

## Tau 蛋白导致认知功能障碍的研究进展

刘麟文 姚俊岩

上海交通大学附属第一人民医院麻醉科 200080

通信作者:姚俊岩, Email: sunshineyao@163.com

**【摘要】** 认知功能障碍是临床上常见的神经系统疾病,尤其在老年人中发病率日渐上升。Tau 蛋白异常表达可导致认知功能障碍的发生,并常与其严重程度相关。文章概述 Tau 蛋白和认知功能障碍的发病关系、机制及临床应用,就 Tau 蛋白导致认知功能障碍的多种翻译后修饰、Tau 蛋白传播机制、以 Tau 蛋白为治疗靶点的神经保护策略以及 Tau 蛋白正电子发射断层显像 (positron emission tomography, PET) 成像新技术进行综述。Tau 蛋白导致认知功能障碍的机制研究可为认知功能障碍的诊断和治疗提供新思路。

**【关键词】** Tau 蛋白; 认知功能障碍

**基金项目:** 上海市浦江人才计划资助课题(17PJD035)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.04.024

### Advances in research of Tau protein leading to cognitive dysfunction

Liu Linwen, Yao Junyan

Department of Anesthesiology, the First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Yao Junyan, Email: sunshineyao@163.com

**【Abstract】** Cognitive dysfunction is a common clinically neurological disease, especially with a high incidences in the elderly patients. Abnormal expression of Tau protein can cause the occurrence of cognitive dysfunction and is often associated with the severity of illness. This article overviews the relationship between Tau protein and cognitive dysfunction as well as mechanisms and clinical applications of Tau protein leading to cognitive dysfunction. We reviewed research advances on a variety of post-translational modifications of Tau, propagation mechanisms of Tau protein, neurological protection strategies targeting at Tau protein and Tau positron emission computed tomography (PET) imaging technology. The mechanisms of Tau protein leading to cognitive dysfunction can provide new implications on diagnosis and treatment of cognitive dysfunction.

**【Key words】** Tau proteins; Cognitive dysfunction

**Fund program:** Shanghai Pujiang Program (17PJD035)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.04.024

认知功能障碍泛指各种原因导致的程度不一的认知功能损害,包括记忆、计算、时空间定向、结构能力、执行能力、语言理解和表达及应用等方面的功能障碍。术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是手术后常见并发症之一,多见于接受开胸直视心脏手术、髋关节置换术等大手术、急诊手术后的老年患者,常导致住院时间延长,预后及生活质量变差。既往研究表明 POCD 的发病机制涉及脑组织酶类包括 Tau 蛋白在内的改变<sup>[1]</sup>。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是常见的认知功能障碍类疾病,神经纤维缠结是其特征性病理改变之一,它的主要成分是异常磷

酸化的 Tau 蛋白组成的双股螺旋形细丝<sup>[2]</sup>。在 AD、POCD、进行性核上麻痹、皮质基底变性和皮克病等神经退行性疾病的发生、发展中,Tau 蛋白导致的认知功能障碍均是重要致病机制,本文就此予以阐述。

### 1 Tau 蛋白及 Tau 病变简介

Tau 蛋白由位于 17q21.31 染色体的微管相关蛋白 Tau (microtubule-associated protein Tau, MAPT) 单基因编码产生。大量微管位于神经轴突,少部分位于树突和神经元。根据 Tau 蛋白氨基末端含有 0、1 或 2 个序列插入物以及是否包含由外显子 10 编码的微管结合潜在重复结构域(microtubule-binding

potential repeat domains, MTBD), Tau 蛋白可分为 6 种异构体<sup>[3]</sup>, 其中 3 种异构体包含 3 个 MTBD(3R tau), 另外 3 种异构体包含 4 个 MTBD(4R tau)<sup>[4]</sup>。

