Pathology of different tau protein species in neurodegenerative diseases: Alzheimer's disease, corticobasal degeneration, and progressive supranuclear palsy

Mohammad Majidi[1], Aref Rajabi[2], Shamseddin Ahmadi[3]

1.M.Sc. Student, Department of Biological Science, Faculty of Science, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-0849-3319

2.M.D. & Ph.D. in Neurology, Department of Neurology, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0001-6909-1420

3.Associate Professor, Department of Biological Science, Faculty of Science, University of Kurdistan, P.O. Box 416, Sanandaj, Iran., (Corresponding author), Tel: +98-87-33660075, E-mail: sh.ahmadi@uok.ac.ir. ORCID ID: 0000-0003-0300-3226

ABSTRACT

Background and Aim: Tau protein is a microtubule-associated protein that plays a critical role in microtubule dynamics and maintaining the structure of neurons. Tau isoforms with three or four repeated domains at the c-terminal are known as 3R or 4R isoforms, respectively. Hyperphosphorylation of tau impairs its original structure and function and causes accumulation of tau as tangled filaments known as neurofibrillary tangles. The aim of this study was to review the structure and physiological function of tau and also the role of accumulation and deposition of tau in induction of neurodegenerative diseases.

Materials and Methods: Relevant reports about the deposition of tau protein in neurodegenerative diseases were summarized from scientific articles.

Results: Deposition of the filamentous tau in neurons and glial cells causes cell damage and induces neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD), cortico-basal degeneration (CBD), and progressive supranuclear palsy (PSP). The type of tau isoform and its site of deposition in neurons, astrocytes, and oligodendrocytes are different in these diseases, which can be a useful clue for precise diagnosis of the above mentioned diseases. In AD both 3R and 4R isoforms are deposited only in neurons, but in PSP and CBD only 4R isoform is deposited in neurons and glial cells.

Conclusion: Knowledge of the physiological functions and pathogenesis of tau and decreasing the hyperphosphorylated form of tau by inhibition of protein kinases, can lead to development of a diagnostic and therapeutic strategy for neurodegenerative diseases induced by tau protein.

Keywords: Tau protein, Protein kinases, Neurofibrillary tangles, Tauopathies

Received: Oct 7, 2020 **Accepted:** Feb 2, 2021

How to cite the article: Mohammad Majidi, Aref Rajabi, Shamseddin Ahmadi. Pathology of different tau protein species in neurodegenerative diseases: Alzheimer's disease, corticobasal degeneration, and progressive supranuclear palsy. SJKU 2021;26(3):129-150.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و شش / مرداد و شهریور ۱۴۰۰/۱۵۰-۱۲۹

بیماری‌زایی گونه‌های مختلف تاو پروتئین در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی: بیماری آلزایمر، تحلیل قشری– قاعده‌ای و فلج پیشرونده فوق هسته‌ای

محمد مجیدی[۱]، عارف رجبی[۲]، شمس‌الدین احمدی[۳]

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم زیستی، دانشکده علوم، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۳۳۱۹-۰۴۸۹-۰۰۰۲-۰۰۰۰

[۲] متخصص مغز و اعصاب، گروه مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۱۴۲۰-۶۹۰۹-۰۰۰۱-۰۰۰۰

[۳] دانشیار، گروه علوم زیستی، دانشکده علوم، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران. (نویسنده مسئول)، تلفن: ۳۳۶۶۰۰۷۵-۸۷-۹۸+، پست الکترونیک: sh.ahmadi@uok.ac.ir، کد ارکید: ۳۲۲۶-۰۳۰۰-۰۰۰۳-۰۰۰۰

چکیده

زمینه و هدف: تاو پروتئین یک پروتئین مرتبط با میکروتوبول است که نقش ویژه‌ای در پویایی میکروتوبول و حفظ ساختار سلول‌های عصبی دارد. ایزو فرم‌های تاو پروتئین با داشتن سه یا چهار توالی تکراری در انتهای کربوکسیل، به ترتیب به عنوان ایزوفرم‌های 3R و یا 4R شناخته می‌شوند. ساختار و عملکرد تاو پروتئین با هایپرفسفریله‌شدن دچار اشکال می‌شود و به صورت رشته‌های در هم پیچیده داخل نورونی تجمع می‌یابد. هدف از این مطالعه، مرور ساختار و عملکرد فیزیولوژیک تاو پروتئین و اثر تجمع تاو پروتئین و رسوب آن در القای بیماری‌های تحلیل برنده اعصاب است.

مواد و روش‌ها: گزارش‌های مرتبط با رسوب تاو پروتئین در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی از مقاله‌های علمی جمع‌بندی گردید.

یافته‌ها: رسوب فرم‌های رشته‌ای تاو پروتئین در سلول‌های عصبی و گلیال موجب آسیب سلولی و بروز بیماری‌های تحلیل برنده عصبی از جمله بیماری آلزایمر، تحلیل قشری-قاعده‌ای و فلج پیشرونده فوق هسته‌ای می‌شود. در این بیماری‌ها، نوع و محل رسوب ایزوفرم‌های تاو پروتئین در سلول‌های عصبی، آستروسیت‌ها و الیگودندروسیت‌ها متفاوت است که می‌تواند در تشخیص اختصاصی بیماری کاربرد داشته باشد. در بیماری آلزایمر، رسوب حاوی دو ایزوفرم 3R و 4R تاو پروتئین فقط در سلول عصبی دیده می‌شود؛ اما در بیماری‌های تحلیل قشری-قاعده‌ای و فلج پیشرونده فوق هسته ای، رسوب‌های تاو پروتئین فقط حاوی ایزوفرم 4R هستند و در سلول‌های عصبی و گلیال دیده می‌شوند.

نتیجه‌گیری: با شناخت بیشتر عملکردهای فیزیولوژیک و بیماری‌زایی تاو پروتئین و کنترل میزان تاو پروتئین هایپرفسفریله با مهار پروتئین کینازها، می‌توان به یک راه‌کار تشخیصی و درمانی مهم در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی ناشی از تاو پروتئین دست‌یافت.

کلمات کلیدی: تاو پروتئین، پروتئین کینازها، رشته‌های درهم پیچیده داخل نورونی، بیماری‌زایی تاو پروتئین

وصول مقاله:۹۹/۷/۱۶ اصلاحیه نهایی:۹۹/۱۰/۲۴ پذیرش:۹۹/۱۱/۱۴

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]

مقدمه

خانواده‌ی پروتئین‌های تاو (Tau) مختص دستگاه عصبی هستند که به عنوان پروتئین‌های مرتبط با میکروتوبول (Microtubule-Associated Protein, MAP) در فرآیند تجمع و پایداری میکروتوبول‌ها نقش دارند (۱). تاو پروتئین (Tau protein) عضوی از این خانواده‌ی است که به طور عمده در ناحیه‌ی آکسونی سلول‌های عصبی و به مقدار کمتر در دندریت‌ها و جسم سلولی وجود دارد (۲). تاو پروتئین در دستگاه عصبی مرکزی دارای شش ایزوفرم و در دستگاه عصبی محیطی دارای یک ایزوفرم با دو حالت متفاوت است. این پروتئین ۳۵۲ تا ۴۴۱ آمینواسید طول دارد و از یک ژن منفرد با علامت اختصاری *MAPT* (Microtubule-Associated Protein Tau, MAPT) مشتق می‌شود. در مغز بزرگسالان این پروتئین از چهار تا شش پلی‌پپتید با وزن تقریبی ۵۰ تا ۶۸ کیلودالتون تشکیل شده است، در حالی که در مغز جنین وزنی معادل ۴۸ کیلو دالتون دارد (۱). تمامی توالی‌های گزارش شده برای تاو پروتئین دارای یک انتهای کربوکسیل هستند که نیمی از این توالی در حدود ۳۱ تا ۳۲ آمینواسید طول دارد و دارای یک مشخصه‌ی آمینواسیدی pro-gly-gly-gly به عنوان نشانگر است (۳).

تاو پروتئین به طور عمده در تنظیم پایداری میکروتوبول و همچنین انتقال آکسونی محموله‌های مولکولی بین جسم سلولی و پایانه‌های سیناپسی دور نقش دارد. تاو پروتئین همچنین به عنوان یک پروتئین داربستی اختصاصی عمل می‌کند و بدین وسیله در گرفتن بخشی از پیام‌های مختلف و هدایت آبشاری پیام‌رسانی نقش دارد. علاوه بر نقش تاو پروتئین در دندریت و آکسون، عملکرد آن در هسته نیز گزارش شده است، به نحوی که تاو پروتئین می‌تواند در تنظیم فعالیت‌های رونویسی، حفظ یکپارچگی و تمامیت فیزیولوژیکیDNA و RNA در شرایط استرس نقش داشته باشد (۴). تاو پروتئین ممکن است که به عنوان یک مولکول پیام‌رسان در تنظیم بیان ژن نیز نقش داشته باشد (۵). عملکرد پس‌سیناپسی تاو پروتئین مشخص نشده است؛ اما ممکن است در انعطاف پذیری سیناپسی (Synaptic plasticity) مؤثر باشد (۶). همچنین تجمع‌های تاو پروتئین در مسیر اتوفاژی، از طریق جلوگیری از ادغام اتوفاگوزوم-لیزوزوم (Autophagosome-Lysosome)، سبب سرکوب و کاهش شدید میزان اتوفاژی در سلول‌ها می‌گردد (۷).

تاو پروتئین به طور طبیعی دارای نواحی فسفریلاسیون زیادی است که تحت تأثیر کینازهای مختلف قرار می‌گیرند. میزان طبیعی فسفریله شدن تاو پروتئین سبب پویایی آن می‌شود و در عملکرد طبیعی آن اهمیت دارد؛ اما فسفریلاسیون بیش از حد تاو پروتئین در سلول‌های عصبی و گلیال با ایجاد رسوبات رشته‌ای داخل سلولی، سبب ایجاد طیف وسیعی از بیماری‌های مرتبط با تاو پروتئین می‌شود (شکل ۱) (۸). از جمله بیماری‌های مرتبط با تاو پروتئین می‌توان بیماری آلزایمر (Alzheimer's Disease, AD)، تحلیل قشری قاعده‌ای (Cortico-Basal Degeneration, CBD) و فلج پیشرونده فوق‌هسته‌ای (Progressive Supranuclear Palsy, PSP) را نام برد. هدف از این مطالعه این است که ضمن ارائه اطلاعاتی در مورد ژن کد کننده تاو پروتئین، انواع ایزوفرم‌ها یا گونه‌های مختلف تاو پروتئین مرتبط با میکروتوبول و نیز انواع موجود در تجمعات رسوبی را معرفی نماییم. در ادامه، عوامل تحریک‌کننده و عوامل مولکولی مؤثر در هایپرفسفریله شدن تاو پروتئین را بررسی می‌کنیم. در نهایت به بررسی و مرور آخرین یافته‌های مرتبط با رسوب تاو پروتئین در انواع مختلف سلول‌های دستگاه عصبی به عنوان عوامل اصلی در بیماری‌زایی و نیز تشخیص دقیق هر یک از بیماری‌های

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]

آلزایمر، تحلیل قشری قاعده‌ای و فلج پیشرونده فوق هسته‌ای می‌پردازیم.

