

P301L 突变 tau 蛋白转基因动物模型及其应用

马登磊, 张如意, 李 林*

(首都医科大学宣武医院药物研究室, 北京市老年病医疗研究中心, 神经变性病教育部重点实验室,
北京市神经药物工程研究中心, 北京 100053)

【摘要】 微管相关蛋白 tau 在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 等多个 tau 蛋白病 (tauopathies) 的发病机制中发挥重要的作用, 并且得到了越来越多的关注。在 tau 蛋白病的研究中, 理想的 tau 蛋白病变模型对于发病机制和药物治疗的研究具有重要的意义。目前国内外学者已经建立了多个 tau 蛋白转基因动物模型, 其中过表达 P301L 突变 tau 蛋白的动物模型因具有明显的病理改变而得到广泛的应用。本文综述了 P301L 突变 tau 蛋白转基因动物模型的病理表现及在药理研究中的应用的新进展。

【关键词】 P301L 突变; tau 蛋白; 转基因小鼠; 阿尔茨海默病; tau 蛋白病

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 01-0123-06

doi: 10. 3969/j. issn. 1671 - 7856. 2018. 01. 022

P301L tau transgenic animal models and their applications

MA Denglei, ZHANG Ruyi, LI Lin*

(Department of Pharmacology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University; Beijing Geriatric Medical Research Center; Key Laboratory of Neurodegenerative Diseases of Ministry of Education; Beijing Engineering Research Center of Nerve System Drugs, Beijing 100053, China)

【Abstract】 Tau protein, a kind of microtubule-associated protein, plays an important role in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD) and other tauopathies, and has drawn more and more attention of scientific researchers. Appropriate animal models of mutated tau protein are important in the studies of the pathogenesis and drug therapy of tauopathies. So far, some transgenic animal models expressing human tau protein have been established, among which the transgenic animal model overexpressing P301L mutated form of tau protein has been widely used because of its obvious pathological changes. In this review, we will review the research progress in the pathological manifestations of the P301L tau transgenic animal model and its applications in pharmacological studies.

【Key words】 P301L mutation; tau protein; transgenic mice; Alzheimer's disease; tauopathies

微管相关蛋白 tau (microtubule-associated protein tau, MAPT) 是一种微管结合蛋白, 在细胞中发挥生理功能。Tau 蛋白的病变可以引起以高度磷酸化 tau 聚集为特点的多种 tau 蛋白病 (tauopathies), 包括阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、连锁于

17 号染色体 tau 突变伴帕金森综合征的额颞叶痴呆 (frontotemporal dementia with parkinsonism linked to tau mutations on chromosome 17, FTDP-17)、皮质基底节变性等。作为 AD 的两个主要病理特征之一, tau 蛋白的病变与认知功能降低和神经元丢失具有

【基金项目】 国家自然科学基金项目 (编号: 81673406); 北京市科技专项 (编号: Z131102002813066); 北京市高层次卫生技术人才计划 (编号: 2011-1-7); 首都卫生发展科研专项 (编号: 首发 2016-2-1033)。

【作者简介】 马登磊 (1988 —), 男, 博士研究生, 研究方向: 神经药理学。E-mail: ma_denglei@126.com

【通信作者】 李林, 教授, 研究方向: 神经药理学。E-mail: linlixw@126.com

很高的相关性^[1],一些以 tau 蛋白为靶点的治疗研究在动物模型和临床试验中显示出较好的疗效^[2-3],因此很多学者认为 tau 蛋白是治疗 AD 的潜在有效靶点。在 tau 蛋白相关研究中,tau 蛋白转基因动物模型可以模拟 AD 及其他 tau 蛋白病的一些疾病特征,被广泛应用于相关疾病的病理机制研究及药物研发中^[4-5]。随着国内科研水平的发展以及对 tau 蛋白认识的加深,基于 tau 蛋白转基因动物模型的疾病机制或药理研究已经得到国内多个实验室的关注。

