

过氧化物酶增殖物激活受体 γ 辅助激活因子-1 α 对线粒体能量代谢的影响

庞 静(综述), 路文盛(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:30860113); 广西卫生厅重点科研课题项目(编号:桂卫重 200736); 广西卫生厅自筹科研课题项目(编号:桂 Z2007144)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院内分泌科

作者简介: 庞 静(1986-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 糖尿病分子遗传学。E-mail: pangjing050138@126.com

通讯作者: 路文盛(1968-), 男, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 糖尿病分子遗传学。E-mail: lwsqxqz@163.com

[摘要] 线粒体在能量的产生和利用过程中起着核心作用, 其功能紊乱会导致整个机体能量代谢的稳态被打破。而过氧化物酶增殖物激活受体 γ 辅助激活因子-1 α (PGC-1 α) 作为一种转录辅助激活因子在调节线粒体能量代谢的过程中起着至关重要的作用。该文就 PGC-1 α 在线粒体能量代谢中的作用以及通过在转基因动物体内过表达、基因敲除以及裸鼠模型的构建, 探讨了 PGC-1 α 对于线粒体能量代谢的影响。

[关键词] PGC-1 α ; 线粒体; 能量代谢

[中图分类号] Q 751 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2011)08-0801-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.08.42

Effect of PGC-1 α on the mitochondria energy metabolism PANG Jing, LU Wen-sheng. Department of Endocrinology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Mitochondria plays a central role in energy production and fuel utilization. Disordered mitochondrial function can impact whole-body metabolic homeostasis. As a transcriptional coactivator, peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α (PGC-1 α) is essential for the mitochondria energy metabolism. This review focuses on the role of PGC-1 α in mitochondria energy metabolism and the effect on it after dealing with the PGC-1 α transgenic mice of overexpression, null and knock-out.

[Key words] PGC-1 α ; Mitochondria; Energy metabolism

近年来的研究表明, 过氧化物酶增殖物激活受体 γ 辅助激活因子-1 α (PGC-1 α) 是线粒体氧化代谢过程中的重要转录调节因子, 其通过增强线粒体的生物合成以及细胞呼吸作用来满足机体对于能量代谢的需求。有关 PGC-1 α 对线粒体能量代谢的影响近来备受关注。

1 PGC-1 α 的结构

PGC-1 是一个转录调节因子家族, 参与诱导各种代谢基因的表达。而 PGC-1 α 作为一种寒冷诱导的 PPAR- γ 的结合蛋白, 被人们第一次从棕色脂肪组织中发现^[1], 此后陆续发现其家族中的另外两个成员, 即 PGC-1 β ^[2] 和 PRC^[3]。PGC-1 α 在很多组织中都有分布, 尤其是高代谢的组织, 如棕色脂肪组织、骨骼肌、心肌、肾、脑、肝等, 并在寒冷、禁食、运动

时被诱导使其表达增加。PGC-1 α 参与调节很多重要的代谢途径, 包括线粒体的生物合成以及线粒体的氧化磷酸化、脂肪酸的 β 氧化、适应性产热、肝脏的糖异生等, 此外, 近年来的研究表明它还参与调节生物钟的功能^[4]、血管生成^[5]、骨骼肌纤维类型的转换^[6]以及血红蛋白的生物合成^[7]等过程。PGC-1 α 通过募集几种具有组蛋白乙酰基转移酶 (HAT) 活性的蛋白质来激活转录, 其中包括: cAMP 反应结合蛋白 (CREB) 的结合蛋白 (CBP)/P300, 类固醇受体辅助激活因子 (SRC-1) 以及可以招募 RNA 聚合酶 II 的介质蛋白复合物, 后者又称为甲状腺激素受体相关蛋白 (TRAP) 或维生素 D 受体作用蛋白 (DRIP) 复合物^[8]。PGC-1 蛋白在不同的区域有着不同的结构。其 N 端存在一个可以与核受体相作

