

网络出版时间: 网络出版地址:

◇ 讲座与综述 ◇

## PGC-1 $\alpha$ 与线粒体生成调控在心血管疾病中的作用

郭茜<sup>1,2</sup>, 郭家彬<sup>1</sup>, 李梨<sup>2</sup>, 彭双清<sup>1</sup>

(1. 军事医学科学院疾病预防控制中心, 毒理学评价研究中心, 北京 100071;

2. 重庆医科大学生物化学和分子生物学教研室, 重庆 400016)

doi:10.3969/j.issn.1001-1978.2013.01.001

文献标志码: A 文章编号: 1001-1978(2013)01-0001-05

中国图书分类号: R-05; R329.24; R392.11; R349.1; R541

**摘要** 线粒体是一类高度活跃的细胞器, 在细胞能量代谢等生命活动中具有重要的作用。线粒体生成, 即线粒体的增殖以及线粒体系统合成和个体合成的过程。近年来研究提示, 线粒体生成与线粒体的功能调节密切相关, 而过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活因子-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator, PGC-1 $\alpha$ ) 可能是线粒体生成的关键调控因子。特别是在心血管系统中, PGC-1 $\alpha$  信号途径调控的线粒体生成可能是维持和修复心肌细胞和血管内皮细胞等心血管系统细胞线粒体功能的主要机制之一, 在心力衰竭、心肌肥大、糖尿病心血管并发症等心血管疾病的发生与发展过程中具有重要作用。PGC-1 $\alpha$  作为心血管疾病预防和治疗的潜在靶标, 将有可能为心血管疾病的防治提供新的策略。

**关键词** 线粒体生成; PGC-1 $\alpha$ ; 能量代谢; 转录调控; 信号通路; 心血管疾病

线粒体在细胞能量代谢中起着至关重要的作用, 是细胞内最重要的能量代谢场所, 并直接参与细胞生长、增殖、胞内信号转导和细胞凋亡等过程。线粒体是一类高度活跃的细胞器, 处于频繁的融合与分裂过程, 这对于细胞功能状态的调控具有重要的生理和病理意义。越来越多的研究提示, 线粒体生成调控有可能在线粒体功能的维持和修复过程中发挥关键作用。心脏作为机体消耗能量最大的器官, 平均每秒消耗掉 1 mmol  $\cdot$  L<sup>-1</sup> 的 ATP。与其它肌细胞相比, 心肌细胞所含线粒体更为丰富, 约占心肌细胞总体积的 40%。心肌细胞线粒体生成非常活跃, 特别是当心肌细胞能量需求出现

增加或原有线粒体出现损伤时, 线粒体生成将显得尤为为重要。近年来研究提示, 线粒体生成与线粒体的功能调节密切相关, 而 PGC-1 $\alpha$  是线粒体生成的关键调控因子, 可能在心力衰竭和心肌肥大等心血管疾病的发生与发展过程中具有重要作用<sup>[1-3]</sup>。本文重点综述了 PGC-1 $\alpha$  对线粒体生成的调控作用及其在心血管疾病中的意义。

### 1 线粒体生成与线粒体的功能调节

线粒体是由内外两层膜套叠而成的囊状结构, 外膜光滑, 内膜粗糙皱折或内卷形成嵴。哺乳动物的线粒体可组装约 1 500 种蛋白, 其中大多数是由核 DNA (nDNA) 编码, 在核糖体合成后再转运进入线粒体。而线粒体 DNA (mtDNA) 只编码较少的蛋白, 其中包括氧化磷酸化酶系 (OXPHOS) 相关的 13 个亚基、两种核糖体 RNA 以及 22 种转运 RNA<sup>[1]</sup>。mtDNA 编码的蛋白和 RNA 的表达受线粒体转录和翻译机制调控, 而转录和翻译过程的蛋白因子都是由 nDNA 进行编码的。

线粒体生成可定义为线粒体的增殖以及线粒体系统合成和个体合成的过程, 它是细胞实现自我更新和调控的重要机制。正常线粒体的生物合成需要两方面的协调, 一方面是 nDNA 编码蛋白质正确的合成和输入, 另一方面是 mtDNA 复制和线粒体融合与分裂机制的调和<sup>[3]</sup>。线粒体的生物合成是机体需求的表现, 当机体处于运动训练、寒冷、热限制以及氧化应激等条件下, 线粒体就开始进行分裂、更新以及分化, 并伴随着线粒体大小、数量以及质量的改变。由于线粒体生成发生改变, 从而会引起例如心肌肥大和心力衰竭等心血管疾病的发生, 这引起了科学界对于线粒体生成过程及其调控的极大关注。

