



Karolinska
Institutet

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

Jorge.Ruas@ki.se

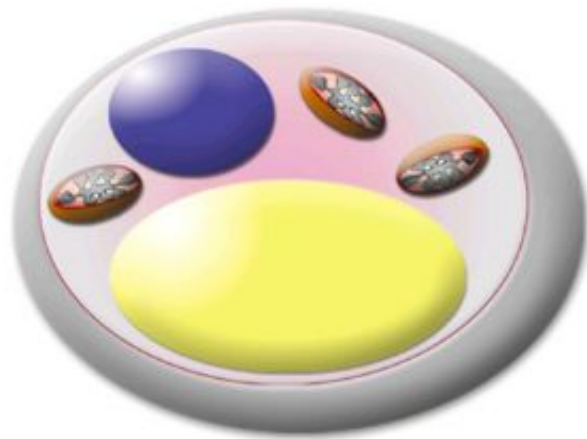
Department of Physiology and Pharmacology

EASD Berlin , October 2012



PPAR γ Coactivator-1 α

White Adipocyte



PPAR γ

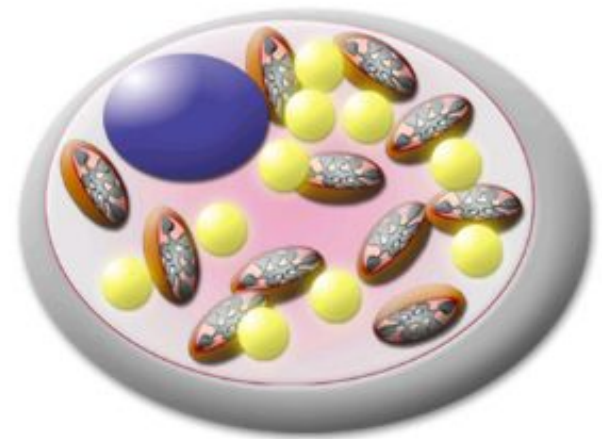
Stores Energy

Low Mitochondria

No UCP-1

PGC-1 α

Brown Adipocyte



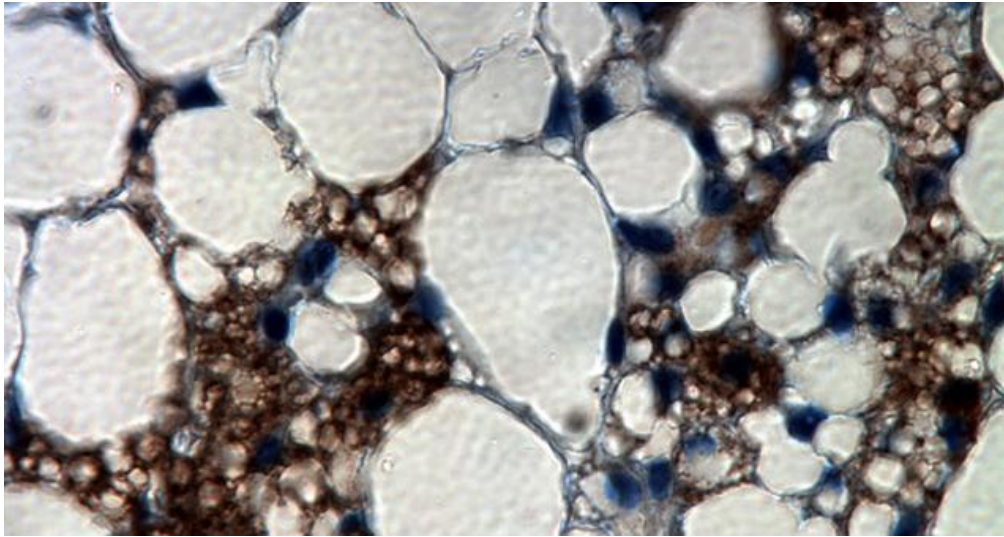
PPAR γ

Dissipates Energy

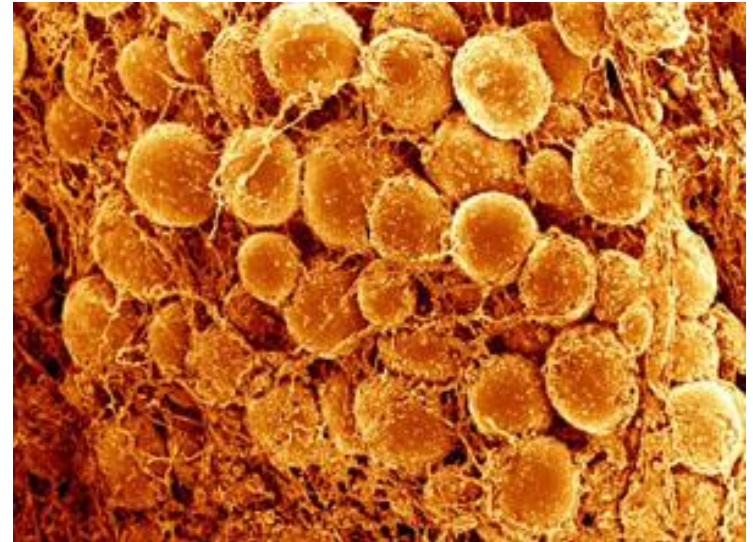
High Mitochondria

UCP-1

Белая жировая ткань



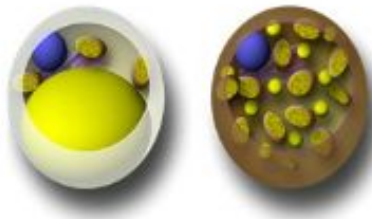
Бурая жировая ткань



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-1 α regulates adaptive responses in multiple tissues

Thermogenesis
(Cold)



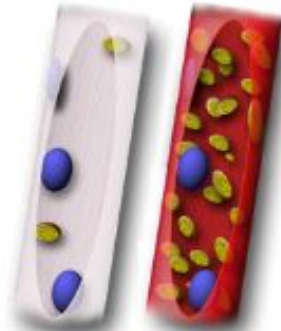
White
Fat

Brown
Fat



PGC-1 α

Oxidative Switch
(Exercise)



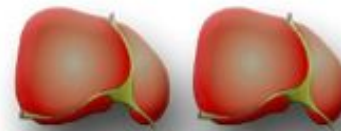
Glycolytic
Muscle

Oxidative
Muscle



PGC-1 α

Gluconeogenesis
(Fasting)



