

БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

ГЛЮКОКИНАЗА: ЭВОЛЮЦИЯ, РЕГУЛЯТОРНЫЕ СВОЙСТВА, РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

**Кузнецова Л.А.,
Басова Н.Е.,
Шпаков А.О.**

Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук (ИЭФБ РАН)
(194223, г. Санкт-Петербург,
пр. Тореза, 44, Россия)

Автор, ответственный за переписку:

**Кузнецова Людмила
Александровна,**
e-mail: praskovia1231@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассмотрены вопросы эволюции, структурно-функциональной организации и регуляторные свойства глюкокиназы, которая преимущественно экспрессируется в β -клетках поджелудочной железы и в гепатоцитах печени. Значительное внимание уделено возможной роли глюкокиназы в этиологии и патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД2), и разработке подходов для нормализации секреции инсулина, глюкозного гомеостаза, углеводного и липидного обмена с помощью регуляторов активности глюкокиназы. Представлены данные о влиянии вариантов в гене глюкокиназы и регуляторного белка глюкокиназы в развитии нарушений инсулин-секретирующей функции поджелудочной железы. Так инактивирующие мутации в гене глюкокиназы вызывают СД2, в то время как активирующие мутации приводят к врожденному гиперинсулинизму. Обсуждаются данные, что L-аргинин, аллостерически взаимодействуя с глюкокиназой, стимулирует секрецию инсулина и ингибирует деградацию фермента, защищая его от убиквитинирования. Сделан вывод, что глюкокиназа и функционально связанные с ней белки являются перспективными мишенями при разработке подходов для нормализации чувствительности панкреатических β -клеток к глюкозе, восстановления секреции инсулина и глюкозного гомеостаза при СД2 и других метаболических расстройствах. Данные для этого обзора были определены путем поиска в MEDLINE, PubMed и ссылок на статьи, опубликованные на английском и русском языках в период с 1966 по 2024 год.

Ключевые слова: глюкокиназа, эволюция, сахарный диабет, регуляторный белок глюкокиназы, S-нитрозилирование

Статья поступила: 15.07.2024
Статья принята: 02.06.2025
Статья опубликована: 17.07.2025

Для цитирования: Кузнецова Л.А., Басова Н.Е., Шпаков А.О. Глюкокиназа: эволюция, регуляторные свойства, роль в патогенезе сахарного диабета. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 22-36. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.3

GLUCOKINASE: EVOLUTION, REGULATORY PROPERTIES, ROLE IN THE PATHOGENESIS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**Kuznetsova L.A.,
Basova N.E.,
Shpakov A.O.**

Sechenov Institute of Evolutionary
Physiology and Biochemistry
of the Russian Academy of Sciences
(pr. Thorez 44, Saint-Petersburg 194223,
Russian Federation)

Corresponding author:
Lyudmila A. Kuznetsova,
e-mail: praskovia1231@mail.ru

RESUME

The review examines the evolution, structural and functional organization and regulatory properties of glucokinase, which is predominantly expressed in β -cells of the pancreas and in liver hepatocytes. Considerable attention is paid to the possible role of glucokinase in the etiology and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (T2DM), and the development of approaches to normalize insulin secretion, glucose homeostasis, carbohydrate and lipid metabolism using regulators of glucokinase activity. Data are presented on the influence of variants in the glucokinase gene and glucokinase regulatory protein in the development of disorders of the insulin-secreting function of the pancreas. Thus, inactivating mutations in the glucokinase gene cause T2DM, while activating mutations lead to congenital hyperinsulinism. Data are discussed that L-arginine, allosterically interacting with glucokinase, stimulates insulin secretion and inhibits the degradation of the enzyme, protecting it from ubiquitination. It is concluded that glucokinase and functionally related proteins are promising targets when developing approaches to normalize the sensitivity of pancreatic β -cells to glucose, restore insulin secretion and glucose homeostasis in T2DM and other metabolic disorders. Data for this review were identified by searching MEDLINE, PubMed, and references of articles published in English and Russian between 1966 and 2024.

Key words: glucokinase, evolution, diabetes mellitus, glucokinase regulatory protein, S-nitrosylation

Received: 15.07.2024
Accepted: 02.06.2025
Published: 17.07.2025

For citation: Kuznetsova L.A., Basova N.E., Shpakov A.O. Glucokinase: evolution, regulatory properties, role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(3): 22-36. doi: 10.29413/ABS.2025-10.3.3

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СД2 – сахарный диабет 2 типа;
 ПЖЖ – поджелудочная железа;
 ГК – гексокиназа;
 Г6Ф – глюкозо-6-фосфат;
 МС – метаболический синдром;
 РБГ – регуляторный белок гексокиназы;
 Ф1Ф – фруктозо-1-фосфат;
 Ф6Ф – фруктозо-6-фосфат;
 nNOS – нейрональная синтаза оксида азота;
 СЖК – свободные жирные кислоты.

РАЗДЕЛ 1. ВВЕДЕНИЕ

Более века назад Карл Нойберг впервые предположил, что гликолитический распад молекулы глюкозы достигается за счет образования промежуточного соединения метилглиоксаля [1], и, хотя эта концепция, в конечном счете, оказалась неверной, она заложила первую ступень в пирамиду исследований механизма гликолиза, в котором ключевую роль играет фермент гексокиназа. Обычно гликолиз рассматривают как путь катаболизма глюкозы и производства энергии. Однако функции и назначение гликолиза гораздо шире, особенно в тех тканях, где экспрессируется глюкозофосфорилирующий фермент гексокиназа. Этот фермент наделяет гликолиз специальной функцией, состоящей в направленной регуляции метаболизма всего организма [1]. В β -клетках поджелудочной железы (ПЖЖ) гликолиз функционирует как преобразователь метаболизма, предназначенный для запуска и усиления физиологической секреции инсулина, стимулированной повышением уровня глюкозы.

Как известно, в организме человека и животных первая стадия метаболизма глюкозы катализируется гексокиназами (ГК; АТФ-зависимая D-гексоза-6-фосфотрансфераза, КФ 2.7.1.1). ГК являются консервативными в эволюционном аспекте ферментами и представляют собой семейство фосфотрансфераз с различными кинетическими свойствами, профилями экспрессии и субклеточной локализацией. Фосфорилирование глюкозы (или других моносахаридов) с помощью ГК происходит сразу после ее поступления в клетку и образования глюкозо-6-фосфата (Г6Ф) [2, 3]. Фосфорилирование сахаров обеспечивает две основные функции – реализуется первый этап метаболизма сахаров и происходит стимуляция рекрутирования углеводов из внешней среды посредством снижения внутриклеточной концентрации нефосфорилированной формы сахаров [4]. ГК способны фосфорилировать различные гексозы, включая маннозу, галактозу и фруктозу, но их предпочтительным субстратом является глюкоза [2]. Они составляют семейство ГК в составе актиноподобного суперсемейства АТФаз. У млекопитающих и других видов позвоночных идентифицированы и изучены четыре ГК (ГК I-IV), и все они играют важную роль в утилизации глюкозы [2-5]. При этом ГКIV, называемая

также гексокиназой, функционирует в большей степени как первичный преобразователь метаболизма глюкозы, регулятор, сенсор или датчик уровня глюкозы.

В СССР пионерскими работами в исследовании свойств мышечной гексокиназы в онтогенезе стали исследования доктора биологических наук, профессора, заведующей лаборатории эволюции эндокринных функций Института эволюционной физиологии и биохимии АН СССР Марианны Николаевны Перцевой. Ею была изучена активность гексокиназы в скелетных мышцах куриных эмбрионов и цыплят в процессе их развития. ГК скелетных мышц куриных эмбрионов и цыплят сходна по своему родству к глюкозе — по величине константы Михаэлиса (K_m), а также по способности фосфорилировать глюкозу и фруктозу, но отличается по чувствительности к pH среды [6]. Также под ее руководством проводились исследования по выяснению характера действия инсулина на гексокиназную активность мышц эмбрионов кур и цыплят разного возраста [6].

В то же время нам интересно представить, как далеко продвинулась биохимия в изучении ГК и особенно гексокиназы в здоровом организме и при заболевании СД2.

Данные для этого обзора были определены путем поиска в MEDLINE, PubMed и ссылках на статьи с использованием поисковых терминов «гексокиназа – эволюция – диабет». Были включены статьи, опубликованные на английском и русском языках в период с 1998 по 2024 год. Также мы включили данные из статьи 1966 года д.б.н., профессора, М.Н. Перцевой как начало исследований свойств мышечной гексокиназы в СССР.

