

Krzysztof Pietruczuk, Jacek M. Witkowski
Katedra i Zakład Fizjopatologii Akademii Medycznej w Gdańsku

Mechanizmy działania soli litu

Lithium salts — mechanisms of action

Abstract

In spite of the fact that lithium is presently still useful in the treatment of bipolar disorder, cellular mechanisms of its action are not fully understood. Several principal targets of lithium salts action have been identified: cytoprotective and proapoptotic proteins, inositol, cAMP, GSK-3, glutamate, GABA, PKC. In this way lithium is able to regulate neuroplasticity and induce change in axon's morphology. It appears that lithium can be useful in Alzheimer therapy as well in other neurodegenerative disorders. Lithium may also relieve side effect of cranial irradiation (for example: neurocognitive deficit) and may have beneficial effect on depressive behavior induced by mild traumatic brain injury. *Psychiatry 2008; 5: 51–57*

key words: lithium, cytoprotection, neuroplasticity

Wstęp

Pierwiastek litu został odkryty w 1817 roku przez Johanna Augusta Arfredsona [1]. W 1949 roku australijski psychiatra John Cade przeprowadził doświadczenie na świnkach morskich. Zaobserwował, że po podaniu im soli litu uspokajały się, słabiej odpowiadały na bodźce, ale bez nadmiernej senności [2]. W latach 1952–1954 przeprowadzono pierwsze badania nad zastosowaniem litu wśród pacjentów. W badaniach wzięło udział 40 pacjentów szpitala psychiatrycznego w Risskov w Danii. Badanym podawano węglan litu lub placebo, żeby mieć pewność, że obserwowany efekt jest wynikiem działania litu. Lit okazał się skuteczny w leczeniu manii, co stanowiło potwierdzenie badań przeprowadzonych wcześniej przez Cade [2]. W latach 1959–1960 podobne badania przeprowadzono również w innych szpitalach w Danii oraz w Wielkiej Brytanii. Stwierdzono, że pod wpływem litu obie fazy choroby afektywnej dwubiegunowej (zarówno depresja, jak i mania) były wyciszone lub zanikały całkowicie [3].

Lit jest obecnie najczęściej stosowanym lekiem normotycznym pierwszego rzutu używanym w leczeniu

niu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Pomimo tego, że stosuje się go w medycynie od ponad 40 lat, nadal mechanizm jego działania nie został do końca poznany.

Wymienia się kilka głównych mechanizmów działania litu [4]:

- regulacja apoptozy i cytoprotekcji (białka cytoprotekcyjne, takie jak Bcl-2, Bcl-X_L oraz proapoptotyczne Bax, p53);
- regulacja poziomu sygnalizacji komórkowej przez pochodne inozytolu (monofosfataza inozytolu);
- wpływ na produkcję cAMP (białka G);
- modulacja sygnalizacji komórkowej przez ścieżkę Wnt (kinaza syntazy glikogenu-3 [GSK-3, *glycogen synthase kinase 3*];
- wychwyt zwrotny glutaminianu;
- regulacja komunikacji między neuronami (kwas γ -aminomasłowy GABA);
- regulacja transdukcji sygnału wewnątrzkomórkowego (kinazy białkowe C).

Białka proapoptotyczne i cytoprotekcyjne

Proces programowanej śmierci komórek (apoptozy) jest istotny w trakcie rozwoju układu nerwowego, a jego zahamowanie sprzyja przeżywaniu neuronów. Istnieją 2 główne szlaki apoptozy: wewnętrzny (mitochondrialny), gdzie główną rolę odgrywa kaspaza-9 oraz szlak indukowany przez sygnał pochodzący od receptora Fas lub receptora TNF- α , w którym główną funkcję pełni kaspaza-8 [5].

Adres do korespondencji:

dr hab. Jacek M. Witkowski, prof nadzw. AMG
Katedra i Zakład Fizjopatologii AMG
ul. Dębinki 7, paw. 24, 80–211 Gdańsk
tel.: (0 58) 349 15 10
faks: (0 58) 349 15 10
e-mail: jawit@amg.gda.pl

