



甘丙肽对抑郁症状的调控作用及其机制的研究进展*

薛冰^{1,2)} 马寅燕¹⁾ 梁璟^{1,2)} 李勇辉^{1,2)} 张建军^{1,2)**}

(¹⁾ 中国科学院心理研究所, 中国科学院心理健康重点实验室, 北京 100101; ²⁾ 中国科学院大学心理学系, 北京 100049)

摘要 甘丙肽 (galanin, GAL) 作为治疗抑郁症的可能靶点被关注已久, 但目前仍未有广泛应用的 GAL 类抗抑郁药物。GAL 可与 3 种 G 蛋白偶联受体 (GalR1~3) 结合, GalR1 和 GalR3 介导促进抑郁的作用, GalR2 介导抗抑郁的作用。GAL 的 N 端有生物活性的片段 GAL (1-15), 通过其受体 GalR1-GalR2 异聚体 (heteromer), 介导比 GAL 更强的调节抑郁效应。GAL (1-15) 还可以通过 GalR1-GalR2 异聚体与 5-羟色胺 1A 受体 (5-HT_{1A}R) 相互作用形成 GalR1-GalR2-5-HT_{1A}R 异聚体的方式, 加强 5-HT_{1A}R 激动剂的抗抑郁效果。此外, GAL 及其受体还与去甲肾上腺素、神经肽 Y、脑源性神经营养因子、多巴胺等递质或因子交互作用调节抑郁。本文梳理 GAL 及其受体对抑郁的调节作用及其可能机制, 并对以 GAL 及其受体为靶点开发的药物应用于临床治疗抑郁症的可能性进行探讨。

关键词 甘丙肽, 甘丙肽受体, 抑郁

中图分类号 B845

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0335

抑郁症是一种慢性精神类疾病^[1], 其主要症状包括抑郁情绪、快感缺乏、神经痛、睡眠中断、食欲和认知障碍以及自杀倾向等, 严重影响患者正常的心理社会功能^[2-4]。抑郁症发病机理涉及单胺递质系统、神经内分泌、神经免疫、神经营养因子与神经发生、胶质细胞功能、遗传因素、应激与环境等因素^[5-9]。目前大多数治疗药物是对脑内单胺神经递质如去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 和 5-羟色胺 (serotonin, 5-HT) 等产生药理作用, 比如一些选择性 5-HT 或 5-HT-NE 再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂类、三环类和四环类抗抑郁药等^[10-11]。但这些药物存在有效性不一、起效慢、副作用大等缺陷^[11], 因此开发新的抗抑郁药或辅助性药物显得尤为重要。

随着对抑郁症发病机理和影响因素的深入研究, 一些神经肽类物质在调节抑郁中的作用日益突出^[12]。神经肽及其受体在中枢和外周神经系统中的表达具有区域特异性, 一般认为作用于神经肽的药物具有更高的药理选择性和较低的副作用^[13]。甘丙肽 (galanin, GAL) 是 30 年前被发现的重要

神经肽中的一种, 它作为抑郁症可能的治疗靶点而受到关注。重度抑郁症患者血浆的 GAL 水平显著高于对照组, 尤其在女性患者中, 血浆 GAL 的水平与抑郁严重程度之间存在显著的正相关^[14]。静脉注射 GAL 可增加快速眼动睡眠的潜伏期, 被试的睡眠脑电图类似于抑郁症治疗性睡眠剥夺时的脑电图^[15]。这些证据提示, GAL 可能作为抑郁症的生物标志物之一, 且围绕 GAL 及其受体有可能开发治疗抑郁症的新药物。但是从早期提出这一可能性到现在, 仍未有 GAL 相关的抗抑郁药物问世, 因此需要对 GAL 与抑郁症相关的文献进行梳理, 为未来的研究提供新的思路。

1 GAL及其受体

GAL 因其 N 端和 C 端分别为甘氨酸和丙氨酸残基而得名^[13, 16]。大多数物种中, GAL 由 29 个氨

* 国家自然科学基金 (31871111) 和中国科学院青年创新促进会 (2020088) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-64850858, E-mail: zhangjj@psych.ac.cn

收稿日期: 2021-09-30, 接受日期: 2021-11-10

氨基酸残基组成,其N端1~15个氨基酸残基高度保守,具有生物活性,C端酰胺化且其17~29氨基酸残基片段无生物活性^[17]。而在人类中,GAL由30个氨基酸组成且C端没有被酰胺化^[16, 18]。目前已知的GAL家族包括GAL、GAL信息相关肽(galanin message associated peptide, GMAP)、GAL样肽(galanin like peptide, GALP)和Alarin 4种^[19-20]。其中,GAL和GMAP是由前原甘丙肽(preprogalanin)基因编码,由肽链内切酶裂解产生;GALP和Alarin则由GALP基因编码,由不同的翻译后剪接产生^[19-20]。GAL成熟肽非常保守,但在某些非哺乳类脊椎动物(如欧洲鲈鱼等)中,发现了几种可变剪切的mRNA^[21]。GAL广泛分布于外周和中枢神经系统,在海马(hippocampus)、下丘脑、杏仁核、蓝斑(locus coeruleus, LC)、脑干等区域密度较高,其与NE、5-HT、乙酰胆碱、谷氨酸、多巴胺、神经肽Y、P物质、促性腺激素等多种神经递质以及神经肽共同表达^[19, 22-24]。

GAL信号通过3种受体进行传递,甘丙肽受体1(GalR1)、甘丙肽受体2(GalR2)和甘丙肽受体3(GalR3),均为7次跨膜的G蛋白偶联受体^[23, 25],但由不同基因编码。GalR1首次从人类Bowes黑色素瘤细胞系中克隆出来,由349个氨基酸残基组成,广泛表达于杏仁核、丘脑、下丘脑、脑桥等区域^[13, 19, 23, 25]。大鼠、小鼠与人类的GalR1在蛋白质水平上有90%~93%的同源性^[25]。大鼠和人类的GalR1具有相同的N连接糖基化(N-linked glycosylation)位点,但人类GalR1中C端磷酸化位点比大鼠的多两个^[25]。GalR2首次从大鼠下丘脑中克隆,由387个氨基酸残基组成,与GalR1有38%的同源性,多表达在海马、下丘脑、皮层、杏仁核等区域^[13, 19, 23, 25]。GalR2有3个细胞外N连接糖基化位点和多个不同于GalR1的细胞内磷酸化位点^[25]。GalR3从大鼠下丘脑cDNA文库克隆出来,人类中GalR3由368个氨基酸残基组成,与大鼠GalR3相似性达90%^[25]。GalR3在中枢神经系统中的表达较为有限,主要局限于下丘脑和中、后脑等区域,在外周组织中分布相对广泛^[13, 19, 23, 25]。人类和大鼠的GalR3都有一个N连接糖基化位点,以及多个细胞内磷酸化位点^[25]。

GalR1和GalR3为Gi/o偶联的受体,可以抑制腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)生成环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP),打开G蛋白偶联的内向整流钾离子(G protein-

coupled inward rectifying K⁺, GRK)通道,还能以百日咳毒素(pertussis toxin, PTX)敏感的方式激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)^[19, 23, 25-26]。GalR2主要与Gq/11偶联,可以激活磷脂酶C,促进磷酸肌醇代谢并促进胞内钙离子浓度增加,打开钙离子依赖的通道,此外,GalR2也可以与Gi/o偶联^[19, 23, 25-26]。大量研究表明,GAL及其受体可调节如认知、情绪、痛觉、进食、神经内分泌、能量代谢等多种活动,还在抑郁、成瘾、癫痫、疼痛、糖尿病、阿尔茨海默病等疾病中发挥作用^[18-19, 27-35]。

2 GAL及其受体表达的改变与抑郁

抑郁的不同症状通常伴随不同脑区中GAL及其受体转录水平的改变。在表现出快感缺失症状(糖水偏好降低)的大鼠中,下丘脑外侧核、下丘脑背内侧核和海马中GAL的mRNA水平降低^[36-37]。下丘脑外侧核和下丘脑背内侧核的GAL分别与奖赏相关的正性情绪以及痛觉相关的负性情绪有关^[38-39]。所以GAL在下丘脑外侧核中的转录水平降低更有可能介导快感缺失症状。腹侧海马投射到下丘脑、伏隔核、杏仁核等脑区,主要参与情感和动机行为的调节,而背侧海马投射到海马下托、内外侧隔区等脑区,主要参与学习与记忆的认知过程^[40-41]。所以腹侧海马中GAL转录水平降低也可能通过影响其下游脑区神经元的活性介导快感缺失症状。糖水偏好降低的大鼠,其腹侧水管周围灰质(ventral periaqueductal gray, vPAG)和前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)中GalR1的mRNA水平增加,腹侧海马中GalR2的mRNA水平降低,内侧PFC中GalR2的mRNA水平不变^[42-44]。vPAG的GalR1参与对情绪的控制,在该脑区中敲除GalR1可以逆转快感缺失症状,而且转录因子Scratch2可能通过抑制vPAG中的GalR1基因,使GalR1表达降低从而减轻快感缺失症状^[42, 45]。GalR1在内侧PFC的表达水平较高^[46],其mRNA水平的降低可能会减弱GAL对该脑区中谷氨酸能神经元的抑制,从而激活下游脑区如腹侧被盖区中的多巴胺能神经元,促进奖赏行为^[47]。GalR在海马各亚区的表达和作用均不同,GalR2在背侧海马的表达较高,介导焦虑样行为^[41, 48],而腹侧海马的GalR2在抗抑郁中发挥作用^[49],其表达水平降低可能加重抑郁对情感和动机功能的损害。