### 2 PGC-1 $\alpha$ 及其下游分子对线粒体生成的调控作用

线粒体生成是一个相当复杂的过程。研究表明, PGC-1 $\alpha$  可能是线粒体生成的关键调控因子, PGC-1 $\alpha$  可直接对生物刺激调控线粒体的合成和表达做出相应反应<sup>[3-4]</sup>。通过 CaN、CaMKs、MAPK、CDKs 等途径介导活化 PGC-1 $\alpha$  蛋白, 可激活下游的核呼吸因子、线粒体转录因子 A, 活化雌激素相关受体等转录因子, 促进线粒体进行生物合成、葡萄糖的利用、脂肪酸氧化等生理过程。

**2.1 PGC-1 $\alpha$  及其对线粒体生成的影响** 共激活因子是一种连接受体和其它转录因子的蛋白, 并能够增强它们的转录活性。大多数转录过程都需要共激活因子的参与, PGC-1 $\alpha$  就是其中得到广泛研究的共激活因子之一。PGC-1 $\alpha$  是由 Spiegelman 研究小组首次发现的, 它是一个含有 798 个氨基酸并能与核受体过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$

收稿日期: 2012-09-16, 修回日期: 2012-10-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No 81072711, 81102424); 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目 (No 2009ZX09501-034); 国家重点基础研究发展计划 (973 计划) 资助项目 (No 2011CB503803)

作者简介: 郭茜 (1987-), 女, 硕士生, 研究方向: 生化与分子药理学, E-mail: gq\_look@sina.com;  
郭家彬 (1982-), 男, 博士生, 研究方向: 药物安全性评价, E-mail: gjb123@163.com;  
彭双清 (1962-), 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 药物毒理学与安全性评价, 通讯作者, Tel: 010-66948462, E-mail: pengsq@hotmail.com

(PPAR $\gamma$ )共同作用的蛋白分子。PGC-1 $\alpha$ 与随后发现的PGC-1 $\alpha$ 的同源蛋白PGC-1 $\beta$ 和PRC(PGC-1 related co-activator)共同构成共激活因子PGC-1家族,它们与调控主要的能量代谢有关<sup>[5]</sup>。PGC-1 $\alpha$ 虽然缺乏DNA结合活性,但是可以辅助激活许多转录因子进行作用,如NRFs等。PGC-1 $\alpha$ 具有组织分布特异性,主要分布在氧化活性较高的器官和组织如心脏、棕色脂肪组织,在骨骼肌和肾脏的含量也较为丰富。

研究表明,PGC-1 $\alpha$ 是调节哺乳动物线粒体生成的关键因素。PGC-1 $\alpha$ 水平与肌心的氧化水平有关,这就表明了PGC-1 $\alpha$ 在线粒体的含量调节中起到了重要作用。在小鼠新生儿期,诱导心脏PGC-1 $\alpha$ 高表达会导致线粒体数量和体积明显的增加,虽然对于成年鼠线粒体影响较小,但也会干扰其线粒体超微结构,导致线粒体增殖紊乱,从而引发心肌疾病。在小鼠心肌细胞中,线粒体占到了相当大的比例(成年小鼠约45%),由于线粒体数量增加导致肌纤维容量减少,从而将降低部分心肌收缩功能。因此,为了保持心脏功能的稳定,成年鼠对于线粒体数量有着硬性的调控。目前有两类的转基因小鼠用于阐述PGC-1 $\alpha$ 对线粒体功能的研究,一类是PGC-1 $\alpha$ 过表达小鼠,一类是PGC-1 $\alpha$ 基因敲除小鼠。研究表明,心脏特异性过表达PGC-1 $\alpha$ 能够充分诱导线粒体生成。对基因敲除小鼠(PGC-1 $\alpha^{-/-}$ )的研究显示,PGC-1 $\alpha^{-/-}$ 小鼠心肌线粒体密度没有明显改变,说明PGC-1 $\alpha$ 不是线粒体能量代谢所必须的<sup>[6]</sup>。但是PGC-1 $\alpha^{-/-}$ 小鼠有大量与OXPHOS和脂肪氧化代谢的相关基因表达明显降低,线粒体呼吸商下降,这表明PGC-1 $\alpha$ 是影响线粒体生物合成的重要因素<sup>[7]</sup>。此外,PGC-1 $\alpha^{-/-}$ 小鼠会出现心衰特征,包括主动脉结扎诱导压力后负荷,心肌细胞ATP浓度明显降低,过表达PGC-1 $\alpha$ 会导致小鼠阻滞细胞周期调节蛋白依赖性9诱导线粒体基因表达失活<sup>[8]</sup>。这些研究都表明心功能的变化与PGC-1 $\alpha$ 蛋白的表达改变有关。

