



CREB 转录共激活因子 1 在抑郁症中的研究进展*

李德珠** 倪赛琦** 张敏健 陆思依 刘昕澜 张俊芳***

(宁波大学医学院附属医院, 浙江省病理生理学技术研究重点实验室, 宁波 315211)

摘要 抑郁症因其高患病率、高致残性和高复发率等特征成为目前困扰全球的严重健康问题之一, 给社会带来极大负担. 近年来发现的 CREB 转录共激活因子 1 (CREB-regulated transcription coactivator 1, CRTC1) 在大脑中尤其在海马神经元高表达, 其在神经元树突生长发育、突触可塑性和行为等过程中发挥重要作用. 自 2012 年首次报道 *Crtc1* 基因敲除小鼠产生以抑郁样为主的行为学表型以来, 越来越多的报道提示 CRTC1 在抑郁症的发生发展过程中扮演着重要角色. 本文从行为学、相关信号通路及参与抗抑郁药的作用等方面对 CRTC1 在抑郁症中的研究进行综述.

关键词 CREB 转录共激活因子 1, 抑郁症, 脑源性神经营养因子, VGF 神经生长因子, 胍丁胺能系统, 组蛋白去乙酰化酶
中图分类号 Q189, R749.4 **DOI:** 10.16476/j.pibb.2021.0214

在快节奏的当今社会, 从儿童、青少年到成人, 均面对着沉重的学业、工作和生活的压力. 这些持续的压力和应激对人们的心理和生理造成很大冲击, 易造成中枢神经系统损伤, 罹患神经精神性疾病, 如抑郁、焦虑和睡眠障碍等^[1]. 抑郁症的发生便是社会、心理和生理因素复杂的相互作用产生的结果. 2017 年世界卫生组织发布最新数据, 全球抑郁症患病率为 4.4%, 共约有 3.22 亿人患有抑郁症; 中国抑郁症患病率约为 4.2%, 约有 5 400 万人患病^[2]. 2019 年 *Lancet Psychiatry* 报道中国精神障碍的调查结果: 获得任何一种精神障碍 (不包括痴呆症) 的终身患病率为 16.57%^[3]. 抑郁症不仅具有高患病率、高致残性、高经济负担等问题, 最为关键的是众多抗抑郁药物普遍存在起效缓慢、疗效有限、严重的副作用等问题. 迄今为止抑郁症的病理生理机制尚不清楚, 抑郁症发病机制的探究和治疗靶点的寻找, 一直是抑郁症研究领域的重点. 大脑内单胺类递质、谷氨酸递质、神经营养因子、细胞因子等参与的神经发生障碍、神经可塑性损害与神经炎症等事件, 均与抑郁症的发生发展密切相关. 前额皮层和海马等脑区均参与抑郁症的发生发展. 比如, 研究表明重度抑郁症患者早期海马的体积减少; 慢性应激通过影响海马树突萎缩、突触后树突棘损伤和神经发生而导致神经可塑性损害, 最

终导致海马体积减少^[4].

转录因子 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP responsive element binding protein, CREB) 活化依赖性的 CRE 基因转录主要介导了神经元从突触到核内的信号传递过程, 在神经发育、存活、可塑性和再生, 以及抑郁和抗抑郁治疗等中发挥重要作用. 研究提示, CREB 调控的下游基因 *Bdnf* 及受 BDNF 紧密调控的 *Vgf*, 二者均在抑郁症发生发展中发挥重要作用, 并且有望成为抗抑郁药物研发的重要靶点^[5-6]. 传统观点认为, CREB 激活依赖于 CREB Ser133 位点的磷酸化, 但有证据表明 CREB Ser133 磷酸化并不足以启动 CRE 基因转录^[7]. 直到 2003 年通过高通量筛选发现了一种新的蛋白质家族, CREB 转录共激活因子家族 (CREB-regulated transcription coactivators, CRTC1)^[8]. CRTC1 家族有 3 个亚型, 其中 CRTC1 在脑组织中

* 国家自然科学基金 (81371224)、浙江省自然科学基金 (LY19H090003)、浙江省病理生理学技术研究重点实验室开放基金 (201808)、浙江省大学生科技创新活动计划暨新苗人才计划 (2020R405038)、宁波大学大学生科技创新项目 (2021SRIP1913, 2021SRIP1916) 和宁波大学王宽诚幸福基金资助项目.

** 并列第一作者.

*** 通讯联系人.

Tel: 0574-87609586, E-mail: zhangjunfang@nbu.edu.cn

收稿日期: 2021-07-26, 接受日期: 2021-09-16

高表达,尤其是海马组织,且主要表达于神经元细胞质和树突结构中,在胶质细胞和中间神经元中均不表达^[9-10]. CRTC1以去磷酸化方式活化并入核,加强CREB与CREB结合蛋白(CREB binding protein, CBP)/P300的结合,不依赖CREB Ser133磷酸化状态而大大增加CREB转录活性,从而促进CRE靶基因的转录和表达,如*Bdnf*、*c-fos*等^[11]. CRTC1在神经元树突生长发育、长时程突触可塑性和记忆巩固等过程中发挥重要作用^[12],在神经退行性疾病如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病、亨廷顿病等中表达或活化异常^[13]. 在2012年首次报道*Crtc1*基因敲除小鼠(*Crtc1*^{-/-}小鼠)表现出抑郁样行为表型之后^[14],关于CRTC1在抑郁症中的作用机制及药物治疗等方面的研究陆续被报道. 本文即对CRTC1在抑郁症中的相关研究进展做一综述.

