

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-03-003

· 综述 ·
· REVIEW ·

α -突触核蛋白的生理功能和病理作用新研究进展

童洁^a, 黄钰婷^a, 李良贤^a, 崔相文^a, 金明月^{ab}

(桂林医学院 a.广西脑与认知神经科学重点实验室, b. 广西药物分子发现与成药性优化重点实验室, 桂林 541199)

摘要 α -突触核蛋白(α -Syn)是中枢神经系统中高表达的可溶性蛋白质,主要分布在神经元的突触前结构,通过调控突触囊泡的运输、神经递质的释放和回收来维持正常突触功能。在病理状态下,错误折叠或过度磷酸化的 α -Syn在脑内的异常沉积可诱发多种神经退行性疾病,但到目前为止,还没有找到治疗这些疾病的方法,其致病机制仍处于研究阶段。阐述 α -Syn的生理功能对 α -Syn发病机制的研究至关重要,将为疾病的早期诊断和早期治疗提供新靶点、新线索。本文就 α -Syn的生理功能和病理作用相关的新研究进展进行综述。

关键词: α -突触核蛋白; 运动功能障碍; 帕金森氏病; α -突触核蛋白病

中图分类号: R742.5

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)03-0018-09

New progresses on the physiological and pathological roles of α -synuclein

TONG Jie^a, HUANG Yuting^a, LI Liangxian^a, CUI Xiangwen^a, JIN Mingyue^{ab}

(a. Guangxi Key Laboratory of Brain and Cognitive Neuroscience, b. Guangxi Key Laboratory of Drug Discovery and Optimization, Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

Abstract α -synuclein (α -Syn) is a soluble protein that mainly exists in the presynaptic structures of neurons in the central nervous system, participating synaptic vesicle transportation, neurotransmitter release and recycle, and thereby maintaining normal synaptic functions. So far, a lot of evidences have revealed that abnormal aggregation or hyperphosphorylation of α -Syn in the human brain can cause many neurodegenerative diseases, but there are no effective cures for these diseases, even their pathogenesis remains under investigation. To clarify α -Syn physiological is crucial understanding of the pathogenesis of

基金项目: 国家自然科学基金项目(32360193); 广西自然科学基金面上项目(2022GXNSFAA035622); 桂林医学院广西药物分子发现与成药性优化重点实验室资助项目(GKLDDO-2023-P01); 广西自治区级大学生创新创业训练计划项目(S202310601170, S202210601100); 桂林医学院大学生创新创业训练计划项目(202210601200)。

第一作者: 童洁, 本科, 研究方向为神经退行性疾病。

通信作者: 金明月, jinmingyue@glmc.edu.cn。

α -Syn related diseases. It will provide new targets for early diagnosis and treatment of the disease. Here, this paper reviews the latest research progress on the physiological functions and pathological effects of α -Syn.

Keywords: α -synuclein; dyskinesia; Parkinson's disease; α -synucleinopathy

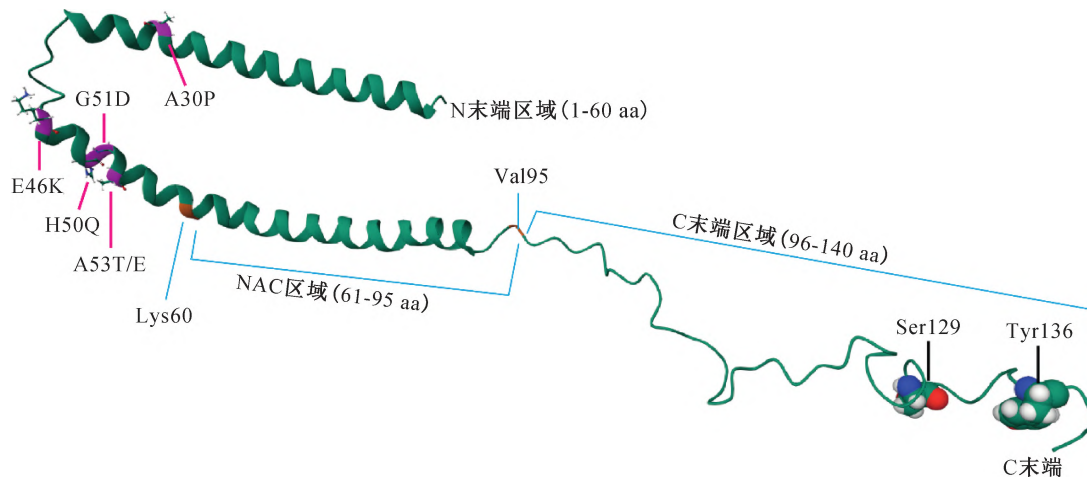
帕金森氏病(Parkinsons disease, PD)是仅次于阿尔兹海默病的第二常见的进行性神经退行性疾病,以神经元内形成的路易体(Lewy body, LB)和选择性地丧失黑质纹状体通路的多巴胺能神经元为主要病理特征。中脑多巴胺能神经元的病变可引起患者的多种运动功能障碍,比如肌强直、静止性震颤、运动迟缓和步态异常,并随着病情的进展也会出现认知功能障碍。虽然,PD的发病机制还没有完全弄清楚,但普遍认为 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)的错误折叠及其在细胞间的传播起关键作用。体内的异常生理环境可诱导 α -Syn的错误折叠或过度磷酸化,使其形成寡聚体或不溶性的原纤维,并异常沉积在神经元或胶质细胞中,从而引发多种神经退行性疾病,包括PD、路易体痴呆(dementia with Lewy body, DLB)和多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)^[1]。这些疾病不仅严重影响患者的日常生活,而且对其家庭和社会带来沉重的负担。可是,到目前为止还没有找到这些神经退行性疾病的诊断和治疗方法,其发病机制仍处于研究阶段。

