8주간의 사다리 등반 운동이 젊은 쥐와 중년 쥐의 골격근 내 PGC-1 α 발현과 미토콘드리아 생합성에 미치는 영향

정수련 · 안나영 · 김상현 · 김기진

계명대학교

Abstract

Jung, Su-Ryun, Ahn, Na-Young, Kim, Sang-Hyun, Kim, Ki-Jin. The Effects of Ladder Climbing Exercise Training on PGC-1 α Expression and Mitochondrial Biogenesis of Skeletal Muscle in Young and Middle-Aged Rats. *Exercise science*, 23(4): 339-345, 2014. The purpose of this study was to investigate effects of ladder climbing exercise training on PGC-1 α expression and mitochondrial biogenesis of skeletal muscle in young and middle-aged rats. 50 weeks and 10 weeks of male Wistar rats were randomly assigned for exercise and sedentary groups after one week of adaptation period. The ladder climbing exercise training was carried out using ladder climbing with weight attached to the tail (3 days/week, 8 weeks). Ladder climbing exercise training for 8 weeks significantly increased AMPK activity and PGC-1 α protein, mitochondrial enzyme activity in plantaris muscle. However mitochondrial biogenesis levels were significantly decreased in 50 weeks old rats without the change of PGC-1 level and AMPK activity. Therefore ladder climbing exercise training was effective tool to increase mitochondrial biogenesis in skeletal muscle, but training responses were found in the middle-aged rats.

Key words : aging, ladder climbing, mitochondria biogenesis, PGC-1 α , AMPK

초 록

정수련, 안나영, 김상현, 김기진. 8주간의 사다리 등반 운동이 젊은 쥐와 중년 쥐의 골격근 내 PGC-1 α 발현과 미토콘드리아 생합성에 미치는 영향. 운동과학, 제23권 제4호, 339-345, 2014. 본 연구의 목적은 젊은 쥐와 중년 쥐를 대상으로 사다리 등반 운동이 골격근 내 PGC-1 α 의 발현과 미토콘드리아 생합성에 미치는 영향을 규명하는 것이다. 50주령과 10주령의 수컷 Wistar 흰쥐 40마리를 대상으로 1주간의 환경 적응기간을 거친 후 좌업집단과 운동집단으로 무선 배정하였다. 사다리 등반 운동은 주당 3회 총 8주간 처치하였다. 연구결과 8주간의 사다리 등반운동은 골격근 내 AMPK를 활성화시켜 PGC-1 α 의 발현을 증가시켰으므로 미토콘드리아 생합성을 증가시킨 것으로 나타났다. 그러나 노화에 따라 미토콘드리아 생합성의 정도는 유의하게 감소하였으며, 이는 AMPK의 활성화와 PGC-1 α 의 발현정도의 변화 없이 나타났다. 이상의 결과에서 사다리 등반 운동은 젊은 쥐와 중년 쥐 모두의 골격근 내 미토콘드리아 생합성의 증가시키는 것으로 나타났으나, 동일한 운동을 실시하여도 운동효과는 연령의 증가에 따라서 감소하는 것으로 나타났다.

주요어 : 노화, 사다리 등반 운동, 미토콘드리아 생합성, PGC-1 α , AMPK

I. 서론

인간은 노화함에 따라 심혈관계 기능과 순환계 손상에 따른 산소 이용능력의 감소, 신경계의 형태와 넓이, 흥분 전도율의 감소와 같은 신경계의 손상, 그리고 근세포의 직경 감소와 양적 질적 감소를 특징으로 하는 근량의 감소 등이 나타난다(Buonocore et al., 2012). 노화에 따른 근소실의 발생 원인은 여전히 명확하게 제시되지 않고 있으나 대표적으로 미토콘드리아 결핍과 단백질 합성의 변이, 복원 위성세포의 능력 상실 등이 제시되고 있다(Fulle et al., 2005). 따라서 골격근의 미토콘드리아 기능을 유지 또는 향상시키는 것은 노화에 따른 운동 능력 감소를 예방하는 가장 기본적인 방법 중 하나로 간주될 수 있다.

