



纹状体D2型中等多棘神经元Erk信号通路： 运动改善帕金森病的重要途径*

高博^{1,2)} 赖一宁^{1,2)} 葛一彤^{1,2)} 陈巍^{1,2)**}

(¹⁾ 河北师范大学体育学院, 石家庄 050024; (²⁾ 河北师范大学, 河北省人体运动生物信息测评重点实验室, 石家庄 050024)

摘要 帕金森病 (PD) 是一种神经退行性疾病, 其核心特征是黑质致密部多巴胺能神经元的退行性凋亡, 导致纹状体多巴胺 (DA) 水平的持续下降, 主要表现为静止性震颤、肌强直和运动迟缓等运动功能障碍。纹状体作为皮层下调控躯体运动的重要中枢, 其功能受多条信号通路的精细调控。中等多棘神经元 (MSNs) 是纹状体内的主要神经元, 其中表达多巴胺2型受体的MSNs (D2-MSNs) 的功能异常与PD的运动障碍密切相关。PD患者中, 纹状体细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶 (Erk/MAPK) 信号通路活性发生改变, 进而影响D2-MSNs的功能活动, 引发基底神经节运动功能调节障碍。运动干预作为PD的潜在治疗策略, 已被证明可以通过抑制Erk/MAPK信号通路调控D2-MSNs功能活动。然而, Erk/MAPK信号通路在D2-MSNs运动依赖可塑性中的作用, 以及对PD运动功能障碍改善的具体调控机制仍不明确。本文综述了纹状体Erk/MAPK信号通路在PD运动防治中的作用及其生物学机制, 旨在为PD治疗新靶点的发现提供科学依据。

关键词 纹状体, 运动控制, Erk/MAPK通路, 帕金森病

中图分类号 G804.2, G804.7

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0199

CSTR: 32369.14.pibb.20240199

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是以黑质致密部 (substantia nigra pars compacta, SNpc) 多巴胺 (dopamine, DA) 能神经元出现渐进性丢失为特征的神经退行性疾病^[1], 其主要运动症状包括运动迟缓、静止性震颤及运动启动困难等^[2]。导致这些症状的潜在分子机制是复杂和多方面的, 涉及调节神经元生存和功能的诸多信号通路。

其中, 细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, Erk) /丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路已被确定为PD病理生理学的关键调制点。Erk/MAPK通路因其在增殖、分化和存活等细胞过程中的控制作用而闻名, 这些过程对神经元的完整性和功能至关重要^[3]。最新的研究表明, Erk/MAPK通路的异常激活与PD中观察到的DA能神经元退化有关^[4]。Erk的持续激活不仅会导致纹状体内突触可塑性的改变, 还会引起氧化应激和线粒体功能障碍等细胞损伤^[5]。纹状体作为基底神经节的主要输入核, 接受来自上游核团的DA与谷氨酸

(glutamate, Glu) 能输入, 扮演着集成、传递和调节多种运动信号的角色^[6-8]。经典模型将纹状体分为直接通路和间接通路, 对运动行为起到相反的调控^[9-10]。由于黑质DA能神经元丢失引发的纹状体功能障碍在PD运动症状发生过程中至关重要^[11-12]。纹状体神经元内的Erk/MAPK信号在介导对DA的反应以及整合支配运动功能和神经元可塑性的信号方面发挥着重要作用^[13]。因此, 纹状体内Erk/MAPK通路的病理变化可能会改变运动控制相关直接和间接通路的动态平衡, 从而在很大程度上导致PD患者的运动障碍。

此外, 越来越多的研究发现, 运动作为一种潜在的非药物干预措施, 可减轻PD症状的发展。据本实验室前期研究推测, 运动可能通过调节纹状体中表达多巴胺2型受体的中等多棘神经元 (D2-

* 国家自然科学基金 (32071171) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0311-80787706, E-mail: chenwei@hebtu.edu.cn

收稿日期: 2024-05-11, 接收日期: 2024-07-23

medium-sized spiny neurons, D2-MSNs) 的 Erk/MAPK 信号通路, 尤其是提高神经元的存活率和可塑性来发挥有益作用^[14], 且有氧运动还通过抑制纹状体 Erk/MAPK 信号通路过度激活有效缓解左旋多巴诱导的运动障碍的发展, 从而改善 PD 小鼠的运动功能^[15]。然而, 人们对运动在 PD 中影响 Erk/MAPK 通路的确切机制仍不甚了解。因此本文综述了 D2-MSNs 中 Erk/MAPK 信号通路在 PD 运动障碍防治中的神经生物学机制。通过探讨这一信号通路在 PD 中枢神经系统运动异常调控及运动功能障碍防治中的作用, 为相关机制研究及防治策略提供新的理论视角。

1 纹状体 D2-MSNs 与运动功能调控

1.1 纹状体直接通路、间接通路与运动行为调控

基底神经节是大脑基底部的一组进化相对保守的核团, 参与调控随意运动的一系列过程。除了随意运动的调控, 基底神经节还参与了运动技能学习、高阶认知功能的调节, 以及情绪的调节等复杂行为。这些行为都需要基底神经节进行整合处理不同类型的信息^[16]。基底神经节经典运动控制模型认为: 纹状体 MSNs 中 D1-MSNs 主要参与构成直接通路, 表达多巴胺 D₁ 受体 (D₁-dopamine receptor, D₁R)、强啡肽 (dynorphin) 等, 主要参与动作控制的启动和执行, 从而起到促进随意运动的作用; 而 D2-MSNs 主要参与构成间接通路, 表达多巴胺 D₂ 受体 (D₂-dopamine receptor, D₂R)、腺苷 2A 型受体等, 抑制细胞内的信号转导路径, 从而减少神经元的活动, 抑制不必要的运动和行为来执行更为精细的运动^[17]。直接通路是指从大脑皮层到纹状体, 再由纹状体发出神经纤维, 经苍白球内侧部 (globus pallidus internal, GPi) 后到达丘脑腹前核和腹外侧核, 最后返回大脑皮层; 而间接通路是指在上述直接通路中的纹状体与 GPi 之间插入苍白球外侧部 (globus pallidus external, GPe) 和丘脑底核 (subthalamic nucleus, STN) 两个核团的通路。

纹状体直接通路通过调节运动皮层中神经元释放 Glu 等神经递质兴奋纹状体内 D1-MSNs, 再通过神经递质影响纹状体的活性, 直接通路使运动皮层能够更自由地发送信号到运动系统, 从而促使特定运动行为的产生和执行^[18]。纹状体直接通路对于运动控制起到“解除制动”的作用, 参与调节和控制特定的运动行为^[19]。纹状体间接通路是基底神

