

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

Mohammad Majidi¹, Aref Rajabi², Shamseddin Ahmadi³

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.

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: ۰۰۰۰-۰۰۰۰۲-۰۴۸۹-۳۳۱۹

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

^۳ دانشیار، گروه علوم زیستی، دانشکده علوم، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران. (نویسنده مسئول)، تلفن: +۹۸-۸۷-۳۳۶۶۰۰۷۵، پست الکترونیک:

sh.ahmadi@uok.ac.ir، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۰۳۰۰-۳۲۲۶

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 ایزو فرم‌های 3R و یا 4R شناخته می‌شوند. ساختار و عملکرد تاو پروتئین با هاپرفسفریله شدن 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 ایزو فرم‌های 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 ایزو فرم 3R و 4R تاو پروتئین فقط در سلول عصبی دیده می‌شود؛ اما در بیماری‌های تحلیل قشری-قاعده‌ای و فلج پیشرونده فوق هسته‌ای، رسوب‌های تاو پروتئین فقط حاوی ایزو فرم 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 هاپرفسفریله با مهار پروتئین کینازها، می‌توان به یک راه‌کار تشخیصی و درمانی مهم در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی ناشی از تاو پروتئین دست یافت.

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

مقدمه

خانواده‌ی پروتئین‌های تاو (Tau) مختص دستگاه عصبی هستند که به عنوان پروتئین‌های مرتبط با میکروتوبول (Microtubule-Associated Protein, MAP) 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 آبخاری 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 فیزیولوژیکی DNA 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 تحریک کننده و عوامل مولکولی مؤثر در هاپرفسفریله 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

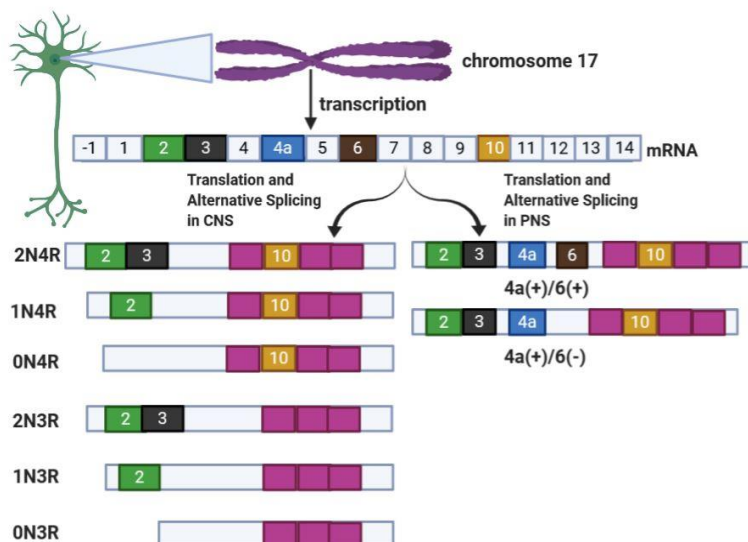
آلزامر، تحلیل قشری قاعده‌ای و فلج پیشرونده فوق هسته‌ای می‌پردازیم.

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 طولیل شدن میکروتوبول نقش دارد و به این ترتیب باعث ایجاد یک حالت پایدار و پویا در میکروتوبول می‌شود (۹). ژن کدکننده تاو پروتئین به اختصار *MAPT* نامیده می‌شود. این ژن بر روی بازوی طولیل 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).



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 طول‌ترین 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(+) طول‌ترین ایزوفرم در کل دستگاه عصبی است (۱۳). Peripheral Nervous System, PNS; Central Nervous System, CNS.

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).

هایپرفسفریلاسیون تاو پروتئین:

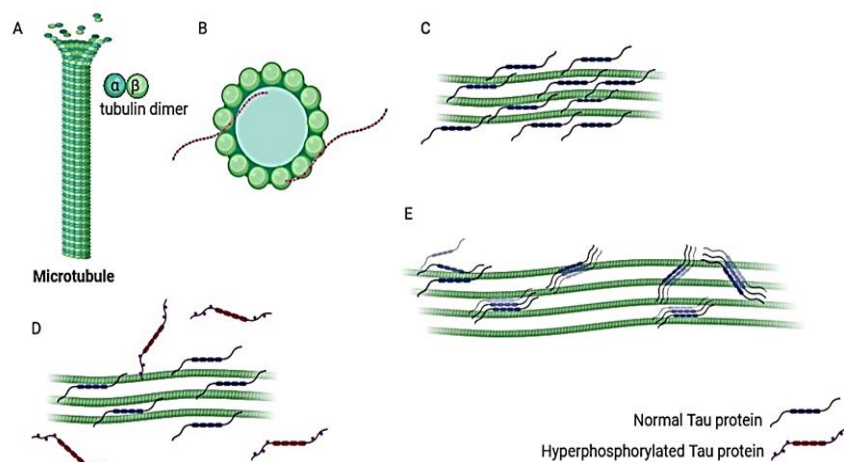
افزایش فسفریله شدن یا هایپرفسفریلاسیون تاو پروتئین، باعث کاهش تمایل اتصال تاو پروتئین به میکروتوبول می‌شود که به نوبه خود بر روی پایداری شبکه‌ی میکروتوبولی مؤثر است و ممکن است باعث اختلال در نقل و انتقال

