

## PROTEÍNA TAU E SEU PAPEL EM DESORDENS NEURO-DEGENERATIVAS

Paula Fernanda Passianoto Megid<sup>1</sup>; Fabrício da Silva Prates<sup>2,5</sup>; Elisângela Ribeiro de Queiroz<sup>3,5</sup>; Catarina Akiko Miyamoto<sup>4,5\*</sup>

<sup>1</sup> Biomédica – FITL/AEMS, Esp. em Hematologia Clínica e Laboratorial – AC&T, Graduanda em Farmácia, Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS; <sup>2</sup> Farmacêutico – FITL/AEMS, MBA em Gestão Pública – FABRAS; Esp. em Gestão em Saúde – UNIP; <sup>3</sup> Farmacêutica-Bioquímica – Centro Universitário Nilton Lins, Esp. em Citologia Clínica – Conselho Federal de Farmácia e Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, Esp. em Farmacologia – UNOESTE; <sup>4</sup> Farmacêutica-Bioquímica – USP; Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP; Pós-doutorado – Weill Medical College of Cornell University; <sup>5</sup> Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

\* autor correspondente: catarinany@gmail.com

### RESUMO

A proteína tau associada ao microtúbulo (MAPT) é expressa em todo o sistema nervoso central e periférico, e encontrada nos axônios, em forma livre no citoplasma e associada aos microtúbulos (MTs). É uma fosfoproteína intrinsecamente desordenada que, por intermédio da montagem dos MTs, formam estruturas de filamentos amiloides. Por mecanismos de fosforilação-desfosforilação, atua na regulação da polimerização e despolimerização das proteínas globulares alfa- e beta-tubulinas durante o processo de extensão axonal para maturação e crescimento dos neuritos. A estrutura molecular da proteína tau apresenta quatro domínios gerais que incluem o domínio de projeção N-terminal, o domínio rico em prolina (PRD), o domínio de ligação ao MT (MTBD) e extremidade carboxi (C). A forma livre citoplasmática tem estrutura semelhante a um “clipe de papel”, de modo que os domínios N e C se interagem. A associação do MTBD ao MT faz com que o domínio N se projete para longe da superfície de contato e as regiões terminais se separem. No geral, mutações *missense* no gene *MAPT* interrompem a estrutura de “clipe de papel” da proteína. Nos neurônios saudáveis, o grau de fosforilação frequente da proteína tau é em torno de dois grupos fosfato por molécula. Sob ação de enzimas quinases, a MAPT pode ser hiperfosforilada (6-8 grupos fosfato por molécula). Isto leva à diminuição de sua afinidade pelas tubulinas, subsequente desestruturação dos microtúbulos, deposição de emaranhados neurofibrilares devido à formação dos filamentos helicoidais pareados (FHPs) e progressiva degeneração dos neurônios. Esse trabalho tem por objetivo descrever as atividades fisiopatológicas da proteína tau associadas à montagem, estabilização e regulação do sistema motor dos microtúbulos dos axônios.

**PALAVRAS-CHAVE:** taupatias; filamentos helicoidais pareados; microtúbulos; emaranhas neurofibrilares.

### 1 INTRODUÇÃO

Na década de 1920, é reportada pela primeira vez a síndrome dos boxeadores, mais tarde surge o termo “demência pugilística” ou “demência do boxeador”. No entanto, em 1940, o termo “encefalopatia traumática crônica” (CTE), que abrange a exposição ao traumatismo craniano e aumenta o risco de doenças neurodegenerativas, passa a ser o mais utilizado na literatura moderna

(SIMONI et al., 2021).

O traumatismo cranioencefálico (TCE) observado em acidentes automobilísticos, atividades esportivas e militares pode levar ao desencadeamento das alterações sistêmicas do cérebro e início dos mecanismos secundários por múltiplos desvios moleculares e celulares que alteram a função normal do SNC devido a modificações estruturais da proteína tau. Logo, qualquer traumatismo craniano severo pode ser considerado um

fator de risco para várias taupatias (EDWARDS et al., 2021).

