

综 述

运动通过脂噬作用调节脂代谢及其分子机制

李梦影¹, 李灵杰², 马春伟¹, 高炳宏^{2,*}

上海体育学院¹运动科学学院; ²体育教育训练学院, 上海 200438

摘 要: 脂噬是一种选择性的自噬, 可以选择性地识别并降解脂滴, 在调节细胞脂代谢、维持细胞内脂质稳态中发挥重要作用。运动能够诱导脂噬, 同时也是减控体脂的有效手段。本文将重点介绍运动与肝脏、胰腺、脂肪组织等重要脏器脂噬作用的联系, 并总结归纳运动调控脂噬作用的分子机制, 为采取运动方式防治脂肪肝、肥胖等相关代谢性疾病提供一种新的思路。

关键词: 脂噬; 运动; 肥胖; 脂代谢

Exercise regulates lipid metabolism via lipophagy and its molecular mechanisms

LI Meng-Ying¹, LI Ling-Jie², MA Chun-Wei¹, GAO Bing-Hong^{2,*}

¹School of Kinesiology; ²School of Physical Training, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China

Abstract: Lipophagy is a kind of selective autophagy, which can selectively identify and degrade lipid droplets and plays an important role in regulating cellular lipid metabolism and maintaining intracellular lipid homeostasis. Exercise can induce lipophagy and it is also an effective means of reducing body fat. In this review, we summarized the relationship between exercise and lipophagy in the liver, pancreas, adipose tissue, and the possible molecular mechanisms to provide a new clue for the prevention and treatment of fatty liver, obesity and other related metabolic diseases by exercise.

Key words: lipophagy; exercise; obesity; lipid metabolism

自噬是细胞清除和降解胞质内容物的主要降解过程, 通过自噬将“货物”运送到溶酶体, 在那里, 低 pH 环境和一系列酸性水解酶将其中的物质降解为基本成分, 供随后的合成代谢反应使用。自噬是细胞实现自身代谢需要和更新的重要机制, 有利于清除细胞内的多余或者有害物质, 平衡细胞合成代谢和分解代谢以及维持细胞内环境的稳定。自噬最初被认为是非选择性过程, 但是最近也发现了许多选择性自噬, 如线粒体自噬^[1]和脂噬(lipophagy)。2009年, Singh 等人在肝脏中发现并阐述了自噬对脂滴的选择性降解作用, 并引出“脂噬”这一全新的概念^[2]。

脂噬是将细胞内脂滴和胆固醇当作内容物通过自噬体传送到溶酶体, 融合后在酸性脂肪酶和水解酶作用下将脂滴分解为甘油和游离脂肪酸的一种细胞内脂肪降解途径(图1)^[3,4]。脂噬最初在肝脏中发现, 之后在其他细胞类型如神经元^[5]、巨噬细胞^[6]和肿瘤细胞^[7]中也有发现。进一步的研究显示, 饥饿^[8]、运动^[9]、寒冷环境^[10]等外界刺激可以激活脂噬作用, 细胞内脂滴与自噬相关蛋白(autophagy-related gene or protein, ATG)结合激活自噬体的形成, 之后自噬体与溶酶体融合, 降解脂质。体外和体内的研究表明, 自噬体选择性摄取脂质, 可以通过抑制自噬减少游离脂肪酸的 β -氧化, 从而导致细胞

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31771316) and Shanghai Key Laboratory of Development and Protection of Human Exercise Capacity (Shanghai University of Sport, No. 11DZ2261100).

*Corresponding author. E-mail: gaobinghong@126.com

内脂滴的累积^[11]。脂噬主要通过作用于机体肝脏、胰腺和脂肪组织等组织细胞，对脂代谢产生调控作用。脂噬过程受到基因、酶、转录因子等多种因素的直接或间接调节作用，而运动作为健康生活方式的重要组成部分，其诱导的脂噬可以在多种组织和器官中观察到，包括骨骼肌^[12]、肾脏^[8]、肝脏^[13]、胰腺^[14]、脂肪组织^[15]和大脑皮层^[16]，运动也被证实可以通过调节多种信号通路的活性来调节机体内的脂质代谢。本文重点介绍运动与肝脏、胰腺、脂肪组织等重要脏器脂噬作用的联系，并总结归纳运动调控脂噬作用的分子机制，为采取运动方式防治脂肪肝、肥胖等疾病提供一种新的思路。

1 脂噬和脂代谢的关系

脂噬和脂代谢相互交织耦联，共同调节机体内的脂质储存和能量平衡。真核生物体内的脂质主要以脂滴的形式储存，脂滴是一种以甘油三酯(triglyceride, TG)和胆固醇脂等脂质沉积为中心，外周包被磷脂单层和相关膜蛋白的动态细胞器^[17, 18]。它可以通过调控脂质的储存和释放在能量代谢、膜合成和提供脂质衍生信号分子中起作用。在禁食状态下，脂滴在脂肪甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)、激素敏感脂肪酶(hormone-sensitive lipase, HSL)和单甘油三酯脂肪酶(monotri-

glyceride lipase, MGL)等脂肪酶的依次作用下降解为脂肪酸供能^[19]。最近研究人员发现了细胞内脂解的新模式——脂噬。脂噬能特异性地识别并降解细胞中的脂滴从而调控细胞内的脂质代谢(图1)^[11]。

脂噬作用和脂肪酶的脂解作用是细胞内脂滴代谢的两个中心途径，但这两个途径对脂代谢的相对贡献情况还未可知，或许是相互独立又或是相互串联。Schott等^[20]将AML12肝细胞分别敲除ATGL、溶酶体酸性脂肪酶(lysosomal acid lipase, LAL)以及ATGL+LAL，观察敲除组脂滴的形态大小和数量多少，发现与对照组相比，ATGL敲除组脂滴的平均大小增加两倍，LAL敲除组中小尺寸的脂滴大量积累，ATGL+LAL敲除组则像ATGL敲除组一样，脂滴的平均大小增加两倍，但与LAL敲除组相反，小尺寸脂滴显著减少。这证实了脂肪酶脂解作用和脂噬作用之间存在协同作用。但这两种作用之间相对贡献情况尚不明确，这可能和脂滴的大小有关，脂解作用和脂噬作用可能是一个“串联”的过程，大脂滴经过脂肪酶的脂解作用产生游离脂肪酸，依靠酯化反应生成尺寸较小的脂滴后再发生脂噬作用。也有研究表明ATGL介导的信号通过SIRT1促进脂噬，是控制肝脏脂滴分解代谢和游离脂肪酸氧化的主要手段。同时Martinez-Lopez等人的研究也发现ATGL包含一个微管相关蛋白轻链3(microtubule-

