

DOI: 10.13376/j.cbbs/2022129

文章编号: 1004-0374(2022)09-1168-07

Dcf1在学习记忆及焦虑样行为中的作用

鲁 娇^{1,2}, 舒渝茜^{1,2}, 章 帆^{1,2}, 吴 凡^{1,2}, 赵 航^{1,2}, 王 清^{1,2}, 何 治^{1,2*}

(1 三峡大学国家中医药管理局中药药理科研三级实验室, 宜昌 443002; 2 三峡大学医学院, 宜昌 443002)

摘 要: 焦虑症可表现出焦虑样行为, 其发病机制错综复杂且受多方面因素的影响, 一线药物治疗效果也不甚理想。近年来发现, 在自闭症、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的发展中发挥作用的树突状细胞因子 1 (dendritic cell factor 1, Dcf1) 也称 TMEM59 (transmembrane protein 59, TMEM59), 在焦虑中也起着重要的作用。Dcf1 通过调节 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR) 和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR) 影响学习记忆和焦虑样行为的发生, 但具体的作用机制仍不明确。Dcf1 是当前研究热点之一, 在神经系统中发挥重要作用, 与帕金森症、焦虑症及脑缺血等神经系统疾病密切相关, 然而, 这些疾病的发生不可避免地对学习记忆产生影响。因此, Dcf1 研究不仅具有实际意义, 且为临床更为精确地治疗神经系统疾病提供研究基础, 其理论价值在于探索大脑的功能机制。该文就 Dcf1 在学习记忆及焦虑样行为中的作用做一综述。

关键词: 焦虑样行为; 树突状细胞因子 1; NMDA; AMPA; 学习记忆

中图分类号: Q427

文献标志码: A

The role of Dcf1 in learning and memory and anxiety-like behavior

LU Jiao^{1,2}, SHU Yu-Qian^{1,2}, ZHANG Fan^{1,2}, WU Fan^{1,2}, ZHAO Hang^{1,2}, WANG Qing^{1,2}, HE Zhi^{1,2*}

(1 Third-grade Pharmacological Laboratory on Traditional Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; 2 Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Abstract: Anxiety disorders can exhibit anxiety-like behaviors, and their pathogenesis is complex and affected by many factors, and the therapeutic effect of first-line drug is not satisfactory. Dendritic cell factor 1 (Dcf1), also known as TMEM59 (transmembrane protein 59), plays an important role in autism and Alzheimer's disease (AD). In recent years, it has been found to play a crucial role in anxiety. Dcf1 affects learning and memory and anxiety-like behavior by regulating N-methyl-D-aspartic acid receptor (NMDAR) and α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor (AMPA), but the specific role is still unclear. Dcf1 is one of the current research hotspots. It plays a crucial role in the nervous system and is closely related to neurological diseases such as Parkinson's disease and cerebral ischemia and so on. However, the occurrence of these diseases inevitably has an impact on learning and memory. Dcf1 research not only has practical significance, but also provides a research basis for more accurate clinical treatment of neurological diseases. Its theoretical value lies in exploring the mechanism of brain function. This article reviews the role of Dcf1 in learning and memory and anxiety-like behavior.

Key words: anxiety-like behavior; Dcf1; NMDA; AMPA; learning and memory

收稿日期: 2022-03-02; 修回日期: 2022-06-11

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82073824)

*通信作者: E-mail: 2356688542@qq.com; Tel: 15369328971

学习记忆是认知活动的基础,也是人类在认识世界和改造世界过程中不断总结规律、提升自我,从而成为“万物之灵”的关键。学习记忆障碍表现为精神恍惚、学习能力下降、记忆减退等症状,会随着年龄增长而出现,也是AD、自闭症、帕金森症、脑缺血等神经系统性疾病的常见症状之一^[1-4]。然而,这些疾病大都伴随着焦虑样行为的发生^[5-8],过分的焦虑又会引发焦虑症,高度焦虑与自杀风险、病程延长和认知能力下降有关^[9-11]。焦虑样行为一旦出现,将严重影响人们的生活,长时间的学习记忆障碍又会引发一系列生理和心理疾病。此外,用于治疗学习记忆障碍的乙酰胆碱酯酶抑制剂、自由基清除剂、M-受体激动剂以及防止 β -淀粉样蛋白沉积的药物因其治疗效果有限且伴有许多不良反应,应用受到极大限制^[12],治疗效果的改善相对困难,部分原因是对于学习记忆障碍和焦虑样行为的潜在神经生物学机制和影响因素不够清楚。相关文献主要报道了神经递质、免疫功能紊乱、肠道菌群^[13-14]等导致焦虑的发生,对焦虑样行为关注甚少。焦虑相关脑区在不良应激刺激下,基因表达和突触可塑性发生变化,导致大脑结构功能改变和焦虑样行为^[15]。树突状细胞因子1(dendritic cell factor 1, Dcf1)又称突跨膜蛋白59(transmembrane protein 59, TMEM59)最初作为信号分子参与树突状细胞的分化和迁移、树突棘形成、胶质瘤细胞凋亡^[16-18]。随着研究进一步深入,研究人员发现Dcf1参与树突棘的发育,影响学习记忆及焦虑样行为发生^[17-19],了解Dcf1在焦虑中的作用具有重要意义。