在表现出绝望情绪(强迫游泳或悬尾测试中静

止时间的增加)的动物中,中缝背核(dorsal raphe nucleus, DR) GAL的受体密度增加^[50],伏隔核中GAL和GalR1的mRNA水平增高^[51]。由于内源性GAL可以减少多巴胺的释放^[52],且伏隔核同时参与奖赏和厌恶情绪^[53],所以GAL转录水平增加可能通过降低多巴胺的水平来减少动机,也可能同时调节厌恶情绪,共同导致了绝望情绪。此外,表现出绝望情绪的大鼠中,vPAG中GalR1的mRNA水平增高,腹侧海马GalR2的mRNA水平降低,内侧PFC中GalR2的mRNA水平不变,这些与表现出快感缺失的大鼠相同^[42, 44]。这些证据共同提示,这些脑区的GalR可能同时参与快感缺失与绝望症状的调节。人类研究也有类似发现,自杀的抑郁症患者,其LC和DR中GAL和GalR3的mRNA水平均升高^[54]。GAL可能通过GalR1或GalR3抑制这两个脑区及其下游的NE能神经元和5-HT能神经元活性,降低递质的释放^[55-56],从而加重抑郁症状。在快感缺失和绝望之外,抑郁还有神经痛症状,而神经性疼痛大鼠的伏隔核中GalR1的水平上调^[57],提示伏隔核中GalR1也可能介导了抑郁的神经痛症状。

GalR的转录可以被神经元激活诱发的信号转导通路和DNA甲基化等多种方式调控,可能是抑郁样行为动物脑内GalR转录水平改变的机制。已有研究表明,AC-cAMP-蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)-cAMP效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)信号转导通路可以调控GalR1/2/3的转录^[58-60]。GalR2与GalR3的转录还受到蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)、胞外信号调节激酶、末端激酶、p38 MAPK等激酶的调控^[61]。此外,自杀的抑郁症患者LC中GalR3的mRNA水平升高,GalR3的DNA甲基化下降,女性患者DR的GalR3 DNA甲基化也下降^[54],这些证据提示DNA甲基化也可能调控GalR的转录。

3 GAL及其受体对抑郁的调节作用

3.1 GalR1与抑郁

GalR1可能介导了应激导致的抑郁。慢性温和应激处理的大鼠表现出抑郁样行为,其vPAG中GalR1的mRNA水平增加,使用siRNA特异性敲除该区域的GalR1,抑郁样行为减弱^[42]。这一效应可能与该脑区中谷氨酸能的突触传递减少有关。由于GalR1的mRNA与谷氨酸脱羧酶和囊泡型谷氨酸

转运体2的mRNA在该脑区中的分布有重叠^[42],所以GalR1可能部分位于谷氨酸能神经元上。抑郁导致GalR1在vPAG的表达增加,GAL作用于该受体可能加强了对谷氨酸能神经元的抑制,从而减少其突触传递,导致抑郁样行为^[62]。PFC中的GalR1也有相似的作用。在雌激素戒断诱导的产后抑郁模型中,大鼠PFC的GalR1表达上调,在PFC双侧注射GalR1-siRNA可以降低大鼠强迫游泳中静止的时间,增加糖水偏好,改善抑郁样行为,而且逆转了PFC中下降的5-HT水平^[43]。推测,敲除GalR1可能是通过激活PFC投射到DR的谷氨酸能神经元来增加5-HT的释放^[43, 63],从而缓解抑郁症状。

上述研究均表明, GalR1介导促进抑郁的作用,那么推测GalR1的激活会加重抑郁症状,不过目前的研究还存在不一致的结果。比如有研究在侧脑室注射GalR1激动剂M617,增加了大鼠在强迫游泳中静止的时间^[64]。而腹腔注射GalR激动剂Galmic(主要与GalR1结合),增加了小鼠积极游泳的时间,显示出类似抗抑郁药的作用,可能是因为Galmic还与GalR1之外的蛋白质有相互作用^[65]。GalR1敲除的小鼠在悬尾测试中的不动时间没有显著改变^[66],可能是因为受体敲除后机体通过补偿的方式适应了先天的缺失^[67]。虽然这些结果并不一致,但是大多数证据提示, GalR1在脑内主要发挥介导抑郁的作用, GalR1的激活可能通过抑制vPAG和PFC中谷氨酸能神经元的突触传递,减少5-HT的释放,从而导致抑郁行为。

3.2 GalR2与抑郁

GalR2可介导抗抑郁的作用。GalR2缺失的小鼠在习得性无助测试中,主动回避的百分比减少,回避的失败率增加,但悬尾测试中的静止时间与对照组无明显差异^[68]。研究者进一步进行固定效应荟萃分析(fixed effect meta-analysis),发现GalR2敲除的小鼠实际上在悬尾测试中比野生型同胎鼠表现出轻微但显著的不动性^[68],有力证明了GalR2在抗抑郁中的作用。不同年龄阶段过表达GalR2的小鼠在强迫游泳中均表现出更短的静止时间^[69],表明GalR2的抗抑郁作用具有跨年龄的一致性。不过该研究还发现, GalR2过表达的小鼠毛发呈灰色黏连的秃斑以及无或较少的胡须,可能是因为梳理行为的受损^[69],提示该受体作为治疗抑郁症靶点潜在的副作用。

GalR2发挥抗抑郁作用的主要脑区可能是DR。GalR2在DR有分布^[70],将GalR2激动剂

AR-M1896注射到该脑区,降低了大鼠在强迫游泳中的静止时间,而不影响旷场的行为活动^[71]。相反,将选择性GalR2拮抗剂M871注射到DR,可逆转在该脑区注射GAL导致的强迫游泳中静止时间增加^[71]。GalR2可能存在于DR的5-HT能神经元。GalR2的激活可促进磷酸肌醇代谢并导致胞内钙离子浓度增加,5-HT能神经元激活从而5-HT的释放增加,这可能是GalR2抗抑郁的机制之一。GalR2在其他调节抑郁的关键脑区,如伏隔核、腹侧被盖区、杏仁核、腹侧海马、PFC、纹状体等区域的作用还不是很清楚^[72],个别研究提示背侧海马中的GalR2可能介导焦虑^[48],未来需要进一步明确GalR2在不同脑区中的差异性作用及机制,包括在不同类型神经元中的定位。

抗抑郁药物可能通过GalR2发挥作用。腹腔注射氟西汀增加了大鼠DR和LC中GAL的mRNA水平,但只增加了DR中非选择性GalR拮抗剂M40与GalR2的结合^[73]。提示氟西汀可能通过增加DR中GalR2的结合位点,激活其介导的磷酸肌醇代谢和胞内钙离子浓度增加,使得DR的5-HT能神经元兴奋,增加5-HT水平,从而起到抗抑郁的作用。有研究使用3种不同类型的抗抑郁药:三环类地昔帕明、选择性5-HT再摄取抑制剂帕罗西汀以及单胺氧化酶抑制剂苯乙肼,通过皮下植入微型泵的方式慢性给药14 d,显著减少了LC神经元中GAL以及腹侧被盖区中GalR2的转录^[74]。GalR2可表达在腹侧被盖区的多巴胺能神经元^[75],抗抑郁药的使用下调GalR2的表达,可能会减少对多巴胺能神经元的刺激。不过也有研究表明,大鼠注射3周的5-HT和NE再摄取抑制剂文法拉辛,没有改变DR、海马和PFC的GAL以及GalR1~3的转录水平^[76]。可能是因为抗抑郁药物在正常动物中的作用不同于在抑郁动物中的作用。

鉴于GalR2的抗抑郁作用,近年来以GalR2为靶点开发治疗抑郁的药物成为热点领域,主要包括特异性激动剂的开发以及用药方式的优化。GalR2/3激动剂AR-M1896可以降低大鼠在强迫游泳中的静止时间,其作用类似于抗抑郁药丙咪嗪^[64]。也有研究者针对不同配体开发了多种GalR2选择性激动剂。例如,侧脑室注射以GalR2特异性肽(GalR2 subtype specific peptide) M1145序列设计的选择性激动剂M1160,降低了小鼠在悬尾测试中静止的时间^[77]。腹腔注射以GalR2特异性肽M1145和M1153^[78]设计的GAL类似物J18配体,降低了

