

DOI: 10.13376/j.cblls/2023020

文章编号: 1004-0374(2023)02-0140-08

多酚化合物对蛋白质构象疾病的抑制作用研究进展

白瑜*, 王武, 陈启蓉

(陕西理工大学生物科学与工程学院, 陕南秦巴山区生物资源综合开发协同创新中心, 汉中 723000)

摘要: 多酚化合物是广泛存在于中草药或植物性食物中的生物活性分子。大量研究表明多酚化合物对蛋白质构象疾病具有防治作用, 如可通过疏水作用抑制蛋白质或多肽形成淀粉样纤维或解聚淀粉样纤维, 或者通过其抗氧化性降低淀粉样纤维对细胞的氧化损伤。本文综述了近年来中草药或食物来源的天然多酚化合物体外抑制蛋白质或多肽错误折叠和淀粉样纤维形成, 以及在动物疾病模型体内的抑制效果及作用机理的研究进展, 以期该类化合物预防和减轻蛋白质构象疾病的应用提供基础参考。

关键词: 多酚化合物; 蛋白质构象疾病; 淀粉样纤维; 错误折叠

中图分类号: Q518.4; R915 **文献标志码:** A

Advances of polyphenolic compounds inhibiting protein conformational disorders

BAI Yu*, WANG Wu, CHEN Qi-Rong

(QinLing-Bashan Mountains Bioresources Comprehensive Development C. I. C., College of Biological Science and Engineering, Shaanxi University of Technology, Hanzhong 723000, China)

Abstract: Polyphenolic compounds are bioactive molecules widely found in Chinese herb or food. Many studies showed that polyphenolic compounds could prevent and control protein conformational disorders through inhibiting proteins or peptides forming into fibrils and disrupting preformed aggregates by hydrophobic interactions, or through reducing cellular damage by their antioxidant potential. Here we systematically review the recent advances of natural polyphenolic compounds from Chinese herb or food *in vitro* inhibiting misfolding and fibrils formation of proteins or peptides, and their inhibiting effects and mechanisms in animal disease models, which would provide basis for potential use of these compounds in prevention and attenuating the progression of protein conformational disorders.

Key words: polyphenolic compounds; protein conformational disorders; amyloid fibrils; misfolding

多酚化合物是天然存在于中草药或植物性食物中的次生代谢产物, 在化学结构上含有1个或1个以上酚羟基, 是具有生物活性的小分子酚类化合物, 主要包括黄酮类和非黄酮类。黄酮类化合物种类最多, 至今发现约5 000多种, 在化学结构上由两个芳香环(A和B)以中央三碳链连接而成, 具有C6-C3-C6基本骨架(图1), 分为黄酮类、黄酮醇、异黄酮和黄烷醇等亚类; 非黄酮类化合物种类较少, 分为酚酸、羟基肉桂酸、木脂素和二苯乙烯等亚类^[1-2]。常见多酚化合物(图2)包括芹菜素(apigenin)、槲皮素(quercetin)、表儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-

3-gallate, EGCG)、漆树黄酮(fisetin)、山奈酚(kaempferol)、桑色素(morin)等黄酮类, 以及姜黄素(curcumin)和白藜芦醇(resveratrol)等非黄酮类。多酚化合物均是天然存在的抗氧化物, 能够作为供氢体直接参与清除自由基, 具有抗氧化功能。越来越多研究发现多酚化合物具有神经保护作用, 有助于增强认知

收稿日期: 2022-09-07; 修回日期: 2022-10-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(31702206); 陕西省科技厅项目(2022JM-115)

*通信作者: E-mail: baiu@snut.edu.cn

功能^[3-4], 且能够通过和淀粉样纤维相互作用抑制蛋白质或多肽形成淀粉样纤维或者解聚淀粉样纤维, 对神经退行性疾病 (neurodegenerative disease)、2 型糖尿病 (type 2 diabetes) 及其他蛋白质构象疾病 (protein conformational disorders, PCDs) 发挥一定抑制作用^[5-7]。

蛋白质或多肽发生错误折叠能形成淀粉样纤维, 这些淀粉样纤维大量沉积在中枢神经系统或外周组织器官中, 且与蛋白质构象疾病相关。蛋白质构象疾病包括神经退行性疾病如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、人传染性海绵状脑病 (transmissible spongiform

encephalopathies, TSE)、肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 和亨廷顿病 (Huntington's disease, HD)^[8-9], 以及与溶菌酶 (lysozyme) 突变有关的家族性淀粉样变性疾病 (familial amyloidosis disease)^[10]、AA 型淀粉样变性疾病^[11]、AL 型系统性淀粉样变性疾病 (systemic light chain amyloidosis, AL)^[12] 和 2 型糖尿病^[13] 等。机体内具有正常功能的蛋白质或多肽发生错误折叠时, 其一级结构不变, 二级结构转化成为 β 折叠为主的结构, 然后组装为成核低聚体纤维, 最后延长为成熟淀粉样纤维; 透射电子显微镜下淀粉样纤维长 0.1~1 μm , 宽约 20 nm, 中心含有轴^[14]; 淀粉样纤维疏水性增强, 具不溶性、蛋白酶抗性特征, 大量沉积在机体特定组织或器官中将导致组织细胞损伤, 并造成氧化损伤和炎症反应等病理学变化^[15-16]。体外研究证实, 影响蛋白质或多肽形成淀粉样纤维的主要因素是环境溶液的温度、pH 和离子等理化条件^[17], 也与蛋白质或多肽的疏水作用、 π - π 共轭和氢键这三种分子间作用力有关^[18]。蛋白质构象疾病的发生和发展是一个渐进性过程, 大多数疾病潜伏期较长, 甚至长达数十年,

