

LIMK1/Cofilin信号通路与阿尔茨海默病

林丹枫 赵东岳*

(福建省发育与神经生物学重点实验室, 福建师范大学生命科学院, 福州 350108)

摘要 异常的肌动蛋白与切丝蛋白棒状小体(Cofilin-rods)是除了A β 噬斑及Tau神经纤维缠结外, 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的另一个显著病理特征。目前, 在基于A β 噬斑进行的药物开发尚未成功的情况下, Rac1/PAK/LIMK1/Cofilin的研究引起人们广泛的关注。因此, 研究神经切丝蛋白(Cofilin)通路与微丝骨架(F-actin)动态周转的调控关系, 可进一步揭示AD的病理机制及发现新的药物靶点。

关键词 阿尔茨海默病; LIMK1/Cofilin信号通路; 切丝蛋白棒状小体

Progress of LIMK1/Cofilin Signal Pathway in Alzheimer's Disease

Lin Danfeng, Zhao Dongyue*

(Fujian Key Laboratory of Developmental and Neuro Biology, College of Life Sciences, Fujian Normal University, Fuzhou 350108, China)

Abstract Abnormal Cofilin-rods (hirano bodies) are the prominent pathological features in Alzheimer's disease brains besides amyloid plaques and Tau neurofilamentous tangles. Based on that the drugs targeting β -amyloid protein were unsuccessfully designed, the involvement of Rac1/PAK/LIMK1/Cofilin signaling pathway in AD pathogenesis has become a "hot" research spot in recent years. Therefore, the regulated relationship of between the Rac1/PAK/LIMK1/Cofilin pathway and F-actin dynamics can further to reveal the pathogenesis of AD and discover the drug targets against AD.

Keywords Alzheimer's disease; LIMK1/Cofilin signal pathway; Cofilin rods

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年性痴呆的最主要型式, 临床主要表现为进行性认知功能下降和近期记忆性障碍, 具有高发病率、高患病率和高致残率的特点。目前, 针对AD致病机制研发的治疗药物未能有效阻止或者逆转AD病变, 因此, AD患者给家庭和社会造成巨大的精神负担和经济负担^[1]。AD的主要病理特征包括神经外 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)沉积形成的老年斑(senile plaques, SP)^[2]和神经元内非正常聚集的高度磷酸化Tau蛋白形成的神经原纤维缠结

(neurofibrillary tangles, NFT)^[3]。AD的发病机制有多个假说, 其中最流行的是认为A β 异常沉积是导致突触渐进性损伤的初始致病因素, 然而二次神经病理改变(如炎症反应、Tau蛋白过度磷酸化)则会加剧A β 对突触的损伤^[4]。但是, 集中在如何阻止淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)异常裂解进入淀粉样代谢途径的基础上开发的药物尚未取得成功, 因此, 应该更加关注多条细胞骨架调控通路的下游节点蛋白(比如ADF/Cofilin的调控因子LIMK1)从而寻找防治AD的有效药物, 进一步揭示AD的病

收稿日期: 2018-07-18 接受日期: 2018-09-05

福建省教育厅(A类)项目(批准号: JT180080)和福建师范大学生命科学院资助(批准号: FZSKK2018003、FZSKK2018004)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0591-22860765, E-mail: mountain@fjnu.edu.cn

This work was supported by the Education Department of Fujian Province (Category A) (Grant No.JT180080) and College of Life Sciences of Fujian Normal University (Grant No.FZSKK2018003, FZSKK2018004)

