



Potensi Konsumsi Kunyit Dalam Rangka Meningkatkan Performa Olahraga Melalui Peningkatan Mitokondria Biogenesis Otot Skelet

Hamidie Ronald Daniel Ray¹, Kazumi Masuda²

¹Universitas Pendidikan Indonesia

²Kanazawa University, Jepang

Info Artikel

Sejarah Artikel :

Diterima Juli 2018

Disetujui Agustus 2018

Dipublikasikan September 2018

Keywords :

Potensi Konsumsi Kunyit, Performa Olahraga, Mitokondria Biogenesis Otot Skelet

Abstrak

Salah satu bentuk adaptasi dari aktifitas fisik pada tingkat sel adalah yang dikenal dengan mitokondria biogenesis. Olahraga daya tahan/endurance dapat meningkatkan karakteristik metabolic di dalam otot skelet, termasuk diantaranya mitokondria biogenesis dan peningkatan Glucose Transporter 4 (GLUT4). Golongan makanan atau suplemen mengandung poliphenol dapat mengaktifkan cAMP (Cyclic adenosine monophosphate), yang lebih jauh dapat meningkatkan proses mitokondria biogenesis melalui pengaktifan dari PGC-1 α sebagai master pengaturan dari mitokondria biogenesis. Kunyit (curcumin) yang berasal dari tanaman asli Indonesia *curcuma L* termasuk golongan keluarga poliphenol dan kemampuannya dalam meningkatkan mitokondria biogenesis di sel otot akan coba di terangkan pada tulisan kali ini. Penelitian efek kombinasi pemberian kunyit dan olahraga daya tahan (endurance) dalam rangka meningkatkan mitokondria biogenesis tampaknya terlihat melalui jalur AMPK, SIRT1 dan PGC1- α . Lebih jauh pada tulisan kali ini juga coba menjelaskan mengenai target langsung dari kunyit dalam meningkatkan mitokondria di otot skelet. Penulis lebih menekankan kepada the second messenger cAMP dimana enzim ini terlibat dalam mengaktifkan mitokondria biogenesis. Penelitian kami sebelumnya mengindikasikan bahwa cAMP merupakan target utama dan terpenting dalam peningkatan mitokondria biogenesis sebagai efek dari olahraga daya tahan (endurance). Pada akhir pembahasan, penulis juga coba melihat bagaimana kunyit meningkatkan mitokondria biogenesis melalui investigasi terhadap fosforilasi enzim PDE4A yang berperan dalam mengubah cAMP menjadi AMP. Berdasarkan penelitian sebelumnya maka mengkonsumsi kunyit yang merupakan bahan asli Indonesia mempunyai potensi dalam peningkatan mitokondria biogenesis pada otot skelet dan diharapkan mempunyai kemampuan dalam meningkatkan performa atlet.

Abstract

One of physical adaptation at cell level is known as mitochondrial biogenesis. Sport endurance could increase the metabolic characteristic in skeletal muscle, including mitochondrial biogenesis and glucose transporter 4 (GLUT4) improvement. Supplements or food groups containing polyphenol are able to activate cAMP (cyclic adenosine monophosphate), which could increase mitochondrial biogenesis process farther through PGC-1 activation as the master of mitochondrial biogenesis settings. Curcuma, the plant coming from Indonesia (curcuma L), belongs to polyphenol group family. Its ability in improving mitochondrial biogenesis at muscle cell will be explained in this paper. The research of the effect of the combination of curcuma consumption and sport endurance in increasing mitochondrial biogenesis will be seen through AMPK, SIRT1, and PGC1. This paper will also explain the direct target of curcuma in increasing mitochondrial in skeletal muscle. The writer tends to emphasize the second messenger cAMP where this enzyme involves in mitochondrial biogenesis activation. Our previous research indicated that cAMP is the main target and the most important in mitochondrial biogenesis improvement as the effect of sport endurance. At the end of discussion, the writer tries to see how curcuma improve mitochondrial biogenesis through PDE4A enzyme phosphorylation that has a role in changing cAMP to AMP. Based on the previous research, curcuma consumption is potential in increasing mitochondrial biogenesis at skeletal muscle, thus it is expected to have ability in improving athlete performance.