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، نیترا ته شدن، کوتاه شدن، یوبی کوئیتینه شدن و فسفریله شدن است (۱۴). فسفریله 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 اتصال 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

ایجاد فرم هایپرفسفریله تاو پروتئین ایجاد کنند. در صورت فسفریله شدن بیش از حد تاو پروتئین، امکان خودتجمعی (Self-Assemble) و تشکیل جفت رشته های مارپیچ و توده های درهم تنیده داخل نوروئی (Neurofibrillary Tangle, NFT) از رشته های تاو پروتئین وجود دارد که هر کدام از این موارد می تواند در بیماری زایی تاو پروتئین نقش اساسی داشته باشند (۱۹).

آکسونی شود (۱۸) (شکل ۲-۲)؛ اما از عوامل مؤثر در ایجاد تاو پروتئین هایپرفسفریله می توان آزادسازی بیش از حد مولکول های التهابی، آسیب های عصبی و اختلال در عملکرد فیزیولوژیکی سلول های عصبی، آسیب های ژنتیکی به DNA و RNA، عوامل ارثی و عوامل محیطی مانند چاقی، استرس و فشاری های عصبی، تغذیه نامناسب و عدم فعالیت های فیزیکی را نام برد که می توانند زمینه را برای



شکل ۲. نحوه اتصال تاو پروتئین به میکروتوبول. A: میکروتوبول های فعال و پویا از اتصال دایمرهای توبولین آلفا و بتا به انتهای میکروتوبول ایجاد می شود. اتصال تاو پروتئین به میکروتوبول به وسیله محدوددهای اتصال به میکروتوبول که در ساختار تاو پروتئین وجود دارد، انجام می شود. B: محدوددهای اتصال تاو پروتئین از سطح داخلی میکروتوبول ها به سطح خارجی نیز راه دارد و به آن متصل است و انتهای آمینی این محدوددها از میکروتوبول دور است. C: مولکول های تاو پروتئین در بین رشته های میکروتوبول ها قرار دارند و به صورت جانبی به آن ها متصل هستند و در نتیجه باعث ایجاد پل هایی بین رشته های میکروتوبول مجاور می شوند. اتصالات تاو پروتئین به میکروتوبول ها توسط فسفریله شدن تنظیم می شود. در حالت طبیعی، رشته های میکروتوبول توسط تاو پروتئین پایدار و تثبیت می شوند. D: افزایش فسفریلاسیون تاو پروتئین، باعث کاهش تمایل اتصال تاو پروتئین به میکروتوبول می شود که بر روی پایداری شبکه 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 می کشد و سپس اتصال قطع می شود، سپس دوباره متصل می شود و این حالت پیوسته ادامه می یابد (۱۳).

جایگاه های فسفریلاسیون بر روی تاو پروتئین: با استفاده از طیف سنجی جرمی و یا با استفاده از آنتی-بادی های 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 می شوند (۱۴، ۲۰). تاو پروتئین دارای ۸۵ ناحیه ی

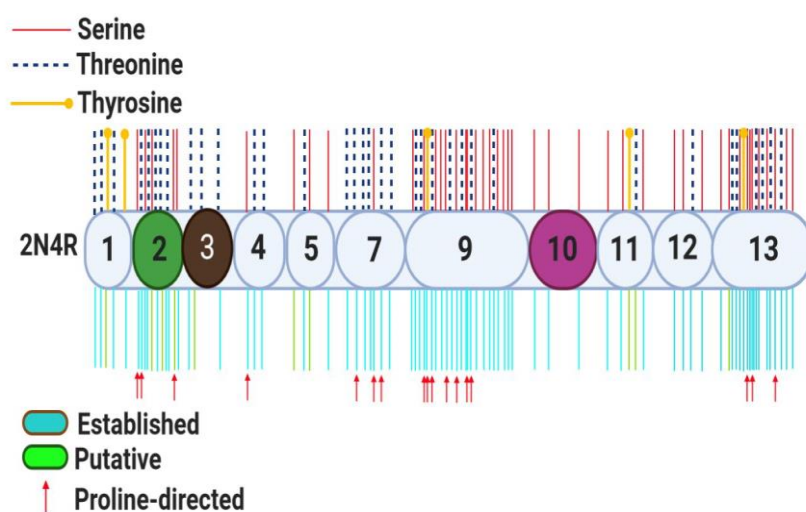
فسفریلاسیون است که بیشتر این مکان ها بر روی ناحیه ی اتصال تاو پروتئین به میکروتوبول (Microtubule binding region) و محدودده پروتئینی غنی از آمینواسید پرولین است (۲۰، ۲۱). از نواحی با قابلیت فسفریله شدن، ۴۵ مورد مربوط به آمینو اسید سرین، ۳۵ مورد مربوط به آمینواسید ترئونین و پنج مورد هم مربوط به تیروزین است

