

Journal of Clinical Oncology. 2017 Aug 14;JCO2017746065.
DOI: 10.1200/JCO.2017.74.6065.

44. Allison JP. History of immunotherapy in solid tumors. Educations session, 2017 ASCO Annual Meeting, Chicago [Internet]. URL: <https://am.asco.org/history-immunotherapy-solid-tumors>.

45. Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, Yamamoto N, Hida T, Maemondo M, Nakagawa K, Nagase S, Okamoto I, Yamanaka T, Tajima K, Harada R, Fukuoka M, Yamamoto N. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGRF mutation

(J025567): an open-label randomised, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(11):1236-44. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70381-X.

46. Bruns J, Dittmar S, Elmer A, Michaeli D. Positionspapier zur «Wissen generierenden onkologischen Versorgung». *Forum*. 2017;32(2):114-117. DOI:10.1007/s12312-017-0244-8.

Author information

Klaus-Peter Hellriegel, Oncological private outpatient clinic Prof. Dr. Klaus-Peter Hellriegel; Address: Dieffenbachstr, 1 10967 Berlin, Germany; Phone: +7(123)45678; e-mail: klaus_peter.hellriegel@yahoo.de

Поступила 10.08.2017 г.

Принята к печати 10.10.2017 г.

© ГИЛЬМИЯРОВА Ф. Н., РЫСКИНА Е. А., КОЛОТЬЕВА Н. А., ПОТЕХИНА В. И., ГОРБАЧЕВА И. В.

УДК: 576.32/.36:547.96:57.017.73

DOI: 10.20333/2500136-2017-6-12-21

БЕЛОК-ЛИГАНДНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: ВЛИЯНИЕ МИНОРНЫХ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА

Ф. Н. Гильмиярова¹, Е. А. Рыскина², Н. А. Колотьева¹, В. И. Потехина¹, И. В. Горбачева¹

¹Самарский Государственный Медицинский Университет, Самара 443099, Российская Федерация

²Российский университет дружбы народов, Москва 117198, Российская Федерация

Резюме. Научный обзор посвящен вопросу изучения влияния минорных компонентов на белок-лигандные взаимодействия. Практически в любом биологическом процессе, происходящем в клетке, участвуют белки, показывая неисчерпаемое разнообразие функций: регуляторная, каталитическая, транспортная, защитная и многие другие. Полифункциональность белков обусловлена их возможностью изменять конформацию молекулы при взаимодействии с лигандами. Белки могут взаимодействовать практически со всеми типами молекул – от небольших органических соединений: металлов, сахаров, жирных кислот, фосфолипидов клеточных мембран до высокомолекулярных белков и нуклеиновых кислот. В статье изложены актуальные аспекты взаимодействия в системе белок-белкового, белок-лигандного, фермент-субстратного взаимодействия, приведены примеры влияния малых молекул на белковые структуры клетки.

Ключевые слова: белок-белковые взаимодействия, белок-лигандные взаимодействия, белок-ферментные взаимодействия, минорные компоненты метаболизма, малые молекулы, лиганды, метаболом.

Для цитирования: Гильмиярова ФН, Рыскина ЕА, Колотьева НА, Потехина ВИ, Горбачева ИВ. Белок-лигандные взаимодействия: влияние минорных компонентов метаболизма. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(6): 12-21. DOI: 10.20333/2500136-2017-6-12-21

PROTEIN-LIGAND INTERACTIONS: THE INFLUENCE OF MINOR COMPONENTS OF METABOLISM

F. N. Gylmiyarova¹, E. A. Ryskina², N. A. Kolotieva¹, V. I. Potekhina¹, I. V. Gorbacheva¹

¹ Samara State Medical University, Samara 443099, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow 117198, Russian Federation

Abstract. The scientific review is devoted to the study of the influence of minor components to protein-ligand interactions. Practically in any biological process occurring in the cell, proteins are involved, showing an inexhaustible variety of functions: regulatory, catalytic, transport, protective and many others. Polyfunctionality of proteins is due to their ability to change the conformation of the molecule when interacting with ligands. Proteins can interact with almost all types of molecules - from small organic compounds: metals, sugars, fatty acids, phospholipids of cell membranes to high molecular proteins and nucleic acids. The article contains the topical aspects of interaction in the system of protein-protein, protein-ligand, enzyme-substrate interaction, examples of the effect of small molecules on the protein structure of the cell are given.

Key words: protein-protein interactions, protein-ligand interactions, protein-enzyme interactions, minor metabolism components, small molecules, ligands, metabolite.

Citation: Gylmiyarova FN, Ryskina EA, Kolotieva NA, Potekhina VI, Gorbacheva IV. Protein-ligand interactions: the influence of minor components of metabolism. *Siberian Medical Review*. 2017;(6): 12-21. DOI: 10.20333/2500136-2017-6-12-21

Метаболические пути, в которых осуществляются взаимопревращения основных метаболитов, чрезвычайно похожи у всех живых организмов и носят назва-

ние центральных [1]. Многообразие метаболических путей нашло отражение в метаболических картах, в которых собрана информация об образующихся в

нем промежуточных и конечных продуктах, ферментах, катализирующих биохимические реакции. Метаболические карты также могут служить справочным материалом, позволяющим определить место известных молекул в общем метаболизме [2]. Огромное количество работ посвящено изучению взаимодействия молекул друг с другом, отображая метаболизм данного организма [3].

Практически в любом биологическом процессе, происходящем в клетке, участвуют белки, показывая неисчерпаемое разнообразие функций: регуляторная, каталитическая, транспортная, защитная и многие другие. Полифункциональность белков обусловлена их возможностью изменять конформацию молекулы при взаимодействии с лигандами. Белки могут взаимодействовать практически со всеми типами молекул – от небольших органических соединений: металлов, сахаров, жирных кислот, фосфолипидов клеточных мембран до высокомолекулярных белков и нуклеиновых кислот [4]. Некоторые ключевые белки имеют множество взаимодействий, в то время как, большинство белков имеют одного или двух партнеров [5]. Белок-лигандные взаимодействия могут быть классифицированы как постоянные, или стабильные, например, цитохромоксидаза, образующая белковые агрегаты из 13 белков у млекопитающих, или АТФ-синтаза (восемь различных белков у млекопитающих), так и временные, или обратимые, что свойственно большинству белков, участвующих в биохимических каскадах [6].

Многочисленные исследования белок-лигандных взаимодействий позволили выявить сотни тысяч контактов, информация о которых была собрана в специализированных базах данных. Среди них выделяют базы данных, в которых существование белок-лигандных взаимодействий доказано экспериментально - Biomolecular Interaction Network Database (BIND), Biological General Repository for Interaction Datasets (BioGRID), Human Protein Reference Database (HPRD), а также базы данных прогнозирования, которые включают предсказанные белок-лигандные взаимодействия, полученные с использованием компьютерных методов - Online Predicted Human Interaction Database (OPHID), Known and Predicted Protein-Protein Interactions (STRING) и Unified Human Interactome (UniHI) [7]. В базе данных UniHI содержится информация о 350000 молекулярных взаимодействиях более чем 30000 белков человека [8].