雌性和雄性小鼠在强迫游泳以及悬尾测试中的静止时间^[79]。此外,J18还可以恢复GalR2敲除小鼠导致的抑郁样行为,与丙咪嗪具有类似的效果^[79]。最近还发现了一种新的内源性配体spexin (SPX)神经肽,作用于GalR2和GalR3,采用取代残基的方式开发了一种在血清中稳定性更强的GalR2特异性激动剂dN1-Qu^[80]。侧脑室注射dN1-Qu可以增加小鼠在高架十字迷宫开放臂的时间以及进入次数^[80],表明其具有缓解焦虑的作用。有研究进一步基于SPX开发了选择性GalR2激动剂SG2A,小鼠鼻内吸入该药物,恢复了皮质酮给药降低的糖水偏好,降低了强迫游泳静止的时间,还增加了在高架十字迷宫开放臂的时间以及旷场中心区域活动的百分比^[81],表明鼻内给药SG2A具有抗抑郁和抗焦虑作用。该研究还找到了GalR2中促进与SG2A相互作用的残基以及GalR3中抑制与SG2A相互作用的残基,为通过计算机虚拟筛选小分子来开发GalR亚型特异性激动剂和拮抗剂提供了新思路^[82]。

3.3 GalR3与抑郁

与GalR1类似, GalR3也可介导抑郁。有研究表明, GalR3拮抗剂降低了动物在悬尾测试以及强迫游泳中的静止时间,而不影响高架十字迷宫以及旷场的测试结果^[83]。另一项研究也发现, GalR3选择性拮抗剂SNAP 37889和SNAP 398299急性注射降低了大鼠强迫游泳中静止的时间且增加了游泳的时间,还可减少母婴分离导致的超声发声以及增加大鼠的社会互动,而且这种效应呈现长期的效果,在给药后14 d以及21 d均维持了抗抑郁的作用^[56]。这种作用可能是通过减弱GAL对DR中5-HT能神经元的抑制作用,因为该药物部分逆转了GAL在DR神经元中诱发的放电抑制以及超极化电流^[56]。不过, GalR3敲除的小鼠表现出更低的在高架十字迷宫开放臂停留时间的百分比、在旷场中心区域时间的百分比、在明亮区域时间的百分比,以及降低的社交行为,但不影响悬尾测试表现^[84]。这可能与受体敲除产生的代偿效应有关^[67]。GalR3的mRNA在大鼠脑中的表达是离散且局限的,主要在视前区或下丘脑^[85]。相比于大小鼠,人类大脑中的GalR3较多,主要表达在LC中的NE能神经元和DR中的5-HT能神经元上^[86]。这表明人类和大鼠在GalR3的系统分布上有明显的差异,所以GalR3在抑郁症中的作用还需进一步探究。此外,使用GalR3的拮抗剂SNAP 37889用于

治疗焦虑或抑郁还需要注意用量, 可能会产生非GalR介导的毒性。研究表明, 大于等于10 $\mu\text{mol/L}$ 的SNAP 37889可诱导表达内源性GalR3的上皮细胞和小胶质细胞(BV-2)、表达GalR2的外周血单个核细胞和早幼粒细胞白血病细胞(HL-60)以及完全缺乏GalR表达的神经细胞系(SH-SY5Y)凋亡^[87]。

3.4 GAL (1-15) 与抑郁

GAL (1-15) 是GAL具有活性的N端片段, 其受体是GalR1-GalR2异聚体^[88-89]。GAL (1-15) 是研究者先应用固相合成(solid-phase synthesis)技术合成GAL, 再用人工酶(如胞内切蛋白酶等)裂解得到的, 常用来研究与GAL不同的生物学效应^[90-91]。近年来有研究发现, 体内也可以自然产生GAL的N端片段, 比如在大鼠小肠以及牛肠道组织提取物中检测到GAL (1-16) 的抗血清反应, 且在大鼠脑内发现GAL (1-13)、GAL (1-16) 和GAL (1-20), 推测这些片段可能是GAL的代谢产物^[91]。GAL (1-16) 具有与GAL (1-15) 相似的性质^[92]。

与GAL相比, GAL (1-15) 介导更强的促抑郁的作用, 可能与GAL (1-15) 偏向性结合异聚体中的GalR1, 而与GalR2结合较少有关。侧脑室注射GAL (1-15) 可增加大鼠强迫游泳中的静止时间, 降低积极游泳的时间, 显示出促进抑郁行为的作用, 这一作用由GalR1和GalR2共同调控^[88]。此外, 该研究还发现, GalR1-GalR2异聚体可能存在于背侧海马和DR^[88], 提示GAL (1-15) 可能影响5-HT系统的功能。相比于GAL, GAL (1-15) 有更强的改变5-HT受体激动剂与5-HT受体结合的作用^[92-93]。GAL (1-15) 对5-HT水平的抑制作用强于GAL^[88], 表明GAL (1-15) 可能通过抑制5-HT神经元从而减少5-HT的释放, 起到增强抑郁的作用。进一步研究发现, GAL (1-15) 可优先激活GalR1-GalR2异聚体中的GalR1介导增强抑郁的作用^[94]。在转染GalR1-GalR2异聚体的细胞中, GAL (1-15) 比GAL更有效地抑制AC激活剂诱导的cAMP反应元件活性的增加, 且该抑制效应可被非选择性GAL拮抗剂M35和GalR2拮抗剂M871抵消^[94]。在单独转染GalR2的细胞中, 这两种多肽对CREB均无作用, 推测GAL (1-15) 可能优先结合异聚体中的GalR1并激活Gi/o介导的信号^[94]。这些结果共同提示, 由GAL (1-15) 诱导的GalR1-GalR2异聚体信号失衡可能是导致抑郁的原

因之一。有研究通过生物信息学工具, 识别了可能靶向GAL中的裂解位点从而生成GAL (1-15) 的已知蛋白酶, 比如内肽酶Asp-N、谷酰基肽链内切酶、原核天冬氨酸激酶等^[91]。虽然这些酶能否在生理或病理条件下在体内产生GAL (1-15) 或GAL (1-16) 还需要进一步研究来验证, 但是该研究提示干预这些酶从而抑制GAL (1-15) 的产生, 有可能降低其促抑郁作用。

4 GAL及其受体调节抑郁的可能机制

GAL及其受体广泛分布于中枢神经系统, GAL与NE、5-HT、多巴胺、神经肽Y等多种神经递质或神经肽共同表达^[19, 22-24]。因此GAL及其受体可能通过与这些神经递质或因子相互作用来调节抑郁。

4.1 5-HT及其受体调控机制

GAL可作用于GalR1和GalR3抑制DR的5-HT能神经元, 降低5-HT释放的水平, 加重抑郁。GalR1在DR的5-HT能神经元大量表达^[95]。电生理结果表明, GalR1~3配体GAL和GalR2/3配体GAL (2-11) 均抑制了DR的5-HT能神经元^[96]。5-HT_{1A}受体(5-HT_{1A}R)激动剂8-OH-DPAT可作用于自受体, 降低大鼠海马细胞外5-HT的水平, 与GAL联用能进一步降低5-HT的水平, 5-HT_{1A}R拮抗剂WAY-100635则可以减轻这种降低作用, 提示GAL和5-HT_{1A}R可在突触前水平相互作用^[97]。癫痫可与抑郁共病, 部分诱发癫痫的大鼠在强迫游泳测试中表现出更长时间的不动行为, 同时PFC的5-HT水平下降, 而在DR注射GalR1/2拮抗剂M40能减少建模大鼠的静止行为并增加5-HT的水平^[98], 提示GalR1可影响DR投射到PFC的5-HT水平从而调节抑郁行为。

GalR1可通过异源二聚作用与5-HT_{1A}R形成GalR1-5-HT_{1A}R异聚体, 调节5-HT_{1A}R介导的信号通路^[99]。还可以形成GalR1-GalR2-5-HT_{1A}R异源三聚体等, 这些异聚体可能在调节抑郁中发挥重要作用^[89]。GAL (1-15) 可与5-HT_{1A}R激动剂相互作用, 作用于DR和背侧海马的GalR1-GalR2-5-HT_{1A}R异聚体或DR投射到海马的5-HT能神经元上的GalR1-GalR2-5-HT_{1A}R异聚体, 变构GalR2受体下游信号通路, 影响5-HT_{1A}R的敏感性等, 加强5-HT_{1A}R激动剂的抗抑郁效果。研究表明, GAL (1-15) 而非GAL能够抑制背侧海马中配体与5-HT_{1A}R的结合^[93]。同样, 在腹侧边缘皮层