1 CRTC1参与抑郁症行为学水平的研究

2012年洛桑大学Cardinaux J课题组首次成功制备了*Crtc1*^{-/-}小鼠并进行了行为学观察^[14]. 实验发现,雄性和哺乳期雌性*Crtc1*^{-/-}小鼠均表现出强攻击性行为. 经2周单笼饲养后的雄性*Crtc1*^{-/-}小鼠,在居留者-入侵实验(resident-intruder test, RIT)中对入侵者的首次攻击时间、攻击次数和持续时间都显著高于野生型小鼠. 分娩4~5 d后的雌性*Crtc1*^{-/-}小鼠也表现出对侵入者的激烈攻击,但野生型小鼠未出现任何攻击行为. 在RIT中还发现雄性*Crtc1*^{-/-}小鼠的社交能力下降(排除嗅觉问题)和性欲下降,即与野生型小鼠相比,雄性*Crtc1*^{-/-}小鼠接触雌性小鼠的时间显著减少并且无任何性行为. 在连续2 d的强迫游泳实验(forced swim test, FST)中,与野生型小鼠相比,*Crtc1*^{-/-}小鼠的不动时间显著增加;在糖水偏好实验(sucrose preference test, SPT)中对蔗糖溶液的偏好显著降低,*Crtc1*^{-/-}小鼠表现出明显的行为绝望和快感缺乏等抑郁样行为. 在旷场实验、高架十字迷宫和明暗箱实验中,*Crtc1*^{-/-}小鼠与野生型小鼠相比未出现明显的焦虑情况. 旷场实验第1 min时*Crtc1*^{-/-}小鼠相比野生型小鼠运动路程显著减少,1 min之后*Crtc1*^{-/-}小鼠和野生型小鼠运动路程相近,无明显差异,由此表明在测试开始时探索减少不是运动损伤所造成的.*Crtc1*^{-/-}小鼠在高架十字迷宫中第2、5 min时观察到其运动路程减少;在明暗箱实验中穿梭的次数显著减少. 以上这些结果表明*Crtc1*^{-/-}小鼠在新奇环境

中自主活动能力降低,而在焦虑相关的行为学实验中没有表现出显著差异. 在听觉诱导的恐惧条件反射实验中,在第1天(训练阶段)*Crtc1*^{-/-}小鼠表现出较明显的休克反应,如在第1次电击后出现僵直情况和足底反应速度显著增加;在训练24 h后*Crtc1*^{-/-}小鼠和野生型小鼠均表现出类似的休克反应,但*Crtc1*^{-/-}小鼠在听觉恐惧条件之前就已表现出休克反应,这可能是由于对不同情境的恐惧反应普遍化造成的.*Crtc1*^{-/-}小鼠在听觉诱导的恐惧条件反射实验的表现证明了*Crtc1*^{-/-}小鼠对新环境的情绪反应增强. 综上,*Crtc1*^{-/-}小鼠表现出不合群、强攻击性、行为绝望增加、快感缺乏、自主活动能力减弱以及在新环境中恐惧反应等明显的抑郁样行为.

Ni等^[15]运用腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)介导的shRNA,通过脑立体定位注射实现小鼠腹侧海马CRTC1低表达,发现其在新奇摄食抑制实验中的摄食潜伏期与对照组小鼠相比显著延长,食物消耗量显著减少;在SPT中对蔗糖溶液的偏好显著降低;在悬尾实验(tail suspension test, TST)、FST中不动时间显著增加,说明海马CRTC1表达下调可直接引起小鼠抑郁样行为的发生. 针对腹腔注射脂多糖的抑郁症小鼠模型,发现预先海马过表达CRTC1可阻止脂多糖抑郁症模型小鼠在TST、FST中不动时间的延长,及在SPT中对蔗糖溶液的偏好程度减少等抑郁样行为. 这些发现得到杂志主编的专题评论,认为海马CRTC1是理解抑郁症的一个关键分子^[16]. 2019年南通大学江波课题组通过AAV介导的CRTC1上游的调控蛋白盐诱导型激酶2(salt-inducible kinase 2, SIK2)过表达,间接实现小鼠海马CRTC1失活及胞核转移减少,这样处理的小鼠在FST和TST中不动时间与对照组小鼠相比显著增加^[17]. 这些结果表明,海马脑区的CRTC1表达水平下调与抑郁样行为的发生存在密切关系.

另外,早年即有报道嗜食行为可能与抑郁和焦虑行为有关^[18];目前发现有抑郁样行为的*Crtc1*^{-/-}小鼠不同性别存在昼夜节律、进食行为及能量代谢稳态调节方面的差异^[19];其他组织如视交叉上核、血液和脂肪组织等中的CRTC1也参与昼夜节律和进食行为等的调节^[20-21]. 如雄性*Crtc1*^{-/-}小鼠在正常饮食中食欲亢进并迅速发展为肥胖,这种食欲亢进与摄入食物的快感调节无关,而雌性*Crtc1*^{-/-}小鼠表现出轻度迟发性肥胖;且雄性*Crtc1*^{-/-}小鼠仅在

夜间表现出过度进食行为,提示异常的进食行为与较高的夜间活动有关,表明缺乏CRTC1可能会影响昼夜节律^[19].

