心理所揭示节律基因通过控制趋化因子调节神经炎症引起的抑郁症

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/9722.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！

抑郁症是一种由基因和环境交互作用所导致的复杂的精神疾病。既往研究表明，抑郁症患者普遍具有睡眠障碍，且应激激素皮质酮分泌的节律发生异常，提示节律在抑郁中的重要作用；此外，大量研究证据表明，神经炎症是抑郁症发生的重要因素。有趣的是，中枢神经系统的免疫功能主要执行者——小胶质细胞节律性地表达炎性因子和节律基因，提示研究者在中枢神经系统中，节律和炎症可能存在相互作用。

中国科学院心理研究所心理健康重点实验室林文娟研究组的科研人员针对上述问题开展研究，探讨节律基因是否通过调节炎性因子从而影响神经炎症诱发的抑郁症。该研究的实验动物为周龄10-12周的节律基因Per2敲除的C57BL/6J小鼠以及同品系的野生型小鼠，采用脑立体定位技术，通过使用微量注射泵注射脂多糖（LPS）形成神经炎症抑郁症模型，注射生理盐水作为对照。

研究结果显示，Per2基因缺失的小鼠能抵抗神经炎症诱导的抑郁样的行为（如图1所示）。

趋化因子MCP-1和RANTES在注射LPS野生型小鼠的海马和内侧前额叶上的表达均高于其他组，而对于MIP-1?的表达只是在海马区域有差异，在内侧前额叶上的表达没有差异，提示MIP-1?在特定脑区的功能不一样，直接注射RANTES会引起强迫游泳行为测试中的不动时间显著增加，而注射RANTES的拮抗剂Met-RANTES会逆转这种抑郁样行为，提示趋化因子的暴露可以直接导致抑郁样行为（如图2所示）。

在节律基因的表达方面，Per2和BMAL1基因表达在注射LPS 和注射生理盐水的情况下是没有差异的，但是BMAL1基因在Per2基因敲除小鼠并注射LPS组的表达显著低于其他组，提示BMAL1基因通过调节Per2基因发挥其抗神经炎症所引起的抑郁样行为（如图3所示）。

节律基因BMAL1与Rantes启动子的结合为节律基因调控炎性因子，继而影响抑郁症的发生提供了直接的证据（如图4所示）。

综上所述，该研究阐述了Per2 基因缺失后，可以抵抗神经炎症导致的抑郁样行为，其机制是由于其下游的炎性因子RANTES不能够被活化，从而避免了神经炎症所导致的抑郁样行为的发生。研究首次证实了抑郁症的节律-免疫交互作用机制，为炎症相关抑郁症的治疗提供了新的思路。

该项目受国家自然科学基金项目 (No.91132728, 31741062)以及中科院心理健康重点实验室资助，研究结果在线发表于*The FASEB Journal*。

