线粒体在骨骼肌老化中的作用及运动的改善效应*

首 健¹ 陈佩杰¹ 肖卫华^{1,2}

中国60岁以上人口已达2.4亿,全球60岁及以上的人口预计将从2018年的9.62亿增加到2050年的20多亿,人口老龄化已成为全球面临的公共卫生难题。由于衰老而引起的机体机能不可避免的下降,这属于原发性衰老。而由于疾病或不当生活方式等引起的身体机能的再次下降则属于继发性衰老,但其并非不可避免。因此,采取各种措施尽量避免继发性衰老的发生,具有重要的临床意义和社会意义。骨骼肌是人体质量最大的组织(约占体重的40%),对维持机体正常机能具有重要作用。线粒体是为骨骼肌供能的细胞器,还参与了细胞凋亡、自噬、活性氧产生以及蛋白质稳态调控等多种生理过程,对维持骨骼肌正常功能具有重要意义^[1]。近年来研究表明,线粒体功能紊乱是促进骨骼肌老化,引起继发性衰老的重要原因。同时,增强线粒体功能则可避免继发性衰老的发生,而运动作为提高线粒体功能的重要手段,可显著改善老年骨骼肌线粒体结构与功能紊乱。但线粒体如何参与骨骼肌老化及运动、具有哪些改善效应,目前尚无明确定论。因此,本文通过追踪国内外最新研究进展,系统阐述了骨骼肌老化过程中线粒体结构与功能的变化及其机制,以及运动对老年骨骼肌线粒体的改善效应。这将加深人们对线粒体与骨骼肌老化关系的理解,为更多的老年人通过运动实现“健康老龄化”提供理论依据。

1 线粒体结构功能紊乱与骨骼肌老化

骨骼肌老化过程中,线粒体结构与功能会发生多种变化,如线粒体融合与裂变失衡、线粒体氧化能力下降、线粒体抗氧化能力降低、线粒体自噬能力减弱、mtDNA受损、线粒体蛋白质稳态受损等。

1.1 老年骨骼肌线粒体结构紊乱

与心肌类似,骨骼肌细胞也含有两个线粒体亚群:肌膜下线粒体(subsarcolemmal mitochondria, SSM, 占总量的20%)和肌纤维间线粒体(interfibrillar mitochondria, IFM, 占总量的80%)^[2],它们具有不同的结构与功能。结构上,SSM

的嵴主要是层状,而IFM的嵴主要是管状或由层状和管状混合构成。功能上,与SSM相比,IFM表现出更高的由ADP激活的呼吸能力,并且对Ca²⁺的耐受力更强,而SSM则表现出更高的蛋白质合成速率^[3]。

骨骼肌老化过程中,线粒体结构可发生多种变化。研究表明,老年人骨骼肌线粒体密度减少,线粒体DNA含量下降^[4]。并且,老年人骨骼肌线粒体的嵴变短、基质空泡化严重^[2],线粒体也变得更大更圆。此外,线粒体两个不同亚群在骨骼肌老化过程中也有着不同表现。SSM将产生更多的骨骼肌活性氧(reactive oxygen species, ROS),并且分裂与降解增多。而IFM则更易凋亡,线粒体通透性转换孔更易开放,增加了膜电位损失和促细胞凋亡因子释放到胞质的可能。

1.2 老年骨骼肌线粒体融合与裂变失衡

1.2.1 表现形式:线粒体是一种动态细胞器,其处于不断地融合和裂变过程中。线粒体融合与裂变的平衡是维持线粒体正常功能的基础^[5]。研究表明,老年人骨骼肌线粒体体积增大,并出现不规则间隔的嵴^[2],可诱发线粒体功能障碍,表明线粒体融合与裂变失衡。

1.2.2 分子机制:线粒体融合先从线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)开始,然后是线粒体内膜(inner mitochondrial membrane, IMM)的融合^[5]。线粒体的融合需要三种蛋白:线粒体融合蛋白1和2(mitofusin, Mfn)以及视神经萎缩蛋白1(optic atrophy 1, OPA1)。哺乳动物中,Mfn可促进OMM的融合,而OPA1则促进IMM的融合^[5]。Mfn或OPA1的缺失将导致线粒体片段化。线粒体裂变则与融合相反,可促进线粒体分裂,从而产生小的、片段化的和球状的线粒体。线粒体裂变则需要动力相关蛋白1(dynamamin-related protein1, DRP1)和线粒体裂变蛋白1(fission protein 1, Fis1),其可促进OMM的分裂,最终分裂线粒体。研究表明,与年轻动物相比,老年动物Fis1表达降低,而Mfn1和Mfn2水平显著升高,骨骼肌老化过程中线粒体融合水平更高^[5]。线粒体裂变的减弱不利于受损线粒体的清除,易造成受损线

