

综述

α -突触核蛋白乙酰化修饰在帕金森病中作用的研究进展

杨 笑, 杜芸兰, 管阳太

上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科, 上海 200127

[摘要] 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是目前尚无法治愈的神经系统退行性疾病, 严重影响患者的生活质量。多年来, 研究发现 α -突触核蛋白的过量产生或者结构异常会导致形成具有毒性作用的聚集体, 这是 PD 发病的关键环节。 α -突触核蛋白的异常修饰与其聚集状态密切相关, 如蛋白磷酸化修饰、泛素化修饰、硝基化修饰等, 但这些修饰的确切作用尚不确定。近年来的研究显示乙酰化修饰在 α -突触核蛋白的异常聚集中发挥不可忽视的作用。该文就其研究进展进行综述。

[关键词] α -突触核蛋白; 帕金森病; 聚集体; 乙酰化修饰

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.11.020 **[中图分类号]** R742.5 **[文献标志码]** A

Research advances in acetylation modification of α -synuclein in Parkinson's disease

YANG Xiao, DU Yun-lan, GUAN Yang-tai

Department of Neurology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

[Abstract] Parkinson's disease (PD) is an incurable neurodegenerative disease, which seriously affects the life quality of patients. Researches in recent years found that excessive production or abnormal structure of α -synuclein and forming toxic aggregates are the key factors in the pathogenesis of PD. In a variety of mechanisms, abnormal modification of α -synuclein is closely related to its aggregation state, such as phosphorylation, ubiquitination and nitration modification, but the exact effects are still uncertain. Recent studies have shown that acetylation modification of α -synuclein plays an important role in the abnormal aggregation of α -synuclein. This article reviewed the progress of acetylation modification of α -synuclein.

[Key words] α -synuclein; Parkinson's disease (PD); aggregation; acetylation modification

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是迄今为止尚无法治愈的一种慢性退行性神经系统变性疾病, 表现为中脑黑质多巴胺能神经元选择性丢失和残存神经元出现路易小体 (Lewy bodies, LBs) 两大病理特征。LBs 的主要成分是 α -突触核蛋白^[1]。多年来的研究^[2-3]发现, α -突触核蛋白过量产生或者结构异常导致异常聚集而形成具有毒性作用的聚集体是 PD 发病的关键环节, 但 PD 的形成机制尚不明确。近年来的研究^[4]显示, α -突触核蛋白不同位点的修饰与其聚集状态密切相关, 不同类型的蛋白修饰所发挥的作用也不相同。目前研究较多的是磷酸化修饰、泛素化修饰等, 但其作用尚不确定。新近的研究发现 α -突触核蛋白的乙酰化修饰在其异常聚集中发挥重要作用。本文就 α -突触核蛋白的翻译后修饰尤其是乙酰化修饰的机制、功能及其在 PD 中的作用进行具体介绍, 以便更全面地了解 α -突触核蛋白的乙酰化修饰与 PD 间的关系, 为进一步

探讨 PD 的发病机制及寻找新的治疗靶点提供线索。

1 α -突触核蛋白简介

α -突触核蛋白是一个由 140 个氨基酸组成的突触前蛋白。它由高度保守的同时具有亲水性和亲脂性的 N 末端区、含非淀粉样组分 (non-amyloid component, NAC) 的中心疏水区和 C 末端的酸性区 3 部分构成。N 末端富含赖氨酸, 容易形成 α 螺旋从而与脂质膜结合; 含 NAC 的中心疏水区具有较高的疏水性, 在纤维化结构的形成中起关键作用; C 末端的酸性区域可控制 α -突触核蛋白的细胞核定位, 并与一些小分子相互作用^[5]。在正常情况下 α -突触核蛋白是一个可溶的单体。但是在神经退行性病变状态下, α -突触核蛋白的结构发生变化, 形成具有毒性的可溶性低聚体或难溶性纤维状聚集体, 其沉积于细胞内, 形成

