

Стресс-вызванная депрессия как фактор риска развития болезни Альцгеймера: роль киназы гликогенсинтазы-3

Маркова Н.А.², Шевцова Е.Ф.²

¹ — аспирант ИФАВ РАН; e-mail: markova_n.a@list.ru

² — зав. лаб. биомолекулярного скрининга ИФАВ РАН; e-mail: shevtsova@ipac.ac.ru
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологически активных веществ» Российской академии наук, Черноголовка, Северный пр-д, д.1, 142432, тел./факс +7-496-524-9508

Депрессия является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире. В ряду патофизиологических механизмов развития депрессии выделяют как генетические факторы, так и нарушения нейрональной пластичности, регуляции систем нейротрансмиттеров, нейроэндокринной системы и др., но полностью механизм депрессии на настоящий момент не выяснен. Одним из важнейших этиологических факторов депрессии считается стресс. В то же время, стресс и депрессия часто связаны с развитием когнитивных нарушений, целого ряда нейродегенеративных заболеваний, и, в частности, болезни Альцгеймера (БА). Очевидно, что существуют общие патогенетические механизмы, запускаемые стрессом и определяющие прогрессию как депрессивных расстройств, так и нейродегенерации, в частности, БА. В связи с этим особый интерес может представлять киназа гликогенсинтазы-3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3). Показано, что GSK-3 наиболее активно экспрессируется в нейронах различных отделов мозга, играет ключевую роль в работе различных связанных с рецепторами сигнальных путей и участвует в регуляции ряда важнейших нейрональных функций и, в том числе, в регуляции нейрональной пластичности. В данном обзоре рассматривается возможное влияние стресса на экспрессию и регуляторное фосфорилирование GSK-3 и корреляция этих изменений с наблюдаемыми при депрессии и БА.

Ключевые слова: стресс, депрессия, болезнь Альцгеймера, киназа гликогенсинтазы-3

Киназа гликогенсинтазы-3:

структура, функция, способы регуляции активности

Киназа гликогенсинтазы-3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3) впервые была обнаружена как фермент, участвующий в регуляции метаболизма гликогена. Позже было показано, что этот фермент присутствует практически во всех клетках эукариот, обладает достаточно консервативной структурой и принимает участие в целом ряде важнейших для функционирования клетки процессов. Наиболее высокий уровень экспрессии GSK-3, особенно её β -формы, обнаруживается в мозге, практически во всех отделах. Помимо участия в регуляции энергетического баланса клетки, GSK-3 регулирует такие важнейшие функции клеток, как пролиферация, дифференцировка, внутриклеточный транспорт и клеточная гибель [7].

GSK-3 является серин/треониновой протеинкиназой, представлена α - и β -изоформами, каждую из которых кодирует отдельный ген, а кроме того в результате альтернативного сплайсинга мРНК появляются две β -изоформы: GSK-3 β 1 и GSK-3 β 2. Изоформы высоко гомологичны по аминокислотному составу с практически идентичным киназным доменом, хотя GSK-3 β 2 имеет 13-аминокислотную вставку в этом домене, а GSK-3 α отличается более длинным богатым глицином N-концевым участком. Можно предположить, что, несмотря на высокое сходство субстратной специфичности всех изоформ, имеющиеся структурные различия обуславливают различия функциональных характеристик изоформ. Наиболее очевидно это подтверждает тот факт, что нокаутные мыши, не способные к экспрессии GSK-3 α , жизнеспособны, в то время как мыши-нокауты по GSK-3 β умирают в раннем эмбриогене-

зе [25]. Селективный нокаут гена GSK-3 α в нейронах характеризуется повышенной тревожностью, сниженной локomotorной активностью, агрессивностью [Kaidanovich-Beilin с соавторами, 2009]. Гетерозиготный нокаут по GSK-3 β не является летальным, но мыши проявляют выраженные неврологические нарушения: повышенную тревожность, снижение памяти и исследовательской активности. И соответственно, мыши со сверхэкспрессией мутантной формы GSK-3 β , с заменой серина 9 на аланин, устойчивой к ингибированию фосфорилированием, проявляют гиперактивное маниакально-подобное поведение и рассматриваются как модель маниакальных расстройств [22].

Во время развития нервной системы GSK-3 играет важную роль в нейрогенезе, формировании нейрональной полярности, синаптогенезе, дифференцировке нейронов [25]. Первоначально именно GSK-3 β была предложена как единственная из изоформ, вовлеченная в развитие аксонов нейронов, однако позднее было установлено, что и α -изоформа необходима для аксонального становления. Селективное подавление экспрессии либо α -, либо β -формы GSK-3 методом РНК-интерференции показало необходимость обеих форм для нормального формирования аксона [8].