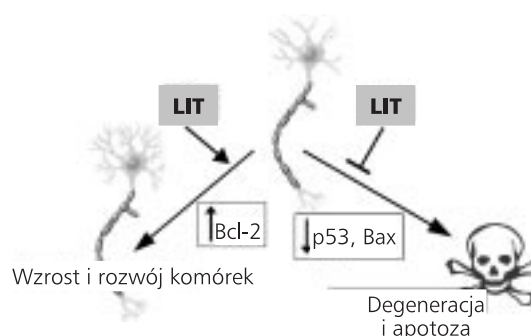
W komórkach obecny jest szereg białek proapoptycznych, takich jak: Bax, p53, i cytoprotekcyjnych, na przykład: Bcl-2 i Bcl-X_L. Białko p53 reaguje na procesy stymulujące komórki do apoptozy i zmienia stężenie białek biorących udział w tym procesie. Powoduje wzrost stężenia białek Bax i spadek Bcl-2. Stosunek Bcl-2 do Bax w mitochondriach determinuje uwalnianie z nich cytochromu c, co prowadzi do utworzenia się apoptosomu składającego się z cytochromu c, białka Apaf-1 i prokaspazy-9. Powstanie apoptosomu uaktywnia kaskadę Kaspaz, co prowadzi komórkę do apoptozy [5].

Wykazano, że podawanie litu powoduje znaczne podwyższenie stężenia jednego z najważniejszych białek cytoprotekcyjnych (Bcl-2) w korze czołowej i hipokampie u szczurów [6, 7]. Wzrost stężenia Bcl-2 nie tylko chroni neurony przed apoptozą, ale także powoduje wzrost regeneracji aksonów u ssaków [8–10]. W badaniach przeprowadzonych na królikach, u których po 14-dniowym podawaniu węglanu litu podano maltolan aluminium w celu wywołania procesu apoptozy, zaobserwowano, że uprzednie leczenie litem hamowało indukowaną przez aluminium translokację cytochromu c [11]. W doświadczeniu tym zaobserwowano wywoływany przez aluminium spadek białek cytoprotekcyjnych, takich jak Bcl-2 oraz Bcl-X_L w komórkach hipokampa królików. Procesowi temu zapobiegał lit, powodował również spadek stężenia Bax oraz hamował przejście prokaspazy-3 w jej formę aktywną — kaspazę-3 [11].

W badaniach na komórkach ziarnistych mózdzku pobranych od młodych szczurów również wykazano neuroprotektoryjne działanie soli litu. Chroniczne podawanie chlorku litu powodowało spadek stężenia proapoptycznych białek p53 i Bax oraz wzrost stężenia cytoprotekcyjnego białka Bcl-2 [12]. Przeprowadzono też badania nad wpływem litu na apoptozę indukowaną kolchicyną. Wykazano, że kolchicyna wywołuje apoptozę przez aktywację kaspazy-3. Lit natomiast, podobnie jak u królików, powodował blokowanie aktywności tego białka oraz kinazy syntazy glikogenu GSK-3 [13–15] (ryc 1).

Kinaza syntazy glikogenu GSK-3

Kinaza syntazy glikogenu (GSK-3) po raz pierwszy została zidentyfikowana u ssaków jako inhibitor syntazy glikogenu [16]. Powoduje ona hamowanie syntezy glikogenu zsynchronizowane z aktywacją glikogenolizy [17]. Kinaza syntazy glikogenu odgrywa rolę w wielu procesach komórkowych, takich jak: metabolizm, proliferacja, różnicowanie i apoptoza [18, 19].



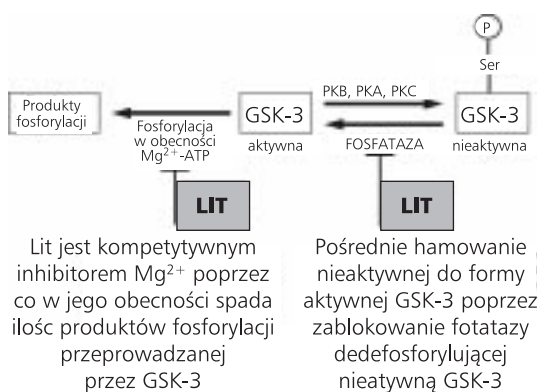
Rycina 1. Cytoprotekcyjne działanie soli litu (Li⁺) na białka proapoptyczne (p53, Bax) i antiapoptyczne (Bcl-2) w neuronach

Figure 1. Cytoprotective activity of lithium salts (Li⁺) via proapoptotic (p53, Bax) and antiapoptotic (Bcl-2) cellular proteins in the neurons

