

УДК 615.272:61:619

DOI: 0.25687/1996-6733.prodanimbiol.2021.1.41-54

СИГНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАК ФАКТОРЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ: РОДАНИНЫ И МИШЕНИ КИНАЗЫ ГЛИКОГЕНСИНТАЗЫ 3 β

^{1,2}Еримбетов К.Т., ¹Земляной Р.А., ¹Обвинцева О.В., ¹Пьянкова Е.В., ³Михайлов В.В.

¹ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных - филиал ФИЦ
ВИЖ им. Л.К. Эрнста; ² Научно-исследовательский центр «Парк активных молекул»,
Обнинск, Калужская обл., ³Тамбовский государственный университет
им. Г.Р. Державина, Тамбов, Российская Федерация

В последние годы проводятся интенсивные исследования в области синтеза сигнальных молекул, выполняющих важную роль в регуляции метаболизма и развитии патологических процессов в организме животных. Цель данной работы – систематизация современных представлений о роли киназы гликогенсинтазы 3 β (GSK-3 β), механизмах сигнального действия роданинов, содержащих остатки 4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидина, и оценка перспектив их применения в медико-биологических технологиях. Основные разделы обзора – роль GSK-3 β в регуляции клеточной активности и развитии патологий; ингибиторы GSK-3 β ; производные роданина как перспективные ингибиторы GSK-3 β . Особое положение GSK-3 β в регуляции клеточных функций связано с тем, что она влияет на активность более 50 белков и зависит от большого количества внеклеточных сигнальных стимулов. С учётом широкого спектра действия, GSK-3 β оценивается как перспективный объект для разработки биологически активных соединений, диагностических систем и лекарственных средств. В последние годы были синтезированы и приняты в фарминдустрии различные сигнальные молекулы на основе роданина и тиазолидиндиона с улучшенной фармакологической активностью. В настоящее время особенно перспективными считаются роданины, в частности 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он, для которого установлено ингибирующее действие в отношении GSK-3 β , и на основе которого можно разрабатывать новые эффективные средства для биомедицинского и ветеринарного применения.

Ключевые слова: биологически активные соединения, сигнальные молекулы, производные роданина, киназа гликогенсинтазы 3 β , препараты для бомедицинского применения

Проблемы биологии продуктивных животных, 2021, 1: 41-54

Введение

Сигнальными молекулами называют эндогенные химические соединения, которые в результате взаимодействия с ферментами обеспечивают внешнее или внутреннее управление биохимическими процессами в клетках-мишенях. Изучение киназных сигнальных путей – новое и быстро развивающееся направление в области сигнальной трансдукции, связанное с обменом веществ и развитием патологических процессов в организме.

Одной из наиболее важных и представляющих интерес киназ, участвующих в регуляции процессов метаболизма, клеточной пролиферации, апоптоза, клеточного цикла, эмбриогенеза, нейротрансмиссии, нейродегенерации, синаптической пластичности, является киназа гликогенсинтазы 3 β (GSK-3 β) (Rayasam et al, 2009; Иванова и др., 2014). Особое положение GSK-3 β в регуляции клеточных функций связано с тем, что она влияет на активность более 50 белков и сама в свою очередь зависит от большого количества внеклеточных стимулов.

В настоящее время весьма перспективным является класс соединений, относящиеся к роданинам. Соединения роданинового ряда – это органические молекулы, содержащие остатки 4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидина (Ravinder et al., 2013). На основе изучения физико-химических,

фармакологических, фармацевтических свойств производных роданинов возможна разработка новых лекарственных средства и биологически активных добавок.

Одним из фармакологически активных соединений этого класса является 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он. Установлено его ингибирующее действие в отношении киназы гликогенсинтазы 3β (GSK- 3β) – изоформы киназы гликогенсинтазы, ответственного за фосфорилирование и инактивацию гликогенсинтазы; ингибирующая активность, выраженная в виде концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) (cinase inhibitor), составляет 35 мкМ (Martinez et al., 2002; Martinez et al., 2005).

В настоящее время остаются неизученными фармакологические и физиологические эффекты соединений роданинового ряда, безопасность их применения.

Цель данной работы – систематизация современных представлений о роли киназы гликогенсинтазы 3β , механизмах действия роданинов и оценка перспектив их применения в медико-биологических технологиях.

Роль изоформ GSK-3 в регуляции клеточной активности и развитии патологий

GSK-3 была впервые описана более 40 лет назад как фермент, фосфорилирующий гликогенсинтазу в ответ на действие инсулина и тем самым ингибирующий её активность (Embi et al., 1980). Позднее было обнаружено несколько изоформ данного белка: α и β . GSK- 3α является высокоомологичной изоформе 3β (98% идентичности в киназном домене), однако функция её окончательно не выяснена (Woodgett, 1990). Также открыты специфичные изоформы GSK- $3\beta_1$ и - $3\beta_2$. GSK- 3β является внутриклеточной серин/треониновой киназой, обнаруженной в цитоплазме, ядре, митохондриях и синтезируемой во всех тканях организма. Белок кодируется геном GSK- 3β , локализованном в длинном плече хромосомы 3 на участке 13.33 (Woodgett, 1991; Иванова и др., 2014). Киназа гликогенсинтазы 3β является одной из двух изоформ, которые кодируются различными генами (GSK3 α и GSK3 β) и обладают 85%-ным сходством. GSK- 3α (51 кД) имеет немного больший молекулярный вес, чем GSK- 3β (47 кДа) и большую длину, обусловленную наличием дополнительных 63 аминокислотных остатков на N-конце. Хотя обе изоформы структурно очень похожи, функционально они различаются.

Киназа гликогенсинтазы -3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3) впервые была обнаружена как фермент, участвующий в регуляции метаболизма гликогена. Позже было показано, что этот фермент присутствует практически во всех клетках эукариот, обладает достаточно консервативной структурой и принимает участие в целом ряде важнейших для функционирования клетки процессов. Наиболее высокий уровень экспрессии GSK-3, особенно её β -формы, обнаруживается в мозге, практически во всех его отделах. Помимо участия в регуляции энергетического баланса клетки, GSK-3 регулирует такие важнейшие функции клеток, как пролиферация, дифференцировка, внутриклеточный транспорт и клеточная гибель (Frame et al., 2001; Иванова и др., 2014; Beurel et al., 2015).

Каждую из α - и β -изоформ GSK-3 кодирует отдельный ген, кроме того в результате альтернативного сплайсинга мРНК появляются две β -изоформы: GSK-3 β_1 и GSK-3 β_2 . Изоформы высоко гомологичны по аминокислотному составу с практически идентичным киназным доменом, хотя GSK-3 β_2 имеет 13-аминокислотную вставку в этом домене, а GSK- 3α отличается более длинным богатым глицином N-концевым участком. Можно предположить, что, несмотря на высокое сходство субстратной специфичности всех изоформ, имеющиеся структурные различия обуславливают различия функциональных характеристик изоформ. Наиболее очевидно это подтверждает тот факт, что нокаутные мыши, не способные к экспрессии GSK- 3α , жизнеспособны, в то время как мыши-нокауты по GSK- 3β , погибают в раннем эмбриогенезе (Sayas et al., 2012; Маркова, Шевцова, 2013).

Между изоформами GSK-3 обнаруживаются различия в преимущественной локализации; так, если GSK- 3α , в основном, обнаруживается в цитоплазме клеток, то GSK- 3β локализуется как в цитоплазме, так и в клеточных органеллах: в ядре, митохондриях, в аппарате Гольджи, шероховатом эндоплазматическом ретикулуме и в постсинаптических дендритных шипиках. Часто функциональная активность GSK- 3β сопровождается изменением её внутриклеточной локализации. Распределение двух изоформ в отделах мозга млекопитающих различается: GSK- 3β широко

представлена во всех отделах мозга, а GSK-3 α гораздо более активно экспрессируется в гиппокампе, кортексе, стриатуме и клетках Пуркинье (Sayas et al., 2012; Маркова, Шевцова, 2013).

