



运动调控自噬溶酶体通路改善 阿尔茨海默病的机制*

贾俊^{1,2)} 周迎松^{2)**} 楼琼³⁾ 陈小平^{2,4)} 徐淑君^{1)**}

(¹⁾ 宁波大学医学部, 浙江省病理生理学重点实验室, 宁波 315211; (²⁾ 宁波大学体育学院, 宁波 315211;

(³⁾ 宁波大学附属第一医院神经内科, 宁波 315020; (⁴⁾ 国家体育总局体育科学研究所, 北京 100061)

摘要 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见的神经退行性疾病。自噬溶酶体功能异常阻碍了细胞对神经毒性物质的降解, 是导致 AD 发生的关键因素。运动作为一种非药物治疗手段, 可以通过激活 PI3K/Akt、AMPK 等相关信号通路上调自噬活性, 并通过促进 TFEB 的核易位增强自噬溶酶体功能, 提高对异常聚集蛋白和受损细胞器的降解, 保护神经元, 改善 AD 患者的认知功能障碍。本文阐述了自噬溶酶体功能障碍在 AD 发生发展中的作用, 以及运动调控自噬溶酶体通路改善 AD 作用机制, 旨在为 AD 的预防和治疗提供新策略。

关键词 运动, 自噬, 溶酶体, 阿尔茨海默病

中图分类号 R74, R338

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0306

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种起病隐匿的神经系统退行性疾病, AD 的临床疾病特征为记忆衰退、认知功能障碍、执行力下降及精神行为异常^[1]。随着人口老龄化, AD 在全世界范围内的患病率和死亡率也逐年增加, 根据流行病学的统计数据预测, 到 2050 年全球的 AD 患者数量将有可能超过 1.31 亿, 年度社会经济成本将达到 1.89 万亿美元^[2]。由于 AD 的复杂性、多因素性和异质性, 至今没有彻底治愈 AD 的方法, 现有的药物治疗方案只能改善延缓症状并伴有副作用^[3]。由于 AD 的病程是逐级发展的, 其治疗的最佳时机是在早期阶段^[4]。因此, AD 的预防以及早期介入就变得极为重要, 促使人们积极努力地寻找能够延缓疾病进展的非药物治疗方法。

AD 的病理变化包括突触功能障碍、神经递质失衡、神经炎症、以 β 淀粉样蛋白 (β -amyloid protein, A β) 为核心的老年斑 (senile plaque, SP) 在大脑的不同区域沉积、神经细胞内 Tau 蛋白异常聚集形成神经元纤维缠结 (neurofibrillary tangle, NFT)^[3]。神经细胞中的 A β 、Tau 以及功能损伤的

细胞器如果不能被及时降解清除, 随着疾病进展逐渐累积, 就会产生极大的神经毒性并造成神经元损伤, 引发 AD, 因此, 有效清除神经细胞中异常聚集的蛋白质和功能异常的细胞器非常重要^[5]。自噬溶酶体通路的损伤在 AD 发病中起了重要的作用。无论是 A β 还是受损的细胞器, 其降解都依赖自噬-溶酶体途径 (autophagy-lysosomal pathway, ALP)^[6]。有丝分裂细胞可以通过细胞分裂来稀释细胞内产生的毒物和功能异常的细胞器, 但神经元不能像有丝分裂细胞一样通过细胞分裂清除异物, 所以当神经元细胞的降解功能出现异常时, 神经元极易聚集异常蛋白质和功能受损的细胞

* 国家自然科学基金 (81771166), 浙江省自然科学基金 (LY23H090005), 宁波市重点研发计划 (2023Z173, 2022Z147), 宁波市自然科学基金 (2022J118, 2022J250), 浙江省医药卫生科技计划 (2023KY284) 和宁波大学王宽诚幸福基金资助项目。

** 通讯联系人。

徐淑君 Tel: 0574-87609594, E-mail: xushujun@nbu.edu.cn

周迎松 Tel: 13780054166, E-mail: zhouyingsong@nbu.edu.cn

收稿日期: 2023-08-04, 接受日期: 2023-08-31

器, 从而导致神经损伤^[7]。

运动作为一种非药物干预治疗手段, 对AD的改善作用及潜在的机制是神经生物学领域的研究热点之一。相关研究表明, 运动可以通过激活自噬溶酶体系统相关信号通路, 增强溶酶体功能, 减少A β 积累, 从而改善AD的认知功能^[8-9]。因此, 本文综述了自噬溶酶体功能障碍在AD发生发展中的作用, 以及运动通过调控自噬溶酶体通路改善AD作用机制。

1 自噬溶酶体功能障碍参与AD的发生发展

在AD中自噬溶酶体系统功能显著下降, 对神经系统内多种细胞产生了不同程度的影响, 自噬溶酶体功能障碍导致神经胶质细胞和神经元细胞中A β 和Tau的扩散, 外周和脑部免疫细胞功能失调障碍^[10-11]。自噬溶酶体功能障碍是AD发病的关键因素, 包括自噬异常和溶酶体功能损伤^[12]。

1.1 自噬异常在AD发病机制中的作用

1.1.1 自噬受损加剧A β 和Tau聚集

自噬是一种基本的细胞生理过程, 自噬包括巨自噬 (macroautophagy)、微自噬 (microautophagy) 和分子伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy, CMA) 三种类型, 其中巨自噬是自噬的主要形式^[13]。巨自噬通过将异常蛋白质和受损细胞器隔离成双膜囊泡的自噬体, 随后运输至溶酶体并与之融合为自噬溶酶体进行降解。自噬的过程受到多种自噬相关基因 (autophagy-related gene, ATG) 的调控, 这些基因参与自噬发生的不同阶段, 是自噬发生必不可少的关键分子。Unc-51样激酶1 (unc-51-like kinase 1, ULK1) 是自噬囊泡形成必需的一种蛋白质, 与ATG13、FIP200和ATG101形成复合物, 缺乏营养物质或生长因子时, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 被抑制后可以进一步激活ULK1, 诱导自噬发生^[14]。ULK1磷酸化B细胞淋巴瘤2 (B-cell lymphoma 2, BCL2) 的相互作用体Beclin 1 (BECN1), 进而活化液泡蛋白分选34 (vacuolar protein sorting 34, Vps34) 形成自噬体膜^[15-16]。VPS34是一种III类磷脂酰肌醇3激酶, 对于自噬囊泡的延伸以及ATG蛋白向自噬囊泡聚集有重要作用^[17]。Atg5是参与自噬囊泡延伸的关键蛋白质, 与Atg12形成组成型的复合物, 催化磷脂酰乙醇胺

