

综述

PGC-1 α 对线粒体功能的调控作用及机制南淞华¹, 彭超杰¹, 崔应麟^{2,*}¹河南中医药大学, 郑州 450000; ²河南省中医院, 郑州 450000

摘要: 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α)是PGC-1家族中的核心成员, 作为一种转录共激活因子, 在多种疾病的发生和发展中发挥关键的调控作用。线粒体是细胞能量代谢的主要场所, 对维持细胞生长和功能至关重要, 其功能受到多种转录因子和共激活因子的调控。PGC-1 α 通过与细胞核内的多个转录因子相互作用, 调控线粒体的生物发生、动力学、能量代谢、钙稳态及自噬过程, 从而对线粒体功能产生重要影响。本文综述了PGC-1 α 的生物学功能及其对线粒体的调控作用和相关机制, 为深入理解PGC-1 α 在细胞代谢中的作用提供了重要信息。本文也探讨了PGC-1 α 在代谢性疾病、心血管疾病和神经退行性疾病中的潜在作用, 以期能为开发新的治疗策略提供理论依据。

关键词: PGC-1 α ; 线粒体; 转录因子; 功能紊乱; 调控机制; 治疗作用

The regulatory effect and mechanism of PGC-1 α on mitochondrial functionNAN Song-Hua¹, PENG Chao-Jie¹, CUI Ying-Lin^{2,*}¹Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; ²Henan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α (PGC-1 α) is a core member of the PGC-1 family and serves as a transcriptional coactivator, playing a crucial regulatory role in various diseases. Mitochondria, the main site of cellular energy metabolism, are essential for maintaining cell growth and function. Their function is regulated by various transcription factors and coactivators. PGC-1 α regulates the biogenesis, dynamics, energy metabolism, calcium homeostasis, and autophagy processes of mitochondria by interacting with multiple nuclear transcription factors, thereby exerting significant effects on mitochondrial function. This review explores the biological functions of PGC-1 α and its regulatory effects and related mechanisms on mitochondria, providing important information for our in-depth understanding of the role of PGC-1 α in cellular metabolism. The potential role of PGC-1 α in metabolic diseases, cardiovascular diseases, and neurodegenerative diseases was also discussed, providing a theoretical basis for the development of new treatment strategies.

Key words: PGC-1 α ; mitochondrion; transcription factors; functional disorders; regulatory mechanism; therapeutic effect

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α)是近年来线粒体生物学研究发现的一种关键转录共激活因子^[1], 在调控线粒体生物发生、能量代谢和氧化应激反应中发挥关键作用^[2, 3]。线粒体被称为细胞的“能量工厂”, 是真核细胞能量代

谢的主要场所, 可通过氧化磷酸化、柠檬酸循环、生酮和脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)产生能量, 其功能对于细胞的正常运转至关重要^[4]。而PGC-1 α 调节多个下游基因和信号通路, 促进线粒体的生物合成和功能维持, 从而在细胞能量代谢中扮演了核心角色。PGC-1 α 表达上调可改善线粒体

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81573919), and the National Administration of Traditional Chinese Medicine Science and Technology Research Special Project (No. GZY-KJS-2021-017).

*Corresponding author. E-mail: cuiyinglin_vip@163.com

功能, 恢复能量代谢平衡, 从而对相关疾病具有潜在的治疗作用^[5]。本综述梳理了PGC-1 α 的生物学功能, 深入综述了其对于线粒体的调控作用和机制, 并着重探讨了PGC-1 α 在代谢性疾病、心血管疾病以及神经退行性疾病中的潜在作用, 旨在为相关疾病新治疗策略提供理论基础。

1 PGC-1 α 的生物学功能

PGC-1 α 是PGC-1家族中的重要成员, 于1998年首次被发现, 被认为是能量稳态的关键调节因子, 并在调节线粒体生物发生、能量代谢和应对氧化应激中发挥着核心作用。根据GeneCards数据库数据, PGC-1 α 基因位于染色体4p15.2, 包含13个外显子, 编码含798个氨基酸残基的PGC-1 α 蛋白(分子量约为91 kDa), 该蛋白N端具有转录激活结构域, 是一段高度保守的序列。研究表明, PGC-1 α 的表达和活性受到多种因素调控, 包括寒冷暴露、运动、热量限制和各种生理应激状态^[6-8]。PGC-1 α 通过与核呼吸因子1/2(nuclear respiratory factor 1/2, NRF1/2)、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)及其他转录因子相互作用调控线粒体DNA的复制和转录, 从而促进线粒体的生成和增强功能^[9]。此外, PGC-1 α 还通过调控抗氧化酶, 如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)的表达, 减轻线粒体氧化应激, 保护细胞免受损伤^[10]。研究表明, PGC-1 α 在多种组织中表达, 包括骨骼肌、心脏、肝脏和棕色脂肪组织, 是调节线粒体生物发生、能量代谢和氧化应激反应的关键因子^[11]。PGC-1 α 不仅在能量代谢和线粒体功能调节中发挥重要作用, 还在多种生理和病理过程中具有显著影响, 包括运动适应、热量限制、糖尿病、肥胖和神经退行性疾病等^[12]。

2 PGC-1 α 的生物学调节机制

PGC-1 α 是细胞能量代谢中的关键调节因子, 它通过转录调控、翻译后修饰以及与其他蛋白的相互作用等多种机制来调节其活性和功能, 并与多种转录因子相互作用, 是外部生理刺激与线粒体生物反应之间的直接纽带, 并且能够调节细胞内胆固醇平衡, 适应性产热、能量代谢和外周生物钟等, 而在不同组织中发挥特异性功能^[13]。

