

DOI: 10.13376/j.cblls/2022023

文章编号: 1004-0374(2022)02-0197-06

# DJ-1在运动改善PD行为功能障碍中的作用研究进展

王华林<sup>1</sup>, 刘冉<sup>1</sup>, 纪文亮<sup>2</sup>, 赵旭东<sup>1</sup>, 王紫岳<sup>1</sup>, 王俊翔<sup>1</sup>, 侯莉娟<sup>1\*</sup>

(1 北京师范大学体育与运动学院, 北京100875; 2 中国人民大学化学系, 北京100872)

**摘要:** 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是常见的神经退行性疾病之一, 其中隐性遗传早发型 PD 发病的原因之一是 DJ-1 基因的常染色体突变。DJ-1 蛋白具有抗氧化应激、分子伴侣、转录调节等功能, 当 DJ-1 蛋白含量发生变化或结构发生突变时引起神经细胞氧化应激防御系统失衡, 从而导致 PD 的产生。研究表明, 运动可以通过上调 DJ-1 蛋白表达, 增强黑质 - 纹状体多巴胺能投射神经元的抗氧化应激能力, 减少脑内  $\alpha$ - 突触核蛋白的异常聚集而延缓 PD 的发病。该文将对 DJ-1 蛋白结构、分布及功能、氧化应激的调控通路以及其在运动改善 PD 中的作用进行综述并探讨其可能机制, 为运动干预神经系统退行性疾病提供理论支持。

**关键词:** 帕金森病; DJ-1; 运动干预; 氧化应激

**中图分类号:** R741      **文献标志码:** A

## Research progress on the role of DJ-1 in regulating PD behavioral dysfunction by exercise

WANG Hua-Lin<sup>1</sup>, LIU Ran<sup>1</sup>, JI Wen-Liang<sup>2</sup>, ZHAO Xu-Dong<sup>1</sup>,  
WANG Zi-Yue<sup>1</sup>, WANG Jun-Xiang<sup>1</sup>, HOU Li-Juan<sup>1\*</sup>

(1 School of Physical Education and Sports, Beijing Normal University, Beijing 100875, China;

2 Department of Chemistry, Renmin University of China, Beijing 100872, China)

**Abstract:** Parkinson's disease (PD) is one of the common neurodegenerative diseases. One of the causes of recessive early-onset PD is the autosomal mutation of DJ-1 gene. DJ-1 protein plays important regulation role involved in antioxidant stress, molecular chaperone, and transcriptional regulation. However, DJ-1 protein deficiency or structure mutates destroyed the neuronal oxidative stress defense system and resulted in the onset of PD. Previous studies have shown that exercise can enhance the antioxidation stress ability of dopaminergic projection neurons in substantia nigra by upregulating the expression of DJ-1 protein, reduce the brain abnormal aggregation of  $\alpha$ -synuclein, and relieve the onset of PD. This paper will review the structure, distribution and function of DJ-1 protein, the regulatory pathway of oxidative stress and its role in regulating PD by exercise to provide theoretical support for exercise intervention in neurodegenerative diseases.

**Key words:** Parkinson's disease; DJ-1; exercise intervention; oxidative stress

在逐年加剧的老龄化社会进程中, 老年认知障碍相关疾病给社会和家庭带来巨大危害。帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是第二大常见的神经退行性疾病<sup>[1]</sup>, 发病率随着年龄的增长而逐渐增加, 并有年轻化的趋势<sup>[2]</sup>。预计到 2050 年, 我国 PD 患者的人数将增加至近 800 万, PD 的主要症状是运动功能的下降, 包括静止震颤、运动迟缓、姿势僵直等,

同时也伴随不同程度的非运动功能障碍, 如自主神经功能障碍、睡眠障碍及认知损伤等<sup>[3-4]</sup>。这些症状不仅影响了个人身体健康, 还为整个家庭带来巨

收稿日期: 2021-07-27; 修回日期: 2021-08-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(31971095)

