

УДК 537.621.4:553.061.2:579.262:599.89

**С.В. Горобець,
О.Ю. Горобець,
К.О. Бутенко,
Ю.М. Чиж**

БІОМІНЕРАЛІЗАЦІЯ МАГНІТНИХ НАНОЧАСТИНОК БАКТЕРІАЛЬНИМИ СИМБІОНТАМИ ЛЮДИНИ

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут»
факультет біотехнології і біотехніки
кафедра біоінформатики
(зав. – С.В. Горобець)
пр. Перемоги, 37, Київ, 03056, Україна
National technical university of Ukraine
«Kyiv polytechnical institute»
Department of biotechnology and biotechnics
chair of bioinformatics
Peremogi av., 37, Kiev, 03056, Ukraine
e-mail: pitbm@ukr.net

Ключові слова: магнітні наночастинки, біомінералізація, бактерії людини
Key words: magnetic nanoparticles, biomineralization, human's bacteria

Реферат. Биоминерализация магнитных наночастиц бактериальными симбионтами человека. Горобець С.В., Горобець О.Ю., Бутенко Е.А., Чиж Ю.Н. Проведен биоинформационный анализ бактериальных симбионтов (БС) человека для изучения процесса биоминерализации биогенных магнитных наночастиц (БМН). Для этого в данной работе был осуществлен сравнительный анализ аминокислотных последовательностей белков магнитосомёного островка магнитотаксисных бактерий (МО МТБ) с белками БС человека с использованием программы "BLAST - online". Установлено, что ряд БС человека могут быть потенциальными продуцентами магнитных наночастиц, что подтверждается экспериментальными работами других авторов. Учитывая полученные результаты, показано, что взаимодействие между опухолевыми клетками и некоторыми штаммами БС человека может происходить за счет сил магнитодипольного взаимодействия, возникающего между эндогенными магнитными наночастицами опухолевых клеток и эндогенными магниточувствительными частицами бактерий.

Abstract. Biomineralization of magnet nanoparticles with bacterial symbionts of man. Horobets S.V., Horobets O.Yu., Butenko K.O., Chyzh Yu.M. Bioinformational analysis of human's bacterial symbionts (BS) to study the process of biomineralization of biogenic magnetic nanoparticles (BMN) was conducted. For this purpose in this paper a comparative analysis of amino acid sequences of proteins of magnetosome island of magnetotactic bacteria (MI MTB) with human BS proteins using the program "BLAST-online" was made. A number of human BS may be potential producers of magnetic nanoparticles as evidenced by the experimental work of other authors. Considering obtained results it was shown that the interaction between tumor cells and some strains of human's BS may occur due to the forces of magnetic dipole interaction, occurring between the endogenous magnetic nanoparticles of tumor cells and endogenous magnetosensitive particles of bacteria.

Одним з пріоритетних напрямів фундаментальних і прикладних досліджень у сучасній онкології є створення нових протипухлинних препаратів. Відсутність вибіркової дії відомих препаратів і їх висока загальна токсичність змушує дослідників проводити подальший пошук нових і вдосконалення існуючих ліків, розвивати методи цілеспрямованої доставки лікарських препаратів до пухлин та ін.

Значний науковий інтерес представляють дослідження з магнітокерованої доставки лікарсь-

ких препаратів, інкапсульованих у біосумісне середовище разом з магнітними наночастинками [4]. Останні дозволяють за допомогою зовнішнього магнітного поля дистанційно концентрувати магнітні носії в локальних біологічних структурах при створенні векторних систем доставки ліків у пухлинні клітини [4]. Перспективним у цьому напрямку є використання модифікованих бактеріальних симбіонтів (БС) людини, таких як біфідобактерії, кишкові палички та інші. Крім притаманних симбіонтам людини

властивостей, таких як рухливість, чутливість до антибіотиків, модифіковані БС здатні експресувати терапевтичні білки з протипухлинною активністю [6]. Таким чином, використання БС відкриває нові перспективні стратегії в лікуванні раку [5].

При цьому відомо, що низка анаеробних мікроорганізмів [16], у тому числі БС людини, здатні до біосинтезу ендогенних магнітних наночастинок [15]. Однак переваги використання мікроорганізмів з цими магніточутливими включеннями для лікування раку порівняно з немагнітними штамми на сьогодні не досліджено. Так само, як і генетичний механізм біомінералізації магніточутливих включень симбіонтами людини є відкритим питанням, незважаючи на те, що вже виявлено генетичну основу біомінералізації магнітних наночастинок у магнітотаксисних бактерій (МТБ) [11], досліджено гени так званого магнітосомного острівця (МО МТБ) та їх функціональну класифікацію [7].

