

文章编号: 1004-0374(2011)05-0434-06

腺苷酸激酶与AMP信号在感知及维持机体能量中的作用

张盈, 夏琳, 逢文强, 王涛, 张建法*

(南京理工大学分子代谢中心, 南京 210094)

摘要: 腺苷酸激酶(AK)是催化各种腺嘌呤核苷酸相互转化的一种磷酸转移酶,其在维持细胞能量平衡中起着重要的作用。AK有七种亚型,在线粒体、胞浆、细胞核之间的能量转移和分布中起着至关重要的作用。细胞内、细胞外和血液中的AMP水平是机体能量感知、睡眠、冬眠和食物摄取的代谢信号。高于或低于正常水平的AMP信号与人类疾病相关。AK及其下游的AMP信号组成了一个完整的代谢监测系统,通过检测细胞能量状态变化,从而调整对代谢感受器传递的信号。详细阐述了AK和AMP在感知及维持机体能量中的作用。

关键词: AK; AMP; 信号交流; 能量平衡

中图分类号: Q493.3; Q591.9; R589 **文献标志码:** A

The function of AK and AMP signaling in body energy sensing and balance

ZHANG Ying, XIA Lin, PANG Wen-Qiang, WANG Tao, ZHANG Jian-Fa*

(Center for Molecular Metabolism, Nanjing University of Science & Technology, Nanjing 210094, China)

Abstract: Adenylate kinase(AK) is a phosphotransferase enzyme that catalyzes the interconversion of adenine nucleotides, and plays an important role in cellular energy homeostasis. The enzyme has seven isoforms, and plays a critical role in energy transfer and distribution between mitochondria, cytosol and nucleus. AMP levels in cellular, interstitial and blood are potential metabolic signals associated with body energy sensing, sleep, hibernation and food intake. Either low or excess AMP signaling has been linked to human disease. AK and downstream AMP signaling is an integrated metabolic monitoring system, which reads the cellular energy state in order to tune and report signals to metabolic sensors. The function of AK and AMP signaling in body energy sensing and balance is reviewed in details here.

Key words: AK; AMP; signal communication; energy balance

生物体每时每刻都在进行着能量代谢,能量代谢在维持生物体的生命活动中起着非常重要的作用。腺苷酸激酶(AK)催化可逆反应: $ATP + AMP \leftrightarrow 2ADP$, 当ATP和ADP的水平发生变化时,AMP的水平也发生变化,并且AMP变化的相对幅度远大于ATP和ADP,这就使得受AMP影响的酶和代谢感受物能够更加敏感和准确地对应激信号做出反应。因此,AK和AMP信号在感知和维持生物体能量平衡中起着重要的作用。本文就AMP信号在能量代谢和相关药物中的作用、AK对代谢的监测和AMP信号传送作用以及AK和AMP信号对机体能量的感知等方面进行综述,详细阐述了AK

和AMP在感知及维持机体能量中的作用。

1 AMP信号在能量代谢和相关药物中的作用

AMP信号是传递与食物摄取信息、激素和能量代谢状态相关信息的重要代谢信号。AMP是大脑中与觉醒和食欲控制活性相关的调控因子,也是治疗药物和药物作用的调节子(图1)。

收稿日期: 2011-03-08; 修回日期: 2011-04-11

基金项目: 国家自然科学基金项目(30730030)