1 Dcf1

1.1 Dcf1的发现

2002年,文铁桥团队^[20]首次报道Dcf1在神经领域的功能,他们从大鼠大脑海马分离培养神经干细胞,通过分析分化与未分化的神经干细胞mRNA表达标签的差异,发现SHD10和SHD11表达的序列标签为阳性,其中SHD10与gil8203393基因开放阅读框的同源性高达98%。gil8203393基因是陈竺院士运用基因微阵列研究人髓不成熟树突状细胞和成熟树突状细胞基因表达谱变化时观察到的^[21],具体功能尚不明确。由于与树突状细胞相关,所以称之为dendritic cell factor 1(Dcf1)。2008年,文铁桥团队^[16]成功克隆、沉默及过表达Dcf1基因,从此开启了对Dcf1的功能研究。文铁桥及其团队采用了小鼠、果蝇两种模式生物揭示Dcf1在体功能。

由于Dcf1的表达与神经干细胞的分化密切相关,该团队首先构建了Dcf1敲除(Dcf1 knockout, KO)小鼠,继而构建了神经系统Dcf1敲除(Dcf1 knockout in the nervous system, NKO)小鼠,以此深入研究大脑神经发育、行为缺陷、分子机制等。随后构建了表达光控蛋白(natromonas pharaonis halorhodopsin, NpHR)的转基因果蝇和表达NpHR的病毒感染小鼠,以探讨Dcf1对果蝇蘑菇体和小鼠齿状回(DG)行为的影响,后续使用C99转基因AD果蝇开展了帕金森氏症果蝇运动障碍及机制的相关研究^[22-23]。自此,展开了Dcf1在神经系统中的深入研究。

1.2 Dcf1的分布

人的Dcf1基因位于1号染色体,文铁桥团队通过研究指出Dcf1的CDS区编码323个氨基酸,且在神经干细胞和不同脑区组织中存在转录差异,人和鼠基因同源性为89.51%,蛋白质同源性为94.12%。Dcf1在全身广泛表达,特别是在脑、心脏、甲状腺、结肠、视网膜等组织表达较为突出^[24]。Dcf1主要定位于高尔基体^[25]和线粒体,也存在于内质网、内体、溶酶体和蛋白酶体等细胞器,在不同细胞系中的定位略有差异^[26]。

1.3 Dcf1的结构

Dcf1是一种蛋白质编码基因,由于缺乏Dcf1晶体,其蛋白质结构的特征被预测为N端信号序列、线粒体靶向序列基序、跨膜区和细胞质尾部^[17]。其跨膜结构域是一个单一的 α 螺旋结构,主要由疏水性氨基酸组成,结构非常稳定。Dcf1的细胞内片段263-281 aa包含自噬蛋白ATG16L1(autophagy related 16-like)结合基序^[27]。

1.4 Dcf1的研究进展

Ullrich等^[28]率先提出Dcf1(TMEM59)参与糖基化和阿尔茨海默病相关的A β 前体蛋白的加工。文铁桥团队^[29]进一步研究发现,Dcf1调节神经肽表达以维持能量平衡,而microRNA-351可调节Dcf1表达并介导神经干细胞形态发生^[30]。此外,Dcf1的过表达通过破坏线粒体结构和激活凋亡途径相关的Caspase-3信号转导机制抑制神经胶质瘤^[18]。随后,研究人员相继发现Dcf1基因缺失导致小鼠海马树突棘发育不良,下调海马免疫相关基因的表达,介导神经炎症,促进小胶质细胞的活化并诱导功能障碍和促炎细胞因子异常释放,降低小胶质细胞的迁移、吞噬能力^[31],也惊奇地发现Dcf1缺失的小鼠出现自闭症^[32]。Dcf1缺乏引起髓鞘脱失,而再表达Dcf1可以挽救髓鞘形成不足,继而发现