지구성 운동은 가장 경제적이고, 효율적이며, 강력한 미토콘드리아 생합성 자극 인자중의 하나이다. 1967년 Dr. Holloszy가 야생동물의 근육 내 미토콘드리아 수준이 유의하게 높음을 관찰하고 원인을 규명하기 위해서 쥐를 대상으로 장시간 트레드밀 달리기를 적용한 결과 쥐의 골격근 내 미토콘드리아 산화력이 유의하게 증가하였음을 보고한 이후(Holloszy, 1967), 수많은 연구를 통해 지구성 운동은 미토콘드리아의 전자전달사슬과 구연산화로, 지방산 산화와 관련된 효소를 증가시키고, 이는 미토콘드리아 단백질의 분해보다는 합성을 증가시킴으로서 결과적으로 골격근 내 미토콘드리아의 크기와 수를 증가시키게 됨이 밝혀졌다(Short et al., 2003, Chow et al., 2007). 최근 들어 이러한 현상의 발생 원인을 규명하고자 세포와 분자 수준에서 다양한 연구들이 진행된 결과 유전체에 코딩된 미토콘드리아 단백질의 전사 작용이 증가하여 peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α (PGC-1 α)의 발현을 증가시켰기 때문인 것으로 간주되고 있다.

PGC-1 α 는 전사보조활성인자로 운동수행 시 Ca^{2+} -regulated CAMKIV-calcineurin/NFAT와 MEF2 axis, adrenergic/cholinergic signaling, AMP-activated protein kinase(AMPK)와 같은 상위 신호전달기전에 의해 활성화되어 에너지 대사과 미토콘드리아 생합성에 중심적인 역할을 하는 것으로 보고되고 있다(Akimoto et al., 2005; Wu et al., 2002). 그러나 PGC-1 α 를 활성화시키는 상위 신호와 PGC-1 α 가 실제로 운동 유발 적응현상을 유도하는 과정에서 어떠한 역할을 담당하는지에 대해서는 여전히 명확하게 밝혀지지 않고 있다. 또한 노화에 따른 운동 유발적응현상의 변화양상과 연령에 따른 운동자극시

변화의 정도에 대한 연구는 미흡한 실정이다. 또한 선행연구의 대부분은 지구성 운동을 사용함으로 운동 유형에 대한 연구는 부족한 실정이다. 선행연구에 의하면 PGC-1 α 단백질 발현을 증가시켜 골격근 내 미토콘드리아 생합성 증가를 유도하기 위해서는 젖산 역치수준 이상의 고강도이거나(Lemmer et al., 2000; Terada et al., 2005) 장시간의 운동 자극이 필요한 것으로 보고되었다(Terada & Tabata, 2004). 정수련 등(2014)은 비만 노화쥐를 대상으로 8주간 사다리 등반 운동을 실시한 결과 골격근 내 전자전달계 단백질이 유의하게 증가한 것으로 나타났다. 따라서 본 연구는 젊은 쥐와 중년 쥐를 대상으로 사다리 등반 운동을 실시하여 골격근 내 PGC-1 α 의 발현과 미토콘드리아 생합에 미치는 영향을 규명하고자 한다.

II. 연구 방법

1. 연구 대상

50주령과 10주령의 수컷 Wistar 흰쥐 40마리를 구입하여 1주간의 환경 적응기간을 거친 후 좌업집단과 운동집단으로 무선 배정하였다. 사육기간 동안 모든 흰쥐는 케이지에 개별 사육하고, 1일 명암의 광주기 및 암주기는 12시간으로 하였다. 사육실 환경온도는 24 ± 1 °C, 상대습도는 60% 내외로 유지하였다. 본 연구는 계명대학교 의과대학의 동물실험윤리위원회의 승인을 얻었다.

