

陈祥和,仇啸,刘驰,等. 自噬:运动改善神经退行性疾病的关键机制 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(10): 132-139.

Chen XH, Qiu X, Liu C, et al. Autophagy: the critical mechanism of exercise in improving neurodegenerative diseases [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(10): 132-139.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.10.017

自噬:运动改善神经退行性疾病的关键机制

陈祥和*,仇 啸,刘 驰,沈梓铭,周香香

(扬州大学体育学院,江苏 扬州 225127)

【摘要】 自噬调控神经类疾病是当前神经科学领域的研究焦点。自噬紊乱导致 A β 、Tau、 α -syn 等蛋白表达、沉积和功能失调,引发阿尔茨海默症、帕金森病、亨廷顿病等神经退行性疾病。运动是改善神经退行性疾病的重要手段,这与 AdipoR1/AMPK/TFEB、AMPK/mTOR 等途径被激活后上调 LC3、Beclin-1、Lamp1 等自噬因子表达密切相关,较高的自噬水平可清除脑中沉积的 A β 、Tau、 α -syn 等蛋白,改善神经退行性疾病引起的神经元变性、突触结构和功能紊乱等。本研究综述分析了自噬在运动改善神经退行性疾病中的作用机制,将为运动改善神经退行性疾病研究提供坚实的理论依据和新的研究思路。

【关键词】 自噬;运动;神经退行性疾病;作用机制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 10-0132-08

Autophagy: the critical mechanism of exercise in improving neurodegenerative diseases

CHEN Xianghe*, QIU Xiao, LIU Chi, SHEN Ziming, ZHOU Xiangxiang

(College of Physical Education, Yangzhou University, Yangzhou 225127, China)

【Abstract】 Autophagy regulation of neurological diseases is the focus of current research in the field of neuroscience. Autophagy disorder leads to expression, deposition, and dysfunction of proteins such as A β , Tau, α -syn, and causes neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Huntington's disease. Exercise is important to improve neurodegenerative diseases, which is closely related to upregulated expression of LC3, Beclin-1, Lamp1 and other autophagic factors after activation of AdipoR1/AMPK/TFEB, AMPK/mTOR, and other pathways. A high autophagy level removes deposition of A β , Tau, α -syn and other proteins in the brain and improves neurodegeneration and synaptic structure and function disorder caused by neurodegenerative diseases. This article reviewed and analyzed the mechanism of autophagy in the improvement of neurodegenerative diseases by exercise, which provides a solid theoretical basis and new research ideas to improve neurodegenerative diseases by exercise.

【Keywords】 autophagy; exercise; neurodegenerative diseases; mechanism

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

神经退行性疾病是指神经元变性、缺失和/或其髓鞘丧失导致的慢性、进行性神经系统疾病的总称,临床常见有阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病 (Huntington's disease, HD)、肌萎缩性侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 等。特定蛋白的错误折叠及其在细胞内堆积是神经退行性疾病发生的重要机制,研究发现,脑内 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 和 Tau 蛋白沉积引发 AD, α -突触蛋白 (α -synuclein, α -syn) 在脑内的大量聚集导致 PD,而皮层下区域病变导致 HD^[1]。然而,自噬作为高度

【基金项目】 江苏省社会科学基金 (20TYC001); 中国博士后科学基金特别资助 (2021T140580); 中国博士后科学基金面上资助 (2019M661957); 扬州大学“高端人才支持计划”; 扬州大学“青蓝工程”培养对象资助。

【作者简介】 陈祥和 (1986—), 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 运动改善神经系统疾病的机制研究。E-mail: huashixh@163.com

保守的代谢途径,钙离子途径(如钙通道调节分子(calcium release-activated calcium modulator 1, Orail)、瞬时受体电位通道(canonical transient receptor potential channels, TRPC)等通过自噬调控 AD 等神经退行性疾病发生^[2]。而自噬关键因子 p62 过表达会竞争性抑制 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein-1, Keap1)与核因子 E2 相关因子 2-ETGE (nuclear factor E2-related factor 2-ETGE, Nrf2-ETGE)谷氨酸残基的 351 位丝氨酸残基(S351)结合,清除海马等脑区沉积的 A β 、 α -syn 并抑制 Tau 蛋白过磷酸化,从而改善 AD、PD 等神经退行性疾病^[3]。目前,有关神经退行性疾病的相关研究中,AD 和 PD 的研究较多,HD、ALS、MS 等的研究较少且自噬是否在此过程中发挥关键调节作用还存在一点争议。

运动激活自噬,甚至有研究还将运动新定义为自噬诱导剂。8 周跑台训练后,淀粉样前体蛋白/早老蛋白 1 (amyloid precursor protein/Presenilin-1, APP/PS1)转基因小鼠(AD 小鼠)海马中自噬关键因子 p62 和溶酶体相关膜蛋白 1 (lysosome-associated membrane protein 1, Lamp1)表达下调会激活其自噬-溶酶体活性^[4],亦可激活 APP/PS1 双转基因 AD 模型小鼠脑中脂联素受体 1 (adiponectin receptor 1, AdipoR1)/腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)/外源性转录因子 EB(transcription factor EB, TFEB)信号通路,增强溶酶体吞噬、分解功能并减轻异常自噬,从而减少海马等脑区的 A β 沉积进而改善 AD 样异常^[5]。有关 PD 研究中,耐力训练激活 PD 小鼠黑质神经细胞中 AMPK/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)途径从而上调微管相关蛋白 1 轻链 3-II (microtubule-associated-proteinlight-chain-3-II, LC3-II)表达,改善其异常自噬及 PD 样行为^[6]。目前,有关运动通过自噬来改善神经退行性疾病的研究较少且集中在 AD、PD 上,缺少较为全面的综述、分析,并且有关 HD、ALS 和 MS 的相关研究尚鲜有报道。基于此,本研究将综述、分析自噬在神经退行性疾病发生及运动改善神经退行性疾病中的作用机制,以期为该领域研究提供一定的理论依据和新思路。