2.1 结构和亚型

PGC-1 α 的结构和亚型是其在细胞能量代谢中发挥作用的基础。PGC-1 α 具有多个功能域: (1) 激活域(activation domain, AD), 该区域与核受体和其他转录因子相互作用, 增强其活性; (2) RNA识别基序(RNA recognition motif, RRM), 尽管其确切功能尚不完全清楚, 但已知该区域参与RNA结合; (3) 丝氨酸/苏氨酸富集域(serine/threonine-rich domain, STRD), 该区域是翻译后修饰的目标, 调节PGC-1 α 的活性。这些功能域使其能够作为转录共激活因子发挥作用。

PGC-1 α 基因通过多个启动子和选择性剪接机制产生多个共激活因子变体, 这些变体在不同组织中显示出特异的调控和分布, 发挥特定的生物功能^[14]。目前已知的PGC-1 α 亚型有: PGC-1 α -b和PGC-1 α -c, 这些亚型通过新型启动子表达, 并经过选择性剪接产生, 主要在骨骼肌和棕色脂肪组织中响应刺激, 如运动和寒冷暴露; NT-PGC-1 α , PGC-1 α 基因外显子6和7之间发生选择性剪接, 导致产生一个终止密码子, 从而翻译生成含270个氨基酸残基的蛋白质, 主要在棕色脂肪组织中表达; PGC-1 α 2、PGC-1 α 3和PGC-1 α 4变体是通过替代启动子和选择性剪接产生的, 缺乏PGC-1 α 1的C末端结构域, 但在骨骼肌中对肥大刺激有反应, PGC-1 α 4还参与调节肌肉肥大^[15]。这些亚型在不同的生理和病理条件下具有特异性表达和功能, 调控线粒体生成、FAO、血管生成等多种生物过程^[16]。

2.2 转录调控

PGC-1 α 是线粒体生物生成和能量代谢的关键调节因子, 多种因素在调控PGC-1 α 中发挥作用, 例如, 叉头框类蛋白类O1(forkhead box class-O1, FoxO1)、肌细胞增强因子2(myocyte enhancer factor 2, MEF2)、活化转录因子2(activating transcription factor 2, ATF2)和cAMP反应元件结合蛋白(cyclic AMP response element-binding protein, CREB)上调PGC-1 α 的转录, 这些上游因子可由应激、运动或细胞因子等多种细胞外刺激诱导^[17, 18]。在运动和寒冷暴露等条件下, CREB被激活, 从而通过上调PGC-1 α 的转录水平响应能量需求; FOXO1在禁食和应激条件下上调PGC-1 α 表达, 通过直接与PGC-1 α 基因启动子区域结合来促进其转录, 增强线粒体的功能和生物合成能力, 提高细胞的能量生产效率; 另一方面, 雌激素相关受体 α (estrogen

related receptor alpha, ERR α)与 PGC-1 α 形成正反馈回路, 不仅促进 PGC-1 α 表达, 还进一步增强 PGC-1 α 活性, 通过提高线粒体生物合成和抗氧化能力增强细胞在应激条件下的生存和功能维持^[12]。此外, 炎症的早期介质, 如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素-4、干扰素- γ 、核因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)或 Akt 丝氨酸/苏氨酸激酶等通过调节 PGC-1 α 基因表达, 介导炎症反应^[19]。这些转录因子的相互作用和调控机制对于维持能量代谢平衡和适应环境变化至关重要。

2.3 PGC-1 α 翻译后修饰

2.3.1 磷酸化

PGC-1 α 的磷酸化水平在控制线粒体能量代谢平衡中具有重要作用。AMPK 是线粒体能量稳态的关键酶, 当细胞中的 AMP/ATP 比率提高时, AMPK 活性增加, 抑制细胞生长、增殖和合成代谢过程(如脂质合成)^[20]。具体来说, AMPK 与肌肉细胞中的 PGC-1 α 结合并磷酸化 Thr177 和 Ser538, 增加 PGC-1 α 的转录活性, 促进 PGC-1 α 对线粒体生物发生和能量代谢基因的调控作用, 从而提升线粒体功能。同时, 这些位点磷酸化是 AMPK 诱导的线粒体基因、葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter-4, GLUT4) 及 PGC-1 α 本身的基因表达所必需的^[21]。此外, 蛋白质稳定性增加是 PGC-1 α 在 Thr262、Ser265 和 Thr298 处的磷酸化(由 p38 MAPK 诱导)的结果, 从而促进线粒体功能的维持^[17]。总之, 细胞能量平衡主要由 AMPK/PGC-1 α 通路调节, 该通路在很大程度上控制线粒体能量代谢。这种平衡可能会因慢性营养过剩被破坏, 这会触发 AMPK 表达的关闭并导致 PGC-1 α 活性受损, 从而导致线粒体功能障碍^[21, 22]。此外, Akt 可通过磷酸化 PGC-1 α 的多个 C 末端位点, 降低 PGC-1 α 在细胞中的活性, 抑制了脂肪酸生成和 FAO^[23]。

2.3.2 乙酰化/去乙酰化

PGC-1 α 的活性与功能受其乙酰化状态的严格调控, 这一过程涉及组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HATs)介导的乙酰化, 以及去乙酰化酶沉默信息调节因子 1 (Sirtuin 1, SIRT1)介导的去乙酰化作用, 进而影响 PGC-1 α 在细胞核内的定位和转录活性^[24]。PGC-1 α 乙酰化由 HATs 介导, 通常抑制其活性, 降低转录共激活功能。这种修饰与细