شدن تاو پروتئین هنوز شناسایی نشده است؛ اما تغییرات ساختاری بعد از آن سبب القای جدا شدن تاو پروتئین از میکروتوبول می شود و نیز سبب القای تولید سطوح بالایی از تاو پروتئین محلول می شود که همه ی این ها قبل از تشکیل رشته های درهم تنیده داخل نورونی اتفاق می افتد (۲۴).

در ساختار تاو پروتئین، ۱۷ مورد از مکان های 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 می شود و فقط کینازها و فسفاتازهایی که توانایی اتصال به پرولین را داشته باشند، می توانند عمل فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون را در این ۱۷ جایگاه انجام دهند (۲۵). برخی از این کینازها شامل GSK-3 β ، CDK5 و CDK2 هستند (۲۶).

(شکل ۳) (۱۳). فرایند فسفریله شدن تاو پروتئین تحت کنترل سرین/ترئونین کینازها یا تیروزین کینازهای مختلفی از جمله Glycogen Synthase Kinase GSK3 β (Cyclin-Dependent Kinase 5) CDK5 و 3 β) تنظیم می شود (۲۲). مراحل فسفریله شدن تاو پروتئین در بیماری آلزایمر به صورت آبشاری و سلسله مراتبی اتفاق می افتد و برخی از جایگاه ها زودتر فسفریله می شوند.

فسفریله شدن تاو پروتئین می تواند سبب تولید اپی توپ هایی شود که این اپی توپ ها توسط سلول های ایمنی بدن شناسایی می شوند. بیان تاو پروتئین توسط میکروگلیاها در محیط *in vitro*، بر روی خود میکروگلیاها اثر تحریکی داشته و ساختن دوباره ی تاو پروتئین های فسفریله را افزایش می دهد و در واقع یک حلقه ی فیدبک مثبت ایجاد می کند که می تواند مخرب باشد (۲۳). مسیر آبشاری دقیق فسفریله



شکل ۳. جایگاه های فسفریلاسیون بر روی تاو پروتئین. در قسمت بالای شکل، جایگاه های فسفریلاسیون بر روی سه آمینواسید سرین، ترئونین و تیروزین در ایزوفرم 2N4R تاو پروتئین نشان داده شده است. در قسمت پایین شکل، خطوط با رنگ سبز آبی نشان دهنده ی جایگاه هایی با توانایی فسفریلاسیون هست که به طور کامل اثبات شده است؛ اما نواحی سبز رنگ، جایگاه های با توانایی فسفریله شدن هستند که هنوز مدرک مستقیمی جهت تأیید فسفریلاسیون این جایگاه ها یافت نشده است. فلش های قرمز رنگ نشان دهنده ی جایگاه های فسفریلاسیونی است که فقط کینازهای خاصی توانایی فسفریلاسیون این مناطق را دارند (۱۳).

ترشح تاو پروتئین:

سال ها 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 سلول های عصبی آسیب دیده است (۲۷)؛ اما امروزه مشاهده شده است که تولید تاو پروتئین یک روند فعال است (۲۸) و شواهد

سال ها اعتقاد بر این بود که در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر، افزایش تولید میزان مایع مغزی نخاعی (Cerebrospinal

آزمایشگاهی حاکی از حضور تاو پروتئین در مایع مغزی نخاعی حتی در موش های فاقد آسیب عصبی است. تاو پروتئین در فعالیت های عصبی به ویژه پس از تحریک گیرنده ی α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) که یک زیرگروه از گیرنده های گلوتامات است، دارای اثرات فیزیولوژیک است (۲۹، ۳۰)؛ بنابراین به نظر می رسد 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 رشته ای نیز از سلول های عصبی آزاد شده و در بین سلول ها و نواحی مغزی جابجا می شود. این پروتئین به کمک واسطه های سلولی مانند فسفاتیدیل اینوزیتول و پروتئوگلیکان های سولفات ترشح می شود و فسفریله شدن تاو موجب افزایش ترشح آن از سلول ها می شود (۳۱). پروتئین های تاو که ساختار عملکردی خود را در یک ناحیه از مغز از دست داده اند، ابتدا در آن قسمت آسیب دیده از مغز و به صورت سلول به سلول پخش می شوند و در نتیجه موجب پخش شدن اثرات بیماری زایی تاو پروتئین در آن ناحیه می شوند (۳۲، ۳۳).

