© БОРОДИН П. Е., КАРНАУХ В. Н., БОРОДИН Е. А.

УДК 616.831

DOI: 10.20333/2500136-2017-6-94-97

БИОИНФОРМАТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕЛКОВ НЕРВНОЙ ТКАНИ, ВОВЛЕЧЕННЫХ В РАЗВИТИЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

П. Е. Бородин, В. Н. Карнаух, Е. А. Бородин

Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск 675006, Российская Федерация

Цель исследования. В настоящей работе предпринята попытка охарактеризовать методами биоинформатики белки нервной ткани, вовлеченные в развитие нейродегенеративных заболеваний, а именно хантингтин и TRP-рецепторы.

Материал и методы. Для создания 3D-модели хантингтина использован оригинальный подход, основанный на генерации 3D-моделей отдельных участков его АМК цепи и объединении их в единую 3D-модель.

Результаты. Установлены различия АМК последовательностей и 3D-структур представителей TRP-белков, участвующих в гибели и выживании нейронов.

Заключение. Полученные результаты позволяют предполагать полифункциональность хантингтина за счет проявления различных биологических активностей отдельными доменами и могут быть использованы при создании новых лекарственных средств с использованием компьютерного дизайна, способных улучшить качество жизни пациентов, страдающих от нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, хантингтин, TRP-рецепторы, биоинформатика.

Для цитирования: Бородин ПЕ, Карнаух ВН, Бородин ЕА. Биоинформатическая характеристика белков нервной ткани, вовлеченных в развитие нейродегенеративных заболеваний. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(6): 94-97. DOI: 10.20333/2500136-2017-6-94-97

BIOINFORMATIC CHARACTERISTICS OF NERVOUS TISSUE PROTEINS INVOLVED IN DEVELOPMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

P. E. Borodin, V. N. Karnaukh, E. A. Borodin

Amur state medical academy, Blagoveshchensk 675006, Russian Federation

The aim of the research. To characterize proteins of the nervous tissue involved in the development of neurodegenerative diseases, namely, huntingtin and TRP receptors, using bioinformatics methods.

Material and methods. To create a 3D model of huntingtin, an original approach based on the generation of 3D models of individual sections of its AMC chain and the integration them into a single 3D model is used.

Results. The differences between AMC sequences and 3D structures of representatives of TRP-proteins involved in the death and survival of neurons were established.

The conclusion. The obtained results allow to assume the polyfunctionality of huntingtin due to the manifestation of various biological activities by individual domains and can be used in the creation of new medicines using computer design that can improve the quality of life of patients suffering from neurodegenerative diseases.

Key words: neurodegenerative diseases, huntingtin, TRP-receptors, bioinformatics.

Citation: Borodin PE, Karnaukh VN, Borodin EA. Bioinformatic characteristics of nervous tissue proteins involved in development of neurodegenerative diseases. *Siberian Medical Review*. 2017;(6): 94-97. DOI: 10.20333/2500136-2017-6-94-97

Введение

Нейродегенеративные заболевания связаны с изменением свойств белков нервной ткани, сопровождающимся агрегацией и выпадением их в осадок [1]. Одним из важнейших белков нервной ткани является хантингтин (Htt) [2]. Уникальной особенностью этого белка является наличие рядом с N-концом полипептидной цепи повторяющейся последовательности остатков глутамина. Число глутаминовых повторов в Htt здоровых людей варьирует, но не превышает 35. Развитие хореи Гентингтона является следствием мутации в первом экзоне (EX1) по типу коротких тандемных -CAG- повторов, приводящей к увеличению числа повторяющихся остатков глутамина, число которых может достигать 250 и более. Время начала заболевания и его тяжесть напрямую зависят от числа повторов [1, 3]. Предполагается, что в мутантном белке mHtt полиглутаминовая область приобретает токсичную конформацию в виде β-структуры, в результате чего белок агрегирует и выпадает в осадок в виде амилоидных фибрилл [4]. По меньшей мере десять нейродегенеративных заболеваний вызваны полиглутаминовыми экспансиями в белках нервной ткани, включая хорею Гентингтона, спинальную и бульбарную мышечные атрофии и полиглутаминовую спиноцеребеллярную атаксию [5]. В связи с изложенным, Htt представляет мишень при разработке новых эффективных лекарственных средств, создаваемых с помощью компьютерного дизайна. Для создания таких средств абсолютно необходимо знание третичной структуры белка (3D-структуры),