[基金项目] 国家自然科学基金 (81671247); 上海市自然科学基金 (16ZR1420100) (National Natural Science Foundation of China, 81671247; Shanghai Municipal Natural Science Foundation, 16ZR1420100)。

[作者简介] 杨 笑 (1992—), 女, 硕士生; 电子信箱: 1045202197@qq.com。

[通信作者] 管阳太, 电子信箱: yangtaiguan@sina.com。



特征性的 LBs, 这是 PD 的病理学标志^[4]。在导致 α -突触核蛋白结构发生变化的众多因素中, 蛋白翻译后修饰是一个重要的原因^[6]。 α -突触核蛋白的翻译后修饰通常包括磷酸化修饰、泛素化修饰和硝基化修饰等。近年来, 越来越多的研究显示 α -突触核蛋白的乙酰化修饰能减少 α -突触核蛋白的异常聚集, 可能在预防 PD 中发挥重要作用。

2 α -突触核蛋白的翻译后修饰

2.1 磷酸化修饰

在 α -突触核蛋白翻译后修饰中, 研究最多的是磷酸化修饰^[4]。Anderson 等^[7]研究发现, 在正常大脑中仅有 4% 或更少的 α -突触核蛋白发生磷酸化修饰, 而在 LBs 中大约 90% 的 α -突触核蛋白在丝氨酸 (serine, S) 129 位点发生磷酸化修饰。最近的研究^[8]指出, 皮肤中磷酸化的 α -突触核蛋白可能成为早期诊断 PD 的标志物。Antelmi 等^[9]研究发现, 接受皮肤活检的快速眼动 (REM) 期行为障碍 (REM behavior disorder, RBD) 患者中有 75% 为 α -突触核蛋白 S129 磷酸化阳性, 而健康对照组为阴性。RBD 多为 α -突触核蛋白病的前驱阶段, 约有 85% 的 RBD 患者转化为 α -突触核蛋白病, 主要是 PD 和路易体痴呆 (dementia with Lewy body, DLB)^[10]。PD 患者在还未出现运动症状前即可在皮肤中检测到发生 S129 磷酸化的 α -突触核蛋白的沉积^[11], 提示在未来其可能作为 PD 早期诊断的标志物。另有研究^[12]发现 PD 患者血浆中 S129 磷酸化 α -突触核蛋白的水平略高于对照组, 因此血浆中 S129 磷酸化 α -突触核蛋白也可能成为 PD 诊断的标志物, 且血浆取样比皮肤取材更为便捷。研究者^[13]使用质谱方法对脑脊液 S129 磷酸化 α -突触核蛋白和总 α -突触核蛋白进行定量, 发现可在疾病早期利用该比值对 PD 与其他叠加综合征进行鉴别诊断, 如多系统萎缩 (multiple system atrophy, MSA) 或进行性核上性麻痹 (progressive supranuclear palsy, PSP) 等。这些研究结果表明, 磷酸化 α -突触核蛋白可能作为 PD 与相关突触核蛋白病鉴别诊断的潜在生物标志物, 但其临床应用价值还需深入探讨。

关于磷酸化 α -突触核蛋白的病理作用, 研究者通常将 S129 突变为丙氨酸 (S129A) 以消除磷酸化的作用, 或用天冬氨酸或谷氨酸 (S129D/E) 来模拟磷酸化。果蝇 PD 模型中发现非磷酸化 S129A 突变体能减少由 α -突触核蛋白引起的多巴胺能神经元死亡, 而磷酸化 S129D 可使 α -突触核蛋白的毒性增强^[14]。但在 PD 大鼠模型中发现, 非磷酸化 S129A 可以增加 α -突触核蛋白诱导的黑质部位变性, 而磷酸化 S129D 则可以减轻 α -突触核蛋白诱导的