قطع شدگی و کوتاه شدن تاو پروتئین در ناحیه ی آمینواسید آسپارتیک اسید و نیز هایپرفسفریله شدن سبب ترشح بیشتر آن می شود (۳۴). به عنوان مثال، در مراحل نهایی بیماری آلزایمر که یک مرگ گسترده ی سلول های عصبی رخ می دهد، پروتئین تاو تا حد آمینواسید ترئونین ۱۸۱ کوتاه می شود (۳۵). در مایع مغزی نخاعی بیماران مبتلا به آلزایمر، آگروم های مرتبط با تاو پروتئین دیده می شود (۳۶). در نمونه هایی از مراحل اولیه بیماری آلزایمر، آگروم هایی یافت شده است که حاوی تاو پروتئین PTH-181، به صورت اولیگومری بوده است (۳۷). وجود تاو پروتئین

خارج سلولی می تواند باعث فعال شدن سیستم ایمنی بدن و آغاز یک پاسخ ایمنی مبتنی بر آنتی ژن شود. در افراد سالم اما مستعد بیماری آلزایمر، آنتی بادی های ضد تاو پروتئین یافت شده است که می توان از آن آنتی بادی ها برای ممانعت از تشکیل تجمعات تاو پروتئین در محیط *in vitro* استفاده کرد که این کار از طریق گیرنده ی سیتوزولی برای آنتی بادی به نام Tripartite motif- TRIM21 (containing protein 21) انجام می شود (۳۸)؛ بنابراین هدف از تحقیقات اخیر در این زمینه، دستیابی به ایمونوترابی موفق تاو پروتئین و کند کردن پیشرفت بیماری ناشی از تجمع آن است. لازم به ذکر است که در این رابطه، شناسایی اپی توپ های ضد تاو و تعاملات موجود بین تاو پروتئین و سیستم ایمنی بدن ضروری است (۳۹).

بیماری زایی تاو پروتئین:

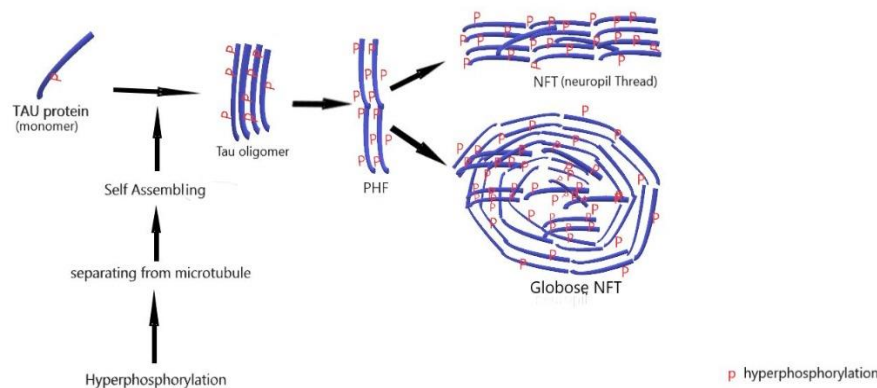
فسفریله شدن تاو پروتئین سبب پویایی آن می شود؛ اما هایپرفسفریله شدن یا فسفریله شدن بیش از حد تاو پروتئین سبب خودتجمعی در تاو پروتئین و تبدیل آن به فرم های اولیگومری و مواد نامحلول مانند جفت رشته های مارپیچی (Paired Helical Filament, PHF) و رشته های در هم پیچیده داخل نورونی می گردد (شکل ۴) که عامل بیماری زایی 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 نشان دهنده ارتباط میزان فسفوریلاسیون تاو پروتئین با بیماری زایی آن در بیماری های تحلیل برنده عصبی است (۴۱).

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 سمیت و آسیب به سلول عصبی باشد. در محیط *in vivo* مشاهده شده است که تاو پروتئین‌های دندریتی از طریق گیرنده‌های NMDA (N-Methyl-D-Aspartate, گلو تامات (NMDA) دارای میانکنش‌هایی با کیناز *fyn* و آمیلوئید بتا (β Amyloid) 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).

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 هایپرفسفریلاسیون تاو پروتئین، برخی شواهد حاکی از کاهش میزان تاو پروتئین بیماری‌زا در زمان استفاده از مهارکننده‌های

(Rho-Associated coiled coil protein kinase, ROCK) 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 سمیت 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 برهم خوردن فعالیت میکروگلیاها نیز



شکل ۴: مراحل هایپر فسفریلاسیون و فرم های رسوبی تاو پروتئین. بعد از فسفریله شدن مونومرهای تاو پروتئین توسط پروتئین کینازها، مونومرهای هایپر فسفریله از میکروتوبول جدا شده و در کنار یکدیگر تجمع می یابند و ساختارهای رسوبی جفت رشته های مارپیچی یا PHF و اولیگومرهای تاو پروتئین را می سازند. با افزایش تعداد این فرم های رسوبی در داخل سلول، به مرور در کنار یکدیگر تجمع یافته و فرم های رسوبی با ابعاد بزرگ تر به نام رشته های درهم تنیده داخل نورونی یا NFT را می سازند که می تواند به صورت کروی و یا رشته های درهم تنیده باشد. Neurofibrillary Tangle, NFT؛ Paired Helical Filament, PHF.