Dcf1 在髓鞘形成、运动协调和平衡中起着重要作用,敲除 Dcf1 导致小鼠运动协调性和平衡性受损^[33]。此外, *Dcf1* 基因敲除会影响小鼠初级视觉皮层中的 GABA 系统,从而导致视觉缺陷^[34]。果蝇模型的构建进一步证实了 Dcf1 抑制 γ -分泌酶,减少淀粉样蛋白 A β 产生从而缓解 AD,过表达 Dcf1 增强果蝇学习记忆能力^[23]。2022 年, Luo 等^[35] 研究发现 Dcf1 与 Wnt 受体 Frizzled (FZD) 和低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 (low density lipoprotein receptor related protein 6, LRP6) 相互作用以形成成熟的 Wnt 信号体,显著激活 Wnt3a,维持神经干细胞的干性和小胶质细胞的活化^[35]。此外, Boada-Romero 等^[27] 研究发现, TMEM59 包含一个新的 ATG16L1 结合基序,可促进 LC3 的局部激活,内源性 TMEM59 与 ATG16L1 相互作用促进自噬。Liu 等^[36] 发现髓样细胞 2 (TREM2) 与 I 型跨膜蛋白 TMEM59 相互作用, TMEM59 表达也可以促进自噬,且下调 TMEM59 可促进 Trem2KO 小胶质细胞的活性,减轻小胶质细胞活性的损伤。Zhang 等^[4] 进一步研究发现 TMEM59 通过抑制细胞焦亡和炎症反应对缺血性中风具有保护作用。综上所述, Dcf1 (TMEM59) 在神经系统疾病中扮演重要角色,不仅与自闭症和 AD 相关,还与学习记忆障碍和焦虑样行为的发生密切相关^[19, 32, 37]。

2 Dcf1在中枢神经系统对学习记忆和焦虑的影响

早期研究表明树突棘的发育受 Dcf1 的影响。*Dcf1* 敲除小鼠侧脑室增大,隔膜与海马伞萎缩,且表现出空间记忆障碍和焦虑样行为^[19, 38]。Dcf1 在中枢神经系统中影响学习记忆,与焦虑样行为的发生有关,但其潜在机制仍不明确。

2.1 Dcf1影响学习记忆

2.1.1 Dcf1通过触发树突棘形成促进记忆形成

Dcf1 属于 I 型跨膜蛋白,参与树突状细胞分化和迁移,影响树突棘的结构及突触密度,调节神经干细胞分化,对学习和记忆有重要作用^[26, 30]。树突棘又可以向神经细胞体传递电信号,并参与记忆形成^[17]。长时程增强 (long-term potential, LTP) 是研究学习记忆相关行为的基础^[19]。在 C99 果蝇中, Dcf1 的表达不仅改善其学习记忆,还显著提高其爬壁能力和寿命^[23]。与之相似是, Liu 等^[17] 发现 Dcf1 的缺失使树突棘结构发生变化,功能性突触密度降低, LTP 减弱,从而导致学习记忆损伤,而增强 Dcf1 的表达可挽救树突棘的形态和功能。越来

越多的研究表明, Dcf1 参与树突棘的发育并促进学习记忆的形成。然而,在 β 淀粉前体蛋白与早老素 -1 双转基因小鼠 (β -amyloid precursor protein presenilin-1, APP-PS1) 海马区立体定向注射 Dcf1 抗体后却又发现学习记忆能力得到改善^[37]。此外, Dcf1 已被认为在 AD 的发病中起一定作用,学习记忆障碍作为 AD 的主要临床特征,有许多工作研究了 Dcf1 和 AD 的关系。例如,2020 年, Meng 等^[39] 发现慢病毒介导的 Dcf1 在海马区的过度表达导致野生型小鼠的记忆障碍、LTP 受损、突触可塑性损伤,加剧 5xFAD 小鼠 A β 沉积和轴突营养不良,但对 5xFAD 小鼠的学习记忆和突触可塑性没有影响,然而 Dcf1 的单倍体不足可降低不溶性 A β 水平、A β 斑块和轴突营养不良,从而改善了 5xFAD 小鼠的突触可塑性和学习记忆。有趣的是,这与 Wang 等^[19] *Dcf1* 的完全敲除和神经系统特异性敲除导致小鼠学习记忆障碍又相对立,其原因可能是 *Dcf1* 的单倍体缺失与完全敲除和神经特异性敲除在不同疾病及不同模型中所表现出的作用不一样,具体的原因还需要进一步探索。

2.1.2 Dcf1通过抑制脂质运载蛋白 2 (lipocalin2, Lcn2)影响记忆

用于调控细胞增殖、分化、发育、成熟的分泌蛋白家族的成员 Lcn2 也是影响学习记忆的关键基因之一,长期使用 Lcn2 处理海马神经元,小鼠空间记忆能力减弱^[40-41]。Dcf1 通过募集 Lcn2 和激活 PSD95 (postsynaptic density protein 95)-NMDAR 信号来触发树突棘和突触功能,损害这一过程会导致空间记忆受损^[17, 40]。Liu 等^[17] 进一步研究发现,在 *Dcf1* KO 小鼠的海马区, rac1 和 cdc42 (Rho GTPases) 及其下游效应蛋白 p21 活化激酶 3 (p21-activated kinase 3, PAK3) 均减少,过表达 PAK3 后, c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 c-Jun 的磷酸化增加,促进 PSD95 聚集在海马神经元。与 PSD95 结合的谷氨酸受体亚基 GluR1 和 NR1 的表达显著下调,损害突触可塑性和学习记忆,同时 Dcf1 通过抑制 Lcn2 下调 Rac1 和 cdc42 表达,使树突棘密度减少,神经元形态发生改变,从而调控树突棘的发育,影响学习记忆,这一分子机制为治疗学习记忆障碍提供新的见解^[17]。

