
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 615.015.11:577.322:615.015.42/.44::[616.379-008.64+616.894-053.8]

БАЗА ДАННЫХ 3D-МОДЕЛЕЙ РЕЛЕВАНТНЫХ БЕЛКОВ-МИШЕНЕЙ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ RAGE-NF-KB

П.М. Васильев^{1,2}, Л.Р. Яналиева¹, А.Н. Кочетков¹, В.В. Ворфоломеева¹, В.Г. Клочков¹

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

¹кафедра фармакологии и биоинформатики,

²НИИ фармакологии

Для 14 основных узлов сигнального пути RAGE-NF-kB определены 34 типа монофункциональных белков, субъединиц и изоформ, имеющих отношение к развитию патий при сахарном диабете и болезни Альцгеймера. Найдено для человека 583 экспериментальных рентгеноструктурных и 1668 теоретических 3D-моделей этих биомишеней, выполнена первичная проверка их валидности. Для сигнального пути RAGE-NF-kB сформирована база данных из 826 адекватных 3D-моделей белков-мишеней *Homo sapiens*.

Ключевые слова: сигнальный путь RAGE-NF-kB, белки-мишени, 3D-модели, валидация, база данных, системные полифункциональные мультитаргетные ингибиторы RAGE, сахарный диабет, болезнь Альцгеймера.

DOI 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-133-138

DATABASE OF 3D MODELS OF RELEVANT PROTEIN-TARGETS OF THE RAGE-NF-KB SIGNALING PATHWAY

P.M. Vassiliev^{1,2}, L.R. Ianalieva¹, A.N. Kochetkov¹, V.V. Vorfolomeeva¹, V. G. Klochkov¹

FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,

¹Department of Pharmacology and Bioinformatics,

²Research Institute of Pharmacology

For 14 main nodes of the RAGE-NF-kB signaling pathway, 34 types of monofunctional proteins, subunits and isoforms have been identified that are related to the development of pathies in diabetes mellitus and Alzheimer's disease. For human, 583 experimental X-ray and 1668 theoretical 3D models of these biotargets were found, a primary verification of their validity was performed. For the RAGE-NF-kB signal pathway, a database of 826 adequate 3D model of protein-targets of *Homo sapiens* has been formed.

Key words: RAGE-NF-kB signaling pathway, protein-targets, 3D models, validation, database, systemic polyfunctional multitarget RAGE inhibitors, diabetes mellitus, Alzheimer's disease.

Неферментативное гликирование белков усиливается при сахарном диабете из-за хронической гипергликемии, сопровождающей это заболевание. Итогом данного процесса является образование конечных продуктов гликирования (AGE), которые затем взаимодействуют со своими специфическими рецепторами (RAGE) [1]. Активация RAGE инициирует передачу сигнала по нескольким провоспалительным цепочкам, одним из которых является сигнальный путь RAGE-NF-kB [6]. Известно, что NF-kB регулирует экспрессию многих генов, отвечающих за различные повреждения, а его активация приводит к воспалениям, усилению апоптоза, аутоиммунным заболеваниям и возникновению рака. В том числе NF-kB является транскрипционным фактором гена AGER, в результате чего за счет поло-

жительной обратной связи усиливаются воспалительные процессы, опосредуемые RAGE [6]. Установлено, что активация RAGE является одним из значимых факторов при развитии осложнений сахарного диабета и болезни Альцгеймера [1, 6, 9]. Таким образом, анализ *in silico* белков-мишеней, образующих сигнальный путь RAGE-NF-kB, является одной из актуальных задач при поиске системных полифункциональных мультитаргетных ингибиторов RAGE, принципиально новых лекарственных веществ для лечения патий при сахарном диабете и болезни Альцгеймера.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Формирование базы данных адекватных 3D-моделей белков-мишеней человека сигнального пути

RAGE-NF- κ B, имеющих отношение к развитию патий при сахарном диабете и болезни Альцгеймера.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая схема RAGE сигнальных путей человека при осложнениях сахарного диабета была найдена в интегрированной базе данных KEGG [2], код схемы hsa04933. Из этой общей схемы была выделена та ее часть, которая описывает передачу сигналов по пути RAGE-NF- κ B. Для каждого из 14 белковых узлов сформированной локальной схемы в поисковой библиографической системе PubMed [5] и в базе знаний по белкам UniProtKB [7] были найдены рекомендуемые названия биомишени, образующих сигнальные цепочки RAGE-NF- κ B.

