

罗卓慧,庞硕,张连峰. CREB通过调节突触可塑性调节记忆及与阿尔茨海默病的联系[J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(11): 104-109.

Luo ZH, Pang S, Zhang LF. Advances of CREB in the regulation of memory through synaptic plasticity and its relationship with Alzheimer's disease [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(11): 104-109.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.11.014

CREB通过调节突触可塑性调节记忆及 与阿尔茨海默病的联系

罗卓慧¹, 庞硕¹, 张连峰^{1,2*}

(1.中国医学科学院医学实验动物研究所,北京协和医学院比较医学中心,国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室,北京 100021;2.中国医学科学院神经科学中心,北京 100730)

【摘要】 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种发病机制复杂,不可逆转的神经退行性疾病。AD患者表现为记忆缺失,突触可塑性受损。本文关注与突触可塑性密切相关的环腺苷酸反应元件结合蛋白(cAMP responsive element-binding protein, CREB),总结 CREB 的结构、激活途径、下游基因及对记忆的调控作用,关注 CREB 与 AD 的联系,为基于神经可塑性的 AD 的研究提供参考。

【关键词】 CREB;突触可塑性;长期记忆;阿尔茨海默病

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 11-0104-06

Advances of CREB in the regulation of memory through synaptic plasticity and its relationship with Alzheimer's disease

LUO Zhuohui¹, PANG Shuo¹, ZHANG Lianfeng^{1,2*}

(1. Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, National Health Commission of China (NHC), Institute of Laboratory Animal Science, Peking Union Medicine College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China. 2. Neuroscience Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is an irreversible heterogeneous neurodegenerative disease. AD patients have memory loss and impaired synaptic plasticity. In view of cAMP responsive element-binding protein (CREB), which is intimately associated with synaptic plasticity, this article summarizes the research progress on the structure, signaling pathways, downstream genes, and relative memory regulation. The involvement of CREB in AD development serves as a reference for AD researchers to improve synaptic plasticity.

【Keywords】 CREB; synaptic plasticity; long term memory; Alzheimer's disease

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

环腺苷酸反应元件结合蛋白(cAMP responsive element-binding protein, CREB)是碱性区亮氨酸拉链(basic region-leucine zipper, bZIP)转录因子超家族

的重要成员之一,定位于细胞核内,在脑组织的各种细胞中广泛表达。CREB基因与环腺苷酸反应元件调制器(cAMP responsive element-binding

【基金项目】国家自然科学基金(31970508)。

【作者简介】罗卓慧(1997—),女,博士,研究方向:基因工程动物模型。E-mail: 13979131230@163.com

【通信作者】张连峰(1963—),男,博士,研究员,博士生导师,研究方向:转基因动物模型的研制及动物模型。E-mail: zhanglf@cnilas.org

modulator, CREM) 和激活转录因子-1 (activating transcription factor-1, ATF-1) 两个同源基因共同构成 CREB 转录因子家族^[1]。作为一种重要的转录因子, CREB 参与调节钙、神经营养因子、细胞因子信号通路以及各种细胞应激信号通路, 通过调节神经元相关蛋白的表达调控单个神经元及整体神经通路的功能, 主要调节分化、生存和可塑性, 影响学习记忆, 并与帕金森症、精神分裂症、酒精依赖、抑郁、焦虑等多种神经精神疾病的发生发展密切相关^[1]。

1 CREB 的结构与激活

CREB 蛋白的主要结构域包括 Q1 区、激酶诱导结构域(KID) 区、Q2/CAD 区和亮氨酸拉链结构域(bZIP) 区 4 个区域。位于蛋白 C 端的基本结构域介导 CREB 与 DNA 结合, Q1 和 Q2/CAD 两个结构域含有丰富的谷氨酰胺, bZIP 区介导与 DNA 的结合和二聚化, 其他的区域促进 CREB 与激活子或转录复合物结合。KID 区的 Ser-133 残基磷酸化后与转录激活子 CREB 结合蛋白(CREB binding protein, CBP) 结合, 在内在或相关的乙酰基转移酶的作用下 CREB 与核心转录机器相互作用诱导转录进行, 该过程可持续数小时^[2], Ser-133 位点是 CREB 激活的标志, 研究发现 Ser-133 位点激活的 CREB 对转录调控, 继而调节基础神经传输, 突触可塑性和空间认知发挥了不可或缺的作用。CREB S133A 突变小鼠在空间认知, 神经传输和神经电位等方面表现出明显的缺陷^[3], 而 Ser-142 位点磷酸化后促进 CREB 二聚体解聚, 抑制转录^[4]。回文序列“TGACGTCA”是 cAMP 反应元件, 可被 CREB 特异性识别。不同物种的 CRE 序列存在差异, 但“CGTCA”序列相对保守^[1]。