1 自噬在神经退行性疾病发生中的作用机制

1.1 自噬调控 AD

AD 神经元中清除受损线粒体的自噬-溶酶体

途径(autophagy-lysosome pathway, ALP)被抑制,导致功能障碍线粒体的大量积聚^[7]。氧化损伤和细胞能量的缺乏引起线粒体自噬损伤增加,导致 A β 和 Tau 蛋白异常积累,造成突触功能丧失和认知功能障碍,损害线粒体自噬^[8]。其机制有:A β 聚集形成神经元细胞外淀粉样斑块沉积;高度磷酸化的微管相关蛋白 Tau 沉积导致神经元内神经纤维缠结^[9]。自噬是调控 AD 的关键因素,AD 患者脑内因神经营养因子缺乏出现神经突触肿胀、变性甚至坏死,自噬囊泡内出现 A β 异常积累,使得自噬小体成熟受损、自噬小体在营养不良神经突触中显著积聚等导致神经变性,引起神经元、神经胶质细胞等数量减少^[10]。自噬小体的积聚是由自噬诱导增加或溶酶体清除率降低或两者联合所致,引起自噬体 AD 样堆积和轴突营养不良^[11]。LC3 是自噬体形成过程中与磷脂酰乙醇胺(Phosphatidylethanolamine, PE)结合的泛素化蛋白,而作为自噬关键因子的自噬效应蛋白 Beclin-1 在 AD 脑细胞中表达下调会降低海马神经元中微管相关蛋白 1 轻链 3 阳性(LC3 阳性)小泡数量及皮层裂解物中 LC3-II/LC3-I 比率^[12]。并且,敲除 Beclin-1 后发现 APP+Becn1^{+/-}小鼠细胞外 A β 免疫反应性沉积物、球状硫黄素 S 阳性斑块数量和神经元内 A β 水平显著增加^[13]。此外,敲除 Beclin-1 后溶酶体异常更为明显,A β 沉积增加导致敲除小鼠神经突触和树突变性^[14]。Beclin-1 还可通过内胚体/溶酶体途径来影响神经细胞隔室中 A β 表达及其在细胞外的沉积^[15]。而 p62 具有调节自噬和凋亡的双重作用,其 UBA 结构域与半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8(Caspase-8)泛素化蛋白作用调控神经细胞凋亡,并且其 C 端 LIR 结构域与自噬相关基因 8 (autophagy-related gene 8, ATG8)/LC3 结合,上调 ATG 5 表达后加速 AD 脑中沉积 A β 的清除和增加神经元突触、树突数量^[16]。再者,ATG5 与 ATG12 在 ATG7 的调节下结合形成自噬蛋白复合体,促进自噬体与神经元细胞的内胚体/多泡体融合,使得 AD 受损的神经轴突及神经元、神经胶质细胞等增多^[17]。而 AD 脑中 A β 自噬清除失败与丝氨酸/苏氨酸激酶 11 (serine/threonine kinase 11, STK11)/肝激酶基因 B1 (liver kinase B1, LKB1)失活后抑制 AMPK 途径介导的自噬密切相关,这可显著降低海马区中 A β 清除率^[18]。但另有研究发现,AMPK mRNA 表达上调不会通过增强神经细胞自噬来促进沉积 A β 清除,而抑制 mTORC1

却可增强海马神经元自噬来加快 A β 清除^[19]。以上研究存在的差异与 AMPK 的磷酸化水平有关,当 AMPK 磷酸化时能够下调下游的 mTOR 蛋白表达,而且 AMPK 促自噬作用是其 485/491 号位的丝氨酸磷酸化后促进丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)/mTOR 途径激活来诱导自噬关键因子 LC3-II、Beclin-1 和 ATGs 表达后发挥作用^[20]。有研究发现,PTEN 诱导假定激酶 1 (phosphatase and tensin homolog induced kinase 1, PINK1) 是清除受损线粒体的线粒体自噬关键因子,其表达上调通过激活自噬受体 (OPTN 蛋白 (optineurin, OPTN) 和核点蛋白 52 (nuclear dot protein 52, NDP52)) 后增强线粒体自噬,促进受损线粒体清除并减少 A β 沉积^[21]。

除 A β 外,超磷酸化微管相关 Tau 蛋白在细胞内聚集到神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFT) 中来调节微管动力学、轴突运输和神经突起生长,Tau 蛋白突变 A152 T 导致其编码 Tau 蛋白重复结构域和负责微管 (microtubule, MT) 结合的侧翼区域与小胶质细胞、星型胶质细胞的微管结合减少,导致突触丧失和神经元死亡;而 NFT 形成程度与 AD 认知功能障碍发生的关系显著大于 A β 斑块的作用^[22]。在 AD 脑中,NFT 形成始于内嗅皮层,接着到海马区,随后至皮层区域,这与 AD 的认知缺陷发生相关^[23]。而 Tau 蛋白积累和聚集被认为是 AD 等神经退行性疾病发生的主因^[24]。激活自噬会抑制 Tau 蛋白聚集并可消除其细胞毒性,p62 的 UBA 结构域结合泛素化蛋白会促进 Tau 蛋白清除^[25]。而 p62 缺失通过自向性过程导致神经病理损伤、高磷酸化 Tau 蛋白聚集、突触缺损和 Tau 淀粉样结构形成,这与 AD 的神经保护作用相一致^[26]。并且,p62 高表达亦可通过减少 Tau 蛋白表达和斑块聚集来改善 APP/PS1 小鼠的认知缺陷^[27]。另外,AD 神经元中 FK506 结合蛋白 (FK506-binding proteins, FKBP) 表达下调抑制背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 神经元微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, MAP1LC3) 表达,降低自噬溶酶体系统功能,导致 Tau 蛋白异常沉积进而引发 AD^[28]。近来一项研究中,AD 脑细胞中聚集的 Tau 蛋白呈现朊病毒样特性^[29]。Tau 蛋白会被泛素化蛋白酶体途径 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 和 ALP 降解,而 Beclin-1 对其翻译后修饰、聚集水平、突变变体及其

