

林远东,江娅雯,朱向星,等. α -突触核蛋白致病机制及其疾病模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(9): 1340–1359.

LIN Y D, JIANG Y W, ZHU X X, et al. Research progress on the pathogenic mechanisms of α -synuclein and related disease models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(9): 1340–1359.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.09.010

α -突触核蛋白致病机制及其疾病模型研究进展

林远东^{1,2}, 江娅雯^{1,2}, 朱向星¹, 陆春玲³, 王韬²,
陈颖珊^{2*}, 唐冬生^{1*}

- (1. 佛山大学医学院 广东省基因编辑工程技术研究中心, 广东 佛山 528225;
2. 广东药康生物科技有限公司, 广东 佛山 528000;
3. 军科正源(广西)生物医药科技有限公司, 广西 防城港 538021)

【摘要】 帕金森病(Parkinson's disease, PD)的核心病理特征是 α -突触核蛋白(α -synuclein)的异常聚集及其引发的神经元损伤, α -突触核蛋白在形成寡聚体或原纤维的形式时具有毒性作用,通过线粒体功能障碍、囊泡转运障碍、多巴胺自发氧化以及神经炎症等多重途径导致神经元死亡。此外, α -突触核蛋白可以在细胞间传播,通过外泌体、胞吞胞吐、隧道纳米管(tunneling nanotube, TNT)或迷走神经轴突运输扩散,形成级联病理效应。以 α -突触核蛋白为关键病理特征的PD动物模型作为致病机制的阐明、以及PD相关治疗药物研发的模拟工具,目前利用转基因、细菌人工染色体(bacterial artificial chromosome, BAC)、病毒介导过表达及基因编辑等多种策略已开发的 α -突触核蛋白过表达动物模型助推了PD与 α -突触核蛋白的探索研究。本文系统地综述了 α -突触核蛋白的结构功能、毒性作用机制、细胞间传播途径、过表达动物模型以及其作为治疗靶点的研究进展。

【关键词】 α -突触核蛋白;寡聚体;多巴胺能神经元;黑质;肠脑轴

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 09-1340-20

Research progress on the pathogenic mechanisms of α -synuclein and related disease models

LIN Yuandong^{1,2}, JIANG Yawen^{1,2}, ZHU Xiangxing¹, LU Chunling³, WANG Tao²,
CHEN Yingshan^{2*}, TANG Dongsheng^{1*}

- (1. School of Medicine, Foshan University, Guangdong Research Center of Gene Editing Engineering Technology, Foshan 528225, China; 2. GemPharmatech Co., Ltd., Foshan 528000, China;
3. Junke Zhengyuan (Guangxi) Biomedical Technology Co., Ltd., Fangchenggang 538021, China)

Corresponding author: TANG Dongsheng. E-mail: tangdsh@163.com;

CHEN Yingshan. E-mail: chenys@gempharmatech.com

【基金项目】 国家重点研发计划(2021YFA0805901), 国家自然科学基金(82070199), 广东省基础与应用基础研究基金(2021A1515220078), 广西重点研发计划(桂科 AB25069009)。

Funded by National Key Research and Development Program (2021YFA0805901), National Natural Science Foundation of China (82070199), Guangdong Provincial Basic and Applied Basic Research Foundation (2021A1515220078), Guangxi Key Research and Development Program (guike AB25069009).

【作者简介】 林远东,男,在读硕士研究生,研究方向:基因编辑和小鼠疾病模型。Email:linyundong2000@163.com

【通信作者】 唐冬生,男,博士,教授,研究方向:基因编辑、疾病动物模型和基因治疗。Email:tangdsh@163.com;

陈颖珊,女,博士,研究方向:乙型肝炎病毒慢性感染机制与药物研发。Email:chenys@gempharmatech.com。

* 共同通信作者

【Abstract】 The core pathological feature of Parkinson's disease (PD) is the abnormal aggregation of α -synuclein and the resulting neuronal damage. α -Synuclein exhibits toxic effects when it forms oligomers or fibrils, leading to neuronal death via multiple pathways, including mitochondrial dysfunction, impaired vesicular trafficking, dopamine auto-oxidation, and neuroinflammation. In addition, α -synuclein can propagate between cells via exosomes, endocytosis/exocytosis, tunneling nanotubes, or vagal nerve axonal transport, creating a cascade of pathological effects. Animal models of PD that recapitulate the key pathological hallmark of α -synuclein accumulation are indispensable tools for elucidating disease mechanisms and developing novel therapeutic interventions. To date, various strategies, including transgenic techniques, bacterial artificial chromosome (BAC)-mediated expression, viral vector-mediated overexpression, and gene editing, have been employed to develop α -synuclein overexpression animal models. These models have significantly advanced our exploration of the relationship between PD and α -synuclein. This systematic review considers the structure and function of α -synuclein, its mechanisms of toxicity, intercellular propagation pathways, animal models of overexpression, and potential therapeutic targets based on its pathogenic mechanisms.

【Keywords】 α -synuclein; oligomers; dopaminergic neurons; substantia nigra; gut-brain axis
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是仅次于阿尔茨海默症的全球第二大常见的神经退行性疾病,其临床症状包括静止性震颤、肌强直、运动缓慢及姿势失衡等运动障碍,同时可能伴有认知障碍、睡眠障碍、自主神经功能障碍、抑郁等非运动症状^[1]。我国是 PD 高发地区,65 岁以上老年人群中 PD 的患病率约为 1.7%,80 岁以上人群则上升至 4%^[2-3]。我国 PD 患者已经达到 300 万人,估计到 2030 年,将增加到 478.7 万,占全球 PD 患者的一半^[4-6]。PD 已经是仅次于肿瘤和心脑血管疾病,严重威胁中老年人群健康的第三大杀手^[7]。PD 的直接病因是中脑黑质 (substantia nigra, SN) 和纹状体 (striatum, Str) 的多巴胺能神经元损伤导致多巴胺合成不足,当黑质神经元的丢失超过 70% ~ 80% 时,将会出现临床症状^[8-10]。另外,PD 患者的中枢神经系统中 α -突触核蛋白会在神经元内聚集并形成路易小体 (Lewy body, LB) 和路易神经突 (Lewy neurite, LN),这是 PD 的主要组织学标志^[11-12]。尽管造成多巴胺能神经元损伤的机制尚未清楚, α -突触核蛋白已被证明在 PD 的发生和发展中起重要作用,并且一直是神经退行性疾病研究的焦点^[13]。过去数十年间,研究人员对 α -突触核蛋白的结构、生理功能及其病理毒性机制进行了深入探索,但其在神经元的生理功能、异常聚集的分子驱动因素,以及跨细胞传播的机制仍存在诸多未解之谜。本文通过总结近年来关于 α -突触核蛋白的研究进展,包括 α -突触核蛋白的结构功能、毒性作用机制、细胞间传播途径等等,旨在为深

入理解 α -突触核蛋白病的病理机制以及开发用于 PD 治疗的新型策略提供理论依据。

1 SNCA 基因

在神经退行性疾病的研究中,对基因层面的研究是非常热门的,目前已确定 90 多个遗传风险位点与 PD 发病相关^[14-16]。在临床上大多数 PD 都是散发的,只有 5% ~ 15% 的病例是有家族史的^[17-18],其风险基因通常都是从家族性 PD 病例中检测出来,再在散发性 PD 病例中研究其关联性^[19]。PARK 基因家族是指 PD 的致病基因家族,这些基因最初通过家系连锁分析被发现,并以数字后缀代表其被发现的时间顺序命名为 PARK1 到 PARK18。PARK 基因家族在维持神经元功能、蛋白质稳态、线粒体功能和抵御氧化应激等方面发挥重要作用,其突变则可能直接或间接造成神经元损伤而增加患病风险^[20-22]。其中 PARK1 和 PARK4 分别是指 SNCA 基因的突变体 (如 A53T、A30P、E46K、H50Q 和 G51D) 和 SNCA 基因三倍体异常导致 α -突触核蛋白异常聚集,形成毒性寡聚体和纤维,引发神经元功能障碍和死亡^[23-24]。1997 年,POLYMERPOULOS 等^[25]首次在意大利和希腊的家族性 PD 家系中发现了 SNCA 基因的 A53T 突变体,并证实其与 PD 的发病直接相关。之后又在德国的一个家族性 PD 家系中发现了 A30P 突变体^[26],在意大利的一个家族性 PD 家系中发现 SNCA 基因三倍体异常^[27]。研究发现,SNCA 基因突变可能是通过改变蛋白质构象^[28-30]、干扰溶酶体降解途径^[31-32]、改变与

脂质膜的相互作用^[33-34]和增加翻译后修饰^[35]等多种机制促进 α -突触核蛋白的异常聚集,但是生理性 α -突触核蛋白是如何形成病理聚集体的具体机制尚未清楚。

2 α -突触核蛋白的结构

α -突触核蛋白是一种主要在中枢和周围神经系统中的神经元表达,以及在血细胞和其他组织中均可检测到少量表达的水溶性小分子蛋白^[36],其共有 140 个氨基酸残基,分子量约为 14 kDa,与 β -突触核蛋白和 γ -突触核蛋白一起构成突触核蛋白家族^[37]。 α -突触核蛋白的结构可细分为 1 ~ 60 位氨基酸的碱性 N 末端、61 ~ 95 位氨基酸的非淀粉样蛋白组分的疏水核心和 96 ~ 140 位氨基酸的酸性 C 末端^[37]。 α -突触核蛋白的碱性 N 末端具有 7 个 11 位氨基酸不完全重复序列,其中包含一个 KTKEGV 的共有序列^[38],该序列在物种间和突触核蛋白家族间高度保守^[37],并且其碱性 N 末端能够形成两亲性的 α -螺旋结构,使其能够与磷脂膜结合^[39-40]。 α -突触核蛋白的中间疏水区域被鉴定为阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 患者大脑中 β -淀粉样蛋白 (beta-amyloid, A β) 沉积中的非淀粉样成分,也称 NAC 区域^[41], α -突触核蛋白的 NAC 区域可以与 β -淀粉样蛋白相互作用,促进 β -淀粉样蛋白的聚集^[42]。另外, NAC 区域是 α -突触核蛋白形成病理性聚集的核心驱动因素,当删除了部分 NAC 区域(残基 71 ~ 82)后, α -突触核蛋白丧失了在外形成纤维的能力^[43]。 α -突触核蛋白的酸性 C 末端的蛋白序列在突触核蛋白家族和物种之间都存在极大差异^[44],其通常会发生多种翻译后修饰,这些翻译后修饰可能在调节 α -突触核蛋白的结构、功能和毒性作用^[45]。病理性的 α -突触核蛋白的 C 末端的 Ser129 位点通常会发生磷酸化,研究发现在体外 Ser129 位点的磷酸化可以促进原纤维的形成^[46]。在路易小体病理结构中很大一部分(约 15%)的 α -突触核蛋白是 C 端截短的, C 端截短会导致电荷屏蔽作用丧失,暴露 NAC 疏水区域,促进 α -突触核蛋白聚集^[47-48]。 α -突触核蛋白主要定位于神经元的突触前末梢和细胞核^[49],被合成后通常是以游离的没有折叠的单体存在^[50]。在生理状态下, α -突触核蛋白通过其 N 端

的重复基序与自身相互作用,组装形成富含 α 螺旋结构的四聚体^[51-52],这种四聚体可能与 α -突触核蛋白的某些生理功能相关,而单体和四聚体的形式会形成一种动态平衡,如果平衡被打破可能会使 α -突触核蛋白趋于聚集^[53]。而 SNCA 基因突变有可能是因为破坏了 N 端的重复基序,扰乱四聚体或多聚体形成,促使 α -突触核蛋白形成寡聚体或原纤维。

3 α -突触核蛋白的生理功能

前面介绍 α -突触核蛋白的结构时提到 α -突触核蛋白的 N 末端折叠为两亲性的 α 螺旋有助于 α -突触核蛋白与脂质膜结合^[54],特别是与酸性脂质膜和高曲率的脂质膜,这种结合有助于其在细胞内的定位和功能^[55],单体的 α -突触核蛋白通过其 N 末端两亲性螺旋的不对称插入诱导膜弯曲^[56],并且已经证明了 α -突触核蛋白具有诱导膜弯曲并将大囊泡转化为高度弯曲的膜小管和囊泡的功能^[57-58], α -突触核蛋白还可以感知脂质堆积缺陷并诱导脂质横向扩张导致膜重塑^[59-60],也就是说 α -突触核蛋白可能参与脂质膜的切割、发生和重塑,该功能对突触前末梢的囊泡存储和快速释放至关重要。另外, α -突触核蛋白还可以与脂肪酸直接结合,并在其一级结构的 N 末端和 C 末端分别检测到一个与脂肪酸结合蛋白特征同源的基序^[61],说明 α -突触核蛋白可能参与了神经元细胞质与膜磷脂区室之间脂肪酸的运输。但具有争议的是 LÜCKE 等^[62]研究认为, α -突触核蛋白与脂肪酸存在直接相互作用,但 α -突触核蛋白不太可能充当细胞内脂肪酸载体。

