

综述

能量代谢关键调控因子PGC-1 α 的研究进展

王慧婷, 张岩晨, 徐梦怡, 张雯翔, 刘畅, 陈思禹*

中国药科大学生命科学与技术学院, 南京 211198

摘要: 能量代谢平衡的紊乱, 即能量摄入超过消耗, 是代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的主要致病因素。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)作为能量代谢的关键调控因子, 已成为当前研究的热点。它能够灵敏应答于各种环境刺激和营养信号的改变, 并通过选择性地结合不同转录因子, 协同控制包括葡萄糖稳态、脂质代谢平衡和生物时钟稳态在内的多种生理进程。本文回顾了PGC-1 α 基因和蛋白的结构, 深度阐明了PGC-1 α 在肝脏、骨骼肌以及心脏等哺乳动物重要能量代谢器官中的组织特异性代谢调节功能。同时, 我们还总结了以PGC-1 α 为潜在靶点的小分子化合物在代谢性疾病中的应用情况。本综述将为代谢性疾病的治疗提供扎实的理论依据和潜在药物治疗靶点。

关键词: 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α ; 能量代谢; 组织特异性; 分子靶点; 药物

中图分类号: R339.6

Research progresses on PGC-1 α , a key energy metabolic regulator

WANG Hui-Ting, ZHANG Yan-Chen, XU Meng-Yi, ZHANG Wen-Xiang, LIU Chang, CHEN Si-Yu*

College of Life Sciences, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: Disturbance of the energy balance, when the energy intake exceeds its expenditure, is a major risk factor for the development of metabolic syndrome (MS). The peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) coactivator-1 α (PGC-1 α) functions as a key regulator of energy metabolism and has become a hotspot in current researches. PGC-1 α sensitively responds to the environmental stimuli and nutrient signals, and further selectively binds to different transcription factors to regulate various physiological processes, including glucose metabolism, lipid metabolism, and circadian clock. In this review, we described the gene and protein structure of PGC-1 α , and reviewed its tissue-specific function in the regulation of energy homeostasis in various mammalian metabolic organs, including liver, skeletal muscle and heart, etc. At the meanwhile, we summarized the application of potential small molecule compounds targeting PGC-1 α in the treatment of metabolic diseases. This review will provide theoretical basis and potential drug targets for the treatment of metabolic diseases.

Key words: peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1 α (PGC-1 α); energy metabolism; tissue specificity; molecular targets; drugs

近年来, 随着经济的发展和人类生活方式的改变, 比如, 高脂高糖饮食摄入增多、运动量减少等, 代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 发病率明显上升。一份针对 20 岁以上美国人的调查发现, 白人

与黑人 MS 的患病率分别为 23.8% 和 21.6%, 而在中国成年人患病率已经达到 23.3%, 老年人群中患病率更高^[1]。MS 是人体中蛋白质、脂肪、碳水化合物等多种代谢成分异常聚集的病理状态, 是一组

Received 2020-01-11 Accepted 2020-05-06

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 31800992, 31771298, 81800512) and the Natural Science Foundation of Jiangsu Province, China (No. BK20180554, BK20180577).

*Corresponding author. Tel: +86-25-86185645; E-mail: siyuchen@cpu.edu.cn

复杂的代谢紊乱症候群。这些代谢紊乱包括肥胖、高血压、血脂异常、高脂肪肝发生率和高胰岛素血症等,是导致糖尿病、心脑血管疾病的危险因素^[2]。MS主要是由机体能量摄入和消耗之间的长期失衡引起的,一般认为主要有3种可能原因,即肥胖、脂肪组织功能异常和胰岛素抵抗^[3]。因此,恢复能量代谢稳态是治疗包括肥胖、糖尿病、高血压、动脉粥样硬化和脂肪肝在内的各类MS的主要策略。

核受体超家族的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1(peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1, PGC-1)是机体能量代谢的关键调节因子,也是连接营养信号、激素信号和能量代谢的枢纽。该家族共有PGC-1 α 、PGC-1 β 和PGC-1相关共激活剂(PGC-1-related coactivator, PRC)三个成员。PGC-1 α 是一种营养信号感知分子,在机体内的各种能量代谢过程中都发挥着重要作用^[4];PGC-1 β 在脂类代谢调控及脂肪细胞分化等方面具有独特的功能^[5];PRC主要调节线粒体生物合成及细胞增殖过程^[6]。PGC-1 α 作为过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)家族的首要成员,在各种机体代谢过程中扮演着不可或缺的角色,已成为代谢领域明星分子。因此,本文详细阐述PGC-1 α 的基因和蛋白结构,进一步综述其病理生理学功能,并总结潜在靶向PGC-1 α 的药物在代谢性疾病中的应用。

1 PGC-1 α 的结构及功能

PGC-1 α 基因位于小鼠5号染色体(或人类4号染色体上),可以编码含797(小鼠)或798(人类)个氨基酸的蛋白质^[7]。PGC-1 α 在N端有非常强的转录激活区域和一个LXXLL指针序列。转录激活区域能够与许多含有乙酰转移酶活性序列的组蛋白结合,其中包括可以与3',5'-环磷酸腺苷(cAMP)反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)的结合蛋白、P300、类固醇受体共激活剂(steroid receptor coactivator-1, SRC-1)和核呼吸因子(nuclear respiratory factors, NRFs)等相互作用并调控其活性^[8]。这些蛋白能够使组蛋白乙酰化,并且可以将染色质结构解绑,使染色质进入转录激活的状态^[4]。LXXLL指针序列负责与核激素受体相互作用^[9]。PGC-1 α 在C端含有一个RNA结合指针序列(RNA-binding motif, RMM)和一个富含丝氨酸与精氨酸的区域(RS)。RS区的TRAP/DRIP调节

复合物可以调控mRNA前体的剪切及RNA转录^[10]。另外,PGC-1 α 的C端还可以与染色质重塑复合物SWI/SNF家族成员BAF60a相互作用,进而建立与肝脏脂质代谢之间的分子联系^[11]。PGC-1 α 结合BAF60a能募集染色质重塑因子到PPAR α 的结合位点,从而激活过氧化物酶体和线粒体脂肪氧化基因的转录^[12]。

PGC-1 α 的结构特点使其具有一个重要的特征,即信号诱导的特异性,因此它高度受控于环境刺激或营养信号,并能与多种核转录因子相互作用。这些转录因子时常结合在PGC-1 α 的N端转录激活区和C端的RMM、RS区之间的中心调节区来发挥其转录功能。如PGC-1 α 结合肝脏中转录因子FOXO1(forkhead box O1)、PPAR α 、HNF4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α)、LXR α / β (liver X receptor α / β)、FXR(farnesoid X receptor)、GR(glucocorticoid receptor)等可以激活肝禁食反应;PGC-1 α 结合其分子伴侣BAF60a可以调节肝脏生物时钟及能量代谢;PGC-1 α 可调控雌激素受体 α (estrogen receptor α , ERR α)转录从而抑制前列腺癌细胞的侵袭等^[4,9,13]。

PGC-1 α 是一种多功能的转录共调节因子,能深度参与能量代谢调节进程。PGC-1 α 编码的蛋白与多个转录因子相互作用,是外部生理刺激与线粒体生物反应之间的直接联系,是调节肌纤维类型的主要因素;PGC-1 α 还能调节细胞内胆固醇平衡,调控机体血压稳定、适应性产热、能量代谢和外周生物钟等。因此,PGC-1 α 有望成为治疗MS的潜在作用靶点^[4]。

2 PGC-1 α 的组织特异性功能

PGC-1 α 在不同组织中表达量也不相同,在氧化代谢活跃的器官和组织中表达量较高,如肾脏、心脏、肝脏、脂肪、骨骼肌、胰岛、大脑等,而在其他组织中表达量则相对较少。图1总结了PGC-1 α 的组织特异性功能。