用的保守的 LXXLL 区域,对转录的激活起着至关重要的作用,新近研究表明,在 N 端的转录激活域(AD)存在 2 个保守的肽链基序,分别被命名为 AD1 和 AD2,并证实 AD1 中的负电荷以及 AD2 中的亮氨酸残基对于 PEPCK 和 CPT-1 基因转录的诱导起着关键作用,AD1 和 AD2 基序介导许多 PGC-1 相关基因的诱导,但他们并不参与招募 PGC-1 去与靶基因相结合的过程^[9]。PGC-1 α 分子中还存在转录抑制区(氨基酸 200-400),C 端有富含精氨酸、丝氨酸的 RS 区域以及参与 RNA 加工的 RNA 识别基序(RRM)。有研究表明,在蛋白-精氨酸甲基化转移酶(PRMT-1)的作用下,通过对 C 端精氨酸的甲基化,PGC-1 α 辅助激活的活性被增强,但其完整的激活区域还有赖于 PGC-1 α 和 PRMT-1 在功能上的配合^[10]。

2 PGC-1 α 在线粒体能量代谢中的作用

线粒体的能量代谢与线粒体呼吸链的功能密切相关,而线粒体呼吸链的功能又与线粒体的生物合成是紧密相连的。后者涉及的许多过程均需要在严格的调控下进行,而 PGC-1 α 正是这些过程的关键调节因子。线粒体的生物合成由运动、寒冷暴露、热限制、氧化应激、细胞的分裂、更新、分化等环境因素所触发,且伴随着线粒体在数量、体积和质量上的变化。线粒体的生物合成过程的顺利进行依赖于核基因组(nDNA)编码的 1 000 多种蛋白质以及部分由线粒体 DNA(mtDNA)编码的蛋白质的合成和转运,其在时间和空间上的协同则需要严格的调控以满足组织对能量的需求^[11]。线粒体氧化磷酸化成分(OXPHOS)是由 mtDNA 以及 nDNA 共同编码的。双链环状的 mtDNA 包含 13 个基因片段,编码包括电子传递链(ETC)复合体 I III IV V 以及翻译所需的 22 个转运 RNA,2 个核糖体 RNA 在内的 13 个亚基^[11]。mtDNA 的转录是在线粒体 RNA 聚合酶和线粒体转录因子 A(Tfam)的共同调控下完成的,而 Tfam 不仅对于 mtDNA 的转录起着重要作用,同时对其复制、维持其结构的稳定等均起着关键作用。此后有人在哺乳动物的细胞中发现了线粒体转录特异因子——TFB1M 和 TFB2M^[12],其在线粒体 RNA 聚合酶和 Tfam 存在的前提下可以显著增强 mtDNA 的转录,而在 Tfam 和 PGC-1 存在的条件下,TFB 基因的表达也是上调的。PGC-1 α 几乎在所有细胞中通过直接作用或辅助激活线粒体调节因子,有效地诱导参与能量稳态调节的基因的表达。这些线粒体调节因子主要包括:核呼吸因子(NRF)、雌激素受

体(ER)和过氧化物酶增殖物激活受体(PPARs)。其中 NRF-1 和 NRF-2^[13] 能调节 Tfam、TFB1M 和 TFB2M 的表达,并且可以调控编码呼吸链亚基以及其他线粒体呼吸功能相关蛋白的众多核编码基因的表达,可以说 PGC-1 α 通过诱导 NRF-1、NRF-2、Tfam、TFB1M 和 TFB2M 等基因的表达来刺激线粒体的生物合成以及细胞呼吸作用;而 ER 则是在线粒体脂肪酸氧化和氧化磷酸化等能量传递路径中发挥重要作用的调节因子^[14],PPARs 是参与线粒体脂肪酸氧化过程的关键调节因子。而 ER α 能够与 NRF-1、NRF-2 和 PPAR α 相互作用或直接激活其表达,这种调节方式被定义为“交叉调节环路”,理论上充当了内源性的 PGC-1 α 级联反应的“放大器”^[15]。除了上面提到的 NRF、ER 和 PPARs 以外,NAD(+)依赖的去乙酰基酶(SIRT1)在细胞核中参与调节核编码的线粒体基因的转录,此外,新近研究表明 SIRT3 作为 PGC-1 α 下游的靶基因参与了细胞 ROS 的产生以及线粒体生物合成的过程。SIRT3 对于 PGC-1 α 依赖的 ROS 解毒酶的诱导以及几种呼吸链成分的表达起着重要作用,这其中包括:谷胱甘肽过氧化物酶-1、超氧化物歧化酶-2、ATP 合成酶-5c 以及细胞色素 C。除了以上提到的 PGC-1 α 在线粒体呼吸链功能中发挥着重要的调节作用,PGC-1 α 还增加脂肪酰转位酶(FAT/CD36),肉毒碱棕榈酰基转移酶 I 以及中链酰基辅酶 A 脱氢酶(MCAD)等参与脂代谢的酶的 mRNA 含量^[16]。