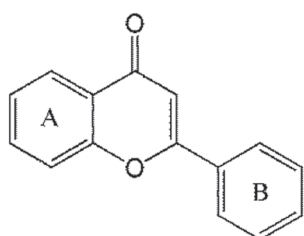


图1 黄酮类化合物的基本骨架

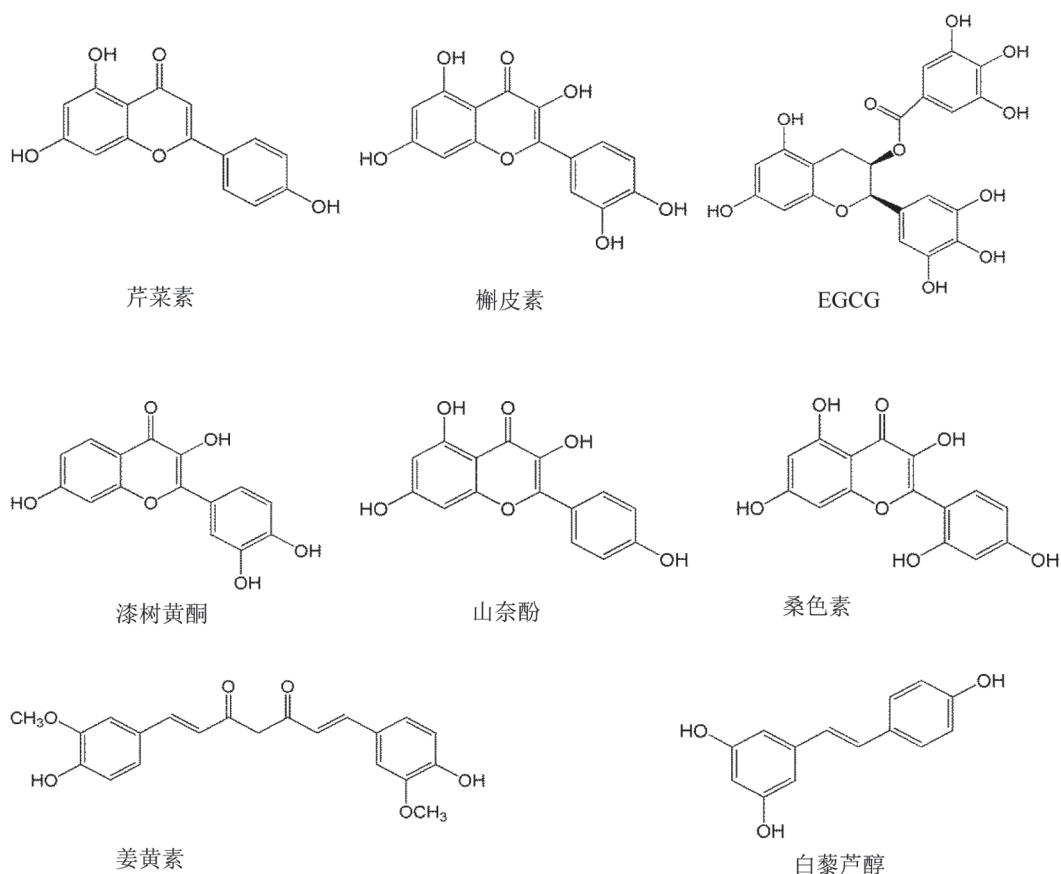


图2 常见多酚化合物的结构式

所用的防治措施包括抑制淀粉样纤维形成或者破坏淀粉样纤维, 以及降低淀粉样纤维对组织细胞的损伤等。

多酚化合物天然存在于中草药或植物性食物(如水果、蔬菜和茶叶等)中, 具有易获得、低副作用等特点。近年来, 多酚化合物如芹菜素、槲皮素、EGCG、姜黄素和白藜芦醇等对蛋白质构象疾病的抑制作用受到了国内外的广泛关注, 其机制主要与酚羟基、芳香环结构和双键有关。本文综述了几种天然多酚化合物对蛋白质构象疾病抑制作用及机理的研究进展, 以期为进一步多酚化合物防治蛋白质构象疾病提供理论参考。

1 多酚化合物抑制蛋白质构象疾病的作用机理

蛋白质构象疾病的病理学是一个多步骤过程, 因此有多个抑制靶点, 多酚化合物对其发挥抑制作用(图3)主要包括两个方面:(1)抑制蛋白质或多肽形成淀粉样纤维, 通过稳定天然蛋白质功能、抑制蛋白质错误折叠、阻断纤维初级成核以抑制纤维组装、解聚已组装成的淀粉样纤维;(2)通过抗氧化作用降低淀粉样纤维对细胞的氧化损伤。多酚化合物抑制蛋白质构象疾病的作用与其化学结构有关。多酚化合物的酚羟基可以提供氢键作用, 芳香环有一定疏水性且能够产生 π - π 共轭作用^[18]。目前认为多酚化合物主要通过疏水作用、 π - π 共轭和氢