PENDAHULUAN

Otot skelet merupakan salah satu organ terbesar manusia, dan mempunyai daya adaptasi yang luar biasa dalam merespon stress fisiologik. Salah satu bentuk adaptasi otot skelet adalah yang dikenal dengan peristiwa mitokondria biogenesis yang biasanya mengikuti suatu aktifitas olahraga yang dilakukan secara rutin. Peristiwa mitokondria biogenesis dan eliminasi mitokondria yang rusak akan berefek kepada kesehatan otot skelet yang bersangkutan. Kondisi ini tentu saja menguntungkan terutama dalam mencegah ketidakseimbangan metabolisme. Beberapa penelitian sebelumnya mengindikasikan adaptasi sel memang dapat terjadi pada situasi ini, tetapi mekanisme yang mendasari terjadinya adaptasi ini masih belum dapat diterangkan secara jelas.

Banyak penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1 alpha* (PGC-1a) berimplikasi sebagai master pengaturan dari peristiwa mitokondria biogenesis. Lebih jauh, PGC-1a akan berinteraksi dengan *nuclear respiratory factor 1* (NRF1) dan *nuclear respiratory factor-2* (NRF-1/GA-binding protein-A) mengaktifkan *mitochondrial transcription factor A* (Tfam) yang bertanggung-jawab dalam transkripsi *nuclear-encoded* mitokondria gen melalui mekanisme transkripsi, translasi dan repair protein yang terlibat dalam mitokondria DNA (mtDNA) (Hock & Kralli, 2009; Piantadosi, Carraway, Babiker, & Suliman, 2008). Pada sisi yang lain pemberian olahraga daya tahan (*endurance*) secara akut meningkatkan tingkat ekspresi PGC-1a (mRNA dan protein) (Baar et al., 2002; Pilegaard, Saltin, & Neufer, 2003; Shin Terada et al., 2002; S. Terada & Tabata, 2004) dan olahraga *endurance* (Russell et al., 2003; Eric B. Taylor et al., 2005). Hal ini tentu saja menunjukkan bahwa PGC-1a potensial sebagai pengatur utama dari adaptasi metabolik setelah melakukan olahraga daya tahan (*endurance*). PGC-1a dan NRF-1 mengaktifkan *mitochondrial transcription factor A* (TFAM) yang bertanggung jawab dalam mentranskripsikan *nuclear encoded mitokondria protein*, termasuk struktur dari protein itu sendiri termasuk protein yang ikut terlibat dalam proses transkripsi, translasi dan repair mitokondria DNA (mtDNA) (Hock & Kralli, 2009; Piantadosi et al., 2008).

Kunyit Meningkatkan Mitokondria Biogenesis Melalui Jalur AMPK-SIRT1-PGC-1alpha Mediated Pathway.

Penelitian kami sebelumnya mencoba melihat efek kunyit itu sendiri atau kunyit yang dikombinasikan dengan olahraga daya tahan (*endurance*) terhadap peristiwa mitokondria biogenesis di otot skelet (Ray Hamidie, Yamada, Ishizawa, Saito, & Masuda, 2015). Pada studi itu disebutkan bahwa olahraga *endurance* meningkatkan fosforilasi AMPK (*AMP-activated protein kinase*) pada otot skelet dan terapi kunyit mempunyai kemampuan untuk meningkatkan efek olahraga tersebut. Olahraga *endurance* meningkatkan mitokondria biogenesis otot skelet dan meningkatkan performa melalui peningkatan kapasitas oksidatif (Hood, 1985; Williams, Salmons, Newsholme, Kaufman, & Mellor, 1986). AMPK adalah sebuah enzim yang mempunyai kemampuan untuk menjadi sensor metabolik. AMPK diaktifasi secara langsung lewat peningkatan level AMP/ATP rasio di sel (Hardie, 2007). Lebih jauh, AMPK menghambat jalur biosintesis sehingga menghemat energi ketika mengaktifkan jalur katabolic sehingga bisa menghasilkan banyak ATP (*Adenosine Triphosphat*).

