
AMPK와 자식작용의 미토콘드리아 생합성 조절 기전

Control Mechanism of AMPK and Autophagy for Mitochondrial Biogenesis

전병환

Washington University School of Medicine

Byeong-Hwan Jeon(mooaworld@hotmail.com)

요약

비정상적인 미토콘드리아에 의해 산화 스트레스가 증가하면 세포내 신호전달 및 유전자 발현에 손상을 일으켜 인슐린 저항성이나 당뇨병 등의 여러 질환들을 유발한다. 그런데 자식작용은 산화 스트레스로 기능이 저하된 미토콘드리아를 제거하여 인슐린 저항성 등을 억제해준다. 한편 운동도 미토콘드리아 생합성을 강화시켜 조직의 기능저하나 퇴행을 회복시켜준다. 따라서 운동과 자식작용이 서로 연관되어 미토콘드리아 생합성을 유도하는 신호체계로 작용할 가능성이 있고, 이 연구를 통해 운동 혹은 AICAR (aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside)처치로 활성화된 AMPK(5'-AMP- activated protein kinase) 신호전달체계가 미토콘드리아 생합성을 증가시키는 경로에 자식작용이 관여하는지의 여부를 확인하고자 하였다. 연구결과에 따르면, 6시간의 급성운동으로 쥐의 골격근에서 PGC-1(peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1)과 mtTFA (mitochondrial transcription factor A)의 mRNA 발현이 유의하게 증가하였다. 하지만 자식작용 표지제인 LC3(microtubule-associated protein1 light chain 3)의 mRNA 발현은 증가경향을 나타냈지만 유의하지 않았다. 한편 C2C12 근세포에서도 AICAR 처치에 의해 PGC-1, mtTFA mRNA 발현이 모두 증가하였지만, 이러한 증가는 LC3 SiRNA에 의해서 억제되지 않는 것으로 나타났다. 이러한 결과들을 통해 자식작용은 AMPK에 의해 조절되는 신호전달 전달체계와는 다른 경로로 미토콘드리아 생합성에 영향을 미칠 것으로 사료된다.

■ 중심어 : | 운동 | AMPK | LC3 | PGC-1 | 미토콘드리아 생합성 |

Abstract

Increased oxidative stress by abnormal mitochondrial function can damage cell signal transduction and gene expression, and induce insulin resistance or diabetes. Autophagy, however, improve insulin resistance by clearance of malfunctioning mitochondria. Exercise also recovers the muscle dysfunction and degeneration by activating mitochondrial biogenesis. As it seems that exercise and autophagy might act as an orchestrated network to induce mitochondrial biogenesis, we investigated whether autophagy is involved in AMPK signal pathway stimulated by exercise or AICAR to increase mitochondrial biogenesis. And it showed that PGC-1 and mtTFA, but not autophagy marker LC3 mRNA expression were significantly increased by 6 hr of acute exercise. On the other hand, PGC-1 and mtTFA mRNA expression were upregulated by AICAR treatment to C2C12 myotube. However these genes were not inhibited by LC3 siRNA transfection. These results provide the evidence that autophagy affects on mitochondrial biogenesis through different signal pathway from AMPK signal transduction.

■ keyword : | Exercise | AMPK | LC3 | PGC-1 | Mitochondrial Biogenesis |

1. 서론

신체활동 및 운동 부족으로 인해 대사기능이 악화되면 비만을 비롯한 각종 성인병과 대사질환이 유발된다. 비만과 노화 등에 의해 발생하는 전형적인 병리문제는 내당능 장애(impaired glucose tolerance)인데, 그 주요 원인은 골격근에서 인슐린에 의한 당대사가 저하되는 것, 즉 말초의 인슐린 저항성이다[15].

인슐린 저항성에 대한 기전이 아직 확립되어 있지는 않지만, 몇 가지 가설로는 1) 에너지 대사과정의 부산물인 산소라디칼의 축적과 이에 의한 산화 스트레스, 2) 혈중지방산 증가 및 근육의 지방축적, 3) 유전적 원인(절약유전자 가설, thrifty gene hypothesis)에 의한 열 발생 억제 등이 있고, 이러한 각각의 기전들은 미토콘드리아와 연관되어 있다.

