

骨骼肌重塑中的钙调神经磷酸酶信号转导通路***☆

贺杰, 漆正堂, 丁树哲

Effect of Calcineurin transduction pathway on skeletal muscle remodeling

He Jie, Qi Zheng-tang, Ding Shu-zhe

Abstract

BACKGROUND: Skeletal muscle remodeling is an adaptive change of morphological structure and metabolic function to response to multiple stimuli. In the past years, the role of Calcineurin (CaN)/nuclear factor of activated T cells (NFAT) signaling has aroused increasing attention in skeletal muscle remodeling.

OBJECTIVE: To summarize and discuss the functions of CaN signaling transduction in metabolic remodeling from anaerobic metabolism to aerobic metabolism, myofiber type conversion, and skeletal muscle hypertrophy.

METHODS: A compute-based online search was performed by the first author ISI Web of knowledge database (1998/2010) with key words were "calcineurin, skeletal muscle, hypertrophy, NFAT, muscle fiber type" in English. The functions of CaN signaling transduction in metabolic remodeling were introduced from anaerobic metabolism to aerobic metabolism, myofiber type conversion, and skeletal muscle hypertrophy.

RESULTS AND CONCLUSION: A total of 186 papers had been searched and 33 papers were chosen. The result shows that the activation of CaN/NFAT signaling contributes to the differentiation of myofiber type I and the improvement of aerobic metabolism and endurance, but not only CaN can improve the endurance. CaN/NFAT signaling transduction pathway may regulate skeletal muscle hypertrophy by the activation of utrophin A. Accordingly, calcineurin plays a role in skeletal muscle metabolism, fiber transformation, and hypertrophic remodeling, and modulates adaptive response to stimuli.

He J, Qi ZT, Ding SZ. Effect of Calcineurin transduction pathway on skeletal muscle remodeling. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(2):343-346. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 骨骼肌重塑是骨骼肌对多种刺激因素所产生的形态结构与代谢机能的适应性变化。近几年关于钙调神经磷酸酶(CaN) / (NFATS)在骨骼肌重塑中的作用备受关注。

目的: 探讨钙调神经磷酸酶在骨骼肌从无氧转向有氧的代谢重塑、肌纤维类型转化以及在骨骼肌肥大过程中的信号转导作用。

方法: 由第一作者用计算机检索 ISI Web of knowledge 数据库(1998/2010), 检索词为 "calcineurin, skeletal muscle, hypertrophy, NFAT, myofiber type", 语言设定为英文。从钙调神经磷酸酶信号系统在骨骼肌代谢、肌纤维类型转换和肌肉肥大中的作用方面进行总结, 对其调节机制、肌肉重塑等方面进行介绍。

结果与结论: 共检索到 186 篇文章, 按纳入和排除标准对文献进行筛选, 共纳入 33 篇文章。结果表明 CaN/NFATS 信号激活有助于 I 型肌纤维分化, 提高线粒体有氧代谢能力, 但骨骼肌对耐力运动的适应并不绝对依赖 CaN。CaN/NFATS 转导通路有可能通过转录激活 utrophin A 来调控骨骼肌的肥大反应。由此可知钙调神经磷酸酶参与骨骼肌代谢、纤维转化和肥大的重塑过程, 调节骨骼肌对刺激产生适应性应答反应。

关键词: 钙调神经磷酸酶; 骨骼肌; 肥大; 激活 T 细胞的核因子信号; 肌纤维类型; 组织构建

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.02.038

贺杰, 漆正堂, 丁树哲. 骨骼肌重塑中的钙调神经磷酸酶信号转导通路[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(2):343-346. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

College of Physical Education & Health, East China Normal University, Shanghai 200241, China

He Jie☆, Studying for doctorate, College of Physical Education & Health, East China Normal University, Shanghai 200241, China
hejieapple@163.com

Correspondence to: Ding Shu-zhe, Professor, Doctoral supervisor, College of Physical Education & Health, East China Normal University, Shanghai 200241, China
szding@tyxx.ecnu.edu.cn

