

Akt-GSK-3 İlişkisi: İki Ayrı Yolak İki Ayrı Hastalık

Ceren Şahin, Gökhan Ünal, Feyza Arıcıoğlu

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı ve Psikofarmakoloji Araştırma Birimi, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Feyza Arıcıoğlu
Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı ve Psikofarmakoloji Araştırma Birimi, İstanbul - Türkiye
Elektronik posta adresi / E-mail address: feyza.aricioglu@gmail.com
Kabul tarihi / Date of acceptance: 8 Şubat 2014 / February 8, 2014

ÖZET

Akt-GSK-3 ilişkisi: İki ayrı yolak iki ayrı hastalık

Günümüzde şizofreni ve duygu durum bozukluklarını kapsayan birçok psikiyatrik hastalıkta glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3) hiperaktivitesine işaret edilmektedir. Serin / treonin kinaz ailesinin bir üyesi olan GSK-3'ün ellinin üzerinde proteinin regülasyonunda rol alarak hücre içi fonksiyonlarda yaygın görevlerinin olması, GSK-3 aktivitesi üzerine etkili hücre içi düzenleyici mekanizmaların önemini gündeme getirmiştir. İlgili mekanizmalardan özellikle Akt'in GSK-3 aktivitesi üzerindeki inhibe edici rolü, psikiyatrik hastalıklar açısından oldukça dikkat çekici bir mekanizma olarak karşımıza çıkmaktadır. Nitekim Akt'in iki farklı yolak üzerinden GSK-3 aktivitesini düzenlemesi, depresyon ve şizofreni tablosunda bozulan Akt aktivitesi sonucu GSK-3 hiperaktivitesine neden olmaktadır. Burada GSK-3 aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynayan fosfoinozitol-3 kinaz (PI3K) ve β -arrestin kompleksi üzerinden işleyen Akt aracılı iki farklı yolağın sırasıyla depresyon ve şizofreni tablolarında gösterdikleri değişim ile bu değişimin GSK-3 aktivitesine olan yansımalarına değinilerek, Akt-GSK-3 ilişkisi bakış açısıyla GSK-3 aktivitesi üzerindeki düzenleyici mekanizmaların bu hastalıkların tedavisine getirebileceği olası boyutların önemine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Akt, GSK-3, PI3K, β -arrestin, depresyon, şizofreni

ABSTRACT

The involvement of Akt and GSK-3: Two pathways, two pathology

Today a growing body of evidence has directed much attention to the hyperactivation of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) in several psychiatric disorders including schizophrenia and mood disorders. Regulatory mechanisms of GSK-3 activation have become important issues since GSK-3, a member of serine/threonine kinase family, is identified to have numerous roles in intracellular functions by its effect on regulation of at least fifty protein substrates. Among these, particularly the inhibitory control of GSK-3 by Akt is considered as one of the most intriguing mechanisms in psychiatric manner. Hence, in schizophrenia and depression, disruption of Akt-mediated regulation of GSK-3 via two distinct pathways is resulted in hyperactivated GSK-3. In the present study, alterations of two Akt-mediated regulatory mechanisms of GSK-3; phosphoinositide-3 kinase (PI3K) and β -arrestin complex mediated pathways are reviewed in depression and schizophrenia respectively, and how these alterations reflect GSK-3 activity and consequently contribute to the development of these conditions. Finally the importance of regulatory mechanisms on GSK-3 is highlighted through the aspect of Akt-GSK-3 engagement by possibly bringing novel aspects to the treatments of these disorders.

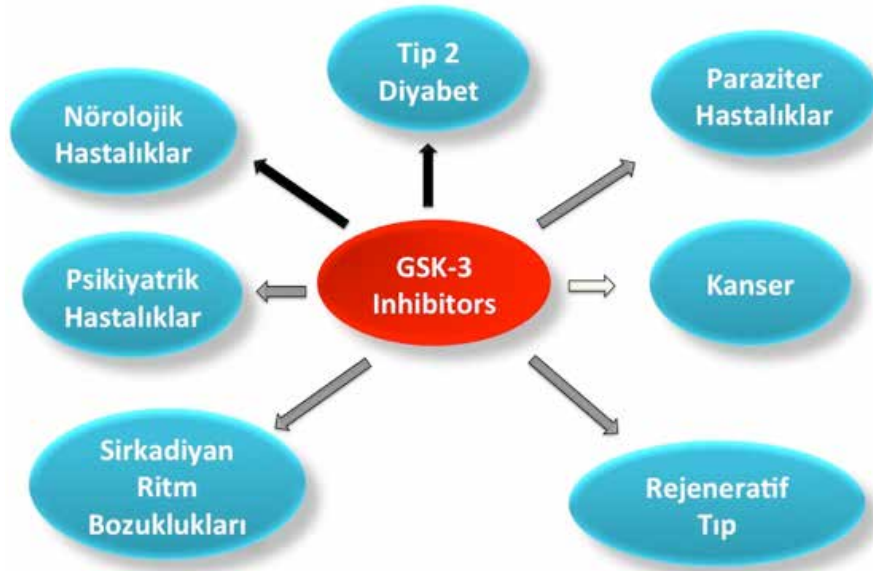
Key words: Akt, GSK-3, PI3K, β -arrestin, depression, schizophrenia

