

PGC-1 α 与能量代谢相关性的研究进展

付敬敬 李竹琴

摘要 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助活化因子1(PGC-1)家族共有3个成员,包括PGC-1 α 、PGC-1 β 和PRC,其对多种核受体和非核受体活性的调节起着关键作用,而且在维持细胞正常能量代谢的过程中也扮演着十分重要的角色,具有调节机体适应性产热、线粒体生物合成、糖脂代谢及影响肌纤维类型转换等功能。其中,PGC-1 α 的上述功能表现得较为明显,而PGC-1 β 在调节脂类代谢过程中及脂肪细胞分化方面具有独特的功能,PRC则仅在调节线粒体生物合成及细胞增殖中起到一定的作用。目前研究最多的仍是PGC-1 α 。本文就PGC-1 α 的概述、生物学功能及在疾病中的应用等方面做简要综述。

关键词 PGC-1 α 脂肪酸氧化 能量 线粒体生物合成

中图分类号 R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.09.044

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助活化因子1(peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1, PGC-1)属于核转录辅助活化因子。其家族包含3类,分别为PGC-1 α 、PGC-1 β 以及PRC(即PGC-1相关性辅助活化因子,PGC-1-related coactivator)^[1,2],该家族各成员多肽链的N端和C端既具有高度同源性和高度保守性,又有大量截然不同的结构域。其能对多种核受体和非核受体活性的调节起着关键作用,而且在维持细胞正常能量代谢过程中也扮演着十分重要的角色。PGC家族具有调节机体适应性产热、线粒体生物合成、糖脂代谢以及影响肌纤维类型转换等功能^[3]。其中,PGC-1 α 的上述功能表现的较为明显,而PGC-1 β 在调节脂类代谢过程中及脂肪细胞分化方面具有独特的功能,PRC则仅在调节线粒体生物合成及细胞增殖中起到一定的作用^[2,4]。目前研究最多的还是PGC-1 α 。PGC-1 α 与某些疾病的发病密切相关,有望成为肥胖、糖尿病、心脏病、神经退行性疾病等代谢性疾病治疗的新靶点^[2,5]。

一、PGC-1 α 概述

人类PGC-1 α 基因位于染色体4p15.1,是由798个氨基酸残基组成的蛋白,且最初是Puigserver通过研究小鼠棕色脂肪组织里的酵母双杂交实验而被发

现的,因其可以辅助激活核激素受体过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR α)而命名,随后PGC-1 β 和PRC也被陆续发现^[6]。PGC-1 α 能与多种核受体及转录因子相互作用,如雌激素受体相关受体(estrogen receptor-related receptor, ERR)、核呼吸因子-1(nuclear respiratory factor-1, NRF-1)、核呼吸因子-2(nuclear respiratory factor-2, NRF-2)、PPAR α 、肌细胞增强因子2(myocyte enhancer factor-2, MEF-2)等,以调控其靶基因的表达^[4,5,7]。

PGC-1 α 存在于一些富含线粒体的组织,如肝脏、肾脏、骨骼肌、棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)以及心肌等,是线粒体生物合成的关键调节因子。PGC-1 α 在心脏中表达最高,其次是肌肉、肝脏、棕色脂肪、肾脏等组织,其他组织表达较少甚至不表达,因此PGC-1 α 具有组织表达特异性,在能量代谢中起着十分重要的作用。而且,PGC-1 α 受多种因素的影响,寒冷、运动、饥饿、胰岛素等均会使PGC-1 α 表达上调,因此PGC-1 α 也具有信号诱导的特异性^[8,9]。PGC-1 α 组织表达的特异性及信号诱导的特异性导致其和别的一些受体辅助活化因子大为不同,继而保证了它在生理学上的特异性及复杂性。

二、PGC-1 α 生理学功能

1. 脂肪组织:(1)调控适应性产热:因为环境条件的变化与刺激导致机体通过生成热量并进行消耗来进行适应的生理现象即为适应性产热。这种现象一般存在于机体的棕色脂肪组织及骨骼肌。小型哺乳动物的机体内富含丰富的棕色脂肪组织,这在大型

基金项目:黑龙江省自然科学基金资助项目(D201185);黑龙江省教育厅基金资助项目(11521166)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院(付敬敬),心血管内科(李竹琴)

