科学通报 2025 年 第 70 卷 第 1 期: 4 ~ 5
亮点述评
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

抑制糖皮质激素受体核转位的“元凶”

陈微, 许秀梅, 朱东亚*

南京医科大学药学院药学系, 南京 211166
* 联系人, E-mail: dyzhu@njmu.edu.cn

Culprit inhibiting GR nucleus translocation

Wei Chen, Xiumei Xu & Dongya Zhu*

Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China
* Corresponding author, E-mail: dyzhu@njmu.edu.cn

doi: 10.1360/TB-2024-0707

抑郁症(major depressive disorder, MDD)是最为常见的人类精神疾病之一[1], 在全球人类疾病负担排名中位居第二[2]. 由于其发病原因和致病机制目前尚不清楚, 目前对抑郁症的治疗存在缺陷[3]. 最近, 东南大学附属中大医院和中国科学院深圳先进技术研究院/深圳理工大学张志珺教授领导的科研团队发表在*Science Bulletin*的成果发现一种抑郁症相关环状RNA *circFKBP8*(*5S,6*), 其具有蛋白质编码潜能, 并通过抑制糖皮质激素受体(glucocorticoids receptor, GR)核转位参与抑郁症致病机制(图1)[4].

糖皮质激素通过激活GR在介导应激诱导的行为改变中发挥重要作用. 未结合配体的GR主要定位在细胞质中. 当糖皮质激素结合后, GR可以快速和高效地被转运到细胞核中, 对下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA axis)进行负反馈调控[5]. GR功能损伤与HPA轴过度激活

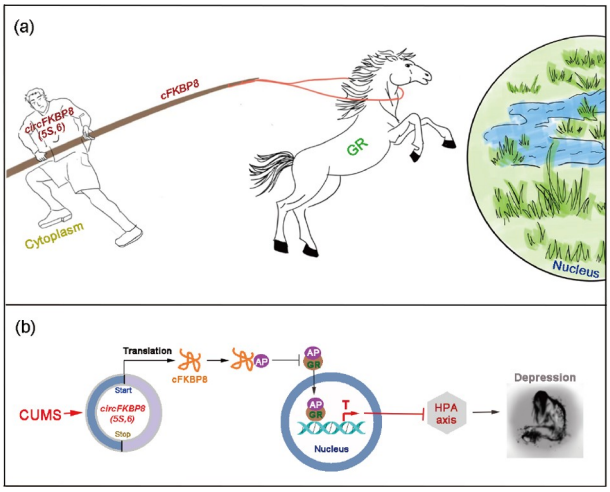

图 1 *circFKBP8*(*5S,6*)通过抑制GR核转位参与抑郁症致病机制. (a) *circFKBP8*(*5S,6*)如何抑制GR核转位的抽象比喻. (b) *circFKBP8*(*5S,6*)如何参与抑郁症致病机制的模式图. CUMS: 慢性不可预测的温和应激; GR: 糖皮质激素受体; AP: 相关蛋白; T: 转录; H: 下丘脑; P: 垂体; A: 肾上腺

Figure 1 *circFKBP8*(*5S,6*) participates in pathogenesis of MDD through inhibiting GR nucleus translocation. (a) Abstract simile showing how *circFKBP8*(*5S,6*) inhibits GR nucleus translocation. (b) Diagram showing how *circFKBP8*(*5S,6*) participates in the pathogenesis of MDD. CUMS: Chronic unpredicted mild stress; GR: glucocorticoid receptor; AP: associated protein; T: transcription; H: hypothalamus; P: pituitary; A: adrenal gland

引用格式: 陈微, 许秀梅, 朱东亚. 抑制糖皮质激素受体核转位的“元凶”. 科学通报, 2025, 70: 4–5
Chen W, Xu X, Zhu D. Culprit inhibiting GR nucleus translocation (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 4–5, doi: 10.1360/TB-2024-0707

密切相关, 是抑郁症重要的致病因素. 尽管如此, GR功能损伤的精确分子机制目前还远未阐明.

环状RNA(circular RNAs, circRNAs)作为一种重要的非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA), 由反向剪接这种非经典的剪接方式产生, 在众多人类疾病, 如糖尿病、神经系统疾病、心血管疾病、慢性炎症疾病和肿瘤中发挥作用[6]. 已知多种circRNAs上调或下调, 并通过海绵状miRNA或与RNA结合蛋白相互作用参与MDD的发病机制[7,8], 但到目前为止, 尚无circRNAs翻译蛋白参与抑郁症致病机制的报道. 张志珺教授团队的研究发现, *circFKBP8*(*5S,6*)这种在抑郁症患者外周血显著变化的环状RNA具有蛋白编码能力[4]. *circFKBP8*(*5S,6*)由391个核苷酸组成, 由FKBP8基因截短外显子5和6的反向剪接形成, 在灵长类动物中保守, 在啮齿动物中没有直系同源物[4,9,10].