2.1 肝脏

肝脏是人体中最大的腺体,也是最大的实质性脏器。肝脏不仅具有生物转化、分泌和排泄等方面的生理功能,而且还在糖、脂类、蛋白质等物质代谢中处于核心地位。

众所周知,机体从进食状态进入到禁食状态后,为了适应营养剥夺,肝脏代谢发生了剧烈的变化。这些代谢变化包括:肝糖异生的激活、脂肪酸的 β

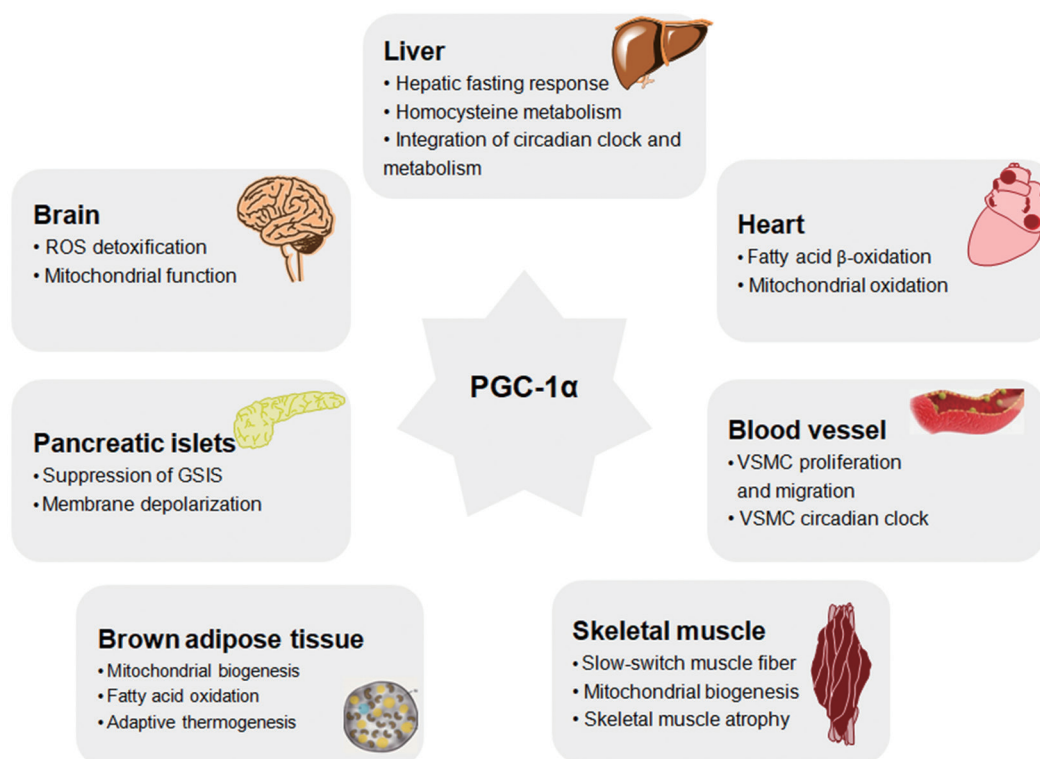


图 1. PGC-1 α 在各组织中的特异性功能

Fig. 1. Specific function of PGC-1 α in various tissues. GSIS: glucose stimulates insulin secretion; ROS: reactive oxygen species; VSMC: vascular smooth muscle cell.

氧化、酮体的生成和血红蛋白的生物合成等^[4, 14, 15]。值得注意的是,在禁食后肝脏中 PGC-1 α 的表达急剧升高^[16]。PGC-1 α 能通过直接靶向关键的肝脏转录共激活因子如 HNF4 α 、PPAR α 、GR、FOXO1、FXR 和 LXR 等,开启几乎所有的肝禁食反应^[14, 16]。研究显示,肝脏的禁食反应可以诱导血浆同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 代谢相关的关键酶和 PGC-1 α 的表达^[17]。PGC-1 α 在肝脏中调节编码 Hcy 合成酶的基因和蛋白表达^[8]。PGC-1 α 在体内过表达会导致血浆 Hcy 表达升高,而这也是高同型半胱氨酸血症的致病机理。Hcy 是心血管疾病发生的危险因素,它为所有的生物甲基化反应提供甲基。因此,研究 PGC-1 α 调节肝脏内 Hcy 稳态的机制可以为心血管疾病提供新的治疗方式。

在非酒精性脂肪肝和 2 型糖尿病患者中,肝脏 PGC-1 α 的低表达与胰岛素抵抗息息相关。有研究显示,PGC-1 α 能通过降低肝细胞中胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS1) 以及提高 IRS2 的表达,进而影响蛋白激酶 B/AKT 信号通路,从而调控饥饿/再进食过程中的胰岛素敏感性,维持

机体血糖稳态^[18]。基于以上发现,我们推测 PGC-1 α 可能还是机体内胰岛素调节血糖稳态的关键媒介分子。

本研究组对 PGC-1 α 的调控网络进行了深度的研究,提出 PGC-1 α 能以“并联型”及“串联型”两种整合模式调控肝脏内的生物时钟及能量代谢。PGC-1 α 的表达受营养和激素信号调节,它能作为节点以并联的方式整合外周生物时钟和能量代谢通路。前期研究显示,PGC-1 α 是整合外周生物时钟和能量代谢的昼夜节律振荡器的关键组成部分^[17]。PGC-1 α 通过共激活孤核受体中的 ROR (retinoic-acid-receptor-related orphan receptors) 家族,活化染色质的局部结构从而激活时钟基因的表达,尤其是 *Bmal1* (brain and muscle ARNT-like 1) 和 *Nr1d1* (nuclear receptor subfamily 1 group D member 1)。相较于野生型小鼠,PGC-1 α 缺乏小鼠的活动、体温和代谢的昼夜节律会产生紊乱^[17]。本研究组在此基础上进一步研究显示,作为 PGC-1 α 的分子伴侣,BAF60a 在肝脏中呈现昼夜节律性的表达,并且在肝脏生物时钟和能量代谢的整合过程中发挥着非常重要的作

用^[19,20]。在分子水平上, BAF60a 可以协同 ROR α 激活时钟基因 *Bmal1* 以及糖异生的关键基因 *G6pase* 的转录。因此, BAF60a 作为 PGC-1 α 的分子伴侣在调控肝脏生物节律及肝糖异生方面起着重要的作用。

本研究组还揭示了 PGC-1 α 作为一个重要的能量代谢调控因子, 会以“串联型”整合模式调控包括 VNN1 (vascular non-inflammatory molecule-1)、PLZF (promyelocytic leukemia zinc finger)、HAMP (hepcidin) 在内的钟控蛋白, 这些钟控蛋白可以作为承上启下的“输出调控因子”协同调控肝脏的生物时钟与能量代谢进程。PGC-1 α /HNF4 α 复合物在肝脏中激活其下游基因 VNN1, 响应时钟信号, 并在 Insulin/Akt 信号通路的介导下, 调控肝脏糖异生, 增加葡萄糖的输出, 导致高血糖^[21]。综上, PGC-1 α /VNN1 轴在调节肝脏糖异生中发挥着重要作用。因此, PGC-1 α /VNN1 轴有可能成为治疗由于过度活化糖异生引起的代谢性疾病的潜在靶点^[21]。与此类似, PLZF 蛋白能够参与包括能量代谢在内的主要生物学过程。本研究组研究证明, 在禁食或者糖尿病小鼠肝脏中, PLZF 被大量诱导表达。PGC-1 α 可以和 GR 激活 PLZF 的表达。PLZF 通过促进葡萄糖异生基因表达和肝脏葡萄糖的输出导致高血糖。反之, 肝脏中 PLZF 表达量的降低可以改善 *db/db* 小鼠的葡萄糖稳态失衡。由此, 我们认为 PLZF 是 PGC-1 α 调控时钟和代谢的重要下游分子, 同时也是肝脏糖异生的关键调节因子。因此, 研究以 PLZF 为作用靶点的药物可能有助于治疗与糖异生相关的代谢性疾病^[22]。

机体内铁稳态是通过 HAMP 来精密调节的。临床研究表明慢性炎症和低度炎症可以导致血清中 HAMP 水平升高, 进而发展为炎症性贫血等多种疾病。本研究组研究显示, 尽管炎症刺激能上调肝脏 HAMP 的表达并引发全身性缺铁, 但却抑制了 PGC-1 α 的表达。肝脏特异性过表达 PGC-1 α 可以抑制脂多糖诱导的 HAMP 表达量上升, 同时减轻各种病理变化, 如炎症性贫血。在 HepG2 或者 HuH7 细胞中过表达 PGC-1 α 同样能抑制 HAMP 的表达并减少胞内铁堆积, 反之则增加 HAMP 的表达以及铁堆积程度。在分子水平上, PGC-1 α 通过与 HNF4 α 相互作用抑制 HAMP 的转录。PGC-1 α 与 HNF4 α 的结合区段位于 HAMP 近端启动子, 可以使染色体变为不活跃的结构状态。因此, 在炎症

状态下, PGC-1 α 在调节肝 HAMP 表达以及铁离子稳态中起着很重要的作用^[23]。

综上所述, PGC-1 α 是调控肝脏中能量代谢和生物节律的关键整合因子。一方面, PGC-1 α 通过协同其分子伴侣 BAF60a, 以“并联型”模式整合肝脏的生物时钟和生理稳态。另一方面, 它通过活化下游基因 VNN1、PLZF、HAMP 的表达, 以“串联型”模式响应时钟信号, 进而调控肝脏糖异生和铁离子代谢稳态。上述两种模式相互协调, 共同维持了机体血糖稳态。此外, PGC-1 α 还能调节肝铁离子及 Hcy 稳态。基于这些发现, 我们推测精准靶向肝脏中 PGC-1 α 将有望治疗心血管疾病、2 型糖尿病等代谢性疾病。

