

DOI: 10.13376/j.cblls/2017082

文章编号: 1004-0374(2017)06-0606-04

## 运动激活AMPK减少海马A $\beta$ 沉积的可能机制

徐波<sup>1,2\*</sup>, 赵娜<sup>2</sup>, 张利<sup>3</sup>, 何标<sup>2</sup>, 毛倩<sup>2</sup>

(1 华东师范大学“青少年健康评价与运动干预”教育部重点实验室, 上海 200241;

2 华东师范大学体育与健康学院, 上海 200241; 3 中国矿业大学(北京)体育部, 北京 100083)

**摘要:** 淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ ) 沉积形成的老年斑是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 最主要的病理原因之一, 其海马内的异常沉积可诱导 AD 的发病, 这与 AD 动物海马内腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 活性的降低有关。研究发现, 适宜的体育运动能够抑制 AD 动物海马内 A $\beta$  的沉积, 但具体机制尚不明确。现综述了近期的研究成果, 推测适宜的体育运动可以通过消耗 ATP, 使 AMP 水平升高, AMP 可激活海马内 AMPK, 激活了的 AMPK 可通过上调  $\alpha$ -分泌酶表达和下调  $\beta$ -分泌酶表达来减少 A $\beta$  的生成, 从而起到了预防和缓解 AD 的作用。

**关键词:** 运动; 腺苷酸活化蛋白激酶;  $\beta$ -淀粉样蛋白; 阿尔茨海默病

**中图分类号:** R745.7 **文献标志码:** A

## The possible mechanism of AMPK-mediated hippocampal A $\beta$ deposition decrease by physical exercise

XU Bo<sup>1,2\*</sup>, ZHAO Na<sup>2</sup>, ZHANG Li<sup>3</sup>, HE Biao<sup>2</sup>, MAO Qian<sup>2</sup>

(1 Key Laboratory of Adolescent Health Assessment and Exercise Intervention of Ministry of Education, East China Normal University, Shanghai 200241, China; 2 School of Physical Education & Health Care, East China Normal University, Shanghai 200241, China; 3 China University of Mining & Technology, Beijing 100083, China)

**Abstract:** Deposition of hippocampal  $\beta$ -amyloid (A $\beta$ ) to form senile plaque is one of the most important pathological reasons of Alzheimer's disease (AD). The abnormal deposition of A $\beta$  in hippocampus may induce the development of AD, which might be related to the decrease of AMPK activity in hippocampus of AD animals. It was found that appropriate physical exercise might inhibit the deposition of A $\beta$  in hippocampus of AD animals, but the mechanism was not clear. This paper reviews the recent research achievements and infers that suitable physical exercise can consume ATP to increase AMP. AMP can activate AMPK in hippocampus. The activated AMPK may up-regulate  $\alpha$ -secretases and down-regulate  $\beta$ -secretases to reduce the formation of A $\beta$ , thus preventing and alleviating AD.

**Key words:** physical exercise; AMPK;  $\beta$ -amyloid (A $\beta$ ); Alzheimer's disease

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种多发生于老年期的神经退行性疾病, 伴随有渐进性认知功能障碍、日常生活能力下降。研究表明, 脑内  $\beta$  淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ ) 是 AD 发生的主要致病因素之一, 其异常沉积可诱导神经元氧化应激、炎症反应及细胞过度凋亡等病理改变, 损伤神经元, 诱发 AD。影响 A $\beta$  沉积的因素有很多, 腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK) 活性的高低就是其因素之一。

AMPK 主要受细胞内 AMP/ATP 比值的调节。生理情况下, 细胞保持高浓度的 ATP 水平, 以维持基本的代谢需求, 此时 AMP 含量极低, AMP/ATP 比值较低, AMPK 主要以无活性状态存在。AD 鼠脑内 AMPK 活性下降<sup>[1-2]</sup>, 而 AMPK 的激活可抑制 A $\beta$  的生成<sup>[3-9]</sup>。

收稿日期: 2016-11-27; 修回日期: 2017-02-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(31571225, 31650006)

