

DOI: 10.13376/j.cblls/20250125

文章编号: 1004-0374(2025)10-1302-10

AMPK生物学功能及参与环境胁迫和胁迫记忆的研究进展

杨天雅, 王洪涛, 赵永政, 马文霞, 马玉彬*

(中国海洋大学海洋生物遗传学与育种教育部重点实验室, 青岛 266003)

摘要: 单磷酸腺苷活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 作为重要的能量传感器, 在保持机体代谢平衡方面发挥着重要作用。AMPK 通过感知细胞能量状态并调控多种代谢途径, 参与代谢调节、细胞自噬、凋亡和氧化应激等过程调控。本文总结了 AMPK 蛋白的结构、活性调节、生物学功能及其参与环境胁迫和胁迫记忆的相关研究进展, 并对未来的研究方向进行了展望。

关键词: AMPK; 能量代谢; 环境胁迫; 胁迫记忆

中图分类号: Q71; S917 **文献标志码:** A

The biological function of AMPK and its involvement in environmental stress and stress memory

YANG Tian-Ya, WANG Hong-Tao, ZHAO Yong-Zheng, MA Wen-Xia, MA Yu-Bin*

(Key Laboratory of Marine Genetics and Breeding, Ministry of Education,
Ocean University of China, Qingdao 266003, China)

Abstract: Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), serving as a vital energy sensor, plays a crucial role in maintaining metabolic homeostasis. By sensing cellular energy status and regulating multiple metabolic pathways, AMPK participates in metabolic regulation, autophagy, apoptosis, oxidative stress, and other processes. This article focuses on current research advancements regarding the structure, activity regulation, biological functions of AMPK protein, as well as its involvement in environmental stress and stress memory, and finally looks forward to the future research directions.

Key words: AMPK; energy metabolism; environmental stress; stress memory

AMPK 是调控细胞内能量代谢水平的核心分子, 最初发现于哺乳动物中^[1], 可以磷酸化乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-coenzyme A (CoA) carboxylase, ACC)^[2]。AMPK 在激酶级联反应中扮演双重角色, 既是通路的关键组分, 又可被上游激酶通过磷酸化激活^[3-4], 因其可被一磷酸腺苷 (adenosine monophosphate, AMP) 磷酸化激活而被命名为 AMP 依赖的蛋白激酶^[5]。后续研究进一步明确, AMPK 催化亚基 (以大鼠为例) Thr172 位点是其磷酸化激活的关键调控位点 (不同物种和亚型间可能存在残基编号差异)^[6]。AMPK 在动植物中已有广泛深入的研究, 已鉴定到 AMPK 有不少于 60 个下游靶标^[7]。研究表明, AMPK 在水产动物环境胁迫及胁迫记忆中发挥重要作用。

如在黑鲫 (*Carassius carassius*)、牙鲆 (*Paralichthys olivaceus*) 及帽贝 (*Cellana toreuma*) 等水产养殖品种中, AMPK 上调可促进能量转化以应对应激引起的损伤^[8-10]; 在大黄鱼 (*Larimichthys crocea*) 中, AMPK 参与其盐度胁迫记忆^[11]。目前已有的综述多聚焦于 AMPK 在能量代谢及癌症治疗中的作用^[12], 但对于 AMPK 参与环境胁迫尚缺乏全面的总结报道。本文综述了 AMPK 蛋白的结构、生物学功能及其

收稿日期: 2025-04-09; 修回日期: 2025-05-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(32170373); 山东省自然科学基金优秀青年基金项目(ZR2020YQ20)

*通信作者: E-mail: mayubin@ouc.edu.cn

在环境胁迫与胁迫记忆中的研究进展, 以期为相关研究提供数据和参考。

1 AMPK的结构

AMPK 存在于几乎所有的真核生物中, 其功能贯穿从酵母糖酵解重编程 (巴斯德效应)、线虫在饥饿环境下的生存和寿命调控^[13], 到植物光周期响应及哺乳动物细胞代谢应激的全谱系生物过程。AMPK 是一种异源三聚体 $\alpha\beta\gamma$ 复合体。 α 亚基包含典型的丝氨酸 / 苏氨酸激酶结构域 (kinase domain, KD)、自抑制结构域 (autoinhibitory domain, AID)、腺嘌呤核苷酸感应区段 (α - 连接子) 以及与 β 亚基相互作用的 C 端结构域 (α subunit C-terminal domain, α -CTD), 其中 α -CTD 包含丝氨酸 / 苏氨酸环 (serine/threonine loop, ST 环), 该环含有蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)、蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 和糖原合成酶激酶 (glycogen synthase kinase, GSK) 的潜在磷酸化位点。 β 亚基由肉豆蔻酰化的非结构化 N 端、糖原结合的碳水化合物结合模块 (carbohydrate binding module, CBM)、与 γ 亚基和 α -CTD 相互作用的支架 C 端结构域 (β subunit C-terminal domain, β -CTD), 以及连接 CBM 和 β -CTD 的延伸 β -连接子环组成。三种不同的 γ 亚基由长度不同且功能未知的 N 端及保守的腺嘌呤核苷酸结合结构域组成, 该结构域编码四个胱硫醚 β - 合成酶 (cystathionine β -synthase, CBS), 是 AMP/ADP/ATP 结合位点 (图 1)。 α 亚基是 AMPK 的催化亚基, 具有激酶活性; β 亚

基主要起支架作用; γ 亚基是 AMPK 的调节亚基, 能够感知细胞内的能量状态。AMPK 通过 γ 亚基与 AMP、二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP)、三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的竞争性结合来感知细胞的能量状态, 而这些结合又反过来调节其 α 亚基中 AMPK 激酶结构域的活性。KD 的关键调控元件包括: 催化裂隙入口处的激活环、N 端结构域中的 α C 螺旋以及 C 端结构域中负责结合肽底物的催化环。AMPK 的活化机制十分复杂, 包括上游蛋白激酶对 AMPK α Thr172 位点的磷酸化, 腺嘌呤核苷酸与 γ 亚基 CBM1、CBS3 和 CBS4 的竞争性结合引发的变构效应和活化环的磷酸化状态的保护, 以及 AMPK 激动剂对酶活性的调节和活化环保护等^[14]。在进化过程中, AMPK 基因可能经历了多次基因复制事件, 导致产生多个基因亚型。在较为低等的无脊椎动物中, α 、 β 和 γ 亚基数量较少, 例如黑腹果蝇 (*Drosophila melanogaster*)^[15]、昆虫赤拟谷盗 (*Tribolium castaneum*)^[16] 和海湾扇贝 (*Argopecten irradians*)^[17] 全基因组中, 仅鉴定到一种 α 、 β 和 γ 亚基, 仅能组成一种 AMPK 亚型; 而在哺乳动物中, 存在 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 两种 α 亚基, $\beta 1$ 和 $\beta 2$ 两种 β 亚基, 以及 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 和 $\gamma 3$ 三种 γ 亚基, 可组合成 12 种不同的 $\alpha\beta\gamma$ 亚型^[18]。另外, 不同亚基和亚型的分布存在组织特异性^[19], 如哺乳动物中大部分组织均可检测到 $\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 、 $\gamma 1$ 和 $\gamma 2$ 亚基组合形成的 AMPK 亚型, 而在肌肉组织中仅能检测到 $\alpha 1\beta 2\gamma 1$ 、 $\alpha 2\beta 2\gamma 1$ 和 $\alpha 2\beta 2\gamma 3$ 三种 AMPK 亚型^[19-20]。