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.04.023

*基金项目:国家自然科学基金项目(31300975);上海市自然科学基金项目(18ZR1437100);上海市人类运动能力开发与保障重点实验室(上海体育学院)(11DZ2261100)

1 上海体育学院运动科学学院,上海市,200438; 2 通讯作者

第一作者简介:首健,男,硕士研究生; 收稿日期:2019-05-13

粒体的积累,诱发老年骨骼肌线粒体功能障碍^[5]。

1.3 老年骨骼肌线粒体氧化能力降低

1.3.1 表现形式:骨骼肌老化过程中,线粒体氧化磷酸化能力显著降低,线粒体最大摄氧量以及安静状态下的氧摄取也都随着年龄的增长而下降^[4]。同时,老年人和动物骨骼肌线粒体ATP最大产生速率以及安静状态下的ATP产生速率也会降低^[4],并且其在慢肌纤维中下降更明显。此外,老年人骨骼肌线粒体密度减少,线粒体合成能力减弱。这些现象都表明老年骨骼肌线粒体氧化能力降低。

1.3.2 分子机制:过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator activates receptor gamma coactivator 1, α PGC-1 α)是促进线粒体氧化能力的主要调节因子。PGC-1 α 可共激活多种转录因子,如核呼吸因子1和2(nuclear respiratory factor-1/2,NRF-1/2)、PPAR γ 和雌激素相关受体(estrogen related receptor,ERR),这些因子都对线粒体氧化能力具有重要作用^[6]。研究表明,骨骼肌PGC-1 α 表达与年龄相关,老年啮齿动物骨骼肌中PGC-1 α 表达显著下降^[7]。相反,老年小鼠骨骼肌过表达PGC-1 α 则可缓解线粒体功能障碍^[8]。因此,老年骨骼肌线粒体氧化能力的下降与PGC-1 α 表达下降有关。

此外,腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)以及沉默交配型信息调节同源物1(silent mating type information regulation 2 homolog 1, SIRT1)也对骨骼肌线粒体氧化能力具有重要调控作用。AMPK可增加骨骼肌中线粒体酶的含量,增强线粒体氧化能力。AMPK还可促进PGC-1 α 蛋白的磷酸化以及去乙酰化,并激活PGC-1 α 蛋白,从而促进线粒体合成,增强线粒体氧化能力。此外,促进老年小鼠骨骼肌NAD⁺表达后,骨骼肌线粒体氧化能力也增强^[9]。而SIRT1则可通过去乙酰化PGC-1 α 从而增强其活性,也可增加NAD⁺表达,还可与AMPK共激活,从而增强骨骼肌线粒体氧化能力。

这些数据表明,老年骨骼肌PGC-1 α 及NAD⁺活性与表达降低可引起线粒体氧化能力降低,而AMPK和SIRT1水平的下降则进一步加剧此现象。因此,AMPK、SIRT1、PGC-1 α 及NAD⁺等可能参与了老年骨骼肌线粒体氧化能力的调控。

1.4 老年骨骼肌线粒体氧化损伤加剧

1.4.1 表现形式:线粒体是ROS的主要来源,参与骨骼肌多种生理功能的调节。在正常浓度下,ROS可激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),在氧化还原信号传导和细胞正常生命活动中发挥重要作用。而高水平的ROS则可损害mtDNA、蛋白质和脂质,刺激细胞凋亡,并诱导线粒体氧化损伤及功能障碍^[4]。研究表明,老年人和动物骨骼肌线粒体ROS产生增多,氧化应激水平增加,并损害骨骼肌mtDNA,导致线粒体

功能障碍^[4]。此外,老年骨骼肌线粒体ROS产生增加还可直接影响线粒体电子传递链(mitochondrial electron transport chain,ETC)途径的ATP合成酶,从而抑制ATP生成,进一步降低线粒体功能。

