

细胞自噬在阿尔茨海默病中的作用

时亚婷 姚朝阳 张伟*

(新乡医学院基础医学院, 新乡 453003)

摘要 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种认知功能障碍的神经退行性疾病, 主要以 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)沉积形成的老年斑(senile plaque, SP)和细胞内Tau蛋白过度磷酸化形成的神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)为病理特征。细胞自噬(autophagy)是有效清除神经细胞中异常蛋白质和维持机体稳态的重要途径。该文对近几年有关细胞自噬和AD的相关研究进行了回顾, 详细系统地总结了自噬的基本过程以及自噬与AD的关系, 深入探析了细胞自噬相关通路的调控和其在AD中的作用, 以期AD的防治提供科学合理的理论依据。

关键词 自噬; 阿尔茨海默病; β -淀粉样蛋白; Tau蛋白; mTOR依赖性途径; mTOR非依赖性途径

The Role of Autophagy in Alzheimer's Disease

SHI Yating, YAO Zhaoyang, ZHANG Wei*

(School of Basic Medical Sciences, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China)

Abstract AD (Alzheimer's disease) is a neurodegenerative disease with cognitive dysfunction, which is mainly characterized by SP (senile plaque) formed by A β (β -amyloid protein) deposition and NFTs (neurofibrillary tangles) formed by hyperphosphorylation of Tau protein in cells. Autophagy is an important way to effectively remove abnormal proteins in nerve cells and maintain organism homeostasis. In this review, relevant studies on autophagy and AD in recent years have been retrospected, as well as the basic process of autophagy and the relationship between autophagy and AD are summarized in detailly and systematically. In addition, this review deeply explores the regulation of autophagy-related pathways and its role in AD, and expects to provide a scientific and reasonable theoretical basis for the prevention and treatment of AD.

Keywords autophagy; Alzheimer's disease; β -amyloid protein; Tau protein; mTOR-dependent pathway; mTOR-independent pathway

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见的神经退行性疾病, 其主要临床表现为进行性记忆减退和认知障碍, 已成为严重影响老年人生活质量的全球性健康问题^[1]。该病的主要病理特征为 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)沉积形成的老年

斑(senile plaque, SP)和Tau蛋白过度磷酸化导致的神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)^[2]。到目前为止, 其病因和发病机制尚不明确, 而且防治效果不佳。细胞自噬是一种广泛存在于真核细胞内的保护机制, 通过将异常的蛋白质聚集体包裹在自噬体

收稿日期: 2021-03-19

接受日期: 2021-04-19

国家自然科学基金(批准号: U1604108)和河南省科技攻关项目(批准号: 182102311148)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0373-3831326, E-mail: zhangwei0920@163.com

Received: March 19, 2021

Accepted: April 19, 2021

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.U1604108) and the Key Science and Technology Program of Henan Province (Grant No.182102311148)

*Corresponding author. Tel: +86-373-3831326, E-mail: zhangwei0920@163.com

中, 之后将其运输到溶酶体中进行降解消除, 是维持细胞内环境稳定的重要途径^[3]。大量的研究表明, 自噬与A β 及Tau蛋白之间存在复杂多向的关系, 对AD的发病机制有着非常重要的影响^[4-6]。因此, 本文主要讨论细胞自噬在AD发病机制中的调控作用, 以及通过调节自噬缓解AD认知衰退的途径。

1 自噬概述

细胞自噬是一种细胞内溶酶体降解过程, 主要负责长寿命蛋白和一些细胞器的降解利用^[7-8]。根据细胞内底物运送到溶酶体腔方式的不同, 哺乳动物细胞自噬可分为三种主要方式: 大自噬(macroautophagy)、小自噬(microautophagy)和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)^[9]。通常所指的自噬为大自噬, 其与AD的发病机制最为相关, 即由来源于细胞的双层膜性结构包裹细胞内容物形成自噬体, 自噬体通过细胞骨架微管系统沿着不同的囊泡滑动并融合, 然后再与溶酶体融合, 继而进行降解的过程^[10-11]。自噬是真核生物发育、老化过程中普遍存在的一种净化自身多余或受损细胞器的机制, 是生命体维持蛋白质代谢平衡及细胞内环境稳定的重要途径。这一途径在细胞废物清除、结构重建、生长发育的过程中起着重要的作用^[12]。自噬的发生过程可分为五个阶段: (1) 细胞内分隔膜的形成; (2) 分隔膜在相关蛋白质的作用下不断膨胀, 并包围老化蛋白质、线粒体和其周围的其他细胞器; (3) 分隔膜生长成具有双层膜结构的自噬体; (4) 自噬体的外膜与溶酶体融合; (5) 自噬体和溶酶体融合后被溶酶体中的水解酶溶解, 降解产物在细胞内再循环利用^[7]。

