



ГОРОБЕЦЬ

Оксана Юріївна —

доктор фізико-математичних наук, професор, старший науковий співробітник Інституту магнетизму НАН України та МОН України

УДК 537.6, 577

БІОМАГНЕТИЗМ І БІОГЕННІ МАГНІТНІ НАНОЧАСТИНКИ

У статті проаналізовано єдиний генетичний механізм біомінералізації біогенних магнітних наночастинок (нанокристалів магнетиту, маггеміту та грейгіту) в одно- та багатоклітинних організмах і обговорено їх функції як природних сильних магнітів.

Ключові слова: градієнтна магнітна сила, ефективна магнітна сприйнятливність, магнітне захоплення, генетичний механізм біомінералізації.

Вступ

У 1791 р. Луїджі Гальвані відкрив, що м'язові скорочення кінцівок препарованої жаби можуть спричинятися електричним імпульсом. Це відкриття було першим поштовхом до виникнення сучасних уявлень про живі організми як біоелектричні системи, в яких електричні поля і електричні сили використовуються на всіх рівнях їх організації та функціонування — молекулярному, клітинному, на рівні організму в цілому, наприклад, при взаємодії заряджених біомолекул, при виникненні біоелектричних потенціалів у тканинах та клітинах, при передаванні нервових імпульсів тощо. У зв'язку з цим виник термін — *біоелектрика*, який охоплює широке різноманіття електричних явищ у живих організмах. Очевидно, що біоелектричні явища генетично запрограмовані, з'явилися одночасно із зародженням життя і є невід'ємною складовою процесів метаболізму.

Разом з тим, магнітні поля, що супроводжують електричні процеси в організмах, надзвичайно малі, навіть порівняно з величиною магнітного поля Землі. Тому біомагнітні явища, пов'язані з власними магнітними полями живих організмів, на відміну від біоелектричних, розглядали переважно у зв'язку з розробленням засобів діагностики, а не для дослідження їх впливу на метаболізм. Такий погляд на біомагнітні явища виник унаслідок як зазначеної вище малої величини власних магнітних полів під час перебігу біоелектричних явищ в організмах, так і дуже слабкого відгуку тканин і організмів у цілому на магнітні поля [1, 2]. Цей стереотип зберігався впродовж чотирьох

десятиліть, навіть після відкриття Р. Блекмором у 1975 р. в бактеріях сильних природних внутрішньоклітинних нанорозмірних магнітів (біогенних магнітних наночастинок), синтез яких, як виявилось, генетично запрограмований і здійснюється самими мікроорганізмами. Бактерії, які синтезують ланцюжки біогенних магнітних наночастинок (БМН), було названо магнітотаксисними бактеріями, з огляду на можливе функціональне призначення таких природних магнітів — таксис, тобто орієнтування руху бактерій у напрямку силових ліній геомагнітного поля, аналогічно стрілці компаса. Ідея про магнітотаксис була дуже прогресивною і сприяла тому, що в багатьох наукових центрах світу розпочалися інтенсивні дослідження цього явища в різних мікроорганізмах, дослідження власне самого процесу створення таких природних магнітів, у тому числі і на генетичному рівні.

Численні публікації [3–15] засвідчили, що БМН є нанокристалом феритів, а саме: магнетиту, маггеміту, грейгіту. Оскільки ферити — це мінерали, тобто неорганічні речовини з кристалічною структурою, то контрольований на генетичному рівні біосинтез цих сполук назвали *біомінералізацією* БМН. У магнітотаксисних бактеріях БМН утворюються всередині ліпідного бішару — так званої магнітосомної везикули [16, 17], хоча пізніше було знайдено штами немагнітотаксисних бактерій, здатних до біомінералізації внутрішньоклітинних магнетитових БМН, не покритих ліпідною мембраною [18, 19]. На сьогодні БМН виявлено у представників усіх трьох царств живих організмів: бактерії [3, 9, 10, 20], археї [18], еукаріоти [4, 5, 7, 8, 11, 21–34]. Більшість філогенетичних груп тварин, які належать до царства багатоклітинних еукаріотичних організмів, здатні до біомінералізації БМН [12, 35], зокрема гриби [22], комахи [21], черв'яки [29], молюски [7], риби [4, 23], птахи [5, 11], ссавці [27, 28]. Біогенні магнітні наночастинки знайдено також у нормальних тканинах мозку [36], печінки, серця, селезінки [24, 25], надниркових залоз [30], решіткової кістки [8], у пухлинних тканинах [26] і атеросклеротичних бляшках [31] люди-

ни. Крім того, БМН виявлено, наприклад, у сенсорних органах кажана [32], у нюховому епітелії форелі [33], в антенах мурах [34].

У переважній більшості організмів, зокрема й у людини, БМН з'єднані в довгі ланцюжки, які містять від десятків до сотень частинок [9, 10, 20, 23, 35] і міцно прикріплені до мембрани клітини [9, 10, 20, 33]. Після того, як БМН було виявлено в багатоклітинних організмах, ідею про магнітотаксис як основну їх функцію було трансформовано в ідею про важливу роль БМН у магніторецепції (відчутті організмами магнітних полів, у тому числі магнітного поля Землі). Ідею магніторецепції глибоко вивчали і продовжують вивчати, але однозначного експериментального підтвердження знайдено не було, навіть у дослідженні орієнтації перелітних птахів у геомагнітному полі [5], не кажучи вже про людину.

Генетичну регуляцію синтезу БМН детально вивчено у магнітотаксисних бактерій [16, 17, 37]. У них виявлено так звані гени магнітосомного острівця [37]; побудовано філогенетичне дерево для бактерій, які синтезують грейгітові і магнетитові БМН [38]; доведено [38], що обидва типи цих магнітотаксисних бактерій мають спільного предка, однак невідомо, який тип магнітних наночастинок був первинним.