中, GAL (1-16) 比 GAL 更强、更有效地降低配体与 5-HT_{1A} 的结合^[92]。此外, GAL (1-15) 与 5-HT_{1A} 激动剂 8-OH-DPAT 联用时, 可明显降低大鼠在强迫游泳中静止的时间, 这种效应强于 8-OH-DPAT 与 GAL 联用^[100], 提示 GAL (1-15) 增强了 8-OH-DPAT 的抗抑郁作用。GalR1-5-HT_{1A} 异聚体和 GalR2-5-HT_{1A} 异聚体在背侧海马和 DR 中均有分布^[100], GAL (1-15) 分别增加和降低背侧海马和 DR 中 5-HT_{1A} 与 8-OH-DPAT 的结合, 且分别增加和降低这两个区域 5-HT_{1A} 的 mRNA 水平^[100]。由此推测, 一方面 GAL (1-15) 可能与 5-HT_{1A} 相互作用, 变构 GalR1-GalR2 异聚体, 改变受体介导的信号通路; 另一方面, GAL (1-15) 改变 5-HT_{1A} 作为自受体或突触后受体的结合特征, 从而改变 8-OH-DPAT 的抗抑郁效果^[100]。GAL (1-15) 还有可能通过作用于 DR 投射到海马的 5-HT 能神经元上的 GalR1-GalR2-5-HT_{1A} 异聚体, 将其中 GalR2 与 Gq/11 偶联的下游信号通路改变为与 Gi/o 偶联的下游信号通路, 分别在 DR 和背侧海马降低和升高 5-HT_{1A} 的 mRNA 水平以及 8-OH-DPAT 与 5-HT_{1A} 的结合能力, 减少 5-HT 能神经元上 5-HT_{1A} 自受体的信号传递, 并增加海马突触后膜 5-HT_{1A} 的信号传递, 从而加强抗抑郁的作用^[100-101]。

GAL (1-15) 还可以与氟西汀相互作用, 影响 5-HT_{1A} 的 mRNA 水平, 从而加强氟西汀的抗抑郁效果或减轻氟西汀对认知的破坏。研究表明, GAL (1-15) 与氟西汀联用, 可减少大鼠在强迫游泳中静止的时间, 增加游泳的时间, 还可减轻 GalR1 与 GalR2 敲除大鼠的抑郁样行为^[102], 同时可以增加背侧海马而非 DR 中配体与 5-HT_{1A} 的结合及该受体 mRNA 水平^[102]。GalR2 拮抗剂 M871 以及 5-HT_{1A} 拮抗剂 WAY-100635 均可阻断两药物联用的效应, 表明 GalR2 和 5-HT_{1A} 都在其中发挥作用^[102]。与此发现一致, 也有研究表明, 背侧海马中 5-HT_{1A} 的激活可起到抗抑郁作用^[103]。GAL (1-15) 可加强氟西汀的抗抑郁效应, 与上述 GAL (1-15) 单独使用加重抑郁的发现不一致, 可能是因为单独 GAL (1-15) 主要作用于 GalR1-GalR2 异聚体, 而氟西汀增高胞外 5-HT 水平会进一步激活 5-HT_{1A} 的复合体, 比如 GalR1-GalR2-5-HT_{1A} 异聚体^[102]。一方面, GAL (1-15) 和氟西汀共同作用于该复合体, 可能加强了 GalR2 与 Gi/o 偶联, 减少了 5-HT_{1A} 在质膜上的内化^[101]。

另一方面, GAL (1-15) 同样可能通过作用于 GalR1-GalR2-5-HT_{1A} 异聚体, 增加海马突触后膜 5-HT_{1A} 的信号传递, 从而加强抗抑郁的作用^[100-101]。最近研究进一步支持了后面的推测, 该研究发现, GAL (1-15) 可增强西酞普兰 (一种选择性 5-HT 再摄取抑制剂) 的抗抑郁作用, GalR2 拮抗剂和下调 5-HT_{1A} 均可阻断此效应^[104], 表明 5-HT_{1A} 在 GAL (1-15) 与西酞普兰相互作用中的重要性。而且该研究还发现, GAL (1-15) 与西酞普兰联用可以增加 DR、腹侧被盖区 and 外侧缰核 (lateral habenular nucleus, LHb) 的即刻早期蛋白免疫反应的 5-HT 能胞体数量, 推测 GAL (1-15) 增强西酞普兰诱导的抗抑郁作用, 可能与激活 DR-LHb 和 VTA-LHb 两个环路有关^[104]。此外, GAL (1-15) 还可以通过 GalR2 逆转氟西汀带来的认知损伤 (新物体识别受损)^[105]。相比于单独使用氟西汀, GAL (1-15) 与氟西汀的联用增加了内侧 PFC 中 5-HT_{1A} 的 mRNA 的水平以及 5-HT_{1A} 与其受体激动剂的结合^[105]。表明 GAL (1-15) 可能与氟西汀相互作用, 通过增加内侧 PFC 的 5-HT_{1A} 活性和数量减轻氟西汀对认知的损伤。以上研究提示了 GalR 形成的异聚体特别是 GalR1-GalR2-5-HT_{1A} 异聚体在调节抑郁中的重要作用。但目前对于这些异聚体调节抑郁的确切机制还不清楚, 应进一步探究其在抑郁相关脑区或环路的定位、形成方式、结构特征、信号传递、对脑区活动的调节机制等。这将为开发新的抗抑郁药物以及规避现有抗抑郁药物的不良反应提供良好的研究基础与方向指引。

4.2 去甲肾上腺素调控机制

GAL 在中枢神经系统中与 NE 共定位, 也可能通过影响 NE 神经元活性来调节抑郁。早期研究表明, 在人体注射 GAL 可降低仰卧位和直立姿势刺激导致的血浆 NE 释放^[106], 提示 GAL 可影响 NE 并调节心血管和自主神经系统。侧脑室注射 GAL 可降低基础的以及抗抑郁药物丙咪嗪和西酞普兰诱导的大鼠海马细胞外 NE 水平的增加^[107], 提示 GAL 对 LC 的 NE 能神经元有抑制作用。全细胞膜片钳记录显示, GAL 对 LC 中的 NE 能神经元的抑制是通过作用于 GalR1 以及抑制性 GRK 通道介导的^[55]。因此, GAL 可通过 GalR1 抑制 NE 能神经元, 并降低 NE 的释放, 导致抑郁样行为。在 NE 能神经元中敲除 GAL 基因的小鼠品系中, 脑桥、海马以及 PFC 中的 GAL 水平降低, 表明这些脑区

的NE能神经元是GAL的重要来源^[108], 但是小鼠在抑郁测试中表现正常, 只表现出焦虑水平的改变^[108]。这可能同样是由于机体通过代偿的方式适应了GAL的缺失^[67]。

4.3 神经肽Y及其受体调控机制

GAL可通过增加神经肽Y-Y1受体(neuropeptide Y Y1 receptor, NPY1R)与NPYY1R激动剂的结合, 以及增加NPYY1R的mRNA水平, 或者通过GalR2-NPYY1R异聚体, 来调节抑郁。侧脑室注射GAL可增加海马齿状回NPYY1R与配体的结合及其受体mRNA表达, 还促进了NPYY1R激动剂诱导的大鼠强迫游泳静止时间进一步下降^[109]。这种效应可能由海马齿状回中GalR2-NPYY1R异聚体的形成所介导。与激活NPYY1R相比, GalR2和NPYY1R的共激活导致齿状回中GalR2-NPYY1R异聚体密度增加, GalR2从Gq/11偶联转换为Gi/o偶联, 从而抑制了AC-PKA-CREB信号通路, 使得激活细胞数量进一步减少^[109]。此外, 在培养细胞中共同激活GalR2和NPYY1R, 可导致GalR2被募集到细胞膜上, 推测与胞外调节激酶通路的激活作用的增强有关^[49]。

4.4 其他神经递质或因子的调控机制

GAL还可能通过脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和多巴胺等因子或递质来调节抑郁。双侧PFC注射GalR1-siRNA可改善产后抑郁模型大鼠的抑郁样行为, 而且可以逆转PFC中CREB-BDNF信号水平的下调^[43], 表明抑制GalR1可能通过升高BDNF水平产生抗抑郁作用。GAL还可与多巴胺相互作用调节抑郁。大鼠侧脑室注射GAL(1-15)表现出快感缺失样行为, 其腹侧被盖区多巴胺转运体、囊泡单胺转运蛋白2的表达水平降低, 腹侧被盖区多巴胺受体3和伏隔核多巴胺受体1/2/3的表达水平升高^[110]。这些结果提示, GAL(1-15)可能是通过改变多巴胺系统从而调节抑郁。此外, GAL下游信号通路还可能与转录因子ETS-1相互作用调节抑郁。研究表明, 慢性温和应激降低了大鼠腹侧海马ETS-1和GalR2的表达, 腹侧海马ETS-1的过表达减轻了大鼠的抑郁样行为, 而且还增加了大鼠原代海马神经元GalR2的表达以及其下游磷酸化的胞外信号调节蛋白激酶1和2的水平^[44], 这表明ETS-1的抗抑郁作用可能是通过增强腹侧海马GalR2的信号通路来实现的。

5 总结与展望

综上所述, GAL系统在调节抑郁中发挥了重要作用, GAL及其受体作为治疗抑郁症的靶点呈现出巨大的潜力。首先, GalR1介导促进抑郁的作用, GalR1的激活可能通过抑制DR的5-HT能神经元、LC的NE能神经元、vPAG和PFC的谷氨酸能神经元, 减少5-HT和NE的释放, 减少谷氨酸能的传递, 从而导致抑郁行为(图1a、b、c、e); GalR2介导抗抑郁的作用, 激活GalR2可能通过促进5-HT能神经元磷酸肌醇代谢以及胞内钙离子浓度增加, 增加5-HT的释放, 达到抗抑郁的效果(图1c); GalR3有致抑郁的作用, GalR3激活可能通过加强GAL对DR的5-HT能神经元的抑制作用诱发抑郁(图1c)。其次, GAL的N端有生物活性的片段GAL(1-15)通过结合GalR1-GalR2异聚体, 偏向性地激活GalR1下游信号通路, 介导比GAL更强的抑郁效应(图1c)。GAL(1-15)还可以与5-HT1AR, 或者与GalR1-GalR2-5-HT1AR异聚体相互作用, 加强5-HT1AR激动剂的抗抑郁效果(图1d)。最后, GAL还可能通过神经肽Y(图1f)、BDNF和多巴胺等递质或因子来调节抑郁。GAL及其受体在抑郁中的作用及其机制研究虽取得较大进展, 但仍有一些问题需要被注意和解决。

5.1 GAL及其受体调节抑郁的性别差异

人类研究表明, GAL调节抑郁具有性别差异性, 然而目前大部分动物研究使用的是雄鼠, 对比雌雄鼠之间差异的研究很少^[14, 54, 111-112]。GAL可与促黄体激素释放激素共定位, 其共表达的比例以及GAL的表达水平都是女性高于男性, 这表明GAL的部分作用可能是女性独有的^[113], 所以GAL在女性和男性抑郁患者中的作用可能不同, 未来研究应进一步区分性别差异, 并据此开发不同的抗抑郁药物。

5.2 靶向GAL或GalR的药物开发及其应用

GAL类抗抑郁药物的开发还有待优化。应用多肽药物的一个主要挑战是难以通过血脑屏障^[81], 目前针对GalR2的特异性激动剂SG2A可以鼻内吸入且具有良好的抗抑郁效果^[81], 但是也会导致厌食以及使正常小鼠体重显著下降的副作用^[81], 而且该药物是否会影响正常的认知和情绪功能尚没有报道。因此还需要更多研究来评估用药安全性并减少副作用。此外, 不同脑区中GAL及其受体对抑郁的调控作用不尽相同, 作用机制也不完全清楚,

极大地限制了药物的设计与开发,所以需要加强机制的深入研究。除了直接靶向GalR设计激动剂或拮抗剂之外,靶向生成GAL (1-15) 或GAL (1-16) 的酶、靶向GalR的N连接糖基化和细胞内磷酸化

过程、或者靶向GalR1-GalR2异聚体或GalR1-GalR2-5-HT1AR异聚体来设计药物,对于开发新型抗抑郁药物,加强传统抗抑郁药物的效果,或者改善其副作用可能都具有重要意义。

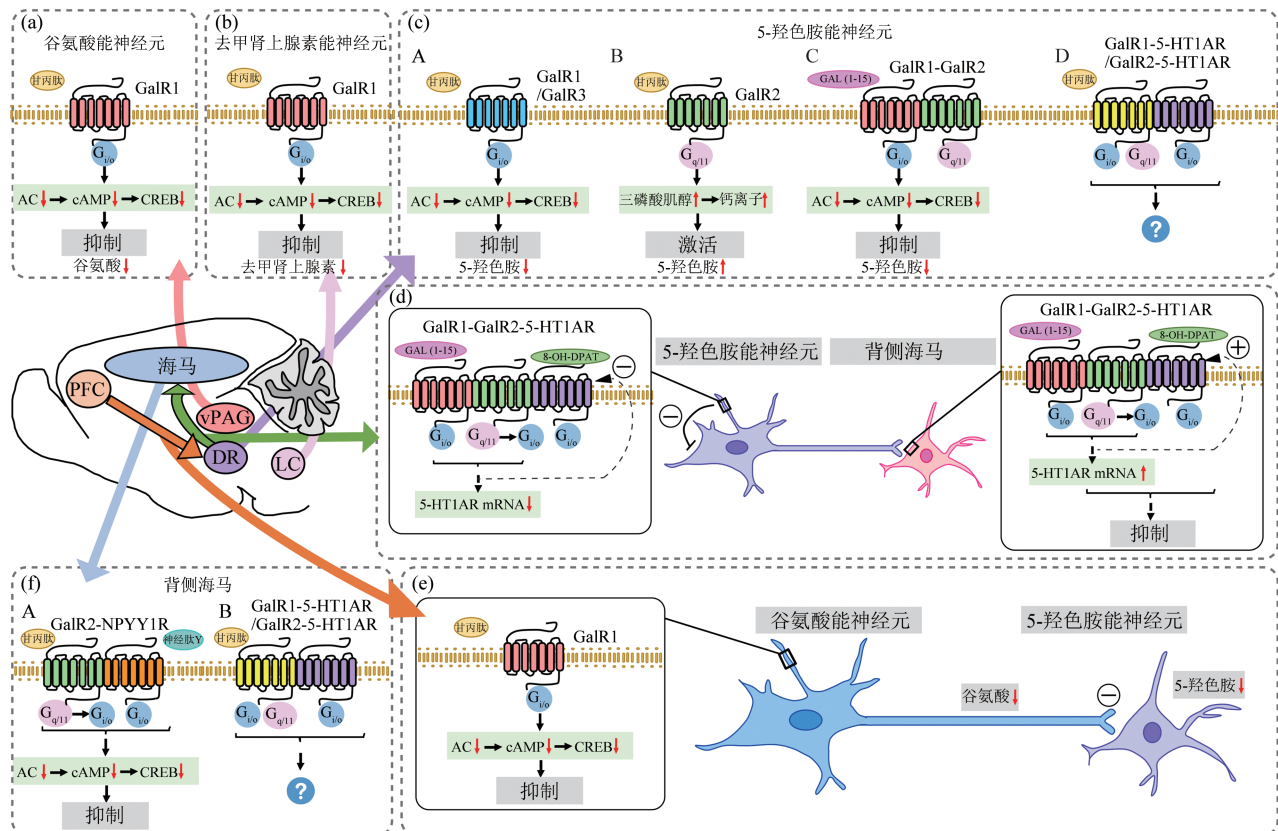


Fig. 1 The possible mechanisms of galanin and its receptors in regulating the function of depression-related brain regions

图1 甘丙肽及其受体调控抑郁相关脑区功能的可能机制

(a) 甘丙肽通过GalR1抑制vPAG中的谷氨酸能神经元, 诱发抑郁样行为。(b) 甘丙肽通过GalR1抑制LC中的去甲肾上腺素能神经元, 诱发抑郁样行为。(c) A, C: 甘丙肽通过GalR1/GalR3, 或GAL (1-15) 通过GalR1-GalR2抑制DR中的5-羟色胺能神经元, 诱发抑郁样行为; B: 甘丙肽通过GalR2激活DR中的5-羟色胺能神经元, 减轻抑郁样行为; D: 甘丙肽还可能作用于DR中的GalR1-5-HT1AR异聚体或者GalR2-5-HT1AR异聚体, 下游信号传导通路尚不清楚。(d) GAL (1-15) 作用于DR中的5-羟色胺能神经元上的GalR1-GalR2-5-HT1AR异聚体, 降低5-HT1AR的mRNA水平, 减少5-HT1A自受体的信号传递, 减轻抑郁样行为; GAL (1-15) 作用于背侧海马突触后膜上的GalR1-GalR2-5-HT1AR异聚体, 增加5-HT1AR的mRNA水平, 进一步抑制海马神经元, 减轻抑郁样行为。(e) 甘丙肽通过GalR1抑制PFC中的谷氨酸能神经元, 减少对DR中5-羟色胺能神经元的兴奋作用, 5-羟色胺释放减少, 增加抑郁样行为。(f) A: 甘丙肽通过GalR2-NPY1R抑制背侧海马神经元, 减轻抑郁样行为; B: 甘丙肽还可能作用于背侧海马中的GalR1-5-HT1AR异聚体或GalR2-5-HT1AR异聚体, 下游信号传导通路尚不清楚。

参考文献

- [1] Francesmonneris A, Pincus H, First M. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-V. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-V, 2013
- [2] Malhi G S, Mann J J. Depression. Lancet, 2018, **392**(10161): 2299-2312
- [3] Yang L, Zhao Y, Wang Y, *et al.* The effects of psychological stress on depression. Curr Neuropsychopharmacol, 2015, **13**(4): 494-504
- [4] Wang H, Mo C, Fang F. Dissociated deficits in attentional networks in social anxiety and depression. Sci China Life Sci, 2020, **63**(7): 1071-1078
- [5] Ménard C, Hodes G E, Russo S J. Pathogenesis of depression: insights from human and rodent studies. Neuroscience, 2016, **321**: 138-162
- [6] Boku S, Nakagawa S, Toda H, *et al.* Neural basis of major depressive disorder: beyond monoamine hypothesis. Psychiatry