Тому мета роботи – виявити генетичну основу механізму біомінералізації магніточутливих включень у БС людини та виявити нових потенційних продуцентів магнітних наночастинок серед штамів БС людини, геноми яких повністю секвеновано. Для цього в роботі здійснено вирівнювання послідовностей амінокислотних залишків білків MamA, MamB, MamE, MamO, MamM МО МТБ, без яких не можлива біомінералізація наночастинок магнетиту, та білків БС людини, геноми яких повністю секвеновано, для виявлення можливих гомологів. Для підтвердження гомології застосовано стандартні методи оцінки статистичної значущості відповідних вирівнювань та проведено порівняння відомих функцій білків MamA, MamB, MamE, MamO, MamM МО МТБ з відомими функціями вирівняних з ними білків БС людини. У зв'язку з поставленою задачею в роботі також показано переваги використання магніточутливих штамів БС людини як векторів для протипухлинної терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для встановлення ступеня гомології білків МО МТБ з білками БС у цій роботі було здійснено порівняльний аналіз амінокислотних послідовностей зазначених білків, використовуючи програму „BLAST-online”, і оцінено статистичну значущість вирівнювань білкових послідовностей [10].

У біоінформаційному аналізі процесу біомінералізації біогенних магнітних наночастинок

(БМН) були використані дані з бази даних NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) про повні геноми таких БС: *Lactobacillus* (*L. fermentum* IFO 3956, *L. plantarum* JDM1, *L. acidophilus* 30SC), *Propionibacterium propionicum* F0230a, *Bifidobacterium adolescentis* ATCC 15703, *Escherichia coli* 541-15, *Bacteroides* sp. 3_1_19, *Peptostreptococcus anaerobius* VPI 4330, *Clostridium tetani* E88, *Bacillus* (*B. subtilis* BSn5 та *B. cereus* VD131).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Біогенні кристалічні внутрішньоклітинні магнітні наночастинок

Проведений біоінформаційний аналіз вирівнювань білків МО МТБ з білками БС людини показав наявність білків, гомологічних до відповідних білків МО МТБ, у таких БС як *Lactobacillus fermentum* IFO 3956, *Bacteroides* sp. 3_1_19, *Clostridium tetani* E88, *Bacillus subtilis* BSn5 та *Bacillus cereus* VD131, *Escherichia coli* 541-15 (табл. 1). У зв'язку з цим про їх потенційну здатність до біомінералізації кристалічних внутрішньоклітинних магнітних наночастинок (у тому числі магнетиту), об'єднаних у ланцюжки, свідчать гомологія та спільні функції білків БС з білками МО МТБ, без яких неможлива біомінералізація кристалічних магнітних наночастинок, а також з білком MamK, який відповідає за формування їх ланцюжків. Також такий висновок підтверджується біоінформаційним аналізом ступеня гомології білків МО МТБ з цілою низкою інших анаеробних мікроорганізмів [8].

Вирівнювання, наведені в таблиці 1, біоінформаційні дослідження робіт [1, 2] та експериментальні дослідження [15, 16] показують, що для біомінералізації БС людини внутрішньоклітинних кристалічних частинок магнетиту, об'єднаних у ланцюжки, обов'язковою є наявність близьких гомологів білків МО МТБ: MamA, MamB, MamE, MamO, MamM та гомологів білка MamK.

Біогенні внутрішньоклітинні аморфні магніточутливі системи (або включення)

Проведений біоінформаційний аналіз ступеня гомології білків МО МТБ з білками БС людини показав, що такі БС людини як *Lactobacillus plantarum* JDM1, *Lactobacillus acidophilus* 30SC, *Propionibacterium propionicum* F0230a, *Bifidobacterium adolescentis* ATCC 15703, *Peptostreptococcus anaerobius* VPI 4330 (табл. 2) потенційно здатні до синтезу аморфних магнітних наночастинок, які мають назву аморфних магніточутливих систем (або включень).

