

AMPK的生物学功能及其激活机制研究进展

饶敏腊^{1,4}, 张明萌^{1,4}, 石本艳^{1,4}, 刘玉婷^{1,2}, 冯文静^{1,3}, 马琪华^{1,6}, 唐月连^{1,7}, 崔红晶^{1,4}, 刘新光^{1,4,5}, 孙雪荣^{1,4*} (广东医科大学 1. 东莞科研中心衰老研究所, 广东东莞 523808; 2. 基础医学院, 广东东莞 523808; 3. 药学院, 广东东莞 523808; 4. 广东省医学分子诊断重点实验室, 广东东莞 523808; 5. 生物化学与分子生物学研究所, 广东湛江 524023; 6. 第二临床学院, 广东东莞 523808; 7. 医学检验学院, 广东东莞 523808)

摘要: 腺苷酸活化的蛋白激酶(AMPK)即AMP依赖的蛋白激酶, 是调节生物能量代谢的关键分子。AMPK在真核生物中普遍存在, 表达于各种代谢相关的器官中, 能被机体各种刺激, 包括细胞压力、运动和激素及某些影响细胞代谢的物质等激活, 其机制主要与葡萄糖下降或ATP减少有关。研究表明, AMPK是机体保持各种代谢平衡所必需, 与能量和物质代谢, 细胞增殖、凋亡、自噬, 肿瘤发生发展等都有密不可分的关系。AMPK涉及细胞的多种基本生物学功能, 阐明其作用及机制, 将有利于促进各相关领域的发展。该文结合近年AMPK的研究现状及进展, 对AMPK的激活机制及其生物学功能进行了综述。

关键词: AMPK; ADP; ATP; 能量代谢

中图分类号: Q 493.8; Q 591

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2018)06-0603-06

Biological function and activation mechanism of AMPK: a review

RAO Min-la^{1,4}, ZHANG Min-meng^{1,4}, SHI Ben-yan^{1,4}, LIU Yu-ting^{1,2}, FENG Wen-jing^{1,3}, MA Qi-hua^{1,6}, TANG Yue-lian^{1,7}, CUI Hong-jing^{1,4}, LIU Xin-guang^{1,4,5}, SUN Xue-rong^{1,4*} (1. Aging Institute, Dongguan Scientific Research Center, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 2. School of Basic Medicine, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 3. School of Pharmacy, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 4. Key Laboratory for Medical Molecular Diagnostics of Guangdong Province, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 5. Institute of Biochemistry & Molecular Biology, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China; 6. The Second Clinical School, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 7. School of Laboratory Medicine, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

Abstract: Adenylate activated protein kinase (AMPK), a protein kinase dependent on AMP, is a key molecule that regulates the metabolism of bioenergy. AMPK is ubiquitous in eukaryotes and expressed in various metabolic organs, and can be triggered by various stimuli, including cell pressure, movement and hormones as well as some substances that affect cell metabolism. The mechanism is mainly related to the decrease of glucose or ATP. Studies have shown that AMPK is essential for the body to maintain metabolic balance, and closely related to energy and substance metabolism, cell proliferation, apoptosis and autophagy, and tumor development. AMPK involves a variety of basic biological functions of cells. Clarifying its role and mechanism will help advance the development of numerous related fields. This paper summarizes the activation mechanism and biological functions of AMPK combining with the status quo and progress of AMPK in recent years.

Key words: AMPK; ADP; ATP; energy metabolism

腺苷酸活化的蛋白激酶(adenosine5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)是一种AMP

(adenosine monophosphate)依赖的蛋白激酶, 其活性受AMP等调节。AMPK几乎存在于哺乳动物所有组

基金项目: 国家自然科学基金(No.81671399), 广东医科大学重点培育基金(No.Z2016004), 广东省自然科学基金(2017A030307034), 国家级大学生创新创业训练计划项目(No.201810571013), 广东医科大学创新实验项目(ZYDB003)资助