黑质纹状体变性^[15], 这与前面的结论相悖。究其出现矛盾结果的原因, Paleologou 等^[16]指出, 使用其他氨基酸代替磷酸化制作的突变体, 并不足以完全替代磷酸化的所有性质。另外, Chen 等^[17]在 PD 果蝇模型中发现, α -突触核蛋白酪氨酸 (tyrosine, Y) 125 位磷酸化能减少由 S129 磷酸化导致的 α -突触核蛋白异常聚集, 起到神经保护的作用; 并且提出 α -突触核蛋白产生的神经毒性就是由这两者的比例失衡所致。总之, α -突触核蛋白的磷酸化修饰究竟起到神经保护作用还是神经毒性作用, 因其受到的影响因素诸多, 目前尚无定论。

2.2 泛素化修饰

研究者^[4]从 LBs 中纯化泛素化 α -突触核蛋白, 发现 10% 的 α -突触核蛋白发生单泛素化修饰。关于 α -突触核蛋白泛素化修饰的作用, 有研究^[18]提示单泛素化 α -突触核蛋白可能是 α -突触核蛋白聚集和 LBs 形成的触发因素, 其通过增加体内 α -突触核蛋白的聚集, 促进 α -突触核蛋白形成大量无定形聚集体, 同时还增加多巴胺能神经元内包涵体的形成, 从而对细胞产生毒性作用。其他的研究^[19]进一步显示泛素化 α -突触核蛋白聚集体能募集 PD 相关蛋白, 例如 synphilin-1 和 UCH-L1。这些蛋白是 LBs 的组成成分。此外, Rott 等^[18]在大鼠脑组织中发现抑制泛素蛋白异构酶以减少 α -突触核蛋白单泛素化, 可以减少 α -突触核蛋白的异常聚集, 提出抑制 α -突触核蛋白泛素化可能是治疗 PD 的新策略。Hejjoui 等^[20]进一步研究发现, α -突触核蛋白 N 末端赖氨酸 (lysine, K) 6 位的单泛素化修饰能稳定 α -突触核蛋白的单体形式, 防止其形成聚集体和纤维化结构, 提示不同位点泛素化修饰的 α -突触核蛋白, 其发挥的作用可能不同。 α -突触核蛋白泛素化的确切作用及机制尚待进一步研究阐明。

2.3 硝基化修饰

临床研究^[21]显示与健康个体相比, PD 患者 LBs 含有高水平的硝基化 α -突触核蛋白, 同时 PD 患者的黑质神经元和外周血单核细胞中也含有高水平的硝基化 α -突触核蛋白。近年来的研究显示, α -突触核蛋白硝基化可能是造成 PD 患者 LBs 形成和黑质多巴胺能神经元丢失的原因。硝基化可通过多种途径产生致病效应, 如氧化应激作用。这是因为硝基化 α -突触核蛋白的量与细胞内活性氧物质 (reactive oxygen species, ROS) 的浓度呈正相关, 其可能通过氧化应激损伤神经细胞^[21]。另外, 通过抑制分子伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy, CMA) 可使 α -突触核蛋白在神经元内累积, 从而刺激小胶质细胞释放

炎症因子,进一步导致多巴胺能神经元丢失^[22]。其次,在大鼠PD模型中发现硝基化 α -突触核蛋白还可以使黑质神经元的多巴胺D2受体和纹状体多巴胺水平下调,诱导黑质多巴胺能神经元死亡;在SH-SY5Y神经母细胞瘤细胞系中,硝基化 α -突触核蛋白可损伤线粒体而诱导细胞凋亡^[23]。然而, α -突触核蛋白的硝基化一般发生在PD的后期阶段,干预 α -突触核蛋白硝基化可能对于PD早期预防及治疗价值不大^[24]。