\*通信作者: E-mail: houlj@bnu.edu.cn

大的负担,因此如何采取物理干预预防或延缓PD病发成为重要的研究课题<sup>[5]</sup>。

DJ-1 蛋白具有抗氧化应激、抑制细胞凋亡等功能,当 DJ-1 蛋白含量发生变化或结构发生突变时将引起神经细胞氧化应激防御系统失衡,且常染色体隐性遗传早发型 PD 病发原因之一是 DJ-1 基因突变<sup>[6]</sup>。实验研究发现, DJ-1 蛋白水平与散发 PD 的进展高度相关,脑脊液 DJ-1 蛋白含量变化可作为散发性 PD 的早期生物标志物<sup>[7-8]</sup>。研究表明,运动可以增加肌肉中 DJ-1 蛋白水平,且与大脑和血浆中 DJ-1 蛋白水平呈正相关。同时,运动组小鼠与年龄匹配的不运动转基因小鼠相比,大脑中  $\alpha$ -突触核蛋白 ( $\alpha$ -synuclein) 寡聚体的形成显著减少<sup>[9]</sup>。本文就 DJ-1 蛋白在运动改善 PD 行为功能障碍中的作用进行综述,为帕金森病的物理干预及治疗提供理论参考。

## 1 DJ-1蛋白的结构及其功能

### 1.1 DJ-1蛋白结构及脑内分布特征

1997 年, Nagakubo 等<sup>[10]</sup>首次发现 DJ-1 基因,2001 年, van Duijn 等<sup>[11]</sup>证实 DJ-1 与染色体 1p36 连锁,与 PD 发病相关。DJ-1 基因全长约 23 629 bp,包含 8 个外显子,编码由 189 个氨基酸残基组成的蛋白质,分子量约为 20 ku<sup>[12]</sup>。DJ-1 含 3 个半胱氨酸残基: C46、C53 和 C106,其中 C106 对氧化应激最敏感, C106 的突变导致 DJ-1 蛋白的抗氧化功能丧失<sup>[13]</sup>。

在脑内, DJ-1 蛋白在皮层及皮层下神经核团中大量表达且呈现区域特异性分布,其广泛分布于海马、杏仁核、尾状核、黑质 (substantia nigra) 等结构<sup>[14]</sup>。黑质和纹状体 (striatum) 神经核团是 PD 功能障碍的主要脑区, DJ-1 蛋白在神经元中表达可能与其在 PD 中发挥抗氧化应激的作用有关。此外, DJ-1 蛋白在突触层面的分布也具有位置选择性,在纹状体轴突的突触前末梢和树突棘密集分布<sup>[15]</sup>。

### 1.2 DJ-1蛋白的主要功能

DJ-1 蛋白在缺血、神经炎症,以及神经退行性疾病中,可以起到抗氧化应激,延缓疾病进展的作用,增加 DJ-1 蛋白的活性也可以作为新的方法来治疗神经退行性疾病<sup>[16]</sup>。在模拟的氧化应激微环境中,测定各组的线粒体 (mitochondria) 膜电位、细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的含量、细胞死亡率等与氧化应激有关的指标发现,过表达 DJ-1 蛋白组的膜电位在正常水平,细胞内

ROS 含量较低,细胞死亡率低于对照组<sup>[17]</sup>。当细胞遭受氧化应激时, DJ-1 蛋白可通过自身氧化直接保护细胞免受有毒糖酵解产物的影响。DJ-1 蛋白可通过上调谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的合成水平,发挥抗氧化作用<sup>[18]</sup>。DJ-1 蛋白不仅与热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, Hsp70)/葡萄糖调节蛋白共同作用,减少线粒体中 ROS 的产生<sup>[19]</sup>,还作为多种转录因子的共激活因子,包括肿瘤抑制因子 p53 (protein 53, p53)、核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 受体<sup>[20-22]</sup>,通过调节多条信号通路,增强细胞的抗氧化应激能力<sup>[23]</sup>。