在中枢神经系统中, α -Syn高表达在神经元的突触前结构,参与突触囊泡(synaptic vesicles, SVs)的运输、神经递质的释放和回收、线粒体呼吸、轴突运输等重要生理活动。除了脑组织, α -Syn还少量表达在肌肉、红细胞、淋巴细胞等外周组织和细胞^[1-2]。自从 α -Syn被确认是LB的主要组成成分之后,引起广大神经科学家们的极大兴趣,并集中研究 α -Syn的生理功能及其发病机制。在中枢神经系统中, α -Syn

的异常聚集和沉积可增强氧化应激和神经毒性、轴突运输障碍、泛素蛋白酶体系统功能异常、线粒体功能损伤以及突触功能障碍。本文就 α -Syn的生理功能和病理作用相关的新研究进展进行综述。

1 α -Syn 的概述

α -Syn最初是作为神经元特异性蛋白质在torpedo ray 电子器官中被发现,主要分布在胆碱能神经元的突触前和细胞核中。进一步的研究^[1]结果表明,在哺乳动物脑组织中存在突触核蛋白家族成员,包括 α -Syn、 β -Syn和 γ -Syn,其中 α -Syn的突变体可引起家族性PD而成为了众多神经科学家们研究的焦点。 α -Syn是由SNCA基因编码分子质量约为14 kDa的天然未折叠(natively unfolded)蛋白质,具有三部分重要结构域,分别为两亲性N末端(1~60 aa)、疏水性中央结构域(non-amyloid component, NAC, 61~95 aa)和亲水性的C末端(96~140 aa)。N末端和NAC区域含有7个高度重复区域(KTKEGV),与膜状结构结合时可形成两亲性 α -螺旋结构而介导 α -Syn与带负电荷的磷脂膜结合^[3]。NAC疏水性结构区域还被认为易产生 β -折叠结构而参与 α -Syn纤维结构的形成,C末端为富含谷氨酸的带负电荷的酸性无序结构,主要参与离子及其他蛋白质之间的相互作用,并接受 α -Syn的翻译后修饰(posttranslational modification, PTM)^[4]。 α -Syn的缎带模型结构(PDBID 1QX8)示意图如图1所示。



注: α -Syn 由 140 个氨基酸(amino acid, aa)组成,在 N 末端区域含有引起家族性 PD 的 6 个基因突变位点,而在 C 末端区域含有 2 个引起 α -突触核蛋白病的翻译后修饰位点。