(phosphatidylethanolamine, PE) 偶联微管相关蛋白1轻链3 (microtubule-associated protein1 light chain 3, MAP1LC3), 并促使其进入自噬体膜, 在自噬体膜表面作为招募多种蛋白质的位点^[15]。微自噬是将细胞质中需要降解的成分直接隔离到溶酶体中, 通过溶酶体中的酸性水解酶进行降解, 在微自噬过程中, 自噬底物被溶酶体直接吞噬, 通过晚期内体膜的突起和内陷吸收, 使底物在溶酶体腔内降解^[18]。分子伴侣介导的自噬 (CMA) 是将含有独特识别五肽基序的蛋白质, 通过分子伴侣复合物介导进入到溶酶体进行降解的特定过程, 该自噬具有高度选择性^[19-20]。在CMA中, 通过胞质伴侣HSPA8/HSC70识别底物蛋白中的五肽基序 (KFERQ样) 形成底物/伴侣复合物, 在溶酶体表面与溶酶体相关膜蛋白2A (lysosomal-associated membrane protein 2A, LAMP2A) 结合, 触发LAMP2A多聚化成易位复合物, 介导展开的底物进入溶酶体以进行降解^[21]。巨自噬和CMA对神经细胞的蛋白质稳态具有重要调节作用。

多项研究证据表明, 自噬受损与AD发病机制密切相关, 在AD中可以观察到自噬功能异常^[22]。在早发型AD患者的大脑中发现Beclin 1水平降低, Beclin 1的缺乏导致神经元自噬减少, 增加了神经元内A β 的积累和细胞外A β 沉积, 进而引起神经变性^[23]。磷脂酰肌醇结合网格蛋白装配蛋白 (phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein, PICALM) 参与Tau的自噬和清除过程, PICALM通过参与自噬体形成和自溶酶体融合调节Tau降解^[24]。研究发现, PICALM在AD患者大脑中显著减少并伴随自噬损伤^[25]。敲低培养细胞中PICALM的表达, 诱导磷酸化Tau增加^[26]。在AD中同样存在分子伴侣介导的自噬缺陷, 基因敲除分子伴侣介导的自噬的关键分子LAMP-2A的AD小鼠表现出行为障碍和蛋白质平衡失调, A β 和磷酸化Tau显著升高, 采用CA77.1激活分子伴侣介导的自噬显著改善AD小鼠的病理症状^[27]。

1.1.2 线粒体自噬障碍介导AD的发生发展

线粒体是细胞的“能量工厂”, 其通过合成ATP, 为细胞提供大部分的能量。同时, 线粒体还参与各种生理过程, 如钙稳态、细胞死亡以及细胞生长过程中的发育和衰老^[28]。清除受损的细胞器对维持细胞内环境稳态具有重要作用, 细胞中对异常线粒体的清除是一种选择性自噬, 在保证线粒体

功能质量和满足细胞代谢需求方面具有关键作用^[29]。线粒体异常是AD中的常见现象,其不仅是衰老的标志,更是AD发生发展的关键因素^[28]。在AD中,A β 和磷酸化Tau的积累会诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,增加自由基的含量,导致线粒体过度碎裂,引发线粒体自噬缺陷^[30]。研究发现,线粒体自噬主要受PTEN诱导假定激酶1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/parkin RBR E3 泛素蛋白连接酶 (parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase, Parkin) 通路的调控^[31]。PINK1是一种线粒体靶向丝氨酸/苏氨酸激酶; Parkin是一种细胞质E3泛素-蛋白质连接酶。PINK1可以积聚在发生功能缺陷的线粒体表面,诱导Parkin聚集,促进功能失调的线粒体的选择性降解^[32]。研究发现,有认知缺陷的APP/PS1转基因小鼠海马中CA1和CA2区域Parkin和PINK1显著升高,表明AD的发生发展与小鼠的PINK1/Parkin信号通路密切相关^[33]。AD患者中同样发现PINK1-Parkin介导的线粒体自噬损伤,导致线粒体膜电位恢复较慢,溶酶体和自噬途径改变,ROS增加和异常蛋白质聚集^[34]。尸检研究发现,AD患者脑中线粒体自噬功能障碍的标签磷酸化丝氨酸65 Ub (phosphorylated serine 65 Ub, pS65-Ub) 水平显著增加,这与早期磷酸化Tau沉积密切相关,同样表明AD患者存在线粒体自噬损伤^[35-36]。因此,线粒体自噬异常和功能障碍是AD发病的重要因素。

1.2 溶酶体功能失调在AD发病中的作用

1.2.1 溶酶体数目的减少参与AD的发生发展

溶酶体的数目异常与AD的发生密切相关。研究发现,携带5个家族性基因突变的5 $\times$ FAD小鼠模型中A β 沉积加剧,导致记忆认知缺陷,其大脑中溶酶体相关膜蛋白1 (lysosomal associated membrane protein 1, LAMP1) 明显减少^[37]。在6月龄和10月龄的APP/PS1模型小鼠,以及AD患者脑组织中同样发现Lamp1蛋白的表达显著下降^[38]。研究发现,A β 积累导致AD转基因小鼠脑内神经细胞和小胶质细胞中的溶酶体数目明显减少,造成自噬体堆积,无法及时降解神经毒性物质,导致神经损伤^[38]。将曲古抑菌素A (trichostatin A, TSA) 腹腔注射到5月龄APP/PS1小鼠,促进了AD小鼠大脑中转录因子EB (transcription factor EB, TFEB) 的核易位,增强了自噬和溶酶体相关基因

的表达,诱导溶酶体生成,改善了AD小鼠的学习记忆能力^[39]。

1.2.2 溶酶体酶活性降低参与AD的发生发展

在AD中发现溶酶体酶活性的改变,导致对异常蛋白质的清除功能受损,进而产生神经毒性。研究表明,溶酶体的酶功能紊乱和对胞内异常底物的清除功能失调,会导致A β 和Tau聚集体的积累^[40]。组织蛋白酶D (cathepsin D, CatD) 是一种溶酶体中的降解蛋白酶,Tau和A β 通常被运输到溶酶体中并被组织蛋白酶D降解^[41]。组织蛋白酶D通过对A β_{42} 和A β_{40} 的差异降解调节溶酶体内A β 水平和A β_{42} /A β_{40} 比率^[42]。研究发现,相比WT,CatD敲除小鼠大脑中A β_{42} 和A β_{40} 分别增加4倍和2.5倍,诱导了较强的神经毒性^[42]。除了在AD模型小鼠中发现CatD活性降低,AD患者血浆中同样发现CatD的水平显著降低^[43]。

1.2.3 溶酶体pH异常介导AD的发生发展

溶酶体腔内pH值呈现4.5~5.0的高酸性环境,因而能发挥其消化功能^[44]。酸性正常的溶酶体为神经元提供了一个高效的降解系统,溶酶体介导自噬清除引起神经变性的异常蛋白质,以维持神经稳态^[45]。因此,溶酶体的酸性环境对溶酶体本身的功能至关重要。溶酶体pH异常会导致自噬溶酶体缺陷,增加A β 和Tau积累,诱发神经元损伤^[46]。