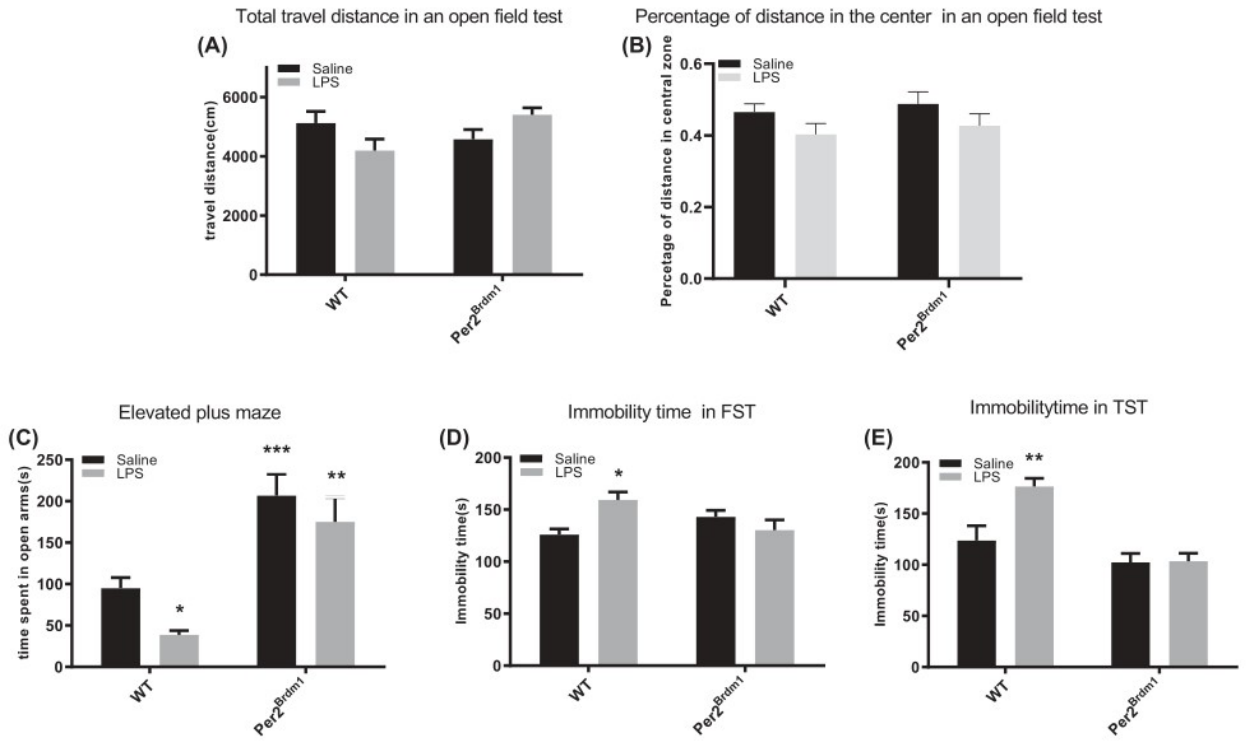


图1：野生型小鼠注射LPS后在高架十字迷宫测试中表现为开放臂停留时间缩短，在强迫游泳和悬尾实验中不动时间延长，提示有抑郁样行为，而Per2基因敲除的小鼠没有出现这样的行为表现