收稿日期: 2018-09-09; **修订日期:** 2018-10-10

作者简介: 饶敏腊(1993-), 女, 在读硕士研究生。

通信作者: 孙雪荣(1974-), 男, 博士, 副教授, E-mail: xuerongsun@126.com。

织中，是保持机体能量代谢平衡所必需的。AMPK由 α 亚基、 β 亚基和 γ 亚基三个亚单位组成，各亚基又有不同的亚型， α 亚基包括 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 两种亚型， β 亚基包括 $\beta 1$ 和 $\beta 2$ ， γ 亚基包括 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 及 $\gamma 3$ 。不同亚基之间可组成12种组合构成复杂的复合体。 α 亚基起催化作用，而 β 和 γ 亚基在维持三聚体稳定性和底物特异性方面起重要作用。 α 亚基N末端包含一个保守的Ser/Thr激酶区和保守的苏氨酸(Thr-172)位点，Thr-172的磷酸化是其激酶活性所必需^[1]。另外还包括一个自抑制区(Auto-inhibitory domain)和一个与 β 亚基、 γ 亚基结合的区域。 β 亚基包含两个保守的结构域，即ASC和KIS，ASC结构域是形成稳定有活性的 α 、 β 、 γ 的复合物所必须的。而KIS不与激酶的其他亚基相互作用，它是 β 亚基上的功能性糖原结合结构域^[2]。 γ 亚基包含四个串行重复的胱硫醚 β -合酶(cystathione- β -synthase, CBS)，组成两个结构域(Bateman

domains)，每个Bateman domain能结合一个AMP或者ATP。本文结合近年AMPK的研究现状及进展，对AMPK的激活机制及其生物学功能进行了综述。

1 AMPK的生物学功能

活化的AMPK不仅可作为生物体内稳定的能量调控者，也可影响细胞的多种重要生物学功能。其最根本的作用是促进ATP产生，而其他生物学作用大多基于此。主要包括脂肪生成基因的转录、核糖体RNA转录、蛋白质合成，核糖体蛋白翻译、甾醇合成、脂肪酸合成、自噬、线粒体生物合成氧化代谢、脂肪酸氧化、脂肪酸摄取、葡萄糖的摄取以及糖酵解^[3](图1)。本文重点讨论AMPK对物质和能量代谢、细胞增殖、细胞自噬的调节作用，对线粒体生物合成作用的影响，及对肿瘤生长的调控。

1.1 AMPK对物质和能量代谢的调节作用

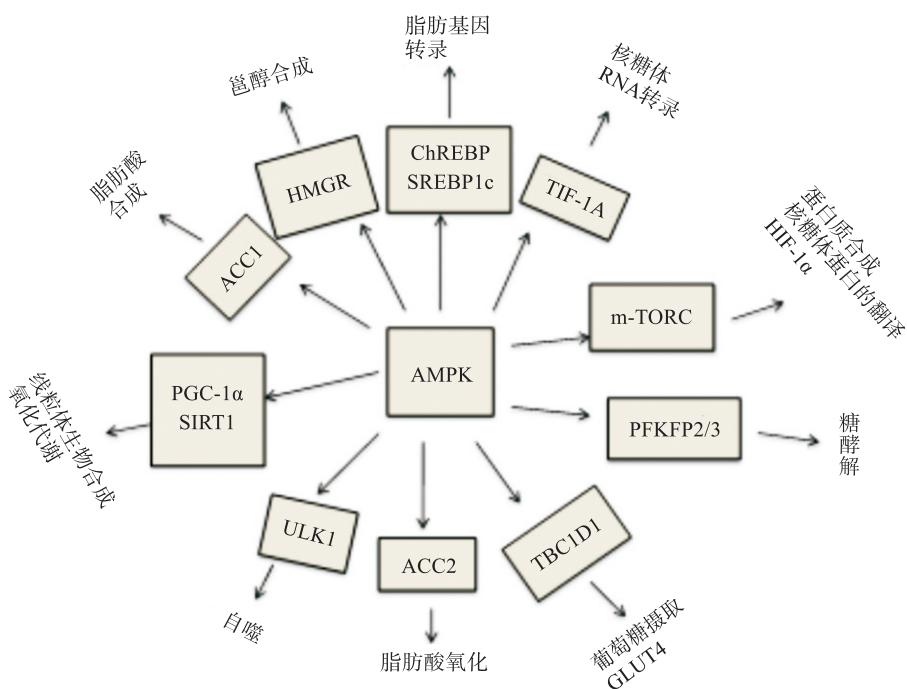


图1 AMPK参与调控的一系列代谢过程^[4]

在能量缺乏等条件下，AMPK可由失活状态激活为活性状态，并进一步磷酸化下游信号分子，从而调节体内糖、脂肪、胆固醇的代谢^[5]。活化的AMPK通过抑制需要消耗ATP的合成代谢途径，增强生成ATP的分解代谢途径，维持细胞内能量代谢平衡^[6]。AMPK能磷酸化乙酰辅酶A羧化酶(Acetyl-CoA carboxylase, ACC)及3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA, HMG-CoA)，对脂肪酸和胆固醇的生物合成产生抑制作

