

帕金森病 α -突触核蛋白朊蛋白样传播的研究进展

周玲妍 张振涛

【中图分类号】 R742.5 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2022)06-0571-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.06.017

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是最常见的神经退行性运动障碍疾病,主要表现为运动症状,如运动迟缓、静止性震颤、肌强直和姿势不稳等^[1]。PD 患者也有大量的非运动症状如便秘、认知障碍、嗅觉减退和睡眠障碍等^[2]。PD 的主要病理表现是黑质致密部(Substantia nigra pars compacta, SNpc)多巴胺能神经元的选择性缺失,导致纹状体多巴胺水平的显著降低。引发这种病理变化的确切原因尚不完全清楚^[3]。遗传因素、环境因素和衰老均促进多巴胺能神经元的变性死亡,残存的神经元内出现路易小体和路易神经突,主要由错误折叠的 α -突触核蛋白(α -Synuclein, α -Syn)组成^[4]。近年来,许多研究都发现 α -Syn 具有朊蛋白样特性,即错误折叠的 α -Syn 能够在神经元网络之间传播,并作为模板诱导细胞内的 α -Syn 发生聚集。本研究就 α -Syn 朊蛋白样传播对 PD 发病的影响进行总结。

1 α -Syn 的结构与功能

α -Syn 是一种由 140 个氨基酸残基组成的可溶性蛋白质,由位于 4 号常染色体长臂 q21-23 上的 SNCA 基因编码^[5]。 α -Syn 在大脑中含量丰富,主要位于突触前末端,其生理功能尚未完全阐明。一些研究表明, α -Syn 参与调节神经递质释放和突触可塑性^[6]。也有人提出,与囊泡膜结合的 α -Syn 可能与突触囊泡的运输和胞吐作用有关^[7]。 α -Syn 是一类天然非折叠蛋白,在生理条件下处于无序结构状态。 α -Syn 由 3 个结构域组成:氨基端(残基 1-60)、非淀粉样蛋白核心(Nonamyloid component, NAC, 残基 61-95)和羧基端(残基 96-140)^[8]。氨基端包含保守序列 KTKEGV,容易形成 α 螺旋结构,这一区域是 α -Syn 与膜结合的主要区域;NAC 是由 35 个氨基酸残基组成的疏水区,易发生构象的变化,在 α -Syn 的聚集过程中有着关键作用;羧基端富含酸性氨基酸及脯氨酸,包含蛋白-蛋白和蛋白-小分子相互作用位点,该区域可以非特异性与多巴胺结合,进而影响多巴胺的代谢^[9]。在特定病理条件下 α -Syn 可以变成寡聚体或纤维状构象。最近大量的研究都发现 α -Syn 聚集体具有朊蛋白样传播的特征。

2 α -Syn 朊蛋白假说

朊蛋白是一种具有传染性的蛋白质组合体,它们可以形

成不同的构象,并可以作为模板将正常蛋白质转变为具有致病性构象的蛋白质^[10],从而导致疾病的传播。过去十几年来中大量的研究发现 α -Syn 聚集体可能以朊蛋白样方式播散^[11-14]。朊蛋白错误折叠成传染性致病形式,可以在受感染动物的整个大脑中聚集和传播。异常蛋白质充当模板并与天然蛋白质相互作用,从而介导正常蛋白质转化为病理性聚集体。错误折叠的蛋白聚集体物可以作为“种子”,进一步募集单体聚集成纤维体,蛋白纤维可以进一步分解成更小的碎片,这些碎片本身又可以充当种子,继续进行传播。这样,朊蛋白就将传染性蛋白因子从 1 个细胞传播到另 1 个细胞,甚至从 1 个生物体传播到另 1 个生物体^[15]。此外,朊蛋白的传染性和传播性受到种子以及宿主的双重调控^[16-17]。