溶酶体膜上的各种离子转运蛋白各自负责转运不同的离子,共同维持溶酶体腔内的高酸环境,当这些膜蛋白出现功能异常时,溶酶体便无法发挥正常的生理作用,进而引发AD^[46]。液泡型ATP酶 (vacuolar ATPase, V-ATPase) 是一种多聚体蛋白质复合物,V-ATP酶利用ATP水解的能量将H⁺从细胞质泵入溶酶体腔,从而使溶酶体腔内呈现高酸性^[46]。当V-ATP酶表达减少,导致溶酶体功能异常,A β 不能被细胞水解和消除,进而引发AD^[47]。V-ATP酶受早老素1 (presenilin 1, PS1) 调控,PS1基因敲除小鼠的囊胚表现出V-ATP酶亚基V0a1表达降低以及V-ATP酶复合物的成熟、运输和组装缺陷,导致溶酶体酸化功能障碍,对A β 的清除能力受损,显著加速神经元细胞的死亡^[48-49]。阳离子转运蛋白ATP13A2 (PARK9) 是一种溶酶体转运蛋白,负责转运Zn²⁺和多胺类物质^[50]。ATP13A2的缺失导致溶酶体活性降低,降解能力受损,异常蛋白质的积累导致神经毒性,引起AD

样症状^[51]。瞬时受体电位黏蛋白1 (transient receptor potential mucolipin 1, TRPML1) 是溶酶体膜上的一种通道, 负责维持溶酶体中的低pH值和 Ca^{2+} 、 Na^{+} 、 Fe^{2+} 、 Zn^{2+} 等离子水平^[52-53]。TRPML1功能受损与溶酶体功能损害和神经变性密切相关^[54]。激活TRPML1促进自噬体和溶酶体融合, 减轻AD小鼠的认知障碍^[55]。跨膜蛋白175 (transmembrane protein 175, TMEM175) 是一种溶酶体膜上的 K^{+} 通道蛋白, 对于溶酶体膜电位, pH稳定性和溶酶体-自噬体融合至关重要^[56]。TMEM175缺乏使溶酶体 K^{+} 通道失调, 导致溶酶体功能受损, 可能是AD发病的一个关键因素^[57]。因此, 当溶酶体膜上的蛋白质发生缺失或功能障碍时, 会引起溶酶体酸化缺陷, 自噬-溶酶体系统受损, 溶酶体不能完全酸化和功能性的丧失, 使自噬降解无法完成, 导致神经毒性蛋白质沉积, 引发AD^[58]。

2 运动调控自噬溶酶体系统改善AD

运动可以增强身体机能, 维持内分泌和新陈代谢稳态, 降低认知能力下降的风险, 有利于延缓神经退行性疾病进程。作为一种非药物干预治疗手段, 运动可以激活自噬, 增强溶酶体功能, 促进对AD致病蛋白的降解, 从而改善认知功能障碍^[9]。运动通过激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、磷脂酰肌醇3激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B (protein kinase B, PKB, 又称Akt)、TFEB等相关信号通路来调控自噬溶酶体系统, 改善AD (图1)。

2.1 运动改善自噬异常

2.1.1 运动可以通过调控自噬功能提高对致病蛋白的清除能力从而改善认知功能

运动可以快速安全地激活自噬通路。相关研究表明, 无论是90 min、速度为5~17 m/min强迫跑步机运动, 还是自愿跑轮式跑步运动都能显著增加GFP-LC3转基因小鼠的自噬效率, 这对于代谢调节具有关键作用^[59]。研究发现, 对5周龄的SD大鼠进行36周30 min/d的跑步机运动干预, 显著上调了大鼠大脑中的沉默信息调节因子1 (silent information regulator 1, Sirt1) 水平, 提高了大鼠海马和皮层中的自噬水平^[60]。运动诱导的自噬可以抑制组织损伤, 恢复组织完整性, 终止炎症反

应^[61]。NSE/hTau3转基因小鼠大脑中Beclin 1的表达降低, 自噬受到异常调控, 磷酸化Tau蛋白聚集, 引起认知功能障碍, 12周的跑步机运动增加了小鼠Beclin 1的表达, 从而诱导增加了自噬, 改善异常自噬引发的认知功能下降^[62]。APP/PS1转基因小鼠的自噬活性显著低于WT小鼠, 对AD小鼠进行12周45 min/d的跑步机运动干预后, 其自噬溶酶体活性显著升高, A β 斑块面积减小, 认知缺陷得到改善^[63]。TgCRND8小鼠发病晚期显示出较高的焦虑水平、认知缺陷和自噬受损, A β 清除率下降, 经过5个月的自由跑轮干预, TgCRND8小鼠的自噬功能障碍得到缓解, A β 负荷降低, 焦虑和认知障碍得到有效改善^[64]。因此, 运动可以通过调控自噬功能提高对致病蛋白的清除能力, 保护神经元, 改善认知。

2.1.2 运动调控自噬改善AD的信号机制

运动可以通过多种信号通路调节自噬进而改善AD, 包括PI3K/Akt信号通路, AMPK信号通路等。

PI3K是一种胞内磷脂酰肌醇激酶, 是响应细胞外刺激和进行细胞内信号传导的协调器, 可整合细胞外来自生长因子、细胞因子以及其他内环境变化的信号, 并将它们转化为调节多种信号通路的细胞内信号^[65]。Akt是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 是存活因子诱导细胞存活的重要介质, 由生长因子诱导激活Akt通过凋亡机制组分的磷酸化和失活以转录非依赖性方式抑制细胞凋亡^[66]。PI3K/Akt信号通路在中枢神经系统中的细胞存活、自噬、神经发生、神经元增殖和分化以及突触可塑性方面起重要作用, PI3K/Akt信号通路的激活有利于保护海马神经元和皮质神经元, 抑制小胶质细胞活化, 预防和治疗AD^[67]。研究发现, 在对3×Tg-AD小鼠进行9周90 min/d的跑步机有氧运动或9周的阻力攀爬运动后, AD小鼠海马体中的胰岛素样生长因子1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 表达显著提高, 激活了PI3K/Akt信号通路, 增强自噬的能力, 减轻了A β 负荷, 其空间学习和记忆能力得到显著改善^[68-69]。在为期12周20 min/d的跑步机运动干预过程中, 运动通过增加NSE/hTau3转基因小鼠大脑皮层中PI3K/Akt的磷酸化, 降低了糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 活性, 改善mTOR异常, 减少Tau的过度磷酸化和聚集, 提高空间学习和记忆功能^[62]。同样的, 对腹