2 CRTC1/脑源性神经营养因子BDNF/VGF神经生长因子信号通路参与抑郁行为的作用机制

对慢性不可预见温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)和慢性社交挫败(chronic social defeat stress, CSDS)两种抑郁症动物模型的检测显示,海马CRTC1的总蛋白质水平显著低于对照组小鼠,且神经元胞质磷酸化CRTC1水平显著增加,海马CRTC1胞核转移、CRTC1与CREB的结合减少^[17]. *Crtc1*^{-/-}小鼠前额皮层和海马组织中总*Bdnf*、*Bdnf* IV和*TrkB* mRNA水平表达下调,脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)蛋白水平显著降低^[14].尸检研究发现,自杀的抑郁症患者海马BDNF水平较正常人群明显降低^[22].多种抑郁症动物模型,如CUMS^[23]、CSDS^[24]以及脂多糖^[25]诱导的抑郁模型等,海马和皮层中BDNF的表达均显著下调.另外,在AD动物模型中也发现了海马CRTC1胞核转移的减少并导致相关基因转录(包括*Bdnf*、*Arc*、*c-fos*和*Egr1*)的减少^[26].以上研究提示,CRTC1表达下调或缺失导致其下游BDNF表达水平降低,可能是抑郁行为发生的机制之一.

Granin家族基因*Vgf*的表达及其C端VGF衍生肽TLQP-62是BDNF-酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)调节环路中的关键组成部分,VGF和TLQP-62会迅速加强BDNF-TrkB信号传导^[27].越来越多的证据表明,BDNF和VGF与抑郁症的病理生理机制密切相关.2016年Zhang等^[28]发现,海马BDNF表达水平随海马神经炎症和抑郁行为的增加而降低,补充BDNF可起到抗抑郁作用.Lin等^[29]研究发现,VGF衍生肽TLQP-62能促进海马神经发生以及突触活性,并依赖于BDNF/TrkB/CREB信号通路产生抗抑郁效应.本课题组近期研究发现,脂多糖动物模型小鼠海马CRTC1、BDNF和VGF表达下调,通过shRNA敲低海马齿状回CRTC1的表达后,BDNF和VGF表达也随之下调;预先海马齿状回过表达CRTC1可改善小鼠海马由脂多糖引起的BDNF和VGF的表达下调,也同时改善了由脂多糖引起的IL-6、IL-1 β 和TNF- α 促炎细胞因子的升高^[15, 30].总之,

CRTC1作为CREB的重要共调控因子可调控BDNF和VGF的表达水平,可能形成CRTC1/CREB/BDNF/TrkB/VGF这一正调节环路,此环路调节异常可能是抑郁行为发生的机制之一.

3 CRTC1-胍丁胺能系统参与抑郁行为的作用机制

大脑中的精氨酸脱羧产物胍丁胺是一种神经递质/神经调节剂,已被证实情绪调节中发挥重要作用^[31].抑郁症患者的大脑中胍丁胺降解酶(agmatase)表达上调,束缚应激动物模型的皮层和海马组织中胍丁胺水平显著降低^[32].有趣的是,通过微阵列基因表达谱分析,提示*Crtc1*^{-/-}小鼠前额皮层和海马组织中agmatase表达上调,共聚焦显微镜下发现了更多的agmatase表达阳性细胞;急性胍丁胺治疗可显著降低*Crtc1*^{-/-}小鼠在FST中的不动时间,表明外源性补充胍丁胺对*Crtc1*^{-/-}小鼠具有快速抗抑郁作用.进一步发现胍丁胺可诱导野生型和*Crtc1*^{-/-}小鼠前额皮层中真核延伸因子2(eukaryotic elongation factor 2, eEF2)磷酸化水平降低,eEF2的去磷酸化参与了N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)拮抗剂(如氯胺酮)发挥的快速抗抑郁作用,提示CRTC1通过调控胍丁胺从而参与到抑郁行为及具有NMDA受体拮抗剂特性的快速抗抑郁效应中^[33].另外,胍丁胺可通过调节氮能信号通路减轻CUMS模型小鼠的焦虑、抑郁样行为和认知障碍^[34].胍丁胺的慢性治疗也能显著增加CUMS模型小鼠海马BDNF的表达水平.结合CUMS模型小鼠的海马CRTC1和BDNF表达水平显著降低,提示CRTC1可能通过胍丁胺系统调控BDNF水平产生抗抑郁作用.综上,agmatase与*Crtc1*^{-/-}小鼠的抑郁样表型有关,胍丁胺能系统参与到CRTC1/CREB/BDNF的调控环路中;但目前的研究仅停留在现象的发现,CRTC1与胍丁胺之间的调控机制有待进一步研究.