与伴侣蛋白会作用于大脑神经元数量和突触可塑性^[30-31]。综上,自噬和/或线粒体自噬激活会促进 A β 和 Tau 蛋白清除来改善 AD。

1.2 自噬调控 PD

黑质多巴胺 (dopamine, DA) 神经元变性坏死,且多脑区以 α -syn 聚集形成的路易小体以及多巴胺神经递质减少是 PD 运动系统功能紊乱的病理表征^[32]。 α -syn 与脑神经元中热休克蛋白 70 (heat shock proteins 70, HSP70) 的 HSP 氨基酸序列结合,激活分子伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy, CMA) 途径与伴侣蛋白自噬-溶酶体相关的 2A 型膜蛋白受体 (lysosomal associated membrane protein 2A, LAMP-2A) 结合后会清除 α -syn 蛋白,降低其对神经元的毒性^[33]。自噬是调控 PD 的重要机制,脑细胞自噬水平下降导致 α -syn 异常堆积,而其可被泛素化蛋白酶体系统和 ALP 降解^[34]。另外, α -syn 突变体 A30P 和 A53T 优先与自噬溶酶体相关 2A 型膜蛋白受体结合,阻断自噬小体形成^[35]。研究发现,PD 脑中的两关键自噬因子—ATG7 和 Rapa 激活后上调微 RNA-7 (microRNA-7, miRNA-7) 介导的 mTOR 途径来清除沉积的 α -syn,进而改善 PD^[36]。研究表明,自噬途径清除 α -syn 可改善 PD。长链非编码 RNA 核富集转录本 1 (long non-coding RNA nuclear paraspeckle assembly transcript 1, LncRNA NEAT1) 通过负向调节 miR132-3p 来激活磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K)/苏氨酸激酶 (threonine kinase, AKT) 途径减少脑细胞中 α -syn 沉积,改善 PD 损伤的神经细胞并发挥神经保护作用^[37]。而 miR-214-3p 可靶向作用于 Atg12 的 3' 非翻译区来下调 Atg12 表达,从而抑制自噬水平并减轻 PD 海马神经元凋亡。这与 miR-214-3p 下调组织蛋白酶 B (cathepsin B, CTSB) 蛋白表达后通过 ALP 清除聚集的 α -syn 密切相关。小胶质细胞中 p62 与 ATG8/LC3 结合后上调 ATG5 表达,可改善 PD 小鼠多巴胺神经元损伤,这与 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 与 Caspase-1 结合形成炎性小体进而抑制白细胞介素-1 β (interleukin-1, IL-1 β) 和 IL-18 表达密切相关^[38]。自噬还可通过吡嗪衍生物 (mitochondrial acid 5, MA-5) 激活 AMPK 途径,Apelin-36、过氧化物酶体增殖激活受体 γ 辅助激活因子 α (peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator- α , PGC-1 α) 等来调控 PD^[39]。

线粒体自噬亦是调节 PD 的重要因素^[40], 神经元细胞中 α -syn 异常沉积形成的路易小体抑制线粒体自噬体形成^[41]。而线粒体自噬水平较低或过高均可通过促进神经元死亡来诱发 PD, PINK1/帕金森蛋白(Parkin)途径、DJ-1 蛋白及核蛋白 AS 是调控线粒体自噬紊乱的重要途径^[42]。PINK1 在线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)上表达, 将 Parkin 从胞质中招募到 OMM, 其 E3 活性通过线粒体蛋白泛素化促进线粒体自噬, 导致线粒体降解^[43]。并且, PINK1 和 Parkin 突变还会以级联方式调节线粒体完整性, 抑制受损线粒体堆积, 提高损伤线粒体自噬, 进而改善 PD 等神经元退行性病变^[44]。Parkin 非依赖性线粒体自噬也可分为两种类型: 受体介导自噬和泛素连接酶介导自噬。在受体介导的自噬中, 多种受体蛋白如 Nip 样蛋白(Nip-like protein X, NIX)、Bcl-2-腺病毒 E1B 相互作用蛋白 3(Bcl-2-adenovirus E1B 19 kDa interacting protein 3, BNIP3)、FUN14 结构域蛋白 1(FUN14 domain containing 1, FUNDC1)的 C-末端位于线粒体外膜, 其 N-末端具有 LC3 相互作用域(LC3 interacting region, LIR), 被招募后会诱导线粒体自噬^[45]。Beclin-1 调节的自噬激活分子(activating molecule in Beclin1-regulated autophagy, AMBRA1)是自噬的上游调节因子, LC3 与 LIR 结合形成复合体后诱导线粒体自噬, 而 AMBRA1 同时诱导 Parkin 依赖或独立的自噬途径^[46]。在线粒体自噬中, 磷酸酶及张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten, PTEN)诱导的 PINK1 招募 Parkin 与 RBR 型 E3 泛素蛋白连接酶进而发生蛋白泛素化, 促进受损线粒体降解和内膜微细结构、功能改善, 从而招募 LC3 自噬小体诱导线粒体自噬^[47]。然而, DJ-1 激活能代偿 PINK1 功能缺失进而抑制线粒体自噬, 导致受损线粒体堆积, 诱发 PD^[48]。但是 AS 可特异性与线粒体外膜受体结合, 抑制线粒体融合并引起线粒体断裂; AS 激活会减少自噬泡形成从而抑制线粒体自噬, 导致 AS 激活和自噬异常的恶性循环, 氧化应激反应和毒性物质增多引起易感神经元死亡进而引发 PD^[49]。