Lit hamuje aktywność GSK-3 bezpośrednio oraz pośrednio [20]. Lit jest kompetytywnym inhibitorem Mg²⁺, przez co w rezultacie hamuje aktywność kinazy syntazy glikogenu, której aktywacja wymaga interakcji z jonami magnezu. Stanowi to drogę bezpośrednią inhibicji GSK-3 przez ten pierwiastek [19, 20]. Kinaza syntazy glikogenu jest inaktywowana przez fosforylację seryny (ser9); modyfikacja ta może być katalizowana przez kilka kinaz białkowych, takich jak: PKC (*protein kinase C*), PKA (*protein kinase A*), PKB (*protein kinase B*). Nieaktywna GSK-3 może być reaktywowana przez fosfatazy, które aktywnie usuwają reszty fosforanowe. Wykazano, że lit może hamować działanie GSK-3 także drogą pośrednią, która polega na redukcji przez lit działania fosfatazy, co prowadzi do powstania zwiększonej ilości formy nieaktywnej GSK-3 [21] (ryc 2).

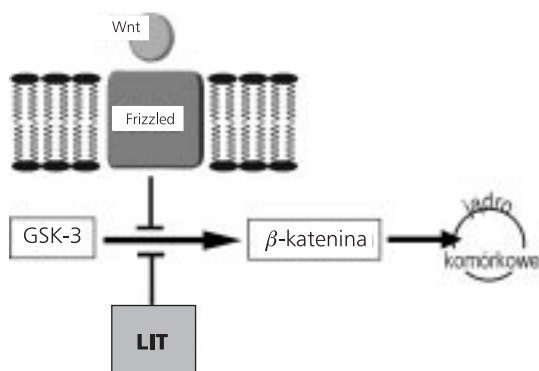
Lit poprzez bezpośrednie hamowanie GSK-3 aktywuje ścieżkę sygnału Wnt, stanowiącą kompleks glikoprotein biorących udział między innymi w embriogenezie, ale również przebudowie aksonów, regulacji proliferacji komórek, rozwoju komórek pnia i wielu innych procesach [22]. Pod nieobecność Wnt GSK-3 fosforyluje β -kateniny, doprowadzając w rezultacie do ich szybkiej degradacji, natomiast związanie Wnt z receptorem błonowym *frizzled* prowadzi do hamowania GSK-3 i stabilizacji β -katenin, które kumulują się w jądrze komórkowym, gdzie wiążą się z czynnikiem TCF (*T-cell-specific transcription factor*), aktywując różne geny [26, 23] (ryc 3).

Lit w zależności od stosowanej dawki hamuje GSK-3, stabilizuje wolną cytozolową β -kateninę, a przez to hamuje jej degradację. Poprzez hamowanie GSK-



Rycina 2. Bezpośrednie i pośrednie hamowanie aktywności kinazy syntazy glikogenu (GSK-3) przez sole litu (Li⁺). PKA, B, C — kinazy białkowe

Figure 2. Direct and indirect inhibition of glycogen synthase kinase GSK-3 activity by lithium salts (Li⁺). PKA, B, C — protein kinases



Rycina 3. Hamowanie GSK-3 przez sole litu (Li⁺) prowadzi do stabilizacji β-katenin, które kumulują się w jądrze komórkowym, podobnie jak pod wpływem ścieżki sygnałowania WNT-Frizzled

Figure 3. GSK-3 inhibition by lithium salts (Li⁺) leads to the β-catenin stabilization and intranuclear accumulation, similarly to the activity of Wnt-Frizzled signaling pathway

3 dochodzi do wzrostu DNA związanego przez czynnik JUN, jak również do zmniejszenia aktywności CREB (*cAMP response element-binding*) i obniżenia fosforylacji MAP1B oraz Tau [23, 24]. Te zdolności litu wykazano między innymi w badaniach nad proliferacją tyreocytów w obecności chlorku litu i bez niego [25].

Monofosfataza inozytolu

Jedną z hipotez mających wyjaśnić terapeutyczny efekt działania litu jest hipoteza zubożenia inozytolu. Wykazano, że lit w dawkach terapeutycznych

hamuje monofosfatazę inozytolu, przez co redukuje inozytol i powoduje gromadzenie się monofosforanu inozytolu w mózgu szczurów [26, 27].

Ponieważ inozytol występuje również w diecie, rozpoczęto badania nad tym, czy ograniczenie podaży inozytolu może prowadzić do wzmocnienia efektu działania litu. Dowiedziono, że równoczesne podawanie litu i obniżenie podaży inozytolu powoduje dwukrotnie wyższy poziom zubożenia inozytolu w tkance mózgowej szczurów niż stosowanie tylko jednego z tych czynników, a więc obniżenie inozytolu w diecie wzmagało działanie litu. Sam lit zmniejszał zawartość inozytolu w korze czołowej szczurów o 4,7%, natomiast w połączeniu z dietą ubogoinozytolową o 10,8% [28].