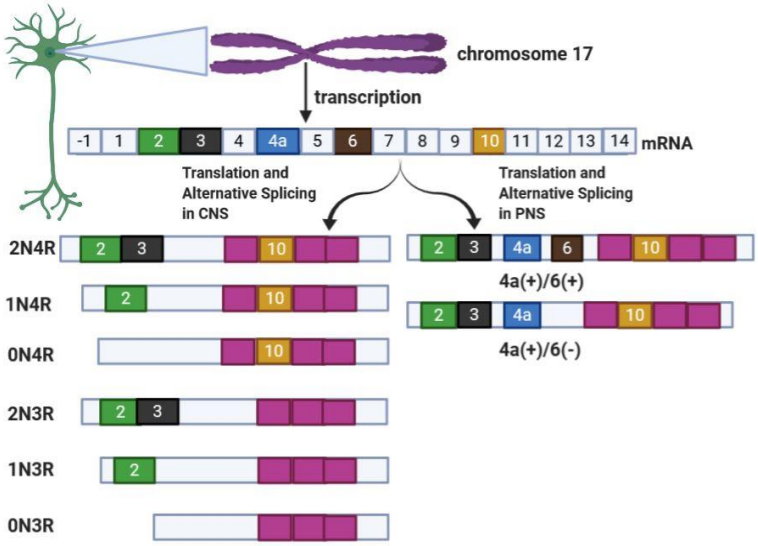
ژن کدکننده تاو پروتئین:

تاو پروتئین یک پروتئین مرتبط با میکروتوبول است که به عنوان محرک پلیمریزه شدن توبولین و در نقل و انتقال توبولین بین حالت‌های کوتاه شدن و طویل شدن میکروتوبول نقش دارد و به این ترتیب باعث ایجاد یک حالت پایدار و پویا در میکروتوبول می‌شود (۹). ژن کد کننده تاو پروتئین به اختصار *MAPT* نامیده می‌شود. این ژن بر روی بازوی طویل کروموزوم شماره‌ی ۱۷ و در موقعیت 17q21.31 قرار دارد (۱۰). در مطالعه‌ای که بر روی جمعیت‌های اروپایی انجام شده است، از این ژن دو رشته‌ی هاپلوئید به نام هاپلوتایپ‌های H1 و H2 که طولی معادل ۹۰۰ کیلو باز دارند، جدا شده است. ژن تاو به‌طور کلی دارای ۱۶ اگزون است که کدون‌های آغازین و پایانی به ترتیب در اگزون‌های یک و ۱۳ قرار دارند. در دستگاه عصبی مرکزی (Central Nervous System, CNS) اگزون‌های شماره‌ی ۲، ۳ و ۱۰ تحت تأثیر پیرایش ثانویه قرار می‌گیرند (۱) و با توجه به حضور اگزون‌های ۲، ۳ و ۱۰ در mRNA ی پیرایش شده، شش ایزوفرم از تاو پروتئین تشکیل می‌شود (۹، ۱۱). بسته به عدم وجود و یا دارا بودن توالی‌های مشتق از اگزون‌های شماره دو و سه در انتهای آمینی، به ترتیب سه حالت 0N، 1N و 2N در ایزوفرم‌های مختلف تاو پروتئین دیده می‌شود. در انتهای کربوکسیل تاو پروتئین نیز که ناحیه اتصال توالی‌های تکراری به میکروتوبول است، با توجه به حضور تعداد توالی‌های تکراری و توالی مشتق از اگزون شماره‌ی ۱۰، حالت 3R که نشان‌دهنده وجود سه توالی تکراری بدون حضور توالی شماره ۱۰ و حالت 4R که نشان‌دهنده وجود چهار توالی شامل سه توالی تکراری به همراه توالی اگزون شماره ۱۰ است، وجود خواهد داشت. در این ایزوفرم‌ها اگزون شماره سه همیشه به همراه اگزون شماره دو می‌آید؛ اما اگزون شماره دو می‌تواند به تنهایی نیز وجود داشته باشد. در نهایت در دستگاه عصبی مرکزی بر اساس وجود اگزون‌های توضیح داده شده در انتهای آمینی و توالی‌های تکراری در انتهای کربوکسیل تاو پروتئین، شش ایزوفرم وجود دارد که از کوچک به بزرگ بر اساس طول توالی پروتئین به نام‌های 0N3R، 1N3R، 2N3R، 0N4R، 1N4R و 2N4R نامیده می‌شوند (شکل ۱).

در دستگاه عصبی محیطی (Peripheral Nervous System, PNS) یک ایزوفرم بزرگ از تاو پروتئین بیان می‌شود که در این ایزوفرم، اگزون 4a وجود دارد و می‌تواند به همراه اگزون ۶ نیز حضور داشته باشد که در نهایت می‌تواند دو حالت را به نام‌های 4a(+)/6(+) که دارای توالی‌های مشتق از هر دو اگزون و حالت 4a(+)/6(-) که فقط دارای توالی مشتق از اگزون 4a است، ایجاد نماید (۱۲). لازم به ذکر است که تا به امروز هیچ ایزوفرمی از تاو پروتئین که حاوی اگزون شماره ۸ باشد، یافت نشده است (۱۳).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]



شکل ۱. ایزوفرم‌های تاو پروتئین در دستگاه عصبی مرکزی و محیطی. ژن *MATP* که کدکننده‌ی تاو پروتئین است، بر روی کروموزوم شماره‌ی ۱۷ در جایگاه 17q21.31 قرار دارد. رونوشت mRNA مربوط به ژن *MATP* پس از رونویسی و ویرایش متناوب در نهایت شش ایزوفرم متفاوت تاو پروتئین را کد می‌کند، شماره‌های داخل مستطیل‌ها بر روی mRNA نشان‌دهنده توالی مربوط به شماره هر اگزون است. در زیر mRNA، فرم خطی ایزوفرم‌های مختلف تاو پروتئین در دستگاه عصبی مرکزی و محیطی آورده شده است و شماره‌های داخل هر مستطیل نشان‌دهنده توالی آمینواسیدی مشتق از هر اگزون مشخص شده است. به عنوان مثال ایزوفرم 2N4R که طویل‌ترین ایزوفرم در دستگاه عصبی مرکزی است، دارای توالی‌های آمینواسیدی مشتق از اگزون شماره دو و سه در انتهای آمینی و چهار توالی تکراری در انتهای کربوکسیل است که یک از آن‌ها مشتق از اگزون شماره ۱۰ است. ایزوفرم 0N3R نیز که کوتاه‌ترین ایزوفرم تاو پروتئین است، فقط دارای سه توالی تکراری بدون حضور توالی مشتق از اگزون شماره ۱۰ در انتهای کربوکسیل است. در دستگاه عصبی محیطی یک ایزوفرم با دو حالت متفاوت بیان می‌شود که ایزوفرم 4a(+)/6(+) طویل‌ترین ایزوفرم در کل دستگاه عصبی است (۱۳). Central Nervous System, CNS؛ Peripheral Nervous System, PNS.

فسفریله شدن تاو پروتئین:

عملکردهای سلولی تاو پروتئین و میانکنش‌های آن با یک سری از پروتئین‌ها موجب تغییرات پس از ترجمه (Post-translational modifications) در تاو پروتئین می‌شود که این تغییرات شامل استیله شدن، گلیکوزیله شدن، متیله شدن، نیتراته شدن، کوتاه شدن، یوبی‌کوئیتینه شدن و فسفریله شدن است (۱۴). فسفوریله شدن تاو پروتئین یکی از عمده‌ترین تغییرات پس از ترجمه است که با تنظیم دقیق عملکرد فیزیولوژیک تاو پروتئین مرتبط است. در حالت طبیعی، رشته‌های میکروتوبول توسط تاو پروتئین پایدار و تثبیت می‌شوند. محدوده‌های اتصالی تاو پروتئین از سطح داخلی به سطح خارجی میکروتوبول‌ها راه دارد و به آن متصل است و انتهای آمینی این محدوده‌ها از میکروتوبول دور است (۱۵)؛ بنابراین مولکول‌های تاو پروتئین در بین رشته‌های میکروتوبول‌ها قرار می‌گیرند و به صورت جانبی به آن‌ها متصل می‌شوند و در نتیجه باعث ایجاد پل‌هایی بین رشته‌های میکروتوبول‌های مجاور می‌شوند (۱۶). اتصالات تاو پروتئین به میکروتوبول‌ها توسط فسفریله شدن تنظیم می‌شود و یک اتصال با پویایی بالا است و دارای استحکام زیاد اما موقت است، به طوری که هر اتصال ۴۰ هزارم ثانیه طول می‌کشد و سپس اتصال قطع می‌شود، سپس دوباره متصل می‌شود و این حالت پیوسته ادامه می‌یابد (۱۷).

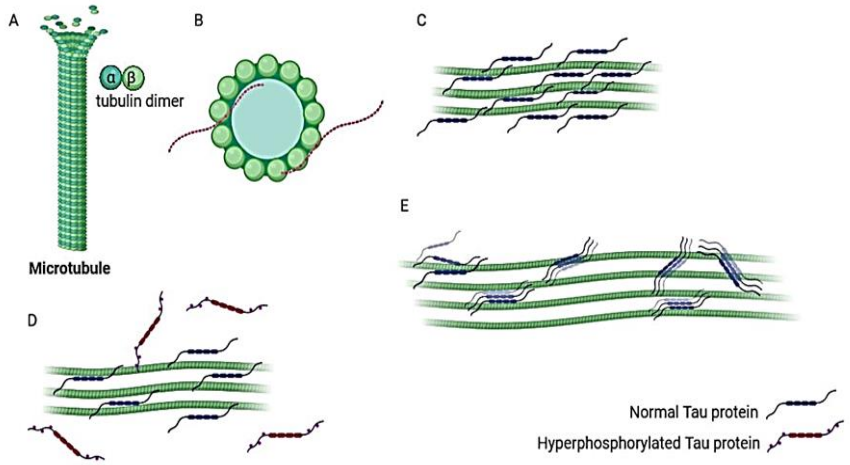
هایپرفسفوریلاسیون تاو پروتئین:

افزایش فسفریله شدن یا هایپرفسفوریلاسیون تاو پروتئین، باعث کاهش تمایل اتصال تاو پروتئین به میکروتوبول می‌شود که به نوبه خود بر روی پایداری شبکه‌ی میکروتوبولی مؤثر است و ممکن است باعث اختلال در نقل و انتقال

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]

آکسونی شود (۱۸) (شکل -۲)؛ اما از عوامل مؤثر در ایجاد تاو پروتئین هایپرفسفریله می‌توان آزادسازی بیش از حد مولکول‌های التهابی، آسیب‌های عصبی و اختلال در عملکرد فیزیولوژیکی سلول‌های عصبی، آسیب‌های ژنتیکی به DNA و RNA، عوامل ارثی و عوامل محیطی مانند چاقی، استرس و فشاری‌های عصبی، تغذیه نامناسب و عدم فعالیت‌های فیزیکی را نام برد که می‌توانند زمینه را برای ایجاد فرم هایپرفسفریله تاو پروتئین ایجاد کنند.در صورت فسفریله شدن بیش از حد تاو پروتئین، امکان خودتجمعی (Self-Assemble) و تشکیل جفت رشته‌های مارپیچ و توده‌های درهم تنیده داخل نورونی (Neurofibrillary Tangle, NFT) از رشته‌های تاو پروتئین وجود دارد که هرکدام از این موارد می‌تواند در بیماری‌زایی تاو پروتئین نقش اساسی داشته باشند (۱۹).



شکل۲. نحوه اتصال تاو پروتئین به میکروتوبول. A: میکروتوبول‌های فعال و پویا از اتصال دایمرهای توبولین آلفا و بتا به انتهای میکروتوبول ایجاد می‌شود. اتصال تاو پروتئین به میکروتوبول به وسیله‌ی محدوده‌های اتصال به میکروتوبول که در ساختار تاو پروتئین وجود دارد، انجام می‌شود. B: محدوده‌های اتصالی تاو پروتئین از سطح داخلی میکروتوبول‌ها به سطح خارجی نیز راه دارد و به آن متصل است و انتهای آمینی این محدوده‌ها از میکروتوبول دور است. C: مولکول‌های تاو پروتئین در بین رشته‌های میکروتوبول‌ها قرار دارند و به صورت جانبی به آن‌ها متصل هستند و در نتیجه باعث ایجاد پل‌هایی بین رشته‌های میکروتوبول مجاور می‌شوند. اتصالات تاو پروتئین به میکروتوبول‌ها توسط فسفریله شدن تنظیم می‌شود. در حالت طبیعی، رشته‌های میکروتوبول توسط تاو پروتئین پایدار و تثبیت می‌شوند. D: افزایش فسفریلاسیون تاو پروتئین، باعث کاهش تمایل اتصال تاو پروتئین به میکروتوبول می‌شود که بر روی پایداری شبکه‌ی میکروتوبولی مؤثر است و ممکن است باعث اختلال در نقل و انتقال آکسونی شود. E: اتصال تاو پروتئین به میکروتوبول یک اتصال با پویایی بالا است و دارای استحکام زیاد اما موقت است، به طوری که هر اتصال ۴۰ هزارم ثانیه طول می‌کشد و سپس اتصال قطع می‌شود، سپس دوباره متصل می‌شود و این حالت پیوسته ادامه می‌یابد (۱۳).

