

腺苷酸活化蛋白激酶在糖脂代谢调控中的研究进展

刘凡铭^{1*}, 王琪^{1*}, 钱昱臻¹, 张叶军^{1,2}, 张炳强³, 李洪艳^{1,2}, 邹伟^{1,2,3}

1 辽宁师范大学 生命科学学院, 辽宁 大连 116081

2 辽宁省生物技术与分子药物研发重点实验室, 辽宁 大连 116081

3 卫生部细胞移植重点实验室临床中心, 山东 青岛 266000

刘凡铭, 王琪, 钱昱臻, 等. 腺苷酸活化蛋白激酶在糖脂代谢调控中的研究进展. 生物工程学报, 2019, 35(6): 1021-1028.

Liu FM, Wang Q, Qian YZ, et al. Research progress of Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase in the regulation of glycolipid metabolism. Chin J Biotech, 2019, 35(6): 1021-1028.

摘要: AMP 激活的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是一种异源三聚体复合物, 作为机体能量平衡和糖脂代谢的重要激酶参与多种生理过程的调节。研究表明, 炎症、糖尿病和癌症等多种慢性疾病也与 AMPK 功能和活性调节有密切关系。新近发现, 糖尿病一线用药二甲双胍抑制肝糖产生改善病人高血糖的作用与 AMPK 激活有关, 提示靶向 AMPK 可能是预防和治疗多种慢性疾病的有效策略之一。文中从 AMPK 的结构与活性、AMPK 在糖代谢调控中的作用和 AMPK 在血脂代谢调控中的作用 3 个方面综述了 AMPK 研究的进展, 旨在为糖脂代谢调控的基础和临床研究提供依据。

关键词: AMP 激活的蛋白激酶, 糖尿病, 糖代谢, 脂代谢

Research progress of Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase in the regulation of glycolipid metabolism

Fanming Liu^{1*}, Qi Wang^{1*}, Yuzhen Qian^{1,2}, Yejun Zhang^{1,2}, Bingqiang Zhang³, Hongyan Li^{1,2}, and Wei Zou^{1,2,3}

1 College of Life Sciences, Liaoning Normal University, Dalian 116081, Liaoning, China

2 Liaoning Key Laboratory of Biotechnology and Molecular Drug Development, Dalian 116081, Liaoning, China

3 Key Laboratory of Cell Transplantation, Ministry of Health, Qingdao 266000, Shandong, China

Abstract: Adenosine 5'-monophosphate-activated protein activated protein kinase (AMPK), a heterotrimeric complex, is an important kinase to regulate glycolipid metabolism and energy balance involved in a variety physiological processes in human body. Many research indicated that the function and activity of AMPK were closely related to inflammation, diabetes and cancers. Recent reports show that inhibition of metformin (a first-line drug) on hepatic glucose in patients with hyperglycemia

Received: December 21, 2018; **Accepted:** March 25, 2019

Supported by: Natural Science Foundation of Liaoning Province (No. 2015020568), Research Project of Liaoning Provincial Department of Education (No. L201783647).

Corresponding author: Wei Zou. Tel/Fax: +86-411-85827080; E-mail: weizou60@126.com

*These authors contributed equally to this study.

辽宁省自然科学基金 (No. 2015020568), 辽宁省教育厅科研项目 (No. L201783647) 资助。

网络出版时间: 2019-04-09

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20190409.0957.001.html>

is associated with AMPK pathway, suggesting that targeting AMPK may be one of the effective strategies for the prevention and treatment of a variety of chronic diseases. Here, we review research progress on the structure, activation and regulation of AMPK in glycolipid metabolism to provide an insight into the basic and clinical research of diabetes therapy.