FKBP8是免疫抑制药物FK506结合蛋白家族的一个成员, 被认为在线粒体自噬中发挥作[11]. 通过开放阅读框预测、免疫共沉淀和液相色谱-串联质谱分析, 作者惊喜发现, *circFKBP8*(*5S,6*)能编码一个具有127个氨基酸的蛋白质(cFKBP8), 其氨基端104个氨基酸与FKBP8蛋白相同, 而羧基端23个氨基酸是其独有的. 该蛋白的内源表达进一步在食蟹猴的情感环路核心脑区, 特别是背外侧前额叶皮层得到了证实.

该研究显示, 环状RNA *circFKBP8*(*5S,6*)及其编码蛋白cFKBP8在诱导性多能干细胞来源的人脑类器官、神经元来源的血浆外泌体和抑郁症患者尸检脑组织一致性上调. 在小鼠前边缘皮层(prelimbic cortex, PrL)过表达*circFKBP8*(*5S,6*)或cFKBP8能够增加小鼠对慢性不可预知温和应激(chronic unpredicted mild stress, CUMS)这一目前最广泛使用和可靠有效的啮齿类抑郁模型的易感性.

本研究发现cFKBP8主要定位在细胞质中. 有意思的是, 在人神经母细胞瘤SH-SY5Y细胞过表达circFKBP8(5S,6)显著抑制地塞米松诱导的GR核转位, 而敲减*circFKBP8*(*5S,6*)可逆转该效应. 更为重要的是, 该发现在*circFKBP8*(*5S,6*)或 cFKBP8过表达CUMS应激小鼠PrL脑组织和靶向敲减*circFKBP8*(*5S,6*)抑郁症患者脑类器官神经元得到了双向验证.

总结来说, 本研究证明*circFKBP8*(*5S,6*)及其编码蛋白cFKBP8在抑制GR核转位中发挥关键作用(图1), 为抑郁症提供了新的诊断生物标志物和治疗靶点.

参考文献

1 Zhou Y, Chen X, Gu R, et al. Personalized identification and intervention of depression in adolescents: A tertiary-level framework. Sci Bull, 2024, 69: 867–871

2 James S L, Abate D, Abate K H, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet, 2018, 392: 1789–1858

3 Anderson E, Crawford C M, Fava M, et al. Depression — Treatment options and managing depression in primary care. N Engl J Med, 2024, 390, http://doi.org/

4 Jiao J, Xu D, Kong Y, et al. *circFKBP8*(*5S,6*)-encoded protein as a novel endogenous regulator in major depressive disorder by inhibiting glucocorticoid receptor nucleus translocation. Sci Bull, 2024, http://doi.org/doi: 10.1016/j.scib.2024.06.021

5 Pepin M C, Pothier F, Barden N. Impaired type II glucocorticoid-receptor function in mice bearing antisense RNA transgene. Nature, 1992, 355: 725–728

6 Kristensen L S, Andersen M S, Stagsted L V W, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. Nat Rev Genet, 2019, 20: 675–691

7 Gan H, Lei Y, Yuan N, et al. Circular RNAs in depression: Biogenesis, function, expression, and therapeutic potential. Biomed Pharmacother, 2021, 137: 111244

8 Zhang Y, Du L, Bai Y, et al. CircDYM ameliorates depressive-like behavior by targeting miR-9 to regulate microglial activation via HSP90 ubiquitination. Mol Psychiatry, 2020, 25: 1175–1190

9 Glažar P, Papavasileiou P, Rajewsky N. circBase: A database for circular RNAs. RNA, 2014, 20: 1666–1670

10 Wu W, Ji P, Zhao F. CircAtlas: An integrated resource of one million highly accurate circular RNAs from 1070 vertebrate transcriptomes. Genome Biol, 2020, 21: 101

11 Lee B, Oh Y, Cho E, et al. FK506-binding protein-like and FK506-binding protein 8 regulate dual leucine zipper kinase degradation and neuronal responses to axon injury. J Biol Chem, 2022, 298: 101647