

УДК 577.126:57.042

А. Л. ЗАГАЙКО, О. А. КРАСИЛЬНИКОВА, МУХАМЕД АХМЕД МУСМАРИ

Национальный фармацевтический университет

ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ JNK КИНАЗ

JNK киназы – группа стресс-активируемых киназ, которые вовлечены в процессы апоптоза, роста, развития и дифференцировки клеток. Активация киназ JNK наблюдается при развитии воспалительных процессов, нейродегенеративных заболеваний, инсулинорезистентности, некоторых видов онкологических заболеваний. Поэтому поиск новых ингибиторов киназ JNK является важной и актуальной проблемой. Целью настоящего исследования было изучение активности новых соединений, потенциальных ингибиторов JNK киназ. Эксперименты были проведены на изолированных гепатоцитах крыс. Определяли содержание JNK и ее активной фосфорилированной формы (p-JNK), активность гликогенсинтетазы (ГС) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Установлено, что вещества G0003, G0004, G0006 и G0007 ингибировали активность JNK, снижая содержание p-JNK, активность ГС и увеличивая активность АЛТ. При этом наибольшую активность проявили вещества G0006 и G0007.

Ключевые слова: JNK киназы; амины Гевальда; апоптоз; гепатоциты

ВСТУПЛЕНИЕ

c-Jun N-концевые киназы (JNK) – группа специфических митоген активируемых протеинкиназ, которые активируются в ответ на целый ряд стрессорных факторов вне- и внутриклеточного происхождения [13, 20]. Активированные JNK фосфорилируют целый ряд цитоплазматических белков-мишеней и факторов транскрипции. Субстратами для JNK являются более 50 протеинов, в частности, ATF-2, NF-ATc1, HSF-1, STAT3, Pol I-специфический транскрипционный фактор TIF-1A, регулирующий рибосомальный синтез, гетерогенный нуклеарный рибонуклеопротеин K, ядерные рецепторы гормонов; неядерные субстраты, участвующие в деградации протеинов (E3 лигаза), в трансдукции сигнала (адаптерные протеины и протеинкиназы), в процессе апоптоза клеток (представители митохондриального семейства Bcl2), в движении клеток (паксиллин, DCX, статин семейства SCG10) и др. [3, 15].

Данные белки в дальнейшем вовлечены в реализацию таких процессов, как апоптоз, иммунный ответ клеток, проведение инсулинового сигнала, нейрональная активность и др. [11]. Показана тесная взаимосвязь между активацией JNK киназ и такими патологическими процессами, как нейродегенеративные заболевания, воспалительные процессы, диабет, некоторые виды рака [17]. Таким образом, управляемое ингибирование JNK может стать ключом к терапии ряда серьезных заболеваний. Однако, несмотря на то,

что к настоящему моменту обнаружено огромное количество соединений, способных ингибировать активность JNK, лишь некоторые из них используются в данном направлении. Так были получены положительные результаты при использовании JIP-1 в лечении хронической миелоидной лейкемии [5, 8]. Имеются данные о возможности использования SP600125 для лечения воспалительных процессов в толстом кишечнике [2]. SP600125, BI-78D3, JNKI1, CEV-1347 и CC-930 проходят клинические исследования для терапии некоторых видов онкологических заболеваний [8, 19]. Однако в использовании вышеназванных ингибиторов JNK имеется целый ряд недостатков, например, при применении ингибиторов, взаимодействующих с участком связывания АТФ, их эффективность значительно снижается, если концентрация АТФ в организме возрастает [10]. Поэтому поиск новых эффективных ингибиторов является важным и актуальным вопросом. Целью настоящей работы было изучение активности новых соединений, потенциальных ингибиторов JNK.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты были проведены на белых крысах массой 180-200 г, которые содержались на стандартном рационе вивария Национального фармацевтического университета. При выполнении экспериментов придерживались «Общих этических принципов экспериментов на животных» (Украина, 2001), гармонизированных с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей».