Уникальной особенностью GSK-3 является то, что фермент в нестимулированных клетках является активным, а в результате действия внеклеточных сигналов происходит быстрое и, чаще всего, обратимое подавление ферментной активности. Кроме того, обнаружена разнонаправленная регуляция активности GSK-3 в результате фосфорилирования другими киназами или в результате автофосфорилирования – активирующее фосфорилирование тирозина (279 в GSK-3 α или 216 в GSK-3 β); инактивация при фосфорилировании серина с образованием псевдосубстрата (серин 21 для GSK-3 α , серин 9 для GSK-3 β) и усиливающее эту инактивацию фосфорилирование треонина 43, 390 или серина 389 для GSK-3 β (Frame et al., 2001; Маркова, Шевцова, 2013).

Функции киназы GSK-3 β

Первой из открытых функций GSK-3 β была регуляция синтеза гликогена. Активная GSK-3 β фосфорилирует и ингибирует гликогенсинтазу. В результате связывания инсулина с рецептором на поверхности клетки через инозитол-3-фосфат происходит активация протеинкиназы B (Akt1), которая в свою очередь фосфорилирует и ингибирует GSK-3 β . Действие инсулина также отменяет блокирующее действие GSK-3 β на eIF-2, что активирует синтез белка (Rayasam et al., 2009; Erimbetov et al., 2019; Еримбетов и др., 2020). Помимо этого, GSK-3 β принимает участие в регуляции обмена глюкозы, ингибируя белки IRS (необходимые для трансдукции сигнала инсулина) и кинезины (обеспечивают перемещение транспортера глюкозы GLUT4 на мембрану клетки) (Morfini et al., 2002). Важнейшей функцией GSK-3 β является ингибирование белка β -катенина и участие в Wnt-сигнальном пути, играющем важную роль в процессах эмбриогенеза, роста и дифференцировки клеток.

Фосфорилированная GSK-3 β участвует в регуляции ряда сложных биологических процессов, таких как метаболизм глюкозы, клеточный сигналинг, клеточный транспорт, пролиферация и апоптоз (Woodgett, 2001; Ali et al., 2001; Sorjani et al., 2019). Скорее всего, в дальнейшем будут идентифицированы дополнительные роли GSK-3 в биологических процессах. Учитывая такую широту процессов, неудивительно, что GSK-3 стала важной мишенью для разработки лекарственных средств и медицинских диагностических систем при различных заболеваниях. Как правило, путь фосфорилирования через молекулу-мессенджер является в 100-1000 раз более эффективным, чем прямое взаимодействие с субстратом (Bijur, Jope, 2003; Beurel et al., 2015). Имеется предположение об альтернативном механизме регулирования GSK-3 β , связанном с субклеточной компартиментализацией. Сообщалось, что GSK-3 β является цитоплазматическим белком и преимущественно существует в активной форме и может присутствовать в ядре и митохондриях. Другие авторы отмечали, что индукция апоптического сигнала повышает уровень активной формы GSK-3 β в ядре и митохондриях в несколько раз, но не влияет на цитоплазматический уровень фермента (Bijur, Jope, 2003; Beurel et al., 2015).

В покоящейся клетке GSK-3 β в комплексе с белками APC и Axin связывает и фосфорилирует транскрипционный фактор β -катенин, что приводит к его убиквитинизации и деградации. При действии на клетку белков Wnt происходит активация белка Dvl, который, связываясь с GSK-3 β , высвобождает β -катенин, препятствуя его распаду (Doble, Woodgett, 2003). Роль GSK-3 β в регуляции клеточного цикла обусловлена её способностью ингибировать циклин D1, необходимый для вступления клетки в S-фазу (Alt et al., 2000). Антипролиферативная и проапоптотическая роль GSK-3 β обусловлена её способностью подавлять связывание транскрипционных факторов c-Myc и c-Jun с ДНК.

Известно, что GSK-3 β активна в покоящихся клетках и инактивируется в ходе клеточного ответа, поэтому её субстраты, как правило, дефосфорилируются. Большинство из этих субстратов являются функциональными ингибиторами GSK-3 β и играют роль в широком спектре клеточных процессов, в том числе в обмене веществ, транскрипции, трансляции, регулировании структуры цитоскелета, клеточной дифференцировке, пролиферации и апоптозе (Bijur, Jope, 2001; Beurel et al., 2015).

Дисрегуляция экспрессии GSK3 β приводит ко многим патологическим состояниям, в том числе к развитию сахарного диабета (или резистентности к инсулину), нейрональной дисфункции, болезни Альцгеймера, шизофрении, дофамин-ассоциированным аномалиям поведения, биполярным расстройствам, болезни Паркинсона и развитию опухолей (Zeng et al., 2014; Beurel et al., 2015; Пронин и др., 2016). Кроме того, киназа играет двойную роль в регулировании выживаемости клеток; она может либо активировать, либо ингибировать апоптоз (Vijur, Jore, 2006), что ещё более усложняет оценку её участия в развитии рака. Ингибирование активности GSK-3 β приводит к стабилизации и накоплению β -катенина в цитоплазме, который затем перемещается в ядро и регулирует экспрессию определённых генов. GSK-3 β также участвует в регуляции клеточного цикла через фосфорилирование циклина D1 (Park et al., 2016). Известно, что гиперэкспрессия GSK-3 β индуцирует апоптоз в различных типах клеток *in vitro*, а специфические ингибиторы GSK-3 β способны останавливать эти апоптотические сигналы (Osolodkin et al., 2013).

GSK-3 β является ключевым корректором многих сигнальных путей, оказывающих влияние на клеточный цикл. Проведено много исследований подтверждающих ключевую роль GSK-3 в развитии онкологических заболеваний. При этом нет однозначной привязки активности этого фермента к развитию онкологического заболевания. Так, было установлено, что повышенная активность GSK-3 β наблюдается при раке молочной железы; а применение ингибиторов этого фермента подавляет рост опухоли (Farago et al., 2005). При исследовании экспрессии GSK-3 β при раке кожи был установлен низкий её уровень (Ma et al., 2007). Противоопухолевую активность связывают с влиянием GSK-3 β на экспрессию циклина D1 (Park et al., 2016; Walz et al., 2017). В ходе исследований отмечалась также супрессивная роль GSK-3 β при некоторых онкологических заболеваниях.

В настоящее время известно три пути регулирования репарации нервной ткани, при этом ведущую роль играет WNT-путь. Также существует WNT/ β -канетиновый путь; суть его функционирования в том, что β -канетин активирует транскрипцию ряда генов, отвечающих за пролиферацию и дифференцировку. Этот путь особо важен для развития среднего мозга и поддержания нормального функционирования дофаминэргических нейронов. Увеличение концентрации β -канетина является ключевым для запуска экспрессии большого количества генов (Inestrosa et al., 2014; Diekmann, Fischer, 2015).

GSK-3 β играет важную роль в регуляции процессов синаптической нейропластичности, регулируя процессы нейронального морфогенеза. Показано, что GSK-3 β ингибирует активность белков, необходимых для реорганизации цитоскелета аксонов (CRMP2, APC, Tau и MAP1b), препятствуя росту и ветвлению данных нервных отростков. Ростовые факторы (нейротрофины, BDNF, IGF-1, NGF, GDNF) блокируют GSK-3 β и способствуют нейрональной поляризации, росту и ветвлению аксонов (Kim et al., 2011). Одним из недавних открытий является участие GSK-3 β в синаптической пластичности, необходимой для регуляции процессов памяти, обучения, сна. Ингибирование GSK-3 β в глутаматергических синапсах стимулирует долговременную потенциацию (LTP), в то время как её высокая активность наблюдается при долговременной депрессии (LTD) (Brabley et al., 2012). GSK-3 β играет роль в процессах нейродегенерации, участвуя в образовании амилоидного β -пептида из его предшественника и ингибируя тау-белок, что является одним из механизмов патогенеза болезни Альцгеймера (Salcedo-Tello et al., 2011).

