PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
XXXX, XX(XX): 1~16
www.pibb.ac.cn

运动对蛋白质翻译后修饰间串扰作用的影响及机制*

李婷婷[1)] 刘 煜[1)] 李 红[1)] 王世达[1)**] 张海峰[1,2)**]
([1)] 河北师范大学体育学院，石家庄 050024；[2)] 康复大学康复科学与工程学院，青岛 266113）

摘要 蛋白质翻译后修饰（PTM）是指蛋白质在翻译过程中或翻译完成后，通过酶促反应为主、非酶促化学作用为辅的方式，在氨基酸残基上添加功能基团或发生结构改变的过程。PTM的串扰是指同一蛋白质上不同修饰位点之间或不同修饰类型之间的相互作用，这种相互作用可通过协同、拮抗或级联效应调控蛋白质功能。乳酸化、磷酸化和乙酰化是三类重要的蛋白质翻译后修饰，分别由乳酸分子、磷酸基团和乙酰基在特定氨基酸残基上的共价结合实现，具有动态可逆性，并受代谢状态和信号通路的精细调控。磷酸化主要介导快速信号转导，乙酰化广泛参与代谢与基因表达调控，乳酸化则与高乳酸环境及代谢应激密切相关。三者通过同一或邻近位点的竞争性结合、代谢物水平的相互影响以及信号通路的交叉调控形成复杂串扰网络，协同调节细胞对内外环境变化的适应性反应。运动作为一种对机体生理功能具有广泛影响的刺激因素，能够引发细胞内一系列代谢和信号转导变化，进而影响PTM及其串扰过程。本文系统探讨了运动如何通过调节代谢物水平、修饰酶活性、细胞信号通路、代谢稳态和基因表达，影响乳酸化、乙酰化和磷酸化这三类关键PTM的串扰过程及其内在机制，为深入理解运动对机体生理机能的调控提供了新的视角。

关键词 运动，蛋白质翻译后修饰，串扰关系，乳酸化修饰，乙酰化修饰，磷酸化修饰
中图分类号 G804.2 **DOI**：10.3724/j.pibb.2025.0308 **CSTR**：32369.14.pibb.20250308

蛋白质是构成生物体细胞和组织的基本成分，参与各种生命活动。蛋白质翻译后修饰（post-translational modifications，PTMs）在细胞生命活动中发挥着至关重要的作用，其通过在氨基酸残基上添加化学基团改变蛋白质的空间结构，进而增加蛋白质的结构复杂性、调控其活性，极大地拓展了蛋白质的功能多样性[1]。当前研究已报道超过400种类型的PTMs，其中常见的有乙酰化、磷酸化、乳酸化、泛素化、甲基化、丁酰化等[2]。PTMs的多样性远超20种编码氨基酸简单序列组合对蛋白质功能空间的限制，人体内50%~90%的蛋白质都存在PTM，这种广泛的修饰现象为生命活动提供了灵活调控机制。从功能机制来看，同一蛋白质可通过不同修饰类型执行多种功能，从而参与发育、应激等重要生命过程的调控[3]。

PTMs并非孤立存在，而是通过复杂的串扰机制形成多层次调控网络。通常来讲，PTMs的动态调控主要依赖写入酶（Writer）、擦除酶（Eraser）和读取酶（Reader）三类功能蛋白质：其中写入酶可催化修饰基团以单个实体或线性/支链聚合物的形式转移至蛋白质上，擦除酶通过催化反应去除修饰基团从而赋予PTMs的可逆过程，读取酶则负责识别修饰位点并介导下游信号转导[4]。在一些情况下，PTMs也可在无酶条件下发生，如活性物质、代谢物浓度或pH值的变化均可诱导修饰反应[4]。当某一PTM直接影响另一PTM的写入、擦除或读取功能时，便形成了PTMs串扰。

运动对人体生理功能的影响广泛而深远，其通过多系统协同作用显著优化机体功能。从与运动密切相关的能量代谢角度来看，运动能调控多种形式

* 河北省自然科学基金（C2024205004）资助项目。
** 通讯联系人。
张海峰 Tel：13933025806，E-mail：zhanghaifeng@uhrs.edu.cn
王世达 Tel：15801386523，E-mail：shidawang1992@163.com
收稿日期：2025-06-30，接受日期：2025-10-14

的翻译后修饰，如磷酸化、泛素化、乙酰化、核糖基化等，增强胰岛素敏感性，促进骨骼肌对葡萄糖的摄取[5]。其次，在肌肉适应方面，不同负荷强度的运动可通过差异化修饰机制调控肌肉适应。如在高强度耐力运动中，乳酸氧化诱导的细胞内缺氧会引发线粒体蛋白乳酸化，从而限制高强度耐力跑的力竭时间，防止过度运动导致的氧化损伤[6]；而低负荷训练则通过相关的代谢压力，诱导AMP激活的蛋白激酶苏氨酸172位残基位点（AMP-activated protein kinase threonine 172 residue，AMPKThr172）持续磷酸化，促进肌糖原分解并加速葡萄糖摄取进程[7]。此外，运动还可通过加速物质代谢产生乙酰化修饰的供体分子，间接调节蛋白质和组蛋白的乙酰化水平，进而影响机体代谢机能[8]。值得注意的是，这些生理效应的实现依赖于PTMs网络的动态调控。同一蛋白质可同时经历磷酸化、乙酰化等多种修饰，这些修饰之间存在协同或拮抗作用，进而形成复杂的“修饰串扰”。然而，这种由多重修饰构成的“修饰串扰”所涉及的动态相互作用模式及其功能调控机制极为复杂。目前，针对该领域的相关系统性研究仍较为有限，其在运动生理响应中的具体作用路径尚未完全阐明。近年来，运动科学领域愈发关注运动对PTMs的影响以及PTMs对运动后靶分子的调控作用机制，然而对于其分子串扰机制的探索相对较少。深入揭示这类分子相互作用如何介导运动诱导的健康效应，不仅可为精准运动处方的制定提供有力支持，同时也为运动适应机制的探索注入新的理论支撑与科学依据。

本文以乳酸化、磷酸化和乙酰化等常见PTMs为例，旨在系统总结运动在上述重要PTMs间串扰作用的相关研究进展，分析不同修饰之间相互影响的分子机制以及运动对这些机制的调节作用。通过深入剖析三者串扰与运动相关生理功能（能量代谢、肌肉功能、细胞应激适应）之间的内在联系，揭示运动促进健康和防治疾病的潜在分子靶点，为进一步优化运动干预策略、开发基于运动的新型治疗方法提供理论基础和研究思路。同时，本综述也有助于拓展对PTMs复杂调控网络的认识，为生命科学领域相关研究提供新的视角和方向。

1 概述

1.1 乳酸化修饰

作为一种羟基羧酸，乳酸常以L-乳酸和D-乳酸两种旋光异构体形式存在于人体内。其中L-乳酸是哺乳动物体内乳酸的主要形式，广泛分布于各类细胞中，对乳酸代谢及信号转导起关键调控作用[9]。细胞内的乳酸主要来源于糖酵解。在缺氧条件下，葡萄糖经一系列酶促反应转化为丙酮酸。由于缺氧抑制了三羧酸循环，丙酮酸无法进入线粒体进行有氧氧化，糖酵解被激活。在乳酸脱氢酶催化下，丙酮酸被还原为乳酸，维持细胞能量供应并导致乳酸积累[10]。

乳酸自被发现以来曾长期被视为代谢终产物，近年来的研究发现乳酸还具有潜在生物修饰作用。乳酸能够通过与蛋白质赖氨酸残基的共价结合，诱导组蛋白发生乳酸化（又称乳酰化）修饰，形成乳酸化赖氨酸（lysine lactylation，Kla）[11]。这一修饰过程涉及乳酸与赖氨酸残基的共价结合，形成新的基团（-$COCH_2OH$），从而改变组蛋白的空间构象及电荷性质。

乳酸化修饰在基因表达调控网络中占据关键地位，能够直接刺激特定基因的转录进程，显著改变基因转录水平。当前与乳酸化修饰密切的领域主要在肿瘤发生、神经科学以及运动等领域。在肿瘤发生机制方面，细胞内的修饰酶丙氨酰-tRNA合成酶1（alanyl-tRNA synthetase 1，AARS1）能感知乳酸并以ATP依赖的方式催化肿瘤抑制蛋白p53乳酸化修饰，抑制其转录活性，促进肿瘤进展[12]；其中，AARS1介导的这一乳酸化修饰具有独特的催化特征：其不依赖辅酶A，而是特异性地结合L-乳酸分子，通过一分子L-乳酸与一分子ATP的反应完成特定位点修饰[13]，这也为其在高乳酸的肿瘤微环境中高效发挥作用提供了机制基础。此外，肿瘤微环境中的乳酸可通过组蛋白H3K18乳酸化修饰促进髓系细胞甲基转移酶样3（methyltransferase like3，Mettl3）基因转录，并直接修饰METTL3蛋白的“CCCH”锌指结构域，增强其对靶RNA的N6-甲基腺苷（m^6A）修饰，驱动免疫逃逸[14]。在病毒感染与免疫应答调控中，病毒感染促使AlkB同源物5（AlkB homolog 5，ALKBH5）发生乳酸化修饰，并去甲基化β干扰素（interferon-beta，IFN-β）mRNA上的m^6A修饰，促进IFN-β生成，抑制病毒DNA复制[15]。在神经发生过程中，神经干细胞中单羧酸转运蛋白（monocarboxylate transporter，MCT）1和MCT2分别负责乳酸的外排和内流，MCT1敲除导致乳酸累积和组蛋白乳酸化水平上升，激活细胞周期相关基因转录，而

MCT2缺陷则阻断外源性乳酸触发的组蛋白乳酸化，抑制神经干细胞增殖[16]。此外，在运动诱导的乳酸化修饰调控基因表达的研究中，发现运动通过增强糖酵解活性，提升了组蛋白乳酸化修饰水平，进而激活DNA修复和蛋白质稳态相关基因，延缓骨骼肌衰老[17]。类似地，在高强度运动（90%最大速度）中，心脏乳酸水平显著提升2.3倍，并上调线粒体生物合成相关基因过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激活因子1α（peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha，PGC-1α）2.1倍和细胞色素C氧化酶亚基IV（cytochrome C oxidase subunit IV，COX-IV）1.8倍的表达，提示乳酸驱动了心脏氧化代谢与线粒体生物合成基因转录[18]。综上，乳酸化修饰作为一种重要的表观遗传调控机制，在多种生理和病理过程中发挥着关键作用，为相关疾病的治疗提供了潜在的靶点。

