

Tau蛋白与分子伴侣的相互作用

吕淑婷, 邓云松, 肖时锋*

(深圳大学生命与海洋科学学院, 深圳 518060)

摘要: 作为老年人中最常见的一种神经退行性疾病, 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)发病机制一直未明确, 多种因素共同作用导致该病的发生和发展。AD患者脑内的一大关键病理特征是异常磷酸化的Tau蛋白错误折叠、聚集形成的神经纤维缠结。作为调节蛋白质构象的重要分子, 分子伴侣可以与Tau蛋白发生相互作用, 对Tau蛋白的聚集产生一定的影响。本文主要介绍了4种与Tau蛋白相互作用的分子伴侣, 包括HSP70、HSP90、HSP40和sHSP, 并从结构生物学角度详细描述了它们互作的分子机制。本文进一步展望了以HSP或其相关分子为靶标的AD药物的研发前景, 为AD的防治研究提供新思路。

关键词: 阿尔茨海默病; Tau蛋白; 聚集; 分子伴侣; 相互作用

The interactions between Tau protein and molecular chaperones

LYU Shuting, DENG Yunsong, XIAO Shifeng*

(College of Life Sciences and Oceanography, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease happened in elderly, with unclear pathogenesis. Several factors work together to lead to the occurrence and development of the disease. One critical pathological characteristic of AD is the neurofibrillary tangles consisting of hyperphosphorylated Tau protein via misfolding and aggregating. As an important type of molecules that regulate protein conformation, molecular chaperones can interact with Tau protein and play a certain role in the aggregation of Tau protein. This review mainly introduces four significant molecular chaperones that interact with Tau protein, including HSP70, HSP90, HSP40 and sHSP. Their interaction mechanisms are described in term of structure biology. This review prospects the potential of HSP or related molecules as the target for AD drug design as well, providing new strategies for future researches on the prevention and treatment of AD.

Key Words: Alzheimer's disease; Tau protein; aggregation; molecular chaperone; interaction

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种老年人中最常见的神经退行性疾病, 该病具有慢性进行性发展加重的特征。AD的一个主要病理特征为过度磷酸化的Tau聚集形成的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)。越来越多的研究关注Tau蛋白在AD的病理发生与发展中的作用, 以

Tau为靶点的AD药物研究也逐渐兴起。本文基于AD介绍了不同分子伴侣与Tau蛋白相互作用的机制, 以期研究AD药物和预防提供新思路与新靶标。

1 Tau蛋白的结构及功能

早在40多年前, 科学家首次从猪脑中分离出

收稿日期: 2022-03-29

基金项目: 深圳市基础研究学科布局项目(JCYJ20180507182417779)

第一作者: E-mail: 2100251022@email.szu.edu.cn

*通信作者: E-mail: sxiao@szu.edu.cn

一种对微管组装功能起关键作用的蛋白质，并将其命名为Tau^[1]。1986年，Grundke-Iqbal等^[2]利用Tau的单克隆抗体进行免疫组化检测，其实验结果表明，AD患者脑中对螺旋纤维(paired helical filament, PHF)的主要成分是异常磷酸化的Tau蛋白。同年，Wood等^[3]利用Tau单克隆抗体对NFT进行光学和电子显微镜免疫标记，结果显示，Tau蛋白的异常合成、修饰或聚集最终导致了缠结的形成。这些发现将一众研究者的目光聚焦到Tau蛋白，在随后的几十年间，人们围绕Tau蛋白进行了广泛的研究。

Tau蛋白是一种微管相关蛋白，由位于染色体17q21上的*MAPT*基因编码，在大脑中的额叶、颞叶、海马等神经元细胞中均发现其存在^[4,5]。完整的Tau包含N末端突出结构域、富含脯氨酸结构域、微管结合域及C末端，其中重复序列构成微管结合区域的核心以及PHF的核心^[6]。Tau经选择性剪接作用后产生6种同源异构体，根据Tau序列中是否含有重复序列R2，将他们分为3R-Tau与4R-Tau。由于4R-Tau比3R-Tau多了一个重复序列R2，故4R-Tau的微管亲和力较高，且其促进微管组装的效率也更高^[7]。

