

辛建增, 唐婷, 刘盛. PGC-1 α 调控畜禽肌肉脂肪生长代谢及其与肉品质研究进展 [J]. 畜牧与兽医, 2024, 56 (5): 138-145.

XIN J Z, TANG T, LIU S. Progress in research on relationship between regulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ -coactivator-1 α on growth and metabolism of muscle and fat and meat quality in livestock and poultry [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2024, 56 (5): 138-145.

PGC-1 α 调控畜禽肌肉脂肪生长代谢及其与肉品质研究进展

辛建增¹, 唐婷¹, 刘盛^{2*}

(1. 烟台大学生命科学学院, 山东 烟台 264000;

2. 烟台大学药学院, 山东 烟台 264000)

摘要: 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (PGC-1 α) 是一种具有广泛功能的转录调节因子, 其在动物体内参与线粒体生物合成、肌纤维类型转化、脂肪分化、肌内脂肪沉积、糖脂代谢、能量代谢等多项生理过程, 其中, 肌纤维类型 and 肌内脂肪含量与肉品质密切相关。因此, 在分子水平深入探究 PGC-1 α 调控肌肉和脂肪的生长代谢过程将为改善肉品质提供新的研究思路。本文系统概述了 PGC-1 α 的结构特点及 PGC-1 α 调控肌肉线粒体增生、脂肪分化、能量代谢等过程的机制, 重点介绍了 PGC-1 α 调控肌纤维类型转化、肌内脂肪沉积、糖类代谢及其与肉品质形成之间的可能关系, 以期今后通过 PGC-1 α 调控畜禽肌肉脂肪生长代谢, 进而改善肉品质提供参考。

关键词: 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α ; 肌纤维类型; 肌内脂肪沉积; 能量代谢; 肉品质

中图分类号: S826 文献标志码: A 文章编号: 0529-5130(2024)05-0138-08

Progress in research on relationship between regulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ -coactivator-1 α on growth and metabolism of muscle and fat and meat quality in livestock and poultry

XIN Jianzeng¹, TANG Ting¹, LIU Sheng^{2*}

(1. College of Life Sciences, Yantai University, Yantai 264000, China;

2. College of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264000, China)

Abstract: Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ) coactivator 1 α (PGC-1 α) is a versatile transcriptional regulator. This regulator is involved in many physiological processes such as mitochondrial biosynthesis, muscle fiber type transformation, adipose differentiation, intramuscular adipose deposition, glycolipid metabolism, and energy metabolism in animals. Muscle fiber type and intramuscular fat content are closely related to meat quality. Therefore, exploring the regulation of PGC-1 α on the growth and metabolism of muscle and fat at the molecular level will provide new research ideas for improving meat quality. In this paper, the structural characteristics of PGC-1 α and the mechanism of PGC-1 α regulating muscle mitochondria, adipose differentiation and energy metabolism are systematically reviewed. The regulation of PGC-1 α on muscle fiber type transformation, intramuscular fat deposition, carbohydrate metabolism and its possible relationship with the formation of meat quality are emphasized; which provides reference for improving meat quality by regulating the growth and metabolism of muscle and fat by PGC-1 α in livestock and poultry.

Keywords: PGC-1 α ; muscle fiber type; intramuscular fat deposition; energy metabolism; meat quality

畜禽肉品质包括肉色、嫩度、系水力、风味、多汁性等多个方面。因此, 肉品质性状是一个复杂的综合性状。肉品质受宰前和宰后多种因素的影响, 例如遗传 (品种、性别、年龄、基因)、营养水平、饲养管理、宰前运输、屠宰方式、宰后成熟方式等, 其中

遗传因素起决定性作用。然而, 在饲养过程中, 畜禽肌肉和脂肪的生长发育及代谢对肉品质的形成也起着至关重要作用。

畜禽肌肉的生长发育及代谢是一个及其复杂的过程, 由多种基因和信号通路在不同水平上参与调控, 各调控因子与信号通路分工协作组成精细复杂的调控网络, 有序调控肌肉的生长发育、肌纤维类型的转化、肌纤维的能量代谢等生物学过程。而脂肪组织是畜禽维持生命活动必不可少的组织, 通常储存在皮下、内脏、肌肉等部位。与肉品质最相关的脂肪为肌

收稿日期: 2023-05-25; 修回日期: 2024-03-20

基金项目: 烟台大学博士启动基金项目 (SM20B113)

第一作者: 辛建增, 男, 博士, 讲师

* 通信作者: 刘盛, 讲师, 研究方向为食品化学, E-mail: liush-

eng87@126.com。

内脂肪和肌间脂肪。其中肌内脂肪的含量与肉品质最为密切，是肉品领域的研究热点，肌内脂肪的含量会影响肉的系水力、风味、多汁性等品质。

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1α (PGC-1 α) 是肌肉和脂肪生长代谢过程中必需的转录共调节因子，它参与调控肌细胞线粒体生物合成、肌纤维类型的转化、肌细胞能量代谢等生物学过程。PGC-1 α 在脂肪的分化、沉积、合成、代谢等方面也发挥重要的调节作用。此外，PGC-1 α 还参与机体的适应性产热、肝脏的糖异生、血管生成、调控细胞中活性氧簇水平、调控机体的生物钟基因等生理过程。

PGC-1 α 功能广泛，参与众多生理调节过程。本文将对 PGC-1 α 分子结构特征，PGC-1 α 调控肌纤维能量代谢、肌纤维糖代谢、肌纤维类型转化、脂肪分化、肌内脂肪沉积、脂肪代谢及其与宰后肉品质的可能关系进行了系统阐述，并对相关可能的研究热点进行了展望。以期为更深入地探究 PGC-1 α 信号通路及其靶基因调控畜禽肌肉脂肪生长代谢和提高肉品质提供参考。

