

α -突触核蛋白的异常修饰及在帕金森病中的作用机制

齐雪¹, 李家慧¹, 朱远峰¹, 禹璐¹, 王鹏^{1,2}<https://doi.org/10.12307/2024.228>

投稿日期: 2023-03-10

采用日期: 2023-03-29

修回日期: 2023-04-13

在线日期: 2023-04-24

中图分类号:

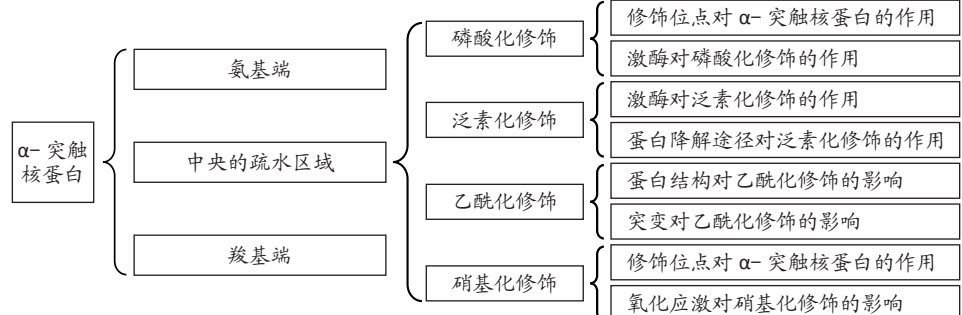
R452; R363; R74

文章编号:

2095-4344(2024)08-01301-06

文献标识码: A

文章快速阅读: α -突触核蛋白的结构和异常翻译后修饰



文题释义:

α -突触核蛋白: 是帕金森致病的关键蛋白质, 广泛分布于中枢神经系统, 在神经元突触前及核周表达丰富, 其异常修饰形成聚集体是导致帕金森病理变化的重要原因。

帕金森病: 是一种人老化相关的神经退行性疾病, 以运动迟缓, 肌张力增高和静止性震颤等为主要临床表现。尽管近年来对其发病机制乃至治疗研究有一定进展, 但对帕金森病理生理过程、疾病进展的认识仍需进一步探索。

摘要

背景: 因 α -突触核蛋白异常聚集而形成的路易体是帕金森病特征性病理变化。近年多项研究揭示 α -突触核蛋白聚集体的形成与其翻译后修饰关系密切。 α -突触核蛋白的磷酸化、硝基化、乙酰化、泛素化等修饰在帕金森病的发病和进展中的作用得到广泛关注。

目的: 通过文献综述的方法阐述关于 α -突触核蛋白修饰类型、修饰位点对帕金森病的特征性病理形成和进展的影响。

方法: 由第一作者系统检索中国知网和PubMed数据库, 以“ α -突触核蛋白, 帕金森病, 磷酸化, 乙酰化, 泛素化, 硝基化”为中文检索词, 以“ α -Synuclein, Parkinson's disease, phosphorylation, acetylation, ubiquitination, nitration”为英文检索词, 收集整理近年来与 α -突触核蛋白异常修饰相关的文献, 最终纳入61篇文献进行综述分析。

结果与结论: ① α -突触核蛋白异常修饰与其蛋白结构和其带有正负电荷密切相关, 其氨基端带有正电荷, 易发生泛素化和乙酰化修饰; 其中心疏水区域因其疏水特性易形成 β 片层结构, 其羧基端带有负电荷, 是主要磷酸化修饰区域。②磷酸化修饰位点可促进磷酸化修饰并与 α -突触核蛋白的聚集密切相关, 而蛋白激酶可靶向激活翻译修饰, 可能有助于促进或抑制聚集体形成。③ α -突触核蛋白的降解途径主要发挥清除病理性蛋白的作用, 各种激酶催化促使蛋白泛素化修饰后, 使其功能受损, 导致蛋白异常堆积, 从而加重神经退变。④ α -突触核蛋白的氨基端经过乙酰化修饰后, 可提升蛋白对细胞膜的穿梭能力, 减缓蛋白聚集, 可能为神经细胞保护靶点, 但是在突变型蛋白发生乙酰化修饰后反而产生相反作用。⑤ α -突触核蛋白的硝基化修饰主要与氧化应激相关, 在活性氧的作用下, 硝基化修饰的蛋白聚集倾向增强。⑥由于 α -突触核蛋白不同翻译后修饰产生的影响各异, 因此阐明其翻译后修饰的主要机制, 抑制促使蛋白聚集的翻译后修饰, 可能为帕金森病早期诊断和治疗提供新靶点参考。

关键词: α -突触核蛋白; 帕金森病; 聚集体; 磷酸化; 酪氨酸; 乙酰化; 泛素化; 硝基化; 发病机制; 基因突变

Abnormal modification of alpha-synuclein and its mechanism in Parkinson's disease

Qi Xue¹, Li Jiahui¹, Zhu Yuanfeng¹, Yu Lu¹, Wang Peng^{1,2}

¹Department of Human Anatomy, School of Basic Medical Sciences, Beihua University, Jilin 132013, Jilin Province, China; ²Laboratory of Neurodegenerative Diseases, School of Basic Medical Sciences, Beihua University, Jilin 132013, Jilin Province, China

Qi Xue, Master candidate, Department of Human Anatomy, School of Basic Medical Sciences, Beihua University, Jilin 132013, Jilin Province, China

Corresponding author: Wang Peng, PhD, Associate professor, Department of Human Anatomy, School of Basic Medical Sciences, Beihua University, Jilin 132013, Jilin Province, China; Laboratory of Neurodegenerative Diseases, School of Basic Medical Sciences, Beihua University, Jilin 132013, Jilin Province, China

Abstract

BACKGROUND: The formation of Lewy bodies due to abnormal α -synuclein aggregation is a characteristic pathological change in Parkinson's disease. In recent

吉林大学基础医学院, ¹人体解剖学教研室, ²神经退行性疾病研究室, 吉林省吉林市 132013

第一作者: 齐雪, 女, 1996年生, 内蒙古自治区呼伦贝尔市人, 汉族, 吉林大学在读硕士, 主要从事帕金森病机制研究。

通讯作者: 王鹏, 博士, 副教授, 硕士生导师。吉林大学基础医学院人体解剖学教研室, 基础医学院神经退行性疾病研究室, 吉林省吉林市 132013

<https://orcid.org/0009-0008-8647-2469> (齐雪); <https://orcid.org/0000-0003-3781-3702> (王鹏)

基金资助: 吉林省自然科学基金(YDZJ202201ZYTS575), 项目负责人: 王鹏; 吉林省卫生与健康技术创新项目(2018J083), 项目负责人: 王鹏; 吉林大学研究生创新项目(2021017), 项目负责人: 齐雪

引用本文: 齐雪, 李家慧, 朱远峰, 禹璐, 王鹏. α -突触核蛋白的异常修饰及在帕金森病中的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(8):1301-1306.



years, several studies have revealed that the formation of α -synuclein aggregates is closely related to its post-translational modifications. The modification of α -synuclein such as phosphorylation, nitration, acetylation, and ubiquitination has attracted extensive attention in the pathogenesis and progression of Parkinson's disease.

OBJECTIVE: To review the research progress in the effect of modification types and sites of α -synuclein on the characteristic pathological formation and progression of Parkinson's disease.

METHODS: PubMed and CNKI databases were searched by the first author with the key words of " α -synuclein, Parkinson's disease, phosphorylation, acetylation, ubiquitination, nitration" in English and Chinese respectively to collect and sort out the literature related to abnormal modification of α -synuclein in recent years. Finally, 61 articles were included for further review.