2 自噬与AD的相关性

2.1 自噬与A β 的关系

随着研究的逐渐深入, 已有数据表明A β 沉积产生的毒性是引发AD的重要原因之一^[13]。A β 的神经毒性涉及复杂的分子机制, 如破坏细胞内的Ca²⁺稳态, 促进自由基的形成, 降低K⁺通道功能, 增强致炎细胞因子引起的炎症反应等。在AD中有蛋白酶体途径和自噬-溶酶体途径这两条降解A β 的途径, 研究发现人类更倾向于借助后者这一途径降解A β ^[14]。因此, 充分了解细胞自噬和A β 之间的关系, 利用自噬减少A β 的产生对缓解AD至关重要。

A β 是由淀粉样蛋白前体(amyloid precursor protein, APP)经 β -分泌酶和 γ -分泌酶的蛋白水解作用而生成的多肽。首先 β -分泌酶在 β 位点将APP裂解为 β -N端片段—— β -可溶性淀粉样蛋白前体(β -soluble amyloid precursor protein, sAPP β)和 β -C端片段(β carboxy terminal fragments, β -CTFs), 之后 γ -分泌酶再将 β -CTFs水解成A β 肽段。A β 在人体内最常见的亚型是A β 1-40和A β 1-42, 其中A β 1-42具有更强的毒性, 且更容易聚集形成A β 沉淀的核心, 并引发神经毒性作用。自噬是参与A β 生成的重要途径。有研究发现, 在过表达APP的小鼠肝脏细胞中, 自噬囊泡(autophagic vacuoles, AVs)中含有大量的APP、 β -CTF、BACE(β -site APP cleaving enzyme)等, 说明AVs是产生A β 的一个可能的部位^[5]; A β 的生成过程中也有自噬的参与, 细胞外A β 蛋白的定量分析显示, 在自噬功能障碍的小鼠中A β 的生成量减少了90%, 但当自噬功能恢复之后, A β 的生成也随之恢复到正常水平^[15]; 此外, 在自噬相关基因Atg7敲除的小鼠中, A β 蛋白的生成大大减少, 之后用携带Atg7的慢病毒感染小鼠的神经细胞使Atg7的表达恢复到正常水平以激活自噬, 同时A β 的生成也会恢复到之前的水平^[16]。以上的研究结果均表明, 自噬异常在A β 的形成中发挥了一定的作用。而实际上, 自噬在A β 的代谢中有着双重的作用, 除了参与A β 的生成外, 还可以促进APP降解以减少A β 的产生。在AD动物模型中观察到Atg5依赖性自噬的激活可以促进APP的早期降解, 从而促进A β 清除^[17]; SIRT1(Sirtuin1)是自噬调控的正相关分子, 其上调可以增加自噬相关蛋白Beclin1、Atg5和微管相关蛋白1轻链3-II(microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II)的表达, 从而导致APP-CTF β 水平的降低并加快A β 的清除^[18]。在利用APP/PS1转基因小鼠模型的实验中还发现, 抑制mTOR途径促进自噬可以降低BACE1的表达水平^[19]。此外, 最近的一项研究还证明了激活PPAR α 介导的细胞自噬是清除A β 的重要途径, 可以减缓AD模型小鼠的认知功能衰退^[20]。上述实验结果揭示了自噬的激活可以促进A β 的降解且有助于减缓AD的病理进程。在正常情况下, 自噬参与了A β 的生成和降解, 并使两者处于平衡状态, 以保证神经元的功能正常。然而, 自噬被异常激活却可以加速APP裂解形成A β ^[21], 在AD发病的早期阶段自噬就被激活, 从而加快了富

含 APP 的代谢底物在自噬-溶酶体途径中的降解以及再循环利用^[22]。此时自噬的激活反映了神经突起对降解产物中蛋白质、氨基酸等营养物质的需求,以及对抗细胞凋亡刺激的一种自我保护反应。而在 AD 发病的晚期,不断沉积的 A β 又会造成自噬功能受损, A β 的毒性干扰内质网和微管之间的锚定效应,降低微管的稳定性,并且在病变晚期的 AD 模型小鼠以及 AD 患者的皮质和海马神经元突起内,异常聚集着大量的自噬体和未成熟的自噬囊泡,表明在 AD 晚期自噬体和溶酶体的融合过程发生了障碍。总之, AD 病理改变引起的 A β 持续积累导致的异常自噬和自噬体-溶酶体融合的减少构成了一个恶性循环,致使 AD 病情加重^[23]。