Между изоформами GSK-3 обнаруживаются различия в преимущественной локализации: так, если GSK-3 α , в основном, обнаруживается в цитоплазме клеток, то GSK-3 β локализуется как в цитоплазме, так и в клеточных органеллах: в ядре, митохондриях, в аппарате Гольджи, шероховатом эндоплазматическом ретикулуме и в постсинаптической плотности дендритных шипиков. Часто функциональная активность GSK-3 β сопровождается изменением ее внутриклеточной локализации. Кро-

ме этого, и распределение двух изоформ в отделах мозга млекопитающих отличается: GSK-3 β широко представлена во всех отделах мозга, а GSK-3 α гораздо более активно экспрессируется в гиппокампе, кортексе, стриатуме и клетках Пуркинье [25].

Уникальной особенностью GSK-3 является то, что фермент в нестимулированных клетках является активным, а в результате активации внеклеточными сигналами происходит быстрое и, чаще всего, обратимое подавление ферментной активности. В то же время, для GSK-3 обнаружена разнонаправленная регуляция в результате фосфорилирования другими киназами или в результате аутофосфорилирования: активирующее фосфорилирование тирозина (279 в GSK-3 α или 216 в GSK-3 β); инактивация при фосфорилировании серина с образованием псевдосубстрата (серин 21 для GSK-3 α , серин 9 для GSK-3 β) и усиливающие эту инактивацию фосфорилирование треонина 43, 390 или серина 389 для GSK-3 β [7]. Есть и иные способы регуляции активности и селективности GSK-3, такие, как направленный «прайминг» фосфорилированием потенциальных субстратов GSK-3; связывание с мультибелковыми комплексами Wnt сигнального пути или GSK-3-связывающими белками GBP и FRAT; регуляция протеолитическим расщеплением [25].

Стресс приводит к развитию депрессии и, вероятно, к увеличению экспрессии и активности GSK-3

Взаимосвязь регуляции экспрессии и активности GSK-3 с наличием и развитием депрессивных расстройств показана как при исследовании больных депрессией, так и при моделировании депрессивноподобных состояний на животных. Увеличенная активность GSK-3 β с соответственно сниженной активностью протеинкиназы B (AKT-киназы) выявляется в пробах префронтальной коры мозга пациентов с клинически подтвержденным диагнозом депрессии, кроме того выявлена прямая корреляция полиморфизма GSK-3 со структурными изменениями в гиппокампе и региональной плотностью серого вещества мозга пациентов с депрессией [11].

В моделях выученной беспомощности и социального поражения показано увеличение количества активной формы GSK-3 β при снижении неактивной фосфорилированной формы GSK-3 β в мозге мышей [24]. Помимо этого, соединения, которые проявляют антидепрессантные свойства — например, литий, флуоксетин, имипрамин, кетамин — способны также ингибировать GSK-3 β или увеличивать количество неактивной формы киназы. В то же время, у трансгенных мышей, лишенных одной копии гена, кодирующей GSK-3 β , снижено время иммобилизации в тесте вынужденного плавания и увеличена исследовательская активность [13].

Стресс является одной из наиболее частых причин развития депрессии. Известно, что стресс приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и выбросу стресс-гормонов, что определяет развитие соответствующей реакции на стрессовую ситуацию. Влияние стресса на ГГНС определяется динамическим взаимодействием нескольких нейротрансмиттерных систем, в том числе серотонинергической и глутаматергической систем.

Серотониновые рецепторы, особенно 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C}, вовлечены в регуляцию ГГНС, в том числе и при стрессе. Стимуляция этих рецепторов приводит к выбросу стресс-гормонов у крыс [26]. В то же время, у мышей, подверженных хроническому стрессу социального поражения, наблюдается снижение экспрессии ряда компонентов серотонинергической системы, в том числе 5-HT_{1A}-серотонинового рецептора и транспортера серотонина SERT, отвечающего и за обратный захват нейротрансмиттера в пресинаптические нейроны, наряду с повышением тревожности и депрессивноподобным поведением [1]. Ингибиторы обратного захвата серотонина (имипрамин, флуоксетин и др.) являются эффективными антидепрессантами и широко используются в медицинской практике [13].

