

综述

多巴胺代谢异常在帕金森病相关病理变化中的作用

王晓蕊, 朱松鑫, 温晓鸣, 谢俊霞, 宋宁*

青岛大学基础医学院生理学与病理生理学系, 脑科学与疾病研究院, 青岛 266071

摘要: 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见的中枢神经系统退行性疾病之一, 其主要病理学特征是中脑黑质部的多巴胺(dopamine, DA)能神经元选择性丢失。虽然已发现基因易感性、衰老、环境毒素等因素与PD发病有关, 但导致DA能神经元退行性死亡的细胞分子机制仍不明确。DA代谢是DA能神经元中的重要生理过程, 其过程与黑质DA能神经元丢失密切相关, DA代谢异常参与了PD神经元变性相关的诸多病理学过程, 例如铁代谢异常、 α -突触核蛋白异常聚集、内质网应激、蛋白质降解功能障碍、神经炎症反应等。本文就DA代谢异常在PD相关病理学过程中的作用进行综述。

关键词: 多巴胺; 帕金森病; 铁; α -突触核蛋白

中图分类号: R338; Q42; R741

Altered dopamine metabolism and its role in pathogenesis of Parkinson's disease

WANG Xiao-Rui, ZHU Song-Xin, WEN Xiao-Ming, XIE Jun-Xia, SONG Ning*

Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medicine; Institute of Brain Science and Disease, Qingdao University, Qingdao 266071, China

Abstract: Parkinson's disease (PD), one of the most frequent neurodegenerative disorders, is characterized by the selective loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra (SN). Genetic vulnerability, aging, environmental insults are believed to contribute to the pathogenesis of PD. However, the cellular and molecular mechanism of dopaminergic neurons degeneration remains incompletely understood. Dopamine (DA) metabolism is a cardinal physiological process in dopaminergic neurons, which is closely related to the loss of dopaminergic neurons in the SN. DA metabolism takes part in several pathological processes of PD neurodegeneration, such as iron metabolism disturbance, α -synuclein mis-folding, endoplasmic reticulum stress, protein degradation dysfunction, neuroinflammatory response, etc. In this review, we will describe altered DA metabolism and its contributions to PD pathogenesis.

Key words: dopamine; Parkinson's disease; iron; α -synuclein

多巴胺(dopamine, DA)是一种单胺类神经递质, 由DA能神经元合成并储存在囊泡中, 通过出胞与量子化释放, 作用于DA受体, 进而通过G蛋白耦联受体介导的跨膜信号转导过程, 参与躯体运动调节、心血管活动调控、学习和记忆、奖赏、精神活性物质成瘾、动机行为等许多生理及病理过程。帕金森病(Parkinson's disease, PD)的主要病理学表现为黑质DA能神经元选择性丢失, 纹状体DA含量减少,

临床表现为以运动迟缓、肌肉僵直、静止性震颤等为主的运动障碍。本文综述了DA代谢异常与PD相关的诸多病理学变化之间的关系, 对DA代谢与PD之间的复杂关系提出了我们的见解。

1 DA代谢异常与PD

1.1 DA合成、储存和转运与PD

DA在DA能神经元内以酪氨酸为原料, 在酪

Received 2020-02-06 Accepted 2020-05-06

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 31871049) and the National Students' Innovation and Entrepreneurship Training Program of China (No. 201911065011).

*Corresponding authors. E-mail: ningsong@qdu.edu.cn

氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 的催化下转变成左旋多巴 (levodopa, *L*-dopa), 后在芳香族氨基酸脱羧酶 (aromatic amino acid decarboxylase, AADC) 的作用下脱羧转变成 DA。大部分 DA 经突触囊泡膜上的单胺囊泡转运蛋白 2 (vesicular monoamine transporter 2, VMAT2) 转运进入突触囊泡储存, 胞质中的 DA 浓度处于较低水平。当神经冲动传至神经突触时, 储存在突触囊泡中的 DA 释放到突触间隙, 结合并激动突触后膜的 DA 受体。突触间隙中的 DA 可通过突触前膜 DA 转运体 (dopamine transporter, DAT) 介导的转运作用或突触囊泡介导的细胞内吞作用重新摄取和循环利用, 也可被单胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO) 或儿茶酚胺-O-甲基转移酶 (catechol-O-methyltransferase, COMT) 代谢。

突触囊泡在 DA 能神经元内主要发挥两种作用, 一是转运、释放神经递质, 参与 DA 的循环, 执行突触间信息传递的功能; 二是包裹、储存 DA 等胞内物质以隔离胞浆环境, 作为神经元的保护机制防止氧化应激等有害反应的发生, 这与突触囊泡中低 pH 值 (2.0~2.4) 能够防止 DA 的氧化有关^[1]。突触囊泡膜上功能蛋白异常等任何转运过程中的缺陷都可以导致 DA 储存和转运功能的下降, 进而发生胞质内 DA 的氧化、聚集并诱发一系列毒性反应。突触囊泡膜上的 VMAT2 介导胞质中 DA 转运进入囊泡储存, 在维持 DA 稳态中发挥重要作用。实验表明, VMAT2 编码基因的突变可导致 PD 相关症状的出现^[2]; 具有 DA 能神经毒性的甲安非他命 (methamphetamine, METH) 可以促使囊泡内的 DA 释放, 增加胞质内的 DA 浓度, VMAT2 过表达小鼠可以在一定程度上抵抗 METH 的毒性作用^[3, 4]。在过表达 VMAT2 小鼠的纹状体中, DA 囊泡体积增大 33%, 储存能力增强了 56%, 组织中 DA 水平提高了 21%, 这有效保护了黑质、纹状体 DA 能神经元免受神经毒素 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 的损伤作用; 而 VMAT 水平降低 95% 之后, 小鼠随年龄增加纹状体 DA 能末梢进行性丢失, 且对 MPTP 更易感^[4, 5]。除 VMAT2 外, 还发现位于囊泡膜上的突触囊泡糖蛋白 2C (synaptic vesicle glycoprotein 2C, SV2C) 能够协调囊泡运动, 促进钙依赖的 DA 囊泡释放。有研究表明, SV2C 基因缺失小鼠黑质纹状体神经通路中 DA 总量减少, 出现与其他 DA 囊泡功能降低模型相一致的运动减少等表型,

这可能与 DA 囊泡释放减少、囊泡的储存和运输功能受干扰有关。此外还发现在 PD 患者的基底神经节内 SV2C 断裂明显, 从而将 SV2C 与 PD 致病相联系^[6]。

突触囊泡可以由突触前膜内陷而形成, 即突触囊泡内吞 (synaptic-vesicle-endocytosis, SVE), 此过程能够在囊泡出胞之后恢复突触前膜面积, 实现突触囊泡的循环和再生, 同时, 突触间隙中的 DA 可以通过 SVE 完成 DA 重摄取。突触小泡磷酸酶 1 (synaptojanin 1, SJ1)(PARK20) 是一种在神经突触部位高表达的磷酸酶, SJ1 突变可导致 SVE 功能和囊泡循环的普遍缺陷, 以及运动协调障碍、癫痫发作等神经症状的出现^[7]。亮氨酸重复激酶 2 (leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2)(PARK8) 被认为是 PD 患者重要的突变基因^[8, 9]。LRRK2 在体外能够直接磷酸化 SJ1, 导致 SVE 所需的内吞蛋白 (Endophilin)-SJ1 相互作用中断, 进而阻断神经囊泡内吞功能。其中最常见 LRRK2 G2019s 突变对 SVE 过程的影响可以通过抑制异常增强的 LRRK2 激酶活性来阻断。实验也证实了 LRRK2 与 SJ1 的突变可能通过共同途径在 PD 发生早期导致 LRRK2 的激酶活性升高与 DA 的传递障碍^[10]。最近, Nguyen 等人在携带 LRRK2 突变的 PD 患者来源的诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPSC) 诱导形成的 DA 能神经元中, 证实了 Auxilin 磷酸化异常可导致 SVE 损伤, 进而导致胞浆中氧化的 DA 增多, 以及葡萄糖脑苷脂酶 (glucocerebrosidase, GCase) 活性下降、 α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -Syn) 聚集等毒性反应^[11]。在某些情况下, 神经元内的 DA 可装配进入 SVE 形成的囊泡中防止其在胞质内的积累与氧化。SVE 受损或延迟可能导致 DA 不正确的包装, 胞质内 DA 的含量升高, 最终导致以轴突末端为起始的 DA 能神经元变性^[12]。这些研究结果说明了 PD 相关基因突变、SVE 功能障碍和 DA 代谢改变之间的联系, 揭示了 SVE 障碍和 PD 的相关性。

DAT 介导突触间隙中 DA 重摄取进入突触末梢, 参与维持胞内 DA 的稳态。PET-CT 在体检测到早期 PD 患者黑质纹状体系统的突触前末梢 DAT 减少 36%~70%, 在胞体约减少 30%, 与尸检结果中 PD 患者黑质中 DA 能轴突末梢比神经元胞体神经退行性损伤更大相一致^[13]。Giros 等人的实验表明, DAT 敲除的小鼠表现为运动过度, 胞质内 DA 减少和囊泡内 DA 的储存降低, 以及对可卡因等神经毒素敏