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 30871212*; Program for New Century Excellent Talents in University, No. 790013P8*; Pujiang Plan Program of Shanghai, No. 44038470*

Received: 2010-07-22
Accepted: 2010-08-17

0 引言

钙调神经磷酸酶(calcineurin, CaN)是一种由 Ca^{2+} /钙调蛋白(calmodulin, CaM)激活的丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶, 又称蛋白磷酸酶 2B, 钙调神经磷酸酶/激活 T 细胞的核因子(nuclear factor of activated T cells, NFATs)信号转导通路是胞外信号传递至核内的关键环节。已有研究表明, CaN 在 T 细胞活化、心肌肥大、血管平滑肌细胞的增殖和内皮细胞功能调节中发挥重要的蛋白去磷酸化作用, 参与多种外界刺激引起的生物应答反应^[1]。

骨骼肌应对环境刺激的重塑是肌纤维在生理、生化、形态、功能等各方面的协调适应, 这一过程可能涉及细胞内多种信号转导通路的激活以及多个基因的程序化表达, 最终引起肌肉体积、质量、代谢状态与工作能力的适应性变化。对骨骼肌细胞信号转导通路以及骨骼肌重塑的细胞分子机制研究, 人们关注最多的是蛋白激酶, 如细胞分裂素活化蛋白激酶、蛋白激酶 B 和哺乳类动物雷帕霉素靶蛋白等, 蛋白磷酸酶却少有关注。近几年关于 CaN 信号在骨骼肌重塑中的作用备受关注, 特别在肌纤维类型转化、线粒体代谢转换、骨骼肌肥大等研究领域。

文章阐述了钙调神经磷酸酶信号转导通路与

华东师范大学体育与健康学院, 上海市 200241

贺杰☆, 女, 1977年生, 河南省南阳市人, 华东师范大学在读博士, 主要从事运动适应与健康研究。
hejieapple@163.com

通讯作者: 丁树哲, 教授, 博士生导师, 华东师范大学体育与健康学院, 上海市 200241
szding@tyxx.ecnu.edu.cn

中图分类号: R318
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225 (2011)02-00343-04

收稿日期: 2010-07-22
修回日期: 2010-08-17
(20100722001/MJ·Z)

肌纤维类型转化、线粒体代谢、骨骼肌肥大之间的关系, 为摸索骨骼肌重塑机制并改善骨骼肌质量与适应提供理论和实验方案依据。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由第一作者检索 ISI Web of knowledge 数据库(1998/2010), 检索词分别为

“Calcineurin, skeletal muscle, hypertrophy, NFAT, muscle fiber type”, 语言设定为英文。

1.2 入选标准 ①具有原创性, 论点论据可靠的关于 CaN 功能的实验研究论文。②观点明确, 探索 CaN 与骨骼肌纤维类型转换的文章。

③分析全面, CaN 与骨骼肌肥大相关的文章

1.3 文献质量评估 计算机初检得 186 篇相关文献。阅读标题和摘要进行筛选, 排除因研究目的与此文无关以及内容重复的论文, 共保留 33 篇最相关文献做进一步分析, 其中会议摘要 4 篇, 综述 5 篇, 其余 24 篇为实验研究文献。

1.4 数据的提取 研究内容由 3 人共同提取并通过讨论解决分歧。信息侧重于 CaN 对骨骼肌代谢、纤维转换和肌肉肥大的影响。

2 文献证据综合提炼

2.1 纳入资料基本概况 纳入的 33 篇文献文献包括: 钙调神经磷酸酶信号通路相关研究 8 篇^[1-8], 骨骼肌代谢重塑和肌纤维类型转化类研究 15 篇^[9-23], 骨骼肌肥大相关研究 10 篇^[24-33]。