GİRİŞ

Glikojen sentaz kinaz 3 (GSK-3) bir serin / treonin protein kinazdır. İlk kez 1980 yılında keşfedilmiştir ve düzenleyici kinaz olarak tanımlanmıştır (1). Bugünkü bilgilerimizle GSK-3 farklı yollarda etkili ellinin üzerinde proteinin regülasyonunda rol almaktadır. Memelilerde yüksek homoloji gösteren iki izoformu vardır: GSK-3 alfa (GSK α) ve GSK-3 beta (GSK β) (2) (Şekil 1).



Şekil 1: GSK-3 izoformları: GSK-3 α ve GSK-3 β (Gly: glisince zengin bölge, S9 ve S21: N-terminal serin fosforilasyon bölgeleri, Y279 ve Y216: tirozin fosforilasyon bölgeleri, kDa: kilodalton) Doble ve Woodgett 2003'ten modifiye edilmiştir (3).



Şekil 2: GSK-3 inhibitörlerinin etkili olabileceği düşünülen hastalıklar. Siyah oklar güçlü kanıtları, gri oklar orta derecede kanıtları ve beyaz ok henüz ciddi bir kanıt olmadığını sembolize etmektedir. Meijer L. et al, 2014'den modifiye edilmiştir (12).

Her iki izoform da beyinde yaygın olarak bulunmakla birlikte özellikle beta izoformu tüm beyin bölgelerinde bulunmaktadır. GSK-3 hücrel çoğalma, göç, iltihap ve bağışıklık gibi olaylarda pro-inflamatuar sitokin ve interleokin üretimi de dahil olmak üzere, çeşitli protein kinazlar aracılığıyla adaptif değişiklikler, hücre çoğalması, ve hücre içi sinyal yollarını etkileyerek glukoz regülasyonu ve apoptoz başta olmak üzere hem periferde hem de santral sinir sisteminde etkilidir (4-9). GSK-3 aktivitesindeki artışın çok sayıda hastalığın etyopatogenezinde rol aldığı gösterildiğinden beri GSK-3 inhibisyonu yapılarak yeni tedavi yaklaşımları üzerinde çalışılmaktadır (Şekil 2). Özellikle santral sinir sisteminde GSK-3 aktivitesinin, amiloid- β ve nörofibriler yumakların oluşmu, tau proteinlerinin hiperfosforilasyonu, kognitif fonksiyonların düzenlenmesi, nöronal polarizasyon ve aksonal büyüme ve hücre içi sinyalizasyon dolayısıyla nöroadaptif değişiklikler, sinaptik plastisite, çeşitli nörogelişimsel bozukluklar, Alzheimer, depresyon, bipolar bozukluk ve şizofreni de dahil olmak üzere çok sayıda hastalığın patogenezinde rolü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (10,11).

Akt ve GSK-3 Yolağı

GSK-3 gibi serin/treonin kinaz ailesinin üyelerinden biri olan Akt diğer adıyla protein kinaz B, hücre içi sinyal iletiminde yaygın roller üstlenerek birçok hücrel düzenleyici

mekanizmada görev almaktadır. Akt'ın, glikoz metabolizması, çeşitli genlerin transkripsiyonu, hücre proliferasyonu, anjiyogenez, apoptoz ve daha birçok fizyolojik sürece katkıda bulunduğu bilinmektedir. Akt'ın katalitik olarak aktive edilebilmesi için fosfoinozid-3 kinaz (PI3K) tarafından fosforilasyona uğratılması gerekir (13-15). Bazı G proteini ile kenetli reseptörler veya tirozin kinaz B (TrkB) reseptörlerinin uyarılması fosfoinozitol sinyal yolağı üzerinden PI3K aktivitesini arttırarak Akt'ın fosforilasyonu ve aktivasyonu sonuçlanır (11). Fosforile Akt aralarında GSK-3'ün de bulunduğu birçok kendine özgü substratı aktive veya inhibe ederek yukarıda bahsi geçen birçok süreçte rol alır.