α -突触核蛋白在突触前末梢高度富集,并可以直接与可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体蛋白 (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor, SNARE)、突触蛋白-2 (synaptophysin-2) 和囊泡相关膜蛋白 2 (vesicle-associated membrane protein 2, VAMP2) 结合,促进突触囊泡的聚集和 SNARE 复合物的组装^[63-65],这对于突触囊泡的融合和神经递质的释放至关重要,但其发挥功能的结构和分子机制尚不明确。有研究表明, α -突触核蛋白与 VAMP2 相互作用,可以抑制 α -突触核蛋白形成聚集体和起到突触小泡胞吐功能的制动器作

用^[66-67]。MURPHY 等^[68]使用反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO) 敲低 α -突触核蛋白后远端囊泡池显著减小,表明 α -突触核蛋白具有调节成熟神经元突触囊泡池大小的功能。这些研究结果都指向 α -突触核蛋白具有调控突触囊泡转运和神经递质释放的功能,但令人费解的是,在敲除或过表达 α -突触核蛋白的条件下,分别有报道 α -突触核蛋白能促进^[69]或者抑制^[70]神经递质释放,或者根本没有影响^[71],表明 α -突触核蛋白对神经递质的释放不是简单的促进或抑制,而是有更复杂的调控网络。

4 α -突触核蛋白聚集体的毒性机制

4.1 线粒体功能障碍及 Ca^{2+} 失调

目前关于 α -突触核蛋白是如何对神经元产生毒性作用的分子机制仍然是未完全清楚的, α -突触核蛋白从寡聚体、原纤维到纤维体逐步聚合成路易小体,通过电子显微与超分辨率成像发现,路易小体内除了 α -突触核蛋白纤维体还包含细胞器碎片与脂质^[72-73],多数研究认为主要是寡聚体和原纤维形式的 α -突触核蛋白对神经元起毒性作用^[74-75],而包涵体的形成可能是神经元的一种自我保护现象^[76]。有研究发现,诱导 α -突触核蛋白聚集可以破坏线粒体代谢,导致线粒体去极化和 ATP 产生降低,并通过心磷脂外化诱导线粒体自噬,而单独过表达 α -突触核蛋白则不会诱导线粒体降解^[77]。PLOTTEGHER 等^[78]在 SH-SY5Y 细胞中过表达 α -突触核蛋白后部分细胞形成了 α -突触核蛋白寡聚体,而在呈递寡聚体的细胞中线粒体形态发生了改变,表明可能是 α -突触核蛋白寡聚体导致了线粒体功能失调。GEIBL 等^[79]将体外合成的重组 α -突触核蛋白预成原纤维 (preformed fibrils, PFFs) 注射到小鼠黑质中在 12 周后观察到神经元中线粒体数量明显减少,并严重扰乱了线粒体三磷酸腺苷的生成。有研究发现, α -突触核蛋白与线粒体外膜转运复合体 TOM 复合物的亚基 TOM20 蛋白以高亲和力结合,这种结合阻止了 TOM20 与其辅助受体 TOM22 的相互作用,导致核编码的线粒体蛋白无法进入线粒体,造成线粒体呼吸不足,活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生增加^[80]。另外, α -突触核蛋白寡聚体还可以和 TOM40 结合并

诱导其降解,导致线粒体功能障碍^[81]。有研究报道, Ser129 位点磷酸化的 α -突触核蛋白寡聚体可以抑制线粒体复合物 I 的活性,导致 ATP 合成不足和 ROS 水平升高^[82-84],而过表达 α -突触核蛋白的细胞对蛋白复合体 I 抑制剂鱼藤酮更加敏感^[85]。野生型或突变型的 α -突触核蛋白还可以与线粒体呼吸链的关键酶细胞色素 C 氧化酶 (cytochrome c oxidase, COX) 相互作用^[86], α -突触核蛋白单体还可以与 ATP 合酶相互作用并提高其效率^[87]。这些证据表明 α -突触核蛋白与线粒体功能密切相关,其异常聚集可以通过线粒体功能障碍造成神经元损伤,尤其是具有广泛轴突树枝化和对线粒体活性高要求的多巴胺能神经元更容易受到 α -突触核蛋白聚集的影响,但关于 α -突触核蛋白如何作用线粒体并导致线粒体损伤的机制还有待阐明。

此外, α -突触核蛋白聚集体可以与高尔基体 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ 泵、肌浆网/内质网钙离子 ATP 酶或生物膜相互作用,影响 Ca^{2+} 信号传导,尤其是寡聚 α -突触核蛋白,最终导致胞质 Ca^{2+} 过载和 Ca^{2+} 依赖性细胞死亡^[88-90]。当神经元胞质内的 Ca^{2+} 平衡被破坏,维持跨膜电化学梯度所需要的 ATP 则会增加,同样会导致神经元脆性增加^[91]。有研究发现, Ca^{2+} 和氧化应激协同促进 α -突触核蛋白聚集^[92], α -突触核蛋白 A53 T 突变体在线粒体膜上被心磷脂触发并快速形成寡聚体,促使线粒体功能障碍和产生 ROS^[93], α -突触核蛋白通过增加内质网与线粒体的接触,促进线粒体从内质网中摄取 Ca^{2+} ^[94-96]。这一机制进一步在 *Gba* 基因突变小鼠模型中被证实,线粒体氧化应激显著加剧 α -突触核蛋白的聚集与扩散^[97],提示 Ca^{2+} 升高在 α -突触核蛋白聚集中起到重要作用, α -突触核蛋白驱动 Ca^{2+} 失调是其细胞毒性的关键。

4.2 囊泡运输障碍及多巴胺自发氧化

有研究在多种细胞模型中过表达 α -突触核蛋白会导致细胞内质网应激、内质网-高尔基体囊泡运输障碍和氧化应激。在 PC12 细胞中过表达 α -突触核蛋白发现内质网应激标记物 GRP78 和 eIF-2 α 表达上调^[98]。在酵母中过表达 α -突触核蛋白后表现出内质网到高尔基体囊泡的运输阻塞^[99]。在 COS-7 细胞模型中,前纤维 α -突触核蛋白聚集体形成导致高尔基体碎裂和随后的运输

障碍^[100]。在哺乳动物肾和神经内分泌细胞中过表达野生型或突变型 α -突触核蛋白导致内质网到高尔基体的转运延迟高达 50%, 突变型的抑制作用更强, 而 R 型 SNARE 的共同过表达可以特异性挽救内质网到高尔基体的转运, 表明病理性的 α -突触核蛋白拮抗 SNARE 功能^[101]。在 SH-SY5Y 细胞中过表达野生型或突变型的 α -突触核蛋白导致细胞内 ROS 水平升高, 并且出现较多的细胞死亡^[102]。黑质神经元中的囊泡单胺转运蛋白 2 (vesicular monoamine transporter 2, VMAT2) 主要负责将单胺类神经递质 (如多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素、肾上腺素和组胺) 转运到突触小泡中储存, GUO 等^[103]在 SH-SY5Y 细胞过表达 α -突触核蛋白后表现出 VMAT2 活性被抑制, 导致胞质内多巴胺水平升高和 ROS 水平升高。过表达的 α -突触核蛋白造成囊泡运输障碍和 VMAT2 功能障碍, 使得新合成的多巴胺不能及时存储在单胺能囊泡中, 多巴胺能够自发氧化生成有毒的多巴胺醌类物质, 并伴随产生超氧化基和过氧化氢。此外, 多巴胺氧化还会导致葡萄糖脑苷脂酶 (glucocerebrosidase, GCase) 活性降低、线粒体和溶酶体功能障碍^[104]。而多巴胺通常只在黑质和纹状体的多巴胺能神经元中合成, 胞质中多巴胺自发氧化介导的神经元损伤可能是 PD 患者多巴胺能神经元特异性损伤的原因之一。另外, 在 MN9D 细胞中过表达 α -突触核蛋白会抑制酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 在 Ser19 和 Ser40 位点的磷酸化, 导致 TH 的活性下降和多巴胺合成减少, 而 Ser129 位点磷酸化的 α -突触核蛋白抑制 TH 活性的能力下降甚至增强了 TH 活性^[105-106]。病理性的 α -突触核蛋白通常都是发生 Ser129 位点磷酸化, 这可能增强了胞质中多巴胺自发氧化造成的损伤。

5 α -突触核蛋白在神经元间的传播

α -突触核蛋白异常聚集形成路易小体是 PD 的病理学标志, 在 PD 患者的尸检报告中发现 α -突触核蛋白聚集体可能发生了传播。BRAAK 等^[107]通过 PD 患者尸检发现路易病理变化最先出现在舌咽神经和迷走神经的背侧运动核以及前嗅核这些外周神经中, 再从脑干到端脑和大脑皮层逐步扩散。KORDOWER 等^[108]在移植到 PD

患者纹状体 14 年后的黑质神经元中发现路易小体样包涵体。LI 等^[109]通过免疫组织化学和电子显微镜分析 PD 患者在移植人胎儿中脑神经元 12 ~ 16 年后, 移植神经元中路易小体的形成与演变, 表明路易小体在移植的神经元中以类似于宿主黑质神经元的方式逐渐发展。另外, 在 PD 患者的脑脊液中可以检测到 α -突触核蛋白聚集体^[110], 这些体内研究证据都指向 α -突触核蛋白极有可能存在细胞间转移机制。

α -突触核蛋白在神经元间的传播在细胞和动物模型中也同样得到证实, VOLPICELLI-DALEY 等^[111]将 α -突触核蛋白合成的 PFFs 添加到原代海马神经元培养物中, PFFs 可以进入细胞并募集内源性 α -突触核蛋白形成路易小体或路易神经突样聚集体。KARPOWICZ 等^[112]发现体外培养的原代神经元摄取 PFFs 后大部分都会经过溶酶体加工, 当溶酶体膜完整性受损将会加速 α -突触核蛋白聚集体形成和传递的过程^[113], 而溶酶体膜的完整性及功能与年龄呈负相关, 这可能是导致 PD 发病老年化的因素之一。LUK 等^[114-115]在年轻无症状的 SNCA 转基因小鼠和野生型小鼠脑内注射病理性的 α -突触核蛋白, 均加速了大脑路易小体样包涵体的形成和引发快速进展的神经退行性变性, 病理性 α -突触核蛋白沿主要中枢神经系统通路传播到远远超出注射部位的区域, 但是在 SNCA 基因敲除小鼠中注射病理性的 α -突触核蛋白没有表现出任何 α -突触核蛋白包涵体, 这表明 α -突触核蛋白聚集体在神经元间转移可能是由外源性的病理性的 α -突触核蛋白诱导内源性 α -突触核蛋白聚集实现的。

α -突触核蛋白从神经元扩散到神经元的机制尚未完全了解清楚, 目前的研究证据表明 α -突触核蛋白可以通过胞吞胞吐、外泌体和隧道纳米管完成扩散。EMMANOUILIDOU 等^[116]发现体外培养的 SH-SY5Y 细胞以钙依赖性机制由外化囊泡分泌 α -突触核蛋白。有研究使用蛋白质片段互补测定法, 证明 α -突触核蛋白寡聚体存在于神经元和非神经元细胞的外泌体组分中, 与游离的 α -突触核蛋白寡聚体相比, 外泌体组分中更容易被受体细胞吸收, 并且可以诱导更强的毒性^[117]。外泌体加快了细胞对 α -突触核蛋白聚集体的摄取, 加速了生理性的 α -突触核蛋白向纤维聚集体