Биохимические процессы в живых клетках в значительной степени регулируются белок-лигандными взаимодействиями, которые играют важнейшую роль в жизнедеятельности клеток. Нарушение взаимодействий между белками лежит в основе многочисленных заболеваний [9]. Многие ключевые функ-

ции клетки регулируются комплексобразованием белков. Функция, активность и специфичность таких комплексов зависят от характера белок-лигандных взаимодействий. Кроме того, в постгеномной эре изучение метаболических сетей обеспечивает понимание молекулярной эволюции, реакции клеток на внешние и внутренние стимулы и помогает выяснить функции белков [10].

Некоторые исследователи пытаются определить классы белков, способных легко связываться с низкомолекулярными лигандами. Предполагается, что сайт связывания белка с низкомолекулярным лигандом должен быть по размеру - небольшим и узким [11]. Самые важные мишени среди белковых молекул – ферменты, рецепторы и ионные каналы – обычно имеют сайт связывания с небольшой молекулой, похожий на карман [12].

Участки связывания с небольшими лигандами обычно имеют от 3 до 5 аминокислотных остатков и обнаружены у белков, связывающихся с компонентами на поверхности мембраны клетки [13]. Такие участки связывания в некоторых литературных источниках называют «якорными» [14]. Отдельные интерфейсы могут динамически адаптироваться к предстоящему связыванию и иметь переходные состояния, которые могут появляться во время или до связывания с лигандом, как при функционировании фермент- субстратного комплекса [15].

Накопившиеся данные литературы свидетельствуют о существовании быстрых и множественных механизмов регуляции АТФ-зависимого транспорта Na^+ и K^+ , т.к. изменение в распределении ионов внутри клетки приводит к запуску целого ряда биохимических процессов [16].

Показано прочное связывание интегрального белка Na/K-АТФазы с периферическими белками семейства анкиринов, участвующих в адгезии с актин-спектриновым цитоскелетом клетки [17]. Анкиринсвязывающий участок Na/K-АТФазы контактирует с анкириновым повтором в мембрансвязывающем домене анкирина, создавая потенциальные участки для гидрофобного и ионного взаимодействия.

Принято считать, что анкириновые повторы сформировались в процессе эволюции как всеобщий модуль, гарантирующий взаимодействия не только между белками, но и между белками и нуклеиновыми кислотами [18]. Локализация Na/K-АТФазы в определенных участках мембраны обеспечивается доставкой вновь синтезированного фермента из аппарата Гольджи и удалением неправильно расположенных молекул фермента с последующей их деградацией. Это становится возможным за счет взаимодействия Na/K-АТФазы с анкиринами и опосредованно с белками цитоскелета [19]. В литературе последних лет

высказывается предположение, что анкирины-В образуют мембранный комплекс с сердечной Na/K-АТФазой, тем самым участвуют в регуляции экспрессии мембранного ионного канала в сердце и в развитии сердечной ишемии [20].

В последнее время в литературе значительное внимание уделяется семействам мембранных рецепторов – интегринам и кадгеринам. Конформация белка кадгерина стабильна только в присутствии ионов кальция, связывание которых с полипептидной цепью считается обязательным условием для обеспечения кадгерин-зависимой адгезии [21]. В ответ на действие модуляторов активируются различные сигнальные пути, из которых самый значимый – фосфорилирование белков [22].

Семейство интегринов является чрезвычайно многообразным, вместе с тем известно, что значительное количество интегринов обладают перекрестной лигандной специфичностью [23]. Огромное количество внутриклеточных белков могут связываться с интегринными, что отражает разнообразие сигнальных биохимических каскадов, опосредуемых интегринными. Доказано участие интегринов в фундаментальных физиологических и биохимических процессах в клетке – пролиферации, дифференцировке, метаболизме, апоптозе [24]. Об участии интегринов в механизмах пролиферации свидетельствует то, что агрегация интегринов в кластеры приводит к повышению концентрации и активации рецепторов фактора роста, расположенных по соседству и обладающих тирозинкиназной активностью. Рецепторы фактора роста передают сигнал через цитоплазматические малые G-белки и протеинкиназы, запускающие каскады, активирующие транскрипционные факторы, отвечающие за репликацию ДНК. Данные, подтверждающие участие интегринов в пролиферации клеток, получены с помощью различных экспериментальных подходов [25]. Безусловно, участие интегринов в развитии многих патологий – онкогенеза, воспаления, нарушения реакций иммунного ответа и других [26]. Выяснение интегрин-лигандных контактов и сигнальных свойств интегринов поможет прояснить молекулярные механизмы взаимодействий и определить мишени для модуляторов этих механизмов.

Большинству эукариотических клеток для нормального функционирования необходима подвижность. Семейство белков WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein) – универсальные клеточные посредники, регулирующие полимеризацию актина в ответ на различные сигналы внешней среды [27]. Гомологичные С-концевые области этих белков играют ключевую роль в активации нуклеации актиновых филаментов белкового комплекса Arp2/3. Это взаимодействие может быть ослаблено введением белка Cdc42 (Cell

division control protein 42). Cdc42 относится к малым ГТФ-связывающим белкам, участвует в сигнализации, модулирующей различные клеточные функции, включая морфологию клеток, миграцию, эндоцитоз, а также и взаимодействие WASP с актином. Перепрограммирование нормальных клеточных процессов, таких как динамика актинового цитоскелета, оказалось эффективным механизмом, который используют многие патогенные бактерии. Например, трансмембранный белок Vir G бактерии *Shigella flexneri* связывается с WASP и Arp2/3 комплексом и тем самым усиливает активацию полимеризации актина, что в дальнейшем опосредуется в формирование мембранных выростов. Образовавшиеся выросты захватывают бактерии, и происходит интернализация бактерий в клетки [28].

