

УДК 616.851.7—089.843:611.013.018.8

## Молекулярні та філогенетичні аспекти патогенезу захворювання Гентингтона (огляд літератури)

Цимбалюк В.І., Медведєв В.В.

Інститут нейрохірургії ім.акад.А.П.Ромоданова АМН України, м. Київ, Україна

**Ключові слова:** Хорея Гентингтона, гентингтин, каспаза, апоптоз, нейродегенерація, динамічна мутація, еволюція, ембріональна нейротрансплантація.

Хорея Гентингтона (ХГ) є нейродегенеративним захворюванням, в основі якого лежить загибель нейронів стріатума фронтальної кори, палідума та інших елементів стріопалідарної системи. В літературі протягом багатьох років обговорювалося питання щодо провідного механізму загибелі нейронів при ХГ. На сьогодні відомі два варіанти перебігу цього процесу: шляхом некрозу та апоптозу. Дослідження останніх років свідчать, що в патогенезі ХГ основну роль відіграє апоптоз. Апоптоз — це високоорганізований молекулярний процес, за допомогою якого відбувається керована елімінація непотрібних клітин, що виконали свою функцію, або шкідливих клітин під час ембріогенезу та в зрілому організмі. За допомогою апоптозу здійснюється регуляція ембріонального розвитку тканин, інтенсивності імунної відповіді, підтримується нормальний спектр клітин тих чи інших ділянок організму, опосередковується протипухлинний захист організму [3, 9, 34].

У виникненні апоптозу беруть участь такі молекулярні системи:

1. Група рецепторів та адаптерів, що передають апоптотичний сигнал від специфічних лігандів: СК95, TNFR1, KR4, KR3, P75 (NGFR) та ін.

2. Група цистеїнових протеїназ: каспази 1-13.

3. Група білків, що розщеплюють ДНК: ДНК-ази, топоізомерази.

4. Група проапоптотичних білків з сімейства BCL: Вах, Бік, Від та ін.

5. Група білків, що забезпечують рецепторні зв'язки апоптозу з клітинним циклом: р53, р63, р73, р21.

6. Група метаболічних агентів: глутамат, Са<sup>2+</sup>, Нк, цераміди, продукти перекисного окислення ліпідів.

7. Група протиапоптотичних факторів: білки сімейства BCL-2, інгібітори каспаз тощо.

Гентингтин є фактором, що провокує апоп-

тоз, проте, лише в останніх дослідженнях [17, 27] виявлений безпосередній механізм дії цього патологічного білка. Гентингтин є продуктом експресії гентингтинового оперону, розташованого в одному з кінців 6-ї хромосоми. Промотор гентингтинового гену не має ТАТА- і СААТ-регуляторних послідовностей, проте, встановлена наявність СG-модулюса, з яким зв'язуються специфічні для гентингтину фактори регуляції транскрипції: SP1, PEAS, Sif, H2A [13, 33]. Найбільш консервативною є ділянка між 56 та 206 нуклеотидами промотера.

Функцію гентингтину в нормі однозначно не встановлено. Деякі дослідники висловлювали припущення, що цей білок слід відносити до протиапоптотичних агентів, на зразок BCL-2 білків. Проте, останні дані аналізу зв'язування гентингтину з певними молекулярними субстратами (білками NAR1, HIP1, мікротубулами, кальмодуліном, убіквітиновими адаптерами) свідчать, що гентингтин є, скоріш за все, елементом організації цитоскелету нейрона [16, 32, 35]. Опосередковано про це говорять і факти, отримані в дослідках з ембріональними стовбуровими клітинами [20], а також дані вивчення ембріогенезу стріарних ядер у трансгенних тварин з відсутнім геном гентингтину. Так, показано, що втрата гентингтину зумовлює порушення утворення синапсів між стріарними та субгаламічними ядрами [15, 21]. Проте, невідомі конкретні точки прикладання гентингтину в функціонуванні цитоскелету нейронів та інших класів клітин, отже, залишається відкритим питання про антиапоптотичну активність нормального гентингтину. Члени BCL-сімейства входять до структури цитоплазматичних мембран клітини, утворюючи в них специфічні канали і в такий спосіб регулюють нормальний розподіл іонів та метаболітів в цитоплазматичних компартментах, мітохондріях, а тому ці білки теж опосередковано є елементами функціонування цитоскелету [3].

В нормальному гені гентингтину кількість САG-триплетів не перевищує 37. При збільшенні кількості глутамінових амінокислот внаслідок так званої динамічної мутації [1], гентингтин набуває здатності утворювати високомолекулярні комплекси з убіквітиновими протеазами, білками SH3GL3, MYP (A, B, C), кальмодуліном, каспазою-8. Ці комплекси, завдяки наявності в структурі гентингтину глобулінових кінців, мають нещільну структуру, що забезпечує вільний доступ протеолітичних доменів до субстрату. Неактивна каспаза має низьку протеолітичну активність. Зв'язування кількох молекул каспази-8 зумовлює наближення активних центрів до точок відщеплення інгібуючих ділянок протеази, що забезпечує перехресну протеолітичну аутоактивацію цього ферменту. Активована каспаза-8 ініціює протеолітичний каскад активації інших членів сімейства каспаз. Це зумовлює початок апоптозного протеолізу, до якого приєднуються поступова деструктуризація цитоплазматичних мембран, пошкодження зовнішніх мембран мітохондрій, вивільнення в цитоплазму великої кількості кальцію, а також активаторів апоптозу мітохондрій (Araf-1, цитохром-С, каспаза-9) [9,34]. Кальцій, в свою чергу, активує ряд кінцевих ефекторів каскадного процесу: молекули фосфоліпаз, протеїназ та ДНКаз.

Через наявність великої кількості білків, здатних протидіяти апоптозу, клітина протягом певного часу перебуває в передапоптозному стані, що характеризується динамічною рівновагою між про- та антиапоптозними системами. Пусковим фактором для виникнення апоптозу під час ХГ є глутамат — один з активуючих медіаторів ЦНС.

При нормальному функціонуванні стріарних нейронів негативні ефекти глутамату компенсуються завдяки зазначеним захисним механізмам. Якщо ж кількість активних каспаз в нейроні заздалегідь збільшена, будь-яке зрушення зовнішньоклітинними агентами молекулярних процесів у бік апоптозу неодмінно спровокуватиме початок реалізації програми загибелі клітини. При ХГ стимуляція постсинаптичних рецепторів глутамату (AMPA-залежних, NMDA-залежних та метатропних) в дендритних шипиках стріарних нейронів спричиняє входження в дендрит великої кількості кальцію, натрію, активацію протеїназ типу А і С, фосфоліпази А, Nc-синтетази. Потрапивши з міжсинаптичного простору в клітину, кальцій через специфічні рецептори спричиняє вивільнення в цитоплазму так званого депонованого кальцію, що зумовлює значне підвищення кон-

центрації цього іона в цитоплазмі. Нейрон реагує на це активацією АТФ-залежних кальцієвих pomp, що відкачують його за межі цитоплазми: в мітохондрії, цистерни гладенького ендоплазматичного ретикулуму та в міжклітинний простір. Паралельно з цим відновлюється концентрація натрію і калію в цитоплазмі завдяки діяльності натрієво-калієвої АТФази. Утилізація глутамату з синаптичної щільності здійснюється гліальними клітинами, причому цей процес теж залежить від міжклітинної концентрації натрію, калію, хлору, та водню, а тому, за надмірного вивільнення глутамату та недостатності нейрональних систем, відновлення нормальної концентрації іонів, інтенсивність видалення цього медіатора з синаптичної щільності зменшується. Описані процеси призводять до гіперактивації мітохондріальних ферментних систем, що супроводжується збільшенням продукції перекисних радикалів, здатних пошкоджувати цитоплазматичні мембрани, в тому числі зовнішню мембрану мітохондрій, а також змінювати нативну конфігурацію багатьох цитоплазматичних білків та білків цитоскелету. Велика кількість активних протеїназ спричиняє гіперфосфорилування білкових сполук, що збільшує їх вразливість щодо протеолітичних систем клітини. Активовані протеїназами молекули фосфоліпази-А поглиблюють деструктуризацію ліпідних мембран. Все це зумовлює зниження функціональної активності компенсаторних протиапоптозних систем, насамперед, мітохондріальних [6, 9, 23, 24, 30]. Основним елементом захисту мітохондрій та цитоплазматичних мембран від наступаючого загрозового передапоптозного стану є BCL-2 білки [3]. Описані процеси спричиняють виснаження цієї протиапоптозної системи, що разом з наявністю великої кількості перекисних радикалів, кальцієвих протеаз, протеїназ та активованих гентингтином каспаз зумовлює активацію основних виконавців апоптозу: каспаз, ДНК-аз, фосфоліпаз. Таким чином, за наявності заздалегідь активованих патологічним гентингтином каспаз спровоковані глутаматом реакції набувають генералізованого характеру, і нейрон поступово зсувається в бік апоптозу (рис. 1).