2.2 心血管系统

心脏是一个高耗氧、高耗能、高代谢率的器官, 需要大量的能量维持其正常的生理功能以及代谢需要。心脏对 ATP 的动态需求极高, 心肌依靠线粒体产生的 ATP 的高周转率进行有效收缩。虽然葡萄糖可以作为燃料的来源, 但心脏的能量供应大部分还是来自于脂肪酸的 β 氧化。有研究表明, 心脏 PGC-1 α 敲除小鼠的氧化能量代谢功能受到损伤, 心肌收缩能力减退, 这在一定程度上说明了 PGC-1 α 是维持心肌能量平衡所必需的^[15]。

心脏中 PGC-1 α 的表达相对丰富。PGC-1 α 参与机体调控心脏线粒体功能的过程^[22]。PGC-1 α 通过调节心脏线粒体的耦联呼吸作用, 促进心脏内 ATP 的产生, 进而调节心脏的收缩^[24]。在新生儿的心脏中, PGC-1 α 的 mRNA 表达被强烈诱导, 同时伴有心肌中线粒体的激活和糖酵解到氧化磷酸化的代谢转换^[25]。此外, 如果 PGC-1 α 在心脏中过表达, 会导致心脏线粒体过度增殖, 诱发扩张性心肌病^[26]。

PGC-1 α 的缺失则会导致线粒体功能障碍, 主要表现为心功能障碍、心脏猝死和心衰^[27]。当机体受到缺血或缺氧刺激时, PPAR α 配体依赖的转录活性和 PGC-1 α 将被共同激活, PGC-1 α 的上调能够促进细胞氧化能量代谢和增强心脏的收缩功能^[15]。另外, PGC-1 α 还能避免心肌细胞凋亡^[28]。这表明激活 PGC-1 α 信号通路有望改善各种原发性心肌病和充血性心脏功能异常。

在静脉曲张中, 血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 常表现出异常的增殖、迁移和表型转化^[29], 因此研究 PGC-1 α 在血管稳态中的作用也是非常重要的。前期研究显示, PGC-1 α 通过

阻止细胞外信号调节激酶 (extracellular signal regulated kinases, ERK) 磷酸化对 VSMCs 增殖和迁移产生影响。油酸 (oleic acid, OA) 和棕榈酸 (palmitic acid, PA) 处理的 VSMCs 中 PGC-1 α 表达的调节存在差异。OA 通过抑制 PGC-1 α 的表达来促进 VSMCs 的增殖和迁移, 而 PA 通过诱导 PGC-1 α 的表达来逆转 OA 的作用^[30]。PGC-1 α 还具有修复 VSMCs 和内皮细胞的功能。此外, 本研究组研究显示, 氯化锂能够通过 PGC-1 α 延缓 VSMCs 的增殖和迁移^[31]。在心血管系统中, VSMCs 的增殖和迁移是支架内再狭窄形成的主要原因。故 PGC-1 α 在预防和治疗与 VSMCs 异常增殖和迁移相关的心血管疾病方面具有很大的潜力。

本研究组的研究显示, PGC-1 α 的分子伴侣 BAF60a 以“并联型”模式整合 VSMCs 的生物时钟和生理稳态。我们发现 BAF60a 在大鼠 VSMCs 中呈现振荡性表达, 其表达振幅被体内高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 信号和体外游离脂肪酸 (free fatty acid, FFAs) 刺激所抑制。在 VSMCs 的生理功能方面, 我们发现过表达 BAF60a 能够显著抑制 FFAs 所诱导的 VSMCs 增殖、迁移以及黏附, 同时抑制 ERK/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 以及 AKT 磷酸化水平。分子水平实验证实, BAF60a 与 ROR α 结合, 协同激活 *Bmal1* 启动子的转录活性, 且两者的结合由 PGC-1 α 所介导^[19]。综上 PGC-1 α 和 BAF60a “并联型”的分子模式在协同调节 VSMCs 的生物时钟和生理稳态方面起着很重要的作用。

综上所述, PGC-1 α 作为关键转录共激活因子, 能够维持心肌能量平衡, 调控心脏线粒体功能, 进而调节心脏收缩。PGC-1 α 协同分子伴侣 BAF60a 以“并联型”模式整合 VSMCs 的生物时钟和生理稳态。过表达 BAF60a 能够显著抑制 VSMCs 的增殖、迁移以及黏附。PGC-1 α 对修复 VSMCs 和内皮细胞有益。因此, PGC-1 α 在调控心血管功能、能量代谢和生物时钟稳态中起着举足轻重的作用。

2.3 脂肪组织

褐色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 主要的生理功能是以热的形式进行能量分配^[9]。PGC-1 α 在 BAT 的分化及其特异性基因表达中起着非常重要的作用。研究证明, 环境的寒冷刺激可以诱导 BAT 中调节适应性产热的 PGC-1 α 表达。与正常的小鼠相比, PGC-1 α 表达量较低的小鼠由于适应性

产热缺陷而不能耐受寒冷^[32]。PGC-1 α 可以启动适应性生热程序所涉及的几个关键组件, 包括刺激摄入量, 激活线粒体脂肪酸氧化和诱导解耦联蛋白 -1 (uncoupling protein-1, UCP-1) 的表达^[7]。UCP-1 能够消除线粒体内膜两侧的质子梯度, 使得线粒体氧化磷酸化的过程解耦联, 从而驱动脂肪消耗, 使其以热量形式释放能量^[4]。故 PGC-1 α 是 BAT 产热过程中的关键性因子, 在寒冷环境下对机体维持体温及能量平衡有重要作用。

研究表明, 在白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 中, 卡路里限制 (calorie restriction, CR) 即可以不依赖于 PGC-1 α 驱动线粒体生物合成, 从而阻止饮食诱导的胰岛素抵抗。CR 无法增加脂肪细胞特异性敲除 PGC-1 α 小鼠的 WAT 中线粒体生物合成, 但 BAT 中基本的线粒体生物合成和 UCP-1 的表达都是由 PGC-1 α 调节的, 而不是 CR。此外, 在脂肪缺乏 PGC-1 α 的小鼠中, 尽管 CR 对线粒体生物合成的诱导作用减弱, 但是机体对 CR 的反应仍然是改善葡萄糖稳态。以上研究表明, PGC-1 α 作为 CR 诱导 WAT 线粒体生物合成的主要调节因子, 会响应低卡路里的摄入^[33]。

综上所述, PGC-1 α 是 BAT 调节产热的关键因子, 能够维持小鼠正常体温并提高耐寒能力。PGC-1 α 也是 CR 诱导 WAT 线粒体生物合成的主要调节因子。

2.4 骨骼肌

骨骼肌具有稳定骨骼和关节、调节肌肉质量和保护人体内部器官等作用, 其中最重要的特征是引起收缩和运动。运动训练能促使骨骼肌形态、结构发生适应性的变化, 一些钙、代谢物和缺氧反应的级联反应已经应用于运动诱导的适应性反应, 包括钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II、蛋白激酶 C、MAPK^[34] 和磷酸腺苷活化蛋白激酶 (adenosine phosphate activated protein kinases, AMPK) 通路等^[35]。PGC-1 α 在骨骼肌, 特别是慢收缩肌纤维中表达丰富^[36]。在啮齿动物和人类中, PGC-1 α 的表达可以被运动训练信号所诱导, 从而促进线粒体氧化酶基因的表达^[15]。

运动或者 PGC-1 α 过表达可以提高骨骼肌线粒体氧化代谢能力, 增加氧化型肌纤维的比例^[37], 防止肌肉萎缩。其中 PGC-1 α 过表达是主导变量, 运动是次要变量, 而近三分之二的运动调节转录也受到 PGC-1 α 的影响。PGC-1 α 在骨骼肌中可以促进肌酸激酶特异性表达, 从而使小鼠体内白色的糖酵

解型骨骼肌(即快收缩肌纤维)变成红色的氧化型骨骼肌(即慢收缩肌纤维),增加线粒体的生物合成以及慢收缩肌纤维特有的收缩蛋白的表达^[38]。而全身PGC-1 α 敲除鼠的运动耐受时间减少,电子传递链复合物I活性受损,线粒体DNA含量降低,同时脂肪酸氧化能力减弱^[39]。

钙信号通路的级联反应已经用于运动诱导的适应性反应,它在钙调磷酸酶和高依赖性蛋白激酶诱导PGC-1 α 表达中有着重要的作用^[36,40]。AMPK作为感知细胞能量变化的感受器,可以用直接或间接的方式激活其下游的PGC-1 α ,从而促进线粒体的生物合成,增强线粒体功能,进一步增加脂肪酸氧化代谢。研究表明,AMPK/PGC-1 α 通路可以被二氢山奈酚衍生物所调控进而抑制骨骼肌脂质沉积,以此来改善胰岛素抵抗^[41]。

长期固定(immobilization, IM)即长期卧床、老化等会导致骨骼肌萎缩,其特征是线粒体退化和蛋白溶解。肌肉再活化(remobilization, RM)可以增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生、促炎细胞因子的表达和氧化应激,阻止肌肉快速恢复。过表达PGC-1 α 显著增加IM-RM肌肉中纤维横截面积,同时减轻固定化引起的骨骼肌线粒体退化,促进线粒体生物合成和抗氧化防御,从而改善骨骼肌萎缩^[42]。另外,PGC-1 α 在保护肌肉免受IM引起的代谢和氧化还原干扰方面起着重要的作用。

