Karolinska Institutet

Exercise Impact on Muscle Mass and Function: Role of PGC-1α

Jorge.Ruas@ki.se

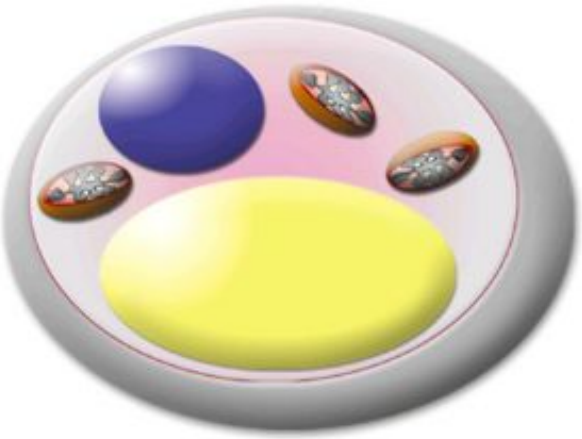
Department of Physiology and Pharmacology

EASD Berlin , October 2012

EASD
EASD
w.easd.org

PPARγ Coactivator-1α

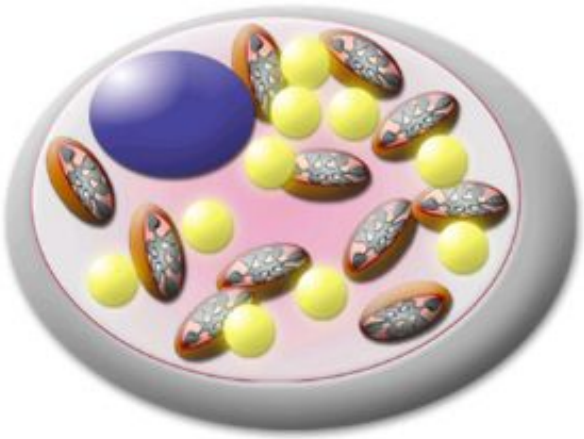
White Adipocyte



PPARγ
Stores Energy
Low Mitochondria
No UCP-1

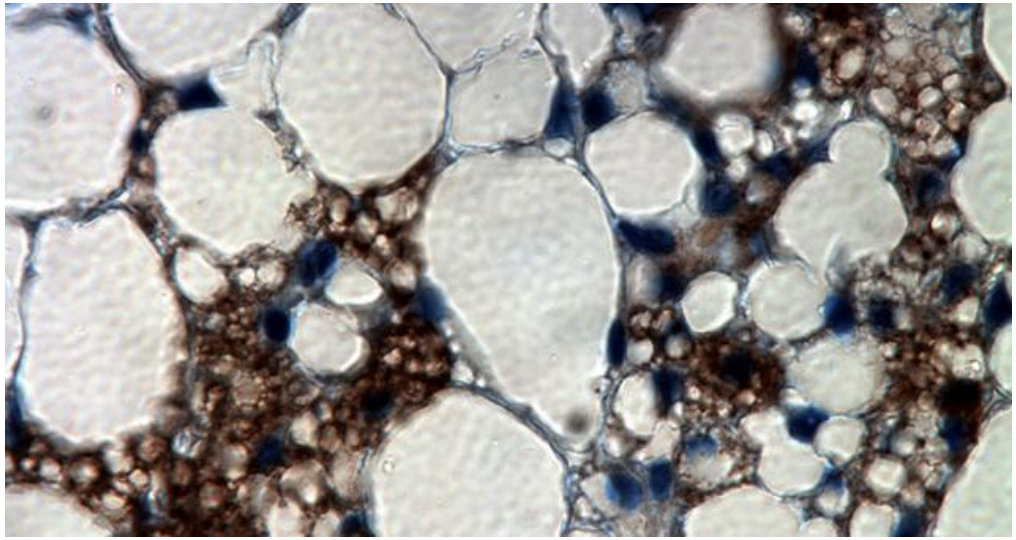
PGC-1α

Brown Adipocyte

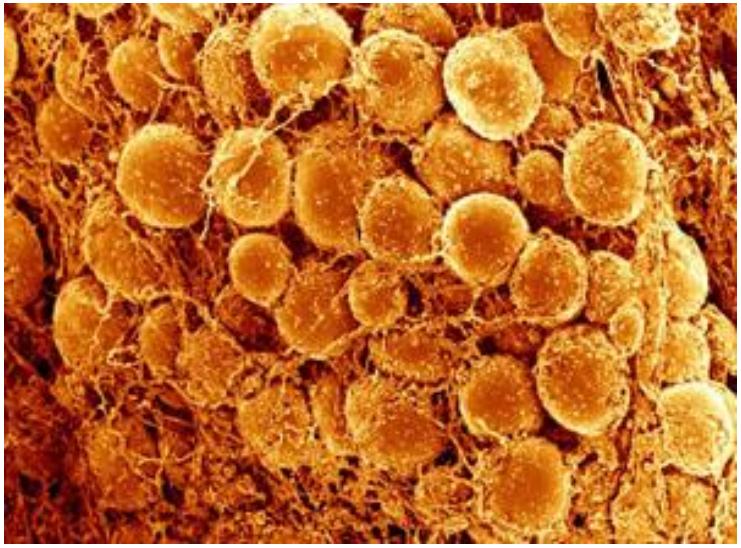


PPARγ
Dissipates Energy
High Mitochondria
UCP-1

Белая жировая ткань

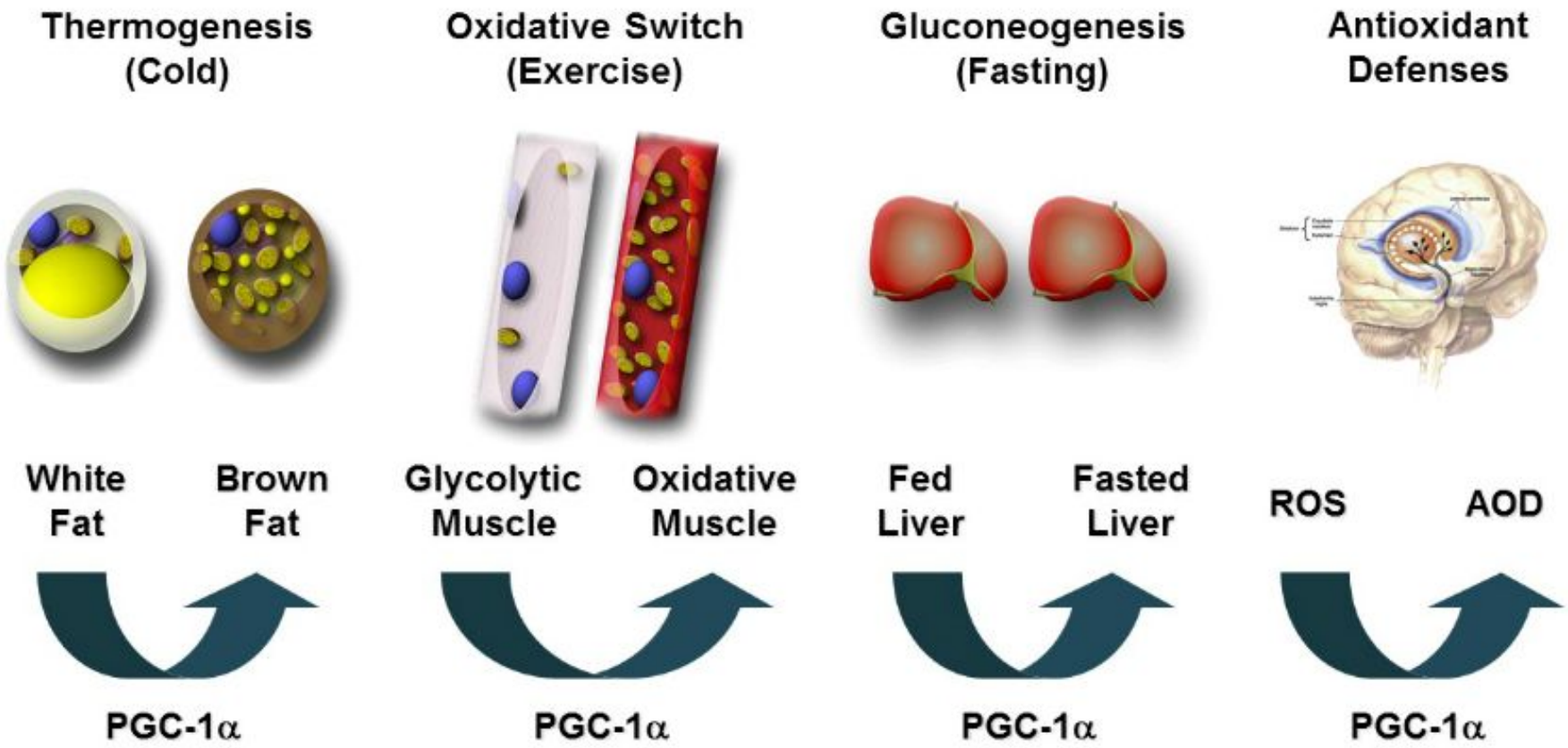


Бурая жировая ткань

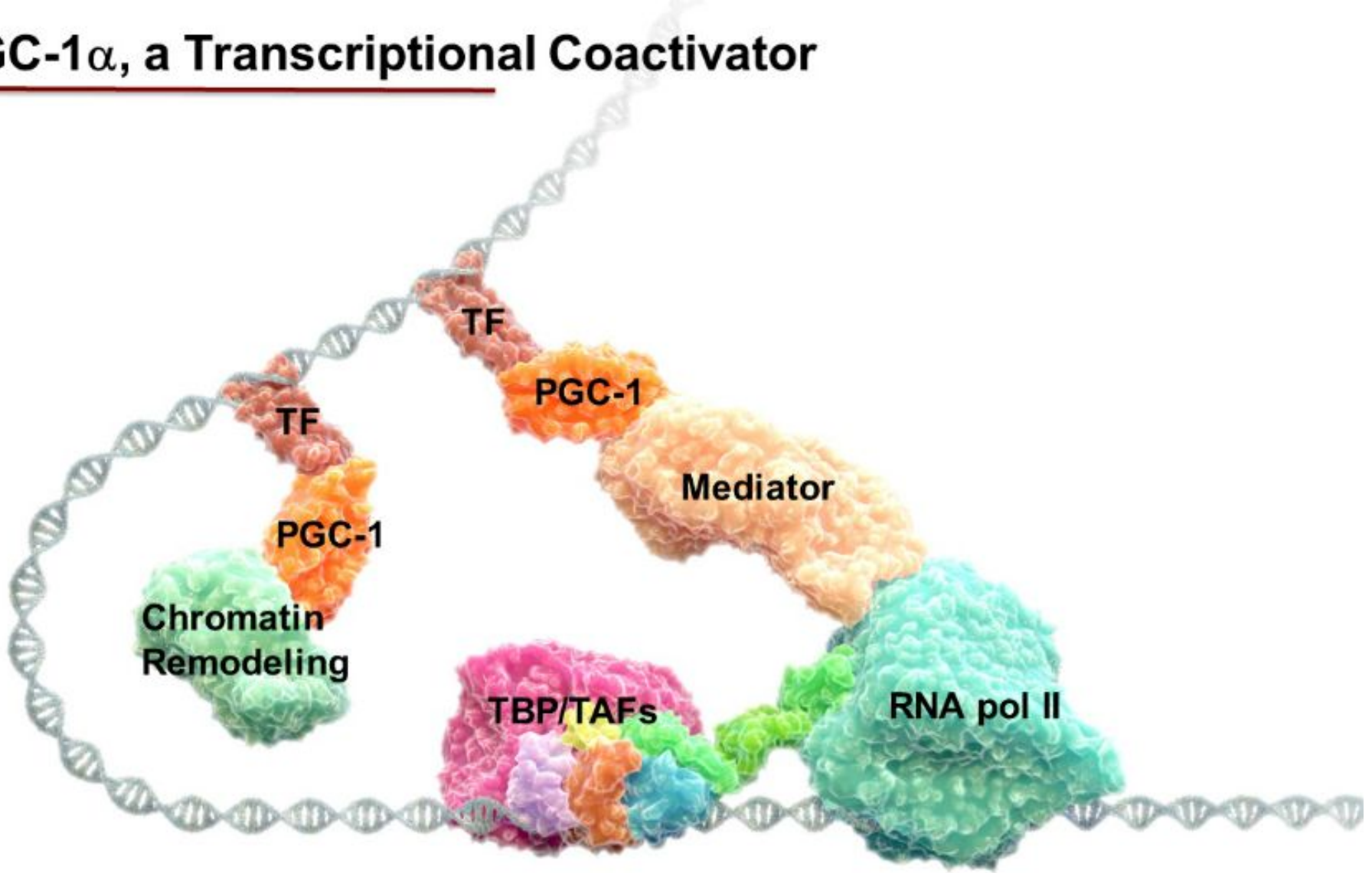


