

不同海拔牦牛骨骼肌 HSP70 相关基因的表达分析

付一依, 权君莲, 张勤文*

(青海大学农牧学院, 青海西宁 810016)

摘要: 为了探究不同海拔对牦牛 (*Bos grunniens*) 骨骼肌中 HSP70 相关基因的表达特点及其低氧适应机制, 试验选取青海省化隆县 (海拔 1 900 m, 简称低海拔组)、海晏县 (3 200 m, 简称中海拔组) 和班玛县 (4 500 m, 简称高海拔组) 的健康雄性成年牦牛各 5 头, 屠宰后取骨骼肌 (股四头肌) 组织置于 4% 多聚甲醛溶液固定, 另取部分组织在液氮中保存。以低海拔牦牛作为对照, 用实时荧光定量 PCR 和蛋白免疫印迹技术检测不同海拔牦牛骨骼肌 HSP70 相关基因的 mRNA 和蛋白的表达变化。结果表明, 低氧会诱导缺氧诱导因子 1 (Hypoxia-Inducible Factor-1, *HIF1*) 的产生, 并且长期的缺氧环境会造成骨骼肌中线粒体的损伤, 同时诱导一些热应激因子发挥作用, 共同维持细胞代谢和能量代谢的守恒, 从而增强机体对低氧的适应。本研究为青海地区高原动物的低氧适应机制以及高原病的治疗提供了理论依据和新的思路。

关键词: 高原牦牛; 骨骼肌; HSP70; 低氧适应机制

中图分类号: S823.2

文献标识码: A

DOI 编号: 10.19556/j.0258-7033.20250610-03

机体发生应激过程中会产生一系列生理变化, 激活热休克转录因子 (Heat Shock Transcription Factor, *HSF*), 并介导热休克蛋白 70 (Heat Shock Protein 70, *HSP70*) 基因与蛋白表达发生变化^[1]。研究发现, 热休克转录因子 1 (Heat Shock Transcription Factor 1,

HSF1) 和热休克转录因子 4 (Heat Shock Transcription Factor 4, *HSF4*) 是 *HSF* 中比较关键的 2 个成员。低氧等应激条件下, *HSF1* 调节热休克蛋白 (Heat Shock Protein, *HSP*) 的表达为: 在细胞质中 *HSF1* 和 *HSF4* 形成三聚体, 进入细胞核后与 *HSP* 启动子上的热休克元件 (Heat Shock Element, *HSE*) 相结合, 促进 *HSP* 蛋白的表达^[2]。*HSP* 的转录、*HSF1* 的激活和 *HSF1* 与 *HSE* 的结合都是 *HSP* 的转录调控的, 在正常生理状态下, *HSF1* 与 *HSE* 很难结合; 而在应激条件下, 两者的结合力会快速增加, 且在短时间内达到高峰^[3]。研究发现, 在应激发生时, 检测到 *HSP70* 表达上调是由 *HSF1* 所介导的^[4]。低氧环境中会发生氧化应激反应和炎症反

收稿日期: 2025-06-10; 修回日期: 2025-07-16

资助项目: 青海省自然科学基金项目 (No.2023-ZJ-722)

作者简介: 付一依 (2001-), 女, 硕士研究生, 研究方向为高原家畜形态学结构特点与高原环境的关系, E-mail: 1179961999@qq.com

* 通信作者: 张勤文 (1972-), 男, 教授, 硕士, 硕士生导师, 研究方向为高原家畜形态学结构特点与高原环境的关系, E-mail: 82321200@qq.com

- biochemical characterization of the skin tyrosinase from *Rana esculenta* L[J]. *Comp Biochem Phys B*, 2009, 152(3): 234-242.
- [36] Zhang X, Qi Y, Pang Y, et al. Identification of polymorphisms in the *HERC2-OCA2* gene locus and their association with feather color in quail[J]. *J Poult Sci*, 2023, 60(2): 2023013.
- [37] del Hoyo J, Elliot A, Sargatal J. *Handbook of the Birds of the World*[M]. Barcelona: Lynx Editions, 1994: 434-557.
- [38] Crowe T M, Bowie R C K, Bloomer P, et al. Phylogenetics, biogeography and classification of, and character evolution in, gamebirds (Aves: Galliformes): effects of character exclusion, data partitioning and missing data[J]. *Cladistics*, 2006, 22(6): 495-532.