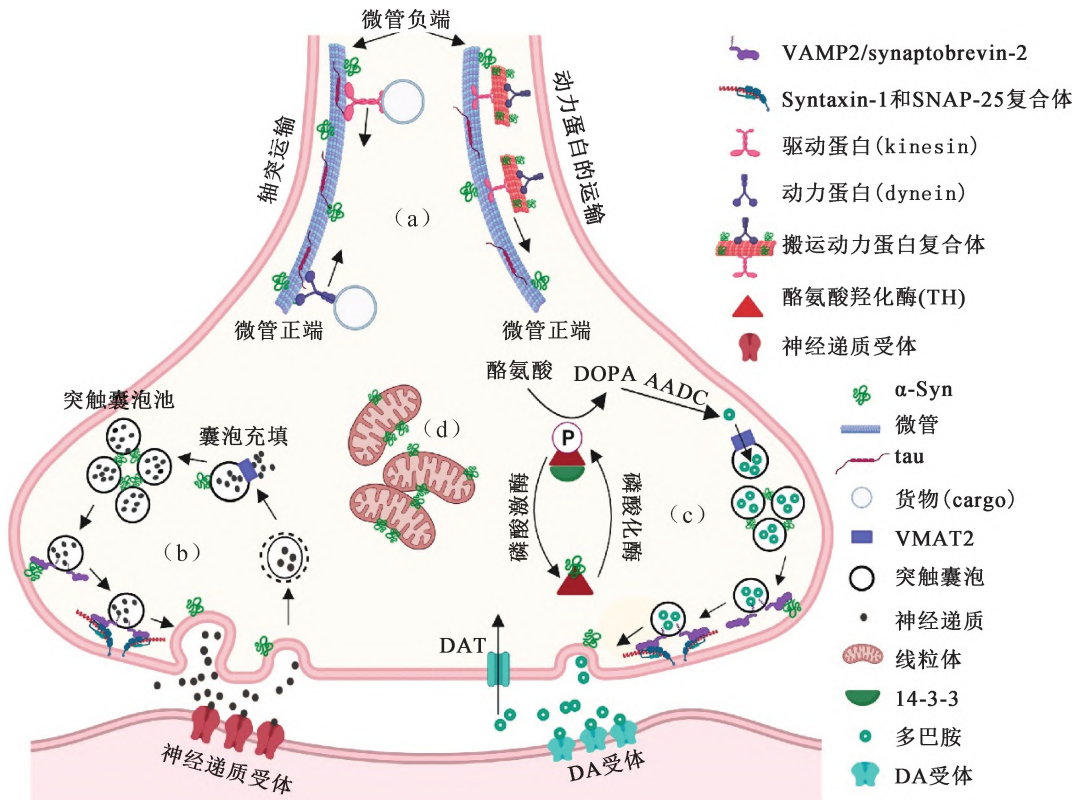
图 1 α -Syn 的缎带模型结构(PDBID 1QX8)示意图

2 α -Syn 的生理功能

目前,人们还没有完全弄清楚 α -Syn 的生理功能。 α -Syn 与突触可塑性、SVs 的转运、多巴胺(dopamine, DA)和 ATP 的生物合成、轴突运输等生理功能密切相关。GEORGE 等^[5]研究发现, α -Syn 在斑胸草雀学习唱歌的阶段,突触前表达显著上调,可推测在突触可塑性和神经功能方面发挥重要作用。在肾上腺嗜铬细胞的突触前结构, α -Syn 与 SVs 结合,并通过增强融合孔的开放,促进 SVs 运输和胞吐,而 A30P 和 A53T α -Syn 失去这一功能。相关研究^[6]结果表明,通过抗体处理,破坏七鳃鳗突触前结构中 α -Syn 的分布,打乱 SVs 的聚集并减少其数量。

突触核蛋白家族成员的功能缺失可引起突触结构变小、突触信号传递缺陷,并出现年龄依赖性降低神经功能及小鼠生存率。而且, $\alpha\beta\gamma$ -Syn^{-/-}小鼠中,SNARE 复合体的组装显著下调,而 α -Syn 的过表达明显改善这一症状。相关研究^[7]结果表明, α -Syn 结合在线粒体并与腺苷三磷酸(adenosine 5'-

triphosphate, ATP)合成酶的 α -亚基相互作用来调控 ATP 生物合成。 $\alpha\beta\gamma$ -Syn 的功能缺失,提高线粒体耗氧量,却降低 ATP 生物合成效率以及 ATP 水平。而高表达 α -Syn,显著改善线粒体的呼吸功能。这些研究表明, α -Syn 可通过促进 ATP 生物合成和突触前 SNARE 复合体的形成来调控神经元的信号传递。可是, α -Syn^{-/-}或 γ -Syn^{-/-}小鼠并没有显示明显的表型,表明在中枢神经系统中,相同功能的蛋白质之间存在着功能性互补。在 α -Syn 或 A53T α -Syn 高表达的多巴胺能细胞 MN9D 中, α -Syn 通过抑制酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)的活性,降低神经元的 DA 生物合成。通过研究^[8] α -Syn^{-/-}tau^{-/-}小鼠,发现在大脑发育过程中, α -Syn 和 tau 协同调控神经发生和神经大胶质细胞(星形胶质细胞和少突胶质细胞)发生。此外,先前研究^[9]结果还表明, α -Syn 可促进微管的聚合并维持其稳定性,还通过搬运逆向运输的动力蛋白(dynein)参与神经轴突运输。 α -Syn 在轴突末端的生理功能如图 2 所示。



