

综 述

骨骼肌质量控制信号通路

郑莉芳, 陈佩杰, 肖卫华*

上海体育学院运动科学学院, 上海 200438

摘 要: 骨骼肌质量约占健康人体重的40%。骨骼肌不仅直接参与运动, 还作为分泌器官分泌多种肌肉因子影响其它器官的功能, 因此骨骼肌功能的维持对机体健康具有重要意义。骨骼肌质量作为骨骼肌功能的基础, 常常受到运动、疾病等多种因素的影响。如抗阻运动可引起骨骼肌细胞蛋白质合成增加, 诱发肌肉肥大; 而肢体废用、慢性阻塞性肺疾病、心衰、慢性肾病、恶病质、杜氏肌营养不良等疾病可导致骨骼肌细胞蛋白质合成降低或降解增强, 引起肌肉萎缩。骨骼肌肥大或萎缩的过程涉及多条信号通路的改变, 如IGF-1/PI3K/Akt、肌肉生长抑制素、G蛋白等介导的信号通路参与了骨骼肌肥大的调控; 而泛素-蛋白酶体途径、IGF-1/Akt/FoxO、自噬-溶酶体途径、NF- κ B及糖皮质激素介导的信号通路则在调节肌肉萎缩中发挥重要作用。这些信号通路在不同的条件下被激活或抑制, 共同调节骨骼肌质量。本文综述骨骼肌质量控制信号通路及其主要转导机制, 以加深对骨骼肌质量调控的理解与认识。

关键词: 骨骼肌质量; 肥大; 萎缩; 信号通路

中图分类号: R3; Q4; Q5

Signaling pathways controlling skeletal muscle mass

ZHENG Li-Fang, CHEN Pei-Jie, XIAO Wei-Hua*

School of Kinesiology, Shanghai University of Sports, Shanghai 200438, China

Abstract: The skeletal muscle mass accounts for more than 40% of the body weight of healthy adults. The skeletal muscle not only plays an important role in physical activities but also affects the function of other organs as a secretory organ secreting multiple muscle factors. Therefore, it is important to maintain the normal quantity and function of skeletal muscle. Skeletal muscle mass is the basis of skeletal muscle function and is often affected by many factors such as exercise and disease. Resistance exercise training induces increased protein synthesis in skeletal muscle cells, while limb disuse, chronic obstructive pulmonary disease, heart failure, chronic kidney disease, cachexia, Duchenne muscular dystrophy and many other pathological conditions lead to decreased protein synthesis or enhanced protein degradation of skeletal muscle cells. The process of skeletal muscle hypertrophy involves changes in multiple signaling pathways, such as IGF-1/PI3K/Akt, myostatin and G protein. On the other hand, activations of the ubiquitin-proteasome system, IGF-1/Akt/FoxO, autophagy-lysosomal pathway, NF- κ B, and the glucocorticoid-mediated signaling pathways play important roles in regulating muscle atrophy. These signaling pathways regulate skeletal muscle mass and are modulated by some different conditions. This review briefly summarizes the signaling pathways of skeletal muscle mass control.

Key words: skeletal muscle mass; hypertrophy; atrophy; signaling pathway

骨骼肌由具有收缩功能的肌细胞组成的, 是机体的主要运动应答器官, 能在不同的运动应激下完

成收缩功能。成人骨骼肌质量占体重的 40%, 在支持体重、维持姿势和保持体温中起重要作用, 另外,

Received 2018-10-18 Accepted 2019-02-13

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 31271273, 31300975), Shanghai Natural Science Foundation (No. 18ZR1437100) and Shanghai Key Laboratory of Human Movement Development and Protection (Shanghai University of Sport) (No. 11DZ2261100).

*Corresponding author. Tel: +86-21-65507367; E-mail: xiaoweihua1115@163.com

骨骼肌还可调控血糖平衡和机体代谢, 因此骨骼肌在机体活动及机能表现中具有重要作用。而骨骼肌的功能依赖于骨骼肌的质量, 骨骼肌质量 (肌纤维数量和体积) 的变化 (如肌萎缩) 严重影响人的生活质量和寿命^[1]。骨骼肌质量的维持受蛋白质合成代谢和分解代谢的精细调节, 蛋白质合成率和分解率的动态平衡在骨骼肌含量、质量和功能中发挥重要作用, 当骨骼肌细胞内的蛋白质 (肌动蛋白和肌球蛋白) 合成超过其降解时, 骨骼肌细胞发生肥大; 当蛋白质降解超过合成时, 骨骼肌细胞发生萎缩, 导致骨骼肌质量丢失。此外, 骨骼肌质量的维持还受一些外在条件的影响, 如抗阻运动, 作为机体的一种刺激可导致骨骼肌单个肌原纤维的增长和胶原蛋白含量增加^[2], 引起肌肉肥大; 另外, 研究表明, 肢体废用或患有肌少症、慢性阻塞性肺疾病、心衰、慢性肾病、恶病质、杜氏肌营养不良均可导致骨骼肌细胞蛋白质合成降低或降解增强, 引起肌肉萎缩^[3]。本文对介导骨骼肌肥大和萎缩的信号通路进行了系统梳理, 加深对骨骼肌质量调控机制的理解与认识, 为骨骼肌相关疾病的预防提供新的思路。

1 骨骼肌肥大的信号通路

骨骼肌肥大是由运动、机械刺激或其他外部因素导致的骨骼肌细胞蛋白质合成大于降解, 使骨骼肌内先前存在的肌纤维大小增加。研究表明, 多种关键蛋白质分子和信号转导通路调控骨骼肌肥大, 如胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)/磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt、肌肉生长抑制素 (myostatin, MSTN)、G 蛋白等^[2]。

1.1 IGF-1/PI3K/Akt信号通路与骨骼肌肥大

研究表明, 给予 C2C12 肌管细胞 IGF-1 处理, 可引起肌管细胞体积增大, 并伴随着蛋白质降解减少^[4], 此外, 小鼠骨骼肌特异性过表达 IGF-1, 也可引起小鼠肌肉大小增加^[5], 这表明 IGF-1 在骨骼肌肥大的发生中起重要作用。另外, Lai 等研究表明小鼠骨骼肌特异性过表达 Akt 也可诱导骨骼肌肥大^[6]; 同样, 肥大的骨骼肌中 Akt 表达水平升高^[7], 这表明 IGF-1 信号通路的下游靶分子 Akt 在骨骼肌肥大的发生中也发挥重要作用。对 IGF-1 作用机制研究发现, IGF-1 介导的 Akt 信号通路的转导首先由 IGF-1 配体与骨骼肌细胞表面的胰岛素样生长因子-1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-