Під час зазначених процесів відбувається протеолітичне розщеплення молекули гентингтину, яке торкається, як правило, глобулярної її частини (рис. 2) [22, 36]. Тому зв'язаними з протеазами залишаються лише поліглутамінові кінці гентингтину. Це зумовлює збільшення щільності прилягання одномоанітних за своєю просторовою структурою поліглутамінових N-

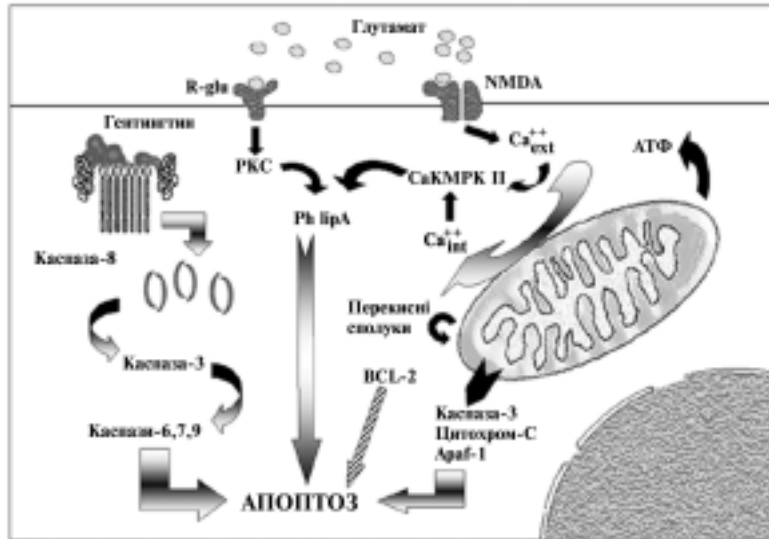


Рис.1. Молекулярні процеси активації апоптозу в нейронах смугастого тіла

кінців. З цього випливають два важливі наслідки: по-перше, адаптери протеаз відіграють роль своєрідних ущільнювачів залишків гентингтину, а також, оточені щільним шаром поліглутамінових трактів, уже не можуть виконувати свою основну функцію — активацію протеолітичних доменів. По-друге, протеолітичні домени не можуть ефективно взаємодіяти з своїми субстратами через високу просторову щільність розташування поліглутамінових залишків.