Серотонин играет важную роль в регуляции GSK-3 β , киназы, которой отводится значительная роль в развитии стресс-вызванной депрессии [24]. Предполагается, что 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2A}-рецепторы играют противоположные роли в регуляции активности GSK-3 β . Так, введение 8-OH-DPAT, агониста 5-HT₁-рецепторов, и LY53857, антагониста 5-HT₂-рецепторов, приводит к увеличению фосфорилирования GSK-3 β и снижению ее активности в мозге [12]. Противоположные изменения экспрессии этих рецепторов наблюдаются и в результате стресса. Как было описано выше, хронический стресс вызывает снижение экспрессии 5-HT_{1A}, а увеличение экспрессии 5-HT_{2A} в префронтальном кортексе отмечено в парадигме хронического непредсказуемого стресса у мышей [5]. Причем наибольшее увеличение отмечено у животных с депрессивноподобным синдромом. В стриатуме только у мышей с депрессивноподобным поведением была увеличена экспрессия 5-HT_{2A}-рецепторов. На основе вышеизложенных данных можно предположить, что количество и активность GSK-3 β может быть маркером устойчивости/предрасположенности к стрессу и депрессивноподобным расстройствам.

Стресс, депрессия, когнитивные нарушения и нейродегенерация тесно связаны с изменениями глутаматергической системы. Аномалии AMPA и NMDA-подтипов глутаматных рецепторов обнаружены у больных с депрессией. Кроме того, как фармакологическая, так и генетическая инактивация NMDA-глутаматных рецепторов приводит к антидепрессантному эффекту [21]. Хронический стресс, провоцирующий развитие депрессии, нарушает нейропластичность — фундаментальный механизм нейрональной адаптации. Нейропластичность и, в частности, гипокампальная синаптическая пластичность в большей степени определяется функциональной активностью именно глутаматергической системы. Существует значительное количество экспериментальных работ, показывающих, что как острый, так и хронический стресс увеличивают высвобождение глутамата из синапсом и экстраклеточный уровень глутамата и аспартата в мозге, а антидепрессанты предотвращают высвобождение глутамата, вызванное деполяризацией. [17]. Продолжительный хронический умеренный стресс — парадигма, связанная с индукцией депрессивноподобного поведения — вызывает увеличение экспрессии субъединиц GluN1, GluN2A и GluN2B в гиппокампе и увеличение соотношения GluN2A/GluN2B [3]. С изменением активности NMDA рецепторов связано изменение синаптической пластич-

ности, которая играет определяющую роль в процессах обучения и формирования памяти. GSK-3 регулирует процессы, связанные с нейропластичностью, такие, как синаптическая и структурная пластичность. Есть экспериментальные доказательства, что именно GSK-3 β может быть центральным звеном регуляции взаимосвязи долговременной потенциации (ДВП) и долговременной депрессии (ДВД), в частности их NMDA-рецептор-зависимых форм. Так, фармакологическое подавление активности GSK-3 β предотвращает и индукцию ДВД активацией NMDA-рецепторов, хотя и не влияет на ДВД в ответ на стимуляцию метаболитных глутаматных рецепторов, и не влияет на NMDA-рецептор-вызванную ДВП [19]. А увеличение экспрессии GSK-3 β блокирует формирование ДВП. И, более того, в результате индукции ДВП наблюдается ингибирование активности GSK-3 β . [9]. В связи с этим можно предположить, что ДВП через ингибирование GSK-3 β может подавлять формирование ДВД, что и было подтверждено экспериментально [2].

Стресс-вызванная депрессия и болезнь Альцгеймера: GSK-3 как посредник

В патогенезах депрессии и БА прослеживается много параллелей: снижение нейропластичности и нейрогенеза, нарушение функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, усиление окислительного стресса и нарушения функций митохондрий. Кроме этого, с помощью метода магнитно-резонансной томографии показано значительное снижение серотониновых рецепторов 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} у людей с БА. Причем снижение количества 5-HT_{1A} коррелирует с агрессивным поведением, а 5-HT_{2A} — с нарушением когнитивной функции у больных БА [27]. Как описывалось выше, в названных нарушениях участвует GSK-3 β , в связи с чем можно предположить, что эта киназа может быть одним из наиболее значимых посредников между депрессией и БА.

