

**ВИЗНАЧЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ ГОМОЛОГІВ МАМ-БІЛКІВ
МАГНІТОТАКСИСНИХ БАКТЕРІЙ У ЛЮДИНИ З ОНКОЛОГІЧНИМИ
ТА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

Спірідонова А.В., Горобець С.В.

КШ ім. Ігоря Сікорського, pitbm@ukr.net

Поява та розвиток онкологічних і нейродегенеративних захворювань супроводжується підвищенням рівня заліза в тканинах. Показано, що накопичення заліза не обумовлене змінами рівня феритину або трансферину, а надлишок заліза присутній у формі магнетиту – магнітного оксиду заліза, що був виявлений у зразках пухлинних тканин та тканин мозку людей, хворих на нейродегенеративні захворювання [1,2].

В роботах [3,4] показано зв'язок між розвитком онкологічних та нейродегенеративних захворювань та підвищенням рівня біогенних магнітних наночастинок в уражених тканинах, що може слугувати прогностичним індикатором. Таким чином, можна припустити, що визначення закономірностей зміни експресії гомологів основних мам-білків магнітотаксисних бактерій у людини та пошук їх зв'язків з онкологічними і нейродегенеративними захворюваннями дозволяє визначити серед відомих гомологів основні, відповідальні за підвищення кількості біогенних магнітних частинок при цих захворюваннях.

З огляду на функціональне призначення, білки магнітосомного острівця можна поділити на два класи: білки без яких не відбувається процес біомінералізації магнетиту (MamA, MamB, MamM, MamE, MamO) та регуляторні білки, які задіяні в контролі форми, розмірів та структурної організації БМН в МТБ (MamQ, MamL, MamI, MamK, MamJ, MamD, MamF, MamC, MamG, MamY, MamX, MamZ, MamP, MamT, MamR та MamS) [5].

При пошуку гомологів мам-білків МТБ у людини за допомогою веб-сервісу BLAST було визначено 16 гомологів основних мам-білків МТБ з найкращими вагою вирівнювання послідовностей та значенням E-value: PEX5, ANAPC7, CDC23, CDC27, DPAGT, SGTA (гомологи MamA); SLC30A4, SLC30A9, SLC39A3, SLC39A4 (гомологи MamB та MamM), HTRA1, HTRA2, HTRA3, HTRA4 (гомологи MamE та MamO); SCRIB, PDZD3, PDZK1 (гомологи MamE) [6].

За допомогою інформації про рівень експресії гомологів мам-білків МТБ при онкологічних захворюваннях, представлений в базі даних The Cancer Genome Atlas, визначено закономірне зростання рівня експресії при 16 видах раку для білків PEX5 та ANAPC7 (гомологи MamA), SLC39A3 та SLC39A4 (гомологи MamB та MamM), HTRA4 (гомолог MamO та MamE) та SCRIB (гомолог MamE). При дослідженні локалізації гомологів мам-білків МТБ у людини за допомогою бази даних Ensemble встановлено пари генів SCRIB-SLC39A4, DPAGT-PDZD3 та SLC39A3-SGTA, які потенційно можуть бути зчепленими генами. Аналіз мутацій в консервативних доменах за допомогою веб-сервісу ClinVar показав

зв'язок з нейродегенеративними захворюваннями білків PEX5, DPAGT, HTRA1, HTRA2 та SCRIB, а також зв'язок HTRA2 з онкологічними захворюваннями за умови мутацій у відповідних генах. В контексті асоціацій з онкологічними та нейродегенеративними захворюваннями, при аналізі метаболічних шляхів, представлених в базі даних KEGG, найбільшу увагу привертають гени CDC23, CDC37 та ANAPC7, залучені до регуляції клітинного циклу та метаболічного шляху розвитку вірусу Т-клітинної лімфоми типу 1, ген SLC39A4, що приймає участь в поглинанні мінеральних речовин, гени HTRA2 та SCRIB, залучені до регуляції апоптозу, ген HTRA2, залучений до розвитку нейродегенеративних захворювань, та SCRIB, що обумовлює розвиток вірусного карциногенезу та гострого мієлоїдного лейкозу за умови мутацій у відповідних генах.

За сукупністю отриманих даних, серед проаналізованих гомологів найбільша кількість асоціацій з онкологічними та нейродегенеративними захворюваннями спостерігається для білків PEX5 (гомолог MamA), ANAPC7 (гомолог MamA), HTRA4 (гомолог MamE та MamO), SCRIB (гомолог MamE) та SLC39A3 (гомолог MamB та MamM) та SLC39A4 (гомолог MamB та MamM) за умови мутацій у відповідних генах. Отримані дані дозволяють зробити припущення, що білки PEX5, ANAPC7, SGTA, SLC39A3, SLC39A4, HTRA4 та SCRIB є основними гомологами mam-білків магнітотаксисних бактерій у людини та зумовлюють підвищення рівня БМН при онкологічних та нейродегенеративних захворюваннях. Виявлені білки є не тільки маркерами білків біомінералізації БМН у людини, а і маркерами злоякісних новоутворень при діагностиці і терапії онкологічних захворювань та маркерами нейродегенеративних захворювань.

Список використаної літератури:

1. Hautot D. et al. Preliminary evaluation of nanoscale biogenic magnetite in Alzheimer's disease brain tissue // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*. 2003. Vol. 270, № suppl_1.
2. Kobayashi A. et al. Studies of Inorganic Crystals in Biological Tissue: Magnetic in Human Tumor. // *Journal of the Japan Society of Powder and Powder Metallurgy*. 1997. Vol. 44, № 3. P. 294–300.
3. Moos T., Morgan E.H. The metabolism of neuronal iron and its pathogenic role in neurological disease: review. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004. Vol. 1012. P. 14–26.
4. Brem F. et al. Magnetic iron compounds in the human brain: a comparison of tumour and hippocampal tissue. // *Journal of the Royal Society, Interface*. 2006. Vol. 3, № 11. P. 833–841.
5. Gorobets S. et al. Biogenic magnetic nanoparticles in human organs and tissues // *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. – 2018. – Vol. 135. – P.49-57
6. Richter M. et al. Comparative genome analysis of four magnetotactic bacteria reveals a complex set of group-specific genes implicated in magnetosome biomineralization and function // *J Bacteriol*. 2007. Vol. 189, № 13. P. 899–910