устанавливаемой традиционно с помощью физико-химических методов (ЯМР-спектроскопия, Rg-структурный анализ, электронная криомикроскопия), требующих дорогостоящего оборудования и поглощающих много времени. На сегодняшний день 3D-структура Htt не выяснена. Точнее, установлена только структура начального N-концевого фрагмента в 430 аминокислот (АМК), включающего повтор из 17 остатков глутамина [6]. Для решения изложенной задачи находят применения методы компьютерного моделирования [7, 8]. Суть их проста. В базе данных 3D-структур белков (RCSB PDB и др.) с помощью алгоритма BLAST находят белок-шаблон (template) с установленной физико-химическими методами 3D-структурой, чья АМК-последовательность (первичная структура) максимально совпадает с первичной структурой белка, 3D-структуру которого хотят смоделировать. В дальнейшем компьютер моделирует 3D-структуру интересующего исследователя белка. В случае Htt главной сложностью выступает уникально большая длина его полипептидной цепи, включающей 3142 АМК. Для такой длинной цепи невозможно найти белки-шаблоны. Поэтому, для решения проблемы нами предложен подход, заключающийся в моделировании 3D-структур отдельных участков полипептидной цепи Htt с объединением последних в единую молекулу в конечном итоге.

К ключевым белкам нервной ткани также относятся каналы транзитного потенциала (TRP-каналы), регулирующие поток катионов внутрь клетки и активирующиеся такими возбудителями как темпера-

тура, механическое воздействие, хемоаттрактанты. В организмах млекопитающих имеются 28 TRP каналов, разделенных на 6 субсемейств: TRPC1-7, TRPV1-6, TRPM1-8, TRPA1, TRPP1-3 и TRPML1-3. Все субсемейства TRP-каналов широко представлены в центральной нервной системе, в особенности, в гиппокампе, мозжечке и миндалевидном теле. В периферической нервной системе TRP локализируются в ганглиях задних корешков, где принимают непосредственное участие в температурной и болевой чувствительности [9]. На экспериментальных моделях нейродегенеративных заболеваний установлено, что TRP-каналы, относящиеся к разным субсемействам, играют различную роль в развитии этих заболеваний [10, 11, 12]. Так, в экспериментальной модели болезни Паркинсона экспрессия TRPM2, TRPM7 индуцирует реакции окислительного стресса и возникновение гипоксического состояния, что ведет к гибели нейронов; в то время как ингибирование экспрессии замедляет процесс гибели клеток [10]. Экспрессия TRPV1, TRPV4 связана с возникновением ишемических состояний и вызывает деполаризацию нейронов гиппокампа, внутриклеточное накопление ионов Ca^{2+} с последующим апоптозом клеток [11]. С другой стороны, в этой же модели, индуцированная сверхэкспрессия TRPC1 препятствует развитию апоптоза и способствует выживанию нейронов черной субстанции, предотвращая снижение мембранного потенциала митохондрий [12]. В настоящем исследовании предприняты попытки установить черты сходства и различий в АМК последовательностях и 3D-структурах TRP-белков методами биоинформатики. Выполнение белками определенных специфических функций зависит от пространственной конфигурации их молекул, которая, в свою очередь, обусловлена АМК последовательностью. В зарубежной литературе роль TRP-рецепторов в неврологии описана преимущественно для: TRPV1, TRPV4, TRPC1, TRPM2, TRPM7. Эти белки были выбраны для проведения сравнительного биоинформатического анализа.