有研究表明,在慢性阻塞性肺病患者、2型糖尿病患者及老龄化人群中,骨骼肌的线粒体生物合成和氧化代谢由PGC-1 α 信号网络严格控制^[14]。PGC-1 α 作为一种寒冷诱导蛋白,在骨骼肌中也可以调控适应性产热。骨骼肌含有丰富的线粒体,同时从线粒体氧化底物代谢中获取能量的能力很强^[43]。在寒冷信号刺激下,机体释放大量肾上腺素,进而激活骨骼肌中PGC-1 α 的表达,增加适应性产热,维持体温稳定。同时PGC-1 α 通过诱导ERR α 的表达刺激核呼吸因子1(nuclear respiratory factor 1, NRF-1)、核呼吸因子2(nuclear respiratory factor 2, NRF-2)及ERR α 自身的表达,激活核编码线粒体基因,从而刺激线粒体的生物合成^[15]。

PGC-1 α 在骨骼肌中除了能调节线粒体功能及改变骨骼肌纤维的转换外,还能增加脂肪代谢酶的mRNA含量^[44]。一方面,PGC-1 α 通过增加脂肪酸氧化水平暂时阻断葡萄糖氧化进而调控肌肉能量代谢^[45];另一方面,PGC-1 α 还可以通过抑制葡萄糖

氧化和增加葡萄糖吸收来补充肌糖原储备,以此为下一次肌肉运动做准备^[15]。

综上所述,PGC-1 α 可以通过活化线粒体功能、提高骨骼肌氧化代谢能力,进而加速机体适应性产热。不仅如此,它还可以增加氧化型肌纤维的比例、葡萄糖吸收能力,并减少脂质沉积,从而防止肌肉萎缩,改善胰岛素抵抗进程。因此,揭示PGC-1 α 在骨骼肌代谢性疾病中的功能,将有利于开发其针对性小分子化合物有效治疗上述疾病。

2.5 胰岛

在正常小鼠的胰岛中PGC-1 α 的表达量较低,而在 β 细胞功能异常的糖尿病小鼠中PGC-1 α 的表达显著升高^[16]。PGC-1 α 能抑制葡萄糖刺激的胰岛素分泌(glucose stimulated insulin secretion, GSIS),减少 β 细胞内ATP生成。同时,在不影响胰岛素分泌的情况下,抑制细胞膜的去极化过程^[16]。Zhang等研究了慢性高脂血症和高血糖对大鼠胰岛PGC-1 α 表达的影响,结果表明FFAs可以剂量依赖性地增加分离胰岛中PGC-1 α 表达水平。同时,在小鼠 β 细胞来源的细胞系中,FFAs也会增加PGC-1 α 的表达。另一方面,降低PGC-1 α 的表达可以改善FFAs对胰岛GSIS的损伤^[46]。与动物数据不同,人类2型糖尿病胰岛的研究数据显示PGC-1 α 表达明显减少,并且胰岛中胰岛素分泌量也减少^[47]。以上结果启示我们,在胰岛中靶向性调控PGC-1 α 可以改善高脂血症和高血糖症。

综上所述,PGC-1 α 在胰岛中扮演了很重要的角色。在胰岛中,若能靶向性调控PGC-1 α 将能够改善高脂和高血糖等症状,对于糖尿病和慢性高脂血症的治疗具有重要价值。但我们仍需要注意的是,虽然PGC-1 α 失调是机体2型糖尿病和胰岛素抵抗的重要致病因素。但是,以PGC-1 α 为靶点治疗胰岛素抵抗和2型糖尿病仍然有难以逾越的障碍。如PGC-1 α 在不同器官组织中病理生理学功能迥异。在一个器官中有益的调节,在另一器官中可能导致有害的效应。此外,不同患者身体状况也存在较大差异等^[48]。

2.6 大脑及神经系统

PGC-1 α 在线粒体生物合成、神经元功能和能量平衡中发挥重要作用。在人类疾病中,线粒体的功能障碍与人类的衰老和神经退行性疾病有关,包括亨廷顿舞蹈症(Huntington disease, HD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默病(Alzheimer

disease, AD) 和糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 等。PGC-1 α 作为调节线粒体生物发生的关键因子, 是 HD、AD 和 DPN 发病的重要影响因素, 也是治疗这些疾病的潜在作用靶点。

大量研究表明, PGC-1 α 在 HD 发病过程中发挥重要的作用。PGC-1 α 基因序列的改变会影响 HD 发病的年龄^[49]。HD 模型小鼠响应能量应激时纹状体神经元线粒体数量减少, 这会导致 PGC-1 α 上调能力受损以及体温调节缺陷^[50]。而 PGC-1 α 的缺失会引起大脑几个区域的海绵状病变, 导致大脑中的轴突退化, 尤其是纹状体神经退化, 同时表现为行为过度活跃^[50]。目前, PGC-1 α 在 HD 发病机制和线粒体功能障碍中的作用已有研究。受损的 PGC-1 α 表达和线粒体功能有助于易感神经元的神经退行性变^[51]。此外, 线粒体功能缺陷导致的能量稳态和 ROS 代谢受损, 极有可能导致大脑轴突变性, 从而引发行为多动^[13]。PGC-1 α 在调控 ROS 清除相关基因包括铜/锌超氧化物歧化酶 (copper/zinc superoxide dismutase, SOD1)、锰超氧化物歧化酶 (manganese superoxide dismutase, SOD2) 和谷胱甘肽过氧化物酶 1 (glutathione peroxidase 1, GPx1) 中发挥着重要作用^[49]。故此, 未来若能用科学的手段来激活 HD 患者脑部 PGC-1 α 的表达, 将有益于缓解 HD 患者的临床症状。

AD 与脑能量代谢异常有关。研究 AD 的治疗机制发现 SIRT1 (Sirtuin 1) 是 III 类组蛋白去乙酰化酶, 能够激活 PGC-1 α , 从而增强线粒体生物发生和维持能量稳态, 抑制 β 淀粉样蛋白沉积, 调节突触可塑性, 进而改善 AD 患者学习记忆的能力^[52]。

DPN 是一种进行性外周神经系统退行性疾病, 对能量需求量非常大。线粒体功能障碍被认为是 DPN 发病的一个重要因素^[53]。AMPK/PGC-1 α 轴在调节线粒体能量代谢中发挥着重要的作用。很多临床研究证明, 抑制 AMPK/PGC-1 α 通路可以导致神经元或 Schwann 细胞 (SCs) 的线粒体功能障碍, 从而导致 DPN 中神经元凋亡, 远端轴索病及神经脱髓鞘^[54]。这些研究表明, AMPK/PGC-1 α 信号通路在神经元存活和变性中起着至关重要的作用^[55]。

综上所述, 鉴于 PGC-1 α 在调节线粒体功能方面发挥着重要的作用, PGC-1 α 深度参与了 HD、AD 和 DPN 等神经退行性疾病的发病过程。因此, 我们推测以 PGC-1 α 为靶点的药物可以用来缓解 HD 患者的临床症状, 改善 AD 患者学习记忆的能力,

更有望改善 DPN 患者运动神经传导速度以及糖尿病患者体内的热痛觉减退现象。

2.7 癌症的发生与发展

与正常细胞相比, 为应对缺氧、营养缺乏等环境挑战, 癌细胞的新陈代谢发生了巨大的改变。PGC-1 α 作为细胞代谢的中心调制器, 能够调节线粒体生物合成和细胞代谢, 在癌症的发生与发展中扮演着双向调节的角色。

作为转录协同调控因子, PGC-1 α 分别在胰腺癌、乳腺癌和结肠直肠癌中表达升高, 并增强癌细胞的生存、增殖、迁移和侵袭的能力^[56, 57]。在胰腺癌干细胞中 PGC-1 α 可以通过控制 ROS 水平来增强细胞的增殖能力^[58]。在乳腺癌中, PGC-1 α 通过激活 ERR α , 进而增加线粒体生物合成, 并产生大量 ATP 供癌细胞生长^[59]。同时, PGC-1 α 在乳腺癌细胞中还参与了癌细胞从快速增殖状态向侵袭状态转换的机制^[57]。PGC-1 α 在浸润性乳腺癌中可以通过增强氧化磷酸化、增加线粒体的功能和耗氧量从而促进癌细胞的转移^[60]。因此, PGC-1 α 在乳腺癌细胞的生存、增殖和快速迁移中扮演着重要角色。在结肠直肠癌细胞中, PGC-1 α 通过 AKT/GSK-3 β / β -catenin 通路来增强癌细胞增殖和侵袭的能力^[61]。