Ингибирование GSK-3 β имеет нейропротективный эффект (Carullo et al., 2020). Показано, что блокирование данного белка приводит к повышенной экспрессии шаперонов (важные нейропротективные факторы) и ингибированию проапоптотического фермента каспазы-3. GSK-3 β является важным звеном в трансдукции сигнала серотонина через 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} и 5-HT_{1B} рецепторы. Их активация приводит к ингибированию активности GSK-3 β через протеинкиназы B (Akt1) и C. Кроме того, GSK-3 β способна фосфорилировать внутриклеточные субъединицы 5-HT_{1B} рецептора и блокировать его активность. Через дофаминовые рецепторы класса D₂ при участии белков β -аррестина-2 (β Arr2) и фосфатазы 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) происходит активация GSK-3 β (Varman et al., 2021). Показано, что GSK-3 β фосфорилирует и препятствует деградации транскрипционного фактора Rev-Erb α – важного компонента в регуляции циркадных ритмов (Varman et al., 2021). Провоспалительный эффект GSK-3 β обусловлен её участием в проведении

сигнала от Toll-like рецепторов на моноцитах, что приводит к усилению продукции IL-1 β , IFN- γ , IL-6, IL-12 и подавлению синтеза IL-10 (Martin et al., 2000).

GSK-3 β является ключевым звеном защитного механизма при ишемическом прекодиционировании (Chanoit et al., 2008; Li, Lang, 2015; Гребенчиков и др., 2019). В фосфорилированном (инактивированном) состоянии киназа GSK-3 β предотвращает открытие митохондриальных пор и гибель клетки, опосредованной повреждением митохондрий. В последующих работах установлено, что не только пре-, но и посткодиционирование (воздействие во время реперфузии) уменьшают размер зоны инфаркта за счёт ингибирования GSK-3 β (Мороз и др., 2013).

Способность инактивировать GSK-3 β в кардиомиоцитах показана для целого ряда лекарственных препаратов, таких как морфин и агонисты δ опиоидных рецепторов, эритропоэтин, брадикинин, A1/A2 агонисты аденозина, ингибитор поли(АДФ-рибоза)-полимеразы; ингаляционные анестетики – ксенон, севофлуран и изофлуран, экзогенный Zn²⁺ и Li⁺ (Гребенчиков и др., 2019). В экспериментальном исследовании на мышах было показано, что стимуляция тройничного нерва (прекодиционирование) также увеличивает фосфорилирование GSK-3 β и тем самым обеспечивает кардиопротекцию. Эффективность ингаляционных анестетиков (ксенон, изофлуран) показана не только в исследованиях на животных; данные об их кардиопротекторных свойствах получены и в клинической практике; препараты лития уже более 60 лет успешно применяются в психиатрии для лечения маниакально-депрессивных психозов и биполярных расстройств. Было замечено, что у пациентов с биполярными расстройствами, принимающих эти препараты, снижен риск возникновения инсульта (Гребенчиков и др., 2019). Позднее многочисленные экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* подтвердили нейропротекторные свойства препарата. Ион лития является самым известным ингибитором GSK-3 β . Добавление хлорида лития к культуре кардиомиоцитов при индуцированной ишемии/оксигенации обеспечивает лучшее выживание клеток, сопоставимое с ишемическим прекодиционированием. Хлорид лития также уменьшает размер зоны инфаркта в моделях с изолированным сердцем крыс.

По данным отечественных ученых, внутривенное введение хлорида лития в момент начала реперфузии оказывает кардиопротективное действие на модели инфаркта миокарда у крыс, уменьшая зону инфаркта, что сопровождается практически двукратным ростом содержания фосфорилированной формы GSK-3 β в миокарде. Таким образом, фосфорилирование GSK-3 β является ключевым молекулярным механизмом кардиопротекции, показанным для различных групп фармакологических препаратов. Поэтому изучение этого механизма является перспективным для поиска препаратов с потенциальными кардиопротекторными свойствами (Гребенчиков и др., 2019).

Ингибиторы GSK-3 β

Учитывая ключевую роль внутриклеточных киназ в процессах клеточной сигнализации, регуляции белков, обмена веществ и клеточного транспорта, ингибирование GSK-3 β является перспективным терапевтическим приёмом.

Предположение о потенциальной терапевтической роли ингибиторов GSK-3 β было высказано давно, но значительный интерес к ингибиторам GSK-3 β в качестве клинического инструмента возник в течение последнего десятилетия с учётом того, что они могут имитировать эффект инсулина или снижать гиперфосфорилирование белка Tau, наблюдаемое при болезни Альцгеймера.

Ингибирование GSK-3 β ионами лития происходит по неконкурентному механизму по отношению к пептидным субстратам при IC₅₀ 2 мМ, а также в конкурентной форме при взаимодействия с магнием-связывающим сайтом фермента (Klein, Melton, 1996). Было установлено, что литий конкурирует с магнием, препятствуя связыванию АТФ в активном центре GSK-3 β . Литий фермент непрямым путём, подавляя активность PP2A и повышая за счёт этого фосфорилирование GSK-3 β (Freland, Beaulieu, 2012; Иванова и др., 2014; Пронин и др., 2016). Ион лития проявляет свои эффекты путём активации нейропротекторных и нейротрофических клеточных каскадов.

Механизмы, посредством которых осуществляются эти эффекты лития, включают ингибирование киназы-3 гликоген синтазы (GSK-3), индукцию автофагии, ингибирование рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), антиапоптотическое действие и увеличение секреции мозгового нейротрофического фактора (BDNF). Одновалентный литий (Li^+) конкурирует с двухвалентным магнием (Mg^{2+}), поскольку эти катионы имеют аналогичные ионные радиусы (0.60 и 0.65 Å соответственно), поэтому литий способен конкурировать с Mg^{2+} за рецепторы, в т.ч. за сайты связывания ионов Mg^{2+} в структурах белков. В частности, GSK-3 β , инозитолмонофосфатаза (IMP) и протеинкиназа B (Akt1) являются важными таргетными белками для ионов лития (Coghlan et al., 2000; Пронин и др., 2016).

В последнее десятилетие появились сведения о малых молекулах, ингибирующих GSK-3 β , в качестве многообещающих лекарственных средств для лечения нейродегенеративных заболеваний, радиационных повреждений, болезни Альцгеймера, диабета и рака (Mendes et al., 2009; Eldar-Finkelman, Martinez, 2011). При раке механизм апоптоза неисправен, что приводит к нерегулируемой пролиферации клеток. В этом случае отрицательное регулирование GSK-3 β может влиять на баланс в пользу апоптоза (Liu et al., 2020). Некоторые учёные выявили эффективную гибель клеток нейробластомы *in vitro* и в ксенотрансплантатах на мышинной модели путём ингибирования GSK-3 β (Domoto et al., 2020). Аналогичные результаты были получены на глиомах (Domoto et al., 2020). Эффекты взаимодействия между GSK-3 β и другими стимулами клеточной гибели были тщательно изучены на самых различных типах рака, и эти данные могут быть использованы для применения такой формы терапии в ближайшем будущем. Бифункциональная роль GSK-3 β как инициатора апоптоза и медиатора сигналов выживаемости имеет значение как в создании нового поколения лекарственных средств, так и в понимании комплексных патологических состояний.

Терапевтический эффект от ингибирования GSK3 β был продемонстрирован при 25 различных типах рака. Более того, появляется всё больше свидетельств того, что ингибирование GSK3 β защищает нормальные клетки и ткани от вредных эффектов, связанных с традиционными методами лечения рака (Domoto et al., 2020).