4 CRTC1参与抗抑郁药物的作用机制

高效液相色谱对*Crtc1*^{-/-}小鼠前额皮层和海马中单胺和代谢物水平的检测发现,*Crtc1*^{-/-}小鼠前额皮层中的多巴胺代谢物3,4-二羟基苯乙酸和高香草酸以及5-羟色胺代谢物5-羟色胺吲哚乙酸的水平较野生型小鼠显著降低,这提示多巴胺能和5-羟色胺能活性降低^[14].大家熟知多巴胺和5-羟色胺神经

递质在抑郁发生和抗抑郁治疗中发挥重要作用, 这一结果提示, CRTC1 信号通路对单胺类神经递质代谢存在某种调控关系. 2016年 Meylan 等^[35]使用传统三环类抗抑郁药地昔帕明慢性治疗 *Crtc1*^{-/-} 小鼠 4 周, 在治疗期间采用重复开放空间强迫游泳 (open-space forced swim, OSFS) 行为范式, 每 4 d 对小鼠进行一次 OSFS 测试, 结果显示经治疗 *Crtc1*^{-/-} 小鼠的不动时间与未治疗小鼠相比无显著差异, 说明地昔帕明未能减轻 *Crtc1*^{-/-} 小鼠的抑郁样行为; 但在新奇环境诱导下的食欲减退实验 (novelty-induced hypophagia, NIH) 中, 经治疗的 *Crtc1*^{-/-} 小鼠潜伏期显著减少. 通过基因检测分析 *Crtc1*^{-/-} 小鼠大脑神经可塑性相关基因的表达情况, 证实地昔帕明不能显著增加 *Crtc1*^{-/-} 小鼠海马和前额皮层中 *Bdnf*、*Bdnf IV* 和核受体家族 4a (nuclear receptor family 4a, *Nr4a*) 1-3 的表达, 提示 CRTC1 是地昔帕明诱导 *Bdnf* 和 *Nr4a* 1-3 表达所必需的. 慢性氟西汀治疗 *Crtc1*^{-/-} 小鼠, 也表现出在 OSFS 和 TST 中, 治疗对 *Crtc1*^{-/-} 小鼠无显著影响, 而在 NIH 中, 治疗的 *Crtc1*^{-/-} 小鼠潜伏期显著减少^[14]. 产前应激诱导后代大鼠的抑郁模型显示, CRTC1 信号通路异常表达可通过氟西汀治疗来缓解^[36]. 另有研究观察了单次注射抗抑郁药物氟西汀、文拉法辛或米氮平, 对使用 AAV 介导的 CRTC1 shRNA 敲减了海马 CRTC1 表达的小鼠在 FST 和 TST 中均未产生明显作用. 进一步对敲减海马 CRTC1 表达的小鼠进行 CSDS 和 CUMS 造模, 然后使用氟西汀、文拉法辛和米氮平进行慢性治疗, 行为学结果表明敲减海马 CRTC1 的表达消除了这 3 种药物对 CSDS 和 CUMS 抑郁模型的抗抑郁效果^[17]. Wang 等^[37]发现, 反复丙咪嗪给药逆转了慢性束缚应激 (chronic restrain stress, CRS)、CUMS 和 CSDS 模型中前额皮层中 CRTC1 的减少, 而对海马 CRTC1 的下调无显著改善; 前额皮层中敲减 CRTC1 的表达可消除丙咪嗪的抗抑郁效果. 无论在抑郁症人体或动物模型, 均有报道表明这些传统抗抑郁药物可改善神经发生和突触可塑性, 比如可恢复与神经可塑性相关的基因表达如 *TrkB*、*Klf15* 和 *Reln* 等、作用于与突触可塑性相关的 Cdk5/p35 复合物、增强与囊泡运输和释放相关的蛋白质表达如突触素和突触结合蛋白等^[38-39]. CRTC1 及其调控的信号通路是否在这些抗抑郁药物改善神经元增殖、突触发育和突触可塑性的过程中发挥作用, 还有待验证. 另外, 新型抗抑郁药 ARN-3236 是 SIK2 的一种选择

性抑制剂, 在 CSDS 和 CUMS 模型中反复 ARN-3236 给药具有改善海马神经发生和抗抑郁的作用, CRTC1/CREB/BDNF 信号通路介导了此抗抑郁效应; 通过使用 CRTC1 shRNA 敲减海马 CRTC1 的表达可消除 ARN-3236 的抗抑郁作用^[40].