RESULTS AND CONCLUSION: Abnormal modification of α -synuclein is closely related to its protein structure and its positive and negative charges. Its amino terminus is positively charged and prone to ubiquitination and acetylation modifications. The central hydrophobic region is prone to forming β -pleated sheet due to its hydrophobic property. The carboxyl terminus is negatively charged, which is the main phosphorylation modification region. Phosphorylation modification sites promote phosphorylation modification and are closely related to α -synuclein aggregation, while protein kinases can target the activation of translational modifications, which may help to promote or inhibit aggregate formation. The degradation pathway of α -synuclein mainly plays a role in removing pathological proteins. Various kinase catalysts contribute to impaired protein ubiquitination modifications that lead to abnormal protein accumulation, thereby exacerbating neurodegeneration. The amino-terminal acetylation of α -synuclein improves the shuttle ability of the protein to the cell membrane and slows down the protein aggregation, which may be the protection target of nerve cells. However, the acetylation modification of the mutant protein produces the opposite effect. The protein nitration modification is mainly related to oxidative stress. The aggregation tendency of the protein modified by nitration is enhanced under the action of reactive oxygen species. Different post-translational modifications have different effects. Therefore, elucidating the main mechanisms of their post-translational modifications and inhibiting the post-translational modifications that contribute to protein aggregation may provide a reference for new targets for early diagnosis and treatment of Parkinson's disease.

Key words: α -synuclein; Parkinson's disease; aggregate; phosphorylation; tyrosine; acetylation; ubiquitination; nitration; pathogenesis; gene mutation

Funding: Natural Science Foundation of Jilin Province, No. YDZJ202201ZYTS575 (to WP); Jilin Province Health and Health Technology Innovation Project, No. 2018J083 (to WP); Postgraduate Innovative Project of Beihua University, No. 2021017 (to QX)

How to cite this article: QI X, LI JH, ZHU YF, YU L, WANG P. Abnormal modification of alpha-synuclein and its mechanism in Parkinson's disease. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2024;28(8):1301-1306.

0 引言 Introduction

随着人口老龄化程度不断加重，帕金森病作为临床上老年人最常见的神经系统退行性疾病，在神经系统疾病中其发病率和死亡率的增长速度最快^[1]。目前帕金森的诊断主要以典型的运动症状为主，如静止性震颤、运动迟缓、肌肉僵直和姿势平衡障碍等^[2]，但运动症状的出现表明疾病常已经发展到后期^[3]，因而需要早期生物标志物来确诊。帕金森病最主要的病理标志是患者中脑黑质致密部内不可溶的纤维淀粉样嗜酸性包涵体——路易小体和路易神经元的形成。在1997年， α -突触核蛋白是首个作为路易体和路易神经元的主要成分而被确定为与帕金森病相关的基因的产物^[4]，广泛存在于神经系统中，正常情况下其主要分布于神经元的核膜和突触前末梢。 α -突触核蛋白因变性导致蛋白单体异常聚集从而形成具有毒性作用的不可溶性聚集体，是帕金森发病的关键因素之一。

目前可导致蛋白构象改变聚集的原因众多，包括基因突变、氧化应激^[5]、小胶质细胞中的吞噬作用、神经炎症、蛋白的翻译修饰、线粒体功能障碍、膜损伤和突触功能障碍和蛋白质降解功能下降等^[6]。 α -突触核蛋白在经历磷酸化、泛素化、乙酰化和硝基化等翻译后修饰，导致靶蛋白物理或化学性质发生改变，进而产生促进或抑制蛋白包涵体的两种作用^[7]。除此之外，各修饰作用均存在对应修饰通路，对蛋白的聚集影响各异，但作用机制尚未系统阐明，且近年来大量研究显示明确 α -突触核蛋白翻译后修饰在帕金森病中相关机制，对寻找可靠生物标志物来提高帕金森病诊断及治疗发挥至关重要的作用。

因此，文章结合 α -突触核蛋白的结构和生理功能，对 α -突触核蛋白的翻译后修饰和相应机制的前沿研究加以综述，以探讨 α -突触核蛋白的异常修饰过程在帕金森病发病中的机制，为帕金森病的早期诊断和治疗靶点的选择提供新思路。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 由第一作者在2023年3月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2017年8月至2023年3月。

1.1.3 检索数据库 PubMed和中国知网数据库。

1.1.4 检索词 英文检索词为" α -Synuclein, Parkinson's disease, phosphorylation, acetylation, ubiquitination, nitration"，中文检索词为" α -突触核蛋白, 帕金森病, 磷酸化, 泛素化, 乙酰化, 硝基化"。

1.1.5 检索文献类型 研究原著、综述、期刊论文、病例报告和回顾性研究。

1.1.6 检索策略 PubMed和中国知网数据库检索策略，见图1。

1.1.7 检索文献量 共计文献368篇，PubMed数据库检索到英文文献314篇，中国知网数据库检索到中文文献54篇。

| PubMed 数据库 | 中国知网数据库 |
|---|---------------------------------------|
| #1 α -Synuclein [Title/Abstract] | #1 α - 突触核蛋白 [篇名 / 摘要] |
| #2 Parkinson's disease [Title/Abstract] | #2 帕金森病 [篇名 / 摘要] |
| #3 phosphorylation [Title/Abstract] | #3 磷酸化 [篇名 / 摘要] |
| #4 acetylation [Title/Abstract] | #4 泛素化 [篇名 / 摘要] |
| #5 ubiquitination [Title/Abstract] | #5 乙酰化 [篇名 / 摘要] |
| #6 nitration [Title/Abstract] | #6 硝基化 [篇名 / 摘要] |
| #7 #1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) | #7 #1 AND #2 |
| | #8 #1 OR (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) |

图1 | 中英文数据库检索策略图

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 筛选检索文献，去掉重复文献，选择与 α -突触核蛋白磷酸化、硝基化、乙酰化及泛素化等修饰内容紧密相关的文献。

1.2.2 排除标准 与综述主题无关的，内容重复、陈旧，论据不可靠的文献。

1.3 文献质量评估及数据提取 由第一作者进行文献信息筛选，共检索到368篇文献，剔除不符合入组标准的文献307篇，最终纳入61篇文献进行综述，其中PubMed数据库英文文献56篇，中国知网数据库中中文文献5篇，文献筛选流程图见图2。

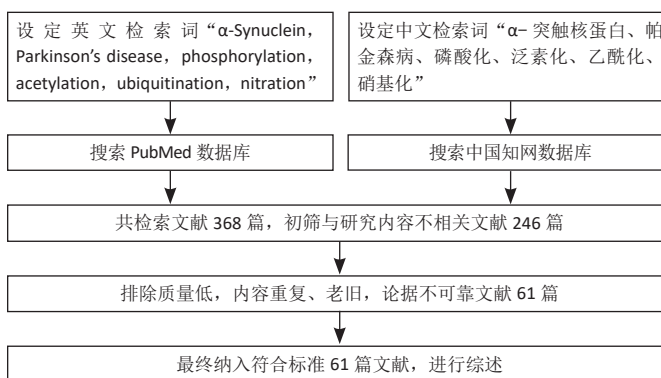
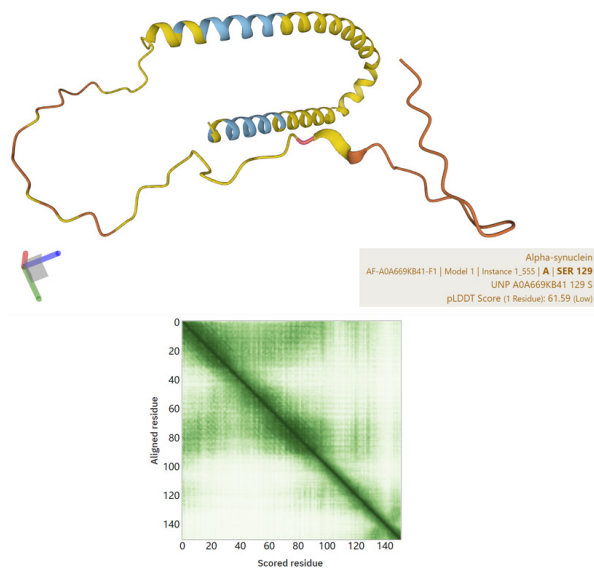