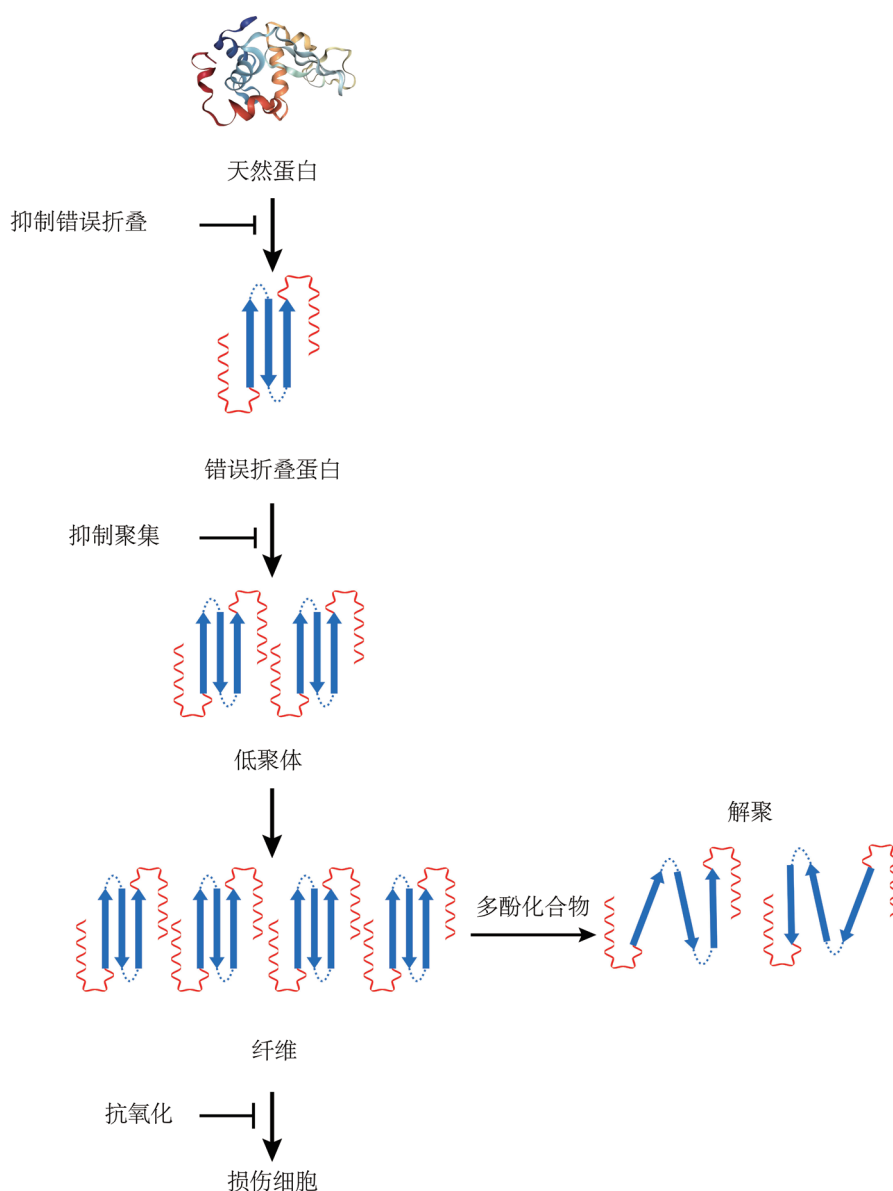


图3 多酚化合物抑制淀粉样纤维形成以及降低其对细胞损伤的过程(改自文献^[6])

键这三种非共价作用力与蛋白质或淀粉样纤维之间发生可逆性结合, 抑制功能性蛋白质或多肽形成淀粉样纤维, 降低或消除淀粉样纤维对细胞的毒性^[19-20]。此外, 多酚化合物的抗氧化性在降低淀粉样纤维对细胞的氧化损伤中也发挥着重要作用。

1.1 多酚化合物与淀粉样纤维的相互作用

溶液温度和 pH 等理化条件能够诱导蛋白质或多肽在体外发生去折叠和组装成淀粉样纤维, 主要机理是这些理化条件能使蛋白质或多肽中的疏水区暴露, 进一步产生了疏水作用力^[17, 21]。 π - π 共轭和氢键作用均属于分子之间的弱作用力, 对蛋白质或多肽组装成淀粉样纤维影响较小。

1.1.1 疏水作用

疏水作用是多酚化合物抑制淀粉样纤维组装或解聚淀粉样纤维的主要作用机理。蛋白质或多肽通过去折叠使疏水区暴露, 疏水区之间相互作用使蛋白质或多肽二级结构转化成含有大量 β 折叠的结构, 然后组装成淀粉样纤维, 因此蛋白质或多肽形成淀粉样纤维结构之后其表面疏水性显著增强^[22-23]。多酚化合物可通过其芳香环的疏水作用与不同聚集程度的淀粉样纤维相互结合, 由此降低蛋白质分子之间的疏水作用力, 抑制淀粉样纤维组装或者使成熟淀粉样纤维解聚。槲皮素疏水性较强, 体外实验证实槲皮素通过疏水作用能够破坏成熟淀粉样纤维, 使其转化成无活性聚集体^[24]; EGCG 通过疏水作用使 α -syn^[25-26] 和牛胰岛素^[27] 淀粉样纤维聚集程度降低; 黄酮类化合物杨梅素 (myricetin) 能够结合 $A\beta_{1-42}$ 淀粉样纤维的疏水区, 导致 $A\beta_{1-42}$ 淀粉样纤维解聚^[28]。

