



·综述·

铁死亡—多巴胺—神经黑色素调控轴在帕金森病中的作用

王梦笛, 王洪财

滨州医学院附属医院神经内科, 山东 滨州 256603

摘要:在帕金森病(PD)发病中氧化应激、线粒体功能障碍、 α -突触核蛋白异常聚集等机制与铁死亡密切相关,铁死亡可能是各种机制的共同通路。铁死亡与多巴胺相互作用促进脂质氧化,减少神经黑色素合成,最终导致多巴胺神经元变性死亡,因此铁死亡—多巴胺—神经黑色素网络调控异常在PD发病中起着关键作用。本文就其在PD发病中作用的研究进展进行综述。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(6): 564–566.]

关键词:帕金森病;铁死亡;多巴胺;神经黑色素

中图分类号:R742.5

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.06.015

Role of the ferroptosis-dopamine-neuromelanin regulatory network in the pathogenesis of Parkinson's disease

WANG Meng-Di, WANG Hong-Cai

Department of Neurology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou, Shandong 256603, China

Corresponding author: WANG Hong-Cai, Email: whc2891@126.com

Abstract: Abnormal regulatory network of ferroptosis, dopamine and neuromelanin played an important role in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD), and the intrinsic mechanism remained to be elucidated. The effects of ferroptosis were correlated with oxidative stress, mitochondrial dysfunction and accumulation of α -synuclein, which might be the common pathways underlying PD pathogenesis. The interaction of ferroptosis and dopamine enhanced the production of lipid oxidation, decreased neuromelanin synthesis and lead to cell death. The research progress of the regulatory network of ferroptosis, dopamine and neuromelanin in PD was summarized.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(6): 564–566.]

Keywords: Parkinson's disease; ferroptosis; dopamine; neuromelanin

帕金森病(Parkinson's disease, PD)的主要病理特征是多巴胺神经元变性丢失和残存神经元中 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)聚集,其病理生理机制相继有氧化应激、线粒体功能障碍、细胞凋亡等报道,但目前尚未有一种明确的机制能诠释PD整个过程。目前,不断有证据显示多巴胺神经元的脂质过氧化可能是PD多种病理机制的共同途径,在PD发病中发挥关键作用。近来有研究发现一类新的死亡方式——铁死亡,主要病理变化是铁离子的负荷增多和大量脂质过氧化物的产生^[1],且其

与PD多种病理机制存在密切联系。有研究显示,铁死亡—多巴胺—神经黑色素网络调控异常在PD发病中起着重要作用,值得深入探讨。

1 铁死亡参与PD发病的调控机制

铁死亡是铁与活性氧(reactive oxygen species, ROS)诱导脂质过氧化引起的一系列细胞损伤死亡的现象,是一种铁依赖性的,区别于细胞凋亡、细胞坏死、细胞自噬等新型的细胞程序性死亡方式^[1]。随着研究的不断深入,研究者发现在多巴胺神经元变性死亡中铁死亡是重

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81601108);山东省自然科学基金(ZR2016HQ14)

收稿日期:2021-05-14;**修回日期:**2021-11-30

作者简介:王梦笛(1997—),女,滨州医学院在读研究生,主要从事帕金森病研究。

通信作者:王洪财(1982—),男,副主任医师,主要从事帕金森病及其他神经变性疾病研究。Email:whc2891@126.com。

要的病理过程,且与氧化应激、线粒体功能障碍、 α -syn 聚集等多种病理机制密切相关,可能是多种病理机制的共同途径。

1.1 铁死亡的调控机制

铁代谢异常是铁死亡的主要机制之一,细胞内的铁代谢过程主要包括铁摄取、铁储存和铁输出^[2],而参加上述过程的蛋白功能紊乱则会导致铁代谢异常,从而引起细胞内铁含量增高,细胞中过量的 Fe^{2+} 通过芬顿反应产生脂质 ROS,氧化细胞膜脂质,导致脂质过氧化,进而导致细胞死亡^[3]。铁代谢紊乱还可能通过影响氨基酸代谢导致细胞死亡,氨基酸代谢异常也是铁死亡细胞代谢的主要机制之一,这种代谢异常可能通过抑制质膜中的胱氨酸-谷氨酸交换而减少细胞对半胱氨酸的摄取,抑制谷胱甘肽的合成,降低抗氧化能力,引起膜脂 ROS 积累和铁死亡^[4]。总之,铁代谢紊乱最终可能通过增加脂质活性氧引起铁死亡。

1.2 铁死亡与 PD 线粒体功能障碍和氧化应激

线粒体功能障碍与氧化应激是 PD 发病的关键病理机制。生理情况下铁在细胞质和线粒体之间转运,而线粒体铁蛋白是一种定位于线粒体,和铁代谢密切相关的蛋白,它的结构和功能类似细胞质铁蛋白^[5-6]。线粒体功能障碍导致铁代谢紊乱,最终导致铁死亡。在 PD 发病中,各种因素导致线粒体复合体 I 功能障碍,大量超氧自由基产生,导致线粒体铁代谢紊乱,最终导致多巴胺神经元铁死亡^[7]。