Результаты исследований показывают, что GSK-3 β также участвует в регуляции клеточной чувствительности/устойчивости злокачественных опухолей к химиотерапии (Rinnab et al., 2008; Jiang et al., 2013; Gos et al., 2014; Vincent et al., 2014; Koo et al., 2014; Marchand et al., 2015; Uehara et al., 2020; Glibo et al., 2021). Повышенная экспрессия pGSK-3 β (Ser9) наблюдается в цисплатин-резистентной клеточной линии рака яичников (CP70) по сравнению с её цисплатин-чувствительным аналогом линии A2780 (Luo, 2009; Osolodkin et al., 2013). Высокие уровни pGSK-3 β (Ser9) в клетках CP70 позволяют предположить, что в основе их устойчивости к цисплатину лежит сниженная активность GSK-3 β . Ингибирование GSK-3 β обработкой литием значительно снижает апоптоз, индуцированный цисплатином, и повышает значение цисплатина IC50 для опухолевых клеток рака яичника. И наоборот, реактивация GSK-3 β экспрессией конститутивно активной формы S9A обращает резистентность к цисплатину и повышает чувствительность клеток рака яичников. Таким образом, ингибирование GSK-3 β может способствовать развитию резистентности к цисплатину при раке яичников (Phukan et al, 2010).

Схожие данные указывают на то, что активация GSK3 β сенсibiliзирует клетки рака молочной железы человека к химиопрепаратам 5-фторурацил, цисплатин, таксол (Azoulay-Alfaguter et al., 2015). Сверхэкспрессия/активация мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и его рецептора TrkB в нейробластомах связаны с неблагоприятным прогнозом и устойчивостью к химиотерапии. TrkB-индуцированная резистентность к химиотерапии опосредована GSK-3 β (Phukan et al, 2010). Обработка клеток нейробластомы ингибиторами GSK-3 β или малой интерферирующей РНК к GSK-3 β повышает устойчивость к химиотерапии. Наоборот, экспрессия конститутивно активной S9A GSK-3 β сенсibiliзирует клетки нейробластомы к действию агентов химиотерапии (Yoshino et al., 2015). Следует, однако, учитывать, что регулирование ответа или устойчивости к химиотерапии рака через GSK-3 β также зависит от типа опухолевых клеток. GSK-3 β -регулируемый дифференциальный ответ на химиотерапию у разных типов опухолевых клеток, тем не менее, не полностью согласуется с его ролью опухолевого супрессора или промотора. Например, функция GSK-3 β как супрессора опухоли проявляется для опухолей молочной железы –

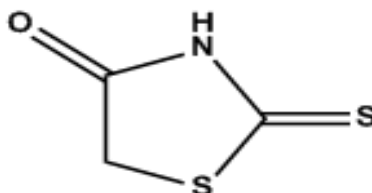
его активация сенсibiliзирует клетки рака молочной железы человека к химиотерапевтическим препаратам. С другой стороны, GSK-3 β действует как промотор опухоли при раке толстой кишки и, соответственно, ингибирование этого белка повышает ответ клеток рака толстой кишки к химиотерапии (Vincent et al., 2014).

Из множества выявленных ингибиторов GSK-3 β , только немногие достигли стадии клинических испытаний. Примером таких соединений являются Tideglusib, LY2090314, энзастаурин и хлорид лития (Gaisina et al., 2009; Freland, Beaulieu, 2012; Gray et al., 2015; Zhou et al., 2016; Rizzieri et al., 2016; Walz et al., 2017). Tideglusib, также известный как NP031112/NP-12, был разработан для лечения болезни Альцгеймера и прогрессивного надъядерного паралича (PSP). Последняя патология характеризуется поражением клеток в областях головного мозга, контролирующих движения тела и мышление. LY2090314 был разработан фирмой Эли Лилли для лечения рака. Это соединение селективно нацелено на сайт связывания АТФ. Энзастаурин, также известный как LY317615, был разработан в качестве селективного ингибитора протеинкиназы С β . Тем не менее, соединение снижает фосфорилирование GSK-3 β . В клиническом исследовании принимали участие пациенты с рецидивирующей глиомой и раком яичников. Препарат показал неприемлемую токсичность при дозах, необходимых для клинической эффективности, из-за чего исследования были прекращены.

GSK-3 β в настоящее время рассматривается как перспективная биологическая мишень для фармакотерапии. Среди наиболее перспективных синтетических ингибиторов изоформ GSK-3 можно выделить SB-415286, SB-216763 (разработан компанией Glaxo SmithKline), а также AR-A014418 (AstraZeneca). Данные соединения обладают высокой селективностью в отношении изоформ GSK-3 и действуют как конкурентные ингибиторы, препятствуя связыванию АТФ в активном центре фермента (Bhat et al., 2004; Иванова и др., 2014). Показано эффективное нейропротективное, нормотимическое и антидепрессивное действие данных ингибиторов на моделях животных (Gould et al., 2004; Pizarro et al., 2008; Enman, Unterwald, 2012). Следует отметить, что в настоящее время в Российской Федерации отсутствуют зарегистрированные лекарственные противоопухолевые препараты, воздействующие на терапевтическую мишень GSK3 β .

Производные роданина как перспективные ингибиторы GSK-3 β

Роданины – это группа органических соединений, которые содержат остатки роданина (4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидина) (Ravinder et al., 2013):



Это пятичленные гетероциклические соединения, имеющие в своей кольцевой структуре атомы серы, азота и кислорода и обладающие мощным и широким спектром фармакологической активности.

Благодаря своим разнообразным химическим свойствам, соединения роданинового ряда являются отличными исходными субстратами для формирования комбинаторных рядов гетероциклических соединений и моделирования структуры потенциальных биологически активных соединений, что и определяет высокую практическую значимость исследований в данном направлении. С другой стороны, различные производные роданинов интересны с точки зрения таких классических вопросов теоретической органической химии, как реакционная способность, таутомерия, конформационный анализ и особенности электронного строения данных систем. Роданины остаются привилегированными гетероциклами в разработке новых лекарственных средств. Они являются доступными строительными блоками для оптимизации и преобразования в родственные гетероциклы, упрощенные аналоги и сплавленные гетероциклы с тиазолидиновым каркасом.

Как один из подтипов 4-тиазолидинонов, роданины признаны привилегированными гетероциклами в медицинской химии. Основные достижения включают разработку лекарственно-подобных молекул с разнообразной биологической активностью, а также одобренных лекарственных препаратов (Kaminsky et al., 2017).

В 1997 году Бойд (Boyd) провёл исследование на основе роданин содержащих молекул, представляющих фармацевтический интерес, и обнаружил, что фармакологическая значимость этих молекул ограничена из-за плохой их растворимости в воде (исключение составляют роданин-3-уксусные кислоты). Однако эти соединения обладают широким спектром биологической активности (Boyd, 1997).

Роданин-3-уксусная кислота (РАА) 1 была получена Корнером (Kogner, 1908) в 1908 году, а также в том же году были зарегистрированы продукты конденсации кислоты Кнёвенагеля с различными альдегидами (Andreasch, 1908). С 1960 года исследования показали, что такой тип молекул проявляет потенциальный антимикобактериальный потенциал, противогрибковые, пестицидные, антигипертензивные свойства и противоопухолевую активность (Ravinder et al., 2013). Позже было обнаружено, что они стимулируют рецепторно-опосредованный синтез паратиреоидного гормона и могут быть полезны для местного и системного лечения ревматоидного артрита, остеоартрита и дегенеративного артроза (Ravinder et al., 2013).

В настоящее время активно исследуются противоопухолевые, противовирусные, противогрибковые и антибактериальные свойства соединений роданинового ряда (Ravinder et al., 2013). Свойства этих соединений изучаются в двух направлениях – для получения веществ, подавляющих размножение бактерий и получение ингибиторов β -лактамаз микробных клеток, например, ингибиторов β -лактамаз и гистидиндекарбоксилаз (Free et al., 1971). Исследуются производные роданина, обладающие активностью против ВИЧ и вируса простого герпеса (Ravinder et al., 2013). Противовирусная активность обусловлена ингибированием высоко специфической протеиназы вируса, в том числе вируса гепатита, и ингибированием интегразы вируса ВИЧ. Также проводятся исследования по антидиабетической активности производных роданина (Murugan et al., 2010).

