

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.08.042

Tau 蛋白磷酸化在阿尔茨海默病中所处的地位

于艳红 许 杰 李文彬 李红粉 温世荣[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种老年人常见的神经系统退行性疾病,是痴呆最常见的病因。AD 患者越来越多,给家属及社会带来严重负担造成了巨大的家庭和社会负担,这就迫使我们进一步探讨 AD 发病机制。在 AD 的众多发病机制中,tau 蛋白假说倍受青睐。在蛋白磷酸酯酶 2A(protein phosphatase 2A, PP2A)、糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、细胞周期依赖性蛋白激酶-5(cyclin-dependent kinase 5, CDK-5)和 Bcl-2 等蛋白酶及调节蛋白作用下,微管相关蛋白 tau 蛋白以其异常磷酸化结构或是形成二聚体、寡聚体和神经原纤维缠结等形式,参与到 AD 的病理过程。Tau 蛋白及其相关结构,可能启动或促进了 AD 的凋亡,亦可能抑制了急性凋亡却促进了慢性的神经细胞变性。揭开这一谜底,可能揭开 AD 病理改变的神秘面纱。

关键词:阿尔茨海默病;tau 蛋白;蛋白酶;磷酸酯酶

中图分类号:R741 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)08-1573-04

Tau Protein Phosphorylation in Alzheimer's disease

YU Yan-hong, XU Jie, LI Wen-bin, LI Hong-fen, WEN Shi-rong[△]

(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease and the most common form of dementia. There is the heavy burden to families and society with the growing number of AD patients, which forces us further to explore the mechanism of Alzheimer's disease (AD). Among the pathogenesis of AD, the tau protein hypothesis is more popular. The microtubule associated protein -tau, with its abnormal phosphorylation structure by forming dimers, oligomers and neurofibrillary tangles, involves in the pathological process of AD, under the interaction of proteases and regulatory proteins including protein phosphatase 2A (PP2A), glycogen synthase kinase 3- β (GSK - 3 β), cell cycle dependent protein kinase 5 (CDK - 5) and the Bcl - 2. Tau and its related structure may either start or promote the apoptosis of AD or inhibit the acute apoptosis but contribute to the chronic nerve cell degeneration. Uncover the mystery, may uncover the mysteries of pathological changes of AD.

Key words: Alzheimer's disease (AD); Tau; Protein kinases; Phosphatases

Chinese Library Classification(CLC): R741 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)08-1573-04

自从 Iqbal 等在 1986 年首次报道异常磷酸化的 tau 蛋白是 AD 患者脑神经元中双螺旋细丝 (paired helical filaments, PHFs) 的主要成分以来,tau 蛋白假说倍受青睐。大多数学者认为高度磷酸化的 tau 蛋白破坏微管稳定性及轴浆运输,支持 tau 蛋白高度磷酸化促进凋亡的观点。近几年部分研究者提出 tau 蛋白高度磷酸化使神经元逃逸急性的凋亡,NFTs 的形成启动了 AD 慢性退行性变。蛋白酶、蛋白磷酸酯酶以及 tau 蛋白多种翻译后修饰导致了 tau 蛋白磷酸化错综复杂的调节机制。

1 tau 蛋白的结构和功能

Weingarten 等首次发现 Tau 蛋白及其促进微管装配以及稳定微管的作用^[1]。微管是神经细胞中参与胞体与轴突营养输送的通道,是细胞骨架的重要成分,由管蛋白(tubulin)和微管