1.1.2 π - π 共轭作用

π - π 共轭作用是诱导蛋白质形成淀粉样纤维的重要因素。淀粉样纤维相关蛋白质的氨基酸序列中的芳香族氨基酸 (色氨酸、酪氨酸和苯丙氨酸) 能够通过 π - π 共轭作用使蛋白质相互聚合形成纤维, π - π 共轭可能为淀粉样纤维结构的组装过程提供了方向性。多酚化合物的芳香环对芳香族氨基酸具有一定亲和性, 可以与天然蛋白质或淀粉样纤维中的芳香族氨基酸相互作用, 拮抗其 π - π 共轭作用, 阻止蛋白质聚集形成纤维或使淀粉样纤维解聚^[29]。非黄酮类化合物没食子酸 (gallic acid) 在体外能通过拮抗胰岛素芳香族氨基酸之间的 π - π 共轭作用抑制胰岛素聚集形成淀粉样纤维^[30]。

1.1.3 氢键作用

蛋白质或多肽上的羰基氧和酰胺氢之间能够形成分子间氢键, 多酚化合物酚羟基上的氢原子与蛋

白质或多肽中的羰基氧之间也能够形成氢键。分子动力学模拟 (molecular dynamics simulations) 证实: 姜黄素和杨梅素能够通过破坏 Tau 多肽 VQIVYK 淀粉样纤维之间的氢键使分子间 β 折叠结构解离^[31]; EGCG 能够通过破坏 E11 的氢键相互作用破坏 $A\beta_{42}$ 淀粉样纤维 H6 和 E11 之间的氢键, 使纤维解聚^[32]。

多酚化合物抑制淀粉样纤维形成或解聚淀粉样纤维可能是疏水作用、 π - π 共轭和氢键的协同作用过程。分子动力学模拟和体外实验均证实白藜芦醇能够使朊蛋白多肽 PrP₁₂₇₋₁₄₇ 淀粉样纤维解聚, 主要机理是白藜芦醇能够拮抗多肽 PrP₁₂₇₋₁₄₇ 第 128 位酪氨酸 (tyrosine, Tyr) 芳香环之间的 π - π 共轭作用, 也与白藜芦醇通过破坏纤维之间的氢键而降低了纤维柔韧性有关^[20]。分子对接 (molecular docking analysis) 和分子动力学模拟证实多酚化合物抑制 $A\beta_{42}$ 形成淀粉样纤维与 π - π 共轭和氢键有关^[33]。

1.2 多酚化合物的抗氧化作用

多酚化合物因能清除自由基而具较强抗氧化性, 其活性酚羟基数目越多, 能给氧自由基提供的氢原子越多, 清除活性氧自由基能力则越强。体外实验证实: 姜黄素衍生物不仅能够利用 π - π 共轭和氢键作用使 $A\beta_{1-40}$ 蛋白淀粉样纤维解聚, 而且能通过降低一氧化氮合成酶 (iNOS) 表达水平抑制谷氨酸 (glutamate) 对小鼠海马神经元 HT-22 细胞的氧化损伤^[34]; 黄汉昌等^[35] 证实姜黄素通过上调内源性抗氧化应激信号通路 Nrf2-ARE 保护了 $A\beta_{1-40}$ 淀粉样纤维诱导的人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 的氧化损伤; Saithong 等^[36] 体外实验证实矢车菊苷 (cyanidin-3-rutinoside) 能够抑制胰岛素淀粉样纤维的生长, 且通过降低细胞膜脂质过氧化反应减弱胰岛素淀粉样纤维诱导的人红细胞氧化损伤。白藜芦醇不仅能抑制 $A\beta$ 淀粉样纤维形成, 而且其抗氧化性对 AD 患者海马神经元的生长分化具有促进作用^[37]; 白藜芦醇在体外能够降低细胞活性氧 (ROS) 水平, 减少丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 产生, 并提高超氧化物歧化酶 (SOD) 活性^[38], 在 AD 模型 SD 大鼠体内能够降低 iNOS 水平和脂质过氧化反应^[39]。总之, 多酚化合物的抗氧化性在减轻淀粉样纤维对组织细胞的氧化损伤中发挥重要作用。

2 多酚化合物体外和体内抑制效果

多酚化合物的生物学活性与其结构密切相关, 不同化合物的功能作用不同。一些多酚化合物仅在

体外抑制蛋白质或多肽错误折叠、淀粉样纤维形成或者解聚淀粉样纤维,而在动物疾病模型中无明显效果;而一些多酚化合物不仅能够体外抑制淀粉样纤维形成,而且能够明显减少疾病模型小鼠或人体内的毒性淀粉样纤维量,并降低其对机体组织细胞的病理性损伤,如芹菜素、槲皮素、EGCG、桑色素、姜黄素和白藜芦醇不仅在体外能抑制或解聚 A β 淀粉样纤维,而且在 AD 模型小鼠体内能减少 A β 淀粉样纤维聚集物。