图2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 α -突触核蛋白的结构和功能 α -突触核蛋白主要位于神经突触和神经元核膜上，包括有 α 、 β 、 γ 共3种类型，目前仅 α -突触核蛋白被发现与帕金森病的发病密切相关^[8]。在生理状态下 α -突触核蛋白相对分子质量约为16000的无序状蛋白单体，由140个氨基酸组成，分为氨基端、中心疏水区域和羧基末端3个功能区，见图3。在病理状态下3

个功能区局部肽段发生突变、缺失和错误折叠等因素进而影响蛋白的结构特征，变成不可溶性聚集体。



图注：上方图片为 Alpha Fold2 数据库预测 α -突触核蛋白的二级结构图，图中上方为氨基端为正常生理状态下 α -螺旋结构，中间为中心疏水区域为正常生理结构，图中右方为羧基末端，显示了为丝氨酸 129 位点磷酸化修饰后 β 片层结构。下方图片为预测蛋白结构准确性和置信度的表达，图中深色部分越趋于中间，表明置信度越高

图 3 | α -突触核蛋白二级结构图 (Alpha Fold2 数据库)

α -突触核蛋白的氨基端区域为第 1-60 氨基酸残基，由 11 个特征性的高度保守的残基组成 7 个重复序列 (核心为 KTKEGV)，该重复序列可介导 α -突触核蛋白以非内吞方式通过胞膜进入胞内^[9]。氨基端主要带正电荷，由 4 个不完全载脂蛋白 A1 样重复序列组成，可介导脂质膜相结合形成类似的两亲性 α -螺旋结构，因此泛素化和乙酰化的翻译后修饰多发生在此部位。在氨基端含有 5 个常见家族性帕金森病的突变位点，分别为 A53T, A30P, E46K, G51D 和 H50Q。突变型中的 3 个 (A30P, E46K 和 A53T) 均可以促进 α -突触核蛋白寡聚体的形成，其他 2 个 E46K 和 A53T 可进一步加速促进聚集体的纤维化^[10]。最近 BELL 等^[11] 通过生物物理方法测定氨基端乙酰化与脂质膜上 α -突触核蛋白突变体之间联系，结果显示氨基端乙酰化修饰后 5 种突变体均促进合成淀粉样纤维结构，另外由于突变导致氨基端膜电荷发生显著变化，E46K 在脂质囊泡中的聚集率显著高，与以往研究氨基端 E46K 突变导致错误折叠形成更稳定原纤维结构相一致^[12]。MCGLINCHEY 等^[13] 通过低温电子显微镜对 α -突触核蛋白的结构进行检测观察，结果显示氨基端 13, 35 和 40 残基的缺失可促进蛋白原纤维形态产生。因此， α -突触核蛋白氨基端异常修饰的发病机制对探索帕金森病发病起决定性因素。

α -突触核蛋白中心疏水区域为 61-95 氨基酸残基，具有疏水区域特性易形成 β 片层结构，可促进蛋白整体发生聚集。KAPASI 等^[14] 通过全外显子组测序检测 α -突触核蛋白中央的疏水区域发现一种新的突变体 (E83Q) 与路易体痴呆和阿尔茨海默综合征等突触核蛋白密切相关，随后对患者临床诊断评估，并使用组织病理学检测患者死后脑内额颞叶病理变化，结果显示患者表现出失语症临床特征和严重的非典型额颞叶萎缩。KUMAR 等^[15] 使用生物化学和生物物理方法进行体外实验与细胞模型相结合，结果表明位于中央的疏水区域残基 (61-95) 的突变体促进原纤维接合活性，并促进类似帕金森患者脑内多种形态如环状的路易小体包涵体生成。此外 NASSTROM 等^[16] 利用分子动力学模拟设计 α -突触核蛋白中央的疏水区域残基 (71-84) 合成肽段，以产生更多原纤维结构，结果证明可模拟该区域蛋白与帕金森疾病相关的病理形态特征如柱状和多晶型，该结论表明对蛋白特定区域的病理改变，研究者们可以借助数字技术直观观察并模拟蛋白构象改变。

α -突触核蛋白羧基末端为 96-140 位氨基酸，富含大量带负电荷的酸性氨基酸和脯氨酸，因易与金属离子相互作用而具有较强的亲水性，

因此是主要的磷酸化修饰区域^[17]。DASARI 等^[18] 采用生物物理技术系统地研究了带有正电荷含磷酸基蛋白和 α -突触核蛋白带负电荷的羧基端混合物的聚集过程，结果表明含磷酸基蛋白的单体形式选择性地与 α -突触核蛋白的羧基端区域相互作用，导致 α -突触核蛋白错误折叠形成具有不同分子构象的不同丝状聚集体。VAN DER WATEREN 等^[19] 研究发现在帕金森患者脑内 α -突触核蛋白羧基末端两个区域 (1-119) 和 (1-103) 截断后，由于截断部位 pH 值存在差异脂质，进而诱导蛋白聚集机制产生变化，具有生理 pH 值的区域会完成初级原纤维向成熟原纤维转化。

在正常生理情况下， α -突触核蛋白为无定型结构的小分子单体，呈无规则卷曲，不发生折叠^[20]，其单体结构并不稳定。 α -突触核蛋白在生理条件发生变化时经历了多种翻译后修饰，这些修饰对细胞毒性作用和 α -突触核蛋白形成聚集体的聚集率均有影响，在不同的环境条件下显示出较强的构象可塑性，主要表现为形成低聚物、原纤维和淀粉样纤维这 3 种结构^[21]。因此在帕金森病病理条件下， α -突触核蛋白发生错误折叠，其结构会转变为 β 片层，并逐步形成小的可溶性寡聚体、大分子量的不溶的前体纤维，具有较强的神经毒性。可见 α -突触核蛋白的功能区二级结构的差异使得不同位点修饰对整个蛋白构象重塑和进一步聚集的影响差异巨大。下面进一步讨论 α -突触核蛋白发生不同翻译后修饰的机制，以及其产生的作用，见表 1。

表 1 | α -突触核蛋白主要翻译修饰对蛋白的作用及与帕金森病关系

| 修饰类型 | 修饰位点 | 对 α -突触核蛋白聚集的影响 | 对帕金森病的影响 |
|------|-------------------------|---------------------------------|--|
| 磷酸化 | 丝氨酸 129 | 先期促进聚集体形成，但聚集后的磷酸化修饰，则抑制聚集体生成 | 对帕金森病患者路易小体内的 α -突触核蛋白磷酸化修饰 |
| | 丝氨酸 87 | 易于蛋白发生修饰后聚集 | 为家族型和散发型帕金森病主要的翻译后修饰 |
| | 酪氨酸 125、酪氨酸 133、酪氨酸 136 | 促进磷酸化修饰，诱导更强毒性作用 | 帕金森病患者脑内存在酪氨酸 125、酪氨酸 133、酪氨酸 136 高磷酸化 |
| 泛素化 | 赖氨酸 6、赖氨酸 23、赖氨酸 96 | 抑制 α -突触核蛋白的聚集 | 泛素化可能会延缓帕金森病情进展 |
| 乙酰化 | 氨基端 1-12 | 抑制 α -突触核蛋白形成原纤维 | 延缓帕金森病情进展 |
| | 氨基端 14-31、50-57 | 促进 α -突触核蛋白原纤维形成 | 加快帕金森病情进展 |
| 硝基化 | 酪氨酸 39 | 提升蛋白寡聚化的速率 | 导致帕金森病患者脑内神经元损伤 |
| | 酪氨酸 125 | 酪氨酸 125 促进 α -突触核蛋白二聚体形成 | |