用，AMPK还能抑制糖原和蛋白质的合成。同时，AMPK可通过多种途径，促进ATP生成，例如通过促进肌细胞摄取脂肪酸，间接促进脂肪酸氧化，通过促进肌细胞葡萄糖转运体4(GLUT4)的膜转位，而促进葡萄糖的摄取及氧化。

1.2 AMPK与细胞增殖

细胞的生长发育是生命体的基本过程，生物体的生长、发育、繁殖以及遗传等均依赖于此。一般而言，AMPK对细胞增殖具有负向调控作用，主要

机制包括: (1)活化的AMPK抑制Rb蛋白磷酸化, 使细胞周期停滞在G1期; (2)AMPK上调P53/P21通路, 引起细胞周期停滞; (3)AMPK通过调节mTOR通路抑制细胞增殖。mTOR可以促进细胞生长, 是蛋白质合成的重要调节者, AMPK通过磷酸化TSC2, 增强TSC1-TSC2复合体的稳定性, 从而加强对mTOR的抑制, 负性调控细胞生长; (4)AMPK通过调节脂肪酸合成通路而抑制细胞增殖。研究表明激活的AMPK能磷酸化脂肪酸从头合成关键酶脂肪酸合酶(fatty acidsynthase, FAS)和胆固醇合成过程中的限速酶HMG-CoA还原酶, 通过抑制它们的功能而抑制脂肪酸和胆固醇的合成, 从而抑制肿瘤细胞生长并诱导凋亡^[7]。肝激酶(liver kinaseB1, LKB1)是激活AMPK的上游分子, 当LKB1过量表达时, 可通过AMPK诱导细胞周期停滞。

1.3 AMPK与细胞自噬

细胞自噬(autophagy)是细胞用于维持稳态和功能的基本生物学行为, 细胞代谢过程中一些损坏的蛋白或细胞器被双层膜结构的自噬小泡包裹后, 进入溶酶体(动物)或液泡(酵母和植物)中进行降解并得以循环利用^[8]。自噬在真核生物的进化中高度保守, 是细胞对胞内物质进行循环的重要过程^[9]。研究发现, 某些Vps34激酶复合物参与了正常细胞的囊泡运输, 还有一些Vps34复合物参与了细胞自噬, AMPK能以不同的方式调控Vps34激酶家族。在细胞处于葡萄糖饥饿状态下会激活AMPK, 进而导致自噬基因Beclin1的苏氨酸388位点产生磷酸化, 促使Beclin1与Bcl2解离, 并与Vps34和Atg14L结合, 这些解离和结合的变化导致Vps34激活, 从而促进了自噬的发生和发展。

1.4 AMPK与细胞线粒体调控

线粒体是能量代谢的重要细胞器, 是胞内ATP的“制造工厂”, 而过氧化物酶体增殖物受体共激活因子1α(PGC1α)是线粒体氧化代谢关键的辅因子, 也是线粒体基因表达调控的转录因子。AMPK主要通过直接或间接调节PGC1α的功能促进线粒体的合成: (1)活化的AMPK可直接磷酸化PGC1α的ser538位点和Thr177残基, 促进其转录^[10]。PGC1α通过与细胞核呼吸因子1(NRF1)、细胞核呼吸因子2(NRF2)及ERRα转录因子的相互作用, 进而激活线粒体转录因子A(mtTFA), mtTFA会引起线粒体DNA的复制和转录。(2)AMPK也可以间接调节PGC1α, 促进线粒体的合成。当AMP/ATP比率升高, AMPK被激活从而促进线粒体内的脂质氧化, 同时促进尼克酰胺

磷酸核糖转移酶(Nampt)的表达, 这些信号会提高细胞内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)水平, 进而激活沉默信息调节因子1(SIRT1), SIRT1最终催化PGC1α脱乙酰而使其激活, 从而促进线粒体的合成。所以, AMPK对线粒体基因表达和线粒体发生具有重要的调节作用。