**2.2 PGC-1 $\alpha$ 转录靶点对线粒体生成的调控** 在心血管系统中,PGC-1 $\alpha$ 异位表达会诱导下游转录因子如PPAR、孤生核受体(ERRs)、核呼吸因子(NRFs)和线粒体转录因子A(Tfam)等表达,它们都与线粒体生物合成密切相关。孤生核受体ERR $\alpha$ 的靶标是一系列与能量基质的摄取、产生以及细胞内能量传感有关生理活动的启动子。敲除ERR $\alpha$ 会诱导小鼠产生左心室压过高的心力衰竭信号,这表明ERR $\alpha$ 对于正确生物合成至关重要<sup>[9]</sup>。NRF-1和NRF-2与许多线粒体基因的转录有着密切的联系,特别是近几年关于NRF家族的研究得到的极大的进展。伴随ERR $\alpha$ 的活化能够激活NRF-2蛋白,进而激活呼吸链相关基因COXIV和COXVb等基因转录,共同参与协调基本呼吸链蛋白的表达,促进线粒体生成。实验研究提示,对高表达NRF-1的乳鼠心肌细胞给予电刺激能够增加线粒体数量,这提示了NRF-1与心肌线粒体生成有关。线粒体复制和转录需要细胞核编码的转录因子进行调控,Tfam就是主要的调节因子之一。心脏特异性Tfam缺失会导致mtDNA水平的降低、呼吸链功能受损、心肌肥大以及进行性心肌病<sup>[10]</sup>。

除了促进线粒体生物合成,PGC-1 $\alpha$ 还能与其他转录因

子如PPARs相互作用对脂肪酸氧化产生影响。转录因子PPAR家族在与线粒体内外脂肪酸的转运和氧化(FAO)有关蛋白的表达过程中起着重要的作用,PPAR $\alpha$ 和 $\beta/\delta$ 是心肌细胞中的主要亚型。PPAR $\alpha/\delta$ 在心脏脂质代谢中也起到了非常重要的作用。特异性心脏PPAR $\alpha/\delta$ 表达降低会扰乱心肌细胞FAO,并导致脂肪毒性心肌病<sup>[11]</sup>。

### 3 PGC-1 $\alpha$ 信号通路的活化与调节

通过大量研究发现,多种因素共同作用于PGC-1 $\alpha$ 信号通路的活化和调节,其中主要影响因素包括Ca<sup>2+</sup>、热量以及激素水平等。

**3.1 钙依赖的PGC-1 $\alpha$ 表达调节** 细胞内钙浓度对PGC-1 $\alpha$ 的激活有重要影响,它会随着心肌收缩性增强而增加,从而进一步激活钙依赖的磷酸酶钙神经素(CaN)和Ca<sup>2+</sup>-钙调节蛋白依赖性激酶(CaMK)。CaN调控肌肉中PGC-1 $\alpha$ 的表达,钙信号途径活化会使得线粒体数量增加。心脏中CaN含量下降会导致线粒体电子传递功能受损,这与过氧化物产生过多有关。CaN能激活小鼠PPAR $\alpha$ 启动子,表明FAO基因有选择性被CaN激活<sup>[12]</sup>。心肌细胞加强因子2(MEF-2)是由CaN信号途径刺激产生,与PGC-1 $\alpha$ 启动子相结合并将其激活。小鼠MEF2A缺失会导致线粒体组织结构紊乱以及数量的大幅减少。转录谱研究证明了CaN和CaMK的活化机制并不相同,但是调控代谢基因的项目却有重叠。CaMK对PGC-1 $\alpha$ 的激活作用需要cAMP反应元件结合蛋白(CREB)的参与<sup>[13]</sup>。心脏中,通过生理的和病理的肥厚刺激,将促进CREB的活化与PGC-1 $\alpha$ 表达以及线粒体呼吸频率和蛋白含量的增加。