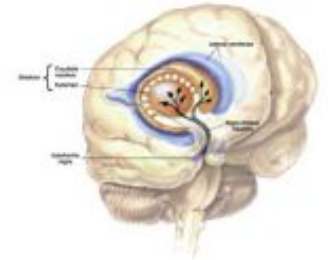
Fed
Liver

Fasted
Liver



PGC-1 α

Antioxidant
Defenses



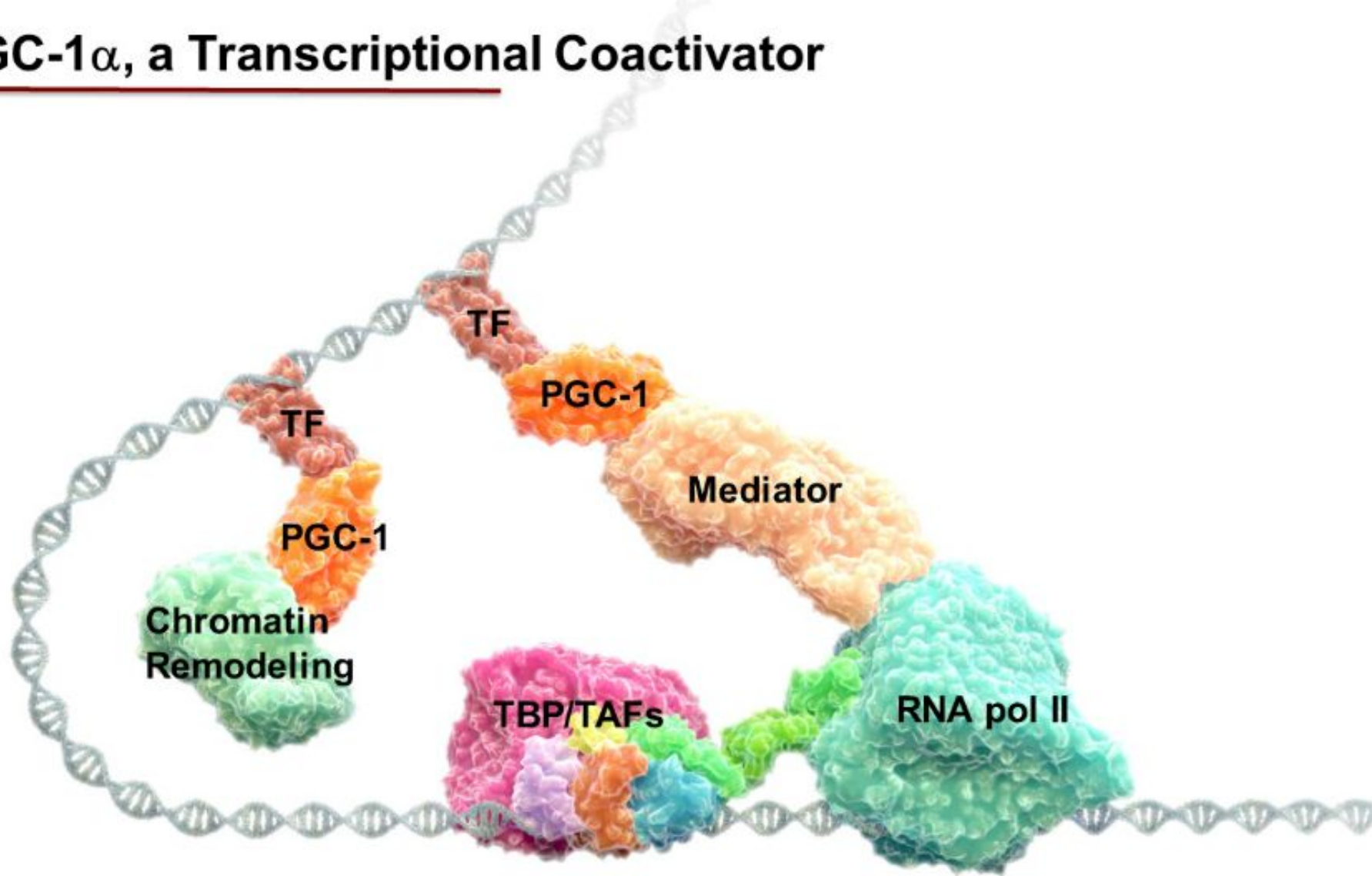
ROS

AOD



PGC-1 α

PGC-1 α , 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

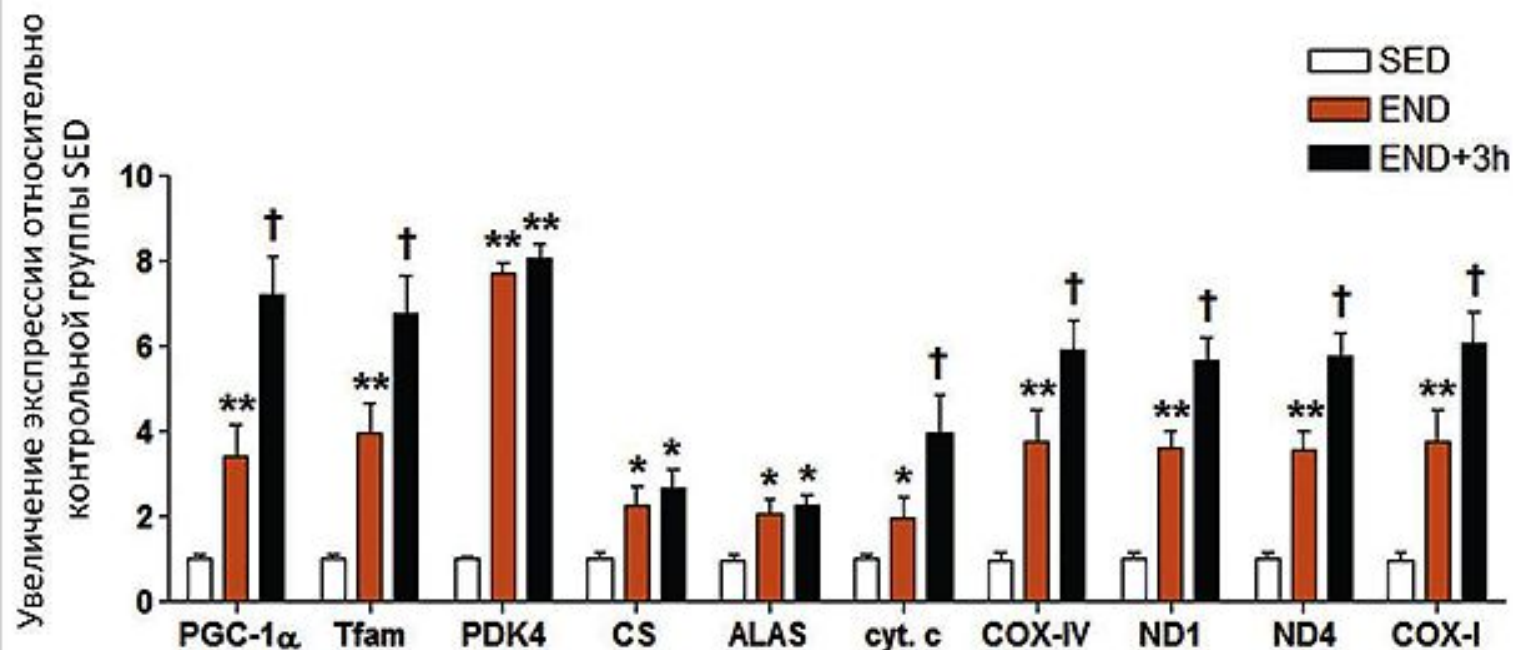
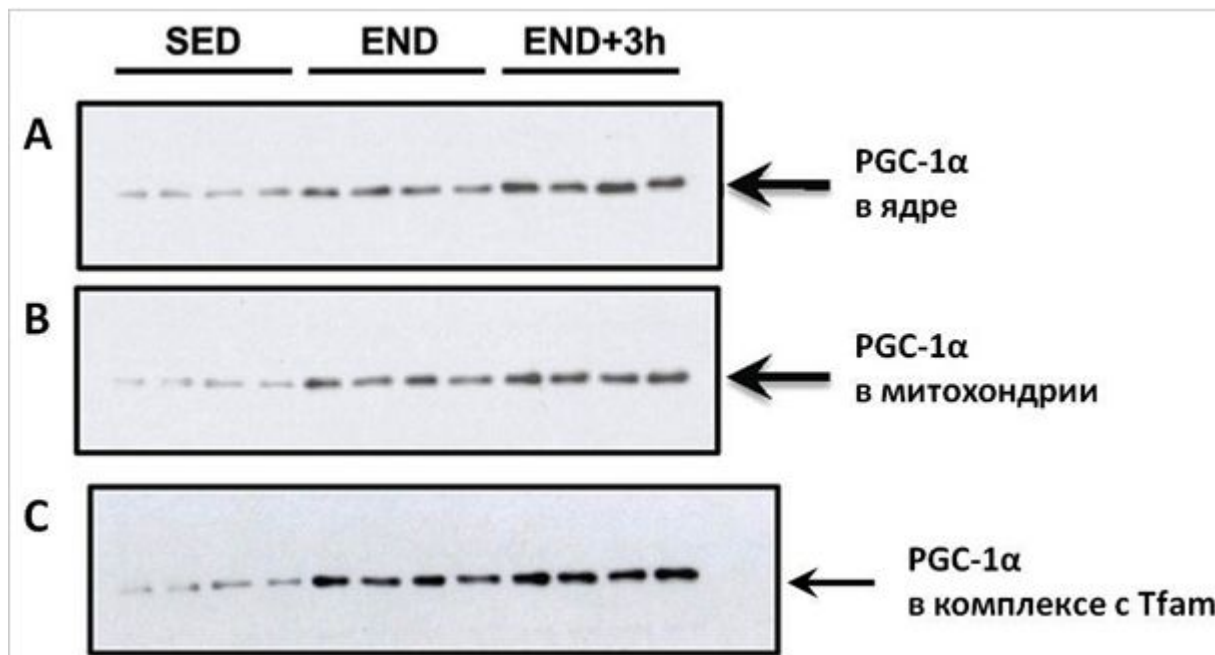


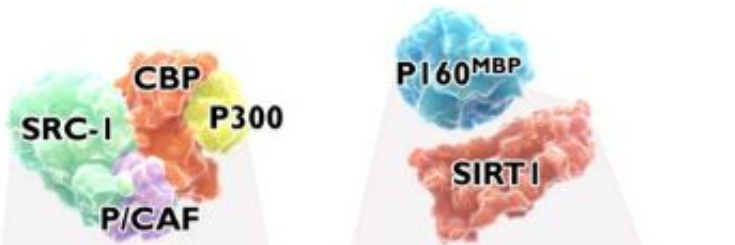
Рис. 2. Увеличение экспрессии ядерных и митохондриальных генов после физической нагрузки у мышей. Ядерные гены: **PDK4** (киназа пируватдегидрогеназы 4), **PGC-1α**, **Tfam**, **COX-IV** (4-я субъединица цитохром-с оксидазы), **CS** (цитратсинтаза), **ALAS** (5-аминолевулинатсинтаза), **cyt. c** (цитохром-с). 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



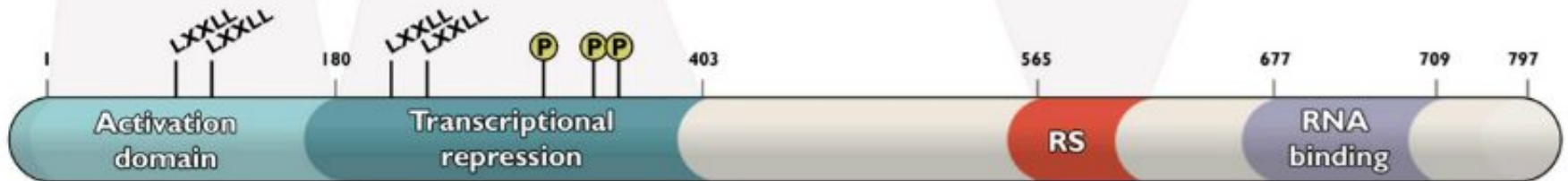
Когда клетки мышц заняты длительной физической работой, их энергетические потребности увеличиваются. Клетки пытаются приспособиться к новым условиям. Для этого им необходимо увеличить количество митохондрий или количество ферментов, обеспечивающих синтез АТФ в уже существующих митохондриях. Следовательно,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