У дослідженнях [39, 40] зі з'ясування ролі БМН в організмі вперше було використано притаманну ним як сильним природним магнітам властивість створювати в своєму околі магнітні поля, майже в 10 тис. разів більші, ніж магнітне поле Землі. Це дозволило обґрунтувати механізм впливу власного магнітного поля БМН на біохімічні процеси в клітинах і виявити генетичний механізм, який керує процесом біомінералізації БМН [40]. Цей генетичний апарат, єдиний для представників усіх царств живих організмів, оснований на генах, які походять від спільного предка на зорі еволюції, ще до появи багатоклітинних організмів [40, 41], тому він належить до ключових механізмів, що становлять основу функціонування всього живого.

Згідно з цією концепцією [40, 41], альтернативною до гіпотези про магнітотаксис та

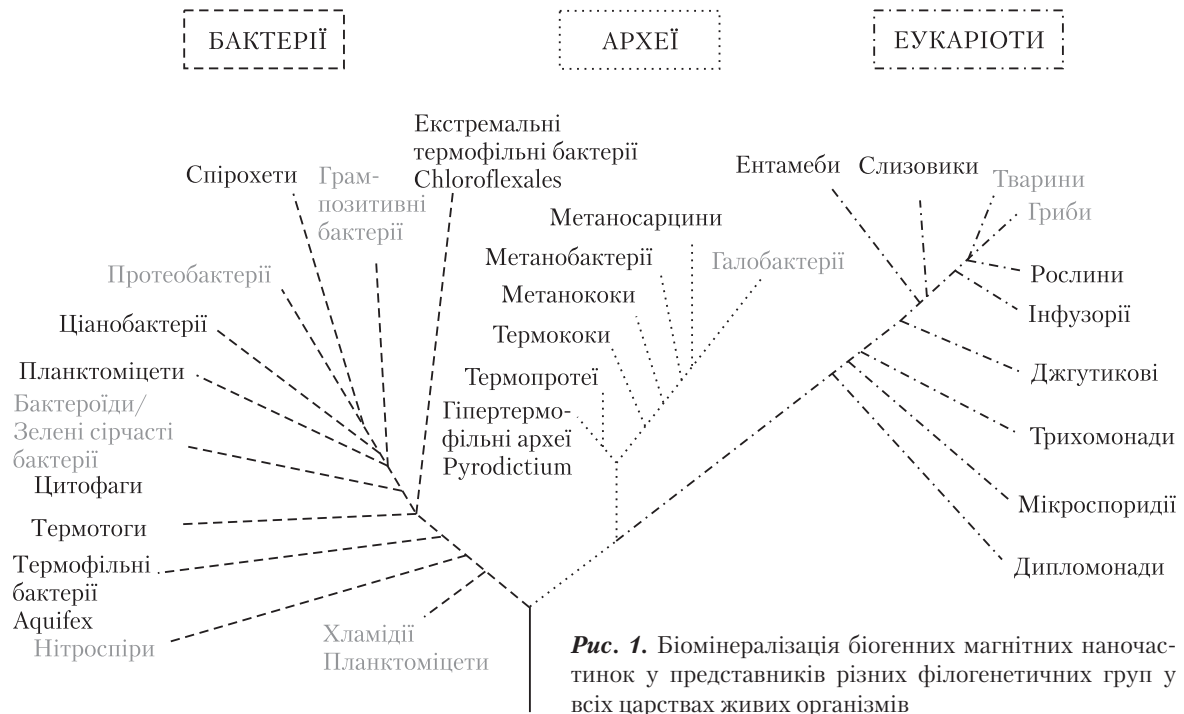


Рис. 1. Біомінералізація біогенних магнітних наночастинок у представників різних філогенетичних груп у всіх царствах живих організмів

магніторецепцію, біомагнітні явища, як і біоелектричні, є важливою складовою функціонування живих організмів. Це пояснює, зокрема, відомі дані про підвищену кількість БМН при нейродегенеративних, онкологічних захворюваннях та атеросклерозі. Тому подальші дослідження в цьому напрямі є перспективними для діагностики і лікування цих та низки інших хвороб.

Така концепція формує новий погляд на БМН та біомагнетизм з точки зору існування єдиного генетичного механізму їх біомінералізації і відповідно важливих функцій БМН, що ґрунтуються на впливі власних магнітних полів БМН на біохімічні процеси, мембранний транспорт та клітин-клітинну взаємодію у представників усіх царств живих організмів.

Єдиний генетичний механізм біомінералізації біогенних магнітних наночастинок

У роботах [39–41] методами біоінформатики виявлено гомологи білків магнітосомного

острівця магнітотаксисних бактерій у людини. У зв'язку з цим обговорюється наявність єдиного генетичного механізму біомінералізації БМН у прокариотів та еукаріотів, заснованого на наборі гомологів білків магнітосомного острівця магнітотаксисних бактерій, без яких біомінералізація БМН у цих бактеріях є неможливою. Цей основний набір містить такі білки магнітотаксисних бактерій, як *mamA*, *mamB*, *mamM*, *mamE*, *mamO*, *mamN* [17, 43–47], серед яких *mamB* і *mamM* є транспортерами (переносниками) іонів двовалентних металів Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} та ін. Наприклад, методи порівняльної геноміки показали [41], що всі білки цього основного набору мають гомологи серед протеїнів практично всіх комах, черв'яків, риб, птахів, повні геноми яких є в біоінформаційних базах даних (рис. 1). Це узгоджується з експериментальним виявленням БМН у фенотипі цих організмів [4, 5, 11, 21, 23] (на рис. 1 назви філогенетичних груп наведено світло-сірим кольором). Білки магнітосомного острівця не мають гомологів серед білків організмів з блакитною кров'ю, що також узгоджується з від-

повідними експериментальними даними [35], та серед білків більшості рослин, крім низки модельних [41].