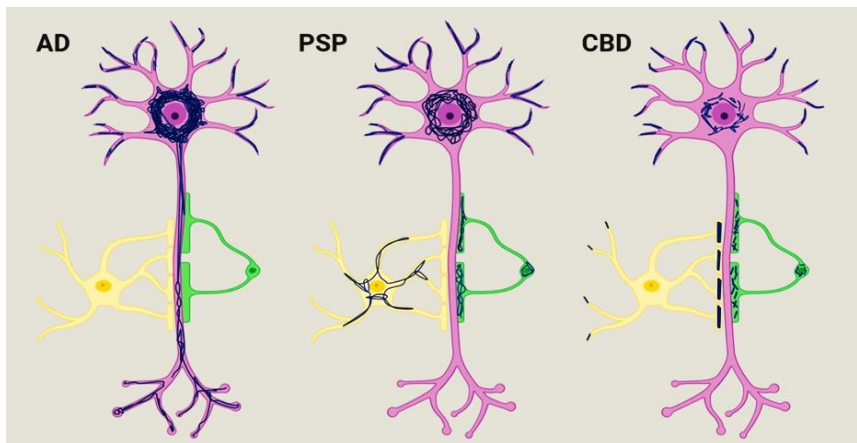
بیماری زایی تاو پروتئین در بیماری آلزایمر:

درهم پیچیده داخل نورونی در این نواحی باعث می شود که عملکرد نورون های لایه های داخلی قشری تا حد زیادی کم شود (۵۳). رشته های درهم پیچیده از جفت رشته های مارپیچی تشکیل می شوند که در دندریتها حضور دارند و در مراحل اولیه ی آسیب عصبی تشکیل می شوند (۵۳، ۵۴). در مرحله ی قبل از تجمع رشته های درهم پیچیده داخل نورونی، تاو پروتئین هایپر فسفریله را که در دندریتها و در ناحیه ی جسم سلولی یافت می شود، پیش تنیده می گویند که در مراحل بعدی اولین تجمعات قابل تشخیص در دندریتها دیده می شود و بعد از آن رشته های درهم پیچیده یا درهم تنیده داخل نورونی در جسم سلولی تشکیل می شود (۵۴، ۵۵). امروزه شناخت نوع ایزوفرمی از تاو پروتئین که در بدن شخص بیمار رسوب کرده است نیز بسیار حائز اهمیت است چرا که می توان 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 تجمع های رسوب یافته از این پروتئین دیده می شود؛ اما در تحلیل

بیماری آلزایمر یکی از بیماری های تحلیل برنده عصبی است که حدود شش درصد از جمعیت بالای ۶۵ سال را تحت تأثیر قرار می دهد و با افزایش سن افراد نیز شیوع آن بیشتر می شود (۵۰). علاوه بر رسوب پروتئین های آمیلوئید بتا به شکل پلاک های آمیلوئیدی، تجمع تاو پروتئین هایپر فسفریله به شکل رشته های درهم پیچیده داخل نورونی از عوامل اصلی آسیب به سلول های عصبی و القای بیماری آلزایمر هستند (۵۱). تجمع تاو پروتئین بیماری زا در بیماری آلزایمر فقط در نورون ها دیده می شود در حالی که در سایر بیماری های ناشی از تاو پروتئین، سلول های گلیال نیز تحت تأثیر قرار می گیرند. تجمع تاو پروتئین در ناحیه ی جسم سلولی به صورت رشته های درهم پیچیده داخل نورونی یا NFT در دندریتها به عنوان نوروپیل ها و در آکسون ها به حالت پلاک های عصبی تاجی شکل دیده می شود (۵۲). رشته های درهم پیچیده داخل نورونی را معمولاً می توان در ناحیه ی سلول های هرمی هیپوکامپ، قشر انتورینال (Entorhinal cortex) و لایه های سه و پنج در ایزوکورتکس مشاهده کرد. در نتیجه، حضور رشته های

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).

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



شکل ۵. 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 بر می‌گیرد، تجمعات در آستروسیت فقط در ناحیه جسم سلولی و قسمت ابتدایی زوائد دیده می‌شود و تجمعات در سلول الیگودندروسیت، در ناحیه اطراف هسته و نواحی سیناپسی دیده می‌شود. در بیماری تحلیل قشری-قاعده‌ای یا CBD، تجمعات رسوبی تاو پروتئین با غلظت کمتری نسبت به AD و PSP، در ناحیه 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 ناحیه 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). Cortico-Basal Degeneration, CBD؛ Progressive Supranuclear Palsy, PSP؛ Alzheimer's Disease, AD.

