

• 综述 •

帕金森病标志物 α -突触核蛋白聚集抑制剂的研究进展李奇¹, 秦亚娟¹, 唐立钧^{1,2*}¹南京医科大学药学院, 江苏 南京 211166; ²南京医科大学第一附属医院核医学科, 江苏 南京 210029

[摘要] 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是第二大神经退行性疾病, α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)的病理性聚集体是PD的生物标志物,与PD的发生发展密切相关。寻找一种在疾病早期就能够抑制病理性聚集体如 α -syn寡聚体与 α -syn原纤维形成的抑制剂,对治疗PD具有重要意义。近年来以 α -syn为靶点的聚集抑制剂研究有了显著进展。文章综述了 α -syn的结构、生理功能、病理机制和聚集抑制剂的研究进展,旨在为 α -syn聚集抑制剂进一步研发提供参考。

[关键词] 帕金森病; α -突触核蛋白; 聚集抑制剂

[中图分类号] R742.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)03-404-14

doi: 10.7655/NYDXBNSN241237

Research progress on inhibitors of α -synuclein aggregation, a marker for Parkinson's diseaseLI Qi¹, QIN Yajuan¹, TANG Lijun^{1,2*}¹School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166; ²Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease. The pathological aggregation of α -synuclein (α -syn) is a biomarker of PD, which is closely related to the occurrence and development of PD. Finding an inhibitor that can inhibit the formation of pathological aggregates such as α -syn oligomer and α -syn protofibrils at the early stage of the disease is of great significance for the treatment of PD. In recent years, significant progress has been made in the research of inhibitors targeting α -syn aggregation. This review summarizes the structure, physiological function, pathological mechanism and inhibitors of α -syn aggregation, aiming to provide a reference for the further research and development of α -syn aggregation inhibitors.

[Key words] Parkinson's disease; α -synuclein; aggregation inhibitor

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(03): 404-417]

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是仅次于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的第二大神经退行性疾病,可导致进行性运动障碍、运动迟缓、震颤和僵硬等运动症状,在疾病早期会出现便秘、嗅觉障碍、睡眠障碍等非运动性症状,随着疾病进展,症状会进一步加重^[1]。PD的神经病理学特征

是黑质致密部多巴胺能神经元变性,并出现主要由 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)原纤维(pre-formed fibril, PFF)组成的路易小体和路易轴突^[2]。

α -syn是一种与PD发病机制密切相关的蛋白。它广泛分布于大脑、周围神经系统中,高表达于大脑皮层、海马和纹状体的突触前神经末^[3]。有报道称,在生理状态下, α -syn是一种高度无序的单体蛋白^[4],但它可错误折叠成易于聚集的寡聚体。随着PD的发生发展, α -syn寡聚体/PFF的产生和清除之间的平衡被破坏, α -syn寡聚体积累并聚集成对神经元细胞有毒且不溶的淀粉样PFF,最后形成路易

[基金项目] 国家自然科学基金(82373728, 82473768); 江苏省自然科学基金(BK20231266)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: tanglijun@njmu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-7563-994X)

小体^[5]。

1 α -syn 的结构与生理功能

α -syn 由 SNCA 基因编码, 分子量约为 14 kDa, 含 3 个结构域^[6]: 1 个富含赖氨酸的 N 端结构域 (1~60), 可形成具有两亲性的 α -螺旋, 负责 α -syn 与囊泡和膜结合; 1 个中心非淀粉样结构域 (61~95) (non-amyloid β component, NAC), 该结构域中的氨基酸大多具有高度疏水性, 与 α -syn 寡聚化和纤维化相关; 还有 1 个高度无序的酸性 C 端 (96~140), 包含 1 个丝氨酸、3 个酪氨酸, 这些氨基酸的磷酸化影响 α -syn 的结构、膜结合、聚集和毒性^[7]。当 α -syn 发生突变 (A30P、E46K、H50Q、G51D、A53E 和 A53T) 时, 蛋白结构会发生变化, 加速 PD 发生发展^[8-13]。

α -syn 可参与多种生理反应并发挥作用。例如, 当部分敲除小鼠 SNCA 基因时, 突触囊泡数量减少, 对长时间重复刺激引起的突触反应减弱^[14]。在过表达 α -syn 小鼠中, α -syn 会抑制突触囊泡的内吞一

再形成过程, 减少神经递质释放, 从而影响突触间信息传递^[15]。此外 α -syn 还可作为可溶性 N-乙酰基丙烯酸亚胺敏感因子附着蛋白受体 (soluble NSF attachment protein receptor, SNARE) 复合物的伴侣蛋白, α -syn 聚集体会抑制 SNARE 介导的细胞器之间以及与细胞膜的膜融合, 间接影响囊泡的胞吐和神经递质的循环^[16]。此外, α -syn 可以进入细胞核并结合双链 DNA, 调节 DNA 修复^[17], α -syn 还可在细胞核内直接与组蛋白结合, 抑制其乙酰化, 产生神经毒性^[18]。在多巴胺神经元中, 过表达的 α -syn 诱导神经元活动失调, 导致小鼠多巴胺能神经损伤^[19]。

2 α -syn 的病理机制

α -syn 的寡聚体和 PFF 被广泛认为是具有神经毒性的蛋白形式, 可引起线粒体功能障碍、内质网应激、蛋白平衡失调、神经炎症等病理变化, 从而发挥神经毒性并加快 PD 的进展, 具体见图 1。

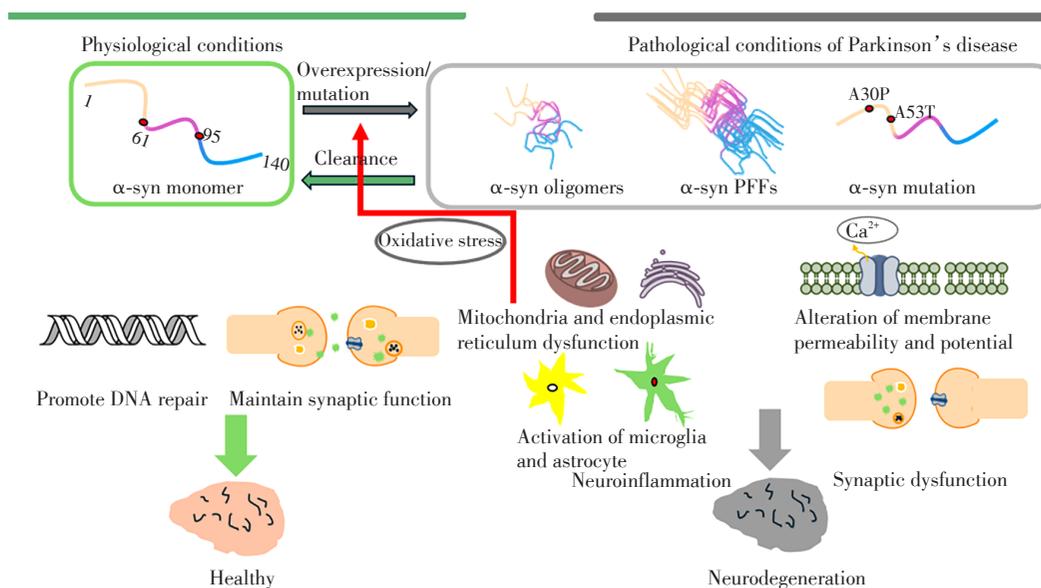


图 1 α -突触核蛋白的正常生理功能及神经毒性示意图

Figure 1 Normal physiological function and neurotoxicity of α -synuclein

2.1 线粒体功能障碍

研究表明, 利用环境毒素, 如 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, MPTP) 或鱼藤酮诱导的 PD 模型细胞中, 线粒体膜上 α -syn 寡聚化会增加线粒体膜通透性^[20], 导致线粒体功能障碍^[21]。在 α -syn 过表达细胞系和模型小鼠中, α -syn 还可与线粒体内膜直接结合, 诱导线粒体异常分裂^[22]。在 A53T α -syn 过表达

的模型小鼠中, 线粒体自噬增加^[23]。 α -syn 寡聚体还可与线粒体外膜蛋白 TOM20 相互作用, 使线粒体蛋白输入受损, 还会导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 积累和线粒体膜电位改变, 进一步导致线粒体功能障碍^[24]。

2.2 内质网应激

内质网对蛋白质折叠、 Ca^{2+} 缓冲和未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR)、高尔基体转

运至关重要。内质网中过多的 α -syn蛋白会导致蛋白质错误折叠与积累^[25],内质网腔内突变的 α -syn也会干扰蛋白质折叠过程,当内质网的蛋白质合成超过内质网折叠能力,会出现细胞内质网应激状态和UPR激活^[26]。研究表明, α -syn影响内质网-高尔基体运输,导致高尔基体碎片化^[27-28]。