UCP-1 Термогенин - белок, обнаруженный в митохондриях адипоцитов бурой жировой ткани. Используется в качестве основного механизма продукции тепла у новорожденных и у млекопитающих, впавших в спячку. Составляет около 10 % мембранных белков в митохондриях клеток бурой жировой ткани. Уменьшают градиент протонов в окислительном фосфорилировании, увеличивают проницаемость внутренней митохондриальной мембраны для протонов

PGC-1α regulates adaptive responses in multiple tissues



PGC-1α, a Transcriptional Coactivator



Коактиватор транскрипции - активирует транскрипцию , не связываясь с ДНК непосредственно. Активация обусловлена связыванием коактиватора с факторами транскрипции и с комплексом РНК-полимеразы с промотором

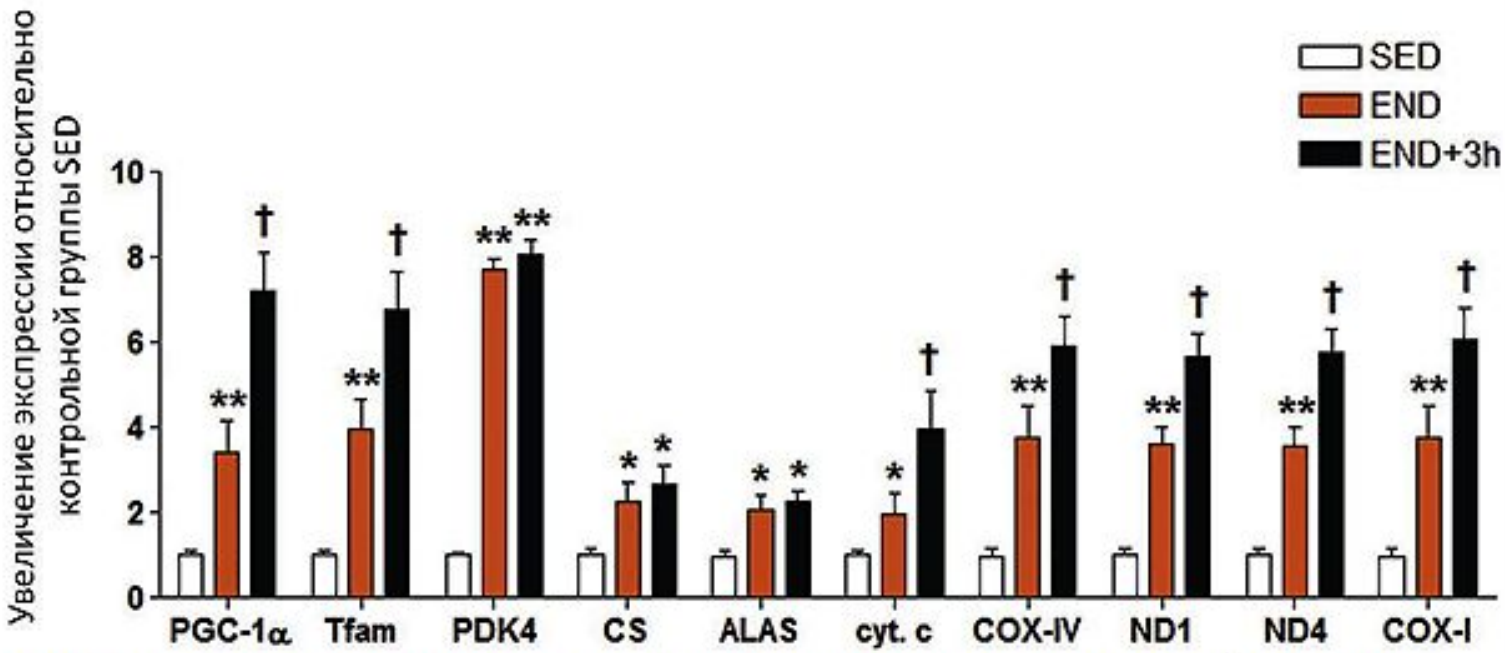
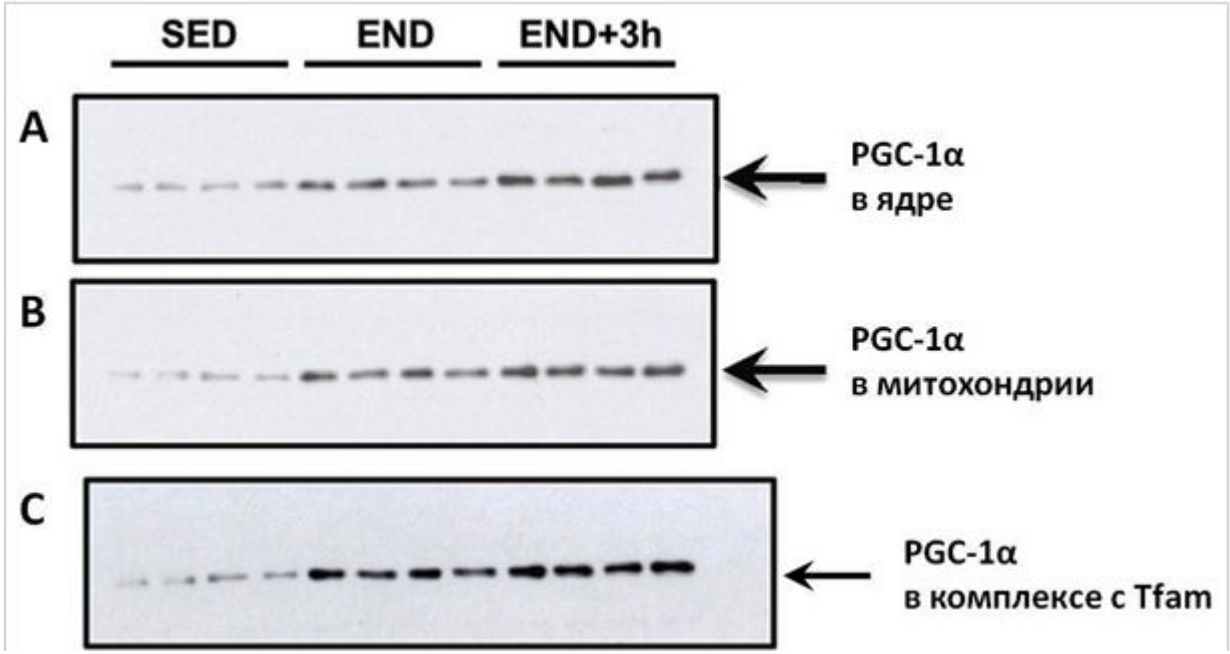
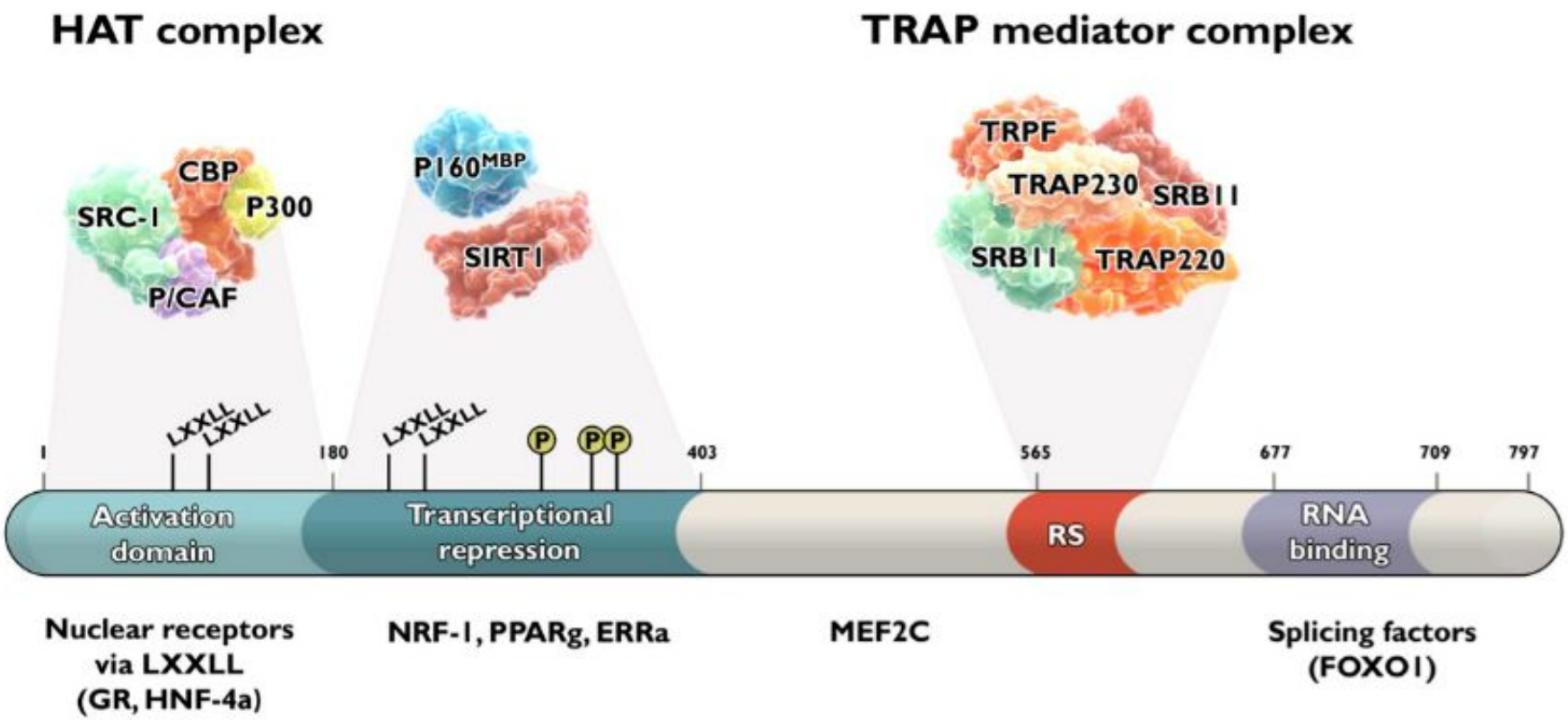


