

心肌线粒体生物发生及 PGC-1 α 的中心作用

平 政综述 曹雪滨审校

【摘要】 强制性激活心脏线粒体生物发生会导致心肌肥厚、心力衰竭等病理现象。线粒体生物发生有赖于核基因编码蛋白的合成输入、线粒体 DNA 复制和线粒体融合与分裂的协调发生。过氧化物酶体增殖物激活受体辅激活因子(PGC-1 α)在线粒体生物发生中发挥了中心作用,PGC-1 α 与位于线粒体转录因子 A(Tfam)增强子上的很多转录因子相互作用,还可辅激活其他转录因子如过氧化物酶体增殖物激活受体、甲状腺激素、糖皮质激素、雌激素、雌激素相关受体。PGC-1 α 过度表达使线粒体增生失控,导致扩张型心肌病的发生。PGC-1 α 在线粒体生物生成中的中心角色可被认为是治疗心力衰竭和代谢紊乱的新治疗靶点。

【关键词】 线粒体;辅激活因子;PGC-1 α ;能量代谢;心力衰竭

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.03.007

心力衰竭能量饥饿的观点在数十年前就被提出,但对于能量产生失败的原因却远未阐明。近年来,分子生物学的发展为线粒体生物发生的研究提供了契机。本文对国外近十年来对心肌线粒体生物发生及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子(PGC)-1 α 在其中发挥的中心作用的研究进展进行综述。

1 线粒体生物发生

1.1 定义

线粒体生物发生是指线粒体前体的生长和分化。正常的线粒体生物发生不仅有赖于核基因编码蛋白的合成和输入,而且需要线粒体 DNA(mtDNA)复制和线粒体融合与分裂机制的协调。运动、寒冷、热量限制、氧化应激、细胞分裂再生和分化等环境压力都会诱导线粒体生物发生。关于线粒体生物发生的变化会促成心肌肥厚、心力衰竭等病理现象的发现,使得研究线粒体生物发生的过程和调控机制更具意义。

1.2 蛋白输入

大部分线粒体蛋白在细胞核内编码。细胞核基因被激活后,信使 RNA(mRNAs)在细胞质内翻译成前体蛋白,这些前体蛋白有靶向特异线粒体嵴的信号。在分子伴侣的护卫下,这些蛋白以展开的

形式,通过外膜复合酶输入线粒体外膜。外膜转运完成后,一些前体依靠膜势能通过内膜酶定向输入线粒体基质。随后,这些前体打破输入次序,由线粒体内的蛋白重新折叠。不过,多数线粒体前体蛋白不含特有的 N-末端靶点信号,而在成熟的序列内包含靶点信息。其他机制确保了线粒体内膜或基质内呼吸链复合酶不同亚族的正确装配和处理过程^[1,2]。

1.3 融合与分裂

融合与分裂特性使线粒体能够分裂,确保线粒体生物发生中线粒体网络结构的正确性。分裂与融合过程由 GTP 酶类控制,分裂过程由发动蛋白中线粒体分裂蛋白 1 和 OPA1 启动,而融合过程由融合蛋白 1 和 2(Mfn1,2)控制。Mfns 在心肌和骨骼肌中高度表达,这种表达在肌生成和体育运动中得到诱导^[3-5],除了控制线粒体网络,Mfn2 还刺激线粒体基质氧化、细胞呼吸、线粒体膜势能,表明此蛋白可能在线粒体代谢过程乃至能量平衡中发挥重要作用^[3]。与之对比,OPA1 则参与嵴的重塑。Mfns 和线粒体分裂蛋白 1 的表达与人体骨骼肌运动能力和线粒体含量呈正相关^[5]。然而,这些过程在心脏中的发生至今尚未受到重视。

2 PGC-1 α 的中心作用

2.1 线粒体转录因子 A

mtDNA 的转录和复制由细胞核编码的线粒体转录因子 A(Tfam)启动。心脏特有的 Tfam 缺失导致 mtDNA 水平下降,呼吸链功能受损,心肌肥厚

基金项目:国家自然科学基金(30873398)

作者单位:071000 保定,解放军第 252 医院心内科

通信作者:曹雪滨,Email: cxb252@yahoo.com.cn

以及进行性心肌病^[6]。另外,线粒体转录特异因子 B1 和 B2 两个蛋白与哺乳动物线粒体 RNA 聚合酶和 Tfam 反应,能够支持特异启动子 mtDNA 转录^[7]。尽管复杂并有启动子特异性,某些 DNA 结合基序存在于编码氧化磷酸化(OXPHOS)复合酶亚基和参与 mtDNA 代谢的酶的几种基因启动子中,因此能够参与协调应答。这些基序包括 OXBOX/REBOX、Mt、Sp1 和核呼吸因子(NRF)基序^[8]。