1 微管相关蛋白 tau

1.1 结构和功能

Tau 基因位于 17 号染色体长臂(17q21),含有 16 个外显子。在正常成人脑中,由于 mRNA 在外显子 1、2、10 的选择性剪接,tau 蛋白存在 6 种不同的异构体:4R2N、3R2N、4R1N、3R1N、4R0N、3R0N。Tau 蛋白由 352 ~ 441 个氨基酸组成。在正常的神经元中,tau 蛋白主要富集于神经元轴突内,与微管结合,调节微管的组装与解聚,维持微管的稳定性。在异常情况下,如 tau 蛋白的异常磷酸化,或 3R tau 和 4R tau 的比例发生变化,会影响到 tau 的正常生理功能,并引起相应的神经系统病理变化^[6]。

1.2 *Tau* 基因突变

Tau 基因突变最早发现于 FTDP-17 患病家系中。FTDP-17,即连锁于 17 号染色体伴帕金森综合征的额颞叶痴呆,是以精神行为异常、言语不利或运动障碍为特点的痴呆综合症。迄今为止,已经在 17 号染色体上发现了 34 个 *tau* 基因的突变,包括 N279K、G272V、P301L、P301S、Q336R、V337M、R406W 等^[7]。不同 FTDP-17 患者的临床特点和发病程度因为突变基因不同而各异。根据主要临床表现,一类以 N279K 等位点的基因突变引起的帕金森综合征为主要表现,一类以 P301L 等位点的基因突变引起的痴呆为主要临床表现^[8]。

P301L 突变类型的 FTDP-17 患者以痴呆为主要的临床表现,发病年龄平均为 33 岁,大部分患者伴有行为和人格改变(如攻击性和自制能力下降)和语言功能的退化^[9]。P301L 突变位于外显子 10,全长 *tau* 编码 301 位氨基酸的三个碱基中第二个 C 错义突变为 T,导致该部位的脯氨酸(Pro)突变为亮氨酸(Leu)。在有 P301L-tau 基因突变的病人中,tau 的病变体主要由 4R tau 组成,并在神经元和胶质细

胞中聚集成纠缠的细丝或双股螺旋细丝(paired helical filaments, PHFs)^[10]。相对于野生型 tau 蛋白,P301L 突变的 tau 蛋白更易促进 tau 蛋白聚集成细丝和 PHFs,在体外 P301L 突变 tau 蛋白更容易被肝素或花生四烯酸诱导而聚集成细丝^[11]。

2 P301L 突变 tau 蛋白转基因动物模型——rTg4510 小鼠

目前国内外学者已经建立了多个表达 P301L 突变的 tau 蛋白转基因动物模型,不同启动子引起不同程度的 tau 蛋白表达和病变。其中 rTg4510 小鼠可以在前脑区域过表达 P301L 突变 tau 蛋白,具有明显的 tau 蛋白病理表现。

2.1 rTg4510 小鼠的构建

Santacruz 等^[12]构建了以钙调蛋白激酶 II (calmodulin kinase II, CaMKII) 为启动子表达 P301L 突变的人 0N4R tau 蛋白的转基因小鼠,即 rTg4510 转基因小鼠。CaMKII 主要表达在前脑兴奋性神经元中,因此 CaMKII 作为大脑皮层和海马神经元特异性启动子而广泛应用于神经系统相关模型中。该转基因小鼠应用了 Tet-off 可调控基因表达系统,利用大肠杆菌转座子 Tn10 四环素抗性操纵子在真核细胞中定量并特异地控制外源基因表达。该系统包括两部分,其中一部分由 Tet 应答元件(Tet response element, TRE)和目的基因 P301L 突变的 4R0N-tau 的 cDNA 组成,另外一部分由 CaMKII 启动子和 Tet 转录活化因子组成。在 rTg4510 转基因小鼠 CaMKII 表达的前脑区域,Tet 转录活化因子结合到 TRE 进而诱导 P301L 突变 tau 蛋白的过表达。而当转基因小鼠暴露于 Tet 或其衍生物时,TRE 不被激活,基因过表达处于关闭状态。rTg4510 转基因小鼠可以由 Tg(Camk2a-tTA) 和 Tg(tetO-MAPT * P301L) 两个转基因小鼠交配得到,两个转基因系统均阳性的子代即过表达 P301L-tau 蛋白的 rTg4510 转基因小鼠^[13]。