兴奋性神经递质、神经生长因子、G 糖蛋白偶联受体(G-PCRs) 配体和压力等可激活 CREB 的磷酸化, 常见的激活 CREB 磷酸化的通路按来源可分为 cAMP 信号通路、钙离子信号通路、生长因子诱导和压力诱导的信号通路, 包括 Ca/CaM/CaMK/CREB、G-PCRs/AC/cAMP/PKA/CREB、RTK/Ras/ERK/RSK/CREB 和 RTK/PI3K/AKT/CREB 信号通路等^[2], 近年来又发现 PPAR α /CREB^[5-6] 和 CCR5/CREB 通路^[7]。蛋白磷酸酶 (protein phosphatase 1, PP1) 是 CREB 最主要的磷酸酶, 抑制 CREB 活性^[1,4]。除磷酸化修饰外, 研究发现 CREB 还存在糖基化修饰, 阻断 CREB 的糖基化可增强神经元轴突和树突生长,

促进长期记忆巩固^[8]。

CREB 是转录因子网络的重要组成部分, CREB 介导的转录受转录激活子和抑制子共同调节, CREB 的转录激活子包括激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1)、CREB 调控的转录辅激活因子 (CREB regulated transcription activator 1, CRTCA1) 和 CREB 结合蛋白(CREB binding protein, CBP)。AP-1 是亮氨酸拉链蛋白 Fos 和 Jun 的异二聚体, 通过调节 CREB 的转录水平调节突触强度和突触数目间接调节突触可塑性, CREB 又可正反馈调节 AP-1 的表达^[9]。静息状态下神经元中的 CRTCA1 定位于突触上, 在局部刺激下 CRTCA1 被钙流或钙调磷酸酶激活, 迅速转移至核内, 与喂食状态感应核受体 (fed-state sensing nuclear receptor, FXR) 竞争性结合 CREB^[10]。CRTCA1 的核内表达受 cAMP 调节^[11], CRTCA1 与 CREB 的 bZIP 区结合, 促进 CREB 与 DNA 二聚化结合可激活 CREB 的非磷酸化状态^[12]。CBP/p300 具有组蛋白乙酰转移酶活性, 与 CREB 的 KID 区结合并与和 Ser133 位点相互作用^[12], 通过招募 p53、ATF-1、ATF-2、junB、c-myc、E2F、c-jun 等转录因子介导转录^[13]。

2 CREB 的下游目标基因

CREB 被多种信号通路激活后, 可在 T 细胞、肝细胞和精母细胞的分化等长期适应过程中发挥作用。已确定的 CREB 目标基因超过 100 种, 这些基因在结构上含有一个或多个 CREB 结合位点, 影响核转录、信号转导、神经传输、代谢、细胞增殖与生长、细胞结构等方面^[2,14]。

CREB 可通过调节下游基因调节突触可塑性。一方面, CREB 可激活一系列突触可塑性相关基因包括 BDNF、NGF、tPA、Arc、PPARGC1、PLC γ 、VGF 等^[15]。BDNF 和 NGF 是神经营养因子, 在发育过程中支持神经元和神经突生长, 共同调节细胞凋亡、细胞连接、纤维引导和突触形态。BDNF 在海马体中指导神经发生, 在突触前和突触后位置发挥旁分泌因子和自分泌因子的作用, 促进血清素和多巴胺的传递。体内和体外研究发现 BDNF 可促进神经递质释放, 突触传输和 LTP^[16]。作为一种神经保护因子, BDNF 对许多神经和精神疾病都具有治疗潜力^[17]。BDNF 调节中枢神经系统的发育与可塑性, 在 LTP 中通过增加突触囊泡的释放调节突触的结构和功能, 表现为长期调节作用^[18]。NGF 通过调节

