

抑郁症糖皮质激素受体功能障碍机制：基因单核苷酸多态性及分子伴侣的作用^{*}

秦红宁^{1,2} 元晓丽¹

(¹ 中国科学院心理健康重点实验室, 中国科学院心理研究所, 北京 100101)

(² 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要 糖皮质激素受体功能障碍在抑郁症发病机制中起着重要作用。糖皮质激素受体基因单核苷酸多态性及其分子伴侣可以导致糖皮质激素受体功能障碍, 进而导致下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴持续亢进和神经系统可塑性损伤及抑郁行为, 还会影响抑郁症患者对抑郁症的易感性、对抗抑郁药的敏感性等。本文将对这两个因素导致糖皮质激素受体功能障碍的可能机制进行综述。

关键词 抑郁症; 糖皮质激素受体; 单核苷酸多态性; 分子伴侣

分类号 B845

1 引言

世界卫生组织预测, 到 2030 年抑郁症将在疾病的总负担中排名第一, 且发病率也在迅速攀升, 因对抑郁症发病机制的探讨具有重大意义。目前, 抑郁症机制的探讨主要围绕 HPA 轴功能障碍和神经可塑性损伤展开。众多研究结果指出抑郁症患者存在 HPA 轴持续亢进和血高糖皮质激素的状态(Pariante & Lightman, 2008); 持续过高的糖皮质激素还可以导致一系列神经可塑性损伤如海马、前额叶皮质等部位体积缩小、神经元萎缩甚至死亡、神经再生减少、神经营养因子减少等(Pittenger & Duman, 2008); 进而导致抑郁行为。糖皮质激素受体是调节 HPA 轴功能的关键作用点, 生理状态下糖皮质激素与糖皮质激素受体结合启动 HPA 轴的负反馈调节机制, 使 HPA 轴的功能恢复正常。当糖皮质激素受体功能障碍, HPA 轴负反馈机制失调并持续亢进, 将导致血皮质激素水平升高, 进而损伤神经可塑性, 并最终导致抑郁行为。因而, 糖皮质激素受体功能障碍在抑郁症的

发病机制中具有重要作用。糖皮质激素受体受多种调控因素的调节, 其中基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)、分子伴侣是两个重要因素, 本文将对抑郁症中这两个因素导致的糖皮质激素受体功能障碍的机制进行综述。

2 糖皮质激素受体功能障碍与抑郁症

糖皮质激素受体几乎在所有组织中表达, 在海马的分布尤其丰富。糖皮质激素受体是一种配体(糖皮质激素)激活的转录因子, 没有结合糖皮质激素时, 主要分布在细胞质中, 与热休克蛋白和免疫亲和素等分子伴侣结合形成蛋白复合体, 处于失活状态; 结合糖皮质激素后, 糖皮质激素受体结构改变并从复合体上脱离, 在分子伴侣的协同下转位到细胞核, 调控糖皮质激素反应性基因的转录, 启动对 HPA 轴和神经系统功能的调节(Revollo & Cidlowski, 2009)。

2.1 糖皮质激素受体功能障碍导致 HPA 轴亢进

过去 40 余年的研究表明抑郁症患者一贯地表现出 HPA 轴亢进及血高糖皮质激素状态。HPA 轴是神经内分泌系统的主要部分, 由富含糖皮质激素受体的海马调控; 当机体感受到应激源时, HPA 轴兴奋, 海马促使下丘脑室旁核释放促肾上腺

收稿日期: 2013-03-01

^{*} 国家自然科学基金青年科学基金(30800300)和面上项目(31070912)资助。

通讯作者: 元晓丽, E-mail: qixl@psych.ac.cn

腺激素释放激素(Corticotropin Releasing Hormone, CRH), CRH 继而促使脑垂体合成并释放促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH); 后者作用于肾上腺皮质并促使其合成并释放大量的糖皮质激素。糖皮质激素主要通过与其受体结合, 发动多种能量来源调控多种基因的转录, 一方面负反馈作用于 HPA 轴, 抑制 CRH、ACTH、糖皮质激素的合成和分泌, 使糖皮质激素维持在正常生理情况下的较低水平; 另一方面促进应激反应的终止和恢复, 重新形成稳态, 同时形成对应激源相关反应的记忆, 以对抗未来的应激(de Kloet, Derijk, & Meijer, 2007)。当糖皮质激素受体功能障碍, 与糖皮质激素结合受损, 导致 HPA 负反馈机制失调并持续亢进, 糖皮质激素水平持续过高。