© Загайко А. Л., Красильникова О. А.,
Мухамед Ахмед Мусмари, 2016

Выделение гепатоцитов проводили по методу, предложенному Seglen [1]. Печень измельчали, суспензию с фрагментами печени инкубировали в течение 1-2 мин, клетки фильтровали через нейлоновый сетчатый фильтр с диаметром пор 100 мкм. Гепатоциты выдерживали на льду в течение всего процесса. Окончательный осадок клеток содержал не менее 90 % жизнеспособных гепатоцитов. Далее клетки инкубировали в буфере Кребс-Хенселейт (Na^+ 143 ммоль/л, K^+ 5,9 ммоль/л, Ca^{2+} 1,5 ммоль/л, Mg^{2+} 1,2 ммоль/л, Cl^- 125,1 ммоль/л, HCO_3^- 25 ммоль/л, SO_4^{2-} 1,2 ммоль/л, H_2PO_4^- 1,2 ммоль/л, глюкоза 11 ммоль/л) в течение 20 часов при 37 °С. Выживаемость клеток оценивали по окрашиванию 0,4 % раствором трипанового синего.

Среда инкубации гепатоцитов в некоторых случаях содержала активатор JNK-киназы ацетаминофен (АРАР) («ООО «КС ПРОМОЛ»», Украина) в концентрации 2,5 ммоль [10] или исследуемые ингибиторы (G0001, G0002, G0003, G0004, G0005, G0006, G0007) в концентрации 50 и 100 мМ. Исследованные вещества были синтезированы под руководством проф. Коваленко С. Н. В качестве препарата сравнения был использован гарцинол (камбоджинол) (Sigma-Aldrich, США) в концентрации 25 мМ [1]. Суспензии исследуемых веществ готовили с добавлением твина-80. Суспензия контрольных клеток содержала твин-80 соответствующей концентрации.

Для определения уровня общей JNK использовали набор реактивов (Total JNK Pan Specific DuoSet IC ELISA) (R & D Systems, Inc., USA), для определения уровня фосфорилированного JNK (p-JNK) – набор реактивов [pThr183 / Tyr185] JNK1 / 2 EIA kit (Enzo Life Sciences).

Определяли активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), гликогенсинтетазы (ГС) с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Фелисит-Диагностика» (г. Днепропетровск, Украина).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA (StatSoft Inc., США, версия 6.0). Значимость межгрупповых отличий оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Целью первого этапа наших исследований было изучение влияния вновь синтезированных веществ на функциональное состояние JNK киназ. Активация JNK происходит путем фосфорилирования по остаткам аминокислоты тирозин, активированный фермент транслоцируется из цитоплазмы в ядро или митохондрии, где в свою очередь, фосфорилируются специфические субстраты [3]. Таким образом, важным показателем активации JNK является повышение уровня ее фосфорилированной формы. Нами было установлено, что внесение в среду инкубации свежeweделенных изолированных гепатоцитов АРАР не повлияло на общее содержание JNK (табл. 1), тогда как

уровень фосфорилированного фермента достоверно увеличивается (табл. 2).

Известно, что АРАР вызывает тяжелые поражения печени, причем этот процесс сопровождается активацией сигнальных киназ, в частности, JNK [9]. И уровень активации коррелирует со степенью поражения ткани печени. Низкомолекулярный ингибитор JNK SP600125 защищает клетки печени от действия АРАР [4].

Наши данные показали, что исследуемые вещества не влияли на общий уровень JNK как при внесении данных соединений в инкубационную среду гепатоцитов самостоятельно, так и на фоне введения активатора JNK АРАР (табл. 1). Исследуемые вещества также не влияли на уровень фосфорилированной формы JNK (табл. 2). Нами было обнаружено, что предварительное внесение вещества G0003, G0004, G0006 и G0007 в среду инкубации гепатоцитов отменяет эффект АРАР и снижает уровень p-JNK (табл. 2). Следует отметить, что действие веществ G0006 и G0007 усиливается при увеличении концентрации действующего вещества, тогда как ингибирующее действие веществ G0003 и G0004 наблюдалось только в концентрации 100 мМ (табл. 2). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что среди исследуемых потенциальных ингибиторов JNK искомую активность проявили 4 вещества: G0003, G0004, G0006 и G0007.

Одной из важных мишеней JNK является киназа гликоген синтетазы-3β (КГС3β) [6]. КГС3β – серин/треониновая киназа, которая принимает участие в обменных процессах, регуляции процессов транскрипции и трансляции, апоптоза, онкогенеза, сигнальной трансдукции. К субстратам КГС3β относятся гликогенсинтаза (ГС), β-катенин, циклин D1 and c-мус [12]. В печени КГС3β фосфорилирует ГС – ключевой фермент синтеза гликогена.