РАЗДЕЛ 2. ЭВОЛЮЦИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕКСОКИНАЗ И КЛЮЧЕВОГО ИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЯ ГЛЮКОКИНАЗЫ

ГК I-III обладают высоким сродством к глюкозе, состоят из двух структурно сходных N- и C-концевых доменов (каждый с массой около 50 кДа) и их активность ингибируется Г6Ф. Следует отметить, что у ГКII оба домена являются каталитическими, в то время как N-концевые домены ГКI и ГКIII неспособны фосфорилировать глюкозу. Молекулярная масса гексокиназы составляет половину таковой ГК I-III (50 кДа), а сам фермент имеет более низкое сродство к глюкозе, не ингибируется Г6Ф и имеет черты сходства с предковым бактериальным ферментом [4]. В этой связи следует отметить, что ГК беспозвоночных животных, растений и грибов сходны с гексокиназой по размеру и также имеют только один каталитический домен [2-5]. Для объяснения дивергенции семейства генов ГК предложены две гипотезы, которые подтверждены в ходе анализа первичных структур этих ферментов [3, 4, 7, 8] (рис. 1). Анализ нуклеотидных последовательностей ГК у человека и приматов позволил обнаружить 6 ГК-подобных генов, в то время как в геномах большинства других организмов их пять [4, 8] (рис. 2). Пятый ГК-подобный ген был назван гексокиназным доменом НКDC1 и присутствует

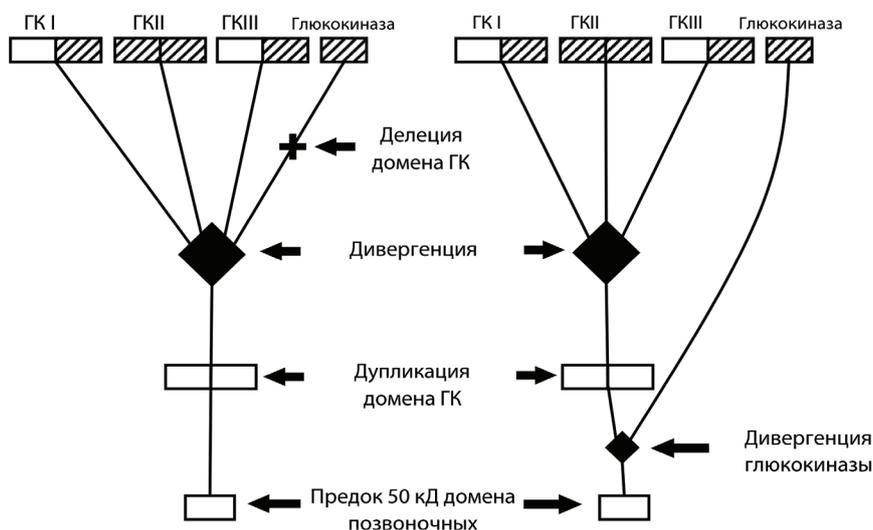
у всех позвоночных. Ген *HKDC1* расположен на хромосоме 10 и кодирует фермент с относительно низкой активностью (масса около 100 кДа), имеющий около 70 % гомологии первичной структуры с таковой ГKI [7]. Функции этой «дополнительной» ГК существенны для утилизации глюкозы и контроля чувствительности к инсулину, а также связаны с синдромом дефицита внимания/гиперактивности. Ряд функций белка *HKDC1* могут быть обусловлены тем, что он способен взаимодействовать с индуцибельной изоформой NO-синтазы [4, 9] (рис. 2). Геном человека и других приматов содержит шестую ГК-подобную последовательность, которая представляет собой копию гена GK2 и является псевдогеном, который, видимо, возник относительно недавно в эволюции [4].

Филогенетический анализ показал, что С-концевые домены GK I-III имеют большее сходство с глюкокиназой, чем с их N-концевыми доменами [3, 4, 8]. Следовательно, глюкокиназа является потомком ГК, которая содержала два домена, но затем утратила N-концевой домен после дивергенции от других ГК [4]. Тем самым, дупликация каталитического домена ГК, приведшая к образованию фермента с двумя доменами, произошла до дивергенции генов ГК (рис. 1) [3, 4]. Гены ГК найдены у беспозвоночных, включая морских ежей и оболочников, где ген ГК кодирует только один домен. Филогенетический анализ ГК позвоночных и беспозвоночных показал, что различные типы ГК позвоночных более близки друг другу, чем к таковым у беспозвоночных. Следовательно, дубликации генов, приведшие к ГК с массой 100 кДа, и образованию однодоменной глюкокиназы произошли уже после дивергенции позвоночных

от беспозвоночных животных. Наряду с этим установлено, что предковый ген ГК позвоночных кодировал два активных каталитических домена, и, следовательно, глюкокиназа потеряла N-концевой домен, а N-концевые домены GK I и GK III утратили ферментативную активность позднее, в процессе эволюции позвоночных [3, 4].

Следует, однако, отметить, что согласно данным других авторов, глюкокиназа отличалась от предка других генов ГК еще до дубликации домена [3]. Эти авторы предполагают, что ген глюкокиназы и его предковые формы никогда не обладали двумя ГК доменами, и его структура не менялась в эволюции позвоночных, в отличие от других ГК [3, 4]. Две предложенные эволюционные гипотезы различаются именно в отношении эволюции глюкокиназы. Экспериментальные исследования показали, что, хотя N-концевые домены GK I и GK III и утратили киназную активность, они выполняют регуляторные функции и способны связывать Г6Ф [9]. Следует отметить, что дальнейшие исследования эволюционных взаимоотношений ГК помогут более полно оценить механизмы дивергенции генов семейства ГК. Значительный вклад в оценку эволюции ГК может внести расшифровка и изучение кристаллической структуры ГК, включая уже проведенные исследования для GK I и глюкокиназы, а также молекулярное моделирование их каталитических сайтов и сайт-направленный мутагенез, позволяющие выявить аминокислотные остатки и их кластеры, ответственные за каталитическую активность этих ферментов [3–5, 10] (рис. 2).

Экспрессия GK I-IV и *HKDC1* варьирует в разных тканях и при различных физиологических условиях.



Прямоугольники обозначают домены киназ, а сплошные ромбы – этапы дубликации гена, кодирующего эти домены. Заштрихованный домен соответствует функционально активному каталитическому домену фермента. Схема слева указывает на то, что дубликация гексокиназного домена произошла до расхождения генов гексокиназы с последующей потерей гексокиназного домена в случае глюкокиназы. Схема справа показывает, что домен глюкокиназы дивергировал еще до стадии дубликации гексокиназного домена (по [4, 8] с авторскими модификациями).

РИС. 1. Схема эволюции киназных доменов в гексокиназах позвоночных, включающая две модели, предложенные для эволюции этих ферментов

FIG. 1. The scheme of the evolution of kinase domains in vertebrate hexokinases, including two models proposed for the evolution of these enzymes

ГКI стабильно экспрессируется во всех тканях млекопитающих, но преимущественно локализована в головном мозге и почках, причем значительное влияние на ее экспрессию оказывают стрессорные факторы. ГКII преобладает в мышцах, сердце и жировой ткани, а ее экспрессия сильно зависит от гормонального и метаболического статуса. ГКIII в основном присутствует в селезенке и лимфоцитах и имеет широкий паттерн регуляции различными по природе факторами. Глюкокиназа является основной ГК в тканях, чувствительных к глюкозе, таких как печень и ПЖЖ, экспрессируется в энтероэндокринных клетках и головном мозге, и ее активность определяется как метаболическими факторами, так и физиологическим состоянием организма [4, 7, 10]. *HKDC1* дифференциально экспрессируется во многих тканях, а ее экспрессия в значительной степени повышается при некоторых формах рака, и это является признаком неблагоприятного прогноза онкологического заболевания [5, 9–11].

Образованный в реакции Г6Ф является первым стабильным внутриклеточным промежуточным продуктом метаболизма глюкозы и является субстратом для различных метаболических процессов, зависящих от типа клетки и ее метаболического статуса [2, 3]. Г6Ф может использоваться в гликолизе, гликогенезе, пентозофосфатном и гексозаминовом путях, играя ключевую роль в синтезе АТФ, анаболическом биосинтезе, накоплении глюкозы, увеличения восстановленного

никотинамиддинуклеотида (NADH) и в процессе гликозилирования белков [12]. Нарушенная регуляция ГК способствует развитию и прогрессированию патологий, включая метаболический синдром (МС), СД2 и сердечно-сосудистые заболевания, что обусловлено ролью этих ферментов не только в регулировании гликолиза, но и в восстановлении повреждений ДНК, окислительно-восстановительного баланса, апоптоза, аутофагии и ростовой активности клеток [5].

РАЗДЕЛ 3. РОЛЬ ГЛЮКОКИНАЗЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

В большинстве клеток ГКI–III обладают высоким сродством к глюкозе, причем способность ферментов фосфорилировать глюкозу достигает максимума при уровне глюкозы в плазме ~5 ммоль/л. Все эти формы ГК аллостерически ингибируются конечным продуктом реакции Г6Ф. Как видно из рисунка 3, способность ГК осуществлять контроль уровня глюкозы в крови ограничена, поскольку даже при незначительном превышении базового уровня глюкозы их активность достигает предельных значений, и они не способны значимо влиять на метаболизм глюкозы.

Глюкокиназа, напротив, является единственным представителем семейства ГК, активность которой варьирует при изменении уровней глюкозы,

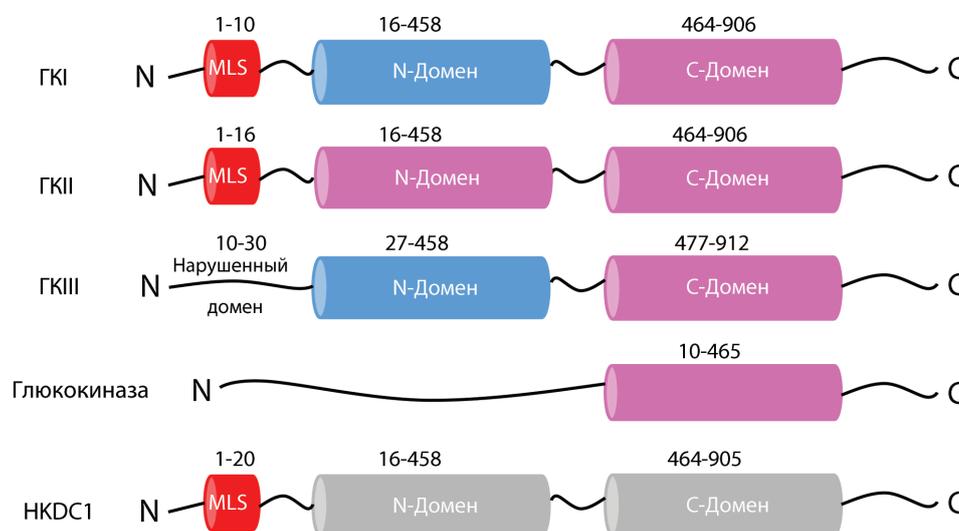


РИС. 2.