2.2 Dcf1影响焦虑样行为

Dcf1 NKO 小鼠在旷场和高架十字迷宫实验中,中心区及开臂停留时间明显减少,小鼠表现出焦虑样行为^[19]。*Dcf1* KO 导致海马区 Na⁺、K⁺-ATP 酶 β 1

亚基(ATP1B1)表达上调,谷氨酸的释放增加^[42],它与5-HT(5-hydroxytryptamine)和GABA(γ -aminobutyric acid)等递质相互调节,控制中枢神经系统兴奋性与抑制性活动。谷氨酸能神经传递参与潜在的应激反应和焦虑相关疾病的生物学机制,谷氨酸系统过度激活可以引发惊厥与神经元损伤^[43-44]。

2.2.1 Dcf1促进海马神经发生(adult hippocampal neurogenesis, AHN)从而影响焦虑样行为

Dcf1 神经系统特异性敲除小鼠的构建,揭示了 *Dcf1* 在海马的发育中的重要作用,新的海马神经元主要产生于海马齿状回(DG)区,在神经系统中 *Dcf1* 缺失后, NKO 小鼠新生神经元数量与野生型相比没有差异,星形胶质细胞(GFAP)增多^[40],这与最近一个研究形成对比, NKO 小鼠 AHN 数量和海马 GFAP 数量显著减少^[19],两者都采用神经特异性敲除的策略,然而结果却截然相反。已有文献报道 *Dcf1* 基因沉默后,细胞倾向于分化为神经元和星形胶质细胞^[16],支持了 *Dcf1* 敲除后新生神经元数量与野生型相比没有差异且 GFAP 增多这一观点,但可能由于采用的技术以及 *Dcf1* 敲除的靶点不一样,导致敲除效率不同,小鼠神经系统受到损伤程度不一致,造成结果有所差异。

在海马体中神经干细胞产生新神经元这一过程被称为成人海马神经发生(AHN)。海马新生神经元与焦虑密切相关,研究证实了 AHN 在抗抑郁药物的抗焦虑和抗抑郁作用中发挥重要作用,增加 AHN 足以缓解长期服用皮质酮的小鼠产生焦虑和抑郁相关行为,有趣的是 *Dcf1* 能促进海马神经元的产生^[19, 45]。新的海马神经元主要在 DG 区产生,海马神经元的投射参与构成情感学习认知及记忆相关脑环路^[46]。*Dcf1* NKO 小鼠新生神经元数量明显减少,海马 DG1 区的尼氏体数量减少,细胞形态发生变化,神经元蛋白合成被部分抑制^[19]。尽管一般来说, NKO 小鼠海马中 GFAP 神经元的数量增加,但神经元形态受到严重破坏^[19],这也更好地解释了 *Dcf1* 敲除后新生海马神经元与 GFAP 在不同文献中变化相矛盾的结果。

2.2.2 Dcf1通过影响多巴胺系统影响社交

多巴胺(DA)对情绪调节和认知不可或缺,越来越多的研究证实焦虑情绪的调节离不开多巴胺能系统的参与^[13]。*Dcf1* 可以防止 α -突触核蛋白(α -syn)诱导的多巴胺能神经元丢失,缓解多巴胺能神经元变性,延长寿命^[47]。*Dcf1* NKO 影响多巴胺系统,导致海马区多巴胺及其受体含量下降,小鼠表现社

