



# 运动调节骨骼肌线粒体质量控制的研究进展

张庆

**摘要:** 线粒体生物发生、线粒体融合-分裂和线粒体自噬之间的平衡对线粒体质量控制、维持细胞功能和骨骼肌能量稳态至关重要。骨骼肌线粒体功能障碍与许多疾病的发生密切相关,包括与衰老相关的肌肉减少症、肌萎缩、肌营养不良和II型糖尿病等。本文聚焦骨骼肌线粒体生物发生和功能的精细调节网络,综述了运动对骨骼肌线粒体质量控制的调节作用,为未来相关领域的研究提供理论基础并作出展望。

**关键词:** 线粒体质量控制;线粒体自噬;线粒体生物发生;骨骼肌;运动

中图分类号:G804.5 文献标志码:A 文章编号:1006-1207(2020)04-0052-08

DOI:10.12064/ssr.20200408

## Research Progress of Exercise Regulated Skeletal Muscle Mitochondrial Quality Control

ZHANG Qing

(College of Physical Education and Sports, Soochow University, Suzhou 215021, China)

**Abstract:** The balance among mitochondrial biogenesis, mitochondrial fusion/fission and mitochondrial autophagy are very important for mitochondrial quality control, cell function and skeletal muscle energy homeostasis. Mitochondrial dysfunction of skeletal muscle is closely related to many diseases, including aging-related sarcopenia, muscular atrophy, muscular dystrophy and type 2 diabetes mellitus. This paper focuses on the fine regulatory network of mitochondrial biogenesis and function in skeletal muscle, reviews the research progress of the regulation of exercise on the quality control of skeletal muscle mitochondria, so as to provide a theoretical basis for future researches in the related fields.

**Key Words:** mitochondrial quality control; mitophagy; mitochondrial biogenesis; skeletal muscle; exercise

骨骼肌结构和功能的可塑性是骨骼肌对各类生理刺激产生适应性的关键特征,肌肉通过钙离子调控、收缩特性、能量代谢能力等作出反应,特别是线粒体ATP的产生必须与身体代谢和运动的能量需要相适应。线粒体最主要的生理功能是通过氧化磷酸化为细胞提供能量。线粒体还通过调节氧化还原、糖、蛋白质及脂肪代谢,胞内钙离子稳态和活性氧生成等在细胞物质代谢、分裂、增殖、分化、凋亡等重要生物学功能中发挥作用,维持内环境稳态<sup>[1]</sup>。线粒体是个动态变化的细胞器,在发育、运动、炎症、缺氧、能量限制等刺激下,经线粒体融合/分裂、线粒体自噬、线粒体生物发生的协同调控,通过自身完成特定的分布、改造、合成、释放和胞内信号传导等生理过程,形成一个高度动态的可塑性网络,限制和延缓功

能受损的线粒体积累,维持线粒体数量、形态和功能的动态平衡,保证细胞正常生命活动的进行,这一过程就是调节线粒体稳态的过程,从而达到对线粒体的质量控制<sup>[2-3]</sup>。

骨骼肌具有高度整合的系统,它可以通过控制骨骼肌线粒体质量来感知和协调身体活动或细胞外信号的变化。本文将在线粒体融合-分裂、线粒体自噬和线粒体生物发生机制等方面对骨骼肌线粒体的质量控制进行详细论述。

## 1 骨骼肌线粒体质量控制

### 1.1 线粒体融合-分裂

线粒体是具有高度适应性的细胞器,需要持续

收稿日期:2020-02-03

基金项目:江苏省高等学校自然科学研究面上项目(18KJB180025);苏州市科学技术局科技计划项目(SYS201711)。

作者简介:张庆,男,博士,讲师。主要研究方向:运动人体科学。E-mail:zhangqing@suda.edu.cn。

作者单位:苏州大学体育学院,江苏苏州215021。



不断的监控以维持其功能完整性。细胞内的线粒体并非始终处于静止状态,而是在应激状态(运动、缺氧、热量限制等)下不断进行“融合-分裂”的动态变化。线粒体融合可使正常线粒体与损伤线粒体内容物混合,替换线粒体内已经损伤的物质,有利于各组分间物质均匀流通、能量传递,对细胞起到一定的保护作用<sup>[4]</sup>。线粒体分裂产生一个功能正常的线粒体和一个膜电位更低的线粒体,前者更易与其他线粒体发生融合回归线粒体网络,而后者很可能成为线粒体自噬的对象<sup>[5]</sup>。线粒体的融合-分裂与细胞的代谢、增殖、凋亡等各种生物学功能密切相关,线粒体动力学失调会导致神经降解性疾病、肥胖、糖尿病和癌症等疾病的发生<sup>[6]</sup>。

线粒体复杂的融合-分裂调节网络已成为研究热点。线粒体外膜和内膜的融合是两个独立的事件,线粒体融合蛋白(MFN)1和2介导线粒体外膜的融合,其中MFN2还被证实介导内质网形态的调节、线粒体与内质网之间的偶联,以及调控内质网应激状态下的未折叠蛋白反应。视神经萎缩相关蛋白1(OPA1)是线粒体内膜重构的决定性因子之一,参与线粒体内膜融合与嵴形态的维持。当细胞同时缺乏MFN1、MFN2时无法进行线粒体融合,导致明显的线粒体功能障碍,代偿性线粒体机能障碍和线粒体DNA缺失,而缺乏OPA1时,虽然出现了线粒体外膜的融合,但是没有完成线粒体内膜融合<sup>[7]</sup>。OPA1转基因小鼠可免受因为去神经支配引起的肌肉萎缩,并且OPA1转基因表达挽救了肌肉中由细胞色素C氧化酶组装同系物15(COX15)缺失引起的肌病模型中的肌肉损失<sup>[8]</sup>。与功能增益模型相比,肌肉特异性敲除OPA1会产生严重的线粒体功能障碍、肌肉减少和过早死亡<sup>[9]</sup>。线粒体形态受到线粒体融合-分裂的影响可迅速改变,同样,线粒体形态的变化也可以反映线粒体融合-分裂的相对比率。线粒体的融合还与ATP的增多呈正相关,细胞氧化磷酸化受损、线粒体DNA缺失、活性氧增多都会抑制融合反应。