Tau最开始被发现是因为其能促进微管组装及维持微管稳定性，而随后的众多研究表明，Tau蛋白的功能不限于此。Tau具有保护神经元基因组DNA和细胞质及核RNA完整性的功能，并且在调节RNA代谢中发挥一定的作用^[8]。Tau广泛分布在树突中，可能参与了突触可塑性的分子级联过程^[9]。另外还有研究表明，在精子发生的分裂过程中，Tau蛋白可能参与了稳定微管及精子细胞极性^[10]。

2 Tau聚集与AD

Tau蛋白是一种高度可溶的天然无规蛋白(intrinsically disordered proteins, IDPs)。正常生理条件下，Tau几乎不发生聚集；但在病理条件下，Tau蛋白结构发生改变，发生聚集，使其溶解性大大降低。不溶性的Tau蛋白聚集体是包括许多神经退行性疾病在内的Tau蛋白病的典型特征，其中最广为人知的一类Tau蛋白病就是AD^[11]。有研究表明，在AD中，相较于A β 病理，Tau病理表现出与

临床认知障碍更高的正相关性。并且NFTs的数量与患者的痴呆程度呈明显的正相关，在患者出现认知障碍后，针对Tau的治疗策略可能会更加有效^[12-14]。

Tau聚集的一个驱动因素是翻译后修饰，主要包括磷酸化、乙酰化等。正常人脑内Tau蛋白磷酸化水平较低，但在AD晚期患者脑内Tau的磷酸化水平比正常人高3~4倍^[15]。此外，基因突变也是导致Tau发生聚集的一个重要原因^[16]。Tau发生聚集主要有两种途径，分别为种子途径与非种子途径。前者是从Tau单体开始发生演变，而后者则是由传播的Tau种子开始进行后面部分的“加工”。Tau纤维化的过程动力学曲线呈S型，主要由滞后期、延伸期和平台期三个阶段组成^[17,18]。Tau纤维化是通过成核聚集机制进行的，无序的Tau单体逐渐形成淀粉样纤维的过程中，其构象不断发生转变，使其更容易聚集。在此过程中，单体需要聚集成核再进行延伸形成纤维，而成核是整个过程中的限速步骤，该步骤发生在迟滞期，顺利渡过该时期后，Tau纤维即可快速进行生长延伸^[19]。而种子途径则省去成核步骤，直接跳过迟滞期，所以其纤维化进程会显得更加容易。最后达到平台期，该过程体系中纤维体的总量保持动态平衡。

3 Tau与分子伴侣

分子伴侣(molecular chaperone)是一类高度保守的蛋白质，根据蛋白质的相对分子质量和序列的相似性，可以将已发现的伴侣蛋白分为热休克蛋白28(heat shock protein 28, HSP28)家族、HSP40家族、HSP60家族、HSP70家族、HSP90家族、HSP100家族以及sHSP^[20,21]。它们广泛存在于细胞内各个部位，在蛋白质完成正确组装中起着关键作用，但不构成蛋白质最后功能结构中的组成部分。自分子伴侣被发现以来，人们在许多细胞代谢过程中均对分子伴侣的功能作用进行了概括：参与新生肽链的折叠与组装；帮助变性蛋白质复性；参与微管的形成和修复；协助线粒体蛋白跨膜转运；调节多种信号传递通路；调节复制与转录等^[22]。

在细胞生理环境中，蛋白质分子是高度动态的。为了防止蛋白质出现错误折叠或异常聚集，

分子伴侣发挥了重要作用——协助蛋白质进行正确折叠并稳定其构象, 确保蛋白质有效完成一系列生理进程, 从而维持蛋白质的平衡^[21,23]。而在衰老和疾病过程中, 由于种种因素会导致伴侣蛋白无法正常行使功能, 使细胞内蛋白质网络变得不稳定, 最终可能导致细胞的凋亡^[24]。Tau蛋白异常聚集是AD的一个重要病理特征, 而分子伴侣作为一种能够阻止蛋白聚集、促进聚集解体聚的主要因子, 其在神经保护机制中也有重要作用^[25]。已有众多研究表明, 分子伴侣与AD病理条件下的Tau蛋白关系密切。

3.1 HSP70与Tau

HSP70又称热激蛋白70, 主要由N端结构域与C端结构域两部分组成, 其中N端为核苷酸结合域并具有ATP酶的活性, C端为底物结合域。该家族主要包含结构型HSC70和诱导型HSP70两种蛋白质。两者的氨基酸序列90%是相同的, 均在蛋白质折叠中发挥作用。有证据表明, HSP70能通过不同的机制阻止或抑制Tau蛋白单体聚集, 从而发挥其保护作用^[26]。