Депрессии, вызванные стрессовыми ситуациями на разных этапах жизни, могут повлиять на инициацию и развитие БА в старости. Крысы, подвергшиеся депрессивной модели хронического неонатального стресса (отлучение от матери), демонстрируют когнитивный дефицит в тесте узнавание нового объекта. Кроме этого в тканях их мозга обнаруживается снижение количества клеток в гиппокампе, нарушение клеточной пролиферации и увеличение апоптотических процессов, а также увеличение уровня β -амилоидного пептида (β A) 1-40 и 1-42, основных компонентов амилоидных бляшек, и появление гиперфосфорилированного тау-белка, что вместе является основными патологическими факторами БА [15]. Стресс холодной водой также вызывает когнитивные нарушения и гиперфосфорилирование тау-белка [10].

Основные теории патогенеза БА связаны с продукцией и токсичностью β A, появлением гиперфосфорилированной формы τ -белка, нарушением митохондриальных функций и окислительным повреждением клетки. Все эти нарушения могут быть связаны с изменениями в экспрессии или регуляции GSK3. Наблюдаемые у пациентов с болезнью Альцгеймера аномальные увеличения активности и экспрессии GSK3 β очевидно связаны с нейродегенеративными изменениями в мозге этих больных, поскольку активная форма этой киназы участвует в запус-

ке каскадов клеточной гибели и потере нейрональной и синаптической пластичности.

Показано, что GSK-3 α участвует в амилоидогенном процессинге белка предшественника β A [20]. Кроме того, и β A не только усиливает фосфорилирование τ -белка, но и одновременно ведет к активации GSK-3 β . На культуре нейронов показана активация GSK-3 β и связанные с этим гиперфосфорилирование тау-белка и патологические изменения нейронов при введении фибриллярного β A [6]. GSK-3 β участвует в аномальном гиперфосфорилировании τ -белка, что провоцирует образование попарно скрученных филаментов, и в аномальном фосфорилировании других субстратов (MAP1B, CREB, PS1), связанных как с нарушениями цитоскелета, так и с процессингом предшественника β A [12].

У трансгенных мышей со сверхэкспрессией GSK3-бета в областях мозга, затрагиваемых при развитии БА, — гиппокампе и I-VI зонах коры мозга — наблюдается увеличение образования гиперфосфорилированной формы τ -белка и, соответственно, увеличение нейрофибриллярных пучков. Также у животных отмечены увеличение апоптотической активности, активация астроцитов и микроглии. Кроме того, эти мыши значительно хуже обучаются в водном лабиринте Морриса [16].

Стресс иммобилизацией увеличивает накопление β -амилоидных бляшек и тау-фибриллярных нитей в двух трансгенных моделях: Tg2576 и PS19 соответственно. При этом введение стресс-гормонов (кортикостероидов) нестрессированному животному не приводит к подобному эффекту [4]. Наряду с этим M.J. Ramirez с соавторами выявили корреляцию между депрессивноподобным синдромом крыс, подверженных хроническому непредсказуемому стрессу, и маркерами болезни Альцгеймера — β -амилоидными бляшками и нейрофибриллами из τ -белка [23]. У мышей с депрессивноподобным поведением было отмечено увеличение β A(1-40) и гиперфосфорилирование тау-белка. Таким образом, можно предположить, что стресс, а вероятно стресс-вызванная депрессия даже в большей степени, может играть ключевую роль в развитии и инициации БА.

Заключение

Стресс является фактором риска развития многих заболеваний, в том числе депрессии и БА. Основные патологические механизмы, активируемые стрессом, могут быть связаны с увеличением экспрессии и/или активности GSK-3 β . Показана роль киназы в процессах, связанных с нарушением нейрогенеза и нейропластичности, функционирования NMDA-рецепторов при депрессии и БА. Тау-белок является одним из главных субстратов GSK3 β . Есть предположения, что GSK-3 β влияет и на метаболизм белка предшественника β -амилоида. У многих пациентов с БА диагностируется депрессия, на животных моделях отмечено гиперфосфорилирование τ -белка и накопление β -амилоида у животных с депрессивноподобным синдромом. Вероятно, причиной этого является связанная с депрессией, а не стрессом самим по себе, гиперактивация GSK-3 β . В связи с этим можно предположить, что антидепрессанты со способностью ингибировать GSK3 β могут снизить и риск развития БА.