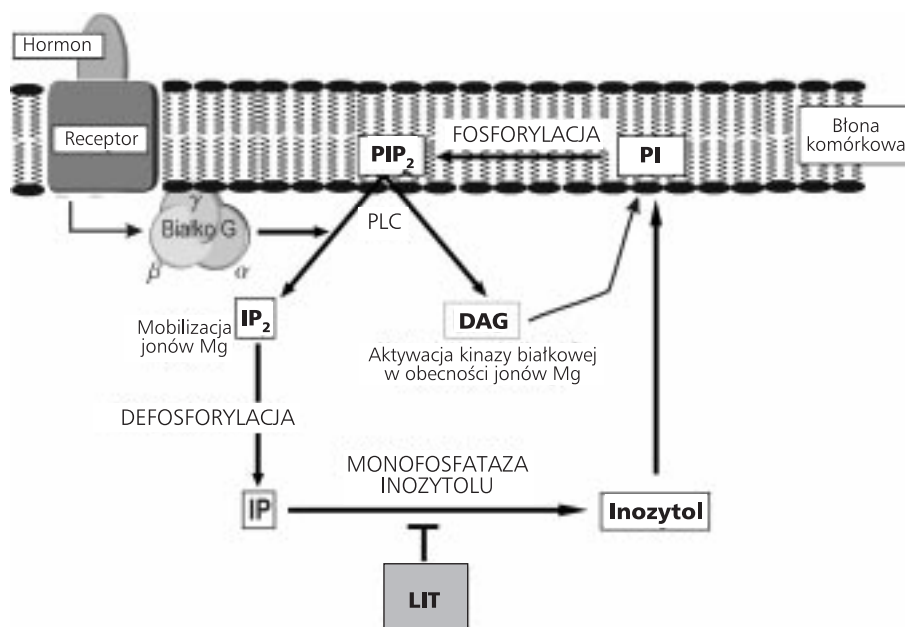
Wykazano również, że podawanie inozytolu szczurom powodowało powstawanie u nich zachowań przeciwnych niż przy podawaniu litu, co wskazuje, że zubożenie inozytolu mediuje zmiany w zachowaniu zwierząt [29]. Częściowo potwierdzono to badaniami przeprowadzonymi na pacjentach cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową, wykazując, że redukcja inozytolu w diecie może być korzystna dla przebiegu ich leczenia [28] (ryc 4).

Synteza cAMP

Pod wpływem cykazy adenylanowej dochodzi do powstawania cyklicznego AMP, który jest jednym z wewnątrzkomórkowych mediatorów pośredniczących w działaniu substancji sygnałowych [30].

Do syntezy dochodzi w momencie, gdy oddziałujący na receptor w błonie komórkowej hormon działa na białko G, powodując odłączenie jego podjednostki α i przyłączenie jej do cykazy adenylanowej. Towarzyszy temu wymiana nukleotydów na podjednostce α z guanozynydifosforanu (GDP) na guanozynotrifosforan (GTP). W zależności od tego, czy cząsteczka hormonu zostanie związana z białkiem receptorowym stymulatorowym (s) bądź inhibitorowym (i) może wyzwać 2 przeciwstawne reakcje [31].

Synteza cAMP pod wpływem cykazy adenylanowej zachodzi, gdy ten enzym jest związany z aktywną, stymulatorową formą białka G — G_sα. Lit powoduje stabilizację białka G. Jeżeli będziemy mieli do czynienia ze stymulatorową formą białka G (G_sα), będzie to prowadzić do spadku produkcji cAMP. Natomiast gdy cykaza adenylanowa jest kontrolowana przez inhibitor białka G (G_i), lit powoduje stabilizację potrójnego kompleksu białka G, zmniejszając aktywność G_i i w rezultacie prowadzi do wzrostu podstawowego stężenia cAMP [22, 32] (ryc 5).