胆碱能系统调节 LTP^[19]。tPA 是细胞外丝氨酸蛋白酶,促进纤溶酶原转化为纤溶酶,纤溶酶可降解部分细胞外基质,通过调节谷氨酸受体增加谷氨酸诱导的钙离子内流,增加 PKA 活性^[18]。Arc 是一种立早基因(immediately early genes, IEG),通过调节 AMPA 型谷氨酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isooxazopropionic acid receptor, AMPAR)的转运和细胞骨架调控突触强度^[20]。线粒体定位于神经轴突末梢和树突,是真核细胞内的负责能量供给和钙缓冲细胞器,调节钙和氧化还原信号,与 LTP 的发生与维持密切相关^[21],PPARGC1 是调节线粒体融合的重要基因,促进形成缓慢的氧化纤维,影响线粒体发生和突触形成^[21]。PLC γ 通过被 TrkB 招募,激活下游突触可塑性信号通路,主要维持海马内树突形态与棘突收缩功能^[21-23],VGF 是一种分泌多肽,在神经细胞和神经内分泌细胞中均表达,定位于胞体与突触内,剂量依赖性增加突触电位^[24]。

另一方面,许多目标基因自身就是转录因子,如 C/EBP β 、Egr1、Nurr1 等,这些基因对神经功能表现为间接调节作用^[14]。

3 CREB 通过调节突触可塑性调控记忆

突触可塑性是中枢神经系统参与感知、学习和记忆的细胞基础^[25-27],突触前膜释放神经递质触发突触后膜的能力称为突触效能,受到刺激时突触效能的变化称为突触可塑性^[27],常见的突触刺激包括学习记忆、环境变化和脑损伤^[28]。突触可塑性改变时,突触前后的神经传输和膜转运情况均改变,相关蛋白合成或激活,细胞骨架重塑,突触可塑性在神经元层面上表现为突触发生和棘突生长^[28],在电位上表现为长时程增强(long-term potential, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)两种。LTP 和 LTD 的诱导,表达和相互作用依赖相关突触蛋白基因的转录与翻译和树突骨架的重塑^[29]。按照突触效能变化的持续时间突触可塑性可分为短期突触可塑性(持续几毫秒至几分钟)和长期突触可塑性(持续超过几十分钟)^[27]。突触效能变化的第一阶段细胞内仅对现有的蛋白进行修饰,第二阶段转录并合成新的蛋白^[30]。

记忆是重要的神经活动,包括短期记忆和长期记忆两种,短期记忆立即形成,长期记忆形成缓慢但是相对短期记忆更稳固,需要合成相关 mRNA 和蛋白质^[31]。记忆在海马区中的形成,在大脑皮层中

的巩固,在记忆形成的不同阶段突触可塑性发挥的作用表现为时空特异性^[32]。研究发现与青年的对照组小鼠相比老年小鼠突触可塑性明显下降,树突的棘突数目减少,生物反应路径分析(ingenuity pathway analysis, IPA)结果表明 CREB 在该突触可塑性神经网络中占据中心位置,相比青年对照组小鼠,老年小鼠 CREB 的表达明显下调^[33]。由反义寡核苷酸, RNA 干扰和基因突变等导致 CREB 表达下调时,将导致记忆缺陷,影响回忆功能。相反, CREB 表达增加时,记忆增强^[34]。

CREB 通过调节突触可塑性调节记忆,主要影响长期记忆。研究发现抑制海马 CA1 区 CREB 转录因子家族基因后,与对照组相比小鼠短期记忆无明显差异,长期记忆和空间记忆受损^[31]。CREB 已被证明是参与小鼠、大鼠、海兔、果蝇等多种动物长期记忆的重要转录因子^[18], CREB 对突触可塑性的调节作用表现在以下几个方面:(1)影响离子流, CREB 激活后调控电压门控 Na⁺-K⁺通道的开放,钠离子流增加,钾离子流减少。(2)影响递质释放, CREB 激活后突触前膜神经递质的释放增加,突触效能增加^[35]。(3)影响神经元兴奋性,研究发现相比野生型细胞相同强度的电脉冲在 CREB 过表达细胞引发更高的动作电位及更低的动作电位后超极化, CREB 激活后海马区谢氏侧支神经元 L-LTP 增加^[36],神经元兴奋性增加,海马 CA1 区神经元产生 L-LTP 所需要的刺激阈值降低^[18]。(4)影响树突的棘突形成,抑制 CREB 后棘突数目减少^[18]。(5)影响与可塑性相关基因的转录,进而调控相关生理过程^[18]。CREB 通过调节固有神经元的兴奋性的影响神经元进入记忆轨迹的可能性,增加 IEG 的表达,促进记忆相关基因的转录,实现对记忆的分配与调控^[34,37]。当环境发生变化时, CREB 参与皮层的躯体感觉和运动通路的重新投射,增加轴突数目和神经元棘突数目,诱导回路中新连接的形成,在脑卒中恢复中发挥重要作用^[38]。