Следующим этапом наших исследований было изучение влияния исследуемых веществ на активность ГС в изолированных гепатоцитах. Полученные результаты представлены в табл. 3. Установлено, что внесение АРАР в инкубационную среду снижает активность ГС.

Под действием АРАР происходит активация КГС3β и транслокация фермента в митохондрию, где КГС3β фосфорилирует ГС, что приводит к снижению синтеза гликогена [18]. Также активация JNK способствует активации глюконеогенеза [14]. Таким образом, активация JNK приводит к нарушению глюкозного гомеостаза и способствует развитию инсулинорезистентности клеток печени. Под действием АРАР в печени мышей наблюдается активация КГС3β, транслокация данного фермента в митохондрию и уже в течение 1 часа отмечается поражение печени.

После внесения исследуемых веществ в среду инкубации гепатоцитов было отмечено, что активными

Таблица 1

**ВЛИЯНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ВЕЩЕСТВ НА СОДЕРЖАНИЕ ОБЩЕЙ JNK В ГЕПАТОЦИТАХ КРЫС
НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ АРАР (M ± m, n = 6, нг/мг БЕЛКА)**

Исследуемое вещество	Интакт	Контроль (твин)	АРАР	Концентрация исследуемого вещества, мкМ		АРАР + исследуемое вещество в концентрации, мкМ	
				50	100	50	100
X0001	291 ± 14	287 ± 10	293 ± 13	284 ± 12	290 ± 11	288 ± 13	287 ± 8
G0002				275 ± 7	282 ± 13	288 ± 13	287 ± 8
G0003				281 ± 10	279 ± 12	288 ± 13	287 ± 8
G0004				287 ± 17	292 ± 14	288 ± 13	287 ± 8
G0005				293 ± 10	279 ± 13	271 ± 13	292 ± 18
G0006				285 ± 12	290 ± 11	278 ± 12	294 ± 23
G0007				284 ± 12	290 ± 11	283 ± 15	287 ± 10
Гарцинол				293 ± 21		274 ± 23	

Таблица 2

**ВЛИЯНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ВЕЩЕСТВ НА СОДЕРЖАНИЕ ФОСФОРИЛИРОВАННОЙ JNK В
ГЕПАТОЦИТАХ КРЫС НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ АРАР (M ± m, n = 6, нг/мг БЕЛКА)**

Исследуемое вещество	Интакт	Контроль (твин)	АРАР	Концентрация исследуемого вещества, мкМ		АРАР + исследуемое вещество в концентрации, мкМ	
				50	100	50	100
G0001	96 ± 7	92 ± 8	161 ± 16*	98 ± 6	93 ± 8	172 ± 24*	157 ± 18*
G0002				95 ± 3	97 ± 1	151 ± 19*	171 ± 18*
G0003				94 ± 7	96 ± 5	183 ± 9*	137 ± 16*#
G0004				94 ± 9	91 ± 7	169 ± 15*	123 ± 12*#
G0005				95 ± 5	98 ± 1	171 ± 17*	178 ± 24*
G0006				92 ± 6	95 ± 4	134 ± 14*#	121 ± 18#
G0007				97 ± 7	91 ± 5	125 ± 15*#	116 ± 8*#
Гарцинол				96 ± 3		122 ± 18#	

Примечание: * - отклонение достоверно относительно интакта ($p \leq 0,05$); # - отклонение достоверно относительно АРАР ($p \leq 0,05$).

Таблица 3

**ВЛИЯНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ВЕЩЕСТВ НА АКТИВНОСТЬ ГС В ГЕПАТОЦИТАХ КРЫС НА ФОНЕ
ДЕЙСТВИЯ АРАР (M ± m, n = 6, нг/мг БЕЛКА)**

Исследуемое вещество	Интакт	Контроль (твин)	АРАР	Концентрация исследуемого вещества, мкМ		АРАР + исследуемое вещество в концентрации, мкМ	
				50	100	50	100
X0001	1,8 ± 0,06	1,6 ± 0,05	0,7 ± 0,04*	1,6 ± 0,11	1,9 ± 0,09	0,8 ± 0,03*	0,9 ± 0,08*
G0002				2,0 ± 0,21	1,8 ± 0,04	1,5 ± 0,08#	1,4 ± 0,07*#
G0003				1,9 ± 0,05	1,9 ± 0,07	1,6 ± 0,09*#	1,2 ± 0,08*#
G0004				1,8 ± 0,07	1,7 ± 0,06	0,8 ± 0,09*	1,2 ± 0,07*#
G0005				1,7 ± 0,09	1,8 ± 0,07	0,7 ± 0,05*	0,9 ± 0,08*
G0006				1,8 ± 0,11	1,9 ± 0,07	1,1 ± 0,04*#	1,7 ± 0,06#
G0007				1,9 ± 0,04	1,8 ± 0,09	0,9 ± 0,04*#	1,4 ± 0,07*#
Гарцинол				1,7 ± 0,09		1,2 ± 0,09*#	