腔注射D-半乳糖和氯化铝的AD模型小鼠进行8周15~45 min/d的跑步机运动干预可以有效激活PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路,减少海马神经元凋亡,改善AD小鼠的学习记忆能力,发挥神经保护作用^[70]。因此,运动能够在激活PI3K/Akt通路方面调节AD自噬,改善自噬活性,促进对于A β 和过磷酸化Tau的降解和清除,缓解AD认知功能障碍。

运动除了调控PI3K/Akt信号通路外,还可以调控AMPK信号通路改善自噬。AMPK是一种细胞能量代谢和自噬的主要调节因子,通过激活AMPK可以增强细胞自噬,降低A β 生成和聚集,改善AD^[71]。研究发现,对3月龄APP/PS1转基因小鼠进行为期20周60 min/d的跑步运动干预,可以激活AD小鼠海马内AMPK,增加其蛋白质表达量,从而激活AD小鼠海马中的AMPK/mTOR通路,降低mTOR蛋白的表达量,促进AD小鼠的自噬发生,显著提高AD小鼠的学习记忆能力^[72]。为期12周45 min/d的跑步机有氧运动干预同样促进了12周龄APP/PS1小鼠脑细胞中AMPK的表达和磷酸化,激活了AD小鼠大脑中的脂联素受体1(adiponectin receptor 1, AdipoR1)/AMPK/TFEB信号通路,增强了小鼠脑细胞的溶酶体功能并降低了异常自噬水平,减轻了A β 沉积,有效缓解AD小鼠的认知功能障碍^[73]。相关研究表明,8周跑轮运动训练干预使AMPK磷酸化水平升高,活性增强,从而激活AMPK/SIRT1/TFEB通路,促进AD小鼠大脑中自噬溶酶体水平,增强溶酶体功能,改善认知^[8]。

2.2 运动促进溶酶体功能

2.2.1 运动调节溶酶体功能改善AD症状

运动有助于调节溶酶体的功能,保证其发挥正常的生理作用,保护神经元。最近的研究发现,氯喹作为溶酶体的碱化剂,导致肌肉纤维紊乱和功能失调的线粒体聚集,而运动有助于减少功能失调的线粒体,改善氯喹引起的肌纤维损伤,增强溶酶体功能^[74]。研究发现,对小鼠进行8周的跑轮运动训练之后,小鼠脑内的Lamp1蛋白水平增加,表明长期跑轮运动训练可以有效激活大脑中自噬-溶酶体途径,增强溶酶体功能和生物发生^[8]。除跑步运动外,其他种类的运动干预同样可以增强溶酶体功能,改善认知缺陷。例如,急性耐力运动降低mTOR的表达,促进溶酶体的生物发生^[75]。慢性

收缩运动训练可以诱导溶酶体生物发生,显著增加并改善老化肌肉的溶酶体功能障碍^[76-77]。为期10周30 min/d自由游泳运动激活了SD大鼠的溶酶体降解功能并显著提高线粒体质量,改善认知能力下降,减少海马神经元中的氧化应激,促进海马神经元代谢功能的恢复^[78]。因此,运动可以调节溶酶体功能进而改善AD症状。

2.2.2 运动调节溶酶体功能改善AD的机制

运动可以通过激活TFEB调节溶酶体功能,改善AD^[79]。TFEB是控制自噬和溶酶体生物发生的主要调节因子之一,TFEB调节参与自噬体生物发生、自噬体-溶酶体融合和溶酶体降解途径的多个基因^[80]。从AD患者分离的单核细胞和淋巴细胞中的TFEB在基因表达和蛋白质水平上均显著下调,表明TFEB失调可能是AD中溶酶体功能缺陷的关键因素^[81]。相关研究表明,激活TFEB可以促进细胞和动物模型中的自噬和溶酶体生物发生,促进A β 、Tau等异常蛋白质的降解^[82]。当激活AD小鼠大脑中的TFEB时,溶酶体生物发生增强,溶酶体清除缺陷得到改善,对APP/A β 的降解效率提高,神经毒性减弱,改善了AD小鼠的记忆力^[37]。

运动可以作为有效的TFEB激活剂来诱导自噬和线粒体生物发生,提高对A β 等毒性蛋白的清除效率,改善认知功能^[83]。研究表明,为期12周45 min/d跑步机有氧运动训练可以缓解APP/PS1小鼠的认知障碍,这被认为与运动促进小鼠大脑中AdipoR1水平的增加有关,AdipoR1可以促进TFEB核易位,增加TFEB蛋白含量,上调溶酶体功能相关蛋白质的表达,降低自噬异常^[73]。研究表明,8周的跑轮有氧运动训练使细胞质中的TFEB水平下降,细胞核中的TFEB水平提高4.4倍,这表明运动促进了TFEB的核易位,调节自噬溶酶体相关基因的转录水平,激活自噬-溶酶体途径,增强溶酶体功能^[8]。在对APP/PS1转基因小鼠进行为期20周的跑轮干预后,AD小鼠的TFEB的核易位显著增加,提高了溶酶体生物发生相关基因的转录,受损的溶酶体功能得到恢复,降低了A β 毒性,改善了AD的认知功能^[82]。

