doi:10.11659/jjssx.12E022006

·综 述·

α-突触核蛋白在帕金森病发病机制中的研究进展

刘柯婷[1],贺泽民[2],杨百元[1],钟成清[1],苟 伟[1],肖 莉[3] (1.成都市第七人民医院神经内科,四川 成都 610213;2.四川大学华西空港医院胸外科,四川 成都 610200;3.成都医学院人体解剖与组织胚胎学教研室/发育与再生四川省重点实验室,四川 成都 610500)

[摘 要] 帕金森病(PD)是最常见的神经系统退行性疾病,路易小体(LBs)是其最典型的病理改变。LBs的主要成分是α-突触核蛋白(α-syn),其被认为是PD的致病因子。传递假说认为,病理性α-syn可由受损神经元转运到正常神经元,导致受体神经元中α-syn也产生病理性错误折叠和聚集,导致级联式神经细胞受损。肠脑轴假说认为,病理性α-syn可由肠道产生,经由迷走神经上传至中枢神经系统。本文就α-syn在PD发病机制中的作用进行概述,以期为PD的干预靶点的研究提供参考。

[关键词] 帕金森病;α-突触核蛋白;肠脑轴

[中图分类号] R742.5 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-12-01

Research progress of α-synuclein in the pathogenesis of Parkinson's disease

LIU Ke-ting[1], HE Ze-min[2], YANG Bai-yuan[1], ZHONG Cheng-qing[1], GOU Wei[1], XIAO Li[3] (1. Department of Neurology, Chengdu Seventh People's Hospital, Chengdu Sichuan 610213, China; 2. Department of Thoracic Surgery, West China (Airport) Hospital Sichuan University, Chengdu Sichuan 610200, China; 3. Department of Human Anatomy and Histoembryology, Development and Regeneration Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan 610500, China)

Abstract: Parkinson's disease (PD) is the most common neurodegenerative disease, and Lewy bodies (LBs) is the most typical pathological change. α-synuclein (α-syn), as the main component of LBs, is considered as the pathogenic factor of PD. According to the transmission hypothesis, pathological α-syn can be transported from damaged neurons to normal neurons, leading to pathological misfolding and aggregation of α-syn in recipient neurons, resulting in cascading neuronal damage. According to the hypothesis of gut-brain axis,

[基金项目] 成都医学院院校联合基金(2021LHJYPJ-07);成都市科研课题(2022103;2022307);四川省教育厅项目(18ZB0179)

[通信作者] 肖 莉,E-mail:18692990@qq.com

[38] Grillon JM, Johnson KR, Kotlo K, et al. Non-histone lysine acetylated proteins in heart failure[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(4): 607-614. doi:10.1016/j.bbadis.2011.11.016.

[39] Hallows WC, Lee S, Denu JM. Sirtuins deacetylate and activate mammalian acetyl-CoA synthetases[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(27): 10230-10235. doi:10.1073/pnas.0604392103.

[40] Ma LL, Kong FJ, Ma YJ, et al. Hypertrophic preconditioning atte-nuates post-myocardial infarction injury through deacetylation of isocitrate dehydrogenase 2[J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(12): 2004-2015. doi:10.1038/s41401-021-00699-0.

[41] Ma L, Shi H, Li Y, et al. Hypertrophic preconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the deacetylation of isocitrate dehydrogenase 2[J]. Sci Bull (Beijing), 2021, 66(20): 2099-2114. doi:10.1016/j.scib.2021.04.008.

[42] Zhong L, Mostoslavsky R. Fine tuning our cellular factories: sirtuins in mitochondrial biology[J]. Cell Metab, 2011, 13(6): 621-626. doi: 10.1016/j.cmet.2011.05.004.

[43] Ahn BH, Kim HS, Song S, et al. A role for the mitochondrial deacetylase Sirt3 in regulating energy homeostasis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(38): 14447-14452. doi: 10.1073/pnas.0803790105.

[44] Finley LW, Haas W, Desquiret-Dumas V, et al. Succinate dehydrogenase is a direct target of sirtuin 3 deacetylase activity[J]. PLoS One, 2011, 6(8): e23295. doi:10.1371/journal.pone.0023295.