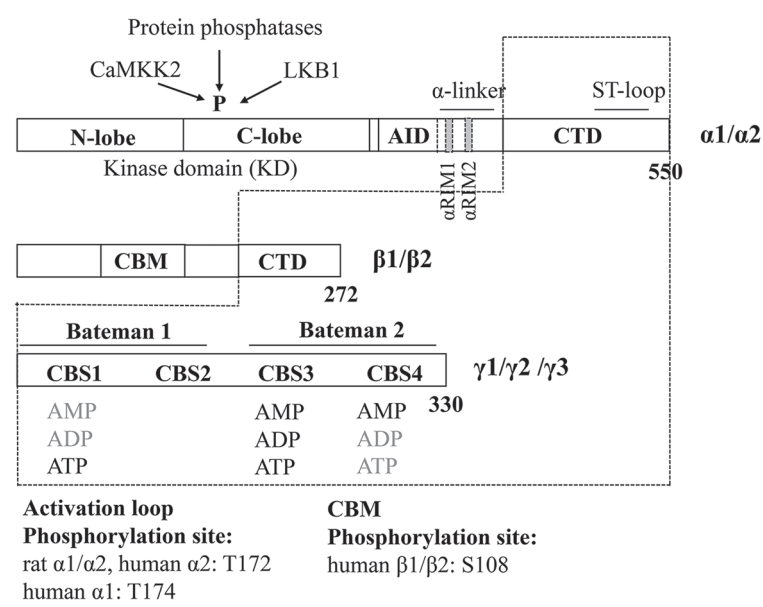


图1 人AMPK整体结构、结构域组成及AMPK亚型^[14]

2 AMPK活性调节

AMPK 是由 α 、 β 、 γ 三个亚基组成的动态复合物, 其活性受到生物体内多种因素影响。AMPK 可以感受细胞能量状态, 在能量匮乏或下降时被激活。AMPK 的激活主要分为依赖 AMP (或 ADP) 的经典机制以及其他不依赖 AMP (或 ADP) 的非经典机制。

2.1 AMPK激活的经典机制

在细胞内, AMP 通常可通过以下三种经典机制激活 AMPK: (1) 提高肿瘤抑制基因 (liver kinase B1, LKB1) 磷酸化 Thr172 的速率; (2) 降低蛋白磷酸酶去磷酸化 Thr172 的速率; (3) 提高已磷酸化 Thr172 的 AMPK 的活性 (变构激活)。其中, 上游激酶催化 AMPK 磷酸化可使其活性增加约 100 倍, 而变构调节可使哺乳动物细胞中 AMPK 活性增加 10 倍^[21-22]。这三种机制都依赖于 AMP 与 AMPK γ 亚基的结合, 使生物体对微小的 AMP/ATP 变化表现出较高的敏感性。AMPK γ 亚基作为 AMP/ADP/ATP 结合位点, 可以与 AMP 或 ADP 结合变构激活 AMPK, 从而触发前两种机制。生物体内大多数 AMPK 复合物对 AMP 的敏感性更高, 约为 ADP 的 10 倍, 故 γ 亚基与 AMP 的结合是主要的激活信号。在能量代谢调控中, ATP 通过竞争性结合 AMPK γ 亚基拮抗 AMP 和 ADP 与 γ 亚基的结合, 抑制由 AMP 和 ADP 引发的构象改变, 进而调控 AMPK 的活性^[23]。AMP 通过上述三种机制激活 AMPK, 而 ATP 则抑制其活性。ADP 对激活环去磷酸化的保护作用较弱, 且不能变构激活 AMPK。关于 ADP 是否会激活环磷酸化, 目前仍存在争议^[24-25]。

生物体内多种条件均可导致 AMP/ATP 和 ADP/ATP 比率发生变化, 如: 细胞内 DNA 损伤反应、缺氧和氨基酸饥饿等^[26]。AMPK 在低 ATP 情况下被磷酸化激活, 促进脂肪酸 (fatty acid, FA) 氧化和糖酵解过程, 下调或抑制糖原异生以及糖原、脂质和蛋白质合成过程。5-氨基咪唑-4-甲酰胺核苷 (5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside, AICAR) 和二甲双胍等 AMPK 激活剂也可以调节葡萄糖和脂质代谢: AICAR 可在腺苷激酶的作用下生成一磷酸衍生物 ZMP (与 AMP 具有类似作用)^[27]; 二甲双胍可以通过抑制线粒体呼吸链复合物 I 提高 AMP/ATP 比率, 间接激活 AMPK^[28]。

2.2 AMPK激活的非经典机制

AMPK 的激活是通过 AMPK 变构来实现的, 这依赖于 α 亚基 Thr172 位点的磷酸化。研究发现,

由 LKB1、STE20 相关适配蛋白 (STE20-related adaptor protein, STRAD) 和小鼠蛋白 25 (mouse protein-25, MO25) 组成的异源三聚体复合物可以直接磷酸化 α 亚基 Thr172 位点, 进而激活 AMPK^[18]。此外, Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 β (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase kinase β , CaMKK β) 也可以作为一种替代途径激活 AMPK α Thr172 磷酸化^[29], 该途径不依赖腺苷酸, 因此被称为 AMP 非依赖性调节非经典机制。如向凡纳滨对虾 (*Litopenaeus vannamei*) 投喂含钙 2.47% 的日粮可以激活 Ca^{2+} -CaMKK β -AMPK 信号通路, 促进三羧酸循环和能量代谢^[30]; 肿瘤细胞脱离基质之后, CaMKK β 迅速激活 AMPK, 使肿瘤细胞快速应对能量危机, 抵抗失巢凋亡^[31]。

AMPK α 亚基上 Thr172 位点的磷酸化受到 ST 环中特定丝氨酸磷酸化的抑制, 不同物种中 AMPK α 亚基上丝氨酸的位点也有细微差别, 如大鼠 $\alpha 1$ Ser 485, 人类 $\alpha 1$ Ser 487 和 $\alpha 2$ Ser 491。AKT、P70 核糖体蛋白 S6 激酶 (p70 ribosomal protein S6 kinase, p70S6K)、PKA 以及一些激酶如糖原合酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)^[32]、蛋白激酶 D1 (protein kinase D1, PKD1)^[33] 和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)^[26] 等都可以通过影响 ST 环中特定丝氨酸位点的磷酸化进而影响 AMPK 活性。

