

# 지구성 훈련 기간에 따른 골격근 내 글리코겐 절약 효과

전북대학교 자연과학대학 스포츠과학과

김 상 현

## Skeletal Muscle Glycogen Breakdown According to Duration of Endurance Training

Sang Hyun Kim

Department of Sports Science, Chonbuk National University, Jeonju, Korea

Endurance exercise training such as marathon can increase the ability of exercise performance. Muscle glycogen is associated with an exercise performance, because glycogen depletion is primary causes of muscle fatigue. This review summarizes the glycogen saving effect according to duration of endurance exercise training. Long-term endurance exercise-induced mitochondrial biogenesis contributes to glycogen saving effect that is reduced glycogen breakdown and lactate accumulation. Glycogen sparing is due to a smaller decrease in adenosine triphosphate and phosphocreatine and a smaller increase in inorganic phosphate in the working muscles. It takes required endurance exercise training for about 4 weeks or more. Single bout or short-term endurance exercise is not sufficient to bring an increase in functional mitochondria. But peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1  $\alpha$  (PGC-1  $\alpha$ ) increases rapidly after single bout of endurance exercise. PGC-1  $\alpha$  downregulates glycogenolytic and glycolytic enzymes to reduce muscle glycogen breakdown and lactic acid accumulation after short-term endurance exercise.

**Keywords:** Exercise, Glycogen, Mitochondria, Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1  $\alpha$ , Glycogenolysis

### 서 론

운동 중 사용되는 에너지원 중 탄수화물은 지방보다 더 쉽게 동원될 수 있다는 점에서 단시간에 요구되는 에너지원으로 유용하다. 음식을 통해 섭취한 탄수화물은 주로 골격근과

간에 중합체 형태인 글리코겐(glycogen)으로 저장된다. 이렇게 저장된 글리코겐은 분해를 위한 자극이 주어지면 간의 경우 글루코스-6-인산(glucose 6-phosphate)으로 분해된 다음 글루코스로 가수분해되어 혈액 내 글루코스 공급을 보충 한다<sup>1)</sup>. 그리고 골격근에서의 글리코겐은 글루코스로 가수분해된 후 직접 골격근 내 해당과정을 통해 필요한 에너지를 공급하게 된다<sup>2)</sup>. 특히 42.195 km를 달리는 마라톤과 같은 2시간 이상의 지구성 운동의 경우 글리코겐이 부족하게 되면 저혈당 또는 운동성 피로를 유발하기 때문에 매우 중요한 에너지원이다<sup>3,5)</sup>. 따라서 체내 글리코겐 저장량이 고갈되거나 일정 수준 이하로 감소하게 되면 운동을 더 이상 수행할 수 없거나, 운동 능력은 저하될 수밖에 없으므로<sup>6)</sup> 경기력 향상 또는 장시간 운동수행을 위해서는 많은 에너지량에 대처할 수 있는 글리코겐 저장 능력이 요구된다.