Другое производное роданина – эпальрестат является высокоэффективным ингибитором альдозоредуктазы и имеет определённые перспективы для лечения осложнений диабета (катаракты, нейропатии) (Ramirez, Vořa, 2008). Среди роданинов известны соединения, обладающие противовоспалительным эффектом, обусловленным ингибированием киназ, регулирующих активность циклооксигеназ (Cutshall et al., 2005).

Для роданинов также характерны противоопухолевые свойства. В этом ряду имеются соединения – блокаторы белка PRL3, ответственные за инвазивность и ангиогенез, ингибиторы MMP13 (матриксной металлопротеиназы), необходимой для метастазирования, блокаторы ДНК-полимераз β и λ , которые ответственны за репарацию ДНК, а их дисфункция ведёт к апоптозу опухолевых клеток. Некоторые производные роданина вызывают апоптоз раковых клеток через разрушение ДНК в результате генерации реактивных форм кислорода (Ravinder et al., 2013).

Производные роданина обладают антиметастатическими и противоопухолевыми свойствами. В частности, у 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она выявлены антипролиферативные, антиметастатические свойства в отношении опухолевых клеток с гиперэкспрессией GSK3 β (Розиев и др., 2014; Розиев и др., 2014). Также доказано его ингибирующее действие в отношении GSK-3 β (IC50 составляет 35 мкМ).

Описаны синтез и изучение серий конъюгатов бензимидазол-роданина на предмет их ингибирующей и цитотоксической активности в отношении топоизомеразы II (Торо II), линий раковых клеток HeLa, A549, Raji, PC-3, MDA-MB-201 и HL-60 (Li et al., 2018). Результаты исследований показали, что синтезированные соединения могут действовать как каталитические ингибиторы Торо II. Некоторые соединения проявляли мощное ингибирование Торо II при концентрации 10 мкМ. Соотношение структура – активность показало, что электронные эффекты, фенильная группа и роданиновая часть были особенно важны для ингибирующей способности Торо II и цитотоксичности в отношении опухолевых клеток.

Ряд оригинальных производных 4-тиазолидинонов находится на разных стадиях клинических исследований как потенциальные тиромиметические, противовоспалительные, антимикробные,

противовирусные, противоопухолевые, тромболитические средства. С другой стороны, 2,4-тиазолидиндионовый и роданиновый циклы, благодаря разносторонней реакционной способности, являются «кирпичиками» для конструирования различных конденсированных и неконденсированных гетероциклических систем. Поэтому поиск структур-лидеров с использованием тиазолидинового каркаса для целенаправленного синтеза биологически активных веществ в этом ряду соединений является перспективным.

Заключение

Поиск и выявление сигнальных путей киназной природы – быстро развивающееся направление в области сигнальной трансдукции, связанной с обменом веществ и развитием патологических процессов в организме млекопитающих. Одной из наиболее важных и представляющих интерес киназ, участвующих в регуляции процессов метаболизма, клеточной пролиферации, апоптоза, клеточного цикла, эмбриогенеза, нейротрансмиссии, нейродегенерации, синаптической пластичности является GSK-3 β . Особое положение GSK-3 β в регуляции клеточных функций связано с тем, что она влияет на активность более 50 белков и зависит от большого количества внеклеточных сигнальных стимулов. Фосфорилированная форма GSK-3 β участвует в регуляции важнейших биологических процессов, влияя на метаболизм глюкозы, клеточный сигналинг, клеточный транспорт, апоптоз, пролиферацию и внутриклеточные связи. С учётом широкого спектра действия, GSK-3 β оценивается как перспективное биологическое соединение для разработки лекарственных средств и медицинских диагностических систем при различных заболеваниях.

В последние годы были синтезированы и приняты в фарминдустрии различные сигнальные молекулы на основе роданина и тиазолидиндиона с улучшенной фармакологической активностью. В настоящее время особенно перспективными считаются роданины, в частности 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он, для которого установлено ингибирующее действие в отношении GSK-3 β , на основе которого можно разрабатывать новые эффективные средства для биомедицинского и ветеринарного применения.

Список литературы

1. Гребенчиков О.А., Лобанов А.В., Шайхутдинова Э.Р., Кузовлев А.Н., Ершов А.В., Лихванцев В.В. Кардиопротекторные свойства хлорида лития на модели инфаркта миокарда у крыс. // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2019. № 2. С. 43-49. <<http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-2-43-49>>
2. Еримбетов К.Т., Обвинцева О.В., Соловьева А.Г., Федорова А.В., Земляной Р.А. Сигнальные пути и факторы регуляции синтеза и распада белков в скелетных мышцах (обзор). // Проблемы биологии продуктивных животных. 2020. № 1. С. 24-33. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2020.1.24-33
3. Иванова С.А., Лосенков И.С., Бохан Н.А. Роль киназы гликогенсинтазы-3 β в патогенезе психических расстройств. // Журнал неврологии и психиатрии. 2014. № 6. С. 93-100.
4. Маркова Н.А., Шевцова Е.Ф. Стресс-вызванная депрессия как фактор риска развития болезни Альцгеймера: роль киназы гликогенсинтазы-3. // Патогенез. 2013. Т. 11. № 4. С. 4-8.
5. Мороз В.В., Силачев Д.Н., Плотников Е.Ю., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В. Механизмы повреждения и защиты клетки при ишемии/реперфузии и экспериментальное обоснование применения препаратов на основе лития в анестезиологии. // Общая реаниматология. 2013. Т. 9. №1. С. 63-72. <<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-63>>
6. Пронин А. В., Гоголева И. В., Торшин И. Ю., Громова О. А. Нейротрофические эффекты лития, актуальные для снижения ишемических и нейродегенеративных поражений мозга. // Молодой учёный. 2016. Т. 106. № 2. С. 365-376.
7. Розиев Р.А., Гончарова А.Я., Еримбетов К.Т., Подгородниченко В.К., Хомиченок В.В., Новожилова Н.Е. Производное роданина и средство для профилактики опухолевых заболеваний: патент РФ. № 2521390. 2014. Бюлл. № 18.
8. Розиев Р.А., Гончарова А.Я., Еримбетов К.Т., Подгородниченко В.К., Хомиченок В.В. Средство, обладающее антипролиферативным и антиметастатическим действием, для лечения опухолевых заболеваний: патент РФ. № 2522449. 2014. Бюлл. № 19.
9. Andreasch R. Über substituierte Rhodaninsäuren und deren Aldehydkondensationsprodukte. // Monatshefte für Chemie und verwandte Teile anderer Wissenschaften. 1908. Vol. 2. nr 5. P. 399-419.