Tau 蛋白有多种功能。正常情况下, 其最重要的功能是聚合微管, 包括连接、稳定和促进微管组装, 其他还包括在轴突、树突中运输营养物质及调控神经细胞的生长发育等。异常情况下, Tau 蛋白可发生多种翻译后修饰, 如丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸位点的过度磷酸化, 以及截断、糖基化、糖化、硝化、乙酰化及泛素化等, 即产生异常修饰。异常的翻译后修饰致使 Tau 蛋白成为无功能的实体, 其中研究最多的是 Tau 蛋白的磷酸化<sup>[5]</sup>。

目前公认, Tau 蛋白增多和修饰形成的 Tau 病变是神经毒性的来源。通常情况下, Tau 病变有 3 个主要特点: Tau 蛋白水平增高; 涉及一种异常翻译后修饰, 如过度磷酸化, 有时和其他翻译后修饰(如截断或乙酰化)相关; 异常 Tau 蛋白聚集<sup>[4]</sup>。通常在非疾病状态下 Tau 蛋白的 3R tau、4R tau 以相等比例存在。根据细胞中 Tau 蛋白的上述异构体形态, Tau 病变分为以下 3 类: 3R tau 病变, 4R tau 病变以及 3R/4R 等比例病变。其中 AD 为 3R/4R 等比例病变, 进行性核上麻痹、皮质基底变性为 4R tau 病变, 皮克病为 3R tau 病变。MAPT 基因突变可导致 Tau 病变遗传<sup>[3]</sup>。

## 2 Tau 蛋白可作为认知功能障碍类疾病的生物标记物

Tau 蛋白和  $\beta$ -淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ -protein,  $A\beta$ ) 是 AD 的特征性病变, 是决定神经退行性病变发生和发展的两种重要因素。 $A\beta$  是脑中淀粉样蛋白前体蛋白分裂产生的, 其中由 40 个和 42 个氨基酸残基组成的两种肽类形式最常见, 分别被称为  $A\beta_{1-40}$  和  $A\beta_{1-42}$ (即  $A\beta_{40}$  和  $A\beta_{42}$ )<sup>[6]</sup>。 $A\beta$  斑块沉积可在认知功能减退前几十年出现, 而一旦 Tau 蛋白出现沉积, 则伴随神经功能失调的发生。Tau 蛋白的水平和轻度认知功能障碍密切相关<sup>[7]</sup>。越来越多的证据表明, Tau 蛋白和  $A\beta$  的沉积有复杂的病理关系, 二者可相互作用, 协同增加神经毒性。Tau 蛋白参与了  $A\beta$  导致的突触可塑性功能障碍, 加重记忆损害, 同时 Tau 蛋白可参与调节  $A\beta$  和 Src 家族酪氨酸激酶 Fyn 对神经网络的异常兴奋作用, 并且 Tau 蛋白参与  $A\beta$  导致的轴突运输障碍<sup>[8-10]</sup>。

POCD 与 AD 临床表现和发病机制有颇多类似之处, 两者的发病均涉及 Tau 蛋白、 $A\beta$  斑块、中枢胆碱能损伤及载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因突变等。更有研究表明, 即使日常无临床症状, 脑部有 AD 病理表现的患者更有可能患 POCD。AD 患者中的特征性脑脊液生物标记物变化为  $A\beta$  下降, 同时总 Tau 蛋白 (total Tau, T-Tau) 和磷酸化 Tau 蛋白 (phosphorylated Tau, p-Tau) 上升, 这些标记物已经被确认可用于诊断痴呆、轻度认知功能损害<sup>[11]</sup>, 并且可用于区分轻度认知功能损害、主观认知功能损害和 AD, 从而筛选出高危群体<sup>[12]</sup>。Ji 等<sup>[13]</sup>的研究发现在施行蛛网膜下腔麻醉的髋关节置换术患者中, 发生 POCD 者其脑脊液中 Tau/ $A\beta_{42}$  及 p-Tau/ $A\beta_{42}$  水平更高。Xie 等<sup>[14]</sup>发现术前脑脊液  $A\beta$ /Tau 比值升高预示 POCD 的高发生率。