感性下降。DAT 失活后机体将无法通过其他机制来代偿以达到 DA 的相对稳定。对 DAT 的表达“封锁”以及 DAT 抑制剂的使用有望提高胞外 DA 有效浓度,改善 PD 症状^[14]。DAT 还可以受到多种药物的影响,可卡因可以阻止突触前神经元 DAT 对 DA 的重摄取,使突触间隙的 DA 浓度增加;MPTP 可以生成 MPP⁺,MPP⁺ 可以经 DAT 转运进入细胞,对线粒体造成损伤,引起线粒体功能障碍,最终导致细胞死亡^[15]。事实表明,DAT 表达水平更高的神经元更容易受到 MPP⁺ 的神经毒性作用,DAT 敲除小鼠可以抵抗 MPTP 诱导的黑质纹状体系统损伤^[16-18]。因此,高 DAT/VMAT2 比值被认为能增加细胞对神经毒性物质的敏感性^[19-21]。黑质致密部(substantia nigra compacta, SNc)的 DA 能神经元具有较高的 DAT/VMAT2 比值,比其他神经元更容易发生细胞死亡,如腹侧背盖区(ventral tegmental area, VTA)^[22, 23]。在携带 LRRK2 G2019s 突变的 12 月龄转基因小鼠纹状体内,DAT 水平和活性升高,VMAT2 水平降低,但 DA 稳态失调在 LRRK2 突变中的意义仍然存有不不确定性^[24]。

1.2 DA 氧化与 PD

在氧参与下,胞质中游离 DA 发生单电子氧化,产生多巴胺半醌自由基,此过程可产生超氧化物,进一步氧化或发生歧化反应可生成多巴胺醌(dopamine quinones, DAQs)。能够催化 DA 氧化的物质包括部分金属离子,如 Mn³⁺、Cu²⁺、Fe³⁺、Fe²⁺等,以及部分氧化酶,如黄嘌呤氧化酶、细胞色素 P450、前列腺素 H 合成酶、乳过氧化物酶等^[25]。其中,Fe³⁺ 与 DA 形成复合物更受关注,可催化 DA 氧化,产生神经毒性作用^[26]。DAQ 在生理 pH 下不稳定,故发生重排环化和氧化,产生氨基铬(aminochrome),氨基铬可再次重排氧化生成 5,6-吲哚醌(5,6-indole-quinone)^[27]。因此,DA 氧化过程中产生的主要代谢醌类产物有 DAQs、氨基铬、5,6-吲哚醌和 6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA),它们在 PD 患者 DA 能神经元死亡中发挥重要作用。

在 DA 氧化产物中,5,6-吲哚醌反应活跃,能够与 α -Syn 结合,形成毒性低聚物^[28]。DAQs 能与线粒体呼吸链复合体 I、III 和 V 结合形成复合物,使其失活,无法氧化磷酸化产生 ATP,导致线粒体功能障碍^[29]。6-OHDA 是 PD 动物模型制备常用的药物之一,是线粒体呼吸链复合体 I 和 IV 的有效抑制剂。6-OHDA 代谢产生的 H₂O₂ 能与铁通过 Fenton

反应生成羟自由基诱导氧化应激,引发细胞膜完整性受损、遗传物质损伤、线粒体功能障碍等,引起细胞死亡。氨基铬在还原酶的作用下发生单电子还原反应,形成氧化还原循环,不断消耗 NADH 和氧,产生超氧化物^[30]。胞质中 DA 过量时产生的醌类物质可进一步氧化形成稳定终产物神经黑色素(neuromelanin, NM),其作为 PD 患者脑区特征性增多的物质之一,可以螯合活性金属离子,保护神经元免受氧化应激的损伤^[31, 32]。DT-黄递酶可催化氨基铬发生双电子还原反应,但其产物不能发生自身氧化,不形成氧化还原循环,能够防止氨基铬的神经毒性作用,因此,DT-黄递酶发挥了神经保护作用^[33]。此外,谷胱甘肽转移酶 M2 (glutathione S-transferase M2, GSTM2) 能够催化 DAQs、氨基铬与谷胱甘肽的结合,形成稳定的终产物,以消除 DA 毒性代谢产物,也被认为是一种神经保护机制^[34]。

1.3 DA 降解与 PD

DA 能神经元胞浆内游离 DA 的降解可以通过两个平行的途径进行,在第一个途径中,DA 经 MAO 催化生成 3,4-二羟基苯乙醛(3,4-dihydroxyphenylacetaldehyde, DOPAL),并在醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)的作用下生成 3,4-二羟基苯乙酸(3,4-dihydroxyphenylacetic acid, DOPAC),最终在 COMT 甲基化作用下,DOPAC 可转化成高香草酸(homovanillic acid, HVA)。在另一种途径中,DA 先通过 COMT 作用转化为 3-甲氧基酪胺(3-methoxytyramine, 3-MT),随后 MAO 和 ALDH 相继作用产生 HVA。其中,MAO 是一种表达于神经元和胶质细胞中线粒体膜上的一种黄素酶,MAO-A 主要在儿茶酚胺能神经元中表达,对 5-羟色胺、DA、去甲肾上腺素等底物具有较高的亲和力;MAO-B 主要在 5-羟色胺能、组胺能神经元以及星形胶质细胞中表达,底物主要包括酪胺、苯乙胺和 MPTP。

MAO 对胞质中游离 DA 的降解可以阻止其氧化成有毒产物,对神经元起保护作用,但也有人指出 MAO 催化反应产生的 H₂O₂ 可导致氧化应激的发生^[25]。研究表明 MAO-B 某等位基因与酶活性升高相关,被证明是 PD 运动并发症的危险因素^[35, 36]。有研究显示,MAO-B 水平与星形胶质细胞激活呈正相关,星形胶质细胞中 MAO-B 含量升高可诱发 PD 症状,因此可能加剧 PD 神经变性过程。MAO-B 抑制剂可能有助于抑制有害的星形胶质细胞活化与神经炎症的发生。但是抑制星形胶质细胞中的

MAO-B 或 DA 神经元中 MAO-A 对 PD 进程的影响尚需进一步的研究^[37]。COMT 的抑制剂可以延长 *L*-dopa 的作用时效并且减少反应的波动。目前, 恩他卡朋作为 *L*-dopa 增效剂, 增加 *L*-dopa 的半衰期, 维持血浆中 *L*-dopa 的水平, 在临床上可改善 PD 症状, *L*-dopa、多巴脱羧酶抑制剂 (dopadecarboxylase inhibitors, DDI) 与 COMT 抑制剂组合作为标准治疗方案也应用于 PD 患者的改善^[38–40]。

2 DA 代谢异常与铁沉积

磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 显示在早期 PD 患者的壳核、苍白球、红核、黑质中均有铁的沉积, 但 DA 能神经元的缺失特征性发生于 SNc。研究表明铁的异常聚积是 PD 的早期发病事件之一, PD 患者脑内黑质中铁水平升高更显著, 且随疾病的严重程度而增加。铁的沉积可能与铁的转运、储存、调节异常有关, 最终导致铁在易感的 DA 能神经元沉积^[41, 42]。

在 DA 代谢过程中, 铁作为 TH 的辅因子, 参与 DA 的合成^[43]。同时, 过多的铁通过与 DA 代谢酶促反应中生成的 H_2O_2 发生 Fenton 反应, 生成有毒的羟自由基, 氧化应激标志物增加, 引发细胞损伤, 诱导细胞凋亡。此外, 有研究显示铁水平影响 MAO-B 的活性 (DA 酶促降解), 在其催化下生成 DOPAL, 产生 H_2O_2 。随着年龄增加, 脑中铁与 MAO-B 含量增加, 促进了 Fenton 反应和羟自由基的生成^[44, 45]。而在有氧条件下, 铁加速 DA 非酶促催化过程, 并产生有毒中间产物或超氧负离子、羟自由基等终产物。因此, 铁与 DA 被认为是一对毒性组合, 铁与 DA 相互作用产生了对易损脑区有害的中间产物或终产物, 二者形成的氧化还原组合可能是渐进性神经退行性病变的诱因^[46]。

如前所述, DA 氧化过程中产生 DAQs、氨基铬和 6-OHDA 等毒性代谢产物。研究表明铁诱导 DA 氧化生成的 DAQs 对蛋白酶体的抑制和 DA 能神经元的死亡有重要的促进作用^[47]。6-OHDA 还可反过来促进铁蛋白释放铁, 引起胞质内铁含量增高与细胞功能障碍的级联反应与恶性循环^[46]。另外, 在脂肪酸氢过氧化物存在下, Fe^{3+} 与 DA 生成 Fe-DAQs 复合物, 这种不稳定的中间产物反应生成有毒的 6-OHDA-Q, 进而引起线粒体损伤, ATP 水平下降^[46]。铁还可加速氨基铬的形成, 尤其是 Fe^{2+} 更有效且表现出 pH 依赖性, 酸性条件下细胞中的

氨基铬积累增多, 产生大量羟自由基, 加剧氧化应激^[48]。

实验表明 DA 处理巨噬细胞后铁摄入增加, 且通过增加铁调素的表达促进膜铁转运蛋白 1 (ferroportin 1, FPN1) 的内化和降解减少铁的转出, 促进细胞内铁积累并导致氧化应激^[49, 50]。然而, 也有研究表明 DA 具有双重效应, 在高 DA/Fe 比率下, DA 可与铁络合, 防止铁发生 Fenton 反应, 具有神经保护作用。反之在低 DA/Fe 比率下, 未结合的铁发挥对神经元的毒性作用^[51]。*L*-dopa 作为 PD 治疗的常用替代疗法, 同时具有 pH 依赖的铁结合特性, 类似温和型铁螯合剂^[52]。研究显示, 一种新的三 (DA) 衍生物含有三个 DA 螯合物部分, 具有有效的 DA 结合能力和对 Fe^{3+} 的选择性, 其高氧化活性和无毒性可用于螯合过载的铁, 而不消耗必需的其他金属离子, 在 PD 治疗中具有临床应用的前景^[53]。