1.2　磷酸化修饰

磷酸化修饰是将磷酸基团（-PO_4）通过共价键的方式连接到蛋白质的特定氨基酸残基，如丝氨酸（serine，Ser）苏氨酸（threonine，Thr）和酪氨酸（tyrosine，Tyr）残基上。这一过程通常由蛋白激酶催化，将三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）或三磷酸鸟苷（guanosine triphosphate，GTP）末端的γ位磷酸基团转移到残基上，从而形成共价键[19]。去磷酸化过程则由蛋白磷酸酶完成。这种修饰是可逆的，在细胞信号转导、代谢调节和基因表达调控中发挥关键作用，具有重要的生物学调控功能。

磷酸化修饰作为关键的PTMs方式，其生物学功能在多领域研究中被逐步揭示。在基因表达调控层面，组蛋白磷酸化是染色质动态重塑的核心机制之一。尽管组蛋白Ser/Thr/Tyr位点的磷酸化修饰在具体修饰位点、对应激酶及生理路径的研究仍有限，但信号转导激酶可直接定位于细胞核内的基因区域，通过磷酸化组蛋白调节转录起始复合物的组装与染色质开放，从而驱动基因表达程序的激活或抑制[20]。在代谢过程中，饥饿状态下胰高血糖素通过PKA-CREB通路诱导组蛋白H3S28磷酸化，直接激活肝脏糖异生基因的转录，揭示了磷酸化修饰在代谢稳态调控中的转录调控机制[21]。在细胞信号转导领域，磷酸化修饰作为“分子开关”调控多种信号通路的动态响应。研究发现，机械门控离子通道Piezo1的S1612位点可被蛋白激酶A（protein kinase A，PKA）/蛋白激酶C（protein kinase C，PKC）磷酸化，显著增强其机械敏感性，进而调控血压稳态与运动耐力，阐明了磷酸化对机械信号转导的精准调控机制[22]。此外，T细胞发育关键因子THEMIS的Y34位点磷酸化受淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶（lymphocyte-specific protein tyrosine kinase，LCK）与含Src同源2结构域的蛋白酪氨酸磷酸酶1（Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 1，SHP1）磷酸酶的动态调控，磷酸化的THEMIS通过别构激活SHP1磷酸酶，确保胸腺细胞阳性选择的正常进行，揭示了磷酸化在免疫细胞发育信号通路中的双向调控作用[23]。综上，磷酸化修饰通过动态调控蛋白质功能，在基因表达、代谢稳态及疾病发生、信号转导等生物过程中发挥关键作用，其机制研究深化了对细胞生命活动的理解。

1.3　乙酰化修饰

乙酰化修饰是将乙酰辅酶A（acetyl-CoA）的乙酰基团转移到蛋白质的赖氨酸残基或N端上。其中赖氨酸乙酰化最为常见，通常发生在蛋白质的α螺旋和β折叠片结构中。乙酰化修饰使蛋白质的正电性减弱，从而减少蛋白质与周围负电性分子的静电排斥，促进其三维结构的稳定[24]。乙酰化修饰由组蛋白乙酰转移酶（histone acetyltransferases，HATs）和组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylases，HDACs）共同调控，是一种可逆的动态过程。HATs负责将乙酰基团转移到蛋白质上，而HDACs则通过去除乙酰基团来调节修饰水平。这种动态平衡对于维持细胞功能至关重要。

乙酰化作为一种高度保守且功能多样的翻译后修饰方式，在生命活动、病理生理机制等诸多方面扮演着重要角色。在肿瘤发生领域，沉默复合体核心蛋白（argonaute2，AGO2）的乙酰化增强了致癌性miRNA的生成。研究发现，AGO2在K355、K493和K720位点发生乙酰化推动了致癌性miR-19b的成熟，进而激活下游促肿瘤信号通路，加速肿瘤细胞的增殖与侵袭，揭示了miRNA通路中效应蛋白的翻译后修饰的新机制[25]。在细胞周期调控方面，乙酰基转移酶Tip60催化去乙酰化酶HDAC8的乙酰化修饰并抑制其酶活性，导致黏连蛋白复合体（cohesin）的亚基——结构维持染色体蛋白3（structural maintenance of chromosomes 3，SMC3）的乙酰化水平升高，进而阻滞了细胞周期进程。葡萄糖剥夺可进一步上调HDAC8的乙

酰化水平，表明其作为“分子开关”参与细胞对外界刺激的适应性响应[26]。在基因组稳定性方面，以酿酒酵母为模型的研究发现，复制蛋白A（replication protein A，RPA）的动态乙酰化能够促进高保真的基因转换或断裂诱导复制，抑制易错的末端连接修复，揭示了RPA作为“基因组守护者”的新功能[27]。在疾病治疗领域，阿司匹林能够直接乙酰化去乙酰化酶沉默调节蛋白1（sirtuin 1，SIRT1）的关键位点，抑制其与底物p53的结合，从而增强p53的乙酰化水平并诱导肿瘤细胞凋亡。在结直肠癌小鼠模型中，模拟乙酰化的SIRT1-KQ突变体可显著抑制肿瘤生长并缓解结肠炎，为阿司匹林在炎症与肿瘤治疗中的临床应用提供了分子基础[28]。综上所述，乙酰化作为一种动态且可逆的翻译后修饰方式，在肿瘤发生、细胞周期调控、基因组稳定性以及疾病治疗等多个领域发挥着显著影响。其通过精细调控蛋白质功能和细胞过程，影响着细胞的生理和病理状态。

2　乳酸化、磷酸化与乙酰化修饰间串扰机制

2.1　蛋白质翻译后修饰间串扰

PTM串扰作为蛋白质翻译后修饰间相互作用的机制，是指任意两种或多种PTM通过竞争修饰位点、改变酶活性或调控信号通路的方式，以协同或拮抗模式调节蛋白质结构与功能，进而参与细胞增殖、分化、凋亡及代谢等关键过程的调控，对维持细胞稳态发挥至关重要作用。PTM的串扰主要存在两类分子模式[29]：

a. 同一底物蛋白质氨基酸残基的修饰相互作用：不同修饰通过共同作用于同一底物蛋白质产生关联。在此模式中，特定氨基酸位点发生修饰后，可影响同一位点或相邻位点的其他修饰类型，通过竞争或协同的方式调控被修饰蛋白质的分子功能（图1a）。

b. 修饰酶间的级联调控：多个具有“写入酶”或“擦除酶”功能的修饰酶，通过链式反应调控蛋白质的修饰状态与功能活性。上游修饰酶可直接以下游修饰酶（或具有信号传递功能的关键效应分子）为底物，通过添加/去除修饰改变其活性；或通过其修饰作用的产物间接激活/抑制下游修饰酶，驱动下游修饰酶对新底物执行修饰调控，形成正负调控或反馈调节环，最终实现对特定生物学过程的精准调控（图1b）。

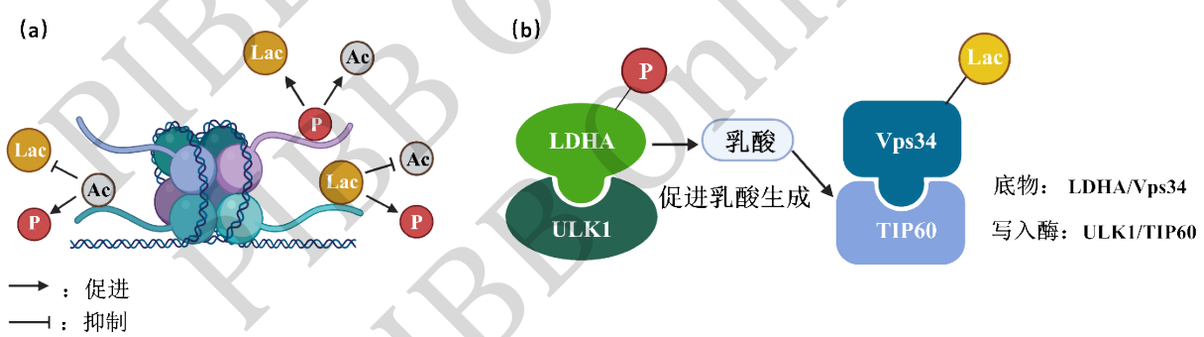


Fig1　The mode of action of crosstalk among post-translational modifications of proteins

图1　蛋白质翻译后修饰间串扰的作用模式

（a）：“乳酸化-乙酰化-磷酸化”在同一个蛋白质的不同氨基酸残基上发生修饰，不同修饰之间通过互相拮抗或促进的方式共同调控蛋白质的分子功能；（b）：ULK1磷酸化激活LDHA，促进乳酸生成，TIP60以乳酸为原料乳酸化激活Vps34。Lac：乳酸化修饰（lactylation）；P：磷酸化修饰（phosphorylation）；Ac：乙酰化修饰（acetylation）；ULK1：UNC-51样激酶1（UNC-51-like kinase1）；TIP60：乙酰基转移酶（tat-interactive protein，60kDa）；LDHA：乳酸脱氢酶A（lactate dehydrogenase A）；Vps34：III型磷脂酰肌醇3-激酶（vacuolar protein sorting 34）。

2.2　乳酸化、磷酸化与乙酰化修饰间串扰

乳酸化、磷酸化与乙酰化修饰在下文中多个层面和维度存在复杂的串扰机制。

从分子层面来看，三者存在位点竞争与协同的直接相互作用。一般来说，在蛋白质或特定位点水平上，位点重叠会导致修饰之间的竞争。某些赖氨酸残基可能同时具备乙酰化和乳酸化的修饰潜力。研究发现，在组蛋白H3的赖氨酸18残基

（H3K18）上，乙酰化（H3K18ac）和乳酸化（H3K18la）修饰存在竞争关系。I类HDAC抑制剂能够提高H3K18的乙酰化水平（H3K18ac）。由于这两种修饰在相同位点上竞争，H3K18ac的增加会抑制H3K18la的形成。这种抑制作用最终会阻碍肝星状细胞（hepatic stellate cells，HSC）激活诱导的基因表达，从而解释了为什么I类HDAC抑制剂能够抑制HSC的激活[30]（图2a）。