2.2 纳入资料的研究结果特征

2.2.1 CaN 信号转导通路概述 CaN 是由催化亚基(CnA)和调节亚基(CnB)组成的异源二聚体。CaN 的激活既需要 Ca^{2+} 结合 CnB, 也需要 CaM 结合 CnA^[2]。CaN 对其他丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶的内源性抑制剂都有耐受性, 但 CaN 有其特异抑制剂, 如环孢素 A, 亲环蛋白等, 这些抑制剂通过整合、非竞争性、反馈、间接等抑制方式抑制 CnA 的活性^[3]。CaN 活性也受蛋白激酶的调节, Ca^{2+} /CaM 依赖性蛋白激酶 (calcium-calmodulin dependent protein kinaseII, CaMKII) 和蛋白激酶 C (protein kinase, PKC) 可磷酸化 CaN 而抑制其活性^[4]。

在高等生物中, CaN 的多个作用靶点已被确认, CaN 激活靶基因转录、发挥生物效应主要通过两类转录因子: NFATs 和核内转录因子。胞浆中的 NFATs 是 CaN 最重要的底物,

CaN 能使 NFATs 脱磷酸, 暴露其核定位信号, 使 NFATs 得以转位入核, 与核内转录因子协同激活多种靶基因的转录。如心肌肥大过程中, 心肌细胞内 Ca^{2+} 升高激活 CaN, CaN 使 NFAT3 去磷酸化进入细胞核, 结合 GATA4, 启动基因的表达(如肌球蛋白轻链 2 和胎儿 β -原肌球蛋白等), 导致心肌肥大^[5]。与此类似, 在 T 细胞活化过程中启动的信号通路是 “ Ca^{2+} /CaM \rightarrow CaN \rightarrow NFATc \rightarrow AP-1/FoxP2 \rightarrow IL-2, IL-4 及 CD40 配基等基因的表达 \rightarrow T 细胞活化”^[6]。CaN/NFATs 通路的靶基因包括细胞因子、生长因子、受体、转录因子、葡萄糖代谢调节因子等, 这些靶基因的表达在不同的组织细胞中各自实现 CaN/NFAT 通路的生理调节作用^[7-8]。

2.2.2 CaN 与骨骼肌代谢重塑、肌纤维类型转化 骨骼肌的代谢重塑通常伴随肌纤维类型转变, 所以骨骼肌是多种肌纤维类型的杂合体, 尤其是 II 型肌纤维还包括多种过渡性亚型 (II a, II d/x, II b 型)。I 型与 II a 型倾向于有氧代谢, II d/x 与 II b 型倾向于糖酵解。CaN 在快、慢肌纤维中都有表达, 研究表明, CaN 活性对选择性激活慢肌纤维基因表达, 诱导骨骼肌纤维向 I 型转化是非常重要的^[9-11]。理论假设: 小 α 运动神经元可以诱导浓度较低的、持续的肌浆 Ca^{2+} 水平, 这种 Ca^{2+} 水平可以激活 CaN 及其下游信号转导通路; 大 α 运动神经元活动引起的短暂的、高浓度 Ca^{2+} 震荡反而不足以激活 CaN 介导的信号转导通路^[12]。

CaN 是胞浆 Ca^{2+} 的感受器之一, 偶联运动神经元的冲动与基因转录, 激活慢肌纤维基因表达。通过转基因诱导小鼠快肌纤维表达高活性 CaN, 胰岛素受体、蛋白激酶 B 和 GLUT4 蛋白表达的增加与胰岛素刺激引起的葡萄糖摄取提高保持一致。但是, 高活性 CaN 诱导的胰岛素敏感性提高并不依赖胰岛素受体、糖原合成酶激酶和 PI3-K 磷酸化水平的改变, 表明肌纤维转录和翻译水平的变化在此起着重要作用。而且, 高脂饮食并不引起这些高活性 CaN 小鼠葡萄糖耐受性下降或产生胰岛素抵抗^[13]。此外, 活化的 CaN 还能激活脂肪代谢相关基因的表达, 从而提高骨骼肌的脂肪氧化能力。也增加了过氧化物酶体增殖剂受体 (peroxisome-proliferator-activated receptor, PPARs) 和 PPAR γ 辅激活因子 1 (peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1, PGC-1) 的蛋白含量^[32]。用 PPAR β 激动剂处理成年小鼠, 2 d 内氧化型肌纤维增加 1.63 倍,