胞营养状态密切相关, 当细胞能量充足时, 乙酰化水平升高, 抑制 PGC-1 α 活性^[25]。SIRT1 是 Sirtuin 家族成员之一, 具有 NAD⁺ 依赖性去乙酰化酶活性^[26]。PGC-1 α 的去乙酰化由 SIRT1 介导, 这一过程能够激活 PGC-1 α 作为转录共激活因子的功能, 从而增强线粒体生物合成和能量代谢相关基因的表达, 这对于维持细胞的能量平衡至关重要^[27]。PGC-1 α 的乙酰化水平不仅影响其稳定性和与其他蛋白的相互作用, 而且受到营养和能量状态的影响, 同时乙酰化还可能调节 PGC-1 α 在细胞氧化应激反应中的作用^[28]。PGC-1 α 的乙酰化和去乙酰化的平衡对于维持细胞代谢稳态和应对环境变化至关重要, PGC-1 α 的乙酰化水平由细胞的营养和能量状态调控。在低能量状态下, NAD⁺/NADH 比率的提高触发 SIRT1 的激活, SIRT1 通过去乙酰化激活 PGC-1 α ; 而当细胞能量充足时, 组蛋白乙酰转移酶 GCN5 催化乙酰化, 抑制 PGC-1 α 的活性^[11]。研究表明, 去乙酰化酶 SIRT1 和 SIRT3 等通过去乙酰化 PGC-1 α , 调节其在能量代谢和线粒体功能中的作用, 去乙酰化/乙酰化失衡可能导致代谢性疾病和神经退行性疾病等^[29]。

2.3.3 泛素化

泛素化是一种关键的翻译后修饰, 通过连接小分子蛋白质泛素到靶蛋白上引发蛋白质的降解, 并控制细胞内的多种信号转导事件, 包括蛋白酶体降解、DNA 损伤修复、细胞周期进程等, 对细胞分裂、分化、蛋白质质量控制、基因表达、DNA 修复、蛋白质运输和信号转导等至关重要^[30]。PGC-1 α 的泛素化修饰对其在细胞内的稳态调节和功能发挥具有重要影响。泛素化通常促进 PGC-1 α 的降解, 从而减少其在细胞中的含量, 影响其对线粒体生物发生和能量代谢的调控功能。例如, 当细胞处于氧化应激状态时, PGC-1 α 的泛素化修饰可能增加, 导致其快速降解, 以调节细胞对应激反应的适应能力^[31]。PGC-1 α 作为线粒体生物合成和功能的关键调控因子, PGC-1 α 的泛素化过程涉及 E3 泛素连接酶如 FBXW7 的识别和结合, FBXW7 能够识别并结合 PGC-1 α , 介导其泛素化过程, 其中核内 FBXW7 α 亚型促进 PGC-1 α 的稳定性, 而胞质内 FBXW7 β 亚型则通过泛素介导的降解途径降低其稳定性^[32]。

2.3.4 泛素样小分子修饰物 (small ubiquitin-like modifier, SUMO) 化

SUMO 是一种高度保守的分子, 在蛋白翻译后

修饰(protein post-translational modifications, PTMs)的过程中与底物蛋白质的赖氨酸(Lys)残基结合,与泛素之间通常表现出竞争性的拮抗关系^[33,34]。SUMO化在蛋白质翻译后修饰过程中起重要作用,几乎参与调控所有的细胞功能和病理过程,作为一种可逆的翻译后修饰分子调控机制,会干扰线粒体动力学,在DNA损伤修复、机体免疫应答、癌变、调控细胞周期和细胞凋亡过程中发挥着关键作用^[35,36]。PGC-1 α 是哺乳动物新陈代谢和能量动态平衡基因程序的关键协调者,其功能和稳定性可通过SUMO化修饰调控,Rytinki等通过突变研究发现,破坏SUMO化共识序列的突变(E185A突变)会增强PGC-1 α 活性,提示SUMO化在调控PGC-1 α 功能中起到抑制作用^[37]。小泛素样修饰蛋白特异性蛋白酶1(Sentrin/SUMO-specific protease 1, SENP1)是一种特异性的SUMO蛋白酶,SENP1可通过去SUMO化修

饰PGC-1 α ,促进其转录活性,从而调控线粒体基因的表达和线粒体生物发生^[38]。

3 PGC-1 α 对线粒体功能的调控作用

线粒体的功能受到众多调控因子的调节,其正常运作是确保机体健康的关键。PGC-1 α 与线粒体功能调控的机制紧密相关,它能够调节线粒体的生成、形态变化、能量代谢和钙离子平衡等(图1)。这些调控作用使线粒体能有效地参与机体的氧化还原平衡,维持细胞内环境的稳定。PGC-1 α 通过与多种转录因子相互作用,增强线粒体生物合成和功能的基因表达,从而促进线粒体数量的增加和线粒体网络的优化。此外,PGC-1 α 还参与调控线粒体呼吸链复合体的活性,促进ATP产生,提高细胞的能量效率。它还有助于维持线粒体的钙离子稳态和抗氧化能力,保护线粒体免受氧化应激的损伤。