经节系统中与运动控制紧密相关的神经通路之一, 通过 DA 能神经元、苯乙胺能神经元和不同类型的 MSNs 之间的复杂相互作用, 对运动控制产生影响^[20]。与运动相关的神经元通过释放抑制性神经递质 DA 抑制纹状体内的 D2-MSNs, 导致 GPe 神经元的活性降低, 而 GPe 又通过单突触抑制连接影响 GPi/SNr, 并通过 GPe-STN-GPi 投射间接影响 GPi/SNr, 从而影响特定的运动行为^[21-22] (图 1)。通常情况下, 纹状体间接通路负责抑制运动行为的启动和维持, 这与运动功能失调、运动障碍和神经系统疾病 (如 PD 等) 有关, 研究纹状体间接通路神经元活动的改变对于深入理解运动控制及相关疾病的发病机制具有重要意义^[23]。

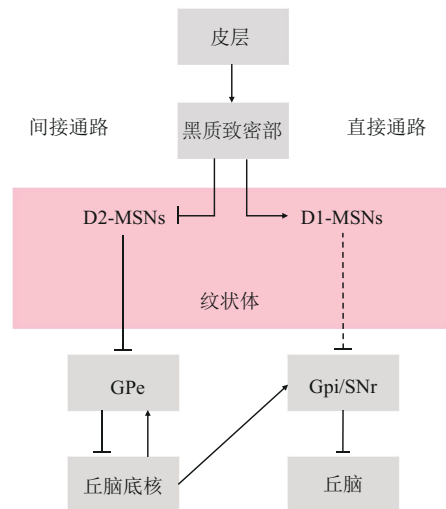


Fig. 1 Cortical-basal ganglia motor control circuit

图1 皮层-基底神经节运动控制相关环路

在基底神经节区虚线代表直接通路投射关系, 实线代表间接通路投射关系, 其中实心箭头代表兴奋性投影, 扁平箭头代表抑制性投影。

1.2 纹状体 MSNs 功能异常与 PD 相关行为障碍

基底神经节是一组深部脑核, 涉及多种认知、运动控制和技能学习功能。纹状体是这些脑核的主要输入部分, 接收来自皮层、丘脑和边缘系统的 Glu 能投射, 以及来自中脑的 DA 能投射。因此, 基底神经节功能障碍会导致对下游脑区的运动控制失调^[24]。现有研究证实, 应用光遗传学技术结合功能磁共振成像 (fMRI) 对两条通路中的神经元进行定向激活, 发现 PD 动物行为障碍的机制与 MSNs 的可塑性有关, 不同亚型的 MSNs 有不同的反应^[25-26]。纹状体 MSNs 主要按照神经元解剖结构与功能划分, D1-MSNs 与 D2-MSNs 将运动信息整

合、处理后经过不同神经环路投射至大脑运动皮层等处, 在运动行为调控过程中相互配合^[27]。研究表明, 在D1-Cre和D2-Cre小鼠中使用带有D₁R和D₂R标记的神经元, 发现两类神经元都参与运动的执行, D1-MSNs参与运动的启动, D2-MSNs参与抑制与目标运动无关的动作^[28]。这些研究表明, 基底神经节环路上的D1-MSNs与D2-MSNs通过其结构及功能可塑性能够实现动作学习以及运动行为调控。

正常情况下, 纹状体MSNs通过神经递质DA的调控, 与中脑等DA产生区(如黑质)进行相互作用。DA对D1-MSNs和D2-MSNs的作用差异是基底神经节系统中运动调控的重要机制, 这种差异直接影响了机体运动行为^[29]。D1-MSNs表面的D₁R对DA敏感, 激活D₁R, 导致D1-MSNs兴奋。这种兴奋性表现为增强与运动控制有关的通路促进运动的执行^[30]。D2-MSNs与DA的结合抑制D₂R, 导致D2-MSNs抑制, 这种抑制性作用表现为减弱了与运动控制有关的通路抑制运动的执行^[31]。在PD中, 黑质DA水平下降导致DA和Glu等神经递质之间的失衡, 直接影响了纹状体MSNs对运动神经系统的抑制功能受损, 导致运动指令无法得到适当的调控, 进而影响动作的完成^[32]。采用在体钙成像技术实时监测小鼠自主运动时, 发现两类MSNs在小鼠运动过程中细胞内钙瞬变率接近, 神经元活动情况与动物自主运动水平存在相关性^[33]。此外, 通过光遗传学方法特异性激活背侧纹状体D1-MSNs提升了小鼠的运动速度, 激活D2-MSNs则降低小鼠的运动速度, 且显著提升了小鼠静止时间^[34]。除了对运动活性的调控以外, 纹状体MSNs还被认为与精细动作及运动启动等环节有关。Lee等^[35]通过侧向舔舐任务发现基底神经节中的D2-MSNs通过调节上丘来参与, 光遗传学激活这些神经元抑制了对侧舔舐行为, 并促进了同侧舔舐行为。Cruz等^[36]研究显示, 光遗传抑制纹状体D2-MSNs, 自发运动和诱发运动功能都会受到干扰, 进一步证明D2-MSNs在动作启动中发挥关键作用。研究显示, 伴随PD小鼠纹状体胞外DA分泌下降, MSNs中树突棘密度降低, 30 d高强度跑台运动能通过增加神经细胞突触后支架蛋白PSD-95和突触素的表达, 使D1-MSNs和D2-MSNs树突棘密度增加, 进一步证明了纹状体MSNs结构可塑性在有氧训练改善PD行为障碍中的重要

作用^[37]。

1.3 纹状体D2-MSNs功能异常与PD运动功能障碍

研究显示, 运动迟缓、启动障碍等行为障碍的发生与D2-MSNs功能活动联系更为密切。Escande等^[38]指出, 当SNpc DA能神经元逐渐丧失直至引发运动症状之前, D1-MSNs比D2-MSNs的皮层输入反应更强烈。此时PD小鼠表现出D1-MSNs与运动皮层的功能断开, 而D2-MSNs连接没有变化。然而具有运动症状的PD模型中, D2-MSNs的发放频率明显多且比D1-MSNs更早。因此, 在部分黑质纹状体病变后, 皮质对D1-MSNs的影响较低, 不会产生行为障碍, 当D2-MSNs发生病变后, 它们被上游投射的神经元率先激活, 导致大部分运动行为被抑制, 从而引发运动障碍^[39]。同时, 通过条件性基因敲除纹状体D₂R也能引发小鼠产生类似于PD的运动障碍^[40]。纹状体中的神经元之间通过突触相互联系, 这些联系会影响彼此的功能。在PD状态下快速放电神经元(fast-spiking interneurons, FSI)对D2-MSNs的抑制作用增强, 同时突触前 γ 氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的释放减少, 导致D2-MSNs对D1-MSNs的抑制效果减弱^[11]。

此外在6-羟多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)诱导的PD小鼠纹状体中观察到的Erk/MAPK通路的过度激活导致的运动障碍可能与D2-MSNs中Glu信号通路失调有关^[41]。通过结合离子通道型Glu受体提高细胞内Ca²⁺水平, 从而激活Erk信号。另外, Glu还可以与代谢型Glu受体结合, 在反向耦联环磷酸腺苷(cyclic AMP, cAMP)通路中抑制Erk信号的激活^[42]。DA通过结合D₂R抑制Ca²⁺及丝裂原活化的Erk是D2-MSNs下调级联的关键^[43]。然而, 在PD状态下, 随着黑质中DA能神经元的逐渐丧失, 纹状体DA和Glu水平发生变化, 随之引发DA缺失以及对胞外Glu的拮抗作用逐渐减弱。实验室前期研究也发现, PD小鼠背侧纹状体D2-MSNs的Erk1/2和磷酸化细胞外信号调节激酶(p-extracellular signal-regulated kinase, p-Erk)的表达显著增加, 而在D1-MSNs未观察到显著变化, 这提示PD小鼠纹状体中Erk/MAPK信号通路的激活主要发生在D2-MSNs中^[14]。以上皆可以使纹状体D2-MSNs功能受到影响, 可能是最终导致PD运动功能障碍的诱因之一。