Penelitian sebelumnya menunjukkan kemampuan kunyit untuk meningkatkan fosforilasi AMPK di otot skelet dan memperbaiki resistensi insulin (Na et al., 2011). Satu penelitian lainnya juga memperkuat pernyataan ini yang memperlihatkan hasil penelitian bahwa kunyit meningkatkan fosforilasi AMPK pada jaringan lemak dari tikus yang diberikan diet tinggi lemak C57/BL (Ejaz, Wu, Kwan, & Meydani, 2009). Kondisi ini mengindikasikan bahwa jalur AMPK mungkin menjadi target dari kunyit dalam mengatur peristiwa mitokondria biogenesis di otot skelet. Secara bersamaan, hasil ini memberikan hasil bahwa kunyit bersama dengan olahraga *endurance* dapat meningkatkan fosforilasi AMPK di otot skelet.

Pada uji binatang khususnya pada otot gastrocnemius, kami menemukan hasil bahwa kunyit sendiri dan bersama dengan olahraga *endurance* meningkatkan ekspresi protein SIRT-1 (sirtuin 1) dan NAD⁺/NADH rasio. Mekanisme yang melatarbelakangi

peningkatan protein SIRT-1 pada olahraga *endurance* masih tidak jelas. Satu penyebab yang potensial adalah NOS (*nitric Oxide synthase*). Kandidat lainnya adalah karena AMPK, karena memang olahraga *endurance* meningkatkan fungsi dari AMPK (Sakamoto et al., 2005; Stein, Woods, Jones, Davison, & Carling, 2000). Hal ini memberikan kesan bahwa AMPK menjadi mediasi bagi olahraga untuk bisa meningkatkan ekspresi protein SIRT-1. Ekspresi level dan fosforilasi dari endotel NOS (*nitric oxide systems*) berasosiasi dengan ekspresi SIRT-1 di sel *endotel* (Nisoli et al., 2005; Ota et al., 2008). Hal ini jelas bahwa peningkatan ekspresi protein SIRT-1 bersama dengan olahraga *endurance* dimediasi oleh interaksi dinamis antara dua jalur yaitu NOS dan AMPK yang berefek tidak langsung kepada peningkatan level NAD⁺ sel (Canto et al., 2009).

Konsisten dengan hasil diatas, hasil penelitian kami juga mengindikasikan terapi kunyit meningkatkan efek olahraga *endurance* dalam menurunkan asetilasi PGC-1 α pada otot skelet (deacetylation of PGC-1 α). Di otot skelet, SIRT-1 yang memediasi deasetilasi PGC-1 α merupakan kunci potensial dalam aktivasi mitokondria biogenesis. SIRT-1 tampaknya berkontribusi dalam pengaturan metabolisme yang terus menerus melalui jalur deasetilasi dan pengaktifan PGC-1 α tersebut (Rodgers, Lerin, Gerhart-Hines, & Puigserver, 2008). PGC-1 α sendiri adalah koaktifator dalam pengaktifan nucleus dan transkripsi mitokondria yang menghasilkan proses mitokondria biogenesis dan regulasi lanjutan dari gen yang ikut dalam metabolisme lemak dan oksidasi fosforilasi (Benton et al., 2008; Lin et al., 2002; Zhidan Wu et al., 1999). Hasil ini menunjukkan hasil bahwa terapi kunyit mempunyai kemampuan meningkatkan PGC-1 α yang dikenal sebagai master pengaturan dari mitokondria biogenesis.

Pemblokiran cAMP Membatalkan Efek Kunyit Untuk Meningkatkan Mitokondria Biogenesis.

cAMP/PKA *pathway* adalah sistem signaling intrasel yang terlibat dalam banyak pengaturan fungsi pada makhluk hidup dengan eukariotik sel (Tasken & Aandahl, 2004). Ketika *G-protein-coupled* reseptor di permukaan sel berikatan dengan ligan utama, selanjutnya reseptor akan merangsang atau menstimulasi cAMP oleh enzim adenil siklase (Tasken & Aandahl, 2004). cAMP akan berdifusi melalui sitoplasma dimana disini akan berikatan dengan bermacam-macam target sel, kemudian cAMP akan bertindak sebagai *second messenger*. Penelitian kami sebelumnya mengindikasikan bahwa