*通信作者: E-mail: jfzhang@mail.njust.edu.cn

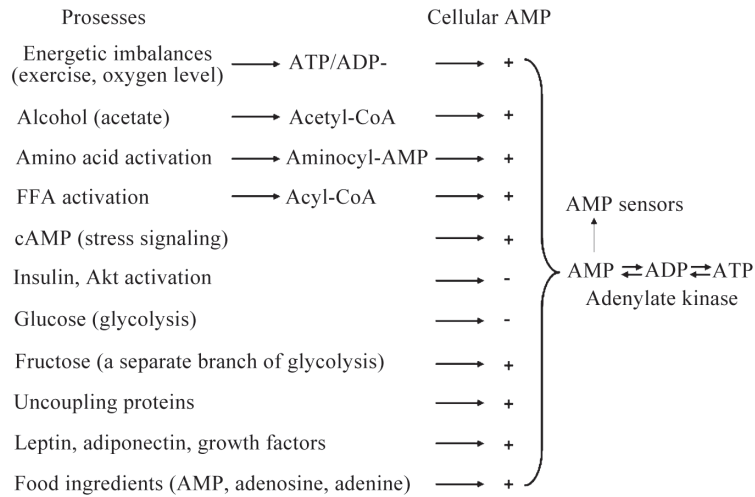


图1 胞内AMP水平的变化及AK对AMP信号的整合

1.1 AMP信号在能量代谢中的作用

1.1.1 AMP信号与能量调节

改变细胞能量代谢的生长因子、激素(如脂肪细胞分泌的瘦素和脂联素)将通过局部或暂时调节AMP的水平来激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)^[1-2]。瘦素能改变肌肉腺嘌呤核苷酸的平衡(减少ATP)和增加AMP动力学(从上升的AMP和IMP水平推测出)而激活AMPK^[3],这可能与解偶联蛋白(UCP)的表达增加相关^[4]。由于AK的监测功能,轻微的线粒体解偶联将改变细胞核苷酸平衡,其中AMP水平的变化将刺激代谢信号通路的进行^[4]。

1.1.2 AMP信号与睡眠

人血液中AMP的正常值为10~20 μmol/L,因为血清中的蛋白会与AMP结合,所以只有一部分AMP是游离的。循环的AMP在冬眠和持续黑暗作用中作为一个分子调节因子,将小鼠从消耗葡萄糖和储存脂肪的活泼状态转变为消耗脂肪和保存葡萄糖的不活泼状态^[5]。另外,过度疲劳的大脑将释放由AMP转化而来的腺苷(adenosine, Ado),从而降低细胞的活性和刺激睡眠^[6]。

1.1.3 AMP信号与衰老

AMP信号在细胞衰老中起着重要的作用。蛋白质组学分析表明,AK1蛋白在衰老的骨骼肌纤维中明显上升。Apfeld等^[7]研究发现,蠕虫的生命期可以通过适当增加AMPK基因的表达和长期激活AMPK的方法得到延长。事实上,衰老成纤维细胞中的AMP/ATP比例与年轻成纤维细胞相比高很多,这一现象伴随着AMPK活性的显著增加^[8]。这可

以被认为是在衰老过程中,对能量代谢能力下降的一种补偿方法。因此,AMP信号在机体激素和能量状态发生改变时(包括细胞分化、极性的保持和衰老)起着重要作用。

1.1.4 AMP信号与胰岛素通路

AMP是胰岛素和蛋白激酶Akt信号中一个重要的调节因子。有研究表明,蛋白激酶Akt在胰岛素对AMPK的抑制过程中起调节作用^[9]。Akt不能直接磷酸化AMPK,胰岛素可以改变Akt的活性,Akt活性的变化将导致细胞内AMP/ATP比例的变化,从而调节AMPK的活性。事实上,Akt的激活将降低胞内AMP/ATP的比例,导致AMPK活性降低^[10]。因此,胰岛素-Akt信号轴可以通过上调AMP信号和改变AMPK活性来扩大代谢作用范围。

1.2 AMP信号在相关药物治疗中的作用

1.2.1 AMP信号与糖尿病治疗药物

如今广泛使用的糖尿病治疗药物二甲双胍、噻唑烷二酮和降低胆固醇的他汀类药物的药理学作用与其改变胞内AMP水平和AMPK活性有关^[11-13]。二甲双胍能够克服胰岛素和Akt对AMPK的抑制,这是由于二甲双胍作用于线粒体呼吸链的位点I而增加AMP水平^[9,11]。噻唑烷二酮在引起AMPK和ACC磷酸化形式增加的同时,AMP/ATP比值升高^[12]。用罗格列酮培育细胞,AMP的水平增加^[14]。

1.2.2 AMP信号与腺苷药物

Ado在临床上广泛使用,在再灌注治疗中与AMP信号相关,其能够激活AMPK并补充细胞内的ATP。Ado除了通过受体进行信号通讯外,还可以转运进入细胞,磷酸化变为AMP后开始代谢信