交障碍,使用多巴胺与多巴胺受体激动剂能修复社交行为学障碍^[40]。

2.3 Dcf1通过NMDAR、AMPA影响学习记忆和焦虑样行为

树突棘的数量和形态影响突触可塑性, *Dcf1* 促进神经肌肉接头的发育,缺失后突触发育受到抑制^[47],海马区突触的密度、树突分支和突触后密度、长度显著减少^[22]。然而, AMPAR 和 NMDAR 在突触可塑性中扮演重要角色, AMPAR 介导大脑中绝大多数的快速兴奋性传递,其变化是多种形式的突触可塑性的基础^[48]。*Dcf1* 基因敲除增加海马星形胶质细胞释放谷氨酸(Glu),突触外间隙谷氨酸升高会过度激活 NR2B 型 NMDAR,从而破坏突触稳态,细胞外维持低浓度 Glu 的机制依赖于谷氨酸敏感的 AMPAR, AMPAR 的配体结合域与突触前膜 Glu 结合,使突触后膜去极化,突触后膜的调节一旦发生障碍就会引起神经系统疾病^[42, 46]。NMDAR 对神经元树突发育、突触可塑性的形成和学习记忆极为重要^[19],使用 NMDAR 拮抗剂可减弱小鼠学习记忆^[49]。LTP 依赖于突触后 AMPARs 的积累,控制(亚)突触 AMPARs 含量直接决定突触强度^[50]。海马区神经系统 *Dcf1* 基因神经特异性敲除(neural specific knockout of *Dcf1* gene, NKO)的小鼠在反转学习试验中,显示出较差的记忆力,表明小鼠的记忆力受损^[19]。此外, *Dcf1* NKO 小鼠 NMDA 和 AMPA 受体家族蛋白 GluR1、GluR2、NR2A、NR2B 均下调,以 GluR1 和 NR2B 最为显著^[19]。*Dcf1* 缺失激活突触后 NMDAR,增加钙浓度,引发级联反应,进而导致 LTP 通过 AMPAR 磷酸化表达并插入突触后膜导致 LTP 减少,从而证实了 *Dcf1* 神经特异性敲除通过调节 AMPAR 和 NMDAR,从而影响学习记忆和焦虑^[19],这与 Wang 等^[42]报道 AMPAR 亚单位(GluR1)缺失的小鼠细胞内谷氨酸浓度升高,并表现出更高的死亡率,学习能力下降一致。由于芯片检测发现 NR2C 基因变化明显,文铁桥团队^[40]提出 *Dcf1* 可能通过调节 NR2C 来影响 NMDAR 蛋白的表达,但具体的通路还有待验证。此外,乙二醛酶(glyoxalase, Glo1)和谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GSR)是重要的焦虑标志物,在 *Dcf1* 神经特异性敲除的小鼠海马中均上调,突触可塑性的改变影响 *Dcf1* KO 小鼠的学习记忆和焦虑样行为^[19, 40]。

2.4 Dcf1同源蛋白TMEM59L在焦虑中的作用

跨膜样蛋白 59(transmembrane protein 59-like, TMEM59L)也被称为脑特异性膜锚定蛋白,在脑中

高度表达,对神经系统有重要作用,其基因定位于染色体19p12^[51]。TMEM59L同Dcf1(TMEM59)一样,是一种膜结合的I型糖蛋白,参与感觉神经元的外周轴突延伸,调节胰岛素的分泌^[52]。Ullrich等^[28]发现Dcf1是TMEM59L的同源蛋白,TMEM59L对APP的作用与Dcf1相似,提示这两种蛋白在脑中具有相似的功能。

TMEM59L及其同源物Dcf1都位于内体和高尔基体,TMEM59L是一种脑特异性跨膜蛋白,主要分布于中枢神经系统,促进神经元蛋白凋亡,参与动物焦虑、抑郁的发生^[52]。值得注意的是,TMEM59L和Dcf1过表达都诱导自噬,过表达TMEM59L比Dcf1诱导凋亡更显著,TMEM59L的下调改善了氧化应激引起的神经元死亡和半胱氨酸蛋白酶3的激活^[52]。此外,在小鼠中下调TMEM59L可以减轻焦虑和抑郁并增强记忆,这暗示了TMEM59L在动物行为中的调节作用^[52]。

3 小结与展望

Dcf1在神经系统中扮演重要角色:Dcf1基因缺失导致细胞器及细胞形态发生变化,轴突肿胀和髓鞘变薄,运动协调性和平衡性受损^[33];小鼠海马树突棘发育不良,促进神经干细胞的分化及促炎因子分泌异常^[31],表现出学习记忆障碍和焦虑样行为发生^[19]。Dcf1通过Lcn2-Racl通路影响学习记忆以及NMDAR和AMPA影响学习记忆和焦虑样行为^[17,19],但Dcf1对焦虑的作用远不止于此。

众所周知,在患有焦虑的人体和动物模型的海马、前额皮质中,激活的小胶质细胞(microglia, MG)密度较高,这就意味着焦虑程度也更高^[53]。然而有趣的是,Dcf1缺失可促进MG的活化^[31],影响树突棘和突触密度,而MG激活导致的神经免疫系统失调可能是精神障碍的神经生物学基础^[54]。激活的小胶质细胞可通过吞噬突触介导突触丢失,影响信息传递,分泌炎症因子,直接或通过激活神经毒性星形胶质细胞来损伤神经元^[55]。小胶质细胞还在调节突触可塑性和神经回路的重塑中发挥作用,并进一步促进学习和记忆^[31]。M1型MG的过度激活介导焦虑样行为的产生,这种焦虑样行为的产生可能与内侧前额叶皮质锥体神经元的树突棘密度改变有关^[56],这与Dcf1影响焦虑样行为的机制颇为相似,且Dcf1影响树突棘密度和小胶质细胞功能,Dcf1是否会通过活化小胶质细胞而影响焦虑样行为还有待研究。