毛细血管数量增加 1.55 倍, 肌肉发生和血管再生都依赖 CaN 通路。表明 PPAR β 的激活与 CaN 依赖的肌肉表型(氧化型)有关^[15]。CaN 激活还使糖酵解基因表达下调, 使 PDK4 基因表达增加^[14]。激活 CaN 使骨骼肌脂肪代谢和糖代谢基因的表达程序发生了重排, 使快肌纤维的能量代谢转向脂肪氧化, 表现出 I 型肌纤维的代谢倾向。相反, 用环孢素 A 抑制大鼠 CaN 活性, 导致 I 型肌纤维重链比例降低, 肌酸激酶和乳酸脱氢酶活性提高, 而肌酸激酶、乳酸脱氢酶在快肌纤维表达甚多, 活性较高^[16]。CnA α 或 CnA β 基因敲除将导致骨骼肌线粒体的氧化能力降低^[17]。然而, 也有研究发现, CaN 蛋白抑制剂(MCIP/calciressin)的过表达虽然抑制了 CaN 的活性, 但没有改变骨骼肌线粒体含量和氧化能力, 也没有导致 I 型肌纤维的丢失^[18]。CaN 在调节骨骼肌代谢适应中所担当的确切角色还需要进一步的研究。

CaN 激活能提高骨骼肌线粒体氧化功能和能量底物的储存, 这将有利于提高耐力运动能力。CaN 转基因活化小鼠(MCK-CnA*小鼠)表现出较强的抗疲劳能力, 耐力运动成绩比野生型小鼠超出 50%。在一次剧烈运动后, 趾长伸肌的糖原和三酰甘油含量显著高于野生型小鼠, 线粒体的呼吸能力也比野生型高 35%。这些适应变化是活化型 CaN 长期表达的结果, 与耐力训练产生的适应相似^[19]。快肌纤维特异性表达辣椒素, 与 CaN 结合抑制其活性。Myoz1 基因(编码辣椒素)敲除小鼠 NFAT 活性增强, 体外研究也显示 calsarcin-2 对 CaN 有抑制作用。这些结果表明, calsarcin-2 通过调控 CaN/NFAT 信号通路和随后发生的肌纤维类型转换来提高耐力运动能力^[20]。一次剧烈运动后, 骨骼肌肌细胞增强因子(Myocyte enhancing factor 2, MEF2)被激活, 细胞核内 MEF2 的含量和结合能力提高^[21]。但是, 用环孢素 A 抑制小鼠 CaN 的活性, 减弱运动对 MEF2 的诱导效应, 支持了 CaN 在运动诱导的适应中的作用, CaN 可能通过 MEF2 的激活启动肌纤维类型的分化^[22]。尽管 CaN 激活能增加骨骼肌 PGC-1 α 表达, 诱导线粒体代谢基因转录, 但环孢素 A 并不能阻止运动上调 PGC-1 α 和线粒体蛋白的表达, 也不能阻止运动促进骨骼肌线粒体生物发生。而且环孢素 A 显著降低了线粒体呼吸能力。环孢素 A 也不能阻止运动对羟脂酰辅酶 A 脱氢酶活性的上调作用^[23]。表明, 提高 CaN 活性有助于提高耐力运动能力, 但骨骼肌对耐力运动的代谢适应并不绝对依赖 CaN。

2.2.3 CaN 与骨骼肌肥大 在细胞分子水平上, 骨骼肌肥大主要有两种机制: 一是通过增加蛋白质的合成; 二是通过卫星细胞的增殖、分化和融合来增加肌细胞核和肌纤维的数量^[24]。骨骼肌蛋白质合成主要受 IGF-I/PI3k/Akt/ mTOR/p70s6k 信号转导通路调控^[25]。近几年的研究显示, CaN 及其下游信号通路也参与骨骼肌的肥