2 纹状体Erk/MAPK信号通路与运动调控

2.1 Erk/MAPK信号通路概述

Erk属于哺乳动物经典的MAPK信号通路，主要以Erk1和Erk2在纹状体广泛分布，此外还有Erk3、Erk4、Erk5和Erk7等非典型形式^[44]。Erk/MAPK信号通路参与调控细胞生长、分化、存活和细胞周期等多种生物过程^[45]。该通路包括一系列的蛋白激酶和信号传递分子，通过复杂的级联反应传递信号，最终影响细胞的基因表达和功能^[46]。Erk/MAPK信号通路主要由3个级别的激酶组成，MAPK激酶激酶（mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAPKKKs）包括Raf、MEK等，它们能响应细胞外的多种信号^[47]。MAPK激酶（mitogen-activated protein kinase kinase, MAPKKs）包括MEK1和MEK2，能直接磷酸化并激活Erk。MAPK指的就是Erk1和Erk2，是MAPK信号通路中的最终执行蛋白激酶，负责将信号传递至细胞核内^[48]。Erk/MAPK信号通路的信号传递可以简要描述为细胞外刺激（例如生长因子、细胞应激、激素等）通过特定的受体激活MAPKKKs，再依次激活MAPKKs和最终的MAPK，最终导致一系列的磷酸化级联反应^[49]（图2）。研究表明，Erk/MAPK通路对细胞周期蛋白激酶和抑制剂的磷酸化

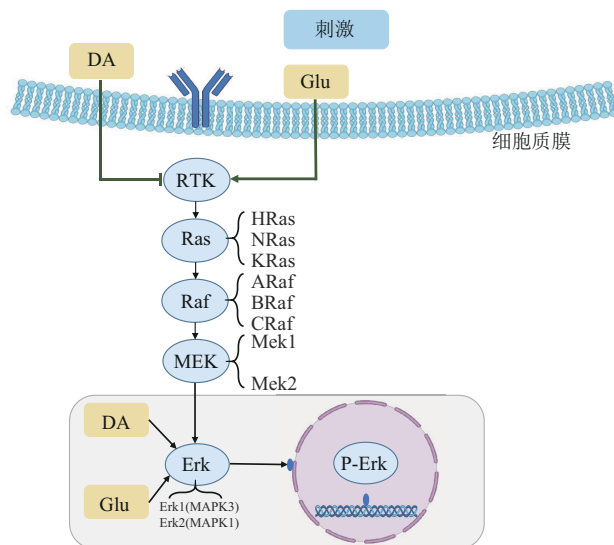


Fig. 2 Erk/MAPK signaling pathway in normal cells

图2 正常细胞中的Erk/MAPK信号通路

Erk/MAPK信号通路参与调控细胞生长、分化、存活和细胞周期等多种生物过程。RTK：受体蛋白酪氨酸激酶；Ras：大鼠肉瘤；Raf：快速加速纤维肉瘤；Mek：丝裂原活化蛋白激酶；Erk：细胞外信号调节激酶。

调控，影响细胞周期的进程。通过调控哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）和p70S6K等通路，影响蛋白质的合成和翻译。参与调控细胞极性和细胞迁移，对细胞的运动和定位起着重要作用^[50]。此外，Erk/MAPK信号通路的异常活化与多种疾病，包括癌症、炎症性疾病和神经系统疾病等密切相关，因此成为治疗的重要靶点^[51]。

2.2 Erk/MAPK信号通路在运动调控中的作用

众所周知，SNpc神经元投射至纹状体，刺激突触前膜释放DA，高浓度的DA同时作用于D₁R和D₂R，激活直接通路中的D1-MSNs，并抑制间接通路中的D2-MSNs，此过程发挥了在促进运动启动、技能学习等行为中的重要作用^[52-53]。运动控制和神经系统功能调控中Erk/MAPK通路具有重要作用。运动控制涉及多种信号的整合和协调，这些信号来自运动皮层、脑干、丘脑等部位，通过复杂的神经网络相互作用实现运动的精准调节和执行。Erk/MAPK通路作为一个关键的信号转导路径，在这个过程中调节细胞的生长、分化和存活，从而影响神经系统的功能表现和适应能力^[54]。在复杂的调控网络中，Erk/MAPK信号通路将运动信息有效传递给下游神经元的作用，对于调节正常运动、避免不必要的运动以及精细调节运动等方面发挥关键性作用^[55-56]。研究表明，Erk/MAPK信号通路参与调节纹状体中的MSNs活性。这种调控在平衡纹状体神经元的兴奋性和抑制性方面发挥关键作用，从而影响了运动控制信号的传递^[13]。此外，Erk/MAPK信号通路还影响纹状体中的突触传递过程，能够调控突触后膜上多种受体，包括Glu受体和GABA受体，从而对神经递质和突触传递进行精密的调节。这种调控不仅在纹状体神经元内起作用，还对纹状体神经元之间的信息传递产生影响，进而对运动控制产生重要影响^[57]。DA在纹状体中的释放与Erk/MAPK信号通路密切相关。DA能神经元通过调节Erk/MAPK信号通路的活性，能够影响纹状体内的DA水平，从而调控神经系统的功能。这一相互作用为神经调控过程提供了一个重要的调节机制，对于维持神经系统的正常功能具有重要的调节作用^[14, 58]。

最新研究发现，对不同亚型神经元的Erk1/2信号通路进行深入研究，揭示了其在运动控制中发挥不同作用^[31, 59]。在Hutton等^[13]的研究中，Erk1/2在纹状体的D1/D2-MSNs上在运动控制方面发挥不

