

Target of Exercise Intervention in AD—Muscle Factor Irisin

Guixiong Xie

Lechang Second Middle School, Lechang Guangdong
Email: 747174170@qq.com

Received: Feb. 8th, 2020; accepted: Feb. 28th, 2020; published: Mar. 6th, 2020

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a type of progressive memory dysfunction that is common in the elderly. The main pathological features are senile plaques formed by the accumulation of beta amyloid ($A\beta$) in the brain, and tau, which is over-phosphorylated, is a nerve tangled fibrils. Irisin is an actin that is closely related to exercise. Recent studies have shown that irisin is closely related to the central nervous system. Irisin can reduce $A\beta$ production, promote neurogenesis, inhibit neuroinflammation and reduce oxidative stress. Indicating that irisin may be a new mechanism for treating AD. Exercise can prevent and improve AD, but its molecular mechanism is not clear. Comprehensive recent studies have shown that the molecular mechanism of exercise to prevent AD is related to irisin. Exercise can increase normal and serum irisin levels in the brain of normal rats and AD rats, and improve Pathological manifestations of AD, so irisin is a new target for mediating exercise intervention in AD.

Keywords

Alzheimer's Disease, $A\beta$, Exercise Intervention, Irisin

运动干预AD的靶点——肌肉因子鸢尾素

谢桂雄

乐昌市第二中学, 广东 乐昌
Email: 747174170@qq.com

收稿日期: 2020年2月8日; 录用日期: 2020年2月28日; 发布日期: 2020年3月6日

摘要

阿尔茨海默病(AD)是一种多发于老年人的进行性记忆功能障碍, 主要的病理特征为脑中 β 淀粉样蛋白

(A β)积聚形成的老年斑,以及过度磷酸化的tau构成是神经原纤维缠结。鸢尾素(Irisin)是与运动密切相关的一种肌动蛋白,最近的研究表明,鸢尾素与中枢神经系统密切相关,鸢尾素能减少A β 生成,促进神经发生,抑制神经炎症和减轻氧化应激,说明鸢尾素可能是治疗AD的新机制。运动能预防和改善AD,但其分子机制尚不明晰,综合近期研究,运动防治AD的分子机制与鸢尾素有关,运动能增加正常大鼠和AD大鼠脑中和血清鸢尾素水平,并改善AD病理表现,因此鸢尾素是介导运动干预AD的新靶点。

关键词

阿尔茨海默症, A β , 运动干预, 鸢尾素

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 鸢尾素概述

1.1. 鸢尾素的分子结构

大小约为 12 kDa 多肽片段的鸢尾素于 2012 年在小鼠中发现,被称之为一种新型肌肉因子(myokine),鸢尾素由过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ)辅激活因子 α (peroxisome proliferator-activated receptorcoactivator-1, PGC-1 α)切割含有 29 个氨基酸残基的信号肽、112 个氨基酸残基的 III 型纤连蛋白组件和 65 个氨基酸残基的 C-端跨膜结构域构成的 III 型纤连蛋白组件包含蛋白 5 (fibronectin type III domain containing protein 5, FNDC5)所形成的活性物质[1]。FNDC5 蛋白由 1 个信号肽、2 个纤连蛋白和 1 个疏水域组成,经过剪切、修饰后形成约 112 个氨基酸残基组成的多肽,经过 N-糖基化蛋白形成具有高度保守性鸢尾素,再释放到血液中,到达靶器官发挥作用[2]。

1.2. 鸢尾素的分布

骨骼肌是表达 FNDC5 最多的组织,其能产生超过 70%的总体循环水平的鸢尾素,在心脏,在肾脏、肝脏、肺也有鸢尾素的表达,同时,血浆及脂肪组织中也有鸢尾素的存在[2]。如此广泛的表达,提示着鸢尾素可能具有重要的生理学功能。此外,研究发现,大脑神经元和胶质细胞也能高度表达 FNDC5 [3],提示肌肉因子 FNDC5/鸢尾素在中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)扮演着重要作用。