*Corresponding author. Tel: +86-591-22860765, E-mail: mountain@fjnu.edu.cn

网络出版时间: 2018-11-26 17:01:40

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20181126.1701.008.html>

理机制及发现新的药物靶点^[5]。

1 LIMK1/Cofilin信号转导系统

肌动蛋白解聚因子(actin-depolymerizing factor, ADF)/Cofilin是普遍存在于真核生物的肌动蛋白结合蛋白(actin-binding proteins, ABP), 对肌动蛋白介导的细胞骨架改变起重要的调节作用^[6]。Cofilins主要由切丝蛋白1(Cofilin-1)和切丝蛋白2(Cofilin-2)两种亚型组成^[7], 其中, Cofilin-1主要存在于哺乳动物的肝脏和大脑中, 而Cofilin-2主要在肌肉组织中表达^[8]。ADF/Cofilins存在特异性的磷酸化位点, 可使N末端的丝氨酸3(serine 3, Ser3)发生磷酸化与去磷酸化, 起着调控肌动蛋白多聚体(丝状肌动蛋白, F-actin)解聚与分离的作用, 从而调节肌动蛋白细胞骨架的运动^[9]。Cofilin-1活化后即可使F-actin解聚成肌动蛋白单体(球形肌动蛋白, G-actin), actin通过快速的解聚与聚合, 保证了肌动蛋白纤维参与不断的循环与利用^[10]。Lim激酶(Lim kinase, LIMK)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 具有双重特异性, 其中LIMK1是LIMK家族中最重要的成员^[11]。LIMK1是Cofilin-1的磷酸激酶, 可使Cofilin-1 N末端Ser3位点发生磷酸化而成为失活的p-cofilin-1, 从而使肌动蛋白结合的活性降低, 最终肌动蛋白的稳定性受到影响, 进一步调节了actin细胞骨架的运动^[12]。LIMK1可通过多条上游信号途径激活, 特别是通过Rho-GTPases(Ras相似物鸟苷三磷酸酶)途径激活后, 对ADF/Cofilin进行调控从而进一步调节肌动蛋白丝的结构^[13], Rho-GTPases是维持F-actin和G-actin的关键蛋白, 该家族主要由Rac1、Cdc42以及RhoA蛋白组成^[14]。Rho家族下游的p21活性激酶(PAK)和效应激酶Rock可通过活化LIMK1分别调控肌动蛋白细胞骨架和微管蛋白^[14]。LIMK1通过调节Cofilin磷酸化与去磷酸化的平衡, 进一步影响actin细胞骨架的运动, 其中LIMK1是位于Rac1-Rock/Pak-LIMK1-ADF/Cofilin-1信号通路的调控中心, 起着重要的桥梁作用^[15]。

ADF/Cofilin涉及到树突棘的形态和结构的可塑性, 针对ADF/Cofilin在树突棘的调节和功能方面已经大量开展。ADF/Cofilin家族成员Cofilin具有双向调节树突棘结构可塑性的作用, 它对于长时程增强效应(long-term potentiation, LTP)初始阶段F-actin的组装和长时程抑制(long-term depression, LTD)时

F-actin的去组装至关重要。LTP与树突棘的增大有关^[16], 而LTD与树突棘的收缩和消除有关^[17]。值得注意的是, 在LTP期间, Cofilin的失活对于树突棘增大的维持是需要的, 具有时空表达的特点, 因此树突棘Cofilin的活性需要严格调控^[16]。除了调节Cofilin活性诱导树突棘形态改变, Cofilin依赖(Cofilin-dependent)的肌动蛋白动态周转也参与了AMPA亚基(GluR1和GluR2)的突触积累^[18]。这些研究表明, Cofilin对突触功能可塑性的调节作用独立于突触结构的可塑性调控, 但是控制Cofilin依赖的AMPA转运机制仍然不清楚。因此, 未来的研究将揭示是否Cofilin专门调控突触的AMPA亚基在LTP过程中的积累, 或者是否Cofilin依赖的肌动蛋白动态周转可能提供一个控制突触后膜蛋白浓度的通用机制。目前, 树突棘内RhoB^[19]、Rock2^[20]、PAK^[21]以及LIMK1^[10]调控ADF/Cofilin通路的机制已经比较明确, 但是这些调控因子在突触前成分内调控ADF/Cofilin活性的机制还不是很清楚。因此, 这也是未来研究中一个很好的方向。LIMK1是ADF/Cofilin的负调控因子, LIMK1通过调节ADF/Cofilin的活动控制肌动蛋白的动态周转(actin dynamics)^[22]。在正常条件下, 树突棘内的纤维状肌动蛋白(F-actin)是高度浓缩的, 而在LIMK1基因敲除小鼠的神经元树突内是集聚的^[5]。因此, LIMK1 KO小鼠将能进一步阐明肌动蛋白对突触可塑性损害的作用。事实上, 近期研究也表明, 用 β -淀粉样蛋白(amyloid beta, A β)处理细胞, 会发现磷酸化的LIMK1(p-LIMK1, 激活的LIMK1)显著增高, 且磷酸化的Cofilin(p-Cofilin, 失活的Cofilin)也是升高的^[23]。同样, 对AD病人的脑尸切片进行免疫荧光实验发现, p-LIMK1阳性细胞增多^[23]。其他研究也发现, A β 寡聚体通过Cofilin介导的通路诱导树突棘的丢失^[24], 但是A β 在调节突触可塑性作用的具体机制尚不清楚。