DJ-1 蛋白还通过多种机制参与 PD 的病理过程,如抑制  $\alpha$ -synuclein 的异常聚集 (abnormal aggregation),减少体内路易小体 (Lewy body, LB) 形成等<sup>[24]</sup>。DJ-1 蛋白通过上调 Hsp70 的表达发挥分子伴侣的功能, RNA 实验表明 Hsp70 水平的升高有利于 DJ-1 蛋白抑制  $\alpha$ -synuclein 的异常聚集<sup>[15]</sup>。DJ-1 蛋白通过抑制 p53, 下调 Bax 蛋白的水平,阻断半胱天冬酶的激活而发挥对细胞的保护作用<sup>[25]</sup>。DJ-1 蛋白还可调节腺嘌呤核苷三磷酸合成酶,促进神经元突起的生长,保护细胞免于死亡,提高氧化代谢效率<sup>[26]</sup>,作为间接抗氧化蛋白,在氧化条件下,促进抗氧化基因,如铜锌超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、硫氧还蛋白 -1 (thioredoxin-1, Trx1) 和醌氧化还原酶 -1 [NAD(P)H quinone oxidoreductase 1, NQO1] 的转录,从而使细胞存活,起到保护神经的作用<sup>[27]</sup>。

## 2 DJ-1蛋白在PD发病中的作用及对氧化应激的调节

### 2.1 DJ-1基因突变与PD的发病

在 DJ-1 基因敲除小鼠中发现,大量黑质多巴胺 (dopamine, DA) 能神经元受到氧化应激的损伤<sup>[28]</sup>。DJ-1 基因在 PD 人群中的突变率约为 1%,在正常情况下其以同源二聚体的形式存在,突变时以单体形式存在<sup>[29]</sup>。当 DJ-1 蛋白含量降低或 DJ-1 基因突变时,机体细胞的抗氧化应激能力显著降低,细胞对氧化应激的敏感性升高,细胞内稳态失衡,造成氧化应激反应,破坏线粒体稳态,引起线粒体和细胞的损伤<sup>[30]</sup>。

### 2.2 DJ-1参与调节自噬

自噬是细胞降解途径的一部分,将多余或受损的细胞成分传递给溶酶体降解,在自噬机制中,巨噬细胞和伴侣蛋白介导的自噬参与了 PD 的发病过程<sup>[31]</sup>。DJ-1 作为自噬调节因子与自噬机制相互作用,

在小胶质细胞中 DJ-1 基因的敲除不仅增加了小胶质细胞诱导的对多巴胺能神经元的毒性, 还损害了自噬受体蛋白 p62 和细胞自噬蛋白 LC3 的自噬依赖性降解, 降低了小胶质细胞对  $\alpha$ -synuclein 的吞噬作用<sup>[32]</sup>。DJ-1 通过增强细胞外调节蛋白激酶依赖性线粒体自噬, 保护多巴胺能神经元免受鱼藤酮毒素的影响<sup>[33]</sup>。在 DJ-1 缺失的 PD 动物模型中, 分子伴侣介导的自噬作用受到抑制从而加重  $\alpha$ -synuclein 聚集<sup>[34]</sup>, 提示 DJ-1 通过调节自噬起到延缓 PD 发病的作用。

### 2.3 DJ-1蛋白氧化应激效应调节的相关信号通路

#### 2.3.1 PI3K/Akt信号通路

Kim 等<sup>[35]</sup> 研究表明, 磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/ 蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路的缺失或损伤与 PD 患者脑中多巴胺能神经元的丢失相关。在 PI3K/Akt 信号通路中, Ras 蛋白和 PI3K 催化亚基 p110 直接结合导致 PI3K 的活化。Akt 通过磷酸肌醇依赖性激酶对其 Ser473 位点的磷酸化而激活。Ruan 等<sup>[36]</sup> 证实, PI3K/Akt 信号通路的激活可以阻止 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 小鼠模型中黑质 DA 神经元的丢失。在哺乳动物中, DJ-1 蛋白的缺失可导致 PI3K/Akt 信号通路的损伤和氧化应激的产生<sup>[37]</sup>。Aleyasin 等<sup>[38]</sup> 研究发现, MPTP 处理后的 PD 细胞和动物模型中, DJ-1 蛋白均可以促进 Akt 磷酸化从而对抗 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的氧化应激, 促进 Akt 的完全激活在改善氧化损伤方面起作用。因此,

