

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.17.040

· 专论与综述 ·

脑能量代谢与线粒体功能关系的研究进展*

拜云虎^{1,3#} 戴春秋^{2#} 王嘉琪² 王圣明² 王亚云² 杨雁灵^{1Δ}

(1 第四军医大学西京医院肝胆外科 陕西 西安 710032;

2 第四军医大学人体解剖与组织胚胎学教研室暨梁詠琨脑研究中心 陕西 西安 710032;

3 中国人民解放军第153医院普外科 河南 郑州 450000)

摘要:线粒体是人体内的能量代谢工厂,而脑是人体内能量代谢最活跃的部位。神经元和胶质细胞是脑内主要的细胞。本文对线粒体在能量产生的作用进行综述,同时比较神经元和星形胶质细胞能量代谢的异同及密切联系,并对神经退行性变中能量代谢障碍与线粒体可塑性改变进行了回顾。以三种神经退行性疾病帕金森、阿尔兹海默和脊髓侧索硬化症为例说明线粒体在神经系统疾病和脑能量代谢之间的重要作用。从而进一步系统的认识,脑内的线粒体在生理和病理状态下对能量代谢的影响。深入了解其机制,为研究神经系统退行性疾病提供新的治疗策略。

关键词:脑;能量代谢;线粒体;神经退行性变

中图分类号:Q426;Q731;Q593.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)17-3382-06

The Research Progress of the Relationship between Brain Energy Metabolism and Mitochondria*

BAI Yun-hu^{1,3#}, DAI Chun-qiu^{2#}, WANG Jia-qi², WANG Sheng-ming², WANG Ya-yun², YANG Yan-ling^{1Δ}

(1 Department of Hepatobiliary Surgery, Xi-Jing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 Department of Anatomy and K.K. Leung Brain Research Centre, the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

3 Department of General Surgery, 153 Hospital, Chinese People's Liberation Army, Zhengzhou, Henan, 450000, China)

ABSTRACT: Mitochondria are factories of energy metabolism in the human body, and the brain is the most energetically metabolizable part of the body. Neurons and glia are the main cells in the brain. In this review, we describe the role of mitochondria in energy production, and compare the similarities and differences in energy metabolism between neurons and astrocytes. In addition, we also review the changes in energy metabolism and mitochondrial plasticity in neurodegeneration. The three neurodegenerative diseases, Parkinson's, Alzheimer's, and myelodysplastic syndromes, exemplify the important role of mitochondria in neurological disorders and brain energy metabolism. Thus further systematic understanding the influence of the brain mitochondria in the physiological and pathological state of energy metabolism. A better understanding of these pathophysiological events may provide a potential pathway for designing novel therapeutics to ameliorate neurodegenerative disorders.

Key word: Brain; Energy metabolism; Mitochondria; Neurodegeneration

Chinese Library Classification (CLC): Q426; Q731; Q593.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)17-3382-06

前言

能量代谢(Energy Metabolism)是指在物质代谢过程中所伴随的能量的释放、转移、贮存和利用。脑是“人体司令部”,是机体能量代谢最活跃部位。稳定而协调的脑能量代谢对脑保持正常状态并随时迅速应对各种侵扰具有决定性意义。研究证明,脑能量代谢障碍是阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease,

AD)、帕金森病(Parkinson's Disease, PD)、脊髓侧索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)等多种神经退行性变的启动因素和核心环节。线粒体(Mitochondria)在生物体能量代谢中扮演重要角色。探索正常生理状态下脑能量代谢与线粒体功能的分子事件,搞清多种神经退行性变中脑能量代谢与线粒体功能的变化及其规律,已成为当今神经科学的前沿领域。本文以神经元(Neuron)与胶质细胞(Glial Cell)为靶点,以葡萄糖

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81470843)

作者简介:拜云虎(1991-),硕士研究生,住院医师,研究方向:肝性脑病运动迟缓机制研究,E-mail:byunhu@163.com;

戴春秋(1994-),本科,研究方向:线粒体分裂机制研究,E-mail:695680574@qq.com

并列第一作者

Δ 通讯作者:杨雁灵,副教授、博士、硕士生导师,研究方向:代谢性脑病机制研究,E-mail:yangylfmmu@163.com

(收稿日期:2018-01-30 接受日期:2018-02-26)

(Glucose)代谢生成ATP为轴线,以线粒体功能为线索,重点梳理脑能量代谢的特殊性及其与线粒体功能的相关性进行综述,以期为神经科学和能量代谢研究者提供线索。

1 脑能量代谢呈现巨大矛盾

能量代谢在脑内表现最为的活跃,但是脑的能量代谢却表现出巨大的矛盾。主要表现为:脑内高度活跃的能量代谢与脑内供能的原料和供能形式的单一不相匹配。具体表现如下:

1.1 脑能量代谢旺盛但原料单一

脑是机体最活跃的能量代谢区域。正常生理条件下人脑重量约占体重的2%~3%,而耗氧量约占机体总耗氧量的20%,且脑血液供应量占心输出量的15%~20%。由此可见,脑的能量代谢非常旺盛。研究进一步表明,脑,特别是神经元,对缺血缺氧的敏感性在整个机体中最高,其原因在于脑能量代谢仅以葡萄糖及其降解产物作为基本原料,因此,充足的氧和原料供应是保证脑能量代谢最重要的条件^[1]。

1.2 脑能量供应形式单一

脑能量储备虽然包括ATP和PCr两种形式,但是脑组织主要依赖ATP^[2]。而ATP作为能量载体分子,在营养物质代谢中产生,在耗能过程中利用,其通过不断的进行ADP-ATP再循环完成能量的穿梭转换,但是并不能在细胞中储存^[3]。

2 星形胶质细胞对神经元能量代谢和兴奋性传递的重要作用

脑内存在大量胶质细胞,其中以星形胶质细胞(Astrocyte)最多,在脑能量代谢中作用也最为重要。更为重要的是,由于葡

萄糖代谢产物之一谷氨酸(Glutamate)同时肩负兴奋性神经递质的重要功能,而谷氨酸能神经元的数量超过脑内神经元总数的一半,是中枢神经系统的主神经元(Principal Neurons),且谷氨酸能突触占全脑突触的40%以上^[4],因此,星形胶质细胞通过调节谷氨酸的合成与分解对神经元发挥重要的调控作用。目前的最新进展包括以下几个方面:一,星形胶质细胞可为神经元提供所需的糖原;二,星形胶质细胞可通过调控 K^+ 、 Na^+ 和 Ca^{2+} 影响神经元对谷氨酸的代谢;三,星形胶质细胞可以通过乳酸为神经元提供所需的能量。

2.1 星形胶质细胞可储存糖原供神经元利用

在人体,葡萄糖的储存形式是糖原(Glycogen)。目前认为,成年人脑内,葡萄糖仅在星形胶质细胞合成为糖原,糖原也仅位于星形胶质细胞;神经元则仅在发育阶段可见糖原^[5]。目前研究表明,星形胶质细胞糖原源性乳酸是神经元应激时的主要能量来源。例如在低血糖或脑缺血时,血源性葡萄糖供应不足,此时星形胶质细胞将储存的糖原分解为乳酸,通过乳酸穿梭机制提供给神经元,以保证神经元的基本能量需求。这与前述神经元利用乳酸作为能源物质相一致。

2.2 葡萄糖进入星形胶质细胞并合成为糖原的调控因素

糖原代谢包括分解和合成两个方向。糖原分解受糖原磷酸化酶(Glycogen Phosphorylase, GP)调控。糖原合成受糖原合成酶(Glycogen Synthase, GYS)调控。GP通常只见于星形胶质细胞、脉络丛细胞和室管膜细胞。GYS除位于星形胶质细胞外,还可见于神经元。研究表明,星形胶质细胞和少突胶质细胞(Oligodendrocyte)膜上主要表达GLUT1,小胶质细胞(Microglia)膜上表达GLUT5,神经元细胞膜上表达GLUT3^[6]。正常