4 CREB 与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的关系

研究发现 CREB 不仅调控许多神经可塑性相关基因的转录,还调控 AD 相关蛋白的表达。受 CREB 调控的淀粉样前体蛋白胞内结构域相关蛋白(ankyrin repeat and sterile alpha motif domain containing 1B, AIDA-1)主要分布在突触后密度区域(post synaptic density, PSD)。AIDA-1 基因的转录受

CREB 调控^[39],是迟发型 AD 的候选风险基因^[40]。一方面,AIDA-1 通过下调 γ -分泌酶降低 $A\beta$ 分泌,降低 $A\beta$ 含量^[39],另一方面,AIDA-1 是突触后密度蛋白(discs large MAGUK scaffold protein 4, PSD95)/N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)复合物的结合蛋白,在 NMDAR 介导的突触传输和可塑性中必不可少,AIDA-1 失活导致海马依赖的突触传输缺陷,AIDA-1 基因敲除小鼠活动性增加,前脉冲抑制,出现刻板行为^[40]。

AD 患者表现出严重的认知和记忆恶化^[41],突触可塑性损伤,神经元内神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs),胞外淀粉样蛋白(β -amyloid, $A\beta$)沉积和神经元大量死亡,海马 CA1 和 CA3 区椎体神经元密度降低和神经元树突棘密度降低是 AD 早期的重要病理表型之一,这些突触异常是由可溶性 $A\beta$ 寡聚体($A\beta$ oligomers, $A\beta$ Os)积聚和过度磷酸化的微管相关蛋白 tau (hyperphosphorylation of microtubule-associated protein tau, HPTau)引起^[29]。 $A\beta$ Os 与突触后膜的 NMDAR 结合,诱导谷氨酸兴奋毒性,扰乱谷氨酸再摄取及表面 AMPAR 的去除,导致线粒体损伤,氧化应激和钙离子稳态失衡,产生的突触毒性最终导致细胞死亡^[42]。以 Tg2576、PDAPP、APP/PS1、J20、3×Tg、5×FAD 为代表的 AD 转基因小鼠模型表现出明显的突触可塑性损伤,LTP 受损^[43]。Tau 通过调控微管结合域与微管蛋白的结合调控微管动力学,Tau 异常时抑制神经元生长和轴突延伸,微管密度降低,HPTau 从微管上解离,形成神经纤维缠结,损害正常的树突结构^[44]。AD 患者脑内 CREB 和磷酸化的 CREB (phosphorylated CREB, P-CREB) 的表达均下降^[45],AD 常见动物模型 APP/PS1 小鼠 3 月龄 P-CREB 明显下调^[46],3×Tg 小鼠 CREB 和 P-CREB 表达明显下降^[47]。 $A\beta$ 病理假说是 AD 重要的病理假说之一,体外研究发现 $A\beta_{42}$ 诱导的神经元 P-CREB 表达下降^[45,47], $A\beta$ Os 诱导的神经元 P-CREB 表达下降^[13]。 $A\beta$ 通过下调 NO/cGMP/eGK/CREB 通路损伤突触可塑性,影响学习记忆功能^[48]。

CREB 与 AD 联系密切,且 AD 表现的突触可塑性损伤先于 $A\beta$ 沉积和 NFTs 病理表型出现,可能是可逆的^[29],因此 CREB 可能是 AD 潜在的治疗靶点之一。某些磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)抑制剂和乙酰胆碱酯酶抑制剂(acetylcholinesterase inhibitor, AChEI)已被发现可通过维持或激活 CREB