此外, 过量的 DA 可转变成其代谢终产物 NM, NM 上有低亲和力、高亲和力两种铁结合位点, 具有不同的氧化活性。铁过载时, 与高亲和力位点结合达到饱和, 而与低亲和力位点结合时表现出不稳定的反应活性。在生理情况下 NM 可通过有效螯合铁发挥神经保护作用, 成为铁代谢中重要的“铁池”, 防止 Fenton 反应和抗坏血酸氧化; PD 情况下, 低亲和力位点的 NM 与铁的结合易释放, 通过参与氧化还原过程发挥毒性作用^[31, 54, 55]。NM 上结合的过量铁还可催化 DA 氧化为 DAQ, 进一步诱导蛋白质氧化修饰, 引起级联式神经毒性过程^[25, 55]。当神经元中 DA、NM、铁的动态平衡被破坏时, 含 NM 的细胞器积累了大量的毒素和铁, 就会引发神经变性。退化的神经元释放的 NM 可激活小胶质细胞, 引起细胞死亡, 死亡的神经元进一步释放 NM, 启动神经炎症与神经变性的自我推进过程^[41]。NM 结合的铁超载, 还可增加 NM 被 H_2O_2 降解的速率, 表现为加剧小胶质细胞对 NM 的吞噬和 NM 所结合毒素的释放, 促进了细胞的死亡^[41, 55]。因此 DA 的代谢产物在一定程度上调节铁代谢, 铁超载反过来影响 DA 代谢过程中 DA 氧化和神经毒性的 DAQs 形成, 并影响神经炎症和神经变性的过程。除了铁与 DA 及其代谢产物的直接作用, 铁可能通过影响参与 DA 代谢的某些蛋白, 如 DAT 的蛋白表达及翻译后修饰, 从而影响细胞质内 DA 浓度和 DA 的释放。缺铁能够导致大鼠纹状体 DAT 的表达下调, 引起胞外 DA 浓度升高^[56]。离体实验证实铁螯合剂

DFO 能够通过降低 DAT mRNA 稳定性以及提高内吞作用,从而降低 DAT 的表达^[57]。研究证明处于高铁情况下的 DA 对铁的亲和力要超过抗氧化剂抗坏血酸,形成更稳定的 $\text{Fe}^{3+}\text{DA}_2$ 复合物,抑制了抗坏血酸对其结合铁的还原作用。而高浓度的抗坏血酸在无铁时可通过灭活自由基减轻氧化应激和减少 DAQs 的生成。鉴于氧化应激在 PD 发生和发展中的作用,抗坏血酸与铁螯合剂联合使用可能是一种有前景的 PD 治疗方案^[58],而铁代谢和 DA 相互作用可能成为新的作用靶点。

3 DA代谢异常与 α -Syn聚集

PD 疾病状态下,铁、游离 DA、 α -Syn 错误折叠并存于 DA 能神经元中,共同参与了神经元易感性^[59]。 α -Syn 是位于 DA 能神经元突触前成分中的一种由 140 个氨基酸残基组成的小分子蛋白质。 α -Syn 编码基因 (*SNCA*) 的点突变可以导致常染色体显性遗传的 PD,散发性 PD 的受损神经元存在着胞体内的嗜酸性包涵体,即主要由已聚集的 α -Syn 形成的 Lewy 小体 (Lewy bodies, LBs)。 α -Syn 是目前公认的 PD 发病的关键因素。 α -Syn 在神经元可自身组装成聚合体,表现为不同的存在形式,如单体、二聚体、寡聚体、原纤维和纤维,也可与胞内许多蛋白相互作用,包括 Parkin、 β -淀粉样蛋白、DAT、tau、微管蛋白等,还可与脑脊液或血浆中蛋白质结合,如载脂蛋白^[60]。起初,在 PD 患者的大脑黑质中发现异常 α -Syn 的聚集,到目前为止,人们发现 α -Syn 也存在于蓝斑核、中缝核、迷走神经背核等其他脑区,甚至还可在 PD 患者的迷走神经和一些外周组织中查见,包括视网膜、胃肠道、皮肤、小唾液腺、下颌下腺等^[61-64]。目前认为,在 PD 的进展过程中,在病理状态下 α -Syn 可以通过神经系统播散,实验表明 α -Syn 能够通过朊粒样的方式在脑内神经元之间,或互相联系的结构之间进行自我播散^[65]。

在所有 α -Syn 的存在形式中,寡聚体和可溶性的原纤维被认为是具有神经毒性的,并且在啮齿类动物中已发现,注射不同形式的 α -Syn 可导致不同类型的神经系统病理变化。 α -Syn 寡聚体发挥神经毒性作用涉及多个细胞器和不同的细胞内外作用过程,最终可导致神经元的变性和死亡。 α -Syn 可与线粒体外膜转位酶 (translocase of outer mitochondrial membrane, TOM) 受体相互作用并影响线粒体蛋白

质的输入,或抑制复合体 I 的功能,还可促进 Ca^{2+} 诱导的线粒体肿胀和去极化,进而导致线粒体功能障碍^[66-68]; α -Syn 寡聚体可诱导内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 应激,激活未折叠蛋白质反应 (unfolded protein response, UPR)^[69]; α -Syn 寡聚体能够抑制蛋白酶体的功能,加剧 α -Syn 寡聚体的异常聚集^[70]; α -Syn 寡聚体和生物膜相互作用,导致膜输入抵抗、兴奋性下降、通透性变化等特性改变^[71]。

3.1 DA 代谢异常影响 α -Syn 聚集和毒性作用

DA 被认为是 α -Syn 聚集的调节剂,可能通过多种途径影响 α -Syn 毒性寡聚体的形成。实验证明,提高细胞内 DA 水平,能够通过改变 α -Syn 寡聚体的构象稳定其存在形式,从而促进 α -Syn 寡聚体形成并抑制其纤维化^[72]。DA 的这种作用可能是通过其氧化产物 DAQs 实现的,DAQs 修饰抑制 α -Syn 原纤维向纤维转化,加剧了 α -Syn 原纤维的聚集^[73]。尤其是 DOPAL 能与 α -Syn 中赖氨酸残基发生共价修饰,抑制其纤维化,有利于 α -Syn 寡聚体形成^[74]。也有实验显示,细胞内 DA 的氧化可以引起 α -Syn 中 4 个半胱氨酸的全部氧化,从而促进可溶性 α -Syn 低聚物的形成^[75]。

有证据表明,DA 诱导的神经毒性依赖于 α -Syn 的作用。在 α -Syn 表达正常,且仅表达 5% 正常 VMAT2 的小鼠中,可观察到 DA 能神经元的丢失;而在 *SNCA* 基因敲除,且仅表达 5% 正常 VMAT2 的小鼠中则不会导致 DA 能神经元的丢失^[72, 76]。最近有研究表明,注射携带突变 *TH* 基因序列的病毒使小鼠表达 TH-RREE 突变蛋白,此蛋白对 DA 的反馈抑制不敏感,可导致细胞内 DA 水平升高。已经证实,高剂量注射 DA 可直接引起严重的中毒反应,而研究人员利用 TH-RREE 使细胞内 DA 逐渐增加时并不会引起神经退变。与此相比,在表达突变型 A53T α -Syn 的小鼠,利用 TH-RREE 提高 DA 水平则可诱导进行性的黑质纹状体退化和运动减少^[72]。在正常情况下,脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 结合 TrkB 受体酪氨酸激酶,可促进 DA 能神经元的生长和分化;而在 PD 患者中,BDNF/TrkB 通路活性下降,暗示了其在 PD 病理中的作用^[77]。实验显示, α -Syn 可结合 TrkB,抑制 BDNF/TrkB 通路,促进了 DA 能神经元的退化过程。DA 的氧化代谢物之一 DOPAL 能促进 α -Syn 与 TrkB 的相互作用,加剧 TrkB 信号的减弱和神经元障碍,而 MAO-B 的抑制剂可通过

减少 DOPAL 产生减轻 α -Syn-TrkB 复合物的损伤作用, 这也为 DA 可加剧 α -Syn 诱导神经损伤提供了证据^[78]。

3.2 α -Syn 调节 DA 的合成、转运和循环

α -Syn 可以通过调节 DA 合成过程中的 TH 和 AADC 的活性调节 DA 的合成。实验证明, α -Syn 能够抑制 TH 的活性从而减少 DA 的合成^[79], 关于其影响机制则存在多种可能。过度表达的 α -Syn 可降低 TH 启动子的活性, 减少 TH mRNA 和多肽的生成^[80]; α -Syn 还可与 TH 结合以阻止其磷酸化, 抑制蛋白磷酸酶 2A 依赖的活化过程^[81]。此外, AADC 也受到 α -Syn 的影响, 过表达的 α -Syn 可降低 AADC 的磷酸化和反应活性^[82]。

在正常情况下, α -Syn 在 DA 能神经元内被认为在调节突触小泡循环、神经末梢的 DA 储存和释放中起着重要作用。 α -Syn 可通过影响囊泡相关膜蛋白 2 (vesicle associated membrane protein 2, VAMP2) 调节突触囊泡的转运和融合, 通过关联 DAT、VMAT2 调节 DA 的输入和输出, 因此, α -Syn 可参与调节突触囊泡的循环并维持细胞内外 DA 的稳态。目前认为, 在突触前成分中, α -Syn 可作为突触囊泡膜或突触前膜上 SNARE (soluble *N*-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor) 复合物的伴侣蛋白发挥作用^[83]。 α -Syn 存在于突触囊泡膜中, 可与 VAMP2 相关联, 通过促进突触囊泡与突触前膜融合时 SNARE 复合物的装配, 促进膜的融合并增加神经递质 (如 DA) 的释放^[84]。释放入突触间隙中的 DA 发挥兴奋传递的作用后, 部分可借助于 α -Syn 结合的 DAT 被回收进入突触前成分。 α -Syn 结合于 VMAT2 能够介导 DA 内化进入突触囊泡中储存^[85]。此外, α -Syn 还可以与 SV2C 相互作用, 从而影响 DA 的释放和突触囊泡的功能^[6]; α -Syn 作为一种微管动力酶, 能够促进微管或微管蛋白的聚集, 影响突触囊泡的输送和转运^[86]。