## 3 Tau 蛋白的致病机制

### 3.1 Tau 蛋白的翻译后修饰

Tau 蛋白对行为和功能的调节主要是通过翻译后修饰来实现的。在 Tau 蛋白的异常磷酸化被发现后, 其他翻译后修饰形式也相继被发现。目前 Tau 蛋白的翻译后修饰对认知功能障碍的作用并未完全阐明。然而, 现已证实单独的过度磷酸化和去磷酸化能分别诱导或消除 Tau 蛋白的功能, 且每种 Tau 病变中均有过度 p-Tau, 说明不同的修饰均可能涉及到过度磷酸化<sup>[15]</sup>。

#### 3.1.1 磷酸化修饰及其调节

正常脑组织中每摩尔 Tau 蛋白包含 2~3 mol 磷酸盐, 但认知功能障碍患者脑中有 2~3 倍的 p-Tau<sup>[15]</sup>。

磷酸化是最常见的 Tau 翻译后修饰形式, 至今已经发现 Tau 蛋白有 85 个磷酸化位点。丝氨酸/苏氨酸和酪氨酸是最常见的磷酸化位点, 双螺旋丝中至少 40 个丝氨酸/苏氨酸位点和 2 个酪氨酸位点发生磷酸化, 磷酸化通过酯化增加以上位点的磷酸基群<sup>[16]</sup>。大多数磷酸化位点围绕在 Tau 蛋白中富有脯氨酸的微管连接区域, 位于 181~235 和 396~422 区域, 此区域在 C 端微管范围外侧<sup>[17]</sup>。在一定程度上, Tau 蛋白磷酸化是神经元保持活性的正常机制, 但过度磷酸化导致 Tau 蛋白沉积、聚集, 最终形成双螺旋丝。另外, 有研究表明, 在沉积之前, 可溶的过度 p-Tau 就可导致神经功能失调<sup>[18]</sup>。

Tau 蛋白的磷酸化状态由蛋白激酶和磷酸酶

(protein phosphatase, PP)调节。蛋白激酶分为 3 类: 脯氨酸蛋白激酶、非脯氨酸蛋白激酶和酪氨酸蛋白激酶。Tau 蛋白的 PP 有蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A)、蛋白磷酸酶 2B、蛋白磷酸酶 1、蛋白磷酸酶 5 等<sup>[16]</sup>。常见磷酸化位点由脯氨酸介导的蛋白激酶调节,主要的 Tau 蛋白的脯氨酸蛋白激酶包括糖原合酶激酶 3 $\beta$ 、周期蛋白依赖性激酶 5 和特异性酪氨酸磷酸化调节酶-1A 等。非脯氨酸介导的丝氨酸或苏氨酸位点被数个非脯氨酸蛋白激酶磷酸化(如蛋白激酶 A)。最重要的磷酸化调节酶是 PP2A,此酶参与人类约 70%的 T-Tau 磷酸化活动。PP2A 通过直接调节 Tau 蛋白去磷酸化和调节其他蛋白激酶来调节活性,包括蛋白激酶 A、周期蛋白依赖性激酶 5 和糖原合酶激酶 3 $\beta$  等<sup>[19-20]</sup>。

### 3.1.2 其他翻译后修饰

除磷酸化以外,Tau 蛋白的 O-N-乙酰葡萄糖胺糖基化(O-GlcNAcylation, O-GlcNAc)修饰和截断修饰同样受到关注。认知功能障碍患者 Tau 蛋白的 O-GlcNAc 全面下降。O-GlcNAc 修饰发生在丝氨酸或苏氨酸位点,可以诱发或停止 Tau 蛋白的磷酸化。目前已经发现 Tau 蛋白的 6 个 O-GlcNAc 位点(Thr123、Ser208、Ser238、Ser356、Ser400 和 Ser409/412/413 中的 1 个)。不同磷酸化位点上,O-GlcNAc 和磷酸化之间的相关性提示 p-Tau 可能导致 O-GlcNAc 下降。而截断修饰通过微管连接重复区的寡聚,促进 Tau 蛋白沉淀、聚集成有神经毒性的 Tau 病变<sup>[15]</sup>。