10. Ali A., Hoeflich K.P., Woodgett J.R. Glycogen synthase kinase-3: properties, functions, and regulation. // *Chem. Rev.* 2001. Vol. 101. nr 8. P. 2527-2540. <doi:10.1021/cr000110o>.
11. Alt J.R., Cleveland J.L., Hannink M., Diehl J.A. Phosphorylation-dependent regulation of cyclin D1 nuclear export and cyclin D1-dependent cellular transformation. // *Genes & Development.* 2000. Vol. 14. nr 24. P. 3102-3114.
12. Azoulay-Alfaguter I., Elya R., Avrahami L., Katz A., Eldar-Finkelman H. Combined regulation of mTORC1 and lysosomal acidification by GSK-3 suppresses autophagy and contributes to cancer cell growth. // *Oncogene.* 2015. Vol. 34. nr 35. P. 4613-4623. DOI: 10.1038/onc.2014.390
13. Bhat R.V., Budd Haeberlein S.L., Avila J. Glycogen synthase kinase 3: a drug target for CNS therapies. // *J. Neurochem.* 2004. Vol. 98. nr 6. P. 1313-1371.
14. Bijur G.N., Jope R. S. Glycogen synthase kinase-3 beta is highly activated in nuclei and mitochondria. // *NeuroReport.* 2003. Vol. 14. P. 2415-2419. DOI: 10.1097/00001756-200312190-00025
15. Bijur G.N., Jope R.S. Proapoptotic stimuli induce nuclear accumulation of glycogen synthase kinase-3 β . // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 27. P. 37436-37442.
16. Beurel E., Grieco S. F., Jope R.S. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): regulation, actions, and diseases.// *Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 10. P. 114–131. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.11.016.
17. Beurel E., Jope R.S. The paradoxical pro- and anti-apoptotic actions of GSK3 in the intrinsic and extrinsic apoptosis signaling pathways. // *Prog. Neurobiology.* 2006. Vol. 79. P. 173-189.
18. Brabley C.A., Peineau S., Taghibiglou C., Nicolas C.S., Whitcomb D.J., Bortolotto Z.A., Kaang B.K., Cho K., Wang Y.T., Collingridge G.L. A pivotal role of GSK-3 in synaptic plasticity. // *Front. Mol. Neurosci.* 2012. Vol. 5. P. 16-26.
19. Boyd D.B.J. On the rhodanines and their presence in biologically active ligands. // *J. Mol. Struct.* 1997. Vol. 401. nr 3. P. 227-234.
20. Coghlan M.P., Culbert A.A., Cross D.A., Corcoran S.L., Yates J.W., Pearce N.J., Rausch O.L., Murphy G.J., Carter P.S., Roxbee Cox L., Mills D., Brown M.J., Haigh D., Ward R.W., Smith D.G., Murray K.J., Reith A.D., Holder J.C. Selective small molecule inhibitors of glycogen synthase kinase-3 modulate glycogen metabolism and gene transcription. // *Chem. Biol.* 2000. Vol. 7. P. 793-803.
21. Chanoit G., Lee S., Xi J., Zhu M., McIntosh R.A., Mueller R.A., Norfleet E.A., Xu Z. Exogenous zinc protects cardiac cells from reperfusion injury by targeting mitochondrial permeability transition pore through inactivation of glycogen synthase kinase-3 β . // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008. Vol. 295. nr 3. P. H1227-H1233. <<http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00610.2008>>
22. Capurro V., Lanfranco M., Summa M., Porceddu P.F., Ciampoli M., Margaroli N., Durando L., Garrone B., Ombrato R., Tongiani S., Reggiani A. The mood stabilizing properties of AF3581, a novel potent GSK-3 β inhibitor. // *Biomed. Pharmacother.* 2020. Vol. 128. e110249. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110249
23. Cutshall N.S., O'Day C., Prezhdo M. Rhodanine derivatives as inhibitors of JSP-1. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. Vol. 15. nr 14. P. 3374-3379. DOI: 10.1016/j.bmcl.2005.05.034
24. Doble B., Woodgett J.R. GSK-3: tricks of the trade for a multi-tasking kinase. // *J. Cell Sci.* 2003. Vol. 116. nr 6. P. 1175-1186.
25. Domoto T., Uehara M., Bolidong D., Minamoto T. Glycogen synthase kinase 3 β in cancer biology and treatment. // *Cells.* 2020. Vol. 9. nr 6. P. 1388-1398. DOI: 10.3390/cells9061388
26. Diekmann H., Fischer D. Role of GSK3 in peripheral nerve regeneration// *Neural. Regen. Res.* 2015. Vol. 10. nr 10. P. 1602-1603. DOI: 10.4103/1673-5374.167753
27. Eldar-Finkelman H., Martinez A. GSK-3 inhibitors: preclinical and clinical focus on CNS. // *Fr. Mol. Neurosci.* 2011. Vol. 4. nr 32. P. 1-18. DOI: 10.3389/fnmol.2011.00032
28. Erimbetov K.T., Obvintseva O.V., Fedorova A.V., Zemlyanoi R.A., Solovieva A.G. Phenotypic regulation of animal skeletal muscle protein metabolism. // *Ukrain. J. Ecol.* 2019. Vol. 9. nr 4. P. 651-656.
29. Embi N., Rylatt D.B., Cohen P. Glycogen synthase kinase-3 from rabbit skeletal muscle. Separation from cyclic-AMP-dependent protein kinase and phosphorylase kinase. // *Europ. J. Biochem.* 1980. Vol. 107. nr 2. P. 519-527.
30. Enman N.M., Unterwald E.M. Inhibition of GSK3 attenuates amphetamine-induced hyperactivity and sensitization in the mouse. // *Behav. Brain Res.* 2012. Vol. 231. nr 1. P. 217-225.
31. Frame S., Cohen P., Biondi R.M. A common phosphate binding site explains the unique substrate specificity of GSK3 and its inactivation by phosphorylation. // *Mol. Cell. Biol.* 2001. Vol. 7. nr 6. P. 1321-1327.
32. Farago M., Dominguez I., Landesman-Bollag E., Xu H., Rosner A., Cardiff R.D., Seldin D.C. Kinase-inactive glycogen synthase kinase 3 β promotes wnt signaling and mammary tumorigenesis. // *Cancer Res.* 2005. Vol. 65. nr 13. P. 5792-5801.
33. Freland L., Beaulieu J.M. Inhibition of GSK3 by lithium, from single molecules to signaling networks. // *Front. Mol. Neurosci.* 2012. Vol. 5. P. 9-15.