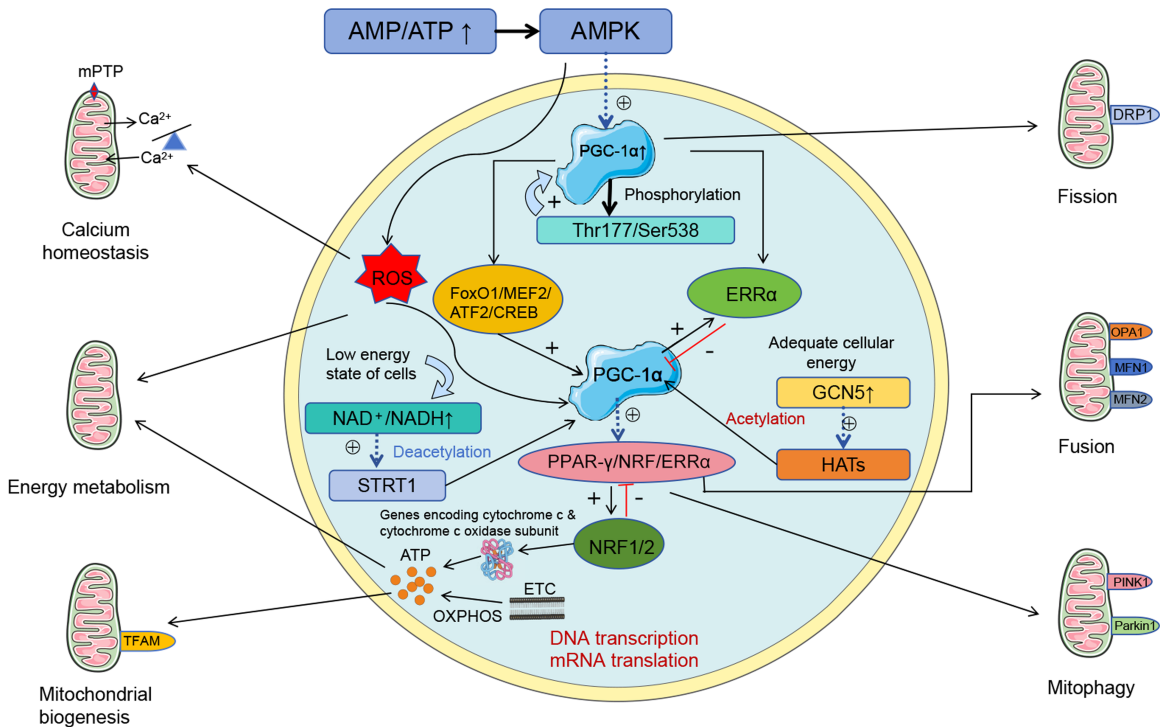


图 1. PGC-1 α 对线粒体功能的调节作用

Fig. 1. Regulatory effects of PGC-1 α on mitochondrial function. The regulatory effects of PGC-1 α are complex and multifaceted, involving mitochondrial calcium homeostasis, mitochondrial biogenesis, energy metabolism, mitochondrial dynamics, antioxidant activity, etc. AMP, adenosine monophosphate; AMPK, adenosine monophosphate activated protein kinase; ATP, adenosine triphosphate; FoxO1, forkhead box class-O1; ROS, reactive oxygen species; MEF2, myocyte enhancing factor 2; ATF2, activating transcription factor 2; CREB, cyclic AMP response element-binding protein; ERR α , estrogen-related receptor alpha; PPAR- γ , peroxisome proliferator activated receptor gamma; NRF1/2, nuclear respiratory factor 1/2; HATs, histone acetyltransferases; ETC, electron transfer chain; OXPHOS, oxidative phosphorylation; mPTP, mitochondrial permeability transition pore; TFAM, mitochondrial transcription factor A; DRP1, dynamin related protein 1; OPA1, optic atrophy 1; MFN1/2, mitochondrial fusion associated protein 1/2; PINK1, PTEN induced kinase 1; Parkin1, Parkinson's disease causing gene.

3.1 线粒体生物发生调节

线粒体生物发生是细胞内至关重要的细胞过程，它通过促进新线粒体的生成来提高细胞内的线粒体质量和数量，以满足细胞的能量需求，该过程涵盖线粒体和核基因组的转录、脂质与蛋白质的合成以及功能性呼吸链的构建，任何环节的损伤都可能妨碍呼吸链的构建，影响细胞的ATP产生，进而对能量供应造成负面效应^[39]。PGC-1 α 作为线粒体生物发生的主要调节剂，能够促进线粒体DNA的复制和线粒体蛋白的表达，从而增加线粒体的数量和功能，并通过多种机制调节线粒体生物发生^[40]。PGC-1 α 激活与线粒体生物合成有关的基因表达，这些基因涉及线粒体DNA的复制、转录、翻译以及氧化磷酸化复合物的组装，它与PPAR γ 、NRF和ERR α 等核受体共同激活，与NRF1和NRF2相互作用，上调细胞色素c和细胞色素c氧化酶亚基编码基因的表达，促进线粒体生物合成^[41]。此外，PGC-1 α 还参与调控线粒体自噬过程，通过影响线粒体的分裂和融合，维持线粒体网络的形状和功能^[42]。PGC-1 α 的表达和活性受AMPK、SIRT1等信号通路的调控，这些通路可磷酸化或去乙酰化PGC-1 α ，增强其转录共激活活性^[27]。总之，PGC-1 α 通过调节线粒体生物发生在诸多生理和病理过程中发挥重要作用。

3.2 线粒体动力学调节

PGC-1 α 不仅在线粒体生物发生中发挥关键作用，还通过调控线粒体动力学(包括线粒体融合和分裂过程)来维持线粒体的功能和数量，对细胞能量代谢的健康和效率至关重要。PGC-1 α 通过上调线粒体融合相关蛋白(如MFN1和MFN2)和视神经萎缩蛋白1(optic atrophy 1, OPA1)的表达促进线粒体融合，维持线粒体网络结构和功能完整性，同时通过调节分裂蛋白，如动力相关蛋白1(dynamin related protein 1, DRP1)等的活性来促进线粒体分裂，以清除受损线粒体并维持其数量和质量的平衡^[43]。此外，PGC-1 α 通过激活自噬相关基因的表达，促进线粒体自噬，即选择性地降解受损的线粒体，这一过程有助于维持细胞内线粒体群体的健康和功能，确保细胞稳态^[44]。特别地，受损和/或功能障碍的线粒体通常表现为线粒体膜电位紊乱，这也可能对敏感的活性氧(reactive oxygen species, ROS)平衡产生影响^[45]。线粒体的去极化诱导PTEN诱导的激酶1(PTEN-induced kinase 1, PINK1)的募集，激活E3泛

素连接酶parkin，随后引发外膜蛋白的泛素化，这些泛素化的复合物被自噬体识别及吞噬并输送至溶酶体中降解。通过移除网络中有缺陷的线粒体片段，线粒体自噬在维持不同组织和病理状态中的线粒体健康方面发挥重要作用^[8]。