3 α -Syn 朊蛋白样传播的证据

3.1 α -Syn 的病理性聚集

体外重组的 α -Syn 蛋白可以聚合成淀粉样纤维体,其形态与从 PD 患者大脑中提取的原纤维相似^[18]。在野生型神经元中重组 α -Syn 原纤维可以诱导产生病理性 α -Syn 包涵体,并最终导致神经元的死亡,而 α -Syn 基因敲除可缓解其神经毒性^[19]。重组 α -Syn 在体外震荡孵育可导致构象变化,变成淀粉样纤维,而在 α -Syn 单体中提前加入已经聚集好的 α -Syn 纤维后 α -Syn 聚集的速率明显加快^[20],这表明错误折叠的 α -Syn 可以促进 α -Syn 单体的构象转换。将 α -Syn 纤维转导到培养的细胞中可以诱导细胞内的 α -Syn 聚集。这些聚集体无论是在形态学上还是在生物化学特性上都类似于路易小体^[21]。这些研究表明,外源性异常聚集的 α -Syn 作用于受体细胞,引发细胞的内源性 α -Syn 发生病理性聚集。如果将来自不同疾病的 α -Syn 包涵体注射到小鼠脑内,可诱导出不同的病理表型^[22-24]。这些结果表明, α -Syn 病理性聚集形成的淀粉样纤维诱导 α -Syn 的聚集,并能够在脑内播散。

3.2 PD 患者脑内 α -Syn 病理的传播方式

Braak 及其同事通过尸检组织病理学研究发现,在 PD 出现经典运动症状之前迷走神经背侧运动核和嗅球中就可以检测到路易小体,并随着疾病的进展逐渐扩散到广泛的大脑区域^[23,25]。Braak 按照脑内 α -Syn 病理出现的先后顺序将 PD 病理进展过程分为 6 个阶段。第 1 阶段, α -Syn 病理存在于嗅球、迷走神经背侧运动核;第 2 阶段,累及低位脑干的核团如延髓中缝核、巨细胞网状核、蓝斑等;第 3 阶段, α -Syn 病理到达中脑核团,特别是黑质致密部;第 4 阶段, α -Syn 病理侵犯基底神经节和边缘系统;第 5 阶段, α -Syn 病理

基金项目:国家重点研发计划(2019YFE0115900)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[周玲妍 张振涛(通信作者)]

进展至新皮质高级感觉区和前额叶;第6阶段: α -Syn 病理累及新皮质初级感觉联合区、运动前区。Braak 分期描述了PD的症状进展,表明 α -Syn 病变以相对固定的模式传播,从1个脑区传播到另1个脑区。

3.3 α -Syn 病理可以从宿主传播到移植细胞

人胎儿脑源性细胞移植是一种PD治疗方式,有研究发现细胞移植10~16年后移植的外源性细胞中含有与宿主脑中相似的病理性 α -Syn 包涵体^[12,26]。将PD患者脑组织中的不溶性提取物注射到野生型小鼠脑内,会引发小鼠脑内 α -Syn 的聚集,而SNCA 基因敲除小鼠脑内未观察到类似的现象^[27-28]。从 α -Syn 转基因小鼠脑内提取的聚集体也具有类似的致病性^[29-31]。这些结果提示病理性 α -Syn 可以从宿主脑组织扩散到受体脑组织,在受体细胞中进一步募集内源性 α -Syn,导致 α -Syn 病理的播散。

3.4 隧道纳米管(Tunneling nanotubes, TNTs)样传播

既然 α -Syn 病变可以在神经元之间传播,其传播的机制是什么呢?隧道纳米管(Tunneling nanotubes, TNT)是 α -Syn 传播的重要机制。有研究发现 α -Syn 纤维通过TNT 从供体细胞转移到受体细胞^[32-33]。TNT 的生理作用是转移细胞成分,建立远隔细胞间质膜的直接物理连接,但在病理条件下TNT 可促进病毒和致病性蛋白质的传播^[34],而错误折叠的 α -Syn 聚集体可以促进TNT 的形成,进一步促进病理学的传播^[33]。在多种中枢神经系统的细胞如神经元、星形胶质细胞及树突细胞中均已发现TNT 的存在。星形胶质细胞作为大脑中的主要细胞类型,可以通过TNT 将 α -Syn 聚集体主动转移到健康的星形胶质细胞^[35]。这一发现揭示了星形胶质细胞可能是PD治疗的潜在靶点^[35-36]。