2.3 蛋白平衡失调

蛋白质降解系统是细胞蛋白质质量控制机制的主要组成部分,用于清除不必要的、错误折叠或受损的多肽。自噬-溶酶体途径(autophagy lysosome pathway, ALP)和泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)是真核生物中两个主要的蛋白质降解系统,UPS和ALP活性都随着年龄的增长而下降,这种下降可能在许多神经退行性疾病中起关键作用。这些主要蛋白水解途径的活性减弱导致清除受损,造成 α -syn积累。相反, α -syn积累的增加会促进聚集体的形成,这些聚集体进一步损害UPS或ALP功能,从而产生双向正反馈回路,最终蛋白平衡失调,导致神经元死亡^[29]。

2.4 α -syn与神经炎症的相关性

PD患者的死后分析和动物实验研究表明,PD脑中广泛存在着激活的神经胶质细胞和高水平的促炎因子。激活的星形胶质细胞和小胶质细胞会慢性释放促炎细胞因子,加剧黑质中多巴胺能神经元退化。此外,外周免疫系统也参与PD的发病机制,PD患者受影响的脑区域内和周围检测到来自外周的免疫细胞的浸润和积累^[30]。有报道称, α -syn PFF从多巴胺神经元向小胶质细胞的细胞间传递,激活小胶质细胞和神经炎症, α -syn PFF还可通过酸性C端残基与小胶质细胞上的晚期糖基化终产物受体V结构域的碱性表面结合,诱导神经炎症^[31]。

3 α -syn聚集抑制剂

近年来,通过小分子化合物抑制 α -syn聚集,特别是通过抑制寡聚化来降低 α -syn毒性的研究受到越来越多的关注。有研究认为,小分子化合物可能通过干扰 β -片层表面和错误折叠的 α -syn聚集体的相互作用来阻止它们的聚集。通过抑制 α -syn聚集物的形成,有可能为PD的早期治疗提供机会。在此,文章总结了近年来一些具有代表性的抑制 α -syn聚集的小分子化合物,如二苯基吡唑化合物anle138b和拟肽化合物NPT100-18A、抗生素类化合物、多巴胺及其类似物、多酚类化合物、醌类化合

物、角鲨胺、芪类化合物、3-芳基香豆素类化合物等对 α -syn及其聚集物的抑制机制与治疗效果。

3.1 二苯基吡唑化合物anle138b和拟肽化合物NPT100-18A

anle138b和NPT100-18A被认为是有潜力的用于治疗PD的临床候选药物(图2)。研究表明,anle138b可与 α -syn PFF管状腔内的主链部分产生稳定的极性相互作用,高亲和力结合($K_d=190$ nmol/L)在 α -syn PFF的两个 β 链形成的空腔中^[32]。PD模型小鼠给予化合物anle138b可改善小鼠运动功能障碍^[33]。在 α -syn(A30P)的PD模型小鼠中,anle138b也可以改善运动表现,同时阻止 α -syn在脑中扩散,并抑制 α -syn的聚集^[34]。anle138b在其他神经退行性疾病中,也有较好的治疗作用。例如,在多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)模型小鼠中,anle138b可抑制 α -syn寡聚化并缓解运动功能障碍,减少神经元变性^[35]。在AD模型小鼠中,anle138b还可以抑制tau蛋白聚集,并延缓疾病进展^[36]。目前化合物anle138b关于PD的I期临床试验已完成[NCT04208152, 2019年12月6日—2020年8月4日,英国],处于阳性、无招募状态。化合物anle138b关于MSA的临床II期正在招募中[NCT06568237, 2024,美国]。

研究表明,化合物NPT100-18A是一种拟肽化合物,具有吡啶-吡嗪结构,可与 α -syn的C端结构域相互作用,减弱 α -syn与细胞膜的相互作用,减少 α -syn寡聚体的形成,并抑制线粒体氧化应激,减少神经元细胞死亡^[37-38]。NPT200-11^[39]是一种与NPT10018A类似的 α -syn聚集抑制剂,它能够稳定 α -syn的构象并阻断蛋白的病理性错误折叠,减少皮质中的 α -syn聚集体,减轻相关的神经炎症,使纹状体多巴胺转运蛋白水平正常化,并改善运动功能障碍^[40]。化合物NPT200-11已完成I期临床试验[NCT02606682, 2015年7月1日—2016年2月1日,美国],目前处于无进展状态。

3.2 抗生素类化合物

利福平具有神经保护作用,在体外研究中,利福平可抑制 α -syn的积累,改善线粒体氧化应激,保护PC12细胞免受鱼藤酮诱导的细胞凋亡^[41]。利福平还能减轻小胶质细胞引发的炎症,通过PI3K/Akt/GSK-3 β /CREB信号通路,降低鱼藤酮诱导的细胞毒性,发挥对SH-SY5Y细胞的保护作用^[42-43]。四环素也能够抑制 α -syn PFF的形成并使已形成的PFF不稳定^[44]。四环类药物IDOX(4'-iodo-4'-deoxydoxoru-