3.3 线粒体能量代谢调节

线粒体是细胞的“能量工厂”，负责维持生物体的正常生理功能。它们通过电子传递链(electron transfer chain, ETC)和ATP合酶，利用氧化磷酸化产生ATP，从而为机体提供必需的能量。PGC-1 α 作为PPAR家族中的关键成员，是细胞能量代谢的核心调控因子，在调控线粒体能量代谢中起着关键作用，通过多种机制调节氧化磷酸化、FAO和糖酵解等能量代谢途径，从而优化能量生产和利用，对线粒体能量代谢具有重要的调控作用，是营养信号、激素信号与能量代谢之间的桥梁^[46]。氧化磷酸化是细胞线粒体中发生的关键代谢过程，负责产生细胞能量的主要来源——ATP。PGC-1 α 在这个过程中发挥着至关重要的作用。PGC-1 α 通过激活NRF1和NRF2，促进编码ETC和氧化磷酸化复合物的基因表达(包括细胞色素c、细胞色素c氧化酶亚基和ATP合酶等关键组分)，提高了线粒体的氧化磷酸化能力和ATP生成效率，从而优化细胞的能量代谢^[41]。PGC-1 α 在促进氧化磷酸化之外，还通过与PPAR相互作用调节FAO相关基因的表达，并上调关键酶如肉碱棕榈酰转移酶和乙酰辅酶A脱氢酶，在FAO中发挥重要作用，促进能量释放^[47]。此外，PGC-1 α 还通过调节葡萄糖转运体的表达(特别是GLUT4)增强细胞对葡萄糖的摄取能力^[47, 48]。

3.4 线粒体钙稳态调节

线粒体作为细胞内关键的能量代谢中心，不仅参与细胞呼吸和ATP的生成，而且通过调节其内部的钙离子(Ca²⁺)参与机体基因转录、细胞增殖、迁移、凋亡等多个生理过程。维持线粒体的钙稳态对于线粒体功能和细胞生存至关重要。线粒体的Ca²⁺吸收对线粒体功能具有复杂的双向调节作用：一方面，线粒体内游离Ca²⁺浓度的提高能够激活呼吸链复合体，增强氧化磷酸化过程，从而提高ATP的产生效率，并刺激三羧酸循环中关键酶的活性；另一方面，如果线粒体内Ca²⁺浓度过高，可能会触发线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的开启，导致Ca²⁺和其他小分子溶质的急剧流失，进而引起线粒体功能障碍、氧化磷酸化

解耦联, 以及调控细胞能量代谢、程序性死亡及 ROS 的产生^[49]。PGC-1 α 的调控能够响应细胞内的 Ca²⁺信号, 进而调节线粒体生物发生和功能, 影响细胞的能量代谢和对生理或病理变化的适应能力^[50]。研究显示, 褪黑激素通过激活 SIRT1-PGC-1 α -SIRT3 调节心脏组织线粒体功能, 可预防异丙肾上腺素诱导的大鼠心脏中线粒体损伤, 提示褪黑激素作为抗氧化剂和自由基清除剂在预防心肌梗死后线粒体功能障碍中具有潜在治疗价值^[51]。

4 PGC-1 α 作为治疗靶点的潜力

4.1 代谢性疾病治疗

PGC-1 α 作为核心的转录共激活因子, 在调控能量代谢、线粒体功能和脂质代谢方面发挥着关键作用, 其在代谢性疾病治疗方面的潜力, 如糖尿病、肥胖症和非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 等已受到广泛关注。研究表明, PGC-1 α 是能量代谢和棕色脂肪细胞适应性产热的主调控因子, RNF34 作为 PGC-1 α E3 泛素连接酶, 通过调节 PGC-1 α 的降解来影响 PGC-1 α 靶基因的表达, 并负向调节棕色脂肪细胞的代谢, 抑制 RNF34 酶活性可能有助于促进能量消耗和对抗肥胖^[52]。PGC-1 α 表达上调后可与 NRF1 相互作用, 从而上调线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM)、TFB2M、TFB1M、线粒体 RNA 聚合酶 (RNA polymerase, POLRMT) 以及氧化磷酸化复合物的表达, 能够刺激线粒体生物生成及葡萄糖氧化磷酸化过程, 从而有效降低血糖水平^[53]。研究显示, 新橙皮苷可通过上调 PGC-1 α 表达和激活 AMPK 提高线粒体功能和 FAO, 从而缓解高脂饮食诱导的肝脏脂肪变性和胰岛素抵抗, 表明 PGC-1 α 在线粒体生物发生和能量代谢中发挥关键作用^[54]。

4.2 心血管疾病治疗

心血管疾病常伴随线粒体功能障碍和能量代谢紊乱, 而调节 PGC-1 α 的表达和活性可改善心血管疾病患者的心肌能量代谢和功能^[55]。PGC-1 α 能够响应血流剪切力、一氧化氮和过氧化氢等血管内皮细胞信号, 通过多种机制调节血管内皮细胞和平滑肌细胞的功能, 其上调可抑制氧化脂质的摄取和泡沫细胞生成, 有助于预防动脉粥样硬化的发展, 并可能逆转病变进程^[56]; 此外, 运动训练和热量限制等非药物干预措施可激活 PGC-1 α 信号通路, 改善心肌功能和减少心力衰竭风险^[57, 58]。代谢调控药物,

如二甲双胍、他汀类药物, 也可调节 PGC-1 α 信号通路, 通过增强线粒体生物发生、能量代谢和抗氧化等多重途径发挥心血管保护作用^[59, 60]。中成药如健心颗粒可通过调控 PPAR α /PGC-1 α 通路显著改善慢性心力衰竭气虚血瘀证大鼠心肌能量代谢, 尤其以高剂量效果最佳, 可能通过调控相关基因和蛋白的表达促进 FAO 代谢和线粒体能量代谢, 从而发挥保护心肌组织和改善心功能的作用^[61]。