注: (a)在神经元轴突末端,α-Syn与神经元特异性微管相关蛋白 tau,通过促进微管延伸和维持其稳定性来保障顺向和逆向轴突运输,同时,还参与动力蛋白的顺向搬运;(b)在突触前结构中,α-Syn促进突触囊泡池和SNARE复合体的形成,使SVs与突触前膜结合和释放神经递质,并参与神经递质的回收;(c)α-Syn通过调控TH的磷酸化来参与DA的生物合成和DA的释放;(d)α-Syn直接与线粒体的ATP合成酶结合并促进ATP的生物合成。

图2 α-Syn在轴突末端的生理功能

3 致病性 α-Syn 淀粉样原纤维的病理作用

错误折叠的 α-Syn 在中枢神经系统中的异常沉积是 α-突触核蛋白病的重要病理学标志,如 PD、MSA、DLB 等^[1]。其中,PD 是代表性的 α-突触核蛋白病,主要临床症状为运动迟缓、静止性震颤、强直及步态障碍伴随姿势不稳,其病因是黑质致密部的多巴胺能神经元的急剧丧失。早在 1817 年,在临床上发现了关于颤抖麻痹症的特殊症状。在 1919 年,有科学家把 PD 黑质中的内含物命名为 LB。SPILLANTINI 等^[10] 1997 年在 PD 患者病变部位发现,α-Syn 是 LB 的主要组成成分。SNCA 基因中 A53T 的点突变导致常染色体显性遗传性 PD。随后

研究^[1]结果表明,引起家族性 PD 的 A30P、E46K、H50Q、G51D、A53E 五个基因突变位点。A30P α-Syn 突变引发接近散发性 PD 的临床表现,而 E46K、A53T、H50Q、G51D、A53E 导致早发性 PD。此外,SNCA 基因染色体座位的 2 倍或 3 倍扩增也诱发早发性 PD^[1]。

当体内生理环境改变时,比如硝化和氧化作用、金属离子作用等,使天然未折叠的 α-Syn 单体通过部分折叠形成寡聚体。寡聚体进一步转化为高度有序的反向平行 β-折叠淀粉样不溶性的蛋白原纤维。但目前尚不清楚寡聚体的转化和 LB 的形成机制。错误折叠的 α-Syn 形成的寡聚体/原纤维还可以作为“种子”,具有类朊病毒样传播特性,把内源性的正

常 α -Syn 转换成病理状态的原纤维,不仅能够相邻的脑细胞之间传播,还能够从肠道传播入脑^[11]。给 PD 患者纹状体中移植胚胎的中脑多巴胺能神经元后,可在患者脑中存活并发挥正常生理功能。可是,患者死后,在移植的神经元中观察到 α -Syn 抗体阳性 LB,证实病理性 α -Syn 在细胞间的传播特性^[12]。采用 α -Syn 预制原纤维 (preformed fibril, PFF) 的体外和体内实验发现,神经元跨膜蛋白受体 LAG3,特异性地识别 PFF,并诱导 PFF 的内吞作用、传播和神经毒性,而 LAG3^{-/-} 显著改善由 PFF 诱导的神经毒性和运动功能障碍^[13]。ZHANG 等^[14] 的研究进一步表明,LAG3 D1 和 APLP1 的 E1 结构域的碱性表面介导病理性 α -Syn 原纤维的细胞间传播,而 α -Syn 丝氨酸 129 (serine, S129) 位点的磷酸化 (S129-P),促进原纤维和膜蛋白受体之间的相互作用。通过神经元表面的膜受体介导的传播方式把病理性 α -Syn 原纤维扩散到整个大脑,如黑质、杏仁核、海马、纹状体、下丘脑、躯体感觉区、运动皮层、梨状皮层和上丘体。

