

---

# 研究发现环境应激引起抑郁行为表观新机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/3245.html>

*本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！*

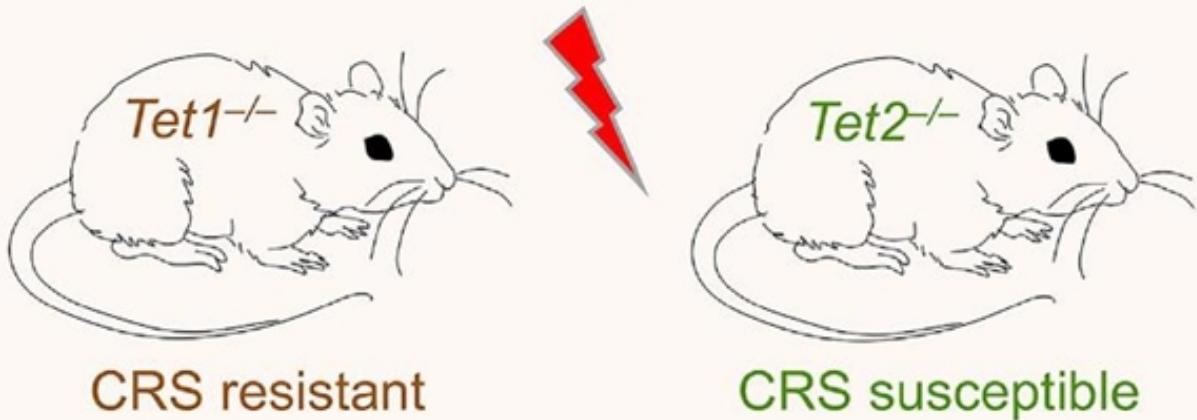
研究发现环境应激引起抑郁行为表观新机制。长久以来，抑郁症的发病机制是困扰医学界的难题，也是当下中国正在推出的脑计划的重要研究内容。尽管目前越来越多的证据提示，抑郁症是抑郁相关遗传基因与外界环境应激相互作用引发的，但外界环境应激如何诱发抑郁发作尚不清楚。

2018年12月11日，国际权威杂志Cell Reports上发表的题为Ten-eleven translocation proteins modulate the response to environmental stress in mice的文章，揭示了外界环境刺激引起抑郁发生的表观遗传学新机制。该研究由苏州大学徐兴顺教授课题组和美国Emory大学金鹏教授课题组的研究人员合作完成。

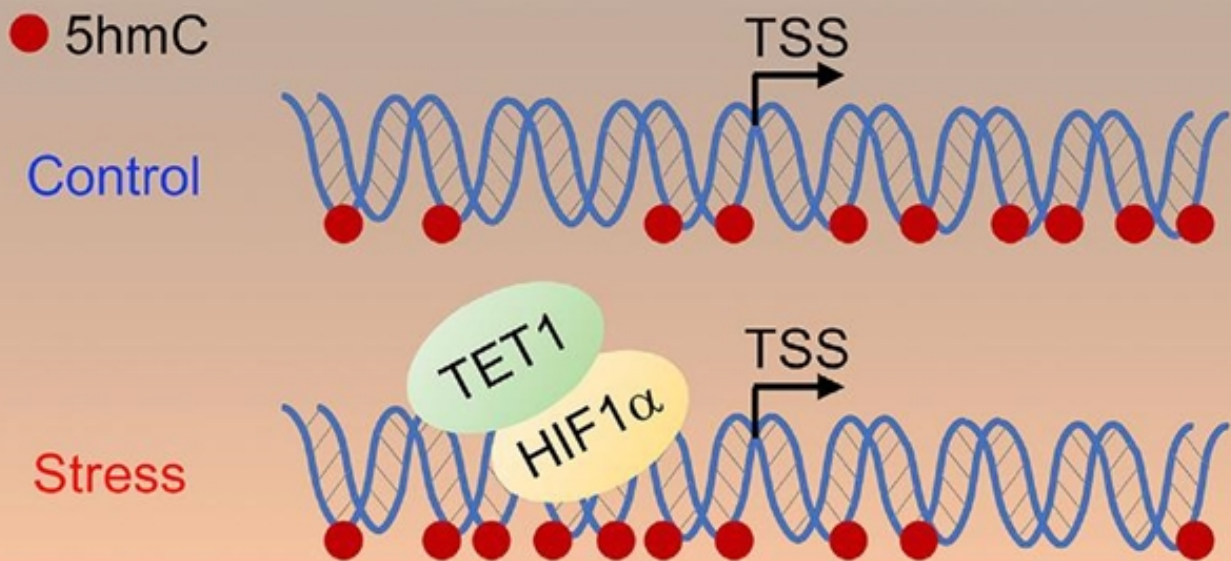
外界环境改变引起的DNA修饰有很多种，包括甲基化，羟甲基化，乙酰化等，其中研究最多是DNA甲基化修饰。DNA羟甲基化修饰(5-hydroxymethylation, 5hmC)是新发现的一种去甲基化机制，能够逆转DNA甲基化修饰引起的基因表达抑制。DNA 5hmC修饰是由Tet(ten-eleven translocation proteins)的蛋白家族所介导，目前发现有Tet1，Tet2及Tet3三个家族成员。

该合作研究发现：外界环境刺激造成小鼠出现抑郁样行为以及前额叶皮层出现DNA 5hmC修饰的显著下降。进一步研究发现，Tet1基因敲除小鼠对外界刺激存在抵抗，不容易产生抑郁样行为，而Tet2基因敲除小鼠，即使不予外界刺激也表现出明显抑郁样症状。Tet1和Tet2催化的同一个DNA 5hmC修饰反应，但Tet1/2基因敲除小鼠却表现出相反的行为表现;提示不同Tet酶介导的DNA 5hmC修饰参与小鼠抑郁样行为但存在不同的机制。

## Chronic restraint stress (CRS)



### HIF1 $\alpha$ -TET1 mediated 5hmC change



在这项研究中，研究人员对抑郁样小鼠前额叶皮层的组织进行全基因5hmC修饰测序；测序结果发现很多抑郁表型相关的差异化5hmC修饰位点。有趣的是，这些差异化5hmC修饰位点存在低氧诱导因子(Hypoxia-induced factor, HIF)的结合结构域。随后的免疫沉淀和CHIP-Seq证实了，在环境应激时Tet1酶能够增加对HIF1 的结合亲和力，进而HIF1 通过与HIF结合结构域的结合，引导Tet1酶调控抑郁相关基因的5hmC修饰动态变化，从而调控抑郁相关基因的表达和抑郁样行为表型。

该研究提供新的证据表明，外界环境应激能够通过DNA的表观修饰改变基因和蛋白的表达，最终影响了抑郁行为的发生。由于环境应激造成的表观修饰，特别是DNA 5hmC修饰是可逆的，因此该研究发现为通过作用于Tet酶这一治疗靶点，来改善抑郁症状和抑郁症患者的自杀行为等。

据悉，该课题组已经在寻找作用于TET1的药物来治疗动物的抑郁样行为，为下一步将研究成果向

---

临床转化奠定良好基础。

另外本研究的测序结果也表明，某些基因的5hmC修饰动态变化，可能成为抑郁症的生物学标记物，为抑郁症的快速和早期诊断提供重要临床价值。

徐兴顺教授课题组和金鹏教授课题组分别获得了中国科技部重大研发计划及美国NIH项目经费资助，是中美两国政府间国际科技创新合作的一部分。该国际合作项目进展顺利并取得突破成果成为中美政府间科技合作的典范。(来源：科学网)

DOI:<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.11.061>

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发