已被广泛证明, 神经可塑性相关基因表达的表观遗传调控与抑郁和抗抑郁反应有关^[41-42], 组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制剂已被证明具有抗抑郁作用^[43-44]. 与传统的抗抑郁药不同, 腹腔注射 HDAC 抑制剂 SAHA (suberoylanilide hydroxamic acid) 慢性治疗 *Crtc1*^{-/-} 小鼠后, *Crtc1*^{-/-} 小鼠在 OSFS 实验范式中的不动时间随着时间的推移而减少, 表明 SAHA 对 *Crtc1*^{-/-} 小鼠具有成功的抗抑郁作用. 然而, SAHA 治疗后的 *Crtc1*^{-/-} 小鼠没有达到野生型小鼠的同等水平, 表明 SAHA 是部分改善了 *Crtc1*^{-/-} 小鼠的抑郁样行为. 重要的是, 这个结果肯定了 *Crtc1*^{-/-} 小鼠的抑郁样行为可以部分通过表观遗传调控而发挥抗抑郁作用. 对 *Crtc1*^{-/-} 小鼠海马及前额皮层 HDAC mRNA 水平的检测显示, 除海马 HDAC9 表达增加外, 大多数 HDAC 亚型表达无显著差异^[35]. SAHA 能使野生型和 *Crtc1*^{-/-} 小鼠海马和前额皮层中组蛋白乙酰化增加, 这提示 *Crtc1*^{-/-} 小鼠组蛋白乙酰化无突变情况, 说明 HDAC 转录水平和组蛋白乙酰化突变情况这二者并不是 *Crtc1*^{-/-} 小鼠产生抑郁样行为的原因. 慢性 SAHA 治疗后, 野生型小鼠的海马和前额皮层 *Crtc1* 表达没有显著增加, *Crtc1*^{-/-} 小鼠前额皮层的 *Bdnf* 和 *Bdnf IV* mRNA 表达水平显著增加; 而前额皮层中 *Crtc1*^{-/-} 小鼠与野生型小鼠相比, *Nr4a1* 和 *Nr4a2* mRNA 表达水平显著减少. 这些研究表明, 慢性 SAHA 治疗改善 *Crtc1*^{-/-} 小鼠的抑郁样表型可能是通过作用于 CRTC1 下游 BDNF 启动子区的组蛋白乙酰化来发挥作用的, 而不是孤儿核受体. 总之, HDAC 抑制剂可以从表观遗传层面发挥调控作用, 调控 *Bdnf* 和 *Nr4a* 1-3 表达^[45-47], 或对抗治疗抵抗性抑郁症发挥一定的抗抑郁疗效, 或与传统抗抑郁药组合作为治疗抵抗性抑郁症患者的一种新疗法^[43].

综上所述, 海马或前额皮层 CRTC1 可能是上述一些如 5-羟色胺再摄取抑制剂类药物发挥抗抑郁作用所必需的, 且依赖于 BDNF 表达的恢复, 但 CRTC1 是否介导了这些药物对神经发生和突触可塑性的改善作用尚需研究. 海马或前额皮层 CRTC1 可能是传统抗抑郁药物产生抗药性的原因

之一, CRTC1 表达缺陷的、具有抑郁表型的动物模型可以作为一种有价值的治疗抵抗性抑郁症动物模型. HDAC 抑制剂从表观遗传层面调控 CRTC1 下游 BDNF 组蛋白乙酰化发挥了一定的抗抑郁疗效. 海马或前额皮层 CRTC1 在抗抑郁效应中的作用、CRTC1 信号通路与其他单胺类神经递质系统的相互调控作用, 及在治疗抵抗性抑郁症中发挥的作用, 均值得进一步研究.

5 展 望

抑郁症是目前最为常见的一种神经精神疾病, 严重影响了人们的身心健康. 关于发病机制的几大学说, 各有侧重, 但任何一种学说都无法很好地回答所有问题, 各个学说之间的关联还未能完全解释清楚. 如正文所述, CRTC1 可能通过调控 BDNF/TrkB/VGF 信号通路、胍丁胺能系统和神经炎症等

参与抑郁行为的发生, 也参与传统三环类抗抑郁药的抗药性等 (图 1). 这些研究提示 CRTC1 作为抑郁相关分子的重要调节介质, 与抑郁症发病机制的几大学说均有密切关系. 但目前的研究多数停留在现象层面的观察, 深入的机制研究仍较缺乏, 比如 CRTC1 是否介导了抑郁症中神经发生和突触可塑性的损害等. 另外, 关于 CRTC1 神经元亚型表达的特异性、是否还与其他转录因子结合、调控的下游关键基因和生物事件等, 均有待进一步探索. 总之, 目前认为 CRTC1 是 CREB 的转录共激活因子, CRTC1 与抑郁症的发生存在密切关系, 这就为探究抑郁症的发病机制及干预靶点的寻找, 提供了一个新的契机. 将来的研究应集中在深入探讨 CRTC1 参与抑郁症发病的确切分子机制, 挖掘相关的特异性靶点, 及积极寻找针对 CRTC1 或下游调控关键基因的特异性有效化合物, 验证其对抑郁症的治疗作用.