kunyit meningkatkan level cAMP di otot skelet gastrocnemius mencit (Ray Hamidie et al., 2015). Di sisi lain pemblokiran/penghambatan kerja enzim Phosphodiesterase (PDE) oleh PDE inhibitor seperti rolipram juga mengakibatkan peningkatan cAMP level (Lelkes, Alföldi, Erd'S, & Benedek, 1998). Bukti ini menunjukkan bahwa peningkatan cAMP memang bisa disebabkan oleh ke dua faktor ini. Poliphenol lainnya yang cukup terkenal yaitu Resveratrol yang berasal dari buah anggur juga terbukti meningkatkan cAMP level bukan karena peningkatan jumlah produksi langsung cAMP tetapi karena efek dari penghambatan enzim PDE yang menghidrolisis cAMP mejadi AMP (Chung, Manganiello, & Dyck, 2012). Bukti ini menunjukkan bahwa poliphenol lebih cenderung untuk bertindak sebagai penghambat kerja enzim PDE dalam rangka meningkatkan level cAMP.

Kami juga coba melihat efek dari kunyit yang dikombinasikan dengan pemberian olahraga daya tahan (*endurance*). Seperti yang sudah diprediksikan bahwa penelitian kami menunjukkan hasil kunyit dikombinasikan dengan olahraga daya tahan (*endurance*) mempunyai kemampuan untuk meningkatkan level cAMP pada otot skelet mencit. Olahraga atau aktifitas fisik akan meningkatkan produksi hormon glukagon dan katekolamin yang akan berikatan dengan reseptor dan akhirnya meningkatkan produksi cAMP dengan cara mengaktifkan enzim adenil siklase (Chung et al., 2012). Berdasar kepada bukti ini maka kami berspekulasi bahwa puncak peningkatan cAMP pada efek terapi kunyit yang dikombinasikan dengan olahraga daya tahan (*endurance*) disebabkan efek paralel terhadap peningkatan enzim adenil siklase dan penghambatan enzim Phosphodiesterase (PDE) di lain pihak.

Tujuan efektor selanjutnya (*downstream effector*) dari AMP yang paling sering disebutkan adalah Protein Kinase A (PKA) (Tasken & Aandahl, 2004). Ketika molekul dari PKA berikatan dengan empat molekul cAMP, maka molekul PKA akan melepaskan 2 subunit untuk merangsang peningkatan aktifitas enzim pada target protein (Skalhegg & Tasken, 2000) (Skalhegg & Tasken, 2000) termasuk peningkatan fosforilasi dari LKB-1 (liver kinase B1) dan CREB (*cAMP response element-binding protein*). Memang penelitian kami sebelumnya juga menunjukkan hasil bahwa kunyit mempunyai kemampuan untuk meningkatkan fosforilasi LKB-1 dan CREB pada otot gastrocnemius dan ketika dikombinasikan dengan olahraga daya tahan (*endurance*), kunyit mempunyai efek adiktif terhadap

efek olahraga daya tahan (*endurance*) dalam meningkatkan LKB-1 dan CREB dengan kata lain kelompok olahraga daya tahan (*endurance*) dengan kunyit mempunyai efek meningkatkan LKB-1 dan CREB lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok hanya olahraga daya tahan (*endurance*) tanpa kunyit. LKB-1 merupakan *up-stream* target dari AMPK yang bertindak sebagai sensor energi sel dan bekerja sebagai kunci regulator dari kejadian mitokondria biogenesis. Penelitian sebelumnya pernah melaporkan hasil penelitian yang mengatakan bahwa PKA ikut terlibat dalam peningkatan LKB-1 (Collins, Reoma, Gamm, & Uhler, 2000). Dikarenakan akitifitas PKA tergantung kepada akitifitas dari cAMP, kami berspekulasi bahwa cAMP memang sangat bertanggung jawab dalam peningkatan fosforilasi dari enzim LKB-1 di otot skelet. Di pihak lain CREB yang berlokasi di nukleus menjadi bagian penting dalam pengaturan mitokondria biogenesis karena kemampuannya dalam meningkatkan master pengaturan mitokondria biogenesis yaitu PGC-1 α (Z. Wu et al., 2006).