大过程。

环孢素 A 对 CaN 的抑制能通过下游靶基因 utrophin A 和肌生成抑制素(myostatin, MSTN)来抑制负重小鼠肌纤维的快速生长。Utrophin 是肌营养不良蛋白(dystrophin)的同系蛋白, Dystrophin 和 utrophin 都是细胞骨架蛋白, 有着相同的结合位点, dystrophin 和 utrophin 表达异常将导致骨骼肌假性肥大。Dystrophin 位于肌原纤维附着点处, 用以传递肌原纤维与细胞外基质、相邻肌纤维之间的作用力。通常情况下, utrophin 只在胎儿和新生肌纤维膜上分布。CaN 激活的 NFAT 能结合 utrophin A 基因的启动子, 从而启动了 utrophin A 的表达^[26]。值得注意的是, 在杜氏肌营养不良症模型小鼠(mdx 小鼠)中, CaN/NFAT 信号通路上调 utrophin A 的表达在功能上补偿了 dystrophin 表达缺陷。CaN 与 GABP(GA binding protein)的联合作用能转录激活 utrophin A 的基因表达, 而且 CaN 与 GABP 信号通路都受 PGC-1 α 激活。PGC-1 α 的单独作用也能诱导 utrophin A 基因转录。表明 utrophin A 的表达受 CaN/NFAT 通路驱动, GABP 与 PGC-1 α 参与这一转录激活^[27]。Utrophin A 在慢肌纤维膜表达较高, 表明 CaN/NFAT 信号通路在诱导慢肌纤维分化的同时, 也可能通过 utrophin A 调控骨骼肌肥大。

MSTN 也被认为是 CaN 信号通路的效应因子。MSTN 是肌肉体积的负调节因子^[28]。MSTN 基因敲除或突变导致小鼠肌肉肥大和畸形生长。用 MSTN 处理过的小鼠, 表现出严重的肌肉丢失^[29]。通过转基因抑制或提高 CaN 的活性, 小鼠 MSTN mRNA 减少^[31]。也有研究认为, 骨骼肌 MSTN 的表达对负重敏感, 负重增加, MSTN 表达降低, 促进肌肉生长。但 MSTN 表达过低也将导致骨骼肌畸形肥大。环孢素 A 可以逆转负重小鼠骨骼肌 MSTN 表达的降低^[26], 表明 CaN 活性与 MSTN 表达之间存在复杂的反馈式交互作用, 在运动或负重诱导的肌肉肥大过程中, CaN 与 MSTN 之间的交互作用有助于维持骨骼肌形态重塑与代谢功能、肌纤维类型转化之间的平衡, 从而防止骨骼肌病态肥大。在 IGF-I 诱导的骨骼肌生长过程中, CaN 与 MSTN 之间的相互作用更加复杂。有研究显示, MSTN 表达增加和 IGF-I 表达降低参与了太空飞行引起的肌肉萎缩^[32]。IGF-I 诱导的骨骼肌肥大过程有 CaN-NFAT 信号通路的参与, IGF-I 对 Ca²⁺ 通道的作用导致细胞内 Ca²⁺ 升高而激活 CaN-NFAT 通路。

CaN/NFAT 信号激活能促进肌纤维的融合和分化。在环孢素 A 处理的细胞系中, 卫星细胞的分化过程被抑制; 在 CaN 活化的细胞系中, 卫星细胞的分化过程被增强, 表明 CaN 和它的下游调节因子可能直接作用于卫星细胞^[33]。目前的研究只能粗略显示, 在骨骼肌肥大过程中, 蛋白质合成增加与卫星细胞增殖可能都会发

生, IGF-I, CaN/NFAT 和 MSTN 信号相互交联。

3 小结

蛋白的磷酸化调节在生命活动中占据主动地位, 相对而言, 去磷酸化调节则处于从属地位。已知的蛋白激酶的种类比蛋白磷酸酶要多, 蛋白激酶的分布、表达、作用靶点、活性调控都具有较高的特异性。CaN 是为数不多的蛋白磷酸酶之一, CaN/NFAT 信号转导通路是其发挥生物学效应的主要信号途径。尽管 CaN/NFAT 信号激活有助于 I 型肌纤维分化, 提高线粒体有氧代谢能力和耐力运动能力, 但骨骼肌对耐力运动的适应并不绝对依赖 CaN。有可能通过转录激活 utrophin A 来调控骨骼肌的肥大反应, 也可能通过 MSTN 的转录调节来调控骨骼肌的生长。总之, CaN 参与调节骨骼肌重塑过程的许多方面, 但骨骼肌重塑不仅仅依赖于 CaN/NFAT 信号转导通路。