Структурная организация функциональных доменов пяти изоформ гексокиназы (по [5] с нашими модификациями). Цилиндры розового цвета представляют домены с каталитической активностью, голубые цилиндры – домены, не обладающие каталитической активностью. Оба цилиндра в *HKDC1* окрашены в серый цвет, поскольку эта изоформа обладает очень низкой киназной активностью. MLS – сигнальная последовательность, необходимая для обеспечения правильной локализации фермента в митохондриях (цилиндр красного цвета)

FIG. 2.

Structural organization of functional domains of five isoforms of hexokinase (according to [5] with our modifications). Pink cylinders represent domains with catalytic activity, blue cylinders represent domains without catalytic activity. Both barrels in *HKDC1* are colored gray because this isoform has very low kinase activity. MLS is a signal sequence necessary to ensure proper localization of the enzyme in mitochondria (red cylinder)

превышающих базовый. Не удивительно, что она преимущественно экспрессируется в клетках и тканях, в наибольшей степени вовлеченных в контроль уровня глюкозы и ее метаболизм – в β -клетках ПЖЖ и в гепатоцитах печени [13, 14]. Активность фермента имеет сигмоидальную зависимость от концентрации глюкозы с точкой перегиба при ~ 4 ммоль/л глюкозы, что близко к порогу секреции инсулина (~ 5 ммоль/л в панкреатических β -клетках человека). Кроме того, глюкокиназа обладает низким сродством к глюкозе ($EC_{50} \sim 8-10$ ммоль/л) и практически не насыщается при физиологических концентрациях глюкозы ($V_{max} > 20$ ммоль/л) и не ингибируется ГбФ. Подобные свойства фермента гарантируют, что скорость фосфорилирования глюкозы может варьировать в физиологическом диапазоне (от 3 до 15 ммоль/л) и пропорциональна внеклеточной концентрации глюкозы, что позволяет глюкокиназе служить сенсором и регулятором уровня глюкозы.

У человека ген глюкокиназы расположен на коротком плече 7-й хромосомы, он включает 12 экзонов и 11 интронов. Следует отметить, что регуляторные участки гена глюкокиназы в разных клетках имеют различную структуру. Так ген глюкокиназы, экспрессируемый в ПЖЖ, содержит последовательность ССААТ в регуляторной области на 5'-конце, в то время как соответствующая последовательность гена глюкокиназы, экспрессируемого в тканях печени, имеет другую нуклеотидную последовательность ТАТТТ. Различные структуры этих регуляторных последовательностей определяют различную экспрессию гена глюкокиназы и делают ее тканеспецифичной [15]. Глюкокиназа состоит из 465 аминокислотных остатков и содержит три субдомена – большой, малый и связывающий [16, 17]. Связывающий субдомен включает каталитический сайт глюкокиназы, а также участки связывания глюкозы и АТФ [14].

РАЗДЕЛ 4. РЕГУЛЯЦИЯ ГЛЮКОКИНАЗЫ РЕГУЛЯТОРНЫМ БЕЛКОМ ГЛЮКОКИНАЗЫ

В организме человека глюкокиназа синтезируется преимущественно в β -клетках ПЖЖ и в печени, а также в гипоталамусе и желудочно-кишечном тракте. Как отмечалось выше, тканеспецифическая экспрессия гена глюкокиназы опосредуется двумя промоторами, один из которых управляет экспрессией этого гена в β -клетках, а также в клетках кишечника и в нейронах, а другой контролирует экспрессию гена глюкокиназы в печени [4, 18, 19]. Специфичный для печени промотор повышает экспрессию глюкокиназы в ответ на повышение уровня глюкозы в крови [18–20]. Изменения уровня глюкозы в крови могут происходить быстро, с более высокой скоростью, чем эти изменения могут быть устранены путем усиления транскрипции гена глюкокиназы, поэтому большую роль в нормализации глюкозного гомеостаза имеют изменения активности глюкокиназы в печени, обеспечиваемые уже на посттрансляционном уровне [19, 20].

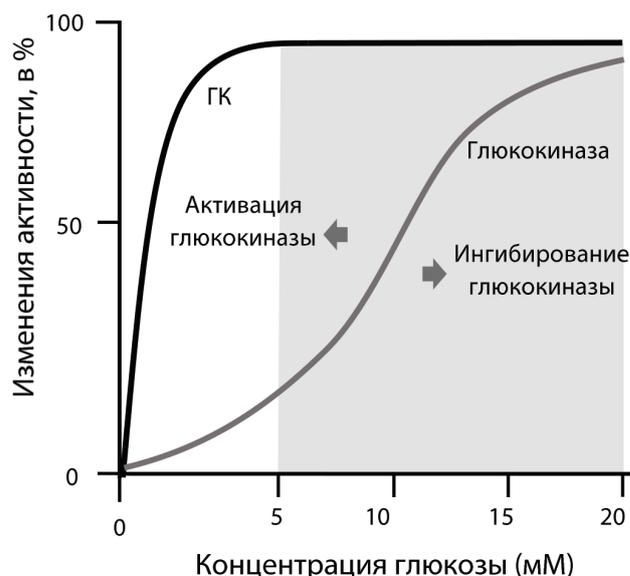


РИС. 3.

Активность глюкокиназы и гексокиназы I-III при физиологических концентрациях глюкозы (по [13] с авторскими изменениями)

FIG. 3.

Activity of glucokinase and hexokinase I-III at physiological glucose concentrations [13, with changes].

Посттрансляционно активность глюкокиназы контролируется с помощью регуляторного белка глюкокиназы (РБГ), связывание с которым приводит к потере активности глюкокиназы и ее перераспределению в ядро, в то время как активная глюкокиназа локализована в цитоплазме и не образует комплекса с РБГ [19, 20]. РБГ имеет массу 68 кДа и экспрессируется преимущественно в печени. Он взаимодействует с глюкокиназой, связываясь со специфическим сайтом и, тем самым, ингибируя ее активность и меняя локализацию в клетке [21]. При транслокации комплекса глюкокиназы и РБГ в ядре происходит стабилизация фермента и предотвращается его деградация, несмотря на снижение его функциональной активности [22]. Нокаут гена РБГ приводит к распределению глюкокиназы исключительно в цитоплазме, а в случае усиленной экспрессии РБГ активность глюкокиназы обнаруживается почти исключительно в ядре [21, 22]. Таким образом, РБГ позволяет посттранскрипционно регулировать активность глюкокиназы в печени, ингибируя активность фермента при низком уровне глюкозы в крови. Важно отметить, что РБГ экспрессируется почти исключительно в печени и поэтому является важным посттранскрипционным регулятором фермента печени у большинства позвоночных [23].

Гены РБГ идентифицированы у нескольких видов млекопитающих, амфибий и рыб. Они эволюционировали от бактериальной N-ацетилмурамат-6-фосфатэстеразы путем изменения специфичности связывания и потери ее этеразной активности [24]. При изучении генов РБГ у различных позвоночных были обнаружены виды животных с дефицитом этого белка и измененной активностью глюкокиназы в печени. Показаны

изменения вариантов гена или удаление гена РБГ у птиц, некоторых рептилий, жвачных парнокопытных животных, кошек, летучих мышей и ежей [23, 24]. При изучении генома птиц установлено, что ген РБГ был утерян еще у их общего предка, в то время как у рептилий он был утерян позднее, не на уровне общего предка, поскольку обнаружен у черепах [24]. У млекопитающих снижение активности РБГ обусловлено не делецией гена, а инактивирующими мутациями в нем, и лишь у отдельных представителей этого класса отмечали делецию гена РБГ. Изменение экспрессии гена РБГ, инактивирующие мутации в нем или его делеция в печени являются важными эволюционными механизмами, определяющими активность глюкокиназы, ее устойчивость и локализацию в клетке и степень вовлечения фермента в глюкозный гомеостаз, в значительной степени контролируемый гепатоцитами.

Подробно изучена роль РБГ в транспорте глюкокиназы в составе комплекса с ним в ядро. Показано, что РБГ и глюкокиназа могут поступать в ядро только путем активного переноса [19, 25]. Транспорт белков в ядро обеспечивается специфическими последовательностями выхода (NES) или входа (NLS), ответственными за транспорт белка через ядерную мембрану [21, 23]. Глюкокиназа не имеет NLS, но содержит NES [25], что означает, что она может выйти из ядра, но не способна в него проникнуть. РБГ же содержит NLS и обеспечивает вход глюкокиназы в ядро [25]. При высоких уровнях глюкозы в крови глюкокиназа диссоциирует от РБГ, благодаря ингибирующему влиянию на комплекс фруктозо-1-фосфата, и приобретает способность покинуть ядро и транслоцироваться в цитоплазму [19, 25].

Как отмечалось, РБГ функционирует в качестве ингибитора глюкокиназы [19, 26]. При голодании глюкокиназа неактивна и образует комплекс с РБГ в ядре гепатоцитов, а при повышении уровня глюкозы после приема пищи она диссоциирует от РБГ и выходит в цитоплазму, ее ферментативная активность повышается, что стимулирует гликолиз и синтез гликогена. Поскольку РБГ является ингибитором глюкокиназы, то первоначально считали, что снижение его экспрессии и активности или отсутствие РБГ в печени приведет к повышению активности фермента. Однако, при нокауте или нокдауне РБГ экспрессия и активность глюкокиназы в печени, напротив, снижалась. Таким образом, РБГ, негативно регулируя активность фермента, при этом оказывает на нее стабилизирующее воздействие. Важно отметить, что без достаточного пула глюкокиназы в ядре гепатоциты не способны мобилизовать достаточное количество фермента в цитоплазму в ответ на увеличение уровня глюкозы [19].