2.4 乙酰化修饰

α -突触核蛋白的乙酰化修饰近年开始受到关注。Anderson等^[7]首先从DLB患者尸检的LBs中纯化出N末端乙酰化形式的 α -突触核蛋白。 α -突触核蛋白N末端富含赖氨酸,是发生乙酰化的主要位置^[25]。Ohrfelt等^[26]在PD患者和DLB患者尸检的颞叶皮层和前额叶皮层的脑组织中均检测到N末端乙酰化的 α -突触核蛋白。在基础研究中,Lundby等^[27]在大鼠脑组织中发现 α -突触核蛋白发生乙酰化修饰,并且鉴定出发生修饰的位点为K6、K34、K45和K96。de Oliveira等^[28]在野生型小鼠脑组织中发现 α -突触核蛋白在K6和K10上发生乙酰化修饰,并在PD细胞模型和动物模型中验证了这2个位点的乙酰化修饰所产生的保护作用。另外,还有研究者^[29]发现,N末端不同区域的乙酰化修饰对其纤维结构形成的作用不同。其中,1~12残基发生乙酰化修饰时,纤维状 α -突触核蛋白的形成被抑制;5~8残基、14~31残基及50~57残基的乙酰化修饰则促进纤维状 α -突触核蛋白形成。提示 α -突触核蛋白可在多个位点发生乙酰化修饰,且不同位点的乙酰化修饰对 α -突触核蛋白的结构和功能的影响可能也不尽相同。

3 α -突触核蛋白的乙酰化修饰在PD中的作用及相关机制

de Oliveira等^[28]在小鼠脑组织中发现在K6和K10位点上对 α -突触核蛋白进行乙酰化修饰,可明显减轻 α -突触核蛋白聚集对PD模型多巴胺能神经元的毒性作用;阻断这2个位点的乙酰化则使大鼠黑质多巴胺能神经元中 α -突触核蛋白聚集所致的神经毒性作用增强,而乙酰化修饰可使野生型 α -突触核蛋白的毒性作用降低31%。另外,在细胞中分别转染K6和K10位点乙酰化修饰和非乙酰化修饰的 α -突触核蛋白突变体,发现非乙酰化修饰的 α -突触核蛋白能明显诱导神经元损失,使得树突缩短甚至丧失,并出现包涵体;而在含有乙酰化修饰的 α -突触核蛋

白的神经元中,神经元数目明显增多,树突结构正常,几乎未出现包涵体;提示 α -突触核蛋白K6和K10位点的乙酰化修饰可减轻 α -突触核蛋白的聚集,故具有神经保护作用。该研究还发现, α -突触核蛋白为组蛋白去乙酰化酶sirtuin 2的底物,抑制sirtuin 2可使 α -突触核蛋白K6和K10位点上的乙酰化水平明显增加,从而有效地减少 α -突触核蛋白的聚集。

Ledeen等^[30]的研究发现N末端乙酰化在增强 α -突触核蛋白与神经节苷脂1(ganglioside 1, GM1)的结合中起到重要作用。N-末端乙酰化 α -突触核蛋白与GM1的强特异性结合,可减少 α -突触核蛋白聚集,抑制原纤维形成。Wu等^[31]在小鼠PD模型中验证了GM1水平降低会加速小鼠黑质中 α -突触核蛋白的聚集。来自PD患者的中枢神经系统和非中枢神经系统的组织表现出与小鼠类似的GM1缺陷,表明GM1可能参与PD的发病机制^[32]。因 α -突触核蛋白N末端的乙酰基与GM1形成氢键而增强了其对神经元GM1的特异性结合作用^[33],继而使乙酰化 α -突触核蛋白的纤维状聚集减少,而未发生乙酰化修饰的 α -突触核蛋白的聚集则未减少。

Mason等^[34]研究发现乙酰化修饰能减少铜离子诱导的 α -突触核蛋白的异常聚集,表明暴露于高水平的金属离子可能是某些非家族性PD患者的潜在危险因素,而维持体内铜离子的稳态对PD患者至关重要。Cannon等^[35]的研究显示, α -突触核蛋白对铜离子具有高亲和力,其N末端是铜离子的主要结合位点,而N末端发生乙酰化修饰能减弱 α -突触核蛋白与铜离子的亲和力,阻止致密构象的形成,从而减少铜离子诱导的 α -突触核蛋白的异常聚集。

