

领域前沿·中国



张力, 粤港澳中枢神经再生研究院研究员, 博士生导师, 暨南大学杰出人才(A类), 入选广东省重大人才计划青年拔尖人才。主要研究领域为: 运动改善脑功能的外周-中枢机制, 重点聚焦不同“运动因子”调节突触可塑性的机理。近5年的代表性成果发表于 *Cell Metabolism*、*Nature Communications*、*Science Advances*、*Molecular Psychiatry*、*National Science Review* 等学术期刊。运动与脑健康成果获广东省科技进步二等奖; 作为负责人主持“科技创新2030-脑科学与类脑研究”重大专项青年科学家项目、国家自然科学基金等。

运动通过代谢稳态调控蛋白质翻译后修饰 进而改善脑功能

张力*

(中枢神经再生教育部重点实验室, 暨南大学粤港澳中枢神经再生研究院, 广州 510600)

摘要 不同类型的体育运动均能显著影响机体的代谢稳态。代谢物除了为组织供能外, 对于细胞内分子信号通路也具有广泛的影响。特别是在蛋白质的翻译后修饰(PTM)中, 多数过程均高度依赖于运动相关代谢物, 如乙酰基、乳酸、脂肪酸、单胺能递质等。因此, 运动可能通过影响脑内蛋白质PTM, 从而改变突触和神经网络活动, 改善情感认知等脑功能。围绕这一科学问题, 课题组已取得一定的成果, 特别是对运动后突触蛋白乳酰化修饰的解析, 初步揭示了运动改善情感障碍的代谢-脑机制。在这一领域, 后续研究可以从解析运动及蛋白修饰的量-效关系、发现更多运动代谢物的PTM调控效果, 以及建立完整的运动后全身代谢稳态及脑内蛋白修饰的互作模型等方面入手, 从而在深入阐明运动改善脑健康的身-心机制的同时, 进一步推动运动疗法的应用和运动增效或替代物质的开发。

关键词 运动训练; 代谢稳态; 蛋白质修饰

The Improvement of Brain Functions via Post-Translational Modification of Proteins by Exercise Mediated Metabolic Homeostasis

ZHANG Li*

(Key Laboratory of CNS Regeneration (Ministry of Education),
Guangdong-Hong Kong-Macau Institute of CNS Regeneration, Jinan University, Guangzhou 510600, China)

“科技创新2030-脑科学与类脑研究”重大专项青年科学家项目(批准号: 2022ZD0207600)资助的课题

*通信作者。Tel: 020-85223563, E-mail: zhangli@jnu.edu.cn

This work was supported by the STI2030-Major Project (Grant No.2022ZD0207600)

*Corresponding author. Tel: +86-20-85223563, E-mail: zhangli@jnu.edu.cn

Abstract Different types of exercise training significantly affect the body metabolic homeostasis. The exercise-related metabolites act as the energy supply molecules and have profound effects on intracellular signaling pathways. In particular, the process of PTM (post-translational modification) of proteins is highly dependent on exercise-mediated metabolites such as acetyl, lactate, fatty acid and monoamines. It is thus proposed that exercise training may affect PTM in brain proteins, thus modifying synaptic and neural network activities, for improving brain functions such as mental or cognition. Focusing on this specific field, studies have already revealed the mechanism of lactate molecules in modulating synaptic protein lactylation under exercise training, thus implying the potential metabolic-brain axis in exercise-mediated improvement of mental disorders. In future, one can deploy research to reveal the correlation between exercise training load and the effect of protein modifications, to identify more PTM of brain proteins at the downstream of exercise-related metabolites, and to establish a complete picture between whole body metabolic homeostasis and brain protein modification. These works add more knowledge on the peripheral-central pathway of exercise in improving brain health and facilitate the promotion of exercise intervention of brain diseases, or the future development of exercise mimics.

