

Протеин-киназы бактериофагов как ингибиторы бактериального иммунитета

Научный руководитель – Исаев Артем Борисович

Колотова Вера Алексеевна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия

E-mail: vera_kolotova@list.ru

Бактериофаги - вирусы, заражающие бактерий. Взаимодействие бактериофагов с бактериями представляет собой “гонку вооружений”: бактерии выработали разнообразные механизмы рестрикции вирусной инфекции, в то время как бактериофаги используют стратегии ингибирования или обхода защиты бактерий. Недавно было показано что вирусные протеин-киназы с низкой субстрат-специфичностью являются ингибиторами бактериальных иммунных систем. Киназа Gp07 фага T7 состоит из 3-х доменов: N-концевой киназного домена (NTD), альфа-спирального линкера (coiled coil, CC) и C-концевого домена (Shut-off, CTD). Еще в 1970-х было показано что Gp07 фага T7 ингибирует клеточную транскрипцию, но связана ли эта активность с Shut-off или киназным доменом до сих пор не установлено. В данной работе мы поставили цель установить вклад каждого из доменов киназы фага T7 в клеточную токсичность и анти-иммунную функцию. Также нами был обнаружен новый вариант вирусной киназы (f.259). Этот белок не гомологичен Gp07 фага T7, и не содержит CC и Shut-off домены, но также проявляющий анти-иммунную функцию.

Для определения роли каждого из доменов Gp07 был проведен анализ жизнеспособности клеток при экспрессии как полной киназы, так и ее отдельных доменов. Было установлено, что основным фактором, определяющим клеточную токсичность, является домен Shut-off в комбинации со спиральным линкером. Данные моделирования AlphaFold3 указывают на потенциальное взаимодействие Shut-off с субъединицами бактериальной РНК-полимеразы, что может лежать в основе наблюдаемой цитотоксичности. Мы также показываем, что помимо контроля клеточного метаболизма, Gp07 является ингибитором систем бактериального иммунитета. Экспрессии одного лишь киназного домена Gp07 достаточно для подавления активности разнообразных систем рестрикции-модификации (PM), включая типы I (EcoB, EcoR124) и III (EcoP1). В тоже время, для других иммунных систем Gp07 выступает как триггер. Наша работа показывает, что наличие Gp07 активизирует PM-подобную систему BREX и токсин-антитоксин систему ShosTA. В свою очередь f.259 обладает пониженной токсичностью в сравнении с Gp07, вероятно из-за отсутствия shut-off домена, однако также ингибирует ряд бактериальных иммунных систем, а именно: PM типа I (EcoB, EcoK1, EcoR124), III (EcoP1), а также PM-подобную систему BREX.

Наша работа показывает что вирусные протеин-киназы с низкой субстрат-специфичностью являются эффективными ингибиторами иммунного ответа бактерий и показывает что в случае фага T7, киназа также содержит дополнительный Shut-off домен связанный с цитотоксичностью.