Zhao 等^[40]发现 AD 模型 APP/PS1 小鼠口服芹菜素 3 个月减少了大脑内不溶性 A β 沉积物,并修复了小鼠记忆功能;Alsadat 等^[41]证实给 AD 模型大鼠口服芹菜素降低了大脑内 A β_{25-35} 淀粉样纤维的沉积量,同时降低了 β 分泌酶 (β -site APP cleaving enzyme 1, BACE1) 的 mRNA 表达水平。槲皮素在体外能够抑制 A β 淀粉样纤维形成或使淀粉样纤维解聚,在体内抑制效果也较显著,AD 模型 3 \times Tg-AD 小鼠腹腔注射槲皮素 3 个月减少了小鼠大脑海马和杏仁核细胞外的 A β 淀粉样纤维,减轻了星形胶质细胞和小胶质细胞增生的病理学变化,并改善了其学习和记忆功能^[42]。EGCG 在体外和疾病小鼠模型中对 Tau、TTR 和 IAPP 多肽形成淀粉样纤维均有抑制作用^[43-45],且 EGCG 在体外和 AL 型系统性淀粉样变性疾病患者体内能抑制免疫球蛋白轻链 (light chains, LC) 形成淀粉样纤维,减少 LC 淀粉样纤维在 AL 患者心脏部位的沉积,并延长寿命^[46-47]。漆树黄酮在体外能够抑制 Htt 形成淀粉样纤维,也能通过抗氧化等作用减轻 HD 模型 R6/2 小鼠的病理学变化^[48];给 PD 模型大鼠口服漆树黄酮能通过提高抗氧化酶水平减轻了 PD 大鼠的病理学变化^[49]。山奈酚在体外可以抑制 α -syn 发生错误折叠,并能有效减少 PD 模型大鼠体内的 α -syn 聚集物^[50];山奈酚通过抗氧化作用保护了 PD 模型小鼠的神经元,减轻 PD 小鼠的行为缺陷症状^[51]。桑色素在体外能够抑制 A β 淀粉样纤维形成和解聚纤维^[52];在体内,桑色素减少了 AD 模型 APPsw/PS1dE9 小鼠大脑内的 A β 淀粉样纤维和 A β 淀粉样斑块,并减轻了小鼠的记忆功能缺陷症状^[53];AD 模型大鼠连续 14 天口服桑色素降低了 MDA 和一氧化氮 (nitric oxide) 水平,提高了谷胱甘肽含量和过氧化氢酶活性,并修复了海马 CA1 区的神经元丢失和组织病理学变化^[54]。

对于蛋白质构象疾病的防治,研究较多的非黄酮类多酚化合物是姜黄素和白藜芦醇。Yang 等^[55]

发现姜黄素不仅在体外能够抑制 A β 聚集,而且给 AD 模型 Tg2576 小鼠外周注射的姜黄素能够穿过血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 后与 A β 淀粉样斑块结合,并减少 A β 淀粉样纤维量;姜黄素的抗氧化性也提高了 AD 模型小鼠的认知功能^[56]。姜黄素在体外能使 α -syn 淀粉样纤维解聚^[57],且其抗氧化作用降低了 PD 果蝇脑神经细胞的凋亡程度,保护了 PD 果蝇脑神经细胞^[58]。白藜芦醇在体外能够有效抑制 A β 淀粉样纤维形成,并能使 A β 淀粉样纤维解聚^[59];在体内,AD 模型小鼠服用白藜芦醇 45 天减少了大脑皮质、纹状体和下丘脑区域的 A β 淀粉样斑块,且对 A β 淀粉样纤维造成的氧化损伤发挥了抗氧化保护作用^[60-61];白藜芦醇不仅对神经退行性疾病有防治效果,对 2 型糖尿病也有一定效果,它能够减少糖尿病模型细胞 INS-1 中的 IAPP 淀粉样纤维沉积,并能修复 INS-1 细胞分泌胰岛素的功能^[62]。

同一多酚化合物针对不同结构蛋白质或多肽在体外和体内的有效性不同,如姜黄素在体外和体内均能有效抑制 A β 和 α -syn 蛋白形成淀粉样纤维,而对于朊蛋白,只在体外抑制淀粉样纤维形成,在朊病毒感染仓鼠体内未见效果^[63]。非黄酮类多酚化合物单宁酸 (tannic acid) 在体外均能抑制 A β 蛋白、 α -syn 和朊蛋白形成淀粉样纤维或解聚淀粉样纤维,而在体内对黑尾鹿的慢性消耗性疾病 (一种发生于鹿的动物传染性海绵状脑病) 无明显效果^[6]。多酚化合物与淀粉样纤维相互作用的这种蛋白质结构特异性可能与蛋白质或多肽的错误折叠方式有关。在体外及体内均具有抑制作用的多酚化合物的汇总见表 1。

3 小结

天然多酚化合物是小分子生物活性分子,具有易获得、低毒性 (低浓度时)、低成本等特点,尤其是能够穿过血脑屏障,是防治神经退行性疾病及其他蛋白质构象疾病较有前景的抑制剂。对于神经退行性疾病的治疗,药物需要穿过血脑屏障并以有效量到达病变区域,且产生效果。槲皮素、姜黄素和白藜芦醇在体外和模型小鼠体内均能有效抑制 A β 淀粉样纤维形成,且能够穿过血脑屏障,是防治神经退行性疾病及其他蛋白质构象疾病较有潜力的多酚化合物。然而,多酚化合物生物利用率低,很多化合物在体外、模型小鼠体内有效,而在人体内有效性有限,如白藜芦醇对于人神经退行性疾病的防治,由于其在体内代谢稳定性较差,生物利用率

表1 体外及体内均具有抑制作用的多酚化合物

多酚化合物	靶向蛋白分子或多肽	相关疾病	体外抑制作用	体内效果	文献
芹菜素(apigenin)	A β	阿尔茨海默病	抑制错误折叠	减少AD小鼠体内的A β 聚集物	[40]
槲皮素(quercetin)	A β	阿尔茨海默病	抑制错误折叠和淀粉样纤维形成、解聚纤维	减少AD小鼠脑内A β 聚集物、改善小鼠学习和记忆功能	[42]
表儿茶素-3-没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate)	A β 、Tau	阿尔茨海默病	抑制淀粉样纤维形成	减少AD大鼠脑内A β 淀粉样斑块	[43]
	TTR	TTR淀粉样变	抑制淀粉样纤维形成	减少TTR纤维在小鼠体内的沉积	[44]
	IAPP	2型糖尿病	抑制淀粉样纤维形成	减少IAPP纤维在小鼠体内的沉积	[45]
	LC	AL型系统性淀粉样变性疾病	抑制淀粉样纤维形成	喝绿茶减轻AL患者的病理性症状	[46-47]
漆树黄酮(fisetin)	Htt	亨廷顿病	抑制淀粉样纤维形成	减轻HD小鼠的病理学变化	[48]
山奈酚(kaempferol)	α -syn	帕金森病	抑制错误折叠	抑制PD大鼠体内的 α -syn聚集	[50]
桑色素(morin)	A β	阿尔茨海默病	抑制淀粉样纤维形成、解聚纤维	减少AD小鼠脑内A β 聚集物和A β 淀粉样斑块	[52-53]
姜黄素(curcumin)	A β	阿尔茨海默病	抑制错误折叠	减少AD小鼠大脑内A β 淀粉样斑块	[55]
	α -syn	帕金森病	解聚纤维	减弱PD果蝇脑神经细胞的凋亡	[57-58]
白藜芦醇(resveratrol)	A β	阿尔茨海默病	抑制淀粉样纤维形成、解聚纤维	减少AD小鼠脑内A β 淀粉样斑块	[59-60]

较低, 导致较难以有效量到达大脑。因此, 针对天然多酚化合物的潜在优势, 需要进行多方面的研究和探索, 使其对多种蛋白质构象疾病的防治发挥潜在价值。

[参 考 文 献]

- [1] Wen K, Fang X, Yang J, et al. Recent research on flavonoids and their biomedical applications. *Curr Med Chem*, 2021, 28: 1042-66
- [2] Di Lorenzo C, Colombo F, Biella S, et al. Polyphenols and human health: the role of bioavailability. *Nutrients*, 2021, 13: 273
- [3] Nardiello P, Pantano D, Lapucci A, et al. Diet supplementation with hydroxytyrosol ameliorates brain pathology and restores cognitive functions in a mouse model of amyloid- β deposition. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63: 1161-72
- [4] Ben Youssef S, Brisson G, Doucet-Beaupre H, et al. Neuroprotective benefits of grape seed and skin extract in a mouse model of Parkinson's disease. *Nutr Neurosci*, 2021, 24: 197-211
- [5] Sipošova K, Kozar T, Huntosova V, et al. Inhibition of amyloid fibril formation and disassembly of pre-formed fibrils by natural polyphenol rottlerin. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2019, 1867: 259-74
- [6] Dhoulfi Z, Cuanalo-Contreras K, Hayouni EA, et al. Inhibition of protein misfolding and aggregation by natural phenolic compounds. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75: 3521-38
- [7] Feng S, Song XH, Zeng CM. Inhibition of amyloid fibrillation of lysozyme by phenolic compounds involves quinoprotein formation. *FEBS Lett*, 2012, 586: 3951-5
- [8] 白瑜, 冯自立. 维生素D受体(VDR)对中枢神经系统功能作用的研究进展. *生命科学*, 2018, 30: 716-22
- [9] Armstrong R. What causes neurodegenerative disease? *Folia Neuropathol*, 2020, 58: 93-112
- [10] Sivalingam V, Prasanna NL, Sharma N, et al. Wild-type hen egg white lysozyme aggregation *in vitro* can form self-seeding amyloid conformational variants. *Biophys Chem*, 2016, 219: 28-37
- [11] Mani D. Secondary amyloidosis associated with heroin use and recurrent infections - A case report. *Ann Med Surg (Lond)*, 2019, 37: 38-41
- [12] Flores-Bozo LR, Echevarria-Keel J, Dominguez-Cherit J, et al. Mucocutaneous manifestations in systemic amyloidosis A retrospective analytical study in a tertiary care center. *Int J Dermatol*, 2019, 58: 1062-68
- [13] Ratha BN, Kar RK, Kalita S, et al. Sequence specificity of amylin-insulin interaction: a fragment-based insulin fibrillation inhibition study. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2019, 1867: 405-15
- [14] Glynn C, Sawaya MR, Ge P, et al. Cryo-EM structure of a human prion fibril with a hydrophobic, protease-resistant core. *Nat Struct Mol Biol*, 2020, 27: 417-23
- [15] Fandrich M. Absolute correlation between lag time and growth rate in the spontaneous formation of several amyloid-like aggregates and fibrils. *J Mol Biol*, 2007, 365: 1266-70
- [16] Moreno-Gonzalez I, Soto C. Misfolded protein aggregates: mechanisms, structures and potential for disease transmission. *Semin Cell Dev Biol*, 2011, 22: 482-7
- [17] Wang W, Roberts CJ. Protein aggregation - Mechanisms, detection, and control. *Int J Pharm*, 2018, 550: 251-68
- [18] Sgarbossa A. Natural biomolecules and protein aggregation: emerging strategies against amyloidogenesis. *Int J Mol Sci*, 2012, 13: 17121-37