Порівняння білків МО МТБ та білків БС людини

Організм	<i>L. fermentum</i> (IFO 3956)					
Назва білка МО МТБ	MamA	MamB	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	6e-04	2e-05	6e-10	1e-09	1e-25	5e-11
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	28%	25%	27%	29%	41%	24%
Організм	<i>Bacteroides</i> (sp. 3_1_19)					
Назва білка МО МТБ	MamA	MamB	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	1e-07	2e-39	7e-33	6e-15	2e-35	2e-07
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	27%	29%	30%	29%	46%	26%
Організм	<i>Clostridium</i> (E88)					
Назва білка МО МТБ	MamA	MamB	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	5e-12	3e-43	2e-37	4e-14	2e-35	6e-14
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	33%	32%	31%	29%	45%	28%
Організм	<i>B. subtilis</i> (BSn5)					
Назва білка МО МТБ	MamA	MamB	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	1e-07	4e-45	8e-32	6e-06	5e-33	6e-11
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	25%	33%	31%	25%	39%	25%
Організм	<i>E. coli</i> (541-15)					
Назва білка МО МТБ	MamA	MamB	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	3e-06	1e-37	1e-25	9e-11	3e-36	2e-04
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	25%	31%	28%	29%	39%	25%
Організм	<i>B. cereus</i> (VD131)					
Назва білка МО МТБ	MamA	MamB	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	2e-05	5e-40	8e-32	3e-06	2e-25	1e-11
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	27%	31%	31%	25%	39%	25%

Вирівнювання, наведені в таблиці 2, біоінформаційні дослідження робіт [1, 2] та експериментальні дослідження [15, 16] показують, що для біомінералізації БС людини аморфних внутрішньоклітинних магніточутливих включень на

основі сполук заліза обов'язковою є наявність близьких гомологів білків МО МТБ: MamB, MamE, MamO, MamM, а для формування ними ланцюжків наявність гомологів білка MamK.

Таблиця 2

Порівняння білків МО МТБ та білків БС людини

Організм	<i>L. plantarum</i> (JDM1)					
Назва білка МО МТБ	MamA	MamB	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	0,035	6e-05	4e-07	7e-06	7e-26	5e-12
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	28%	37%	25%	26%	40%	26%
Організм	<i>L. acidophilus</i> (30SC)					
Назва білка МО МТБ	MamA	MamB	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	0,002	2e-11	4e-12	3e-06	3e-23	1e-13
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	23%	24%	24%	25%	39%	28%
Організм	<i>Propionibacterium</i> (F0230a)					
Назва білка МО МТБ	MamA	MamB	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	0.086	5e-17	6e-21	1e-06	6e-18	0,003
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	39%	27%	25%	25%	37%	27%
Організм	<i>Peptostreptococcus</i> (VPI 4330)					
Назва білка МО МТБ	MamA	MamB	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	0.056	7e-14	1e-12	2e-06	5e-26	2e-07
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	31%	27%	30%	24%	41%	25%
Організм	<i>Bifidobacterium</i> (ATCC 15703)					
Назва білка МО МТБ	MamA	MamB	MamM	MamO	MamE	MamK
Е-число	-	2e-06	2e-07	2e-11	5e-25	-
Відсоток ідентичних амінокислотних залишків	-	23%	21%	25%	41%	-

Некристалічні магнітні структури не завжди формують ланцюжки [1, 15]. У роботі [15] показано, що в досліджуваних бактеріальних клітинах *Lactobacillus plantarum* VKM В-2209 ці структури були представлені сферичною фор-

мою (іноді утворюючи ланцюжки вздовж довгої осі клітини) при вирощуванні клітин на кров'яному агарі, а при вирощуванні бактерій на синтетичному середовищі з додаванням хелатного заліза утворювались мембрано-

асоційовані включення неправильної форми [15]. Оскільки в базі даних NCBI геном магніточутливого штаму *Lactobacillus plantarum* VKM B-2209 відсутній, то в таблиці 2 та в роботі [15] представлені інші штами *Lactobacillus plantarum*, для яких немає експериментальних даних про здатність до біомінералізації магніточутливих систем.

Проведені в цій роботі дослідження показують, що окремі штами всіх розглянутих мікроорганізмів можуть бути потенційними продуцентами наночастинок магнетиту або магніточутливих наноструктур. Адже всі білки генів MO MTB, без яких не можлива біомінералізація кристалічних наночастинок магнетиту та аморфних магніточутливих включень, а саме MamB, MamE, MamA, MamK, MamO, MamM, мають високий ступінь гомології з білками БС людини,

що характеризується спільним фолдингом за значенням *E*-числа відповідних вирівнювань.