Рис. 2. Увеличение экспрессии ядерных и митохондриальных генов после физической нагрузки у мышей. Ядерные гены: **PDK4** (киназа пируватдегидрогеназы 4), **PGC-1α**, **Tfam**, **COX-IV** (4-я субъединица цитохром-с оксидазы), **CS** (цитратсинтаза), **ALAS** (5-аминолевулинатсинтаза), **cyt. c** (цитохром-с). Митохондриальные гены: ND1 (1-я субъединица НАДН-дегидрогеназы), ND4 (4-я субъединица НАДН-дегидрогеназы), COX-I (1-я субъединица цитохром-с-оксидазы). Все эти гены так или иначе участвуют в работе митохондрий

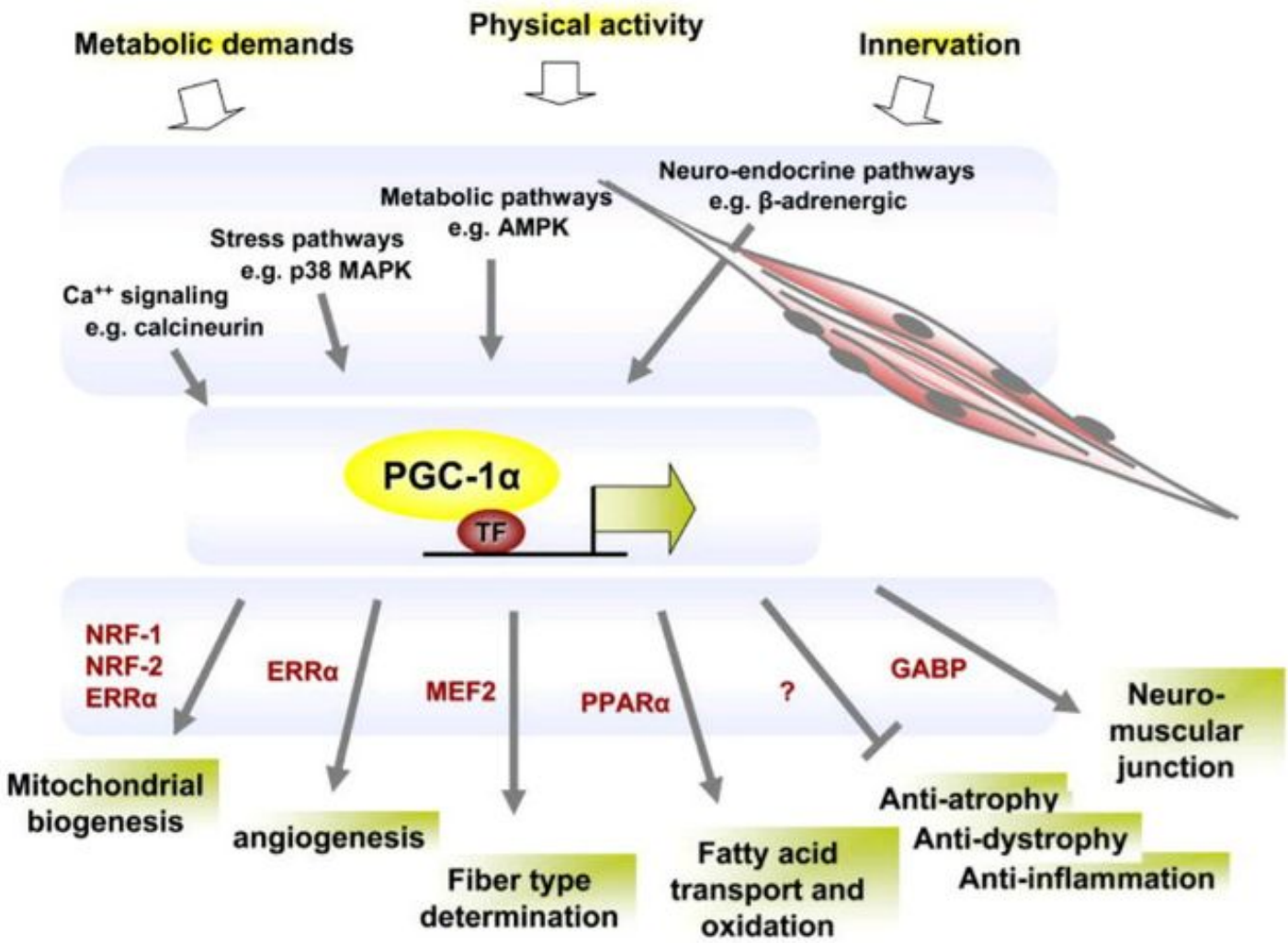


Когда клетки мышц заняты длительной физической работой, их энергетические потребности увеличиваются. Клетки пытаются приспособиться к новым условиям. Для этого им необходимо увеличить количество митохондрий или количество ферментов, обеспечивающих синтез АТФ в уже существующих митохондриях. Следовательно, необходимо активировать экспрессию генов, причем как в ядре, так и в митохондриях. Поэтому PGC-1α перемещается в ядро и в митохондрии, где помогает факторам транскрипции активировать работу генов. Таким образом, PGC-1α является частью механизма, помогающего мышцам адаптироваться к длительным нагрузкам.