Затем с помощью этих же интернет-ресурсов [5, 7] для всех узловых биомишени *Homo sapiens* были определены число и виды образующих их субъединиц (для гетеромерных белков) или число и виды их изоформ (для белков, состоящих из одной субъединицы).

В системе PubMed [5] для каждого из 78 найденных видов биомишени был проведен поиск информации о возможном их влиянии на развитие осложнений сахарного диабета или болезни Альцгеймера. Определяли число публикаций, содержащих в реферате статьи одновременно название или обозначение данного белка (напр., «Protein kinase C alpha») и слова «diabetes» или «alzheimer». Если таких публикаций не было, белок считали не релевантным и исключали из дальнейшего рассмотрения.

Для всех 34 выявленных релевантных белков-мишени в базе знаний UniProtKB [7] была найдена первичная информация о наличии экспериментальных и теоретических 3D-моделей, в виде ссылок на профильные интернет-ресурсы.

Более подробные сведения об экспериментальных рентгеноструктурных 3D-моделях по каждому из 34 релевантных белков-мишени *Homo sapiens* были получены из банка данных по трехмерным структурам белков PDBe (европейское зеркало) [4]. Адекватные экспериментальные рентгеноструктурные 3D-модели отбирали по следующим критериям: 1) достаточно высокое раз-

решение (длина волны менее 3 Å); 2) как можно меньшая фрагментация (оптимально, единая полностью разрешенная аминокислотная цепочка); 3) не менее чем 75%-е покрытие первичной последовательности.

В том случае, если для данного белка число адекватных экспериментальных 3D-моделей было недостаточным, либо они вообще отсутствовали, выполняли поиск теоретических 3D-моделей *Homo sapiens* в базе данных ModBase [3]. Адекватные теоретические 3D-модели отбирали по следующим критериям: 1) как можно большая длина смоделированной аминокислотной последовательности (оптимально, полностью вся последовательность); 2) как можно больший процент идентичных аминокислот в моделируемом белке, в сравнении с белком-шаблоном; 3) как можно большая статистическая достоверность модели ($p < 0,05$), по совокупности критериев оценки качества теоретической модели.

Для всех найденных адекватных 3D-моделей были получены интернет-страницы их описаний и координатные файлы, детализирующие их 3D-структуру, в стандартных коммуникативных текстовых форматах: для экспериментальных моделей из PDBe [4] в формате *.ent, для теоретических моделей из ModBase [3] в формате *.pdb. Визуально с помощью программы VMD [8] была выполнена первичная проверка валидности всех найденных адекватных 3D-моделей, исключены модели с ошибками в координатных файлах.

Собранная информация была структурирована и составила базу данных 826 адекватных 3D-моделей белков-мишени *Homo sapiens* сигнального пути RAGE-NF- κ B, имеющих отношение к развитию патий при сахарном диабете и болезни Альцгеймера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленная на основании данных KEGG [2] схема сигнального пути RAGE-NF- κ B включает 14 основных узлов (рис.).

