

## МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПСИХОПАТОЛОГИЯХ

### Обзор

© 2017 В.М. Меркулов, Т.И. Меркулова, Н.П. Бондарь\*

Институт цитологии и генетики СО РАН 630090, Новосибирск,  
Россия; электронная почта: nbondar@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 18.10.16  
После доработки 30.11.16

Предъявление стрессовых событий вызывает активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, приводя к повышенному уровню глюкокортикоидных гормонов (ГК). Длительное повышение уровня ГК приводит к нарушению функций нейронов головного мозга, снижает плотность синапсов, и вызывает угнетение нейрональной пластичности. На фоне хронического стресса развивается пониженная чувствительность к ГК – глюкокортикоидная резистентность, которая является одним из характерных признаков стресс-индуцированных психопатологий. В настоящем обзоре рассмотрены имеющиеся в литературе данные о предполагаемых молекулярных механизмах развития глюкокортикоидной резистентности различных структур головного мозга. Эти сведения включают результаты исследований экспрессии гена, кодирующего рецептор глюкокортикоидных гормонов (ГР), а также продукции белковых изоформ ГР и его посттрансляционных модификаций. В обзоре описаны изменения экспрессии гена FKBP5 – участника ультракороткой петли обратной связи глюкокортикоидного сигнального пути в клетке, и эпигенетические модификации, происходящих как под действием ГК, так и под действием стрессирующих факторов, а также данные по нормализующему действию ряда антидепрессантов на перечисленные процессы. Кроме того, описаны полиморфизмы генов *GR* и *FKBP5*, ассоциированные со стресс-индуцированными психическими расстройствами, и обсуждается их возможная роль в формировании глюкокортикоидной резистентности при этих патологиях.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** глюкокортикоидная резистентность, стресс-индуцированные психопатологии, рецептор глюкокортикоидов, FK506 binding protein 5 (FKBP5), эпигенетические модификации.

Хронический стресс вносит большой вклад в развитие различных психопатологий, включая тяжелое депрессивное расстройство и биполярное расстройство [1, 2]. В норме при кратковременном стрессе происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), что приводит к выбросу глюкокортико-

идных гормонов (ГК) (кортизола у человека и кортикостерона у грызунов) надпочечниками [3]. Проникая в клетки, эти гормоны связываются с рецептором глюкокортикоидов (ГР), NR3C1, после чего ГР переходит в клеточные ядра и осуществляет позитивную или негативную регуляцию множества генов, присоединяясь к узнаваемым им участкам ДНК и/или вступая в белок-белковые взаимодействия с другими факторами транскрипции [4–6]. Изменение экспрессии значительной части этих генов под действием ГК обеспечивает адекватную реакцию организма на стресс, а также завершение стрессового ответа [3, 7]. В частности, активация ГР в нейронах паравентрикулярного ядра гипоталамуса и кортикотрофах аденогипофиза, ингибируя, соответственно, экспрессию генов *CRH* и *POMC* [8, 9], запускает механизм отрицательной обратной связи, снижающий актив-

Принятые сокращения: ГК – глюкокортикоидные гормоны, глюкокортикоиды; ГР – рецептор глюкокортикоидных гормонов; ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система; АКТГ – адренокортикотропный гормон, кортикотропин; TNF – фактор некроза опухоли; IL1 – интерлейкин 1; UTR – некодирующая область (untranslated region); DNMT – ДНК-метилтрансфераза; GREs – элемент глюкокортикоидной регуляции (glucocorticoid responsive elements); FKBP5 – иммуофилин (FK506 binding protein 5); FKBP4 – иммуофилин (FK506 binding protein 4).

\* Адресат для корреспонденции.

ность ГГНС и тем самым предотвращающий негативные последствия длительного повышения уровня ГК [3, 7].

Однако при хроническом стрессе и ряде связанных со стрессом психических расстройств механизм отрицательной обратной связи, регулирующий активность ГГНС, нарушается. Клинические исследования показывают, что при этих патологических состояниях, как правило, наблюдается гиперактивность ГГНС в сочетании с пониженным ингибирующим эффектом ГК на продукцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола (глюкокортикоидной резистентностью), выявляемым в дексаметазоновом тесте [10–15], а также в комбинированном тесте подавления дексаметазоном/стимуляции кортикотропин-релизинг-гормоном (Dex-CRH test) [16, 17]. В частности, в случае тяжелого депрессивного расстройства, которое характеризуется длительным подавленным настроением, а также значительными изменениями нейровегетативных и когнитивных функций, глюкокортикоидная резистентность наблюдается примерно у 80% пациентов и считается наиболее высоко воспроизводимой физиологической характеристикой данного заболевания [11, 14]. Нарушения функционирования ГГНС, включая развитие глюкокортикоидной резистентности, характерны также для пациентов с униполярными и биполярными аффективными расстройствами [18, 19].

Известно также, что длительное повышение уровня ГК при хроническом стрессе оказывает существенное влияние на нейрональную пластичность мозга. Показано, что нарушения взаимосвязей между нейронами является одной из общих характеристик стресс-индуцированных психических заболеваний [20]. В частности, стресс оказывает сильное воздействие на дендриты и постсинаптические дендритные шипики во многих структурах мозга. В гиппокампе хронический стресс приводит к атрофии апикальных дендритов пирамидальных нейронов в зонах СА1 и СА3 и снижению плотности дендритных шипиков на постсинаптических нейронах [21–24]. Кроме того, хорошо известно, что хронический стресс нарушает процессы нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа [25, 26]. В целом, возникающая резистентность к действию основного гормона стресса может рассматриваться как одно из проявлений пластичности мозга, поскольку развивается под влиянием хронических воздействий и кардинально меняет ответ клетки на внешние стимулы. Соответственно, нормализация активности ГГНС является важной предпосылкой успешного лечения стресс-индуцированных заболеваний и восста-

новления процессов нейрональной пластичности [11, 17, 20]. Как известно, в механизм терапевтического действия многих антидепрессантов входит восстановление ГР-опосредованного механизма отрицательной обратной связи, снижающий активность ГГНС [14, 27, 28].

В настоящем обзоре рассмотрены молекулярные основы формирования глюкокортикоидной резистентности клеток мозга при длительном воздействии стрессорных факторов, которые могут быть связаны с экспрессией ГР и его посттрансляционными модификациями, уровнем экспрессии ко-шаперона ГР – FKBP5 и ГР-опосредованным паттерном эпигенетических модификаций, а также приведены примеры нормализации системы глюкокортикоидного ответа под действием антидепрессантов.

### **СНИЖЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГР И ЕГО ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ КАК ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ**

Рецептор глюкокортикоидных гормонов (ГР) является лиганд-зависимым фактором транскрипции, регулирующим экспрессию сотен генов. В отсутствие гормона ГР удерживается в цитоплазме клетки в комплексе с несколькими молекулярными шаперонами, а после связывания с гормоном высвобождается из этого комплекса и переходит в клеточное ядро, где взаимодействует со специфическими участками ДНК (GREs – glucocorticoid responsive elements) генов-мишеней ГК, что приводит к активации либо репрессии этих генов [4–6]. Поскольку ГР занимает центральное место в механизме глюкокортикоидной регуляции, изменения уровня его экспрессии изначально рассматривались в качестве наиболее вероятной причины развития глюкокортикоидной резистентности при психических расстройствах [11, 14].

В начале исследований (в период 1985–1997 гг.) было проведено большое число работ по сравнению содержания ГР в клетках крови и фибробластах пациентов, страдающих тяжелой депрессией, и здоровых волонтеров. В этих работах количество рецептора оценивали по связыванию меченого гормона белками цельного клеточного экстракта или цитозоля. В первом случае не было обнаружено никаких различий в содержании ГР у больных и здоровых индивидуумов, а во втором наблюдалось небольшое снижение уров-

ня ГР, однако, вероятнее всего, оно было обусловлено переходом рецептора в клеточные ядра [14].

Позднее были начаты исследования экспрессии гена, кодирующего ГР, в постмортальных образцах, взятых из различных структур мозга пациентов со стресс-индуцированными патологиями и людей, не страдавших подобными расстройствами. Полученные результаты не вполне совпадают и зависят от исследуемого района мозга. Например, с помощью гибридизации *in situ* не было зафиксировано изменений уровня мРНК ГР в гиппокампе у шести покончивших самоубийством лиц с тяжелой депрессией в сравнении с контролем [29]. Использование ПЦР в режиме реального времени также не выявило различий в содержании тотальной мРНК ГР в миндалине, гиппокампе, нижней лобной и поясной извилинах и прилежащих ядрах у шести пациентов с тяжелым депрессивным расстройством по сравнению с шестью лицами, не страдавшими никакими психическими нарушениями [30]. В противоположность этому, методом гибридизации *in situ* было показано снижение содержания мРНК ГР в слоях III–VI фронтальной коры у пациентов с депрессией, в слоях III и VI энторинальной коры и в основании гиппокампа у больных с биполярным расстройством по сравнению с контролем (в каждой группе было по 15 образцов) [31]. Аналогично, с помощью того же метода было зарегистрировано снижение содержания мРНК ГР в базолатеральных и латеральных ядрах миндалины у пациентов с биполярным расстройством [32].

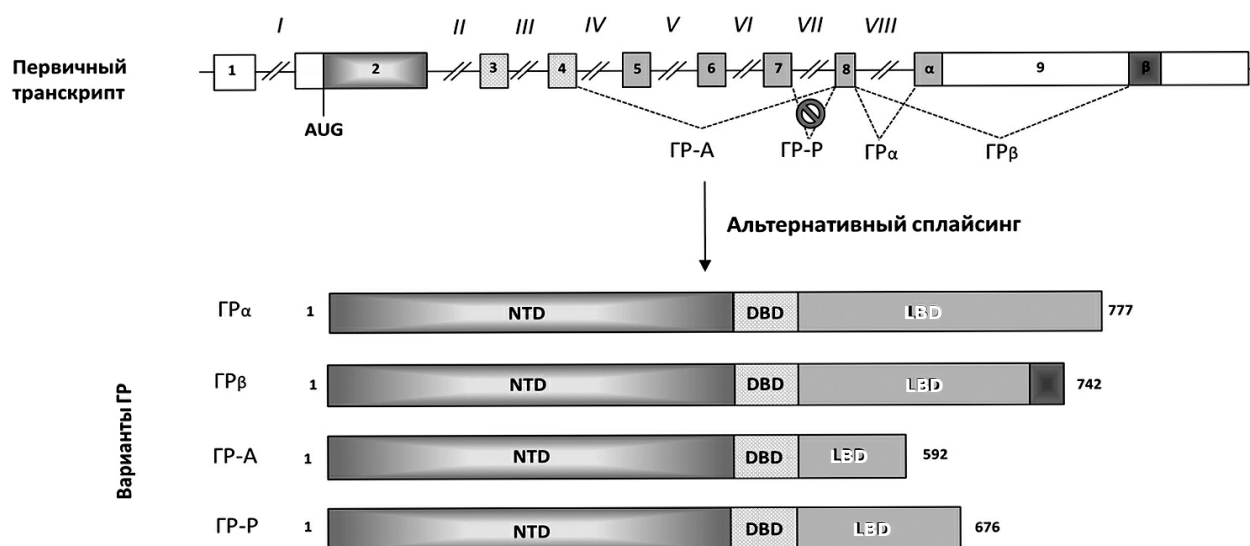
Депонированные в базах данных результаты сравнительных исследований транскриптомов постмортальных образцов различных отделов мозга пациентов, страдающих психическими расстройствами, и здоровых индивидуумов являются еще одним источником, из которого можно извлечь сведения об уровне экспрессии ГР при этих патологиях. Нами был проведен анализ таких данных, полученных с использованием гибридизации на микрочипах (microarray) и массового параллельного секвенирования (RNA-seq). Сравнение образцов фронтальной коры головного мозга 25 пациентов с тяжелым депрессивным расстройством и, соответственно, 25 здоровых людей (GEO NCBI database: GSE54570 и GSE54575 [33]), а также 18 пациентов с биполярным расстройством и 18 здоровых людей (NCBI BioProject Accessions: PRJNA235930 и PRJNA231202 [34]) не выявило достоверных различий в уровне тотальной мРНК ГР у здоровых и больных людей.