1R) 特异性结合, 引起 IGF-1R 磷酸化, 磷酸化的 IGF-1R 可将胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 募集到细胞膜上, 并使其发生磷酸化, 磷酸化的 IRS-1 可激活 PI3K, 活化的 PI3K 又可引起细胞膜上二磷酸脂酰肌醇 (phosphatidylinositol 4, 5-trisphosphate, PIP2) 磷酸化, 从而形成三磷酸脂酰肌醇 (phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate, PIP3), 而 PIP3 参与 Akt 的募集和活化, 从而参与调控蛋白质合成^[8]。另外, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是 Akt 的靶分子之一, 其由两种复合物 TORC1 和 TORC2 组成^[9]。TORC1 具有雷帕霉素敏感性, 可磷酸化和活化 p70S6 激酶 (p70S6K), 活化的 p70S6K 可使核糖体 S6 蛋白处于高能磷酸化状态, 增强 mRNA 翻译, 促进蛋白质合成^[10]; 另外, 活化的 TORC1 还可磷酸化真核生物翻译起始因子 4E 结合蛋白-1 (eukaryotic initiation factor-4E-binding protein-1, eIF4E-BP1), 从而抑制 eIF4E-BP1 的活性, 促进 mRNA 翻译, 增加蛋白质合成^[11]。另一方面, TORC2 是非雷帕霉素敏感的, 且是 Akt 的上游激活剂, 其可磷酸化 Akt 并反馈调节 Akt 活性, 从而抑制 FoxO 的活性^[12], 减少蛋白质降解, 促进肌肉肥大。由此可见 IGF-1/PI3K/Akt/mTOR 信号通路在调节骨骼肌蛋白质合成中起重要作用, 其可能是介导骨骼肌肥大的主要信号通路。不仅如此, IGF-1 还可以 mTOR 非依赖性方式促进肌肉蛋白质合成, 即 Akt 磷酸化并抑制糖原合酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 的活性, 这可引起 eIF2B 活化, 从而促进蛋白质合成^[13], 因此 IGF-1/PI3K/Akt/GSK3 β 途径也可能参与肌肉肥大。

1.2 MSTN介导的肌肉肥大信号通路

MSTN 是转化生长因子家族的成员, 由骨骼肌产生并负向调节骨骼肌质量。研究表明, 抑制 MSTN 可引起哺乳动物骨骼肌质量增加^[14]。对其作用机制进行研究发现, MSTN-C 端二聚体可与 II 型受体 ActRIIB 和 ActRIIA 结合, 此结合可磷酸化并激活 I 型受体 (ALK4 和 ALK5), 并引起 Smad2 和 Smad3 的激活及磷酸化, 磷酸化的 Smad2、Smad3 与 Smad4 形成复合物。此外, 这些活化的 Smad 蛋白易位到细胞核并与 DNA 及其他核因子相互作用从而激活靶基因的转录^[15], 抑制 MSTN-ActRIIB-ALK4/ALK5-Smad2/3 信号途径中的任意部分均可引起成年机体肌肉肥大^[16, 17]。另外, MSTN 还可通

过介导其他途径调节肌肉肥大。研究表明, 抑制 MSTN 可增加 C2C12 肌管细胞 PI3K/Akt 的表达, 并抑制 MAFbx-1 和 MuRF-1 的表达, 这表明 MSTN 抑制可能通过调控蛋白质合成与降解诱导骨骼肌肥大^[18]。此外, ACVR2B 是 MSTN/ 激活素 A (activin A) 的抑制剂, 可诱导成年小鼠肌肉肥大, 若用雷帕霉素和 siRNAs 抑制 mTOR 信号通路, 则可抑制 ACVR2B 诱导的肌肉肥大^[16], 这表明 MSTN/activin A 可能通过干扰 Akt-mTOR 通路介导骨骼肌肥大。另外, 还有研究表明, MSTN 与骨形成蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 信号通路之间的平衡对骨骼肌质量非常重要^[19], 若抑制 BMP 信号通路, 则引起肌肉萎缩并且消除了 MSTN 缺失小鼠的肌肉肥大表型^[20], 表明 MSTN 抑制引起的肌肉肥大表型也可能是由 BMP 信号通路传导引起的。

1.3 G蛋白介导的肌肉肥大信号通路

G 蛋白是 GTP 结合蛋白, 由 α , β 和 γ 三个不同亚基组成, 其可在包括骨骼肌在内的多种组织中表达, $G\alpha$ 亚基包括 $G\alpha_i$ 、 $G\alpha_{i1}$ 、 $G\alpha_{i2}$ 和 $G\alpha_{i3}$ 四种, 可调节关键信号分子, 如磷脂酶 C 和蛋白激酶 C (PKC)^[21]。研究表明, G 蛋白耦联受体 (G protein-coupled receptors, GPCR)- β_2 -AR 参与调控骨骼肌肥大, 并伴随着 Akt 的激活, 这表明 G 蛋白和 Akt 信号通路相联系^[22]。另外, Minetti 等将重组的有活性的 $G\alpha_{i2}$ 对离体培养的肌管细胞进行转染, 结果发现, $G\alpha_{i2}$ 可促进肌管细胞肥大^[23], 若使用雷帕霉素和 PKC 抑制剂进行处理, 则可抑制 $G\alpha_{i2}$ 诱导的肌管细胞肥大表型, 若用 PI3K 抑制剂进行处理, 则没有这种效果, 此外, 活化的 $G\alpha_{i2}$ 还可磷酸化 mTOR 的下游靶标 p70S6K 和 GSK3 β , 而不能磷酸化 Akt^[9], 这表明 G 蛋白可能通过介导 PKC 的表达调节 mTOR, 从而调控骨骼肌肥大, 而 $G\alpha_{i2}$ 介导的骨骼肌肥大信号通路与 PI3K 和 Akt 的关系并不大。