Аналіз експериментальних даних [15, 16] та біоінформаційний аналіз у цій роботі та низці попередніх робіт [1, 2], показав, що білок MamA може брати участь у формуванні кристалічної структури магнетиту. У разі відсутності близьких гомологів цього білка в БС людини можливе формування аморфних магніточутливих включень.

Аналіз відомих функцій гомологів білків MO MamB, MamE, MamA, MamO, MamM та MamK у досліджених у цій роботі БС людини показав, що гомологи цих білків мають спільні відомі функції з відповідними білками MO MTB (табл. 3). При цьому використовувалась інформація про білки MO MTB та БС людини, яка міститься в базі даних NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein>).

Таблиця 3

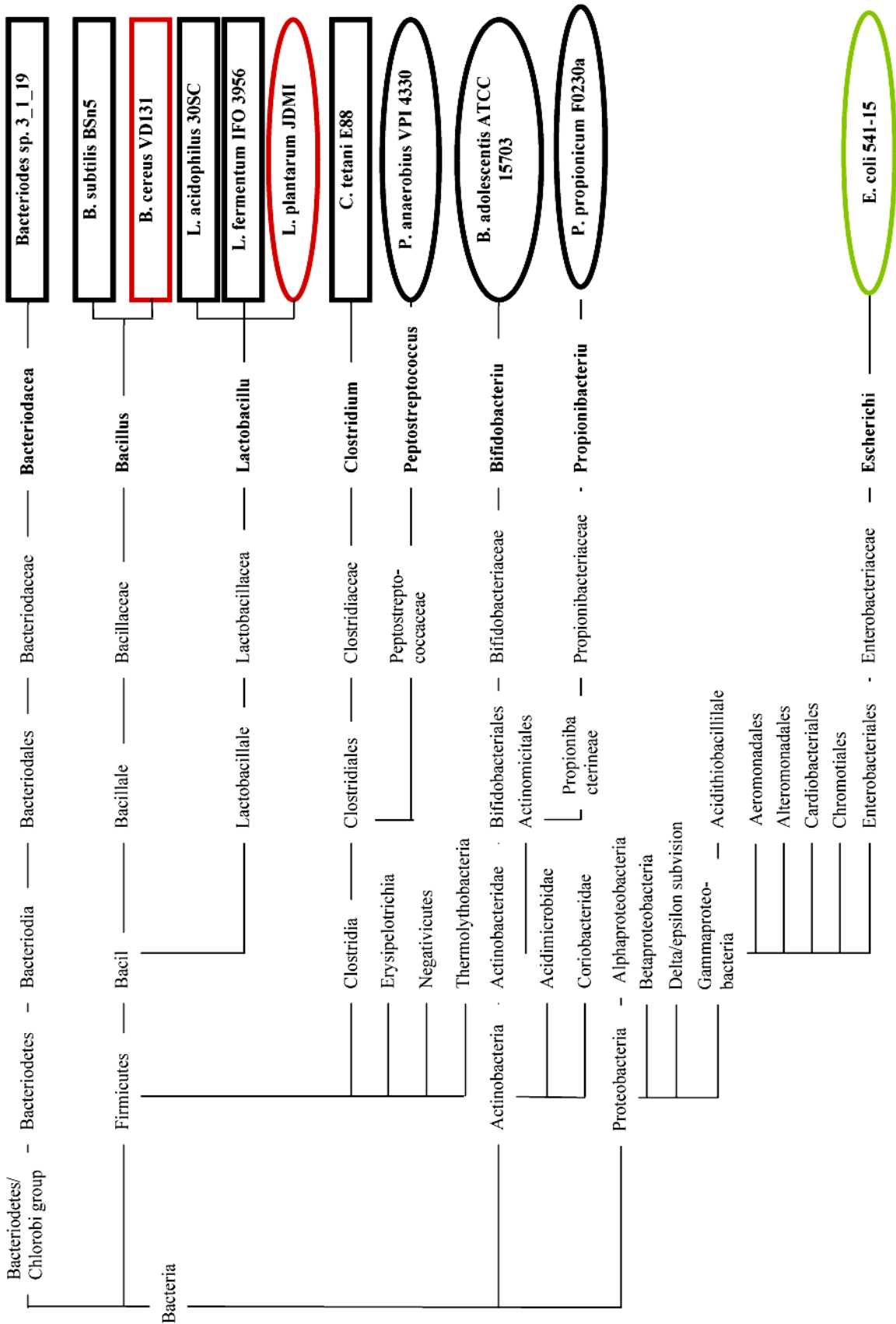
Порівняння відомих функцій білків MO MTB та білків гомологів БС людини