Keywords exercise training; metabolic homeostasis; protein modification

1 运动与脑健康

运动是一种被广为接受的主动健康手段,对于改善体质、降低慢性病风险、促进功能康复等均具有重要的意义。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)在其发布的《关于身体活动和久坐行为的指南》中提出,成年人应保证每周至少150~300分钟的中等强度运动,或是75~150分钟的剧烈强度有氧运动,且额外的运动可带来更多的收益。除了能缓解心血管障碍、代谢异常等疾病外,长期运动锻炼对于脑功能的改善效果也得到了大量人群研究的证实。如美国一项涵盖了120万人的5年横断面研究指出,不同类型的体力活动均可以有效降低中长期的精神疾病风险^[1]。而首都医科大学贾建平团队^[2]通过连续10年的追踪,同样发现了以坚持运动为标志的健康生活方式,能有效减缓老年人口的认知衰退。

神经科学和生理学界对运动改善脑功能的机制进行了长期的探索。GAGE等^[3]率先系统性研究了跑轮运动对于啮齿动物海马成体神经发生的改善效果,及其背后与脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的关联。在突触层面,我们团队近年来通过在体双光子成像等手段,提供了运动改善小鼠皮层突触发生的有力证据^[4]。而运动后外周组织产生的各类特定分子,或称为“运动因子”,与脑功能的关联在近10年内得到了研究者的重视。如通过向非运动小鼠输注运动小鼠的血浆,并结合蛋白组学研究,学者发现了运动后循环中升高的抗炎因子对于阿尔茨海默病(Alzheimer's dis-

ease, AD)相关神经炎症的缓解效果^[5]。香港大学苏国辉院士团队^[6]则在大鼠脂肪组织中发现了脂联素(adiponectin)响应跑轮运动刺激,通过改善海马成体神经发生,发挥抗抑郁效果的作用机理。上述这些证据从人群研究和动物机制两个层面,均充分说明了运动对脑功能的改善作用。

2 运动与代谢稳态

机体在进行较高强度运动训练时,由于组织供能供氧需求的快速增加,多器官的代谢模式会出现较大的改变,从而引起一系列代谢产物的浓度变化。针对运动后代谢模式的系统性转变,近期美国多所大学团队在运动后小鼠的不同外周-中枢组织中开展了代谢组学等研究^[7],其结果揭示了运动对于脑内氧化磷酸化等代谢通路的调控效果(图1)。这一系统性研究和其他类似工作,都表明了运动后机体代谢稳态的显著改变,进而提示其可能和机体健康收益的关联。

运动对机体代谢通路的影响,不可避免地会引起体内各类代谢物水平的改变,其中我们较为熟知的,包括葡萄糖、乳酸、脂肪酸等分子。这些分子主要作为组织能量来源,通过分解代谢通路,满足机体在运动状态下的高水平能量需求。但除了细胞供能外,代谢物在体内同样参与了包括大分子合成、信号转导、表观遗传修饰等分子过程。以表观遗传调控为例,包括DNA和RNA的甲基化修饰,都高度依赖于以S-腺苷-甲硫氨酸(S-adenosyl methionine,

