

БІОІНФОРМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ БІЛКІВ-ГОМОЛОГІВ ДО БІЛКІВ МАГНІТОСОМНОГО ОСТРІВЦЯ МАГНІТОТАКСИСНИХ БАКТЕРІЙ У ПРОТЕОМІ ЛЮДИНИ

А.В. Спірідонova*, С.В. Горобець

КПІ ім. Ігоря Сікорського, Київ, Україна

*Corresponding author: hanako1337@gmail.com

Received 4 April 2022; Accepted 3 October 2022

Проблематика. Кількість біогенних магнітних наночастинок (БМН), наявних в органах і тканинах людини у формі магнетиту (феримагнітного оксиду заліза), збільшується при онкологічних і нейродегенеративних захворюваннях. Тому актуальним є дослідження гомологів білків біомінералізації БМН (mam-білків) магнітотаксисних бактерій (МТБ) у протеомі людини. Така актуальність обумовлена насамперед доцільністю встановлення закономірностей зміни експресії даних білків і пошуку їх зв'язків з онкологічними та нейродегенеративними захворюваннями.

Мета. Проведення біоінформатичного аналізу mam-білків МТБ у людини і визначення закономірностей зміни експресії даних білків, а також пошук їх зв'язків із зазначеними захворюваннями, що дасть змогу визначити серед відомих гомологів mam-білків МТБ у людини основні білки-кандидати для експериментальної перевірки їх участі в генетично запрограмованому механізмі біосинтезу БМН у людини.

Методика реалізації. Серед методів дослідження використовувалися методи порівняльної геноміки, зокрема програма BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) бази даних NCBI. Також використовувалися інструменти бази даних: NCBI Conserved Domain Search, база даних The Cancer Genome Atlas, база даних Ensembl.

Результати. Здійснено біоінформатичний аналіз 16 гомологів mam-білків МТБ у людини, а саме: PEX5, ANAPC7, CDC23, CDC27 і SGTA – гомологи MamA у МТБ; SLC30A4, SLC30A9, SLC39A3 і SLC39A4 – гомологи MamB і MamM у МТБ; HTRA1, HTRA2, HTRA3 і HTRA4 – гомологи MamO і MamE у МТБ; SCRIB, PDZK1 і PDZD3 – гомологи MamE у МТБ. За допомогою попарних вирівнювань визначено ступінь гомології mam-білків магнітосомного острівця МТБ і відповідних білків людини, встановлено консервативні домени та їхні функції, встановлено зміни їх рівня експресії за онкологічних захворювань і в нормі шляхом аналізу відповідних баз даних, проаналізовано метаболічні шляхи, до яких ці білки залучені. Аналіз отриманих даних дав змогу припустити наявність основних гомологів mam-білків магнітосомного острівця МТБ у людини, що зумовлюють підвищення рівня БМН за онкологічних і нейродегенеративних захворювань, а саме: зростання рівня експресії для білків PEX5, ANAPC7 (гомологи MamA), SLC39A3, SLC39A4 (гомологи MamB і MamM), HTRA4 (гомологи MamO і MamE) та SCRIB (гомолог MamE).

Висновки. Отримані дані дають змогу зробити припущення, що білки PEX5, ANAPC7, SGTA, SLC39A3, SLC39A4, HTRA4 та SCRIB є основними гомологами mam-білків МТБ у людини та зумовлюють підвищення рівня БМН за онкологічних і нейродегенеративних захворювань.

Ключові слова: біогенні магнітні наночастинок; біомінералізація; онкологічні захворювання; нейродегенеративні захворювання; гомологи білків; магнітосомний острівець; магнітотаксисні бактерії.

Вступ

Проблема фізіологічного походження біогенних магнітних наночастинок (БМН) є важливою з огляду на те, що БМН були виявлені практично в усіх органах і тканинах людини та тварин [1, 2]. У роботах [3, 4] методами біоінформатики було передбачено існування загального генетичного механізму біомінералізації БМН у прокариотів, архей і еукаріотів, включаючи людину, що базується на гомологах білків магнітосомного острівця (МО) магнітотак-

сисних бактерій (МТБ) [4]. У МТБ процес біомінералізації БМН найбільш докладно вивчено на генетичному рівні та показано, що білки МО MamA, MamB, MamM, MamO і MamE є незамінними для процесу біомінералізації. Встановлено, що в протеомі людини є такі гомологи білків МО МТБ: гомологи mamA (PEX5, ANAPC7, CDC23, CDC27, SGTA), гомологи mamB і mamM (SLC30A4, SLC30A9, SLC39A3, SLC39A4), гомологи mamE і mamO (HTRA1, HTRA2, HTRA3, HTRA4, SCRIB, PDZD3, PDZK1) [2, 5].