1.3 自噬调控其他神经退行性疾病

除 AD 和 PD 外, 自噬在其他神经退行性疾病中也具有重要调控作用。HD 表现为舞蹈性运动和痴呆, 亨廷顿蛋白(mutant huntingtin, mHTT)突变发生在胞浆中的沉积造成神经毒性, 使得神经元变性及

功能受损^[50]。PI3K/AKT/mTOR 作为经典自噬途径, mHTT 表达增加会将其激活进而抑制自噬, 加重 HD 症状; 另外, 抑制纹状体中 mTOR 表达, 使脱磷酸化依赖 Unc-51 样激酶 1(Unc-51 like kinase activating kinase 1, ULK1)、ULK2 活化及其介导的 ATG13、200 kDa 的家族相互作用蛋白(family interacting protein of 200 kDa, FIP200)和 ULK1 磷酸化, 激活自噬进而通过泛素-蛋白酶体系统来减少 HD 神经元内质网中 mHTT 表达及沉积, 改善 HD 病变^[51]。研究证实, 同源域结合蛋白激酶 3(homeodomain interacting protein kinase 3, HIPK3)和 MAPK11 作为 mHTT 阳性调节因子, 将其敲除可显著降低 mHTT 表达及聚集^[52]; mHTT 表达下调导致线粒体代谢能力、电子传递链、钙离子通道、超微结构等受损, 而线粒体自噬水平提高会显著清除沉积 mHTT 进而改善 HD 脑细胞线粒体功能^[53]。ULK1 和 III 型磷脂酰肌醇激酶 34(vacuolar protein sorting 34, Vps34)作为关键自噬因子, 其功能发挥依赖于 mTOR 依赖方式在丝氨酸 29 位点磷酸化 ATG, 通过上调 TFEB 表达来激活 LAMP-2A、LC3-II、Beclin-1 等表达, 减少 mHTT 沉积来改善 HD^[54]。目前, 自噬调控 ALS 和 MS 的研究较少, ALS 神经元中 LC3-II 和磷酸化 mTOR 标记的阳性运动神经元数量显著减少, 而自噬体和自噬蛋白增加导致 ALS 神经元死亡。并且, ALS 中超氧化物歧化酶 1(superoxide dismutase 1, SOD1)突变引起微管轴突运动受损导致线粒体分裂、融合以及自噬清除功能紊乱^[55]。神经元自噬水平升高导致髓鞘轴突功能障碍引发 MS, 研究证实脱髓鞘轴突比有髓鞘轴突线粒体功能、结构更易受损, 这与 Na-K-ATP 酶缺乏或功能障碍轴突导致 Na^+ 外流调节的静息膜电位紊乱密切相关^[56]。

2 运动调控自噬改善神经退行性疾病的作用机制

2.1 运动调控自噬改善 AD 的作用机制

运动可显著改善 AD 患者或 AD 动物模型的病理表征及认知功能^[57-58]。众多研究将 $\text{A}\beta$ 和 Tau 蛋白作为运动干预靶点, 发现跑台运动可显著降低 AD 小鼠海马组织中 $\text{A}\beta$ 和 Tau 蛋白水平, 减轻 AD 认知功能障碍^[59]。这与跑台运动显著提高 AD 小鼠脑组织自噬水平进而清除脑细胞中沉积的 $\text{A}\beta$ 密切相关, 而减少的 $\text{A}\beta$ 对神经元毒性及损伤显著下降。Beclin-1 是调控自噬的关键因子, 8 周自由跑

轮、游泳和跑台运动后,AD 小鼠海马中 Beclin-1 表达上调,细胞自噬被启动^[60];而在细胞自噬形成阶段,4 周跑台训练可显著增加 AD 小鼠基底节区自噬体,同时上调 LC3-II 和 LC3-I 表达且 LC3-II/LC3-I 比值升高^[61]。p62 可与 LC3 作用而退化为自噬异质基质,运动干预后 FUNDC1 表达上调的同时,线粒体自噬标志蛋白 LC3-II/LC3-I 比值增高会抑制 p62 表达,加快自噬体形成从而改善 AD 病理表征。自噬激活介导运动改善 AD,还与脂联素(adiponectin, APN)表达上调后,APP/PS1 小鼠(AD 小鼠)海马神经元膜上 AdipoR1 结合从而激活 AMPK/TFEB 途径来提高自噬进而减少 A β 沉积密切相关^[62]。综上,运动可通过激活神经细胞自噬和加速自噬体形成,促进神经细胞自噬来清除沉积的 A β 进而改善 AD。

Tau 蛋白过度磷酸化形成的 NFT 引发 AD,长时间运动激活 Tau 蛋白调节激酶,抑制 AD 小鼠高磷酸化 Tau 蛋白表达^[63]。并且,与 A β 一样,Tau 蛋白磷酸化亦是运动干预 AD 的作用靶点,运动诱导自噬水平升高促进 Tau 蛋白寡聚体和不可溶性聚集体形成,使得自噬水平显著提高^[64]。并且,Tau 蛋白过度磷酸化亦会诱导自噬功能紊乱,而自噬介导的 AD 神经元中 Tau 蛋白清除受 mTOR 靶向调节^[65],运动激活 PI3K 后产生的磷酸肌醇结合蛋白(phosphoinositide-binding protein 3, PIP3)与含有 PH 结构域的 AKT 和磷酸肌醇依赖性激酶 1(phosphoinositide dependent kinase-1, PDK1)结合,使得 PDK1 在 Akt 的 Ser473 位点上将其磷酸化,进而抑制 mTOR 磷酸化从而减少 Tau 蛋白沉积^[66-67]。说明,PI3K/AKT 途径介导 mTOR 激活是运动改善 AD 的分子机制。并且,mTOR 是运动通过细胞自噬来减少 Tau 蛋白过度磷酸化和聚集来达到防治 AD 的关键因子。当利用运动对 AD 小鼠进行干预后,脑细胞自噬被启动可显著改善 AD,这与 AMPK/PINK1/Parkin 途径被运动激活从而上调脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)来激活线粒体自噬以及激活 AdipoR1/AMPK/TFEB 途径来增强溶酶体并降低异常升高的自噬水平,减少 Tau 蛋白沉积密切相关^[68-69]。以上研究表明,运动提高自噬可显著清除沉积的 Tau 蛋白,进而改善 AD。