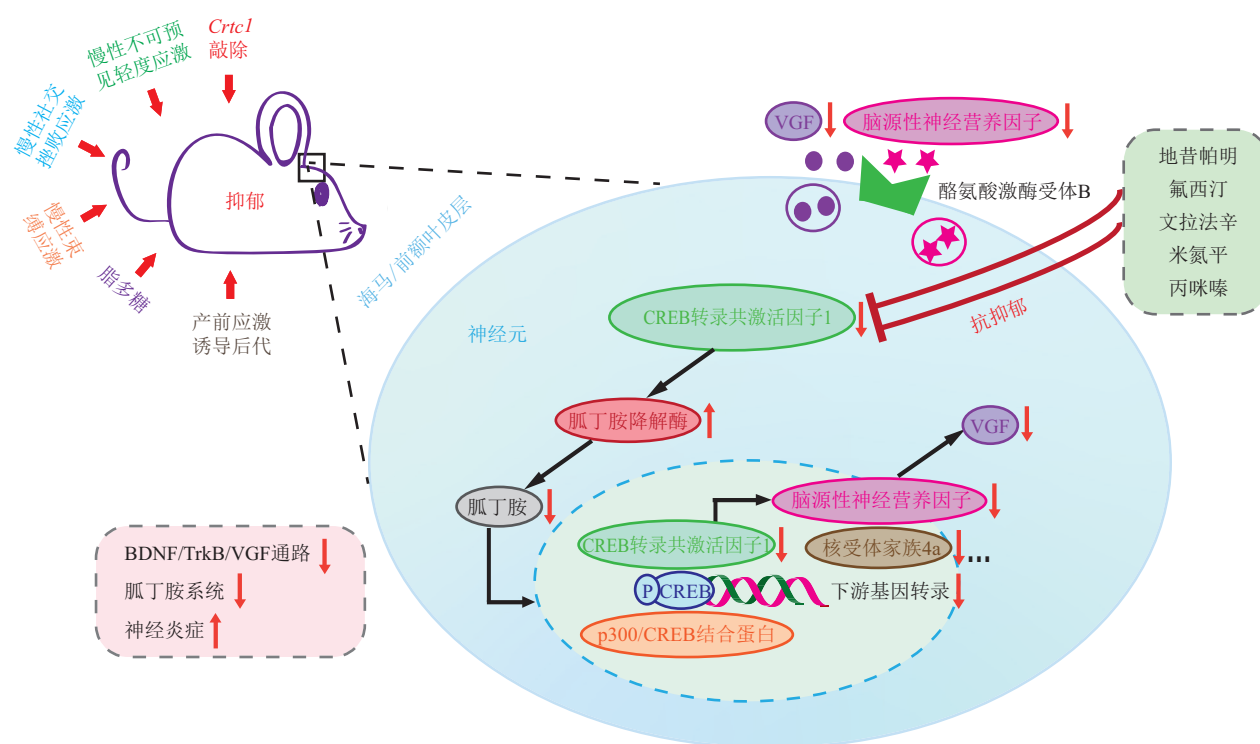


Fig. 1 The regulation of CRTC1 in depression

图1 CRTC1在抑郁症中的调控作用

Crtc1^{-/-}及多种抑郁动物模型的前额皮层或海马神经元中CRTC1的表达异常下调. 异常下调的CRTC1可能通过CRTC1/BDNF/TrkB/VGF通路、胍丁胺能系统和神经炎症反应等参与抑郁样行为的发生发展. CRTC1可能是氟西汀、地昔帕明、文拉法辛和丙咪嗪等三环类抗抑郁药发挥抗抑郁作用所必需的.