综上所述, IGF-1/PI3K/Akt、MSTN、G 蛋白介导的信号通路参与调节肌肉肥大, IGF-1/PI3K/Akt 主要通过 Akt 下游靶分子 mTOR 促进蛋白质合成、抑制蛋白质分解, 从而介导骨骼肌肥大; MSTN 除通过 MSTN-ActRIIB-ALK4/ALK5-Smad2/3 信号通路负向调节骨骼肌肥大外, 还可通过干扰 PI3K/Akt/mTOR 通路及 p70S6K、rpS6 磷酸化调控骨骼肌肥大; G 蛋白可通过 GPCR- β_2 -AR 信号调控骨骼肌肥大, 还可通过磷酸化 mTOR 的下游靶标 p70S6K 和 GSK3 β 调控骨骼肌肥大, 这表明上述信号通路在不

同的条件下被激活或抑制, 可单独调控骨骼肌肥大, 也可相互调节, 共同调控骨骼肌肥大。

2 骨骼肌萎缩的信号通路

当蛋白质降解超过蛋白质合成时, 骨骼肌发生萎缩, 其特征是肌纤维横截面积减小, 肌肉力量下降。肌肉萎缩可能是衰老的生理后果, 也可能是由于长时间卧床休息、久坐不动的生活方式造成的。另外, 肌肉萎缩是多种疾病的临床特征, 如慢性心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病、慢性肾脏疾病、癌症等^[24]。真核细胞中存在两种主要的蛋白质降解途径: 泛素-蛋白酶体 (ubiquitin proteasome system, UPS) 途径和自噬-溶酶体途径, 大量研究表明, 上述两种途径在骨骼肌萎缩的发生和发展中起重要作用^[25], 另外, 骨骼肌萎缩还受 IGF-1/Akt/FoxO 信号通路、NF- κ B 信号通路及糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 的调控。

2.1 UPS途径

正常细胞蛋白质代谢是一个持续降解和再合成的动态过程, UPS 途径是细胞内 ATP 依赖的蛋白质选择性降解的主要途径, 降解细胞内 80%~90% 泛素化的蛋白质, 为蛋白质合成提供氨基酸底物^[26], 而蛋白质代谢异常 (如肌萎缩) 可导致 UPS 过度活化, 引起蛋白质过度降解^[27]。另外, 泛素激活酶 (E1)、泛素结合酶 (E2) 和泛素连接酶 (E3) 是激活 UPS 系统的三种酶, 在肌肉萎缩中发挥重要作用^[28]。研究表明, MAFbx (muscle atrophy F-box) (也称为 atrogin-1) 和 MuRF1 (muscle RING finger 1) 是骨骼肌特异性泛素连接酶, 可调控蛋白质泛素化^[29], 在去神经支配、悬挂固定、高剂量地塞米松 (Dex) 或炎症细胞因子处理导致的肌肉萎缩模型中均可见 MuRF1 和 MAFbx 转录增加, 抑制小鼠肌肉中 MuRF1 和 MAFbx 的表达, 则可减少肌肉丢失^[29, 30], 因此, MuRF1 和 MAFbx 可作为肌肉萎缩的重要标志物。

MuRF1 位于肌节, 可编码含有四个结构域的蛋白质。另外, MuRF1 的活性需要 NH₃-末端结构域的环指结构, 这一环指结构还可与调控泛素向底物转移的 E2s 蛋白结合。此外, MuRF1 还可与肌球蛋白重链 (MyHC) 结合并使其发生泛素化, 若用 siRNA 进行处理, 则可抑制 MuRF1 的活性, 减少 MyHC 的丢失^[31]。研究表明, MuRF1 还可降解粗肌丝中含有肌球蛋白结构域的其他蛋白质, 如肌球蛋白轻链和肌球蛋白结合蛋白 C^[24], 表明 MuRF1 可能通

过介导粗肌丝中肌球蛋白的水解诱发肌肉萎缩。

MAFbx 含有 F-box 结构域, 是 E3s 泛素连接酶家族中 SCF (Skp1、Cullin 和 Fbx) 的基序, 其通过 F-box 结构域与 Skp1-Cullin 复合物结合, 从而将底物转移至 E2 结合酶, 参与蛋白质泛素化的调控。另外, eIF3-f 是蛋白质起始因子, MAFbx 是 eIF3-f 的 E3 连接酶^[32], 这表明 MAFbx 可能通过下调蛋白质起始因子 eIF3-f 的表达抑制蛋白质合成, 从而导致肌肉萎缩。研究表明, MyoD 和钙调神经磷酸酶在骨骼肌生长、发育及质量维持中具有重要作用, MyoD 和钙调神经磷酸酶是 MAFbx 的底物^[33, 34], 但在骨骼肌萎缩条件下 MAFbx 是否通过调节 MyoD 和钙调神经磷酸酶的泛素化调控肌肉萎缩有待进一步研究。

2.2 IGF-1/Akt/FoxO 信号通路

肌肉肥大和肌肉萎缩不是简单的两个反向过程, 它们有不同的调节因子及信号转导通路。研究表明, IGF-1 可抑制蛋白质降解, 促进肌肉生长^[5], 另有实验表明 IGF-1 信号通路在肌肉萎缩中也发挥重要作用。如使用电穿孔将重组活化的 Akt 转入肌纤维中, 可抑制去神经诱导的肌萎缩^[35], 另外, Akt 转基因小鼠肌肉出现肥大现象, 并减轻了去神经诱导的肌萎缩^[6, 36], 表明 Akt 促进肌肉生长的同时亦可抑制蛋白质降解。另外, Akt 还可通过磷酸化 FoxO 转录因子调节 UPS 途径和自噬-溶酶体途径, FoxO 家族成员包括: FoxO1、FoxO3 和 FoxO4, Akt 可磷酸化所有的 FoxOs, 促进它们从细胞核向细胞质的转运。研究显示, 在各种肌肉萎缩模型中, Akt 活性及细胞质中 FoxO 的磷酸化水平降低, 细胞核中 FoxO 的磷酸化水平显著升高^[37], 这表明 Akt 可能通过介导 FoxO 的磷酸化及易位调控肌萎缩。对 FoxOs 调控骨骼肌萎缩的机制进一步研究发现, 肌肉过表达 FoxO3 或肌肉特异性 FoxO1 转基因小鼠的肌肉质量显著减少, 并出现肌纤维萎缩现象^[38, 39]。若抑制 FoxO 的转录活性则可抑制肌肉萎缩期间 MAFbx 和 MuRF1 表达的上调并且减少肌肉丢失^[40]。另有研究用 FoxO3 突变体模拟乙酰化作用, 结果发现其可导致编码 MAFbx 的基因转录能力降低, 并出现肌肉萎缩症状^[41]。以上研究表明, IGF-1-Akt-FoxO 信号通路可能通过调控 MuRF1、MAFbx 的表达参与骨骼肌萎缩的发生。