Примечание: * - отклонение достоверно относительно интакта ($p \leq 0,05$); # - отклонение достоверно относительно АРАР ($p \leq 0,05$).

Таблица 4

**ВЛИЯНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ВЕЩЕСТВ НА КОЛИЧЕСТВО ИЗОЛИРОВАННЫХ ГЕПАТОЦИТОВ,
ПРОКРАШЕННЫХ ТРИПАНОВЫМ СИНИМ, НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ АЦЕТАМИНОФЕНА
(M ± m, n = 6, В % ОТ ОБЩЕГО ЧИСЛА КЛЕТОК)**

Исследуемое вещество	Интакт	Контроль (твин)	АРАР	Концентрация исследуемого вещества, мкМ		АРАР + исследуемое вещество в концентрации, мкМ	
				50	100	50	100
G0001	97 ± 2	98 ± 2	72 ± 3*	98 ± 6	93 ± 8	77 ± 4*	76 ± 3*
G0002				95 ± 3	97 ± 1	78 ± 3*	141 ± 19*#
G0003				94 ± 7	96 ± 5	79 ± 2*	85 ± 4*#
G0004				94 ± 9	91 ± 7	74 ± 6*	87 ± 6*#
G0005				95 ± 5	98 ± 1	73 ± 4*	70 ± 5*
G0006				92 ± 6	95 ± 4	83 ± 4*#	88 ± 2*#
G0007				97 ± 7	91 ± 5	88 ± 5*#	90 ± 8#
Гарцинол	96 ± 2#		91 ± 5#				

Примечание: * – отклонение достоверно относительно интактных (p ≤ 0,05); # – отклонение достоверно относительно АРАР (p ≤ 0,05).

Таблица 5

**ВЛИЯНИЕ ИССЛЕДУЕМЫХ ВЕЩЕСТВ НА АКТИВНОСТЬ АЛТ В ГЕПАТОЦИТАХ КРЫС
НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ АРАР (M ± m, n = 6, нг/мг БЕЛКА)**

Исследуемое вещество	Интакт	Контроль (твин)	АРАР	Концентрация исследуемого вещества, мкМ		АРАР + исследуемое вещество в концентрации, мкМ	
				50	100	50	100
X0001	0,069 ± 0,002	0,067 ± 0,003	0,132 ± 0,021*	0,068 ± 0,001	0,069 ± 0,002	0,131 ± 0,018*	0,127 ± 0,014*
G0002				0,064 ± 0,005	0,068 ± 0,003	0,134 ± 0,015*	0,129 ± 0,021*
G0003				0,067 ± 0,004	0,067 ± 0,007	0,129 ± 0,021*	0,108 ± 0,015*#
G0004				0,069 ± 0,008	0,062 ± 0,001	0,136 ± 0,019*	0,112 ± 0,011*#
G0005				0,070 ± 0,003	0,068 ± 0,008	0,139 ± 0,021*	0,142 ± 0,024*
G0006				0,066 ± 0,004	0,065 ± 0,002	0,114 ± 0,011*	0,102 ± 0,015*#
G0007				0,071 ± 0,011	0,063 ± 0,009	0,109 ± 0,012*#	0,097 ± 0,005*#
Гарцинол	0,064 ± 0,007		0,087 ± 0,015*#				

Примечание: * – отклонение достоверно относительно интактных (p ≤ 0,05); # – отклонение достоверно относительно АРАР (p ≤ 0,05).

в отношении ГС были практически все вещества, кроме веществ G0001 и G0005 (табл. 3). Однако только в действии веществ G0006 и G0007 отмечена концентрационная зависимость.

В настоящее время получены данные о том, что в условиях оксидативного стресса КГСЗ может активироваться ФИЗ киназой и протеинкиназой Akt/PKB без участия JNK [7].

Таким образом, исследуемые вещества могут регулировать активность ГС с помощью иных механизмов, например, путем уменьшения оксидативного стресса, вызванного АРАР.

