



CDK5 的病理学功能及与运动的关系*

靳 丹¹⁾ 黄睿奇^{1,2)} 姚婷婷¹⁾ 衣雪洁¹⁾ 高海宁^{1)**}⁽¹⁾ 沈阳体育学院运动健康学院, 沈阳 110102; ⁽²⁾ 辽宁师范大学体育学院, 大连 116029

摘要 细胞周期蛋白依赖性激酶 5 (cyclin-dependent kinase 5, CDK5) 是一种受脯氨酸诱导的丝氨酸/苏氨酸激酶, 在脂肪、大脑、血管、心脏以及骨等多个器官组织中表达。早期关于 CDK5 的研究主要聚焦于神经系统疾病, 但近年来随着研究的不断深入, 发现 CDK5 表达升高与代谢性疾病以及肿瘤的发生密切相关。研究表明, CDK5 参与调节机体胰岛素分泌、巨噬细胞脂质积累、成骨细胞分化及 β 淀粉样蛋白和 Tau 蛋白的形成等多种生物学过程, 从而在糖尿病、动脉粥样硬化以及神经退行性疾病等发病机理中发挥重要作用; 同时其活性升高与肿瘤细胞增殖、侵袭密切相关, 提示 CDK5 可能是多种疾病的治疗靶点。运动作为一种低风险、低成本的非药物治疗, 可以通过下调 CDK5 的表达、减少 Tau 蛋白的形成以及 β 淀粉样蛋白的沉积, 影响神经退行性疾病的发生进程, 但是关于 CDK5 在运动改善疾病的作用中的研究较少, 后期还需进一步的探究。本文主要对 CDK5 的病理学功能, 以及其与运动之间的关系进行综述, 以期为进一步的研究和疾病的诊疗提供依据。

关键词 CDK5, 代谢性疾病, 神经退行性疾病, 肿瘤, 运动

中图分类号 R363

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0149

细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinases, CDKs) 是一种受脯氨酸诱导的丝氨酸/苏氨酸激酶, 主要参与调节细胞周期、基因转录和细胞分化^[1]。一般来说, CDKs 通过与特定的细胞周期蛋白调节亚基结合而被激活, 并通过 CDK 激活激酶对特定的 T 环磷酸化来调节^[2]。在 CDKs 家族中, CDK5 (cyclin-dependent kinase 5) 是一个特殊的成员, 其活性只有在与 p35 和 p39 相互作用时才能触发, 而这两种蛋白质与细胞周期蛋白的序列并不相同^[3], 这可能是 CDK5 区别于其他 CDK 成员结构和功能不同的一个原因。而 CDK5 作为独特的 CDK 家族成员, 在众多疾病的发生和演变过程中发挥重要的作用。

近年来, 糖尿病、骨质疏松症等代谢性疾病以及肿瘤疾病已成为全球性的公共卫生问题, 并且患病率呈逐年上升趋势, 给人类的健康和家庭社会的经济带来沉重的负担。早期关于 CDK5 的研究主要聚焦于对神经系统发育的调节^[4], 最新研究指出, CDK5 表达的异常升高与代谢性疾病 (如糖尿病、动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 以及骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 等) 以及肿瘤疾病的发

展密切相关^[5-8]。CDK5 活性的升高会造成机体胰岛素的减少、巨噬细胞脂质积累增加以及骨量的减少, 并参与肿瘤细胞的增殖分化以及迁移侵袭的发生。所以, 研究其在疾病中的作用机制, 有助于揭示疾病的发病原因和病理过程。目前关于 CDK5 在病理变化中的作用机制尚未见系统报道。运动作为低成本、低风险的非药物治疗手段, 已成为大众研究的热点, 已有研究表明运动可以通过下调 CDK5 的表达减少异常神经突起的形成, 并降低阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 相关蛋白的表达, 从而影响神经性疾病的发生进程。因此, 本文旨在对 CDK5 的病理学功能及在运动中的作用进行综述, 以期对 CDK5 防治疾病的发生提供新的见解。

* 辽宁省教育厅 2023 年基本科研项目 (JYTMS20231332) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 024-86930551, E-mail: 45208373@qq.com

收稿日期: 2024-04-09, 接受日期: 2024-05-15

1 CDK5的结构与生物学特性

1.1 CDK5的结构

CDK5作为一种丝氨酸/苏氨酸激酶，是位于染色体7q36的CDK家族的非典型成员，CDK5蛋白质大约有292个氨基酸，基因有5 000个核苷酸，在结构上包含N-lobe区、C-lobe区、ATP结合域、激活子结合域、铰链区、PSSALRE螺旋区和T-loop区^[9]（图1）。N-lobe区主要包含5个 β 折叠结构，而C-lobe区包含4个 α 螺旋结构。在CDK5表面形成立体结构的PSSALRE螺旋和T-loop区中的Asp-Phe-Gly（DFG）基序对于激活剂（如p35或p25）的结合是至关重要的^[10]。位于CDK5表面

的ATP结合域可通过调节DFG基序与PPD基序的交叉来接收ATP以激活CDK5，在这一过程中，铰链区可与ATP裂隙形成氢键。CDK5结构域的功能可由各种蛋白质翻译后修饰（protein translational modifications, PTMs）控制，包括磷酸化、S-亚硝基化等。例如，在ATP结合结构域中，由双重特异性激酶Wee1和Myt1控制的Thr14和Tyr15位点磷酸化可影响CDK5的活性^[11]，而CDK5的T-loop区中Ser159位点磷酸化有助于其与p35特异性结合以激活CDK5^[12]。Cys83的S-亚硝基化是ATP结合口袋中的关键氨基酸，在调节CDK5激酶活性中也起重要作用^[9]。显然，不同结构域上的PTMs在CDK5分子功能的转换中起着重要的作用。



Fig. 1 The structural diagram of CDK5 protein (created with Figdraw.com)

图1 CDK5蛋白结构图（使用Figdraw.com绘制）

1.2 CDK5的生理激活剂

一般CDK家族成员需要与细胞周期蛋白结合发挥作用，而CDK5与特定伴侣p35、p39结合才能被激活^[13]。在某些病理条件或外部刺激下，钙蛋白酶（calpain）被激活，并切割p35和p39成为更稳定的p25和p29，导致CDK5过度激活，从而引起异常的生理病理反应^[14-15]。CDK5/p35在多种癌症中被激活，并促进癌细胞的增殖和迁移^[16]。与p35相比，p25可抗泛素介导的降解，比较稳定，从而延长CDK5的活化期，诱导CDK5过度磷酸化^[17]；p39与p35具有相同的位置，由于p39在其p10区拥有Lys簇，所以p39呈现出比p35更强的核定位^[18]。除了p35和p39，细胞周期蛋白I（cyclin I, CCNI）也被证明可以激活CDK5，它是一种非典型的细胞周期蛋白，在有丝分裂后细胞中最为丰富，CCNI在未分化细胞（如足细胞、神经元等）中可以通过与CDK5形成复合物来激活CDK5，而这种复合物则是一种关键的抗凋亡因子^[19]。

1.3 CDK5的生理抑制剂

相反，一些细胞周期蛋白，如细胞周期蛋白D1（cyclin D1, CCND1）、细胞周期蛋白E

（cyclin E, CCNE）和谷胱甘肽S-转移酶蛋白P1（glutathione S-transferase P1, GSTP1），主要通过阻断CDK5与其激活剂之间的结合，抑制CDK5的活性。CCND1与p35竞争抑制CDK5，在有丝分裂后的细胞中，CCND1/CDK5通过MEK-ERK途径促进神经细胞凋亡^[20]。CCNE在细胞核中合成与积累，可以直接与CDK5结合来阻止CDK5与其激活剂之间的相互作用，从而对突触功能和记忆产生影响^[21]。GSTP1是CDK5活性的另一种调节因子，GSTP1通过移位p35/p39直接抑制CDK5，还可以通过消除氧化应激间接抑制CDK5，从而降低p35/p39切割至p25/p29的可能性^[22]（表1）。