1.4.2 分子机制:引起ROS升高的原因有多种,其中抗氧化酶(超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶)活性降低引起的细胞抗氧化能力下降^[5],是导致ROS产生增加的重要因素。研究表明,在小鼠骨骼肌老化过程中,抗氧化酶的活性逐渐降低^[5]。而使老年小鼠线粒体过氧化氢酶过表达,则可改善与年龄相关的线粒体氧化损伤和功能障碍,增强线粒体能量代谢^[10]。这些数据提示,骨骼肌老化过程中抗氧化酶活性降低,使ROS水平升高,从而导致老年骨骼肌线粒体氧化损伤以及功能障碍。

1.5 老年骨骼肌线粒体自噬能力下降

1.5.1 表现形式:线粒体蛋白质的氧化损伤随着年龄的增长而增加^[6],而线粒体自噬对于异常线粒体的清除有重要作用,其可通过自噬—溶酶体途径降解大量的线粒体蛋白,从而清除线粒体中氧化损伤的蛋白质,维持线粒体正常功能^[6]。研究表明,骨骼肌老化过程中线粒体自噬能力逐渐下降^[11],老年大鼠骨骼肌自噬标志物p62水平、LC3-II与LC3-I比值升高,说明线粒体自噬能力减弱(自噬过程中p62、LC3-II会被降解)^[12],从而导致线粒体功能受损,并随着年龄的增加而加重。此外,小鼠骨骼肌蛋白水解能力也随年龄的增长而减弱。

1.5.2 分子机制:老年骨骼肌线粒体自噬能力下降与自噬相关蛋白(autophagy-related protein, Atg)表达有关。研究表明,老年大鼠和小鼠骨骼肌Atg3、Atg5和Atg12表达减少^[13]。骨骼肌Atg7的缺失可导致肿胀线粒体体积以及ROS产生增加。并且,Atg5基因缺失也可抑制骨骼肌线粒体受损蛋白质的清除。此外,由于自噬需要溶酶体的作用,因此老年骨骼肌线粒体自噬能力下降也与溶酶体相关膜蛋白2(lysosomal-associated membraneprotein 2, Lamp2)活性降低有关^[13]。研究表明,老年大鼠骨骼肌溶酶体腔内脂质沉积,同时溶酶体功能受损,Lamp2活性降低,骨骼肌自噬能力下降^[14]。而增加自噬相关蛋白及溶酶体相关蛋白表达可改善骨骼肌老化过程中出现的线粒体损伤及线粒体功能下降^[6]。因此,老年骨骼肌线粒体自噬能力的下降与Atg以及Lamp2表达减少有关。

1.6 老年骨骼肌mtDNA受损

1.6.1 表现形式:线粒体拥有自己的线粒体DNA(mtDNA),是一种大小约为16.6 kb的环状分子。由于线粒体的合成需要核基因组与线粒体基因组协同作用,因此mtDNA的完整性及含量对维持正常的线粒体合成能力至关重要^[6]。同时,骨骼肌老化过程与mtDNA有着密切关系。骨骼肌老化过程中,mtDNA突变增多^[6],从而导致受损的mtDNA逐渐积累,

最终破坏mtDNA的完整性,使线粒体合成能力降低。此外,骨骼肌老化过程还可导致mtDNA含量下降。研究表明,与年轻大鼠(6个月)相比,老年大鼠(27个月)骨骼肌mtDNA水平降低了20%—40%^[15]。同时,消除细胞中的mtDNA可显著减少线粒体合成。这些数据都说明mtDNA的突变增加及含量降低是老年骨骼肌线粒体合成能力降低的两个重要因素。

1.6.2 分子机制:老年骨骼肌mtDNA受损的机制与ROS的产生密切相关。过高水平的ROS可对DNA产生损害,诱导DNA突变并损害其功能^[6]。骨骼肌老化过程中ETC中产生的ROS增多,而mtDNA非常靠近ETC^[6],因此容易受到大量新生ROS攻击^[6]。此外,不同于核DNA有外层蛋白质的保护,裸露的mtDNA对ROS的防御能力更差^[6]。因此,由于部位以及结构的特殊性,使ROS极易诱导mtDNA突变,破坏其完整性,同时损害mtDNA复制能力,从而降低线粒体合成。此外,受损mtDNA诱发的线粒体功能障碍又可导致ROS产生增加^[17],进一步降低老年骨骼肌线粒体合成能力。