PGC-1 α : Transcriptional Coactivator

HAT complex



TRAP mediator complex



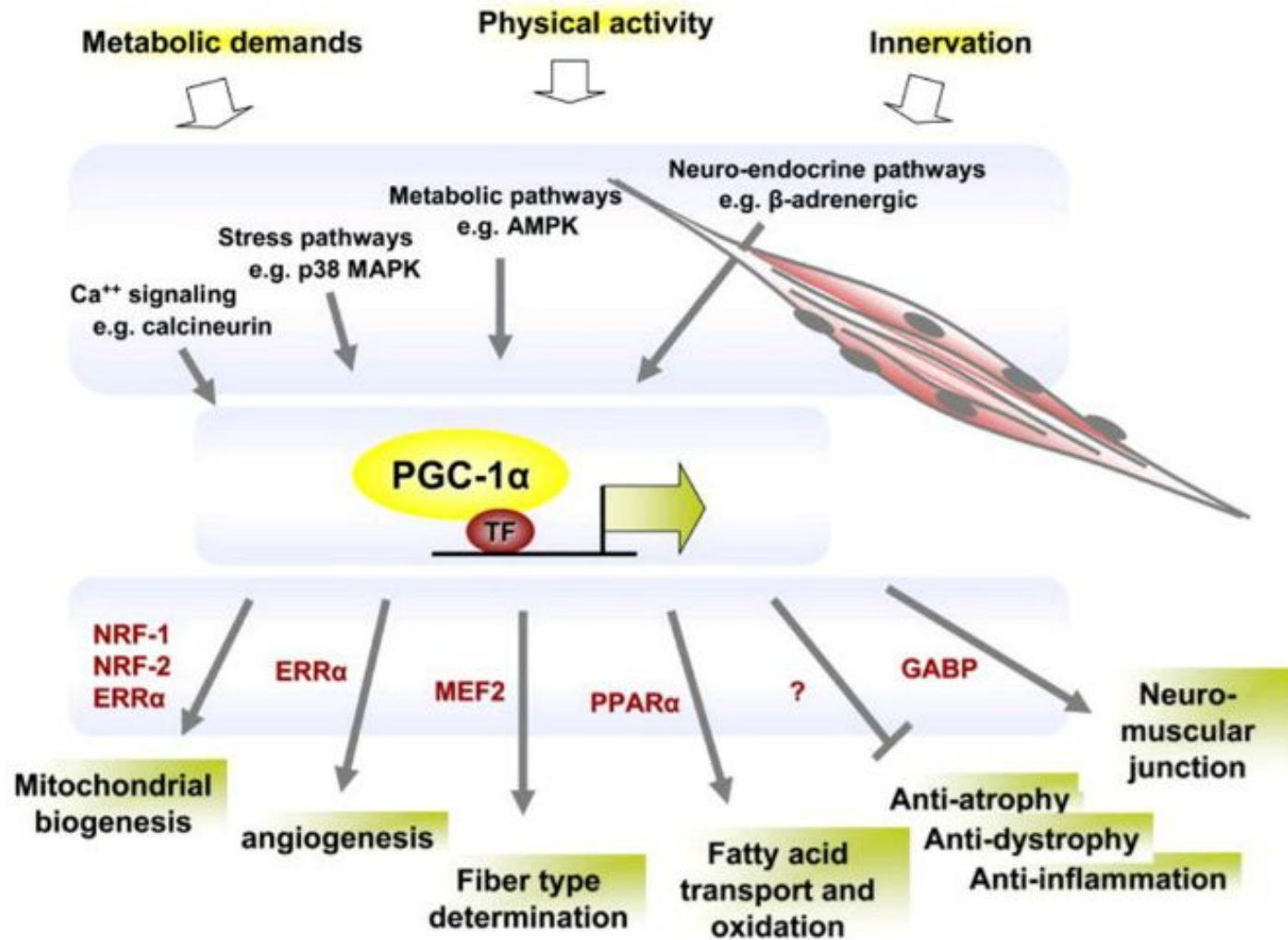
Nuclear receptors
via LXXLL
(GR, HNF-4a)

NRF-1, PPAR γ , ERR α

MEF2C

Splicing factors
(FOXO1)

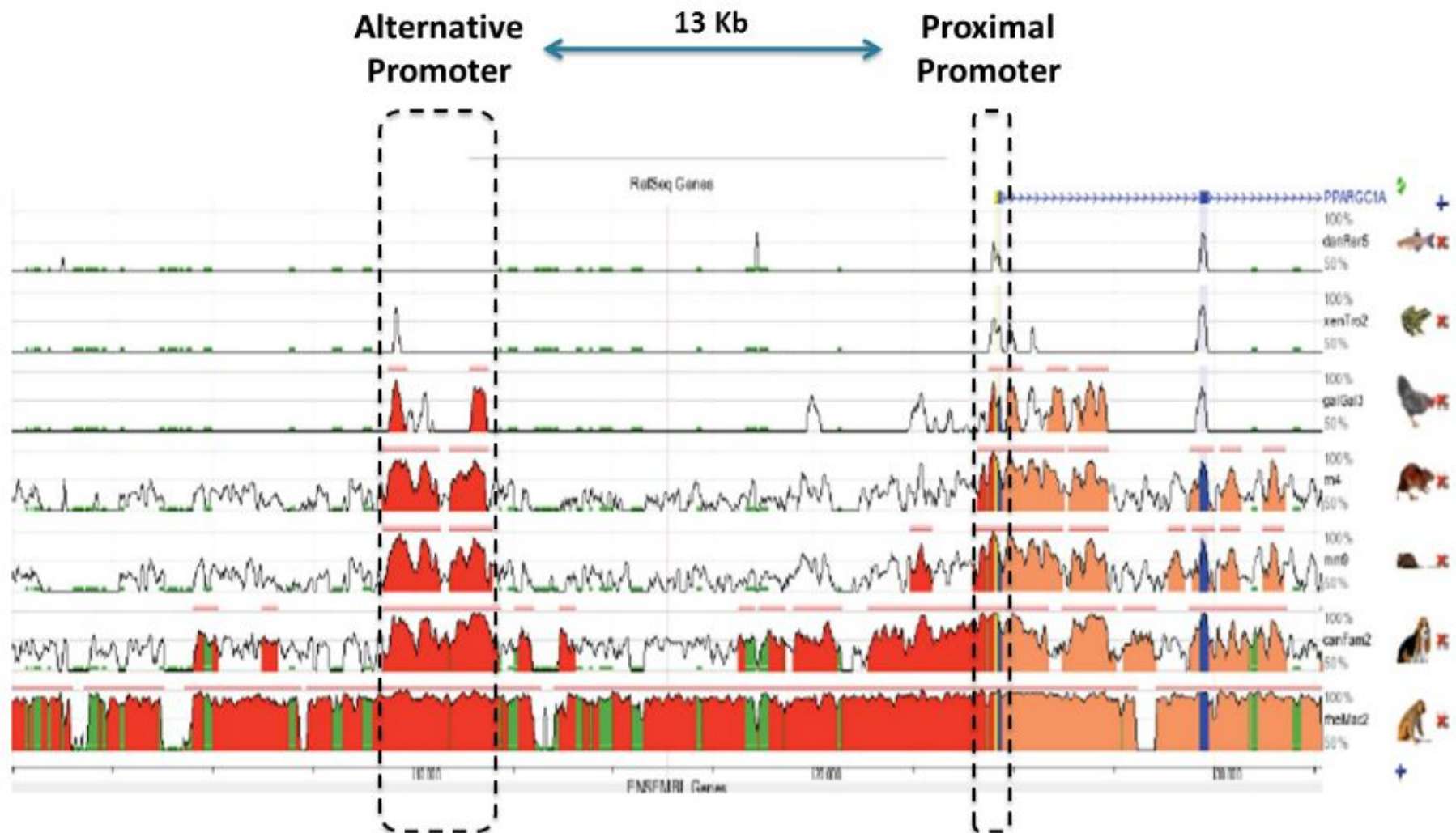
PGC-1 α actions in skeletal muscle



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

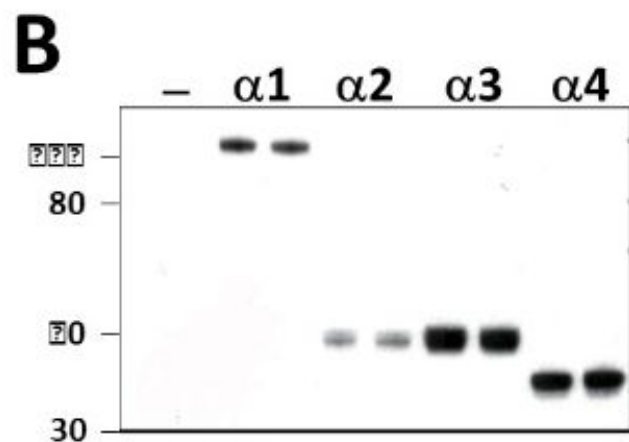
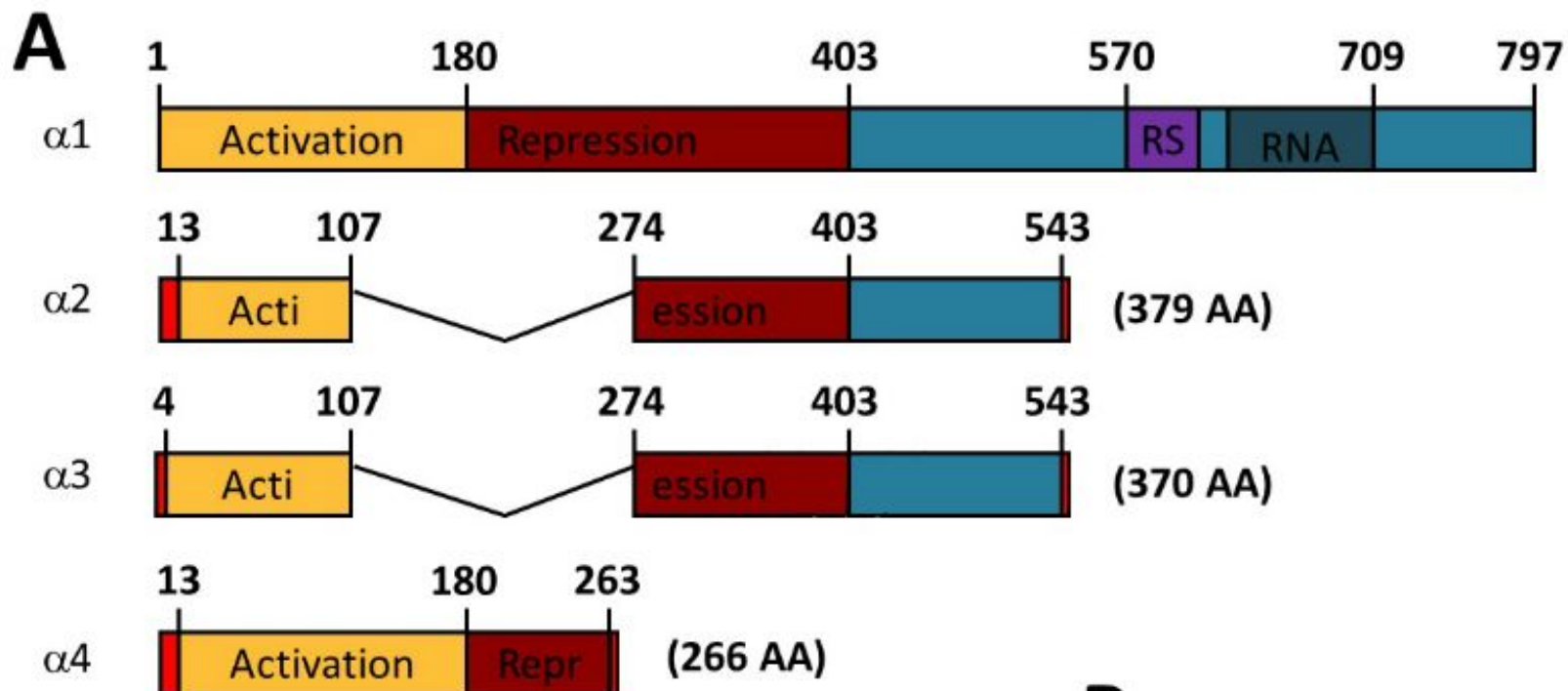


