

过氧化物酶体增殖物受体 γ 共激活因子1与骨骼肌的适应性机制

邓雷¹, 王松², 牛洁²

Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 and skeletal muscle adaptation

Deng Lei¹, Wang Song², Niu Jie²

¹Department of Physical Education, Jiangsu Institute of Economic and Trade Technology, Nanjing 211168, Jiangsu Province, China; ²Department of Military Education and Training, Basic College of the PLA University of Science and Technology, Nanjing 211101, Jiangsu Province, China

Deng Lei, Associate professor, Department of Physical Education, Jiangsu Institute of Economic and Trade Technology, Nanjing 211168, Jiangsu Province, China dd588@vip.sina.com

Received: 2009-09-13
Accepted: 2009-11-03

¹江苏经贸职业技术学院体育系, 江苏省南京市 211168; ²解放军理工大学理学院军事系, 江苏省南京市 211101

邓雷, 男, 1963年生, 江苏省南京市人, 汉族, 1986年扬州师范学院体育系毕业, 副教授, 主要从事体育保健方面的研究。dd588@vip.sina.com

中图分类号: R318
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225 (2010)11-02022-04

收稿日期: 2009-09-13
修回日期: 2009-11-03
(20090713001/WJY-A)

Abstract

BACKGROUND: An increase in activity of muscle contraction can induce transcription of a variety of signaling molecules to activate a large number of gene expression within the nucleus through proprietary signaling pathway.

OBJECTIVE: To review studies related the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 (PGC-1) and exercise induced skeletal muscle adaptations.

METHODS: A computer-based online search of Pubmed was performed for relevant English articles published from January 1995 to January 2009 with the keywords of "PGC1, skeletal muscle, exercise, adaptations". The relevant articles about PGC-1 and exercise induced skeletal muscle adaptations were included, and repetitive contents were excluded. PGC1 and mitochondrial oxidative metabolism, and exercise-induced skeletal muscle adaptation and PGC1s changed served as the evaluation indicators.

RESULTS AND CONCLUSION: Of 57 collected articles, 34 were classified and sorted according to the criteria. Endurance training results in profound adaptations for skeletal muscle, including mitochondrial biogenesis, capillary density, and fiber composition. Transcription factors are highly dependent on coactivator molecules to regulate training physiologic adaptation processes. The majority of transcription factors target genes are involved in mitochondrial biogenesis and metabolism. These transcriptional patterns may provide a basic framework for understanding the integration of mitochondrial biogenesis and function with signaling events that exercise induced energetic properties. Post-transcription of PGC-1 alpha protein, there are a variety of protein modifications, with a variety of biological processes closely related to the possible adaptive mechanism of exercise-induced skeletal muscle.

Deng L, Wang S, Niu J. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 and skeletal muscle adaptation. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(11):2022-2025.

[http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 肌肉收缩活性的增加可诱导多种信号分子转录, 并通过专有的信号通路激活细胞核内大量基因的表达。

目的: 综述过氧化物酶体增殖物受体 γ 共激活因子1与骨骼肌的适应机制相关方面的研究。

方法: 以 PGC1, skeletal muscle, exercise, adaptations 为检索词, 检索 Pubmed 数据库(1995/2009-01)。文献检索语种限制为英文。纳入 PGC1 与运动性骨骼肌适应的相关内容。排除重复性研究。以 PGC1 与线粒体的氧化代谢, 以及运动诱导 PGC1s 变化与骨骼肌适应为评价指标。

结果与结论: 计算机初检得到 57 篇文献, 根据纳入排除标准, 对 34 篇进行分析。长期的耐力训练可诱导骨骼肌发生可塑性变化, 包括线粒体的生物合成、肌纤维类型的改变和毛细血管密度的增加。转录因子高度依赖共激活分子从转录水平调控这些运动诱导生理性适应过程。这些转录因子的目标基因大部分涉及到线粒体的生物合成和细胞的新陈代谢, 其转录调控方式可能为了解运动性能变化特征的信号通路与线粒体生物合成及其功能之间的关系提供基本框架。提示过氧化物酶体增殖物受体 γ 共激活因子1 α 蛋白自身转录后, 存在多种蛋白修饰, 与多种生物学过程密切相关, 可能在运动诱导骨骼肌的适应机制方面起着重要作用。

关键词: 肌肉肥大; 运动; 生理性适应; 共激活剂; 综述文献

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.11.031

邓雷, 王松, 牛洁. 过氧化物酶体增殖物受体 γ 共激活因子1与骨骼肌的适应性机制[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(11):2022-2025. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 背景