可逆的赖氨酸乙酰化是 Tau 蛋白导致神经退行性变的潜在调节修饰。最近研究表明,特定的赖氨酸位点(K280)乙酰化损害 Tau 蛋白介导的微管稳定,并且促进 Tau 蛋白的聚集。在帕金森病病理 Braak 分期的早期和中期,患者的 Tau 蛋白乙酰化程度升高。同时,去乙酰化酶 SIRT1 的缺乏将导致 Tau 蛋白过磷酸化和 p-Tau 的积累,相反,促进 Tau 蛋白去乙酰化可消除 p-Tau<sup>[21]</sup>。

研究发现,认知功能障碍患者脑中双螺旋丝-Tau 蛋白中免疫纯化出的 7 个赖氨酸残基(K44、K163、K174、K180、K254、K267 和 K290)是单甲基化的,Tau 蛋白甲基化作为新的翻译后修饰伴随双螺旋丝在体内沉积<sup>[21]</sup>。

泛素化同样是 Tau 蛋白的翻译后修饰形式之一。研究发现,在 Tau 蛋白微管连接重复区域中,K256、K311 和 K353 为蛋白质泛素化位点,部分出

现在双螺旋丝里。Tau 蛋白的 sumo 蛋白质修饰能阻碍泛素化,从而促进 Tau 蛋白聚集,即 sumo 蛋白质修饰可以控制 Tau 蛋白的聚集水平<sup>[16]</sup>。

此外,Tau 蛋白的糖化修饰能阻止 Tau 蛋白降解并促进其聚集。糖化触发自由基产物提升氧化压力,反过来增加 Tau 磷酸化。另外,氧化压力促进 Tau 蛋白硝基化,提示 Tau 蛋白糖化能直接诱导 Tau 蛋白氧化和硝基化,导致 Tau 蛋白磷酸化和低聚反应。

### 3.2 Tau 蛋白的神经元间传播

AD 患者中,认知功能下降和神经纤维缠结的进展紧密相关。通常,这种 Tau 病变开始于大脑内嗅皮质,在疾病进展中逐渐蔓延至整个脑部<sup>[22]</sup>。近期研究发现,脑内注射人造 Tau 蛋白进入 Tau 蛋白转基因小鼠(即表达人类 P301L Tau 蛋白小鼠)脑部额皮质的海马区域,可诱导注射部位 Tau 蛋白发生过度磷酸化并聚集,Tau 病变传播至远离注射部位的关联区域,且此传播具有时间依赖性<sup>[23]</sup>。

Tau 蛋白可以从神经元释放入细胞外空间并被邻近细胞摄取<sup>[24]</sup>。研究表明,病理形式的 Tau 蛋白可复制构象,并且在细胞间传播。Tau 蛋白传播具有朊蛋白样特征,即错误折叠的 Tau 蛋白跨突触活动,使下游神经元中非折叠 Tau 蛋白产生模板样复制,成为有神经毒性的聚集物<sup>[25]</sup>。但是 Tau 蛋白并不严格按朊蛋白样传播,因其传播可不依赖模板的错误折叠<sup>[26]</sup>。尽管 Tau 蛋白传播的确切机制仍未完全阐明,但是研究表明,Tau 蛋白在神经元间的传播可通过突触接触和非突触机制实现。其中,突触接触可以增加 Tau 蛋白传播<sup>[27]</sup>。非突触机制中,Tau 蛋白在细胞未死亡时以微泡形式释放。大脑既可释放自由溶解 Tau 蛋白,又可释放膜泡相关的 Tau 蛋白<sup>[28]</sup>。在大多数研究模型中,有 MAPT 基因突变表达的小鼠伴有 Tau 病理传播的增多<sup>[29]</sup>。