另一方面，乳酸化修饰与乙酰化修饰通常在邻近磷酸化位点的赖氨酸残基上存在，由于空间位阻的存在，这两种修饰往往相互排斥。乳酸基团因含有额外的羟基（-OH）和甲基（-CH_3），其空间体积显著大于乙酰基团。这种结构差异导致乳酸化修饰在赖氨酸残基上占据更大空间，进而阻碍邻近位点的其他修饰的发生[31]。在胸腺嘧啶DNA糖苷酶（thymine-DNA glycosylase，TDG）的研究中，蛋白激酶Cα亚型（protein kinase C alpha，PKCα）介导的磷酸化和组蛋白乙酰转移酶（CREB-binding protein/E1A-binding protein p300，CBP/p300）介导的乙酰化在TDG上是互斥的，磷酸化修饰可以阻止TDG的乙酰化，这种相互排斥关系表明，不同修饰之间可能存在竞争性调控，以确保蛋白质功能的正确表达[32]（图2b）。

此外，修饰之间还存在协同效应。磷酸化修饰不仅可以改变蛋白质的构象，使其能够结合到特定的DNA序列或与其他蛋白质相互作用，从而调控基因表达或蛋白质功能，还可以为乙酰化或乳酸化提供“预处理”信号，通过招募修饰酶促进后续修饰，形成修饰级联放大信号。研究发现，磷酸化修饰能够改变p53的构象，使其能够结合到特定的DNA序列上，从而调控基因表达。在此基础上，磷酸化与乙酰化之间存在协同作用，一项研究通过半合成技术制备了位点特异性磷酸化的p53，N端结构域内的磷酸化可直接将p300依赖性乙酰化增强约2倍，证实磷酸化可能为乙酰化提供“预处理”信号，使p53能够被乙酰化，进而增强其转录活性[33]。此外，磷酸化还可能通过招募乙酰化酶（CBP/p300）来促进p53的乙酰化，形成修饰级联放大信号，进一步增强p53的功能[34]。这种多层次的调控机制确保了p53在细胞应激反应和肿瘤抑制中的关键作用得以有效发挥（图2c）。类似地，UNC-51样激酶1（UNC-51-like kinase1，ULK1）也可能通过磷酸化修饰影响磷脂酰肌醇3-激酶（vacuolar protein sorting 34，Vps34）的乳酸化修饰。磷酸化可能为乳酸化提供“预处理”信号，使Vps34能够被乳酸化。此外，磷酸化还可能通过招募乳酸化酶来促进Vps34的乳酸化，形成修饰级联放大信号，从而调节Vps34的活性[35]。这种代谢重编程与修饰调控的协同机制，确保了Vps34在细胞代谢过程中的功能得以有效调节。

在代谢网络层面来看，乳酸化与乙酰化修饰共享代谢前体与微环境。乳酸化依赖细胞内乳酸水平（糖酵解产物），而乙酰化的乙酰辅酶A（acetyl-CoA）可来源于葡萄糖氧化（三羧酸循环）或脂肪酸代谢。两者的共同特征是与能量代谢状态息息相关，共同响应能量状态变化[36]。磷酸化则通过调控代谢流影响修饰前体。例如，磷酸化通过激活糖酵解酶（己糖激酶2（hexokinase 2，HK2）磷酸化）[37]或抑制线粒体功能（丙酮酸脱氢酶（pyruvate dehydrogenase，PDH）磷酸化抑制丙酮酸进入线粒体）[38]，促进乳酸生成，从而为乳酸化提供底物。因此代谢过程的改变对不同修饰之间的串扰提供了环境基础。

在信号通路的调控层面，乙酰化、乳酸化和磷酸化修饰存在高度整合的交互网络。例如，在炎症反应中，蛋白质内部及跨蛋白的翻译后修饰串扰促使磷酸化和乙酰化通过染色质调控和蛋白质相互作用影响炎症基因表达[39]；在巨噬细胞炎症信号转导中，乳酸化与乙酰化通过共享酶系统和染色质重塑机制形成协同调控网络，共同调控炎症相关基因的表达[40]。

此外，修饰酶的多功能特性进一步深化了三者的相互作用复杂性。部分修饰酶呈现催化功能的多效性，在代谢应激时同步调控两种修饰动态平衡，形成代谢-修饰-信号转导的整合调控网络[41-42]。

综上所述，乳酸化、磷酸化与乙酰化修饰之间存在着复杂且多层面的交互作用，这些交互作用在细胞代谢、信号转导以及基因表达调控中扮演着关键角色。

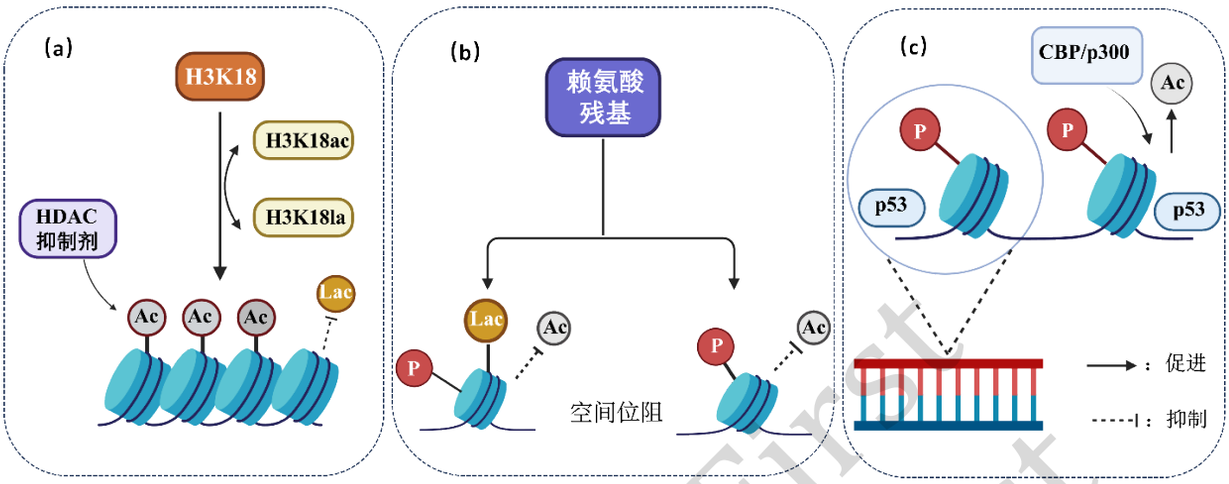


Fig2　Mechanism of competition and synergy among lactylation，phosphorylation and acetylation modifications

图2　乳酸化–磷酸化–乙酰化修饰间的竞争与协同作用机制（以组蛋白为例）

Lac：乳酸化修饰（lactylation）；P：磷酸化修饰（phosphorylation）；Ac：乙酰化修饰（acetylation）；H3K18：组蛋白H3的赖氨酸18残基；H3K18ac：组蛋白H3的赖氨酸18残基乙酰化；H3K18la：组蛋白H3的赖氨酸18残基乳酸化；HDAC：组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylases）；CBP/P300：乙酰化酶；p53：肿瘤抑制蛋白（tumor protein p53）。

3　运动在乳酸化、磷酸化与乙酰化修饰三者串扰中的作用

运动通常能够带来显著的宏观效果，然而，由于运动本身是一种复杂的生理过程，其潜在机制难以用单一因素来解释。目前的研究大多聚焦于运动的某一具体方面，存在一定的局限性。因此，探讨运动对PTMs串扰的影响具有重要意义。

运动作为一种高效的生理调节方式，可通过多系统协同、多代谢-调控层级联动驱动修饰串扰的复杂生理过程，深刻影响细胞内蛋白质的乳酸化修饰、乙酰化修饰和磷酸化修饰之间的动态串扰。一方面，运动激活能量代谢、信号转导、分子相互作用等多系统通路。在能量代谢系统中，运动促使细胞ATP生成模式发生转变，并借助代谢中间产物作为信号分子，直接或间接调控乳酸化、乙酰化、磷酸化修饰酶的活性；在信号转导系统里，运动激活AMP激活的蛋白质激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）、促分裂原活化的蛋白质激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）等通路，通过磷酸化级联反应精准调节修饰酶的活性以及亚细胞定位；在分子相互作用系统中，运动诱导蛋白质-蛋白质、蛋白质-代谢物相互作用，重塑修饰调控网络。另一方面，运动遵循“代谢触发-信号转导-分子相互作用”的多层级递进模式，推动乳酸化、乙酰化、磷酸化修饰串扰。代谢层面的产物变化为串扰提供了初始驱动，信号通路通过级联反应放大并精准调控串扰方向，分子相互作用则进一步整合信号，构建起精密的调控网络。最终，这种由多系统、多层级驱动的修饰串扰，实现了对细胞增殖、分化、凋亡的精细调节，从而介导运动适应性响应，在运动能力提升与代谢健康改善中发挥核心作用。

3.1　运动诱导的代谢微环境重塑驱动修饰串扰

3.1.1　乳酸积累与乳酸化-乙酰化串扰

乳酸化修饰以乳酸为供体、赖氨酸为受体，其作用机制与乙酰化修饰存在一定的交叉和竞争。运动通过增加乳酸的生成，显著影响蛋白质的乳酸化水平。研究发现，哺乳动物细胞中的乙酰辅酶A合成酶2（acetyl - CoA synthetase 2，ACSS2），作为乙酰辅酶A合成酶家族的成员，其功能并非仅限于催化乙酸生成乙酰辅酶A。ACSS2还对L-乳酸具有特异性结合能力，能够高效地将乳酸转化为乳酸辅酶A（L-lactyl-CoA），从而为后续的乳酸化修饰提供必要的底物[43]。在高强度间歇训练（high-intensity interval training，HIIT）中，乳酸水平升高可使蛋白质乳酸化显著上调，乳酸处理能增加脂肪酸合成酶（fatty acid synthase，FASN）的乳酸化水平，抑制其活性，减少棕榈酸和甘油三酯合成[44]。这揭示了乳酸化修饰对代谢酶功能的精准

调控，并暗示了运动通过代谢-修饰轴影响脂质代谢的潜在机制。同时，HK2的表达可以提高糖酵解活性和乳酸产生，影响H3K18乳酸化修饰。在HSC激活过程中，敲除HK2后，原代HSC的H3K18乳酸化和乙酰化修饰都下降，而外源性乳酸补充可以恢复乳酸化修饰，但乙酰化修饰进一步下降，这表明H3K18的乳酸化修饰和乙酰化修饰存在竞争关系，乳酸可能竞争乙酰化底物[30]（图3a）。