焦虑症患者常伴免疫功能障碍,Dcf1缺失介导神经炎症,并导致激活的小胶质细胞功能障碍,阻止了迁移和吞噬功能的执行^[31]。神经炎症可影响大脑认知功能,从而表现出焦虑和抑郁样行为^[45]。此外,Dcf1缺失降低了促炎细胞因子如Cox-2(cyclooxygenase-2)、IL-6(interleukin-6)、CSF1(colony stimulating factor 1)的表达^[31]。炎症体如半胱氨酸蛋白酶1失调,参与调节应激与肠道菌群组成的关系,改变脑功能,并影响焦虑和抑郁样行为^[45]。Dcf1的缺失诱导免疫系统功能异常,导致促炎因子的异常分泌也可能是导致焦虑的原因之一。

神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)/ γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)对神经系统有重要作用,Dcf1通过促进NPY的表达来维持能量平衡,NPY基因的缺失可增加恐惧和焦虑,Dcf1 KO小鼠的下丘脑GABA减少,表明Dcf1对GABA有调节作用。Liu等^[29]发现Dcf1作用于NPY基因上游,通过调节NPY表达影响NPY-NPY受体1-GABA信号,Dcf1通过NPY引起GABA发生变化可能是影响焦虑的另一因素。

此外,在海马中增强Wnt/ β -catenin信号通路导致小鼠新生神经元细胞数量增加,学习记忆能力降低及焦虑样情绪缓解,抑制该通路导致小鼠焦虑样行为的产生,小鼠DG区的Wnt/ β -catenin信号过度激活后会促进该区的神经发生^[57]。Dcf1增强Wnt信号转导^[58],然而有趣的是,激活Wnt信号会增加AHN,在慢性疼痛动物模型中改善学习记忆和焦虑障碍,产生抗焦虑和抗抑郁效果^[57]。然而,敲除Dcf1基因可通过激活小鼠的海马和胼胝体中Wnt/ β -catenin信号通路诱导低髓鞘化^[33],采用敲除的方法发现Dcf1抑制Wnt信号通路的表达,与上述Dcf1增强Wnt信号转导恰好相反,这可能需要考虑遗传背景和Dcf1在不同部位所表现出的差异性,以揭示Dcf1的生物学作用^[58]。综上所述,Dcf1与Wnt信号通路和焦虑紧密关联,互相影响,但Dcf1是否通过Wnt信号通路影响焦虑样行为仍有待进一步研究。

Dcf1除对神经系统有直接影响外,还能通过肠道微生物和细菌激活不同的神经通路,从而影响焦虑水平。Dcf1在维持肠道微生物群的正常分布中起着重要作用,Dcf1 KO小鼠肠道微生物群组成发生了显著变化,肠道微生物群的稳态被破坏^[59-60]。肠道微生物可通过菌群-肠-脑轴(microbe-gut-brain axis)相互作用,促进肠道内分泌细胞分泌某些肽类

物质, 影响脑功能与行为, 肠道细菌的定植影响 HPA 轴并在焦虑症、抑郁症的发病中发挥作用^[14] 这些结果不仅为 Dcf1 影响焦虑及肠道菌群变化提供了新的思路, 而且从肠-脑轴的新角度为焦虑症治疗提供了新的依据。

[参 考 文 献]