有研究显示,细胞内铁沉积增加可影响线粒体功能及结构,其机制可能是通过限制线粒体氧化磷酸化和抗氧化反应,进而损害线粒体功能^[6]。此外,线粒体 DNA 容易受到铁沉积的影响,进而影响线粒体基因组编码及表达。进一步的研究发现,在保存线粒体结构和功能的模型中,细胞可免受铁沉积损伤的影响^[6]。因此,在细胞内铁死亡与线粒体功能障碍可能发生相互作用,引起恶性循环,最终导致神经元死亡。有研究发现,PD 患者中脑黑质区铁含量丰富^[8],多种损害因素可导致铁代谢异常,线粒体功能障碍,进而引起多巴胺神经元铁死亡发生,最终导致多巴胺合成减少。

1.3 铁死亡与 PD 的 α -syn 聚集

有研究发现 α -syn 的聚集与铁离子有密切联系。生物体内 Fe^{2+} 主要以铁蛋白形式储存,铁在 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 之间转换是细胞存活的重要调控因素^[9]。有研究表明, Fe^{3+} 对 α -syn 具有更高的亲和力,可影响 α -syn 蛋白翻译后修饰,或通过影响 Fe^{2+} 的氧化,进而改变 α -syn 原纤维形态,加速 α -syn 聚集^[10]。在单层囊泡存在的情况下, Fe^{3+} 会使 α -syn 形成稳定的低聚物,产生神经毒性^[11]。在 PD 细胞模型中,铁螯合剂、铁抑制剂都可以抑制 α -syn 聚集介导的多巴胺能神经元死亡,此外,还发现 α -syn 聚集体在细胞膜

上沉积是铁死亡的关键调控^[12]。上述证据共同提示, α -syn 聚集与铁死亡相互促进,共同引起多巴胺神经元变性死亡。

2 铁-多巴胺复合体与 PD

铁沉积是 PD 早期关键病理过程,而黑质致密部的铁水平升高更为显著,并随疾病进程而增加。在多巴胺代谢过程中,酪氨酸在酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 的介导下转变为多巴胺,而铁是 TH 的协同因子促进多巴胺合成。Dietl 等^[13]发现,在多巴胺代谢过程中,各种多巴胺前体或代谢成分中唯有多巴胺会导致铁沉积,其可能机制是:暴露于多巴胺会增加细胞对非铁蛋白结合铁的摄取以及降低铁的排出,导致铁水平升高,这提示多巴胺在调控铁沉积过程中发挥关键调控作用。另有研究提示,铁可与多巴胺在生理 pH 情况下,形成复合体进入多巴胺神经元中,发挥重要生理作用^[14]。铁作为一种氧化剂,在脂肪酸氢过氧化物存在下, Fe^{3+} 与多巴胺生成铁-多巴胺醌复合物,这种不稳定中间产物进而生成 6-羟基多巴醌,引起线粒体损伤以及其他神经毒性反应^[15]。因此,铁-多巴胺复合体最终导致多巴胺神经元变性丢失,但铁-多巴胺复合体的关键调控机制尚未阐明。

3 铁-神经黑色素复合物在 PD 发病中的作用

神经黑色素是一种黑色的不溶性分子,主要由黑色素、蛋白质、脂质和金属离子组成,其存在于哺乳动物中枢神经系统,以黑质致密部的多巴胺神经元与蓝斑的去甲肾上腺素能神经元含量最大,神经黑色素浓度随年龄增长而增加^[16-17]。生理条件下,神经黑色素的合成过程可以被视为神经元的保护机制,目前普遍认为神经黑色素来自多巴胺非酶介导的自氧化,过量的多巴胺被氧化为醌、半醌,最后被转化为神经黑色素,通过防止细胞毒性物质积累并发挥抗氧化功能^[17]。此外,神经黑色素具有螯合金属离子的能力,有研究发现神经黑色素存在两个铁亲和力不同的结合位点,高亲和力结合位点可以为神经元内的铁提供一个安全的存储系统,减少铁介导的氧化损伤^[17]。病理条件下神经黑色素具有神经毒性,细胞内铁含量增高,导致神经黑色素结合位点饱和,铁与低亲和力位点结合后易释放,进而加剧铁介导的氧化应激。有研究发现,死亡神经元可能通过释放神经黑色素,激活小胶质细胞,导致神经炎症,进而促进神经退行机制的进展^[18]。有研究表明,PD 患者黑质致密部的神经黑色素含量较健康人减少 50%,这可能是由于神经黑色素合成减少、神经元脆弱性增加所致^[19]。由此可发现,神经黑色素-铁复合物在神经变性病中同时具有神经保护和神经毒性的双重作用。