- 10주령 좌업집단: Young Sedentary group(YS, n=10)
- 10주령 운동집단: Young Exercise group(YE, n=10)
- 50주령 좌업집단: Old Sedentary group(OS, n=10)
- 50주령 운동집단: Old Exercise group(OE, n=10)

2. 실험 설계 및 절차

총 처치 8주간 모든 집단의 식이는 총 열량에 대해 carbohydrate 64.5%, fat 11.8%, protein 23.5%가 되도록 하여 vitamins(22 g/kg, Teklad vitamins mix no. 40077), minerals(51 g/kg, Teklad mineral mix no. 170915), methionine(5 g/kg, Teklad Premier no. 10850), choline chloride(1.3 g/kg)을 혼합하여 사용하였고(Hancock et al., 2008), 식수는 자유롭게 섭

취할 수 있도록 하였다. 실험기간 동안 체중은 2일 마다 전자저울(Mettler PJ6, German)을 이용하여 측정하였다.

3. 사다리 등반 운동 프로토콜

Kraemer et al.(2013)이 제시한 사다리 등반 운동프로그램을 수정하여 실시하였다. 먼저 흰쥐들은 1주간의 사육실 적응 후 1주간 사다리 등반 운동에 적응하기 위하여 2일간은 꼬리에 무게를 달지 않고 연습하며, 하루 쉬고 2일간 사다리 등반 적응 훈련을 하였다. 운동그룹들은 1 m 길이의 사다리를 이용해 운동을 실시하였다. 사다리의 경사도는 75°이며, 꼬리에 무게를 달고 등반운동을 실시하였다. 사다리 등반 운동은 2분 간격으로 8회 반복하였다. 운동초기 체중의 40-50% 무게를 꼬리에 달고 실시하였고, 점증적으로 무게를 증가하며 트레이닝 후반부에는 체중의 80-100%를 더하여 사다리 등반운동을 실시하였다. 운동 빈도는 주당 3회로 하였다.

4. 조직 적출

8주간의 처치 후 마지막 운동효과를 제거하기 위해 48 시간 휴식을 취한 다음 12 시간 금식을 실시하고 ketamine(80 mg/kg of body mass)과 xylazine(12 mg/kg of body mass)으로 마취하여 장딴지빗근을 적출한 후 clamp frozen하여 분석 전까지 -80 °C에서 보관하였다.

5. Western Blotting

장딴지빗근은 ice-cold buffer[250 mM sucrose, 10 mM HEPES/1 mM EDTA(pH 7.4), 1 mM Pefabloc(Roche), 1 mM EDTA, 1 mM NaF, 1 g/ml aprotinin, 1 g/ml leupeptin, 1 g/ml pepstatin, 0.1 mM bpV(phen), 2 mg/ml glycerophosphate 함유]로 균질화하였다. 균질화 된 시료는 동결/해동 과정을 3회 반복하고 원심분리한 다음(700 g, 10분), Lowry et al.(1951)의 방법으로 단백질을 정량하였다. 시료는 Laemmli buffer로 용해시켜 SDS-polyacryl amide gel에 분주한 다음 전기영동을 실시하였다. Immunoblotting 시 사용된 항체는 다음과 같다: citrate synthase(Santa Cruz Bio, sc-242444), core2, succinate dehydrogenase(Invitrogen, #458099), PGC-1 α (abcam, ab106814), phospho-AMPK α 1/2(Santa Cruz Bio, sc-33524), AMPK α 1/2(Santa

Cruz Bio, sc-25792), β -actin(Cell signaling, #4970). 각각의 2차 항체 사용 후 ECL을 이용해 시각화하고 densitometry (sigma-plot 8.0 system)로 정량하였다.

6. 자료처리 방법

각 측정항목에 대한 결과는 평균과 표준오차(Mean $\pm$ SE)로 산출하였으며, 통계적 분석은 SPSS 10.0 통계프로그램을 이용하였다. 시간에 따른 집단 간 체중의 변화를 분석하기 위해 two-way ANOVA를 실시하였고, 골격근 내 생화학적 인자의 변화는 one-way ANOVA를 실시하였다. 사후검정은 Tukey 법을 이용하였고, 통계적 유의수준은 $\alpha=0.05$ 로 하였다.