미토콘드리아에서 인체에 필요한 에너지를 생산할 때 열과 산소라디칼이 부수적으로 생성된다. 미토콘드리아의 기능이 저하되면 열발생은 감소하고 산소라디칼이 증가하며, 산소라디칼에 의한 산화적 스트레스의 축적은 다시 미토콘드리아에 손상을 입힐 수 있다. 비정상적인 미토콘드리아에 의해 산화 스트레스가 증가하면 세포내 신호전달 및 유전자 발현에 변화를 일으켜 인슐린 저항성이나 당뇨병 등의 여러 질환들을 유발한다[6][7]. 또한 미토콘드리아에서의 지방산 산화가 저하되면 근육 내 지방이 축적되고 혈액의 지방산이 증가하게 된다. 절약유전자 가설은 기아를 대비하는 유전자에 의해 개체가 에너지를 열로 소비하지 않으려 하는 가설인데, 이때 열발생은 미토콘드리아가 담당한다[3].

실제 제2형 당뇨병이나 인슐린 저항성이 증가되어 있는 개체에서는 미토콘드리아 기능의 장애나 함량 감소 및 미토콘드리아 DNA(mtDNA) 감소가 관찰되기 때문에, 미토콘드리아와 인슐린 저항성은 밀접하게 연관되어 있는 것으로 보인다[12][16].

하지만 자식작용을 통해 손상된 미토콘드리아의 기능을 회복시킬 수도 있다. 자식작용은 세포가 단백 노폐물이나 세포내 소기관을 분해하여 세포 내외에 필요한 영양분을 공급하고, 기능이 저하된 소기관, 특히 미토콘드리아를 제거하는 수단이다[10]. 두겹의 막으로

이루어진 자가포식소체(autophagosome)가 세포 내에서 형성되면서 세포내 일정 부분을 분획화하고 리소좀(lysosome)과 합쳐져서 리소좀의 분해효소를 이용하여 자가포식세포의 내부물질을 분해하게 된다.

이때 LC3 (microtubule-associated protein1 light chain 3)는 자가포식세포의 막을 형성하는데 중요한 단백질로써, 이 LC3의 측정을 통해 자식작용 수준을 알 수 있다[11].

한편 세포의 자식작용을 억제하면 미토콘드리아의 기능이 저해되기 때문에 인슐린 저항성과 고인슐린 혈증에 대한 기전을 일부 설명할 수 있다. 이와 관련하여, 18월령의 노령 생쥐에서는 골격근의 인슐린 저항성과 고인슐린 혈증이 관찰되었으며, 동시에 미토콘드리아의 기능과 mtDNA가 감소되었고, 산화스트레스가 증가되었다. 그리고 IRS-1(insulin receptor substrate -1)이 감소하여 인슐린 저항성을 증가되는 한편, 미토콘드리아의 기능 유지에 중요하다고 여겨지는 자식작용이 억제되는 것을 보고하였다[1].

한편 운동은 근육의 에너지와 미토콘드리아 생합성을 강화시키는 강력한 유도체로 알려져 있다. 운동은 특히 근육의 기능저하나 퇴행을 예방하고 회복시키는 처치방법으로서 대두되고 있다.

이에 대한 세부 기전연구들을 통해 운동은 기질대사와 그것을 조절하는 신호전달을 향상시키는 것으로 알려져 있다. 이때 운동에 의한 에너지 대사의 조절과 미토콘드리아 생합성에 대한 기전으로서 AMPK (5'-AMP-activated protein kinase)가 매우 중요한 신호전달을 담당하는 물질로 알려졌다[5][13][18]. 운동으로 활성화된 AMPK는 PGC-1을 통해 미토콘드리아 생합성을 자극하여 궁극적으로 미토콘드리아의 기능과 활성을 강화시키는 주요 신호전달물질로 꼽히고 있지만, 그 신호체계가 아직은 명확하지 않다.