Table 1 Location and function of CDK5 activators and inhibitors

表1 CDK5激活剂和抑制剂的位置及功能

	蛋白质	位置	功能	靶点特异性
激活剂	p35/p25	p35位于细胞膜和核周区域 ^[23] ；p25位于细胞质和细胞核 ^[24]	CDK5与p35结合会激活CDK5 ^[25] ，而p25结合会导致CDK5过度磷酸化 ^[24]	高特异性
	p39/p29	p39位于细胞膜和细胞核 ^[3]	p39/p29可以与CDK5结合，从而激活CDK5 ^[3]	高特异性
	cyclinI		cyclinI与CDK5形成复合物以激活CDK5，该复合物可起到抗凋亡的作用 ^[19]	间接
抑制剂	cyclin D1	cyclin D1从G1期进入S期前位于细胞核内 ^[26]	cyclin D1 与p35竞争抑制CDK5的活性，并通过MEK-ERK途径促进神经细胞凋亡 ^[20]	间接
	cyclin E	在所有的细胞周期阶段，cyclin E都位于细胞核内 ^[27]	cyclin E直接与 CDK5 结合来阻止 CDK5 与其激活剂之间的相互作用，并对突触功能和记忆产生影响 ^[21]	间接
	GSTP1		GSTP1与p35/p39竞争抑制CDK5；消除氧化应激间接抑制CDK5的活性 ^[22]	较高特异性

2 CDK5的病理学功能

2.1 CDK5与代谢性疾病

代谢性疾病是指机体内代谢过程发生异常, 导致生理功能紊乱的一类疾病, 如糖尿病、动脉粥样硬化、骨质疏松症等。代谢性疾病发病率的增加影响人类的健康, 因此预防及治疗此类疾病的发生发展至关重要^[28]。研究报道, CDK5表达的升高可以引起过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ) 在Ser273位点磷酸化, 从而抑制机体胰岛素的分泌, 使血糖水平升高, 诱发糖尿病的发生^[29]; 另有研究显示CDK5的激活会导致巨噬细胞脂质积累, 加剧泡沫细胞的形成, 进而增加动脉粥样硬化发生风险^[6]; 再有研究发现CDK5在骨细胞中也高度表达, 体内外研究表明抑制CDK5的表达可促进成骨细胞分化和增加机体的骨量^[7]。由此可见, CDK5表达的变化与代谢性疾病的发生密切相关 (图2)。

2.1.1 糖尿病

糖尿病是由于 β 细胞功能障碍、胰岛素抵抗或两者同时存在, 导致胰岛素绝对或相对不足, 从而引起高血糖的一种慢性代谢性疾病^[30], 而CDK5在糖尿病的病理生理过程中发挥重要作用。研究表明, 2型糖尿病小鼠大脑中CDK5和p25的活性增强, 并加剧了神经炎症的发生^[5]。Wei等^[31]发现, 增加内源性p35表达可以通过激活胰腺 β 细胞中CDK5活性来抑制胰岛素分泌。另有研究报道, 在高葡萄糖诱导的Min6胰腺 β 细胞中CDK5/p25的活

性相比低葡萄糖诱导的细胞中CDK5/p25的活性高; 使用腺病毒转染过表达p25, Min6胰腺 β 细胞表现出高水平的CDK5/p25活性并抑制胰岛素分泌^[32]。PPAR γ 作为一种转录因子, 可以调节葡萄糖和脂质代谢。在小鼠脂肪组织中, CDK5可以被p35/25激活, 进而引起PPAR γ 在Ser273位点磷酸化, 从而影响下游糖代谢相关基因表达, 导致胰岛素抵抗的发生, 使血糖水平升高^[33]。有学者在高脂喂养的小鼠脂肪细胞中同样发现, CDK5介导的PPAR γ 磷酸化增加, 使用罗格列酮等抗糖尿病药物可以抑制PPAR γ 磷酸化的发生, 从而改善脂肪组织胰岛素的敏感性^[29]。另外, L型电压依赖性钙离子通道在胰腺 β 细胞葡萄糖诱导的胰岛素分泌过程中起着重要的作用。Wei等^[34]在高糖刺激的小鼠胰腺 β 细胞中, 使用膜片钳技术来反映离子电流, 结果显示, 抑制CDK5的活性激活了L型电压依赖性钙离子通道, 钙离子内流增加, 从而引起胰岛素的分泌。

综上所述, 从胰岛素分泌角度来看, 增加p35的表达会导致CDK5的激活, 从而抑制胰岛素的分泌; 在高糖环境下, CDK5活性增加, 进而影响胰岛素的分泌。此外, CDK5还能磷酸化PPAR γ , 导致胰岛素抵抗的发生, 从而升高血糖。因此, 抑制CDK5的活性可以保护胰腺 β 细胞的功能, 促进胰岛素的分泌, 进而可以有效预防糖尿病的发生。

2.1.2 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是常见的心血管疾病, 巨噬细胞在其发生发展过程中扮演着重要的角色。沉积的低密度脂蛋白 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL) 与蛋白多糖结合使其更容易氧化修饰, LDL

氧化修饰后被巨噬细胞摄取,使胆固醇积累于巨噬细胞中,从而形成泡沫细胞,参与动脉粥样硬化的发病机制^[35]。有研究报道,CDK5在巨噬细胞中大量表达^[36],SMTP-44D(一种抗炎症、抗氧化的化学物)可能通过抑制CDK5/CD36途径阻断由AGES-RAGE(蛋白质糖基化产物-受体)诱导的ox-LDL(氧化修饰的低密度脂蛋白)摄取进入巨噬细胞,从而抑制Apoe^{-/-}(动脉粥样硬化模型)小鼠的动脉粥样硬化斑块形成^[6]。CDK5激活所导致的PPAR γ 磷酸化可以通过调节ox-LDL摄取和胆固醇外流相关基因的表达,加重巨噬细胞内脂质聚积,从而促进泡沫细胞形成^[37]。另外,在巨噬细胞中,葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)受体通过抑制CDK5/CD36途径来抑制巨噬细胞的泡沫细胞形成,从而延缓动脉粥样硬化的发生^[38]。内皮细胞衰老是血管老化的主要特征之一,并促进动脉粥样硬化的发展。有学者研究发现敲除或抑制CDK5后减少衰老内皮细胞的数量,促进沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)的核输出,并减轻内皮细胞炎症基因的表达,表明CDK5通过介导SIRT1的磷酸化参与动脉粥样硬化的发生发展^[39]。

综上所述,抑制CDK5的表达可以在一定程度上抑制巨噬细胞对脂质的积累,从而减少动脉粥样硬化斑块中泡沫细胞的形成、脂质的沉积及炎症的发生。所以,CDK5在未来可以成为防止动脉粥样硬化发生、延缓血管老化进程的重要靶点。

2.1.3 骨质疏松症

骨质疏松症是一种以骨量减少、骨微结构破坏和骨脆性增加为特征的代谢性骨病^[40]。随着社会的发展以及人口老龄化的加快,骨质疏松症的患病率逐年上升,因此防治骨质疏松症的发生发展至关重要。早期关于CDK5的研究主要集中在神经性疾病方面,Krüger团队^[7]首次报道了CDK5在骨生物学中的关键作用,该团队在原代小鼠和人的成骨细胞中抑制CDK5的表达后增强了成骨细胞的形成并通过MAPK途径来参与调控成骨细胞分化。当在体外使用CDK5小分子抑制剂Roscovitine治疗后可以通过增加成骨细胞和改善小鼠的骨折愈合来显著增强骨量。同年该团队在对糖皮质激素(glucocorticoid, GC)处理的小鼠使用CDK5的抑制剂Roscovitine治疗后发现,抑制CDK5的表达可以通过减少破骨细胞生成,从而挽救GC诱导的骨