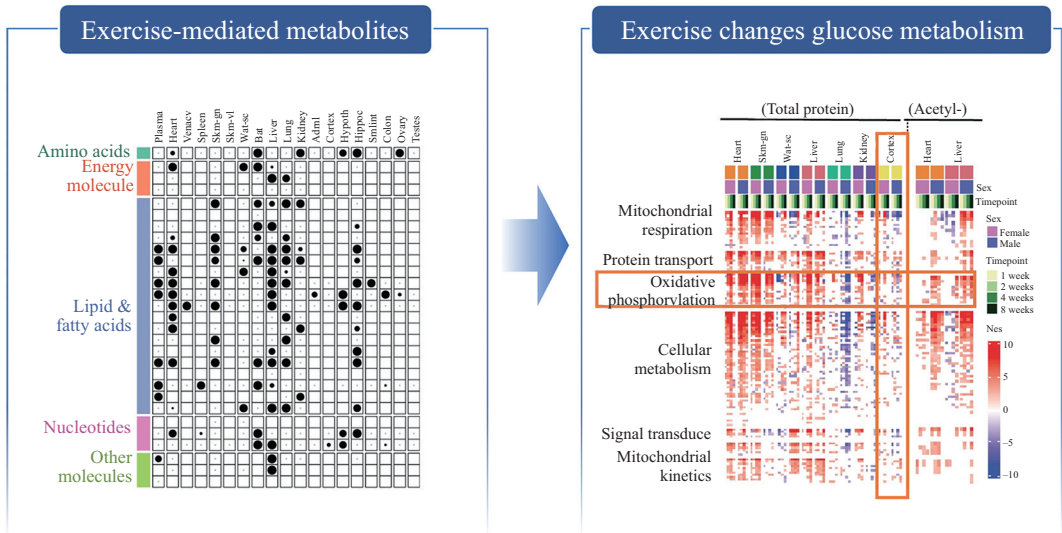


图1 运动对机体代谢稳态的改变(改编自参考文献[7])

Fig.1 The regulation of body metabolic homeostasis by exercise training (adapted from reference [7])

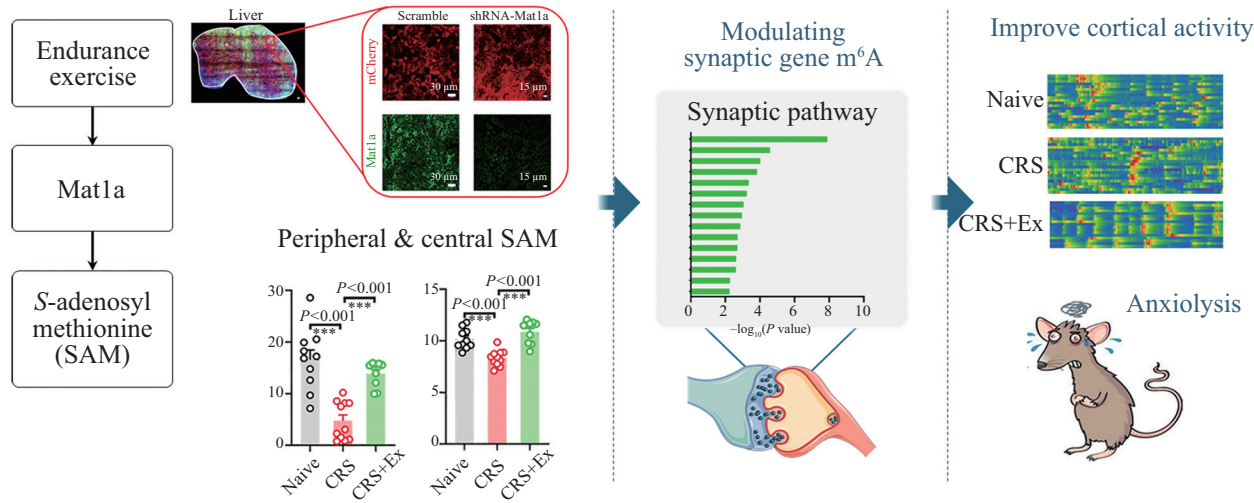


图2 运动通过代谢-表观遗传途径改善焦虑障碍(改编自参考文献[9])

Fig.2 The improvement of anxiety disorders by exercise via the metabolic-epigenetic axis (adapted from reference [9])

SAM)为代表的一类代谢中间产物^[8]。我们团队在2022年发表的一项研究,在国际上首次将运动与脑内的N6-甲基腺苷(m⁶A)修饰相结合,发现14天慢性跑步机运动通过提升小鼠肝脏中SAM的合成代谢能力,从而增强内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)的mRNA m⁶A修饰水平,进而改善神经网络活动性,发挥抗焦虑效果^[9](图2)。这项研究也进一步提示了运动-代谢通路在其改善脑功能中的潜在机制。