的转化^[118-119]。当 α -突触核蛋白降解障碍造成积累也会增加 α -突触核蛋白的分泌,例如溶酶体发生功能障碍时,会增加外泌体介导的 α -突触核蛋白释放和传递^[120]。另外,ZHAO 等^[121]发现体外培养的 SH-SY5Y 细胞也可以 SNARE 蛋白依赖性通过多个囊泡通路介导分泌 α -突触核蛋白。显性阴性突变动力蛋白-1 (dominant-negative mutant dynamin-1, DNM-1) K44A 突变体的表达可以显著抑制网格蛋白介导的内吞作用,LEE 等^[122]发现 α -突触核蛋白聚集体进入神经元可被低温或 DNM1 K44A 突变体抑制,证明 α -突触核蛋白聚集体进入神经元可以由内吞作用介导。FLAVIN 等^[123]的研究也证明了内吞囊泡破裂是 α -突触核蛋白侵袭细胞的一种保守机制。此外,MAO 等^[124]发现淋巴细胞活化基因 3 (lymphocyte activation gene 3, LAG3) 以高亲和力结合 α -突触核蛋白原纤维,并引发细胞对 α -突触核蛋白原纤维的内吞作用,而 LAG3 与 α -突触核蛋白单体结合却非常低,敲除 LAG3 可以显著延迟病理性 α -突触核蛋白诱导的多巴胺能神经元丢失。但是,在敲除了 LAG3 的小鼠模型和神经元模型中 α -突触核蛋白的传播和病理效应不能完全阻断,说明有多重机制介导 α -突触核蛋白的摄取。朊病毒蛋白 (prion protein, PrP) 是一种锚定于细胞膜表面的糖蛋白,主要存在于神经元中,具有两种构象状态:一种是结构稳定、功能正常的细胞型 PrP^C;另一种是构象异常、富含 β 折叠片的致病型 PrP^{Sc}。AULIC 等^[125]发现 PrP 敲除小鼠神经元摄取 α -突触核蛋白原纤维的能力发生下降。另外,ABOUNIT 等^[126]使用定量荧光显微镜观察共培养的神经元,发现 α -突触核蛋白原纤维可以通过溶酶体囊泡内的隧道纳米管有效地从供体细胞转移到受体细胞,并且转移后的 α -突触核蛋白原纤维能够在受体细胞的胞质溶胶中诱导内源性 α -突触核蛋白形成聚集体。

6 α -突触核蛋白在神经胶质细胞中的传播

6.1 小胶质细胞

小胶质细胞是中枢神经系统中唯一的一种常驻巨噬细胞^[127],其表面受体 TLR2、TLR4 可以

与微环境中的 α -突触核蛋白相互作用而被激活与富集,活化的小胶质细胞通过 TLR4 介导吞噬 α -突触核蛋白^[128-129]。同时,小胶质细胞是各种主要的脑细胞类型中对 α -突触核蛋白聚集体降解能力最强的^[130]。在病理状态下, α -突触核蛋白等致病蛋白的持续刺激促使小胶质细胞转变为促炎型,持续分泌炎症因子、ROS 和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 等物质^[131-132],导致 α -突触核蛋白的吞噬和降解受到抑制,持续的神经炎症和氧化应激反应造成神经元损伤将加剧 PD 的发病进程^[133]。有研究分别在 SNCA^{A53T} 转基因小鼠和野生型小鼠中用脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导,最初均表现出难以区分的急性神经炎症,但之后只有转基因小鼠发生了持续的小胶质细胞增生、炎症因子分泌增加和黑质纹状体的多巴胺能神经元进行性变性^[134],这表明神经炎症加强了突变型 α -突触核蛋白的毒性作用,突变型 α -突触核蛋白也加强了神经炎症。另外,中枢神经系统的小胶质细胞可分泌大量的外泌体,尤其是在炎症的刺激下可增加外泌体分泌^[135-136], α -突触核蛋白在小胶质细胞中过度积累后,会以外泌体的形式分泌到微环境中,这些带有致病蛋白的外泌体将会传递到其他脑区进入非病变神经元内,诱导生理性的 α -突触核蛋白异常聚集^[137-138]。

6.2 星形胶质细胞

星形胶质细胞是中枢神经系统数量最多的神经胶质细胞,通过多种途径起到支持和保护神经元的作用,例如分泌神经营养因子和抗氧化剂^[139-140]、清除 α -突触核蛋白^[141]、参与谷氨酸和脂肪酸的代谢^[142-143]、介导线粒体向神经元的转移^[144]以及参与血脑屏障形成^[145]等。其自身表达 α -突触核蛋白的水平非常低,可以被微环境中的 α -突触核蛋白通过 TLR4 信号活化并产生炎症反应^[146],并以不依赖 TLR4 受体的内吞作用摄取神经元分泌的 α -突触核蛋白^[128,147],摄取的外源性的 α -突触核蛋白主要存在于星形胶质细胞的溶酶体区室内^[148],并通过溶酶体途径降解外源 α -突触核蛋白^[149]。另外,有研究发现蛋白酶体抑制剂和自噬抑制剂可以消除星形胶质细胞对 α -突触核蛋白的清除,说明蛋白酶体和自噬途径可能也参与了外源性 α -突触核蛋白的降解^[150]。星形胶质细胞还可以通过直接接触或隧道纳米

管将聚集的 α -突触核蛋白主动转移到附近的星形胶质细胞^[151],避免了 α -突触核蛋白在个别星形胶质细胞内大量积累。神经元和星形胶质细胞之间的 α -突触核蛋白转移表明星形胶质细胞在降解而不是扩散中发挥作用,星形胶质细胞能够有效地降解原纤维形式的 α -突触核蛋白^[148],还可以通过分泌某些分子降解细胞外的 α -突触核蛋白,例如:星形胶质细胞大量表达的二硫键异构酶(protein disulfide isomerase, PDI)可以分泌到细胞外分解 α -突触核蛋白原纤维和防止 α -突触核蛋白纤维化^[152]。

PD 患者大脑微环境通常会长期浸润 α -突触核蛋白,在长期且大量的病理性 α -突触核蛋白的刺激下,由 NF- κ B 信号通路传导的受体相互作用蛋白激酶(receptor-interacting protein kinase, RIPK)依赖性激活星形胶质细胞转化为促炎型^[153-154]。促炎型星形胶质细胞降解 α -突触核蛋白的能力下降,当 α -突触核蛋白在星形胶质细胞中过度积累可能通过内质网应激、氧化应激、线粒体损伤等机制诱导细胞死亡^[141]。有研究在星形胶质细胞中过表达 α -突触核蛋白突变体(A53T 或 A30P),导致内质网应激和部分高尔基体碎裂,而在过表达 α -突触核蛋白的星形胶质细胞与原代神经元共培养系统中,神经营养因子水平明显下降、神经突的生长受到抑制^[155]。在利用人源诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)分化成由神经元和星形胶质细胞组成的中脑类器官中发现 α -突触核蛋白在星形胶质细胞积累会促进神经元 TLR2 受体介导的神经退行性变和 α -突触核蛋白聚集^[156]。在利用重组腺相关病毒(recombinant adeno-associated virus, rAAV)过表达 α -突触核蛋白的恒河猴 PD 模型中观察到星形胶质细胞活化为促炎型,在过表达的第 4 个月,小胶质细胞和星形胶质细胞的数量分别增加了 4 倍和 2.39 倍^[157]。这些结果表明,在病理状态下,星形胶质细胞也会产生神经损伤作用。

7 α -突触核蛋白在肠脑轴传播

2003 年, BRAAK 等^[107]发现了 α -突触核蛋白可以在外周和中枢神经系统中传播和转移后,首次提出 PD 可能是由于肠道中病理性 α -突触核蛋白经迷走神经进入中枢神经系统引起的。虽然

α -突触核蛋白在肠脑轴的传播机制和调控机制还未清楚,但在动物模型上的研究结果证实了 α -突触核蛋白可以沿着肠脑轴传播。SVENSSON 等^[158]调查发现接受躯干迷走神经切断术的患者发生 PD 的风险降低,表明迷走神经可能参与 PD 的发病机制。HOLMQVIST 等^[159]把 PD 患者脑裂解物中的 α -突触核蛋白和重组 α -突触核蛋白注射到大鼠肠壁后, α -突触核蛋白通过迷走神经运输并以时间依赖性方式到达脑干迷走神经的背运动核。KIM 等^[160]将病理性的 α -突触核蛋白注射到小鼠的十二指肠和胃的肌肉层后,最先在迷走神经背侧运动核中观察到,之后在蓝斑、基底外侧杏仁核、中缝背核和黑质致密部都观察到病理性的 α -突触核蛋白,同时观察到小鼠出现多巴胺能神经元丢失以及运动障碍、认知障碍和焦虑等症状。但在切断小鼠的迷走神经后,病理性的 α -突触核蛋白不能传输到小鼠的大脑。如果是 SNCA 基因敲除小鼠,丧失合成 α -突触核蛋白的能力,在十二指肠和胃的肌肉层注射病理性的 α -突触核蛋白后也不能扩散到大脑。这些证据表明 α -突触核蛋白可以通过迷走神经从肠道传输到大脑,并且传输过程中可能依赖于类似朊病毒的方式扩散。此外, YUAN 等^[161]发现 α -突触核蛋白还在肾积累并传播到大脑,研究人员发现在长期肾病患者和 PD 患者的肾中发现 α -突触核蛋白沉积,通过诱导 PD 小鼠模型肾衰竭能够加速脑内 α -突触核蛋白聚集。为了明确肾的 α -突触核蛋白能否传递到大脑,研究人员把 α -突触核蛋白 PFFs 注射到小鼠肾,发现 α -突触核蛋白聚集体沿神经通路传递到大脑,并诱发小鼠运动障碍,而手术切断肾迷走神经组的小鼠被阻断这一传播过程。另外,研究发现肾静脉中 α -突触核蛋白的浓度要低于肾动脉^[161], α -突触核蛋白除了在神经元还在红细胞中高表达,肾可能参与了血液中 α -突触核蛋白的降解而导致 α -突触核蛋白在肾积累。

8 α -突触核蛋白过表达动物模型

α -突触核蛋白的异常聚集与沉积是 PD 发病机制中的核心病理特征之一,被认为在疾病的发生与进展中发挥关键作用。为模拟其致病机制,科研人员已在多种模式动物中构建 SNCA 基因过

表达模型,从无脊椎动物到高等哺乳动物(包括秀丽隐杆线虫、果蝇、啮齿类动物、猪和非人类灵长类动物等)^[162]。秀丽隐杆线虫和果蝇因其基因操作简便、生命周期短和神经系统简单,适合机制研究和新药的初步高通量筛选^[163-164]。而啮齿类动物的神经解剖结构与人类相对接近,具有独特的黑质结构提供多巴胺来支持基于纹状体的运动系统的功能,是临床前测试阶段的主要动物模型^[165-166]。此外,与非人类灵长类动物等大型哺乳动物相比,啮齿类动物具有诸多经济和实验优势,是目前应用最广泛的 PD 动物模型。

目前 *SNCA* 基因过表达动物模型的构建方法主要有两种,一是通过基因编辑增加 *SNCA* 基因拷贝数或者使用强启动子增强表达,另一种则是通过脑立体定位仪直接在黑质或者纹状体中注射携带 *SNCA* 基因的重组病毒载体。2000 年, MASLIAH 等^[167]首次构建了过表达野生型人源 α -突触核蛋白的转基因小鼠,并观察到神经元中形成了 α -突触核蛋白与泛素免疫反应性包涵体和基底神经节中发生多巴胺能末端丢失。之后, GIASSEN 等^[168]分别生成了过表达野生型和 A53T 突变型 α -突触核蛋白的转基因小鼠,过表达 A53T 突变型的小鼠出现严重而复杂的运动障碍,严重时甚至导致瘫痪和死亡,并伴随年龄依赖性 α -突触核蛋白包涵体。这种早期的 *SNCA* 基因过表达小鼠模型通常是在小鼠基因组中插入野生型或突变型 *SNCA* 基因并使用人工启动子介导广谱表达^[169]。该类模型能够重现 PD 的多种特征,包括严重的 α -突触核蛋白脑病理、多巴胺稳态改变和运动障碍^[170-171],是最早在体内证明了 α -突触核蛋白毒性作用的动物模型之一。但是强启动子介导的表达水平远超生理剂量,可能会引发非特异性细胞毒性,而且大多胚胎时期即开始表达,影响神经发育,掩盖成年病程自然进展。尽管存在一定的局限性,但该类模型已被证明是研究 α -突触核蛋白毒性机制和免疫疗法药物筛选的宝贵工具^[172-173],例如: ROSHANBIN 等^[174]使用一种修饰的双特异性抗体 (RmAbSynO2-scFv8D3) 治疗 Thy-1 启动子下过表达野生型 α -突触核蛋白的转基因小鼠,该抗体同时靶向聚集的 α -突触核蛋白和转铁蛋白受体以促进 α -突触核蛋白的降解。

OKUDA 等^[175]在 *SNCA* 基因敲除小鼠的背景下利用细菌人工染色体 (bacterial artificial chromosome, BAC) 作为载体将人源 *SNCA*^{A30T} 基因 (包含 *SNCA* 基因启动子及其调控区域的大型 DNA 片段) 插入小鼠基因组中, BAC-*SNCA*^{A30T} 小鼠模型显示出背侧纹状体的多巴胺释放缺陷,但无 α -突触核蛋白沉积,也缺乏神经元丢失与明显运动障碍。该策略保留了人源 *SNCA* 基因调控机制,使其在不同脑区的表达比例合理且更接近生理状态,可用于研究 PD 的前驱症状及早期神经病理变化,例如:快速眼动睡眠行为障碍 (rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD) 和嗅觉减退^[176]。但该策略的小鼠模型病程进展缓慢,表型依赖 *SNCA* 基因的拷贝数, α -突触核蛋白聚集水平相对较低,研究纤维化机制受限^[175, 177]。

