

• 综述 •

帕金森病的分子遗传学机制研究进展

全伟

山东中医药大学附属临沂市中医医院, 临沂 273400

Email: nongyue198567@163.com

【摘要】 帕金森病(PD)的发病与遗传因素密切相关。本文系统综述了 PD 分子遗传学机制的研究进展, 阐述了 6 个高外显率致病基因(*SNCA*、*LRRK2*、*PRKN*、*PINK1*、*PARK7*、*VPS35*)以及部分风险基因(如 *GBA1*)的作用, 总结了不同的遗传变异最终汇聚于 3 条核心的生物学通路, 即溶酶体-自噬通路障碍、线粒体质量控制失调及 α -突触核蛋白代谢异常。深入理解这些分子机制, 对于开发靶向治疗、实现 PD 的精准医疗具有重要的价值。

【关键词】 帕金森病; 分子遗传学机制; 致病基因; 文献综述

基金项目: 山东省中医药科技项目(M20241207); 临沂市重点研发计划(2024YX0114)

DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20251021-00617

Research progress on the molecular genetic mechanism of Parkinson's disease

Quan Wei

Linyi Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Linyi, Shandong 273400, China. Email: nongyue198567@163.com

【Abstract】 The pathogenesis of Parkinson's disease is closely related to genetic factors. This article has systematically reviewed the research progress of molecular genetic mechanism on Parkinson's disease by focusing on the role of six high-penetrance pathogenic genes (*SNCA*, *LRRK2*, *PRKN*, *PINK1*, *PARK7*, and *VPS35*) and some risk genes (such as *GBA1*). These genetic variants eventually converge in three core pathogenic biological pathways, including lysosomal-autophagy pathway disorder, mitochondrial quality control disorder and α -synuclein metabolic abnormality. In-depth understanding of these molecular mechanisms is of great significance for the development of targeted therapy and realization of precision medicine for this disease.

【Key words】 Parkinson's disease; Molecular genetic mechanism; Pathogenic gene; Literature review

Fund program: Science and Technology Program for Traditional Chinese Medicine of Shandong Province (M20241207); Key Research and Developmental Program of Linyi City (2024YX0114)

DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20251021-00617

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种以运动障碍为核心表现的神经退行性疾病。随着全球人口老龄化的加剧, 其患病率正在逐年上升, 严重影响患者的生活质量^[1]。遗传因素在 PD 的发生和发展中扮演重要的角色^[2]。尽管大部分 PD 均为散发型, 但仍有近 15% 的 PD 患者携带已知的致病变异, 约 20% 的患者具有家族史^[2]。通过大规模的全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS), 研究者目前已识别出超过 100 个与 PD 风险相关的基因位点, 为揭示其遗传学机制提供了重要的线索^[3-4]。本综述系统梳理了 PD 分子遗传学研究的最新进展, 对不同的遗传缺陷如何汇聚并破坏共同的细胞功能网络提供了解释。

1 致病基因 *SNCA*、*LRRK2*、*PRKN*、*PINK1*、*PARK7*、*VPS35*

PD 的遗传学基础主要包括两个方面, 一是由高外显率的致病基因所揭示的疾病相关的核心细胞生物学通路, 二是由众

多中等效应的风险基因与 GWAS 相关位点所共同构成的复杂疾病易感网络。

1.1 *SNCA*: α -突触核蛋白的错误折叠、聚集与传播

1.1.1 遗传模式与变异谱 *SNCA* 基因变异呈常染色体显性遗传, 主要包括错义变异和基因剂量变异(倍增和三拷贝)^[2,5-6]。已明确的致病性错义变异包括 *A30P*、*E46K*、*H50Q*、*G51D*、*A53T*、*A53E*、*A53V*^[7] 以及新发现的 *A30G*^[6] 和 *E83Q*^[5]。基因剂量增加(倍增和三拷贝)同样致病, 且表型的严重程度与基因剂量相关^[8-9]。

1.1.2 致病分子机制 *SNCA* 基因编码的 α -突触核蛋白(α -Synuclein, α Syn)主要分布于突触前末梢, 参与突触功能和神经递质释放的调控。在病理状态下, α Syn 容易发生错误折叠, 形成寡聚体。寡聚体中间体具有显著的神经毒性^[10]。它们通过干扰线粒体功能、诱发氧化应激以及激活神经炎症通路(如小胶质细胞释放 IL-1 β)等多种机制, 协同导致神经元死亡。此

外,错误折叠的 α Syn 表现出朊病毒样的传播特性,可进入邻近神经元并诱导正常的 α Syn 发生类似构象改变,从而导致病理改变在中脑多巴胺能神经元(尤其是黑质致密部)中扩散^[10]。

SNCA 基因变异是导致 α Syn 聚集最直接的遗传学原因。多种家族性 PD 相关的 SNCA 基因错义变异^[7](如 A53T、E46K、H50Q 等)主要通过加速形成寡聚体和改变膜相互作用来驱动病理过程,而 A30P、G51D、A53E 则通过延长有毒寡聚体的存在时间以及因膜结合能力减弱而干扰正常囊泡运输和定位。近期发现的 A30G 变异^[6]则展现出独特的“双重作用”机制。该变异造成丙氨酸替换为甘氨酸,降低了邻近氨基酸残基 V26-A29 的 α 螺旋倾向性,从而轻微扰动了蛋白与细胞膜的相互作用,同时促进淀粉样纤维的形成。这种“膜结合减弱”与“纤维化增强”的双重作用共同加剧了细胞内 α Syn 的异常聚集和毒性,最终导致多巴胺能神经元死亡。E83Q^[5]是首次在 α Syn 第 61 ~ 95 氨基酸残基 NAC 结构域中发现的变异,可显著加速 α Syn 从单体向纤维的聚集过程(速度约为野生型的 10 倍),促进寡聚体形成并增强细胞毒性,增加了 α Syn 的致病性。