亲代线粒体分割成2个子代线粒体的过程称为分裂,主要由动力相关蛋白1(DRP1)和均匀定位于线粒体外膜的分裂相关蛋白1(FIS1)介导。正常时DRP1大部分分布于胞浆内,分裂时在Fis1蛋白胞浆N端三十四肽重复(TPR)结构的募集下转位到线粒体外膜,并富集于线粒体潜在的分裂位点,这个过程被认为是线粒体分裂的必备起始步骤<sup>[10]</sup>。DRP1可以通过磷酸化、S-亚硝基化、泛素化、O-乙酰氨基葡萄糖(O-GlcNAc)糖基化等来调节线粒体的分裂过程<sup>[11]</sup>。

总之,这些研究表明,维持线粒体动力学的正常

状态,即融合和分裂之间的平衡,对于最佳的骨骼肌线粒体功能和适应性是必要的。

## 1.2 通过蛋白水解进行线粒体质量控制

线粒体采用两种主要的质量控制机制,蛋白质水解和线粒体自噬,它们响应由氧化应激、错误折叠、损坏的蛋白质或电子传递复合体缺陷造成的损伤。

线粒体蛋白酶是低水平线粒体应激的第一个质量控制机制。ATP依赖型和ATP非依赖型的线粒体蛋白酶已被鉴定为选择性清除线粒体内过量的非组装、错误折叠或损坏的蛋白质。这两种ATP非依赖型蛋白酶是线粒体内膜金属蛋白酶ATP23同源物(ATP23)和丝氨酸蛋白酶高温需要蛋白A2(HTRA2)。4种主要的ATP依赖型蛋白酶,包括与多种细胞活性相关的ATP酶超级家族(AAA+)、膜间AAA的成员、膜结合AAA蛋白酶和Lon蛋白酶同源物(LONP)。1200种线粒体蛋白中,大约2/3的线粒体蛋白在线粒体基质中,主要的基质AAA蛋白酶,如LONP和CLP蛋白酶蛋白水解亚基(CLPP),在线粒体蛋白折叠稳态控制中起主要作用,是线粒体蛋白动态平衡的关键调节因子<sup>[12]</sup>。线粒体基质蛋白酶LONP和CLPP与线粒体未折叠蛋白应答有关,并且它们受线粒体未折叠蛋白应答诱导在哺乳动物细胞中表达。LONP1基因缺失小鼠表现为胚胎致死性<sup>[13]</sup>。然而,与广泛研究的骨骼肌线粒体动力学不同,目前没有条件性组织特异性LONP敲除的动物模型。因此,线粒体基质蛋白酶对体内骨骼肌线粒体功能和组织稳态的作用鲜为人知。同样,CLPP在肌肉中的功能也不完全清楚。小鼠中编码CLPP基因的纯合子缺失导致不育、听力丧失和生长迟缓,这也限制了CLPP在骨骼肌中作用的研究<sup>[14]</sup>。综上所述,尽管线粒体蛋白水解对于维持线粒体功能至关重要,但骨骼肌线粒体蛋白稳态变化与正常和疾病状态下的生理结果之间的因果关系仍不清楚。

## 1.3 通过线粒体自噬进行的骨骼肌线粒体质量控制

细胞自噬最早由Ashford和Porten在1962年通过电子显微镜在人肝细胞中观察到,是真核细胞特有过程,也是细胞质量控制的重要途径之一<sup>[15]</sup>。当细胞内环境变化导致细胞内的分子、细胞器损坏,机体会通过自噬等机制对自身进行质量控制,修复或清除异常/损伤的分子、细胞器及细胞,从而维持细胞稳态。此外,细胞自噬在抵抗外来病原体入侵、抵御饥饿胁迫、维持机体组织动态平衡等生理功能中也发



挥重要作用。因此,细胞自噬的异常会引起许多疾病的病理反应,包括神经退行性疾病、肿瘤、关节炎等。

按照自噬识别的特异性,细胞自噬可分为选择性自噬和非选择性自噬。营养缺失导致的自噬为非选择性自噬,其作用主要是为细胞提供能量和必需组分。与非选择性自噬相比,选择性自噬的主要作用是特异性去除细胞内物质,从而维持细胞稳态。选择性自噬包括线粒体自噬、过氧化物酶体自噬、自噬侵染细菌的异体自噬等,可将损坏的细胞器通过溶酶体进行降解<sup>[16]</sup>。因线粒体 DNA 缺乏组蛋白的保护且修复机制不健全,易受外源或自身代谢产生的自由基攻击而发生去极化损伤。线粒体自噬是在线粒体自噬相关蛋白质作用下,早期自噬体包裹受损的线粒体,形成线粒体自噬体,再与溶酶体融合形成线粒体自噬溶酶体,最终选择性清除去极化损伤线粒体的一种特异性自噬现象<sup>[17]</sup>。线粒体自噬对于保持线粒体数量和质量的稳定,维持细胞正常结构、生长和代谢具有非常重要的意义<sup>[18]</sup>。

研究表明,线粒体自噬是选择性靶向和去除受损或功能失调的线粒体的关键质量控制机制。在哺乳动物中存在多条泛素或受体依赖性线粒体自噬通路,如 PINK1/Parkin、NIX/BNIP3、FUNDC1、BCL2L13 和 PBH2 等通路<sup>[19-20]</sup>。利用体外细胞培养研究显示这些通路参与核心自噬机制,对各种压力作出反应,激活线粒体清除。在这些线粒体自噬通路中,PINK1/Parkin 信号的作用得到了很好的研究。PINK1 主要作为线粒体极化状态的传感器。在正常条件下,PINK1 被转运到线粒体中,由丝氨酸蛋白酶早老素相关菱形蛋白(PARL)降解。急性线粒体应激时,线粒体去极化可稳定 PINK1,PINK1 磷酸化 MFN2,随后将 E3 泛素连接酶 Parkin 募集到线粒体上,Parkin 在 PINK1 下游起作用,激发去极化线粒体的选择性自噬<sup>[19]</sup>。在骨骼肌中维持线粒体基准功能和运动诱导的线粒体通量增加需要 Parkin<sup>[21]</sup>。然而,在不同的应激条件下,线粒体受体,如 NIX/BNIP3、FUNDC1、BCL2L13 和 PBH2 已被证明不依赖于 PINK1/Parkin,与 LC3 直接相互作用,实现了介导受损线粒体的降解<sup>[22-23]</sup>。