Решту білків магнітосомного острівця магнітотаксисних бактерій — *mamK*, *mamZ*, *mamQ*, *mamL*, *mamI*, *mamJ*, *mamD*, *mamC*, *mamG*, *mamX*, *mamY*, *mamP*, *mamT*, *mamR*, *mamS*, *mamH*, *mamF* — відносять до набору регуляторних білків, які регулюють такі властивості БМН, як їх форма, розміри, кількість у клітині, утворення магнітосомних везикул та формування ланцюжків БМН [17, 43, 45, 48, 49]. Регуляторні білки магнітосомного острівця не є незамінними для здійснення процесу біомінералізації БМН у магнітотаксисних бактеріях. Переважна їх більшість (*mamL*, *mamI*, *mamJ*, *mamD*, *mamC*, *mamG*, *mamX*, *mamY*, *mamP*, *mamT*, *mamR*, *mamS*, *mamH*, *mamF*) не мають гомологів у археїв та еукаріотів. Звідси випливають дві гіпотези: або ця частина регуляторних білків була набута магнітотаксисними бактеріями в ході еволюції і не походить від загального предка всіх організмів, або вона була втрачена на дуже ранньому етапі, коли відбулася дивергенція археїв і еукаріотів від бактерій. Втрата цих регуляторних генів, наприклад у сучасних мутантних бактеріях, супроводжується зміною властивостей БМН — з наночастинок однакової форми і розмірів на наночастинок з широким діапазоном форм і розмірів [17, 43, 45, 48, 49], що, зокрема, характерно для фенотипу БМН у людини [24–26, 36]. Однак за певних умов навіть у магнітотаксисних бактерій наявність магнітосомних везикул і генетична регуляція таких властивостей магнітосом, як розміри і форма магнітних кристалів, їх кількість у ланцюжку, не є обов'язковими для процесу біомінералізації БМН [13, 50–52]. Дослідження показали [53], що набір гомологів білків магнітосомного острівця у людини найбільш подібний до набору гомологів цих білків у немагнітотаксисних бактерій, які здатні до біомінералізації внутрішньоклітинних наночастинок магнетиту, зокрема у бактерій *Acidithiobacillus ferrooxidans* ATCC 23270 [54]. У зв'язку з цим найбільш імовірно, що людина успадкувала первинний механізм біомінералі-

зації БМН, який мало змінився у більшості організмів, за винятком магнітотаксисних бактерій, у яких структура ланцюжків БМН є більш досконалою.

Водночас відомо, що гени магнітосомного острівця магнітотаксисних бактерій пов'язані з метаболічними шляхами анаеробного дихання [46]. При цьому методами радіоактивних міток доведено, що до складу магнетитових БМН входить кисень, який походить виключно з води, а не з розчиненого повітря [14]. Це додатково підтверджує давнє походження єдиного генетичного механізму біомінералізації БМН, оскільки, найімовірніше, виникнення життя відбувалося за відсутності кисню в атмосфері Землі [55].

Важливо, що цей первинний генетичний механізм біомінералізації БМН як у прокариотах, так і в еукаріотах не пов'язаний з наявністю феритину та феритинподібних білків [56], хоча протягом кількох десятиліть у багатьох роботах молекулу феритину розглядали як потенційного попередника БМН в організмі людини [57–59]. Оскільки магнітотаксисні бактерії виробляють некристалічний феригідрит на ранній стадії росту в магнітосомній везикулі, а потім він перетворюється на магнетит, то виникла гіпотеза, що феригідрит у ядрі молекули феритину є попередником магнетиту, тобто попередником БМН, що передбачало можливість формування магнетиту з феритину [58]. Однак у роботі [56] методами порівняльної геноміки виявлено магнітотаксисні бактерії *Magnetospirillum gryphiswaldense* та *Magnetococcus marinus* MC-1, які мають гомологи основного набору білків магнітосомного острівця, але не мають у своєму повному геномі генів, що кодують феритин чи феритинподібні білки. Отже, з цього випливає, що в загальному випадку механізм біомінералізації БМН не має відношення до феритину.

Можливі метаболічні функції біогенних магнітних наночастинок

Як уже зазначалося, точкою опори принципово нового методу пошуку функцій БМН є

врахування експериментального факту, що БМН — досконалий наномагніт [60]. Згідно з концепцією про єдиний генетичний механізм біомінералізації БМН, у представників усіх царств живих організмів є функції БМН [39, 42], які ґрунтуються на впливі власних магнітних полів розсіювання на біохімічні процеси, мембранний транспорт та клітин-клітинну взаємодію. З цього погляду функціями БМН є:

1. Магнітодипольна взаємодія клітин з БМН з клітинами, тканинами та органами, що також містять БМН (або магніточутливі структури [18, 19]), як різновид специфічної взаємодії або адгезії [50]. Наприклад, магніточутливі штами симбіонтів людини [18, 19] можуть взаємодіяти за допомогою магнітних сил з пухлинними клітинами, що містять БМН [51, 61, 62]. Також завдяки магнітодипольній взаємодії штучні біосумісні суперпарамагнітні наночастинки магнетиту можуть при введенні в кровотік накопичуватися в органах і тканинах людини, де відбувається біомінералізація БМН [62] (у мозку, печінці, серці, селезінці, надниркових залозах, решітковій кістці, пухлинних тканинах, атеросклеротичних бляшках), і змінювати в них метаболічні процеси, посилюючи дію магнітних полів БМН, яку буде описано нижче. Магнітодипольну взаємодію слід враховувати також при розробленні магнітокерованих векторів (магнітоліпосом) для цільової доставки лікарських препаратів у клітини та організми, здатні до біомінералізації БМН (пухлинні клітини [62], атеросклеротичні бляшки [31] та ін.).