1 PGC-1 α 概述

PGC-1 α 是由 Spiegelman 团队 1998 年最先在小鼠棕色脂肪组织中发现的一种转录共调节因子^[1]。PGC-1 α 属于 PGC-1 家族，该家族共有 3 个成员，另外两个分别为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ) 辅激活因子-1 β (PGC-1 β) 和 PGC-1

相关辅活化因子 (PRC)，其家族成员蛋白长度存在着一定的差异，但存在着相应的保守序列。PGC-1 家族的 N 端结构域均含有转录激活域，C 端结构域均包含富含丝氨酸/精氨酸的 RS 域和 RNA 结合区域 (RMM)^[2]。PGC-1 α 与 PGC-1 β 同源性较高，而与 PRC 的同源性则相对较低。

人的 PGC-1 α 基因位于染色体 4p15.1 区域，全长为 681 kb，由 13 个外显子和 12 个内含子组成，其 mRNA 含有 6 908 bp，编码一个包含 798 个氨基酸，分子量 91 kDa 的蛋白质^[3]，其他常见畜禽的 PGC-1 α 基因与蛋白质基本信息见表 1 (引自 NCBI)。PGC-1 α 的蛋白结构域，其 N 端有一个富含酸性氨基酸的转录激活区 (activation domain, AD)，该区内有一个 LXXLL 结构域 (X: 任意氨基酸; L: 亮氨酸)，此结构域是 PGC-1 α 与配体依赖型核受体结合的基础。负调控元件和转录因子结合位点位于 PGC-1 α 的中间区域，当转录因子与 PGC-1 α 结合时，负调控元件就会暴露出来^[4]。C 末端是一个 RNA 结合基本序列 RRM 和富含丝氨酸/精氨酸的 RS 区域，这个区域可以与 RNA 聚合酶 II 的 C 末端相互作用，处理新转录的 RNA。PGC-1 α 上还有与细胞呼吸因子 (NRF)、肌细胞特异性增强子 2C (myocyte enhancer factor 2C, MEF2C) 及 PPAR γ 结合的位点^[3]。因此，PGC-1 α 是作为转录因子的激活因子来调控其他基因的表达。

表 1 人与常见畜禽 PGC-1 α 基因和蛋白质基本信息

| 物种 | 所处染色体 | 基因长度/kb | mRNA 长度/bp | 内含子数 | 外显子数 | 蛋白肽链长度 (氨基酸残基数量) | 蛋白质分子量/kDa |
|----|-------|---------|------------|------|------|---------------------|------------|
| 人 | 4 | 681 | 6 908 | 12 | 13 | 803 | 92 |
| 猪 | 8 | 696 | 6 738 | 12 | 13 | 796 | 90 |
| 狗 | 3 | 641 | 5 841 | 13 | 14 | 803 | 91 |
| 牛 | 6 | 715 | 6 324 | 12 | 13 | 796 | 90 |
| 羊 | 6 | 718 | 6 680 | 12 | 13 | 787 | 89 |
| 鸡 | 4 | 348 | 6 615 | 12 | 13 | 808 | 92 |
| 鸭 | 4 | 361 | 9 716 | 12 | 13 | 808 | 92 |
| 鸽子 | 4 | 364 | 4 913 | 12 | 13 | 670 | 77 |

PGC-1 α 分子本身的促转录激活活性较低，只有被相应的受体募集后，其活性才显著增强。PGC-1 α 与核受体结合后，会导致 PGC-1 α 构象发生改变，并与下游因子作用，发挥转录激活作用。PGC-1 α 不仅对 PPAR γ 具有组织特异性的辅激活作用，而且也是类维生素 AX 受体 (RXR)、肌细胞增强因子 2c

(myocyte enhancer factor 2C, MEF2C)、甲状腺激素受体 (thyroid hormone receptor, TR)、糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR)、雌醇受体 α (estrogen receptor, ER α) 和 PPARs 等核受体 (nuclear receptor, NR) 的辅激活因子^[2,5-7]。

PGC-1 α 的表达具有组织特异性，通常在线粒体

含量丰富和氧化代谢活跃的器官或组织中高表达,如骨骼肌、心脏、棕色脂肪组织、肝脏、肾脏和大脑组织等,而在肺、小肠、结肠和胸腺中只有很少量的表达,在胎盘、脾和外周白细胞中未见表达^[8]。前已述及,PGC-1 α 在肌肉脂肪的生长发育及代谢中发挥着重要调控作用,下面将针对其活性调控、肌肉脂肪生长代谢及其与肉品质和一些生理功能的相关作用进行论述。

2 PGC-1 α 活性调控相关信号因子

PGC-1 α 含有磷酸化、乙酰化、糖基化、甲基化、泛素化等翻译后修饰的位点,这些翻译后修饰对于其发挥作用时的精细化调控具有重要意义^[9]。其中当前研究较多的为乙酰化和磷酸化修饰。沉默信息调节因2相关酶1(sirtuin 1, SIRT1)和AMP依赖的蛋白激酶(adenosine 5-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)是调控PGC-1 α 去乙酰化和磷酸化的关键酶,此两种酶对于机体肌肉脂肪生长发育和能量代谢的精准调控和稳态维持具有重要的意义。

SIRT1可以将乙酰化后的PGC-1 α 去乙酰化,从而提高PGC-1 α 的活性^[10-11]。此外SIRT1是体内代谢的感受器,当机体处于禁食或者饥饿等状态下,SIRT1会加速PGC-1 α 的去乙酰化,导致其活性上升,可增加线粒体的合成。而一些乙酰转移酶例如组蛋白乙酰化酶合成通用控制蛋白5(histone acetyltransferase GCN5, GCN5)和核受体共激活因子-3(steroid receptor coactivator 3, SRC-3)可以使PGC-1 α 发生乙酰化,从而抑制其活性^[12-15]。此外,SIRT1的去乙酰化作用还是PGC-1 α 调控生物钟基因表达的重要事件。SIRT1与乙酰化酶协调作用,精细化调节PGC-1 α 发挥作用。