따라서 이 연구에서는 운동으로 유도되는 미토콘드리아 생합성의 신호전달체계에 있어 AMPK가 자식작용과 관련이 있는지의 여부를 가설로 설정하여 증명함으로써, 궁극적으로 운동이 대사기능면에서 긍정적 효과를 미치는 신호전달경로의 일부를 규명할 수 있을 것으로 판단된다. 보다 세부적으로,

- (1) 운동을 처치하여 AMPK 수준을 증가시키면 자식작용을 통해 PGC-1과 미토콘드리아 생합성에 변화가 나타나는지의 여부와,
- (2) AICAR(AMPK 길항제) 처치가 PGC-1의 신호전달을 통해 미토콘드리아 생합성을 향상시킬 때, 자식작용이 그 중간의 매개신호로서 작용하는지의 여부를 알아보고자 한다.

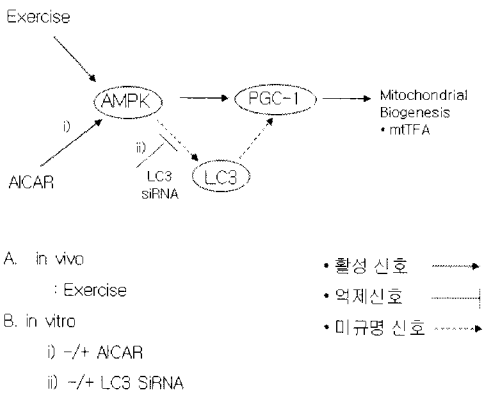


그림 1. 연구설계

위에서 제시한 연구 목적을 달성하기 위해 [그림 1]과 같이 i) 운동을 통해 생체 내(*in vivo*)에서 일어나는 변화를 알아보고, ii) 생체에는 적용하기 힘든 AICAR 이용하여 신호체계의 활성 강화/억제 개입 (*interference*)이 가능한 시험관 내(*in vitro*) 실험을 실시하여, 그 결과들을 통해 교차 검증을 하고자 한다.

II. 연구방법

1. 실험 설계 및 대상

실험을 위한 전체적인 설계와 그에 따른 대상 분류는 아래와 같이 설정했다.

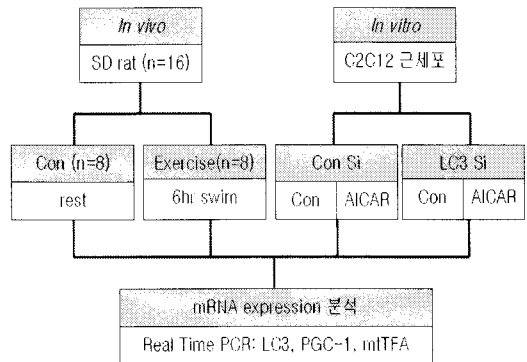


그림 2. 실험설계 및 대상

2. 급성운동(acute exercise) 처치

8주령의 SD 계 흰쥐 16마리를 대상으로 $36\pm 2^{\circ}\text{C}$ 항온 수조에서 부하 없이 단기간의 급성운동(3hr 수영, 45min 휴식, 3hr 수영)을 실시한 직후, pentobarbital sodium로 마취하고 가자미근(soleus muscle)을 분리했다.

3. 세포 배양

C2C12 myotube을 0.5×10^6 cell을 100 X 20 mm plate에서, 10% FBS, 5mM glutamine, 0.5% D-glucose, 100U/ml penicilin, 0.1mg streptomycine을 함유한 15ml DMEM 배양액으로 37°C , 5%CO₂에서 배양했다. 4일 후 배양액을 교환했다.

배양액의 serum 농도를 2% horse serum으로 줄여 분화(differentiation)를 유도한 후, 2일마다 배양액을 교환했다. myotube의 생성을 현미경으로 확인했다.

4. AICAR 처치

seeding 약 12일 정도에 배양된 C2C12에 0.5 mM AICAR을 4시간 동안 처치하고 2시간동안 회복시킨 후, scrapper를 이용하여 cell을 수집했다. 같은 방법으로 seeding 후 12일 정도 후에 C2C12에 LC3 SiRNA를 transfection시킨 후, 0.5 mM AICAR를 4시간 동안 처치하고 2시간동안 회복시킨 후, scrapper를 이용하여 cell을 수집했다.