Таким образом, на основании накопленных к настоящему времени данных можно сделать

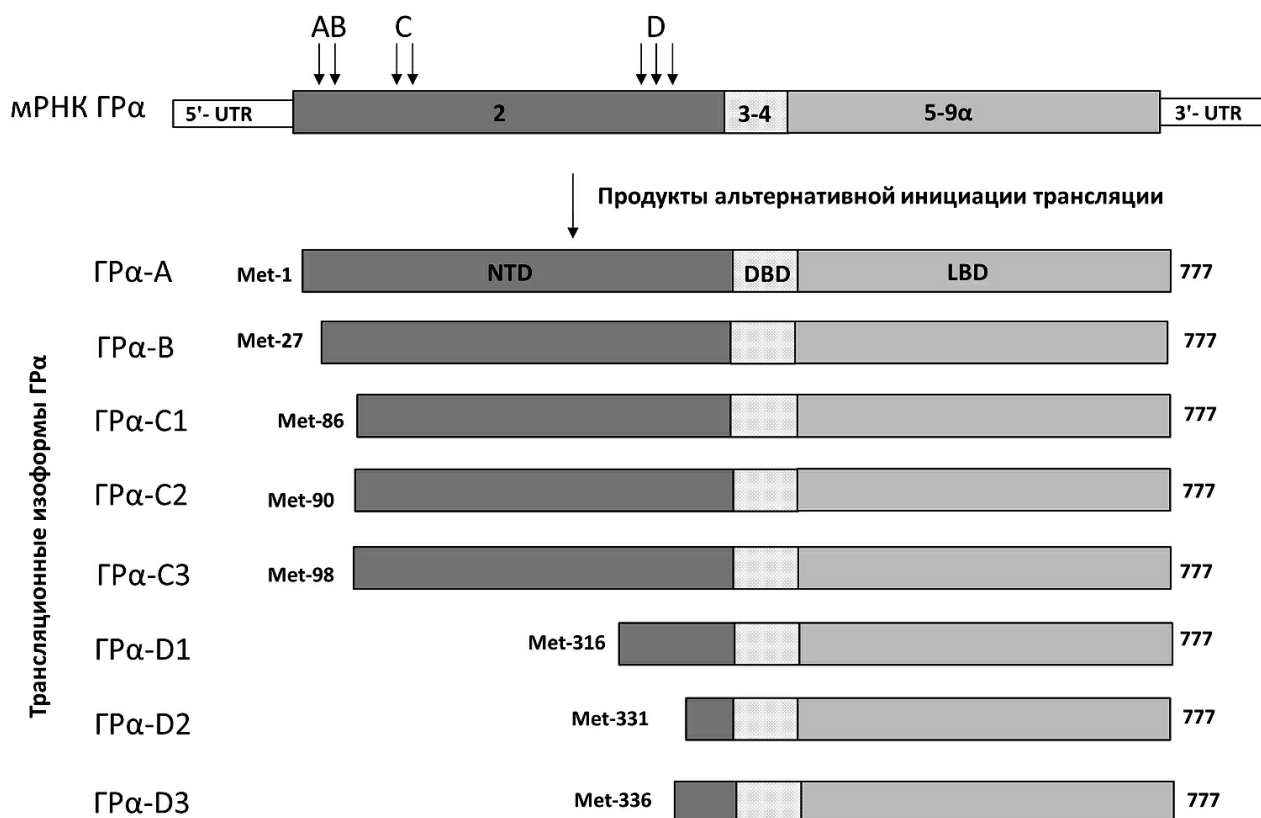
предварительное заключение о том, что глюкокортикоидная резистентность при психических расстройствах вряд ли связана с глобальным снижением уровня мРНК ГР в структурах головного мозга у основной массы пациентов. Однако это не исключает как уменьшения уровня экспрессии гена ГР у отдельных больных, так и радикального снижения его экспрессии в определенных отделах мозга, следовательно, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Важно также отметить, что в настоящее время при обсуждении уровня экспрессии ГР, как правило, имеют в виду «классическую» изоформу этого белка – ГР $\alpha$  (777 а.о.), которая в отсутствие гормона находится в цитоплазме клетки в комплексе с белками теплового шока, и функционирует как лигандзависимый транскрипционный фактор. Однако структура гена ГР допускает образование множества функционально различающихся изоформ этого белка за счет альтернативного сплайсинга мРНК (рис. 1) и использования альтернативных стартов трансляции (рис. 2) [35, 36]. Так, изоформа ГР $\beta$  (742 а.о.) образуется в результате использования альтернативного акцепторного сайта сплайсинга в экзоне 9 (рис. 1). ГР $\beta$ -изоформа не способна связываться с гормоном и является доминантным ингибитором ГР $\alpha$  [37]. Помимо ингибирования действия ГР $\alpha$ , ГР $\beta$  обладает собственными регуляторными функциями, индуцируя/репрессировав множество генов, не регулируемых ГР $\alpha$  [38, 39]. В норме в большинстве тканей и клеточных линиях содержание ГР $\beta$  либо в десятки раз ниже количества ГР $\alpha$ , либо эта изоформа вообще не детектируется [40]. Однако  $\beta$ -изоформа может стать доминирующей при обработке клеток провоспалительными цитокинами TNF и IL1, что является механизмом развития глюкокортикоидной резистентности этих клеток [41]. Высокий уровень ГР $\beta$  наблюдается также у ряда пациентов с нечувствительными к гормональной терапии формами астмы, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, острой лимфобластной лейкемии и др. [42]. Теоретически глюкокортикоидная резистентность может быть связана и с повышением продукции других изоформ ГР: ГР-П и ГР-А (рис. 1), также неспособных связывать гормон [43].

Пока работы по целенаправленному изучению представленности мРНК изоформ ГР в структурах мозга при психических расстройствах немногочисленны, однако, их результаты представляют существенный интерес. В частности, обнаружено снижение доли мРНК для ГР $\alpha$  (при неизменном общем пуле мРНК ГР) в постмортальных образцах миндалины и поясной извилины у 6 больных тяжелым депрессивным расстройством



**Рис. 1.** Изоформы ГР, образующиеся в результате альтернативного сплайсинга. Экзоны обозначены арабскими цифрами (не кодирующие белок участки не закрашены), интроны – римскими, α и β – участки экзона 9, кодирующие C-конец ГРα и ГРβ соответственно. NTD – аминотерминальный домен, DBD – ДНК-связывающий домен, LBD – лиганд-связывающий домен; цифры справа – длина белковой молекулы в а.о. Знак «круг с чертой» показывает, что расположенный между экзонами 7 и 8 интрон VII не вырезается. В самом начале этого интрона в рамке считывания расположен стоп-кодон, что приводит к синтезу белка (ГР-Р) с укороченным на 101 а.о. лиганд-связывающим доменом, не способным связывать глюкокортикоиды



**Рис. 2.** Трансляционные изоформы ГРα. Стрелками с буквами А–D указано положение альтернативных AUG-кодонов (число стрелок соответствует числу AUG-кодонов) в мРНК, с которых транслируются соответствующие изоформы, цифры внутри – номера экзонов. NTD – аминотерминальный домен, DBD – ДНК-связывающий домен, LBD – лиганд-связывающий домен; цифры справа – порядковый номер последнего а.о.

по сравнению с 6 здоровыми людьми [30]. Аналогично, исследование содержания мРНК для ГР $\alpha$  и ГР $\beta$ , а также соответствующих вариантов белка с помощью ПЦР в реальном времени и вестерн-блоттинга показало снижение доли как мРНК для ГР $\alpha$ , так и данной изоформы рецептора в префронтальной коре и миндалине, но не в гиппокампе, у 24 жертв суицида по сравнению с контролем [44]. Кроме того, было установлено, что расположенный в некодирующей части экзона 9 гена ГР полиморфизм (rs6198, A→G), ассоциирован с тяжелым депрессивным расстройством и преобладанием депрессивных симптомов при биполярном расстройстве [45]. Известно, что данная одонуклеотидная замена разрушает участок дестабилизации в 3'-UTR мРНК ГР $\beta$  – AUUUA (превращая его в GUUUA), что приводит к увеличению продолжительности жизни этой мРНК и, соответственно, накоплению ГР $\beta$ -изоформы [46]. Поскольку именно ГР $\alpha$  является изоформой, обеспечивающей «правильный» глюкокортикоидный ответ, логично предполагать, что снижение ее доли может быть причиной глюкокортикоидной резистентности.

Оказалось, что развитие глюкокортикоидной резистентности при психопатологиях может быть связано также и с повышенной продукцией некоторых трансляционных изоформ ГР (рис. 2). В частности, в экзоне 2, который является первым транслируемым экзоном гена ГР (рис. 1) найден полиморфизм (ER22/23EK), включающий две сцепленные одонуклеотидные замены в кодонах 22 и 23. Первая замена является синонимичной, меняющей триплет GAG на GAA, оба кодирующей глутаминовую кислоту (E). Вторая, меняя триплет AGG на AAG, приводит к консервативной аминокислотной замене аргинина (R) на лизин (K). Носители измененного варианта гена характеризуются предрасположенностью к развитию депрессии [47], демонстрируют глюкокортикоидную резистентность в дексаметазоновом тесте [48], а также характеризуются более быстрым ответом на терапию антидепрессантами [47]. Было показано, что описанные одонуклеотидные замены в результате изменения вторичной структуры мРНК приводят к повышению продукции менее активной трансляционной изоформы А рецептора по сравнению с более активной изоформой Б, что очевидно и является причиной глюкокортикоидной резистентности у носителей варианта ER22/23EK [49]. Следует также отметить, что соотношение трансляционных изоформ ГР может также меняться под действием ряда внешних факторов, в т.ч. разнообразных стрессоров [35, 50] и тем самым вносить вклад в изменение чувствительности клеток-мишеней к ГК.

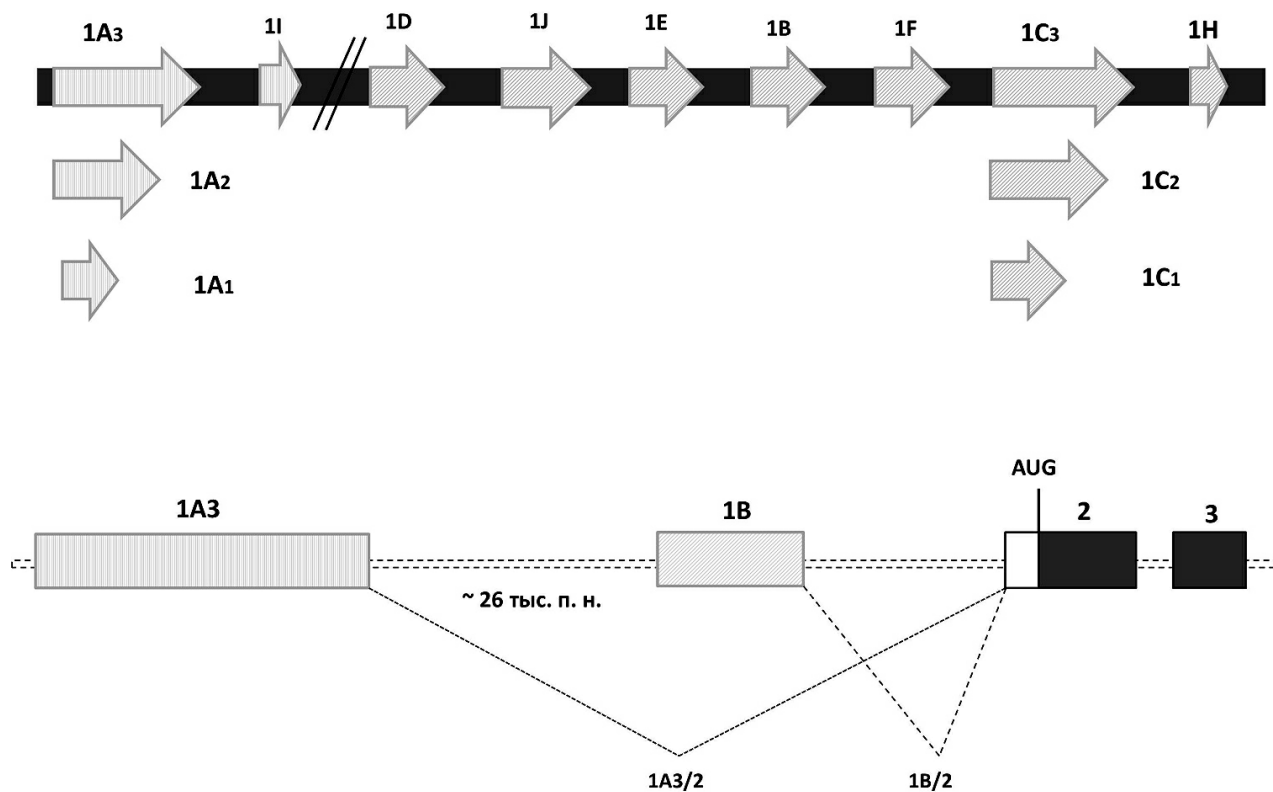
Кроме того, хотя в геноме млекопитающих находится только один ген, кодирующий ГР, этот ген имеет не менее 9 альтернативных промоторов с прилежащими к ним нетранслируемыми первыми экзонами, что приводит к образованию серии транскриптов с различными 5'-UTR (рис. 3) [51, 52]. Оказалось, что пропорции содержания этих транскриптов также могут меняться при психических расстройствах. В частности, при тяжелом депрессивном расстройстве в ряде структур мозга наблюдалось меньше транскриптов, содержащих экзоны 1В, 1С и 1F, и больше – содержащих экзоны 1D и 1J [30]. Интересно, что экзон 1F гена ГР человека является ортологом экзона 1(7) генов ГР мыши и крысы. Ранее на этих животных было показано, что пренатальный стресс или сниженная материнская забота в ранний постнатальный период приводят к повышению метилирования предшествующего этому экзону промотора, снижению экспрессии ГР и уменьшению эффективности ГР-опосредованной отрицательной обратной связи [53, 54]. Однако в работе Alt et al. [30] никаких различий в уровне метилирования предшествующего экзону 1F промотора у больных и здоровых людей обнаружено не было. Тем не менее поскольку размер и структура 5'-UTR играют большую роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии гена ГР, оказывая влияние на стабильность мРНК, эффективность трансляции и образование белковых изоформ [52], можно предполагать, что изменение соотношения транскриптов, берущих начало с разных промоторов этого гена, также может вносить определенный вклад в механизмы глюкокортикоидной резистентности при психических заболеваниях.