3 PGC-1 α 基因过表达及其敲除后对能量代谢的影响

3.1 PGC-1 α 基因在转基因动物体内过表达对能量代谢的影响

一项关于腺病毒介导的 PGC-1 α 在 L6 肌管细胞中的研究表明,PGC-1 α 在体外的过表达可以导致 GLUT4 的表达明显增加^[17]。而近年来在骨骼肌 PGC-1 α 过表达的转基因小鼠模型中,研究者观察到 GLUT4 的 mRNA 表达却是减少^[18],这两项看似矛盾的结果可能是 PGC-1 α 在体外和体内对 GLUT4 的作用不同所致。另有研究发现,PGC-1 α 过表达的转基因小鼠的 UCP-2 基因以及氧化磷酸化基因的表达明显增加,骨骼肌萎缩也增加,同时伴随着 ATP 含量的明显下降,预示着线粒体能量代谢的功能受损。此外,研究者还观察到线粒体结构的异常、体积和数目的增加以及解偶联的细胞呼吸作用增强等^[19],或许这正是一种对于线粒体功能下降的代偿性反应,而骨骼肌中 ATP 含量的减少可能与骨骼肌萎缩是相关的。研究表明,在 PGC-1 α 转基

因小鼠的骨骼肌中,其过表达可以诱导线粒体蛋白的表达适度上调,棕榈酸盐氧化增加以及胰岛素刺激的葡萄糖摄取增加^[20]。另有一项关于全身组织过表达人类 PGC-1 α 的转基因鼠研究,其主要是通过高胰岛素-正常血糖钳夹技术来评估糖稳态的调节作用,结果表明在肝脏 HNF-4 α 以及参与糖异生的关键酶 PEPCK、G-6-P 的表达均增加,同时伴随着 ROS 的产生减少以及胰岛素对肝脏糖异生的抑制作用降低。而 PGC-1 α 的过表达在骨骼肌却表现为胰岛素的敏感性增加^[21]以及糖原的储备增加^[22],由此可见,PGC-1 α 在调节能量的供需平衡方面起着重要作用。

3.2 PGC-1 α (-/-) 小鼠能量代谢的特点 通过上文我们知道 PGC-1 α 在转基因鼠体内的过表达导致胰岛素敏感性增加等一系列能量代谢的改变,而该基因缺乏的情况下,对于能量代谢又会产生怎样的影响,以下几个关于 PGC-1 α 裸鼠的研究将针对这一问题进行阐述。众所周知,心肌对于能量的需求量是很高的,研究者发现在 PGC-1 α 裸鼠的心肌组织中,其 ATP 生成速率、代谢效率、招募甘油三酯的能力以及线粒体氧化磷酸化基因的表达均是降低的^[23],这或许也正是在实验中检测到心肌组织中脂肪含量与对照组相比明显增加的原因所在。另外一项同样也是关于 PGC-1 α 裸鼠的研究,与对照组 PGC-1 α (+/+) 小鼠相比,PGC-1 α (-/-) 小鼠的心肌、慢抽搐骨骼肌纤维等高能量需求器官出生后的生长均变得相对迟缓,并且随着年龄的增长,体内脂肪含量异常增加,这在雌鼠更为明显。慢抽搐骨骼肌纤维中的线粒体数量以及细胞呼吸能力均降低,最终导致骨骼肌运动能力的下降。此外,在寒冷等刺激的暴露下不能保持体温,这也从一个侧面反映了其体内适应性产热的能力降低,短时间禁食以后,其线粒体的细胞呼吸功能下降,而参与脂质生成的基因表达却增加,最终导致肝硬化的发生。研究发现,与野生型对照组相比,PGC-1 α (-/-) 小鼠对于食物诱导的胰岛素抵抗易感性降低^[24],从以上这些结论可以看出 PGC-1 α 对于生理性应激以及能量代谢的调节是必不可少的。最近 Zechner 等^[25]通过构造 PGC-1 基因完全缺失的小鼠模型证实,PGC-1 在线粒体氧化过程中发挥着关键作用。