因此,运动可以通过激活TFEB促进自噬溶酶体基因表达来上调相关信号通路,进而调控自噬溶酶体功能,提高细胞的清除能力,降低A β 沉积和神经元凋亡,改善认知功能。

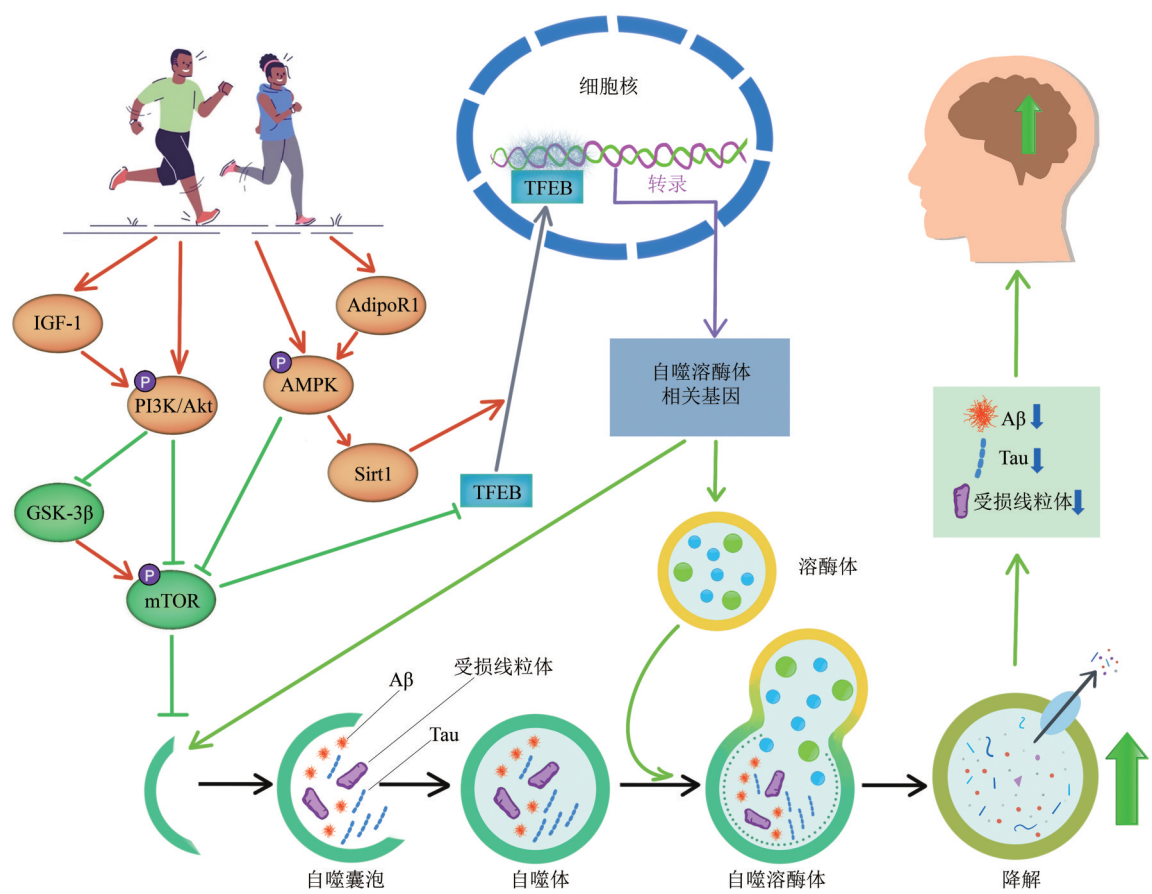


Fig. 1 Exercise regulates autophagy-lysosomal pathway to improve Alzheimer's disease

图1 运动调节自噬溶酶体途径改善阿尔茨海默病

运动可以增加IGF-1的表达, 激活PI3K/Akt信号通路, 降低下游GSK-3β的活性, 抑制mTOR的异常活化, 从而提高自噬水平, 促进对异常蛋白和受损细胞器的降解; 运动还可以直接或通过AdipoR1激活AMPK, 一方面降低mTOR的表达量上调自噬活性, 另一方面促进TFEB核易位, 提高自噬溶酶体相关基因的表达, 增加溶酶体对异常聚集Aβ、Tau和受损线粒体的降解, 改善AD认知功能障碍。IGF-1: 胰岛素样生长因子1; PI3K: 磷脂酰肌醇3激酶; Akt: 蛋白激酶B; AMPK: 单磷酸腺苷活化蛋白激酶; AdipoR1: 脂联素受体1; GSK-3β: 糖原合成酶激酶3β; Sirt1: 沉默信息调节因子1; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; TFEB: 转录因子EB。

3 总结与展望

综上所述, 自噬溶酶体功能异常是大脑内Aβ和Tau无法被有效清除从而导致AD发病的重要因素。运动可以通过激活PI3K/Akt、AMPK等相关的信号通路或激活TFEB等调控因子来调节自噬溶酶体功能, 提高对Aβ、Tau等毒性蛋白质的降解能力, 降低神经损伤, 进而提高认知记忆能力, 改善AD。因此, 自噬溶酶体可能成为治疗AD这类由异常蛋白质和受损细胞器聚积而引发的神经退行性疾病的新靶点, 运动可以作为激活自噬溶酶体靶点以预防和延缓AD进程的有效干预手段。

AD作为一种高度复杂的神经疾病, 当前的治疗方法并不能将其彻底治愈, 对AD的预防和治疗

仍然是一个需要解决的问题。近年来运动被频繁地用于临床上作为预防和延缓AD进程的非药物手段, 运动的方式多种多样, 不同种类的运动对于AD的改善效果不尽相同, 然而, 至今还没有一种被认为是最适合改善AD的运动方式, 并且不同年龄、性别、地域、人种、疾病进程以及发病原因的患者所适合进行的运动也有较大的差异, 关于运动干预的标准化方案仍然需要进一步研究。除运动之外, 包括认知训练、神经刺激、限制饮食等其他非药物治疗手段均能在不同的方面起到预防和治疗AD的作用, 结合不同种类的干预方法对AD进行的多模式联合干预具有巨大的潜力。因此, 应进一步探索运动治疗手段的标准化具体化方案以及运动与其他模式的非药物干预手段的联合治疗效果, 为