Jinwal等^[27]发现, 在正常生理情况下, Tau蛋白会折叠形成MC1构象, 而HSC70具有促进MC1构象形成的功能, 同时还能增强由Tau介导的微管聚合。据此推测, HSC70促进Tau形成MC1是一种保护机制, 是为了防止Tau在神经元中进行自我组装。Baughman等^[28]利用荧光和磁共振光谱技术研究发现, HSC70是一种能够完全结合Tau重复序列并能高效阻止其纤维形成与延长的强抑制剂, HSC70识别出Tau中易于聚集的序列, 覆盖其纤维和纤维末端以达到强有力的抑制效果。此外, 有研究对人类和小鼠脑中的HSC70相互作用蛋白(carboxyl terminus of HSC70 interacting protein, CHIP)进行定量分析, 发现AD样品中的CHIP和HSP70的水平高于正常对照组, 表明早期阶段形成NFTs时可能会上调CHIP的水平, CHIP与HSP70协同作用阻止Tau的聚集^[29]。CHIP则在Tau蛋白发生异常时募集形成蛋白复合物, 从而诱导Tau蛋白通过HSP-泛素-蛋白酶体系统进行泛素化或通过溶酶体途径使其降解, 帮助消除异常Tau, 维持蛋白质稳态^[30]。Kundel等^[31]研究分析HSP70抑制K18 ΔK280 Tau突变体自组装的机制, 发现HSP70通过

抑制Tau形成纤维核心, 阻碍其决速步骤, 最终达到阻止其聚集的目的。并且HSP70还会将寡聚体与具有纳米级亲和力的成熟Tau纤维结合形成一种能抑制Tau种子进一步聚集的保护性复合物, 既能阻止Tau成核, 也能阻止其延伸。

3.2 HSP90与Tau

HSP90的相对分子质量为83 000~90 000, 具有N-末端、中间连接区和C-末端三个主要的结构域。其中N-末端高度保守并且包含ATP结合位点, 中间结构域可以连接共伴侣分子, C-末端负责二聚化。HSP90作为真核细胞中含量最丰富的蛋白质之一, 共有四种不同的亚型: 位于胞质内的应激诱导型HSP90α和组成结构型HSP90β、位于内质网中的葡萄糖调节蛋白94(glucose regulated protein, GRP94)以及位于线粒体基质中的肿瘤坏死因子受体相关蛋白-1(tumor necrosis factor receptor-associated protein-1, TRAP-1)^[32,33]。HSP90是一种ATP依赖性的伴侣蛋白, 它可伴随蛋白质的“终生”, 从辅助蛋白质折叠、复杂组装、维持蛋白质稳态到最后的降解。除此之外, HSP90还能对底物进行活化, 例如活化一些信号转导和调控过程中的激酶和转录因子, 或增强底物蛋白质的活性^[33-35]。

一些针对神经退行性疾病的研究发现, HSP90通过调节蛋白激酶的表达从而调控Tau蛋白的磷酸化水平^[24]。当Tau蛋白开始发生异常变化时, HSP90可能不会阻止反而任由其进行聚集, 甚至会增强病变Tau的毒性; HSP90或者HSP90-Tau复合物抑制剂能够减轻AD中的Tau病理^[36]。早期一篇*Cell*文章通过解析HSP90-Tau复合物结构发现HSP90结合到Tau的一个宽阔区域, 包括易于积聚的重复序列, 同时HSP90上的一个106 Å长的底物结合界面允许很多低亲和力的接触。这一模型解答了HSP90如何特异性地选择晚期折叠中间体, 显示HSP90更多地参与Tau的晚期折叠^[37]。近期一项研究通过电子顺磁共振显示HSP90与Tau结合后, 打开Tau的回形针结构, 而这些暴露的结构正是负责Tau聚集的区域, 因此HSP90会引起Tau的寡聚化^[38]。HSP90在稳定“客户蛋白质”及辅助其行使功能时, 常与共伴侣蛋白共同发挥协调作用, 并且能够有效防止蛋白质的错误折叠和聚集^[39,40]。