突触和树突棘的肌动蛋白微丝不是形成静止的细胞骨架, 而是不断地组装和去组装, 肌动蛋白动态周转是产生不同突触功能的关键因素, 比如, 在LTP过程中突触的传递功能^[16]。突触和树突棘的肌动蛋白动态周转是通过多种肌动蛋白结合蛋白(actin binding proteins, ABPs)调控的, 并且多个ABPs已经被证明参与了突触的可塑性(包括树突棘的形态、树突棘形成和消除的机制、突触囊泡和突触受体转运以及神经递质的释放)^[25]。一些ABPs通过促

进肌动蛋白微丝的组装和去组装控制肌动蛋白动态周转,如ADF/Cofilin和它的负调控因子LIMK1在树突棘微丝骨架的动态调整中,Cofilin反应敏感,具有剪切、解聚肌动蛋白以及微丝成束的作用^[26]。在AD和氧化应激情况下,Cofilin在体外或体内能够被过氧化物氧化形成二聚体或更高级的寡聚体,进而诱导产生高度有序的肌动蛋白束(actin bundle),如丝切蛋白-肌动蛋白棒状结构(Cofilin-actin rods,以下简称rods)^[27]。含有丝切蛋白和肌动蛋白棒状小体(cofilin rods)的包涵体(hirano bodies)是AD大脑海马回和皮层的显著特征^[28]。Rods常积聚在神经突触内,造成肌动蛋白动态周转紊乱,影响突触的信息传递和物质运输,进而影响突触和树突棘的可塑性^[29]。AD形成过程中, β 诱导Cofilin磷酸化和rods形成异常的调控机制已有多种假设,Cofilin是多条调控通路的共同下游节点蛋白,其活性变化具有重要意义。在被研究较多的Cdc42/Rho/PAK/LIMK1/Cofilin通路中,Cdc42可以使不同亚型的P21活化激酶(Pak1和Pak3)在多个位点发生磷酸化活化,进一步使LIMK1和Cofilin磷酸化,从而抑制Cofilin降解肌动蛋白的能力,促进肌动蛋白聚合^[31]。PAK激酶是细胞骨架肌动蛋白和树突棘形态发生的关键调节因子,在AD的树突棘/突触损失和认知缺陷方面起重要作用。PAK1和PAK3是脑内两种PAK激酶,PAK1通过LIMK1控制丝切蛋白(Cofilin)调节包括树突棘在内的肌动蛋白细胞骨架,PAK3则在细胞活动过程中招募到树突棘^[30]。在体外实验中, β -淀粉样蛋白寡聚体可以诱导PAK的快速激活与转移,导致细胞质中磷酸化的PAK丢失,并伴随着F-肌动蛋白和树突棘的迅速丧失^[32]。在AD早期阶段,PAK1被异常激活,因此抑制PAK1有可能逆转、部分逆转或延缓AD的临床症状;然而,在晚期重度AD中,PAK1和PAK3的最终缺失导致PAK抑制剂药物也无法起作用^[32]。PAK抑制剂(例如TAT-PAK18、IPA-3和PF-3758309)已经被开发用于实体非脑瘤的治疗,但是其中最有效的抑制剂不能够通过血脑屏障,从而妨碍了其在AD治疗中的应用^[33]。另一方面,PAK激酶在树突棘的重塑过程中也起着重要作用,它限制了PAK抑制剂作为靶向治疗AD或其他脑部疾病药物的临床使用范围^[33]。因此,PAK/LIMK1/Cofilin调控通路在AD的致病机制以及药用靶标的可能性还需要进一步的研究。