的 Ser-133 位点磷酸化改善认知功能。PDE 的主要功能是水解 cAMP 和 cGMP。部分 PDE 抑制剂通过促进抑制 PDE,提高 cAMP 和 cGMP 的含量,激活 CREB 进而改善长期记忆缺陷和认知障碍^[49]。PDE4 抑制剂罗利普兰在 APP/PS1 小鼠中通过激活 cAMP/PKA/CREB 通路,改善 LTP 缺陷,改善条件性学习和长期空间学习记忆^[50]。在高脂饮食和低剂量四氮唑诱导的 SD 大鼠糖尿病认知缺陷模型中,罗利普兰可改善长期的空间记忆,提高 P-CREB 和突触相关蛋白 BDNF、ARC 的表达^[53]。研究发现衰老后 PDE5 抑制剂(PDE5 inhibitors, PDE5Is)的活性和表达增加^[48]。以米罗那非为代表的 PDE5Is 通过激活 cGMP/PKG/CREB 通路增加 LTP,减少细胞凋亡,HPtau 和 $A\beta$ 表型,改善认知功能^[48,52]。除 PDE 抑制剂外,阿司匹林已被证明可与 PPAR α 结合,在 5×FAD 小鼠中通过激活 PPAR α /CREB 通路激活钙离子内流,加强下游 BDNF, PSD95 和 NR2A 的表达,增加棘突的数目和密度^[5]。组胺 H3 受体(H3 receptor, H3R)抑制剂塞普酰胺可通过激活 CREB 介导的自噬途径和溶酶体途径,减少 APP/PS1 小鼠缺血性损伤和神经元损伤,改善认知功能,在原代细胞模型可明显改善 $A\beta$ 病理表型^[53]。三环类抗抑郁药地昔帕明在 AD 大鼠中通过上调 P-CREB 改善认知障碍^[42]。糖皮质激素受体抑制剂米非司酮可改善 3×Tg 小鼠的认知缺陷,减少营养不良的神经突数目,改善 $A\beta$ 和 HPTau 病理表型,并上调 CREB 和 P-CREB 的表达^[47]。

5 结果和展望

现有的抗 AD 药物包括 AChEI (多奈哌齐、利伐斯的明、加兰他敏),NMDAR 抑制剂(美金刚)和基于 $A\beta$ 病理表型的药物阿杜那单抗。以上药物可缓解 AD 症状,已被批准上市,但目前没有药物可彻底延缓 AD 的发病进程。现有的 AD 治疗措施不足,AD 发生发展机制依旧不明,发现更多有潜力的 AD 靶点,并针对特定的靶点进行药物研发,是 AD 治疗的研究方向之一。CREB 是与突触可塑性密切相关的蛋白,AD 患者 CREB 表达和活性均抑制,表现出明显的记忆缺失,认知缺陷和突触可塑性损伤。本文总结 CREB 的结构与功能,归纳了 CREB 通过调节突触可塑性对记忆的调节作用及 CREB 激活对认知障碍的改善作用。在一定范围内通过调节 CREB 实现对突触可塑性的调节,在避免兴奋毒性的前提

下改善突触间信息传递, CREB 的直接或间接激活剂或许是 AD 潜在的治疗措施。

参考文献:

- [1] Alberini CM. Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity [J]. *Physiol Rev*, 2009, 89(1): 121-145.
- [2] Lonze BE, Ginty DD. Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system [J]. *Neuron*, 2002, 35(4): 605-623.
- [3] Morè L, Privitera L, Perrett P, et al. CREB serine 133 is necessary for spatial cognitive flexibility and long-term potentiation [J]. *Neuropharmacology*, 2022, 219: 109237.
- [4] Carlezon WA, Duman RS, Nestler EJ. The many faces of CREB [J]. *Trends Neurosci*, 2005, 28(8): 436-445.
- [5] Patel D, Roy A, Kundu M, et al. Aspirin binds to PPAR α to stimulate hippocampal plasticity and protect memory [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(31): E7408-E7417.
- [6] Roy A, Kundu M, Jana M, et al. Identification and characterization of PPAR α ligands in the hippocampus [J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(12): 1075-1083.
- [7] Zhou M, Greenhill S, Huang S, et al. CCR5 is a suppressor for cortical plasticity and hippocampal learning and memory [J]. *Elife*, 2016, 5: e20985.
- [8] Rexach JE, Clark PM, Mason DE, et al. Dynamic O-GlcNAc modification regulates CREB-mediated gene expression and memory formation [J]. *Nat Chem Biol*, 2012, 8(3): 253-261.
- [9] Sanyal S, Sandstrom DJ, Hoeffler CA, et al. AP-1 functions upstream of CREB to control synaptic plasticity in *Drosophila* [J]. *Nature*, 2002, 416(6883): 870-874.
- [10] Pan Y, He X, Li C, et al. Neuronal activity recruits the CRTCI/CREB axis to drive transcription-dependent autophagy for maintaining late-phase LTD [J]. *Cell Rep*, 2021, 36(3): 109398.
- [11] Ch'ng TH, Uzgil B, Lin P, et al. Activity-dependent transport of the transcriptional coactivator CRTCI from synapse to nucleus [J]. *Cell*, 2012, 150(1): 207-221.
- [12] Saura CA, Cardinaux JR. Emerging roles of CREB-regulated transcription coactivators in brain physiology and pathology [J]. *Trends Neurosci*, 2017, 40(12): 720-733.
- [13] Saura CA, Valero J. The role of CREB signaling in Alzheimer's disease and other cognitive disorders [J]. *Rev Neuro*, 2011, 22(2): 153-169.
- [14] Impey S, McCorkle SR, Cha-Molstad H, et al. Defining the CREB regulon: a genome-wide analysis of transcription factor regulatory regions [J]. *Cell*, 2004, 119(7): 1041-1054.
- [15] Chen DY, Bambah-Mukku D, Pollonini G, et al. Glucocorticoid receptors recruit the CaMKII α -BDNF-CREB pathways to mediate memory consolidation [J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15(12): 1707-1714.
- [16] Castrén E, Antila H. Neuronal plasticity and neurotrophic factors in drug responses [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(8): 1085-1095.
- [17] Colucci-D'Amato L, Speranza L, Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7777.
- [18] Pang PT, Lu B. Regulation of late-phase LTP and long-term memory in normal and aging hippocampus: role of secreted proteins tPA and BDNF [J]. *Ageing Res Rev*, 2004, 3(4): 407-430.
- [19] Conner JM, Franks KM, Titterness AK, et al. NGF is essential for hippocampal plasticity and learning [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(35): 10883-10889.
- [20] Zhang H, Bramham CR. Arc/Arg3.1 function in long-term synaptic plasticity: Emerging mechanisms and unresolved issues [J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 54(8): 6696-6712.
- [21] Todorova V, Blokland A. Mitochondria and synaptic plasticity in the mature and aging nervous system [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2017, 15(1): 166-173.
- [22] Minichiello L, Calella AM, Medina DL, et al. Mechanism of TrkB-mediated hippocampal long-term potentiation [J]. *Neuron*, 2002, 36(1): 121-137.
- [23] Zhou L, Martinez SJ, Haber M, et al. EphA4 signaling regulates phospholipase C γ 1 activation, cofilin membrane association, and dendritic spine morphology [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(19): 5127-5138.
- [24] Alder J, Thakker-Varia S, Bangasser DA, et al. Brain-derived neurotrophic factor-induced gene expression reveals novel actions of VGF in hippocampal synaptic plasticity [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(34): 10800-10808.
- [25] Fernández de Sevilla D, Nuñez A, Araque A, et al. Metabotropic regulation of synaptic plasticity [J]. *Neuroscience*, 2021, 456: 1-3.
- [26] Kornijuc V, Kim D, Kim G, et al. Simplified calcium signaling cascade for synaptic plasticity [J]. *Neural Netw*, 2020, 123: 38-51.
- [27] Barroso-Flores J, Herrera-Valdez MA, Galarraga E, et al. Models of short-term synaptic plasticity [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1015: 41-57.
- [28] Gorgey AS, Witt O, O'Brien L, et al. Mitochondrial health and muscle plasticity after spinal cord injury [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2019, 119(2): 315-331.
- [29] Benarroch EE. Glutamatergic synaptic plasticity and dysfunction in Alzheimer disease: emerging mechanisms [J]. *Neurology*, 2018, 91(3): 125-132.
- [30] Costa-Mattoli M, Gobert D, Harding H, et al. Translational control of hippocampal synaptic plasticity and memory by the eIF2 α kinase GCN2 [J]. *Nature*, 2005, 436(7054): 1166-1173.
- [31] Pittenger C, Huang YY, Paletzki RF, et al. Reversible inhibition of CREB/ATF transcription factors in region CA1 of the dorsal hippocampus disrupts hippocampus-dependent spatial memory [J]. *Neuron*, 2002, 34(3): 447-462.