- Clin Neurosci, 2018, **72**(1): 3-12
- [7] Wong M L, Licinio J. From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depression. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, **3**(2): 136-151
- [8] Jia X, Gao Z, Hu H. Microglia in depression: current perspectives. *Sci China Life Sci*, 2021, **64**(6): 911-925
- [9] Wang H, Yi Z, Shi T. Novel loci and potential mechanisms of major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. *Sci China Life Sci*, 2022, **65**(1): 167-183
- [10] Sabella D. Antidepressant medications. *Am J Nurs*, 2018, **118**(9): 52-59
- [11] Peng G J, Tian J S, Gao X X, *et al.* Research on the pathological mechanism and drug treatment mechanism of depression. *Curr Neuropharmacol*, 2015, **13**(4): 514-523
- [12] Holmes A, Heilig M, Rupniak N M J, *et al.* Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. *Trends Pharmacol Sci*, 2003, **24**(11): 580-588
- [13] 方金玉, 张建军. 甘丙肽及其受体在中枢神经系统疾病中的作用. *生命的化学*, 2020, **40**(4): 468-473
Fang J Y, Zhang J J. *Chemistry of Life*, 2020, **40**(4): 468-473
- [14] Wang Y J, Yang Y T, Li H, *et al.* Plasma galanin is a biomarker for severity of major depressive disorder. *Int J Psychiatry Med*, 2014, **48**(2): 109-119
- [15] Murck H, Held K, Ziegenbein M, *et al.* Intravenous administration of the neuropeptide galanin has fast antidepressant efficacy and affects the sleep EEG. *Psychoneuroendocrinology*, 2004, **29**(9): 1205-1211
- [16] Tatemoto K, Rökaeus A, Jörnvall H, *et al.* Galanin - a novel biologically active peptide from porcine intestine. *FEBS Lett*, 1983, **164**(1): 124-128
- [17] Bartfai T, Fisone G, Langel U. Galanin and galanin antagonists: molecular and biochemical perspectives. *Trends Pharmacol Sci*, 1992, **13**(8): 312-317
- [18] Mills E G, Izzi-Engbeaya C, Abbara A, *et al.* Functions of galanin, spexin and kisspeptin in metabolism, mood and behaviour. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, **17**(2): 97-113
- [19] Freimann K, Kurrikoff K, Langel Ü. Galanin receptors as a potential target for neurological disease. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, **19**(12): 1665-1676
- [20] Lang R, Gundlach A L, Kofler B. The galanin peptide family: receptor pharmacology, pleiotropic biological actions, and implications in health and disease. *Pharmacol Ther*, 2007, **115**(2): 177-207
- [21] Martins R S T, Sousa C, Andrade A R, *et al.* Galanin isoforms by alternative splicing: structure, expression, and immunohistochemical location in the gonads of European sea bass. *Gen Comp Endocrinol*, 2021, **305**: 113730
- [22] Holmes A, Picciotto M R. Galanin: a novel therapeutic target for depression, anxiety disorders and drug addiction?. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2006, **5**(2): 225-232
- [23] Lundström L, Elmquist A, Bartfai T, *et al.* Galanin and its receptors in neurological disorders. *Neuromolecular Med*, 2005, **7**(1-2): 157-180
- [24] Gundlach A L, Burazin T C, Larm J A. Distribution, regulation and role of hypothalamic galanin systems: renewed interest in a pleiotropic peptide family. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2001, **28**(1-2): 100-105
- [25] Branchek T A, Smith K E, Gerald C, *et al.* Galanin receptor subtypes. *Trends Pharmacol Sci*, 2000, **21**(3): 109-117
- [26] 孙衍刚, 胡一多, 于龙川. 甘丙肽受体的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2003, **30**(5): 698-701
Sun Y G, Hu Y D, Yu L C. *Prog Biochem Biophys*, 2003, **30**(5): 698-701
- [27] Zhang M L, Fu F H, Yu L C. Antinociception induced by galanin in anterior cingulate cortex in rats with acute inflammation. *Neurosci Lett*, 2017, **638**: 156-161
- [28] Lerner J T, Sankar R, Mazarati A M. Galanin and epilepsy. *Cell Mol Life Sci*, 2008, **65**(12): 1864-1871
- [29] Counts S E, Perez S E, Mufson E J. Galanin in Alzheimer's disease: neuroinhibitory or neuroprotective?. *Cell Mol Life Sci*, 2008, **65**(12): 1842-1853
- [30] Fang P, Yu M, Shi M, *et al.* Galanin peptide family regulation of glucose metabolism. *Front Neuroendocrinol*, 2020, **56**: 100801
- [31] Demsie D G, Altaye B M, Weldekidan E, *et al.* Galanin receptors as drug target for novel antidepressants: review. *Biologics*, 2020, **14**: 37-45
- [32] Shioda S, Kageyama H, Takenoya F, *et al.* Galanin-like peptide: a key player in the homeostatic regulation of feeding and energy metabolism?. *Int J Obes (Lond)*, 2011, **35**(5): 619-628
- [33] Li S Y, Huo M L, Wu X Y, *et al.* Involvement of galanin and galanin receptor 1 in nociceptive modulation in the central nucleus of amygdala in normal and neuropathic rats. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 15317
- [34] Zhang M-L, Wang H-B, Fu F-H, *et al.* Involvement of galanin and galanin receptor 2 in nociceptive modulation in anterior cingulate cortex of normal rats and rats with mononeuropathy. *Sci Rep*, 2017, **7**: 45930
- [35] Genders S G, Scheller K J, Djouma E. Neuropeptide modulation of addiction: focus on galanin. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, **110**: 133-149
- [36] Sergeev V, Fetisov S, Mathé A A, *et al.* Neuropeptide expression in rats exposed to chronic mild stresses. *Psychopharmacology (Berl)*, 2005, **178**(2-3): 115-124
- [37] Mo Y, Yao H, Song H, *et al.* Alteration of behavioral changes and hippocampus galanin expression in chronic unpredictable mild stress-induced depression rats and effect of electroacupuncture treatment. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, **2014**: 179796
- [38] Amorim D, Viisanen H, Wei H, *et al.* Galanin-mediated behavioural hyperalgesia from the dorsomedial nucleus of the hypothalamus involves two independent descending pronociceptive pathways. *PLoS One*, 2015, **10**(11): e0142919
- [39] Qualls-Creekmore E, Yu S, Francois M, *et al.* Galanin-expressing GABA neurons in the lateral hypothalamus modulate food reward