III. 연구 결과

1. 체중의 변화

10주령과 50주령의 쥐는 실험 초기 ~400 g의 체중 차이가 났으나 8주간의 처치동안 50주령의 쥐는 체중의 유의한 변화가 없었던 것에 비해 10주령의 젊은 쥐는 체중이 점진적으로 증가하여 실험 말기에는 50주령의 쥐와 ~200 g 정도 체중의 차이가 나타났다. 그러나 사다리 등반 운동집단과 좌업집단 간의 유의한 체중 차이는 나타나지 않았다(Fig. 1).

Fig. 1. Changes of body weight.

2. PGC-1 α 단백질의 변화

트레이닝 전 OS집단의 장딴지빗근 내 PGC-1 α 수준은 YS 집단의 약 80% 수준으로 유의한 차이는 없었다. 이후 8주간

의 사다리운동 후 YE 집단은 약 180%, OE 집단은 약 150% PGC-1 α 단백질 수준이 증가하였다. 그러나 10주령과 50주령 쥐의 장딴지뱃근 내 PGC-1 α 단백질 수준의 증가폭은 유의한 차이가 나타나지 않았다(Fig. 2).

Fig. 2. Changes of PGC-1 α protein contents.
*significantly different from YS, OS ($p < .05$)

3. p-AMPK/AMPK ratio

트레이닝 전 OS집단의 장딴지뱃근 내 p-AMPK/AMPK ratio는 YS집단과 유의한 차이가 없었고, 8주간의 사다리운동 후 YE와 OE 집단의 p-AMPK/AMPK ratio가 유의하게 증가하였다. 그러나 YE와 OE집단의 p-AMPK/AMPK ratio의 증가폭이 각각 ~60%, ~50%로 유의한 차이가 나지 않았다(Fig. 3).

Fig. 3. The ratio of p-AMPK/AMPK protein contents.
*significantly different from YS, OS ($p < .05$)

4. 미토콘드리아 내 단백질의 변화

트레이닝전 OS집단의 장딴지뱃근 내 core2, succinate dehydrogenase, citrate synthase 수준은 YS 집단의 ~50% 수준으로 통계적으로 유의하게 낮았다. 이후 8주간의 사다리 등반

운동은 core2, succinate dehydrogenase, citrate synthase 수준을 유의하게 증가시켰다. 그러나 미토콘드리아 세포질 내 발현 단백질인 citrate synthase를 제외한 미토콘드리아 전자전달계 사슬 단백질의 발현은 YE에 비해 OE의 수준이 유의하게 낮게 나타났다(Fig. 4a-4c).

Fig. 4a. Changes of citrate synthase protein contents.
*significantly different from YS, OS ($p < .05$);
#significantly different from YS ($p < .05$)

Fig. 4b. Changes of core2 protein contents. *significantly different from YS, OS, OE ($p < .05$); †significantly different from OS ($p < .05$); #significantly different from YS ($p < .05$)

Fig. 4c. Changes of succinate dehydrogenase protein contents. *significantly different from YS, OS, OE ($p < .05$); †significantly different from OS ($p < .05$); #significantly different from YS ($p < .05$)

IV. 논의

Amara et al.(2007)은 60세 이상의 노령자는 젊은 연령층에 비해 미토콘드리아의 양적 감소와 함께 효소 활성도의 감소에 따른 산화력 감소와 ATP 생산력 감소로 인해 미토콘드리아의 기능이 저하되고 이는 운동 능력의 감소로 이어지는 것으로 보고하였다(Hütter et al., 2007; Lanza et al., 2008). 이들의 결과와 유사하게 본 연구에서도 10주령 쥐에 비해 50주령 쥐의 골격근 내 미토콘드리아 단백질 수준이 유의하게 낮게 나타났다. 그러나 8주간의 사다리 등반 운동은 두 집단 모두에서 미토콘드리아 단백질 수준을 유의하게 증가시켰으며, 이러한 현상은 PGC-1 α 발현과 AMPK 활성화의 증가와 함께 나타났다. AMPK는 전신의 에너지 균형을 조절하는 센서의 역할을 하는데(Kahn et al., 2005), 근 수축 시 세포내 AMP 수준이 증가하면 AMPK가 활성화되고 이는 acetyl-CoA carboxylase(ACC)의 인산화를 통한 지방산 산화와 succinate dehydrogenase와 citrate synthase와 같은 미토콘드리아 기능을 담당하는 단백질의 발현을 증가시킴으로써 미토콘드리아 생합성을 증가시키는 역할을 한다(Merrill et al., 1997; Winder et al., 1997). 또한 AMPK는 PGC-1 α 의 발현을 증가시킴으로써 미토콘드리아 생합성을 촉진한다(Bergeron et al., 2001; Zong et al., 2002; Reznick et al., 2007; Jornayvaz & Shulman, 2010)