2.2 运动调控自噬改善 PD 的作用机制

PD 脑内 α -syn 异常堆积,而 α -syn 可被泛素化

蛋白酶体系统介导的自噬溶酶体或线粒体自噬途径降解^[70]。运动可通过提高自噬来改善 PD,耐力训练干预后 PD 小鼠黑质神经细胞自噬水平显著升高;并且,运动亦可通过上调自噬因子(Beclin-1、ATG12、ATG5、LC3 等)表达来改善 PD^[71]。PINK1/Parkin 途径亦是调控 PD 线粒体自噬的关键途径,p-PINK1 使 Parkin 的 Ubl 与 RING1 和 YY1 结合蛋白(ring finger protein 1, RING1)发生解离并在 Ubl 位点发生磷酸化修饰、活化,进而上调 p62、LC3 等表达,使得受损线粒体被自噬小体包裹、清除^[72]。并且,PINK1 作为力学刺激敏感因子,6 周自主跑轮运动后 PD 小鼠海马中 Parkin 及其调控的 Beclin-1、ATG5 等自噬因子表达增加,减少沉积 α -syn^[73]。1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导的 PD 小鼠脑中 PINK1 和 Parkin 表达下降,而 8 周跑台训练通过激活 PD 小鼠海马中 PINK1/Parkin 途径可显著上调 p62、LC3 等表达,减少沉积的 α -syn^[74];另外,6 周跑台运动激活 PD 小鼠中脑自噬水平来改善线粒体内膜受损微结构及能量代谢,对抗 MPTP 的神经毒性^[75]。此外,有学者对跑台运动在 PD 建模前后(先运动后注射 MPTP 造模和先注射 MPTP 造模后进行运动的对比研究)的改善作用进行对比,发现 MPTP 神经毒性均会破坏线粒体自噬,而造模后运动可显著上调 PINK1 表达,改善 MPTP 造成的线粒体自噬水平下降^[76]。分析其机制,发现运动在 Thr222 位点上将 PD 脑中 AMPK 磷酸化,而 p-AMPK 上调 TFEB 表达后激活自噬途径 ATG1/ULK1,改善 PD 海马神经元变性^[77]。再者与运动上调 mTOR、TFEB 等关键因子表达密切相关,以上因子可显著激活 PD 脑中自噬途径,促进沉积 α -syn 清除^[78]。以上研究表明,运动激活 PINK1/Parkin 途径后自噬水平提高可改善 PD,受限于当前研究较少,其他作用机制尚待揭示。

3 小结与展望

本研究发现,自噬调控神经退行性疾病,而运动可通过激活 AdipoR1/AMPK/TFEB、AMPK/PINK1/Parkin 等途径来提高自噬水平进而清除沉积 A β 、Tau 蛋白和 α -syn 等,改善 AD、PD 等神经退行性疾病受损的神经元突触、结构和功能(见图 1)。但尚存一些问题待研究揭示,具体如下:

(1)加强自噬调控神经退行性疾病的作用机制

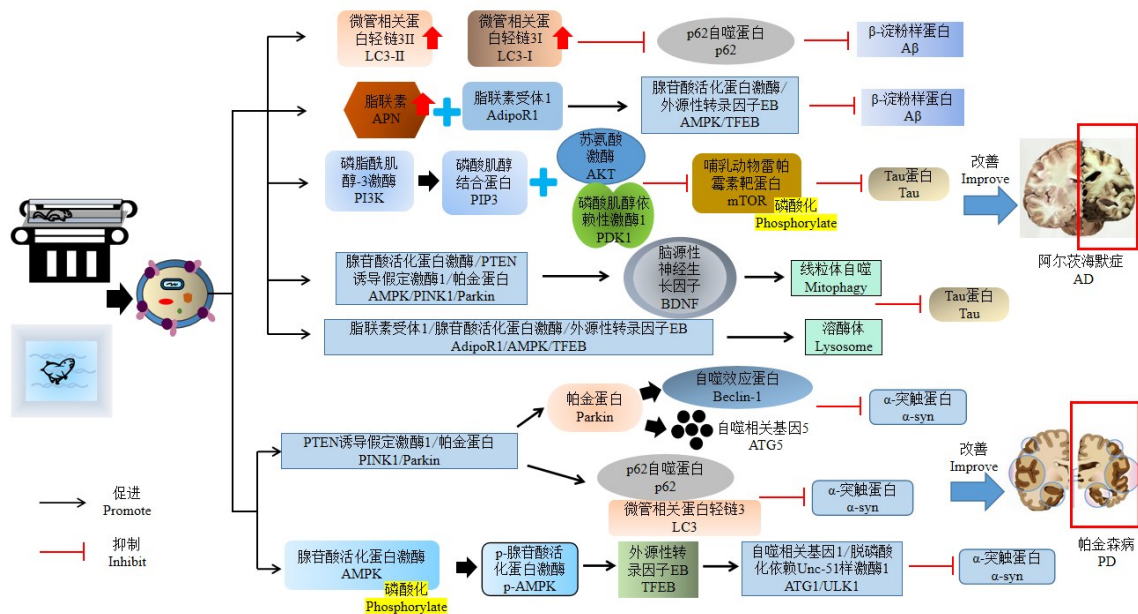


图 1 自噬介导运动改善神经退行性疾病的可能机制

Figure 1 Possible mechanism of autophagy-mediated exercise in improving neurodegenerative diseases