**3.2 能量依赖型的PGC-1 $\alpha$ 活性调控** 有研究提出,AMP依赖性丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AMPK)系统保守性在骨骼肌诱导的线粒体生成中扮演重要角色。Reznick和Shuman提出,在骨骼肌中,运动和AMPK的化学活化可以诱导产生PGC-1 $\alpha$ <sup>[14]</sup>。AMPK $\alpha$ 2激酶缺失的小鼠,由于慢性能量缺乏会导致肌肉中AMPK活化以及线粒体生成下降,表明AMPK在这个应答反应中的重要性。Sirtuins指出NAD<sup>+</sup>依赖的去乙酰化酶具有高度保守的特性,它最近被证明与寿命调控密切相关。寿命的长短与线粒体氧化磷酸化以及有氧代谢能力有关。白藜芦醇被证明可以延长寿命,能够增加有氧代谢能力,并且能诱导编码与氧化磷酸化和线粒体生成有关蛋白的表达<sup>[15]</sup>。这些影响的发生是通过SIRT-1依赖的增加骨骼肌和脂肪组织中PGC-1 $\alpha$ 的表达。值得注意的是,对野生型(eNOS<sup>+/+</sup>)小鼠进行心脏热量限制,将诱导线粒体生成增强并伴随SIRT1表达的增加<sup>[17]</sup>。这些结论再次表明了线粒体生成在心脏中受到严格的调控。

**3.3 PGC-1 $\alpha$ 的激素调节** 在许多组织中,甲状腺类激素(TH)调控着由核编码和线粒体编码的基因,并且通过直接或者间接的通路来调控哺乳动物线粒体生成。直接的途径包括甲状腺类激素受体(TR $\alpha$ 和 $\beta$ )与甲状腺受体反应元件(TRE)识别位点的结合,以及通过p43激活线粒体基因组。但是,由于核基因对于线粒体生成的必要性,只有很少核基因对甲状腺激素有直接应答反应。其中间接途径包括调控

PGC-1 $\alpha$  的表达,以及激活其下游转录级联反应。不过甲状腺激素类对于成年动物心肌线粒体含量的影响现在还不甚明确。事实上,有研究发现给予大鼠 TH 治疗能够增加心肌耗氧量、线粒体合成能力以及线粒体生成标志物水平,例如 PGC-1 $\alpha$  的表达和转录级联反应<sup>[18]</sup>。甲状腺的功能减退导致最大氧化能力下降,以及心肌线粒体酶类表达和活性减弱,这是独立于 PGC-1 $\alpha$  及其级联反应的,表明 TH 对于线粒体呼吸的调节可能通过其他途径进行<sup>[19]</sup>。

**3.4 周期蛋白依赖性激酶 (CDKs)** CDKs 与细胞周期或转录调控有关。基因表达谱的研究表明, cyclinT/Cdk9 是一个与心脏肥大有关的聚合酶激酶,它能抑制很多编码线粒体蛋白质以及下游效应器的表达。此外对于成年大鼠,伴随着心脏肥大的进行, MAT1 异源三聚体由压力依赖的通路途径激活。MAT1 的解聚导致 PGC-1 $\alpha$  和  $\beta$  等与能量代谢有关基因表达下降,这表明在 PGC-1 调控心肌能量代谢过程中 MAT1 的必要性<sup>[20]</sup>。

#### 4 PGC-1 $\alpha$ 的翻译后修饰

PGC-1 家族的共激活子除了受到多种代谢性刺激的可调性表达控制,也受翻译后修饰的调节。比如, p38 介导的 PGC-1 $\alpha$  磷酸化,这很可能与介导细胞因子的反应有关。近期有研究表明, AMPK 除了能够增加 PGC-1 $\alpha$  的表达外,还能够直接导致其磷酸化,这一过程是激活 PGC-1 $\alpha$  依赖性介导的 PGC-1 $\alpha$  的启动子所必须的。PGC-1 $\alpha$  另外一个翻译后修饰作用是由 NAD<sup>+</sup> 依赖的 SIRT1 去乙酰基酶介导的去乙酰化<sup>[21]</sup>。在心脏中, SIRT1 调控着衰老和氧化应激作用。精氨酸甲基化作用也促进 PGC-1 $\alpha$  的活性,它是由精氨酸蛋白转移酶 (PRMT1) 催化的, PRMT1 也是一个核受体的共激活子<sup>[22]</sup>。以上 PGC-1 $\alpha$  这些翻译后调节的形式通过细胞内信号通路及线粒体生成相互联系,因而加强了对于氧化代谢的复合调控。

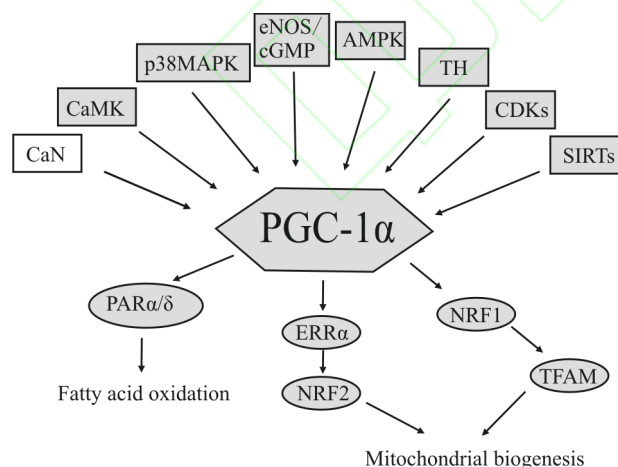


Fig 1 PGC-1 $\alpha$  级联反应调控

上游的神经素 (CaN)、钙-钙调节激酶 (CaMK)、p38 胞外信号调节激酶 (p38MAPK)、一氧化氮合酶 (eNOS/cGMP)、腺苷单磷酸激酶 (AMPK)、甲状腺激素 (TH)、同周期素依赖性激酶 (CDKs) 以及组蛋白去乙酰化酶类 (SIRT6) 具有能够调节 PGC-1 $\alpha$  表达和活性的能力。同时, PGC-1 $\alpha$  能共激活如核呼吸因子 (NRFs)、雌激素相关受体 (ERRs) 以及 PPARs 等下游因子,并调节脂肪酸氧化、线粒体合成等多方面的能量代谢过程

#### 5 线粒体生成障碍与心血管疾病

心血管疾病是一系列涉及循环系统的疾病。根据世界卫生组织的调查显示,心血管疾病是危害人类健康的“头号杀手”,占全球死亡人数的 29%。线粒体功能障碍与心血管疾病关系密切,而线粒体生成障碍又是线粒体功能障碍的重要表现。有研究发现,线粒体生成障碍会伴随着心肌肥大以及心力衰竭等病理现象的发生,提示线粒体生成障碍与心血管疾病密切相关。

**5.1 心肌肥大和心力衰竭 (HF)** 能量失调是心肌肥大和心力衰竭的重要信号。最近研究表明在心肌肥大的发展过程中,运动会触发 PGC-1 $\alpha$  及其下游的级联反应<sup>[23]</sup>,但运动是否伴随着与心肌肥大有关的线粒体数量持续增长目前还不甚明了。在动物模型中,一些研究表明有规律的耐力运动能够增加糖酵解以及氧化代谢能力,然而还有一些研究表明肌肉质量的增加比线粒体基因的表达改变更为明显<sup>[24]</sup>。这可能是由于成年动物的线粒体含量存在一个最优的基础水平,这也是收缩性蛋白/线粒体最优的比例。

目前广泛接受在心衰过程中 FAO 酶和其他线粒体蛋白会向下调节。Kelly 等主要研究了心肌 PPAR/PGC-1 $\alpha$  复合物及其对心肌线粒体能量产生的动态调节。随着心脏病理改变的进行,PPAR 及其对 PGC-1 $\alpha$  的向下调节导致了 FAO 基因表达的减弱。对 HF 时心肌氧化能力降低的发病机制的研究表明,心肌线粒体功能减弱伴随压力负荷过大都与 PGC-1 $\alpha$  及其下游效应器 NRF-2 和 Tfam 有关。相似的结果在一系列其他心衰模型中也被报道过,包括心肌梗死的大鼠,自发性高血压的大鼠以及肥厚性心肌病的小鼠等<sup>[25]</sup>。值得注意的是,PGC-1 $\alpha$  基因多态性已经被认为与肥厚性心肌病有关。