3 运动相关代谢物与蛋白翻译后修饰

运动相关的代谢分子除了可能影响DNA/RNA

的修饰外,其对于蛋白质的翻译后修饰(post-translational modification, PTM)也具有重要的作用。实际上,在目前已知的多种蛋白质PTM中,绝大多数均需要代谢分子的参与,包括磷酸化、乙酰化、甲基化等经典修饰,以及巴豆酰化(crotonylation)、多巴胺化(dopaminylation)、乳酰化(lactylation)等新型PTM过程。近年来陆续有报道指出,上述新型PTM和脑功能密切相关。例如组蛋白的多巴胺化修饰可调节动物的可卡因成瘾行为^[10],而组蛋白赖氨酸位点的巴豆酰化和脑发育中的关键性表观调控事件密切相关^[11]。

近年来,赖氨酸乳酰化修饰在生命科学领域获得了广泛关注。自2019年首次报道其在巨噬细胞代

谢重编程中发挥关键作用以来^[12], 组蛋白乙酰化已被发现同心血管疾病^[13]、肿瘤^[14]等有着紧密联系。而在脑疾病中, 组蛋白乙酰化驱动的脑内小胶质细胞糖代谢也被发现可影响AD相关病理发生^[15]。除了对组蛋白修饰相关的基因转录调控外, 乙酰化还可对非组蛋白的功能发挥广泛影响。如有研究指出多个代谢酶的乙酰化修饰可能影响肿瘤细胞的代谢适应性改变^[16], 而脑内星形胶质细胞中低密度脂蛋白受体相关蛋白1(low-density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1)则可通过影响其他代谢酶的乙酰化, 改变胶质细胞-神经元间的线粒体传递过程^[17]。

4 运动调控突触蛋白乙酰化与改善焦虑

基于上述对蛋白质乙酰化的研究成果, 加之运动与乳酸分子的密切联系, 我们开展了系列研究, 着力阐明运动相关乳酸分子与脑内蛋白质乙酰化修饰的关系, 及其在脑网络和功能改善中的作用。我们利用基于乙酰化的蛋白组学研究, 并结合订制抗体, 首次发现了运动后mPFC区域中多个突触相关蛋白的乙酰化水平显著上升, 并确认了其中关键突触蛋白SNAP91(又名AP180)的乙酰化修饰改变, 从而初步揭示了运动对脑内非组蛋白乙酰化的调控效果^[18]。

在上述工作的基础上, 我们进一步利用点突变手段, 对乙酰化关键性靶蛋白SNAP91的885赖氨酸位点进行选择性编辑(K885R), 从而抑制其乙酰化活性。借助Cas9-在体基因编辑手段, 我们建立了这一mPFC脑区特异性突变小鼠模型, 并发现其突触结构和功能均发生显著缺陷, 并伴随运动抗焦虑效果的抑制^[18], 这些结果充分说明, 运动通过改变SNAP91-K885位点的乙酰化, 发挥改善皮层神经网络活动, 缓解焦虑障碍的效果。

5 未来展望与思考

尽管我们的研究已经对运动适应性代谢稳态改变和脑内蛋白乙酰化修饰的关系进行了一定的解析, 但仍然存在一些亟待解决的问题。首先, 对于特定的运动方式或强度而言, 其对突触蛋白PTM的影响是否存在不同? 我们已有的研究初步探讨了运动和乳酸的量-效关系, 发现跑步机训练在一定范围内可以剂量依赖性方式, 增加mPFC中SNAP91的乙酰

化修饰水平, 并发挥抗焦虑效果^[18]。但这一结果并未能解答不同运动方式的差异性调控。此前曾有一项研究显示, 小鼠的跑步机训练相较自主跑轮运动, 能更为显著提升脑内的糖代谢通路相关分子, 如葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)等的表达水平^[19]。在未来, 利用不同运动方式开展跨物种以及人群干预研究, 有望进一步系统性建立运动、代谢物和蛋白PTM的关系。