2 Tau蛋白及其调节通路

Tau蛋白是一种微管相关蛋白,它和肌动蛋白之间的相互作用也有报道,包括肌动蛋白影响Tau的磷酸化和分布以及Tau介导的神经退化^[34]。Tau蛋白病变即大脑中Tau蛋白的非正常聚集和积累,是包括AD在内的大多数神经退行性疾病的一个主要病理特征^[35]。在大脑的不同结构及单个神经元的不同亚细胞结构中,沉积的Tau蛋白有不同的亚型和聚合体类型^[36]。Tau蛋白的聚集可通过各种翻译后修饰来调节,其中最常见的是磷酸化,因此药物开发的重点主要集中于通过针对Tau蛋白磷酸化激酶来扭转Tau的非正常聚集^[37]。人类最长的Tau蛋白亚型含有441个氨基酸,而其磷酸化可发生在至少80个的氨基酸位点上,至少需要30种截然不同的蛋白激酶来磷酸化Tau蛋白^[38]。许多Tau磷酸化激酶是各种细胞信号通路的关键组分,而激酶抑制剂通常不具有特异性,这限制了它的临床应用。为了扭转Tau蛋白病变,需要对Tau蛋白病变上游复杂的信号通路有更深入的了解,以便找到能有效逆转Tau蛋白非正常聚集的途径。Tau蛋白非正常聚集的生物学特性受多种因子调节,因此,可以利用突变型Tau基因的整入引起的Tau非正常聚集的动物模型进行研究,也可以利用早老素1^[39]、Pin 1^[40]、laforin^[41]、kinesin-1^[42]和p62^[43]等缺失引起的Tau非正常聚集的动物模型进行研究。糖原合成激酶3 β (GSK3 β)^[44]和细胞周期依赖蛋白激酶5(Cdk5)^[45]的过度表达也可导致小鼠脑内Tau蛋白高度磷酸化和异常聚集。DOCK3(dedicator of cytokinesis 3)蛋白又称为MOCA、PBP,是最早在世界上分离的一种主要在神经元中表达的早老素结合蛋白^[46]。DOCK3是一种非传统型的鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF),能激活小G蛋白Rac1^[47]。如上所述,Rac1在肌动蛋白的动态功能上起主要的调节作用。DOCK3与AD患者的Tau蛋白神经纤维缠绕有共同的定位,而且能调节Tau蛋白的磷酸化^[48]。在此基础上构建的DOCK3基因敲除的小鼠模型(DOCK3-KO)具有轴突退化和感觉运动功能受损的特征^[49],小鼠表现出神经丝蛋白的异常聚集、轴突细胞骨架系统的损伤、肌动蛋白棒状结构的形成和淀粉样前体蛋白(APP)在轴突上运输功能的受阻^[49]。