4 参考文献

- [1] Rusnak F, Mertz P. Calcineurin: Form and function. *Physiol Rev* 2000;80(4):1483-1521.
- [2] Wilkins BJ, Molkentin JD. Calcium-calcineurin signaling in the regulation of cardiac hypertrophy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;322(4):1178-1191.
- [3] Martin LJ, Chen H, Liao X, et al. FK506, a calcineurin inhibitor, prevents cadmium-induced testicular toxicity in mice. *Toxicol Sci*. 2007;100(2):474-485.
- [4] MacDonnell SM, Weisser-Thomas J, Kubo H, et al. CaMKII Negatively Regulates Calcineurin-NFAT Signaling in Cardiac Myocytes. *Circ Res*. 2009;105(4):316-325.
- [5] Talasila A, Bootman MD, Roderick HL. Role of the Calcineurin (CaN)/NFAT Pathway in Pathological and Physiological Forms of Cardiac Myocyte Hypertrophy. *J Gen Physiol*. 2009;134(1):15A-16A.
- [6] Mukerjee N, McGinnis KM, Gnegy ME, et al. Caspase-mediated calcineurin activation contributes to IL-2 release during T cell activation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;285(5):1192-1199.
- [7] Crabtree GR, Schreiber SL. SnapShot: Ca²⁺-Calcineurin-NFAT Signaling. *Cell* 2009;138(1):210-210.
- [8] Schulz RA, Yutzey KE. Calcineurin signaling and NFAT activation in cardiovascular and skeletal muscle development. *Dev Biol*. 2004; 266(1):1-16.
- [9] Mu XD, Brown LD, Liu YW, Schneider MF. Roles of the calcineurin and CaMK signaling pathways in fast-to-slow fiber type transformation of cultured adult mouse skeletal muscle fibers. *Physiol Genomics*. 2007;30(3):300-312.
- [10] Miyazaki M, Hitomi Y, Kizaki T, et al. Calcineurin-mediated slow-type fiber expression and growth in reloading condition. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(6):1065-1072.
- [11] Naya FJ, Mercer B, Shelton J, et al. Stimulation of slow skeletal muscle fiber gene expression by calcineurin in vivo. *J Biol Chem*. 2000;275(7):4545-4548.
- [12] Long YC, Zierath JR. Influence of AMP-activated protein kinase and calcineurin on metabolic networks in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295(3):E545-552.
- [13] Ryder JW, Bassel-Duby R, Olson EN, et al. Skeletal muscle reprogramming by activation of calcineurin improves insulin action on metabolic pathways. *J Biol Chem*. 2003;278(45):44298-44304.
- [14] Long YC, Glund S, Garcia-Roves PM, et al. Calcineurin regulates skeletal muscle metabolism via coordinated changes in gene expression. *J Biol Chem*. 2007;282(3):1607-1614.
- [15] Gaudel C, Schwartz C, Giordano C, et al. Pharmacological activation of PPAR beta promotes rapid and calcineurin-dependent fiber remodeling and angiogenesis in mouse skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008; 295(2):E297-304.
- [16] Bigard X, Sanchez H, Zoll J, et al. Calcineurin co-regulates contractile and metabolic components of slow muscle phenotype. *J Biol Chem*. 2000;275(26):19653-19660.
- [17] Parsons SA, Wilkins BJ, Bueno OF, et al. Altered skeletal muscle phenotypes in calcineurin A α and A β gene-targeted mice. *Mol Cell Biol* 2003;23(12):4331-4343.
- [18] Oh M, Rybkin II, Copeland V, et al. Calcineurin is necessary for the maintenance but not embryonic development of slow muscle fibers. *Mol Cell Biol*. 2005;25(15):6629-6638.