- [1] Li X, Guan J, Sun T, et al. Circadian learning and memory changes in A β 1-42 induced Alzheimer's mice. *Metab Brain Dis*, 2020, 35: 463-71
- [2] Goh S, Peterson BS. Imaging evidence for disturbances in multiple learning and memory systems in persons with autism spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol*, 2012, 54: 208-13
- [3] Jozwiak N, Postuma RB, Montplaisir J, et al. REM sleep behavior disorder and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Sleep*, 2017, 40: zsx101
- [4] Zhang L, Wang T, Chen X, et al. TMEM59 protects against cerebral ischemic stroke by suppressing pyroptosis and microglial activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 543: 72-9
- [5] Pentkowski NS, Rogge-Obando KK, Donaldson TN, et al. Anxiety and Alzheimer's disease: behavioral analysis and neural basis in rodent models of Alzheimer's-related neuropathology. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 127: 647-58
- [6] Ng-Cordell E, Wardell V, Stewardson C, et al. Anxiety and trauma-related disorders in children on the autism spectrum. *Curr Psychiatry Rep*, 2022, 24: 171-80
- [7] Wen MC, Chan LL, Tan LCS, et al. Depression, anxiety, and apathy in Parkinson's disease: insights from neuroimaging studies. *Eur J Neurol*, 2016, 23: 1001-19
- [8] Ai NH, Kaori K, Kotaro T, et al. Extract of *Yokukansan* improves anxiety-like behavior and increases serum brain-derived neurotrophic factor in rats with cerebral ischemia combined with amyloid- β 42 peptide. *J Tradit Chin Med*, 2019, 39: 50-8
- [9] Crocq MA. A history of anxiety: from hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci*, 2015, 17: 319-25
- [10] Kupfer DJ. Anxiety and DSM-5. *Dialogues Clin Neurosci*, 2015, 17: 245-6
- [11] Andreescu C, Lee S. Anxiety disorders in the elderly. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1191: 561-76
- [12] Lili Z, Jing T, Ying C, et al. Effects of *Schisandra chinensis* extract on the learning and memory ability of mice with learning and memory disorders. *Nat Prod Commun*, 2020, 15: 1934578X2097085
- [13] 黄树明, 陈兆斌, 张博, 等. 焦虑症发病机制的研究进展. *天津中医药*, 2018, 35: 316-20
- [14] 蒙丹丽, 郭先文, 梁列新, 等. 肠道菌群与焦虑症、抑郁症关系的研究进展. *临床消化病杂志*, 2018, 30: 127-30
- [15] Bartlett AA, Singh R, Hunter RG. Anxiety and epigenetics. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 978: 145-66
- [16] Wang L, Wang J, Wu Y, et al. A novel function of dcf1 during the differentiation of neural stem cells *in vitro*. *Cell Mol Neurobiol*, 2008, 28: 887-94
- [17] Liu Q, Feng R, Chen Y, et al. Dcf1 triggers dendritic spine formation and facilitates memory acquisition. *Mol Neurobiol*, 2018, 55: 763-75
- [18] Xie Y, Li Q, Yang Q, et al. Overexpression of DCF1 inhibits glioma through destruction of mitochondria and activation of apoptosis pathway. *Sci Rep*, 2015, 4: 3702
- [19] Wang Y, Liu Q, Xie J, et al. Dcf1 affects memory and anxiety by regulating NMDA and AMPA receptors. *Neurochem Res*, 2019, 44: 2499-505
- [20] Wen T, Gu P, Chen F. Discovery of two novel functional genes from differentiation of neural stem cells in the striatum of the fetal rat. *Neurosci Lett*, 2002, 329: 101-5
- [21] Mao M, Fu G, Wu JS, et al. Identification of genes expressed in human CD34(+) hematopoietic stem/progenitor cells by expressed sequence tags and efficient full-length cDNA cloning. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 8175-80
- [22] Liu Q, Gan L, Ni J, et al. Dcf1 improves behavior deficit in *Drosophila* and mice caused by optogenetic suppression. *J Cell Biochem*, 2017, 118: 4210-5
- [23] Li W, Li Y, Gan L, et al. Dcf1 alleviates C99-mediated deficits in *Drosophila* by reducing the cleavage of C99. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 530: 410-7
- [24] 王海烽. TMEM59和TMEM59L的转录信号、亚细胞定位及功能研究[D]. 上海: 上海大学, 2012
- [25] 郑晓源. TMEM59在细胞自噬以及大脑炎症反应中的研究[D]. 厦门: 厦门大学, 2016
- [26] Chen Y, Feng R, Luo G, et al. DCF1 subcellular localization and its function in mitochondria. *Biochimie*, 2018, 144: 50-5
- [27] Boada-Romero E, Letek M, Fleischer A, et al. TMEM59 defines a novel ATG16L1-binding motif that promotes local activation of LC3. *EMBO J*, 2013, 32: 566-82
- [28] Ullrich S, Münch A, Neumann S, et al. The novel membrane protein TMEM59 modulates complex glycosylation, cell surface expression, and secretion of the amyloid precursor protein. *J Biol Chem*, 2010, 285: 20664-74
- [29] Liu Q, Chen Y, Li Q, et al. Dcf1 regulates neuropeptide expression and maintains energy balance. *Neurosci Lett*, 2017, 650: 1-7
- [30] Li X, Feng R, Huang C, et al. MicroRNA-351 regulates TMEM 59 (DCF1) expression and mediates neural stem cell morphogenesis. *RNA Biol*, 2014, 9: 292-301
- [31] Wang J, Li J, Wang Q, et al. Dcf1 deficiency attenuates the role of activated microglia during neuroinflammation. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 256
- [32] Lin R, Zhou H, Diao X, et al. A preliminary study on abnormal brain function and autistic behavior in mice caused by dcf1 deletion. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 579: 29-34
- [33] Feng R, Wang J, Luo G, et al. Dcf1 deficiency induces hypomyelination by activating Wnt signaling. *Exp Neurol*, 2021, 335: 113486
- [34] Shi J, Li Q, Wen T. Dendritic cell factor 1-knockout results in visual deficit through the GABA system in

- mouse primary visual cortex. *Neurosci Bull*, 2018, 34: 465-75
- [35] Luo G, Feng R, Li W, et al. Dcf1 induces glioblastoma cells apoptosis by blocking autophagy. *Cancer Med*, 2022, 11: 207-23
- [36] Liu Z, Ning J, Zheng X, et al. TMEM59 interacts with TREM2 and modulates TREM2-dependent microglial activities. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 678
- [37] Li W, Wang J, Feng R, et al. Dcf1 deletion improves the cognitive ability in AD mice. *神经药理学报*, 2019, 9: 105-6
- [38] 文铁桥, 黄俊逸, 黄海, 等. DCF1 基因在大脑神经发育中的作用[D]. 上海: 上海大学, 2012
- [39] Meng J, Han L, Zheng N, et al. TMEM59 haploinsufficiency ameliorates the pathology and cognitive impairment in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 596030
- [40] 刘强. Dcf1调控树突棘发育及认知行为[D]. 上海: 上海大学, 2017
- [41] Olson B, Zhu X, Norgard MA, et al. Chronic cerebral lipocalin 2 exposure elicits hippocampal neuronal dysfunction and cognitive impairment. *Brain Behav Immun*, 2021, 97: 102-18
- [42] Wang J, Zhou F, Wang D, et al. Interaction of DCF1 with ATP1B1 induces impairment in astrocyte structural plasticity via the P38 signaling pathway. *Exp Neurol*, 2018, 302: 214-29
- [43] Rianza Bermudo-Soriano C, Perez-Rodriguez MM, Vaquero-Lorenzo C, et al. New perspectives in glutamate and anxiety. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 100: 752-74
- [44] 李梦瑶, 吴彦, 杜亚松. 焦虑障碍的谷氨酸学说研究进展. *上海交通大学学报(医学版)*, 2014, 34: 459-63
- [45] Wu Z, Xiao L, Wang H, et al. Neurogenic hypothesis of positive psychology in stress-induced depression: adult hippocampal neurogenesis, neuroinflammation, and stress resilience. *Int Immunopharmacol*, 2021, 97: 107653
- [46] 姚亚民. NR2B型NMDA受体拮抗剂ifenprodil快速抗抑郁作用机制研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2020
- [47] Zhang S, Feng R, Li Y, et al. Degradation of α -synuclein by dendritic cell factor 1 delays neurodegeneration and extends lifespan in *Drosophila*. *Neurobiol Aging*, 2018, 67: 67-74
- [48] Nicoll RA. A brief history of long term potentiation. *Neuron*, 2017, 93: 281-90
- [49] Lee J, van den Buuse M, Nithianantharajah J, et al. Acute NMDA receptor antagonism impairs working memory performance but not attention in rats-implications for the NMDAr hypofunction theory of schizophrenia. *Behav Neurosci*, 2020, 134: 323-31
- [50] Díaz-Alonso J, Nicoll RA. AMPA receptor trafficking and LTP: carboxy-termini, amino-termini and TARPs. *Neuropharmacology*, 2021, 197: 108710
- [51] Elson GC, de Coignac AB, Aubry JP, et al. BSMAP, a novel protein expressed specifically in the brain whose gene is localized on chromosome 19p12. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 264: 55-62
- [52] Kobayashi M, Yamato E, Tanabe K, et al. Functional analysis of novel candidate regulators of insulin secretion in the MIN6 mouse pancreatic β cell line. *PLoS One*, 2016, 11: e0151927
- [53] 陆登成, 石安华, 陈帅, 等. 小胶质细胞在焦虑症发病过程中作用及其机制研究进展. *实验动物与比较医学*, 2020, 40: 80-6
- [54] Wohleb ES, Delpach J. Dynamic cross-talk between microglia and peripheral monocytes underlies stress-induced neuroinflammation and behavioral consequences. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 79: 40-8
- [55] Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease. *J Cell Biol*, 2018, 217: 459-72
- [56] 陆浩慧, 樊泽, 王旭, 等. 小胶质细胞M1型极化诱发小鼠焦虑样行为及其对前额叶神经元树突棘密度的影响. *神经解剖学杂志*, 2017, 33: 409-15
- [57] 赵又谊. Wnt介导的海马神经元发生参与慢性痛诱发焦虑/记忆受损[D]. 成都: 成都医学院, 2018
- [58] Gerlach JP, Jordens I, Tauriello DVF, et al. TMEM59 potentiates Wnt signaling by promoting signalosome formation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: E3996-4005
- [59] Nechita D, Nechita F, Motorga R. A review of the influence the anxiety exerts on human life. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59: 1045-51
- [60] Li W, Zhao Q, Wang J, et al. Dcf1 deletion presents alterations in gut microbiota of mice similar to Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 529: 1137-44