1.7 老年骨骼肌线粒体蛋白质稳态受损

1.7.1 表现形式:线粒体蛋白质稳态指的是线粒体各种蛋白定位、水平、构象以及转换的维持。蛋白质周转(蛋白质合成)与受损蛋白质的分解对维持蛋白质稳态有重要作用。骨骼肌老化过程中,由于线粒体受损蛋白质的积累以及蛋白质周转过程受阻,从而导致骨骼肌线粒体蛋白质质量及数量下降,影响线粒体功能^[18]。此外,当线粒体功能降低后,ROS以及脂质代谢中间产物(二酰甘油、神经酰胺)产生增多,从而诱发骨骼肌氧化应激以及炎症,进一步损害线粒体功能。因此,线粒体蛋白质稳态对维持线粒体功能有重要意义。

1.7.2 分子机制:线粒体蛋白质周转与受损蛋白质的分解对维持线粒体蛋白质稳态有重要作用。研究表明,人骨骼肌老化过程中mRNA错误翻译以及蛋白错误折叠现象增多^[19]。并且,随着年龄增长,人线粒体蛋白质非酶促修饰(晚期糖基化终产物)以及氧化修饰增加^[19],导致线粒体修复受损蛋白的能力下降,从而破坏线粒体蛋白质稳态^[20]。

此外,由线粒体功能障碍引起的供能减弱也是破坏线粒体蛋白质稳态的原因。维持线粒体蛋白质稳态是大量耗能的过程。当功能紊乱的线粒体无法提供足够的ATP来同时满足细胞正常代谢与修复受损蛋白的需求时^[18],细胞则会抑制弹性代谢过程(修复受损蛋白等),去满足非弹性代谢过程(基本代谢等),减弱了线粒体修复受损蛋白的能力,从而破坏线粒体蛋白质稳态^[18]。因此,骨骼肌老化过程中,线粒体受损蛋白质的积累以及修复受损蛋白能力的下降,破坏了线粒体蛋白质稳态,从而引起线粒体供能紊乱。

1.8 线粒体结构与功能紊乱促进骨骼肌老化

线粒体结构与功能紊乱也可促进骨骼肌老化。研究表明,mtDNA突变小鼠氧化磷酸化能力降低^[21],可导致骨骼肌

细胞凋亡及过早老化。线粒体动力学以及线粒体钙摄取的失衡则可引起骨骼肌质量下降^[22]。并且,线粒体合成减少、氧化能力降低及自由基产生增多等还会引起肌萎缩与肌无力,并最终导致肌少症,表现为老年人步速下降^[23],这是肌少症的临床参数之一。而肌肉质量及力量在骨骼肌老化过程中具有重要作用^[24]。因此,线粒体功能正常与否是影响骨骼肌老化的重要因素。

因此,线粒体的病理变化有多种,它们之间也有着紧密联系。老年骨骼肌线粒体氧化能力和自噬能力的下降可促进线粒体氧化损伤,其作为一重要因素,可使mtDNA以及线粒体蛋白质稳态受损,从而减少线粒体合成,影响线粒体功能,进一步加剧线粒体氧化能力和自噬能力的下降。此外,结构决定功能,线粒体形态结构上的改变,作为又一重要因素,将引起线粒体上述功能的一系列紊乱。而线粒体融合与裂变的失衡则可促进线粒体结构改变,从而引起线粒体功能紊乱。因此,线粒体的各种病理变化紧密联系,相互作用,从而引起线粒体整体病变。

2 运动对老年骨骼肌线粒体结构与功能的改善效应

2.1 运动促进老年骨骼肌线粒体融合与裂变

线粒体融合与裂变的平衡是骨骼肌线粒体发挥正常功能的重要基础。骨骼肌老化过程中线粒体融合增加而裂变减少,导致受损线粒体不能及时清除,从而引起线粒体功能障碍。而运动可促进老年骨骼肌线粒体融合与裂变的平衡,恢复线粒体的正常功能^[25]。研究表明,老年动物进行6周有氧运动后,骨骼肌线粒体Fis1和Mfn1表达都增加,线粒体功能增强^[26]。并且,老年人进行12周有氧运动后,骨骼肌线粒体Mfn1、Mfn2和Fis1表达也增加,线粒体功能增强^[27]。此外,有常年运动习惯的老年女性骨骼肌线粒体有较高水平的Mfn2和Drp1^[28]。因此,运动通过促进老年骨骼肌线粒体Fis1和Mfn1表达,同时增强线粒体融合与裂变能力,使其达到一个更高的平衡点,从而促进老年骨骼肌线粒体功能。