- and noncompulsive locomotion. *J Neurosci*, 2017, **37**(25): 6053-6065
- [40] Besnard A, Sahay A. Adult hippocampal neurogenesis, fear generalization, and stress. *Neuropsychopharmacology*, 2016, **41**(1): 24-44
- [41] Yoshitake T, Yoshitake S, Savage S, *et al.* Galanin differentially regulates acetylcholine release in ventral and dorsal hippocampus: a microdialysis study in awake rat. *Neuroscience*, 2011, **197**: 172-180
- [42] Wang P, Li H, Barde S, *et al.* Depression-like behavior in rat: involvement of galanin receptor subtype 1 in the ventral periaqueductal gray. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, **113**(32): E4726-E4735
- [43] Li H, Wang T, Shi C, *et al.* Inhibition of GALR1 in PFC alleviates depressive-like behaviors in postpartum depression rat model by upregulating CREB-BDNF and 5-HT levels. *Front Psychiatry*, 2018, **9**: 588
- [44] Luo H, Liu Z, Liu B, *et al.* Virus-mediated overexpression of ETS-1 in the ventral hippocampus counteracts depression-like behaviors in rats. *Neurosci Bull*, 2019, **35**(6): 1035-1044
- [45] Yang Y, Li Y, Liu B, *et al.* Involvement of Scratch2 in GalR1-mediated depression-like behaviors in the rat ventral periaqueductal gray. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, **118**(24): e1922586118
- [46] Mitsukawa K, Lu X, Bartfai T. Galanin, galanin receptors and drug targets. *Cell Mol Life Sci*, 2008, **65**(12): 1796-1805
- [47] Nieh E H, Kim S Y, Namburi P, *et al.* Optogenetic dissection of neural circuits underlying emotional valence and motivated behaviors. *Brain Res*, 2013, **1511**: 73-92
- [48] Funck VR, Fracalossi MP, Vidigal AP, *et al.* Dorsal hippocampal galanin modulates anxiety-like behaviours in rats. *Brain Res*, 2018, **1687**: 74-81
- [49] Borroto-Escuela D O, Pita-Rodriguez M, Fores-Pons R, *et al.* Galanin and neuropeptide Y interactions elicit antidepressant activity linked to neuronal precursor cells of the dentate gyrus in the ventral hippocampus. *J Cell Physiol*, 2021, **236**(5): 3565-3578
- [50] Bellido I, Díaz-Cabiale Z, Jiménez-Vasquez P A, *et al.* Increased density of galanin binding sites in the dorsal raphe in a genetic rat model of depression. *Neurosci Lett*, 2002, **317**(2): 101-105
- [51] Zhao X, Seese R R, Yun K, *et al.* The role of galanin system in modulating depression, anxiety, and addiction-like behaviors after chronic restraint stress. *Neuroscience*, 2013, **246**: 82-93
- [52] Ogbonmwan Y E, Sciolino N R, Groves-Chapman J L, *et al.* The galanin receptor agonist, galnon, attenuates cocaine-induced reinstatement and dopamine overflow in the frontal cortex. *Addict Biol*, 2015, **20**(4): 701-713
- [53] Soares-Cunha C, De Vasconcelos N a P, Coimbra B, *et al.* Nucleus accumbens medium spiny neurons subtypes signal both reward and aversion. *Mol Psychiatry*, 2020, **25**(12): 3241-3255
- [54] Barde S, Rüegg J, Prud'homme J, *et al.* Alterations in the neuropeptide galanin system in major depressive disorder involve levels of transcripts, methylation, and peptide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, **113**(52): E8472-E8481
- [55] Bai Y F, Ma H T, Liu L N, *et al.* Activation of galanin receptor 1 inhibits locus coeruleus neurons via GIRK channels. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, **503**(1): 79-85
- [56] Swanson C J, Blackburn T P, Zhang X, *et al.* Anxiolytic- and antidepressant-like profiles of the galanin-3 receptor (Gal3) antagonists SNAP 37889 and SNAP 398299. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(48): 17489-17494
- [57] Duan H, Zhang Y, Zhang X M, *et al.* Antinociceptive roles of galanin receptor 1 in nucleus accumbens of rats in a model of neuropathic pain. *J Neurosci Res*, 2015, **93**(10): 1542-1551
- [58] Liu F, Yajima T, Wang M, *et al.* Effects of trigeminal nerve injury on the expression of galanin and its receptors in the rat trigeminal ganglion. *Neuropeptides*, 2020, **84**: 102098
- [59] Zachariou V, Georgescu D, Kansal L, *et al.* Galanin receptor 1 gene expression is regulated by cyclic AMP through a CREB-dependent mechanism. *J Neurochem*, 2001, **76**(1): 191-200
- [60] Tran A, Loganathan N, McIlwraith E K, *et al.* Palmitate and nitric oxide regulate the expression of spexin and galanin receptors 2 and 3 in hypothalamic neurons. *Neuroscience*, 2020, **447**: 41-52
- [61] Wang L, Tran A, Lee J, *et al.* Palmitate differentially regulates spexin, and its receptors Galr2 and Galr3, in GnRH neurons through mechanisms involving PKC, MAPKs, and TLR4. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, **518**: 110991
- [62] Ho Y C, Lin T B, Hsieh M C, *et al.* Periaqueductal gray glutamatergic transmission governs chronic stress-induced depression. *Neuropsychopharmacology*, 2018, **43**(2): 302-312
- [63] Carboni E, Carta A R, Carboni E, *et al.* Repurposing ketamine in depression and related disorders: can this enigmatic drug achieve success?. *Front Neurosci*, 2021, **15**: 657714
- [64] Kuteeva E, Wardi T, Lundström L, *et al.* Differential role of galanin receptors in the regulation of depression-like behavior and monoamine/stress-related genes at the cell body level. *Neuropsychopharmacology*, 2008, **33**(11): 2573-2585
- [65] Bartfai T, Lu X, Badie-Mahdavi H, *et al.* Galmic, a nonpeptide galanin receptor agonist, affects behaviors in seizure, pain, and forced-swim tests. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(28): 10470-10475
- [66] Holmes A, Li Q, Koenig E A, *et al.* Phenotypic assessment of galanin overexpressing and galanin receptor R1 knockout mice in the tail suspension test for depression-related behavior. *Psychopharmacology (Berl)*, 2005, **178**(2-3): 276-285
- [67] Gottsch M L, Zeng H, Hohmann J G, *et al.* Phenotypic analysis of mice deficient in the type 2 galanin receptor (GALR2). *Mol Cell Biol*, 2005, **25**(11): 4804-4811
- [68] Lu X, Ross B, Sanchez-Alavez M, *et al.* Phenotypic analysis of GalR2 knockout mice in anxiety- and depression-related behavioral tests. *Neuropeptides*, 2008, **42**(4): 387-397
- [69] Le Maître T W, Xia S, Le Maître E, *et al.* Galanin receptor 2 overexpressing mice display an antidepressant-like phenotype: possible involvement of the subiculum. *Neuroscience*, 2011, **190**: 270-288

- [70] Lu X, Mazarati A, Sanna P, *et al.* Distribution and differential regulation of galanin receptor subtypes in rat brain: effects of seizure activity. *Neuropeptides*, 2005, **39**(3): 147-152
- [71] De Souza M M, Silote G P, Herbst L S, *et al.* The antidepressant-like effect of galanin in the dorsal raphe nucleus of rats involves GAL receptors. *Neurosci Lett*, 2018, **681**: 26-30
- [72] Song J, Kim Y K. Animal models for the study of depressive disorder. *CNS Neurosci Ther*, 2021, **27**(6): 633-642
- [73] Lu X, Barr A M, Kinney J W, *et al.* A role for galanin in antidepressant actions with a focus on the dorsal raphe nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(3): 874-879
- [74] Rovin M L, Boss-Williams K A, Alisch R S, *et al.* Influence of chronic administration of antidepressant drugs on mRNA for galanin, galanin receptors, and tyrosine hydroxylase in catecholaminergic and serotonergic cell-body regions in rat brain. *Neuropeptides*, 2012, **46**(2): 81-91
- [75] Hawes J J, Picciotto M R. Characterization of GalR1, GalR2, and GalR3 immunoreactivity in catecholaminergic nuclei of the mouse brain. *J Comp Neurol*, 2004, **479**(4): 410-423
- [76] Petschner P, Juhasz G, Tamasi V, *et al.* Chronic venlafaxine treatment fails to alter the levels of galanin system transcripts in normal rats. *Neuropeptides*, 2016, **57**: 65-70
- [77] Saar I, Runesson J, Järvi J, *et al.* Novel galanin receptor subtype specific ligand in depression like behavior. *Neurochem Res*, 2013, **38**(2): 398-404
- [78] Saar I, Runesson J, Mcnamara I, *et al.* Novel galanin receptor subtype specific ligands in feeding regulation. *Neurochem Int*, 2011, **58**(6): 714-720
- [79] Saar I, Lahe J, Langel K, *et al.* Novel systemically active galanin receptor 2 ligands in depression-like behavior. *J Neurochem*, 2013, **127**(1): 114-123
- [80] Reyes-Alcaraz A, Lee Y N, Son G H, *et al.* Development of spexin-based human galanin receptor type II-specific agonists with increased stability in serum and anxiolytic effect in mice. *Sci Rep*, 2016, **6**: 21453
- [81] Yun S, Reyes-Alcaraz A, Lee Y N, *et al.* Spexin-based galanin receptor type 2 agonist for comorbid mood disorders and abnormal body weight. *Front Neurosci*, 2019, **13**: 391
- [82] Lee Y N, Reyes-Alcaraz A, Yun S, *et al.* Exploring the molecular structures that confer ligand selectivity for galanin type II and III receptors. *PLoS One*, 2020, **15**(3): e0230872
- [83] Barr A M, Kinney J W, Hill M N, *et al.* A novel, systemically active, selective galanin receptor type-3 ligand exhibits antidepressant-like activity in preclinical tests. *Neurosci Lett*, 2006, **405**(1-2): 111-115
- [84] Brunner S M, Farzi A, Locker F, *et al.* GAL3 receptor KO mice exhibit an anxiety-like phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(19): 7138-7143
- [85] Mennicken F, Hoffert C, Pelletier M, *et al.* Restricted distribution of galanin receptor 3 (GalR3) mRNA in the adult rat central nervous system. *J Chem Neuroanat*, 2002, **24**(4): 257-268
- [86] Le Maître E, Barde S S, Palkovits M, *et al.* Distinct features of neurotransmitter systems in the human brain with focus on the galanin system in locus coeruleus and dorsal raphe. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(6): E536-E545
- [87] Koller A, Rid R, Beyreis M, *et al.* *In vitro* toxicity of the galanin receptor 3 antagonist SNAP 37889. *Neuropeptides*, 2016, **56**: 83-88
- [88] Millón C, Flores-Burgess A, Narváez M, *et al.* A role for galanin N-terminal fragment (1-15) in anxiety- and depression-related behaviors in rats. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, **18**(3): pyu064
- [89] Fuxe K, Borroto-Escuela D O, Romero-Fernandez W, *et al.* On the existence and function of galanin receptor heteromers in the central nervous system. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012, **3**: 127
- [90] Díaz Z, Narváez J A, Hedlund P B, *et al.* Centrally infused galanin-(1-15) but not galanin-(1-29) reduces the baroreceptor reflex sensitivity in the rat. *Brain Res*, 1996, **741**(1-2): 32-37
- [91] Ihnatto R, Theodorsson E. Short N-terminal galanin fragments are occurring naturally *in vivo*. *Neuropeptides*, 2017, **63**: 1-13
- [92] Díaz-Cabiale Z, Narváez J A, Finnman U B, *et al.* Galanin-(1-16) modulates 5-HT1A receptors in the ventral limbic cortex of the rat. *Neuroreport*, 2000, **11**(3): 515-519
- [93] Hedlund P B, Finnman U B, Yanaihara N, *et al.* Galanin-(1-15), but not galanin-(1-29), modulates 5-HT1A receptors in the dorsal hippocampus of the rat brain: possible existence of galanin receptor subtypes. *Brain Res*, 1994, **634**(1): 163-167
- [94] Borroto-Escuela D O, Narvaez M, Di Palma M, *et al.* Preferential activation by galanin 1-15 fragment of the GalR1 protomer of a GalR1-GalR2 heteroreceptor complex. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, **452**(3): 347-353
- [95] Larm J A, Shen P J, Gundlach A L. Differential galanin receptor-1 and galanin expression by 5-HT neurons in dorsal raphe nucleus of rat and mouse: evidence for species-dependent modulation of serotonin transmission. *Eur J Neurosci*, 2003, **17**(3): 481-493
- [96] Sharkey L M, Madamba S G, Siggins G R, *et al.* Galanin alters GABAergic neurotransmission in the dorsal raphe nucleus. *Neurochem Res*, 2008, **33**(2): 285-291
- [97] Yoshitake T, Yoshitake S, Yamaguchi M, *et al.* Activation of 5-HT (1A) autoreceptors enhances the inhibitory effect of galanin on hippocampal 5-HT release *in vivo*. *Neuropharmacology*, 2003, **44**(2): 206-213
- [98] Medel-Matus J S, Shin D, Sankar R, *et al.* Galanin contributes to monoaminergic dysfunction and to dependent neurobehavioral comorbidities of epilepsy. *Exp Neurol*, 2017, **289**: 64-72
- [99] Borroto-Escuela D O, Narvaez M, Marcellino D, *et al.* Galanin receptor-1 modulates 5-hydroxytryptamine-1A signaling via heterodimerization. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, **393**(4): 767-772
- [100] Millón C, Flores-Burgess A, Narváez M, *et al.* Galanin (1-15) enhances the antidepressant effects of the 5-HT1A receptor agonist 8-OH-DPAT: involvement of the raphe-hippocampal 5-HT neuron system. *Brain Struct Funct*, 2016, **221**(9): 4491-4504
- [101] Borroto-Escuela D O, Narváez M, Ambrogini P, *et al.* Receptor-

