

Разработка таргетной терапии с помощью генетически модифицированных бактериофагов P1 и P2 на основе системы CRISPR-Cas9 для эрадикации патогенного штамма E.coli O83:H1

Научный руководитель – Терлецкий Валерий Павлович

Федин Е.С.¹, Подовалова Н.Ю.²

1 - Ленинградский государственный университет имени А.С. Пушкина, Санкт-Петербург, Россия, *E-mail: egorfedindrom327@gmail.com*; 2 - Ленинградский государственный университет имени А.С. Пушкина, Санкт-Петербург, Россия, *E-mail: elainewoods@yandex.ru*

Заболевания, вызываемые патогенными штаммами кишечной палочки, представляют угрозу для жизни человека, поэтому разработка эффективной терапии является актуальной задачей. Одним из токсигенных штаммов E.coli является O83:H1, который вызывает заболевания ЖКТ и проявляет устойчивость к нескольким антибиотикам [5]. Бактериофаги способны преодолевать адаптивные механизмы защиты бактерий и могут быть использованы при терапии инфекционных заболеваний. Целью данной работы стала разработка конструкции (in silico) генетически модифицированного бактериофага P1, специфически взаимодействующего на штамм E.coli O83:H1 GenBank: CP001855.1 с использованием технологии CRISPR-Cas9. Для создания нужных последовательностей ДНК бактериофагов предполагается замена участка протоспейсера бактериофага P1 с AGTTGC на CTCAC, а также для бактериофага P2 с GCTAT на ATATT, направленная на увеличение эффективности связывания и разрезания Cas-белком [3]. Опираясь на расчеты OligoCalc, данные конструкции не будут образовывать шпиклек.

В заключении, разработанный CRISPR-модифицированный бактериофаг P1 демонстрирует высокую специфичность и эффективность против E. coli O83:H1 in vitro, преодолевая ограничения классической фаговой терапии [1,2]. Для внедрения в клинику необходимы:

Доклинические испытания на животных моделях [6]. Изучение долгосрочных последствий применения генно-инженерных фагов [2]. Оптимизация доставки фагов в кишечник [4]. Данные конструкции должны быть проверены in vitro.

Источники и литература

- 1) Бактериофаги как альтернатива антибиотикам в лечении инфекции // Клиника лабораторной диагностики. – URL: <https://kdl.ru/patient/blog/bakteriofagi>
- 2) Экспериментальные подходы к таргетному редактированию гена CFTR с помощью CRISPR-CAS9 // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2018. – № 2. – С. 2. – URL: https://vestnik.rsmu.press/files/issues/vestnik.rsmu.press/2018/2/2018-2-2_ru.pdf?lang=ru
- 3) Altshuler D., Pollara V.J., Cowles C.R., Van Etten W.J., Baldwin J., Linton L., Lander E.S. An SNP map of the human genome generated by reduced representation shotgun sequencing // Nature. – 2000. – Vol. 407. – P. 513–516.
- 4) Doudna J.A., Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9 // Science. – 2014. – Vol. 346, no. 6213. – P. 1258096.
- 5) Escherichia coli Serotype O83:H1 Overview // Ontosight. – URL: <https://ontosight.ai/glossary/term/escherichia-coli-serotype-o83-h1-overview-679fb9d338099fda3c02e78c>
- 6) Kortright K.E., Chan B.K., Koff J.L., Turner P.E. Phage therapy: A renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria // Cell Host & Microbe. – 2019. – Vol. 25, no. 2. – P. 219–232.