相反, PGC-1 α 在前列腺癌、卵巢癌以及肝癌中表达减少, 并起到抑制癌症的作用^[62-64]。在前列腺癌细胞中, PGC-1 α 可以通过调节线粒体生物合成、氧化代谢和谷胱甘肽表达过程中相关基因的表达, 抑制癌细胞的侵袭和增殖^[65]。研究显示, PGC-1 α 能够诱导人类上皮卵巢癌细胞的凋亡。PGC-1 α 参与凋亡的信号通路, 抑制 PGC-1 α 的表达是促进卵巢癌细胞增殖和迁移的关键因素^[66]。在人类卵巢上皮癌细胞的代表性细胞系 Ho-8910 中, 过表达 PGC-1 α 可以通过 PPAR γ 依赖途径抑制 Bcl-2/Bax 的表达和细胞色素 c 的释放, 从而诱导癌细胞的凋亡^[66]。研究表明, 在细胞周期素 E1 驱动的卵巢癌中, 聚胺的代谢显著增强。然而, 过表达 PGC-1 α 可以抑制上述聚胺的合成, 进而减弱卵巢癌细胞的侵袭和迁移能力^[67]。这一现象在其它癌症中也被证实。过表达 PGC-1 α 可以降低人肝癌细胞 (HepG2) 活性^[68]。

此外, 在黑色素瘤细胞中, PGC-1 α 不同的表达水平调控癌细胞不同的生理过程。黑色素瘤细胞中 PGC-1 α 的高水平表达可以增加线粒体抗氧化应激的能力和 ROS 的解毒能力, 使黑色素瘤细胞能

够在氧化应激条件下生存^[69]。过表达 PGC-1 α 可以增强黑色素瘤细胞的耐药性, 以及增殖和生存能力, 但却抑制该肿瘤细胞的侵袭和转移扩散的能力^[59,70]。

以上结果有力地表明, PGC-1 α 是癌细胞代谢的重要调节因子, 参与调控癌细胞的代谢功能, 进而影响癌细胞的生存、增殖、迁移和侵袭。值得注意的是, 在不同类型的癌症中, PGC-1 α 的表达水平对预后影响也不尽相同。比如, PGC-1 α 高水平的表达对前列腺癌和卵巢癌患者有利, 却对乳腺癌患者有害。因此, 深入研究 PGC-1 α 在癌症组织中特异性的功能, 将为癌症的精准调控治疗提供有力依据。

3 以PGC-1 α 为靶点的药物研究

PGC-1 α 作为能量代谢的关键调节因子, 不仅可以调控线粒体的生物合成, 而且能调控能量代谢稳态。PGC-1 α 组织特异性功能的研究提示 PGC-1 α 可以作为各代谢性疾病的潜在治疗靶点。因此, 研究对 PGC-1 α 具调节作用的药物进而用于疾病治疗是至关重要的。

二甲双胍类药物是以 PGC-1 α 为靶点的药物, 临床上可用来改善及治疗 PD 症状。二甲双胍是潜在的线粒体代谢相关基因转录的监管者, 它可以通过 CREB 和激活转录因子 2 (activating transcription factor 2, ATF2) 通路激活 PGC-1 α 启动子的活性。在脑黑质和纹状体中, 二甲双胍能够促进 PGC-1 α 、CREB 的表达以及 ATF2 的磷酸化^[71]。同时, 二甲双胍还能够保护多巴胺能神经元并改善多巴胺敏感性运动性能。因此, 二甲双胍可以通过激活 ATF2/CREB-PGC-1 α 通路改善 PD 症状, 显著提高患者的生活质量^[72]。

越来越多的证据表明 2 型糖尿病和 PD 之间存在联系, 胰高血糖素肽 1 类似物利拉鲁肽 (liraglutide) 是一种常用的抗糖尿病药物, 同时对神经元也有保护作用。有研究表明, 长期服用利拉鲁肽可以保护小鼠的运动功能不受损害并可防止多巴胺能神经元的丢失, 也可以恢复小鼠纹状体中受损的 AMPK/PGC-1 α 信号通路。综上, 长期使用利拉鲁肽可以通过增强 AMPK/PGC-1 α 信号通路, 改善 2 型糖尿病小鼠的运动功能障碍和多巴胺能神经元^[73]。

淫羊藿通过增加 SIRT1 的表达对氧葡萄糖剥夺 (oxygen-glucose deprivation, OGD) 神经元具有神经保护作用^[74]。有研究表明, 缺血后, 淫羊藿可以促

进 SIRT1 和 PGC-1 α 的表达, 进而减缓小鼠大脑中动脉闭塞所导致的脑缺血性损伤^[75]。

据报道, 在糖尿病大鼠坐骨神经中, 黄连素可以促进 AMPK 和 SIRT1 的表达, 增加 ATP 的水平; 而在高血糖的条件下, 黄连素可以通过促进 PGC-1 α 的表达增强线粒体生物发生^[76]。研究显示黄连素可以抑制高糖诱导的 ROS 生成, 稳定基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP), 调节自噬标志物, 改善糖尿病大鼠的运动和感觉神经传导速度^[77]。黄连素通过激活 AMPK/PGC-1 α 调节线粒体的能量平衡, 进而预防糖尿病肾病和治疗 DPN^[54,78]。同时黄连素也可以通过激活自然衰老大鼠骨骼肌中的 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路, 改善认知障碍、肌肉功能障碍和胰岛素抵抗^[79]。

白藜芦醇 (resveratrol, RSV) 在体内外对 PGC-1 α 均有明显的激活作用, 同时也是 SIRT1 的天然激动剂。研究显示, RSV 通过激活 SIRT1/PGC-1 α 信号通路改善线粒体功能并预防代谢疾病, 同时 RSV 治疗可以保护小鼠对抗由饮食引起的肥胖和胰岛素抵抗^[80]。在慢性阻塞性肺病治疗过程中, RSV 发挥的保护作用与抑制氧化应激和炎症反应有关, 同时也与激活 SIRT1/PGC-1 α 信号通路有关^[81]。有研究显示 RSV 可以改善 DPN 的临床病理特征, 包括热痛觉减退及表皮内的神经纤维损失, 同时 RSV 也可以通过增强 AMPK/PGC-1 α 通路介导神经突的生长和轴突再生来降低有髓纤维轴突口径^[82]。RSV 还具有抗衰老^[83]、抗血小板聚集、抗动脉粥样硬化、保护心血管疾病等功效^[74]。

有研究表明, 在抑郁模型小鼠中, 芦丁可激活 PGC-1 α 和 SIRT1 并上调焦虑抑制相关蛋白的表达^[84], 从而减缓抑郁模型小鼠的疲劳和焦虑。此外, 芦丁还可以激活高脂饮食诱导的肥胖大鼠骨骼肌中 PGC-1 α 及其下游线粒体生物合成相关蛋白的表达, 进而促进骨骼肌中线粒体的生物合成, 有利于肥胖的治疗^[85]。

附子可以缓解四肢的麻木、易冷及疼痛的症状, 常用于临床治疗 DPN。研究显示, 附子在治疗 DPN 的过程中, 可以改善运动神经传导速度, 扭转糖尿病患者体内的热痛觉减退现象。附子可能有潜在地改善线粒体通路的功能。附子多糖 (radix aconiticarmichaeli polysaccharide, RAP) 对高糖环境下的 SCs 也有神经保护作用。RAP 增加 p-AMPK 和 PGC-1 α 表达的同时也可抑制细胞内 ROS 和细胞凋亡的

表1. 以PGC-1 α 为靶点的潜在药物Table 1. Lists of potential drugs targeting PGC-1 α

Drugs targeting PGC-1 α	Mechanism/Pathway	Diseases
Metformin	Metformin-ATF2/CREB-PGC-1 α pathway	PD treatment ^[72]
Liraglutide	AMPK/PGC-1 α signaling pathways	Improving motor dysfunction and dopaminergic neurons in type 2 diabetic mice ^[73]
Epimedium	SIRT1/PGC-1 α signaling pathways	Alleviating cerebral ischemic injury ^[75]
Berberine	AMPK/SIRT1/PGC-1 α pathways	Improving cognitive impairment, muscle dysfunction and insulin resistance ^[79]
Resveratrol	SIRT1/PGC-1 α signaling pathways	Improving mitochondrial function, preventing obesity and insulin resistance, and treating chronic obstructive pulmonary disease ^[74]
Rutin	SIRT1/PGC-1 α signaling pathways AMPK phosphorylation	Reducing anxiety and physical fatigue ^[84] Obesity treatment ^[85]
Lateral root	AMPK/PGC-1 α signaling pathways	DPN treatment ^[86]

PD: Parkinson's disease; DPN: Diabetic peripheral neuropathy.