2.2 α -突触核蛋白的磷酸化修饰

2.2.1 修饰位点对 α -突触核蛋白的作用

α -突触核蛋白磷酸化修饰在翻译后修饰最常见。在磷酸化修饰中丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸磷酸化较常见，其中丝氨酸磷酸化占 75% 以上。早在 2015 年，李蕾等^[22] 通过质谱分析可检测到的高度可信的磷酸化修饰位点共有 2 个，丝氨酸 87 和酪氨酸 125。 α -突触核蛋白在生理状态下氨基端为 α -螺旋结构，C 端因亲水性较强易磷酸化，从而形成 β 片层，促进蛋白易于聚集^[23]，见图 3。

在 α -突触核蛋白翻译后修饰中，残基丝氨酸 129 处的磷酸化及其对 α -突触核蛋白病的影响具有重要的研究价值，并被认为是调节 α -突触核蛋白聚集和神经毒性中起关键作用。有研究表明帕金森患者脑内约有 90% 的 α -突触核蛋白发生丝氨酸 129 位点磷酸化修饰，正常大脑中仅占不到 4%^[24]。在 2006 年，ANDERSON 等^[25] 通过酶联免疫吸附剂法和质谱检测确定丝氨酸 129 磷酸化是家族型和散发型路易体患者脑内 α -突触核蛋白主要的翻译后修饰。并且路易小体内存在含量较高的丝氨酸 129 磷酸化的 α -突触核蛋白，是构成淀粉样包涵体的基础^[26]。GABRIELIAN 等^[27] 使用过表达的重组人 α -突触核蛋白构建帕金森小鼠模型，通过行为学检测和免疫组织化学方法观察，丝氨酸 129 磷酸化的 α -突触核蛋白在雄性小鼠模型中脑黑质致密部诱导的病理改变与人脑并无差异，进一步表明动物模型可有效表达疾病的病理改变，但 α -突触核蛋白的特定构象与其在的大脑区域特异性分布还需进一步研究。

磷酸化修饰后的蛋白在体内体外对细胞表现出不一样的生物学作用。其中丝氨酸 129 位点磷酸化修饰后的 α -突触核蛋白的致病相关性

饱受争议。DING 等^[28]应用甲基苯丙胺进行造模，在体内和体外模型内加入丝氨酸 129 磷酸化修饰后的蛋白，可发生朊病毒样扩散、诱导 α -突触核蛋白的聚集，增加其播散能力，从而降低神经元细胞活力。但另体外研究发现，聚集初的丝氨酸 129 磷酸化修饰，反而会降低 α -突触核蛋白聚集倾向，并抑制原纤维的形成，减弱细胞毒性^[29]。这意味着 α -突触核蛋白丝氨酸 129 磷酸化可能参与神经保护机制，但是帕金森是一种进行性疾病，随着病程进展，患者脑内磷酸化修饰持续升高，丝氨酸 129 仅在患者患病初期具有保护作用。

VIDUE 等^[30]采取机器学习技术检测解育 7 d 的帕金森患者中脑多巴胺能神经元，结果证实神经元中存在的树突分支较少，而丝氨酸 129 磷酸化 α -突触核蛋白的含量和修饰程度不断加重，修饰后的蛋白对细胞具有较强的毒性作用。对此，CARIULO 等^[31]使用超灵敏免疫测定法检测帕金森患者血液内丝氨酸 129 磷酸化的 α -突触核蛋白，结果显示其特异度较高，对蛋白质磷酸酶极其敏感。虽然在血液内可特异性识别磷酸化后的蛋白，但无法分辨其为病理性还是生理性蛋白，对此 ARLINGHAUS 等^[32]使用新方法（邻近连接测定）特异性检测细胞培养、小鼠和人脑切片中生理性丝氨酸 129 磷酸化的 α -突触核蛋白，为更好地了解和探索帕金森病提供一个新工具。

2.2.2 激酶对磷酸化修饰的作用 磷酸化代谢可加速神经退行性疾病的病程进展， α -突触核蛋白的磷酸化修饰还与激酶的催化作用相关。G 蛋白偶联受体激酶、蛋白酪氨酸激酶 (c-Fgr, Syk, Lyn, Fyn 和 Src) 和蛋白磷酸酶等均与磷酸化修饰相关激酶。WU 等^[33]检测转基因小鼠脑组织中 G 蛋白偶联受体激酶 6 和酪氨酸激酶 2 受一氧化氮调控 S-亚硝基化后，丝氨酸 129 磷酸化蛋白水平上调，促进聚集形成路易小体。除此之外，SANO 等^[34]发现，在患有路易体痴呆的大脑中，酪氨酸激酶 2 可介导 α -突触核蛋白在酪氨酸 136 处磷酸化。polo 样激酶是主要调节丝氨酸/苏氨酸修饰的激酶。在帕金森病模型中证明蛋白磷酸酶 2A 与葡萄糖脑苷脂酶呈正相关^[35]，有研究在小鼠动物模型内可调控腺苷 5'-单磷酸活化蛋白激酶/糖原合酶激酶 3/蛋白磷酸酶 2A 相关蛋白通路，来抑制帕金森病的进展，而且表明帕金森病中神经元死亡与线粒体障碍密切相关^[36]。早有研究证实神经酰胺可天然特异性激活线粒体蛋白磷酸酶 2A^[37]，它的激活与细胞凋亡密切相关。另外，已有相关研究证实，帕金森病患者的血清由于内环境的产生病理改变，促使血清中 PLK2 活性的升高^[38]，可促进 α -突触核蛋白磷酸化修饰水平上调，产生神经毒性。磷酸化修饰后蛋白产生的具体作用仍存在较大争议，需进一步结合相关帕金森病临床表现与病理结果来探究。

2.3 α -突触核蛋白的泛素化修饰

2.3.1 激酶对泛素化修饰的作用 低分子量的泛素蛋白通过特定的酶（能量依赖性激活酶、结合酶和选择性连接酶）与靶蛋白进行特异性修饰，进而被 26S 蛋白酶体识别、降解的过程称为泛素化^[39]。 α -突触核蛋白含有 15 个赖氨酸残基，其中 4 个赖氨酸 21、赖氨酸 23、赖氨酸 32 和赖氨酸 34 位于重复序列的氨基末端，在体外易于泛素化，影响蛋白的膜穿梭能力。 α -突触核蛋白的赖氨酸 6、赖氨酸 10 和赖氨酸 12 位于氨基末端区域在体内易于发生泛素化。MOON 等^[40]检测在体外泛素化修饰后诱导 α -突触核蛋白聚集体的结构差异，研究发现在赖氨酸 6、赖氨酸 23 和赖氨酸 96 位点的泛素化修饰会导致 α -突触核蛋白的构象发生变化，均抑制 α -突触核蛋白的聚集。此前 MEIER 等^[41]的研究中也阐明了通过蛋白质半合成生成具有 9 个特异性泛素修饰的 α -突触核蛋白衍生物，证明泛素化修饰位点的差异影响蛋白的聚集情况。正常机体内 α -突触核蛋白几乎不发生泛素化，仅在路易体中可检测到，与磷酸化修饰程度正相关。因此，泛素化在帕金森病的病程中很可能发生在 α -突触核蛋白磷酸化聚集后，参与路易小体的形成过程。在家族性帕金森病 (α -突触核蛋白 A53T 突变) α -突触核蛋白中常同时发生磷酸化、特异性截断和泛素化修饰，且与散发性路易体病的发病机制有相似的途径^[42]。王洪财^[43]在鱼藤酮介导的帕金森病细胞和动物模型中发现泛素连接酶受神经营养受体 P75 表达抑制后，调控 α -突触核蛋白泛素化介导蛋白聚集，参与多巴胺能损伤调控，可能是 P75 干预治疗帕金森病的新靶点，但泛素化翻译后修饰的机制仍需研究者进一步探索。