研究,利用基因测序、CRISPERCase-9、免疫共沉淀等技术揭示各自噬因子的作用机制、相互之间的作用机制网络以及自噬调控 HD、ALS、MS 等。

(2)探究不同运动方式、强度、频率、时间等在改善神经退行性疾病上的作用,并利用扩增阻滞突变系统(ARMS)-PCR 法、Sanger 测序法、荧光原位杂交等揭示其分子机制,为神经退行性疾病的运动干预研究提供科学有效的运动处方策略和扎实的理论依据。

(3)加强运动改善神经退行性疾病的应用研究:针对不同神经退行性疾病患者的患病程度、不同人群、不同性别等进行运动干预,揭示其作用机制,为运动有效改善神经退行性疾病提供坚实的理论依据并促进其推广应用。

参考文献:

[1] 徐宏睿,曾常茜. 自噬在神经退行性疾病中的调控作用 [J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(9): 2074-2078.

[2] 张志潇,刘晓芳,王荔. 钙调控自噬在神经退行性疾病中的研究进展 [J]. 中华神经医学杂志, 2022, 21(1): 81-86.

[3] Hensley K, Harris-White ME. Redox regulation of autophagy in healthy brain and neurodegeneration [J]. Neurobiol Dis, 2015, 84: 50-59.

[4] Zhao N, Zhang X, Song C, et al. The effects of treadmill exercise on autophagy in hippocampus of APP/PS1 transgenic mice [J]. Neuroreport, 2018, 29(10): 819-825.

[5] Jian Y, Yuan S, Yang J, et al. Aerobic exercise alleviates abnormal autophagy in brain cells of APP/PS1 mice by

upregulating AdipoR1 levels [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17): 9921.

[6] 周丽娜,王洪新,田红军,等. 耐力训练对帕金森病模型小鼠黑质神经细胞自噬和血浆外泌体分泌的影响 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2022, 31(4): 306-313.

[7] Nourbakhsh F, Read MI, Barreto GE, et al. Boosting the autophagy-lysosomal pathway by phytochemicals: a potential therapeutic strategy against Alzheimer's disease [J]. IUBMB Life, 2020, 72(11): 2360-2281.

[8] Kerr JS, Adriaanse BA, Greig NH, et al. Mitophagy and Alzheimer's disease: cellular and molecular mechanisms [J]. Trends Neurosci, 2017, 40(3): 151-166.

[9] 徐颖. 可溶性 TREM2 在阿尔茨海默症病理特征中的作用研究 [D]. 厦门: 厦门大学, 2019.

[10] 金贺,王蓉. 阿尔茨海默病: 自噬与 β 淀粉样肽关系的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(8): 68-71, 75.

[11] Lorincz P, Juhász G. Autophagosome-lysosome fusion [J]. J Mol Biol, 2020, 432(8): 2462-2482.

[12] Kaur S, Changotra H. The beclin 1 interactome: modification and roles in the pathology of autophagy-related disorders [J]. Biochimie, 2020, 175: 34-49.

[13] Wang H, Jiang T, Li W, et al. Resveratrol attenuates oxidative damage through activating mitophagy in an *in vitro* model of Alzheimer's disease [J]. Toxicol Lett, 2018, 282: 100-108.

[14] Luo R, Su LY, Li G, et al. Activation of PPARA-mediated autophagy reduces Alzheimer disease-like pathology and cognitive decline in a murine model [J]. Autophagy, 2020, 16(1): 52-69.

[15] Wang L, Xu XB, You WW, et al. The cytoplasmic nuclear shuttling of Beclin 1 in neurons with Alzheimer's disease-like injury [J]. Neurosci Lett, 2017, 661: 63-70.