As taupatias são o grupo de doenças neurodegenerativas decorrentes da montagem aberrante da proteína tau em agregados insolúveis devido à sua hiperfosforilação (KEITH, 2017), com subsequente disfunção sináptica e morte de células neurais (NIZYNSKI; DZWOLAK; NIEZNANSKI, 2017).

A proteína tau, descoberta por Weingarten (1975), é expressa em todo o sistema nervoso central (SNC) e periférico, onde estão altamente enriquecidos em axônios (TAKASHIMA; WOLOZIN, 2019). Uma de suas principais funções é promover a montagem e estabilidade do citoesqueleto microtubular (NIZYNSKI; DZWOLAK; NIEZNANSKI, 2017).

Nas células nervosas saudáveis, a proteína tau é encontrada frequentemente nos axônios em forma livre no citoplasma (Figura 1B) e associada aos microtúbulos (MTs) (Figura 1C) (ARENDDT; STIELER; HOLZER, 2016). No entanto, nas taupatias encontram-se distribuídas no corpo celular e nos dendritos. Mutações no gene tau da proteína associada ao microtúbulo (*MAPT*) podem resultar em aumento da fosforilação e diminuição da interação aos MTs e resultar em neurodegeneração. Deste modo, a presença de excesso de proteína tau fosforilada no compartimento somatodendrítico leva à formação de filamentos helicoidais pareados (FHPs), que é o principal componente dos emaranhados neurofibrilares (KEITH, 2017; MIETELSKA-POROWSKA et al., 2014).

A amiloidogênese de monômeros intrinsecamente não estruturados de tau pode ser desencadeada por mutações no gene *MAPT*, modificações pós-tradução ou interações com moléculas polianiônicas e proteínas/peptídeos propensos à agregação. A automontagem de fibrilas amiloides de tau compartilha uma série de características com a amiloidogênese de outras proteínas envolvidas

em doenças neurodegenerativas (NIZYNSKI; DZWOLAK; NIEZNANSKI, 2017).

Este trabalho tem por objeto descrever as atividades fisiopatológicas da proteína tau associadas à montagem, estabilização e regulação do sistema motor dos microtúbulos dos axônios.

O estudo baseou-se em pesquisa bibliográfica da literatura nacional e internacional, indexada em bases de dados especializados, tais como Pubmed, Scielo e Google Acadêmico. Priorizaram-se artigos científicos do período entre 2014-2021, porém os mais antigos com relevância não foram descartados.

## 2 ESTRUTURA MOLECULAR E PAPEL FISIOLÓGICO DA PROTEÍNA TAU

A proteína tau associada ao microtúbulo, a maior proteína do citoesqueleto encontrada no SNC e periférico, pertence à família das MAPTs. É uma fosfoproteína intrinsecamente desordenada que, por intermédio da montagem, formam estruturas de filamentos amiloides. Sua principal função é controlar a dinâmica dos MTs, componentes essenciais do citoesqueleto neuronal. Nos axônios, os MTs estão uniformemente orientados devido às suas interações com a proteína tau (Figura 1B) (TAKASHIMA; WOLOZIN, 2019; NIZYNSKI; DZWOLAK; NIEZNANSKI, 2017).

A proteína tau auxilia na interação entre a actina e os neurofilamentos com subsequente ligação dos MTs com outros componentes do citoesqueleto e com as mitocôndrias (SIMIC et al., 2016; TYCKO, 2015). Atua, por mecanismos de fosforilação-desfosforilação, a regulação da polimerização e despolimerização das proteínas globulares alfa- e beta-tubulinas durante o processo de extensão axonal para maturação e crescimento dos neuritos (TAKASHIMA; WOLOZIN, 2019; NIZYNSKI; DZWOLAK; NIEZNANSKI, 2017).