KIM 等^[178]通过 CRISPR 系统将 *SNCA* 基因的磷酸化模拟突变 (*SNCA*^{Y39E} 或 *SNCA*^{S129D}) 敲入到小鼠内源位点, *SNCA*^{Y39E} 和 *SNCA*^{S129D} KI 小鼠均表现出 α -突触核蛋白磷酸化增加、寡聚体形成增强以及 α -突触核蛋白定位从膜结合转移到细胞质,但未出现神经退行性病变和运动障碍。该策略使用鼠源的表达调控系统, α -突触核蛋白的表达接近生理状态,但是天然调控下的表达水平低, α -突触核蛋白病理表型显现缓慢且表型较轻。相较于 BAC 或传统转基因技术中外源基因在基因组中随机整合的方式, CRISPR/Cas9 系统能够实现特定定位点的精准编辑,仅改变单个等位基因,维持恒定的拷贝数,显著降低了对邻近基因或调控元件的扰动风险^[179]。另外,通过 Cre-loxP 系统可以实现 *SNCA* 基因只在特定脑区或特定神经元中过表达,例如: DAHER 等^[180]培育的以 Cre 重组酶依赖性表达的条件性 α -突触核蛋白转基因小鼠只在黑质多巴胺能神经元中表达 C 端截短的 α -突触核蛋白。

重组腺相关病毒是多种体内基因疗法的载体, WANG 等^[181]使用 AAV9-*SNCA*^{53T} 注射到小鼠的单侧黑质中,小鼠在过表达 7 个月后表现出轻度运动和嗅觉功能障碍,黑质和纹状体伴有内质网应激反应,但未出现明显的神经退行性病变。重组腺相关病毒或重组慢病毒介导的过表达可以引起快速进展的 α -突触核蛋白包涵体形成,可以通过选择不同的剂量、血清型和启动子来调控

α -突触核蛋白的聚集程度和毒性^[182-183],但是与强启动子驱动的转基因小鼠类似,病毒载体驱动的 α -突触核蛋白表达通常也远高于内源水平而产生非特异性毒性,而且短时间大量表达会影响蛋白的翻译后修饰^[184]。另外,受限于手术操作和病毒活力和扩散问题,造成过表达水平和分布不均,往往模型间差异较大。

尽管大多数 *SNCA* 基因过表达小鼠模型在脑黑质或纹状体区域形成了 α -突触核蛋白聚集体,但缺乏明显的黑质致密部多巴胺能神经元丢失,许多模型仅出现轻微神经元减少,或仅表现为轴突末梢退行、突触结构异常,而不是细胞体的系统性退化^[185-186]。即使是在 *SNCA* 转基因小鼠基础上再注射 AAV-*SNCA* 介导过表达的联合模型,其神经元只是轻微退化^[187]。*SNCA* 过表达小鼠模型无法重现 PD 的神经退行性特征,这可能是因为 PD 本身就是由遗传、环境、老年化、免疫和代谢等多种因素共同作用的结果^[188-189]。由基因突变引起的家族性 PD 大约占全部 PD 病例的 15%,而散发性 PD 患者中多数为不明病因^[190]。仅通过 *SNCA* 过表达无法复刻如线粒体功能障碍、溶酶体清除缺陷、肠脑轴异常、炎症微环境等致病机制,而这些恰恰可能是驱动神经元退化的关键。另外,小鼠内源性的 α -突触核蛋白序列与人类存在关键氨基酸差异(例如,其第 53 位残基天然就是 Thr,而人类该位点原本是 Ala,在 PD 中才发生 Ala→Thr 突变),也就是说小鼠可能对突变型或过量表达的 α -突触核蛋白毒性不敏感^[191-192]。此外,受限于啮齿类动物的神经解剖结构和寿命,小鼠的黑质区域仅含数千个多巴胺能神经元,相较人类在数量和神经复杂度上差异显著,因此即便有部分退化,也难达到行为学表型阈值^[193]。PD 是一种与年龄高度相关的神经退行性疾病,其发病风险和进展速度与年龄增长显著相关,潜伏期可长达 20 年,临床期通常为数十年,但多数小鼠模型在研究中未超过 20 月龄^[194]。具有争议的是,路易小体虽然是 PD 标志性病理之一,但其是否直接导致神经元死亡仍存在争议。有研究表明,路易小体可能是一种防御性结构,而导致神经毒性的是游离寡聚体而非包涵体,也就是说路易小体形成的过程,而不是简单的 α -突触核蛋白纤维体,才是神经退行性病变

的主要驱动因素^[73]。而 *SNCA* 基因过表达小鼠模型可能就是未能模拟 PD 中 α -突触核蛋白聚集的过程,虽然形成包涵体但不伴随神经元死亡,说明了聚集和退化并不总是线性相关。

目前的研究表明,在小鼠模型上单纯的 α -突触核蛋白及其突变体过表达的自主效应不足以引发多巴胺能神经元退行性病变,结合其他致病基因的联合模型可能是一个新的方向。有研究发现,与野生型小鼠相比在 *LRRK2* G2019S 转基因小鼠双侧纹状体注射 α -突触核蛋白 PFFs 加剧了 α -突触核蛋白的聚集和多巴胺能神经元的退化^[195]。*Gba* 基因编码的 GCase 是一种溶酶体酶,主要作用是水解葡萄糖脑苷脂,生成葡萄糖和神经酰胺,在 SK-N-SH 细胞、大鼠原代皮质神经元或大鼠纹状体中,GCase 功能丧失会通过抑制自噬途径导致 α -突触核蛋白水平升高^[196]。*SNCA*^{A53T} 转基因小鼠与 *Gba* 半缺失的小鼠交配获得的双突变模型表现出死亡更早、寿命更短和症状进展更快,表现出嗅觉和运动障碍^[197]。*PINK1* 和 *PRKN* 基因突变失活与 PD 发病相关,其编码的 *PINK1* 和 Parkin 蛋白介导线粒体自噬通路,通过识别并选择性地用 65 位丝氨酸磷酸化泛素 (phosphorylated ubiquitin at serine 65, pS65-Ub) 标记受损的线粒体,从而标记它们进行降解。有研究表明,*PINK1* 和 Parkin 蛋白会影响彼此的稳定性、溶解度和形成聚集体的趋势,并对路易小体的形成具有重要意义^[198]。在细胞内过表达 α -突触核蛋白会导致 Parkin 蛋白积累,人类大脑尸检和 *SNCA* 转基因小鼠的研究结果显示 pS65-Ub 水平与脑内的 α -突触核蛋白负担显著相关^[199],这表明 α -突触核蛋白和 *PINK1*-Parkin 通路之间可能存在相互作用,共同影响 PD 进展。但目前未见报道 *PINK1*、*PRKN* 与 *SNCA* 双基因或三基因编辑小鼠模型。除了已知的致病基因,还可以结合衰老、环境毒素和炎症反应等致病因素解决小鼠模型神经元退化不足的问题,例如:过表达 α -突触核蛋白的小鼠在加速衰老的 *SAMP8* 背景下表现出特有的运动障碍、多巴胺水平降低、多巴胺周转增加和突触终末丢失^[200]。

由于啮齿类动物和人类在寿命、神经解剖结构和行为学等方面存在显著性差异,小鼠模型无法模拟 PD 的一些特殊病理结构和复杂运动症

状。而大型哺乳动物和非人类灵长类动物的 α -突触核蛋白过表达模型可能更具优势, ZHU 等^[201]使用 CRISPR/Cas9 介导的基因编辑和体细胞核转移(somatic cell nuclear transfer, SCNT)技术生成了同时携带 3 个致病突变(E46K、H50Q 和 G51D)的 *SNCA* 转基因克隆猪,但在 3 月龄时未检测到 α -突触核蛋白聚集和多巴胺能神经元退化,还需长期观察。有研究在成年狨猴的大脑中分别注射 AAV-*SNCA* 和 α -突触核蛋白 PFFs 构建 PD 模型^[202-203]。AAV-*SNCA* 狨猴模型的神经元出现严重的神经元病变,包括 α -突触核蛋白包涵体、颗粒沉积物、肿胀、营养不良以及萎缩等,在转导后 16 周,出现 30% ~ 60% 的酪氨酸羟化酶阳性神经元丢失,还出现了一种运动障碍,即头部位置偏差。 α -突触核蛋白 PFFs 狨猴模型在注射后仅 3 个月内就表现出 PD 样 α -突触核蛋白病变,在 TH 阳性神经元中形成了强大的路易小体样包涵体,并且在大脑的注射侧观察到 TH 阳性神经元数量显著减少。此外, YANG 等^[204]将表达 *SNCA*^{A53T} 基因的慢病毒载体注射到恒河猴的黑质中表现出时间依赖性 PD 样神经病理学变化,还导致了广泛的反应性星形胶质细胞和轴突变性,但未见报道多巴胺能神经元退化。NIU 等^[205]生成的 *SNCA*^{A53T} 转基因恒河猴模型出现早期的 PD 样非运动症状,包括认知缺陷和焦虑。

9 治疗方案

目前,PD 的治疗主要以缓解症状和延缓疾病进展为目标,在疾病早期,通常是服用左旋多巴,或者与多巴胺受体激动剂或单胺氧化酶 B 抑制剂联合服用^[206-209],对于药物疗效减退或严重运动并发症的患者,则可以通过安装脑起搏器使用深部脑刺激术改善症状^[210-211]。其作用机理主要是补充多巴胺,或延缓多巴胺降解,或激动多巴胺受体,但无法逆转神经元退化过程。针对 α -突触核蛋白介导的神经元毒性,研究人员提出了靶向 α -突触核蛋白的免疫疗法,例如:由罗氏和 Prothena 公司合作开发的靶向 α -突触核蛋白聚集体的单克隆抗体 PRX002,正在作为早期 PD 的潜在疾病缓解疗法进行研究,在大规模 II 期临床试验的数据表明 PRX002 对于快速进展 PD 患者显示出对运动症状进展有一定减缓疗效,尤其

在接受单胺氧化酶 B 抑制剂的亚群中,PRX002 对抑制症状恶化的效果更为明显,但在早期 PD 患者中,PRX002 未能显著改善运动功能^[212];由 AFFiRiS 公司开发的 PD01A 疫苗是一种基于肽段的疫苗,通过主动免疫产生抗体靶向 α -突触核蛋白聚集体,在 I 期临床试验中显示出良好的安全性和耐受性^[213],在 II 期临床试验中显示 PD01A 在多系统萎缩患者中的效果较为积极,显示出延缓疾病进展的潜力,但在 PD 病患者中,临床症状的改善尚未达到显著差异^[214]。虽然针对 α -突触核蛋白的免疫疗法在临床试验上还没取得令人满意的效果,但是为 α -突触核蛋白病的治疗提供了一种可能的方案。另外,有研究人员发现小分子抑制剂或激动剂可以通过阻断 α -突触核蛋白的聚集或促进其降解来发挥作用,例如:小分子抑制剂 Anle138b 可以阻断 α -突触核蛋白寡聚化^[215],在防止多系统萎缩小鼠模型的运动衰退和神经元变性有良好效果^[216],目前,口服型生物可利用的 Anle138b 在临床 I 期试验中表现出良好的安全性和药代动力学特征^[217]。转录因子 EB(transcription factor EB, TFEB)可以通过激活自噬-溶酶体途径,清除 α -突触核蛋白聚集体^[218],在动物实验中显示,过表达 TFEB 可以防止神经元变性^[219]。此外,针对线粒体功能相关基因突变导致的遗传性 PD,小分子激活剂 Kinetin 可以通过增强 PINK1 活性,激活 PINK1/Parkin 通路,促进线粒体质量控制^[220]。神经炎症和神经胶质细胞对神经类疾病也有重要的调控作用,利用 RNA 干扰降低神经炎症水平^[221]、靶向炎性小体轴(如 NLRP3)抑制小胶质细胞活化^[222]和通过移植星形胶质细胞减轻 α -突触核蛋白病理提供神经营养作用^[223-224]等都被提出为潜在的治疗方法。PD 致病因素复杂,临床症状表现出异质性^[225],针对不同的致病因素开发不同的治疗方法实现精准治疗可能更加有效^[226],但大多数 PD 患者都是未知病因的,可能需要逐步靶向 α -突触核蛋白清除、线粒体修复、神经胶质细胞和神经元细胞调控等的联合治疗方案。另外,上面提到的治疗方法往往需要合适的载体完成脑部给药,外泌体作为天然纳米载体,能够通过血脑屏障,可以携带小分子药物^[227-228]、基因治疗分子^[229]或功能性蛋白质^[230]等高效进入细胞

