

Research Progress of CREB and TAU Protein Phosphorylation

Hongling Cai, Jianjun Cheng, Yazhen Shang*

Hebei Province Key Research Office of Traditional Chinese Medicine against Dementia, Hebei Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Research and Development, Institute of Traditional Chinese Medicine, Chengde Medical College, Chengde Hebei
Email: *973358769@qq.com

Received: Jun. 19th, 2018; accepted: Jul. 9th, 2018; published: Jul. 20th, 2018

Abstract

CREB is a cAMP-response element binding protein (cAMP-response element binding protein, CREB), which is an important transcription regulator in nerve cells. TAU protein is a kind of tubulin that is part of the cytoskeleton of nerve cells. Both of them play an important role in the occurrence and development of Alzheimer's disease. In recent years, CREB and TAU proteins have become a hot topic in the field of neuroscience; studies have shown that CREB has dysfunction in the early stages of Alzheimer's disease and the excessive phosphorylation of TAU protein is the main cause of Alzheimer's disease. The relationship between CREB dysfunction and TAU protein phosphorylation is the focus of this paper, to explore the relationship between CREB and TAU protein phosphorylation in order to find a new effective treatment strategy for neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease.

Keywords

CREB, CREB Phosphorylation, Tau Protein, Tau Protein Phosphorylation

CREB与TAU蛋白磷酸化研究进展

蔡红玲, 程建军, 商亚珍*

承德医学院中药研究所, 河北省中医药抗痴呆重点研究室, 河北省中药研究与开发重点实验室, 河北 承德
Email: *973358769@qq.com

收稿日期: 2018年6月19日; 录用日期: 2018年7月9日; 发布日期: 2018年7月20日

摘要

CREB是环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB), 是神经细胞
*通讯作者。

内重要的转录调节因子, TAU (microtubule-associated tau, TAU)蛋白是一种微管蛋白, 是神经细胞骨架的组成部分, 二者在老年性痴呆病发生发展中都发挥着重要作用。近年来CREB和TAU蛋白已成为神经科学领域研究的热点, 有研究表明, 在老年性痴呆疾病的早期阶段CREB就有了功能障碍, TAU蛋白的过度磷酸化又是老年痴呆的主要原因。CREB功能障碍和TAU蛋白磷酸化有着怎样的关系是本文论述的重点, 通过CREB和TAU蛋白磷酸化之间关系的探讨来寻找治疗老年性痴呆等神经退行性疾病有效新型的治疗策略。

关键词

CREB, CREB磷酸化, TAU蛋白, TAU蛋白磷酸化

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. CREB 与 CREB 磷酸化

CREB 是调节基因转录的蛋白质, 是普遍存在的一种转录因子, 是短时记忆向长时记忆转换的分子转换器的关键组成部分[1]。CREB 分子是由 341 个氨基酸残基组成, 包括 C-末端启动子结合结构域和 N-末端的转录调控域[2], N 端磷酸化盒的区域是 CREB 转录活性部位, 包含多个磷酸化位点, 是多种蛋白激酶的底物, 能够被多种蛋白激酶磷酸化成为 CREB-p33, CREB-p33 具有生物学活性, 指导其下游的基因表达[3]。另外, CREB 调节基因转录直接受磷酸化作用调控, 抑制 CREB 磷酸化将触发细胞凋亡, 激活 CREB 可促进细胞的存活[4]。在中枢神经系统中, CREB 在调节神经细胞生长发育, 参与神经细胞突触可塑性等方面发挥着重要作用[5], 是神经保护转录网络的一个重要组成部分。