[45] Wu YT, Lee HC, Liao CC, et al. Regulation of mitochondrial F(o)F(1) ATPase activity by Sirt3-catalyzed deacetylation and its deficiency in human cells harboring 4977bp deletion of mitochondrial DNA[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(1): 216-227. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.10.002.

[46] Zhang M, Zhao Z, Shen M, et al. Polydatin protects cardiomyocytes against myocardial infarction injury by activating Sirt3[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863(8): 1962-1972. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.09.003.

[47] Yu L, Gong B, Duan W, et al. Melatonin ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in type 1 diabetic rats by preserving mitochondrial function: role of AMPK-PGC-1α-SIRT3 signaling[J]. Sci Rep, 2017, 7: 41337. doi:10.1038/srep41337.

(编辑:刘 艺)

pathological α-syn can be produced in the intestine, and uploaded to the central nervous system via the vagus nerve. In this paper, the role of α-syn in the pathogenesis of PD is summarized, in order to provide reference for the study of intervention targets of PD.

Keywords: Parkinson's disease; α-synuclein; gut-brain axis

帕金森病(Parkinson's disease,PD)是一种不可逆的以多巴胺能神经元进行性丢失为病理特征的中枢神经系统退行性疾病[1]。α-突触核蛋白(α-synuclein,α-syn)是由SNCA基因编码的单体可溶性小分子蛋白,在大脑中高度表达。病理状态下,α-syn错误折叠,导致蛋白结构改变,形成异常聚集体,破坏多巴胺能神经元,与PD发病相关[2]。近年来,随着对PD发病机制的研究增多,异常聚集α-syn如何形成,在神经元中如何传播受到越来越多的关注。本文就α-syn在PD发病机制中的作用进行概述,以期α-syn能作为PD的干预靶点进行更多的研究。

1 α-syn的生理结构及功能

α-syn是由SNCA基因编码的单体可溶性小分子蛋白,位于4号常染色体上长臂q^{21-23}区,由140个氨基酸组成,分子量14 kDa。单体蛋白分为3个主要区域[3];第1~60个氨基酸形成具有11个不完全重复的六聚体基序(KTKEGV)的N-末端的α-螺旋区;第61~95个氨基酸形成疏水性非淀粉样组分区域;最后是C-末端酸性尾巴。在正常生理状况下,α-syn为稳定的α-螺旋折叠四聚体结构,不仅参与中枢神经系统的突触发育、突触前囊泡转运、分化神经元表型的确定、突触连接的建立、突触传递调节,还参与调节多巴胺能神经元中多巴胺的合成释放,发挥分子伴侣功能[2,4]。

2 病理性α-syn致病机制

α-syn主要分为单体、寡聚体以及纤维聚体等亚型。目前认为,一些因素可以改变α-syn的构象,导致其形成几种不同形式的聚集体,从寡聚体到淀粉样纤维[2,5]。α-syn寡聚体是最有害的亚型[2],其可通过以下途径损伤神经细胞:①α-syn寡聚体毒性作用不仅影响神经元细胞内,还可以影响到神经元细胞外。病理状态下,神经元释放到胞外的α-syn寡聚体可激活邻近的小胶质细胞和星形胶质细胞,诱导神经炎症的发生[6-7]。②α-syn寡聚体还能抑制神经干细胞的增殖与分化,阻碍神经元的再生修复进程。③α-syn寡聚体可导致纹状体和中脑黑质的多巴胺受体1表达降低[8]。④PD病理过程中,神经元内可溶性α-syn单体异常积聚形成寡聚体,进而聚集成原纤维,最终形成纤维缠结发挥毒性作用[6]。⑤α-syn的硝化可能会导致二聚体和寡聚体的形成,这可能会阻碍其与膜结合[9]。⑥SNCA基因突变可消除溶酶体的功能,降低自噬通量,阻碍病理性α-syn寡聚体自噬消除[10-11]。⑦寡聚体不仅可以引起自身的病理性聚集,同时可引起接受细胞出现一系列病理变化,最终导致细胞死亡[12]。α-syn动态失衡的机制:α-syn以可以折叠的单体与富有弹性的有序四聚体2种形态存在,并且处于一种动态平衡[2]。任何扰乱这一平衡的刺激都可能导致形成具有随机结构的单体,并进一步促进其纤维化,如pH变化、应激阈值、神经元活动模式、蛋白平衡变化,甚至年龄增长,都会导致选择性细胞丢失[12]。纤维聚体致病机制:纤维聚体的α-syn是PD重要的致病因素,纤维状α-syn可以存在于一系列神经元结构中,包括路易小体(lewy bodies,LBs)、神经内型LBs、Lewy神经突起、轴突球体,有时也存在于星形胶质细胞中。