AMPK是体内能量感受器,当机体能量处于缺乏状态时,AMPK可使PGC-1 α 磷酸化位点磷酸化,从而提高PGC-1 α 活性,激活与能量代谢相的通路,引起线粒体增生、脂肪酸氧化等生物学过程增加^[14]。

3 PGC-1 α 与肌肉生长代谢及肉品质

3.1 PGC-1 α 与肌肉线粒体合成及肉品质

线粒体是为骨骼肌生长发育提供能量的细胞器,它对骨骼肌发挥正常生理功能具有重要的意义,PGC-1 α 是调控线粒体生物合成和氧化磷酸化过程中的关键调节因子^[15-16]。研究发现,PGC-1 α 可参与调控肌纤维中线粒体的生成,并且还能够调节线粒体的融合及分裂,在某些组织,如白色脂肪、肌肉、神经、心脏中超表达PGC-1 α ,都会促进线粒体的生

成^[15-17]。PGC-1 α 促进线粒体生成主要通过转录因子结合发挥作用,常见的为核呼吸因子-1(nuclear respiratory factor-1, NRF-1)和核呼吸因子-2(nuclear respiratory factor-2, NRF-2)。研究发现,PGC-1 α 与核呼吸因子结合后会刺激线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, mt TFA)的合成。这些因子直接影响线粒体生成,在线粒体内引起线粒体DNA的双向转录,实现了线粒体的增殖^[18-19]。

畜禽宰杀放血后,肌肉中的线粒体发生肿胀,最终结构破坏而破裂,但肉品质形成过程中,线粒体的生理代谢状态与肉嫩度、肉色、持水力等品质有着密切关系。研究表明,宰后初期肌肉线粒体耗氧率与肉品质嫩度密切相关,高嫩度牛肉拥有更高的线粒体耗氧率^[20]。宰后肌肉中线粒体影响肉色稳定性主要通过两种途径,一是线粒体与氧合肌红蛋白竞争氧气,使其转变为脱氧肌红蛋白状态,此情况过度发生可导致肉色变暗;另一方面,线粒体具有高铁肌红蛋白还原酶活性,可以将氧化的高铁肌红蛋白转化为还原态脱氧肌红蛋白,为鲜红色氧合肌红蛋白的生成提供还原态肌红蛋白^[21-22]。肌肉持水力是肉品一个重要的品质,最近研究表明,牛肉宰后成熟过程中,线粒体脂肪成分的变化与肌肉持水力的变化密切相关^[23]。

PGC-1 α 已被证明其与畜禽生长和肉品质密切相关,且已被列为能够候选基因^[24],然而未见PGC-1 α 调控肌肉中线粒体与宰后肉品质的相关研究,PGC-1 α 对肌肉中线粒体的调控及宰后肉品质的变化形成需要开展深入研究。

3.2 PGC-1 α 与肌肉糖类代谢

葡萄糖是肌肉组织主要的能源物质,糖类氧化供能为肌肉的各类生理活动提供能量。PGC-1 α 在体内糖代谢的过程中发挥重要调节作用,主要表现在以下几个方面:首先PGC-1 α 是糖异生过程的关键调节因子。在禁食情况下,PGC-1 α 会在肝细胞中大量表达,与其他相关调节因子配合在转录水平上激活糖异生关键酶组,如葡萄糖-6-磷酸酶、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶等,最终导致肝糖输出增加^[25-26]。其次,葡萄糖进入肌肉细胞需要葡萄糖转运载体4(glucose transporters 4, GluT4)的转运,PGC-1 α 可与肌细胞增强子因子2(myocyte enhancer factor 2, MEF2)共同作用,刺激GluT4的表达,从而增加肌细胞内葡萄糖的水平。此外,PGC-1 α 在某些情况还可抑制肌细胞葡萄糖的氧化,其与雌激素相关受体(estrogen-related receptor α , ERR α)结合后,刺激丙酮酸脱氢酶4表达,从而抑制葡萄糖氧化和增加葡萄糖吸收来补充肌糖原储备,为下一次的肌肉运动做准备。

肌肉中的糖原是宰后生成乳酸的原料,动物胴体在宰后冷藏排酸过程中,糖原转化为乳酸导致肌肉pH值下降,这是宰后肌肉排酸的原理。而宰后pH的下降幅度和速度影响肉品质形成,宰后肌肉pH值过高或过低都会形成异质肉。而PGC-1 α 对于肌肉糖代谢具有调控作用,宰前肌肉中PGC-1 α 的表达水平和活性对于宰后肌肉糖原水平、pH值变化及肉品质形成是否具有影响,未见相关报道,需要开展相应研究。

3.3 PGC-1 α 与骨骼肌肌纤维类型转换及肉品质

不同肌纤维类型对于肌肉发挥生理功能具有重要的作用,比较常见的例子是,动物不同部位的肌肉的肌纤维组成存在着明显差异,且肉品质也存在着差别。肌纤维类型受遗传、运动、营养、和环境等多种因素的影响。PGC-1 α 是调控肌纤维类型转变的主要因子,PGC-1 α 基因高表达,可以提高与氧化型肌纤维有关的基因表达,提高细胞色素C和肌红蛋白的含量提高有氧呼吸能力与线粒体的数量,增强抗疲劳的能力等,主要为使酵解型肌纤维向氧化型肌纤维转化^[27-28]。超表达PGC-1 α 的转基因小鼠,其骨骼肌中II型肌纤维表现出I型肌纤维的蛋白特性,其中TNN1蛋白、肌红蛋白和肌钙蛋白I明显增加,II型肌纤维逐步转化为I型肌纤维^[29]。人和动物的骨骼肌类型变化研究表明,PGC-1 α 的表达量与快肌纤维的含量成负相关,与慢肌纤维的含量成正相关^[30-31]。

相关研究已证实,寒冷可以刺激诱使鸡的胸肌部分从II B型转化为II A型,而PGC-1 α 的上调表达在其中发挥了关键的作用^[32]。PGC-1 α 通过调节肌纤维类型影响畜禽肉品质已经被证实,但是其发挥作用的详细分子机制还不清晰,需要开展相应的深入研究。

3.4 PGC-1 α 与肌肉中活性氧含量及肉品质

PGC-1 α 可促进肌肉等组织中线粒体的合成,还能刺激线粒体呼吸链电子转运活性,从理论上讲,PGC-1 α 将导致细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平提高,但是实际上并非如此,在肌肉和棕色脂肪中,运动与寒冷环境的暴露均和ROS负面影响没有关联,这主要是PGC-1 α 可以增强很多抗氧化酶的表达^[33-34]。即PGC-1 α 有两种能力,刺激线粒体电子转运的同时抑制ROS水平。这样,肌肉组织,棕色脂肪通过提升线粒体代谢应对外部环境变化的过程中,不会对自身造成氧化损伤。

而ROS与宰后肉品的形成密切相关,动物在宰杀后,ROS主要来源于线粒体和脂肪的氧化,产生的ROS往往会某些肉品质,肉色、嫩度、系水力等产生负面影响^[23,35]。ROS与宰后肉品质形成一直

是肉品科学领域研究的热点,PGC-1 α 已被证实是影响肉品质的候选基因之一,但是其调控宰后肌肉中ROS的作用机制及如何影响肉品质未见相关报道。

4 PGC-1 α 与脂肪生长代谢及肉品质

4.1 PGC-1 α 与脂肪细胞分化

动物脂肪组织中大约1/3是脂肪细胞,其余的2/3是成纤维细胞、微血管、神经组织和处于不同分化阶段的前脂肪细胞。由前脂肪细胞分化为脂肪细胞的过程是一个涉及多个信号通路的复杂调控过程,该过程大致可为4个阶段,分别为生长抑制阶段、克隆扩增、早期分化和终末分化^[36]。

PPARs在动物脂肪发育分化的早期分化阶段开始发挥调控作用,它们与相应的因子协调作用,共同调节脂肪的增殖分化。PPAR γ 是PPARs家族成员,它是脂肪细胞分化的及其的重要因子,其通常可作为前体脂肪分化处于早期分化的标志基因,是脂肪细胞增殖分化过程中起决定性作用的基因。研究证实,PPAR γ 缺失的胚胎干细胞能够分化为多种细胞,但唯独不能分化为脂肪细胞。此外,PPAR γ 基因敲除的小鼠,在胚胎期10d左右就会死亡,且未在胚胎内检测到脂肪细胞,而正常小鼠在胚胎期10d即可检测到脂肪细胞的存在^[36]。这说明PPAR γ 在脂肪分化形成过程中起关键作用,PPAR γ 发挥脂肪分化调控作用时,需要先与RXR α 形成异源二聚体,然后与所调节基因启动子上游的过氧化物酶体增殖物反应元件(PPRE)结合才发挥转录调控作用,而PGC-1 α 作为PPAR γ 配体,能促进PPAR γ 与相应调控因子的结合^[37]。

很多哺乳动物体内存在着白色脂肪组织、米色脂肪组织和棕色脂肪组织三种,白色脂肪主要作用为贮存能量,米色脂肪具有贮存能量和非战栗产热的功能,棕色脂肪主要进行非战栗产热。在细胞结构和功能上,白色脂肪细胞拥有一个大的脂滴用于存贮能量,而棕色脂肪细胞拥有多脂滴、多线粒体的结构。PGC-1 α 能够促进白色脂肪向棕色脂肪转化,它能够刺激白色脂肪中线粒体的大量生成,还能增加解偶联蛋白1(UCP1)等分子的生成,这些改变可使白色脂肪逐渐转化为棕色脂肪组织^[38]。

4.2 PGC-1 α 与脂肪氧化供能

脂肪是畜禽体内重要的储能物质,在冷暴露、禁食、运动等情况下,可为机体提供能量,其中脂肪酸 β 氧化产能是其最为主要的供能方式。脂肪也是骨骼肌获取能量的重要物质。研究表明,过表达PGC-1 α 可增加骨骼肌线粒体的生物合成,也可使脂肪酸氧化相关酶含量上升或者活性增强,从而增加脂肪酸氧化

供能^[39-40]。在 小鼠骨骼肌和猪前脂肪细胞过表达 PGC-1 α ，可促进脂肪酸氧化过程中相关基因肉碱棕榈酰转移酶 1 β (CPT1 β)、肝型脂肪酸结合蛋白 (FABP1)、过氧化物酶酰基辅酶 A 氧化酶 1 (ACOX1)、中链酰基辅酶 A 脱氢酶 (MCAD)、脂肪酸转位酶 (CD36) 等的表达，其中 CPT1 β 是脂肪酸氧化过程中的限速酶^[38-41]。CD36、FABP1 是脂肪酸转运的重要蛋白，可将脂肪酸逐步转运至肌肉等组织，便于氧化供能。而 ACOX1、MCAD 是参与脂肪酸氧化过程中的关键酶。过表达 PGC-1 α 还可促进氧化磷酸化相关基因 ATP Synthase、Cyt C、COX III 等的表达^[27]。而在 PGC-1 α 敲除后的小鼠表现为心脏功能不全，肌肉耐力下降，轻度心动过缓，心肌脂肪酸氧化能力下降，能量产生减少^[42-44]。以上研究说明 PGC-1 α 在肌肉的脂肪酸氧化供能方面起重要的调节作用。

4.3 PGC-1 α 与肌内脂肪沉积及肉品质

肌内脂肪的沉积是一个涉及多种信号通路和代谢因子的复杂过程，PPARs 家族成员、肌内脂肪转运相关因子等发挥了重要的作用。PGC-1 α 是 PPARs 家族某些因子的配体，其在肌肉脂肪代谢过程中发挥了重要作用。PGC-1 α 不仅能够增加肌肉脂肪的分解代谢（前已述及），而且还可增加肌细胞中脂肪的合成代谢。通过肌细胞培养实验和转基因小鼠试验证实，PGC-1 α 不仅能增加脂肪的分解代谢，还可以增加肌细胞内脂肪酸和磷脂等脂肪的合成代谢^[45-46]，且 PGC-1 α 转基因小鼠的脂肪酸转运蛋白等脂质代谢相关蛋白也增加了^[46]。PGC-1 α 对于肌内脂肪的双向调控作用，对于动物维持生命活动具有重要的意义，不仅能够保障机体对于能量的需求，还对机体后续的生命活动具有重要的意义。其发挥脂肪调控作用，还要取决于动物机体所处的状态。

畜禽上的相关研究已经证实，PGC-1 α 与脂肪沉积及肉品质存在一定关联。在猪上的研究表明，PGC-1 α 参与猪脂肪沉积的基因，PGC-1 α 基因多态性与失水率、剪切力等肉品指标显著相关^[47-49]。因此，PGC-1 α 已被列为猪脂肪沉积及肉品质的候选基因，且在藏猪上的研究表明 PGC-1 α 与肌内脂肪沉积密切相关^[36]。在鸡上的研究也证实，PGC-1 α 多态性与鸡腹部脂肪的沉积显著相关^[50-51]。然而，在牛上的研究表明，肌内脂肪含量及嫩度等品质与 PGC-1 α 存在一定的相关性，但是未达到显著水平^[52]。以上研究表明由于遗传背景的差异，不同畜禽 PGC-1 α 在调控肌肉脂质代谢方面可能存在着差异。但是当前研究大多停留在分析推测层面，并未对其作用的机理及信号通路作用方式进行深入研究，因

此需要对 PGC-1 α 调控肌肉代谢，尤其是调控脂肪代谢开展深入的研究，为优质肉品的生产提供研究基础。

4.4 PGC-1 α 与机体的适应性产热

适应性产热是机体应对外界刺激以产热的形式消耗能量的生理过程，对于动物在特定环境下，维持正常体温和生命活动是必须的，主要发生在骨骼肌和棕色脂肪组织。其中小型动物，如小鼠，大鼠等主要依靠棕色脂肪组织进行适应性产热，而畜禽则以肌肉适应性产热为主。棕色脂肪的分化形成需要 PPAR γ 发挥作用，但其发挥作用需要 PGC-1 α 的辅助，PGC-1 α 结合并激活 PPAR γ 后才能刺激棕色脂肪细胞分化过程中基因的转录^[15,53-54]。

PGC-1 α 还可通过另外两个方面来加快适应性产热，首先是促进适应性产热原料的摄取，促进棕色脂肪和肌肉对产热原料，如葡萄糖和脂肪的摄取；促进适应性产热过程中关键因子的合成及表达，主要是为了适应性产热过程的顺利进行，如促进线粒体的生物合成，促进呼吸链相关基因的表达，促进氧化磷酸化相关基因的表达等^[55-56]。当前未见 PGC-1 α 调控畜禽适应性产热与肉品质的相关研究，但宰后迅速科学降低屠体的温度，防止肉品质因为过热而出现变质是当前肉品科学领域的一个重要的研究方向。

5 PGC-1 α 与生物钟相互反馈调控畜禽骨骼肌代谢

生物钟是生物机体生命活动的内在节律性。体温、血压、睡眠、内分泌、肝脏代谢、行为等重要生命活动均受到生物钟相关基因的调控^[57-59]，研究表明生物钟还可参与调控细胞周期^[60]。其中昼夜节律及光照是调节生物钟基因表达的最常见的外部环境因素，这些因素的变化会影响畜禽的生长发育和动物性产品的质量。生物钟相关调控规律已在畜禽生产领域得到了应用，其可用于改善动物的生长，提高动物性产品的质量。Tao 等^[61]的研究表明，生物钟基因在蛋鸭卵巢的表达水平与产蛋量密切相关。光刺激可通过影响生物钟基因的表达，提高肉仔鸡生长期体重和胸肌产量，改善饲料转化率^[62]。生物钟基因与奶山羊乳腺代谢密切相关，饲喂不同饲料可改变生物钟基因表达，调控奶山羊的泌乳^[63]。

畜禽骨骼肌中存在着生物钟基因，骨骼肌的生命活动受到生物钟基因的调控，PGC-1 α 是连接生物钟和能量代谢的关键调控因子^[64]。研究表明，PGC-1 α 在骨骼肌中的表达呈现明显的昼夜节律性，且 PGC-1 α 敲除小鼠在能量代谢方面出现异常的生理节律。PGC-1 α 与生物钟基因形成反馈调节回路，首先

PGC-1 α 是生物时钟基因的上游调节因子, PGC-1 α 能够诱导生物时钟关键基因的表达, 如脑和肌肉芳香烃受体核转样蛋白 1 基因 (Bmal1)、时钟基因 (Clock) 和反向成红细胞增多症基因 (Rev-erba) 等。此外, PGC-1 α 还可以和视黄酸受体相关的孤儿受体 (ROR α/γ) 协同作用, 使染色质的局部结构活化, 从而激活 Bmal1 的转录^[65]。此外, SIRT1 对 PGC-1 α 的去乙酰化是导致 Bmal1 激活的关键事件^[66]。其次, Clock1a; Bmal1b 复合体又能参与调控 PGC-1 α 的表达。在畜禽骨骼肌中生物钟基因与 PGC-1 α 共同调节骨骼肌的糖脂和能量代谢等生命活动, 对于畜禽骨骼肌的生长发育具有重要的意义。当前缺乏 PGC-1 α 与生物钟基因联合作用调控畜禽肉品质的相关研究, 这可能会成为肉品领域新的研究方向。

6 小结与展望

综上所述, PGC-1 α 作为一种多效转录调控因子, 除参与调控肌肉脂肪生长发育及能量代谢外, 还参与骨骼肌脂肪的沉积、肌纤维类型转化等生理活动, 不仅能够在转录水平上调控骨骼肌能量代谢, 而且还与生物钟基因相互作用反馈调节肌肉脂肪的生长发育。近年来随着我国人民生活水平的提高和饮食结构的改善, 对于肉品质提出了更高的要求, 例如肉品嫩度、多汁性和大理石花纹等, 这些品质与肌纤维类型和肌肉脂肪含量密切相关。如何生产肌纤维类型比例合适、肌肉脂肪适中的肉品, 是当前动物营养领域和肉品科学领域的研究热点。这与骨骼肌和脂肪生长代谢显著相关, 且 PGC-1 α 在其中发挥了重要作用。尽管针对 PGC-1 α 调节骨骼肌生长发育、肌纤维类型转换、脂肪沉积、能量代谢的分子机制, 已进行了大量的系统研究, 也取得了一些重大进展, 但仍存在许多问题, 诸如 PGC-1 α 如何精细调节肌肉脂肪沉积, PGC-1 α 调控肌纤维转换和能量代谢的详细信号通路, 以及 PGC-1 α 与脂肪因子瘦素、脂联素、抵抗素等的相互激活转录机制, 特别是如何通过有效地干预 PGC-1 α 调控肌肉脂肪沉积及靶向控制 PGC-1 α 介导肌纤维类型转换等。今后需对这些问题进行深入探索, 以期通过 PGC-1 α 调控畜禽肌肉的生长发育、脂肪代谢、能量代谢等生理过程来提高肉品质。

参考文献:

- [1] MITRA R, NOGEE D P, ZECHNER J F, et al. The transcriptional coactivators, PGC-1 α and β , cooperate to maintain cardiac mitochondrial function during the early stages of insulin resistance [J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 52 (3): 701-710.
- [2] JANNIG P R, DUMESIC P A, SPIEGELMAN B M, et al. Regulation and biology of PGC-1 α [J]. Cell, 2022, 185 (8): 1444.
- [3] ESTERBAUER H, OBERKOFER H, KREMLER F, et al. Human peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1 (PPARGC1) gene: cDNA sequence, genomic organization, chromosomal localization and tissue expression [J]. Genomics, 1999, 62 (1): 98-102.
- [4] PUIGSERVER P, RHEE J, LIN J, et al. Cytokine stimulation of energy expenditure through p38 MAP kinase activation of PPAR γ coactivator-1 [J]. Mol Cell, 2001, 8: 971-982.
- [5] TCHEREPANOVA I, PUIGSERVER P, NORRIS J D, et al. Modulation of estrogen receptor - α transcriptional activity by the coactivator PGC-1 [J]. Biol Chem, 2000, 275 (21): 16302-16308.
- [6] BHALLA S, OZALP C, FANG S, et al. Ligand-activated pregnane X receptor interferes with hnf-4 signaling by targeting a common coactivator PGC-1 α : functional implications in hepatic cholesterol and glucose metabolism [J]. Biol Chem, 2004, 279 (43): 45139-45147.
- [7] RHEE J, INOUE Y, YOON J C, et al. Regulation of hepatic fasting response by PPAR γ coactivator-1 α (PGC-1 α): requirement for hepatocyte nuclear factor 4 α in gluconeogenesis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100 (7): 4012-4017.
- [8] 马燕. 藏羚羊和藏系绵羊 PGC-1 α 基因编码区的克隆与分析 [D]. 西宁: 青海大学, 2012.
- [9] 张林. 超表达猪源 PGC-1 α 促进小鼠和猪肌纤维类型转变的研究 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2014.
- [10] RODGERS J T, LERIN C, HAAS W, et al. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1 [J]. Nature, 2005, 434 (7029): 113-118.
- [11] WANG W, WU D, DING J, et al. Modified rougan decoction attenuates hepatocyte apoptosis through ameliorating mitochondrial dysfunction by upregulated SIRT1/PGC-1 α signaling pathway [J]. Poult Sci, 2023, 102 (10): 1-19.
- [12] LERIN C, RODGERS J T, KALUME D E, et al. GCN5 acetyltransferase complex controls glucose metabolism through transcriptional repression of PGC-1 α [J]. Cell Metab, 2006, 3 (6): 429-438.
- [13] YE F, WU L, LI H, et al. SIRT1/PGC-1 α is involved in arsenic-induced male reproductive damage through mitochondrial dysfunction, which is blocked by the antioxidative effect of zinc [J]. Environ Pollut, 2023, 320: 121084-121086.
- [14] NETO I V S, PINTO A P, MUNOZ V R, et al. Pleiotropic and multi-systemic actions of physical exercise on PGC-1 α signaling during the aging process [J]. Ageing Res Rev, 2023, 87: 101935-101954.
- [15] PUIGSERVER P, WU Z, PARK C W, et al. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis [J]. Cell, 1998, 92 (6): 829-39.
- [16] LI L, LU Z, WANG Y, et al. Genistein alleviates chronic heat stress-induced lipid metabolism disorder and mitochondrial energetic dysfunction by activating the GPR30-AMPK-PGC-1 α signaling pathways in the livers of broiler chickens [J]. Poult Sci, 2023, 103 (1): 1-12.
- [17] 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: 43–52
- [18] CHRISTENSEN N M, RINGHOLM S, BUCH B T, et al. Muscle PGC-1 α modulates hepatic mitophagy regulation during aging [J]. *Exp Gerontol*, 2023, 172: 1–9.
- [19] HUANG S, CHEN X, PAN J, et al. Hydrogen sulfide alleviates heart failure with preserved ejection fraction in mice by targeting mitochondrial abnormalities via PGC-1 α [J]. *Nitric oxide*, 2023, 136/137: 12–23.
- [20] GRABEŽ V, KATHRI M, PHUNG V, et al. Protein expression and oxygen consumption rate of early postmortem mitochondria relate to meat tenderness1 [J]. *J Anim Sci*, 2015, 93 (4): 1967–1979.
- [21] MANCINI R A, RAMANATHAN R. Effects of postmortem storage time on color and mitochondria in beef [J]. *Meat Sci*, 2014, 98 (1): 65–70.
- [22] RAMANATHAN R, MANCINI R A. Role of mitochondria in beef color: a review [J]. *Meat Muscle Biol*, 2018, 2 (1): 309.
- [23] ZOU B, SHAO L L, YU Q Q, et al. Changes of mitochondrial lipid molecules, structure, cytochrome c and ROS of beef *Longissimus lumborum* and *Psoas major* during postmortem storage and their potential associations with beef quality [J]. *Meat Sci*, 2022, 195: 109013.
- [24] 蒋世强. PGC-1 α 基因对广西南丹瑶鸡脂肪沉积的调控 [D]. 南宁: 广西大学, 2015.
- [25] YOON J, PUIGSERVER P, CHEN G, et al. Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1 [J]. *Nature*, 2001, 413 (6852): 131–138.
- [26] RASMUSSEN M K, THOGERSEN R, LINDHOLM L P, et al. Hepatic PGC-1 α has minor regulatory effect on the liver transcriptome and metabolome during high fat high fructose diet and exercise training [J]. *Gene*, 2023, 851: 147039.
- [27] SATO K, SATOSHI Y, MIYAUCHI Y, et al. Downregulation of PGC-1 α during cisplatin-induced muscle atrophy in murine skeletal muscle [J]. *BBA - Mol Basis Dis*, 2024, 1870 (1): 1–11.
- [28] ZHANG J, LI J, LIU Y, et al. Effect of resveratrol on skeletal slow-twitch muscle fiber expression via AMPK/PGC-1 α signaling pathway in bovine myotubes [J]. *Meat Sci*, 2023, 204: 109287.
- [29] LIN J, PUIGSERVER P, DONOVAN J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 β (PGC-1 β), a novel PGC-1-related transcription coactivator associated with host cell factor [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (3): 1645–1648.
- [30] KRMER D K, AHLSEN M, NORRBOM J, et al. Human skeletal muscle fibre type variations correlate with PPAR α , PPAR δ and PGC-1 α mRNA [J]. *Acta Physiologica*, 2006, 188 (3/4): 207–216.
- [31] SUN L, XU L, ZHAO L, et al. Dietary L-arginine supplementation influences the muscle fiber characteristics and meat quality of Mongolian sheep through the NO/AMPK/PGC-1 α pathway [J]. *Food Bioscience*, 2023, 52: 102446.
- [32] MASATOSHI U, KOUICHI W, KAN S, et al. Possible role for avPGC-1 α in the control of expression of fiber type, along with avUCP and avANT mRNAs in the skeletal muscles of cold-exposed chickens [J]. *Febs Letters*, 2004 (1): 11–17.
- [33] ST-PIERRE J, LIN J, KRAUSS S, et al. Bioenergetic analysis of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivators 1 α and 1 β (PGC-1 α and PGC-1 β) in muscle cells [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (29): 26597–26603.
- [34] VALLE I, ALVAREZ-BARRIENTOS A, ARZA E, et al. PGC-1 α regulates the mitochondrial antioxidant defense system in vascular endothelial cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 66: 562–573.
- [35] CHEN Z D, XING T, LI J L, et al. Oxidative stress impairs the meat quality of broiler by damaging mitochondrial function, affecting calcium metabolism and leading to ferroptosis [J]. *Animal Bioscience*, 2022, 35 (10): 1616–1627.
- [36] 尹靖东. 动物肌肉生物学与肉品科学 [M]. 北京: 中国农业大学出版社, 2011.
- [37] JUGE-AUBRY C E, GORLA-BAJSZCZAK A, PERNIN A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor mediates cross-talk with thyroid hormone receptor by competition for retinoid X receptor [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270 (30): 18117–18122.
- [38] 侯连杰. 过表达小鼠 UCP1/猪 PGC-1 α 诱导猪脂肪细胞棕色化及其机理初探 [D]. 广州: 华南农业大学, 2015.
- [39] CAI Q, LI Y, ZHANG Y, et al. Xinshubao tablet ameliorates myocardial injury against heart failure via the DCN/PPAR α /PGC-1 α /P300 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 166: 115285.
- [40] BAI Y, HEI N, GAO M, et al. LDLR heterozygous deletion reduces hamster testicular cholesterol toxicity via AMPK/Sirt1/PGC-1 α pathway [J]. *Toxicol Lett*, 2023, 384: 30–43.
- [41] NI H Y, YU L, ZHAO X L, et al. Seed oil of *Rosa roxburghii* Tratt against non-alcoholic fatty liver disease *in vivo* and *in vitro* through PPAR α /PGC-1 α - mediated mitochondrial oxidative metabolism [J]. *Phytomedicine*, 2022, 98: 153919.
- [42] LIN J, WU P H, TARR P T, et al. Defects in adaptive energy metabolism with CNS-linked hyperactivity in PGC-1 α null mice [J]. *Cell*, 2004, 119 (1): 121–135.
- [43] LEONE T C, LEHMAN J J, FINCK B N, et al. PGC-1 α deficiency causes multi-system energy metabolic derangements; muscle dysfunction, abnormal weight control and hepatic steatosis [J]. *PLoS Biol*, 2012, 3 (4): e101.
- [44] ARANV Z, HE H, LIN J, et al. Transcriptional coactivator PGC-1 α controls the energy state and contractile function of cardiac muscle [J]. *Cell Metab*, 2005, 1 (4): 259–271.
- [45] ESPINOZA D O, BOROS L G, CRUNKHORN S, et al. Dual modulation of both lipid oxidation and synthesis by peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α and -1 β in cultured myotubes [J]. *Faseb J*, 2010, 24 (4): 1003–1014.
- [46] SUMMERMATTER S, BAUM O, SANTOS G, et al. Peroxisome proliferator-activatedreceptor γ coactivator 1 α (PGC-1 α) promotes skeletal muscle lipid refueling *in vivo* by activating *de novo* lipogenesis and the pentose phosphate pathway [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (43): 32793–32800.
- [47] JACOBS K, ROHRER G, VAN POUCKE M, et al. Porcine PPARGC1A (peroxisome proliferative activated receptor γ coactivator 1A): coding sequence, genomic organization, polymorphisms and mapping [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2006, 112 (1/2): 106–113.
- [48] 李碧侠, 任守文, 王学敏, 等. 猪 PGC1 基因多态性与肉质性状的相关性分析 [J]. *四川农业大学学报*, 2007, 25 (3): 369–372.

