

· 综述 ·

阿尔茨海默病中内质网应激与 Tau 蛋白相关作用的研究进展

郑层层 胡晓 杨翠翠 张兰

100053 首都医科大学宣武医院药学部 国家老年疾病临床研究中心 北京市神经药物工程技术研究中心 北京脑重大疾病研究院 神经变性病教育部重点实验室

通信作者: 张兰, Email: lanizhg@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.09.012

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是老年性高发的神经退行性疾病,严重影响人们生活质量并带来沉重的经济负担。AD的主要病理特征为由 tau 蛋白异常磷酸化引起的神经原纤维缠结和由 β 淀粉样蛋白异常聚集形成的老年斑。近年来的研究发现, tau 蛋白的错误折叠及聚集与内质网应激相互作用,在 AD 病理机制中起着重要的作用。现通过对内质网应激在 AD 发病中的作用机制和 tau 蛋白在 AD 发病过程中的病理机制的梳理,探讨内质网应激与 tau 蛋白之间可能的关系,以期为 AD 发病机制及新靶点药物的研发和治疗提供新的思路和可能。

【关键词】 阿尔茨海默病; 内质网应激; tau 蛋白类; 磷酸化; 综述

基金项目:“重大新药创制”科技大专项(2017ZX09101001-002-004);首都科技领军人才培养工程(Z191100006119017);北京市医院管理中心“登峰”计划专项(DFL20190803);首都医科大学宣武医院“汇智”人才工程学者计划-培育计划(领军人才)

Research progress on the relationship between endoplasmic reticulum stress and Tau protein in Alzheimer disease

Zheng Cengceng, Hu Xiao, Yang Cuicui, Zhang Lan

Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Beijing Engineering Research Center for Nervous System Drugs, Beijing Institute for Brain Disorders, Key Laboratory for Neurodegenerative Diseases of Ministry of Education, Beijing 100053, China

Corresponding author: Zhang Lan, Email: lanizhg@126.com

【Abstract】 Alzheimer disease (AD) is a neurodegenerative disease with high incidence, which seriously affects people's life quality and brings heavy economic burden. The main pathological features of AD are neurofibrillary tangles caused by abnormal tau phosphorylation and senile plaques formed by abnormal aggregation of amyloid beta protein. Recent studies have found that tau misfolding and aggregation interact with endoplasmic reticulum stress, which plays an important role in the pathological mechanism of AD. Therefore, by reviewing the mechanism of endoplasmic reticulum stress and the pathological mechanism of tau protein in the pathogenesis of AD, this paper explores the possible relationship between endoplasmic reticulum stress and tau protein, in order to provide new ideas and possibilities for the pathogenesis of AD and the development and treatment of new target drugs.

【Key words】 Alzheimer disease; Endoplasmic reticulum stress; Tau proteins; Phosphorylation; Review

Fund programs: "Major New Drug Innovation and Development" Science and Technology Special Project (2017ZX09101001-002-004); Capital Science and Technology Leading Talent Training Project (Z191100006119017); Beijing Hospital Management Center "Climbing peak" Project (DFL20190803); Capital Medical University Xuanwu Hospital "Huizhi" Talent Engineering Scholar Program-Cultivation Program (Leading Talents)

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的老年性中枢神经退行性疾病,是老年期痴呆最常见的类型^[1]。

全球约有4 600万AD患者,并预计将以每20年1倍的速度递增,预计到2050年全世界AD患者将达1.315亿。据推算,我国2020年患病人数将达到

1 450万,并且以平均每10年增加500万人的速度上升,预计到2050年患者人数将突破3 000万,为社会及家庭带来沉重负担^[2-3]。AD两大典型的病理改变包括:由tau蛋白异常磷酸化引起的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)和由 β 淀粉样蛋白(β amyloid protein, A β)异常聚集形成的老年斑(senile plaques, SP)^[4]。近年来研究发现,针对A β 的药物在临床研究中多数因未达到预期治疗效果已宣告失败,目前促进异常tau蛋白质的清除或抑制过度磷酸化tau蛋白聚集成为治疗AD的一个重要研究方向^[5-6]。最新研究发现,tau蛋白的错误折叠及聚集与内质网功能的异常有关。内质网(endoplasmic reticulum)的一个基本作用是确保新合成的蛋白质正确折叠。各种原因导致的错误折叠的蛋白质在内质网内腔积聚,超过蛋白质折叠机制的能力时,则引起内质网应激(endoplasmic reticulum stress),激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)以恢复蛋白质的稳定,达到细胞的自我保护,过度应激则会干扰细胞正常功能,进而引起细胞的凋亡,这在AD病理机制中起着重要的作用^[7]。现就内质网应激机制及其与tau蛋白相关作用研究进展作简要综述。