1.3. 鸢尾素的生物学功能

鸢尾素通过血流到达脑、肾脏、肝脏等多种器官组织,可作为组织之间“cross-talk”的信使分子。鸢尾素通过上调解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1)的表达,使合成代谢的白色脂肪组织(WAT)转变为具有分解代谢的棕色脂肪(BAT),还通过磷酸化 P38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK),激活细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK),增加脂肪细胞内葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transport protein4, GLUT-4)、胰岛素受体底物 1 (Insulin Receptor Substrate-1, IRS-1)的表达,促进葡萄糖吸收,脂肪燃烧和加快新陈代谢,从而增加能量释放、调节葡萄糖稳态,改善糖耐量异常和胰岛素抵抗。基于鸢尾素的广泛生理作用,其与内分泌代谢疾病、心血管疾病、肿瘤等多种疾病密切相关,有望成为代谢性疾病及其他疾病防治的靶点[4]。

2. AD 的病因及预防与鸢尾素的关系

阿尔茨海默症(Alzheimer disease, AD)是一种起病隐匿的进行性发展的神经系统退行性疾病,临床上主要的病理特征是 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, $A\beta$)在脑部过度沉淀形成淀粉样蛋白斑(plaque)、过度磷酸化的微管结合蛋白 tau 构成的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT),神经炎症,氧化应激、突触功能障碍、神经发生数量下降等[5]。

近期研究发现,AD 患者和 AD 转基因小鼠海马和脑脊液中的 FNDC5/鸢尾素水平降低,而增加外周系统和大脑鸢尾素水平能改善 AD 小鼠模型中的突触可塑性和记忆能力[6],提示鸢尾素在 AD 发生发展的进程扮演者的关键作用。

2.1. 鸢尾素与 $A\beta$

鸢尾素的生成与 $A\beta$ 产生有着密切的联系。研究发现, FNDC5 与 APP β 淀粉样前体蛋白(amyloid- β protein precursor, APP)之间存在相互作用关系能影响 APP 的 β -裂解, FNDC5 的强表达显著降低 $A\beta$ 的分泌水平[7]。然而,也有研究表明 FNDC5 与 $A\beta$ 之间不存在相互作用,但是 FNDC5 也能降低 AD 小鼠脑内的 $A\beta$ 浓度[6]。FNDC5 与 $A\beta$ 的关系可能与 $A\beta$ 下调 PGC-1 α 的表达有关, PGC-1 α 是切割 FNDC5 生成鸢尾素的重要因子,研究发现,上调 PGC-1 α 切割 FNDC5 的活性能逆转 $A\beta$ 引起的神经元凋亡,提示鸢尾素的生成能抵抗 $A\beta$ 的神经毒性[8]。

进一步发现,鸢尾素是通过降低内质网应激(ER stress)减少 $A\beta$ 。PER 样 ER 调节激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)——真核生物起始因子(eukaryotic initiation factor 2B, eIF2 α)——活化转录因子 4 (Activating transcription factor 4, ATF4)信号能增加 β -和 γ -分泌酶(secretase)的表达,导致 $A\beta$ 的大量生成,并通过增加转录因子 C/EBP 的同源蛋白(C/EBP-homologous protein, CHOP)的积累,改变促生存/促凋亡基因(Bal-2/Bax)的比值,导致神经元凋亡。研究发现,鸢尾素能通过上调环磷酸腺苷(Cyclic adenosine monophosphate, cAMP)——蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)——环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)信号,抑制 PERK 磷酸化和 ATF4 的核转录,下调 PERK-eIF2 α -ATF4 的信号,降低 CHOP 的积累,减少 $A\beta$ 的生成,抑制神经元凋亡[6]。这提示,提高脑内鸢尾素的水平能有效改善 AD 的 $A\beta$ 病理表现。

2.2. 鸢尾素与神经发生

海马神经发生障碍是 AD 的发病机制之一,研究发现,与正常相比,海马神经发生比率低于正常值的 60%,就会造成严重的认知障碍[9]。

早期研究发现,敲除神经元前体细胞中的 FNDC5 会抑制小鼠胚胎干细胞向神经元的分化和星形胶质细胞的成熟,破坏小鼠的学习和记忆能力[10],近期研究发现,敲除大脑 FNDC5/鸢尾素会损害小鼠的突触可塑性和认知能力[6]。这提示 FNDC5 生成的鸢尾素可能会促进脑内海马神经发生。