通讯作者:李竹琴,教授,硕士生导师,电子信箱:1980365636@qq.com

的哺乳动物机体里几乎看不到,人类也是这样。而BAT的生物学作用即为耗能,这和白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)的储能作用截然不同,且它消耗的能量基本都是通过散热方式进行的,有60%以上都是因为非颤抖性适应性产热^[2]。BAT内存在大量的甘油三酯以及线粒体,在后者的内膜上也存在一种表达较为特异的解偶联蛋白-1(uncoupling protein type 1, UCP-1),其是寒冷诱导产热的必需成分。PGC-1 α 可能是通过调节解偶联蛋白(UCPs)的表达及线粒体生物合成来调控棕色脂肪组织的适应性产热^[2]。其机制为一方面在环境因素(如运动、寒冷、饥饿等环境)刺激下,相关的交感神经活跃程度显著升高,同时激活cAMP信号通路以及 β 肾上腺素受体,促进PGC-1 α 大量生成,继而通过活化后和UCP-1增强子的核受体相互作用,使UCP-1的生成量变大,减少质子梯度解偶联氧化磷酸化,从而提高产热及能量的消耗^[1]。另一方面,PGC-1 α 能够辅助激活NRF-1以及NRF-2^[9]。而其二者能够结合编码在核内部的线粒体基因启动子 β -ATP合酶、线粒体转录因子A及细胞色素,以调控氧化呼吸链亚单位的表达及mtDNA的复制与转录,从而调节脂肪酸氧化及线粒体的生物合成^[3,10-12]。有研究表明,被敲除PGC-1 α 的小鼠与正常小鼠相比在4℃条件下无法维持正常体温,说明PGC-1 α 在机体的适应性产热中起着关键性的调节作用。(2)调控脂肪细胞的分化:前脂肪细胞分化后常形成两种成熟的细胞,并根据细胞颜色的不同分别称之为棕色脂肪细胞和白色脂肪细胞。BAT的前体细胞分化过程中,PPAR α 能促进前者的分化过程。一些研究表明,PPAR α 基因敲除小鼠表现无脂肪组织,而且PPAR α 是促使前体脂肪细胞分化为棕色脂肪细胞不可缺少的成分^[13]。PGC-1 α 最初是作为PPAR α 共激活因子被发现的,其能通过辅助激活PPAR α 从而使PPAR α 的转录活性增强,并促使PPAR α 靶基因的表达增加。PGC-1 α 在WBT中表达量很低,把PGC-1 α 导入WBT中,能够引发内源性UCP-1基因进行转录并促进线粒体的生理合成功能,而这也使得BAT存在特异性分化^[2]。体外棕色脂肪细胞分化和体内寒冷刺激的关键信号通路是肾上腺素能信号通路,PGC-1 α 则为此通道的下游靶点,以上信息都体现出了脂肪细胞里PGC-1 α 的关键的生理学功能。

2. 骨骼肌:(1)调控适应性产热及线粒体的生物合成。如上所述,BAT和骨骼肌组织为适应性产热

的场所,因大型哺乳动物机体内很少含有BAT故产热场所主要在骨骼肌组织。同WBT中一样,骨骼肌也会因为低温、运动及饥饿等的环境因素通过激活肾上腺素信号通路而引发产热过程^[14]。同样,PGC-1 α 通过上调NRF-1和NRF-2的表达,实现其对线粒体的生物合成功能进行调节。(2)调控骨骼肌肌纤维类别的转换。肌纤维包括I型(慢型)肌纤维和II型(快型)肌纤维、I型肌纤维为收缩氧化型,线粒体含量高,氧化能力强,PGC-1 α 主要表达于I型肌纤维中。PGC-1 α 在肌酸激酶的作用下能够将快肌纤维转变成红色氧化型的慢肌纤维,提高收缩蛋白的表达,而且也能提高对电刺激的耐受程度^[2]。研究表明^[2],在PGC-1 α 敲除的小鼠中,与正常小鼠相比,其骨骼肌中线粒体的数量减少及呼吸能力降低,而且骨骼肌对疲劳的耐受程度也会下降^[15]。(3)调控骨骼肌葡萄糖代谢:体内血中葡萄糖60%~70%是在骨骼肌代谢,其代谢机制可能与葡萄糖转运子(Glut4)有关,并且Glut4对胰岛素非常敏感,而PGC-1 α 能够通过结合并辅助激活MEF-2来诱导内源性Glut4基因进行转录翻译,并由此提高葡萄糖的摄取水平^[2]。另外有研究显示,PGC-1 α 能与核受体ERR结合并激活丙酮酸脱氢酶激酶4(pyruvate-dehydrogenasekinase4, PDK4),从而抑制肌肉细胞中葡萄糖的氧化。离体细胞研究表明PGC-1 α 能够增强肌肉组织中Glut4的基因表达,从而抑制葡萄糖氧化,增加肌肉葡萄糖摄取,使肌糖原储存增加^[16]。