一、tau蛋白在AD发病过程中的作用

tau蛋白是一种微管结合蛋白,在生理条件下主要存在于神经元内与微管结合,主要作用有促进微管蛋白的组装、抑制微管蛋白的分解、维持轴突的稳定性并参与轴突运输。正常单体tau蛋白在经历构象改变、异常mRNA剪接后,将与微管脱离,导致微管解聚并从惰性单体转变为可聚集的病理性tau蛋白。病理性tau蛋白进一步折叠形成低聚物,经不同类型的翻译后修饰作用在神经元中聚集形成配对螺旋细丝(paired helical filaments, PHF)^[8]。蛋白质的翻译后修饰可影响tau蛋白的活性、结构及与其他蛋白质的相互作用。

造成病理性tau蛋白的翻译后修饰种类有多种,最常见的为tau蛋白的磷酸化(phosphorylation)。磷酸化是在蛋白激酶(protein kinases)作用下将ATP的磷酸基团转移到tau氨基酸残基上,形成磷酸化tau(p-tau)的过程,作为tau病关键致病步骤受到广泛关注^[9]。健康神经元中,磷酸化与去磷酸化保持动态平衡。当蛋白磷酸酶、蛋白激酶调控失衡,磷酸化水平提高至正常的2~3倍时,即引起过度磷酸化^[10],可使tau蛋白失去生物活性,从而丧失稳定微管的正常功能并干扰和分解细胞骨架,最终影响轴突运输

机制并促成突触功能障碍和神经变性^[11]。其他翻译后修饰如乙酰化(acetylation)、糖基化(glycation)、硝化(nitration)、泛素化(ubiquitination)、甲基化(methylation)、脯氨酰异构化(prolyl-isomerization)也参与病理性tau蛋白的形成和PHF的聚集等^[12-13]。

翻译修饰后的病理性tau蛋白已被证明具有细胞外和细胞内的神经毒性,能够破坏脑神经元细胞膜和突触的完整性,破坏正常细胞骨架,引起分子间广泛交叉连接聚集,从而形成双股螺旋细丝,导致NFT。异常变形的微管由于无法正常运送营养物质,导致神经元末端的树突和轴突发生营养不良性萎缩,最终导致进行性认知功能下降^[14],加快AD的病理进程。

二、内质网应激信号传导通路及其在AD发病过程中的调节机制

内质网是蛋白质合成、加工、储存及运输的主要细胞器,同时还具有钙稳态调控、糖原和脂类的合成、固醇类激素的合成以及其分泌等功能。当内质网内发生钙稳态失调、氧化应激、缺氧、卵磷脂合成障碍、蛋白质糖基化障碍或异常折叠蛋白质增多等生理或病理刺激时,都会引起内质网内错误折叠或未折叠蛋白的积累,即形成内质网应激^[7]。

目前内质网应激激活的反应有3种类型:UPR,内质网超负荷反应(endoplasmic reticulum overload response, EOR),固醇调节级联反应。其中UPR在AD中研究较为深入^[15]。

UPR是一种复杂的信号传导过程,由一组压力传感器的激活启动,该传感器强制快速反应以改善细胞功能。内质网应激传感器包括蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)、肌醇需求酶1(IRE1 α)、激活转录因子6(ATF6)。在基础水平,这些传感器的管腔域与内质网驻留伴侣Grp78/BiP相互作用,阻止其激活。当诱导UPR时,BiP被吸引与内质网中积累的未折叠蛋白质结合,以保持正确的蛋白质折叠,而PERK、IRE-1和ATF-6则被释放出来,发生磷酸化和活化,保护细胞免受内质网中错误折叠蛋白质的毒性UPR的长时间激活,可能参与了蛋白质错折叠疾病的发病机制,如AD^[16]。

1. PERK信号通路与AD发病过程中的调控机制:PERK是一种位于内质网膜上的I型跨膜激酶,属于eIF2 α 蛋白激酶家族成员。正常(非应激)情况下,BiP与PERK结合,使其处于非激活状态;在应激状态下,BiP与PERK解聚,PERK自身磷酸化且特异性磷酸化eIF2 α 的51位丝氨酸,从而减少