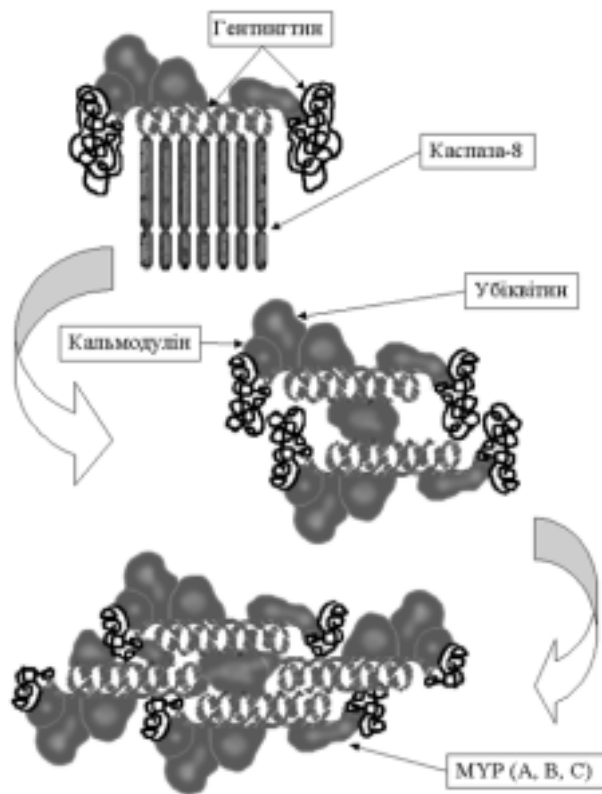


Рис.2. Утворення фібрил гентингтину

Отже, чим далі йде процес протеолізу гентингтину, тим меншою стає його швидкість, причому, ця тенденція прямує до граничного стану: утворення гомогенних включень, які фактично є скупченнями поліглутамінових трактів та білків, що втратили функціональну активність. Типовою є внутрішньоядерна локалізація таких включень [8, 11, 18, 32]. Проте, присутність цих елементів в ядрі є лише супутньою, а не обов'язковою умовою початку нейродегенеративного процесу [12, 21, 28, 29, 31]. Саме така локалізація включень зумовлена тим, що комплекси поліглутамінових трактів з убіквітином, як досить компактні структури, легко потрапляють в ядро і залишаються там недосяжними для лізосомальних та апоптозних протеаз аж до початку деструкції ядра.

Нейродегенеративний процес починається в клітинах ядер стріатума, при цьому руйнуються максимально навантажені нейрони. Оскільки більшість цих нейронів утворюють гальмівні синапси з сусідніми клітинами, їх збудливість зростає. Це зумовлює функціональне перенапруження нейроцитів, яке поглиблюється компенсаторною активацією фронтостріарної та внутрішньостріарної систем регуляції діяльності цих структур. Поряд з цим, зменшення гальмівних стріопалідарних еферентів (медіатором яких є гамааміномасляна кислота) зумовлює підвищення електричної активності нейронів блідої кулі, які внаслідок цього вступають на шлях апоптозу. Дегенеративного ураження зазнають нейрони чорної субстанції, зубчастого та субталамічних ядер. Лобова премоторна кора, перебуваючи в тісних морфофункціональних зв'язках з стріопалідарною системою, реагує

на ці процеси перерозподілом навантаження між топічними еферентами до клітин смугастого тіла: відбувається процес фокалізації активності навколо тих нейронів 3-го, 5-го та 6-го шарів кори, які зв'язані з клітинами смугастого тіла, що ще відносно нормально функціонують, тобто, активність та функціональна віддача яких найбільша. У такий спосіб забезпечується компенсація втрачених клітин смугастого тіла для збереження нормального функціонування всієї стріофронтальної асоціативно-рухової системи. В кінцевому результаті деструктивних процесів зазнають і вказані пірамідні нейрони лобової премоторної кори. Отже, структурні нейродегенеративні зміни під час прогресування ХГ є послідовним процесом компенсаторного функціонального перенапруження та гіперактивації нейронів з подальшою їх прискореною дегенерацією.

Як показали останні дослідження, в мозку існує регенеративна система, основу якої складає специфічна нейрональна стовбурова клітина, що потрапляє в тканину мозку як з епендимальної вистилки шлуночків, так і з кров'яного русла [4, 5, 14]. Ця стовбурова клітина може диференціюватися в гліальні та нейрональні елементи нервової тканини [7, 19, 25, 26]. Проте, між цими двома шляхами диференціації існує зв'язок реципрокного характеру: при стимуляції стовбурових клітин епідермальним фактором росту (EGF) вони перетворюються на гліюцити, при стимуляції фактором росту фібробластів-2 (FGF-2) — з них розвиваються зрілі нейрони [14]. Зрозуміло, що при значній кількості загиблених внаслідок апоптозу нейронів значно збільшується фагоцитарна активність мікроглії (апоптозні тільца значною мірою підвищують активність фагоцитуючих клітин). При цьому виділяється велика кількість факторів росту, насамперед, EGF, які спрямовують нейрональну стовбурову клітину на шлях диференціації за гліальним типом, тобто, зменшують і без того досить слабку регенерацію нейрональних елементів нервової тканини.