جایگاه‌های فسفریلاسیون بر روی تاو پروتئین:

با استفاده از طیف سنجی جرمی و یا با استفاده از آنتی-بادی‌های اختصاصی فسفریله شده، تعداد زیادی از نواحی با قابلیت فسفریله شدن در تاو پروتئین یافت شده است، البته برخی از این نواحی بسته به شرایط پاتولوژیکی فسفریله می‌شوند (۱۴، ۲۰). تاو پروتئین دارای ۸۵ ناحیه‌ی فسفریلاسیون است که بیشتر این مکان‌ها بر روی ناحیه‌ی اتصالی تاو پروتئین به میکروتوبول (Microtubule binding region) و محدوده پروتئینی غنی از آمینواسید پرولین است (۲۰، ۲۱). از نواحی با قابلیت فسفریله شدن، ۴۵ مورد مربوط به آمینو اسید سرین، ۳۵ مورد مربوط به آمینواسید ترئونین و پنج مورد هم مربوط به تیروزین است

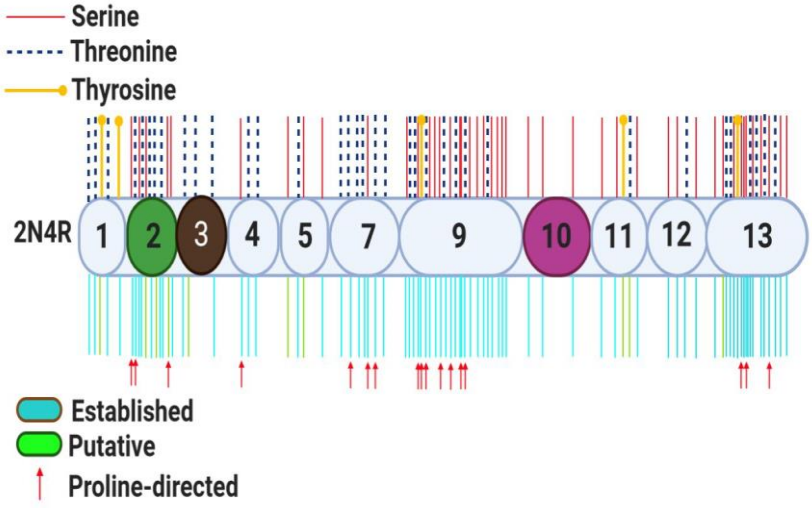
[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]

(شکل ۳) (۱۳). فرایند فسفریله شدن تاو پروتئین تحت کنترل سرین/ترئونین کینازها یا تیروزین کینازهای مختلفی از جمله GSK3β (Glycogen Synthase Kinase 3β) و CDK5 (Cyclin-Dependent Kinase 5) تنظیم می‌شود (۲۲). مراحل فسفریله شدن تاو پروتئین در بیماری آلزایمر به صورت آبشاری و سلسله مراتبی اتفاق می‌افتد و برخی از جایگاه‌ها زودتر فسفریله می‌شوند.

فسفریله شدن تاو پروتئین می‌تواند سبب تولید اپی‌توپ‌هایی شود که این اپی‌توپ‌ها توسط سلول‌های ایمنی بدن شناسایی می‌شوند. بیان تاو پروتئین توسط میکروگلیاها در محیط in vitro، بر روی خود میکروگلیاها اثر تحریکی داشته و ساختن دوباره‌ی تاو پروتئین هایپرفسفریله را افزایش می‌دهد و در واقع یک حلقه‌ی فیدبک مثبت ایجاد می‌کند که می‌تواند مخرب باشد (۲۳). مسیر آبشاری دقیق فسفریله شدن تاو پروتئین هنوز شناسایی نشده است؛ اما تغییرات ساختاری بعد از آن سبب القای جدا شدن تاو پروتئین از میکروتوبول می‌شود و نیز سبب القای تولید سطوح بالایی از تاو پروتئین محلول می‌شود که همه‌ی این‌ها قبل از تشکیل رشته‌های درهم تنیده داخل نورونی اتفاق می‌افتد (۲۴).

در ساختار تاو پروتئین، ۱۷ مورد از مکان‌های دارای آمینواسید سرین یا ترئونین وجود دارد که در توالی ساختاری پروتئین قبل از این ۱۷ جایگاه، آمینواسید پرولین وجود دارد. در نتیجه وجود این آمینواسید مانع از اتصال بسیاری از کینازها و فسفاتازها به این نواحی می‌شود و فقط کینازها و فسفاتازهایی که توانایی اتصال به پرولین را داشته باشند، می‌توانند عمل فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون را در این ۱۷ جایگاه انجام دهند (۲۵). برخی از این کینازها شامل GSK-3β، CDK5 و CDK2 هستند (۲۶).



شکل۳. جایگاه‌های فسفریلاسیون بر روی تاو پروتئین. در قسمت بالای شکل، جایگاه‌های فسفریلاسیون بر روی سه آمینواسید سرین، ترئونین و تیروزین در ایزوفرم 2N4R تاو پروتئین نشان داده‌شده است. در قسمت پایین شکل، خطوط با رنگ سبز آبی نشان دهنده‌ی جایگاه‌هایی با توانایی فسفریلاسیون هست که به طور کامل اثبات شده است؛ اما نواحی سبز رنگ، جایگاه‌های با توانایی فسفریله‌شدن هستند که هنوز مدرک مستقیمی جهت تائید فسفریلاسون این جایگاه‌ها یافت نشده است. فلش‌های قرمز رنگ نشان دهنده‌ی جایگاه‌های فسفریلاسیونی است که فقط کینازهای خاصی توانایی فسفریلاسیون این مناطق را دارند (۱۳).

ترشح تاو پروتئین:

سال‌ها اعتقاد بر این بود که در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر، افزایش تولید میزان مایع مغزی نخاعی (Cerebrospinal Fluid) ناشی از آزاد شدن تاو پروتئین از سلول‌های عصبی آسیب دیده است (۲۷)؛ اما امروزه مشاهده شده است که تولید تاو پروتئین یک روند فعال است (۲۸) و شواهد

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]

آزمایشگاهی حاکی از حضور تاو پروتئین در مایع مغزی نخاعی حتّی در موش‌های فاقد آسیب عصبی است. تاو پروتئین در فعالیت‌های عصبی به ویژه پس از تحریک گیرنده‌ی (α-Amino-3-hydroxy-5- AMPA methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) که یک زیرگروه از گیرنده‌های گلوتامات است، دارای اثرات فیزیولوژیک است (۲۹، ۳۰)؛ بنابراین به نظر می‌رسد که ترشح تاو پروتئین در سیستم عصبی برای انجام عملکردهای فیزیولوژیکی خاصی مهم باشد؛ اما روشن شدن دقیق این موضوع نیاز به مطالعه بیشتر دارد. تاو پروتئین از طریق غشای پلاسمایی و به طور مستقیم قبل از تشکیل تجمعات رشته‌ای نیز از سلول‌های عصبی آزاد شده و در بین سلول‌ها و نواحی مغزی جابجا می‌شود. این پروتئین به کمک واسطه‌های سلولی مانند فسفاتیدیل اینوزیتول و پروتئوگلیکان‌های سولفاته ترشح می‌شود و فسفریله شدن تاو موجب افزایش ترشح آن از سلول‌ها می‌شود (۳۱). پروتئین‌های تاو که ساختار عملکردی خود را در یک ناحیه از مغز از دست داده‌اند، ابتدا در آن قسمت آسیب دیده از مغز و به صورت سلول به سلول پخش می‌شوند و در نتیجه موجب پخش شدن اثرات بیماری‌زایی تاو پروتئین در آن ناحیه می‌شوند (۳۲، ۳۳).

قطع‌شدگی و کوتاه شدن تاو پروتئین در ناحیه‌ی آمینواسید آسپارتیک اسید و نیز هایپرفسفریله شدن سبب ترشح بیشتر آن می‌شود (۳۴). به عنوان مثال، در مراحل نهایی بیماری آلزایمر که یک مرگ گسترده‌ی سلول‌های عصبی رخ می‌دهد، پروتئین تاو تا حد آمینواسید ترئونین ۱۸۱ کوتاه می‌شود (۳۵). در مایع مغزی نخاعی بیماران مبتلا به آلزایمر، اگزوزوم‌های مرتبط با تاو پروتئین دیده می‌شود (۳۶). در نمونه‌هایی از مراحل اولیه بیماری آلزایمر، اگزوزوم‌هایی یافت شده است که حاوی تاو پروتئین PTH-181، به صورت اولیگومری بوده است (۳۷). وجود تاو پروتئین خارج سلولی می‌تواند باعث فعال شدن سیستم ایمنی بدن و آغاز یک پاسخ ایمنی مبتنی بر آنتی‌ژن شود. در افراد سالم اما مستعد بیماری آلزایمر، آنتی‌بادی‌های ضد تاو پروتئین یافت شده است که می‌توان از آن آنتی‌بادی‌ها برای ممانعت از تشکیل تجمعات تاو پروتئین در محیط in vitro استفاده کرد که این کار از طریق گیرنده‌ی سیتوزولی برای آنتی‌بادی به نام (Tripartite motif- TRIM21 containing protein 21) انجام می‌شود (۳۸)؛ بنابراین هدف از تحقیقات اخیر در این زمینه، دستیابی به ایمونوتراپی موفق تاو پروتئین و کند کردن پیشرفت بیماری ناشی از تجمع آن است. لازم به ذکر است که در این رابطه، شناسایی اپی‌توپ‌های ضد تاو و تعاملات موجود بین تاو پروتئین و سیستم ایمنی بدن ضروری است (۳۹).

بیماری‌زایی تاو پروتئین:

فسفریله شدن تاو پروتئین سبب پویایی آن می‌شود؛ اما هایپرفسفریله‌شدن یا فسفریله شدن بیش از حد تاو پروتئین سبب خودتجمعی در تاو پروتئین و تبدیل آن به فرم‌های اولیگومری و مواد نامحلول مانند جفت رشته‌های مارپیچی (Paired Helical Filament, PHF) و رشته‌های در هم پیچیده داخل نورونی می‌گردد (شکل ۴) که عامل بیماری‌زایی تاو پروتئین و ایجاد درجات مختلفی از آسیب عصبی هستند (۸). در حالت عادی در مغز یک فرد سالم، یک مولکول تاو پروتئین دارای سه مول فسفات است درحالی که در بیماری آلزایمر مشاهده شده است که یک مولکول تاو پروتئین دارای هشت مول فسفات است (۴۰). در حالت پیشرفته بیماری آلزایمر، بر روی تاو پروتئین حدود ۴۵ بنیان آمینواسید فسفریله شده یافت شده است که نشان‌دهنده ارتباط میزان فسفوریلاسیون تاو پروتئین با بیماری‌زایی آن در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی است (۴۱).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

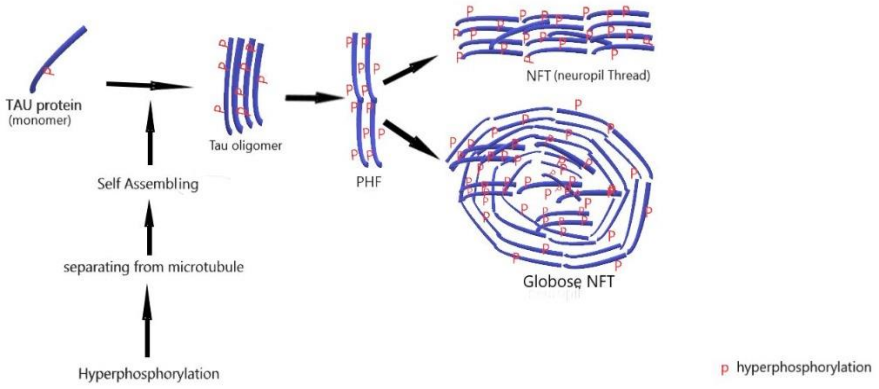
[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]