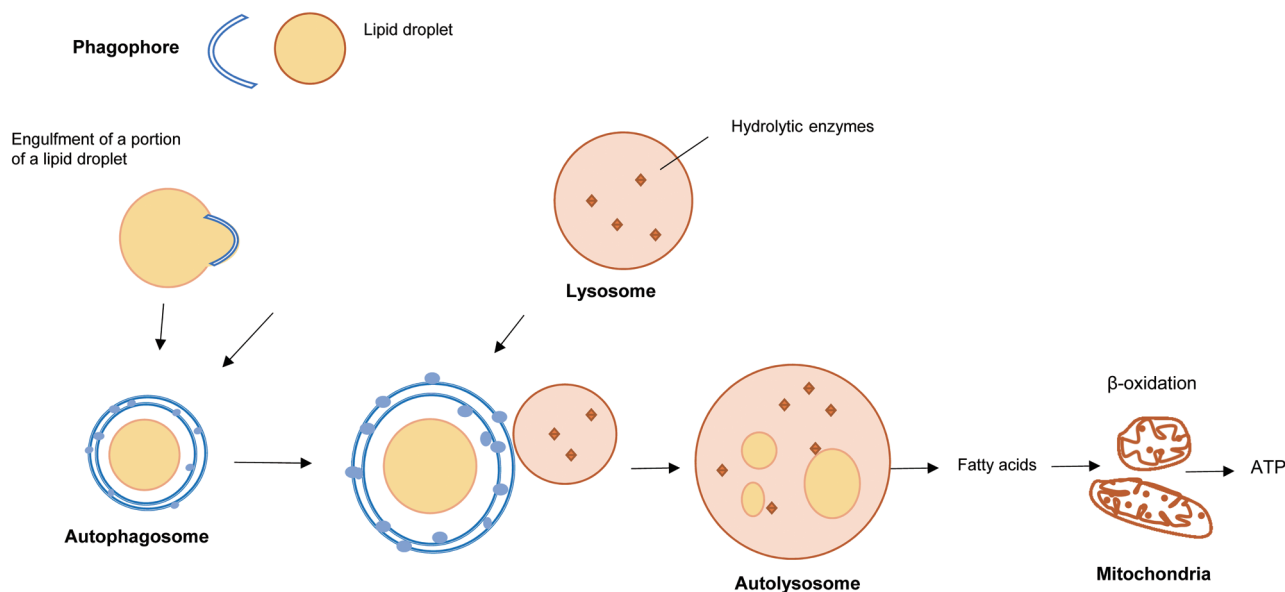


图 1. 脂噬的形成过程

Fig. 1. The biological process of lipophagy. Autophagy degrades lipid droplets: Phagophore engulfs small lipid droplets or sequesters portions of large lipid droplets. Autophagosomes deliver the lipid cargo to lysosomes wherein acid hydrolases degrade lipids. Fatty acids are released into the cytosol and undergo mitochondrial β -oxidation for provision of energy.

associated protein light chain 3, LC3) 相互作用区域, 该区域促进了其与含 LC3 细胞器的相互作用^[13, 21, 22]。因此, 脂噬作用通过降解脂滴对细胞内脂质的储存、细胞内游离脂质(如脂肪酸)水平和能量稳态有重要作用。在脂噬调节脂质储存的同时, 细胞内的脂质储存也可以影响脂噬水平^[7]。长期饥饿能诱导细胞的脂噬作用, 在 48 h 饥饿的小鼠肾脏中检测到溶酶体相关膜蛋白 1 (lysosome-associated membrane protein 1, LAMP-1) 与 BODIPY 493/503 共定位, 且分离的脂滴部分富含 Beclin 1、ATG12 等自噬体成分蛋白^[8]。细胞中的胆固醇水平变化也会影响脂噬功能。胆固醇消耗能激活脂噬, 同时可以观察到 LC3II 和自噬体数量的增加^[23]。高脂饮食小鼠较正常饮食小鼠体内自噬通量减少^[24]。脂质可以通过影响信号传导过程、自噬体膜形成、扩张等环节调控脂噬过程。有研究已经发现脂质与脂噬的启动和相关膜结构的形成有关, 脂滴可以作为膜分子的一部分而不是脂噬的底物来调节自噬体的形成和延伸^[25]。因此, 脂质储存与相关代谢过程对脂噬同样具有调节作用, 具体的调节机制也是我们需要探索的领域。

2 运动与脂噬

运动能诱导脂噬调控脂代谢, 改善脂代谢相关疾病。不良的生活方式和营养过剩等造成的脂代谢紊乱会导致一系列严重的脂质相关疾病, 包括肥胖、非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 和 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 等^[26]。改善脂代谢紊乱对于治疗脂质相关疾病具有十分重要的意义。运动是公认的改善脂质代谢、预防和治疗脂代谢相关疾病的重要手段。有研究表明, 12 周的游泳运动能通过脂肪酸结合蛋白-自噬系统防止高脂饮食小鼠肝脏脂质积聚, 并减轻肝细胞损伤^[27]。在正常情况下, 因为细胞要维持自身内环境的稳定状态, 细胞的自噬处于低水平状态, 即基础自噬量^[28]。运动能够提高骨骼肌、肝脏、心肌^[29]的自噬活性。有研究者将 12 名受过中等训练的男性受试者分为冲刺组和连续中等强度训练组, 并进行了 8 周的运动训练干预, 发现与训练干预前相比, 两组受试者体内的 LC3、BNIP3 和 Parkin 蛋白含量均升高, 但 LC3I 和 p62 蛋白含量无差异。这表明在恢复的前 2 h 内, 运动增加了人骨骼肌中的自噬标记物, 为运动调节骨骼肌脂噬提供了证据^[30]。运动能激活肝脏、脂肪组织、胰腺等细胞内的脂噬作

用, 防止脂质的过度积累, 调控脂质储存。

2.1 运动与肝脏中的脂噬作用

脂噬作用激活能减少肝脏中多余的脂质积聚, 从而改善 NAFLD^[31]。肝脏是人体脂质代谢的中心器官, 在脂类的消化、吸收、运输及分解等代谢过程中起重要作用, 因此肝脏疾病及功能障碍极易引起肝脏中脂质代谢紊乱^[32]。其中, NAFLD 就是一个典型的脂质代谢紊乱, 它是一种严重程度从单纯脂肪变性到脂肪性肝炎或肝硬化的一系列疾病^[33]。2009 年 Singh 等^[2]首次提供了自噬与肝脏脂质代谢之间联系的具体证据, 提出了脂噬的概念。Kaushik 和 Cuervo 的后续报道也进一步支持 Singh 等人的研究, 揭示了伴侣蛋白诱导的自噬和巨自噬在清除肝脏脂滴方面的潜力^[34]。Wei 等的实验研究为锌激活机体的脂噬作用调控肝脏脂代谢提供了直接的证据, 并提出了锌诱导脂噬作用的相关机制, 即锌可以激活脂噬途径 Zn^{2+} /MTF-1/PPAR α 和 Ca^{2+} /CaMK-K β /AMPK, 从而减少肝脏脂质沉积^[35]。最近的研究证实, 运动能够通过激活脂噬改善肝脏的脂质状况, 维持肝脏代谢和功能^[36]。Gao 等人^[24]的研究表明运动和饮食调节能通过不同途径改善 NAFLD, 其中, 运动改善 NAFLD 可能的原因是, 运动可以刺激骨骼肌产生成纤维细胞生长因子 21 进入血液循环, 远程作用于肝脏, 通过激活 AMPK/ULK1 (Ser555) 信号通路提高脂噬, 从而发挥改善 NAFLD 的作用。Gunadi 等人^[37]研究不同训练强度对 Wistar 大鼠肝脏中与自噬相关的基因表达和蛋白水平的影响, 发现中高强度训练组的 LC3 和 p62 mRNA 表达下降, Beclin 1、ATG5、LC3 的蛋白表达显著增加, 表明中高强度训练更能增强肝脏脂噬, 此外他们还发现中高强度训练大鼠血清 TG 水平降低更为明显, 同时脂噬增加, 这可能意味着中高强度训练可能更有助于激活肝脏内的脂噬作用, 减少肝脏内的脂质沉积。同时也有实验证明, 4 周的跑步机训练未能逆转高脂饮食引起的大鼠肝脏 TG 含量增加和脂质沉积^[38], 这可能是因为运动时间过短, 无法弥补高脂饮食引起的代谢紊乱。此外, 前人的研究也发现在 NAFLD 的不同时期激活脂噬会产生不同的作用。在脂肪肝早期, 脂噬主要通过降解细胞内的脂滴途径来防止脂肪堆积, 这种保护途径可能与自噬抑制促凋亡基因 BAX 的转录有关^[39]。在脂肪肝后期, 自噬的过度激活可能诱发细胞凋亡, 加重病情^[33]。因此在脂肪肝的不同阶段适当调控脂噬作用更有利