Материал и методы

В работе было использовано программное обеспечение для биоинформатических исследований, находящееся в свободном доступе. Для работы с программным обеспечением ограниченного доступа *Chimera 1.11.2* предварительно получали разрешение. Поиск первичных структур белков в *FASTA формате* осуществляли с использованием баз данных *UniProt* <http://www.uniprot.org/> и *NCBI Protein* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein>. Для создания библиотеки белков, гомологичных исследуемому белку, проводили множественное выравнивание в *UniProt*, используя алгоритм *BLAST*, основанному на проведении локальных выравниваний участков исследуемого белка с белками, входящими в базу данных. Для выравнивания использовались параметры по умолчанию: *Target database* - UniProtKB, *E-Threshold* - 10, *Matrix* - Auto, *Filtering* - none, *Gapped* - yes, *Hits* - 250. Информацию о третичных структурах белков брали в *RCSB PDB* <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>. Для белков, чья третичная структура не определена методами рентгеноструктурного анализа, осуществляли моделирование 3D-структуры по белкам-шаблонам в *SWISS-MODEL* <https://swissmodel.expasy.org/>. Выравнивание третичных структур белков проводили в *RCSB PDB* через онлайн-утилиты *Sequence and Structure Alignment*, используя алгоритм *jCE (java Combination Extension)* [13] с установленными по умолчанию параметрами <http://www.rcsb.org/pdb/workbench/workbench.do?action=menu>. О структурном сходстве сравниваемых белков судили по таким показателям как *Score*, *Z-score* и *RMSD* [14]. Для объединения 3D-структур 11 фрагментов Htt в единую 3D-модель использовали *Chimera 1.11.2* <https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>.

Результаты и обсуждение

Взятая из базы *UniProt* <http://www.uniprot.org/> первичная структура Htt в *FASTA формате*, включающая 3142 АМК была условно разбита на 11 участков по ~300 АМК (142 АМК в 11 участке) в каждом (рис.1). Для каждого участка были проведены поиск белка-шаблона с известной третичной структурой по алгоритму *BLAST* и построение на основе шаблона 3D-модели на сервере *SWISS-MODEL* <https://swissmodel.expasy.org/>. Сгенерированные 3D-модели отдельных участков АМК цепи Htt представлены на рисунке 2.