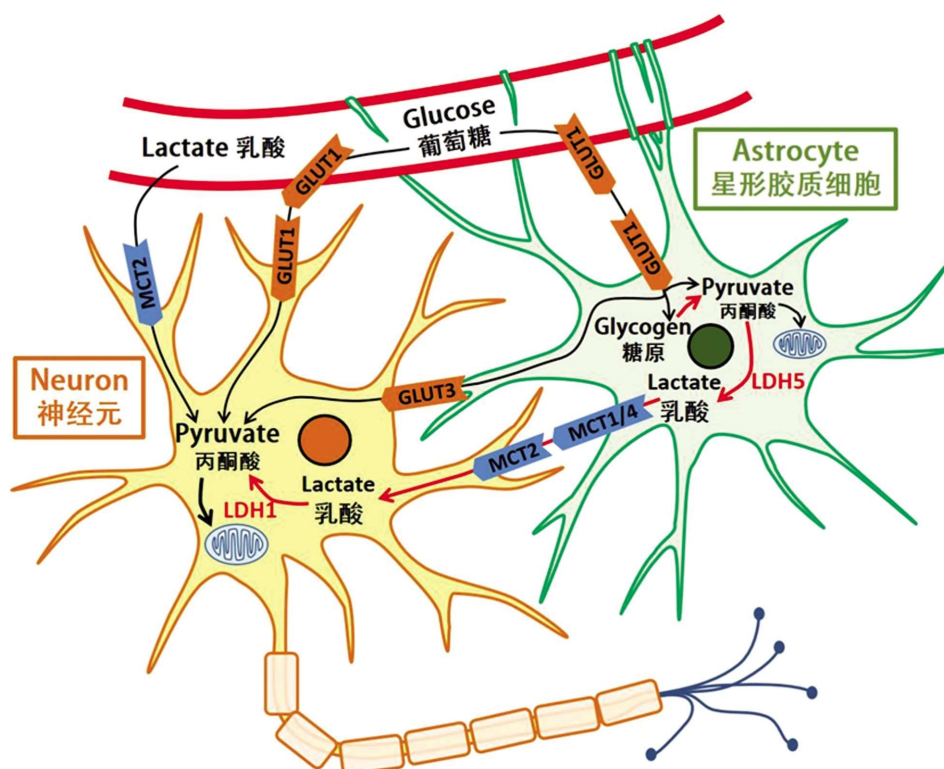


图1 星形胶质细胞(绿色)与神经元(红色)在能量代谢方面的密切联系

Fig.1 Close relationship between astrocytes (green) and neurons (red) in energy metabolism.

(改编自 Falkowska et al., 2015, Int J Mol Sciences)

情况下,星形胶质细胞通过 GLUT1 从血管中获取葡萄糖并加以利用(胰岛素敏感的 GLUT4 也被认为具有这样的作用,但是研究较少)。葡萄糖进入星形胶质细胞后,经 G-6-P、G-1-P 两个阶段转化为 UDP-葡萄糖;UDP-葡萄糖生成乳酸,乳酸在一元羧酸转运体 MCT(Monocarboxylate Transporter, MCT)作用下被转运出星形胶质细胞,然后被神经元所利用(图 1)。

GP 和 GYS 较相似,二者无活性状态均为非磷酸化状态(β 形式),二者均在可在磷酸化酶激酶(Phosphorylase Kinase, PK)作用下转变为具有活性的磷酸化状态(α 形式)。因此,磷酸酶和磷酸酶对星形胶质细胞的葡萄糖代谢具有天然的调控作用。

GP 的调控因素除磷酸化和非磷酸化外,还受 AMP 的变构调节。AMP 能够直接变构紧张合形式(Tense Conformation, T)的无活性 GPb 变成为松散形式的(Relaxed Conformation, R)有活性的 GPa。AMP 还刺激 AMPK 激活,AMPK 上具有糖原结合位点,促进糖原分解^[7]。糖原本身则是 AMPK 变构抑制剂,能够反向调控 AMPK 作用^[8]。

目前研究表明,AMPK 不仅能够调控 GP 活性,更为重要的是,这一丝/苏氨酸激酶是能量代谢关键感受器和调控蛋白。AMPK 包括一个 α 代谢亚基($\alpha 1, \alpha 2$), β 和 γ 两个调节亚基($\beta 1, \beta 2, \gamma 1, \gamma 2, \gamma 3$)^[9]。AMPK 能够敏感地探测 ATP 的生成减少或者消耗增加。以上两种状态激活 AMPK,活化的 AMPK 具有巨大的效应。一方面,AMPK 启动能量的代谢通路,机制包括三个:增加细胞对葡萄糖和脂肪酸的摄取;增加糖酵解和脂肪酸氧化;刺激线粒体生成增加;以上三者共同效应是增加 ATP 产量。另一方面,活化的 AMPK 抑制能量合成通路,机制包括两个:通过磷酸化失活糖原合成酶而抑制糖原合成;而是通过乙酰辅酶 A 羧基化而抑制脂肪酸的合成。有研究表明,

AMPK 通过抑制线粒体雷帕霉素复合体 I(mTORC1)而抑制细胞生长^[10]。还有研究提出,AMPK 激活通过促进自噬的发生以帮助细胞在面对能量匮乏时维持正常的细胞活动^[10]。

2.3 星形胶质细胞谷氨酸代谢途径与 K^+ 、 Na^+ 和 Ca^{2+} 密切相关

既往认为,星形胶质细胞外 K^+ 、 Na^+ 和 Ca^{2+} 浓度的变化对谷氨酸的摄取几乎没有影响,但是,最新研究表明,星形胶质细胞谷氨酸代谢途径与 K^+ 、 Na^+ 和 Ca^{2+} 密切相关^[11-13]。