内,通过工程化修饰外泌体表面可以使其能够特异性靶向神经元或胶质细胞^[231-233],这些优势使外泌体在神经系统疾病中具有巨大的潜在应用价值。

10 小结

α -突触核蛋白的异常聚集被广泛认为是 PD 及其他突触核蛋白病的关键病理标志之一,其在结构、功能及聚集形态上的多样性决定了其在神经系统中的多重毒性作用。 α -突触核蛋白主要是在其聚集形成路易小体的过程中对神经元造成功能障碍与死亡,即寡聚体和原纤维的形式具有毒性作用,而最后形成包涵体是神经元的一种自我保护行为。当前研究发现, α -突触核蛋白通过线粒体功能障碍、囊泡运输障碍、多巴胺代谢紊乱、钙稳态失衡及神经炎症等多种机制协同介导多巴胺能神经元的功能障碍与死亡,但其机制还有待阐明。同时,其聚集体具备细胞间传播能力,可通过外泌体、内吞、隧道纳米管等机制在神经元与胶质细胞之间扩散,形成类似朊病毒的病理级联过程。此外, α -突触核蛋白在肠道与肾等外周器官中的聚集及其沿迷走神经传播至中枢神经系统的研究,也进一步拓展了对其致病机制的认识。

α -突触核蛋白致病机制的阐明,以及 PD 相关治疗药物的研发和诊断标志物的探索,均依赖于合适的 PD 动物模型以模拟疾病的关键病理特征与进展过程。目前已开发的 α -突触核蛋白过表达动物模型涵盖转基因、BAC、病毒介导过表达及基因编辑等多种策略,模式动物从无脊椎动物到非人类灵长类动物。这些模型在研究 α -突触核蛋白功能、聚集过程、细胞毒性、跨细胞传播机制及免疫治疗靶点验证等方面发挥了重要作用。啮齿类动物因具备与人类相似的神经解剖结构、操作技术成熟、成本较低等优势,是目前神经退行性疾病研究和药物开发中最常用的临床前实验动物,然而多数 α -突触核蛋白过表达小鼠模型尚未能有效重现 PD 中多巴胺能神经元进行性丢失和典型运动症状,其病理改变常局限于轴突变性和突触末梢异常,限制了其在疾病进展研究及临床表型再现中的应用。其可能的原因是 PD 本身就是受多种致病因素共同影响的疾病,另外,

小鼠与人类在 α -突触核蛋白关键氨基酸序列存在差异,其对人源突变体的毒性响应亦存在物种偏差。为了弥补 α -突触核蛋白过表达小鼠模型中多巴胺能神经元退化不显著的不足,近年来研究逐渐采用多基因联合造模策略,以增强疾病模型的病理表现和临床相关性,例如:将 *SNCA* 基因过表达与 *Gba*、*PINK1*、*LRRK2* 等 PD 相关突变背景相结合。与此同时,结合炎症因子刺激、加速衰老背景或环境毒素等多因素诱导,也有助于建立更接近人类病因的联合模型。此外,非人灵长类动物正逐步成为研究趋势,尤其在评估非运动症状、行为学变化及长期疾病进展过程模拟中展现出更高的生理相关性。当前阶段, α -突触核蛋白过表达小鼠模型仍是研究其致病机制的重要工具,但需结合现代基因编辑手段、病因整合策略的优化设计,进一步提升其生理相关性与临床转化价值。未来 PD 模型研究应更加关注病理进展的动态过程(如 α -突触核蛋白逐步形成路易小体的过程)、个体间表型异质性以及多系统协同异常的再现,为 PD 病因学研究及精准治疗策略提供更加坚实的实验基础。

参 考 文 献(References)

- [1] DELIZ J R, TANNER C M, GONZALEZ-LATAPI P. Epidemiology of Parkinson's disease: an update [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2024, 24(6): 163-179.
- [2] BEN-SHLOMO Y, DARWEESH S, LLIBRE-GUERRA J, et al. The epidemiology of Parkinson's disease [J]. Lancet, 2024, 403(10423): 283-292.
- [3] SONG Z, LIU S, LI X, et al. Prevalence of Parkinson's disease in adults aged 65 years and older in China: a multicenter population-based survey [J]. Neuroepidemiology, 2022, 56(1): 50-58.
- [4] XU T, DONG W, LIU J, et al. Disease burden of Parkinson's disease in China and its provinces from 1990 to 2021: findings from the global burden of disease study 2021 [J]. Lancet Reg Health West Pac, 2024, 46: 101078.
- [5] CHEN F, CHEN S, SI A, et al. The long-term trend of Parkinson's disease incidence and mortality in China and a Bayesian projection from 2020 to 2030 [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 973310.
- [6] SU D, CUI Y, HE C, et al. Projections for prevalence of Parkinson's disease and its driving factors in 195 countries and territories to 2050: modelling study of global burden of disease study 2021 [J]. BMJ, 2025, 388: e080952.
- [7] LAN J, REN Y, SONG G, et al. Analysis of mortality in

- Parkinson disease in China: exploration of recent and future trends [J]. *Aging Med (Milton)*, 2024, 7(4): 490–498.
- [8] DAUER W, PRZEDBORSKI S. Parkinson's disease: mechanisms and models [J]. *Neuron*, 2003, 39(6): 889–909.
- [9] SALVATORE M F. Dopamine signaling in substantia nigra and its impact on locomotor function-not a new concept, but neglected reality [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 1131.
- [10] ZHOU Z D, YI L X, WANG D Q, et al. Role of dopamine in the pathophysiology of Parkinson's disease [J]. *Transl Neurodegener*, 2023, 12(1): 44.
- [11] SPILLANTINI M G, SCHMIDT M L, LEE V M, et al. Alpha-synuclein in lewy bodies [J]. *Nature*, 1997, 388(6645): 839–840.
- [12] CALABRESI P, MECHELLI A, NATALE G, et al. Alpha-synuclein in Parkinson's disease and other synucleinopathies: from overt neurodegeneration back to early synaptic dysfunction [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(3): 176.
- [13] BARBA L, PAOLINI PAOLETTI F, BELLOMO G, et al. Alpha and beta synucleins: from pathophysiology to clinical application as biomarkers [J]. *Mov Disord*, 2022, 37(4): 669–683.
- [14] BLAUWENDRAAT C, NALLS M A, SINGLETON A B. The genetic architecture of Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(2): 170–178.
- [15] TANNER C M, OSTREM J L. Parkinson's disease [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(5): 442–452.
- [16] NALLS M A, BLAUWENDRAAT C, VALLERGA C L, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(12): 1091–1102.
- [17] TYSNES O B, STORSTEIN A. Epidemiology of Parkinson's disease [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2017, 124(8): 901–905.
- [18] TREVISAN L, GAUDIO A, MONFRINI E, et al. Genetics in Parkinson's disease, state-of-the-art and future perspectives [J]. *Br Med Bull*, 2024, 149(1): 60–71.
- [19] NISHIOKA K, IMAI Y, YOSHINO H, et al. Clinical manifestations and molecular backgrounds of Parkinson's disease regarding genes identified from familial and population studies [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 764917.
- [20] BENSON D L, HUNTLEY G W. Are we listening to everything the PARK genes are telling us? [J]. *J Comp Neurol*, 2019, 527(9): 1527–1540.
- [21] HENRICH M T, OERTEL W H, SURMEIER D J, et al. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease-a key disease hallmark with therapeutic potential [J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1): 83.
- [22] PENG W, SCHRÖDER L F, SONG P, et al. Parkin regulates amino acid homeostasis at mitochondria-lysosome (M/L) contact sites in Parkinson's disease [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(29): eadh3347.
- [23] VIDOVIĆ M, RIKALOVIC M G. Alpha-synuclein aggregation pathway in Parkinson's disease: current status and novel therapeutic approaches [J]. *Cells*, 2022, 11(11): 1732.
- [24] IANNIELLI A, LUONI M, GIANNELLI S G, et al. Modeling native and seeded synuclein aggregation and related cellular dysfunctions in dopaminergic neurons derived by a new set of isogenic iPSC lines with SNCA multiplications [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(10): 881.
- [25] POLYMERPOULOS M H, LAVEDAN C, LEROY E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease [J]. *Science*, 1997, 276(5321): 2045–2047.
- [26] KRÜGER R, KUHN W, MÜLLER T, et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease [J]. *Nat Genet*, 1998, 18(2): 106–108.
- [27] SINGLETON A B, FARRER M, JOHNSON J, et al. Alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease [J]. *Science*, 2003, 302(5646): 841.
- [28] DAS D, MATTAPARTHI V S K. Conformational dynamics of A30G α -synuclein that causes familial Parkinson disease [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2023, 41(24): 14702–14714.
- [29] WOJEWSKA M J, OTERO-JIMENEZ M, GUIJARRO-NUEZ J, et al. Beyond strains: molecular diversity in alpha-synuclein at the center of disease heterogeneity [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13199.
- [30] BOKOR M, HÁZY E, TANTOS Á. Wide-line NMR melting diagrams, their thermodynamic interpretation, and secondary structure predictions for A30P and E46K α -synuclein [J]. *ACS Omega*, 2022, 7(22): 18323–18330.
- [31] CUERVO A M, STEFANIS L, FREDENBURG R, et al. Impaired degradation of mutant alpha-synuclein by chaperone-mediated autophagy [J]. *Science*, 2004, 305(5688): 1292–1295.
- [32] DROBNY A, BOROS F A, BALTA D, et al. Reciprocal effects of alpha-synuclein aggregation and lysosomal homeostasis in synucleinopathy models [J]. *Transl Neurodegener*, 2023, 12(1): 31.
- [33] JO E, FULLER N, RAND R P, et al. Defective membrane interactions of familial Parkinson's disease mutant A30P alpha-synuclein [J]. *J Mol Biol*, 2002, 315(4): 799–807.
- [34] DAIDA K, SHIMONAKA S, SHIBA-FUKUSHIMA K, et al. α -Synuclein V15A variant in familial Parkinson's disease exhibits a weaker lipid-binding property [J]. *Mov*