2. Вплив магнітного захоплення та накопичення ефективно парамагнітних внутрішньо- і зовнішньоклітинних кластерних компонент (гранул, везикул, вакуолей, мікро- та нанобульбашок тощо) [40, 41, 45] у власному неоднорідному магнітному полі БМН на біохімічні процеси та мембранний транспорт. Незважаючи на те, що масова частка БМН у тканинах становить кілька нг/г тканини [63], магнітостатичні поля розсіювання, створені ланцюжками десятків БМН, не такі вже й малі практично по всьому об'єму клітини, що експериментально доведено методами електронної голографії в роботах



Рис. 2. Приклад впливу магнітостатичних полів розсіювання намагніченої в зовнішньому магнітному полі сталевій кулі на перебіг електрохімічної реакції цементацийного осадження міді з водного розчину CuSO_4 на її поверхні

[15, 64]. Особливо помітно магнітне накопичення ефективно парамагнітних кластерних компонент впливає на мембранний транспорт, з огляду на міцну прив'язку ланцюжків БМН до мембрани, в околі якої напруженість їх магнітостатичних полів є максимальною і де відбувається магнітне концентрування ефективно парамагнітних кластерів біологічно активних речовин. Наприклад, магнітне концентрування може бути задіяне при функціонуванні імунної, транспортної, сенсорної систем. Крім накопичення і виникнення неоднорідного розподілу концентрації парамагнітних і ефективно парамагнітних компонент кластерного типу [39, 65], під впливом неоднорідних магнітних полів в околі частинок, які мають магнітний момент, виникає також магнітогідродинамічний рух реагентів і продуктів хімічних реакцій [39, 66]. Неоднорідний розподіл концентрації заряджених ефективно парамагнітних компонент в околі намагніченої частинки є також джерелом різниці електричних потенціалів [39, 65, 67–72].

На рис. 2 наведено приклад магнітного захоплення нанорозмірних кластерних продуктів електрохімічних реакцій, яке спостерігається в модельних експериментах у магнітному полі

розсіювання намагніченої мезомасштабної ферромагнітної кулі навіть при значно меншому градієнті магнітного поля, ніж значення градієнта магнітного поля в околі БМН (схематично зображено напрямки магнітогідродинамічного переміщення реагентів і продуктів електрохімічних реакцій). Магнітне поле \vec{H} прикладене горизонтально, як вказано стрілкою. Спостерігається формування квазістаціонарного гетерогенного стану електроліту при магнітному захопленні нанорозмірних кластерів — продуктів електрохімічної реакції поблизу магнітних полюсів сталеві кулі та магнітогідродинамічний рух електроліту, схему якого зображено стрілками на магнітному екваторі та поблизу магнітних полюсів ферромагнітної кулі [68].

Зазначимо, що в мезомасштабних модельних експериментах [65, 67–72] результатом магнітного захоплення є фазова сепарація типу «рідина-рідина», причому поблизу магнітних полюсів намагніченої ферромагнітної кулі утворюється макроскопічна фаза з підвищеною концентрацією ефективно парамагнітних кластерів [65]. У живих організмах поблизу БМН та їх ланцюжків з огляду на мікромасштабність зони дії неоднорідних магнітних полів цих природних магнітів можуть концентруватися лише окремі ефективно парамагнітні нанорозмірні кластери, хоча магнітне захоплення кластерів поблизу БМН забезпечує магнітна сила тієї самої природи, що і в модельних експериментах, але на кілька порядків більшої величини. Тому власні неоднорідні магнітні поля БМН істотно впливатимуть на швидкість біохімічних реакцій, найповільнішою стадією яких є транспорт реагентів чи продуктів реакції (дифузійна або змішана кінетика) [65, 67–72].

Отже, БМН являють собою внутрішньоклітинну магнітну наномашину для управління транспортними процесами та біохімічними реакціями за наявності парамагнітних або ефективно парамагнітних реагентів і продуктів біохімічних реакцій кластерного типу. Завдяки своїм малим розмірам ця наномашина має «спрацьовувати» на магнітне захоплення навіть одиночних ефективно парамагнітних

кластерів і тому є високочутливою. Так, у низці робіт відзначається накопичення внутрішньоклітинних компонент кластерного типу (гранули, везикули, вакуолі) в околі БМН у магнітотаксисних бактеріях. Гранули (везикули), збагачені киснем і фосфором, знайдено експериментально поблизу кінців ланцюжків БМН у магнітотаксисних бактеріях [73–75], а така їх просторова локалізація є характерною для магнітного захоплення парамагнітних або ефективно парамагнітних компонент у діамагнітному середовищі [76]. Крім того, в роботі [77] експериментально виявлено газові вакуолі, які є ефективно парамагнітними і розташовані на поверхні БМН у магнітотаксисних бактеріях переважно поблизу точок контакту магнітних наночастинок, де напруженість власного магнітного поля БМН є максимальною. Оцінимо відношення енергії такої кластерної компоненти в магнітному полі БМН до середньої кінетичної енергії її теплового руху [40, 41]:

$$\zeta = \frac{\chi \vec{H}^2}{2k_B T} \cdot V,$$

де χ і V — ефективна магнітна сприйнятливості кластерної компоненти і її об'єм відповідно, \vec{H} — напруженість магнітного поля, створеного БМН, k_B — константа Больцмана, T — абсолютна температура. Характерний радіус внутрішньоклітинних кластерних компонент в околі БМН становить кілька сотень нанометрів [73–75]. Для парамагнітної компоненти такого розміру з характерною магнітною сприйнятливостю $\chi = 10^{-5} - 10^{-4}$ [1, 78] відношення енергії в магнітному полі БМН до енергії теплового руху є величиною порядку $\zeta = 10^2 - 10^3$. Якщо ж кластерна компонента є діамагнітною, але має ефективну парамагнітну сприйнятливості $\chi = 0,5 \cdot 10^{-6}$ [1, 78], то $\zeta = 10$. Тобто навіть у випадку ефективного парамагнетизму тепловий рух не перешкоджає магнітному захопленню кластерних компонент з такими чи більшими характерними розмірами [73–75]. Накопичення кластерів саме таких характерних розмірів (кілька сотень нм) з підвищеною концентрацією кисню і фосфору, кисню і заліза, а також