此外，在运动诱导的高乳酸环境中，HDACs、乙酰转移酶p300与沉默调节蛋白SIRT家族通过动态相互作用，共同构建了乙酰化与乳酸化修饰的协同调控网络。作为一个经典的HAT，同时也是首个被鉴定的组蛋白乳酸转移酶，p300在高乳酸浓度条件下可将乳酸辅酶A定向转移至组蛋白赖氨酸位点，其催化活性通过与核乳酸辅酶A合成酶（GTP-specific succinyl-CoA synthetase，GTPSCS）形成功能性复合物得以增强，该复合物优先促进乳酸化修饰而抑制乙酰化进程[45]。HDACs家族兼具脱乙酰化与脱乳酸化双重酶活，其中I类HDACs（HDAC1~3）作为关键的组蛋白脱乳酸酶，在体外与细胞模型中均证实能高效去除组蛋白上的L-及D-乳酸基团，且该脱乳酸化活性可与其经典的脱乙酰化功能形成竞争性调控[46]。与此同时，SIRT1与SIRT3作为广谱去修饰酶，对组蛋白及非组蛋白底物均展现出强效的去乙酰化与去乳酸化活性，其作用靶点的系统性鉴定揭示了代谢状态与染色质动态修饰的直接联系[47]。上述酶类通过动态相互作用形成的调控枢纽，在高乳酸微环境中精准协调乙酰化与乳酸化修饰的平衡，将细胞代谢信号与表观遗传调控网络紧密偶联，共同介导运动应激下的基因表达重编程（图3a）。

以上研究表明，运动产生的高乳酸代谢微环境，可诱导多种PTMs发生动态改变，进而触发乳酸化与乙酰化修饰间的串扰效应。乳酸化与乙酰化修饰的竞争性作用，协同酶家族所构成的调控网络，将代谢信号与表观遗传相串联，对基因表达重编程过程产生深刻影响。这一调控机制是运动调控分子机制中的重要环节。

3.1.2　能量应激（AMP/ATP升高）与磷酸化-乙酰化串扰

能量应激是指细胞内ATP水平下降、腺嘌呤核糖核苷酸（adenosine monophosphate，AMP）水平升高，导致AMP/ATP比值上升的状态。这种状态是细胞感知能量变化的重要信号，通过激活AMPK通路来调节代谢活动。在运动过程中，ATP消耗增加，AMPK被激活，可以直接与PGC-1α相互作用并磷酸化PGC-1α，增加PGC-1α的转录活性[48]。AMPK可通过多种机制调节蛋白质乙酰化。一方面，AMPK可以通过磷酸化乙酰辅酶A羧化酶（acetyl-coenzyme A carboxylase，ACC）来抑制其活性，从而提高乙酰辅酶A的水平。乙酰辅酶A的增加能够促进赖氨酸乙酰转移酶（lysine acetyltransferases，KATs）的活性，进而促进蛋白质的乙酰化。另一方面，AMPK还可以通过增加细胞内尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide，NAD+）的浓度来激活SIRT1，从而促进蛋白质的去乙酰化。此外，AMPK还能通过上调肝脏中β羟基丁酸（β-hydroxybutyrate）的合成来抑制HDACs，进而促进组蛋白的乙酰化。同时，AMPK还可以诱导HDAC4和HDAC5从细胞核转移到细胞质，从而增加细胞核内组蛋白的乙酰化水平。最后，AMPK还可以直接磷酸化并下调p300KAT，从而抑制蛋白质的乙酰化[49]。这些机制表明，AMPK通过磷酸化调控多种酶的活性，从而影响蛋白质的乙酰化状态，这种多面性的作用使得AMPK在细胞能量代谢和蛋白质修饰调控中发挥着关键作用（图3b）。

3.2　运动激活的信号通路交叉调控修饰串扰

3.2.1　MAPK通路与磷酸化-乳酸化串扰

细胞内外的信号传递依赖于信号通路。信号通路通过交叉调控修饰酶的活性，进而精细地调节细胞内多种生物学过程。MAPK通路是一种经典的细胞信号转导通路，其核心功能是通过磷酸化级联反应将细胞外信号传递至细胞核，从而调控多种生物学过程。p38-MAPK是MAPK家族的一个重要成员。运动是激活p38MAPK的重要刺激因素。研究表明，运动可以诱导骨骼肌中p38MAPK的磷酸化，尤其是在高强度或间歇性运动后。在一项关于间歇性运动的研究中，参与者在进行30 min的70%最大摄氧量（VO_2max）的间歇性运动后，AMPK磷酸化增加2.9倍，p38-MAPK的磷酸化增加4.2倍[50]。乳酸可能通过调节p38-MAPK的磷酸化状态来影响其功能。研究发现，在乳酸处理的细胞中，p38-MAPK的磷酸化水平（P-p38-MAPK）会显著增加，尤其是在15 min和30 min时达到峰值[51]。表明乳酸可能通过激活p38-MAPK通路，

促进其下游信号转导，从而影响细胞的应激反应和凋亡过程。另一方面，乳酸化修饰可能通过抑制p38-MAPK的活性，进而对细胞功能产生调节作用。研究发现，在高强度阻力训练后，乳酸水平升高，p38-MAPK的磷酸化水平和组蛋白H3第4位赖氨酸残基三甲基化（H3K4me3）表达降低，这可能与肌肉细胞的分化和适应性有关[52]。由上可知，p38-MAPK作为MAPK家族的关键成员，在运动诱导的细胞信号转导和代谢适应中发挥着核心作用。其磷酸化水平的变化不仅反映了细胞对能量需求的响应，还通过调节下游信号通路精确调控细胞的代谢和应激反应。乳酸化修饰能够调节p38-MAPK的磷酸化状态，进而影响其激酶活性和下游信号转导。与此同时，磷酸化与乳酸化之间的相互作用，可通过MAPK通路进一步对细胞功能与适应性产生影响（图3c）。

此外，乳酸化还可能通过影响其他关键分子来间接调节MAPK信号通路。研究表明，乳酸化的UDP-葡萄糖脱氢酶（UDP-glucose dehydrogenase，UGDH）可以抑制其自身酶活性，减少糖胺聚糖合成并扰乱核质分布。这种乳酸化修饰不仅影响了UGDH的功能，还可能通过阻断其与STAT1的相互作用，促进MAP3K8的转录，进而激活MAPK信号通路[53]。表明乳酸化可能通过多种机制影响MAPK信号通路的激活，因此，MAPK通路中磷酸化与乳酸化之间的相互作用及其对细胞功能和适应性的影响，有待进一步深入研究。

3.2.2 钙信号与磷酸化-乙酰化串扰

钙离子（Ca^{2+}）是细胞内重要的第二信使，广泛参与运动诱导的信号转导。在骨骼肌中，运动引起的肌肉收缩会增加细胞内Ca^{2+}浓度，激活钙调蛋白（calmodulin，CaM）和Ca^{2+}-钙调蛋白依赖性蛋白激酶（Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase，CaMK），通过磷酸化多种靶蛋白，调节基因表达和代谢过程。CaMKII是运动诱导的钙信号通路中的关键激酶之一，其通过磷酸化HDAC4和HDAC5，促进它们从核内排出，从而解除对肌细胞增强因子2（myocyte enhancer factor 2，MEF2）的抑制，激活葡萄糖转运蛋白4（glucose transporter 4，GLUT4）启动子，增强葡萄糖摄取[54]。此外，CaMKII还参与调控1型兰尼碱受体通道（ryanodine receptor type 1 channel，RyR1）通道的磷酸化，影响钙离子的释放和肌肉收缩[55]。以上研究表明，Ca^{2+}激活CaM和CaMK，通过磷酸化下游靶蛋白，在骨骼肌运动相关基因表达、代谢调节及肌肉收缩中发挥关键信号转导作用。

运动诱导的钙信号在磷酸化和乙酰化修饰的调控中发挥重要作用。研究发现，CaMKII可通过磷酸化血清组蛋白去乙酰化酶4（HDAC4）来促进慢肌纤维的转化[56]。此外，运动触发的能量代谢应激（AMP/ATP比值升高）可激活AMPK信号通路：AMPK作为能量感应分子，通过提NAD^+水平触发级联反应，其中包括对SIRT1的磷酸化激活[57]。活化的SIRT1通过去乙酰化修饰激活PGC-1α，不仅促进线粒体生物合成，还可进一步激活p38-MAPK通路[58]。综上，钙信号介导的乙酰化和磷酸化修饰相互作用可通过多条信号通路调控骨骼肌的代谢、结构和功能变化，进而影响骨骼肌的整体适应性和运动表现（图3c）。

3.3 运动介导的组织特异性响应整合修饰串扰

运动引发的PTM串扰，在不同组织呈现特异性响应，共同支撑运动-代谢适应的整体调控网络。骨骼肌与肝脏作为运动响应的核心效应器官，因功能定位差异，形成了适配自身代谢角色的PTM调控范式。

3.3.1 骨骼肌中的典型模式

骨骼肌作为运动直接作用的核心效应器官，因同时参与能量代谢、蛋白质平衡和结构重塑，成为运动-PTM串扰-组织适应的典型范例。组织特异性修饰串扰在骨骼肌适应不同运动类型中发挥着重要作用，耐力运动和高强度运动通过不同的修饰机制调节骨骼肌的代谢、结构和功能。

耐力运动中，以氧化代谢为主，乳酸化水平相对较低，磷酸化与乙酰化协同促进线粒体生物发生和脂肪酸氧化。研究发现，在骨骼肌MCT1功能缺失的情况下，由于乳酸无法进入氧化型肌纤维及线粒体，胞内NAD^+水平增加，进而激活依赖NAD^+的SIRT1，增加PGC-1α的去乙酰化水平及其活性，从而促进氧化型肌纤维的产生和线粒体的生物合成过程[59]。研究结果支持了耐力运动以氧化代谢为主，且存在磷酸化、乙酰化协同促进线粒体生物发生的机制。同时，耐力运动通过磷酸化和乙酰化修饰重塑线粒体功能。在骨骼肌线粒体脂肪酸氧化途径中，磷酸化修饰激活的酶与乙酰化修饰增强的酶可共同促进脂肪酸进入线粒体氧化；此外，雌性大鼠骨骼肌中脂肪酸氧化相关蛋白的乙酰化水平更高，且伴随磷酸化修饰的协同激活，这可能与雌性

体内激素水平和代谢途径的差异有关，从而解释了雌性对耐力训练的代谢适应更显著的现象[60]。由上可知，耐力运动通过氧化代谢和磷酸化与乙酰化修饰的协同作用，促进线粒体生物发生和脂肪酸氧化，从而提高骨骼肌的能量代谢效率和适应性。