2.2 运动增强骨骼肌线粒体氧化能力

骨骼肌老化过程中,线粒体氧化能力逐渐降低,运动可增强老年骨骼肌线粒体氧化能力。研究表明,有氧运动可促进老年大鼠^[26]和老年人^[29]骨骼肌线粒体PGC-1 α 表达,增强线粒体氧化能力。并且,有氧运动后,骨骼肌线粒体NRF-1表达也增强,说明线粒体氧化能力得到提高^[30]。抗阻训练也可增强老年骨骼肌线粒体氧化能力。研究表明,老年男性进行抗阻训练后,骨骼肌线粒体PGC-1 α 表达显著提升^[31]。并且,6个月抗阻训练后,衰老相关的线粒体功能紊乱也得到改善^[6]。这些数据说明,有氧运动和抗阻训练都可促进PGC-1 α 表达,从而增强老年骨骼肌线粒体合成及氧化能力。

此外,运动还可通过促进AMPK、SIRT1表达,从而增强

线粒体氧化能力。研究表明,有氧运动可增强老年大鼠和人类骨骼肌线粒体中 AMPK 表达^[32]。老年大鼠进行 6 周有氧运动后,骨骼肌线粒体 p-AMPK 水平显著升高^[26],氧化能力得到增强。并且,有氧运动还可增加老年人和动物骨骼肌线粒体 SIRT1^[32]以及 NAD⁺表达^[33],从而增强线粒体氧化能力。因此,这些数据表明,运动可通过促进 PGC-1 α 、AMPK、SIRT1 与 NAD⁺表达,从而增强老年骨骼肌线粒体氧化能力。

2.3 运动减少老年骨骼肌线粒体氧化损伤

骨骼肌老化过程中线粒体 ROS 产生增多,过量的 ROS 可诱导 mtDNA 突变,并损害线粒体蛋白质结构,诱导线粒体功能障碍。而运动对骨骼肌线粒体氧化损伤有重要改善作用。研究表明,超过一定时间和强度的一次性运动以及规律性有氧运动,都可促进老年人骨骼肌线粒体 ROS 产生,易诱导线粒体脂质、蛋白质和 DNA 的氧化损伤^[34]。但规律性有氧运动同时增强了老年人骨骼肌线粒体的抗氧化能力,防止线粒体氧化应激^[35]。研究表明,有氧运动后,老年人骨骼肌酶促抗氧化能力以及非酶促抗氧化能力显著增强^[36],抗氧化酶(过氧化氢酶等)表达增加^[37]。此外,老年人进行 8 周有氧运动后,骨骼肌线粒体抗氧化能力增强^[38],并且线粒体氧化应激水平下降^[37]。这些数据表明,有氧运动通过促进老年骨骼肌线粒体抗氧化酶表达,从而增强线粒体抗氧化能力,防止线粒体氧化损伤。

2.4 运动增强老年骨骼肌线粒体自噬能力

骨骼肌老化过程中,线粒体自噬能力减弱。而有氧运动可增强老年骨骼肌线粒体自噬能力^[39]。研究表明,有氧运动后,老年小鼠^[40]和老年人^[41-42]骨骼肌线粒体 ATG7 和 Beclin-1 表达增强,Lamp2 水平增加^[40],线粒体自噬能力增强。此外,抗阻训练对老年骨骼肌线粒体自噬能力也有重要作用。研究表明,老年人进行抗阻训练后,骨骼肌线粒体 LC3- II 与 LC3- I 比值降低^[43],线粒体自噬能力增强。老年大鼠进行 6 周爬梯训练后,骨骼肌线粒体 p62 表达以及 LC3- II 与 LC3- I 比值也都降低^[44],Beclin-1、ATG7 和 Lamp2 表达增加^[44]。因此,运动可通过促进自噬相关蛋白(Beclin-1、ATG、Lamp2 等)表达,从而增强老年骨骼肌线粒体自噬能力。