DJ-1 蛋白对 PI3K/Akt 通路的调节, 是保护 PD 患者脑中多巴胺能神经元的方式之一。

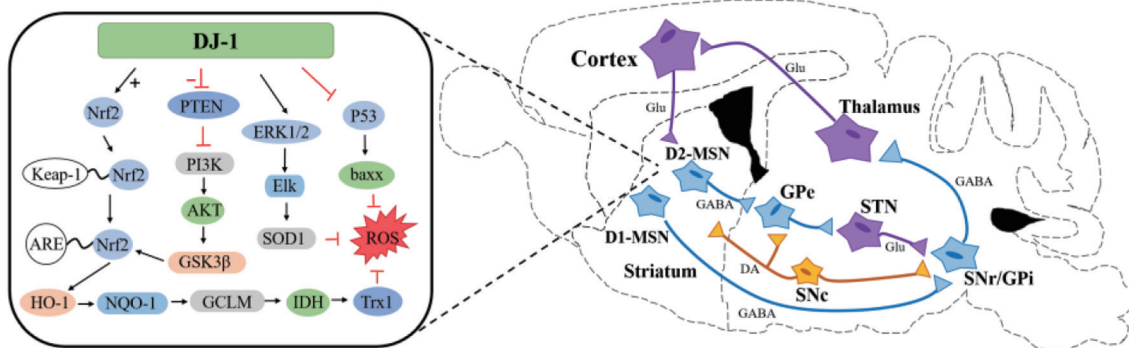
#### 2.3.2 Nrf2/ARE信号通路

Nrf2/ 抗氧化反应元件 (antioxidant responsive element, ARE) 是体内重要的抗氧化信号通路<sup>[23]</sup>, DJ-1 蛋白作为抗氧化应激蛋白, 在 Nrf2 活性调控中发挥重要作用<sup>[39-40]</sup>, 可调节 Nrf2 转录因子的活性, 有利于 Nrf2 的解离, 其抑制胞质 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 -1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1), 从而促进 Nrf2 核转位和其靶基因的表达<sup>[23]</sup>。Nrf2 稳定性与 DJ-1 蛋白含量有关, 当 DJ-1 蛋白含量降低时, 其稳定性下降, 造成调控的转录反应减少 (图 1)。乙二醛酶启动子包含 ARE, 氧化应激反应依靠其基因表达, 且由 Nrf2 介导<sup>[29]</sup>, 在氧化应激的情况下, 与 ARE 结合激活抗氧化酶基因从而增加细胞抗氧化应激能力<sup>[15]</sup>。

## 3 运动改善PD行为功能障碍及DJ-1蛋白的调节

### 3.1 PD发病的神经机制及其运动干预

PD 病理特征表现为黑质多巴胺能神经元大量死亡, 神经元  $\alpha$ -synuclein 沉积及 LB 形成<sup>[41]</sup>。黑质纹状体通路释放大量多巴胺, 通过与 D1 受体结合, 兴奋直接通路, 与 D2 受体结合, 抑制间接通路, 因此, 黑质纹状体通路具有刺激直接通路同时抑制间接通路的双重作用。黑质纹状体通路多巴胺能神经元的丢失, 会介导间接通路的活动, 增强 PD 患者间接通路的兴奋性, 导致苍白球外侧部 (external globus pallidus, GPe)、丘脑底核 (subthalamic nucleus,



PTEN: 同源性磷酸酶-张力蛋白(phosphatase and tensin homolog); ERK1/2: 细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases); GSK3β: 糖原合成酶激酶-3 (glycogen synthase kinase 3β); Elk: E26转录因子(ETS-domain protein); GCLM: 谷氨酰半胱氨酸连接酶调节亚基(glutamate-cysteine ligase modifier subunit); IDH: 异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase); GPe: 苍白球外侧部(external globus pallidus); STN: 丘脑底核(subthalamic nucleus); SNc: 黑质致密部(substantia nigra compact)

图1 DJ-1蛋白在PD运动功能障碍中的作用机制图



STN)、苍白球内侧部 (internal globus pallidus, GPi)/黑质网状部 (substantia nigra reticular part, SNr) 异常活跃, 释放更多的  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA), 从而更加抑制了丘脑 (thalamus) 向运动皮层的谷氨酸 (glutamic acid, Glu) 能神经元输入, 运动皮层神经元兴奋性降低, 因此, 患者不能根据自己的意愿执行运动, 出现一系列 PD 运动功能障碍。