5. Realtime PCR

Trizol(Invitrogen, 미국)을 이용하여 2에서 분리해낸 가자미근과 3, 4에서 수집한 C2C12 근세포에서 total RNA를 추출했다. 분리한 RNA는 다음의 Reverse Transcription(Fermentus, 미국)을 통해 cDNA를 합성하고 realtime PCR를 실시했다. 이에 대한 세부절차로서,

- 1) RNA와 random primer를 70°C/5분 배양했다.
- 2) 5X reaction buffer와 aNTP, RNase inhibitor를 재빨리 가한 후, 상온/5분 배양했다.
- 3) Reverse transcriptase를 각 tube에 가하여 섞은 후, 10 분간 배양했다.
- 4) tube를 42°C/60분 배양하고, 70°C/10분 가열하여 불활성화 시킨 후, 얼음에 냉각했다.
- 5) 합성된 cDNA를 아래의 LC3, PGC-1, mtTFA, 18s primer(Bioneer, 한국)를 이용하여 Realtime PCR(ABI Prism SDS 7000, 미국)을 실시하여 각 유전자들의 발현을 측정했다.

primer	sequence
LC3 Forward	5'-AGTGGGAAGATGTCCGGCTCAT-3'
LC3 Reverse	5'-GCTGCTTCTCACCCTTGATCG-3'
PGC-1 Forward	5'-AGGGGCACATCTGTTCTTCC-3'
PGC-1 Reverse	5'-TTGGAGCTGTTTTCTGGTGC-3'
mtTFA Forward	5'-CTGATGGCCATTACATGTGG-3'
mtTFA Reverse	5'-AAAGCCCGGAAGGTTCTTAG-3'
18s rRNA Forward	5'-GGGAGCCTGAGAAACGGC-3'
18s rRNA Reverse	5'-GGGTCTGGGAGTGGTAATTT-3'

- 6) 각 primer 농도를 표준화하고, gene-specific forward/reverse primer쌍을 혼합했다. 각 primer (forward or reverse)의 농도는 5 pmol/ml로 했다.
- 7) real-time PCR 반응혼합물(SYBR Green master

mix, 영국) 25 ul를 optical tube에 넣고 다음 조건의 PCR을 실시했다.

온도	시간	Cycle 수
50 °C	2 min	1 cycle
95 °C	10 min	1 cycle
95 °C	15 s	40 cycles
60 °C	30 s	
72 °C	30 s	
72 °C	10 min	1 cycle

- 8) PCR이 끝난 후, optical tube를 제거하여 3% agarose gel에서 5 ul씩 사용하여 PCR specificity를 검사했다.
- 9) optical tube를 다시 넣고 해리곡선을 분석했다.
- 10) 결과를 목표유전자/18s rRNA 비율로 정량 분석했다.

6. 통계 분석

얻어진 자료들은 평균과 표준오차로 제시하였고, AICAR 혹은 급성운동 처치에 따라 나타나는 변화는 독립 t-test 분석을 이용했고, AICAR와 LC3 siRNA transfection의 처치에 따른 변화를 이원분산 분석법(two way ANOVA)을 이용하여 분석했다. 처치요인에 대한 사후검증은 Holm-Sidak method을 이용한 다중비교를 실시했다. 통계적 유의수준은 .05로 했다.

III. 연구결과

1. 운동이 자식작용과 미토콘드리아 생합성에 미치는 효과

운동이 자식작용에 미치는 효과를 확인하기 위해 6시간의 급성운동을 처치한 결과, 쥐의 골격근에서 LC3의 mRNA 발현이 증가하는 경향을 나타냈지만 통계적인 유의차는 없었다(p=0.781)[그림 3].