Akt'ın GSK-3 üzerindeki düzenleyici rolü günümüzde psikiyatrik hastalıklar açısından oldukça dikkat çekici bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir. Aktivasyonu sonucu Akt, uyarılmamış hücrede defosforile formda aktif olarak bulunan GSK-3'ü fosforile ederek, inaktive eder (16,17). GSK-3 aktivitesinin duygu durum bozuklukları ve şizofreni gibi çok çeşitli psikiyatrik tabloda arttığı gösterilmesi ve artmış GSK-3 aktivitesinin inhibisyonunun söz konusu hastalıkların tedavisinde rol oynayabileceği ile ilgili bulgular, Akt'ın GSK-3 üzerindeki söz konusu negatif kontrol mekanizmasını oldukça önemli bir noktaya taşımaktadır (10,11). Bu noktada daha ilgi çekici olan ise Akt'ın PI3K üzerinden GSK-3 aktivitesini inhibe edici etkisine zıt yönde işleyen β -arrestine bağımlı bir başka yolda görev olarak akti-

vitesinin inhibe olması ve dolayısıyla GSK-3'ün aşırı aktive olmasıdır (14). Akt'ın PI3K ve β -arrestin ile ilişkili söz konusu iki farklı yolda rol alması sonucu GSK-3 aktivitesi üzerinde zıt yönlü etkilerin ortaya çıkması depresyon ve şizofreni tablosunda GSK-3 hiperaktivitesiyle sonuçlanan iki ayrı mekanizma olarak karşımıza çıkmaktadır (11,18,19).

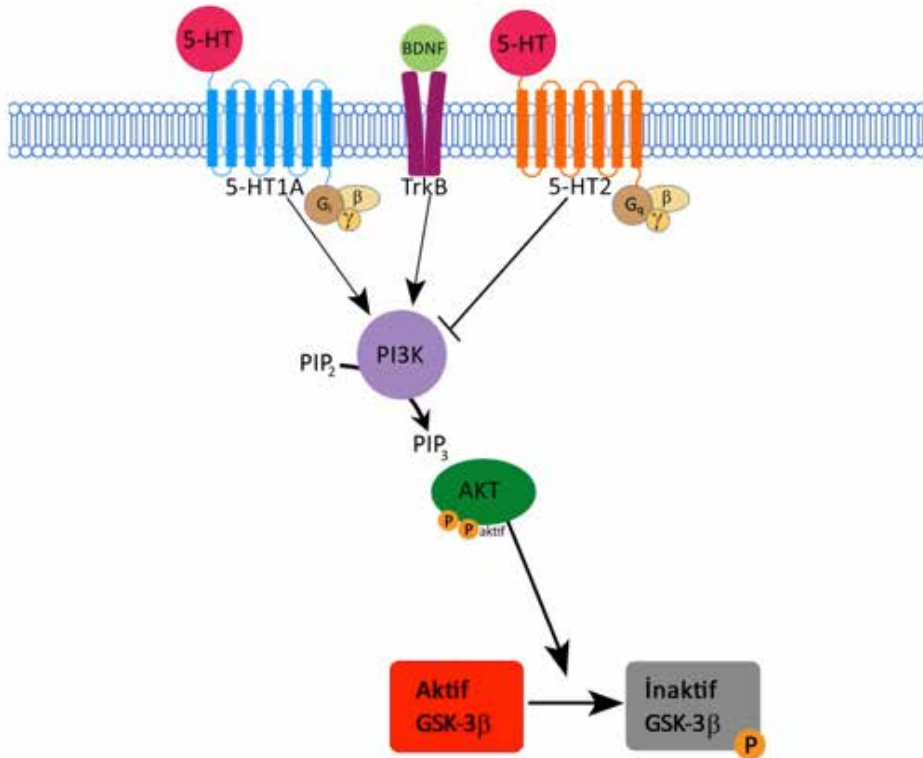
Depresyonda Akt ve GSK-3 İlişkisi: PI3K/Akt Yolağı

Depresyonda özellikle 5-HT1A reseptörleri aracılı serotonerjik aşırımın azaldığı, diğer taraftan 5-HT2 reseptörleri aracılı aşırımın ise arttığı öne sürülmektedir (11). Ayrıca serotonerjik aşırımın yanı sıra BDNF gibi nörotrofik faktörlerin ekspresyon veya fonksiyonlarının azalmasının da depresyon tablosunda önemli rol oynadığı bilinmektedir (20-22). Günümüzde depresyon tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçların tümünün etkisi serotonerjik aşırımı farklı mekanizmalarla arttırarak, serotonin nörotransmisyonunu söz konusu reseptörler aracılı güçlendirmesi esasına dayanır.