SNCA 基因的重复和三倍重复可导致 α Syn 表达升高,而过高的蛋白浓度本身就会促进其发生异常聚集,并可能使降解途径超负荷,导致错误折叠和聚集的蛋白无法被有效清除,从而加剧细胞内毒性蛋白的积累^[7]。

1.1.3 临床表型与基因型关联 G51D、A53E、A53T 的携带者表现为早发性 PD; A30P 类似散发性 PD; A30G、E46K、H50Q、E83Q 常伴随突出的痴呆/精神症状。与错义变异者相比,三拷贝携带者发病更早,进展更快,同时伴有全面非运动症状;重复者则相对较轻^[11]。

1.2 LRRK2: 激酶异常激活与多系统功能障碍

1.2.1 遗传模式与变异谱

LRRK2 变异是家族性和散发性 PD 最常见的遗传学病因,呈常染色体显性遗传(不完全外显)^[12]。其关键致病变异集中在催化结构域,包括 Roc 结构域的 R1441C/G/H、COR 结构域的 Y1699C 以及激酶结构域的 G2019S 和 I2020T。其中, G2019S 为全球最常见的变异,而 R1441G 在特定人群(如西班牙的巴斯克地区)中高发^[13]。

1.2.2 分子机制

首先,活性增强的 LRRK2 蛋白将异常磷酸化 Rab8A/Rab10 等蛋白,其磷酸化的形式将高亲和力结合效应蛋白 RILPL1/2,抑制初级纤毛的形成与稳定性^[14]。这将破坏纹状体胆碱能神经元和星形胶质细胞对音猬因子信号通路(Sonic Hedgehog signaling pathway, SHH pathway)的响应,减少胶质细胞源性神经营养因子等支持性因子的产生^[14]。其次, LRRK2 变异可导致溶酶体功能与自噬通路障碍^[15-16],尤其是伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy CMA),导致 CMA 的底物(如 α Syn 等)的清除受阻并异常积累。另外, LRRK2 变异将导致线粒体形态异常、功能受损以及线粒体自噬清除缺陷,线粒体质量控制系统失调^[17]。LRRK2 还能通过磷酸化突触相关蛋白(如 Endophilin A1、Snapin、Synaptojanin-1、N-ethylmaleimide sensitive fusion protein 等),影响突触小泡

内吞、回收等过程,扰乱突触传递和神经递质释放^[12]。

总之, LRRK2 变异通过增强其激酶活性,充当了一个分子开关。它通过磷酸化 Rab 蛋白等底物,同时或序贯地扰乱初级纤毛发生、溶酶体功能、自噬、线粒体质量控制及突触运输等多个核心细胞过程。这些紊乱将共同导致黑质多巴胺能神经元发生退行性变,导致 PD。

1.2.3 临床表型与基因型的相关性 与特发性 PD 相比, LRRK2-PD 的整体病情进展更慢,认知障碍更轻,痴呆发生率更低,非运动症状(如嗅觉减退、自主神经功能障碍、快速眼动睡眠行为障碍等)的发生率较低,但部分研究则发现其姿势不稳及步态障碍更为突出^[15]。此外, LRRK2-PD 患者仅有一部分存在典型路易体病理,而 Tau 病理(神经原纤维缠结)则更为常见。然而,在路易体阴性的 LRRK2-PD 中,也有多个脑区存在丰富的非内含体形式的 α Syn 寡聚体^[18]。

1.3 PRKN 与 PINK1: 线粒体质量控制

1.3.1 遗传模式与变异谱 PRKN/Parkin 和 PINK1 均呈常染色体隐性遗传,为早发性 PD(尤其是青少年型)的主要病因^[2]。PRKN 的致病性变异包括纯合或复合杂合错义变异、外显子缺失/重复等拷贝数变异。PINK1 的致病性变异主要为位于 PINK1 关键功能区的错义变异,包括自磷酸化界面变异、N 端螺旋(N-terminal helix, NT helix)与 C 端延伸区(C-terminal extension, CTE)界面的变异^[20]。

1.3.2 分子机制 PINK1 和 Parkin(由 PRKN 编码)为清除受损线粒体的核心通路。线粒体受损后, PINK1 在线粒体外膜积累并自磷酸化激活,随后磷酸化泛素和 Parkin,招募并激活 Parkin 的 E3 泛素连接酶活性,启动受损线粒体的自噬性清除^[19]。PRKN 或 PINK1 的功能丧失性变异会导致该通路失效,受损的线粒体无法被有效清除,触发多巴胺能神经元死亡,这是早发型 PD 的重要病理基础^[19-20]。此外,除直接介导清除外, PINK1/Parkin 还通过泛素化修饰调节线粒体-内质网接触位点(mitochondria-endoplasmic reticulum contact sites, MERCS)的蛋白(如 MFN2、VDAC1、Miro1 等),进而调控 MERCS 的状态和功能^[21]。而 MERCS 是线粒体与内质网之间的关键连接结构,负责脂质交换、钙离子信号的转导等,并为自噬体形成提供膜来源^[21]。PRKN 或 PINK1 功能缺失的神经元中, MERCS 的数量和结构发生异常,且对钙应激的适应性反应受损,导致钙离子在 MERCS 和线粒体间的分布与稳态失衡。这种钙稳态失调会进一步加剧线粒体功能障碍^[21]。PRKN/PINK1 功能缺失还会导致线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)突变负荷增加和稳态失衡,受损线粒体释放的 mtDNA 等线粒体损伤相关分子模式(mitochondrial damage-associated molecular patterns, mitoDAMPs)可激活固有免疫反应(如 cGAS-STING 通路),引发神经炎症,进而参与 PD 的病理过程^[22-23]。