Untuk menyelidiki pernyataan di atas maka kami tertarik untuk melakukan penelitian dengan melihat efek dari PKA inhibitor yaitu H89 dalam rangka untuk membuktikan efek pemberian kunyit dalam meregulasi mitokondria biogenesis dalam otot skelet. Memang, penelitian kami sebelumnya tersebut menunjukkan hasil bahwa H89 membatalkan efek kunyit dalam meningkatkan fosforilasi LKB-1 dan CREB. Lebih jauh hasil yang menunjukkan bahwa kunyit mempunyai sifat adiktif dalam pemberiannya bersama kombinasi dengan olahraga daya tahan (*endurance*) ternyata di hambat/dibatalkan oleh H89. Hasil ini menunjukkan bahwa PKA memegang peranan sangat penting dalam pengaturan terjadinya mitokondria biogenesis di otot skelet melalui jalur LKB-1 dan CREB.

Hasil penelitian ini konsisten dengan penelitian lainnya yang menunjukkan hasil poliphenol resveratrol yang menstimulasi AMPK ternyata akitifitasnya dihambat pada keadaan LKB-1 neuron defisiensi (Dasgupta & Milbrandt, 2007). Sel HeLa, yang merupakan LKB-1 defisiensi dan terdapat pada *natural Knock out cell line* (S. A. Hawley et al., 2003; Simon A. Hawley et al.) ternyata signifikan mempunyai fosforilasi yang rendah pada LKB-1 dan AMPK ketika di berikan poliphenol, mengimplikasikan bahwa pentingnya peran LKB-1 dalam kerja poliphenol. Penelitian kami sebelumnya pun memang menunjukkan hasil bahwa H89 mempunyai kemampuan untuk membatalkan efek kunyit dalam meningkatkan fosforilasi LKB-1. Hasil ini juga di-

perkuat dengan hasil penelitian sebelumnya yang memperlihatkan hasil H89 menekan Ginsenoside metabolite 20-O-b-Dglucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol (GPD) mediated matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) melalui penghambatan dari LKB-1 (Shin et al., 2014).

Di jalur lainnya, CREB juga mempunyai kemampuan meningkatkan mitokondria biogenesis di sel otot juga melalui pengaktifan PGC-1 α (Z. Wu et al., 2006). Bahkan disebutkan bahwa H89 juga menghambat kerja dari CREB. Hal ini sesuai dengan penelitian kami pada otot skelet mencit yang menunjukkan hasil bahwa H89 menghambat efek olahraga dalam meningkatkan fosforilasi CREB. Hal yang terpenting dalam penelitian kami adalah bagaimana kunyit memiliki sifat adiktif pada saat diberikan bersama dengan olahraga. Penelitian sebelumnya juga melihat hasil bahwa pada otot merah quadriceps mencit, sebagian besar molekul yang mengatur metabolic LKB-1 dan PGC-1 α meningkat pada olahraga *endurance* selama 53 hari, menunjukkan hal yang penting dalam peningkatan jumlah mitokondria hasil dari olahraga *endurance* (E. B. Taylor et al., 2005). Berdasarkan hasil penelitian tersebut diatas kami beranggapan bahwa PKA inhibitor yaitu H89 menghambat fosforilasi dari LKB-1 dan CREB yang berperan dalam kerja kunyit bersama dengan olahraga pada otot skelet.

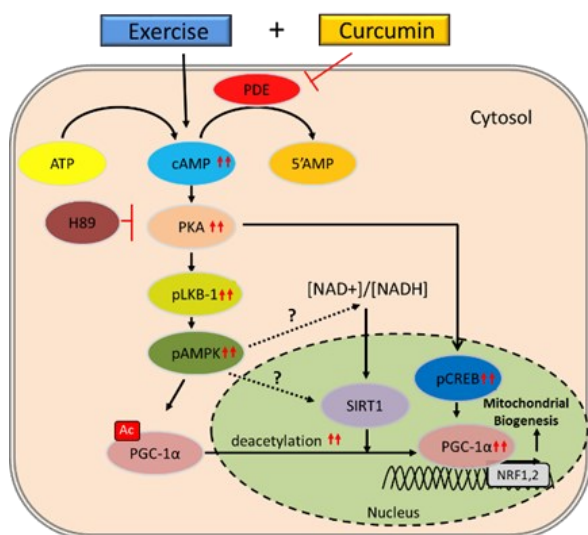
Terapi Kunyit Menghambat Fosforilasi Enzim PDE4A