İnhibitör G proteini ile kenetli reseptörler ve TrkB resep-

törlerinin stimülasyonu PI3K/Akt sinyal yolağının aktivasyonu ile sonuçlanır (23). Reseptör stimülasyonu fosfoinozitol yolağını kullanarak PI3K aracılı Akt fosforilasyonu ve aktivasyonuna yol açmakta, aktive olan Akt ise kinaz aktivitesiyle GSK-3'ü N-terminal serin rezidüsü üzerinden fosforlayarak inaktive etmektedir (Şekil 3). İnhibitör G proteini ile kenetli reseptörlerden biri olan 5-HT1A reseptörlerinin stimülasyonunun PI3K/Akt üzerinden GSK-3 inhibisyonuna neden olduğunun gösterilmesi, depresyonda azalan 5-HT1A aracılı serotonerjik aşırıma vurgu yaparak, artmış GSK-3 aktivitesinin depresyon tablosunun gelişmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür (11,18). Nitekim depresyona serotonerjik aşırımı arttırarak etkilerini gösteren antidepresan türevlerin Ser-9 bölgesinden GSK-3 β fosforilasyonuna neden olarak anormal GSK-3 aktivitesini azalttıkları birçok çalışma ile gösterilmiş durumdadır. Diğer taraftan GSK-3 inhibitörlerinin hayvanlarda antidepresan benzeri etkiler meydana getirdiği gösterilmiştir (24-26).

Günümüzde depresyonda GSK-3 hiperaktivitesine işaret eden önemli ölçüde çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte PI3K/Akt aracılı GSK-3 aktivitesinde meydana gelen



Şekil 3: GSK-3 aktivitesinin PI3K/Akt yolağı tarafından düzenlenmesi: 5-HT ve TrkB reseptörlerinin rolü. (BDNF: beyin kaynaklı nörotrofik faktör, GSK-3: glikojen sentaz kinaz 3 5-HT: 5-hidroksitriptamin, PI3K: fosfoinozitol-3 kinaz, PIP₂: fosfoinozitol bifosfat, PIP₃: fosfoinozitol trifosfat, TrkB: tirozin kinaz B, P: fosfor)

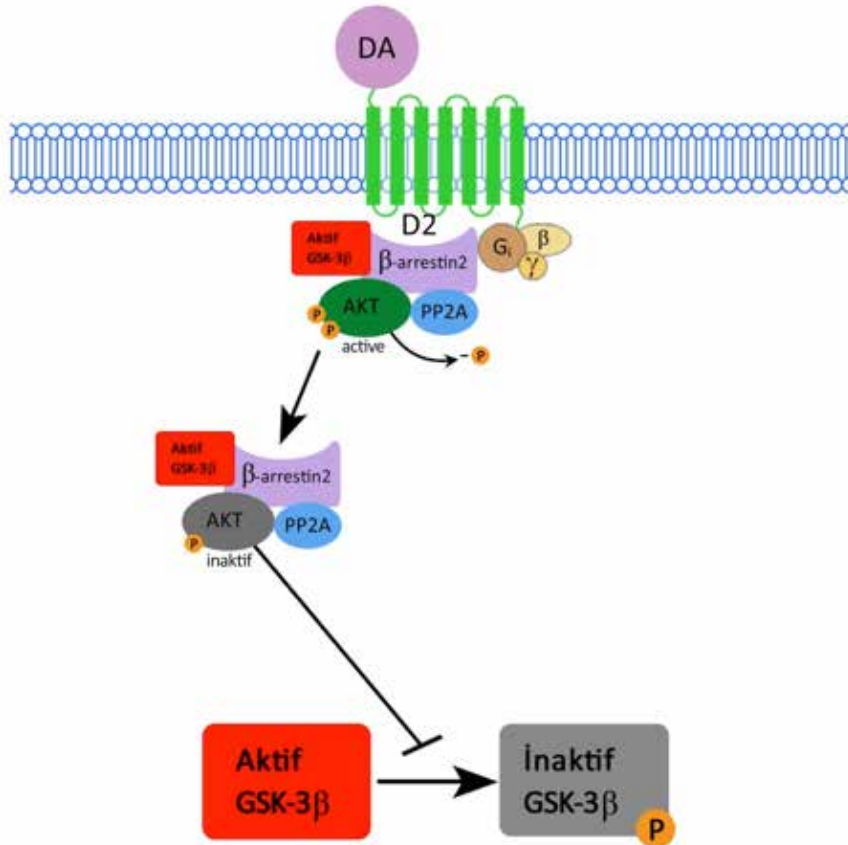
artma veya azalmanın sırasıyla depresyon tablosuna veya antidepresan tedaviye nasıl bir katkıda bulunduğu mekanizma yönünden henüz net bir biçimde aydınlatılamamıştır. Ancak günümüzde tedavide kullanılan fluoksetin, imipramin, sitalopram gibi bazı antidepresan ilaçların GSK-3 fosforilasyonuna yol açmasının birçok çalışma ile rapor edilmesi, GSK-3 aktivitesini düzenleyen mekanizmaların depresyon tedavisine yeni bir bakış açısı kazandırabileceği düşüncesini destekler niteliktedir (27-30).