34. Free C.A., Majchrowicz E., Hess S.M. Mechanism of inhibition of histidine decarboxylase by rhodanines. // *Biochem. Pharmacol.* 1971. Vol 20. nr 7. P. 1421-1428.
35. Gray J.E., Infante J.R., Brail L.H., Simon G.R., Cooksey J.F., Jones S.F. A first-in-human phase I dose-escalation, pharmacokinetic, and pharmacodynamic evaluation of intravenous LY2090314, a glycogen synthase kinase 3 inhibitor, administered in combination with pemetrexed and carboplatin. // *Invest. New Drugs.* 2015. Vol. 33. P. 1187-1196.
36. Gaisina I., Gallier F., Ougolkov A., Kim K., Kurome T., Guo S. From a natural product lead to the identification of potent and selective benzofuran-3-yl-(indol-3-yl)maleimides as glycogen synthase kinase 3 β inhibitors that suppress proliferation and survival of pancreatic cancer cells. // *J. Med. Chem.* 2009. Vol. 52. P. 1853-1863.
37. Gos A., Al-Husein B., Katsanevas K., Steinbach A., Lou U., Sabbineni H., DeRemer D.L., Somanath P.R. Targeting Src-mediated Tyr216 phosphorylation and activation of GSK-3 in prostate cancer cells inhibit prostate cancer progression in vitro and in vivo. // *Oncotarget.* 2014. Vol. 5. P. 775-787.
38. Glibo M., Serman A., Karin-Kujundzic V., Vlatkovic I., B., Miskovic B., Vranic S., Serman L. The role of glycogen synthase kinase 3 (GSK3) in cancer with emphasis on ovarian cancer development and progression: A comprehensive review. // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2021. Vol. 21. nr 1. P. 5-18.
39. Gould T.D., Einat H., Bhat R., Manji H.K. AR-A014418, a selective GSK-3 inhibitor, produces antidepressant-like effects in the forced swim test // *Intern. J. Neuropsychopharm.* 2004. Vol. 7. nr 4. P. 387-390.
40. Inestrosa, N.C., Varela-Nallar L. Wnt signaling in the nervous system and in Alzheimer's disease. // *J. Mol. Cell Biol.* 2014. Vol. 6. nr 1. P. 64-74. DOI: 10.1093/jmcb/mjt051
41. Jiang Y., Dai J., Zhang H., Sottnik J.L., Keller J.M., Escott K.J., Sanganee H.J., Yao Z., McCauley L.K., Keller E.T. Activation of the Wnt pathway through AR79, a GSK3b inhibitor, promotes prostate cancer growth in soft tissue and bone. // *Mol. Cancer Res.* 2013. Vol. 11. P. 1597-1610.
42. Klein P.S., Melton D.A. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1996. 93. nr 16. P. 8455-8459.
43. Kim T.Y., Hur E.M., Snider W.D., Zhou F.Q. Role of GSK3 signaling in neuronal morphogenesis. // *Front. Mol. Neurosci.* 2011. Vol. 4. P. 31-39.
44. Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R. Recent developments with rhodanine as a scaffold for drug discovery. // *Expert Opin. Drug Discov.* 2017. Vol. 12. nr 12. P. 1233-1252. DOI: 10.1080/17460441.2017.1388370.
45. Koo J., Yue P., Gal A.A., Khuri F.R., Sun S.Y. Maintaining glycogen synthase kinase-3 activity is critical for mTOR kinase inhibitors to inhibit cancer cell growth. // *Cancer Res.* 2014. Vol. 74. P. 2555-2568.
46. Korner H. Über einige derivate der dithiocarbamino-essigsäure. // *Ber. Deutsch. Chem. Gesellsch.* 1908. Vol. 41. nr 2. P. 1901-1905.
47. Luo J. Glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) in tumorigenesis and cancer chemotherapy. // *Cancer Lett.* 2009. Vol. 273. P. 194-200.
48. Li H., Lang X.E. Protein kinase C signaling pathway involvement in cardioprotection during isoflurane pretreatment. // *Mol. Med. Rep.* 2015. Vol. 11. nr 4. P. 2683-2688. <<http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2014.3042>>
49. Li P., Zhang W., Jiang H., Li Y., Dong C., Chen H., Zhang K., Du Z. Design, synthesis and biological evaluation of benzimidazole-rhodanine conjugates as potent topoisomerase II inhibitors. // *Med. Chem. Comm.* 2018. Vol. 9. nr 7. P. 1194-1205. DOI: 10.1039/c8md00278a
50. Liu M., Huang X., Tian Y., Yan X., Wang F., Chen J., Zhang Q., Yuan X. Phosphorylated GSK-3 β protects stress-induced apoptosis of myoblasts via the PI3K/AKT signaling pathway. // *Mol. Med. Rep.* 2020. Vol. 22. nr 1. P. 317-327. DOI: 10.3892/mmr.2020.11105
51. Martinez A., Alonso M., Castro A., Dorransoro I., Gelpí J. L., Luque F. J., Pérez C., Moreno F. J. SAR and 3D-QSAR Studies on thiazolidinone derivatives: exploration of structural requirements for glycogen synthase kinase 3 inhibitors. // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. P. 7103-7112.
52. Martinez A., Alonso M., Castro A., Pérez C., Moreno F.J. First non-ATP competitive glycogen synthase kinase 3 α (GSK-3 α) inhibitors:thiazolidinones (TDZD) as potential drugs for the treatment of Alzheimer's. // *J. Med. Chem.* 2002. Vol. 45. P. 1292-1299.
53. Morfini G., Szebenyi G., Elluru R., Ratner N., Brady S.T. Glycogen synthase kinase 3 phosphorylates kinesin light chains and negatively regulates kinesin-based motility. // *EMBO J.* 2002. Vol. 21. nr 3. P. 281-293.
54. Marchand B., Arsenaault D., Raymond-Fleury A., Boisert F.M., Boucher M.J. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) inhibition induces prosurvival autophagic signals in human pancreatic cancer cells. // *J. Biol. Chem.* 2015. Vol. 290. P. 5592-5605.
55. Ma C., Wang J., Gao Y., Gao T.-W., Chen G., Bower K.A., Odettallah M., Ding M., Ke Z., Luo J. The Role of glycogen synthase kinase 3 β in the transformation of epidermal cells. // *Cancer. Res.* 2007. Vol. 67. nr 16. P. 7756-7765. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4665
56. Mendes C.T., Mury F.B., De Sa M.E. Lithium reduces Gsk3b mRNA levels: implications for Alzheimer disease. // *J. Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosci.* 2009. Vol. 259. nr 1. P. 16-22. DOI: 10.1007/s00406-008-0828-5

57. Martin M.K., Rehani R., Jope R.S., Michalek S.M. Toll-like receptor-mediated cytokine production is differentially regulated by glycogen synthase kinase 3. // *Nat. Immunol.* 2000. 6. nr 8. P. 777-784.
58. Murugan R., Anbazhagan S., Lingeshwaran R., Narayanan S. Synthesis and in vivo antidiabetic activity of novel dispiropyrrolidines through [3+2] cycloaddition reactions with thiazolidinedione and rhodanine derivatives. // *Eur. J. Med. Chem.*-2010. Vol. 45. nr 8. P.3518. DOI: 10.1016/j.ejmech.2009.03.035
59. Osolodkin D.I., Palyulin V.A., Zefirov N.S. Glycogen synthase kinase 3 as an anticancer drug target: novel experimental findings and trends in the design of inhibitors. // *Curr. Pharm. Design.* 2013. Vol. 19. P. 665-679.
60. Park H., Lee M., Kim D.W., Hong S.Y., Lee H. Glycogen synthase kinase 3 β and cyclin D1 expression in cervical carcinogenesis. // *Obstet. Gynecol. Sci.* 2016. Vol. 59. nr 6. P. 470-478 <<https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.6.470>>
61. Phukan S., Babu V.S., Kannoji A., Hariharan R., Balaji V.N. GSK3 β : role in therapeutic landscape and development of modulators. // *Br. J. Pharm.* 2010. Vol. 160. P. 1-19.
62. Pizarro J.G., Yeste-Velasco M., Rimbau V., Casadesus G., Smith M.A., Pallas M., Folch J., Camins A. Neuroprotective effects of SB-415286 on hydrogenperoxide-induced cell death in B65 rat neuroblastoma cells and neurons. // *Intern. J. Devel. Neurosci.* 2008. Vol. 26. nr 3. P. 269-276.
63. Rayasam G.V., Tulasi V.K., Sodhi R., Davis J.A., Ray A. Glycogen synthase kinase 3: more than a namesake // *Brit. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 156. nr 6. P. 885-898.
64. Ravinder Singh Bhatti, Sakshi Shah, Suresh, Pawan Krishan, Jagir S. Sandhu. Recent pharmacological developments on rhodanines and 2,4-thiazolidinediones. // *Int. J. Med. Chem.* 2013. Article ID 793260. 16 p. <<http://dx.doi.org/10.1155/2013/793260>>.
65. Rizzieri D.A., Cooley S., Odenike O., Moonan L., Chow K.H., Jackson K. An open-label phase 2 study of glycogen synthase kinase-3 inhibitor LY2090314 in patients with acute leukemia. // *Leuk. Lymphoma.* 2016. Vol. 57. P. 1800-1806.
66. Ramirez M.A., Borja N.L. Epalrestat: an aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic neuropathy. // *Pharmacotherapy.* 2008. Vol. 28. nr 5. P. 646-55. DOI: 10.1592/phco.28.5.646
67. Rinnab L., Schutz S.V., Diesch J., Schmid E., Kufer R., Hautmann R.E., Spindler K.D., Cronauer M.V. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 in androgen-responsive prostate cancer cell lines: are GSK inhibitors therapeutically useful? // *Neoplasia.* 2008. Vol. 10. P. 624-633.
68. Sayas C.L., Jurado J., Avila J., Villanueva N. Structural and functional relationships between GSK3 proteins. // *Curr. Biotechnol.* 2012. Vol. 1. P. 80-87.
69. Salcedo-Tello P., Ortiz-Matamoros A., Arias C. GSK3 function in the brain during development, neuronal plasticity, and neurodegeneration. // *Intern. J. Alzheim. Dis.* 2011. Vol. 11. nr 4. P. 1-12.
70. Sopjani M., Millaku L., Nebija D., Emini M., Rifati-Nixha A., Dërmaku-Sopjani M. The glycogen synthase kinase-3 in the regulation of ion channels and cellular carriers. // *Curr. Med. Chem.* 2019. Vol. 26. nr 37. P. 6817-6829. DOI: 10.2174/0929867325666181009122452
71. Uehara M., Domoto T., Takenaka S., Bolidong D., Takeuchi O., Miyashita T., Minamoto T. Glycogen synthase kinase-3 β participates in acquired resistance to gemcitabine in pancreatic cancer. // *Cancer Sci.* 2020. Vol. 111. nr 12. P. 4405-4416.
72. Vincent E.E., Elder D.J., O'Flaherty L., Pardo O.E., Dzien P., Phillips L., Morgan C., Pawade J., May M.T., Sohail M., Hetzel M.R., Seckl M.J., Tavaré J.M. Glycogen synthase kinase 3 protein kinase activity is frequently elevated in human non-small cell lung carcinoma and supports tumour cell proliferation. // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. nr 12. e114725. DOI: 10.1371/journal.pone.0114725
73. Varman D.R., Jayanthi I.D., Ramamoorthy S. Glycogen synthase kinase-3 β supports serotonin transporter function and trafficking in a phosphorylation-dependent manner. // *J. Neurochem.* 2021. Vol. 156. nr 4. P. 445-464.
74. Walz A., Ugolkov A., Chandra S., Kozikowski A., Carneiro B.A., O'Halloran T.V., Giles F.J., Daniel D. Billadeau D.D., Mazar A.P. Molecular pathways: revisiting glycogen synthase kinase-3 β as a target for the treatment of cancer. // *Clin. Cancer Res.* 2017. Vol. 23. P. 1891-1897. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2240
75. Woodgett J.R. Molecular cloning and expression of glycogen synthase kinase-3-factor A. // *EMBO J.* 1990. Vol. 8. nr 9. P. 2431-2439.
76. Woodgett J.R. cDNA cloning and properties of glycogen synthase kinase-3. // *Methods of Enzymology.* 1991. Vol. 200. P. 564-577.
77. Woodgett J.R. Judging a protein by more than its name: GSK-3. // *Science's STKE.* 2001. Vol. 100. P. 12-14. DOI: 10.1126/stke.2001.100.re12
78. Yoshino Y., Suzuki M., Takahashi H., Ishioka C. Inhibition of invasion by glycogen synthase kinase-3 beta inhibitors through dysregulation of actin re-organization via down-regulation of WAVE2. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015. Vol. 464. nr 1. P. 275-280. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.06.142