Згідно з результатами дослідження [2], гомологічні білки білків, необхідних для біомінералізації БМН у МТБ, експресуються практично в усіх органах і тканинах людини. Дослідження [5] експериментально підтверджує існування генетично запрограмованого механізму біосинтезу БМН у стовбурових клітинах людини. Наприклад, досліджено тривалі перетворення штучних магнітних наночастинок, введених у культуру стовбурових клітин людини, і продемонстровано механізм їх засвоєння [5]. Дійсно, наночастинок спочатку розкладаються стовбуровими клітинами, а потім нові магнітні наночастинок *de novo* синтезуються в культурі стовбурових клітин із вивільненого заліза. Спочатку штучні магнітні наночастинок розкладаються стовбуровими клітинами, і цей процес супроводжується зниженням намагніченості клітинної культури, а через деякий час намагніченість знову зростає (тобто практично відновлюється). Автори [5] пояснюють це процесом генетично запрограмованого біосинтезу БМН. Стаття [5] також містить прямі експериментальні докази того, що магнітні наночастинок можуть бути синтезовані клітинами людини. При цьому відновлення намагніченості відбувається в мезенхімальних стовбурових клітинах, а також у клітинах, які диференційовані на остеобласти (кісткові клітини), міоцити (м'язові клітини) й адипоцити (жирові клітини, які утворюють кісткову та жирову тканини). Але відновлення намагніченості та, відповідно, синтез БМН не відбуваються в хондроцитах (хрящових клітинах). Водночас експресія білка PEX5 зростає в остеобластах, міоцитах і адипоцитах під час біосинтезу БМН [5]. Цей білок є гомологом білка tamA МТБ, як показано в [2]. Водночас підвищення рівня експресії цього білка в хондроцитах не спостерігається [5]. Цей результат узгоджується з результатами [6], де показано, що біомінералізація БМН відбувається в органах і тканинах людини, а саме в стінках капілярів. Відсутність біосинтезу БМН у хондроцитах можна пояснити відсутністю капілярів у хрящовій тканині.

Біоінформатичний аналіз цих білків є важливим для виявлення, які з цих білків у протеомі людини беруть участь у біомінералізації БМН у нормі та за патологій. Важливим є пошук спільних факторів регуляції рівня експресії білків МО МТБ та їхніх гомологів у людини і відповідного рівня БМН. Так, згідно з даними [7], спостерігається негативна кореляція між позаклітинним рівнем кисню та рівнем експресії

білків МО і відповідною кількістю БМН у МТБ *Magnetospirillum Gryphiswaldense*, тобто рівень експресії та кількість БМН збільшуються при зменшенні концентрації кисню в середовищі, найбільша кількість БМН виявлена за рівня кисню 25 Па (0,025 %). І навпаки, за рівня кисню, більшого за порогове значення – 2 кПа (2 %), біомінералізація БМН повністю пригнічується, що відповідає пороговому рівню експресії білків МО МТБ.

Також, згідно з даними низки праць, концентрація БМН є вищою в зоні запалення за нейродегенеративних захворювань [7–11] і раку [12, 13], які характеризуються низьким рівнем кисню (гіпоксією) порівняно з нормальними тканинами [14, 15]. При цьому відомо, що нормоксія (20 % кисню) не використовується як рівень кисню в людини для порівняння з фізоксиєю (англ. *physoxia*), тому що набагато нижчі рівні кисню зазвичай характерні для нормальних тканин і в середньому становлять близько 5 % кисню, коливаючись від 3 до 7,4 % [14]. Важливо, що середня оксигенація в невиліковних пухлинах значно нижча – коливається приблизно від 0,3 до 4,2 % кисню, при цьому більшість пухлин мають середній рівень кисню <2 % [14]. Тому при пошуку спільних факторів регуляції рівня експресії білків МО МТБ та їхніх гомологів у людини необхідно враховувати фактичні фізіологічні рівні кисню в пухлинах (приблизно 1 %) і в нормальних тканинах людини (приблизно 5 %), які відповідають мікроаеробним умовам існування більшості МТБ [14].

З огляду на це в роботах [2, 16] на основі даних Human Protein Atlas було проаналізовано, які з білків людини, гомологічних до білків МО МТБ, мають рівень експресії в нормі менший, ніж зазначене вище порогове значення, та підвищений рівень експресії за онкологічних захворювань порівняно з нормою.

До основного набору білків МО МТБ, без яких неможлива біомінералізація БМН у МТБ, належать такі білки: tamA, tamB, tamM, tamO, tamE [17]. Однак на момент досліджень, проведених у роботах [2, 16], у Human Protein Atlas були наявні дані про рівень експресії не для всіх білків людини – гомологів основного набору білків МО МТБ, а лише для гомологів tam-білків tamA, tamB, tamM. Обмеженість даних не дала змоги зробити остаточні висновки про той набір білків людини, які одночасно є гомологами основного набору білків МО МТБ, мають рівень експресії в нормі вище порогового і мають підвищену експе-

сію за онкологічних захворювань (тобто за гіпоксії). Це ті білки людини, які є найбільш імовірними кандидатами, що програмує процес біомінералізації БМН у людини в нормі та за онкологічних захворювань, що супроводжуються підвищеною кількістю БМН.