сірки виявлено поблизу магнетитових і грейгітових БМН у роботах [6, 79], що підтверджує концепцію про магнітне захоплення кластерів біологічно активних речовин як одну з важливих функцій БМН.

При збільшенні магнітної сприйнятливості цитозолу ефективна магнітна сприйнятливості кластерних компонент може змінюватися в бік діамagnetизму, і притягання до БМН ефективно парамагнітних кластерних компонент може змінитися на відштовхування. Тому зміна концентрації парамагнітних іонів або молекул у цитозолі впливатиме на ефективну магнітну сприйнятливості кластерних компонент і, відповідно, на функціонування БМН як наномашини. З цієї точки зору зрозуміло, що регуляція експресії генів магнітосомного острівця магнітотаксисних бактерій керується, зокрема, концентрацією кисню та іонів заліза, які роблять парамагнітний внесок у сприйнятливості цитозолу і зменшують ефективний парамагнетизм кластерних компонент клітини [17, 78].

Оскільки вищеописана наномашина розташована на внутрішній мембрані клітини, то завдяки магнітному захопленню ефективно парамагнітних кластерів біологічно активних речовин вона може керувати такими метаболічними процесами, як проникнення в клітину речовин кластерного типу для виконання специфічних функцій клітини, забезпечення міжклітинних контактів, передавання клітинних сигналів, сприйняття біологічно активних речовин (гранул гормонів тощо) [4, 5, 80, 81]. Порушення механізмів функціонування такої наномашини може спричинити розвиток патологічних станів.

Дослідження метаболічних функцій БМН та врахування єдиного генетичного механізму їх біомінералізації є перспективними для з'ясування нових механізмів впливу зовнішніх постійних і змінних магнітних полів на живі організми. Дійсно, згідно зі статистичними даними, зовнішні магнітні поля можуть підвищувати ймовірність раку мозку, нейродегенеративних і серцево-судинних захворювань [82]. При цьому магнітотаксисні бак-

терії є зручним модельним об'єктом для експериментального вивчення впливу зовнішніх магнітних полів на клітини, що містять БМН. Так, для магнітотаксисних бактерій залежно від величини і тривалості прикладання зовнішнього магнітного поля виявлено ефекти зміни форми ланцюжка і розташування БМН за рахунок суто механічного переміщення магнітних наночастинок під впливом зовнішнього магнітного поля [83], а також істотне підвищення кількості БМН, зміну їх форми, розмірів та розташування внаслідок збільшення експресії генів магнітосомного острівця при тривалому культивуванні магнітотаксисних бактерій у зовнішньому магнітному полі [84]. Існування єдиного генетичного механізму біомінералізації БМН відкриває перспективи дослідження впливу зовнішніх магнітних полів не лише на механічне переміщення ланцюжків БМН у клітинах, а й на сам процес біомінералізації, тобто на рівень експресії генів, що кодують гомологи білків магнітосомного острівця в конкретних організмах. У цьому зв'язку зовнішні магнітні поля помірної напруженості (порядку кЕ) впливатимуть на силу магнітної взаємодії парамагнітних або ефективно парамагнітних кластерних компонент з БМН [76] і, як наслідок, на вищеперелічені процеси в тканинах, що містять БМН. У таких полях може також порушуватися наноструктурна локалізація БМН у клітинах магнітотаксисних бактерій [84, 85] та еукаріотів, при цьому змінюватиметься розподіл їх власних магнітостатичних полів. Тривалість прикладання зовнішніх магнітних полів є важливим параметром при вивченні їх дії на живі організми через вплив на процес біомінералізації БМН. Для спостереження значних ефектів тривалість дії зовнішнього магнітного поля має бути співрозмірною або більшою за характерний час експресії генів, що кодують гомологи білків магнітосомного острівця магнітотаксисних бактерій, та зіставною з характерним часом метаболічних і транспортних процесів, а також процесів клітин-клітинної взаємодії, на які впливають власні магнітостатичні поля розсіювання БМН.

Висновки

Магнітні поля, створені БМН як природними нанорозмірними магнітами, мають достатню величину напруженості (близько 4 кЕ) і масштаб неоднорідності для впливу на біохімічні реакції, мембранний транспорт та інші процеси поблизу мембрани клітини завдяки магнітному захопленню ефективно парамагнітних компонент з характерними розмірами порядку 100 нм, а також для забезпечення взаємодії клітин і тканин, у яких відбувається біомінералізація БМН. Оскільки ланцюжки БМН приєднані до мембрани клітини, то магнітне концентрування ефективно парамагнітних кластерів у її околі впливатиме на мембранний транспорт. Це можна розглядати як основні метаболічні функції БМН. Наявність спільних функцій БМН і єдиного генетичного механізму їх біомінералізації у представників усіх царств живих організмів виокремлює біомагнетизм як науковий напрям дослідження впливу власних магнітних полів БМН в організмі на функціонування його систем і метаболізм на рівні з біоелектрикою.