Список литературы

1. Boyarskikh U.A., Bondar N.P., Filipenko M.L., Kudryavtseva N.N. Downregulation of Serotonergic Gene Expression in the Raphe Nuclei of the Midbrain Under Chronic Social Defeat Stress in Male Mice // *Mol. Neurobiol.* — 2013. PMID: 23392607.
2. Bradley C.A., Peineau S., Taghibiglou C., Nicolas C.S., Whitcomb D.J., Bortolotto Z.A., Kaang B.K., Cho K., Wang Y.T., Collingridge G.L. A pivotal role of GSK-3 in synaptic plasticity // *Front. Mol. Neurosci.* — 2012. — Vol. 5. — P. 13.
3. Calabrese F., Guidotti G., Molteni R., Racagni G., Mancini M. Stress-Induced Changes of Hippocampal NMDA Receptors: Modulation by Duloxetine Treatment // *PLoS ONE.* — 2012. — Vol. 7, №5. — doi: 10.1371/journal.pone.009716.
4. Carroll¹ J.C., Iba¹ M., Bangasser D.A., Valentino R.J., James¹ M.J., Brunden K.R., Lee V.M.-Y., John Q.J. Chronic stress exacerbates tau pathology, neurodegeneration, and cognitive performance through a corticotropin-releasing factor receptor-dependent mechanism in a transgenic mouse model of tauopathy // *Neurosci.* — 2011. — Vol. 31, №40. — P. 14436–14449.
5. Couch Y., Anthony D.C., Dolgov O., Revischin A., Festoff B., Santos A.L., Steinbusch H.W., Strekalova T. Microglial activation, increased TNF and SERT expression in the prefrontal cortex define stress-altered behaviour in mice susceptible to anhedonia // *Brain Behav. Immun.* — 2013. — doi: 10.1016/j.bbi.2012.12.017.
6. Ferreira A., Lu Q., Orecchio L., Kosik K.S. Selective phosphorylation of adult tau isoforms in mature hippocampal neurons exposed to fibrillar Aβeta // *Mol. Cell Neurosci.* — 1997. — Vol. 9, №3. — P. 220–234.
7. Frame S., Cohen P., Biondi R.M. A common phosphate binding site explains the unique substrate specificity of GSK3 and its inactivation by phosphorylation // *Mol. Cell.* — 2001. — Vol. 7, №6. — P. 1321–1327.
8. Garrido J.J., Simon D., Varea O., Wandosell F. GSK3 alpha and GSK3 beta are necessary for axon formation // *FEBS Lett.* — 2007. — Vol. 581, №8. — P. 1579–1586.
9. Hooper C., Markevich V., Plattner F., Killick R., Schofield E., Engel T., Hernandez F., Anderton B., Rosenblum K., Bliss T., Cooke S.F., Avila J., Lucas J.J., Giese K.P., Stephenson J., Lovestone S. Glycogen synthase kinase-3 inhibition is integral to long-term potentiation // *Eur. J. Neurosci.* — 2007. — Vol. 25. — P. 81–86.
10. Jiang X., Jia L.W., Li X.H., Cheng X.S., Xie J.Z., Ma Z.W., Xu W.J., Liu Y., Yao Y., Du L.L., Zhou X.W. Capsaicin Ameliorates Stress-Induced Alzheimer's Disease-Like Pathological and Cognitive Impairments in Rats // *J. Alzheimers.* — 2013. — doi: 10.3233/JAD-121837.
11. Karege F., Perroud N., Burkhardt S., Fernandez R., Ballmann E., La Harpe R., Malafosse A. Alterations in phosphatidylinositol 3-kinase activity and PTEN phosphatase in the prefrontal cortex of depressed suicide victims // *Neuropsychobiology.* — 2011. — Vol. 63. — P. 224–231.
12. Kremer A., Louis J.V., Jaworski T., Van Leuven F. GSK3 and Alzheimer's Disease: Facts and Fiction // *Front. Mol. Neurosci.* — 2011. — Vol. 4. — P. 1–10.
13. Li X., Zhu W., Roh M.S. In vivo regulation of glycogen synthase kinase-3beta [GSK3beta] by serotonergic activity in mouse brain // *Neuropsychopharmacology.* — 2004. — Vol. 29. — P. 1426–1431.
14. Li X., Jope R.S. Is Glycogen Synthase Kinase-3 a Central Modulator in Mood Regulation? // *Neuropsychopharmacology.* — 2010. — Vol. 35. — P. 2143–2154.
15. Martisova E., Aisa B., Guereanu G., Ramirez M.J. Effects of early maternal separation on biobehavioral and neuropathological markers of Alzheimer's disease in adult male rats // *Curr. Alzheimer Res.* — 2012. — PMID: 23305081.
16. Mines M.A., Beurel E., Jope R.S. Regulation of Cell Survival Mechanisms in Alzheimer's Disease by Glycogen Synthase Kinase-3 // *International Journal of Alzheimer's Disease.* — 2011. — doi: 10.4061/2011/861072.
17. Musazzi L., Racagni G., Popoli M. Stress, glucocorticoids and glutamate release: effects of antidepressant drugs // *Neurochem. Int.* — 2011. — Vol. 59. — P. 138–149.