发生^[86]。

目前, 以 PGC-1 α 为靶点的药物被认为有望治疗多种代谢性疾病, 包括 2 型糖尿病和肥胖等 (表 1)。然而, PGC-1 α 是一个位处上游的转录调节因子, 对它进行调控会产生不可预测的“蝴蝶效应”。比如, 在白色脂肪中活化 PGC-1 α 能够增加米色脂肪的含量, 进而减缓机体的胰岛素抵抗。反之, 在肝脏中升高 PGC-1 α 的表达会导致肝糖异生的增加, 最终导致高血糖症。因此, 若能实现 PGC-1 α 组织特异性的调控, 将有利于代谢性疾病的治疗。值得庆幸的是, 随着近年来纳米材料领域的蓬勃发展, 新型纳米载药系统使得 PGC-1 α 组织特异性调控成为可能。

另一方面, 目前直接靶向 PGC-1 α 的药物尚未开发, 多数药物对 PGC-1 α 的调控作用是通过间接作用的方式实现的。例如, RSV 一直被认为是活化 PGC-1 α 有效小分子。然而, 本质上它是通过激活 SIRT1 通路进而调控 PGC-1 α 转录的^[87, 88]。因此, 深入理解 PGC-1 α 组织特异性的生理病理功能, 筛选特异性更强的靶向药物, 将为代谢性疾病的治疗注入一剂“强心针”。当然, 随着高通量药物筛选手段、生物信息学及药物化学合成领域的不断进步, 科研工作者们在未来能够更加全方位、立体化地寻找新的靶向肝脏 PGC-1 α 潜在小分子化合物, 并通过采用上述纳米载药系统, 将更好地治疗代谢性疾病。

4 结论

大量研究证明, PGC-1 α 作为转录共激活因子在机体调控能量代谢方面发挥着重要的功能, 它能够

将外界环境和营养信号的变化与体内各器官能量代谢之间建立联系。PGC-1 α 表达失调会引发多种疾病, 将它作为药物作用靶点是近来科学研究的关注点。适当地对 PGC-1 α 的表达进行调节, 在预防和治疗代谢性疾病中有很大的潜力。

但是, 由于 PGC-1 α 在器官或者组织中的表达量与其生物功能息息相关, 利用 PGC-1 α 作为靶点进行疾病的治疗也存在很多阻碍, 如 PGC-1 α 的表达量只要稍稍过量就会产生相反的结果。比如 PGC-1 α 在肝脏中过表达会导致血浆中 Hcy 水平升高, 从而导致高同型半胱氨酸血症; PGC-1 α 在心脏中过表达会导致线粒体增殖而导致扩张性心脏病; PGC-1 α 在胰岛中如果表达升高就会抑制胰岛素的分泌。其次, PGC-1 α 在不同组织中针对同一代谢进程的调控结果是不同的, 即在一个组织中调控产生好的结果而在另一个组织中可能会产生有害的结果, 所以对于调控的特异性和安全性有待考证。因此, 研究以 PGC-1 α 为核心的调控网络及其下游基因有助于治疗各种代谢性疾病及其靶点药物的研发, 而防止产生有害的毒副作用是至关重要的。

参考文献

- 1 Sun DL (孙冬玲), He Y. A review of metabolic syndrome: To give up or carry on further research. *Chin J Epidemiol* (中华流行病学杂志) 2011; 32(8): 746–750 (in Chinese).
- 2 Sharma R. Continuous metabolic syndrome score in children: how useful is it? *Indian J Pediatr* 2019; 86(10): 881–882.
- 3 Li LY (李玲玉), Yue XX, Li L. Advances in research on

- relationship between intestinal flora and metabolic syndrome. *Chin Naturopath (中国民间疗法)* 2020; 28(2): 106–109 (in Chinese).
- 4 Liu C, Lin JD. PGC-1 coactivators in the control of energy metabolism. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2011; 43(4): 248–257.
 - 5 Chen SD, Lin TK, Lin JW, Yang DI, Lee SY, Shaw FZ, Liou CW, Chuang YC. Activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV and peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha signaling pathway protects against neuronal injury and promotes mitochondrial biogenesis in the hippocampal CA1 subfield after transient global ischemia. *J Neurosci Res* 2010; 88(14): 3144–3154.
 - 6 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.
 - 7 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.
 - 8 Puigserver P, Adelmant G, Wu Z, Fan M, Xu J, O'Malley B, Spiegelman BM. Activation of PPARgamma coactivator-1 through transcription factor docking. *Science* 1999; 286(5443): 1368–1371.
 - 9 Zhang Y (张燕), Wang Q, Wang DJ, Xiang Y, Zhang CY. PGC-1 α , a key regulator of energy metabolism and diseases (part 1). *Chin J Diabetes (中国糖尿病杂志)* 2008; 16(7): 385–388 (in Chinese)
 - 10 Monsalve M, Wu Z, Adelmant G, Puigserver P, Fan M, Spiegelman BM. Direct coupling of transcription and mRNA processing through the thermogenic coactivator PGC-1. *Mol Cell* 2000; 6(2): 307–316.
 - 11 Li S, Liu C, Li N, Hao T, Han T, Hill DE, Vidal M, Lin JD. Genome-wide coactivation analysis of PGC-1alpha identifies BAF60a as a regulator of hepatic lipid metabolism. *Cell Metab* 2008; 8(2): 105–117.
 - 12 Wallberg AE, Yamamura S, Malik S, Spiegelman BM, Roeder RG. Coordination of p300-mediated chromatin remodeling and TRAP/mediator function through coactivator PGC-1alpha. *Mol Cell* 2003; 12(5): 1137–1149.
 - 13 Lin J, Handschin C, Spiegelman BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metab* 2005; 1(6): 361–370.
 - 14 Fernandez-Marcos PJ, Auwerx J. Regulation of PGC-1 α , a nodal regulator of mitochondrial biogenesis. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(4): 884S–890S.
 - 15 Zhang Y (张燕), Wang Q, Wang DJ, Xiang Y, Zhang CY. PGC-1 α , a key regulator of energy metabolism and diseases (part 2). *Chin J Diabetes (中国糖尿病杂志)* 2008; 16(8): 453–458 (in Chinese).
 - 16 Rowe GC, Arany Z. Genetic models of PGC-1 and glucose metabolism and homeostasis. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15(1): 21–29.
 - 17 Li S, Arning E, Liu C, Vitvitsky V, Hernandez C, Banerjee R, Bottiglieri T, Lin JD. Regulation of homocysteine homeostasis through the transcriptional coactivator PGC-1alpha. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296(3): E543–E548.
 - 18 Besse-Patin A, Jeromson S, Levesque-Damphousse P, Secco B, Laplante M, Estall JL. PGC1A regulates the IRS1:IRS2 ratio during fasting to influence hepatic metabolism downstream of insulin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116(10): 4285–4290.
 - 19 Chen S, Ding Y, Zhang Z, Wang H, Liu C. Hyperlipidaemia impairs the circadian clock and physiological homeostasis of vascular smooth muscle cells via the suppression of Smarcd1. *J Pathol* 2014; 233(2): 159–169.
 - 20 Tao W, Chen S, Shi G, Guo J, Xu Y, Liu C. SWItch/sucrose nonfermentable (SWI/SNF) complex subunit BAF60a integrates hepatic circadian clock and energy metabolism. *Hepatology* 2011; 54(4): 1410–1420.
 - 21 Chen S, Zhang W, Tang C, Tang X, Liu L, Liu C. Vanin-1 is a key activator for hepatic gluconeogenesis. *Diabetes* 2014; 63(6): 2073–2085.
 - 22 Chen S, Qian J, Shi X, Gao T, Liang T, Liu C. Control of hepatic gluconeogenesis by the promyelocytic leukemia zinc finger protein. *Mol Endocrinol* 2014; 28(12): 1987–1998.
 - 23 Qian J, Chen S, Huang Y, Shi X, Liu C. PGC-1alpha regulates hepatic hepcidin expression and iron homeostasis in response to inflammation. *Mol Endocrinol* 2013; 27(4): 683–692.
 - 24 Ruizvelasco A, Liu W, Wang X. T4 ERK5 degradation: a turning point from compensated metabolic cardiomyopathy to heart failure. *Heart* 2018; 104: A2.
 - 25 Hauck L, Stanley-Hasnain S, Fung A, Grothe D, Rao V, Mak TW, Billia F. Cardiac-specific ablation of the E3 ubiquitin ligase Mdm2 leads to oxidative stress, broad mitochondrial deficiency and early death. *PLoS One* 2017; 12(12): e0189861.
 - 26 Barberá MJ, Schlüter A, Pedraza N, Iglesias R, Giralt M. Peroxisome proliferator-activated receptor α activates transcription of the brown fat uncoupling protein-1 gene. *J Biol Chem* 2001; 276(2): 1486–1493.
 - 27 Ashok D, Sidor A, O'Rourke B. Enhancing mitochondrial biogenesis with a CRISPR/ndCas9 adenoviral vector system in cardiomyocytes. *Biophys J* 2018; 114(3): 662a
 - 28 Sano M, Wang SC, Shirai M, Scaglia F, Xie M, Sakai S, Tanaka T, Kulkarni PA, Barger PM, Youker KA, Taffet GE,