3.5 从外周传播到中枢

Braak 等人认为嗅球和胃肠神经丛可能是PD病变的起点^[23]。大量研究表明, α -Syn 可以从啮齿类和灵长类动物的胃肠道神经丛向中枢神经系统传播^[37]。Uemura 等人将 α -Syn 纤维接种到小鼠胃肠道,发现其能诱发小鼠脑内 α -Syn 病理,为Braak 提出的 α -Syn 病理“肠-脑轴传播”假说提供了佐证^[38]。Svensson 等人使用了丹麦国家患者登记处的数据,发现与超选择性迷走神经切断术和普通人群相比,接受完全迷走神经切断术的患者患PD 的风险明显降低,这表明迷走神经在PD 的发病机制中起着关键作用^[39-40]。重组 α -Syn 聚集体可以通过迷走神经从肠道传播到大脑^[41]。此外,阑尾中表达大量的 α -Syn,提示其有可能是PD 病理的起始部位。2 个独立的流行病学数据集显示,阑尾切除术的患者PD 发病风险降低,发病年龄延迟^[42-43]。有研究观察到阑尾组织裂解物可以诱导全长 α -Syn 的聚集^[44]。最近发现,阑尾中含有大量与路易小体中类似的 α -Syn 片段,尚需进一步研究来阐明其在PD 中的作用^[43,45]。

早期PD 患者的肠道神经中发现 α -Syn 病变,提示PD 病变很可能起源于周围神经系统^[46]。在中脑过表达人 α -Syn 后迷走神经可以作为桥梁将 α -Syn 聚集体转移到外周器官,而且迷走神经的桥梁作用是双向的^[47]。 α -Syn 纤维肌肉注射也可以导致小鼠脑中出现 α -Syn 病理和运动症状^[48],静脉和腹腔注射 α -Syn 纤维也可诱导上述病理过程。

这些发现表明,外周组织接触 α -Syn 聚集体可引发中枢神经系统病变^[48-49]。

4 总结与展望

近期大量研究表明 α -Syn 不仅能够自身聚集,而且能够以类似朊蛋白的方式进行传播。临床研究表明PD 患者的血浆和脑脊液中存在 α -Syn 聚集体^[50],如果我们可以检测到患者标本中的异常 α -Syn 聚集体,就可以对PD 进行早期的诊断与干预。在野生型和转基因动物中接种重组 α -Syn 预制原纤维或者患者来源的病理性 α -Syn 可以引发神经退行性变和运动症状。此外,现已证明存在不同类型的 α -Syn 聚集体,这些“毒株”具有不同的特性,可导致特异性的病变^[22,51]。目前尚不清楚不同的 α -Syn “毒株”是如何产生的,但细胞微环境可能起着重要作用^[52]。识别与 α -Syn 聚集体摄取、加工和释放相关的机制以及不同 α -Syn “毒株”对包涵体形成和细胞损伤的贡献,对于全面了解PD 的致病过程、确定疾病修饰的新靶点至关重要,可以帮助人类开发新的PD 治疗策略。