HSP90的共伴侣包括HSP90 ATP酶激活因子1(activator of HSP90 ATPase-1, AHA1)、HSP90调节转录因子热休克因子1(heat shock factor 1, HSF1)、CHIP等^[41]。其中, AHA1对HSP90 ATP酶活性有增强作用, 其与HSP90相互作用会使ATP酶循环加速, 导致Tau蛋白的积累。相关研究对人脑组织中的AHA1与Tau病理学进行共定位, 发现这种关联与AD的进展呈正相关^[42]。HSF1调控HSP90的表达水平, 发生应激时HSP90释放HSF1并进行磷酸化、三聚化等反应诱导HSR导致其表达量增加, 而HSF1与HSP90结合形成复合物可阻止HSR的发生, 故HSF1的活化对细胞的存活具有关键作用^[43,44]。另外, 有研究表明, 在人脑和Tau致病小鼠模型中, HSF1的降解是异常Tau发病机制的前提之一, 永久性HSF1缺失会反向引起慢性未折叠蛋白反应激活, 导致老年HSF1杂合子敲除小鼠海马中异常的Tau磷酸化和聚集^[45]。

3.3 HSP40与Tau

HSP40又称J蛋白(J-domain protein, JDP), 是人类最大的伴侣蛋白家族。所有JDP都包含一个特征性的保守J结构域, 该结构域可以结合并激活HSP70, 通过刺激ATP水解进而调节HSP70的功能^[46,47]。根据家族成员的结构与组成, 可将JDP分为A类、B类和C类三个亚型, 其中A类和B类JDP含有甘氨酸-苯丙氨酸富结构域和二聚化结构域, A类JDP还具有锌指结构域; C类JDP是数量及种类最多的亚型, 但它只含有一个可以位于其结构中任何位置的J结构域^[46]。

有不少关于体内和体外的实验表明JDP与神经退行性疾病的发展有关联, 这里主要介绍JDP与Tau之间的联系。Abisamabra等^[48]发现, 体内DnaJA1与Tau水平呈负相关, 过量的DnaJA1对于降低Tau聚集体的水平具有重要作用, 可以防止Tau的神经毒性; 敲除DnaJA1会导致Tau的积累。结果证明, 作为HSC70和HSP70主要调节者的DnaJA1, 可以调节Tau的稳定性。另外, 最近有研究表明, 一类JDP家族成员DnaJC7, 编码一个完全不同的TPR结构域去识别对Tau蛋白聚集调控重要的局部结构, 与Tau的重复序列相互作用, 结合Tau蛋白中的天然折叠的结构元件, 达到抑制其聚集形成淀粉样原纤维的效果, 并且在一定程度上

影响Tau在体内和细胞中的播种, 能够有效预防Tau的聚集^[49]。

3.4 sHSP与Tau

小热休克蛋白(small heat shock protein, sHSP)是一类相对分子质量较低的蛋白质, 其数值为12 000~43 000。sHSP的特征是具有保守的 α 晶体状蛋白结构域(alpha-crystallin domain, ACD), 能够结合错误折叠的蛋白质并与之相互作用, 并维持蛋白质稳态^[50]。作为分子伴侣的sHSP可以与底物结合形成sHSP-底物复合物, 阻止蛋白质发生不可逆的聚集, 从而有效保护细胞^[51,52]。sHSP与多种疾病的发生及发展关系密切, 多种sHSP在AD的病理机制中发挥不同的作用。Baughman等^[28]发现, HSP B1以延迟但不阻止纤维形成的方式与早期的Tau蛋白进行短暂的、较弱的交互作用, 但当时对于HSP B1在结构上是如何与Tau作用的机制所知甚少。进行深入研究后发现, Tau蛋白既会结合于HSP B1的ACD中的结合沟, 又与无序的N端区(N-terminal region, NTR)结合。但Tau与ACD的结合与伴侣功能无关, 与NTR相互作用才能产生伴侣活性, ACD-NTR的内在相互作用调控HSP B1对Tau的伴侣活性, 这种机制对抵御病理性Tau聚集具有一定作用^[53]。