- Disord, 2022, 37(10): 2075–2085.
- [35] DA SILVA A N R, PEREIRA G R C, BONET L F S, et al. In silico analysis of alpha-synuclein protein variants and posttranslational modifications related to Parkinson's disease [J]. *J Cell Biochem*, 2024, 125(3): e30523.
- [36] BURRÉ J, SHARMA M, SÜDHOF T C. Cell biology and pathophysiology of α -synuclein [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8(3): a024091.
- [37] SURGUCHOV A. Molecular and cellular biology of synucleins [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2008, 270: 225–317.
- [38] JAKES R, SPILLANTINI M G, GOEDERT M. Identification of two distinct synucleins from human brain [J]. *FEBS Lett*, 1994, 345(1): 27–32.
- [39] JAO C C, DER-SARKISSIAN A, CHEN J, et al. Structure of membrane-bound alpha-synuclein studied by site-directed spin labeling [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(22): 8331–8336.
- [40] BARTELS T, AHLSTROM L S, LEFTIN A, et al. The N-terminus of the intrinsically disordered protein α -synuclein triggers membrane binding and helix folding [J]. *Biophys J*, 2010, 99(7): 2116–2124.
- [41] UÉDA K, FUKUSHIMA H, MASLIAH E, et al. Molecular cloning of cDNA encoding an unrecognized component of amyloid in Alzheimer disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(23): 11282–11286.
- [42] SHIM K H, KANG M J, YOUN Y C, et al. Alpha-synuclein: a pathological factor with A β and tau and biomarker in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 201.
- [43] GIASSEN B I, MURRAY I V, TROJANOWSKI J Q, et al. A hydrophobic stretch of 12 amino acid residues in the middle of alpha-synuclein is essential for filament assembly [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(4): 2380–2386.
- [44] GEORGE J M. The synucleins [J]. *Genome Biol*, 2002, 3(1): 3002.
- [45] OUESLATI A, FOURNIER M, LASHUEL H A. Role of post-translational modifications in modulating the structure, function and toxicity of alpha-synuclein: implications for Parkinson's disease pathogenesis and therapies [J]. *Prog Brain Res*, 2010, 183: 115–145.
- [46] FUJIWARA H, HASEGAWA M, DOHMAE N, et al. Alpha-synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions [J]. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(2): 160–164.
- [47] LIU C W, GIASSEN B I, LEWIS K A, et al. A precipitating role for truncated alpha-synuclein and the proteasome in alpha-synuclein aggregation: implications for pathogenesis of Parkinson disease [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(24): 22670–22678.
- [48] FARZADFARD A, PEDERSEN J N, MEISL G, et al. The C-terminal tail of α -synuclein protects against aggregate replication but is critical for oligomerization [J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 123.
- [49] MAROTEAUX L, CAMPANELLI J T, SCHELLER R H. Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal [J]. *J Neurosci*, 1988, 8(8): 2804–2815.
- [50] WEINREB P H, ZHEN W, POON A W, et al. NACP, a protein implicated in Alzheimer's disease and learning, is natively unfolded [J]. *Biochemistry*, 1996, 35(43): 13709–13715.
- [51] DETTMER U, NEWMAN A J, VON SAUCKEN V E, et al. KTKEGV repeat motifs are key mediators of normal α -synuclein tetramerization: their mutation causes excess monomers and neurotoxicity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(31): 9596–9601.
- [52] BARTELS T, CHOI J G, SELKOE D J. α -Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation [J]. *Nature*, 2011, 477(7362): 107–110.
- [53] BHATTACHARYA S, XU L, ARRUÉ L, et al. Conformational selection of α -synuclein tetramers at biological interfaces [J]. *J Chem Inf Model*, 2024, 64(20): 8010–8023.
- [54] FORTIN D L, TROYER M D, NAKAMURA K, et al. Lipid rafts mediate the synaptic localization of alpha-synuclein [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(30): 6715–6723.
- [55] SHARMA M, BURRÉ J. α -Synuclein in synaptic function and dysfunction [J]. *Trends Neurosci*, 2023, 46(2): 153–166.
- [56] WESTPHAL C H, CHANDRA S S. Monomeric synucleins generate membrane curvature [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(3): 1829–1840.
- [57] VARKEY J, ISAS J M, MIZUNO N, et al. Membrane curvature induction and tubulation are common features of synucleins and apolipoproteins [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(42): 32486–32493.
- [58] MAKASEWICZ K, WENNMALM S, LINSE S, et al. α -Synuclein-induced deformation of small unilamellar vesicles [J]. *QRB Discov*, 2022, 3: e10.
- [59] OUBERAI M M, WANG J, SWANN M J, et al. α -Synuclein senses lipid packing defects and induces lateral expansion of lipids leading to membrane remodeling [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(29): 20883–20895.
- [60] MAKASEWICZ K, LINSE S, SPARR E. Interplay of α -synuclein with lipid membranes: cooperative adsorption, membrane remodeling and coaggregation [J]. *JACS Au*, 2024, 4(4): 1250–1262.
- [61] SHARON R, GOLDBERG M S, BAR-JOSEF I, et al. α -Synuclein occurs in lipid-rich high molecular weight complexes, binds fatty acids, and shows homology to the

- fatty acid-binding proteins [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(16): 9110–9115.
- [62] LÜCKE C, GANTZ D L, KLIMTCHUK E, et al. Interactions between fatty acids and alpha-synuclein [J]. J Lipid Res, 2006, 47(8): 1714–1724.
- [63] BURRÉ J, SHARMA M, TSETSENIS T, et al. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly *in vivo* and *in vitro* [J]. Science, 2010, 329(5999): 1663–1667.
- [64] NORDENGEN K, MORLAND C. From synaptic physiology to synaptic pathology: the enigma of α -synuclein [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2): 986.
- [65] GAO V, BRIANO J A, KOMER L E, et al. Functional and pathological effects of α -synuclein on synaptic SNARE complexes [J]. J Mol Biol, 2023, 435(1): 167714.
- [66] WANG C, ZHANG K, CAI B, et al. VAMP2 chaperones α -synuclein in synaptic vesicle co-condensates [J]. Nat Cell Biol, 2024, 26(8): 1287–1295.
- [67] AGARWAL A, CHANDRAN A, RAZA F, et al. VAMP2 regulates phase separation of α -synuclein [J]. Nat Cell Biol, 2024, 26(8): 1296–1308.
- [68] MURPHY D D, RUETER S M, TROJANOWSKI J Q, et al. Synucleins are developmentally expressed, and alpha-synuclein regulates the size of the presynaptic vesicular pool in primary hippocampal neurons [J]. J Neurosci, 2000, 20(9): 3214–3220.
- [69] LIU S, NINAN I, ANTONOVA I, et al. Alpha-Synuclein produces a long-lasting increase in neurotransmitter release [J]. EMBO J, 2004, 23(22): 4506–4516.
- [70] ABELIOVICH A, SCHMITZ Y, FARIÑAS I, et al. Mice lacking alpha-synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system [J]. Neuron, 2000, 25(1): 239–252.
- [71] CHANDRA S, FORNAI F, KWON H B, et al. Double-knockout mice for alpha- and beta-synucleins: effect on synaptic functions [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(41): 14966–14971.
- [72] SHAHMORADIAN S H, LEWIS A J, GENOUD C, et al. Lewy pathology in Parkinson's disease consists of crowded organelles and lipid membranes [J]. Nat Neurosci, 2019, 22(7): 1099–1109.
- [73] MAHUL-MELLIER A L, BURTSCHER J, MAHARJAN N, et al. The process of Lewy body formation, rather than simply α -synuclein fibrillization, is one of the major drivers of neurodegeneration [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(9): 4971–4982.
- [74] ALAM P, BOUSSET L, MELKI R, et al. α -synuclein oligomers and fibrils: a spectrum of species, a spectrum of toxicities [J]. J Neurochem, 2019, 150(5): 522–534.
- [75] BIGI A, CASCELLA R, CECCHI C. α -Synuclein oligomers and fibrils: partners in crime in synucleinopathies [J]. Neural Regen Res, 2023, 18(11): 2332–2342.
- [76] ARRASATE M, MITRA S, SCHWEITZER E S, et al. Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death [J]. Nature, 2004, 431(7010): 805–810.
- [77] LURETTE O, MARTÍN-JIMÉNEZ R, KHAN M, et al. Aggregation of alpha-synuclein disrupts mitochondrial metabolism and induce mitophagy via cardiolipin externalization [J]. Cell Death Dis, 2023, 14(11): 729.
- [78] PLOTEGHER N, GRATTON E, BUBACCO L. Number and brightness analysis of alpha-synuclein oligomerization and the associated mitochondrial morphology alterations in live cells [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1840(6): 2014–2024.
- [79] GEIBL F F, HENRICH M T, XIE Z, et al. α -Synuclein pathology disrupts mitochondrial function in dopaminergic and cholinergic neurons at-risk in Parkinson's disease [J]. Mol Neurodegener, 2024, 19(1): 69.
- [80] DI MAIO R, BARRETT P J, HOFFMAN E K, et al. α -Synuclein binds to TOM20 and inhibits mitochondrial protein import in Parkinson's disease [J]. Sci Transl Med, 2016, 8(342): 342ra78.
- [81] VASQUEZ V, KODAVATI M, MITRA J, et al. Mitochondria-targeted oligomeric α -synuclein induces TOM40 degradation and mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease and parkinsonism-dementia of Guam [J]. Cell Death Dis, 2024, 15(12): 914.
- [82] LUDTMANN M H R, ANGELOVA P R, HORROCKS M H, et al. α -synuclein oligomers interact with ATP synthase and open the permeability transition pore in Parkinson's disease [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2293.
- [83] YANG H, GAO G, YANG H, et al. Serine-129 phosphorylated α -synuclein regulates endoplasmic reticulum-mitochondria calcium homeostasis via interaction with VAPB and PTPIP51 in an α -synuclein-induced parkinson disease model [J]. Prog Neurobiol, 2023, 3: 1–15.
- [84] JIAO J, LIU W, GAO G, et al. Serine-129 phosphorylated α -synuclein drives mitochondrial dysfunction and calcium dysregulation in Parkinson's disease model [J]. Front Aging Neurosci, 2025, 17: 1538166.
- [85] ORTH M, TABRIZI S J, SCHAPIRA A H V, et al. Alpha-synuclein expression in HEK293 cells enhances the mitochondrial sensitivity to rotenone [J]. Neurosci Lett, 2003, 351(1): 29–32.
- [86] ELKON H, DON J, MELAMED E, et al. Mutant and wild-type alpha-synuclein interact with mitochondrial cytochrome C oxidase [J]. J Mol Neurosci, 2002, 18(3): 229–238.
- [87] LUDTMANN M 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.

- [88] BETZER C, LASSEN L B, OLSEN A, et al. Alpha-synuclein aggregates activate calcium pump SERCA leading to calcium dysregulation [J]. *EMBO Rep*, 2018, 19 (5): e44617.
- [89] ANGELOVA P R, LUDTMANN M H R, HORROCKS M H, et al. Ca^{2+} is a key factor in α -synuclein-induced neurotoxicity [J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(9): 1792–1801.
- [90] BÜTTNER S, FAES L, REICHELT W N, et al. The $\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ ion-pump PMR1 links elevation of cytosolic Ca^{2+} levels to α -synuclein toxicity in Parkinson's disease models [J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(3): 465–477.
- [91] GLEICHMANN M, MATTSON M P. Neuronal calcium homeostasis and dysregulation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(7): 1261–1273.
- [92] RCOM-H'CHEO-GAUTHIER A, GOODWIN J, POUNTNEY D L. Interactions between calcium and alpha-synuclein in neurodegeneration [J]. *Biomolecules*, 2014, 4 (3): 795–811.
- [93] CHOI M L, CHAPPARD A, SINGH B P, et al. Pathological structural conversion of α -synuclein at the mitochondria induces neuronal toxicity [J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25(9): 1134–1148.
- [94] GÓMEZ-SUAGA P, BRAVO-SAN PEDRO J M, GONZÁLEZ-POLO R A, et al. ER-mitochondria signaling in Parkinson's disease [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (3): 337.
- [95] CALÌ T, OTTOLINI D, NEGRO A, et al. α -Synuclein controls mitochondrial calcium homeostasis by enhancing endoplasmic reticulum-mitochondria interactions [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(22): 17914–17929.
- [96] CHANADAY N L, NOSYREVA E, SHIN O H, et al. Presynaptic store-operated Ca^{2+} entry drives excitatory spontaneous neurotransmission and augments endoplasmic reticulum stress [J]. *Neuron*, 2021, 109(8): 1314–1332.
- [97] LA VITOLA P, SZEGÖ E M, PINTO-COSTA R, et al. Mitochondrial oxidant stress promotes α -synuclein aggregation and spreading in mice with mutated glucocerebrosidase [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2024, 10 (1): 233.
- [98] SMITH W W, JIANG H, PEI Z, et al. Endoplasmic reticulum stress and mitochondrial cell death pathways mediate A53T mutant alpha-synuclein-induced toxicity [J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(24): 3801–3811.
- [99] COOPER A A, GITLER A D, CASHIKAR A, et al. Alpha-synuclein blocks ER-Golgi traffic and Rab1 rescues neuron loss in Parkinson's models [J]. *Science*, 2006, 313 (5785): 324–328.
- [100] GOSAVI N, LEE H J, LEE J S, et al. Golgi fragmentation occurs in the cells with prefibrillar alpha-synuclein aggregates and precedes the formation of fibrillar inclusion [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(50): 48984–48992.
- [101] THAYANIDHI N, HELM J R, NYZC D C, et al. Alpha-synuclein delays endoplasmic reticulum (ER)-to-Golgi transport in mammalian cells by antagonizing ER/Golgi SNAREs [J]. *Mol Biol Cell*, 2010, 21(11): 1850–1863.
- [102] JUNN E, MOURADIAN M M. Human alpha-synuclein over-expression increases intracellular reactive oxygen species levels and susceptibility to dopamine [J]. *Neurosci Lett*, 2002, 320(3): 146–150.
- [103] GUO J T, CHEN A Q, KONG Q, et al. Inhibition of vesicular monoamine transporter-2 activity in alpha-synuclein stably transfected SH-SY5Y cells [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2008, 28(1): 35–47.
- [104] BURBULLA L F, SONG P, MAZZULLI J R, et al. Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Science*, 2017, 357(6357): 1255–1261.
- [105] WU B, LIU Q, DUAN C, et al. Phosphorylation of α -synuclein upregulates tyrosine hydroxylase activity in MN9D cells [J]. *Acta Histochem*, 2011, 113(1): 32–35.
- [106] LOU H, MONTOYA S E, ALERTE T N M, et al. Serine 129 phosphorylation reduces the ability of alpha-synuclein to regulate tyrosine hydroxylase and protein phosphatase 2A *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(23): 17648–17661.
- [107] 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.
- [108] KORDOWER J H, CHU Y, HAUSER R A, et al. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease [J]. *Nat Med*, 2008, 14(5): 504–506.
- [109] LI J Y, ENGLUND E, WIDNER H, et al. Characterization of Lewy body pathology in 12- and 16-year-old intraatrial mesencephalic grafts surviving in a patient with Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2010, 25(8): 1091–1096.
- [110] SHAHNAWAZ M, TOKUDA T, WARAGAI M, et al. Development of a biochemical diagnosis of parkinson disease by detection of α -synuclein misfolded aggregates in cerebrospinal fluid [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(2): 163–172.
- [111] VOLPICELLI-DALEY L A, LUK K C, LEE V M. Addition of exogenous α -synuclein preformed fibrils to primary neuronal cultures to seed recruitment of endogenous α -synuclein to Lewy body and Lewy neurite-like aggregates [J]. *Nat Protoc*, 2014, 9(9): 2135–2146.
- [112] KARPOWICZ R J Jr, HANEY C M, MIHAILA T S, et al. Selective imaging of internalized proteopathic α -synuclein seeds in primary neurons reveals mechanistic insight into