丢失,但不能逆转GC诱导的小鼠骨折治愈损伤^[41]。综上所述,CDK5相关抑制剂的研制可能有助于治疗骨质疏松症和改善骨折的治愈。

2.2 CDK5与神经退行性疾病

神经退行性疾病是一类以大脑和脊髓细胞神经元丧失所导致的疾病,影响着人类的运动感知与记忆认知等相关功能,包括AD、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿舞蹈病等。研究报道,CDK5与多种神经退行性疾病的病理机制密切相关,如参与调控AD的 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)形成以及微管相关蛋白Tau(tubulin associated unit, Tau)磷酸化和神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)的形成、PD的多巴胺能神经元凋亡等。

2.2.1 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)

AD是一种进行性的神经退行性疾病,主要特征为失忆、认知功能受损、行为改变和导致痴呆的神经元死亡^[42]。其发病机制较为复杂,至今仍未完全明确,目前的主流观点是A β 组成的老年斑和由成对螺旋丝组成的NFTs,而成对的螺旋丝是由高度磷酸化微管相关蛋白Tau产生^[43]。研究发现,CDK5表达的变化与AD患病风险之间存在相关性^[4, 44]。在AD患者和转基因小鼠模型中,CDK5与p25/p35活性显著升高,且与 β 分泌酶1(β -site APP cleaving enzyme 1, BACE1)密切相关^[45]。Wen等^[46]研究发现CDK5通过信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)调节BACE1合成促进A β 的产生,STAT3与BACE1启动子结合并在Ser727位点磷酸化CDK5。在CDK5慢病毒载体转导的原代大鼠海马神经元中,CDK5过表达引发了PPAR γ 在Ser273位点的磷酸化,然后增加BACE1和A β 的生成,从而诱导神经元的凋亡^[47]。缺氧也会诱导神经元中淀粉样前体蛋白的形成,导致A β 的沉积和Tau蛋白过度磷酸化,从而增加AD的风险。Fang等^[48]将HT-22小鼠海马神经元暴露于化学性缺氧模拟剂氯化钴(CoCl₂)中,建立缺氧诱导AD的细胞模型,研究发现,缺氧导致神经元的凋亡,并且使细胞内钙通道蛋白Orai1和CDK5的表达异常增加,从而导致Tau蛋白过度磷酸化。因此,抑制CDK5的活性可以减少A β 的产生,延缓AD的发生发展。Roscovitine作为CDK5的抑制剂,可以有效的逆转A β 的形成。人参皂苷Rg1可以通过抑制CDK5/PPAR γ 通路来降低A β 的水平,以减弱神

经元的凋亡^[49]。其他一些药物,如链脲佐菌素、氯胺酮、积雪草酸和磷酸肌酸等,也可以通过CDK5及其相关途径降低A β 的水平^[50-53]。

神经元中Tau蛋白磷酸化和NFTs的形成是AD发生的另一个重要标志。Tau蛋白属于一种微管蛋白,Tau蛋白异常磷酸化会影响微管的活性,破坏细胞骨架结构,从而导致神经元凋亡。CDK5在Tau蛋白磷酸化和NFTs形成过程中发挥重要作用^[14]。CDK5可以通过激活微管亲和调节激酶4(MARK4)增强Tau蛋白在Ser262位点的磷酸化和Tau蛋白积累,从而促进Tau诱导的AD的发生^[54]。Tanaka等^[55]用谷氨酸处理小鼠原代海马神经元,诱导了CDK5和p35mRNA的转录,从而增加CDK5/p25复合物的活性,有助于Tau蛋白磷酸化,最终形成一种与AD发生发展有关的物质-NFTs。CDK5/p25复合物除了可以直接磷酸化Tau蛋白外,还可以与其他使Tau蛋白磷酸化的激酶相互作用,包括可以通过CDK5/p25/ERK2和CDK5/p25/GSK3级联通路使Tau蛋白过度磷酸化,加速AD的发生^[56-57]。CDK5的抑制剂可以延缓AD的病理进程,防止神经元凋亡。最新研究证明,CDK5的抑制剂如CDK5抑制肽(CDK5 inhibitory peptide, CIP)、萝卜硫素(sulforaphene, SF)能够破坏CDK5和p25之间的相互作用,抑制CDK5/p25复合物的活性,减少Tau蛋白的过度磷酸化,从而有效预防AD的发生发展^[58-59]。同时,开心散可以通过抑制GSK3 β 和CDK5的活性来减轻Tau蛋白高度磷酸化和神经炎症,从而抑制神经凋亡^[60]。因此,靶向CDK5及其相关途径是AD一个潜在的治疗靶点。

2.2.2 帕金森病(Parkinson's disease, PD)

PD是一种以认知和运动障碍为特征的中枢神经退行性疾病,其病理特征是黑质中多巴胺能神经元的丧失和路易体(Lewy body)的形成等^[61]。有研究报道,在1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridi, MPTP,一种能够破坏黑质中产生多巴胺的神经细胞的神经毒素)诱导的PD的小鼠模型和非人灵长类动物模型中,CDK5/p25活性升高^[62-63];然而,在MPTP诱导的小鼠PD模型中使用CIP可以抑制CDK5/p25的活性,减少小鼠多巴胺神经元的丢失,并且减轻了该模型的症状^[64]。有研究报道,线粒体功能障碍与PD的发病也密切相关。CDK5的异常活性可以通过调节参与线粒体功能的关键蛋白质来导致PD线粒体功能不良。动力相关蛋白1

(dynamin-related protein 1, Drp1)是调控线粒体分裂的一种GTP水解酶。在非人灵长类PD模型中,CDK5在Ser616处的Drp1磷酸化增加触发了线粒体分裂,最终诱导黑质中的多巴胺能神经元丢失^[63]。有研究证实,E3泛素连接酶的功能不良与线粒体缺陷和蛋白质降解的破坏有密切关系,Parkin(一种E3泛素连接酶)的积累会引起多巴胺神经元死亡,CDK5在体外和体内都能磷酸化Parkin,降低其可溶性,诱导有毒Parkin底物的积累,从而导致PD的发病^[65]。糖蛋白78(glycoprotein 78, GP78)是另一种E3泛素连接酶,参与调节线粒体功能,CDK5在Ser516位点处直接磷酸化GP78,促使其泛素化和降解,最终导致MPTP诱导的细胞和动物PD模型中的神经元死亡,因此CDK5/GP78通路参与了PD的发病机制,并可能成为治疗PD的新型候选药物靶点^[66]。另外,CDK5与多巴胺神经元的氧化能力密切相关,CDK5被证实可在Thr89位点处磷酸化过氧化物还原酶2(peroxiredoxin 2, Prx2),这种磷酸化降低了Prx2的活性,并在MPTP损伤后诱导黑质中的氧化应激过度生成和多巴胺神经元丢失^[67]。这些发现提示CDK5在PD中的多方面作用,未来研究仍需进一步阐明CDK5功能不良与PD发病机制之间的关系。

综上所述,CDK5活性的异常升高会导致神经退行性疾病的发生,抑制CDK5的活性可以有效阻止神经元的凋亡、氧化应激的过度生成以及炎症的发生,从而延缓AD和PD的发病进程。CDK5相关抑制剂的存在会成为神经退行性疾病一个潜在的研究方向,而未来基于CDK5通过参与调控凋亡及炎症等途径来预防神经退行性疾病可能成为一种有效的治疗方式。

2.3 CDK5与肿瘤

肿瘤是由异常细胞不受控制的增殖和分化所致的,具有细胞异常增殖、肿瘤细胞浸润性生长以及血管新生等特点。近年来,随着对肿瘤病因的深入研究,肿瘤与代谢紊乱的关系逐渐被认可^[68]。CDK5作为肿瘤研究热点之一,在促进肿瘤细胞增殖方面的作用受到广泛研究^[8]。在不同的肿瘤类型中已观察到高表达的CDK5,在胶质母细胞瘤(GBM)中,CDK5可以通过在Ser522位点磷酸化CRMP2来扩增EGFR信号传导,维持对肿瘤细胞的促增殖作用^[69]。此外,CDK5通过在Ser62位点促进c-MYC(一种转录调节因子)的磷酸化,阻

