

PGC-1 α 活性调节的信号通路

平 政 曹雪滨

【摘要】 很多信号通路参与了过氧化物增殖子激活-受体因子 γ 辅激活因子 (PGC-1 α) 的表达和活性调节,如 Ca^{2+} 依赖通路、能量依赖调节、激素、细胞周期蛋白依赖激酶 (CDKs) 等代谢刺激及后翻译修饰。其中,钙将神经肌肉的活动通过钙神经素等调控通路传输到相关基因的转录变化,发挥着第二信使的作用;腺苷酸-活化蛋白激酶 (AMPK) 等能量物质化学诱导 PGC-1 α ;甲状腺素能够通过直接或间接的通路控制线粒体生物发生;CDKs 参与细胞循环或转录控制;脱乙酰酶 (SIRT1) 和 AMPK 等翻译后修饰增加了 PGC-1 α 活性。PGC-1 α 在协调线粒体生物发生和代谢基因信号网路中发挥了中枢作用。

【关键词】 线粒体;PGC-1 α ;信号通路;心力衰竭

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.02.009

运动、寒冷、能量限制、氧化应激等环境压力会诱导线粒体生物发生,强制性激活成熟心脏中线粒体生物发生会导致心肌能量饥饿,能量匮乏将进一步导致心肌能量代谢受损,从而促成心力衰竭的发生。很多信号通路显示参与了线粒体生物发生,过氧化物增殖子激活-受体因子 γ 辅激活因子 (PGC-1 α) 在线粒体生物发生转录控制中发挥了中枢作用,本文对调节 PGC-1 α 的信号通路研究进行综述。

1 PGC-1 α 表达的钙依赖和第二信使依赖调节

在运动的骨骼肌中,钙将神经肌肉的活动传输到相关基因的转录变化,通过 3 条主要的 Ca^{2+} 激发调控通路:钙神经素、钙调蛋白激酶 (CaMK) 和 Ca^{2+} 依赖蛋白激酶 C,将细胞质内 Ca^{2+} 转送到靶基因,发挥着第二信使作用。钙神经素是 Ca^{2+} 依赖通路中最重要的通路,能激活很多慢肌基因表达,包括编码参与收缩过程蛋白的基因、钙摄取和能量代谢,参与了多种转录因子的相互作用和其他 Ca^{2+} 依赖 CaMK 之间的协同^[1]。PGC-1 α 表达的 CaMK 激活,需要 cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB)^[2]。而 CREB 活性调节转导子可能提高 CREB 依赖 PGC-1 α 转录^[3]。在心脏,作为对生理和病理肥厚刺激的应答,CREB 活性与 PGC-1 α 表达、线粒体呼吸速率与蛋白质含量呈明显的正相关关系^[4]。在人骨骼肌

中,线粒体分裂蛋白 (Drp1) 的表达与 PGC-1 α 含量和钙神经素活性相关。CaN 诱导的 Drp1 脱磷酸化使 Drp1 易位至线粒体,从而引发线粒体的分化^[5]。在长时间运动中,PGC-1 α 在协调线粒体生物发生和代谢基因信号网路中发挥了中枢作用。

不同细胞经一氧化氮 (NO) 供体处理后,mtDNA 含量增加,且这一现象对 NO 清除剂敏感。NO 通过 PGC-1 α 及其下游效应器表达的增加发挥作用,并有赖于由鸟苷酸环化酶激活的第二信使 cGMP。内皮型 NO 合酶 (eNOS)^{-/-} 小鼠的组织如脑、肝、肌肉和心脏中一些线粒体蛋白含量轻微下降^[6]。然而在 eNOS^{-/-} 小鼠心脏中,氧化能力和线粒体酶未发生变化,表明 eNOS 不参与心脏线粒体生物发生基本过程^[7]。但是,eNOS 可能是心脏对压力应答所必需的,因为在心脏线粒体生物发生中能量限制参与了 eNOS 依赖性增长^[8]。

2 PGC-1 α 活性的能量依赖性调节

有研究提出,腺苷酸-活化蛋白激酶 (AMPK) 在骨骼肌线粒体生物发生中发挥作用,骨骼肌运动或 AMPK 的化学可诱导 PGC-1 α ^[9]。在 AMPK α 2-无激酶活力小鼠对慢性能量的应答中,肌肉中 AMPK 和线粒体生物发生的激活有所削弱,揭示 AMPK 在该应答中重要性^[10]。事实上,心肌和骨骼肌缺乏主要 AMPK (AMPK α ^{-/-}) 催化亚型小鼠心脏的线粒体呼吸发生了改变,这一改变是通过心磷脂生物合成下降机制^[11],表明 AMPK 参与了心磷脂生物合成,但是,在这些小鼠心脏中线粒体标志物或 PGC-