Интересно, что не только РБГ контролирует локализацию глюкокиназы в клетке, но и фермент влияет на субклеточную локализацию РБГ. У крыс при снижении или отсутствии глюкокиназы РБГ был локализован в цитоплазме гепатоцитов [19]. Возникает предположение, что присутствие РБГ в ядре зависит от количества белка глюкокиназы, поскольку комплекс РБГ с глюкокиназой образуется в соотношении 1:1 [25]. Изолируя

глюкокиназу в ядре, РБГ способствует минимальному фосфорилированию глюкозы в печени натошак и позволяет мобилизовать достаточное количество глюкокиназы в цитоплазму для метаболизма глюкозы после еды. Этот регуляторный механизм позволяет печени эффективно реагировать на колебания концентрации глюкозы в крови во время циклов приема пищи и натошак, помогая поддерживать концентрацию глюкозы в крови в пределах нормального физиологического диапазона [27].

Высокие концентрации глюкозы нарушают связывание РБГ с глюкокиназой, перемещают фермент в цитоплазму и стимулируют переход фермента в состояние высокого сродства к глюкозе. Низкомолекулярные активаторы глюкокиназы, в первую очередь производные фруктозы, влияют на стабильность комплекса РБГ с глюкокиназой и, тем самым, влияют на активность фермента. Фруктозо-1-фосфат (Ф1Ф) ингибирует связывание РБГ с глюкокиназой, а фруктозо-6-фосфат (Ф6Ф) усиливает его [28]. Ф1Ф, разрушая комплекс РБГ/глюкокиназа, способствует транслокации фермента в цитоплазму. Фосфорилированная фруктоза способствует фосфорилированию глюкозы более сильно и быстрее, чем сама глюкоза. Тем самым, глюкоза и фруктоза синергичным образом стимулируют транслокацию глюкокиназы в цитоплазму [28]. Введение каталитических количеств фруктозы увеличивает поглощение глюкозы печенью и накопление гликогена, улучшает толерантность к глюкозе [28, 29], а также восстанавливает способность глюкозы крови ингибировать глюконеогенез в печени [29]. Эти преимущества могут быть лишь кратковременными, поскольку образующийся параллельно Ф6Ф стабилизирует комплекс РБГ и глюкокиназы, ингибируя активность фермента.

Ядерно-цитоплазматическая транслокация глюкокиназы печени регулируется гормонами, которые, тем самым, регулируют активность глюкокиназы [20]. Глюкагон способствует связыванию глюкокиназы в ядре, а при повышении уровня глюкозы и фруктозы глюкагон способствует обратному процессу – транслокации глюкокиназы в цитоплазму [20]. Повышенный уровень циркулирующего в крови инсулина оказывает усиливающее воздействие на транслокацию глюкокиназы в цитоплазму и усиливает экспрессию мРНК фермента, способствуя поглощению глюкозы печенью [30].

В заключении можно отметить, что РБГ является важнейшим компонентом механизма транслокации глюкокиназы в ядро клеток печени, регулируя активность фермента в ответ на метаболические изменения. Этот механизм обеспечивает глюкозозависимую реактивность и чувствительность гепатоцитов, обеспечивая эффективное поглощение глюкозы в широком диапазоне концентраций этого моносахарида [30]. Вследствие этого идентификация и изучение факторов, лежащих в основе регуляции образования и устойчивости комплекса РБГ и глюкокиназы, имеет решающее значение для разработки новых стратегий профилактики и лечения метаболических нарушений, включая СД2 и МС.

РАЗДЕЛ 5. РОЛЬ ПОСТТРАНСЛЯЦИОННОГО S-НИТРОЗИЛИРОВАНИЯ В КОНТРОЛЕ АКТИВНОСТИ ГЛЮКОКИНАЗЫ

В β -клетках ПЖЖ фосфорилирование глюкозы глюкокиназой является этапом, ограничивающим скорость секреции инсулина, и поэтому активность глюкокиназы является критическим фактором, определяющим чувствительность этих клеток к глюкозе [20, 30]. Глюкокиназа задает скорость метаболизма глюкозы в β -клетках, что делает ее основным регулятором секреции инсулина при стимуляции глюкозой. Как отмечалось выше, в структуре глюкокиназы имеются три субдомена: большой и малый (глобулярные) субдомены, а между ними связывающий субдомен с активным каталитическим сайтом, содержащий сайты связывания глюкозы и АТФ [16-19]. Большинство авторов придерживаются мнения, что для глюкокиназы характерны три конформации: открытая, закрытая и сверхоткрытая (супероткрытая). Открытая конформация соответствует состоянию связывания глюкозы и АТФ, а закрытая конформация соответствует функциональному состоянию, в котором фермент превращает глюкозу в Г6Ф [19, 30]. Супероткрытая или сверхоткрытая конформация — это неактивная конформация, когда глюкокиназа не взаимодействует с субстратом. В отсутствие глюкозы и при низком уровне этого моносахарида преобладает сверхоткрытая конформация [17]. Связывание с глюкозой стимулирует переход в открытую конформацию, после чего происходит второй конформационный переход, генерирующей закрытую конформацию, плотно охватывающую молекулу глюкозы. Закрытая конформация является временной, но может быть стабилизирована при высоких концентрациях глюкозы [30].

Уровень глюкозы в крови в состоянии покоя положительно коррелирует с активностью глюкокиназы, а варианты, изменяющие способность фермента фосфорилировать глюкозу, обуславливают различные заболевания, в том числе СД2 [14, 17, 30, 31]. Инактивирующие фермент варианты демонстрируют снижение секреции, стимулированной глюкозой, что приводит к повышению уровня глюкозы натощак и рассматривается как глюкокиназный СД молодого возраста – GCK MODY (диабет взрослого типа у молодых людей (англ. MODY – Maturity-Onset Diabetes of the Young), проявляющийся с наступлением зрелости. Активирующие патогенные варианты вызывают врожденную гиперинсулинемию [32]. В настоящее время обнаружено более 600 вариантов в гене глюкокиназы и из них 67 были функционально охарактеризованы. Многие авторы отмечают, что механизм, лежащий в основе глюкозозависимых изменений активности глюкокиназы в ПЖЖ, необычен [30–32]. Так, для глюкокиназы характерна ее посттрансляционная активация с помощью S-нитрозилирования в β -клетках ПЖЖ [30–32]. S-нитрозилирование состоит в модификации молекулы глюкокиназы и ее активности при воздействии на нее NO [31, 33–35].

Рассмотрим механизм, лежащий в основе активации глюкокиназы с участием NO в β -клетках ПЖЖ. В ряде работ показана локализация комплекса глюкокиназы и нейрональной синтазы оксида азота (nNOS) в секреторных гранулах β -клеток [35–37]. Глюкокиназа прочно ассоциирована с секреторными гранулами даже при стимуляции высокими концентрациями глюкозы, и это позволяет предположить, что глюкоза сама по себе не является прямым регулятором локализации глюкокиназы [37, 38]. При этом инсулин способен стимулировать транслокацию глюкокиназы в цитоплазму. Регуляция с помощью инсулина происходит путем его влияния на комплекс, локализованный на поверхности секреторных гранул и содержащий глюкокиназу и nNOS [35].

При связывании глюкокиназы с nNOS на поверхности секреторных гранул, активация nNOS и синтез NO приводят к S-нитрозилированию глюкокиназы, и это может модулировать переход глюкокиназы в цитоплазму. Использование метода сайт-направленного мутагенеза позволило обнаружить 4 цистеин-содержащих сайта в молекуле глюкокиназы, потенциальные мишени для S-нитрозилирования (C220, C364, C371 и C434). С помощью сайт-направленного мутагенеза показано, что ключевую роль, как мишень S-нитрозилирования, играет C371. Он определяет эффективность взаимодействия глюкокиназы с секреторными гранулами и конформационные изменения в молекуле фермента [31, 35]. S-нитрозилирование по C371 высвобождает фермент из гранул и стимулирует его активность, влияя на стимулированную глюкозой секрецию инсулина [30]. Две сигнальные системы могут усиливать S-нитрозилирование глюкокиназы и, тем самым, модулировать активность фермента: 1) инсулин, действующий через инсулиновый рецептор и сопряженные с ним IRS-белки [34, 38]; и 2) глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), действующий через сопряженный с Gs-белком рецептор серпантинного типа [39, 40]. Механизмы, лежащие в основе гормональной стимуляции функций островков ПЖЖ, изучены недостаточно, поскольку трудно дифференцировать различия между системным и прямым воздействием таких гормонов на глюкокиназу и ее локализацию в клетке [39, 40]. Синергетическая активация глюкокиназы глюкозой и гормонами (GLP-1 и глюкагоном) может происходить на нескольких уровнях, в том числе включающих цАМФ-зависимые сигнальные пути. В пользу этого свидетельствует то, что повышение уровня цАМФ с помощью форсколина, мощного аллостерического активатора аденилатциклазы, и изобутилметилксантина, ингибитора цАМФ-активируемой фосфодиэстеразы, может также активировать глюкокиназу [33, 41].