Важным моментом в изучении новых соединений является определение токсичности исследуемых соединений. В нашем случае для определения токсического и повреждающего действия новых соединений мы использовали 2 теста: определяли жизнеспособность клеток по критерию проницаемости для трипанового синего и определяли активность АЛТ в культуральной среде. Нами было установлено, что внесе-

ние в инкубационную среду АРАР в значительной степени снижало жизнеспособность гепатоцитов, что сопровождалось одновременным повышением активности АЛТ (табл. 4, 5). Внесение исследуемых веществ приводило к увеличению жизнеспособности клеток и снижению активности АЛТ в культуральной среде.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что соединения G0003, G0004, G0006 и G0007 ингибируют активность JNK на фоне действия АРАР. При этом вещества G0006 и G0007 проявили наибольшую активность, причем их активность зависела от концентрации веществ.
2. Соединения G0003, G0004, G0006 и G0007 увеличивают активность ГС, которая снижается на фоне внесения АРАР.
3. Вещества G0003, G0004, G0006 и G0007 увеличивали выживаемость изолированных гепатоцитов и снижали активность АЛТ в инкубационной среде гепатоцитов, обработанных АРАР.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ
ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ**

1. Ahmad A. Anticancer action of garcinol in vitro and in vivo is in part mediated through inhibition of STAT-3 signaling / [A. Ahmad, S. H. Sarkar, A. Aboukameel et al.] // *Carcinogenesis*. – 2012. – Vol. 33, № 12. – P. 2450-2456.
2. Assi K. The specific JNK inhibitor SP600125 targets tumour necrosis factor-alpha production and epithelial cell apoptosis in acute murine colitis / [K. Assi, R. Pillai, A. Gómez-Muñoz et al.] // *Immunol.* – 2006. – Vol. 118, № 1. – P. 112-112.
3. Bogoyevitch M. A. Uses for JNK: the many and varied substrates of the c-Jun N-terminal kinases / M. A. Bogoyevitch, B. Kobe // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2006. – Vol. 70, № 4. – P. 1061-1095.
4. Cubero F. J. Combined Activities of JNK1 and JNK2 in hepatocytes protect against toxic liver injury / [F. J. Cubero, M. E. Zoubek, W. Hu et al.] // *Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 150, № 4. – P. 968-981.
5. Dickens M. A cytoplasmic inhibitor of the JNK signal transduction pathway / [M. Dickens, J. S. Rogers, J. Cavanagh et al.] // *Sci.* – 1997. – Vol. 277, № 5326. – P. 693-696.
6. Frame S. GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery / S. Frame, P. Cohen // *Biochem. J.* – 2001. – Vol. 359, № 1. – P. 1-16.
7. Gao D. The effects of palmitate on hepatic insulin resistance are mediated by NADPH oxidase 3-derived reactive oxygen species through JNK and p38MAPK pathways / [D. Gao, Sh. Nong, X. Huang et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, № 39. – P. 29965-29973.
8. Gehringer M. c-Jun N-terminal kinase inhibitors: a patent review (2010 - 2014) / [M. Gehringer, F. Muth, P. Koch et al.] // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2015. – Vol. 5, № 8. – P. 849-872.
9. Hanawa N. Role of JNK Translocation to Mitochondria Leading to Inhibition of Mitochondria Bioenergetics in Acetaminophen-induced Liver Injury / [N. Hanawa, M. Shinohara, B. Saberi et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283, № 20. – P. 13565-13577.
10. Kaneko M. Neurotrophic 3,9-bis[(alkylthio)methyl]- and-bis (alkoxymethyl)-K-252a derivatives / [M. Kaneko, Y. Saito, H. Saito et al.] // *J. Med. Chem.* – 1997. – Vol. 40. – P. 1863-1869.
11. Karin M. From JNK to pay dirt: jun kinases, their biochemistry, physiology and clinical importance / M. Karin, E. Gallagher // *IUBMB Life.* – 2005. – Vol. 57, № 4-5. – P. 283-295.
12. Kockeritz L. Glycogen synthase kinase-3 – an overview of an over-achieving protein kinase / [L. Kockeritz, B. Doble, S. Patel et al.] // *Curr. Drug Targets.* – 2006. – Vol. 7, № 11. – P. 1377-1388.
13. Larsen A. K. Naringin-sensitive phosphorylation of plectin, a cytoskeletal cross-linking protein, in isolated rat hepatocytes / [A. K. Larsen, M. T. Møller, H. Blankson et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 38. – P. 34826-34835.
14. Morimitsu Y. Inhibitory effect of flavonoids on sulfo- and glucurono-conjugation of acetaminophen in rat cultured hepatocytes and liver subcellular preparations / Y. Morimitsu, N. Sugihara, K. Furuno // *Biol. and Pharmac. Bull.* – 2004. – Vol. 27, № 5. – P. 714-717.
15. Peti W. Molecular basis of MAP kinase regulation / W. Peti, R. Page // *Protein Sci.* – 2013. – Vol. 22, № 12. – P. 1698-1710.
16. Samuel V. T. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease / [V. T. Samuel, Z. X. Liu, L. Qu et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279, № 31. – P. 32345-32353.
17. Seki E. A liver full of JNK: signaling in regulation of cell function and disease pathogenesis, and clinical approaches / E. Seki, D. A. Brenner, M. Karin // *Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 143, № 2. – P. 307-320.
18. Shinohara M. Silencing Glycogen Synthase Kinase-3 β inhibits acetaminophen hepatotoxicity and attenuates JNK activation and loss of glutamate cysteine ligase and myeloid cell leukemia sequence / [M. Shinohara, M. D. Ybanez, S. Win et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, № 11. – P. 8244-8255.
19. Zhang J. Y. The role of the c-Jun N-terminal kinase signaling pathway in skin cancer / J. Y. Zhang, M. A. Selim // *Am. J. Cancer. Res.* – 2012. – Vol. 2, № 6. – P. 691-698.
20. Zhou Y. Y. MAPK/JNK signalling: a potential autophagy regulation pathway / [Y. Y. Zhou, Y. Li, W. Q. Jiang et al.] // *Biosci. Rep.* – 2015. – Vol. 35, № 3. – e00199.