3.3 PGC-1 α 基因敲除对能量代谢的影响 基于全身组织 PGC-1 α 基因敲除小鼠的表型比较复杂,因此有研究只通过建立骨骼肌特异性 PGC-1 α 基因敲除小鼠 (MKOs) 模型来了解 PGC-1 α 在骨骼肌中发

挥的独特作用。结果表明这些小鼠普遍存在骨骼肌纤维类型的转换,即由 I 型和 IIa 向 IIx 和 IIb 转换。此外,MKOs 组的运动耐力下降,肌纤维破坏以及在运动后炎症标记物水平升高^[26]。另有与之类似的研究结果显示,MKOs 组表现出明显的 IGT,而外周胰岛素敏感性却是正常的。并且无论在正常饮食或者禁食的条件下,MKOs 的胰岛 β 细胞的体积增加,但血胰岛素水平却是显著降低的^[27]。以上这些研究有力证明了 PGC-1 α 不仅在骨骼肌纤维类型的组成及其运动后肌纤维完整性的维持过程中发挥了重要作用,同时在骨骼肌糖稳态的调节中也起到了关键作用。

从以上 PGC-1 α 在转基因动物体内过表达、基因敲除以及裸鼠模型的构建等研究我们可以看出,PGC-1 α 对于参与氧化磷酸化过程的基因的表达、细胞呼吸作用、糖异生途径的关键酶的表达、胰岛素敏感性等过程均是必不可少的,其在基础和适应性能量稳态的调节中发挥着重要作用。总之,线粒体的功能紊乱在胰岛素抵抗以及 2 型糖尿病的发病中起了重要作用,而 PGC-1 α 已被证实在线粒体的能量代谢中扮演了重要角色。因此,通过激活 PGC-1 α 来改善线粒体的功能或许为我们治疗 2 型糖尿病等代谢性疾病提供新的思路。

参考文献

- 1 Puigserver P, Wu Z, Park CW, et al. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis[J]. *Cell*, 1998, 92 (6): 829 - 839.
- 2 Lin J, Puigserver P, Donovan J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1beta (PGC-1beta), a novel PGC-1-related transcription coactivator associated with host cell factor[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (3): 1645 - 1648.
- 3 Andersson U, Scarpulla RC. Pgc-1-related coactivator, a novel, serum-inducible coactivator of nuclear respiratory factor 1-dependent transcription in mammalian cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21 (11): 3738 - 3749.
- 4 Liu C, Li S, Liu T, et al. Transcriptional coactivator PGC-1alpha integrates the mammalian clock and energy metabolism[J]. *Nature*, 2007, 447 (7143): 477 - 481.
- 5 Arany Z, Foo SY, Ma Y, et al. HIF-independent regulation of VEGF and angiogenesis by the transcriptional coactivator PGC-1alpha[J]. *Nature*, 2008, 451 (7181): 1008 - 1012.
- 6 Lin J, Wu H, Tarr PT, et al. Transcriptional co-activator PGC-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres[J]. *Nature*, 2002, 418 (6899): 797 - 801.
- 7 Handschin C, Lin J, Rhee J, et al. Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PGC-1alpha[J]. *Cell*,

2005,122(4):505-515.

8 Wallberg AE, Yamamura S, Malik S, et al. Coordination of p300-mediated chromatin remodeling and TRAP/mediator function through co-activator PGC-1alpha[J]. Mol Cell, 2003,12(5):1137-1149.

9 Sadana P, Park EA. Characterization of the transactivation domain in the peroxisome-proliferator-activated receptor gamma co-activator (PGC-1)[J]. Biochem J, 2007,403(3):511-518.