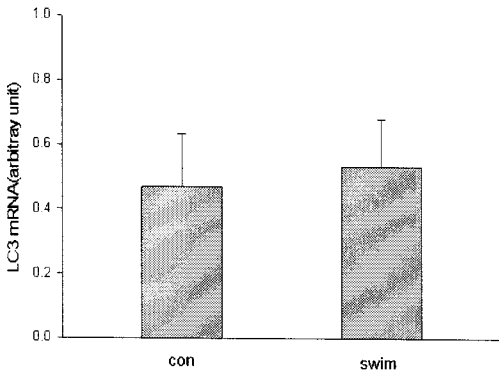
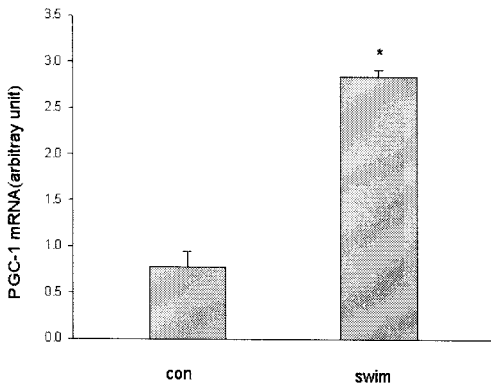


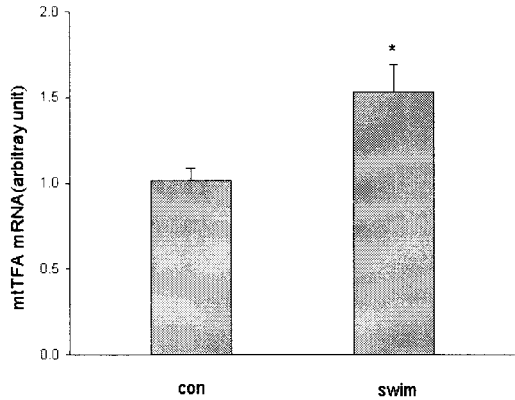
그림 3. 급성운동에 의한 LC3 mRNA 변화

또한 운동이 미토콘드리아 생합성에 미치는 영향을 확인하기 위해 측정된 미토콘드리아 전사를 조절하는 보조활성인자 PGC-1과 미토콘드리아 전사조절인자 mtTFA의 mRNA 발현은 급성운동에 의해 유의한 증가가 나타났다[그림 4][그림 5].



*p ≤ 0.001

그림 4. 급성운동에 의한 PGC-1 mRNA 변화



*p=0.041

그림 5. 급성운동에 의한 mtTFA mRNA 변화

2. AMPK가 자식작용과 미토콘드리아 생합성에 미치는 효과

AMPK, 자식작용 그리고 미토콘드리아 생합성의 관련 기전을 확립하기 위해 AMPK를 활성화시키는 AICAR를 근세포(C2C12 myotube)에 처치하였고, 이때 LC3 siRNA를 같이 처치하여, LC3가 AMPK와 미토콘드리아의 생합성의 기전에 중간 매개체 역할을 하는지를 확인하였다.

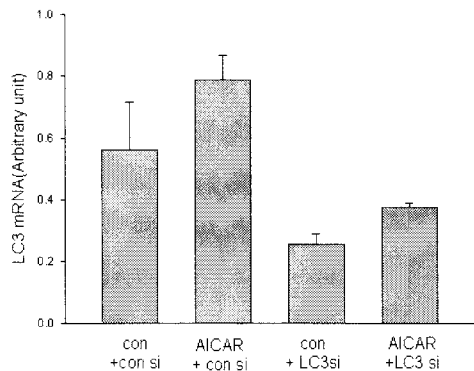


그림 6. AICAR/LC3 siRNA에 의한 LC3 mRNA 변화

그 결과, LC3 siRNA transfection을 통해 LC3 mRNA 발현이 억제되었다(p=0.004)[그림 6].

이어서, PGC-1의 mRNA 발현을 측정된 결과, LC3 siRNA가 transfection을 통해 PGC-1 mRNA 발현을 억제되었고($p=0.015$), AICAR 처치에 의해 PGC-1 mRNA 발현이 다시 증가하였다($p<0.001$). 두 처치의 상호작용효과는 없었다[그림 7].

