

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

БИОИНФОРМАТИЧЕСКАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ С МЕНЯЮЩИМСЯ УРОВНЕМ ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫХ МОДИФИКАЦИЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПРОЦЕССА АТЕРОГЕНЕЗА У МЫШЕЙ

Ю.В. Мирошниченко, А.В. Рыбина, В.С. Скворцов*

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
119121, Москва, ул. Погодинская, 10; * эл. почта: yuliana.miroshnichenko@gmail.com

Проанализированы масс-спектрометрические данные, полученные в эксперименте с использованием модели тандемного стеноза сонных артерий у мышей при нестабильной и стабильной форме атеросклероза, для выявления различий в уровне посттрансляционных модификаций (ПТМ) белков. Исходные протеомные данные получены Chen и соавт. [DOI: 10.1038/s42003-023-04641-4] и депонированы в репозитории PRIDE (идентификатор PXD030857). По результатам анализа отобраны 12 белков с ПТМ (метилирование, ацетилирование и фосфорилирование), имеющих существенные изменения в уровне отдельных модифицированных пептидов при сравнении здоровых и поражённых атеросклерозом участков сосудов. Согласно литературным данным, все 12 белков вовлечены в процесс атерогенеза. Проведённое исследование позволило выявить возмозжные точки регуляции процессов атерогенеза на уровне ПТМ.

Ключевые слова: посттрансляционные модификации; атеросклероз; биоинформатика

DOI: 10.18097/PBMCR1575

ВВЕДЕНИЕ

После синтеза на рибосомах белки претерпевают ковалентные химические изменения, называемые посттрансляционными модификациями (ПТМ). Эти модификации меняют свойства белков, регулируя такие важные молекулярные функции, как ферментативная активность, поддержание структуры клеток и внеклеточных компонентов, формирование различных сигнальных путей, иммунная защита организма [1, 2]. ПТМ участвуют во многих биохимических процессах организма, и любые их изменения могут быть как причиной, так и следствием развития заболеваний, а также выступать как защитный фактор или фактор риска при развитии патологического процесса [3, 4]. К основным группам заболеваний, на которые влияет нарушение ПТМ, относятся нейродегенеративные, сердечно-сосудистые заболевания и рак [5], а сами модификации всё чаще рассматриваются в качестве маркеров различных групп патологий [3, 6]. Однако, как ПТМ в частности, так и модифицированные и немодифицированные белки в целом, сами по себе не обладают достаточной патогенетической специфичностью маркеров конкретных заболеваний, поэтому рассматриваются исследователями в совокупности с другими маркерами-кандидатами с учётом не только факта обнаружения ПТМ/белка, но и их количественных изменений [7]. Анализ количественных изменений в ПТМ, таких как, например, фосфорилирование, метилирование или гликозилирование, в совокупности с общими изменениями в содержании белка, позволяет получить информацию о функционировании клеточных путей, регуляции функций белков и клеточных ответов

на различные стимулы [8]. В частности, атеросклероз представляет собой классический пример того, как разные типы клеток взаимодействуют и влияют друг на друга, способствуя развитию атеросклеротических бляшек и прогрессированию болезни, а ПТМ усиливают или ослабляют их функциональную активность [9].

Метод жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС) является наиболее универсальным и эффективным методом для анализа ПТМ. ЖХ-МС/МС предоставляет информацию без предварительного знания о конкретном сайте модификации, а также позволяет получить количественные данные для каждого конкретного иона, в том числе и без использования изотопных меток [10].

В настоящей работе нами проанализирован набор данных, депонированных в репозитории PRIDE [11] с идентификатором PXD030857. Авторы оригинальной работы [12] использовали мышиную модель тандемного стеноза (ТС) сонных артерий, воспроизводящую механизм нестабильности/разрыва атеросклеротических бляшек у людей. С использованием методов количественной протеомики авторы [12] выявили различия в природе нестабильного и стабильного атеросклероза и определили белковые маркеры этих состояний, а также выявили ключевые белки и сети сигнальных путей, которые могут быть использованы в качестве доклинического инструмента для разработки и тестирования препаратов, стабилизирующих бляшки. Несмотря на то, что при анализе учитывали пептиды с N-концевым ацетилированием, количественные изменения рассматривали только для белков в целом.