参 考 文 献

- [1] Davie CA. A review of Parkinson's disease[J]. Br Med Bull, 2008, 86(4): 109-127.
- [2] Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(8): 795-808.
- [3] Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of parkinson disease: a review[J]. JAMA, 2020, 323(6): 548-560.
- [4] Choong CJ, Mochizuki H. Neuropathology of alpha-synuclein in Parkinson's disease[J]. Neuropathology, 2022, 42(2): 93-103.
- [5] Burré J, Sharma M, Südhof TC. Cell biology and pathophysiology of α -Synuclein[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018, 8(3): a024091.
- [6] Singh PK, Muqit M. Parkinson's: A disease of aberrant vesicle trafficking[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2020, 36(8): 237-264.
- [7] Lautenschläger J, Stephens AD, Fusco G, et al. C-terminal Calcium binding of α -synuclein modulates synaptic vesicle interaction[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 712.
- [8] Lashuel HA, Overk CR, Oueslati A, et al. The many faces of α -synuclein: from structure and toxicity to therapeutic target [J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14(1): 38-48.
- [9] Segura-Aguilar J, Paris I, Muñoz P, et al. Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease[J]. J Neurochem, 2014, 129(6): 898-915.
- [10] Gallardo MJ, Delgado F. Animal prion diseases: A review of intraspecies transmission[J]. Open Vet J, 2021, 11(4): 707-723.
- [11] Sanders DW, Kaufman SK, Holmes BB, et al. Prions and protein assemblies that convey biological information in health and disease[J]. Neuron, 2016, 89(3): 433-448.
- [12] Jy L, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-

- graft disease propagation[J]. *Nat Med*, 2008, 14(5): 501-503.
- [13] Desplats P, Lee HJ, Bae EJ, et al. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(31): 13010-13015.
- [14] Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, et al. Prion-like spreading of pathological α -synuclein in brain[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 4): 1128-1138.
- [15] Spagnoli G, Requena JR, Biasini E. Understanding prion structure and conversion[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2020, 175(9): 19-30.
- [16] Dearmond SJ, Prusiner SB. Etiology and pathogenesis of prion diseases[J]. *Am J Pathol*, 1995, 146(4): 785-811.
- [17] Collinge J. Mammalian prions and their wider relevance in neurodegenerative diseases[J]. *Nature*, 2016, 539(7628): 217-226.
- [18] Narkiewicz J, Giachin G, Legname G. In vitro aggregation assays for the characterization of α -synuclein prion-like properties[J]. *Prion*, 2014, 8(1): 19-32.
- [19] Volpicelli-Daley LA, Luk KC, Patel TP, et al. Exogenous α -synuclein fibrils induce Lewy body pathology leading to synaptic dysfunction and neuron death[J]. *Neuron*, 2011, 72(1): 57-71.
- [20] Hashimoto M, Hsu LJ, Sisk A, et al. Human recombinant NACP/alpha-synuclein is aggregated and fibrillated in vitro; relevance for Lewy body disease[J]. *Brain Res*, 1998, 799(2): 301-306.
- [21] Hasegawa M, Nonaka T, Masuda-Suzukake M. Prion-like mechanisms and potential therapeutic targets in neurodegenerative disorders[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 172(12): 22-33.
- [22] Peelaerts W, Bousset L, Van DA, et al. α -Synuclein strains cause distinct synucleinopathies after local and systemic administration[J]. *Nature*, 2015, 522(7556): 340-344.
- [23] Braak H, Del Tredici K. Potential pathways of abnormal Tau and α -Synuclein dissemination in sporadic alzheimer's and parkinson's diseases[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(11): a023630.
- [24] Tarutani A, Suzuki G, Shimozaawa A, et al. The effect of fragmented pathogenic α -Synuclein seeds on prion-like propagation[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(36): 18675-18688.
- [25] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2002, 24(2): 197-211.
- [26] Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, et al. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease[J]. *Nat Med*, 2008, 14(5): 504-506.
- [27] Recasens A, Ulusoy A, Kahle PJ, et al. In vivo models of alpha-synuclein transmission and propagation[J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 373(1): 183-193.
- [28] Dehay B, Fernagut PO. Alpha-synuclein-based models of Parkinson's disease[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2016, 172(6/7): 371-378.
- [29] Mougenot AL, Nicot S, Bencsik A, et al. Prion-like acceleration of a synucleinopathy in a transgenic mouse model[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(9): 2225-2228.
- [30] Recasens A, Dehay B, Bové J, et al. Lewy body extracts from Parkinson disease brains trigger α -synuclein pathology and neurodegeneration in mice and monkeys[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(3): 351-362.
- [31] Fernández-Borges N, Eraña H, Venegas V, et al. Animal models for prion-like diseases[J]. *Virus Res*, 2015, 207(4): 5-24.
- [32] Aboutin S, Wu JW, Duff K, et al. Tunneling nanotubes: A possible highway in the spreading of tau and other prion-like proteins in neurodegenerative diseases[J]. *Prion*, 2016, 10(5): 344-351.
- [33] 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.
- [34] Sherer NM, Mothes W. Cytonemes and tunneling nanotubules in cell-cell communication and viral pathogenesis[J]. *Trends Cell Biol*, 2008, 18(9): 414-420.
- [35] 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.
- [36] Bukoreshtliev NV, Wang X, Hodneland E, et al. Selective block of tunneling nanotube (TNT) formation inhibits intercellular organelle transfer between PC12 cells[J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(9): 1481-1488.
- [37] Manfredsson FP, Luk KC, Benskey MJ, et al. Induction of alpha-synuclein pathology in the enteric nervous system of the rat and non-human Primate results in gastrointestinal dysmotility and transient CNS pathology[J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 112(1): 106-118.
- [38] Uemura N, Yagi H, Uemura MT, et al. Inoculation of α -synuclein preformed fibrils into the mouse gastrointestinal tract induces Lewy body-like aggregates in the brainstem via the vagus nerve[J]. *Mol Neurodegener*, 2018, 13(1): 21.
- [39] Tysnes OB, Kenborg L, Herlofson K, et al. Does vagotomy reduce the risk of Parkinson's disease? [J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(6): 1011-1012.
- [40] Svensson E, Horvath-Puho E, Thomsen RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease[J]. *Movement Disorders*, 2015, 30(1): S445-S446.
- [41] Beekes M. The neural Gut-Brain axis of pathological protein aggregation in parkinson's disease and its counterpart in peroral prion infections[J]. *Viruses*, 2021, 13(7): 1394.
- [42] Svensson E, Horváth-Puhó E, Stokholm MG, et al. Appendectomy and risk of Parkinson's disease: A nationwide cohort study with more than 10 years of follow-up[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(12): 1918-1922.
- [43] Marras C, Lang EA, Austin PC, et al. Appendectomy in mid and later Life and risk of Parkinson's disease: A population-based study[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(8): 1243-1247.
- [44] Killinger B, Madaj Z, Sikora JW, et al. The vermiform appendix impacts the risk of developing Parkinson's disease[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(465): eaar5280.
- [45] Palacios N, Hughes KC, Cereda E, et al. Appendectomy and risk of Parkinson's disease in two large prospective cohorts of men and women[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(9): 1492-1496.