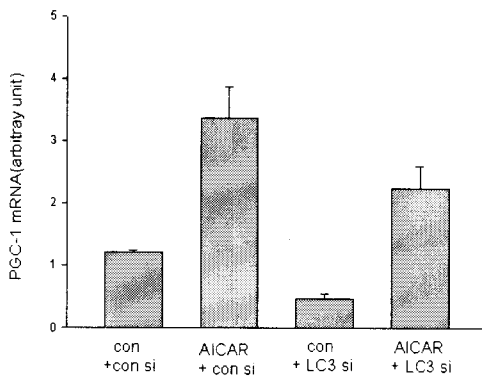


그림 7. AICAR/LC3 siRNA에 의한 PGC-1 mRNA 변화

아울러 미토콘드리아 생합성의 전사를 조절하는 mtTFA의 mRNA 발현을 조사한 결과에서는, LC3 siRNA transfection을 통해 mtTFA mRNA 발현이 억제되는 경향을 나타냈지만 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.056$). 그리고 AMPK 길항제인 AICAR처치에 의해서는 mtTFA mRNA 발현이 유의하게 증가하였다($p=0.02$). 두 처치의 상호작용효과는 없었다[그림 8].

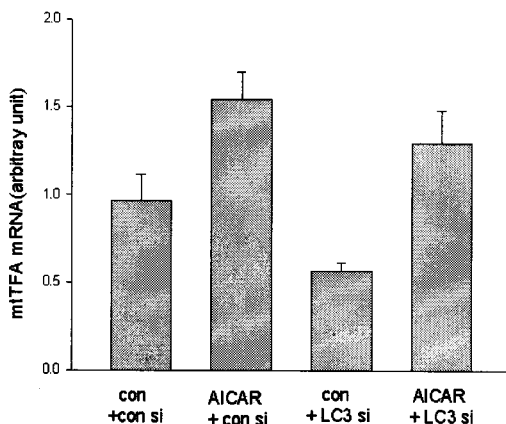


그림 8. AICAR/LC3 siRNA에 의한 mtTFA mRNA 변화

N. 논의

인체의 에너지 대사를 조절하는데 있어, 약물요법이나 식이요법 등이 운동과 같은 긍정적인 효과가 있는지를 규명하기 위해 많은 연구들이 진행되고 있다. 이때 이런 처치요법들이 운동 중에 인체에서 활성화되는 물질들과 관련 있는지 혹은 무관하게 작용하는지를 확인하는 것은 필수적이다. 이번 연구에서는 운동 혹은 AICAR에 의해 증가된 AMPK의 활성이 미토콘드리아 생합성을 상승조절하여 대사기능을 향상시키는 일련의 신호전달체계에서, 자식작용이 그 중간 매개물질로서의 역할을 하는지 여부를 확인하고자 하였다.

먼저, 운동의 자식작용에 대한 영향을 확인한 결과, 6시간의 급성 운동으로 쥐의 골격근에서 LC3의 mRNA 발현이 증가하는 경향이 나타났지만 통계적인 유의차는 없었다. 이는 운동이 자식작용을 간접적으로 유도할 가능성은 있지만, 직접적인 신호자극을 일으키지는 않음을 의미한다. 하지만 미토콘드리아 생합성에 대한 영향에 대해서는 운동에 의해 미토콘드리아 전사를 조절하는 보조활성인자인 PGC-1과 미토콘드리아 전사조절인자인 mtTFA의 mRNA 발현이 유의하게 증가함으로써, 운동이 직접적인 자극신호임을 확인할 수 있었다. 이러한 결과는 운동과 미토콘드리아 생합성에 관한 선행연구들과도 일치한다[9].

한편, 이러한 현상을 설명해주는 기전을 제시하기 위한 실험으로서, C2C12 근세포에 LC3 siRNA를 transfection시켜 자식작용을 차단한 뒤 AMPK를 활성화시키는 AICAR를 처치하였다. 그 결과 미토콘드리아 생합성을 조절하는 PGC-1의 mRNA 발현은 LC3 siRNA에 의해서 억제되는 것으로 나타났다. 하지만, AICAR 처치에 의한 PGC-1 mRNA 발현 증가효과는 LC3 siRNA로 억제되지는 않았다. 미토콘드리아 생합성의 전사를 조절하는 mtTFA의 mRNA 발현에 대한 결과에서도, mtTFA는 AICAR 처치에 의해 증가했지만 이러한 증가가 LC3 siRNA에 의해서 억제되지 않는 것으로 나타났다. 이러한 일련의 결과들은 미토콘드리아 생합성을 위한 신호전달체계에서, 자식작용이 운동과 AMPK와는 다른 요인들에 의해 주로 활성화되어

PGC-1과 미토콘드리아 생합성에 영향을 미치는 것을 의미한다.