- [19] Hu B, Shen Y, Adamcik J, et al. Polyphenol-binding amyloid fibrils self-assemble into reversible hydrogels with antibacterial activity. *ACS Nano*, 2018, 12: 3385-96
- [20] Li L, Zhu Y, Zhou S, et al. Experimental and theoretical insights into the inhibition mechanism of prion fibrillation by resveratrol and its derivatives. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8: 2698-707
- [21] Feng Z, Li Y, Bai Y. Elevated temperatures accelerate the formation of toxic amyloid fibrils of hen egg-white lysozyme. *Vet Med Sci*, 2021, 7: 1938-47
- [22] Thacker D, Sanagavarapu K, Frohm B, et al. The role of fibril structure and surface hydrophobicity in secondary nucleation of amyloid fibrils. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117: 25272-83
- [23] Paul S, Kumari K, Paul S. Molecular insight into the effects of enhanced hydrophobicity on amyloid-like aggregation. *J Phys Chem B*, 2020, 124: 10048-61
- [24] 田建庭, 李文涓, 曾成鸣. 槲皮素对淀粉样纤维细胞毒性的抑制作用. *西北药学杂志*, 2012, 27: 444-7
- [25] Xu Y, Zhang Y, Quan Z, et al. Epigallocatechin gallate (EGCG) inhibits α -synuclein aggregation: a potential agent for Parkinson's disease. *Neurochem Res*, 2016, 41: 2788-96
- [26] Jha NN, Kumar R, Panigrahi R, et al. Comparison of α -Synuclein fibril inhibition by four different amyloid inhibitors. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8: 2722-33
- [27] Nie RZ, Zhu W, Peng JM, et al. A-type dimeric epigallocatechin-3-gallate (EGCG) is a more potent inhibitor against the formation of insulin amyloid fibril than EGCG monomer. *Biochimie*, 2016, 125: 204-12
- [28] Das S, Stark L, Musgrave IF, et al. Bioactive polyphenol interactions with β amyloid: a comparison of binding modelling, effects on fibril and aggregate formation and neuroprotective capacity. *Food Funct*, 2016, 7: 1138-46
- [29] Ladiwala AR, Dordick JS, Tessier PM. Aromatic small molecules remodel toxic soluble oligomers of amyloid β through three independent pathways. *J Biol Chem*, 2011, 286: 3209-18
- [30] Jayamani J, Shanmugam G. Gallic acid, one of the components in many plant tissues, is a potential inhibitor for insulin amyloid fibril formation. *Eur J Med Chem*, 2014, 85: 352-8
- [31] Berhanu WM, Masunov AE. Atomistic mechanism of polyphenol amyloid aggregation inhibitors: molecular dynamics study of curcumin, exifone, and myricetin interaction with the segment of tau peptide oligomer. *J Biomol Struct Dyn*, 2015, 33: 1399-411
- [32] Zhan C, Chen Y, Tang Y, et al. Green tea extracts EGCG and EGC display distinct mechanisms in disrupting $A\beta_{42}$ protofibril. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11: 1841-51
- [33] Windsor PK, Plassmeyer SP, Mattock DS, et al. Biflavonoid-induced disruption of hydrogen bonds leads to amyloid- β disaggregation. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 2888
- [34] Orteca G, Tavanti F, Bednarikova Z, et al. Curcumin derivatives and $A\beta$ -fibrillar aggregates: an interactions' study for diagnostic/therapeutic purposes in neurodegenerative diseases. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26: 4288-300
- [35] 黄汉昌, 路书彦, 常平, 等. Nrf2-ARE 信号通路参与姜黄素对 $A\beta$ 诱导细胞氧化损伤和凋亡的抑制作用研究. *现代食品科技*, 2015, 31: 1-5
- [36] Saithong T, Thilavech T, Adisakwattana S. Cyanidin-3-rutinoside reduces insulin fibrillation and attenuates insulin fibrils-induced oxidative hemolysis of human erythrocytes. *Int J Biol Macromol*, 2018, 113: 259-68
- [37] Gomes BAQ, Silva JPB, Romeiro CFR, et al. Neuroprotective mechanisms of resveratrol in Alzheimer's disease: role of SIRT1. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 8152373
- [38] Liu Y, Chen X, Li J. Resveratrol protects against oxidized low-density lipoprotein-induced human umbilical vein endothelial cell apoptosis via inhibition of mitochondrial-derived oxidative stress. *Mol Med Rep*, 2017, 15: 2457-64
- [39] Huang TC, Lu KT, Wo YY, et al. Resveratrol protects rats from $A\beta$ -induced neurotoxicity by the reduction of iNOS expression and lipid peroxidation. *PLoS One*, 2011, 6: e29102
- [40] Zhao L, Wang JL, Liu R, et al. Neuroprotective, anti-amyloidogenic and neurotrophic effects of apigenin in an Alzheimer's disease mouse model. *Molecules*, 2013, 18: 9949-65
- [41] Alsatat AM, Nikbakht F, Hossein Nia H, et al. GSK-3 β as a target for apigenin-induced neuroprotection against $A\beta$ 25-35 in a rat model of Alzheimer's disease. *Neuropeptides*, 2021, 90: 102200
- [42] Sabogal-Guáqueta AM, Muñoz-Manco JI, Ramírez-Pineda JR, et al. The flavonoid quercetin ameliorates Alzheimer's disease pathology and protects cognitive and emotional function in aged triple transgenic Alzheimer's disease model mice. *Neuropharmacology*, 2015, 93: 134-45
- [43] Singh NA, Bhardwaj V, Ravi C, et al. EGCG nanoparticles attenuate aluminum chloride induced neurobehavioral deficits, β amyloid and Tau pathology in a rat model of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 244
- [44] Ferreira N, Saraiva MJ, Almeida MR. Epigallocatechin-3-gallate as a potential therapeutic drug for TTR-related amyloidosis: "*in vivo*" evidence from FAP mice models. *PLoS One*, 2012, 7: e29933
- [45] Franko A, Rodriguez Camargo DC, Boddich A, et al. Epigallocatechin gallate (EGCG) reduces the intensity of pancreatic amyloid fibrils in human islet amyloid polypeptide (hIAPP) transgenic mice. *Sci Rep*, 2018, 8: 1116
- [46] Andrich K, Hegenbart U, Kimmich C, et al. Aggregation of full-length immunoglobulin light chains from systemic light chain amyloidosis (AL) patients is remodeled by epigallocatechin-3-gallate. *J Biol Chem*, 2017, 292: 2328-44
- [47] Mereles D, Buss SJ, Hardt SE, et al. Effects of the main green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate on cardiac involvement in patients with AL amyloidosis. *Clin Res Cardiol*, 2010, 99: 483-90
- [48] Maher P, Dargusch R, Bodai L, et al. ERK activation by the polyphenols fisetin and resveratrol provides neuroprotection in multiple models of Huntington's disease. *Hum Mol Genet*, 2011, 20: 261-70