Назва та функції білка MO MTB	Назва та функції гомологічного білка симбіонтів людини
MamM – транспортер катіонів Co, Zn, Cd.	MMT1 - транспортер катіонів Co, Zn, Cd. Мембранні білки, які підвищують чутливість до двовалентних іонів металів, таких як Co, Zn, Cd. Ці білки є насосами викачки, що видаляють ці іони з клітини.
MamB – транспортер катіонів Co, Zn, Cd.	
MamE – серинова протеаза. PDZ домен трипсиноподібної серинової протеази залучений до відгуку на тепловий шок, функції шаперонів, апоптозу, за впізнавання субстрату і/або його зв'язування.	Trypsin_2 - трипсин-подібна серинова протеаза. Бере участь у процесах, пов'язаних з сигнальною та захисною системою і розвитком клітини. Родина трипсин-подібних серинових протеаз, залучена до відповіді на тепловий шок, системи захисту від деяких бактерій та ін.
MamO – серинова протеаза	
MamA містить домен TPR залучений до функцій білок-білкових взаємодій, функцій шаперонів, клітинного циклу, транскрипції, транспорту білків.	Перед назвою домену дати назву білка БС, який містить цей домен TPR – тетратрикопептид. TPR-домен бере участь у білок-білкових взаємодіях, транспорті білків
MamK – білок муреїнового каркаса клітинної стінки.	MreB_like - білок цитоскелету бактерій, гомолог еукаріотичного актину формує спіральні філаменти, подібні до актинових мікрофіламентів.

Філогенетичний аналіз

Для встановлення еволюційного взаємозв'язку між вищезазначеними близькими гомологами білків MO MTB та БС людини побудовано філогенетичне дерево (рис.), яке показує, які саме штами БС людини потенційно здатні до біомінералізації наночастинок магнетиту або аморфних магніточутливих включень.

Уточнення результатів біоінформаційного аналізу про роль гомологів білків MO MTB у БС людини в процесі біомінералізації біогенних магнітних наночастинок або магніточутливих структур може бути здійснено за рахунок поповнення баз даних повними геномами БС та появи нових експериментальних даних про штами БС, здатні до такої біомінералізації.



Вкорінене дерево бактеріальних симбіонтів (БС) людини (потенційні продуценти виділено жирним)

□ – штами БС, що здатні до синтезу кристалічних наночастинок; ○ – штами БС, що здатні до синтезу магнітоцупливих включень аморфної природи; ○ – штами БС, в яких біоінформативний аналіз підтверджується експериментальними даними про біомінералізацію магнітних наночастинок [5]; ○ – штами БС, повні геноми яких відсутні у базі даних, але є експериментальні дані про біомінералізацію магнітних наночастинок [5].

Взаємодія наночастинок магнетиту та магніточутливих наноструктур з магнітними наночастинами пухлинних клітин

Відомо, що підвищений рівень наночастинок магнетиту спостерігається у клітинах раку молочної залози, яєчників, яєчка, меланому, менингіоми, гліобластоми, астроцитому, гліоми, карциноми Ерліха та метастазуючих пухлин [12, 13].

У роботах [8, 14] показано, що БС людини локалізуються в оточенні пухлинних клітин, які характеризуються гіпоксією. При цьому БС виділяють гідролітичні ферменти, в тому числі протеази й ліпази, для руйнування пухлинних клітин та використання їх як поживного субстрату. При цьому механізм накопичення БС в оточенні пухлинних клітин не є повністю зрозумілим [8, 14]. Виявлення цього механізму є дуже актуальною проблемою, оскільки модифіковані БС використовуються для створення векторних систем доставки ліків у пухлинні клітини [4, 5, 6]. При цьому перспективним може бути використання тих штамів БС, які є продуцентами наночастинок магнетиту або магніточутливих наноструктур у зв'язку з можливістю їх спрямованої доставки із застосуванням зовнішніх магнітних полів.