10 Teyssier C, Ma H, Emter R, et al. Activation of nuclear receptor co-activator PGC-1alpha by arginine methylation[J]. Genes Dev, 2005,19(12):1466-1473.

11 Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Transcriptional control of mitochondrial biogenesis: the central role of PGC-1alpha[J]. Cardiovasc Res, 2008,79(2):208-217.

12 Falkenberg M, Gaspari M, Rantanen A, et al. Mitochondrial transcription factors B1 and B2 activate transcription of human mtDNA[J]. Nat Genet, 2002,31(3):289-294.

13 Wu Z, Puigserver P, Andersson U, et al. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic co-activator PGC-1[J]. Cell, 1999,98(1):115-124.

14 Schreiber SN, Emter R, Hock MB, et al. The estrogen-related receptor alpha (ERRalpha) functions in PPARgamma coactivator 1alpha (PGC-1alpha)-induced mitochondrial biogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004,101(17):6472-6477.

15 Finck BN, Kelly DP. PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease[J]. J Clin Invest, 2006,116(3):615-622.

16 Olesen J, Kiilerich K, Pilegaard H. PGC-1alpha-mediated adaptations in skeletal muscle[J]. Pflugers Arch, 2010,460(1):153-162.

17 Michael LF, Wu Z, Cheatham RB, et al. Restoration of insulin-sensitive glucose transporter (GLUT4) gene expression in muscle cells by the transcriptional coactivator PGC-1[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001,98(7):3820-3825.

18 Miura S, Kai Y, Ono M, et al. Overexpression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha down-regulates GLUT4 mRNA in skeletal muscles[J]. J Biol Chem, 2003,278(33):31385-31390.

19 Miura S, Tomitsuka E, Kamei Y, et al. Overexpression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator-1alpha leads to muscle atrophy with depletion of ATP[J]. Am J Pathol, 2006,169(4):1129-1139.

20 Benton CR, Nickerson JG, Lally J, et al. Modest PGC-1alpha overexpression in muscle in vivo is sufficient to increase insulin sensitivity and palmitate oxidation in subsarcolemmal, not intermyofibrillar, mitochondria[J]. J Biol Chem, 2008,283(7):4228-4240.

21 Liang H, Balas B, Tantiwong P, et al. Whole body overexpression of PGC-1alpha has opposite effects on hepatic and muscle insulin sensitivity[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009,296(4):E945-E954.

22 Wende AR, Schaeffer PJ, Parker CJ, et al. A role for the transcriptional coactivator PGC-1alpha in muscle refueling[J]. J Biol Chem, 2007,282(50):36642-36651.

23 Lehman JJ, Boudina S, Banke NH, et al. The transcriptional coactivator PGC-1alpha is essential for maximal and efficient cardiac mitochondrial fatty acid oxidation and lipid homeostasis[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008,295(1):H185-H196.

24 Leone TC, Lehman JJ, Finck BN, et al. PGC-1alpha deficiency causes multi-system energy metabolic derangements: muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis[J]. PLoS Biol, 2005,3(4):e101.

25 Zechner C, Lai L, Zechner JF, et al. Total skeletal muscle PGC-1 deficiency uncouples mitochondrial derangements from fiber type determination and insulin sensitivity[J]. Cell Metab, 2010,12(6):633-642.

26 Handschin C, Chin S, Li P, et al. Skeletal muscle fiber-type switching, exercise intolerance, and myopathy in PGC-1alpha muscle-specific knock-out animals[J]. J Biol Chem, 2007,282(41):30014-30021.

27 Handschin C, Choi CS, Chin S, et al. Abnormal glucose homeostasis in skeletal muscle-specific PGC-1alpha knockout mice reveals skeletal muscle-pancreatic beta cell crosstalk[J]. J Clin Invest, 2007,117(11):3463-3474.

[收稿日期 2011-04-21][本文编辑 韦挥德 黄晓红]

《中国临床新医学》杂志读者、作者联系卡
(本表复印填写后寄回本刊)

姓 名		性 别		出生年月		职 务	
职 称		学 位		专 业			
单 位				地 址			
电 话		E-mail				邮 编	