본 연구에서는 사다리를 이용한 등반 운동을 실시하였는데, Little et al.(2011)은 건강한 성인 남성을 대상으로 30초간 4회 최대 운동 강도로 자전거 타기를 실시한 후 근생검을 실시한 결과 하지 근육 내 PGC-1 α 수준이 유의하게 증가하여 미토콘드리아 생합성을 자극한 것으로 보고하였다. 또한 Balakrishnan et al.(2010)은 12주간의 저항성 운동이 만성 신부전증 환자들의 대퇴 근육 내 mtDNA copy number를 유의하게 증가시킨 것으로 보고하였으며, Chow et al.(2007)은 고령자를 대상으로 8주간, 80% $\dot{V}O_{2max}$ 의 운동 강도로 주 5일 지구성 운동을 실시한 결과 미토콘드리아 기능 향상과 함께 최대산소섭취량이 증가한 것으로 보고하였다. 이외에도 다수의 선행연구를 통해 PGC-1 α 단백질 발현을 증가시켜 골격근 내 미토콘드리아 생합성 증가를 유도하기 위해서는 젖산 역치수준 이상의 고강도의 운동 자극이 필요한 것으로 보고되었다(Lemmer et al., 2000; Terada et al., 2005). 따라서 본 연구에 사용된 사다리 등반 운동은 골격근 내 AMPK 활성화를 통한 PGC-1 α 의 발현 증가 유도를 통해 골격근 내 미토콘드리아 생합성을 증가시킴으로써 미토콘드리아 생합성을

자극하기에 충분한 운동방법으로 생각된다.

본 연구에서 흥미로운 결과는 10주령과 50주령 쥐의 골격근 내 PGC-1 α 발현과 AMPK 활성화 정도가 유의한 차이가 없었음에도 불구하고 연령에 따른 골격근 내 미토콘드리아 단백질의 발현 정도는 유의한 차이가 나타났다는 것이다. 이는 선행연구의 결과들과 상반된 것으로 Oliveira et al.(2014)에 의하면 3개월의 젊은 쥐와 18개월의 중년 쥐를 대상으로 저강도와 고강도의 지구성 운동을 8주간 실시한 결과 대퇴사두근 내 PGC-1 α 수준과 AMPK 활성이 유의하게 증가함으로써 미토콘드리아 생합성 증가와 함께 지구성 운동능력이 증가한 것으로 보고하였다. 이때 반응의 정도는 쥐의 주령과는 무관하고 운동 강도에 비례하여 증가한 것으로 보고하였다. 또한 Broskey et al.(2014)은 장기간의 지구성 운동이 노인들의 골격근 내 미토콘드리아 양과 기능에 미치는 영향을 분석한 결과 운동에 의한 골격근 내 미토콘드리아 양과 기능의 향상은 연령에 따른 차이가 나타나지 않았으며, 미토콘드리아 기능의 향상은 전적으로 양적 증가에 의한다고 보고하였다. 이와 같이 선행연구의 결과와 상반된 결과가 도출된 것에는 운동의 유형과 지속 시간, 실시 빈도 등의 차이와 같은 연구 방법의 차이 또는 연령 증가에 따른 염증반응의 증가(Tobina et al., 2011; Oliveira et al., 2014) 또는 활성 산소의 증가(Chabi et al., 2008)와 같은 근세포 내외의 다양한 원인에 의한 것으로 생각될 수 있으나 본 연구의 결과만으로 명확한 결론을 내리기에는 어려움이 있기 때문에 추후 연구가 필요하다고 생각된다.