Монооксигеназные системы цитохрома Р-450 найдены практически во всех живых организмах, что говорит о древности их возникновения. Термин Р450 обозначает широкое семейство гемсодержащих белков, обнаруженных у бактерий, дрожжей, растений, беспозвоночных и позвоночных животных. Ферменты этого семейства играют ключевую роль в окислении ксенобиотиков и эндогенных субстратов: стероидных гормонов, холестерина и простагландинов. Цитохром Р-450-зависимые монооксигеназы локализованы в гладком эндоплазматическом ретикулуме и представляют собой полиферментный комплекс, включающий цитохромы Р-450 и b5, НАДФ-Н-цитохром Р450- и НАД-Н-цитохром b5 – редуктазы. Установлено участие аминокислотных групп цитохрома Р-450 и ключевая роль гидрофобных взаимодействий на стадии комплексообразования двух цитохромов, а также значительный вклад в стабилизацию комплексов электростатических сил [29]. Активность систем биотрансформации ксенобиотиков не является строго постоянной, чрезвычайно важной является способность ряда химических соединений, в том числе лекарственных препаратов, активно воздействовать на ферменты монооксигеназной системы. Модуляция активности цитохрома Р-450 растительными ксенобиотиками (гинкго билоба, женьшень, имбирь и др.) показала, что они могут выступать как в качестве ингибиторов, так и активаторов. Экстракт женьшеня ингибировал *in vitro* активность Р450 1A12, Р450 1B1 и Р450 2E1 в микросомах печени крыс [30]. Ингибирование цитохрома Р-450 может привести к повышению уровня ксенобиотика в плазме и, как следствие, к увеличению токсичности. В литературе описано большое число химических соединений, вызывающих активацию монооксигеназ, различающихся широким спектром действия [31]. К числу ингибиторов цитохром Р450-зависимых монооксигеназ относятся соединения различной природы – монооксид углерода, антиоксиданты, гидразины и интерфероны [32].

Семейство гликозилфосфатидилинозитол-заякоренных рецепторов насчитывает более 130 белков, осуществляющих многообразные функции, в числе которых ферментативный катализ, внутриклеточная сигнализация, межклеточная адгезия [33]. Координация и направленность этих важнейших биохимических процессов лежит в основе выполнения клеткой различных биологических функций – миграции, пролиферации, дифференцировки и адгезии [33].

Одним из представителей семейства гликозилфосфатидилинозитол-заякоренных белков является урокиназный рецептор. Он представляет собой гликопротеин, состоящий из трех гомологичных по структуре доменов, прикрепленный к плазматической мембране с помощью якоря-гликолипида. Первый домен отвечает за связывание с урокиназой, в то время как два других повышают сродство к ферменту [34]. Урокиназа – активатор плазминогена, принадлежит к семейству сериновых протеаз, с высокой специфичностью катализирует превращение плазминогена в активный плазмин. Молекула урокиназы секретируется моноцитами, макрофагами, фибробластами в виде профермента и связывается с урокиназным рецептором за счет N-концевого домена, который также называется ростовым доменом, т.к. он имеет структурную гомологию с эпидермальным фактором роста [35]. Фермент имеет три домена – ростовой, крингл-домен и каталитический, каждый из которых обладает определенной физиологической значимостью [36]. Крингл-домен стабилизирует взаимодействие урокиназы с рецептором, а каталитический домен отвечает за протеолиз плазминогена. Было установлено, что оба эти домена имеют специфические участки связывания на мембране клеток [37]. Эти данные позволили предположить, что при взаимодействии урокиназы с рецептором, открываются участки для контакта с другими рецепторами на поверхности клетки, а также образуются общие места связывания с белками внеклеточного матрикса [38]. Таким образом, связывание урокиназы с рецептором индуцирует конформационные изменения рецепторного белка, важные для реализации внутриклеточной сигнализации и межклеточной адгезии, а рецептор, связываясь с урокиназой, изменяет ее свойства и способствует активному функционированию фермента [39].

Система активации плазминогена имеет большое значение для ремоделирования тканей, так как запускает процесс деградации внеклеточного матрикса через протеолиз. Плазмин уменьшает уровень внеклеточных матричных гликопротеинов и активирует некоторые про-металлопротеиназы, что играет решающую роль в процессах инвазии и метастазирования [40]. Помимо обеспечения внеклеточного протеолиза, связывание урокиназы с рецептором приводит к запу-

ску сигнальных каскадов внутри клетки, приводящих к перестройке цитоскелета, перераспределению адгезивных контактов, влияющих на адгезию, миграцию и пролиферацию клеток [41]. Урокиназный рецептор не имеет трансмембранного и цитоплазматического доменов, и поэтому он не способен передавать сигнал внутрь клетки без помощи трансмембранных корцепторов или белков-партнеров, в качестве которых могут выступать интегрины, серпентины и ряд других поверхностных рецепторов [42]. Действительно, комплекс «урокиназа–рецептор» взаимодействует с разнообразными трансмембранными белками, включая интегрины, витронектин, высокомолекулярный кининоген, селектин, ЛПНП-рецепторы, маннозо-6-фосфатный рецептор, рецепторы G-белков, рецепторы интерлейкина-6 и рецепторы факторов роста [43]. Установлено, что взаимодействие урокиназы с рецептором на поверхности клеток запускает внутриклеточную сигнализацию: повышение уровня Ca^{2+} , синтез диацилглицерола, тирозиновое фосфорилирование белков цитоскелета. Происходит активация тирозинкиназ, Jak/Stat и MAPK сигнальных путей [44]. Считается, что изменение уровня вторичных посредников внутри клетки может лежать в основе активирующего влияния урокиназы на миграцию и пролиферацию клеток [45].

Ингибиторы сериновых протеаз – серпины – играют важную роль в регулировании широкого спектра различных биологических активностей. Представителем серпинов выступает основной ингибитор взаимодействия урокиназы с урокиназным рецептором – эндотелиальный ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) [46]. Низкомолекулярный ингибитор активатора плазминогена модулирует активность урокиназы и тем самым образование плазмина, который регулирует общий протеолитическим каскад. Полученные данные согласуются с моделью, в которой эндотелиальный ингибитор активатора плазминогена функционирует как реостат для регулирования взаимосвязанных событий реструктуризации матрицы и клеточной миграции [47]. Таким образом, урокиназа, представляет собой многофункциональный белок, который, помимо регуляции фибринолиза, осуществляет активацию факторов роста, модуляцию продукции цитокинов, фенотипическую трансформацию клеток, экспрессию белков и активацию протеолитических каскадов [48].

Сложнейший комбинационный характер межмолекулярных взаимодействий на поверхности клетки свойственен не только урокиназному рецептору. Вероятно, в природе не существует простой схемы «лиганд – рецептор – сигнал». Характер сигнала, его направленность могут зависеть от наличия или отсутствия белок-белковых взаимодействий системы «ли-

ганд – рецептор» с белками внеклеточного матрикса, многообразными трансмембранными рецепторами, периферическими белками клетки и модуляторами взаимодействия. Изучение функционирования белковых ансамблей и сигнальных каскадов представляет собой актуальное и перспективное направление в области изучения механизмов белок-лигандных взаимодействий и его модуляции.

Метаболический конвейер содержит соединения, имеющие широкий спектр мишеней взаимодействия, выбор которых зависит от потребностей клетки и внешних условий. Особую роль играют молекулы с молекулярной массой от 100 до 1000 Да. Низкомолекулярные соединения находятся в цитоплазме клетки в свободном состоянии и образуют пул промежуточных метаболитов [49-53]. Многие из них являются предшественниками синтеза макромолекул и могут регулировать активность, как отдельных ферментов, так и ферментативных каскадов. Малые молекулы очень динамичны, компьютерные базы данных в настоящее время содержат информацию о более чем 20000 взаимодействиях малых молекул с белками и нуклеиновыми кислотами [54]. Такое многообразие определяется способностью многих малых молекул легко и быстро диффундировать через мембрану клеток.

