

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА GSK3B ПРИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

Лосенков И.С.¹, Вялова Н.М.¹, Симуткин Г.Г.¹, Иванова С.А.^{1,2}, Бохан Н.А.¹.

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск, (634014, Томск, ул. Алеутская,4), e-mail: innokenty86@mail.ru

²Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

Киназа гликогенсинтазы 3β (GSK-3β) является мультифункциональным внутриклеточным регуляторным белком, принимающим участие в процессах синаптической пластичности, формирования нейрональной полярности, синаптической передачи, нейродегенерации, роста и гибели нейронов. Целью настоящей работы явилось изучение ассоциаций полиморфизмов гена GSK3B с депрессивными расстройствами. Исследовано 152 образца ДНК пациентов с депрессивными расстройствами (депрессивный эпизод и рекуррентное депрессивное расстройство) и 154 образца ДНК психически и соматически здоровых лиц русской популяции Сибирского региона. Генотипирование проводилось по двум однонуклеотидным полиморфизмам (SNP) rs334558 и rs645582 гена GSK3B. В результате исследования было показано, что данные полиморфизмы не ассоциированы с депрессивными расстройствами. Необходимы дальнейшие исследования для изучения роли гена киназы гликогенсинтазы 3β в развитии данной патологии.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, киназа гликогенсинтазы 3β (GSK3β).

GSK3B GENE POLYMORPHISM IN DEPRESSIVE DISORDERS

Losenkov I.S.¹, Vyalova N.M.¹, Simutkin G.G.¹, Ivanova S.A.^{1,2}, Bokhan N.A.¹.

¹Mental Health Research Institute SB RAMSci, Tomsk, e-mail: innokenty86@mail.ru

²National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk

Glycogensynthase kinase-3β (GSK-3β) is a multifunctional intracellular regulatory protein which plays a key role in various neuronal cell processes like synaptic plasticity, forming neuronal polarity, synaptic transduction, neurodegeneration, growth and death of neurons. The aim of this study was to find association of GSK3B gene polymorphisms with depressive disorders. 152 DNA samples taken from depressive patients and 154 DNA samples taken from physically and mentally healthy donors were genotyped. Two single nucleotide polymorphisms (SNP) rs334558 and rs645582 of GSK3B gene were genotyped. Investigation showed no association of these polymorphisms with depressive disorders pathology. Further investigations of GSK-3β role in this pathology are needed.

Keywords: depressive disorders, glycogensynthase kinase-3β (GSK-3β)

Введение

Депрессивное расстройство на современном этапе оценивается как крайне распространенное и тяжелое заболевание с хроническим или рецидивирующим течением. Считается, что данная мультифакториальная патология по прогнозу развития к 2020 г. займет второе место после ишемической болезни сердца. Депрессия ведет к тяжелым экономическим потерям, т.к. из всех психических расстройств с нетрудоспособностью, составляющих 30,8% случаев, депрессия приводит к инвалидности в 12% [2].

Нарушение нейробиологических процессов при психических расстройствах может быть связано с дисрегуляцией протеинкиназных нейрональных сигнальных механизмов [1, 3, 4]. Киназа гликогенсинтазы 3β (GSK-3β) участвует в регуляции процессов метаболизма, клеточной пролиферации, апоптоза, клеточного цикла, эмбриогенеза, нейротрансмиссии, нейродегенерации, синаптической пластичности [6]. Уникальное положение GSK-3β в

регуляции клеточных функций связано с тем, что данный фермент влияет на активность более 50 белков и сам в свою очередь зависит от разнообразного количества внеклеточных стимулов, что схематично представлено. В настоящее время высказывается гипотеза, что данный регуляторный белок является ключевым в регуляции настроения и служит мишенью для многих психотропных препаратов [8].

Последние десять лет активно изучается роль внутриклеточного белка киназы гликогенсинтазы 3β (GSK3 β), принимающего участие в процессах синаптической пластичности, формирования нейрональной полярности, синаптической передачи, роста и гибели нейронов в патогенезе аффективных расстройств [7]. Однако данные об ассоциации гена GSK3B с депрессивными расстройствами немногочисленны и противоречивы.