Şizofrenide Akt ve GSK-3 İlişkisi: β -Arrestin-Akt-PP2A Yolağı

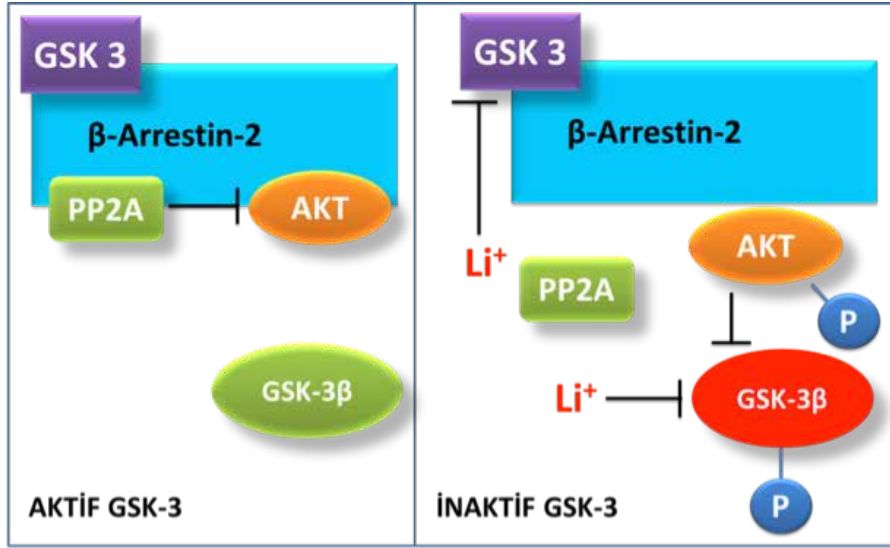
Metabotropik reseptörler ailesine ait olan dopaminerjik reseptörler birçok fonksiyonunu reseptöre kenetli G proteinleri aracılığı ile gerçekleştirmektedir. D1 reseptörleri G proteinlerinden Gas alt tipi ile kenetli olup uyarıldıkları zaman hücre içi cAMP düzeyini yükselterek, D2 reseptörler ise Gai proteini ile kenetli olup hücre içi cAMP düzeyini düşürerek etki gösterirler (14). Ancak dopamin reseptörleri-

nin Akt/GSK-3 yolağı üzerindeki etkisinde cAMP'nin fonksiyonunun olmadığı, β -arrestin isimli yapısal çok fonksiyonlu bir proteinin rol aldığı gösterilmiştir (14). β -arrestin ayrıca reseptör duyarsızlaşması ve internalizasyonunda görevli bir proteindir (19). D2 reseptörlerin aktivasyonu β -arrestinlerin toplanmasını sağlayarak β -arrestin-Akt-PP2A kompleksini oluşturur. Ayrıca, GSK-3'ün bu komplekse β -arrestin üzerinden bağlanarak Akt-PP2A etkileşimini güçlendirdiği gösterilmiştir. Kompleksteki PP2A Akt'ın defosforilasyonunu sağlayarak inhibe eder. Böylece Akt'ın GSK-3 üzerindeki baskılayıcı etkisi kaybolur ve GSK-3 aktivitesinde artış meydana gelir (Şekil 4) (31-33).