Еще одним механизмом, который может участвовать в формировании резистентности к ГК, могут быть посттрансляционные модификации ГР. Наиболее изученной из этих модификаций является фосфорилирование. Фосфорилирование ГР человека осуществляется, главным образом, по пяти остаткам серина (S203, S211, S113, S226 и S141) в N-концевом домене белка-рецептора (рис. 4) [55, 56], основной функцией которого является регуляция транскрипции генов-мишеней за счет взаимодействия с компонентами базальной транскрипционной машины [57] и/или с кофакторными белками [58]. Известно, что статус фосфорилирования может контролировать активацию, субклеточную локализацию и оборот ГР [56, 59]. Фосфорилирование осуществляется циклинзависимыми протеинкиназами (S203, S211, S226), митогенактивируемыми киназами (S211, S226), казеин-киназой II (S113) и индуцируемой сыво-

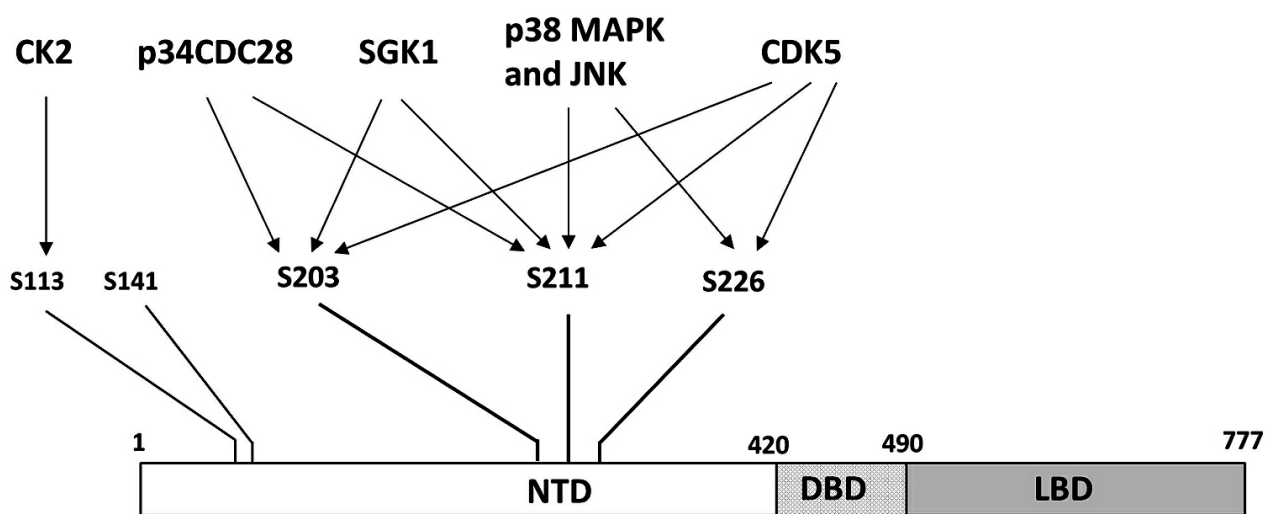
роткой и глюкокортикоидами киназой 1 (S203, S211) [56, 60–62].

В настоящее время с формированием глюкокортикоидной резистентности при психических расстройствах связывают, главным образом, по-

вышение уровня фосфорилирования по остатку серина в позиции 226 рецепторного белка [63]. Известно, что фосфорилирование ГР в этой позиции ингибирует трансактиваторную функцию рецептора и способствует его выходу из клеточ-



**Рис. 3.** Альтернативные нетранслируемые экзоны 1 гена ГР человека. Сверху – схематическое изображение экзонов (показаны светлыми стрелками). Снизу – альтернативный сплайсинг на примере присоединения экзонов 1A3 и 1B к экзону 2 гена ГР. AUG – старт трансляции



**Рис. 4.** Сайты фосфорилирования в аминоктерминальном домене ГР и соответствующие протеинкиназы. Обозначения см. в подписи к рис. 2

ного ядра [59, 61], что позволяет рассматривать данную модификацию в качестве возможной причины глюкокортикоидной резистентности. Получен ряд косвенных доказательств в пользу данного предположения. В частности, на экспериментальной модели формирования депрессивно-подобного поведения у крыс установлено, что хронический стресс, вызванный социальной изоляцией, приводит к повышению фосфорилирования ГР по остатку серина 246 (соответствующему S226 ГР человека) в гиппокампе, а применение антидепрессанта флуоксетина нормализует как уровень фосфорилирования S246, так и поведение животных [64]. При исследовании механизма антидепрессивных эффектов экстракта корня белой шелковицы (*Morus alba L*) и прополиса в гиппокампе крыс и мышей также было показано снижение фосфорилирования по остатку серина, соответствующему S226 ГР человека (S246 у крыс и S234 у мышей). Одновременно в гиппокампе крыс наблюдалось усиление фосфорилирования ГР по S232, а у мышей — по S220 [65]. Эти сайты соответствуют S211 в ГР человека, и, как известно, фосфорилирование ГР в данной позиции приводит к повышению его трансактиваторной функции [62]. Таким образом, эти препараты существенно усиливают активность рецепторного белка, что, по-видимому, и приводит к антидепрессивному эффекту. Кроме того, показан повышенный уровень фосфорилирования S226 ГР в лейкоцитах пациентов с тяжелым депрессивным расстройством по сравнению с контролем [66]. В целом же, совокупность полученных данных указывает на вовлеченность фосфорилирования по остатку серина в позиции 226 ГР в механизмы глюкокортикоидной резистентности и на перспективность дальнейшего развития работ в этом направлении.

#### УЧАСТИЕ БЕЛКА FKBP5 В МЕХАНИЗМАХ ФОРМИРОВАНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Имунофилин FKBP5 (FKBP51) является компонентом мультибелкового комплекса, в составе которого ГР удерживается в цитоплазме клетки [67]. Этот комплекс включает одну молекулу белка-рецептора, димер белка теплового шока HSP90 и ряд других молекулярных шаперонов и ко-шаперонов (HSP70, DnaJ/HSP40, p23, Нор, FKBP5 и др.), которые необходимы для придания рецепторному белку гормон-связывающей конформации и обеспечивают его защиту от протеолитической деградации [68, 69].

После связывания гормона FKBP5, находящийся в составе ГР-содержащего комплекса, быстро замещается другим иммунофилином — FKBP4 (FKBP52), после чего комплекс перемещается в ядро клетки [70] за счет непосредственного контакта FKBP4 с моторным белком динеином, способным двигаться вдоль микротрубочек цитоскелета по направлению к ядру [71].

Известно, что экспрессия гена *FKBP5* у человека, также как и у экспериментальных животных, индуцируется ГК. С использованием доступного клинического материала (клеток крови и бронхиального эпителия) было показано, что под действием ГК увеличивается содержание как мРНК *FKBP5*, так и соответствующего белкового продукта [72–75]. Эксперименты на животных позволили установить, что глюкокортикоидная индукция *FKBP5* происходит также во всех отделах головного мозга [76, 77]. В гене *FKBP5* человека найдено множество сайтов связывания ГР, которые расположены в интронах 2, 5 и 7 [73, 78, 79]. Взаимодействие активированного гормоном ГР с этими сайтами запускает внутриклеточную ультра-короткую петлю обратной связи, когда под действием ГК повышение транскрипции гена *FKBP5* и содержания белка FKBP5 в цитоплазме тормозит переход ГР в клеточные ядра и тем самым снижает влияние этих гормонов на экспрессию генов-мишеней ГР. К числу таких генов относятся *CRH* и *POMC*, снижение ингибирования экспрессии которых под действием ГК может служить основой развития глюкокортикоидной резистентности при хроническом стрессе и связанных с ним психопатологиях (рис. 5) [18, 80, 81].

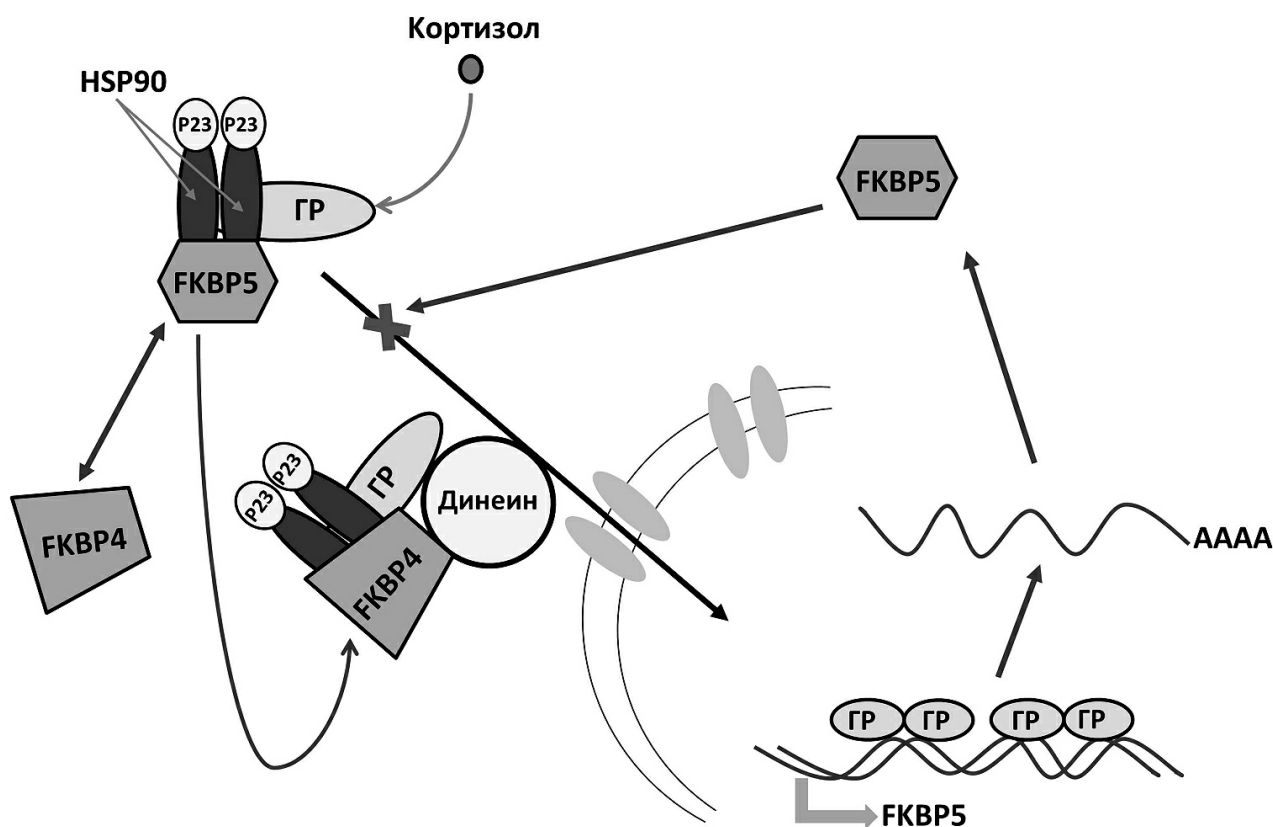
Прямые доказательства существования FKBP5-обусловленной глюкокортикоидной резистентности были получены при изучении южноамериканских беличьих обезьян (саймири). Для саймири характерен повышенный уровень кортизола в плазме крови (в 50–100 раз) по сравнению с остальными приматами, включая человека, однако эти животные не обнаруживают никаких признаков гиперкортизолемии [82]. Оказалось, что глюкокортикоидная резистентность органов-мишеней саймири обусловлена как повышенным уровнем экспрессии *FKBP5*, так и особыми свойствами кодируемого им белка. Было показано, что содержание FKBP5 в цитозоле клеток беличьих обезьян увеличено на порядок, что затрудняет обмен FKBP5 на FKBP4 и, тем самым, препятствует транспорту ГР в клеточные ядра [83, 84]. Кроме того, показано существенное снижение сродства рецептора к ГК в том случае, если в ГР-содержащем мультибелковом комплексе находится FKBP5 саймири [85].