参 考 文 献

- [1] Mazza M G, De Lorenzo R, Conte C, *et al.* Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*, 2020, **89**: 594-600
- [2] World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization, 2017: 1-22
- [3] Huang Y, Wang Y, Wang H, *et al.* Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study. *Lancet Psychiatry*, 2019, **6**(3): 211-224
- [4] Sheline Y I, Liston C, McEwen B S. Parsing the hippocampus in depression: chronic stress, hippocampal volume, and major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2019, **85**(6): 436-438
- [5] Jiang C, Lin W J, Sadahiro M, *et al.* VGF function in depression and antidepressant efficacy. *Mol Psychiatry*, 2018, **23**(7): 1632-1642
- [6] Mariga A, Mitre M, Chao M V. Consequences of brain-derived neurotrophic factor withdrawal in CNS neurons and implications in disease. *Neurobiol Dis*, 2017, **97**(PtB): 73-79
- [7] Briand L A, Lee B G, Lelay J, *et al.* Serine 133 phosphorylation is not required for hippocampal CREB-mediated transcription and behavior. *Learn Mem*, 2015, **22**(2): 109-115
- [8] Conkright M D, Canettieri G, Srean R, *et al.* TORCs: transducers of regulated CREB activity. *Mol Cell*, 2003, **12**(2): 413-423
- [9] Ch'ng T H, Uzgil B, Lin P, *et al.* Activity-dependent transport of the transcriptional coactivator CRTC1 from synapse to nucleus. *Cell*, 2012, **150**(1): 207-221
- [10] Zhou Y, Wu H, Li S, *et al.* Requirement of TORC1 for late-phase long-term potentiation in the hippocampus. *PLoS One*, 2006, **1**(1): e16
- [11] Xu W, Kasper L H, Lerach S, *et al.* Individual CREB-target genes dictate usage of distinct cAMP-responsive coactivation mechanisms. *EMBO J*, 2007, **26**(12): 2890-2903
- [12] Pan Y, He X, Li C, *et al.* Neuronal activity recruits the CRTC1/CREB axis to drive transcription-dependent autophagy for maintaining late-phase LTD. *Cell Rep*, 2021, **36**(3): 109398
- [13] Saura C A, Cardinaux J R. Emerging roles of CREB-regulated transcription coactivators in brain physiology and pathology. *Trends Neurosci*, 2017, **40**(12): 720-733
- [14] Breuillaud L, Rossetti C, Meylan E M, *et al.* Deletion of CREB-regulated transcription coactivator 1 induces pathological aggression, depression-related behaviors, and neuroplasticity genes dysregulation in mice. *Biol Psychiatry*, 2012, **72**(7): 528-536
- [15] Ni S, Huang H, He D, *et al.* Adeno-associated virus-mediated over-expression of CREB-regulated transcription coactivator 1 in the hippocampal dentate gyrus ameliorates lipopolysaccharide-induced depression-like behaviour in mice. *J Neurochem*, 2019, **149**(1): 111-125
- [16] Davis R L. Understanding depression: the hippocampus might hold the answer in a CREB-regulated transcription coactivator: an editorial for 'AAV-mediated over-expression of CRTC1 in the hippocampal dentate gyrus ameliorates lipopolysaccharide-induced depression-like behavior in mice' on page 111. *J Neurochem*, 2019, **149**(1): 9-11
- [17] Jiang B, Wang H, Wang J L, *et al.* Hippocampal salt-inducible kinase 2 plays a role in depression *via* the CREB-regulated transcription coactivator 1-cAMP response element binding-brain-derived neurotrophic factor pathway. *Biol Psychiatry*, 2019, **85**(8): 650-666
- [18] Dulawa S C, Hen R. Recent advances in animal models of chronic antidepressant effects: the novelty-induced hypophagia test. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, **29**(4-5): 771-783
- [19] Rossetti C, Sciarra D, Petit J M, *et al.* Gender-specific alteration of energy balance and circadian locomotor activity in the Crtc1 knockout mouse model of depression. *Transl Psychiatry*, 2017, **7**(12): 1269
- [20] Jagannath A, Butler R, Godinho S I H, *et al.* The CRTC1-SIK1 pathway regulates entrainment of the circadian clock. *Cell*, 2013, **154**(5): 1100-1111
- [21] Rohde K, Keller M, La Cour Poulsen L, *et al.* (Epi)genetic regulation of CRTC1 in human eating behaviour and fat distribution. *EBioMedicine*, 2019, **44**: 476-488
- [22] Banerjee R, Ghosh A K, Ghosh B, *et al.* Decreased mRNA and protein expression of BDNF, NGF, and their receptors in the hippocampus from suicide: an analysis in human postmortem brain. *Clin Med Insights Pathol*, 2013, **6**: 1-11
- [23] Zhang S S, Tian Y H, Jin S J, *et al.* Isoflurane produces antidepressant effects inducing BDNF-TrkB signaling in CUMS mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019, **236**(11): 3301-3315
- [24] Wang H, Zhao Y, Wang Y J, *et al.* Antidepressant-like effects of tetrahydroxystilbene glucoside in mice: involvement of BDNF signaling cascade in the hippocampus. *CNS Neurosci Ther*, 2017, **23**(7): 627-636
- [25] Song X, Zhou B, Zhang P, *et al.* Protective effect of silibinin on learning and memory impairment in LPS-treated rats *via* ROS-BDNF-TrkB pathway. *Neurochem Res*, 2016, **41**(7): 1662-1672
- [26] Wilson E N, Abela A R, Do Carmo S, *et al.* Intraneuronal amyloid beta accumulation disrupts hippocampal CRTC1-dependent gene expression and cognitive function in a rat model of Alzheimer disease. *Cereb Cortex*, 2017, **27**(2): 1501-1511
- [27] Lin W J, Jiang C, Sadahiro M, *et al.* VGF and its C-terminal peptide TLQP-62 regulate memory formation in hippocampus *via* a BDNF-TrkB-dependent mechanism. *J Neurosci*, 2015, **35**(28): 10343-10356
- [28] Zhang J C, Yao W, Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-TrkB signaling in inflammation-related depression and potential therapeutic targets. *Curr Neuropharmacol*, 2016, **14**(7): 721-731
- [29] Lin P, Wang C, Xu B, *et al.* The VGF-derived peptide TLQP62 produces antidepressant-like effects in mice *via* the BDNF-TrkB/CREB signaling pathway. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, **120**: 140-148