营养物质的变化也可以激活 AMPK。如天然食材中的胍丁胺是一种二甲双胍植物同源物, 可以间接激活 AMPK^[34]; 深海鱼类 (如三文鱼、鳕鱼) 和核桃等食物富含 ω -3 脂肪酸, 可以通过激活细胞膜上的 G 蛋白偶联受体 (GPR120), 通过下游信号通路激活 AMPK, 或通过减少细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 降低氧化应激水平, 间接激活 AMPK, 进而改善肥胖症大鼠的脂质和肌肉代谢不平衡现象, 在调节脂质代谢和预防心血管疾病方面发挥重要作用^[35]; 葡萄皮、红酒和花生等食物含有的白藜芦醇可以直接结合 AMPK, 诱导其构象发生变化并被激活, 调控昼夜节律并诱导肌肉发育^[36]。还有研究发现葡萄糖和棕榈酸等营养物质可以激活无机焦磷酸酶 (inorganic pyrophosphatase, PPase), 随后 PPase 通过调节 AMPK Thr172 位点的去磷酸化来影响 AMPK 的活性^[22]。

脂肪组织分泌的瘦素和脂联素通过调控 AMPK 活性, 也在能量代谢、糖脂平衡及体重调控中发挥重要作用。瘦素通过结合下丘脑受体抑制 AMPK

活性,在抑制食欲、刺激产热、增强脂肪酸氧化、降低葡萄糖和脂肪含量以及减轻体重等方面发挥作用^[37]。脂联素可以通过与脂联素受体1(adiponectin receptor 1, AdipoR1)及脂联素受体2(AdipoR2)结合,介导胰岛素增敏作用从而激活AMPK,抑制内皮细胞凋亡,促进新血管生成^[38]。此外,醛缩酶可与溶酶体表面的v-ATP酶结合,在感知到果糖-1,6-二磷酸(fructose bisphosphate, FBP)缺失后,该酶与v-ATP酶的相互作用发生改变,进而促使形成以AXIN为核心的AMPK激活复合体,这种营养感应机制不仅能直接激活AMPK,还可使其在细胞能量状态进一步下降时更易被激活^[39]。

3 AMPK的生物学功能

AMPK存在于几乎所有的真核生物中,是生物能量代谢调节的关键分子,在保持机体代谢平衡方面发挥重要作用。AMPK激活后可以调控蛋白质代谢、脂质代谢、糖类代谢以及自噬和线粒体稳态等多种代谢过程^[29]。低浓度的葡萄糖(< 5 mmol/L)可以借助营养感应机制磷酸化激活溶酶体上的AMPK;当葡萄糖水平更低时(AMP/ATP发生变化),胞质中的AMPK开始被激活;而当细胞中能量严重匮乏时,线粒体上的AMPK被激活^[40]。

3.1 AMPK在代谢调节中的作用

AMPK磷酸化激活后可调控蛋白质代谢、脂质代谢、糖类代谢等过程,同时参与自噬和线粒体稳态的调节。AMPK在ATP低水平条件下被激活,正向调控脂肪酸氧化等增加细胞ATP供应的信号转导通路,对消耗ATP的糖异生、脂质和蛋白质合成过程具有负向调控作用。在越冬时,草鱼(*Ctenopharyngodon idellus*)受到饥饿胁迫,在此期间9种AMPK亚基编码基因在转录水平上均受到不同调控,以应对能量过度消耗^[41]。AMPK还可以通过磷酸化结节性硬化症基因2(TSC complex subunit 2, TSC2)或转录起始因子TIF-1A抑制蛋白质合成,减少能量消耗^[42]。

AMPK磷酸化激活后可以磷酸化脂肪酸氧化途径的关键酶乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-coenzyme A (CoA) carboxylase, ACC)和胆固醇合成途径的关键酶HMG-CoA还原酶(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMGCR),使ACC1、ACC2和HMGCR失活,从而抑制脂肪酸合成和胆固醇合成,促进脂肪酸氧化,增加产热^[43];AMPK的激活还可以抑制甘油-3-磷酸酰基转移酶(glycerol-3-

phosphate acyltransferases, GPAT)、胆固醇调节元件结合蛋白(sterol-regulatory element binding proteins, SREBPs)、雷帕霉素靶蛋白复合物1(mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1)等,缓解内质网应激,并最终防止肝脏脂质堆积以及胰岛素抵抗的发生^[44];同时,AMPK可以通过磷酸化激素敏感性脂肪酶(hormone-sensitive triglyceride lipase, HSL)、脂肪甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)等,影响脂质分解等过程^[45]。在雄性斑马鱼(*Danio rerio*)中,环境雌激素(E2/BPA)通过抑制AMPK通路、激活mTOR通路,诱导其脂质代谢模式向雌性转变,以适配生殖雌性化的能量需求^[46]。

AMPK还参与调节糖代谢,其对糖代谢的调节主要发生在骨骼肌和肝脏这两个生物体内维持血糖稳定的重要器官中,尤其是骨骼肌中的AMPK在机体碳利用基础代谢适应机制中发挥关键作用^[47]。例如,在罗非鱼(*Oreochromis mossambicus*)中,AMPK的激活可以增加脂质分解代谢和糖酵解,同时减少脂肪生成^[48];在鲤鱼(*Cyprinus carpio*)中,AMPK α 1和AMPK α 2参与糖代谢、脂质代谢和免疫调节等生理过程^[17]。

3.2 AMPK在细胞自噬和凋亡中的作用

AMPK激活后可以调控细胞自噬(autophagy)和线粒体稳态过程。细胞自噬是细胞将受损的蛋白质或细胞器通过自噬小泡送入溶酶体(动物)或液泡(酵母和植物)中进行降解的过程。生物通过细胞自噬来增加自身对于不利环境的适应性,包括营养缺乏、病原菌入侵等。AMPK通过直接磷酸化Ser467、Ser555、Thr574和Ser637等位点来提高unc-51样自噬激酶1(unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)活性。AMPK下游的mTOR信号通路也可以直接磷酸化抑制ULK1,进而促进自噬相关蛋白(ATG蛋白)向膜结构域的聚集,从而在起始阶段影响自噬^[49]。VPS34复合物(III类磷脂酰肌醇3-激酶复合物)参与自噬体膜成核和延伸等过程,而AMPK通过磷酸化VPS34复合物Thr163和Ser165位点抑制其活性^[50]。AMPK磷酸化后还可以通过募集下游自噬相关蛋白到自噬体形成位点来调控自噬体形成。此外,AMPK-SIRT1信号通路可以通过上调自噬相关基因的转录,增强自噬体-溶酶体融合^[51]。