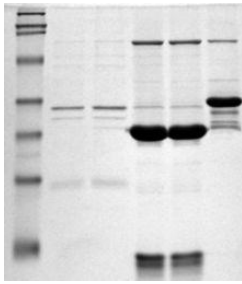
PGC-1 α gene: Conservation between species



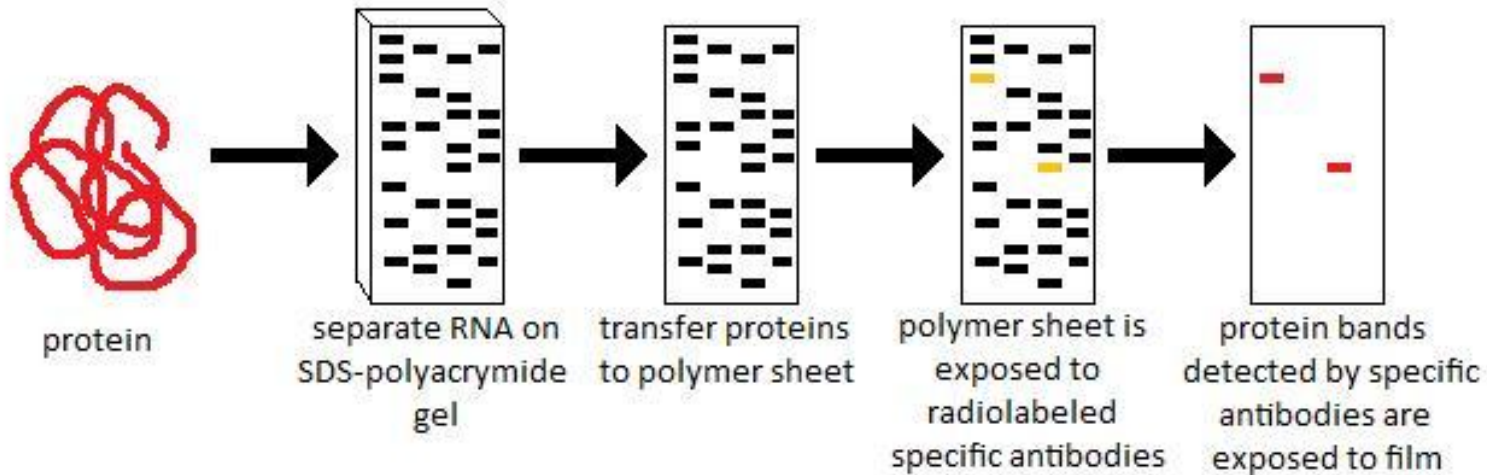
(www.dcode.org)