Received: October 31, 2016 Revised: November 26, 2016

Accepted: November 26, 2016

Correspondence: Sang Hyun Kim

Department of Sports Science, Chonbuk National University,

567 Baekje-daero, Deokjin-gu, Jeonju 54896, Korea

Tel: +82-63-270-2853, Fax: +82-63-270-4234

E-mail: sh5275@jbnu.ac.kr

Copyright ©2016 The Korean Society of Sports Medicine

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

지구성 트레이닝은 골격근의 산소소비량을 증가시켜 미토콘드리아 내 최대 아데노신 삼인산(adenosine triphosphate, ATP) 생산능력이 증가함에 따라 운동수행능력은 향상된다. 이는 미토콘드리아 전자전달 사슬의 핵심 효소의 활성 증가와 함께 미토콘드리아 단백질의 증가와 관련이 있다<sup>7,8)</sup>. 이러한 형태학적 변화는 훈련된 골격근에서의 에너지 의존성을 변화시키는데, 지방에 의한 공급은 높아지는 반면, 동시에 해당과정(글리코젠)에 의한 공급은 감소된다<sup>9)</sup>. 이러한 지구성 트레이닝에 의한 골격근 내 대사적응 반응은 다양한 유전자의 조절에 의해 이루어지게 되는데<sup>10)</sup>, 이 때 가장 핵심적인 역할을 하는 것이 peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1  $\alpha$  (PGC-1  $\alpha$ )라는 전사 보조인자(transcriptional coactivator)이다. PGC-1  $\alpha$ 는 미토콘드리아 생합성<sup>11-13)</sup>뿐 아니라 당(glucose) 수송체인 glucose transporter type 4<sup>14)</sup>와 당의 산화를 억제하는 pyruvate dehydrogenase kinase 4 (PDK4)<sup>15)</sup>와 같은 당 대사에 관여하는 유전자의 발현을 조절하는 것으로 알려져 있다. 이러한 연구결과는 지구성 트레이닝에 따른 글리코젠 절약 효과에 PGC-1  $\alpha$ 가 관여할 수 있음을 시사하며, 최근 보고된 Kim 등<sup>16)</sup>의 연구에 의하면 지구성 트레이닝 기간에 따라 글리코젠 절약 기전이 서로 다를 수 있다.

이에 본 논문에서는 지구성 트레이닝 기간에 따른 PGC-1  $\alpha$ 의 발현과 미토콘드리아의 기능 증가가 글리코젠 절약에 어떠한 영향을 미치는가에 대해 살펴보고자 한다.

## 지구성 훈련 기간에 따른 글리코젠 절약 효과

### 1. 장기간 지구성 트레이닝의 효과

마라톤 선수와 같은 장거리 육상선수들이 지속적인 지구성 트레이닝을 실시하는 이유는 골격근 내 대사적응과 심혈관 기능의 향상에 따른 운동수행능력을 향상시키기 위해서인데, 여기에서 말하는 대사적응이란 골격근 내 저장된 글리코젠과 혈액 내 글루코스를 적게 사용하고, 동일한 강도에서의 운동 시 젖산의 생성이 더 적게 이루어지는 것을 의미한다<sup>17-19)</sup>. 이러한 골격근 내 대사적응을 지구성 트레이닝으로 인한 글리코젠 절약 효과(glycogen sparing effect)라 한다<sup>20-23)</sup>. 현재까지 많은 연구자들에 의해 밝혀진 골격근 내 글리코젠 절약 효과는 지구성 트레이닝 시 글리코젠 분해(glycogenolysis) 또는 포도당 분해(glycolysis)에 관여하는 효소의 변화는 없는 반면 미토콘드리아 효소의 발현은 증가하기 때문에<sup>24-27)</sup> 미토콘드리아 생합성에 의해 이루어지는 것으로 알려져 있다<sup>28-30)</sup>.

미토콘드리아 생합성은 기존의 미토콘드리아가 성장하고 분열하는 것으로 정의<sup>31)</sup>될 수 있는데, 이를 위해서는 미토콘드리아 생합성에 핵심적인 역할을 하는 것으로 알려진 PGC-1  $\alpha$  신호전달경로(signal transduction pathways)를 통한 핵과 미토콘드리아유전체(mitochondrial genomes)의 상호 발현이 요구된다<sup>10)</sup>. 이러한 상호 발현에 의한 미토콘드리아 생합성은 짧게는 6주에서 12주 이상의 지구성 트레이닝이 필요한 것으로 알려져 있으나<sup>25,32)</sup>, 최근 연구에 따르면 1회성 또는 단기간(3일) 지구성 운동에 의해서도 NADH-ubiquinone oxidoreductase, succinate-ubiquinone oxidoreductase, cytochrome oxidase subunit 1 (COX1), COX4와 같은 몇몇 효소의 발현은 증가된다<sup>29,33,34)</sup>. 그렇지만 1회성 지구성 트레이닝에 의해 몇몇 미토콘드리아 효소의 발현이 증가된다고 하여 미토콘드리아의 기능이 완전히 향상된 것이라고는 단정할 수 없다. 왜냐하면 미토콘드리아의 가장 주된 기능은 지방과 탄수화물 등을 산화하여 에너지를 생산하는 것이기에<sup>35)</sup> 미토콘드리아의 산화과정에서 이용되는 산소섭취량이 최고에 도달하여 항정 상태를 유지할 때 완전히 기능적으로 성숙되었다 할 수 있다<sup>36)</sup>. 따라서 미토콘드리아 기능이 완전히 증가하기 위해서는 기본적으로 미토콘드리아 내 산화과정에 관여하는 효소의 발현이 모두 증가해야 할 것이다. 그러므로 미토콘드리아 효소 중 반감기가 상대적으로 긴 것으로 알려진 citrate synthase와 cytochrome c의 경우 7-10일 이상의 트레이닝 후 발현이 증가<sup>36,37)</sup>되기 시작하므로 미토콘드리아가 완전한 기능을 소유하기 위해서는 최소 2주 이상의 트레이닝 기간이 요구될 것이다. 이와 함께 최근 연구에 따르면 미토콘드리아 최대호흡능력은 트레이닝 1주까지는 변화가 없으나, 4주 트레이닝<sup>30)</sup> 후 12주 이상의 지구성 트레이닝<sup>38)</sup>과 유사한 수준인 약 3배까지 증가한다. 이러한 결과로 비추볼 때 미토콘드리아 생합성 증가에 따른 글리코젠 절약 효과는 미토콘드리아 기능이 완전히 향상되기 위한 약 3-4주 이상의 트레이닝 기간이 요구될 것이다.