## 4 Tau 蛋白作为治疗靶点

以 Tau 蛋白磷酸化为靶点的神经保护策略是近年的研究热点。理论上推测可能有效的治疗方法包括:稳定微管,调节 Tau 蛋白磷酸化(如生咖啡可抑制 PP2A,降低 Tau 蛋白),抑制 Tau 蛋白聚集,清除细胞内或细胞外有神经毒性的 Tau 蛋白聚集物,调节 Tau 蛋白清除(如用雷帕霉素诱导自噬或者抑制和 Tau 蛋白结合的伴侣蛋白),调节 Tau 蛋白水解酶<sup>[2]</sup>。而实际上,只有针对调节 Tau 蛋白磷酸化、稳

定微管等少数治疗措施在临床上开展了相关试验,其余方法尚停留在临床前阶段。如小分子微管稳定剂 Epothilone D(爱波喜龙 D)曾被纳入 I 期临床试验,但 2013 年因安全性和耐受性问题,试验终止。达夫奈肽有稳定微管和抑制 Tau 蛋白磷酸化的作用,对预防认知功能障碍进展可能有作用,然而 II 期临床试验发现其对疾病进展无治疗作用<sup>[30]</sup>。

因上述以 Tau 蛋白磷酸化为治疗靶点的药物在 II 期临床试验中均以失败告终,有专家提出应把 Tau 蛋白的聚集作为新的治疗靶点。已有 II 期临床试验证明 Tau 蛋白聚集抑制剂亚甲蓝有效。其衍生物无色亚甲蓝目前处于 III 期临床试验阶段。亚甲蓝及其衍生物在体内如何起到神经保护作用尚未完全明了。动物实验提示,亚甲蓝能降低 Tau 蛋白水平,解聚神经纤维缠结并阻止 Tau 蛋白的朊蛋白样传播<sup>[2]</sup>。

另外,针对神经退行性疾病的免疫治疗是一种清除病理性蛋白的新方法。免疫治疗方法主要基于抗 Tau 抗体,清除对神经活力有负面作用的 Tau 蛋白分子,最终改善神经元功能。近期研究发现,特异性 p-Tau 抗体可预防原代神经元培养物和 Tau 病理增殖动物模型中 Tau 病理的诱导,显示出全身用药后 Tau 蛋白传播的显著受抑。目前,Tau 蛋白免疫治疗的临床试验正在进行,被动和主动免疫治疗均已在动物实验中显示出神经保护作用,未来会有更多的临床试验开展<sup>[4]</sup>。

## 5 Tau 正电子发射型计算机断层显像 (positron emission computed tomography, PET) 成像技术

Tau 蛋白成像相对于 A $\beta$  成像技术,与认知损害、神经失功能更密切相关,因此 Tau 蛋白作为疾病开始和进展标记物更为合适。目前,新的 Tau 蛋白示踪剂正在研究中,相关 III 期临床试验也在进行。Tau 蛋白示踪剂有利于更准确地诊断痴呆,更有效地评估多靶点治疗<sup>[7]</sup>。

理想的 Tau 蛋白 PET 示踪剂应具备以下特点:对目标的高敏感性和选择性、低毒性、从脑部快速摄取和清除、无活跃的脑代谢。现在已有的 Tau 蛋白示踪剂可分为两类:非选择性 Tau 蛋白示踪剂和选择性 Tau 蛋白示踪剂,两者都与蛋白质  $\beta$  折叠部分结合来确定错误折叠蛋白。它们可与细胞内神经纤维缠结结合,通过局部脑部残留来区别病变性质,用以把认知功能障碍患者和正常人区分开来,

并且显示疾病严重程度<sup>[31]</sup>。

体内选择性 Tau PET 成像配体以 [18F]THK523、[18F]THK5117 和 [18F]THK5105 等为代表,不仅可以证明退行性病变早期阶段 Tau 蛋白的作用,更可提供诊断、预后的支持,可作为影像学生物标记物以追踪疾病的进展<sup>[7]</sup>。另外,选择性 Tau 蛋白示踪剂可评估认知功能障碍患者脑中 Tau 蛋白含量及与 A $\beta$  的关系,两者结合可提高 AD 诊断特异性,并且可早期筛查患 AD 危险的个体<sup>[31]</sup>。