研究表明, 体育锻炼可以促进神经细胞存活, 改善神经可塑性和预防神经退行性疾病的发展<sup>[42-43]</sup>。刘晓莉等<sup>[44]</sup>研究表明, 跑台运动显著提高了 PD 大鼠纹状体神经细胞外液 DA 浓度, 显著增加了自主活动距离, 二者之间存在正相关关系, 说明 PD 大鼠行为功能障碍改善与运动干预提高纹状体神经元 DA 浓度有关, 可能是运动上调 DJ-1 蛋白水平, 使黑质纹状体多巴胺能神经元免受氧化应激的损伤<sup>[45]</sup>。研究表明, 跑台训练可使 PD 大鼠或小鼠酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 的活性增加, 促进 DA 能神经元的存活<sup>[46]</sup>。Tsou 等<sup>[47]</sup>发现, 跑台训练可使 PD 小鼠 GSH 表达显著上调, 阻止血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 含量下调及黑质-纹状体 DA 能神经元的丢失。Tuon 等<sup>[48]</sup>发现, 运动可以通过促进脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达, 增强 PD 神经细胞抗氧化酶 SOD 和过氧化氢酶 (catalase, CAT) 表达, 缓解神经元氧化损伤, 还可通过促进 PD 小鼠纹状体和血液中胶质细胞神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) 表达, 抑制 ROS 产生, 缓解 PD 症状。

### 3.2 运动对DJ-1蛋白的调节及其在PD防治中的作用

Zhou 等<sup>[9]</sup>通过小鼠跑轮运动实验发现, 经过两周的跑轮运动干预, 野生型 C57BL/6 小鼠每天运动约 8.96 公里, 相比之下, DJ-1 基因敲除小鼠则运动能力显著降低, 每天运动约 1.43 公里, 表明 DJ-1 基因可能是肌肉持续运动所必需的。野生型小鼠在经过一周的跑轮运动干预后, 肌肉中 DJ-1 蛋白水平显著提升, 且与大脑和血浆中 DJ-1 蛋白水平呈正相关; 脑内 Hsp70 水平明显高于非运动组, 神经营养因子 BDNF 明显增加; 酶联免疫吸附试验发现, 运动组的小鼠 DJ-1 蛋白水平比非运动组增加了一倍多, 而且运动组比非运动组小鼠血浆 DJ-1 蛋白浓度显著升高。同时, 运动组小鼠与年龄匹配的不运动转基因小鼠相比, 大脑中  $\alpha$ -synuclein 寡聚体的形成显著减少, 这可能是运动引起脑中 DJ-1 蛋白和 Hsp70 的增加阻止了  $\alpha$ -synuclein 低聚物的形