فعالیت غیر عادی کینازها بر روی مونومرهای تاو پروتئین موجود در میکروتوبول‌ها، سبب هایپرفسفریله‌شدن این پروتئین‌ها می‌شود (۴۲). در تائید نقش فعالیت زیاد کینازها در هایپرفسفوریلاسیون تاو پروتئین، برخی شواهد حاکی از کاهش میزان تاو پروتئین بیماری‌زا در زمان استفاده از مهارکننده‌های کیناز (Rho-Associated coiled coil protein kinase, ROCK) است. در زمان استفاده از مهارکننده‌های این کیناز، فعالیت پروتئازوم نیز افزایش می‌یابد و میزان اتوفاژی در سلول‌ها زیاد می‌شود که این عوامل نیز به کاهش میزان تاو پروتئین بیماری‌زا کمک می‌کنند (۴۳). تراکم رشته‌های درهم پیچیده داخل نورونی متشکل از تاو پروتئین ارتباط مستقیمی با اختلالات شناختی در بیماری آلزایمر دارد (۴۴). همچنین در مطالعاتی که با استفاده از ردیاب‌های انتخابی تاو پروتئین در تکنیک توموگرافی با انتشار پوزیترون (Positron Emission Tomography, PET) انجام شده است، یک ارتباط مثبت بین تاو پروتئین تجمع یافته و کاهش عملکردهای شناختی گزارش شده است که نشان دهنده‌ی سمّیت و بیماری‌زایی تاو پروتئین در حالت هایپرفسفریله و نامحلول است (۴۵). علاوه بر این، جفت رشته‌های مارپیچی تاو پروتئین که از مغز مبتلایان به بیماری آلزایمر جدا شده است، با زیرواحد 20S پروتئازوم میانکنش می‌دهند و آن را مهار می‌کنند. کاهش فعالیت پروتئازوم و متوقف شدن آن موجب تجمعات غیرطبیعی پروتئین‌ها و سبب ایجاد آبشاری از اتفاقاتی می‌شود که نهایتاً به مرگ سلول‌های عصبی ختم می‌شوند (۴۶). تجمع تاو پروتئین بیماری‌زا در داخل نورون‌ها سبب بر هم خوردن فعالیت میکروگلیاها نیز می‌شود و عملکرد سیناپسی را تغییر داده و سبب خارج شدن سیناپس‌ها از فعالیت معمول خود می‌شود (۴۷)؛ بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری نمود که فرم‌های غیرطبیعی تاو پروتئین با آسیب به سلول‌های عصبی و اختلال در فعالیت سلول‌های ایمنی مغز موجب القای بیماری‌های تحلیل برنده عصبی می‌شوند.

توزیع پس‌سیناپسی تاو پروتئین که در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر مشاهده شده است، می‌تواند عامل سمّیت و آسیب به سلول عصبی باشد. در محیط in vivo مشاهده شده است که تاو پروتئین‌های دندریتی از طریق گیرنده‌های NMDA گلوتامات (N-Methyl-D-Aspartate, NMDA) دارای میانکنش‌هایی با کیناز fyn و آمیلوئید بتا (Amyloid β) هستند (۴۸). اتصال آمیلوئید بتا به نواحی لیپید رفت (Lipid Raft) در غشای پلاسمایی، سبب ورود کلسیم به داخل سلول می‌شود و افزایش غلظت کلسیم سبب فعال شدن کینازهای پایین‌دست دخیل در فسفریلاسیون تاو پروتئین می‌گردد (۴۹). به عنوان مثال، کلسیم باعث فعال شدن کیناز AMPK (Adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) می‌شود که به نوبه خود سبب فسفریله شدن تاو پروتئین موجود در دندریت می‌گردد. در این حالت، هایپرفسفریله شدن باعث جدا شدن تاو پروتئین از میکروتوبول و همچنین سبب اتصال بیشتر این پروتئین به کیناز fyn می‌شود و در نهایت سبب حرکت تاو پروتئین به همراه fyn به سمت خار دندریتی و ناحیه‌ی سیناپسی می‌گردد که ممکن است موجب تخریب سیناپسی گردد (۲).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]



شکل٤. مراحل هایپرفسفریلاسیون و فرم‌های رسوبی تاو پروتئین. بعد از فسفریله شدن مونومرهای تاو پروتئین توسط پروتئین کینازها، مونومرهای هایپرفسفریله از میکروتوبول جداشده و درکنار یکدیگر تجمع می‌یابند و ساختار های رسوبی جفت رشته‌های مارپیچی یا PHF و اولیگومرهای تاو پروتئین را می‌سازند. با افزایش تعداد این فرم‌های رسوبی در داخل سلول، به مرور در کنار یکدیگر تجمع یافته و فرم های رسوبی با ابعاد بزرگ‌تر به نام رشته‌های درهم تنیده داخل نورونی یا NFT را می‌سازند که می‌تواند به‌صورت کروی و یا رشته‌های درهم تنیده باشد. Paired Helical Filament, PHF؛ Neurofibrilary Tangle, NFT.

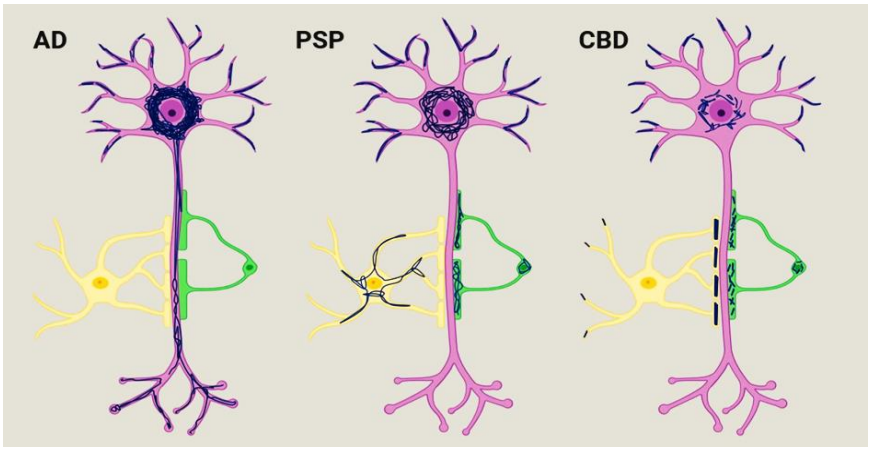
بیماری‌زایی تاو پروتئین در بیماری آلزایمر:

بیماری آلزایمر یکی از بیماری‌های تحلیل برنده عصبی است که حدود شش درصد از جمعیت بالای ۶۵ سال را تحت تأثیر قرار می‌دهد و با افزایش سن افراد نیز شیوع آن بیشتر می‌شود (۵۰). علاوه بر رسوب پروتئین‌های آمیلوئید بتا به شکل پلاک‌های آمیلوئیدی، تجمع تاو پروتئین هایپرفسفریله به شکل رشته‌های درهم پیچیده داخل نورونی از عوامل اصلی آسیب به سلول‌های عصبی و القای بیماری آلزایمر هستند (۵۱). تجمع تاو پروتئین بیماری‌زا در بیماری آلزایمر فقط در نورون‌ها دیده می‌شود در حالی که در سایر بیماری‌های ناشی از تاو پروتئین، سلول‌های گلیال نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرند. تجمع تاو پروتئین در ناحیه‌ی جسم سلولی به صورت رشته‌های در هم پیچیده داخل نورونی یا NFT در دندریت‌ها به عنوان نوروپیل‌ها و در آکسون‌ها به حالت پلاک‌های عصبی تاجی‌شکل دیده می‌شود (۵۲). رشته‌های درهم پیچیده داخل نورونی را معمولاً می‌توان در ناحیه‌ی سلول‌های هرمی هیپوکامپ، قشر انتورینال (Entorhinal cortex) و لایه‌های سه و پنج در ایزوکورتکس مشاهده کرد. در نتیجه، حضور رشته‌های درهم پیچیده داخل نورونی در این نواحی باعث می‌شود که عملکرد نورون‌های لایه‌های داخلی قشری تا حد زیادی کم شود (۵۳). رشته‌های درهم پیچیده از جفت رشته‌های مارپیچی تشکیل می‌شوند که در دندریت‌ها حضور دارند و در مراحل اولیه‌ی آسیب عصبی تشکیل می‌شوند (۵۳، ۵۴). در مرحله‌ی قبل از تجمع رشته‌های درهم پیچیده داخل نورونی، تاو پروتئین هایپرفسفریله را که در دندریت‌ها و در ناحیه‌ی جسم سلولی یافت می‌شود، پیش‌تنیده می‌گویند که در مراحل بعدی اولین تجمعات قابل تشخیص در دندریت‌ها دیده می‌شود و بعد از آن رشته‌های در هم پیچیده یا در هم تنیده داخل نورونی در جسم سلولی تشکیل می‌شود (۵۴، ۵۵). امروزه شناخت نوع ایزوفرمی از تاو پروتئین که در بدن شخص بیمار رسوب کرده است نیز بسیار حائز اهمیت است چرا که می‌توان از آن به عنوان شناساگر زیستی استفاده کرد و بیمارهای مختلف ناشی از تجمع تاو پروتئین را از یکدیگر تشخیص داد. در افراد مبتلا بیماری آلزایمر هر دو ایزوفرم با انتهای 3R و 4R از تاو پروتئین در تجمع‌های رسوب یافته از این پروتئین دیده می‌شود؛ اما در تحلیل

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]

قشری-قاعده‌ای و فلج پیشرونده فوق هسته‌ای فقط ایزوفرم‌های با انتهای 4R تاو پروتئین دیده می‌شود. دلایل مولکولی تجمع و رسوب تاو پروتئین در نواحی مختلف سلولی یافت نشده است. در بیماری آلزایمر، رسوب تاو پروتئین فقط در سلول عصبی وجود دارد و تمامی نواحی سلول شامل دندریت‌ها، جسم سلولی، آکسون و پایانه آکسونی را در بر می‌گیرد. لازم به ذکر است که در بیماری‌های تحلیل قشری-قاعده‌ای و فلج پیشرونده فوق هسته‌ای، تجمع فرم‌های رسوبی تاو پروتئین علاوه بر سلول عصبی در سلول‌های آستروسیت و الیگودندروسیت با الگوی خاصی در هر بیماری دیده می‌شود (شکل ۵) (۵۶، ۵۷).



شکل۵. مقایسه تجمعات رسوبی تاو پروتئین در سه بیماری آلزایمر، فلج پیشرونده فوق‌هسته‌ای و تحلیل قشری قاعده‌ای. در بیماری آلزایمر یا AD تجمعات رسوبی تاو پروتئین فقط در سلول عصبی دیده می‌شود و تمامی بخش‌های سلول عصبی را در بر می‌گیرد؛ اما اثری از این تجمعات در سلول‌های الیگودندروسیت و آستروسیت دیده نمی‌شود. در بیماری فلج پیشرونده فوق‌هسته‌ای یا PSP، تجمعات رسوبی تاو پروتئین فقط نواحی جسم سلولی و دندریت سلول عصبی را در برمی‌گیرد، تجمعات در آستروسیت فقط در ناحیه جسم سلولی و قسمت ابتدایی زوائد دیده می‌شود و تجمعات در سلول الیگودندروسیت، در ناحیه‌ی اطراف هسته و نواحی سیناپسی دیده می‌شود. در بیماری تحلیل قشری-قاعده‌ای یاCBD ، تجمعات رسوبی تاو پروتئین با غلظت کمتری نسبت به AD و PSP، در ناحیه‌ی جسم سلولی و محل سیناپس دندریت‌ها، در سلول عصبی دیده می‌شود. در این بیماری فقط در نواحی انتهایی زوائد و نواحی اتصال آستروسیت به سلول عصبی تجمعات رسوبی دیده می‌شود. در الیگودندروسیت نیز تجمعات با غلظت کمتری نسبت به دو بیماری قبلی در ناحیه‌ی اطراف هسته و محل سیناپس‌ها دیده می‌شود. سلول‌های عصبی با رنگ صورتی، آستروسیت در سمت چپ هر سلول عصبی با رنگ زرد، سلول الیگودندروسیت در سمت راست هر سلول عصبی با رنگ سبز و رسوب تاو پروتئین در این سلول‌ها با رنگ آبی نشان داده شده است (۱۳). Alzheimer's Disease, AD؛ Progressive Supranuclear Palsy, PSP؛ Cortico-Basal Degeneration, CBD.