总之, PRKN 与 PINK1 变异导致 PD 的核心机制是破坏了由它们共同主导的线粒体质量控制系统。这不仅会直接导致受损线粒体无法被有效清除,还可能引起 MERCS 功能紊乱、钙稳态失衡、mtDNA 释放及随之而来的炎症反应,最终在多巴胺能神经元中引发级联的毒性事件,导致神经元的退行性

变。

1.3.3 临床表型与基因型的相关性 PRKN-PD 患者发病年龄的中位数约为 31 岁^[23],明显早于常见的散发性 PD。患者通常表现为经典的运动症状(运动迟缓、强直、震颤),并且对左旋多巴治疗反应良好。与特发性 PD 不同,这类患者通常不伴有路易体病理,并且认知功能通常无下降^[24]。

1.4 PARK7:氧化应激失调

1.4.1 遗传模式与变异谱 与 PARK7 基因编码的 DJ-1 蛋白相关的 PD 呈常染色体隐性遗传,且与早发性 PD 密切相关^[25]。在 PD 的整个遗传谱系中,PARK7 变异约占所有隐性遗传早发性 PD 病例的 1%,是相对罕见的单基因致病原因^[25]。包括点变异(如 L166P)和外显子缺失等类型的致病性变异可导致 DJ-1 蛋白功能丧失^[25]。

1.4.2 分子机制 DJ-1 在生理状态下是关键的抗氧化蛋白和氧化应激感应蛋白,能够直接清除活性氧(reactive oxygen species,ROS),并能调控内源性抗氧化系统,从源头上减少活性氧的产生,还能激活 Nrf2 抗氧化通路,促进抗氧化基因(HO-1、NQO1)的表达,放大抗氧化反应。而 L10P、M26I 等位点的变异将导致这一功能丧失,使细胞更容易受氧化损伤,从而引起多巴胺能神经元的变性^[25-26]。此外,DJ-1 具有氧化还原依赖的分子伴侣功能,既能直接与 α Syn 相互作用,抑制其纤维化形成,又可增强伴侣介导的溶酶体自噬。DJ-1 功能丧失会导致 α Syn 清除受阻^[25,27]。总之,DJ-1 具有抗氧化、调控蛋白稳态等作用,而 PARK7 基因的功能丧失性变异会导致多巴胺能神经元对氧化损伤、蛋白毒性的易感性显著增加,从而导致 PD 的发病。

1.4.3 临床表型与基因型的相关性 DJ-1 相关 PD 通常在青年期甚至青春期发病,可低至 20 岁左右,具有典型的 PD 运动症状。与其他早发性 PD 类似,更容易出现肌张力障碍和左旋多巴诱导的运动障碍^[25]。

1.5 VPS35:逆转体复合体功能障碍

1.5.1 遗传模式与变异谱 VPS35 基因变异导致的 PD 呈常染色体显性遗传,其 D620N 变异是唯一被广泛报道并确认为致病性的错义变异,主要见于高加索人种的家族性 PD 中^[28]。

1.5.2 分子机制 VPS35 是逆转体复合体(retromer complex)的核心结构成分,其主要功能为介导跨膜货物蛋白从体内到反式高尔基体网络或质膜的逆向运输和循环利用,并作为支架蛋白协调与 WASH 复合体、分选连接蛋白二聚体等辅助蛋白的相互作用,从而精确调控多种关键的细胞过程^[28-30]。

VPS35 D620N 基因的致病性变异通过损害逆转体复合体的功能,在分子层面触发一系列的病理级联反应。D620N 变异可减弱 VPS35 与 WASH 复合体的相互作用,导致 WASH 复合体在内体膜上招募减少,进而破坏逆转体依赖的货物分选,导致多种关键跨膜蛋白的运输和循环异常^[31];如变异导致自噬相关蛋白(如 ATG9A)和溶酶体相关膜蛋白 2A(lysosome-associated membrane protein 2A,LAMP2a)从内体到高尔基体的回收受阻,自噬-溶酶体通路受损以及 α Syn 的清除障碍^[28,32];变异同时可影响线粒体相关蛋白的运输,使线粒体过度分裂、功能受损^[33];变异还可能扰乱谷氨酸受体和多巴胺受体等神经递质受体的内循环,导致其在突触膜上的稳态水平改变^[28]。这些异常协同作用将最终导致黑质多巴胺能神经元受损。

1.5.3 临床表型与基因型的相关性 VPS35 D620N 变异可导致晚发型 PD,其临床表现与特发性 PD 高度相似,平均发病年龄为 50 ~ 53 岁,通常病程进展缓慢,部分患者可伴有轻度认知障碍^[33]。

综上所述,上述高外显率的致病基因变异遵循不同的遗传模式,其编码的蛋白质功能各异,但最终通过复杂的相互作用,汇聚到若干核心的致病生物学通路上,共同导致了多巴胺能神经元的退变。

