**ДНК-наносенсор для детекции гиперповторов в гене *HTT* при болезни Хантингтона**

***Перепелица Е.С., Рубель М.С.***

*Студент, 2 курс магистратуры*

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

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

Болезнь Хантингтона — это наследственное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся хореей, когнитивными и психиатрическими нарушениями. Причина болезни — мутация в гене *HTT*, который кодирует белок хантингтин, участвующий в эмбрио- и нейрогенезе. В структуре этого белка есть полиглутаминовый повтор (polyQ), который в норме содержит не более 35 копий глутамина. При мутации участок polyQ расширяется, нарушая структуру хантингтина. Мутантные формы хантингтина склонны к образованию токсичных нерастворимых олигомеров. За участком polyQ также находится полипролиновый повтор (polyP), образующий спираль, которая повышает растворимость белка и снижает токсическое влияние его мутантной формы [1].

При нейродегенеративных заболеваниях характерно клинические симптомы появляются гораздо позднее патологических изменений в мозге. Между тем ранняя диагностика нейродегенеративных заболеваний обеспечивает «окно вмешательства» для профилактики и предотвращения болезни.

В настоящее время болезнь Хантингтона диагностируется с помощью ПЦР и секвенирования. Эти методы имеют ряд недостатков, например, использование дорогостоящего оборудования. Методы нейровизуализации (МРТ, ЭЭГ и др.) недостаточны для постановки диагноза. Альтернативным методом диагностики болезни Хантингтона могут выступить ДНК-наносенсоры — гибридизационные зонды, способные детектировать целевые последовательности ДНК.

В данном проекте ведется разработка мультикомпонентного ДНК-наносенсора, состоящего из нескольких бинарных ДНК-конструкций на основе РНК-расщепляющего ДНКзима 10-23. Каждая из конструкций содержит аналит-связывающие фрагменты, совмещенные с половинами каталитического ядра ДНКзима. В систему также входит флуоресцентный субстрат — олигонуклеотид с сайтом для разрезания ДНКзимом, на концах которого находятся флуорофор и тушитель. При распознавании целевой последовательности ДНК происходит пространственная сборка каталитического ядра, после чего оно расщепляет флуоресцентный субстрат, что приводит к регистрации флуоресценции.

Разрабатываемый ДНК-наносенсор состоит из трех компонентов, способных распознавать: (1) короткий участок polyQ; (2) длинный участок polyQ; (3) участок polyP. В каждом случае используются отдельные флуоресцентные субстраты, несущие следующие пары флуорофоров и тушителей: (1) FAM—BHQ1, (2) JOE—BHQ1, (3) Cy5—BHQ2. На данный момент ведется тестирование этих компонентов на синтетических аналитических последовательностях в составе плазмид.

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

**Литература**

1. Ross C. A., Tabrizi S. J. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. Lancet Neurol. 2011. Vol. 10(1). P. 83-98.
2. Darnell G. et al. Flanking polyproline sequences inhibit β-sheet structure in polyglutamine segments by inducing PPII-like helix structure //J Mol. Biol. 2007. Vol. 374(3). P. 688-704.
3. Kolpashchikov D. M. Evolution of hybridization probes to DNA machines and robots. Acc. Chem Res. 2019. Vol. 52(7). P. 1949-1956.