部分翻译起始和蛋白质的合成,减轻内质网内新生蛋白折叠需求的压力^[17]。然而,eIF2a磷酸化对蛋白质合成的抑制作用并不是针对所有的蛋白质,例如ATF4。ATF4通过诱导促凋亡因子C/EBP同源蛋白(CHOP),降低eIF2a的磷酸化水平,逆转细胞的整体翻译抑制状态^[18]。有研究表明,抑制啮齿类动物AD模型中包括PERK-eIF2 α 途径在内的过度激活的UPR信号,可改善水迷宫试验中实验小鼠与老龄化相关的学习和记忆下降^[19-20]。Segev等^[21-22]发现,AD的遗传和老化风险集中在eIF2 α 磷酸化途径上。双链RNA激活蛋白激酶(PKR)抑制逆转了ApoE4小鼠在情境恐惧条件下的ATF4表达水平升高和记忆缺陷,表明通过过度激活的PERK增加的eIF2 α 磷酸化可能与AD的发病或症状加重密切相关,并参与和促进了该疾病中破坏记忆的过程。

2. IRE1信号通路与AD发病过程中的调控机制: IRE1是一种跨膜激酶和核糖核酸内切酶。哺乳动物中有两种IRE1,分别为IER1 α 和IRE1 β 。IER1 α 在人体内广泛表达,对胎盘发育和胚胎存活至关重要^[23]。IER1 α 在内质网应激下发生二聚化和自磷酸化激活后,通过对无活性的X-盒结合蛋白1(X box binding protein-1, XBP1)mRNA进行剪切加工,成为具有活跃和稳定表达的XBP1剪接形式(XBP1s),并被翻译成有活性的转录因子XBP1,控制一大簇与脂质生物合成、内质网和高尔基体生物合成等事件有关的基因的转录,由此增强了内质网对蛋白质的折叠能力^[24]。

未经处理的XBP1 mRNA(XBP1u)产生一种不稳定的蛋白质,它可以作为自身活动的抑制因子,但也有助于XBP1 mRNA底物向内质网传递^[25]。在有关的神经毒性研究中^[26-27],XBP1在小鼠海马的功能增强可以改善空间记忆。在秀丽隐杆线虫神经元中上调有活性的XBP1s的表达,发现XBP1s通过促进蛋白质组化和清除异常tau蛋白来保护神经元免受病理性tau蛋白损伤,从而改善了线虫的行为功能障碍和神经退行性改变。揭示了IRE1 α -XBP1s通路可能是AD和其他tau病变中一种新的活跃tau蛋白清除机制。

3. ATF6信号通路与AD发病过程中的调控机制: ATF是II型跨膜蛋白。在内质网应激状态下,ATF6前体被输出到高尔基体,在高尔基体蛋白酶S1P和S2P的作用下,裂解产生活性bZIP转录因子,称为ATF6f(p50 α),它转移到细胞核并驱动不同内质网驻留伴侣和ER相关降解(ERAD)成分的表达^[28],如

GRP78、GRP94基因的表达,从而减弱神经元对ERS的敏感性,保护神经元,改善认知功能水平,提示ATF6可以做为AD潜在治疗靶标。

三、内质网应激与异常tau蛋白的相互作用机制

(一)内质网应激与tau蛋白异常磷酸化的相互作用机制

内质网应激与AD的病理改变密切相关。在弥散分布磷酸化tau蛋白的神经元中,内质网跨膜蛋白pPERK含量丰富,且内质网应激可激活tau蛋白磷酸化的关键性激酶GSK-3 β 活化。由此可见,内质网应激、tau蛋白过度磷酸化和GSK3 β 之间存在重要联系。

1. p-PERK介导的内质网应激诱导的tau蛋白过度磷酸化: AD引起的缠结神经元具有增加蛋白激酶R样ER激酶(p-PERK)活性的作用。有研究表明,用冈田酸(OA)处理的大鼠皮层神经元的原代培养物触发UPR,表现为p-PERK和p-eIF2对xbp-1的mRNA剪接和GADD153的mRNA水平升高;thapsigargin(Tg)作为内质网应激诱导剂刺激Thr231、Ser262和Ser396处tau的磷酸化,还诱导了tau的caspase-3裂解^[29]。提示内质网应激和tau的高磷酸化可以相互诱导,形成一个恶性循环来传播类似AD的神经退行性病变。