\*通信作者: E-mail: bxu@tyxx.ecnu.edu.cn

近来,在运动科学领域发现,合理的体育锻炼可有效降低AD的发病进程,降低患病率<sup>[10]</sup>。国内外研究及本实验室前期成果证实,适宜的体育运动可减少A $\beta$ 的沉积<sup>[11-18]</sup>,但具体机制尚不明确。适宜的体育运动可以通过消耗ATP,提高AMP/ATP比值,激活脑内AMPK<sup>[19-25]</sup>。鉴于上述研究成果,推测运动可能是通过激活AMPK减少了A $\beta$ 的生成,现就此议题进行综述,以期进一步阐明运动预防和缓解AD的分子机制。

## 1 AMPK对A $\beta$ 生成的抑制作用

近期有研究发现,AD小鼠脑内AMPK的活性下降。Dong等<sup>[1]</sup>以SAMP8快速老化小鼠作为研究对象,发现SAMP8小鼠脑内AMPK活性显著低于同月龄SAMR1小鼠,提示衰老过程中AMPK活性逐渐降低。Wang等<sup>[2]</sup>证实在APP/PS1转基因AD小鼠脑内的AMPK活性显著低于同窝野生型小鼠,提示AD脑内AMPK活性降低,而给予槲皮黄酮可激活AMPK,减少A $\beta$ 异常沉积。因此,推测AMPK活性降低可能是A $\beta$ 增多导致AD发生的原因之一。

Zhu等<sup>[3]</sup>研究发现,牛蒡甙元可通过激活AMPK来减少APP/PS1转基因AD小鼠的A $\beta$ 沉积。细胞实验也发现5-氨基咪唑-4-甲酰胺核苷酸(5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside, AICAR)作为AMPK激动剂可以激活SH-SY5Y神经细胞内AMPK,降低A $\beta$ 水平,而化合物C(AMPK抑制剂)抑制AMPK活性,导致A $\beta$ 表达增加<sup>[4]</sup>。同时,Won等<sup>[5]</sup>也发现注入AICAR可以显著性降低SD大鼠海马神经元A $\beta$ 的水平,而敲除神经元内AMPK $\alpha$ 2后可导致A $\beta$ 的生成增加,这些研究说明,AMPK的激活与A $\beta$ 的减少存在一定的联系。

A $\beta$ 是由 $\beta$ 淀粉样前体蛋白(amyloid  $\beta$ -protein precursor, APP)在 $\beta$ -分泌酶和 $\gamma$ -分泌酶的裂解下产生的,而 $\alpha$ -分泌酶可竞争性抑制 $\beta$ -分泌酶,减少A $\beta$ 的产生。因此, $\alpha$ -、 $\beta$ -分泌酶的动态平衡影响了A $\beta$ 的生成。AMPK如何通过 $\alpha$ -、 $\beta$ -分泌酶来调控A $\beta$ 水平呢?Marwartha等<sup>[6]</sup>通过细胞实验发现,SH-SY5Y细胞内AMPK激活后, $\beta$ -分泌酶(BACE1)表达下调,A $\beta$ 水平下降。随后,研究人员通过在体实验也证实,激活AMPK降低了脑内BACE1表达,减少了脑内A $\beta$ 含量,而通过化合物C抑制AMPK后增加了BACE1表达,A $\beta$ 含量增加,提示AMPK可通过调节 $\beta$ -分泌酶表达调控A $\beta$ 生成<sup>[7]</sup>。

此外,AMPK也可激活去乙酰化酶(Sirtuin 1, Sirt1)<sup>[8]</sup>,Sirt1的激活可通过提高 $\alpha$ -分泌酶(ADAM10)活性,减少APP/PS1转基因AD小鼠海马A $\beta$ 的沉积<sup>[9]</sup>。因此,AMPK可能通过上调 $\alpha$ -分泌酶表达和下调 $\beta$ -分泌酶表达,减少A $\beta$ 生成。