توزیع تاو پروتئین بیماری‌زا در دستگاه عصبی بیماران آلزایمری:

در بیماری آلزایمر، تاو پروتئین بیماری‌زا در ابتدا در نواحی بسیار پراکنده از مغز حضور دارد و بعد از آن بر اساس یک الگوی خاص و سلسله مراتبی در سراسر مغز گسترش و رسوب پیدا می‌کند. در بیماری آلزایمر مراحل گسترش تاو پروتئین هایپرفسفریله و رسوب آن و درگیر شدن نواحی مختلف مغز، به شش مرحله تقسیم شده است که آن‌ها را با اعداد یونانی یک تا شش (I، II، III، IV، V و VI) نشان می‌دهند. مرحله‌ی یک و دو را گذر از قشر انتورینال می‌نامند که در این مرحله تاو پروتئینی بیماری‌زا از ناحیه‌ی اطراف قشر انتورینال به هیپوکامپ منتقل می‌شود. مرحله‌ی سه و چهار را مرحله‌ی سیستم لیمبیک می‌گویند که در این مرحله گسترش تاو پروتئین بیماری‌زا به لوب‌های گیجگاهی، پیشانی و آهیانه در قشر مخ می‌رسد. مرحله پنج و شش را مرحله ایزوکورتکس می‌گویند که در این مرحله‌ی نهایی، گسترش تاو پروتئین بیمای زا به نواحی حسی و غیر حسی در قشر مخ می‌رسد (۵۸). همچنین در

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]

نمونه‌های مورد آزمایش، مشخص شده است که رشته‌های پروتئینی پیش‌تنیده و در هم تنیده قبل از مرحله‌ی انتورینال در عقده‌های قاعده‌ای (Basal ganglia) نیز یافت شده است (۵۹).

علائم بالینی اولیه‌ی بیماری آلزایمر مانند استفاده نادرست از کلمات در جمله‌ها و اشتباه در زمان و مکان در مراحل III و IV رخ می‌دهد؛ اما در مراحل بعدی پیشرفت بیشتری می‌کند (۶۰). مشاهده شده است که اگر تاو پروتئین مناطق متعددی در مغز را درگیر کند، نسبت به حالتی که در یک نقطه از مغز تجمع یابد، اثرات تخریبی و اختلالات بیشتری را ایجاد می‌کند (۶۱). علاوه بر مناطقی که ذکر شد، می‌توان تاو پروتئین را در هیپوتالاموس، تالاموس، سیستم بویایی، سیستم لیمبیک و سیستم حسی-حرکتی بیماران آلزایمری نیز مشاهده کرد (۶۲).

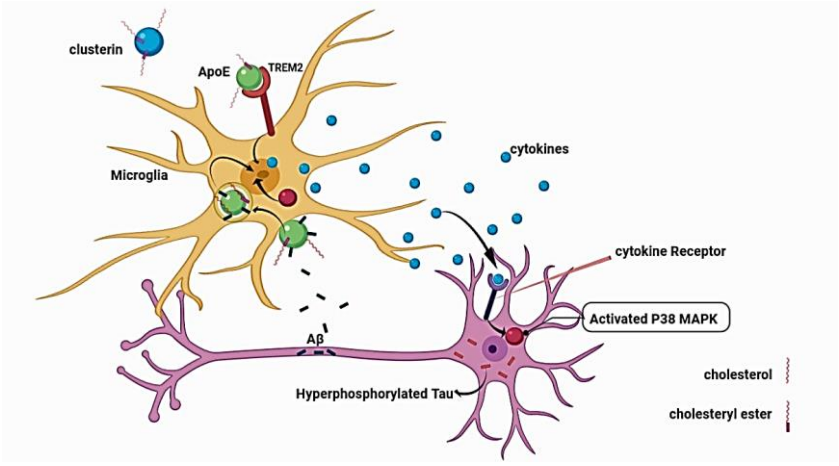
بیماری آلزایمر باعث ایجاد تغییرات ساختاری و در نتیجه سبب افزایش فعالیت کینازهای ثانویه و تشکیل یک‌سری اپی‌توپ می‌شود. برای مثال یک اپی‌توپ شناسایی شده توسط آنتی‌بادی AT100 در جفت رشته‌های مارپیچی یافت شده است که در نتیجه یک فسفریلاسیون متوالی توسط GSK-3β و پروتئین کیناز A بر روی جایگاه ترئونین ۲۱۲ و سرین ۲۱۴ به همراه آمینواسیدهای فسفریله‌ی سرین ۱۹۹، سرین ۲۰۲ و ترئونین ۲۰۵ ایجاد شده است (۶۳، ۶۴). کوتاه شدن پروتئین در ناحیه‌ی آمینواسید آسپارتیک اسید می‌تواند باعث تغییر از یک حالت با خاصیت حلالیت بالا به یک حالت متفاوت تجمیع شونده مانند اولیگومر یا پیش‌سازهای پیچ‌خورده‌ای شود که در نهایت سبب تولید ساختارهای ثانویه‌ای مانند اپی‌توپ‌های قابل شناسایی توسط آنتی‌بادی‌های AT100 و ALZ50 شود (۶۵).

میکروگلیاها به عنوان سلول ایمنی موجود در مغز، به همراه التهاب‌های عصبی در گسترش بیماری آلزایمر نقش دارند. تعدادی از ژن‌ها مانند ژن بیان کننده‌ی مولکولTREM2 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 2) که در بیماری آلزایمر دخالت دارد، در این سلول‌ها بیان می‌شوند (۶۶، ۶۷). در بیماری‌های مرتبط با میکروگلیا مانند بیماری آلزایمر، بیان لیپوپروتئین‌هایی مانند آپولیپوپروتئین E (Apolipoprotein E, ApoE) نیز افزایش می‌یابد (۶۸). ApoE یک انتقال‌دهنده‌ی لیپیدی است که وظیفه‌ی انتقال برگشتی کلسترول از سلول‌های محیطی به کبد را جهت ترشح مجدد بر عهده دارد. ApoE در مغز به صورت اختصاصی وظیفه‌ی انتقال لیپیدهایی مانند کلسترول را بین سلول‌های عصبی و گلیال برعهده دارد (۶۹، ۷۰). علاوه بر این، حامل‌های لیپوپروتئینی مانند ApoE و کلاسترین (Clusterin) می‌توانند با گیرنده اختصاصی در میکروگلیا به نام TREM2 میانکنش دهند (۷۱). اتصال ApoE به گیرنده TREM2 اثر مستقیمی بر تنظیم بیان ژن در میکروگلیا دارد (۷۲). پاکسازی آمیلوئید بتا توسط میکروگلیا در بیماری آلزایمر یک وظیفه‌ی بزرگ میکروگلیا است (۷۳). میکروگلیا با مشارکت آمیلوئید بتا نقش مستقیمی در افزایش میزان تاو پروتئین بیماری‌زا دارد. همچنین نقش میکروگلیا در گسترش بیماری‌زایی تاو پروتئین بعد از آزادسازی آن از سلول عصبی گزارش شده است (۷۴). اما القای فعالیت‌های ژنتیکی در میکروگلیا، سبب سرعت بخشیدن به بیماری زایی تاو پروتئین می‌شود (۷۴، ۷۵). میکروگلیای فعال‌شده اقدام به تولید سایتوکاین‌های التهابی مانند اینترلوکین ۱-بتا یا IL-1β (Interleukine-1β, IL-1β) می‌کند. این سایتوکاین به گیرنده اینترلوکین ۱-بتا موجود بر روی سلول‌های عصبی متصل می‌شود و این اتصال سبب فعال‌شدن کیناز p38MAPK (p38 Mitogen-Activated Protein Kinase, p38 MAPK) می‌شود که این کیناز نیز در نهایت سبب هایپرفسفریلاسیون تاو پروتئین

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]

می‌شود (۷۴، ۷۵)؛ بنابراین آمیلوئید بتا که در بیماری آلزایمر افزایش می‌یابد، می‌تواند با تحریک فعالیت میکروگلیاها سبب تولید سایتوکاین از این سلول‌های گلیال و به طور غیر مستقیم موجب افزایش میزان تاو پروتئین هایپرفسفریله شود (۷۶). تولید مولکول‌های ApoE و TREM2 به همراه آمیلوئید بتا نیز سبب القای فعالیت میکروگلیا در تولید سایتوکاین‌ها می‌شوند (شکل ۶) (۷۷). در سال‌های اخیر نقش عوامل مولکولی دیگری مانند RNA های غیرکدکننده نیز در فعال شدن کینازهای مختلف و تأثیر بر میزان هایپرفسفریلاسیون تاو پروتئین و تشکیل فرم‌های تجمعی آن معرفی شده است؛ اما روشن شدن نقش آن‌ها در تولید میزان تاو پروتئین و القای بیماری آلزایمر نیاز به مطالعات بیشتری دارد (۷۸). شواهدی اخیراً گزارش شده است که ویتامین D با کاهش تولید سایتوکین‌های التهابی، می‌تواند از القای التهاب و آسیب به سلول‌های عصبی جلوگیری کند؛ بنابراین مصرف مکمل ویتامین D برای افراد پیر که عمدتاً با کمبود ویتامین D مواجه هستند، می‌تواند از خطر رسوب تاو پروتئین و آمیلوئید بتا و ابتلای به آلزایمر بکاهد (۷۹).



شکل ٦. ارتباط آمیلوئید بتا و میکروگلیا در میزان تولید تاو پروتئین هایپرفسفریله. ApoE و کلاسترین با تحریک TREM2 سبب تغییر در فعالیت میکروگلیا می‌شوند. با اتصال آمیلوئید بتا به ApoE و ورود آن به سلول، سبب تحریک فعالیت میکروگلیا می‌شود. p38 MAPK نیز با اثر بر روی هسته میکروگلیا و تأثیر در بیان ژن سایتوکین‌های التهابی، اثر تحریکی خود را اعمال می‌کند. همه‌ی این عوامل در نهایت سبب تولید میزان بالای سایتوکاین‌ها از میکروگلیا می‌شوند. سایتوکاین‌ها با اتصال به گیرنده خود که بر روی سلول عصبی قرار دارد، سبب افزایش فعالیت کیناز موجود در سلول عصبی شده و فعالیت آن را افزایش می‌دهد و این افزایش فعالیت نیز سبب تولید بیشتر تاو پروتئین هایپرفسفریله می‌شود (۱۳، ۷۷). Apolipoprotein E, ApoE؛ Triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2؛ Amyloid Beta, Aβ؛ p38 Mitoen Activated Protein Kinase, p38 MAPK.