Отже, якщо магніточутливі штами анаеробних бактерій (тобто такі, що здатні до біосинтезу біогенних магнітних наночастинок), наприклад *Clostridium novyi* NT, використовуються як специфічні протипухлинні вектори, то цілком зрозуміло, що взаємодія між ними та пухлинними клітинами відбувається в тому числі за рахунок сили магнітодипольної взаємодії, що виникає між ендogenousними магнітними наночастинами пухлинних клітин та ендogenousними магніточутливими частинками бактерій. Ця сила має близький порядок величини до сил специфічного зв'язування антиген-антитіло у випадку наявності ланцюжків наночастинок магнетиту в складі векторних систем доставки ліків [3]. Тому її важливо враховувати та використовувати при проектуванні систем для доставки лікарських форм [3]. Оскільки в пухлинних клітинах міститься приблизно в 10 разів більше наночастинок магнетиту, ніж у здорових [12, 13], то сила магнітодипольної взаємодії магнітокерованої лікарської форми з пухлинними клітинами значно більша, ніж зі здоровими, і може фактично розглядатися як додаткова сила специфічного зв'язування БС та пухлинних клітин [3].

ВИСНОВКИ

1. Методами біоінформатики проведено порівнювання білків МО МТБ з білками БС людини. Показано, що такі штами БС людини, як *Lactobacillus fermentum* IFO 3956, *Bifidobacterium adolescentis* ATCC 15703, *Bacteroides* sp. 3_1_19, *Clostridium tetani* E88, *Bacillus subtilis* BSn5 та *Bacillus cereus* VD131 можуть бути потенційними продуцентами внутрішньоклітинних кристалічних наночастинок магнетиту. Встановлено, що такі бактеріальні штами БС людини, як *Lactobacillus plantarum* JDM1, *Lactobacillus acidophilus* 30SC, *Propionibacterium propionicum* F0230a, *Escherichia coli* 541-15, *Peptostreptococcus anaerobius* VPI 4330 можуть бути потенційними продуцентами внутрішньоклітинних аморфних магніточутливих включень на основі сполук заліза.

2. Дослідження показали, що штами БС людини *L. fermentum* IFO 3956, *E. coli* 541-15, *Bacteroides* sp. 3_1_19, *Clostridium tetani* E88, *Bacillus subtilis* BSn5 та *Bacillus cereus* VD131 мають білки – близькі гомологи білків МО МТБ, без яких неможлива біомінералізація магнітних наночастинок, та білка *mamK*, який відповідає за утворення ланцюжка кристалізованого магнетиту, що підтверджується експериментальними [14, 15, 16] та біоінформаційними методами [1, 9].

3. Показано, що штами БС людини *Lactobacillus plantarum* JDM1, *L. acidophilus* 30SC, *Bifidobacterium adolescentis* ATCC 15703, *Propionibacterium propionicum* F0230a мають білки – близькі гомологи білків *MamB*, *MamE*, *MamO*, *MamM*, *MamK* та не мають близьких гомологів білка *MamA*. На основі експериментальних [8, 15, 16] та біоінформаційних досліджень [1, 9], проведених у цій роботі, висунута гіпотеза, що білок *MamA* та його близькі гомологи в БС людини беруть участь у синтезі (формуванні) кристалічної структури магнітних наночастинок.

4. Показано, що бактеріальні симбіонти людини можуть накопичуватися в злоякісних пухлинних тканинах, у тому числі за рахунок сили магнітодипольної взаємодії, що виникає між ендogenousними магнітними наночастинами пухлинних клітин та ендogenousними магніточутливими наночастинами БС людини.