相关蛋白(microtubule-associated protein, MAP)组成。Tau 蛋白, MAP1 (A/B)和 MAP2 是正常成熟神经元中最主要的微管相关蛋白,三者执行相似的功能,共同维持神经元微管的网状结构,一个或两个 MAP 功能受损时神经元有代偿能力,三者均受损,则出现功能障碍^[2]。Tau 蛋白是一种磷蛋白,正常情况下含 2~3 个磷酸基,因 C 末端微管结合区和 N 末端突出物区结构差异,在人体中形成六种异构体^[3,4]。突出物区正极为脯氨酸富集区、负极为酸性结构域,脯氨酸富集区丝氨酸或苏氨酸位点的磷酸化影响 tau 蛋白与微管的亲和力。大部分 tau 蛋白异构体位于轴突中,很少一部分位于神经细胞体和树突中^[5]。在聚合诱导因子(多聚阴离子、尿酸溶液等)和翻译后修饰(tau 蛋白突出物区脯氨酸富集区丝氨酸/苏氨酸位点的磷酸化等)作用下,tau 蛋白形成 β 折叠结构,与微管分离并逐步聚集成 Tau 蛋白二聚体、寡聚体、原聚体、双股螺旋形神经丝(paired helical filament, PHF)和神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)。AD 病人脑中的 tau 蛋白在病理条件下产生异常磷酸化,每分子 tau 蛋白含有 5~9 个磷酸基团,约是正常者 4-5 倍,通过相关抗体的免疫印迹证实增高的 tau 蛋白是异常磷酸化的 tau 蛋白^[6]。

2 Tau 蛋白过度磷酸化与 AD 发生的关系

作者简介:于艳红(1987-),女,硕士研究生,主要研究方向:阿尔茨海默病,电话:18249519124, E-mail: 1010998846@qq.com

[△]通讯作者:温世荣,女,副主任医师,主要研究方向:阿尔茨海默病, E-mail: wsr2001@hotmail.com

(收稿日期:2013-05-22 接受日期:2013-06-15)

经典的观点认为,高度磷酸化的 tau 蛋白破坏微管稳定性及轴浆运输,具有神经毒性作用导致神经元凋亡^[6-8],但是高度磷酸化的 tau 蛋白聚集成 NFTs 避免了相应的损伤。但是这一假设不能解释 AD 中大多数死亡的神经元完全没有 tau 的异常高度磷酸化,也就是说 tau 蛋白和 tau 蛋白的异常磷酸化都是没有毒性的。最近几年一些学者发现异常磷酸化的 tau 蛋白的存在是短暂的,到凋亡最终阶段,高度磷酸化的 tau 蛋白去磷酸化并且被降解。NFTs 是神经元死亡的预兆还是神经元的胞内适应性表现,Tau 蛋白究竟以何种形式发挥神经毒性作用,tau 的过度磷酸化在 AD 进展中扮演何种角色,仍是目前研究的一大难题。

AD 病人脑中存在 3 种 tau 蛋白:细胞浆中正常的磷酸化 tau(C-tau);存在于细胞浆中未形成纤维丝状形式的可溶性的异常高度磷酸化的 tau (AD P-tau);PHF 和 SF 中聚集成神经纤维缠结的高度磷酸化的 tau(PHF-tau)。过度磷酸化的 tau 蛋白不仅自身与微管蛋白的结合能力下降,而且这种异常的 tau 蛋白还与微管蛋白竞争性地结合正常的 MAP,包括 tau、MAP1、MAP2 等,从而使微管解聚,影响轴浆运输,引发神经元变性,最终引起痴呆的发生^[6,7,9]。有研究报道,Ser-262 和 Ser-214 位点在 tau 蛋白的所有磷酸化位点中有着特殊重要的意义,它们的磷酸化可能是 PHF 形成或 AD 病理损伤的基础。去磷酸化的 AD P-tau 可以恢复为具有正常功能的 tau 蛋白,提示 p-tau 是发挥神经毒性的单独因素^[10]。一项研究表明在转基因鼠中,抑制 tau 高度磷酸化可以明显减少可溶性的高度磷酸化的 tau 的聚集,同时阻止 AD 模型鼠中典型的运动缺失,提示 PHF-tau 或者其他可溶性的低分子量的 tau 蛋白的聚集有神经毒性^[11]。