断了BIN1和c-MYC的相互作用,最终促进了非小细胞肺癌的进展^[70]。另有研究表明,CDK5可以磷酸化Ser727位点的STAT3来调控STAT3介导的雄激素受体的活化,从而促进前列腺癌的发生^[71]。相应地,在甲状腺髓样癌中,活化的CDK5通过在Ser727处的特异性磷酸化进一步导致STAT3的活化来调节细胞增殖^[72]。由此可见,CDK5是癌细胞增殖和存活的关键调节因子。

同时,CDK5还参与调节癌细胞的迁移和侵入,CDK5通过磷酸化不同底物来促进或者抑制癌细胞的迁移。有研究报道,CDK5可能通过磷酸化肌动蛋白和钙调蛋白结合蛋白(caldesmon)来促进黑素瘤细胞的迁袭^[73]。Eggers等^[74]证明了CDK5在K-Ras突变的胰腺导管恶性肿瘤中特异性的促进迁移和侵袭。该实验证明突变K-Ras可以刺激p35裂解成更稳定的p25,这导致CDK5过度激活,引发肿瘤细胞的迁移和侵袭增加;通过使用

CDK5显性阴性突变体来抑制CDK5的活性或使用CDK5抑制剂Roscovitine处理体外培养的细胞后显著降低了胰腺癌细胞的迁移和侵袭。Liang等^[75]发现转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β , TGF- β 1)可以调节人乳腺上皮细胞细胞系MCF10A中CDK5和p35的表达,同时证明了敲低CDK5的活性抑制了TGF- β 1诱导的乳腺癌。此外,他们还提出抑制或沉默CDK5的表达可以下调黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)在Ser732位点的磷酸化,并且这种磷酸化对于乳腺癌细胞的迁移和侵袭是至关重要的。对于以上发现,有研究小组得出相反结论,认为CDK5可以抑制癌症细胞的运动。Jin等^[76]证明了CDK5通过磷酸化Thr261位点的EZH2来抑制胰腺细胞的迁移和侵袭。综上,CDK5在促进和抑制癌细胞的迁袭方面的作用仍存在争议,后续需要进一步的研究。

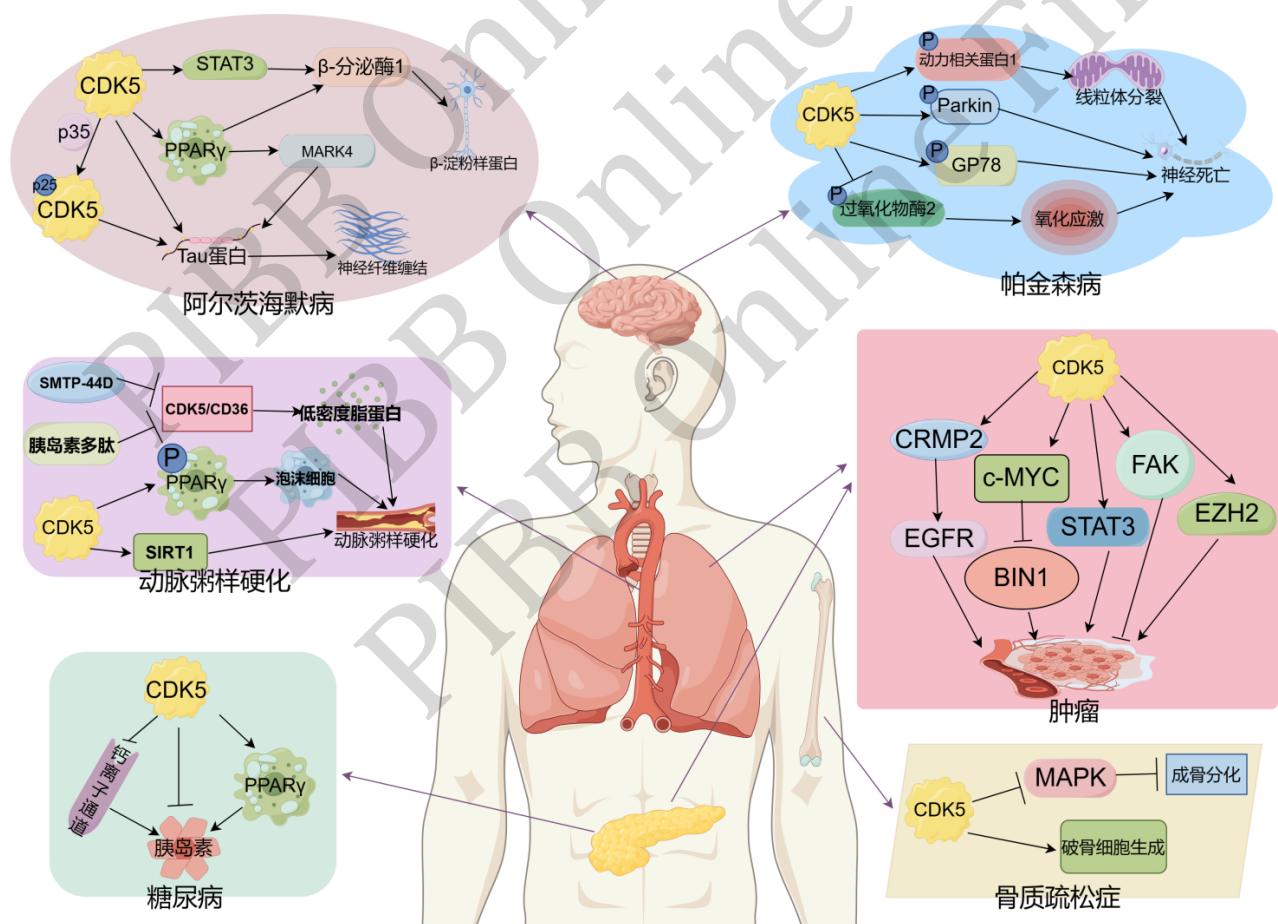


Fig. 2 Mechanisms of CDK5 in diseases(created with Figdraw.com)

图2 CDK5在疾病中的作用机制(使用Figdraw.com绘制)

新血管的形成能为肿瘤细胞提供必要的营养和氧气,促进肿瘤的生长。人类肝癌细胞组织芯片分析结果显示,CDK5的表达与血管密度相关,抑制CDK5可以抑制体内血管生成。在分子水平,CDK5可以磷酸化缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)的Ser687位点,从而保护它免受蛋白酶体降解。通过向携带来自肝细胞癌细胞系的小鼠注射 Roscovitine 来抑制CDK5活性,导致肿瘤血管形成减少,同时也降低了HIF-1 α 的表达水平^[77]。与此发现一致的是,基于内皮细胞特异性CDK5基因敲除小鼠模型以及各种基于内皮细胞和肿瘤细胞的实验(包括人类肿瘤异种移植模型)显示,内皮细胞特异性敲低CDK5可以抑制肿瘤生长并提高对抗血管生成治疗的敏感性^[78]。这些发现提示CDK5在促进肿瘤新生血管生成中的重要作用,而CDK5抑制剂在以后的研究中可以作为治疗肿瘤的新靶点。虽然在各种病理学中靶向CDK5的前景是很有希望的,但是相互矛盾的结果需要使用选择性抑制CDK5活性的方法来进行额外的研究。使用组织特异性敲除CDK5小鼠模型以及不同肿瘤细胞的小鼠模型一起解决CDK5在生理状态和疾病状态中的作用也是至关重要的。

3 CDK5与运动的关系

适当的运动不仅有助于疾病的预防,而且在疾病的治疗过程中也发挥积极的促进作用。研究表明,运动引起的机械应力可以改善骨质疏松症患者的骨微结构并增加骨量^[79]。此外,运动还能有效地抑制神经元凋亡,改善线粒体功能不良^[80]。更为重要的是,适当的运动在一定程度上也可以抑制癌细胞的增殖^[81]。可见,运动在病理性疾病的预防和治疗中占据着举足轻重的地位。