细胞凋亡(apoptosis)是指细胞为维持内环境稳态,由基因控制的程序性死亡过程,与个体生长发育及环境适应性密切相关,在生物体进化过程中发

挥重要作用。细胞凋亡相关基因,如 caspase 家族、Bcl-2 家族、C-myc 和抑癌基因 p35 等,在种属之间非常保守。一些研究结果表明 AMPK 参与细胞凋亡过程,如 AMPK 的激活可诱导自噬依赖性铁死亡和 p53 激活的铁死亡^[52]。

3.3 AMPK在氧化应激中的作用

氧化应激 (oxidative stress, OS) 是指生物体内氧化与抗氧化作用失衡,导致 ROS 过量积累的一种病理状态,主要表现为 NADPH 氧化酶介导的 ROS 过量产生。氧化应激可诱导线粒体 DNA 缺失、端粒缩短等氧化损伤,是导致衰老和疾病的危险因素^[53]。通常情况下生物体内 ROS 处于相对平衡状态,当面对外部因素如环境污染及内部因素如慢性感染、营养匮乏等不利条件时,生物体内会产生并堆积过量 ROS,打破这种相对平衡状态,造成氧化应激。过多的自由基会破坏生物体核酸及蛋白质分子,对生物体组织和细胞结构造成损害,进而影响正常的生理活动^[54]。例如在 LKB1 突变细胞中,葡萄糖饥饿会引发氧化应激,诱导 AMPK 氧化失活,最终导致细胞死亡^[55]。

AMPK 通过调节下游信号通路来响应氧化应激。如农用杀虫剂毒死蜱可通过激活 AMPK/Drp1 和 AMPK/mTOR 通路,干扰鲤鱼的能量代谢,诱导线粒体自噬和肝脏自噬,并伴随氧化应激水平升高^[56];类似地,铬暴露可导致鲤鱼能量代谢障碍,并通过 AMPK/mTOR/ULK1 通路参与氧化应激介导的自噬^[57];霉菌毒素脱氧雪腐镰刀菌烯醇 (deoxynivalenol, DON) 可诱导草鱼肝细胞 (L8824) 氧化应激和凋亡,而 ROS 依赖性 AMPK-mTOR 通路诱导的自噬可保护细胞免受损伤^[58];高碳水化合物饮食可以通过激活 AMPK,缓解团头鲂 (*Megalobrama amblycephala*) 在摄入含银纳米颗粒饲料后所产生的氧化应激、炎症反应和细胞凋亡^[59]。

此外,AMPK 在肿瘤进展过程中表现出多效性,兼具促癌和抑癌的双重活性。一方面,AMPK 可增强癌细胞的增殖、存活与转移能力;另一方面,AMPK 在特定条件下可抑制癌细胞的生长与存活,并刺激免疫反应。如 AMPK 磷酸化后通过非经典 p53 通路发挥抑癌效应,抑制细胞进入 S 期,起到调节细胞周期的作用^[7];AMPK-SIRT1-FOXO 通路通过调控能量代谢和诱导细胞凋亡来限制肿瘤细胞生长,平衡失调的脂质和葡萄糖代谢,减轻生物体内慢性炎症、胰岛素抵抗和能量稳态受损等病理反应,抑制氧化应激,在癌症治疗中起到关键作用^[60]。

此外,AMPK 在衰老及衰老相关疾病 (如心血管疾病、骨关节炎和糖尿病) 调控过程中也发挥关键作用^[7]。如 AMPK 通过磷酸化并抑制 ACC,抑制脂肪合成并促进线粒体 β 氧化,减少脂质积累并增强生物体代谢灵活性^[61];AMPK 通过抑制核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路减轻氧化应激诱导的血管壁 ox-LDL (oxidised low-density lipoprotein) 积累引起的相关炎症反应;AMPK 磷酸化并抑制 κ B 抑制因子激酶 (inhibitor of kappa B kinase, IKK),阻止 NF- κ B 活化,并下调促炎细胞因子 (如 TNF- α 、IL-6 和 MCP-1) 的表达^[62]。

3.4 AMPK的其他作用

AMPK 作为生物能量代谢调节的关键分子,广泛表达于各种与代谢相关的器官中,并参与细胞极性调节、细胞迁移等生物学过程。例如,AMPK 参与斑马鱼胚胎发育过程中肠上皮细胞的极性调节^[63];其激活可上调血管舒张剂刺激磷蛋白 (vasodilator-stimulated phosphoprotein, VASP) 磷酸化水平,抑制 VASP 在细胞连接处的定位,从而减弱细胞间连接并加速细胞迁移^[64]。AMPK 的磷酸化激活还可通过隐花色素将营养信号转导到水生动物外周器官中,参与生物钟调节。在斑马鱼中,AMPK 上调可以负调控隐花色素昼夜节律调节器 (cryptochrome circadian regulator 1, CRY1; cryptochrome circadian regulator 2, CRY2) 以及周期昼夜节律调节器 (period circadian regulator 1, PER1; period circadian regulator 2, PER2; period circadian regulator 3, PER3) 等的 mRNA 表达,抑制炎症和氧化应激,从而缓解疲劳^[65];小鼠中 AMPK 可以调控转录因子时钟昼夜节律调节器 (clock circadian regulator, CLOCK)、基本的螺旋-环-螺旋 ARNT 样 1 (basic helix-loop-helix ARNT like 1, BMAL1) 等与昼夜节律相关的蛋白的活性,进而调控生物钟;活化的 AMPK 能够通过磷酸化降解 CRY1 和 CRY2,破坏隐花色素的稳定性并改变昼夜节律^[66]。

高海拔人群所处环境的进化压力可能导致 AMPK 参与调节氧气输送,从而在短期、中期和长期内支持机体的能量供应^[67]。研究显示,在大鼠深度部分烧伤模型和热变性人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 模型中,AMPK 磷酸化可以降低 Akt 和 mTOR 的磷酸化水平,通过 AMPK/Akt/mTOR 信号转导通路促进血管生成,这表明 AMPK 是内皮细胞迁移和分化的重要调节因子^[68]。

4 AMPK与环境胁迫

4.1 环境胁迫的产生

在一定的环境条件下,由于外界环境因素的负面影响导致生物无法维持正常生理状态的现象,称为环境胁迫 (environmental stress),也叫环境应激。环境胁迫对生物体生存状态产生的压力,或者对生态系统产生的约束性影响,破坏了个体与环境间的平衡状态,可导致生物体生理机能紊乱、免疫功能下降,甚至导致个体死亡。环境胁迫可分为生物胁迫和非生物胁迫两大类,生物胁迫包括害虫、真菌、细菌、病毒等的胁迫,非生物胁迫是指非生命因素造成的胁迫,包括温度胁迫、盐度胁迫、干旱胁迫、有毒物质胁迫以及营养缺乏等^[69]。环境胁迫会影响植物的生理和生化过程,导致植物生长、发育过程受到损害^[70];对于动物而言,环境胁迫会干扰生物体代谢、生理及免疫稳态,如水生无脊椎动物在环境胁迫下可能会出现内质网应激、脂质代谢功能障碍和线粒体功能障碍^[71]。