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 پنچ و شش را مرحله ایزوکورتکس می‌گویند که در این مرحله‌ی نهایی، گسترش تاو پروتئین بیماری‌زا به نواحی حسی و غیر حسی در قشر مخ می‌رسد (۵۸). همچنین در

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 سلسله‌مراتبی در سراسر مغز گسترش و رسوب پیدا می‌کند. در بیماری آلزایمر مراحل گسترش تاو پروتئین‌های پفسفریله 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

نمونه های مورد آزمایش، مشخص شده است که رشته های پروتئینی پیش تنیده و در هم تنیده قبل از مرحله ی انترینال در عقده های قاعده ای (Basal ganglia) نیز یافت شده است (۵۹).

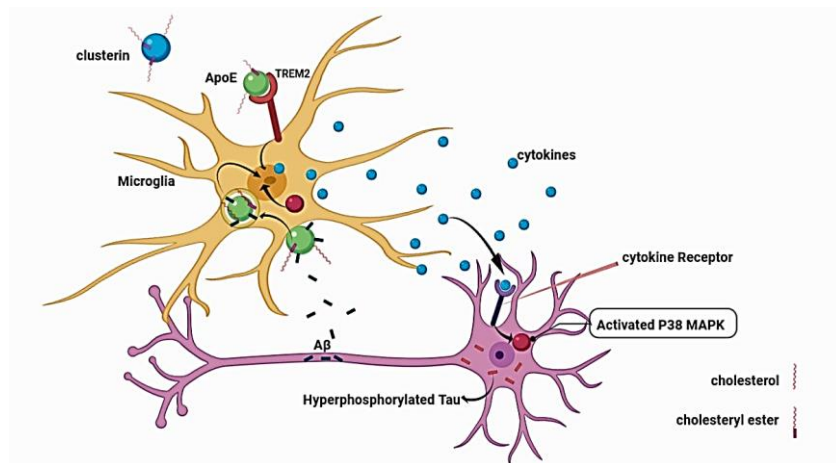
علائم بالینی اولیه ی بیماری آلزایمر مانند استفاده نادرست از کلمات در جمله ها و اشتباه در زمان و مکان در مراحل III و IV رخ می دهد؛ اما در مراحل بعدی پیشرفت بیشتری می کند (۶۰). مشاهده شده است که اگر تاو پروتئین مناطق متعددی در مغز را درگیر کند، نسبت به حالتی که در یک نقطه از مغز تجمع یابد، اثرات تخریبی و اختلالات بیشتری را ایجاد می کند (۶۱). علاوه بر مناطقی که ذکر شد، می توان 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 یک سری اپی توپ می شود. برای مثال یک اپی توپ شناسایی شده توسط آنتی بادی AT100 در جفت رشته های ماریچی یافت شده است که در نتیجه یک فسفریلاسیون متوالی توسط GSK-3 β و پروتئین کیناز A بر روی جایگاه ترئونین ۲۱۲ و سرین ۲۱۴ به همراه آمینواسیدهای فسفریله ی سرین ۱۹۹، سرین ۲۰۲ و ترئونین ۲۰۵ ایجاد شده است (۶۳). کوتاه شدن پروتئین در ناحیه ی آمینواسید آسپارتیک اسید می تواند باعث تغییر از یک حالت با خاصیت حلالیت بالا به یک حالت متفاوت تجمع شونده مانند اولیگومر یا پیش سازهای پیچ خورده ای شود که در نهایت سبب تولید ساختارهای ثانویه ای مانند اپی توپ های قابل شناسایی توسط آنتی بادی های AT100 و ALZ50 شود (۶۵).

میکروگلیاها به عنوان سلول ایمنی موجود در مغز، به همراه التهاب های عصبی در گسترش بیماری آلزایمر نقش دارند.