号的传递过程^[15-16]。通过包含 AK 在内的反应可以将 AMP 转化为 ADP 和 ATP；除此以外，在线粒体氧化磷酸化和糖酵解过程中合成的 ATP 补给了细胞内 ATP 水平及在缺血损伤中减少的腺嘌呤核苷酸库^[15-16]。因此，Ado 和 AMP 具有多效代谢信号和提供能量的作用，其在再灌注治疗中的作用需要进一步探索。

1.2.3 AMP信号与苦味屏蔽

AMP 通过与味觉感受器相互作用来屏蔽苦味，使得味蕾感受到的食物是带有甜味的^[17]，这可以使得低能量的食物更加美味可口。近来，AMP 已经被 FDA 认可为“苦味屏蔽剂”添加至食物中。AMP 广泛存在于天然食物中，包括母乳。钙化合物通常使得母乳呈现苦味，因此母乳是使用苦味屏蔽剂的天然系统。在小鼠体内，AMP 也能够屏蔽苦味受体的行为和电生理学反应^[17]。许多含有 AMP 的药物成为营养品，用于预防和治疗由于食物不足或不平衡引起的疾病^[18]。

1.2.4 AMP信号与机体免疫

核苷酸 (如 AMP) 可以影响机体的免疫功能，包括：逆转营养不良和饥饿导致的腺嘌呤核苷酸缺少而引起的免疫抑制；增加 T 细胞的成熟并增强其功能；增加自然杀伤细胞的活性^[18]。然而，AMP 本身就具有免疫抑制作用。事实上，蚊子和苍蝇唾液中含有的 AMP 和 Ado 作为血管舒张物质，可以抑制免疫活性，从而有利于病原体或寄生虫的传播^[19]。鉴于 AMP 的免疫调节能力，AMP 的类似物 AICAR/(ZMP) 在治疗多发性硬化症和其他 Th1 细胞调控的免疫疾病 (如银屑病和关节炎) 中存在很大的开发潜力^[20]。

2 AK的代谢监测和AMP的信号传送作用

AK 是众多代谢监测因子中最重要的一个，其能够不间断的感知细胞内腺嘌呤核苷酸的平衡状态，一旦出现了不平衡，AK 立即产生 AMP 信号并且促进这些信号向 AMP 敏感物质 (包括糖酵解和糖原分解通路的物质) 及代谢的感受物和作用物 (如 K-ATP 通道和 AMPK) 传送，通过这些物质来调整组织的能量状态和机体的激素水平 (图 2)。

2.1 AK和AMP信号在细胞内外的代谢监测和信号传送

胞内和胞外的 AK 在调节核苷能量信号中起着重要作用，在细胞运动和趋化时调节肌动蛋白的组装/解组装^[21]。通过感知肌肉细胞中能量状态和调

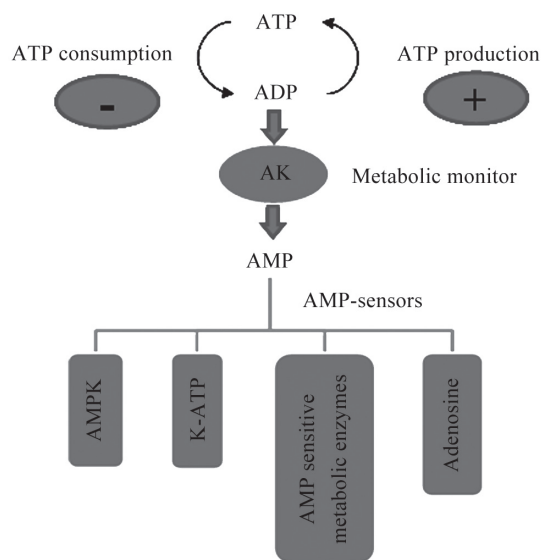


图2 AK的代谢监测和AMP信号调控作用

控基因表达，AK 和下游的 AMP 信号通过 AMPK-PGC-1 信号通路，在调控线粒体的生物合成中起着重要作用，从而增加细胞能量传递的能力^[22]。AK 通过 AMP 信号调控糖酵解和糖异生途径，从而传递增加能量需求的信息^[23]。近年来发现，AK 调节的胞外 AMP 和 ADP 信号与高密度脂蛋白 (HDL) 的胞吞作用有关，与 Ado 和 AMP 特异性受体^[24]、AMP 和其他代谢感知的 RNA 核开关的信号有关^[25]，与细胞分化、肿瘤抑制和血管紧张度调控有关^[23]，这些作用进一步体现了其重要性。