При изучении модели, в которой инсулин посттрансляционно модулирует гранулярную локализацию и активность глюкокиназы, было продемонстрировано, что ингибиторы секреции инсулина препятствуют гранулярной локализации глюкокиназы, в то время как сам инсулин осуществляет ее тонкую модуляцию. Одним из механизмов здесь является посттрансляционное

S-нитрозилирование глюкокиназы, определяющее устойчивость и динамику образования гранул, содержащих инсулин и комплекс глюкокиназа/nNOS [30, 42]. Ингибирование nNOS блокирует стимулирующее действие инсулина на гранулярную локализацию глюкокиназы [38]. Экспрессия мутантных форм глюкокиназы и nNOS с повышенной способностью к взаимодействию между собой повышает содержание глюкокиназы в комплексе, ассоциированном с гранулами, в то время как экспрессия мутантных форм этих белков, не способных к такому взаимодействию, приводит к снижению содержания глюкокиназы в гранулах и снижению активности фермента [34]. Предполагают, что связанная с гранулами глюкокиназа является резервуаром для ее временного хранения, сохраняя фермент в активной форме, подобно тому, как это происходит при образовании комплекса глюкокиназы с РБГ. Взаимодействие глюкокиназы с гранулами опосредуется димерами nNOS, а интенсивное S-нитрозилирование способно нарушить это взаимодействие, поэтому этот механизм обеспечивает быструю мобилизацию существенных количеств глюкокиназы в цитоплазму при метаболическом вызове, что, несомненно, быстрее, чем синтез фермента *de novo*. В клетках ПЖЖ повышение активности глюкокиназы может быть достигнуто не только путем S-нитрозилирования С371, а также с помощью взаимодействия глюкокиназы с бифункциональным ферментом фосфофрукто-2-киназа/фруктозо-2,6-бисфосфатазой (PFK2) [42].

РАЗДЕЛ 6. ГЛЮКОКИНАЗА И ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА

СД2 является распространенным эндокринным заболеванием, по значимости четвертой причиной смерти в развитых странах [43]. При прогрессировании СД2 у пациентов может быть высокий, нормальный или низкий уровень инсулина в результате нарушения функции β -клеток ПЖЖ и измененной секреции инсулина [43, 44]. На клеточном уровне избыток глюкозы, произведенный печенью, приводит к гипергликемии натощак, увеличению избытка свободных жирных кислот (СЖК) [43]. Патология СД2 характеризуется дисфункцией β -клеток, нарушенной активностью рецепторов инсулина, инсулинорезистентностью, образованием неактивного инсулина и/или преждевременной его деградацией [45]. Для пациентов с СД2 характерны сердечно-сосудистые заболевания, повышенный риск ишемической болезни сердца, заболевания периферических сосудов, цереброваскулярные дисфункции, дислипидемия. В этой связи требуется контроль как уровня глюкозы в крови, так и концентрации и соотношения липидов [45, 46]. Дисфункция панкреатических β -клеток возникает в результате: а) снижения массы β -клеток, увеличения их апоптоза или снижения регенерации; б) длительной инсулинорезистентности, приводящей к истощению β -клеток, в) хронической гипергликемии, вызывающей глюкотоксичность; г) хронического повышения уровня

СЖК, вызывающего липотоксичность; д) отложения амилоида в β -клетках [43].

В β -клетках ПЖЖ глюкокиназа обеспечивает соответствие секреции инсулина уровню глюкозы в циркулирующей крови. По мере увеличения уровня глюкозы в крови наблюдается повышение активности глюкокиназы и синтез Г6Ф, что стимулирует высвобождение инсулина и поддерживает нормальный гомеостаз глюкозы [47]. В ПЖЖ ген глюкокиназы содержит нейроэндокринный промотор, который зависит от уровня глюкозы и управляет синтезом мРНК фермента [47]. Следует отметить, что глюкокиназа также служит сенсором глюкозы в ряде чувствительных к глюкозе нейронах гипоталамуса [48]. Важно отметить, что в α -клетках ПЖЖ глюкокиназа необходима для глюкозозависимой регуляции секреции глюкагона [49, 50]. В отличие от β -клеток, активность глюкокиназы в α -клетках не зависит от уровня глюкозы, и в большей степени направлена на модуляцию и регуляцию белкового и жирового обмена [46-50].

При оценке роли глюкокиназы печени и ПЖЖ с развитием СД2 было показано увеличение активности фермента у пациентов с СД2, в том числе ассоциированным с ожирением [35, 36]. При этом обнаружено снижение активности глюкокиназы у пациентов с недавно диагностированным СД2. Как можно полагать, регуляция глюкокиназы многообразна и может осуществляться как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровнях и в печени, и в ПЖЖ [20]. В настоящее время предполагается, что при СД2 значительные колебания уровня глюкозы и глюкотоксичность ослабляют экспрессию гена глюкокиназы, нарушают регуляцию активности фермента с участием РБГ и nNOS, нарушают гормональную регуляцию экспрессии и активности глюкокиназы [20].

Критическая роль глюкокиназы для секреции инсулина ПЖЖ убедительно демонстрируется тем фактом, что инактивирующие мутации в гене глюкокиназы являются одной из причин диабета взрослого типа у молодых людей (англ. MODY – Maturity-Onset Diabetes of the Young), или глюкокиназный-MODY – GCK MODY, тогда как активирующие мутации приводят к врожденному гиперинсулинизму [14, 15]. Для GCK MODY характерна легко выраженная гипергликемия натощак, которая начинается с рождения и часто остается недиагностированной до более позднего возраста [14, 15].

РАЗДЕЛ 7. РЕГУЛЯТОРЫ ГЛЮКОКИНАЗЫ, КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Активаторы глюкокиназы

Действие глюкокиназы может быть усилено активаторами фермента [51-54]. Активаторы глюкокиназы способны увеличить секрецию инсулина, усилить метаболизм глюкозы в печени, снизив ее уровень в крови. Однако, стимулируя секрецию инсулина при низких уровнях глюкозы, они могут способствовать

гипогликемии. Учитывая, что глюкокиназа имеет другой механизм регуляции активности в печени по сравнению с таковым в ПЖЖ, исследования сосредоточены на селективных для печени активаторах глюкокиназы [51-54]. Активаторы глюкокиназы представляют собой низкомолекулярные препараты, которые связываются с аллостерическим сайтом на молекуле фермента, стабилизируя его высокоаффинную для глюкозы конформацию и облегчая его активацию. Несмотря на успешные эксперименты на животных, клинические испытания активаторов глюкокиназы продемонстрировали низкую эффективность их действия, включая влияние на гипогликемию, стеатоз печени, гипертриглицеридемию, системную гипертензию при СД2 [51-54]. Активация глюкокиназы приводила к многочисленным изменениям генов, которые напоминали те, что были обнаружены в ПЖЖ у людей и мышей с СД2 [52-55]. Подобные изменения обнаруживались в период наиболее выраженной гипогликемии, и это позволяет считать, что они вызваны повышенной активностью глюкокиназы, а не повышенной концентрацией глюкозы в крови [56-58]. Это вызывает сомнения в перспективности активаторов глюкокиназы, как антидиабетических препаратов. Многие авторы придерживаются мнения, что они из-за побочных эффектов не найдут широкого применения в сахароснижающей терапии пациентов с СД2 [1, 59-61].

В то же время сейчас предпринимаются попытки создать новое поколение активаторов глюкокиназы, лишенных указанных выше недостатков. Среди них дорзаглиатин, активатор двойного действия, который влияет как на печень, так и на ПЖЖ, и успешно проходит III фазу клинических испытаний, показывая положительные результаты при лечении СД2 [51]. Исследования дорзаглиатина (HMS5552) обсуждаются в целом ряде работ, начиная с 2016 года [62]. III фаза клинического исследования показала, что после 24–52 недель лечения дорзаглиатином в дозе (50–75 мкг) значительно снижался уровень гликированного гемоглобина, уровень глюкозы в плазме натощак и уровень глюкозы через 2 часа после приема пищи, улучшалась функция β -клеток ПЖЖ и чувствительность их к инсулину по сравнению с таковыми в группе плацебо, а также его применение способствовало синтезу и накоплению гликогена в печени. Кроме того, наблюдалось увеличение индекса функции β -клеток (НОМА2-b) и снижение индекса инсулинорезистентности (НОМА2-IR) [63]. Дорзаглиатин хорошо переносился пациентами, при этом частота развития гипогликемии была низкой. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что дорзаглиатин является хорошо переносимым и эффективным средством лечения у пациентов со впервые выявленным СД2 [63-65]. В сентябре 2022 года дорзаглиатин (с контролем диеты и физическими упражнениями) в качестве монотерапии и в качестве дополнения к метформину был одобрен в Китае для улучшения контроля гликемии у взрослых пациентов с СД2 [66]. Опробован и другой препарат, гепатоселективный активатор ТТР399, который продемонстрировал минимальные

побочные эффекты и также имеет хороший потенциал для поддержания гомеостаза глюкозы при МС и СД2 [13, 51].

Ингибиторы глюкокиназы

Накапливаются данные, что снижение активности глюкокиназы также может предотвратить гипергликемию при СД2. Манногептулоза – семиуглеродный сахар, присутствующий в высоких концентрациях в авокадо, действует как конкурентный ингибитор глюкокиназы. Он предотвращает и обращает вспять вредные последствия хронической гипергликемии в β -клетках ПЖЖ. Обработка изолированных островков db/db-мышей в течение ночи манногептулозой усиливала секрецию инсулина и восстанавливала высвобождение инсулина [13, 67].

Снижение активности глюкокиназы может быть полезным при СД2, поскольку основной причиной прогрессирующей недостаточности β -клеток при СД2 является избыточный метаболизм глюкозы. Показано, что синтезированный глюкокиназой Г6Ф, а не сама глюкоза, вызывает снижение функции β -клеток ПЖЖ в ответ на хроническую гипергликемию или СД2, то есть активация глюкокиназы усугубляет снижение функции β -клеток при СД2. Обнаружено также, что снижение активности глюкокиназы предотвращает снижение функции β -клеток при гипергликемии в моделях СД у животных [13, 67]. Не удивительно, что ингибиторы глюкокиназы продемонстрировали хорошую терапевтическую эффективность при лечении СД2, и это обусловлено сохранением функций β -клеток ПЖЖ. Это подтверждается данными, полученными при изучении пациентов с гетерозиготными инактивирующими мутациями в гене глюкокиназы [13, 17]. В связи с этим ряд авторов выдвигают предположение, что ингибирование активности глюкокиназы при СД2 может снизить и оптимизировать усиленный гликолиз, улучшить функции и недостаточность β -клеток ПЖЖ.