Максимальная активность многих ферментов и функционирование различных метаболитов проявляется при физиологических значениях pH. Ионные взаимодействия играют важную роль в узнавании и связывании субстрата ферментами и в фолдинге белковых молекул [55]. Отмечается, что протонированные аминогруппы в аминокислотах, фосфорилирование нуклеотидов напрямую связаны с pH-средой [56]. В каждой клетке организма содержится примерно 10^5 – 10^6 ионов металлов, к взаимодействию с которыми способны амино- и карбоксильные группы аминокислот, а также функциональные группы, встречающиеся в боковых цепях аминокислот, например –ОН в остатке серина и треонина [57]. Для каталитического действия многих ферментов необходимы ионы металлов, в основном ионы переходных металлов (например, железо входит в состав 70 ферментов, медь – 30, марганец – 12). Двухзарядные ионы Hg^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} оказывают ингибирующее действие на активность таких ферментов, как рибонуклеаза А, уреазы, различные холинэстеразы. Показано, что двухвалентные катионы - Ca^{2+} и Mg^{2+} могут эффективно модулировать шапероноподобную активность α -кристаллина [58]. В присутствии ионов меди наблюдалось улучшение шапероноподобной активности как нативных, так и модифицированных субъединиц α -кристаллина [59].

Анализируя литературные данные, хотелось бы отметить необходимость исследования характера вза-

имодействия малых молекул и крупных биомолекул, таких как белки, сопровождающихся изменением конформационной организации последних. Способность вступать в межмолекулярные взаимодействия определяет широкий диапазон биологического действия малых молекул, низкомолекулярных метаболитов, конкретные механизмы которых нуждаются в детальном изучении.

Литература

1. Makarieva AM. Mean mass-specific metabolic rates are strikingly similar across life's major domains: Evidence for life's metabolic optimum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(44):16994-9. DOI:10.1073/pnas.0802148105.
2. Goodwin CR, Sherrod SD, Marasco CC, Bachmann BO. Phenotypic mapping of metabolic profiles using self-organizing maps of high-dimensional mass spectrometry data. *Analytical Chemistry*. 2014;86(13):6563-71. DOI: 10.1021/ac5010794.
3. Cakir T, Khatibipour MJ. Metabolic network discovery by top-down and bottom-up approaches and paths for reconciliation. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2014;(2):62. DOI: 10.3389/fbioe.2014.00062.
4. Kastritis PL, Bonvin AM. On the binding affinity of macromolecular interactions: daring to ask why proteins. *Journal of the Royal Society Interface*. 2012;10(79):20120835. DOI: 10.1098/rsif.2012.0835.
5. Ryan DP, Matthews JM. Protein-protein interactions in human disease. *Current Opinion in Structural Biology*. 2005;15(4):441-46. DOI: 10.1016/j.sbi.2005.06.001.
6. De Las Rivas J, Fontanillo C. Protein-Protein Interactions Essentials: Key Concepts to Building and Analyzing Interactome Networks. *PLOS Computational Biology*. 2010;6(6):e1000807. DOI:10.1371/journal.pcbi.1000807.
7. Ceol A, Chatr A, Licata L, Peluso D. MINT, the molecular interaction database: 2009 update. *Nucleic Acids Research*. 2010;38:D532-9. DOI:10.1093/nar/gkp983.
8. Villoutreix BO, Kuenemann MA, Poyet JL. Drug-Like Protein-Protein Interaction Modulators: Challenges and Opportunities for Drug Discovery and Chemical Biology. *Molecular Informatics*. 2014;33(6):414-37. DOI:10.1002/minf.201400040.
9. Wells J, McClendon C. Reaching for high-hanging fruit in drug discovery at protein-protein interface. *Nature*. 2007;450(7172):1001-9. DOI:10.1038/nature06526.
10. Zinzalla G, David E. Targeting protein-protein interactions for therapeutic intervention: a challenge for the future. *Future Medicinal Chemistry*. 2009;1(1):65-9.
11. Smith MC, Gestwicki JE. Features of protein-protein interactions that translate into potent inhibitors: topology, surface area and affinity. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2012;14:16. DOI:10.4155/fmc.09.12.
12. Fuller JC, Burgoyne NJ, Jackson RM. Predicting