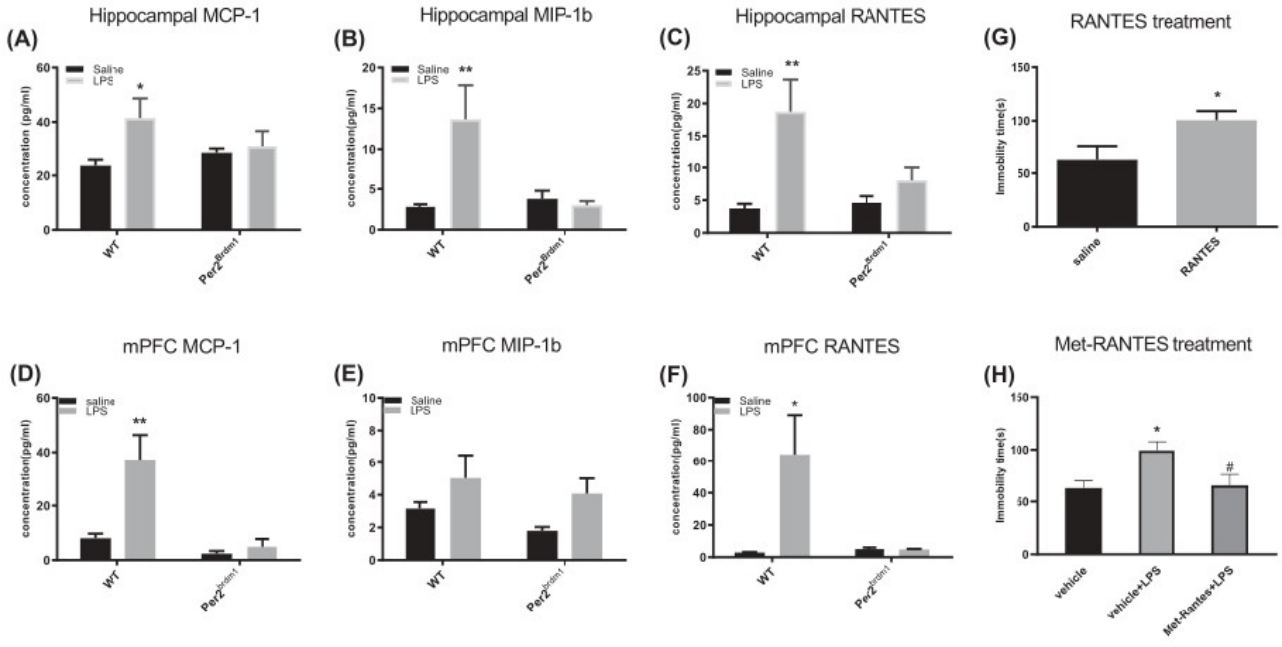


图2：趋化因子的表达变化以及RANTES对小鼠的抑郁样行为的影响

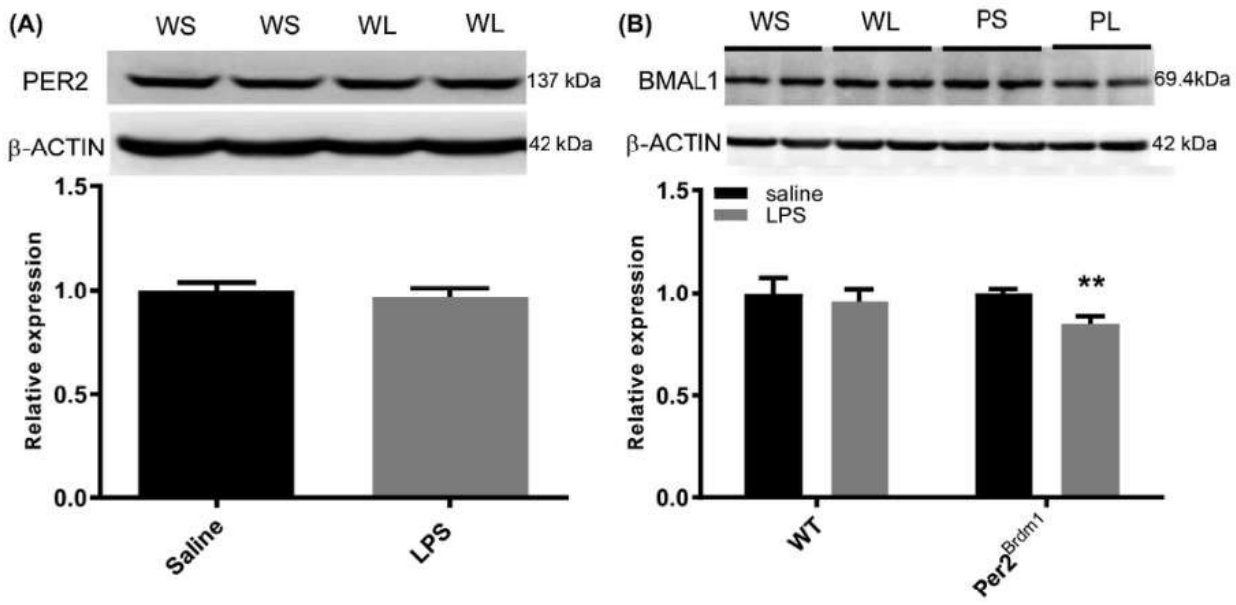


图3：分别注射LPS和生理盐水的野生型或Per2基因敲除小鼠的节律基因的表达变化