V. 결론

본 연구의 목적은 젊은 쥐와 중년 쥐를 대상으로 사다리 등반 운동을 실시하여 골격근 내 PGC-1 α 의 발현과 미토콘드리아 생합성에 미치는 영향을 규명하는 것이다. 연구결과 8주간의 사다리 등반 운동은 골격근 내 AMPK를 활성화시켜 PGC-1 α 의 발현을 증가시킴으로써 미토콘드리아 생합성을 증가시킨 것으로 나타났다. 그러나 노화에 따라 운동에 의한 미토콘드리아 생합성의 정도는 유의하게 감소하였으며, 이는 AMPK의 활성화도와 PGC-1 α 의 발현 정도의 차이 없이 나타났다. 이는 연령에 증가에 따른 염증반응의 증가 또는 활성 산소의 증가와 같은 근세포 내외의 다양한 원인에 의한 것으로 생각된다.

참고문헌

- 정수련, 안나영, 김기진 (2014). 저항성 운동과 고단백식이가 sarcopenic obese rat의 인슐린 저항성 및 미토콘드리아 생합성에 미치는 영향. *한국체육학회지*, 53(2): 485-496.
- Akimoto, T., Pohnert, S. C., Li, P., Zhang, M., Gumbs, C. et al. (2005). Exercise stimulates Pgc-1 α transcription in skeletal muscle through activation of the p38 MAPK pathway. *J. Biol. Chem.*, 280(20): 19587-19593.
- Amara, C. E., Shankland, E. G., Jubrias, S. A., Marcinek, D. J., Kushmerick, M. J. et al. (2007). Mild mitochondrial uncoupling impacts cellular aging in human muscles in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 104(3): 1057-1062.
- Balakrishnan, V. S., Rao, M., Menon, V., Gordon, P. L., Pilichowska, M. et al. (2010). Resistance training increases muscle mitochondrial biogenesis in patients with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 5(6): 996-1002.
- Bergeron, R., Ren, J. M., Cadman, K. S., Moore, I. K., Perret, P. et al. (2001). Chronic activation of AMP kinase results in NRF-1 activation and mitochondrial biogenesis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 281(6): E1340-E1346.
- Broskey, N. T., Greggio, C., Boss, A., Boutant, M., Dwyer, A. et al. (2014). Skeletal muscle mitochondria in the elderly: effects of physical fitness and exercise training. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 99(5): 1852-1861.
- Buonocore, D., Rucci, S., Vandoni, M., Negro, M., & Marzatico, F. (2012). Oxidative system in aged skeletal muscle. *Muscles Ligaments Tendons J.*, 1(3): 85-90.
- Chabi, B., Ljubicic, V., Menzies, K. J., Huang, J. H., Saleem, A. et al. (2008). Mitochondrial function and apoptotic susceptibility in aging skeletal muscle. *Aging Cell*, 7(1): 2-12.
- Chow, L. S., Greenlund, L. J., Asmann, Y. W., Short, K. R., McCrady, S. K. et al. (2007). Impact of endurance training on murine spontaneous activity, muscle mitochondrial DNA abundance, gene transcripts, and function. *J. Appl. Physiol.*, 102(3): 1078-1089.
- Fulle, S., Di Donna, S., Puglielli, C., Pietrangelo, T., Beccafico, S. et al. (2005). Age-dependent imbalance of the antioxidative system in human satellite cells. *Exp. Gerontol.*, 40(3): 189-197.
- Hancock, C. R., Han, D-H., & Chen, M. (2008). High fat diets cause insulin resistance despite an increase in muscle mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 105(22): 7815-7820.
- Holloszy, J. O. (1967). Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J. Biol. Chem.*, 242(9): 2278-2282.
- Hütter, E., Skovbro, M., Lener, B., Prats, C., Rabøl, R. et al. (2007). Oxidative stress and mitochondrial impairment can be separated from lipofuscin accumulation in aged human skeletal muscle. *Aging Cell*, 6(2): 245-256.
- Jornayvaz, F. R., & Shulman, G. I. (2010). Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays Biochem.*, 47: 69-84.
- Kahn, B. B., Alquier, T., Carling, D., & Hardie, D. G. (2005). AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab.*, 1(1): 15-25.
- Kraemer, W. J., Flanagan, S. D., Volek, J. S., Nindl, B. C., Vingren, J. L. et al. (2013). Resistance exercise induces region-specific adaptations in anterior pituitary gland structure and function in rats. *J. Appl. Physiol.*, 115(11): 1641-1647.
- Lanza, I. R., Short, D. K., Short, K. R., Raghavakaimal, S., Basu, R. et al. (2008). Endurance exercise as a countermeasure for aging. *Diabetes*, 57(11): 2933-2942.
- Lemmer, J. T., Hurlbut, D. E., Martel, G. F., Tracy, B. L., Ivey, F. M. et al. (2000). Age and gender responses to strength training and detraining. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 32(8): 1505-1512.
- Little, J. P., Safdar, A., Bishop, D., Tarnopolsky, M. A., & Gibala, M. J. (2011). An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1 α and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 300(6): R1303-1310.
- Lowry, O. H., Rosenbrough, N. J., Farr, A. L., & Randall, R.