УДК 577.126:57.042**А. Л. Загайко, О. А. Красильнікова, Мухамед Ахмед Мусмарі****ВИВЧЕННЯ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОТЕНЦІЙНИХ ІНГІБІТОРІВ JNK КІНАЗИ**

JNK кінрази – група кіназ, що активуються стресорними факторами, які залучені до процесів апоптозу, росту, розвитку і диференціювання клітин. Активація кіназ JNK спостерігається при розвитку запальних процесів, нейродегенеративних захворювань, інсулінорезистентності, деяких видів онкологічних захворювань. Тому пошук нових інгібіторів кіназ JNK є важливою і актуальною проблемою. Метою цього дослідження було вивчення активності нових сполук, потенційних інгібіторів JNK кіназ. Експерименти були проведені на ізольованих гепатоцитах щурів. Визначали вміст JNK і її активної фосфорильованої форми (p-JNK), активність глікогенсинтетази (ГС) і аланінамінотрансферази (АЛТ). Встановлено, що речовини G0003, G0004, G0006 і G0007 інгібували активність JNK, знижуючи вміст p-JNK, активність ГС і збільшуючи активність АЛТ. При цьому найбільшу активність проявили речовини G0006 і G0007.

Ключові слова: JNK кінрази; аміни Гевальда; апоптоз; гепатоцити

УДК 577.126:57.042**А. Л. Zagayko, O. A. Krasil'nikova, Mohamed Ahmed Musmari****STUDY ACTIVITY POTENTIAL NEW INHIBITORS OF JNK KINASE**

JNK kinase – group stress-activated kinases that are involved in apoptosis, growth, development and differentiation of cells. JNK kinase activation is observed in the development of inflammatory processes, neurodegenerative disorders, insulin resistance, some types of cancer. Therefore, the search for new inhibitors of kinases JNK is an important and urgent problem. The purpose of this study was to investigate the activity of the new compounds, potential inhibitors of JNK kinases. Experiments were performed on isolated rat hepatocytes. It was determined the content of JNK and its active phosphorylated form (p-JNK), the activity of glycogen synthetase (GS) and alanine aminotransferase (ALT). It was found that substances G0003, G0004, G0006 and G0007 inhibited the activity of JNK, reducing the content of p-JNK, decreased GS activity and increased ALT activity. We have found that substances G0006 and G0007 showed the highest activity.

Key words: JNK kinase; Gevalda amines; apoptosis; hepatocytes

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Куликівська, 12.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 24.03.2016 р.