Rycina 4. Hamujący wpływ soli litu (Li^+) na monofosfatazę inozytolu

Figure 4. Inhibitory action of lithium salts (Li^+) on inositol monophosphatase

Wychwył zwrotny glutaminianu

Kwas glutaminowy to endogenny aminokwas uważany za główny neuroprzekaźnik pobudzający w ośrodkowym układzie nerwowym. Jest on odpowiedzialny za transmisję sygnału między innymi w korze mózgowej i hipokampie [33]. Pobudzenie może przebiegać w dwojaki sposób: poprzez stymulację receptora jonotropowego, czego efektem będzie błyskawiczna depolaryzacja aksonu, lub poprzez stymulację receptora metabotropowego, gdzie przewodzenie impulsu będzie wolniejsze — co wynika z uczestnictwa substancji pośredniczących (cAMP, cGMP, Ca^{2+} , diacyloglicerol, trójfosforan inozytolu) [34].

Lit powoduje wzrost stężenia glutaminianu w przestrzeniach synaptycznych. Indukowana przez lit akumulacja glutaminianu może być mediowana albo przez wzrost uwalniania albo przez hamowanie jego wychwyłu zwrotnego [4].

Lit stymuluje do uwalniania glutaminianu w korze mózgu u małp [35]. Im więcej glutaminianu, tym większa aktywacja receptora n-metylo-D-asparagianinu (NMDA) i dochodzi do większej akumulacji trójfosforanu inozytolu [36]. Jednorazowe podanie litu hamuje wychwył zwrotny i jest to zależne od dawki leku. Długotrwałe podawanie leku i utrzymywanie jego terapeutycznego stężenia powoduje mały, ale statystycznie istotny wzrost wychwyłu zwrotnego glutaminianu [37].

Kwas γ -aminomasłowy

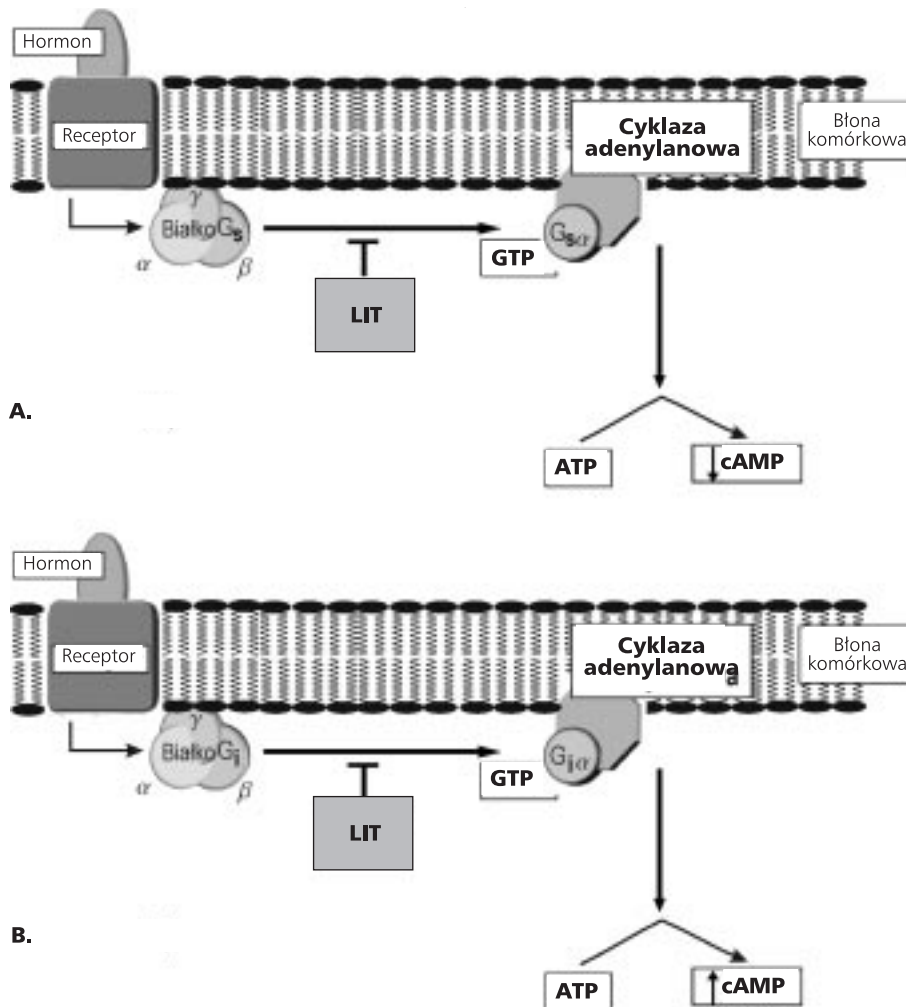
W ośrodkowym układzie nerwowym kwas γ -aminomasłowy (GABA, *gamma-aminobutyric acid*) pełni ważne funkcje fizjologiczne. Funkcje te związane są między innymi ze zmianami nastroju, zachowaniami seksualnymi, agresją, wrażliwością na ból [38]. Lit wywiera wpływ również i na ten neuroprzekaźnik. W doświadczeniach na szczurach wykazano, że podczas długotrwałego podawania litu dochodzi do wzrostu sygnalizacji GABA poprzez wzrost stężenia receptorów GABA- β w hipokampie [39].