Keywords: AMP-activated protein kinase, diabetes, glucose metabolism, lipid metabolism

国际糖尿病联盟 (IDF) 发布的数据显示, 2010 年全球约 2.85 亿人患有糖尿病。如果以当前速度增长而不加以控制的话, 预计到 2040 年糖尿病患病总数将超过 6.42 亿, 其中 II 型糖尿病约占其中的 90%^[1]。目前我国已有超过 9 000 万的糖尿病患者, 是全球糖尿病第一大国。值得人们关注的是, 糖尿病的发病年龄越来越趋向年轻化, 其引发的长期糖、脂等代谢紊乱会导致机体多器官损伤, 进而产生人脑^[2]、肾^[3]等器官病变, 具有很高的致残率和致死率。

腺苷酸活化蛋白激酶 (Adenosine 5'- monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK) 是生物能量代谢调节的关键分子。研究表明, AMPK 是机体保持葡萄糖平衡所必需的, 其激活能改善由 II 型糖尿病引起的代谢失衡; 体内脂肪组织含量的变化与胰岛素敏感性关系密切, 而 AMPK 能通过多种途径调控血脂代谢。因此, AMPK 有望作为 II 型糖尿病及肥胖症等疾病的潜在治疗靶标。

1 AMPK 的结构与活性

AMPK 是由 α 、 β 和 γ 三个亚基按 1:1:1 比例组成的异源三聚体复合物, 其中 α 亚基 (63 kDa) 是催化亚基, β (30 kDa) 和 γ (38-63 kDa) 为调节亚基^[4]。哺乳动物 AMPK 结构解析图如图 1 所示。

AMPK α 亚基肽链 N 端具有保守的丝氨酸/苏氨酸激酶结构域, 肽链中段是激酶的自抑制区 (Auto-inhibitory domain), 而肽链 C 端包含与 β 和 γ 亚基结合的结构域^[4]。

AMPK β 亚基对异源三聚体的组装和 AMPK 复合物的细胞定位起着非常重要的作用。AMPK β

亚基有两个特殊的结构域, 分别是 C 端锚定 α 和 γ 亚基的结构域 (Tethering domain), 以及肽链中部与糖原结合的结构域 (Glycogen binding domain, GBD)^[4]。生理水平上, 已有研究发现 β 亚基在 AMPK 活性调节中具有重要作用。一方面, β 亚基豆蔻酰化是 AMPK 被上游激酶磷酸化所必需的^[5]。另一方面, 肌肉特异性 $\beta 1$ 和 $\beta 2$ 亚基双敲除的小鼠, 由于不能形成 AMPK 三聚体, 而彻底丧失了 AMPK 的活性; 这些小鼠肌肉中生理性收缩引起的葡萄糖摄取作用显著减弱, 小鼠表现出运动能力障碍^[6]。

每个 γ 亚基具有 4 个由胱硫醚- β -合酶 (Cystathionine- β -synthase, CBS) 组成的结构高度保守的串联重复序列 (这里简称为 CBS1-4), 每两个 CBS 组成一个贝特曼结构域 (Bateman domains)。早期研究发现, AMPK $\gamma 3$ 的 225 位精氨酸突变为谷氨酰胺 (R225Q) 可引起猪骨骼肌中糖原含量显著增加, 原因是突变导致 $\gamma 3$ 亚基的 CBS1 不能与 AMP 结合从而阻碍了 AMPK 的

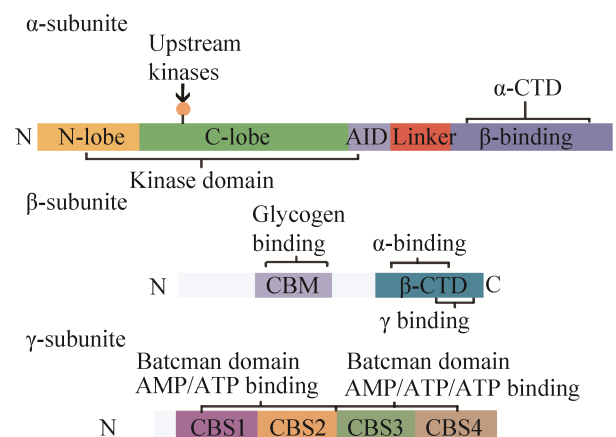


图 1 哺乳动物 AMPK 结构解析图

Fig. 1 Domain map of typical mammalian AMPK.