3 问题与展望

综上所述,微丝骨架(F-actin)的动态周转发生

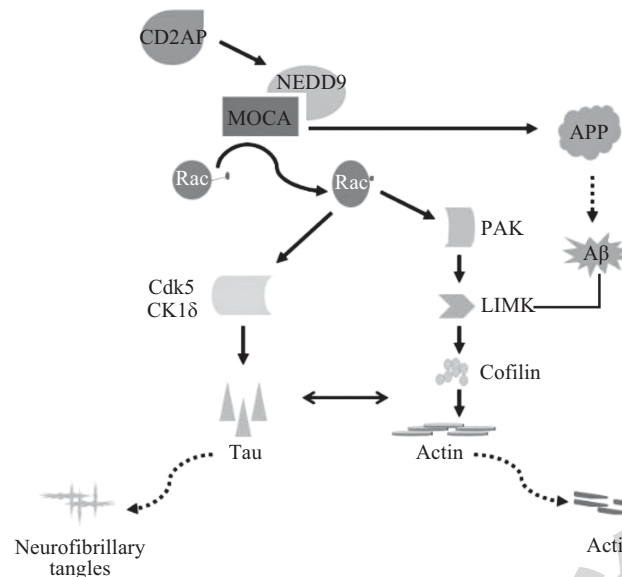


图1 神经元轴突中神经纤维缠结以及肌动蛋白与切丝蛋白棒状小体可能的调控路径

Fig.1 The possibly regulated pathway of neurofibrillary tangles and Cofilin-rods in axons of neurons

异常调控是AD中突触和树突棘病理改变的主要机制。Cofilin rods是AD树突棘病理改变的重要因素。rods集聚在树突突起的边缘,阻碍树突棘的信号传导,过量的rods消耗了大量的G-actin,使F-actin微丝骨架减少,造成树突棘缩短和消失^[50]。A β 增多直接或间接引起的Cofilin磷酸化水平升高也抑制了部分Cofilin的切割作用,使得微丝成核位点相对减少、微丝组装能力下降,从而影响树突棘的维护以及减少新生树突棘的发生,造成树突棘的数量减少^[29]。我们也描述了LIMK1/Cofilin通路调控AD脑内树突棘病理改变的调控网络(图1): (1)在AD病程发展过程中,随着A β 的积聚,使磷酸化LIMK1上调,激活的LIMK1促进Cofilin磷酸化而失活,进而影响肌动蛋白的动态周转,造成微丝组装能力下降,细胞骨架减少,最终导致树突棘形态病理改变和突触丢失; (2) DOCK3-KO小鼠模型进一步描述了LIMK1/Cofilin信号通路与Tau蛋白磷酸化之间的关系,其要点为DOCK3激活Rac1及其下游的PAK/LIMK1/Cofilin调控通路,这样的激活对于维持肌动蛋白微管稳定性是必要的,因而DOCK3-KO小鼠模型可能会阐明Rac1/PAK/LIMK1/Cofilin调控通路与Tau磷酸化功能之间的关系,以及这些通路的破坏如何对神经细胞结构中Tau的病理效应产生影响。Cofilin是调控突触和树突棘病理改变的多条通路中的关键节点蛋白,以下游因素(比如树突棘和Cofilin)为靶点改善AD病理及临床症状,可能是一个更有效的策略。尽

管AD的发病因素和机制(如基因突变^[51]、A β 脑内沉积^[2]、神经营养及可塑性改变^[51]、内外环境因素^[52]、氧化应激^[53]、蛋白质异常修饰^[54]、表观遗传学^[55]、能量代谢紊乱^[56]、及金属离子代谢^[57]等)十分复杂,但脑衰老依然是AD最为重要的危险因素。同时,国内外在细胞及动物实验水平中有效果的AD药物,在临床实验中却没有理想结果,因而AD仍无有效治疗和预防的方法。因此,进一步探索新的AD和脑衰老的共同分子机制仍然尤为重要。

参考文献 (References)

- 1 Burns. Alzheimer's disease: on the verges of treatment and prevention. *Lancet Neurol* 2009; 8(1): 4-5
- 2 Cleary JP, Walsh DM, Hofmeister JJ, Shankar GM, Kuskowski MA, Selkoe DJ, *et al.* Natural oligomers of the amyloid- β protein specifically disrupt cognitive function. *Nat Neurosci* 2005; 8(1): 79-84.
- 3 Armstrong RA. Plaques and tangles the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol* 2006; 44(1): 1-11.
- 4 Wang YJ, Ren QG, Gong WG, Wu D, Tang X. Escitalopram attenuates beta-amyloid induced tau hyper-phosphorylation in primary hippocampal neurons through the 5-HT1A receptor mediated Akt/GSK-3 beta pathway. *Oncotarget* 2016; 7(12): 13328-39.
- 5 Meng Y, Zhang Y, Tregoubov V, Janus C, Cruz L, Jackson M, *et al.* Abnormal spine morphology and enhanced LTP in LIMK-1 knockout mice. *Neuron* 2002; 35(1): 121-33.
- 6 Van der Kooij MA, Masana M, Rust MB, Müller MB. The stressed cytoskeleton: How actin dynamics can shape stress-related consequences on synaptic plasticity and complex behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 62: 69-75.