3 病理性α-syn的转运和扩布

病理性α-syn的细胞间传播最早由Braak等[1]提出,错误折叠的α-syn通过突触耦合在大脑网络中并在PD患者脑中形成LBs。。病理性α-syn也可能通过轴突逆行、跨突触扩散、类朊蛋白、胞吐胞吞作用等方式传播[2]。事实上,α-syn错误折叠的聚合体通过从细胞扩散到细胞,导致损伤在细胞间传播。Luk等[13]提供了朊蛋白样传播的实验证据,单次注射合成的α-syn原纤维导致LBs样病理在解剖学紧邻区域的细胞间传递。朊蛋白传播的原理之一是错误折叠的蛋白长久保持自我的构象[12],并且在宿主细胞或接受细胞中,错误折叠的蛋白也可以通过模板精准地复制错误折叠的蛋白构象。细胞模型发现,α-syn聚集体可以通过轴突运输至其他大脑区域,并通过外泌作用释放到细胞外空间,然后被相邻的神经元摄取,并且在新宿主细胞内聚集形成内源性α-syn聚集体,导致新宿主细胞死亡或活性丧失[14]。研究发现,正常神经元可胞吞携带毒性α-syn的外泌体,造成正常神经元出现病理性α-syn蓄积及小胶质细胞激活,促进PD发展[15]。在实验条件下,非应激状态时,单体和聚集的α-syn都可以通过胞吐作用从神经元细胞中分泌出来,相邻神经元再通过胞吞作用使α-syn传播到更多的神经元。现已证实几乎所有细胞都具有外泌作用,且分泌的外泌体可在人体体液(如血液、脑脊液)中大量分布[16]。体内

试验证实,中枢神经系统来源的外泌体含有α-syn[18]。有报道指出,将PD患者脑脊液来源的外泌体加入正常细胞中,细胞可发生α-syn寡聚化改变[16]。同时,有研究利用标记外泌体的方法证实,外泌体可由中枢转移至外周,再释放到细胞间液中[15]。PD和路易体痴呆患者的脑脊液中α-syn可自体外诱导α-syn寡聚,说明α-syn在体外有很强的自我聚集倾向。研究表明,移植非患病神经元以进行细胞替代治疗的PD患者中,病理性α-syn可以从宿主传递至移植神经元[6]。

4 病理性α-syn肠脑轴传输

PD患者出现运动症状之前数年至数十年,漫长的神经变性过程已经开始。Braak等[1]通过分析110例PD患者死后病理发现,其病理变化是由外周神经逐渐累及延髓、脑桥、丘脑、皮层等,并提出PD的病理分期。同时,Braak等[1]认为病理性α-syn可能起源于肠道,从肠神经系统通过迷走神经上传至中枢神经系统,损伤多巴胺能神经元,并引起一系列临床表现。后续也有研究认为,α-syn的聚集可能始于胃肠道,沿迷走神经逆向传播经周围自主神经系统至嗅球再累及黑质[17]。这一研究结果支持Braak等[1]的PD病理分期,即PD早期累及周围自主神经系统,导致出现便秘、嗅觉减退等非运动症状,然后逐渐发展至累及黑质、基底节并出现运动症状,再累及大脑皮层出现精神症状、痴呆等。确诊的PD患者和病前接受肠道活检并随后诊断为PD的受试者的胃肠神经元组织中均有α-syn的沉积[18]。