目前, 随着世界人口的老龄化, AD 已成为老年人的常见病和多发病, 是一种多病因参与的慢性、进行性神经退行性疾病。临床上把认知功能丧失和记忆衰退等症状作为诊断 AD 的主要标准, 其发病机制学术界的主流观点主要是在大脑海马、嗅球、皮层以及皮层下细胞内出现过度磷酸化的 TAU 蛋白造成神经原纤维缠结, 还有其他一些因素共同作用导致神经元突触缺失、神经元凋亡、胆碱能功能损害、免疫炎症反应、能量代谢障碍、氧化应激反应、自由基损伤等[6] [7] [8], 最终导致细胞死亡形成老年痴呆症。TAU 蛋白的过度磷酸化是老年痴呆的最主要原因之一[9]。但是有研究者发现 CREB 也参与了 AD 的发生与发展, 他们通过一系列实验研究发现在 AD 发病的早期阶段, 小鼠皮质和嗅球 Ser133 位点磷酸化的 CREB 受损[10] [11], 而磷酸化的 CREB 介导的信号转导通路是突触长时记忆形成所必须[12], 因此磷酸化的 CREB 受损导致记忆力减退, 加重了老年痴呆的发生发展。另有文献报道 AD 的早期阶段突触就发生了变化、树突脊亦有所丢失, 但是通过恢复 CAMP/PKA/CREB 信号通路, 发现它是可逆的[13]。亦有学者发现 AD 患者的海马中 cAMP、CREB、磷酸化 CREB 以及 CREB 结合蛋白(CBP)都下降, 神经元丢失或损伤, 并认为 CREB-CBP 活性下降是散发性 AD 的发病机制之一[14]。

2. TAU 蛋白磷酸化

TAU 蛋白是一种微管相关蛋白, 主要分布在神经元轴突中, 它是神经细胞骨架的重要组成部分, 其主要功能是与微管蛋白相结合促进微管的形成及防止微管的解聚, 维护微管的稳定性[15]。TAU 蛋白是一种磷蛋白, 其功能取决于磷酸化状态, 磷酸基团的结合依赖于 TAU 蛋白的构象和对 TAU 蛋白激酶与

蛋白磷酸酶活性之间的平衡[16]。正常的 TAU 蛋白一般结合 2~3 个磷酸基,当蛋白激酶和蛋白磷酸酶之间平衡被打乱时,TAU 蛋白所结合的磷酸基就会变为 5~9 个[17]。过度磷酸化的 TAU 蛋白空间构象发生改变,不能有效地与微管结合,保证微管的结构与功能,使微管解聚,细胞骨架破坏,且神经细胞内神经纤维缠结,进而导致老年性痴呆[18]。

3. CREB 磷酸化与 TAU 蛋白磷酸化的关系

目前为止,从已发表的国内外文献来看,有关 CREB 和 TAU 蛋白磷酸化在信号转导通路存在着某种联系的研究的专篇报导比较少,本文将从以下三个方面来探讨 CREB 磷酸化与 TAU 蛋白磷酸化的关系。

3.1 AD 病情中 CREB 磷酸化与 TAU 蛋白磷酸化同时被影响

国内曾有研究发现中医电针治疗可以通过 cAMP-PKA-CREB 信号通路提高 P-CERB (在 Ser133 位点磷酸化的 CREB)的活性,抑制 TAU 蛋白的异常磷酸化,从而可以改善 AD 的认知和记忆障碍[19]。国外有文献报道磷酸化 CREB 和 TAU 蛋白是作用于缺血神经元的信号通路交汇点[20],指出降钙素基因相关肽(Calcitonin gene related peptide, CGRP)和细胞膜的特异性体结合,通过一系列的信号通路激活 CREB 并且磷酸化 GSK-3 β ,上调 P-CREB 表达和抑制 TAU 蛋白磷酸化,其机制一是 CGRP 激活 cAMP-PKA 信号通路,上调 PKA 可以直接磷酸化 CREB,二是 CGRP 可以使 GSK-3 β Ser9 位点磷酸化,抑制了 GSK-3 β 的活性,因为 GSK-3 β 是最强大的蛋白激酶能直接磷酸化 TAU 蛋白的多个位点,因此, GSK-3 β 失活减少了对 TAU 蛋白磷酸化,抑制了神经纤维缠结沉积,从而维持神经元的结构与功能的完整性及神经元的存活与再生。另有文献报道一种新型神经营养多糖 MIDI-GAGR 可以促进轴突的生长,增加原发性皮质神经元细胞核内 CREB 的磷酸化,还可以降低 TAU 蛋白高度的磷酸化[21]。因此,在治疗神经领域的疾病过程中 CREB 和 TAU 蛋白同时发生了改变,从而推测两者之间存在着密切的联系。