2.5 运动改善老年骨骼肌 mtDNA 受损

骨骼肌老化过程中 mtDNA 完整性被破坏,并且 mtDNA 含量减少,从而导致老年骨骼肌线粒体合成能力降低。而运动可改善老年骨骼肌 mtDNA。运动对老年骨骼肌线粒体抗氧化能力及自噬能力的增强,有利于避免 ROS 诱导的 mtDNA 受损,同时加强受损 mtDNA 的清除,从而维持了 mtDNA 的完整性,提高了老年骨骼肌线粒体合成能力。研究表明,运动可增加老年小鼠骨骼肌 mtDNA 含量,增强线粒体功能^[45],并提高线粒体合成能力,增加老年大鼠骨骼肌线粒体数量^[32],这表明了运动对老年骨骼肌 mtDNA 具有显著的改

善效应。

2.6 运动改善老年骨骼肌线粒体蛋白质稳态

运动是促进骨骼肌线粒体蛋白质稳态的有效手段^[46],可增强老年骨骼肌线粒体受损蛋白质的清除能力。骨骼肌线粒体受损蛋白质的清除主要通过线粒体自噬完成。对小鼠的研究表明,增强线粒体自噬是运动促进骨骼肌线粒体蛋白质稳态的关键步骤^[47]。终身运动训练可显著改善老年大鼠骨骼肌线粒体蛋白质损伤。

此外,运动还可通过减少受损蛋白质的产生,从而促进线粒体蛋白质稳态。对人的研究表明,线粒体 ETC 途径的改善减少了糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)和氧化修饰蛋白的形成^[20],从而减少受损蛋白质的产生。并且,运动还可通过增强线粒体抗氧化能力,从而避免蛋白质受损,促进线粒体蛋白质稳态。因此,运动可通过增强线粒体自噬能力以及抗氧化能力,增强线粒体受损蛋白的清除,并减少线粒体受损蛋白的产生,从而促进骨骼肌线粒体蛋白质稳态。

综上所述,运动通过改善老年骨骼肌线粒体融合与裂变、增强线粒体氧化能力、提高线粒体抗氧化能力、加强线粒体自噬能力、改善 mtDNA 受损以及维持线粒体蛋白质稳态,从而改善老年骨骼肌线粒体结构与功能的紊乱,有利于老年骨骼肌发挥正常功能,预防继发性衰老的发生。

3 小结

线粒体结构与功能紊乱是促进骨骼肌老化的重要因素,其表现形式有多种:线粒体融合与裂变失衡、线粒体合成及氧化能力降低、受损线粒体 DNA 增多、线粒体氧化损伤增加、线粒体自噬能力下降以及线粒体蛋白质稳态受损。而运动可改善老年骨骼肌线粒体结构与功能紊乱。运动通过促进线粒体融合与裂变、增强线粒体合成及氧化能力、增加线粒体 DNA 水平并清除受损 DNA、提高线粒体抗氧化能力、加强线粒体自噬能力以及维持蛋白质稳态,从而改善线粒体结构与功能紊乱,增强老年骨骼肌功能,延缓骨骼肌老化。这些研究表明,线粒体在骨骼肌老化过程中发挥了重要作用,而运动是改善线粒体功能从而延缓骨骼肌衰老的有效方法,应让运动成为促进老年人“健康老龄化”的一种基本手段。但由于运动多种多样,不同形式的运动可能产生不同的效果,这需要将来更进一步的研究。

参考文献

- [1] Payne Bal, Chinnery PF. Mitochondrial dysfunction in aging: much progress but many unresolved questions[J]. BBA - Bioenergetics, 2015, 1847(11): 1347—1353.
- [2] Boengler K, Kosiol M, Mayr M, et al. Mitochondria and