α -Syn 功能与数量的失调可导致细胞内 DA 紊乱。 α -Syn 的缺失会增加 DA 的释放^[87, 88], α -Syn 的过度表达会导致 DA 释放的减少^[89, 90], 表明 α -Syn 可以作为 DA 的负性调节因子。在 PD 患者内已发现 α -Syn 的过度表达和异常修饰的 α -Syn 增多, 虽然其对神经元内 DA 的影响机制仍不明确, 但现有实验已初步揭示其对 DA 循环中多步骤的影响。实验表明, 过度表达的 α -Syn 可改变突触囊泡的大小, 抑制 SVE 过程后囊泡的再聚集, 干扰正常的囊泡

循环, 最终减少神经递质 (如 DA) 的释放^[89]。 α -Syn 在 SVE 的早期阶段也起作用, 表达突变 α -Syn 的神经元表现为胞吐作用增强, 内吞作用减弱或者二者兼有, DA 的循环动力不足^[91]。在 PD 患者脑区内, α -Syn 的异常翻译后修饰明显增多, 其中, 磷酸化的 α -Syn 占到了 LBs 中总 α -Syn 的 90% 以上, 而在生理条件下只有 4% 的可溶性单体 α -Syn 发生磷酸化^[92], 除此之外, α -Syn 也存在氧化、乙酰化、硝基化、泛素化、糖基化等其他修饰形式。氧化、磷酸化修饰的 α -Syn 与膜脂质亲和力降低, 缺乏正常 α -Syn 结合的 VMAT2 可导致 DA 进入突触囊泡障碍和胞质中 DA 水平升高; 缺乏正常 α -Syn 结合的 DAT 可减少突触间隙中 DA 的回收^[85]。

如前所述, 胞质中 DA 增多后, 一方面, DA 在胞质较高 pH 和活性铁环境中发生氧化反应, 产生 DAQs 和活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 加剧氧化应激和其他细胞损伤的发生; 另一方面, 胞质中 DA 水平升高可增加 α -Syn 的翻译后修饰, 尤其是 α -Syn 的氧化修饰, 其导致 α -Syn 的聚集加剧和 DAT、VMAT2、VAMP2 的功能下降, 形成异常修饰的 α -Syn 增加与胞质 DA 增多、突触间隙 DA 释放减少之间的恶性循环。

4 DA 代谢异常与蛋白降解功能障碍

真核细胞配备了特殊的机制来降解和清除细胞内不需要或功能障碍的物质, 以维持细胞内环境稳态。对于 PD 的研究显示, 蛋白质降解途径的缺陷是加剧 PD 等神经退行性疾病中蛋白质异常聚集的重要因素。其中, 泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 主要降解胞质内可溶性短寿蛋白质; 自噬-溶酶体途径 (autophagy-lysosomal pathway, ALP) 主要降解长寿蛋白、蛋白质聚集体、以及衰老和功能障碍细胞器, ALP 根据自噬底物的不同, 又可分为大自噬、小自噬和分子伴侣介导的自噬 (chaperone-mediated autophagy, CMA)。

UPS 是依赖于泛素共价修饰蛋白质底物和蛋白酶体的胞质成分降解途径。利用 α -Syn 转基因小鼠的在体实验表明, 在正常情况下, α -Syn 降解主要通过 UPS, 而随着 α -Syn 的负载增加, ALP 的降解作用更为显著^[93]。E3 泛素-蛋白连接酶 Parkin 能够介导泛素和底物蛋白的连接, 在 UPS 中调节底物蛋白进入蛋白酶体的速率。Parkin 与蛋白酶体均受到 DA 氧化代谢和 ROS 的影响, ROS 引起 Parkin

磺化,进而导致 Parkin 的聚集和泛素-蛋白连接活性的下降;ROS 通过氧化修饰蛋白酶体中的半胱氨酸残基,影响 20s 与 19s 亚基的相互作用,导致 26s 蛋白酶体中亚基的拆解和活性的下降^[94]。

大自噬,也称自噬,是溶酶体依赖性降解途径,主要降解蛋白质聚集体,也是衰老和受损细胞器(如线粒体、ER 等)的唯一降解途径。自噬作用是一把双刃剑,一方面,自噬维持细胞内环境的动态平衡,减少继发性损伤,从而保护神经元,自噬缺陷则被认为是加剧 PD 中异常蛋白质积累的重要因素;另一方面,自噬的过度激活对细胞有害,甚至可导致神经元退化和死亡,可能是特定情况下的细胞死亡机制,即自噬细胞死亡^[95]。Sandhof 等利用秀丽线虫研究错误折叠的蛋白质时发现,与 PD 致病相关的错误折叠的 α -Syn 在高度动态变化的溶酶体小泡中积累^[96];氯喹介导的自噬阻滞增加了 α -Syn 包涵体的积累,雷帕霉素介导的自噬激活或使用 AMP 活化蛋白激酶激动剂可促进纤维性 α -Syn 的清除^[97];这些结果都提示了自噬对于神经元中纤维性 α -Syn 清除的关键作用。溶酶体是自噬途径的核心,其内部大量的溶酶体酶和低 pH 环境是其参与细胞物质降解与循环利用的关键。GCase 是溶酶体中重要的水解酶,实验证明,氧化应激、氧化 DA 升高与 GCase 活性直接相关,GCase 的氧化修饰导致其酶活性下降,从而引起 PD 神经元中溶酶体功能障碍和待降解物质的大量堆积^[98]。

CMA 是一种选择性的自噬途径,与传统的自噬不同,它不涉及囊泡转运,而是依赖于伴侣蛋白识别并结合胞质分子,在 PD 中,CMA 主要降解可溶性的 α -Syn。首先,热休克同源蛋白 70 与含有 KFERQ 多肽基序的蛋白质底物结合,随后转运到溶酶体膜上,与溶酶体相关膜蛋白 -2A 识别结合,蛋白质底物进入溶酶体被水解酶水解清除。虽然多种修饰形式的 α -Syn 均可降低 CMA 降解的敏感性,但只有 DA 修饰的 α -Syn (即 DA- α -Syn) 干扰 CMA 的活性。DA- α -Syn 与溶酶体膜结合,阻断 CMA 降解途径,抑制其水解功能,最终升高细胞内 α -Syn 水平,加剧 α -Syn 寡聚体的聚集^[99]。

5 DA异常代谢与神经炎症的激活

神经炎症被认为是参与包括 PD 在内的中枢神经系统损伤和神经系统疾病的关键致病机制之一^[100, 101]。有大量证据表明神经炎症的主要原因

是受损脑区中存在慢性激活的胶质细胞(星形胶质细胞和小胶质细胞),是介导神经炎症的关键因素^[102]。DA 代谢产生的稳定产物由受损或死亡的神经元释放,被树突状细胞吞噬,活化并促进增生的 T/B 细胞免疫应答,并以同种方式激活小胶质细胞,促进 T 细胞增生,加剧富含 NM 的 DA 能神经元损伤^[103]。当细胞外的 NM 颗粒被活化的小胶质细胞吞噬和降解时,有毒化合物和螯合在 NM 上的氧化还原活性的金属可被释放出来,加速神经元和小胶质细胞的活化。不溶性的 NM 颗粒在细胞外可在小胶质细胞的介导下引起慢性炎症的发生^[25]。体外实验表明,人 NM 处理小胶质细胞显示明显的趋化性,小胶质细胞可向 NM 移动,主动吞噬并释放神经毒性分子(如 TNF- α 、IL-6、NO、超氧化物和 H₂O₂ 等)^[104]。大鼠黑质中注射 NM 可引起强烈的小胶质细胞增生和 DA 能神经元变性^[105, 106],人 NM 处理共培养的小胶质细胞/神经元比仅富含神经元表现出更大的神经毒性^[107]。NM 激活小胶质细胞引起炎症分子的释放并扩散到脑实质组织,引起血管反应,导致白细胞渗出,扩散并加剧了神经炎症^[41]。

DA 还可通过 DA 受体调控炎症反应过程。在小胶质细胞上检测到 D1~D4 受体 mRNA 和蛋白质的表达,并在单核巨噬细胞及单核细胞的衍生细胞中均有所表达^[108, 109]。NOD (nucleotide binding oligomerization domain) 样受体家族蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 是存在于小胶质细胞中的一种炎性复合物。它的活化促进炎性细胞因子白介素-1 β /18 (IL-1 β /18) 的分泌,并诱导调节 caspase-1 依赖的细胞焦亡 (pyroptosis),裂解小胶质细胞以进一步释放 IL-1 β ^[110]。有研究表明,DA 可通过 D1 受体和 cAMP 通路抑制炎性小体 NLRP3 的激活,促进其泛素化和降解^[111]。DA 通过抑制促炎性介质 (IL-1 β , IL-6, TNF- α)、细胞因子 (iNOS) 和 NLRP3 炎性小体的激活显示出有效的抗炎作用,DA 与 D1 受体通路可能对抑制炎症有重要的作用。DA 受体的激活还可改变 T 细胞的功能影响炎症发生^[112]。

6 DA异常代谢与ER应激

ER 应激是 α -syn 的核心毒性作用机制之一^[113, 114]。 α -Syn 可以在 ER 膜上沉积,导致形态异常,伴随着 ER 伴侣分子如 grp94、grp78 和 PDI 等表达上调,