胞外 AMP 信号与许多重要的生理活动密切相关，本实验室研究发现，在 2 型糖尿病小鼠模型中，其胞外核苷酸水平，尤其是 AMP 水平发生明显的变化，说明胞外核苷酸的变化与 2 型糖尿病的发生具有一定的相关性。进一步的机理探讨工作，我们正在进一步研究。

2.2 AK和AMP信号在细胞核内的代谢监测和信号传送

在细胞核内，AK 嵌入消耗核苷酸和磷酸转移酶的复合体结构中，促进线粒体 - 细胞核间能量交流，与维持适当的核 dNTP 水平及促进核苷酸输送进入 DNA 复制体系相关^[26]。dNTP 比例的不平衡影响了 DNA 复制和修复的精确性，从而产生突变^[26]。AK 能够对核苷酸比例进行检查，并维持此比例在正常范围内，以保持零错误的 DNA 复制；同时，另一个核蛋白 Rad50 参与 DNA 双链断裂修复^[27]。

2.3 AK和AMP信号的局部调节作用

在细胞内部环境，物质的扩散和运输被严格限

制,因此,生物反应的进行大都是由局部而不是由总体的代谢物浓度来决定。以这种方式,在代谢感受因子的“感受区域”,由AK催化形成的AMP信号和核苷酸之间互相转换,来调控配基转换的力度和频率,从而促进解码细胞内的信息^[23]。事实上,运用¹⁸O、³¹P核磁共振和质谱技术对细胞内部进行测量发现,磷酸转移显示的只是AK所有催化能力中的很小一部分,其能够处于特殊位置来调节和管理AMP信号,使得只是部分而不是所有的反应都达到平衡,因此,其能够分别促进AMP信号的产生和AMP的去磷酸化^[28-30]。

2.4 AK和AMP信号在应激中代谢监测和信号传递的作用

AK引起的AMP水平的增加会促进Ado的产生和AMPK的激活,后者是细胞适应应激时必要的信号组件。AK引起的AMP产生和下游AMP/Ado信号事件在缺氧或代谢压力增加时起着保护心脏的作用^[28]。在移植的器官或循环的细胞中,用CD73将AMP水解而减少AMP水平,可以调节内皮屏障功能、减少跨内皮白细胞运输和通过A(2B)Ado受体减轻心脏移植的炎症和免疫应答^[31]。因此,AK调节的AMP信号通过代谢感受因子和核苷酸受体形成了细胞应激反应系统中完整的一部分。

2.5 AK与肌酸激酶协同作用

AK并不是独立完成细胞能量监测的。AK和肌酸激酶的磷酸化作用决定了与K-ATP通道通信的代谢信号,从而能够对预处理和衰竭心脏的能量进行改装^[32]。在正常情况下,肌酸激酶通过清除胞内ADP来抑制AK的磷酸化,而缺氧或代谢压力将减少肌酸激酶而增加AK作用,导致AMP的产生和下游AMP/Ado信号事件发生,从而调整细胞能量平衡^[28]。事实上,AKI基因的缺失使得这个平衡偏移至肌酸激酶系统,对信号能量的通讯有害^[29]。AK和肌酸激酶磷酸转移酶活性的改变与肥大、异常血管紧张性、高血压有关^[33]。另外,AK是眼外肌中主要的磷酸转移系统,因此,AK与肌酸激酶一起调节精确的眼部运动^[33]。