4 总结与展望

维持蛋白质的稳态对于维持细胞正常生理活动至关重要, 蛋白质的损伤或异常折叠可能是多种疾病的病理学基础。AD的一个主要病理变化是Tau蛋白的异常聚集形成NFTs, 并且NFT的数量与临床痴呆程度正相关。分子伴侣作为一种维稳重要分子, 在协助蛋白质正确折叠、降解错误折叠蛋白以及抑制蛋白质聚集中发挥重要作用。已有不少研究将Tau蛋白与分子伴侣蛋白联系在一起, 探究不同分子伴侣在Tau聚集前或聚集中是如何与之发生相互作用的。一些分子伴侣可能是单独起作用, 另一些则与其共伴侣蛋白协同作用, 均对Tau蛋白的聚集产生一定的影响。

目前, 已经有以分子伴侣或其相关分子作为疾病治疗靶点的药物在进行临床试验或科学研究。如HSP90抑制剂RGRN-305治疗银屑病的I期临床效果良好, 有望成为该病的创新型口服药

物^[54]。PARP抑制剂Olaparib和HSP90抑制剂Onalespib的联合用药在晚期实体瘤患者治疗的I期临床试验中达到了预期效果^[55]。治疗丙型肝炎的药物telaprevir通过阻断细菌中HSP70的功能来增加细菌对抗生素的敏感性,降低抗生素耐药性^[56]。然而,分子伴侣相关的药物在神经退行性疾病治疗中未见临床报导,仅有部分前期实验基础研究。小分子ASS234能够显著提高神经细胞SH-SY5Y中包括HSP60、HSP105、HSF1、DnaJA1等在内的一系列分子伴侣的表达水平,从而减少一些蛋白质的错误折叠和聚集,有望成为治疗AD的潜力药物分子^[57]。萝卜硫素喂养三转基因AD小鼠后,小鼠脑内的HSP70和CHIP蛋白水平显著增加,并伴随着A β 和Tau聚集的清除。同时作者发现,萝卜硫素处理CHIP缺陷型原代神经元后,CHIP水平升高,A β 和Tau聚集减少^[58]。芦笋提取物ETAS®50恢复了APP/PS1小鼠的认知功能,提高了小鼠脑内HSP70和HSP27的水平,降低了A β 、Tau以及caspase-3的水平,达到神经保护的作用^[59]。未来研究的一个重要科学问题是:哪些分子伴侣与Tau错误折叠或聚集密切相关?针对这些分子伴侣进行的药物开发是治疗包括AD在内的Tau蛋白病的一个新方向,具备广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Weingarten MD, Lockwood AH, Hwo SY, et al. A protein factor essential for microtubule assembly. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1975, 72(5): 1858-1862
- [2] Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, et al. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83(13): 4913-4917
- [3] Wood JG, Mirra SS, Pollock NJ, et al. Neurofibrillary tangles of Alzheimer disease share antigenic determinants with the axonal microtubule-associated protein tau (tau). *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83(11): 4040-4043
- [4] Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, et al. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron*, 1989, 3(4): 519-526
- [5] 陈林媛, 毛子君, 陆祎虹, 等. Tau蛋白过度磷酸化对阿尔茨海默病的影响. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(61): 61-62
- [6] Mandelkow E, von Bergen M, Biernat J, et al. Structural principles of tau and the paired helical filaments of alzheimer's disease. *Brain Pathol*, 2007, 17(1): 83-90
- [7] Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(1): 22-35
- [8] Violet M, Delattre L, Tardivel M, 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
- [9] Frandemiche ML, De Seranno S, Rush T, et al. Activity-dependent tau protein translocation to excitatory synapse is disrupted by exposure to amyloid-beta oligomers. *J Neurosci*, 2014, 34(17): 6084-6097
- [10] Sigala J, Jumeau F, Buée L, et al. La protéine microtubulaire Tau testiculaire: une place dans la spermatogénèse? *Morphologie*, 2015, 99(327): 141-148
- [11] Limorenko G, Lashuel HA. Revisiting the grammar of tau aggregation and pathology formation: how new insights from brain pathology are shaping how we study and target tauopathies. *Chem Soc Rev*, 2022, 51(2): 513-565
- [12] 周艳, 储丹丹. 阿尔茨海默病中tau蛋白的病理改变与治疗策略. 南通大学学报: 医学版, 2021, 41(3): 6
- [13] Carlomagno Y, Manne S, DeTure M, et al. The AD tau core spontaneously self-assembles and recruits full-length tau to filaments. *Cell Rep*, 2021, 34(11): 108843
- [14] 侯芳萌, 付剑亮. 靶向Tau蛋白的阿尔茨海默病免疫治疗研究进展. 国际药学研究杂志, 2020, 47(10): 774-780
- [15] De-Paula VJ, Radanovic M, Diniz BS, et al. Alzheimer's disease. *Subcell Biochem*, 2012, 65: 329-352
- [16] Ferrer I, López-González I, Carmona M, et al. Glial and neuronal tau pathology in tauopathies. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2014, 73(1): 81-97
- [17] Lee CC, Nayak A, Sethuraman A, et al. A three-stage kinetic model of amyloid fibrillation. *Biophys J*, 2007, 92(10): 3448-3458
- [18] Kuret J, Chirita CN, Congdon EE, et al. Pathways of tau fibrillization. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1739(2-3): 167-178
- [19] Nizynski B, Dzwolak W, Nieznanski K. Amyloidogenesis of tau protein. *Protein Sci*, 2017, 26(11): 2126-2150
- [20] Boston RS, Viitanen PV, Vierling E. Molecular chaperones and protein folding in plants. *Plant Mol Biol*, 1996, 32(1-2): 191-222
- [21] Kim YE, Hipp MS, Bracher A, et al. Molecular chaperone functions in protein folding and proteostasis. *Annu Rev Biochem*, 2013, 82(1): 323-355
- [22] 安建平, 郭峰, 王廷璞. 分子伴侣及其功能的研究进展. 天水师范学院学报, 2004, 24(5): 13-17
- [23] Kampinga HH, Hageman J, Vos MJ, et al. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones*, 2009, 14(1): 105-111