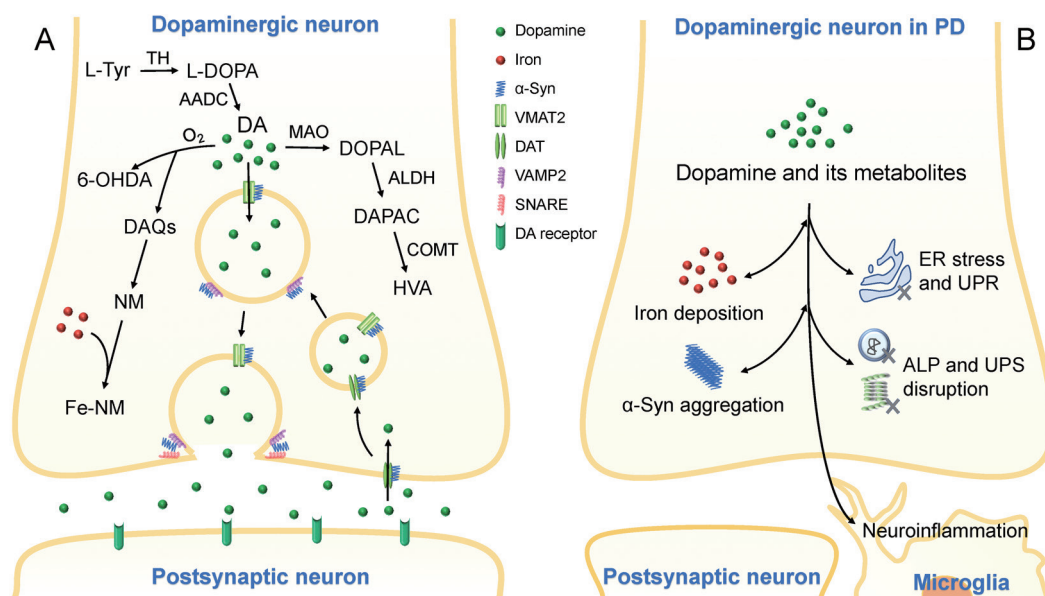


图 1. 多巴胺代谢及其参与PD病理过程

Fig. 1. Dopamine (DA) metabolism and its role in the pathogenesis of PD. *A*: Under physiological conditions, *L*-tyrosine (*L*-Tyr) is catalyzed to DA by tyrosine hydroxylase (TH) and aromatic amino acid decarboxylase (AADC). Most formed DA is transported into the synaptic vesicles by vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2), a dopamine transporter localized in the membranes of these vesicles. DA stored in synaptic vesicles is released to bind to DA receptors in postsynaptic neurons for physiological functions. The uptake and recycling of DA from the synaptic clefts can be mediated by dopamine transporter (DAT) located in the plasma membrane of the dopaminergic neurons or synaptic vesicle endocytosis. With the participation of oxygen, free DA in the cytoplasm can generate dopamine quinones (DAQs) and 6-hydroxydopamine (6-OHDA). One of the stable end-products neuromelanin (NM) is able to chelate iron effectively under physiological conditions. DA is converted to 3,4-dihydroxyphenylacetaldehyde (DOPAL) and homovanillic acid (HVA) by monoamine oxidase (MAO), aldehyde dehydrogenase (ALDH) and catechol ortho-O-methyltransferase (COMT). As a membrane-bound protein in dopaminergic neurons, by interacting with DAT, VMAT2 and vesicle associated membrane protein 2 (VAMP2), α -synuclein (α -Syn) acts to regulate the intracellular and extracellular distribution of DA, as well as distribution inside and outside vesicles. *B*: In the disease state of PD, elevated iron and aggregated α -Syn aggravate oxidative stress and neurodegeneration by interacting with DA and/or oxidized metabolites in dopaminergic neurons. Endoplasmic reticulum (ER) stress and impairment of protein degradation system are also involved. DA metabolites could activate microglia, aggravating neuroinflammation and neuronal death. UPR: unfolded protein response; UPS: ubiquitin-proteasome system; ALP: autophagy-lysosomal pathway; SNARE: soluble *N*-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor.

并使得 DA 能神经元对于 ER 应激的易感性增强。而针对 ER 应激的保护措施可改善 A53T 转基因小鼠的运动障碍、减轻疾病表现。 α -Syn 甚至导致 ER 应激的恶性循环^[115]。此外，在 PD 患者组织样本中发现的主要蛋白质聚集体即有毒的 α -Syn，它可通过改变细胞内蛋白质转运、突触囊泡运输和钙离子稳态而引起 ER 应激^[116]。

ER 参与分泌蛋白的转运和分泌蛋白折叠的质量控制。管腔中错误折叠或未折叠的蛋白质在 ER 应激下聚集，导致适应性的 UPR 激活，旨在恢复分泌途径内的 ER 蛋白质稳态^[117]。UPR 功能障碍以蛋白质错误折叠为特征，在阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD)、PD 等多种神经退行性疾

病的发病机制中起重要作用^[118, 119]。其中，PD 相关的 GCase 基因 *GBA1* 的突变导致 GCase 的错误折叠，从而显著影响 ER 功能，引起 ER 应激，并随后触发 UPR 和 / 或 ER 相关的降解，持续作用下导致细胞凋亡的增加^[120]。

在 DA 诱导的神经毒性模型中，ER 应激发生在细胞死亡的早期，与蛋白质的错误折叠和聚集有关，其原因与 DA 代谢密切相关^[121]。DA 易被氧化，其代谢过程中酶促反应极为活跃，可产生 ROS 和 DAQs 等，损伤 ER 的功能。代谢过程中 H_2O_2 的产生可引起氧化应激，导致 ER 功能下降，DAQs 在体内外可诱导蛋白质修饰，如直接修饰半胱氨酸残基对蛋白质造成损伤^[122]。谷胱甘肽 (glutathione,

GSH) 在蛋白质二硫键形成中作为还原剂, 影响 ER 中的氧化还原反应, 保护 ER 免受氧化应激^[123]。因此, GSH 中的半胱氨酸残基修饰后可造成 GSH 功能改变, 引起 ER 内氧化应激。此外, 在大鼠 DA 能 N27 细胞中, 氨基铬诱导 α -Syn 聚集并激活 ER 应激, 而最近的研究表明氨基铬的 GSH 耦联可产生无毒的 α -Syn 低聚物来代替毒性的 α -Syn 低聚物^[124, 125]。作为内源性神经毒素, 氨基铬被认为是触发 ER 应激的关键因素^[126]。

7 总结

作为 PD 中主要被累及的 DA 能神经元, 其自身易感性与其神经递质 DA 的代谢过程密切相关。虽然 PD 发病机制仍然不明确, 但在疾病发生和发展过程中的铁代谢异常、 α -Syn 异常聚集、ER 应激、蛋白质降解功能障碍、神经炎症反应等重要细胞分子机制都发挥了重要作用。DA 与铁形成氧化还原组合, 过量的铁诱导毒性 DA 代谢产物生成, 加重了氧化应激和神经变性; DA 与 α -Syn 相互作用, DA 异常氧化代谢促进了 α -Syn 聚集和毒性作用, α -Syn 功能与数量的失调也可导致细胞内 DA 合成、转运和循环等多步骤的紊乱; DAQs 通过蛋白质修饰引起 ER 功能障碍, α -Syn 聚集甚至导致 ER 应激的恶性循环; DA 异常代谢干扰 UPS、自噬、CMA 等蛋白质降解途径, 抑制蛋白质降解功能, 导致 α -Syn 寡聚体等毒性物质的积累; 神经元释放的 NM 激活小胶质细胞, 引起神经炎症和神经元死亡 (图 1)。进一步针对 DA 代谢异常与 PD 病理变化之间关系进行研究, 将加深和完善对 PD 发病机制的认识, 进一步对 PD 药物的研发起到重要的指导作用。

参考文献

- Guillot TS, Miller GW. Protective actions of the vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) in monoaminergic neurons. *Mol Neurobiol* 2009; 39(2): 149–170.
- Rilstone JJ, Alkhatir RA, Minassian BA. Brain dopamine-serotonin vesicular transport disease and its treatment. *N Engl J Med* 2013; 368(6): 543–550.
- Lohr KM, Stout KA, Dunn AR, Wang M, Salahpour A, Guillot TS, Miller GW. Increased vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2; Slc18a2) protects against methamphetamine toxicity. *ACS Chem Neurosci* 2015; 6(5): 790–799.
- Lohr KM, Bernstein AI, Stout KA, Dunn AR, Lazo CR, Alter SP, Wang M, Li Y, Fan X, Hess EJ, Yi H, Vecchio LM, Goldstein DS, Guillot TS, Salahpour A, Miller GW. Increased vesicular monoamine transporter enhances dopamine release and opposes Parkinson disease-related neurodegeneration *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(27): 9977–9982.
- Lohr KM, Chen M, Hoffman CA, McDaniel MJ, Stout KA, Dunn AR, Wang M, Bernstein AI, Miller GW. Vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) level regulates mptp vulnerability and clearance of excess dopamine in mouse striatal terminals. *Toxicol Sci* 2016; 153(1): 79–88.
- Dunn AR, Stout KA, Ozawa M, Lohr KM, Hoffman CA, Bernstein AI, Li Y, Wang M, Sgobio C, Sastry N, Cai H, Caudle WM, Miller GW. Synaptic vesicle glycoprotein 2C (SV2C) modulates dopamine release and is disrupted in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114(11): E2253–E2262.
- Cao M, Wu Y, Ashrafi G, McCartney AJ, Wheeler H, Bushong EA, Boassa D, Ellisman MH, Ryan TA, De Camilli P. Parkinson Sac domain mutation in synaptojanin 1 impairs clathrin uncoating at synapses and triggers dystrophic changes in dopaminergic axons. *Neuron* 2017; 93(4): 882–896.e5.
- Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simon J, van der Brug M, Lopez de Munain A, Aparicio S, Gil AM, Khan N, Johnson J, Martinez JR, Nicholl D, Marti Carrera I, Pena AS, de Silva R, Lees A, Marti-Masso JF, Perez-Tur J, Wood NW, Singleton AB. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004; 44(4): 595–600.
- Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, Kachergus J, Hulihan M, Uitti RJ, Calne DB, Stoessl AJ, Pfeiffer RF, Patenge N, Carbajal IC, Vieregge P, Asmus F, Muller-Myhsok B, Dickson DW, Meitinger T, Strom TM, Wszolek ZK, Gasser T. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004; 44(4): 601–607.
- Pan PY, Li X, Wang J, Powell J, Wang Q, Zhang Y, Chen Z, Wicinski B, Hof P, Ryan TA, Yue Z. Parkinson's disease-associated LRRK2 hyperactive kinase mutant disrupts synaptic vesicle trafficking in ventral midbrain neurons. *J Neurosci* 2017; 37(47): 11366–11376.
- Nguyen M, Krainc D. LRRK2 phosphorylation of auxilin mediates synaptic defects in dopaminergic neurons from patients with Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(21): 5576–5581.
- Nguyen M, Wong YC, Ysselstein D, Severino A, Krainc D. Synaptic, mitochondrial, and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2019; 42(2): 140–149.