运动可诱导骨骼肌发生适应性的变化。力量训练增加肌肉的力量和肌纤维的横截面积, 其中主要增加的肌原纤维蛋白为肌球蛋白和肌动蛋白; 耐力训练显著特征为超强抗疲劳的能力, 增加线粒体的生物合成, 提高氧化代谢的能力^[1-2]。近年来, 研究发现过氧化物酶体增殖物受体 γ 共激活因子1(peroxisome proliferator-

activated receptor- γ coactivator1, PGC1)可能在运动诱导骨骼肌的适应机制起着重要的作用。PGC1 核受体转录共激活因子家族成员由 PGC1 α 、PGC1 β 和 PGC1s 组成, 并和共激活因子相连。其中 PGC1 α 是 1998 年由 Spiegelman 研究小组发现的新核受体转录共激活因子。人类 PGC1 基因位于染色体 4p15.1, 由 13 个外显子组成, 其 mRNA 全长为 6 318 bp, 可编码含有 798 个氨基酸, 相对分子质量为 91 000 的蛋白质^[3]。PGC1s 具有多种生理学

的功能:在线粒体生物合成、肌纤维类型的转化、葡萄糖代谢、脂肪酸氧化等方面都起重要作用^[4]。

1 目的

综述 PGC1 共激活剂与骨骼肌的适应机制相关方面的研究。

2 资料和方法

纳入与排除标准:

设计类型:对照实验或研究。

研究对象:人体和动物。

干预类型:纳入 PGC1 与运动性骨骼肌适应的相关文章,同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。排除重复性研究。

结局测量指标:①PGC1 与肌纤维的类型。②PGC1 与线粒体的氧化代谢。③运动诱导 PGC1s 变化与骨骼肌适应。

检索策略:以 PGC1, skeletal muscle, exercise, adaptations 为检索词,检索 Pubmed 数据库(1995/2009-01)。文献检索语种限制为英文。

资料提取与文献质量评价:由 3 名评价员分别仔细阅读所获文献文题、摘要和全文,以确定符合纳入标准的文献,并交叉核对,如有分歧,则通过讨论或由第二、三作者协助解决。

3 结果

3.1 文献检索结果及质量评价 计算机初检得到 57 篇文献,均为英文。阅读标题和摘要进行初筛,排除因研究目的与此文无关的 11 篇,内容重复性的研究 12 篇,共保留 34 篇文献做进一步分析。

3.2 文献证据综合提炼

骨骼肌肌纤维类型:从结构上看,骨骼肌纤维的类型主要取决于肌球蛋白的重链(MHC)不同异构型的表达,Type I 和 Type II α 纤维主要表达 MHC I 和 MHC II α ,属于代谢氧化型,富含线粒体和微脉管系统。Type II d/x 和 Type II b 纤维主要表达 MHC II d/x 和 MHC II b,属于糖酵解型,含有较少线粒体和微脉管系统^[5-6]。

为了满足运动负荷变化的需要,骨骼肌线粒体生物合成和肌纤维类型特异基因的表达可通过肌肉收缩基因的耦联调节而发生变化。肌肉收缩活性的增加可诱导多种信号分子转录,并通过专有的信号通路激活细胞核内大量基因的表达。成熟肌纤维大量复杂的通路能够保证激活与运动方式相适应肌纤维特异基因的表达^[3]。骨骼肌显著含有 Type I、Type II α 和 Type II x 肌纤维,

其 ATP 供能稳定,节约糖原的利用,抗疲劳的能力增强。相反,骨骼肌富含 Type II b 纤维,能够产生快而有力的力量^[7]。

骨骼肌的可塑性:骨骼肌基础的肌纤维类型由发育决定,但成年后的骨骼肌仍能够发生可塑性的改变。运动能够对骨骼肌产生深远的影响,耐力训练能够诱导线粒体的生物合成,快肌纤维向慢肌纤维转变,显著增加毛细血管的密度,这些变化可增加耐力运动的成绩和肌肉抗疲劳能力^[1]。相反,力量训练可显著增加肌肉的肥大程度,慢肌纤维向快肌纤维转变,能够充分利用糖酵解提供能量^[1]。这些适应性的变化取决于训练的类型和程度。另一方面,停止训练或减少肌肉活动,可导致肌肉质量的丢失。2~5 周的固定可导致肌纤维的横截面积减少 10%~70%。假定肌原纤维蛋白占肌纤维体积的 85%,改变肌原纤维蛋白合成和分解的平衡,可引起肌肉肥大和肌肉萎缩^[8]。