3. 肝脏:在肝脏组织里,PGC-1 α 的生理学功能主要是调控脂肪酸氧化和肝糖原异生。正常情况下,肝脏中PGC-1 α 表达量很少,禁食后,PGC-1 α 的表达量明显升高。PGC-1 α 是肝糖原异生的一个关键调节因子,在肝细胞核因子4a(hepatocyte nuclear factor-4 α , HNF4 α)、FOXO1、PPAR α 等转录因子的作用下,能诱导糖异生关键酶的基因表达和脂肪酸氧化,导致肝糖原异生增加,肝糖输出增加,空腹血糖升高,脂肪酸氧化增强^[2]。在敲除PGC-1 α 的小鼠实验中,PGC-1 α 的降低导致了编码糖异生关键酶基因的表达下调,肝细胞脂肪酸氧化率降低及线粒体呼吸率下降。这些均表明PGC-1 α 是调节糖异生的关键调节因子^[1]。

4. 胰腺:PGC-1 α 是体内维持葡萄糖水平动态平衡的一个关键调节因子,而PGC-1 α 在正常小鼠胰岛中的表达量较低。相关研究表明,2型糖尿病患者肝脏中PGC-1 α 的表达水平升高,而在多种糖

尿病动物模型的胰岛中 PGC-1 α mRNA 及蛋白的表达水平显著增高,并抑制胰岛素的分泌,导致 2 型糖尿病的发生^[17]。近年来研究也表明,切除大部分胰腺的大鼠,其胰岛中 PGC-1 α 水平也明显上调^[11]。这些数据表明,PGC-1 α 抑制胰岛 β 细胞的功能及胰岛素的分泌。

5. 心脏:心肌细胞富含线粒体,是机体耗能最多的器官之一。心脏中线粒体氧化代谢的能量主要来源于脂肪酸的氧化,而 PGC-1 α 能与调节脂肪酸氧化和线粒体呼吸的许多核受体相互作用,对心脏线粒体的偶联呼吸进行调节,并非针对于解偶联作用,从而促进氧化呼吸链的活性及线粒体的生物合成^[18]。因此,上调心脏 PGC-1 α 的表达能促进细胞氧化能量代谢^[2]。对于基因敲除 PGC-1 α 的小鼠研究显示,小鼠心肌细胞线粒体数量明显减少,调节氧化磷酸化与脂肪酸氧化的相关基因的表达明显降低,心肌细胞 ATP 的浓度明显降低,这说明 PGC-1 α 是调节线粒体生物合成的关键调节因子,表明激活 PGC-1 α 信号通路可能会成为心肌病和充血性心力衰竭的治疗靶点。

6. 神经组织:与其他组织相比,在脑组织中 PGC-1 α 的表达处在中等水平,PGC-1 α 也能调节脑组织线粒体基因表达,且缺少 PGC-1 α 时也会导致氧化磷酸化的基因表达减少,编码有关抑制活性氧簇蛋白的基因表达下调^[2]。研究表明,PGC-1 α 翻译后修饰对神经元抗氧化基因的调节起着至关重要的作用。在缺乏 PGC-1 α 小鼠的大脑表现出结构异常,如大面积微空泡变性及神经元损伤,引起行为改变如情绪激动及多动障碍,说明 PGC-1 α 与神经系统的功能具有显著的相关性,而且 PGC-1 α 在神经退行性疾病的发病中具有潜在的因果关系^[2]。

三、PGC-1 α 在疾病中的应用

1. 肥胖:众所周知,肥胖严重威胁人类健康。PGC-1 α 一方面能诱导白色脂肪细胞向棕色脂肪细胞转化,促进棕色脂肪组织产热耗能。另一方面,PGC-1 α 能诱导棕色脂肪细胞 UCP-1 的高表达,导致线粒体解偶联呼吸增加,脂肪酸氧化能力增强,适应性产热增加,从而加大机体的能量消耗,故 PGC-1 α 可能将成为新一代减肥药物作用的靶点^[19]。

2. 糖尿病:PGC-1 α 在生理情况下能够增强肌组织中 Glut4 的基因表达,从而抑制葡萄糖氧化,增加肌肉葡萄糖摄取及利用,继而降低血糖,但在病理情况下,PGC-1 α 的表达下调,葡萄糖转运能力下