于治疗脂肪肝。综上所述,运动调控肝细胞脂质代谢的方式有很多,一个关键途径就是通过调控肝脏中的脂噬作用来改善肝脏中的脂质沉积,但是目前相关的机制尚不清晰,需要进一步的研究。

2.2 运动与胰腺中的脂噬作用

机体内多余游离脂肪酸沉积于胰腺导致胰腺组织脂肪变或脂肪胰。长期高脂饮食造成的脂代谢紊乱在导致机体内胰岛素抵抗的同时,还会造成 β 细胞脂毒性,即 β 细胞分泌功能障碍和 β 细胞凋亡增加。自噬同样也存在于胰腺细胞中,近期的研究发现自噬-溶酶体途径在维持胰腺腺泡细胞稳态和分泌功能中具有重要作用^[40]。自噬与胰腺脂代谢之间的相互作用可能通过不同方式诱导 β 细胞自噬活性改变来实现。在高脂饮食诱导的小鼠中,二肽基肽-4抑制剂MK-626通过增强自噬恢复胰岛素分泌,MK-626提高了肥胖小鼠血浆中的胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 水平,从而增强了胰岛自噬,恢复了 β 细胞活性^[41]。用利拉鲁肽对糖尿病大鼠进行4周干预,发现其自噬水平进一步增加,胰腺内脂滴减少,进一步用氯喹阻断自噬体与溶酶体融合,胰腺脂肪堆积增加。研究不同强度跑台运动对大鼠T2DM及胰岛 β 细胞Bcl-2/Bax的影响,发现中等强度跑台运动对T2DM发展确有延缓作用,这与胰岛 β 细胞自身Bcl-2/Bax蛋白表达变化密切相关,以此抑制 β 细胞凋亡。山奈酚具有降脂作用,实验证明,在棕榈酸攻击的 β 细胞中,山奈酚处理减少了 β 细胞中的脂质储存,增加了脂滴与自噬小体和溶酶体的共存,可能是AMPK介导的脂噬作用恢复 β 细胞的功能,从而防止脂质异位堆积^[42]。运动作为一种有效的生理刺激,急性和长期运动训练能够有效地刺激人类和啮齿动物骨骼肌中AMPK激酶的活性,也有实验证明AMPK α 2的缺陷损害了在体育锻炼过程中对骨骼肌自噬的刺激,表明AMPK激活对于运动诱导的骨骼肌自噬反应是必要的^[43]。因此我们推测运动刺激改善胰腺脂质沉积的一种方式可能是运动刺激胰腺细胞发生脂噬作用,从而改善胰腺的脂代谢。但是目前对运动刺激胰腺细胞发生脂噬作用的研究较少,相关机制还需进一步的研究。

2.3 运动与脂肪组织中的脂噬作用

脂肪组织是内分泌器官和能量储存库,能调节代谢稳态,可分为白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 和棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT)。

这两种脂肪组织细胞具有不同的功能,白色脂肪是机体内的“脂质储存库”,将体内过剩的能量以中性脂肪的形式储存起来,以便在营养缺乏时给机体供能;相比之下,棕色脂肪储存脂质的能力较低,但它含有大量的线粒体,主要是通过 β 氧化降解脂肪酸供能^[3,44]。

Kosacka 等人^[45]将T2DM患者的自噬发生情况与肥胖、消瘦而无糖尿病的个体进行比较,通过电子透射显微镜和自噬标记物LC3的免疫荧光染色观察到,与消瘦个体相比,患有或不患有T2DM肥胖者的脂肪细胞内存在大量自噬体。之后,他们又对ATG5/12和p62的表达情况进行检测,ATG5/12是细胞器和蛋白溶酶体分解所必需的,p62能被自噬专一性降解,发现与消瘦组相比,无糖尿病肥胖组和T2DM组的ATG5/12表达显著上调,但p62无显著区别。另一项研究通过蛋白质印迹分析发现,肥胖的WOKW大鼠的内脏和皮下脂肪细胞中自噬标记物ATG5/12和LC3II蛋白表达水平也同样增加^[46]。此外,肥胖者内脏脂肪细胞中LC3II、ATG5/12和p62的蛋白表达水平均高于皮下脂肪细胞,这可能与脂肪组织中不同的细胞类型有关,这也与脂肪组织中存在的不同细胞类型可能以不同方式调节自噬的观点一致。该研究还发现肥胖时脂肪组织和脂肪细胞表达的自噬相关基因、自噬标记蛋白及自噬小体数量明显增加,且与性别和有无糖尿病发生无关。这些结果表明自噬作为一种体内保护性的机制在肥胖者脂肪细胞中处于活跃状态。

自噬调节脂肪组织的脂代谢可能与自噬在脂肪组织的脂质合成以及成熟分化中产生的作用相关。有研究检测野生型初级纤维细胞的LC3II、ATG5-ATG12、p62等蛋白表达水平,发现LC3II,ATG5-ATG12蛋白结合物的表达水平和p62的降解水平显著升高,表明自噬体水平在脂肪形成过程中稳定上升。此外,研究者还对诱导分化后ATG5基因缺失组和野生型组对应细胞中的脂质积累进行分析,也证明了脂肪生成与野生型细胞中自噬的增加有关,并且在ATG5基因缺失细胞中受损,自噬的缺乏不会干扰脂肪形成的早期阶段,如脂肪形成基因的诱导,但会阻碍与脂肪积累相关的后期阶段^[47]。Zhang等的研究结果也表明ATG7和自噬在正常脂肪形成中起重要作用,敲除ATG7使自噬失活,可以抑制脂肪生成,从而产生具有许多有利的抗肥胖和抗糖尿病特征的脂肪组织^[48]。自噬能通过控制脂

肪细胞分化和机体内 WAT 和 BAT 之间的相互转化来调节体内脂质的积累, 自噬激活可以诱导前脂肪细胞朝 WAT 方向分化, 而自噬被抑制则会使前脂肪细胞朝 BAT 方向分化^[11, 47]。

运动可能通过影响脂肪组织自噬水平来影响机体的脂质代谢。有研究报道, 3 周的运动训练能影响脂肪组织的线粒体活性、葡萄糖代谢、脂肪酸的摄取和各脂肪组织脂质氧化的相关基因表达来减少脂质质量, 但不同的脂肪组织对运动训练的敏感性不同^[49]。对大鼠进行 9 周的耐力运动训练也证实了这一发现, 与对照组相比, 运动训练组附睾白色脂肪组织的 LC3II 和 p62 以及腹股沟脂肪组织的 LC3II 和 ATG7 的表达水平都显著升高^[50]。以上研究表明自噬能够调节脂代谢, 运动可以促进脂肪细胞的自噬, 运动也可以促进脂肪细胞中的脂质代谢, 但是, 运动能否通过激活脂噬作用促进脂肪细胞中的脂代谢目前还没有定论, 还需要进一步研究证实。下一步的研究可以从运动改善脂肪细胞脂噬, 脂噬改善脂肪细胞脂代谢出发, 探讨运动能否通过调节脂肪细胞的脂噬作用改善脂代谢, 从而为运动减脂机制研究提供另一种思路。