激活^[7]。研究发现 AMP 和 ATP 可与细菌表达的 $\gamma 2$ 亚基 CBS 区结合,参与 AMPK 的变构调节;而 CBS 区确实是 AMPK 复合物与 AMP 和 ATP 等腺嘌呤核苷酸结合的结构基础^[8]。

组成 AMPK 的 α 、 β 、 γ 三个亚基各自具有不同亚型,包括 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$;这些亚型有的是由不同的基因编码,有的含有不同的剪接体 (Splice variants);因此理论上讲,AMPK 三聚体复合物至少存在 12 种不同的结构。通过 AMPK 不同亚基间的组合,使得 AMPK 复合物的细胞定位和信号转导机制不尽相同,从而赋予了其不同的特性和功能^[9]。

2 AMPK 在糖代谢调控中的作用

2.1 AMPK 在肝脏糖异生中的作用

II 型糖尿病是机体内葡萄糖产生和摄取利用发生不平衡所导致的。肝脏是机体产生葡萄糖的主要场所,也是控制血糖稳态的重要器官。肝糖生成增加是空腹血糖升高主要原因^[10]。糖异生是体内将丙酮酸、乳酸、甘油和生糖氨基酸等非糖物质转变为葡萄糖的代谢过程。在肝脏中,AMPK 通过调节多个下游效应因子,抑制糖异生作用而控制肝糖产生。研究报道,给普通小鼠或肥胖的胰岛素抵抗小鼠静脉灌注 AMPK 激活剂 AICAR (5-Aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside),都可以抑制肝糖的生成^[11]。最近 Hughey 等对组织特异性 $\alpha 1/\alpha 2$ KO 小鼠的研究为 AMPK 和糖原的功能性相互作用提供了支持。具有肝脏特异性 AMPK $\alpha 1/\alpha 2$ 的 KO 小鼠由于糖原分解减少导致肝葡萄糖输出减少,维持正常运动的能力受损^[12]。具体表现为,在禁食和运动后, KO 小鼠的肝糖原含量降低。当受到长期快速攻击时,这些小鼠的肝脏糖原分解减少,并且在没有 AMPK 活性的情况下无法维持肝脏 ATP 浓度,这支持了 AMPK 在肝脏中作为能量传感器的作用^[13]。近年来有研究发现,AMPK 磷酸化并抑制一种转录辅助

激活因子 TORC2 (Transducer of regulated CREB activity 2),使其停留在胞浆,不能转位到细胞核与环磷腺苷效应元件结合蛋白 CREB (cAMP-response element binding protein) 共同作用而转录表达过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferator activated receptor, PPAR γ) 辅助激活因子-1 α (PPAR γ coactivator-1 α , PGC1 α),阻碍了 PGC1 α 对磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 (Phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCCK) 和葡萄糖-6-磷酸酶 (Glucose-6-phosphatase, G6Pase) 的转录,最终导致肝糖异生受到抑制^[14]。脂肪细胞因子脂联素可以抑制糖异生^[15]。脂联素能够激活 AMPK,抑制 G6Pase 的活性,从而减少肝糖输出,起到降糖的功能^[16]。本实验室前期研究发现,小檗碱 (Berberine, BBR) 的降糖作用与 AMPK 密切相关,BBR 通过激活 AMPK 抑制细胞肝糖异生。我们选用小鼠原代肝实质细胞为研究对象, RNAi 技术抑制 AMPK α 表达后, BBR 抑制小鼠肝癌细胞糖生成的作用减弱 (结果尚未发表)。这些实验证明,肝脏中 AMPK 通路能抑制糖异生,减少肝糖生成而降低血糖。

2.2 AMPK 在骨骼肌糖代谢调控中的作用

骨骼肌是机体内葡萄糖摄取和支配的主要场所,也是除肝脏外另一个维持血糖稳定的重要器官^[17]。人们发现,体育锻炼时骨骼肌中的 AMPK 会被激活,从而增加了葡萄糖的摄取。这时人们提出用 AMPK 激活剂来治疗 II 型糖尿病 (T2DM)^[18]。AMPK 激活后,会刺激葡萄糖转运蛋白 4 型 (GLUT4) 易位至质膜,从而主动促进骨骼肌中葡萄糖的摄取增加,从而通过糖酵解产生 ATP^[19]。