- druggable binding sites at the protein-protein interface. *Drug Discovery Today*. 2009;14(3):155-61. DOI:10.1016/j.drudis.2008.10.009.
13. Meireles LM, Dömling AS, Camacho CJ. ANCHOR: a web server and database for analysis of protein-protein interaction binding pockets for drug discovery. *Nucleic Acids Research*. 2010;(38):407-11.
14. Eyrisch S, Helms V. Transient pockets on protein surfaces involved in protein-protein interaction. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2007;(50):3457-64. DOI:10.1021/jm070095g.
15. Hardison RC. Evolution of hemoglobin and its genes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012;2(12):a011627. DOI:10.1101/cshperspect.a011627.
16. Boldyrev A, Brodskaya O, Akkuratov E, Karpova L. Na/K-pump and cell signaling. Abstract of the 13th International ATPase Conference «Na/K-ATPase and Related Transport ATPases of P-type: Structures, Biology and Medicine», September 2011, Pacific Grove, USA: 47.
17. Layton CJ, Hellinga HW. Integration of cell-free protein coexpression with an enzyme-linked immunosorbent assay enables rapid analysis of protein-protein interactions directly from DNA. *Protein Science*. 2011;20(8):1432-38. DOI:10.1002/pro.675.
18. Anong WA, Franco T, Chu H. Adducin forms a bridge between the erythrocyte membrane and its cytoskeleton and regulates membrane cohesion. *Blood*. 2009;114(9):1904-12. DOI:10.1182/blood-2009-02-203216.
19. Chorzalska A, Lach A, Borowik T, Wolny M, Hryniewicz-Jankowska A, Kolondra A, Langner M, Sikorski AF. The effect of the lipid-binding site of the ankyrin-binding domain of erythroid beta-spectrin on the properties of natural membranes and skeletal structures. *Cellular and Molecular Biology Letters*. 2010;15(3):406-23. DOI:10.2478/s11658-010-0012-6.
20. Manibog K, Li H, Rakshit S, Sivasankar S. Resolving the molecular mechanism of cadherin catch bond formation. *Nature Communications*. 2014;5:3941. DOI:10.1038/ncomms4941.
21. Wang LY, Liu YP, Chen LG, Chen YL, Tan L, Liu JJ, Jazag A, Ren JL, Guleng B. Pyruvate kinase M2 plays a dual role on regulation of the EGF EGFR signaling via E-cadherin-dependent manner in gastric cancer cells. *PLOS ONE*. 2013.8(6):e67542. DOI:10.1371/journal.pone.0067542
22. Madamanchi A, Santoro SA, Zutter MM. $\alpha 2\beta 1$ Integrin. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2014;(819):41-60. DOI:10.1007/978-94-017-9153-3_3.
23. Shah N, Morsi Y, Manasseh R. From mechanical stimulation to biological pathways in the regulation of stem cell fate. *Cell Biochemistry and Function*. 2014;32(4):309-25. DOI:10.1002/cbf.3027.
24. Yue N, Yuan S, Yang G. Status and advances of RGD molecular imaging in lung cancer *Zhongguo Fei Ai Za Zhi. Chinese Journal of Lung Cancer*. 2014;17(12):855-9. DOI:10.1016/j.apjtm.2015.09.013.
25. Larjava H, Koivisto L, Häkkinen L, Heino J. Epithelial integrins with special reference to oral epithelia. *Journal of Dental Research*. 2011;90(12):1367-76. DOI:10.1177/0022034511402207.
26. Frugtniet B, Jiang WG, Martin TA. Role of the WASP and WAVE family proteins in breast cancer invasion and metastasis. *Breast Cancer*. 2015;(7):99-109. DOI:10.2147/bctt.s59006.
27. Schroeder GN, Hilbi H. Molecular pathogenesis of *Shigella* spp.: controlling host cell signaling, invasion, and death by type III secretion. *Clinical Microbiology Reviews*. 2008;(21):134-56. DOI:10.1128/cmr.00032-07.
28. Henderson CJ, McLaughlin LA, Wolf CR. Evidence that cytochrome b5 and cytochrome b5 reductase can act as sole electron donors to the hepatic cytochrome P450 system. *Molecular Pharmacology*. 2013;83(6):1209-17. DOI:10.1124/mol.112.084616.
29. Tang J, Sun J, Zhang Y, Li L, Cui F, He Z. Herb-drug interactions: Effect of Ginkgo biloba extract on the pharmacokinetics of theophylline in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2007;45(12):2441-5. DOI:10.1016/j.fct.2007.05.023.
30. Cho H, Yoon I. Pharmacokinetic Interactions of Herbs with Cytochrome P450 and P-Glycoprotein. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015:736431. DOI:10.1155/2015/736431.
31. Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J, Honkakoski P, Hukkanen J, Raunio H. P450 enzymes: Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. *Archives of Toxicology*. 2008;(82):667-715. DOI:10.1007/s00204-008-0332-8
32. Черняк ЮИ, Колесников СИ, Черняк ЕВ. Цитохром Р450, основные представления: учебно-методическое пособие. Иркутск: ИГУ; 2014. 41 с.
33. Bode JG, Fischer R, Häussinger D, Graeve L, Heinrich PC, Schaper F. The inhibitory effect of IL-1 beta on IL-6-induced alpha 2-macroglobulin expression is due to activation of NF-kappa B. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2002; 3(12):932-43. DOI:10.1049/jimmunol.167.3.1469.
34. Smith HW, Marshall CJ. Regulation of cell signaling by uPAR. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2010;11(1):23-36. DOI:10.1038/nrm2821.
35. De Bock CE, Lin Z, Mekki AH, Byrne JA, Wang Y. Interaction between urokinase receptor and heat shock protein MRJ enhances cell adhesion. *Theranostics*. 2013;3(7):487-95. DOI:10.3892/ijo_00000598.
36. Hoyer-Hansen G, Lund IK. Urokinase receptor variants in tissue and body fluids. *Advances in Clinical Chemistry*. 2007 44:65-102. DOI:10.1016/s0065-2423(07)44003-3.
37. Franco P, Carotenuto A, Marcozzi C, Votta G, Sarno

C, Iaccarino I, Brancaccio D, De Vincenzo A, Novellino E, Grieco P, Stoppelli MP. Opposite modulation of cell migration by distinct subregions of urokinase connecting peptide. *Chembiochem*. 2013;14(7):882-9. DOI:10.1002/cbic.201200774.

38. Beloglazova IB, Beabealashvilli RSh, Gursky YG, Bocharov EV, Mineev KS, Parfenova EV, Tkachuk VA. Structural investigations of recombinant urokinase growth factor-like domain. *Biochemistry (Mosc)*. 2013;78(5):517-30. DOI:10.1134/s0006297913050106.

39. Llinas P, Le Du MH, Gårdsvoll H, Danø K, Ploug M, Gilquin B, Stura EA, Ménez A. Crystal structure of the human urokinase plasminogen activator receptor bound to an antagonist peptide. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;36(5):1155-63. DOI:10.2210/pdb1ywh.pdb.

40. Степанова ВВ, Белоглазова ИБ, Гурский ЯГ. Взаимодействия между крингл и ростовым доменами в молекуле урокиназы: возможная роль в стимуляции хемотаксиса клеток. *Биохимия*. 2008;(73):311-21.

41. Ploug M. Structure–function relationships in the interaction between the urokinase-type plasminogen activator and its receptor. *Current Pharmaceutical Design*. 2003;(9):1499-1528. DOI:10.2174/1381612033454630.

42. Binder BR, Mihaly J, Prager GW. uPAR-uPA-PAI-1 interactions and signaling: a vascular biologist's view. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;97(3):336-42. DOI:10.1160/th06-11-0669.

43. Ragno P. The urokinase receptor: a ligand or a receptor? Story of a sociable molecule. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2006;63:1028-37. DOI:10.1007/s00018-005-5428-1.

44. Zhang G, Eddy AA. Urokinase and its Receptors in Chronic Kidney Disease. *Frontiers in Bioscience*. 2008;1(13):5462-78. DOI:10.2741/3093.

45. Ткачук ВА, Поляков АА. Урокиназный рецептор: межмолекулярные взаимодействия и особенности внутриклеточной сигнализации. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2002;(1):13-19.

46. Smith HW, Marshall CJ. Regulation of cell signaling by uPAR. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2010;11(1):23-36. DOI:10.1038/nrm2821.

47. Lee H, Deng M, Sun F, Chen T. An integrated approach to the prediction of domain-domain interactions. *BMC Bioinformatics*. 2006;(7):269. DOI:10.1186/1471-2105-7-269.

48. Halamkova J, Kiss I, Tomásek J, Pavlovský Z, Cech Z, Tutek S, Hanáková L, Moulis M, Penka M. Plasminogen activator system and its clinical significance in patients with a malignant disease. *Klinická Onkologie*. 2011;24(6):418-23.

49. Blasi F, Sidenius N. The urokinase receptor: focused cell surface proteolysis, cell adhesion and signaling. *FEBS Letters*. 2010;584(9):1923-30. DOI:10.1016/j.febslet.2009.12.039.

50. Selezneva IA, Gylmiyarova FN, Gusyakova OA, Kolotieva NA, Chaulin AM, Potekhina VI. ABO-blood groups system and morbidity. *European Journal of Natural History*. 2017;(1):14-21.