近年来相关研究表明,运动会抑制CDK5的表达。Lee等^[82]对HIV-gp120转基因小鼠进行为期20 d的跑轮运动,结果表明,与野生同窝型小鼠相比,对照组CDK5活性下调并伴随异常神经突起形成的减少。因此,运动可以逆转HIV-gp120转基因模型的神经突起的形成,而这种作用是由CDK5的调节介导的。一项通过对注射甲基苯丙胺(可导致神经中毒,增加AD和PD等神经退行性疾病的风险)的Wistar大鼠进行8周中等强度间歇训练(moderate-intensity interval training, MIIT)的研究结果显示,MIIT能明显增加大鼠的空间记忆和抗氧化酶的表达,但降低了CDK5、Tau蛋白以及磷

酸化Tau蛋白的表达,这些蛋白质的表达可以增强神经元的损伤。因此,MIIT可以降低CDK5以及神经退行性疾病标记蛋白的表达^[83]。AD的发病机制在脑中已经得到的广泛研究,但在AD患者的其他组织中,如包括心脏和肠道,也检测到了A β 的沉积^[84-85]。有研究报道,在AD小鼠模型中观察到小鼠的肠道畸变,即肠动力下降^[86]。Al-Nakkash等^[87]通过对3 \times Tg-AD小鼠进行为期5个月每周5 d的跑台训练,蛋白质印迹(Western blot)结果显示,在小鼠空肠中CDK5和Tau表达降低,说明运动训练可以防止3 \times Tg-AD小鼠空肠的异常以及降低AD相关蛋白的表达。目前关于CDK5在运动改善相关疾病中的作用机制研究较少,主要集中在神经退行性疾病的研究上,后期可以通过不同运动方式干预不同疾病的患者或动物模型进行深入研究。

4 总结与展望

综上所述,CDK5之所以与CDK家族的其他成员不同,主要是因为它的激活方式和调控机制有显著差异。CDK5的催化活性并不是由通常的细胞周期蛋白亚基来激活的,而是通过与p35和p39这两种与细胞周期蛋白序列不同的蛋白质相互作用来触发的。此外,与大多数CDK成员需要在特定位点(如Thr160)磷酸化来发挥功能不同,CDK5不需要这种磷酸化,它只需与p35和p39结合就能被激活。更值得一提的是,那些常用于抑制其他CDK成员(如CDK2、CDK3、CDK4)活性的抑制剂,对CDK5的效果却几乎为零。

CDK5作为独特的CDK家族成员,参与多种疾病发生发展的病理过程。在代谢性疾病中,CDK5表达升高会导致机体胰岛素分泌减少、巨噬细胞脂质积累增加以及引发骨量的减少,从而加速代谢性疾病的发生,而CDK5在骨生物学中的角色逐渐受到关注,未来CDK5在骨代谢疾病中的作用可能成为研究的热点;在神经退行性疾病中,Tau蛋白的过度磷酸化是AD发生的一个重要标志,CDK5表达的变化与Tau蛋白的磷酸化有关,表明CDK5与神经系统的发育高度相关;在肿瘤疾病中,CDK5在肿瘤细胞的增殖分化和迁移侵袭中的作用标志着肿瘤的发生发展,但是不同研究人员持有不同的看法,后续还需进一步研究。已有研究表明运动可以降低CDK5的表达,并影响神经性疾病的发生过程。目前,关于CDK5在通过运动改善疾病效果中的具体作用机制的研究尚显不足。为了更

全面地理解其影响，后续研究需要采用多样化的运动模式，针对各类疾病的患者或相应的动物模型进行深入探讨。可见CDK5表达的异常升高会造成机体病理过程的发生，通过采用CDK5抑制剂或运动等干预手段，能够有效地降低CDK5的表达水平，从而在一定程度上延缓病理过程的发展，这也为后期临床试验和相关疾病的诊断治疗提供有力的帮助。

此外，关于CDK5与相关疾病关系的研究还有许多问题有待解决：a. 对于如何有效干预CDK5上游因子以控制其对CDK5表达和功能的影响，在未来研究中也是有待解决的问题；b. 骨质疏松症作为一种与年龄相关的代谢性骨病，且患病率逐年上升，最新研究发现抑制CDK5的表达可以促进成骨分化和增加骨量，因此未来研究可以侧重于CDK5在骨代谢疾病中作用机制的研究，以阐明其在骨细胞生物学中的作用；c. CDK5在运动改善疾病中的确切作用机制需进一步明确。

参考文献

- [1] Xie Z, Hou S, Yang X, *et al.* Lessons Learned from Past Cyclin-Dependent Kinase Drug Discovery Efforts. *J Med Chem*, 2022, **65** (9): 6356-6389
- [2] Lukasik P, Zaluski M, Gutowska I. Cyclin-Dependent Kinases (CDK) and Their Role in Diseases Development-Review. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(6):2935
- [3] Humbert S, Dhavan R, Tsai L. p39 activates cdk5 in neurons, and is associated with the actin cytoskeleton. *J Cell Sci*, 2000, **113** (Pt 6): 975-983
- [4] Viorel V I, Pastorello Y, Bajwa N, *et al.* p38-MAPK and CDK5, signaling pathways in neuroinflammation: a potential therapeutic intervention in Alzheimer's disease? *Neural Regen Res*, 2024, **19** (8): 1649-1650
- [5] Paul S, Bhardwaj J, Binukumar B K. Cdk5-mediated oligodendrocyte myelin breakdown and neuroinflammation: Implications for the link between Type 2 Diabetes and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, **1870**(2): 166986
- [6] Terasaki M, Shibata K, Mori Y, *et al.* SMTP-44D Inhibits Atherosclerotic Plaque Formation in Apolipoprotein-E Null Mice Partly by Suppressing the AGEs-RAGE Axis. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(7):6505
- [7] Ahmad M, Kruger B T, Kroll T, *et al.* Inhibition of Cdk5 increases osteoblast differentiation and bone mass and improves fracture healing. *Bone Res*, 2022, **10**(1): 33
- [8] Nikhil K, Shah K. CDK5: an oncogene or an anti-oncogene: location location location. *Mol Cancer*, 2023, **22**(1): 186
- [9] Gao G B, Sun Y, Fang R D, *et al.* Post-translational modifications of CDK5 and their biological roles in cancer. *Mol Biomed*, 2021, **2** (1): 22
- [10] Lenjisa J L, Tadesse S, Khair N Z, *et al.* CDK5 in oncology: recent advances and future prospects. *Future Med Chem*, 2017, **9**(16): 1939-1962
- [11] Zhang B, Tan V B, Lim K M, *et al.* The activation and inhibition of cyclin-dependent kinase-5 by phosphorylation. *Biochemistry*, 2007, **46**(38): 10841-10851
- [12] Pao P C, Tsai L H. Three decades of Cdk5. *J Biomed Sci*, 2021, **28** (1): 79
- [13] Tang W, Lin C, Yu Q, *et al.* Novel Medicinal Chemistry Strategies Targeting CDK5 for Drug Discovery. *J Med Chem*, 2023, **66**(11): 7140-7161
- [14] Seo J, Kritskiy O, Watson L A, *et al.* Inhibition of p25/Cdk5 Attenuates Tauopathy in Mouse and iPSC Models of Frontotemporal Dementia. *J Neurosci*, 2017, **37**(41): 9917-9924
- [15] Pao P C, Seo J, Lee A, *et al.* A Cdk5-derived peptide inhibits Cdk5/p25 activity and improves neurodegenerative phenotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, **120**(16): e2217864120
- [16] Do P A, Lee C H. The Role of CDK5 in Tumours and Tumour Microenvironments. *Cancers (Basel)*, 2020, **13**(1):
- [17] Pozo K, Bibb J A. The Emerging Role of Cdk5 in Cancer. *Trends Cancer*, 2016, **2**(10): 606-618
- [18] Asada A, Saito T, Hisanaga S. Phosphorylation of p35 and p39 by Cdk5 determines the subcellular location of the holokinase in a phosphorylation-site-specific manner. *J Cell Sci*, 2012, **125**(Pt 14): 3421-3429
- [19] Brinkkoetter P T, Olivier P, Wu J S, *et al.* Cyclin I activates Cdk5 and regulates expression of Bcl-2 and Bcl-XL in postmitotic mouse cells. *J Clin Invest*, 2009, **119**(10): 3089-3101
- [20] Modi P K, Komaravelli N, Singh N, *et al.* Interplay between MEK-ERK signaling, cyclin D1, and cyclin-dependent kinase 5 regulates cell cycle reentry and apoptosis of neurons. *Mol Biol Cell*, 2012, **23** (18): 3722-3730
- [21] Odajima J, Wills Z P, Ndassa Y M, *et al.* Cyclin E constrains Cdk5 activity to regulate synaptic plasticity and memory formation. *Dev Cell*, 2011, **21**(4): 655-668
- [22] Sun K H, Chang K H, Clawson S, *et al.* Glutathione-S-transferase P1 is a critical regulator of Cdk5 kinase activity. *J Neurochem*, 2011, **118**(5): 902-914
- [23] Asada A, Yamamoto N, Gohda M, *et al.* Myristoylation of p39 and p35 is a determinant of cytoplasmic or nuclear localization of active cyclin-dependent kinase 5 complexes. *J Neurochem*, 2008, **106**(3): 1325-1336
- [24] Patrick G N, Zukerberg L, Nikolic M, *et al.* Conversion of p35 to p25 deregulates Cdk5 activity and promotes neurodegeneration. *Nature*, 1999, **402**(6762): 615-622
- [25] Shupp A, Casimiro M C, Pestell R G. Biological functions of CDK5 and potential CDK5 targeted clinical treatments. *Oncotarget*, 2017, **8**(10): 17373-17382
- [26] Baldin V, Lukas J, Marcote M J, *et al.* Cyclin D1 is a nuclear protein required for cell cycle progression in G1. *Genes Dev*, 1993, **7**(5):