Treebak 等认为 GLUT4 从骨骼肌向质膜的易位是通过 TBC1D1 的磷酸化介导的^[20], TBC1D1 的磷酸化增加 Rab 家族 G 蛋白的活性并诱导 GLUT4 囊泡与质膜的融合。激活肌肉中的 AMPK,增加葡萄糖摄取,弥补受损的胰岛素通

路,为II型糖尿病药物的研发提供了新思路。

以往的研究表明,胰岛素激活蛋白激酶 B (Protein kinase B, Akt/PKB) 信号通路的下游蛋白 TBC1D4 (TBC (Tre-2/Bub2/Cdc16) 1 domain family member 4) 能使 GLUT4 转位到细胞膜,增加肌肉对葡萄糖的摄取利用^[21]。TBC1D4 属于 Rab-GTPase 蛋白家族,可以发挥其 GTP 酶活性使 Rab 处于 GDP 结合状态,从而阻止 GLUT4 由细胞内囊泡向细胞膜转位。而 TBC1D4 特异位点磷酸化后失去 GTP 酶活性, GLUT4 囊泡因此转位到细胞膜上发挥葡萄糖转运功能^[22]。另外, TBC1D4 被胰岛素介导的 Akt 磷酸化后与 14-3-3 蛋白结合,进一步帮助了 GLUT4 的释放与转位^[23]。表达 TBC1D4 位点 T649A 突变的转基因小鼠表现出胰岛素敏感性下降和糖耐量异常,其分离的肌肉中,胰岛素刺激的糖摄取功能受损^[24]。

迄今为止, AMPK 通路调控葡萄糖转运的机理还没有完全搞清。研究显示, TBC1D1 同样属于 Rab-GTPase 蛋白家族,与 TBC1D4 序列具有高度的同源性,但 TBC1D4 具有更多的 Akt 磷酸化位点,这提示我们胰岛素通路主要通过 TBC1D4 发挥糖转运作用。然而, TBC1D1 有一个不存在于 TBC1D4 的重要的 AMPK 磷酸化位点 Ser237; AMPK 能诱导人 TBC1D1 上的 Ser237 磷酸化,以及 TBX1D1 与 14-3-3 结合。为了进一步证明 AMPK 的作用, Christian 等敲除了小鼠 AMPK α 2 基因,发现小鼠肌肉中的 TBC1D1 含量降低, Ser237 磷酸化水平以及 14-3-3 蛋白结合能力均显著降低^[25]。还有研究发现,在小鼠中把 TBC1D1 蛋白的 4 个位点突变(包括 Ser231,相当于人 TBC1D1 的 Ser237 位点),则肌肉收缩引起的糖摄取减少^[26]。这些实验说明, TBC1D1 的 Ser237 位点磷酸化,可能对 AMPK 增加肌肉糖摄取具有重要作用;但目前还没有 TBC1D1 突变或敲除小鼠的研究证实, AMPK 仅依赖于 TBC1D1 起糖摄取作用。有研究表明,除了 GLUT4, AMPK

也可以增加 GLUT1 对葡萄糖的摄取,机制与提高细胞膜上 GLUT1 的活性有关^[27]。

AMPK 通路是不是收缩引起的肌肉糖摄取所必需的通路?学界对这一问题存在过争议。AMPK α 2 敲除的小鼠 AICAR 介导的糖摄取被抑制,但收缩引起的糖摄取却完全正常;而 AMPK α 1 敲除的小鼠,二者都没有受到影响^[28]。但还有研究显示, LKB1 敲除的小鼠中,肌肉收缩不能引起 AMPK α 1 和 α 2 的激活,且 AICAR 和收缩都不能增加其肌肉的糖摄取^[29]。因此,人们猜测可能是 AMPK α 2 敲除的小鼠中 AMPK α 1 的表达代偿性增加,造成了研究结果的差异^[30]。最新研究发现,肌肉特异性 AMPK β 1 和 β 2 亚基双敲除的小鼠中,不能检测到 AMPK 的活性,其肌肉收缩引起的糖摄取比正常小鼠明显减少;同时这些小鼠表现出奔跑速度和耐力下降等运动障碍^[6]。这一研究成果有力地证明 AMPK 通路确是介导肌肉收缩引起糖摄取的主要信号通路。