Метою цієї роботи було провести біоінформатичний аналіз шістнадцяти білків людини – гомологів до білків основного набору МО МТБ, а саме проаналізувати гомологи mamA (PEX5, ANAPC7, CDC23, CDC27, SGTA), гомологи mamB і mamM (SLC30A4, SLC30A9, SLC39A3, SLC39A4), гомологи mamE і mamO (HTRA1, HTRA2, HTRA3, HTRA4, SCRIB, PDZD3, PDZK1) (далі білки біомінералізації БМН у людини). Зокрема, нам вдалося встановити, що серед гомологів у людини всіх білків основного набору МО МТБ є білки, які мають рівень експресії в нормі вище порогового та мають підвищений рівень експресії за онкологічних захворювань [18–20].

Матеріали і методи

З метою пошуку гомологів MamA, MamB, MamM, MamO і MamE білків МТБ у людини, а також ділянок їх локальної подібності використовувався інструмент BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) бази даних NCBI. З використанням інструмента rBLAST у ході виконання роботи було здійснено попарні вирівнювання mam-білків МТБ різних філогенетичних груп із протеомом людини, визначено гомологи цих білків у людини та філогенетичну групу МТБ, що за результатами вирівнювання демонструє найбільшу гомологію з білками людини.

Щоб оцінити ступінь подібності послідовностей амінокислотних залишків у білках, які вирівнювались із застосуванням програми BLAST, враховувалися такі стандартні показники, що відображають статистичну значимість вирівнювань [21]:

1) Ident (%) – показник, який вказує на кількість ідентичних амінокислотних залишків білків, що порівнюються. Якщо два білки мають більш ніж 45 % ідентичних залишків, то вони матимуть дуже схожі структури та, досить імовірно, однакові чи спільні функції; якщо ідентичних залишків понад 25 %, то, найімовірніше, вони не мають аналогічної структури, проте механізми фолдингу є подібними, тому гомологія білків не є виключеною; ділянки з кількістю ідентичних амінокислотних залишків, що становить 18–24 %, визначають як “сумнівну

зону”, в якій допускається гомологія, але необхідним є проведення її додаткової перевірки.

2) E-число – показник, який дорівнює очікуваному числу вирівнювань з вагою, не гіршою за вагу досліджуваного вирівнювання, в базі даних. Цей показник відображає статистичну значимість вирівнювання: чим менші значення E-числа, тим менший рівень прояву фактора випадковості при збігу амінокислотних залишків білків, які порівнюються. Гомологічні послідовності мають значення E-числа менше 0,05.

3) Length – довжина вирівнювання. Для коректного застосування двох попередніх критеріїв цей показник має бути більше 100 амінокислотних залишків.

4) Функції mam-білків МО МТБ і білків – гомологів МО МТБ у досліджуваних організмах. Якщо функції обох білків у вирівнюванні збігаються, то це додатково підтверджує висновок про їх гомологію.

Пошук консервативних доменів і визначення їх властивостей здійснювались за допомогою інструмента NCBI Conserved Domain Search бази даних NCBI.

База даних The Cancer Genome Atlas використовувалася з метою отримання інформації про рівень експресії гомологів mam-білків МТБ у людини в пухлинних і нормальних тканинах.

Дані про локалізацію генів, що кодують гомологи mam-білків МТБ у людини, були отримані за допомогою бази даних Ensembl.

Результати

У роботі проаналізовано білки людини – гомологи до основного набору білків МО МТБ за величиною E-числа, на основі якого оцінюється статистична значимість вирівнювання білків, тобто очікувана кількість збігів із такою або кращою вагою в базі даних. При цьому здійснювались вирівнювання білків людини з білками представників різних філогенетичних груп МТБ, а саме: *Alphaproteobacteria* (*Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1), *Gammaproteobacteria* (*Gamma proteobacterium* SS-5), *Deltaproteobacteria* (*Magnetoglobus multicellularis*), *Nitrospirae* (*Magnetobacterium casensis*), *Etaproteobacteria* (*Magnetococcus massalia*). Оскільки біомінералізацію БМН виявлено в більшості органів і тканин людини [2, 16], важливо виявити серед шістнадцяти досліджуваних білків людини ті гомологи білків МО МТБ, які мають рівень експресії більший за раку, ніж у нормі (рисунок).