Розкриття генетичного механізму біомінералізації БМН має велике значення для медицини, для розширення перспектив використання мікроорганізмів, здатних до генетично запрограмованої біомінералізації БМН та магніточутливих структур, як векторів цільо-

вої доставки лікарських препаратів [86]. Відповідь на питання про фізіологічне походження БМН в організмі людини дасть новий поштовх у діагностиці і лікуванні захворювань, що характеризуються підвищеним вмістом БМН в уражених зонах, зокрема нейродегенеративних, онкологічних захворювань та атеросклерозу. Крім того, магнітотаксисні бактерії використовуються в біометалургії [87] для вилучення дорогоцінних металів із середовища, оскільки вони здатні до біосинтезу внутрішньоклітинних наночастинок, що є сполуками інших металів, крім заліза. Це пов'язано зі здатністю білків *mamB* та *mamM* магнітотаксисних бактерій здійснювати транспорт широкого спектру двовалентних іонів металів. Імовірно, гомологи цих білків накопичують цинк та мідь, що експериментально спостерігається при нейродегенеративних захворюваннях у тканинах, які характеризуються підвищеним вмістом БМН [88].

Слід також відзначити, що напрям дослідження біогенних магнітних наночастинок та біомагнітних ефектів, зумовлених їх власними магнітними полями, є міждисциплінарним, оскільки крім фундаментального та медико-біологічного спрямування стосується також наноелектроніки, де магнітотаксисні бактерії використовуються як продуценти магнітних наночастинок з контрольованими морфологічними та фізико-хімічними властивостями [89].

REFERENCES

1. Pavlovich N.V. *Magnitnaya vospriimchivost' organizmov*. (Minsk: Nauka i tekhnika, 1985). P. 111. [Павлович Н.В. *Магнитная восприимчивость организмов*. Минск: Наука и техника, 1985. С. 111].
2. Gorobets Y.I., Gorobets O.Y. Statistical characteristics of trajectories of diamagnetic unicellular organisms in a magnetic field. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2015. **117**(1): 125–28.
3. Sakaguchi T., Burgess J.G., Matsunaga T. Magnetite formation by a sulphate-reducing bacterium. *Nature*. 1993. **365**: 47–49.
4. Diebel C.E., Proksch R., Green C.R. Magnetite defines a vertebrate magnetoreceptor. *Nature*. 2000. **406**: 299–302.
5. Ritz T., Thalau P., Phillips J.B. Resonance effects indicate a radical-pair mechanism for avian magnetic compass. *Nature*. 2004. **429**: 177–79.
6. Mann S., Sparks N.H.C., Frankel R.B. Biomineralization of ferromagnetic greigite (Fe_3S_4) and pyrite (FeS_2) in a magnetotactic bacterium. *Nature*. 1990. **343**(18): 258–61.
7. Gordon L.M., Joester D. Nanoscale chemical tomography of buried organic-inorganic interfaces in the chiton tooth. *Nature*. 2011. **469**: 194–97.
8. Baker R.R., Mather J.G., Kennaugh J.H. Magnetic bones in human sinuses. *Nature*. 1983. **301**: 78–80.
9. Blakemore R.P. Magnetotactic bacteria. *Science*. 1975. **190**: 377–79.