疾病同样能够对骨骼肌产生深远的影响。例如,病理性的肌肉萎缩。肌肉萎缩的进程不是简单的肌肉肥大程度的可逆过程,其中涉及到复杂的肌肉萎缩信号途径^[9]。不同的肌纤维对肌肉萎缩敏感程度不同,氧化型肌纤维在去神经支配下,可抵抗肌肉萎缩。骨骼肌体质改善疗法可影响肌肉的发育和疾病的进程^[10]。PGC1 共激活剂可能在上述的变化中起着重要的作用。

PGC1s 和氧化代谢:PGC1 共激活剂具有多种生物学活性,这些生物学活性大都和氧化代谢相关。PGC1 α 和 PGC1 β 高表达于氧化组织,如心脏、脑、肾脏和骨骼肌。在培养的细胞 PGC1 α 和 PGC1 β 可诱导线粒体的生物合成和细胞的呼吸^[11-12]。PGC1 α -/-和 PGC1 β -/-转基因动物骨骼肌和心肌的能量代谢异常^[13-14]。过表达 PGC1 α 和 PGC1 β 转基因小鼠,线粒体生物合成显著增加,增加氧化代谢的能力,有氧成绩和肌肉抗疲劳能力显著增加^[15-16]。

转录因子高度依赖共激活分子从转录水平调控运动诱导生理性适应过程。骨骼肌线粒体核染色体的交互作用取决于转录因子(NRF1、NRF2、PPAR α 、ERR α 、Sp1 等)和 PGC1 家族成员(PGC1 α 、PGC1 β 和 PRC)的相关影响^[17-18]。这些分子组成非常复杂的信号网络,广泛参与耐力训练诱导线粒体的生物合成。但是这些蛋白对生成新的线粒体的确切贡献很难进行区分。这些转录因子的目标基因大部分涉及到线粒体的生物合成和细胞的新陈代谢,其转录调控方式可能为了解运动性能量变化特征的信号通路与线粒体生物合成及其功能之间的关系提供基本框架^[17-18]。

PGC1s 和肌纤维类型:PGC1 α 在脂肪组织,能够导致这些脂肪组织具有褐色脂肪的性能,包括增加线粒体的生物合成和诱导解偶联蛋白 1 表达^[19]。在肝脏,禁食诱导 PGC1 α 的表达,可导致糖原异生和脂肪酸的

β 氧化。骨骼肌 PGC1s 不但能够激活线粒体的生物合成, 而且能够诱导编码氧化型肌纤维基因表达增加。PGC1 α 转基因小鼠 MHC I 和 MHC II A 肌纤维的比例显著增加^[20]; 而过表达 PGC1 β 转基因小鼠氧化型 II 肌纤维比例显著增加^[15]。但其中的确切分子机制并不十分清楚。MEF2 转录因子家族成员可能在其中起着作用。在培养的细胞, PGC1 α 共激活 MEF2s, 诱导 Type I 肌纤维的表达。但是 PGC1 β 也能够共激活 MEF2s。PGC1s 可能不是决定肌纤维类型惟一的因素, 动物缺失 PGC1 α , Type I 和 Type II α 肌纤维显著降低, 但这些肌纤维仍有一定数量^[21]。

PGC1 α 与运动:

PGC1 α 与骨骼肌线粒体生物合成: PGC1 α 具有多种生理学的功能。其中比较重要的生物学意义是增强调节蛋白的活性: 如核呼吸因子 1(NRF1)、心肌增强因子 2、宿主细胞因子和控制特异基因的表达(如 PGC1 α 自身)^[22]。PGC1 α 基因积极性自我调节在耐力训练诱导分子重构中可能发挥重要的作用。与快的糖酵解型肌纤维相比, PGC1 α mRNA 和蛋白在慢的氧化型肌纤维高表达, 其功能与氧化代谢和肌纤维类型相一致; 肌肉收缩的活性与 PGC1 α 基因的表达密切相关, 并增加线粒体生物合成调节因子表达: 核呼吸因子 1 和核呼吸因子 2^[2]。转基因的小鼠研究结果显示骨骼肌特异 PGC1 α 高表达能够促进线粒体生物合成和快肌纤维向慢肌纤维转换^[20]。