Останнім часом розробляється поняття про прискорену, або форсовану, еволюцію генетичного матеріалу на популяційному рівні. Нами запропонована гіпотеза, за якою інтенсивність мутаційних змін того чи іншого гена залежить від інтенсивності його використання. Недосконалі гени значно активуються внутрішньогеномними факторами транскрипції, що є проявом філогенетично давньої залежності між функціональною активністю гена та ступенем його активації. У зв'язку з значним зростанням функціональної значущості стріопалідарного а також

стріофронтального блоків в забезпеченні рухової активності ссавців, на певному етапі еволюції фокусом мікроеволюційних процесів було смугасте тіло та функціонально пов'язані з ним лобова асоціативна кора і ядра блідої кулі, чорної субстанції, субталамічного ядра. На рівні однієї особини це виражалось підвищенням вимог контролюючої системи мозку до якості функціонування рухової системи, що спричиняло постійне збільшення інтенсивності активуючих впливів на ієрархічні підрозділи цієї системи. Іншими словами, блоки генів активованих нейронів, що відповідають за морфофункціональні міжнейронні зв'язки, постійно перебували в стані невизначеної активації. Цей процес, що відбувався у великій кількості поколінь, залишав певні сліди в гаметах особин популяції. Ті особини, у яких структура генетичного блоку міжнейронних морфофункціональних зв'язків вимагала незначних мутаційних змін для отримання позитивного еволюційного ефекту (створення прообразу нової асоціативно рухової системи), були авангардом мікроеволюції. Ті ж особини, яким була потрібна велика кількість одночасних послідовних генетичних змін для досягнення позитивного ефекту, перебували у стані постійної невизначеної активації мутаційних перетворень структурних генів, яка через малу ймовірність не могла забезпечити необхідний мікроеволюційний прорив в структурі зазначеної частини геному. Тому такі особини були носіями безперспективного генетичного матеріалу в популяційному геномі. Виходячи з цього, виникнення мутації гентингтину було найбільш ймовірним саме у цих, так званих еволюційно резистентних особин, через постійну підвищену активність мутаційного процесу в їх геномі, відсутність позитивного стабілізуючого результату. Отже, прискорена елімінація таких особин, з цієї точки зору, була еволюційно виправданою, а тому гентингтиновий шлях цього процесу постає в філогенетичному плані як елемент універсального еволюційного механізму корекції форсованої еволюції, відбору еволюційно перспективних особин популяції. Популяції з наявністю чутливого до мутації гена гентингтину виявилися з еволюційної точки зору більш досконалими і значно швидше пройшли цей якісний еволюційний бар'єр, витіснивши популяції з меншою мутабельністю гентингтинового оперона. Захворювання Гентингтона, з такого погляду є своєрідним негативним залишком діяльності глобального еволюційного механізму під час еволюції ссавців.

Найбільш перспективним методом лікування захворювання Гентингтона є політопна ембріо-

нальна нейротрансплантація [2] з використанням спрямованого росту аксонів та дендритів ембріональних нервових клітин для відновлення нормальної структури мозку хворого. З цією метою пропонують блочне підсаджування мікроагрегатів ембріональної тканини в структури мозку, пошкоджені при цьому захворюванні; створення відповідних мікроембріональних умов навколо трансплантату шляхом локального введення певних факторів росту; створення методики спрямованого росту закінчень аксонів та дендритів нейронів для відновлення існуючих в неуразеному мозку між'ядерних зв'язків.