10. Frankel R., Blakemore R.P., Wolfe R.S. Magnetite in freshwater magnetotactic bacteria. *Science*. 1979. **203**: 1355–56.
11. Walcott C., Gould J.L., Kirschvink J.L. Pigeons have magnets. *Science*. 1979. **184**: 180–82.
12. Zoeger J., Dunn J.R., Fuller M. Magnetic material in the head of the common Pacific dolphin. *Science*. 1981. **213**(4510): 892–94.
13. Chan C.S., De Stasio G., Welch S.A. Microbial polysaccharides template assembly of nanocrystal fibers. *Science*. 2004. **303**: 1656–58.
14. Mandernack K.W., Bazylinski D.A., Shanks W.C. Oxygen and iron isotope studies of magnetite produced by magnetotactic bacteria. *Science*. 1999. **285**: 1892–96.
15. Dunin-Borkowski R.E., McCartney M.R., Frankel R.B., Bazylinski D.A., Posfai M., Buseck P.R. Magnetic Microstructure of Magnetotactic Bacteria by Electron Holography. *Science*. 1998. **282**(5395): 1868–70.
16. Richter M., Kube M., Bazylinski D.A. Comparative Genome Analysis of Four Magnetotactic Bacteria Reveals a Complex Set of Group-Specific Genes Implicated in Magnetosome Biomineralization and Function. *J. Bacteriol.* 2007. **189**(13): 4899–910.
17. Schübbe S., Würdemann C., Peplies J. Transcriptional Organization and Regulation of Magnetosome Operons in *Magnetospirillum gryphiswaldense*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2006. **72**(9): 5757–65.
18. 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.
19. Vainshtein M.B., Suzina N.E., Sorokin V.V. A new type of magnet-sensitive inclusions in cells of photosynthetic purple bacteria. *System. Appl. Microbiol.* 1997. **20**: 182–86.
20. Bazylinski D.A., Frankel R.B. Magnetosome formation in prokaryotes. *Nat. Rev. Microbiol.* 2004. **2**: 217–30.
21. Kuterbach D.A., Walcott B. Iron-containing cells in the honey-bee (*Apis mellifera*). I. Adult morphology and physiology. *J. Exp. Biol.* 1986. **126**: 375–87.
22. Bharde A., Rautaray D., Sarkar I., Sastry M. Extracellular biosynthesis of magnetite using fungi. *Small*. 2006. **2**: 135–41.
23. Mann S., Sparks N.H.C., Walker M.M. Ultrastructure, morphology and organization of biogenic magnetite from sockeye salmon, *Oncorhynchus nerka*: Implications for magnetoreception. *J. Exp. Biol.* 1988. **140**: 35–49.
24. Grassi-Schultheiss P.P., Heller F., Dobson J. Analysis of magnetic material in the human heart, spleen and liver. *Bio-Metals*. 1997. **10**: 351–55.
25. Kirschvink J.L., Kobayashi-Kirschvink A., Woodford B.J. Magnetite biomineralization in the human brain. *PNAS*. 1992. **89**: 7683–87.
26. Brem F., Hirt A.M., Winklhofer M. Magnetic iron compounds in the human brain: a comparison of tumor and hippocampal tissue. *J. R. Soc. Interface*. 2006. **3**: 833–41.
27. Kirschvink J.L. Magnetite Biomineralization and Geomagnetic Sensitivity in Higher Animals: An Update and Recommendations for Future Study. *Bioelectromagnetics*. 1989. **10**(3): 239–59.
28. Ritz T., Dommer D.H., Phillips J.B. Shedding Light on Vertebrate Magnetoreception. *Neuron*. 2002. **34**: 503–06.
29. Cranfield C.G., Dawe A., Karloukovski V., Dunin-Borkowski R.E., de Pomerai D., Dobson J. Biogenic magnetite in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Proc. R. Soc. Lond. B*. 2004. **271**(6): 436–39.
30. Kirschvink J.L. Ferromagnetic crystals (magnetite?) in human tissue. *J. Exp. Biol.* 1981. **92**(1): 333–35.
31. Alekseeva T.A., Gorobets S.V., Gorobets O.Yu., Demyanenko I.V., Lazarenko O.M. *Medychni perspektyvy*. 2014. **19**(1): 4–10 (in Ukrainian).
[Алексеева Т.А., Горобець С.В., Горобець О.Ю., Дем'яненко І.В., Лазаренко О.М. Магнітна силова мікроскопія атеросклеротичних бляшок. *Медичні перспективи*. 2014. Т. 19(1). С. 4–10].
32. Holland R.A., Kirschvink J.L., Doak T.G., Wikelski M. Bats Use Magnetite to Detect the Earth's Magnetic Field. *PLoS ONE*. 2008. DOI: 10.1371/journal.pone.0001676.
33. Eder S.H.K., Cadiou H., Muhamad A., McNaughton P.A., Kirschvink J.L., Winklhofer M. Magnetic characterization of isolated candidate vertebrate magnetoreceptor cells. *PNAS*. 2012. **109**(30): 12022–27.
34. de Oliveira J.F., Wajnberg E., Esquivel D.M., Weinkauff S., Winklhofer M., Hanzlik M. Ant antennae: are they sites for magnetoreception. *J. R. Soc. Interface*. 2010. **7**: 143–52.
35. Kirschvink J.L., Jones D.S., MacFadden B.J. *Magnetite Biomineralization and Magnetoreception in Organisms: a new biomagnetism*. (Plenum Publishing Corporation, 1985). P. 682.
36. Schultheiss-Grassi P.P., Dobson J. Magnetic analysis of human brain tissue. *BioMetals*. 1999. **12**: 67–72.
37. Ullrich S., Kube M., Schübbe S. Hypervariable 130-Kilobase Genomic Region of *Magnetospirillum gryphiswaldense* Comprises a Magnetosome Island Which Undergoes Frequent Rearrangements during Stationary Growth. *J. Bacteriol.* 2005. **187**(21): 7176–84.