除乳酸外, 运动相关的其他代谢物, 同样可能对蛋白质PTM产生广泛影响。有研究显示, 运动可促进白细胞内的氧连接-N-乙酰葡萄糖胺(O-GlcNAc)修饰, 从而可能调节机体免疫功能^[20]。运动调控的另一种关键代谢物, 2-羟基丁酸(2-hydroxybutyrate)也被发现和核蛋白的二磷酸腺苷核糖基化(ADP-ribosylation)有关, 并影响肌肉代谢疲劳^[21]。华中科技大学陈建国团队^[22]近期发现, 跑轮运动可通过下调基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)脑区中抑制性突触蛋白Gephyrin的S-亚硝基化(S-nitrosylation), 从而改善GABA能传导, 发挥抗焦虑效果。上述研究提示, 在脑内可能存在着乙酰化之外的其他PTM过程, 和运动后机体代谢适应性改变密切相关。后续的工作可在空间代谢组学数据的基础上, 探究更多新型PTM与运动的关系。

在继续探究运动干预和不同代谢物所介导的PTM事件的同时, 一个关键性问题是, 如何在生理和病理条件下无偏差分析各类代谢物及其相关PTM调控, 对于脑网络和脑功能的协同作用。在经典的分子生理学研究中, 更多采用还原论的方法开展, 即对于一种代谢物, 一般而言只聚焦其对于特定蛋白质PTM的调控效果。然而在真实细胞内更为普遍的情况是, 一种代谢物可能同时影响多个蛋白质修饰的过程。如乳酸分子既可以通过直接的乙酰化修饰, 也可能通过影响包括组蛋白乙酰化等事件, 改变组织代谢模态^[23]。更为重要的是, 运动所改变的代谢分子, 远不止乳酸一种。因此, 为全面解读运动对脑内蛋白质修饰的影响, 有必要结合转录组、蛋白组、代谢组等维度在时空序列上的信息, 采用大数据分析手段, 建立运动后外周-中枢代谢及脑功能互作模型(图3), 相信这一工作可以为我们更好地解释运动改善脑健康的机理, 以及在临床中推广运动干预、开发运动增效或替代物质提供强有力的证据。

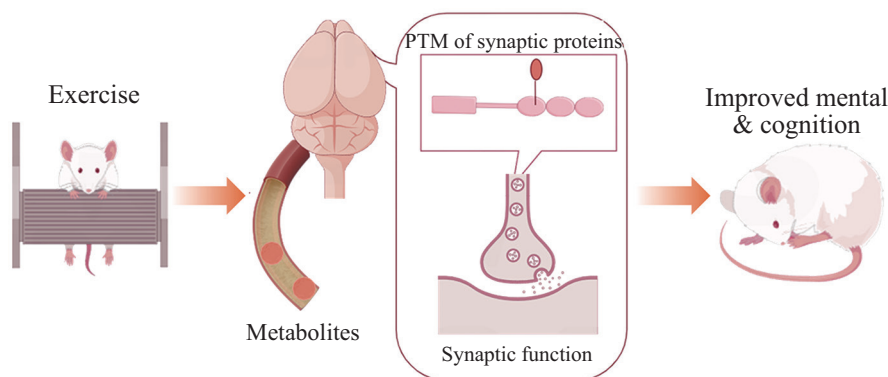


图3 运动-代谢轴改善脑功能的机制模式

Fig.3 The mechanism of exercise-metabolic axis in improving brain functions

参考文献 (References)