在正常生理状态下,由错误折叠形成的 α -Syn 寡聚体/原纤维在细胞内泛素化连接酶 E3、泛素活化酶 E1、泛素接合酶 E2 和蛋白酶体的协作下,被泛素-蛋白酶体系清除。因此,当蛋白泛素降解途径有关的 *PARK2* 基因突变时,该清除途径受阻,使错误折叠的 α -Syn 无法及时有效降解,从而在多巴胺能神经元中聚集形成 LB,最终导致神经元死亡^[15]。 α -Syn 寡聚体可以直接与蛋白酶体结合,并抑制蛋白酶体降解泛素化蛋白的活性,而多巴胺能神经元对蛋白酶体的抑制十分敏感。因此,由 *PARK2* 基因编码的 Parkin 作为一种 E3 泛素化连接酶,其机制并不是直接促进错误折叠的 α -Syn 的降解,而是在某种程度上恢复被 α -Syn 抑制的蛋白酶体功能。另外,在正常生理条件下,溶酶体通过分子伴侣介导的自吞噬途径,可有效地降解构象变异的 α -Syn,但 α -Syn 的 A53T 或 A30P 突变体一旦形成原纤维,就会阻断伴侣分子介导的自吞噬途径,影响溶酶体降解错误

折叠的 α -Syn。LONG 等^[16] 研究结果表明, α -Syn 原纤维在脑细胞间的病理性传播诱导炎症反应机制。 α -Syn 原纤维可识别小胶质细胞膜上表达的 RAGE 受体,并通过其酸性 C 末端与 RAGE 的 V 型结构域碱性表面结合引发细胞炎症反应,而抑制 RAGE 受体活性,可显著减弱 α -Syn 原纤维引发的小胶质细胞炎症反应。然而, α -Syn 寡聚体比起原纤维具有更强的细胞毒性,而由 α -Syn 的原纤维聚集形成的 LB,很有可能产生神经元保护物质。

除了神经元, α -Syn 还表达在红细胞中,且 99% 的血液 α -Syn 来源于红细胞,其浓度远高于脑脊液,然而红细胞中大量存在的 α -Syn 功能仍不清楚。YANG 等^[2] 最近研究结果表明,PD 患者和人的 A53T α -Syn 转基因 PD 模型小鼠的红细胞表面产生了不规则突起而成为棘细胞,显著降低正常双凹圆盘状红细胞的含量。该研究^[2] 结果还表明, α -Syn 聚集体结合红细胞膜可引发细胞外钙离子内流,导致红细胞的形态改变。此外,细胞核中表达的 α -Syn,通过与组蛋白相互作用参与基因的表达,并聚集在 DNA 损伤部位修复 DNA。可是,在 MSA、PD、PDD 和 AD 患者的病变部位和氧化应激的细胞中均出现 α -Syn 核内聚集现象^[17]。神经元中表达的蛋白质之间异常反应也会促进 α -Syn 形成聚集体。患者死后的病理解剖结果表明,50% 的 PD 患者病变部位中观察到 α -Syn 和神经元特异性微管相关蛋白 tau 的共沉积^[18]。全基因组关联研究也鉴定了编码 tau 蛋白质的 *MAPT* 基因是引起 PD 的危险基因。通过体外和体内实验也证实 tau 蛋白结合 α -Syn,并促进 α -Syn 聚集和原纤维的形成。与此同时,比起 α -Syn 原纤维,由 tau 诱导形成的 α -Syn 寡聚体/原纤维显示更强的功能障碍和神经毒性^[19]。

4 α -Syn 翻译后修饰的病理作用

长期以来, α -Syn 的 PTM 被认为与 α -Syn 寡聚体、错误折叠和原纤维的形成以及神经元和胶质细胞内的异常沉积密切相关。ZHANG 等^[4] 在最近的

研究中,系统地分析正常脑组织和患者死后的脑组织中纯化的 α -Syn 成分,并发现大量新的 PTM。 α -Syn 丝氨酸 129 的磷酸化 S129-P 为患者病变部位最常见的 PTM。相关研究^[20]结果表明,PD 患者的 LBs 中 α -Syn 的 S129-P 水平可达到 90%,而正常生理状态下该蛋白质磷酸化水平仅为 4%^[21]。因此, α -Syn S129-P 被广泛认为是突触核蛋白病的病理学标记物,对其致病性的研究也最为广泛。与此相反,RAMALINGAM 等^[22] 研究结果表明,在被激活的神经元中,由磷酸激酶 Plk2 和磷酸酶 PP2A 催化的 α -Syn S129-P 是可逆的 PTM,不具有细胞毒性,并富集在突触前扣结结构中,精确调控兴奋性和抑制性神经元的活性。相关研究^[23] 结果表明,在被激活的神经元中, α -Syn 点突变体的 S129-P 动态可逆性显著下降,认为被打乱 S129-P 的动态平衡是引起突触核蛋白病的原因之一。JIN 等^[24] 研究结果表明,由多巴胺能神经元特异性羟化酶 TH 介导的 α -Syn 新 PTM。 α -Syn 的第 136 个酪氨酸 (tyrosine, Y136) 位点被 TH 异常羟基化 (Y136DOPA) 之后,可促进 α -Syn 寡聚体的形成,从而增强对神经元的毒性。JIN 等^[24] 还制作了 Y136DOPA α -Syn 特异性单克隆抗体,并在 PD 和 MSA 患者的中脑病变部位检测到 Y136DOPA 信号,很好地解释了几十年来一直困惑的“为什么在脑组织中高表达的 α -Syn 选择性地攻击中脑多巴胺能神经元”这一问题。