Şizofreni patolojisinde GSK-3 aktivitesini düzenleyen mekanizmada bozukluklar olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Şizofrenili hastaların postmortem incelemelerinde hipokampus ve frontal kortekste Akt protein seviyelerinde azalma olduğu rapor edilmiştir. Bu azalma Akt1 izoformunda olup Akt2 ve Akt3'ün etkilenmediği gösterilmiştir (34). Bununla birlikte birçok çalışmada Akt1 mRNA ve protein seviyelerinin ve aktivitesinin şizofrenili hastalarda norma-



Şekil 4: GSK-3 aktivitesinin β -arrestin2-Akt-PP2A kompleksi tarafından düzenlenmesi: D2 reseptörlerinin rolü. (DA: Dopamin, GSK-3: glikojen sentaz kinaz 3, PP2A: protein fosfotaz 2A, P: fosfor)



Şekil 5: Lityum'un GSK-3 aktivitesini inhibe etmesi: β-arrestin2-Akt-PP2A kompleksinin önemi (GSK-3: glikojen sentaz kinaz 3, Li: Lityum, PP2A: protein fosfat 2A, P: fosfor). Valvezan & Klein 2012'den modifiye edilmiştir (41).

le göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (34-36). Şizofrenili hastalarda Akt seviyelerindeki bu azalmalar GSK-3 hiperaktivitesi ile sonuçlanmaktadır.

Günümüzde şizofreni tedavisinde geniş yer tutan antipsikotikler etkilerini bahsedilen yolak üzerinden dopamin reseptörlerini inhibe ederek göstermektedir. Atipik antipsikotikler buna ek olarak 5-HT₂ reseptörlerini de inhibe ederek yukarıda bahsi geçen PI3K/Akt-GSK-3 yolağı üzerinden de etki göstermektedirler. Klasik antipsikotiklerden haloperidol ve klorpromazin uygulamasının fare beyininde fosforile GSK-3β düzeyini artırdığı gösterilmiştir (37,38). Ayrıca Li ve ark. yaptıkları çalışmada atipik antipsikotiklerden klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon ve ziprasidon uygulamalarının fare beyinlerinde GSK-3β fosforilasyonunda artış meydana getirdiklerini bildirmiştir (39). Ayrıca bunu destekler nitelikte in vitro bir çalışmada da SH SY5Y hücrelerine olanzapin uygulanmasının da GSK-3β fosforilasyonunu artırdığı gösterilmiştir (40). Antipsikotikler sınıfında olmasına rağmen lityumun da direkt etkisi ile β-arrestin-Akt-PP2A kompleksinin ayrışmasını sağlayarak Akt'in deaktivasyonunu engellediği ve dolayısı ile GSK-3β aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (Şekil 5).

SONUÇ

Günümüzde şizofreni ve duyu durum bozukluklarını kapsayan birçok psikiyatrik hastalıkta GSK-3 hiperaktivitesine işaret edilmektedir. Birçok çalışma ile antipsikotik, anti-depresan ve bipolar bozuklukta kullanılan lityum gibi bazı ilaçların GSK-3 aktivitesini azalttığı rapor edilmiştir. Ayrıca GSK-3 inhibitörü olarak geliştirilen moleküllerin söz konusu hastalıklarda etkili olabileceğine ilişkin birçok deneysel çalışma mevcuttur. Dolayısıyla GSK-3 aktivitesinin düzenlenmesinde rol alan hücre içi yolakların önemi her geçen gün biraz daha artmaktadır. Söz konusu yolaklardan Akt'in iki farklı mekanizma üzerinden GSK-3 aktivitesini düzenlemesi, depresyon ve şizofreni tablosunda bozulmuş Akt aktivitesi ve GSK-3 hiperaktivitesiyle sonuçlanmaktadır. Akt'in GSK-3 üzerindeki söz konusu negatif kontrol etkisinin GSK-3 aracılı davranış değişikliklerine nasıl yansıdığı ise hala aydınlatılması gereken bir konu niteliğini taşımaktadır. Burada bahsi geçen özellikle depresyon ve şizofreni ilişkisiyle ele alınan Akt-GSK-3 aracılı yolakların aydınlatılması, ilgili hastalıkların tedavisine yeni boyutlar kazandırılması noktasında umut vaat edicidir.