© 2025 Коллектив авторов. Лицензиат ИБМХ, Москва. Статья открытого доступа, распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY-SA 4.0) (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

Другие возможные физиологические ПТМ авторы не учитывали. В данной работе нами предпринята попытка проанализировать исходные данные работы [12] с целью поиска белков с различным уровнем ПТМ в опыте и контроле.

МЕТОДИКА

Описание экспериментальной части об использовании лабораторных мышей, создании у них модели ТС сонной артерии для активации процесса атерогенеза, пробоподготовки и протеомного анализа полученных образцов, подробно представлены в работе [12]. Вкратце, были проанализированы данные, полученные в результате протеомного анализа сосудистых сегментов, представляющих нестабильный атеросклероз (правая сонная артерия — нестабильная бляшка), стабильный атеросклероз (дуга аорты — стабильная бляшка) и здоровую артерию (левая сонная артерия без бляшек). Сосудистые сегменты от 15 мышей были объединены в три группы в зависимости от типа бляшек (U — нестабильная; S — стабильная) или их отсутствия (H — здоровая артерия), после чего из каждой группы сегментов было отобрано по 8 образцов для экстракции белка, гель-электрофореза, трипсинового расщепления в геле и количественного протеомного ЖХ-МС/МС анализа без меток [12].

В нашей работе идентификация пептидов на основе необработанных (raw) файлов была выполнена заново с использованием программы “PEAKS-X Pro” [13]. Поиск проводили по аминокислотным последовательностям белков мыши (*Mus musculus*, UniProtKB/Swiss-Prot release 2024_03, 17823 записей [14]); расщепляющий фермент — трипсин; точность совпадения теоретической и экспериментальной массы пептида (peptide mass tolerance) — 10 ppm; точность совпадения теоретической и экспериментальной массы фрагментарных ионов (fragment mass tolerance) — 0,02 Да; количество возможных пропущенных участков расщепления трипсином — 2; количество варибельных модификаций на пептид — 2 (при окончательном анализе рассматривали пептиды с единственной исследуемой модификацией). В качестве фиксированной модификации было выбрано карбамидометилирование цистеина, в качестве варибельных модификаций — окисление метионина, ацетилирование лизина и N-концевого пептида белка, метилирование остатков аспарагиновой и глутаминовой кислот, лизина, аргинина и серина, фосфорилирование серина, треонина и тирозина, дезаминирование аспарагина и глутамин. Все опции дополнительной фильтрации и образования химерных спектров были отключены. Модификация остатка лизина рассматривали только в случае, если модифицированный лизин не был последним остатком в пептиде. Уровень ложноположительных результатов (false discovery rate, FDR) для окончательного отбора идентифицированных пептидов — 0,1%. Идентификацию проводили для каждой пробы независимо.

С использованием хроматографических данных из необработанных (raw) файлов средствами программы Progenesis LC-MS [15] были проведены выравнивание всего пространства первичных ионов и нормализация величины площади под пиком для каждого из первичных ионов (Normalized abundance, NA). Данные по идентификации пептидов импортировали в проект программы Progenesis LC-MS, объединив результаты выравнивания с результатами идентификации пептидов для последующего сравнения количественных данных проб сосудистых сегментов.

При анализе достоверности изменения уровня пептидов с ПТМ оценивали показатели дисперсионного анализа (ANOVA), выполненного вычислительными алгоритмами, реализованными в программе Progenesis LC-MS. Изменение уровня модифицированных пептидов считали достоверным при Anova p -value < 0,05 и Max fold change ≥ 2 . Max fold change — мера, которая описывает, насколько изменяется средняя величина NA между контрольной (H) и исследуемыми группами (U, S); например, для двух значений NA_H и NA_U диапазон изменения NA_U в отношении NA_H , есть NA_U/NA_H .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего было отобрано 165998 первичных ионов, из которых для 9143 ионов были идентифицированы последовательности 4526 пептидов для 839 белков. При окончательном отборе рассматривали белки, для количественного определения которых программой Progenesis LC-MS было использовано не менее 5 пептидов. Полный набор данных по выравниванию идентифицированных ионов представлен в Дополнительных материалах.

Идентифицированные пептиды с ПТМ, соответствующие условиям Anova p -value < 0,05 и Max fold change ≥ 2 при оценке среднего NA между исследуемыми группами и контролем, приведены в таблице 1. Пептидов с метилированием остатков аспарагиновой и глутаминовой кислот, фосфорилированием тирозина при заданных параметрах отбора идентифицировано не было. Пептиды с дезаминированием остатков аспарагина и глутамин не рассматривали как значимые, так как процесс дезаминирования может зависеть от условий пробоподготовки и масс-спектрометрического определения. Для одного из 13 пептидов (YIQVVYLHNNNISAVGQNDFCR, декорин) не было отмечено существенных количественных изменений относительно общего содержания белка (табл. 1). Для остальных изменение среднего NA пептида между опытом и контролем отличалось от того же параметра для белка не менее чем в 1,5 раза. Пептид DQSILCTGESGAGK (миозин-11) с фосфорилированием — единственный, для которого отмечен факт увеличения количества в опыте, в то время как для самого белка отмечается уменьшение количества.

Все приведённые в таблице 1 белки в той или иной степени вовлечены в процесс атерогенеза. Так, трансгелин-2 (Q9WVA4) модулирует взаимодействие актина и миозина,

БЕЛКИ С МЕНЯЮЩИМСЯ УРОВНЕМ ПТМ ПРИ АТЕРОГЕНЕЗЕ У МЫШЕЙ

Таблица 1. Идентифицированные пептиды с ПТМ, соответствующих условиям Аноуа p -value < 0,05 и Max fold change ≥ 2 при оценке среднего NA между исследуемыми группами (U, S) и контролем (H)

№	Идентификатор белка в UniProt	Название белка в UniProt	Последовательность модифицированного пептида	Позиция ПТМ в последовательности пептида	Аноуа p -value пептида	Max fold change пептида	Группа с самым высоким и самым низким средним NA для пептида		Max fold change белка	Группа с самым высоким и самым низким средним NA для белка	
							H	U		H	U
1	Q9WVA4	Transgelin-2	ANRGPSYGLSR	[1] A(+42.01)	0,0002	3,5	H	U	1,5	H	U
2	Q9R0P5	Destrin	ASGVQVADEVCR	[1] A(+42.01)	1,36E-009	4,4	H	U	1,6	H	U
3	Q8VDD5	Myosin-9	AQQAADKYLYVDKFNFINPLAQADWAAK	[1] A(+42.01)	0,0001	2,7	S	H	1,1	S	U
4	Q8BTM8	Filamin-A	IVSPSGAAVPCVKVEPGLGADNSVVR	[12] K(+14.02)	0,0010	3,3	H	U	2,1	H	U
5	Q8BTM8	Filamin-A	LKPGAPLRPK	[2] K(+42.01)	1,95E-007	4,7	S	U	2,1	H	U
6	Q08091	Calponin-1	SSAHFNRR	[1] S(+42.01)	1,53E-005	3,7	H	U	2,1	H	U
7	Q05793	Basement membrane-specific heparan sulfate proteoglycan core protein	QVHEGRTVR	[6] R(+14.02)	6,60E-006	2,1	S	U	1,2	S	U
8	P60710	Actin, cytoplasmic 1	DDIAALVVDNNGSGMCK	[1] D(+42.01)	0,0126	3,7	U	H	1,0	S	H
9	P37804	Transgelin	ANKGPSYGMRSR	[1] A(+42.01)	0,0002	5,5	H	S	2,0	H	U
10	P31428	Dipeptidase 1	THHTNIPK	[3] T(+79.97)	0,0310	3,2	S	U	1,3	H	U
11	P28654	Decorin	YIQVVYLHNNNISAVGQNDFCR	[22] R(+14.02)	0,0060	2,0	H	S	2,3	H	S
12	P21956	Lactadherin	GPCSPNPCYNDAK	[4] S(+14.02)	0,0021	3,1	S	U	1,9	S	U
13	O08638	Myosin-11	DQSILCTGESGAGK	[3] S(+79.97)	0,0001	3,0	U	H	2,1	H	U

поддерживает стабильность актиновых филаментов, регулирует сократительную способность мышц и миграцию клеток; снижение уровня трансгелина описано при сосудистых заболеваниях, включая атеросклероз [16, 17]. Дестрин (Q9R0P5) расщепляет актин, ингибирует дифференцировку гладкомышечных клеток, снижая их количество и вызывая нарушения в пролиферации и миграции [18]. Миозин-9 (Q8VDD5) — актин-связывающий белок, участвующий в патологических процессах, связанных с передачей клеточных сигналов и, следовательно, с делением клеток, эндо- и экзоцитозом, клеточной адгезией, миграцией, а также с воспалительной реакцией, биомаркер ранних атеросклеротических поражений [19, 20]. Филамин-А (Q8VTM8) — актин-связывающий белок, стабилизирует актиновые сети и интегрирует их с клеточными мембранами, обеспечивая подвижность клеток, участвует в клеточной передаче сигналов и транскрипции, определяя функции сосудистых клеток, характеризуется повышенным уровнем экспрессии в макрофагах, которые участвуют в развитии атеросклероза [21]. Кальпонин-1 (Q08091) регулирует актин-активируемую моторную активность миозина (регуляция сократительной способности гладкой мускулатуры); он контролирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, ингибирует кальпонин, замедляя атерогенез [22]. Специфический гепарансульфат-протеогликан (Q05793) является важным компонентом базальных мембран, который способствует образованию атеросклеротических бляшек; он играет важную роль в поддержании функции эндотелиального барьера, гомеостаза сосудов и ингибировании пролиферации гладкомышечных клеток [23]. Цитоплазматический актин 1 (P60710) участвует в формировании структуры и целостности клетки; его уровень снижается у пациентов с разрывами бляшек в сонных артериях [23]. Белок цитоскелета трансгелин (P37804) экспрессируется исключительно и в большом количестве в висцеральных и сосудистых гладкомышечных клетках, модулирует фенотип гладкомышечных клеток сосудов в ходе атерогенеза [18, 24]. Дипептидаза 1 (P31428) была обнаружена в адвентиции всех артерий; она служит маркером адвентициальных фибробластов [25]. Декорин (P28654) является лимитирующим ферментом полиолового пути, участвует в детоксикации альдегидов; обладает провоспалительными функциями. Он играет роль в подавлении иммуносупрессивного TGFβ и аутофагии, которые могут быть важны для развития воспалительной среды при формировании атеросклеротических бляшек [26]. Лактадерин (P21956) — многофункциональный гликопротеин, участвующий во многих биологических и физиологических процессах, включая фагоцитоз, ангиогенез, атеросклероз, ремоделирование тканей и регуляцию гемостаза. Нарушение передачи сигналов через лактадерин способствует процессам старения, ведущим к атеросклерозу и нейродегенерации; этот белок рассматривается в качестве терапевтической мишени для лечения атеросклероза, предотвращая образование бляшек [27]. Миозин-11 (O08638) экспрессируется в медиальном слое артерий

при атеросклеротическом поражении у человека, где повышен уровень апоптоза. Выявлена значимая связь между уровнем миозина-11 и наличием множественных атеросклеротических очагов; при повреждениях значительного количества гладкомышечных клеток, как в аорте, так и в других артериях, возможно повышение концентрации циркулирующего миозина-11 [28, 29].

Таким образом, проведённый анализ ранее опубликованных данных (raw data) [12] позволил выявить возможные точки регуляции процессов атерогенеза на уровне ПТМ. Полученные результаты требуют дополнительной проверки более точными методами, чем метод количественного протеомного анализа без использования меток.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы) (№ 122030100170-5).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительные материалы доступны в электронной версии статьи на сайте журнала (pbmc.ibmc.msk.ru).

ЛИТЕРАТУРА

1. Knorre D.G., Kudryashova N.V., Godovikova T.S. (2009) Химические и функциональные аспекты посттрансляционной модификации белков. Acta Naturae, **1**(3), 32–56. [Knorre D.G., Kudryashova N.V., Godovikova T.S. (2009) Chemical and functional aspects of posttranslational modification of proteins. Acta Naturae, **1**(3), 29–51.] DOI: 10.32607/20758251-2009-1-3-29-51
2. Ke M., Shen H., Wang L., Luo S., Lin L., Yang J., Tian R. (2016) Identification, quantification, and site localization of protein posttranslational modifications via mass spectrometry-based proteomics. Adv. Exp. Med. Biol., **919**, 345–382. DOI: 10.1007/978-3-319-41448-5_17
3. Thygesen C., Boll I., Finsen B., Modzel M., Larsen M.R. (2018) Characterizing disease-associated changes in post-translational modifications by mass spectrometry. Expert Rev. Proteomics, **15**(3), 245–258. DOI: 10.1080/14789450.2018.1433036
4. Zhao G., Zhen J., Liu X., Guo J., Li D., Xie J., Xie L. (2022) Protein post-translational modification by lysine succinylation: biochemistry, biological implications, and therapeutic opportunities. Genes Dis., **10**(4), 1242–1262. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.03.009
5. Ramazi S., Zahiri J. (2021) Posttranslational modifications in proteins: resources, tools and prediction methods. Database, **2021**, baab012. DOI: 10.1093/database/baab012