- 812-821
- [27] Ohtsubo M, Theodoras A M, Schumacher J, *et al.* Human cyclin E, a nuclear protein essential for the G1-to-S phase transition. *Mol Cell Biol*, 1995, **15**(5): 2612-2624
- [28] Xu X, Yi H, Wu J, *et al.* Therapeutic effect of berberine on metabolic diseases: Both pharmacological data and clinical evidence. *Biomed Pharmacother*, 2021, **133**:110984
- [29] Choi J H, Banks A S, Estall J L, *et al.* Anti-diabetic drugs inhibit obesity-linked phosphorylation of PPARgamma by Cdk5. *Nature*, 2010, **466**(7305): 451-456
- [30] Cole J B, Florez J C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*, 2020, **16**(7): 377-390
- [31] Wei F Y, Tomizawa K. Cyclin-dependent kinase 5 (Cdk5): a potential therapeutic target for the treatment of neurodegenerative diseases and diabetes mellitus. *Mini Rev Med Chem*, 2007, **7**(10): 1070-1074
- [32] Zheng Y L, Li C, Hu Y F, *et al.* Cdk5 inhibitory peptide (CIP) inhibits Cdk5/p25 activity induced by high glucose in pancreatic beta cells and recovers insulin secretion from p25 damage. *PLoS One*, 2013, **8**(9): e63332
- [33] Paschoal V A, Walenta E, Talukdar S, *et al.* Positive Reinforcing Mechanisms between GPR120 and PPARgamma Modulate Insulin Sensitivity. *Cell Metab*, 2020, **31**(6): 1173-1188 e1175
- [34] Wei F Y, Nagashima K, Ohshima T, *et al.* Cdk5-dependent regulation of glucose-stimulated insulin secretion. *Nat Med*, 2005, **11**(10): 1104-1108
- [35] Tucker B, Ephraums J, King T W, *et al.* Impact of Impaired Cholesterol Homeostasis on Neutrophils in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, **43**(5): 618-627
- [36] Na Y R, Jung D, Gu G J, *et al.* The early synthesis of p35 and activation of CDK5 in LPS-stimulated macrophages suppresses interleukin-10 production. *Sci Signal*, 2015, **8**(404): ra121
- [37] 沈娜, 贺晶, 邸研博, 等. CDK5介导的PPAR γ 磷酸化在动脉粥样硬化泡沫细胞形成过程中的作用. *天津医药*, 2019, **47**(10): 1045-1049
- [38] Terasaki M, Yashima H, Mori Y, *et al.* Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Suppresses Foam Cell Formation of Macrophages through Inhibition of the Cyclin-Dependent Kinase 5-CD36 Pathway. *Biomedicines*, 2021, **9**(7):832
- [39] Bai B, Liang Y, Xu C, *et al.* Cyclin-dependent kinase 5-mediated hyperphosphorylation of sirtuin-1 contributes to the development of endothelial senescence and atherosclerosis. *Circulation*, 2012, **126**(6): 729-740
- [40] Ensrud K E, Crandall C J. Osteoporosis. *Ann Intern Med*, 2024, **177**(1): ITC1-ITC16
- [41] Kruger B T, Steppe L, Vettorazzi S, *et al.* Inhibition of Cdk5 Ameliorates Skeletal Bone Loss in Glucocorticoid-Treated Mice. *Biomedicines*, 2022, **10**(2):404
- [42] Requejo-Aguilar R. Cdk5 and aberrant cell cycle activation at the core of neurodegeneration. *Neural Regen Res*, 2023, **18**(6): 1186-1190
- [43] Tian Z, Feng B, Wang X Q, *et al.* Focusing on cyclin-dependent kinases 5: A potential target for neurological disorders. *Front Mol Neurosci*, 2022, **15**:1030639
- [44] Arias-Vasquez A, Aulchenko Y S, Isaacs A, *et al.* Cyclin-dependent kinase 5 is associated with risk for Alzheimer's disease in a Dutch population-based study. *J Neurol*, 2008, **255**(5): 655-662
- [45] Sadleir K R, Vassar R. Cdk5 protein inhibition and Abeta42 increase BACE1 protein level in primary neurons by a post-transcriptional mechanism: implications of CDK5 as a therapeutic target for Alzheimer disease. *J Biol Chem*, 2012, **287**(10): 7224-7235
- [46] Wen Y, Yu W H, Maloney B, *et al.* Transcriptional regulation of beta-secretase by p25/cdk5 leads to enhanced amyloidogenic processing. *Neuron*, 2008, **57**(5): 680-690
- [47] Quan Q, Qian Y, Li X, *et al.* CDK5 Participates in Amyloid-beta Production by Regulating PPARgamma Phosphorylation in Primary Rat Hippocampal Neurons. *J Alzheimers Dis*, 2019, **71**(2): 443-460
- [48] Fang B, Zhao Q, Ling W, *et al.* Hypoxia induces HT-22 neuronal cell death via Orai1/CDK5 pathway-mediated Tau hyperphosphorylation. *Am J Transl Res*, 2019, **11**(12): 7591-7603
- [49] Quan Q, Li X, Feng J, *et al.* Ginsenoside Rg1 reduces β -amyloid levels by inhibiting CDK5-induced PPAR γ phosphorylation in a neuron model of Alzheimer's disease. *Mol Med Rep*, 2020, **22**(4): 3277-3288
- [50] Li Y, Wen G, Ding R, *et al.* Effects of Single-Dose and Long-Term Ketamine Administration on Tau Phosphorylation-Related Enzymes GSK-3 β , CDK5, PP2A, and PP2B in the Mouse Hippocampus. *J Mol Neurosci*, 2020, **70**(12): 2068-2076
- [51] Park J, Won J, Seo J, *et al.* Streptozotocin Induces Alzheimer's Disease-Like Pathology in Hippocampal Neuronal Cells via CDK5/Drp1-Mediated Mitochondrial Fragmentation. *Front Cell Neurosci*, 2020, **14**:235
- [52] Ai J, Wang H, Chu P, *et al.* The neuroprotective effects of phosphocreatine on Amyloid Beta 25-35-induced differentiated neuronal cell death through inhibition of AKT/GSK-3 β /Tau/APP/CDK5 pathways in vivo and vitro. *Free Radic Biol Med*, 2021, **162**:181-190
- [53] Cheng W, Chen W, Wang P, *et al.* Asiatic acid protects differentiated PC12 cells from Abeta(25-35)-induced apoptosis and tau hyperphosphorylation via regulating PI3K/Akt/GSK-3 β signaling. *Life Sci*, 2018, **208**:96-101
- [54] Saito T, Oba T, Shimizu S, *et al.* Cdk5 increases MARK4 activity and augments pathological tau accumulation and toxicity through tau phosphorylation at Ser262. *Hum Mol Genet*, 2019, **28**(18): 3062-3071
- [55] Tanaka T, Ohashi S, Takashima A, *et al.* Dendritic distribution of CDK5 mRNA and p35 mRNA, and a glutamate-responsive increase of CDK5/p25 complex contribute to tau hyperphosphorylation. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2022, **1866**(7): 130135