同作用。具体来说, 敲除纹状体 D1-MSNs 上的 *MAPK1/3* 会导致小鼠水平和垂直运动减少, 这表明 D1-MSNs 上的 Erk1/2 在促进运动行为中起着关键作用。这是因为缺乏 Erk 的 D1-MSNs 无法有效处理运动相关的 DA 信号, 导致直接通路的激活难度增加, 最终导致运动行为的减少^[60]。Zhang 等^[61]的研究同样发现, 正常动物 D_1R 的激活引发 MSNs 中 Erk1/2 的激活, 而 PD 动物会伴随纹状体 Erk1/2 的异常激活, 从而造成运动障碍。且有研究证明与野生型小鼠相比, *MAPK3-KO* 小鼠在背侧纹状体与 D2-MSNs 的共表达 *c-Fos* 显著增加, 表明 *MAPK3* 的敲除引发的突触可塑性改变主要发生在 D2-MSNs 上^[62]。其次, 选择性敲除纹状体 D2-MSNs 上的 *MAPK1/3* 也能导致运动行为的增加, 表现为小鼠的运动距离较长, 但这种运动行为在观察的时间范围内并未减少^[13]。这些结果表明 Erk1/2 在 D2-MSNs 抑制运动行为过程中发挥重要的作用。在 Yin 等的研究^[63]中同样提出, Erk/MAPK 通路参与调节神经递质网络的整合, 持续的 Erk 磷酸化最终导致 D_2R 信使 RNA 表达上调, 激活 D_2R 会抑制 Erk 信号, 这一结果间接支持了 D2-MSNs 中 *MAPK1/3* 敲除等同于 D_2R 的敲除, 此外, 有研究指出缺少 Erk1/2 会诱发 D2-MSNs 上树突棘密度下降, 动作电位发放能力减弱^[64]。

综上, Erk/MAPK 信号通路通过调节纹状体 D2-MSNs 活性影响运动信号的整合和运动控制以及参与运动学习, 对于运动调控起到了重要作用, 了解其对运动调控的影响有助于深入理解基底神经节系统的功能, 也为 PD 等运动障碍类疾病的研究和治疗提供了理论基础^[65]。

3 纹状体Erk/MAPK通路异常与运动功能障碍

3.1 Erk/MAPK信号通路过度激活导致PD运动障碍

由于 Erk/MAPK 信号通路在细胞活动调控上的关键作用以及纹状体在调控运动中的重要性, Erk1/2 信号通路的紊乱可能导致中枢神经系统相关的运动障碍。研究表明, 刺激皮层-纹状体通路能够增强 Erk1/2 信号通路的活性, 这与 DA 能神经元损伤的动物模型中观察到的情况相类似。这一发现表明 PD 与 Erk 信号通路之间存在密切联系^[66]。Erk 在 PD 模型中的激活是通过 cAMP、蛋白激酶 A (PKA) 和 Ca^{2+} 的依赖方式进行的^[67]。当 Erk/

MAPK 信号通路被激活时, 相应的转录因子被磷酸化激活, 导致通路下游特定蛋白质的表达和活性发生变化, D1-MSNs 与 D2-MSNs 中调节 Erk1/2 激活途径及其功能并不相同, 最终对神经元功能产生不同影响^[68]。Wang 等^[14]研究发现, 6-OHDA 诱导的 PD 小鼠纹状体 D1-MSNs 上的 Erk1/2 与 p-Erk 未发生改变, 但 D2-MSNs 上的 Erk1/2 与 p-Erk 表达均显著提高。

研究表明, 使用 D_2R 激动剂能显著增加 PD 模型对侧纹状体的荧光共振能量转移 (Forster resonance energy transfer, FRET) 的发射率, 而这些 FRET 发射率的变化可用于量化检测 Erk 的活性^[41]。现有研究显示, 神经毒素诱导的 PD 动物模型中 Erk1/2 及相关蛋白质表达改变, p-Erk 表达升高是引发 SNpc 神经元丢失和运动功能障碍的原因之一^[67]。此外, 有研究发现, 6-OHDA 给药能够特异性激活 D2-MSNs 上的 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体 (AMPA), 从而引发 Erk/MAPK 信号通路的激活。D2-MSNs 中 Erk/MAPK 信号通路的激活主要与皮质-纹状体中 Glu 通路的过度激活密切相关^[41]。过往研究表明, PD 导致运动功能障碍后突触前 Glu 释放增加, D2-MSNs 的兴奋性增加的同时 D_2R 下调, 此外 D2-MSNs 中的树突棘也受到破坏^[69-70]。本团队的研究进一步指出, PD 小鼠中纹状体 Erk/MAPK 信号通路的异常激活主要集中在 D2-MSNs, 进行为期 4 周的有氧运动干预通过抑制 D2-MSNs 上的 Erk/MAPK 信号通路, 改善了 PD 小鼠的运动功能障碍^[14, 22, 71]。因此可以推测, D2-MSNs 上的 Erk1/2 信号调节机制的变化可能是导致 PD 运动障碍的一个重要原因。

3.2 有氧运动通过D2-MSNs Erk/MAPK通路减少PD运动功能障碍

纹状体 D2-MSNs 上的 Erk1/2 在调节基底神经节相关运动行为中发挥着重要作用, 4 周有氧运动干预通过抑制纹状体上游的 Erk1/2 信号通路改善了 PD 小鼠的运动功能障碍^[14, 22] (图 3)。运动对脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的加工在神经元信号传导和突触可塑性的调节方面具有重要作用, 在野生型小鼠中, 7 d 自愿运动通过 TrkB 信号传导, 以及下游效应子 p-Erk、p-Akt 和 p-CaMKII 的激活, 调节了海马齿状回的可塑性^[72-73]。此外, 跑台运动改善脑缺血后记忆功能可能与 Erk-Akt-CREB-BDNF 信号通路有关, 从而抑制海马细胞凋亡^[74]。研究表明, 急

性游泳运动能够迅速引起海马中 MAPKKs、MEK1/2 和 MKK4 的磷酸化。与此同时，相应的底物 Erk 和 JNK 也发生了磷酸化，尽管这些变化并不总是与 MAPKK 的变化保持一致^[75]。此外，在人体实验中，与长时间久坐的参与者相比，训练有素的年轻参与者表现出的差异表达基因几乎是年长参与者的两倍，包括参与蛋白质泛素化和 Erk/MAPK 通路的基因转录物的下调^[76]。张康等^[77] 研究指出，跑台运动可以通过上调 Erk1/2 信号通路中相关因子的表达，改善黑质和海马 CA1 区的突触可塑性，从而提高 PD 小鼠的工作记忆和参考记忆能力。另有研究发现在阿尔茨海默病小鼠海马体和脑脊液中运动可以通过诱导 Erk 信号下调减少 β 淀粉样蛋白 (A β) 沉积和神经炎症^[78-79]。Erk1/2 分子阻断后小鼠参考记忆和工作记忆表现出了增强的趋势，可能是由于 PD 是一种多系统的退行性疾病，除黑质和海马投射路径外，额叶 Erk1/2 蛋白表达异常等

也是导致 PD 认知功能受损的关键原因。此外，刺激 Raf/MEK/Erk1/2 级联反应是严重有害的，其抑制作用相当具有保护作用。因此，严格控制 Erk1/2 信号转导对于缺血性卒中的结果至关重要^[80]。另外有研究表明，跑台运动干预能够通过激活 Erk/MAPK 信号通路增强脑梗死大鼠海马中内源性 NSCs 的增殖和分化^[81]。Wang 等^[14] 研究同样发现，6-OHDA 诱导的 PD 小鼠显示在纹状体 D2-MSNs 上的 Erk1/2 及 p-Erk 表达均显著增加。此外，研究表明经过 4 周的有氧运动，可以通过抑制纹状体 Erk/MAPK 信号通路的过度激活，有效缓解左旋多巴诱导的运动障碍的发展，进而改善 PD 小鼠的运动功能^[15]。然而，进行为期 4 周的有氧训练能够降低 PD 小鼠纹状体中 D2-MSNs 的 Erk/MAPK 信号通路的活性。这可能是由于有氧训练对 Glu 通路的过度激活进行调节，从而缓解了由于离子通道型受体介导的 Erk/MAPK 级联过度活化。