بیماری تحلیل قشری-قاعده‌ای یا دژنراسیون کورتیکوبازال(Cortico-Basal Degeneration, CBD):

بیماری تحلیل قشری-قاعده‌ای یا دژنراسیون کورتیکوبازال برای اولین بار توسط ربیز (Rebeiz) و همکارانش در سال ۱۹۶۸ معرفی شد. افراد بیمار مورد مطالعه ایشان دارای نشانه‌هایی از لرزش، کند شدن حرکت دست و پا، سفتی، کبودی، بی‌حسی یا بی‌حالی و بی‌نظمی در راه رفتن بودند. آن‌ها این بیماری را با از دست دادن سلول‌های عصبی و تورم این سلول‌ها معرفی کردند (۸۰). این بیماری بعداً در سال ۱۹۸۹ توسط گیب (Gibb) به نام تحلیل قشری-قاعده‌ای یا دژنراسیون کورتیکوبازال نامیده شد (۸۱). در این بیماری، سلول‌های عصبی نواحی قشری پیشانی و پس‌سری تحلیل می‌روند. همچنین در نواحی زیر قشری مغز

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]

افراد مبتلا به این بیماری، سلول‌های عصبی متورم یافت شده است. علاوه بر نواحی قشری، نواحی دیگری در مغز مانند هسته‌ی قرمز (Red Nucleus)، تالاموس و عقده‌های‌های قاعده‌ای نیز در این بیماری درگیر هستند (۸۲). عوارض ناشی از آسیب به این نواحی مغزی به شکل اختلالات مختلف حرکتی، حسی و شناختی در افراد بیمار ظاهر می‌شود. علائم بیماری تحلیل قشری-قاعده‌ای با سایر بیماری‌های تحلیل برنده عصبی همپوشانی زیادی دارد و گاهی بر این اساس متخصصین مغز و اعصاب به جای واژه بیماری به این اختلال عصبی، سندروم قشری-قاعده‌ای می‌گویند. بر اساس راهنمایی‌های منتشر شده توسط انجمن بین‌المللی پارکینسون و اختلالات حرکتی (International Parkinson and Movement disorder)، علائم این بیماری بیشتر در یک از سمت از بدن دیده می‌شود. علائم شایع در بیماری تحلیل قشری-قاعده‌ای در جدول ۱ خلاصه شده است (۸۳، ۸۴)

جدول ۱. علائم شایع در بیماری تحلیل قشری-قاعده‌ای (۸۳، ۸۴)

ردیف	علائم بیماری
۱	کند شدن حرکات و سفتی گردن، دست‌ها و پاها
۲	اختلال در راه رفتن و حفظ تعادل به نحوی که ممکن است باعث زمین خوردن شود.
۳	انقباض‌ها و پرش‌های عضلانی که میوکلونوس (Myoclonus) نامیده می‌شوند.
۴	مشکل در انجام حرکات معمول دست و پا
۵	از بین رفتن حس یک سمت بدن یا اشکال در تشخیص اجسام با لمس کردن
۶	احساس اینکه یک دست خودش تصمیم می‌گیرد که به آن «دست بیگانه (Alien hand)» گفته می شود.
۷	اختلال در زبان و تکلم مانند اختلال در پیدا کردن کلمات درست در هنگام صحبت کردن
۸	اختلالات رفتاری مانند از دست دادن هیجان و تمایل به فعالیت، اختلال شخصیت، تحریک‌پذیری و بی‌قراری

نقش تاو پروتئین در بیماری تحلیل قشری-قاعده‌ای:

به طور کلی امروزه مشخص شده است که بیماری تحلیل قشری-قاعده‌ای یکی از بیماری‌های تحلیل برنده عصبی است که با تجمع تاو پروتئین هایپرفسفریله مشخص می‌شود. در این بیماری، رشته‌های غیر طبیعی تاو پروتئین به شکل جفت رشته‌های مارپیچی در می‌آیند و می‌توان آن‌ها را در هر دوی سلول‌های عصبی و گلیال مشاهده کرد (۸۵، ۸۶). با بررسی تجمعات پروتئینی در این بیماری مشاهده شده است که عموماً اگزون شماره‌ی سه در ایزوفرم‌های تاو پروتئین وجود ندارد (۸۵) و فقط ایزوفرم‌های تاو پروتئین با انتهای 4R دیده شده است در حالی که ایزوفرم‌های با انتهای 3R، فقط در تاو پروتئین رسوب کرده در بیماری آلزایمر وجود دارد (۸۴). در بیماری تحلیل قشری-قاعده‌ای، تجمعات رسوبی تاو پروتئین با غلظت کمتری نسبت به بیماری آلزایمر و فلج پیشرونده فوق هسته‌ای در نواحی جسم سلولی و محل سیناپس دندریت‌های سلول عصبی دیده می‌شود. در این بیماری فقط در نواحی انتهایی زوائد و نواحی اتصال آستروسیت به سلول عصبی تجمعات رسوبی دیده می‌شود. در الیگودندروسیت نیز تجمعات با غلظت کمتری نسبت به دو بیماری قبلی در ناحیه‌ی اطراف هسته و محل سیناپس‌ها دیده می‌شود (۵۶). این فرضیه مطرح شده است که ناهنجاری در فرم هاپلوئید H1 در کروموزوم شماره‌ی ۱۷ عامل ایجاد بیماری تحلیل قشری-قاعده‌ای است. این فرضیه در ۵۷ مورد از بیمارانی که آسیب عصبی داشته‌اند، تائید شده است و در مواردی که تشخیص بالینی داشته‌اند، ارتباط بین اختلال در کروموزوم ۱۷ و این بیماری یافت شده است (۸۷، ۸۸).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]

بیماری فلج پیشرونده فوق هسته‌ای (Progressive Supranuclear Palsy, PSP)

بیماری فلج پیشرونده فوق هسته‌ای یا PSP یک اختلال عصبی پیش‌رونده است که توسط استیل (Steele) ریچاردسون (Richardson) و اولزفسکی (Olszewski) در سال ۱۹۶۴ معرفی شد و آن را سندرم استیل-ریچاردسون-اولزفسکی نیز می‌نامند. بیمارانی که این دانشمندان بر روی آن‌ها مطالعه می‌کردند دارای علائمی شامل بی‌ثباتی وضعی، اختلال حرکتی چشم، اختلال در انقباض عضلات صورت و گردن و دمانس یا زوال عقل بودند. این دانشمندان وجود اجسام درون سلولی کروی یا شعله‌ای شکلی را در ماده خاکستری و سفید سراسر ساقه مغز، نواحی زیر قشری (هسته‌های زیر تالاموسی و عقده‌های قاعده‌ای) و قشر جدید به ویژه قشر پیشانی همراه با مرگ سلولی و تحلیل رفتن ماده سفید مشاهده کردند (۸۹). این بیماری از دهه ۶۰ زندگی شروع می‌شود و نسبت شیوع این بیماری در بین افراد، پنج تا شش مورد در هر صد هزار نفر است (۹۰). این بیماری باعث بروز علائم مختلفی می‌شود که بسیاری از آن‌ها با علائم بیماری پارکینسون همپوشانی دارد و به همین دلیل این بیماری را پارکینسون غیرمعمول (Atypical parkinsonism) نیز می‌نامند؛ اما شیوع آن یک دهم بیماری پارکینسون است (۹۱). علائم شایع بیماری فلج پیشرونده فوق هسته‌ای بر اساس راهنمایی‌های منتشر شده توسط انجمن بین‌المللی پارکینسون و اختلالات حرکتی، در جدول ۲ خلاصه شده است (۹۲، ۹۳). پزشکان در بیماری فلج پیشرونده فوق‌هسته‌ای با تجویز پیش‌سازهای دوپامین می‌توانند علائم حرکتی بیماری را بهبود ببخشند؛ اما با پیشرفت بیماری به دلیل از بین رفتن ناحیه‌ی پس سیناپسی در نورون‌های اجسام مخطط، پاسخ‌های ضعیفی توسط گیرنده‌های دوپامین در زمان تحریک توسط آگونیست‌های دوپامینی مشاهده می‌شود (۹۱، ۹۴).

جدول ۲. علائم شایع در بیماری فلج پیشرونده فوق هسته‌ای (۹۲، ۹۳)

ردیف	علائم بیماری
۱	در اوایل شروع بیماری، افراد بیمار اغلب دارای مشکل در راه رفتن، حفظ تعادل و زمین خوردن از پشت هستند که غالباً چندین بار در روز تکرار می‌شود. حرکات آن‌ها به صورت تلو تلو خوردن، حرکات سریع و بی اراده است. اختلال در راه رفتن در بعضی بیماران به حدّی است که احساس می‌کنند پای آن‌ها به زمین چسبیده است.
۲	بیماران در حرکات چشمی خود به ویژه در نگاه کردن به سمت پایین مشکل دارند که باعث اختلال در مطالعه می‌شود و ممکن است موجب دوبینی شوند. همچنین ممکن است بیمار پلک زدن یا بسته شدن غیر ارادی چشم داشته و در باز کردن چشم مشکل داشته باشد.
۳	کندی حرکت ممکن است باعث کندی فعالیت‌های روزمره بیمار شود.
۴	بیمار ممکن است سفتی، به ویژه سفتی گردن را تجربه کند.
۵	حالت چهره ممکن است به صورت خیره شدن به مقابل با ابروانی بالا رفته و پیشانی پر از چروک تغییر کند.
۶	بیمار ممکن است صدایی گرفته، نامفهوم و ناله مانند داشته باشد و مشکلات بلع را تجربه کند.
۷	مشکلات شناختی ممکن است رخ دهد، از جمله از دست دادن انگیزه و عدم بروز احساسات، بروز نابه‌جای احساسات (Pseudobulbar palsy) و زوال عقل

نقش تاو پروتئین در بیماری فلج پیشرونده فوق هسته‌ای:

مهم‌ترین کشف ۵۰ سال اخیر در ارتباط با بیماری فلج پیشرونده فوق هسته‌ای، پی‌بردن به نقش تاو پروتئین به صورت رشته‌های داخل نورونی در این بیماری است (۹۵). تاکنون در بیماری فلج پیشرونده فوق هسته‌ای، فقط ایزوفرم‌هایی از تاو پروتئین مشاهده شده‌اند که دارای انتهای

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]

4R هستند و ایزوفرم‌هایی با انتهای 3R مشاهده نشده است. این رسوبات در سلول‌های عصبی و گلیال دیده می‌شوند. تجمعات رسوبی تاو پروتئین در سلول عصبی، جسم سلولی و دندریت‌ها را در برمی‌گیرد، در آستروسیت‌ها فقط در ناحیه جسم سلولی و قسمت ابتدایی زوائد دیده می‌شود در حالی که در سلول الیگودندروسیت، تجمعات در ناحیه‌ی اطراف هسته و نواحی سیناپسی دیده می‌شود. از این موضوع می‌توان به عنوان یک مشخصه اختصاصی برای تشخیص این بیماری از سایر بیماری‌های تحلیل برنده عصبی و حرکتی مانند بیماری آلزایمر و پارکینسون استفاده نمود. ایجاد جهش‌هایی در ساختار ژنتیکی که منجر به تولید بالای ایزوفرم 4R از تاو پروتئین شود، می‌تواند سبب تشدید این بیماری گردد (۹۶). از آنجا که هایپرفسفریله شدن تاو پروتئین موجب جدا شدن آن از میکروتوبول، تشکیل جفت رشته‌های مارپیچی و رسوب تاو می‌گردد، نقش کینازهای مختلفی در بیماری‌زایی فلج پیشرونده فوق هسته‌ای بررسی‌شده است و مهارکننده‌های کیناز GSK3β مانند لیتیوم و والپرویک اسید در مدل‌های حیوانی تا حدی موجب جلوگیری از بیماری شده‌اند (۹۷). کیناز CDK5 نیز موجب فسفریله شدن تاو پروتئین می‌شود و دانشمندان در حال ساختن مهارکننده‌های این کیناز با هدف کنترل تولید شکل‌های بیماری‌زای تاو پروتئین هستند (۹۸).

دو بیماری تحلیل قشری-قاعده‌ای و فلج پیشرونده فوق هسته‌ای نیز بسیار شبیه به هم هستند؛ اما با بررسی محل تجمع تاو پروتئین رسوب یافته در سلول‌های عصبی و گلیال می‌توان این دو بیماری را از یکدیگر تشخیص داد. البته با بررسی علائم بالینی نیز می‌توان این دو بیماری را تا حدی از هم تفکیک نمود. با توجه به این که بیماری فلج پیشرونده فوق هسته‌ای دارای فنوتیپ‌های متفاوتی است، می‌توان نتیجه گرفت که در هر فنوتیپ مشخص، نواحی مغزی درگیر نیز تا حدودی متفاوت است و پی بردن دقیق به این نواحی می‌تواند در کنترل و درمان علائم ناشی از آن مؤثر باشد. اختلالات گفتاری و رفتاری در میان اکثر فنوتیپ‌های بیماری فلج پیشرونده فوق هسته‌ای مشترک است و این موضوع می‌تواند تا حدی کار تشخیص فنوتیپ را بر اساس علائم بالینی سخت کند. متخصصین مغز و اعصاب بیماری فلج پیشرونده فوق‌هسته‌ای را بر اساس علائم بالینی و فنوتیپ‌های ظاهری به چند دسته تقسیم کرده‌اند که در جدول-۳ خلاصه شده است (۹۹، ۱۰۰).