51. Gylmiyarova F, Kolotieva N, Radomskaya V, Gusyakova O, Gorbacheva I, Potekhina V. Role of the Metabolic Minor Components in the Regulation of Intermolecular Interaction. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2016;(4):28-35. DOI:10.4236/jbm.2016.47004.

52. Гильмиярова ФН. Ключевые показатели углеводного обмена у клинически здоровых людей с различной групповой принадлежностью крови по системе АВ0. *Казанский медицинский журнал*. 2013;(5):672-74.

53. Gylmiyarova FN, Radomskaya VM, Gusyakova OA. The effect of Pyruvate on Antibody Interaction with Group-Specific Erythrocyte Antigens. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B*. 2014;(8):260-65. DOI:10.1134/S1990750814030056.

54. Lipchock JM, Loria J. Monitoring molecular interactions by NMR. *Methods in Molecular Biology*. 2009;(490):115-34. DOI:10.1007/978-1-59745-367-7_5.

55. Chaplin M. Do we underestimate the importance of water in cell biology? *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2006;7(11):861–6. DOI:10.1038/nrm2021.

56. Орбелис Д, Харланд Б, Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных СПб.: Наука; 2008. 543 с.

57. Улахович НА, Медянцева ЭП, Бабкина СС. Металлы в живых организмах: учебное пособие. Казань: Казанский университет; 2012. 102 с.

58. Chebotareva NA, Eronina TB, Sluchanko NN, Kurganov BI. Effect of Ca²⁺ and Mg²⁺ ions on oligomeric state and chaperone-like activity of αB-crystallin in crowded media. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2015;(76):86-93. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2015.02.022.

59. Ghahramani M, Yousefi R, Khoshaman K, Moghadam SS, Kurganov BI. Evaluation of structure, chaperone-like activity and protective ability of peroxynitrite modified human α-Crystallin subunits against copper-mediated ascorbic acid oxidation. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016; (87):208-21. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2016.02.040.

References

1. Makarieva AM. Mean mass-specific metabolic rates are strikingly similar across life's major domains: Evidence for life's metabolic optimum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(44):16994-9. DOI:10.1073/pnas.0802148105.

2. Goodwin CR, Sherrod SD, Marasco CC, Bachmann BO. Phenotypic mapping of metabolic profiles using self-organizing maps of high-dimensional mass spectrometry

- data. *Analytical Chemistry*. 2014;86(13):6563-71. DOI: 10.1021 ac5010794.
3. Cakir T, Khatibipour MJ. Metabolic network discovery by top-down and bottom-up approaches and paths for reconciliation. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2014;(2):62. DOI: 10.3389 fbioe.2014.00062.
 4. Kastiris PL, Bonvin AM. On the binding affinity of macromolecular interactions: daring to ask why proteins. *Journal of the Royal Society Interface*. 2012;10(79):20120835. DOI: 10.1098 rsif.2012.0835.
 5. Ryan DP, Matthews JM. Protein-protein interactions in human disease. *Current Opinion in Structural Biology*. 2005;15(4):441-46. DOI: 10.1016 j.sbi.2005.06.001.
 6. De Las Rivas J, Fontanillo C. Protein-Protein Interactions Essentials: Key Concepts to Building and Analyzing Interactome Networks. *PLOS Computational Biology*. 2010;6(6):e1000807. DOI:10.1371 journal.pcbi.1000807.
 7. Ceol A, Chatr A, Licata L, Peluso D. MINT, the molecular interaction database: 2009 update. *Nucleic Acids Research*. 2010;38:D532-9. DOI:10.1093 nar gkp983.
 8. Villoutreix BO, Kuenemann MA, Poyet JL. Drug-Like Protein-Protein Interaction Modulators: Challenges and Opportunities for Drug Discovery and Chemical Biology. *Molecular Informatics*. 2014;33(6):414-37. DOI:10.1002 minf.201400040.
 9. Wells J, McClendon C. Reaching for high-hanging fruit in drug discovery at protein-protein interface. *Nature*. 2007;450(7172):1001-9. DOI:10.1038 nature06526.
 10. Zinzalla G, David E. Targeting protein-protein interactions for therapeutic intervention: a challenge for the future. *Future Medicinal Chemistry*. 2009;1(1):65-9.
 11. Smith MC, Gestwicki JE. Features of protein-protein interactions that translate into potent inhibitors: topology, surface area and affinity. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2012;14:16. DOI:10.4155 fmc.09.12.
 12. Fuller JC, Burgoyne NJ, Jackson RM. Predicting druggable binding sites at the protein-protein interface. *Drug Discovery Today*. 2009;14(3):155-61. DOI:10.1016 j.drudis.2008.10.009.
 13. Meireles LM, Dömling AS, Camacho CJ. ANCHOR: a web server and database for analysis of protein-protein interaction binding pockets for drug discovery. *Nucleic Acids Research*. 2010;(38):407-11.
 14. Eyrisch S, Helms V. Transient pockets on protein surfaces involved in protein-protein interaction. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2007;(50):3457-64. DOI:10.1021 jm070095g.
 15. Hardison RC. Evolution of hemoglobin and its genes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012;2(12):a011627. DOI:10.1101 cshperspect.a011627.
 16. Boldyrev A, Brodskaya O, Akkuratov E, Karpova L. Na/K-pump and cell signaling. Abstract of the 13th International ATPase Conference «Na/K-ATPase and Related Transport ATPases of P-type: Structures, Biology and Medicine», September 2011, Pacific Grove, USA: 47.
 17. Layton CJ, Hellinga HW. Integration of cell-free protein coexpression with an enzyme-linked immunosorbent assay enables rapid analysis of protein-protein interactions directly from DNA. *Protein Science*. 2011;20(8):1432-38. DOI:10.1002 pro.675.
 18. Anong WA, Franco T, Chu H. Adducin forms a bridge between the erythrocyte membrane and its cytoskeleton and regulates membrane cohesion. *Blood*. 2009;114(9):1904-12 DOI:10.1182 blood-2009-02-203216.
 19. Chorzalska A, Lach A, Borowik T, Wolny M, Hryniewicz-Jankowska A, Kolondra A, Langner M, Sikorski AF. The effect of the lipid-binding site of the ankyrin-binding domain of erythroid beta-spectrin on the properties of natural membranes and skeletal structures. *Cellular and Molecular Biology Letters*. 2010;15(3):406-23. DOI: 10.2478/s11658-010-0012-6.
 20. Manibog K, Li H, Rakshit S, Sivasankar S. Resolving the molecular mechanism of cadherin catch bond formation. *Nature Communications*. 2014;5:3941. DOI:10.1038 ncomms4941.
 21. Wang LY, Liu YP, Chen LG, Chen YL, Tan L, Liu JJ, Jazag A, Ren JL, Guleng B. Pyruvate kinase M2 plays a dual role on regulation of the EGF EGFR signaling via E-cadherin-dependent manner in gastric cancer cells. *PLOS ONE*. 2013.8(6):e67542. DOI:10.1371 journal.pone.0067542
 22. Madamanchi A, Santoro SA, Zutter MM. $\alpha 2\beta 1$ Integrin. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2014;(819):41-60. DOI:10.1007 978-94-017-9153-3_3.
 23. Shah N, Morsi Y, Manasseh R. From mechanical stimulation to biological pathways in the regulation of stem cell fate. *Cell Biochemistry and Function*. 2014;32(4):309-25. DOI:10.1002 cbf.3027.
 24. Yue N, Yuan S, Yang G. Status and advances of RGD molecular imaging in lung cancer Zhongguo Fei Ai Za Zhi. *Chinese Journal of Lung Cancer*. 2014;17(12):855-9. DOI:10.1016 j.apjtm.2015.09.013.
 25. Larjava H, Koivisto L, Häkkinen L, Heino J. Epithelial integrins with special reference to oral epithelia. *Journal of Dental Research*. 2011;90(12):1367-76. DOI:10.1177 0022034511402207.
 26. Frugniet B, Jiang WG, Martin TA. Role of the WASP and WAVE family proteins in breast cancer invasion and metastasis. *Breast Cancer*. 2015;(7):99-109. DOI:10.2147 bctt.s59006.
 27. Schroeder GN, Hilbi H. Molecular pathogenesis of *Shigella* spp.: controlling host cell signaling, invasion, and death by type III secretion. *Clinical Microbiology Reviews*. 2008;(21):134-56. DOI:10.1128 cmr.00032-07.
 28. Henderson CJ, McLaughlin LA, Wolf CR. Evidence that cytochrome b5 and cytochrome b5 reductase can act