降,导致餐后血糖升高;再者 PGC-1 α 是肝糖异生的一个关键调节因子,能够诱导糖异生关键酶的基因表达,导致肝糖异生增强,肝糖输出增加,空腹血糖升高。而且 PGC-1 α 在胰腺组织中能够抑制胰岛 β 细胞的功能及胰岛素的分泌,故设想能否通过增加肌肉组织中 PGC-1 α 的表达,增加葡萄糖的摄取,减少肝脏中 PGC-1 α 的表达,抑制糖异生及肝糖输出,调节胰岛 β 细胞的功能及胰岛素的分泌功能,从而控制血糖,使其能成为治疗糖尿病的新靶点^[2]。

3. 心脏病:上调心脏 PGC-1 α 的表达能使心肌细胞线粒体数量、调节氧化磷酸化与脂肪酸氧化的相关基因的表达及 ATP 的浓度均明显增加,是调节线粒体生物合成的关键调节因子,可能会成为心肌病和充血性心力衰竭治疗的新靶点。

4. 神经系统疾病:如上所述,在缺乏 PGC-1 α 的脑组织中发现,编码有关抑制活性氧簇蛋白的基因表达下调,其靶基因抗氧化防御蛋白的表达即会降低,表现出某些结构异常,如大面积微空泡变性及神经元的损伤,说明 PGC-1 α 在大脑抗氧化防御系统中起着重要作用,故 PGC-1 α 在神经退行性疾病的发病中具有潜在的因果关系,PGC-1 α 可能是潜在治疗神经退行性疾病的靶点^[2]。

四、展 望

PGC-1 α 在哺乳动物的各种组织中对能量代谢的调节起着关键性作用。目前,大量研究不仅已经证实 PGC-1 α 与 2 型糖尿病、肥胖、肌肉与神经性疾病、心血管疾病等密切相关。也有研究表明,在啮齿类动物模型上研究上述病症,诱导 PGC-1 α 表达增加能显著改善疾病的症状并延缓疾病的进展,但其具体机制还有待于在转基因和基因敲除动物模型上进行深入的研究。PGC-1 α 的组织表达特异性及信号诱导的特异性,以致其调节通路的多样性及多效性,使其能成为肥胖、糖尿病、心肌病、心力衰竭、神经退行性疾病等代谢性疾病治疗的新靶点。

参考文献

- 1 Zhongxiao Wan , Jared RM. Evidence for the role of AMPK in regulating PGC-1 alpha expression and mitochondrial proteins in mouse epididymal adipose tissue[J]. Obesity ,2014,22(3):730-738
- 2 Villena JA. New insights into PGC-1 coactivators: redefining their role in the regulation of mitochondrial function and beyond [J]. FEBS,2014,282(4):647-672
- 3 Shang - Der Chen, Tsu - Kung Lin. Activation of calcium/calmodulin - dependent protein kinase IV and peroxisome proliferator - activated receptor c coactivator - 1a signaling pathway protects against neuronal injury and promotes mitochondrial biogenesis in the hippocampal CA1

subfield after transient global ischemia[J]. *Neuroscience Research*, 2010, 88(14):3144-3154

- 4 Gleyzer N, Scarpulla RC. PGC-1-related Coactivator (PRC), a sensor of metabolic stress, orchestrates a Redox-sensitive program of inflammatory gene expression[J]. *Biol Chem*, 2011, 286(46):39715-39725
- 5 Yaarit A, Amir S. The protein level of PGC-1 α , a key metabolic regulator, is controlled by NADH-NQO1[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(13):2603
- 6 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
- 7 Rodgers JT, Lerin C, Gerhart-Hines Z, *et al.* Metabolic adaptations through the PGC-1 α and SIRT1 pathways[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(1):46-53
- 8 Devarakonda S. Disorder-to-order transition underlies the structural basis for the assembly of a transcriptionally active PGC-1 α /ERR complex[J]. *PNAS*, 2011, 108(46):18678-18683
- 9 王懿, 张艳等. 益气活血方干预 PGC-1 α 调控心衰心肌细胞能量代谢重构的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(6):169-173
- 10 Aubert G, Vega RB, *et al.* Perturbations in the gene regulatory pathways controlling mitochondrial energy production in the failing heart[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013, 1833(4):840-847
- 11 Sun L, Zhao M. Cardio protection by acetylcholine: a novel mechanism

(上接第 167 页)