2.3 自噬-溶酶体途径

自噬是一种进化上保守的亚细胞过程, 破坏大

量的蛋白质和细胞器, 是促进细胞稳态和适应压力的途径。基础代谢或应激状态下, 自噬适应性的激活可引起蛋白质降解, 产生供循环利用的氨基酸并运送至全身, 对骨骼肌质量维持产生适应性保护作用。但在衰老或疾病状态下, 骨骼肌氧化性蛋白含量增加, 自噬途径被持续激活, 蛋白质降解速度加快, 但由于机体能源物质缺乏, 蛋白质合成不足, 反而引起骨骼肌萎缩^[42]。另外, 肌肉特异性自噬基因 Atg7 缺失可导致严重的肌肉萎缩和肌肉力量下降^[43], 这表明自噬在肌肉质量维持中起重要作用。还有研究显示, 脊髓性肌萎缩动物的骨骼肌细胞自噬功能障碍^[44], 这提示肌萎缩可引起自噬紊乱, 进一步加剧蛋白质降解, 加剧肌肉萎缩。

2.4 核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路

NF- κ B 是一种核蛋白因子, 可与免疫球蛋白轻链基因的增强子 κ B 序列特异结合, 其可通过经典途径即 I κ B 激酶复合物 (I κ B kinase complex, IKK) 依赖的 I κ B 降解作用激活, IKK 由两个催化亚基 (IKK α /IKK1 和 IKK β /IKK2) 及一个调节亚基 (IKK γ /NEMO) 组成, 近年研究显示, NF- κ B 通路的激活在糖尿病引起的骨骼肌萎缩的发生中具有重要作用^[45], 这表明 NF- κ B 通路参与了骨骼肌萎缩的调控。对其作用机制研究显示, NF- κ B 可激活 MuRF1 基因的表达^[46]。另外, Langen 等研究显示, LPS 处理组肌肉特异性 E3 泛素连接酶产生的多泛素结合物显著增加, 肌肉蛋白尤其是 MuRF1 降解增多, 肌萎缩加重, 而 NF- κ B 抑制剂处理组则有效地缓解了炎症引起的肌萎缩^[47], 这表明 NF- κ B 可能通过 MuRF1、E3 泛素化连接酶途径诱导肌萎缩。还有研究显示, IKK α 或 IKK β 显性负突变型小鼠比目鱼肌萎缩程度均比对照组低 50%, 而 IKK α 和 IKK β 双显性负突变型小鼠比目鱼肌萎缩程度比对照组低 70%^[48], 这表明 IKK α 和 IKK β 在调控肌萎缩中具有联合和积累效应。但若小鼠过表达 IKK β , 则可引起小鼠体内泛素依赖蛋白降解增加, 肌肉萎缩加剧, 这表明 NF- κ B 信号通路的催化亚基 IKK α 和 IKK β 在骨骼肌萎缩中发挥重要作用。此外, NF- κ B 信号通路还可通过介导泛素连接酶 TRAF6 调控 FoxO3 和 AMPK 活化及 UPS 和自噬-溶酶体系统的激活, 从而调控肌萎缩^[49]。另外, 氧化应激可调控骨骼肌蛋白质降解速率, 研究显示, 肌肉萎缩综合征、肌肉减少症和恶病质患者的肌肉中氧化应激水平升高^[50], 而 NF- κ B 信号通路的活性与氧

化应激密切相关^[51], 因此, NF- κ B 可能通过氧化应激诱导肌肉萎缩。

此外, 我们先前的研究表明过度训练导致骨骼肌质量流失, 并引起炎症因子表达上调^[52], 这表明炎症因子参与骨骼肌质量的调控。研究表明, 肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂 (TNF-like weak inducer of apoptosis, TWEAK) 敲除小鼠可减弱去神经诱导的肌萎缩及 NF- κ B 的活性和 MuRF1 的表达, 这表明 TWEAK 可调控肌萎缩^[53]; 另外, TWEAK 还可通过与成纤维细胞生长因子诱导型 14 (fibroblast growth factor-inducible 14, Fn14) (一种小细胞表面受体) 结合发挥作用, 研究表明, Fn14 在去神经诱导的肌萎缩中表达上调, Fn14 还可诱导 NF- κ B 的激活和 MuRF1 的表达^[54], 这表明 TWEAK-Fn14 可能通过介导 NF- κ B 的活性和 MuRF1 的表达调控骨骼肌萎缩。

2.5 GCs介导的肌萎缩

GCs 是能量稳态调节剂, 调节骨骼肌中碳水化合物、脂肪及蛋白质代谢。研究表明, 肌萎缩、恶病质、败血症、代谢性酸中毒患者的骨骼肌中 GCs 水平升高^[55]。外源性 GCs 处理骨骼肌细胞可引起肌肉萎缩^[56], 若用糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 的拮抗剂 RU486 进行处理, 则可减少脓毒症、恶病质、饥饿诱导的肌萎缩症状^[57], 这表明 GCs 是肌萎缩发生的重要调节因子。

2.5.1 GCs促进蛋白质降解

研究表明, 用 RNAi 抑制 C2C12 成肌细胞的 GR 表达, 则可引起细胞内蛋白质降解减少^[58], 若特异性敲除小鼠骨骼肌 GR, 则可减轻 Dex (一种糖皮质激素) 诱导的小鼠骨骼肌萎缩症状, 减少蛋白质降解^[59], 这表明 GCs 可能通过促进骨骼肌蛋白质降解诱发肌萎缩。另外, NF- κ B 诱导激酶 (NF- κ B-inducing kinase, NIK) 是一种控制 NF- κ B 激活的重要上游调节激酶, 可诱导肌纤维横截面积减少, 肌萎缩基因 (MAFbx 和 MuRF1) 表达上调, 而 GCs 可引起 NIK 表达增加, 若敲除 NIK 则显著降低了 GCs 诱导 NIK 的表达及肌萎缩症状^[60]。这表明 GCs 可能通过调控 NIK 和肌萎缩基因的表达介导肌萎缩。另外 Son 等发现 Dex 可诱导 C2C12 肌管细胞体积减小, 并伴随着 MAFbx、MSTN 表达增加^[61], 因此 GCs 还可能通过介导 MSTN 的表达调控肌萎缩。