4.3 神经退行性疾病治疗

PGC-1 α 的功能对维持神经元的健康和存活至关重要, 其表达水平的下调与多种神经退行性疾病密切相关, PGC-1 α 表达上调被视为是一种潜在的神经退行性疾病治疗策略。PGC-1 α 活性提高可增强线粒体功能, 减轻氧化应激, 促进细胞抗氧化能力, 抑制炎症反应, 从而减轻神经退行性病变^[62]。PGC-1 α 可通过激活抗氧化基因减少 ROS 积累, 抑制炎症因子表达减轻神经炎症, 参与 FAO 和糖代谢调节能量供应, 负向调控阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 中的 β -位淀粉样前体蛋白裂解酶 1 和 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid protein, A β) 表达, 改善认知功能, 并减少帕金森病中的多巴胺神经元损失, 提升运动协调能力, 从而发挥其在神经退行性疾病中的保护作用, 减缓神经退行性疾病的进展^[63]。研究显示, 在 AD 中, A β 沉积增加与 PGC-1 α 表达下调相关, PGC-1 α 的过表达能够改善 AD 小鼠的认知障碍和神经元凋亡, 并通过调节线粒体动力学异常, 提高线粒体功能, 延缓 AD 进展, 改善患者认知功能^[64]。Long 等研究显示, 中医经典方剂酸枣仁汤可通过 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路靶向线粒体功能改善 AD 小鼠的认知损伤、海马区老年斑沉积和线粒体功能障碍^[65]。

5 总结和展望

PGC-1 α 作为线粒体功能的关键调控因子, 高度参与线粒体生物发生和功能的调节, 在调节细胞能量代谢中起着核心作用, 并参与到多种生理和病理过程。深入研究 PGC-1 α 分子机制及其在疾病中的作用, 有望为相关疾病的治疗提供新策略和新靶点。PGC-1 α 调控线粒体的生物发生、动力学、能量代谢、钙稳态及自噬过程, 显著影响细胞的能量代谢。线粒体功能障碍与多种疾病的发生、发展紧密相关, 而线粒体功能是决定细胞活动质量的核心因素。PGC-1 α 通过调控线粒体的生物合成和功能,

在多种退行性疾病和代谢性疾病中发挥关键作用。然而, PGC-1 α 的生物学功能及其调控网络相当复杂, 需要进一步深入研究以全面揭示其生物学角色。基于PGC-1 α 调控线粒体生物发生的核心作用, 靶向PGC-1 α 信号通路的药物和基因治疗策略将有望为PD等线粒体功能障碍相关疾病的治疗提供精准干预策略^[66]。同时, 结合现代生物技术, 如基因编辑和单细胞测序等, 相关研究将进一步地全面揭示PGC-1 α 的生物学功能及其在细胞能量代谢中的复杂调控机制, 为相关疾病的治疗提供新靶点和新思路。

参考文献

- Zhang Q, Lei YH, Zhou JP, Hou YY, Wan Z, Wang HL, Meng H. Role of PGC-1 α in mitochondrial quality control in neurodegenerative diseases. *Neurochem Res* 2019; 44(9): 2031-2043.
- Wang B (王博), Li TX, Liu ZZ. Advances in research on effect of peroxisome proliferator activate coactivator (PGC-1 α) pathway on mitochondrial energy metabolism. *Occupat Health (职业与健康)* 2018; 34(24): 3445-3448 (in Chinese).
- Wang HT (王慧婷), Zhang YC, Xu MY, Zhang WX, Liu C, Chen SY. Research progresses on PGC-1 α , a key energy metabolic regulator. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2020; 72(6): 804-816 (in Chinese).
- Li J (李杰), Zhang L, Wang XH, Guo JB. The regulatory role of FoxO3a in mitochondrial function and its mechanisms. *Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报)* 2024; 40(5): 806-810 (in Chinese).
- Finck BN, Kelly DP. PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease. *J Clin Invest* 2006; 116(3): 615-622.
- Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell* 1998; 92(6): 829-839.
- Handschin C, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 coactivators, energy homeostasis, and metabolism. *Endoc Rev* 2006; 27(7): 728-735.
- St-Pierre J, Drori S, Uldry M, Silvaggi JM, Rhee J, Jäger S, Handschin C, Zheng K, Lin J, Yang W, Simon DK, Bachoo R, Spiegelman BM. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. *Cell* 2006; 127(2): 397-408.
- Yuan Y, Tian Y, Jiang H, Cai LY, Song J, Peng R, Zhang XM. Mechanism of PGC-1 α -mediated mitochondrial biogenesis in cerebral ischemia-reperfusion injury. *Front Mol Neurosci* 2023; 16: 1224964.
- Feng Y, Ju Y, Yan Z, Ji M, Yang M, Wu Q, Wang L, Sun G. Protective role of wogonin following traumatic brain injury by reducing oxidative stress and apoptosis via the PI3K/Nrf2/HO-1 pathway. *Int J Mol Med* 2022; 49(4): 53.
- Rius-Pérez S, Torres-Cuevas I, Millán I, Ortega ÁL, Pérez S. PGC-1 α , inflammation, and oxidative stress: An integrative view in metabolism. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020: 1452696.
- Abu Shelbayeh O, Arroum T, Morris S, Busch KB. PGC-1 α is a master regulator of mitochondrial lifecycle and ROS stress response. *Antioxidants* 2023; 12(5): 1075.
- Mihaylov SR, Castelli LM, Lin YH, Gül A, Soni N, Hastings C, Flynn HR, Păun O, Dickman MJ, Snijders AP, Goldstone R, Bandmann O, Shelkvnikova TA, Mortiboys H, Ultanir SK, Hautbergue GM. The master energy homeostasis regulator PGC-1 α exhibits an mRNA nuclear export function. *Nat Commun* 2023; 14(1): 5496.
- Martinez-Redondo V, Pettersson A T, Ruas J L. The hitchhiker's guide to PGC-1 α isoform structure and biological functions. *Diabetologia* 2015; 58(9): 1969-1977.
- Norrbom J, Sällstedt EK, Fischer H, Sundberg CJ, Rundqvist H, Gustafsson T. Alternative splice variant PGC-1 α -b is strongly induced by exercise in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 301(6): E1092-E1098.
- Tadaishi M, Miura S, Kai Y, Kano Y, Oishi Y, Ezaki O. Skeletal muscle-specific expression of PGC-1 α -b, an exercise-responsive isoform, increases exercise capacity and peak oxygen uptake. *PLoS One* 2011; 6(12): e28290.
- Fernandez-Marcos J P, Auwerx J. Regulation of PGC-1 α , a nodal regulator of mitochondrial biogenesis. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(4): 884S-890S.
- Suntar I, Sureda A, Belwal T, Sanches Silva A, Vacca RA, Tewari D, Sobarzo-Sánchez E, Nabavi SF, Shirooie S, Dehpour AR, Xu S, Yousefi B, Majidinia M, Daglia M, D'Antona G, Nabavi SM. Natural products, PGC-1 α , and Duchenne muscular dystrophy. *Acta Pharm Sin B* 2020; 10(5): 734-745.
- Cherry AD, Piantadosi CA. Regulation of mitochondrial biogenesis and its intersection with inflammatory responses. *Antioxid Redox Signal* 2015; 22(12): 965-976.
- Hardie DG. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 10(8): 774-785.
- Parsamanesh N, Asghari A, Sardari S, Tasbandi A, Jamialahmadi T, Xu S, Sahebkar A. Resveratrol and endothelial function: A literature review. *Pharmacol Res* 2021; 170: 105725.
- Kong S, Cai B, Nie Q. PGC-1 α affects skeletal muscle and adipose tissue development by regulating mitochondrial biogenesis. *Mol Genet Genomics* 2022; 3(297): 621-633.
- Li X, Monks B, Ge Q, Birnbaum MJ. Akt/PKB regulates