提高 PGC1 α 基因表达的信号通路: 运动可激活骨骼肌的多种信号传导通路, 其中 Ca^{2+} 信号通路被认为是肌肉收缩诱导适应的基本信号通路。 Ca^{2+} 作为第二信使, 把神经肌肉的活性转换为基因的转录, 开启骨骼肌适应过程。研究主要集中在钙调神经磷酸酶, 一种 Ca^{2+} /钙调素依赖的蛋白磷酸酶^[23]。获得功能和失去功能动物研究支持钙调神经磷酸酶可诱导慢肌纤维的获得^[23]。但运动诱导骨骼肌 PGC1 α 基因的调节与钙调神经磷酸酶信号通路之间的直接联系需要证实。抑制钙调神经磷酸酶的表达不能抑制由运动诱导 PGC1 α 基因表达和线粒体生物合成^[24]。 Ca^{2+} /钙调素依赖的蛋白磷酸酶 II (CaMK II) 和 IV (CaMK IV) 均受到关注, 但尚缺直接的证据。耐力训练和长期代谢应激和能量消耗密切相关。研究发现运动能够激活动物和人体代谢有关的关键酶: 腺苷单磷酸活化蛋白激酶(AMPK)^[25]。活化 AMPK 能够通过 PGC1 α 促进线粒体生物合成。应用药物激活 AMPK 能够增加骨骼肌 PGC1 α 表达和线粒体生物合成^[26]; PGC1 α 显性负调控可抑制上述的变化。但是对运动诱导骨骼肌 PGC1 α 表达和线粒体生物合成是否依赖于 AMPK 激活仍存在争议。原因是基因干扰 AMPK 小鼠运动训练仍能够诱导上述的骨骼肌适应^[27]。

丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)信号传导通路同样

涉及到运动诱导骨骼适应机制。尽管收缩活性提高能够激活 MAPK 信号通路的 3 个家族成员: 细胞外信号调节激酶、c-Jun 氨基末端激酶和 p38, 但 p38 MAPK 信号通路似乎直接调节 PGC1 α ^[4]。研究发现运动小鼠能够激活 p38 MAPK 信号通路。活化的 p38 能够激活 PGC1 α 基因启动子的活性^[28]。骨骼肌特异 p38 MAPK 转基因小鼠能够增强骨骼肌线粒体生物合成。基因干扰 p38 MAPK 上游 MAPK 激酶 MKK3 和 MKK6, 抑制 p38 MAPK 表达不能阻止运动诱导 MHC II α 和细胞色素氧化蛋白 IV 的表达。研究推测上游存在其他信号蛋白调节运动诱导 p38 MAPK 激活^[4]。另外, p38 不同构型在运动诱导 PGC1 α 基因变化和增强骨骼肌线粒体生物合成作用仍有待于研究。但已有的研究揭示收缩激活的 CaN、AMPK 可能是 p38 MAPK 上游信号分子从而调节运动诱导 PGC1 α 基因^[2]。

运动训练诱导 PGC1 α 基因表达的调节: 人体运动研究结果显示运动诱导 PGC1 α 基因变化部分原因是由转录调控引起。PGC1 α 基因启动子拥有大量连续顺式作用元件, 高度保守, 表明这些顺式作用元件在基因调控中的作用十分重要^[2]。小鼠 PGC1 α 基因启动子拥有 MEF2 结合的两个位点(-2910 和 -1539)和 cAMP 反应元件结合位点(-222)^[4]。单基因位点突变的研究结果显示通过心肌增强因子 2 和 cAMP 反应元件结合蛋白可以调节 PGC1 α ^[20]。但是目前对于 PGC1 α 基因上游信号分子和神经肌肉活动调节运动诱导骨骼肌适应机制之间的联系还缺少认识。PGC1 α 在调节骨骼肌线粒体的生物合成的重要性方面得到进一步证实: 整体和骨骼肌特异 PGC1 α 基因敲除的小鼠研究结果显示这一过程主要涉及到骨骼肌的氧化代谢相关基因或蛋白, 减少此类基因或蛋白的表达, 同时减少运动能力^[29-30]。

最近, Calvo 等^[31] 研究发现过表达骨骼肌特异 PGC1 α 转基因小鼠在进行次强度和逐级增加运动负荷运动时, PGC1 α 转基因小鼠的运动能力显著增加, 同时 CO₂/O₂ 的比值下降, 表明 PGC1 α 转基因小鼠能够增加脂肪酸氧化, 节约碳水化合物的利用。但是, Wende 等^[32] 研究发现过表达骨骼肌特异 PGC1 α 转基因小鼠在进行大强度运动时, 运动能力下降, 其原因可能是不能利用肌糖原; PGC1 α 基因敲除小鼠进行长期的训练仍能够诱导线粒体蛋白表达增加^[30]。