2.5.2 GCs抑制蛋白质合成

mTOR 信号通路是调控骨骼肌蛋白质合成的关

键信号通路, GDP 与 Rheb 结合可抑制 mTOR 的活性, 而 TSC1/2 复合物可促进 GDP-Rheb 的结合。研究表明, TSC1/2 复合物是 GCs 的直接靶标, GCs 可通过促进 TSC1/2 复合物表达抑制 mTOR, 从而抑制骨骼肌蛋白合成^[62]。另外, GCs 还可通过调控 PI3K α 1 的表达抑制骨骼肌蛋白质合成, 研究显示, 抑制 C2C12 成肌细胞 PI3K α 1 的表达, 可减轻 Dex 诱导的肌管细胞直径的减少, 且伴随着 MuRF1 和 Foxo3 表达降低^[63]; 在体实验进一步研究显示, GCs 还可减少 PI3K 与 IRS-1 的结合, 从而抑制胰岛素/IGF-1/mTOR 途径, 减少骨骼肌蛋白质合成^[64], 这表明 GCs 可能通过调节 PI3K 的活性, 抑制胰岛素/IGF-1/mTOR 途径, 调控骨骼肌萎缩。另外, KLF15 是一种转录因子, 也是 GR 的主要靶标, KLF15 可通过上调支链氨基转移酶 2 对 mTOR 产生负调节作用, 从而抑制蛋白质合成, 引起肌萎缩^[62], 这表明 GCs 可能通过激活 GR 调节 KLF15、mTOR 的表达, 从而抑制蛋白质合成, 调控肉萎缩。

综上所述, UPS 途径、IGF-1-Akt-FoxO、自噬-溶酶体途径、NF- κ B、GCs 等信号通路均可调控骨骼肌萎缩。UPS 途径主要通过蛋白酶体系统引起蛋白质水解; IGF-1-Akt-FoxO 信号通路可通过介导 FoxO 的磷酸化及易位调控骨骼肌萎缩, 还可通过调节 UPS 途径 (MAFbx 和 MuRF1) 和自噬-溶酶体途径 (Bnip3) 调控骨骼肌萎缩; 自噬-溶酶体途径主要通过自噬基因的过度激活导致肌肉丢失或萎缩; NF- κ B 信号通路主要通过调节 UPS 途径 (MAFbx 和 MuRF1) 和自噬-溶酶体途径调控骨骼肌萎缩; GCs 介导的肌萎缩可通过介导 NIK、肌萎缩基因及 MSTN 的表达促进蛋白质降解, 也可通过抑制 PI3K α 1、胰岛素/IGF-1/mTOR 信号通路抑制蛋白质合成。以上研究表明, 调控骨骼肌萎缩的信号通路在不同的条件和刺激下被激活或抑制, 它们可单独介导骨骼肌萎缩, 也可相互调节, 共同调控骨骼肌萎缩。

3 结论与展望

如前所述, 骨骼肌蛋白质的合成与分解受到多条信号通路的调控, 总的来说, IGF-1/PI3K/Akt、MSTN、G 蛋白等介导的信号通路在调节骨骼肌肥大中起重要作用; 泛素-蛋白酶体途径、IGF-1/Akt/FoxO、自噬-溶酶体途径、NF- κ B 及 GCs 等介导的信号通路在调节肌肉萎缩中起重要作用 (图 1)。

这些通路呈网络状相互交错、互相影响,在不同条件刺激下不同的通路被激活或抑制,共同调节骨骼肌质量。如 Akt 既参与调控骨骼肌肥大,又参与调控骨骼肌萎缩,其转换来源于疾病或运动等外界刺激,骨骼肌正常状态或运动刺激下,IGF-1 通过与其受体结合激活 PI3K 及其下游靶基因 Akt、GSK1、m-TOR/S6 激酶等的表达,从而促进蛋白质合成;相反,病理状态下的骨骼肌(萎缩、胰岛素抵抗)中的 PI3K/Akt 通路被抑制, Akt 磷酸化降低,这进一步引起 FoxO 的活化,进而异位进入细胞核导致 MAFbx 和 MuRF1 的表达增加,引起肌肉萎缩。这表明 Akt 是调控骨骼肌肥大与萎缩的关键因子,但 IGF-1/Akt/FoxO 是否存在肌纤维特异性,不同训练

方式对 IGF-1/Akt/mTOR 信号通路的调控机制是否相同尚不清楚。另外,其他信号通路在调控骨骼肌肥大与萎缩中也有类似作用,但其转化机制有待进一步研究。

然而,关于这些信号通路的调节仍有许多问题悬而未决,如运动性肌肉肥大与自然生长所致骨骼肌质量增长二者所涉及的信号机制是否相同,我们仍不得而知。另外,多种疾病均可导致骨骼肌萎缩,但不同疾病诱发肌萎缩过程中所涉及的信号通路是否相同也有待进一步研究。因此,有必要对不同状态下骨骼肌质量维持的信号途径展开进一步的深入研究,并有针对性地开发出改善肌萎缩的新策略和新方法,这将为肌萎缩临床防治提供新的方向。