Kinazy białkowe C

Kinazy białkowe to transferazy katalizujące reakcje przeniesienia grup fosforanowych na akceptor, którym jest białko. Uczestniczą one w regulacji odpowiedzi komórek eukariotycznych na sygnały odbierane z otoczenia [17, 40].

Ponieważ leczenie litem powoduje gromadzenie się diacyloglicerolu (DAG) (ryc. 4), w rezultacie dochodzi do aktywacji kinazy białkowej C (PKC, *protein kinase C*). Kinaza białkowa C w neuronach ma 2 istotne cele molekularne: GAP-43 (*growth-associated protein*) oraz MARCKS (*myristoylated alanine rich C kinase substrate*). Obydwa te białka są białkami cytoplazmatycznymi biorącymi udział w neuroplastyczności [41].

Wpływ litu na stężenie białka GAP-43 i stan jego ufosforylowania nie był badany, jednak w badaniach na



Rycina 5. Wpływ soli litu (Li^+) na syntezę cyklicznego AMP (cAMP)

A. Li^+ stabilizuje kompleks białka G_s, hamując aktywację cyklazy AMP

B. Li^+ stabilizuje kompleks białka G_i, indukując aktywność cyklazy AMP

Figure 5. Influence of lithium salts (Li^+) on cyclic adenosine monophosphate (cAMP) synthesis

A. Li^+ stabilizes the G_s protein complex, thus inhibiting the adenylate cyclase

B. (Li^+) stabilizes the G_i complex, thus stimulating the cyclase activity

komórkach ziarnistych mózdzku wykazano, że lit indukuje aksonalny remodeling podobny do obserwowanego przy nadekspresji GAP-43 [41, 42].

Podsumowanie

Podsumowując, lit ma ogromny wpływ na wiele szlaków sygnałowych w komórkach. Może regulować plastyczność synaptyczną przez zmiany w uwalnianiu neurotransmiterów oraz przez sygnalizację. Indukuje także zmiany w morfologii aksonów.

Sole litu stosuje się z powodzeniem od przeszło 40 lat w leczeniu zaburzeń psychicznych, takich jak mania czy depresja. Jednak w najnowszych badaniach nad tym pierwiastkiem wskazano, że

może on mieć znacznie szersze zastosowanie ze względu na swoje właściwości neuroprotektcyjne. W przyszłości może stanowić nowy lek wspomagający terapię choroby Alzheimera lub innych chorób neurodegeneracyjnych. Podstawę do tego typu przypuszczeń stanowi fakt, że lit, modulując aktywność GSK-3, zmniejsza produkcję amyloidu i fosforylację białka tau u myszy transgenicznych [43, 44].

Naukowcy sugerują, że lit może być stosowany również w leczeniu lekkiego pourazowego uszkodzenia mózgu jako czynnik będący selektywnym inhibitorem GSK-3 i usuwającym zachowania depresyjne [45].

Proponuje się również stosowanie soli litu jako nowej terapii w zapobieganiu szkodliwemu dla proce-

sów neuropoznawczych napromieniowaniu czaszkowemu podczas leczenia nowotworów [46].

Streszczenie

*Pomimo że lit jest obecnie najczęściej stosowanym lekiem pierwszego rzutu w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, mechanizm jego działania nie został do końca poznany. Wymienia się kilka głównych celów działania soli litu: białka cytoprotekcyjne i proapoptotyczne, inozytol, cAMP, kinaza syntazy glikogenu-3 (GSK-3), glutaminian, kwas gamma-aminomasłowy (GABA), kinaza białkowa C (PKC). Lit może przez to regulować plastyczność synaptyczną i indukować zmiany w morfologii aksonów. Okazuje się, że pierwiastek ten może okazać się pomocny również w terapii choroby Alzheimera i innych chorobach neurodegeneracyjnych, może także znosić skutki uboczne radioterapii przeczaskowej nowotworów oraz wpływać korzystnie na depresje pojawiające się w lekkim pourazowym uszkodzeniu mózgu. **Psychiatria 2008; 5: 51–57***