3 AMPK 在血脂代谢调控中的作用

血脂异常是导致糖尿病和胰岛素抵抗患者发生心血管疾病的重要危险因素。血脂异常通常表现为,血液中能引起动脉粥样硬化的脂类(如胆固醇)和脂蛋白(如低密度脂蛋白)含量异常增高^[31]。AMPK 可通过多个途径调控血脂水平。首先, AMPK 在肝脏中抑制胆固醇和脂肪酸的合成。AMPK 可磷酸化并抑制这两个反应限速酶羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 合成酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, HMG-CoA)和乙酰辅酶 A 羧激酶(Acetyl CoA carboxylase, ACC)的活性^[32]。而长期的 AMPK 激活还可以通过抑制胆固醇调节元件结合蛋白 1 (Sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP1) 的表达,降低其转录活性进而下调抑制脂肪酸合酶 (Fatty acid synthase, FAS)、丙酮酸激酶 (Pyruvate kinase, PK)、HMG-CoA 和 ACC 等脂质生成相关基因表

达^[33]。AMPK 抑制 ACC 间接增加了脂肪酸的氧化,机制与 ACC 产物丙二酰辅酶 A (Malonyl-CoA) 的减少有关。Malonyl-CoA 是肉毒碱棕榈酰转移酶 1 (Carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1) 的抑制剂, malonyl-CoA 浓度减少使 CPT1 活性增加,并将胞浆的长链脂肪酸通过脂酰肉毒碱穿梭机制转移进入线粒体,从而进行 β 氧化^[34]。另外, AMPK 也可以直接激活肝脏中丙二酰辅酶 A 脱羧酶 (Malonyl-CoA decarboxylase, MCD) 而进一步减少 malonyl-CoA 的水平^[35]。

除了抑制脂肪酸的生成, AMPK 也抑制甘油三酯的生成。小鼠全身和肝脏特异性敲除 AMPK $\alpha 2$ 后,血液中甘油三酯水平异常升高。而给予 AICAR、metformin 和 A-769662 可以降低普通和肥胖小鼠的甘油三酯水平;同时,这些小鼠血液中的 β -羟基丁酸含量增加,提示肝脏内的脂肪氧化加强^[36]。与此一致,在肝脏中特异性敲除 AMPK $\alpha 2$ 则小鼠的甘油三酯含量增加,脂肪生成加强^[37]。机制上, AMPK 抑制 ChREBP (Carbohydrate response element-binding protein) 转录活性进而减少糖类物质转化为脂肪,同时, AMPK 还可以直接磷酸化 ChREBP 而降低其与 DNA 的结合能力^[38]。另外, AMPK 还可以通过磷酸化抑制肝脏线粒体的甘油三磷酸酰基转移酶 (Glycerol-3-phosphate acyltransferase, GPAT) 而减少甘油三酯的体内合成^[39]。上述研究说明, AMPK 通过减少脂肪 (脂肪酸和甘油酯类) 生成,促进脂肪氧化而调控肝脏的脂肪沉积,改善 II 型糖尿病患者的血脂状况。

体内脂肪组织含量的变化与胰岛素敏感性关系密切。脂肪总量是脂肪组织内脂肪生成和脂肪水解两个过程的动态平衡, AMPK 同时参与这两个过程的调控。上述研究表明,一方面, AMPK 抑制白色脂肪组织中脂肪生成相关基因的表达,导致脂肪酸及甘油三酯合成减少;另一方面, AMPK 调控脂肪水解过程,但作用机制还存在争

议。研究表明,脂肪组织甘油三酯脂肪酶 (Adipose triglyceride lipase, ATGL) Ser406 可被 AMPK 磷酸化激活,引起脂肪细胞和动物体内脂肪水解的增加,而 AMPK 对脂肪水解酶 (Hormone-sensitive lipase, HSL) 的活性却起负调控作用^[40]。以往的研究显示,儿茶酚胺与 β 肾上腺素受体结合后,通过 G 蛋白提高 cAMP 水平并激活 PKA,引起脂肪水解。而在白色脂肪组织中, AICAR 抑制 β 肾上腺素诱导的脂肪水解^[41]。水解过程中 HSL 的 Ser563、Ser659 和 Ser660 被 PKA 磷酸化而激活^[42];而 AMPK 可以通过磷酸化 Ser565 降低 HSL 的活性^[43]。另有研究发现, PKA 可以磷酸化 AMPK $\alpha 1$ 的 Ser173 使其 Thr172 不能磷酸化从而抑制 AMPK 的激活,促进脂肪水解,因此, AMPK 在脂肪水解过程中起负调控作用^[44]。