KAYNAKLAR

- Embi N, Rylatt DB, Cohen P. Glycogen synthase kinase-3 from rabbit skeletal muscle. Separation from cyclic-AMP-dependent protein kinase and phosphorylase kinase. *Eur J Biochem.* 1980; 107(2): 519–527.
- Woodgett JR. Molecular cloning and expression of glycogen synthase kinase-3/factor A. *Embo J.* 1990; 9(8): 2431–2438.
- Doble BW, Woodgett JR. GSK-3: tricks of the trade for a multi-tasking kinase. *J Cell Sci.* 2003; 116(7): 1175–1186.
- Kim M, Datta A, Brakeman P, Yu W, Mostov KE. Polarity proteins PAR6 and aPKC regulate cell death through GSK-3beta in 3D epithelial morphogenesis. *J Cell Sci.* 2007; 120(14): 2309–2317.
- Cole AR. GSK-3 as a sensor determining cell fate in the brain. *Front Mol Neurosci.* 2012; 5:4.
- Kim WY, Snider WD. Functions of GSK-3 signaling in development of the nervous system. *Front Mol Neurosci.* 2011; 4: 44.
- Nayak G, Cooper GM. P53 is a major component of the transcriptional and apoptotic program regulated by PI3-kinase/Akt/GSK3 signaling. *Cell Death Dis.* 2012; 3(10): 400.
- Hongo H, Kihara T, Kume T, Izumi Y, Niidome T, Sugimoto H, Akaike A. Glycogen synthase kinase-3beta activation mediates rotenone-induced cytotoxicity with the involvement of microtubule destabilization. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 426(1): 94–99.
- Manceur AP, Tseng M, Holowacz T, Witterick I, Weksberg R, McCurdy RD, Warsh JJ, Audet J. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 enhances the differentiation and reduces the proliferation of adult human olfactory epithelium neural precursors. *Exp Cell Res.* 2011; 317(15): 2086–2098.
- Cole AR. Glycogen synthase kinase 3 substrates in mood disorders and schizophrenia. *FEBS J.* 2013; 280(21): 5213–5227.
- Jope RS, Roh MS. Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK3) in psychiatric diseases and therapeutic interventions. *Curr Drug Targets.* 2006; 7(11): 1421–1434.
- Meijer L, Flajolet M, Greengard P. Pharmacological inhibitors of glycogen synthase kinase 3. *TRENDS in Pharmacological Sciences.* 2004; 25(9): 471–480.
- Beaulieu JM. A role for Akt and glycogen synthase kinase-3 as integrators of dopamine and serotonin neurotransmission in mental health. *J Psychiatry Neurosci.* 2012; 37(1): 7–16.
- Beaulieu JM, Gainetdinov RR, Caron MG. Akt/GSK3 Signaling in the Action of Psychotropic Drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2009; 49: 327–347.
- Emamian ES. AKT/GSK3 signaling pathway and schizophrenia. *Front Mol Neurosci.* 2012; 5(33): 1–12.
- Cross DA, Alessi DR, Cohen P, Andjelkovich M, Hemmings BA. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature.* 1995; 378(6559): 785–789.
- Fang X, Yu SX, Lu Y, Bast Jr RC, Woodgett JR, Mills GB. Phosphorylation and inactivation of glycogen synthase kinase 3 by protein kinase A. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97(22): 11960–11965.
- Hsiung SC, Adlersberg M, Arango V, Mann JJ, Tamir H, Liu KP. Attenuated 5-HT1A receptor signaling in brains of suicide victims: involvement of adenylyl cyclase, phosphatidylinositol 3-kinase, Akt and mitogen-activated protein kinase. *J Neurochem.* 2003; 87(1): 182–194.
- Beaulieu JM, Sotnikova TD, Marion S, Lefkowitz RJ, Gainetdinov RR, Caron MG. An Akt/ β -Arrestin 2/PP2A signaling complex mediates dopaminergic neurotransmission and behavior. *Cell.* 2005; 122(2): 261–73.
- Matrisciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, Scaccianoce S, Panaccione I, Wang L, Ruberto A, Tatarelli R, Nicoletti F, Girardi P, Shelton RC. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *J Psychiatr Res.* 2009; 43(3): 247–254.
- Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry.* 2008; 64(6): 527–532.
- Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, Nakazato M, Watanabe H, Shinoda N, Okada S, Iyo M. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry.* 2003; 54(1): 70–75.
- Johnson-Farley NN, Traykina T, Cowen DS. Cumulative activation of akt and consequent inhibition of glycogen synthase kinase-2 by brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor-1 in cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006; 316(6): 1062–1069.
- Kaidanovich-Beilin O, Milman A, Weizman A, Pick CG, Eldar-Finkelman H. Rapid antidepressant-like activity of specific glycogen synthase kinase-3 inhibitor and its effect on β -catenin in mouse hippocampus. *Biol Psychiatr.* 2004; 55(8): 781–784.
- O'Brien WT, Harper AD, Jove F, Woodgett JR, Maretto S, Piccolo S, Klein PS. Glycogen synthase kinase-3 β haploinsufficiency mimics the behavioral and molecular effects of lithium. *J Neurosci.* 2004; 24(30): 6791–6798.
- Gould TD, Einat H, Bhat R, Manji HK. AR-A014418, a selective GSK-3 inhibitor, produces antidepressant-like effects in the forced swim test. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004; 7(4): 387–390.
- Li X, Zhu W, Roh MS, Friedman AB, Rosborough K, Jope RS. In vivo regulation of glycogen synthase kinase-3 beta (GSK3beta) by serotonergic activity in mouse brain. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29(8): 1426–1431.
- Sutton LP, Rushlow WJ. The effects of neuropsychiatric drugs on glycogen synthase kinase-3 signaling. *Neuroscience.* 2011; 199: 116–124.
- Liu R, Dang W, Jianting M, Su C, Wang H, Chen Y, Tan Q. Citalopram alleviates chronic stress induced depression-like behaviors in rats by activating GSK3 β signaling in dorsal hippocampus. *Brain Res.* 2012; 1467: 10–17.
- Chen YC, Tan QR, Dang W, Wang HN, Zhang RB, Li ZY, Lin H, Liu R. The effect of citalopram on chronic stress-induced depressive-like behavior in rats through GSK3 β / β -catenin activation in the medial prefrontal cortex. *Brain Res Bull.* 2012; 88(4): 338–344.