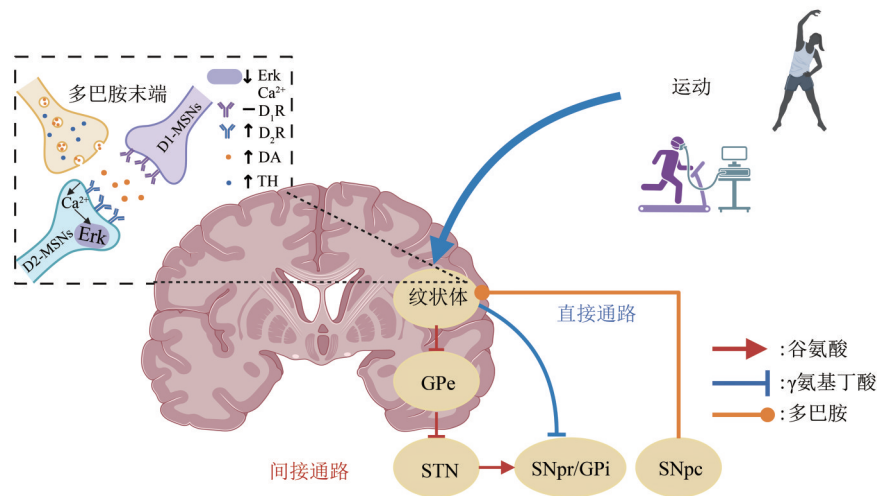


Fig. 3 Aerobic exercise improves the mechanism of PD dyskinesia through striatal D2-MSNs

图3 有氧运动通过纹状体D2-MSNs改善PD运动障碍机制图

实心箭头表示激活，平扁箭头表示抑制，圆箭头表示兴奋性和抑制性神经投射。

4 问题与展望

纹状体 Erk/MAPK 信号通路的异常激活与 PD 相关的运动功能障碍密切相关，尤其集中在 D2-MSNs。此外，还发现在 6-OHDA 诱导的 PD 模型中纹状体 D2-MSNs 的 Erk1/2 及其磷酸化形式 p-Erk 的表达均显著增加。因此，Erk/MAPK 信号通路可能是运动干预的潜在靶点，这一机制可能与纹状体 D2-MSNs 中 Glu 和 DA 信号转导的调节有关。尽管有氧运动在通过 Erk/MAPK 信号通路调控运动障碍

发展方面取得了许多进展，但仍存在一些问题。例如，在 PD 模型动物中，关于 Erk/MAPK 信号如何影响动物行为的研究较少，且在运动状态下 Erk 信号变化的具体文献较为匮乏，机制研究也尚显不足。此外，不同类型和强度的运动在 Erk/MAPK 信号通路激活中的差异性仍不明确。因此，未来研究可以利用钙成像、在体电生理、光遗传学和化学遗传学等技术，深入探索纹状体 D2-MSNs 中 Erk/MAPK 信号在不同类型和强度的运动改善 PD 小鼠中的作用及其电生理机制。同时，靶向 Erk/MAPK

信号通路的抑制剂药物研发具有一定的可行性。例如, PD0325901 和 U0126 等 Erk/MAPK 信号通路抑制剂在体外和动物模型中表现出良好的抑制效果。然而, 当前关于这些抑制剂在 PD 治疗中的具体效果较为有限, 但已有初步研究表明这些药物在其他神经退行性疾病中的应用可能有效。因此, 未来可以通过进一步临床试验, 验证 Erk/MAPK 信号通路抑制剂在 PD 模型中的安全性和有效性。对于 PD 前期患者, 运动干预的可行性也值得深入探讨。运动干预在 PD 早期可能通过调节 Erk/MAPK 信号通路起到延缓疾病进展的作用。监测 Erk/MAPK 信号通路的变化可以为运动干预的效果提供重要的生物标志物, 有助于指导临床试验和治疗中的决策。例如, 通过定期监测 PD 前期患者纹状体中 Erk1/2 及 p-Erk 的水平, 能够评估运动干预对疾病进展的影响, 优化个体化的治疗方案。这将为未来的 PD 治疗策略提供更为坚实的科学依据, 从而改善 PD 患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] Watanabe H, Dijkstra J M, Nagatsu T. Parkinson's disease: cells succumbing to lifelong dopamine-related oxidative stress and other bioenergetic challenges. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(4): 2009
- [2] Su Y, Deng M F, Xiong W, *et al.* MicroRNA-26a/death-associated protein Kinase1 signaling induces synucleinopathy and dopaminergic neuron degeneration in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry*, 2019, **85**(9): 769-781
- [3] Yasuda T. MAP kinase cascades in antigen receptor signaling and physiology. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2016, **393**: 211-231
- [4] Cai L, Tu L, Li T, *et al.* Downregulation of lncRNA UCA1 ameliorates the damage of dopaminergic neurons, reduces oxidative stress and inflammation in Parkinson's disease through the inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway. *Int Immunopharmacol*, 2019, **75**: 105734
- [5] Çınar E, Tel B C, Şahin G. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its treatment opportunities. *Balkan Med J*, 2022, **39**(5): 318-333
- [6] Cameron I G, Pari G, Alahyane N, *et al.* Impaired executive function signals in motor brain regions in Parkinson's disease. *Neuroimage*, 2012, **60**(2): 1156-1170
- [7] Lee K, Masmanidis S C. Aberrant features of *in vivo* striatal dynamics in Parkinson's disease. *J Neurosci Res*, 2019, **97**(12): 1678-1688
- [8] Georgiev D, Lange F, Seer C, *et al.* Movement-related potentials in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 2016, **127**(6): 2509-2519
- [9] Zych S M, Ford C P. Divergent properties and independent regulation of striatal dopamine and GABA co-transmission. *Cell Rep*, 2022, **39**(7): 110823
- [10] Cataldi S, Stanley A T, Miniaci M C, *et al.* Interpreting the role of the striatum during multiple phases of motor learning. *FEBS J*, 2022, **289**(8): 2263-2281
- [11] 陈平, 乔德才, 刘晓莉. 纹状体中等多棘神经元树突棘形态结构重塑与帕金森病运动防治研究进展. *中国运动医学杂志*, 2017, **36**(2): 176-182
Chen P, Qiao D C, Liu X L. *Chin J Phys Med*, 2017, **36**(2): 176-182
- [12] 陈平, 刘晓莉, 马婧, 等. PD 模型大鼠纹状体中等多棘神经元树突棘运动依赖可塑性研究. *体育科学*, 2020, **40**(12): 54-62
Chen P, Liu X L, Ma J, *et al.* *China Sport Sci*, 2020, **40**(12): 54-62
- [13] Hutton S R, Otis J M, Kim E M, *et al.* ERK/MAPK signaling is required for pathway-specific striatal motor functions. *J Neurosci*, 2017, **37**(34): 8102-8115
- [14] Wang X, Wang Y, Chen J, *et al.* Aerobic exercise improves motor function and striatal MSNs-Erk/MAPK signaling in mice with 6-OHDA-induced Parkinson's disease. *Exp Brain Res*, 2022, **240**(6): 1713-1725
- [15] Zhou F, Wei L, Wang Y, *et al.* Aerobic exercise modulates the striatal Erk/MAPK signaling pathway and improves LID in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain Res Bull*, 2024, **209**: 110906
- [16] Hanakawa T. Thoughts on vigor in the motor and cognitive domains. *Behav Brain Sci*, 2021, **44**: e128
- [17] Kupchik Y M, Brown R M, Heinsbroek J A, *et al.* Coding the direct/indirect pathways by D1 and D2 receptors is not valid for accumbens projections. *Nat Neurosci*, 2015, **18**(9): 1230-1232
- [18] Soares-Cunha C, de Vasconcelos N A P, Coimbra B, *et al.* Nucleus accumbens medium spiny neurons subtypes signal both reward and aversion. *Mol Psychiatry*, 2020, **25**(12): 3241-3255
- [19] Wolff S B E, Ko R, Ölveczky B P. Distinct roles for motor cortical and thalamic inputs to striatum during motor skill learning and execution. *Sci Adv*, 2022, **8**(8): eabk0231
- [20] Chen S Y, Lu K M, Ko H A, *et al.* Parcellation of the striatal complex into dorsal and ventral districts. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, **117**(13): 7418-7429
- [21] Kitano K. The network configuration in Parkinsonian state compensates network activity change caused by loss of dopamine. *Physiol Rep*, 2023, **11**(4): e15612
- [22] 王寅昊, 檀明利, 陈巍. Erk/MAPK 信号通路对基底神经节运动控制作用的差异调控. *中国生物化学与分子生物学报*, 2023, **39**(6): 789-797
Wang Y H, Tan M L, Chen W. *Chin J Biochem Mol Biol*, 2023, **39**(6): 789-797
- [23] Laverne G, Pesce J, Reynders A, *et al.* Cholinergic interneuron inhibition potentiates corticostriatal transmission in direct medium spiny neurons and rescues motor learning in Parkinsonism. *Cell Rep*, 2022, **40**(1): 111034
- [24] Vicente A M, Martins G J, Costa R M. Cortico-basal ganglia circuits underlying dysfunctional control of motor behaviors in neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Genet Dev*, 2020, **65**: 151-159
- [25] Gerfen C R. Segregation of D1 and D2 dopamine receptors in the