Полученные 11 моделей были загружены в *Chimera 1.11.2*, где они были соединены между собой пептидными связями с образованием 3D-модели Htt. Результаты представлены в формате *.pdb* - файла, доступного для дальнейшего использования в любом программном обеспечении для биоинформатической работы с белками (рис.3).

```
>sp|P42858|HD HUMAN Huntingtin OS=Homo sapiens GN=HTT PE=1 SV=2
MATLEKLMKAFESLKSFCQQQQQQQQQQQQQQQQQQPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPP
1  LLPPQQPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPP
2  FQKLLIAMELFLLCSDDAESVDMVRQKCRFYLNLPCILTRTSKRPEESVQETLAAAVFKIMAF
3  NFAANDNEIKVLLKAFIANLKSSSFTIRTAAGSAVSIQGHSSRTQVYSWLLNLGLLV
4  FVEDEHSTLLIGVLLTLRLYVFLPQQVQVDSILKSGSFGVTRREMEVSPSAEQLVQVVEL
5  TLHHTQHQDNVNTGALLELLQQLFRTFPPELLQLTLTAVGGIGQLTAKEESGGRSRSQS
6  VELIAGGSSSCSPVLSRQKGVLLGEEFEALDDSESDSVSSALASVDEISGELAA
7  SSGVSTPGSAGHDIITEQPRSQHTLQADSVDLASCDLTSSATDGDDEEDILSHSSSQVAV
8  PSDFAMDNDGTQASSFISDSSQTTTEGPDASVTPSDSSEIIVLDTGDTNQGLQIGQPDQ
9  EDEEATGILPDEASEAFRNSMALQQAHLKNMSHCRQSDSSVDKFLVRDEATEFGDQE
10 NKPCRIGKIDGQSTDDSDAPLVHCVRLLSASFLTGGKNVLPDRDVRVSVKALALSCVG
11 AVALHFESEFFSKLYKVPDLTTEYEPQVVSILNVI DHGDPQVGRGATAILCGTLCISL
SRSRFHVGDWMTGIRTLTGNTFLSLADCLPLLRKTLKDESDSVTCKLACTAVRNCVMSLCS
SYSELGLQLIIDVLTILRNSSYNLVRLETLAEIDFRLVSFLAEAKENLRHGAHHTYGL
LKLQERVNLNVVHLLGDEDPFRVHVAASLIRLVPKFLFYKCDQSQADPVAVARQSSV
YLKLMHETQPPSHFVSITIRIYRGYNLLPSITDVTMENNLRSVIAVSHELITSTIRA
LTFGCCEALCLLSTAFFPVCISLGNHWCQVPEPLSASDESRSKCTVGMATMLTLLSSAMF
4 DLASQDALILAGNLLAASAPKSLRSNWAEEEMPAATQKEVFWALGDVRLVEMVEQ
5 FLSHLKVINICAHVLDVAPPAIKALPSITNFPSPSPIRRKGEKEFEQASVPLSP
6 KSGSEASAAARQSDTSFGPVTTSKSSSLSGSYHLPSYLLKHLNHLKATNANYKVTLDLQNST
7 EKFGGFLRSALDVLSQLLELATLQDQIGKVEEILGYLSCFSRPMATVVCVQLLTLF
8 GNLASQFDGLSSNFSKSGRAQLGSSSVRGLYHCFMAFTHFTQALADASLRNMVQ
9 AEQNDSTGWFVVLQVSTQLKNTLSTVTNRADKNAHNNHRLFEPLVIRALKQTITTT
10 CVQIQKQVLDLQALQVQLVNVCLLDSQVFGVGLKQFFIYEVGQFRESEAIIPNIFFF
11 LSVLYSRYHSRQITIGPKITQLCDGIMASGRKAVTHAIPALQPIVHDLFVLGRNKA
QKELETQKEVVSMLLRLQYHQLVEMFILLVQCKHENEKDKWRLSRQIADIILPMLAK
GQMHI DSHEALGVNLTLEILAPSLRPFVMDLLSRMFVTPTMTASVTQVLWISGILAIL
RVLSQSTEDIVLSRIQELSFSPYLISCTVINLRDGGSTSLTEHSEGGKIKNLPETFT
SRFLQLVGLLIEDIVTKQLKVMESQQTFFCYQELGTLMLCLIHIFKSGMFRITAAAT
RLFFSGDCGGSFYTLDSILNLRASMITTHPALVLLWCQITLLVNHDTWRMAEVQQTFR
KRSSTKLLSPQMSGEEDSDLAALKGMCHREIVRRGALLFCVDCVQNLHDSEHLTWLI
VNHQDLISLSHEPFVQDFISAVHNSAASGLFTQAISQSCENLSTPTMLKPEELQCLEGI
HLSQSGAVLLYVDRLLCTPFRVLRVMDLLACRVEMLAANLQSSMAQLPMKEINRIQ
EVLQSSGLARHQRQLYSLDRFLSTQMDLSSFPSPFVSFVGLDGGHVSLETVS PDKDWY
VHLVKSQCWTRSDSALLGAEALVNRIPATMNAHNSSEFNLSLALCLSGMSETSGGQ
KSALEAAREVTLARVSGTVQQLPAVHHVQPELPAPAEPAVYSKINLQDGAALYQSPT
LARALQYLVVSKLPSHLLHLPFEKEKIDVRFVATLEALSNNHLEQIFLSDLDLQAGL
CCCLALQPLGLSVSVSTEFVTHACSLIYCVHFILEAVAVQGEQLSPERRNTPKAIS
EEEEVDPTNQFKYITAAECMEVMEVSLQVSLAGHKHNSGVAFVLTPLLRNIIISLA
RLPLVNSYTRVFPVLVWKLGSFPGGDFGAFIFPVEFLQKEVFEFIYRINTLWTS
RTQFEETWATLLGLVLTQPLVMEQEESPEEDERTQINVLAVQAITSLVLSAMTVFVAG
NPAVSCLEQPPRNKFLKALDTRFGKRLSIIRIGVEQEIQAMVSKRENIATHHLYQANDPV
PSLSPATTGALISHEKLLQINPERELGMSYKLGQVSHVNLGNSITFLREEWDEE
EEADAPAPSSPPTSPVNSRKRHAGVDIHSQFLLLELYSRNLLPSSSARPTAILISEV
VRLSLVSDLFERNQFELMYVLTETLRVHVFSEDEILAYQLVFPATCKAAVLDGDKRAV
EPVSRLLSESTRSSHLPSRVGALHGVLYVLECDLDDTAQQLIPVISDYLLSNLKGIAHC
VNIHSQQHVLVMCATAYFIENYFLVDVGFSAIICQMGVMLSGSEESTPSIYHCAALR
GLERLLSEQLSRDLAESLVKLVSDRVNVHSPHRMAALGLMLTCLMYTGKEKVSPTSD
FNPAAPDSSESVIVAMERSVSLFDRIRKGFCEARVARIIPQLDGFPPFDQIMNKVIGE
FLSNQPPYQFMATVYVYVQTLTSHSTGGSMVVRDVMVLSLNSFTQRFAPVAMATWSLSCFF
VSASTSPFWVAAILPHVISMKGLEQVDVNLFLCVATDFYRHQIEEELDRRAFQSVLEVVA
APGSPYHRLTCLRNHKKVTTTC
```