3 AK和AMP信号对机体能量的感知

机体能量感知由AK进行部分调控,其能够传递腺嘌呤核苷酸库状态的信息来影响一系列信号通路,从而调节机体的能量状态^[23]。机体能量的感知是由代谢感知神经元的分布及其对信息的传递决定的,由基本的神经连接和通过血液和细胞间质的液

体传递至神经末梢及通过激素信号传递^[34-35]。

3.1 AK和AMP信号与代谢感知神经元

大脑有一系列特殊的神经元能够整合许多信号及产生相应的调控反应。这些神经元细胞内包含大量的代谢感受因子,包括转运子、代谢感知激酶、离子通道和受体,这使得大脑能够感知并整合从外周来的信号^[35]。代谢感知神经元被整合入一个信号网络,将其连接进入调控能量平衡的输入和输出通路^[34]。在许多情况下,感知神经元收到或传递信号,将导致胞内ATP/AMP比例的变化和代谢感受因子(如AMPK、K-ATP通道和神经元活动的其他调节因子)行为的改变^[36]。在动物体中,这些被整合的信息不仅被用来决定从环境摄取多少能量,更用来决定能量在外周各组织中的分布和代谢。通过特异的代谢感知神经元,可以从外周组织中感知代谢关键步骤中信号分子的减少或是增加,此种感知的缺陷是导致肥胖的一个原因^[34-36]。AK在大脑中是很活跃的,大脑中AK各亚型都可能与神经元的成熟和再生有关^[37]。

3.2 胞外AK和AMP信号对机体能量的感知

大脑中信息的传递和能量感知可以在胞外发生,也可以通过细胞间的联系在不同种类的细胞间发生。突触体通过作用于ATP酶来消耗ATP,从而调控ATP、AMP和Ado信号,胞外AK在此过程中是必不可少的一部分^[38]。同样地,AK通过调控核苷酸水平变化和周边神经末梢的信号来传输有关特定组织能量状态的信息,从而有助于感知机体能量。在其他种类细胞中,胞外AK为以核苷酸为基础的信号在细胞表面的传播提供了一种机制,从而协调多种受体调节的信号事件^[33]。在疑似哮喘患者中,胞外AMP会引起支气管收缩,因此,用于支气管激发试验而帮助疾病的诊断^[39]。由AK调控的ATP和Ado信号在突触传递和正常脑功能发挥中都起着重要作用^[40]。因此,系统的AK→AMP→AMPK信号网络体现了机体能量平衡中一个新的模式。

4 总结

越来越多的证据表明,直接感知细胞能量状态和在能量状态不平衡时产生和传递信号分子至代谢感知因子而产生调控反应的代谢监测因子的重要性。分布在胞外、胞内和体液中的AK和AMP信号物质,组成了代谢监测和机体能量感知的重要部分,其能够传送和分配信号至代谢感知因子,从而为输送机体能量和燃料储存信息。通过向众多

AMP/核苜-敏感胞内和胞外物质发送信号, AK感知细胞能量不平衡, 从而产生并传递反馈信号, 用来调整细胞能量、底物传送和血流量以促进氧气和营养的传送。AK磷酸转移动态调控了细胞内和胞外多种核苷酸信号进程。AK产生和调控胞内、胞间质和血液中的AMP, 被认为是与机体能量感知、睡眠、冬眠、血流和食物摄取相关的潜在代谢信号。

人们越来越关注AK和AMP代谢信号缺失与人类疾病(如心力衰竭、肥厚性心肌病、糖尿病、肥胖、溶血性贫血、先天性白细胞缺乏症、纤毛运动障碍、癌症和神经退化)的直接关系。原本被认为只是常规管家酶的AK, 在代谢监测和不同信号通路的系统整合中起着重要作用, 以确保细胞能量平衡及在工作、环境和压力对机体产生挑战时做出足够的反应。通过本实验室的研究工作, 也说明胞外AMP代谢信号与2型糖尿病有着密切的联系, 可以作为研究2型糖尿病的一个重要靶点。

虽然能量和代谢信号的重要性越来越明显, 但是在不同代谢、激素和功能状态下对AK磷酸转移的调控以及这种调控对于细胞对应激相关信号的产生和反应的影响目前知道的还很少。AK磷酸转移的调控和相关信号通路的完全揭示, 对于了解AK活性的调控机制并进一步人工调控AK及相关信号从而维持能量平衡有着重大意义。