В настоящее время принято считать, что секреция инсулина становится пульсирующей при определенном уровне глюкозы. После приема пищи происходит выброс инсулина с импульсами большой амплитуды, а при голодании наблюдаются импульсы малой амплитуды, или они вообще отсутствуют. Пульсирующая секреция инсулина является отличительной чертой здоровых β -клеток и вызывается колебаниями их метаболической и электрической активности. В отличие от непрерывной секреции инсулина, пульсирующий ритм его секреции подавляет выработку глюкозы в печени. В β -клетках такие пульсации важны для правильного перемещения гранул инсулина и их экзоцитоза [67].

Задолго до развития СД2, β -клетки становятся сверхчувствительными к глюкозе, что вызывает нарушение пульсации инсулина и гипергликемию. В результате возникает гиперсекреция инсулина, что в конечном итоге вызывает инсулинорезистентность. Продолжающаяся гиперактивность ПЖЖ может привести к истощению β -клеток, утрате их функции и развитию СД2. Для предотвращения или обращения вспять негативных последствий чрезмерной стимуляции, активность

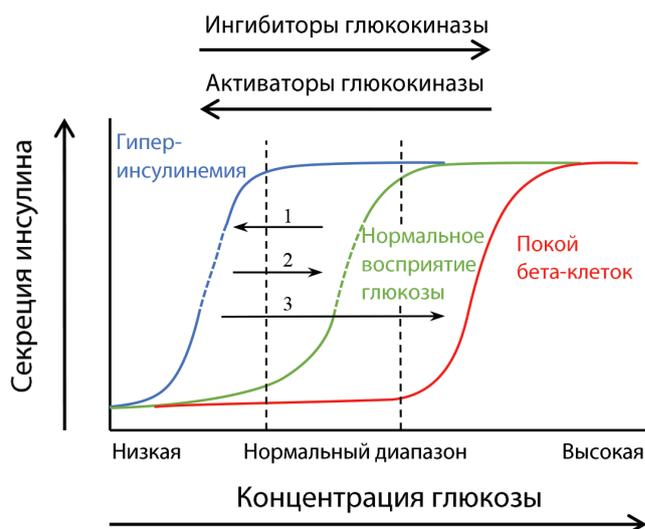
β -клеток должна быть снижена. Ряд авторов для этого предлагают снижать чрезмерно повышенную в β -клетках активность глюкокиназы [13, 67]. Гиперактивность гликолиза может быть ответственна за гиперинсулинемию на ранних стадиях СД2. Показано, что снижение активности глюкокиназы в островках ПЖЖ мышей с преддиабетом восстанавливает пульсацию и усиливает секрецию инсулина [13, 17, 67].

Следует отметить преимущества восстановления пульсации в β -клетках и печени. После нормализации активности глюкокиназы и восстановления пульсации обнаруживаются многочисленные полезные эффекты в β -клетках: снижение соотношения проинсулин/инсулин; ослабление воздействия провоспалительных цитокинов; снижение цитотоксического уровня кальция; улучшение усвоения кальция и уменьшение стресса эндоплазматического ретикулума. В печени же обнаруживается улучшение передачи сигналов на пострецепторных стадиях инсулинового сигналинга, что приводит к снижению выработки глюкозы и улучшению интернализации инсулиновых рецепторов и клиренса инсулина. Это иллюстрирует рисунок 4, на котором показано смещение кривых доза – ответ активности глюкокиназы в зависимости от концентрации глюкозы и уровня инсулина, поступившего в кровь при действии активаторов и ингибиторов.

РАЗДЕЛ 8. ВЛИЯНИЕ АРГИНИНА НА СТАБИЛЬНОСТЬ И АКТИВНОСТЬ ГЛЮКОКИНАЗЫ

После синтеза и повышения уровня Г6Ф с участием глюкокиназы наблюдается стимуляция секреции инсулина ПЖЖ. Наряду с этим показано, что глюкокиназа является одной из мишеней аргинина после секреции инсулина [68, 69]. С помощью сайт-направленного мутагенеза обнаружено, что аргинин способен связываться с тремя глутаматами – E256, E442 и E443, – в молекуле глюкокиназы. Следует подчеркнуть, что аргинин является одной из полунезаменимых аминокислот, получаемых в основном с пищей. В сытом состоянии, когда доступность глюкозы и L-аргинина высокая, L-аргинин, связываясь с глюкокиназой, стимулирует ее активность и индуцирует секрецию инсулина [68]. При голодании, когда концентрации L-аргинина и глюкозы снижаются, происходит уменьшение синтеза Г6Ф при диссоциации аргинина от глюкокиназы и усиливается деградация глюкокиназы, вызванная цереблонем [68, 69]. Для увеличения аргинин-опосредуемой секреции инсулина необходимо присутствие достаточного уровня глюкозы. Механизм, посредством которого L-аргинин увеличивает секрецию инсулина, заключается не только во взаимодействии с глюкокиназой, но и в транспорте этой аминокислоты в клетку с участием переносчиков CAT1-2 и SLC7A1-2 [70].

Недостаток аргинина снижает секрецию инсулина. Это указывает на то, что аргинин является усилителем инсулиновой секреции, а также предотвращает



1 – синяя кривая: наблюдается увеличение активности глюкокиназы задолго до постановки диагноза СД2, кривая смещается влево, что приводит к гиперинсулинемии (пунктирная часть линии).
2 – зеленая кривая: снижение активности глюкокиназы может восстановить нормальное восприятие глюкозы и пульсацию секреции инсулина (пунктирная часть линии).
3 – красная кривая: ингибирование во время покоя β -клеток не допускает колебаний и почти полностью останавливает секрецию инсулина при физиологическом уровне глюкозы в крови.

РИС. 4.

Кривые доза – ответ для активности глюкокиназы при действии глюкозы и концентрации инсулина в крови в ответ на действие активаторов и ингибиторов фермента (по [61] с авторскими модификациями)

FIG. 4.

Dose – response curves for glucokinase activity under the influence of glucose and the concentration of insulin in the blood in response to the action of enzyme activators and inhibitors (according to [61] with author`s modifications)

протеолиз глюкокиназы в β -клетках, который осуществляется убиквитинлигазой E3 (cereblon), которая ответственна за зависимую от убиквитинирования деградацию фермента [68, 69]. Глюкокиназа является предпочтительной мишенью для L-аргинина в секреторных гранулах ПЖЖ. Полагают, что аргинин действует на инсулиновую секрецию, по меньшей мере, через два пути, один из которых активируется как L-, так и D-аргинином в эндоплазматическом ретикулуме, а другой только L-аргинином в секреторных гранулах ПЖЖ, и оба пути стимулируют секрецию инсулина [68-71]. При голодании уровни циркулирующей глюкозы и аргинина снижаются, что приводит и к снижению уровня инсулина для предотвращения гипогликемии. Учитывая ключевую роль глюкокиназы при секреции инсулина, деградация фермента путем убиквитинирования при утрате аргинина может служить одним из основных механизмов предотвращения гипогликемии во время голодания [68, 69]. Обнаружен субдомин UIM33–36 на C-конце глюкокиназы, как мишень для убиквитинлигазы-E3, связывание, с которым регулируется L-аргинином. Таким образом, L-аргинин, стимулируя глюкокиназу, защищает ее от деградации,

опосредованной убиквитинированием, и это одновременно индуцирует секрецию инсулина [68, 69].

РАЗДЕЛ 9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре рассматриваются механизмы регуляции глюкокиназы в β -клетках ПЖЖ и в гепатоцитах печени, в том числе роль глюкокиназы в патогенезе СД2. Этот фермент наделяет гликолиз направляющей функцией для регуляции промежуточного метаболизма. В β -клетках глюкокиназа действует как преобразователь и модулятор запуска и усиления секреции инсулина, стимулированной глюкозой, и обеспечивает накопление гликогена в печени. СД2 может быть вызван рядом факторов, в том числе вариантами в генах, приводящими к пониженной или избыточной экспрессии глюкокиназы, изменению уровня РБГ и nNOS. Критическая роль глюкокиназы для секреции инсулина ПЖЖ убедительно демонстрируется тем, что инактивирующие мутации в гене глюкокиназы вызывают СД2, тогда как активирующие мутации приводят к врожденному гиперинсулинизму. РБГ, взаимодействуя с ферментом в ядре гепатоцита, обеспечивает минимальное фосфорилирование глюкозы в печени натошак, а после еды позволяет мобилизовать достаточное количество глюкокиназы в цитоплазму, что усиливает зависимый от нее метаболизм глюкозы. Этот регуляторный механизм позволяет печени эффективно реагировать на колебания концентрации глюкозы в крови во время циклов приема пищи и натошак, помогая поддерживать концентрацию глюкозы в крови в пределах нормального физиологического диапазона. Молекулярная терапия, направленная на регуляцию активности глюкокиназы, может быть одним из решений проблемы СД2, поскольку активаторы глюкокиназы и особенно гепатоселективные активаторы способны улучшить резистентность к инсулину, нормализовать липидный и углеводный обмен. В то же время не меньшие перспективы имеют и ингибиторы глюкокиназы, которые способны нормализовать секрецию инсулина. Показано, что L-аргинин специфично связывается с молекулой глюкокиназы и ведет себя как ингибитор дегградации фермента при убиквитинировании, тем самым нормализуя секрецию инсулина и глюкозный гомеостаз. При этом глюкокиназа представляет собой привлекательную мишень для нормализации эндокринной функции ПЖЖ и печени и восстановления нормального ритма пульсации инсулина на ранних стадиях СД2.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00263-25-00.