2. GSK-3 β 和PP2A介导的内质网应激诱导的tau蛋白过度磷酸化: tau蛋白磷酸化是蛋白质激酶和磷酸酶失衡的结果^[30]。在各种酶中,糖原合成酶激酶(GSK)-3 β 和蛋白激酶2A(PP2A)分别是AD样tau蛋白过度磷酸化中最相关的激酶和磷酸酶。内质网应激参与了AD的发病机制,可触发GSK-3 β 活化,导致tau蛋白高度磷酸化。内质网应激诱导剂,thapsigargin(TG)和tunicamycin(TM)在体内和体外均可诱导tau蛋白过度磷酸化,同时伴有Bip增加^[17]。Liu等^[31]研究推测,Bip的过度表达通过降低GSK-3 β 的上游因子PTP1B和PKC活性激活GSK-3 β ,诱导tau磷酸化,通过提高Bip伴侣蛋白SIL1水平,能够降低内质网应激中Bip升高诱导的tau蛋白高度磷酸化。也有报道称,Tg诱导的tau磷酸化可通过抑制GSK3 β 的活性而减弱。

内质网硒蛋白能从内质网中去除错误折叠的蛋白质,以此来减轻内质网应激,在调节ERS过程中发挥重要作用^[32]。硒酸盐作为PP2A的激动剂,可降低tau磷酸化^[33]。Rachel等^[34]研究表明,补充硒酸盐可上调硒蛋白的表达,减轻和逆转内质网应激,可能有助于硒酸盐在AD中介导促进tau的去磷酸化。

(二)内质网应激与磷酸化tau蛋白聚集的作用机制

一项全基因组关联研究发现,编码PERK的基因中存在单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)和PSP风险,为内质网系统和tau蛋白聚集之间的致病性联系提供了证据^[35]。携带PERK风险等位基因的iPSC衍生神经元在内质网应激性损伤中非常容易受到tau病理学增加的影响^[36]。在tau模型和AD患者脑中,有证据表明tau蛋白的聚集可以促进UPR的发生,同时内质网蛋白的质量控制受到损害。tau蛋白的聚集阻断ERAD,干扰了内质网蛋白的稳定,后者激活了UPR,当tau蛋白聚集水平降低时,ERAD可逆^[37]。虽然tau蛋白不是内质网驻留蛋白,但细胞质中的异常tau蛋白可通过受损的核糖体功能^[38]、易位的内质网/细胞质蛋白和被破坏的ERAD,改变神经元蛋白质的整体平衡,从而导致内质网中蛋白的错误折叠。研究表明,可溶性tau蛋白损害ERAD,导致内质网蛋白折叠负荷增加和UPR活化^[37]。此外XBP-1s上游分支功能丧失会抑制ERAD,导致细胞质中可溶的正常tau蛋白转化为病理性tau蛋白聚集。在病理性tau蛋白存在的情况下,XBP-1s上游功能的增加刺激高水平的ERAD,导致病理性tau蛋白的更替,如高磷酸化tau蛋白。Sakagami等^[39]研究发现,其机制是由于内质网应激降低了tau蛋白与Hsc70相互作用蛋白(CHIP)的泛素E3连接酶的羧基末端之间的结合,使得tau蛋白与CHIP之间的结合减少,从而通过泛素-蛋白酶体途径延迟了tau蛋白的降解,增加了tau蛋白的总量,这种机制可能为靶向tau蛋白的治疗提供线索。

迄今为止,AD的发病机制尚未完全明确,至今仍未能找到理想的治疗方法。而内质网作为蛋白质合成、折叠、修饰的重要场所,在AD患者脑组织中的功能发生显著改变,ERS与AD的发病发展密切相关。目前对于ERS信号转导及其与tau蛋白的关系研究很多,但具体因果关系、分子作用机制及作用靶点仍需进一步详细阐述。随着对于ERS与tau蛋白之间相关作用的机制的深入了解以及其在AD发病机制中作用研究的不断深入,将为AD发病机制及新靶点药物的研发提供新思路 and 可能。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章设计、文献调研与整理、论文撰写、论文修订为郑层层,文章构思为杨翠翠,文章修改、质量控制及校审为胡晓、张兰