## 2 运动减少A $\beta$ 沉积的研究进展

国内外的动物实验研究发现,运动可通过减少A $\beta$ 沉积来达到缓解AD的效果。2005年,Adlard等<sup>[11]</sup>将TgCRND8转基因AD小鼠分别进行5个月和1个月的跑轮运动,其免疫组化和ELISA实验结果显示,5个月自主跑轮运动降低了皮层和海马的胞外A $\beta$ 沉积,减少了皮层内的A $\beta$ 40和A $\beta$ 42表达,提高了AD小鼠空间记忆能力。2008年,Nichol等<sup>[12]</sup>将16~18月龄Tg2576转基因AD小鼠分为3周跑轮组和安静组,发现3周跑轮运动也可以减少可溶性A $\beta$ 40和纤维状A $\beta$ 表达,提示自主运动可减少脑内A $\beta$ 表达,预防AD。

相对于自主运动,被动运动可以更好地模拟人体训练模式,因此,研究人员也研究了被动运动对脑内A $\beta$ 的影响。2008年,Um等<sup>[13]</sup>对13月龄NSE/APPsw转基因小鼠进行16周跑台训练,结果发现长期跑台运动减少了A $\beta$ 42的表达,提高了学习记忆能力。2011年,Um等<sup>[14]</sup>又对24月龄Tg-NSE/PS2转基因AD小鼠进行12周的跑台运动(12 m/min, 60 min/d),发现跑台运动也减少了海马内A $\beta$ 42表达。2011年,Liu等<sup>[15]</sup>研究发现,5个月强度为45%~55% VO<sub>2</sub>max的跑台运动显著降低了APP/PS1转基因AD小鼠脑内A $\beta$ 沉积,增强了长时程增强(LTP)。2015,Cho等<sup>[16]</sup>发现,12周跑台运动也可以减少24月龄3xTg-AD小鼠海马和皮层内的A $\beta$ 水平,增加其脑源性神经营养因子(BDNF)和突触蛋白表达。以上研究提示,被动跑台运动也可有效减少脑内A $\beta$ 水平,缓解AD的认知功能障碍。

此外,Lin等<sup>[17]</sup>发现,跑台运动可通过提高LRP-1表达以促进A $\beta$ 清除和减少A $\beta$ 沉积。本实验室前期成果发现,运动可通过调节 $\alpha$ -、 $\beta$ -分泌酶基因表达以减少A $\beta$ 生成来减少A $\beta$ 沉积<sup>[18]</sup>。但是,截至目前,有关运动减少A $\beta$ 沉积机制的研究尚不明确。

## 3 运动减少A $\beta$ 沉积与AMPK的调节作用

运动可通过对AMPK活性的反复刺激,在运动适应过程中提高安静状态下脑内的AMPK活性。

Bayod 等<sup>[19]</sup>研究发现, 36 周跑台运动可增强雄性大鼠海马内 AMPK 磷酸化, 提高 AMPK 的活性, 促进线粒体生物发生, 进而延缓脑功能的衰退。2015 年, Bayod 等<sup>[20]</sup>又利用 6 月龄 SAMP8 快速老化小鼠发现, 8 周自主跑轮运动也可特异性激活海马内 AMPK, 抑制海马氧化应激水平, 维持海马线粒体功能。Kinni 等<sup>[21]</sup>比较了自主跑轮运动和被动跑台运动对雄性 SD 大鼠脑内磷酸化的 AMPK 和 Hif-1 $\alpha$  的影响, 发现两种运动均可以促进大鼠脑内 AMPK 和 Hif-1 $\alpha$  的磷酸化, 调节脑内能量代谢水平, 且被动运动效果更好。Marosi 等<sup>[22]</sup>发现, 15 周强度为 18 m/min 的跑台运动可通过激活 AMPK/PGC-1 $\alpha$  信号提高 12 月龄雌性 Wistar 大鼠海马内抗氧化酶活性, 抑制海马神经元氧化应激水平。以上实验证明长期的运动可以有效提高脑内的 AMPK 活性, 改善脑功能。