- 7 Maciver SK, Hussey PJ. The ADF/cofilin family: actin-remodeling proteins. *Genome Biol* 2002; 3(5): 1-12.
- 8 Ikeda S, Cunningham LA, Boggess D, Hawes N, aHobson CD, oSundberg JP, *et al.* Aberrant actin cytoskeleton leads to accelerated proliferation of corneal epithelial cells in mice deficient for destrin (actin depolymerizing factor). *Hum Mol Genet* 2003; 12(9): 1029-37.
- 9 Bernstein BW, Bamberg JR. ADF/cofilin: a functional node in cell biology. *Trends Cell Biol* 2010; 20(4): 187-95.
- 10 Mizuno K. Signaling mechanisms and functional roles of cofilin phosphorylation and phosphorylation. *Cell Signal* 2013; 25(2): 457-69.
- 11 Scott RW, Olson MF. LIM kinases: function, regulation and association with human disease. *J Mol Med (Berl)* 2007; 85(6): 555-68.
- 12 Bernard O. Lim kinases, regulators of actin dynamics. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39(6): 1071-6.
- 13 Manetti F. Recent findings confirm LIM domain kinases as emerging target candidates for cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2012; 12(5): 543-60.
- 14 Dan C, Kelly A, Bernard O, Minden A. Cytoskeletal changes regulated by the PAK4 serine/threonine kinase are mediated by LIM kinase 1 and cofilin. *J Biol Chem* 2001; 276(34): 32115-21.
- 15 Po'uha ST, Shum MS, Goebel A, Bernard O, Kavallaris M. LIM-kinase 2, a regulator of actin dynamic, is involved in mitotic spindle integrity and sensitivity to microtubule-destabilizing drugs. *Oncogene* 2009; 29(4): 597-607.
- 16 Bosch M, Castro J, Saneyoshi T, Matsuno H, HSur M, Hayashi Y. Structural and molecular remodeling of dendritic spine substructures during long-term potentiation. *Neuron* 2014; 82(2): 444-59.
- 17 Gu J, Lee CW, Fan Y, Komlos D, Tang X, Sun C, *et al.* ADF/cofilin mediated actin dynamics regulate AMPA receptor trafficking during synaptic plasticity. *Nat Neurosci* 2010; 13(10): 1208-15.
- 18 Wang Y, Dong Q, Xu XF, Feng X, Xin J, Wang DD, *et al.* Phosphorylation of cofilin regulates extinction of conditioned aversive memory via AMPAR trafficking. *J Neurosci* 2013; 33(15): 6423-33.
- 19 McNair K, Spike R, Cuilding C, Prendergast GC, Stone TW, Cobb SR, *et al.* A role for RhoB in synaptic plasticity and the regulation of neuronal morphology. *J Neurosci* 2010; 30(9): 3508-17.
- 20 Zhou Z, Meng Y, Asrar S, Todorovski Z, Jia Z. A critical role of Rho-kinase ROCK2 in the regulation of spine and synaptic function. *Neuropharmacology* 2009; 56(1): 81-9.
- 21 Huang W, Zhou Z, Asrar S, Henkelman M, Xie W, Jia Z. p21-activated kinases 1 and 3 control brain size through coordinating neuronal complexity and synaptic properties. *Mol Cell Biol* 2011; 31(3): 388-403.
- 22 Yang N, Higuchi O, Ohashi K, Nagata K, Wada A, Kangawa K, *et al.* Cofilin phosphorylation by LIM-kinase 1 and its role in Rac-mediated actin reorganization. *Nature* 1998; 393(6687): 809-12.
- 23 Heredia L, Helguera P, Olmos S, Kedikian G, Solá Vigo F, LaFerla F, *et al.* Phosphorylation of actin-depolymerizing factor/cofilin by LIM-kinase mediates amyloid beta-induced degeneration: a potential mechanism of neuronal dystrophy in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2006; 26(24): 6533-42.