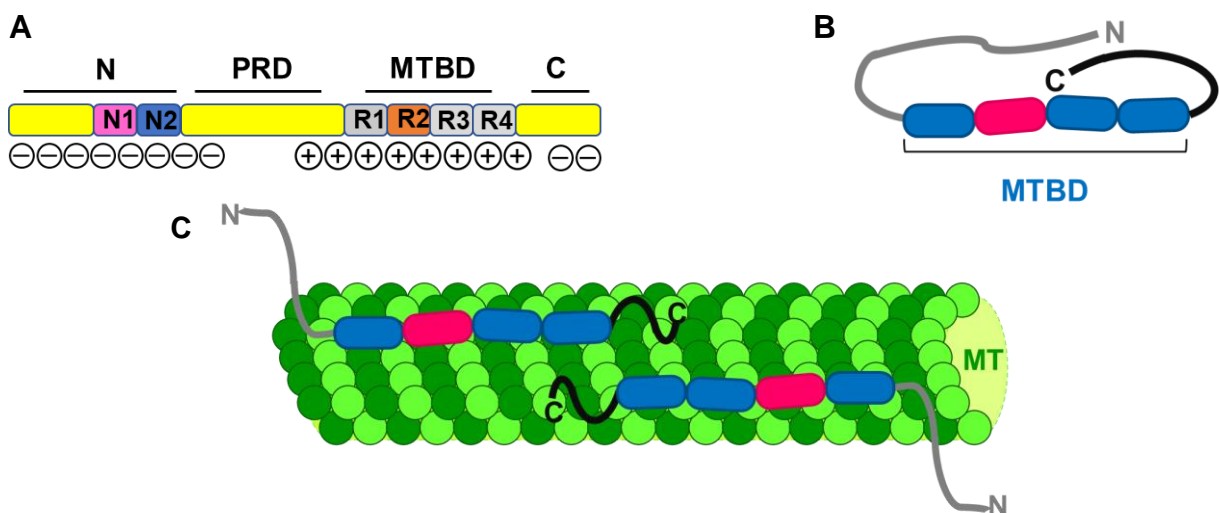
A estrutura molecular geral da

proteína tau apresenta quatro domínios gerais que incluem o domínio de projeção N-terminal, o domínio rico em prolina (PRD), o domínio de ligação ao MT (MTBD) e extremidade carboxi (C) (Figura 1A). A forma livre citoplasmática tem estrutura semelhante a um “clipe de papel”, de modo que os domínios N e C se interagem (Figura 1B). A associação do MTBD ao MT faz com que o domínio N se projete para longe da superfície de contato e as regiões terminais se separem (Figura 1C) (NIZYNSKI; DZWOLAK;

NIEZNANSKI, 2017). O domínio N-terminal interage com a membrana plasmática neuronal (SIMIC et al., 2016; TYCKO, 2015).

O gene tau da proteína associada ao microtúbulo (*MAPT*), localizado no cromossomo 17q21, é composto por 16 exons, numerados de 0 a 14. O exon 1 contém a região 5' não traduzida e códon inicial da proteína, enquanto o exon 14 contém a região 3' não traduzida (ALLEGRI, 2020).

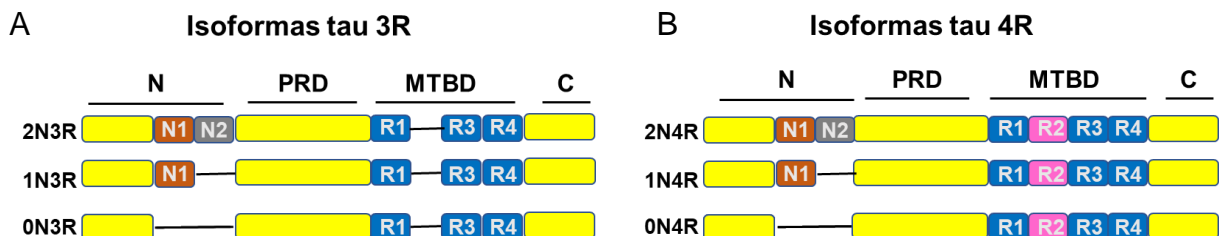
**Figura 1. Representação esquemática da estrutura da proteína tau.** (A) quatro domínios gerais (N – domínio de projeção N-terminal, PRD – domínio de ligação à prolina, MTBD – domínio de ligação ao microtúbulo, C – domínio C-terminal). (B) forma livre citoplasmática com estrutura semelhante ao “clipe de papel”. (C) forma ligada ao microtúbulo, intrinsecamente desordenada e desenovelada, da proteína tau.



MTBD – domínio de ligação ao microtúbulo; MT – microtúbulo.