- [32] Goto A, Bota A, Ken M, et al. Stepwise synaptic plasticity events drive the early phase of memory consolidation [J]. *Science*, 2021, 374(6569): 857–863.
- [33] Villeda SA, Plambeck KE, Middeldorp J, et al. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice [J]. *Nat Med*, 2014, 20(6): 659–663.
- [34] Lisman J, Cooper K, Sehgal M, et al. Memory formation depends on both synapse-specific modifications of synaptic strength and cell-specific increases in excitability [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(3): 309–314.
- [35] Davis GW, Schuster CM, Goodman CS. Genetic dissection of structural and functional components of synaptic plasticity. III. CREB is necessary for presynaptic functional plasticity [J]. *Neuron*, 1996, 17(4): 669–679.
- [36] Gruart A, Benito E, Delgado-García JM, et al. Enhanced cAMP response element-binding protein activity increases neuronal excitability, hippocampal long-term potentiation, and classical eyeblink conditioning in alert behaving mice [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(48): 17431–17441.
- [37] Sehgal M, Zhou M, Lavi A, et al. Memory allocation mechanisms underlie memory linking across time [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2018, 153(Pt A): 21–25.
- [38] Caracciolo L, Marosi M, Mazzitelli J, et al. CREB controls cortical circuit plasticity and functional recovery after stroke [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2250.
- [39] Marcello E, Di Luca M, Gardoni F. Synapse-to-nucleus communication; from developmental disorders to Alzheimer's disease [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2018, 48: 160–166.
- [40] Parra-Damas A, Saura CA. Synapse-to-nucleus signaling in neurodegenerative and neuropsychiatric disorders [J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 86(2): 87–96.
- [41] Alzheimer's association report. 2021 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(3): 327–406.
- [42] Kaushik M, Kaushik P, Parvez S. Memory related molecular signatures; the Pivots for memory consolidation and Alzheimer's related memory decline [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 76: 101577.
- [43] Singh A, Abraham WC. Astrocytes and synaptic plasticity in health and disease [J]. *Exp Brain Res*, 2017, 235(6): 1645–1655.
- [44] Weerasinghe-Mudiyanselage PDE, Ang MJ, Kang S, et al. Structural plasticity of the hippocampus in neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3349.
- [45] Amidfar M, de Oliveira J, Kucharska E, et al. The role of CREB and BDNF in neurobiology and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118020.
- [46] Ettcheto M, Abad S, Petrov D, et al. Early preclinical changes in hippocampal CREB-binding protein expression in a mouse model of familial Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(6): 4885–4895.
- [47] Baglietto-Vargas D, Medeiros R, Martinez-Coria H, et al. Mifepristone alters amyloid precursor protein processing to preclude amyloid beta and also reduces tau pathology [J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(5): 357–366.
- [48] El-Bakly W, Wagdy O, Sobhy A, et al. The efficacy and underlying mechanism of phosphodiesterase-5 inhibitors in preventing cognitive impairment and Alzheimer pathology: a systematic review of animal studies [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 372: 112004.
- [49] Tully T, Bourtchouladze R, Scott R, et al. Targeting the CREB pathway for memory enhancers [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2(4): 267–277.
- [50] Gong B, Vitolo OV, Trinchese F, et al. Persistent improvement in synaptic and cognitive functions in an Alzheimer mouse model after rolipram treatment [J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(11): 1624–1634.
- [51] Zhong Y, Zhu Y, He T, et al. Rolipram-induced improvement of cognitive function correlates with changes in hippocampal CREB phosphorylation, BDNF and Arc protein levels [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 610: 171–176.
- [52] Kang BW, Kim F, Cho JY, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitor mirodenafil ameliorates Alzheimer-like pathology and symptoms by multimodal actions [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 92.
- [53] Wang J, Liu B, Xu Y, et al. Activation of CREB-mediated autophagy by thioperamide ameliorates β -amyloid pathology and cognition in Alzheimer's disease [J]. *Aging Cell*, 2021, 20(3): e13333.