近期研究表明,鸢尾素是海马神经发生潜在效应者,能调控脑内神经发生、突触可塑性等。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是脑内重要的神经营养因子之一,研究发现, PGC-1 α 通过提高转录因子雌激素受体 α (Estrogen Related Receptor Alpha, ERR α)的转录活性增加 FNDC5 的表达,使 FNDC5 的活性剪切成为鸢尾素,鸢尾素能提高海马 BDNF 的表达,并增加神经发生标记物 Npas4、cFos、Arc、Zif268 的表达[11]。转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号激活能促使海马神经发生相关信号转导,体外研究发现,鸢尾素能通过调节 STAT3 信号传导,促进海马神经元的增殖[12]。这些研究表明,鸢尾素可以激活 PGC-1 α -BDNF 和 STAT3 信号通路,促进 AD 海马神经发生。

2.3. 鸢尾素与神经炎症

AD 炎症病理假说主要表现为小胶质细胞和星胶质细胞过度活化释放的炎性因子引起神经元损伤[5]。

研究发现, 血浆鸢尾素的升高能增加脑内蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)的磷酸化, 抑制脑内小胶质细胞的活化标志物 Iba-1 (Ionized calcium binding adaptor molecule-1)的表达, 减少肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白介素 6 (interleukin 6, IL-6)、白介素 1 β (IL-1 β)的产生, 保护神经元免受炎症因子损害[13]。近期研究发现, 鸢尾素能通过激活 Notch 信号, 抑制脑内 TNF- α 和 IL-1 β 的表达[14]。这些研究说明鸢尾素能有效抑制脑内神经炎症的产生。

NOD 样受体 NLRP3 (NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3, NLRP3)的激活能促进半胱氨酸蛋白酶-1 (caspase-1)的活化, caspase-1 将白介素 1 β 前体(pro-IL-1 β)和 pro-IL-18 切割成活性形式, 造成神经元炎症损伤, 研究发现, 鸢尾素能抑制 NLRP3 炎症信号的激活, 抑制 caspase-1 的活化和炎症因子的产生[15]。NF- κ -B 的转录能提高 TNF- α 、IL-1 β 等炎性因子的表达, 研究发现, 鸢尾素抑制核转录因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ -B)的转录, 降低环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)的表达, 减少 IL-6 和 IL-1 的释放, 减轻 A β 导致的星形胶质细胞损伤, 保护神经元免受 A β 诱导的细胞凋亡, 促进神经元存活[16]。p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38mitogen activated protein kinases, p38MAPK)能促进 IL-1 β 、IL-6 的表达, 研究发现, 鸢尾素可以通过调节 P38 的表达, 抑制小鼠海马组织炎性细胞因子的释放, 改善小鼠认知功能[17]。

这些研究提示鸢尾素抑制 NF- κ -B、NLRP3 和 p38 信号通路能治疗 AD 神经炎症。

2.4. 鸢尾素与氧化应激

过度产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)会触发氧化应激(oxidative stress, OS), 持续产生的氧化应激会引起神经元细胞损伤, 甚至凋亡, 继而导致认知功能障碍和老年痴呆[18]。

研究表明, 鸢尾素能减少神经细胞内活性氧和丙二醛(Malondialdehyde, MDA)的产生, 并提高超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)水平增加细胞抗氧化能力, 减轻神经元氧化应激诱导的神经元凋亡[15]。此外, 研究发现, 鸢尾素能抑制脑组织梗死中硝基酪氨酸(Nitrotyrosine, NT)、超氧阴离子(superoxide anion)和 4-羟基壬烯醛(4-Hydroxynonenal, HNE)的表达, 从而减少 ROS 的产生, 保护神经元免于氧化应激诱导的凋亡[13]。这些研究说明鸢尾素能减轻 AD 脑内的氧化应激, 但其机制还需要进一步明晰。