而Sarafian等^[36]研究发现,N末端乙酰化的 α -突触核蛋白的聚集能破坏成年小鼠脑的线粒体功能。胞质中的 α -突触核蛋白通过其乙酰化的N端结合到线粒体膜的磷脂上,之后覆盖线粒体表面的孔隙,从而阻碍其他物质通过线粒体膜,因此干扰了许多重要物质在线粒体的转运,如线粒体电子传递链的复合物I^[37]。复合物I也是许多毒性物质的主要靶标,如1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetra-hydropyridine, MPTP)和具有抑制呼吸链并产生氧化应激作用的鱼藤酮^[35]。复合物I被破坏可使脑线粒体中膜电位降低,引起ROS水平升高,从而导致黑质神经元死亡^[36]。

关于乙酰化修饰影响 α -突触核蛋白异常聚集及多巴胺能神经元存活的相关机制,除了上述研究结果,另有研究^[38]显示,N末端乙酰化对于 α -突触核蛋白与脂质膜的结合至关重要,这是由于乙酰化作用可诱导N末端形



成 α 螺旋结构以增加其与膜结合的特异性,从而降低 α -突触核蛋白的聚集能力,使得 α -突触核蛋白原纤维形成的速率约减慢了一半。另外,翟紫凝等^[39]的研究发现,赖氨酸乙酰化可生成大量负电荷,导致 α -突触核蛋白N末端原本的正电荷减少,且形成的负电荷可与原本带负电荷的C末端产生静电排斥作用,取代之正负电荷的相互吸引作用,阻碍 α -突触核蛋白单体聚集成聚集体或原纤维,致使其纤维化过程被抑制。Bu等^[40]的研究则发现 α -突触核蛋白发生乙酰化修饰时,其N末端添加的乙酰基能破坏分子间的氢键,从而减少 α -突触核蛋白的异常聚集。总之,目前多数研究认为 α -突触核蛋白的乙酰化修饰能通过多种机制抑制其病理性聚集,减少神经毒性作用。

4 总结

目前关于 α -突触核蛋白乙酰化修饰的研究尚处于初期阶段,但研究结果显示其与 α -突触核蛋白的异常聚集密切相关,且不同位点的乙酰化修饰对 α -突触核蛋白聚集体结构的影响也不尽相同。将来有必要深入探讨不同区域或不同位点的乙酰化修饰对 α -突触核蛋白结构的影响,以进一步分析、寻找与 α -突触核蛋白聚集体毒性作用密切相关的关键修饰位点,以及分析 α -突触核蛋白乙酰化修饰在患者体液或组织中作为分子标志物的价值。随着质谱等技术的发展, α -突触核蛋白乙酰化修饰的研究也必将逐步深入,这些研究结果对于深入认识PD的发病机制、寻找新型治疗靶点具有重要意义。