- Hamamori Y, Michael LH, Craigen WJ, Schneider MD. Activation of cardiac Cdk9 represses PGC-1 and confers a predisposition to heart failure. *EMBO J* 2004; 23(17): 3559–3569.
- 29 Li J, Li Z, Du J, Jia X, Liu D, Ma S, Hou Y. GW29-e1518 Altered long non-coding RNA expression profile in rabbit atria with atrial fibrillation: TCONS_00016478 modulates atrial energy metabolic remodeling through PGC-1 α /PPAR γ pathway. *J Mol Cell Cardiol* 2018; 72: C86–C87.
- 30 Zhang Y, Liu C, Zhu L, Jiang X, Chen X, Qi X, Liang X, Jin S, Zhang P, Li Q, Wang D, Liu X, Zeng K, Zhang J, Xiang Y, Zhang CY. PGC-1 α inhibits oleic acid induced proliferation and migration of rat vascular smooth muscle cells. *PLoS One* 2007; 2(11): e1137.
- 31 Wang Z, Zhang X, Chen S, Wang D, Wu J, Liang T, Liu C. Lithium chloride inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration and alleviates injury-induced neointimal hyperplasia via induction of PGC-1 α . *PLoS One* 2013; 8(1): e55471.
- 32 Lin J, Wu PH, Tarr PT, Lindenberg KS, St-Pierre J, Zhang CY, Mootha VK, Jager S, Vianna CR, Reznick RM, Cui L, Manieri M, Donovan MX, Wu Z, Cooper MP, Fan MC, Rohas LM, Zavacki AM, Cinti S, Shulman GI, Lowell BB, Kraic D, Spiegelman BM. Defects in adaptive energy metabolism with CNS-linked hyperactivity in PGC-1 α null mice. *Cell* 2004; 119(1): 121–135.
- 33 Pardo R, Vila M, Cervela L, de Marco M, Gama-Perez P, Gonzalez-Franquesa A, Statuto L, Vilallonga R, Simo R, Garcia-Roves PM, Villena JA. Calorie restriction prevents diet-induced insulin resistance independently of PGC-1-driven mitochondrial biogenesis in white adipose tissue. *FASEB J* 2019; 33(2): 2343–2358.
- 34 Oishi Y, Ogata T, Ohira Y, Roy RR. Phosphorylated ERK1/2 protein levels are closely associated with the fast fiber phenotypes in rat hindlimb skeletal muscles. *Pflugers Arch* 2019; 471(7): 971–982.
- 35 Ramachandran K, Senagolage MD, Sommars MA, Futtner CR, Omura Y, Allred AL, Barish GD. Dynamic enhancers control skeletal muscle identity and reprogramming. *PLoS Biol* 2019; 17(10): e3000467.
- 36 Norrbom J, Sundberg CJ, Ameln H, Kraus WE, Jansson E, Gustafsson T. PGC-1 α mRNA expression is influenced by metabolic perturbation in exercising human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) 2004; 96(1): 189–194.
- 37 Zhang L, Zhou Y, Wu W, Hou L, Chen H, Zuo B, Xiong Y, Yang J. Skeletal muscle-specific overexpression of PGC-1 α induces fiber-type conversion through enhanced mitochondrial respiration and fatty acid oxidation in mice and pigs. *Int J Biol Sci* 2017; 13(9): 1152–1162.
- 38 Lin J, Wu H, Tarr PT, Zhang CY, Wu Z, Boss O, Michael LF, Puigserver P, Isotani E, Olson EN, Lowell BB, Bassel-Duby R, Spiegelman BM. Transcriptional co-activator PGC-1 α drives the formation of slow-twitch muscle fibres. *Nature* 2002; 418(6899): 797–801.
- 39 Fan W, He N, Lin CS, Wei Z, Hah N, Waizenegger W, He MX, Liddle C, Yu RT, Atkins AR, Downes M, Evans RM. ERR γ promotes angiogenesis, mitochondrial biogenesis, and oxidative remodeling in pgc1 α /beta-deficient muscle. *Cell Rep* 2018; 22(10): 2521–2529.
- 40 Wu H, Kanatous SB, Thurmond FA, Gallardo T, Isotani E, Bassel-Duby R, Williams RS. Regulation of mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by CaMK. *Science* 2002; 296(5566): 349–352.
- 41 Gu YY (顾业芸), Zhou QC, Gong XH, Zhu JD, Mi MT. Dihydrokaempferol derivatives inhibit palmitic acid-induced lipid deposition in C2C12 myotubes through AMPK/PGC-1 α pathway. *J Third Mil Med Univ (第三军医大学学报)* 2017; 39(16): 1606–1611 (in Chinese with English abstract).
- 42 Kang C, Goodman CA, Hornberger TA, Ji LL. PGC-1 α overexpression by *in vivo* transfection attenuates mitochondrial deterioration of skeletal muscle caused by immobilization. *FASEB J* 2015; 29(10): 4092–4106.
- 43 Theeuwes WF, Gosker HR, Schols A, Langen RCJ, Remels AHV. Regulation of PGC-1 α expression by a GSK-3 β -TFEB signaling axis in skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2019; 1867(2): 118610.
- 44 Olesen J, Kiilerich K, Pilegaard H. PGC-1 α -mediated adaptations in skeletal muscle. *Pflugers Arch* 2010; 460(1): 153–162.
- 45 Wende AR, Huss JM, Schaeffer PJ, Giguere V, Kelly DP. PGC-1 α coactivates PDK4 gene expression via the orphan nuclear receptor ERR α : a mechanism for transcriptional control of muscle glucose metabolism. *Mol Cell Biol* 2005; 25(24): 10684–10694.
- 46 Zhang P, Liu C, Zhang C, Zhang Y, Shen P, Zhang J, Zhang CY. Free fatty acids increase PGC-1 α expression in isolated rat islets. *FEBS Lett* 2005; 579(6): 1446–1452.
- 47 Ling C, Del Guerra S, Lupi R, Ronn T, Granhall C, Luthman H, Masiello P, Marchetti P, Groop L, Del Prato S. Epigenetic regulation of PPARGC1A in human type 2 diabetic islets and effect on insulin secretion. *Diabetologia* 2008; 51(4): 615–622.
- 48 Yuan D, Xiao D, Gao Q, Zeng L. PGC-1 α activation: a therapeutic target for type 2 diabetes? *Eat Weight Disord* 2019; 24(3): 385–395.
- 49 Weydt P, Soyak SM, Landwehrmeyer GB, Patsch W. A single nucleotide polymorphism in the coding region of PGC-1 α is a male-specific modifier of Huntington disease age-at-onset