[参 考 文 献]

- [1] Salton SR. Neurotrophins, growth-factor-regulated genes and the control of energy balance. *Mt Sinai J Med*, 2003, 70(2): 93-100
- [2] Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*, 2002, 8(11): 1288-95
- [3] Steinberg GR, Rush JW, Dyck DJ. AMPK expression and phosphorylation are increased in rodent muscle after chronic leptin treatment. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284(3): E648-54
- [4] Schrauwen P, Hesselink M. UCP2 and UCP3 in muscle controlling body metabolism. *J Exp Biol*, 2002, 205(Pt 15): 2275-85
- [5] Zhang J, Kaasik K, Blackburn MR, et al. Constant darkness is a circadian metabolic signal in mammals. *Nature*, 2006, 439(7074): 340-3
- [6] Bjorness TE, Kelly CL, Gao T, et al. Control and function of the homeostatic sleep response by adenosine A1 receptors. *J Neurosci*, 2009, 29(5): 1267-76
- [7] Apfeld J, O'Connor G, McDonagh T, et al. The AMP-activated protein kinase AAK-2 links energy levels and insulin-like signals to lifespan in *C. elegans*. *Genes Dev*, 2004, 18(24): 3004-9
- [8] Zwerschke W, Mazurek S, Stöckl P, et al. Metabolic analysis of senescent human fibroblasts reveals a role for AMP in cellular senescence. *Biochem J*, 2003, 376(Pt 2): 403-11
- [9] Kovacic S, Soltys CL, Barr AJ, et al. Akt activity negatively regulates phosphorylation of AMP-activated protein kinase in the heart. *J Biol Chem*, 2003, 278(41): 39422-7
- [10] Hahn-Windgassen A, Nogueira V, Chen CC, et al. Akt activates the mammalian target of rapamycin by regulating cellular ATP level and AMPK activity. *J Biol Chem*, 2005, 280(37): 32081-9
- [11] Zhang L, He H, Balschi JA. Metformin and phenformin activate AMP-activated protein kinase in the heart by increasing cytosolic AMP concentration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(1): H457-66
- [12] LeBrasseur NK, Kelly M, Tsao TS, et al. Thiazolidinediones can rapidly activate AMP-activated protein kinase in mammalian tissues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 291(1): E175-81
- [13] Sun W, Lee TS, Zhu M, et al. Statins activate AMP-activated protein kinase *in vitro* and *in vivo*. *Circulation*, 2006, 114(24): 2655-62
- [14] Boyle JG, Logan PJ, Ewart MA, et al. Rosiglitazone stimulates nitric oxide synthesis in human aortic endothelial cells via AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem*, 2008, 283(17): 11210-7
- [15] Nakatsu K, Drummond GI. Adenylate metabolism and adenosine formation in the heart. *Am J Physiol*, 1972, 223(5): 1119-27
- [16] Aymerich I, Foufelle F, Ferré P, et al. Extracellular adenosine activates AMP-dependent protein kinase (AMPK). *J Cell Sci*, 2006, 119(Pt 8): 1612-21
- [17] Ming D, Ninomiya Y, Margolskee RF. Blocking taste receptor activation of gustducin inhibits gustatory responses to bitter compounds. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(17): 9903-8
- [18] Carver JD. Dietary nucleotides: effects on the immune and gastrointestinal systems. *Acta Paediatr Suppl*, 1999, 88(430): 83-8
- [19] Wasserman HA, Singh S, Champagne DE. Saliva of the Yellow Fever mosquito, *Aedes aegypti*, modulates murine lymphocyte function. *Parasite Immunol*, 2004, 26(6-7): 295-306
- [20] Nath N, Giri S, Prasad R, et al. 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside: a novel immunomodulator with therapeutic efficacy in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, 2005, 175(1): 566-74
- [21] Kuehnelt MP, Reiss M, Anand PK, et al. Sphingosine-1-phosphate receptors stimulate macrophage plasma-membrane actin assembly via ADP release, ATP synthesis and P2X7R activation. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 4): 505-12
- [22] Reznick RM, Shulman GI. The role of AMP-activated protein kinase in mitochondrial biogenesis. *J Physiol*, 2006, 574(Pt 1): 33-9