1.5 AMPK与肿瘤调控

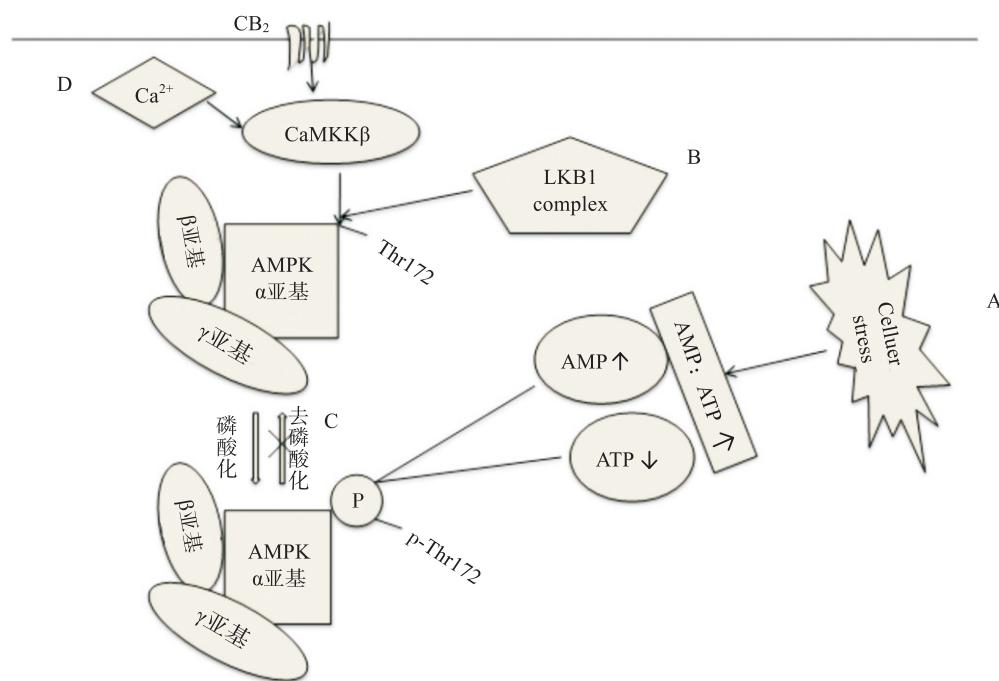
肿瘤发生发展是一个多步骤、多基因参与的复杂过程, 涉及一系列原癌基因的异常激活以及抑癌基因突变失活等, 从而使肿瘤细胞表现出生长加快、恶性分裂、凋亡受阻、侵袭转移等现象。肿瘤细胞通常表现为葡萄糖摄取能力增强, 但对葡萄糖的利用却比正常细胞差, 即使在氧充足的条件下, 肿瘤细胞也主要以糖酵解代谢获取能量, 产生大量乳酸和少量ATP^[11], 这种现象称为WarburgEffect^[12]。

既然肿瘤细胞中存在能量代谢异常, 那么通过调节AMPK活性, 或许可改变细胞的能量代谢路径, 达到抗癌效果^[13]。文献报道, 当AMPK活化后, 可通过调节下游PI3K/Akt和ERK通路等, 影响细胞的凋亡、生长因子受体水平、细胞周期进程、血管生成、能量代谢等, 从而发挥抗癌作用^[14]。另外还有文献报道了GSK621(一种AMPK激动剂)对急性髓系白血病(AML)中的白血病细胞有选择性毒性^[15]。近年研究发现, 多种以AMPK为靶点的药物, 包括二甲双胍、AICAR、A769662、黄连素等, 均具有一定的抗癌作用^[16], 其中降血糖药物二甲双胍最受关注, 现已作为抗癌辅助用药进入临床试验^[17]。

2 AMPK的激活机制

早期研究认为, 细胞内ADP:ATP与AMP:ATP的比例增加是激活AMPK的主要机制^[18]。在能量不足的情况下, AMP通过以下3条不同的途径激活AMPK: (1)AMP直接作用于AMPK, 变构激活AMPK(图2A)。 (2)AMP与AMPK结合使之成为其上游激酶如LKB1的底物, LKB1通过磷酸化AMPKα亚基的172位苏氨酸残基而激活AMPK^[19](图2B)。 (3)AMP和AMPK结合, 抑制α亚基172位苏氨酸残基被蛋白激酶去磷酸化, 从而激活AMPK(图2C)。相反, 当细胞能量水平充足时, ATP置换AMP和ADP, 促进α亚基去磷酸化, 使AMPK失活。另外, CaMKK可直接使AMPKα亚单位Thr172位点磷酸化, 激活α亚基, 从而激活AMPK^[20](图2D)。