表 1 PD 致病基因的总结

| 基因 | 遗传方式 | 主要变异类型 | 临床特征 | 核心功能/通路 | 主要发病机制 |
|-------|--------|------------------------------|---|-------------------|--|
| SNCA | 常染色体显性 | 错义变异(A53T、A30P、E46K 等)及基因倍增 | 与变异位点相关,部分表现为早发性 PD,伴突出痴呆/精神症状。三拷贝变异者病情更重 | α Syn 代谢通路 | α Syn 错误折叠、聚集与朊病毒样传播,形成寡聚体,干扰膜运输、线粒体功能、诱导氧化应激与神经炎症 |
| LRRK2 | 常染色体显性 | 催化结构域错义变异(G2019S、R1441C/G 等) | 临床表现与散发 PD 相似,认知障碍发生率低;部分病例无路易小体 | 激酶-囊泡运输通路 | 激酶活性增强→异常磷酸化 Rab 蛋白→破坏纤毛形成、溶酶体功能、自噬、线粒体质量控制、突触运输等 |
| PRKN | 常染色体隐性 | 多种截短或错义变异 | 早发性、多左旋多巴反应良好的 PD,部分伴有肌张力障碍 | 线粒体质量控制通路 | Parkin 功能丧失→无法标记受损线粒体→线粒体自噬障碍→受损线粒体积累→钙稳态失调、mtDNA 释放、炎症反应 |
| PINK1 | 常染色体隐性 | 激酶结构域及 N-端/C-端界面变异 | 早发性、多左旋多巴反应良好的 PD | 线粒体质量控制通路 | PINK1 功能丧失→无法磷酸化 Ub/Parkin→启动线粒体自噬失败→线粒体自噬障碍→受损线粒体积累→钙稳态失调、mtDNA 释放、炎症反应 |
| PARK7 | 常染色体隐性 | 致病性变异为功能丧失性变异,错义变异是最常见的类型 | 早发性 PD,具有典型的运动症状 | 氧化应激应答与蛋白稳态调控 | 抗氧化功能丧失→氧化应激增加→ α Syn 清除障碍、线粒体自噬受体募集异常 |
| VPS35 | 常染色体显性 | D620N(Asp620Asn)错义变异 | 与特发性 PD 高度相似 | 逆转体复合体功能障碍 | 逆转体复合体功能受损→货物分选紊乱→自噬-溶酶体、线粒体动力学、受体循环异常 |

2 风险基因

2.1 GBA1 基因:溶酶体功能障碍

GBA1 基因的变异是 PD 最重要的遗传风险因素。该基因编码的 β -葡萄糖脑苷脂酶 (glucocerebrosidase, GCase) 是一种重要的溶酶体酶,其变异可显著降低 GCase 的催化活性,造成具有细胞毒性的葡萄糖神经酰胺及其脱酰基产物葡萄糖鞘氨醇在溶酶体内的异常累积^[34]。同时,变异的 GCase 错误折叠并滞留在溶酶体表面,并高亲和地结合溶酶体膜上的 CMA 受体。GCase 的功能异常与错误定位将扰乱自噬-溶酶体通路,尤其是能够抑制 CMA^[35]。自噬溶酶体系统的紊乱将导致 α Syn 清除下降并异常累积^[35]。而葡萄糖鞘氨醇还能直接促进 α Syn 聚集形成寡聚体和原纤维^[36]。积累的寡聚体和原纤维反过来又能进一步损害 GCase 的功能^[37]。因此,GBA1 基因变异导致的这一级联反应和自我强化的恶性循环,最终将导致多巴胺能神经元的死亡。

2.2 单核苷酸多态性与疾病表型

单核苷酸多态性与 PD 的关系主要体现在对疾病表型、尤其是发病年龄的影响上,并通过复杂互作参与其病理过程,但通常不直接决定患病风险。例如 GPNMB 基因的 rs199347 多态性与壳核的多巴胺转运体下降相关^[38],其下降反映了多巴胺能神经元的退变;SNCA 基因的 rs356181 和 rs3910105 多态性可通过影响 α Syn 的 DNA 甲基化水平来影响 PD 的发展^[38];IDO1 基因的 rs7820268 和 rs9657182、RPTOR 基因的 rs11868112 和 RPS6KA2 基因的 rs6456121 能够影响 PD 的发病年龄^[38-39];CCDC62/HIP1R 基因的 rs12817488 多态性可能增加汉族人 PD 的患病风险^[40];AQP4 基因的 rs2075575G 多态性与快速眼动行为障碍显著相关。总之,单核苷酸多态性在 PD 的易感性、临床表现和疾病进程中扮演重要的角色。

2.3 全基因组关联研究风险基因的功能定位

GWAS 已经鉴定出数十个与散发性 PD 显著相关的遗传风险位点。研究者通过精确定位、功能基因组学和多组学整合分析发现,GWAS 发现的风险位点并非通过独立的全新致病机制发挥作用,而是通过精细调控或轻微干扰已知的核心细胞信号通路影响疾病的易感性。如跨膜蛋白 175 基因 (TMEM175) 通过调节溶酶体离子环境和 GCase 活性,可能与 GBA1 功能丧失导致的鞘脂代谢紊乱和溶酶体功能障碍产生协同效应,加剧溶酶体系统的紊乱^[42-44];RAB7L1 基因编码的蛋白属于 Rab GTP 酶家族。作为 LRRK2 蛋白的下游效应分子,其功能受 LRRK2 激酶活性调控,同时,它又参与调节 VPS35 蛋白所在的逆转体复合体功能^[28]。此外,多基因风险评估 (polygenic risk score, PRS) 研究证明,常见风险变异的累积效应能够增加致病基因的外显率。例如高 PRS 可增加 LRRK2 p. G2019S 或 GBA1 变异携带者的患病风险^[45-46]。由此可见,GWAS 风险基因是通过形成不利的遗传背景,降低关键致病通路的耐受阈值,从而推动单基因变异携带者的发病^[47]。

3 跨基因交汇的核心致病生物学通路

PD 的遗传构架是一个由罕见的高外显变异与常见风险等

位基因共同构成的、具有层级和交互作用的网络^[47]。近年来的研究提示以下 3 条核心通路尤为突出:溶酶体-自噬通路、线粒体质量控制通路、 α Syn 代谢通路。