as sole electron donors to the hepatic cytochrome P450 system. *Molecular Pharmacology*. 2013;83(6):1209-17. DOI:10.1124/mol.112.084616.

29. Tang J, Sun J, Zhang Y, Li L, Cui F, He Z. Herb-drug interactions: Effect of Ginkgo biloba extract on the pharmacokinetics of theophylline in rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2007;45(12):2441-5. DOI:10.1016/j.fct.2007.05.023.

30. Cho H, Yoon I. Pharmacokinetic Interactions of Herbs with Cytochrome P450 and P-Glycoprotein. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;736431. DOI:10.1155/2015/736431.

31. Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J, Honkakoski P, Hukkanen J, Raunio H. P450 enzymes: Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. *Archives of Toxicology*. 2008;(82):667-715. DOI:10.1007/s00204-008-0332-8

32. Chernyak YuI, Kolesnikov SI, Chernyak EV. Cytochrome P450, the basic views: the educational-methodical manual. Irkutsk: IGU;2014.41p. (In Russian)

33. Bode JG, Fischer R, Häussinger D, Graeve L, Heinrich PC, Schaper F. The inhibitory effect of IL-1 beta on IL-6-induced alpha 2-macroglobulin expression is due to activation of NF-kappa B. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2002; 3(12):932-43. DOI:10.4049/jimmunol.167.3.1469.

34. Smith HW, Marshall CJ. Regulation of cell signaling by uPAR. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2010;11(1):23-36. DOI:10.1038/nrm2821.

35. De Bock CE, Lin Z, Mekkawy AH, Byrne JA, Wang Y. Interaction between urokinase receptor and heat shock protein MRJ enhances cell adhesion. *Theranostics*. 2013;3(7):487-95. DOI:10.3892/ijo_00000598.

36. Hoyer-Hansen G, Lund IK. Urokinase receptor variants in tissue and body fluids. *Advances in Clinical Chemistry*. 2007 44:65-102. DOI:10.1016/s0065-2423(07)44003-3.

37. Franco P, Carotenuto A, Marcozzi C, Votta G, Sarno C, Iaccarino I, Brancaccio D, De Vincenzo A, Novellino E, Grieco P, Stoppelli MP. Opposite modulation of cell migration by distinct subregions of urokinase connecting peptide. *Chembiochem*. 2013;14(7):882-9. DOI:10.1002/cbic.201200774.

38. Beloglazova IB, Beabealashvili RSh, Gursky YG, Bocharov EV, Mineev KS, Parfenova EV, Tkachuk VA. Structural investigations of recombinant urokinase growth factor-like domain. *Biochemistry (Mosc)*. 2013;78(5):517-30. DOI:10.1134/s0006297913050106.

39. Llinas P, Le Du MH, Gårdsvoll H, Danø K, Ploug M, Gilquin B, Stura EA, Ménez A. Crystal structure of the human urokinase plasminogen activator receptor bound to an antagonist peptide. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;36(5):1155-63. DOI:10.2210/pdb1ywh.pdb.

40. Stepanova VV, Beloglazova IB, Gursky YaG. Interac-

tions between kringle and growth domains in urokinase molecule: possible role in stimulating cell chemotaxis. *Biochemistry*. 2008;(73):311-321. (In Russian)

41. Ploug M. Structure-function relationships in the interaction between the urokinase-type plasminogen activator and its receptor. *Current Pharmaceutical Design*. 2003;(9):1499-1528. DOI:10.2174/1381612033454630.

42. Binder BR, Mihaly J, Prager GW. uPAR-uPA-PAI-1 interactions and signaling: a vascular biologist's view. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;97(3):336-42. DOI:10.1160/th06-11-0669.

43. Ragno P. The urokinase receptor: a ligand or a receptor? Story of a sociable molecule. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2006;63:1028-37. DOI:10.1007/s00018-005-5428-1.

44. Zhang G, Eddy AA. Urokinase and its Receptors in Chronic Kidney Disease. *Frontiers in Bioscience*. 2008;1(13):5462-78. DOI:10.2741/3093.

45. Tkachuk VA, Polyakov AA. Urokinase receptor: intermolecular interactions and features of intracellular signaling. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2002;(1):13-9. (In Russian)

46. Smith HW, Marshall CJ. Regulation of cell signaling by uPAR. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2010;11(1):23-36. DOI:10.1038/nrm2821.

47. Lee H, Deng M, Sun F, Chen T. An integrated approach to the prediction of domain-domain interactions. *BMC Bioinformatics*. 2006; (7):269. DOI:10.1186/1471-2105-7-269.

48. Halamkova J, Kiss I, Tomásek J, Pavlovský Z, Cech Z, Tutek S, Hanáková L, Moulis M, Penka M. Plasminogen activator system and its clinical significance in patients with a malignant disease. *Klinická Onkologie*. 2011;24(6):418-23.

49. Blasi F, Sidenius N. The urokinase receptor: focused cell surface proteolysis, cell adhesion and signaling. *FEBS Letters*. 2010;584(9):1923-30. DOI:10.1016/j.febslet.2009.12.039.