79. Zeng J., Liu D., Qiu Z., Huang Y., Chen B., Wang L. GSK3- β overexpression indicates poor prognosis and its inhibition reduces cell proliferation and survival of non-small cell lung cancer cells. // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. P. 912-931.
80. Zhou A., Lin K., Zhang S., Chen Y., Zhang N., Xue J. Nuclear GSK3 β promotes tumorigenesis by phosphorylating KDM1A and inducing its deubiquitylation by USP22. // *Nat. Cell Biol.* 2016. Vol. 18. P. 954-966.

References (for publications in Russian)

1. Erimbetov K.T., Obvintseva O.V., Solov'eva A.G., Fedorova A.V., Zemlyanoi R.A. [Signaling pathways and factors regulating protein synthesis and degradation in skeletal muscle: a review]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2020. 1: 24-33. DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2020.1.24-33
2. Grebenchikov O.A., Lobanov A.V., Shaikhutdinova E.R., Kuzovlev A.N., Ershov A.V., Likhvantsev V.V. [Cardioprotective properties of lithium chloride in a rat model of myocardial infarction]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya - Circulatory Pathology and Cardiac Surgery*. 2019. 2: 43-49. <<http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-2-43-49>>
3. Ivanova S.A., Losenkov I.S., Bokhan N.A. [The role of glycogen synthase-3 β kinase in the pathogenesis of mental disorders] // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii - Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014. 6: 93-100.
4. Markova N.A., Shevtsova E.F. [Stress-induced depression as a risk factor for the development of Alzheimer's disease: the role of glycogen synthase-3 kinase]. *Patogenez - Pathogenesis*. 2013. 11(4): 4-8.
5. Moroz V.V., Silachev D.N., Plotnikov E.Yu., Zorova L.D., Pevzner I.B., Grebenchikov O.A., Likhvantsev V.V. [Mechanisms of cell damage and protection during ischemia / reperfusion and experimental substantiation of the use of drugs based on lithium in anesthesiology]. *Obshchaya reanimatologiya - General Reanimatology*. 2013. 9(1); 63-72. <<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-1-63>>
6. Pronin A.V., Gogoleva I.V., Torshin I.Yu., Gromova O.A. [Neurotrophic effects of lithium relevant for the reduction of ischemic and neurodegenerative brain lesions]. *Molodoi uchenyi - Young Scientist*. 2016. 106(2): 365-376.
7. Roziev R.A., Goncharova A.Ya., Erimbetov K.T., Podgorodnichenko V.K., Khomichenok V.V., Novozhilova N.E. *Proizvodnoe rodanina i sredstvo dlya profilaktiki opukholevykh zabolevanii* (Rodanine derivative and agent for the prevention of tumor diseases). RF patent No. 2521390. 2014.
8. Roziev R.A., Goncharova A.Ya., Erimbetov K.T., Podgorodnichenko V.K., Khomichenok V.V. *Sredstvo, obladayushchee antiproliferativnym i antimetastaticheskim deistviem, dlya lecheniya opukholevykh zabolevanii* (An antiproliferative and antimetastatic agent for the treatment of tumor diseases). RF patent No. 2522449. 2014.

DOI: 0.25687/1996-6733.prodanimbiol.2021.1.41-54

**Signaling mechanisms as factors of physiological regulation: rhodanines
and targets of glycogen synthase kinase 3 β**

^{1,2}Erimbetov K.T., ¹Zemlyanoi R.A., ¹Obvintseva O.V., ¹Pyankova E.V., ³Mikhailov V.V.

¹*Institute of Animal Physiology, Biochemistry and Nutrition - Branch of Ernst Federal Research Center of Animal Husbandry.* ²*Research Center "Park of Active Molecules", Obninsk, Kaluga oblast,* ³*Derzhavin State University, Tambov, Russian Federation*

ABSTRACT. In recent years, intensive research has been carried out in the field of synthesis of signaling molecules that play an important role in the regulation of metabolism and the development of pathological processes in animals. The aim was to systematize modern ideas about the role of glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β), the mechanisms of signaling action of rhodanines containing 4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidine residues, and to assess the prospects for their use in biomedical technologies. The main sections of the review are the role of GSK-3 β in the regulation of cell activity and the development of pathologies; inhibitors of GSK-3 β ; rhodanine derivatives as promising inhibitors of GSK-3 β . The special position of GSK-3 β in the regulation of cellular functions is associated with the fact that it affects the activity of more than 50 proteins and depends on a large number of extracellular signaling stimuli. Taking into account the wide spectrum of activity, GSK-3 β is evaluated as a promising object for the development of biologically active compounds, diagnostic systems, and drugs. In recent years, various signaling molecules based on rhodamine and thiazolidinedione with improved pharmacological activity have been synthesized and adopted in the pharmaceutical industry. Currently, rhodanines are considered especially promising, in particular, 3- (2-phenylethyl)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-one, for which an inhibitory effect on GSK-3 β has been established, and on the basis of which new effective products can be obtained for biomedical and veterinary use.

Keywords: biologically active compounds, signaling molecules, rhodanine derivatives, glycogen synthase kinase 3 β , drugs for medical use

Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology, 2021, 1: 41-54

Поступило в редакцию: 26.02.2021

Получено после доработки: 03.03.2021

Еримбетов Кенес Тагаевич, д.б.н., тел. 8(919)031-50-34; erimbetovkt@mail.ru

Земляной Руслан Александрович, асп. тел.: 8(910)543-61-16; ruslan47zemljanoi@gmail.com

Обвинцева Ольга Витальевна, к.б.н., м.н.с., тел. 8(903)814-79-76; obvintseva.olga@yandex.ru

Пьянкова Евгения Владимировна, к.б.н., н.с., тел. 8(910)521-47-01; a.n.ovcharova@mail.ru

Михайлов Виталий Васильевич, д.б.н., тел.: 8(962)231-55-13; zzz068@mail.ru