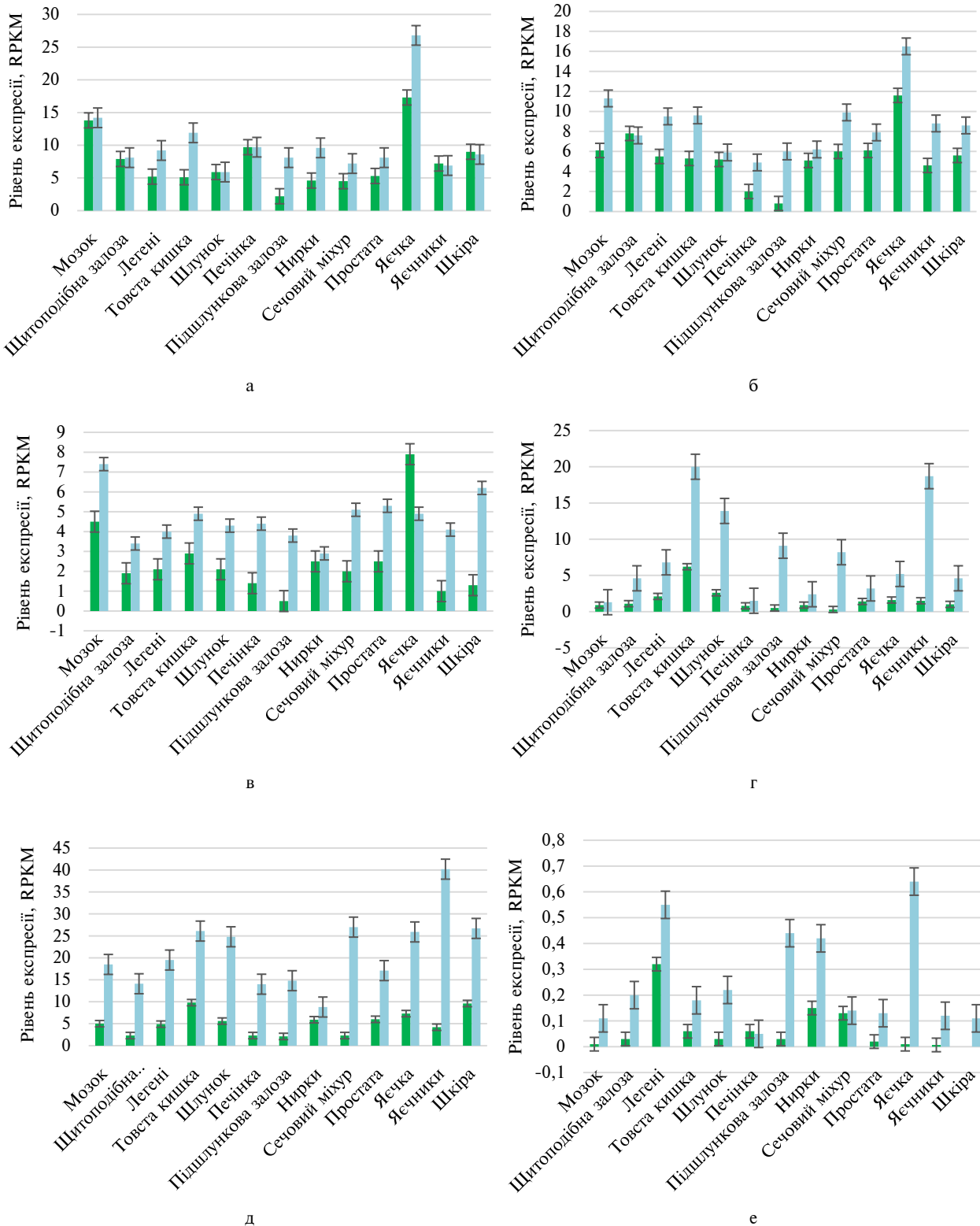


Рисунок: Рівень експресії білків-гомологів магнітотаксисних бактерій у людини в нормальних і пухлинних тканинах: (а) PEX5; (б) ANAPC7 – гомологи MamA; (в) SLC39A3; (г) SLC39A4 – гомологи MamB і MamM; (д) SCRIB – гомологи MamO і MamE; (е) HTRA4; ■ – здорові тканини, ■ – пухлинні тканини

Розташуємо (табл. 1) шістнадцять досліджених гомологів білків біомінералізації БМН у МТБ у порядку зменшення кількості видів онкологічних захворювань людини, за яких білок людини має більшу експресію за онкологічного захворювання, ніж у нормі. Також проаналізуємо локалізацію білків біомінералізації БМН у людини в хромосомах.

Жирним накресленням виділено гомологи білків МО МТБ у протеомі людини, які в переважній більшості проаналізованих видів раку мають більшу експресію, ніж у нормі, серед яких однаковим кольором позначено локалізацію в однаковій хромосомі.

Досліджені в роботі білки біомінералізації БМН у МТБ і в людини мають такі консервативні домени: TPR (Tetratricopeptide repeat) – тетраатрикопептидний повтор, CDF (Cation Diffusion Facilitator) – полегшувач дифузії катіонів, TMD (Transmembrane domain) – трансмембранний домен, CTD (Carboxy-Terminal Domain) – С-кінцевий домен, FieF super family (Ferrous-iron efflux pump) – помпа витоку іонів, ZIP (zinc/iron-regulated transporter-like protein) – сімейство білків – транспортерів іонів металів, DeqQ protease – периплазматична серинова протеаза Q, PDZ (PSD95) – обмеження та регуляція параклітинної дифузії (табл. 2).