尽管一些证据表明一般性自噬或线粒体自噬在调节肌肉质量和新陈代谢中起着重要作用,但对骨骼肌中线粒体自噬的体内生理相关性和机制的理解仍然很不完整。值得注意的是,以前的研究表明,自噬通量的精细调节对于维持肌肉代谢稳态和质量是必要的,但各种线粒体自噬途径是否可以,以及如何促进自噬对肌肉代谢的影响尚不清楚。在生理和病

理条件下建立的骨骼肌中分散的线粒体自噬途径产生的代谢影响将是十分重要的研究目标。

## 2 骨骼肌线粒体生物发生

### 2.1 骨骼肌线粒体生物发生的信号调节通路

线粒体生物发生是细胞在压力应激环境刺激下,新的线粒体形成以维持及恢复线粒体结构、数量与功能的动态过程。该过程需要细胞核 DNA(nDNA)编码蛋白的合成输入、mtDNA 复制和线粒体融合-分裂的协调发生<sup>[24]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)是核激素受体家族中的配体激活受体,包括 3 个亚型:PPAR $\alpha$ 、PPAR  $\beta/\delta$ 、PPAR $\gamma$ 。PPARs 与配体结合激活后,与视黄醇类 X 受体(RXR)形成异二聚体,形成的 PPAR $\gamma$ /RXR 异二聚体与靶基因启动子上游的 PPAR 反应元件(PPRE)结合,最终调节靶基因转录。PPAR 辅助激活因子 1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ )属于 PGC-1 家族,是线粒体生物发生最重要的调节因子和转录辅激活因子<sup>[25]</sup>,其他成员包括 PPAR 辅助激活因子 1 $\beta$ (PGC-1 $\beta$ )和 PGC-1 相关性辅助活化因子(PRC)。PGC-1 $\beta$  在调节脂代谢和脂肪细胞分化方面发挥作用,PRC 则在调节线粒体生物发生及细胞增殖中起到一定的作用<sup>[26]</sup>。

PGC-1 $\alpha$  是一种高度诱导性的转录共调控因子,它通过控制线粒体能量代谢和质量控制来整合细胞内外信号。PGC-1 $\alpha$  通常是以配体依赖的方式直接与多个核受体相互作用并辅活化,提高多种细胞类型的氧化代谢和线粒体生物发生<sup>[27]</sup>。在转基因小鼠中 PGC-1 $\alpha$  的强势表达导致明显的线粒体生物发生,I 型和氧化 IIa 型肌纤维增加,抗疲劳性提高<sup>[28]</sup>。相反,小鼠肌肉中 PGC-1 $\alpha$  和高度相关的 PGC-1 $\beta$  的缺失导致线粒体呼吸、氧化磷酸化/电子传递链基因表达降低,小鼠的运动能力也降低,但肌纤维类型组成并没有改变<sup>[29]</sup>。此外,PGC-1 $\alpha$  的缺失不影响运动训练诱导的氧化磷酸化/电子传递链基因表达的增加<sup>[30]</sup>。这些结果提示肌肉中的 PGC-1 信号对于线粒体生物发生和对急性动态生理应激的反应是至关重要的,但在运动引起的慢性代谢适应中是否起关键作用还有待进一步研究。

多个信号通路集中于 PGC-1 $\alpha$  的调节。PGC-1 $\alpha$  表达对环腺苷酸(cAMP)和 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)的激活高度敏感<sup>[31]</sup>,这也是肌肉中  $\beta$ -肾上腺素信号下游的关键机制。腺苷活化蛋白激酶(AMPK)通过 PGC-1 $\alpha$  的直接磷酸化或通过促进沉默信息调节因子 1(Sirt1)的介导来激活 PGC-1 $\alpha$ <sup>[32-33]</sup>。MEF2 转录因子介导钙离子诱导的 PGC-1 $\alpha$  基因表



达,MEF2 转录因子被组蛋白脱乙酰酶(Histone Deacetylase,HDAC)抑制,并在抑制作用后激活<sup>[33]</sup>。PGC-1 $\alpha$  启动子中胰岛素反应序列(IRS)的鉴定也证实了胰岛素信号是 PGC-1 $\alpha$  表达的关键调节因子<sup>[32]</sup>,而且研究表明,糖尿病患者骨骼肌中 PGC-1 $\alpha$  表达减少<sup>[35]</sup>。

KRUPPEL 样因子(KLF)是锌指转录因子,可调节骨骼肌代谢和线粒体功能。KLF15 基因敲除的小鼠在运动中耐力下降,对碳水化合物的依赖增加<sup>[28]</sup>。KLFs 与核受体协调调节发挥作用。例如,KLF15 直接与 PPAR $\alpha$  相互作用,调节线粒体脂肪酸氧化酶基因表达<sup>[36]</sup>。同样,KLF5 可作为骨骼肌中 PPAR $\delta$  的直接负调控因子,并抑制线粒体脂肪酸氧化和能量解偶联相关基因的激活<sup>[37]</sup>。KLF4 与雌激素相关受体(ER)、PGC-1 $\alpha$  共同调节线粒体生物发生,对于线粒体发挥最大功能是必需的<sup>[38]</sup>。

PGC-1 信号也存在负调控因子,如肌肉中核受体辅助抑制因子受体相互作用蛋白 140(RIP140),它的缺失导致线粒体脂肪酸氧化酶和氧化磷酸化/电子传递链基因表达增加<sup>[39]</sup>。RIP140 通过作用于包括 PPAR 和 ER 在内的多个核受体来介导此效用。此外,在肌细胞中,肿瘤抑制因子卵巢滤泡激素(Flcn)或其相关的卵巢滤泡激素相互作用蛋白 1(FNIP1)也可诱导肌细胞 PGC-1 $\alpha$  级联信号和线粒体功能<sup>[40]</sup>。Flcn/FNIP1 复合物对 PGC-1 $\alpha$  信号转导的抑制作用可能通过抑制 AMPK 信号转导途径介导。