在高强度运动中，HIIT通过刺激糖酵解，可导致乳酸化水平显著升高。通过磷酸化蛋白质组学分析发现，HIIT期间血浆乳酸浓度显著高于中等强度持续训练（moderate-intensity continuous training，MICT）。该分析还确定了超过3 000个与乳酸显著相关的磷酸化位点，这些位点可能在调节糖酵解和乳酸生成过程中发挥重要作用[61]。此外，研究发现，HIIT训练不仅影响蛋白质的表达和乙酰化修饰，还可能通过蛋白质组动态与乙酰化调控的协同交互，进一步介导骨骼肌代谢功能的适应性重塑[62]。以上结果表明，HIIT训练通过乳酸化途径和蛋白质组交互作用，显著提升骨骼肌的代谢适应性（图3d）。

综上所述，耐力运动和HIIT通过不同的代谢途径和分子机制影响骨骼肌的代谢功能，这些研究不仅揭示了翻译后修饰串扰在不同运动方式中对骨骼肌代谢的特异性影响，还为制定个性化的运动训练方案提供了科学依据，有助于优化训练计划和提高运动表现。

3.3.2　肝脏中的代谢调控

肝脏作为全身代谢中枢，协调运动后乳酸清除、糖异生及脂肪动员，实现能量再分配，并在过度运动所致代谢紊乱中发挥关键修复作用。组织特异性的翻译后修饰及串扰与肝脏代谢网络交互调控，进一步重塑乳酸代谢与损伤修复，维持运动相关的代谢稳态。

运动后，乳酸通过科里（Cori）循环转运至肝脏，作为糖异生的前体物质发挥作用。即肌肉通过无氧酵解产生乳酸，乳酸进入血液被运输至肝脏，在肝脏中通过糖异生转化为葡萄糖，葡萄糖再进入血液循环回到肌肉等组织被代谢[63]。这一过程对于维持血糖稳定和能量供应至关重要。研究发现，过度运动会使骨骼肌中乳酸过度积累，可导致含SH3结构域3（SH3 domain-containing protein 3，SORBS3）发生乳酸化，进而引发其液-液相分离（liquid-liquid phase separation，LLPS）。SORBS3的LLPS增强了其与膜蛋白flotillin 1的相互作用，并选择性地促进F-box蛋白2（F-box protein 2，FBXO2）分选成小细胞外囊泡，随后激活肝星状细胞，诱导肝脏纤维化。抑制SORBS3乳酸化或FBXO2会破坏乳酸体的形成，并缓解过度训练引发的肝纤维化[64]。这表明乳酸化修饰在过度运动引发的肝脏病理变化中起到了关键的启动作用。

在肝脏代谢中，乙酰化修饰广泛参与糖代谢、脂肪酸代谢、三羧酸循环等关键代谢途径。研究发现，运动可激活线粒体烟酰胺腺嘌呤二核苷酸激酶，促进SIRT活性，减少肝脏代谢酶的乙酰化，从而促进脂肪酸氧化[65]。此外，有研究发现，高脂饮食诱导的肥胖大鼠在进行有氧运动后，肝脏中动力相关蛋白1（dynamin-related protein 1，Drp1）的乙酰化水平降低，这可能是通过激活Sirt1实现的[66]。乙酰化修饰的减少可能与乳酸化修饰的增加相互影响。一方面，乙酰化修饰的减少可能改变了肝脏代谢酶的活性和功能，从而影响乳酸的代谢和利用，间接影响乳酸化修饰的水平；另一方面，乙酰化修饰的减少可能与磷酸化修饰的增加相互协同，共同调节肝脏的代谢过程。然而，具体的机制还有待进一步研究。

此外，运动还可以显著提高高脂饮食诱导的肥胖大鼠肝脏中AMPKα的磷酸化水平，从而增强胰岛素信号传导，改善代谢功能[67]。急性和慢性运动导致糖尿病大鼠肝脏中AMPK和ACC磷酸化水平显著增加，其机制可能与运动诱导的能量代谢变化、激素调节及信号通路激活有关[68]。磷酸化修饰的增加可能与乳酸化修饰的增加相互影响。一方面，AMPKα的磷酸化可能通过调节糖代谢相关酶的活性，影响乳酸的产生和运输，进而影响乳酸化修饰的水平；另一方面，磷酸化修饰的增加可能与乙酰化修饰的减少相互协同，共同调节肝脏的代谢过程，具体的机制同样还有待进一步研究（图3e）。

综上所述，运动通过影响乳酸化修饰、乙酰化修饰和磷酸化修饰，进而调节肝脏的代谢过程和功能。乳酸化修饰在过度运动引发的肝脏病理变化中起到了关键的启动作用，乙酰化修饰和磷酸化修饰则通过调节代谢酶的活性和功能，共同维持肝脏的代谢稳态。

3.3.3　骨骼肌与肝脏PTM串扰的组织特异性比较

运动触发的PTM串扰，是机体精准适配运动刺激的关键调控方式。不同组织在运动刺激下，依据自身结构与功能特点，对PTM串扰呈现出特异性响应。骨骼肌以“即时强化运动表现”为核心目标，通过乳酸化、磷酸化、乙酰化的级联作用与协

同效应，直接支撑运动强度适配与运动能力输出，为即时运动需求提供分子层面的快速调控。肝脏构建“守护全身代谢稳态与防御运动损伤”的PTM调控网络，上述三类修饰既参与运动后糖脂代谢的重新分配，维持机体能量平衡，又能识别过度运动引发的病理信号，避免损伤累积。二者共同形成“运动刺激-组织特异性响应-系统代谢适配”的整合修饰范式，为个性化运动训练方案的优化设计、代谢性疾病运动干预策略的开发，提供了新的分子调控靶点与理论依据。

值得注意的是，心脏、脑等运动敏感组织的PTM串扰机制仍未明确。这类组织既是运动应激的核心承受载体，也是运动发挥健康促进作用的关键效应器官。后续研究需重点聚焦“运动-心肌/脑PTM串扰-健康获益”的关联机制，挖掘潜在研究突破点，从而为运动促进心脑健康的精准干预提供

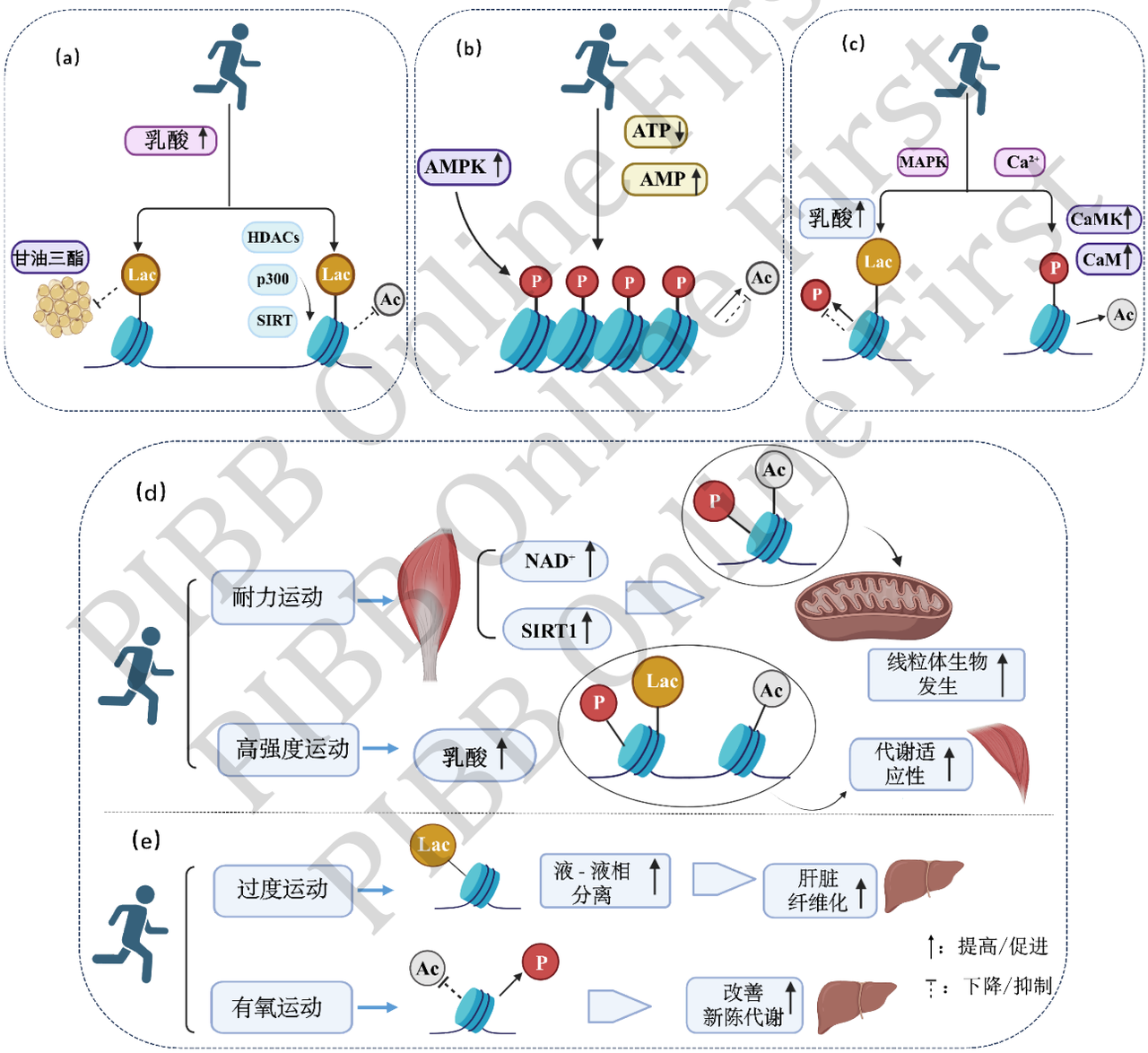


图3　运动在乳酸化、磷酸化与乙酰化修饰三者串扰中的作用机制

Fig3　The mechanism of the role of exercise in the crosstalk of lactylation，phosphorylation and acetylation modifications

Lac：乳酸化修饰（lactylation）；P：磷酸化修饰（phosphorylation）；Ac：乙酰化修饰（acetylation）；HDACs：组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylases）；p300：乙酰转移酶；SIRT：沉默调节蛋白（Sirtuin）；ATP：腺苷三磷酸（adenosine triphosphate）；AMPK：AMP活化的蛋白值激酶（AMP-activated protein kinase）；Ca^{2+}：钙离子；MAPK：促分裂原活化的蛋白质激酶（mitogen-activated protein kinase）；CaM：钙调蛋白（calmodulin）；CaMK：Ca^{2+}-钙调蛋白依赖性蛋白激酶（Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase）；NAD^+：尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide）。