#### Список літератури

1. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Новый механизм мутации у человека : экспансия тринуклеотидных повторов // Генетика.—1995.—Т.11.—С.1478—1482.
2. Цымбалюк В.И., Верхоглядова Т.П., Слинко Е.И. Нейрохирургическое лечение психических заболеваний.—К.: Здоров'я, 1997.—294 с.
3. Adams J.M., Cary S. The BCL-2 protein family: arbiters of cell survival // Science.—1998.—V.281.—P.1322—1326.
4. Bjorhson C.R.R., Rietze R.L., Reynolds B.A. et al. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adapted by adult neural stem cells in vivo // Science.—1998.—V.283.—P.534—566.
5. Bjorklund A., Svendsen C. Breaking the brain-blood barrier // Nature.—1999.—V.397.—P.569—570.
6. Browne S.E., Ferrante R.J., Beal M.F. Oxidative stress in Huntington's disease // Brain Pathol.—1999.—V.9, N1.—P.147—163.
7. Cage F.H., Ray J., Fisher L.I. Isolation, characterization and use of stem cells from the CNS // Annu. Rev. Neurosci.—1995.—V.18.—P.159—192.
8. Fusco F.R., Chen Q., Lamoreaux W.J. et al. Cellular localization of huntingtin in striatal and cortical neurons in rats: lack of correlation with neuronal vulnerability in Huntington's disease // J. Neurosci.—1999.—V.19, N4.—P.1189—1202.
9. Green K.R., Reed J.C. Mitochondria and apoptosis // Science.—1998.—V.281.—P.1309—1312.
10. Gutekunst C.A., Li S.H., Yi H. et al. The cellular and subcellular localization of huntingtin-associated protein 1 (HAP1): comparison with huntingtin in rat and human // J. Neurosci.—1998.—V.18, N19.—P.7674—7686.
11. Gutekunst C.A., Li S.H., Yi H. et al. Nuclear and neuropil aggregates in Huntington's disease: relationship to neuropathology // J. Neurosci.—1999.—V.19, N7.—P.2522—2534.
12. Hazeki N., Nakamura K., Goto J., Kanazawa I. Rapid aggregate formation of the huntingtin N-terminal fragment carrying an expanded polyglutamine tract // Biochem. Biophys. Res. Commun.—1999.—V.256, N2.—P.361—366.
13. Holzmann C., Maueler W., Petersohn K. et al. Isolation and characterization of the rat huntingtin promoter // Biochem. J.—1998.—V.336.—P.227—234.
14. Johanson C. B., Momma S., Clake K.L. et al. Identification of neural stem cell in the adult mammalian central nervous system // Cell.—1999.—V.96.—P.25—34.
15. Karlovich C.A., John R.M., Ramirez L. et al. Characterization of the Huntington's disease (HD) gene homologue in the zebrafish *Ranio rerio* // Gene.—1998.—V.217.—P.117—25.
16. Li S.H., Gutekunst C.A., Hersch S.M., Li X.J. Association of HAP1 isoforms with a unique cytoplasmic structure // J. Neurochem.—1998.—V.71.—P.2178—2185.
17. Liu Y.F. Expression of polyglutamine-expanded huntingtin activates the SEK1-JNK pathway and induces apoptosis in a hippocampal neuronal cell line // J. Biol. Chem.—1998.—V.273.—P.28873—28877.
18. Maat-Schieman M.L., Korsman J.C., Smoor M.A. et al. Distribution of inclusions in neuronal nuclei and dystrophic neurites in Huntington disease brain // J. Neuropath. Experim. Neurol.—1999.—V.58.—P.129—137.
19. McKay R. Stem cells in the central nervous system // Science.—1997.—V.276.—P.66—71.
20. Metzler M., Chen N., Helgason C.K. Life without huntingtin: normal differentiation into functional neurons // J. Neurochem.—1999.—V.72, N3.—P.1009—1018.
21. McKusky J.R., Nasir J., Cicchetti F. et al. Neuronal degeneration in the basal ganglia and loss of pallidum-subthalamic synapses in mice with targeted disruption of the Huntington's disease gene // Brain Research.—1999.—V.818, N2.—P.468—479.
22. Orr H.T., Zoghbi H.Y. Reversing neurodegeneration : a promise unfolds // Cell.—2000.—V.101.—P.57—66.
23. Perez-Navarro E., Arenas E., Marco S., Alberch J. Intra-striatal grafting of a GKNF-producing cell line protects striatonigral neurons from quinolinic acid excitotoxicity in vivo // Europ. J. Neurosci.—1999.—V.11, N1.—P.241—249.
24. Perez-Severiano F., Escalante B., Rios C. Nitric oxide synthase inhibition prevents acute quinolinic acid-induced striatal neurotoxicity // Neuroch. Res.—1998.—V.23, N10.—P.1297—1302.
25. Reynolds B.A., Weiss S. Clonal and population analyses demonstrate that EGF-responsive mammalian embryonic precursors is a stem cell // Developmental Biol.—1996.—V.175.—P.1—13.
26. Reynolds B.A., Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian nervous system // Science.—1992.—V.255.—P.1707—1710.