3.2. 激活的 CREB 对 TAU 蛋白磷酸化的影响

Huanliang Liu 等人提出 PKA 激活 CERB 或者 CREB 的过表达会明显抑制 TAU 蛋白在 mRNA 和蛋白水平的表达[22],从而下降 TAU 蛋白的过度磷酸化。他们研究发现人类 TAU 基因启动子含有三个潜在的 cAMP 反应元件(CRE)的元素,包括 CRE1、CRE2 和 CRE3。CREB 互动这三个 CRE 的顺式元件,CRE1 在抑制 TAU 蛋白表达中起着非常重要的作用。PKA-CREB 信号表达可以抑制内源性的 TAU 蛋白表达上调,PKA 激活 CERB 磷酸化有可能会抑制 TAU 蛋白高度的磷酸化,从而为 CREB 和 TAU 蛋白参与 AD 发病分子调控机制提供了新的思路。Min Xie 等也提出神经元葡萄糖运转体 3 (Glucose transporter 3, GLUT3)在 AD 患者脑中下降,这也与 CREB 和 TAU 蛋白磷酸化有密切关系[23],他们提出 GLUT3 包含了 3 个潜在的 cAMP 反应元件的 CRE1, CRE2 和 CRE3。其中 CRE2, CRE3 促使 GLUT3 的表达,由于钙蛋白酶内部稳定性的特异表达导致钙激活蛋白酶-1 (calpain-1)过渡活化,从而使 CREB 的全长在 Gln 28-Ala 29 片断被截断 41-kDa, CREB 转录功能受到影响, CREB 磷酸化下降,则不能促进 GLUT3 和其他基因的表达, GLUT3 表达水平下降,因此神经元葡萄糖吸收降低,又导致 O-连接的 N-乙酰葡萄糖胺糖基化修饰(O-GlcNAcylation)能力下降, O-GlcNAcylation 活力下降最终引起 TAU 蛋白的异常磷酸化。O-GlcNAcylation 是一种存在于 Ser/Thr 上的翻译后修饰,与磷酸化相似,它参与细胞的信号传递,并与神经退行性疾病的发病机理密切相关。O-GlcNAcylation 调节 PKA-CREB 信号,下调 O-GlcNAcylation 会抑制 PKA-CREB 信号通路使 TAU 蛋白 Thr205 位点磷酸化增强[24]。近年来还有学者提出,通过调节信号通路 AKT/CREB 可以阻止大脑中 TAU 蛋白的过度磷酸化,活化的 AKT 既可抑制 GSK-3 β 的活性又可促进 CREB 的磷酸化,最终促进了突触蛋白的表达和突触的可塑性,增加学习记忆的过程[25]。

3.3. TAU 蛋白以及过度磷酸化的 TAU 蛋白对磷酸化的影响

M. Cecilia Ljungberg 等人提出 $A\beta$ 低聚物等会引起 TAU 蛋白发生错误定位, 从轴突转移到了树突, TAU 蛋白积聚在树突棘, 从而导致 rTg450 神经元树突 NMDA 受体减少, 功能下降, 导致 P-CREB 活性降低[26]。N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA 受体), 是离子型谷氨酸受体的一个亚型, NMDA 受体主要分布在树突棘头的突触后膜, 它不仅在神经系统发育过程中发挥重要的生理作用而且对神经元回路的形成亦起着关键的作用, 是学习和记忆过程中一类至关重要的受体[27]。NR2B (N-methyl-D-aspartate receptor subtype2B, NR2B)亚基在多种突触信号事件、蛋白质的相互作用以及人类神经退行性疾病中行使着极其重要的生物学功能, 含 NR2B 亚基的 NMDA 受体是调节 CREB 的活性的一个关键点, 只有当 NR2B 亚基很稳定时, NMDA 才能调节 CREB 磷酸化。有研究提出, TAU-NR2B-CREB 通路是 AD 形成的代偿机制, 过度磷酸化的 TAU 蛋白通过干扰酪氨酸激酶(Fyn)和突触蛋白(postsynaptic density protein95, PSD-95)的复合物 Fyn NMDA 受体 NR2B 亚单位/NR2B/PSD-95, 从而影响 NR2B 亚单位的生物活性, 最终导致 CREB 活性的下调[28]。异常的磷酸化的 TAU 蛋白使 NR2B 亚基稳定性下降, 导致 NMDA 不能调节 CREB 而使 CREB 磷酸化下降。所以, NMDA 受功能的增强提高了老年痴呆认知功能可以作为治疗老年痴呆的一个靶点。