słowa kluczowe: lit, cytoprotekcja, neuroplastyczność

PIŚMIENICTWO

- Sołowiewicz R. Pierwiastki chemiczne grup głównych. WNT, Warszawa 1989.
- Cade J.F. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J. of Australia* 1949; 2: 349–52.
- Schou M. Lithium Treatment of Mood Disorders, a practical guide 6th revised edition, Karger 2004.
- Shaldubina A., Agam G., Belmaker R.H. The mechanism of lithium action: state of the art., ten years later. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 2001 vol. 25: 855–866.
- Kłyszewko-Stefanowicz L. Cytobiochemia. Biochemia niektórych struktur komórkowych. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002; 772–815.
- Chuang D., Chen R., Chalecka-Franaszek E., Ren M. Neuroprotective effect of lithium in cultured cells and animal models of disease. *Bipolar Disorders* 2002; 4: 129–136.
- Ikonomor O.C., Manji H.K. Molecular mechanisms underlying mood stabilization in manic-depressive illness: the phenotype challenge. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 1506–1514.
- Manji H.K., Moore G.J., Chen G. Lithium up-regulates the cytoprotective protein Bcl-2 in the CNS *in vivo*: a role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic depressive illness. *J. Clin. Psychiatry* 2000; 61 (supl. 9): 82–96.
- Chen D.F., Schneider G.E., Martinou J.C., Tonega V.A. Bcl-2 promotes reparation of severed axons in mammalian CNS. *Nature* 1997; 385: 434–439.
- Chen G., Zeng W.Z., Yuan P.X., Huang L.D., Jlang Y.M. The mood stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the level of neuroprotective protein Bcl-2 in the CNS. *J. Neurochem.* 1999; 72: 879–882.
- Ghribi O., Herman M.M., Spaulding N.K., Savory J. Lithium inhibits aluminium-induced apoptosis in rabbit hippocampus, by preventing cytochrome c translocation, Bcl-2 decrease, Bax elevation and caspase-3 activation. *Journal of Neurochemistry* 2002; 82: 137–145.
- Chen R.W., Chuang D.M. Long-term lithium treatment suppresses p53 and Bax expression but increase Bcl-2 expression. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 6039–6042.
- Jorda E.G., Verdaguer E., Morano A., Jimenez A., Canudas A.M. Lithium prevents colchicine-induced apoptosis in rat cerebellar granule neurons. *Bipolar Disord.* 2004; 6 (2): 144–149.
- Mora A., Sabio G., Gonzales-Polo R.A., Cuenda A., Alles D.R. Lithium inhibits caspase3 activation and dephosphorylation of PKB and GSK3 induced by K⁺ deprivation in cerebellar granule cells. *J. Neurochem.* 2001; 78 (1): 199–206.
- King T.D., Bijur G.N., Jope R.S. Caspase-3 activation induced by inhibition of mitochondrial complex 1 is facilitated by glycogen synthase kinase-3 beta and attenuated by lithium. *Brain Res.* 2001; 919: 106–114.
- Summers S.A., Kao A.W., Kohn A.D., Backus G.S., Roth R.A. The role of glycogen synthase kinase 3? in insulin stimulated glucose metabolism. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 17934–17940.
- Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W. *Biochemia Harpera*. PZWL Wydawnictwo Lekarskie PZWL 1995; 217–225.
- Cui H., Meng Y., Buleit R.F. Inhibition of glycogen synthase kinase 3? activity regulates proliferation of cultured cerebellar granule cells. *Brain Res.* 1998; 111: 177–188.
- Salinas P.C. Wnt factors in axonal remodeling and synaptogenesis. *Biochem. Soc. Symp.* 1999; 65: 101–109.
- Jope R.S. Inhibition of glycogen synthase kinase-3: potential therapeutic target of lithium. *Clinical Neuroscience Research* 2004; 4: 171–179.
- Jope R.S. Lithium and GSK-3: one inhibitor, two inhibitory actions, multiple outcomes. *Trends in Pharmacological Sciences* vol. 24, 2003; 9: 441–443.
- Corbella B., Vieta E. Molecular targets of lithium action. *Acta Neuropsychiatrica.* 2003; 15: 316–340.
- Williams R.S.B., Harwood A.J. Lithium therapy and signal transduction. *TiPS February* 2000 vol. 21; 61–64.
- Gould T.D., Chen G., Manji H.K. In vivo evidence in the brain for lithium inhibition of glycogen synthase kinase-3. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29 (1): 32–38.
- Rao A.S., Kremenskaja N., Resch J., Brabant G. Lithium stimulates proliferation in cultured thyrocytes by activating Wnt/beta-catenin signaling. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 153 (6): 929–938.
- Allison J.H., Stewart M.A. Reduced brain inositol in lithium treated rats. *Nat. New Biol.* 1971; 233: 267–268.
- Halleher L.M., Sherman W.R. The effects of lithium ion and other agents on the activity of myo-inositol-1-phosphatase from bovine brain. *J. Biol. Chem.* 1980; 255: 10896–10901.
- Shaldubina A., Stahl Z., Furszpan M., Regenold W.T., Shapiro J., Belmaker R.H., Bersudsky Y. Inositol deficiency diet and lithium effects. *Bipolar Disord.* 2006; 6 (2): 152–159.
- Kofman O., Belmaker R.H. Intracerebroventricular myo-inositol antagonizes lithium — induced suppression of rearing behaviour in rats. *Brain Res.* 1990; 534: 345–347.
- Nowak J.Z., Zawilska J.B. Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału. Wydawnictwo Naukowe PWN 2004, 37–64.