- [23] Dzeja P, Chung S, Terzic A. Integration of adenylate kinase and glycolytic and glycogenolytic circuits in cellular energetics [M]//Saks V. Molecular system bioenergetics: energy for life. Darmstadt: betz-druck GmbH, 2007: 265-301
- [24] Blaustein DN, Simmons RB, Burgess MF, et al. Ultrastructural localization of 5'AMP odorant receptor sites on the dendrites of olfactory receptor neurons of the spiny lobster. *J Neurosci*, 1993, 13(7): 2821-8
- [25] Wakeman CA, Winkler WC, Dann CE 3rd. Structural features of metabolite-sensing riboswitches. *Trends Biochem Sci*, 2007, 32(9): 415-24
- [26] Kim J, Shen R, Olcott MC, et al. Adenylate kinase of *Escherichia coli*, a component of the phage T4 dNTP synthetase complex. *J Biol Chem*, 2005, 280(31): 28221-9
- [27] Bhaskara V, Dupré A, Lengsfeld B, et al. Rad50 adenylate kinase activity regulates DNA tethering by Mre11/Rad50 complexes. *Mol Cell*, 2007, 25(5): 647-61
- [28] Dzeja PP, Zeleznikar RJ, Goldberg ND. Adenylate kinase: kinetic behavior in intact cells indicates it is integral to multiple cellular processes. *Mol Cell Biochem*, 1998, 184(1-2): 169-82
- [29] Dzeja PP, Bast P, Pucar D, et al. Defective metabolic signaling in adenylate kinase *AKI* gene knock-out hearts compromises post-ischemic coronary reflow. *J Biol Chem*, 2007, 282(43): 31366-72
- [30] Dzeja PP, Pucar D, Bast P, et al. Captured cellular adenylate kinase-catalyzed phosphotransfer using ¹⁸O-assisted ³¹P NMR. *MAGMA*, 2002, 14: 180-1
- [31] Hasegawa T, Bouïs D, Liao H, et al. Ecto-5' nucleotidase (CD73)-mediated adenosine generation and signaling in murine cardiac allograft vasculopathy. *Circ Res*, 2008, 103(12): 1410-21
- [32] Dzeja PP, Terzic A. Phosphotransfer networks and cellular energetics. *J Exp Biol*, 2003, 206(Pt 12): 2039-47
- [33] Dzeja P, Terzic A. Adenylate kinase and AMP signaling networks: metabolic monitoring, signal communication and body energy sensing. *Int J Mol Sci*, 2009, 10(4): 1729-72
- [34] Seeley RJ, York DA. Fuel sensing and the central nervous system (CNS): implications for the regulation of energy balance and the treatment for obesity. *Obes Rev*, 2005, 6(3): 259-65
- [35] Levin BE. Metabolic sensing neurons and the control of energy homeostasis. *Physiol Behav*, 2006, 89(4): 486-9
- [36] Xue B, Kahn BB. AMPK integrates nutrient and hormonal signals to regulate food intake and energy balance through effects in the hypothalamus and peripheral tissues. *J Physiol*, 2006, 574(Pt 1): 73-83
- [37] Inouye S, Seo M, Yamada Y, et al. Increase of adenylate kinase isozyme 1 protein during neuronal differentiation in mouse embryonal carcinoma P19 cells and in rat brain primary cultured cells. *J Neurochem*, 1998, 71(1): 125-33
- [38] Nagy AK, Shuster TA, Delgado-Escueta AV. Rat brain synaptosomal ATP:AMP-phosphotransferase activity. *J Neurochem*, 1989, 53(4): 1166-72
- [39] van den Berge M, Polosa R, Kerstjens HA, et al. The role of endogenous and exogenous AMP in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114(4): 737-46
- [40] Latini S, Pedata F. Adenosine in the central nervous system: release mechanisms and extracellular concentrations. *J Neurochem*, 2001, 79(3): 463-84