## 6 小结及展望

目前,POCD 仍无特效治疗方法。Tau 蛋白作为认知功能障碍领域的研究热点,其翻译后修饰和朊蛋白样传播机制均是未来颇具前景的治疗切入点。Tau PET 技术已进入临床试验,相信不久的将来,可用于临床诊断疾病、判断预后及指导治疗。Tau 蛋白的相关研究将为攻克认知功能障碍提供重要的实验依据,有望成为该病的突破点。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 刘淑云, 万效梅, 陈怀龙, 等. 神经炎症反应和中枢神经退行性变与老年患者术后认知功能障碍 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2013, 34 (3): 239-242. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2013.03.011.
- [2] Šimić G, Babić Leko M, Wray S, et al. Tau protein hyperphosphorylation and aggregation in alzheimer's disease and other tauopathies, and possible neuroprotective strategies [J/OL]. *Biomolecules*, 2016, 6(1): 6. DOI:10.3390/biom6010006.
- [3] Irwin DJ. Tauopathies as clinicopathological entities [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 22(Suppl 1): S29-S33. DOI:10.1016/j.parkreldis.2015.09.020.
- [4] Medina M, Hernández F, Avila J. New features about Tau function and dysfunction [J/OL]. *Biomolecules*, 2016, 6 (2). pii: E21. DOI:10.3390/biom6020021.
- [5] Inouye H, Sharma D, Goux WJ, et al. Structure of core domain of fibril-forming PHF/Tau fragments [J]. *Biophys J*, 2006, 90 (5): 1774-1789. DOI:10.1529/biophysj.105.070136.
- [6] Scarano S, Lisi S, Ravelet C, et al. Detecting Alzheimer's disease biomarkers: from antibodies to new bio-mimetic receptors and their application to established and emerging bioanalytical platforms - A critical review [J]. *Anal Chim Acta*, 2016, 940: 21-37. DOI:10.1016/j.aca.2016.08.008.
- [7] Dani M, Brooks DJ, Edison P. Tau imaging in neurodegenerative diseases [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43 (6): 1139-