- [24] 邱玉华, 窦非. 分子伴侣作为阿尔兹海默病治疗靶标的研究进展. 东南大学学报(医学版), 2011, 30(3): 522-525
- [25] 梅加明, 牛朝诗. 热休克蛋白在神经变性疾病中作用的研究. 进展立体定向和功能神经外科杂志, 2007, 20(6): 373-377
- [26] 谢启杨. 热休克蛋白70在阿尔兹海默病模型中的研究进展. 海峡药学, 2020, 32(7): 1-4
- [27] Jinwal UK, O'Leary Iii JC, Borysov SI, et al. Hsc70 rapidly engages tau after microtubule destabilization. *J Biol Chem*, 2010, 285(22): 16798-16805
- [28] Baughman HER, Clouser AF, Klevit RE, et al. HspB1 and Hsc70 chaperones engage distinct tau species and have different inhibitory effects on amyloid formation. *J Biol Chem*, 2018, 293(8): 2687-2700
- [29] Sahara N, Murayama M, Mizoroki T, et al. *In vivo* evidence of CHIP up-regulation attenuating tau aggregation. *J Neurochem*, 2005, 94(5): 1254-1263
- [30] Kumar P, Pradhan K, Karunya R, et al. Cross-functional E3 ligases parkin and c-terminus Hsp70-interacting protein in neurodegenerative disorders. *J Neurochem*, 2012, 120(3): 350-370
- [31] Kundel F, De S, Flagmeier P, et al. Hsp70 inhibits the nucleation and elongation of tau and sequesters tau aggregates with high affinity. *ACS Chem Biol*, 2018, 13(3): 636-646
- [32] Jackson SE. Hsp90: structure and function. *Top Curr Chem*, 2013, 328: 155-240
- [33] 赵维洋, 王鹤飞, 禹媛, 等. Hsp90细胞质亚型的分子结构、功能及与疾病的关系. 生命的化学, 2019, 39(4): 631-636
- [34] 李艳光, 曹富民. Hsp90的功能及Hsp90抑制剂的研究进展. 食管外科电子杂志, 2013, 1(4): 168-172
- [35] Ou JR, Tan MS, Xie AM, et al. Heat shock protein 90 in Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 1-7
- [36] Blair LJ, Sabbagh JJ, Dickey CA. Targeting Hsp90 and its co-chaperones to treat Alzheimer's disease. *Expert Opin Therapeutic Targets*, 2014, 18(10): 1219-1232
- [37] Karagöz GE, Duarte AMS, Akoury E, et al. Hsp90-tau complex reveals molecular basis for specificity in chaperone action. *Cell*, 2014, 156(5): 963-974
- [38] Weickert S, Wawrzyniuk M, John LH, et al. The mechanism of Hsp90-induced oligomerization of tau. *Sci Adv*, 2020, 6(11): eaax6999
- [39] Zou M, Bhatia A, Dong H, et al. Evolutionarily conserved dual lysine motif determines the non-chaperone function of secreted Hsp90alpha in tumour progression. *Oncogene*, 2017, 36(15): 2160-2171
- [40] Lackie RE, Maciejewski A, Ostapchenko VG, et al. The Hsp70/Hsp90 chaperone machinery in neurodegenerative diseases. *Front Neurosci*, 2017, 11: 254
- [41] 魏淑贤, 李素华, 王晓雪, 等. 阿尔兹海默病与HSP90及共伴侣蛋白的相关研究. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(16): 100-101,103
- [42] Shelton LB, Baker JD, Zheng D, et al. Hsp90 activator Aha1 drives production of pathological tau aggregates. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(36): 9707-9712
- [43] Zou J, Guo Y, Guettouche T, et al. Repression of heat shock transcription factor Hsf1 activation by Hsp90 (Hsp90 complex) that forms a stress-sensitive complex with Hsf1. *Cell*, 1998, 94(4): 471-480