神经元内的谷氨酸在囊泡谷氨酸转运蛋白(Vesicular Glutamate Transporters, VGluTs)作用下摄入突触囊泡并储存于此。神经冲动传导至谷氨酸能神经末梢时,囊泡储存的谷氨酸以胞吐的形式释放入突触间隙。此时星形胶质细胞摄取谷氨酸,在谷氨酰胺合成酶作用下生成谷氨酰胺(Glutamine, Gln)。神经元的突触兴奋增加了突触间隙内 K^+ 浓度,刺激星形胶质细胞上 Na^+/K^+ ATPase 上的 K^+ 结合位点向细胞内转运更多的 K^+ ^[11]。神经元突触兴奋的同时增加突触间隙内谷氨酸浓度,星形胶质细胞上兴奋性氨基酸转运体(Excitatory Amino Acid Transporters, EAATs)将谷氨酸转运至胞内的同时,刺激 Na^+/K^+ ATPase 上的 Na^+ 结合位点向细胞外转运更多的 Na^+ ^[12]。以上两方面刺激 Na^+/K^+ ATPase 激活,结果是使 ATP/ADP 比率降低,从而启动糖酵解和糖原分解以恢复 ATP 水平。需要注意的是,经由 GLUT1 转运进来的葡萄糖被磷酸戊糖途径(Pentose Phosphate Pathway, PPP)作用,以产生大量 NADPH 为细胞提供还原力,保证谷胱甘肽的还原状态,并生成抗坏血酸(Ascorbic Acid)。抗坏血酸被星形胶质细胞释放后被神经元吸收入胞,中和氧自由基氧化以保护神经元免受氧自由基攻击。神经元氧化的抗坏血酸被运出神经元,再被星形胶质细胞上 GLUT1 作用吸收入胞。突触间隙内 Glutamate 浓度还能够结合星形胶质细胞膜上离子型受体,这些受体均为 Ca^{2+} 通道,从而增加星形胶质细胞的 Ca^{2+} 浓度,进一步增强 Krebs Cycle(TCA 通路)产生更多

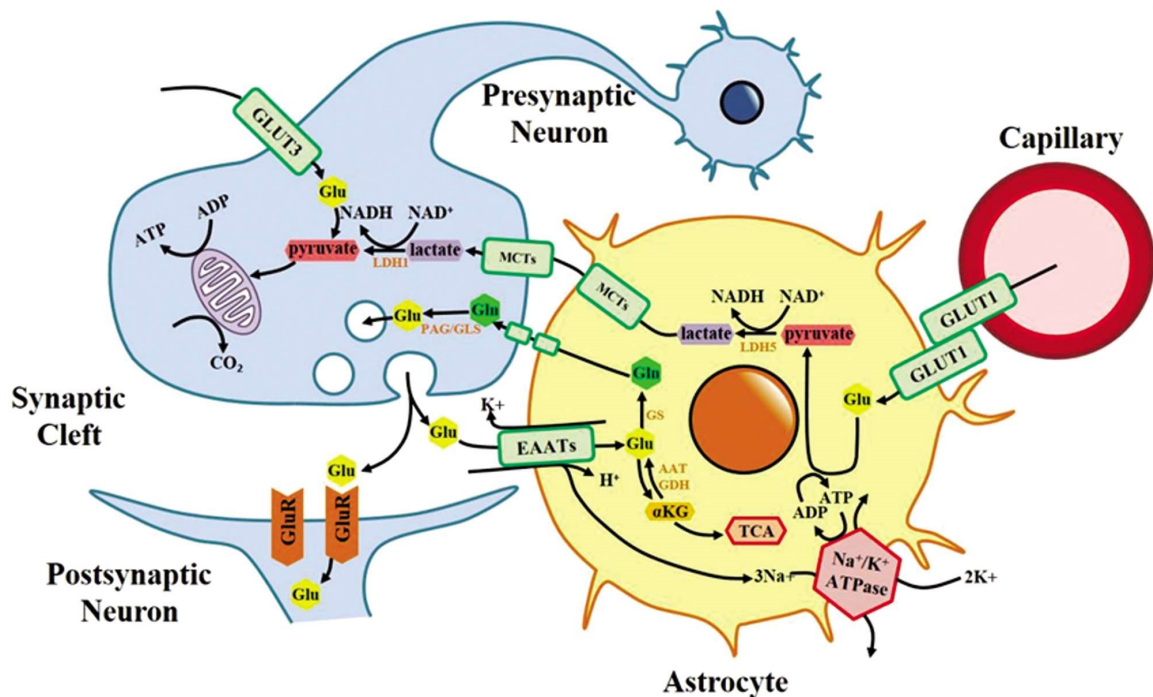


图 2 星形胶质细胞谷氨酸代谢与 K^+ 和 Na^+ 密切相关

Fig.2 Astrocyte glutamate metabolism is closely related to K^+ and Na^+

(改编自 Falkowska et al., 2015, Int J Mol Sciences)

的花生四烯酸 (Arachidonic Acid, AAs) 和前列腺素 (Prostaglandin, PGs), 分别刺激毛细血管收缩和舒张。Ca²⁺ 浓度同时受星形胶质细胞上 Na⁺/Ca²⁺ 交换蛋白 (Na⁺/Ca²⁺ Exchanger, NCX) 与 L 型电压依赖门控 Ca²⁺ 通道 (L-type Voltage-gated Calcium Channel, LCCs) 的影响^[13](图 2)。