- [56] Hernandez F, Lucas J J, Avila J. GSK3 and tau: two convergence points in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33 Suppl 1: S141-144
- [57] Qi H, Despres C, Prabakaran S, *et al.* The Study of Posttranslational Modifications of Tau Protein by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: Phosphorylation of Tau Protein by ERK2 Recombinant Kinase and Rat Brain Extract, and Acetylation by Recombinant Creb-Binding Protein. *Methods Mol Biol*, 2017, 1523:179-213
- [58] Huang Y, Huang W, Huang Y, *et al.* Cdk5 Inhibitory Peptide Prevents Loss of Neurons and Alleviates Behavioral Changes in p25 Transgenic Mice. *J Alzheimers Dis*, 2020, 74(4): 1231-1242
- [59] Yang W, Xu Q Q, Yuan Q, *et al.* Sulforaphene, a CDK5 Inhibitor, attenuates cognitive deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease via reducing Abeta Deposition, tau hyperphosphorylation and synaptic dysfunction. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114:109504
- [60] Jiao Y N, Zhang J S, Qiao W J, *et al.* Kai-Xin-San Inhibits Tau Pathology and Neuronal Apoptosis in Aged SAMP8 Mice. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(5): 3294-3309
- [61] Tansey M G, Wallings R L, Houser M C, *et al.* Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(11): 657-673
- [62] Smith P D, Crocker S J, Jackson-Lewis V, *et al.* Cyclin-dependent kinase 5 is a mediator of dopaminergic neuron loss in a mouse model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(23): 13650-13655
- [63] Park J, Seo J, Won J, *et al.* Abnormal Mitochondria in a Non-human Primate Model of MPTP-induced Parkinson's Disease: Drp1 and CDK5/p25 Signaling. *Exp Neurobiol*, 2019, 28(3): 414-424
- [64] He R, Huang W, Huang Y, *et al.* Cdk5 Inhibitory Peptide Prevents Loss of Dopaminergic Neurons and Alleviates Behavioral Changes in an MPTP Induced Parkinson's Disease Mouse Model. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10:162
- [65] Rubio De La Torre E, Luzon-Toro B, Forte-Lago I, *et al.* Combined kinase inhibition modulates parkin inactivation. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(5): 809-823
- [66] Wang Q, Jiao F, Zhang P, *et al.* CDK5-Mediated Phosphorylation-Dependent Ubiquitination and Degradation of E3 Ubiquitin Ligases GP78 Accelerates Neuronal Death in Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(5): 3709-3717
- [67] Qu D, Rashidian J, Mount M P, *et al.* Role of Cdk5-mediated phosphorylation of Prx2 in MPTP toxicity and Parkinson's disease. *Neuron*, 2007, 55(1): 37-52
- [68] Martinez-Reyes I, Chandel N S. Cancer metabolism: looking forward. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(10): 669-680.
- [69] Moutal A, Villa L S, Yeon S K, *et al.* CRMP2 Phosphorylation Drives Glioblastoma Cell Proliferation. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(5): 4403-4416
- [70] Zhang X, Wang J, Jia Y, *et al.* CDK5 neutralizes the tumor suppressing effect of BIN1 via mediating phosphorylation of c-MYC at Ser-62 site in NSCLC. *Cancer Cell Int*, 2019, 19:226
- [71] Hsu F N, Chen M C, Lin K C, *et al.* Cyclin-dependent kinase 5 modulates STAT3 and androgen receptor activation through phosphorylation of Ser(7)(2)(7) on STAT3 in prostate cancer cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 305(8): E975-986
- [72] Yue C H, Oner M, Chiu C Y, *et al.* RET Regulates Human Medullary Thyroid Cancer Cell Proliferation through CDK5 and STAT3 Activation. *Biomolecules*, 2021, 11(6):860
- [73] Bisht S, Nolting J, Schutte U, *et al.* Cyclin-Dependent Kinase 5 (CDK5) Controls Melanoma Cell Motility, Invasiveness, and Metastatic Spread-Identification of a Promising Novel therapeutic target. *Transl Oncol*, 2015, 8(4): 295-307
- [74] Eggers J P, Grandgenett P M, Collisson E C, *et al.* Cyclin-dependent kinase 5 is amplified and overexpressed in pancreatic cancer and activated by mutant K-Ras. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(19): 6140-6150
- [75] Liang Q, Li L, Zhang J, *et al.* CDK5 is essential for TGF-beta1-induced epithelial-mesenchymal transition and breast cancer progression. *Sci Rep*, 2013, 3:2932
- [76] Jin X, Yang C, Fan P, *et al.* CDK5/FBW7-dependent ubiquitination and degradation of EZH2 inhibits pancreatic cancer cell migration and invasion. *J Biol Chem*, 2017, 292(15): 6269-6280
- [77] Herzog J, Ehrlich S M, Pfitzer L, *et al.* Cyclin-dependent kinase 5 stabilizes hypoxia-inducible factor-1alpha: a novel approach for inhibiting angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 2016, 7(19): 27108-27121
- [78] Merk H, Zhang S, Lehr T, *et al.* Inhibition of endothelial Cdk5 reduces tumor growth by promoting non-productive angiogenesis. *Oncotarget*, 2016, 7(5): 6088-6104
- [79] 佟喆, 张振南, 于潼. 运动疗法防治骨质疏松症机制的研究进展. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(10): 1556-1560
- [80] Tong Z, Zhang Z N, Yu T. Chinese Journal of Osteoporosis, 2022, 28(10): 1556-1560
- [81] Koo J H, Cho J Y, Lee U B. Treadmill exercise alleviates motor deficits and improves mitochondrial import machinery in an MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease. *Exp Gerontol*, 2017, 89:20-29
- [82] Di Malta C, Siciliano D, Calcagni A, *et al.* Transcriptional activation of RagD GTPase controls mTORC1 and promotes cancer growth. *Science*, 2017, 356(6343): 1188-1192
- [83] Lee M H, Amin N D, Venkatesan A, *et al.* Impaired neurogenesis and neurite outgrowth in an HIV-gp120 transgenic model is reversed by exercise via BDNF production and Cdk5 regulation. *J Neurovirol*, 2013, 19(5): 418-431
- [84] Shafiei A, Haghighi A H, Askari R, *et al.* Effects of Moderate-Intensity Interval Training on Gene Expression and Antioxidant Status in the Hippocampus of Methamphetamine-Dependent Rats. *Neurotox Res*, 2022, 40(5): 1455-1463
- [85] Troncone L, Luciani M, Coggins M, *et al.* Abeta Amyloid Pathology Affects the Hearts of Patients With Alzheimer's Disease: Mind the Heart. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(22): 2395-2407
- [86] Honarpisheh P, Reynolds C R, Blasco Conesa M P, *et al.*