2.2 自噬与 Tau 蛋白的关系

AD 的另一个主要病理特征是在神经细胞中形成大量的 NFTs, 而 NFTs 的形成主要与 Tau 蛋白的过度磷酸化有关。Tau 蛋白是一种重要的微管相关蛋白,它与微管蛋白结合后将其聚合成微管,起到维持微管稳定性和神经元细胞结构的作用。在 AD 病症中,由于 Tau 蛋白的过度磷酸化使其本身构象发生变化,丧失了正常的生物功能而与微管分离,由此造成的微管不稳定性会导致轴突运输的严重中断,从而引起神经元死亡。由于神经元是有丝分裂后的细胞^[24],不能通过有丝分裂代谢自身产生的有毒物质,所以维持正常的细胞自噬功能以清除有害代谢物对神经元来说非常重要。但在 AD 的发展过程中,自噬功能受损引起了大量的 A β 和异常磷酸化 Tau 蛋白的累积,导致了氧化应激并加速了神经元的死亡。

泛素-蛋白酶体系统是单体 Tau 降解的主要途径,但当 Tau 以寡聚体或者聚集体形式存在时,就依赖于自噬途径的降解^[25]。正常的自噬是去除神经元中磷酸化 Tau 蛋白的主要途径,而且自噬的激活或增强可有效促进 Tau 蛋白的清除。1996 年, BED-NARSKI 等^[26]首次报道了溶酶体蛋白酶可以降解海马切片中的 Tau 蛋白,证明了自噬在 Tau 代谢发病机制中的作用。氯化铵是自噬过程的抑制剂,可以延迟 Tau 蛋白的清除并促进其病理性聚集,组织蛋白酶 D(一种溶酶体蛋白酶)、雷帕霉素(一种自噬诱导剂)和海藻糖(一种自噬激活剂)也可以帮助降解果蝇或 AD 模型小鼠大脑中 Tau 蛋白聚集体的水平^[27]。此外,还可以通过抑制自噬-哺乳动物靶向雷帕霉素靶

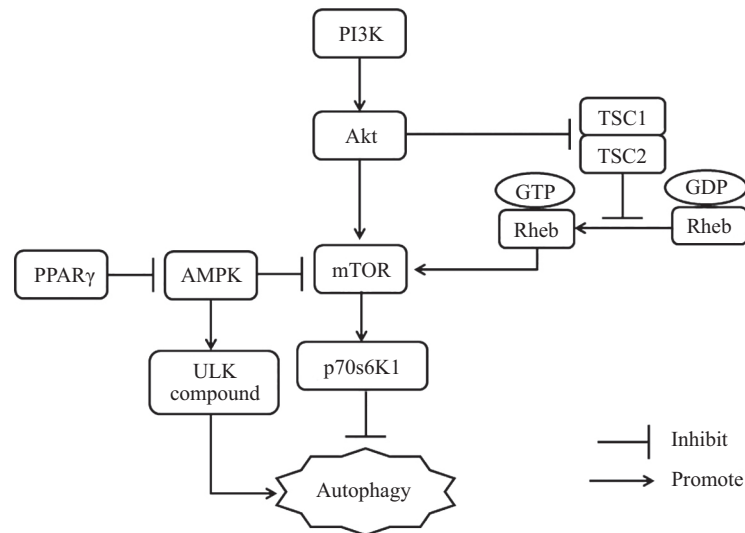
蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)依赖性和 mTOR 非依赖性两种途径诱导自噬来改善 AD 中 Tau 蛋白的损伤^[28-30]。已经有实验证实,在 AD 模型小鼠中利用硒蛋氨酸通过 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)-mTOR 途径来激活自噬,可以促进神经元中 Tau 蛋白的清除,提高该小鼠的认知能力^[31]。因此我们推断,自噬的激活可以帮助清除大脑神经元中出现的 Tau 蛋白,以缓解 AD 患者的认知功能障碍。但与此同时,亦有研究证实磷酸化的 Tau 蛋白可能会引起异常的自噬^[32]。自噬-溶酶体系统的功能障碍会导致 Tau 蛋白寡聚体的形成,这是自噬功能障碍参与 Tau 蛋白聚集的一个直接证据^[33]。聚合酶 δ 相互作用蛋白 2(polymerase delta-interacting protein 2, POLDIP2)是 Tau 蛋白聚集的调节分子, POLDIP2 过表达可以抑制自噬,最终诱导 Tau 蛋白的聚集^[34]。此外,核点家族的成员之一核点蛋白 52(nuclear dot protein 52, NDP52),作为自噬关键蛋白可通过连接自噬体表面的 LC3 促进磷酸化 Tau 蛋白的降解。然而在 AD 模型小鼠的皮层和海马中含有 NDP52 的 AVs 数量显著增加,且 NDP52 蛋白、磷酸化的 Tau 蛋白和 LC3-II 的表达水平被相应上调,这表明 AD 小鼠的自噬功能出现障碍^[35-36]。上述研究表明,自噬功能受损在磷酸化 Tau 蛋白聚集过程中起着关键的作用。