1 α 的表达未发生改变^[11,12]。

脱乙酰化酶(SIRT)是高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)-依赖脱乙酰基酶,其能控制生命周期。生命周期的延长与线粒体氧化磷酸化的增加和在有氧能力相关。白藜芦醇能够延长生命周期,增加小鼠的有氧能力,诱导编码参与氧化磷酸化和线粒体生物发生基因的表达式。这些效应是通过骨骼肌和脂肪组织 PGC-1 α 表达的 SIRT1-依赖性增加而发生,但这一作用在心脏未发现^[13]。值得注意的是在野生型而不是 eNOS^{-/-} 小鼠心脏中,能量限制诱导的线粒体生物发生伴随着 SIRT1 的表达增加^[8]。这些结果再一次提示线粒体生物发生在心脏中受到严格控制。

3 PGC-1 α 的激素控制

甲状腺素(TH)对代谢以及由代谢介导的线粒体生物发生和功能有重要影响,将 TH 单次注射到哺乳动物体内后,在 48 h 的迟滞期仍可检测到一些生理变化(如耗氧速率)。TH 通过结合 TH 反应元件激活调控 TH 第一组靶基因表达。其中一些直接调控充当中介因子的靶基因,并随后调控第二组间接 TH 靶基因。这些中介因子是一些转录因子(核呼吸因子-1, 2 和过氧化物酶体增殖体激活受体- γ)和转录辅激活因子(PGC-1 α 和 PGC-1 β),它们和一些翻译后修饰一起统筹机体对 TH 的生理应答^[14]。但在成年心脏中,TH 对于线粒体含量的影响仍不明朗。一项研究发现 TH 治疗后的大鼠,心脏耗氧量、线粒体生物能含量和线粒体生物发生标志物如 PGC-1 α 及其转录级联的表达式增加了^[10]。相反,另一些研究发现 TH 治疗后心肌 PGC-1 α 表达式和活性没有改变^[11]。甲状腺功能低下导致了心肌最大氧化能力和线粒体酶表达式或活性的降低,这与 PGC-1 α 及其转录级联无关,表明存在一种独特的 TH 调控线粒体呼吸的机制^[12]。

4 细胞周期蛋白-依赖激酶

细胞周期蛋白-依赖激酶(CDKs)参与细胞循环或转录控制。基因表达谱研究表明,一种 RNA 多聚酶激酶 cyclinT/Cdk9 参与了心肌肥大,抑制很多编码线粒体蛋白基因比如 PGC-1 α 、及其下游效应器的表达式^[13]。

5 PGC-1 α 的翻译后控制

PGC-1 辅激活因子家族除了对各种代谢刺激的调控表达式作用外,还受到翻译后修饰的控制。除增加 PGC-1 α 的表达式,AMPK 还能直接使 PGC-1 α

磷酸化,这对于 PGC-1 α 促进子的 PGC-1 α 依赖性诱导是必需的,另一种重要的 PGC-1 α 翻译后修饰是由 NAD⁺-依赖 SIRT1 诱导的脱乙酰基酶, SIRT1 和 AMPK 激酶都增加了 PGC-1 α 活性^[15]。在骨骼肌,作为对禁食和低血糖的应答, SIRT1 诱导的 PGC-1 α 脱乙酰作用是线粒体脂肪酸氧化基因激活所必需的^[16]。在心脏, SIRT1 调节衰老、抵抗氧化压力^[17]。PGC-1 α 活性还被精氨酸甲基化加强,这一过程受另一种细胞核受体辅激活因子——蛋白精氨酸甲基转移酶-1(PRMT1)催化而发生的。在 PGC-1 α 的 C 末端区域的 3 种精氨酸残基的突变,造就了 PGC-1 α 诱导内源性靶基因表达式的能力^[18]。这些 PGC-1 α 活性的后翻译调节形式是联系线粒体生物发生和细胞内信号转导通路的补充机制,从而增加了氧化代谢的复合调控。

6 总结

对于心脏功能来说,线粒体发挥着至关重要的作用。强制性的激活成熟心脏中线粒体生物发生会导致心力衰竭,表明线粒体存在最优化含量。线粒体生物发生包括了多种过程,这些过程之间紧密协作。目前呈现出线粒体生物发生的主导协调因子——辅激活因子 PGC-1 α 在线粒体增长中发挥了作用。能量匮乏和 PGC-1 α 转录级联表达式和活性的下降是心脏功能障碍的标志,导致了能量代谢受损,从而促成了可收缩性衰竭的发生。很多信号通路显示参与了线粒体生物发生。关于这些信号通道是否直接控制 PGC-1 α 表达式,以及能量代谢受损是否为心脏功能能量代谢的继发病变,尚无定论。在这一领域的研究进展有待于更多的工作,但 PGC-1 α 的中心作用被认为是治疗代谢紊乱和心力衰竭新的、具有希望的靶向治疗目标。

参 考 文 献

- [1] Koulmann N, Bigard AX. Interaction between signalling pathways involved in skeletal muscle responses to endurance exercise[J]. Pflugers Arch, 2006, 452(2):125-139.
- [2] Akimoto T, Sorg BS, Yan Z. Real-time imaging of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 α promoter activity in skeletal muscles of living mice[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2004, 287(3): C790-C796.
- [3] Wu Z, Huang X, Feng Y, et al. Transducer of regulated CREB-binding proteins (TORCs) induce PGC-1 α transcription and mitochondrial biogenesis in muscle cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103 (39): 14379-14384.