Рисунок 1. Разбивка АМК цепи Htt (Fasta формат) на 11 участков.

Использованный нами подход проливает свет на функциональную роль Htt, которая до настоящего времени не выяснена [1, 2]. На основании результатов выравнивания АМК последовательностей выявленные белки-шаблоны для каждого участка относились к различным группам по своей функциональной роли (таб.), что позволяет предположить полифункциональность Htt. Интересно отметить, что весьма схожие результаты в отношении возможной физиологической роли отдельных сегментов полипептидной цепи Htt были получены на основе структурного выравнивания [8]. В частности, белком-шаблоном для сегмента 1-300

Рисунок 2. 3D-модели 11 участков молекулы Htt.

АМК на основании проведенного нами выравнивания АМК последовательностей и проведенного авторами упомянутой статьи структурного выравнивания были идентифицированы соответственно сигнальные белки - PDB ID 5HIU и PDB ID 3IOR, для сегмента 301-600 АМК структурный белок (PDB ID 2OF3) и сократительный белок (2ENY(A), для

Рисунок 3. Сгенерированная 3D-модель Htt.

сегмента 601-900 АМК гидролазы PDB ID 2IAE и PDB ID 2IBI(A). Структурные аналоги для участка цепи 901-1800 АМК в упомянутой работе не были выявлены [8]. Из возможных функциональных активностей Htt наибольший интерес представляет активность, проявляемая серин/треониновой белковой фосфатазой 2A (PP2A) – исключительно важной фосфатазой, вовлеченной в различные аспекты работы клеток [15].

На рисунке 4 представлены результаты выравнивания АМК последовательностей и 3D-структур TRP-белков, имеющих отношение к ише-

Рисунок 4. Структурное выравнивание TRPV1 и TRPM7 (слева) и TRPC1 и TRPV1 (справа).

мическим повреждениям нервной ткани. Экспрессия представителей субсемейства TRPV и TRPM коррелирует с индукцией апоптоза клетки, а TRPC способствует выживанию нейронов в условиях ишемического повреждения. Степени идентичности и сходства последовательностей TRPV1 и TRPM7 составили 10 % и 24 % (рис.4, слева) по отношению к 3 % и 14 % в случае TRPC1 и TRPV1 (рис.4, справа). Аналогичная закономерность установлена и при сравнении 3D-структур этих белков. Используемые при попарном выравнивании 3D-структур белков показатели, значение которых возрастает с увеличением структурного сходства сравниваемых белков (Score и Z-score), составили в первом случае 769,14 и 5,46, а во втором 343,29 и 4,07, соответственно. Для характеристики среднего расстояния между атомами аналогичных друг на друга 3D-структур белков, используется показатель root-mean-square deviation (RMSD). Чем более схожи структуры, чем плотнее они накладываются друг на друга, тем меньше величина показателя. При попарном выравнивании структур TRPV1 и TRPM7 RMSD составил 3,04, а при выравнивании TRPC1 и TRPV1 3,42. Таким образом, результаты выравнивания 3D-структур

Таблица

Сравнительная характеристика участков молекулы Htt

Номер модели	Участок цепи Htt (АМК)	Участок обрезанного фрагмента, доступный для моделирования	Количество АМК во фрагменте	Название белка-шаблона	PDB ID шаблона	Степень покрытия шаблона и модели (coverage)	Степень идентичности шаблона и модели (seq. identity)	Score	Группа белка-шаблона в RSCB PDB
1	1-300	94-297	203	GTPase activator-like protein	5HIU	0,65	14,87	0,91	Signalling protein
2	301-600	309-394	85	TOG domain structure from C.elegans Zyg9	2OF3	0,21	18,75	0,31	Structural protein cell cycle
3	601-900	710-875	165	Serine/threonine-protein phosphatase 2A 65 kDa regulatory subunit A alpha isoform	2IAE	9,55	16,46	0,78	Hydrolase
4	901-1200	1157-1184	27	Ribosomal protein eL8	3J7O	0,09	25,93	0,13	Ribosome
5	1201-1500	1208-1260	52	Importin subunit beta-1	3ND2	0,17	9,8	0,24	Transport protein
6	1501-1800	1509-1598	89	Protein STU2	4U3J	0,30	8,99	0,41	Structural protein / Protein binding
7	1801-2100	2001-2044	43	DNA primase	4IM9	0,14	19,51	0,20	Transferase
8	2101-2400	2199-2263	64	Dynein heavy chain 9	2RR7	0,18	21,82	0,27	Motor protein
9	2401-2700	2440-2546	106	Hyaluronoglucosaminidase	2OZN	0,32	14,74	0,44	Toxin
10	2701-3000	2714-2925	211	Putative uncharacterized protein	4XRI	0,64	11,92	0,89	Transport protein
11	3001-3142	3051-3126	75	AP-2 COMPLEX SUBUNIT ALPHA-2	2JKT	0,50	8,45	0,68	Endocytosis

выбранных представителей TRP белков свидетельствуют, что различная функциональная роль TRP-белков может быть обусловлена различиями их первичных и третичных структур.

Заключение

В настоящем исследовании с помощью методов биоинформатики охарактеризованы белки нервной ткани, вовлеченные в развитие нейродегенеративных заболеваний – Htt и TRP-рецепторы. Для создания 3D-модели Htt мы использовали оригинальный подход, основанный на генерации 3D-моделей отдельных участков АМК цепи Htt и соединении их в единую 3D-модель. Полученные результаты позволяют предполагать полифункциональность Htt за счет проявления различных биологических активностей отдельными доменами, в частности структурной роли, гидролазной и трансферазной активностей, участие в эндоцитозе, транспорте белков и др. Установлены существенные различия первичных и третичных структур представителей TRP-белков, участвующих в гибели (апоптозе) и выживании нейронов. Полученные результаты могут быть использованы при создании новых лекарственных средств с использованием компьютерного дизайна, способных улучшить качество жизни пациентов, страдающих от нейродегенеративных заболеваний.