Материалы и методы

Были обследованы образцы ДНК пациентов, проходивших лечение в отделении аффективных состояний клиник ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН. Пациенты имели клинически верифицированные диагнозы по Международной классификации болезней, версия 10 (МКБ-10) «депрессивный эпизод» (F32) и «рекуррентное депрессивное расстройство» (F33). Было обследовано 152 пациента русской популяции Сибирского региона (Томск и Томская область) (39 мужчин и 113 женщин в возрасте от 20 до 60 лет). Группу контроля составили 154 психически и соматически здоровых донора русской популяции Сибирского региона (Томск и Томская область), из них 66 женщин и 88 мужчин в возрасте от 20 до 50 лет. Тотальную ДНК выделяли из венозной крови сорбентным методом. Венозную кровь брали из локтевой вены в период с 8.00 до 9.00 натощак в пробирки фирмы BD Vacutainer с антикоагулянтом ЭДТА.

Генотипирование по SNP rs334558 и rs645582 гена GSK3B проводили методом real-time PCR с использованием наборов фирмы Applied Biosystems на приборе StepOne Plus (Applied Biosystems). Статистическая обработка данных была проведена с использованием пакета прикладных программ SPSS 20.0. Соответствие частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга оценивали с использованием критерия Хи-квадрат. Сравнение частот генотипов и аллелей в исследуемых группах проводили по критерию Хи-квадрат. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования не было обнаружено отклонения частот генотипов SNP rs334558 и rs645582 гена GSK3B от равновесия Харди–Вайнберга в исследуемых группах ($p > 0,01$). Данные по распределению изучаемых генотипов и аллелей SNP rs334558 в группах больных и здоровых доноров представлены на рисунке 1. Статистически достоверных различий между частотами генотипов и аллелей SNP rs334558 в сравниваемых группах выявлено не было

($p=0,770$). Частоты гомозигот Т/Т в группе здоровых и больных депрессивными расстройствами составили 26,0% и 27,0% соответственно. Встречаемость гетерозигот С/Т в группе здоровых была 48,0%, в группе больных – 52,0%. Частоты гомозигот С/С в группе здоровых и больных депрессивными расстройствами составили 26,0% и 21,0% соответственно. Частота встречаемости аллеля Т в группе здоровых доноров была 50%, в группе больных – 53%. Частоты встречаемости аллеля С в группе здоровых и больных составили 50% и 47% соответственно.

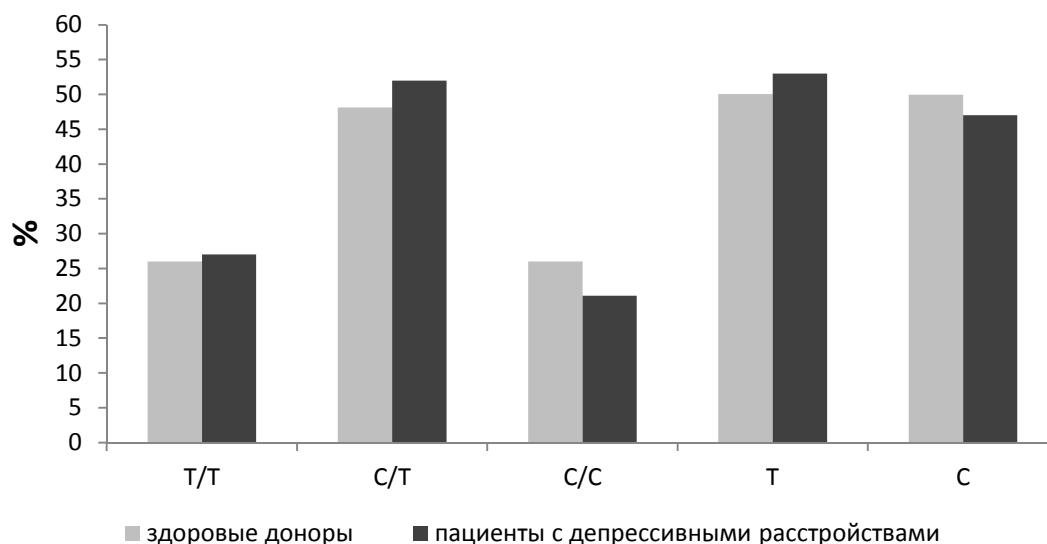


Рисунок 1. Распределение частот генотипов и аллелей SNP rs334558 гена GSK3B в группах и контроля и больных депрессивными расстройствами.

