 汤楚华, 等. 模拟失重后再超重对猴咬肌细胞 SERCA mRNA 表达的影响 [J]. *口腔颌面修复学杂志*, 2014, 15(5): 262–268.
- [17] INGALLS C, WENKE J, ARMSTRONG R. Time course changes in $[Ca^{2+}]_i$, force and protein content in hindlimb-suspended mouse soleus muscles [J]. *Aviat Space Environ Med*, 2001, 72(5): 471–476.
- [18] JIAO B, MA X, LI H, et al. Inhibited SERCA activity retards decline of repeated short tetani force in atrophic soleus [J]. *Space Medicine & Medical Engineering*, 2012, 25(1): 1–8.
- [19] 张凯, 牛忠英, 包博, 等. 模拟失重及高 + Gx 对猴舌横纹肌细胞 c-fos 表达的影响 [J]. *现代口腔医学杂志*, 2013, 27(4): 218–222.
- [20] CORONA B T, BALOG E M, DOYLE J A, et al. Junctophilin damage contributes to early strength deficits and EC coupling failure after eccentric contractions [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 298(1): C365–C376.
- [21] MURPHY R M, DUTKA T L, HORVATH D, et al. Ca^{2+} -dependent proteolysis of junctophilin-1 and junctophilin-2 in skeletal and cardiac muscle [J]. *J Physiol*, 2013, 591(3): 719–729.
- [22] TYAGI T, AHMAD S, GUPTA N, et al. Altered expression of platelet proteins and Calpain activity mediate hypoxia-induced prothrombotic phenotype [J]. *Blood*, 2014, 123(8): 1250–1260.
- [23] MA X W, LI Q, XU P T, et al. Tetanic contractions impair sarcomeric z-disk of atrophic soleus muscle via Calpain pathway [J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2011, 354(1–2): 171–180.
- [24] 张彤宇, 李俞辰, 戴家兴, 等. 蛛网膜下腔出血后线粒体钙超载形成机制的研究进展 [J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12(1): 80–84.
- [25] LIU G, WANG Z K, WANG Z Y, et al. Mitochondrial permeability transition and its regulatory components are implicated in apoptosis of primary cultures of rat proximal tubular cells exposed to lead [J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(5): 1193–1209.
- [26] GUO J, BIAN Y, BAI R, et al. Globular adiponectin attenuates myocardial ischemia / reperfusion injury by upregulating endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase activity and inhibiting endoplasmic reticulum stress [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 62(2): 143–153.
- [27] HOU X, ZENG H, HE X, et al. Sirt3 is essential for apelin-induced angiogenesis in post-myocardial infarction of diabetes [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(1): 53–61.
- [28] GIORGI C, BONORA M, SORRENTINO G, et al. p53 at the endoplasmic reticulum regulates apoptosis in a Ca^{2+} -dependent manner [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(6): 1779–1784.
- [29] CARTEE G D, HEPPLER R T, BAMMAN M M, et al. Exercise promotes healthy aging of skeletal muscle [J]. *Cell Metabol*, 2016, 23(6): 1034–1047.
- [30] RAIMBOURG Q, WESTHOFF M, VANDERMEERSCH S, et al. The calpain/calpastatin system has opposing roles in growth and metastatic dissemination of melanoma [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60469.