- 24 Maloney MT, Bamberg JR. Cofilin-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and other amyloidopathies. *Mol Neurobiol* 2007; 35(1): 21-44.
- 25 Cingolani LA, Goda Y. Actin in action: the interplay between the actin cytoskeleton and synaptic efficacy. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9(5): 344-56.
- 26 Rust MB. ADF/cofilin: a crucial regulator of synapse physiology and behavior. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72(18): 3521-9.
- 27 Pfannstiel J, Cyrklaff M, Habermann A, Stoeva S, Griffiths G, Shoeman R, *et al.* Human cofilin forms oligomers exhibiting actin bundling activity. *J Biol Chem* 2001; 276(52): 49476-84.
- 28 Minamide LS, Striegl AM, Boyle JA, Meberg PJ, Bamberg JR. Neurodegenerative stimuli induce persistent ADF/cofilin-actin rods that disrupt distal neurite function. *Nat Cell Biol* 2000; 2(9): 628-36.
- 29 Bamberg JR, Bernstein BW. Actin dynamics and cofilin-actin rods in Alzheimer disease. *Cytoskeleton* 2016; 73(9): 477-97.
- 30 Zhao L, Ma QL, Calon F, Harris-White ME, Yang F, Lim GP, *et al.* Role of p21-activated kinase pathway defects in the cognitive deficits of Alzheimer disease. *Nat Neurosci* 2006; 9(2): 234-42.
- 31 Dan C, Kelly A, Bernard O, Minden A. Cytoskeletal changes regulated by the PAK4 serine/threonine kinase are mediated by LIM kinase 1 and cofilin. *J Biol Chem* 2001; 276(34): 32115-21.
- 32 Ma QL, Yang F, Calon F, Ubeda OJ, Hansen JE, Weisbart RH, *et al.* p21-activated kinase-aberrant activation and translocation in Alzheimer disease pathogenesis. *J Biol Chem* 2008; 283(20): 14132-43.
- 33 Crawford JJ, Hoeflich KP, Rudolph J. p21-Activated kinase inhibitors: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 2012; 22(3): 293-310.
- 34 Kashiwa A, Yoshida H, Lee S, Paladino T, Liu Y, Chen Q, *et al.* Isolation and characterization of novel presenilin binding protein. *J Neurochem* 2000; 75(1): 109-16.
- 35 Jin M, Shepardson N, Yang T, Chen G, Walsh D, Selkoe DJ. Soluble amyloid beta-protein dimers isolated from Alzheimer cortex directly induce Tau hyper-phosphorylation and neuritic degeneration. *Proc Nat Acad Sci USA* 2011; 108(14): 5819-24.
- 36 Schmidt ML, Zhukareva V, Newell KL, Lee VM, Trojanowski JQ. Tau isoform profile and phosphorylation state in dementia pugilistica recapitulate Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2001; 101(5): 518-24.
- 37 Arnaud L, Chen S, Liu F, Li B, Khatoon S, Grundke-Iqbal I, *et al.* Mechanism of Inhibition of PP2A activity and abnormal hyperphosphorylation of tau by I2(PP2A)/SET. *FEBS Lett* 2011; 585(17): 2653-9.
- 38 Planel E, Miyasaka T, Launey T, Chui DH, Tanemura K, Sato S, *et al.* Alterations in glucose metabolism induce hypothermia leading to tau hyperphosphorylation through differential inhibition of kinase and phosphatase activities: implications for Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2004; 24(10): 2401-11.
- 39 Yu H, Saura CA, Choi SY, Sun LD, Yang X, Handler M, *et al.* APP processing and synaptic plasticity in presenilin-1 conditional knockout mice. *Neuron* 2001; 31(5): 713-26.
- 40 Ramakrishnan P, Dickson DW, Davies P. Pin1 colocalization with phosphorylated tau in Alzheimer's disease and other tauopathies.