PGC-1a: Transcriptional Coactivator



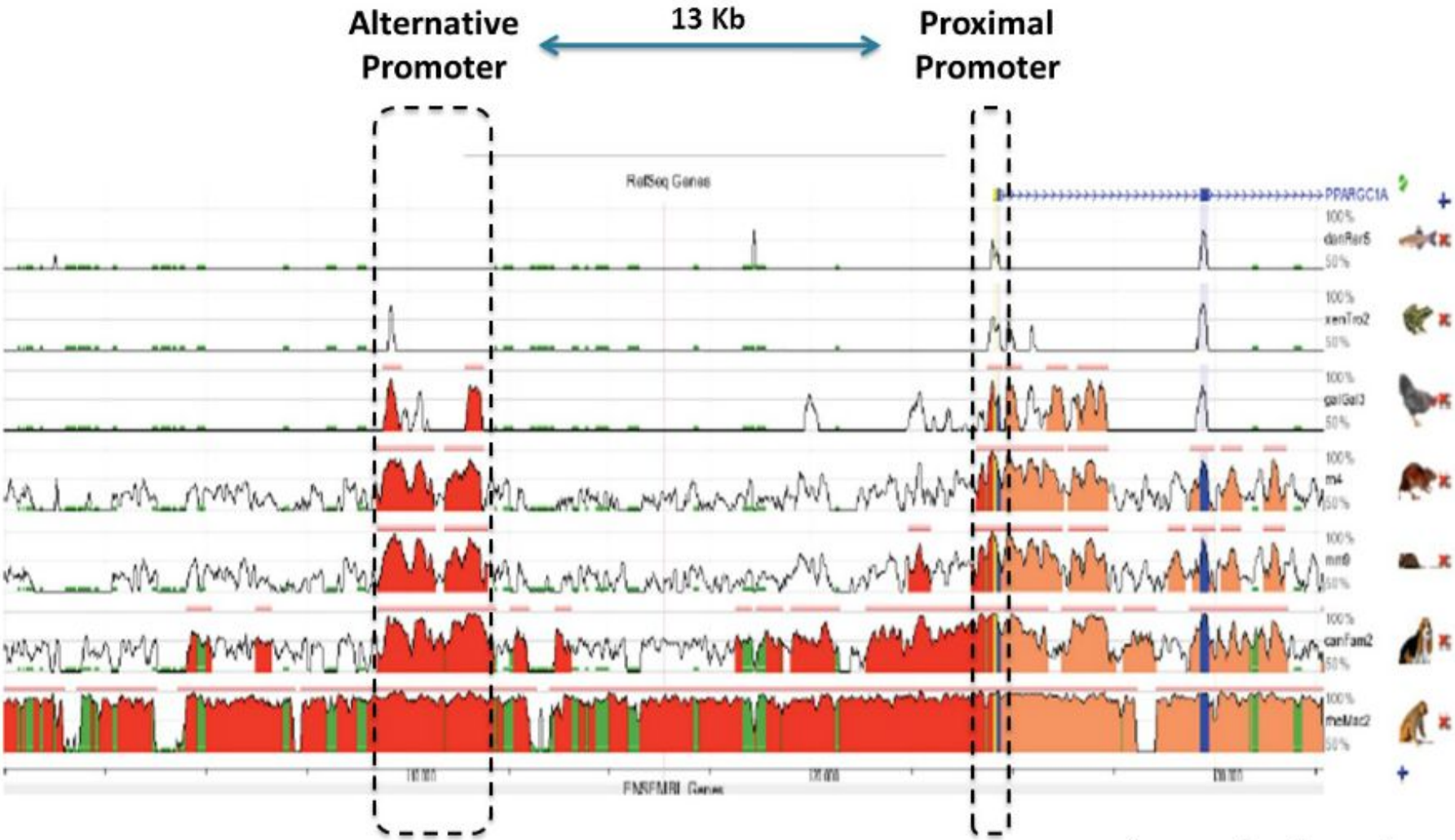
PGC-1α actions in skeletal muscle



Arany, Z. Curr Opin Genet Dev. 2008

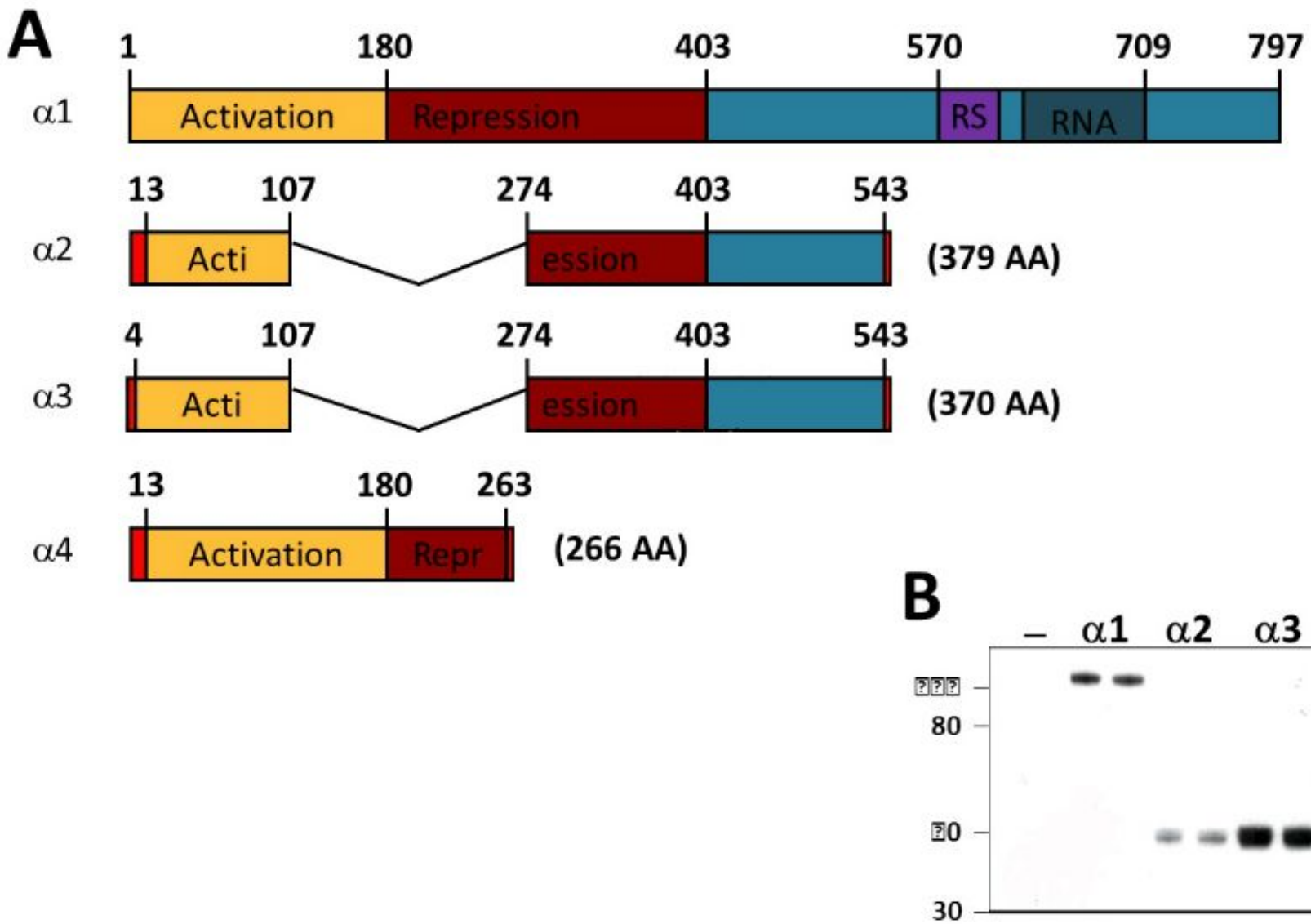
PGC-1α induces in muscle a fatigue-resistance phenotype

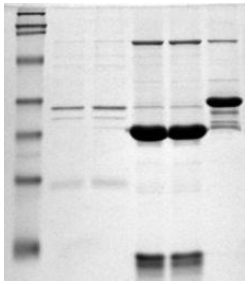
PGC-1α gene: Conservation between species



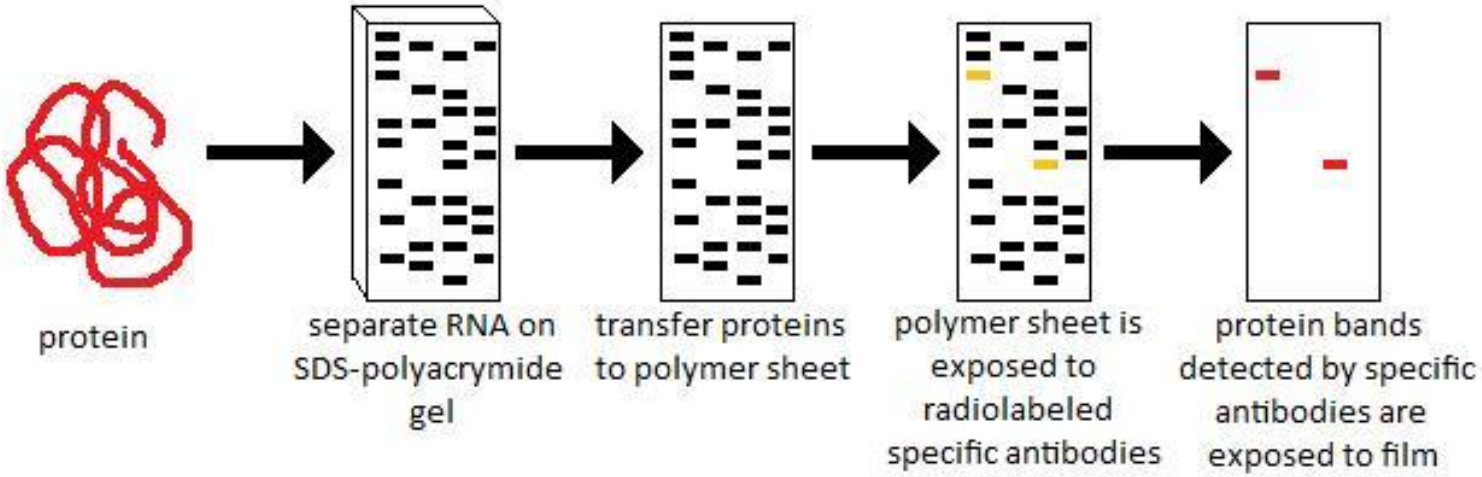
(www.dcode.org)