- ageing: role in heart, skeletal muscle and adipose tissue[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(3): 349—369.
- [3] Kasumov T, Dabkowski ER, Shekar KC, et al. Assessment of cardiac proteome dynamics with heavy water: slower protein synthesis rates in interfibrillar than subsarcolemmal mitochondria[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(9): H1201—H1214.
- [4] Johnson ML, Robinson MM, Nair KS. Skeletal muscle aging and the mitochondrion[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2013, 24(5): 247—256.
- [5] Campo AD, Jaimovich E, Tevy MF. Mitochondria in the aging muscles of flies and mice: new perspectives for old characters[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 9057593.
- [6] Kim Y, Triolo M, Hood DA. Impact of aging and exercise on mitochondrial quality control in skeletal muscle[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 3165396.
- [7] Chabi B, Ljubicic V, Menzies KJ, et al. Mitochondrial function and apoptotic susceptibility in aging skeletal muscle[J]. *Aging Cell*, 2007, 7(1): 2—12.
- [8] Wenz T, Rossi SG, Rotundo RL, et al. Increased muscle PGC-1alpha expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(48): 20405—20410.
- [9] Gomes AP, Price NL, Ling AJY, et al. Declining NAD(+) induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging[J]. *Cell*, 2013, 155(7): 1624—1638.
- [10] Alisa U, Gaetano S, Wenjun X, et al. Genetically enhancing mitochondrial antioxidant activity improves muscle function in aging[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(42): 15250—15255.
- [11] Sakuma K, Kinoshita M, Ito Y, et al. p62/SQSTM1 but not LC3 is accumulated in sarcopenic muscle of mice[J]. *Journal of Cachexia Sarcopenia & Muscle*, 2016, 7(2): 204.
- [12] Baehr LM, West DW, Marcotte G, et al. Age-related deficits in skeletal muscle recovery following disuse are associated with neuromuscular junction instability and ER stress, not impaired protein synthesis[J]. *Aging*, 2016, 8(1): 127—146.
- [13] Jin Z, Shu YC, Lim A, et al. Changes in macroautophagy, chaperone-mediated autophagy, and mitochondrial metabolism in murine skeletal and cardiac muscle during aging[J]. *Aging*, 2017, 9(2): 583—596.
- [14] O'leary MF, Vainshtein A, Iqbal S, et al. Adaptive plasticity of autophagic proteins to denervation in aging skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 304(5): C422—C430.
- [15] Barazzoni R, Short KR, Nair KS. Effects of aging on mitochondrial DNA copy number and cytochrome c oxidase gene expression in rat skeletal muscle, liver, and heart[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(5): 3343—3347.
- [16] Pinto M, Moraes CT. Mechanisms linking mtDNA damage and aging[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 85: 250—258.
- [17] Lagouge M, Larsson NG. The role of mitochondrial DNA mutations and free radicals in disease and ageing[J]. *J Intern Med*, 2013, 273(6): 529—543.
- [18] Musci RV, Hamilton KL, Miller BF. Targeting mitochondrial function and proteostasis to mitigate dynapenia[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2017, 118(Pt 1): 1—9.
- [19] Ayyadevara S, Balasubramaniam M, Suri P, et al. Proteins that accumulate with age in human skeletal-muscle aggregates contribute to declines in muscle mass and function in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Aging*, 2016, 8(12): 3486—3497.
- [20] Brocca L, McPhee JS, Longa E, et al. Structure and function of human muscle fibres and muscle proteome in physically active older men[J]. *J Physiol*, 2017, 595(14): 4823—4844.
- [21] Hiona A, Sanz A, Kujoth GC, et al. Mitochondrial DNA mutations induce mitochondrial dysfunction, apoptosis and sarcopenia in skeletal muscle of mitochondrial DNA mutator mice[J]. *Plos One*, 2010, 5(7): e11468—e11468.
- [22] Suliman HB, Piantadosi CA. Mitochondrial quality control as a therapeutic target[J]. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(1): 20—48.
- [23] Coen PM, Jubrias SA, Distefano G, et al. Skeletal muscle mitochondrial energetics are associated with maximal aerobic capacity and walking speed in older adults[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68(4): 447—455.
- [24] Yang L, Licastro D, Cava E, et al. Long-term calorie restriction enhances cellular quality-control processes in human skeletal muscle[J]. *Cell Rep*, 2016, 14(3): 422—428.
- [25] Lee S, Kim M, Lim W, et al. Strenuous exercise induces mitochondrial damage in skeletal muscle of old mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 461(2): 354—360.
- [26] Koltai E, Hart N, Taylor AW, et al. Age-associated declines in mitochondrial biogenesis and protein quality control factors are minimized by exercise training[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 303(2): R127—R134.
- [27] Konopka AR, Suer MK, Wolff CA, et al. Markers of human skeletal muscle mitochondrial biogenesis and quality control: effects of age and aerobic exercise training[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69(4): 371—378.