Fonte: Elaborado pelos autores.

**Figura 2. Representação esquemática das isoformas resultantes dos *splicings* alternativos (conforme explicado no texto) dos exons 2, 3 e 10 do gene *MAPT*.**



N – extremidade amino-terminal; PRD – domínio rico em prolina; MTBD – domínio de ligação ao microtúbulo; C – extremidade carboxi-terminal.

Fonte: Elaborado pelos autores.

No cérebro humano existem seis isoformas distintas de tau devido a

*splicings* alternativos dos exons 2, 3 e 10 do gene *MAPT*. O *splicing* alternativo

dos exons 2 e 3 produz isoformas com 0, 1 ou 2 repetições N-terminais (0N, 1N, 2N) (Figura 2A e B). Por outro lado, o *splicing* alternativo do exon 10 resulta em tau com três (Figura 2A) ou quatro (Figura 2B) repetições de MTBD (3R ou 4R, respectivamente) (STRANG; GOLDE; GIASSON, 2019). As seis isoformas contêm de 352-441 resíduos de aminoácidos (GOEDERT; JAKES, 1990).

Cada isoforma de tau contém um domínio de projeção N-terminal que abrange as repetições ácidas (N1 e N2), as regiões ricas em prolina e o MTBD, composto por três (3R) ou quatro (4R) de repetições com 31-32 resíduos localizados na parte C-terminal da molécula. O MTBD e as regiões ricas em prolina são ambos carregados positivamente. A domínio C-terminal também tem caráter ácido (Figura 1A) (NIZYNSKI; DZWOLAK; NIEZNANSKI, 2017).

As isoformas 0N e 1N da tau compreendem, respectivamente, 37% e 54% da tau total do cérebro humano, enquanto a tau 2N representa apenas 9% das isoformas totais da tau. As isoformas de tau 4R mostram afinidade aumentada aos MTs, bem como maiores níveis de montagem de MTs *in vitro* quando comparados com as isoformas de tau 3R (STRANG; GOLDE; GIASSON, 2019).

As variantes de *splicing* que incluem o exon 4 estão presentes especialmente no sistema nervoso periférico, enquanto as variantes que incluem o exon 6 são encontradas principalmente na medula espinhal e no músculo esquelético, resultando em uma proteína de massa molecular mais alta denominada “big tau” (ARENDRT; STIELER; HOLZER, 2016).

Nos neurônios saudáveis, o grau de fosforilação frequente da proteína tau é em torno de dois grupos fosfato por molécula, no entanto pode ser hiperfosforilada (6-8 grupos fosfato por molécula) por algumas enzimas quinases. Isto leva à diminuição de sua afinidade pelas

tubulinas e subsequente desestruturação dos microtúbulos e deposição de emaranhados neurofibrilares (NFTs). Estes são constituídos de núcleos de filamentos helicoidais emparelhados (FHPs) da forma hiperfosforilada da tau associada ao MT (LIU et al., 2020; STRANG; GOLDE; GIASSON, 2019; NIZYNSKI; DZWOLAK; NIEZNANSKI, 2017).

### 3 TAUPATIAS

As desordens neurodegenerativas classificadas como taupatias abrangem uma gama de doenças fenotipicamente diversificada e caracterizada pela agregação aberrante da proteína tau em neurônios. Dentre as taupatias incluem-se doença de Alzheimer (DA), paralisia suprenuclear progressiva (PSP), degeneração corticobasal (CBD), doença de Pick (PiD), encefalopatia traumática (CTE) e demência frontotemporal como parkinsonismo ligada ao cromossomo 17 (FTDP-17), entre outras (STRANG; GOLDE; GIASSON, 2019).

O termo taupatia é empregado pela primeira vez por Spillantini et al. (1997) ao descrever “taupatia de múltiplos sistemas com demência pré-senil (MSTD)”. Na ocasião, verifica-se que os filamentos de tau contêm isoformas 4R e ausência de 3R (SIMIC et al., 2016).

Geralmente, a proporção 3R:4R de tau é aproximadamente igual no cérebro humano adulto. Na DA, essa relação permanece normal, entretanto, em outras taupatias apresentam proporções alteradas de isoformas de tau, como as PSP e CBD são considerados taupatias 4R, enquanto PiD é considerada taupatia 3R (STRANG; GOLDE; GIASSON, 2019).