- hepatic metabolism by directly inhibiting PGC-1 α transcription coactivator. *Nature* 2007; 7147(447): 1012-1016.
- 24 Wang F, Liu YP. Regulation of Sirt1 on energy metabolism. *Chin J Nat* 2020; 42(6): 487-493.
- 25 Jeninga EH, Schoonjans K, Auwerx J. Reversible acetylation of PGC-1: connecting energy sensors and effectors to guarantee metabolic flexibility. *Oncogene* 2010; 29(33): 4617-4624.
- 26 Cantó C, Auwerx J. PGC-1 α , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. *Curr Opin Lipidol* 2009; 2(20): 98-105.
- 27 Huang CH (黄春辉), Zhang ZJ. Therapeutic potential for amyotrophic lateral sclerosis through regulating mitochondrial energy metabolism via activating AMPK/SIRT1/PGC-1 α signaling pathway. *Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报)* 2022; 38(3): 325-329 (in Chinese).
- 28 Liu W (刘旺), Zhou QY, MO ZY, Li F. Research progress on the regulation of oxidative stress by SIRT1. *Med Sci J Central South Chin (中南医学科学杂志)* 2021; 49(2): 239-243 (in Chinese).
- 29 Jin Q, Ma F, Liu T, Yang L, Mao H, Wang Y, Peng L, Li P, Zhan Y. Sirtuins in kidney diseases: potential mechanism and therapeutic targets. *Cell Commun Signal* 2024; 22(1): 114.
- 30 French M E, Koehler C F, Hunter T. Emerging functions of branched ubiquitin chains. *Cell Disc* 2021; 7(1): 6.
- 31 Olmos Y, Valle I, Borniquel S, Tierrez A, Soria E, Lamas S, Monsalve M. Mutual dependence of Foxo3a and PGC-1 α in the induction of oxidative stress genes. *J Biol Chem* 2009; 284(21): 14476-14484.
- 32 Li S, Deng J, Sun D, Chen S, Yao X, Wang N, Zhang J, Gu Q, Zhang S, Wang J, Zhu S, Zhu H, Li H, Xu X, Wei F. FBXW7 alleviates hyperglycemia-induced endothelial oxidative stress injury via ROS and PARP inhibition. *Redox Biol* 2022; 58: 102530.
- 33 Macario R, Reis V, Antún JP. *Managing Urban Logistics*. Elsevier, 2024.
- 34 Li K, Xia Y, He J, Wang J, Li J, Ye M, Jin X. The SUMOylation and ubiquitination crosstalk in cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149(17): 16123-16146.
- 35 Wang W, Sun ZR. SUMO modification and its research progress in tumors. *J Modern Oncol* 2024; 32(11): 2084-2088.
- 36 Guerra De Souza AC, Prediger RD, Cimarosti H. SUMO-regulated mitochondrial function in Parkinson's disease. *J Neurochem* 2016; 137(5): 673-686.
- 37 Rytinki MM, Palvimo JJ. SUMOylation attenuates the function of PGC-1 α . *J Biol Chem* 2009; 284(38): 26184-26193.
- 38 Cai R, Yu T, Huang C, Xia X, Liu X, Gu J, Xue S, Yeh ET, Cheng J. SUMO-specific protease 1 regulates mitochondrial biogenesis through PGC-1 α . *J Biol Chem* 2012; 287(53): 44464-44470.
- 39 Ding XQ (丁晓青), Ma CW, Gao BH. Research progress on the effects of exercise on myocardial mitochondrial biogenesis and SIRT3. *Chin J Sports Med (中国运动医学杂志)* 2022; 41(7): 552-560 (in Chinese).
- 40 Halling JF, Pilegaard H. PGC-1 α -mediated regulation of mitochondrial function and physiological implications. *Appl Physiol Nutr Metab* 2020; 9(45): 927-936.
- 41 Zhang L (张丽), He J, Jin H, Jia L, Guo JB. Roles of HO-1/PGC-1 α pathway in regulating mitochondrial oxidative stress. *Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报)* 2022; 38(8): 1137-1141 (in Chinese).
- 42 Peng KG, Yang LK, Xiao SJ, Shi R, Cao J, Sai Y. The role of PGC-1 α -mediated mitochondrial biogenesis and fission/fusion interaction in rotenone induced dopamine neuron degeneration and injury. 2017 (3rd) International Symposium on Alternative Methods for Toxicity Testing and Translational Toxicology, 2017.
- 43 Wai T, Langer T. Mitochondrial dynamics and metabolic regulation. *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27(2): 105-117.
- 44 Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: Renovation of cells and tissues. *Cell* 2011; 147(4): 728-741.
- 45 Sharma K. Obesity and diabetic kidney disease: Role of oxidant stress and redox balance. *Antioxid Redox Signal* 2016; 4(25): 208-216.
- 46 Liu C, Lin J D. PGC-1 coactivators in the control of energy metabolism. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2011; 4(43): 248-257.
- 47 Zhao WH (赵文惠), Yang WY. PGC-1 α and glucose and lipid metabolism. *Int J Endocrinol Metab (国际内分泌代谢杂志)* 2005; 25(5): 355-357 (in Chinese).
- 48 Song J (宋娟), Jia WP. The relationship between PGC-1 α and energy balance, as well as sugar and lipid metabolism. *Shanghai Med J (上海医学)* 2004; 27(11): 869-871 (in Chinese).
- 49 Zhou Y (周滢), Lou YX, Sun W, Kong XQ. Research progress on mitochondrial ion channels in cardiovascular disease. *J Nanjing Med Univ Nat Sci (南京医科大学学报自然科学版)* 2022; 42(9): 1322-1334 (in Chinese).
- 50 Wulf A, Harneit A, Kröger M, Kebenko M, Wetzel MG, Weitzel JM. T3-mediated expression of PGC-1 α via a far upstream located thyroid hormone response element. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 287(1-2): 90-95.
- 51 Naaz S, Mishra S, Pal PK, Chattopadhyay A, Das AR, Bandyopadhyay D. Activation of SIRT1/PGC 1 α /SIRT3 pathway by melatonin provides protection against mitochondrial dysfunction in isoproterenol induced myocardial injury. *Heliyon* 2020; 6(10): e5159.
- 52 Wei P, Pan D, Mao C, Wang YX. RNF34 is a cold-regulated E3 ubiquitin ligase for PGC-1 α and modulates brown fat cell metabolism. *Mol Cell Biol* 2012; 32(2): 266-275.
- 53 Zhang QQ (张劝劝), Qin H. Research progress on regula-