- [39] Shen Y Y, Liang L, Sun Y B, et al. A mitogenomic perspective on the ancient, rapid radiation in the Galliformes with an emphasis on the Phasianidae[J]. *BMC Evol Biol*, 2010, 10: 132.
- [40] 崔丽君, 张桂贤, 王雪娇, 等. 鸡形目黑素皮质素受体 1 基因多态性研究[J]. *畜牧与兽医*, 2014, 46(7): 10-16.
- [41] 王加连. 基于生物信息学的雁形目鸟类分类及其系统发育关系[J]. *江苏农业科学*, 2012, 40(9): 39-41.
- [42] 吕小艳, 李斌强, 崔晶, 等. 基于线粒体基因组分析鸭科部分鸟类的遗传多样性[J]. *基因组学与应用生物学*, 2021, 40(Z1): 2008-2019.

(责任编辑: 赵楠)

应, 诱导缺氧诱导因子 -1 α (Hypoxia-Inducible Factor-1 α , HIF-1 α) 的产生, 其在正常情况下表达极为有限, 仅在低氧条件下能够实现稳定高表达, 是缺氧条件中重要的转录因子^[5]。有学者发现, 在缺氧条件下 HSP70 可通过募集其相互作用的蛋白羧基末端 (Carboxy-terminal of the HSP70-interacting protein, CHIP) (一种 E3 泛素连接酶) 对 HIF-1 α 发生泛素化从而导致被降解^[6]。研究证实, 在多种细胞与组织的线粒体自噬进程中, 都有热休克蛋白 60 (Heat Shock Protein 60, HSP60) 的参与, 而且和骨骼肌线粒体的形成有关^[7]。线粒体转录因子 A (Mitochondrial Transcription Factor A, TFAM) 是主要影响线粒体功能的重要转录因子, 而 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅肌活因子 1 α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1 α , PGC-1 α) 在线粒体生物合成中发挥着核心作用, 可激活核编码的 TFAM 表达, 介导线粒体转录和复制^[8]。目前关于牦牛 HSP70 相关基因表达的研究, 主要集中在乳腺和消化系统领域, 而针对骨骼肌中该类基因的研究尚较缺乏。景慕娴等^[9]研究发现急性冷应激会显著改变牦牛乳腺上皮细胞中 HSP70 mRNA 的表达, 解释了 HSP70 在乳腺应对低温应激中的作用; 杨晓晴等^[10]研究表明 HSP70 在牦牛胃不同部位有特定的分布与表达特征, 提示其在应对应激、维持消化稳定中的作用; 廖博等^[11]研究发现 HSP70 在牦牛肠道广泛表达, 为理解肠道适应环境、保障消化吸收提供了理论依据。因此, 运用分子生物学方法检测 HSF1、热休克转录因子 2 (Heat Shock Transcription Factor 2, HSF2)、HIF-1 α 、HSP60、TFAM 和 HSE 的转录水平和翻译表达水平, 会为青海地区高原动物的低氧适应机制以及高原病的治疗提供理论依据和新的思路。

1 材料与方法

- 1.1 动物处理 选取临床健康的 5 岁左右雄性成年牦牛 15 头, 按所处海拔分为低海拔组 (青海省化隆县、海拔 1 900 m)、中海拔组 (海晏县、海拔 3 200 m) 及高海拔组 (班玛县、海拔 4 200 m), 每组 5 头。牦牛于放牧地屠宰后, 取骨骼肌 (股四头肌) 组织置于 4% 多聚甲醛溶液固定, 另取部分组织在液氮中备用, 所有动物取材相同部位。
- 1.2 主要试剂 抗兔 HSF1 抗体 (北京博奥森生物技术

有限公司)、抗兔 HSF4 抗体 (北京博奥森生物技术有限公司)、抗兔 HSP60 抗体 (北京博奥森生物技术有限公司)、抗兔 HIF1 抗体 (北京博奥森生物技术有限公司)、抗兔 TFAM 抗体 (武汉塞维尔生物科技有限公司)、抗兔 HSE 抗体 (武汉塞维尔生物科技有限公司)。

1.3 试验方法

1.3.1 引物的设计与合成 参考牦牛 HSF1 (XM_014478832.1)、HSF4 (XM_014478456.1)、HSP60 (XM_024997270.2)、HIF1 (XM_005906585.2)、TFAM (XM_005906585.2)、HSE (XM_00590357.2) 和 TUBB 内参基因 (XM_005906954) 的基因序列, 设计并合成特异性引物 (表 1)。

