**Cоздание модельной клеточной линии с целью изучения протеостаза полноразмерного мутантного хантингтина (ключевого фактора развития болезни Хантингтона)**

***Готманова Н.Н.1, Бачева А.В.1***

*Инженер 1-й категории*

*1Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,*

*химический факультет, Москва, Россия*

*E-mail: got.nataliia@gmail.com*

Болезнь Хантингтона (Гентингтона, БХ) — тяжелое наследственное неизлечимое нейродегенеративное заболевание, фундаментальным генетическим фактором которого является патологическая мутация в гене *HTT*, кодирующем хантингтин (Htt), повсеместно экспрессируемый белок массой около 350 кДа [1]. Хантингтин вблизи своего N-конца содержит полиглутаминовый (полиQ-) тракт, кодируемый сплошными CAG-тринуклеотидными повторами в первом экзоне *HTT*, и, благодаря особенностям своей структуры, координирует ряд жизненно важных процессов в цитоплазме и ядрах нейронов. Мутантный вариант хантингтина (mHtt) с удлиненным полиQ-трактом склонен к образованию труднорастворимых внутриклеточных агрегатов, которые способны вызвать протеостатический коллапс в нейронах, их дисфункцию и гибель [2].

Механизмы утилизации агрегатов мутантного хантингтина посредством убиквитин-протеасомной системы, шаперонов и аутофагии являются предметом ряда современных исследований [3]. Однако молекулярные события, связывающие образование агрегатов и возникновение дисбаланса протеостаза, а также причины протеотоксичности агрегированных форм мутантного хантингтина до сих пор детально не установлены. В большинстве исследований протеостаза mHtt задействован лишь экзон 1 белка (82 а.о.), что не способно воспроизвести полный репертуар БХ-ассоциированных молекулярных нарушений [2]. В связи с этим всестороннее изучение протеостаза полноразмерных форм нормального и мутантного хантингтина в различных модельных системах остается актуальным. Работа направлена на создание клеточной модели болезни Хантингтона и выявление особенностей функционирования протеолитической машинерии клетки в рамках созданной модели, а также на определение способности протеасомы и других протеаз расщеплять белки и пептиды, содержащие удлиненные полиглутаминовые фрагменты. Для этого созданы модельные трансгенные клеточные линии на основе клеток нейробластомы Neuro-2а с индуцибельной экспрессией нормального либо мутантного полноразмерного хантингтина. Методом иммуноцитохимического окрашивания клеток продемонстрировано образование цитоплазматических и внутриядерных агрегатов мутантного хантингтина. Наличие хантингтина в составе данных агрегатов дополнительно подтверждено с помощью подхода filter trap assay. В рамках данных моделей показано влияние сверхэкспрессии форм хантингтина на активность протеасомы, а также на продукцию протеасомных субъединиц и регуляторов. Применение подобных моделей для тестирования библиотек соединений может способствовать выявлению новых терапевтических средств, способных улучшить состояние пациентов с болезнью Хантингтона.

*Авторы выражают благодарность Бобик Т.В. (ИБХ им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН) и Ежову А.А. (МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет) за вклад в проведение экспериментов, обработку и интерпретацию полученных данных.*

**Литература**

1. Saudou F., Humbert S. The Biology of Huntingtin // Neuron. 2016. Vol. 89, № 5. P. 910–926.

2. Illarioshkin S.N. et al. Molecular Pathogenesis in Huntington’s Disease // Biochemistry Moscow. 2018. Vol. 83, № 9. P. 1030–1039.

3. Jimenez-Sanchez M. et al. Huntington’s Disease: Mechanisms of Pathogenesis and Therapeutic Strategies // Cold Spring Harb Perspect Med. 2017. Vol. 7, № 7. P. a024240.