Данные, указывающие на вовлеченность FKBP5 в механизмы глюкокортикоидной резистентности, были также получены на моделях хронического стресса у экспериментальных животных, приводящего к развитию депрессивно-подобного состояния. В частности, было показано [86] повышение экспрессии гена *Fkbp5* и содержания кодируемого им белка в вентральном и дорзальном отделах гиппокампа, а также префронтальной коре головного мозга крыс, подвергнутых хроническому мягкому стрессу (chronic mild stress). Соответственно, в указанных структурах мозга наблюдался уменьшенный транспорт ГР в клеточные ядра и снижение глюкокортикоидной индукции ряда генов-мишеней ГР. При введении животным антидепрессанта дулоксетина (селективного ингибитора обратного захвата серотонина) все эти параметры возвращались к норме, и происходила нормализация функционирования ГГНС [86]. Аналогичный эффект наблюдался и при использовании потенциального антидепрессанта RO-05

(ингибитора обратного захвата серотонина, дофамина и норадреналина) [87].

Помимо негативного влияния FKBP5 на сигнальный путь ГК, обнаружено также блокирование Akt (протеинкиназа В)-сигнального пути под действием этого белка. Оказалось, что FKBP5 выступает в роли сборочной платформы, на которой происходит взаимодействие киназы Akt и фосфатазы PHLPP, которая дефосфорилирует Akt по остатку серина 473, что приводит к инактивации данной киназы [88]. Поскольку изменения в функционировании Akt-сигнального пути вовлечены в развитие стресс-индуцированных психических расстройств, и его нормализация входит в число молекулярных эффектов ряда психотропных препаратов [89–91], появляются дополнительные основания для изучения экспрессии и состояния FKBP5 при различных психопатологиях.

В связи со всеми перечисленными данными сформировался повышенный интерес к изучению *FKBP5* человека в качестве важного гена-



**Рис. 5.** Схема FKBP5-опосредованной ультракороткой петли обратной связи в механизме глюкокортикоидной регуляции. В отсутствие гормона ГР находится в цитоплазме клетки в составе мультибелкового комплекса, содержащего одну молекулу рецепторного белка ГР, димер белка теплового шока HSP90, а также HSP90-связывающий белок P23. В отсутствие гормона в мультибелковом комплексе входит иммуофилин FKBP5. После связывания гормона этот белок быстро замещается другим иммуофилином – FKBP4, в результате чего комплекс перемещается в ядро клетки за счет контакта FKBP4 с моторным белком динеином, способным перемещаться вдоль микротрубочек цитоскелета по направлению к ядру. В ядре ГР запускает синтез FKBP5, что блокирует переход ГР в ядро за счет конкуренции с FKBP4



кандидата развития различных психопатологий и сопровождающей их глюкокортикоидной резистентности, а также кандидатного гена чувствительности/устойчивости к действию психотропных препаратов [14, 18, 27, 28]. К настоящему времени выявлено множество однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) в некодирующих районах гена *FKBP5*, ассоциированных с различными психическими расстройствами [17, 92–96]. По крайней мере, для трех из них (rs4713916, rs1360780 и rs3800737) к настоящему времени получены данные о связи с глюкокортикоидной резистентностью [97]. Наиболее исследованным из этих полиморфизмов является rs1360780 (G/A), расположенный в интроне 2 гена *FKBP5* на расстоянии 488 п.н. от известного GRE [73]. Установлена повышенная частота AA(ТТ)-генотипа rs1360780 у пациентов с тяжелым депрессивным расстройством [92, 95] и показано, что такие пациенты хуже отвечают на стандартную терапию антидепрессантами, чем больные, гомозиготные по аллелю G [98], а также демонстрируют признаки глюкокортикоидной резистентности [99]. Кроме того, в тесте психосоциального стресса у здоровых волонтеров – гомозигот по аллелю А – показано неполное возвращение к норме секреции ГК после завершения стресса [97, 100]. При этом данные по влиянию замены G→A на уровень экспрессии гена *FKBP5* достаточно противоречивы. С одной стороны, с использованием конструкций, содержащих фрагмент интрона 2 гена *FKBP5* человека, включающий rs1360780 и GRE, установлено, что аллель А (Т) существенно увеличивает как базальную, так и глюкокортикоид-индуцируемую экспрессию репортерного гена при трансфекции клеток HeLa [81]. С другой стороны, при исследовании влияния введения дексаметазона на уровень мРНК *FKBP5* в клетках крови как здоровых индивидуумов, так и пациентов, страдающих тяжелым депрессивным расстройством, у носителей аллеля А (Т) обнаружено снижение экспрессии гена *FKBP5* под действием ГК [99, 100]. Поскольку у этих же самых людей выявлена пониженная чувствительность к ГК [99, 100] на первый взгляд может показаться, что полученные результаты не согласуются с принятым представлением о том, что повышенная экспрессия *FKBP5* может являться причиной глюкокортикоидной резистентности при связанных со стрессом психопатологиях [18]. Однако пока нет данных о влиянии ГК на экспрессию *FKBP5* в клетках мозга носителей разных аллелей rs1360780. Исходя из современных знаний о механизмах тканеспецифической глюкокортикоидной регуляции [101, 102], нельзя исключить того, что в структурах мозга влия-

ние ГК на экспрессию гена *FKBP5* у носителей рискованного аллеля будет прямо противоположным тому, что наблюдается в клетках периферической крови. Напрямую разрешить эту проблему возможно, в частности, в экспериментах по изучению влияния ГК на уровень мРНК *FKBP5* в культурах клеток нейрального происхождения, полученных от индивидуумов-носителей альтернативных аллелей rs1360780.

Подводя итоги можно сделать вывод, что дальнейшее изучение экспрессии гена *FKBP5* человека в различных структурах мозга внесет вклад как в выяснение механизмов глюкокортикоидной резистентности при стресс-индуцированных психопатологиях, так и в более глубокое понимание молекулярных причин развития таких патологий и разработку новых подходов к их лечению. Подтверждением этому, служит, в частности, недавнее открытие селективных ингибиторов белка FKBP5 – SAFit1 and SAFit2, которые усиливают рост аксонов в культурах нейральных клеток, а также нормализуют функционирование ГНС у мышей, подвергнутых острому стрессу [103].

#### **ИЗМЕНЕНИЯ В ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОМ ЛАНДШАФТЕ ХРОМАТИНА В РЕЗУЛЬТАТЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА КАК ОДНА ИЗ ВЕРОЯТНЫХ ПРИЧИН ФОРМИРОВАНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ**

Известно, что ГР, также как и другие транскрипционные факторы, связываясь со своими сайтами на ДНК, привлекает к месту расположения этих сайтов разнообразные кофакторные белки (включая гистонацетилазные и гистондеацетилазные комплексы), а также хроматин-ре моделирующие комплексы, что приводит к мультилокусной реорганизации структуры хроматина под действием ГК [6, 104–107]. Кроме того, показано взаимодействие ГР (а также нескольких десятков других транскрипционных факторов) с ДНК-метилтрансферазами (DNMT), что вероятно, обеспечивает locus-специфичное метилирование ДНК [108]. Соответственно, можно предполагать, что глюкокортикоидная резистентность может быть следствием ГР-опосредованных изменений в эпигенетическом ландшафте хроматина, которые происходят при хроническом стрессе и связанных с ним психических расстройствах. Эпигенетические модификации ДНК и гистонов, затрагивая регуляторные районы генов-мишеней ГР, могут существенным образом влиять на способность этих генов отвечать на ГК, в т.ч. приводя к потере их чувстви-

тельности к ГК. Например, такая потеря чувствительности в результате длительной гормональной обработки была зарегистрирована для ряда генов-мишеней ГР на линии клеток остеосаркомы человека UL3 [109]. Было показано, что после длительного культивирования клеток в среде, содержащей дексаметазон, все исследованные гены (эндогенные *SGK1*, *CEBP*, *PLZF* и интегрированный в геном UL3 репортерный ген люциферазы под контролем промотора MMTV) полностью теряли способность к индукции экспрессии этим гормоном. С помощью метода хроматиниммунопреципитации было показано, что в длительно обработанных гормоном клетках резко снижалась способность GREs этих генов связывать ГР, хотя какие именно изменения в структуре хроматина привели к данному эффекту, осталось невыясненным [109].

К настоящему времени накоплено довольно много разнообразных данных, указывающих на то, что подъем уровня ГК в результате их введения или острого/хронического стресса может приводить к изменениям метилирования ДНК, а также содержания и паттерна распределения гистоновых модификаций в клетках различных структур мозга [110, 111]. Наиболее яркие результаты по изменению метилирования ДНК были получены при исследовании эффектов пренатального и раннего постнатального стресса на экспериментальных животных [112]. В частности, было показано, что в результате пренатального стресса в гипоталамусе мышей происходило стойкое повышение уровня метилирования CpG-динуклеотидов в сайте связывания транскрипционного фактора NGF1-A в промоторе (7) гена *Nr3c1* (кодирующем ГР) и снижение метилирования CpG в промоторном районе гена *Crh*. Эти изменения приводили к снижению транскрипционной активности гена *Nr3c1* и повышению экспрессии *Crh*, и, как следствие, к уменьшению эффективности отрицательной обратной связи, регулирующей активность ГГНС [54]. Повышение уровня метилирования CpG в NGF1-A-сайте промотора 1(7) гена *Nr3c1* наблюдалось также в гипоталамусе крыс-потомков матерей, проявлявших пониженную материнскую заботу [53]. С использованием микрочипов, покрывающих участок длиной 6,5 млн п.о., включающий локус *Nr3c1*, было показано, что при этом виде раннего постнатального стресса изменение профиля метилирования не ограничено геном, кодирующим ГР, а носит более общий характер [113]. В литературе имеются также многочисленные данные об изменении активности ДНК-метиلاз при хроническом стрессе и стресс-индуцированных психопатологиях, а также сведения об антидепрессантной активности

ингибиторов этих ферментов [110, 111]. В частности, на модели хронического стресса социальных поражений у мышей показано увеличение экспрессии *Dnmt3a*, которую принято относить к метилтрансферазам *de novo* [114], в прилежащих ядрах, а также продемонстрирована антидепрессантная активность ингибитора DNMT — RG108 [115]. Такая же активность была показана для других ингибиторов DNMT (5-аза-2-дезоксцитидина и 5-азацитидина) на модели депрессивно-подобного состояния крыс [116, 117]. Увеличение экспрессии *Dnmt3b*, также обладающей метилазной активностью *de novo*, было зафиксировано в постмортальных образцах различных структур мозга жертв суицида [118]. При изучении уровня мРНК четырех изоформ DNMT в клетках периферической крови у пациентов, страдающих тяжелым депрессивным расстройством и биполярным расстройством, было показано существенное увеличение экспрессии *Dnmt3b* в период обострения болезни [119]. Пока данные по влиянию острого и хронического стресса на полногеномные паттерны метилирования в структурах мозга отсутствуют [110]. Однако недавно было проведено исследование действия синтетического ГК — дексаметазона на метилом нейральных стволовых клеток эмбриона (NSC) крыс [120]. Ранее авторами этого исследования было показано, что такая обработка снижает пролиферативную активность NSC, тормозит процесс их дифференцировки и приводит к значительным изменениям транскриптома [121]. Оказалось, что обработка дексаметазоном приводит к существенному снижению общего числа метилированных локусов, а также значительным изменениям в паттерне метилирования. При этом анализ дифференциально метилированных локусов показал их обогащение генами, вовлеченными в регуляцию пролиферации, дифференцировки, миграции и старения клеток, а также процессы метилирования ДНК, функционирования митохондрий и ответа на оксидативный стресс [120].