参 考 文 献

- [1] Ashley S, Bradburn S, Murgatroyd C. A meta-analysis of peripheral tocopherol levels in age-related cognitive decline and Alzheimer's disease[J]. *Nutr Neurosci*, 2019; 1-15. DOI: 10.1080/1028415X.2019.1681066.
- [2] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015-The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence incidence, cost and trends[R]. (2015-08-25) [2020-07-07]. <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>.
- [3] 王英全,梁景宏,贾瑞霞,等.2020—2050年中国阿尔茨海默病患病情况预测研究[J].*阿尔茨海默病及相关病*,2019,2(1):289-298.
- [4] Walsh DM, Selkoe DJ. A beta oligomers - a decade of discovery[J]. *J Neurochem*, 2007, 101(5): 1172-1184. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04426.x.
- [5] Panza F, Lozupone M, Seripa D, et al. Amyloid- β immunotherapy for alzheimer disease: Is it now a long shot[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(3): 303-315. DOI: 10.1002/ana.25410.
- [6] Bittar A, Bhatt N, Kaye R. Advances and considerations in AD tau-targeted immunotherapy[J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 134: 104707. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104707.
- [7] Urrea H, Dufey E, Lisbona F, et al. When ER stress reaches a dead end[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(12): 3507-3517. DOI: 10.1016/j.bbamer.2013.07.024.
- [8] Chu D, Liu F. Pathological Changes of Tau Related to Alzheimer's Disease[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(2): 931-944. DOI: 10.1021/acscchemneuro.8b00457.
- [9] Baas PW, Qiang L. Tau: It's Not What You Think[J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(6): 452-461. DOI: 10.1016/j.tcb.2019.02.007.
- [10] Lassen PS, Thygesen C, Larsen MR, et al. Understanding Alzheimer's disease by global quantification of protein phosphorylation and sialylated N-linked glycosylation profiles: A chance for new biomarkers in neuroproteomics[J]. *J Proteomics*, 2017, 161: 11-25. DOI: 10.1016/j.jprot.2017.04.003.
- [11] Ono K. Alzheimer's disease as oligomeropathy[J]. *Neurochem Int*, 2018, 119: 57-70. DOI: 10.1016/j.neuint.2017.08.010.
- [12] Lloret A, Fuchsberger T, Giraldo E, et al. Molecular mechanisms linking amyloid β toxicity and Tau hyperphosphorylation in Alzheimer's disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 83: 186-191. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.02.028.
- [13] Funk KE, Thomas SN, Schafer KN, et al. Lysine methylation is an endogenous post-translational modification of tau protein in human brain and a modulator of aggregation propensity[J]. *Biochem J*, 2014, 462(1): 77-88. DOI: 10.1042/BJ20140372.
- [14] Polanco JC, Li C, Bodea LG, et al. Amyloid- β and tau complexity-towards improved biomarkers and targeted therapies[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(1): 22-39. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.162.
- [15] Poirier Y, Grimm A, Schmitt K, et al. Link between the unfolded protein response and dysregulation of mitochondrial bioenergetics in Alzheimer's disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(7): 1419-1431. DOI: 10.1007/s00018-019-03009-4.
- [16] Brettschneider J, Del Tredici K, Lee VM, et al. Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(2): 109-120. DOI: 10.1038/nrn3887.
- [17] Liu ZC, Fu ZQ, Song J, et al. Bip enhanced the association of