PGC1 α 和血管形成: 在培养的细胞和活的有机体内, PGC1 α 能够强烈诱导血管内皮细胞生长因子和其他血管形成因子的表达^[33]。过表达 PGC1 α 转基因小鼠能够显著增加骨骼肌线粒体的密度^[7]。在缺少氧和营养的情况下能够诱导 PGC1 α , 并能够充分激活血管内皮细胞生长因子, 表明在缺血的情况下, PGC1 α 可能在血管形成中起着作用^[7]。PGC1 α ^{-/-} 转基因小鼠在一次缺血的干预时, 血液不能够正常流向肢体。在肢体缺血时, 导致

血流的恢复加速。PGC1 α 激活血管内皮细胞生长因子并不涉及到 HIF 通路, PGC1 α 通过共激活 ERR α , 从而激活血管内皮细胞生长因子^[34]。

4 结论

运动性骨骼肌适应机制受内分泌系统所控制, 长期耐力训练可增加线粒体容积和相关蛋白的表达。这些内在分子适应性的变化, 为骨骼肌长时间运动准备了物质基础。耐力训练对骨骼肌线粒体的生物合成产生深远的影响, 这些适应性的变化与运动成绩相关: 增加氧化能力、增加脂肪利用、提高能量的利用、能量的生成和利用存在良性平衡等。目前尽管 PGC1 α 被认为是耐力训练和线粒体适应性变化复杂网络中的中枢分子, 但相关研究仍存在冲突。PGC1 α 蛋白自身转录后, 存在多种蛋白修饰, 与多种生物学过程密切相关。新的转录因子和共激活剂不断发现, 辨认其中与运动相关重要的调节因子, 有利于认识耐力训练诱导骨骼肌线粒体的生物合成。