bicin)在利用人重组胰岛素合成PFF的定量结合研究中表现出了高亲和力识别 α -syn并结合两个不同

的位点($K_d=5.9\times 10^{-2}$ nmol/L和 $K_d=3.4$ nmol/L),并在体外抑制淀粉样蛋白纤维形成^[45](图3)。

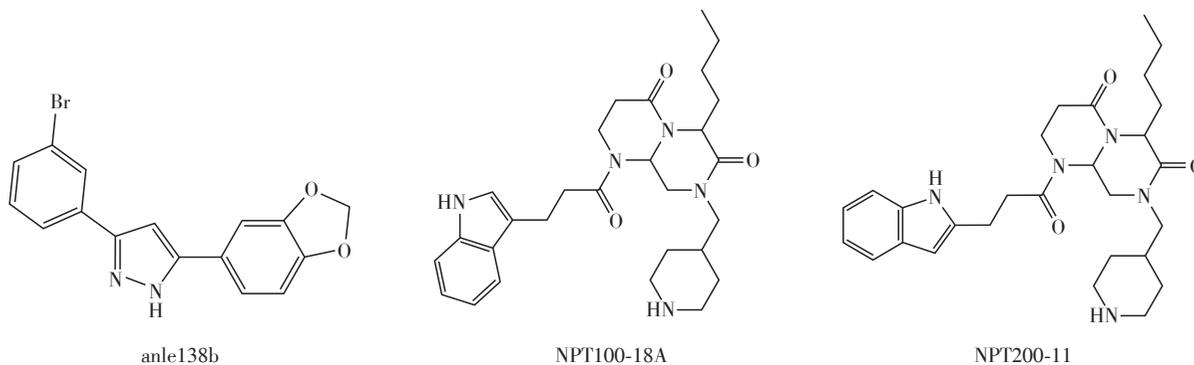


图2 anle138b、NPT100-18A和NPT200-11的结构

Figure 2 Structures of anle138b, NPT100-18A, and NPT200-11

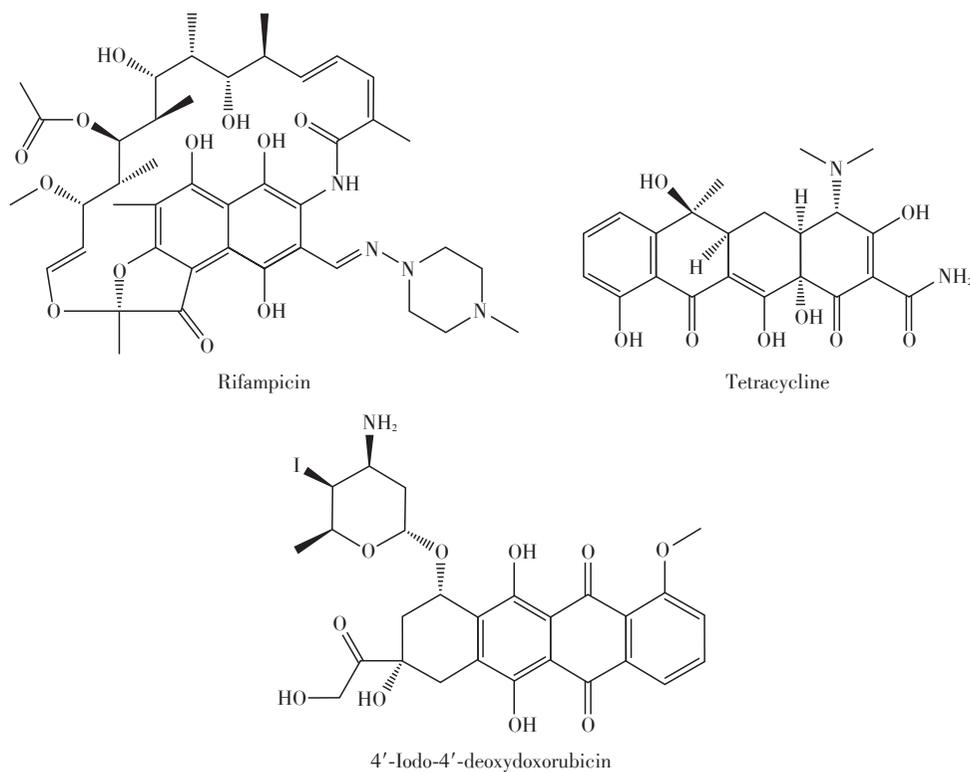


图3 抗生素类化合物的结构

Figure 3 Structures of antibiotic compounds

3.3 多巴胺及其类似物

多巴胺(dopamine)及其类似物对苯二酚(hydroquinone)、邻苯二酚(catechol)的氧化产物(醌类)可与 α -syn链上的氨基反应生成 α -syn-醌加合物,从而抑制 α -syn的纤维化(图4)。对硝基酚(p-nitrophenol)和抗坏血酸(vitamin C)也可抑制 α -syn的纤维化^[46]。在报道中筛选了70个多巴胺的类似化合物,并通过分子动力学模拟筛选出5个化合物[6-aminoindole、

tyramine、2-(4-aminophenyl)ethylamine、5-hydroxyindole、2-amino-4-tert-butylphenol],它们也能在一定程度上抑制 α -syn聚集体形成^[47]。

3.4 多酚类化合物

多酚类化合物是一类在植物性食物中广泛存在的天然物质,具有抗氧化、抗炎、抗凋亡和抗聚集等多种生物活性,它们在PD的治疗中显示出巨大的潜力。以下是一些对 α -syn聚集体具有抑制作用

的多酚类化合物。

3.4.1 姜黄素(curcumin)及其类似物

姜黄素是一种具有抗炎和抗氧化特性的多酚类化合物,来源于姜黄,有报道称,姜黄素在相分离过程中与 α -syn相互作用,抑制相分离过程中蛋白成核,从而抑制 α -syn聚集体的形成,还可以抑制 α -syn(E46K、H50Q)淀粉样蛋白聚集^[48]。姜黄素可与 α -syn寡聚物相互作用,使蛋白聚集体中分子间作用力减

弱,并缩小 α -syn分子内相互作用的范围,使 α -syn更倾向于重新分散排列,而不是进一步聚集^[49]。Ahsan等^[50]合成了一系列姜黄素类似物,其中姜黄素吡唑化合物6(IC₅₀=9.21 μ mol/L)及其衍生物N-(3-硝基苯基吡唑)姜黄素化合物15(IC₅₀=89.13 μ mol/L)不仅可抑制 α -syn纤维化进程,还可破坏已形成的PFF并降低 α -syn(A53T)的神经毒性(图5)。

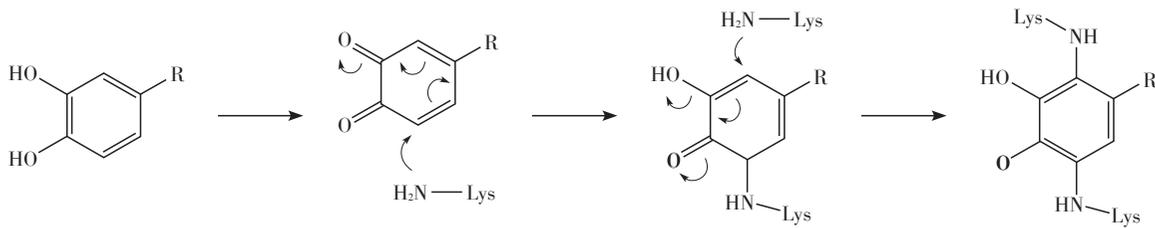


图4 多巴胺及其类似物与 α -syn产生加成物的机制

Figure 4 The mechanism of dopamine and its analogues forming adducts with α -synuclein

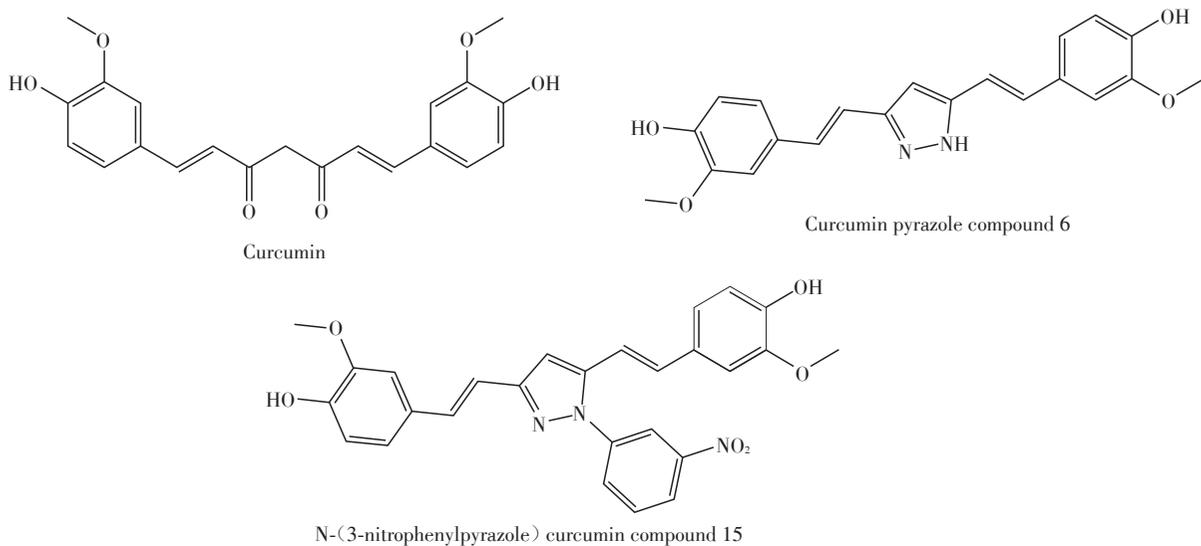


图5 姜黄素及其类似物的结构

Figure 5 Structures of curcumin and its analogues

3.4.2 红茶茶黄素类化合物

茶黄素(theaflavin, TF, 包括 TF1、TF2A、TF2B、TF3)是发酵红茶中发现的主要多酚成分(图6),是A β 和 α -syn纤维化的有效抑制剂,与表没食子儿茶素-3-没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)相比,TF3不容易受到空气氧化的影响,并且在氧化条件下具有更高的抑制效果。这些发现表明,茶黄素刺激 α -syn组装成无毒的球形聚集体,并有可能用于清除有毒的纤维样蛋白沉积,其中以TF3的作用最为突出^[51]。

3.4.3 类黄酮化合物

类黄酮是多酚类化合物的一种,可影响PD疾病的进展。在鱼藤酮诱导的PD大鼠中,黄芩素(baicalein)可抑制 α -syn聚集物的形成,改善线粒体功能^[52]。槲皮素(quercetin)通过与 α -syn共价结合,抑制PFF的形成。EGCG可能是研究最多的不同淀粉样蛋白聚集抑制剂,它也是许多旨在开发新的抗纤维化小分子药物的研究中常见的阳性对照,研究表明EGCG(K_i=100 nmol/L)可随机结合到 α -syn的主链上,通过破坏特定氨基酸区域分子间疏水相互作用

用来抑制 α -syn 聚集^[53](图7)。

3.4.4 黄酮类化合物

黄酮类化合物如山奈酚(kaempferol)通过诱导转录因子EB的表达,减少 α -syn的积累,阻断 α -syn聚集体的形成,还可增强溶酶体的生物活性,诱导自噬,减少神经元细胞死亡^[54]。苦参素(kurarinone)可以减轻MPTP诱导的行为缺陷和多巴胺能神经毒性,表现出治疗PD的巨大潜力,但是否对 α -syn及其聚集物有抑制作用,还需要进一步的研究^[55](图8)。

3.4.5 其他多酚化合物

包括咖啡酸(caffeic acid)^[56]、黄豆苷元(daidzein)^[57]、表儿茶素(epicatechin)^[58]、阿魏酸(ferulate)^[59]和丁香酸(syringate)^[60]等(图9),这些多酚类化合物在体外实验中显示出对 α -syn聚集的抑制作用。这些多酚类化合物的神经保护作用为PD的治疗提供了新的策略和方向。尽管实验室研究表明它们具有潜力,但大多数化合物的疗效仍需通过进一步的临床试验来验证。

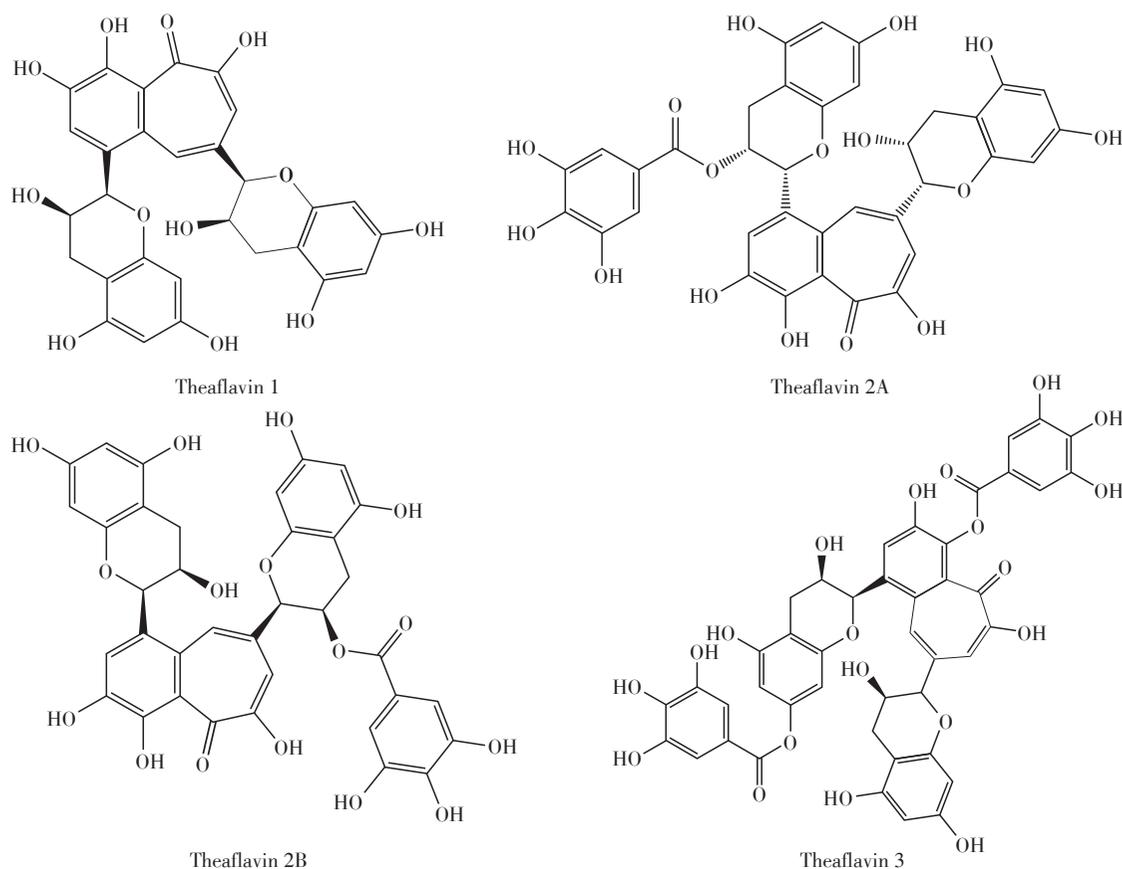


图6 红茶茶黄素类化合物的结构
Figure 6 Structures of black tea theaflavins

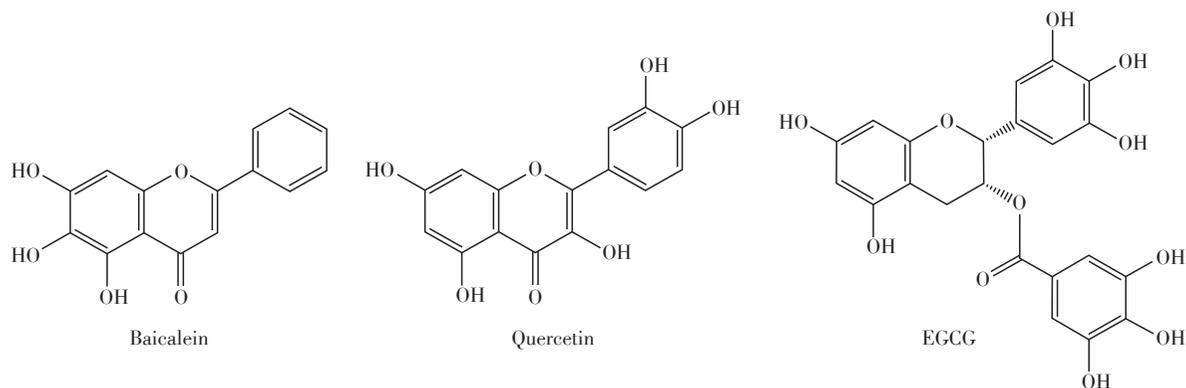


图7 类黄酮化合物的结构
Figure 7 Structures of flavonoid compounds

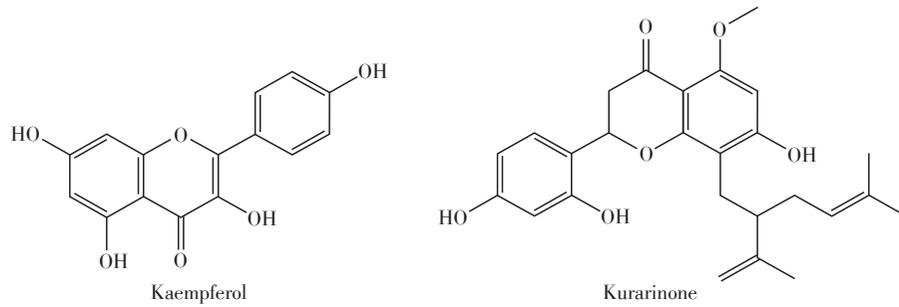


图8 黄酮类化合物的结构
Figure 8 Structures of flavonoids compounds

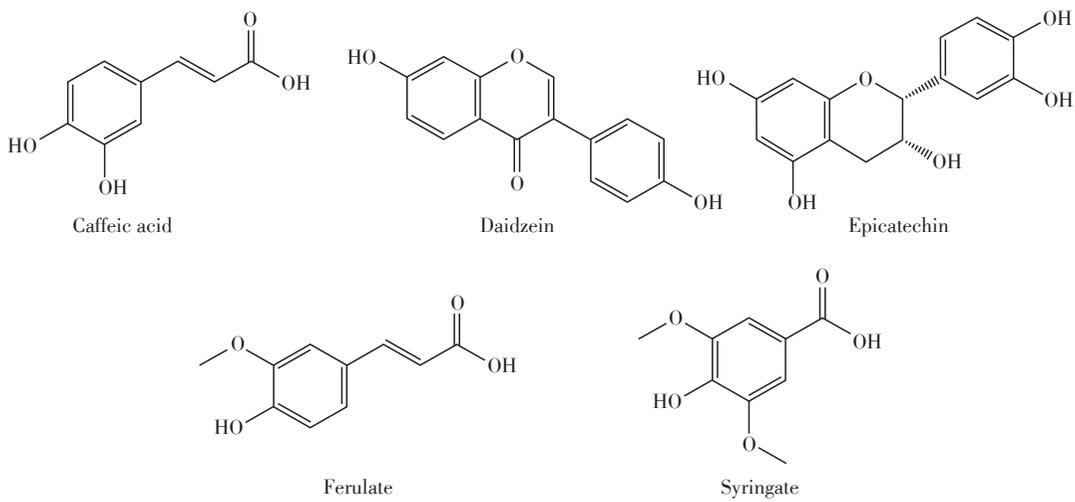


图9 其他多酚化合物的结构
Figure 9 Structures of other polyphenol compounds

3.5 醌类化合物

维生素K是1,4-萘醌(1,4-naphthoquinone, 1,4-NQ, $EC_{50}=15 \mu\text{mol/L}$)的衍生物,几种维生素K(VK_1 $EC_{50}=30 \mu\text{mol/L}$, VK_2 $EC_{50}=29 \mu\text{mol/L}$, VK_3 $EC_{50}=18 \mu\text{mol/L}$)可以特异性结合在 α -syn的N端,抑制 α -syn的纤维化并分解已形成的纤维聚集体,表明

1,4-NQ的骨架在设计新的 α -syn特异性抑制剂中的潜在作用^[61]。这些维生素K与其他淀粉样蛋白的相互作用还有待探索。丹参酮I(tanshinone I)和丹参酮II A(tanshinone II A)是中药丹参的主要活性成分(图10)。这两种化合物已被证明可以减少 α -syn低聚物和PFF的形成^[62-63]。

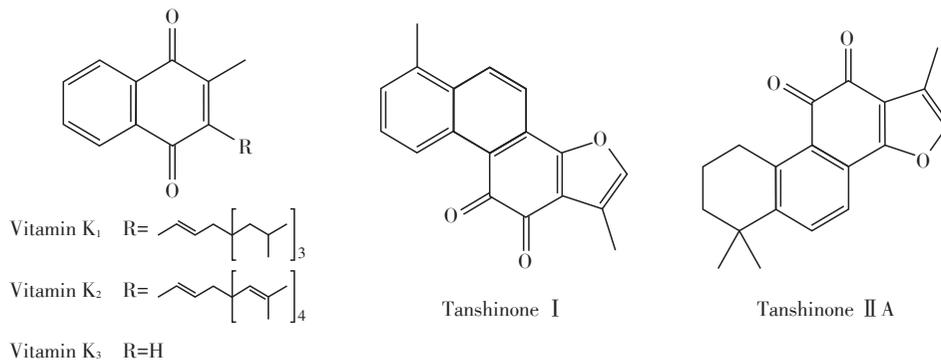


图10 醌类化合物的结构
Figure 10 Structures of quinone compounds

3.6 角鲨胺

角鲨胺(squalamine, 图 11)在体外和体内显著抑制 α -syn 聚集, 并且能竞争性抑制 α -syn 寡聚体与细胞膜的相互作用, 利用磷脂酰丝氨酸构成的囊泡模拟结合得到($K_i=500$ nmol/L), 几乎完全抑制了 α -syn 寡聚体对人神经母细胞瘤细胞SH-SY5Y的毒性, 进一步研究角鲨胺对过表达 α -syn的秀丽隐杆线虫的影响, 可观察到 α -syn 聚集显著减少和肌肉麻痹的症状几乎完全消除^[64]。

3.7 芪类化合物

二苯乙烯苷(2, 3, 5, 4'-tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-glucoside, TSG)属于多羟基芪类化合物, 何首

乌的有效成分, 在有关PD的研究中, 表现出较好的聚集抑制作用^[65], 在抑制AD的研究中, 以它为基础申报的药物(泰思胶囊)已进入临床III期研究[CXZL0500522]。白藜芦醇(resveratrol)是一种存在于葡萄皮和红酒中的芪类多酚化合物(图 12), 具有抗氧化和抗炎作用, 有研究表明它对PD有抑制作用, 白藜芦醇可以减少黑质和纹状体中 α -syn (A53T)聚集体的形成, 并显著改善小鼠的运动障碍和认知功能障碍, 抑制PD小鼠的病理进展^[66], 白藜芦醇还能抑制 α -syn(A30P)聚集体的形成, 并保护SK-N-BE细胞免受氧化应激和 α -syn引起的细胞毒性^[67]。

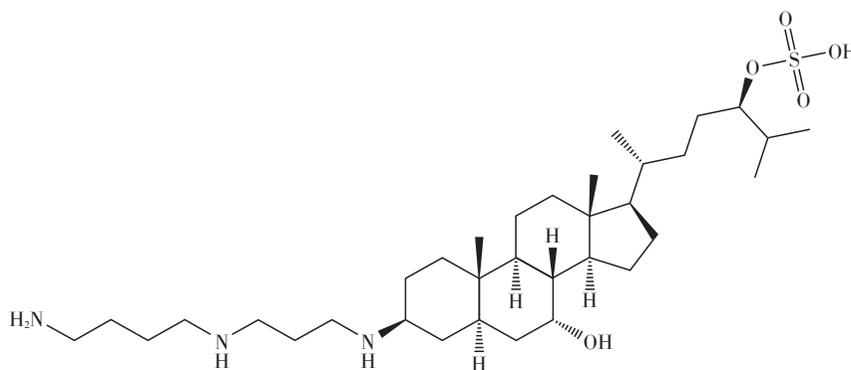


图 11 角鲨胺的结构

Figure 11 Structure of squalamin

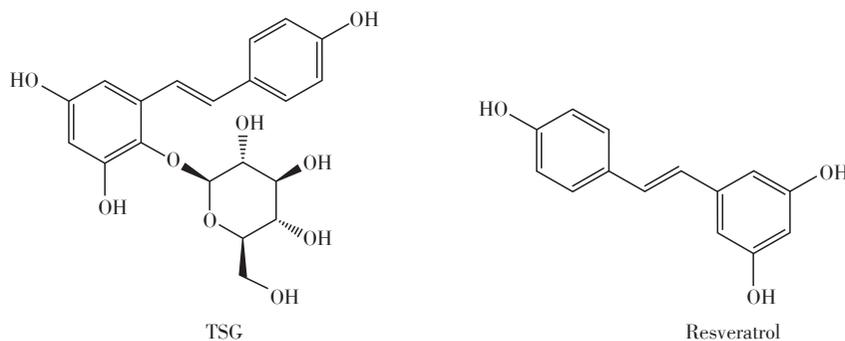


图 12 芪类化合物的结构

Figure 12 Structures of stilbenes compounds

3.8 3-芳基香豆素类化合物

3-芳基香豆素结构被认为是设计具有潜在药理意义的新化合物的有用结构, 特别是在抗炎、抗癌、抗氧化、抑制单胺氧化酶等领域, 以此为基础, 合成的一些衍生物有较好的抗PD效果, 如3-芳香豆素-四环他林衍生物化合物18(18-S, $K_i=207.96$ nmol/L)、24(24-S, $K_i=263$ nmol/L)表现出良好的抗氧化性能, 可显著抑制 α -syn 蛋白聚集^[68], 香豆素-多酚酸衍生物2ah($IC_{50}=0.98$ μ mol/L, 图 13)

能抑制 α -syn 聚集并分解已形成的PFF, 减少神经元包涵体的形成^[69]。

3.9 苯并噻唑类化合物

化合物5-硝基-1, 2-苯并噻唑-3-胺(5-nitro-1, 2-benzothiazol-3-amine, 5-NBA)可以剂量依赖的方式抑制低聚物的形成, 其衍生物13在高浓度(100 μ mol/L和200 μ mol/L)下显著抑制 α -syn 低聚物的形成, 利用硫磺素T(thioflavin T, THT)荧光强度变化来表示化合物对 α -syn 聚集抑制活性程度,

100 $\mu\text{mol/L}$ 化合物 5-NBA、11、13 分别降低为 THT 荧光强度的 36.2%、45.3% 和 16.4%^[70]。鉴于多酚类化合物与苯并噻唑在 $\alpha\text{-syn}$ 聚集抑制剂方面的优异表现,在报道中设计合成了一系列多酚-苯并噻唑复合物^[71],其中化合物 3ad ($\text{IC}_{50}=3.12 \mu\text{mol/L}$)、6ab ($\text{IC}_{50}=5.18 \mu\text{mol/L}$)、6bb ($\text{IC}_{50}=3.97 \mu\text{mol/L}$) 表现出了较好的聚集抑制活性(图 14)。

3.10 大黄酸芳香酰胺类化合物

在报道中设计合成了一系列基于大黄酸的芳香酰胺衍生物^[72],作为 $\alpha\text{-syn}$ 聚集抑制剂,其中化合物 a5 ($\text{IC}_{50}=1.35 \mu\text{mol/L}$) 和 a8 ($\text{IC}_{50}=1.08 \mu\text{mol/L}$) 表现出较好的抑制活性,它们可以稳定 $\alpha\text{-syn}$ 单体的构象并抑制聚集体的形成,还能有效分解已形成的 $\alpha\text{-syn}$ 寡聚物和 PFF(图 15)。

