

## **РОЗРОБКА БАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕСТ-СИСТЕМИ ДЛЯ ПЕРВИННОГО СКРИНІНГУ РЕЧОВИН З ПОТЕНЦІЙНОЮ ПРОТИПУХЛИННОЮ АКТИВНІСТЮ**

Перерва Т. П., Дворник А.С., Можилевська Л.П., Кунах В.А.

*Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ, Україна*

Тестування препаратів на протипухлинну активність передбачає використання, як правило, лабораторних тварин та культур клітин ссавців, що визначає складність та високу фінансову вартість необхідних досліджень. Тому важливим є подальший пошук і розробка нових та дешевих тест-систем, використання яких дозволяло б проводити первинний скринінг великої кількості речовин за короткий час з подальшим їх дослідженням у класичних тест-системах.

Метою роботи був аналіз придатності описаного нами раніше MS2-індукованого мутанта *E.coli* Lys-23 [1, 2] для швидкого первинного скринінгу речовин з антипухлинною активністю. Пропонований мутантний штам характеризується вищою швидкістю росту та ділення порівняно з клітинами дикого типу *E.coli* 3000, підсиленням цієї різниці на збіднених середовищах, зміною морфології клітин, зміною структурної та функціональної організації мембран та оболонки, збідненням антигенної структури, збереженням основних функцій генетичного апарату, що в сукупності з іншими ознаками відповідає формальним ознакам трансформованої клітини еукаріот. Така подібність дозволяє припустити, що мутантні клітини *E. coli* Lys-23 можуть виявитися чутливішими, ніж клітини дикого типу *E. coli* 3000, до інгібуючого впливу сполук, для котрих вже встановлена протипухлинна активність. Такий результат міг би стати передумовою для подальшого вивчення чутливості мутантного штаму до протипухлинних засобів з відомим механізмом дії та розробки бактеріальної тест-системи для широкого скринінгу речовин різного походження на наявність протипухлинної активності.

У роботі вивчали чутливість дикого та мутантного штамів до двох груп екстрактів:

1) для яких показана наявність протипухлинної активності – екстракт рододендрона жовтого *Rhododendron luteum* L. (*R. luteum*), люб'язно наданий Дзюбою О.І. (Національний Ботанічний сад ім. М.М.Гришка НАН України), екстракти біомаси культивованих клітин женьшеня справжнього *Panax ginseng* C. A. Mey. (*P. ginseng*) та родіоли рожевої *Rhodiola rosea* L. (*Rh. rosea*); екстракт натурального кореня родіоли рожевої *Rh. rosea* нат. [3-6] (відділ генетики клітинних популяцій Інституту молекулярної біології і генетики НАН України).

2) для яких антипухлинна активність не показана – екстракти біомаси культивованих клітин полісціасу папоротелистого *Polyscias filicifolia* Bailey (*P. filicifolia*) та унгернії Віктора *Ungernia victoris* Vved. ex Artjuschenko (*U. victoris*) (відділ генетики клітинних популяцій Інституту молекулярної біології і генетики НАН України).

Встановлено, що екстракти біомаси клітин *P. filicifolia* та *U. victoris* не пригнічують росту клітин *E. coli* ні дикого, ні мутантного типу і навіть виявляють стабільну тенденцію до посилення росту обох штамів, хоча цей ефект і не досягав достовірного рівня.

У той же час екстракт *R. luteum*, який у широкому діапазоні концентрацій (1-10%) не виявив достовірного впливу на ріст клітин дикого типу, у цих же дозах інгібував ріст мутантної культури на декілька порядків.

Екстракт *Rh. rosea* інгібував ріст клітин обох типів у високих концентраціях (20 та 40%), не впливав на їх ріст у низьких дозах (3 та 5%) і демонстрував чітку вибірккову дію у концентрації 10% – дещо посилював ріст клітин дикого типу та значно пригнічував ( $11,89 \pm 3,45\%$  залишкового росту) ріст мутантних клітин.

Екстракт *P. ginseng* у діапазоні доз 2,5-10% практично не впливав на ріст обох культур, у дозі 14% пригнічував його однаковою мірою, а у концентрації 20% демонстрував вибірккову дію – сильне інгібування росту

мутантних клітин ( $12,2 \pm 3,49\%$  залишкового росту) на тлі достовірно слабшого інгібування росту клітин дикого типу ( $54,33 \pm 7,37\%$  залишкового росту).

Отже, випробувані рослинні препарати з відомою антиканцерогенною активністю зберігають свою вибіркочу дію і у бактеріальній системі *E. coli* дикого та мутантного типів, демонструють чітку індивідуальну залежність від дози і за своєю інгібуючою активністю можуть бути розташовані в послідовності *R. luteum* > *Rh. rosea* > *P. ginseng*.

Таким чином, описана нами бактеріальна система виглядає перспективною для її розробки як тест-системи, придатної для скринінгу сполук рослинного, а можливо й іншого походження, на наявність у них потенційної протипухлинної активності, що реалізується не на організмовому, а на клітинному рівні, з паралельною реєстрацією відсутності або низького рівня токсичності для нормальних клітин.

1. Перерва Т.П., Малюта С.С. Система MS2-індуцированных мутантов *E.coli* по F-фактору // В кн.: Молекулярная биология. – 1984, вып.38. – С.81-90.
2. Pererva T.P. Some properties of MS2-induced bacterial mutants // Биополимеры и клетка. – 1998. – т. 14, № 3. – С. 231-237.
3. Дзюба О.І., Головка Е.А. Сапоніни рододендрона жовтого та їх біологічна активність // Физиология и биохимия культурных растений. – 2000. – т. 32, № 6. – С. 469-473.
4. Беспалов В.Г., Лимаренко А.Ю., Давыдов В.В., Войтенков В.О., Молоковский Д.С., Овсянников А.И., Слепян Л.И., Александров В.А., Миронова Л.В., Сацыперова И.Ф. Антикканцерогенные и противоопухолевые свойства препаратов из биомассы *Panax ginseng* С.А. Меу и его германий-селективных штаммов // Раст. ресурсы. – 1993. – Т. 29, вып. 4. – С. 1-13.
5. Бочарова О.А., Серебрякова Р.В. Испытание препаратов растительного происхождения для профилактики и нетоксической терапии онкологических заболеваний на экспериментальных моделях // Вестник РАМН. – 1994. – № 2. – С. 52-55.
6. Бочарова О.А., Фигурин К.М., Серебрякова Р.В., Филиппова Т.Г., Барышников А.Ю. Коррекция препаратом *Rhodiola rosea* адгезии клеток уротелия и иммунного статуса у больных поверхностным раком мочевого пузыря // Иммунология. – 1994. – № 1. – С. 51-54.