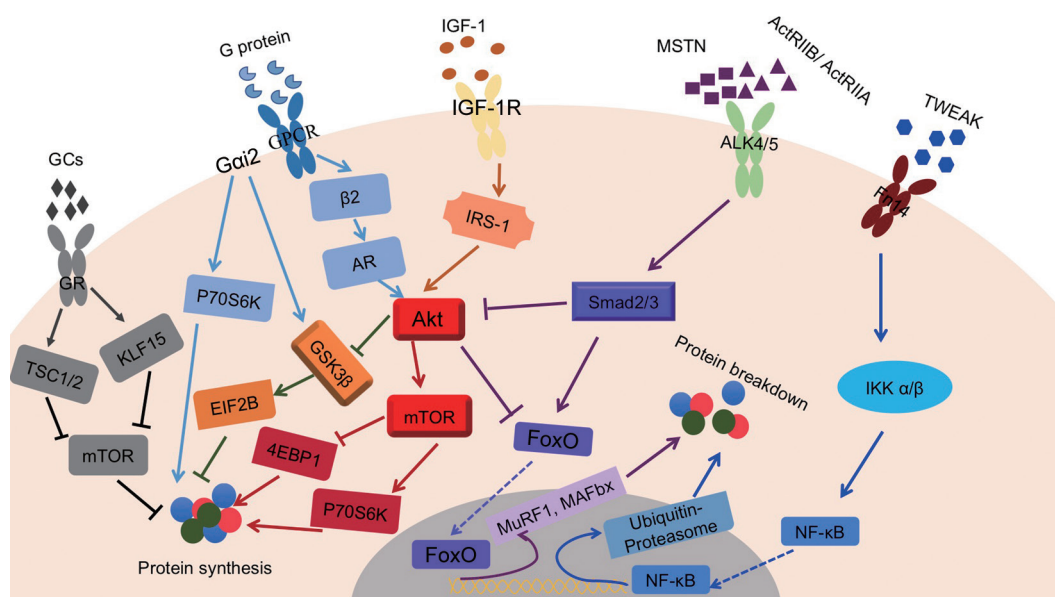


图 1. 调控骨骼肌肥大与萎缩的信号通路

Fig. 1. The signaling pathways involved in the control of skeletal muscle atrophy and hypertrophy. IGF-1/PI3K/Akt, MSTN and G protein-mediated signaling pathways are involved in the regulation of skeletal muscle hypertrophy. Ubiquitin proteasome system, IGF-1-Akt-FoxO signaling pathway, autophagy-lysosomal pathway, NF-κB signaling pathway, GCs and other signaling pathways regulate skeletal muscle atrophy. TWEAK: TNF-like weak inducer of apoptosis; Fn14: fibroblast growth factor-inducible 14; IKKα/IKKβ: IκB kinase complex α/β; NF-κB: nuclear factor-κB; MSTN: myostatin; ActRIIA/B: activin receptor IIA/B; ALK4/5: aurora-like kinase 4/5; Smad2/3: SMAD family member 2/3; FoxO: forkhead transcription factors of the O class; MuRF1: muscle RING finger 1; MAFbx: muscle atrophy F-box; IGF-1: insulin-like growth factor 1; IGF-1R: insulin-like growth factor 1 receptor; IRS-1: insulin receptor substrate-1; Akt: serine/threonine kinase 1; mTOR: mammalian target of rapamycin; P70S6K: ribosomal protein S6 kinase B1; GPCR: G protein-coupled receptors; AR: androgen receptor; GSK3β: glycogen synthase kinase 3β; EIF2B: eukaryotic initiation factor; GCs: glucocorticoids; GR: glucocorticoid receptor; TSC1/2: TSC complex subunit 1/2; KLF15: Kruppel-like factor 15.

参考文献

- 1 Passey SL, Hansen MJ, Bozinovski S, McDonald CF, Holland AE, Vlahos R. Emerging therapies for the treatment of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Ther* 2016; 166: 56–70.
- 2 Gonzalez AM, Hoffman JR, Stout JR, Fukuda DH, Wiloughby DS. Intramuscular anabolic signaling and endocrine response following resistance exercise: implications for

- muscle hypertrophy. *Sports Med* 2016; 46(5): 671–685.
- 3 Dutt V, Gupta S, Dabur R, Injeti E, Mittal A. Skeletal muscle atrophy: Potential therapeutic agents and their mechanisms of action. *Pharmacol Res* 2015; 99: 86–100.
 - 4 Peters EL, van der Linde SM, Vogel ISP, Haroon M, Offringa C, de Wit GMJ, Koolwijk P, van der Laarse WJ, Jaspers RT. IGF-1 attenuates hypoxia-induced atrophy but inhibits myoglobin expression in C2C12 skeletal muscle myotubes. *Int J Mol Sci* 2017; 18(9). pii: E1889. doi: 10.3390/ijms-18091889.
 - 5 Coleman ME, DeMayo F, Yin KC, Lee HM, Geske R, Montgomery C, Schwartz RJ. Myogenic vector expression of insulin-like growth factor I stimulates muscle cell differentiation and myofiber hypertrophy in transgenic mice. *J Biol Chem* 1995; 270(20): 12109–12116.
 - 6 Lai KM, Gonzalez M, Poueymirou WT, Kline WO, Na E, Zlotchenko E, Stitt TN, Economides AN, Yancopoulos GD, Glass DJ. Conditional activation of Akt in adult skeletal muscle induces rapid hypertrophy. *Mol Cell Biol* 2004; 24(21): 9295–9304.
 - 7 Druzhevskaya AM, Akhmetov, II, Rogozkin VA. Involvement of Akt in regulation of skeletal muscle metabolism. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova* 2013; 99(4): 518–526.
 - 8 Gao Y, Arfat Y, Wang H, Goswami N. Muscle atrophy induced by mechanical unloading: mechanisms and potential countermeasures. *Front Physiol* 2018; 9: 235.
 - 9 Egerman MA, Glass DJ. Signaling pathways controlling skeletal muscle mass. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2014; 49(1): 59–68.
 - 10 Adegoke OA, Abdullahi A, Tavajohi-Fini P. mTORC1 and the regulation of skeletal muscle anabolism and mass. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012; 37(3): 395–406.
 - 11 Ma XM, Blenis J. Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10(5): 307–318.
 - 12 Lamming DW, Ye L, Katagisto P, Goncalves MD, Saitoh M, Stevens DM, Davis JG, Salmon AB, Richardson A, Ahima RS, Guertin DA, Sabatini DM, Baur JA. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. *Science* 2012; 335(6076): 1638–1643.
 - 13 Rommel C, Bodine SC, Clarke BA, Rossman R, Nunez L, Stitt TN, Yancopoulos GD, Glass DJ. Mediation of IGF-1-induced skeletal myotube hypertrophy by PI(3)K/Akt/mTOR and PI(3)K/Akt/GSK3 pathways. *Nat Cell Biol* 2001; 3(11): 1009–1013.
 - 14 Hitachi K, Tsuchida K. Myostatin-deficiency in mice increases global gene expression at the Dlk1-Dio3 locus in the skeletal muscle. *Oncotarget* 2017; 8(4): 5943–5953.
 - 15 Rodriguez J, Vernus B, Chelhi I, Cassar-Malek I, Gabillard JC, Hadj Sassi A, Seiliez I, Picard B, Bonniou A. Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71(22): 4361–4371.
 - 16 Sartori R, Milan G, Patron M, Mammucari C, Blaauw B, Abraham R, Sandri M. Smad2 and 3 transcription factors control muscle mass in adulthood. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009; 296(6): C1248–C1257.
 - 17 Trendelenburg AU, Meyer A, Rohner D, Boyle J, Hatakeyama S, Glass DJ. Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009; 296(6): C1258–C1270.
 - 18 Wang DT, Yang YJ, Huang RH, Zhang ZH, Lin X. Myostatin activates the ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome systems contributing to muscle wasting in chronic kidney disease. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 684965.
 - 19 Scimeca M, Piccirilli E, Mastrangeli F, Rao C, Feola M, Orlandi A, Gasbarra E, Bonanno E, Tarantino U. Bone morphogenetic proteins and myostatin pathways: key mediator of human sarcopenia. *J Transl Med* 2017; 15(1): 34.
 - 20 Sartori R, Schirwis E, Blaauw B, Bortolanza S, Zhao J, Enzo E, Stantzou A, Mouisel E, Toniolo L, Ferry A, Stricker S, Goldberg AL, Dupont S, Piccolo S, Amthor H, Sandri M. BMP signaling controls muscle mass. *Nat Genet* 2013; 45(11): 1309–1318.
 - 21 Choudhury SR, Westfall CS, Hackenberg D, Pandey S. Measurement of GTP-binding and GTPase activity of heterotrimeric G α proteins. *Methods Mol Biol* 2013; 1043: 13–20.
 - 22 Koopman R, Gehrig SM, Leger B, Trieu J, Walrand S, Murphy KT, Lynch GS. Cellular mechanisms underlying temporal changes in skeletal muscle protein synthesis and breakdown during chronic β -adrenoceptor stimulation in mice. *J Physiol* 2010; 588(Pt 23): 4811–4823.
 - 23 Minetti GC, Feige JN, Rosenstiel A, Bombard F, Meier V, Werner A, Bassilana F, Sailer AW, Kahle P, Lambert C, Glass DJ, Fornaro M. G α 2 signaling promotes skeletal muscle hypertrophy, myoblast differentiation, and muscle regeneration. *Sci Signal* 2011; 4(201): ra80.
 - 24 Fanzani A, Conraads VM, Penna F, Martinet W. Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: an update. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012; 3(3): 163–179.
 - 25 Sha Z, Zhao J, Goldberg AL. Measuring the overall rate of protein breakdown in cells and the contributions of the ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosomal pathways. *Methods Mol Biol* 2018; 1844: 261–276.
 - 26 Zhao J, Zhai B, Gygi SP, Goldberg AL. mTOR inhibition activates overall protein degradation by the ubiquitin proteasome system as well as by autophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(52): 15790–15797.