上述研究表明, AMPK 在脂肪水解的不同阶段似乎起着相反的调控作用。Ahmadian 等认为, AMPK 促进外周组织对脂肪酸的氧化作用,因此在脂肪动员过程中, AMPK 起促进作用更合乎情理,这样才能为其他组织提供足够的游离脂肪酸^[40]。但也有研究表明, AMPK 激活会限制脂肪动员过程。AMPK 在一定程度抑制 HSL,保证了脂肪水解释放脂肪酸的速率不会超过骨骼肌、肝脏和心脏等组织摄取利用的能力和脂肪组织自身氧化的需要;否则血液中过多的游离脂肪酸 (FFA) 将给骨骼肌和肝脏等造成负担,脂肪组织也将浪费能量进行游离脂肪酸的酯化反应^[45]。AMPK 在脂肪动员中的作用尚需进一步研究予以证实。

4 展望

许多研究已经证明,调控 AMPK 的激活可以抑制炎症过程,也可以改善由 II 型糖尿病引起的代谢失衡,其机制部分是与其调节 FA 代谢 (FAO \uparrow /FAS \downarrow) 有关,为治疗这些疾病提供了一个策略^[46]。但由于 AMPK 激活和调控的分子机制十分复杂,使用药物分子激活 AMP 治疗疾病是一

个巨大的挑战。AMPK 一方面可以通过调节 FA 代谢来抑制炎症,从而有益于预防糖尿病和癌症,另一方面,也可以通过调节肿瘤微环境的 FA 代谢诱导癌细胞存活的代谢适应从而促进肿瘤发生和发展。因此,AMPK 活化可能是用于预防糖尿病和癌症的有前景的策略,而 AMPK 抑制是治疗已发生的癌症新型治疗策略。

由于体内 AMP/ATP 比例的升高能激活 AMPK,任何通过干扰 ATP 合成来扰乱能量平衡的代谢压力都会激活 AMPK。因此,AMPK 活化在预防糖尿病和癌症中是具有前景的策略,AMPK 有望成为 II 型糖尿病、肥胖症和癌症的潜在治疗靶标。

REFERENCES

- [1] Reusch JEB, Manson JE. Management of type 2 diabetes in 2017: getting to goal. *JAMA*, 2017, 317(10): 1015–1016.
- [2] Chen DD. Oxovanadium complex intervention on learning and memory damage of diabetic mice and Caveolin-1 expression[D]. Dalian: Liaoning Normal University, 2009 (in Chinese).
陈冬冬. 新型钒氧配合物对糖尿病小鼠学习记忆功能损伤的干预及与 Caveolin-1 表达的关系[D]. 大连: 辽宁师范大学, 2009.
- [3] Liu Y, Chen DD, Xing YH, et al. A new oxovanadium complex enhances renal function by improving insulin signaling pathway in diabetic mice. *J Diabetes Its Complicati*, 2014, 28(3): 265–272.
- [4] Wang SB, Song P, Zou MH. AMP-activated protein kinase, stress responses and cardiovascular diseases. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 122(12): 555–573.
- [5] Ali N, Ling NM, Krishnamurthy S, et al. β -subunit myristoylation functions as an energy sensor by modulating the dynamics of AMP-activated protein kinase. *Sci Rep*, 2016, 6: 39417.
- [6] O'Neill HM, Maarbjerg SJ, Crane JD, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) β 1 β 2 muscle null mice reveal an essential role for AMPK in maintaining mitochondrial content and glucose uptake during exercise. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(38): 16092–16097.
- [7] Granlund A, Jensen-Waern M, Essén-Gustavsson B. The influence of the *PRKAG3* mutation on glycogen, enzyme activities and fibre types in different skeletal muscles of exercise trained pigs. *Acta Vet Scand*, 2011, 53: 20.
- [8] Hardie DG. AMP-activated protein kinase—an energy sensor that regulates all aspects of cell function. *Genes Dev*, 2011, 25(18): 1895–1908.
- [9] Marín-Aguilar F, Pavillard LE, Giampieri F, et al. Adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase: a new target for nutraceutical compounds. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 288.
- [10] Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 2001, 414(6865): 799–806.
- [11] Abdelazim A, Khater S, Ali H, et al. Panax ginseng improves glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats through 5' Adenosine monophosphate kinase up-regulation. *Saudi J Biol Sci*, 2018, doi: 10.1016/j.sjbs.2018.06.001.
- [12] Hughey CC, James FD, Bracy DP, et al. Loss of hepatic AMP-activated protein kinase impedes the rate of glycogenolysis but not gluconeogenic fluxes in exercising mice. *J Biol Chem*, 2017, 292(49): 20215–20140.
- [13] Hasenour CM, Ridley DE, James FD, et al. Liver AMP-activated protein kinase is unnecessary for gluconeogenesis but protects energy state during nutrient deprivation. *PLoS ONE*, 2017, 12(1): e0170382.
- [14] Sato M, Dehvari N, Öberg AI, et al. Improving type 2 diabetes through a distinct adrenergic signaling pathway involving mTORC2 that mediates glucose