- tion of PGC-1 α in obesity-related metabolic diseases. *Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报)* 2021; 37(6): 741-745 (in Chinese).
- 54 Wang SW, Sheng H, Bai YF, Weng YY, Fan XY, Lou LJ, Zhang F. Neohesperidin enhances PGC-1 α -mediated mitochondrial biogenesis and alleviates hepatic steatosis in high fat diet fed mice. *Nutr Diabetes* 2020; 10(1): 27.
- 55 Sadoshima J, Kitsis R N, Sciarretta S. Editorial: Mitochondrial dysfunction and cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 645986.
- 56 Kadlec AO, Chabowski DS, Ait-Aissa K, Gutterman DD. Role of PGC-1 α in vascular regulation: Implications for atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36(8): 1467-1474.
- 57 Noyan H, El-Mounayri O, Isserlin R, Arab S, Momen A, Cheng HS, Wu J, Afroze T, Li RK, Fish JE, Bader GD, Husain M. Cardioprotective signature of short-term caloric restriction. *PLoS One* 2015; 10(6): e130658.
- 58 Knaub LA, McCune S, Chicco AJ, Miller M, Moore RL, Birdsey N, Lloyd MI, Villarreal J, Keller AC, Watson PA, Reusch JE. Impaired response to exercise intervention in the vasculature in metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10(3): 222-238.
- 59 Nonaka K, Ozaki Y, Ito K, Sakita M, Une S, Akiyama J. Endurance exercise increases the protein levels of PGC-1 α and respiratory chain complexes in mouse skeletal muscle during atorvastatin administration. *J Physiol Sci* 2019; 69(2): 327-333.
- 60 Driver C, Bamitale KDS, Kazi A, Olla M, Nyane NA, Owira PMO. Cardioprotective effects of metformin. *J Cardiovas Pharmacol* 2018; 72(2): 121-127.
- 61 Chen J (陈隽), Huang FX, Wang Y, Zhou YW, Chen MH, Ye Y. Effect of Jianxin granules on myocardial energy metabolism and PPAR α /PGC-1 α pathway in model rats of chronic heart failure with Qi deficiency and blood stasis syndrome. *J Trad Chin Med (中医杂志)* 2023; 64(4): 393-400 (in Chinese).
- 62 Panes JD, Wendt A, Ramirez-Molina O, Castro PA, Fuentelba J. Deciphering the role of PGC-1 α in neurological disorders: from mitochondrial dysfunction to synaptic failure. *Neural Regen Res* 2022; 17(2): 237-245.
- 63 Qian L, Zhu Y, Deng C, Liang Z, Chen J, Chen Y, Wang X, Liu Y, Tian Y, Yang Y. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 (PGC-1) family in physiological and pathophysiological process and diseases. *Signal Transduct Target Ther* 2024; 9(1): 50.
- 64 Liu WJ (刘文君). Study on the mechanism of PGC-1 α improving Alzheimer's disease by regulating mitochondrial dynamics [D]. Nanjing: Jiangsu University, 2023 (in Chinese).
- 65 Long QH (龙清华), Zhu QH, MAIHELIIYA·Aisikaer, Ju XH, Lei SD, Wang HT, Wang P. SuanZaoRen decoction ameliorates mitochondrial dysfunction of APP/PS1 mice via activating AMPK/SIRT1/PGC-1 α signaling pathway. *Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报)* 2023; 39(7): 1256-1262 (in Chinese).
- 66 Zheng Q, Liu H, Zhang H, Han Y, Yuan J, Wang T, Gao Y, Li Z. Ameliorating mitochondrial dysfunction of neurons by biomimetic targeting nanoparticles mediated mitochondrial biogenesis to boost the therapy of Parkinson's disease. *Adv Sci (Weinh)* 2023; 10(22): e2300758.