1150. DOI:10.1007/s00259-015-3231-2.
- [8] Miller EC, Teravskis PJ, Dummer BW, et al. Tau phosphorylation and tau mislocalization mediate soluble A $\beta$  oligomer-induced AMPA glutamate receptor signaling deficits [J]. *Eur J Neurosci*, 2014, 39(7): 1214-1224. DOI:10.1111/ejn.12507.
- [9] Roberson ED, Halabisky B, Yoo JW, et al. Amyloid- $\beta$ /Fyn-induced synaptic, network, and cognitive impairments depend on tau levels in multiple mouse models of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(2): 700-711. DOI:10.1523/jneurosci.4152-10.2011.
- [10] Vossel KA, Zhang K, Brodbeck J, et al. Tau reduction prevents A $\beta$ -induced defects in axonal transport [J]. *Science*, 2010, 330(6001): 198. DOI:10.1126/science.1194653.
- [11] Fagan AM, Perrin RJ. Upcoming candidate cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease [J]. *Biomark Med*, 2012, 6(4): 455-476. DOI:10.2217/bmm.12.42.
- [12] Colijn MA, Grossberg GT. Amyloid and Tau biomarkers in subjective cognitive impairment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 47(1): 1-8. DOI:10.3233/jad-150180.
- [13] Ji MH, Yuan HM, Zhang GF, et al. Changes in plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in aged patients with early postoperative cognitive dysfunction following total hip replacement surgery [J]. *J Anesth*, 2013, 27(2): 236-242. DOI:10.1007/s00540-012-1506-3.
- [14] Xie Z, McAuliffe S, Swain CA, et al. Cerebrospinal fluid abeta to tau ratio and postoperative cognitive change [J]. *Ann Surg*, 2013, 258(2): 364-369. DOI:10.1097/SLA.0b013e318298b077.
- [15] Iqbal K, Liu F, Gong CX. Tau and neurodegenerative disease: the story so far[J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(1): 15-27. DOI:10.1038/nrneurol.2015.225.
- [16] Mietelska-Porowska A, Wasik U, Goras M, et al. Tau protein modifications and interactions: their role in function and dysfunction [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(3): 4671-4713. DOI:10.3390/ijms15034671.
- [17] Corbo CP, Alonso Adel C. Therapeutic targets in Alzheimer's disease and related tauopathies [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2011, 98: 47-83. DOI:10.1016/b978-0-12-385506-0.00002-8.
- [18] Santacruz K, Lewis J, Spire T, et al. Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function [J]. *Science*, 2005, 309(5733): 476-481. DOI:10.1126/science.1113694.
- [19] Gong CX, Lidsky T, Wegiel J, et al. Phosphorylation of microtubule-associated protein tau is regulated by protein phosphatase 2A in mammalian brain. Implications for neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(8): 5535-5544. DOI:10.1074/jbc.275.8.5535.
- [20] Bennechib M, Gong CX, Grundke-Iqbal I, et al. Role of protein phosphatase-2A and -1 in the regulation of GSK-3, cdk5 and cdc2 and the phosphorylation of tau in rat forebrain [J]. *FEBS Lett*, 2000, 485(1): 87-93. DOI:10.1016/S0014-5793(00)02203-1.
- [21] Beharry C, Cohen LS, Di J, et al. Tau-induced neurodegeneration: mechanisms and targets [J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(2): 346-358. DOI:10.1007/s12264-013-1414-z.
- [22] Pooler AM, Polydoro M, Wegmann S, et al. Propagation of tau pathology in Alzheimer's disease: identification of novel therapeutic targets[J/OL]. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5(5): 49. DOI:10.1186/alzrt214.
- [23] Peeraer E, Bottelbergs A, Van Kolen K, et al. Intracerebral injection of preformed synthetic tau fibrils initiates widespread tauopathy and neuronal loss in the brains of tau transgenic mice [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 73: 83-95. DOI:10.1016/j.nbd.2014.08.032.
- [24] Alonso AD, Beharry C, Corbo CP, et al. Molecular mechanism of prion-like tau-induced neurodegeneration[J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(10): 1090-1097. DOI:10.1016/j.jalz.2015.12.014.
- [25] Hofmann JP, Denner P, Nussbaum-Krammer C, et al. Cell-to-cell propagation of infectious cytosolic protein aggregates [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(15): 5951-5956. DOI:10.1073/pnas.1217321110.
- [26] Sanders DW, Kaufman SK, DeVos SL, et al. Distinct tau prion strains propagate in cells and mice and define different tauopathies[J]. *Neuron*, 2014, 82(6): 1271-1288. DOI:10.1016/j.neuron.2014.04.047.
- [27] Wegmann S, Maury EA, Kirk MJ, et al. Removing endogenous tau does not prevent tau propagation yet reduces its neurotoxicity [J]. *EMBO J*, 2015, 34(24): 3028-3041. DOI:10.15252/embj.201592748.
- [28] Calafate S, Buist A, Miskiewicz K, et al. Synaptic contacts enhance cell-to-cell Tau pathology propagation [J]. *Cell Rep*, 2015, 11(8): 1176-1183. DOI:10.1016/j.celrep.2015.04.043.
- [29] Pooler AM, Phillips EC, Lau DH, et al. Physiological release of endogenous tau is stimulated by neuronal activity [J]. *EMBO Rep*, 2013, 14(4): 389-394. DOI:10.1038/embor.2013.15.
- [30] Bakota L, Brandt R. Tau biology and Tau-directed therapies for Alzheimer's disease[J]. *Drugs*, 2016, 76(3): 301-313. DOI:10.1007/s40265-015-0529-0.
- [31] Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, et al. Tau imaging: early progress and future directions [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(1): 114-124. DOI:10.1016/s1474-4422(14)70252-2.