## 2.2 运动对线粒体生物发生调节信号通路的影响

运动对于线粒体生物发生的调节离不开 PGC-1 $\alpha$  信号通路的调节控制。Perry 等发现,一次急性运动可使 PGC-1 $\alpha$  表达量增加大约 2 倍,核呼吸因子(NRFs)的表达也明显增加<sup>[41]</sup>。值得注意的是,小鼠 PGC-1 $\alpha$  基因敲除后,运动能力明显下降,骨骼肌中氧化还原相关因子的表达水平显著降低<sup>[42]</sup>。而当提高小鼠肌肉组织中的 PGC-1 $\alpha$  表达水平后,其力竭运动和亚极量负荷强度运动成绩有很大提升<sup>[43]</sup>。同时,运动诱导 PGC-1 $\alpha$  表达存在差异,这可能由于 PGC-1 $\alpha$  不仅可以调节线粒体能量代谢,而且也受到线粒体或细胞内部能量代谢水平的影响,而运动强度的差异导致了机体自身能量消耗的不同。当受试对象的能量消耗限定时,高强度运动组与低强度运动组的 PGC-1 $\alpha$  表达有显著差异,运动强度与 PGC-1 $\alpha$  表达之间可能存在剂量—效用的关系<sup>[44]</sup>。

运动诱导的 PGC-1 $\alpha$  的激活可通过 AMPK 介导。AMPK 通过肌肉运动后 ATP 水平的降低而激

活。AMPK 的激动剂 5-氨基咪唑-4-甲酰胺-1- $\beta$ -D-呋喃核糖苷 AICAR 可诱导 PGC-1 $\alpha$  表达促进线粒体生物合成,并增加线粒体数量,从而增强未训练小鼠的运动能力<sup>[45]</sup>。Russell 等发现,将不同运动强度组与 AICAR 对照组进行对比,各组 PGC-1 $\alpha$  均显著表达,但能够同时显著增加 AMPK 和 PGC-1 $\alpha$  表达的只有 AICAR 对照组和高强度运动组,且高强度运动干预效果最佳<sup>[46-47]</sup>。Akimoto 等发现 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)可通过激活转录因子 2(ATF-2)激活 PGC-1 $\alpha$  表达<sup>[47]</sup>,同时,Paigserver 等发现 p38MAPK 还可将 PGC-1 $\alpha$  直接磷酸化后诱导线粒体生物合成<sup>[48]</sup>,这也说明 p38MAPK 在线粒体生物合成网络中位于钙调蛋白依赖型激酶(CAMK)的下游<sup>[49]</sup>,细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度升高会导致 p38MAPK 磷酸化进程增加。CAMK 在体外/体内均可在 Ca<sup>2+</sup> 的辅助下促进 PGC-1 $\alpha$  的表达<sup>[50]</sup>。由于运动导致肌纤维内 Ca<sup>2+</sup> 浓度升高,CAMK 被激活并以依赖于运动强度的方式被磷酸化后,与 p38MAPK 协同发挥针对线粒体生物合成和 PGC-1 $\alpha$  的调节作用<sup>[51]</sup>。

## 2.3 细胞核受体网络控制骨骼肌线粒体的能量选择和呼吸功能

细胞核受体是一个大的 DNA 结合转录因子家族,其中许多转录因子是肌肉能量代谢、线粒体生物发生及线粒体功能的重要调节因子。PPAR 是调节目标基因表达的核内受体转录因子超家族成员,该家族的典型成员 PPAR $\alpha$  在调节肌肉能量选择偏好中起着中心作用,PPAR $\alpha$  驱动线粒体 FAO 酶基因在骨骼肌和其他组织(如心脏和肝脏)中的表达<sup>[52]</sup>。PPAR $\alpha$  的表达也与特定肌纤维的氧化能力相一致,在慢氧化 I 型肌纤维中表达最高。PPAR $\alpha$  可增加脂肪酸向肌肉的输送,并随后上调线粒体 FAO 和 ATP 生产所需的酶反应装置。在小鼠骨骼肌中 PPAR $\alpha$  的过度表达也导致脂肪酸输入、结合和氧化相关基因的表达显著增加,以及 FAO 比率增加,但与此同时,也伴随着糖酵解酶表达减少、葡萄糖不耐受和运动能力降低<sup>[53]</sup>。PPAR $\alpha$  和 PPAR $\delta$  的基因靶点存在很大程度的重叠。PPAR $\delta$  的激活与运动协同作用可以显著增强耐力能力。除了对 FAO 的直接影响,PPAR $\delta$  导致的运动能力提高可能是由于葡萄糖节省化的结果<sup>[45]</sup>。

ERR 是骨骼肌线粒体生物合成的关键调节因子。ERR 家族由 3 个成员( $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$ )组成,作为孤儿受体,目前尚未发现内源性配体。ERR 因子在许多细胞类型中几乎可激活线粒体能量代谢的所有方



面,包括 FAO、TCA 循环和 ETC,以及 OXPHOS<sup>[54]</sup>。ERR 信号在维持骨骼肌能量代谢和功能中起关键作用。ERR $\alpha$  还激活骨骼肌中的 PPAR $\alpha$ ,提供前馈回路以激活氧化代谢。ERR $\alpha$  缺乏的小鼠表现出较低的活力和运动能力受损,同时骨骼肌线粒体能量代谢基因表达降低,ERR $\alpha$  基因敲除小鼠的肌肉质量也下降,表明能量代谢与肌肉生长控制之间可能存在串扰<sup>[55]</sup>。除了 ERR $\alpha$  外,ERR $\gamma$  在肌肉中过度表达会导致氧化代谢途径的显著激活、线粒体生物发生和慢 I 型肌纤维的相应增加<sup>[56]</sup>。ERR $\gamma$  引起的向 I 型肌纤维的转变,由肌球蛋白重链 7(Myh7)和 Myh7b 基因的直接激活和 miR-499/208b 通路的表达介导,加强了慢肌纤维的表型,ERR $\gamma$  还与人骨骼肌中的 I 型肌纤维的百分比、ATPmax 和最大摄氧量相关<sup>[57]</sup>。因此,由 ERR 触发的通路提供了慢肌肌球蛋白重链表达和线粒体 ATP 高产生率的协调调节机制。

### 3 线粒体质量控制和生物发生的整合

大量研究表明,线粒体生物发生,线粒体动力学和线粒体质量控制之间的协调存在整合的信号机制。PGC-1 $\alpha$  激活线粒体生物发生,而线粒体分裂是由 DRP1 及其受体介导,线粒体通过 MFN1/2 介导的外膜融合和 OPA1 介导的内膜融合。主要的线粒体

基质蛋白酶如 LONP 和 CLPP 维持线粒体蛋白质平衡,调节线粒体功能。受损或功能失调的线粒体可以通过线粒体自噬清除。在哺乳动物中,线粒体自噬通过 PINK1/Parkin、FUNDC1、NIX/BNIP3 和 PBH2 等介导因子介导。而运动可以通过 AMPK 和 PGC-1 $\alpha$  来协调调节线粒体的生物发生、线粒体动力学和线粒体质量控制等过程(图 1)。在 PGC-1 $\alpha$ / $\beta$  双敲除小鼠中发现骨骼肌线粒体生物发生与动力学相互关联,而骨骼肌中 PGC-1 $\alpha$ / $\beta$  的双敲除导致显著的运动机能缺陷,这与严重受损的线粒体功能相关,线粒体表现出显著的尺寸不均一,如有许多小的、碎裂的线粒体和纤长的线粒体,这表明线粒体动力学和生物发生存在缺陷,同时发现,MFN1、MFN2 和 Drp1 等对线粒体融裂起重要作用的许多种蛋白表达下调<sup>[58]</sup>。PGC-1 $\alpha$  通过 ERR $\alpha$  调节 MFN1 和 MFN2 的表达<sup>[59]</sup>。这些结果支持了线粒体生物发生的转录调控和线粒体动力学之间的直接联系。在去神经支配肌萎缩模型以及急性运动中也显示出 PGC-1 $\alpha$  调节线粒体自噬的作用<sup>[60-61]</sup>。鉴于核受体 PPAR $\alpha$  在肝脏中与广泛的自噬基因启动子结合,PGC-1 $\alpha$  信号转导也可能通过激活核受体,调节自噬基因在骨骼肌中的表达。这些结果表明 PGC-1 $\alpha$  介导骨骼肌线粒体生物发生与质量控制存在协调机制。

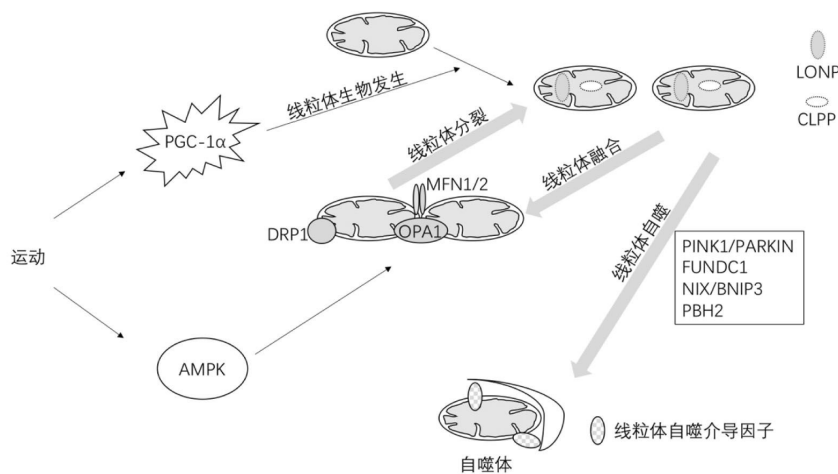


图 1 线粒体质量控制和线粒体生物发生的整合

Figure 1 Integration of Mitochondrial Quality Control and Mitochondrial Biogenesis

也有证据表明线粒体动力学和线粒体自噬之间有密切联系。健康线粒体和受损线粒体的融合可以稀释受损细胞器的比例,使线粒体网络保持正常运行状态。在 MFN2 敲除的骨骼肌细胞中,受损的线粒体融合导致了线粒体自噬的激活<sup>[62]</sup>。线粒体自噬和线粒体生物发生也可能存在直接联系。缺乏 PINK1

磷酸化位点的 MFN2 突变体的表达阻止了出生后心脏中的 PGC-1 $\alpha$  的诱导和线粒体生物发生。一种连接线粒体生物发生和线粒体自噬的潜在机制涉及 Parkin 相互作用底物(PARIS)。PARIS 很可能是通过 IRS 与 PGC-1 $\alpha$  启动子区域的结合实现转录性抑制 PGC-1 $\alpha$ ,从而抑制线粒体生物发生。PINK1 的磷酸



化作用指导 Parkin 促进 PARIS 的泛素化作用,导致了 PARIS 的降解和 PGC-1 $\alpha$  的去抑制化和表达激活<sup>[65]</sup>。在骨骼肌中,最近研究表明 Parkin 的缺失导致运动后核定位的 PARIS 增加以及随后的 PGC-1 $\alpha$  减少<sup>[64]</sup>。

大量研究表明 AMPK 在协调线粒体生物发生、线粒体动力学和线粒体质量控制中发挥重要作用。AMPK 可以通过 PGC-1 $\alpha$  依赖机制激活线粒体生物发生<sup>[31]</sup>。AMPK 在骨骼肌中的激活足以驱动脂肪酸氧化和线粒体生物发生。此外,AMPK 通过直接磷酸化线粒体分裂因子(MFF)促进线粒体裂变,而 MFF 是 Drp1 的受体<sup>[65]</sup>。此外,AMPK 能够直接磷酸化并激活 unc-51 样自噬激活激酶 1(ULK1),触发自噬级联反应和线粒体自噬<sup>[66]</sup>。最近,研究表明运动诱导的骨骼肌线粒体自噬依赖于 AMPK-ULK1 信号传导通路<sup>[67]</sup>。小鼠肌肉特异性 AMPK $\beta$ 1 $\beta$ 2 双敲除小鼠导致与线粒体含量和功能降低有关的运动表现显著受损<sup>[68]</sup>。

众所周知,运动训练可以增强骨骼肌线粒体功能,改善全身代谢平衡。运动激活信号网络,协调控制线粒体重塑,包括线粒体生物发生、动力学和线粒体自噬。鉴于 AMPK 和 PGC-1 $\alpha$  受运动训练诱导,因此推测 AMPK/PGC-1 $\alpha$  信号通路可以协调多种途径的活动以响应运动来控制骨骼肌中线粒体的生物发生、动力学和质量控制。这需要进一步的研究来完全理解线粒体生物发生和肌肉健康的协调控制。

#### 4 结论与展望

线粒体是高度动态的细胞器,需要机体持续自我监测以保持其功能完整性,通过复杂的调节网络协调骨骼肌线粒体的生物发生、线粒体蛋白水解、自噬等,进行线粒体质量控制,维持骨骼肌线粒体稳态,对于维持肌肉功能以应对各种生理压力,包括运动的影响、能源物质可用性的改变和衰老等。虽然已经揭示了几种蛋白水解和线粒体自噬途径,但仍然需要进一步了解线粒体质量控制途径在生理和病理条件下如何维持骨骼肌线粒体功能。线粒体质量控制途径并不独立存在,线粒体生物发生、动力学、蛋白稳定和线粒体自噬是由紧密连接的调节网络高度互连和调节的。线粒体还与内质网、溶酶体和细胞核进行通信,以传递有关能量代谢状态和应激的信息。这些通讯可能以直接接触的形式发生,如线粒体自噬,或通过某些代谢物的产生,这些代谢物向细胞核等细胞结构发出信号以影响基因表达。

随着对线粒体在骨骼肌健康作用的深入研究,开发针对线粒体的疗法逐渐成为人们关注的焦点。但是在机体的代谢能力或需求没有相应增加的情况

下,通过单纯的提升线粒体功能或线粒体产能可能会产生不当的后果。尽管如此,基于线粒体质量控制对于肌肉、心血管和机体新陈代谢健康的重要性已被大量的实验研究证实的事实,探索针对线粒体的治疗手段来治疗骨骼肌疾病或相关代谢疾病值得继续深入研究。

#### 参考文献:

- [1] Wallace D. C. Mitochondria and cancer[J]. *Cancer & Metabolism*, 2012, 12(10):685.
- [2] Tang D. L., Kang R., Livesey K. M., et al. High-mobility group box 1 is essential for mitochondrial quality control[J]. *Cell Metabolism*, 2011, 13(6): 701-711.
- [3] Rugari E. I., Langer T. Mitochondrial quality control: a matter of life and death for neurons[J]. *Embo Journal*, 2012, 31(6): 1336-1349.
- [4] Sharp W. W., Archer S. L. Mitochondrial dynamics in cardiovascular disease: fission and fusion foretell form and function[J]. *Journal of Molecular Medicine*, 2015, 93(3): 225.
- [5] Youle R. J., Blik A. M. V. D. Mitochondrial fission, fusion, and stress[J]. *Science*, 2012, 337(6098): 1062-1065.
- [6] Trotta A. P., Chipuk J. E. Mitochondrial dynamics as regulators of cancer biology[J]. *Cellular & Molecular Life Sciences*, 2017, 74(11): 1-19.
- [7] Schrepfer E., Scorrano L. Mitofusins, from mitochondria to metabolism[J]. *Molecular cell*, 2016, 61(5): 683.
- [8] Varanita T., Soriano M. E., Romanello V., et al. The OPA1-dependent mitochondrial cristae remodeling pathway controls atrophic, apoptotic, and ischemic tissue damage[J]. *Cell metabolism*, 2015, 21(6): 834-844.
- [9] Pereira R. O., Tadinada S. M., Zasadny F. M., et al. OPA1 deficiency promotes secretion of FGF21 from muscle that prevents obesity and insulin resistance[J]. *Embo Journal*, 2017, 36(14): 2126.
- [10] 蒋春笋,肖伟明,陈佺.线粒体分裂、融合与细胞凋亡[J].*生物物理学报*,2007,23(4):256-264.
- [11] Huang Y., Shen P., Chen X., et al. Transcriptional regulation of BNIP3 by Sp3 in prostate cancer[J]. *Prostate*, 2015, 75(14): 1556-1567.
- [12] Bota D. A., Davies K. J. Lon protease preferentially degrades oxidized mitochondrial aconitase by an ATP-stimulated mechanism[J]. *Nature cell biology*, 2002, 4(9): 674-680.
- [13] Quirós P. M., Espanol Y., Acín Pérez R., et al. ATP-dependent Lon protease controls tumor bioenergetics by reprogramming mitochondrial activity[J]. *Cell Reports*,



- 2014, 8(2): 542.
- [14] Gispert S., Parganlija D., Klinkenberg M., et al. Loss of mitochondrial peptidase Clpp leads to infertility, hearing loss plus growth retardation via accumulation of CLPX, mtDNA and inflammatory factors[J]. *Human Molecular Genetics*, 2013, 22(24): 4871-4887.
- [15] Levine B., Klionsky D. J. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy[J]. *Developmental cell*, 2004, 6(4): 463-477.
- [16] Randow F., Youle R. J. Self and nonself: how autophagy targets mitochondria and bacteria[J]. *Cell Host & Microbe*, 2014, 15(4): 403-411.
- [17] Muhlinen N. V., Akutsu M., Ravenhill B. J., et al. LC3C, Bound selectively by a noncanonical LIR motif in NDP52, is required for antibacterial autophagy[J]. *Molecular Cell*, 2012, 48(3): 329-342.
- [18] Maeda Y., Oku M., Sakai Y. A defect of the vacuolar putative lipase Atg15 accelerates degradation of lipid droplets through lipolysis[J]. *Autophagy*, 2015, 11(8): 1247-1258.
- [19] Youle R. J., Narendra D. P. Mechanisms of mitophagy[J]. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2011, 12(1): 9-14.
- [20] Wei Y., Chiang W. C., Jr S. R., et al. Prohibitin 2 is an inner mitochondrial membrane mitophagy receptor[J]. *Cell*, 2017, 168(1-2): 224-238.
- [21] Chen C. C. W., Erlich A. T., Hood D. A. Role of Parkin and endurance training on mitochondrial turnover in skeletal muscle[J]. *Skeletal Muscle*, 2018, 8(1): 10.
- [22] Wu W., Li W., Chen H., et al. FUNDC1 is a novel mitochondrial-associated-membrane (MAM) protein required for hypoxia-induced mitochondrial fission and mitophagy[J]. *Autophagy*, 2016, 12(9): 1675-1676.
- [23] Liu L., Sakakibara K., Chen Q., et al. Receptor-mediated mitophagy in yeast and mammalian systems[J]. *Cell Research*, 2014, 24(7): 787-795.
- [24] Zhu J., Wang K. Z., Chu C. T. After the banquet: Mitochondrial biogenesis, mitophagy, and cell survival[J]. *Autophagy*, 2013, 9(11): 1663-1676.
- [25] Lebleu V. S., O'Connell J. T., Herrera K. N. G., et al. PGC-1 $\alpha$  mediates mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation to promote metastasis[J]. *Nature Cell Biology*, 2014, 16(10): 992-915.
- [26] Luo C., Widlund H. R., Puigserver P. PGC-1 coactivators: shepherding the mitochondrial biogenesis of tumors[J]. *Trends in Cancer*, 2016, 2(10): 619-631.
- [27] Huss J. M., Kopp R. P., Kelly D. P. Peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) coactivates the cardiac-enriched nuclear receptors estrogen-related receptor- $\alpha$  and - $\gamma$ . Identification of novel leucine-rich interaction motif within PGC-1 $\alpha$  [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(43): 265-274.
- [28] Haldar S. M., Jeyaraj D., Anand P., et al. Kruppel-like factor 15 regulates skeletal muscle lipid flux and exercise adaptation[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(17): 6739-6744.
- [29] Rowe G. C., Patten I. S., Zsengeller Z. K., et al. Disconnecting mitochondrial content from respiratory chain capacity in PGC-1 deficient skeletal muscle[J]. *Cell Reports*, 2013, 3(5): 1449.
- [30] Ballmann C., Tang Y., Bush Z., et al. Adult expression of PGC-1 $\alpha$  and  $\beta$  in skeletal muscle is not required for endurance exercise-induced enhancement of exercise capacity[J]. *American Journal of Physiology Endocrinology & Metabolism*, 2016, 311(6):928-938.
- [31] Herzig S., Long F., Jhala U. S., et al. CREB regulates hepatic gluconeogenesis through the coactivator PGC-1 [J]. *Nature*, 2001, 413(6852): 179-183.
- [32] Jäger S., Handschin C., Pierre J. S., et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 $\alpha$ [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(29): 12017-12022.
- [33] Daitoku H., Yamagata K., Matsuzaki H., et al. Regulation of PGC-1 promoter activity by protein kinase B and the forkhead transcription factor FKHR[J]. *Diabetes*, 2003, 52(3): 642-649.
- [34] Czubryt M. P., Mcanally J., Fishman G. I., et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha ) and mitochondrial function by MEF2 and HDAC5[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003, 100(4): 1711-1716.
- [35] Mootha V. K., Handschin C., Arlow D., et al. Err $\alpha$  and Gabpa/b specify PGC-1 $\alpha$ -dependent oxidative phosphorylation gene expression that is altered in diabetic muscle [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(17): 6570-6575.
- [36] Prosdocimo D. A., John J. E., Zhang L., et al. KLF15 and PPAR $\alpha$  cooperate to regulate cardiomyocyte lipid gene expression and oxidation[J]. *Ppar Research*, 2015, 2015:1-10.
- [37] Oishi Y., Manabe I., Tobe K., et al. SUMOylation of Kruppel-like transcription factor 5 acts as a molecular switch in transcriptional programs of lipid metabolism involving PPAR- $\delta$ [J]. *Nature medicine*, 2008, 14(6):



- 656-666.
- [38] Liao X., Zhang R., Lu Y., et al. Kruppel-like factor 4 is critical for transcriptional control of cardiac mitochondrial homeostasis[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2015, 125(9): 3461-3476.
- [39] Seth A., Steel J. H., Nichol D., et al. The transcriptional corepressor RIP140 regulates oxidative metabolism in skeletal muscle[J]. *Cell metabolism*, 2007, 6(3): 236-245.
- [40] Reyes N. L., Banks G. B., Tsang M., et al. Fnipl regulates skeletal muscle fiber type specification, fatigue resistance, and susceptibility to muscular dystrophy[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(2): 424-429.
- [41] Perry C. G. R., Lally J., Holloway G. P., et al. Repeated transient mRNA bursts precede increases in transcriptional and mitochondrial proteins during training in human skeletal muscle[J]. *Journal of Physiology*, 2010, 588(23): 4795-4810.
- [42] Leick L., Wojtaszewski J. F., Johansen S. T., et al. PGC-1alpha is not mandatory for exercise- and training-induced adaptive gene responses in mouse skeletal muscle[J]. *American Journal of Physiology*, 2008, 294(2): 463.
- [43] Calvo J. A., Daniels T. G., Wang X., et al. Muscle-specific expression of PPARgamma coactivator-1alpha improves exercise performance and increases peak oxygen uptake[J]. *Journal of applied physiology*, 2008, 104(5): 1304-1312.
- [44] Kanda T., Tanaka T., Sekiguchi K. I., et al. Effect of interleukin-18 on viral myocarditis: enhancement of interferon-gamma and natural killer cell activity[J]. *Journal of Molecular & Cellular Cardiology*, 2000, 32(12): 2163-2171.
- [45] Narkar V. A., Downes M., Yu R. T., et al. AMPK and PPARdelta agonists are exercise mimetics [J]. *Cell*, 2008, 134(3): 405.
- [46] Russell A. P., Foletta V. C., Snow R. J., et al. Skeletal muscle mitochondria: a major player in exercise, health and disease[J]. *Biochimica Et Biophysica Acta.*, 2014, 1840(4): 1276-1284.
- [47] Akimoto T., Pohnert S., P, Zhang M., et al. Exercise stimulates Pgc-1alpha transcription in skeletal muscle through activation of the p38 MAPK pathway[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(20): 587-593.
- [48] Puigserver P., Rhee J., Lin J., et al. Cytokine stimulation of energy expenditure through p38 MAP kinase activation of PPARgamma coactivator-1[J]. *Molecular cell*, 2001, 8(5): 971-982.
- [49] Wright D. C., Geiger P. C., Han D. H., et al. Calcium induces increases in peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha and mitochondrial biogenesis by a pathway leading to p38 mitogen-activated protein kinase activation [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(26): 793-799.
- [50] Ojuka E. O., Jones T. E., Han D. H., et al. Raising Ca<sup>2+</sup> in L6 myotubes mimics effects of exercise on mitochondrial biogenesis in muscle [J]. *Faseb J.*, 2003, 17(6): 675-681.
- [51] Chin E. R. Intracellular Ca<sup>2+</sup> signaling in skeletal muscle: decoding a complex message [J]. *Exercise & Sport Sciences Reviews*, 2010, 38(2): 76-85.
- [52] McMullen P. D., Bhattacharya S., Woods C. G., et al. A map of the PPARalpha transcription regulatory network for primary human hepatocytes[J]. *Chemico-biological interactions*, 2014, 209(1): 14.
- [53] Gan Z., Burkarthartman E. M., Han D. H., et al. The nuclear receptor PPARbeta/delta programs muscle glucose metabolism in cooperation with AMPK and MEF2 [J]. *Genes & development*, 2011, 25(24): 2619-2630.
- [54] Dufour C. R., Wilson B. J., Huss J. M., et al. Genome-wide orchestration of cardiac functions by the orphan nuclear receptors ERRalpha and gamma[J]. *Cell metabolism*, 2007, 5(5): 345-356.
- [55] Perry M. C., Dufour C. R., Tam I. S., et al. Estrogen-related receptor-alpha coordinates transcriptional programs essential for exercise tolerance and muscle fitness [J]. *Molecular endocrinology*, 2014, 28(12): 2060.
- [56] Narkar V. A., Fan W., Downes M., et al. Exercise and PGC-1 alpha-independent synchronization of type I muscle metabolism and vasculature by ERR gamma[J]. *Cell metabolism*, 2011, 13(3): 283-293.
- [57] Gan Z., Rumsey J., Hazen B. C., et al. Nuclear receptor/microRNA circuitry links muscle fiber type to energy metabolism[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2013, 123(6): 2564.
- [58] Zechner C., Lai L., Zechner J. F., et al. Total skeletal muscle PGC-1 deficiency uncouples mitochondrial derangements from fiber type determination and insulin sensitivity[J]. *Cell metabolism*, 2010, 12(6): 633-642.
- [59] Martin O. J., Lai L., Soundarapandian M. M., et al. A role for peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 in the control of mitochondrial dynamics during postnatal cardiac growth[J]. *Circulation Research*, 2014, 114(4): 626-636.
- [60] Vainshtein A., Tryon L. D., Pauly M., et al. Role of PGC-1alpha during acute exercise-induced autophagy and mitophagy in skeletal muscle[J]. *American journal of*

(下转第74页)





- competitive exercise on risk-taking in a sample of adolescent male athletes[J]. *Journal of Applied Sport psychology*, 2013, 25(2): 175-179.
- [41] Ruedl G., Abart M., Ledochowski L., et al. Self reported risk taking and risk compensation in skiers and snowboarders are associated with sensation seeking[J]. *Accident Analysis and Prevention*, 2012, 48(9): 292-296.
- [42] O'Jile J. R., Ryan L. M., Parks-Levy J. Sensation seeking and risk behaviors in young adults with and without a history of head injury[J]. *Applied Neuropsychology*, 2004, 11(2): 107-112.
- [43] Bouter L., Knipschild P.G., Feij J.A., et al. Sensation seeking and injury risk in downhill skiing[J]. *Personal individual Difference*, 1988, 9(3):667-673.
- [44] 祝蓓里,徐乐春.对运动员感觉寻求特质的研究与分析[J].*福建体育科技*,1994,13(2):27-34.
- [45] Jack S.J., Ronan K.R. Sensation seeking among high- and low-risk sports participants[J]. *Personality and Individual Differences*, 1998, 25(6): 1063-1083.
- [46] 田录梅,袁竞驰,李永梅.同伴在场和自尊水平对青少年冒险行为的影响:来自 ERPs 的证据[J].*心理学报*, 2018,50(1):47-57.
- [47] 田录梅,袁竞驰,刘璐,等.同伴地位与青少年冒险行为的关系:一个有调节的中介模型[J].*心理发展与教育*, 2017,33(5):535-543.
- [48] Ruedl G., Burtscher M., Wolf M., et al. Are self-reported risk-taking behavior and helmet use associated with injury causes among skiers and snowboarders[J]. *Scand. J. Med. Sci. Sports*, 2015, 25(1):125-130.
- [49] Kopp M., Wolf M., Ruedl G., et al. Differences in sensation seeking between alpine skiers, snowboarders and ski tourers[J]. *Journal of Sports Science and Medicine*, 2016, 15(1): 11-16.
- [50] Rainey D.W., Amunategui F., Agocs H. Sensation seeking and competitive trait anxiety among college rodeo athletes[J]. *Journal of Sport Behavior*, 1992, 15(4): 307-317.
- [51] Kbr J. H. Arousal-seeking in risk sport participants[J]. *Personal and Individual Difference*, 1991, 12(6): 613-616.
- [52] Morrongiello B. A., Walpole B., Lasenby J. Understanding children's injury-risk behavior: Wearing safety gear can lead to increased risk taking[J]. *Accident Analysis and Prevention*, 2007, 39(5):618-623.
- [53] Cooper N. Correlative study into injury epidemiology, use of protective equipment and risk taking among adolescent participants in alpine snow sports[J]. *Journal of ASTM International*, 2008, 5(5): 1-7.

(责任编辑:刘畅)

(上接第 59 页)

- physiology *Cell physiology*, 2015, 308(9): 710.
- [61] Vainshtein A., Desjardins E. M. A., Armani A., et al. PGC-1 alpha modulates denervation-induced mitophagy in skeletal muscle[J]. *Skeletal Muscle*, 2015, 5(1): 9.
- [62] Sebastián D., Sorianello E., Segalés J., et al. Mfn2 deficiency links age-related sarcopenia and impaired autophagy to activation of an adaptive mitophagy pathway[J]. *Embo J.*, 2016, 35(15): 1677-1693.
- [63] Lee Y., Stevens D. A., Kang S. U., et al. PINK1 primes Parkin-mediated ubiquitination of PARIS in dopaminergic neuronal survival[J]. *Cell Reports*, 2017, 18(4): 918.
- [64] Chen C., Erlich A. T., Crilly M. J., et al. Parkin is required for exercise-induced mitophagy in muscle: impact of aging [J]. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2018, 315:404-415.
- [65] Toyama E. Q., Herzig S., Courchet J., et al. AMP-activated protein kinase mediates mitochondrial fission in response to energy stress [J]. *Science*, 2016, 351(6270): 275.
- [66] Egan D. F., Shackelford D. B., Mihaylova M. M., et al. Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy [J]. *Science*, 2011, 331(6016): 456.
- [67] Laker R. C., Drake J. C., Wilson R. J., et al. Ampk phosphorylation of Ulk1 is required for targeting of mitochondria to lysosomes in exercise-induced mitophagy[J].*Nature communications*, 2017, 8(1): 548.
- [68] O'Neill H. M., Maarbjerg S. J., Crane J. D., et al. AMP-activated protein kinase (AMPK)  $\beta 1\beta 2$  muscle null mice reveal an essential role for AMPK in maintaining mitochondrial content and glucose uptake during exercise [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(38): 92-97.

(责任编辑:刘畅)