- in a large European cohort. *BMC Neurol* 2014; 14(1): 1.
- 50 Lloret A, Beal MF. PGC-1 α , sirtuins and PARPs in Huntington's disease and other neurodegenerative conditions: NAD⁺ to rule them all. *Neurochem Res* 2019; 44(10): 2423–2434.
- 51 Weydt P, Pineda VV, Torrence AE, Libby RT, Satterfield TF, Lazarowski ER, Gilbert ML, Morton GJ, Bammler TK, Strand AD. Thermoregulatory and metabolic defects in Huntington's disease transgenic mice implicate PGC-1 α in Huntington's disease neurodegeneration. *Cell Metab* 2006; 4(5): 349–362.
- 52 Dong W, Quo W, Wang F, Li C, Xie Y, Zheng X, Shi H. Electroacupuncture upregulates SIRT1-dependent PGC-1 α expression in SAMP8 mice. *Med Sci Monit* 2015; 21: 3356–3362.
- 53 Fernyhough P. Mitochondrial dysfunction in diabetic neuropathy: a series of unfortunate metabolic events. *Curr Diab Rep* 2015; 15(11): 89.
- 54 Zhang Q, Liang XC. Effects of mitochondrial dysfunction via AMPK/PGC-1 α signal pathway on pathogenic mechanism of diabetic peripheral neuropathy and the protective effects of Chinese medicine. *Chin J Integr Med* 2019; 25(5): 386–394.
- 55 Cardoso SM, Correia SC, Carvalho C, Moreira PI. Mitochondria in Alzheimer's disease and diabetes-associated neurodegeneration: license to heal! *Handb Exp Pharmacol* 2017; 240: 281–308.
- 56 Sancho P, Burgos-Ramos E, Tavera A, Bou Kheir T, Jagust P, Schoenhals M, Barneda D, Sellers K, Campos-Olivas R, Grana O, Viera CR, Yuneva M, Sainz B Jr, Heeschen C. MYC/PGC-1 α balance determines the metabolic phenotype and plasticity of pancreatic cancer stem cells. *Cell Metab* 2015; 22(4): 590–605.
- 57 Andrzejewski S, Klimcakova E, Johnson RM, Tabariès S, Annis MG, McGuirk S, Northey JJ, Chénard V, Sriram U, Papadopoulos DJ. PGC-1 α promotes breast cancer metastasis and confers bioenergetic flexibility against metabolic drugs. *Cell Metab* 2017; 26(5): 778–787. e775.
- 58 Sancho P, Burgos-Ramos E, Tavera A, Bou Kheir T, Jagust P, Schoenhals M, Barneda D, Sellers K, Campos-Olivas R, Graña O, Viera CR, Yuneva M, Sainz B Jr, Heeschen C. MYC/PGC-1 α balance determines the metabolic phenotype and plasticity of pancreatic cancer stem cells. *Cell Metab* 2015; 22(4): 590–605.
- 59 Bost F, Kaminski L. The metabolic modulator PGC-1 α in cancer. *Am J Cancer Res* 2019; 9(2): 198–211.
- 60 LeBleu VS, O'Connell JT, Gonzalez Herrera KN, Wikman H, Pantel K, Haigis MC, de Carvalho FM, Damascena A, Domingos Chinen LT, Rocha RM, Asara JM, Kalluri R. PGC-1 α mediates mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation in cancer cells to promote metastasis. *Nat Cell Biol* 2014; 16(10): 992–1003, 1–15.
- 61 Yun SH, Park JI. PGC-1 α regulates cell proliferation and invasion via AKT/GSK-3 β / β -catenin pathway in human colorectal cancer SW620 and SW480 cells. *Anticancer Res* 2020; 40(2): 653–664.
- 62 LaGory EL, Wu C, Taniguchi CM, Ding CC, Chi JT, von Eyben R, Scott DA, Richardson AD, Giaccia AJ. Suppression of PGC-1 α is critical for reprogramming oxidative metabolism in renal cell carcinoma. *Cell Rep* 2015; 12(1): 116–127.
- 63 Luo C, Lim JH, Lee Y, Granter SR, Thomas A, Vazquez F, Widlund HR, Puigserver P. A PGC1 α -mediated transcriptional axis suppresses melanoma metastasis. *Nature* 2016; 537(7620): 422–426.
- 64 Torrano V, Valcarcel-Jimenez L, Cortazar AR, Liu X, Urosevic J, Castillo-Martin M, Fernandez-Ruiz S, Morciano G, Caro-Maldonado A, Guiu M, Zuniga-Garcia P, Graupera M, Bellmunt A, Pandya P, Lorente M, Martin-Martin N, Sutherland JD, Sanchez-Mosquera P, Bozal-Basterra L, Zabala-Letona A, Arruabarrena-Aristorena A, Berenguer A, Embade N, Ugalde-Olano A, Lacasa-Viscasillas I, Loizaga-Iriarte A, Unda-Urzaiz M, Schultz N, Aransay AM, Sanz-Moreno V, Barrio R, Velasco G, Pinton P, Cordon-Cardo C, Locasale JW, Gomis RR, Carracedo A. The metabolic co-regulator PGC1 α suppresses prostate cancer metastasis. *Nat Cell Biol* 2016; 18(6): 645–656.
- 65 Valcarcel-Jimenez L, Macchia A, Crosas-Molist E, Schaub-Clerigué A, Camacho L, Martín-Martín N, Cicogna P, Viera-Bardón C, Fernández-Ruiz S, Rodríguez-Hernández I. PGC1 α suppresses prostate cancer cell invasion through ERR α transcriptional control. *Cancer Res* 2019; 79(24): 6153–6165.
- 66 Zhang Y, Ba Y, Liu C, Sun G, Ding L, Gao S, Hao J, Yu Z, Zhang J, Zen K, Tong Z, Xiang Y, Zhang CY. PGC-1 α induces apoptosis in human epithelial ovarian cancer cells through a PPAR γ -dependent pathway. *Cell Res* 2007; 17(4): 363–373.
- 67 Guo T, Li B, Gu C, Chen X, Han M, Liu X, Xu C. PGC-1 α inhibits polyamine metabolism in Cyclin E1-driven ovarian cancer. *Cancer Med* 2019; 8(18): 7754–7761.
- 68 Lee HJ, Su Y, Yin PH, Lee HC, Chi CW. PPAR(γ)/PGC-1(α) pathway in E-cadherin expression and motility of HepG2 cells. *Anticancer Res* 2009; 29(12): 5057–5063.
- 69 Vazquez F, Lim JH, Chim H, Bhalla K, Girmun G, Pierce K, Clish CB, Granter SR, Widlund HR, Spiegelman BM. PGC-1 α expression defines a subset of human melanoma tumors with increased mitochondrial capacity and resistance to oxi-

- ductive stress. *Cancer cell* 2013; 23(3): 287–301.
- 70 Luo X, Liao C, Quan J, Cheng C, Zhao X, Bode AM, Cao Y. Posttranslational regulation of PGC-1 α and its implication in cancer metabolism. *Int J Cancer* 2019; 145(6): 1475–1483.
- 71 Hua J, Liu C, Liu Z, Lai W, Xu D. GW26-e4506 Losartan cannot weaken the change of PGC-1 α /NT-PGC-1 α altered by Metformin in myocardial cells. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(16 Supplement): C71.
- 72 Kang H, Khang R, Ham S, Jeong GR, Kim H, Jo M, Lee BD, Lee YI, Jo A, Park C, Kim H, Seo J, Paek SH, Lee YS, Choi JY, Lee Y, Shin JH. Activation of the ATF2/CREB-PGC-1 α pathway by metformin leads to dopaminergic neuroprotection. *Oncotarget* 2017; 8(30): 48603–48618.
- 73 Ma D, Liu X, Liu J, Li M, Chen L, Gao M, Xu W, Yang Y. Long-term liraglutide ameliorates nigrostriatal impairment via regulating AMPK/PGC-1 α signaling in diabetic mice. *Brain Res* 2019; 1714: 126–132.
- 74 Li FH (李芳赫), Guo SW, Chen SJ, Wang H, Huang XL, Tan XB, Cai Q. Research progress on PGC-1 α activators from natural products. *Guid J Tradit Chin Med Pharm (中医药导报)* 2019; 25(01): 91–99 (in Chinese with English abstract).
- 75 Zhu HR, Wang ZY, Zhu XL, Wu XX, Li EG, Xu Y. Icarin protects against brain injury by enhancing SIRT1-dependent PGC-1 α expression in experimental stroke. *Neuropharmacology* 2010; 59(1–2): 70–76.
- 76 Yerra VG, Kalvala AK, Sherkhane B, Areti A, Kumar A. Adenosine monophosphate-activated protein kinase modulation by berberine attenuates mitochondrial deficits and redox imbalance in experimental diabetic neuropathy. *Neuropharmacology* 2018; 131: 256–270.
- 77 Friedemann T, Schumacher U, Tao Y, Leung AK, Schroder S. Neuroprotective activity of coptisine from *Coptis chinensis* (Franch). *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 827308.
- 78 Qin X, Jiang M, Zhao Y, Gong J, Su H, Yuan F, Fang K, Yuan X, Yu X, Dong H. Berberine protects against diabetic kidney disease via promoting PGC-1 α -regulated mitochondrial energy homeostasis. *Br J Pharmacol* 2020; 177(16): 3646–3661.
- 79 Yu Y, Zhao Y, Teng F, Li J, Guan Y, Xu J, Lv X, Guan F, Zhang M, Chen L. Berberine improves cognitive deficiency and muscular dysfunction via activation of the AMPK/SIRT1/PGC-1 α pathway in skeletal muscle from naturally aging rats. *J Nutr Health Aging* 2018; 22(6): 710–717.
- 80 Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, Messadeq N, Milne J, Lambert P, Elliott P, Geny B, Laakso M, Puigserver P, Auwerx J. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell* 2006; 127(6): 1109–1122.
- 81 Ljubic V, Burt M, Lunde JA, Jasmin BJ. Resveratrol induces expression of the slow, oxidative phenotype in mdx mouse muscle together with enhanced activity of the SIRT1-PGC-1 α axis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014; 307(1): C66–C82.
- 82 Sadi G, Konat D. Resveratrol regulates oxidative biomarkers and antioxidant enzymes in the brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharma Biol* 2016; 54(7): 1156–1163.
- 83 Lee G, Uddin MJ, Kim Y, Ko M, Yu I, Ha H. PGC-1 α , a potential therapeutic target against kidney aging. *Aging Cell* 2019; 18(5): e12994.
- 84 Su KY, Yu CY, Chen YW, Huang YT, Chen CT, Wu HF, Chen YL. Rutin, a flavonoid and principal component of saussurea involucreta, attenuates physical fatigue in a forced swimming mouse model. *Int J Med Sci* 2014; 11(5): 528–537.
- 85 Seo S, Lee MS, Chang E, Shin Y, Oh S, Kim IH, Kim Y. Rutin increases muscle mitochondrial biogenesis with AMPK activation in high-fat diet-induced obese rats. *Nutrients* 2015; 7(9): 8152–8169.
- 86 Wang BB, Wang JL, Yuan J, Quan QH, Ji RF, Tan P, Han J, Liu YG. Sugar composition analysis of fuzi polysaccharides by HPLC-MS(n) and their protective effects on schwann cells exposed to high glucose. *Molecules* 2016; 21(11): 1496.
- 87 Pannu N, Bhatnagar A. Resveratrol: From enhanced biosynthesis and bioavailability to multitargeting chronic diseases. *Biomed Pharmacother* 2019; 109: 2237–2251.
- 88 Pezzuto JM. Resveratrol: twenty years of growth, development and controversy. *Biomol Ther (Seoul)* 2019; 27(1): 1–14.