2.3.2 蛋白降解途径对泛素化修饰的作用 α -突触核蛋白胞内降解主要通过自噬-溶酶体途径和泛素-蛋白酶体系统这两个途径，泛素-蛋白

酶系统通过将小分子（泛素）附着到底物上来诱导蛋白酶体依赖性降解来影响蛋白质稳态，是 α -突触核蛋白主要的降解途径。目前，体内和体外实验均证实家族性和散发性帕金森病可能与泛素蛋白酶体系统的功能缺陷有关，使 α -突触核蛋白清除能力减弱，导致蛋白异常聚集，进而产生细胞毒性^[44]。QUINN 等^[45]研究发现 parkin 蛋白泛素化的减少会导致蛋白稳定性减弱进而连接酶失活，导致蛋白酶体再循环受损和自噬酶（程序性死亡受体 1）相互作用的减少；而酪氨酸激酶抑制会增加 parkin 泛素化与自噬酶的作用，促进 α -突触核蛋白自噬降解和黑质内神经元的存活。PARK 等^[46]也证明在泛素-蛋白酶体系统中去泛素化酶 1 可参与 α -突触核蛋白调节，上调神经前体细胞发育下调蛋白 1 破坏 α -突触核蛋白的结构稳定性，进一步提示其可能为帕金森病中 α -突触核蛋白新的调控因子。

2.4 α -突触核蛋白的乙酰化修饰

2.4.1 蛋白结构对乙酰化修饰的影响 乙酰化是改变蛋白质功能最主要的修饰方式之一。 α -突触核蛋白的氨基末端含大量赖氨酸和正电荷，是发生乙酰化的主要部位。 α -突触核蛋白经乙酰化修饰，可以非折叠的、稳定可溶的 α -螺旋四聚体（相对分子质量 58 000-60 000）存在，是神经元内 α -突触核蛋白的非变性聚集体形式^[47]。病理状态下，赖氨酸侧链的乙酰化使 N 端正电荷减少，改变氨基端与带有负电荷的羧基端的黏附性，易于与羧基端发生排斥，增加中心疏水区的外显，提升膜穿梭能力，减少胞内的聚集。乙酰化的 α -突触核蛋白在囊泡和突触膜中表现出强烈的脂质亲和力，改变膜结合特异性，增强 α -突触核蛋白与神经节苷脂 1 的结合，将原纤维形成速率减慢了约 75%^[48]。而且近期 BELL 等^[49]采用动力学方法也观察到氨基末端发生乙酰化修饰会导致脂质诱导的聚集速率降低，并延缓原纤维伸长和聚集体增殖，并影响其聚集体的结构特性。翟紫凝等^[50]认为，在蛋白的氨基端和羧基端都高度带负电荷，蛋白乙酰化修饰后，静电排斥占据主导作用，抑制蛋白纤维化聚集，也为蛋白乙酰化修饰提供一种新的抑制聚集的方法。但另一方面，部分位点乙酰化（14-31，50-57）导致静电力减弱，可降低对 α -突触核蛋白单体或小低聚物的纠缠保护，促进 α -突触核蛋白的纤维化^[51-52]。

2.4.2 突变对乙酰化修饰的影响 家族突变型 A53T-突触核蛋白氨基端乙酰化的位置有异于天然型，其氨基端残基 1-12 发生乙酰化修饰后易于与铁离子结合，可瞬时抑制螺旋形成，减少 α -突触核蛋白原纤维形成；而在残基 5-8，14-31 和 50-57 时瞬时促进螺旋形成，增加原纤维的形成率^[52]。除 A53T 突变外，TENG 等^[53]研究证实病理性 H50Q 突变不会提高铜离子与 α -突触核蛋白的亲合力位点结合，反而减弱蛋白与铜离子的相互作用，与蛋白聚集，推翻富含铜离子的蛋白促进活性氧会导致损伤神经元该论点，为 H50Q 突变诱导帕金森病理改变提供新的见解。这些结果表明乙酰化修饰后的蛋白自身可能会减缓或抑制蛋白聚集，但乙酰化修饰后的蛋白与其他物质相结合，反而会再次二次成核，形成更稳定的原纤维结构。也同样表明翻译后修饰发生在不同位点，对蛋白聚集的影响差异显著，因而蛋白乙酰化修饰对帕金森病的发病机制仍需进一步探索。

2.5 α -突触核蛋白的硝基化修饰

2.5.1 修饰位点对 α -突触核蛋白的作用 硝基化是蛋白质翻译后的不可或缺或修饰。该反应主要与信号分子（一氧化氮）作用后调节神经元的信号通路，在氧化剂的作用下转化成不同的活性氮物种，诱导蛋白质的硝基化，其主要修饰位点发生在酪氨酸和色氨酸^[54]。酪氨酸在 α -突触核蛋白囊泡结合中起重要作用，由于氨基端带负电荷，硝基化修饰后叠加负电荷，进而损害这种相互作用，打破蛋白内部动态平衡，从而促使蛋白低聚物产生。而且 α -突触核蛋白与亚硝酸盐解离后，可观察到 4 个酪氨酸残基（酪氨酸 39，酪氨酸 125，酪氨酸 133，酪氨酸 136）被硝基化修饰，酪氨酸 125 硝基化特异性靶点，可改变蛋白质的结构，有助于 α -突触核蛋白二聚体和原纤维的形成。而酪氨酸 39 硝基化修饰提升 α -突触核蛋白聚集效率，诱发神经毒性，损害多巴胺能神经元^[55]。

2.5.2 氧化应激对硝基化修饰的影响 硝基化 α -突触核蛋白的细胞毒性主要是通过整合素介导的诱导型一氧化氮合酶/局部粘着斑激酶途径来表达^[56]，将硝基化 α -突触核蛋白加入人类神经母细胞瘤细胞一起培养时，可致使细胞死亡，而抗整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 可保护细胞。MUSGROVE 等^[57]使用百草枯建细胞和动物模型模拟氧化应激，结果证实氧化应激后影响硝基化修饰的蛋白在细胞内传递，促进蛋白向大脑其他区域扩散，证实了硝基化修饰后的蛋白在氧化应激下具有细胞间迁移能力，该机制可促

使帕金森病的发生与发展。此外, STYKEL 等^[58]也证实当 α -突触核蛋白的羧基端发生乙酰化修饰后会抑制线粒体与微管蛋白结合, 阻断帕金森人类多能干细胞中的轴突线粒体转运。而且在前期研究中, GIASSON 等^[59]的研究中阐述了酪氨酸残基的硝基化可降低 α -突触核蛋白的可溶性, 促进 α -突触核蛋白的原纤维形成, 活性氧和氮形成的硝化剂可以氧化残留的酪氨酸残基并提高 α -突触核蛋白聚合物的稳定性。该研究提供了硝基化和氧化应激诱导帕金森病发生的直接证据。SANTOS-LOBATO 等^[60]在帕金森诱导的运动障碍并发病患者的血浆和脑脊液中检测到一氧化氮的产物亚硝酸盐和硝酸盐的含量明显高于正常人。

硝基化 α -突触核蛋白广泛存在与帕金森病患者的脑, 胃肠道和血细胞内, 但 MA 等^[61]在患者的唾液内发现修饰后的蛋白, 且患者病程进展均在早期阶段, 这为帕金森的诊断提供一种新的标志物, 而这些发现有助于进一步探究氧化应激对帕金森的作用。迄今为止, 对帕金森病中发生的蛋白质(尤其是组蛋白)乙酰化修饰变化机制的研究非常有限。需要更系统和深入的研究来探索与帕金森病理学相关的特定乙酰化或去乙酰化及其潜在机制, 见表 2。