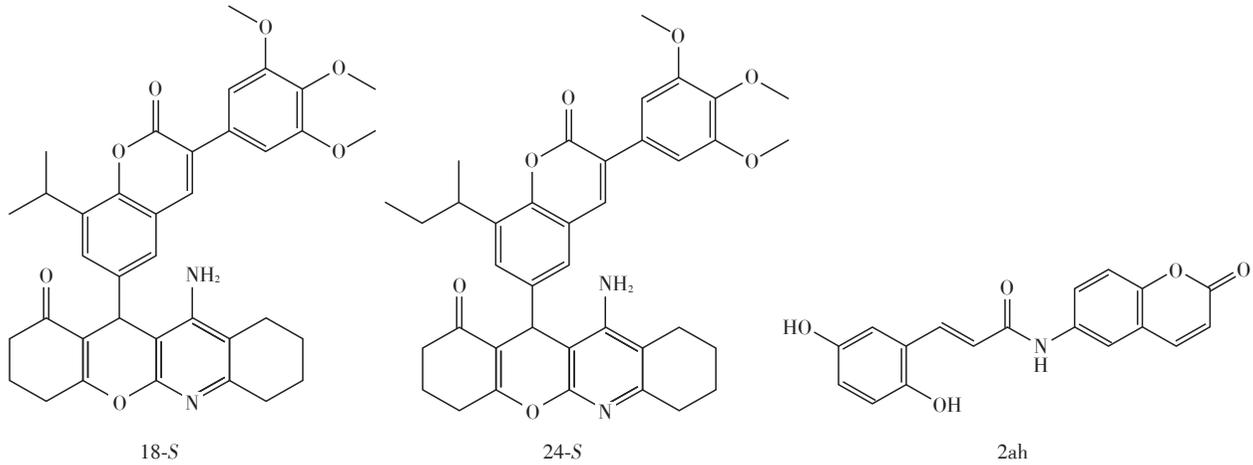


图 13 3-芳基香豆素类化合物的结构

Figure 13 Structures of 3-aryl coumarin derivatives

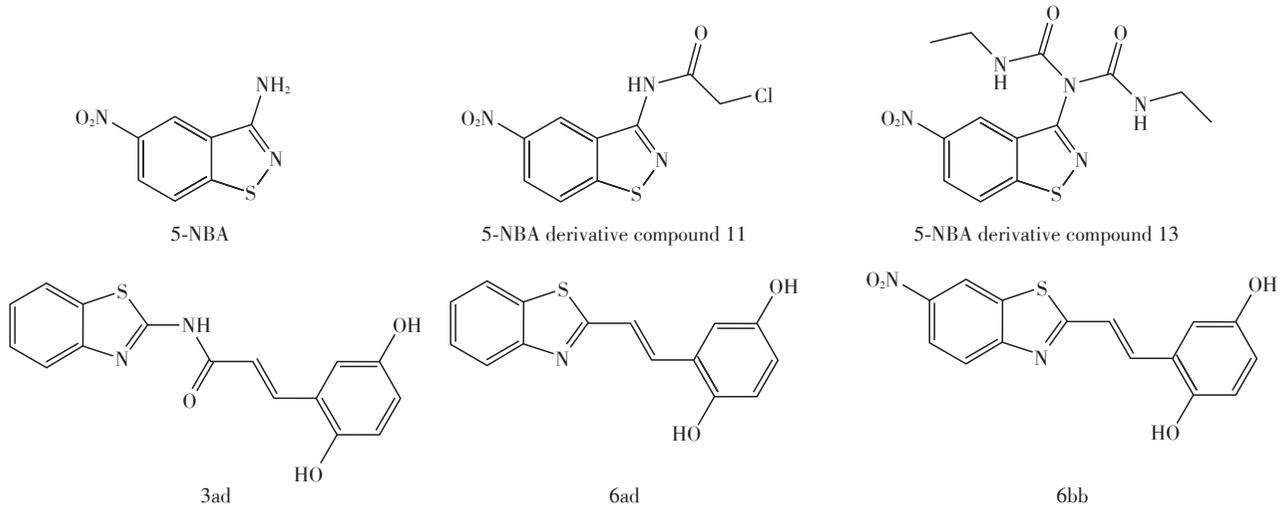


图 14 苯并噻唑衍生物的结构

Figure 14 Structures of benzothiazole derivatives

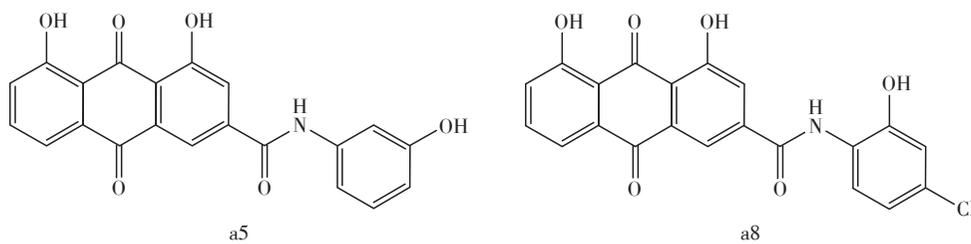


图 15 大黄酸芳香酰胺衍生物的结构

Figure 15 Structures of aromatic amide derivatives of rhein

3.11 抗病毒类化合物

利巴韦林(ribavirin, 图16)通过与 α -syn的NAC结构域相互作用呈浓度依赖性地抑制 α -syn纤维聚集体的形成, 在低浓度下(1:1), THT荧光最大值可降低69%, 还可抑制 α -syn β -片层的形成, 从而使 α -syn单体不易向淀粉样蛋白转化^[73]。

3.12 巴西苏木素及其类似物

巴西苏木素(brazilin)是 α -syn聚集的抑制剂, 但稳定性差且具有毒性。因此, 开发并合成了一系列巴西苏木素衍生物^[74], 其中B-7-A具有较低的毒性和较强的 α -syn聚集抑制活性, 可呈剂量依赖性地破坏 α -syn PFF, 给予B-7-A(100 μ mol/L)时, THT荧光强度下降为THT对照组荧光强度的0.2%, 还可显著降低 α -syn聚集物的细胞毒性, 降低PC12细胞的氧化应激(图17)。

3.13 吡唑-酰胺类化合物

在报道中设计合成了一系列吡唑-酰胺衍生

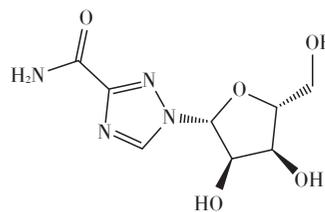
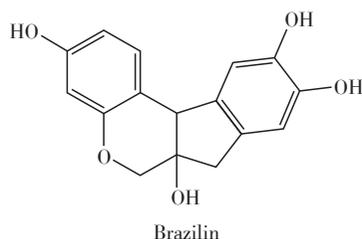


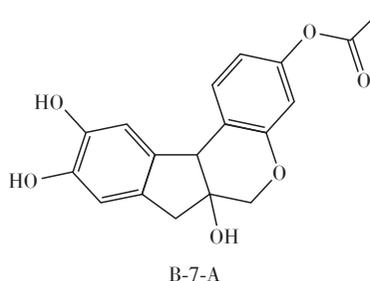
图16 利巴韦林的结构

Figure 16 Structure of ribavirin

物^[75], 其中化合物4be(IC₅₀=1.92 μ mol/L)、4cd(IC₅₀=1.25 μ mol/L)、4ce(IC₅₀=2.42 μ mol/L)、4ee(IC₅₀=4.29 μ mol/L)有较好的聚集抑制活性, 它们可以结合在易聚集的NAC结构域上, 抑制蛋白由无定形状态/ α -螺旋到 β -片层的构象转变, 保持了 α -syn蛋白的稳态, 抑制 α -syn PFF的形成, 它们还可降低PFF的稳定性, 导致纤维结构迅速坍塌, 转化为更小的聚集体和单体(图18)。



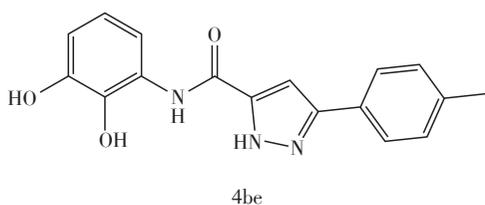
Brazilin



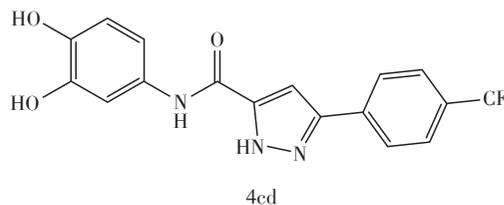
B-7-A

图17 巴西苏木素及其类似物的结构

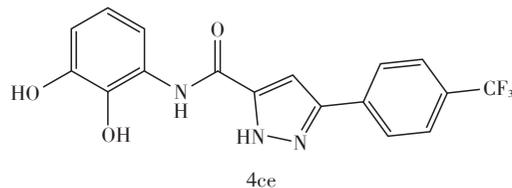
Figure 17 Structures of brazilin and its analogues