Данные по влиянию стресса на гистоновые модификации в различных структурах мозга настолько многочисленны, что их подробное описание и обсуждение требует отдельных обзорных статей. Эти данные включают как сведения об изменениях активности соответствующих ферментов и терапевтических эффектах ингибиторов этих ферментов [122], так и результаты непосредственного исследования изменений уровня и паттерна распределения гистоновых меток [110, 111]. Для иллюстрации можно привести несколько характерных примеров. Так, при изучении методом вестерн-блоттинга общего содержания меток H3K4me3, H3K9me3,

и H3K27me3, связанных с активной транскрипцией, гетерохроматинизацией и репрессией транскрипции, соответственно [123], в гиппокампе крыс было обнаружено, что при остром стрессе возрастал уровень триметилирования по лизину в позиции 9 (H3K9me3) при снижении уровня метки H3K27me3 и неизменном количестве H3K4me3. При хроническом стрессе, напротив уровень H3K9me3 несколько снижался, и происходило увеличение содержания H3K4me3 [124]. Существенное повышение триметилирования гистона H3 по лизину в позиции 9 (метка гетерохроматина) в гиппокампе крыс при остром стрессе было зафиксировано также в экспериментах по иммунопреципитации хроматина с последующим высокопроизводительным секвенированием (ChIP-seq). При этом анализ распределения метки по геному обнаружил ее повышенную концентрацию в участках ретротранспозонов, что приводило к их сайленсингу [125]. При хроническом стрессе социальных поражений у крыс методом вестерн-блот-гибридизации был также зафиксирован пониженный уровень ацетилирования по лизину 8 гистона H4 в вентральном гиппокампе. При этом у подгруппы крыс, менее устойчивых к данному виду стресса, происходило усиление ацетилирования по лизину 18 гистона H3 в префронтальной коре головного мозга и вентральном гиппокампе, а также ацетилирования по лизину 12 гистона H4 в вентральном гиппокампе [126]. При хроническом стрессе социальных поражений наблюдалось также снижение уровня H3K9me2 (репрессирующей гистоновой модификации) в прилежащих ядрах, что совпало со снижением экспрессии гистонметилтрансфераз: G9a и G9a-подобного белка, которые осуществляют данную модификацию [127]. На этой же модели было показано, что антидепрессантный эффект флуоксетина связан с повышением уровня ингибиторной метки H3K9me2 в промоторных районах ряда генов [128]. С другой стороны, продемонстрировано антидепрессантное действие различных ингибиторов гистондеацетилаз, повышающих уровень активирующих транскрипцию гистоновых модификаций [122, 129, 130].

В целом же, несмотря на большой массив полученных данных, стройная картина влияния стресса на модификации ДНК и гистонов пока не складывается [110, 111]. В значительной степени это связано с исследованием разных структур мозга, изучением разных гистоновых модификаций и использованием различных экспериментальных подходов. Возможно, еще более важной причиной является очевидный дефицит полногеномных данных, полученных с помощью современных технологий высокопроиз-

водительного секвенирования (ChIP-seq, Me-DIP). Массовое применение этих методов позволило бы составить целостное представление о связанных с формированием стресс-индуцированных патологий изменениях эпигенетического ландшафта, а их сопоставление с транскриптомными данными (RNA-seq) дало бы возможность вычленивать генные системы и их ключевые звенья, важные для развития таких патологий. Комплексное изучение преобразований эпигенетического ландшафта в клетках различных структур мозга под действием хронического подъема глюкокортикоидных гормонов в результате длительного стресса также представляется наиболее перспективным подходом для выяснения механизмов глюкокортикоидной резистентности, поскольку, как показано при изучении отдельных генов, обязательным компонентом механизма регуляторного действия ГР является реорганизация структуры хроматина в участках локализации GREs [6, 104–107], одним из следствий которой может быть потеря чувствительности к ГК тех или иных наборов генов-мишеней ГР.

ГК являются регуляторами основных процессов жизнедеятельности организма позвоночных животных — координированного роста, дифференцировки, размножения, адаптации, поведения. Эти гормоны участвуют в регуляции углеводного, белкового и липидного обмена, в поддержании водного и электролитного баланса, вовлечены в контроль пролиферации, дифференцировки и апоптоза многих типов клеток, обладают противовоспалительным и иммуносупрессорным действием [131, 132]. Одной из основных функций ГК является их участие в адаптации организма к различным видам физического и психоэмоционального стресса, а также в завершении реакции на стресс путем запуска механизма отрицательной обратной связи, снижающей активность ГНС [133, 134]. Однако в случае хронического стресса и многих связанных с ним психических расстройств наблюдается постоянная активация ГНС за счет развития глюкокортикоидной резистентности, наиболее заметным проявлением которой является снижение ингибирующего действия ГК на продукцию CRH, АКТГ и, как следствие кортизола [10, 12–15, 135].

Важно отметить, что глюкокортикоидная резистентность и сопряженная с ней гиперактивность ГНС тесно связаны с нейровоспалительными процессами. В целом, ГК осуществляют противовоспалительную функцию, в т.ч. и при нейровоспалении, вызванном физиологическим или психологическим стрессом. В многочислен-

ных исследованиях показано, что ГК повышают уровень противовоспалительных цитокинов и понижают уровень провоспалительных [136–138]. Таким образом, дисфункция системы глюкокортикоидной регуляции, развивающаяся в результате хронического стресса, способствует нейровоспалению [137], которое часто наблюдается при стресс-индуцированных психопатологиях [139–141].

Поскольку глюкокортикоидная резистентность является одним из существенных признаков психических расстройств, таких как тяжелое депрессивное расстройство [12, 13] и биполярное расстройство [15], выяснению молекулярных основ ее формирования в различных структурах мозга было посвящено большое число исследований. Основные направления этих исследований включали: 1) изучение экспрессии гена *GR* и продукции изоформ кодируемого этим геном белка, а также характера посттрансляционных модификаций ГР; 2) изучение экспрессии гена *FKBP5* – участника ультракороткой петли обратной связи глюкокортикоидного сигнального пути в клетке; 3) поиск полиморфизмов генов *GR* и *FKBP5*, ассоциированных со стресс-индуцированными психическими расстройствами; 4) выявление изменений в паттернах эпигенетических модификаций, происходящих под действием ГК и стрессирующих факторов и/или характерных для стресс-индуцированных психопатологий.

Результаты проведенных исследований показывают, что, по-видимому, не существует единственной и универсальной причины развития глюкокортикоидной резистентности в результате хронического стресса, и ее молекулярные основы разнообразны. Практически для всех изученных факторов были найдены те или иные наборы доказательств, указывающих на то, что они имеют отношение к формированию данного патологического состояния. При этом наименее разработанной представляется об-

ласть изучения изменений эпигенетического ландшафта клеток различных структур мозга под действием продолжительного подъема глюкокортикоидов в результате хронического стресса и при вызванных им психических нарушениях. Работы в этом направлении до сих пор фокусировались, главным образом, либо на определении изменений в общем содержании тех или иных эпигенетических модификаций, либо на исследовании таких изменений в участках расположения отдельных генов [110, 111]. Прозошедшее в последние годы развитие полногеномных технологий выявления эпигенетических модификаций (ChIP-seq, MeDIP-seq) позволяет перевести данные работы на качественно новый уровень, не ограниченный исходным выбором предполагаемых молекулярных детерминант и позволяющий находить ключевые генные системы, связанные с формированием стресс-индуцированных патологий. Информативность подобных исследований будет еще выше при сочетании их с современными методами анализа транскриптомов (RNA-seq). Поскольку ГК являются важными регуляторами различных аспектов функционирования центральной нервной системы (рост, дифференцировка, выживание нейронов), модуляции синаптической пластичности, а также играют важную роль в поведенческих и когнитивных расстройствах [142–145], можно ожидать, что комплексное применение полногеномных методов исследования к выяснению механизмов дисфункции системы глюкокортикоидной регуляции при стресс-индуцированных психопатологиях внесет существенный вклад в понимание молекулярных механизмов этих процессов.

#### Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 16-15-10131).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pittenger, C., and Duman, R.S. (2008) Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms, *Neuropsychopharmacology*, **33**, 88–109.
2. Miklowitz, D.J. (2011) Functional impairment, stress, and psychosocial intervention in bipolar disorder, *Curr. Psychiatry Rep.*, **13**, 504–512.
3. McEwen, B.S. (2007) Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain, *Physiol. Rev.*, **87**, 873–904.
4. Kumar, R., and Thompson, E.B. (2005) Gene regulation by the glucocorticoid receptor: structure: function relationship, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **94**, 383–394.
5. Merkulov, V.M., and Merkulova, T.I. (2009) Structural variants of glucocorticoid receptor binding sites and different versions of positive glucocorticoid responsive elements: Analysis of GR-TRRD database, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **115**, 1–8.
6. Meijsing, S.H. (2015) Mechanisms of glucocorticoid-regulated gene transcription, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **872**, 59–81.
7. Cattaneo, A., and Riva, M.A. (2016) Stress-induced mechanisms in mental illness: A role for glucocorticoid signalling, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **160**, 169–174.
8. Drouin, J., Sun, Y.L., Chamberland, M., Gauthier, Y., De Lean, A., Nemer, M., and Schmidt, T.J. (1993) Novel glu-