- [44] Urban MJ, Dobrowsky RT, Blagg BSJ. Heat shock response and insulin-associated neurodegeneration. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, 33(3): 129-137
- [45] Kim E, Sakata K, Liao FF. Bidirectional interplay of Hsf1 degradation and UPR activation promotes tau hyperphosphorylation. *PLoS Genet*, 2017, 13(7): e1006849
- [46] Zarouchlioti C, Parfitt DA, Li W, et al. DnaJ proteins in neurodegeneration: essential and protective factors. *Phil Trans R Soc B*, 2018, 373(1738): 20160534
- [47] Ayala Mariscal SM, Kirstein J. J-domain proteins interaction with neurodegenerative disease-related proteins. *Exp Cell Res*, 2021, 399(2): 112491
- [48] Abisambra JF, Jinwal UK, Suntharalingam A, et al. DnaJA1 antagonizes constitutive Hsp70-mediated stabilization of tau. *J Mol Biol*, 2012, 421(4-5): 653-661
- [49] Hou Z, Wydorski PM, Perez VA, et al. DnaJC7 binds natively folded structural elements in tau to inhibit amyloid formation. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5338
- [50] 胡杨, 彭茜, 王倩, 等. 小热休克蛋白与阿尔兹海默病病理机制的研究进展. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(9): 1004-1006
- [51] 夏佳音, 张耀洲. 小热休克蛋白的结构和功能. 中国生物化学与分子生物学报, 2007, 23(11): 911-915
- [52] 于可明, 王海山, 陈文博, 等. 小热休克蛋白家族的研究进展. 安徽农学通报, 2009, 15(5): 49-51
- [53] Baughman HER, Pham THT, Adams CS, et al. Release of a disordered domain enhances HspB1 chaperone activity toward tau. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(6): 2923-2929
- [54] Bregnhøj A, Thuesen KKH, Emmanuel T, et al. HSP90 inhibitor RGRN-305 for oral treatment of plaque-type psoriasis: efficacy, safety and biomarker results in an open-label proof-of-concept study. *Br J Dermatol*, 2022, 186(5): 861-874
- [55] Konstantinopoulos PA, Cheng SC, Supko JG, et al. Combined PARP and Hsp90 inhibition: preclinical and Phase 1 evaluation in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer*, 2022, 126(7): 1027-1036
- [56] Hosfelt J, Richards A, Zheng M, et al. An allosteric inhibitor of bacterial Hsp70 chaperone potentiates antibiotics and mitigates resistance. *Cell Chem Biol*, 2022, 29(5): 854-869

-
- [57] Ramos E, Romero A, Marco-Contelles J, et al. Modulation of heat shock response proteins by ASS234, targeted for neurodegenerative diseases therapy. [Chem Res Toxicol](#), 2018, 31(9): 839-842
- [58] Lee S, Choi BR, Kim J, et al. Sulforaphane upregulates the heat shock protein co-chaperone CHIP and clears amyloid- β and tau in a mouse model of Alzheimer's disease. [Mol Nutr Food Res](#), 2018, 62(12): 1800240
- [59] Peng Z, Bedi S, Mann V, et al. Neuroprotective effects of asparagus officinalis stem extract in transgenic mice overexpressing amyloid precursor protein. [J Immunol Res](#), 2021, 2021: 8121407