4.2 AMPK参与环境胁迫的响应

生物响应环境胁迫最常见的对策是胁迫应答 (stress response),即机体通过形态、生理和行为的适应性变化以应对环境胁迫造成的不良影响^[72]。生物应对环境胁迫需要持续的能量供给,而 AMPK 存在于几乎所有的真核生物中,是生物能量代谢调节的关键分子,其激活后可以调控蛋白质代谢、脂质代谢、糖类代谢以及自噬和线粒体稳态等多种代谢过程;AMPK 可通过磷酸化特定的酶和生长控制节点来增加 ATP 的生成和减少 ATP 的消耗,协调多种代谢途径,平衡能量的供应和需求,从而保证能量稳态,这对生物适应环境胁迫至关重要^[29]。

近年来,已有研究表明 AMPK 在动植物应对环境胁迫过程中发挥重要作用。如在植物中,与酵母 SNF1 和哺乳动物 AMPK 相关的蛋白激酶可以帮助其应对土壤盐度、干旱和极端温度等非生物胁迫,这表明植物中的应激信号可能起源于能量传感^[73]。当生物体遭受环境有毒物质胁迫时,AMPK 首先在转录水平被激活,为后续蛋白的大量合成提供基础;同时,AMPK 也可被磷酸化激活,进而通过激活下游信号通路响应环境胁迫。在响应高温胁迫 (30℃) 的过程中,帽贝 AMPK α 和 AMPK β 基因的表达显著上升,表明其可能通过减少合成代谢、增加分解代谢,以提供能量来应对高温应激引起的损伤^[72]。在低盐胁迫条件下,凡纳滨对虾 AMPK 表达显著

升高导致能量消耗增加,降低了对溶藻弧菌感染的抵抗力;而在饲料中补充 1% 葡萄糖可显著增加其糖原储备和 ATP 含量,稳定血淋巴葡萄糖水平,并上调糖酵解相关基因表达,从而优化能量代谢并增强应激韧性,表明在低盐胁迫下抑制 AMPK 过度激活可提高抗病性^[74]。中华花龟 (*Mauremys sinensis*) 在遭受氨胁迫 24 h 后,体内 AMPK $\alpha 1$ mRNA 表达及激酶活性均显著增加,通过抑制糖异生和脂肪合成过程并促进糖酵解过程,从而满足其在氨胁迫下的能量需求^[75]。虾夷扇贝 (*Patinopecten yessoensis*) 通过 AMPK 途径在低温胁迫下维持能量稳态^[76]。赤拟谷盗 (*Tribolium castaneum*) 可以通过 AMPK-CncC 信号通路转录调控解毒代谢与生殖相关基因,提高对杀虫剂百草枯的耐受性^[16]。在农药和重金属胁迫条件下,中华蜜蜂 (*Apis cerana*) AMPK α 和 AMPK β 蛋白的表达上调,而基因沉默实验表明 AMPK α 和 AMPK β 可能通过参与抗氧化通路来响应胁迫应激的过程^[77]。此外,槲皮素 (quercetin) 处理可以上调急性肺损伤小鼠模型体内的 *SIRT1/AMPK* mRNA 表达,抑制氧化应激介导的内质网应激,改善线粒体功能,从而减轻脓毒症诱导的急性肺损伤^[78]。以上结果表明,AMPK 在多种生物的环境胁迫响应中均扮演关键角色。

4.3 AMPK参与胁迫记忆形成

生物 (尤其是植物以及行动能力较弱的动物) 在生命周期中会反复遇到高度重复的不利环境条件。这些反复出现的环境胁迫为生物提供了一个机会来“记住”多次出现的与压力相关的过程,从而更好地适应这些压力。这种累积效应使得生物在面对反复出现的同种环境胁迫时,表现出记忆的特征,称之为胁迫记忆 (stress memory)。目前研究表明,在植物中,各种生物和非生物胁迫均可诱导基于转录调控、激素信号与代谢重编程的胁迫记忆,从而提高植物对不利条件的耐受性^[78]。如小麦 (*Triticum aestivum* L.) 在反复出现的干旱胁迫下通过增强谷胱甘肽还原酶、脱氢抗坏血酸还原酶和抗坏血酸过氧化物酶活性,提高过氧化氢清除能力并调控 ROS 水平,产生胁迫记忆^[80];在盐胁迫条件下,外源施加 NaHS 和 SNP (二者为 NO 供体) 可提高黄瓜 (*Cucurbit seedlings*) 幼苗内源性 H₂S 和 NO 水平,上调 SOD、CAT、抗坏血酸过氧化物酶 (ascorbate peroxidase, APX)、谷胱甘肽还原酶 (glutathione reductase, GR)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX) 和谷胱甘肽 S-转移酶 (glutathione

S-transferases, GST) 等抗氧化酶活性, 有效降低 ROS 积累和脂质过氧化水平, 减轻氧化损伤并最终提高作物生产力^[81]; 硫化物预处理则可降低大麦 (*Hordeum vulgare*) 中花青素、脯氨酸和 ROS 等胁迫标志物的含量, 提升其对干旱和盐碱胁迫的适应能力^[82]。在动物模型中, AMPK 也被证实参与调控胁迫记忆形成。秀丽隐杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*) 中 AMPK 缺失会导致急性饥饿后异常表现遗传修饰 (特别是组蛋白 H3K4me3 的异常沉积) 增加及 R-loop 结构积累, 引起跨代生殖缺陷, 表明 AMPK 可通过调控染色质修饰维持胁迫记忆的稳定性^[82]; 在糖尿病模型中, AMPK 激活剂 (如二甲双胍) 通过 AMPK-SIRT1 通路增强自噬和抗氧化能力, 改善高血糖引起的认知功能障碍, 提示 AMPK 可能参与慢性代谢胁迫的适应性记忆调控过程^[83]。

先前的研究表明环境胁迫可显著提高 AMPK mRNA 水平, 促进 AMPK 合成, 新合成的 AMPK 蛋白在细胞内积累, 使机体再次遇到胁迫时能更迅速地启动应答。AMPK 蛋白的激活通常依赖于 Thr172 位点的磷酸化。例如, 低盐条件预处理的大黄鱼再次遭受低盐胁迫时, AMPK α 活性显著升高, 并伴随糖代谢、脂代谢及线粒体自噬水平升高^[84]; 在骨骼肌细胞中, 运动诱导的 AMPK α 磷酸化在运动结束后一段时间内仍维持在较高水平, 并在再次运动时更快达到激活阈值, 表现出记忆现象^[85]。这些实验结果表明, 生物体可以通过胁迫记忆机制增强对重复环境胁迫的适应能力。尽管不同生物的胁迫记忆模式存在差异, 但胁迫预处理普遍可提高其后续胁迫抗性。