AD 的预防和治疗提供更多的干预方法和理论依据, 以达到治愈AD的目的。

参 考 文 献

- [1] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, *et al.* Alzheimer's disease. *Lancet*, 2021, **397**(10284): 1577-1590
- [2] Jia J, Wei C, Chen S, *et al.* The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide. *Alzheimers Dement*, 2018, **14**(4): 483-491
- [3] Khan S, Barve K H, Kumar M S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2020, **18**(11): 1106-1125
- [4] Nativio R, Lan Y, Donahue G, *et al.* An integrated multi-omics approach identifies epigenetic alterations associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 2020, **52**(10): 1024-1035
- [5] Reggiori F, Molinari M. ER-phagy: mechanisms, regulation, and diseases connected to the lysosomal clearance of the endoplasmic reticulum. *Physiol Rev*, 2022, **102**(3): 1393-1448
- [6] Lee J H, Yang D S, Goulbourne C N, *et al.* Faulty autolysosome acidification in Alzheimer's disease mouse models induces autophagic build-up of A β in neurons, yielding senile plaques. *Nat Neurosci*, 2022, **25**(6): 688-701
- [7] Myerowitz R, Puertollano R, Raben N. Impaired autophagy: the collateral damage of lysosomal storage disorders. *EBioMedicine*, 2021, **63**: 103166
- [8] Huang J, Wang X, Zhu Y, *et al.* Exercise activates lysosomal function in the brain through AMPK-SIRT1-TFEB pathway. *CNS Neurosci Ther*, 2019, **25**(6): 796-807
- [9] Wang X, Zhu Y T, Zhu Y, *et al.* Long-term running exercise alleviates cognitive dysfunction in APP/PSEN1 transgenic mice via enhancing brain lysosomal function. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, **43**(4): 850-861
- [10] Boland B, Yu W H, Corti O, *et al.* Promoting the clearance of neurotoxic proteins in neurodegenerative disorders of ageing. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, **17**(9): 660-688
- [11] Udayar V, Chen Y, Sidransky E, *et al.* Lysosomal dysfunction in neurodegeneration: emerging concepts and methods. *Trends Neurosci*, 2022, **45**(3): 184-199
- [12] Ma L Y, Lv Y L, Huo K, *et al.* Autophagy-lysosome dysfunction is involved in A β deposition in STZ-induced diabetic rats. *Behav Brain Res*, 2017, **320**: 484-493
- [13] Aman Y, Schmauck-Medina T, Hansen M, *et al.* Autophagy in healthy aging and disease. *Nat Aging*, 2021, **1**(8): 634-650
- [14] Zachari M, Ganley I G. The mammalian ULK1 complex and autophagy initiation. *Essays Biochem*, 2017, **61**(6): 585-596
- [15] Cicchini M, Karantza V, Xia B. Molecular pathways: autophagy in cancer--a matter of timing and context. *Clin Cancer Res*, 2015, **21**(3): 498-504
- [16] Liang X H, Kleeman L K, Jiang H H, *et al.* Protection against fatal Sindbis virus encephalitis by beclin, a novel Bcl-2-interacting protein. *J Virol*, 1998, **72**(11): 8586-8596
- [17] Russell R C, Tian Y, Yuan H, *et al.* ULK1 induces autophagy by phosphorylating Beclin-1 and activating VPS34 lipid kinase. *Nat Cell Biol*, 2013, **15**(7): 741-750
- [18] Wang L, Klionsky D J, Shen H M. The emerging mechanisms and functions of microautophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, **24**(3): 186-203
- [19] Hansen M, Rubinsztein D C, Walker D W. Autophagy as a promoter of longevity: insights from model organisms. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, **19**(9): 579-593
- [20] Kaushik S, Cuervo A M. The coming of age of chaperone-mediated autophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, **19**(6): 365-381
- [21] Bourdenx M, Gavathiotis E, Cuervo A M. Chaperone-mediated autophagy: a gatekeeper of neuronal proteostasis. *Autophagy*, 2021, **17**(8): 2040-2042
- [22] Boland B, Kumar A, Lee S, *et al.* Autophagy induction and autophagosome clearance in neurons: relationship to autophagic pathology in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2008, **28**(27): 6926-6937
- [23] Pickford F, Masliah E, Britschgi M, *et al.* The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid beta accumulation in mice. *J Clin Invest*, 2008, **118**(6): 2190-2199
- [24] Van Acker Z P, Bretou M, Annaert W. Endo-lysosomal dysregulations and late-onset Alzheimer's disease: impact of genetic risk factors. *Mol Neurodegener*, 2019, **14**(1): 20
- [25] Tian Y, Chang J C, Fan E Y, *et al.* Adaptor complex AP2/PICALM, through interaction with LC3, targets Alzheimer's APP-CTF for terminal degradation via autophagy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(42): 17071-17076
- [26] Moreau K, Fleming A, Imarisio S, *et al.* PICALM modulates autophagy activity and tau accumulation. *Nat Commun*, 2014, **5**: 4998
- [27] Bourdenx M, Martín-Segura A, Scrivo A, *et al.* Chaperone-mediated autophagy prevents collapse of the neuronal metastable proteome. *Cell*, 2021, **184**(10): 2696-2714
- [28] Srivastava S. The Mitochondrial basis of aging and age-related disorders. *Genes (Basel)*, 2017, **8**(12): 398
- [29] Wang R, Wang G. Autophagy in mitochondrial quality control. *Adv Exp Med Biol*, 2019, **1206**: 421-434
- [30] Pradeepkiran J A, Reddy P H. Defective mitophagy in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*, 2020, **64**: 101191
- [31] Youle R J, Narendra D P. Mechanisms of mitophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, **12**(1): 9-14
- [32] Narendra D P, Jin S M, Tanaka A, *et al.* PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin. *PLoS Biol*, 2010, **8**(1): e1000298
- [33] Gao Y, Li J, Li J, *et al.* Tetrahydroxy stilbene glycoside alleviated inflammatory damage by mitophagy via AMPK related PINK1/Parkin signaling pathway. *Biochem Pharmacol*, 2020, **177**: 113997
- [34] Martín-Maestro P, Gargini R, Perry G, *et al.* PARK2 enhancement is able to compensate mitophagy alterations found in sporadic Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*, 2016, **25**(4): 792-806