As mutações que afetam o *splicing* do mRNA de tau podem (i) modificar a proporção das isoformas de tau, (ii) diminuir a capacidade da tau de se ligar e promover a montagem ou estabilização dos MTs com consequente

desregulação potencial da dinâmica do MT e (iii) neurodegeneração. A alta taxa de tau não ligada pode aumentar a chance de ocorrência de eventos de nucleação, assim tau pode interagir com moléculas polianiónicas no citosol e ocasionar eventual cascata de alongamento (TYCKO, 2015).

Os agregados tau podem apresentar diferentes morfologias conforme a isoforma envolvida na taupatia (MIETELSKA-POROWSKA et al., 2014).

#### 4 HIPERFOSFORILAÇÃO DA PROTEÍNA TAU ASSOCIADA AOS MICROTÚBULOS

O estado de fosforilação da proteína tau é alterado dinamicamente ao longo do desenvolvimento. A tau fetal mantém-se hiperfosforilada, e essa característica é diminuída à medida que ocorre a maturação do sistema nervoso central devido à progressiva ativação das fosfatases (ARENDDT; STIELER;

HOLZER, 2016).

A fosforilação *in vitro* da tau nos resíduos de serina e/ou treonina ocorre pela ação de mais de dez quinases. No tecido cerebral, a fosforilação da tau é ocasionada pela ação conjunta de diversas quinases e fosfatases, as quais operam coordenadamente para regular sua fosforilação (LEVINE et al., 2015).

A hiperfosforilação anormal da proteína tau pode ser ocasionada pelo aumento da atividade das tauquinases, das suas fosfatases, da subsensibilização e/ou de ambos os mecanismos (ARENDDT; STIELER; HOLZER, 2016).

A hiperfosforilação da tau provoca a liberação da tau ligada aos MTs e geração dos NFTs com subsequente bloqueio do fluxo intracelular de proteínas neurotróficas e outras proteínas funcionais, o que acarreta perda ou declínio no transporte axonal ou dendrítico nos neurônios (EDWARDS et al., 2021; MIETELSKA-POROWSKA et al., 2014).

Figura 3. Esquema das principais causas das taupatias.



MAPT – proteína tau associada ao microtúbulo; FHPs – filamentos helicoidais pareados.

Fonte: Elaborado pelos autores.

A perda da estrutura em “clipe de papel” (mutações *missense* e/ou de truncamento no gene *MAPT* e modificações pós-traducionais) leva a proteína tau a se interagir com outras moléculas com formação dos FHPs de tau e potencializar a agregação neurofibrilar anormal

(STRANG; GOLDE; GIASSON, 2019; NIZYNSKI; DZWOLAK; NIEZNANSKI, 2017). Em outras palavras, a disfunção da proteína tau leva à desintegração do MT com subsequente colapso do citoesqueleto pela formação de FHPs e NFTs. Isto ocasiona desordem na sinalização

intraneural que compromete a transmissão sináptica, bem como mecanismos de suporte trófico nos neurônios e posterior degeneração e morte celular (Figura 3) (COSTA et al., 2021; MIETELSKA-POROWSKA et al., 2014).

A formação de NFTs podem também ser encontrados após TCE moderado a grave devido à hiperfosforilação da proteína tau. Quanto maior a gravidade do TCE maior são as chances de desenvolver DA (EDWARDS et al., 2021). A inflamação e aumentos na microglia é a hipótese que leva à agregação de tau após o TCE, pois promove um aumento no número de vasos sanguíneos de pequenos diâmetros que exibem morfologia anormal e essas alterações gera aumento da densidade dos vasos que provavelmente se devem ao efeito combinado da atrofia cortical com progressão da neurodegeneração (SIMONI et al., 2021; BENNETT et al., 2018). A Figura 3 apresenta, de forma esquemática, as principais causas que ocasionam as taupatias.