5 病理性 α -Syn 淀粉样原纤维的结构多样性

近年来,采用冷冻电子显微镜法,分析体内和体外聚合形成的高分辨率病理性 α -Syn 淀粉样原纤维的三维立体结构发现,其结构具有多样性,说明不同结构的病理性 α -Syn 淀粉样纤维的异常聚集、细胞间的传播和不同脑区间的扩散,可引起不同的神经退行性疾病^[25]。 α -Syn 与其点突变体在体外和体内形成不同结构的淀粉样纤维,并呈现不同的病理特性。 α -Syn 淀粉样病理纤维的这种结构多态性被认

为是导致突触核蛋白病临床特征多样性的主要原因和分子基础。已有研究^[26] 结果表明,野生型 α -Syn、 α -Syn 不同位点的点突变体或 PTM 形成不同的纤维结构。脑立体定位注射病理性 α -Syn 原纤维实验结果证实,E46K α -Syn 原纤维比野生型 α -Syn 原纤维显示更强的细胞间传播能力和细胞毒性,引发早发性运动功能缺陷。原纤维结构多样性在患者病变部位分离的病理性 α -Syn 原纤维结构解析中也得到证实。患有 MSA 疾病的不同患者,病变部位分离的 α -Syn 原纤维显示不同的立体结构,分别从 MSA 和 DLB 患者病变部位分离的 α -Syn 原纤维结构也各不相同^[25, 27]。随着疾病的进程, α -Syn 的病理性原纤维聚集体出现构象转化。从健康人和不同发病阶段的 PD 患者脑脊液中,收集少量 α -Syn 或 α -Syn 病理性原纤维聚集体作为“种子”,来诱导重组 α -Syn 转化为不溶性原纤维。将在体外扩增的 α -Syn 淀粉样纤维放在冷冻电子显微镜下进行观察,并解析其三维立体结构。相关研究^[28] 结果表明,处于 PD 不同发展阶段的 α -Syn 病理性纤维聚集体诱导不同结构的病理聚集体。上述研究表明,不同疾病和疾病的不同发展阶段下的细胞环境很可能决定 α -Syn 原纤维结构的特征。

6 α -突触核蛋白病的新治疗靶点和诊断方法

随着发病率的逐年上升,找出 α -突触核蛋白病的早期诊断和针对性的治疗方法日益迫切。相关研究^[29] 结果表明,天然无毒性黄酮类化合物苜蓿素以 AMPK、p70s6K 和 ATG7 为主要靶点,在体内和体外模型中通过增强自噬作用来清除错误折叠的 α -Syn,并诱导多巴胺能神经元的 DA 释放,起到改善认知和运动功能,为预防和治疗 PD 的靶向新药研发提供新线索。SHEEHAN 等^[30] 研究结果表明,星形胶质细胞特异性核心昼夜节律转录因子的缺失,可激活星形胶质细胞和 Bcl2 关联永生基因 3 (Bcl2-associated athanogene 3, Bag3) 的表达,并以 Bag3 依