2.4 神经元从星形胶质细胞处获得乳酸供能

2.4.1 星形胶质细胞本身可以合成大量乳酸 如前所述, 当缺

氧时, 神经元内的葡萄糖经糖酵解生成丙酮酸后, 丙酮酸不进入线粒体进行三羧酸循环, 而是留在胞质合成为乳酸, 同时供能。但是, 由于神经元缺乏生成 2,6-二磷酸果糖的 6-磷酸果糖激酶-2, 导致神经元糖酵解能力较低, 乳酸合成量很少。相反, 星形胶质细胞通过有氧糖酵解合成的乳酸对神经元具有重要作用(图 3)。

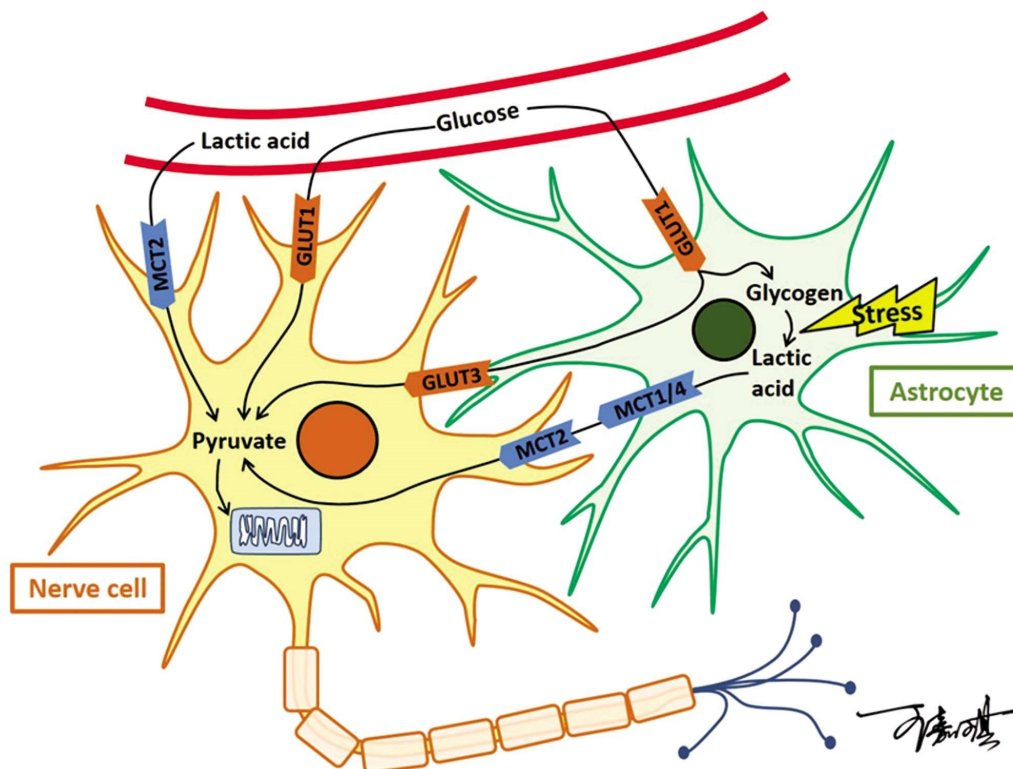


图 3 应激时星形胶质细胞合成乳酸对神经元具有重要作用

Fig.3 Lactate synthesis by astrocytes plays an important role in neurons during stress

(改编自 Falkowska et al., 2015, Int J Mol Sciences)

2.4.2 神经元从星形胶质细胞处获得乳酸供能 神经元主要从星形胶质细胞处获得乳酸。首先, 神经元细胞膜特异性表达单羧酸转运体 (Monocarboxylate Transporter, MCT) 2, MCT2 对乳酸亲和力较高, 其动力学特征适于乳酸的摄取; 而星形胶质细胞表达 MCT1 和 MCT4, 这两种转运体对乳酸亲和力较低, 其动力学特征适于乳酸的释放。第二, 另有研究证实, 神经元内乳酸脱氢酶 (Lactate Dehydrogenase 1, LDH) 1 含量丰富, LDH1 对丙酮酸抑制的较高敏感性使其催化反应向丙酮酸生成的方向进行, 即促进神经元利用乳酸产能。而星形胶质细胞内 LDH5 含量丰富, 更适于生成乳酸供神经元利用(见图 2)。针对以上结果, Magistretti 等^[14]提出星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭机制 (Astrocyte-neuron Lactate Shuttle)。由此可见, 星形胶质细胞与神经元内的乳酸构成动态平衡。