31. Klyszejko-Stefanowicz L. *Cytobiochemia. Biochemia niektórych struktur komórkowych*. Wydawnictwo Naukowe PWN 2002; 219–283.
32. Masana M.I., Britran J.A., Hsiao J.K., Potter W.Z. In vivo evidence that lithium inactivates G_i modulation of adenylate cyclase in brain. *J Neurochem*. 1992; 59 (1): 200–205.
33. Nowak J.Z., Zawilska J.B. *Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału*. Wydawnictwo Naukowe PWN 2004; 382–414.
34. Leonard B.E., Healy D. *Zróżnicowane działanie leków przeciwdepresyjnych*. Via Medica, Gdańsk 2000; 17–25.
35. Dixon J.F., Hokin L.E. The antibipolar drug valproate mimic lithium in stimulating glutamate release IP₃ accumulation in brain cortex slices but not accumulation of inositol monophosphates and bisphosphates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997; 94 (9): 4757–4760.
36. Dixon J.F., Los G.V., Hokin L.E. Lithium stimulates glutamate „release” and inositol 1,4,5-trisphosphate accumulation via activation of the N-methyl-D-aspartate receptor in monkey and mouse cerebral cortex slices. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994; 91 (18): 8358–8362.
37. Dixon J.F., Hokin L.E. Lithium acutely inhibits and chronically up-regulates and stabilizes glutamate uptake by presynaptic nerve endings in mouse cerebral cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998; 95 (14): 8, 363–368.
38. Nowak J.Z., Zawilska J.B. *Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału*. Wydawnictwo Naukowe PWN 2004; 365–382.
39. Motohashi N. GABA receptor alterations after chronic lithium administration. Comparison with carbamazepine and sodium valproate. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1992; 16: 571–579.
40. Nowak J.Z., Zawilska J.B. *Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału*. Wydawnictwo Naukowe PWN 2004, 183–212.
41. Salinas P.C., Hall A.C. Lithium and synaptic plasticity. *Bipolar Disord*. 1999; 2: 87–90.
42. Benowitz L.I., Routtenberg A. GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends Neurosci*. 1997; 20: 84–91.
43. Rockenstein E., Torrance M., Adame A., Mante M. Neuroprotective effects of regulators of the glycogen synthase kinase-3beta signaling pathway in a transgenic model of Alzheimer’s disease are associated with reduced amyloid precursor protein phosphorylation. *J. Neurosci*. 2007; 27 (8): 1981–1991.
44. Phiel C.J., Wilson C.A., Lee V.M., Klein P.S. GSK-3 alpha regulates production of Alzheimer’s disease amyloid-beta peptides. *Nature* 2003;423 (6938): 435–439.
45. Shapira M., Licht A., Milman A., Pick C.G., Shohami E. Role of glycogen synthase kinase-3beta in early depressive behavior induced by mild traumatic brain injury. *Mol. Cell. Neurosci*. 2007; 34 (4): 571–577.
46. Yazlovitskaya E.M., Edwards E., Thotala D., Fu A., Osusky K.L. Lithium treatment prevents neurocognitive deficit resulting from cranial irradiation. *Cancer Res*. 2006; 66 (23): 11179/011186.