31. Beaulieu JM, Sotnikova TD, Yao WD, Kpckeritz L, Woodgett JR, Gainetdinov RR, Caron MG. Lithium antagonizes dopamine-dependent behaviors mediated by Akt/glycogen synthase kinase 3 signaling cascade. *Proc Natl Acad Sci.* 2004; 101(14): 5099–5104.
32. Skinbjerg M, Ariano MA, Thorsell A, Heilig M, Halldin C, Innis RB, Sibley DR. Arrestin3 mediates D2 dopamine receptor internalization. *Synapse.* 2009; 63: 621–624.
33. Klewe IV, Nielsen SM, Tarpo L, Urizar E, Dipace C, Javitch JA, Gether U, Egebjerg J, Christensen KV. Recruitment of β -arrestin2 to the dopamine D2 receptor: insights into anti-psychotic and anti-parkinsonian drug receptor signaling. *Neuropharmacology.* 2008; 54: 1215–1222.
34. Emamian ES, Hall D, Birnbaum MJ, Karayiorgou M, Gogos JA. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3 β signaling in schizophrenia. *Nat Genet.* 2004; 36(2): 131-137.
35. Ksiezak-Reding Z, Riggio H, Haroutunian SV, Pasinetti GM. Insulin receptor deficits in schizophrenia and in cellular and animal models of insulin receptor dysfunction. *Schizophr Res.* 2006; 84: 1-14.
36. Thiselton DL, Vladimirov VI, Kuo PH, McClay J, Wormley B, Fanous A, O'Neill FA, Walsh D, Van den Oord EJ, Kendler KS, Riley BP. AKT1 is associated with schizophrenia across multiple symptom dimensions in the Irish study of high density schizophrenia families. *Biol. Psychiatry.* 2008; 63: 449–457.
37. Park SW, Phuong VT, Lee CH, Lee JG, Seo MK, Cho HY, Fang ZH, Lee BJ, Kim YH. Effects of antipsychotic drugs on BDNF, GSK-3 β , and β -catenin expression in rats subjected to immobilization stress. *Neurosci Res.* 2011; 71(4): 335-340.
38. Basta-Kaim A, Budziszewska B, Jagła G, Nowak W, Kubera M, Lasoń W. Inhibitory effect of antipsychotic drugs on the Con A- and LPS-induced proliferative activity of mouse splenocytes: a possible mechanism of action. *J Physiol Pharmacol.* 2006; 57(2): 247-264.
39. Li X, Rosborough KM, Friedman AB, Zhu W, Roth KA. Regulation of mouse brain glycogen synthase kinase-3 by atypical antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007; 10(1): 7-19.
40. Lee JG, Cho HY, Park SW, Seo MK, Kim YH. Effects of olanzapine on brain-derived neurotrophic factor gene promoter activity in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010; 34(6): 1001-1006.
41. Valvezan AJ, Klein PS. GSK-3 and Wnt signaling in neurogenesis and bipolar disorder. *Front Mol Neurosci.* 2012; 30: 5:1.