新的理论支撑。

4　串扰的生理意义与运动适应

运动对机体的影响主要通过三个关键的生物学过程来实现：能量代谢重塑、细胞应激与修复以及肌肉重塑与适应。在运动诱导的机体适应过程中，蛋白质的磷酸化、乳酸化和乙酰化等修饰方式之间的相互作用扮演着至关重要的角色。这些修饰机制不仅通过精确调控不同的代谢途径来共同维持细胞内的能量平衡，还通过多层次的调控机制协同促进机体在运动训练后的适应性变化。这些复杂的调控网络确保了机体能够有效地响应运动刺激，从而优化其生理功能并提高运动表现。

4.1　能量代谢重塑

能量代谢重塑涉及多种代谢途径的协调，包括糖酵解、线粒体氧化和脂肪酸代谢。磷酸化、乳酸化和乙酰化修饰间的串扰在这一过程中起着重要作用，通过协调这些代谢途径以维持能量平衡。磷酸化修饰可促进葡萄糖摄取和脂肪酸氧化。AMPK通过磷酸化TBC1结构域家族蛋白1（TBC1 domain family member 1，TBC1D1）和硫氧还蛋白相互作用蛋白（thioredoxin-interacting protein，TXNIP）来促进GLUT4的易位，从而增加葡萄糖的摄取[69]。乳酸化修饰主要通过抑制PDH的活性来减少乙酰辅酶A的生成。PDH的活性受到乳酸化修饰的影响，从而调节糖酵解与三羧酸循环之间的平衡。研究发现，缺氧可诱导线粒体蛋白乳酸化，线粒体丙氨酰-tRNA合成酶可使丙酮酸脱氢酶复合物中的PDHA1赖氨酸336发生乳酸化修饰，使该酶失活，抑制丙酮酸生成乙酰辅酶A进入三羧酸循环，从而限制氧化磷酸化，影响能量代谢[6]。

乙酰化修饰则通过组蛋白修饰激活线粒体基因的表达。SIRT1作为一种NAD^+依赖的去乙酰化酶，通过去乙酰化多种转录因子和组蛋白来调节基因表达和细胞功能。SIRT1可以去乙酰化PGC-1α，从而激活线粒体生物发生[70]。此外，SIRT1还可以通过去乙酰化叉头框蛋白O亚家族3a（forkhead box O subfamily member 3a，FOXO3a）来增强其转录活性，进而促进细胞周期停滞和抗氧化应激抵抗[71]。

综上可知，通过磷酸化、乳酸化和乙酰化修饰，三者协调糖酵解、线粒体氧化和脂肪酸代谢，以维持能量平衡。这些修饰机制共同作用，确保细胞在不同能量需求下能够高效地利用营养物质并产生ATP。

4.2　细胞应激与修复

运动诱导的氧化应激是细胞应激与修复过程中的重要组成部分，尤其在肌肉组织中，乳酸化、磷酸化和乙酰化等修饰机制协同作用，通过激活核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）信号通路，增强抗氧化酶的活性，从而减轻运动损伤。

Nrf2作为一种关键的转录因子，通过与Kelch样ECH相关蛋白1（Kelch-like ECH-associated protein 1，Keap1）结合，调控抗氧化基因的表达。研究发现，运动可通过激活AMPK、PKCδ、PERK等激酶，促进Nrf2的磷酸化，使其从Keap1中解离并进入细胞核[72]。其中，PKC通过磷酸化Nrf2的Ser40位点，促进其核转位以应对氧化应激[73]。在细胞核中，Nrf2发生乙酰化后，会与碱性区域亮氨酸拉链蛋白结合到抗氧化反应元件（antioxidant response element，ARE）上，从而启动基因转录；而去乙酰化会使Nrf2与ARE分离，导致转录终止并随后从细胞核输出[74]。此外，研究还发现，通过高通量筛选出的小分子sAKZ692可激活丙酮酸激酶M型（pyruvate kinase M，PKM），导致糖酵解通路中甘油醛3-磷酸代谢物积累，使Keap1发生非酶促S-乳酸化修饰，从而激活Nrf2信号通路[75]。这种复杂的修饰机制确保了Nrf2在氧化应激条件下的活性调控，从而有效启动抗氧化基因的表达，增强细胞的抗氧化能力。

4.3　肌肉重塑与适应

抗阻训练是促进肌肉肥大的有效手段，其核心机制在于肌肉的重塑与适应。磷酸化、乳酸化和乙酰化等翻译后修饰在这一过程中起着关键作用。磷酸化是调节肌肉肥大的关键机制之一，研究表明，70 ku核糖体S6激酶（70 ku ribosomal S6 Kinase，p70S6K）的磷酸化与肌肉肥大密切相关。抗阻训练后，p70S6K的磷酸化水平显著增加，尤其是在完成3组6次最大重复次数（6 repetition maximum，6RM）训练后，p70S6K1的磷酸化水平增长了3倍，而S6的磷酸化则增长了30倍，表明p70S6K的磷酸化是肌肉肥大的关键信号通路之一[76]。这种磷酸化水平的显著提升，能够激活下游信号通路，促进蛋白质合成，从而推动肌肉肥大。

乳酸化是抗阻训练后肌肉肥大的另一个重要机制。乳酸的积累可以激活多种信号通路，从而促进

蛋白质合成和肌肉肥大。有研究通过给小鼠腹腔注射乳酸，发现其可差异化激活ERK1/2/mTORC1（合成代谢）和AMPK（氧化代谢）通路，调控不同类型骨骼肌的功能适应性变化[77]。乙酰化修饰则在肌肉功能调节中扮演着重要角色，研究发现，肌动蛋白在K326和K328处的乙酰化修饰会影响肌肉收缩相关蛋白质间的相互作用进而影响肌肉收缩[78]。

综上所述，这些翻译后修饰机制相互作用，通过多层面的调控，共同确保了肌肉在抗阻训练后的有效生长和适应。

5　总结与展望

运动可在整体水平诱发代谢应激，并通过多重信号通路触发乳酸化、乙酰化与磷酸化修饰的级联动态串扰。本综述首次通过“代谢-修饰-信号”三层调控模型，阐释上述三种翻译后修饰如何协同维持能量代谢稳态、调节细胞应激应答并驱动组织重塑。磷酸化以快速响应机制瞬时调节酶活性；乙酰化通过表观遗传修饰重塑代谢基因表达谱；乳酸化则以代谢产物为分子媒介，直接修饰蛋白质并介导细胞应激-适应的分子转换。该层级化交互机制不仅揭示了运动促进健康的分子基础，也为精准运动处方的靶点设计提供了理论依据。

然而，鉴于PTM的复杂性与多样性，本综述仅聚焦于乳酸化、乙酰化与磷酸化三者之间的直接串扰，尚未系统讨论泛素化、甲基化、糖基化等其他关键PTM在运动应激中的功能及其与上述核心修饰的潜在交互机制，是本文的主要局限。未来研究应进一步拓展研究范围，系统探讨多种PTM在运动应激中的协同作用，以更全面地解析运动适应的PTM分子基础。

尽管近年来翻译后修饰领域取得显著进展，但仍面临诸多挑战与研究趋势。一方面，技术瓶颈制约了对乳酸化修饰的精准检测，特异性抗体的开发仍需优化以区分其与乙酰化的交叉反应；另一方面，在因果关系验证上，多数研究目前仍停留在相关性分析阶段，未来需借助基因敲除/过表达模型以及模拟修饰后功能变化等手段，明确修饰酶在修饰串扰中的因果作用，确证功能由修饰引发。此外，不同运动模式（强度、时长、类型）对乳酸化、乙酰化和磷酸化修饰串扰的影响存在差异，这些差异或可为个性化运动干预提供潜在靶点，有望为精准运动处方的开发提供理论依据。

未来研究亟需进一步解析单细胞层面的修饰异质性，深入探究跨器官信号转导机制，并探索天然化合物对多修饰通路的协同调控。同时，拓展临床转化路径，基于PTM串扰设计运动干预代谢性疾病的方案，推动运动干预从普适性向个性化精准医学跨越，借助“代谢-修饰-信号”调控模型，为代谢性疾病的防治提供全新运动干预策略。

参考文献

[1] Wu X, Xu M, Geng M, *et al*. Targeting protein modifications in metabolic diseases: molecular mechanisms and targeted therapies. Signal Transduct Target Ther, 2023, **8**(1): 220

[2] Ramazi S, Zahiri J. Posttranslational modifications in proteins: resources, tools and prediction methods. Database: Oxford, 2021, **2021**: baab012

[3] Liu R, Wu J, Guo H, *et al*. Post-translational modifications of histones: mechanisms, biological functions, and therapeutic targets. MedComm, 2023, **4**(3): e292

[4] Leutert M, Entwisle S W, Villén J. Decoding post-translational modification crosstalk with proteomics. Mol Cell Proteom, 2021, **20**: 100129

[5] Stocks B, Zierath J R. Post-translational modifications: the signals at the intersection of exercise, glucose uptake, and insulin sensitivity. Endocr Rev, 2022, **43**(4): 654-677

[6] Mao Y, Zhang J, Zhou Q, *et al*. Hypoxia induces mitochondrial protein lactylation to limit oxidative phosphorylation. Cell Res, 2024, **34**(1): 13-30

[7] Kjøbsted R, Hingst J R, Fentz J, *et al*. AMPK in skeletal muscle function and metabolism. FASEB J, 2018, **32**(4): 1741-1777

[8] 黄文华, 张靖博, 陈雪飞, 等. 运动与蛋白质酰化修饰的研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2022, **49**(3): 454-467
Huang W H, Zhang J B, Chen X F, *et al*. Prog Biochem Biophys, 2022, **49**(3): 454-467

[9] Xin Q, Wang H, Li Q, *et al*. Lactylation: a passing fad or the future of posttranslational modification. Inflammation, 2022, **45**(4): 1419-1429

[10] Wheaton W W, Chandel N S. Hypoxia. 2. Hypoxia regulates cellular metabolism. Am J Physiol Cell Physiol, 2011, **300**(3): C385-C393

[11] Zhang D, Tang Z, Huang H, *et al*. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. Nature, 2019, **574**(7779): 575-580

[12] Zong Z, Xie F, Wang S, *et al*. Alanyl-tRNA synthetase, AARS1, is a lactate sensor and lactyltransferase that lactylates p53 and contributes to tumorigenesis. Cell, 2024, **187**(10): 2375-2392.e33