Таблиця 1: Локалізація в хромосомах гомологів білків біомінералізації магнітотаксисних бактерій у людини

Гомологи mamA			Гомологи mamB, mamM			Гомологи mamE, mamO		
Білок	N_i/N	N_{HR}	Білок	N_i/N	N_{HR}	Білок	N_i/N	N_{HR}
SGTA	12/13	19	SLC39A4	13/13	8	SCRIB	13/13	8
ANAPC7	12/13	12	SLC39A3	12/13	19	HTRA4	12/13	8
PEX5	12/13	12						
CDC23	9/13	5	SLC30A9	2/13	4	HTRA1	8/13	10
CDC27	7/13	17	SLC30A4	1/13	15	HTRA2	7/13	2
–	–	–	–	–	–	HTRA3	5/13	4
–	–	–	–	–	–	PDZD3	2/13	11
–	–	–	–	–	–	PDZK1	2/13	1

Примітки. N_i – кількість видів раку, за яких гомологи білків магнітосомного острівця магнітотаксисних бактерій у протеомі людини мають більшу експресію, ніж у нормі. N – кількість проаналізованих видів раку, N_{HR} – номер хромосоми.

Таблиця 2: Консервативні домени в білках біомінералізації біогенних магнітних наночастинок у людини

Гомолог у людини	Домен магнітотаксисних бактерій	Функція домена у магнітотаксисних бактерій	Домен у людини	Функція домена у людини
Гомологи MamA				
PEX5 ANAPC7 SGTA CDC23 CDC27	TPR	Забезпечує білок-білкові взаємодії та утворення мультибілкових комплексів, наявність цього домена в MamA білків МТБ обумовлює їх основну функцію – утворення функціональних магнітосом із везикул	TPR	Забезпечення білок-білкових взаємодій і утворення мультибілкових комплексів
Гомологи MamB і MamM				
SLC30A4 SLC30A9	TMD	Забезпечує формування іонних каналів і транспортну функцію білка MamB	CDF	Забезпечує транспортну функцію білка
	CTD	Забезпечує регуляцію транспортної активності	FieF super family	Забезпечує транспорт двовалентних катіонів металів (Fe/Co/Zn/Cd)
SLC39A4 SLC39A3	TMD	Забезпечує формування іонних каналів і транспортну функцію білка MamB	ZIP	Забезпечує транспорт двовалентних катіонів металів (Fe/Co/Zn/Cd)
	CTD	Забезпечує регуляцію транспортної активності		
Гомологи MamO та MamE				
HTRA1 HTRA2 HTRA3 HTRA4	PDZ	Є необхідним для формування та дозрівання дрібних кристалів магнетиту до більших, функціональних	DeqQ	Серинова протеаза
SCRIB PDZK1		Сигнальна функція, забезпечує правильну локалізацію білків у магнітосомі	PDZ	Сигнальна функція

Обговорення

Підвищення рівня БМН, а відповідно, і рівня експресії білків біомінералізації БМН, спостерігається не тільки за раку, а і за нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона та хвороба Хантінгтона [22–25]. Підвищення рівня експресії за нейродегенеративних захворювань спостерігається для 5 білків-гомологів у людини (SGTA, SCRIB, HTRA1, HTRA2, SLC30A9) із 17-ти досліджуваних білків людини [23–31]. Так, у роботах [23, 24] показано взаємодію білка SGTA (гомолог білка MamA МТБ) із внутрішньоклітинними агрегатами при нейродегенеративних захворюваннях. У [25] продемонстровано потенційну роль білка SCRIB (гомолог білка MamE МТБ) у розвитку таупатій – нейродегенеративних захворювань, пов'язаних із надмірним фосфорилуванням і патологічним агрегуванням Тау-білка в нейрофібрилярні клубки в тканинах мозку. До таупатій відносять такі захворювання, як хвороба Альцгеймера, прогресуючий над'ядерний параліч, кортикобазальна дегенерація, хвороба Піка. В роботах [26, 27] досліджено потенційну можливість залучення HTRA1 (гомолог MamO і MamE) до розвитку хвороби Альцгеймера. В роботах [28–30] продемонстровано можливу роль HtrA2 (гомолог MamO і MamE) у розвитку нейродегенеративних захворювань. У роботі [31] досліджено можливість залучення SLC30A9 (гомолог MamB і MamM) до розвитку хвороби Альцгеймера.

Як було зазначено вище, поява та розвиток онкологічних і нейродегенеративних захворювань супроводжуються підвищенням рівня БМН у тканинах. При цьому накопичення заліза не обумовлене змінами рівня феритину або трансферину, а надлишкове залізо міститься у формі магнетиту – магнітного оксиду заліза, що був виявлений у зразках пухлинних тканин і тканин мозку людей, хворих на нейродегенеративні захворювання [1, 8, 22]. Метою біоінформатичного аналізу гомологів мам-білків МТБ у людини є визначення закономірностей зміни експресії цих білків і пошук їхніх зв'язків із онкологічними та нейродегенеративними захворюваннями, що дає змогу визначити серед відомих гомологів мам-білків МТБ у людини основні, відповідальні за підвищення кількості біогенних магнітних частинок.