糖皮质激素受体功能障碍参与抑郁症及应激所致抑郁行为病理机制的论断已经得到越来越多研究的验证。抑郁症病人基础状态下、服用糖皮质激素类药物氢化泼尼松和地塞米松后, 唾液中糖皮质激素的水平都显著高于正常人, 即大部分抑郁症病人服用地塞米松并不能抑制糖皮质激素的分泌(即糖皮质激素抵抗)(Jurueña et al., 2006), 说明糖皮质激素受体功能障碍、HPA 轴负反馈机制失调及亢进。慢性应激下调海马糖皮质激素受体表达, 降低海马 CA3 区糖皮质激素受体和地塞米松的结合能力, 导致血液中糖皮质激素水平升高(Paskitti, McCreary, & Herman, 2000)。遗传学的研究表明, 糖皮质激素受体低表达的基因突变小鼠表现出应激诱导的皮质酮分泌增多, 并且地塞米松和 CRH 测试也显示皮质酮抵抗, 且应激后无助样行为增多(Ridder et al., 2005)。特异性前脑区(包括海马、前额叶皮质、外侧杏仁核)糖皮质激素受体基因敲除导致 HPA 轴负反馈机制失调及小鼠焦虑和抑郁行为增加; 杏仁核中央核糖皮质激素受体的损坏则导致操作性恐惧行为的缺失(Arnett, Kolber, Boyle, & Muglia, 2011)。

2.2 糖皮质激素受体功能障碍导致神经可塑性损伤

抑郁症的临床和基础研究都指出可塑性改变是抑郁症的病理表现形式, 也是很多脑功能异常和行为改变的神经基础。抑郁症脑成像表明抑郁症病人存在前额叶、海马、纹状体灰质体积缩小等可塑性改变(Fossati, Radtchenko, & Boyer,

2004)。糖皮质激素类药物也引起抑郁症患者外显记忆的损伤(de Quervain, Roozendaal, Nitsch, McGaugh, & Hock, 2000)。而动物研究方面, 外源性长期注射皮质酮或饮用混有皮质酮的水引起动物糖皮质激素受体减少, 海马神经再生减少, 锥体细胞凋亡及顶端树体萎缩和收缩, 神经纤维网减少(Gould, Cameron, Daniels, Woolley, & McEwen, 1992; Sapolsky, Krey, & McEwen, 1985; Woolley, Gould, & McEwen, 1990), 即外源性高水平的糖皮质激素损伤了糖皮质激素受体的功能, 并导致海马神经可塑性的损伤。在前额叶皮质也发现了类似的神经可塑性改变(Wellman, 2001)。运用计算机对抑郁症病人死后大脑组织进行三维细胞计数后发现, 类似的可塑性改变在抑郁症病人的大脑中也存在(Rajkowska et al., 1999; Stockmeier et al., 2004)。此外, 应激也可以导致上述神经可塑性的改变及动物体重减轻, 依赖内侧前额叶皮质功能的注意力转移受损等行为改变(Cook & Wellman, 2004; Liston et al., 2006; Magariños, McEwen, Flügge, & Fuchs, 1996)。以上研究共同表明, 糖皮质激素受体障碍导致抑郁症中神经可塑性损伤及抑郁行为。

另外, 糖皮质激素受体还可通过其他方式引起可塑性改变。糖皮质激素受体可以通过与 B 细胞 CLL/淋巴瘤 2 (B-cell CLL/lymphoma 2, Bcl-2) 结合转移到线粒体, 对糖皮质激素应答并调节线粒体代谢、膜电位、钙容量等功能, 提供神经保护作用(Du, McEwen, & Manji, 2009), 因此, 糖皮质激素受体功能障碍可能会损坏这类神经保护功能。Alboni 等人的研究表明正常生理条件下, 下丘脑糖皮质激素受体受损的转基因小鼠(GR-i)与野生型小鼠相比, 整个大脑中对神经可塑性有重要作用的脑源性神经营养因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)基因第九个外显子转录的 mRNA 水平下降, 海马区域 BDNF 基因的第四个外显子转录的 mRNA 水平也下降, 且 BDNF 基因上游转录因子 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)与 BDNF 基因的结合能力下降; 急性限制性应激后, 下丘脑糖皮质激素受体受损的小鼠 CREB 磷酸化水平显著降低(Alboni et al., 2011), 而 CREB 作为转录因子的重要组成部分在神经可塑性调节中发挥关键作用。这表明糖皮质激素受体受损影响了