PGC-1α isoform domain conservation



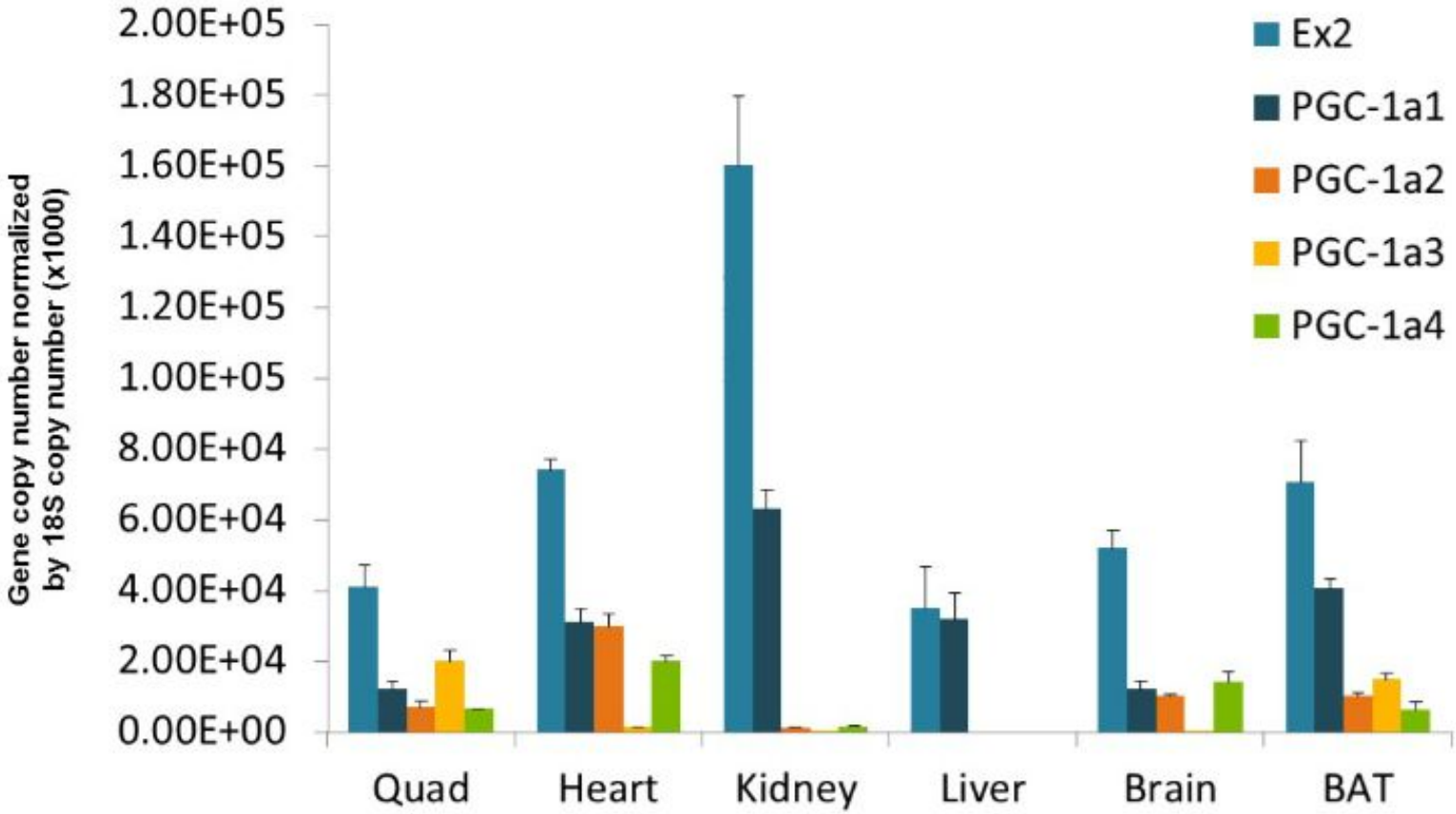


Вестерн-блот

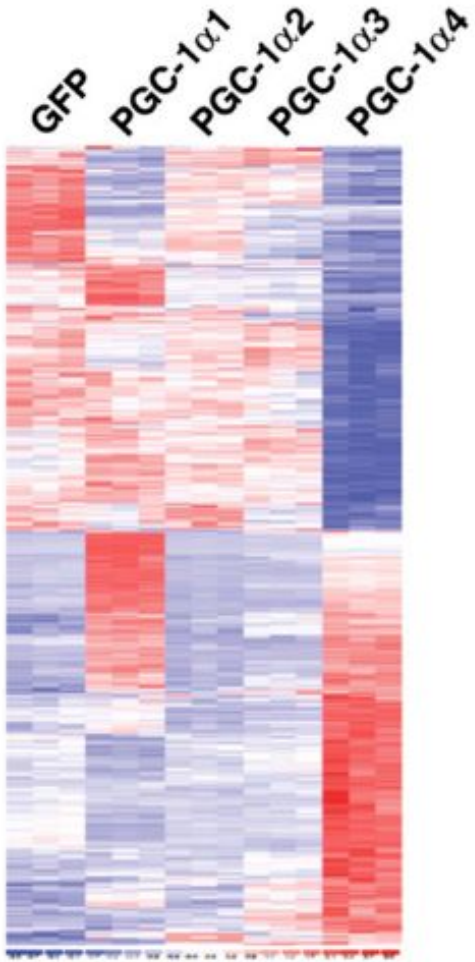


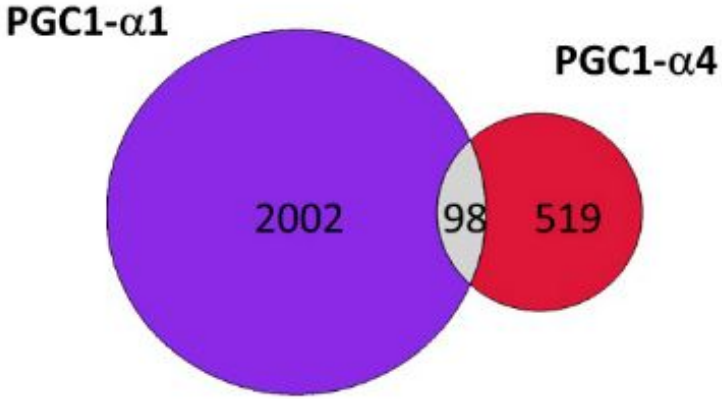
Western blot — аналитический метод, используемый для определения специфичных белков в образце. Электрофорез белков в полиакриламидном геле для разделения денатурированных полипептидов по длине или по трехмерной структуре белка. Далее белки переносят на нитроцеллюлозную или PVDF мембрану, затем детектируют с использованием антител, специфичных к заданному белку.

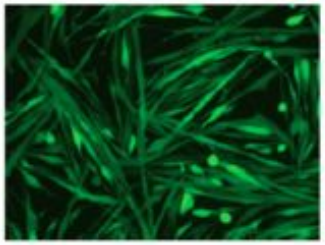
Tissue distribution of PGC-1α isoform expression

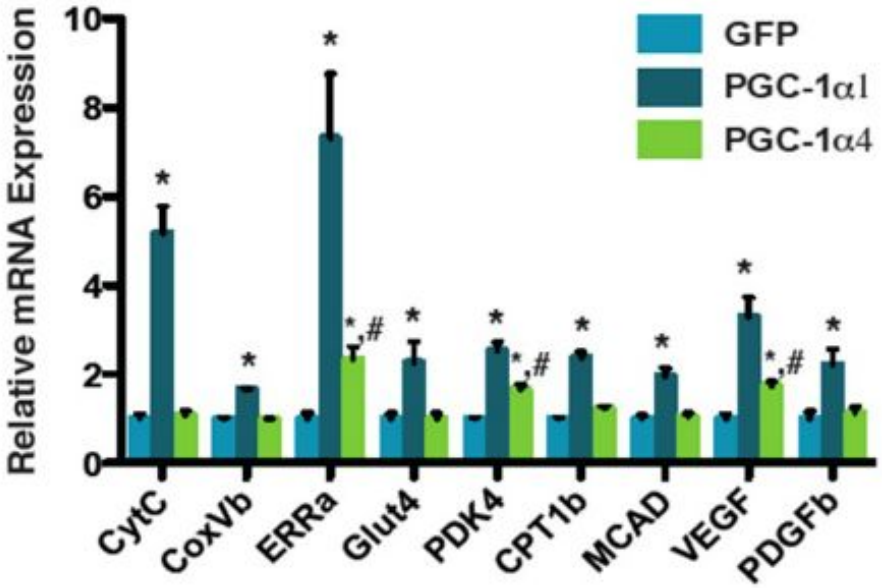


PGC-1α isoform target genes in primary myotubes

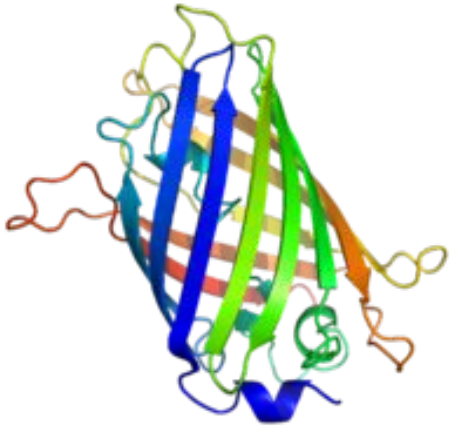






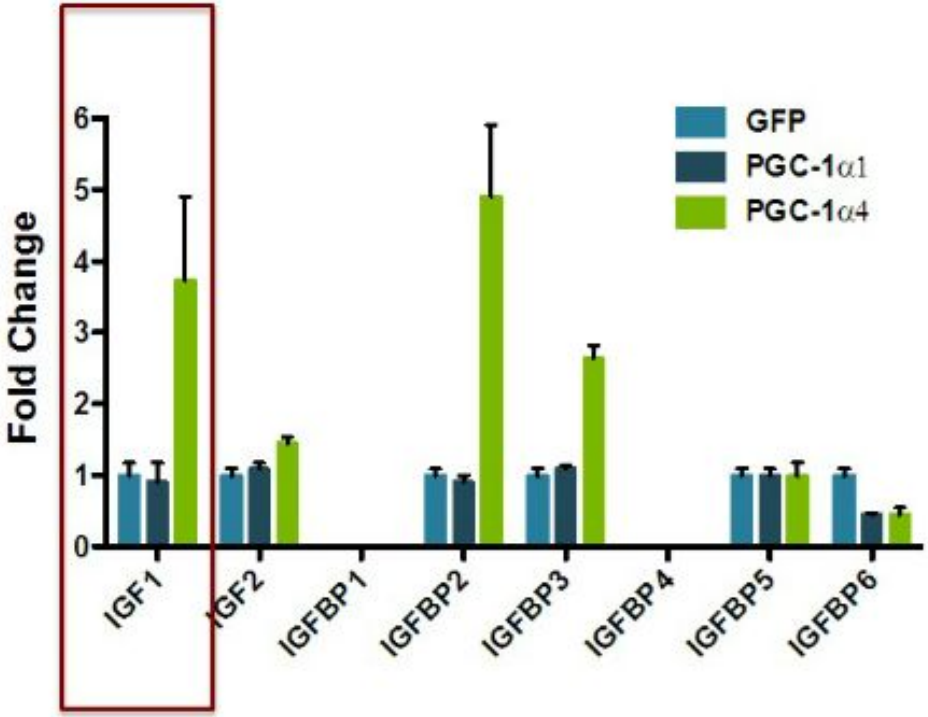


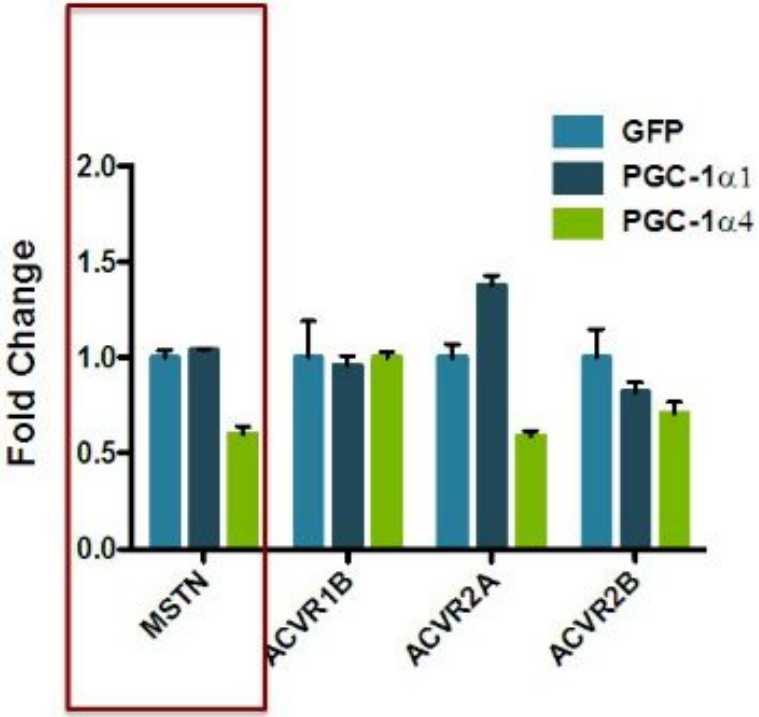
GFP



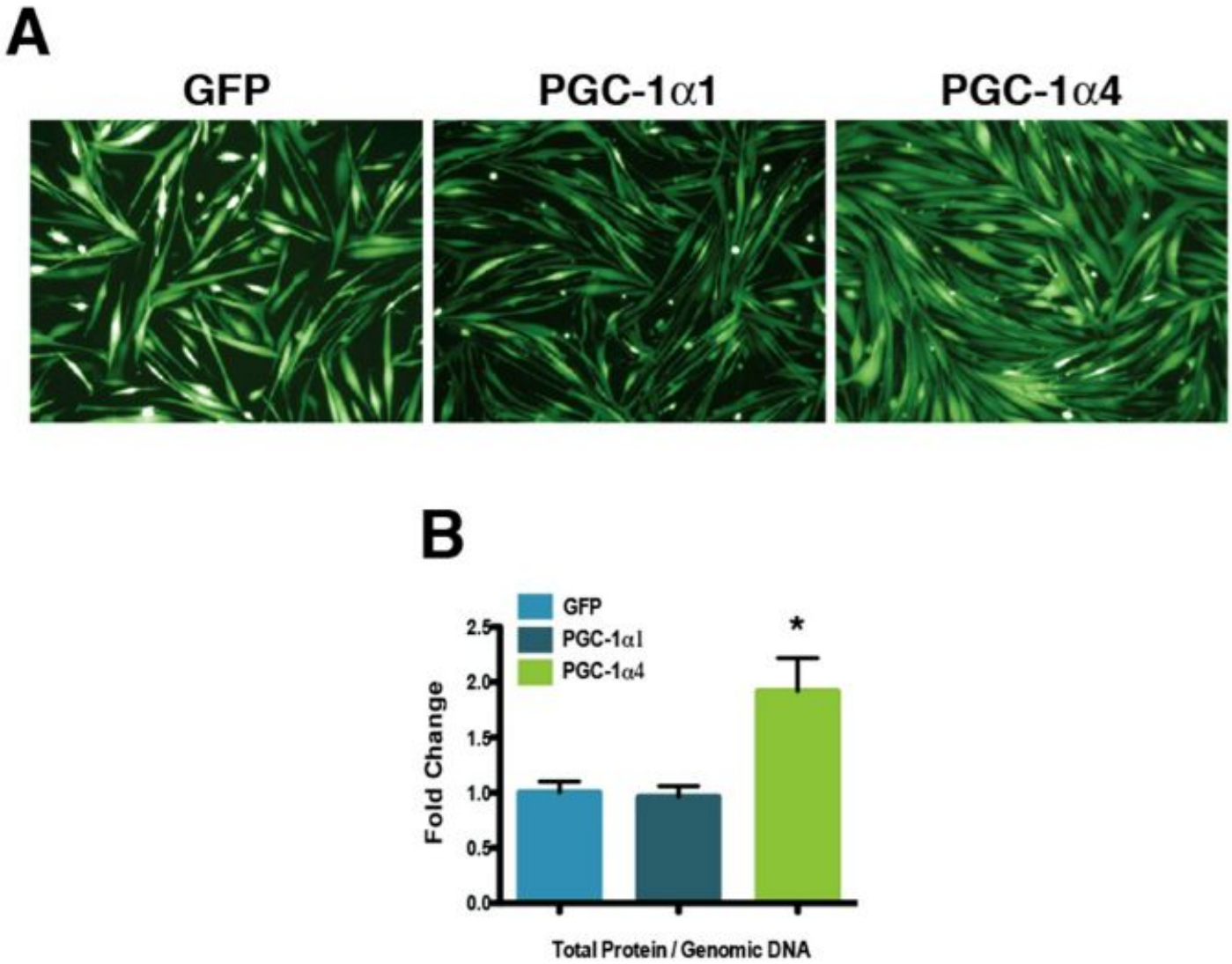
Зелёный флуоресцентный белок (GFP) — белок, выделенный из медузы Aequorea victoria, флуоресцирует в зелёном диапазоне при освещении его синим светом. В настоящее время ген белка широко используется в качестве светящейся метки в клеточной и молекулярной биологии для изучения экспрессии клеточных белков.