2.2 细胞核呼吸因子

细胞核呼吸因子 1 和 2(NRF1, 2)与很多线粒体基因的转录控制密切相关,这些线粒体基因在过去几年中已得到很大的扩充^[9]。电刺激新生心肌细胞会导致线粒体含量增加,这一过程发生在 NRF1 表达提高之后,提示了 NRF1 在心肌线粒体生物发生中的作用。Tfam 启动子包含 NRF1 或 NRF2 的识别位点,从而使线粒体生物发生中线粒体和细胞核激活之间的协调成为可能。不过有些基因亚族未显现出受 NRFs 调控。比如,脂肪酸转运蛋白和氧化酶基因主要受过氧化物酶体增殖物激活受体因子 α (PPAR α)调控^[10]。

2.3 PGC-1 α

PGC-1 α DNA 没有 DNA 结合能力,却与包括位于 Tfam 增强子上的 NRFs 在内的很多转录因子相互作用,并辅激活之^[11]。PGC-1 α 通过有力地诱导 NRF1 和 NRF2 基因表达,刺激线粒体生物发生和呼吸的发生。PGC-1 α 在具有高氧化能力的组织中含量丰富,如心脏、褐色脂肪组织,而在骨骼肌、肾脏中含量稍逊。PGC-1 α 会在寒冷、运动、禁食等能量需求激增的条件下得到快速诱导。有关 PGC-1 α 是哺乳动物中线粒体生物发生的主导调控因子的数据还在不断积累。肌管中 PGC-1 α 的异位表达强烈诱导了下游转录因子如 NRFs 和 Tfam 的表达^[11],然而,与 NRFs 或 Tfam 不同,PGC-1 α 的水平与心肌和骨骼肌氧化能力相关,表明 PGC-1 α 在决定线粒体含量中起主要作用^[12]。在胎儿期处于生长中的小鼠心脏,心肌线粒体生物发生大量发生前,PGC-1 α 的表达已显示极大提高。小鼠心脏特异性 PGC-1 α 过度表达使线粒体增生失控,导致扩张型心肌病的发生^[13]。在新生小鼠,诱导心肌 PGC-1 α 过度表达导致线粒体数量和体积骤增,同时伴有线粒体生物发生相关基因的上调;在成年鼠中,心肌 PGC-1 α 诱导表达导致了线粒体数量缓和

增加,但伴有线粒体超微结构破坏和病理心肌的发生^[14]。考虑到线粒体在小鼠心肌细胞占据的重大比例(成年鼠中约 45%)和极低细胞质体积(约 4%~7%),线粒体含量的任何增加都会以肌原纤维体积为代价,从而使心脏的收缩功能减弱。因此,在成年心脏中存在一种严格的线粒体含量控制机制,以保持线粒体占肌原纤维的体积比例恒定。两组 PGC-1 α 都缺失的小鼠,他们在心脏功能障碍方面仅有细微差别,但出人意料的是,两组小鼠心脏中似乎都有近乎正常的线粒体体积密度^[15,16],但这些小鼠慢性血流动力过载,导致心功能不全伴随心力衰竭临床症状加重,提示在 PGC-1 α 的表达下降可能在心力衰竭发病中起重要作用^[17]。但是,线粒体体积分数的维持表明有其他线粒体生物发生控制机制存在。

PGC-1 α 是首个被发现的由三个相关蛋白组成的家族成员之一,这些蛋白控制主要的代谢功能。而 PGC-1-相关辅激活因子的表达很普遍,PGC-1 α 和 1 β 只在富含线粒体的组织如心肌和骨骼肌中丰富。过表达研究表明 PGC-1 α 和 β 发挥特殊的生物能量代谢效应,其中 PGC-1 β 更可能诱导参与活性氧排除的基因^[18]。心脏中 PGC-1 β 的缺失导致编码电子传输链的基因表达缺陷和线粒体积分降低,导致了对多巴酚丁胺刺激的迟钝反应^[19]。然而,似乎只有 PGC-1 α 对应激代谢条件如运动、饥饿或寒冷有应答,表明 PGC-1 β 可能在线粒体生物发生中起辅助作用^[20]。

2.4 PGC-1 α 的其他靶点

除了 NRFs,PGC-1 α 还可作用于或辅激活其他转录因子如 PPARs、甲状腺激素、糖皮质激素、雌激素、雌激素受体相关受体(ER α) α 和 γ 。ER α 和 γ 两个独立的细胞核受体定位于一套参与能量基质摄取、产生和 ATP 线粒体膜转运和胞内能量感知的激活子^[21]。ER γ 的消融导致了小鼠心力衰竭易受左心室压力超负荷影响的征象,表明 ER α 是生物能量适应性应答所需要的^[22]。与之对比,ER γ 的缺失导致胚胎复合心脏功能缺陷包括参与线粒体生物发生的基因表达改变,表明 ER γ 可能在小鼠出生后向氧化代谢和脂肪酸利用的转化中发挥作用^[23]。