表 1 HSF1、HSF4、HSP60、HIF1、TFAM 和 HSE 引物序列

基因名称	序列 (5'→3')	产物大小, bp	退火温度, °C
HSF1	F:TTCACGGCCACACTCAGACT R:CTCATCGGTCTGTTTGTC	129	55
HSF4	F:GTCAACAGCATCGGGTCAT R:CCCTCATCCAGCATCAGCGACA	122	58
HSP60	F:GGTTGGTGGGACAAGTGA R:GAGTTATTGACTCCAAGGCT	152	57
HIF1	F:GAGAAGTCTAGAGATGCAGCC R:TTCTCTACACGCAAATAGCTGAT	155	60
TFAM	F:TGGCGGGCATGATAGTAAATCC R:ACCAGGCCCAATTCCTTAC	102	55
HSE	F:GCCACCTCCAGGACAAGTTT R:TCAGCATAGCCATGTGAGTGA	295	52
TUBB	F:CCCTCGTGCTATCTTGGT R:GCTCGGCTCCCTCTGTAT	155	52

1.3.2 总 RNA 的提取与 cDNA 的合成 称取 100 mg 的骨骼肌组织, 经液氮研磨后, 根据动物组织总 RNA 提取试剂盒 [天根生化科技 (北京) 有限公司] 说明书依次加入裂解液、氯仿和异丙醇等溶液提取不同海拔牦牛骨骼肌组织 Total RNA。取 1 μ g 的样品测蛋白浓度, 选取 OD₂₆₀/OD₂₈₀ 在 1.8 至 2.0 区域内的 RNA 样品 3 μ g, 用 1% 琼脂糖凝胶电泳验证 RNA 的完整性。参照反转录试剂盒说明书执行反应流程, 反转录出的 cDNA 样品于 -20℃ 冰箱保存备用。

1.3.3 实时荧光定量 PCR 实时荧光定量 PCR 扩增体系为 20 μ L, 其中 TB Green Premix Ex Taq II 10 μ L、cDNA (300 ng/ μ L) 2 μ L、上下游引物 (10 pmol/ μ L) 各 0.6 μ L、灭菌水 6.8 μ L。以 Tubblin 作为内参基因, 目的基因和内参基因分别设 3 个平行。反应条件为: 预变性 95℃ 30 s、变性 95℃ 5 s、退火 60℃ 30 s、延伸 72℃

30 s。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 相对定量法对 3 个海拔梯度牦牛群体的 *HSF1*、*HSF4*、*HSP60*、*HIF1*、*TFAM*、*HSE* 基因 mRNA 在骨骼肌组织中的转录差异进行统计学分析。

1.3.4 Western-Blot 分析 准确称量 1.2~1.3 g 肌肉组织，研磨，匀浆后离心提取上清液。利用全蛋白提取试剂盒提取骨骼肌组织总蛋白，并测定蛋白吸光度值，计算出浓度。然后将蛋白样品与 4× 蛋白溶液以 3:1 的比例混合，将其加热到 100℃ 5 min，变性蛋白。取 7 μg 变性后的蛋白质上样，经过 SDS-PAGE 电泳（5% 浓缩胶，8%、10% 和 15% 分离胶）跑胶、转膜，在转膜完成后，使用转膜液清洗 PVDF 膜，然后用 5% 的脱脂牛奶封闭 2 h。于 4℃ 条件下一抗孵育 14 h，一抗孵育后用 1×TBST 洗涤 2 次，5 min/ 次；再将 PVDF 膜与二抗进行孵育，25℃ 条件下于摇床上以 90 r/min 转速孵育 2 h；1×TBST 洗涤 6 次，5 min/ 次；最后使用 ECL 试剂进行曝光，待条带清晰呈现拍照。使用 ImageJ-win64 软件测得灰度值，对目的蛋白条带进行量化，每个样品做 3 次重复。

1.4 数据处理 采用相对 $\Delta\Delta C_t$ 法（ $2^{-\Delta\Delta C_t}$ ）法、Image J 测量蛋白的灰度值，采用 SPSS 27.0 软件进行单因素方差分析，对骨骼肌中 *HSP70* 的 qPCR 水平和蛋白印记结果进行统计分析，以平均值 ± 标准误（Mean ± SE）表示。 $P < 0.05$ 为差异显著， $P > 0.05$ 为差异不显著。