3 讨论 Discussion

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 在目前研究中, 多数研究结果支持磷酸化翻译修饰后可加速的蛋白聚集体, 形成不可溶性的具有毒性作用的包涵体。而泛素化主要存在于磷酸化修饰后的 α -突触核蛋白质, 在蛋白降解途径受损后, 无法清除病理性蛋白, 致使蛋白在患者体内沉积, 诱导细胞毒性作用。而乙酰化修饰后的蛋白结构则大多数表现出与磷酸化和泛素化修饰不同的特性, 其蛋白结构多为可溶的结构不稳定的四聚体, 表现出对神经细胞的保护作用。蛋白的硝基化修饰则表现出与线粒体氧化应激的必然性, 翻译修饰后可促进蛋白原纤维生成, 加强其结构稳定性。现有文献对 α -突触核蛋白磷酸化修饰的位点及相关激酶研究较深入, 而对其硝基化、乙酰化和泛素化等修饰对帕金森病的影响的报道尚少, 尤其是硝基化修饰, 最新相关研究出现断层。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 近年来聚焦 α -突触核蛋白异常修饰来阐述帕金森发病的发病机制的研究成果丰富。文章着重以蛋白结构为出发点, 阐明 α -突触核蛋白中 3 个部分的结构特征及发生的病理学改变, 随后回顾了近年与 α -突触核蛋白翻译后修饰有关的研究进展, 并分析了关键蛋白的修饰对帕金森病进展的影响。

3.3 综述的局限性 关于 α -突触核蛋白的异常修饰的研究广泛, 结果丰富, 文章从不同角度阐述了特异性 α -突触核蛋白蛋白修饰诱导的帕金森病理变化。尽管 α -突触核蛋白的磷酸化、泛素化、乙酰化及硝基化的异常修饰机制各异, 但殊途同归, 均通过改变 α -突触核蛋白的蛋白构象影响聚集趋势及聚集程度, 导致神经毒性, 影响帕金森病的病程进展。但由于篇幅受限, 并未从影响翻译后修饰的具体通路进行详细阐述。

3.4 综述的重要意义 α -突触核蛋白异常聚集后已被证实与帕金森病的病理改变呈正相关。 α -突触核蛋白在生理条件发生变化时经历了多种翻译后修饰, 这些修饰对细胞毒性作用和 α -突触核蛋白形成聚集体的聚集率均有影响。不同修饰类型的翻译后修饰致使 α -突触核蛋白理化性质发生变化, 对帕金森病特征性病理或其聚集体的产生也影响各异。不仅修饰类型, 蛋白修饰位点的变化也影响帕金森病理的形成和播散。因而明确蛋白修饰后对其聚集的影响作用, 对帕金森的诊断具有重要研究意义。

3.5 课题专家组对未来的建议 目前检测关键蛋白 α -突触核蛋白的修饰变化来实现对帕金森病的早期诊断、或针对修饰靶点提出治疗策略以延缓帕金森病的进展还鲜有报道。但相信随着未来研究的不断深入, 揭示 α -突触核蛋白异常修饰的规律与机制会为帕金森病的诊断提供新的依据, 为神经退行性疾病的治疗提供新的靶点和思路。

作者贡献: 文章设计及审校者为通讯作者王鹏, 齐雪撰写论文。资料收集者为齐雪和李家慧。数据分析者为朱远峰和禹璐。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

表 2 | α -突触核蛋白异构修饰与帕金森病的相关作用机制研究汇总

| 研究者 | 发表年份 | 修饰类型 | 调控因子 | 作用及机制 |
|---------------------------------|------|-------|------------------------------------|--|
| ANDERSON 等 ^[25] | 2006 | 磷酸化修饰 | 丝氨酸 129 | α -突触核蛋白丝氨酸 129 在磷酸化修饰后, 最先聚集在路易小体内, 驱动路易小体形成 |
| LIU 等 ^[56] | 2011 | 硝基化修饰 | 亚硝酸盐 | 亚硝酸盐可诱导酪氨酸 39, 125, 133 和 136 位点发生硝基化修饰, 且硝化的蛋白具有神经毒性 |
| MEIER 等 ^[41] | 2012 | 泛素化修饰 | 赖氨酸位点 | 共检测到 9 个赖氨酸位点 (6, 10, 12, 21, 23, 32, 34, 46 和 96)。不同赖氨酸位点产生泛素化修饰各异 |
| KANG 等 ^[52] | 2013 | 乙酰化修饰 | 突变型 A53T | 在突变型 A53T α -突触核蛋白不同残基上, 乙酰化修饰作用具有促进和抑制蛋白聚集的不同作用 |
| 翟紫凝 等 ^[50] | 2016 | 乙酰化修饰 | 电荷 | 由于氨基端和羧基端静电排斥, 乙酰化修饰后抑制聚集体形成 |
| STYKEL 等 ^[58] | 2018 | 硝基化修饰 | 线粒体功能异常 | 硝基化修饰的蛋白可能触发线粒体运输异常, 阻碍轴突线粒体转运, 致使蛋白在体内堆积 |
| 安俊言 等 ^[38] | 2019 | 磷酸化修饰 | polo 样激酶 2 | 帕金森病患者血清中 polo 样激酶 2 上调, 促使蛋白丝氨酸 129 处磷酸化修饰, 易于聚集 |
| WATSON 等 ^[48] | 2019 | 乙酰化修饰 | 蛋白结构氨基末端 | α -突触核蛋白在氨基末端易发生乙酰化修饰, 且形成不同状态聚集体 |
| QIAO 等 ^[55] | 2019 | 硝基化修饰 | 酪氨酸 39 | α -突触核蛋白酪氨酸 39 硝基化修饰后的蛋白在甲基苯丙胺诱导的多巴胺能神经元损伤中起关键作用 |
| MUSGROVE 等 ^[57] | 2019 | 硝基化修饰 | 氧化应激 | 在氧化应激的作用下, 硝基化修饰的蛋白在细胞膜间的传递作用增强, 促进多巴胺能神经元损伤 |
| VISANJI 等 ^[26] | 2020 | 磷酸化修饰 | 丝氨酸 129 | A30P 或 A53T α -突触核蛋白在丝氨酸 129 修饰后, 蛋白与细胞膜结合力增强, 表现出持续磷酸化修饰的状态 |
| DING 等 ^[28] | 2020 | 磷酸化修饰 | 丝氨酸 129 | 丝氨酸 129 磷酸化修饰的 α -突触核蛋白可促使蛋白聚集, 增强对多巴胺能神经元的毒性作用 |
| WU 等 ^[33] | 2020 | 磷酸化修饰 | G 蛋白偶联受体激酶 6、酪氨酸激酶 2 | G 蛋白偶联受体激酶 6 和酪氨酸激酶 2 的 5-亚硝基化增强了其激酶对丝氨酸 129 处 α -突触核蛋白磷酸化的活性, 加速蛋白磷酸化修饰 |
| MOON 等 ^[40] | 2020 | 泛素化修饰 | 赖氨酸 6, 赖氨酸 23 和赖氨酸 96 | 位于蛋白氨基末端的赖氨酸 6, 赖氨酸 23 和羧基末端的赖氨酸 96 在该区域相互作用后, 易发生泛素化修饰, 形成淀粉样纤维结构 |
| 王洪财 ^[43] | 2020 | 泛素化修饰 | 神经营养素受体 P75 | 神经营养素受体 P75 干预模型后, 抑制泛素化修饰蛋白, 减少蛋白聚集 |
| GABRIELIAN 等 ^[27] | 2021 | 磷酸化修饰 | 丝氨酸 129 | α -突触核蛋白在丝氨酸 129 修饰后, 过表达蛋白在鼠脑内呈病理性播散, 从而导致黑质, 外侧旁核等脑区生理蛋白丢失 |
| GHANEM SIMONA 等 ^[29] | 2022 | 磷酸化修饰 | 丝氨酸 129 | 丝氨酸 129 磷酸化修饰的 α -突触核蛋白在路易体患者脑内水平持续升高, 现研究该位点可能存在保护机制, 但潜在保护作用不足以完全保护大脑免受神经变性 |
| SANO 等 ^[34] | 2021 | 磷酸化修饰 | 酪氨酸激酶 2 | 酪氨酸激酶 2 可介导丝氨酸 136 磷酸化并作为双重特异性激酶来磷酸化 α -突触核蛋白聚集体中酪氨酸 129 |
| YANG 等 ^[51] | 2021 | 乙酰化修饰 | 蛋白结构氨基末端 | α -突触核蛋白的氨基末端乙酰化修饰后与原纤维表面上固有序侧翼区域相互作用, 促使蛋白二次聚集 |
| TENG 等 ^[53] | 2021 | 乙酰化修饰 | 突变型 H50Q | 推翻以往铜离子可促进蛋白原纤维形成结论 |
| VERBINNEN 等 ^[36] | 2021 | 磷酸化修饰 | 腺苷 5'-单磷酸活化蛋白激酶、糖原合酶激酶 3 和蛋白磷酸酶 2A | 在发生线粒体功能障碍, 腺苷 5'-单磷酸活化蛋白激酶、糖原合酶激酶 3 和蛋白磷酸酶 2A 蛋白下调, 促进蛋白聚集, 细胞凋亡 |
| BELL 等 ^[49] | 2022 | 乙酰化修饰 | 蛋白结构氨基末端 | α -突触核蛋白的氨基末端乙酰化改变了其脂质依赖性聚集行为, 降低了其体外聚集速率, 并影响其原纤维聚集体的结构特性 |
| SANTOS-LOBATO 等 ^[60] | 2022 | 硝基化修饰 | 一氧化氮 | 一氧化氮产物亚硝酸盐和硝酸盐水平在帕金森病患者体液内增加, 诱导运动功能障碍 |
| PARK 等 ^[46] | 2023 | 泛素化修饰 | 去泛素化酶 | 去泛素化酶调节神经前体细胞表达发育下调蛋白细胞功能, 破坏蛋白聚集体稳定性 |