PGC-1α4 regulates IGF1 and Myostatin expression



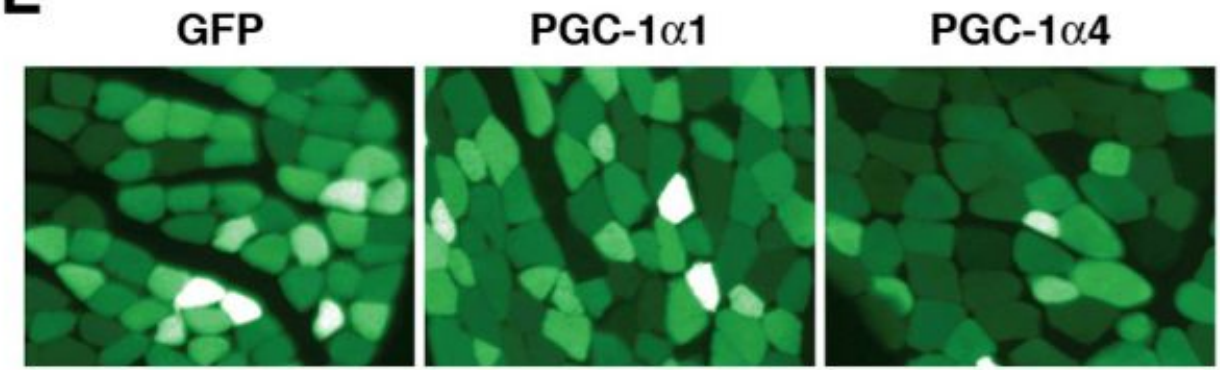


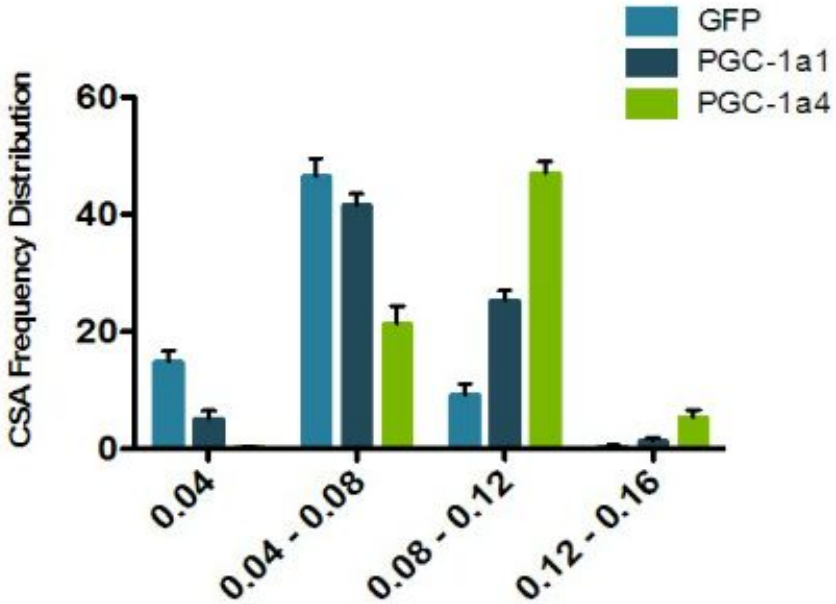
PGC-1α4 induces cellular hypertrophy in myotubes



Adenovirus-mediated expression of PGC-1α isoforms in vivo

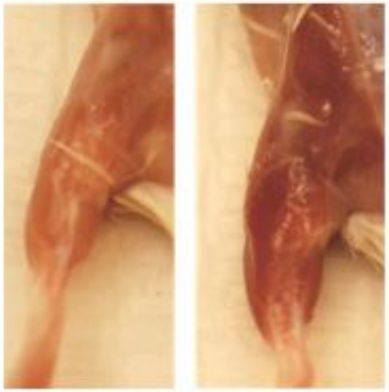
E



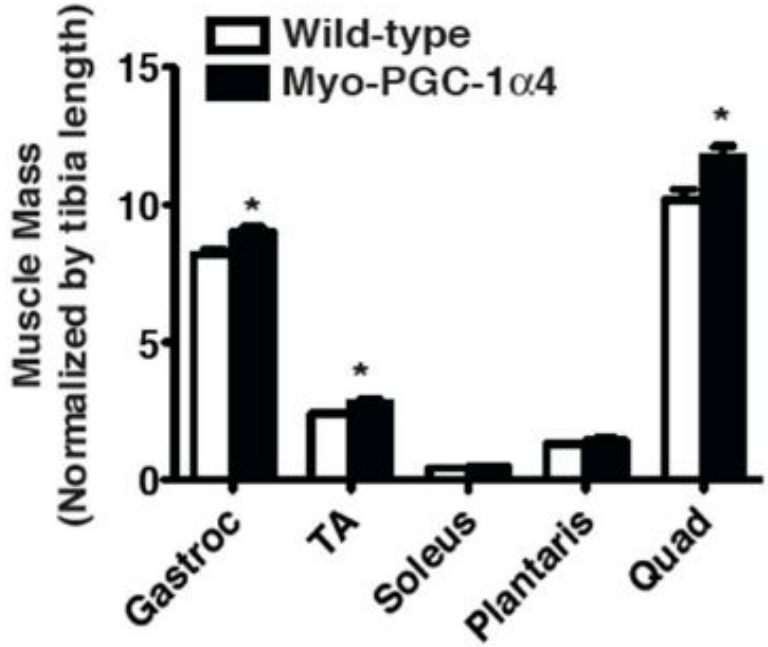


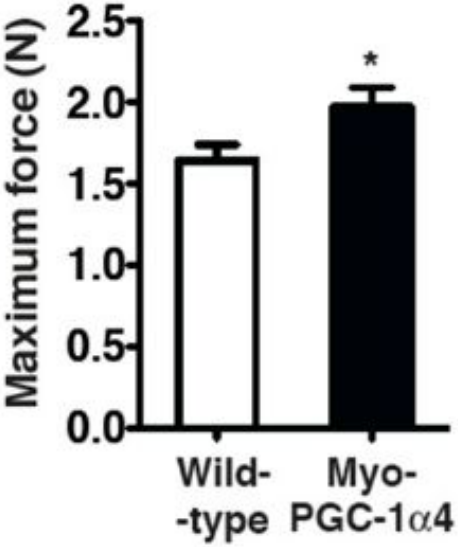
Myo-PGC-1α4 mouse

Wt



TG





Resistance training and muscle hypertrophy

PGC-1α4?

↓ MSTN Expression

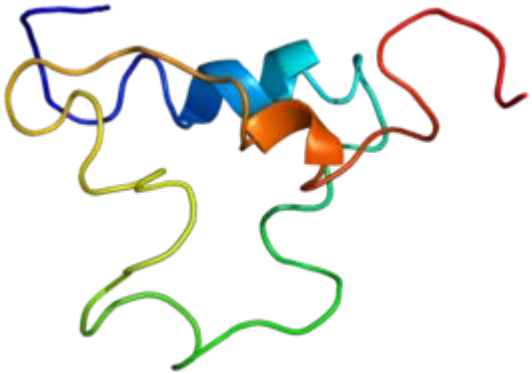
Hypertrophy

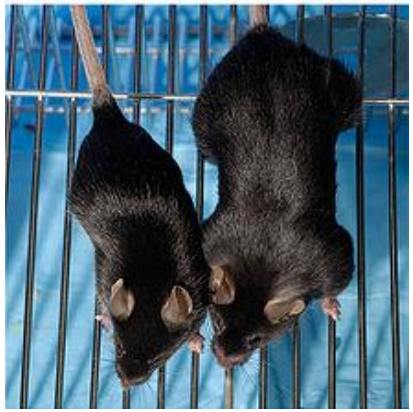
PGC-1α4?