3.1 溶酶体-自噬通路

溶酶体系统是降解细胞内废物 (包括错误折叠蛋白和受损细胞器) 的核心,其功能障碍是 PD 多种遗传因素交汇的焦点。该通路功能障碍直接导致 α Syn 等毒性蛋白的清除受阻和异常聚集。

3.1.1 溶酶体功能与酶活性的直接损害 多个基因通过不同机制直接损害溶酶体功能。SNCA 基因变异导致其编码的 α Syn 形成有毒的可溶性寡聚体,能直接破坏溶酶体膜的完整性^[7]。GBA1 基因变异导致其编码的葡萄糖脑苷脂酶 (GCase) 错误定位在溶酶体表面,并通过其表面的 CMA 靶向五肽基序竞争性抑制伴侣介导的自噬,从而直接损害溶酶体降解 α Syn 等底物的功能^[35-36]。

3.1.2 内体分选与膜运输网络紊乱 另一组基因通过影响内体分选和囊泡运输间接扰乱溶酶体通路。VPS35 的 D620N 变异通过损害逆转体的货物分选功能间接破坏溶酶体-自噬通路。后者将阻碍阳离子非依赖性甘露糖-6-磷酸受体的回收,导致溶酶体组织蛋白酶 D 成熟障碍;同时损害溶酶体相关膜蛋白 2a 的回收,削弱分子伴侣介导的自噬;还能减弱与 WASH 复合物的相互作用,导致自噬相关蛋白 9A 分选的异常,影响巨自噬通路^[31]。LRRK2 的致病变异 (如 G2019S) 可通过增强其激酶活性,异常磷酸化一系列 Rab GTP 酶 (如 Rab8、Rab10 等)。这些 Rab 蛋白是调控囊泡出芽、运输和融合的关键分子,其异常磷酸化可能广泛干扰内吞作用、溶酶体定位、自噬体成熟等过程^[15]。LRRK2 还能异常结合溶酶体相关膜蛋白 2a,直接干扰伴侣介导的自噬^[16]。

3.2 线粒体质量控制通路

线粒体功能缺陷是早发型 PD 的另一个标志性病理改变。

PINK1、Parkin (PRKN) 和 DJ-1 所构成的通路是线粒体自噬的核心。线粒体膜电位降低时,PINK1 在线粒体外膜积累并自磷酸化激活,进而磷酸化泛素和 Parkin,后者被完全激活并泛素化线粒体蛋白,通过招募自噬体受体 (如 OPTN) 等机制标记并清除受损的线粒体^[48]。而 DJ-1 是该通路的下游介质,并不影响 PINK1/Parkin 的招募,但可能影响自噬受体 OPTN 向受损线粒体的募集^[49]。因此,这 3 个基因的功能丧失性变异会破坏线粒体自噬通路,导致功能缺陷线粒体累积。此外,GBA1 的功能缺陷可通过破坏线粒体-溶酶体接触的正常解离动力学,导致线粒体在神经元轴突的分布密度降低和功能受损^[50]。而 VPS35 D620N 变异和 LRRK2 变异 (如 R1441G) 能使线粒体动力学失衡,融合与分裂异常,从而导致线粒体碎片化和功能异常^[17,51]。

3.3 α Syn 代谢通路

PD 相关的基因变异可能通过多种机制直接干扰 α Syn 的代谢稳态,其核心为促进其异常聚集和阻碍其正常清除。

SNCA 基因编码 α Syn 本身,其变异对其代谢通路的影响也最为直接和根本。LRRK2 主要通过干扰溶酶体-自噬通路,尤其是 CMA 破坏 α Syn 的转运和降解,导致 α Syn 寡聚体在细