- uptake in skeletal muscle. *Diabetes*, 2014, 63(12): 4115–4129.
- [15] Akingbemi BT. Adiponectin receptors in energy homeostasis and obesity pathogenesis. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2013, 114: 317–342.
- [16] Ma Y, Liu D. Hydrodynamic delivery of adiponectin and adiponectin receptor 2 gene blocks high-fat diet-induced obesity and insulin resistance. *Gene Ther*, 2013, 20(8): 846–852.
- [17] Kappel VD, Zanatta L, Postal BG, et al. Rutin potentiates calcium uptake via voltage-dependent calcium channel associated with stimulation of glucose uptake in skeletal muscle. *Arch Biochem Biophys*, 2013, 532(2): 55–60.
- [18] Friedrichsen M, Mortensen B, Pehmøller C, et al. Exercise-induced AMPK activity in skeletal muscle: role in glucose uptake and insulin sensitivity. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 366(2): 204–214.
- [19] Hunter RW, Treebak JT, Wojtaszewski JFP, et al. Molecular mechanism by which AMP-activated protein kinase activation promotes glycogen accumulation in muscle. *Diabetes*, 2011, 60(3): 766–774.
- [20] Treebak JT, Pehmøller C, Kristensen JM, et al. Acute exercise and physiological insulin induce distinct phosphorylation signatures on TBC1D1 and TBC1D4 proteins in human skeletal muscle. *J Physiol*, 2014, 592(2): 351–375.
- [21] O'Neill HM. AMPK and exercise: glucose uptake and insulin sensitivity. *Diabetes Metab J*, 2013, 37(1): 1–21.
- [22] Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev*, 2013, 93(3): 993–1017.
- [23] Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(4): 251–262.
- [24] Hardie DG. AMPK: positive and negative regulation, and its role in whole-body energy homeostasis. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 33: 1–7.
- [25] Frøsig C, Pehmøller C, Birk JB, et al. Exercise-induced TBC1D1 Ser237 phosphorylation and 14-3-3 protein binding capacity in human skeletal muscle. *J Physiol*, 2010, 588(22): 4539–4548.
- [26] An D, Toyoda T, Taylor EB, et al. TBC1D1 regulates insulin- and contraction-induced glucose transport in mouse skeletal muscle. *Diabetes*, 2010, 59(6): 1358–1365.
- [27] Naimi M, Vlavcheski F, Murphy B, et al. Carnosic acid as a component of rosemary extract stimulates skeletal muscle cell glucose uptake via AMPK activation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(1): 94–102.
- [28] Jørgensen SB, Viollet B, Andreelli F, et al. Knockout of the α_2 but not α_1 5'-AMP-activated protein kinase isoform abolishes 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside- but not contraction-induced glucose uptake in skeletal muscle. *J Biol Chem*, 2004, 279(2): 1070–1079.
- [29] Brown JD, Hancock CR, Mongillo AD, et al. Effect of LKB1 deficiency on mitochondrial content, fibre type and muscle performance in the mouse diaphragm. *Acta Physiol*, 2011, 201(4): 457–466.
- [30] Gong HJ, Zhang Y. GLUT4 is not essential for exercise-induced exaggerated muscle glycogen degradation in AMPK α_2 knockout mice. *J Exerc Sci Fit*, 2012, 10(1): 16–22.
- [31] Quehenberger O, Dennis EA. The human plasma lipidome. *N Engl J Med*, 2011, 365(19): 1812–1823.
- [32] Han JS, Sung JH, Lee SK. Inhibition of cholesterol synthesis in HepG2 cells by GINST—Decreasing HMG-CoA reductase expression via AMP-activated protein kinase. *J Food Sci*, 2017, 82(11): 2700–2705.
- [33] Stahmann N, Woods A, Carling D, et al. Thrombin activates AMP-activated protein kinase in endothelial cells via a pathway involving Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase kinase β . *Mol Cell Biol*,