3 调节自噬治疗 AD 的途径

众多研究表明,多种信号转导通路参与了自噬进程,这些信号转导通路中有多条途径在进化上高度保守的 TOR 处汇集,且 TOR 是调控自噬的重要激酶^[37-38]。有数据表明, mTOR 在 AD 发病机制中起着关键作用, mTOR 途径细胞自噬的减少会诱导 A β 的产生和 Tau 蛋白的磷酸化^[39]。因此,本文主要综述了 TOR 信号通路对自噬的调控作用,主要有 mTOR 依赖性和 mTOR 非依赖性两种途径。

3.1 mTOR 依赖性途径调节自噬

TOR 是一种在进化上高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在哺乳动物细胞中,它能够和多个结合蛋白相互作用形成两种复合体:即 mTOR1(mammalian target of rapamycin complex 1)和 mTOR2(mammalian target of rapamycin complex 2)。mTOR 是一种经典的自噬调节因子,其活性受到如营养成分含量变化、能量物质或生长因子水平变化、缺氧和应激等因素的



PI3K: 磷脂酰肌醇-3-激酶; Akt: 蛋白激酶B; mTOR: 雷帕霉素靶蛋白; p70s6K1: p70核糖体蛋白s6激酶1; PPAR γ : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; AMPK: AMP活化蛋白激酶; TSC1/TSC2: 结节性硬化复合物1/2; Rheb: 脑内富含的小G蛋白Ras同系物。

PI3K: phosphatidylinositol-3-kinase; Akt: protein kinase B; mTOR: mammalian target of rapamycin; p70s6K1: p70 ribosomal protein s6 kinase 1; PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptor γ ; AMPK: AMP-activated protein kinase; TSC1/TSC2: tuberous sclerosis complex 1/2; Rheb: Ras homolog enriched in brain.

图1 mTOR依赖性自噬途径

Fig.1 mTOR-dependent autophagy pathway

调节,是一个关键的蛋白质激酶枢纽(图1)。

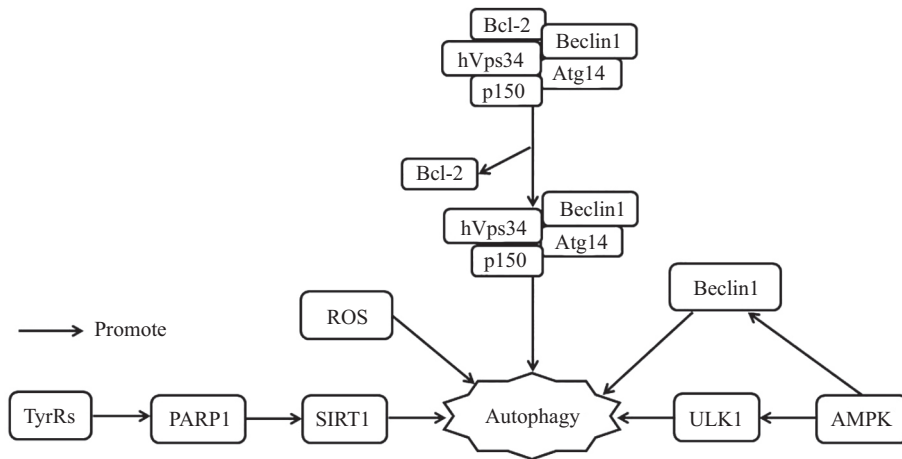
在早期的AD患者中发现, mTOR依赖性途径调节的自噬处于激活状态^[40]。自噬参与神经元中A β 产生,这一研究初步证明了mTOR参与AD的发病机制,并且通过抑制mTOR增强自噬-溶酶体功能会减少A β 在脑中的沉积,改善AD小鼠模型的认知功能^[41-42]。磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)和蛋白激酶B(protein kinase B, Akt/PKB)是mTOR通路上游的两个信号分子,与mTOR共同构成了PI3K/Akt/mTOR通路,参与自噬的调节。Akt作为mTOR通路上游的一种正调节激酶,可以通过直接或间接磷酸化mTOR来增强mTOR的活性,导致mTOR下游底物p70核糖体蛋白s6激酶(p70 ribosomal protein s6 kinase 1, p70s6K1)磷酸化从而抑制自噬的启动^[43],但当抑制或阻断该通路中的任何一个分子时,都将促进自噬的发生,并加速清除A β 沉积^[44-45]。在正常人的大脑中,PI3K激活Akt进而通过失活结节性硬化复合物2(tuberous sclerosis complex 2, TSC2)维持Rheb的GTP结合态,然后增强mTOR的激活^[46]。然而随着人类的衰老和AD的发生,PI3K/Akt途径遭到了破坏并被持续异常激活,造成A β 聚集和认知能力的下降。在AD患者的大脑中,研究人员也发现了PI3K/Akt途径的异常激活和自噬流量的