PGC-1 α isoform domain conservation



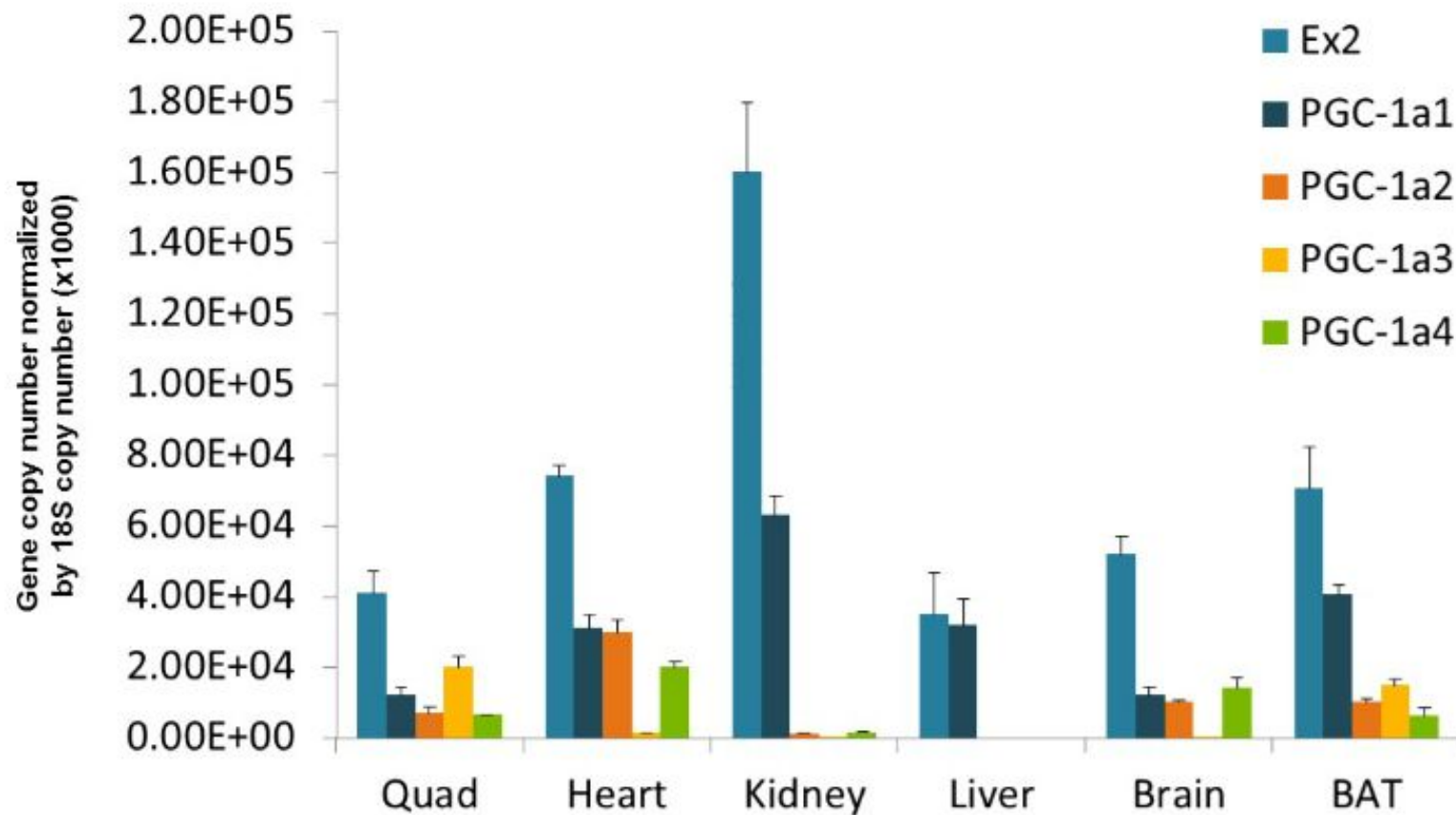


Вестерн-блот

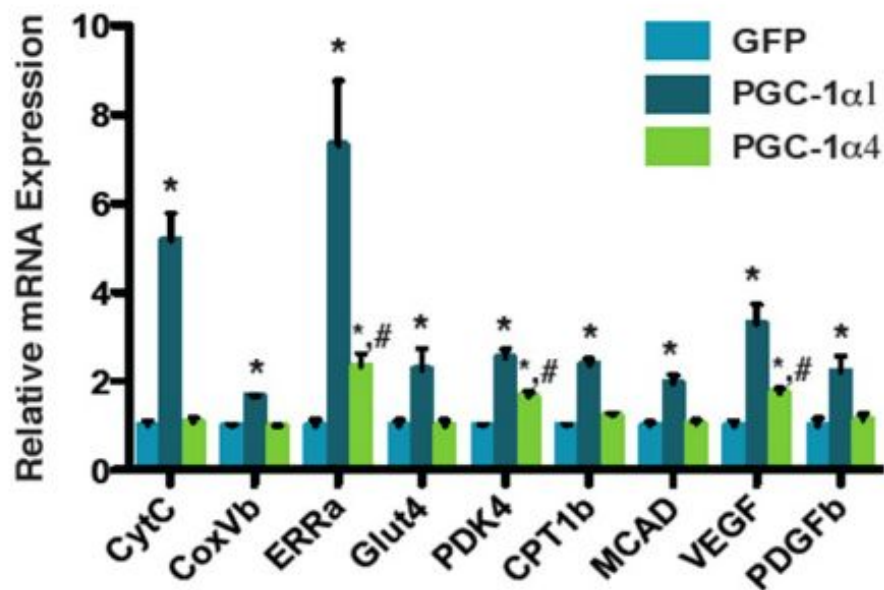
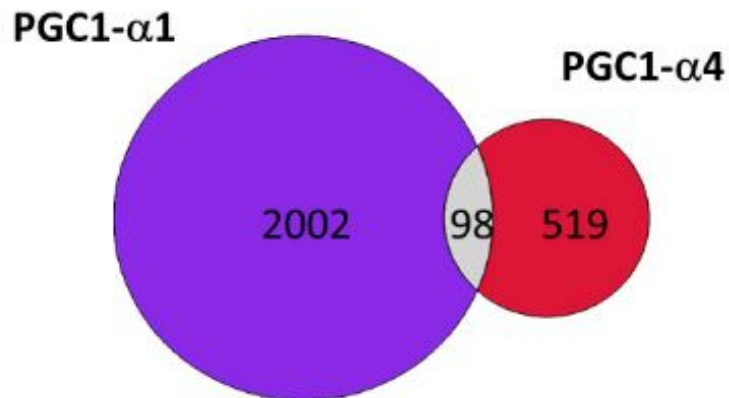
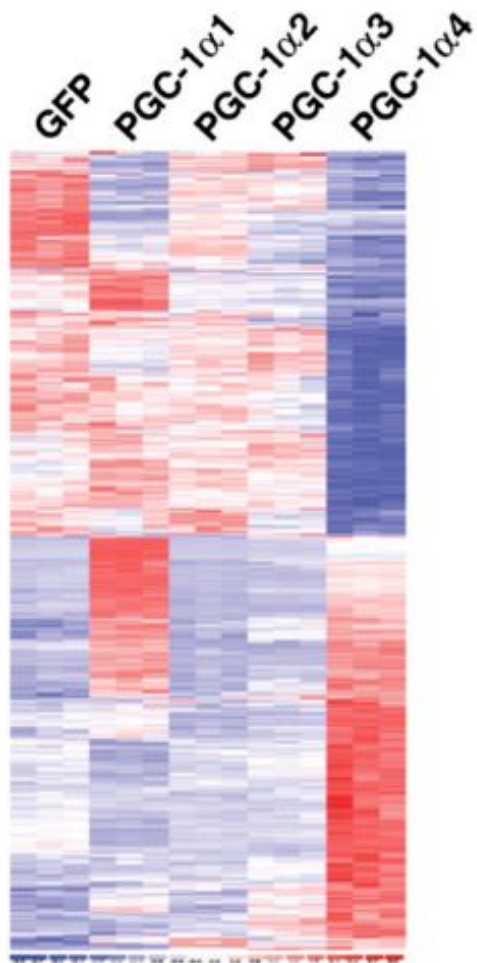
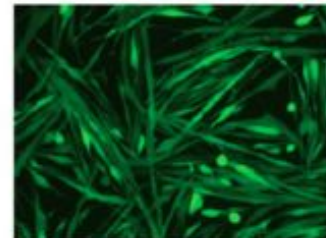


Western blot — аналитический метод, используемый для определения специфичных белков в образце. Электрофорез белков в полиакриламидном геле для разделения денатурированных полипептидов по длине или по трехмерной структуре белка. Далее белки переносят на нитроцеллюлозную или PVDF мембрану, затем детектируют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

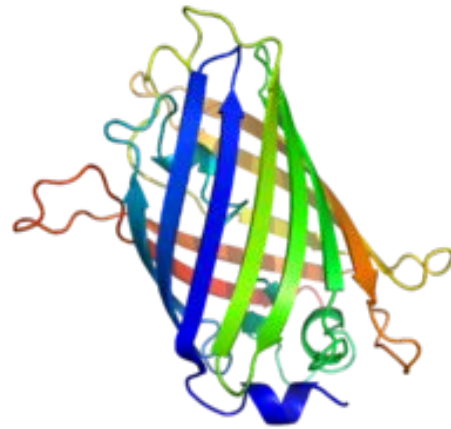
Tissue distribution of PGC-1 α isoform expression



PGC-1 α isoform target genes in primary myotubes

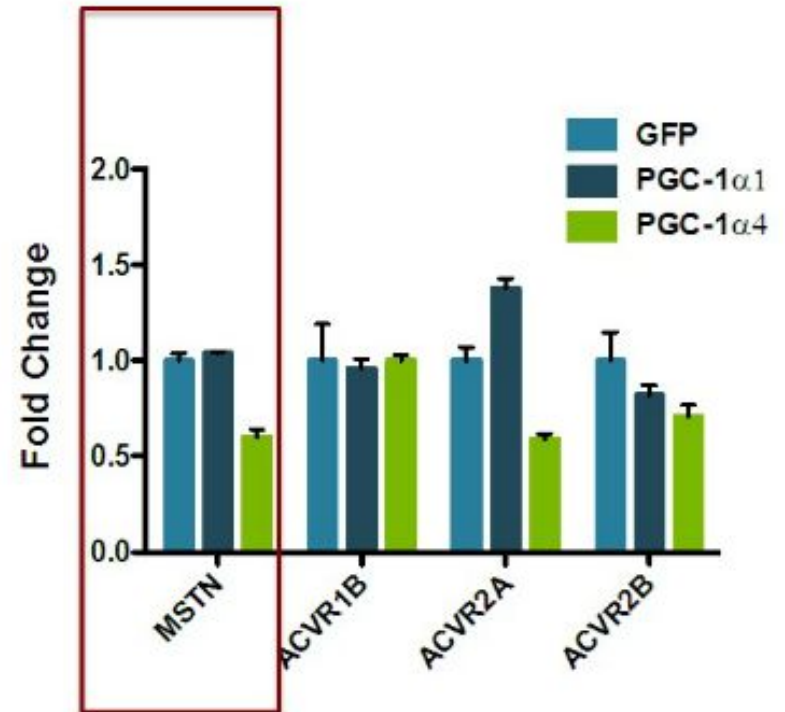
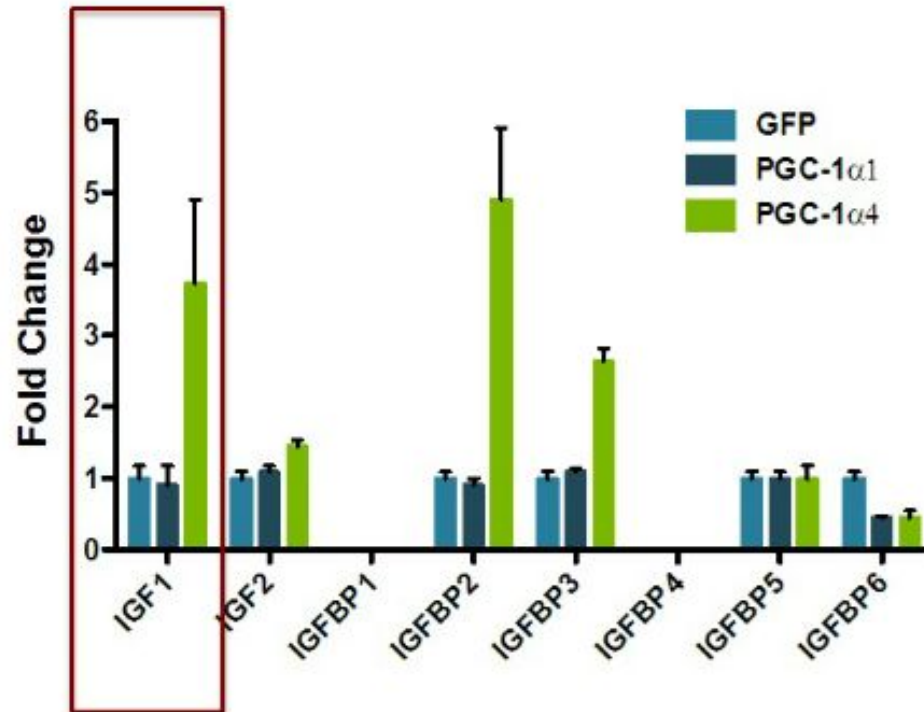


GFP



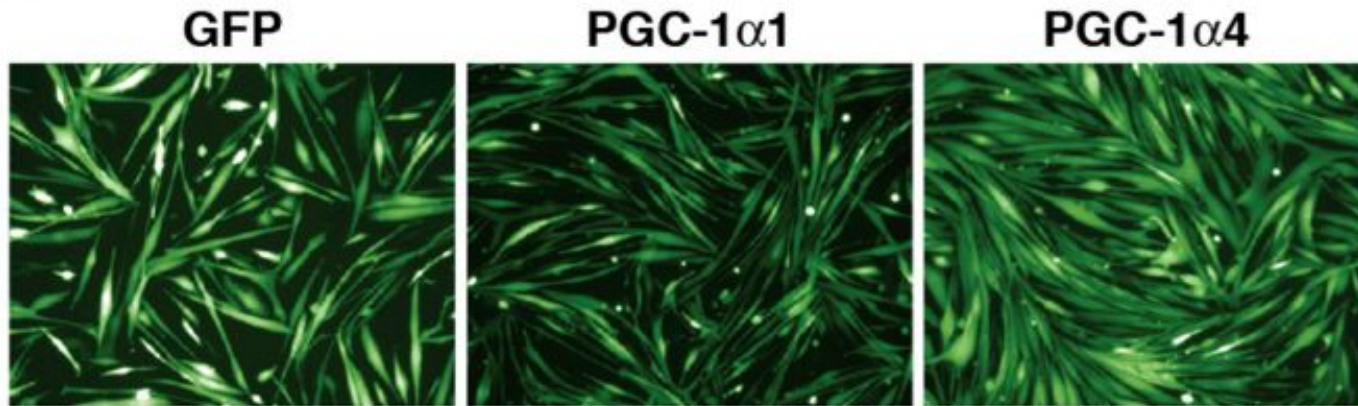
Зелёный флуоресцентный белок (GFP) — белок, выделенный из медузы *Aequorea victoria*, флуоресцирует в зелёном диапазоне при освещении его синим светом. В настоящее время ген белка широко используется в качестве светящейся метки в клеточной и молекулярной биологии для изучения экспрессии клеточных белков.