3 运动通过脂噬调节脂代谢的相关因子或机制

目前运动激活脂噬作用的信号调控途径的相关研究还很少见, 自噬的诱导和脂滴的分解代谢是脂噬作用发生的关键步骤。因此, 本综述从这两个方面来探讨运动调节脂噬作用的相关机制。

3.1 运动诱导自噬可能的相关因子

自噬激活的关键分子是两个蛋白质复合体和两个泛素样结合系统。自噬可被多条信号转导通路调节, 这些信号转导通路中大部分最终汇集于哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 从而调节自噬活性, 此外, 目前对脂噬作用的研究主要围绕着脂滴标记物 Beclin 1、自噬体标记物 LC3 或者溶酶体标记物溶酶体相关膜蛋白 2 (lysosome-associated membrane protein-2, LAMP-2) 等标志性信号调控因子 (图 2)。

mTOR 作为一种丝氨酸蛋白激酶, 是自噬的主要调节器, 它接收不同信号通路的输入, 在调节自噬方面起着重要作用^[51]。mTOR 能与多个伴随蛋白结合形成两个不同的复合物: mTORC1 和 mTORC2^[52]。mTORC1 的主要功能是促进蛋白质合成、脂质生物合成、细胞生长和合成代谢, 并通过防止自噬来抑

制细胞分解代谢, mTORC2 与自噬的关系目前还不明显。当细胞环境营养丰富时, mTOR 与 ULK1、FIP200、ATG13 和 ATG101 形成稳定的复合体, 自噬被抑制, 而当营养缺乏或运动刺激时, mTOR 蛋白表达被抑制, 导致 ULK1、ULK2 和 ATG13 去磷酸化, 激活后的 ULK1 使 FIP200 磷酸化, 从而刺激自噬发生。不同负荷运动训练对慢性心力衰竭大鼠心功能及自噬相关蛋白表达影响的实验结果表明, 与对照组相比, 大、中、小强度的运动训练都可以使 mTOR 蛋白表达水平显著降低, 从而激活心肌细胞自噬, 然而自噬激活水平最高的心功能却没有改善, 这可能与自噬的过度激活引起了细胞凋亡有关^[53]。运动训练同样可以通过 mTOR 信号通路干预机体脂代谢^[54]。因此, 我们推测 mTOR 及其相关的信号通路是运动激活脂噬作用从而调节机体脂质代谢的关键环节。

LC3 是哺乳动物 ATG8 的同源物之一。当自噬过程起始后, 细胞内 LC3 蛋白的表达水平及其 LC3I 向 LC3II 转化的数量会显著提高, LC3II 是唯一与完整的自噬体可靠结合的蛋白质标记物, 在膜定位和膜发育过程中发挥了重要作用。15 名中老年竞技短跑运动员经过 20 周的力量和短跑训练后 LC3II 的含量增加, 即骨骼肌内自噬体的含量增加^[55]。无独有偶, C57BL 小鼠经过 4 周的主动轮训练后, 其骨骼肌内 LC3II/LC3I 比值升高, LC3II 的蛋白表达显著升高^[56]。这些研究表明运动通过提高 LC3 蛋白水平, 促使 LC3I 向 LC3II 转化, 其转化水平与自噬体数目相关从而影响自噬。

尽管自噬小体是的数量与 LC3II 的水平相关, 但其上、下游的标志分子, 例如 Beclin 1 能更好地反映自噬通量的变化。Beclin 1 作为 ATG6 的同源蛋白, 是启动自噬小体形成和募集其他自噬相关蛋白所必需的中央调节剂, 它能与多种辅酶因子相互作用来调节脂质激酶, 促进 Beclin 1-Vps34-Vps15 复合物的形成, 最终促进自噬^[57]。为了研究 Beclin 1 在运动介导的自噬中的作用, 在小鼠的 BCL2 磷酸化位点敲入突变以防止刺激诱导的 BCL2-Beclin 1 复合物的破坏和自噬激活, 结果发现突变小鼠在进行急性运动中表现出了耐力下降和能量代谢的改变^[58]。定期有氧运动显著增加 CAMKII α 和 AMPK α 1 的表达以及磷酸化水平, 上调海马中 Beclin 1 和 LC3 的表达来诱导自噬。这同样证明 Beclin 1 是运动调控细胞自噬的重要调节因子^[59]。

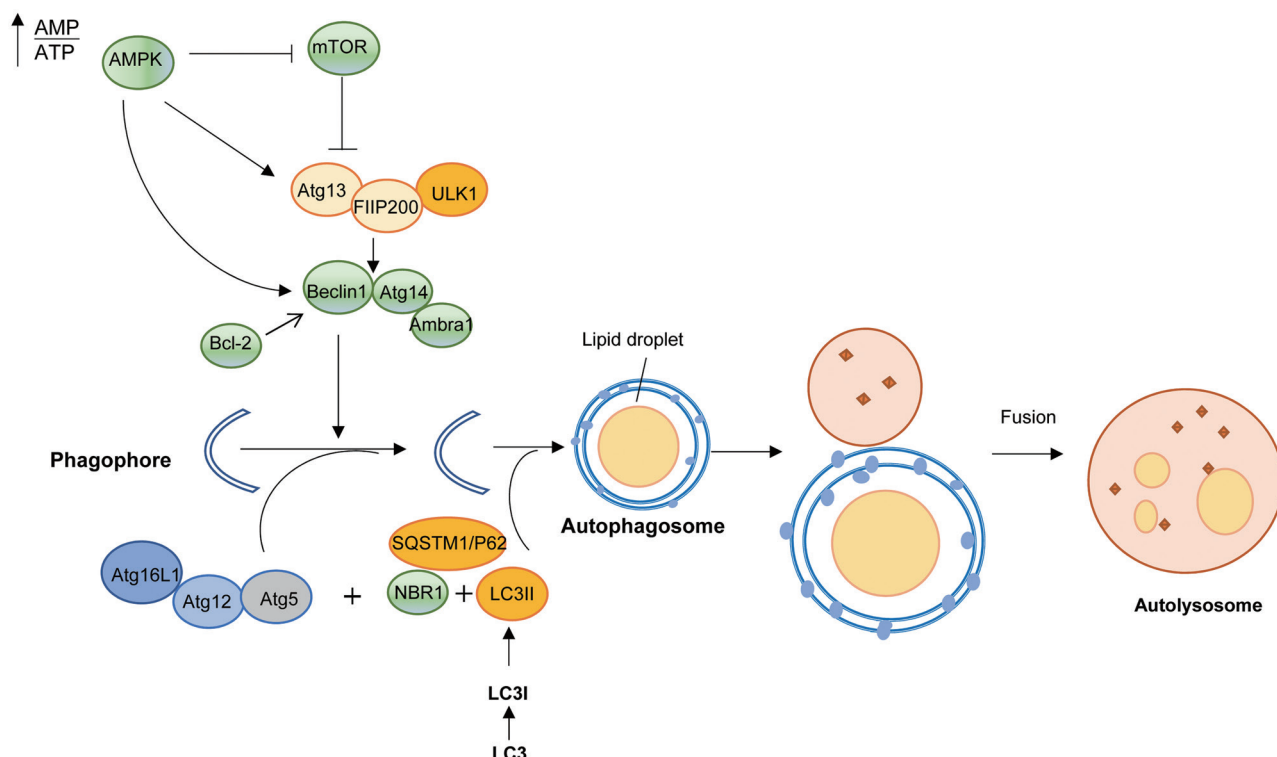


图 2. 脂噬过程中的关键因子

Fig. 2. The key factors in the process of lipophagy. Lipophagy is a complex self-degradative process that involves the following steps: (1) Control of phagophore formation by Beclin-1/Vps34 at the endoplasmic reticulum (ER) and other membranes in response to stress signaling pathways; (2) Atg5-Atg12 conjugation, interaction with Atg16L and multimerization at the phagophore; (3) When autophagy is activated, LC3I is activated to bind to phosphatidyl ethanolamine (PE) and convert to LC3II. Recruitment and integration of LC3B-II into the growing phagophore is dependent on Atg5-Atg12 and LC3B-II is found on both the internal and external surfaces of the autophagosome, where it plays a role in both hemifusion of membranes and in selecting cargo for degradation; (4) Capture of lipid droplets for degradation; (5) Fusion of the autophagosome with the lysosome, followed by degradation by lysosomal proteases of engulfed lipid droplets.