Однако результаты поиска в UniProtKB [7] и PubMed [5] показали (табл. 1), что каждый узел этой

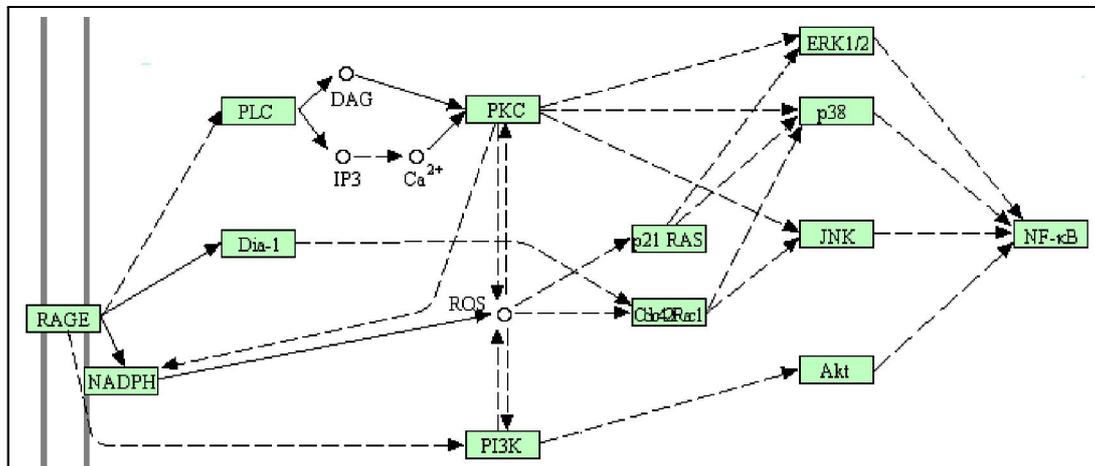


Рис. Сигнальный путь RAGE-NF- κ B [2]