成, 说明了长期转轮运动对转基因小鼠具有神经保护作用。

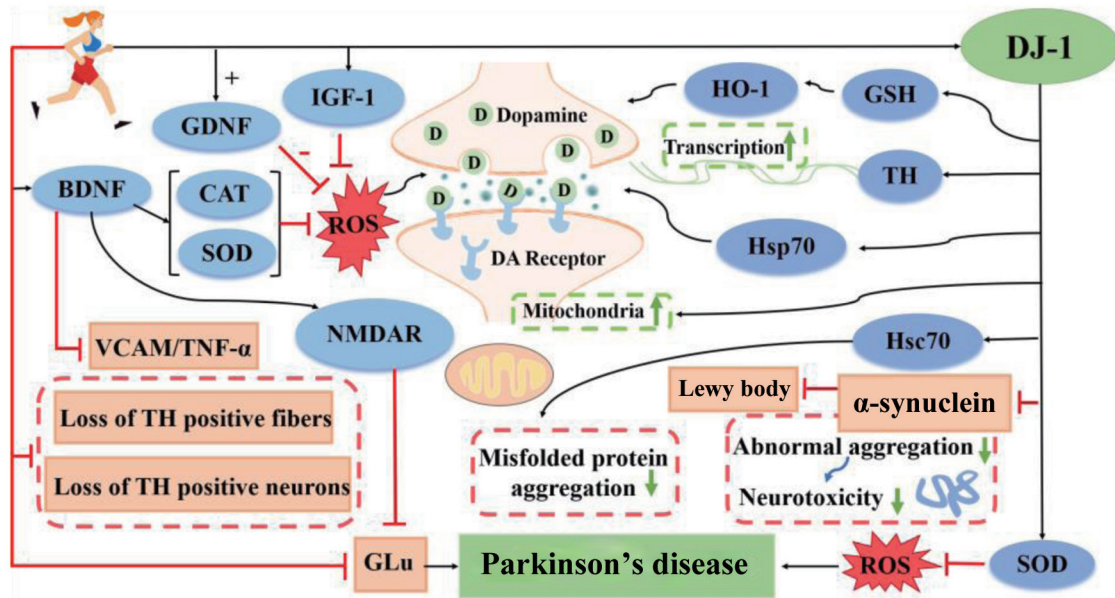
DJ-1 蛋白的表达增加可以使神经元抗氧化应激能力提高, 抑制蛋白质的错误折叠与异常聚集 (misfolded protein aggregation) (图 2)。Inden 等<sup>[49]</sup>通过 6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine, 6-OHDA) 造模 PD 实验发现在注射 6-OHDA 同时或者 12 h 后注射重组 DJ-1 蛋白可以减少黑质多巴胺能神经元丢失, 改善 PD 模型鼠运动功能障碍, 提高纹状体多巴胺与多巴胺转运体的水平。综上所述, 运动可以通过上调 DJ-1 蛋白的表达, 增强黑质纹状体多巴胺能神经元的抗氧化应激能力, 减少脑内  $\alpha$ -synuclein 的异常聚集, 延缓 PD 的发病进程。

## 4 小结

运动上调体内 DJ-1 蛋白表达, 不仅激活多条信号通路, 而且上调多种物质的表达水平, 进而增强黑质纹状体多巴胺能神经元的抗氧化应激能力; 上调线粒体活性, 减少细胞凋亡; 降低  $\alpha$ -synuclein 错误折叠与异常聚集, 减少体内 LB 形成, 延缓 PD 病程发展。然而这些有益效果是否完全由 DJ-1 蛋白介导仍有待研究, 本实验室将以敲除 DJ-1 基因建模 PD 小鼠为模型, 结合不同强度有氧运动形式进一步探究 DJ-1 蛋白在运动改善 PD 行为功能障碍中的作用机制, 为深入理解运动的神经保护作用及神经退行性疾病的治疗提供新的靶点。

## [参 考 文 献]

- [1] Burbulla LF, Jeon S, Zheng J, et al. A modulator of wild-type glucocerebrosidase improves pathogenic phenotypes in dopaminergic neuronal models of Parkinson's disease. *Sci Transl Med*, 2019, 11: 6870-92
- [2] Johnson ME, Stecher B, Labrie V, et al. Triggers, facilitators, and aggravators: redefining Parkinson's disease pathogenesis. *Trends Neurosci*, 2019, 42: 4-13
- [3] Oliveira CA, Filho ASS, Murillo-Rodriguez E, et al. Physical exercise for Parkinson's disease: clinical and experimental evidence. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2018, 14: 89-98
- [4] Moon S, Sarmiento CVM, Smirnova IV, et al. Effects of Qigong exercise on non-motor symptoms and inflammatory status in Parkinson's disease: a protocol for a randomized controlled trial. *Medicines*, 2019, 6: 13-26
- [5] Suwabe K, Byun K, Hyodo K, et al. Rapid stimulation of human dentate gyrus function with acute mild exercise. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 10487-92
- [6] Yamagishi Y, Saigoh K, Saito Y, et al. Diagnosis of Parkinson's disease and the level of oxidized DJ-1 protein. *Neurosci Res*, 2018, 128: 58-62



Hsc70: 热激同源蛋白70 (heat shock cognate protein 70); IGF-1: 促生长因子(insulin-like growth factors-1); NMDAR: N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor); VCAM: 血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule); TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子 $\alpha$  (tumour necrosis factor- $\alpha$ )