- cocorticoid receptor complex with DNA element of the hormone-repressed POMC gene, *EMBO J.*, **12**, 145–156.
9. Malkoski, S.P., and Dorin, R.I. (1999) Composite glucocorticoid regulation at a functionally defined negative glucocorticoid response element of the human corticotropin-releasing hormone gene, *Mol. Endocrinol.*, **13**, 1629–1644.
  10. Cohen, S., Janicki-Deverts, D., Doyle, W.J., Miller, G.E., Frank, E., Rabin, B.S., and Turner, R.B. (2012) Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 5995–5999.
  11. Holsboer, F. (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression, *Neuropsychopharmacology*, **23**, 477–501.
  12. Jarcho, M.R., Slavich, G.M., Tylova-Stein, H., Wolkowitz, O.M., and Burke, H.M. (2013) Dysregulated diurnal cortisol pattern is associated with glucocorticoid resistance in women with major depressive disorder, *Biol. Psychol.*, **93**, 150–158.
  13. Pariante, C.M. (2009) Risk factors for development of depression and psychosis. Glucocorticoid receptors and pituitary implications for treatment with antidepressant and glucocorticoids, *Ann. NY Acad. Sci.*, **1179**, 144–152.
  14. Pariante, C.M., and Miller, A.H. (2001) Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment, *Biol. Psychiatry*, **49**, 391–404.
  15. Naughton, M., Dinan, T.G., and Scott, L.V. (2014) Corticotropin-releasing hormone and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in psychiatric disease, *Handb. Clin. Neurol.*, **124**, 69–91.
  16. Watson, S., Gallagher, P., Del-Estal, D., Hearn, A., Ferrier, I.N., and Young, A.H. (2002) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with chronic depression, *Psychol. Med.*, **32**, 1021–1028.
  17. Zobel, A.W., Nickel, T., Sonntag, A., Uhr, M., Holsboer, F., and Ising, M. (2001) Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression. A prospective study, *J. Psychiatr. Res.*, **35**, 83–94.
  18. Binder, E.B. (2009) The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders, *Psychoneuroendocrinology*, **34**, Suppl. 1, S186–195.
  19. Pariante, C.M., and Lightman, S.L. (2008) The HPA axis in major depression: classical theories and new developments, *Trends Neurosci.*, **31**, 464–468.
  20. Hall, B.S., Moda, R.N., and Liston, C. (2015) Glucocorticoid mechanisms of functional connectivity changes in stress-related neuropsychiatric disorders, *Neurobiol. Stress*, **1**, 174–183.
  21. Jacobson, L., and Sapolsky, R. (1991) The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, *Endocr. Rev.*, **12**, 118–134.
  22. Sousa, N., Lukoyanov, N.V., Madeira, M.D., Almeida, O.F., and Paula-Barbosa, M.M. (2000) Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement, *Neuroscience*, **97**, 253–266.
  23. Vyas, A., Mitra, R., Shankaranarayana Rao, B.S., and Chattarji, S. (2002) Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons, *J. Neurosci.*, **22**, 6810–6818.
  24. Vyas, S., Rodrigues, A.J., Silva, J.M., Tronche, F., Almeida, O.F., Sousa, N., and Sotiropoulos, I. (2016) Chronic stress and glucocorticoids: from neuronal plasticity to neurodegeneration, *Neural Plast.*, **2016**, 6391686.
  25. Gould, E., McEwen, B.S., Tanapat, P., Galea, L.A., and Fuchs, E. (1997) Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation, *J. Neurosci.*, **17**, 2492–2498.
  26. Shors, T.J. (2006) Significant life events and the shape of memories to come: a hypothesis, *Neurobiol. Learn. Mem.*, **85**, 103–115.
  27. Anacker, C., Zunszain, P.A., Carvalho, L.A., and Pariante, C.M. (2011) The glucocorticoid receptor: pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology*, **36**, 415–425.
  28. Pariante, C.M. (2006) The glucocorticoid receptor: part of the solution or part of the problem? *J. Psychopharmacol.*, **20**, 79–84.
  29. Lopez, J.F., Chalmers, D.T., Little, K.Y., and Watson, S.J. (1998) A.E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression, *Biol. Psychiatry*, **43**, 547–573.
  30. Alt, S.R., Turner, J.D., Klok, M.D., Meijer, O.C., Lakke, E.A., Derijk, R.H., and Muller, C.P. (2010) Differential expression of glucocorticoid receptor transcripts in major depressive disorder is not epigenetically programmed, *Psychoneuroendocrinology*, **35**, 544–556.
  31. Webster, M.J., Knable, M.B., O'Grady, J., Orthmann, J., and Weickert, C.S. (2002) Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders, *Mol. Psychiatry*, **7**, 985–994, 924.
  32. Perlman, W.R., Webster, M.J., Kleinman, J.E., and Weickert, C.S. (2004) Reduced glucocorticoid and estrogen receptor alpha messenger ribonucleic acid levels in the amygdala of patients with major mental illness, *Biol. Psychiatry*, **56**, 844–852.
  33. Chang, L.C., Jamain, S., Lin, C.W., Rujescu, D., Tseng, G.C., and Sibille, E. (2014) A conserved BDNF, glutamate- and GABA-enriched gene module related to human depression identified by coexpression meta-analysis and DNA variant genome-wide association studies, *PLoS One*, **9**, e90980.
  34. Akula, N., Barb, J., Jiang, X., Wendland, J.R., Choi, K.H., Sen, S.K., Hou, L., Chen, D.T., Laje, G., Johnson, K., Lipska, B.K., Kleinman, J.E., Corrada-Bravo, H., Detera-Wadleigh, S., Munson, P.J., and McMahon, F.J. (2014) RNA-sequencing of the brain transcriptome implicates dysregulation of neuroplasticity, circadian rhythms and GTPase binding in bipolar disorder, *Mol. Psychiatry*, **19**, 1179–1185.
  35. Oakley, R.H., and Cidlowski, J.A. (2011) Cellular processing of the glucocorticoid receptor gene and protein: new mechanisms for generating tissue-specific actions of glucocorticoids, *J. Biol. Chem.*, **286**, 3177–3184.
  36. Меркулов В.М., Меркулова Т.И. (2011) Изоформы рецептора глюкокортикоидов образующиеся в результате альтернативного сплайсинга и использования альтернативных стартов трансляции мРНК, *Вавиловский журн. генет. селекции*, **4**, 621–632.
  37. Oakley, R.H., Sar, M., and Cidlowski, J.A. (1996) The human glucocorticoid receptor beta isoform. Expression, biochemical properties, and putative function, *J. Biol. Chem.*, **271**, 9550–9559.
  38. Kino, T., Manoli, I., Kelkar, S., Wang, Y., Su, Y.A., and Chrousos, G.P. (2009) Glucocorticoid receptor (GR) beta has intrinsic, GRalpha-independent transcriptional activity, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **381**, 671–675.
  39. Lewis-Tuffin, L.J., Jewell, C.M., Bienstock, R.J., Collins, J.B., and Cidlowski, J.A. (2007) Human glucocorticoid receptor beta binds RU-486 and is transcriptionally active, *Mol. Cell Biol.*, **27**, 2266–2282.
  40. Pujols, L., Mullol, J., Roca-Ferrer, J., Torrego, A., Xaubet, A., Cidlowski, J.A., and Picado, C. (2002) Expression of glucocorticoid receptor alpha- and beta-isoforms in human cells and tissues, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **283**, 1324–1331.

41. Webster, J.C., Oakley, R.H., Jewell, C.M., and Cidlowski, J.A. (2001) Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative beta isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 6865–6870.
42. Lewis-Tuffin, L.J., and Cidlowski, J.A. (2006) The physiology of human glucocorticoid receptor beta (hGRbeta) and glucocorticoid resistance, *Ann. NY Acad. Sci.*, **1069**, 1–9.
43. Moalli, P.A., Pillay, S., Krett, N.L., and Rosen, S.T. (1993) Alternatively spliced glucocorticoid receptor messenger RNAs in glucocorticoid-resistant human multiple myeloma cells, *Cancer Res.*, **53**, 3877–3879.
44. Pandey, G.N., Rizavi, H.S., Ren, X., Dwivedi, Y., and Palkovits, M. (2013) Region-specific alterations in glucocorticoid receptor expression in the postmortem brain of teenage suicide victims, *Psychoneuroendocrinology*, **38**, 2628–2639.
45. Szczepankiewicz, A., Leszczynska-Rodziewicz, A., Pawlak, J., Rajewska-Rager, A., Dmitrzak-Węglarz, M., Wilkosc, M., Skibinska, M., and Hauser, J. (2011) Glucocorticoid receptor polymorphism is associated with major depression and predominance of depression in the course of bipolar disorder, *J. Affect. Disord.*, **134**, 138–144.
46. Derijk, R.H., Schaaf, M.J., Turner, G., Datson, N.A., Vreugdenhil, E., Cidlowski, J., De Kloet, E.R., Emery, P., Sternberg, E.M., and Detera-Wadleigh, S.D. (2001) A human glucocorticoid receptor gene variant that increases the stability of the glucocorticoid receptor beta-isoform mRNA is associated with rheumatoid arthritis, *J. Rheumatol.*, **28**, 2383–2388.
47. Van Rossum, E.F., Binder, E.B., Majer, M., Koper, J.W., Ising, M., Modell, S., Salyakina, D., Lamberts, S.W., and Holsboer, F. (2006) Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression, *Biol. Psychiatry*, **59**, 681–688.
48. Van Rossum, E.F., and Lamberts, S.W. (2004) Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition, *Recent Prog. Horm. Res.*, **59**, 333–357.
49. Russcher, H., Van Rossum, E.F., De Jong, F.H., Brinkmann, A.O., Lamberts, S.W., and Koper, J.W. (2005) Increased expression of the glucocorticoid receptor-A translational isoform as a result of the ER22/23EK polymorphism, *Mol. Endocrinol.*, **19**, 1687–1696.
50. Kochetov, A.V., Merkulova, T.I., and Merkulov, V.M. (2012) Possible link between the synthesis of GR alpha isoforms and eIF2 alpha phosphorylation state, *Med. Hypotheses*, **79**, 709–712.
51. Cao-Lei, L., Leija, S.C., Kumsta, R., Wust, S., Meyer, J., Turner, J.D., and Muller, C.P. (2011) Transcriptional control of the human glucocorticoid receptor: identification and analysis of alternative promoter regions, *Hum. Genet.*, **129**, 533–543.
52. Turner, J.D., Vernocchi, S., Schmitz, S., and Muller, C.P. (2014) Role of the 5'-untranslated regions in post-transcriptional regulation of the human glucocorticoid receptor, *Biochim. Biophys. Acta*, **1839**, 1051–1061.
53. Weaver, I.C., Cervoni, N., Champagne, F.A., D'Alessio, A.C., Sharma, S., Seckl, J.R., Dymov, S., Szyf, M., and Meaney, M.J. (2004) Epigenetic programming by maternal behavior, *Nat. Neurosci.*, **7**, 847–854.
54. Mueller, B.R., and Bale, T.L. (2008) Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy, *J. Neurosci.*, **28**, 9055–9065.
55. DeRijk, R.H., Schaaf, M., and De Kloet, E.R. (2002) Glucocorticoid receptor variants: clinical implications, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **81**, 103–122.
56. Ismaili, N., and Garabedian, M.J. (2004) Modulation of glucocorticoid receptor function via phosphorylation, *Ann. NY Acad. Sci.*, **1024**, 86–101.
57. Ford, J., McEwan, I.J., Wright, A.P., and Gustafsson, J.A. (1997) Involvement of the transcription factor IID protein complex in gene activation by the N-terminal transactivation domain of the glucocorticoid receptor *in vitro*, *Mol. Endocrinol.*, **11**, 1467–1475.
58. Robyr, D., Wolffe, A.P., and Wahli, W. (2000) Nuclear hormone receptor coregulators in action: diversity for shared tasks, *Mol. Endocrinol.*, **14**, 329–347.
59. Chen, W., Dang, T., Blind, R.D., Wang, Z., Cavasotto, C.N., Hittelman, A.B., Rogatsky, I., Logan, S.K., and Garabedian, M.J. (2008) Glucocorticoid receptor phosphorylation differentially affects target gene expression, *Mol. Endocrinol.*, **22**, 1754–1766.
60. Anacker, C., Cattaneo, A., Musaeelyan, K., Zunszain, P.A., Horowitz, M., Molteni, R., Luoni, A., Calabrese, F., Tansey, K., Gennarelli, M., Thuret, S., Price, J., Uher, R., Riva, M.A., and Pariante, C.M. (2013) Role for the kinase SGK1 in stress, depression, and glucocorticoid effects on hippocampal neurogenesis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 8708–8713.
61. Itoh, M., Adachi, M., Yasui, H., Takekawa, M., Tanaka, H., and Imai, K. (2002) Nuclear export of glucocorticoid receptor is enhanced by c-Jun N-terminal kinase-mediated phosphorylation, *Mol. Endocrinol.*, **16**, 2382–2392.
62. Miller, A.L., Webb, M.S., Copik, A.J., Wang, Y., Johnson, B.H., Kumar, R., and Thompson, E.B. (2005) p38 Mitogen-activated protein kinase (MAPK) is a key mediator in glucocorticoid-induced apoptosis of lymphoid cells: correlation between p38 MAPK activation and site-specific phosphorylation of the human glucocorticoid receptor at serine 211, *Mol. Endocrinol.*, **19**, 1569–1583.
63. Jovicic, M.J., Lukic, I., Radojicic, M., Adzic, M., and Maric, N.P. (2015) Modulation of c-Jun N-terminal kinase signaling and specific glucocorticoid receptor phosphorylation in the treatment of major depression, *Med. Hypotheses*, **85**, 291–294.
64. Mitic, M., Simic, I., Djordjevic, J., Radojicic, M.B., and Adzic, M. (2013) Gender-specific effects of fluoxetine on hippocampal glucocorticoid receptor phosphorylation and behavior in chronically stressed rats, *Neuropharmacology*, **70**, 100–111.
65. Lee, M.S., Park, W.S., Kim, Y.H., Kwon, S.H., Jang, Y.J., Han, D., Morita, K., and Her, S. (2013) Antidepressant-like effects of Cortex Mori Radicis extract via bidirectional phosphorylation of glucocorticoid receptors in the hippocampus, *Behav. Brain Res.*, **236**, 56–61.
66. Simic, I., Maric, N.P., Mitic, M., Soldatovic, I., Pavlovic, Z., Mihaljevic, M., Andric, S., Radojicic, M.B., and Adzic, M. (2013) Phosphorylation of leukocyte glucocorticoid receptor in patients with current episode of major depressive disorder, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **40**, 281–285.
67. Echeverria, P.C., and Picard, D. (2010) Molecular chaperones, essential partners of steroid hormone receptors for activity and mobility, *Biochim. Biophys. Acta*, **1803**, 641–649.
68. Cheung, J., and Smith, D.F. (2000) Molecular chaperone interactions with steroid receptors: an update, *Mol. Endocrinol.*, **14**, 939–946.
69. Pratt, W.B., Galigniana, M.D., Morishima, Y., and Murphy, P.J. (2004) Role of molecular chaperones in steroid receptor action, *Essays Biochem.*, **40**, 41–58.
70. Davies, T.H., Ning, Y.M., and Sanchez, E.R. (2002) A new first step in activation of steroid receptors: hormone-induced switching of FKBP51 and FKBP52 immunophilins, *J. Biol. Chem.*, **277**, 4597–4600.
71. Harrell, J.M., Murphy, P.J., Morishima, Y., Chen, H., Mansfield, J.F., Galigniana, M.D., and Pratt, W.B. (2004) Evidence for glucocorticoid receptor transport on microtubules by dynein, *J. Biol. Chem.*, **279**, 54647–54654.