- transmission of synucleinopathies [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(32): 13482–13497.
- [113] JIANG P, GAN M, YEN S H, et al. Impaired endolysosomal membrane integrity accelerates the seeding progression of α -synuclein aggregates [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7690.
- [114] LUK K C, KEHM V M, ZHANG B, et al. Intracerebral inoculation of pathological α -synuclein initiates a rapidly progressive neurodegenerative α -synucleinopathy in mice [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(5): 975–986.
- [115] LUK K C, KEHM V, CARROLL J, et al. Pathological α -synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice [J]. *Science*, 2012, 338(6109): 949–953.
- [116] EMMANOUILIDOU E, MELACHROINO K, ROUMELIOTIS T, et al. Cell-produced alpha-synuclein is secreted in a calcium-dependent manner by exosomes and impacts neuronal survival [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(20): 6838–6851.
- [117] DANZER K M, KRANICH L R, RUF W P, et al. Exosomal cell-to-cell transmission of alpha synuclein oligomers [J]. *Mol Neurodegener*, 2012, 7: 42.
- [118] GREY M, DUNNING C J, GASPAR R, et al. Acceleration of α -synuclein aggregation by exosomes [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(5): 2969–2982.
- [119] ISHIGURO Y, TSUNEMI T, SHIMADA T, et al. Extracellular vesicles contain filamentous alpha-synuclein and facilitate the propagation of Parkinson's pathology [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 703: 149620.
- [120] ALVAREZ-ERVITI L, SEOW Y, SCHAPIRA A H, et al. Lysosomal dysfunction increases exosome-mediated alpha-synuclein release and transmission [J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 42(3): 360–367.
- [121] ZHAO X, GUAN Y, LIU F, et al. SNARE proteins mediate α -synuclein secretion via multiple vesicular pathways [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(1): 405–419.
- [122] LEE H J, SUK J E, BAE E J, et al. Assembly-dependent endocytosis and clearance of extracellular alpha-synuclein [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(9): 1835–1849.
- [123] FLAVIN W P, BOUSSET L, GREEN Z C, et al. Endocytic vesicle rupture is a conserved mechanism of cellular invasion by amyloid proteins [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(4): 629–653.
- [124] MAO X, 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.
- [125] AULIĆ S, MASPERONE L, NARKIEWICZ J, et al. α -synuclein amyloids hijack prion protein to gain cell entry, facilitate cell-to-cell spreading and block prion replication [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10050.
- [126] ABOUTIN S, BOUSSET L, LORIA F, et al. Tunneling nanotubes spread fibrillar α -synuclein by intercellular trafficking of lysosomes [J]. *EMBO J*, 2016, 35(19): 2120–2138.
- [127] BIJNEN M, SRIDHAR S, KELLER A, et al. Brain macrophages in vascular health and dysfunction [J]. *Trends Immunol*, 2025, 46(1): 46–60.
- [128] FELLNER L, IRSCHICK R, SCHANDA K, et al. Toll-like receptor 4 is required for α -synuclein dependent activation of microglia and astroglia [J]. *Glia*, 2013, 61(3): 349–360.
- [129] MIAO Y, MENG H. The involvement of α -synucleinopathy in the disruption of microglial homeostasis contributes to the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 31.
- [130] LEE H J, SUK J E, BAE E J, et al. Clearance and deposition of extracellular alpha-synuclein aggregates in microglia [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 372(3): 423–428.
- [131] COLONNA M, BUTOVSKY O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration [J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35: 441–468.
- [132] ISIK S, YEMAN KIYAK B, AKBAYIR R, et al. Microglia mediated neuroinflammation in Parkinson's disease [J]. *Cells*, 2023, 12(7): 1012.
- [133] XU L, HE D, BAI Y. Microglia-mediated inflammation and neurodegenerative disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10): 6709–6715.
- [134] GAO H M, ZHANG F, ZHOU H, et al. Neuroinflammation and α -synuclein dysfunction potentiate each other, driving chronic progression of neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119(6): 807–814.
- [135] BEST L, GHADERY C, PAVESE N, et al. New and old TSPO PET radioligands for imaging brain microglial activation in neurodegenerative disease [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(5): 24.
- [136] JI X Y, GUO Y X, WANG L B, et al. Microglia-derived exosomes modulate myelin regeneration via miR-615-5p/MYRF axis [J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 29.
- [137] GUO M, WANG J, ZHAO Y, et al. Microglial exosomes facilitate α -synuclein transmission in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2020, 143(5): 1476–1497.
- [138] JIANG T, XU C, GAO S, et al. Cathepsin L-containing exosomes from α -synuclein-activated microglia induce neurotoxicity through the P2X7 receptor [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2022, 8(1): 127.
- [139] PARK J E, LEEM Y H, PARK J S, et al. Astrocytic Nrf2 mediates the neuroprotective and anti-inflammatory effects

- of nootkatone in an MPTP-induced Parkinson's disease mouse model [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(11): 1999.
- [140] DOU S H, CUI Y, HUANG S M, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor signaling in central nervous system disease pathogenesis [J]. *Front Hum Neurosci*, 2022, 16: 924155.
- [141] OZORAN H, SRINIVASAN R. Astrocytes and alpha-synuclein: friend or foe? [J]. *J Parkinsons Dis*, 2023, 13(8): 1289–1301.
- [142] MORANT-FERRANDO B, JIMENEZ-BLASCO D, ALONSO-BATAN P, et al. Fatty acid oxidation organizes mitochondrial super complexes to sustain astrocytic ROS and cognition [J]. *Nat Metab*, 2023, 5(8): 1290–1302.
- [143] CUELLAR-SANTOYO A O, RUIZ-RODRÍGUEZ V M, MARES-BARBOSA T B, et al. Revealing the contribution of astrocytes to glutamatergic neuronal transmission [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 1037641.
- [144] LEE E H, KIM M, KO S H, et al. Primary astrocytic mitochondrial transplantation ameliorates ischemic stroke [J]. *BMB Rep*, 2023, 56(2): 90–95.
- [145] SCHIERA G, DI LIEGRO C M, SCHIRÒ G, et al. Involvement of astrocytes in the formation, maintenance, and function of the blood-brain barrier [J]. *Cells*, 2024, 13(2): 150.
- [146] RANNIKKO E H, WEBER S S, KAHLE P J. Exogenous α -synuclein induces toll-like receptor 4 dependent inflammatory responses in astrocytes [J]. *BMC Neurosci*, 2015, 16: 57.
- [147] LEE H J, SUK J E, PATRICK C, et al. Direct transfer of alpha-synuclein from neuron to astroglia causes inflammatory responses in synucleinopathies [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(12): 9262–9272.
- [148] LORIA F, VARGAS J Y, BOUSSET L, et al. α -Synuclein transfer between neurons and astrocytes indicates that astrocytes play a role in degradation rather than in spreading [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(5): 789–808.
- [149] LINDSTRÖM V, GUSTAFSSON G, SANDERS L H, et al. Extensive uptake of α -synuclein oligomers in astrocytes results in sustained intracellular deposits and mitochondrial damage [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2017, 82: 143–156.
- [150] HUA J, YIN N, XU S, et al. Enhancing the astrocytic clearance of extracellular α -synuclein aggregates by ginkgolides attenuates neural cell injury [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, 39(7): 1017–1028.
- [151] ROSTAMI J, HOLMQVIST S, LINDSTRÖM V, et al. Human astrocytes transfer aggregated alpha-synuclein via tunneling nanotubes [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(49): 11835–11853.
- [152] SERRANO A, QIAO X, MATOS J O, et al. Reversal of alpha-synuclein fibrillization by protein disulfide isomerase [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 726.
- [153] CHOU T W, CHANG N P, KRISHNAGIRI M, et al. Fibrillar α -synuclein induces neurotoxic astrocyte activation via RIP kinase signaling and NF- κ B [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(8): 756.
- [154] LEANDROU E, CHALATSA I, ANAGNOSTOU D, et al. α -Synuclein oligomers potentiate neuroinflammatory NF- κ B activity and induce $\text{Ca}_{v3.2}$ calcium signaling in astrocytes [J]. *Transl Neurodegener*, 2024, 13(1): 11.
- [155] LIU M, QIN L, WANG L, et al. α -Synuclein induces apoptosis of astrocytes by causing dysfunction of the endoplasmic reticulum-Golgi compartment [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1): 322–332.
- [156] WEISS F, HUGHES L, FU Y, et al. Astrocytes contribute to toll-like receptor 2-mediated neurodegeneration and alpha-synuclein pathology in a human midbrain Parkinson's model [J]. *Transl Neurodegener*, 2024, 13(1): 62.
- [157] LIU S, YANG N, YAN Y, et al. An accelerated Parkinson's disease monkey model using AAV- α -synuclein plus poly(ADP-ribose) [J]. *Cell Rep Methods*, 2024, 4(10): 100876.
- [158] SVENSSON E, HORVÁTH-PUHÓ E, THOMSEN R W, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease [J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(4): 522–529.
- [159] HOLMQVIST S, CHUTNA O, BOUSSET L, et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats [J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128(6): 805–820.
- [160] KIM S, KWON S 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.
- [161] YUAN X, NIE S, YANG Y, et al. Propagation of pathologic α -synuclein from kidney to brain may contribute to Parkinson's disease [J]. *Nat Neurosci*, 2025, 28(3): 577–588.
- [162] KHAN E, HASAN I, HAQUE M E. Parkinson's disease: exploring different animal model systems [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 9088.
- [163] WU Y, CHEN Y, YU X, et al. Towards understanding neurodegenerative diseases: insights from *Caenorhabditis elegans* [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1): 443.
- [164] SU T T. Drug screening in *Drosophila*: why, when, and when not? [J]. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2019, 8(6): e346.
- [165] MACDOUGALL G, BROWN L Y, KANTOR B, et al. The path to progress preclinical studies of age-related neurodegenerative diseases: a perspective on rodent and