减少之间存在着显著的关联^[47]。

AMPK是位于mTOR通路上游的一种酶,它与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)一同构成PPAR γ /AMPK/mTOR通路对自噬进行调控^[48]。细胞自噬的起始由Atg1/ULK1(unc-51-like kinase 1)和PI3KC3(phosphoinositide 3-kinase class III)两大复合物参与调控,ULK1-Atg13-Atg101-FIP200复合物作为自噬的关键引发剂,其活性主要由AMPK来调节^[49-50]。一般情况下,激活的mTOR1能够通过磷酸化Ser757上的ULK1来削弱自噬;在氧化应激状态下,AMPK通过磷酸化Ser317和Ser777直接激活ULK1,引起ULK1-mTOR1复合物的解离,使得ULK转移到前自噬体膜上最终诱导了自噬的发生^[49]。数据表明,AMPK是A β 产生和Tau蛋白磷酸化的关键调控因子,AMPK的激活可以降低mTOR的信号活性以促进自噬,并促进A β 的降解;此外,白藜芦醇可以通过增加细胞内Ca²⁺水平以抑制AMPK靶向的mTOR,进而触发自噬-溶酶体途径降解A β ,最终增强细胞自噬对A β 诱导的AD神经病变的保护作用^[39]。

3.2 mTOR非依赖性途径调节自噬

mTOR依赖性途径参与自噬调控过程改善AD的病理进程表明了两之间存在着直接联系,除此



TyrRs: 酪氨酰-tRNA合成酶; PARP1: DNA修复酶1; ROS: 活性氧; ULK1: unc-51样激酶1; AMPK: AMP活化蛋白激酶; Bcl-2: B-细胞淋巴瘤基因-2; Atg14: 自噬相关基因14。

TyrRs: Tyrosyl-tRNA synthetase; PARP1: poly ADP-ribose polymerase 1; ROS: reactive oxygen species; ULK1: unc-51 like kinase 1; AMPK: AMP-activated protein kinase; Bcl-2: B-cell lymphoma-2; Atg14: autophagy related gene 14.

图2 mTOR非依赖性自噬途径

Fig.2 mTOR-independent autophagy pathway

之外,在细胞自噬的调控过程中,mTOR非依赖性信号通路具有同样重要的意义(图2)。AMPK除了可以通过mTOR依赖性途径调节自噬外,还可以使自噬起始激酶ULK1的Ser317和Ser777位点和Beclin1的Ser91和Ser94位点发生磷酸化直接引发自噬^[51-52]。

Beclin1作为一种重要的自噬相关蛋白,在正常情况下,可以与人III型磷酸肌醇-3-激酶(human type III phosphatidylinositol 3-kinase, hVps34)、自噬相关蛋白Atg14及p150形成PI3KC3复合物,而定位于内质网的抗凋亡蛋白Bcl-2(B-cell lymphoma-2)可以通过与Beclin1的BH3结构域结合以抑制Beclin1介导的自噬;在饥饿、缺氧等应激条件下,Bcl-2在c-Jun氨基末端激酶1(c-Jun N-terminal protein kinase 1, JNK1)的作用下被磷酸化^[53],并从Beclin1-hVps34-Atg14-p150复合物中解离出来,诱导自噬^[54-55]。随后,ROCCHI等^[56]发现,在小鼠自噬必需的相关基因*Beclin1*中敲入一个点突变F121A可显著降低Beclin1与Bcl-2的相互作用,进而激活自噬,隔离淀粉样寡聚体的聚集并减缓AD的进展。mTOR同样也可以受到营养缺乏等应激条件的抑制而激活自噬,但JNK1激酶的活性并不会影响mTOR。此外,雷帕霉素也不影响JNK1或Bcl-2的磷酸化,在TSC2缺乏的细胞中,这些磷酸化蛋白即使在mTOR被激活时也不受影响^[57]。上述结果表明,自噬是由JNK1/Beclin1/PI3K和mTOR独立调控的。