- [19] Jiang LQ, Garcia-Roves PM, Barbosa TD, et al. Constitutively active calcineurin in skeletal muscle increases endurance performance and mitochondrial respiratory capacity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(1):E8-16.
- [20] Frey N, Frank D, Lippel S, et al. Calcineurin-2 deficiency increases exercise capacity in mice through calcineurin/NFAT activation. *J Clin Invest*. 2008;118(11):3598-3608.
- [21] McGee SL, Sparling D, Olson A-L, Hargreaves M. Exercise increases MEF2- and GEF DNA-binding activity in human skeletal muscle. *FASEB J*. 2006;20(2):348-349.
- [22] Friday BB, Mitchell PO, Kegley KM, et al. Calcineurin initiates skeletal muscle differentiation by activating MEF2 and MyoD. *Differentiation*. 2003;71(3):217-227.
- [23] Garcia-Roves PM, Huss J, Holloszy JO. Role of calcineurin in exercise-induced mitochondrial biogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(6):E1172-1179.
- [24] Snijders T, Verdijk LB, van Loon LJC. The impact of sarcopenia and exercise training on skeletal muscle satellite cells. *Ageing Res Rev*. 2009;8(4):328-338.
- [25] Adams GR, Qin L, Zeng M, et al. The temporal relationship between changes in IGF-1 and p70 S6 kinase activation during compensatory skeletal muscle hypertrophy. *FASEB J*. 2000; 14(4):A317-317.
- [26] Michel RN, Chin ER, Chakkalakal JV, et al. Ca²⁺/calmodulin-based signalling in the regulation of the muscle fibre phenotype and its therapeutic potential via modulation of utrophin A and myostatin expression. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32(5): 921-929.
- [27] Angus LM, Chakkalakal JV, Mejat A, et al. Calcineurin-NFAT signaling, together with GABP and peroxisome PGC-1 alpha, drives utrophin gene expression at the neuromuscular junction. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;289(4):C908-917.
- [28] McNally EM. Powerful genes-Myostatin regulation of human muscle mass. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2642-2644.
- [29] Zimmers TA, Davies MV, Koniaris LG, et al. Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. *Science*. 2002;296(5572):1486-1488.
- [30] Taylor WE, Bhasin S, Artaza J, et al. Myostatin inhibits cell proliferation and protein synthesis in C2C12 muscle cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(2):E221-228.
- [31] Muthuri SK, Chin ER, Michel RN. Myostatin as a putative downstream gene target of calcineurin signaling associated with muscle growth remodeling. *FASEB J* 2007;21(6):A1207-1207.
- [32] Lalani R, Bhasin S, Byhower F, et al. Myostatin and insulin-like growth factor-I and -II expression in the muscle of rats exposed to the microgravity environment of the NeuroLab space shuttle flight. *J Endocrinol*. 2000;167(3):417-428.
- [33] Delling U, Tureckova J, Lim HW, et al. A calcineurin-NFATc3-dependent pathway regulates skeletal muscle differentiation and slow myosin heavy-chain expression. *Mol Cell Biol*. 2000; 20(17): 6600-6611.

关于作者: 第一作者构思设计本综述, 分析相关数据, 经 3 次修改, 所有作者共同讨论, 第一作者对本文负责。

基金资助: 课题受国家自然科学基金(30871212), 教育部新世纪优秀人才支持计划(790013P8)和上海市浦江人才计划(44038470)资助。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 文章未涉及伦理学问题。

此问题的已知信息: 已有大量研究探讨外界刺激对骨骼肌重塑的研究, 但骨骼肌重塑的机制还为完全清楚, 关于激酶在骨骼肌重塑中的作用研究已经很多, 但还不明确。

本综述增加的新信息: 通过对 CaN 信号在骨骼肌代谢、纤维类型转化和肌肉肥大中的作用进行探讨和综述, 为将来进一步探讨骨骼肌重塑的机制, 进行合理训练改善肌肉功能提供理论依据以及思路和方法。

临床的意义: 对于衰老性骨骼肌萎缩的防治以及病理性骨骼肌病提供理论依据和可能的药物治疗靶点, 为骨骼肌的运动训练提供基础, 同时这一理论对于指导运动训练和骨骼肌损伤后的康复具有重要意义。