27. Sanchez I., Xu C.J., Juo P. et al. Caspase-8 is required for cell death induced by expanded polyglutamine repeats // *Neuron*.—1999.—V.22, N3.—P.623—633.
28. Sathasivam K., Hobbs C., Turmaine M. Formation of polyglutamine inclusions in non-CNS tissue // *Hum. Molec. Genet.*—1999.—V.8, N5.—P.1813—1822.
29. Saudou F., Finkbeiner S., Kevys K., Greenberg M.E. Huntingtin acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with the formation of intranuclear inclusion // *Cell*.—1998.—V.95, N1.—P.55—66.
30. Schapira A.H. Mitochondrial involvement in Parkinson's disease, Huntington's disease, hereditary spastic paraplegia and Friedreich's ataxia // *Biochem. Biophys. Acta.*—1999.—V.1410, N2.—P.159—170.
31. Scherzinger E., Sittler A., Schweiger K. et al. Self-assembly of polyglutamine-containing huntingtin fragments into amyloid-like fibrils: Implications for Huntington's disease pathology // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1999.—V.96, N8.—P.4604—4609.
32. Sieradzan K.A., Mehan A.K., Jones L. et al. Huntington's disease intranuclear inclusions contain truncated, ubiquitinated huntingtin protein // *Experim. Neurol.*—1999.—V.156, N1.—P.92—99.
33. Sittler A., Walter S., Wedemeyer N. et al. SH3GL3 associates with the huntingtin exon 1 protein and promotes the formation of polyglutamine containing protein aggregates // *Mol. Cell*.—1998.—V.2, N4.—P.427—436.
34. Thornberry N.A., Lazebnik Yu. Caspases: enemies within // *Science*.—1998.—V.281.—P.1312—1316.
35. Walling H.W., Baldassare J.J., Westfall T.C. Molecular aspects of Huntington's disease // *J. Neurosci. Res.*—1998.—V.54, N3.—P.301—308.
36. Yamamoto A., Lucas J.J., Hen R. Reversal of neuropathology end dysfunction in conditional model of Huntington's disease // *Cell*.—2000.—V.101.—P.57—66.

#### Молекулярные и филогенетические аспекты патогенеза болезни Гентингтона

Цымбалюк В.И., Медведев В.В.

Хорея Гентингтона — наследственное демиелинизирующее заболевание, причиной которого является динамическая мутация гена белка гентингтина (4p16-3), что проявляется увеличением количества триплетных повторов нуклеотидов (GAG - кодирует глутамин) по сравнению с нормальным (37 повторов). Полиглутаминовые участки гентингтина приобретают способность связывать и активировать каспазу-8, которая инициирует апоптозный каскад, заканчивающийся гибелью нейронов структур мозга, специфических для этого заболевания. Предложена эволюционная трактовка возникновения этого заболевания как следствия необходимой мутации гентингтина в целях ограничения неуправляемых мутационных процессов, которые происходят во время так называемой форсированной эволюции. В современных условиях актуальным методом восстановления пораженных структур мозга является полилопная микрохирургическая трансплантация необходимого типа частично дифференцированных эмбриональных клеток, которые получают путем выращивания культуры стволовых клеток, с последующим формированием собственных зрелым нейронам этих структур внутримозговых связей.

#### The molecular and philogenetic aspects of the patogenesis of Huntington's disease

Tsybalyuk V.I., Medvedev V.V.

Huntington's chorea is a demyelinated hereditary disease, which is caused by the dynamic mutation of the huntingtin's gene (4p16-3), that drives to abnormal (more than 37 repetitions) increasing of GAG-triplets number (encodes glutamine). Polyglutamine tracts of the huntingtin acquire ability to interconnect and to activate caspase-8, which initiates apoptosis in the neurons of the brain structures specific for this disease. The evolutionary interpretation of this disease origin, as consequence of necessary huntingtin mutation of, with a view to the limitation of uncontrolled mutations rising, that takes place in forced evolution are proposed. In case of Huntington's disease, a modern method of restoring injured brain structures is a microsurgical polytopic transplantation of the necessary type of partially differentiated (in stem-cells cultures) embryonic cells into damaged structures with further formation of intracerebral intercourses intrinsic to ripe neurons of these structures.