- receptor interactions in multiple 5-HT1A heteroreceptor complexes in raphe-hippocampal 5-HT transmission and their relevance for depression and its treatment. *Molecules*, 2018, **23**(6): 1341
- [102] Flores-Burgess A, Millón C, Gago B, *et al.* Galanin (1-15) enhancement of the behavioral effects of fluoxetine in the forced swimming test gives a new therapeutic strategy against depression. *Neuropharmacology*, 2017, **118**: 233-241
- [103] Jiang Y F, Liu J, Yang J, *et al.* Involvement of the dorsal hippocampus 5-HT1A receptors in the regulation of depressive-like behaviors in hemiparkinsonian rats. *Neuropsychobiology*, 2020, **79**(3): 198-207
- [104] García-Durán L, Flores-Burgess A, Cantero-García N, *et al.* Galanin(1-15) potentiates the antidepressant-like effects induced by escitalopram in a rat model of depression. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(19): 10848
- [105] Flores-Burgess A, Millón C, Gago B, *et al.* Galanin (1-15) - fluoxetine interaction in the novel object recognition test. Involvement of 5-HT1A receptors in the prefrontal cortex of the rats. *Neuropharmacology*, 2019, **155**: 104-112
- [106] Degli Uberti E C, Ambrosio M R, Bondanelli M, *et al.* Human galanin reduces plasma norepinephrine levels in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, **80**(6): 1894-1898
- [107] Yoshitake T, Reenilä I, Ogren S O, *et al.* Galanin attenuates basal and antidepressant drug-induced increase of extracellular serotonin and noradrenaline levels in the rat hippocampus. *Neurosci Lett*, 2003, **339**(3): 239-242
- [108] Tillage R P, Sciolino N R, Plummer N W, *et al.* Elimination of galanin synthesis in noradrenergic neurons reduces galanin in select brain areas and promotes active coping behaviors. *Brain Struct Funct*, 2020, **225**(2): 785-803
- [109] Narváez M, Borroto-Escuela D O, Millón C, *et al.* Galanin receptor 2-neuropeptide Y Y1 receptor interactions in the dentate gyrus are related with antidepressant-like effects. *Brain Struct Funct*, 2016, **221**(8): 4129-4139
- [110] Millón C, Flores-Burgess A, Gago B, *et al.* Role of the galanin N-terminal fragment (1-15) in anhedonia: involvement of the dopaminergic mesolimbic system. *J Psychopharmacol*, 2019, **33**(6): 737-747
- [111] Unschuld P G, Ising M, Roeske D, *et al.* Gender-specific association of galanin polymorphisms with HPA-axis dysregulation, symptom severity, and antidepressant treatment response. *Neuropsychopharmacology*, 2010, **35**(7): 1583-1592
- [112] Wang Y J, Li H, Yang Y T, *et al.* Association of galanin and major depressive disorder in the Chinese Han population. *PLoS One*, 2013, **8**(5): e64617
- [113] Merchenthaler I. LHRH and sexual dimorphism. *Ann N Y Acad Sci*, 1998, **863**: 175-187

Recent Updates on The Role of Galanin and Its Receptors in Regulating Depressive Symptoms*

XUE Bing^{1,2)}, MA Yin-Yan¹⁾, LIANG Jing^{1,2)}, LI Yong-Hui^{1,2)}, ZHANG Jian-Jun^{1,2)**}

⁽¹⁾Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

⁽²⁾Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract Galanin (GAL) is a 29-amino acid neuropeptide that is co-expressed with neurotransmitters and neuropeptides, such as serotonin (5-HT), norepinephrine (NE), dopamine, and neuropeptide Y. GAL regulates various activities through three different G protein-coupled receptors (GalR1–3) and plays an important role in mental diseases, including depression. GAL and its receptors have been regarded as a possible therapeutic target for depression for a long time; however, there are still no widely used GAL-type antidepressants. Presently, various studies have revealed the link between the GAL system and depression. Activation of GalR1 and GalR3 induced depression-like behavior, and activation of GalR2 inhibited depression. GalR1 activation may induce depression-like behavior by inhibiting serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus, noradrenergic neurons in the locus coeruleus, and glutamatergic neurons in the ventral periaqueductal gray and prefrontal cortex. GalR3 activation may induce depression-like behavior by inhibiting serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus. GalR2 activation may reduce depression by activating serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus and increasing the level of 5-HT. GAL N-terminal fragment GAL (1-15) mediates a stronger effect of regulating depression than GAL by causing an imbalance of receptor signal through the GalR1-GalR2 heteromer. Conversely, GAL (1-15) can enhance the antidepressant effect of 5-HT_{1A} receptor agonists or selective serotonin reuptake inhibitors by its GalR1-GalR2 heteromer interacting with 5-HT_{1A} receptors or forming GalR1-GalR2-5-HT_{1A} heterotrimer. Besides the 5-HT system, GAL and its receptors can also interact with NE, neuropeptide Y, brain-derived neurotrophic factor, and dopamine to regulate depression. Although GAL and its receptors show great potential as a target for the treatment of depression, their regulatory effects on depression are different in different brain regions, and the mechanisms remain unknown. The development of GAL-type antidepressants also needs to be optimized. The following questions need to be addressed: first, whether the specific agonist SG2A for GALR2, which has a good antidepressant effect, will affect normal cognitive and emotional functions need to be explored. Second, as GAL and its receptors may have distinct sex-related effects, future research should distinguish the sex-related differences of GAL and its receptors on depression and further develop antidepressants accordingly. Third, and most important, in addition to designing agonists or antagonists targeting GAL receptors, the following will be of great significance for developing new antidepressants, enhancing the effects of traditional antidepressants, and improving their side effects: targeting enzymes that catalyze either the production of GAL (1-15) or GAL (1-16) or N-linked glycosylation and intracellular phosphorylation of GAL receptors, or factors affecting the formation of GalR1-GalR2 heteromer or GalR1-GalR2-5-HT_{1A} heterotrimer. This article reviews the regulatory effects of GAL and its receptors on depression, explores its possible mechanisms for regulating depression, and discusses the possibility of clinical application of antidepressant drugs developed for GAL and its receptors.

Key words galanin, galanin receptor, depression

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0335

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31871111) and Youth Innovation Promotion Association CAS (2020088) .

** Corresponding author.

Tel: 86-10-64850858, E-mail: zhangjj@psych.ac.cn

Received: September 30, 2021 Accepted: November 10, 2021