- 13 Fazio P, Svenningsson P, Cselenyi Z, Halldin C, Farde L, Varrone A. Nigrostriatal dopamine transporter availability in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018; 33(4): 592–599.
- 14 Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 1996; 379(6566): 606–612.
- 15 German CL, Baladi MG, McFadden LM, Hanson GR, Fleckenstein AE. Regulation of the dopamine and vesicular monoamine transporters: pharmacological targets and implications for disease. *Pharmacol Rev* 2015; 67(4): 1005–1024.
- 16 Shimada S, Kitayama S, Walther D, Uhl G. Dopamine transporter mRNA: dense expression in ventral midbrain neurons. *Brain Res Mol Brain Res* 1992; 13(4): 359–362.
- 17 Sanghera MK, Manaye K, McMahon A, Sonsalla PK, German DC. Dopamine transporter mRNA levels are high in midbrain neurons vulnerable to MPTP. *Neuroreport* 1997; 8(15): 3327–3331.
- 18 Gainetdinov RR, Fumagalli F, Jones SR, Caron MG. Dopamine transporter is required for *in vivo* MPTP neurotoxicity: evidence from mice lacking the transporter. *J Neurochem* 1997; 69(3): 1322–1325.
- 19 Miller GW, Gainetdinov RR, Levey AI, Caron MG. Dopamine transporters and neuronal injury. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20(10): 424–429.
- 20 Lohr KM, Masoud ST, Salahpour A, Miller GW. Membrane transporters as mediators of synaptic dopamine dynamics: implications for disease. *Eur J Neurosci* 2017; 45(1): 20–33.
- 21 Masoud ST, Vecchio LM, Bergeron Y, Hossain MM, Nguyen LT, Bermejo MK, Kile B, Sotnikova TD, Siesser WB, Gainetdinov RR, Wightman RM, Caron MG, Richardson JR, Miller GW, Ramsey AJ, Cyr M, Salahpour A. Increased expression of the dopamine transporter leads to loss of dopamine neurons, oxidative stress and L-DOPA reversible motor deficits. *Neurobiol Dis* 2015; 74: 66–75.
- 22 Uhl GR. Hypothesis: the role of dopaminergic transporters in selective vulnerability of cells in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 43(5): 555–560.
- 23 Venda LL, Cragg SJ, Buchman VL, Wade-Martins R. alpha-Synuclein and dopamine at the crossroads of Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2010; 33(12): 559–568.
- 24 Longo F, Mercatelli D, Novello S, Arcuri L, Brugnoli A, Vincenzi F, Russo I, Berti G, Mabrouk OS, Kennedy RT, Shimshek DR, Varani K, Bubacco L, Greggio E, Morari M. Age-dependent dopamine transporter dysfunction and Serine129 phospho-alpha-synuclein overload in G2019S LRRK2 mice. *Acta Neuropathol Commun* 2017; 5(1): 22.
- 25 Segura-Aguilar J, Paris I, Munoz P, Ferrari E, Zecca L, Zucca FA. Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease. *J Neurochem* 2014; 129(6): 898–915.
- 26 Paris I, Martinez-Alvarado P, Cardenas S, Perez-Pastene C, Graumann R, Fuentes P, Olea-Azar C, Caviedes P, Segura-Aguilar J. Dopamine-dependent iron toxicity in cells derived from rat hypothalamus. *Chem Res Toxicol* 2005; 18(3): 415–419.
- 27 Napolitano A, Manini P, d'Ischia M. Oxidation chemistry of catecholamines and neuronal degeneration: an update. *Curr Med Chem* 2011; 18(12): 1832–1845.
- 28 Bendor JT, Logan TP, Edwards RH. The function of alpha-synuclein. *Neuron* 2013; 79(6): 1044–1066.
- 29 Van Laar VS, Mishizen AJ, Cascio M, Hastings TG. Proteomic identification of dopamine-conjugated proteins from isolated rat brain mitochondria and SH-SY5Y cells. *Neurobiol Dis* 2009; 34(3): 487–500.
- 30 Paris I, Dagnino-Subiabre A, Marcelain K, Bennett LB, Caviedes P, Caviedes R, Azar CO, Segura-Aguilar J. Copper neurotoxicity is dependent on dopamine-mediated copper uptake and one-electron reduction of aminochrome in a rat substantia nigra neuronal cell line. *J Neurochem* 2001; 77(2): 519–529.
- 31 Zecca L, Bellei C, Costi P, Albertini A, Monzani E, Casella L, Gallorini M, Bergamaschi L, Moscatelli A, Turro NJ, Eisner M, Crippa PR, Ito S, Wakamatsu K, Bush WD, Ward WC, Simon JD, Zucca FA. New melanic pigments in the human brain that accumulate in aging and block environmental toxic metals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(45): 17567–17572.
- 32 Van Laar VS, Dukes AA, Cascio M, Hastings TG. Proteomic analysis of rat brain mitochondria following exposure to dopamine quinone: implications for Parkinson disease. *Neurobiol Dis* 2008; 29(3): 477–489.
- 33 Lozano J, Munoz P, Nore BF, Ledoux S, Segura-Aguilar J. Stable expression of short interfering RNA for DT-diaphorase induces neurotoxicity. *Chem Res Toxicol* 2010; 23(9): 1492–1496.
- 34 Dagnino-Subiabre A, Cassels BK, Baez S, Johansson AS, Mannervik B, Segura-Aguilar J. Glutathione transferase M2-2 catalyzes conjugation of dopamine and dopa o-quinones. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 274(1): 32–36.
- 35 Wu RM, Cheng CW, Chen KH, Lu SL, Shan DE, Ho YF, Chern HD. The COMT L allele modifies the association between MAOB polymorphism and PD in Taiwanese. *Neurology* 2001; 56(3): 375–382.
- 36 Lohle M, Mangone G, Wolz M, Beuthien-Baumann B,

- Oehme L, van den Hoff J, Kotzerke J, Reichmann H, Corvol JC, Storch A. Functional monoamine oxidase B gene intron 13 polymorphism predicts putaminal dopamine turnover in *de novo* Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018; 33(9): 1496–1501.
- 37 Tong J, Rathitharan G, Meyer JH, Furukawa Y, Ang LC, Boileau I, Guttman M, Hornykiewicz O, Kish SJ. Brain monoamine oxidase B and A in human parkinsonian dopamine deficiency disorders. *Brain* 2017; 140(9): 2460–2474.
- 38 Muller T. Catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs* 2015; 75(2): 157–174.
- 39 Kurth MC, Adler CH. COMT inhibition: a new treatment strategy for Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50(5 Suppl 5): S3–14.
- 40 Ruottinen HM, Rinne UK. COMT inhibition in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol* 1998; 245(11 Suppl 3): P25–34.
- 41 Zucca FA, Segura-Aguilar J, Ferrari E, Munoz P, Paris I, Sulzer D, Sarna T, Casella L, Zecca L. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2017; 155: 96–119.
- 42 Jiang H, Wang J, Rogers J, Xie J. Brain iron metabolism dysfunction in Parkinson's disease. *Mol Neurobiol* 2017; 54(4): 3078–3101.
- 43 Sian-Hulsmann J, Mandel S, Youdim MB, Riederer P. The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2011; 118(6): 939–957.
- 44 Youdim MB, Bakhle YS. Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *Br J Pharmacol* 2006; 147 Suppl 1: S287–S296.
- 45 Lu H, Chen J, Huang H, Zhou M, Zhu Q, Yao SQ, Chai Z, Hu Y. Iron modulates the activity of monoamine oxidase B in SH-SY5Y cells. *Biometals* 2017; 30(4): 599–607.
- 46 Hare DJ, Double KL. Iron and dopamine: a toxic couple. *Brain* 2016; 139(Pt 4): 1026–1035.
- 47 Zhou ZD, Lan YH, Tan EK, Lim TM. Iron species-mediated dopamine oxidation, proteasome inhibition, and dopaminergic cell demise: implications for iron-related dopaminergic neuron degeneration. *Free Radic Biol Med* 2010; 49(12): 1856–1871.
- 48 Sun Y, Pham AN, Hare DJ, Waite TD. Kinetic modeling of pH-dependent oxidation of dopamine by iron and its relevance to parkinson's disease. *Front Neurosci* 2018; 12: 859.
- 49 Dichtl S, Haschka D, Nairz M, Seifert M, Volani C, Lutz O, Weiss G. Dopamine promotes cellular iron accumulation and oxidative stress responses in macrophages. *Biochem Pharmacol* 2018; 148: 193–201.
- 50 Dichtl S, Demetz E, Haschka D, Tymoszyk P, Petzer V, Nairz M, Seifert M, Hoffmann A, Brigo N, Wurzner R, Theurl I, Karlinsey JE, Fang FC, Weiss G. Dopamine is a siderophore-like iron chelator that promotes salmonella enterica serovar typhimurium virulence in mice. *mBio* 2019; 10(1): e02624–18.
- 51 Sun Y, Pham AN, Waite TD. Elucidation of the interplay between Fe(II), Fe(III), and dopamine with relevance to iron solubilization and reactive oxygen species generation by catecholamines. *J Neurochem* 2016; 137(6): 955–968.
- 52 Billings JL, Gordon SL, Rawling T, Doble PA, Bush AI, Adlard PA, Finkelstein DI, Hare DJ. l-3,4-dihydroxyphenylalanine (l-DOPA) modulates brain iron, dopaminergic neurodegeneration and motor dysfunction in iron overload and mutant alpha-synuclein mouse models of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2019; 150(1): 88–106.
- 53 Zhang Q, Jin B, Shi Z, Wang X, Lei S, Tang X, Liang H, Liu Q, Gong M, Peng R. New tris(dopamine) derivative as an iron chelator. Synthesis, solution thermodynamic stability, and antioxidant research. *J Inorg Biochem* 2017; 171: 29–36.
- 54 Double KL, Gerlach M, Schunemann V, Trautwein AX, Zecca L, Gallorini M, Youdim MB, Riederer P, Ben-Shachar D. Iron-binding characteristics of neuromelanin of the human substantia nigra. *Biochem Pharmacol* 2003; 66(3): 489–494.
- 55 Zecca L, Casella L, Albertini A, Bellei C, Zucca FA, Engelen M, Zadlo A, Szweczyk G, Zareba M, Sarna T. Neuromelanin can protect against iron-mediated oxidative damage in system modeling iron overload of brain aging and Parkinson's disease. *J Neurochem* 2008; 106(4): 1866–1875.
- 56 Erikson KM, Jones BC, Beard JL. Iron deficiency alters dopamine transporter functioning in rat striatum. *J Nutr* 2000; 130(11): 2831–2837.
- 57 Hegde NV, Jensen GL, Unger EL. Iron chelation down-regulates dopamine transporter expression by decreasing mRNA stability and increasing endocytosis in N2a cells. *Exp Cell Res* 2011; 317(4): 405–412.
- 58 Sun Y, Pham AN, Waite TD. The effect of vitamin C and iron on dopamine-mediated free radical generation: implications to Parkinson's disease. *Dalton Trans* 2018; 47(12): 4059–4069.
- 59 Song N, Xie J. Iron, dopamine, and alpha-synuclein interactions in at-risk dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Neurosci Bull* 2018; 34(2): 382–384.
- 60 Paslawski W, Zareba-Paslawska J, Zhang X, Holzl K, Wadensten H, Shariatgorji M, Janelidze S, Hansson O, Forsgren L, Andren PE, Svenningsson P. alpha-synuclein-lipoprotein interactions and elevated ApoE level in cerebrospinal fluid from Parkinson's disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116(30): 15226–15235.