PGC-1 α 4 regulates IGF1 and Myostatin expression

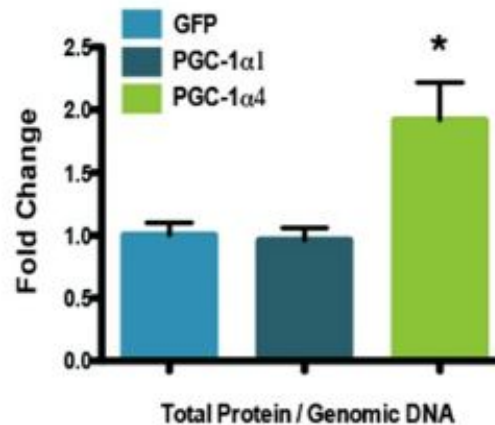


PGC-1 α 4 induces cellular hypertrophy in myotubes

A

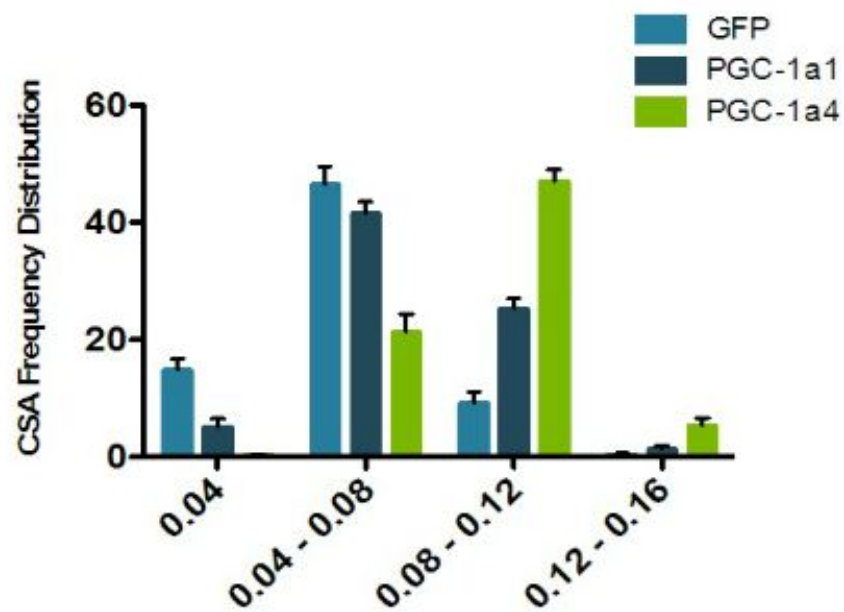
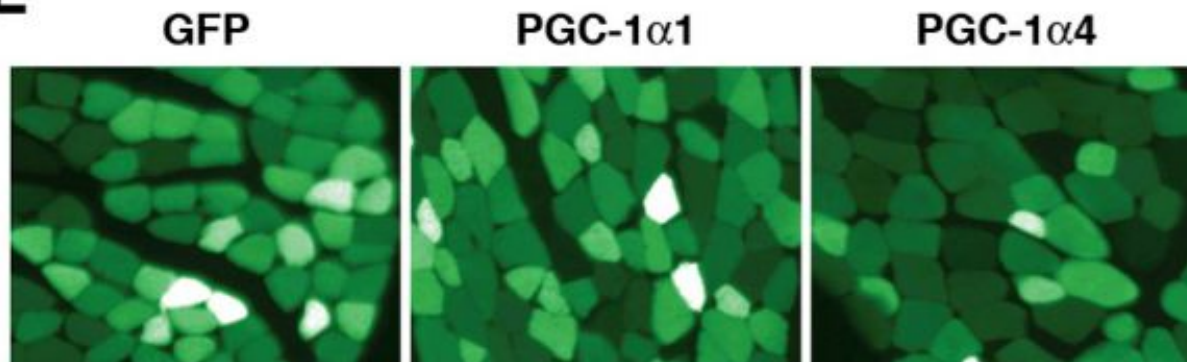


B



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

E

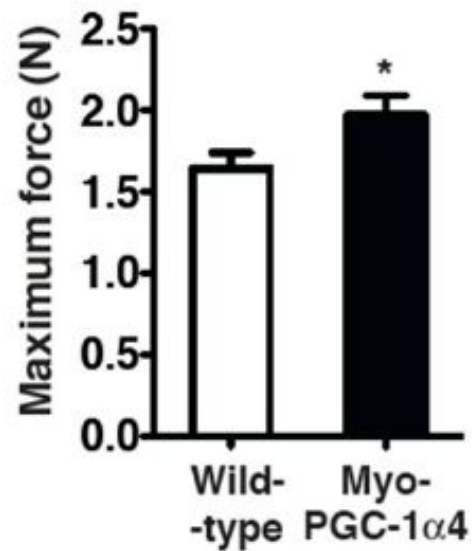
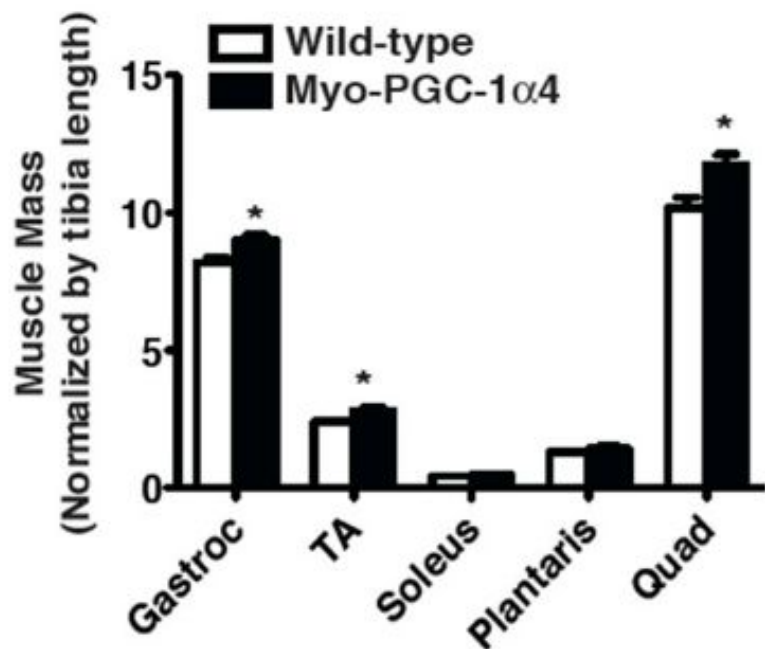


Myo-PGC-1 α 4 mouse

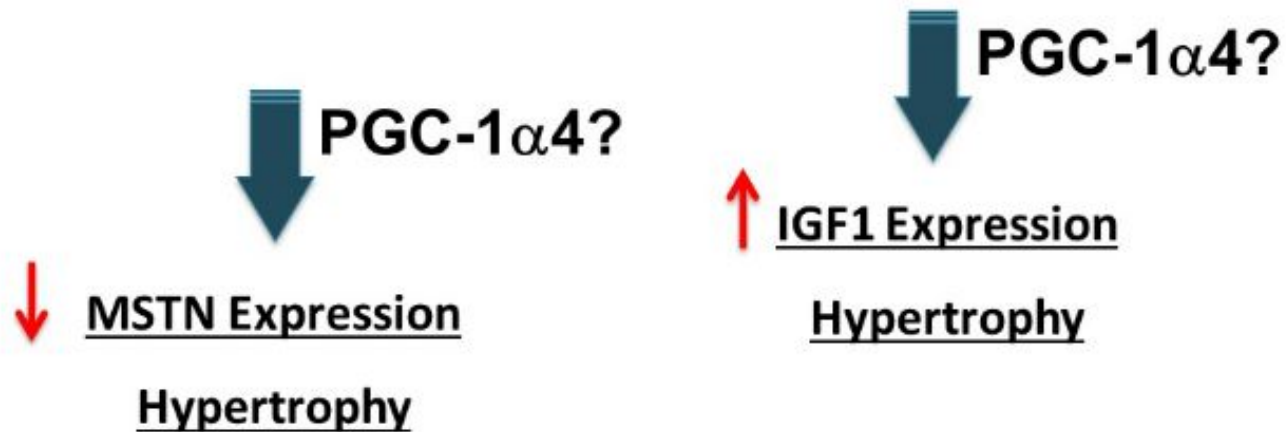
Wt



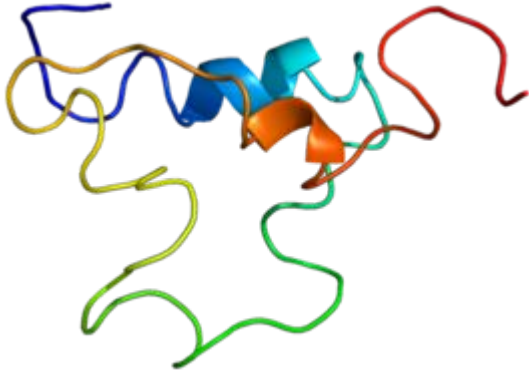
TG



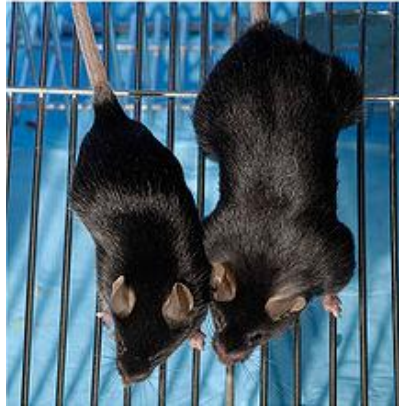
Resistance training and muscle hypertrophy