- J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 193(1): 265-275.
- Merrill, G. F., Kurth, E. J., Hardie, D. G., & Winder, W. W. (1997). AICA riboside increases AMP-activated protein kinase, fatty acid oxidation, and glucose uptake in rat muscle. *Am. J. Physiol.*, 273(6 Pt 1): E1107-1112.
- Oliveira, N. R., Marques, S. O., Luciano, T. F., Pauli, J. R., Moura, L. P. et al. (2014). Treadmill training increases SIRT-1 and PGC-1 α protein levels and AMPK phosphorylation in quadriceps of middle-aged rats in an intensity-dependent manner. *Mediators Inflamm.*, 2014: 987017. doi: 10.1155/2014/987017
- Reznick, R. M., Zong, H., Li, J., Morino, K., Moore, I. K. et al. (2007). Aging-associated reductions in AMP-activated protein kinase activity and mitochondrial biogenesis. *Cell Metab.*, 5(2): 151-156.
- Short, K. R., Vittone, J. L., Bigelow, M. L., Proctor, D. N., Rizza, R. A. et al. (2003). Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity. *Diabetes*, 52(8): 1888-1896.
- Terada, S., & Tabata, I. (2004). Effects of acute bouts of running and swimming exercise on PGC-1 α protein expression in rat epitrochlearis and soleus muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 286(2): E208-216.
- Terada, S., Kawanaka, K., Goto, M., Shimokawa, T., & Tabata, I. (2005). Effects of high-intensity intermittent swimming on PGC-1 α protein expression in rat skeletal muscle. *Acta Physiol. Scand.*, 184(1): 59-65.
- Tobina, T., Yoshioka, K., Hirata, A., Mori, S., Kiyonaga, A. et al. (2011). Peroxisomal proliferator-activated receptor gamma co-activator-1 alpha gene expression increases above the lactate threshold in human skeletal muscle. *J. Sports Med. Phys. Fitness*, 51(4): 683-688.
- Winder, W. W., Wilson, H. A., Hardie, D. G., Rasmussen, B. B., Hutber, C. A. et al. (1997). Phosphorylation of rat muscle acetyl-CoA carboxylase by AMP-activated protein kinase and protein kinase A. *J. Appl. Physiol.*, 82(1): 219-225.
- Wu, H., Kanatous, S. B., Thurmond, F. A., Gallardo, T., Isotani, E. et al. (2002). Regulation of mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by CaMK. *Science*, 296(5566): 349-352.
- Zong, H., Ren, J. M., Young, L. H., Pypaert, M., Mu, J. et al. (2002). AMP kinase is required for mitochondrial biogenesis in skeletal muscle in response to chronic energy deprivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 99(25): 15983-15987.

논문투고일 : 2014. 08. 24
 심사일 : 2014. 09. 18
 심사완료일 : 2014. 11. 10