Литература

1. Zoghbi HY, Orr HT. Glutamine repeats and neurodegeneration. *Annual Review of Neuroscience*. 2000;(23):217-47. DOI: 10.1146/annurev.neuro.23.1.217.
2. Saudou F, Humbert S. *The Biology of Huntingtin*. Neuron. 2016;89(5):910-26. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.02.003.
3. Perutz MF, Johnson T, Suzyki M, Finch JT. Glutamine repeats as polar zippers: Their possible role in inherited neurodegenerative diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;(91):5355-58.
4. Nagai Y, Popiel A. Conformational Changes and Aggregation of Expanded Polyglutamine Proteins as Therapeutic Targets of the Poly glutamine Diseases: Exposed p-Sheet Hypothesis. *Current Pharmaceutical Design*. 2008;(14):3267-79.
5. Nakamura K, Jeong SY, Uchihara T, Anno M, Nagashima K, Nagashima T, Ikeda S, Tsuji S, Kanazawa I. SC A17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Human Molecular Genetics*. 2011;(10):1441-48.
6. Kim MW, Chelliah Y, Kim SW, Otwinowski Z, Bezprozvanny I. Secondary structure of Huntingtin amino-terminal region. *Structure*. 2009;17(9):1205-12. DOI:10.1016/j.str.2009.08.002.
7. Chaitanya K, Reddy B, Kaladhar D, Santosh G. Huntingtin protein modeling and structure alignment studies. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 2011;2(1):B147-B152.
8. Wen J, Scoles DR, Facelli JC. Structure prediction of polyglutamine disease proteins: comparison of methods. *BMC Bioinformatics*. 2014;15(7):11. DOI: 1186/1471-2105-15-S7-S11.
9. Kauer JA, Gibson HE. Hot flash: TRPV channels in the brain. *Trends In Neurosciences*. 2009;32(4):215-24. DOI:10.1016/j.tins.2008.12.006.
10. Aarts M, Iihara K, Wei WL, Xiong ZG, Arundine M, Cerwinski W, MacDonald JF, Tymianski M. A Key Role for TRPM7 Channels in Anoxic Neuronal Death. *Cell*. 2003;(115):863-77.
11. Ho KW, Ward NJ, Calkins DJ. TRPV1: a stress response protein in the central nervous system. *American Journal of Neurodegenerative Disease*. 2012;1(1):1-14.
12. Selvaraj S, Watt JA, Singh BB. TRPC1 inhibits apoptotic cell degeneration induced by dopaminergic neurotoxin MPTP/MPP+. *Cell Calcium*. 2009;46(3):209-18. DOI: 1016/j.ccca.2009.07.008.
13. Shindyalov IN, Bourne PE. Protein structure alignment by incremental combinatorial extension (CE) of the optimal path. *Protein Engineering, Design and Selection*. 1998;11(9):739-47.
14. Kufareva I, Abagyan R. Methods of protein structure comparison. *Methods in Molecular Biology*. 2012;857:231-57. DOI:10.1007/978-1-61779-588-6_10.
15. Xu Y, Xing Y, Chen Y, Chao Y, Lin Z, Fan E, Yu JW, Strack S, Jeffrey PD, Shi Y. Structure of the protein phosphatase 2A holoenzyme. *Cell*. 2006;127(6):1239-51.