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 声明)。

文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发表宗旨。

4 参考文献 References

- [1] GOEDERT M, JAKES R, SPILLANTINI MG. The Synucleinopathies: twenty years on. *J Parkinsons Dis.* 2017;7(s1):S51-S69.
- [2] WEINTRAUB D, MAMIKONYAN E. The neuropsychiatry of Parkinson disease: a perfect storm. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2019;27(9):998-1018.
- [3] BLESIA J, FOFFANI G, DEHAY B, et al. Motor and non-motor circuit disturbances in early Parkinson disease: which happens first? *Nat Rev Neurosci.* 2022;23(2):115-128.
- [4] POYMERPOULOS MH, LAVEDAN C, LEROY E, et al. Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science.* 1997;276(5321):2045-2047.
- [5] WON SJ, FONG R, BUTLER N, et al. Neuronal oxidative stress promotes α -synuclein aggregation in vivo. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(12):2466.
- [6] STEFANIS L, EMMANOILIDOU E, PANTAZOPOULOU M, et al. How is alpha-synuclein cleared from the cell? *J Neurochem.* 2019;150:577-590.
- [7] YOO H, LEE J, KIM B, et al. Role of post-translational modifications on the alpha-synuclein aggregation-related pathogenesis of Parkinson's disease. *BMB Rep.* 2022; 55(7):323-335.
- [8] HENDERSON MX, TROJANOWSKI JQ, LEE MY. α -synuclein pathology in Parkinson's disease and related α -synucleinopathies. *Neurosci Lett.* 2019;709:134316.
- [9] SARCHIONE A, MARCHAND A, TAYMANS JM, et al. Alpha-synuclein and lipids: the elephant in the room? *Cells.* 2021;10(9):2452.
- [10] ZHAO K, LI Y, LIU Z, et al. Parkinson's disease associated mutation E46K of α -synuclein triggers the formation of a distinct fibril structure. *Nat Commun.* 2020;11(1):2643.
- [11] BELL R, CASTELLANA-CRUZ M, NENE A, et al. Effects of n-terminal acetylation on the aggregation of disease-related α -synuclein variants. *J Mol Biol.* 2023;435(1):167825.
- [12] HOLEC SAM, LEE J, OEHLER A, et al. The E46K mutation modulates α -synuclein prion replication in transgenic mice. *PLoS Pathog.* 2022;18(12):e1010956.
- [13] MCGLINCHY RP, NI X, SHADISH JA, et al. The N terminus of α -synuclein dictates fibril formation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(35):e2023487118.
- [14] KAPASI A, BROSCHE JR, NUDELMAN KN, et al. A novel SNCA E83Q mutation in a case of dementia with Lewy bodies and atypical frontotemporal lobar degeneration. *Neuropathology.* 2020;40(6):620-626.
- [15] KUMAR ST, MAHUL-MELLIER AL, HEGDE RN, et al. A NAC domain mutation (E83Q) unlocks the pathogenicity of human alpha-synuclein and recapitulates its pathological diversity. *Sci Adv.* 2022;8(17):eabn0044.
- [16] NASSTROM T, DAHLBERG T, MALYSHEV D, et al. Synthetic NAC 71-82 peptides designed to produce fibrils with different protofilament interface contacts. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9334.
- [17] KACHAPPILLY N, SRIVASTAVA J, SWAIN BP, et al. Interaction of alpha-synuclein with lipids. *Methods Cell Biol.* 2022;169:43-66.
- [18] DASARI AKR, KAYED R, WI S, et al. Tau interacts with the C-terminal region of α -synuclein, promoting formation of toxic aggregates with distinct molecular conformations. *Biochemistry.* 2019;58(25):2814-2821.
- [19] VAN DER WATEREN IM, KNOELES TPJ, BUELL AK, et al. C-terminal truncation of α -synuclein promotes amyloid fibril amplification at physiological pH. *Chem Sci.* 2018;9(25):5506-5516.
- [20] ESTAUN-PANZANO J, AROTARENA ML, BEZARD E. Monitoring α -synuclein aggregation. *Neurobiol Dis.* 2023;176:105966.
- [21] 李冬青, 秦晓红, 米立志. α -突触核蛋白的结构生物学研究 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2023,39(4):531-544.
- [22] 李蕾, 邢昊, 胡家, 等. 蛋白质磷酸化位点富集与鉴定方法的建立与应用 [J]. *分析试验室*, 2015,34(11):1348-1352.
- [23] UBBIALI D, FRATINI M, PIERSIMONI L, et al. Direct observation of "elongated" conformational states in α -synuclein upon liquid-liquid phase separation. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2022;61(46):e202205726.
- [24] KAWAHATA I, FINKELSTEIN DI, FUKUNAGA K. Pathogenic impact of α -synuclein phosphorylation and its kinases in α -synucleinopathies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11): 6216.
- [25] ANDERSON JP, WALKER DE, GODSTEIN JM, et al. Phosphorylation of Ser-129 is the dominant pathological modification of alpha-synuclein in familial and sporadic Lewy body disease. *J Biol Chem.* 2006;281(40):29739-29752.
- [26] VISANJI NP, WISLER-GENDEBIEN S, OSCHIPOK LW, et al. Withdrawal: effect of Ser-129 phosphorylation on interaction of α -synuclein with synaptic and cellular membranes [retraction of: *J Biol Chem.* 2011;286(41):35863-73]. *J Biol Chem.* 2020;295(39):13695.
- [27] GABRILYAN L, LIANG H, MINALYAN A, et al. Behavioral deficits and brain α -synuclein and phosphorylated serine-129 α -synuclein in male and female mice overexpressing human α -synuclein. *J Alzheimers Dis.* 2021;79(2):875-893.
- [28] DING J, WANG Y, HUANG J, et al. Role of alpha-synuclein phosphorylation at Serine 129 in methamphetamine-induced neurotoxicity in vitro and in vivo. *Neuroreport.* 2020;31(11):787-797.
- [29] GHANEM SIMONA S, MAJBOUR NOUR K, VAIKATH NISHANT N, et al. α -Synuclein phosphorylation at serine 129 occurs after initial protein deposition and inhibits seeded fibril formation and toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022;119: e2109617119.
- [30] VUIDEL A, COUSIN L, WEYKOPF B, et al. High-content phenotyping of Parkinson's disease patient stem cell-derived midbrain dopaminergic neurons using machine learning classification. *Stem Cell Reports.* 2022;17(10):2349-2364.