**5.2 肥胖、糖尿病并发的心血管损伤** 肥胖和糖尿病都是心血管疾病中复杂的代谢综合征,它们也是影响死亡率的重要疾病。最近研究表明,糖尿病动物体内的线粒体功能发生了变化。在 I 型糖尿病中,PGC-1 $\alpha$  的 mRNA 表达减弱,并且能够观察到糖尿病心磷脂枯竭的现象,这与线粒体功能紊乱引起的底物利用有关。由高脂肪饮食引起肥胖症导致的线粒体损伤与 PGC-1 $\alpha$  的向下调节以及它下游级联反应有密切关系<sup>[26]</sup>。心脏的病理学改变使得线粒体功能下降、脂肪氧化能力减弱、线粒体生成障碍,这些改变都导致了心脏脂毒性。此外, eNOS 依赖性 NO 的生成可能也会引发心脏脂毒性<sup>[27]</sup>。

**5.3 心肌缺血** 研究提示,线粒体生成可能对于心肌缺血性损伤具有保护作用。对实验对象进行预处理是一种减小缺血性损伤的有效干预方法。在接受延迟预处理之后,线粒体对于缺血/再灌注损伤的耐受力将会增加,并伴随着生物合成 (诱导 PGC-1 $\alpha$  和 NRF-1 合成) 及线粒体蛋白表达的增加。也有证据间接支持了给予缺血性预处理以及线粒体生成之间的关系。二氮嗪预处理动物激活了调控反应结合蛋白的线粒体生成<sup>[28]</sup>。此外, NO 作为一个预处理的靶标,也直接激活线粒体生成。线粒体生成能广泛的向上调节 ROS 减毒系统,这说明线粒体生成可能存在有增加对心脏缺血的

耐受力的机制。

## 6 结语与展望

线粒体功能状态与心脏功能以及心血管疾病的发生发展有着密不可分的关系。PGC-1 $\alpha$  在线粒体生成的调控中起到中心作用。PGC-1 $\alpha$  可激活下游的核呼吸因子 NRF-1 和 NRF-2, 活化 Tfam, 激活 mtDNA 编码的氧化磷酸化蛋白的转录, 从而促进线粒体进行生物合成。通过激活 PGC-1 $\alpha$  来调控和保持线粒体功能对于心血管相关疾病的预防和治疗具有重大意义。此外, 还有其他许多信号通路都被证明与线粒体生成有关, 但它们在 PGC-1 $\alpha$  表达调控中的具体作用还需要进一步的研究和证实。因此进一步阐明 PGC-1 $\alpha$  在线粒体生成中的作用和机制, 将为我们提供一个关于心力衰竭、心肌肥大、肥胖、糖尿病等心血管疾病及其并发症治疗策略的新靶点。