Субъединицы и изоформы белков, формирующих сигнальный путь RAGE-NF-κB

Шифр ¹	Название ²	Число субъединиц или изоформ ³	Типы субъединиц или изоформ ⁴
RAGE	Advanced glycosylation end product-specific receptor	1	AGER, RAGE
NADPH	1) NADPH oxidase 1, 3, 4, 5 ⁵ ; 2) Cytochrome b-245 light chain; 3) Cytochrome b-245 heavy chain; 4) Neutrophil cytosol factor 1, 2, 4 ⁶ ; 5) NADPH oxidase activator 1; 6) NADPH oxidase organizer 1; 7) Dual oxidase 2.	13	1) NOX1, MOX1, NOH1, P65-MOX; NOX3, MOX2, GP91-3; NOX4, RENOX, KOX-1; NOX5; 2) CYBA, p22-phox; 3) CYBB, NOX2, CGD91-phox, gp91-phox, gp91-1; 4) NCF1, NOXO2, SH3PXD1A, NCF-47K, p47-phox; NCF2, NOXA2, p67-phox; NCF4, SH3PXD4, p40-phox; 5) NOXA1, p51-nox; 6) NOXO1, P41NOX, SH3PXD51; 7) DUOX2, LNOX2, THOX2, p138-tox, p51-nox.
PLC	1-Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase	13	PLCB1; PLCB2; PLCB3; PLCB4; PLCD1; PLCD3; PLCD4; PLCE1; PLCG1; PLCG2; PLCH1; PLCH2; PLCZ1.
Dia-1	Protein diaphanous homolog 1	1	DIAPH1
PKC	1) Protein kinase C ⁷ ; 2) Serine/threonine-protein kinase ⁸ .	15	1) PRKCA, PKCA, PRKACA, PKC-alpha; PRKCB, PKCB, PRKCB1, PKC-beta; PRKCD, PKC-delta; PRKCE, PKCE, PKC-epsilon; PRKCG, PKCG, PKC-gamma; PRKCH, PKCL, PRKCL, PKC-eta; PRKCI, DXS1179E, PKC-iota; PRKCQ, PRKCT, PKC-theta; PRKCZ, PKC2, PKC-zeta; 2) PRKD1, PKD, PKD1, PRKCM, PKC-mu; PRKD2, PKD2, HSPC187, PKC-D2; PRKD3, EPK2, PRKCN, PKC-nu; PKN1, PAK1, PKN, PRK1, PRKCL1, PKN-alpha; PKN2, PRK2, PRKCL2, PKN-gamma; PKN3, PKNBETA, PKN-beta.
ROS	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS	1	ROS1, MCF3, ROS
PI3K	1) Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase ⁹ ; 2) Phosphatidylinositol 3-kinase ¹⁰ .	14	1) PIK3CA, PI3K-alpha, p110-alpha; PIK3CB, PIK3C1, PI3K-beta, p110-beta; PIK3CG, PI3K-gamma, p110-gamma; PIK3CD, PI3K-delta, p110-delta; 2) PIK3R1, GRB1, PI3K-p85-alpha; PIK3R2, PI3K-p85-beta; PIK3R3, PI3K-p55-gamma; PIK3R4, VPS15, PI3K-p150; PIK3R5, PI3K-p101; PIK3R6, C17orf38, PI3K-p87; PIK3C2A, PI3K-C2-alpha; PIK3C2B, PI3K-C2-beta; PIK3C2G, PI3K-C2-gamma; PIK3C3, VPS34, PI3K-3.
p21 RAS	Ras GTPase-activating protein 1	1	RASA1, GAP, RASA, RasGAP, p120GAP
Cdc42 Rac1	Cell division control protein 42 homolog Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1	1 1	CDC42 RAC1, TC25, MIG5, p21-Rac1
ERK1	Mitogen-activated protein kinase 3	1	MAPK3, ERK1, PRKM3, ERT2, p44-MAPK, p44-ERK1
ERK2	Mitogen-activated protein kinase 1	1	MAPK1, ERK2, PRKM1, PRKM2, ERT1, p42-MAPK, MAPK-2
p38	Mitogen-activated protein kinase 11, 12, 13, 14 ¹¹	4	MAPK11, PRKM11, SAPK2, SAPK2B, MAPK-p38-beta, p38b, p38-2; MAPK12, ERK6, SAPK3, ERK-6, MAPK-p38-gamma; MAPK13, PRKM13, SAPK4, MAPK-p38-delta; MAPK14, CSBP, CSBP1, CSBP2, CSPB1, MXI2, SAPK2A, MAPK-p38-alfa
JNK	Mitogen-activated protein kinase 8, 9, 10 ¹²	3	MAPK8, JNK1, PRKM8, SAPK1, SAPK1C, JNK-46; MAPK9, JNK2, PRKM9, SAPK1A, JNK-55; MAPK10, JNK3, JNK3A, PRKM10, SAPK1B, MAPK-p49-3F12
Akt	RAC-alpha, -beta, -gamma serine/threonine-protein kinase ¹³	3	AKT1, PKB, RAC, PKB-alpha, RAC-PK-alpha; AKT2, PKB-beta, RAC-PK-beta; AKT3, PKBG, PKB-gamma, RAC-PK-gamma, STK-2

Шифр ¹	Название ²	Число субъединиц или изоформ ³	Типы субъединиц или изоформ ⁴
NF-kB	1) Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit; 2) Nuclear factor NF-kappa-B p100 subunit; 3) Transcription factor p65; 4) Transcription factor RelB; 5) Proto-oncogene c-Rel.	5	1) NFkB1, EBP-1, p105, p50 ¹⁴ ; 2) NFkB2, LYT10, H2TF1, p100, p52, p49 ¹⁵ ; 3) RELA, NFkB3, p65; 4) RELB, I-Rel; 5) REL.

Примечание. 1. Обозначения узлов в соответствии со схемой KEGG [2]. 2. Номенклатурное название, рекомендуемое UniProtKB [7]. 3. Согласно данным, полученным из UniProtKB [7] и PubMed [5]. 4. Номенклатурные обозначения генов и общепринятые сокращенные обозначения белков по данным UniProtKB [7]. 5. Номера видов NADPH-оксидаз. 6. Номера видов нейтрофильных цитозольных факторов NCF*. 7. Название киназ, продуцируемых генами PRKC*. 8. Название киназ, продуцируемых генами PRKD* и PKN*. 9. Название киназ, продуцируемых генами PIK3C*. 10. Название киназ, продуцируемых генами PIK3R*, PIK3C2* и PIK3C3. 11. Номера видов p38 MAP-киназ. 12. Номера видов JNK MAP-киназ. 13. Буквенные обозначения трех видов RAC-киназ. 14. Субъединица p50 продуцируется из субъединицы p105. 15. Субъединицы p52 и p49 продуцируются из субъединицы p100.