- (1103): 1664-1675.
- [33] 叶林虎, 贺梅, 赵欣黔, 等. 磺脲类降糖药的潜在药物相互作用研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(12): 1333-1337.
- [34] Tornio A, Niemi M, Neuvonen PJ, et al. Drug interactions with oral antidiabetic agents: pharmacokinetic mechanisms and clinical implications[J]. Trends Pharmacol Sci, 2012, 33(6): 312-322.
- [35] Ibrahim FA, Rashid F, Hussain AA, et al. Rasagiline-induced severe recurrent hypoglycemia in a young Woman without diabetes: a case report[J]. J Med Case Rep, 2017, 11(1): 29.
- [36] Minár M, Valkovi P. Thyroid-induced worsening of parkinsonian tremor resistant to drugs and subthalamic nucleus deep brain stimulation[J]. Case Rep Neurol Med, 2014, 2014: 489275.
- [37] Ehm G, Kim HJ, Jeon B. Hypothyroidism-induced Reversible Encephalopathy as a Cause of Aggravation of Parkinsonism and Myoclonus in Parkinson's Disease[J]. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2017, 7: 505.
- [38] Munhoz RP, Teive HA, Troiano AR, et al. Parkinson's disease and thyroid dysfunction[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2004, 10(6): 381-383.
- [39] Kulshreshtha D, Ganguly J, Jog M. Managing autonomic dysfunction in Parkinson's disease: a review of emerging drugs[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2020, 25(1): 37-47.
- [40] Wood LD, Neumiller JJ, Setter SM, et al. Clinical review of treatment options for select nonmotor symptoms of Parkinson's disease[J]. Am J Geriatr Pharmacother, 2010, 8(4): 294-315.
- [41] Hoy SM, Keating GM. Rasagiline: a review of its use in the treatment of idiopathic Parkinson's disease[J]. Drugs, 2012, 72(5): 643-669.
- [42] Stocchi F, Fossati B, Torti M. Safety considerations when using non-ergot dopamine agonists to treat Parkinson's disease[J]. Expert Opin Drug Saf, 2020, 19(9): 1155-1172.
- [43] Cawello W, Ahrweiler S, Sulowicz W, et al. Single dose pharmacokinetics of the transdermal rotigotine patch in patients with impaired renal function[J]. Br J Clin Pharmacol, 2012, 73(1): 46-54.
- [44] Yoritaka A, Shimo Y, Takanashi M, et al. Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: prevalence and risks[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2013, 19(8): 725-731.
- [45] Troche MS, Brandimore AE, Okun MS, et al. Decreased cough sensitivity and aspiration in Parkinson disease[J]. Chest, 2014, 146(5): 1294-1299.
- [46] Segal O, Hassin-Baer S, Kliers I, et al. Decreased Anti-Parkinson's therapy during hospitalization due to infectious diseases is associated with worse prognosis[J]. CNS Neurosci Ther, 2016, 22(5): 423-425.
- [47] Hisham M, Sivakumar MN, Nandakumar V, et al. Linezolid and rasagiline—A culprit for serotonin syndrome[J]. Indian J Pharmacol, 2016, 48(1): 91-92.
- [48] Pettit NN, Alonso V, Wojcik E, et al. Possible serotonin syndrome with carbidopa-levodopa and linezolid[J]. J Clin Pharm Ther, 2016, 41(1): 101-103.
- [49] Hirano M, Isono C, Samukawa M, et al. Rasagiline monotherapy improves swallowing in patients with Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2020, 78: 98-99.
- [50] Liao SJ, Lalic S, Sluggett JK, et al. Medication management in frail older People: consensus principles for clinical practice, research, and education[J]. J Am Med Dir Assoc, 2021, 22(1): 43-49.