IGF-1



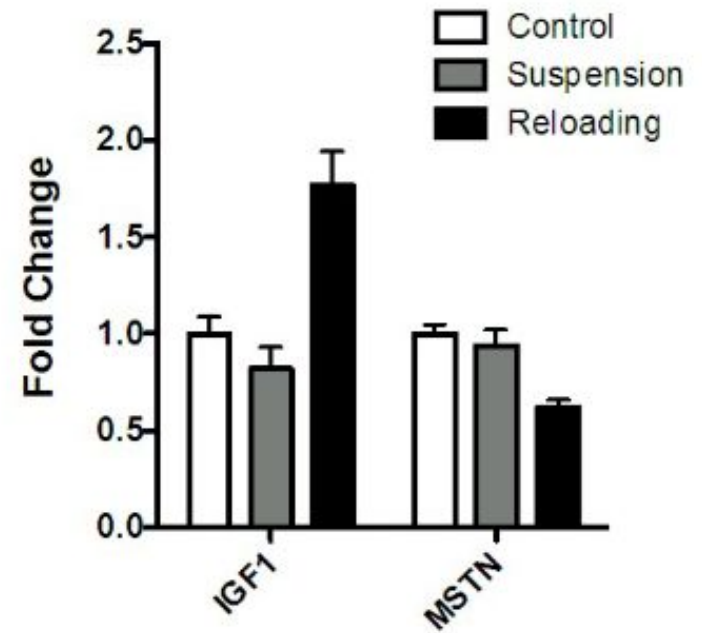
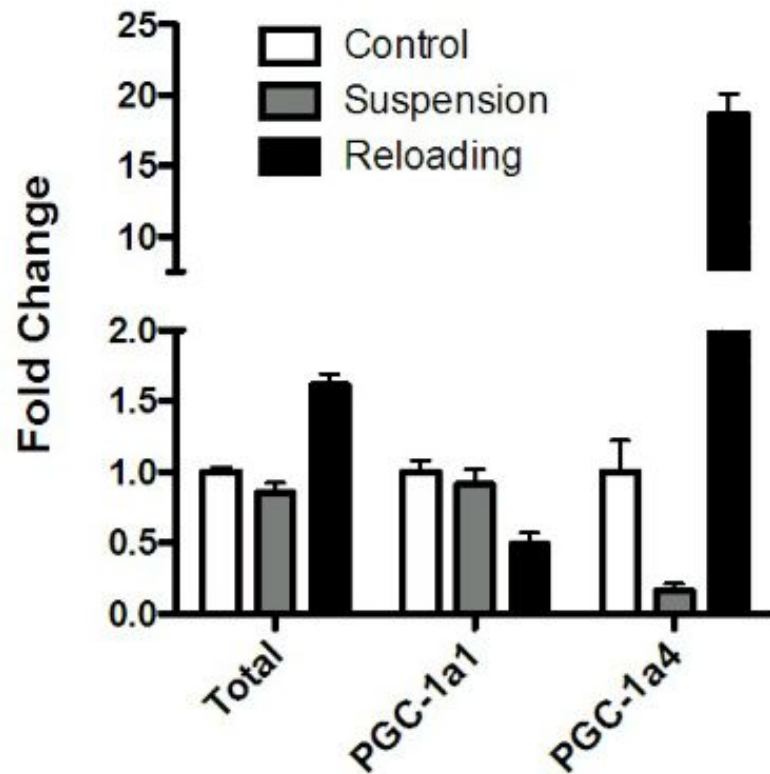
Инсулиноподобный фактор роста-1
В периферических тканях именно ИФР-1 обеспечивает практически все физиологические эффекты соматотропного гормона



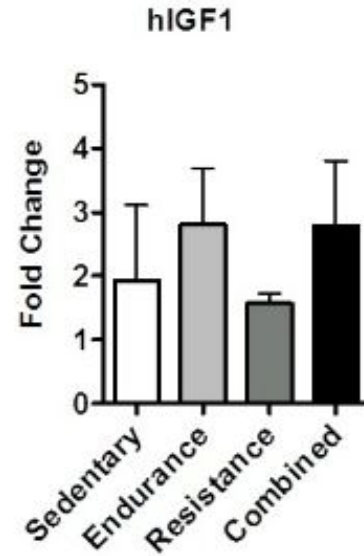
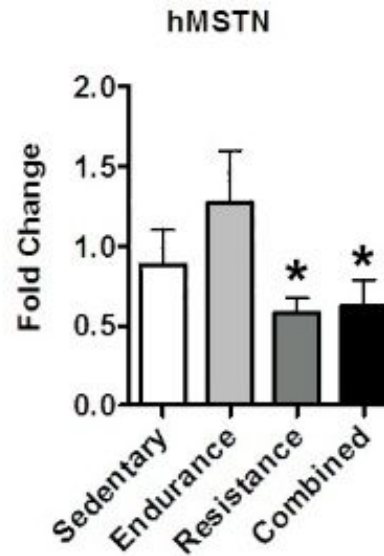
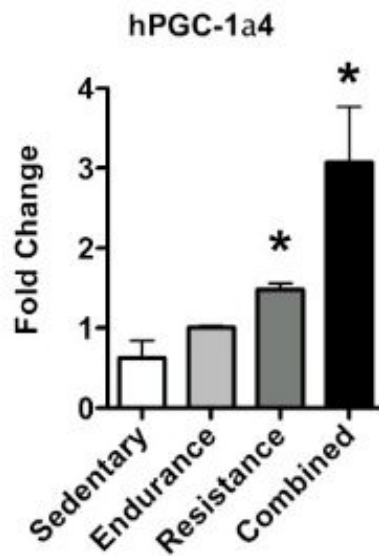
MSTN

Миостатин— 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.