2 结果

2.1 *HSF1*、*HSF4*、*HSP60*、*HIF1*、*TFAM* 和 *HSE* 引物特异性验证 由图 1 可见，目的基因和内参基因条带单一且清晰，说明 *HIF1*、*TFAM*、*HSF1*、*HSF4*、*HSP60* 和 *HSE* 引物特异性好，可用于 qRT-PCR 实验。

2.2 *HSF1*、*HSF4*、*HSP60*、*HIF1*、*TFAM* 和 *HSE* mRNA 结果 由表 2 和图 2 分析可知，牦牛骨骼肌中 *HIF1* mRNA 的表达随海拔升高呈现逐渐升高的趋势，其中低海拔组与中海拔和高海拔组表达差异显著；*HSF1* mRNA 的表达随海拔升高呈现逐渐降低的趋势，其中低海拔组与中海拔组和高海拔组表达差异显著，中海拔组与高海拔组表达差异不显著；*HSF4* mRNA 的表达随海拔升高呈现持续降低的趋势，其中低海拔组与中海拔组和高海拔组表达差异显著，中海拔组与高海拔组表达差异不显著；*HSP60* mRNA 的表达随海拔升高呈现逐

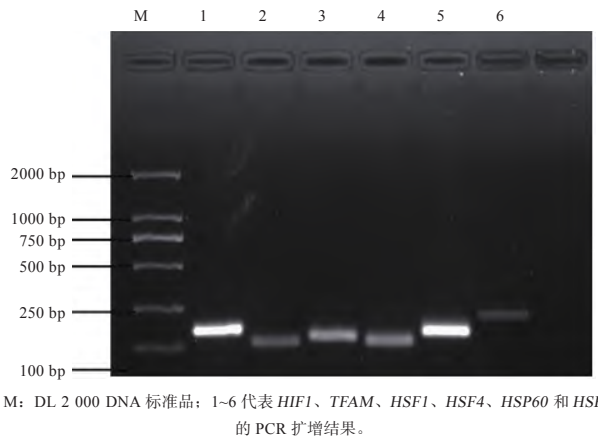


图 1 *HIF1*、*TFAM*、*HSF1*、*HSF4*、*HSP60* 和 *HSE* 基因普通 PCR 扩增结果

渐降低的趋势，其中低海拔组与中海拔组和高海拔组表达差异显著；*TFAM* mRNA 的表达随海拔升高呈现持续降低的趋势，其中低海拔组与中海拔组和高海拔组表达差异显著；*HSE* mRNA 的表达随海拔升高呈现持续降低的趋势，其中低海拔组与中海拔组表达差异不显著，与高海拔组表达差异显著，中海拔组与高海拔组表达差异显著。

2.3 *HSF1*、*HSF4*、*HSP60*、*HIF1*、*TFAM* 和 *HSE* 蛋白表达结果 由图 3 可知，所有目标蛋白条带清晰单一，无明显杂带，分子量符合预期，说明抗体特异性较好；所有样本的内参蛋白 TUBB 条带强度一致，表明各样本上样量均一，数据可靠。

由表 3 和图 4 可知，牦牛骨骼肌中 *HIF1* 蛋白表达量随海拔升高呈现逐渐降低的趋势，其中低海拔组与中海拔组和高海拔组表达差异显著，中海拔组与高海拔组表达差异不显著；*HSF1* 蛋白表达量随海拔升高呈现逐渐降低的趋势，其中低海拔组与中海拔组和高海拔组表达差异显著，中海拔组与高海拔组表达差异不显著；*HSF4* 蛋白表达量随海拔升高呈现逐渐降低的趋势，其中低海拔组与中海拔组和高海拔组表达差异显著，中海拔组与高海拔组表达差异不显著；*HSP60* 蛋白表达量随海拔升高呈现先降低后升高的趋势，其中低海拔组与中海拔组和高海拔组表达差异显著，中海拔组与高海拔组表达差异不显著；*TFAM* 蛋白表达量随海拔升高呈现逐渐降低的趋势，其中低海拔组与中海拔组和高海拔组表达差异显著；*HSE* 蛋白表达量随海拔升高呈现逐渐升高的趋势，其中低海拔组与中海拔组和高海拔组