最近研究表明, 除了AMP激活途径外, 还存在其他更敏感的AMPK激活途径。当小鼠细胞先置于



(A)AMP:ATP上升时，AMP直接作用于AMPK，使其激活；(B)AMP与AMPK结合使之成为其上游激酶如LKB1的底物，LKB1磷酸化AMPK α 亚基的172位苏氨酸残基使AMPK激活；(C)AMP和AMPK结合，抑制 α 亚基172位苏氨酸残基被蛋白激酶去磷酸化，从而激活AMPK；(D)CaMKK直接使AMPK α 单位Thr172位点磷酸化，激活 α 亚基，从而激活AMPK

图2 AMPK的经典激活机制^[21]

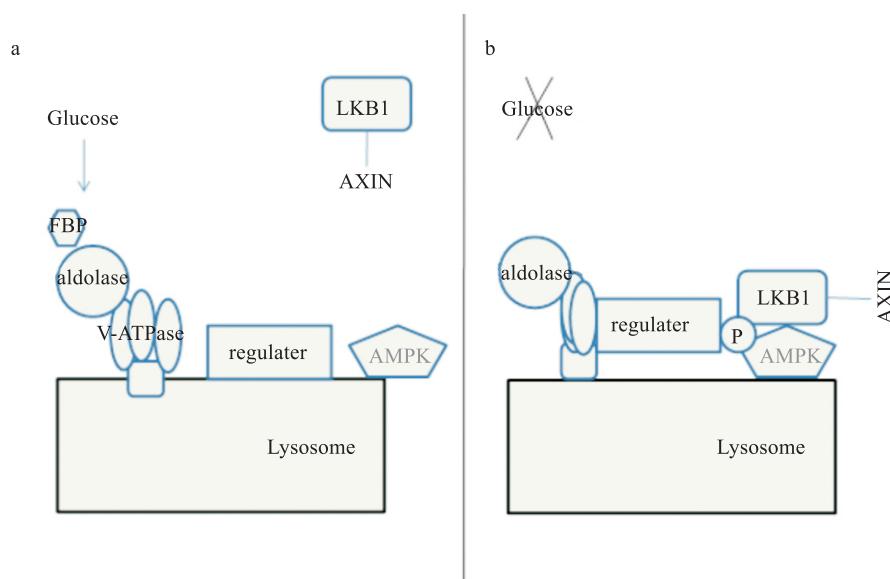
高浓度葡萄糖培养基中，再更换为缺乏葡萄糖的培养基时，AMPK可被激活，而此时AMP水平并没有明显变化^[22]。研究表明，此种情况是由于v-ATPase Ragulator复合物形成，导致溶酶体上的AMPK激活。

葡萄糖饥饿时，LKB1将axin募集到溶酶体，在溶酶体胞内囊泡表面形成蛋白质复合物，包括v-ATPase、LAMTOR1-Ragulator复合物、LKB1、axin(AMPK的结合配体)和AMPK，从而激活AMPK^[23]。而当存在高水平葡萄糖或糖酵解途径中间体时，在糖酵解中间产物果糖1, 6二磷酸(fructose-1, 6-bisphosphate, FBP)作用下，溶酶体复合物解离。FBP是抑制复合物形成的关键蛋白，其通过促进axin和LKB1从复合物中解离，阻止LKB1激活AMPK^[24]。

糖酵解的中间产物FBP是由醛缩酶(aldolase)感知的，醛缩酶与溶酶体表面的V-ATPase结合。葡萄糖水平下降将引起葡萄糖代谢物FBP水平下降，在没有FBP的情况下，aldolase和v-ATPase之间的相互作用发生了改变，形成一个基于AXIN的AMPK活化复合物，从而增加了Thr172磷酸化以使AMPK活化。而当有充足葡萄糖存在时，其代谢物FBP被糖酵解通路上的醛缩酶感应。从而使溶酶体复合物解离。在正常葡萄糖浓度下，醛缩酶不与FBP饱和，

因此可以在整个生理范围内感测FBP可用性。简言之，醛缩酶通过感应FBP的存在与否而影响v-ATPase Ragulator复合物的形成，从而决定AMPK的激活。醛缩酶在细胞能量(ATP)状态发生下降之前感知FBP(葡萄糖)可用性的下降。然后以不依赖于AMP/ATP的方式激活AMPK，从而保护细胞免受潜在的能量压力。这种营养感应机制激活AMPK，但如果细胞能量状态随后下降，还会启动AMP依赖的AMPK激活途径^[25]。研究人员另通过一系列其他实验验证了醛缩酶的作用是将FBP(葡萄糖)的信号传递给AMPK的传感器(图3)。