3. 鸢尾素介导运动干预阿尔茨海默症

3.1. 运动能提高正常鼠血清和脑中鸢尾素水平

鸢尾素是肌肉与大脑交流重要的信使分子, 研究发现, 在动物模型中, 12 周的运动训练能阻止幼年和老年大鼠血浆中鸢尾素的下降[19]。人体实验中, 为期 16 周的有氧运动能增加妇女血清鸢尾素的浓度[20]。不同的运动方式均能增加外周系统中鸢尾素的含量, 对比有氧运动, 抗阻运动引起血浆的鸢尾素水平增加的幅度更显著[21]。研究发现, 发现 30 天的跑轮运动能上调小鼠海马 PGC-1 α , Erra 的转录活性, 并增加 FNCD5 和 BDNF 的表达, 说明耐力运动能激活海马中的 PGC-1 α /FNDC5/鸢尾素信号, 增加小鼠脑内 BDNF 的表达, 提高认知能力[11]。

3.2. 运动能提高 AD 转基因鼠血清和脑中鸢尾素水平

研究指出 2 周的跑台训练能增加小鼠血浆中鸢尾素的含量, 脑和血浆的鸢尾素含量均有增加, 增加的鸢尾素水平能保护神经元免受炎症因子和氧化应激的损害, 改善小鼠的认知功能[13]。同样, 研究发现,

6 到 8 周的跑轮运动增加 AD 小鼠脑中 FNDC5 和 BDNF 的表达, 并增加脑内神经发生标记物 DCX+ 的数量, 减少神经元凋亡蛋白 Caspase3 的数量, 提示运动能提高 AD 脑内鸢尾素水平, 增加 BDNF 的转录活性[9]。近期研究指出 5 周的游泳训练增加了 AD 小鼠海马中 FNDC5、鸢尾素和 BDNF 的表达, 并增加 AD 小鼠的长时程增强(Long-term potentiation, LTP)和新物体识别记忆, 而阻断鸢尾素在大脑中传递信号的通路, 运动对小鼠认知过程的有益影响也就消失了[6], 这说明鸢尾素是运动改善 AD 模型小鼠中突触功能和记忆的新型介质。

4. 小结与展望

鸢尾素能减少 $A\beta$ 的产生, 促进神经发生, 抑制神经炎症和减轻氧化应激, 说明鸢尾素是改善和治疗 AD 病理特征的新机制。近期多数研究表明, 运动能增加循环和脑的鸢尾素水平, 并改善和缓解 AD 的病理特征, 因此, 肌肉因子鸢尾素是介导运动干预 AD 的新靶点。未来应该进一步寻找鸢尾素的受体靶点, 并研究鸢尾素如何进入大脑并同大脑相互作用, 以及评估鸢尾素是否在人类身上有着在小鼠身上的同样效应, 这将有助于 AD 的治疗。