运动能增强脂噬作用的同时, 溶酶体膜上蛋白表达增加。自噬体通过膜融合将吞没的脂滴输送到溶酶体进行降解。除水解酶外, 溶酶体也受膜上糖蛋白即 LAMP-2 的调节。LAMP-2 是溶酶体膜上的一个重要受体, 有三种亚型, 分别为 LAMP-2A、LAMP-2B、LAMP-2C, 其中 LAMP-2A 在分子伴侣介导的自噬中起着主导作用^[60]。实验证明, LAMP-1 和 LAMP-2 双缺陷细胞延迟了溶酶体转运调节因子 Rab7 向晚期内溶细胞的募集, 从而破坏了自噬过程^[61]。耐力运动通过激活 LAMP-2 增强肝脏自噬和溶酶体的生物发生^[62]。LAMP 也被发现参与了早期自噬空泡形成成熟空泡的过程以及自噬空泡与核内体和溶酶体的融合, LAMP-2 缺失会干扰自噬过程。Weng 等人的实验表明低氧能降低 LAMP-2 从而减少成熟自噬体与胞质溶酶体的融合, 最终抑制

自噬。但是 5 周的高强度间歇训练和中等强度间歇训练减少了低氧对自噬的抑制作用^[63]。

3.2 运动影响脂滴分解代谢可能的相关因子

脂滴在脂质的组成、大小和在细胞中的位置方面有所不同, 但是最能突出其特征的是它们的蛋白质组。脂噬作用也需要脂滴表面上能影响其代谢的蛋白来调节。所以运动可能通过影响脂滴表面蛋白的表达来调控脂噬作用。

3.2.1 Rab GTPase

小型 Rab GTPase 作为 Ras 超家族单体 G 蛋白的一部分, GTPase 是膜转运活动事件的关键组织者, 并通过融合和分裂以及囊泡运输参与囊泡生成^[64]。而脂噬是一个依赖于配位膜转运活动的过程, 自噬体结合脂滴后向溶酶体的转运依赖于小型 Rab GTPase^[65]。激活小型 Rab GTPase 的活性对脂噬过程

有重要意义, 因此, Rab GTPase 可能参与运动激活脂噬降解脂滴这一过程。下面我们以 Rab7、Rab10 为例来探讨它们在运动激活自噬过程中扮演的角色。

众所周知, Rab7 主要存在于多泡体和晚期核内体上, 主要介导多泡体和溶酶体在脂噬过程中向脂滴的补充, 和脂滴膜以及晚期内吞噬物质的运输和成熟的调节因子有关。Schroeder 等^[66]人的研究为自噬在细胞脂滴分解代谢中的作用提供了支持, 确定 Rab7 是这一重要过程中的关键调节因子。在营养缺乏的条件下, 自噬被诱导, 他们证明了 Rab7 激活和肝癌细胞脂滴的募集增加是脂滴分解的先决条件。因为 Rab7 的遗传和药理学抑制削弱了降解脂滴的能力 (但不改变脂滴的形成), 因此, 激活 Rab7 可能“引发”脂滴进行自噬降解^[66, 67]。研究表明, 与野生对照组相比, 12 周的有氧跑台运动干预后, 野生运动组小鼠海马 Rab7 mRNA 和蛋白表达水平均显著增加, 此外实验结果也表明运动能通过升高 Rab7 蛋白表达水平增加阿尔茨海默病模型小鼠海马溶酶体降解酶的含量, 继而增强溶酶体的降解功能^[68]。由此可见, Rab7 可能与运动激活脂噬降解脂滴这一过程相关。

最近, Rab10 也被证明与脂滴代谢有关, 其主要功能是介导脂滴在脂噬过程中的自噬行为。Rab10 的活性在经受刺激发生自噬的肝细胞中明显增强, 它在脂滴表面向新产生的自噬膜的募集也增加, 可能参与了 LC3 和 ATG16 向肝细胞脂滴的募集, Rab10 基因敲除或失活会减少脂噬, 从而导致脂肪增多^[69]。Li 等^[70]的另一项研究发现 Rab10 在肝细胞脂噬中发挥作用可能和 Dyn2 的直接相互作用有关。Rab10 效应结构域与 Dyn2 中间结构域直接相互作用, Dyn2 中间结构域与脂滴表面有很强的亲和力, 敲除这些蛋白质会导致脂肪细胞和发生脂噬的细胞器变形。这些证据都表明 Rab10 在肝细胞脂噬和脂质分解代谢中起着关键作用。其他的 Rab18、Rab25、Rab32 等与脂噬作用也密切相关, 所以运动激活脂噬作用的过程中 Rab10 等因子很有可能参与其中。但运动通过它们调控脂噬作用目前研究较少, 有待于进一步的研究证明。

3.2.2 转录调节因子

运动也可以通过转录因子调节脂肪肝中的脂噬作用。越来越多的证据表明转录因子 FoxOs 与自噬相关。它不仅可以结合启动子区域并反式激活自噬基因的表达以诱导自噬, 也能通过与细胞质中的自

噬蛋白 (如 ATG7) 直接相互作用来调节自噬, 从而独立于转录调节发挥作用, 还能通过表观遗传调节来影响自噬。FoxO1 在营养限制的诱导下在脂肪细胞中表达上调, 并通过诱导 LAL 对脂质分解代谢起到转录调控作用。10 周的游泳运动能显著降低大鼠肝脏中 Akt 和 FoxO1 的蛋白表达^[71]。Lettieri Barbato 等人的研究证明^[72]自噬被激活的同时, 脂滴与溶酶体共定位增加, 表明脂滴降解过程中存在脂噬作用。肝脏 FoxO1、FoxO3 和 FoxO4 的缺失调节了脂质代谢, 这与下调 ATG14 和自噬有关, 也证明它们可能与脂噬激活有关^[73]。运动能通过增加心脏和比目鱼肌中的过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α), PGC-1 α 能抑制 FoxO1 和 FoxO3 的活性, 保护心脏和骨骼肌免受阿霉素诱导的肌肉萎缩^[74]。