- [4] Watson PA, Reusch JE, McCune SA, et al. Restoration of CREB function is linked to completion and stabilization of adaptive cardiac hypertrophy in response to exercise [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(1): H246-H259.
- [5] Cribbs JT, Strack S. Reversible phosphorylation of Drp1 by cyclic AMPdependent protein kinase and calcineurin regulates mitochondrial fission and cell death[J]. *EMBO Rep*, 2007, 8(10): 939-944.
- [6] Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, et al. Mitochondrial biogenesis in mammals; the role of endogenous nitric oxide [J]. *Science*, 2003, 299(5608): 896-899.
- [7] Momken I, Fortin D, Serrurier B, et al. Endothelial nitric oxide synthase (NOS) deficiency affects energy metabolism pattern in murine oxidative skeletal muscle[J]. *Biochem J*, 2002, 368(Pt 1): 341-347
- [8] Nisoli E, Tonello C, Cardile A, et al. Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS [J]. *Science*, 2005, 310 (5746): 314-317.
- [9] Weitzel JM, Iwen KA. Coordination of mitochondrial biogenesis by thyroid hormone[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 342(1-2): 1-7.
- [10] Goldenthal MJ, Weiss HR, Marin-Garcia J. Bioenergetic remodeling of heart mitochondria by thyroid hormone[J]. *Mol Cell Biochem*, 2004, 265(1-2):97-106.
- [11] Irrcher I, Adhihetty PJ, Sheehan T, et al. PPARgamma coactivator-1alpha expression during thyroid hormone- and contractile activity-induced mitochondrial adaptations [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2003, 284(6): C1669-C1677.
- [12] Athea Y, Garnier A, Fortin D, et al. Mitochondrial and energetic cardiac phenotype in hypothyroid rat. Relevance to heart failure[J]. *Pflugers Arch*, 2007, 455(3): 431-442.
- [13] Sano M, Wang SC, Shirai M, et al. Activation of cardiac Cdk9 represses PGC-1 and confers a predisposition to heart failure[J]. *EMBO J*, 2004, 23(17): 3559-3569.
- [14] Weitzel JM, Iwen KA. Coordination of mitochondrial biogenesis by thyroid hormone[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 342(1-2): 1-7.
- [15] Li L, Pan R, Li R, et al. Mitochondrial biogenesis and peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α (PGC-1 α) deacetylation by physical activity; intact adipocytokine signaling is required. *Diabetes*, 2011, 60(1): 157-167.
- [16] Gerhart-Hines Z, Rodgers JT, Bare O, et al. Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1alpha[J]. *EMBO J*, 2007, 26(7): 1913-1923.
- [17] Alcendor RR, Gao S, Zhai P, et al. Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart [J]. *Circ Res*, 2007, 100(10): 1512-1521.
- [18] Teyssier C, Ma H, Emter R, et al. Activation of nuclear receptor coactivator PGC-1alpha by arginine methylation[J]. *Genes Dev*, 2005, 19(12): 1466-1473.

(收稿:2011-12-12 修回:2011-12-30)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 88 页)

- [19] Wiley SR, Winkles JA. TWEAK, a member of the TNF superfamily, is a multifunctional cytokine that binds the TweakR/Fn14 receptor[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14(3-4): 241-249.
- [20] Munoz-Garcia B, Moreno JA, Lopez-Franco O, et al. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) enhances vascular and renal damage induced by hyperlipidemic diet in ApoE-knockout mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(12): 2061-2068.
- [21] Kim SH, Lee WH, Kwon BS, et al. Tumor necrosis factor receptor superfamily 12 may destabilize atherosclerotic plaques by inducing matrix metalloproteinases[J]. *Jpn Circ J*, 2001, 65(2): 136-138.
- [22] Kim SH, Kang YJ, Kim WJ, et al. TWEAK can induce pro-inflammatory cytokines and matrix metalloproteinase-9 in macrophages[J]. *Circ J*, 2004, 68(4): 396-399.
- [23] Chen Y, Budd RC, Kelm RJ Jr, et al. Augmentation of proliferation of vascular smooth muscle cells by plasminogen activator inhibitor type 1 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(8): 1777-1783.
- [24] Sayed S, Cockerill GW, Torsney E, et al. Elevated tissue expression of thrombomodulatory factors correlates with acute symptomatic carotid plaque phenotype[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009, 38(1): 20-25.
- [25] Munoz-Garcia B, Madrigal-Matute J, Moreno JA, et al. TWEAK-Fn14 interaction enhances plasminogen activator inhibitor 1 and tissue factor expression in atherosclerotic plaques and in cultured vascular smooth muscle cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(1): 225-233.

(收稿:2011-10-24 修回:2011-12-28)

(本文编辑:金谷英)