BDNF 和 CREB 的表达或激活, 从而影响神经可塑性。

综上, 抑郁症中糖皮质激素受体功能障碍, 导致 HPA 轴负反馈机制失调并持续亢进和血高皮质激素状态, 进而导致中枢神经系统可塑性损伤和抑郁行为。

3 糖皮质激素受体功能障碍机制

目前已有的研究结果显示糖皮质激素受体基因的单核苷酸多态性、分子伴侣等导致糖皮质激素受体的功能障碍的机制包括改变糖皮质激素受体的表达、糖皮质激素受体与糖皮质激素的结合力、糖皮质激素受体的转核活性、糖皮质激素受体与目标基因 DNA 的结合能力、糖皮质激素受体 α 亚型和糖皮质激素受体 β 亚型的比率(糖皮质激素主要通过和糖皮质激素受体 α 结合发挥作用, 糖皮质激素受体 β 没有转录激活作用)等, 从而影响 HPA 轴功能、神经可塑性和抑郁行为。

3.1 基因单核苷酸多态性影响糖皮质激素受体功能

编码糖皮质激素受体的基因定位于人染色体 5q31-32, 包含 10 个外显子, 且第 2 至第 9 个外显子包含着编码区。糖皮质激素受体基因单核苷酸多态性和抑郁症的发病有关。单核苷酸多态性(SNP)是指基因组水平由单个核苷酸的变异引起的 DNA 序列多态性。West 等人运用基于全基因的单核苷酸多态性的关联分析技术, 将比利时和瑞典北部的抑郁症患者和正常人的基因进行比对, 发现糖皮质激素受体基因 5'端的多态性与抑郁症的易感性有关: NR3C1-1 是位于外显子 1C 启动子区域的 SNP 片段, 其等位基因胞嘧啶(C)比胸腺嘧啶(T)在抑郁症和正常人群中的携带频率都显著更低, 因而与 T 相比, C 称为次要等位基因; 且在比利时的样本中正常人 C 的携带频率要显著高于抑郁症患者, 提示了次要等位基因的携带频率的差异与抑郁症的发病有关(van West et al., 2006)。Wüst 关于两个脑源细胞株的研究还发现(引自 Claes, 2009), 在未受刺激和刺激方式不同的情况下, NR3C1-1 的次要等位基因 C 还导致糖皮质激素受体的转录活性下降(Claes, 2009)。West 等人在瑞典人中发现了另一个与抑郁症发病有关的 SNP 片段 R23K (也称为 ER22/EK23), R23K 位于第 2 个外显子, 其次要等位基因腺嘌呤(A)在抑

郁症患者中的携带频率更高(van West et al., 2006); 且 Rossum 等人关于德国人及少量高加索人的研究还发现 R23K 与糖皮质激素抵抗有关; 且与未携带 R23K 的抑郁症患者相比, 抗抑郁药在携带 R23K 的抑郁症患者中有着更快的疗效(van Rossum et al., 2006)。由此可见, 次要等位基因携带频率的差异与抑郁症糖皮质激素受体的反应性、转核活性及转录活性异常有关, 进而影响 HPA 轴功能及抑郁症状。

另外, Zobel 等人关于德国抑郁症患者的研究则发现某些非编码区的 SNP 片段和神经系统改变有关: rs10052957 (位于转录启动区的 A/G SNP 片段, 其中“/”后的碱基表示次要等位基因, 下同)、rs1866388 (位于内含子 2 的 G/A SNP 片段)及 rs2918419 (位于内含子 2 的 T/C SNP 片段)等次要等位基因的纯合子携带者比其他基因型的携带者海马体积显著要小, 其中 rs10052957 及 rs1866388 携带者的左侧杏仁核体积大小也和抑郁症发病相关(Zobel et al., 2008), 这表明单核苷酸多态性也能影响抑郁症患者的神经可塑性。