3 神经退行性疾病中能量代谢障碍和线粒体功能紊乱机制

几十年来, 虽然对 AD、PD、ALS、HD 等神经退行性疾病发生发展机制的探讨已经非常深入, 但事实上, 以上任何一类疾

患均缺乏有效的治疗手段和药物靶点。目前大量研究提示, 这些神经退行性疾病均稳定出现代谢减退 (Hypometabolism) 的重要改变; 代谢减退已成为神经退行性疾病的生物学标志。本文重点回顾神经退行性疾病中能量代谢障碍和线粒体功能紊乱机制的研究进展。

3.1 阿尔兹海默病 (AD)

AD 是目前发病率最高的神经退行性疾病, 其病理特点是神经毡 (Neuropil) 和小脑血管 β -淀粉蛋白斑块以及神经元内超磷酸化神经纤维缠结^[15]。关于 AD 的机制研究主要集中于淀粉蛋白级联事件假说和 tau 缠结假说, 但是据此方向并未获得有效的治疗靶点和策略。目前证明, 脑能量代谢紊乱及氧化应激是 AD 痴呆的最直接原因。研究发现, AD 状态下脑内葡萄糖代谢降低^[16]; AD 认知障碍发生的同时甚至之前, 即可见脑的能量代谢和葡萄糖利用受损^[17,18]。证据包括: 第一, AD 脑内 GLUT1 表达水平降低; 第二, GLUT1 缺乏放大 AD 小鼠的痴呆症状, 而拯救 GLUT 表达能够降低 A β 蛋白的水平; 第三, 滴鼻给予胰岛素增加葡萄糖代谢率能够有效缓解 AD 的临床表现^[19]。

AD 状态下线粒体紊乱理论尚存在争议,但是有证据表明, A β 蛋白、神经纤维缠结和线粒体功能障碍三者各自对 AD 的影响形成了复杂的恶性循环,共同加重了 AD 的发展^[20]。证据包括:第一,AD 伴随氧化应激,且可见线粒体电子传递链 ETC 复合物改变^[21];第二,A β 蛋白能够改变 ETC 的结构和活性^[22],且在 AD 患者和 AD 小鼠中均可见 A β 能够进入线粒体^[23];第三,纤维缠结能够抑制 ETC 复合物活性,增加 ROS 的产生,降低线粒体膜电位^[22];第四,取 AD 患者细胞提纯 mtDNA 注入正常神经元,可引起神经元过表达 A β 蛋白,即使 AD 患者的 mtDNA 无任何缺陷^[24]。

目前有研究表明,AMPK 磷酸化后的活性降低参与了 AD 的代谢降低与能量匮乏。证据包括四方面。第一,AD 患者和小鼠脑内均可见 AMPK 磷酸化增加。第二,AMPK 在多个位点调控 Tau 蛋白磷酸化^[25]。第三,AMPK 主要位于神经元细胞核内,而 AD 脑内发生 tau 超级磷酸化的神经元可见其早期会出现 AMPK 转移至胞浆的现象。第四,通过药物手段或者基因手段增加 AMPK 活性能够在培养神经元和在体动物两个水平减少 AB 蛋白的堆积^[26]。例如,利用 AMPK 激动剂 AICAR 能够抑制 tau 蛋白的磷酸化;而瘦素能够在培养神经元中通过激活 AMPK 而抑制 tau 磷酸化^[27]。但是需要注意的是,AMPK 对 tau 蛋白和 β 淀粉样蛋白的影响还应该结合所在部位及代谢状态 (Context) 综合评价。

3.2 帕金森病 (PD)

PD 是第二大神经退行性病变,特征是黑质多巴胺神经元变性及其继发的纹状体多巴胺不足。利用 FDG-PET 技术证实,PD 患者脑内葡萄糖代谢明显降低^[28],且有证据证明小脑呈现葡萄糖低代谢水平^[29]。

PD 与线粒体功能异常证据很多,包括:第一,PD 时可见 ETC 复合物 I 功能匮乏,而能够引发 PD 样症状的复合物 MPTP 本身就是线粒体复合物 I 的抑制剂^[30];除草剂中鱼藤酮也是复合物 I 的抑制剂,其被证明与偶发性 PD 相关^[31]。值得注意的是,PD 患者尸检脑内线粒体复合物 I 的减少不仅见于黑质,还可见于小脑,这一点与 PD 葡萄糖代谢降低的区域不谋而合。目前也有多项数据指出,PD 的损伤不仅限于黑质致密部,所涉及神经递质也不仅限于多巴胺。有研究证实,PD 患者脑线粒体 DNA 发生变异,直接导致 α -突触核蛋白表达异常,并伴随细胞色素 c 从线粒体膜间隙流出,同时超氧化物增加^[32]。此外,PD 患者多巴胺能神经元可见线粒体分裂与融合异常^[33]。同时,研究发现,肌酸可改善神经元能量代谢,对 PD 有一定疗效^[34]。PD 发病中有关线粒体机制最强有力的证据是 Parkin 和 PINK 这一对配体与受体的发现。细胞水平的研究证明, Parkin 和 PINK 通过调控线粒体的聚合 / 分裂与自噬维持线粒体的健康^[35]。而遗传学研究则表明,常染色体隐性遗传帕金森症 (Parkinsonism) 中可见 Parkin 和 PINK 发生突变^[36]。另外,有结果显示,抗氧化物 DJ-1 蛋白通过调控 Parkin 和 PINK 调节线粒体功能^[37]。