References

1. Zoghbi HY, Orr HT. Glutamine repeats and neurodegeneration. *Annual Review of Neuroscience*. 2000;(23):217-47. DOI: 10.1146/annurev.neuro.23.1.217.
2. Saudou F, Humbert S. *The Biology of Huntingtin*. Neuron. 2016;89(5):910-26. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.02.003.
3. Perutz MF, Johnson T, Suzyki M, Finch JT. Glutamine repeats as polar zippers: Their possible role in inherited neurodegenerative diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;(91):5355-58.
4. Nagai Y, Popiel A. Conformational Changes and Aggregation of Expanded Polyglutamine Proteins as Therapeutic Targets of the Poly glutamine Diseases: Exposed p-Sheet Hypothesis. *Current Pharmaceutical Design*. 2008;(14):3267-79.
5. Nakamura K, Jeong SY, Uchihara T, Anno M, Nagashima K, Nagashima T, Ikeda S, Tsuji S, Kanazawa I. SC A17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Human Molecular Genetics*. 2011;(10):1441-48.
6. Kim MW, Chelliah Y, Kim SW, Otwinowski Z, Bezprozvanny I. Secondary structure of Huntingtin amino-terminal region. *Structure*. 2009;17(9):1205-12. DOI:10.1016/j.str.2009.08.002.
7. Chaitanya K, Reddy B, Kaladhar D, Santosh G. Huntingtin protein modeling and structure alignment studies. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 2011;2(1):B147-B152.
8. Wen J, Scoles DR, Facelli JC. Structure prediction of polyglutamine disease proteins: comparison of methods. *BMC Bioinformatics*. 2014;15(7):11. DOI: 1186/1471-2105-15-S7-S11.
9. Kauer JA, Gibson HE. Hot flash: TRPV channels in the brain. *Trends in Neurosciences*. 2009;32(4):215-24. DOI:10.1016/j.tins.2008.12.006.
10. Aarts M, Iihara K, Wei WL, Xiong ZG, Arundine M, Cerwinski W, MacDonald JF, Tymianski M. A Key Role for TRPM7 Channels in Anoxic Neuronal Death. *Cell*. 2003;(115):863-77.
11. Ho KW, Ward NJ, Calkins DJ. TRPV1: a stress response protein in the central nervous system. *American Journal of Neurodegenerative Disease*. 2012;1(1):1-14.
12. Selvaraj S, Watt JA, Singh BB. TRPC1 inhibits apoptotic cell degeneration induced by dopaminergic neurotoxin MPTP/MPP+. *Cell Calcium*. 2009;46(3):209-18. DOI: 1016/j.ccca.2009.07.008.
13. Shindyalov IN, Bourne PE. Protein structure alignment by incremental combinatorial extension (CE) of the optimal path. *Protein Engineering, Design and Selection*. 1998;11(9):739-47.
14. Kufareva I, Abagyan R. Methods of protein structure comparison. *Methods in Molecular Biology*. 2012;857:231-57. DOI:10.1007/978-1-61779-588-6_10.
15. Xu Y, Xing Y, Chen Y, Chao Y, Lin Z, Fan E, Yu JW, Strack S, Jeffrey PD, Shi Y. Structure of the protein phosphatase 2A holoenzyme. *Cell*. 2006;127(6):1239-51.

Сведения об авторах

Бородин Павел Евгеньевич, Амурская государственная медицинская академия, адрес: Российская Федерация, 675006, г. Благовещенск, ул. Горького 95; тел.: +7 (4162)319035; e-mail: borodin.agma@gmail.com

Карнаух Валентина Николаевна, Амурская государственная медицинская академия, адрес: Российская Федерация, 675006, г. Благовещенск, ул. Горького 95; тел.: +7 (4162)459354; e-mail: v.n.karnauch@rambler.ru

Бородин Евгений Александрович, Амурская государственная медицинская академия, Российская Федерация, 675006, г. Благовещенск, ул. Горького 95; тел.: +7 (4162)319035; e-mail: borodin54@mail.ru

Author information

Pavel E. Borodin, Amur State Medical Academy; Address: 95, Gorky Str., Blagoveshchensk, Russian Federation, 675006, Phone: +7 (4162)319035; e-mail: borodin.agma@gmail.com

Valentina N. Karnauch, Amur State Medical Academy; Address: 95, Gorky Str., Blagoveshchensk, Russian Federation, 675006, Phone: +7 (4162)459354; e-mail: v.n.karnauch@rambler.ru

Evgeny A. Borodin, Amur State Medical Academy; Address: 95, Gorky Str., Blagoveshchensk, Russian Federation, 675006, Phone: +7 (4162)319035; e-mail: Borodin54@mail.ru

Поступила 12.05.2017 г.

Принята к печати 10.10.2017 г.