Благодарности

Памяти М.Н. Перцевой, нашего научного руководителя на протяжении многих лет, с глубокой благодарностью за доброе отношение и мудрые советы мы бы хотели посвятить этот обзор.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lenzen S. A fresh view of glycolysis and glucokinase regulation: history and current status. *J. Biol. Chem.* 2014; 289: 12189–94. doi: 10.1074/jbc.R114.557314
2. Wilson JE. Isozymes of mammalian hexokinase: Structure, subcellular localization and metabolic function. *J. Exp. Biol.* 2003; 206(Pt12): 2049–2057. doi: 10.1242/jeb.00241
3. Cardenas ML, Cornish-Bowden A, Ureta T. Evolution and regulatory role of the hexo-kinases. *Biochim. Biophys. Acta.* 1998; 1401(3): 242-64. doi: 10.1016/s0167-4889(97)00150-x
4. Irwin DM, Tan H. Evolution of glucose utilization: glucokinase and glucokinase regulator protein. *Mol. Phylogenet. Evol.* 2014; 70: 195-203. doi: 10.1016/j.ympev.2013.09.016
5. Guo D, Meng Y, Jiang X, Lu Z. Hexokinases in cancer and other pathologies. *Cell Insight.* 2023; 2(1): 100077. doi: 10.1016/j.cellin.2023.100077
6. Перцева М.Н. О некоторых свойствах гексокиназы мышц кур в онтогенезе. Журнал эв. биохимии и физиол. 1966; 2(5): 419-422. [Pertseva MN. On some properties of muscle hexokinase in ontogenesis of hen. *Journal of Evolutional Biochemistry and Physiology.* 1966; 2(5): 419-422. (In Russ.)].
7. Farooq Z, Ismail H, Bhat SA, Layden BT, Khan MW. Aiding Cancer's "Sweet Tooth": Role of Hexokinases in Metabolic Reprogramming. *Life (Basel).* 2023; 13(4): 946. doi: 10.3390/life13040946
8. Griffin LD, Gelb BD, Wheeler D, Davison V, McCabe ER. Mammalian hexokinase 1: evolutionary conservation and structure to function analysis. *Genomics.* 1991; 11(4): 1014-1024. doi: 10.1016/0888-7543(91)90027-c
9. Tsai HJ. Functional organization and evolution of mammalian hexokinases: mutations that caused the loss of catalytic activity in N-terminal halves of type I and type III isozymes. *Arch. Biochem. Biophys.* 1999; 369(1): 149-156. doi: 10.1006/abbi.1999.1326
10. Choi JM, Seo MH, Kyeong HH, Kim E, Kim HS. Molecular basis for the role of glucokinase regulatory protein as the allosteric switch for glucokinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110(25): 10171-10176. doi: 10.1073/pnas.1300457110
11. Zapater JL, Lednovich KR, Khan MW, Pusec CM, Layden BT. Hexokinase domain-containing protein-1 in metabolic diseases and beyond. *Trends in Endocrinology and Metabolism.* 2022; 33: 72–84. doi: 10.1016/j.tem.2021.10006
12. Ciscato F, Filadi R, Masgras I, Pizzi M, Marin O, Damiano N, et al. Hexokinase 2 displacement from mitochondria-associated membranes prompts Ca²⁺-dependent

death of cancer cells. *EMBO Reports*. 2020; 21(7): e49117. doi: 10.15252/embr.201948117

13. Ashcroft FM, Lloyd M, Haythorne EA. Glucokinase activity in diabetes: Too much of a good thing? *Trends Endocrinol metabolism*. 2023; 34(2): 119–30. doi: 10.1016/j.tem.2022.12.007

14. Matschinsky FM, Wilson DF. The central role of glucokinase in glucose homeostasis: a perspective 50 years after demonstrating the presence of the enzyme in islets of Langerhans. *Front. Physiol*. 2019; 10: 148. doi: 10.3389/fphys.2019.00148

15. Gersing S, Schulze TK, Cagiada M, Stein A, Roth FP, Lindorff-Larsen K, et al. Characterizing glucokinase variant mechanisms using a multiplexed abundance assay. *Genome Biol*. 2024; 16; 25(1): 98. doi: 10.1186/s13059-024-03238-2

16. Rubtsov PM, Igudin EL, Tiulpakov A.N. Glucokinase and glucokinase regulatory proteins as molecular targets for novel antidiabetic drugs. *Mol Biol (Mosk)*. 2015; 49(4): 555-560. doi: 10.7868/S002689841504014X

17. Ren Y, Li L, Li W, Huang Y, Cao S. Glucokinase as an emerging anti-diabetes target and recent progress in the development of its agonists. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem*. 2022; 37(1): 606–615. doi: 10.1080/14756366.2021.2025362

18. Park JM, Kim TH, Jo SH, Kim MY, Ahn YH. Acetylation of glucokinase regulatory protein decreases glucose metabolism by suppressing glucokinase activity. *Sci Rep*. 2015; 5: 17395. doi: 10.1038/srep17395

19. Jin L, Guo T, Li Z, Lei Z, Li H, Mao Y, et al. Role of Glucokinase in the subcellular localization of glucokinase regulatory protein. *Int. J. Mol. Sci*. 2015; 16(4): 7377-7393. doi: 10.3390/ijms16047377

20. Agius L. Hormonal and metabolite regulation of hepatic glucokinase. *Annu Rev Nutr*. 2016; 17; 36: 389-415. doi: 10.1146/annurev-nutr-071715-051145

21. Paliwal A, Paliwal V, Jain S, Paliwal S, Sharma S. Current insight on the role of glucokinase and glucokinase regulatory protein in diabetes. *Mini Rev Med Chem*. 2024; 24(7): 674-688. doi: 10.2174/13895575236662308231519

22. Kaushik A, Kaushik M. Recent updates on glucokinase activators and glucokinase regulatory protein disrupters for the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2019; 15(3): 205-212. doi: 10.2174/1573399814666180724100749

23. Wang ZY, Jin L, Tan H, Irwin DM. Evolution of hepatic glucose metabolism: liver-specific glucokinase deficiency explained by parallel loss of the gene for Glucokinase Regulatory Protein (GCKR). *PLoS One*. 2013; 8(4): e60896. doi: 10.1371/journal.pone.0060896

24. Veiga-da-Cunha M, Sokolova T, Opperdoes F, Van Schaftingen E. Evolution of vertebrate glucokinase regulatory protein from a bacterial N-acetylmuramate 6-phosphate etherase. *Biochem. J*. 2009; 423: 323–332. doi: 10.1042/BJ20090986

25. Marfori M, Mynott A, Ellis JJ, Mehdi AM, Saunders NF, Curmi PM, et al. Molecular basis for specificity of nuclear import and prediction of nuclear localization. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011; 1813: 1562-1577. doi: 10.1016/j.bbamcr.2010.10.013

26. Ford BE, Chachra SS, Rodgers K, Moonira T, Al-Oanzi ZH, Anstee QM, et al. The gckr-P446I gene variant predisposes to raised blood cholesterol and lower blood glucose in the P446I mouse—a model for gckr rs1260326. *Mol. Metab*. 2023; 72: 101722. doi: 10.1016/j.molmet.2023.101722

27. Zhang Z, Ji G, Li M. Glucokinase regulatory protein: a balancing act between glucose and lipid metabolism in NAFLD. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2023; 14: 1247611. doi: 10.3389/fendo.2023.1247611

28. Barosa C, Ribeiro RT, Andrade R, Raposo JF, Jones JG. Effects of Meal Fructose/Glucose composition on postprandial glucose appearance and hepatic glycogen synthesis in healthy subjects. *J. Clin. Med*. 2021; 10(4): 596. doi: 10.3390/jcm10040596

29. Smith EVL, Dyson RM, Weth FR, Berry MJ, Gray C. Maternal fructose intake, programmed mitochondrial function and predisposition to adult disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23(20): 12215. doi: 10.3390/ijms232012215

30. Sternisha SM, Miller BG. Molecular and cellular regulation of human glucokinase. *Arch. Biochem. Biophys*. 2019; 663: 199-213. doi: 10.1016/j.abb.2019.01.011

31. Zhou HL, Premont RT, Stamler JS. The manifold roles of protein S-nitrosylation in the life of insulin. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2022; 18(2): 111-128. doi: 10.1038/s41574-021-00583-1

32. Sternisha SM, Liu P, Marshall AG, Miller BG. Mechanistic Origins of Enzyme Activation in human glucokinase variants associated with Congenital Hyperinsulinism. *Biochemistry*. 2018; 57(10): 1632-1639. doi: 10.1021/acs.biochem.8b00022

33. Seckinger KM, Rao VP, Snell NE, Mancini AE, Markwardt ML, Rizzo MA. Nitric Oxide Activates β -Cell Glucokinase by Promoting Formation of the “Glucose-Activated” State. *Biochemistry*. 2018; 57(34): 5136–5144. doi: 10.1021/acs.biochem.8b00333

34. Markwardt ML, Seckinger KM, Rizzo MA. β -Regulation of glucokinase by intracellular calcium levels in pancreatic β -Cells. *J. Biol. Chem*. 2016; 291: 3000-3009. doi: 10.1074/jbc.M115.692160

35. Gheibi S, Ghasemi A. Insulin secretion: The nitric oxide controversy. *EXCLI J*. 2020; 19: 1227-1245. doi: 10.17179/excli2020-2711

36. Bahadoran Z, Mirmiran P, Ghasemi A. Role of nitric oxide in insulin secretion and glucose metabolism. *Trends Endocrinol. Metab*. 2020; 31: 118-130. doi: 10.1016/j.tem.2019.10.001

37. Lajoix AD, Reggio H, Chardes T, Peraldi-Roux S, Tribillac F, Roye M, et al. A neuronal isoform of nitric oxide synthase expressed in pancreatic beta-cells controls insulin secretion. *Diabetes*. 2001; 50: 1311-1323. doi: 10.2337/diabetes.50.6.1311