图2 运动改善帕金森病的神经生物学机制图

- [7] Waragai M, Wei J, Fujita M, et al. Increased level of DJ-1 in the cerebrospinal fluids of sporadic Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345: 967-72
- [8] Waragai M, Nakai M, Wei J, et al. Plasma levels of DJ-1 as a possible marker for progression of sporadic Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 2007, 425: 18-22
- [9] Zhou W, Barkow JC, Freed CR. Running wheel exercise reduces  $\alpha$ -synuclein aggregation and improves motor and cognitive function in a transgenic mouse model of Parkinson's disease. *PLoS One*, 2017, 12: e0190160-77
- [10] Nagakubo D, Taira T, Kitaura H, et al. DJ-1, a novel oncogene which transforms mouse NIH3T3 cells in cooperation with ras. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 231: 509-13
- [11] van Duijn CM, Dekker MC, Bonifati V, et al. Park7, a novel locus for autosomal recessive early-onset parkinsonism, on chromosome 1p36. *Am J Hum Genet*, 2001, 69: 629-34
- [12] Cao J, Lou S, Ying M, et al. DJ-1 as a human oncogene and potential therapeutic target. *Biochem Pharmacol*, 2015, 93: 241-50
- [13] Sircar E, Rai SR, Wilson MA, et al. Neurodegeneration: Impact of S-nitrosylated Parkin, DJ-1 and PINK1 on the pathogenesis of Parkinson's disease. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 704: 108869
- [14] 黄楚欣, 秦利霞, 张海南. DJ-1的结构和功能及其在帕金森病发病机制中的作用. *中南大学学报*, 2019, 44: 105-11
- [15] 张宏宁, 安春娜, 蒲小平. DJ-1基因: 抗帕金森病药物作用的可能新靶点. *中国药理学通报*, 2009, 25: 1138-41
- [16] 李梦莘, 杜小正, 王金海, 等. DJ-1蛋白在缺血性中风发病中的作用研究进展. *神经解剖学杂志*, 2020, 36: 103-6
- [17] Zhang F, Peng W, Zhang J, et al. PARK7 enhances antioxidative-stress processes of BMSCs via the ERK1/2 pathway. *J Cell Biochem*, 2021, 122: 222-34
- [18] Zhou W, Freed CR. DJ-1 up-regulates glutathione synthesis during oxidative stress and inhibits A53T  $\alpha$ -synuclein toxicity. *J Biol Chem*, 2005, 280: 43150-8
- [19] Li HM, Niki T, Taira T, et al. Association of DJ-1 with chaperones and enhanced association and colocalization with mitochondrial Hsp70 by oxidative stress. *Free Radic Res*, 2005, 39: 1091-9
- [20] Yamane T, Yamamoto Y, Nakano Y, et al. Expression and protease activity of mouse legumain are regulated by the oncogene/transcription co-activator, DJ-1 through p53 and cleavage of annexin A2 is increased in DJ-1-knockout cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467: 472-7
- [21] Yamaguchi S, Yamane T, Takahashi-Niki K, et al. Transcriptional activation of low-density lipoprotein receptor gene by DJ-1 and effect of DJ-1 on cholesterol homeostasis. *PLoS One*, 2012, 7: e38144
- [22] Kim SJ, Park YJ, Hwang IY, et al. Nuclear translocation of DJ-1 during oxidative stress-induced neuronal cell death. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53: 936-50
- [23] 颜杨林, 彭吾训, 张飞. DJ-1抗氧化应激作用及机制的研究进展. *医学综述*, 2021, 27: 2093-8
- [24] Zhou W, Zhu M, Wilson MA, et al. The oxidation state of DJ-1 regulates its chaperone activity toward  $\alpha$ -synuclein. *J Mol Biol*, 2006, 356: 1036-48
- [25] 范骏. 帕金森病相关蛋白DJ-1抑制p53转录活性的研究[D]. 安徽合肥: 中国科学技术大学, 2008: 57-88
- [26] Chen R, Park HA, Mnatsakanyan N, et al. Parkinson's disease protein DJ-1 regulates ATP synthase protein components to increase neuronal process outgrowth. *Cell*