схемы может включать до 13 различных субъединиц гетеромерных белков (напр., узел NADPH) или до 15 различных изоформ фермента (напр., узел PKC). Как следует из данных табл. 1, всего в сигнальных цепочках RAGE-NF-kB может быть задействовано 78 белков-мишеней.

По данным библиографического поиска в PubMed [5], среди этих 78 возможных биомишеней только 34 могут иметь отношение к развитию осложнений сахарного диабета или к болезни Альцгеймера (табл. 2).

Всего найдена 4921 профильная публикация. По этому показателю, кроме RAGE и NF-kB, наиболее

Таблица 2

Виды релевантных белков-мишеней сигнального пути RAGE-NF-kB

Шифр ¹	Название ²	Число публикаций ³
RAGE, AGER	Advanced glycosylation end product-specific receptor	1399
NOX1	NADPH oxidase 1	91
NOX2, CYBB, gp91-phox	NADPH oxidase 2, Cytochrome b-245 heavy chain, NADPH oxidase 2	217
NOX4, RENOX	NADPH oxidase 4	260
PLCB1	1-Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase beta-1	2
PLCG1	1-Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase gamma-1	1
PLCD1	1-Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate phosphodiesterase delta-1	1
DIAPH1, Dia-1	Protein diaphanous homolog 1	8
PRKCA, PKCA, PKC-alpha	Protein kinase C alpha	151
PRKCB, PKCB, PKC-beta	Protein kinase C beta	211
PRKCG, PKCG, PKC-gamma	Protein kinase C gamma	8
PRKCD, PKCD, PKC-delta	Protein kinase C delta	100
PRKCE, PKCE, PKC-epsilon	Protein kinase C epsilon	62
PRKCH, PKCL, PKC-eta	Protein kinase C eta	7
PRKCQ, PKC-theta	Protein kinase C theta	32
ROS1	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS	6
PIK3CA, PI3K-alpha, p110-alpha	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform	13
PIK3CB, PI3K-beta, p110-beta	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit beta isoform	10
RASA1, p120GAP	Ras GTPase-activating protein 1	5
CDC42	Cell division control protein 42 homolog	48
RAC1, p21-Rac1	Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1	135
ERK1, MAPK3, p44-MAPK	Extracellular signal-regulated kinase 1 Mitogen-activated protein kinase 3	841

Шифр ¹	Название ²	Число публикаций ³
ERK2, MAPK1, p42-MAPK	Extracellular signal-regulated kinase 2 Mitogen-activated protein kinase 1	74
MAPK13, MAPK-p38-delta	Mitogen-activated protein kinase 13	3
MAPK14, MAPK-p38-alfa	Mitogen-activated protein kinase 14	22
JNK1, MAPK8	c-Jun N-terminal kinase 1 Mitogen-activated protein kinase 8,	164
JNK2, MAPK9	c-Jun N-terminal kinase 2 Mitogen-activated protein kinase 9,	42
JNK3, MAPK10	c-Jun N-terminal kinase 3 Mitogen-activated protein kinase 10,	15
AKT1, PKB-alpha	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, Protein kinase B alpha	136
AKT2, PKB-beta	RAC-beta serine/threonine-protein kinase, Protein kinase B beta	126
AKT3, PKB-gamma	RAC-gamma serine/threonine-protein kinase, Protein kinase B gamma	16
NFKB1, p105, p50	Nuclear factor NF-kappa-B p105(p50) subunit	145
NFKB2, p100, p52	Nuclear factor NF-kappa-B p100(p52) subunit	71
RelA, NFkB3, p65	Transcription factor p65	499

Примечание. 1. Общепринятые сокращенные обозначения белков по данным UniProtKB [7]. 2. Номенклатурные и общепринятые названия белков, согласно UniProtKB [7]. 3. Число найденных в PubMed [5] публикаций, имеющих отношение к осложнениям сахарного диабета или к болезни Альцгеймера.