이번 연구 결과들과 관련하여, 운동이나 AICAR에 의해 활성화된 AMPK는 PGC-1을 통해 미토콘드리아 생합성을 자극하여 궁극적으로 미토콘드리아의 기능과 활성을 강화시키는 주요 신호전달물질로 꼽히고 있지만, 각각이 전도하는 신호체계가 부합하지는 않는다는 연구결과들이 많이 제시되고 있다.

최근에 Wright 등[17]은 운동에 의한 미토콘드리아의 적응반응으로서, p38 MAPK 등을 통해 PGC-1의 유전자발현을 증가시키고 근세포의 적응을 촉진하는 것을 제시했다. Akimoto 등[2]의 연구에서도 C2C12 근세포에서 p38 MAPK의 신호경로의 활성화는 하위 전사인자(transcription factor)인 ATF2의 발현을 통해 PGC-1 promotor의 활성을 증가시키는 것으로 보고하고 있다. 또한 PPAR- α 와 PGC-1을 활성화하는 것 지방산 산화 및 미토콘드리아 생합성의 주된 조절자로 보고되었다[4][14]. 반면 Ho 등[8]은 최근 연구에서 골격근에서 AMPK와 p38의 신호체계는 서로 분리되어 있음을 주장하고 있다.

이렇게 운동이나 AICAR에 의해 활성화된 AMPK가 PGC-1과 미토콘드리아 생합성에 영향을 미치는 신호전달체계에는 여러 자극요인들을 포함하고 있고, 특히 생체 내에서는 많은 자극요인들을 모두 통제하기 어려울 뿐만 아니라, 예상하지 못하는 자극요인들이 개입될 가능성이 많다.

이번 연구에서도 선행연구들을 바탕으로 미토콘드리아 생합성을 유도하는 자식작용이 AMPK에 의해 조절되는 미토콘드리아 생합성과도 관련되어 작용할 가능성을 예상하고, 일련의 신호전달물질들의 활성 강화와 억제 처치를 통해 그 신호전달경로를 규명하고자 하였다. 그리고 연구결과들을 종합해보면, 자식작용은 AMPK, PGC-1 그리고 미토콘드리아 생합성에 이르는 신호전달경로에서 중간신호물질로 작용하지는 않으며, 다른 별도의 신호전달 전달체계를 통해 PGC-1과 미토콘드리아 생합성의 활성에 영향을 미칠 것으로 사료된다.

V. 결론

실험을 통해 얻은 결과들을 종합해보면,

- (1) 운동은 AMPK 수준을 증가시키고 PGC-1과 미토콘드리아 생합성을 증가시키지만, 자식작용에는 직접적인 영향을 미치지 않는다.
- (2) AMPK 길항제인 AICAR 처치는 PGC-1과 미토콘드리아 생합성을 증가시키지만, 자식작용을 매개로 작용하지는 않는다.

따라서 운동과 자식작용은 서로 독립적인 기전에 의해 미토콘드리아 생합성을 향상시킨다고 결론 내릴 수 있다.

참고문헌

- [1] 정혜승, "생쥐의 노화과정에서 동반되는 미토콘드리아의 변화와 인슐린 저항성과의 상관관계에 대한 분석", 서울대학교 박사학위논문, 2007.
- [2] T. Akimoto, S. C. Pohnert, P. Li, M. Zhang, C. Gumbs, P. B. Rosenberg, R. S. Williams, and Z. Yan, "Exercise stimulates Pgc-1alpha transcription in skeletal muscle through activation of the p38 MAPK pathway," J. Biol. Chem., Vol.280, No.20, pp.19587-19593, 2005.
- [3] K. Almind and C. R. Kahn, "Genetic determinants of energy expenditure and insulin resistance in diet-induced obesity in mice," Diabetes, Vol.53, No.12, pp.3274-3285, 2004.
- [4] P. M. Barger, A. C. Browning, A. N. Garner, and D. P. Kelly, "p38 mitogen-activated protein kinase activates peroxisome proliferator-activated receptor α ," J. Biol. Chem., Vol.276, pp.44495-44501, 2001.
- [5] Z. P. Chen, T. J. Stephens, S. Murthy, B. J. Canny, M. Hargreaves, L. A. Witters, B. E. Kemp, and G. K. McConnell, "Effect of exercise