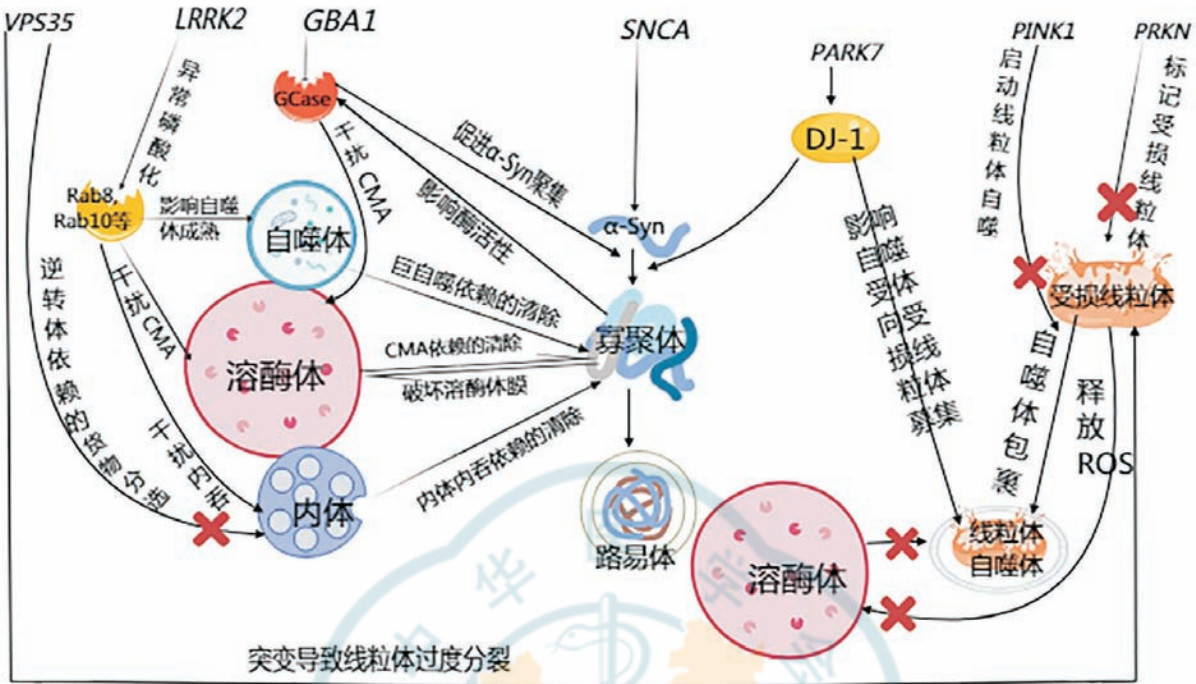


图 1 PD 的核心致病通路示意图

胞内随年龄增长而积累^[16]。未正确折叠的变异 GCase 能够从溶酶体膜外侧物理性阻断 CMA 通路,还能损害溶酶体的内部环境与酶活性,从而削弱溶酶体对 α Syn 的清除^[52]。PRKN 的功能丧失性变异可干扰 α Syn 的泛素化标记过程,导致 α Syn 无法被有效靶向和降解,从而在神经元内累积^[10]。DJ-1 通过稳定 CMA 通路中的 LAMP2A 受体来确保 α Syn 的有效降解^[27],同时通过其抗氧化、分子伴侣及去糖基化等功能抑制 α Syn 的异常修饰和聚集^[49]。

3.4 核心致病通路之间的交互作用

上述的溶酶体-自噬、线粒体质量控制及 α Syn 代谢这 3 条核心通路并非独立运作,而是构成了相互影响的网络,共同推动 PD 的神经退行性变。

首先,线粒体功能障碍会产生过量的 ROS,不仅直接氧化损伤蛋白质、脂质和 DNA,还会损害溶酶体膜的完整性并抑制溶酶体水解酶活性,从而影响溶酶体的降解能力^[23,33,44]。反之,溶酶体的功能缺陷,尤其是自噬受阻,会导致受损线粒体无法清除。这些累积的受损线粒体会持续产生 ROS,进一步加剧氧化应激和细胞损伤^[26,43]。其次, α Syn 病理与线粒体和溶酶体功能紊乱将形成恶性循环。一方面,溶酶体-自噬通路的功能障碍是导致 α Syn 清除减少、异常聚集的关键因素。另一方面,积累的 α Syn 寡聚体和原纤维可能直接损害线粒体的功能,包括干扰复合物活性、增加线粒体膜通透性、诱导线粒体碎片化等^[7,33]。此外, α Syn 也将通过干扰溶酶体水解酶(尤其是组织蛋白酶)的细胞内运输和成熟过程损害溶酶体的功能^[53]。

因此,PD 的遗传缺陷将通过破坏这些在生理状态下相互平衡的细胞过程触发级联反应网络。

4 结论

PD 作为神经退行性病变,遗传因素贯穿于散发型与家族

型患者的发病之中。遗传学研究表明,PD 并非单一的疾病,而是由多条共享通路紊乱所导致的综合征。分子遗传学机制研究为 PD 的治疗提供了作用靶点,例如直接靶向致病蛋白的 LRRK2 激酶抑制剂和 GCase 酶活性调节剂,或通过腺相关病毒载体递送正常基因(如 *GBA1*、*GDNF* 等)以及通过反义寡核苷酸技术沉默致病基因(如 *SNCA* 等)^[54-55]。未来,对于 PD 的分子遗传学研究将作为预测疾病进程、提供精准化治疗的基础,通过整合多组学数据、解析功能机制、创新临床试验模式和疗法,实现从实验室到临床的转化。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ben-Shlomo Y, Darweesh S, Llibre-Guerra J, et al. The epidemiology of Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2024, 403(10423): 283-292. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01419-8.
- [2] Lim SY, Klein C. Parkinson's disease is predominantly a genetic disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2024, 14(3): 467-482. DOI: 10.3233/JPD-230376.
- [3] Blauwendraat C, Morris HR, van Keuren-Jensen K, et al. The temporal order of genetic, environmental, and pathological risk factors in Parkinson's disease: paving the way to prevention[J]. *Lancet Neurol*, 2025, 24(11): 969-975. DOI: 10.1016/S1474-4422(25)00271-6.
- [4] Fernández-Santiago R, Sharma M. What have we learned from genome-wide association studies (GWAS) in Parkinson's disease? [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 79: 101648. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101648.
- [5] Kumar ST, Mahul-Mellier AL, Hegde RN, et al. A NAC domain mutation (E83Q) unlocks the pathogenicity of human alpha-synuclein and recapitulates its pathological diversity[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(17): eabn0044. DOI: 10.1126/sciadv.abn0044.