- GSK-3 β with tau during ER stress both in vivo and in vitro[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 29(4): 727-740. DOI: 10.3233/JAD-2012-111898.
- [18] Han J, Back SH, Hur J, et al. ER-stress-induced transcriptional regulation increases protein synthesis leading to cell death[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(5): 481-490. DOI: 10.1038/ncb2738.
- [19] Gao H, Yan P, Zhang S, et al. Chronic alpha-linolenic acid treatment alleviates age-associated neuropathology: Roles of PERK/eIF2 α signaling pathway[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 57: 314-325. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.09.012.
- [20] Marwarha G, Rostad S, Lilek J, et al. Palmitate Increases β -site A β PP-Cleavage Enzyme 1 Activity and Amyloid- β Genesis by Evoking Endoplasmic Reticulum Stress and Subsequent C/EBP Homologous Protein Activation[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(3): 907-925. DOI: 10.3233/JAD-161130.
- [21] Segev Y, Michaelson DM, Rosenblum K, et al. ApoE ϵ 4 is associated with eIF2 α phosphorylation and impaired learning in young mice[J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(3): 863-872. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.06.020.
- [22] Segev Y, Livne A, Mints M, et al. Concurrence of High Fat Diet and APOE Gene Induces Allele Specific Metabolic and Mental Stress Changes in a Mouse Model of Alzheimer's Disease[J]. *Front Behav Neurosci*, 2016, 10: 170. DOI: 10.3389/fnbeh.2016.00170.
- [23] Iwawaki T, Akai R, Yamanaka S, et al. Function of IRE1 alpha in the placenta is essential for placental development and embryonic viability[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(39): 16657-16662. DOI: 10.1073/pnas.0903775106.
- [24] He Y, Sun S, Sha H, et al. Emerging roles for XBP1, a sUPeR transcription factor[J]. *Gene Expr*, 2010, 15(1): 13-25. DOI: 10.3727/105221610x12819686555051.
- [25] Hetz C, Chevet E, Oakes SA. Proteostasis control by the unfolded protein response[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(7): 829-838. DOI: 10.1038/ncb3184.
- [26] Pu Z, Ma S, Wang L, et al. Amyloid-beta Degradation and Neuroprotection of Dauricine Mediated by Unfolded Protein Response in a Caenorhabditis elegans Model of Alzheimer's disease[J]. *Neuroscience*, 2018, 392: 25-37. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.09.022.
- [27] Martínez G, Vidal RL, Mardones P, et al. Regulation of Memory Formation by the Transcription Factor XBP1 [J]. *Cell Rep*, 2016, 14(6): 1382-1394. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.01.028.
- [28] Yoshida H. ER stress and diseases[J]. *FEBS J*, 2007, 274(3): 630-658. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2007.05639.x.
- [29] Ho YS, Yang X, Lau JC, et al. Endoplasmic reticulum stress induces tau pathology and forms a vicious cycle: implication in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 28(4): 839-854. DOI: 10.3233/JAD-2011-111037.
- [30] Metcalfe MJ, Huang Q, Figueiredo-Pereira ME. Coordination between proteasome impairment and caspase activation leading to TAU pathology: neuroprotection by cAMP[J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3: e326. DOI: 10.1038/cddis.2012.70.
- [31] Liu ZC, Chu J, Lin L, et al. SIL1 Rescued Bip Elevation-Related Tau Hyperphosphorylation in ER Stress[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(2): 983-994. DOI: 10.1007/s12035-014-9039-4.
- [32] 刘红梅, 黄开勋, 徐辉碧. 内质网蛋白的研究进展[J]. *中国科学(化学)*, 2014, 44(4): 531-540. DOI: 10.1360/032013-318.
Liu HM, Huang KX, Xu HB. Research progress of selenoproteins in the endoplasmic reticulum[J]. *Scientia Sinica Chimica*, 2014, 44(4): 531-540.
- [33] Sontag JM, Sontag E. Protein phosphatase 2A dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Front Mol Neurosci*, 2014, 7: 16. DOI: 10.3389/fnmol.2014.00016.
- [34] Rachel RH, Torres DJ, Dewing AS, et al. Selenoprotein S Reduces Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Phosphorylation of Tau: Potential Role in Selenate Mitigation of Tau Pathology[J]. *Alzheimers Dis*, 2017, 55(2): 749-762. DOI: 10.3233/JAD-151208.
- [35] Höglinger GU, Melhem NM, Dickson DW, et al. Identification of common variants influencing risk of the tauopathy progressive supranuclear palsy[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(7): 699-705. DOI: 10.1038/ng.859.
- [36] Yuan SH, Hiramatsu N, Liu Q, et al. Tauopathy-associated PERK alleles are functional hypomorphs that increase neuronal vulnerability to ER stress[J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(22): 3951-3963. DOI: 10.1093/hmg/ddy297.
- [37] Abisambra JF, Jinwal UK, Blair LJ, et al. Tau accumulation activates the unfolded protein response by impairing endoplasmic reticulum-associated degradation[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(22): 9498-9507. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5397-12.2013.
- [38] Meier S, Bell M, Lyons DN, et al. Pathological Tau Promotes Neuronal Damage by Impairing Ribosomal Function and Decreasing Protein Synthesis[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(3): 1001-1007. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3029-15.2016.
- [39] Sakagami Y, Kudo T, Tanimukai H, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress in tauopathy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 430(2): 500-504. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.12.007.

(收稿日期: 2020-07-24)

(本文编辑: 戚红丹)