Изучение частот генотипов и аллелей SNP rs645582 не выявило различий в исследуемых группах ($p=0,592$) (см. рис. 2). Встречаемость гомозигот А/А в группе здоровых и больных депрессивными расстройствами составила 29,5% и 23,7% соответственно. Частота гетерозигот А/Г в группе здоровых была 42,9%, в группе больных – 52,0%. Частоты гомозигот G/G в группе здоровых и больных депрессивными расстройствами составили 27,7% и 23,7% соответственно. Частота встречаемости аллеля А в группе здоровых доноров была 51%, в группе больных – 50%. Частоты встречаемости аллеля G в группе здоровых и больных составили 49% и 50% соответственно.

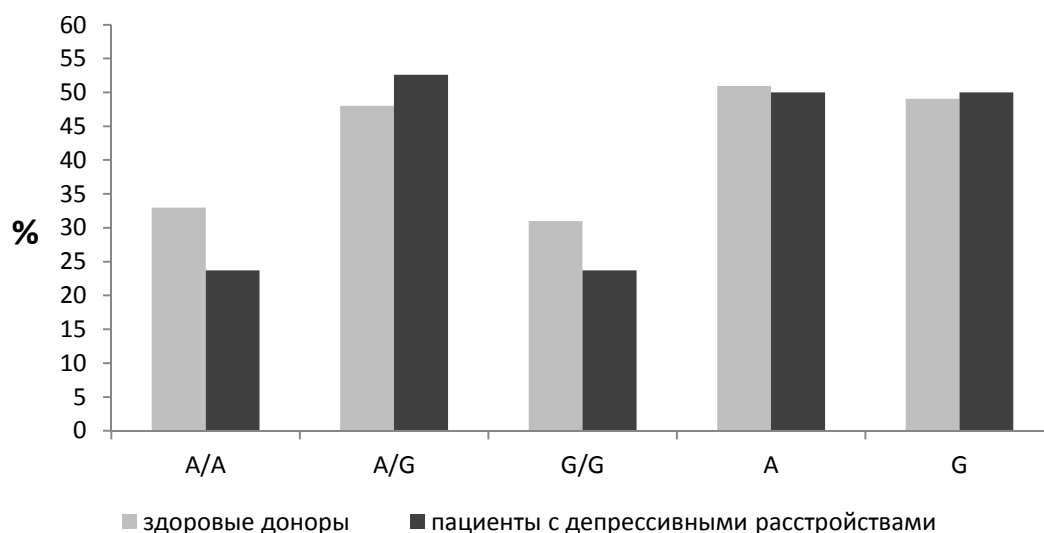


Рисунок 2. Распределение частот генотипов и аллелей SNP rs645582 гена GSK3B в группах и контроля и больных депрессивными расстройствами.

Большинство работ посвящено поиску ассоциаций полиморфизмов гена GSK3B с биполярным аффективным расстройством, и его связь с развитием депрессивных расстройств практически не изучена. Результаты, полученные в нашем исследовании, согласуются с немногочисленными данными литературы. Так, в работе Saus et al. (2010), выполненной на выборке размером 256 человек европейской популяции, было проанализировано 11 SNP гена GSK3B (в том числе rs334558), однако не было показано наличие ассоциации с развитием большого депрессивного расстройства. В то же время авторы продемонстрировали, что генотип CC по SNP rs334558 связан с более ранней манифестацией большого депрессивного расстройства [9]. В исследовании Yoon et al. (2010) (выборка в 317 человек, корейская популяция) также не было обнаружено ассоциации SNP rs334558 с развитием большого депрессивного расстройства и со склонностью к суициду [10]. Вероятно, SNP rs334558 не обуславливает формирование восприимчивости к развитию депрессивных расстройств, что также было продемонстрировано в нашем исследовании, однако может быть ответственен за клинический полиморфизм данной патологии. Недавнее исследование В. Inkster и соавт. [5] выявило ассоциацию гена GSK3B с характером морфологических изменений головного мозга при большом депрессивном расстройстве. В работе было проанализировано 15 SNP данного гена. Полиморфизм rs6438552 был ассоциирован с изменениями объема коры в области гиппокампа и верхней латеральной височной извилины. У пациентов, имевших генотип AA, наблюдалось снижение объема коры в данных областях по сравнению с группой контроля. Данные о связи SNP rs645582 с депрессивными расстройствами в настоящий момент отсутствуют. В нашей работе впервые

показано, что данный полиморфизм не ассоциирован с данной патологией. Необходимы дальнейшие исследования для изучения роли гена киназы гликогенсинтазы 3β в развитии депрессии, направленные на поиск связи его генетических полиморфизмов с депрессивными расстройствами, их клинической картиной, ответом на антидепрессивную терапию.