На основі проведених досліджень ми визначили, що найбільш імовірними кандидата-

ми, які програмують процес біомінералізації БМН у людини, є такі білки: гомологи мамА – PEX5, SGTA, ANAPC7, гомологи мамВ і мамМ – SLC39A4, SLC39A3, гомологи мамЕ і мамО – HTRA4, SCRIB. Зазначені білки характеризуються тим, що мають підвищений рівень експресії за найбільшої кількості онкологічних захворювань і за низки нейродегенеративних захворювань порівняно з нормою.

Участь білка PEX5 у генетично запрограмованому механізмі біосинтезу БМН у людини експериментально підтверджено в роботі [5] на прикладі стовбурових клітин людини. На сьогодні PEX5 – це єдиний спрогнозований протеїн, для якого експериментально доведено [5], що він залучений до процесу біосинтезу БМН у клітинах людини і який є гомологом білка мамА МТБ. Усього в МТБ експериментально відомо 5 білків, без яких неможливий процес біомінералізації БМН, а саме мамА, мамВ, мамМ, мамЕ, мамО [7]. Ці 5 білків МТБ можна умовно розділити на 3 групи: перша – білок мамА, друга – мамВ і мамМ, третя – мамЕ і мамО. Білки другої групи мамВ, мамМ гомологічні один одному і є транспортерами двовалентних іонів металів, у т.ч. Fe⁺². В експериментальній роботі [5] клітини культури клітин людини штучно насичували залізом у складі штучних наночастинок, яке потрапляло в клітину шляхом ендоцитозу. За умови штучного створення надлишку заліза в клітинах можна припустити, що білки – гомологи до білків транспортерів заліза мамВ, мамМ можуть бути не задіяні в процесі біосинтезу БМН і їх експресія може не змінюватися при біосинтезі БМН, як це виявлено експериментально в [5]. Білки третьої групи мамЕ і мамО також є гомологічними один одному і являють собою серинові протеази, гомологи яких поширені в багатьох організмах від бактерій до людини. В роботі [5] гомологи в протеомі людини до білків мамЕ та мамО не перевіряли на предмет диференціальної експресії в клітинах, де відбувається *de novo* синтез БМН. Тому проблема експериментального підтвердження для інших спрогнозованих у роботах [2, 4] протеїнів пов'язана з двома аспектами: перший – це вибір типу клітин людини та їх фенотипу, для яких можна активувати механізм біосинтезу БМН, другий – це підбір умов культивування культури клітин людини, за яких проявляється диференціальна експресія кожного зі спрогнозованих протеїнів людини.

Висновки

За сукупністю отриманих даних, серед проаналізованих білків найвищий ступінь подібності з *там*-білками МТБ, які належать до основних білків біомінералізації БМН у МТБ МамА, МамВ, МамМ, МамО, МамЕ і виявляють найбільшу кількість асоціацій з онкологічними та нейродегенеративними захворюваннями, спостерігається для білків PEX5 (гомолог МамА), ANAPC7 (гомолог МамА), HTRA4 (гомолог МамЕ і МамО), SCRIB (гомолог МамЕ), SLC39A3 (гомолог МамВ і МамМ) та

SLC39A4 (гомолог МамВ і МамМ). Таким чином, отримані дані дають змогу зробити припущення, що білки PEX5, ANAPC7, SGTA, SLC39A3, SLC39A4, HTRA4 і SCRIB є основними гомологами *там*-білків МТБ. Ці білки є білками-кандидатами для експериментальної перевірки їх участі в генетично запрограмованому механізмі біосинтезу БМН у людини.

Розкриття інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів до розкриття.