Kim等[18]为证实Braak假说,通过在小鼠十二指肠和幽门肌层注射病理性α-syn预制纤维,将α-syn的129位丝氨酸磷酸化来观察病理性α-syn在神经系统的扩散,结果显示,α-syn从胃肠道注入后首先出现在背侧运动核,随后出现在后脑尾部,包括基底外侧核、蓝斑、杏仁核、中缝背核和黑质致密部,这进一步验证了PD的Braak分期的正确性。多巴胺能神经元的丢失,小鼠的PD样运动和非运动症状也以类似的时间轴呈现[18]。躯干迷走神经切断术[17]和α-syn缺乏症可以防止α-syn从肠道向脑扩散,同时阻断PD相关的神经变性和运动症状。 Kim等[18]的研究表明,病理性α-syn可以从胃肠道以特定方式通过迷走神经运输至大脑,并引起特发性PD的临床表现,包括运动症状和非运动症状。该研究还提出:①病理性α-syn通过迷走神经从肠到脑的传播导致PD;②PD病理性α-syn肠-脑模型可引起多巴胺能神经元退化;③肠道注射病理性α-syn会导致PD样运动和非运动症状;④PD样病理和症状需要内源性α-syn扩布至相应脑组织区域。

Rietdijk等[19]的研究指出,肠道中的微生物或产物触发α-syn的聚集,异常聚集的α-syn通过肠脑轴传播,即肠道-迷走神经-中枢神经系统。关于肠道微生物组的研究表明,由胃肠道微生物产生的短链脂肪酸和细胞外纤维可能影响α-syn聚集和运动功能障碍,一旦被神经元吸收,α-syn原纤维可以作为内源性α-syn蛋白聚集的模板[19]。在PD患者中,较高相对丰度的肠杆菌科细菌与更多的姿势和步态症状以及更少的震颤有关[20]。Sampson等[20]的研究表明,肠道微生物可促进α-syn异常聚集并介导脑病理学和运动缺陷,且在神经炎症中起着关键作用。因此,推断调节肠道菌群,改善肠道菌群-肠脑轴功能,可能对PD的预防和治疗具有积极作用。

5 α-syn在PD中的作用

α-syn在正常生理状态下广泛表达于脑组织中,并参与中枢神经系统发育、突触前囊泡转运、神经递质释放,协助多巴胺能神经元中多巴胺释放,与多巴胺转运体结合等[4],保障正常的躯体活动。多种因素可能导致α-syn在细胞内异常聚集,如肠道病毒感染、神经炎症、SNCA基因突变、铁超载、氧化应激等[7,12,16,21]。病理性α-syn具有神经毒性,能够在神经元中异常聚集,形成LBs,导致神经元凋亡。病理性α-syn可能通过轴突逆行、跨突触扩散、类朊蛋白、胞吐胞吞等传播方式由异常神经元扩布传播至正常神经元,导致神经元级联式死亡,进而导致患者逐渐出现周围自主神经系统-脑桥-中脑基底节区-丘脑皮层神经元受累,表现出运动前期-典型PD样运动症状-PD样中晚期临床症状。

随着病理性α-syn肠脑轴传输的广泛提出,我们大胆提出以下假设:肠道中的微生物及其产物触发α-syn的聚集,异常聚集的α-syn通过类朊蛋白以及其他传播途径由肠道经由迷走神经传播到中枢神经系统,引起PD的各种非运动症状及典型运动症状。对于潜在PD患者出现便秘、嗅觉障碍、快速动眼睡眠期睡眠行为异常、体位性低血压、疼痛、认知下降、精神行为异常等非运动症状时,通过检测大便菌群、体液α-syn、脑脊液α-syn等PD可能生物标志物识别超早期患者,并针对大便微生物群、饮食习惯、α-syn异常聚集等制定干预措施,是否可以延缓或避免PD的发生,减

轻PD患者痛苦,尚需进一步的研究证实。

6 总结与展望

PD是一种复杂的疾病,其具有高发病率和高致残率的特点,目前医学界尚无特效的治疗手段。该疾病在临床上能够得到合理准确的诊断,且对症治疗效果尚可。随着PD分期的确立,大家认识到PD出现典型临床症状时,其病理进展(如α-syn的异常折叠、聚集和扩布)已有数年甚至数十年之久。如何通过更有效的生物标志物来早期识别潜在患者,并尽早对PD患者病程进行干预,避免或有效延缓病情进展,是目前亟待解决的问题。

[参考文献]

[1] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. Neurobiol Aging, 2003, 24(2): 197-211. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.

[2] Moore K, Sengupta U, Puangmalai N, et al. Polymorphic Alpha-Synuclein Oligomers: characterization and differential detection with novel corresponding antibodies[J]. Mol Neurobiol, 2023: 1-15. doi: 10.1007/s12035-023-03211-3.