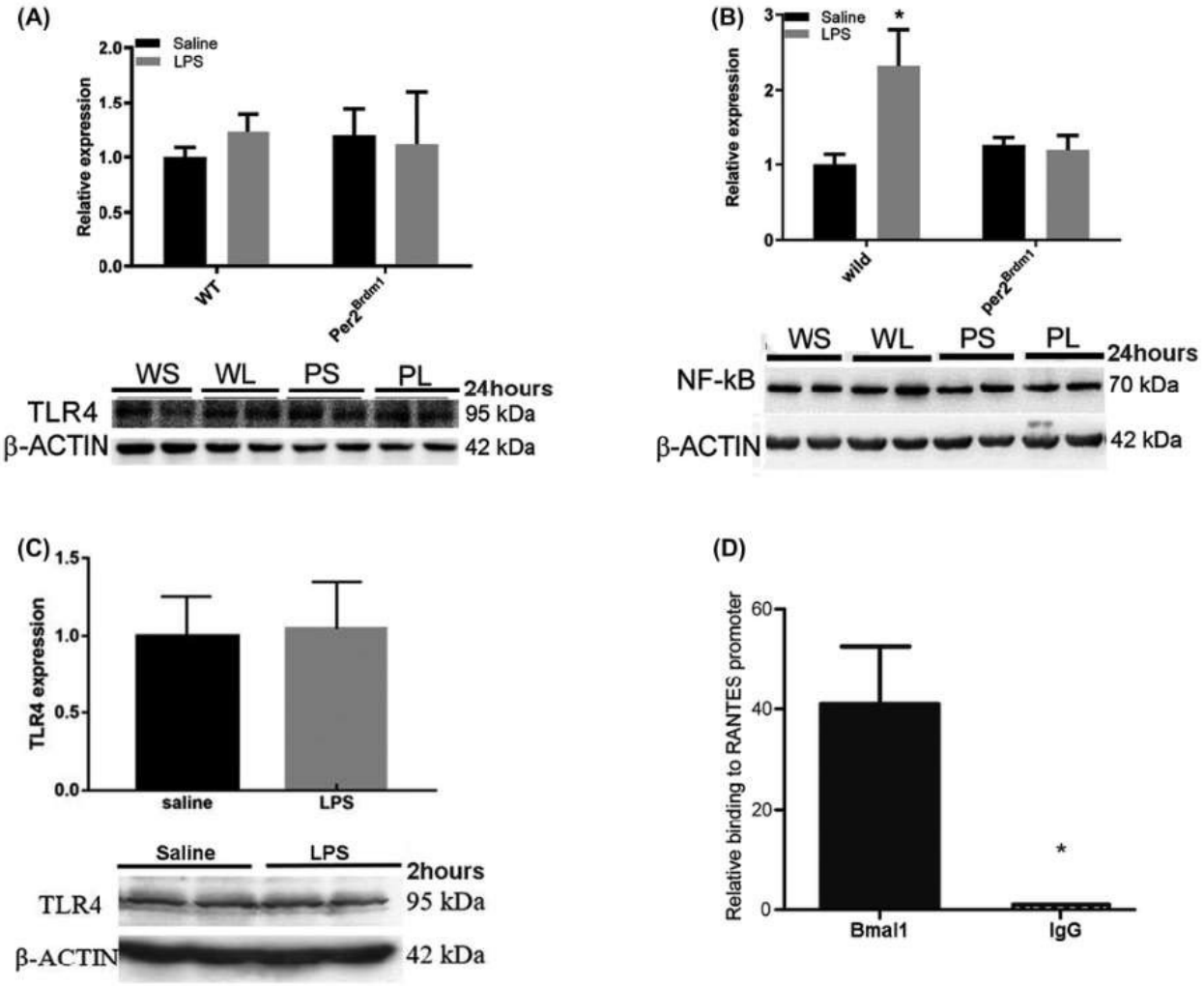


图4：节律基因BMAL1与Rantes启动子的结合

研究团队单位：心理研究所

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转发