2.2 rTg4510 小鼠的病理表现

rTg4510 小鼠可以在前脑区域表达 13 倍于内源性 tau 的人 P301L 突变 tau 蛋白。免疫染色的结果显示,rTg4510 转基因小鼠从 1 月龄起海马区就出现 tau 蛋白的磷酸化和寡聚体^[14-15],2.5 月龄开始出现 tau 蛋白的沉积,3 月龄就出现神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)^[16]。除了磷酸化之外,4 月龄以后的 tau 蛋白聚集体中还存在明显的乙酰化、泛素化和硝基化等蛋白修饰^[16]。而且从 2.5

月龄开始, rTg4510 小鼠的海马和前脑区域就出现 DNA 的断裂和细胞凋亡因子 caspase-3 的激活, 进而引起 caspase 对 tau 蛋白的截断作用, 并加剧 tau 蛋白的病变^[17-18]。除了过表达外源性 tau 蛋白的相关病变外, 从 4 月龄开始小鼠内源性 tau 蛋白在神经元和少突胶质细胞内出现异常的聚集^[19]。

伴随着磷酸化 tau 蛋白和神经原纤维缠结的增多, rTg4510 转基因模型小鼠从 5.5 月龄开始出现海马 CA1 区神经元的变性死亡, 而 9 月龄以上的小鼠会出现大量神经元的变性死亡^[20]。此外, rTg4510 小鼠还会出现小胶质细胞的激活和神经炎症^[21-22], 谷氨酸代谢异常和兴奋性毒性^[23], 线粒体缺陷和内质网应激^[24-25]; 3 月龄开始出现轴突运输缺陷, 突触丢失和突触功能紊乱^[26-27], 海马 CA1 区锥体神经元兴奋性降低以及皮层神经元网络活性降低等神经电生理的变化等^[28-29]。电镜结果显示, 从 4 月龄起海马 CA1 区神经元和胶质细胞内就出现了明显的超微结构病理表现^[30]。在体影像学检测显示, rTg4510 小鼠杏仁核和海马区的神经活动明显减少^[31], 从 5.5 月龄开始出现皮层和海马萎缩^[32], 以及 tau 蛋白病变引起的年龄相关的白质受损^[33]等病理表现。

2.3 rTg4510 小鼠的行为学变化

由于明显的 tau 蛋白病变及其他病理表现, rTg4510 小鼠也在多个行为学测试中表现出认知能力障碍^[12, 34-35]和精神状态异常^[36]。2.5 月龄之后, rTg4510 小鼠在 Morris 水迷宫试验中表现出明显的年龄相关的空间认知障碍, 而在给予强力霉素 (doxycycline) 抑制 tau 蛋白的过表达后则不出现认知障碍。6 月龄 rTg4510 小鼠未出现运动功能障碍^[12]。除水迷宫外, rTg4510 小鼠在条件恐惧性试验^[36]和 Barnes 迷宫试验^[35]中均显示认知能力的障碍。此外, 在旷场试验和高架十字迷宫试验中 rTg4510 小鼠也表现出了精神异常, 这些异常可能与 tau 病变引起杏仁核受损有关^[36]。另外, 5.5 月龄雌性 rTg4510 小鼠的认知障碍程度比同月龄的雄性转基因小鼠严重, 其原因可能与雌性小鼠中 tau 蛋白磷酸化等病理表现更为严重有关^[37]。

3 rTg4510 小鼠模型的应用

由于 rTg4510 小鼠表现出明显的 tau 蛋白相关的病变, 因此已用于 tau 蛋白病的发病机制和治疗靶点的研究。有研究发现, rTg4510 小鼠脑内 tau 蛋