[13] Li H, Liu C, Li R, *et al*. AARS1 and AARS2 sense L-lactate to regulate cGAS as global lysine lactyltransferases. Nature, 2024, **634**(8036): 1229-1237

[14] Xiong J, He J, Zhu J, *et al*. Lactylation-driven METTL3-mediated RNA m6A modification promotes immunosuppression of tumor-

infiltrating myeloid cells. Mol Cell, 2022, **82**(9): 1660-1677.e10

[15] Li W, Zhou J, Gu Y, *et al*. Lactylation of RNA m^6A demethylase ALKBH5 promotes innate immune response to DNA herpesviruses and mpox virus. Proc Natl Acad Sci USA, 2024, **121**(43): e2409132121

[16] Li Z, Liang Z, Qi H, *et al*. Lactate shuttling links histone lactylation to adult hippocampal neurogenesis in mice. Dev Cell, 2025, **60**(8): 1182-1198.e8

[17] Meng F, He J, Zhang X, *et al*. Histone lactylation antagonizes senescence and skeletal muscle aging by modulating aging-related pathways. Adv Sci, 2025, **12**(22): 2412747

[18] Cunha T F, Vieira J S, Santos J B, *et al*. Lactate modulates cardiac gene expression in mice during acute physical exercise. Braz J Med Biol Res, 2022, **55**: e11820

[19] Adams J A. Kinetic and catalytic mechanisms of protein kinases. Chem Rev, 2001, **101**(8): 2271-2290

[20] Berger S L. Cell signaling and transcriptional regulation *via* histone phosphorylation. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2010, 75: 23-26

[21] Zhao Y, Li S, Chen Y, *et al*. Histone phosphorylation integrates the hepatic glucagon-PKA-CREB gluconeogenesis program in response to fasting. Mol Cell, 2023, **83**(7): 1093-1108.e8

[22] Zhang T, Bi C, Li Y, *et al*. Phosphorylation of Piezo1 at a single residue, serine-1612, regulates its mechanosensitivity and *in vivo* mechanotransduction function. Neuron, 2024, **112**(21): 3618-3633.e6

[23] Zhang J, Jiang Z, Zhang X, *et al*. THEMIS is a substrate and allosteric activator of SHP1, playing dual roles during T cell development. Nat Struct Mol Biol, 2024, **31**(1): 54-67

[24] 吕斌娜, 梁文星. 蛋白质乙酰化修饰研究进展. 生物技术通报, 2015, **31**(4): 166-174
Lü B N, Liang W X. Biotechnol Bull, 2015, **31**(4): 166-174

[25] Zhang H, Wang Y, Dou J, *et al*. Acetylation of AGO2 promotes cancer progression by increasing oncogenic miR-19b biogenesis. Oncogene, 2019, **38**(9): 1410-1431

[26] Sang C, Li X, Liu J, *et al*. Reversible acetylation of HDAC8 regulates cell cycle. EMBO Rep, 2024, **25**(9): 3925-3943

[27] Gan X, Zhang Y, Jiang D, *et al*. Proper RPA acetylation promotes accurate DNA replication and repair. Nucleic Acids Res, 2023, **51**(11): 5565-5583

[28] Xie L, Li C, Wang C, *et al*. Aspirin-mediated acetylation of SIRT1 maintains intestinal immune homeostasis. Adv Sci, 2024, **11**(19): 2306378

[29] 陈艳梅. 蛋白质翻译后修饰之间的互作关系及其协同调控机理. 生物技术通报, 2024, **40**(2): 1-8
Chen Y M. Biotechnol Bull, 2024, **40**(2): 1-8

[30] Rho H, Terry A R, Chronis C, *et al*. Hexokinase 2-mediated gene expression *via* histone lactylation is required for hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. Cell Metab, 2023, **35**(8): 1406-1423.e8

[31] Zhao L, Qi H, Lv H, *et al*. Lactylation in health and disease: physiological or pathological? Theranostics, 2025, **15**(5): 1787-1821

[32] Mohan R D, Litchfield D W, Torchia J, *et al*. Opposing regulatory roles of phosphorylation and acetylation in DNA mispair processing by thymine DNA glycosylase. Nucleic Acids Res, 2010, **38**(4): 1135-1148

[33] Margiola S, Gerecht K, Müller M M. Semisynthetic 'designer' p53 sheds light on a phosphorylation – acetylation relay. Chem Sci, 2021, **12**(24): 8563-8570

[34] Saito S, Goodarzi A A, Higashimoto Y, *et al*. ATM mediates phosphorylation at multiple p53 sites, including Ser46, in response to ionizing radiation. J Biol Chem, 2002, **277**(15): 12491-12494

[35] Jia M, Yue X, Sun W, *et al*. ULK1-mediated metabolic reprogramming regulates Vps34 lipid kinase activity by its lactylation. Sci Adv, 2023, **9**(22): eadg4993

[36] Wang Z, Hao D, Zhao S, *et al*. Lactate and lactylation: clinical applications of routine carbon source and novel modification in human diseases. Mol Cell Proteom, 2023, **22**(10): 100641

[37] Zhang J, Wang S, Jiang B, *et al*. C-Src phosphorylation and activation of hexokinase promotes tumorigenesis and metastasis. Nat Commun, 2017, **8**: 13732

[38] Cai X, Ng C P, Jones O, *et al*. Lactate activates the mitochondrial electron transport chain independently of its metabolism. Mol Cell, 2023, **83**(21): 3904-3920.e7

[39] Ji F, Zhou M, Zhu H, *et al*. Integrative proteomic analysis of multiple posttranslational modifications in inflammatory response. Genom Proteom Bioinform, 2022, **20**(1): 163-176

[40] Trujillo M N, Jennings E Q, Hoffman E A, *et al*. Lactoylglutathione promotes inflammatory signaling in macrophages through histone lactoylation. Mol Metab, 2024, **81**: 101888

[41] Dancy B M, Cole P A. Protein lysine acetylation by p300/CBP. Chem Rev, 2015, **115**(6): 2419-2452

[42] Tsusaka T, Najar M A, Sharma I, *et al*. Class I histone deacetylases catalyze lysine lactylation. bioRxiv, 2025. DOI: 10.1101/2025.02.25.640220

[43] Zhu R, Ye X, Lu X, *et al*. ACSS2 acts as a lactyl-CoA synthetase and couples KAT2A to function as a lactyltransferase for histone lactylation and tumor immune evasion. Cell Metab, 2025, **37**(2): 361-376.e7

[44] Chen X, Huang W, Zhang J, *et al*. High-intensity interval training induces lactylation of fatty acid synthase to inhibit lipid synthesis. BMC Biol, 2023, **21**(1): 196

[45] Liu R, Ren X, Park Y E, *et al*. Nuclear GTPSCS functions as a lactyl-CoA synthetase to promote histone lactylation and gliomagenesis. Cell Metab, 2025, **37**(2): 377-394.e9

[46] Moreno-Yruela C, Zhang D, Wei W, *et al*. Class I histone deacetylases (HDAC1-3) are histone lysine delactylases. Sci Adv, 2022, **8**(3): eabi6696

[47] Du R, Gao Y, Yan C, *et al*. Sirtuin 1/sirtuin 3 are robust lysine delactylases and sirtuin 1-mediated delactylation regulates glycolysis. iScience, 2024, **27**(10): 110911

[48] Cantó C, Auwerx J. PGC-1alpha, SIRT1 and AMPK, an energy

sensing network that controls energy expenditure. Curr Opin Lipidol, 2009, **20**(2): 98-105

[49] Vancura A, Nagar S, Kaur P, *et al*. Reciprocal regulation of AMPK/SNF1 and protein acetylation. Int J Mol Sci, 2018, **19**(11): E3314

[50] Combes A, Dekerle J, Webborn N, *et al*. Exercise-induced metabolic fluctuations influence AMPK, p38-MAPK and CaMKII phosphorylation in human skeletal muscle. Physiol Rep, 2015, **3**(9): e12462

[51] Galardo M N, Regueira M, Riera M F, *et al*. Lactate regulates rat male germ cell function through reactive oxygen species. PLoS One, 2014, **9**(1): e88024

[52] Willkomm L, Gehlert S, Jacko D, *et al*. p38 MAPK activation and H3K4 trimethylation is decreased by lactate *in vitro* and high intensity resistance training in human skeletal muscle. PLoS One, 2017, **12**(5): e0176609

[53] Lan W, Chen X, Yu H, *et al*. UGDH lactylation aggravates osteoarthritis by suppressing glycosaminoglycan synthesis and orchestrating nucleocytoplasmic transport to activate MAPK signaling. Adv Sci, 2025, **12**(20): 2413709

[54] Widmann M, Nieß A M, Munz B. Physical exercise and epigenetic modifications in skeletal muscle. Phys Med, 2019, **49**(4): 509-523

[55] Suhr F, Braun K, Vanmunster M, *et al*. Acute skeletal muscle contractions orchestrate signaling mechanisms to trigger nuclear NFATc1 shuttling and epigenetic histone modifications. Cell Physiol Biochem, 2019, **52**(3): 633-652

[56] Cohen T J, Choi M C, Kapur M, *et al*. *HDAC4* regulates muscle fiber type-specific gene expression programs. Mol Cells, 2015, **38**(4): 343-348

[57] Cantó C, Jiang L Q, Deshmukh A S, *et al*. Interdependence of AMPK and SIRT1 for metabolic adaptation to fasting and exercise in skeletal muscle. Cell Metab, 2010, **11**(3): 213-219

[58] Gurd B J. Deacetylation of PGC-1α by SIRT1: importance for skeletal muscle function and exercise-induced mitochondrial biogenesis. Appl Physiol Nutr Metab, 2011, **36**(5): 589-597

[59] Zhang L, Xin C, Wang S, *et al*. Lactate transported by MCT1 plays an active role in promoting mitochondrial biogenesis and enhancing TCA flux in skeletal muscle. Sci Adv, 2024, **10**(26): eadn4508

[60] Amar D, Gay N R, Jimenez-Morales D, *et al*. The mitochondrial multi-omic response to exercise training across rat tissues. Cell Metab, 2024, **36**(6): 1411-1429.e10

[61] Hoffman N J, Whitfield J, Xiao D, *et al*. Phosphoproteomics uncovers exercise intensity-specific skeletal muscle signaling networks underlying high-intensity interval training in healthy male participants. Phys Med, 2025, **55**(8): 1983-2004