### 1) 장기간 지구성 트레이닝에 따른 글리코젠 절약 기전

미토콘드리아 생합성에 따른 탄수화물 절약 효과에 대한 기전으로는 먼저, glucose-fatty acid cycle로 알려진 Randle cycle이다(Fig. 1). 그렇지만 Randle cycle은 몇몇 연구에 의해 골격근에서는 적용되지 않는다는 결과<sup>39)</sup>가 보고되어 장기간 지구성 운동에 따른 골격근 내 글리코젠 절약 효과를 명확히 설명하기에는 한계가 있다. 또 다른 기전으로는 inorganic phosphate (Pi)에 의한 글리코젠 분해의 감소이다. 즉, 골격근 내 글리코젠

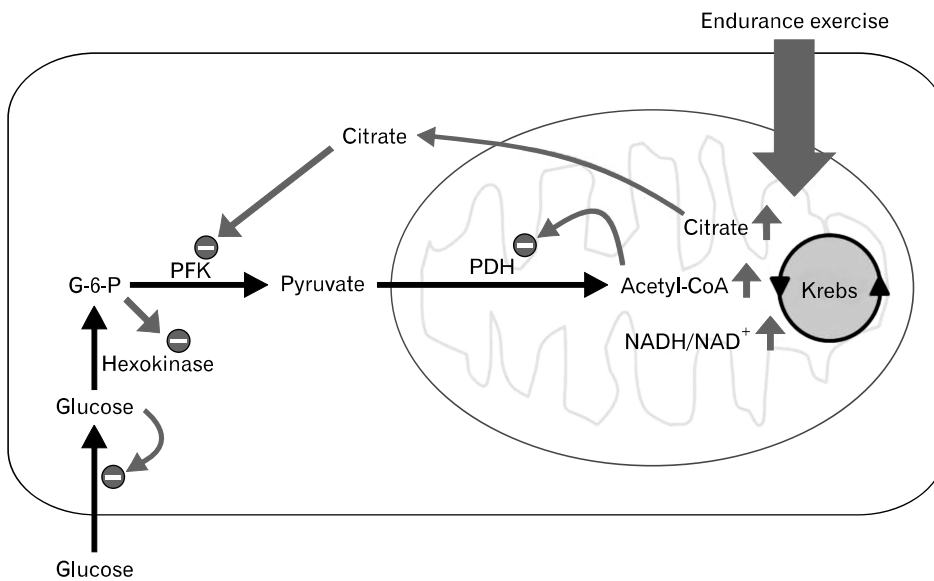


Fig. 1. Glucose-fatty acid cycle (Randle cycle). G-6-P, glucose 6-phosphate; PFK, phosphofructokinase; PDH, pyruvate dehydrogenase.