表 2 牦牛骨骼肌 *HIF1*、*TFAM*、*HSF1*、*HSF4*、*HSP60* 和 *HSE* 基因的 mRNA 相对表达量

试验对象	<i>HIF1</i>	<i>TFAM</i>	<i>HSF1</i>	<i>HSF4</i>	<i>HSP60</i>	<i>HSE</i>
低海拔牦牛	1.01±0.03 ^c	1.01±0.03 ^a	1.00±0.03 ^a	1.00±0.03 ^a	1.00±0.02 ^a	1.01±0.03 ^a
中海拔牦牛	1.18±0.02 ^b	0.79±0.04 ^b	0.63±0.04 ^b	0.71±0.06 ^b	0.81±0.03 ^b	0.90±0.05 ^a
高海拔牦牛	2.04±0.03 ^a	0.58±0.02 ^b	0.66±0.06 ^b	0.59±0.04 ^b	0.54±0.05 ^c	0.55±0.04 ^b

注：同列数据肩标字母不同代表差异显著（ $P<0.05$ ），字母相同代表差异不显著（ $P>0.05$ ）。

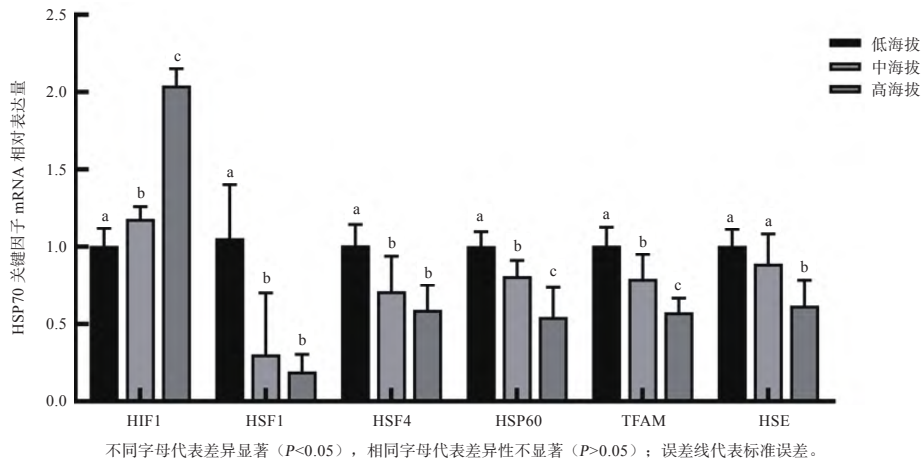


图 2 *HIF1*、*TFAM*、*HSF1*、*HSF4*、*HSP60* 和 *HSE* mRNA 相对表达量

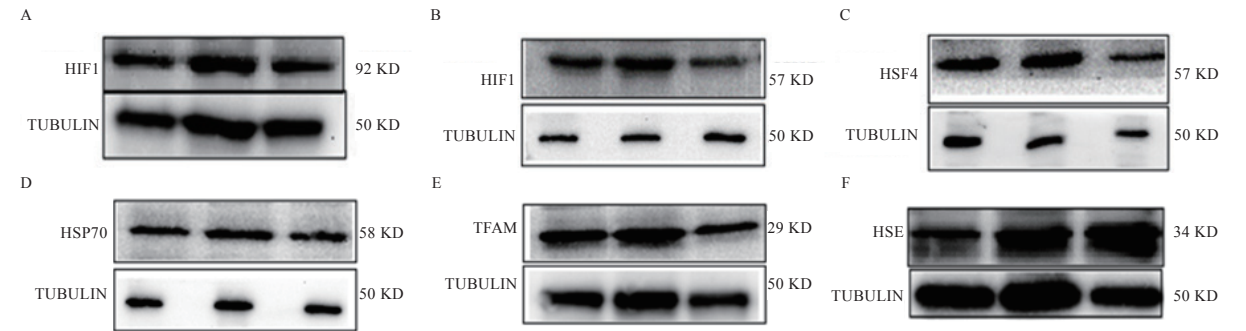


图 3 *HIF1* (A)、*HSF1* (B)、*HSF4* (C)、*HSP60* (D)、*TFAM* (E) 和 *HSE* (F) 蛋白信号检测结果

表 3 牦牛骨骼肌 *HIF1*、*TFAM*、*HSF1*、*HSF4*、*HSP60* 和 *HSE* 蛋白印迹结果

试验对象	<i>HIF1</i>	<i>TFAM</i>	<i>HSF1</i>	<i>HSF4</i>	<i>HSP60</i>	<i>HSE</i>
低海拔牦牛	1.00±0.05 ^a	1.00±0.06 ^a	1.00±0.01 ^a	1.00±0.01 ^a	1.00±0.02 ^a	1.00±0.02 ^c
中海拔牦牛	0.75±0.06 ^b	0.75±0.03 ^b	0.85±0.02 ^b	0.78±0.03 ^b	0.62±0.02 ^c	1.26±0.04 ^b
高海拔牦牛	0.62±0.05 ^c	0.54±0.04 ^c	0.80±0.04 ^b	0.70±0.03 ^c	0.75±0.05 ^b	2.17±0.12 ^a

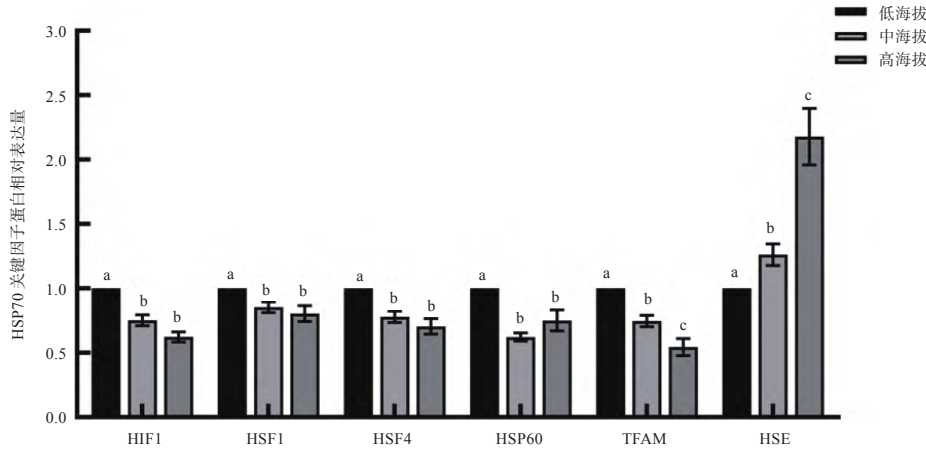
注：同列数据肩标字母不同代表差异显著（ $P<0.05$ ），字母相同代表差异不显著（ $P>0.05$ ）。

表达差异显著。

3 讨 论

3.1 不同海拔牦牛骨骼肌中 *HSF*、*HSE* 与 *HSP70* 基因的关系 机体在低氧、寒冷等应激刺激时，会引发发热应激反应，且 *HSF* 这类可以激活信号转导途径的末端元件，能与其他转录因子特异性结合形成高度保守的热激元件 *HSE*，构成转录复合体以参与调控体内发生的应激反应^[12]。有趣的是，研究不断揭示 *HSF1* 与病毒感染

的联系，感染发热会激活 *HSF1*，触发后续热休克反应，其激活后，可诱导编码分子伴侣蛋白基因转录^[13]。*HSF* 可以抑制 *HSP70* 表达从而导致小鼠免疫细胞功能出现障碍，当机体处于脓毒症状态时降低对感染的抵抗力来间接发挥细胞保护作用^[14]。相关文献报道，由于 *HSF1* 低表达，机械通气造成的肺组织炎症和损伤加重，这说明 *HSF1* 可管控机械通气时肺组织炎症反应^[15]。本研究表明，随着海拔升高，*HSF1* 的蛋白水平和转录水平均呈下调趋势，该结果与白慧^[16]的研究结论基本



图中不同字母代表差异显著 ($P<0.05$)，相同字母代表差异不显著 ($P>0.05$)；误差线代表标准误差。

图 4 HIF1、TFAM、HSF1、HSF4、HSP60 和 HSE 蛋白相对表达量

一致，其研究发现：在热处理条件下，不同剂量的牛磺酸添加均能减少 *HSF1* 从胞质向细胞核的转运过程，进而导致 *HSF1* 的 mRNA 水平和蛋白质水平显著下降。本试验中，*HSF4* 的蛋白水平和转录水平均随海拔升高呈逐渐下调趋势，该结果与 Tang 等^[17]的研究结论一致，其在试验中发现：*HSF4* 敲除的小鼠晶状体上皮细胞中，总活性氧（Reactive Oxygen Species, ROS）及线粒体 ROS 水平显著升高，同时 ROS 生成酶（*NOX2*、*NOX4*）的表达上调，而抗氧化酶（*HO-1*、*NQO1*）的表达下调。综合上述研究可推测，*HSF4* 的低表达可能导致骨骼肌组织氧化应激水平升高，这一变化有助于维持细胞内 HSP70 蛋白水平的平衡，从而避免 HSP70 蛋白过度表达。在本次试验中导致 *HSF1* 基因转录水平上调的原因可能是低氧会造成一些骨骼肌纤维的损伤，而 *HSF1* 的表达正好可以缓解这些症状，*HSF1* 和 *HSF4* 本身都能调控 *HSP70* 基因转录和 HSP70 蛋白合成。*HSF* 可以与 *HSE* 结合，从而启动 *HSP70* 基因的转录，使细胞能够合成更多的 HSP70 蛋白，以应对应激环境。本次研究表明，随海拔升高 *HSE* mRNA 的相对表达量呈逐渐降低趋势，而其蛋白的相对表达量呈逐渐升高趋势。这与 Mestril 等^[18]的研究结果一致，该研究发现，大鼠 *HSP70* 启动子中存在 2 个 *HSE*，这 2 种 *HSE* 中任何一种的存在都足以介导热休克，且热休克对可诱导型 *HSP70* 基因的激活效应比缺氧高几倍。

综上所述，*HSF*、*HSE* 和 *HSP70* 在低氧环境中在牦牛骨骼肌中均表达，说明它们在缺氧状态下对高原牦牛适应低氧环境确实能起到至关重要的作用，并且该变化在维持骨骼肌氧供应、能量代谢方面发挥作用，在维

持骨骼肌形态结构与功能上极为关键。

3.2 不同海拔牦牛骨骼肌中 *HSP60*、*HIF1*、*TFAM* 与 *HSP70* 相关性 在低氧应激条件下，低氧诱导因子 *HIF-1 α* 表达上调，生成大量的血管内皮生长因子（*VEGF*），线粒体数量变多且毛细血管密度不断增大，进而促红细胞生成素（Erythropoietin, *EPO*）含量显著提升，血液的携氧能力逐渐增强，运动能力不断增强。组织细胞缺氧时 *HIF-1 α* 大量增加，增强机体抗氧化能力，防止运动损伤^[19]。研究表明，在低氧训练中 *HIF-1 α* 可调节多种靶基因的表达，介导细胞缺氧反应，其在骨骼肌等大多数组织中均能表达^[20]。研究结果显示，低氧状态下 *HIF-1 α* 的 mRNA 表达上调，新生血管生成增加^[21]，这与本研究中不同海拔牦牛骨骼肌中 *HIF1* 因子的 mRNA 水平随着海拔的升高呈现升高趋势的结果相一致，但是在检测 *HIF1* 蛋白的翻译水平时发现海拔不断增加时表达会下降，这可能与机体在缺氧条件下糖量供应不足有关。研究发现，在低氧条件下，*HSP60* 的 mRNA 和蛋白随着海拔的升高会呈现出先升高后降低的趋势^[22]，这与本试验结果相似，说明在极端低氧条件下，为了保证能量供应和蛋白质稳定，能量供应可能优先于细胞保护蛋白伴侣所致，但也有可能与糖酵解水平中部分调控基因的升高有关。

3.3 骨骼肌与其他组织 *HSP70* 相关基因适应机制的差异比较 本研究结果与乳腺、消化系统的 *HSP70* 研究形成鲜明对比，凸显了骨骼肌在低氧适应中的组织特异性。景慕娴等^[9]发现急性冷应激下牦牛乳腺上皮细胞 *HSP70* mRNA 显著上调，其核心是通过 *HSP70* 的即时高表达抵御低温损伤；而本研究中骨骼肌 *HSF1*、*HSF4*

的持续下调,提示骨骼肌并非依赖 *HSP70* 的过度表达,而是通过优化调控网络(如 HSE 蛋白的高效激活)实现适应,这可能与骨骼肌需优先维持能量代谢稳定有关。在消化系统中,杨晓晴等^[10]发现 *HSP70* 在牦牛胃不同部位呈特异性分布,廖博等^[11]观察到肠道 *HSP70* 随区段和生理状态规律变化,二者均强调 *HSP70* 在维持消化功能稳定中的基础性作用;而骨骼肌中 *HSP60* 的“先降后升”(中海拔组最低,高海拔组回升)与胃、肠道的持续性表达模式不同,推测这与骨骼肌线粒体功能的动态调整直接相关。

4 结 论

综上所述,目前的研究表明低氧会诱导 *HIF1* 的产生,并且长期的缺氧环境会造成骨骼肌中线粒体的损伤,也会诱导一些热应激因子发挥作用,共同维持细胞代谢和能量代谢的守恒,从而增强机体对低氧的适应。

参考文献:

- [1] Ankar J, Sistonen L. Regulation of HSF1 function in the heat stress response: implications in aging and disease[J]. *Annu Rev Biochem*, 2011, 80: 1089-1115.
- [2] 王川. *BAT1* 基因对热休克因子 Hsf4b 的作用 [D]. 开封: 河南大学, 2012.
- [3] Burdon R H. Heat shock proteins in relation to medicine[J]. *Mol Aspects Med*, 1993, 14(2): 83-165.
- [4] Mahat D B, Salamanca H H, Duarte F M, et al. Mammalian heat shock response and mechanisms underlying its genome-wide transcriptional regulation[J]. *Mol Cell*, 2016, 62(1): 63-78.
- [5] 陈文豪, 孟维闪, 李红, 等. 瓜蒌薤白半夏汤对心肌缺血模型大鼠心肌微血管生成与 HIF-1 α /VEGF 相关通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(17): 1-9.
- [6] Luo W, Zhong J, Chang R, et al. Hsp70 and CHIP selectively mediate ubiquitination and degradation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α but not HIF-2 α [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(6): 3651-3663.
- [7] Tang Y, Zhou Y, Fan S, et al. The multiple roles and therapeutic potential of HSP60 in cancer[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 201: 115096.
- [8] Collu-Marchese M, Shuen M, Pauly M, et al. The regulation of mitochondrial transcription factor A (Tfam) expression during skeletal muscle cell differentiation[J]. *Biosci Rep*, 2015, 35(3): e00221.
- [9] 景慕娴, 崔燕, 杨琨, 等. 急性冷应激对牦牛乳腺上皮细胞 *HSP70* mRNA 表达的影响 [J]. *兽类学报*, 2015, 35(1): 95-101.
- [10] 杨晓晴, 崔燕, 何俊峰, 等. 热休克蛋白 70 在牦牛胃中的分布和表达 [J]. *动物营养学报*, 2018, 30(7): 2626-2631.
- [11] 廖博, 崔燕, 杨雪, 等. *HSP70* 在牦牛肠道中的分布与变化规律 [J]. *畜牧兽医学报*, 2018, 49(8): 1735-1742.
- [12] Lin Y X, Jiang H Y, Chu Z X, et al. Genome-wide identification, classification and analysis of heat shock transcription factor family in maize[J]. *BMC Genomics*, 2011, 12: 76.
- [13] Joutsen J, Sistonen L. Tailoring of proteostasis networks with heat shock factors[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2019, 11: a034066.
- [14] Pei Q, Ni W, Yuan Y, et al. HSP70 Ameliorates Septic Lung Injury via Inhibition of Apoptosis by Interacting with KANK2 [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(3): 418.
- [15] 徐兴桂. HSF1 在小鼠呼吸机相关性肺损伤中的作用及机制 [D]. 大连: 大连医科大学, 2023.
- [16] 白慧. 热应激对奶牛乳腺上皮细胞功能的影响及牛磺酸的缓解作用 [D]. 南京: 南京农业大学, 2022.
- [17] Tang K C, Breen E, Wagner H, et al. HIF and VEGF relationships in response to hypoxia and sciatic nerve stimulation in rat gastrocnemius[J]. *RESP NB*, 2004, 144: 71-80.
- [18] Tucker N R, Middleton R C, Le Q P, et al. HSF1 is essential for the resistance of Zebrafish eye and brain tissues to hypoxia/reperfusion injury[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22268.
- [19] 马莉. 低氧中强度训练可通过上调 HIF-1 α 来提高机体抗氧化能力 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(1): 270-277.
- [20] 贺启莲, 格日力, 李占强, 等. 高原适应遗传学缺氧诱导因子通路相关基因及其药理学研究进展 [J]. *药科学报*, 2019, 54(4): 611-619.
- [21] Chavez C, Agani F, Pichiule P, et al. Expression of hypoxia inducible factor 1 α in the brain of rats during chronic hypoxia[J]. *Am J Physiol* 2000, 89(5): 1937-1942.
- [22] Fan H, Ding R, Liu W, et al. Heat shock protein 22 modulates NRF1/TFAM-dependent mitochondrial biogenesis and DRP1-sparked mitochondrial apoptosis through AMPK-PGC1- α signaling pathway to alleviate the early brain injury of subarachnoid hemorrhage in rats[J]. *Redox Biol*, 2021, 40: 101856.

(责任编辑: 赵楠)