- [35] Hou X, Fiesel F C, Truban D, *et al.* Age and disease-dependent increase of the mitophagy marker phospho-ubiquitin in normal aging and Lewy body disease. *Autophagy*, 2018, **14**(8): 1404-1418
- [36] Hou X, Watzlawik J O, Cook C, *et al.* Mitophagy alterations in Alzheimer's disease are associated with granulovacuolar degeneration and early tau pathology. *Alzheimers Dement*, 2020, **17**(3): 417-430
- [37] Zheng X, Lin W, Jiang Y, *et al.* Electroacupuncture ameliorates beta-amyloid pathology and cognitive impairment in Alzheimer disease *via* a novel mechanism involving activation of TFEB (transcription factor EB). *Autophagy*, 2021, **17**(11): 3833-3847
- [38] Long Z, Chen J, Zhao Y, *et al.* Dynamic changes of autophagic flux induced by A β in the brain of postmortem Alzheimer's disease patients, animal models and cell models. *Aging (Albany NY)*, 2020, **12**(11): 10912-10930
- [39] Li T, Yin L, Kang X, *et al.* TFEB acetylation promotes lysosome biogenesis and ameliorates Alzheimer's disease-relevant phenotypes in mice. *J Biol Chem*, 2022, **298**(12): 102649
- [40] Whyte L S, Lau A A, Hemsley K M, *et al.* Endo-lysosomal and autophagic dysfunction: a driving factor in Alzheimer's disease?. *J Neurochem*, 2017, **140**(5): 703-717
- [41] Suire C N, Leissring M A. Cathepsin D: a candidate link between amyloid β -protein and tauopathy in Alzheimer disease. *J Exp Neurol*, 2021, **2**(1): 10-15
- [42] Suire C N, Abdul-Hay S O, Sahara T, *et al.* Cathepsin D regulates cerebral A β 42/40 ratios *via* differential degradation of A β 42 and A β 40. *Alzheimers Res Ther*, 2020, **12**(1): 80
- [43] Kim J W, Jung S Y, Kim Y, *et al.* Identification of Cathepsin D as a plasma biomarker for Alzheimer's disease. *Cells*, 2021, **10**(1): 138
- [44] Mindell J A. Lysosomal acidification mechanisms. *Annu Rev Physiol*, 2012, **74**: 69-86
- [45] Song Q, Meng B, Xu H, *et al.* The emerging roles of vacuolar-type ATPase-dependent lysosomal acidification in neurodegenerative diseases. *Transl Neurodegener*, 2020, **9**(1): 17
- [46] Colacurcio D J, Nixon R A. Disorders of lysosomal acidification-The emerging role of v-ATPase in aging and neurodegenerative disease. *Ageing Res Rev*, 2016, **32**: 75-88
- [47] Zhao Z W, Yuan Z, Zhao D Q, *et al.* The effect of V-ATPase function defects in pathogenesis of Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*, 2018, **24**(9): 837-840
- [48] Lee J H, Yu W H, Kumar A, *et al.* Lysosomal proteolysis and autophagy require presenilin 1 and are disrupted by Alzheimer-related PS1 mutations. *Cell*, 2010, **141**(7): 1146-1158
- [49] Lee J H, Mcbrayer M K, Wolfe D M, *et al.* Presenilin 1 maintains lysosomal Ca(2+) homeostasis *via* TRPML1 by regulating vATPase-mediated lysosome acidification. *Cell Rep*, 2015, **12**(9): 1430-1444
- [50] Van Veen S, Martin S, Van Den Haute C, *et al.* ATP13A2 deficiency disrupts lysosomal polyamine export. *Nature*, 2020, **578**(7795): 419-424
- [51] Usenovic M, Tresse E, Mazzulli J R, *et al.* Deficiency of ATP13A2 leads to lysosomal dysfunction, α -synuclein accumulation, and neurotoxicity. *J Neurosci*, 2012, **32**(12): 4240-4246
- [52] Fine M, Schmiede P, Li X. Structural basis for PtdInsP2-mediated human TRPML1 regulation. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 4192
- [53] Xu H, Ren D. Lysosomal physiology. *Annu Rev Physiol*, 2015, **77**: 57-80
- [54] Tedeschi V, Petrozziello T, Sisalli M J, *et al.* The activation of Mucolipin TRP channel 1 (TRPML1) protects motor neurons from L-BMAA neurotoxicity by promoting autophagic clearance. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 10743
- [55] Zhang L, Fang Y, Cheng X, *et al.* Interaction between TRPML1 and p62 in regulating autophagosome-lysosome fusion and impeding neuroaxonal dystrophy in Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, **2022**: 8096009
- [56] Cang C, Aranda K, Seo Y J, *et al.* TMEM175 is an organelle K(+) channel regulating lysosomal function. *Cell*, 2015, **162**(5): 1101-1112
- [57] Feng X, Zhao Z, Li Q, *et al.* Lysosomal potassium channels: potential roles in lysosomal function and neurodegenerative diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2018, **17**(4): 261-266
- [58] Lo C H, Zeng J. Defective lysosomal acidification: a new prognostic marker and therapeutic target for neurodegenerative diseases. *Transl Neurodegener*, 2023, **12**(1): 29
- [59] Rocchi A, He C. Activating autophagy by aerobic exercise in mice. *J Vis Exp*, 2017, **120**: 55099
- [60] Bayod S, Del Valle J, Canudas A M, *et al.* Long-term treadmill exercise induces neuroprotective molecular changes in rat brain. *J Appl Physiol* (1985), 2011, **111**(5): 1380-1390
- [61] Mooren F C, Krüger K. Exercise, autophagy, and apoptosis. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015, **135**: 407-422
- [62] Kang E B, Cho J Y. Effect of treadmill exercise on PI3K/AKT/mTOR, autophagy, and Tau hyperphosphorylation in the cerebral cortex of NSE/htau23 transgenic mice. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2015, **19**(3): 199-209
- [63] Zhao N, Zhang X, Song C, *et al.* The effects of treadmill exercise on autophagy in hippocampus of APP/PS1 transgenic mice. *Neuroreport*, 2018, **29**(10): 819-825
- [64] Herring A, Münster Y, Metzendorf J, *et al.* Late running is not too late against Alzheimer's pathology. *Neurobiol Dis*, 2016, **94**: 44-54
- [65] Thorpe L M, Yuzugullu H, Zhao J J. PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation and therapeutic targeting. *Nat Rev Cancer*, 2015, **15**(1): 7-24
- [66] Revathidevi S, Munirajan A K. Akt in cancer: mediator and more. *Semin Cancer Biol*, 2019, **59**: 80-91
- [67] Long H Z, Cheng Y, Zhou Z W, *et al.* PI3K/AKT signal pathway: a target of natural products in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Front Pharmacol*, 2021, **12**: 648636
- [68] Kuang X, Zhou H J, Thorne A H, *et al.* Neuroprotective effect of ligustilide through induction of α -secretase processing of both APP and Klotho in a mouse model of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2017, **9**: 353
- [69] Pena G S, Paez H G, Johnson T K, *et al.* Hippocampal growth

- factor and myokine cathepsin B expression following aerobic and resistance training in 3xTg-AD Mice. *Int J Chronic Dis*, 2020, **2020**: 5919501
- [70] Peng Y, Chi R, Liu G, *et al.* Aerobic exercise regulates apoptosis through the PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway to improve cognitive impairment in Alzheimer's disease mice. *Neural Plast*, 2022, **2022**: 1500710
- [71] Assefa B T, Tafere G G, Wondafrash D Z, *et al.* The bewildering effect of AMPK activators in Alzheimer's disease: review of the current evidence. *Biomed Res Int*, 2020, **2020**: 9895121
- [72] Téglás T, Ábrahám D, Jókai M, *et al.* Exercise combined with a probiotics treatment alters the microbiome, but moderately affects signalling pathways in the liver of male APP/PS1 transgenic mice. *Biogerontology*, 2020, **21**(6): 807-815
- [73] Jian Y, Yuan S, Yang J, *et al.* Aerobic exercise alleviates abnormal autophagy in brain cells of APP/PS1 mice by upregulating AdipoR1 levels. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(17): 9921
- [74] Jiang D, Chen K, Lu X, *et al.* Exercise ameliorates the detrimental effect of chloroquine on skeletal muscles in mice *via* restoring autophagy flux. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, **35**(1): 135-142
- [75] Rivas D A, Lessard S J, Coffey V G. mTOR function in skeletal muscle: a focal point for overnutrition and exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2009, **34**(5): 807-816
- [76] Carter H N, Kim Y, Erlich A T, *et al.* Autophagy and mitophagy flux in young and aged skeletal muscle following chronic contractile activity. *J Physiol*, 2018, **596**(16): 3567-3584
- [77] Kim Y, Hood D A. Regulation of the autophagy system during chronic contractile activity-induced muscle adaptations. *Physiol Rep*, 2017, **5**(14): e13307
- [78] Luo L, Dai J R, Guo S S, *et al.* Lysosomal proteolysis is associated with exercise-induced improvement of mitochondrial quality control in aged hippocampus. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, **72**(10): 1342-1351
- [79] Abokyi S, Ghartey-Kwansah G, Tse D Y-Y. TFEB is a central regulator of the aging process and age-related diseases. *Ageing Res Rev*, 2023, **89**: 101985
- [80] Ballabio A, Bonifacino J S. Lysosomes as dynamic regulators of cell and organismal homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, **21**(2): 101-118
- [81] Tiribuzi R, Crispoltoni L, Porcellati S, *et al.* miR128 up-regulation correlates with impaired amyloid β (1-42) degradation in monocytes from patients with sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2014, **35**(2): 345-356
- [82] Iyaswamy A, Wang X, Krishnamoorthi S, *et al.* Theranostic F-SLOH mitigates Alzheimer's disease pathology involving TFEB and ameliorates cognitive functions in Alzheimer's disease models. *Redox Biol*, 2022, **51**: 102280
- [83] Morais G P, De Sousa Neto I V, Marafon B B, *et al.* The dual and emerging role of physical exercise-induced TFEB activation in the protection against Alzheimer's disease. *J Cell Physiol*, 2023, **238**(5): 954-965