- 27 Cunha TF, Bacurau AV, Moreira JB, Paixao NA, Campos JC, Ferreira JC, Leal ML, Negrao CE, Moriscot AS, Wisloff U, Brum PC. Exercise training prevents oxidative stress and ubiquitin-proteasome system overactivity and reverse skeletal muscle atrophy in heart failure. *PLoS One* 2012; 7(8): e41701.
- 28 Olasso-Gonzalez G, Ferrando B, Derbre F, Salvador-Pascual A, Cabo H, Pareja-Galeano H, Sabater-Pastor F, Gomez-Cabrera MC, Vina J. Redox regulation of E3 ubiquitin ligases and their role in skeletal muscle atrophy. *Free Radic Biol Med* 2014; 75 Suppl 1: S43–S44.
- 29 Rom O, Reznick AZ. The role of E3 ubiquitin-ligases MuRF-1 and MAFbx in loss of skeletal muscle mass. *Free Radic Biol Med* 2016; 98: 218–230.
- 30 Castellero E, Alamdari N, Lecker SH, Hasselgren PO. Suppression of atrogen-1 and MuRF1 prevents dexamethasone-induced atrophy of cultured myotubes. *Metabolism* 2013; 62(10): 1495–1502.
- 31 Clarke BA, Drujan D, Willis MS, Murphy LO, Corpina RA, Burova E, Rakhilin SV, Stitt TN, Patterson C, Latres E, Glass DJ. The E3 ligase MuRF1 degrades myosin heavy chain protein in dexamethasone-treated skeletal muscle. *Cell Metab* 2007; 6(5): 376–385.
- 32 Li HH, Willis MS, Lockyer P, Miller N, McDonough H, Glass DJ, Patterson C. Atrogen-1 inhibits Akt-dependent cardiac hypertrophy in mice via ubiquitin-dependent coactivation of Forkhead proteins. *J Clin Invest* 2007; 117(11): 3211–3223.
- 33 Lagirand-Cantaloube J, Cornille K, Csibi A, Batonnet-Pichon S, Leibovitch MP, Leibovitch SA. Inhibition of atrogen-1/MAFbx mediated MyoD proteolysis prevents skeletal muscle atrophy *in vivo*. *PLoS One* 2009; 4(3): e4973.
- 34 Li HH, Kedar V, Zhang C, McDonough H, Arya R, Wang DZ, Patterson C. Atrogen-1/muscle atrophy F-box inhibits calcineurin-dependent cardiac hypertrophy by participating in an SCF ubiquitin ligase complex. *J Clin Invest* 2004; 114(8): 1058–1071.
- 35 Bodine SC, Stitt TN, Gonzalez M, Kline WO, Stover GL, Bauerlein R, Zlotchenko E, Scrimgeour A, Lawrence JC, Glass DJ, Yancopoulos GD. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy *in vivo*. *Nat Cell Biol* 2001; 3(11): 1014–1019.
- 36 Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, Blaauw B, Sandri M. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS J* 2013; 280(17): 4294–4314.
- 37 Levine S, Biswas C, Dierov J, Barsotti R, Shrager JB, Nguyen T, Sonnad S, Kucharchuk JC, Kaiser LR, Singhal S, Budak MT. Increased proteolysis, myosin depletion, and atrophic AKT-FOXO signaling in human diaphragm disuse. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(4): 483–490.
- 38 Kang SH, Lee HA, Kim M, Lee E, Sohn UD, Kim I. Forkhead box O3 plays a role in skeletal muscle atrophy through expression of E3 ubiquitin ligases MuRF-1 and atrogen-1 in Cushing's syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2017; 312(6): E495–E507.
- 39 Kamei Y, Miura S, Suzuki M, Kai Y, Mizukami J, Taniguchi T, Mochida K, Hata T, Matsuda J, Aburatani H, Nishino I, Ezaki O. Skeletal muscle FOXO1 (FKHR) transgenic mice have less skeletal muscle mass, down-regulated Type I (slow twitch/red muscle) fiber genes, and impaired glycemic control. *J Biol Chem* 2004; 279(39): 41114–41123.
- 40 Reed SA, Sandesara PB, Senf SM, Judge AR. Inhibition of FoxO transcriptional activity prevents muscle fiber atrophy during cachexia and induces hypertrophy. *FASEB J* 2012; 26(3): 987–1000.
- 41 Bertaggia E, Coletto L, Sandri M. Posttranslational modifications control FoxO3 activity during denervation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012; 302(3): C587–C596.
- 42 Dikic I. Proteasomal and autophagic degradation systems. *Annu Rev Biochem* 2017; 86: 193–224.
- 43 Mizushima N, Yamamoto A, Matsui M, Yoshimori T, Ohsumi Y. *In vivo* analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker. *Mol Biol Cell* 2004; 15(3): 1101–1111.
- 44 Custer SK, Androphy EJ. Autophagy dysregulation in cell culture and animals models of spinal muscular atrophy. *Mol Cell Neurosci* 2014; 61: 133–140.
- 45 Perry BD, Caldow MK, Brennan-Speranza TC, Sbaraglia M, Jerums G, Garnham A, Wong C, Levinger P, Asrar Ul Haq M, Hare DL, Price SR, Levinger I. Muscle atrophy in patients with Type 2 Diabetes Mellitus: roles of inflammatory pathways, physical activity and exercise. *Exerc Immunol Rev* 2016; 22: 94–109.
- 46 Wu CL, Cornwell EW, Jackman RW, Kandarian SC. NF-kappaB but not FoxO sites in the MuRF1 promoter are required for transcriptional activation in disuse muscle atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014; 306(8): C762–C767.
- 47 Langen RC, Haegens A, Vernooy JH, Wouters EF, de Winter MP, Carlsen H, Steele C, Shoelson SE, Schols AM. NF-kappaB activation is required for the transition of pulmonary inflammation to muscle atrophy. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012; 47(3): 288–297.
- 48 Van Gammeren D, Damrauer JS, Jackman RW, Kandarian SC. The IkappaB kinases IKKalpha and IKKbeta are necessary and sufficient for skeletal muscle atrophy. *FASEB J* 2009; 23(2): 362–370.