38. Rizzo MA, Piston DW. Regulation of β -cell glucokinase by S-nitrosylation and association with nitric oxide synthase. *J. Cell Biol*. 2003; 161: 243–248. doi: 10.1083/jcb.200301063

39. Basu L, Bhagat V, Ching MEA, Di Giandomenico A, Dostie S, Greenberg D, et al. Recent developments in islet biology: a review with patient perspectives. *Can J Diabetes*. 2023; 47(2): 207-221. doi: 10.1016/j.cjcd.2022.11.003

40. Sandoval DA, D'Alessio DA. Physiology of proglucagon peptides: role of glucagon and GLP-1 in health and disease. *Physiol. Rev.* 2015; 95: 513-548. doi: 10.1152/physrev.00013.2014
41. Takeda Y. Theoretical investigations into the quantitative mechanisms underlying the regulation of [cAMP]_i, membrane excitability and [Ca²⁺]_i during GLP-1 Stimulation in Pancreatic β Cells. *Yakugaku Zasshi.* 2016; 136(3): 467-471. doi: 10.1248/yakushi.15-00246-2
42. Langer S, Waterstradt R, Hillebrand G, Santer R, Baltrusch S. The novel GCK variant p.Val455Leu associated with hyperinsulinism is susceptible to allosteric activation and is conducive to weight gain and the development of diabetes. *Diabetologia.* 2021; 64(12): 2687-2700. doi: 10.1007/s00125-021-05553-w
43. Vieira R, Souto SB, Sánchez-López E, Machado AL, Severino P, Jose S, et al. Sugar-lowering drugs for Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome-Review of Classical and New Compounds: Part-I. Pharmaceuticals. 2019; 12(4): 152. doi: 10.3390/ph12040152
44. Vivot K, Pasquier A, Goginashvili A, Ricci R. Breaking Bad and Breaking Good: Beta-Cell Autophagy Pathways in Diabetes. *J. mol. biol.* 2020; 432(5): 1494-1513. doi: 10.1016/j.jmb.2019.07.030
45. Timper K, Donath MY. Diabetes mellitus Type 2 – The new face of an old lady. *Swiss Med. Wkly.* 2012; 142: w13635. doi: 10.4414/smw.2012.13635
46. Retnakaran R, Pu J, Emery A, Harris SB, Reichert SM, Gerstein HC, et al. Determinants of sustained stabilization of beta-cell function following short-term insulin therapy in type 2 diabetes. *Nat. Commun.* 2023; 14: 4514. doi: 10.1038/s41467-023-40287-w
47. Campbell JE, Newgard CB. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2021; 22: 142–158. doi: 10.1038/s41580-020-00317-7
48. Hou J, Li Z, Zhong W, Hao Q, Lei L, Wang L, et al. Temporal transcriptomic and proteomic landscapes of deteriorating pancreatic islets in type 2 diabetic rats. *Diabetes.* 2017; 66: 2188-2200. doi: 10.2337/db16-1305
49. Moede T, Leibiger B, Sanchez PV, Dare E, Kohler M, Muhandiramlage TP, et al. Glucokinase intrinsically regulates glucose sensing and glucagon secretion in pancreatic alpha cells. *Sci. Rep.* 2020; 10: 20145. doi: 10.1038/s41598-020-76863-z
50. Bahl V, May CL, Perez A, Glaser B, Kaestner KH. Genetic activation of α-cell glucokinase in mice causes enhanced glucose-suppression of glucagon secretion during normal and diabetic states. *Mol. Metab.* 2021; 49101193. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101193
51. Haddad D, Dsouza VS, Al-Mulla F, Al Madhoun A. New-Generation Glucokinase Activators: Potential Game-Changers in Type 2 Diabetes Treatment. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(1): 571. doi: 10.3390/ijms25010571
52. Hussain S, Richardson E, Ma Y, Holton C, Backer ID, Buckley N, et al. Glucokinase activity in the arcuate nucleus regulates glucose intake. *J. Clin. Invest.* 2015; 125: 337-349. doi: 10.1172/JCI77172
53. Nakamura A, Omori K, Terauchi Y. Glucokinase activation or inactivation: Which will lead to the treatment of type 2 diabetes? *Diabetes Obes. Metab.* 2021; 23: 2199–2206. doi: 10.1111/dom.14459
54. Liu J, Fu H, Kang F, Ning G, Ni Q, Wang W, et al. β-Cell glucokinase expression was increased in type 2 diabetes subjects with better glycemic control. *J. Diabetes.* 2023; 15: 409-418. doi: 10.1111/1753-0407.13380
55. Nakamura A, Terauchi Y. Present status of clinical deployment of glucokinase activators. *J. Diabetes Investig.* 2015; 6: 124–132. doi: 10.1111/jdi.12294
56. Li C, Juliana CA, Yuan Y, Li M, Lu M, Chen P, et al. Phenotypic characterization of congenital hyperinsulinism due to novel activating glucokinase mutations. *Diabetes.* 2023; 72(12): 1809-1819. doi: 10.2337/db23-0465
57. Sarabu R, Berthel SJ, Kester RF, Tilley JW. Novel glucokinase activators: a patent review (2008–2010). *Expert Opin. Ther. Pat.* 2011; 21: 13-33. doi: 10.1517/13543776.2011.542413
58. Xu J, Lin S, Myers RW, Addona G, Berger JP, Campbell B, et al. Novel, highly potent systemic glucokinase activators for the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017; 27(9): 2069-2073. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.10.085
59. Li W, Zhang X, Sun Y, Liu Z. Recent clinical advances of glucokinase activators in the treatment of diabetes mellitus type 2. *Pharmazie.* 2020; 75(6): 230-235. doi: 10.1691/ph.2020.0409
60. Bloomgarden Z. Glucokinase and the potential of glucokinase activation in type 2 diabetes. *J Diabetes.* 2019; 11(8): 626-627. doi: 10.1111/1753-0407.12937
61. Whitticar NV, Nunemaker CS. Reducing glucokinase activity to enhance insulin secretion: a counterintuitive theory to preserve cellular function and glucose homeostasis. *Front Endocrinol.* 2020; 11: 378. doi: 10.3389/fendo.2020.00378
62. Xu H, Sheng L, Chen W, Yuan F, Yang M, Li H, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of novel glucokinase activator HMS5552: Results from a first-in-human single ascending dose study. *Drug Des. Dev. Ther.* 2016; 10: 1619–1626. doi: 10.2147/DDDT.S105021
63. Yu Y, Yang X, Tong K, Yin S, Hu G, Zhang F, et al. Efficacy and safety of dorzagliatin for type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and trial sequential analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 1041044. doi: 10.3389/fcvm.2022.1041044
64. Zhu D, Zhang Y, Chen L. 182-OR: A novel dual-acting glucokinase activator (GKA) dorzagliatin (HMS5552) achieved primary efficacy endpoint with good safety profiles in T2DM patients after 24 weeks of treatment in a phase III monotherapy trial. *Diabetes.* 2020; 69(Suppl. S1): 182-OR. doi: 10.2337/db20-182-OR
65. Zhu D, Li X, Ma J, Zeng J, Gan S, Dong X, et al. Dorzagliatin in drug-naive patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat. Med.* 2022; 28: 965–973. doi: 10.1038/s41591-022-01802-6
66. Syed YY. Dorzagliatin: First Approval. *Drugs.* 2022; 82: 1745–1750. doi: 10.1007/s40265-022-01813-0

67. Satin LS, Butler PC, Ha J, Sherman AS. Pulsatile insulin secretion, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Mol Aspects Med.* 2015; 42: 61-77. doi: 10.1016/j.mam.2015.01.003
68. Cho J, Horikawa Y, Enya M, Takeda J, Imai Y, Handa H, et al. Arginine prevents cereblon-mediated ubiquitination of glucokinase and stimulates glucose-6-phosphate production in pancreatic β -cells. *Commun Biol.* 2020; 3: 497. doi: 10.1038/s42003-020-01226-3
69. Cho J, Miyagawa A, Yamaguchi K, Abe W, Tsugawa Y, Yamamura H, et al. UDP-Glucose: A cereblon-dependent glucokinase protein degrader. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 9094. doi: 10.3390/ijms23169094
70. Yuan C, Zhang X, He Q, Li J, Lu J, Zou X. L-arginine stimulates CAT-1-mediated arginine uptake and regulation of inducible nitric oxide synthase for the growth of chick intestinal epithelial cells. *Mol Cell Biochem.* 2015; 399(1-2): 229-36. doi: 10.1007/s11010-014-2249-2
71. Bekes M, Langley DR, Crews CM. PROTAC targeted protein degraders: The past is prologue. *Nat. Rev. Drug Dis.* 2022; 21: 181–200. doi: 10.1038/s41573-021-00371-6

Сведения об авторах

Кузнецова Людмила Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эндокринологии и нейрохимии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук; e-mail: praskovia1231@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9215-6018>

Басова Наталья Евгеньевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эндокринологии и нейрохимии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук; e-mail: basovnat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7316-2882>

Шпаков Александр Олегович – доктор биологических наук, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией молекулярной эндокринологии и нейрохимии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук; e-mail: alex_shpakov@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4293-3162>

Information about the authors

Lyudmila A. Kuznetsova – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the laboratory of molecular endocrinology and neurochemistry, Sechenov Institute of evolutionary physiology and biochemistry of the Russian Academy of Sciences; e-mail: praskovia1231@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9215-6018>

Nataliia E. Basova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the laboratory of molecular endocrinology and neurochemistry, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences; e-mail: basovnat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7316-2882>

Alexander O. Shpakov – Dr. Sc. (Biol.), Head of the laboratory of molecular endocrinology and neurochemistry, deputy director of the Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences; e-mail: alex_shpakov@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4293-3162>