赖的方式增强 α -Syn 原纤维的吞噬作用,抑制 α -Syn 的异常聚集和相关病理。YANG 等^[2]最新研究结果表明, α -Syn 聚集体通过增加 Ca^{2+} 内流,导致 PD 患者红细胞形态改变,而患有其他神经退行性疾病患者的红细胞中没有发现此现象,为深入探索 α -Syn 的发病机制提供一条新线索。相关研究^[31]结果表明,当溶酶体功能障碍时,星形胶质细胞中 α -Syn 沉积,导致细胞外囊泡分泌数量显著增加。因此,包含 α -Syn 的细胞外囊泡有可能作为生物标志物进行疾病的诊断。XIANG 等^[32]最新研究结果表明,体内和体外可特异性地结合 α -Syn 聚集体的示踪剂^[18] F-F0502B,通过正电子发射断层扫描成像的方法,从小鼠和非人灵长类脑组织中成功检测 α -Syn 沉积物。该研究为 PD 和突触核蛋白病的早期诊断提供客观的影像学检查方法,也为这些疾病的治疗药物找到可靠的评估指标。LUAN 等^[33]研究结果表明,患者唾液中的 α -Syn 也具有接种活性,并通过改良的实时震荡诱导转化(RT-QuIC)方法,扩增唾液标本中收集的微量 α -Syn 聚集体,检测其中是否存在病理性 α -Syn 的接种活性来诊断 PD 和 MSA,为神经退行性疾病的诊断提供简单、高效的检测方法。近年来,相关研究^[34-35]结果表明,外界环境的刺激及神经毒性诱导剂,如长期暴露在空气中的 $\text{PM}_{2.5}$ 颗粒和水中的微塑料颗粒,这些颗粒可作为外源性“种子”,诱发脑内 α -Syn 的异常聚集或诱导多器官损伤,大幅度增加 PD 及其他神经系统疾病的发病风险。这些研究表明,环境污染对人类健康有很大的危害,提出改善环境质量对防止疾病发生发展的重要性和迫切性。

7 结束语

近几年来,通过对 α -Syn 的生理功能和病理学方面的大量研究,使 α -突触核蛋白病的发病机制、诊断和治疗等方面取得突破性进展。遗憾的是,到目前为止还没有找到阻止疾病进程的方法。近几年备受人们关注的是,清除 β -淀粉样蛋白聚集体的单克

隆抗体 aducanumab 和 lecanemab,已经被美国食品和药物管理局批准,并投入用于 AD 的临床治疗。虽然,这些抗体可清除患者大脑中的 β -淀粉样蛋白聚集体,但还没有明显的证据显示,这些抗体可阻止或减缓患者认知功能衰退。因此, α -Syn 低聚体/原纤维在 α -突触核蛋白病发生发展中的作用,尚待进一步深入研究。

参考文献

- [1] JIN M Y, WANG S M, GAO X D, et al. Pathological and physiological functional cross-talks of α -synuclein and tau in the central nervous system[J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(4):855-862.
- [2] YANG Y, SHI M, LIU X D, et al. Calcium influx: an essential process by which α -Synuclein regulates morphology of erythrocytes[J]. *J Adv Res*, 2024, 62:187-198.
- [3] HALLACLI E, KAYATEKIN C, NAZEEN S, et al. The Parkinson's disease protein alpha-synuclein is a modulator of processing bodies and mRNA stability[J]. *Cell*, 2022, 185(12):2035-2056.
- [4] ZHANG S J, ZHU R W, PAN B Y, et al. Post-translational modifications of soluble α -synuclein regulate the amplification of pathological α -synuclein[J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26(2):213-225.
- [5] GEORGE J M, JIN H, WOODS W S, et al. Characterization of a novel protein regulated during the critical period for song learning in the zebra finch [J]. *Neuron*, 1995, 15(2):361-372.
- [6] FOUKEK E, WEGMAN M E, WEBER S A, et al. Synuclein regulates synaptic vesicle clustering and docking at a vertebrate synapse[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 774650.
- [7] LUDTMANNM H R, ANGELOVA P R, NINKINA N N, et al. Monomeric alpha-synuclein exerts a physiological role on brain ATP synthase[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(41):10510-10521.
- [8] WANG S M, FU Y, MIYATA T, et al. Functional cooperation of α -synuclein and tau is essential for proper corticogenesis[J]. *J Neurosci*, 2022, 42(37):7031-7046.