5 总结和展望

大量的发育生物学、细胞生物学及生理学研究表明 AMPK 是生物能量代谢调节的关键分子, 在生物应对环境胁迫的解毒代谢中发挥重要作用, 在调节生物体内能量平衡、维持细胞稳态及抵御外界环境压力方面展现出多功能性。然而, AMPK 在代谢调控与应激响应中的作用机制研究面临以下几个问题亟待解决。(1) 模式生物层面。目前已经证实 AMPK 在拟南芥、水稻等模式生物环境胁迫响应及胁迫记忆形成中发挥重要作用。然而随着氧化应激、温度波动、营养匮乏等环境胁迫对生物体适应性的挑战愈发显著, 需进一步整合 AMPK 在环境胁迫响应与抗逆中发挥作用的分子网络, 以揭示其跨物种保守机制及生态适应性。未来, 一方面可深入挖

掘 AMPK 在不同环境胁迫下的动态激活特征及其调控靶点的多样性。如探寻胁迫条件下斑马鱼肠上皮细胞极性、昼夜节律等受 AMPK 精准调控的信号通路, 还可以利用斑马鱼胚胎模型研究缺氧条件下 AMPK 对血管生成与细胞存活的调控机制。另一方面, 借助基因编辑技术构建更多 AMPK 特定基因修饰的模式生物, 模拟复杂环境胁迫。如在果蝇中, 可通过构建 AMPK 敲除模型模拟极端温度或缺氧条件, 解析 AMPK 对线粒体应激通路和抗氧化酶系的调控规律。此外, 还可以结合单细胞测序、代谢组学和磷酸化修饰组学等多组学技术, 解析 AMPK 应对环境胁迫的调控网络。(2) 生物类群层面。目前的研究多集中在植物及脊椎动物中, 对于无脊椎动物的研究也多集中于昆虫等行动能力较强的生物, 而对于行动能力较弱的底栖生物研究较少, 尤其是水产底栖生物 (如鲍鱼、海参) 在底质污染胁迫下的 AMPK 调控机制研究亟待加强。(3) 作用维度层面。现有的水生生物 AMPK 抗逆研究多关注急性胁迫响应, 而对 AMPK 参与胁迫记忆的研究尚显不足, 有待进一步深入探索。

本实验室在海洋无脊椎动物单环刺螠 (*Urechis unicinctus*) 中首次发现 AMPK 参与硫化物代谢调控, *UuAMPK α* 可能通过调控脂质代谢、蛋白质代谢以及线粒体稳态与自噬过程参与单环刺螠对硫化物胁迫的响应 (待发表资料)。未来研究可进一步探索 AMPK 在不同生物中对环境胁迫的响应策略, 尤其是其在胁迫记忆形成与维持中的作用机制, 以期促进水产动物疾病防控研究和抗逆优良品种选育研究, 在此基础上筛选出抗逆性良好的品系来适应高密度养殖或其他不利环境。此外, AMPK 在水产物种免疫反应中的作用机制也亟待深入研究, 通过开发基于 AMPK 的免疫增强剂提高水产物种的免疫力, 使其在面对病原体感染时, 能够更好地启动免疫反应, 减少炎症损伤, 从而降低疾病发生率, 提高养殖效益。相信随着研究的不断深入, AMPK 在水产底栖生物应对环境胁迫中的作用机制将被阐明并进一步促进水产养殖产业的发展。

[参 考 文 献]

- [1] Beg ZH, Allmann DW, Gibson DM. Modulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity with cAMP and with protein fractions of rat liver cytosol. *Biochem Biophys Res Commun*, 1973, 54: 1362-9
- [2] Beg ZH, Stonik JA, Brewer JHB. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase: regulation of