- [6] Liu H, Koros C, Strohäker T, et al. A novel SNCA A30G mutation causes familial Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(7): 1624-1633. DOI: 10.1002/mds.28534.
- [7] Sahay S, Ghosh D, Singh PK, et al. Alteration of structure and aggregation of α -Synuclein by familial Parkinson's disease associated mutations[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2017, 18(7): 656-676. DOI: 10.2174/1389203717666160314151706.
- [8] Olgiati S, Thomas A, Quadri M, et al. Early-onset Parkinsonism caused by alpha-synuclein gene triplication: Clinical and genetic findings in a novel family[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(8): 981-986. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.06.005.
- [9] Zafar F, Valappil RA, Kim S, et al. Genetic fine-mapping of the Iowan SNCA gene triplication in a patient with Parkinson's disease[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2018, 4: 18. DOI: 10.1038/s41531-018-0054-4.
- [10] Krawczuk D, Groblewska M, Mroczko J, et al. The role of α -Synuclein in etiology of neurodegenerative diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17): 9197. DOI: 10.3390/ijms25179197.
- [11] Kasten M, Klein C. The many faces of alpha-synuclein mutations[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(6): 697-701. DOI: 10.1002/mds.25499.
- [12] Jeong GR, Lee BD. Pathological functions of LRRK2 in Parkinson's disease[J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2565. DOI: 10.3390/cells9122565.
- [13] Xiong Y, Dawson VL, Dawson TM. LRRK2 GTPase dysfunction in the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Biochem Soc Trans*, 2012, 40(5): 1074-1079. DOI: 10.1042/BST20120093.
- [14] Pal P, Taylor M, Lam PY, et al. Parkinson's VPS35 [D620N] mutation induces LRRK2-mediated lysosomal association of RILPL1 and TMEM55B[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(50): ead1205. DOI: 10.1126/sciadv.ad1205.
- [15] Sosero YL, Gan-Or Z. LRRK2 and Parkinson's disease: From genetics to targeted therapy[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2023, 10(6): 850-864. DOI: 10.1002/acn3.51776.
- [16] Ho PW, Leung CT, Liu H, et al. Age-dependent accumulation of oligomeric SNCA/ α -synuclein from impaired degradation in mutant LRRK2 knockin mouse model of Parkinson disease: Role for therapeutic activation of chaperone-mediated autophagy (CMA)[J]. *Autophagy*, 2020, 16(2): 347-370. DOI: 10.1080/15548627.2019.1603545.
- [17] Liu H, Ho PW, Leung CT, et al. Aberrant mitochondrial morphology and function associated with impaired mitophagy and DNMI1L-MAPK/ERK signaling are found in aged mutant Parkinsonian LRRK2 R1441G mice[J]. *Autophagy*, 2021, 17(10): 3196-3220. DOI: 10.1080/15548627.2020.1850008.
- [18] Jensen NM, Vitic Z, Antorini MR, et al. Abundant non-inclusion α -synuclein pathology in Lewy body-negative LRRK2-mutant cases[J]. *Acta Neuropathol*, 2025, 149(1): 41. DOI: 10.1007/s00401-025-02871-w.
- [19] Sauv  V, Gehring K. A molecular glue for PRKN/parkin[J]. *Autophagy*, 2025, 21(3): 689-690. DOI: 10.1080/15548627.2024.2443232.
- [20] Rasool S, Veyron S, Soya N, et al. Mechanism of PINK1 activation by autophosphorylation and insights into assembly on the TOM complex[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(1): 44-59. e6. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.11.012.
- [21] Grossmann D, Malburg N, Gla  H, et al. Mitochondria-endoplasmic reticulum contact sites dynamics and calcium homeostasis are differentially disrupted in PINK1-PD or PRKN-PD neurons[J]. *Mov Disord*, 2023, 38(10): 1822-1836. DOI: 10.1002/mds.29525.
- [22] Newman LE, Shadel GS. Pink1/Parkin link inflammation, mitochondrial stress, and neurodegeneration [J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(10): 3327-3329. DOI: 10.1083/jcb.201808118.
- [23] Pereira SL, Grossmann D, Delcambre S, et al. Novel insights into Parkin-mediated mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2023, 80: 102720. DOI: 10.1016/j.conb.2023.102720.
- [24] Erer S, Egeli U, Zarifoglu M, et al. Mutation analysis of the PARKIN, PINK1, DJ1, and SNCA genes in Turkish early-onset Parkinson's patients and genotype-phenotype correlations [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 148: 147-153. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.07.005.
- [25] Skou LD, Johansen SK, Okarmus J, et al. Pathogenesis of DJ-1/PARK7-mediated Parkinson's disease[J]. *Cells*, 2024, 13(4): 296. DOI: 10.3390/cells13040296.
- [26] Lind-Holm Mogensen F, Scafidi A, Poli A, et al. PARK7/DJ-1 in microglia: Implications in Parkinson's disease and relevance as a therapeutic target[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 95. DOI: 10.1186/s12974-023-02776-z.
- [27] Xu CY, Kang WY, Chen YM, et al. DJ-1 inhibits α -Synuclein aggregation by regulating Chaperone-mediated autophagy [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 308. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00308.
- [28] Williams ET, Chen X, Moore DJ. VPS35, the retromer complex and Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2017, 7(2): 219-233. DOI: 10.3233/JPD-161020.
- [29] Sargent D, Moore DJ. Mechanisms of VPS35-mediated neurodegeneration in Parkinson's disease [J]. *Int Rev Mov Disord*, 2021, 2: 221-244. DOI: 10.1016/bs.irmvd.2021.08.005.
- [30] Luo AD, Xu ZC, Liao SS. VPS35, the core component of the retromer complex, and Parkinson's disease[J]. *Ibrain*, 2021, 7(4): 318-324. DOI: 10.1002/ibra.12004.
- [31] Rowlands J, Moore DJ. VPS35 and retromer dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2024, 379(1899): 20220384. DOI: 10.1098/rstb.2022.0384.
- [32] Rahman AA, Morrison BE. Contributions of VPS35 mutations to Parkinson's disease [J]. *Neuroscience*, 2019, 401: 1-10. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2019.01.006.
- [33] Cutillo G, Simon DK, Eleuteri S. VPS35 and the mitochondria: Connecting the dots in Parkinson's disease pathophysiology[J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 145: 105056. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.