另外, Dornbos 等<sup>[23]</sup>发现, 3 周跑台运动可通过上调雄性 SD 大鼠脑内 ADP/ATP 比值, 激活脑内 AMPK, 减轻脑缺血诱导的脑内代谢紊乱。Gomez-Pinilla 等<sup>[24]</sup>发现, 1 周自主跑轮运动激活了雄性 SD 大鼠海马内 AMPK 活性, 增加了其 BDNF 转录水平, 提高了大鼠空间记忆能力。Yau 等<sup>[25]</sup>发现, 2 周的跑轮运动激活了 C57BL/6 小鼠海马 AMPK, 促进其海马齿状回神经发生, 而通过基因敲除抑制 AMPK 后, 运动诱导的神经发生被抑制。以上 3 项研究提示, 短期运动也可以激活脑内的 AMPK, 促进脑功能改善。

在多数真核细胞中, ATP/ADP 比值约为 10:1, 并在很小范围内变化。2 分子 ADP 在腺苷酶的作用下, 生成 1 分子 ATP 和 1 分子 AMP。一般生理条件下, AMP 含量极低, AMPK 主要以无活性状态存在; 但是, 在运动应激条件下, ATP 水平下降, 而 AMP 水平升高, AMP/ATP 比值增加, 促使 AMPK 在 172 位点磷酸化, 诱导 AMPK 激活<sup>[26]</sup>。AMP 是调节 AMPK 的重要物质, 其激活 AMPK 可能通过以下 3 种方式: (1) AMPK  $\gamma$  亚基 C 端含有 2 个 bateman 域的串行衔接重复体, 其 N 端或 C 端能以互相协作的方式与 2 分子的 AMP 或 ATP 结合, 因此, AMP 可直接作用于 AMPK, 变构激活 AMPK; (2) AMP 和 AMPK 结合后, 使 AMPK 成为其上游激酶 AMPKK 的良好底物, AMPKK 的作用因 AMP 浓度增加而激活; (3) AMP 与 AMPK 结合能抑制蛋白磷酸酶对 AMPK 172 位点的去磷酸化作用。以上 3 种激活方式均可被 ATP 所拮抗, 因此, AMP/ATP

比值对 AMPK 的调节更加敏感, 当机体或细胞处于运动应激状态时, 消耗 ATP, 产生 AMP, 增加 AMP/ATP 比值, 导致 AMPK 在 172 位点磷酸化。

#### 4 结论与展望

综上所述, AMPK 可通过调节  $\alpha$ -、 $\beta$ - 分泌酶表达以减少 A $\beta$  斑块的沉积, 其生理机制可能是: 运动可以通过消耗 ATP, 增加 AMP, 提高 AMP/ATP 比值, 从而激活 AMPK, 但是, 目前尚无关于运动通过激活 AMPK 减少 A $\beta$  沉积的相关实证研究。

由此, 本文作者在 2015 年就此议题申请到了国家自然科学基金项目, 该项目将以 AMPK $\alpha$ 2 敲除小鼠、SAMP8 快速老化小鼠、APP/PS1 转基因 AD 小鼠作为研究对象, 从行为学、形态学和分子生物学等多个层次研究运动是否通过激活 AMPK 调节  $\alpha$ -、 $\beta$ - 分泌酶活性, 减少 A $\beta$  沉积, 以预防和缓解 AD。