有学者认为异常高度磷酸化 tau (P-tau)阻止了 p-tau 与正常 tau(N-tau)结合的能力,也抑制了 p-tau 破坏微管装配及破坏微管的能力。Yeh 等通过果蝇的在体研究提出不能磷酸化的 tau 蛋白比过度磷酸化 tau 蛋白对突触的损伤更严重,而磷酸化作用可以延长果蝇的寿命^[12]。2005 年, Lee HG 等人挑战性提出 tau 高度磷酸化聚集成 NFTs 具有抵抗氧化应激的抗凋亡作用^[13]。最近有学者提出 tau 蛋白磷酸化是神经元抗氧化应激过程中的代偿性反应,对神经元有保护功能^[14,15]。Santa Cruz 等人在 P301L 突变的 tau 转基因小鼠模型中过度表达人类 tau 蛋白后出现 NFT 形成、神经元丢失和行为障碍,抑制 tau 蛋白后小鼠行为稳定,但 NFT 继续累积,说明 NFT 与小鼠行为障碍无关且不足以引起认知下降或神经元死亡^[16]。一项 AD 与对照组小鼠脑活检标本的形态学研究发现微管密度与 PHF 积聚无关^[17]。Andorfer 等人认为包含聚合状态的 tau 的神经元看似健康的,可能具有神经保护作用^[13]。Alonso 等发现过度磷酸化 Tau 蛋白转化为 PHF 可降低其与正常 Tau 蛋白的结合,从而保证正常的轴突运输。电子显微镜下观察,一旦 tau 自我组装成细丝或 PHF,未聚合的 P-tau 与正常 tau 结合比率下降约 20%^[18,19],因此部分研究者质疑 Tau 蛋白聚合物的神经毒性作用。有学者发现正常成人的神经结构并不充实,人们自身进化过程中或许形成一种抵抗凋亡攻击的机制来保持脑组织最佳结构,其一可能是 tau 磷酸化使神经元逃离凋亡,等待自身修复的机会^[20]。因此推测,高度磷酸化的 tau 蛋白不同阶段的存在状态不同,发挥的作用不同,神经元中 NFTs 的形成很可能具有中止细胞急性凋亡的保护性作用,同时它的形成使神经元进入慢性

神经退行性变的最后阶段。所有神经元的这些选择,是在严格的多因素调节下进行的,其中机制尚需进一步研究。

3 参与 tau 蛋白磷酸化调节的相关蛋白

Tau 蛋白的磷酸化水平取决于蛋白激酶和磷酸酶的平衡,同时受到各种相关蛋白错综复杂的负反馈的影响。目前研究较多的有 PP2A、GSK-3 β 、Cdk-5、 β -catenin (β -连环素)、bcl-2。

3.1 蛋白磷酸酯酶

根据 Cohen 的分类法,大量存在于人脑中的丝氨酸和磷酸苏氨酸蛋白磷酸酯酶(主要包括 4 种类型:PP1、PP2A、PP2B 和 PP2C)中,PP2A 对高度磷酸化的 tau 蛋白去磷酸化作用最强。PP2A 是一个多聚体酶,它由至少含有一个二聚化的核心酶(以下略称为 PP2AD)构成的催化单位(C 亚基)和结构亚基(A 亚基)组成^[21]Tau 蛋白作为 PP2A 的底物,一旦与 PP2A 的不同的亚基结合便产生 tau 去磷酸化^[22]。AD 患者脑中 PP2A 活性下调 20%-30%^[23]。应用 PP2A 的抑制剂后可以发现高度磷酸化的 tau 蛋白上调^[24]。失活的 PP2A 不能使高度磷酸化的 tau 蛋白去磷酸化,因此导致神经纤维缠结的形成^[25]。一些研究发现在 Pin1 (特殊磷酸化的脯氨酸异构酶)存在时,PP2A^{T55 α} (PP2A 与其调节亚基结合形成的异源三聚体)的去磷酸化作用才能发挥,然而不管 Pin1 存在与否,PP2A^{T55 α} 对 pT231 (磷酸化的苏氨酸 231 位点)去磷酸化作用均很弱。可见,tau 蛋白在体内存在着复杂的磷酸化/去磷酸机制^[21]。