- enzymatic activity by phosphorylation and dephosphorylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1978, 75: 3678-82
- [3] Yeh LA, Lee KH, Kim KH. Regulation of rat liver acetyl-CoA carboxylase. Regulation of phosphorylation and inactivation of acetyl-CoA carboxylase by the adenylate energy charge. *J Biol Chem*, 1980, 255: 2308-14
- [4] Ingebritsen TS, Lee HS, Parker RA, et al. Reversible modulation of the activities of both liver microsomal hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase and its inactivating enzyme. Evidence for regulation by phosphorylation-dephosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun*, 1978, 81: 1268-77
- [5] Carling D, Zammit VA, Hardie DG. A common bicyclic protein kinase cascade inactivates the regulatory enzymes of fatty acid and cholesterol biosynthesis. *FEBS Lett*, 1987, 223: 217-22
- [6] Hawley SA. Characterization of the AMP-activated protein kinase kinase from rat liver and identification of threonine 172 as the major site at which it phosphorylates AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem*, 1996, 271: 27879-87
- [7] Penugurti V, Manne RK, Bai L, et al. AMPK: the energy sensor at the crossroads of aging and cancer. *Semin Cancer Biol*, 2024, 106-107: 15-27
- [8] Stenslkken KO, Ellefsen S, Stecyk JAW, et al. Differential regulation of AMP-activated kinase and AKT kinase in response to oxygen availability in crucian carp (*Carassius carassius*). *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 295: R1803-14
- [9] Nie M, Lu Y, Zou C, et al. Insight into AMPK regulation mechanism *in vivo* and *in vitro*: responses to low temperatures in the olive flounder *Paralichthys olivaceus*. *J Therm Biol*, 2020, 91: 102640
- [10] Han GD, Zhang S, Marshall DJ, et al. Metabolic energy sensors (AMPK and SIRT1), protein carbonylation and cardiac failure as biomarkers of thermal stress in an intertidal limpet: linking energetic allocation with environmental temperature during aerial emersion. *J Exp Biol*, 2013, 216: 3273-82
- [11] 曾霖, 熊逸飞, 宋炜, 等. 盐度胁迫对大黄鱼能量代谢与线粒体自噬的影响. *水生生物学报*, 2024, 48: 725-33
- [12] González A, Hall MN, Lin S, et al. AMPK and TOR: the yin and yang of cellular nutrient sensing and growth control. *Cell Metab*, 2020, 31: 472-92
- [13] Ma J, Wang Y, Chen L, et al. Dauer larva-derived extracellular vesicles extend the life of *Caenorhabditis elegans*. *Biogerontology*, 2023, 24: 581-92
- [14] Yan Y, Zhou XE, Xu HE, et al. Structure and physiological regulation of AMPK. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 3534
- [15] Pan DA, Hardie DG. A homologue of AMP-activated protein kinase in *Drosophila melanogaster* is sensitive to AMP and is activated by ATP depletion. *Biochem J*, 2002, 367: 179-86
- [16] 姜珩. 赤拟谷盗AMPK和S6K1信号通路分子功能及其调控模式研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2023
- [17] Zhi S, Wang J, Wang Y, et al. Molecular characterization of AMP-activated protein kinase (AMPK) $\alpha 1/\alpha 2$ from *Cyprinus carpio* and its roles in glucolipid metabolism and immune response. *Int J Biol Macromol*, 2025, 303: 140736
- [18] Ross FA, MacKintosh C, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: a cellular energy sensor that comes in 12 flavours. *FEBS Lett*, 2016, 283: 2987-3001
- [19] Birk JB, Wojtaszewski JFP. Predominant $\alpha 2/\beta 2/\gamma 3$ AMPK activation during exercise in human skeletal muscle. *J Physiol*, 2006, 577: 1021-32
- [20] Mahlapuu M, Johansson C, Lindgren K, et al. Expression profiling of the γ -subunit isoforms of AMP-activated protein kinase suggests a major role for $\gamma 3$ in white skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 286: E194-200
- [21] Xiao B, Heath R, Saiu P, et al. Structural basis for AMP binding to mammalian AMP-activated protein kinase. *Nature*, 2007, 449: 496-500
- [22] Sanders MJ, Ali ZS, Hegarty BD, et al. Defining the mechanism of activation of AMP-activated protein kinase by the small molecule A-769662, a member of the thienopyridone family. *J Biol Chem*, 2007, 282: 32539-48
- [23] Oakhill JS, Steel R, Chen ZP, et al. AMPK is a direct adenylate charge-regulated protein kinase. *Science*, 2011, 332: 1433-5
- [24] Gowans GJ, Hawley SA, Ross FA, et al. AMP is a true physiological regulator of AMP-activated protein kinase by both allosteric activation and enhancing net phosphorylation. *Cell Metab*, 2013, 18: 556-66
- [25] Zhang YL, Guo H, Zhang CS, et al. AMP as a low-energy charge signal autonomously initiates assembly of AXIN-AMPK-LKB1 complex for AMPK activation. *Cell Metab*, 2013, 18: 546-55
- [26] Heathcote HR, Mancini SJ, Strembitska A, et al. Protein kinase C phosphorylates AMP-activated protein kinase $\alpha 1$ Ser487. *Biochemical J*, 2016, 473: 4681-97
- [27] Knudsen JR, Madsen AB, Persson KW, et al. The ULK1/2 and AMPK inhibitor SBI-0206965 blocks AICAR and insulin-stimulated glucose transport. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 2344
- [28] Kim SJ, Tang T, Abbott M, et al. AMPK phosphorylates Desnutrin/ATGL and hormone-sensitive lipase to regulate lipolysis and fatty acid oxidation within adipose tissue. *Mol Cell Biol*, 2016, 36: 1961-76
- [29] Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19: 121-35
- [30] He Y, Xu T, Jin M, et al. Dietary calcium promotes growth, lipid metabolism and energy metabolism by activating the Ca^{2+} -Camkk β -AMPK signaling pathway in Pacific white shrimp (*Litopenaeus vannamei*). *Aquaculture*, 2025, 607: 742671
- [31] Hardie DG, Schaffer BE, Brunet A. AMPK: an energy-sensing pathway with multiple inputs and outputs. *Trends Cell Biol*, 2016, 26: 190-201
- [32] Suzuki T, Bridges D, Nakada D, et al. Inhibition of AMPK catabolic action by GSK3. *Mol Cell*, 2013, 50: 407-19
- [33] Coughlan KA, Valentine RJ, Sudit BS, et al. PKD1

- inhibits AMPK $\alpha 2$ through phosphorylation of serine 491 and impairs insulin signaling in skeletal muscle cells. *J Biol Chem*, 2016, 291: 5664-75
- [34] Zhang D, Li J, Li T. Agmatine mitigates palmitate (PA)-induced mitochondrial and metabolic dysfunction in microvascular endothelial cells. *Hum Exp Toxicol*, 2022, 41: 9603271221110857
- [35] Liu SH, Chiu CY, Wang LP, et al. Omega-3 fatty acids-enriched fish oil activates AMPK/PGC-1 α signaling and prevents obesity-related skeletal muscle wasting. *Mar Drugs*, 2019, 17: 380
- [36] Avital-Cohen N, Chapnik N, Froy O. Resveratrol induces myotube development by altering circadian metabolism via the SIRT1-AMPK-PP2A axis. *Cells*, 2024, 13: 1069
- [37] Yadav A, Kataria MA, Saini V, et al. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta*, 2013, 417: 80-4
- [38] Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol*, 2018, 8: 1031-63
- [39] Lin SC, Hardie DG. AMPK: sensing glucose as well as cellular energy status. *Cell Metab*, 2018, 27: 299-313
- [40] Yan Y, Mukherjee S, Harikumar KG, et al. Structure of an AMPK complex in an inactive, ATP-bound state. *Science*, 2021, 373: 413-9
- [41] Wu W, Sun J, Ji H, et al. AMP-activated protein kinase in the grass carp *Ctenopharyngodon idellus*: molecular characterization, tissue distribution and mRNA expression in response to overwinter starvation stress. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2020, 246-247: 110457
- [42] Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF, et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Mol Cell*, 2008, 30: 214-26
- [43] Ahmadian M, Abbott M, Tang T, et al. Desnutrin/ATGL is regulated by AMPK and is required for a brown adipose phenotype. *Cell Metab*, 2011, 13: 739-48
- [44] Li H, Min Q, Ouyang C, et al. AMPK activation prevents excess nutrient-induced hepatic lipid accumulation by inhibiting mTORC1 signaling and endoplasmic reticulum stress response. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842: 1844-54
- [45] Kim J, Kundu M, Viollet B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*, 2011, 13: 132-41
- [46] Sun S, Wu J, Lv H, et al. Environmental estrogen exposure converts lipid metabolism in male fish to a female pattern mediated by AMPK and mTOR signaling pathways. *J Hazard Mater*, 2020, 15: 122537
- [47] Li M, Wang Y, Wei X, et al. AMPK targets PDZD8 to trigger carbon source shift from glucose to glutamine. *Cell Res*, 2024, 34: 683-706
- [48] Zhou NN, Wang T, Lin YX, et al. Uridine alleviates high-carbohydrate diet-induced metabolic syndromes by activating *sirt1*/AMPK signaling pathway and promoting glycogen synthesis in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Anim Nutr*, 2023, 14: 56-66
- [49] Kuo CJ, Hansen M, Troemel E. Autophagy and innate immunity: insights from invertebrate model organisms. *Autophagy*, 2018, 14: 233-42
- [50] Kim J, Kim YC, Fang C, et al. Differential regulation of distinct Vps34 complexes by AMPK in nutrient stress and autophagy. *Cell*, 2013, 152: 290-303
- [51] Wang P, Huang Y, Ren J, et al. Large-leaf yellow tea attenuates high glucose-induced vascular endothelial cell injury by up-regulating autophagy and down-regulating oxidative stress. *Food Funct*, 2022, 13: 1890-905
- [52] Wang X, Tian X, Zhang J, et al. The emerging roles of MAPK-AMPK in ferroptosis regulatory network. *Cell Commun Signal*, 2023, 21: 200
- [53] Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*, 2015, 4: 180-3
- [54] Forrester SJ, Kikuchi DS, Hernandez MS, et al. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling. *Circ Res*, 2018, 122: 877-902
- [55] Ren Y, Chen J, Chen P, et al. Oxidative stress-mediated AMPK inactivation determines the high susceptibility of LKB1-mutant NSCLC cells to glucose starvation. *Free Radic Biol Med*, 2021, 166: 128-39
- [56] Cui J, Hao Z, Zhou Q, et al. Chlorpyrifos induced autophagy and mitophagy in common carp livers through AMPK pathway activated by energy metabolism disorder. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 258: 11
- [57] Liu Y, Lin X, Hao Z, et al. Cadmium exposure caused cardiotoxicity in common carps (*Cyprinus carpio* L.): miR-9-5p, oxidative stress, energetic impairment, mitochondrial division/fusion imbalance, inflammation, and autophagy. *Fish Shellfish Immunol*, 2023, 138: 108853
- [58] Chen X, Ma J, Chen H. Induction of autophagy via the ROS-dependent AMPK/mTOR pathway protects deoxynivalenol exposure grass carp hepatocytes damage. *Fish Shellfish Immunol*, 2023, 135: 10
- [59] Chen F, Zhao CY, Guan JF, et al. High-carbohydrate diet alleviates the oxidative stress, inflammation and apoptosis of *Megalobrama amblycephala* following dietary exposure to silver nanoparticles. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10: 1343
- [60] Guan G, Chen Y, Dong Y. Unraveling the AMPK-SIRT1-FOXO pathway: the in-depth analysis and breakthrough prospects of oxidative stress-induced diseases. *Antioxidants (Basel)*, 2025, 14: 70
- [61] Vieira-Lara MA, Bakker BM. The paradox of fatty-acid β -oxidation in muscle insulin resistance: metabolic control and muscle heterogeneity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870: 167172
- [62] Li R, Sun X, Li P, et al. GLP-1-induced AMPK activation inhibits PARP-1 and promotes LXR-mediated ABCA1 expression to protect pancreatic β -cells against cholesterol-induced toxicity through cholesterol efflux. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 646113
- [63] Velden YUVD, Wang L, Zevenhoven J, et al. The serine-threonine kinase LKB1 is essential for survival under energetic stress in zebrafish. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108: 4358-63
- [64] Peglion F, Capuana L, Perfettini I, et al. PTEN inhibits