## 参考文献:

- [1] Rowe G C, Jiang A, Arany Z. PGC-1 coactivators in cardiac development and disease[J]. *Circ Res*, 2010, **107**(7):825-38.
- [2] 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):259-71.
- [3] Sebastiani M, Giordano C, Nediani C, et al. Induction of mitochondrial biogenesis is a maladaptive mechanism in mitochondrial cardiomyopathies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, **50**(14):1362-9.
- [4] Brown D A, O'Rourke B. Cardiac mitochondria and arrhythmias[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, **88**(2):241-9.
- [5] Lin J, Handschin C, Spiegelman B M. Metabolic control through the PGC-1 family transcript ion coactivators[J]. *Cell Metab*, 2005, **1**(6):361-70.
- [6] Leick L, Hellsten Y, Fentz J. PGC 1 alpha mediates exercise - induced skeletal muscle VEGF expression in mice[J]. *Physiol Endocrinol Metab*, 2009, **297**(1):92-103.
- [7] Akimoto T, Sorg B S, Yan Z. Real-time imaging of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha promoter activity in skeletal muscles of living mice[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, **287**(3):790-6.
- [8] Wenz I. Mitochondria and PGC-1 $\alpha$  in aging and age-associated diseases[J]. *Aging Res*, 2011, **81**(5):619-25.
- [9] Alaynick WA, Kondo R P, Xie W, et al. ERR-gamma directs and maintains the transition to oxidative metabolism in the postnatal heart[J]. *Cell Metab*, 2007, **6**(1):13-24.
- [10] Chang L T, Sun C K, Wang C Y, et al. Down regulation of peroxisome proliferator activated receptor gamma co-activator-1alpha in diabetic rats[J]. *Int Heart J*, 2006, **47**(6):901-10.
- [11] McLeod C J, Jeyabalan A P, Minners J O. Delayed ischemic preconditioning activates nuclear-encoded electron-transfer-chain gene expression in parallel with enhanced postanoxic mitochondrial respiratory recovery[J]. *Circulation*, 2004, **110**(5):534-9.
- [12] Czubryt M P, McAnally J, Fishman G I. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha (PGC-1alpha) and mitochondrial function by MEF2 and HDAC5[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2008, **100**(4):1711-6.
- [13] Richard C. Scarpulla. Metabolic control of mitochondrial biogenesis through the PGC-1 family regulatory network[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2011, **284**(2):1269-78.
- [14] Wall J A, Wei J, Ly M, et al. Alterations in oxidative phosphorylation complex proteins in the hearts of transgenic mice that overexpress the p38 MAP kinase activator[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, **291**(5):2462-72.
- [15] Reznick R M, Zong H. Aging-associated reductions in AMP-activated protein kinase activity and mitochondrial biogenesis[J]. *Cell Metab*, 2007, **5**(2):151-6.
- [16] Reznick R M, Shulman G I. The role of AMP-activated protein kinase in mitochondrial biogenesis[J]. *Physiol*, 2006, **574**(7):33-9.
- [17] Nisoli E, Tonello C, Cardile, et al. Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS[J]. *Sci*, 2005, **310**(10):314-7.
- [18] Goldenthal M J, Weiss H R, Marin-Garcia J. Bioenergetic remodeling of heart mitochondria by thyroid hormone[J]. *Mol Cell Biochem*, 2004, **265**(1):97-106.
- [19] Athes Y, Garnier A, Fortin D. Mitochondrial and energetic cardiac phenotype in hypothyroid rat relevance to heart failure[J]. *Pugers Arch*, 2007, **455**(3):431-42.
- [20] Sano M, Wang SC, Shirai M, et al. Activation of cardiac Cdk9 represses PGC - 1 and confers a predisposition to heart failure[J]. *EMBO*, 2004, **23**(17):3559-69.
- [21] Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha[J]. *Cell*, 2006, **127**(6):1109-22.
- [22] Gerhart-Hines Z, Rodgers J T, Bare O, et al. Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1alpha[J]. *EMBO*, 2007, **26**(7):1913-23.
- [23] Sano M, Izumi Y, Helenius K, et al. Menage-a-trois 1 is critical for the transcriptional function of PPAR-gamma coactivator 1[J]. *Cell Metab*, 2007, **5**(2):129-42.
- [24] Marechal X, Montaigne D, Marciniak C, et al. Doxorubicin-induced cardiac dysfunction is attenuated by ciclosporin treatment in mice through improvements in mitochondrial bioenergetics[J]. *Clin Sci*, 2011, **121**(6):56-61.
- [25] Zhang C, Feng Y S, Qu S, et al. Resveratrol attenuates doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis in mice through SIRT1-mediated deacetylation of p53[J]. *Cardiovascular Res*, 2011, **90**(7):538-45.
- [26] Alcendor R R, Gao S, Zhai P, et al. Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart[J]. *Circ Res*, 2007, **100**(10):1512-21.
- [27] O'Neill B T, Kim J, Wende A R, et al. A conserved role for phosphatidylinositol 3-kinase but not Akt signaling in mitochondrial adaptations that accompany physiological cardiac hypertrophy[J]. *Cell Metab*, 2007, **6**(4):294-306.
- [28] Nisoli E, Clementi E, Carruba M O. Defective mitochondrial biogenesis: a hallmark of the high cardiovascular risk in the metabolic syndrome[J]. *Circ Res*, 2007, **100**(6):795-806.