Penelitian sebelumnya menunjukkan hasil bahwa forskolin (pengaktifasi enzim adenil siklase) merangsang cAMP level (Sapkota et al., 2001). Di sisi yang lain, penghambatan kepada enzim PDE oleh penghambat PDE rolipram juga meningkatkan level cAMP. Memang penelitian kami pun menunjukkan indikasi bahwa kunyit juga mempunyai efek yang serupa dengan rolipram pada otot skelet. Penelitian sebelumnya memperlihatkan bukti bahwa curcumin menghambat kerja enzim PDE pada sel endotel (Abusnina, Keravis, & Lugnier, 2009) dan sel b pankreas (Rouse, Younes, & Egan, 2014). Lebih jauh, resveratrol juga menyebabkan peningkatan konsentrasi cAMP bukan karena peningkatan produksi dari cAMP secara langsung tetapi karena efek penghambatan enzim PDE yang menghidrolisis cAMP menjadi AMP. Bukti penelitian kami mendukung pernyataan bahwa kunyit cenderung lebih menghambat enzim PDE untuk akhirnya meningkatkan level cAMP. Hasil kami ini diperkuat juga pernyataan ini yang mana memperlihatkan hasil kunyit sendiri dan kombinasi

dengan olahraga secara jelas menurunkan fosforilasi PDE4A pada otot skelet.

KESIMPULAN

Terapi kunyit bersama dengan olahraga meningkatkan level cAMP di otot skelet melalui penurunan fosforilasi dari PDE4A. Lebih jauh, kunyit bersama dengan olahraga meningkatkan *downstream* target dari PKA termasuk peningkatan fosforilasi AMPK, deasetilasi PGC-1 α dan ekspresi COX-IV di otot skelet mencit. Hasil diatas mengindikasikan bahwa supplement olahraga mengandung kunyit potensial untuk meningkatkan performa manusia melalui peningkatan mitokondria biogenesis.



Gambar 1. Jalur Kunyit dan kombinasi dengan olahraga meningkatkan Mitokondria Biogenesis Sel otot

Gambar ini menjelaskan bagaimana kunyit dikombinasikan dengan olahraga meningkatkan cAMP (second messenger) dan selanjutnya mengaktifkan downstream target termasuk PKA (Protein Kinase A), fosforilasi LKB-1 (liver kinase B1) dan AMPK (AMP-activated protein kinase) yang berujung kepada peningkatan deasetilasi PGC-1 α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1 alpha) dan akhirnya meningkatkan mitokondria biogenesis. Di sisi lainnya pengaktifan PKA juga mengaktifkan jalur cAMP downstream lainnya yaitu CREB (cAMP response element-binding protein) yang juga terlibat dalam peningkatan mitokondria biogenesis.

DAFTAR PUSTAKA

- Abusnina, A., Keravis, T., & Lugnier, C. (2009). D020 The polyphenol curcumin inhibits in vitro angiogenesis and cyclic nucleotide phosphodiesterases (PDEs) activities similarly to PDE inhibitors. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 102, Supplement 1, S43. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1875-2136\(09\)72230-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1875-2136(09)72230-2)
- Baar, K., Wende, A. R., Jones, T. E., Marison, M., Nolte, L. A., Chen, M., . . . Holloszy, J. O. (2002). Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. *Faseb J*, 16(14), 1879-1886.
- Benton, C. R., Nickerson, J. G., Lally, J., Han, X. X., Holloway, G. P., Glatz, J. F., . . . Bonen, A. (2008). Modest PGC-1 α overexpression in muscle in vivo is sufficient to increase insulin sensitivity and palmitate oxidation in subsarcolemmal, not intermyofibrillar, mitochondria. *J Biol Chem*, 283(7), 4228-4240.
- Canto, C., Gerhart-Hines, Z., Feige, J. N., Lagouge, M., Noriega, L., Milne, J. C., . . . Auwerx, J. (2009). AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. *Nature*, 458 (7241), 1056-1060.
- Chung, J. H., Manganiello, V., & Dyck, J. R. B. (2012). Resveratrol as a calorie restriction mimetic: therapeutic implications. *Trends in Cell Biology*, 22(10), 546-554. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2012.07.004>
- Collins, S. P., Reoma, J. L., Gamm, D. M., & Uhler, M. D. (2000). LKB1, a novel serine/threonine protein kinase and potential tumour suppressor, is phosphorylated by cAMP-dependent protein kinase (PKA) and prenylated in vivo. *Biochem J*, 3, 673-680.
- Dasgupta, B., & Milbrandt, J. (2007). Resveratrol stimulates AMP kinase activity in neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(17), 7217-7222. doi: 10.1073/pnas.0610068104
- Ejaz, A., Wu, D., Kwan, P., & Meydani, M. (2009). Curcumin Inhibits Adipogenesis in 3T3-L1 Adipocytes and Angiogenesis and Obesity in C57/BL Mice. *The Journal of Nutrition*, 139(5), 919-925. doi: 10.3945/jn.108.100966
- Hardie, D. G. (2007). AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 8(10), 774-785.
- Hawley, S. A., Boudeau, J., Reid, J. L., Mustard, K. J., Udd, L., Makela, T. P., . . . Hardie, D. G. (2003). Complexes between the LKB1 tumor suppressor, STRAD alpha/beta and MO25 alpha/beta are upstream kinases in the AMP-activated protein kinase cascade. *J Biol*, 2(4), 24.
- Hawley, S. A., Pan, D. A., Mustard, K. J., Ross, L., Bain, J., Edelman, A. M., . . . Hardie, D. G. Calmodulin-dependent protein kinase kinase- β is an alternative upstream kinase for AMP-activated protein kinase. *Cell Metabolism*, 2(1), 9-19. doi: 10.1016/j.cmet.2005.05.009

