**ДНК-наносенсор для детекции участков ДНК с большим количеством повторов**

***Перепелица Е.С.****1****, Романова А.А.****1****, Рубель М.С.****1*

*Студент, 1 курс магистратуры*

*1Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Россия*

*E-mail: perepelitsa@scamt-itmo.ru*

ДНК-наносенсоры являются перспективной технологией для диагностики инфекционных, наследственных и других социально значимых заболеваний. В основе работы ДНК-наносенсоров заложено действие дезоксирибозимного ядра (ДНКзим), которое способно расщеплять молекулы флуоресцентного субстрата, что и служит аналитическим сигналом. Для детекции используются олигонуклеотидные аналит-связывающие фрагменты, связанные с ядром и способные распознавать последовательности ДНК или РНК посредством гибридизации с ними. ДНК-наносенсоры обладают высокой специфичностью и чувствительностью [1], однако для дальнейшего развития технологии необходимо понимать возможность ее использования применительно к более сложным аналитам, содержащим, например, большое количество повторяющихся триплетов.

В данном проекте в качестве модели используется ген HTT, кодирующий хантингтин – белок, участвующий в патогенезе болезни Хантингтона. Ген содержит два значимых участка, имеющих гиперповторы: регионы polyQ и polyP. PolyQ кодирует полиглутаминовый повтор и содержит ряд копий кодона CAG. Если их число превышает 35, развивается болезнь Хантингтона, что связано с неправильной конформацией хантингтина [2]. PolyP кодирует полипролиновый повтор, и, согласно литературе, его наличие снижает риск развития болезни даже при длинном участке polyQ.

Для детекции гена HTT и его возможных вариантов, соответствующих риску развитию болезни или отсутствию этого риска, ДНК-наносенсор должен детектировать не только присутствие регионов polyQ и polyP, но и дифференцировать длину региона polyQ. Иными словами, сенсор должен выполнять функции логического вентиля. В работе предложена структура ДНК-наносенсора, который состоит из нескольких компонентов. Он имеет два детектирующих ДНКзима: первый распознает короткую последовательность участка polyQ, то есть его наличие, второй – его удлинение. При этом для каждого ДНКзима подбирается свой флуоресцентный субстрат. Также в состав сенсора входит олигонуклеотидная последовательность, распознающая присутствие участка polyP и заглушающая флуоресцентный сигнал от ДНКзима, детектирующего удлинение участка polyQ. Таким образом, в случае нормы, когда риск развития болезни Хантингтона снижен, ДНК-наносенсор сообщает один флуоресцентный сигнал, а при наличии риска за счет удлинения участка polyQ – два сигнала по двум каналам.

В настоящее время проект находится на стадии оптимизации компонента ДНК-наносенсора, распознающего короткий участок polyQ, при использовании синтетических субстратов.

*Работа поддержана грантом Министерства науки и высшей школы № FSER-2022-0009 и программой "Приоритет 2030".*

**Литература**

1. Kolpashchikov D. M. Evolution of Hybridization Probes to DNA Machines and Robots // Acc. Chem. Res. 2019. Vol. 52(7). P. 1949-1956.

2. Walker, F. O. Huntington's Disease // Lancet. 2007. Vol. 369. P. 218-228.