References

- [1] Kirschvink JL, Kobayashi-Kirschvink A, Woodford BJ. Magnetite biomineralization in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992 Aug; 89(16):7683-7. DOI: 10.1073/pnas.89.16.7683
- [2] Gorobets SV, Medvediev O, Gorobets OY, Ivanchenko A. Biogenic magnetic nanoparticles in human organs and tissues. *Prog Biophys Molec Biol*. 2018 Jul;135:49-57. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2018.01.010
- [3] Gorobets SV, Gorobets OY. Functions of biogenic magnetic nanoparticles in organisms. *Funct Mater*. 2012;19(1):18-26.
- [4] Gorobets OY, Gorobets SV, Gorobets YI. Biogenic magnetic nanoparticles. *Biomineralization in prokaryotes and eukaryotes*. In: Dekker Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology. 3d ed. New York: CRC Press; 2013. p. 300-8.
- [5] Van de Walle A, Plan Sangnier A, Abou-Hassan A, Curcio A, Hémadi M, Menguy N, et al. Biosynthesis of magnetic nanoparticles from nano-degradation products revealed in human stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Mar 5;116(10):4044-53. DOI: 10.1073/pnas.1816792116
- [6] Gorobets S, Gorobets O, Gorobets Y, Bulaievska M. Chain-like structures of biogenic and nonbiogenic magnetic nanoparticles in vascular tissues. *Bioelectromagnetics*. 2022 Jan;43(2):119-43. DOI: 10.1002/bem.22390
- [7] Schübbe S, Würdemann C, Peplies J, Heyen U, Wawer C, Glöckner FO, et al. Transcriptional organization and regulation of magnetosome operons in *Magnetospirillum gryphiswaldense*. *Appl Environ Microbiol*. 2006 Sep;72(9):5757-65. DOI: 10.1128/AEM.00201-06
- [8] Hautot D, Pankhurst QA, Khan N, Dobson J. Preliminary evaluation of nanoscale biogenic magnetite in Alzheimer's disease brain tissue. *Proc Biol Sci*. 2003 Aug 7;270 Suppl 1(Suppl 1):S62-4. DOI: 10.1098/rsbl.2003.0012
- [9] Moos T, Morgan EH. The metabolism of neuronal iron and its pathogenic role in neurological disease: review. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Mar;1012(1):14-26. DOI: 10.1196/annals.1306.002
- [10] Bartzokis G, Tishler TA. MRI evaluation of basal ganglia ferritin iron and neurotoxicity in Alzheimer's and Huntington's disease. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2000 Jun;46(4):821-33.
- [11] Lovell MA, Robertson JD, Teesdale WJ, Campbell JL, Markesbery WR. Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. *J Neurol Sci*. 1998 Jun;158(1):47-52. DOI: 10.1016/s0022-510x(98)00092-6
- [12] Brem F, Hirt AM, Winklhofer M, Frei K, Yonekawa Y, Wieser HG, et al. Magnetic iron compounds in the human brain: a comparison of tumour and hippocampal tissue. *J R Soc Interface*. 2006 Dec 22;3(11):833-41. DOI: 10.1098/rsif.2006.0133
- [13] Chekchun VF, Gorobets SV, Gorobets OY, Demianenko IV. Magnet-sensitive nanostructures of endogenous origin in Ehrlich carcinoma cells. *Nanostruct Mater*. 2011;2:102-9.
- [14] McKeown SR. Defining normoxia, physoxia and hypoxia in tumours-implications for treatment response. *Br J Radiol*. 2014 Mar;87(1035):20130676. DOI: 10.1259/bjr.20130676
- [15] Merelli A, Repetto M, Lazarowski A, Auzmendi J. Hypoxia, oxidative stress, and inflammation: three faces of neurodegenerative diseases. *J Alzheimers Dis*. 2021 Jun;82(s1):S109-26. DOI: 10.3233/JAD-201074
- [16] Medvediev O, Gorobets OY, Gorobets SV, Yadrykhinsky VS. The prediction of biogenic magnetic nanoparticles biomineralization in human tissues and organs. *J Phys Conf Ser*. 2017 Oct;903:012002. DOI: 10.1088/1742-6596/903/1/012002
- [17] Komeili A. Molecular mechanisms of compartmentalization and biomineralization in magnetotactic bacteria. *FEMS Microbiol Rev*. 2012 Jan;36(1):232-55. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2011.00315x
- [18] Lobry JR, Gautier C. Hydrophobicity, expressivity and aromaticity are the major trends of amino-acid usage in 999 *Escherichia coli* chromosome-encoded genes. *Nucleic Acids Res*. 1994 Aug;22(15):3174-80. DOI: 10.1093/nar/22.15.3174