72. Billing, A.M., Fack, F., Renaut, J., Olinger, C.M., Schote, A.B., Turner, J.D., and Muller, C.P. (2007) Proteomic analysis of the cortisol-mediated stress response in THP-1 monocytes using DIGE technology, *J. Mass Spectrom.*, **42**, 1433–1444.
73. U, M., Shen, L., Oshida, T., Miyauchi, J., Yamada, M., and Miyashita, T. (2004) Identification of novel direct transcriptional targets of glucocorticoid receptor, *Leukemia*, **18**, 1850–1856.
74. Vermeer, H., Hendriks-Stegeman, B.I., Van der Burg, B., van Buul-Offers, S.C., and Jansen, M. (2003) Glucocorticoid-induced increase in lymphocytic FKBP51 messenger ribonucleic acid expression: a potential marker for glucocorticoid sensitivity, potency, and bioavailability, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**, 277–284.
75. Woodruff, P.G., Boushey, H.A., Dolganov, G.M., Barker, C.S., Yang, Y.H., Donnelly, S., Ellwanger, A., Sidhu, S.S., Dao-Pick, T.P., Pantoja, C., Erle, D.J., Yamamoto, K.R., and Fahy, J.V. (2007) Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 15858–15863.
76. Lee, R.S., Tamashiro, K.L., Yang, X., Purcell, R.H., Harvey, A., Willour, V.L., Huo, Y., Rongione, M., Wand, G.S., and Potash, J.B. (2010) Chronic corticosterone exposure increases expression and decreases deoxyribonucleic acid methylation of Fkbp5 in mice, *Endocrinology*, **151**, 4332–4343.
77. Scharf, S.H., Liebl, C., Binder, E.B., Schmidt, M.V., and Muller, M.B. (2011) Expression and regulation of the Fkbp5 gene in the adult mouse brain, *PLoS One*, **6**, e16883.
78. Hubler, T.R., and Scammell, J.G. (2004) Intronic hormone response elements mediate regulation of FKBP5 by progestins and glucocorticoids, *Cell Stress Chaperones*, **9**, 243–252.
79. Reddy, T.E., Pauli, F., Sprouse, R.O., Neff, N.F., Newberry, K.M., Garabedian, M.J., and Myers, R.M. (2009) Genomic determination of the glucocorticoid response reveals unexpected mechanisms of gene regulation, *Genome Res.*, **19**, 2163–2171.
80. Denny, W.B., Prapapanich, V., Smith, D.F., and Scammell, J.G. (2005) Structure-function analysis of squirrel monkey FK506-binding protein 51, a potent inhibitor of glucocorticoid receptor activity, *Endocrinology*, **146**, 3194–3201.
81. Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., Rex-Haffner, M., Pruessner, J.C., Pariante, C.M., Pace, T.W., Mercer, K.B., Mayberg, H.S., Bradley, B., Nemeroff, C.B., Holsboer, F., Heim, C.M., Ressler, K.J., Rein, T., and Binder, E.B. (2013) Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions, *Nat. Neurosci.*, **16**, 33–41.
82. Chrousos, G.P., Renquist, D., Brandon, D., Eil, C., Pugeat, M., Vigersky, R., Cutler, G.B., Jr., Loriaux, D.L., and Lipsett, M.B. (1982) Glucocorticoid hormone resistance during primate evolution: receptor-mediated mechanisms, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 2036–2040.
83. Reynolds, P.D., Ruan, Y., Smith, D.F., and Scammell, J.G. (1999) Glucocorticoid resistance in the squirrel monkey is associated with overexpression of the immunophilin FKBP51, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **84**, 663–669.
84. Scammell, J.G., Denny, W.B., Valentine, D.L., and Smith, D.F. (2001) Overexpression of the FK506-binding immunophilin FKBP51 is the common cause of glucocorticoid resistance in three New World primates, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **124**, 152–165.
85. Denny, W.B., Valentine, D.L., Reynolds, P.D., Smith, D.F., and Scammell, J.G. (2000) Squirrel monkey immunophilin FKBP51 is a potent inhibitor of glucocorticoid receptor binding, *Endocrinology*, **141**, 4107–4113.
86. Guidotti, G., Calabrese, F., Anacker, C., Racagni, G., Pariante, C.M., and Riva, M.A. (2013) Glucocorticoid receptor and FKBP5 expression is altered following exposure to chronic stress: modulation by antidepressant treatment, *Neuropsychopharmacology*, **38**, 616–627.
87. Xing, Y., Hou, J., Meng, Q., Yang, M., Kurihara, H., and Tian, J. (2015) Novel antidepressant candidate RO-05 modulated glucocorticoid receptors activation and FKBP5 expression in chronic mild stress model in rats, *Neuroscience*, **290**, 255–265.
88. Pei, H., Li, L., Fridley, B.L., Jenkins, G.D., Kalari, K.R., Lingle, W., Petersen, G., Lou, Z., and Wang, L. (2009) FKBP51 affects cancer cell response to chemotherapy by negatively regulating Akt, *Cancer Cell*, **16**, 259–266.
89. Beaulieu, J.M., Gainetdinov, R.R., and Caron, M.G. (2009) Akt/GSK3 signaling in the action of psychotropic drugs, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **49**, 327–347.
90. Charney, D.S., and Manji, H.K. (2004) Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention, *Science's STKE*, **2004**, re5.
91. Duman, R.S., and Voleti, B. (2012) Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents, *Trends Neurosci.*, **35**, 47–56.
92. Binder, E.B., Salyakina, D., Lichtner, P., Wochnik, G.M., Ising, M., Putz, B., Papiol, S., Seaman, S., Lucae, S., Kohli, M.A., Nickel, T., Kunzel, H.E., Fuchs, B., Majer, M., Pfennig, A., Kern, N., Brunner, J., Modell, S., Baghai, T., Deiml, T., Zill, P., Bondy, B., Rupprecht, R., Messer, T., Kohnlein, O., Dabitz, H., Bruckl, T., Muller, N., Pfister, H., Lieb, R., Mueller, J.C., Lohmusaar, E., Strom, T.M., Bettecken, T., Meitinger, T., Uhr, M., Rein, T., Holsboer, F., and Muller-Myhsok, B. (2004) Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment, *Nat. Genet.*, **36**, 1319–1325.
93. Brent, D., Melhem, N., Ferrell, R., Emslie, G., Wagner, K.D., Ryan, N., Vitiello, B., Birmaher, B., Mayes, T., Zelazny, J., Onorato, M., Devlin, B., Clarke, G., DeBar, L., and Keller, M. (2010) Association of FKBP5 polymorphisms with suicidal events in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study, *Am. J. Psychiatry*, **167**, 190–197.
94. Lavebratt, C., Aberg, E., Sjöholm, L.K., and Forsell, Y. (2010) Variations in FKBP5 and BDNF genes are suggestively associated with depression in a Swedish population-based cohort, *J. Affect. Disord.*, **125**, 249–255.
95. Lekman, M., Laje, G., Charney, D., Rush, A.J., Wilson, A.F., Sorant, A.J., Lipsky, R., Wisniewski, S.R., Manji, H., McMahon, F.J., and Paddock, S. (2008) The FKBP5-gene in depression and treatment response – an association study in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) Cohort, *Biol. Psychiatry*, **63**, 1103–1110.
96. Papiol, S., Arias, B., Gasto, C., Gutierrez, B., Catalan, R., and Fananas, L. (2007) Genetic variability at HPA axis in major depression and clinical response to antidepressant treatment, *J. Affect. Disord.*, **104**, 83–90.
97. Ising, M., Depping, A.M., Siebertz, A., Lucae, S., Unschuld, P.G., Kloiber, S., Horstmann, S., Uhr, M., Muller-Myhsok, B., and Holsboer, F. (2008) Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls, *Eur. J. Neurosci.*, **28**, 389–398.
98. Stamm, T.J., Rampp, C., Wiethoff, K., Stingl, J., Mossner, R., G, O.M., Ricken, R., Seemuller, F., Keck, M., Fisher, R., Gaebel, W., Maier, W., Moller, H.J., Bauer, M., and Adli, M. (2016) The FKBP5 polymorphism rs1360780 influences the