5 参考文献

- [1] Hawley JA. Molecular responses to strength and endurance training: are they incompatible? *Appl Physiol Nutr Metab.* 2009; 34(3):355-361.
- [2] Zanchi NE, de Siqueira Filho MA, Lira FS, et al. Chronic resistance training decreases MuRF-1 and Atrogin-1 gene expression but does not modify Akt, GSK-3 β and p70S6K levels in rats. *Eur J Appl Physiol.* 2009;106(3):415-423.
- [3] Puigserver P, Wu Z, Park CW, et al. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell.* 1998; 92(6):829-839.
- [4] Yan Z, Li P, Akimoto T. Transcriptional control of the Pgc-1alpha gene in skeletal muscle in vivo. *Exerc Sport Sci Rev.* 2007;35(3): 97-101.
- [5] Schiaffino S, Sandri M, Murgia M. Activity-dependent signaling pathways controlling muscle diversity and plasticity. *Physiology (Bethesda).* 2007;22:269-278.
- [6] Mazzucotelli A, Viguerie N, Tiraby C, et al. The transcriptional coactivator peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) γ coactivator-1 alpha and the nuclear receptor PPAR alpha control the expression of glycerol kinase and metabolism genes independently of PPAR gamma activation in human white adipocytes. *Diabetes.* 2007;56(10):2467-2475.
- [7] Arany Z. PGC-1 coactivators and skeletal muscle adaptations in health and disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2008;18(5):426-434.
- [8] Favier FB, Benoit H, Freyssenet D. Cellular and molecular events controlling skeletal muscle mass in response to altered use. *Pflugers Arch.* 2008;456(3):587-600.
- [9] Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clin Nutr.* 2007;26(4):389-399.
- [10] Cao PR, Kim HJ, Lecker SH. Ubiquitin-protein ligases in muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(10):2088-2097.
- [11] Arany Z, He H, Lin J, et al. Transcriptional coactivator PGC-1 alpha controls the energy state and contractile function of cardiac muscle. *Cell Metab.* 2005;1(4):259-271.
- [12] Sonoda J, Mehl IR, Chong LW, et al. PGC-1 β controls mitochondrial metabolism to modulate circadian activity, adaptive thermogenesis, and hepatic steatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(12):5223-5228.
- [13] Lelliott CJ, Medina-Gomez G, Petrovic N, et al. Ablation of PGC-1 β results in defective mitochondrial activity, thermogenesis, hepatic function, and cardiac performance. *PLoS Biol.* 2006;4(11):e369.
- [14] Vianna CR, Huntgeburth M, Coppari R, et al. Hypomorphic mutation of PGC-1 β causes mitochondrial dysfunction and liver insulin resistance. *Cell Metab.* 2006;4(6):453-464.
- [15] Arany Z, Lebrasseur N, Morris C, et al. The transcriptional coactivator PGC-1 β drives the formation of oxidative type IIX fibers in skeletal muscle. *Cell Metab.* 2007;5(1):35-46.
- [16] Wende AR, Schaeffer PJ, Parker GJ, et al. A role for the transcriptional coactivator PGC-1alpha in muscle refueling. *J Biol Chem.* 2007;282(50):36642-36651.
- [17] Scarpulla RC. Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function. *Physiol Rev.* 2008;88(2): 611-638.
- [18] Alaynick WA. Nuclear receptors, mitochondria and lipid metabolism. *Mitochondrion.* 2008;8(4):329-337.
- [19] Lin J, Handschin C, Spiegelman BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metab.* 2005;1(6): 361-370.
- [20] Lin J, Wu H, Tarr PT, et al. Transcriptional co-activator PGC-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres. *Nature.* 2002;418(6899):797-801.
- [21] Handschin C, Chin S, Li P, et al. Skeletal muscle fiber-type switching, exercise intolerance, and myopathy in PGC-1alpha muscle-specific knock-out animals. *J Biol Chem.* 2007;282(41): 30014-30021.
- [22] Scarpulla RC. Nuclear activators and coactivators in mammalian mitochondrial biogenesis. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1576(1-2): 1-14.
- [23] Chin ER, Olson EN, Richardson JA, et al. A calcineurin-dependent transcriptional pathway controls skeletal muscle fiber type. *Genes Dev.* 1998;12(16):2499-2509.
- [24] Garcia-Roves PM, Huss J, Holloszy JO. Role of calcineurin in exercise-induced mitochondrial biogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290(6):E1172-1179.
- [25] Winder WW, Hardie DG. Inactivation of acetyl-CoA carboxylase and activation of AMP-activated protein kinase in muscle during exercise. *Am J Physiol.* 1996;270(2 Pt 1):E299-304.
- [26] Zong H, Ren JM, Young LH, et al. AMP kinase is required for mitochondrial biogenesis in skeletal muscle in response to chronic energy deprivation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(25): 15983-15987.
- [27] Jørgensen SB, Wojtaszewski JF, Viollet B, et al. Effects of alpha-AMPK knockout on exercise-induced gene activation in mouse skeletal muscle. *FASEB J.* 2005;19(9):1146-1148.
- [28] Akimoto T, Pohnert SC, Li P, et al. Exercise stimulates Pgc-1alpha transcription in skeletal muscle through activation of the p38 MAPK pathway. *J Biol Chem.* 2005;280(20): 19587-19593.
- [29] Handschin C, Chin S, Li P, et al. Skeletal muscle fiber-type switching, exercise intolerance, and myopathy in PGC-1alpha muscle-specific knock-out animals. *J Biol Chem.* 2007;282(41): 30014-30021.
- [30] Leick L, Wojtaszewski JF, Johansen ST, et al. PGC-1alpha is not mandatory for exercise- and training-induced adaptive gene responses in mouse skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;294(2):E463-474.
- [31] Calvo JA, Daniels TG, Wang X, et al. Muscle-specific expression of PPARgamma coactivator-1alpha improves exercise performance and increases peak oxygen uptake. *J Appl Physiol.* 2008;104(5):1304-1312.
- [32] Wende AR, Schaeffer PJ, Parker GJ, et al. A role for the transcriptional coactivator PGC-1alpha in muscle refueling. *J Biol Chem.* 2007;282(50):36642-36651.
- [33] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003;9(6):669-676.
- [34] Fraisl P, Baes M, Carmeliet P. Hungry for blood vessels: linking metabolism and angiogenesis. *Dev Cell.* 2008;14(3):313-314.

关于作者: 第一作者构思并设计本综述, 同时分析筛选相关数据, 经3次修改, 第一作者对本文负责。

利益冲突: 无利益冲突声明。

此问题的已知信息: 骨骼肌适应机制受内分泌系统所控制, 长期耐力训练骨骼肌可塑性变化的典型特征为线粒体的生物合成、肌纤维类型的改变和毛细血管密度的增加, 从而满足长时间运动肌体对能量的需求。

本综述增加的新信息: 转录因子高度依赖共激活分子从转录水平调控这些运动诱导生理性适应过程。过氧化物酶体增殖物受体 γ 共激活因子1可能在运动诱导骨骼肌的适应机制起着重要的作用。