同样地, PPAR γ 与 TFEB 也是运动激活脂噬过程和调节脂质代谢的重要转录因子。Zhao 等^[75]的研究证实了汞激活的脂噬和脂质代谢是通过增强 ChREBP DNA 与 PPAR γ 启动子区的结合, 进而诱导脂噬和脂肪生成相关关键基因转录激活来实现的。4 周有氧运动能改善糖尿病大鼠的血糖与血脂。这种作用与运动激活 AMPK-PPAR α -CPT1 通路有关, PPAR γ 的激活有助于进一步增强运动对 AMPK-PPAR α -CPT1 蛋白水平上调的作用^[76]。低氧训练也可以通过 miR-27 来调节营养性肥胖大鼠腓肠肌中 PPAR γ 的表达, 进而调控下游与脂代谢相关靶基因的表达, 促进腓肠肌中脂肪的分解代谢^[77]。游泳训练也能通过上调肥胖小鼠腓肠肌中的 PPAR γ mRNA 改善肥胖引起的全身炎症变化^[78]。TFEB 的作用机理则是通过与溶酶体的生物发生过程中关键启动子相结合来对转录产生影响。TFEB 活性受磷酸化调节, 磷酸化使 TFEB 在细胞质中保持失活, 而去磷酸化的 TFEB 则转到细胞核中激活转录靶基因, 目前我们已知, 溶酶体 mTORC1 对 TFEB 的调节和 TFEB 向细胞核的穿梭是溶酶体到细胞核的一种可能的信号转导机制, 此外也有研究表明溶酶体也可能通过钙调神经磷酸酶介导的 TFEB 诱导来控制自噬^[79]。运动训练可以激活骨骼肌细胞中的 TFEB 引起自噬, 从而有助于维护骨骼肌细胞的健康。有研究表明, 耐力运动可以上调 TFEB 水平, 调控被钙调神经磷酸酶激活的 TFEB 转运到细胞核并启动溶酶体相关基因的转录^[62, 79]。Pastore 等将

TFE3 基因敲除小鼠高脂喂养 8 周后发现肝脏中脂质沉积加重, 而野生型小鼠经耐力运动后脂代谢明显改善, 证明了在体育锻炼调控小鼠葡萄糖和脂质代谢中, TFE3 和 TFEB 共同起作用^[80]。

除了 Rab GTPase 和转录因子, 酶、离子通道、小分子物质也是脂噬调节过程中重要的调节因子, 但是目前对其如何发挥作用的研究尚少, 还需进一步深入研究。

4 展望

脂肪在机体内的过度积累会导致机体肥胖, 引起 NAFLD、高血脂、糖尿病等一系列代谢相关疾病。因此, 采取相应措施改善机体糖脂代谢紊乱是目前相关研究的热点。前人的研究已经将运动作为一种有效的干预手段来促进机体心肌线粒体自噬^[1]。运动作为细胞脂噬的有效激动剂, 能够在合理激活细胞脂噬, 促进机体健康方面发挥独特优势。随着自噬在改善机体代谢紊乱中作用研究的不断深入, 探索不同运动方式通过调节脂噬作用改善脂代谢的机制, 将为探讨运动有益于健康提供更多重要依据。

参考文献

- Zhao Y, Zhu Q, Song W, Gao B. Exercise training and dietary restriction affect PINK1/Parkin and Bnip3/Nix-mediated cardiac mitophagy in mice. *Gen Physiol Biophys* 2018; 37(6): 657–666.
- Singh R, Kaushik S, Wang Y, Xiang Y, Novak I, Komatsu M, Tanaka K, Cuervo AM, Czaja MJ. Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature* 2009; 458(7242): 1131–1135.
- Liu K, Czaja MJ. Regulation of lipid stores and metabolism by lipophagy. *Cell Death Differ* 2013; 20(1): 3–11.
- Xiao J, Deng YM, Liu XR, Cao JP, Zhou M, Tang YL, Xiong WH, Jiang ZS, Tang ZH, Liu LS. PCSK9: A new participant in lipophagy in regulating atherosclerosis? *Clin Chim Acta* 2019; 495: 358–364.
- Martinez-Vicente M, Talloczy Z, Wong E, Tang G, Koga H, Kaushik S, de Vries R, Arias E, Harris S, Sulzer D, Cuervo AM. Cargo recognition failure is responsible for inefficient autophagy in Huntington's disease. *Nat Neurosci* 2010; 13(5): 567–576.
- Ouimet M, Marcel YL. Regulation of lipid droplet cholesterol efflux from macrophage foam cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(3): 575–581.
- Bhatt V, Khayati K, Hu ZS, Lee A, Kamran W, Su X, Guo JY. Autophagy modulates lipid metabolism to maintain metabolic flexibility for *Lkb1*-deficient *Kras*-driven lung tumorigenesis. *Genes Dev* 2019; 33(3–4): 150–165.
- Minami S, Yamamoto T, Takabatake Y, Takahashi A, Namba T, Matsuda J, Kimura T, Kaimori JY, Matsui I, Hamano T, Takeda H, Takahashi M, Izumi Y, Bamba T, Matsusaka T, Niimura F, Isaka Y. Lipophagy maintains energy homeostasis in the kidney proximal tubule during prolonged starvation. *Autophagy* 2017; 13(10): 1629–1647.
- la Fuente FP, Quezada L, Sepúlveda C, Monsalves-Alvarez M, Rodríguez JM, Sacristán C, Chiong M, Llanos M, Espinosa A, Troncoso R. Exercise regulates lipid droplet dynamics in normal and fatty liver. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2019; 1864(12): 158519.
- Martinez-Lopez N, Athonvarangkul D, Sahu S, Coletto L, Zong H, Bastie CC, Pessin JE, Schwartz GJ, Singh R. Autophagy in Myf5⁺ progenitors regulates energy and glucose homeostasis through control of brown fat and skeletal muscle development. *EMBO Rep* 2013; 14(9): 795–803.
- Singh R, Xiang Y, Wang Y, Baikati K, Cuervo AM, Luu YK, Tang Y, Pessin JE, Schwartz GJ, Czaja MJ. Autophagy regulates adipose mass and differentiation in mice. *J Clin Invest* 2009; 119(11): 3329–3339.
- Angelini C, Nascimbeni AC, Cenacchi G, Tasca E. Lipolysis and lipophagy in lipid storage myopathies. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1862(7): 1367–1373.
- Sathyanarayan A, Mashek MT, Mashek DG. ATGL promotes autophagy/lipophagy via SIRT1 to control hepatic lipid droplet catabolism. *Cell Rep* 2017; 19(1): 1–9.
- Gao X, Yan D, Zhao Y, Tao H, Zhou Y. Moderate calorie restriction to achieve normal weight reverses β -cell dysfunction in diet-induced obese mice: involvement of autophagy. *Nutr Metab (Lond)* 2015; 12: 34.
- Ferhat M, Funai K, Boudina S. Autophagy in adipose tissue physiology and pathophysiology. *Antioxid Redox Signal* 2019; 31(6): 487–501.
- Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell* 2011; 147(4): 728–741.
- Welte MA, Gould AP. Lipid droplet functions beyond energy storage. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2017; 1862(10 Pt B): 1260–1272.
- Zhang X, Evans TD, Jeong SJ, Razani B. Classical and alternative roles for autophagy in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2018; 29(3): 203–211.
- Zimmermann R, Strauss JG, Haemmerle G, Schoiswohl G, Birner-Gruenberger R, Riederer M, Lass A, Neuberger G, Eisenhaber F, Hermetter A, Zechner R. Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. *Science* 2004; 306(5700): 1383–1386.
- Schott MB, Weller SG, Schulze RJ, Krueger EW, Mcniven MA. Lipid droplet size directs lipolysis and lipophagy catab-