- [30] Li M, Li C, Yu H, *et al.* Lentivirus-mediated interleukin-1beta (IL-1beta) knock-down in the hippocampus alleviates lipopolysaccharide (LPS)-induced memory deficits and anxiety- and depression-like behaviors in mice. *J Neuroinflammation*, 2017, **14**(1): 190
- [31] Reis D J, Regunathan S. Is agmatine a novel neurotransmitter in brain?. *Trends Pharmacol Sci*, 2000, **21**(5): 187-193
- [32] Freitas A E, Bettio L E, Neis V B, *et al.* Sub-chronic agmatine treatment modulates hippocampal neuroplasticity and cell survival signaling pathways in mice. *J Psychiatr Res*, 2014, **58**: 137-146
- [33] Meylan E M, Breuillaud L, Seredenina T, *et al.* Involvement of the agmatineric system in the depressive-like phenotype of the *Crtc1* knockout mouse model of depression. *Transl Psychiatry*, 2016, **6**(7): e852
- [34] Gawali N B, Bulani V D, Gursahani M S, *et al.* Agmatine attenuates chronic unpredictable mild stress-induced anxiety, depression-like behaviours and cognitive impairment by modulating nitrenergic signalling pathway. *Brain Res*, 2017, **1663**: 66-77
- [35] Meylan E M, Halfon O, Magistretti P J, *et al.* The HDAC inhibitor SAHA improves depressive-like behavior of *CRTC1*-deficient mice: possible relevance for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*, 2016, **107**: 111-121
- [36] Si Y, Xue X, Liu S, *et al.* *CRTC1* signaling involvement in depression-like behavior of prenatally stressed offspring rat. *Behav Brain Res*, 2021, **399**: 113000
- [37] Wang Y J, Liu L, Wang Y, *et al.* Imipramine exerts antidepressant-like effects in chronic stress models of depression by promoting *CRTC1* expression in the mPFC. *Brain Res Bull*, 2020, **164**: 257-268
- [38] Conti M, Spulber S, Raciti M, *et al.* Depressive-like phenotype induced by prenatal dexamethasone in mice is reversed by desipramine. *Neuropharmacology*, 2017, **126**: 242-249
- [39] Popova D, Castren E, Taira T. Chronic fluoxetine administration enhances synaptic plasticity and increases functional dynamics in hippocampal CA3-CA1 synapses. *Neuropharmacology*, 2017, **126**: 250-256
- [40] Liu Y, Tang W, Ji C, *et al.* The selective SIK2 inhibitor ARN-3236 produces strong antidepressant-like efficacy in mice *via* the hippocampal *CRTC1*-CREB-BDNF pathway. *Front Pharmacol*, 2020, **11**: 624429
- [41] Uchida S, Yamagata H, Seki T, *et al.* Epigenetic mechanisms of major depression: targeting neuronal plasticity. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, **72**(4): 212-227
- [42] Penner-Goeke S, Binder E B. Epigenetics and depression. *Dialogues Clin Neurosci*, 2019, **21**(4): 397-405
- [43] Fuchikami M, Yamamoto S, Morinobu S, *et al.* The potential use of histone deacetylase inhibitors in the treatment of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, **64**: 320-324
- [44] Karnib N, El-Ghandour R, El Hayek L, *et al.* Lactate is an antidepressant that mediates resilience to stress by modulating the hippocampal levels and activity of histone deacetylases. *Neuropsychopharmacology*, 2019, **44**(6): 1152-1162
- [45] Hawk J D, Bookout A L, Poplawski S G, *et al.* NR4A nuclear receptors support memory enhancement by histone deacetylase inhibitors. *J Clin Invest*, 2012, **122**(10): 3593-3602
- [46] Schroeder F A, Lin C L, Crusio W E, *et al.* Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol Psychiatry*, 2007, **62**(1): 55-64
- [47] Vecsey C G, Hawk J D, Lattal K M, *et al.* Histone deacetylase inhibitors enhance memory and synaptic plasticity *via* CREB: CBP-dependent transcriptional activation. *J Neurosci*, 2007, **27**(23): 6128-6140

Research Progress of CREB-regulated Transcription Coactivator 1 in Depression*

LI De-Zhu**, NI Sai-Qi**, ZHANG Min-Jian, LU Si-Yi, LIU Xin-Lan, ZHANG Jun-Fang***

(Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology, The Affiliated Hospital of Medical School, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract Depression is one of the world's serious health problems with high prevalence, high disability and high recurrence rate, and places a great burden on society. The newly discovered CREB-regulated transcription coactivator 1 (CRTC1) is highly expressed in the brain, especially in hippocampal neurons, and plays an important role in dendrite growth, long-term synaptic plasticity and behavior. Since *Crtc1* knockout (*Crtc1*^{-/-}) mice were first successfully prepared in 2012 and *Crtc1*^{-/-} mice exhibited a depression-like behavioral phenotype, the growing clues suggest that CRTC1 is involved in depression. Our previous work demonstrates that knockdown of CRTC1 in hippocampal dentate gyrus directly induced depression-like behavior in mice. Downregulation of CRTC1 expression in hippocampus is associated with depression-like behaviors in CUMS (chronic unpredictable mild stress), CSDS (chronic social defeat stress) and CRS (chronic restraint stress) mouse models, LPS (lipopolysaccharide)-treated mouse model and prenatal stress-induced depression model in offspring rats. Furthermore, abnormal CRTC1 expression or activation may be involved in depression-like behavior via SIK2/CRTC1/CREB/BDNF pathway, CRTC1/BDNF/TrkB/VGF pathway, agmatinerbic system and neuroinflammation. In addition, *Crtc1*^{-/-} mice are shown to be resistant to the antidepressant effects of the tricyclic antidepressants such as fluoxetine, desipramine, venlafaxine and imipramine *etc.*, suggesting that CRTC1 alterations may be related with treatment-resistant depression. Histone deacetylase (HDAC) inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) partially rescues the depression-like behavior of *Crtc1*^{-/-} mice accompanied by an increased expression of BDNF, the effects are mediated by CRTC1. Although CRTC1 expression is disturbed in the brain of depression-related models, whether and how it is involved in the process of neurogenesis and neuroplasticity impairments in depression still needs further research. This article reviews the research of CRTC1 in depression from the aspects of behavior, related signal pathways and participation in the role of antidepressants.

Key words CREB-regulated transcription coactivator 1, depression, brain-derived neurotrophic factor, VGF nerve growth factor, agmatinerbic system, histone deacetylase

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0214

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81371224), the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LY19H090003), Zhejiang Key Laboratory of Pathophysiology (201808), Xinmiao Talents Program of Zhejiang (2020R405038), the Student Research and Innovation Program (2021SRIP1913, 2021SRIP1916) and the K.C. Wong Magna Fund in Ningbo University.

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

Tel: 86-574-87609586, E-mail: zhangjunfang@nbu.edu.cn

Received: July 26, 2021 Accepted: September 16, 2021