- Neurobiol Dis 2003; 14(2): 251-64.
- 41 Puri R, Suzuki T, Yamakawa K, Ganesh S. Hyperphosphorylation and aggregation of Tau in Laforin-deficient mice, an animal model for Lafora disease. *J Biol Chem* 2009; 284(34): 22657-63.
- 42 Gunawardena S, Yang G, Goldstein LS. Presenilin controls kinesin-1 and dynein function during APP-vesicle transport *in vivo*. *Hum Mol Genet* 2013; 22(19): 3828-43.
- 43 Kuusisto E, Salminen A, Alafuzoff I. Early accumulation of p62 in neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease: possible role in tangle formation. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2002; 28(3): 228-37.
- 44 Zheng YL, Kesavapany S, Gravell M, Hamilton RS, Schubert M, Amin N, *et al*. A Cdk5 inhibitory peptide reduces tau hyperphosphorylation and apoptosis in neurons. *EMBO J* 2005; 24(1): 209-20.
- 45 He HJ, Wang XS, Pan R, Wang DL, Liu MN, He RQ. The proline-rich domain of tau plays a role in interactions with actin. *BMC Cell Biol* 2009; 10(1): 81.
- 46 Namekata K, Enokido Y, Iwasawa K. MOCA induces membrane spreading by activating Rac1. *J Biol Chem* 2004; 279(14): 14331-7.
- 47 Chen Q, Yoshida H, Schubert D, Maher P, Mallory M, Masliah E. Presenilin binding protein is associated with neurofibrillary alterations in Alzheimer's disease and stimulates tau phosphorylation. *Am J Pathol* 2001; 159(5): 1597-602.
- 48 Chen Q, Peto CA, Shelton GD, Mizisin A, Sawchenko PE, Schubert D. Loss of modifier of cell adhesion reveals a pathway leading to axonal degeneration. *J Neurosci* 2009; 29(1): 118-30.
- 49 Woo JA, Boggess T, Uhlar C, Wang X, Khan H, Cappos G, *et al*. RanBP9 at the intersection between cofilin and Abeta pathologies: rescue of neurodegenerative changes by RanBP9 reduction. *Cell Death Dis* 2015; 6(3): 1676.
- 50 Zhou J. Recent progress in neurodegenerative disorder research in China. *Sci China Life Sci* 2010; 53(3): 348-55.
- 51 Li F, Wu X, Li J, Niu Q. Ginsenoside Rg1 ameliorates hippocampal long-term potentiation and memory in an Alzheimer's disease model. *Mol Med Rep* 2016; 13(6): 4904-10.
- 52 Tong Z, Zhang J, Luo W, Wang W, Li F, Li H, *et al*. Urine formaldehyde level is inversely correlated to mini mental state examination scores in senile dementia. *Neurobiol Aging* 2011; 32(1): 31-41.
- 53 Zhang M, Zhao Z, He L, Wan C. A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. *Sci China Life Sci* 2010; 53(1): 112-24.
- 54 Liu Y, Qiang M, Wei Y, He R. A novel molecular mechanism for nitrated alpha-synuclein-induced cell death. *J Mol Cell Biol* 2011; 3(4): 239-49.
- 55 Mendioroz M, Celarain N, Altuna M, Sánchez-Ruiz de Gordo J, Zelaya MV, Roldán M, *et al*. CRTCL1 gene is differentially methylated in the human hippocampus in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther* 2016; 8(1): 1-9.
- 56 Zhao FL, Fang F, Qiao PF, Yan N, Gao D, Yan Y. AP39, a mitochondria-targeted hydrogen sulfide donor, supports cellular bioenergetics and protects against Alzheimer's disease by preserving mitochondrial function in APP/PS1 mice and neurons. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016(3): 8360738.
- 57 Luo Y, Zhang J, Liu N, Luo Y, Zhao B. Copper ions influence the toxicity of beta-amyloid (1-42) in a concentration-dependent manner in a *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease. *Sci China Life Sci* 2011; 54(6): 527-34.