6. Gajjala P.R., Fliser D., Speer T., Jankowski V., Jankowski J. (2015) Emerging role of post-translational modifications in chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **30**(11), 1814–1824. DOI: 10.1093/ndt/gfv048
7. Kaysheva A.L., Kopylov A.T., Ponomarenko E.A., Kiseleva O.I., Teryaeva N.B., Potapov A.A., Izotov A.A., Morozov S.G., Kudryavtseva V.Yu., Archakov A.I. (2018) Relative abundance of proteins in blood plasma samples from patients with chronic cerebral ischemia. *J. Mol. Neurosci.*, **64**(3), 440–448. DOI: 10.1007/s12031-018-1040-3
8. Prus G., Hoegl A., Weinert B.T., Choudhary C. (2019) Analysis and interpretation of protein post-translational modification site stoichiometry. *Trends Biochem. Sci.*, **44**(11), 943–960. DOI: 10.1016/j.tibs.2019.06.003
9. Jiang W., Agrawal D.K., Boosani C.S. (2018) Cell-specific histone modifications in atherosclerosis (review). *Mol. Med. Rep.*, **18**(2), 1215–1224. DOI: 10.3892/mmr.2018.9142
10. Tuli L., Tsai T.H., Varghese R.S., Xiao J.F., Cheema A., Resson H.W. (2012) Using a spike-in experiment to evaluate analysis of LC-MS data. *Proteome Sci.*, **10**, 13. DOI: 10.1186/1477-5956-10-13
11. Martens L., Hermjakob H., Jones P., Adamski M., Taylor C., States D., Gevaert K., Vandekerckhove J., Apweiler R. (2005) PRIDE: the proteomics identifications database. *Proteomics*, **5**(13), 3537–3545. DOI: 10.1002/pmic.200401303
12. Chen Y.-C., Smith M., Ying Y.-L., Makridakis M., Noonan J., Kanellakis P., Rai A., Salim A., Murphy A., Bobik A., Vlahou A., Greening D.W., Peter K. (2023) Quantitative proteomic landscape of unstable atherosclerosis identifies molecular signatures and therapeutic targets for plaque stabilization. *Commun. Biol.*, **6**(1), 265. DOI: 10.1038/s42003-023-04641-4
13. Ma B., Zhang K., Hendrie C., Liang C., Li M., Doherty-Kirby A., Lajoie G. (2003) PEAKS: powerful software for peptide *de novo* sequencing by tandem mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **17**(20), 2337–2342. DOI: 10.1002/rcm.1196
14. The UniProt Consortium (2020) UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Res.*, **49**(D1), D480–D489. DOI: 10.1093/nar/gkaa1100
15. Progenesis LC-MS version 4.0, Nonlinear Dynamics, Newcastle upon Tyne, UK.
16. Jimenez Jimenez A.M., Haddad Y., Jemelikova V., Adam V., Merlos Rodrigo M.A. (2025) Multifaceted role of transgelin isoforms in cancer hallmarks. *Carcinogenesis*, **46**(2), bgaf014. DOI: 10.1093/carcin/bgaf014
17. Eslava-Alcon S., Extremera-García M.J., González-Rovira A., Rosal-Vela A., Rojas-Torres M., Beltran-Camacho L., Sanchez-Gomar I., Jiménez-Palomares M., Alonso-Piñero J.A., Conejero R., Doiz E., Olarte J., Foncubierta-Fernández A., Lozano E., García-Cozar F.J., Rodríguez-Piñero M., Alvarez-Llamas G., Duran-Ruiz M.C. (2020) Molecular signatures of atherosclerotic plaques: an up-dated panel of protein related markers. *J. Proteomics*, **221**, 103757. DOI: 10.1016/j.jprot.2020.103757
18. Wang J., Kang Z., Liu Y., Li Z., Liu Y., Liu J. (2022) Identification of immune cell infiltration and diagnostic biomarkers in unstable atherosclerotic plaques by integrated bioinformatics analysis and machine learning. *Front. Immunol.*, **13**, 956078. DOI: 10.3389/fimmu.2022.956078
19. Zhai K., Deng L., Wu Y., Li H., Zhou J., Shi Y., Jia J., Wang W., Nian S., Khan J.G., El-Seedi H.R., Duan H., Li L., Wei Z.J. (2025) Extracellular vesicle-derived miR-146a as a novel crosstalk mechanism for high-fat induced atherosclerosis by targeting SMAD4. *J. Adv. Res.*, **73**, 729–741. DOI: 10.1016/j.jare.2024.08.012
20. Chung J., Shim H., Kim K., Lee D., Kim W.J., Kang D.H., Kang S.W., Jo H., Kwon K. (2016) Discovery of novel peptides targeting pro-atherogenic endothelium in disturbed flow regions-targeted siRNA delivery to pro-atherogenic endothelium *in vivo*. *Sci. Rep.*, **6**, 25636. DOI: 10.1038/srep25636
21. Bandaru S., Ala C., Zhou A.-X., Akyürek L.M. (2021) Filamin A regulates cardiovascular remodeling. *Int. J. Mol. Sci.*, **22**(12), 6555. DOI: 10.3390/ijms22126555
22. Rasmussen M., Jin J.-P. (2024) Mechanoregulation and function of calponin and transgelin. *Biophys. Rev.*, **5**(1), 011302. DOI: 10.1063/5.0176784
23. Mohr T., Haudek-Prinz V., Slany A., Grillari J., Micksche M., Gerner C. (2017) Proteome profiling in IL-1 β and VEGF-activated human umbilical vein endothelial cells delineates the interlink between inflammation and angiogenesis. *PLOS One*, **12**(6), e0179065. DOI: 10.1371/journal.pone.0179065
24. Norby F.L., Tang W., Pankow J.S., Lutsey P.L., Alonso A., Steffen B.T., Chen L.Y., Zhang M., Shippee N.D., Ballantyne C.M., Boerwinkle E., Coresh J., Folsom A.R. (2021) Proteomics and risk of atrial fibrillation in older adults (from the atherosclerosis risk in communities [ARIC] study). *Am. J. Cardiol.*, **161**, 42–50. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.08.064
25. van Kuijk K., McCracken I.R., Tillie R.J.H.A., Asselberghs S.E.J., Kheder D.A., Muijtens S., Jin H., Taylor R.S., Wichers Schreur R., Kuppe C., Dobie R., Ramachandran P., Gijbels M.J., Temmerman L., Kirkwood P.M., Luyten J., Li Y., Noels H., Goossens P., Wilson-Kanamori J.R., Schurgers L.J., Shen Y.H., Mees B.M.E., Biessen E.A.L., Henderson N.C., Kramann R., Baker A.H., Sluimer J.C. (2023) Human and murine fibroblast single-cell transcriptomics reveals fibroblast clusters are differentially affected by ageing and serum cholesterol. *Cardiovasc. Res.*, **119**(7), 1509–1523. DOI: 10.1093/cvr/cvad016
26. Erbel C., Rupp G., Domschke G., Linden F., Akhavanpoor M., Doesch A.O., Katus H.A., Gleissner C.A. (2016) Differential regulation of aldose reductase expression during macrophage polarization depends on hyperglycemia. *Innate Immun.*, **22**(3), 230–237. DOI: 10.1177/1753425916632053
27. Kamińska A., Enguita F.J., Stepień E.L. (2018) Lactadherin: an unappreciated haemostasis regulator and potential therapeutic agent. *Vascul. Pharmacol.*, **101**, 21–28. DOI: 10.1016/j.vph.2017.11.006
28. Takahashi L., Ishigami T., Tomiyama H., Kato Y., Kikuchi H., Tasaki K., Yamashita J., Inoue S., Taguri M., Nagao T., Chikamori T., Ishikawa Y., Yokoyama U.J. (2021) Increased plasma levels of myosin heavy chain 11 is associated with atherosclerosis. *J. Clin. Med.*, **10**(14), 3155. DOI: 10.3390/jcm10143155
29. Yokoyama U., Arakawa N., Ishiwata R., Yasuda S., Minami T., Goda M., Uchida K., Suzuki S., Matsumoto M., Koizumi N., Taguri M., Hirano H., Yoshimura K., Ogino H., Masuda M., Ishikawa Y. (2018) Proteomic analysis of aortic smooth muscle cell secretions reveals an association of myosin heavy chain 11 with abdominal aortic aneurysm. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **315**(4), H1012–H1018. DOI: 10.1152/ajpheart.00329.2018