- olism in hepatocytes. *J Cell Biol* 2019; 218(10): jcb.201803153.
- 21 Martinez-Lopez N, Garcia-Macia M, Sahu S, Athonvarangkul D, Liebling E, Merlo P, Cecconi F, Schwartz GJ, Singh R. Autophagy in the CNS and periphery coordinate lipophagy and lipolysis in the brown adipose tissue and liver. *Cell Metab* 2016; 23(1): 113–127.
- 22 Xie Y, Li J, Kang R, Tang D. Interplay between lipid metabolism and autophagy. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 431.
- 23 Cheng J, Ohsaki Y, Tauchi-Sato K, Fujita A, Fujimoto T. Cholesterol depletion induces autophagy. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351(1): 246–252.
- 24 Gao Y, Zhang W, Zeng LQ, Bai H, Li J, Zhou J, Zhou GY, Fang CW, Wang F, Qin XJ. Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy. *Redox Biol* 2020; 36: 101635.
- 25 Dupont N, Chauhan S, Arko-Mensah J, Castillo EF, Masedunskas A, Weigert R, Robenek H, Proikas-Cezanne T, Deretic V. Neutral lipid stores and lipase PNPLA5 contribute to autophagosome biogenesis. *Curr Biol* 2014; 24(6): 609–620.
- 26 Li Y, Ma Z, Jiang S, Hu W, Li T, Di S, Wang D, Yang Y. A global perspective on FOXO1 in lipid metabolism and lipid-related diseases. *Prog Lipid Res* 2017; 66: 42–49.
- 27 Pi H, Liu M, Xi Y, Chen M, Tian L, Xie J, Chen M, Wang Z, Yang M, Yu Z, Zhou Z, Gao F. Long-term exercise prevents hepatic steatosis: a novel role of FABP1 in regulation of autophagy-lysosomal machinery. *FASEB J* 2019; 33(11): 11870–11883.
- 28 Ravanan P, Srikumar IF, Talwar P. Autophagy: The spotlight for cellular stress responses. *Life Sci* 2017; 188: 53–67.
- 29 Zhang KR (张昆茹), Hu C, Wang YN. Swimming improves cardiac function via increased basic autophagy of myocardium in spontaneously hypertensive rats. *J Beijing Sport Univ (北京体育大学学报)* 2019; 42(3): 149–156 (in Chinese).
- 30 Brandt N, Gunnarsson TP, Bangsbo J, Pilegaard H. Exercise and exercise training-induced increase in autophagy markers in human skeletal muscle. *Physiol Rep* 2018; 6(7): e13651.
- 31 Pinto A, da Rocha A, Cabrera E, Marafon B, Kohama E, Rovina R, Simabuco F, Bueno Junior C, de Moura L, Pauli J, Cintra D, Ropelle E, da Silva A. Role of interleukin-6 in inhibiting hepatic autophagy markers in exercised mice. *Cytokine* 2020; 130: 155085.
- 32 Peng HQ (彭瀚琦), Liu Y, Cao YH, Wang ZH, Hong FF, Yang SL. The mechanism of autophagy in hepatic lipid metabolism. *Prog Physiol (生理科学进展)* 2019; 50(6): 429–433 (in Chinese).
- 33 Arab J, Arrese M, Trauner M. Recent insights into the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Pathol* 2018; 13: 321–350.
- 34 Kaushik S, Cuervo AM. Degradation of lipid droplet-associated proteins by chaperone-mediated autophagy facilitates lipolysis. *Nat Cell Biol* 2015; 17(6): 759–770.
- 35 Wei C, Luo Z, Hogstrand C, Xu Y, Wu L, Chen G, Pan Y, Song Y. Zinc reduces hepatic lipid deposition and activates lipophagy via Zn/MTF-1/PPAR α and Ca/CaMKK β /AMPK pathways. *FASEB J* 2018; fj201800463.
- 36 Guo R, Liong EC, So KF, Fung ML, Tipoe GL. Beneficial mechanisms of aerobic exercise on hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14(2): 139–144.
- 37 Gunadi JW, Tarawan VM, Ray HRD, Wahyudiansih R, Setiawan I. Different training intensities induced autophagy and histopathology appearances potentially associated with lipid metabolism in wistar rat liver. *Heliyon* 2020; 6(5): e03874.
- 38 Straczkowski M, Kowalska I, Dzienis-Straczkowska S, Kinalski M, Górski J, Kinalska I. The effect of exercise training on glucose tolerance and skeletal muscle triacylglycerol content in rats fed with a high-fat diet. *Diabetes Metab* 2001; 27(1): 19–23.
- 39 Liu K (刘凯), Xu SY, Xu B, Chen DX, Li N. The protective role of early autophagy in nonalcoholic fatty liver. *Beijing Med J (北京医学)* 2011; 33(12): 947–949 (in Chinese).
- 40 Gukovskaya A, Pandol S, Gukovsky I. New insights into the pathways initiating and driving pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2016; 32(5): 429–435.
- 41 Liu L, Liu J, Yu X. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor MK-626 restores insulin secretion through enhancing autophagy in high fat diet-induced mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 470(3): 516–520.
- 42 Varshney R, Varshney R, Mishra R, Gupta S, Sircar D, Roy P. Kaempferol alleviates palmitic acid-induced lipid stores, endoplasmic reticulum stress and pancreatic β -cell dysfunction through AMPK/mTOR-mediated lipophagy. *J Nutr Biochem* 2018; 57: 212–227.
- 43 Dagon Y, Mantzoros C, Kim Y. Exercising insulin sensitivity: AMPK turns on autophagy! *Metabolism* 2015; 64(6): 655–657.
- 44 Cristancho A, Lazar M. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12(11): 722–734.
- 45 Kosacka J, Kern M, Klötting N, Paeschke S, Rudich A, Haim Y, Gericke M, Serke H, Stumvoll M, Bechmann I, Nowicki M, Blüher M. Autophagy in adipose tissue of patients with obesity and type 2 diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 409: 21–32.
- 46 Kosacka J, Nowicki M, Paeschke S, Baum P, Blüher M, Klötting N. Up-regulated autophagy: as a protective factor in