活性氧(reactive oxygen species, ROS)对于细胞

存活具有两面性,其浓度和产生部位的不同决定了细胞是存活或者死亡。据报道,AD进展的另一特征是神经元细胞中ROS的积累^[23]。ROS可以通过多种机制刺激自噬活化,已被证明是自噬的重要调节因子。饥饿是诱导自噬启动最为重要的生理因素,同时也可以刺激线粒体产生ROS,尤其是H₂O₂。H₂O₂可以直接氧化Cys81使Atg4失活,促进自噬小体的形成进而诱导自噬^[58]。除了直接影响Atg4活性,ROS还可诱导Beclin1表达,进而促进自噬活化^[59]。

SIRT1是Sirtuin家族中的一个烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)依赖性脱乙酰化酶,通过调节关键蛋白的去乙酰化而在神经保护和细胞衰老中发挥重要作用。SIRT1是自噬的正调节因子,与酪氨酰-tRNA合成酶(Tyrosyl-tRNA synthetase, TyrRs)、多聚ADP核糖聚合酶1(poly ADP-ribose polymerase 1, PARP1)共同组成TyrRs/PARP1/SIRT1通路,其可以通过TyrRs的激活刺激PARP1,最终激活SIRT1使自噬相关蛋白去乙酰化诱导自噬^[60],这与通过上调SIRT1抑制APP的裂解过程可改善AD样病变引起的认知衰退这一研究结果相吻合^[61]。

4 总结

目前,自噬已经成为科学界研究的热点,相关科研人员还在不断探索着自噬及其相关调节通路在其他疾病中发挥的作用,随着研究的不断进行,将对

自噬的分子机制有更加深入的认识。综上所述, 正常的细胞自噬可以清除A β 的沉积和磷酸化的Tau蛋白, 减少两者的神经毒性对大脑的损伤, 从而减缓AD的病理进程, 但当自噬作用机制异常时反而会加重AD。由于AD的发病机制尚不清楚, 而且激活自噬在AD的不同时期产生的效果不同, 其对AD的治疗可能起保护作用, 也可能发挥诱导作用。所以在通过细胞自噬调控AD病程发展过程中, 应充分考虑到激活自噬途径在AD不同时期的效果, 适时地调控自噬使其在发挥作用的同时保证不影响其他生命活动的进行。在经过更多的基础研究和临床验证后, 激活自噬可能成为治疗AD的一种有前景的策略。

参考文献 (References)