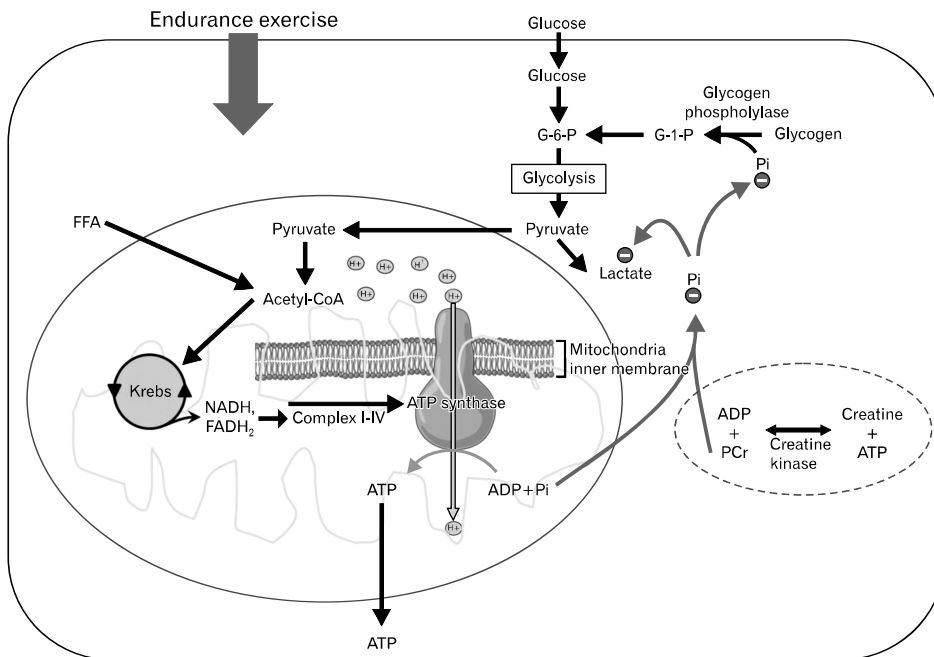


Fig. 2. Inorganic phosphate (Pi) mediates the slowing of glycolysis and lactate production. G-6-P, glucose 6-phosphate; FFA, free fatty acids; ATP, adenosine triphosphate; ADP, adenosine diphosphate; PCr, phosphocreatine.

을 분해하기 위해서는 glycogen phosphorylase의 활성에 가장 큰 영향을 미치는 효소인 Pi의 활성이 증가해야 한다<sup>40)</sup>. 그러나 장기간의 지구성 트레이닝에 의해 미토콘드리아 생합성이 증가하게 되면 동일한 양의 트레이닝 동안 ATP와 phosphocreatine은 더 적게 감소되고, adenosine diphosphate와 adenosine monophosphate 그리고 Pi는 더 적게 생성된다<sup>23,41-43)</sup>. 결과적으로 글리코겐을 glucose-1-phosphate로 전환하는데 속도를 제한(rate-limiting)하는 Pi의 낮은 농도로 인해 골격근 내 글리코겐 분해와 젖산 생성은 느려지게 된다(Fig. 2).

## 2. 일회성 또는 단기간 지구성 트레이닝 효과

만약 글리코겐 절약 효과가 앞서 설명한 것처럼 장기간의 지구성 트레이닝에 의해서만 이루어진다면 원시 인류는 어떻게 살아남았을지 생각해보자. 원시 인류는 수렵이나 채취를 위한 장시간의 육체 활동이 꼭 필요했을 것이며, 또한 빈번히 이루어졌을 것이다<sup>44)</sup>. 그렇기에 맹수 등의 공격으로부터도 자유롭지 못했을 것이다. 혹시라도 이런 상황에 처해졌을 때 골격근 내 글리코겐이 고갈되면 신체를 보호하기 위한 중·고 강도의 육체 활동은 불가능하게 된다. 따라서 장시간에 걸친