参·考·文·献

- [1] Jiang P, Dickson DW. Parkinson's disease: experimental models and reality[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135(1): 13-32.
- [2] Dehay B, Bourdenx M, Gorry P, et al. Targeting α -synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(8): 855-866.
- [3] Peelaerts W, Bousset L, van der Perren A, et al. α -synuclein strains cause distinct synucleinopathies after local and systemic administration[J]. *Nature*, 2015, 522(7556): 340-344.
- [4] Beyer K, Ariza A. α -synuclein posttranslational modification and alternative splicing as a trigger for neurodegeneration[J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 47(2): 509-524.
- [5] Moriarty GM, Janowska MK, Kang L, et al. Exploring the accessible conformations of N-terminal acetylated α -synuclein[J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(8): 1128-1138.
- [6] Duce JA, Wong BX, Durham H, et al. Post translational changes to α -synuclein control iron and dopamine trafficking: a concept for neuron vulnerability in Parkinson's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1): 45.
- [7] Anderson JP, Walker DE, Goldstein JM, et al. Phosphorylation of Ser-129 is the dominant pathological modification of α -synuclein in familial and sporadic lewy body disease[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(40): 29739-29752.
- [8] Doppler K, Jentschke HM, Schulmeyer L, et al. Dermal phospho- α -synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease[J]. *Acta Neuropathologica*, 2017, 133(4): 535-545.
- [9] Antelmi E, Donadio V, Incensi A, et al. Skin nerve phosphorylated α -synuclein deposits in idiopathic REM sleep behavior disorder[J]. *Neurology*, 2017, 88(22): 2128-2131.
- [10] Mahowald MW, Schenck CH. REM sleep behaviour disorder: a marker of synucleinopathy[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(5): 417-419.
- [11] Iranzo A, Valldeoriola F, Lomena F, et al. Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(9): 797-805.
- [12] Foulds PG, Mitchell JD, Parker A, et al. Phosphorylated α -synuclein can be detected in blood plasma and is potentially a useful biomarker for Parkinson's disease[J]. *FASEB J*, 2011, 25(12): 4127-4137.
- [13] Wang Y, Shi M, Chung KA, et al. Phosphorylated α -synuclein in Parkinson's disease[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(121): 121ra20.
- [14] Torok N, Majlath Z, Szalardy L, et al. Investigational α -synuclein aggregation inhibitors: hope for Parkinson's disease[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016, 25(11): 1281-1294.
- [15] Gorbatyuk OS, Li S, Sullivan LF, et al. The phosphorylation state of Ser-129 in human α -synuclein determines neurodegeneration in a rat model of Parkinson disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(2): 763-768.
- [16] Paleologou KE, Schmid AW, Rospigliosi CC, et al. Phosphorylation at Ser-129 but not the phosphomimics S129E/D inhibits the fibrillation of α -synuclein[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(24): 16895-16905.
- [17] Chen L, Periquet M, Wang X, et al. Tyrosine and serine phosphorylation of α -synuclein have opposing effects on neurotoxicity and soluble oligomer formation[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(11): 3257-3265.
- [18] Rott R, Szargel R, Haskin J, et al. Monoubiquitylation of α -synuclein by seven in absentia homolog (SIAH) promotes its aggregation in dopaminergic cells[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(6): 3316-3328.
- [19] Engelender S. Ubiquitination of α -synuclein and autophagy in Parkinson's disease[J]. *Autophagy*, 2008, 4(3): 372-374.
- [20] Hejjaoui M, Haj-Yahya M, Kumar KS, et al. Towards elucidation of the role of ubiquitination in the pathogenesis of Parkinson's disease with semisynthetic ubiquitinated α -synuclein[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2011, 50(2): 405-409.
- [21] Prigione A, Piazza F, Brighina L, et al. α -synuclein nitration and autophagy response are induced in peripheral blood cells from patients with Parkinson disease[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 477(1): 6-10.
- [22] Xilouri M, Vogiatzi T, Vekrellis K, et al. Aberrant α -synuclein confers toxicity to neurons in part through inhibition of chaperone-mediated autophagy[J]. *PLoS One*, 2009, 4(5): e5515.
- [23] Liu Y, Qiang M, Wei Y, et al. A novel molecular mechanism for nitrated α -synuclein-induced cell death[J]. *J Mol Cell Biol*, 2011, 3(4): 239-249.
- [24] 王彦, 俞仲望, 朱臻宇. α -synuclein 硝基化修饰在帕金森病中的研究进展[J]. *第二军医大学学报*, 2015, 36(4): 423-428.
- [25] Plotegher N, Bubacco L. Lysines, Achilles' heel in α -synuclein conversion to a deadly neuronal endotoxin[J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 26: 62-71.
- [26] Ohrfelt A, Zetterberg H, Andersson K, et al. Identification of novel α -synuclein isoforms in human brain tissue by using an online nanoLC-ESI-FTICR-MS method[J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(11): 2029-2042.
- [27] Lundby A, Lage K, Weinert Brian T, et al. Proteomic analysis of lysine acetylation sites in rat tissues reveals organ specificity and subcellular patterns[J]. *Cell Rep*, 2012, 2(2): 419-431.
- [28] de Oliveira RM, Vicente Miranda H, Francelle L, et al. The mechanism of sirtuin 2-mediated exacerbation of α -synuclein toxicity in models of Parkinson disease[J]. *PLoS Biol*, 2017, 15(3): e2000374.
- [29] 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[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75018.
- [30] Ledeen RW, Wu G. Gangliosides, α -synuclein, and Parkinson's disease[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2018, 156: 435-454.
- [31] Wu G, Lu ZH, Kulkarni N, et al. Deficiency of ganglioside GM1 correlates with Parkinson's disease in mice and humans[J]. *J Neurosci Res*, 2012, 90(10): 1997-2008.
- [32] Schneider JS, Gollomp SM, Sendek S, et al. A randomized, controlled, delayed start trial of GM1 ganglioside in treated Parkinson's disease patients[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 324(1/2): 140-148.
- [33] Bartels T, Kim NC, Luth ES, et al. N- α -acetylation of α -synuclein increases its helical folding propensity, GM1 binding specificity and resistance to