- [49] Alikatte K, Palle S, Rajendra Kumar J, et al. Fisetin improved rotenone-induced behavioral deficits, oxidative changes, and mitochondrial dysfunctions in rat model of Parkinson's disease. *J Diet Suppl*, 2021, 18: 57-71
- [50] Ren R, Shi C, Cao J, et al. Neuroprotective effects of a standardized flavonoid extract of safflower against neurotoxin-induced cellular and animal models of Parkinson's disease. *Sci Rep*, 2016, 6: 22135
- [51] Han X, Zhao S, Song H, et al. Kaempferol alleviates LD-mitochondrial damage by promoting autophagy: implications in Parkinson's disease. *Redox Biol*, 2021, 41: 101911
- [52] Carmona V, Martin-Aragon S, Goldberg J, et al. Several targets involved in Alzheimer's disease amyloidogenesis are affected by morin and isoquercitrin. *Nutr Neurosci*, 2020, 23: 575-90
- [53] Du Y, Qu J, Zhang W, et al. Morin reverses neuropathological and cognitive impairments in APP^{swe}/PS1^{dE9} mice by targeting multiple pathogenic mechanisms. *Neuropharmacology*, 2016, 108: 1-13
- [54] Mohammadi N, Asle-Rousta M, Rahnema M, et al. Morin attenuates memory deficits in a rat model of Alzheimer's disease by ameliorating oxidative stress and neuroinflammation. *Eur J Pharmacol*, 2021, 910: 174506
- [55] Yang F, Lim GP, Begum AN, et al. Curcumin inhibits formation of amyloid β oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid *in vivo*. *J Biol Chem*, 2005, 280: 5892-901
- [56] Reddy PH, Manczak M, Yin X, et al. Protective effects of indian spice curcumin against amyloid- β in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2018, 61: 843-66
- [57] Singh PK, Kotia V, Ghosh D, et al. Curcumin modulates alpha-synuclein aggregation and toxicity. *ACS Chem Neurosci*, 2013, 4: 393-407
- [58] Siddique YH, Naz F, Jyoti S. Effect of curcumin on lifespan, activity pattern, oxidative stress, and apoptosis in the brains of transgenic *Drosophila* model of Parkinson's disease. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 606928
- [59] Gaudreault R, Mousseau N. Mitigating Alzheimer's disease by natural polyphenols : a review. *Curr Alzheimer Res*, 2019, 16: 529-43
- [60] Karuppagounder SS, Pinto JT, Xu H, et al. Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurochem Int*, 2009, 54: 111-8
- [61] Jia Y, Wang N, Liu X. Resveratrol and amyloid- β : mechanistic insights. *Nutrients*, 2017, 9: 1122
- [62] Lv W, Zhang J, Jiao A, et al. Resveratrol attenuates hIAPP amyloid formation and restores the insulin secretion ability in hIAPP-INS1 cell line via enhancing autophagy. *Can J Physiol Pharmacol*, 2019, 97: 82-9
- [63] Caughey B, Raymond LD, Raymond GJ, et al. Inhibition of protease-resistant prion protein accumulation *in vitro* by curcumin. *J Virol*, 2003, 77: 5499-502