

## Воздействие метаболитов *Paenibacillus peoriae* MBV-2 на раковые клетки предстательной железы линий LNCaP и PC3.

<sup>1,2</sup>Рыццов Г.К., <sup>1</sup>Абашина Т.Н., <sup>1</sup>Антипова Т.В., <sup>1</sup>Баскунов Б.П., <sup>1</sup>Лауринавичюс К.С.,  
<sup>1,2</sup>Земскова М.Ю., <sup>1</sup>Вайнштейн М.Б.

<sup>1</sup>ФИЦ «Пушинский научный центр биологических исследований РАН»,  
Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН,  
<sup>2</sup>Московский областной университет, г. Москва; gleb.8.ristsoff@gmail.com

Ранее было предположено, что эпифитные бактерии могут продуцировать экзометаболиты подавляющие рост клеток эукариотов, в том числе опухолевых клеток (Abashina et al., 2016). В поддержку этой гипотезы был выделен эпифитный штамм *Paenibacillus* sp. MBV-2, подавляющий рост некоторых мицелиальных грибов (Абашина и др., 2018). В настоящей работе представлены результаты поиска активных экзометаболитов штамма и проверка их воздействия на опухолевые клетки.

В качестве испытуемых объектов использовали клетки рака простаты LNCaP и PC3, которые культивировали в среде RPMI 1640, дополненной 10% бычьей сывороткой (FBS), стрептомицином и пенициллином. Клетки поддерживали при 37°C при 5% CO<sub>2</sub> во влажной атмосфере. Анализ роста клеток проводили в динамике в CO<sub>2</sub>-инкубаторе с использованием xCELLigence (DP Instrument, ACEA Biosciences). Система xCELLigence включает 16-луночные электронные сенсорные планшеты для исследований роста клеток. Дно лунок планшетов покрыто золотыми электродами, раковые клетки при росте прикрепляются к золотым электродам, их адгезия определяет протекание электрического тока, рост клеток в соответствии с принятой методикой рассчитывали на основе изменений электрического сопротивления при помощи программного обеспечения устройства.

В ходе проведения работ испытуемый штамм MBV-2 был идентифицирован как *Paenibacillus peoriae*. Антифунгальные свойства среды культивирования с экзометаболитами были подтверждены на ряде штаммов мицелиальных грибов. В среде культивирования методами хроматографии и масс-спектрометрии были выявлены и идентифицированы пептиды с молекулярными массами (М) 883, 897, 948 и 961 Да, сходные с фузарицидинами, подавляющими плесневые грибы (Патент WO / 2016/020371, 2014) и 2,12-диметилтетрадекановая кислота (М=256 Да).

Воздействия продуцируемой кислоты и экстракта культуральной среды на раковые клетки показано на рисунке 1. Показано отсутствие значительного ингибирующего действия 2,12-диметилтетрадекановой кислоты на рост клеток рака предстательной железы. Культивирование опухолевых клеток в присутствии экстракта приводило к уменьшению количества жизнеспособных клеток LNCaP и PC3 в зависимости от вносимой дозы и времени культивирования.

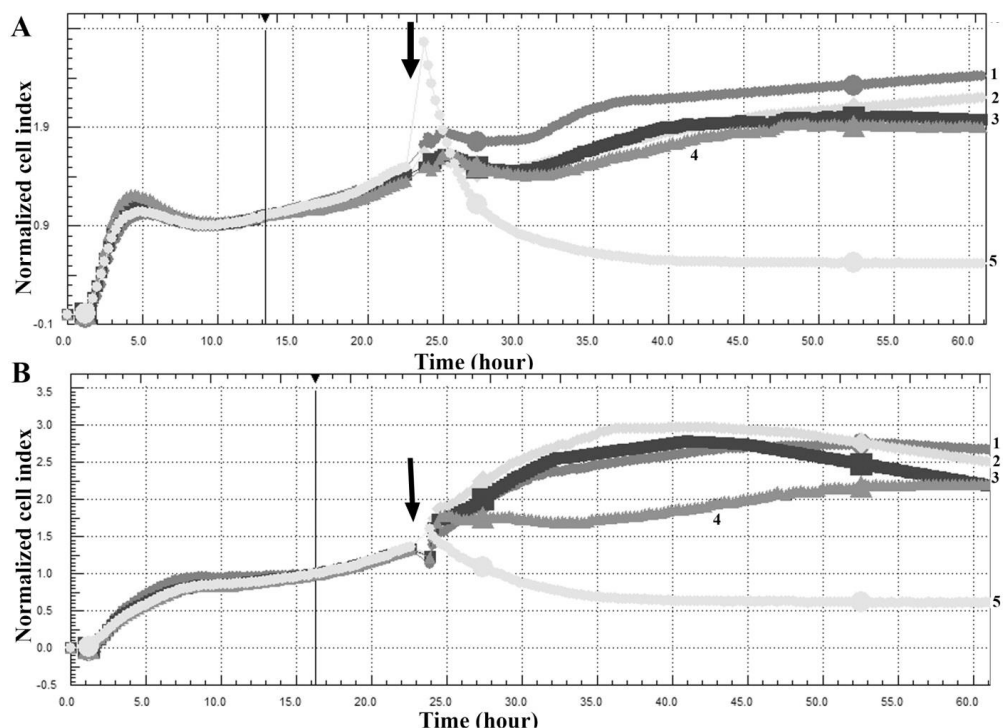


Рис. 1 Воздействия выделенной 2,12-диметилтетрадекановой кислоты и бутанольного экстракта культуральной среды *P. peoriae* MBV-2 на рост клеток LnCaP (A) и PC3 (B) по данным системы xCELLigence. Стрелка на графике указывает время добавления кислоты и экстракта. Ось абсцисс - время культивирования, часы; ось ординат - нормализованный клеточный индекс. 1 - контроль; 2 - кислота, 10 мг/л; 3 - кислота, 20 мг/л; 4 - экстракт, 10 мг/л; 5 - экстракт - 100 мг/л.

При внесении 10 мг/л экстракта снижение клеточной адгезии наблюдали уже через 2 часа после добавления веществ, на что указывало 4,88% снижение значений клеточного индекса для LNCaP и 9,81% для клеток PC3. Через 24 часа значения индекса снижались до 25,9% для LnCaP и 32,18% для клеток PC3 по сравнению с контролем.

При внесении 100 мг/л экстракта снижение значений клеточного индекса составило - 81,1% для LnCaP и 76,64% для клеток PC3 относительно контроля. Гибель раковых клеток была также подтверждена прямыми микроскопическими наблюдениями.

Таким образом, впервые показано, что экзометаболиты *P. peoriae* MBV-2 обладают цитотоксическими свойствами для клеток рака предстательной железы.

#### Литература

1. К., Vainshtein M. Suppositional area for the search of bacterial products for anticancer therapy. *Medical Hypotheses*. 2016. V. 92. P. 54–56. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.04.036
2. Абашина Т.Н., Шорохова А.П., Кочкина Г.А., Озерская С.М., Вайнштейн М.Б. Подавление фитопатогенных бактерий и мицелиальных грибов метаболитами *Raenibacillus* sp. MBV-2. *Актуальная биотехнология*. 2018. Вып. 3 (26). С. 357-361.
3. Патентная заявка «Противогрибковые штаммы *Raenibacillus*, соединения типа фузарицидинов и их применение». WO / 2016/020371. Дата приоритета 04.08.2014.