جدول ۳. فنوتیپ‌های بیماری فلج پیشرونده فوق‌هسته‌ای و علائم بالینی هر کدام از آن‌ها (۹۹، ۱۰۰)

ردیف	انواع فنوتیپ	اختصار	مهم‌ترین علائم بالینی
۱	PSP-Richardson's syndrome	PSP-RS	اختلال عملکردی حرکتی چشم، بی‌ثباتی و عدم پایداری در ایستادن
۲	PSP-ocular motor	PSP-OM	اختلالات حرکات چشم
۳	PSP-postural instability	PSP-PI	عدم پایداری و بی ثباتی در ایستادن
٤	PSP-parkinsonism	PSP-P	علائم شبه پارکینسون
٥	PSP-frontal	PSP-F	اختلالات حرکتی و رفتاری
٦	PSP-progressive gait freezing	PSP-PGF	اختلال در راه رفتن و توقف تدریجی در زمان حرکت
۷	PSP-corticobasal syndrome	PSP-CBS	علائم شبیه بیماری CBD
۸	PSP-speech/language disorder	PSP-SL	اختلال گفتاری

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]

نتیجه‌گیری

اگرچه فسفریله شدن در تاو پروتئین یک فرآیند طبیعی است و برای عملکرد طبیعی تاو پروتئین و پویایی میکروتوبول لازم است؛ اما در اثر افزایش فعالیت کینازهای مختلف و هایپرفسفریله شدن تاو پروتئین تحت شرایط خاصی که در بخش فسفریله شدن تاو پروتئین به آن‌ها اشاره شد، احتمال تشکیل فرم‌های رشته‌ای تاو پروتئین و رسوب تجمعات این رشته‌ها در هر دوی سلول‌های عصبی و سلول‌های گلیال وجود دارد. امروزه مشخص شده است که بیماری‌های عصبی مختلفی در اثر رسوب تاو پروتئین در سلول‌های عصبی و گلیال ایجاد می‌شوند. از جمله بیماری‌های تحلیل برنده عصبی که تاو پروتئین در ایجاد آن‌ها نقش قابل توجهی دارد می‌توان به بیماری آلزایمر، تحلیل قشری-قاعده‌ای و فلج پیشرونده فوق هسته‌ای اشاره نمود. لازم به ذکر است که تاو پروتئین در بیماری‌های دیگری از جمله بیماری پارکینسون و دمانس پیشانی-گیجگاهی خانوادگی با علائم پارکینسون مرتبط با کروموزوم ۱۷ (Frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17, FTDP17) نیز نقش دارد. محل رسوب تاو پروتئین در داخل سلول‌ها عصبی و گلیال و نیز در نواحی مغزی مختلف در هر یک از این بیماری‌ها متفاوت است. از آن‌جا که عامل اصلی رسوب تاو پروتئین، فسفریله شدن بیش از حد آن و جدا شدن از میکروتوبول‌ها و در نتیجه بدشکل شدن اسکلت سلولی در سلول‌های عصبی و گلیال است؛ بنابراین شناخت نواحی فسفریله‌شدن بر روی تاو پروتئین و عوامل مؤثر در فسفریله شدن آن مانند کینازهای مختلف می‌تواند کمک بزرگی برای حل مشکل بیماری‌های ناشی از این پروتئین به شمار آید.

با توجه به نقش بسیار مهم تاو پروتئین در اختلالات عصبی لازم است که تحقیقات وسیع‌تر و بیشتری در این زمینه انجام شود. با افزایش امید به زندگی و افزایش جمعیت سالمند در کشور و نیز با گسترش روز افزون مبتلایان به بیماری‌های عصبی مرتبط با تاو پروتئین در دوران پیری، افزایش اطلاعات در مورد این پروتئین برای تشخیص زود هنگام بیماری‌های مرتبط با تاو پروتئین و انجام درمان‌های مؤثرتر بسیار مهم است. با یافتن راهی برای کنترل کامل فرایندهایی که منجر به فسفریلاسیون تاو پروتئین می‌شوند و همچنین تمرکز بر عوامل تشدید کننده‌ی بیماری مانند فعال شدن میکروگلیاها و تولید عوامل التهابی، می‌توان تحول بسیار عظیمی را در درمان بیماری‌های ناشی از این پروتئین ایجاد کرد و ضمن افزایش میزان امید به زندگی در میان این افراد، می‌توان زندگی راحت‌تری را برای افراد مبتلا، خانواده‌های آن‌ها و جامعه فراهم نمود. این مهم به صرفه‌جویی در هزینه‌های بهداشتی کشور برای نگهداری و مراقبت از سالمندان نیز کمک شایانی خواهد نمود. امید است با بررسی هرچه بیشتر فرایندهای مولکولی دخیل در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی، متخصصان مغز و اعصاب به تشخیص زودهنگام و درمان مؤثرتر این بیماری‌ها یک قدم نزدیک‌تر شوند.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه کردستان از نویسنده مسئول مقاله انجام شده است (گرانت سال ۱۳۹۸) و نویسندگان مقاله بابت فراهم کردن امکان دسترسی به متن کامل مقالات مورد استفاده در این مطالعه مروری، از معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه کردستان تشکر و قدردانی می‌نمایند. هیچکدام از نویسندگان این مطالعه، تعارض منافعی برای انتشار این مقاله ندارند. لازم به ذکر است که مقاله از نوع مروری بوده و نیازمند اخذ کد اخلاق نبوده است.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]

منابع

1.Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, Rutherford D, Crowther RA. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. Neuron. 1989;3(4):519-26.
2.Nisbet RM, Polanco JC, Ittner LM, Gotz J. Tau aggregation and its interplay with amyloid-beta. Acta Neuropathol. 2015;129(2):207-20.
3.Ennulat DJ, Liem RK, Hashim GA, Shelanski ML. Two separate 18-amino acid domains of tau promote the polymerization of tubulin. J Biol Chem. 1989;264(10):5327-30.
4.Violet M, Delattre L, Tardivel M, Sultan A, Chauderlier A, Caillierez R, et al. A major role for Tau in neuronal DNA and RNA protection in vivo under physiological and hyperthermic conditions. Front Cell Neurosci. 2014;8:84.
5.Marciniak E, Leboucher A, Caron E, Ahmed T, Tailleux A, Dumont J, et al. Tau deletion promotes brain insulin resistance. J Exp Med. 2017;214(8):2257-69.
6.Frandemiche ML, De Seranno S, Rush T, Borel E, Elie A, Arnal I, et al. Activity-dependent tau protein translocation to excitatory synapse is disrupted by exposure to amyloid-beta oligomers. J Neurosci. 2014;34(17):6084-97.
7.Feng Q, Luo Y, Zhang XN, Yang XF, Hong XY, Sun DS, et al. MAPT/Tau accumulation represses autophagy flux by disrupting IST1-regulated ESCRT-III complex formation: a vicious cycle in Alzheimer neurodegeneration. Autophagy. 2020;16(4):641-58.
8.Laurent C, Buee L, Blum D. Tau and neuroinflammation: What impact for Alzheimer's Disease and Tauopathies? Biomed J. 2018;41(1):21-33.
9.Drechsel DN, Hyman AA, Cobb MH, Kirschner MW. Modulation of the dynamic instability of tubulin assembly by the microtubule-associated protein tau. Mol Biol Cell. 1992;3(10):1141-54.
10.Andreadis A, Brown WM, Kosik KS. Structure and novel exons of the human tau gene. Biochemistry. 1992;31(43):10626-33.
11.Weingarten MD, Lockwood AH, Hwo SY, Kirschner MW. A protein factor essential for microtubule assembly. Proc Natl Acad Sci U S A. 1975;72(5):1858-62.
12.Miguel L, Rovelet-Lecrux A, Feyeux M, Frebourg T, Nassoy P, Campion D, et al. Detection of all adult Tau isoforms in a 3D culture model of iPSC-derived neurons. Stem Cell Res. 2019;40:101541.
13.Arendt T, Stieler JT, Holzer M. Tau and tauopathies. Brain Res Bull. 2016;126(Pt 3):238-92.
14.Morris M, Knudsen GM, Maeda S, Trinidad JC, Ioanoviciu A, Burlingame AL, et al. Tau post-translational modifications in wild-type and human amyloid precursor protein transgenic mice. Nat Neurosci. 2015;18(8):1183-9.
15.Kar S, Fan J, Smith MJ, Goedert M, Amos LA. Repeat motifs of tau bind to the insides of microtubules in the absence of taxol. Embo j. 2003;22(1):70-7.
16.Al-Bassam J, Ozer RS, Safer D, Halpain S, Milligan RA. MAP2 and tau bind longitudinally along the outer ridges of microtubule protofilaments. J Cell Biol. 2002;157(7):1187-96.
17.Janning D, Igaev M, Sundermann F, Bruhmann J, Beutel O, Heinisch JJ, et al. Single-molecule tracking of tau reveals fast kiss-and-hop interaction with microtubules in living neurons. Mol Biol Cell. 2014;25(22):3541-51.
18.Chen J, Kanai Y, Cowan NJ, Hirokawa N. Projection domains of MAP2 and tau determine spacings between microtubules in dendrites and axons. Nature. 1992;360(6405):674-7.
19.Alonso A, Zaidi T, Novak M, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Hyperphosphorylation induces self-assembly of tau into tangles of paired helical filaments/straight filaments. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(12):6923-8.
20.Hanger DP, Seereeram A, Noble W. Mediators of tau phosphorylation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Expert Rev Neurother. 2009;9(11):1647-66.
21.Sergeant N, Bretteville A, Hamdane M, Caillet-Boudin ML, Grognet P, Bombois S, et al. Biochemistry of Tau in Alzheimer's disease and related neurological disorders. Expert Rev Proteomics. 2008;5(2):207-24.
22.Martin L, Latypova X, Wilson CM, Magnaudeix A, Perrin ML, Yardin C, et al. Tau protein kinases: involvement in Alzheimer's disease. Ageing Res Rev. 2013;12(1):289-309.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]

23.Wang L, Jiang Q, Chu J, Lin L, Li XG, Chai GS, et al. Expression of Tau40 induces activation of cultured rat microglial cells. PLoS One. 2013;8(10):e76057.
24.Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol. 1991;82(4):239-59.
25.Ubersax JA, Ferrell JEJ. Mechanisms of specificity in protein phosphorylation. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007;8(7):530-41.
26.Baumann K, Mandelkow EM, Biernat J, Piwnica-Worms H, Mandelkow E. Abnormal Alzheimer-like phosphorylation of tau-protein by cyclin-dependent kinases cdk2 and cdk5. FEBS Lett. 1993;336(3):417-24.
27.Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Ohrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2016;15(7):673-84.
28.Hall GF, Saman S. Death or secretion? The demise of a plausible assumption about CSF-tau in Alzheimer Disease? Commun Integr Biol. 2012;5(6):623-6.
29.Pooler AM, Phillips EC, Lau DH, Noble W, Hanger DP. Physiological release of endogenous tau is stimulated by neuronal activity. EMBO Rep. 2013;14(4):389-94.
30.Yamada K, Cirrito JR, Stewart FR, Jiang H, Finn MB, Holmes BB, et al. In vivo microdialysis reveals age-dependent decrease of brain interstitial fluid tau levels in P301S human tau transgenic mice. J Neurosci. 2011;31(37):13110-7.
31.Katsinelos T, Zeitler M, Dimou E, Karakatsani A, Muller HM, Nachman E, et al. Unconventional Secretion Mediates the Trans-cellular Spreading of Tau. Cell Rep. 2018;23(7):2039-55.
32.Iba M, McBride JD, Guo JL, Zhang B, Trojanowski JQ, Lee VM. Tau pathology spread in PS19 tau transgenic mice following locus coeruleus (LC) injections of synthetic tau fibrils is determined by the LC's afferent and efferent connections. Acta Neuropathol. 2015;130(3):349-62.
33.Clavaguera F, Akatsu H, Fraser G, Crowther RA, Frank S, Hench J, et al. Brain homogenates from human tauopathies induce tau inclusions in mouse brain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(23):9535-40.
34.Plouffe V, Mohamed NV, Rivest-McGraw J, Bertrand J, Lauzon M, Leclerc N. Hyperphosphorylation and cleavage at D421 enhance tau secretion. PLoS One. 2012;7(5):e36873.
35.Seppala TT, Koivisto AM, Hartikainen P, Helisalmi S, Soininen H, Herukka SK. Longitudinal changes of CSF biomarkers in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2011;25(4):583-94.
36.Wang Y, Balaji V, Kaniyappan S, Kruger L, Irsen S, Tepper K, et al. The release and trans-synaptic transmission of Tau via exosomes. Mol Neurodegener. 2017;12(1):5.
37.Saman S, Kim W, Raya M, Visnick Y, Miro S, Saman S, et al. Exosome-associated tau is secreted in tauopathy models and is selectively phosphorylated in cerebrospinal fluid in early Alzheimer disease. J Biol Chem. 2012;287(6):3842-9.
38.McEwan WA, Falcon B, Vaysburd M, Clift D, Oblak AL, Ghetti B, et al. Cytosolic Fc receptor TRIM21 inhibits seeded tau aggregation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114(3):574-9.
39.Agadjanyan MG, Petrovsky N, Ghochikyan A. A fresh perspective from immunologists and vaccine researchers: active vaccination strategies to prevent and reverse Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2015;11(10):1246-59.
40.Kopke E, Tung YC, Shaikh S, Alonso AC, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Microtubule-associated protein tau. Abnormal phosphorylation of a non-paired helical filament pool in Alzheimer disease. J Biol Chem. 1993;268(32):24374-84.
41.Hanger DP, Anderton BH, Noble W. Tau phosphorylation: the therapeutic challenge for neurodegenerative disease. Trends Mol Med. 2009;15(3):112-9.
42.Mamun AA, Uddin MS, Mathew B, Ashraf GM. Toxic tau: structural origins of tau aggregation in Alzheimer's disease. Neural Regen Res. 2020;15(8):1417-20.
43.Hamano T, Shirafuji N, Yen SH, Yoshida H, Kanaan NM, Hayashi K, et al. Rho-kinase ROCK inhibitors reduce oligomeric tau protein. Neurobiol Aging. 2020;89:41-54.
44.Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. Neurology. 1992;42(3 Pt 1):631-9.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]