- [1] LANE C A, HARDY J, SCHOTT J M. Alzheimer's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(1): 59-70.
- [2] BLENNOW K, DE LEON M J, ZETTERBERG H. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2006, 368(9533): 387-403.
- [3] TRAN M, REDDY P H. Defective autophagy and mitophagy in aging and Alzheimer's disease [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14(6): 12757.
- [4] PERIC A, ANNAERT W. Early etiology of Alzheimer's disease: tipping the balance toward autophagy or endosomal dysfunction [J]? *Acta Neuropathol*, 2015, 129(3): 363-81.
- [5] YU W H, KUMAR A, PETERHOFF C, et al. Autophagic vacuoles are enriched in amyloid precursor protein-secretase activities: implications for beta-amyloid peptide over-production and localization in Alzheimer's disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36(12): 2531-40.
- [6] REDDY P H, OLIVER D M. Amyloid beta and phosphorylated Tau-induced defective autophagy and mitophagy in Alzheimer's disease [J]. *Cells*, 2019, 8(5): 488.
- [7] KLIONSKY D J, EMR S D. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation [J]. *Science*, 2000, 290(5497): 1717-21.
- [8] WU M Y, SONG J X, WANG S F, et al. Selective autophagy: the new player in the fight against neurodegenerative diseases [J]? *Brain Res Bull*, 2018, 137: 79-90.
- [9] OHSUMI Y. Historical landmarks of autophagy research [J]. *Cell Res*, 2014, 24(1): 9-23.
- [10] AGARWAL S, TIWARI S K, SETH B, et al. Activation of autophagic flux against xenoestrogen bisphenol-A-induced hippocampal neurodegeneration via AMP kinase (AMPK)/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathways [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(34): 21163-84.
- [11] KOROLCHUK V I, MENZIES F M, RUBINSZTEIN D C. Mechanisms of cross-talk between the ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome systems [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(7): 1393-8.
- [12] RAVANAN P, SRIKUMAR I F, TALWAR P. Autophagy: the spotlight for cellular stress responses [J]. *Life Sci*, 2017, 188: 53-67.
- [13] MPUTHIA Z, HONE E, TRIPATHI T, et al. Autophagy modulation as a treatment of amyloid diseases [J]. *Molecules*, 2019, 24(18): 3372.
- [14] LEBLANC A C, GOODYER C G. Role of endoplasmic reticulum, endosomal-lysosomal compartments, and microtubules in amyloid precursor protein metabolism of human neurons [J]. *J Neurochem*, 1999, 72(5): 1832-42.
- [15] CHEN S, ZHOU Q, NI Y, et al. Autophagy and Alzheimer's disease [M]. *Autophagy: Biology and Diseases*, 2020: 3-19.
- [16] NILSSON P, LOGANATHAN K, SEKIGUCHI M, et al. A β secretion and plaque formation depend on autophagy [J]. *Cell Rep*, 2013, 5(1): 61-9.
- [17] CAVIERES V A, GONZÁLEZ A, MUÑOZ V C, et al. Tetrahydroperforin inhibits the proteolytic processing of amyloid precursor protein and enhances its degradation by Atg5-dependent autophagy [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136313.
- [18] LEE H R, SHIN H K, PARK S Y, et al. Cilostazol upregulates autophagy via SIRT1 activation: reducing amyloid- β peptide and APP-CTF β levels in neuronal cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0134486.
- [19] WU H, LU M H, WANG W, et al. Lamotrigine reduces β -site A β PP-cleaving enzyme 1 protein levels through induction of autophagy [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 46(4): 863-76.
- [20] LUO R, SU L Y, LI G, et al. Activation of PPARA-mediated autophagy reduces Alzheimer disease-like pathology and cognitive decline in a murine model [J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 52-69.
- [21] HAN A R, YANG J W, NA J M, et al. Protective effects of N,4,5-trimethylthiazol-2-amine hydrochloride on hypoxia-induced β -amyloid production in SH-SY5Y cells [J]. *BMB Rep*, 2019, 52(7): 439-44.
- [22] NIXON R A. Autophagy, amyloidogenesis and Alzheimer disease [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 23): 4081-91.
- [23] KUANG H, TAN C Y, TIAN H Z, et al. Exploring the bi-directional relationship between autophagy and Alzheimer's disease [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(2): 155-66.
- [24] WONGYOUNG L, HYUN K S. Autophagy at synapses in neurodegenerative diseases [J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(5): 407-15.
- [25] 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 [J]. *Cell*, 2010, 141(7): 1146-58.
- [26] BEDNARSKI E, LYNCH G. Cytosolic proteolysis of tau by cathepsin D in hippocampus following suppression of cathepsins B and L [J]. *J Neurochem*, 1996, 67(5): 1846-55.
- [27] LEE M J, LEE J H, RUBINSZTEIN D C. Tau degradation: the ubiquitin-proteasome system versus the autophagy-lysosome system [J]. *Prog Neurobiol*, 2013, 105: 49-59.
- [28] CHEN J L, LUO C, PU D, et al. Metformin attenuates diabetes-induced tau hyperphosphorylation *in vitro* and *in vivo* by enhancing autophagic clearance [J]. *Exp Neurol*, 2019, 311: 44-56.
- [29] CACCAMO A, MAGRÌ A, MEDINA D X, et al. mTOR regulates tau phosphorylation and degradation: implications for Alzheimer's disease and other tauopathies [J]. *Aging Cell*, 2013, 12(3): 370-80.
- [30] ZHU Y, SHAN X, SAFARPOUR F, et al. Pharmacological inhibition of O-GlcNAcase enhances autophagy in brain through an mTOR-independent pathway [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2018, 9(6): 1366-79.