- [16] Marshall RS, Hua Z, Mali S, et al. ATG8-binding UIM proteins define a new class of autophagy adaptors and receptors [J]. Cell, 2022, 185(6): 1101–1102.
- [17] Sarkar C, Jones JW, Hegdekar N, et al. PLA2G4A/cPLA2-mediated lysosomal membrane damage leads to inhibition of autophagy and neurodegeneration after brain trauma [J]. Autophagy, 2020, 16(3): 466–485.
- [18] Wani A, Al Rihani SB, Sharma A, et al. Crocetin promotes clearance of amyloid- β by inducing autophagy via the STK11/LKB1-mediated AMPK pathway [J]. Autophagy, 2021, 17(11): 3813–3832.
- [19] Benito-Cuesta I, Ordóñez-Gutiérrez L, Wandosell F. AMPK activation does not enhance autophagy in neurons in contrast to MTORC1 inhibition; different impact on β -amyloid clearance [J]. Autophagy, 2021, 17(3): 656–671.
- [20] He Y, Liu B, Yao P, et al. Adiponectin inhibits cardiac arrest/cardiopulmonary resuscitation-induced apoptosis in brain by increasing autophagy involved in AdipoR1-AMPK signaling [J]. Mol Med Rep, 2020, 22(2): 870–878.
- [21] Reddy PH, Oliver DM. Amyloid beta and phosphorylated tau-induced defective autophagy and mitophagy in Alzheimer's disease [J]. Cells, 2019, 8(5): 488.
- [22] Pinheiro L, Faustino C. Therapeutic strategies targeting amyloid- β in Alzheimer's disease [J]. Curr Alzheimer Res, 2019, 16(5): 418–452.
- [23] Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS, et al. Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function [J]. Arch Neurol, 2004, 61(3): 378–384.
- [24] Wang Y, Martinez-Vicente M, Krüger U, et al. Synergy and antagonism of macroautophagy and chaperone-mediated autophagy in a cell model of pathological tau aggregation [J]. Autophagy, 2010, 6(1): 182–183.
- [25] You Z, Jiang WX, Qin LY, et al. Requirement for p62 acetylation in the aggregation of ubiquitylated proteins under nutrient stress [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 5792.
- [26] Blaudin de Thé FX, Lassus B, Schaler AW, et al. P62 accumulates through neuroanatomical circuits in response to tauopathy propagation [J]. Acta Neuropathol Commun, 2021, 9(1): 177.
- [27] Li J, Zou B, Cheng XY, et al. Therapeutic effects of total saikosaponins from *Radix bupleuri* against Alzheimer's disease [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 940999.
- [28] Chambraud B, Daguinot C, Guillemeau K, et al. Decrease of neuronal FKBP4/FKBP52 modulates perinuclear lysosomal positioning and MAPT/Tau behavior during MAPT/Tau-induced proteotoxic stress [J]. Autophagy, 2021, 17(11): 3491–3510.
- [29] Clavaguera F, Bolmont T, Crowther RA, et al. Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain [J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(7): 909–913.
- [30] Caballero B, Wang Y, Diaz A, et al. Interplay of pathogenic forms of human tau with different autophagic pathways [J]. Aging Cell, 2018, 17(1): e12692.
- [31] Dujardin S, Lécolle K, Cailliez R, et al. Neuron-to-neuron wild-type Tau protein transfer through a trans-synaptic mechanism: relevance to sporadic tauopathies [J]. Acta Neuropathol Commun, 2014, 2: 14.
- [32] 杨东明, 杨利峰, 赵德明, 等. 帕金森病动物模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(3): 397–404.
- [33] Xilouri M, Brekk OR, Stefanis L. Autophagy and alpha-synuclein: relevance to Parkinson's disease and related synucleinopathies [J]. Mov Disord, 2016, 31(2): 178–192.
- [34] Cuervo AM, Stefanis L, Fredenburg R, et al. Impaired degradation of mutant α -synuclein by chaperone-mediated autophagy [J]. Science, 2004, 305(5688): 1292–1295.
- [35] Fuchs J, Tichopad A, Golub Y, et al. Genetic variability in the SNCA gene influences α -synuclein levels in the blood and brain [J]. FASEB J, 2008, 22(5): 1327–1334.
- [36] 陈苗苗. “ α -synuclein-miR-7”通路在帕金森病中的作用及机制研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2021.
- [37] 姚伟超. LncRNA NEAT1 通过 miR132-3p 调控 MPP⁺ 诱导的 SH-SY₅Y 自噬轴及其机制探讨 [D]. 青岛: 青岛大学, 2020.
- [38] 张慧. miR-214-3p 调节 α -synuclein 蛋白聚集影响帕金森病发展的研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- [39] 秦越. 小胶质细胞自噬功能障碍在帕金森病中的作用 [D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [40] Huang D, Liu M, Jiang Y. Mitochondrial acid-5 attenuates TNF- α -mediated neuronal inflammation via activating Parkin-related mitophagy and augmenting the AMPK-Sirt3 pathways [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 22172–22182.
- [41] Guo YL, Duan WJ, Lu DH, et al. Autophagy-dependent removal of α -synuclein: a novel mechanism of GM1 ganglioside neuroprotection against Parkinson's disease [J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(4): 518–528.
- [42] Villa E, Proïcs E, Rubio-Patiño C, et al. Parkin-independent mitophagy controls chemotherapeutic response in cancer cells [J]. Cell Rep, 2017, 20(12): 2846–2859.
- [43] 李瑞萌, 赵进, 刘岩. PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2019, 35(10): 1072–1079.
- [44] Quinn PMJ, Moreira PI, Ambrósio AF, et al. PINK1/PARKIN signalling in neurodegeneration and neuroinflammation [J]. Acta Neuropathol Commun, 2020, 8(1): 189.
- [45] Lamark T, Svenning S, Johansen T. Regulation of selective autophagy: the p62/SQSTM1 paradigm [J]. Essays Biochem, 2017, 61(6): 609–624.
- [46] 李真, 韦庆军. 自噬调节因子 Ambra1 在肿瘤中的研究进展 [J]. 中国癌症防治杂志, 2019, 11(3): 267–270.
- [47] Baechler BL, Bloemberg D, Quadrilatero J. Mitophagy regulates mitochondrial network signaling, oxidative stress, and apoptosis during myoblast differentiation [J]. Autophagy, 2019, 15(9): 1606–1619.
- [48] der Vlag Marc V, Robbert H, Heckman Pim RA. The contribution of Parkin, PINK1 and DJ-1 genes to selective