- 2006, 26(16): 5933–5945.
- [34] Merrill GF, Kurth EJ, Hardie DG, et al. AICA riboside increases AMP-activated protein kinase, fatty acid oxidation, and glucose uptake in rat muscle. *Am J Physiol*, 1997, 273(6): E1107–E1112.
- [35] Paoli A, Bosco G, Camporesi EM, et al. Ketosis, ketogenic diet and food intake control: a complex relationship. *Front Psychol*, 2015, 6: 27.
- [36] Cool B, Zinker B, Chiou W, et al. Identification and characterization of a small molecule AMPK activator that treats key components of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Cell Metab*, 2006, 3(6): 403–416.
- [37] Lieberthal W, Tang MY, Zhang LQ, et al. Susceptibility to ATP depletion of primary proximal tubular cell cultures derived from mice lacking either the $\alpha 1$ or the $\alpha 2$ isoform of the catalytic domain of AMPK. *BMC Nephrol*, 2013, 14: 251.
- [38] Pinkosky SL, Filippov S, Srivastava RAK, et al. AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for ETC-1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism. *J Lipid Res*, 2013, 54(1): 134–151.
- [39] Muoio DM, Seefeld K, Witters LA, et al. AMP-activated kinase reciprocally regulates triacylglycerol synthesis and fatty acid oxidation in liver and muscle: evidence that *sn*-glycerol-3-phosphate acyltransferase is a novel target. *Biochem J*, 1999, 338(3): 783–791.
- [40] Ahmadian M, Abbott MJ, Tang TY, et al. Desnutrin/ATGL is regulated by AMPK and is required for a brown adipose phenotype. *Cell Metab*, 2011, 13(6): 739–748.
- [41] Gaidhu MP, Bikopoulos G, Ceddia RB. Chronic AICAR-induced AMP-kinase activation regulates adipocyte lipolysis in a time-dependent and fat depot-specific manner in rats. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 303(11): C1192–C1197.
- [42] McDonough PM, Maciejewski-Lenoir D, Hartig SM, et al. Differential phosphorylation of perilipin 1A at the initiation of lipolysis revealed by novel monoclonal antibodies and high content analysis. *PLoS ONE*, 2013, 8(2): e55511.
- [43] Gallo-Payet N. Adrenal and extra-adrenal functions of ACTH. *J Mol Endocrinol*, 2016, 56(4): T135–T156.
- [44] Yang RM, Chu XX, Sun L, et al. Hypolipidemic activity and mechanisms of the total phenylpropanoid glycosides from *Ligustrum robustum* (Roxb.) Blume by AMPK-SREBP-1c pathway in hamsters fed a high-fat diet. *Phytother Res*, 2018, 32(4): 715–722.
- [45] Börner S, Albrecht E, Schäff C, et al. Reduced AgRP activation in the hypothalamus of cows with high extent of fat mobilization after parturition. *Gen Comp Endocrinol*, 2013, 193: 167–177.
- [46] Jeon SM. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Exp Mol Med*, 2016, 48(7): e245.

(本文责编 陈宏宇)