The Mechanism of Exercise Regulating The Autophagy-lysosome Pathway to Prevent Alzheimer 's Disease*

JIA Jun^{1,2)}, ZHOU Ying-Song^{2)**}, LOU Qiong³⁾, CHEN Xiao-Ping^{2,4)}, XU Shu-Jun^{1)**}

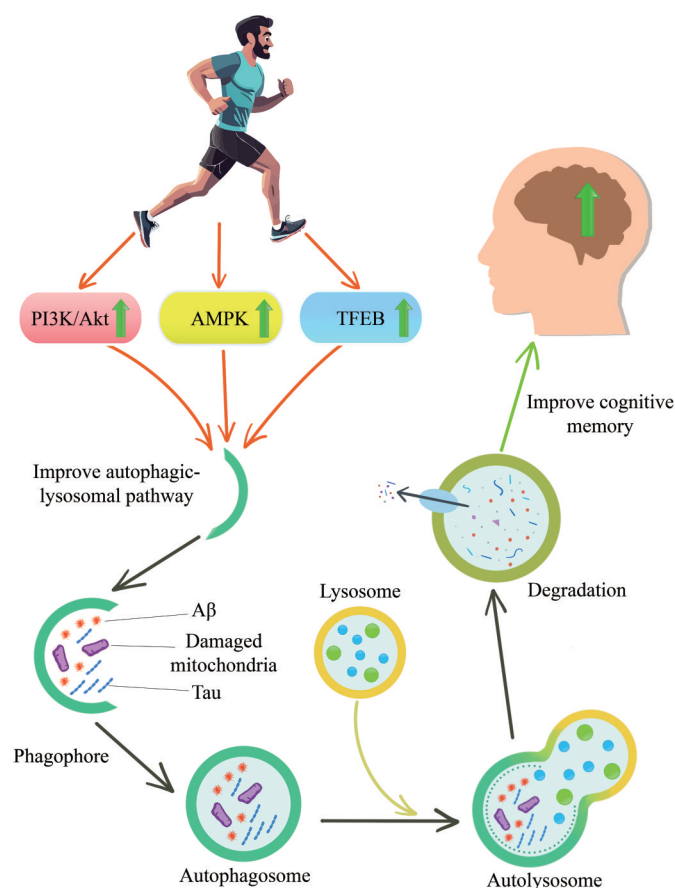
⁽¹⁾Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology, Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

²⁾Faculty of Physical Education, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

³⁾Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315020, China;

⁴⁾China Institute of Sport Science, Beijing 100061, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81771166), Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LY23H090005), Ningbo Key Research and Development Plan Project (2023Z173, 2022Z147), Natural Science Foundation of Ningbo (2022J118, 2022J250), Zhejiang Province Medical and Health Technology Plan Project (2023KY284), and the K. C. Wong Magna Fund in Ningbo University.

** Corresponding author.

XU Shu-Jun. Tel: 86-574-87609594, E-mail: xushujun@nbu.edu.cn

ZHOU Ying-Song. Tel: 86-13780054166, E-mail: zhouyingsong@nbu.edu.cn

Received: August 4, 2023 Accepted: August 31, 2023

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder. The pathological changes of AD include synaptic dysfunction, neurotransmitter imbalance, neuroinflammation, deposition plaques with β Amyloid ($A\beta$) protein as the core in different regions of the brain, and abnormal accumulation of Tau proteins in nerve cells which form neuronal fiber tangles. If $A\beta$, Tau, and damaged organelles in nerve cells can't be degraded and cleared in time, it will produce significant neurotoxicity and cause neuronal damage, leading to AD. The degradation of $A\beta$ proteins and damaged organelles depends on the autophagy-lysosome pathway. When the degradation function of neuronal cells is abnormal, neurons are prone to accumulate abnormal proteins and damaged organelles which lead to neuronal damages. Therefore, the decrease in autophagy lysosome function and the impaired degradation of neurotoxic substances play an important role in the development of AD. Abnormal autophagy function leads to the aggregation of $A\beta$ and Tau in neurons, leading to strong neurotoxicity and the occurrence of AD symptoms. Decrease in the number of lysosomes, abnormal lysosomal pH and decreased activities of lysosomal enzymes will lead to damage of the autophagy-lysosomal system which leads to an increase in abnormal protein aggregation and triggers AD. Exercise is the most effective non-pharmacological intervention to slow down cognitive decline in dementia patients. Exercise can quickly and safely activate the autophagy lysosomal system, improve the clearance efficiency of abnormal proteins in the central and peripheral tissues, and thereby alleviate cognitive and memory impairment in AD patients. Firstly, exercises can activate the Phosphatidylinositol 3-kinases/protein kinase B (PI3K/Akt) pathway, which will further decreased the activation of glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) and reverse the abnormal function of mammalian target of rapamycin (mTOR). Through this pathway, exercises will improve autophagy activity, promote the degradation and clearance of $A\beta$ and hyperphosphorylated Tau, and alleviate AD cognitive dysfunction. In addition, exercise can also regulate the Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway through an adiponectin receptor 1(AdipoR1) dependent or independent ways to enhance cell autophagy, increase the number of autolysosomes in cells, enhance lysosomal function, and improve cognition. As an effective TFEB activator, exercise can upregulate related signaling pathways by activating TFEB to promote the expression of autophagy and lysosomal genes, improve clearance efficiency of toxic proteins and damaged organelles, and reduce $A\beta$ deposition and neuronal apoptosis to improve cognitive impairment in AD patients. Autophagy lysosomes may be a new target for treating neurodegenerative diseases such as AD which is caused by the accumulation of abnormal proteins and damaged organelles. Exercise can activate autophagy-lysosomes pathway to prevent and delay the progression of AD. This article elaborated the role of autophagy lysosome dysfunction in the occurrence and development of AD, laid out the underlying mechanism of exercise preventing Alzheimer's disease by regulating autophagy-lysosome pathway. This review aims to provide a new strategy for the prevention and treatment of AD.

Key words exercise, autophagy, lysosome, Alzheimer's disease

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0306