- 49 Paul PK, Bhatnagar S, Mishra V, Srivastava S, Darnay BG, Choi Y, Kumar A. The E3 ubiquitin ligase TRAF6 intercedes in starvation-induced skeletal muscle atrophy through multiple mechanisms. *Mol Cell Biol* 2012; 32(7): 1248–1259.
- 50 Abrigo J, Elorza AA, Riedel CA, Vilos C, Simon F, Cabrera D, Estrada L, Cabello-Verrugio C. Role of oxidative stress as key regulator of muscle wasting during cachexia. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 2063179.
- 51 Hall DT, Ma JF, Marco SD, Gallouzi IE. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) in muscle wasting syndrome, sarcopenia, and cachexia. *Aging (Albany NY)* 2011; 3(8): 702–715.
- 52 Xiao W, Chen P, Dong J. Effects of overtraining on skeletal muscle growth and gene expression. *Int J Sports Med* 2012; 33(10): 846–853.
- 53 Mittal A, Bhatnagar S, Kumar A, Lach-Trifilieff E, Wauters S, Li H, Makonchuk DY, Glass DJ, Kumar A. The TWEAK-Fn14 system is a critical regulator of denervation-induced skeletal muscle atrophy in mice. *J Cell Biol* 2010; 188(6): 833–849.
- 54 Sato S, Ogura Y, Kumar A. TWEAK/Fn14 signaling axis mediates skeletal muscle atrophy and metabolic dysfunction. *Front Immunol* 2014; 5: 18.
- 55 Braun TP, Marks DL. The regulation of muscle mass by endogenous glucocorticoids. *Front Physiol* 2015; 6: 12.
- 56 Sato AY, Richardson D, Cregor M, Davis HM, Au ED, McAndrews K, Zimmers TA, Organ JM, Peacock M, Plotkin LI, Bellido T. Glucocorticoids induce bone and muscle atrophy by tissue-specific mechanisms upstream of E3 ubiquitin ligases. *Endocrinology* 2017; 158(3): 664–677.
- 57 Schakman O, Kalista S, Barbe C, Loumaye A, Thissen JP. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45(10): 2163–2172.
- 58 Chu W, Wei W, Yu S, Han H, Shi X, Sun W, Gao Y, Zhang L, Chen J. C2C12 myotubes inhibit the proliferation and differentiation of 3T3-L1 preadipocytes by reducing the expression of glucocorticoid receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 472(1): 68–74.
- 59 Watson ML, Baehr LM, Reichardt HM, Tuckermann JP, Bodine SC, Furlow JD. A cell-autonomous role for the glucocorticoid receptor in skeletal muscle atrophy induced by systemic glucocorticoid exposure. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302(10): E1210–E1220.
- 60 Fry CS, Nayeem SZ, Dillon EL, Sarkar PS, Tumurbaatar B, Urban RJ, Wright TJ, Sheffield-Moore M, Tilton RG, Choudhary S. Glucocorticoids increase skeletal muscle NF-kappaB inducing kinase (NIK): links to muscle atrophy. *Physiol Rep* 2016; 4(21). pii: e13014.
- 61 Son YH, Jang EJ, Kim YW, Lee JH. Sulforaphane prevents dexamethasone-induced muscle atrophy via regulation of the Akt/Foxo1 axis in C2C12 myotubes. *Biomed Pharmacother* 2017; 95: 1486–1492.
- 62 Shimizu N, Yoshikawa N, Ito N, Maruyama T, Suzuki Y, Takeda S, Nakae J, Tagata Y, Nishitani S, Takehana K, Sano M, Fukuda K, Suematsu M, Morimoto C, Tanaka H. Cross-talk between glucocorticoid receptor and nutritional sensor mTOR in skeletal muscle. *Cell Metab* 2011; 13(2): 170–182.
- 63 Kuo T, Lew MJ, Mayba O, Harris CA, Speed TP, Wang JC. Genome-wide analysis of glucocorticoid receptor-binding sites in myotubes identifies gene networks modulating insulin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(28): 11160–11165.
- 64 Arancibia S, Benitez D, Nunez LE, Jewell CM, Langjahr P, Candia E, Zapata-Torres G, Cidlowski JA, Gonzalez MJ, Hermoso MA. Phosphatidylinositol 3-kinase interacts with the glucocorticoid receptor upon TLR2 activation. *J Cell Mol Med* 2011; 15(2): 339–349.