3.2 蛋白激酶

GSK-3 亚型包括 GSK-3 α 和 GSK-3 β ,后者是在 AD 中 tau 蛋白磷酸化中起到关键作用。 β -catenin 是连接细胞粘附分子(cadherin)和骨架蛋白(actin)的一种胞浆蛋白,在 "Wnt/GSK-3/ β -catenin" 经典抗凋亡途径中发挥关键作用。2007 年王建枝指导的 "Tau 蛋白磷酸化对抗细胞凋亡及其机制" 首次提供了 tau 蛋白过度磷酸化对抗细胞凋亡的证据,指出 GSK-3 β 可以同时磷酸化 tau 蛋白和 β -catenin,tau 蛋白过度磷酸化抑制 GSK-3 β 对 β -catenin 的磷酸化、升高 β -catenin 的水平和促进 β -catenin 的细胞核转位,激活与细胞生长分化有关基因的表达,从而使细胞抵抗凋亡。Li HL 认为 tau 蛋白的磷酸化通过 GSK-3 β 稳定 β -catenin 减弱凋亡^[26]。但 AD 患者大脑尸检结果无足够证据显示 GSK-3 β 活性增加。另有试验表明,GSK-3 β 活性增加 2 倍后神经病理学改变及运动障碍反而出现好转^[27]。Ze-Fen Wang 等人在 APP 转染的小鼠神经母细胞瘤 N2a 细胞试验结果中同时发现高度表达的 A β 及 tau 蛋白的磷酸化,对其中相关蛋白酶定量定时分析后推测 A β 高水平表达激活 GSK-3,后者反过来增加 tau 蛋白的磷酸化和 A β 的进一步增多^[28]。

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPKs) 通路是细胞外信号引起细胞核反应甚至导致细胞死亡的共同通路,主要包括细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)通路的抑制和 p38MAKP、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNK)通路的激活。最近的一项研究表明,GSK3 β 通过激活的 MARK2 导致 tau ser-262 位点的磷酸化^[29]。ERK 可以促进 tau 磷酸化,因此减少 tau 稳定微管的能力^[30]。Cdk-5 系统包括 Cdk-5 及其调节蛋白 p35、p25 和 p39, p35 为 CDK5 的激活剂,p35 经过钙调蛋白裂解后形成

p25, 激活 CDK5, 进而促进 tau 磷酸化^[31,32]在转基因模型鼠试验中, 高度表达人类 p25 的同时伴有 CDK5 活性增强、tau 蛋白的高度磷酸化、神经丝形成和细胞骨架紊乱^[33]。这些数据显示 CDK5-p25 途径可能是 AD 病理生理学的一个重要组成部分。Kanae Iijima-Ando 等人在转基因果蝇实验发现了一种新型 tau 蛋白激酶 -- 检查点激酶 -2 (Checkpoint kinase 2, Chk-2), 是一种 tau Ser262 激酶, 体内试验中高度表达的 Chk2 可以增强 tau 蛋白的神经毒性^[34]。

上述蛋白激酶只能磷酸化 tau 蛋白有限的位点, 还没有发现能磷酸化所有 21 个位点的激酶。目前这一领域的研究倾向于阐明在 AD 中到底是哪些激酶完成了 tau 蛋白多个位点的磷酸化及各激酶间的相互作用。