- aggregation[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e103727.
- [34] Mason RJ, Paskins AR, Dalton CF, et al. Copper binding and subsequent aggregation of α -synuclein are modulated by N-terminal acetylation and ablated by the H50Q missense mutation[J]. Biochemistry, 2016, 55(34): 4737-4741.
- [35] Cannon JR, Tapias V, Na HM, et al. A highly reproducible rotenone model of Parkinson's disease[J]. Neurobiol Dis, 2009, 34(2): 279-290.
- [36] Sarafian TA, Ryan CM, Souda P, et al. Impairment of mitochondria in adult mouse brain overexpressing predominantly full-length, N-terminally acetylated human α -synuclein[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e63557.
- [37] Zigoneanu IG, Yang YJ, Krois AS, et al. Interaction of α -synuclein with vesicles that mimic mitochondrial membranes[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1818(3): 512-519.
- [38] Lee JH, Ying J, Bax A. Nuclear magnetic resonance observation of α -synuclein membrane interaction by monitoring the acetylation reactivity of its lysine side chains[J]. Biochemistry, 2016, 55(35): 4949-4959.
- [39] 翟紫凝, 吴琼, 李从刚. 乙酰化修饰抑制 α -synuclein 的纤维化聚集[J]. 波谱学杂志, 2016, 33(2): 179-187.
- [40] Bu B, Tong X, Li D, et al. N-terminal acetylation preserves α -synuclein from oligomerization by blocking intermolecular hydrogen bonds[J]. ACS Chem Neurosci, 2017, 8(10): 2145-2151.

[收稿日期] 2018-05-31

[本文编辑] 崔黎明

勘误说明

本刊 2018 年第 7 期第 769—774 页胡春晓等作者撰写的《老年心肌梗死患者外周血全基因组 DNA 甲基化和羟甲基化水平与冠状动脉粥样硬化程度的关系》论著中 5-hmC 描述以及图 1B、图 3B 表述有误, 2.2 中相关文字更改为“5-hmC 水平分别为 0.37% (0.12% ~ 0.48%) 和 0.50% (0.39% ~ 0.61%)”, 图 1B 及图 3B 更正为下图。请读者以勘误的结果为准, 特此声明。由此带来不便, 敬请谅解!

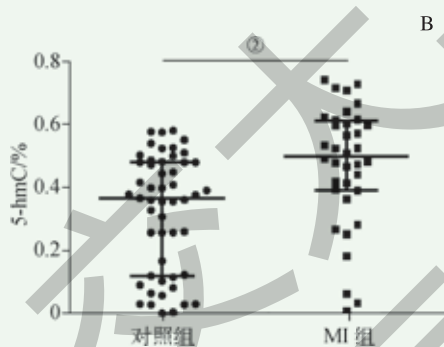


图 1

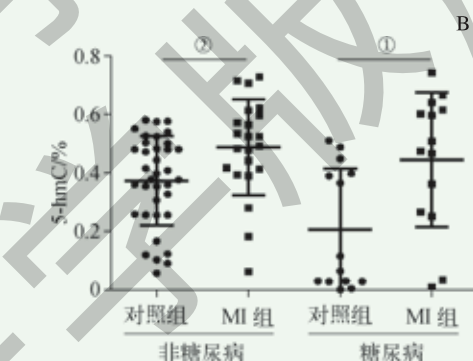


图 3