- effect of an algorithm-based antidepressant treatment and is associated with remission in patients with major depression, *J. Psychopharmacol.*, **30**, 40–47.
99. Menke, A., Klengel, T., Rubel, J., Bruckl, T., Pfister, H., Lucae, S., Uhr, M., Holsboer, F., and Binder, E.B. (2013) Genetic variation in FKBP5 associated with the extent of stress hormone dysregulation in major depression, *Genes Brain Behav.*, **12**, 289–296.
  100. Hohne, N., Poidinger, M., Merz, F., Pfister, H., Bruckl, T., Zimmermann, P., Uhr, M., Holsboer, F., and Ising, M. (2014) FKBP5 genotype-dependent DNA methylation and mRNA regulation after psychosocial stress in remitted depression and healthy controls, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **18**, doi: 10.1093/ijnp/pty087.
  101. Abramovitz, L., Shapira, T., Ben-Dror, I., Dror, V., Granot, L., Rousso, T., Landoy, E., Blau, L., Thiel, G., and Vardimon, L. (2008) Dual role of NRSF/REST in activation and repression of the glucocorticoid response, *J. Biol. Chem.*, **283**, 110–119.
  102. Меркулова Т.И., Ананько Е.А., Игнатъева Е.В., Колчанов Н.А. (2013) Регуляторные коды транскрипции геномов эукариот, *Генетика*, **49**, 37–54.
  103. Gaali, S., Kirschner, A., Cuboni, S., Hartmann, J., Kozany, C., Balsevich, G., Namendorf, C., Fernandez-Vizarga, P., Sippel, C., Zannas, A.S., Draenert, R., Binder, E.B., Almeida, O.F., Ruhter, G., Uhr, M., Schmidt, M.V., Touma, C., Bracher, A., and Hausch, F. (2015) Selective inhibitors of the FK506-binding protein 51 by induced fit, *Nat. Chem. Biol.*, **11**, 33–37.
  104. Nicolaidis, N.C., Galata, Z., Kino, T., Chrousos, G.P., and Charmandari, E. (2010) The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function, *Steroids*, **75**, 1–12.
  105. King, H.A., Trotter, K.W., and Archer, T.K. (2012) Chromatin remodeling during glucocorticoid receptor regulated transactivation, *Biochim. Biophys. Acta*, **1819**, 716–726.
  106. Wu, J.N., Pinello, L., Yissachar, E., Wischhusen, J.W., Yuan, G.C., and Roberts, C.W. (2015) Functionally distinct patterns of nucleosome remodeling at enhancers in glucocorticoid-treated acute lymphoblastic leukemia, *Epigenetics Chromatin*, **8**, 53.
  107. Swinstead, E.E., Paakinaho, V., Presman, D.M., and Hager, G.L. (2016) Pioneer factors and ATP-dependent chromatin remodeling factors interact dynamically: A new perspective: Multiple transcription factors can effect chromatin pioneer functions through dynamic interactions with ATP-dependent chromatin remodeling factors, *Bioessays*, **38**, 1150–1157.
  108. Hervouet, E., Vallette, F.M., and Cartron, P.F. (2010) Dnmt1/Transcription factor interactions: an alternative mechanism of DNA methylation inheritance, *Genes Cancer*, **1**, 434–443.
  109. Burkhart, B.A., Ivey, M.L., and Archer, T.K. (2009) Long-term low level glucocorticoid exposure induces persistent repression in chromatin, *Mol. Cell Endocrinol.*, **298**, 66–75.
  110. Nestler, E.J., Pena, C.J., Kundakovic, M., Mitchell, A., and Akbarian, S. (2016) Epigenetic basis of mental illness, *Neuroscientist*, **22**, 447–463.
  111. Pena, C.J., Bagot, R.C., Labonte, B., and Nestler, E.J. (2014) Epigenetic signaling in psychiatric disorders, *J. Mol. Biol.*, **426**, 3389–3412.
  112. Kundakovic, M., and Champagne, F.A. (2015) Early-life experience, epigenetics, and the developing brain, *Neuropsychopharmacology*, **40**, 141–153.
  113. McGowan, P.O., Suderman, M., Sasaki, A., Huang, T.C., Hallett, M., Meaney, M.J., and Szyf, M. (2011) Broad epigenetic signature of maternal care in the brain of adult rats, *PLoS One*, **6**, e14739.
  114. Lo, P.K., and Sukumar, S. (2008) Epigenomics and breast cancer, *Pharmacogenomics*, **9**, 1879–1902.
  115. LaPlant, Q., Vialou, V., Covington, H.E., 3rd, Dumitriu, D., Feng, J., Warren, B.L., Maze, I., Dietz, D.M., Watts, E.L., Iniguez, S.D., Koo, J.W., Mouzon, E., Renthal, W., Hollis, F., Wang, H., Noonan, M.A., Ren, Y., Eisch, A.J., Bolanos, C.A., Kabbaj, M., Xiao, G., Neve, R.L., Hurd, Y.L., Oosting, R.S., Fan, G., Morrison, J.H., and Nestler, E.J. (2010) Dnmt3a regulates emotional behavior and spine plasticity in the nucleus accumbens, *Nat. Neurosci.*, **13**, 1137–1143.
  116. Sales, A.J., Biojone, C., Terceti, M.S., Guimaraes, F.S., Gomes, M.V., and Joca, S.R. (2011) Antidepressant-like effect induced by systemic and intra-hippocampal administration of DNA methylation inhibitors, *Br. J. Pharmacol.*, **164**, 1711–1721.
  117. Xing, B., Liu, P., Xu, W.J., Xu, F.Y., and Dang, Y.H. (2014) Effect of microinjecting of 5-aza-2-deoxycytidine into ventrolateral orbital cortex on depressive-like behavior in rats, *Neurosci. Lett.*, **574**, 11–14.
  118. Poulter, M.O., Du, L., Weaver, I.C., Palkovits, M., Faludi, G., Merali, Z., Szyf, M., and Anisman, H. (2008) GABAA receptor promoter hypermethylation in suicide brain: implications for the involvement of epigenetic processes, *Biol. Psychiatry*, **64**, 645–652.
  119. Higuchi, F., Uchida, S., Yamagata, H., Otsuki, K., Hobara, T., Abe, N., Shibata, T., and Watanabe, Y. (2011) State-dependent changes in the expression of DNA methyltransferases in mood disorder patients, *J. Psychiatr. Res.*, **45**, 1295–1300.
  120. Bose, R., Spulber, S., Kilian, P., Heldring, N., Lonnerberg, P., Johnsson, A., Conti, M., Hermanson, O., and Ceccatelli, S. (2015) Tet3 mediates stable glucocorticoid-induced alterations in DNA methylation and Dnmt3a/Dkk1 expression in neural progenitors, *Cell Death Dis.*, **6**, e1793.
  121. Bose, R., Moors, M., Tofighi, R., Cascante, A., Hermanson, O., and Ceccatelli, S. (2010) Glucocorticoids induce long-lasting effects in neural stem cells resulting in senescence-related alterations, *Cell Death Dis.*, **1**, e92.
  122. Covington, H.E., 3rd, Maze, I., Vialou, V., and Nestler, E.J. (2015) Antidepressant action of HDAC inhibition in the prefrontal cortex, *Neuroscience*, **298**, 329–335.
  123. Jenuwein, T., and Allis, C.D. (2001) Translating the histone code, *Science*, **293**, 1074–1080.
  124. Hunter, R.G., McCarthy, K.J., Milne, T.A., Pfaff, D.W., and McEwen, B.S. (2009) Regulation of hippocampal H3 histone methylation by acute and chronic stress, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 20912–20917.
  125. Hunter, R.G., Murakami, G., Dewell, S., Seligsohn, M., Baker, M.E., Datson, N.A., McEwen, B.S., and Pfaff, D.W. (2012) Acute stress and hippocampal histone H3 lysine 9 trimethylation, a retrotransposon silencing response, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 17657–17662.
  126. Kenworthy, C.A., Sengupta, A., Luz, S.M., Ver Hoeve, E.S., Meda, K., Bhatnagar, S., and Abel, T. (2014) Social defeat induces changes in histone acetylation and expression of histone modifying enzymes in the ventral hippocampus, prefrontal cortex, and dorsal raphe nucleus, *Neuroscience*, **264**, 88–98.
  127. Covington, H.E., 3rd, Maze, I., Sun, H., Bomze, H.M., DeMaio, K.D., Wu, E.Y., Dietz, D.M., Lobo, M.K., Ghose, S., Mouzon, E., Neve, R.L., Tamminga, C.A., and Nestler, E.J. (2011) A role for repressive histone methylation in cocaine-induced vulnerability to stress, *Neuron*, **71**, 656–670.
  128. Robison, A.J., Vialou, V., Sun, H.S., Labonte, B., Golden, S.A., Dias, C., Turecki, G., Tamminga, C.,



- Russo, S., Mazei-Robison, M., and Nestler, E.J. (2014) Fluoxetine epigenetically alters the CaMKIIalpha promoter in nucleus accumbens to regulate DeltaFosB binding and antidepressant effects, *Neuropsychopharmacology*, **39**, 1178–1186.
129. Covington, H.E., 3rd, Maze, I., LaPlant, Q.C., Vialou, V.F., Ohnishi, Y.N., Berton, O., Fass, D.M., Renthal, W., Rush, A.J., 3rd, Wu, E.Y., Ghose, S., Krishnan, V., Russo, S.J., Tamminga, C., Haggarty, S.J., and Nestler, E.J. (2009) Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors, *J. Neurosci.*, **29**, 11451–11460.
130. Tsankova, N.M., Berton, O., Renthal, W., Kumar, A., Neve, R.L., and Nestler, E.J. (2006) Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action, *Nat. Neurosci.*, **9**, 519–525.
131. Hierholzer, K., and Buhler, H. (1996) Metabolism of cortical steroid hormones and their general mode of action, in *Comprehensive Human Physiology* (Greger, R., and Windhorst, U., eds) Springer-Verlag, Heidelberg, pp. 79–93.
132. Sapolsky, R.M., Romero, L.M., and Munck, A.U. (2000) How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions, *Endocr. Rev.*, **21**, 55–89.
133. Charmandari, E., Tsigos, C., and Chrousos, G. (2005) Endocrinology of the stress response, *Annu. Rev. Physiol.*, **67**, 259–284.
134. Smith, S.M., and Vale, W.W. (2006) The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress, *Dialogues Clin. Neurosci.*, **8**, 383–395.
135. Holsboer, F., and Barden, N. (1996) Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation, *Endocr. Rev.*, **17**, 187–205.
136. Arango-Lievano, M., and Jeanneteau, F. (2016) Timing and crosstalk of glucocorticoid signaling with cytokines, neurotransmitters and growth factors, *Pharmacol. Res.*, **113**, 1–17.
137. Kim, Y.K., Na, K.S., Myint, A.M., and Leonard, B.E. (2016) The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **64**, 277–284.
138. Григорьян Г.А., Дыгало Н.Н., Гехт А.Б., Степаничев М.Ю., Гуляева Н.В. (2014) Молекулярно-клеточные механизмы депрессии. Роль глюкокортикоидов, цитокинов, нейротрансмиттеров и трофических факторов в генезе депрессивных расстройств, *Усп. физиол. наук*, **45**, 3–19.
139. Jeon, S.W., and Kim, Y.K. (2016) Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness? *World J. Psychiatry*, **6**, 283–293.
140. Reus, G.Z., Fries, G.R., Stertz, L., Badawy, M., Passos, I.C., Barichello, T., Kapczinski, F., and Quevedo, J. (2015) The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders, *Neuroscience*, **300**, 141–154.
141. Hong, H., Kim, B.S., and Im, H.I. (2016) Pathophysiological role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases and psychiatric disorders, *Int. Neurol. J.*, **20**, S2–7.
142. De Kloet, E.R., De Jong, I.E., and Oitzl, M.S. (2008) Neuropharmacology of glucocorticoids: focus on emotion, cognition and cocaine, *Eur. J. Pharmacol.*, **585**, 473–482.
143. Fietta, P., and Delsante, G. (2009) Central nervous system effects of natural and synthetic glucocorticoids, *Psychiatry Clin. Neurosci.*, **63**, 613–622.
144. Finsterwald, C., and Alberini, C.M. (2014) Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: from adaptive responses to psychopathologies, *Neurobiol. Learn. Mem.*, **112**, 17–29.
145. Kino, T. (2015) Stress, glucocorticoid hormones, and hippocampal neural progenitor cells: implications to mood disorders, *Front. Physiol.*, **6**, 230.

## MECHANISMS OF GLUCOCORTICOID RESISTANCE IN BRAIN IN STRESS-RELATED PSYCHIATRIC DISORDERS

V. M. Merkulov, T. I. Merkulova, and N. P. Bondar\*

*Institute Cytology and Genetics, Russian Academy of Sciences,  
Siberian Branch, 630090 Novosibirsk, Russia;  
E-mail: nbondar@bionet.nsc.ru*

Received October 18, 2016

Revision received November 30, 2016

Exposure to stressful events activates the hypothalamic–pituitary–adrenal axis, leading to increased levels of glucocorticoid (GC) hormones. Prolonged elevation of GC leads to dysfunction of neurons, decreases the density of synapses, and leads to disruption of neuronal plasticity. Decreased sensitivity to glucocorticoid (glucocorticoid resistance) develops during chronic stress and is one of the characteristic features of stress-induced psychopathology. In this review, the available literature data on proposed molecular mechanisms that contribute to glucocorticoid resistance in different brain structures are outlined. These data include the results of numerous studies of alterations in expression level of the gene coding for glucocorticoid receptor (GR), changes in GR isoform production, and in its posttranslational modifications. The review describes alterations in the expression of FKBP5 gene encoding the main component of cellular ultra-short negative feedback loop on GR signaling and changes in the patterns in epigenetic modifications as the result of various stresses and/or specific to stress-related psychiatric disorders, as well as data on normalizing effects of many antidepressants. Moreover, GR and FKBP5 polymorphisms associated with stress-related psychiatric disorders and their contribution to the formation of glucocorticoid resistance are discussed.

**Keywords:** glucocorticoid resistance, stress-related psychiatric disorders, glucocorticoid receptor, FK506 binding protein 5 (FKBP5), epigenetic modifications