FBP缺失、下降可直接激活AMPK，且不依赖于AMP。这一里程碑式的发现第一次提出了不依赖于AMP和ADP的AMPK激活机制。更重要的是，由于FBP是糖酵解中间代谢物，可以表征细胞代谢物(营养)状态，因此，AMPK除了是一个能量感应器外，也是一个代谢物(营养)丰度感应器，这表明AMPK还起到感知细胞代谢状态的作用^[26]。综上所述，糖酵解途径的代谢酶Aldolase通过感应低浓度FBP水平而激活AMPK，成为独立于经典AMP相关的AMPK活化的重要机制，为代谢性疾病的诊疗提供了新的策略。



(a)FBP存在时，阻断溶酶体复合物的形成；(b)FBP降低而不能被醛缩酶感应时，促进溶酶体复合物的形成

图3 醛缩酶是葡萄糖感应器的简化模型^[25]

3 问题与展望

AMPK激活后能调控生物体的生长发育，对其生物学功能研究及激活机制的研究，可为肿瘤及其他疾病提供新的诊疗思路。但对其激活机制的研究还存在一些问题：(1)FBP对AMPK的调节仅限于溶酶体，还是可发生在细胞的其他部位？因醛缩酶与其他蛋白质相关联，所以发生在细胞其他部位也是一种可能性。(2)AMPK在激活后是否从溶酶体中分离出来，以完成其在调节细胞功能中的许多作用？(3)AMPKβ亚基N-myristylation是否受到调节，是否会导致AMPK与溶酶体以外的膜结合？这些问题还有待进一步的实验研究。

研究人员还发现营养供应(葡萄糖)充足时，AMPK响应能量压力(AMP激活途径)而激活的过程中，溶酶体复合物组件中，包括LAMTOR1-LAMTOR5、v-ATPase和Ragulator，在LKB1介导AMPK激活途径中都是必需的。因此，v-ATPase-Ragulator复合物可以作为双重作用，既能响应能量压力，也能感知代谢物(营养)状态，传感器的能量或营养充足和不足，取决于哪个信号是主流。AMPK充当双传感器，首先作为葡萄糖传感器，其次作为监测能量状态随后下降的腺嘌呤核苷酸传感器。因此，激活AMPK葡萄糖传感和能量传感途径可以独立运作，但如果两者都被激活，它们可相互加强^[27]。

哺乳动物的AMPK复合物可以在ATP浓度较高的情况下检测AMP和ADP浓度的变化^[28]。但是Aldolase感应FBP浓度激活通路比AMP/ATP激活通路

阈值更加低，因此这个通路激活AMPK的灵敏度更高。醛缩酶结合FBP作为糖酵解途径的一部分，我们可以此为研究方向，探索更多以激活AMPK通路为靶点的药物。

葡萄糖水平可以被机体直接感知，启动合成代谢；而葡萄糖水平下降时，通过醛缩酶感应葡萄糖的短缺，关闭合成代谢。对于生物体来说，能量水平的稳定是至关重要的，ATP水平的下降对机体的伤害是巨大的，因此等到能量水平下降再作出应激反应可能对细胞已经造成很大的损伤。感知葡萄糖通路的存在能更好的保证生命活动的有序进行。总之，AMPK是葡萄糖水平和能量代谢的感受器，可作为多种药物的作用靶点，通过调控AMPK的激活水平，可能对炎症、肥胖症及肿瘤等疾病具有潜在的治疗作用^[29]。

参考文献：

- [1] Zhang C S, Jiang B, Li M, et al. The lysosomal v-ATPase-Ragulator complex is a common activator for AMPK and mTORC1, acting as a switch between catabolism and anabolism[J]. Cell Metab, 2014, 20(3): 526-540.
- [2] Laplante M, Sabatini D M. mTOR signaling in growth control and disease[J]. Cell, 2012, 149(2): 274-293.
- [3] Hardie D G, Ross F A, Hawley S A. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(4): 251-262.
- [4] Hardie D G, Alessi D R. LKB1 and AMPK and the cancer-metabolism link - ten years after[J]. BMC Biol, 2013, 11:

- 36.
- [5] Hardie D G. AMPK: positive and negative regulation, and its role in whole-body energy homeostasis[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 33: 1-7.
- [6] Andris F, Leo O. AMPK in lymphocyte metabolism and function[J]. *Int Rev Immunol*, 2015, 34(1): 67-81.
- [7] O'neill H M, Holloway G P, Steinberg G R. AMPK regulation of fatty acid metabolism and mitochondrial biogenesis: implications for obesity[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 366 (2): 135-151.
- [8] Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research[J]. *Cell Res*, 2014, 24(1): 9-23.
- [9] Ha J, Guan K L, Kim J. AMPK and autophagy in glucose/glycogen metabolism[J]. *Mol Aspects Med*, 2015, 46: 46-62.
- [10] Wu S B, Wu Y T, Wu T P, et al. Role of AMPK-mediated adaptive responses in human cells with mitochondrial dysfunction to oxidative stress[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840(4): 1331-1344.
- [11] Gupta V, Gopinath P, Iqbal M A, et al. Interplay between epigenetics & cancer metabolism[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(11): 1706-1714.
- [12] Zhou W, Liotta L A, Petricoin E F. The warburg effect and mass spectrometry-based proteomic analysis[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2017, 14(4): 211-218.
- [13] Faubert B, Vincent E E, Poffenberger M C, et al. The AMP-activated protein kinase (AMPK) and cancer: many faces of a metabolic regulator[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2 Pt A): 165-170.
- [14] Li W, Saud S M, Young M R, et al. Targeting AMPK for cancer prevention and treatment[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(10): 7365-7378.
- [15] Sujobert P, Tamburini J. Co-activation of AMPK and mTORC1 as a new therapeutic option for acute myeloid leukemia[J]. *Mol Cell Oncol*, 2016, 3(4): e1071303.
- [16] Chen S, Zhu X, Lai X, et al. Combined cancer therapy with non-conventional drugs: all roads lead to AMPK[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2014, 14(8): 642-654.
- [17] Peng M, Huang Y, Tao T, et al. Metformin and gefitinib cooperate to inhibit bladder cancer growth via both AMPK and EGFR pathways joining at Akt and Erk[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 28611.
- [18] Oakhill J S, Steel R, Chen Z P, et al. AMPK is a direct adenylate charge-regulated protein kinase[J]. *Science*, 2011, 332(6036): 1433-1435.
- [19] Ross F A, Mackintosh C, Hardie D G. AMP-activated protein kinase: a cellular energy sensor that comes in 12 flavours[J]. *FEBS J*, 2016, 283(16): 2987-3001.
- [20] Oakhill J S, Scott J W, Kemp B E. AMPK functions as an adenylate charge-regulated protein kinase[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(3): 125-132.
- [21] Arkwright R T, Deshmukh R, Adapa N, et al. Lessons from nature: sources and strategies for developing AMPK activators for cancer therapeutics[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2015, 15(5): 657-671.
- [22] Ritterson Lew C, Tolan D R. Targeting of several glycolytic enzymes using RNA interference reveals aldolase affects cancer cell proliferation through a non-glycolytic mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(51): 42554-42563.
- [23] Carroll B, Dunlop E A. The lysosome: a crucial hub for AMPK and mTORC1 signalling[J]. *Biochem J*, 2017, 474(9): 1453-1466.
- [24] Zhang Y L, Guo H, Zhang C S, et al. AMP as a low-energy charge signal autonomously initiates assembly of AXIN-AMPK-LKB1 complex for AMPK activation[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(4): 546-555.
- [25] Zhang C S, Hawley S A, Zong Y, et al. Fructose-1, 6-bisphosphate and aldolase mediate glucose sensing by AMPK[J]. *Nature*, 2017, 548(7665): 112-116.
- [26] Kemp B E, Oakhill J S. Metabolism: Energy sensing through a sugar diphosphate[J]. *Nature*, 2017, 548(7665): 36-37.
- [27] Lin S C, Hardie D G. AMPK: Sensing glucose as well as cellular energy status[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(2): 299-313.
- [28] Dite T A, Langendorf C G, Hoque A, et al. AMP-activated protein kinase selectively inhibited by the type II inhibitor SBI-0206965[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(23): 8874-8885.
- [29] Li J, Zhong L, Wang F, et al. Dissecting the role of AMP-activated protein kinase in human diseases[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(3): 249-259.