Поступила в редакцию: 20.06.2025.
 После доработки: 15.07.2025.
 Принята к печати: 23.07.2025.

**BIOINFORMATIC IDENTIFICATION OF PROTEINS WITH VARYING LEVELS
OF POST-TRANSLATIONAL MODIFICATIONS IN A MODEL OF ATHEROGENESIS IN MICE**

*Yu.V. Miroshnichenko**, *A.V. Rybina*, *V.S. Skvortsov*

Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia; * e-mail: yuliana.miroshnichenko@gmail.com

Mass spectrometric data obtained using a model of tandem carotid artery stenosis in mice with unstable and stable atherosclerosis were analyzed to identify differences in the level of post-translational modifications (PTMs) of proteins. The original proteomic data obtained by Chen et al. [DOI: 10.1038/s42003-023-04641-4] and deposited in the PRIDE repository (identifier PXD030857) were used. Based on results of the bioinformatic analysis, 12 proteins with PTMs (methylation, acetylation, and phosphorylation) were selected; comparison of healthy and atherosclerotic vascular sections showed that the selected proteins were characterized by significant changes in the level of individual modified peptides. According to the literature data, all 12 proteins are involved in the process of atherogenesis. Our study thus revealed putative points of regulation of the atherogenesis processes at the PTM level.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Keywords: post-translational modifications; atherosclerosis; bioinformatics

Funding. The work was performed within the framework of the Program for Basic Research in the Russian Federation for a long-term period (2021–2030) (No. 122030100170-5).

Received: 20.06.2025; revised: 15.07.2025; accepted: 23.07.2025.