- hiPSC-derived models [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(3): 949–972.
- [166] ZHOU F M. Whole-brain confocal imaging provides an accurate global view of the nigral dopamine system [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2025, 15(11): 1436.
- [167] MASLIAH E, ROCKENSTEIN E, VEINBERGS I, et al. Dopaminergic loss and inclusion body formation in alpha-synuclein mice: implications for neurodegenerative disorders [J]. *Science*, 2000, 287(5456): 1265–1269.
- [168] GIASSEN B I, DUDA J E, QUINN S M, et al. Neuronal alpha-synucleinopathy with severe movement disorder in mice expressing A53T human alpha-synuclein [J]. *Neuron*, 2002, 34(4): 521–533.
- [169] ANISZEWSKA A, BERGSTRÖM J, INGELSSON M, et al. Modeling Parkinson's disease-related symptoms in alpha-synuclein overexpressing mice [J]. *Brain Behav*, 2022, 12(7): e2628.
- [170] LAM H A, WU N, CELY I, et al. Elevated tonic extracellular dopamine concentration and altered dopamine modulation of synaptic activity precede dopamine loss in the striatum of mice overexpressing human α -synuclein [J]. *J Neurosci Res*, 2011, 89(7): 1091–1102.
- [171] RABL R, BREITSCHAEDEL C, FLUNKERT S, et al. Early start of progressive motor deficits in line 61 α -synuclein transgenic mice [J]. *BMC Neurosci*, 2017, 18(1): 22.
- [172] CUVELIER E, MÉQUINION M, LEGHAY C, et al. Overexpression of wild-type human alpha-synuclein causes metabolism abnormalities in Thy1-aSYN transgenic mice [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 321.
- [173] RICHTER F, STANOJLOVIC M, KÄUFER C, et al. A mouse model to test novel therapeutics for Parkinson's disease: an update on the Thy1- α Syn ("line 61") mice [J]. *Neurotherapeutics*, 2023, 20(1): 97–116.
- [174] ROSHANBIN S, JULKU U, XIONG M, et al. Reduction of α SYN pathology in a mouse model of PD using a brain-penetrating bispecific antibody [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(7): 1412.
- [175] OKUDA S, UEMURA N, SAWAMURA M, et al. Rapid induction of dopaminergic neuron loss accompanied by lewy body-like inclusions in A53T BAC-SNCA transgenic mice [J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(1): 289–304.
- [176] TAGUCHI T, IKUNO M, HONDO M, et al. α -Synuclein BAC transgenic mice exhibit RBD-like behaviour and hyposmia: a prodromal Parkinson's disease model [J]. *Brain*, 2020, 143(1): 249–265.
- [177] MOCERI S, BÄUERLE N, HABERMEYER J, et al. Young human alpha synuclein transgenic (BAC-SNCA) mice display sex- and gene-dose-dependent phenotypic disturbances [J]. *Behav Brain Res*, 2024, 460: 114781.
- [178] KIM Y, VAIDYA B, MCINNES J, et al. Alpha-synuclein phosphomimetic Y39E and S129D knock-in mice show cytosolic alpha-synuclein localization without developing neurodegeneration or motor deficits [J]. *eNeuro*, 2025, 12(4): 357.
- [179] MOGI K, TOMITA H, YOSHIHARA M, et al. Advances in bacterial artificial chromosome (BAC) transgenic mice for gene analysis and disease research [J]. *Gene*, 2025, 934: 149014.
- [180] DAHER J P L, YING M, BANERJEE R, et al. Conditional transgenic mice expressing C-terminally truncated human alpha-synuclein (α Syn119) exhibit reduced striatal dopamine without loss of nigrostriatal pathway dopaminergic neurons [J]. *Mol Neurodegener*, 2009, 4: 34.
- [181] WANG Q J, CHEN A D, CHEN H C, et al. Noncanonical roles of α -syn (A53T) in the pathogenesis of Parkinson's disease: synaptic pathology and neuronal aging [J]. *Neural Plast*, 2020, 2020: 6283754.
- [182] ELGUETA D, CHOVAR O, UGALDE V, et al. Analyzing the Parkinson's disease mouse model induced by adeno-associated viral vectors encoding human α -synuclein [J]. *J Vis Exp*, 2022, 185: e63313.
- [183] BÉRARD M, MARTÍNEZ-DRUDIS L, SHETA R, et al. Non-invasive systemic viral delivery of human alpha-synuclein mimics selective and progressive neuropathology of Parkinson's disease in rodent brains [J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1): 91.
- [184] BREMBATI V, FAUSTINI G, LONGHENA F, et al. Changes in α -synuclein posttranslational modifications in an AAV-based mouse model of Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13435.
- [185] KEOMANIVONG C, SCHAMP J, TABAKOVIC E, et al. Mice expressing A53T/A30P mutant alpha-synuclein in dopamine neurons do not display behavioral deficits [J]. *eNeuro*, 2024, 11(2): 170.
- [186] GARCIA MORENO S I, LIMANI F, LUDWIG I, et al. Viral overexpression of human alpha-synuclein in mouse substantia nigra dopamine neurons results in hyperdopaminergia but no neurodegeneration [J]. *Exp Neurol*, 2024, 382: 114959.
- [187] LIU S C, CHANG K, CHEN M L, et al. Oligodendrocyte-specific overexpression of human alpha-synuclein results in elevated MBP levels and inflammatory responses in TgM83 mice, mimicking the pathological features of multiple system atrophy [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2025, 13(1): 94.
- [188] MARK J R, TANSEY M G. Immune cell metabolic dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2025, 20(1): 36.

- [189] YE H, ROBAK L A, YU M, et al. Genetics and pathogenesis of Parkinson's syndrome [J]. *Annu Rev Pathol*, 2023, 18: 95–121.
- [190] TRAN J, ANASTACIO H, BARDY C. Genetic predispositions of Parkinson's disease revealed in patient-derived brain cells [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2020, 6: 8.
- [191] LANDECK N, STRATHEARN K E, YSSELSTEIN D, et al. Two C-terminal sequence variations determine differential neurotoxicity between human and mouse α -synuclein [J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1): 49.
- [192] SOKRATIAN A, ZHOU Y, TATLI M, et al. Mouse α -synuclein fibrils are structurally and functionally distinct from human fibrils associated with Lewy body diseases [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(44): eadq3539.
- [193] IP C W, CHEONG D, VOLKMANN J. Stereological estimation of dopaminergic neuron number in the mouse substantia nigra using the optical fractionator and standard microscopy equipment [J]. *J Vis Exp*, 2017, 127: e56103.
- [194] SAYYAED A, SARASWAT N, VYAWAHARE N, et al. A detailed review of pathophysiology, epidemiology, cellular and molecular pathways involved in the development and prognosis of Parkinson's disease with insights into screening models [J]. *Bull Natl Res Cent*, 2023, 47(1): 70.
- [195] BIERI G, BRAHIC M, BOUSSET L, et al. LRRK2 modifies α -syn pathology and spread in mouse models and human neurons [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 137(6): 961–980.
- [196] DU T T, WANG L, DUAN C L, et al. GBA deficiency promotes SNCA/ α -synuclein accumulation through autophagic inhibition by inactivated PPP2A [J]. *Autophagy*, 2015, 11(10): 1803–1820.
- [197] DO J, PEREZ G, BERHE B, et al. Behavioral phenotyping in a murine model of GBA1-associated parkinson disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6826.
- [198] UM J W, STICHEL-GUNKEL C, LÜBBERT H, et al. Molecular interaction between parkin and PINK1 in mammalian neuronal cells [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2009, 40(4): 421–432.
- [199] HOU X, CHEN T H, KOGA S, et al. Alpha-synuclein-associated changes in PINK1-PRKN-mediated mitophagy are disease context dependent [J]. *Brain Pathol*, 2023, 33(5): e13175.
- [200] PEREZ-VILLALBA A, SIREROL-PIQUER M S, SORIANO-CANTÓN R, et al. Dopaminergic neuron loss in mice due to increased levels of wild-type human α -Synuclein only takes place under conditions of accelerated aging [J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 2490.
- [201] ZHU X X, ZHONG Y Z, GE Y W, et al. CRISPR/Cas9-mediated generation of Guangxi Bama minipigs harboring three mutations in α -synuclein causing Parkinson's disease [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12420.
- [202] KIRIK D, ANNETT L E, BURGER C, et al. Nigrostriatal alpha-synucleinopathy induced by viral vector-mediated overexpression of human alpha-synuclein: a new primate model of Parkinson's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(5): 2884–2889.
- [203] SHIMOZAWA A, ONO M, TAKAHARA D, et al. Propagation of pathological α -synuclein in marmoset brain [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2017, 5(1): 12.
- [204] YANG W, WANG G, WANG C E, et al. Mutant alpha-synuclein causes age-dependent neuropathology in monkey brain [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(21): 8345–8358.
- [205] NIU Y, GUO X, CHEN Y, et al. Early Parkinson's disease symptoms in α -synuclein transgenic monkeys [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(8): 2308–2317.
- [206] PRINGSHEIM T, DAY G S, SMITH D B, et al. Dopaminergic therapy for motor symptoms in early parkinson disease practice guideline summary: a report of the AAN guideline subcommittee [J]. *Neurology*, 2021, 97(20): 942–957.
- [207] LIU X, SU J, ZHANG J, et al. Effects of MAO-B inhibitors in life quality of Parkinson's disease patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Behav Brain Res*, 2025, 480: 115410.
- [208] LE M V, DIEP D T, TRAN T T T, et al. Levodopa and pramipexole combination therapy efficacy in vietnamese patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial [J]. *Russ Open Med J*, 2024, 13: e0107.
- [209] MURAKAMI H, SHIRAISHI T, UMEHARA T, et al. Recent advances in drug therapy for Parkinson's disease [J]. *Intern Med*, 2023, 62(1): 33–42.
- [210] PETERSEN J J, KAMP C B, FALTERMEIER P, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. *Bmjmed*, 2024, 3(1): e000705.
- [211] OLSON M C, SHILL H, PONCE F, et al. Deep brain stimulation in PD: risk of complications, morbidity, and hospitalizations: a systematic review [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1258190.
- [212] PAGANO G, TAYLOR K I, ANZURES CABRERA J, et al. Prasinezumab slows motor progression in rapidly progressing early-stage Parkinson's disease [J]. *Nat Med*, 2024, 30(4): 1096–1103.
- [213] VOLC D, POEWE W, KUTZELNIGG A, et al. Safety and immunogenicity of the α -synuclein active immunotherapeutic PD01A in patients with Parkinson's disease: a randomised, single-blinded, phase 1 trial [J].

- Lancet Neurol, 2020, 19(7): 591–600.
- [214] MEISSNER W G, TRAON A P, FOUBERT-SAMIER A, et al. A phase 1 randomized trial of specific active α -synuclein immunotherapies PD01A and PD03A in multiple system atrophy [J]. *Mov Disord*, 2020, 35(11): 1957–1965.
- [215] WAGNER J, RYAZANOV S, LEONOV A, et al. Anle138b: a novel oligomer modulator for disease-modifying therapy of neurodegenerative diseases such as prion and Parkinson's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 125(6): 795–813.
- [216] HERAS-GARVIN A, WECKBECKER D, RYAZANOV S, et al. Anle138b modulates α -synuclein oligomerization and prevents motor decline and neurodegeneration in a mouse model of multiple system atrophy [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(2): 255–263.
- [217] LEVIN J, SING N, MELBOURNE S, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of the oligomer modulator anle138b with exposure levels sufficient for therapeutic efficacy in a murine Parkinson model: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1a trial [J]. *EBioMedicine*, 2022, 80: 104021.
- [218] DECRESSAC M, MATSSON B, WEIKOP P, et al. TFEB-mediated autophagy rescues midbrain dopamine neurons from α -synuclein toxicity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(19): E1817-E1826.
- [219] AROTCARENA M L, BOURDENX M, DUTHEIL N, et al. Transcription factor EB overexpression prevents neurodegeneration in experimental synucleinopathies [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(16): 129719.
- [220] PICKRELL A M, YOULE R J. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease [J]. *Neuron*, 2015, 85(2): 257–273.
- [221] TITZE-DE-ALMEIDA S S, SOTO-SÁNCHEZ C, FERNANDEZ E, et al. The promise and challenges of developing miRNA-based therapeutics for Parkinson's disease [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 841.
- [222] LI Y, XIA Y, YIN S, et al. Targeting microglial α -synuclein/TLRs/NF-kappaB/NLRP3 inflammasome axis in Parkinson's disease [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 719807.
- [223] YANG Y, SONG J J, CHOI Y R, et al. Therapeutic functions of astrocytes to treat α -synuclein pathology in Parkinson's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(29): e2110746119.
- [224] WANG T, SUN Y, DETTMER U. Astrocytes in Parkinson's disease: from role to possible intervention [J]. *Cells*, 2023, 12(19): 2336.
- [225] WANG Q, GU X, YANG L, et al. Emerging perspectives on precision therapy for Parkinson's disease: multidimensional evidence leading to a new breakthrough in personalized medicine [J]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 16: 1417515.
- [226] KONG D, LI C, MA L, et al. Identifying genetic targets in clinical subtypes of Parkinson's disease for optimizing pharmacological treatment strategies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 320.
- [227] RANA R, DEVI S N, BHARDWAJ A K, et al. Exosomes as nature's nano carriers: promising drug delivery tools and targeted therapy for glioma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 182: 117754.
- [228] SEN S, XAVIER J, KUMAR N, et al. Exosomes as natural nanocarrier-based drug delivery system: recent insights and future perspectives [J]. *3 Biotech*, 2023, 13(3): 101.
- [229] SHIRMAST P, SHAHRI M A, BRENT A, et al. Delivering therapeutic RNA into the brain using extracellular vesicles [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2024, 35(4): 102373.
- [230] KIM H I, PARK J, ZHU Y, et al. Recent advances in extracellular vesicles for therapeutic cargo delivery [J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(4): 836–849.
- [231] LUAN X, SANSANAPHONGPRICHA K, MYERS I, et al. Engineering exosomes as refined biological nanoplateforms for drug delivery [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(6): 754–763.
- [232] IYASWAMY A, THAKUR A, GUAN X J, et al. Fe65-engineered neuronal exosomes encapsulating corynoxine-B ameliorate cognition and pathology of Alzheimer's disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 404.
- [233] SAIKIA B, DHANUSHKODI A. Engineered exosome therapeutics for neurodegenerative diseases [J]. *Life Sci*, 2024, 356: 123019.

[收稿日期] 2025-04-09