AMPK 功能变化被证明与 PD 相关,但是结果尚不一致。一方面,有研究证明 PD 的细胞和动物模型中可见 AMPK 激活;另一方面,有证据证明,抑制 AMPK 能够导致细胞死亡,药理学或者分子水平激活 AMPK 能够保护 PD 模型中神经元

功能^[38]。

3.3 脊髓侧索硬化症 (ALS)

ALS 是上、下运动神经元损伤导致的四肢、躯干、胸部和 / 或腹部的肌肉逐渐无力和萎缩的一种神经退行性病变。ALS 患者 MCT1 减少,导致星形胶质细胞产生的乳酸不能被神经元摄取,最终引起神经元受损^[39]。辅酶 Q (CoQ) 是线粒体电子传递链第一个可流动的递电子体,把电子从复合物 I、II 传递给复合物 III。CoQ 能够减缓早期 ALS 患者神经元功能衰退^[40]。

4 小结与展望

综上所述,神经元内葡萄糖代谢七大步骤环环相扣,紧密相联,共同成为脑内重要细胞 -- 神经元、摄取能量原料 -- 葡萄糖,经过代谢合成为能量物质 -- ATP 的重要过程,并受到精密调控。以上任何环节的结构或者功能紊乱均会影响神经系统微环境的稳定性,因此成为当前神经科学研究的重点和难点;由此也可见,"人体司令部"-- 脑的能量代谢之复杂。而线粒体是人体内能量的动力工厂,在生理状态下,对于脑内能量调控起到关键作用。而在病例状态下,如神经退行性疾病中线粒体功能障碍对于疾病的发生发展以及疾病的预后同样具有重要的作用。因此,调控线粒体功能对于治疗神经系统疾病具有重要意义。

参考文献 (References)

- [1] Ilyukhina V A, Kataeva G V, Korotkov A D, et al. Oxygen-dependent energy deficit as related to the problems of ontogenetic development disorders and human sociobiological adaptation (theoretical and applied aspects)[J]. Zh Evol Biokhim Fiziol, 2015, 51(2): 77-87
- [2] Schousboe A, Booher J, Hertz L. Content of ATP in cultivated neurons and astrocytes exposed to balanced and potassium-rich media [J]. J Neurochem, 1970, 17(10): 1501-1504
- [3] Joncquel-Chevalier CM, Voicu PM, Fontaine M, et al. Creatine biosynthesis and transport in health and disease [J]. Biochimie, 2015, 119: 146-165
- [4] Maher F, Davies-Hill TM, Lysko PG, et al. Expression of two glucose transporters, GLUT1 and GLUT3, in cultured cerebellar neurons: Evidence for neuron-specific expression of GLUT3 [J]. Mol Cell Neurosci, 1991, 2(4): 351-360
- [5] Cataldo AM, Broadwell RD. Cytochemical identification of cerebral glycogen and glucose-6-phosphatase activity under normal and experimental conditions. II. Choroid plexus and ependymal epithelia, endothelia and pericytes[J]. J Neurocytol, 1986, 15(4): 511-524
- [6] Tabernero A, Medina JM, Giaume C. Glucose metabolism and proliferation in glia: role of astrocytic gap junctions[J]. J Neurochem, 2006, 99(4): 1049-1061
- [7] Polekhina G, Gupta A, Michell BJ, et al. AMPK beta subunit targets metabolic stress sensing to glycogen [J]. Curr Biol, 2003, 13(10): 867-871
- [8] McBride A, Ghilagaber S, Nikolaev A, et al. The glycogen-binding domain on the AMPK beta subunit allows the kinase to act as a glycogen sensor[J]. Cell Metab, 2009, 9(1): 23-34
- [9] Hardie DG. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8(10): 774-785