изучаемыми в исследованиях пати при сахарном диабете и болезни Альцгеймера являются такие биомисшени, как ERK1 (841 статья), NOX4 (260 статей), NOX2 (217 статей), PRKCB (211 статей) и PRKCA (151 статья). По интенсивности исследований мировым научным сообществом эти мишени можно считать наиболее значимыми при поиске таргет-ориентированных веществ для лечения осложнений сахарного диабета и болезни Альцгеймера.

Для выявленных 34 релевантных биомисшеней в UniProtKB [7], PDBe [4] и ModBase [3] по схеме, описанной выше, были найдены данные о 583 экспериментальных и 1668 теоретических 3D-моделях соответствующих белков человека (табл. 3).

Среди этих 2251 моделей, по критериям адекватности, приведенным выше, и после последующей визуальной валидации были отобраны 547 экспериментальных и 279 теоретических 3D-моделей – всего 826 адекватных моделей (табл. 3), которые были сохранены в виде координатных файлов в форматах *.ent или *.pdb. По суммарному числу адекватных экспериментальных и теоретических 3D-моделей, в сигнальном пути RAGE-NF-kB наиболее изучаемыми являются следующие биомисшени: MAPK14 (222 модели), ERK2 (71 модель), JNK3 (47 моделей), PIK3CA (35 моделей) и RAC1 (30 моделей). По интенсивности исследований мировым научным сообществом эти мишени также можно считать наиболее значимыми при поиске таргет-ориентированных веществ для лечения осложнений сахарного диабета и болезни Альцгеймера.

Совокупно по числу публикаций и числу адекватных 3D-моделей, наиболее значимыми в сигнальном пути RAGE-NF-kB, имеющими отношение к развитию ослож-

нений сахарного диабета и к болезни Альцгеймера, являются следующие белки-мишени: NOX2, NOX4, PRKCA, PRKCB, PIK3CA, RAC1, ERK1, ERK2, MAPK14, JNK3. В дополнение к RAGE и всем релевантным субъединицам NF-kB эти 10 мишеней можно считать наиболее значимыми при поиске как монотаргетных, так и мультитаргетных веществ для лечения осложнений сахарного диабета и болезни Альцгеймера.

Таблица 3

Число 3D-моделей релевантных белков-мишеней сигнального пути RAGE-NF-kB

Шифр ¹	Всего ²		Адекватных ³	
	PDBe	ModBase	PDBe	ModBase
RAGE, AGER	12	–	10	–
NOX1	0	71	–	7
NOX2, CYBB, gp91-phox	1	38	1	24
NOX4, RENOX	0	91	–	9
PLCB1	0	151	–	19
PLCG1	4	119	4	13
PLCD1	0	89	–	20
DIAPH1, Dia-1	0	74	–	14
PRKCA, PKCA, PKC-alpha	3	69	2	4
PRKCB, PKCB, PKC-beta	1	61	1	18
PRKCG, PKCG, PKC-gamma	1	54	0	17
PRKCD, PKCD, PKC-delta	1	99	0	17
PRKCE, PKCE, PKC-epsilon	2	52	0	6
PRKCH, PKCL, PKC-eta	2	97	1	10