5. На основі проведених досліджень можна стверджувати, що практично серед всіх розглянутих у цій роботі БС людини є штами, які здатні до біомінералізації внутрішньоклітинних кристалічних магнітних наночастинок або аморфних магніточутливих структур.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Біоінформаційний аналіз білків магнітосомного острівця магнітотаксисних бактерій та білків анаеробів / С.В. Горобець, О.Ю. Горобець, Ю.М. [та ін.] // VIII міжнар. наук.-практ. конф. «Radostim-2012. Мікробні біотехнології: актуальність і майбутнє». – К., 2012. – С. 97-98.
2. Генетична регуляція та фенотиповий прояв властивостей біогенних магнітних наночастинок у магнітотаксисних бактерій і людини / С.В. Горобець, О.Ю. Горобець, Д.В. Сівенок [та ін.] // Наукові вісті НТУУ«КПІ». – 2012. – №3. – С.18-23.
3. Магнитодипольное взаимодействие эндогенных магнитных наночастиц с магнитолипосомами при целевой доставке лекарств / С.В. Горобець, О.Ю. Горобець, Ю.Н. Чиж [и др.] // Биофизика. – 2013. – Т. 58, № 3. – С. 488-494.
4. Першина А.Г. Использование магнитных наночастиц в биомедицине / А.Г. Першина, А.Э. Сазонов, И.В. Мильто // Бюл. сибирской медицины. – 2008. – № 2. – С. 70-78.
5. Bacteria in cancer therapy: a novel experimental strategy / S. Patyar, R. Joshi, D. Prasad [et al.] // J. Biomed. Science. – 2010. – Vol. 17, N 1. – P. 21-28.
6. Chwanrow K.A. Bacteria as vectors for gene therapy of cancer / K.A. Chwanrow, M.C. Baban, O.G. Deirdre // Bioengineered Bugs. – 2010. – Vol. 1, N 6. – P. 385-394.
7. Comprehensive genetic dissection of the magnetosome gene island reveals the step-wise assembly of a prokaryotic organelle / D. Murat, A. Quinlan, H. Vali [and other] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2010. – Vol. 107, N 12. – P. 5593–5598.
8. Gastrointestinal Stromal Tumor in a Patient with Neurofibromatosis: Abscess Formation in the Tumor Leading to Bacteremia and Seizure / M. Kitagawaa, T. Kohb, N. Nakagawab [et al.] // Case Rep Gastroenterol. – 2010. – N 4. – P. 435-442.
9. Gorobets S.V. Functions of biogenic magnetic nanoparticles in organisms / S.V. Gorobets, O.Yu. Gorobets // J. Functional Materials. – 2012. – Vol. 19, N 1. – P. 18-26.
10. Lesk A.M. Introduction to Bioinformatics / A.M. Lesk. – N.Y.: Oxford University Press, 2008. – 225 p.
11. Lohbe A. Functional Analysis of the Magnetosome Island in Magnetospirillum gryphiswaldense: The mamAB Operon Is Sufficient for Magnetite Biomineralization / A. Lohbe, S. Ullrich, E. Katzmann // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, N 10. – P. 45-51.
12. Magnetic iron compounds in the human brain: a comparison of tumour and hippocampal tissue / F. Brem, A. Hirt, M. Winklhofer [et al.] // J. R. Soc. Interface. – 2006. – N 3. – P. 833–841.
13. Magnetic nanostructures in tumour cells / V.F. Chekhun, S.V. Gorobets, O.Yu. Gorobets [et al.] // Res. Bul. National Acad. Sciences Ukraine. – 2011. – N 9. – P. 12-21.
14. Mellaert L. Clostridium spores as anti-tumour Agents / L. Mellaert, S. Barbe, J. Anne // TRENDS Microbiology. – 2006. – Vol. 14, N 4. – P. 190-196.
15. New magnet-sensitive structures in bacterial and archaeal cells / M. Vainshtein, N. Suzina, E. Kudryashova [et al.] // Biology Cell. – 2002. – Vol. 94. – P.29–35.
16. Richard B.F. Biologically induced mineralization by bacteria / B.F. Richard // Reviews Mineralogy Geochemistry. – 2013. – N 54. – P. 95-114.

REFERENCES

1. Gorobets SV, Gorobets OYu, Chyzh YuM, Dem'yanenko IV. [Bioinformatic analysis of proteins of magnetosome island of magnetotactic bacteria and protein of anaerobes. VIII International scientific conference «Radostim-2012. Microbial biotechnology: current and future»]. Kyiv, 19-22 November 2012;97-98. Ukrainian.
2. Gorobets SV, Gorobets OYu, Sivenok DV, Chyzh YuM. [Genetic regulation and phenotypic manifestations of properties of biogenic magnetic nanoparticles in magnetotaxis bacteria and humans]. Naukovi visti NTUU«KPI». 2012; 3:18-23. Ukrainian.
3. Gorobets SV, Gorobets OYu, Chyzh YuN, Sivenok DV. [Magnetic dipole interaction of endogenous magnetic nanoparticles with magnetoliposomes for targeted drug delivery]. Biophysics. 2013;58:488-494. Ukrainian.
4. Pershina AG, Sazonov AE, Milto IV. [Application of magnetic nanoparticles in biomedicine]. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2008;2:70-78. Russian.
5. Patyar S, Joshi R, Prasad D, Prakash A. Bacteria in cancer therapy: a novel experimental strategy. Journal of Biomedical Science. 2010;17:21-1.
6. Chwanrow KA, Baban MC, Deirdre OG. Bacteria as vectors for gene therapy of cancer. Bioengineered Bugs. 2010;1:385-6.
7. Murat D, Quinlan A, Vali H, Komeili A. Comprehensive genetic dissection of the magnetosome gene island reveals the step-wise assembly of a prokaryotic organelle. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107:5593–12.
8. Kitagawaa M, Kohb T, Nakagawab N, Kondoa Y, Nishiob M, Ogurob A, Sakakura C. Gastrointestinal Stromal Tumor in a Patient with Neurofibromatosis: Abscess Formation in the Tumor Leading to Bacteremia and Seizure. Case Rep Gastroenterol. 2010; 4: 435–442.
9. Gorobets SV, Gorobets OYu. [Functions of biogenic magnetic nanoparticles in organisms]. Journal “Functional Materials”.2012;19:18-26. Ukrainian.
10. Lesk AM. Introduction to Bioinformatics. Oxford University Press. – N.Y.: Published in the United States by Oxford University Press, 2008;225.
11. Lohbe A, Ullrich S, Katzmann E. Functional Analysis of the Magnetosome Island in Magnetospirillum gryphiswaldense: The mamAB Operon Is Sufficient for Magnetite Biomineralization. PLoS One. 2011;6:45-51.