#### [参 考 文 献]

- [1] Dong W, Guo W, Zheng X, et al. Electroacupuncture improves cognitive deficits associated with AMPK activation in SAMP8 mice. *Metab Brain Dis*, 2014, 30: 777-84
- [2] Wang DM, Li SQ, Wu WL, et al. Effects of long-term treatment with quercetin on cognition and mitochondrial function in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurochem Res*, 2014, 39: 1533-43
- [3] Zhu Z, Yan J, Jiang W, et al. Arctigenin effectively ameliorates memory impairment in Alzheimer's disease model mice targeting both  $\beta$ -amyloid production and clearance. *J Neurosci*, 2013, 33: 13138-49
- [4] Greco SJ, Sarkar S, Johnston JM, et al. Leptin regulates tau phosphorylation and amyloid through AMPK in neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 380: 98-104
- [5] Won J S, Im Y B, Kim J, et al. Involvement of AMP-activated-protein-kinase (AMPK) in neuronal amyloidogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 399: 487-91
- [6] Marwarha G, Raza S, Meiers C, et al. Leptin attenuates BACE1 expression and amyloid- $\beta$  genesis via the activation of SIRT1 signaling pathway. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842: 1587-95
- [7] Lu J, Wu DM, Zheng YL, et al. Quercetin activates AMP-activated protein kinase by reducing PP2C expression protecting old mouse brain against high cholesterol-induced neurotoxicity. *J Pathol*, 2010, 222: 199-212
- [8] Porquet D, Casadesus G, Bayod S, et al. Dietary resveratrol prevents Alzheimer's markers and increases life span in SAMP8. *Age (Dordr)*, 2013, 35: 1851-65
- [9] Donmez G, Wang D, Cohen D E, et al. SIRT1 suppresses  $\beta$ -amyloid production by activating the  $\alpha$ -secretase gene ADAM10. *Cell*, 2010, 142: 320-32
- [10] Boyle CP, Raji CA, Erickson KI, et al. Physical activity,

- body mass index, and brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2015, 36: S194-S202
- [11] Adlard PA, Perreau VM, Pop V, et al. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2005, 25: 4217-21
- [12] Nichol KE, Poon WW, Parachikova AI, et al. Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid. *J Neuroinflammation*, 2008, 5: 13-27
- [13] Um HS, Kang EB, Leem YH, et al. Exercise training acts as a therapeutic strategy for reduction of the pathogenic phenotypes for Alzheimer's disease in an NSE/APPsw-transgenic model. *Int J Mol Med*, 2008, 22: 529-39
- [14] Um HS, Kang EB, Koo JH, et al. Treadmill exercise represses neuronal cell death in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurosci Res*, 2011, 69: 161-73
- [15] 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. *Behav Brain Res*, 2013, 256: 261-72
- [16] Cho J, Shin MK, Kim D, et al. Treadmill running reverses cognitive declines due to Alzheimer's Disease. *Med Sci Sports Exerc*, 2015, 47:1814-24
- [17] Lin TW, Shih YH, Chen SJ, et al. Running exercise delays neurodegeneration in amygdala and hippocampus of Alzheimer's disease (APP/PS1) transgenic mice. *Neurobiol Learn Mem*, 2015, 118: 189-97
- [18] Yu F, Xu B, Song C, et al. Treadmill exercise slows cognitive deficits in aging rats by antioxidation and inhibition of amyloid production. *Neuroreport*, 2013, 24: 342-7
- [19] Bayod S, Del VJ, Canudas AM, et al. Long-term treadmill exercise induces neuroprotective molecular changes in rat brain. *J Appl Physiol*, 2011, 111: 1380-90
- [20] Bayod S, Guzman-Brambila C, Sanchez-Roige S, et al. Voluntary exercise promotes beneficial anti-aging mechanisms in SAMP8 female brain. *J Mol Neurosci*, 2015, 55: 525-32
- [21] Kinni H, Guo M, Ding JY, et al. Cerebral metabolism after forced or voluntary physical exercise. *Brain Res*, 2011, 1388: 48-55
- [22] Marosi K, Bori Z, Hart N, et al. Long-term exercise treatment reduces oxidative stress in the hippocampus of aging rats. *Neuroscience*, 2012, 226: 21-8
- [23] Dornbos DR, Zwagerman N, Guo M, et al. Preischemic exercise reduces brain damage by ameliorating metabolic disorder in ischemia/reperfusion injury. *J Neurosci Res*, 2013, 91: 818-27
- [24] Gomez-Pinilla F, Vaynman S, Ying Z. Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. *Eur J Neurosci*, 2008, 28: 2278-87
- [25] Yau SY, Li A, Hoo RL, et al. Physical exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 15810-5
- [26] Hardie DG, Scott JW, Pan DA, et al. Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. *FEBS Lett*, 2003, 546: 113-20