网络出版时间: 网络出版地址:

## 心肌梗死动物模型研究进展

李峰杰,李贻奎

(中国中医科学院西苑医院实验研究中心,北京 100091)

doi:10.3969/j.issn.1001-1978.2013.01.002

文献标志码:A 文章编号:1001-1978(2013)01-0005-06

中国图书分类号:R-05;R363-332;R542.22

**摘要:**心肌梗死是一种严重危害人类健康的心血管疾病。心肌梗死动物模型的开发与应用是研究心肌梗死的机制及治疗的关键。近年来,众多学者都对心肌梗死模型的制作方法、检测指标等关键问题进行了深入系统的研究,使得造模成功率、动物存活率、制作速度、制作质量等都得到了很大的提高。该文就心肌梗死模型(以整体动物模型为主)的研究现状进行综述,以促进抗心肌梗死药物的研发以及临床对心肌梗死的治疗。

**关键词:**心肌梗死;心肌缺血;模型;动物;制作方法;检测指标

心肌梗死是危害人类健康的心血管疾病之一。在疾病研究中,动物模型被广泛用于发病机制和药物治疗研究,模型的有效建立是完成相关实验研究的前提,对研究急、慢性

收稿日期:2012-09-27,修回日期:2102-10-26

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No 30801531)

作者简介:李峰杰(1985-),男,博士生,研究方向:中药药理学,E-mail:lfj1210@126.com;

李贻奎(1973-),男,副研究员,研究方向:中药药理学研究,通讯作者,E-mail:yikuili@yahoo.com.cn

心肌梗死的病理演变过程、诊断及治疗均有重要意义。心肌梗死动物模型的开发与应用是研究心肌梗死的机制及治疗的关键,是研究人类心肌梗死的病理生理变化、心电生理变化以及客观评价治疗方法的重要工具<sup>[1]</sup>。

心肌梗死模型受到很多因素的影响,如实验动物、麻醉药、麻醉方法以及麻醉剂量的选择,气管插管及呼吸道的护理,呼吸机的选择及设置,开胸体位及方式,冠脉结扎位置的选择等。心肌梗死模型的制作存在造模成功率低、动物存活率低以及个体差异、与临床的差异等问题,给研究工作造成很多困扰。同时,在心肌梗死模型制作后,使用什么指标、什么方法去正确地判断模型制作是否成功也是心肌梗死模型研究的一大重点。

基于心肌梗死模型对于心血管药物研究的重要性,近年来,众多学者就心肌梗死模型的制作方法和检测指标进行了大量的研究与探讨,使得心肌梗死模型的成功率及动物的存活率得以提高。

### 1 心肌梗死模型概要

**1.1 文献中各模型动物的使用情况** 可以用于制作心肌梗死模型的动物主要有:小鼠、大鼠、兔、猫、犬、猪等。笔者通过万方数据库、CNKI 中国知网,以心肌梗死或心肌缺血,同时以大鼠或兔或杂种犬或小鼠或小型猪或 Beagle 犬或猫或猴为关键词检索文献,结果如下:

#### 1.2 常用模型动物的特点

**1.2.1 大鼠** 通过 CNKI、万方数据库检索,结果显示选择大鼠进行心肌缺血、心肌梗死研究的文献数列第一。

## Role of PGC-1 $\alpha$ and mitochondrial biogenesis in cardiovascular diseases

GUO Qian<sup>1,2</sup>, GUO Jia-bin<sup>1</sup>, LI Li<sup>2</sup>, PENG Shuang-qing<sup>1</sup>

(1. Beijing Institute of Disease Control and Prevention, Evaluation and Research Centre for Toxicology, Beijing 100071, China;

2. Dept of Biochemistry and Molecular Biology, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**Abstract** Mitochondrion, a class of highly active organelles, plays an important role in energy metabolism of cellular and other vital activities. Mitochondrial biogenesis is the process of mitochondrial multiplication, system synthesis and individual synthesis. Recent studies have shown that mitochondrial biogenesis is closely related to mitochondrial function. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator (PGC-1 $\alpha$ ) may be a key regulatory factor of mitochondrial biogenesis. Especially in cardiovascular system, mitochondrial biogenesis regulated by PGC-1 $\alpha$  signaling pathway, could be one of the major mecha-

nisms for maintaining and repairing mitochondrion function in cardiovascular system such as myocardial cells and vascular endothelial cells. PGC-1 $\alpha$  plays an important role in the occurrence and development of cardiovascular diseases such as heart failure, cardiac hypertrophy and diabetic cardiomyopathy. As a potential target, PGC-1 $\alpha$  could provide a new therapeutic strategy for the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

**Key words:** mitochondrial biogenesis; PGC-1 $\alpha$ ; energy metabolism; transcriptional control; signal pathway; cardiovascular diseases