Окончание таблицы 3

Шифр ¹	Всего ²		Адекватных ³	
	PDBe	ModBase	PDBe	ModBase
PRKCQ, PKC-theta	5	–	5	–
ROS1	2	230	2	13
PIK3CA, PI3K-alpha, p110-alpha	40	–	35	–
PIK3CB, PI3K-beta, p110-beta	0	23	–	16
RASA1, p120GAP	5	63	5	11
CDC42	28	–	28	–
RAC1, p21-Rac1	34	–	30	–
ERK1, MAPK3, p44-MAPK	2	27	2	10
ERK2, MAPK1, p42-MAPK	74	–	71	–
MAPK13, MAPK-p38-delta	7	–	7	–
MAPK14, MAPK-p38-alfa	225	–	222	–
JNK1, MAPK8	31	–	28	–
JNK2, MAPK9	2	44	2	5
JNK3, MAPK10	48	–	47	–
AKT1, PKB-alpha	22	–	15	–
AKT2, PKB-beta	16	–	16	–
AKT3, PKB-gamma	1	41	0	17
NFKB1, p105, p50	4	–	3	–
NFKB2, p100, p52	3	144	3	19
RelA, NFKB3, p65	7	31	7	10
Всего	583	1668	547	279

Примечание. 1. Сокращенные обозначения соответствуют табл. 2. 2. Общее число найденных моделей: экспериментальных в PDBe [4] и теоретических в ModBase [3]. 3. Число отобранных адекватных моделей: экспериментальных из PDBe [4] и теоретических из ModBase [3].

Структурированные совокупности координатных файлов и интернет-страниц описаний выявленных 826 адекватных 3D-моделей 34 белков человека составили базу данных биомшеней сигнального пути RAGE-NF-kB, релевантных развитию патий при сахарном диабете и болезни Альцгеймера. Созданная база данных в дальнейшем будет использована для поиска принципиально новых мультитаргетных RAGE-ингибиторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Сформирована верифицированная база данных из 826 адекватных 3D-моделей 34 белков-мишеней *Homo sapiens* сигнального пути RAGE-NF-kB, имеющих отношение к развитию патий при сахарном диабете и болезни Альцгеймера.

2. Выявлено десять информационно значимых биомшеней: NOX2, NOX4, PRKCA, PRKCB, PIK3CA, RAC1, ERK1, ERK2, MAPK14, JNK3, которые можно считать особо важными в сигналинге RAGE-NF-kB.

3. Созданная база данных будет использована для поиска системных полифункциональных мультитаргетных ингибиторов AGE-рецепторов, принципиально новых лекарственных веществ для лечения патий при сахарном диабете и болезни Альцгеймера.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 18-015-00499).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ansari N.A., Rasheed Z. Non-enzymatic glycation of proteins: from diabetes to cancer. *Biomed. Khim.*, 2010, Vol. 56, no. 2, pp. 168–178.
2. KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes: Official website of Kanehisa Laboratories (Japan). [Electronic resource]. Available at: <https://www.genome.jp/kegg/>.
3. ModBase: Database of Comparative Protein Structure Models: Official website of University of California San Francisco (USA). [Electronic resource]. Available at: <https://modbase.compbio.ucsf.edu/modbase-cgi/index.cgi>.
4. Protein Data Bank in Europe: Official website of European Molecular Biology Laboratory of the European Bioinformatics Institute (UK). [Electronic resource]. Available at: <http://www.ebi.ac.uk/pdbe/>.
5. PubMed: Official website of The National Library of Medicine of the National Institutes of Health (USA). [Electronic resource]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
6. Tobon-Velasco J.C., Cuevas E., Torres-Ramos M.A. Receptor for AGEs (RAGE) as mediator of NF-kB pathway activation in neuroinflammation and oxidative stress. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 2014, Vol. 13, no. 9, pp. 1615–1626.
7. UniProtKB: Official website of UniProt Consortium (Switzerland, UK, USA). [Electronic resource]. Available at: <http://www.uniprot.org/uniprot/>.
8. VMD: Visual Molecular Dynamics: Official website of Theoretical and Computational Biophysics Group of University of Illinois at Urbana-Champaign (USA). [Electronic resource]. Available at: <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>.
9. Yan S.F., Ramasamy R., Schmidt A.M. Mechanisms of disease: advanced glycation end-products and their receptor in inflammation and diabetes complications. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2008, Vol. 4, no. 5, pp. 285–293.

Контактная информация

Васильев Павел Михайлович – д. б. н., с. н. с., профессор кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: pvassiliev@mail.ru.