4. 展望

综上所述可以看出 CREB 和 TAU 蛋白二者之间确实存在着不可分割的联系, cAMP-PKA-CREB 信号通路, AKT/CREB 信号, TAU-NR2B-CREB 通路将二者紧密的联系在一起。二者之间是否还存在着其他的联系, 有待于进一步探讨, 其目的是为了使得 CREB 和 TAU 蛋白通过一系列信号转导协同保护神经元, 联合应用作用会更强, 为改善老化与认知障碍提供新型治疗策略, CREB 和 TAU 蛋白有可能成为恢复神经功能研究和治疗老年痴呆的新靶点。

基金项目

河北省首届百名优秀创新人才支持计划项目(首届); 河北省教育厅科学技术重点资助项目(ZD20131022); 河北省自然金资助项目(No. C2009001007, H2014406048); 河北省中医药管理局资助项目(No. 05027); 承德医学院中药药理学重点发展学科。

参考文献

- [1] Cho, K., Cho, M.-H., Seo, J.-H., *et al.* (2015) Calpain-Mediated Cleavage of DARPP-32 in Alzheimer's Disease. *Ageing Cell*, **14**, 878-886. <https://doi.org/10.1111/acel.12374>
- [2] 余瑞元, 王燕峰, 徐长法. CREB 研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2003, 23(1): 39-47.
- [3] 葛军, 张玉, 宋红生, 等. CREB 转录因子及其磷酸化信号通路的研究进展[J]. 安徽农业科学, 2010, 38(30): 16769-16774.
- [4] 宋海龙, 郑焱, 王晓民. CREB 信号通路在神经系统中的调控及功能[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2013, 29(9): 797-804.
- [5] Saura, C.A. and Valero, J. (2011) The Role of CREB Signaling in Alzheimer's Disease and Other Cognitive Disorders. *Reviews in the Neurosciences*, **22**, 153-169. <https://doi.org/10.1515/rns.2011.018>
- [6] 汪海涛, 徐江平. 磷酸二酯酶 4 作为改善认知药物作用靶点的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(1): 44-49.
- [7] 沈阳, 陈宇, 傅洁瑜, 等. 老年痴呆症的分子机制[J]. 生命科学, 2014, 26(6): 551-559.
- [8] 朱美娥. $A\beta$ 片段神经毒性诱导 NG108-15 细胞创建老年性痴呆细胞模型的作用[J]. 中国医院药学, 2016(36): 246.
- [9] 邢婷婷, 魏文石. 针对 tau 蛋白治疗阿尔茨海默病的药物研究进展[J]. 世界临床药物, 2017, 38(4): 282-288.