- adipose tissue of WOKW rats with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr* 2018; 10: 13.
- 47 Baerga R, Zhang Y, Chen PH, Goldman S, Jin SV. Targeted deletion of autophagy-related 5 (atg5) impairs adipogenesis in a cellular model and in mice. *Autophagy* 2009; 5(8): 1118–1130.
 - 48 Zhang Y, Goldman S, Baerga R, Zhao Y, Komatsu M, Jin S. Adipose-specific deletion of autophagy-related gene 7 (atg7) in mice reveals a role in adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(47): 19860–19865.
 - 49 Lehnig AC, Dewal RS, Baer LA, Kitching KM, Munoz VR, Arts PJ, Sindeldecker DA, May FJ, Lauritzen HPMM, Goodyear LJ. Exercise training induces depot-specific adaptations to white and brown adipose tissue. *Iscience* 2019; 11: 425–439.
 - 50 Tanaka G, Kato H, Izawa T. Endurance exercise training induces fat depot-specific differences in basal autophagic activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 466(3): 512–517.
 - 51 Wang H, Liu Y, Wang D, Xu Y, Dong R, Yang Y, Lv Q, Chen X, Zhang Z. The upstream pathway of mTOR-mediated autophagy in liver diseases. *Cells* 2019; 8(12): 1597.
 - 52 Kim YC, Guan KL. mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation. *J Clin Invest* 2015; 125(1): 25–32.
 - 53 Pan YS (潘月顺), Qiu Q. The impact of exercises of different intensity on heart function and expression of proteins related to myocardial autophagy in CHF rats. *Chin J Sports Med (中国运动医学杂志)* 2020; 39(2): 133–137 (in Chinese).
 - 54 Yu Q, Xia Z, Liong EC, Tipoe GL. Chronic aerobic exercise improves insulin sensitivity and modulates Nrf2 and NF- κ B/I κ B α pathways in the skeletal muscle of rats fed with a high fat diet. *Mol Med Report* 2019; 20(6): 4963–4972.
 - 55 Hentilä J, Hulmi JJ, Laakkonen EK, Ahtiainen JP, Suominen H, Korhonen MT. Sprint and strength training modulates autophagy and proteostasis in aging sprinters. *Med Sci Sports Exerc* 2020; 52(9): 1948–1959.
 - 56 Lira VA, Okutsu M, Zhang M, Greene NP, Laker RC, Breen DS, Hoehn KL, Yan Z. Autophagy is required for exercise training-induced skeletal muscle adaptation and improvement of physical performance. *FASEB J* 2013; 27(10): 4184–4193.
 - 57 Rocha-Rodrigues S, Gonçalves IO, Beleza J, Ascensão A, Magalhães J. Effects of endurance training on autophagy and apoptotic signaling in visceral adipose tissue of prolonged high fat diet-fed rats. *Eur J Nutr* 2018; 57(6): 2237–2247.
 - 58 He C, Bassik M, Moresi V, Sun K, Wei Y, Zou Z, An Z, Loh J, Fisher J, Sun Q, Korsmeyer S, Packer M, May H, Hill J, Virgin H, Gilpin C, Xiao G, Bassel-Duby R, Scherer P, Levine B. Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis. *Nature* 2012; 481(7382): 511–515.
 - 59 Liu W, Xia Y, Kuang H, Wang Z, Liu S, Tang C, Yin D. Proteomic profile of carbonylated proteins screen the regulation of calmodulin-dependent protein kinases-AMPK-Bec1 in aerobic exercise-induced autophagy in middle-aged rat hippocampus. *Gerontology* 2019; 65(6): 620–633.
 - 60 Saha S, Panigrahi DP, Patil S, Bhutia SK. Autophagy in health and disease: A comprehensive review. *Biomed Pharmacother* 2018; 104: 485–495.
 - 61 Huynh KK, Eskelinen EL, Scott CC, Malevanets A, Saftig P, Grinstein S. LAMP proteins are required for fusion of lysosomes with phagosomes. *EMBO J* 2007; 26(2): 313–324.
 - 62 Kwon I, Song W, Jang Y, Choi MD, Vinci DM, Lee Y. Elevation of hepatic autophagy and antioxidative capacity by endurance exercise is associated with suppression of apoptosis in mice. *Ann Hepatol* 2020; 19(1): 69–78.
 - 63 Weng TP, Huang SC, Chuang YF, Wang JS. Effects of interval and continuous exercise training on CD4 lymphocyte apoptotic and autophagic responses to hypoxic stress in sedentary men. *PLoS One* 2013; 8(11): e80248.
 - 64 Jain N, Ganesh S. Emerging nexus between RAB GTPases, autophagy and neurodegeneration. *Autophagy* 2016; 12(5): 900–904.
 - 65 Kern A, Dikic I, Behl C. The integration of autophagy and cellular trafficking pathways via RAB GAPs. *Autophagy* 2015; 11(12): 2393–2397.
 - 66 Schroeder B, Schulze RJ, Weller SG, Sletten AC, Casey CA, Mcniven MA. The small GTPase Rab7 as a central regulator of hepatocellular lipophagy. *Hepatology* 2015; 61(6): 1896–1907.
 - 67 Carmona-Gutierrez D, Zimmermann A, Madeo F. A molecular mechanism for lipophagy regulation in the liver. *Hepatology* 2015; 61(6): 1781–1783.
 - 68 Zhao N (赵娜), Zhang XL, Xia J, Yan QW, Xu B. Effects of 12-week aerobic treadmill exercise on autophagy activity in the hippocampus of APP/PS1 mice. *Chin Sport Sci (体育科学)* 2019; 39(12): 43–53 (in Chinese).
 - 69 Li Z, Schulze RJ, Weller SG, Krueger EW, Schott MB, Zhang X, Casey CA, Liu J, Stockli J, James DE. A novel Rab10-EHBP1-EHD2 complex essential for the autophagic engulfment of lipid droplets. *Sci Adv* 2016; 2(12): e1601470.
 - 70 Li Z, Weller SG, Drizyte-Miller K, Chen J, Krueger EW, Mehall B, Stockli J, Casey CA, Cao H, Mcniven MA. Maturation of lipophagic organelles in hepatocytes is dependent upon a Rab10/Dynamin-2 complex. *Hepatology* 2020; 72(2): 486–502.
 - 71 Jin QG (金其贵), Zhang AY, Liu Y, Xu GY, Zhang Y. Aerobic exercise and konjac glucomannan administration effectively

- prevent the formation of hepatic insulin resistance in high-fat-diet rats through regulating the PI3K/FoxO1 pathway. *Chin J Sports Med* (中国运动医学杂志) 2018; 37(8): 685–691 (in Chinese).
- 72 Lettieri Barbato D, Tatulli G, Aquilano K, Ciriolo M. FoxO1 controls lysosomal acid lipase in adipocytes: implication of lipophagy during nutrient restriction and metformin treatment. *Cell Death Dis* 2013; 4: e861.
- 73 Xiong X, Tao R, Depinho RA, Dong XC. The autophagy related gene 14 (Atg14) is regulated by forkhead box O transcription factors and circadian rhythms and plays a critical role in hepatic autophagy and lipid metabolism. *J Biol Chem* 2012; 287(46): 39107–39114.
- 74 Kavazis AN, Smuder AJ, Powers SK. Effects of short-term endurance exercise training on acute doxorubicin-induced FoxO transcription in cardiac and skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985) 2014; 117(3): 223–230.
- 75 Zhao T, Wu K, Hogstrand C, Xu YH, Luo Z. Lipophagy mediated carbohydrate-induced changes of lipid metabolism via oxidative stress, endoplasmic reticulum (ER) stress and ChREBP/PPAR γ pathways. *Cell Mol Life Sci* 2019; 77(10): 1987–2003.
- 76 Wang TY (王天源), Wang XH. Effects of aerobic exercise on PPAR α signaling in diabetes rats and its association with PPAR γ . *Chin J Appl Physiol* (中国应用生理学杂志) 2020; 36(4): 312–317 (in Chinese).
- 77 Zhu L (朱磊), Lu YL, Feng LS, Zhang SX. Effects of hypoxia exercise induced miR-27/PPAR γ on fatty acids metabolism in gastrocnemius of obese rat. *Chin Sport Sci* (体育科学) 2019; 39(6): 55–61 (in Chinese).
- 78 Shirvani H, Mirnejad R, Soleimani M, Arabzadeh E. Swimming exercise improves gene expression of PPAR- γ and downregulates the overexpression of TLR4, MyD88, IL-6, and TNF- α after high-fat diet in rat skeletal muscle cells. *Gene* 2021; 775: 145441.
- 79 Medina DL, Di Paola S, Peluso I, Armani A, De Stefani D, Venditti R, Montefusco S, Scotto-Rosato A, Prezioso C, Forrester A, Settembre C, Wang W, Gao Q, Xu H, Sandri M, Rizzuto R, De Matteis MA, Ballabio A. Lysosomal calcium signalling regulates autophagy through calcineurin and TFEB. *Nat Cell Biol* 2015; 17(3): 288–299.
- 80 Pastore N, Vainshtein A, Klisch TJ, Armani A, Huynh T, Herz NJ, Polishchuk EV, Sandri M, Ballabio A. TFE3 regulates whole-body energy metabolism in cooperation with TFEB. *EMBO Mol Med* 2017; 9(5): 605–621.