- 105056.
- [34] Marano M, Zizzo C, Malaguti MC, et al. Increased glucosylsphingosine levels and Gaucher disease in GBA1-associated Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2024, 124: 107023. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2024.107023.
- [35] Kuo SH, Tasset I, Cheng MM, et al. Mutant glucocerebrosidase impairs α -synuclein degradation by blockade of chaperone-mediated autophagy[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(6): eabm6393. DOI: 10.1126/sciadv.abm6393.
- [36] Taguchi YV, Liu J, Ruan J, Pacheco J, et al. Glucosylsphingosine promotes α -Synuclein pathology in mutant GBA-associated Parkinson's disease[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(40): 9617-9631. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1525-17.2017.
- [37] Gegg ME, Verona G, Schapira AHV. Glucocerebrosidase deficiency promotes release of α -synuclein fibrils from cultured neurons[J]. *Hum Mol Genet*, 2020, 29(10): 1716-1728. DOI: 10.1093/hmg/ddaa085.
- [38] Shin S, Kim K, Lee JM, et al. Effect of single-nucleotide polymorphisms on decline of dopamine transporter availability in Parkinson's disease[J]. *J Clin Neurol*, 2019, 15(1): 102-107. DOI: 10.3988/jcn.2019.15.1.102.
- [39] Török N, Maszlag-Török R, Molnár K, et al. Single nucleotide polymorphisms of Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 influenced the age onset of Parkinson's disease[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(9): 265.
- [40] Yu RL, Guo JF, Wang YQ, et al. The single nucleotide polymorphism Rs12817488 is associated with Parkinson's disease in the Chinese population[J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(6): 1002-1004. DOI: 10.1016/j.jocn.2014.11.024.
- [41] Sun X, Tian Q, Yang Z, et al. Association of *AQP4* single nucleotide polymorphisms (rs335929 and rs2075575) with Parkinson's disease: A case-control study[J]. *Neurosci Lett*, 2023, 797: 137062. DOI: 10.1016/j.neulet.2023.137062.
- [42] Tang T, Jian B, Liu Z. Transmembrane protein 175, a lysosomal ion channel related to Parkinson's disease [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(5): 802. DOI: 10.3390/biom13050802.
- [43] Wu L, Lin Y, Song J, et al. TMEM175: A lysosomal ion channel associated with neurological diseases[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 185: 106244. DOI: 10.1016/j.nbd.2023.106244.
- [44] Jinn S, Drolet RE, Cramer PE, et al. TMEM175 deficiency impairs lysosomal and mitochondrial function and increases α -synuclein aggregation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(9): 2389-2394. DOI: 10.1073/pnas.1616332114.
- [45] Blauwendraat C, Reed X, Krohn L, et al. Genetic modifiers of risk and age at onset in GBA associated Parkinson's disease and Lewy body dementia[J]. *Brain*, 2020, 143(1): 234-248. DOI: 10.1093/brain/awz350.
- [46] Iwaki H, Blauwendraat C, Makarious MB, et al. Penetrance of Parkinson's disease in *LRRK2* p.G2019S carriers is modified by a polygenic risk score[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(5): 774-780. DOI: 10.1002/mds.27974.
- [47] Fernández-Santiago R, Sharma M. What have we learned from genome-wide association studies (GWAS) in Parkinson's disease? [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 79: 101648. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101648.
- [48] Imai Y. PINK1-Parkin signaling in Parkinson's disease: Lessons from *Drosophila*[J]. *Neurosci Res*, 2020, 159: 40-46. DOI: 10.1016/j.neures.2020.01.016.
- [49] Bao W, Ge Y, Huang J, et al. DJ-1/PARK7 in Parkinson's disease: Mechanisms of pathogenesis and therapeutic potential [J]. *Neuroscience*, 2025, 587: 1-13. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2025.09.025.
- [50] Kim S, Wong YC, Gao F, et al. Dysregulation of mitochondria-lysosome contacts by GBA1 dysfunction in dopaminergic neuronal models of Parkinson's disease[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1807. DOI: 10.1038/s41467-021-22113-3.
- [51] Niu M, Zhao F, Bondelid K, et al. *VPS35* D620N knockin mice recapitulate cardinal features of Parkinson's disease[J]. *Aging Cell*, 2021, 20(5): e13347. DOI: 10.1111/ace1.13347.
- [52] Kumar M, Feldman RA. Inhibition or genetic reduction of *ASAH1*/acid ceramidase restore α -synuclein clearance in mutant GBA1 dopamine neurons from Parkinson's patients[J]. *Hum Mol Genet*, 2025, 34(24): 2075-2087. DOI: 10.1093/hmg/ddaf166.
- [53] Drobny A, Boros FA, Balta D, et al. Reciprocal effects of alpha-synuclein aggregation and lysosomal homeostasis in synucleinopathy models[J]. *Transl Neurodegener*, 2023, 12(1): 31. DOI: 10.1186/s40035-023-00363-z.
- [54] Maayan Eshed G, Alcalay RN. GBA1- and LRRK2-directed treatments: The way forward[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2024, 122: 106039. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2024.106039.
- [55] Zhang X, Wu H, Tang B, et al. Clinical, mechanistic, biomarker, and therapeutic advances in GBA1-associated Parkinson's disease[J]. *Transl Neurodegener*, 2024, 13(1): 48. DOI: 10.1186/s40035-024-00437-6.

(收稿日期:2025-10-21)

(本文编辑 李岭)

• 消息 •

《中华医学遗传学杂志》承办单位变更为四川大学华西第二医院

经《中华医学杂志》社有限责任公司同意(医社发[2021]9号文件),《中华医学遗传学杂志》承办单位自2021年7月1日起由四川大学变更为四川大学华西第二医院。

《中华医学遗传学杂志》编辑部