- intensity on skeletal muscle AMPK signaling in humans," *Diabetes*, Vol.52, No.9, pp.2205-2212, 2003.
- [6] J. L. Evans, I. D. Goldfine, B. A. Maddux, and G. M. Grodsky, "Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes," *Endocr. Rev.*, Vol.23, No.5, pp.599-622, 2002.
- [7] J. L. Evans, B. A. Maddux, and I. D. Goldfine, "The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance," *Antioxid. Redox. Signal.*, Vol.7, No.7-8, pp.1040-1052, 2005.
- [8] R. C. Ho, N. Fujii, L. A. Witters, M. F. Hirshman, and L. J. Goodyear, "Dissociation of AMP-activated protein kinase and p38 mitogen-activated protein kinase signaling in skeletal muscle," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol.362, No.2, pp.354-359, 2007.
- [9] D. A. Hood and A. Saleem, "Exercise-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle," *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, Vol.17, No.5, pp.332-337, 2007.
- [10] D. J. Klionsky and S. D. Emr, "Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation," *Science*, Vol.290, No.5497, pp.1717-1721, 2000.
- [11] B. Levine and J. Yuan, "Autophagy in cell death: an innocent convict?," *J. Clin. Invest.*, Vol.115, No.10, pp.2679-2688, 2005.
- [12] T. Masuyama, Y. Katsuda, and M. Shinohara, "A novel model of obesity-related diabetes: introgression of the *Lepr*(fa) allele of the Zucker fatty rat into nonobese Spontaneously Diabetic Torii (SDT) rats," *Exp. Anim.*, Vol.54, No.1, pp.13-20, 2005.
- [13] E. O. Ojuka, T. E. Jones, L. A. Nolte, M. Chen, B. R. Warnhoff, M. Sturek, and J. O. Holloszy, "Regulation of GLUT4 biogenesis in muscle: evidence for involvement of AMPK and Ca(2+)," *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, Vol.282, No.5, pp.E1008-1013, 2002.
- [14] P. Puigserver, J. Rhee, J. Lin, Z. Wu, J. C. Yoon, C. Y. Zhang, S. Krauss, V. K. Mootha, B. B. Lowell, and B. M. Spiegelman, "Cytokine stimulation of energy expenditure through p38 MAP kinase activation of PPAR γ coactivator-1," *Molecular Cell.*, Vol.8, pp.971-982, 2001.
- [15] G. M. Reaven, "Pathophysiology of insulin resistance in human disease," *Physiol. Rev.*, Vol.75, No.3, pp.473-486, 1995.
- [16] I. Trounce, E. Byrne, and S. Marzuki, "Decline in skeletal muscle mitochondrial respiratory chain function: possible factor in ageing," *Lancet*, Vol.1, No.8639, pp.637-639, 1989.
- [17] D. C. Wright, P. C. Geiger, D. H. Han, T. E. Jones, and J. O. Holloszy, "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. Biol. Chem.*, Vol.282, No.26, pp.18793-18799, 2007.
- [18] D. C. Wright, D. H. Han, P. M. Garcia-Roves, P. C. Geiger, T. E. Jones, and J. O. Holloszy, "Exercise-induced mitochondrial biogenesis begins before the increase in muscle PGC-1alpha expression," *J. Biol. Chem.*, Vol.282, No.1, pp.194-199, 2007.
- [19] X. Xi, J. Han and J. Z. Zhang, "Stimulation of glucose transport by AMP-activated protein kinase via activation of p38 mitogen-activated protein kinase," *J. Biol. Chem.*, Vol.276, No.44, pp.41029-41034, 2001.

저자소개

전 병 환(Byeong-Hwan Jeon)

정회원



- 2006년 2월 : 서울대학교 대학원
체육교육과 졸업(체육학박사)
- 2008년 12월 ~ 현재 : Washington
Univ. Post-Doc research fellow

<관심분야> : 운동생리학, 여가 및 레저스포츠