(2022-01-06 收稿)

(上接第 573 页)

- [46] Goedert M, Falcon B, Clavaguera F, et al. Prion-like mechanisms in the pathogenesis of tauopathies and synucleinopathies[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2014, 14(11): 495.
- [47] Breen DP, Halliday GM, Lang EA. Gut-brain axis and the spread of α -synuclein pathology: Vagal highway or dead end? [J]. Mov Disord, 2019, 34(3): 307-316.
- [48] Ayers JI, Brooks MM, Rutherford NJ, et al. Robust central nervous system pathology in transgenic mice following peripheral injection of α -Synuclein fibrils[J]. J Virol, 2017, 91(2): e02016-e02095.
- [49] Sacino AN, Brooks M, Thomas MA, et al. Intramuscular injection of alpha-synuclein induces CNS alpha-synuclein pathology and a rapid-onset motor phenotype in transgenic mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(29): 10732-10737.
- [50] Parnetti L, Gaetani L, Eusebi P, et al. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(6): 573-586.
- [51] Bousset L, Pieri L, Ruiz-Arlandis G, et al. Structural and functional characterization of two alpha-synuclein strains[J]. Nat Commun, 2013, 4(1): 2575.
- [52] Candelise N, Schmitz M, Thüne K, et al. Effect of the micro-environment on α -synuclein conversion and implication in seeded conversion assays[J]. Transl Neurodegener, 2020, 9(1): 5.

(2022-04-28 收稿)