- [31] ZHANG Z H, WU Q Y, ZHENG R, et al. Selenomethionine mitigates cognitive decline by targeting both Tau hyperphosphorylation and autophagic clearance in an Alzheimer's disease mouse model [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(9): 2449-62.
- [32] SILVA J M, RODRIGUES S, SAMPAIO-MARQUES B, et al. Dysregulation of autophagy and stress granule-related proteins in stress-driven Tau pathology [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(8): 1411-27.
- [33] HAMANO T, GENDRON T F, CAUSEVIC E, et al. Autophagic-lysosomal perturbation enhances tau aggregation in transfectants with induced wild-type tau expression [J]. *Eur J Neurosci*, 2008, 27(5): 1119-30.
- [34] KIM Y, PARK H, NAH J, et al. Essential role of POLDIP2 in Tau aggregation and neurotoxicity via autophagy/proteasome inhibition [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 462(2): 112-8.
- [35] CHESSER A S, GANESHAN V, YANG J, et al. Epigallocatechin-3-gallate enhances clearance of phosphorylated tau in primary neurons [J]. *Nutr Neurosci*, 2016, 19(1): 21-31.
- [36] KIM S, LEE D, SONG J C, et al. NDP52 associates with phosphorylated tau in brains of an Alzheimer disease mouse model [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 454(1): 196-201.
- [37] GLICK D, BARTH S, MACLEOD K F. Autophagy: cellular and molecular mechanisms [J]. *J Pathol*, 2010, 221(1): 3-12.
- [38] TAN C C, YU J T, TAN M S, et al. Autophagy in aging and neurodegenerative diseases: implications for pathogenesis and therapy [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(5): 941-57.
- [39] CAI Z, YAN L J, LI K, et al. Roles of AMP-activated protein kinase in Alzheimer's disease [J]. *Neuromolecular Med*, 2012, 14(1): 1-14.
- [40] HERAS-SANDOVAL D, PÉREZ-ROJAS J M, HERNÁNDEZ-DAMIÁN J, et al. The role of PI3K/AKT/mTOR pathway in the modulation of autophagy and the clearance of protein aggregates in neurodegeneration [J]. *Cell Signal*, 2014, 26(12): 2694-701.
- [41] GALVAN V, HART M J. Vascular mTOR-dependent mechanisms linking the control of aging to Alzheimer's disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(5): 992-1007.
- [42] ZHANG L D, HAN W, ZHU C F, et al. Moxibustion at acupoints of governor vessel on regulating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and enhancing autophagy process in APP/PS1 double-transgenic Alzheimer's disease mice [J]. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2019, 39(12): 1313-8.
- [43] SONG G L, CHEN C, WU Q Y, et al. Selenium-enriched yeast inhibited β -amyloid production and modulated autophagy in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Metalomics*, 2018, 10(8): 1107-15.
- [44] GUO X D, LÚ J L, LU J, et al. Protopanaxadiol derivative DDPU improves behavior and cognitive deficit in AD mice involving regulation of both ER stress and autophagy [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 130: 77-91.
- [45] 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]. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2015, 19(3): 199-209.
- [46] TANIDA I. Autophagosome formation and molecular mechanism of autophagy [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(11): 2201-14.
- [47] PERLUIGI M, PUPO G, TRAMUTOLA A, et al. Neuropathological role of PI3K/Akt/mTOR axis in Down syndrome brain [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(7): 1144-53.
- [48] ORDÓÑEZ-GUTIÉRREZ L, BENITO-CUESTA I, ABAD J L, et al. Dihydroceramide desaturase 1 inhibitors reduce amyloid- β levels in primary neurons from an Alzheimer's disease transgenic Model [J]. *Pharm Res*, 2018, 35(3): 49.
- [49] KIM J, KUNDU M, VIOLLET B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(2): 132-41.
- [50] SHANG L, CHEN S, DU F, et al. Nutrient starvation elicits an acute autophagic response mediated by Ulk1 dephosphorylation and its subsequent dissociation from AMPK [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(12): 4788-93.
- [51] LI C, XU H, CHEN X, et al. Aqueous extract of clove inhibits tumor growth by inducing autophagy through AMPK/ULK pathway [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(7): 1794-804.
- [52] KIM J, KIM Y C, FANG C, et al. Differential regulation of distinct Vps34 complexes by AMPK in nutrient stress and autophagy [J]. *Cell*, 2013, 152(1/2): 290-303.
- [53] WU D, WANG H, TENG T, et al. Hydrogen sulfide and autophagy: a double edged sword [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 131: 120-7.
- [54] WEI Y, PATTINGRE S, SINHA S, et al. JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 regulates starvation-induced autophagy [J]. *Mol Cell*, 2008, 30(6): 678-88.
- [55] LIU K, SHI Y, GUO X, et al. CHOP mediates ASPP2-induced autophagic apoptosis in hepatoma cells by releasing Beclin-1 from Bcl-2 and inducing nuclear translocation of Bcl-2 [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(7): e1323.
- [56] ROCCHI A, YAMAMOTO S, TING T, et al. A Becn1 mutation mediates hyperactive autophagic sequestration of amyloid oligomers and improved cognition in Alzheimer's disease [J]. *PLoS Genet*, 2017, 13(8): e1006962.
- [57] SARKAR S, KOROLCHUK V I, RENNA M, et al. Complex inhibitory effects of nitric oxide on autophagy [J]. *Mol Cell*, 2011, 43(1): 19-32.
- [58] LUO Z, XU X, SHO T, et al. ROS-induced autophagy regulates porcine trophectoderm cell apoptosis, proliferation, and differentiation [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(2): C198-209.
- [59] PARK E, CHUNG S W. ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 822.
- [60] MORSELLI E, MAIURI M C, MARKAKI M, et al. Caloric restriction and resveratrol promote longevity through the Sirtuin-1-dependent induction of autophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2010, 1(1): e10.
- [61] RIZZI L, RORIZ-CRUZ M. Sirtuin 1 and Alzheimer's disease: an up-to-date review [J]. *Neuropeptides*, 2018, 71: 54-60.