18. Palucha A., Pilc A. The involvement of glutamate in the pathophysiology of depression // *Drug News Perspect.* — 2005. — Vol. 18. — P. 262–268.
19. Peineau S., Taghibiglou C., Bradley C., Wong T.P., Liu L., Lu J., Lo E., Wu D., Saule E., Bouschet T., Matthews P., Isaac J.T., Bortolotto Z.A., Wang Y.T., Collingridge G.L. LTP inhibits LTD in the hippocampus via regulation of GSK3beta // *Neuron.* — 2007. — Vol. 53, №5. — P. 703–717.
20. Phiel C.J., Wilson C.A., Lee V.M., Klein P.S. GSK-3alpha regulates production of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides // *Nature.* — 2003. — Vol. 423. — P. 435–439.
21. Poleszak E., Wla Y.P., Szweczyk B., Wla Y.A., Kasperek R., Wrobel A., Nowak G. A complex interaction between glycine/NMDA receptors and serotonergic/noradrenergic antidepressants in the forced swim test in mice // *J. Neural Transm.* — 2011. — Vol. 118. — P. 1535–1546.
22. Prickaerts J., Moechars D., Cryns K. Transgenic mice overexpressing glycogen synthase kinase 3β: a putative model of hyperactivity and mania // *Journal of Neuroscience.* — 2006. — Vol. 26, №35. — P. 9022–9029.
23. Ramirez M.J. Stress-induced anhedonia is associated with an increase in Alzheimer's disease-related markers // *Br. J. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 165, №4. — P. 897–907.
24. Polter A., Beurel E., Yang S., Garner R., Song L., Miller C.A., Sweatt J.D., McMahon L., Bartolucci A.A., Li X., Jope R.S. Deficiency in the inhibitory serine-phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 increases sensitivity to mood disturbances // *Neuropsychopharmacology.* — 2010. Vol. 35, №5. — P. 1761–1774.
25. Sayas C.L., Jurado J., Avila J., Villanueva N. Structural and Functional Relationships Between GSK3 Proteins // *Current Biotechnology.* — 2012. — Vol. 1. — P. 80–87.
26. Van de Kar L.D., Javed A., Zhang Y., Serres F., Raap D.K., Gray T.S. 5-HT2A receptors stimulate ACTH, corticosterone, oxytocin, renin, and prolactin release and activate hypothalamic CRF and oxytocin-expressing cells // *J. Neurosci.* — 2001. — Vol. 21. — P. 3572–3579.
27. Versijpt J., Van Laere K.J., Dumont F., Decoo D., Vandecapelle M., Santens P., Goethals I., Audenaert K., Slegers G., Di-erck R.A., Korf J. Imaging of the 5-HT2A system: age-, gender-, and Alzheimer's disease-related findings // *Neurobiol. Aging.* — 2003. — Vol. 24. — P. 553–561.

Поступила 17.04.2013

***Stress-induced depression
as a risk factor for Alzheimer`s disease:
the role of glycogen synthase kinase-3***

Markova N.A., Shevtsova E.F.

Institute of Physiology Active Compounds, Russian Academy of Science,
Chernogolovka, Severnii proezd, 1; 142432, phone: +7-496-524-9508

Depression is one of the most common diseases in the world. Genetic factors, as well as violations of neuronal plasticity, regulation of neurotransmitter systems, neuroendocrine systems, etc. are involved in pathology of depression, but its mechanism is unknown still. One of the most important etiological factors of depression is stress. Stress and depression are often connected with development of cognitive disorders, neurodegenerative diseases, including Alzheimer`s disease (AD). Apparently, there are common pathogenetic stress-induced mechanisms, that determine progression depressive disorders and neurodegeneration, in particular AD. Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) is highly expressed in most neurons of brain and plays a key role in various receptor-linked signaling pathways and is involved in the regulation of several major neuronal functions, including the regulation of neuronal plasticity. This report examines the potential impact of stress on the expression and regulatory phosphorylation of GSK-3, and the correlation of these changes with those observed in depression and AD.

Key words: stress, depression, Alzheimer`s disease, glycogen synthase kinase-3