参考文献

- [1] Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M.P., *et al.* (2012) A PGC1- α -Dependent Myokine That Drives Brown-Fat-Like Development of White Fat and Thermogenesis. *Nature*, **481**, 463-468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>
- [2] Jedrychowski, M.P., Wrann, C.D., Paulo, J.A., *et al.* (2015) Detection and Quantitation of Circulating Human Irisin by Tandem Mass Spectrometry. *Cell Metabolism*, **22**, 734-740. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.001>
- [3] Dun, S.L., Lyu, R.M., Chen, Y.H., *et al.* (2013) Irisin-Immunoreactivity in Neural and Non-Neural Cells of the Rodent. *Neuroscience*, **240**, 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.02.050>
- [4] Briganti, S.I., Gaspa, G., Tabacco, G., *et al.* (2018) Irisin as a Regulator of Bone and Glucose Metabolism. *Minerva Endocrinologica*, **43**, 489-500.
- [5] Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., *et al.* (2019) Alzheimer's Disease: Pathogenesis, Diagnostics, and Therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*, **14**, 5541-5554. <https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>
- [6] Lourenco, M.V., Frozza, R.L., De Freitas, G.B., *et al.* (2019) Exercise-Linked FNDC5/Irisin Rescues Synaptic Plasticity and Memory Defects in Alzheimer's Models. *Nature Medicine*, **25**, 165-175. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0275-4>
- [7] Noda, Y., Kuzuya, A., Tanigawa, K., *et al.* (2018) Fibronectin Type III Domain-Containing Protein 5 Interacts with APP and Decreases Amyloid Beta Production in Alzheimer's Disease. *Molecular Brain*, **11**, 61. <https://doi.org/10.1186/s13041-018-0401-8>
- [8] Xia, D.Y., Huang, X., Bi, C.F., *et al.* (2017) PGC-1 α or FNDC5 Is Involved in Modulating the Effects of Abeta1-42 Oligomers on Suppressing the Expression of BDNF, a Beneficial Factor for Inhibiting Neuronal Apoptosis, Abeta Deposition and Cognitive Decline of APP/PS1 Tg Mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **9**, 65. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00065>
- [9] Choi, S.H., Bylykbashi, E., Chatila, Z.K., *et al.* (2018) Combined Adult Neurogenesis and BDNF Mimic Exercise Effects on Cognition in an Alzheimer's Mouse Model. *Science*, **361**, pii: eaan8821. <https://doi.org/10.1126/science.aan8821>
- [10] Hashemi, M.S., Ghaedi, K., Salamian, A., *et al.* (2013) Fndc5 Knockdown Significantly Decreased Neural Differentiation Rate of Mouse Embryonic Stem Cells. *Neuroscience*, **231**, 296-304. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.11.041>
- [11] Wrann, C.D., White, J.P., Salogiannis, J., *et al.* (2013) Exercise Induces Hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 Pathway. *Cell Metabolism*, **18**, 649-659. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.008>
- [12] Moon, H.-S., Dincer, F. and Mantzoros, C.S. (2013) Pharmacological Concentrations of Irisin Increase Cell Proliferation without Influencing Markers of Neurite Outgrowth and Synaptogenesis in Mouse H19-7 Hippocampal Cell Lines. *Metabolism: Clinical and Experimental*, **62**, 1131-1136. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.04.007>
- [13] Li, D.J., Li, Y.H., Yuan, H.B., *et al.* (2017) The Novel Exercise-Induced Hormone Irisin Protects against Neuronal Injury via Activation of the Akt and ERK1/2 Signaling Pathways and Contributes to the Neuroprotection of Physical Exercise in Cerebral Ischemia. *Metabolism*, **68**, 31-42. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.003>

-
- [14] Jin, Z., Guo, P., Li, X., *et al.* (2019) Neuroprotective Effects of Irisin against Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury via Notch Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **120**, Article ID: 109452. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109452>
- [15] Peng, J., Deng, X., Huang, W., *et al.* (2017) Irisin Protects against Neuronal Injury Induced by Oxygen-Glucose Deprivation in Part Depends on the Inhibition of ROS-NLRP3 Inflammatory Signaling Pathway. *Molecular Immunology*, **91**, 185-194. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.09.014>
- [16] Wang, K., Li, H., Wang, H., *et al.* (2018) Irisin Exerts Neuroprotective Effects on Cultured Neurons by Regulating Astrocytes. *Mediators of Inflammation*, **2018**, Article ID: 9070341. <https://doi.org/10.1155/2018/9070341>
- [17] Wang, K., Song, F., Xu, K., *et al.* (2019) Irisin Attenuates Neuroinflammation and Prevents the Memory and Cognitive Deterioration in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Mediators of Inflammation*, **2019**, Article ID: 1567179. <https://doi.org/10.1155/2019/1567179>
- [18] Teixeira, J.P., De Castro, A.A., Soares, F.V., *et al.* (2019) Future Therapeutic Perspectives into the Alzheimer's Disease Targeting the Oxidative Stress Hypothesis. *Molecules (Basel, Switzerland)*, **24**, 4410. <https://doi.org/10.3390/molecules24234410>
- [19] Belviranli, M. and Okudan, N. (2018) Exercise Training Increases Cardiac, Hepatic and Circulating Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Irisin in Young and Aged Rats. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, **36**, Article ID: 20180053. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2018-0053>
- [20] Kim, J.H. and Kim, D.Y. (2018) Aquarobic Exercises Improve the Serum Blood Irisin and Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Elderly Women. *Experimental Gerontology*, **104**, 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.01.024>
- [21] Tsuchiya, Y., Ando, D., Takamatsu, K., *et al.* (2015) Resistance Exercise Induces a Greater Irisin Response than Endurance Exercise. *Metabolism*, **64**, 1042-1050. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.05.010>