- [49] LIU R, LI J L, LV X B. Association of PGC-1 α gene with intramuscular fat content and muscle fiber traits and gene expression in Tibetan pigs [J]. *J Anim Vet Adv*, 2011, 10 (17): 2301-2304.
- [50] WU G Q, DENG X M, LI J Y, et al. A potential molecular marker for selection against abdominal fatness in chickens [J]. *Poult Sci*, 2006, 85 (11): 1896-1899.
- [51] JIANG Z, YANG Z, ZHANG H, et al. Genistein activated adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase-sirtuin1/peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α pathway potentially through adiponectin and estrogen receptor β signaling to suppress fat deposition in broiler chickens [J]. *Poult Sci*, 2021, 100 (1): 246-255.
- [52] 李健. 西杂牛 PPAR γ 2、PGC-1 α 、MEF2C 基因表达量及其与肌肉脂肪含量、嫩度的相关分析 [D]. 雅安: 四川农业大学, 2010.
- [53] HOROWITZ M C, TOMMASINI S M. Fat and bone: PGC-1 α regulates mesenchymal cell fate during aging and osteoporosis [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23 (2): 151-153.
- [54] LI G L, PING J, CHEN H J, et al. Maternal nicotine exposure impairs brown adipose tissue via AMPK-SIRT1-PGC-1 α signals in male offspring [J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118695.
- [55] MICHAEL L F, WU Z, CHEATHAM R B, et al. Restoration of insulin-sensitive glucose transporter (GLUT4) gene expression in muscle cells by the transcriptional coactivator PGC-1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98 (7): 3820-3825.
- [56] GARESSE R, VALLEJO C G. Animal mitochondrial biogenesis and function: a regulatory cross-talk between two genomes [J]. *Gene*, 2001, 263 (1/2): 1-16.
- [57] HONMA K. Circadian rhythms in body temperature and sleep [J]. *Nihon Rinsho*, 2013, 71 (12): 2076-2081.
- [58] SONG Z, YANG Z, TIAN L, et al. Targeting mitochondrial circadian rhythms: the potential intervention strategies of Traditional Chinese medicine for myocardial ischaemia-reperfusion injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 166: 115432.
- [59] ZHANG C, MA T, TU Y, et al. Effects of circadian rhythm and feeding modes on rumen fermentation and microorganisms in Hu sheep [J]. *Microorganisms*, 2022, 10 (12): 2308.
- [60] QIONG Y, PANDO B F, DONG G G, et al. Circadian gating of the cell cycle revealed in single cyanobacteria cells [J]. *Science*, 2010, 327 (5972): 1522-1526.
- [61] TAO Z, SONG W, ZHU C, et al. Comparative transcriptomic analysis of high and low egg-producing duck ovaries [J]. *Poult Sci*, 2017, 96 (12): 4378-4388.
- [62] ZHANG L, ZHANG H J, WANG J, et al. Stimulation with monochromatic green light during incubation alters satellite cell mitotic activity and gene expression in relation to embryonic and post hatch muscle growth of broiler chickens [J]. *Animal*, 2014, 8 (1): 86-93.
- [63] WANG M, ZHOU Z, KHAN M J, et al. Clock circadian regulator (CLOCK) gene network expression patterns in bovine adipose, liver, and mammary gland at 3 time points during the transition from pregnancy into lactation [J]. *J Dairy Sci*, 2015, 98 (7): 4601-4612.
- [64] RODGERS J T, LERIN C, HAAS W, et al. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1 [J]. *Nature*, 2005, 434 (7029): 113-118.
- [65] LIU C, LI S, LIU T, et al. Transcriptional coactivator PGC-1 α integrates the mammalian clock and energy metabolism [J]. *Nature*, 2007, 447 (7143): 477-481.
- [66] NAKAHATA Y, SAHAR S, ASTARITA G, et al. Circadian control of the NAD⁺ salvage pathway by CLOCK-SIRT1 [J]. *Science*, 2009, 324 (5927): 654-657.