O acúmulo de deposição de tau hiperfosforilada fibrilar no cérebro adulto é um biomarcador chave da DA e das taupatias (LIU et al., 2020).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As taupatias são doenças neurodegenerativas sem cura. As mutações do gene *MAPT* e traumatismo craniano são as principais causas que acarretam a hiperfosforilação da proteína tau com consequente alteração das suas propriedades. Dentre essas, incluem-se a desregulação da dinâmica dos MTs com formação de FHPs e NFTs que levam à atrofia, degeneração e morte cerebral. A automontagem de fibrilas amiloides de tau compartilha várias características de outras doenças neurodegenerativas O traumatismo craniano também é considerado um fator de risco para o desenvolvimento das taupatias devido à formação de NFTs pela hiperfosforilação da

proteína tau em consequência do processo inflamatório decorrente.

## REFERÊNCIAS

ALLEGRI, R. F. Moving from neurodegenerative dementias, to cognitive proteinopathies, replacing “where” by “what”. *Dement Neuropsychol*, Argentina, v. 14, n. 3, p. 237-242, set. 2020.

ARENDET, T.; STIELER, J. T.; HOLZER, M. Tau e taupatias. *Brain Research Bulletin*, Alemanha, v. 126, p. 238–92, set. 2016.

BENNETT, R. E. et al. Tau induces blood vessel abnormalities and angiogenesis-related gene expression in P301L transgenic mice and human Alzheimer’s disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences Of the United States of America*, p. 1289-1298, jan. 2018.

COSTA, L. K. L. et al. Alzheimer e suas bases fisiopatológicas. *Revista Multidisciplinar em saúde*, v.2, n.3, p. 93, jul. 2021.

EDWARDS, G. et al. Traumatic Brain Injury Induces Tau Aggregation and Spreading. v. 37, p.80–92, jan. 2021.

GOEDERT, M., JAKES, R. Expression of separate isoforms of human tau protein: correlation with the tau pattern in brain and effects on tubulin polymerization. *The EMBO Journal*, Reino Unido, v. 9, n. 13, p. 4225-4230, dez. 1990.

GUO, T.; NOBLE, W.; HANGER, D. P. Roles of tau protein in health and disease. *Acta Neuropathol*, Londres, v. 133, p. 665–704, mar.2017.

KEITH, A. J. Current Understanding of Neurodegenerative Diseases Associated With the Protein Tau. *Mayo Clinic*, Rochester, v. 92, n. 8, p. 1291-1303, ago. 2017.

LEVINE, Z. A. et al. Regulation and aggregation of intrinsically disordered peptides. *Proceedings of the National Academy of Sciences, California* v. 112, n. 9, p. 2758–2763, mar. 2015.

LIU, M. et al. Hyperphosphorylated tau aggregation and cytotoxicity modulators screen identified prescription drugs linked to Alzheimer's disease and cognitive functions. *Scientific reports, California*, v. 10, n. 16551, out. 2020.

MIETELSKA-POROWSK, A. et al. Tau Protein Modifications and Interactions: Their Role in Function and Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences, Polônia*, v.15, p. 4671-4713, mar. 2014.

NIZYNSKI, B.; DZWOLAK, W.; NIEZNA NSKI, K. Amyloidogenesis of Tau protein. *The Protein Society, Polônia*, v. 26, p. 2126-2150, ago. 2017.

SIMIC, G. et al. Tau Protein

Hyperphosphorylation and Aggregation in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies, and Possible Neuroprotective Strategies. *Jürg Bähler, Suíça*, v. 6, n. 1, jan. 2016.

SIMONI, C. R. et al. Chronic traumatic encephalopathy: an impact of american soccer. *Brazilian Journal of Health*, v. 4, n. 3, p. 10818-10826, jun. 2021.

STRANG, K.H.; GOLDE, T. E.; GIAS-SON, B. I. MAPT mutations, tauopathy, and mechanisms of neurodegeneration. *Laboratory Investigation, Gainesville*, v. 99, n. 7, p. 912–928, jul. 2019.

TAKASHIMA, A.; WOLOZIN, B. Tau Biology: Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer, Japão, v. 1184, p. 3-17, mar. 2019.

TYCKO, R. Amyloid polymorphism: structural basis and neurobiological relevance. *Neuron, USA*, v 86, n 3, p.632-645, mai. 2015.