- neuronal degeneration in Parkinson's disease [J]. *Eur J Neurosci*, 2020, 52(4): 3256–3268.
- [49] Sun K, Jing X, Guo J, et al. Mitophagy in degenerative joint diseases [J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2082–2092.
- [50] 唐文洁, 黄艳, 王力峰, 等. 亨廷顿氏病的神经兴奋和线粒体毒性发病机理与动物模型 [J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(4): 553–562.
- [51] Tabrizi SJ, Flower MD, Ross CA, et al. Huntington disease: new insights into molecular pathogenesis and therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(10): 529–546.
- [52] Yu M, Fu Y, Liang Y, et al. Suppression of MAPK11 or HIPK3 reduces mutant Huntingtin levels in Huntington's disease models [J]. *Cell Res*, 2017, 27(12): 1441–1465.
- [53] Wertz MH, Mitchem MR, Pineda SS, et al. Genome-wide InVivo CNS screening identifies genes that modify CNS neuronal survival and mHTT toxicity [J]. *Neuron*, 2020, 106(1): 76–89.
- [54] Filfan M, Sandu RE, Zavaleanu AD, et al. Autophagy in aging and disease [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2017, 58: 27–31.
- [55] Okamoto K, Fujita Y, Mizuno Y. Pathology of protein synthesis and degradation systems in ALS [J]. *Neuropathology*, 2010, 30(2): 189–193.
- [56] Shi P, Ström AL, Gal J, et al. Effects of ALS-related SOD1 mutants on dynein- and KIF5-mediated retrograde and anterograde axonal transport [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(9): 707–716.
- [57] Mahad D, Ziabreva I, Lassmann H, et al. Mitochondrial defects in acute multiple sclerosis lesions [J]. *Brain*, 2008, 131(7): 1722–1735.
- [58] Mu L, Cai J, Gu B, et al. Treadmill exercise prevents decline in spatial learning and memory in 3 × tg-AD mice through enhancement of structural synaptic plasticity of the hippocampus and prefrontal cortex [J]. *Cells*, 2022, 11(2): 244.
- [59] Cho J, Shin MK, Kim D, et al. Treadmill running reverses cognitive declines due to Alzheimer's disease [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2015, 47(9): 1814–1824.
- [60] 贾绍辉, 刘君, 寇现娟, 等. 运动诱导的细胞自噬对小鼠心肌的保护作用 [J]. *武汉体育学院学报*, 2014, 48(10): 53–56.
- [61] Lira VA, Okutsu M, Zhang M, et al. Autophagy is required for exercise training-induced skeletal muscle adaptation and improvement of physical performance [J]. *FASEB J*, 2013, 27(10): 4184–4193.
- [62] 王祯, 于亮. 不同强度运动诱导 FUNDC1 对大鼠骨骼肌线粒体自噬的影响 [A]. 2017 年中国生理学会运动生理学专业委员会会议暨“学生体质健康与运动生理学”学术研讨会论文集[C]; 2017.
- [63] Liu HL, Zhao G, Zhang H, et al. Long-term treadmill exercise inhibits the progression of Alzheimer's disease-like neuropathology in the hippocampus of APP/PS1 transgenic mice [J]. *Behav Brain Res*. 2013, 256: 261–272.
- [64] Leem YH, Lim HJ, Shim SB, et al. Repression of tau hyperphosphorylation by chronic endurance exercise in aged transgenic mouse model of tauopathies [J]. *J Neurosci Res*, 2009, 87(11): 2561–2570.
- [65] Congdon EE, Wu JW, Myeku N, et al. Methylthioninium chloride (methylene blue) induces autophagy and attenuates tauopathy *in vitro* and *in vivo* [J]. *Autophagy*, 2012, 8(4): 609–622.
- [66] Pei JJ, Björkdahl C, Zhang H, et al. p70 S6 kinase and tau in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2008, 14(4): 385–392.
- [67] Kang EB, Cho JY. Effect of treadmill exercise on PI3K/AKT/mTOR, autophagy, and Tau hyperphosphorylation in the cerebral cortex of NSE/htau23 transgenic mice [J]. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2015, 19(3): 199–209.
- [68] 张子怡, 康伟民, 张晟, 等. 高强度间歇运动训练上调 APP/PS1 转基因阿尔茨海默病小鼠海马线粒体自噬的研究 [J]. *中国康复医学杂志*, 2020, 35(6): 670–675.
- [69] Morais GP, de Sousa Neto IV, Marafon BB, et al. The dual and emerging role of physical exercise-induced TFEB activation in the protection against Alzheimer's disease [J]. *J Cell Physiol*, 2023, 238(5): 954–965.
- [70] Sala G, Marinig D, Riva C, et al. Rotenone down-regulates HSPA8/hsc70 chaperone protein *in vitro*: a new possible toxic mechanism contributing to Parkinson's disease [J]. *Neurotoxicology*, 2016, 54: 161–169.
- [71] Feng YS, Yang SD, Tan ZX, et al. The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease [J]. *Life Sci*, 2020, 245: 117345.
- [72] Gong G, Song M, Csordas G, et al. Parkin-mediated mitophagy directs perinatal cardiac metabolic maturation in mice [J]. *Science*, 2015, 350(6265): aad2459.
- [73] Vainshtein A, Tryon LD, Pauly M, et al. Role of PGC-1 α during acute exercise-induced autophagy and mitophagy in skeletal muscle [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 308(9): C710–C719.
- [74] 樊申元, 靳二辉. 耐力训练对帕金森模型小鼠中脑线粒体自噬相关基因表达的影响 [J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(5): 437–442.
- [75] 姜宁, 曹玮, 宋超, 等. 早期运动训练对帕金森小鼠中脑和纹状体的影响: 自噬与线粒体动力学关系的研究 [J]. *中国运动医学杂志*, 2012, 31(2): 134–139.
- [76] 范保柱. 有氧运动通过突触核蛋白通路改善帕金森小鼠行为学机能的机理研究 [D]. 郑州: 河南大学, 2020.
- [77] Zou L, Liao M, Zhen Y, et al. Autophagy and beyond: Unraveling the complexity of UNC-51-like kinase 1 (ULK1) from biological functions to therapeutic implications [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(10): 3743–3782.
- [78] Perera ND, Sheean RK, Lau CL, et al. Rilmenidine promotes MTOR-independent autophagy in the mutant SOD1 mouse model of amyotrophic lateral sclerosis without slowing disease progression [J]. *Autophagy*, 2018, 14(3): 534–551.