- [28] Drummond MJ, Odessa A, Lucille B, et al. Downregulation of E3 ubiquitin ligases and mitophagy-related genes in skeletal muscle of physically inactive, frail older women: a cross-sectional comparison[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69(8): 1040—1048.
- [29] Lanza IR, Short DK, Short KR, et al. Endurance exercise as a countermeasure for aging[J]. *Diabetes*, 2008, 57(11): 2933—2942.
- [30] Broskey NT, Greggio C, Boss A, et al. Skeletal muscle mitochondria in the elderly: effects of physical fitness and exercise training[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(5): 1852—1861.
- [31] Ogborn DI, McKay BR, Crane JD, et al. Effects of age and unaccustomed resistance exercise on mitochondrial transcript and protein abundance in skeletal muscle of men[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 308(8): 734—741.
- [32] Kang C, Chung E, Diffie G, et al. Exercise training attenuates aging-associated mitochondrial dysfunction in rat skeletal muscle: Role of PGC-1 α [J]. *Exp Gerontol*, 2013, 48(11): 1343—1350.
- [33] Zhang Y, Uguccioni G, Ljubicic V, et al. Multiple signaling pathways regulate contractile activity-mediated PGC-1 α gene expression and activity in skeletal muscle cells[J]. *Physiol Rep*, 2014, 2(5): e12008.
- [34] Radā KZ, Pucso J, Mecseki S, et al. Muscle soreness-induced reduction in force generation is accompanied by increased nitric oxide content and DNA damage in human skeletal muscle[J]. *Free Radic Biol Med*, 1999, 26(7—8): 1059—1063.
- [35] Jackson MJ. Reactive oxygen species in sarcopenia: Should we focus on excess oxidative damage or defective redox signalling?[J]. *Mol Aspects Med*, 2016, 50(50): 33—40.
- [36] Gomes MJ, Martinez PF, Campos DHS, et al. Beneficial effects of physical exercise on functional capacity and skeletal muscle oxidative stress in rats with aortic stenosis-induced heart failure[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016(12): 8695716.
- [37] Cogley JN, Sakellariou GK, Owens DJ, et al. Lifelong training preserves some redox-regulated adaptive responses after an acute exercise stimulus in aged human skeletal muscle[J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 70(5): 23—32.
- [38] Johnson ML, Irving BA, Lanza IR, et al. Differential effect of endurance training on mitochondrial protein damage, degradation, and acetylation in the context of aging[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2015, 70(11): 1386—1393.
- [39] Vainshtein A, Tryon LD, Pauly M, et al. Role of PGC-1 α during acute exercise-induced autophagy and mitophagy in skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 308(9): C710—C719.
- [40] Kim YA, Kim YS, Song W. Autophagic response to a single bout of moderate exercise in murine skeletal muscle[J]. *J Physiol Biochem*, 2012, 68(2): 229—235.
- [41] Zampieri S, Pietrangelo L, Loeffler S, et al. Lifelong physical exercise delays age-associated skeletal muscle decline [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2015, 70(2): 163.
- [42] Drummond MJ, Addison O, Bruncker L, et al. Downregulation of E3 ubiquitin ligases and mitophagy-related genes in skeletal muscle of physically inactive, frail older women: a cross-sectional comparison[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69(8): 1040—1048.
- [43] Dickinson JM, Reidy PT, Gundermann DM, et al. The impact of post exercise essential amino acid ingestion on the ubiquitin proteasome and autophagosomal-lysosomal systems in skeletal muscle of older men[J]. *J Appl Physiol*, 2016, 122(3): 620—630.
- [44] Mansueto G, Armani A, Viscomi C, et al. Transcription factor EB controls metabolic flexibility during exercise[J]. *Cell Metab*, 2016, 25(1): 182—196.
- [45] Safdar A, Bourgeois JM, Ogborn DI, et al. Endurance exercise rescues progeroid aging and induces systemic mitochondrial rejuvenation in mtDNA mutator mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(10): 4135—4140.
- [46] Drake JC, Wilson RJ, Yan Z. Molecular mechanisms for mitochondrial adaptation to exercise training in skeletal muscle[J]. *FASEB J*, 2016, 30(1): 13—22.
- [47] Laker RC, Drake JC, Wilson RJ, et al. Ampk phosphorylation of Ulk1 is required for targeting of mitochondria to lysosomes in exercise-induced mitophagy[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 548—548.