3.3 Bcl-2

Bcl-2 明确的抗凋亡作用, 部分学者质疑 AD 中 bcl-2 与 tau 蛋白的关系。通过对 bcl-2 的高度表达使紫杉醇(微管稳定剂)或 冈田酸(微管去稳定剂)诱导的微管蛋白乙酰化比例趋于正常研究显示, 这种保护作用或是 tau 磷酸化的下游或是独立于 tau 的磷酸化, 提示 bcl-2 不能调节 tau 蛋白的磷酸化, 其对神经元的变性的保护作用可能与微管蛋白翻译后修饰有关^[35]。Troy T. Rohn 等研究高度表达 Bcl-2 转基因小鼠 (Triple Transgenic Mouse of Alzheimer's Disease after overexpression of the Anti-Apoptotic Protein Bcl-2, 3xTg-AD/Bcl-2-OE mice), 发现早期神经纤维缠结生成的与 tau 蛋白的裂解相一致, caspase 所致的 tau 蛋白裂解是 NFTs 形成的先决条件, bcl-2 可以抑制 caspase9/3 活性, 阻止其裂解 tau 蛋白, 提示 Bcl-2 通过阻止 tau 蛋白破坏及聚集形成 NFTs 减缓 AD 进展^[36]。Guisse 等用抗有丝分裂制剂紫杉醇(paclitaxel)诱导 SK-N-SH 神经母细胞瘤细胞表达异常过度磷酸化的 Tau 蛋白实验中发现, 在 tau 蛋白异常磷酸化后 48 小时 Bcl-2 磷酸化(Bcl-2 失活形式)也增多, 从而抑制了 Bcl-2 的抗凋亡作用。可以认为在 tau 过度异常磷酸化后, bcl-2 抗凋亡作用减弱, 成为促发细胞凋亡的重要因素。异常高度磷酸化的 tau 蛋白表达减少可以上调 Bcl-2, 抑制 Bax、线粒体细胞色素 c 的释放及 caspase 的激活, 从而减弱 A β 介导的神经细胞的凋亡^[37]。Bcl-2 和磷酸化的 tau 蛋白同为 PP2A 的底物, 高度磷酸化的 tau 蛋白与 bcl-2 竞争 PP2A 的去磷酸化作用, 导致 Bcl-2 去磷酸化(去磷酸化的 Bcl-2 具有抗凋亡活性)减少, 从而增强凋亡作用^[38]。这些数据表明 tau 的高度磷酸化更有可能是 Bcl-2 的上游, 由于 bcl-2 对高度磷酸化的 tau 蛋白反馈调节研究甚少, 所以, 二者之间的关系有待于进一步研究。

4 总结与展望

经典的观点认为高度磷酸化的 tau 蛋白具有毒性作用, 新近研究显示不同聚合状态时 tau 蛋白的作用不同, 越来越多的研究提示高度磷酸化 tau 蛋白聚集形成 NFTs 反而有抗凋亡作用。迄今的研究结果表明, Tau 蛋白参与到 AD 的病理改变中并在其中发挥重要作用, 但其确切的途径和功能仍是一个未解之谜, 揭开这一谜底, 可能为 AD 的治疗开拓新的思路。

参考文献(References)

- Weingarten MD, Lockwood AH, Hwo SY, et al. A protein factor essential for microtubule assembly [J]. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1975, 72(5): 1858-1862
- J.Teng, Y.Takei, A.Harada, et al. Synergistic effects of MAP2 and MAP1B knockout in neuronal migration, dendritic outgrowth, and microtubule organization[J]. J Cell Biol, 2001, 155(1): 65-76
- LaFerla FM, Oddo S. Alzheimer's disease: A beta, tau and synaptic dysfunction[J]. Trends Mol Med, 2005, 11(4): 170-176
- T. J. Singh, I. Grundke-Iqbal, W Q. Wu, et al. Protein kinase C and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II phosphorylate three-repeat and four-repeat tau isoforms at different rates [J]. Mol. Cell. Biochem, 1997, 168(1-2): 141-148
- Khatoon S, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Levels of normal and abnormally phosphorylated tau in different cellular and regional compartments of Alzheimer disease and control brains[J]. FEBS Lett, 1994, 351(1):80-84
- Wang JZ, Gong CX, Zaidi T, et al. Dephosphorylation of Alzheimer paired helical filaments by protein phosphatase-2A and -2B[J]. J Biol Chem, 1995, 270 (9): 4854-4860
- Alonso AD, Grundke-Iqbal I, Barra HS, et al. Abnormal phosphorylation of tau and the mechanism of Alzheimer neurofibrillary degeneration: sequestration of microtubule-associated proteins 1 and 2 and the disassembly of microtubules by the abnormal tau[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94 (1): 298-303
- Fath T, Eidenmuller J, Brandt R. et al. Tau-mediated cytotoxicity in a pseudohyperphosphorylation model of Alzheimer's disease [J]. J Neurosci, 2002, 22(22): 9733-9741
- Gong CX, Wegiel J, Lidsky T, et al. Regulation of phosphorylation of neuronal microtubule associated proteins MAP1b and MAP2 by protein phosphatase-2A and -2B in rat brain [J]. Brain Res, 2000, 853 (2): 299-309
- Alonso AC, Li B, Grundke-Iqbal I, et al. Polymerization of hyperphosphorylated tau into filaments eliminates its inhibitory activity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(23): 8864-8869
- Le Corre S, Klafki HW, Plesnila N, et al. An inhibitor of tau hyperphosphorylation prevents severe motor impairments in tau transgenic mice[J]. PNAS, 2006, 103: 9673-9678
- Yeh PA, Chang CJ, Tu PH, et al. Phosphorylation alters Tau distribution and elongates life span in Drosophila [J]. J Alzheimers Dis, 2010, 21(2): 543-556
- Andorfer C, Acker C M, Kress Y, et al. Cell-cycle reentry and cell death in transgenic mice expressing nonmutant human tau isoforms [J]. J. Neurosci, 2005, 25(22): 5446-5454
- Lee HG, Perry G, Moreira PI, et al. Tau phosphorylation in Alzheimer's disease: pathogen or protector? [J]. Trends Mol Med, 2005, 11(4): 164-169
- Smith MA, Casadesus G, Joseph JA, et al. Amyloid-beta and tau serve antioxidant functions in the aging and Alzheimer brain [J]. Free Radic Biol Med, 2002, 33(9): 1194-1199
- Santacruz K, Lewis J, Spire S, et al. Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function [J]. Science, 2005, 309(5733): 476-481
- Cash AD, Aliev G, Siedlak SL, et al. Microtubule reduction in Alzheimer's disease and aging is independent of tau filamentation[J]. Am. J. Pathol, 2003, 162(5): 1623-1627
- Alonso AC, Li B, Grundke-Iqbal I, et al. Polymerization of