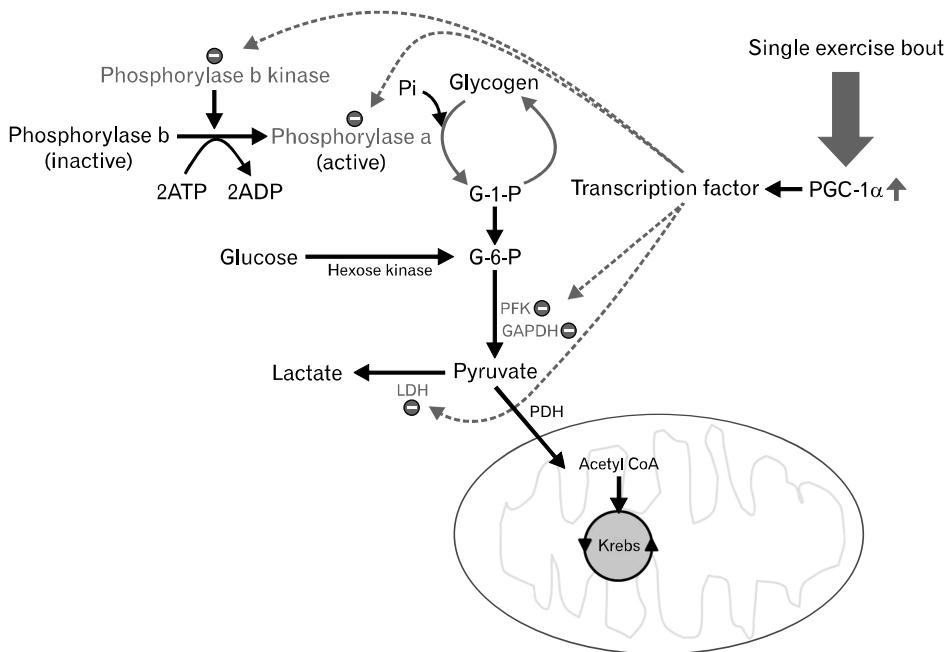
육체 활동 중 글리코겐을 절약할 수 있는 능력을 가지는 것은 생존을 위해 매우 중요했을 것이다. 그러므로 이러한 능력을 가진 사람의 유전정보(글리코겐 절약)가 유전 되었을 가능성이 크다<sup>44)</sup>. 이러한 개념에서 보면 글리코겐 절약 효과는 기존의 장기간 트레이닝에 따른 미토콘드리아 생합성에 의해서만 이루어지는 것이 아니라 단기간 지구성 트레이닝에 의해서도 이루어질 수 있음을 추측할 수 있다. 그렇지만 이는 추측으로만 끝나는 것이 아니라 과학적 연구결과에 의해서도 뒷받침된다. Costill 등<sup>45)</sup>에 따르면 16.1 km 달리기를 3일 연속으로 할 경우 근육 내 글리코겐 사용이 2일째부터 약 50% 감소하였으며, Kim 등<sup>46)</sup>의 연구에서도 단기간 지구성 트레이닝의 경우 미토콘드리아 최대호흡능력의 증가 없이 글리코겐의 사용은 감소되었다.

### 1) 일회성/단기간 지구성 트레이닝에 따른 글리코겐 절약 기전

최근 분자생물학적인 기법이 발전하면서 전사 보조인자인 PGC-1 $\alpha$ 가 미토콘드리아 생합성에 핵심적인 역할을 한다는 것이 밝혀졌으며<sup>11-13)</sup>, 그 후 일회성 지구성 운동에 의해서도 PGC-1 $\alpha$ 의 발현은 증가하는 것으로 밝혀졌다<sup>13,29,47)</sup>. 또한 최근 몇몇 연구<sup>42-44)</sup>에 따르면 골격근 내 PGC-1 $\alpha$ 의 증가는 미토콘드리아 생합성뿐 아니라 골격근 내 해당과정에도 영향을 미친다.