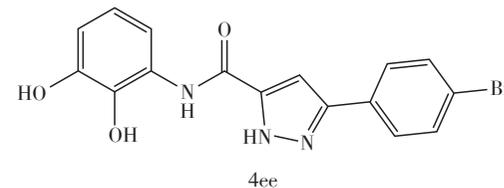
4be



4cd



4ce



4ee

图18 吡唑-酰胺衍生物的结构

Figure 18 Structures of pyrazol-amide derivatives

4 结论和展望

在过去10年中, 人们认为 α -syn聚集在PD的发病机制中起着核心作用, 并对 α -syn的聚集物及其作

为生物标志物的作用进行了大量的研究。一些聚集抑制剂如anle138b和NPT200-11具有较好的生物有效性和较高的血脑屏障渗透率, 目前已经完成了部分临床试验, 并被认为是具有潜力的临床试验候选

药物,但目前有较多的化合物如多酚类化合物仅在体外表现出较好的抑制聚集的效果,这可能是由于化合物本身的原因,通过结构修饰,增强化合物稳定性与脑渗透性,可能会促进其作为 α -syn 聚集抑制剂的发展。抗生素类化合物、多巴胺类化合物、醌类化合物作为 α -syn 聚集抑制剂也是有潜力的研究方向。一些化合物如苦参素可通过多种途径,达到良好的抗PD疗效,但它们与 α -syn之间的相互作用还有待进一步研究。

鉴于PD复杂的发病机制,设计一种具有较好抑制效果且可参与PD发生发展的多个相关机制的聚集抑制剂,如3-芳基香豆素类化合物、吡啶-酰胺类化合物,可能是一种有潜力的方法,设计高效且具有多靶点功能的化合物可能有助于发现未来PD治疗的新疗法。综上所述,本文介绍了 α -syn的毒性机制及对PD进展的影响,以及近年来具有潜力的 α -syn聚集抑制剂,期望为PD标志物 α -syn聚集抑制剂的相关研究作出贡献。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors declared no conflict of interests.

作者贡献声明:

李奇参与起草并修改文章关键内容;唐立钧参与论文选题和设计;秦亚娟参与了研究数据的获取分析与解释。

Author's Contributions:

LI Qi participated in drafting and revising the key content of the article; TANG Lijun participated in the selection and design of the paper; QIN Yajuan participated in obtaining, analyzing, interpreting, and explaining of research data.

[参考文献]

- [1] SINGH S K, DUTTA A, MODI G. α -Synuclein aggregation modulation: an emerging approach for the treatment of Parkinson's disease[J]. *Future Med Chem*, 2017, 9(10): 1039-1053
- [2] 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
- [3] XU M M, RYAN P, RUDRAWAR S, et al. Advances in the development of imaging probes and aggregation inhibitors for alpha-synuclein[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(4): 483-498
- [4] DEDMON M M, LINDORFF-LARSEN K, CHRISTODOULOU J, et al. Mapping long-range interactions in alpha-synuclein using spin-label NMR and ensemble molecular dynamics simulations[J]. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(2): 476-477
- [5] GROSSO JASUTKAR H, OH S E, MOURADIAN M M. Therapeutics in the pipeline targeting α -synuclein for Parkinson's disease[J]. *Pharmacol Rev*, 2022, 74(1): 207-237
- [6] BURRÉ J, SHARMA M, SÜDHOF T C. Cell biology and pathophysiology of α -synuclein[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8(3): a024091
- [7] BERNAL-CONDE L D, RAMOS-ACEVEDO R, REYES-HERNÁNDEZ M A, et al. Alpha-synuclein physiology and pathology: a perspective on cellular structures and organelles[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1399
- [8] BARBUTI P A, OHNMACHT J, SANTOS B F R, et al. Gene-corrected p. A30P SNCA patient-derived isogenic neurons rescue neuronal branching and function[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 21946
- [9] ZHAO K, LI Y W, LIU Z Y, et al. Parkinson's disease associated mutation E46K of α -synuclein triggers the formation of a distinct fibril structure[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2643
- [10] SUN Y P, LONG H F, XIA W C, et al. The hereditary mutation G51D unlocks a distinct fibril strain transmissible to wild-type α -synuclein[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6252
- [11] TAMBASCO N, NIGRO P, ROMOLI M, et al. A53T in a parkinsonian family: a clinical update of the SNCA phenotypes[J]. *J Neural Transm*, 2016, 123(11): 1301-1307
- [12] MOHITE G M, NAVALKAR A, KUMAR R, et al. The familial α -synuclein A53E mutation enhances cell death in response to environmental toxins due to a larger population of oligomers[J]. *Biochemistry*, 2018, 57(33): 5014-5028
- [13] PORCARI R, PROUKAKIS C, WAUDBY C A, et al. The H50Q mutation induces a 10-fold decrease in the solubility of α -synuclein[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(4): 2395-2404
- [14] CABIN D E, SHIMAZU K, MURPHY D, et al. Synaptic vesicle depletion correlates with attenuated synaptic responses to prolonged repetitive stimulation in mice lacking alpha-synuclein[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(20): 8797-8807
- [15] NEMANI V M, LU W, BERGE V, et al. Increased expression of alpha-synuclein reduces neurotransmitter release by inhibiting synaptic vesicle recluster after endocytosis[J]. *Neuron*, 2010, 65(1): 66-79
- [16] ZHAO X F, GUAN Y, LIU F W, et al. SNARE proteins mediate α -Synuclein secretion *via* multiple vesicular

- pathways[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(1): 405-419
- [17] SCHASER A J, OSTERBERG V R, DENT S E, et al. Alpha-synuclein is a DNA binding protein that modulates DNA repair with implications for Lewy body disorders [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10919
- [18] KONTOPOULOS E, PARVIN J D, FEANY M B. Alpha-synuclein acts in the nucleus to inhibit histone acetylation and promote neurotoxicity [J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(20): 3012-3023
- [19] DAGRA A, MILLER D R, LIN M, et al. α -Synuclein-induced dysregulation of neuronal activity contributes to murine dopamine neuron vulnerability [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2021, 7(1): 76
- [20] 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
- [21] MARTINEZ T N, GREENAMYRE J T. Toxin models of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16(9): 920-934
- [22] NAKAMURA K, NEMANI V M, AZARBAL F, et al. Direct membrane association drives mitochondrial fission by the Parkinsons disease-associated protein alpha-synuclein [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(23): 20710-20726
- [23] CHEN L N, XIE Z G, TURKSON S, et al. A53T human α -synuclein overexpression in transgenic mice induces pervasive mitochondria macroautophagy defects preceding dopamine neuron degeneration [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(3): 890-905
- [24] 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
- [25] SPRENKLE N T, SIMS S G, SÁNCHEZ C L, et al. Endoplasmic reticulum stress and inflammation in the central nervous system [J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1): 42
- [26] COLLA E, JENSEN P H, PLETNIKOVA O, et al. Accumulation of toxic α -synuclein oligomer within endoplasmic reticulum occurs in α -synucleinopathy *in vivo* [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(10): 3301-3305
- [27] FUJITA Y, OHAMA E, TAKATAMA M, et al. Fragmentation of Golgi apparatus of nigral neurons with alpha-synuclein-positive inclusions in patients with Parkinson's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2006, 112(3): 261-265
- [28] 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
- [29] XILOURI M, BREKK O R, STEFANIS L. α -Synuclein and protein degradation systems: a reciprocal relationship [J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 47(2): 537-551
- [30] WANG Q Q, LIU Y J, ZHOU J W. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target [J]. *Transl Neurodegener*, 2015, 4: 19
- [31] LONG H F, ZHANG S N, ZENG S Y, et al. Interaction of RAGE with α -synuclein fibrils mediates inflammatory response of microglia [J]. *Cell Rep*, 2022, 40(12): 111401
- [32] ANTONSCHMIDT L, MATTHES D, DERVIŞOĞLU R, et al. The clinical drug candidate anle138b binds in a cavity of lipidic α -synuclein fibrils [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5385
- [33] 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
- [34] LEVIN J, SCHMIDT F, BOEHM C, et al. The oligomer modulator anle138b inhibits disease progression in a Parkinson mouse model even with treatment started after disease onset [J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 127(5): 779-780
- [35] 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
- [36] BRENDEL M, DEUSSING M, BLUME T, et al. Late-stage anle138b treatment ameliorates tau pathology and metabolic decline in a mouse model of human Alzheimer's disease tau [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 11(1): 67
- [37] ALECU J E, SIGUTOVA V, BRAZDIS R M, et al. NPT100-18A reduces mitochondrial oxidative stress and rescues neuronal cell death in a human iPSC-based model of Parkinson's disease [J]. *Research Square*, 2023, DOI: 10.21203/RS.3.RS-3311240/V1
- [38] WRASIDLO W, TSIGELNY I F, PRICE D L, et al. A *de novo* compound targeting α -synuclein improves deficits in models of Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 12): 3217-3236
- [39] DAS D, BHARADWAZ P, MATTAPARTHI V S K. Computational investigation on the effect of the peptidomimetic inhibitors (NPT100-18A and NPT200-11) on the α -synuclein and lipid membrane interactions [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2024, 42(21): 11471-11482
- [40] PRICE D L, KOIKE M A, KHAN A, et al. The small mole-