- Death Dis, 2019, 10: 469-80
- [27] Biosa A, Sandrelli F, Beltramini M, et al. Recent findings on the physiological function of DJ-1: beyond Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2017, 108: 65-72
- [28] Bonilha VL, Bell BA, Rayborn ME, et al. Loss of DJ-1 elicits retinal abnormalities, visual dysfunction, and increased oxidative stress in mice. *Exp Eye Res*, 2015, 139: 22-36
- [29] 吴雷涛. DJ-1/Nrf2通路在红景天苷保护多巴胺神经元中的作用及机制[D]. 陕西西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2018: 63-83
- [30] 张蕊. 线粒体转录因子A对肿瘤细胞辐射敏感性的影响及相关机制研究[D]. 安徽合肥: 中国科学技术大学, 2019: 1-13
- [31] Hou X, Watzlawik JO, Fiesel FC, et al. Autophagy in Parkinson's disease. *J Mol Biol*, 2020, 432: 2651-72
- [32] Nash Y, Schmukler E, Trudler D, et al. DJ-1 deficiency impairs autophagy and reduces  $\alpha$ -synuclein phagocytosis by microglia. *J Neurochem*, 2017, 143: 584-94
- [33] Gao H, Yang W, Qi Z, et al. DJ-1 protects dopaminergic neurons against rotenone-induced apoptosis by enhancing ERK-dependent mitophagy. *J Mol Biol*, 2012, 423: 232-48
- [34] Xu CY, Kang WY, Chen YM, et al. DJ-1 inhibits  $\alpha$ -synuclein aggregation by regulating chaperone-mediated autophagy. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 308-20
- [35] Kim SR, Chen X, Oo TF, et al. Dopaminergic pathway reconstruction by Akt/Rheb-induced axon regeneration. *Ann Neurol*, 2011, 70: 110-20
- [36] Ruan H, Yang Y, Zhu X, et al. Neuroprotective effects of ( $\pm$ )-catechin against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced dopaminergic neurotoxicity in mice. *Neurosci Lett*, 2009, 450: 152-57
- [37] Yang Y, Gehrke S, Haque ME, et al. Inactivation of *Drosophila* DJ-1 leads to impairments of oxidative stress response and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 13670-5
- [38] Aleyasin H, Rousseaux MW, Marcogliese PC, et al. DJ-1 protects the nigrostriatal axis from the neurotoxin MPTP by modulation of the AKT pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 3186-91
- [39] Narasimhan KKS, Jayakumar D, Velusamy P, et al. *Morinda citrifolia* and its active principle scopoletin mitigate protein aggregation and neuronal apoptosis through augmenting the DJ-1/Nrf2/ARE signaling pathway. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 2761041
- [40] Gorrini C, Harris IS, Mak TW. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12: 931-47
- [41] Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*, 2015, 386: 896-912
- [42] 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
- [43] Klein C, Rasińska J, Empl L, et al. Physical exercise counteracts MPTP-induced changes in neural precursor cell proliferation in the hippocampus and restores spatial learning but not memory performance in the water maze. *Behav Brain Res*, 2016, 307: 227-38
- [44] 刘晓莉, 陈平, 林湘明, 等. 运动干预通过减缓纹状体多巴胺丢失改善帕金森病模型大鼠行为功能的研究. *中国运动医学杂志*, 2018, 37: 28-35
- [45] 王宗兵, 刘晓莉, 乔德才. 运动干预对帕金森病大鼠黑质DJ-1的表达和抗氧化酶的影响. *西北师范大学学报*, 2017, 53: 100-5
- [46] Qi Z, Miller GW, Voit EO. Rotenone and paraquat perturb dopamine metabolism: a computational analysis of pesticide toxicity. *Toxicology*, 2014, 315: 92-101
- [47] Tsou YH, Shih CT, Ching CH, et al. Treadmill exercise activates Nrf2 antioxidant system to protect the nigrostriatal dopaminergic neurons from MPP<sup>+</sup> toxicity. *Exp Neurol*, 2015, 263: 50-62
- [48] Tuon T, Valvassori SS, Lopes-Borges J, et al. Physical training exerts neuroprotective effects in the regulation of neurochemical factors in an animal model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 2012, 227: 305-12
- [49] Inden M, Taira T, Kitamura Y, et al. PARK7 DJ-1 protects against degeneration of nigral dopaminergic neurons in Parkinson's disease rat model. *Neurobiol Dis*, 2006, 24: 144-58