从目前的研究结果来看, 糖皮质激素受体基因的 SNP 片段中次要等位基因的频率差异与糖皮质激素受体功能障碍是伴随关系。需要注意的是, 次要等位基因在抑郁症和正常群体中都存在, 只是携带频率的差异就影响了抑郁症的发病和糖皮质激素受体功能, 这背后复杂的基因表达机制可能才是糖皮质激素受体功能障碍的原因, 因而还需要结合其他基因技术进行更深入的研究。另外, 携带这些次要等位基因的抑郁症患者对抑郁症的易感性高, 对抗抑郁药也更敏感, 很可能和这些基因本身的敏感性有关。

3.2 分子伴侣导致糖皮质激素受体功能障碍

糖皮质激素受体对 HPA 轴的负反馈功能还有赖于众多与其结合的分子伴侣蛋白网络的调控。分子伴侣是一类在序列上没有相关性但有共同功能的蛋白质, 它们在细胞内帮助其他含多肽的结构完成正确的折叠和组装, 而且在组装完毕后与之分离, 不构成这些蛋白质结构执行功能时的组分。糖皮质激素受体的分子伴侣以分子伴侣热休克蛋白(heat shock protein, Hsp)70、90 为基础发挥作用, 这些伴侣分子在糖皮质激素受体的正确折叠、形成、核转位及与靶基因的 DNA 结合中起重要作用(Grad & Picard, 2007)。在这些伴侣分子中,

已经证明 B 细胞 CLL/淋巴瘤 2 关联凋亡基因 1(B-cell CLL/lymphoma 2-associated athanogene, BAG-1)和 FK506 结合蛋白 51(FK506 binding protein 51, FKBP51)与情绪疾病的发病相关。

3.2.1 BAG-1

BAG-1 作为糖皮质激素受体的伴侣分子, 它的 C 末端序列能够和 Hsp70 结合, 进而结合糖皮质激素受体并与之相互作用。Kanelakis 等人运用体外细胞培养发现 BAG-1 过表达对糖皮质激素受体的调节主要通过两种模式实现, 一是抑制糖皮质激素受体与糖皮质激素的结合能力, 二是抑制糖皮质激素受体的转核活性(Kanelakis et al., 1999)。抑制糖皮质激素受体与糖皮质激素的结合能力可以维持糖皮质激素受体与糖皮质激素结合与分离的动态平衡, 防止糖皮质激素受体被糖皮质激素过度占用。抑制糖皮质激素受体的转核活性则可以保持糖皮质激素受体在细胞质和细胞核的合理分布, 防止糖皮质激素受体过分集中于细胞核。糖皮质激素受体的过度占用或在细胞核的过分集中都将影响糖皮质激素受体和后续糖皮质激素的结合, 进而导致糖皮质激素抵抗和 HPA 轴负反馈失调。

BAG-1 对糖皮质激素受体的调节机制的很多研究结果都是通过体外培养各种细胞获得。Kullmann 等人研究发现 RAP46(即 BAG-1 的亚型 BAG-1M, 分子量为 46kDa, 分子量大小在所有亚型中处于中间位置)通过与糖皮质激素受体的铰链区结合, 抑制糖皮质激素受体与靶基因 DNA 的结合及糖皮质激素受体介导的转录激活作用(Kullmann et al., 1998)。运用 RNA 干扰技术降低 BAG-1 所有亚型蛋白的表达阻断了糖皮质激素受体对部分靶基因的转录抑制作用; 沉默 BAG-1 的表达没有显著改变糖皮质激素受体介导的转录激活作用(Maier, Volz, Berger, Schneider, & Cato, 2010)。Zhou 等人的研究表明, 长期施用锂剂和丙戊酸钠均抑制地塞米松诱导的糖皮质激素受体核转位及糖皮质激素受体介导的基因转录; 降低 BAG-1 的表达发现, 锂剂和丙戊酸钠对糖皮质激素受体的抑制作用减弱, 这表明抑制作用至少部分是通过 BAG-1 介导的(Zhou et al., 2005)。总体上, 体外研究表明 BAG-1 表达异常的确可以导致糖皮质激素受体功能障碍。

另外, 体内的研究结果也表明 BAG-1 表达异

常可以导致糖皮质激素受体障碍。Katz 等人对有抑郁症状的怀孕妇女的研究发现随着怀孕进程和抑郁症状的增多, BAG-1、FKBP51 等的 mRNA 表达小幅升高, 但是怀孕中后期 BAG-1 及 FKBP51 的 mRNA 表达量的增加量还是低于非抑郁的怀孕妇女; 外周血细胞检测还发现糖皮质激素受体敏感性逐渐下降, 也许和怀孕中后期 BAG-1 及 FKBP51 的 mRNA 表达增多有关(Katz et al., 2012)。Bourke 等人的研究表明, 青春期接受过慢性复合应激的雌性大鼠成年后遭受急性应激, 海马内的糖皮质激素受体的转核活性下降, 且海马内 BAG-1 的表达升高(Bourke et al., 2013)。与野生型小鼠相比, BAG-1 过表达的小鼠在高架十字迷宫的测试中显示出更少的焦虑行为, 且从无助样行为恢复的概率更高; 而与野生型小鼠相比, BAG-1 敲除的小鼠从无助样行为中恢复的概率更低; BAG-1 过表达的小鼠 Hsp70 的表达量显著升高, FKBP51 的表达量显著下降, 但是糖皮质激素受体的表达量与野生型小鼠无差异(Maeng et al., 2008), 而糖皮质激素受体的表达量很可能是 BAG-1、Hsp70、FKBP51 共同作用的结果; 但是 BAG-1 过表达明显改善应激引起的焦虑和抑郁行为, 背后的机制是否与糖皮质激素受体功能改善有关尚不可知。与体外的结果综合考虑, 抑郁症中 BAG-1 表达改变的确可以导致糖皮质激素受体功能障碍。

3.2.2 FKBP51

糖皮质激素受体激活可以诱导另一重要分子伴侣 FKBP51 的表达。FKBP51 通过与 Hsp90 结合, 进而与糖皮质激素受体结合, 且结合后降低了糖皮质激素受体对糖皮质激素的亲合力。体外研究表明, 人类 FKBP51 过表达降低了糖皮质激素受体对配体的亲合力, 减少了糖皮质激素受体的核转位(Wochnik et al., 2005)。慢性温和应激也可以增加腹侧海马、前额叶皮质 FKBP51 的表达及细胞质中糖皮质激素受体水平, 说明 FKBP51 表达升高很可能降低了糖皮质激素受体的转核活性(Guidotti et al., 2013)。FKBP51 也可以通过提高无活性的糖皮质激素受体 β 的核转位, 从而减少整体的糖皮质激素受体信号转导(Zhang, Clark, & Yorio, 2008)。

另外, FKBP51 基因的单核苷酸多态性也会影响抑郁症状、患者对抗抑郁药的反应性及糖皮质

激素受体功能。FKBP51 基因定位于人染色体 6p21.31, 包含 10 个外显子。Binder 等人发现 rs1360780(位于内含子的 C/T SNP 片段)次要等位基因的 T 的纯合子 TT 基因型的携带者细胞内 FKBP51 mRNA 的表达显著增加, 且外周血中皮质醇水平升高与 FKBP51 mRNA 表达量升高呈显著正相关, 表明 FKBP51 的确可以抑制糖皮质激素受体与配体的结合能力, 并使 HPA 轴的功能亢进; 另外, TT 基因型携带者对抗抑郁药的反应也更迅速, 但抑郁发作的频率增加(Binder et al., 2004)。Menke 等人也发现 rs1360780 片段 T 的抑郁症携带者 FKBP51 mRNA 的表达升高, 糖皮质激素受体与配体结合力下降(Menke et al., 2013)。FKBP51 的单核苷酸多态性不仅可以影响 HPA 轴和糖皮质激素受体的功能, 还能影响携带者对应激、抑郁症的易感性, 影响抑郁行为。Appel 等人发现 rs1360780 的 TT 基因型携带者对实验性应激的不良效应更易感, 且身体被虐待的 TT 基因型携带者也更容易患抑郁症(Appel et al., 2011)。FKBP51 基因的 rs1360780、rs4713916 (G/A SNP 片段)及 rs3800737 (A/C SNP 片段)等 3 个 SNP 片段的纯合子携带者在应激后皮质醇的分泌并不能完全恢复正常, 且伴有焦虑反应(Ising et al., 2008)。由此可见, FKBP51 的确导致了糖皮质激素受体功能障碍。另外, FKBP51 的 SNP 片段次要等位基因的纯合子携带者与其他基因型的携带者相比, HPA 轴、糖皮质激素受体的功能更易受损, 也表现对抑郁症和应激的易感性, 对抗抑郁药的敏感性, 很可能是由其基因本身的敏感性决定的。

总之, 抑郁症中分子伴侣的异常可以导致糖皮质激素受体功能障碍。需要注意的是, 目前抑郁症中分子伴侣对糖皮质激素受体的调控的相关研究更多地是分别考察每类分子对糖皮质激素受体的影响, 而忽略了整个分子伴侣网络对糖皮质激素受体的综合调控。

4 结论与展望

如上所述, 众多研究证据表明糖皮质激素受体功能障碍在抑郁症的发病机制中具有重要作用, 但是包括单核苷酸多态性、分子伴侣在内的多种因素对糖皮质激素受体的调节机制依然存在很多尚不明确的问题。因此, 继续探究糖皮质激素受体功能障碍的深入机制可能是揭示抑郁症病理机

制的重要突破口之一。

未来研究可以关注以下几个方面: 首先, 继续寻找糖皮质激素受体基因的 SNP 片段, 并将 SNP 片段和其他基因技术得到的结果进行比较和联系; 结合核磁共振脑成像技术等探讨 SNP 片段的次要等位基因抑郁症携带者神经系统的变化; 将这些单核苷酸多态性应用到转基因动物中, 结合应激手段建立抑郁动物模型, 以深入探索糖皮质激素受体基因多态性和抑郁症易感性、抗抑郁药敏感性、HPA 轴亢进、神经可塑性和抑郁行为之间的关系。其次, 继续探索对糖皮质激素受体有调节作用的伴侣分子, 并研究伴侣分子网络对糖皮质激素受体调节的综合作用、中间过程和参与的各种分子等。再次, 将各种因素对糖皮质激素受体的影响进行综合分析, 探讨抑郁症糖皮质激素受体功能障碍的根本机制。相信随着上述问题的不断阐明, 临床的抗抑郁治疗也会取得新的进展。

参考文献

- Alboni, S., Tascadda, F., Corsini, D., Benatti, C., Caggia, F., Capone, G., ... Brunello, N. (2011). Stress induces altered CRE/CREB pathway activity and BDNF expression in the hippocampus of glucocorticoid receptor-impaired mice. *Neuropharmacology*, 60(7-8), 1337-1346.
- Appel, K., Schwahn, C., Mahler, J., Schulz, A., Spitzer, C., Fenske, K., ... Grabe, H. J. (2011). Moderation of adult depression by a polymorphism in the *FKBP5* gene and childhood physical abuse in the general population. *Neuropsychopharmacology*, 36(10), 1982-1991.
- Arnett, M. G., Kolber, B. J., Boyle, M. P., & Muglia, L. J. (2011). Behavioral insights from mouse models of forebrain- and amygdala-specific glucocorticoid receptor genetic disruption. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 336(1-2), 2-5.
- Binder, E. B., Salyakina, D., Lichtner, P., Wochnik, G. M., Ising, M., Pütz, B., ... Muller-Myhsok, B. (2004). Polymorphisms in *FKBP5* are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nature Genetics*, 36(12), 1319-1325.
- Bourke, C. H., Raees, M. Q., Malviya, S., Bradburn, C. A., Binder, E. B., & Neigh, G. N. (2013). Glucocorticoid sensitizers *Bag1* and *Ppid* are regulated by adolescent stress in a sex-dependent manner. *Psychoneuroendocrinology*, 38(1), 84-93.
- Claes, S. (2009). Glucocorticoid receptor polymorphisms in

- major depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1179, 216–228.
- Cook, S. C., & Wellman, C. L. (2004). Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *Journal of Neurobiology*, 60(2), 236–248.
- de Kloet, E. R., Derijk, R. H., & Meijer, O. C. (2007). Therapy Insight: is there an imbalanced response of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in depression? *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 3(2), 168–179.
- de Quervain, D. J. F., Roozendaal, B., Nitsch, R. M., McGaugh, J. L., & Hock, C. (2000). Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nature Neuroscience*, 3(4), 313–314.
- Du, J., McEwen, B., & Manji, H. K. (2009). Glucocorticoid receptors modulate mitochondrial function: A novel mechanism for neuroprotection. *Communicative & Integrative Biology*, 2(4), 350–352.
- Fossati, P., Radtchenko, A., & Boyer, P. (2004). Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *European Neuropsychopharmacology*, 14(Suppl 5), S503–S510.
- Gould, E., Cameron, H. A., Daniels, D. C., Woolley, C. S., & McEwen, B. S. (1992). Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus. *The Journal of Neuroscience*, 12(9), 3642–3650.
- Grad, I., & Picard, D. (2007). The glucocorticoid responses are shaped by molecular chaperones. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 275(1–2), 2–12.
- Guidotti, G., Calabrese, F., Anacker, C., Racagni, G., Pariante, C. M., & Riva, M. A. (2013). Glucocorticoid receptor and FKBP5 expression is altered following exposure to chronic stress: Modulation by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology*, 38(4), 616–627.
- Ising, M., Depping, A. M., Siebertz, A., Lucae, S., Unschuld, P. G., Kloiber, S., ... Holsboer, F. (2008). Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls. *European Journal of Neuroscience*, 28(2), 389–398.
- Juruena, M. F., Cleare, A. J., Papadopoulos, A. S., Poon, L., Lightman, S., & Pariante, C. M. (2006). Different responses to dexamethasone and prednisolone in the same depressed patients. *Psychopharmacology*, 189(2), 225–235.
- Kanelakis, K. C., Morishima, Y., Dittmar, K. D., Galigniana, M. D., Takayama, S., Reed, J. C., & Pratt, W. B. (1999). Differential effects of the hsp70-binding protein BAG-1 on glucocorticoid receptor folding by the hsp90-based chaperone machinery. *The Journal of Biological Chemistry*, 274(48), 34134–34140.
- Katz, E. R., Stowe, Z. N., Newport, D. J., Kelley, M. E., Pace, T. W., Cubells, J. F., & Binder, E. B. (2012). Regulation of mRNA expression encoding chaperone and co-chaperone proteins of the glucocorticoid receptor in peripheral blood: Association with depressive symptoms during pregnancy. *Psychological Medicine*, 42(5), 943–956.
- Kullmann, M., Schneikert, J., Moll, J., Heck, S., Zeiner, M., Gehring, U., & Cato, A. C. B. (1998). RAP46 is a negative regulator of glucocorticoid receptor action and hormone-induced apoptosis. *The Journal of Biological Chemistry*, 273(23), 14620–14625.
- Liston, C., Miller, M. M., Goldwater, D. S., Radley, J. J., Rocher, A. B., Hof, P. R., ... McEwen, B. S. (2006). Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. *Journal of Neuroscience*, 26(30), 7870–7874.
- Maeng, S., Hunsberger, J. G., Pearson, B., Yuan, P. X., Wang, Y., Wei, Y. L., ... Manji, H. K. (2008). BAG1 plays a critical role in regulating recovery from both manic-like and depression-like behavioral impairments. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(25), 8766–8771.
- Magariños, A. M., McEwen, B. S., Flügge, G., & Fuchs, E. (1996). Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *Journal of Neuroscience*, 16(10), 3534–3540.
- Maier, J. V., Volz, Y., Caroline, B., Schneider, S., & Cato, A. C. B. (2010). Depletion of the cellular levels of Bag-1 proteins attenuates phorbol ester-induced downregulation of I κ B α and nuclear accumulation of NF- κ B. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 401(3), 406–411.
- Menke, A., Klengel, T., Rubel, J., Brückl, T., Pfister, H., Lucae, S., ... Binder, E. B. (2013). Genetic variation in FKBP5 associated with the extent of stress hormone dysregulation in major depression. *Genes, Brain and Behavior*, 12(3), 289–296.
- Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*, 31(9), 464–468.
- Paskitti, M. E., McCreary, B. J., & Herman, J. P. (2000). Stress regulation of adrenocorticosteroid receptor gene transcription and mRNA expression in rat hippocampus: time-course analysis. *Molecular Brain Research*, 80(2), 142–152.
- Pittenger, C., & Duman, R. S. (2008). Stress, depression, and neuroplasticity: A convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 88–109.

- Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J. J., Wei, J. R., Dilley, G., Pittman, S. D., Meltzer, H. Y., ... Stockmeier, C. A. (1999). Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biological Psychiatry*, 45(9), 1085–1098.
- Revollo, J. R., & Cidlowski, J. A. (2009). Mechanisms generating diversity in glucocorticoid receptor signaling. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1179, 167–178.
- Ridder, S., Chourbaji, S., Hellweg, R., Urani, A., Zacher, C., Schmid, W., ... Gass, P. (2005). Mice with genetically altered glucocorticoid receptor expression show altered sensitivity for stress-induced depressive reactions. *Journal of Neuroscience*, 25(26), 6243–6250.
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1985). Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: Implications for aging. *Journal of Neuroscience*, 5(5), 1222–1227.
- Stockmeier, C. A., Mahajan, G. J., Konick, L. C., Overholser, J. C., Jurjus, G. J., Meltzer, H. Y., ... Rajkowska, G. (2004). Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biological Psychiatry*, 56(9), 640–650.
- van Rossum, E. F. C., Binder, E. B., Majer, M., Koper, J. W., Ising, M., Modell, S., ... Holsboer, F. (2006). Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. *Biological Psychiatry*, 59(8), 681–688.
- van West, D., van Den Eede, F., Del-Favero, J., Souery, D., Norrback, K. F., van Duijn, C., ... Claes, S. (2006). Glucocorticoid receptor gene-based SNP analysis in patients with recurrent major depression. *Neuropsychopharmacology*, 31(3), 620–627.
- Wellman, C. L. (2001). Dendritic reorganization in pyramidal neurons in medial prefrontal cortex after chronic corticosterone administration. *Journal of Neurobiology*, 49(3), 245–253.
- Wohnik, G. M., Ruegg, J., Abel, G. A., Schmidt, U., Holsboer, F., & Rein, T. (2005). FK506-binding proteins 51 and 52 differentially regulate dynein interaction and nuclear translocation of the glucocorticoid receptor in mammalian cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(6), 4609–4616.
- Woolley, C. S., Gould, E., & McEwen, B. S. (1990). Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Research*, 531(1-2), 225–231.
- Zhang, X. Y., Clark, A. F., & Yorlino, T. (2008). FK506-binding protein 51 regulates nuclear transport of the glucocorticoid receptor β and glucocorticoid responsiveness. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 49(3), 1037–1047.
- Zhou, R. L., Gray, N. A., Yuan, P. X., Li, X. X., Chen, J. S., Chen, G., ... Manji, H. K. (2005). The anti-apoptotic, glucocorticoid receptor cochaperone protein BAG-1 is a long-term target for the actions of mood stabilizers. *Journal of Neuroscience*, 25(18), 4493–4502.
- Zobel, A., Jessen, F., von Widdern, O., Schuhmacher, A., Höfels, S., Metten, M., ... Schwab, S. G. (2008). Unipolar depression and hippocampal volume: Impact of DNA sequence variants of the glucocorticoid receptor gene. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, 147B (6), 836–843.

A Role of Glucocorticoid Receptor in Depression: Implications of Single Nucleotide Polymorphisms and Molecular Chaperones

QIN Hongning^{1,2}; QI Xiaoli¹

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

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

Abstract: Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and alterations of the neuronal plasticity are hypothesized to be the etiology underlying depressive disorders. Glucocorticoid receptor (GR), as an important part of the HPA axis negative feedback circuit, regulates the responses of HPA axis to stress stimuli. The dysfunction of the GR induces the hyperactivity of the HPA axis and excessive glucocorticoid production, which lead to damages in neuronal plasticities and finally result in depression. The function of GR is regulated by its single nucleotide polymorphisms and the molecular chaperones. This review will focus on the possible mechanisms of GR dysfunction caused by the single nucleotide polymorphisms of GR gene and the alterations of molecular chaperones.

Key words: depression; glucocorticoid receptor; single nucleotide polymorphism; molecular chaperones