- cule alpha-synuclein misfolding inhibitor, NPT200-11, produces multiple benefits in an animal model of Parkinson's disease[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16165
- [41] JING X N, SHI Q Y, BI W, et al. Rifampicin protects PC12 cells from rotenone-induced cytotoxicity by activating GRP78 *via* PERK - eIF2 α - ATF4 pathway [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92110
- [42] LIANG Y R, ZHENG D Z, PENG S D, et al. Rifampicin attenuates rotenone-treated microglia inflammation *via* improving lysosomal function[J]. *Toxicol In Vitro*, 2020, 63: 104690
- [43] WU X, LIANG Y R, JING X N, et al. Rifampicin prevents SH-SY5Y cells from rotenone-induced apoptosis *via* the PI3K/Akt/GSK-3 β /CREB signaling pathway [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(4): 886-893
- [44] STOILOVA T, COLOMBO L, FORLONI G, et al. A new face for old antibiotics: tetracyclines in treatment of amyloidoses[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(15): 5987-6006
- [45] MERLINI G, ASCARI E, AMBOLDI N, et al. Interaction of the anthracycline 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin with amyloid fibrils: inhibition of amyloidogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(7): 2959-2963
- [46] LI H T, LIN D H, LUO X Y, et al. Inhibition of alpha-synuclein fibrillization by dopamine analogs *via* reaction with the amino groups of alpha-synuclein. Implication for dopaminergic neurodegeneration [J]. *FEBS J*, 2005, 272(14): 3661-3672
- [47] LATAWIEC D, HERRERA F, BEK A, et al. Modulation of alpha-synuclein aggregation by dopamine analogs [J]. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9234
- [48] XU B K, CHEN J, LIU Y H. Curcumin interacts with α -synuclein condensates to inhibit amyloid aggregation under phase separation [J]. *ACS Omega*, 2022, 7(34): 30281-30290
- [49] AHMAD B, LAPIDUS L J. Curcumin prevents aggregation in α -synuclein by increasing reconfiguration rate[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(12): 9193-9199
- [50] AHSAN N, MISHRA S, JAIN M K, et al. Curcumin pyrazole and its derivative n-(3-nitrophenylpyrazole) curcumin inhibit aggregation, disrupt fibrils and modulate toxicity of wild type and mutant α -synuclein[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9862
- [51] GRELE G, OTTO A, LORENZ M, et al. Black tea theaflavins inhibit formation of toxic amyloid- β and α -synuclein fibrils[J]. *Biochemistry*, 2011, 50(49): 10624-10636
- [52] ZHANG X, DU L D, ZHANG W, et al. Therapeutic effects of baicalein on rotenone-induced Parkinson's disease through protecting mitochondrial function and biogenesis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9968
- [53] XU Y, ZHANG Y Y, QUAN Z Z, et al. Epigallocatechin gallate (EGCG) inhibits alpha-synuclein aggregation: a potential agent for Parkinson's disease [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(10): 2788-2796
- [54] INDEN M, TAKAGI A, KITAI H, et al. Kaempferol has potent protective and antifibrillogenic effects for α -synuclein neurotoxicity *in vitro* [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11484
- [55] SUN C P, ZHOU J J, YU Z L, et al. Kurarinone alleviated Parkinson's disease *via* stabilization of epoxyeicosatrienoic acids in animal model [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(9): e2118818119
- [56] DEUS C M, PEREIRA S P, CUNHA-OLIVEIRA T, et al. A mitochondria-targeted caffeic acid derivative reverts cellular and mitochondrial defects in human skin fibroblasts from male sporadic Parkinson's disease patients[J]. *Redox Biol*, 2021, 45: 102037
- [57] SINGH L. Daidzein's potential in halting neurodegeneration: unveiling mechanistic insights[J/OL]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2024, DOI: 10.1007/s00210-024-03356-5
- [58] SHAY J, ELBAZ H A, LEE I, et al. Molecular mechanisms and therapeutic effects of (-)-epicatechin and other polyphenols in cancer, inflammation, diabetes, and neurodegeneration [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 181260
- [59] ZHAI Y M, WANG T Y, FU Y M, et al. Ferulic acid: a review of pharmacology, toxicology, and therapeutic effects on pulmonary diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8011
- [60] GÜZELAD Ö, ÖZKAN A, PARLAK H, et al. Protective mechanism of syringic acid in an experimental model of Parkinson's disease[J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(5): 1003-1014
- [61] DA SILVA F L, COELHO CERQUEIRA E, DE FREITAS M S, et al. Vitamins K interact with N-terminus α -synuclein and modulate the protein fibrillization *in vitro*. Exploring the interaction between quinones and α -synuclein[J]. *Neurochem Int*, 2013, 62(1): 103-112
- [62] JING X, WEI X B, REN M R, et al. Neuroprotective effects of tanshinone I against 6-OHDA-induced oxidative stress in cellular and mouse model of Parkinson's disease through upregulating Nrf2 [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(4): 779-786
- [63] SUBEDI L, GAIRE B P. Tanshinone II A: a phytochemical as a promising drug candidate for neurodegenerative diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 169: 105661

- [64] PERNI M, GALVAGNION C, MALTSEV A, et al. A natural product inhibits the initiation of α -synuclein aggregation and suppresses its toxicity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(6): E1009-E1017
- [65] ZHANG R Y, SUN F L, ZHANG L, et al. Tetrahydroxy-stilbene glucoside inhibits α -synuclein aggregation and apoptosis in A53T α -synuclein-transfected cells exposed to MPP[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(6): 750-758
- [66] FENG S L, GUI J J, QIN B Q, et al. Resveratrol inhibits VDAC1-mediated mitochondrial dysfunction to mitigate pathological progression in Parkinson's disease model[J/OL]. *Mol Neurobiol*, 2024, DOI: 10.1007/s12035-024-04234-0
- [67] ALBANI D, POLITO L, BATELLI S, et al. The SIRT1 activator resveratrol protects SK-N-BE cells from oxidative stress and against toxicity caused by alpha-synuclein or amyloid-beta(1-42) peptide[J]. *J Neurochem*, 2009, 110(5): 1445-1456
- [68] SASHIDHARA K V, MODUKURI R K, JADIYA P, et al. Discovery of 3-arylcoumarin-tetracyclic tacrine hybrids as multifunctional agents against Parkinson's disease [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2014, 5(10): 1099-1103
- [69] WANG Z P, ZHANG W, XING L Z, et al. Therapeutic potential of coumarin-polyphenolic acid hybrids in PD: inhibition of α -syn aggregation and disaggregation of preformed fibrils, leading to reduced neuronal inclusion formation[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2024, 99: 129618
- [70] RAMIREZ E, GANEGAMAGE S K, ELBATRAWY A A, et al. 5-Nitro-1, 2-benzothiazol-3-amine and N-ethyl-1-[(ethylcarbamoyl)(5-nitro-1, 2-benzothiazol-3-yl)amino]formamide modulate α -synuclein and Tau aggregation[J]. *ACS Omega*, 2023, 8(22): 20102-20115
- [71] ZHAO Y D, ZHANG W, XING L Z, et al. *In vitro* inhibition of α -synuclein aggregation and disaggregation of preformed fibers by polyphenol hybrids with 2-conjugated benzothiazole [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2024, 105: 129752
- [72] ZHANG W, LIU W, ZHAO Y D, et al. The potential of Rhein's aromatic amines for Parkinson's disease prevention and treatment: α -synuclein aggregation inhibition and disaggregation of preformed fibers [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2024, 97: 129564
- [73] SINGH P, AKHTAR A, ADMANE N, et al. The antiviral drug ribavirin effectively modulates the amyloid transformation of α -synuclein protein [J]. *Comput Biol Chem*, 2024, 112: 108155
- [74] CUI Z, GUO F Y, LI L, et al. Brazilin-7-acetate, a novel potential drug of Parkinson's disease, hinders the formation of α -synuclein fibril, mitigates cytotoxicity, and decreases oxidative stress [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 264: 115965
- [75] XING L Z, ZHANG W, ZHAO Y D, et al. Pyrazolamide derivatives inhibit α -synuclein aggregation, disaggregate preformed fibers, and reduce inclusion formation in neuron cells[J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 268: 116198

[收稿日期] 2024-11-18

(本文编辑: 蒋莉)