- Hock, M. B., & Kralli, A. (2009). Transcriptional control of mitochondrial biogenesis and function. *Annu Rev Physiol*, 71, 177-203.
- Hood, D. A. (1985). Invited Review: contractile activity-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *J Appl Physiol*, 90(3), 1137-1157.
- Lelkes, Z., Alföldi, P., Erd'S, A., & Benedek, G. (1998). Rolipram, an Antidepressant That Increases the Availability of cAMP, Transiently Enhances Wakefulness in Rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 60(4), 835-839. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-3057\(98\)00038-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-3057(98)00038-0)
- Lin, J., Wu, H., Tarr, P. T., Zhang, C.-Y., Wu, Z., Boss, O., . . . Spiegelman, B. M. (2002). Transcriptional co-activator PGC-1[alpha] drives the formation of slow-twitch muscle fibres. [10.1038/nature00904]. *Nature*, 418(6899), 797-801.
- Na, L. X., Zhang, Y. L., Li, Y., Liu, L. Y., Li, R., Kong, T., & Sun, C. H. (2011). Curcumin improves insulin resistance in skeletal muscle of rats. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 21(7), 526-533. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2009.11.009>
- Nisoli, E., Tonello, C., Cardile, A., Cozzi, V., Bracale, R., Tedesco, L., . . . Carruba, M. O. (2005). Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS. *Science*, 310(5746), 314-317.
- Ota, H., Eto, M., Kano, M. R., Ogawa, S., Iijima, K., Akishita, M., & Ouchi, Y. (2008). Cilostazol inhibits oxidative stress-induced premature senescence via upregulation of Sirt1 in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28(9), 1634-1639.
- Piantadosi, C. A., Carraway, M. S., Babiker, A., & Suliman, H. B. (2008). Heme oxygenase-1 regulates cardiac mitochondrial biogenesis via Nrf2-mediated transcriptional control of nuclear respiratory factor-1. *Circ Res*, 103(11), 1232-1240.
- Pilegaard, H., Saltin, B., & Neufer, P. D. (2003). Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1alpha gene in human skeletal muscle. *J Physiol*, 546(Pt 3), 851-858.
- Ray Hamidie, R. D., Yamada, T., Ishizawa, R., Saito, Y., & Masuda, K. (2015). Curcumin treatment enhances the effect of exercise on mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by increasing cAMP levels. *Metabolism*, 64(10), 1334-1347.
- Rodgers, J. T., Lerin, C., Gerhart-Hines, Z., & Puigserver, P. (2008). Metabolic adaptations through the PGC-1 alpha and SIRT1 pathways. *FEBS Lett*, 582(1), 46-53.
- Rouse, M., Younes, A., & Egan, J. M. (2014). Resveratrol and curcumin enhance pancreatic beta-cell function by inhibiting phosphodiesterase activity. *J Endocrinol*, 223(2), 107-117.
- Russell, A. P., Feilchenfeldt, J., Schreiber, S., Praz, M., Crettenand, A., Gobelet, C., . . . Deriaz, O. (2003). Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in skeletal muscle. *Diabetes*, 52(12), 2874-2881.
- Sakamoto, K., McCarthy, A., Smith, D., Green, K. A., Grahame Hardie, D., Ashworth, A., & Alessi, D. R. (2005). Deficiency of LKB1 in skeletal muscle prevents AMPK activation and glucose uptake during contraction. *Embo J*, 24(10), 1810-1820.