- 23 Tramuto F, Maida CM, Colomba GM, *et al.* Prevalence of occult hepatitis B virus infection in a cohort of HIV-positive patients resident in Sicily, Italy[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:859583
- 24 Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, *et al.* Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the Euro SIDA cohort[J]. *AIDS*, 2005, 19(6):593-601
- 25 Tsai MS, Chang SY, Lo YC, *et al.* Hepatitis B virus (HBV) coinfection accelerates immunologic progression in patients with primary HIV infection in an area of hyperendemicity for HBV infection[J]. *J Infect Dis*, 2013, 208(7):1184-1186
- 26 Wandeler G, Gsponer T, Bihl F, *et al.* Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study[J]. *J Infect Dis*, 2013, 208(9):1454-1458
- 27 Chun HM, Roediger MP, Hullsiek KH, *et al.* Hepatitis B virus coinfection negatively impacts HIV outcomes in HIV seroconverters[J]. *J Infect Dis*, 2012, 205(2):185-193
- 28 de Voux A, Spaulding AC, Beckwith C, *et al.* Early identification of HIV: empirical support for jail-based screening[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5):e37603
- 29 李伟华, 李传云, 闫惠平, 等. HIV 急性期/早期感染者合并 HBV 感染的临床特征[J]. *中国艾滋病性病*, 2014, 20(4):233-236
- 30 Wilkins E, Nelson M, Agarwal K, *et al.* British HIV Association guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected

via mitochondrial[J]. *Cell. Physiol*, 2013, 228(6):1238-1248

- 12 Tina W. Regulation of mitochondrial biogenesis and PGC-1 α Under cellular stress[J]. *Mitochondrion*, 2013, 13(2):134-142
- 13 Barak Y. PPAR γ is required for placental, cardiac, and adipose tissue development[J]. *Mol Cell*, 1999, 4(4):585-595
- 14 Smith BK, Mukai K. AMP-activated protein kinase is required for exercise-induced peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator 1 α translocation to subsarcolemmal mitochondria in skeletal muscle[J]. *Physiology*, 2013, 591(6):1551-1561
- 15 Leone TC, Lehman JJ, Finck BN, *et al.* PGC-1 α deficiency causes multisystem energy metabolic derangements: muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis[J]. *PLoS Biol*, 2005, 3(4):e101
- 16 Smiles WJ, Camera DM, *et al.* More than mitochondrial biogenesis: alternative roles of PGC-1 α in exercise adaptation[J]. *Physiology*, 2015, 593(9):2115-2117
- 17 马慧娟. PGC-1 α 与胰岛素抵抗[J]. *心血管病学进展*, 2011, 32(5):731-733
- 18 牟彩莹, 王松. PGC-1 α 对线粒体生物合成功能的调控[J]. *四川解剖学杂志*, 2011, 19(1):36-38
- 19 吴菊花, 鞠丽丽. 转录共激活分子 pgc-1 α 与肥胖者减体重研究现状的探讨[J]. *广州体育学院学报*, 2015, 3(1):91-95

(收稿日期:2016-02-03)
(修回日期:2016-02-27)

with HIV 2013[J]. *HIV Med*, 2013, 14(Suppl 4):1-71

- 31 McMahon BJ, Bulkow LR, Singleton RJ, *et al.* Elimination of hepatocellular carcinoma and acute hepatitis B in children 25 years after a hepatitis B newborn and catch-up immunization program[J]. *Hepatology*, 2011, 54(3):801-807
- 32 Van Rijckeversel G, Whelan J, Kretzschmar M, *et al.* Targeted vaccination programme successful in reducing acute hepatitis B in men having sex with men in Amsterdam, the Netherlands[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(6):1177-1183
- 33 Irungu E, Mugo N, Ngure K, *et al.* Immune response to hepatitis B virus vaccination among HIV-1 infected and uninfected adults in Kenya[J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(3):402-410
- 34 Potsch DV, Oliveira ML, Ginufo C, *et al.* High rates of serological response to a modified hepatitis B vaccination schedule in HIV-infected adults subjects[J]. *Vaccine*, 2010, 28(6):1447-1450
- 35 Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, *et al.* Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2011, 305(14):1432-1440
- 36 Sayad B, Alavian SM, Najafi F, *et al.* Effects of oral levamisole as an adjuvant to hepatitis B vaccine in HIV/AIDS patients: a randomized controlled trial[J]. *Hepat Mon*, 2012, 12(9):e6234
- 37 姚伟明, 徐东平. 抗 HBV 药物靶位的研究进展[J]. *传染病信息*, 2013, 26(6):323-325

(收稿日期:2016-02-14)
(修回日期:2016-02-29)