PGC-1 $\alpha$ 가 골격근에 특이적으로 과발현된 실험동물의 경우 해당과정의 핵심 효소 중 하나인 phosphofructokinase (PFK)의 발현은 억제되고, 피루브산(pyruvate)을 아세틸 조효소 A

(acetyl-CoA)로 전환하는데 관여하는 pyruvate dehydrogenase complex를 억제하는 효소인 PDK4의 발현은 증가되었다<sup>48)</sup>. 그리고 PGC-1 $\alpha$ 가 과발현된 골격근의 경우 혈중 젖산 농도가 더 낮았는데, 이는 PGC-1 $\alpha$ 에 의한 lactate dehydrogenase (LDH) 발현 조절 때문이었다<sup>49)</sup>. 이러한 결과로부터 우리는 PGC-1 $\alpha$ 가 글리코겐 절약에 매우 중요한 역할을 할 수 있음을 짐작할 수 있다. 최근 Kim 등<sup>16)</sup>은 단기간 지구성 트레이닝에 따른 글리코겐분해와 포도당분해를 위한 기전을 밝힌 연구 결과를 보고하였다. 이 연구에 따르면 1회성 지구성 운동 후 글리코겐 분해(glycogen phosphorylase, phosphorylase kinase)와 해당과정(PFK, glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase, LDH) 효소의 발현이 급격히 감소되었으며, 젖산의 생성 또한 감소되었다<sup>16)</sup>. 이러한 결과와 함께 골격근 내 PGC-1 $\alpha$ 의 과발현(PGC-1 $\alpha$  plasmid DNA) 실험동물과 PGC-1 $\alpha$  억제(PGC-1 $\alpha$  shRNA)를 위한 골격근세포를 이용한 *in vitro* 실험에서 각각 이들 효소의 발현이 감소되거나 증가하였다<sup>16)</sup>. 따라서 Kim 등<sup>16)</sup>은 단기간 지구성 트레이닝에 따른 글리코겐 절약 효과는 PGC-1 $\alpha$ 가 핵심적인 역할을 할 것이라 하였다. 그러나 PGC-1 $\alpha$ 는 전사보조인자이기 때문에 글리코겐과 포도당 분해에 관여하는 효소들의 전사를 유도하는 전사인자(transcriptional factor)의 활성 또는 발현을 조절하여 글리코겐의 분해를 조절할 것이다(Fig. 3)<sup>16)</sup>.



**Fig. 3.** Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) mediates downregulation of glycogenolytic and glycolytic enzymes to reduce glycogen breakdown and lactate production. Pi, Inorganic phosphate; ATP, adenosine triphosphate; ADP, adenosine diphosphate; G-1-P, glucose 1-phosphate; PFK, phosphofructokinase; GAPDH, glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase; LDH, lactate dehydrogenase; PDH, pyruvate dehydrogenase.

## 결론

운동 중 가장 중요한 에너지원 중 하나인 탄수화물은 글리코겐 분해 과정을 통해 근 수축을 위한 에너지를 공급한다. 따라서 글리코겐 분해 억제 즉, 글리코겐을 절약하여 사용한다는 것은 그만큼 오랫동안 근 수축을 유지할 수 있는 능력을 가진다는 것을 의미한다. 따라서 골격근 내 글리코겐 절약 효과는 경기력 향상을 위한 매우 중요한 생리적 반응이라 할 수 있다. 이러한 글리코겐 절약 효과는 트레이닝 기간에 따라 두 가지로 설명될 수 있다. 첫째는 기존의 이론인 장기간(3-4주 이상) 지구성 트레이닝에 의한 효과로서, 골격근 내 PGC-1  $\alpha$  신호전달 경로를 통한 미토콘드리아 생합성 또는 기능의 완벽한 성숙에 의한 것이다. 둘째는 일회성 또는 단기간 지구성 트레이닝에 의한 효과이다. 이는 PGC-1  $\alpha$ 가 글리코겐과 포도당 분해에 관여하는 효소의 발현을 급격히 조절하여 이루어진다. 그러나 PGC-1  $\alpha$ 는 전사보조인자이기에 이들 효소의 발현을 조절하는 어떠한 전사인자의 발현 또는 활성을 조절하여 이루어지는가는 추가적인 연구가 필요하다.

## Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## References

- Hers HG. The control of glycogen metabolism in the liver. *Annu Rev Biochem* 1976;45:167-89.
- Spriet LL, Soderlund K, Bergstrom M, Hultman E. Skeletal muscle glycogenolysis, glycolysis, and pH during electrical stimulation in men. *J Appl Physiol* (1985) 1987;62:616-21.
- Karlsson J, Saltin B. Diet, muscle glycogen, and endurance performance. *J Appl Physiol* 1971;31:203-6.
- Ivy JL. Muscle glycogen synthesis before and after exercise. *Sports Med* 1991;11:6-19.
- Felig P, Cherif A, Minagawa A, Wahren J. Hypoglycemia during prolonged exercise in normal men. *N Engl J Med* 1982;306:895-900.
- Hultman E, Bergstrom J. Muscle glycogen synthesis in relation to diet studied in normal subjects. *Acta Med Scand* 1967;182:109-17.
- Oscari LB, Holloszy JO. Biochemical adaptations in muscle. II. Response of mitochondrial adenosine triphosphatase, creatine phosphokinase, and adenylate kinase activities in skeletal muscle to exercise. *J Biol Chem* 1971;246:6968-72.
- Hoppeler H, Luthi P, Claassen H, Weibel ER, Howald H. The ultrastructure of the normal human skeletal muscle: a morphometric analysis on untrained men, women and well-trained orienteers. *Pflügers Arch* 1973;344:217-32.
- Hawley JA. Adaptations of skeletal muscle to prolonged, intense endurance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29:218-22.
- Smiles WJ, Camera DM. More than mitochondrial biogenesis: alternative roles of PGC-1  $\alpha$  in exercise adaptation. *J Physiol* 2015;593:2115-7.
- Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell* 1998;92: 829-39.
- Wu Z, Puigserver P, Andersson U, et al. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell* 1999;98:115-24.
- Baar K, Wende AR, Jones TE, et al. Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. *FASEB J* 2002;16:1879-86.
- Michael LF, Wu Z, Cheatham RB, et al. Restoration of insulin-sensitive glucose transporter (GLUT4) gene expression in muscle cells by the transcriptional coactivator PGC-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:3820-5.
- Wende AR, Schaeffer PJ, Parker GJ, et al. A role for the transcriptional coactivator PGC-1 $\alpha$  in muscle refueling. *J Biol Chem* 2007;282:36642-51.
- Kim SH, Koh JH, Higashida K, Jung SR, Holloszy JO, Han DH. PGC-1  $\alpha$  mediates a rapid, exercise-induced downregulation of glycogenolysis in rat skeletal muscle. *J Physiol* 2015;593:635-43.
- Hermansen L, Hultman E, Saltin B. Muscle glycogen during prolonged severe exercise. *Acta Physiol Scand* 1967;71: 129-39.
- Holloszy JO. Biochemical adaptations to exercise: aerobic metabolism. *Exerc Sport Sci Rev* 1973;1:45-71.
- Fitts RH, Booth FW, Winder WW, Holloszy JO. Skeletal muscle respiratory capacity, endurance, and glycogen utilization. *Am J Physiol* 1975;228:1029-33.
- Costill DL, Coyle E, Dalsky G, Evans W, Fink W, Hoopes D. Effects of elevated plasma FFA and insulin on muscle glycogen usage during exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1977;43:695-9.
- Cartee GD, Farrar RP. Exercise training induces glycogen sparing during exercise by old rats. *J Appl Physiol* (1985) 1988;64:259-65.
- Holloszy JO, Kohrt WM. Regulation of carbohydrate and fat