- [10] 郑桃林, 王哲, 刘超, 等. 淫羊藿苷对 AD 细胞模型 CREB 表达的影响及机制研究[J]. 卒中与神经疾病, 2014, 21(4): 203-206.
- [11] 张娜. 地黄饮子对 AD 的治疗作用及调节 CREB/FGC-1a 通路改善线粒体功能的机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [12] Kempf, S.J., Metaxas, A. and Ibáñez-Vea, M. (2016) An Integrated Proteomics Approach Shows Synaptic Plasticity Changes in an APP/PS1 Alzheimer's Mouse Model. *Oncotarget*, **7**, 33627-33647. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9092>
- [13] Bakota, L. and Brandt, R. (2016) TAU Biology and TAU-Directed Therapies for Alzheimer's Disease. *Drugs*, **76**, 301-313. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0529-0>
- [14] 陈兴泳, 唐荣华, 唐洲平. 环磷酸腺苷反应元件结合蛋白与阿尔茨海默病[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2008, 15(2): 144-146.
- [15] 张鸿日, 彭静华, 周洪龙. TAU 蛋白的研究进展[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2016, 2(2): 108-111.
- [16] Mietelska-Porowska, A., Wasik, U., Goras, M., et al. (2014) TAU Protein Modifications and Interactions: Their Role in Function and Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, **15**, 4671-4713. <https://doi.org/10.3390/ijms15034671>
- [17] 崔行. TAU 蛋白与老年性痴呆[J]. 山东医药, 2000, 40(20): 51-52.
- [18] 王建枝, 田青. TAU 蛋白过度磷酸化机制及其在阿尔茨海默病神经元变性中的作用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2012, 39(8): 771-777.
- [19] 易显富, 彭力, 张泽月, 等. 电针对 A β 25-35 致阿尔茨海默病模型大鼠 cAMP/PKA/CREB 信号转导通路的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(2): 128-130.
- [20] Li, W.C., Zhang, Z.H., Fang, X.B., et al. (2010) Calcitonin Gene-Related Peptide Enhances CREB Phosphorylation and Attenuates TAU Protein Phosphorylation in Rat Brain during Focal Cerebral Ischemia/Peperfusion. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **64**, 430-436. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2009.06.009>
- [21] Makani, V., Jang, Y., Christopheret, K., et al. (2016) BBB-Permeable Neuroprotective and Neurotrophic Polysaccharide Midi-GAGR. *PLoS ONE*, **11**, e0149715. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149715>
- [22] Liu, H., Jin, X., Yin, X., et al. (2015) PKA-CREB Signaling Suppresses TAU Transcription. *Journal of Alzheimer's Disease*, **46**, 239-248. <https://doi.org/10.3233/JAD-142610>
- [23] Jin, N., Qian, W., Yin, X., et al. (2013) CREB Regulates the Expression of Neuronal Glucose Transporter 3: A Possible Mechanism Related to Impaired Brain Glucose Uptake in Alzheimer's Disease. *Nucleic Acids Research*, **41**, 3240-3256. <https://doi.org/10.1093/nar/gks1227>
- [24] Xie, S., Jin, N., Gu, J., et al. (2016) O-GlcNAcylation of Protein Kinase A Catalytic Subunits Enhances Its Activity: A Mechanism Linked to Learning and Memory Deficits in Alzheimer's Disease. *Aging Cell*, **15**, 455-464. <https://doi.org/10.1111/accel.12449>
- [25] Alex Grizzella, J., Patelb, S., Echeverria, V., et al. (2017) Cotinine Improves Visual Recognition Memory and Decreases Cortical Tau Phosphorylation in the Tg6799 Mice. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, **78**, 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.05.010>
- [26] Cecilia Ljungberg, M., Ali, Y.O. and Zhu, J. (2012) CREB-Activity and nmnat2 Transcription Are Down-Regulated Prior to Neurodegeneration, While NMNAT2 Over-Expression Is Neuroprotective, in a Mouse Model of Human TAUopathy. *Human Molecular Genetics*, **21**, 251-267. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr492>
- [27] 李婷婷, 廖英俊, 于海洋, 等. 铅暴露对仔鼠学习记忆能力及发育早期海马组织中 N-甲基-D 天门冬氨酸受体亚单位表达的影响[J]. 环境与健康杂志, 2016, 33(1): 9-14.
- [28] Xie, M., Wang, S.-H., Lu, Z.-M., et al. (2014) UCH-L1 Inhibition Involved in CREB Dephosphorylation in HippocAMPal Slices. *Journal of Molecular Neuroscience*, **53**, 59-68. <https://doi.org/10.1007/s12031-013-0197-z>

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8712，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：acm@hanspub.org