4 铁死亡-多巴胺-神经黑色素调控网络在 PD 发病中的作用

在 PD 发病进程中,多种原因引起的铁代谢紊乱、细

胞内环境改变、诱导线粒体功能障碍、 α -syn 聚集等病理改变,进而通过氧化应激及脂质过氧化物堆积引起多巴胺神经元铁死亡;而细胞内铁失衡可以进一步导致多巴胺合成障碍,引起多巴胺代谢紊乱,这又可加重铁沉积,促进铁死亡发生。氧化应激等一系列损伤因素可以正反馈加剧铁沉积,导致神经元铁死亡。

此外,过量的多巴胺可以向神经黑色素转化,神经黑色素进一步螯合金属离子,减少细胞内 ROS 产生,进而发挥抗氧化、保护多巴胺神经元的作用。在 PD 发病中多巴胺合成减少,减少神经黑色素合成,引起神经毒性物质在细胞内堆积,加重铁介导的氧化应激反应,最终导致铁死亡。因此,铁死亡—多巴胺—神经黑色素调控网络在 PD 多巴胺神经元变性死亡中发挥关键调控作用。

5 总结

目前认为 PD 是年龄老化、基因和环境毒素共同作用所致,在多因素交互作用下发病。除了基因突变导致的少数家族性 PD 发病外,在散发性 PD 中,氧化应激、炎症反应、铁沉积、 α -syn 聚集等机制均可导致多巴胺能神经元大量死亡,进而引起 PD 发病,而铁死亡—多巴胺—神经黑色素网络调控异常可能是各种机制的下游。因而,铁沉积—多巴胺—神经黑色素调控网络失调可能是 PD 发病各种机制的共同通路,但在 PD 发病中的始动机制及下游调控尚不明确,有待进一步阐明,为 PD 治疗提供较好的理论参考。

参 考 文 献

- [1] DIXON SJ, LEMBERG KM, LAMPRECHT MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [2] JIANG H, WANG J, ROGERS J, et al. Brain iron metabolism dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(4): 3078-3101.
- [3] SUN YY, 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]. *J Neurochem*, 2016, 137(6): 955-968.
- [4] MAHONEY-SÁNCHEZ L, BOUCHAOUI H, AYTON S, et al. Ferroptosis and its potential role in the pathophysiology of Parkinson's disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 196: 101890.
- [5] ANGELOVA PR, ESTERAS N, ABRAMOV AY. Mitochondria and lipid peroxidation in the mechanism of neurodegeneration: finding ways for prevention[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(2): 770-784.
- [6] WU H, WANG FL, TA N, et al. The multifaceted regulation of mitochondria in ferroptosis[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(3): 222.
- [7] ISLAM MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders[J]. *Neurol Res*, 2017, 39(1): 73-82.
- [8] BIDESI NSR, VANG ANDERSEN I, WINDHORST AD, et al. The role of neuroimaging in Parkinson's disease[J]. *J Neurochem*, 2021, 159(4): 660-689.
- [9] 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.
- [10] BHARATHI, INDI SS, RAO KSJ. Copper- and iron-induced differential fibril formation in alpha-synuclein: TEM study[J]. *Neurosci Lett*, 2007, 424(2): 78-82.
- [11] SCHMIDT F, LEVIN J, KAMP F, et al. Single-channel electrophysiology reveals a distinct and uniform pore complex formed by α -synuclein oligomers in lipid membranes[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42545.
- [12] ANGELOVA PR, CHOI ML, BEREZHNOV AV, et al. Alpha synuclein aggregation drives ferroptosis: an interplay of iron, calcium and lipid peroxidation[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(10): 2781-2796.
- [13] DICHTL S, HASCHKA D, NAIRZ M, et al. Dopamine promotes cellular iron accumulation and oxidative stress responses in macrophages[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 148: 193-201.
- [14] DAVID S, JHELM P, RYAN F, et al. Dysregulation of iron homeostasis in the CNS and the role of ferroptosis in neurodegenerative disorders[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021. DOI: 10.1089/ars.2021.0218. Epub ahead of print.
- [15] HARE DJ, DOUBLE KL. Iron and dopamine: a toxic couple[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 4): 1026-1035.
- [16] DOUBLE KL, ZECCA L, COSTI P, et al. Structural characteristics of human substantia nigra neuromelanin and synthetic dopamine melanins[J]. *J Neurochem*, 2000, 75(6): 2583-2589.
- [17] ZUCCA FA, SEGURA-AGUILAR J, FERRARI E, et al. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 155: 96-119.
- [18] ZECCA L, WILMS H, GEICK S, et al. Human neuromelanin induces neuroinflammation and neurodegeneration in the rat substantia nigra: implications for Parkinson's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2008, 116(1): 47-55.
- [19] ZECCA L, TAMPELLINI D, GERLACH M, et al. Substantia nigra neuromelanin: structure, synthesis, and molecular behaviour [J]. *Mol Pathol*, 2001, 54(6): 414-418.

责任编辑:龚学民