- hyperphosphorylated tau into filaments eliminates its inhibitory activity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(23): 8864-8869
- [19] Alonso A, Zaidi T, Novak M, et al. Hyperphosphorylation induces self-assembly of tau into tangles of paired helical filament/straight filaments[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98(12): 6923-6928
- [20] Rametti A, Esclaire F, Yardin C, et al. Linking alterations in tau phosphorylation and cleavage during neuronal apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(52): 54518-54528
- [21] Landrieu I, Smet-Nocca C, Amnian L, et al. Molecular Implication of PP2A and Pin1 in the Alzheimer's Disease Specific Hyperphosphorylation of Tau[J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(6): e21521
- [22] Van Eersel J, Ke YD, Liu X, et al. Sodium selenate mitigates tau pathology, neurodegeneration, and functional deficits in Alzheimer's disease models[J]. *PNAS*, 2010, 107(31): 13888-13893
- [23] Gong CX, Shaikh S, Wang JZ, et al. Phosphatase activity toward abnormally phosphorylated tau: decrease in Alzheimer disease brain [J]. *J Neurochem*, 1995, 65(2): 732-738
- [24] Chen S, Li B, Grundke-Iqbal I, et al. I1PP2A affects tau phosphorylation via association with the catalytic subunit of protein phosphatase 2A[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(16): 10513-10521
- [25] Liu R, Zhou XW, Tanila H, et al. Phosphorylated PP2A (tyrosine 307) is associated with Alzheimer neurofibrillary pathology[J]. *J Cell Mol Med*, 2008, 12(1): 241-257
- [26] Li HL, Wang HH, Liu SJ, et al. Phosphorylation of tau antagonizes apoptosis by stabilizing beta-catenin, a mechanism involved in Alzheimer's neurodegeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108: 3591-3596
- [27] Spittaels K, Van den Haute C, Van Dorpe J, et al. Glycogen synthase kinase-3beta phosphorylates protein Tau and rescues the axonopathy in the central nervous system of human four-repeat Tau transgenic mice[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(52): 41340-41349
- [28] Wang ZF, Li HL, Li XC, et al. Effects of endogenous β -amyloid overproduction on tau phosphorylation in cell culture [J]. *Journal of Neurochemistry*, 2006, 98(4): 1167-1175
- [29] Kosuga S, Tashiro E, Kajioka T, et al. GSK-3beta directly phosphorylates and activates MARK2/PAR-1 [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(52): 42715-42722
- [30] Mazanetz MP, Fischer PM. Untangling tau hyperphosphorylation in drug design for neurodegenerative diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(6): 464-479
- [31] Ahljianian MK, Barrezueta NX, Williams RD, et al. Hyperphosphorylated tau and neurofilament and cytoskeletal disruptions in mice overexpressing human p25, an activator of cdk5 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(6): 2910-2915
- [32] Tseng HC, Zhou Y, Shen Y, et al. A survey of Cdk5 activator p35 and p25 levels in Alzheimer's disease brains [J]. *FEBS Lett*, 2002, 523(1-3): 58-62
- [33] Ahljianian MK, Barrezueta NX, Williams RD, et al. Hyperphosphorylated tau and neurofilament and cytoskeletal disruptions in mice overexpressing human p25, an activator of cdk5 [J]. *PNAS*, 2000, 97(6): 2910-2915
- [34] Iijima-Ando K, Zhao L, Gatt A, et al. A DNA damage-activated checkpoint kinase phosphorylates tau and enhances tau-induced neurodegeneration [J]. *Human Molecular Genetics*, 2010, 19(10): 1930-1938
- [35] Nuydens R, Dispersyn G, Van Den Keiboom G, et al. Bcl-2 protects against apoptosis-related microtubule alterations in neuronal cells[J]. *Apoptosis*, 2000, 5(1): 43-51
- [36] Rohn TT, Vyas V, Hernandez-Estrad T, et al. Lack of Pathology in a Triple Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease after Overexpression of the Anti-Apoptotic Protein Bcl-2[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2008, 28(12): 3051-3059
- [37] Wang ZF, Yin J, Zhang Y, et al. Overexpression of Tau Proteins Antagonizes Amyloid- β -Potentiated Apoptosis Through Mitochondria-Caspase-3 Pathway in N2a Cells [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2010, 20(1): 145-157
- [38] Liu XA, Liao K, Liu R, et al. Tau Dephosphorylation Potentiates Apoptosis by Mechanisms Involving a Failed Dephosphorylation/Activation of Bcl-2 [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2010, 19(3): 953-962