- Dysregulated Gut Homeostasis Observed Prior to the Accumulation of the Brain Amyloid-beta in Tg2576 Mice. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(5):1711
- [86] Stoye N M, Dos Santos Guilherme M, Endres K. Alzheimer's disease in the gut-Major changes in the gut of 5xFAD model mice with ApoA1 as potential key player. *FASEB J*, 2020, **34**(9): 11883-11899
- [87] Al-Nakkash L, Mason D, Ismail N, *et al.* Exercise Training Prevents the Loss of Wall Thickness and Lowers Expression of Alzheimer's Related Proteins in 3xTg Mouse Jejunum. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, **19**(21):14164

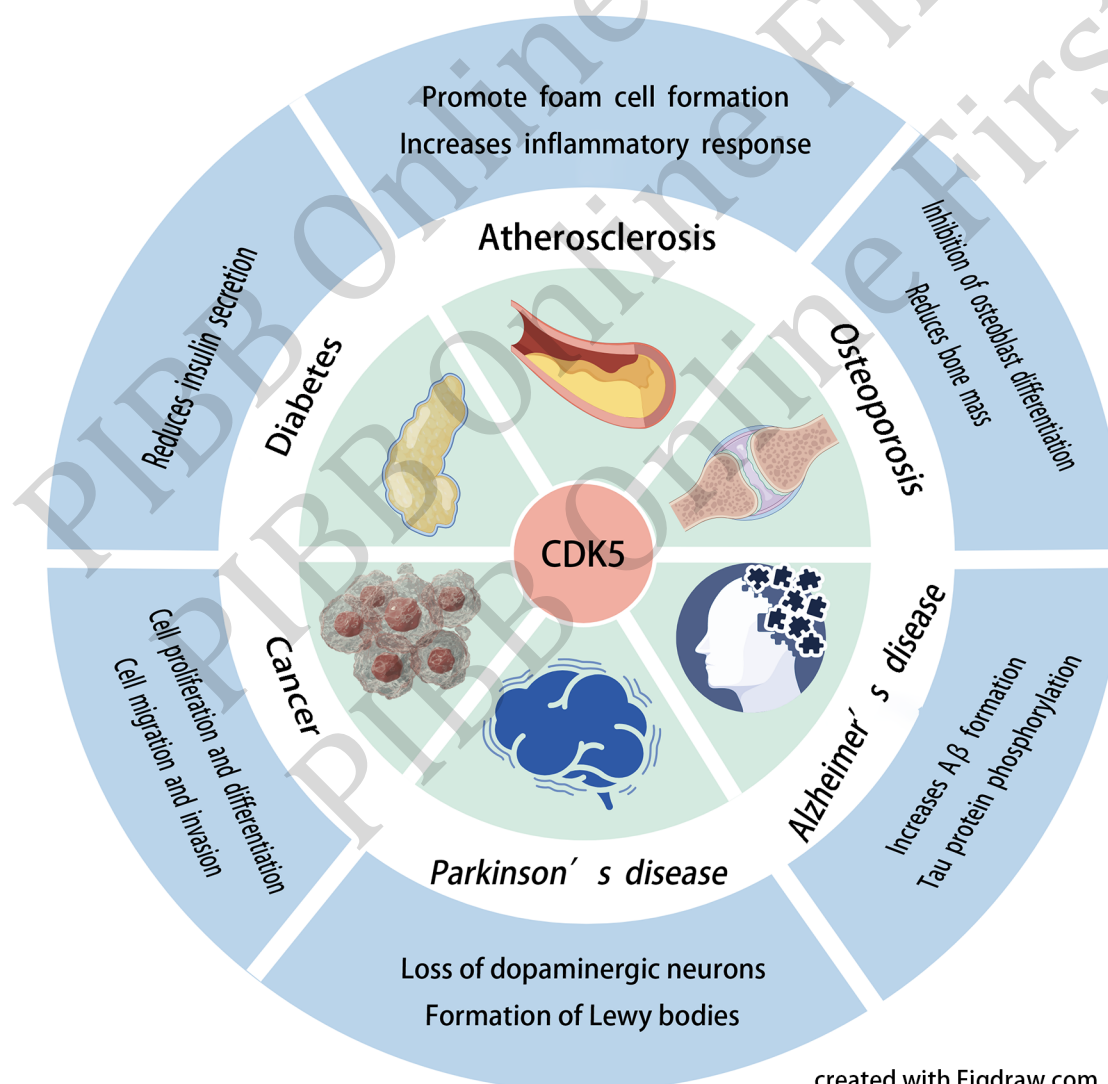
Pathologic Function of Cyclin-dependent Kinase 5 and Its Relationship With Exercise*

JIN Dan¹⁾, HUANG Rui-Qi^{1,2)}, YAO Ting-Ting¹⁾, YI Xue-Jie¹⁾, GAO Hai-Ning^{1)**}

¹⁾School of Sports Health, Shenyang Sport University, Shenyang 110102, China;

²⁾School of Physical Education, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China)

Graphical abstract



Abstract Cyclin-dependent kinases (CDKs) are proline-induced serine/threonine kinases that are primarily involved in the regulation of cell cycle, gene transcription, and cell differentiation. In general, CDKs are activated by binding to specific regulatory subunits of cell cycle proteins and are regulated by phosphorylation of specific T-loops by CDK activated kinases. In the CDKs family, cyclin-dependent kinase 5 (CDK5) is a specialized member whose activity is triggered only by interaction with p35 and p39, which do not have the same sequence as the cell cycle proteins, and this may be one reason why CDK5 is distinguished from other CDK members by its structural and functional differences. In addition, unlike most CDK members that require phosphorylation at specific sites to function, CDK5 does not require such phosphorylation, and it can be activated simply by binding to p35 and p39. More notably, inhibitors that are commonly used to inhibit the activity of other CDK members have almost zero effect on CDK5. In contrast, CDK5, as a unique CDK family member, plays an important role in the development of numerous diseases. In metabolic diseases, elevated CDK5 expression leads to decreased insulin secretion, increased foam cell formation and triggers decreased bone mass in the body, thus accelerating metabolic diseases, and the role of CDK5 in bone biology is gradually gaining attention, and the role of CDK5 in bone metabolic diseases may become a hotspot for research in the future; in neurodegenerative diseases, hyperphosphorylation of Tau protein is an important hallmark of Alzheimer's disease development, and changes in CDK5 expression are associated with Tau protein phosphorylation and nerve death, indicating that CDK5 is highly related to the development of the nervous system; in tumor diseases, the role of CDK5 in the proliferation, differentiation and migration and invasion of tumor cells marks the development of tumorigenesis, but different researchers hold different views, and further studies are needed in the follow-up. Therefore, the study of its mechanism of action in diseases can help to reveal the pathogenesis and pathological process of diseases. Appropriate exercise not only helps in the prevention of diseases, but also plays a positive role in the treatment of diseases. Exercise-induced mechanical stress can improve bone microstructure and increase bone mass in osteoporosis patients. In addition, exercise can effectively inhibit neuronal apoptosis and improve mitochondrial dysfunction, more importantly, appropriate exercise can inhibit the proliferation of cancer cells to a certain extent. It can be seen that exercise occupies a pivotal position in the prevention and treatment of pathologic diseases. It has been shown that exercise can reduce the expression of CDK5 and affect the pathological process of neurological diseases. Currently, there is a dearth of research on the specific mechanisms of CDK5's role in improving disease outcomes through exercise. In order to understand its effects more comprehensively, subsequent studies need to employ diverse exercise modalities, targeting patients with various types of diseases or corresponding animal models for in-depth exploration. This article focuses on the pathological functions of CDK5 and its relationship with exercise, with a view to providing new insights into the prevention and treatment of disease by CDK5.

Key words cyclin-dependent kinase 5, metabolic diseases, neurodegenerative diseases, tumor, exercise

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0149

* This work was supported by a grant from Liaoning Provincial Department of Education 2023 Basic Research Projects (JYTMS20231332).

** Corresponding author.

Tel: 86-24-86930551, E-mail: 45208373@qq.com

Received: April 9, 2024 Accepted: May 15, 2024