- 61 Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Tanaka K, Suenaga T, Takahashi R. Value of *in vivo* alpha-synuclein deposits in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2019; 34(10): 1452–1463.
- 62 Beach TG, Adler CH, Sue LI, Vedders L, Lue L, White Iii CL, Akiyama H, Caviness JN, Shill HA, Sabbagh MN, Walker DG; Arizona Parkinson's Disease Consortium. Multi-organ distribution of phosphorylated alpha-synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2010; 119(6): 689–702.
- 63 Yan F, Chen Y, Li M, Wang Y, Zhang W, Chen X, Ye Q. Gastrointestinal nervous system alpha-synuclein as a potential biomarker of Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(28): e11337.
- 64 Musgrove RE, Helwig M, Bae EJ, Aboutaleb H, Lee SJ, Ulusoy A, Di Monte DA. Oxidative stress in vagal neurons promotes parkinsonian pathology and intercellular alpha-synuclein transfer. *J Clin Invest* 2019; 129(9): 3738–3753.
- 65 Bengoa-Vergniory N, Roberts RF, Wade-Martins R, Alegre-Abarrategui J. Alpha-synuclein oligomers: a new hope. *Acta Neuropathol* 2017; 134(6): 819–838.
- 66 Di Maio R, Barrett PJ, Hoffman EK, Barrett CW, Zharikov A, Borah A, Hu X, McCoy J, Chu CT, Burton EA, Hastings TG, Greenamyre JT. alpha-Synuclein binds to TOM20 and inhibits mitochondrial protein import in Parkinson's disease. *Sci Transl Med* 2016; 8(342): 342ra78.
- 67 Song LK, Ma KL, Yuan YH, Mu Z, Song XY, Niu F, Han N, Chen NH. Targeted overexpression of alpha-synuclein by rAAV2/1 vectors induces progressive nigrostriatal degeneration and increases vulnerability to MPTP in mouse. *PLoS One* 2015; 10(6): e0131281.
- 68 Luth ES, Stavrovskaya IG, Bartels T, Kristal BS, Selkoe DJ. Soluble, prefibrillar alpha-synuclein oligomers promote complex I-dependent, Ca^{2+} -induced mitochondrial dysfunction. *J Biol Chem* 2014; 289(31): 21490–21507.
- 69 Castillo-Carranza DL, Zhang Y, Guerrero-Munoz MJ, Kaye R, Rincon-Limas DE, Fernandez-Funez P. Differential activation of the ER stress factor XBP1 by oligomeric assemblies. *Neurochem Res* 2012; 37(8): 1707–1717.
- 70 Lindersson E, Beedholm R, Hojrup P, Moos T, Gai W, Hendil KB, Jensen PH. Proteasomal inhibition by alpha-synuclein filaments and oligomers. *J Biol Chem* 2004; 279(13): 12924–12934.
- 71 Kaufmann TJ, Harrison PM, Richardson MJ, Pinheiro TJ, Wall MJ. Intracellular soluble alpha-synuclein oligomers reduce pyramidal cell excitability. *J Physiol* 2016; 594(10): 2751–2772.
- 72 Mor DE, Tsika E, Mazzulli JR, Gould NS, Kim H, Daniels MJ, Doshi S, Gupta P, Grossman JL, Tan VX, Kalb RG, Caldwell KA, Caldwell GA, Wolfe JH, Ischiropoulos H. Dopamine induces soluble alpha-synuclein oligomers and nigrostriatal degeneration. *Nat Neurosci* 2017; 20(11): 1560–1568.
- 73 Conway KA, Rochet JC, Bieganski RM, Lansbury PT Jr. Kinetic stabilization of the alpha-synuclein protofibril by a dopamine-alpha-synuclein adduct. *Science* 2001; 294(5545): 1346–1349.
- 74 Monzani E, Nicolis S, Dell'Acqua S, Capucciati A, Bacchella C, Zucca FA, Mosharov EV, Sulzer D, Zecca L, Casella L. Dopamine, oxidative stress and protein-quinone modifications in Parkinson's and other neurodegenerative diseases. *Angew Chem Int Ed Engl* 2019; 58(20): 6512–6527.
- 75 Leong SL, Pham CL, Galatis D, Fodero-Tavoletti MT, Perez K, Hill AF, Masters CL, Ali FE, Barnham KJ, Cappai R. Formation of dopamine-mediated alpha-synuclein-soluble oligomers requires methionine oxidation. *Free Radic Biol Med* 2009; 46(10): 1328–1337.
- 76 Caudle WM, Richardson JR, Wang MZ, Taylor TN, Guillot TS, McCormack AL, Colebrooke RE, Di Monte DA, Emson PC, Miller GW. Reduced vesicular storage of dopamine causes progressive nigrostriatal neurodegeneration. *J Neurosci* 2007; 27(30): 8138–8148.
- 77 Bahiraee A, Ebrahimi R. A noble pathological role for alpha-synuclein in triggering neurodegeneration of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018; 33(3): 404.
- 78 Kang SS, Zhang Z, Liu X, Manfredsson FP, Benskey MJ, Cao X, Xu J, Sun YE, Ye K. TrkB neurotrophic activities are blocked by alpha-synuclein, triggering dopaminergic cell death in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114(40): 10773–10778.
- 79 Perez RG, Waymire JC, Lin E, Liu JJ, Guo F, Zigmond MJ. A role for alpha-synuclein in the regulation of dopamine biosynthesis. *J Neurosci* 2002; 22(8): 3090–3099.
- 80 Gao N, Li YH, Li X, Yu S, Fu GL, Chen B. Effect of alpha-synuclein on the promoter activity of tyrosine hydroxylase gene. *Neurosci Bull* 2007; 23(1): 53–57.
- 81 Peng X, Tehranian R, Dietrich P, Stefanis L, Perez RG. Alpha-synuclein activation of protein phosphatase 2A reduces tyrosine hydroxylase phosphorylation in dopaminergic cells. *J Cell Sci* 2005; 118(Pt 15): 3523–3530.
- 82 Tehranian R, Montoya SE, Van Laar AD, Hastings TG, Perez RG. Alpha-synuclein inhibits aromatic amino acid decarboxylase activity in dopaminergic cells. *J Neurochem* 2006; 99(4): 1188–1196.
- 83 Chandra S, Gallardo G, Fernandez-Chacon R, Schluter OM, Sudhof TC. Alpha-synuclein cooperates with CSPalpha in preventing neurodegeneration. *Cell* 2005; 123(3): 383–396.