[3] Gupta V, Salim S, Hmila I, et al. Fibrillar form of α-synuclein-specific scFv antibody inhibits α-synuclein seeds induced aggregation and toxi- city[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 8137. doi: 10.1038/s41598-020-65035-8.

[4] Benskey MJ, Perez RG, Manfredsson FP. The contribution of alpha synuclein to neuronal survival and function - implications for Parkinson's disease[J]. J Neurochem, 2016, 137(3): 331-359. doi: 10.1111/jnc.13570.

[5] Soto C, Pritzkow S. Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases[J]. Nat Neurosci, 2018, 21(10): 1332-1340. doi: 10.1038/s41593-018-0235-9.

[6] Sengupta U, Puangmalai N, Bhatt N, et al. Polymorphic α-Synuclein strains modified by Dopamine and docosahexaenoic acid interact differentially with Tau protein[J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(6): 2741-2765. doi: 0.1007/s12035-020-01913-6.

[7] 何 甜,陈缤彬,石清明,等. 帕金森病相关分子机制研究进展[J]. 局解手术学杂志, 2022, 31(5): 456-460. doi: 10.11659/jjssx.11E021034.

[8] 罗汉将,李佳昱,刘承伟,等. α-Syn过表达对帕金森病模型小鼠黑质多巴胺受体D1表达的影响[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(1): 36-40. doi: 10.3969/j. issn. 1006-2963.2021.01.006.

[9] Hodara R, Norris EH, Giasson BI, et al. Functional consequences of alpha-synuclein tyrosine nitration: diminished binding to lipid vesicles and increased fibril formation[J]. J Biol Chem, 2004, 279(46): 47746-47753. doi: 10.1074/jbc.M408906200.

[10] Winslow AR, Chen CW, Corrochano S, et al. α-Synuclein impairs macroautophagy: implications for Parkinson's disease[J]. J Cell Biol, 2010, 190(6): 1023-1037. doi: 10.1083/jcb.201003122.

[11] Cuervo AM, Stefanis L, Fredenburg R, et al. Impaired degradation of mutant alpha-synuclein by chaperone-mediated autophagy[J]. Science, 2004, 305(5688): 1292-1295. doi: 10.1126/science.1101738.

[12] Mehra S, Sahay S, Maji SK. α-Synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis[J]. Biochim Biophys Acta Proteins Proteom, 2019, 1867(10): 890-908. doi: 10.1016/j.bbapap.2019.03.001.

[13] Luk KC, Kehm V, Carroll J, et al. Pathological α-synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice[J]. Science, 2012, 338(6109): 949-953. doi: 10.1126/science.1227157.

[14] Rey NL, Steiner JA, Maroof N, et al. Widespread transneuronal propagation of α-synucleinopathy triggered in olfactory bulb mimics prodromal Parkinson's disease[J]. J Exp Med, 2016, 213(9): 1759-1778. doi: 10.1084/jem.20160368.

[15] Rey NL, Petit GH, Bousset L, et al. Transfer of human α-synuclein from the olfactory bulb to interconnected brain regions in mice[J]. Acta Neuropathol, 2013, 126(4): 555-573. doi: 10.1007/s00401-013-1160-3.

[16] Lee HJ, Bae EJ, Lee SJ. Extracellular α-synuclein-a novel and crucial factor in Lewy body diseases[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(2): 92-98. doi: 10.1038/nrneurol.2013.275.

[17] Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease[J]. Ann Neurol, 2015, 78(4): 522-529. doi: 10.1002/ana.24448.

[18] Kim S, Kwon SH, Kam TI, 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. e7. doi: 10.1016/j.neuron.2019.05.035.

[19] Rietdijk CD, Perez-Pardo P, Garssen J, et al. Exploring Braak's hypothesis of Parkinson's disease[J]. Front Neurol, 2017, 8: 37. doi: 10.3389/fneur.2017.00037.

[20] Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease[J]. Cell, 2016, 167(6): 1469-1480. e12. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.018.

[21] Sanders DW, Kaufman SK, Holmes BB, et al. Prions and protein assemblies that convey biological information in health and disease[J]. Neuron, 2016, 89(3): 433-448. doi: 10.1016/j.neuron.2016.01.026.

(编辑:刘 艺)