- [10] Gowans GJ, Hawley SA, Ross FA, et al. AMP is a true physiological regulator of AMP-activated protein kinase by both allosteric activation and enhancing net phosphorylation [J]. *Cell Metab*, 2013, 18(4): 556-566
- [11] 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): 132-141
- [12] Hertz L, Peng L, Dienel GA. Energy metabolism in astrocytes: high rate of oxidative metabolism and spatiotemporal dependence on glycolysis/glycogenolysis [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(2): 219-249
- [13] Choi HB, Gordon GR, Zhou N, et al. Metabolic communication between astrocytes and neurons via bicarbonate-responsive soluble adenylyl cyclase[J]. *Neuron*, 2012, 75(6): 1094-1104
- [14] Pellerin L, Magistretti P J. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91 (22): 10625-10629
- [15] Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2006, 100(1): 328-335
- [16] Iadecola C. Sugar and Alzheimer's disease: a bittersweet truth[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(4): 477-478
- [17] Hoyer S. Causes and consequences of disturbances of cerebral glucose metabolism in sporadic Alzheimer disease: therapeutic implications[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2004, 541: 135-152
- [18] Nordberg A. The use of PET in Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(2): p.78-87
- [19] Yarchoan M, Arnold SE. Repurposing diabetes drugs for brain insulin resistance in Alzheimer disease [J]. *Diabetes*, 2014, 63 (7): 2253-2261
- [20] Swerdlow RH, Burns JM, Khan SM. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: progress and perspectives [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(8): 1219-1231
- [21] Morais, VA, De SB. Mitochondria dysfunction and neurodegenerative disorders: cause or consequence [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20 (Suppl 2): S255-63
- [22] Moran M, Moreno-Lastres D, Marin-Buera L, et al. Mitochondrial respiratory chain dysfunction: implications in neurodegeneration[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(3): 595-609
- [23] Chen X, Yan SD. Mitochondrial Aβeta: a potential cause of metabolic dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *IUBMB Life*, 2006, 58(12): 686-694
- [24] Mancuso M, Calsolaro V, Orsucci D, et al. Is there a primary role of the mitochondrial genome in Alzheimer's disease? [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2009, 41(5): 411-416
- [25] Ma T, Chen Y, Vingtdoux V, et al. Inhibition of AMP-activated protein kinase signaling alleviates impairments in hippocampal synaptic plasticity induced by amyloid beta [J]. *J Neurosci*, 2014, 34 (36): 12230-12238
- [26] Vingtdoux V, Davies P, Dickson DW, et al. AMPK is abnormally activated in tangle- and pre-tangle-bearing neurons in Alzheimer's disease and other tauopathies [J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 121 (3): 337-349
- [27] Greco SJ, Sarkar S, Johnston JM, et al. Leptin regulates tau phosphorylation and amyloid through AMPK in neuronal cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 380(1): 98-104
- [28] Dunn L, Allen GF, Mamais A, et al. Dysregulation of glucose metabolism is an early event in sporadic Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(5): 1111-1115
- [29] Edison P, Ahmed I, Fan Z, et al. Microglia, amyloid, and glucose metabolism in Parkinson's disease with and without dementia[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(6): 938-949
- [30] Franco-Iborra S, Vila M, Perier C. The Parkinson Disease Mitochondrial Hypothesis: Where Are We at?[J]. *Neuroscientist*, 2016, 22(3): 266-277
- [31] Calne DB, Langston JW. Aetiology of Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 1983, 2(8365-66): 1457-1459
- [32] Devi L, Raghavendran V, Prabhu B M, et al. Mitochondrial import and accumulation of alpha-synuclein impair complex I in human dopaminergic neuronal cultures and Parkinson disease brain[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(14): 9089-9100
- [33] Ottolini D, Cali T, Negro A, et al. The Parkinson disease-related protein DJ-1 counteracts mitochondrial impairment induced by the tumour suppressor protein p53 by enhancing endoplasmic reticulum-mitochondria tethering [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22 (11): 2152-2168
- [34] Chaturvedi R K, Beal M F. Mitochondrial approaches for neuroprotection[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1147: 395-412
- [35] Lang AE, Obeso JA. Time to move beyond nigrostriatal dopamine deficiency in Parkinson's disease [J]. *Ann Neurol*, 2004, 55 (6): 761-765
- [36] Moran M, Morenolastres D, Marínbuera L, et al. Mitochondrial respiratory chain dysfunction: implications in neurodegeneration [J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(3): 595-609
- [37] Pickrell AM, Youle RJ. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease[J]. *Neuron*, 2015, 85(2): 257-273
- [38] Choi JS, Park C, Jeong JW. AMP-activated protein kinase is activated in Parkinson's disease models mediated by 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391 (1): 147-151
- [39] Lee Y, Morrison B M, Li Y, et al. Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration[J]. *Nature*, 2012, 487 (7408): 443-448
- [40] Kaufmann P, Thompson J L, Levy G, et al. Phase II trial of CoQ10 for ALS finds insufficient evidence to justify phase III[J]. *Ann Neurol*, 2009, 66(2): 235-244