- striatal direct and indirect pathways: an historical perspective. *Front Synaptic Neurosci*, 2023, **14**: 1002960
- [26] Zhao G, Zhang D, Qiao D, *et al.* Exercise improves behavioral dysfunction and inhibits the spontaneous excitatory postsynaptic current of D2-medium spiny neurons. *Front Aging Neurosci*, 2022, **14**: 1001256
- [27] Okamoto S, Sohn J, Tanaka T, *et al.* Overlapping projections of neighboring direct and indirect pathway neostriatal neurons to globus pallidus external segment. *iScience*, 2020, **23**(9): 101409
- [28] Sheng M J, Lu D, Shen Z M, *et al.* Emergence of stable striatal D1R and D2R neuronal ensembles with distinct firing sequence during motor learning. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, **116**(22): 11038-11047
- [29] Lu J, Cheng Y, Xie X, *et al.* Whole-brain mapping of direct inputs to dopamine D1 and D2 receptor-expressing medium spiny neurons in the posterior dorsomedial striatum. *eNeuro*, 2021, **8**(1): ENEURO.0348-ENEURO.0320.2020
- [30] Chambon J, Komal P, Lewitus G M, *et al.* Early TNF-dependent regulation of excitatory and inhibitory synapses on striatal direct pathway medium spiny neurons in the YAC128 mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci*, 2023, **43**(4): 672-680
- [31] Chen Z, Zhang Z Y, Zhang W, *et al.* Direct and indirect pathway neurons in ventrolateral striatum differentially regulate licking movement and nigral responses. *Cell Rep*, 2021, **37**(3): 109847
- [32] Mondal R, Banerjee C, Nandy S, *et al.* Calcineurin inhibition protects against dopamine toxicity and attenuates behavioral decline in a Parkinson's disease model. *Cell Biosci*, 2023, **13**(1): 140
- [33] Tecuapetla F, Jin X, Lima S Q, *et al.* Complementary contributions of striatal projection pathways to action initiation and execution. *Cell*, 2016, **166**(3): 703-715
- [34] Xiao B, Tan E K. Thalamic pathways mediating motor and non-motor symptoms in a Parkinson's disease model. *Trends Neurosci*, 2023, **46**(1): 1-2
- [35] Lee J, Sabatini B L. Striatal indirect pathway mediates exploration *via* collicular competition. *Nature*, 2021, **599**(7886): 645-649
- [36] Cruz B F, Guioamar G, Soares S, *et al.* Action suppression reveals opponent parallel control *via* striatal circuits. *Nature*, 2022, **607**(7919): 521-526
- [37] Toy W A, Petzinger G M, Leyshon B J, *et al.* Treadmill exercise reverses dendritic spine loss in direct and indirect striatal medium spiny neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2014, **63**: 201-209
- [38] Escande M V, Taravini I R, Zold C L, *et al.* Loss of homeostasis in the direct pathway in a mouse model of asymptomatic Parkinson's disease. *J Neurosci*, 2016, **36**(21): 5686-5698
- [39] Wei W, Li L, Yu G, *et al.* Supersensitive presynaptic dopamine D2 receptor inhibition of the striatopallidal projection in nigrostriatal dopamine-deficient mice. *J Neurophysiol*, 2013, **110**(9): 2203-2216
- [40] Bello E P, Casas-Cordero R, Galiñanes G L, *et al.* Inducible ablation of dopamine D2 receptors in adult mice impairs locomotion, motor skill learning and leads to severe Parkinsonism. *Mol Psychiatry*, 2017, **22**(4): 595-604
- [41] Mariani L L, Longueville S, Girault J A, *et al.* Differential enhancement of ERK, PKA and Ca²⁺ signaling in direct and indirect striatal neurons of Parkinsonian mice. *Neurobiol Dis*, 2019, **130**: 104506
- [42] Acher F C, Cabayé A, Eshak F, *et al.* Metabotropic glutamate receptor orthosteric ligands and their binding sites. *Neuropharmacology*, 2022, **204**: 108886
- [43] Jiang S Z, Sweat S, Dahlke S P, *et al.* Cocaine-dependent acquisition of locomotor sensitization and conditioned place preference requires D1 dopaminergic signaling through a cyclic AMP, NCS-Rapgef2, ERK, and egr-1/Zif268 pathway. *J Neurosci*, 2021, **41**(4): 711-725
- [44] Wu Y, Xiao H, Pi J, *et al.* EGFR promotes the proliferation of quail follicular granulosa cells through the MAPK/extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling pathway. *Cell Cycle*, 2019, **18**(20): 2742-2756
- [45] Vich C, Clapp M, Rubin J E, *et al.* Identifying control ensembles for information processing within the cortico-basal ganglia-thalamic circuit. *PLoS Comput Biol*, 2022, **18**(6): e1010255
- [46] Lavoie H, Gagnon J, Therrien M. ERK signalling: a master regulator of cell behaviour, life and fate. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, **21**(10): 607-632
- [47] Park H B, Baek K H. E3 ligases and deubiquitinating enzymes regulating the MAPK signaling pathway in cancers. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, **1877**(3): 188736
- [48] Wang H, Chi L, Yu F, *et al.* The overview of mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase (MEK)-based dual inhibitor in the treatment of cancers. *Bioorg Med Chem*, 2022, **70**: 116922
- [49] Singh V J, Sharma B, Chawla P A. Recent developments in mitogen activated protein kinase inhibitors as potential anticancer agents. *Bioorg Chem*, 2021, **114**: 105161
- [50] Pei R, Zhang X, Xu S, *et al.* Regulation of hepatitis C virus replication and gene expression by the MAPK-ERK pathway. *Virology*, 2012, **27**(5): 278-285
- [51] Sun J, Nan G. The mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway as a discovery target in stroke. *J Mol Neurosci*, 2016, **59**(1): 90-98
- [52] Klaus A, Alves da Silva J, Costa R M. What, if, and when to move: basal ganglia circuits and self-paced action initiation. *Annu Rev Neurosci*, 2019, **42**: 459-483
- [53] Lahiri A K, Bevan M D. Dopaminergic transmission rapidly and persistently enhances excitability of D1 receptor-expressing striatal projection neurons. *Neuron*, 2020, **106**(2): 277-290.e6
- [54] Guo Y, Pan W, Liu S, *et al.* ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis (Review). *Exp Ther Med*, 2020, **19**(3): 1997-2007
- [55] Rai S N, Tiwari N, Singh P, *et al.* Therapeutic potential of vital transcription factors in Alzheimer's and Parkinson's disease with particular emphasis on transcription factor EB mediated autophagy. *Front Neurosci*, 2021, **15**: 777347