↑ IGF1 Expression

Hypertrophy

IGF-1



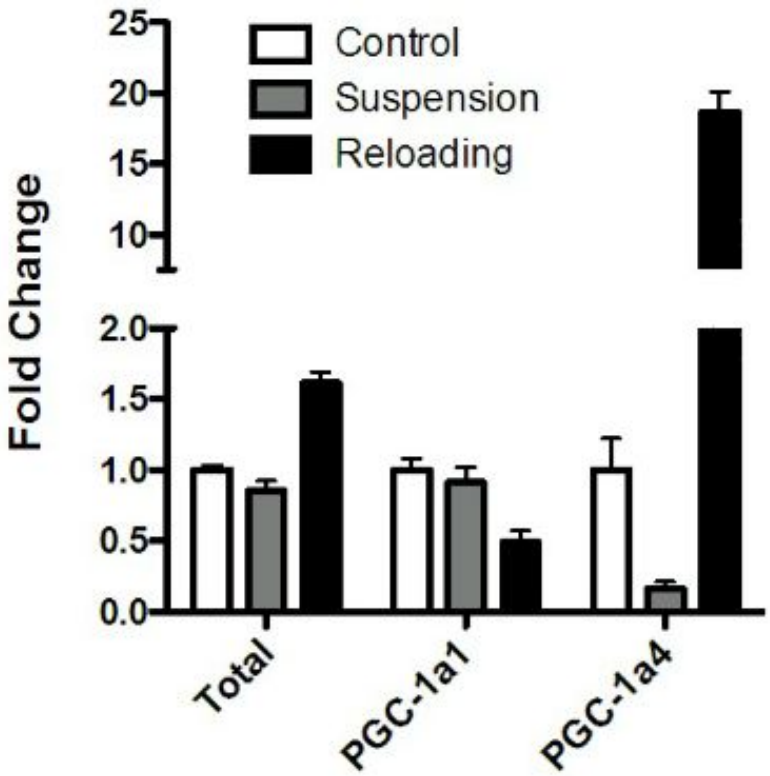


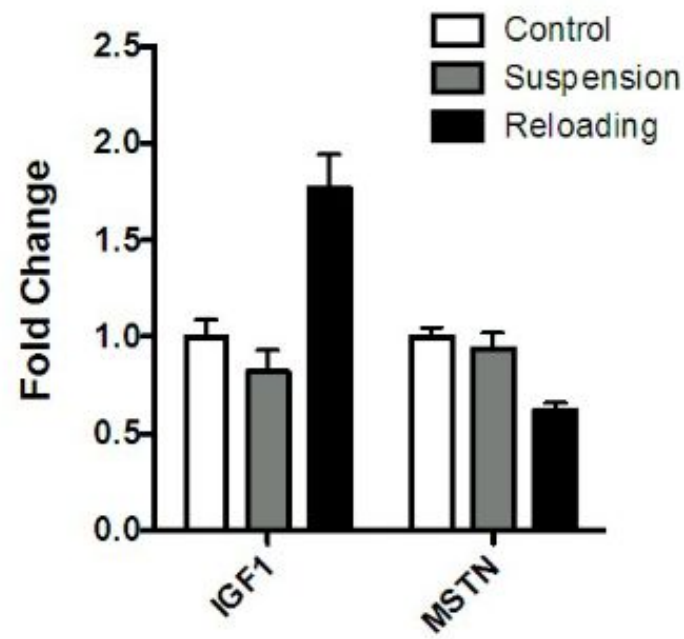
MSTN

Инсулиноподобный фактор роста-1 В периферических тканях именно ИФР-1 обеспечивает практически все физиологические эффекты соматотропного гормона

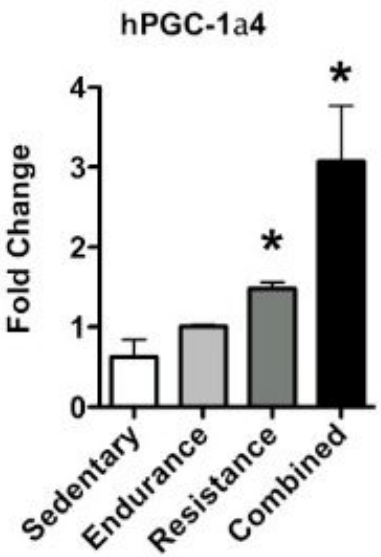
Миостати́н— белок, который подавляет рост и дифференцировку мышечной ткани. Исследования на животных показывают, что блокирование действия миостатина приводит к значительному увеличению сухой мышечной массы с практически полным отсутствием жировой ткани.

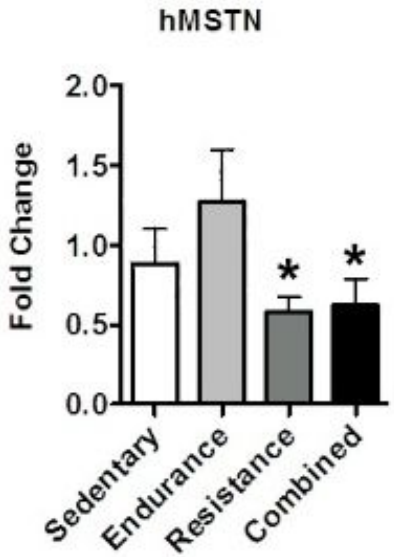
Hindlimb suspension/reloading

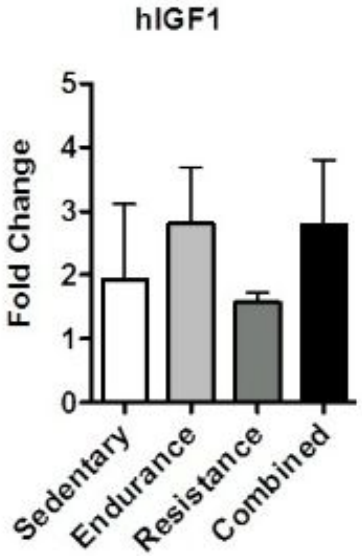




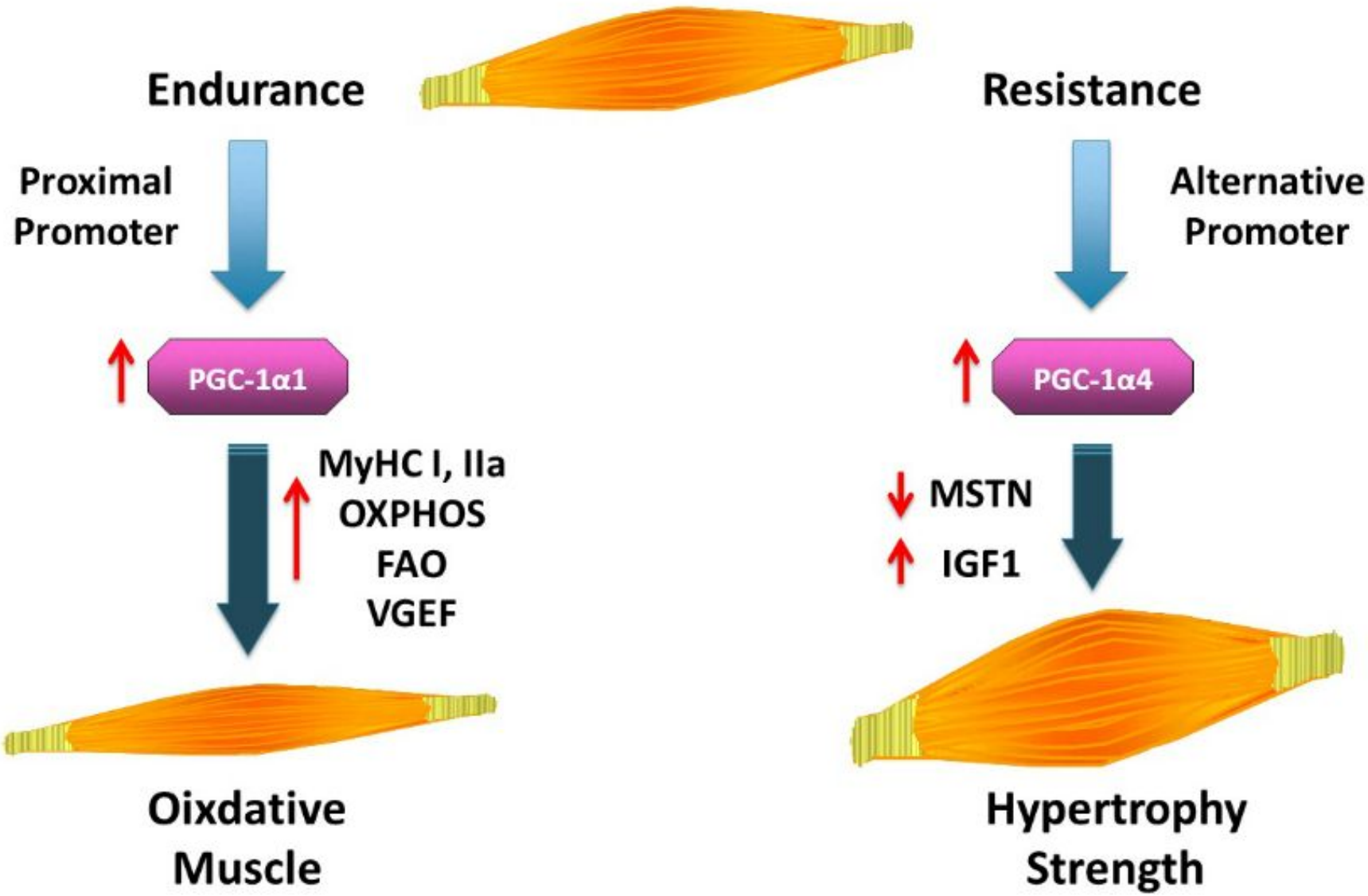
Human subjects, 8 week exercise protocol