Работа выполнена при поддержке гранта ФЦП (Соглашение № 8140) «Разработка комплекса маркеров основных социально значимых психических расстройств на основе изучения молекулярно-генетических механизмов дизрегуляции нейрональных протеинкиназных сигнальных путей» и РФФИ №12-04-31268 мол_а «Роль киназы гликогенсинтазы 3 бета в патогенезе депрессивных и биполярных аффективных расстройств»

Список литературы

1. Иванова С. А. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией / С. А. Иванова, О. Ю. Федоренко, Л. П. Смирнова, А. В. Семке // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. - №1. – С. 12-16.
2. Краснов В. Н. Расстройства аффективного спектра. – М.: Практическая медицина, 2011. – 423 с.
3. Fedorenko O. A Schizophrenia-linked mutation in PIP5K2A fails to activate neuronal M channels / O. Fedorenko, N. Strutz-Seeböhm, U. Henrion, O. N. Ureche, F. Lang, G. Seeböhm, U. E. Lang // Psychopharmacology. – 2008. – V. 199. - № 1. – P. 47-54.
4. Fedorenko O. PIP5K2A-dependent regulation of excitatory amino acid transporter EAAT3 / O. Fedorenko, C. Tang, M. Sopjani, M. Föllner, E. M. Gehring, N. Strutz-Seeböhm, O. N. Ureche, F. Lang, G. Seeböhm, S. Ivanova, A. Semke, U. E. Lang // Psychopharmacology. – 2009. – V. 206. - № 3. – P. 429-435.
5. Inkster B. Association of GSK3beta polymorphisms with brain structural changes in major depressive disorder / B. Inkster, T. E. Nichols, P. G. Saemann, D. P. Auer, F. Holsboer, P. Muglia, P. M. Matthews // Archives of general psychiatry. – Vol. 66. - № 7. – P. 721-728.
6. Ivanova S. A. Signs apoptosis of immunocompetent cells in patients with depression / S. A. Ivanova, V. Ya. Semke, T. P. Vetlugina, N. M. Rakitina, T. A. Kudyakova, G. G. Simutkin // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2007. – V. 37. -№ 5. – P. 527-530.
7. Li X. Is glycogen synthase kinase-3 a central modulator in mood regulation? / X. Li, R. S. Jope // Neuropsychopharmacology. – 2010. – Vol. 35. - № 11. – P. 2143-2154.

8. Rayasam G. V. Glycogen synthase kinase 3: more than a namesake / G. V. Rayasam, V. K. Tulasi, R. Sodhi, J. A. Davis // *British journal of pharmacology*. – 2009. – Vol. 156. - № 6. – P. 885-898.
9. Saus E. A haplotype of glycogen synthase kinase 3 β is associated with early onset of unipolar major depression / E. Saus, V. Soria, G. Escaramis, J. M. Crespo, J. Valero, A. Gutierrez-Zotes, L. Martorell, E. Vilella, J. M. Menchon, X. Estivill, M. Gratacos, M. Urretavizcaya // *Genes, brain and behavior*. – Vol. 9. - № 7. – P. 799-807.
10. Yoon H. K. Association between glycogen synthase kinase-3beta gene polymorphisms and major depression and suicidal behavior in a Korean population / H. K. Yoon, Y. S. Kim // *Progress in neuropsychopharmacology and biological psychiatry*. – 2010. – Vol. 34. - № 2. – P. 331-334.

Рецензенты:

Аксенов М.М., д.м.н., профессор кафедры психологии развития личности ФГБОУ ВПО «Томский государственный педагогический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Томск.

Невидимова Т.И., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск.