

PGC-1 α 在心力衰竭中的研究进展

刘晶亮

解放军 92493 部队医院

【摘要】 过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1 α (subunit of peroxisome proliferators-activated receptor- γ coactivator-1, PGC-1 α) 是过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1 (PGC-1) 的成员之一, 其在能量代谢、线粒体合成及糖脂代谢中发挥着巨大作用, 近些年 PGC-1 α 被报道与糖尿病、肿瘤、心肌肥厚及心力衰竭等疾病的进展中扮演着重要角色。本文将从 PGC-1 α 调节心脏能量供应出发, 对其在心力衰竭的调节功能研究作一综述。

【关键词】 PGC-1 α ; 心血管疾病; 心力衰竭

【中图分类号】 R541.6

【文献标识码】 A

【文章编号】 2095-9753 (2021) 01-168-02

Research progress of PGC-1 α in heart failure

Liu Jingliang

PLA 92493 military hospital

【Abstract】 α subunit of peroxisome proliferators activated receptor - γ coactivator-1, PGC-1 α (PGC-1 α) is a member of peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 (PGC-1). It plays an important role in energy metabolism, mitochondrial synthesis, glucose and lipid metabolism. In recent years, PGC-1 α has been reported to play an important role in the progress of diabetes, tumor, cardiac hypertrophy and heart failure. In this article, we will review the regulatory function of PGC-1 α in heart failure.

【Key words】 PGC-1 α ; cardiovascular disease; heart failure

1 PGC-1 α 的概述

PGC-1 α 是由 Spiegelman 等首次发现, PGC-1 家族成员, 即 PGC-1 α 、PGC-1 β 和 PGC-1 相关共激活剂 (PRC)^[1]。在结构上保持高度同源, 它们控制主要的代谢功能, 其中 PRC 的表达无明显特异性, 而 PGC-1 α 与 PGC-1 β 在线粒体含量较高的器官或组织中高表达。PGC-1 家族 N 端含有一个转录激活区之外, 还有一个 LXXLL 指针序列, 其序列是与几种转录因子相互作用的区域, 负责与核激素受体相互作用; 而 C 端含有一个 RNA 结合指针序列 (RMM) 和一个富含丝氨酸、精氨酸的 RS 区, 其功能与处理新转录的 RNA 有关^[2]。

2 PGC-1 α 与心脏能量供应

心脏的持续工作需要大量 ATP 供能, 大部分的 ATP 来源于脂酸分解产生, 这种转化反应发生的主要场所就是线粒体。PGC-1 α 通过广泛调节基因组和线粒体基因的表达, 来实现对能量平衡的调节。心血管疾病的发生很可能与能量消耗的平衡被打破有关, 所谓“能量耗竭导致心力衰竭”假说就是这个意思^[3-4]。正常成人心肌所需能量的 90% 由线粒体提供, 心肌细胞内线粒体含量丰富, 约占据其体积的 30-40%, 因此线粒体生物效能发生变化可导致心肌肥厚、心力衰竭等心血管疾病的出现。

PGC-1 α 辅助激活包括位于 Tfam 增强子上的 NRFs 在内的很多转录因子, 通过诱导 NRF1 和 NRF2 基因表达促进线粒体的生物发生以及氧化呼吸。尤其在应激代谢条件如运动、饥饿或寒冷等发生后, PGC-1 α 会产生较为迅速的应答^[3,5]。有研究显示, 新生小鼠心肌 PGC-1 α 诱导过度表达, 会导致线粒体生物发生相关基因的上调, 同时致线粒体数量和体积骤增; 相反 PGC-1 α 基因敲除小鼠因胎儿期线粒体停止分化而在出生几天后就死于心衰^[6,7]。而成年小鼠中 PGC-1 α 的过度表达会使细胞内线粒体数量缓和增加, 同时也会发生线粒体

超微结构破坏和病理性心肌^[4]。

3 PGC-1 α 与心力衰竭

心力衰竭主要信号即为能量失调, 心肌能量代谢异常在心衰的发生、发展过程中起着重要作用, PGC-1 α 对于线粒体的生物发生中的重要作用使其在心肌能量代谢中扮演重要角色, 其异常表达与心力衰竭很可能具有一定相关性。

小鼠出生后当心肌能量代谢在由糖代谢为主转换为以线粒体脂肪酸氧化为主的过程中, 心肌 PGC-1 α 的表达大大提高, 同时伴有线粒体增殖。体内外实验证实 PGC-1 α 的超表达是转基因小鼠胎儿期线粒体增殖的触发因素^[8], 相反 PGC-1 α 基因敲除小鼠因胎儿期线粒体停止分化而在出生几天后就死于心衰^[9], 这些结果显示 PGC-1 α 对出生后心肌能量代谢的平衡和心功能的维持发挥着重要作用。

动物实验虽已证实心衰时 PGC-1 α 表达下调, 但 PGC-1 α 长期过表达可导致线粒体结构异常和心肌病的发生。Russell LK 等^[10]的转基因动物实验显示, 虽然短期内增加 PGC-1 α 表达确实能增强骨骼肌线粒体功能、改善骨骼肌能量代谢, 无线粒体结构异常等毒副作用的出现, 但心脏长期过表达 PGC-1 α 会导致线粒体结构异常, 左室射血分数下降和扩张性心肌病的发生^[11]。

国外通过对 PGC-1 α 对心肌线粒体能量产生的动态调节进行研究, 发现随着心脏病理的改变, PGC-1 α 的下调会减弱 FAO 基因的表达, 而 FAO 酶在心衰过程中会显著降低^[12]。另外, PGC-1 α 对于减少血管内皮的凋亡及促进血管的再生有一定作用^[13], 其低表达与动脉粥样硬化很可能有较大关系, 这些特性使其对于冠状动脉的血流供应产生一定的影响, 进而会影响到心肌的能量代谢。

4 结语

PGC-1 α 通过在能量代谢、线粒体合成及糖脂代谢中发挥

着巨大作用,进而影响糖尿病、肿瘤、心肌肥厚及心力衰竭等疾病的进展。其通过广泛调节基因组和线粒体基因的表达,来实现对能量平衡的调节,而能量的平衡调节在心血管系统的疾病中发挥无可替代的角色,这就是所谓“能量耗竭导致心力衰竭”假说。同时,PGC-1 α 对于线粒体的生物发生中的重要作用使其在心肌能量代谢中扮演重要角色,其异常表达与心力衰竭很可能具有一定相关性。这些研究及发现向我们证明了PGC-1 α 在心肌衰竭中的巨大作用,这或许提示着心力衰竭的一个可能的诊疗方向。

参考文献:

- [1] Bonda T A, Dziemidowicz M, Magdalena Sokołowska, et al. Interleukin-6 Affects Aging-Related Changes of the PPAR α -PGC-1 α Axis in the Myocardium[J]. J Interferon Cytokine Res, 2017, 37(12).
- [2] Jennifer G. Duncan. Peroxisome Proliferator Activated Receptor-Alpha (PPAR α) and PPAR Gamma Coactivator-1alpha (PGC-1 α) Regulation of Cardiac Metabolism in Diabetes[J]. Pediatric Cardiology, 2011, 32(3):323-328
- [3] Tian R. Understanding the metabolic phenotype of heart disease. Heart Metabolism.2006,32:5-8.
- [4] Stefan N. The failing heart-an engine out of fuel. N Eng J Med.2007,356(11):1140-1151.
- [5] Maira Moreno Garcia, Rosa-Maria Gueant-Rodriguez,Shabnam Pooya,etal.Methyl donor deficiency induces cardiomyopathy through altered methylation/acetylation of PGC-1 α by PRMT1 and SIRT1[J]. The Journal of Pathology, 2011, 225(3):324-335.
- [6] Russell LK, Mansfield CM, Lehman JJ,etal. Cardiacspecific 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.

[7]Lai L, Leone TC, Zechner C, etal. Transcriptional coactivators PGC-1alpha and PGC-1 beta control overlapping programs required for perinatal maturation of the heart. Genes Dev.2008,22(14):1948-1961.

[8]Lehman JJ, Barger PM, Kovacs A, et al.Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 promotes cardiac itochondrial biogenesis. J Clin Investg. 2000,106(7):847-856.

[9] Lai L, Leone TC, Zechner C, et al. Transcriptional coactivators PGC-1alpha and PGC-1 beta control overlapping programs required for perinatal maturation of the heart. Genes Dev.2008,22(14):1948-1961.

[10] Russell LK, Mansfield CM, Lehman JJ, et al. Cardiac-specific induction of the transcriptional coactivator-1 alpha promotes mitochondrial biogenesis and reversible cardiomyopathy in a developmental stage-dependent manner.Circ Res.2004,94(4):525-533.

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

[12] Glatz JF, Luiken JJ, Bonen A. Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: implications for metabolic diseaSe[J]. Physiol Rev, 2010, 90(1): 367—417

[13] Keir Menzies,Johan Auwerx. An acetylation rheostat for the control of muscle energy homeostasis[J]. Journal of Molecular Endocrinology.2013, 51, T101-T113.

(上接第 167 页)

加大对结核病的研究力度,开发新型结核病防治疫苗,制定科学的疫苗接种策略,有效防止结核病的传播。同时,针对不同群体,还需要加强对基因组流行病学研究分析,阐明易感基因对疾病所起到的影响等^[10]。

3.4 接触者筛查

在全国范围内展开结核病接触者的筛查,尽早发现疾病潜伏者、感染者以及活动性肺结核患者,并且及时采取相应治疗措施。

3.5 加强宣传教育

加大结核病的宣传教育力度,加强个人行为 and 卫生习惯的教育力度,改善居住环境,减少居住、工作环境的空气污染,避免结核杆菌的污染,定期为室内进行通风换气,保持空气清新。在日常生活当中,还需要注意饮食,改善营养摄入情况,进一步提高居民身体状况,从根本上防止结核疾病的发生与发展。

参考文献:

- [1] 邢丽,田瑞飞,慕杨娜.肺结核治疗药物发展现状及合理应用[J].临床合理用药杂志,2020,13(30):179-181.
- [2] 郭庆霞.居家治疗肺结核患者服药依从性的影响因素调查分析[J].中国现代药物应用,2020,14(20):236-238.

[3] 李燕平,张峡微,江秀慧,张信鸽.肺结核并发呼吸机相关性肺炎的危险因素和预防措施[J].中国卫生工程学,2020,19(05):704-706.

[4] 刘晓荣,卓燕薇,李彩红.传染性肺结核患者家庭密切接触者结核隐性感染影响因素及隐性感染者预防性服药效果分析[J].预防医学情报杂志,2020,36(10):1335-1341+1346.

[5] 安亮.抗结核治疗致肺结核患者药物性肝损伤的危险因素分析[J].中国现代药物应用,2020,14(19):64-66.

[6] 王成莉.身心护理干预对耐药肺结核患者康复效果、心理状态及应对方式的影响[J].国际护理学杂志,2020,39(19):3524-3527.

[7] 冯雄,吴坤亮,郑友彬,陈其煌.肺结核患者耐药性、危险因素及氟喹诺酮类药物联合治疗效果的研究[J].中国医院用药评价与分析,2020,20(09):1044-1048.

[8] 黄兰妹,陈欣梅,冯芳,洪桂.思维导图引导延续性护理干预对肺结核患者诊疗依从性及预后的影响[J].临床与病理杂志,2020,40(09):2469-2474.

[9] 闫蕴蕴.中西医结合治疗初治继发性肺结核的疗效评估[J].中西医结合心血管病电子杂志,2020,8(27):180-181.

[10] 周旦才让,吉合先加.耐药药肺结核患者心理与药物同步治疗的临床效果评价[J].心理月刊,2020,15(18):129-130.