- metabolism during and after exercise. *Annu Rev Nutr* 1996;16:121-38.
23. Favier RJ, Constable SH, Chen M, Holloszy JO. Endurance exercise training reduces lactate production. *J Appl Physiol* (1985) 1986;61:885-9.
24. Baldwin KM, Winder WW, Terjung RL, Holloszy JO. Glycolytic enzymes in different types of skeletal muscle: adaptation to exercise. *Am J Physiol* 1973;225:962-6.
25. Schantz P, Henriksson J, Jansson E. Adaptation of human skeletal muscle to endurance training of long duration. *Clin Physiol* 1983;3:141-51.
26. Holloszy JO, Coyle EF. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1984;56:831-8.
27. Coggan AR, Spina RJ, Kohrt WM, Holloszy JO. Effect of prolonged exercise on muscle citrate concentration before and after endurance training in men. *Am J Physiol* 1993;264: E215-20.
28. Holloszy JO. Biochemical adaptations in muscle: effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J Biol Chem* 1967;242: 2278-82.
29. Booth FW, Holloszy JO. Cytochrome c turnover in rat skeletal muscles. *J Biol Chem* 1977;252:416-9.
30. Pilegaard H, Keller C, Steensberg A, et al. Influence of pre-exercise muscle glycogen content on exercise-induced transcriptional regulation of metabolic genes. *J Physiol* 2002; 541:261-71.
31. Jornayvaz FR, Shulman GI. Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays Biochem* 2010;47:69-84.
32. Hood DA. Invited review: contractile activity-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) 2001;90:1137-57.
33. Higashida K, Kim SH, Higuchi M, Holloszy JO, Han DH. Normal adaptations to exercise despite protection against oxidative stress. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;301: E779-84.
34. Kim SH, Jung SR, Kim KJ. Role of NT-PGC-1 $\alpha$  on endurance exercise induced mitochondrial biogenesis in rat skeletal muscle. *Exerc Sci* 2012;21:435-43.
35. Voet D, Voet JG, Pratt CW. Fundamentals of biochemistry: life at the molecular level. 2nd ed. New York: John Wiley and Sons; 2006.
36. Kim SH, Kim KJ, Jung SR, Koh JH. How long days it have to mature mitochondrial function after repetitive bouts of prolonged endurance exercise training. *Korean J Physic Educ* 2015;54:377-83.
37. Booth FW, Kirby CR. Control of gene expression in adult skeletal muscle by changes in the inherent level of contractile activity. *Biochem Soc Trans* 1991;19:374-8.
38. Baldwin KM, Klinkerfuss GH, Terjung RL, Mole PA, Holloszy JO. Respiratory capacity of white, red, and intermediate muscle: adaptive response to exercise. *Am J Physiol* 1972;222:373-8.
39. Kelley DE, Mandarino LJ. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. *Diabetes* 2000; 49:677-83.
40. Ren JM, Hultman E. Regulation of glycogenolysis in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) 1989;67:2243-8.
41. Constable SH, Favier RJ, McLane JA, Fell RD, Chen M, Holloszy JO. Energy metabolism in contracting rat skeletal muscle: adaptation to exercise training. *Am J Physiol* 1987; 253:C316-22.
42. Phillips SM, Green HJ, Tarnopolsky MA, Heigenhauser GJ, Grant SM. Progressive effect of endurance training on metabolic adaptations in working skeletal muscle. *Am J Physiol* 1996;270(2 Pt 1):E265-72.
43. Holloszy JO. Regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 expression by exercise. *Compr Physiol* 2011;1:921-40.
44. Chakravarthy MV, Booth FW. Eating, exercise, and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol* (1985) 2004;96:3-10.
45. Costill DL, Bowers R, Branam G, Sparks K. Muscle glycogen utilization during prolonged exercise on successive days. *J Appl Physiol* 1971;31:834-8.
46. Kim SH, Ahn NY, Go JH, Kim KJ. Metabolic adaptation by acute and chronic endurance swim exercise in skeletal muscle. *Exerc Sci* 2012;21:331-8.
47. Terada S, Goto M, Kato M, Kawanaka K, Shimokawa T, Tabata I. Effects of low-intensity prolonged exercise on PGC-1 mRNA expression in rat epitrochlearis muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;296:350-4.
48. Wright DC, Han DH, Garcia-Roves PM, Geiger PC, Jones TE, Holloszy JO. Exercise-induced mitochondrial biogenesis begins before the increase in muscle PGC-1 $\alpha$  expression. *J Biol Chem* 2007;282:194-9.
49. Summermatter S, Santos G, Perez-Schindler J, Handschin C. Skeletal muscle PGC-1 $\alpha$  controls whole-body lactate homeostasis through estrogen-related receptor  $\alpha$ -dependent activation of LDH B and repression of LDH A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:8738-43.