- [56] Cazorla M, Kang U J, Kellendonk C. Balancing the basal ganglia circuitry: a possible new role for dopamine D2 receptors in health and disease. *Mov Disord*, 2015, **30**(7): 895-903
- [57] Niu Y, Ji H. Current developments in extracellular-regulated protein kinase (ERK_{1/2}) inhibitors. *Drug Discov Today*, 2022, **27**(5): 1464-1473
- [58] Zhang Y, Xu W, Nan S, *et al.* MicroRNA-326 inhibits apoptosis and promotes proliferation of dopaminergic neurons in Parkinson's disease through suppression of KLK7-mediated MAPK signaling pathway. *J Mol Neurosci*, 2019, **69**(2): 197-214
- [59] Dong J, Hawes S, Wu J, *et al.* Connectivity and functionality of the globus pallidus externa under normal conditions and Parkinson's disease. *Front Neural Circuits*, 2021, **15**: 645287
- [60] Puighermanal E, Castell L, Esteve-Codina A, *et al.* Functional and molecular heterogeneity of D2R neurons along dorsal ventral axis in the striatum. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 1957
- [61] Zhang X, Nagai T, Ahammad R U, *et al.* Balance between dopamine and adenosine signals regulates the PKA/Rap1 pathway in striatal medium spiny neurons. *Neurochem Int*, 2019, **122**: 8-18
- [62] Ferguson S M, Fasano S, Yang P, *et al.* Knockout of ERK1 enhances cocaine-evoked immediate early gene expression and behavioral plasticity. *Neuropsychopharmacology*, 2006, **31**(12): 2660-2668
- [63] Yin J, Barr A M, Ramos-Miguel A, *et al.* Antipsychotic induced dopamine supersensitivity psychosis: a comprehensive review. *Curr Neuropharmacol*, 2017, **15**(1): 174-183
- [64] Owens WA, Williams J M, Saunders C, *et al.* Rescue of dopamine transporter function in hypoinsulinemic rats by a D2 receptor-ERK-dependent mechanism. *J Neurosci*, 2012, **32**(8): 2637-2647
- [65] Wen X, Jiao L, Tan H. MAPK/ERK pathway as a central regulator in vertebrate organ regeneration. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(3): 1464
- [66] Morella I, Hallum H, Brambilla R. Dopamine D1 and glutamate receptors co-operate with brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and TrkB to modulate ERK signaling in adult striatal slices. *Front Cell Neurosci*, 2020, **14**: 564106
- [67] Bono F, Tomasoni Z, Mutti V, *et al.* G protein-dependent activation of the PKA-Erk1/2 pathway by the striatal dopamine D1/D3 receptor heteromer involves beta-arrestin and the tyrosine phosphatase shp-2. *Biomolecules*, 2023, **13**(3): 473
- [68] Chang S J, Wang T Y, Lee Y H, *et al.* Extracellular ATP activates nuclear translocation of ERK1/2 leading to the induction of matrix metalloproteinases expression in human endometrial stromal cells. *J Endocrinol*, 2007, **193**(3): 393-404
- [69] Feng Y, Zhou S, Sun J. Exercise increases striatal Glu reuptake and improves motor dysfunction in 6-OHDA-induced Parkinson's disease rats. *Exp Brain Res*, 2021, **239**(11): 3277-3287
- [70] Gergin S, Kirazlı Ö, Boracı H, *et al.* The effects of regular swimming exercise and melatonin on the neurons localized in the striatum of hemiparkinsonian rats. *Anat Sci Int*, 2023, **98**(2): 204-219
- [71] Wang Y, Wei L, Tan M, *et al.* Aerobic exercise improves motor dysfunction in Parkinson's model mice *via* differential regulation of striatal medium spiny neuron. *Sci Rep*, 2024, **14**(1): 12132
- [72] Rostami S, Haghparast A, Fayazmilani R. The downstream effects of forced exercise training and voluntary physical activity in an enriched environment on hippocampal plasticity in preadolescent rats. *Brain Res*, 2021, **1759**: 147373
- [73] Wang M, Xie Y, Qin D. Proteolytic cleavage of proBDNF to mBDNF in neuropsychiatric and neurodegenerative diseases. *Brain Res Bull*, 2021, **166**: 172-184
- [74] Guo C, Wang T, Huang H, *et al.* Plasminogen degrades α -synuclein, Tau and TDP-43 and decreases dopaminergic neurodegeneration in mouse models of Parkinson's disease. *Sci Rep*, 2024, **14**(1): 8581
- [75] Iñiguez S D, Parise L F, Lobo M K, *et al.* Upregulation of hippocampal extracellular signal-regulated kinase (ERK)-2 induces antidepressant-like behavior in the rat forced swim test. *Behav Neurosci*, 2019, **133**(2): 225-231
- [76] Johnson M L, Lanza I R, Short D K, *et al.* Chronically endurance-trained individuals preserve skeletal muscle mitochondrial gene expression with age but differences within age groups remain. *Physiol Rep*, 2014, **2**(12): e12239
- [77] 张康, 付燕, 张业廷, 等. 跑台运动对帕金森病模型小鼠黑质、海马CA1区ERK1/2信号通路及记忆能力的影响. *中国运动医学杂志*, 2021, **7**(6): 465-474
Zhang K, Fu Y, Zhang Y T, *et al.* *Chin J Phys Med*, 2021, **7**(6): 465-474
- [78] Li Z, Chen Q, Liu J, *et al.* Physical exercise ameliorates the cognitive function and attenuates the neuroinflammation of Alzheimer's disease *via* miR-129-5p. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2020, **49**(2): 163-169
- [79] Mu L, Xia D, Cai J, *et al.* Treadmill exercise reduces neuroinflammation, glial cell activation and improves synaptic transmission in the prefrontal cortex in 3 \times tg-AD mice. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(20): 12655
- [80] Schanbacher C, Bieber M, Reinders Y, *et al.* ERK1/2 activity is critical for the outcome of ischemic stroke. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(2): 706
- [81] Liu W, Wu W, Lin G, *et al.* Physical exercise promotes proliferation and differentiation of endogenous neural stem cells *via* ERK in rats with cerebral infarction. *Mol Med Rep*, 2018, **18**(2): 1455-1464