45.Cho H, Choi JY, Hwang MS, Lee JH, Kim YJ, Lee HM, et al. Tau PET in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. Neurology. 2016;87(4):375-83.
46.Ying Z, Wang H, Wang G. The ubiquitin proteasome system as a potential target for the treatment of neurodegenerative diseases. Curr Pharm Des. 2013;19(18):3305-14.
47.van Olst L, Verhaege D, Franssen M, Kamermans A, Roucourt B, Carmans S, et al. Microglial activation arises after aggregation of phosphorylated-tau in a neuron-specific P301S tauopathy mouse model. Neurobiol Aging. 2020;89:89-98.
48.Ittner LM, Ke YD, Delerue F, Bi M, Gladbach A, van Eersel J, et al. Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models. Cell. 2010;142(3):387-97.
49.Ehehalt R, Keller P, Haass C, Thiele C, Simons K. Amyloidogenic processing of the Alzheimer beta-amyloid precursor protein depends on lipid rafts. J Cell Biol. 2003;160(1):113-23.
50.Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet. 2005;366(9503):2112-7.
51.Khaledi S, Ahmadi S. Amyloid Beta and Tau: from Physiology to Pathology in Alzheimer's disease. Shefaye Khatam. 2016;4(4):67-88.
52.Duyckaerts C, Delatour B, Potier MC. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. Acta Neuropathol. 2009;118(1):5-36.
53.Braak H, Braak E, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Occurrence of neuropil threads in the senile human brain and in Alzheimer's disease: a third location of paired helical filaments outside of neurofibrillary tangles and neuritic plaques. Neurosci Lett. 1986;65(3):351-5.
54.Braak E, Braak H, Mandelkow EM. A sequence of cytoskeleton changes related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threads. Acta Neuropathol. 1994;87(6):554-67.
55.Merino-Serrais P, Benavides-Piccione R, Blazquez-Llorca L, Kastanauskaite A, Rabano A, Avila J, et al. The influence of phospho-tau on dendritic spines of cortical pyramidal neurons in patients with Alzheimer's disease. Brain. 2013;136(Pt 6):1913-28.
56.Yoshida M. Astrocytic inclusions in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. Neuropathology. 2014;34(6):555-70.
57.Kovacs GG, Ferrer I, Grinberg LT, Alafuzoff I, Attems J, Budka H, et al. Aging-related tau astrogliopathy (ARTAG): harmonized evaluation strategy. Acta Neuropathol. 2016;131(1):87-102.
58.Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretzschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. Acta Neuropathol. 2006;112(4):389-404.
59.Mesulam M, Shaw P, Mash D, Weintraub S. Cholinergic nucleus basalis tauopathy emerges early in the aging-MCI-AD continuum. Ann Neurol. 2004;55(6):815-28.
60.Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I, et al. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. Acta Neuropathol. 2014;128(6):755-66.
61.Duyckaerts C, Bennecib M, Grignon Y, Uchihara T, He Y, Piette F, et al. Modeling the relation between neurofibrillary tangles and intellectual status. Neurobiol Aging. 1997;18(3):267-73.
62.Arendt T. Synaptic plasticity and cell cycle activation in neurons are alternative effector pathways: the 'Dr. Jekyll and Mr. Hyde concept' of Alzheimer's disease or the yin and yang of neuroplasticity. Prog Neurobiol. 2003;71(2-3):83-248.
63.Malia TJ, Teplyakov A, Ernst R, Wu SJ, Lacy ER, Liu X, et al. Epitope mapping and structural basis for the recognition of phosphorylated tau by the anti-tau antibody AT8. Proteins. 2016;84(4):427-34.
64.Bussiere T, Hof PR, Mailliot C, Brown CD, Caillet-Boudin ML, Perl DP, et al. Phosphorylated serine422 on tau proteins is a pathological epitope found in several diseases with neurofibrillary degeneration. Acta Neuropathol. 1999;97(3):221-30.
65.Luna-Munoz J, Chavez-Macias L, Garcia-Sierra F, Mena R. Earliest stages of tau conformational changes are related to the appearance of a sequence of specific phospho-dependent tau epitopes in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2007;12(4):365-75.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]

66.Efthymiou AG, Goate AM. Late onset Alzheimer's disease genetics implicates microglial pathways in disease risk. Mol Neurodegener. 2017;12(1):43.
67.van der Lee SJ, Conway OJ, Jansen I, Carrasquillo MM, Kleineidam L, van den Akker E, et al. A nonsynonymous mutation in PLCG2 reduces the risk of Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and frontotemporal dementia, and increases the likelihood of longevity. Acta Neuropathol. 2019;138(2):237-50.
68.Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, Matcovitch-Natan O, Dvir-Szternfeld R, Ulland TK, et al. A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease. Cell. 2017;169(7):1276-90.e17.
69.Liu L, MacKenzie KR, Putluri N, Maletić-Savatić M, Bellen HJ. The Glia-Neuron Lactate Shuttle and Elevated ROS Promote Lipid Synthesis in Neurons and Lipid Droplet Accumulation in Glia via APOE/D. Cell Metab. 2017;26(5):719-37.e6.
70.Mauch DH, Nägler K, Schumacher S, Göritz C, Müller EC, Otto A, et al. CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. Science. 2001;294(5545):1354-7.
71.Yeh FL, Wang Y, Tom I, Gonzalez LC, Sheng M. TREM2 Binds to Apolipoproteins, Including APOE and CLU/APOJ, and Thereby Facilitates Uptake of Amyloid-Beta by Microglia. Neuron. 2016;91(2):328-40.
72.Krasemann S, Madore C, Cialic R, Baufeld C, Calcagno N, El Fatimy R, et al. The TREM2-APOE Pathway Drives the Transcriptional Phenotype of Dysfunctional Microglia in Neurodegenerative Diseases. Immunity. 2017;47(3):566-81.e9.
73.Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease. J Cell Biol. 2018;217(2):459-72.
74.Maphis N, Xu G, Kokiko-Cochran ON, Jiang S, Cardona A, Ransohoff RM, et al. Reactive microglia drive tau pathology and contribute to the spreading of pathological tau in the brain. Brain. 2015;138(Pt 6):1738-55.
75.Bhaskar K, Konerth M, Kokiko-Cochran ON, Cardona A, Ransohoff RM, Lamb BT. Regulation of tau pathology by the microglial fractalkine receptor. Neuron. 2010;68(1):19-31.
76.Meda L, Cassatella MA, Szendrei GI, Otvos L, Jr., Baron P, Villalba M, et al. Activation of microglial cells by beta-amyloid protein and interferon-gamma. Nature. 1995;374(6523):647-50.
77.Lin YT, Seo J, Gao F, Feldman HM, Wen HL, Penney J, et al. APOE4 Causes Widespread Molecular and Cellular Alterations Associated with Alzheimer's Disease Phenotypes in Human iPSC-Derived Brain Cell Types. Neuron. 2018;98(6):1141-54.e7.
78.Ahmadi S, Zobeiri M, Bradburn S. Molecular mechanisms underlying actions of certain long noncoding RNAs in Alzheimer's disease. Metab Brain Dis. 2020;35(5):681-93.
79.Khaledi S, Ahmadi S. Cellular and molecular mechanisms of vitamin D deficiency in aging and Alzheimer’s disease. Shefaye Khatam. 2020;In Press.
80.Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP, Jr. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. Arch Neurol. 1968;18(1):20-33.
81.Gibb WR, Luthert PJ, Marsden CD. Corticobasal degeneration. Brain. 1989;112 (Pt 5):1171-92.
82.Kouri N, Whitwell JL, Josephs KA, Rademakers R, Dickson DW. Corticobasal degeneration: a pathologically distinct 4R tauopathy. Nat Rev Neurol. 2011;7(5):263-72.
83.Corticobasal Degegeneration: Essential facts for pateints. https://www.movementdisorders.org/MDS.../pat-Handouts-CBD-v1.pdf.
84.Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology. 2013;80(5):496-503.
85.Morris HR, Lees AJ, Wood NW. Neurofibrillary tangle parkinsonian disorders--tau pathology and tau genetics. Mov Disord. 1999;14(5):731-6.
86.Dickson DW, Liu WK, Ksiezak-Reding H, Yen SH. Neuropathologic and molecular considerations. Adv Neurol. 2000;82:9-27.
87.Di Maria E, Tabaton M, Vigo T, Abbruzzese G, Bellone E, Donati C, et al. Corticobasal degeneration shares a common genetic background with progressive supranuclear palsy. Ann Neurol. 2000;47(3):374-7.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]

88.Houlden H, Baker M, Morris HR, MacDonald N, Pickering-Brown S, Adamson J, et al. Corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy share a common tau haplotype. Neurology. 2001;56(12):1702-6.
89.Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive Supranuclear Palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. Arch Neurol. 1964;10:333-59.
90.Kawashima M, Miyake M, Kusumi M, Adachi Y, Nakashima K. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago, Japan. Mov Disord. 2004;19(10):1239-40.
91.Golbe LI. Progressive supranuclear palsy. Semin Neurol. 2014;34(2):151-9.
92.Progressive Supranuclear Palsy: Essential facts for pateins: https://www.movementdisorders.org/...PSP/pat-Handouts-PSP-v5.pdf.
93.Jabbari E, Holland N, Chelban V, Jones PS, Lamb R, Rawlinson C, et al. Diagnosis Across the Spectrum of Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome. JAMA Neurol. 2020;77(3):377-87.
94.Baron JC, Maziere B, Loc'h C, Sgouropoulos P, Bonnet AM, Agid Y. Progressive supranuclear palsy: loss of striatal dopamine receptors demonstrated in vivo by positron tomography. Lancet. 1985;1(8438):1163-4.
95.Pollock NJ, Mirra SS, Binder LI, Hansen LA, Wood JG. Filamentous aggregates in Pick's disease, progressive supranuclear palsy, and Alzheimer's disease share antigenic determinants with microtubule-associated protein, tau. Lancet. 1986;2(8517):1211.
96.Schoch KM, DeVos SL, Miller RL, Chun SJ, Norrbom M, Wozniak DF, et al. Increased 4R-Tau Induces Pathological Changes in a Human-Tau Mouse Model. Neuron. 2016;90(5):941-7.
97.Noble W, Planel E, Zehr C, Olm V, Meyerson J, Suleman F, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(19):6990-5.
98.Coughlin DG, Litvan I. Progressive supranuclear palsy: Advances in diagnosis and management. Parkinsonism Relat Disord. 2020;73:105-16.
99.Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. Mov Disord. 2017;32(6):853-64.
100.Respondek G, Kurz C, Arzberger T, Compta Y, Englund E, Ferguson LW, et al. Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology? Mov Disord. 2017;32(7):995-1005.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/sjku.26.3.129]