- Sapkota, G. P., Kieloch, A., Lizcano, J. M., Lain, S., Arthur, J. S., Williams, M. R., . . . Alessi, D. R. (2001). Phosphorylation of the protein kinase mutated in Peutz-Jeghers cancer syndrome, LKB1/STK11, at Ser431 by p90(RSK) and cAMP-dependent protein kinase, but not its farnesylation at Cys(433), is essential for LKB1 to suppress cell growth. *J Biol Chem*, 276(22), 19469-19482.
- Shin, D. J., Kim, J. E., Lim, T. G., Jeong, E. H., Park, G., Kang, N. J., . . . Lee, K. W. (2014). 20-O-beta-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol suppresses UV-Induced MMP-1 expression through AMPK-mediated mTOR inhibition as a downstream of the PKA-LKB1 pathway. *J Cell Biochem*, 115(10), 1702-1711.
- Skalhegg, B. S., & Tasken, K. (2000). Specificity in the cAMP/PKA signaling pathway. Differential expression, regulation, and subcellular localization of subunits of PKA. *Front Biosci*, 1(5), D678-693.
- Stein, S. C., Woods, A., Jones, N. A., Davison, M. D., & Carling, D. (2000). The regulation of AMP-activated protein kinase by phosphorylation. *Biochem J*, 3, 437-443.
- Tasken, K., & Aandahl, E. M. (2004). Localized effects of cAMP mediated by distinct routes of protein kinase A. *Physiol Rev*, 84(1), 137-167.
- Taylor, E. B., Lamb, J. D., Hurst, R. W., Chesser, D. G., Ellingson, W. J., Greenwood, L. J., . . . Winder, W. W. (2005). Endurance training increases skeletal muscle LKB1 and PGC-1alpha protein abundance: effects of time and intensity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 289(6), E960-968.
- Taylor, E. B., Lamb, J. D., Hurst, R. W., Chesser, D. G., Ellingson, W. J., Greenwood, L. J., . . . Winder, W. W. (2005). Endurance training increases skeletal muscle LKB1 and PGC-1 α protein abundance: effects of time and intensity. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 289(6), E960-E968. doi: 10.1152/ajpendo.00237.2005
- Terada, S., Goto, M., Kato, M., Kawanaka, K., Shimokawa, T., & Tabata, I. (2002). Effects of low-intensity prolonged exercise on PGC-1 mRNA expression in rat epitrochlearis muscle. *Biochem Biophys Res Commun*, 296(2), 350-354. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00881-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00881-1)
- Terada, S., & Tabata, I. (2004). Effects of acute bouts of running and swimming exercise on PGC-1alpha protein expression in rat epitrochlearis and soleus muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 286(2), E208-216.
- Williams, R. S., Salmons, S., Newsholme, E. A., Kaufman, R. E., & Mellor, J. (1986). Regulation of nuclear and mitochondrial gene expression by contractile

activity in skeletal muscle. *J Biol Chem*, 261(1), 376-380.

Wu, Z., Huang, X., Feng, Y., Handschin, C., Gullicksen, P. S., Bare, O., . . . Stevenson, S. C. (2006). Transducer of regulated CREB-binding proteins (TORCs) induce PGC-1 α transcription and mitochondrial biogenesis in muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(39), 14379-14384. doi: 0606714103 [pii] 10.1073/pnas.0606714103

Wu, Z., Puigserver, P., Andersson, U., Zhang, C., Adelmant, G., Mootha, V., . . . Spiegelman, B. M. (1999). Mechanisms Controlling Mitochondrial Biogenesis and Respiration through the Thermogenic Coactivator PGC-1. *Cell*, 98(1), 115-124. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80611-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80611-X)