- [9] TOBA S, JIN M Y, YAMADA M, et al. Alpha-synuclein facilitates to form short unconventional microtubules that have a unique function in the axonal transport[J]. *Sci Rep*, 2017,7(1):16386.
- [10] SPILLANTINI M G, SCHMIDT M L, LEE V M, et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies[J]. *Nature*, 1997, 388(6645): 839–840.
- [11] KIM S, KWONS H, KAM T I, et al. Transneuronal propagation of pathologic α -synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease[J]. *Neuron*, 2019,103(4): 627–641.
- [12] LI J Y, ENGLUND E, HOLTON J L, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation [J]. *Nat Med*, 2008,14(5):501–503.
- [13] MAO X B, OU M T, KARUPPAGOUNDER S S, et al. Pathological α -synuclein transmission initiated by binding lymphocyte-activation gene 3 [J]. *Science*, 2016, 353(6307): aah3374.
- [14] ZHANG S N, LIU Y Q, JIA C Y, et al. Mechanistic basis for receptor-mediated pathological α -synuclein fibril cell-to-cell transmission in Parkinson's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021,118(26):e2011196118.
- [15] DORSZEWSKA J, KOWALSKA M, PRENDECKI M, et al. Oxidative stress factors in Parkinson's disease [J]. *Neural Regen Res*, 2021,16(7):1383–1391.
- [16] LONG H F, ZHANG S N, ZENG S Y, et al. Interaction of RAGE with α -synuclein fibrils mediates inflammatory response of microglia[J]. *Cell Rep*, 2022,40(12):111401.
- [17] 李国祥,杜廷福,马开利. α -突触核蛋白的核易位机制及其功能[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2020, 36(10):1138–1144.
- [18] ZHANG X, GAO F, WANG D D, et al. Tau pathology in Parkinson's disease[J]. *Front Neurol*, 2018,9: 809.
- [19] PAN L N, LI C R, MENG L X, et al. Tau accelerates α -synuclein aggregation and spreading in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2022,145(10):3454–3471.
- [20] FUJIWARA H, HASEGAWA M, DOHMAE N, et al. Alpha-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions[J]. *Nat Cell Biol*, 2002,4(2):160–164.
- [21] BREMBATI V, FAUSTINI G, LONGHENA F, et al. Alpha synuclein post translational modifications: potential targets for Parkinson's disease therapy? [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023,16: 1197853.
- [22] RAMALINGAM N, JINS X, MOORS T E, et al. Dynamic physiological α -synuclein S129 phosphorylation is driven by neuronal activity [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2023, 9(1):4.
- [23] RAMALINGAM N, BRONTESI L, JINS X, et al. Dynamic reversibility of α -synuclein serine-129 phosphorylation is impaired in synucleinopathy models [J]. *EMBO Rep*, 2023,24(12):e57145.
- [24] JIN M Y, MATSUMOTO S, AYAKI T, et al. DOPA-nitrosylation of tyrosine in α -synuclein by tyrosine hydroxylase leads to the formation of oligomers [J]. *Nat Commun*, 2022,13(1):6880.
- [25] LI D, LIU C. Conformational strains of pathogenic amyloid proteins in neurodegenerative diseases[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2022,23(9):523–534.
- [26] LONG H F, ZHENG W T, LIU Y, et al. Wild-type α -synuclein inherits the structure and exacerbated neuropathology of E46K mutant fibril strain by cross-seeding[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021,118(20):e2012435118.
- [27] SCHWEIGHAUSER M, SHI Y, TARUTANI A, et al. Structures of α -synuclein filaments from multiple system atrophy[J]. *Nature*, 2020,585(7825):464–469.
- [28] FAN Y, SUN Y P, YU W B, et al. Conformational change of α -synuclein fibrils in cerebrospinal fluid from different clinical phases of Parkinson's disease [J]. *Structure*, 2023,31(1):78–87.e5.
- [29] WANG X X, HU W, QU L Q, et al. Tricin promoted ATG-7 dependent autophagic degradation of α -synuclein and dopamine release for improving cognitive and motor deficits in Parkinson's disease[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 196: 106874.
- [30] SHEEHAN P W, NADARAJAH C J, KANAN M F, et al. An astrocyte BMAL1-BAG3 axis protects against alpha-synuclein and tau pathology[J]. *Neuron*, 2023,111(15):

- 2383-2398.
- [31] WANG P, LAN G Y, XU B, et al. α -Synuclein-carrying astrocytic extracellular vesicles in Parkinson pathogenesis and diagnosis[J]. *Transl Neurodegener*, 2023,12(1):40.
- [32] XIANG J, TAO Y Q, XIA Y Y, et al. Development of an α -synuclein positron emission tomography tracer for imaging synucleinopathies[J]. *Cell*, 2023,186(16):3350-3367.
- [33] LUAN M Y, SUN Y C, CHEN J, et al. Diagnostic value of salivary real-time quaking-induced conversion in Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. *Mov Disord*, 2022,37(5):1059-1063.
- [34] YUAN X, YANG Y X, LIU C Y, et al. Fine particulate matter triggers α -synuclein fibrillization and parkinson-like neurodegeneration[J]. *Mov Disord*, 2022,37(9):1817-1830.
- [35] FU P F, GUO X B, CHEUNG F M H, et al. The association between PM_{2.5} exposure and neurological disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Total Environ*, 2019,655:1240-1248.

[收稿日期:2024-01-22]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:周寿红]