- AMPK to control collective migration. *Nat Commun*, 2025, 13: 4528
- [65] Zheng Y, Ren X, Qi X, et al. Bao Yuan decoction alleviates fatigue by restraining inflammation and oxidative stress via the AMPK/CRY2/PER1 signaling pathway. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 118058
- [66] Lamia KA, Sachdeva UM, DiTacchio L, et al. AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation. *Science*, 2009, 326: 437-40
- [67] Evans AM, Mahmoud AD, Moral-Sanz J, et al. The emerging role of AMPK in the regulation of breathing and oxygen supply. *Biochem J*, 2016, 473: 2561-72
- [68] Liang P, Jiang B, Li Y, et al. Autophagy promotes angiogenesis via AMPK/Akt/mTOR signaling during the recovery of heat-denatured endothelial cells. *Cell Death Dis*, 2018, 25: 1152-64
- [69] Baillo EH, Kimotho RN, Zhang Z, et al. Transcription factors associated with abiotic and biotic stress tolerance and their potential for crops improvement. *Genes (Basel)*, 2019, 30: 771
- [70] Shahzad M, Khan Z, Hussain SI, et al. A review on role of trichomes in plant physiology and genetic mechanism involved in trichome regulation in cotton. *Pure Appl Biol*, 2020, 10: 458-64
- [71] Lee MC, Park JC, Lee JS. Effects of environmental stressors on lipid metabolism in aquatic invertebrates. *Aquat Toxicol*, 2018, 200: 83-92
- [72] Palada H, Neal A, Tay R, et al. Understanding the causes of adapting, and failing to adapt, to time pressure in a complex multistimulus environment. *J Exp Psychol Appl*, 2018, 24: 380
- [73] Zhu JK. Abiotic stress signaling and responses in plants. *Cell*, 2016, 167: 313-24
- [74] Cheng A, Lin C, Wang S, et al. Salinity stress impairs disease resistance in white shrimp, *Penaeus vannamei* through AMPK pathway, ameliorated by dietary glucose-mediated energy homeostasis. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2025, 302: 111799
- [75] Khan I, Lu Y, Li N, et al. Effect of ammonia stress on AMPK regulating-carbohydrate and lipid metabolism in Chinese striped-neck turtle (*Mauremys sinensis*). *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2023, 263: 109491
- [76] Lu Y, Nie M, Wang L, et al. Energy response and modulation of AMPK pathway of the olive flounder *Paralichthys olivaceus* in low-temperature challenged. *Aquaculture*, 2017, 484: 205-13
- [77] Shan W, Guo D, Guo H, et al. Cloning and expression studies on glutathione S-transferase like-gene in honey bee for its role in oxidative stress. *Cell Stress Chaperones*, 2022, 27: 121-34
- [78] Sang A, Wang Y, Wang S, et al. Quercetin attenuates sepsis-induced acute lung injury via suppressing oxidative stress-mediated ER stress through activation of SIRT1/AMPK pathways. *Cell Signal*, 2022, 96: 110363
- [79] Siddique AB, Parveen S, Rahman MZ, et al. Revisiting plant stress memory: mechanisms and contribution to stress adaptation. *Physiol Mol Biol Plants*, 2024, 30: 349-67
- [80] Sgherri CLM, Navari-Izzo F, Menconi M, et al. Activated oxygen production and detoxification in wheat plants subjected to a water deficit programme. *J Exp Bot*, 1995, 46: 1123-30
- [81] Kumari R, Khan MN, Parrey ZA, et al. Synergistic effects of hydrogen sulfide and nitric oxide in enhancing salt stress tolerance in cucumber seedlings. *Physiol Plant*, 2025, 177: e70109
- [82] Carrillo R, Moreno I, Romero LC, et al. Hydrogen sulfide-induced barley resilience to drought and salinity through protein persulfidation. *Plant Physiol Biochem*, 2025, 221: 109644
- [83] Sun B, Sherrin M, Roy R. Unscheduled epigenetic modifications cause genome instability and sterility through aberrant R-loops following starvation. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51: 84-98
- [84] 吉群, 曾霖, 熊逸飞, 等. 低盐驯化对急性低盐胁迫下大黄鱼能量代谢和线粒体自噬的影响机制. *中国水产科学*, 2024, 31: 1141-50
- [85] Spaulding HR, Yan Z. AMPK and the adaptation to exercise. *Annu Rev Physiol*, 2022, 84: 209-27