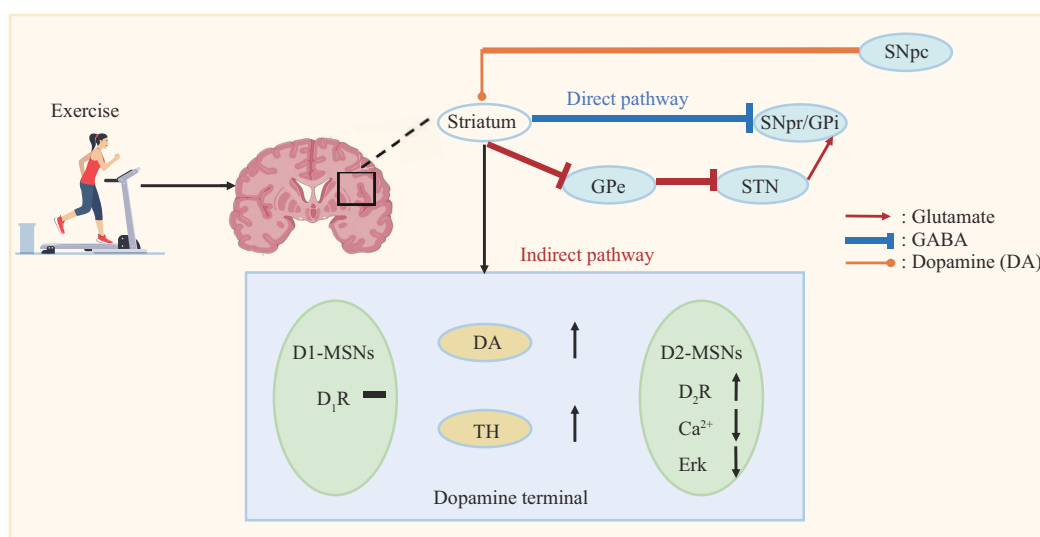
Erk Signaling Pathway in Striatal D2-MSNs: an Essential Pathway for Exercise-induced Improvement in Parkinson's Disease*

GAO Bo^{1,2)}, LAI Yi-Ning^{1,2)}, GE Yi-Tong^{1,2)}, CHEN Wei^{1,2)**}

⁽¹⁾School of Physical Education, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050024, China;

⁽²⁾Key Laboratory of Measurement and Evaluation in Exercise Bioinformation of Hebei Province, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050024, China)

Graphical abstract



Abstract Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized by the progressive loss of dopamine (DA) neurons in the substantia nigra pars compacta (SNpc), primarily manifesting as motor dysfunctions such as resting tremor, muscle rigidity, and bradykinesia. According to the classical model of basal ganglia motor control, approximately half of the medium spiny neurons (MSNs) in the striatum are D1-MSNs, which constitute the direct pathway. These neurons express D₁-dopamine receptor (D₁R) and substance P, and they mainly participate in the selection, initiation, and execution of movements. The other half are D2-MSNs, which constitute the indirect pathway. These neurons express D₂-dopamine receptor (D₂R) and adenosine 2A receptors and are involved in inhibiting unnecessary movements or terminating ongoing movements, thereby adjusting movement sequences to perform more precise motor behaviors. The direct pathway in the striatum modulates the activity of motor cortex neurons by exciting D1-MSNs through neurotransmitters such as glutamate (Glu), allowing the motor cortex to send signals more freely to the motor system, thus facilitating the generation and execution of specific motor behaviors. Studies using D1-Cre and D2-Cre mice with neurons labeled for D₁R and

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (32071171).

** Corresponding author.

Tel: 86-311-80787706, E-mail: chenwei@hebtu.edu.cn

Received: May 11, 2024 Accepted: July 23, 2024

D₂R have shown that both types of neurons are involved in the execution of movements, with D1-MSNs participating in movement initiation and D2-MSNs in inhibiting actions unrelated to the target movement. These findings suggest that the structural and functional plasticity of D1-MSNs and D2-MSNs in the basal ganglia circuitry enables motor learning and behavioral regulation. Additionally, when SNpc DA neurons begin to degenerate, D1-MSNs are initially affected but do not immediately cause motor impairments. In contrast, when D2-MSNs undergo pathological changes, they are first activated by upstream projecting neurons, leading to the inhibition of most motor behaviors and resulting in motor dysfunction. Therefore, it is hypothesized that motor impairments such as bradykinesia and initiation difficulties are more closely related to the functional activity of D2-MSNs. The extracellular signal-regulated kinase (Erk)/mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway has been identified as a critical modulator in the pathophysiology of PD. Recent findings indicate that Erk/MAPK signaling pathway can mediate DA and Glu signaling in the central nervous system, maintaining normal functional activity of striatal MSNs and influencing the transmission of motor control signals. Within this complex regulatory network, the Erk/MAPK signaling pathway plays a key role in transmitting motor information to downstream neurons, regulating normal movements, avoiding unnecessary movements, and finely tuning motor behaviors. Our laboratory's previous research found that 4 weeks of aerobic exercise intervention improved motor dysfunction in PD mice by inhibiting the Erk1/2 signaling upstream of striatal MSNs, primarily involving the Erk1/2 signaling in D2-MSNs rather than D1-MSNs. This review summarizes the neurobiological mechanisms of Erk/MAPK signaling pathway in D2-MSNs for the prevention and treatment of motor dysfunction in PD. By exploring the role of this signaling pathway in regulating motor abnormalities and preventing motor dysfunction in the central nervous system of PD, this review provides new theoretical perspectives for related mechanistic research and therapeutic strategies.

Key words striatum, motion control, Erk/MAPK pathway, Parkinson's disease

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0199

CSTR: 32369.14.pibb.20240199