- 84 Burre J, Sharma M, Tsetsenis T, Buchman V, Etherton MR, Sudhof TC. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly *in vivo* and *in vitro*. *Science* 2010; 329(5999): 1663–1667.
- 85 Duce JA, Wong BX, Durham H, Devedjian JC, Smith DP, Devos D. Post translational changes to alpha-synuclein control iron and dopamine trafficking; a concept for neuron vulnerability in Parkinson's disease. *Mol Neurodegener* 2017; 12(1): 45.
- 86 Cartelli D, Aliverti A, Barbiroli A, Santambrogio C, Ragg EM, Casagrande FV, Cantele F, Beltramone S, Marangon J, De Gregorio C, Pandini V, Emanuele M, Chieragatti E, Pieraccini S, Holmqvist S, Bubacco L, Roybon L, Pezzoli G, Grandori R, Arnal I, Cappelletti G. alpha-Synuclein is a novel microtubule dynamase. *Sci Rep* 2016; 6: 33289.
- 87 Senior SL, Ninkina N, Deacon R, Bannerman D, Buchman VL, Cragg SJ, Wade-Martins R. Increased striatal dopamine release and hyperdopaminergic-like behaviour in mice lacking both alpha-synuclein and gamma-synuclein. *Eur J Neurosci* 2008; 27(4): 947–957.
- 88 Yavich L, Tanila H, Vepsalainen S, Jakala P. Role of alpha-synuclein in presynaptic dopamine recruitment. *J Neurosci* 2004; 24(49): 11165–11170.
- 89 Nemani VM, Lu W, Berge V, Nakamura K, Onoa B, Lee MK, Chaudhry FA, Nicoll RA, Edwards RH. Increased expression of alpha-synuclein reduces neurotransmitter release by inhibiting synaptic vesicle reclustering after endocytosis. *Neuron* 2010; 65(1): 66–79.
- 90 Larsen KE, Schmitz Y, Troyer MD, Mosharov E, Dietrich P, Quazi AZ, Savalle M, Nemani V, Chaudhry FA, Edwards RH, Stefanis L, Sulzer D. Alpha-synuclein overexpression in PC12 and chromaffin cells impairs catecholamine release by interfering with a late step in exocytosis. *J Neurosci* 2006; 26(46): 11915–11922.
- 91 Vargas KJ, Makani S, Davis T, Westphal CH, Castillo PE, Chandra SS. Synucleins regulate the kinetics of synaptic vesicle endocytosis. *J Neurosci* 2014; 34(28): 9364–9376.
- 92 Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, Kawashima A, Masliah E, Goldberg MS, Shen J, Takio K, Iwatsubo T. alpha-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nat Cell Biol* 2002; 4(2): 160–164.
- 93 Ebrahimi-Fakhari D, Cantuti-Castelvetri I, Fan Z, Rockenstein E, Masliah E, Hyman BT, McLean PJ, Unni VK. Distinct roles *in vivo* for the ubiquitin-proteasome system and the autophagy-lysosomal pathway in the degradation of alpha-synuclein. *J Neurosci* 2011; 31(41): 14508–14520.
- 94 Livnat-Levanon N, Kevei E, Kleinfeld O, Krutauz D, Segref A, Rinaldi T, Erpapazoglou Z, Cohen M, Reis N, Hoppe T, Glickman MH. Reversible 26S proteasome disassembly upon mitochondrial stress. *Cell Rep* 2014; 7(5): 1371–1380.
- 95 Gao M, Monian P, Pan Q, Zhang W, Xiang J, Jiang X. Ferroptosis is an autophagic cell death process. *Cell Res* 2016; 26(9): 1021–1032.
- 96 Sandhof CA, Hoppe SO, Druffel-Augustin S, Gallrein C, Kirstein J, Voisine C, Nussbaum-Krammer C. Reducing INS-IGF1 signaling protects against non-cell autonomous vesicle rupture caused by SNCA spreading. *Autophagy* 2020; 16(5): 878–899.
- 97 Gao J, Perera G, Bhadhbade M, Halliday GM, Dzamko N. Autophagy activation promotes clearance of alpha-synuclein inclusions in fibril-seeded human neural cells. *J Biol Chem* 2019; 294(39): 14241–14256.
- 98 Burbulla LF, Song P, Mazzulli JR, Zampese E, Wong YC, Jeon S, Santos DP, Blanz J, Obermaier CD, Strojny C, Savas JN, Kiskinis E, Zhuang X, Kruger R, Surmeier DJ, Krainc D. Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease. *Science* 2017; 357(6357): 1255–1261.
- 99 Martinez-Vicente M, Tallozy Z, Kaushik S, Massey AC, Mazzulli J, Mosharov EV, Hodara R, Fredenburg R, Wu DC, Follenzi A, Dauer W, Przedborski S, Ischiropoulos H, Lansbury PT, Sulzer D, Cuervo AM. Dopamine-modified alpha-synuclein blocks chaperone-mediated autophagy. *J Clin Invest* 2008; 118(2): 777–788.
- 100 Hagberg H, Mallard C, Ferriero DM, Vannucci SJ, Levison SW, Vexler ZS, Gressens P. The role of inflammation in perinatal brain injury. *Nat Rev Neurol* 2015; 11(4): 192–208.
- 101 Kustrimovic N, Marino F, Cosentino M. Peripheral immunity, immunoaging and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Curr Med Chem* 2019; 26(20): 3719–3753.
- 102 Gelders G, Baekelandt V, Van der Perren A. Linking neuroinflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *J Immunol Res* 2018; 2018: 4784268.
- 103 De Virgilio A, Greco A, Fabbrini G, Inghilleri M, Rizzo MI, Gallo A, Conte M, Rosato C, Ciniglio Appiani M, de Vincentiis M. Parkinson's disease: Autoimmunity and neuroinflammation. *Autoimmun Rev* 2016; 15(10): 1005–1011.
- 104 Wilms H, Rosenstiel P, Sievers J, Deuschl G, Zecca L, Lucius R. Activation of microglia by human neuromelanin is NF-kappaB dependent and involves p38 mitogen-activated protein kinase: implications for Parkinson's disease. *FASEB J* 2003; 17(3): 500–502.
- 105 Zecca L, Wilms H, Geick S, Claasen JH, Brandenburg LO, Holzknecht C, Panizza ML, Zucca FA, Deuschl G, Sievers J, Lucius R. Human neuromelanin induces neuroinflammation and neurodegeneration in the rat substantia nigra: implications for Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*

- 2008; 116(1): 47–55.
- 106 Zhang W, Phillips K, Wielgus AR, Liu J, Albertini A, Zucca FA, Faust R, Qian SY, Miller DS, Chignell CF, Wilson B, Jackson-Lewis V, Przedborski S, Joset D, Loike J, Hong JS, Sulzer D, Zecca L. Neuromelanin activates microglia and induces degeneration of dopaminergic neurons: implications for progression of Parkinson's disease. *Neurotox Res* 2011; 19(1): 63–72.
- 107 Zhang W, Zecca L, Wilson B, Ren HW, Wang YJ, Wang XM, Hong JS. Human neuromelanin: an endogenous microglial activator for dopaminergic neuron death. *Front Biosci (Elite Ed)* 2013; 5: 1–11.
- 108 Mastroeni D, Grover A, Leonard B, Joyce JN, Coleman PD, Kozik B, Bellinger DL, Rogers J. Microglial responses to dopamine in a cell culture model of Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2009; 30(11): 1805–1817.
- 109 McKenna F, McLaughlin PJ, Lewis BJ, Sibbring GC, Cummerston JA, Bowen-Jones D, Moots RJ. Dopamine receptor expression on human T- and B-lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils and NK cells: a flow cytometric study. *J Neuroimmunol* 2002; 132(1–2): 34–40.
- 110 Wang S, Yuan YH, Chen NH, Wang HB. The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in Parkinson's disease. *Int Immunopharmacol* 2019; 67: 458–464.
- 111 Yan Y, Jiang W, Liu L, Wang X, Ding C, Tian Z, Zhou R. Dopamine controls systemic inflammation through inhibition of NLRP3 inflammasome. *Cell* 2015; 160(1–2): 62–73.
- 112 Cosentino M, Kustrimovic N, Ferrari M, Rasini E, Marino F. cAMP levels in lymphocytes and CD4⁺ regulatory T-cell functions are affected by dopamine receptor gene polymorphisms. *Immunology* 2018; 153(3): 337–341.
- 113 Mercado G, Valdes P, Hetz C. An ERcentric view of Parkinson's disease. *Trends Mol Med* 2013; 19(3): 165–175.
- 114 Michel PP, Hirsch EC, Hunot S. Understanding dopaminergic cell death pathways in Parkinson disease. *Neuron* 2016; 90(4): 675–691.
- 115 Colla E, Coune P, Liu Y, Pletnikova O, Troncoso JC, Iwatsubo T, Schneider BL, Lee MK. Endoplasmic reticulum stress is important for the manifestations of alpha-synucleinopathy *in vivo*. *J Neurosci* 2012; 32(10): 3306–3320.
- 116 Colla E. Linking the endoplasmic reticulum to Parkinson's disease and alpha-synucleinopathy. *Front Neurosci* 2019; 13: 560.
- 117 Cabral-Miranda F, Hetz C. ER stress and neurodegenerative disease: a cause or effect relationship? *Curr Top Microbiol Immunol* 2018; 414: 131–157.
- 118 Zhao L, Ackerman SL. Endoplasmic reticulum stress in health and disease. *Curr Opin Cell Biol* 2006; 18(4): 444–452.
- 119 Xiang C, Wang Y, Zhang H, Han F. The role of endoplasmic reticulum stress in neurodegenerative disease. *Apoptosis* 2017; 22(1): 1–26.
- 120 Migdalska-Richards A, Schapira AH. The relationship between glucocerebrosidase mutations and Parkinson disease. *J Neurochem* 2016; 139 Suppl 1: 77–90.
- 121 Dukes AA, Van Laar VS, Cascio M, Hastings TG. Changes in endoplasmic reticulum stress proteins and aldolase A in cells exposed to dopamine. *J Neurochem* 2008; 106(1): 333–346.
- 122 Liberatore GT, Jackson-Lewis V, Vukosavic S, Mandir AS, Vila M, McAuliffe WG, Dawson VL, Dawson TM, Przedborski S. Inducible nitric oxide synthase stimulates dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson disease. *Nat Med* 1999; 5(12): 1403–1409.
- 123 Chakravarthi S, Jessop CE, Bulleid NJ. The role of glutathione in disulphide bond formation and endoplasmic-reticulum-generated oxidative stress. *EMBO Rep* 2006; 7(3): 271–275.
- 124 Xiong R, Siegel D, Ross D. Quinone-induced protein handling changes: implications for major protein handling systems in quinone-mediated toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014; 280(2): 285–295.
- 125 Huenchuguala S, Sjödin B, Mannervik B, Segura-Aguilar J. Novel alpha-synuclein oligomers formed with the aminochrome-glutathione conjugate are not neurotoxic. *Neurotox Res* 2019; 35(2): 432–440.
- 126 Segura-Aguilar J. On the role of aminochrome in mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress in Parkinson's disease. *Front Neurosci* 2019; 13: 271.