تعدادی از ژن ها مانند ژن بیان کننده ی مولکول TREM2 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 2) که در بیماری آلزایمر دخالت دارد، در این سلول ها بیان می شوند (۶۶، ۶۷). در بیماری های مرتبط با میکروگلیا مانند بیماری آلزایمر، بیان لیوپروتئین هایی مانند آپولیوپروتئین E (Apolipoprotein E, ApoE) نیز افزایش می یابد (۶۸). ApoE یک انتقال دهنده ی لیپیدی است که وظیفه ی انتقال برگشتی کلسترول از سلول های محیطی به کبد را جهت ترشح مجدد بر عهده دارد. ApoE در مغز به صورت اختصاصی وظیفه ی انتقال لیپیدهایی مانند کلسترول را بین سلول های عصبی و گلیال بر عهده دارد (۶۹). (۷۰). علاوه بر این، حامل های لیوپروتئینی مانند ApoE و کلاسترین (Clusterin) می توانند با گیرنده اختصاصی در میکروگلیا به نام TREM2 میانکشی 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 وظیفه ی بزرگ میکروگلیا است (۷۳). میکروگلیا با مشارکت آمیلوئید بتا نقش مستقیمی در افزایش میزان تاو پروتئین بیماری زا دارد. همچنین نقش میکروگلیا در گسترش بیماری زایی تاو پروتئین بعد از آزادسازی آن از سلول عصبی گزارش شده است (۷۴). اما القای فعالیت های ژنتیکی در میکروگلیا، سبب سرعت بخشیدن به بیماری زایی تاو پروتئین می شود (۷۴، ۷۵). میکروگلیای فعال شده اقدام به تولید سایتوکاین های التهابی مانند اینترلوکین ۱-بتا یا IL-1 β (Interleukine-1 β , IL-1 β) می کند. این سایتوکاین به گیرنده اینترلوکین ۱-بتا موجود بر روی سلول های عصبی متصل می شود و این اتصال سبب فعال شدن کیناز p38 Mitogen-Activated Protein Kinase, p38 MAPK می شود که این کیناز نیز در نهایت سبب هایپرفسفریلاسیون تاو پروتئین

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).



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

شکل ۶. 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 (۷۷، ۱۳). ApoE، Apolipoprotein E، TREM2، Triggering receptor expressed on myeloid cells 2، p38 Mitogen Activated Protein Kinase، p38 MAPK، Amyloid Beta، Aβ

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-قاعدہ‌ای یا دژنراسیون کورتیکوبازال نامیده شد (۸۱). در این بیماری، سلول‌های عصبی نواحی قشری پیشانی و پس‌ری تحلیل می‌روند. همچنین در نواحی زیر قشری مغز

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

بیماری تحلیل قشری-قاعدہ‌ای یا دژنراسیون کورتیکوبازال برای اولین بار توسط ریز (Rebeiz) و همکارانش در سال ۱۹۶۸ معرفی شد. افراد بیمار مورد مطالعه ایشان دارای نشانه‌هایی از لرزش، کند شدن حرکت دست و پا، سفتی،

افراد مبتلا به این بیماری، سلول های عصبی متورم یافت شده است. علاوه بر نواحی قشری، نواحی دیگری در مغز مانند هسته قرمز (Red Nucleus)، تالاموس و عقده های قاعده ای 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 می شود. علائم بیماری تحلیل قشری-قاعده ای با سایر بیماری های 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-قاعده ای می گویند. بر اساس راهنمایی های منتشر شده توسط انجمن بین المللی پارکینسون و اختلالات حرکتی (International Parkinson and Movement disorder)، علائم این بیماری بیشتر در یک سمت از بدن دیده می شود. علائم شایع در بیماری تحلیل قشری-قاعده ای در جدول ۱ خلاصه شده است (۸۳، ۸۴)

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

ردیف	علائم بیماری
۱	کند شدن حرکات و سفتی گردن، دست ها و پاها
۲	اختلال در راه رفتن و حفظ تعادل به نحوی که ممکن است باعث زمین خوردن شود.
۳	انقباض ها و پرش های عضلانی که میوکلونوس (Myoclonus) نامیده می شوند.
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 می گیرد 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، تحریک پذیری و بی قراری

نقش تاو پروتئین در بیماری تحلیل قشری-قاعده ای:

به طور کلی امروزه مشخص شده است که بیماری تحلیل قشری-قاعده ای یکی از بیماری های تحلیل برنده عصبی است که با تجمع تاو پروتئین هایپرفسفریله مشخص می شود. در این بیماری، رشته های غیر طبیعی تاو پروتئین به شکل جفت رشته های مارپیچی در می آیند و می توان آن ها را در هر دوی سلول های عصبی و گلیال مشاهده کرد (۸۵، ۸۶). با بررسی تجمعات پروتئینی در این بیماری مشاهده شده است که عموماً آگزون شماره ۳ در ایزوفرم های تاو پروتئین وجود ندارد (۸۵) و فقط ایزوفرم های تاو پروتئین با انتهای 4R دیده شده است در حالی که ایزوفرم های با انتهای 3R، فقط در تاو پروتئین رسوب کرده در بیماری آلزایمر وجود دارد (۸۴). در بیماری تحلیل قشری-قاعده ای، تجمعات رسوبی تاو پروتئین با غلظت کمتری نسبت به بیماری

آلزایمر و فلج پیشرونده فوق هسته ای در نواحی جسم سلولی و محل سیناپس دندریت های سلول عصبی دیده می شود. در این بیماری فقط در نواحی انتهایی زواند و نواحی اتصال آستروسیت به سلول عصبی تجمعات رسوبی دیده می شود. در الیگودندروسیت نیز تجمعات با غلظت کمتری نسبت به دو بیماری قبلی در ناحیه ای اطراف هسته و محل سیناپس ها دیده می شود (۵۶). این فرضیه مطرح شده است که ناهنجاری در فرم هاپلوئید H1 در کروموزوم شماره ۱۷ عامل ایجاد بیماری تحلیل قشری-قاعده ای است. این فرضیه در ۵۷ مورد از بیمارانی که آسیب عصبی داشته اند، تأیید شده است و در مواردی که تشخیص بالینی داشته اند، ارتباط بین اختلال در کروموزوم ۱۷ و این بیماری یافت شده است (۸۷، ۸۸).