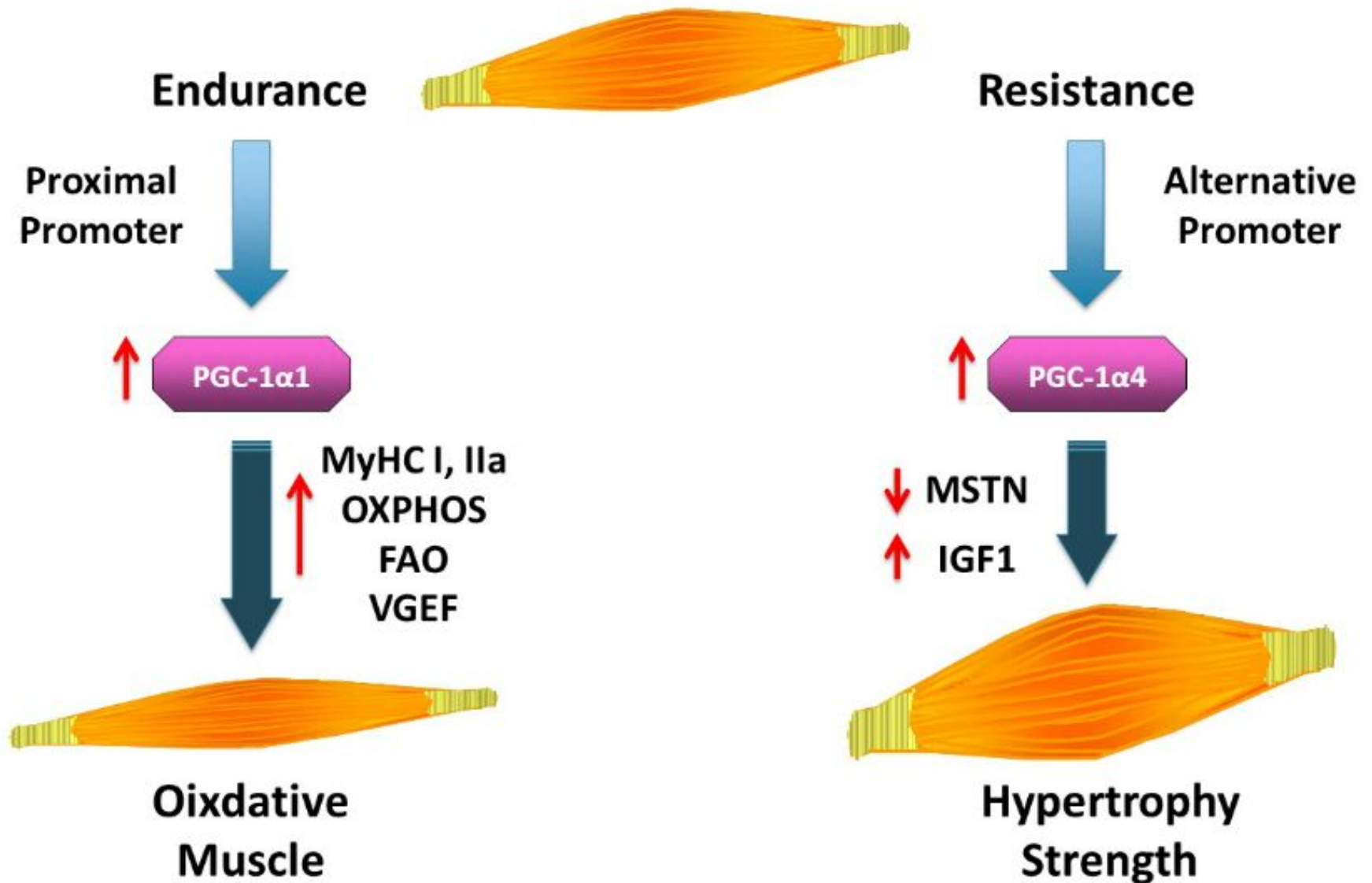
Hindlimb suspension/reloading



Human subjects, 8 week exercise protocol

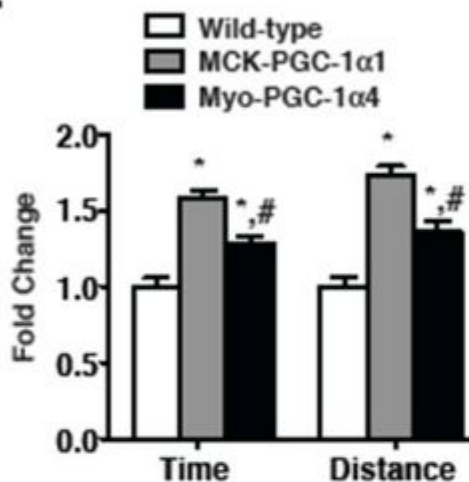


Resistance training, PGC-1 α 4 and muscle hypertrophy

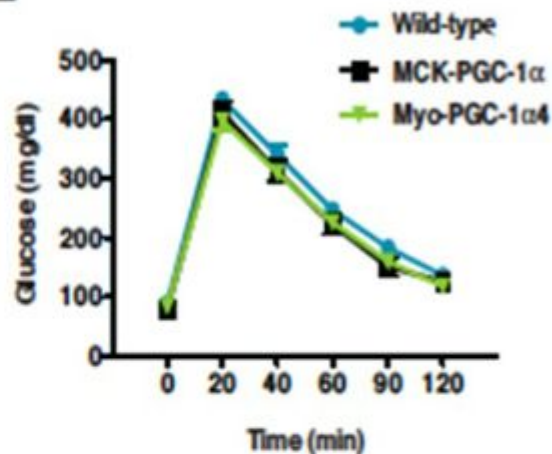


Myo-PGC-1 α 4 Mouse Phenotype

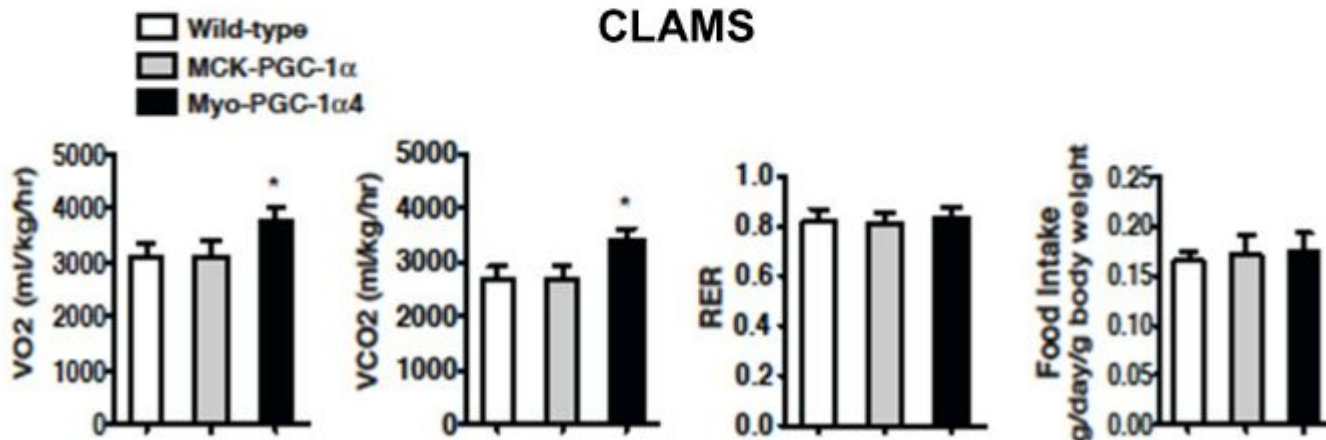
Exercise Performance



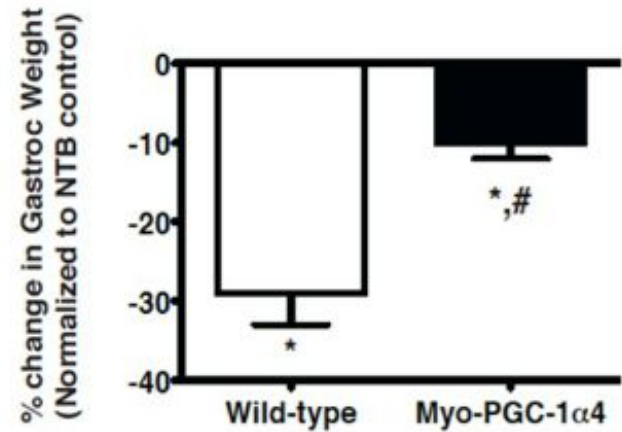
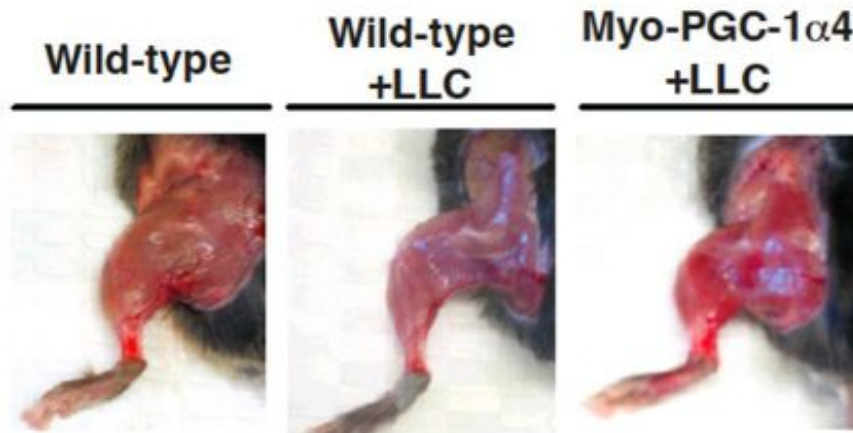
Glucose Tolerance Test



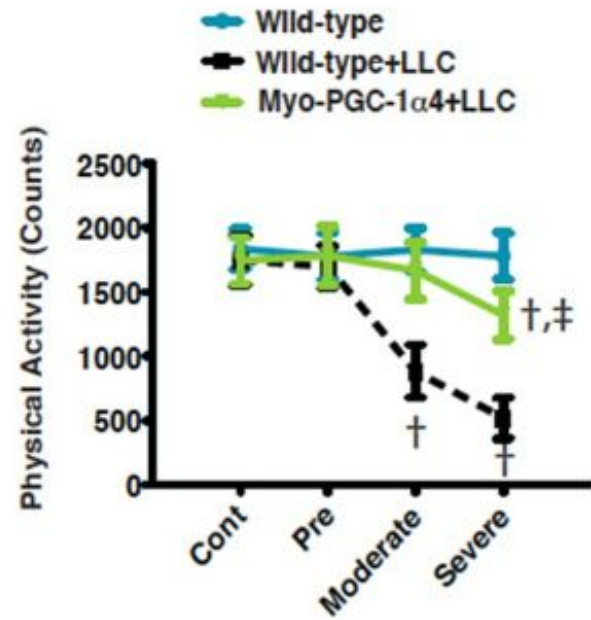
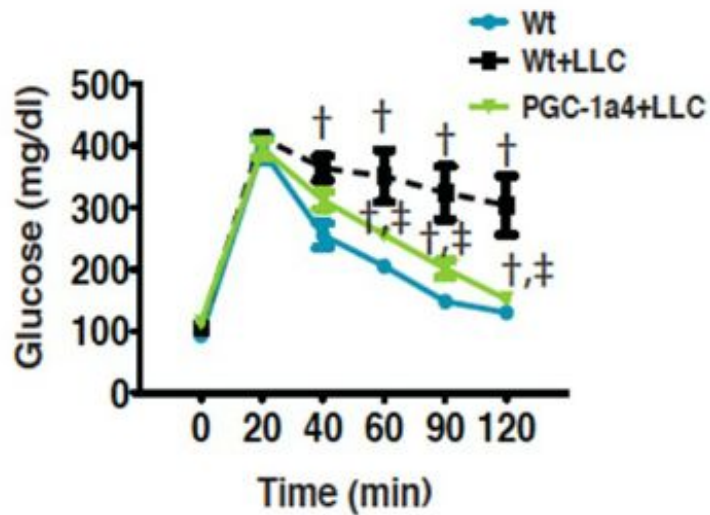
CLAMS



Myo-PGC-1 α 4 is protected against cancer-cachexia



Glucose Tolerance Test



Models of Exercised Muscle

Endurance Training



PGC-1 α 1

Resistance Training



PGC-1 α 4

Thanks 2:



**Dana-Farber Cancer Institute
& Harvard Medical School**

Bruce Spiegelman

Kevin T. Brannan

James White

Jennifer Estall

Jun Wu

Sandra Kleiner

Kyle Rasbach



Wenner-Gren Stiftelserna

Wenner-Gren Foundations

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



Amanda Pettersson, Ph.D.

Jorge Correia

Leandro Agudelo, M.D.

Manizheh Izadi

Vicente Martinez-Redondo, Ph.D.



**Swedish
Research
Council**



SRP Diabetes KI