[62] Hostrup M, Lemminger A K, Stocks B, *et al*. High-intensity interval training remodels the proteome and acetylome of human skeletal muscle. eLife, 2022, **11**: e69802

[63] Melkonian E A, Asuka E, Schury M P. Physiology, Gluconeogenesis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023

[64] Liu Y, Zhou R, Guo Y, *et al*. Muscle-derived small extracellular vesicles induce liver fibrosis during overtraining. Cell Metab, 2025, **37**(4): 824-841.e8

[65] Kim H, Fu Z, Yang Z, *et al*. The mitochondrial NAD kinase functions as a major metabolic regulator upon increased energy demand. Mol Metab, 2022, **64**: 101562

[66] Hu Z, Zhang H, Wang Y, *et al*. Exercise activates Sirt1-mediated Drp1 acetylation and inhibits hepatocyte apoptosis to improve nonalcoholic fatty liver disease. Lipds Health Dis, 2023, **22**(1): 33

[67] Bai Y, Li T, Liu J, *et al*. Aerobic exercise and vitamin E improve high-fat diet-induced NAFLD in rats by regulating the AMPK pathway and oxidative stress. Eur J Nutr, 2023, **62**(6): 2621-2632

[68] Yi X, Cao S, Chang B, *et al*. Effects of acute exercise and chronic exercise on the liver leptin-AMPK-ACC signaling pathway in rats with type 2 diabetes. J Diabetes Res, 2013, **2013**(1): 946432

[69] Liu H, Wang S, Wang J, *et al*. Energy metabolism in health and diseases. Signal Transduct Target Ther, 2025, **10**(1): 69

[70] Zurlo G, Piquereau J, Moulin M, *et al*. Sirtuin 1 regulates pulmonary artery smooth muscle cell proliferation: role in pulmonary arterial hypertension. J Hypertens, 2018, **36**(5): 1164-1177

[71] Bullock M. FOXO factors and breast cancer: outfoxing endocrine resistance. Endocr Relat Cancer, 2016, **23**(2): R113-R130

[72] Martinez-Canton M, Galvan-Alvarez V, Martin-Rincon M, *et al*. Unlocking peak performance: the role of Nrf2 in enhancing exercise outcomes and training adaptation in humans. Free Radic Biol Med, 2024, 224: 168-181

[73] Huang H C, Nguyen T, Pickett C B. Phosphorylation of Nrf2 at Ser-40 by protein kinase C regulates antioxidant response element-mediated transcription. J Biol Chem, 2002, **277**(45): 42769-42774

[74] Kawai Y, Garduño L, Theodore M, *et al*. Acetylation-deacetylation of the transcription factor Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) regulates its transcriptional activity and nucleocytoplasmic localization. J Biol Chem, 2011, **286**(9): 7629-7640

[75] Ko Y, Hong M, Lee S, *et al*. S-lactoyl modification of KEAP1 by a reactive glycolytic metabolite activates NRF2 signaling. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, **120**(20): e2300763120

[76] Terzis G, Spengos K, Mascher H, *et al*. The degree of p70S6k and S6 phosphorylation in human skeletal muscle in response to resistance exercise depends on the training volume. Eur J Appl Physiol, 2010, **110**(4): 835-843

[77] Cerda-Kohler H, Henríquez-Olguín C, Casas M, *et al*. Lactate administration activates the ERK1/2, mTORC1, and AMPK pathways differentially according to skeletal muscle type in mouse. Physiol Rep, 2018, **6**(18): e13800

[78] Viswanathan M C, Blice-Baum A C, Schmidt W, *et al*. Pseudo-acetylation of K326 and K328 of actin disrupts Drosophila melanogaster indirect flight muscle structure and performance. Front Physiol, 2015, **6**: 116

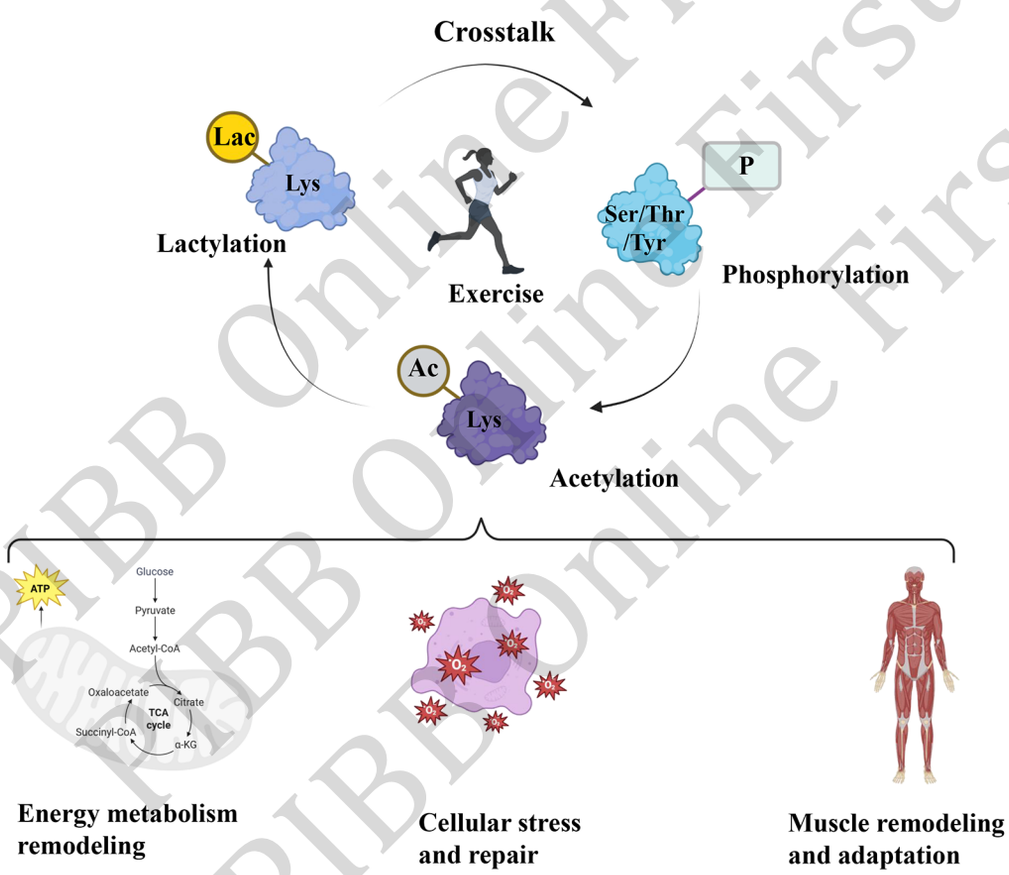
The Effects and Mechanisms of Exercise on the Crosstalk Among Post-translational Modifications of Proteins*

LI Ting-Ting[1)], LIU Yu[1)], LI Hong[1)], WANG Shi-Da[1)**], ZHANG Hai-Feng[1,2)**]

([1)]*School of Physical Education, Hebei Normal University, Shijiazhuang* 050024, China;

[2)]*School of Rehabilitation Science and Engineering, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao* 266113, China)

Graphical abstract



Abstract　Post-translational modification (PTM) of proteins refers to the covalent addition of functional groups to amino acid residues or structural alterations in proteins during or after translation, primarily mediated by enzymatic reactions and secondarily by non-enzymatic chemical processes. PTM crosstalk denotes interactions between distinct modification sites or different types of modifications on a single protein, which regulate protein functions through synergistic, antagonistic, or cascading mechanisms. Lactylation, phosphorylation, and acetylation are three pivotal types of protein PTMs, involving the covalent attachment of lactic acid, phosphate, and acetyl groups to specific amino acid residues, respectively. These reversible modifications are dynamically regulated by cellular metabolic status and signaling pathways. Phosphorylation primarily facilitates rapid signal transduction; acetylation broadly regulates metabolism and gene expression; and lactylation is closely associated with high-lactate microenvironments and metabolic stress. Through competitive binding at identical or adjacent

sites, reciprocal modulation of metabolite levels, and cross-regulation of signaling pathways, these three modifications form an intricate crosstalk network that coordinately regulates cellular adaptive responses to internal and external environmental changes. As a physiological stimulus with broad effects on bodily functions, exercise induces a series of changes in intracellular metabolism and signal transduction, thereby influencing PTMs and their crosstalk. On one hand, exercise activates multiple interconnected cellular systems, including energy metabolism, signal transduction, and molecular interaction networks. Within the energy metabolism system, exercise alters the pattern of cellular ATP production and utilizes metabolic intermediates as signaling molecules to directly or indirectly modulate the activity of enzymes involved in these three modifications. In the signal transduction system, exercise activates pathways such as AMP-activated protein kinase (AMPK) and mitogen-activated protein kinase (MAPK), which precisely regulate the activity and subcellular localization of modification-related enzymes via phosphorylation cascades. In the molecular interaction system, exercise promotes protein–protein and protein–metabolite interactions, thereby remodeling the regulatory network of PTMs. On the other hand, exercise facilitates crosstalk among lactylation, phosphorylation, and acetylation through a multi-level progressive regulatory model: "metabolic initiation → signal transduction → molecular interaction." At the metabolic level, alterations in metabolites provide the initial driving force for crosstalk; signaling pathways amplify these signals and precisely modulate the direction of crosstalk through cascade reactions; and molecular interactions further integrate signals to establish a refined regulatory network. Ultimately, this multi-system and multi-level crosstalk enables precise regulation of cell proliferation, differentiation, and apoptosis, thereby mediating cellular adaptation to exercise and playing a central role in enhancing exercise capacity and improving metabolic health. This article systematically examines how exercise influences crosstalk among these three key PTMs—lactylation, phosphorylation, and acetylation—and the underlying mechanisms, including the regulation of metabolite levels, modification-related enzyme activity, cellular signaling pathways, metabolic homeostasis, and gene expression. This work provides a novel perspective for gaining deeper insights into how exercise regulates physiological functions.

Key words exercise, protein post-translational modifications, crosstalk, lactylation modification, acetylation modification,phosphorylation modification

DOI：10.3724/j.pibb.2025.0308 **CSTR**：32369.14.pibb.20250308

* This work was supported by a grant from the Natural Science Foundation of Hebei Province Project (C2024205004).

** Corresponding author.
ZHANG Hai-Feng. Tel：86-13933025806，E-mail：zhanghaifeng@uhrs.edu.cn
WANG Shi-Da. Tel：86-15801386523，E-mail：shidawang1992@163.com

Received：June 30，2025 Accepted：October 14，2025