- [31] CARIULO C, MARTUPI F, VERANI M, et al. Phospho-S129 alpha-synuclein is present in human plasma but not in cerebrospinal fluid as determined by an ultrasensitive immunoassay. *Front Neurosci.* 2019;13:889.
- [32] ARLINGHAUS R, IBA M, MASLIASH E, et al. Specific detection of physiological s129 phosphorylated α -synuclein in tissue using proximity ligation assay. *J Parkinsons Dis.* 2023;13(2):255-270.
- [33] WU W, SUNG CC, YU P, et al. Correction: S-nitrosylation of G protein-coupled receptor kinase 6 and Casein kinase 2 alpha modulates their kinase activity toward alpha-synuclein phosphorylation in an animal model of Parkinson's disease. *PLoS One.* 2020;15(6):e0235296.
- [34] SANO K, IWASAKI Y, YAMASHITA Y, et al. Tyrosine 136 phosphorylation of α -synuclein aggregates in the Lewy body dementia brain: involvement of serine 129 phosphorylation by casein kinase 2. *Acta Neuropathol Commun.* 2021;9(1):182.
- [35] KEDARITI M, FRATTINI E, BADEN P, et al. LRRK2 kinase activity regulates GCase level and enzymatic activity differently depending on cell type in Parkinson's disease. *NP J Parkinsons Dis.* 2022;8(1):92.
- [36] VERBINNEN I, VANEYNDY P, REYNHOUT S, et al. Protein Phosphatase 2A (PP2A) mutations in brain function, development, and neurologic disease. *Biochem Soc Trans.* 2021;49(4):1567-1588.
- [37] RUVOLO PP, DENG X, ITO T, et al. Ceramide induces Bcl2 dephosphorylation via a mechanism involving mitochondrial PP2A. *J Biol Chem.* 1999;274(29):20296-20300.
- [38] 安俊言, 安思训, 王鹏. 帕金森病患者血清 polo 样激酶 2 活性升高促进 α -突触核蛋白聚集 [J]. *吉林医药学院学报*, 2019,40(3):171-174.
- [39] TOMA-FUKAI S, SHIMIZU T. Structural diversity of ubiquitin E3 ligase. *Molecules.* 2021;26(21):6682.
- [40] MOON SP, BALANA AT, GALESIC A, et al. Ubiquitination can change the structure of the α -synuclein amyloid fiber in a site selective fashion. *J Org Chem.* 2020;85(3): 1548-1555.
- [41] MEIER F, ABEYWARDANA T, DHALL A, et al. Semisynthetic, site-specific ubiquitin modification of α -synuclein reveals differential effects on aggregation. *J Am Chem Soc.* 2012;134(12):5468-5471.
- [42] WANG QJ, CHEN AD, CHEN HC, et al. Noncanonical roles of h α -syn (A53T) in the pathogenesis of parkinson's disease: synaptic pathology and neuronal aging. *Neural Plast.* 2020(4):1-17.
- [43] 王洪财. P75 介导的泛素化修饰在帕金森病 α -突触核蛋白聚集中的调控机制 [D]. 滨州: 滨州医学院, 2020.
- [44] BEHL T, KUMAR S, ALTHAFAR ZM, et al. Exploring the role of ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease. *Mol Neurobiol.* 2022;59(7):4257-4273.
- [45] QUINN PMJ, MOREIRA PI, AMBROSIO AF, et al. PINK1/PARKIN signalling in neurodegeneration and neuroinflammation. *Acta Neuropathol Commun.* 2020; 8(1):189.
- [46] PARK SS, DO HA, PARK HB, et al. Deubiquitinating enzyme YOD1 deubiquitinates and destabilizes α -synuclein. *Biochem Biophys Res Commun.* 2023;645:124-131.
- [47] XU L, BHATTACHARYA S, THOMPSON D. On the ubiquity of helical α -synuclein tetramers. *Phys Chem Chem Phys.* 2019;21(22):12036-12043.
- [48] WATSON MD, LEE JC. N-terminal acetylation affects α -synuclein fibril polymorphism. *Biochemistry.* 2019;58(35):3630-3633.
- [49] BELL R, THRUSH RJ, CASTELLANA-CRUZ M, et al. N-terminal acetylation of α -synuclein slows down its aggregation process and alters the morphology of the resulting aggregates. *Biochemistry.* 2022;61(17):1743-1756.
- [50] 翟紫凝, 吴琼, 李从刚. 乙酰化修饰抑制 α -synuclein 的纤维化聚集 (英文) [J]. *光谱学杂志*, 2016,33(2):179-187.
- [51] YANG X, WANG B, HOOP CL, et al. NMR unveils an N-terminal interaction interface on acetylated- α -synuclein monomers for recruitment to fibrils. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(18):e2017452118.
- [52] KANG L, JANOWSKA MK, MORIARTY GM, et al. Mechanistic insight into the relationship between N-terminal acetylation of α -synuclein and fibril formation rates by NMR and fluorescence. *PLoS One.* 2013;8(9):e75018.
- [53] TENG X, SHEVELEVA A, TUNA F, et al. Acetylation rather than H50Q mutation impacts the kinetics of Cu(II) binding to α -synuclein. *Chemphyschem.* 2021;22(23):2413-2419.
- [54] XIE Y, LUO X, LI Y. DeepNitro: prediction of protein nitration and nitrosylation sites by deep learning. *Genomics, Proteomics Bioinformatics.* 2018;16:294-306.
- [55] QIAO HH, ZHU LN, WANG Y, et al. Implications of alpha-synuclein nitration at tyrosine 39 in methamphetamine-induced neurotoxicity in vitro and in vivo. *Neural Regen Res.* 2019;14(2):319-327.
- [56] LIU Y, QIANG M, WEI Y, et al. A novel molecular mechanism for nitrated {alpha}-synuclein-induced cell death. *J Mol Cell Biol.* 2011;3(4):239-249.
- [57] MUSGROVE RE, HELWIG M, BAE EJ, et al. Oxidative stress in vagal neurons promotes parkinsonian pathology and intercellular α -synuclein transfer. *J Clin Invest.* 2019; 129(9):3738-3753.
- [58] STYKEL MG, HUMPHRIES K, KIRBY MP, et al. Nitration of microtubules blocks axonal mitochondrial transport in a human pluripotent stem cell model of Parkinson's disease. *FASEB J.* 2018;32:5350-5364.
- [59] GIASSON BI, DUDA JE, MURRAY IVJ, et al. Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective α -synuclein nitration in synucleinopathy lesions. *Science.* 2000;290(5493):985-989.
- [60] SANTOS-LOBATO BL, BORTOLANZA M, PINHEIRO LC, et al. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease increase cerebrospinal fluid nitric oxide metabolites' levels. *J Neural Transm (Vienna).* 2022;129:55-63.
- [61] MA LY, GAO LY, LI X, et al. Nitrated alpha-synuclein in minor salivary gland biopsies in Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2019;704:45-49.

(责任编辑: WJ, ZN, WL, LCH)