- [1] CHEKROUD S R, GUEORGIEVA R, ZHEUTLIN A B, et al. Association between physical exercise and mental health in 1·2 million individuals in the USA between 2011 and 2015: a cross-sectional study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2018, 5(9): 739-46.
- [2] JIA J, ZHAO T, LIU Z, et al. Association between healthy lifestyle and memory decline in older adults: 10 year, population based, prospective cohort study [J]. *BMJ*, 2023, 380: e072691.
- [3] VAN PRAAG H, SHUBERT T, ZHAO C, et al. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(38): 8680-5.
- [4] CHEN K, ZHENG Y, WEI J A, et al. Exercise training improves motor skill learning via selective activation of mTOR [J]. *Sci Adv*, 2019, 5(7): eaaw1888.
- [5] DE MIGUEL Z, KHOURY N, BETLEY M J, et al. Exercise plasma boosts memory and dampens brain inflammation via clusterin [J]. *Nature*, 2021, 600(7889): 494-9.
- [6] YAU S Y, LI A, HOO R L, et al. Physical exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(44): 15810-5.
- [7] Temporal dynamics of the multi-omic response to endurance exercise training [J]. *Nature*, 2024, 629(8010): 174-83.
- [8] CHIANG P K, GORDON R K, TAL J, et al. *S*-adenosylmethionine and methylation [J]. *FASEB J*, 1996, 10(4): 471-80.
- [9] YAN L, WEI J A, YANG F, et al. Physical exercise prevented stress-induced anxiety via improving brain RNA methylation [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(24): e2105731.
- [10] LEPACK A E, WERNER C T, STEWART A F, et al. Dopaminylation of histone H3 in ventral tegmental area regulates cocaine seeking [J]. *Science*, 2020, 368(6487): 197-201.
- [11] DAI S K, LIU P P, LI X, et al. Dynamic profiling and functional interpretation of histone lysine crotonylation and lactylation during neural development [J]. *Development*, 2022, 149(14): dev200049.
- [12] ZHANG D, TANG Z, HUANG H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation [J]. *Nature*, 2019, 574(7779): 575-80.
- [13] WANG N, WANG W, WANG X, et al. Histone lactylation boosts reparative gene activation post-myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2022, 131(11): 893-908.
- [14] XIE B, LIN J, CHEN X, et al. CircXRN2 suppresses tumor progression driven by histone lactylation through activating the Hippo pathway in human bladder cancer [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 151.
- [15] PAN R Y, HE L, ZHANG J, et al. Positive feedback regulation of microglial glucose metabolism by histone H4 lysine 12 lactylation in Alzheimer's disease [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(4): 634-48, e6.
- [16] YANG Z, YAN C, MA J, et al. Lactylome analysis suggests lactylation-dependent mechanisms of metabolic adaptation in hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Metab*, 2023, 5(1): 61-79.
- [17] ZHOU J, ZHANG L, PENG J, et al. Astrocytic LRP1 enables mitochondria transfer to neurons and mitigates brain ischemic stroke by suppressing ARF1 lactylation [J]. *Cell Metab*, 2024, 36(9): 2054-68, e14.
- [18] YAN L, WANG Y, HU H, et al. Physical exercise mediates cortical synaptic protein lactylation to improve stress resilience [J]. *Cell Metab*, 2024, 36: 1-14.
- [19] KINNI H, GUO M, DING J Y, et al. Cerebral metabolism after forced or voluntary physical exercise [J]. *Brain Res*, 2011, 1388: 48-55.
- [20] NAGY T, KÁTAI E, FISI V, et al. Protein *O*-GlcNAc modification increases in white blood cells after a single bout of physical exercise [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 970.
- [21] WADSWORTH B J, LEIWE M, MINOGUE E A, et al. A 2-hydroxybutyrate-mediated feedback loop regulates muscular fatigue [J]. *eLife*, 2024, doi: 10.7554/eLife.92707.
- [22] YANG P F, NIE T L, SUN X N, et al. Wheel-running exercise alleviates anxiety-like behavior via down-regulating s-nitrosylation of gephyrin in the basolateral amygdala of male rats [J]. *Adv Sci*, 2024, doi: 10.1002/advs.202400205.
- [23] TORRINI C, NGUYEN T T T, SHU C, et al. Lactate is an epigenetic metabolite that drives survival in model systems of glioblastoma [J]. *Mol Cell*, 2022, 82(16): 3061-76, e6.