(上接第 1584 页)

- [20] Singleton AB, Farrer M, Kachergus J, et al. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease[J]. *Science*, 2003, 302: 841
- [21] Yamada M, Iwatsubo T, Mochizuki H, et al. Overexpression of alpha-synuclein in rat substantia nigra results in loss of dopaminergic neurons, phosphorylation of alpha-synuclein and activation of caspase-9: resemblance to pathogenetic changes in Parkinson's disease[J]. *Neurochem*, 2004, 91: 451-461
- [22] Parihar MS, Parihar A, Ghafourifar P, et al. Mitochondrial association of alphasynuclein causes oxidative stress[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65: 1272-1284
- [23] Wong E, Cuervo AM. Autophagy gone awry in neurodegenerative diseases[J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13: 805-811
- [24] Pan T, Rawal P, Le W, et al. Rapamycin protects against rotenone-induced apoptosis through autophagy induction [J]. *Neuroscience*, 2009, 164: 541-551
- [25] Vila M, Przedborski S. Targeting programmed cell death in neurodegenerative diseases[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4: 365-375
- [26] Hartmann A, Troadec JD, Mouatt-Prigent A, et al. Caspase-8 is an effector in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease, but pathway inhibition results in neuronal necrosis [J]. *Neurosci*, 2001, 21: 2247-2255
- [27] Zheng TS, Hunot S, Nicholson DW, et al. Deficiency in caspase-9 or caspase-3 induces compensatory caspase activation [J]. *Nat Med*, 2000, 6: 1241-1247
- [28] X. Wang, W. Han, E. Jacotot, et al. Neuroprotective effect of Bax-inhibiting peptide on neonatal brain injury[J]. *Stroke*, 2010, 41: 2050-2055
- [29] B. Han, Q. Wang, Z. Zhu, et al. Post-treatment of Bax-inhibiting peptide reduces neuronal death and behavioral deficits following global cerebral ischemia[J]. *Neurochem*, 2010, 58: 224-257
- [30] Q. Qin, K. Patil, S. C. Sharma. The role of Bax-inhibiting peptide in retinal ganglion cell apoptosis after optic nerve transection [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 372: 17-21