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 فوق هسته‌ای 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).

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 کرووی 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

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

4R هستند و ایزوفرم هایی با انتهای 3R مشاهده نشده است. این رسوبات در سلول های عصبی و گلیال دیده می شوند. تجمعات رسوبی تاو پروتئین در سلول عصبی، جسم سلولی و دندریت ها را در بر می گیرد، در آستروسیت ها فقط در ناحیه جسم سلولی و قسمت ابتدایی زوائد دیده می شود در حالی که در سلول الیگودندروسیت، تجمعات در ناحیه اطراف هسته و نواحی سیناپسی دیده می شود. از این موضوع می توان به عنوان یک مشخصه اختصاصی برای تشخیص این بیماری از سایر بیماری های تحلیل برنده عصبی و حرکتی مانند بیماری آلزایمر و پارکینسون استفاده نمود. ایجاد جهش هایی در ساختار ژنتیکی که منجر به تولید بالای ایزوفرم 4R از تاو پروتئین شود، می تواند سبب تشدید این بیماری گردد (۹۶). از آنجا که هایپرفسفریله شدن تاو پروتئین موجب جدا شدن آن از میکروتوبول، تشکیل جفت رشته های مارپیچی و رسوب تاو می گردد، نقش کینازهای مختلفی در بیماری زایی فلج پیشرونده فوق هسته ای بررسی شده است و مهارکننده های کیناز $GSK3\beta$ مانند لیتیوم و والپرویک اسید در مدل های حیوانی تا حدی موجب جلوگیری از بیماری شده اند (۹۷). کیناز $CDK5$ نیز موجب فسفریله شدن تاو پروتئین می شود و دانشمندان

در حال ساختن مهارکننده های این کیناز با هدف کنترل تولید شکل های بیماری زای تاو پروتئین هستند (۹۸). دو بیماری تحلیل قشری-قاعده ای و فلج پیشرونده فوق هسته ای نیز بسیار شبیه به هم هستند؛ اما با بررسی محل تجمع تاو پروتئین رسوب یافته در سلول های عصبی و گلیال می توان این دو بیماری را از یکدیگر تشخیص داد. البته با بررسی علائم بالینی نیز می توان این دو بیماری را تا حدی از هم تفکیک نمود. با توجه به این که بیماری فلج پیشرونده فوق هسته ای دارای فنوتیپ های متفاوتی است، می توان نتیجه گرفت که در هر فنوتیپ مشخص، نواحی مغزی درگیر نیز تا حدودی متفاوت است و پی بردن دقیق به این نواحی می تواند در کنترل و درمان علائم ناشی از آن مؤثر باشد. اختلالات گفتاری و رفتاری در میان اکثر فنوتیپ های بیماری فلج پیشرونده فوق هسته ای مشترک است و این موضوع می تواند تا حدی کار تشخیص فنوتیپ را بر اساس علائم بالینی سخت کند. متخصصین مغز و اعصاب بیماری فلج پیشرونده فوق هسته ای را بر اساس علائم بالینی و فنوتیپ های ظاهری به چند دسته تقسیم کرده اند که در جدول ۳- خلاصه شده است (۹۹، ۱۰۰).

جدول ۳. فنوتیپ های بیماری فلج پیشرونده فوق هسته ای و علائم بالینی هر کدام از آنها (۹۹، ۱۰۰)

ردیف	انواع فنوتیپ	اختصار	مهم ترین علائم بالینی
۱	PSP-Richardson's syndrome	PSP-RS	اختلال عملکردی حرکتی چشم، بی ثباتی 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
۴	PSP-parkinsonism	PSP-P	علائم شبه پارکینسون
۵	PSP-frontal	PSP-F	اختلالات حرکتی و رفتاری
۶	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

نتیجه گیری

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 فسفریله شدن 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 زود هنگام 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 (گرات 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 منافی برای انتشار این مقاله ندارند. لازم به ذکر است که مقاله از نوع مروری بوده و نیازمند اخذ کد اخلاق نبوده است.

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.

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 staging 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, Piwnicka-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.

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, Kretschmar 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, Benneicib 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.

- 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, Kleindam 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. *Shafaye 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 Degeneration: 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.

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 patients: <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.