50. Selezneva IA, Gylmiyarova FN, Gusyakova OA, Kolotyeva NA, Chaulin AM, Potekhina VI. ABO-blood groups system and morbidity. *European Journal of Natural History*. 2017;(1):14-21.

51. Gilmiyarova F, Kolotyeva N, Radomskaya V, Gusyakova O, Gorbacheva I, Potekhina V. Role of the Metabolic Minor Components in the Regulation of Intermolecular Interaction. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2016; (4): 28-35. DOI:10.4236/jbm.2016.47004.

52. Gilmiyarova FN. Key indicators of carbohydrate metabolism in clinically healthy people with different blood grouping according to the AVO system. *Kazan Medical Journal*. 2013;(5):672-74. (In Russian)

53. Gylmiyarova FN, Radomskaya VM, Gusyakova OA. The effect of Pyruvate on Antibody Interaction with Group-Specific Erythrocyte Antigens. *Biochemistry (Mos-*

cow) *Supplement Series B*. 2014;(8):260-65. DOI:10.1134/S1990750814030056.

54. Lipchock JM, Loria J. Monitoring molecular interactions by NMR. *Methods in Molecular Biology*. 2009;(490):115-34. DOI:10.1007/978-1-59745-367-7_5.

55. Chaplin M. Do we underestimate the importance of water in cell biology? *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2006;7(11):861-6. DOI:10.1038/nrm2021.

56. Orbelis D, Harland B, Skalny A. Biological role of macro- and microelements in humans and animals. SPb.: Science; 2008. 543 p. (In Russian)

57. Ulakhovich NA, Medyantseva EP, Babkina SS. Metals in living organisms: a textbook. Kazan: Kazan University; 2012. 102 p. (In Russian)

58. Chebotareva NA, Eronina TB, Sluchanko NN, Kurganov BI. Effect of Ca²⁺ and Mg²⁺ ions on oligomeric state and chaperone-like activity of αB-crystallin in crowded media. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2015;(76):86-93. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2015.02.022.

59. Ghahramani M, Yousefi R, Khoshaman K, Moghadam SS, Kurganov BI. Evaluation of structure, chaperone-like activity and protective ability of peroxy-nitrite modified human α-Crystallin subunits against copper-mediated ascorbic acid oxidation. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016; (87):208-21. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2016.02.040.

Сведения об авторах

Гильмиярова Фрида Насыровна, Самарский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; тел.: +7(846)3370463; e-mail: bio-sam@yandex.ru

Рыскина Елена Анатольевна, Российский университет дружбы народов; адрес: Российская Федерация, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, тел.: +7(916)5220133; e-mail: dar31@mail.ru

Колотьева Наталия Александровна, Самарский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; тел.: +7(846)3370463; e-mail: bio-sam@yandex.ru

Потехина Валерия Игоревна, Самарский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; тел.: +7(846)3370463; e-mail: bio-sam@yandex.ru

Горбачева Ирина Васильевна, Самарский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89; тел.: +7(846)3370463; e-mail: bio-sam@yandex.ru

Author information

Frida N. Gylmiyarova, Samara State Medical University; Address: 89, Chapaevskaya Str., Samara, Russian Federation, 443099; Phone: +7(846)3370463; e-mail: bio-sam@yandex.ru

Elena A. Ryskina, Peoples' Friendship University of Russia; Address: 6, Michluho-Maklay's Str., Moscow, Russian Federation, 117198; Phone: +79165220133; e-mail: dar31@mail.ru

Natalia A. Kolotieva, Samara State Medical University; Address: 89, Chapaevskaya Str., Samara, Russian Federation, 443099; Phone: +7(846)3370463; e-mail: bio-sam@yandex.ru

Valeriya I. Potekhina, Samara State Medical University; Address: 89, Chapaevskaya Str., Samara, Russian Federation, 443099; Phone: +7(846)3370463; e-mail: bio-sam@yandex.ru

Irina V. Gorbacheva, Samara State Medical University; Address: 89, Chapaevskaya Str., Samara, Russian Federation, 443099; Phone: +7(846)3370463; e-mail: bio-sam@yandex.ru

Поступила 26.04.2017 г.
Принята к печати 10.10.2017 г.

© ГОРНОСТАЕВ Л. М., АРНОЛЬД Е. В., ЛАВРИКОВА Т. И., РУКОВЕЦ Т. А., ТАЛДЫКИНА Д. С., ХАЛЯВИНА Ю. Г., ШТИЛЬ А. А.
УДК 547.655.6

DOI: 10.20333/2500136-2017-6-21-31

ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ХИНОИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Л. М. Горностаев^{1,2}, Е. В. Арнольд², Т. И. Лаврикова², Т. А. Руковец^{1,2}, Д. С. Талдыкина^{1,2}, Ю. Г. Халявина², А. А. Штиль³.

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Красноярский государственный педагогический университет имени В. П. Астафьева, Красноярск 660049, Российская Федерация

³Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина, Москва 115478, Российская Федерация

Резюме. В статье представлен обзор природных и синтетических полициклических хиноидных соединений, проявляющих противораковую активность. Рассматривается история открытия, структура и механизм действия тетрациклинов, биологически активных антрахинонов (эмодин, алоэ-эмодин, хризованола и др.), антрациклиновых антибиотиков (даунорубицина, доксорубицина, митоксантрона). Обсуждаются направления поиска новых противоопухолевых препаратов, а также виды современных лекарственных форм адресной доставки препаратов, позволяющих снизить побочные эффекты антрациклинов (кардиотоксичность). В обзоре также приводятся новые синтетические подходы к продуктам, обладающим высокой цитотоксичностью в субмикромольных концентрациях по отношению к линиям опухолевых клеток человека: НСТ116 (аденокарцинома толстой кишки), МСF7 (аденокарцинома молочной железы), К562 (хронический миелоидный лейкоз), разработанные сотрудниками кафедры химии КГПУ им. В.П. Астафьева.

Ключевые слова: хиноидные соединения, противоопухолевая активность, эмодин, митоксантрон, антрациклины, кардиотоксичность, оксимы 1,4-нафтохинонов.

Для цитирования: Горностаев ЛМ, Арнольд ЕВ, Лаврикова ТИ, Руковец ТА, Талдыкина ДС, Халявина ЮГ, Штиль АА. Полициклические хиноидные соединения в качестве противоопухолевых препаратов. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(6): 21-31. DOI: 10.20333/2500136-2017-6-21-31

POLYCYCLIC QUINOID COMPOUNDS AS ANTITUMOR PREPARATIONS

L. M. Gornostaev^{1,2}, E. V. Arnold², T. I. Lavrikova², T. A. Rukovets^{1,2}, D. S. Taldykina^{1,2}, Yu. G. Khalyavina², A. A. Shtil³

¹Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²V. P. Astafiev Krasnoyarsk State Pedagogical University, Krasnoyarsk 660049, Russian Federation

³N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow 115478, Russian Federation