白寡聚体的含量和可溶性磷酸化 tau 蛋白的表达增高与该小鼠认知能力的降低呈明显的相关性^[16, 38], 而含有神经纤维缠结的神经元仍能够发挥生理功能^[39]。此外, 有报告应用该模型小鼠研究 A β 寡聚体与 tau 蛋白病变的关系^[40]、caspase 剪切的 tau 蛋白与神经原纤维缠结形成的关系^[41]等, 为发现新的发病机制和干预靶点提供实验依据。

另外, rTg4510 转基因小鼠也用于 AD 及其他 tau 蛋白病治疗药物的研究, 包括:

(1) Tau 蛋白的免疫疗法: 有研究给予 rTg4510 小鼠 tau 蛋白引发主动免疫, 可以降低脑内 tau 蛋白的含量和神经炎症^[42]。侧脑室注射 tau 蛋白构象相关抗体 MC1 后, rTg4510 小鼠的 tau 蛋白病理表现以及认知障碍得到改善^[43]。有研究者发现, 抗磷酸化 tau 蛋白抗体可以降低 rTg4510 小鼠脑内和脑脊液中磷酸化 tau 蛋白的含量^[44]。

(2) 降低 tau 蛋白磷酸化: 给予 GSK2606414 (蛋白激酶 R 样内质网激酶抑制剂) 能够降低 rTg4510 小鼠脑内 tau 蛋白的磷酸化水平, 保护神经元^[45]。药物治疗 rTg4510 小鼠可通过提高 tau 蛋白的糖基化水平而降低病变 tau 蛋白的异常聚集和脑脊液中 tau 蛋白的水平, 保护神经元^[46-47]。

(3) 促进 tau 蛋白清除, 抑制 tau 蛋白聚集: 转录因子 EB (TFEB) 能够特异性地识别磷酸化和错误折叠的 tau 蛋白, 从而通过激活自噬-溶酶体途径促进 tau 蛋白的清除进而抑制 tau 的聚集^[48]。组蛋白脱乙酰基酶 6 (HDAC6) 抑制剂治疗可以改善 rTg4510 小鼠的学习记忆功能, 降低 tau 蛋白的含量, 其机制可能与增强微管的稳定性、促进热休克蛋白 HSP90 降解 tau 蛋白有关^[49]。

(4) 抑制神经炎症: 趋化因子 fractalkine 过表达可以抑制 rTg4510 小鼠脑内 tau 蛋白病变, 降低小胶质细胞激活^[50]。纤维素肽段连接的 Fe₂O₃ 纳米粒治疗老年 rTg4510 小鼠可以抑制小胶质细胞的激活, 降低含有 tau 蛋白病变的神经元数量, 显示了年龄依赖性的药理作用^[51]。

(5) 其他: 利鲁唑通过改善 rTg4510 小鼠脑内谷氨酸的变化可以减轻 tau 蛋白的病理表现, 提高小鼠的认知功能^[52]。磺基苯甲酸衍生物 AK1 通过抑制 sirtuin 2 可以减轻 rTg4510 小鼠神经退行性病变, 显示神经保护作用^[53]。微管稳定剂 BMS-241027 能够改善 rTg4510 小鼠的微管异常、病理改变和认知功能障碍^[54]。烟酰胺单核苷酸腺苷转移酶 2

(NMNAT2) 过表达能够拮抗 rTg4510 小鼠脑中环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (CREB 蛋白) 活性和 *nmnat2* 转录在 tau 病变中的下调, 显示神经保护作用^[55]。

4 其他 P301L 突变 tau 蛋白转基因动物模型

除了 rTg4510 转基因小鼠外, 还有多个转基因小鼠过表达 P301L 突变 tau 蛋白。应用比较广泛的有 JNPL3 转基因小鼠, 以鼠 PrP 为启动子, 在皮层、脑干和脊髓等部位过表达人源 ON4R P301L-tau 蛋白, 表达量为内源性 tau 蛋白的两倍。JNPL3 转基因小鼠随着年龄的增加, 出现高度磷酸化 tau 蛋白的聚集, 4.5 月龄出现神经原纤维缠结和内涵体, 进一步引起轴突的退行性病变和空泡样髓鞘病变等, 进而导致小鼠的认知功能障碍^[56]。此外, 老年 JNPL3 转基因小鼠的脊髓中还出现进行性的髓鞘脱失等白质病变, 从而引起该模型小鼠的运动功能障碍^[57]。

还有以鼠 Thy1.2 为启动子表达人 P301L 突变 2N4R tau 的转基因小鼠 pR5, 在神经系统过表达 P301L-tau 蛋白^[58]。pR5 转基因小鼠显示年龄相关的 tau 蛋白磷酸化和聚集, 胶质细胞激活和线粒体功能紊乱, 在 6 月龄时出现神经原纤维缠结, 并显示空间认知障碍^[59]。转基因小鼠 Tau-4R-P301L 以鼠 Thy-1 为启动子, 在皮层、海马和脊髓表达 4 倍于内源性 tau 的人源 P301L-tau 蛋白, 引起 tau 相关的病变, 并在老年转基因小鼠中表现出认知功能障碍^[60]。王艳艳等利用雄原核纤维注射法制备了以 Thy-1 为启动子的 P301L-tau 转基因鼠, 该小鼠模型脑内 tau 蛋白表达量增加, 并出现空间认知障碍^[61]。除此之外, P301L 还与其他基因共同构建多转基因动物模型, 如 3 × Tg 转基因拟 AD 小鼠^[62]等。

目前已经建立的 P301L 转基因小鼠, 根据启动子不同, P301L 突变 tau 的异构体不同而在发病进程及程度上有一定的差异。而 rTg4510 转基因小鼠的主要优势在于, P301L-tau 蛋白的过表达量较高, 因此发病进程较快, 并且 tau 相关病变程度明显。另外大部分 P301L 转基因小鼠会出现运动相关障碍, 而 rTg4510 小鼠的运动能力未出现明显的降低。

5 结语

目前已经构建了多个 P301L 突变 tau 蛋白转基因小鼠模型, 并广泛应用于 AD 及其他 tau 蛋白病的

病理机制和药物研究中。rTg4510 转基因小鼠作为在前脑和海马中过表达 P301L 突变 tau 蛋白的转基因小鼠, 可以引起包括 tau 蛋白磷酸化等在内的病理表现和认知功能障碍等行为异常。但是目前在应用过程中仍旧存在某些问题, 例如 rTg4510 小鼠表达外源性 tau 蛋白的含量为内源性 tau 的 13 倍, 因此主要的病理表现来自于过量 tau 表达引起的相关病变。对于研究阿尔茨海默病等 tau 蛋白病来说, 该模型并不能完全模拟人体内复杂的疾病过程。此外, 某一种疾病模型只是过表达 tau 蛋白的某一个异构体, 而在人体 tau 蛋白是有多个异构体存在。尽管如此, P301L 转基因小鼠仍然在 tau 蛋白病的机制研究和药物研究中发挥了重要的作用, 对于 AD 等 tau 蛋白病的新药研发具有重要意义。

参考文献:

- [1] Murray ME, Lowe VJ, Graff-Radford NR, et al. Clinicopathologic and ¹¹C-Pittsburgh compound B implications of Thal amyloid phase across the Alzheimer's disease spectrum [J]. Brain, 2015, 138 (Pt 5): 1370–1381.
- [2] Kontsekova E, Zilka N, Kovacech B, et al. First-in-man tau vaccine targeting structural determinants essential for pathological tau-tau interaction reduces tau oligomerisation and neurofibrillary degeneration in an Alzheimer's disease model [J]. Alzheimers Res Ther, 2014, 6(4): 44.
- [3] Dai CL, Tung YC, Liu F, et al. Tau passive immunization inhibits not only tau but also Aβ pathology [J]. Alzheimers Res Ther, 2017, 9(1): 1.
- [4] Dujardin S, Colin M, Buée L. Invited review: Animal models of tauopathies and their implications for research/translation into the clinic [J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2015, 41(1): 59–80.
- [5] 王虹, 王蓬文. 阿尔茨海默病转基因小鼠的特点和应用 [J]. 中国实验动物学报, 2009, 17(6): 465–469.
- [6] Iqbal K, Alonso Adel C, Chen S, et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies [J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 1739(2–3): 198–210.
- [7] Stenson PD, Mort M, Ball EV, et al. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine [J]. Hum Genet, 2014, 133(1): 1–9.
- [8] 米东华, 张本恕, 马爱军. 连锁于 17 号染色体伴帕金森病的额颞叶痴呆 [J]. 国际遗传学杂志, 2007, 30(1): 72–75.
- [9] van Swieten JC, Rosso SM, van Herpen E, et al. Phenotypic variation in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2004, 17(4): 261–264.
- [10] Mirra SS, Murrell JR, Gearing M, et al. Tau pathology in a

- family with dementia and a P301L mutation in tau [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1999, 58(4): 335–345.
- [11] Alonso Adel C, Mederlyova A, Novak M, et al. Promotion of hyperphosphorylation by frontotemporal dementia tau mutations [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(33): 34873–34881.
- [12] Santacruz K, Lewis J, Spire T, et al. Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function [J]. *Science*, 2005, 309(5733): 476–481.
- [13] Bailey RM, Howard J, Knight J, et al. Effects of the C57BL/6 strain background on tauopathy progression in the rTg4510 mouse model [J]. *Mol Neurodegener*, 2014, 9: 8.
- [14] Ramsden M, Kotilinek L, Forster C, et al. Age-dependent neurofibrillary tangle formation, neuron loss, and memory impairment in a mouse model of human tauopathy (P301L) [J]. *J Neurosci*, 2005, 25(46): 10637–10647.
- [15] Berger Z, Roder H, Hanna A, et al. Accumulation of pathological tau species and memory loss in a conditional model of tauopathy [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(14): 3650–3662.
- [16] Sahara N, DeTure M, Ren Y, et al. Characteristics of TBS-extractable hyperphosphorylated tau species: Aggregation intermediates in rTg4510 mouse brain [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(1): 249–263.
- [17] Spire-Jones TL, de Calignon A, Matsui T, et al. *In vivo* imaging reveals dissociation between caspase activation and acute neuronal death in tangle-bearing neurons [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(4): 862–867.
- [18] Ramalho RM, Viana RJ, Castro RE, et al. Apoptosis in transgenic mice expressing the P301L mutated form of human tau [J]. *Mol Med*, 2008, 14(5–6): 309–317.
- [19] Ren Y, Lin WL, Sanchez L, et al. Endogenous tau aggregates in oligodendrocytes of rTg4510 mice induced by human P301L tau [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38(3): 589–600.
- [20] Spire TL, Orne JD, SantaCruz K, et al. Region-specific dissociation of neuronal loss and neurofibrillary pathology in a mouse model of tauopathy [J]. *Am J Pathol*, 2006, 168(5): 1598–1607.
- [21] Lee DC, Rizer J, Selenica ML, et al. LPS-induced inflammation exacerbates phospho-tau pathology in rTg4510 mice [J]. *J Neuroinflamm*, 2010, 7: 56.
- [22] Wes PD, Easton A, Corradi J, et al. Tau overexpression impacts a neuroinflammation gene expression network perturbed in Alzheimer's disease [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e106050.
- [23] Kopeikina KJ, Wegmann S, Pitstick R, et al. Tau causes synapse loss without disrupting calcium homeostasis in the rTg4510 model of tauopathy [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80834.
- [24] Kopeikina KJ, Carlson GA, Pitstick R, et al. Tau accumulation causes mitochondrial distribution deficits in neurons in a mouse model of tauopathy and in human Alzheimer's disease brain [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(4): 2071–2082.
- [25] Abisambra JF, Jinwal UK, Blair LJ, et al. Tau accumulation activates the unfolded protein response by impairing endoplasmic reticulum-associated degradation [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(22): 9498–9507.
- [26] Majid T, Ali YO, Venkitaramani DV, et al. *In vivo* axonal transport deficits in a mouse model of fronto-temporal dementia [J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 4: 711–717.
- [27] Kopeikina KJ, Polydoro M, Tai HC, et al. Synaptic alterations in the rTg4510 mouse model of tauopathy [J]. *J Comp Neurol*, 2013, 521(6): 1334–1353.
- [28] Crimins JL, Rocher AB, Luebke JI. Electrophysiological changes precede morphological changes to frontal cortical pyramidal neurons in the rTg4510 mouse model of progressive tauopathy [J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 124(6): 777–795.
- [29] Dalby NO, Volbracht C, Helboe L, et al. Altered function of hippocampal CA1 pyramidal neurons in the rTg4510 mouse model of tauopathy [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 40(2): 429–442.
- [30] Ludvigson AE, Luebke JI, Lewis J, et al. Structural abnormalities in the cortex of the rTg4510 mouse model of tauopathy: a light and electron microscopy study [J]. *Brain Struct Funct*, 2011, 216(1): 31–42.
- [31] Menkes-Caspi N, Yamin HG, Kellner V, et al. Pathological tau disrupts ongoing network activity [J]. *Neuron*, 2015, 85(5): 959–966.
- [32] Holmes HE, Colgan N, Ismail O, et al. Imaging the accumulation and suppression of tau pathology using multiparametric MRI [J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 39: 184–194.
- [33] Sahara N, Perez PD, Lin WL, et al. Age-related decline in white matter integrity in a mouse model of tauopathy: an *in vivo* diffusion tensor magnetic resonance imaging study [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(6): 1364–1374.
- [34] Booth CA, Witton J, Nowacki J, et al. Altered intrinsic pyramidal neuron properties and pathway-specific synaptic dysfunction underlie aberrant hippocampal network function in a mouse model of tauopathy [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(2): 350–363.
- [35] Hunsberger HC, Rudy CC, Batten SR, et al. P301L tau expression affects glutamate release and clearance in the hippocampal trisynaptic pathway [J]. *J Neurochem*, 2015, 132(2): 169–182.
- [36] Cook C, Dunmore JH, Murray ME, et al. Severe amygdala dysfunction in a MAPT transgenic mouse model of frontotemporal dementia [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(7): 1769–1777.
- [37] Yue M, Hanna A, Wilson J, et al. Sex difference in pathology and memory decline in rTg4510 mouse model of tauopathy [J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(4): 590–603.
- [38] Berger Z, Roder H, Hanna A, et al. Accumulation of pathological tau species and memory loss in a conditional model of tauopathy [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(14): 3650–3662.
- [39] Kuchibhotla KV, Wegmann S, Kopeikina KJ, et al. Neurofibrillary tangle-bearing neurons are functionally integrated in cortical circuits *in vivo* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(1): 510–514.

- [40] Selenica ML, Brownlow M, Jimenez JP, et al. Amyloid oligomers exacerbate tau pathology in a mouse model of tauopathy [J]. *Neurodegener Dis*, 2013, 11(4): 165–181.
- [41] Lin WL, Dickson DW, Sahara N. Immunoelectron microscopic and biochemical studies of caspase-cleaved tau in a mouse model of tauopathy [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011, 70(9): 779–787.
- [42] Selenica ML, Davtyan H, Housley SB, et al. Epitope analysis following active immunization with tau proteins reveals immunogens implicated in tau pathogenesis [J]. *J Neuroinflam*, 2014, 11: 152.
- [43] Schroeder SK, Joly-Amado A, Gordon MN, et al. Tau-directed immunotherapy: a promising strategy for treating Alzheimer's disease and other tauopathies [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2016, 11(1): 9–25.
- [44] Sankaranarayanan S, Barten DM, Vana L, et al. Passive immunization with phospho-tau antibodies reduces tau pathology and functional deficits in two distinct mouse tauopathy models [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125614.
- [45] Radford H, Moreno JA, Verity N, et al. PERK inhibition prevents tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of frontotemporal dementia [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130(5): 633–642.
- [46] Graham DL, Gray AJ, Joyce JA, et al. Increased O-GlcNAcylation reduces pathological tau without affecting its normal phosphorylation in a mouse model of tauopathy [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 79: 307–313.
- [47] Hastings NB, Wang X, Song L, et al. Inhibition of O-GlcNAcase leads to elevation of O-GlcNAc tau and reduction of tauopathy and cerebrospinal fluid tau in rTg4510 mice [J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1): 39.
- [48] Polito VA, Li H, Martini-Stoica H, et al. Selective clearance of aberrant tau proteins and rescue of neurotoxicity by transcription factor EB [J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6(9): 1142–1160.
- [49] Selenica ML, Benner L, Housley SB, et al. Histone deacetylase 6 inhibition improves memory and reduces total tau levels in a mouse model of tau deposition [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2014, 6(1): 12.
- [50] Nash KR, Lee DC, Hunt JB Jr, et al. Fractalkine overexpression suppresses tau pathology in a mouse model of tauopathy [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(6): 1540–1548.
- [51] Glat M, Skaat H, Menkes-Caspi N, et al. Age-dependent effects of microglial inhibition *in vivo* on Alzheimer's disease neuropathology using bioactive-conjugated iron oxide nanoparticles [J]. *J Nanobiotechnology*, 2013, 11: 32.
- [52] Hunsberger HC, Weitzner DS, Rudy CC, et al. Riluzole rescues glutamate alterations, cognitive deficits, and tau pathology associated with P301L tau expression [J]. *J Neurochem*, 2015, 135(2): 381–394.
- [53] Spires-Jones TL, Fox LM, Rozkalne A, et al. Inhibition of sirtuin 2 with sulfobenzoic acid derivative AK1 is non-toxic and potentially neuroprotective in a mouse model of frontotemporal dementia [J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3: 42.
- [54] Barten DM, Fanara P, Andorfer C, et al. Hyperdynamic microtubules, cognitive deficits, and pathology are improved in tau transgenic mice with low doses of the microtubule-stabilizing agent BMS-241027 [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(21): 7137–7145.
- [55] Ljungberg MC, Ali YO, Zhu J, et al. CREB-activity and *nmnat2* transcription are down-regulated prior to neurodegeneration, while NMNAT2 over-expression is neuroprotective, in a mouse model of human tauopathy [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(2): 251–267.
- [56] Zehr C, Lewis J, McGowan E, et al. Apoptosis in oligodendrocytes is associated with axonal degeneration in P301L tau mice [J]. *Neurobiol Dis*, 2004, 15(3): 553–562.
- [57] Lin WL, Zehr C, Lewis J, et al. Progressive white matter pathology in the spinal cord of transgenic mice expressing mutant (P301L) human tau [J]. *J Neurocytol*, 2005, 34(6): 397–410.
- [58] Götz J, Chen F, Barnettler R, et al. Tau filament formation in transgenic mice expressing P301L tau [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(1): 529–534.
- [59] David DC, Hauptmann S, Scherping I, et al. Proteomic and functional analyses reveal a mitochondrial dysfunction in P301L tau transgenic mice [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(25): 23802–23814.
- [60] Terwel D, Lasrado R, Snauwaert J, et al. Changed conformation of mutant Tau-P301L underlies the moribund tauopathy, absent in progressive, nonlethal axonopathy of Tau-4R/2N transgenic mice [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(5): 3963–3973.
- [61] 王艳艳, 陈汝筑, 朱小南, 等. 含 P301L 突变的 Tau 转基因小鼠纯合子品系的建立及鉴定 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2012, 28(3): 221–224.
- [62] 祝艳秋, 张兰. 基于 3 × Tg-拟阿尔茨海默病小鼠模型的药理学研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2015, 25(2): 61–66.

[收稿日期]2017–08–09