PPAR 转录因子家族在线粒体内外脂肪酸转运和氧化(FAO)所需蛋白表达中扮演重要角色。所有 PPAR 在心肌中都表达,其中 PPAR α 和 β/δ 是

心脏中的主要亚型。PPAR α 结合视黄醇类 X 受体 (RXR), 异(源)二聚体 β/δ , 参与了酶、转运蛋白和 FAO 蛋白的调控^[13]。PPAR/RXR 复合酶的活性由配体调整, 与这些配体最相关的是长链脂肪酸及其代谢产物。心肌细胞暴露于 PPAR α 和 PPAR β/δ 配体时, FAO 是增强的, 但暴露于 PPAR γ 配体时未显示增加, 这与 PPAR 在心肌的表达形式一致^[24]。PGC-1 α 与 PPAR α 共同调节线粒体 FAO 酶和转运蛋白的表达, 从而使 FAO 通路活性增加以协同线粒体生物发生^[25]。

3 结语

线粒体对于心脏功能发挥着至关重要的作用。强制性激活成熟心脏中线粒体生物发生会导致心力衰竭, 表明存在最优化的线粒体含量形式。线粒体生物发生包括了多种过程, 这些过程之间紧密协作。表明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 转录表达和活性的下降是心脏功能障碍的标志, 并将进一步导致受损的能量代谢下降, 从而促使收缩期心力衰竭的发生。PGC-1 α 在线粒体生物生成中的中心作用可被认为是治疗代谢紊乱和心力衰竭的新治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Baker MJ, Frazier AE, Gulbis JM, et al. Mitochondrial protein-import machinery: correlating structure with function[J]. Trends Cell Biol, 2007, 17(9): 456-464.
- [2] Hood DA, Adhietty PJ, Colavecchia M, et al. Mitochondrial biogenesis and the role of the protein import pathway[J]. Med Sci Sports Exerc, 2003, 35(1): 86-94.
- [3] Bach D, Pich S, Soriano FX, et al. Mitofusin-2 determines mitochondrial network architecture and mitochondrial metabolism. A novel regulatory mechanism altered in obesity[J]. J Biol Chem, 2003, 278(19): 17190-17197.
- [4] Soriano FX, Liesa M, Bach D, et al. Evidence for a mitochondrial regulatory pathway defined by peroxisome proliferator activated receptor-gamma coactivator-1 alpha, estrogen-related receptor-alpha, and mitofusin-2 [J]. Diabetes, 2006, 55(6): 1783-1791.
- [5] Garnier A, Fortin D, Zoll J, et al. Coordinated changes in mitochondrial function and biogenesis in healthy and diseased human skeletal muscle[J]. FASEB J, 2005, 19(1): 43-52.
- [6] Hansson A, Hance N, Dufour E, et al. A switch in metabolism precedes increased mitochondrial biogenesis in respiratory chain-deficient mouse hearts[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(9): 3136-3141.
- [7] 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.
- [8] Garesse R, Vallejo CG. Animal mitochondrial biogenesis and function: a regulatory cross-talk between two genomes[J]. Gene, 2001, 263(1-3): 1-16.
- [9] Kelly DP, Scarpulla RC. Transcriptional regulatory circuits controlling mitochondrial biogenesis and function[J]. Genes Dev, 2004, 18(4): 357-368.
- [10] Finck BN, Kelly DP. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 (PGC-1) regulatory cascade in cardiac physiology and disease [J]. Circulation, 2007, 115(19): 2540-2548.
- [11] Wu ZD, Puigserver P, Andersson U, et al. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1[J]. Cell, 1999, 98(1): 115-124.
- [12] Garnier A, Fortin D, Delomenie C, et al. Depressed mitochondrial transcription factors and oxidative capacity in rat failing cardiac and skeletal muscles[J]. J Physiol, 2003, 551(Pt 2): 491-501.
- [13] Lehman JJ, Barger PM, Kovacs A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 promotes cardiac mitochondrial biogenesis[J]. J Clin Invest, 2000, 106(7): 847-856.
- [14] Russell LK, Mansfield CM, Lehman JJ, et al. Cardiac-specific induction of the transcriptional coactivator peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha promotes mitochondrial biogenesis and reversible cardiomyopathy in a developmental stage-dependent manner [J]. Circ Res, 2004, 94(4): 525-533.
- [15] 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.
- [16] Arany Z, He H, Lin J, et al. Transcriptional coactivator PGC-1 alpha controls the energy state and contractile function of cardiac muscle [J]. Cell Metab, 2005, 1(4): 259-271.
- [17] Arany Z, Novikov M, Chin S, et al. Transverse aortic constriction leads to accelerated heart failure in mice lacking PPAR-gamma coactivator 1alpha[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(26): 10086-10091.
- [18] St-Pierre J, Lin J, Krauss S, et al. Bioenergetic analysis of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivators 1alpha and 1beta (PGC-1alpha and PGC-1beta) in muscle cells [J]. J Biol Chem, 2003, 278 (29): 26597-26603.
- [19] Lelliott CJ, Medina-Gomez G, Petrovic N, et al. Ablation of PGC-1beta results in defective mitochondrial activity, thermogenesis, hepatic function, and cardiac performance [J]. PLoS Biol, 2006, 4(11): e369.