12. Brem F, Hirt AM, Winklhofer M, Frei K, Yonekawa Y, Wieser HG, Dobson J. Magnetic iron compounds in the human brain: a comparison of tumour and hippocampal tissue. *J. R. Soc. Interface.* 2006;3:833–41.

13. Chekhun VF, Gorobets SV, Gorobets OYu, Demyanenko IV. [Magnetic nanostructures in tumour cells]. *Research bulletin of the National Academy of Sciences of Ukraine.* 2011;9:12-21. Ukrainian.

14. Mellaert L, Barbe S, Anne J. Clostridium spores as anti-tumour Agents. *TRENDS in Microbiology.* 2006;14:190-6.

15. Vainshtein M, Suzina N, Kudryashova E, Ariskina E. New magnet-sensitive structures in bacterial and archaeal cells. *Biology of the Cell.* 2002;94:29–35.

16. Richard BF. Biologically Induced Mineralization by Bacteria. *Reviews in Mineralogy and Geochemistry.* 2013;54:95-114.

Стаття надійшла до редакції
17.10.2013



УДК 546.59:543.272.82]:661.8...745:612.014.46:591.33-092.9

В.Ф. Шаторна,
В.І. Гарець,
Е.М. Білецька* ,
Н.М. Онул* ,
О.О. Нефьодова,
С.С. Островська,
С.В. Степанов,
Н.І. Діхно

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МОДИФІКУЮЧОГО ВПЛИВУ НАНОАКВАХЕЛАТУ ЦИТРАТУ ЗОЛОТА НА ЕМБРИОТОКСИЧНІСТЬ АЦЕТАТУ СВИНЦЮ У ЩУРІВ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра медичної біології, фармакогнозії та ботаніки
(зав. – д. мед. н., проф. В.І. Гарець)
вул. Севастопольська, 19, Дніпропетровськ, 49027, Україна
кафедра загальної гігієни*
(зав. – д. мед. н., проф. Е.М. Білецька)
пл. Жовтнева, 4, Дніпропетровськ, 49027 Україна
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"
Department of Medical Biology, Botany and Pharmacognosy
Sevastopolskaja str., 19, Dnipropetrovsk, 49005, Ukraine
e-mail: verashatornaya@yandex.ru
Department of General Hygiene*
Oktyabrskaya sq., 4, Dnipropetrovsk, 49027, Ukraine
e-mail: verashatornaya@yandex.ru*

Ключові слова: нанометали, цитрат золота, ацетат свинцю, ембріогенез
Key words: nanometals, gold citrate, lead acetate, embryogenesis

Реферат. Экспериментальное исследование модифицирующего влияния наноаквахелата цитрата золота на эмбриотоксичность ацетата свинца у крыс. Шаторная В.Ф., Гарец В.И., Белецкая Э.Н.*, Онул Н.М.*, Нефедова О.О., Островская С.С., Степанов С.В., Дихно Н.И. Среди современных исследований в области нанобиотехнологий лишь незначительная их часть посвящена исследованию влияния нанометаллов на органы репродуктивной системы и эмбриогенез. При этом если функции отдельных металлов-микроэлементов изучены достаточно хорошо, то физиологическая роль такого ультрамикроэлемента, как золото, все еще