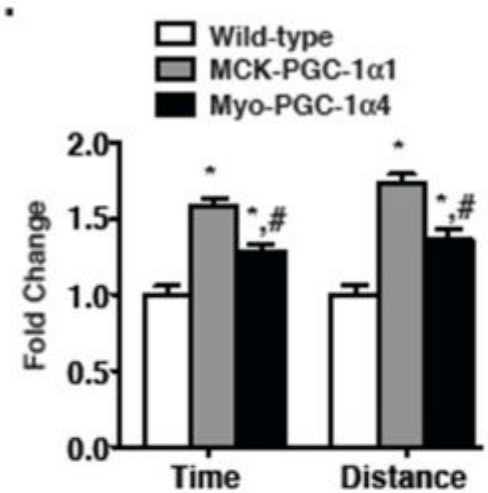


Resistance training, PGC-1α4 and muscle hypertrophy

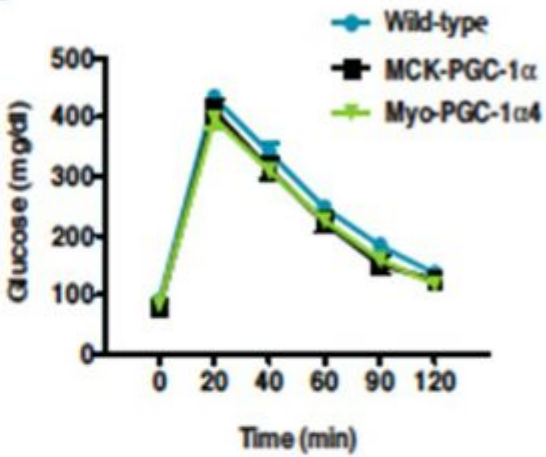


Myo-PGC-1α4 Mouse Phenotype

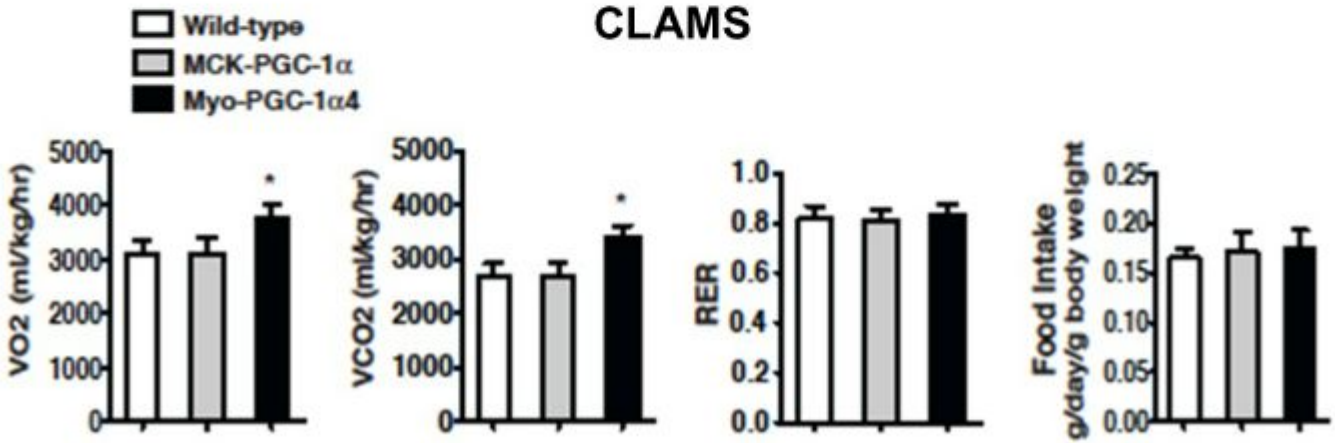
Exercise Performance



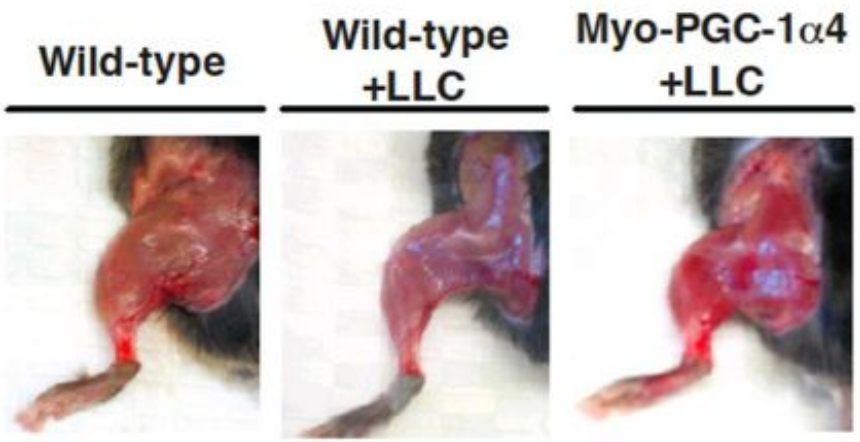
Glucose Tolerance Test

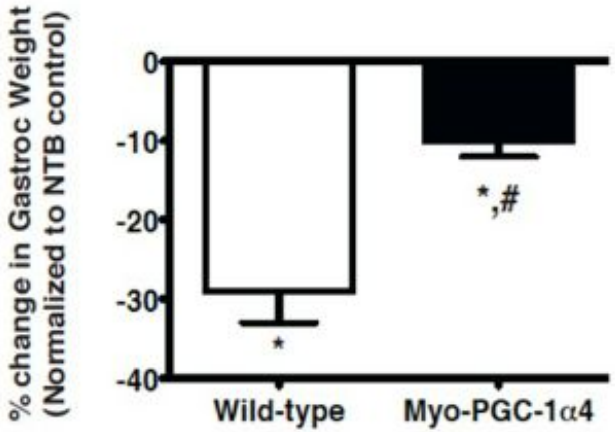


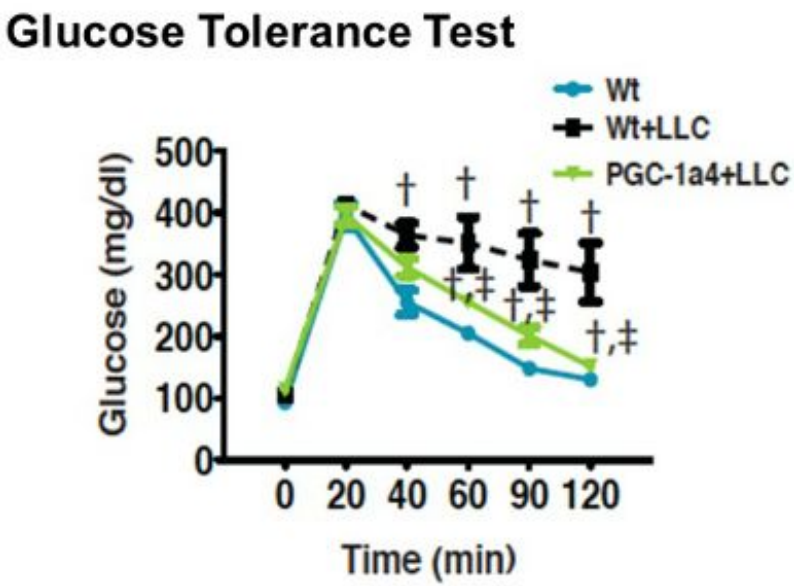
CLAMS

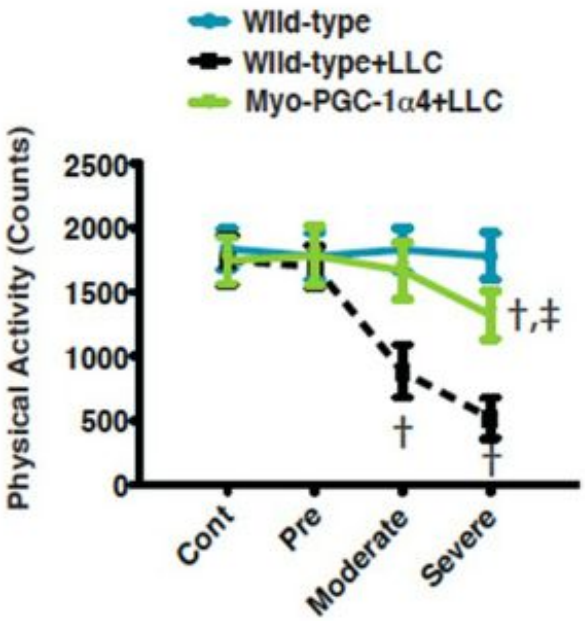


Myo-PGC-1α4 is protected against cancer-cachexia

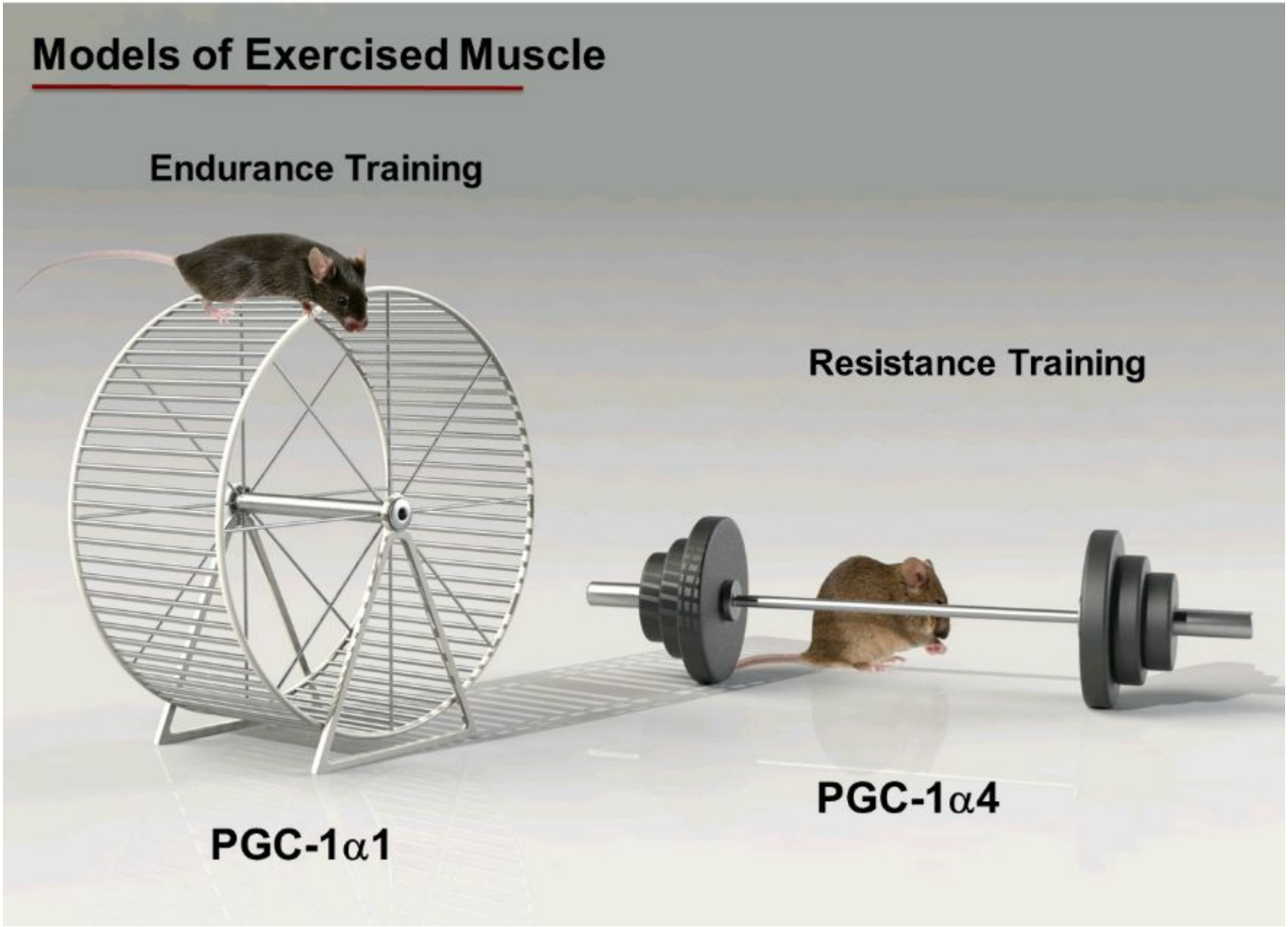








Models of Exercised Muscle



Thanks 2:

Dana-Farber Cancer Institute & Harvard Medical School
Bruce Spiegelman

Kevin T. Brannan
James White
Jennifer Estall
Jun Wu
Sandra Kleiner
Kyle Rasbach

University of Colorado at Boulder
Leslie Leinwand
Brooke Harrison
Steve Langers

University of Virginia
Zhen Yan
Nicholas Greene

Mayo Clinic
Sreekumaran Nair
Brian Irving
Ian Lanza

Molecular & Cellular Exercise Physiology Group

Karolinska Institutet

Amanda Pettersson, Ph.D.

Jorge Correia

Leandro Agudelo, M.D.

Manizheh Izadi

Vicente Martinez-Redondo, Ph.D.

Vetenskapsrådet

Swedish Research Council

SRP Diabetes KI

Diabetesfonden
Stiftelsen Svenska Diabetesförbundets Forskningsfond