(下转第 158 页)

- the assessment of the probability for venous thrombosis recurrence after the completion of anticoagulatory therapy with warfarin[J]. *Klin Med(Mosk)*, 2006, 84(12):51-53.
- [13] Hinterhuber G, Böhler K, Kittler H, et al. Extended monitoring of hemostatic activation after varicose vein surgery under general anesthesia[J]. *Dermatol Surg*, 2006, 32(5):632-639.
- [14] Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(17):1707-1732.
- [15] Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(22):2769-2812.
- [16] Newsome LT, Weller RS, Gerancher JC, et al. Coronary artery stents: II. Perioperative considerations and management[J]. *Anesth Analg*, 2008, 107(2):570-590.
- [17] Kertai MD, Klein J, Bax JJ, et al. Predicting perioperative cardiac risk[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2005, 47(4):240-257.
- [18] Yazici M, Demircan S, Aygul E, et al. Effect of sedation on soluble p-selectin levels, coagulation and myocardial damage following a coronary intervention[J]. *Int J Clin Pract*, 2006, 60(5):526-532.
- [19] Spahn DR, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma[J]. *Br J Anaesth*, 2005, 95(2):130-139.
- [20] 陈会友, 田兆嵩. 出血性疾病患者的成分输血[J]. *中国输血杂志*, 1999, 12(4):269-272.
- [21] Kasper SM, Giesecke T, Limpers P, et al. Failure of autologous fresh frozen plasma to reduce blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery[J]. *Anesthesiology*, 2001, 95(1):81-86.
- [22] 朱倩, 张晔, 张滨, 等. 中度急性等容性血液稀释对凝血功能的影响[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2006, 27(2):92-95.
- [23] 仓静, 张俊峰. 术中温对食管癌根治术凝血功能的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2006, 26(1):35-38.
- (收稿:2011-01-07 修回:2011-03-28)
(本文编辑:金谷英)

.....

(上接第 151 页)

- [20] Meirhaeghe A, Crowley V, Lenaghan C, et al. Characterization of the human, mouse and rat PGC1 beta (peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma co-activator 1 beta) gene in vitro and in vivo[J]. *Biochem J*, 2003, 373(Pt 1):155-165.
- [21] Dufour CR, Wilson BJ, Huss JM, et al. Genome-wide orchestration of cardiac functions by the orphan nuclear receptors ERRalpha and gamma[J]. *Cell Metab*, 2007, 5(5):345-356.
- [22] Huss JM, Imahashi K, Dufour CR, et al. The nuclear receptor ERRalpha is required for the bioenergetic and functional adaptation to cardiac pressure overload[J]. *Cell Metab*, 2007, 6(1):25-37.
- [23] Alaynick WA, Kondo RP, Xie W, et al. ERRgamma directs and maintains the transition to oxidative metabolism in the postnatal heart[J]. *Cell Metab*, 2007, 6(1):13-24.
- [24] Gilde AJ, van der Lee KA, Willemsen PH, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and PPARbeta/delta, but not PPARgamma, modulate the expression of genes involved in cardiac lipid metabolism[J]. *Circ Res*, 2003, 92(5):518-524.
- [25] Vega RB, Huss JM, Kelly DP. The coactivator PGC-1 cooperates with peroxisome proliferator-activated receptor alpha in transcriptional control of nuclear genes encoding mitochondrial fatty acid oxidation enzymes[J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(5):1868-1876.
- (收稿:2010-12-21 修回:2011-01-20)
(本文编辑:金谷英)
-

关于关键词的选取

关键词是为了便于编制文献索引、检索和阅读而选取的能反映文章主题概念的词或词组。一般每篇论文选取 3~5 个关键词。中、英文关键词应一致。关键词尽量从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) 中选取,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。首标关键词应反映全文最主要的内容,切勿将副主题词当作关键词列出。未被词表收录的词(自由词),必要时可作为关键词使用,但排序应在最后。