- [19] Vihinen M, Torkkila E, Riikonen P. Accuracy of protein flexibility predictions. *Proteins*. 1994 Jun;19(2):141-9. DOI: 10.1002/prot.340190207
- [20] Guruprasad K, Reddy BV, Pandit MW. Correlation between stability of a protein and its dipeptide composition: a novel approach for predicting in vivo stability of a protein from its primary sequence. *Protein Eng*. 1990 Dec;4(2):155-61. DOI: 10.1093/protein/4.2.155
- [21] AM Lesk. *Introduction to Bioinformatics*. 4th ed. Oxford: University Press; 2005. 440 p.
- [22] Dobson J. Nanoscale biogenic iron oxides and neurodegenerative disease. *FEBS Lett*. 2001 May;496(1):1-5. DOI: 10.1016/s0014-5793(01)02386-9
- [23] Kubota S, Doi H, Koyano S, Tanaka K, Komiya H, Katsumoto A, et al. SGTA associates with intracellular aggregates in neurodegenerative diseases. *Mol Brain*. 2021 Mar 23;14(1):59. DOI: 10.1186/s13041-021-00770-1
- [24] Benarroch R, Austin JM, Ahmed F, Isaacson RL. The roles of cytosolic quality control proteins, SGTA and the BAG6 complex, in disease. In: *Adv Protein Chem Struct Biol*. Vol. 114. Elsevier; 2019. p. 265-313. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2018.11.002
- [25] Feuillette S, Charbonnier C, Frebourg T, Champion D, Lecourtois M. A connected network of interacting proteins is involved in human-tau toxicity in drosophila. *Front Neurosci*. 2020 Feb;14:68. DOI: 10.3389/fnins.2020.00068
- [26] Skorko-Glonek J. HtrA protease family as therapeutic targets. *Curr Pharm Des*. 2013;19(6):977-1009. DOI: 10.2174/1381612811319060003
- [27] Zurawa-Janicka D, Skorko-Glonek J, Lipinska B. HtrA proteins as targets in therapy of cancer and other diseases. *Expert Opin Ther Targets*. 2010 Jul;14(7):665-79. DOI: 10.1517/14728222.2010.487867
- [28] Kawamoto Y. Accumulation of HtrA2/Omi in neuronal and glial inclusions in brains with alpha-synucleinopathies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008 Oct;67(10):984-93. DOI: 10.1097/NEN.0b013e31818809f4
- [29] Bhuiyan MS, Fukunaga K. Mitochondrial serine protease HtrA2/Omi as a potential therapeutic target. *Curr Drug Targets*. 2009 Apr;10(4):372-83. DOI: 10.2174/138945009787846399
- [30] Goo HG, Rhim H, Kang S. Pathogenic role of serine protease HtrA2/Omi in neurodegenerative diseases. *Curr Protein Pept Sci*. 2017;18(7):746-57. DOI: 10.2174/1389203717666160311115750
- [31] Vargas DM, de Bastiani MA, Zimmer ER, Klamt F. Alzheimer's disease master regulators analysis: search for potential molecular targets and drug repositioning candidates. *Alzheimers Res Ther*. 2018 June;10(1):59. DOI: 10.1186/s13195-018-0394-7

A.V. Spiridonova, S.V. Gorobets

Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute, Kyiv, Ukraine

BIOINFORMATICS ANALYSIS OF PROTEIN HOMOLOGUES OF MAGNETOTACTIC BACTERIA MAGNETOSOME ISLAND PROTEINS IN HUMAN PROTEOME

Background. The number of biogenic magnetic nanoparticles (BMN), present in human organs and tissues in the form of magnetite (ferromagnetic iron oxide), increases in oncological and neurodegenerative diseases. Therefore, the study of homologues of BMN biomineralization proteins (mam-proteins) of magnetotaxis bacteria (MTB) in human proteome is relevant task. This concern is due primarily to the expediency of establishing patterns of changes in the expression of these proteins and searching for correlations with oncological and neurodegenerative diseases.

Objective. We are aimed to conduct the bioinformatic analysis of homologues of MTB mam-proteins in humans and to determine the patterns of changes in the expression of these proteins, as well as to search for their connections with the specified diseases. This will allow to identify the main candidate proteins (among the known homologues of MTB mam-proteins in humans) for experimental verification of their participation in the genetically programmed mechanism of BMN biosynthesis in humans.

Methods. The methods of comparative genomics were used, in particular the BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) program of the NCBI database. Database tools were also used: NCBI Conserved Domain Search, The Cancer Genome Atlas database, Ensembl database.

Results. The bioinformatic analysis of 16 homologues of MTB mam-proteins in humans was carried out, namely: PEX5, ANAPC7, CDC23, CDC27 and SGTA – homologues of MamA in MTB; SLC30A4, SLC30A9, SLC39A3 and SLC39A4 – homologs of MamB and MamM in MTB; HTRA1, HTRA2, HTRA3 and HTRA4 – MamO and MamE homologues in MTB; SCRIB, PDZK1 and PDZD3 – MamE homologues in MTB. Using pairwise alignments, the degree of homology between the mam-proteins of the MTB magnetosome island and the corresponding human proteins was determined, conserved domains and their functions were determined, changes in their expression levels in cancer and normal conditions were determined by analyzing the relevant databases, and the metabolic pathways to which the data proteins are involved were analysed. The analysis of the obtained data allowed to assume the presence of the main homologues of the MTB mam-proteins of the magnetosome island in humans, which cause an increase in the level of BMN in oncological and neurodegenerative diseases, namely: an increase in the expression level of the proteins PEX5, ANAPC7 (homologs of MamA), SLC39A3, SLC39A4 (homologs of MamB and MamM), HTRA4 (MamO and MamE homolog) and SCRIB (MamE homolog).

Conclusions. The obtained data allow us to assume that the proteins PEX5, ANAPC7, SGTA, SLC39A3, SLC39A4, HTRA4 and SCRIB are the main homologues of the MTB mam-proteins in humans and cause an increase in the level of BMN in oncological and neurodegenerative diseases.

Keywords: biogenic magnetic nanoparticles; biomineralization; oncological diseases; neurodegenerative diseases; proteins homologues; magnetosome island; magnetotactic bacteria.