38. Abreu F., Cantão M.E., Nicolás M.F. Common ancestry of iron oxide- and iron-sulfide-based biomineralization in magnetotactic bacteria. *ISME Journal*. 2011. **5**: 1634–40.
39. Gorobets Yu.I., Gorobets S.V. Stationary flows of electrolytes in the vicinity of ferromagnetic particles in a constant magnetic field. *Bulletin of Kherson State Technical University*. 2000. **3**(9): 276–81.
40. Gorobets O.Yu., Gorobets S.V., Gorobets Yu.I. Biogenic magnetic nanoparticles: Biomineralization in prokaryotes and eukaryotes. In: *Dekker Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology* (3rd Edition). (New York: CRC Press, 2014). P. 300–308.
41. Gorobets O.Yu., Gorobets S.V., Gorobets Yu.I. *Naukovi visti NTUU «KPI»*. 2013. **3**: 28–33 (in Ukrainian). [Горобець О.Ю., Горобець С.В., Горобець Ю.І. Біомінералізація внутрішньоклітинних біогенних магнітних наночастинок та їх можливі функції. *Наукові вісті НТУУ «КПІ»*. 2013. № 3. С. 28–33].
42. Gorobets S.V., Gorobets O.Yu. Functions of biogenic magnetic nanoparticles in organisms. *Functional Materials*. 2012. **19**: 18–26.
43. Ullrich S., Katzmann E., Borg S. Functional Analysis of the Magnetosome Island in *Magnetospirillum gryphiswaldense*: The mamAB Operon Is Sufficient for Magnetite Biomineralization. *PLoS ONE*. 2011. **6**(10).
44. Komeili A., Vali H., Beveridge T.J. Magnetosome vesicles are present before magnetite formation, and MamA is required for their activation. *PNAS*. 2004. **101**(11): 3839–44.
45. Murat D., Quinlan A., Vali H. Comprehensive genetic dissection of the magnetosome gene island reveals the step-wise assembly of a prokaryotic organelle. *PNAS*. 2010. **107**: 5593–98.
46. Nakazawa H., Arakaki A., Narita-Yamada S. Whole genome sequence of *Desulfovibrio magneticus* strain RS-1 revealed common gene clusters in magnetotactic bacteria. *Genome Res*. 2009. **19**: 1801–08.
47. Sakaguchi T., Arakaki A., Matsunaga T. *Desulfovibrio magneticus* sp. nov., a novel sulfate-reducing bacterium that produces intracellular single-domain-sized magnetite particles. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2002. **52**: 215–21.
48. Rioux J.-B., Philippe N., Pereira S. Second Actin-Like MamK Protein in *Magnetospirillum magneticum* AMB-1 Encoded Outside the Genomic Magnetosome Island. *PLoS ONE*. 2010. **5**(2): 151–60.
49. Scheffel A., Gärdes A., Grünberg K. The Major Magnetosome Proteins MamGFDC Are Not Essential for Magnetite Biomineralization in *Magnetospirillum gryphiswaldense* but Regulate the Size of Magnetosome Crystals. *J. Bacteriol.* 2008. **190**(1): 377–86.
50. Taylor A.P., Barry J.C. Magnetosomal matrix: ultrafine structure may template biomineralization of magnetosomes. *J. Microsc.* 2004. **213**(2): 180–97.
51. Lins U., Farina M. Amorphous mineral phases in magnetotactic multicellular aggregates. *Arch. Microbiol.* 2001. **176**: 323–28.
52. Byrne M.E., Ball D.A., Guerquin-Kern J.-L. *Desulfovibrio magneticus* RS-1 contains an iron- and phosphorus-rich organelle distinct from its bullet-shaped magnetosomes. *PNAS*. 2010. **107**(27): 12263–68.
53. Gorobets O.Yu., Gorobets S.V., Sorokina L.V. Biomineralization and synthesis of biogenic magnetic nanoparticles and magnetosensitive inclusions in microorganisms and fungi. *Functional Materials*. 2014. **4**: 15–21.
54. Yan L., Zhang S., Chen P., Liu H., Yin H., Li H. Magnetotactic bacteria, magnetosomes and their application. *Microbiol. Res.* 2012. **167**(9): 507–19.
55. Biello D. *Scientific American*. 2009. <http://www.scientificamerican.com/article/origin-of-oxygen-in-atmosphere/>.
56. Gorobets S.V., Gorobets O.Yu., Demyanenko I.V. *Naukovi visti NTUU «KPI»*. 2013. **3**: 34–41 (in Ukrainian). [Горобець С.В., Горобець О.Ю., Дем'яненко І.В. Феритин і біомінералізація магнітних наночастинок в мікроорганізмах. *Наукові вісті НТУУ «КПІ»*. 2013. № 3. С. 34–41].
57. Kobayashi A., Yamamoto N., Kirschvink J. Study of inorganic crystalline solids in biosystems-magnetite in the human body. *J. Soc. Powder and Powder Metall.* 1996. **43**(11): 1354–60.
58. Dobson J. Nanoscale biogenic iron oxides and neurodegenerative disease. *FEBS Lett.* 2001. **496**(1): 1–5.
59. Quintana C., Bellefqih S., Laval J.Y., Guerquin-Kern J.L., Wu T.D., Avila J., Ferrer I., Arranz R., Patino C. Study of the localization of iron, ferritin, and hemosiderin in Alzheimer's disease hippocampus by analytical microscopy at the subcellular level. *Journal of Structural Biology*. 2006. **153**: 42–54.
60. Winklhofer M., Petersen N. *Paleomagnetism and Magnetic Bacteria*. (Springer-Verlag, 2007). P. 255–273.
61. Gorobets S.V., Gorobets O.Yu., Butenko K.O., Chyzh Yu.M. *Medychni perspektyvy*. 2014. **19**(2): 4 (in Ukrainian). [Горобець С.В., Горобець О.Ю., Бутенко К.О., Чиж Ю.М. Біомінералізація магнітних наночастинок бактеріальними симбіонтами людини. *Медичні перспективи*. 2014. Т. 19(2). С. 4–12].
62. Gorobets S.V., Gorobets O.Yu., Chyzh Yu.M., Sivenok D.V. Magnetic dipole interaction of endogenous magnetic nanoparticles with magnetoliposomes for targeted drug delivery. *Biophysics*. 2013. **58**(3): 379–84.

63. Hautot D., Pankhurst Q.A., Morris C.M., Curtis A., Burn J., Dobson J. Preliminary observation of elevated levels of nanocrystalline iron oxides in the basal ganglia of neuroferritinopathy patients. *Biochim. Biophys. Acta*. 2007. **1772**: 21–25.
64. Dunin-Borkowski R.E., McCartney M.R., Posfai M., Frankel R.B., Bazylinski D.A., Buseck P.R. Off-axis electron holography of magnetotactic bacteria: magnetic microstructure of strains MV-1 and MS-1. *Eur. J. Mineral.* 2001. **13**: 671–84.
65. Gorobets O.Yu., Gorobets Yu.I., Bondar I.A. Quasi-stationary heterogeneous states of electrolyte at electrodeposition and etching process in a gradient magnetic field of a magnetized ferromagnetic ball. *J. Magn. Magn. Mater.* 2013. **330**: 76–80.
66. Gorobets Yu. I., Gorobets S.V. Formation of stationary flows of liquid in vicinity of ferromagnetic packing in constant magnetic field. *Magnetohydrodynamics*. 2000. **36**: 75–78.
67. Gorobets O.Yu., Gorobets Yu.I., Rospotniuk V.P. Movement of electrolyte at metal etching and deposition under a non-uniform steady magnetic field. *Magnetohydrodynamics*. 2014. **50**(3): 317–32.
68. Gorobets O.Yu., Gorobets Yu.I., Rospotniuk V.P., Legenkiy Yu.A. Electric cell voltage at the etching and deposition of metals under an inhomogeneous constant magnetic field. *Condensed Matter Physics*. 2014. **17**: 1–18.
69. Ilchenko M.Yu., Gorobets O.Yu., Bondar I.A. Influence of external magnetic field on the etching of a steel ball in an aqueous solution of nitric acid. *J. Magn. Magn. Mater.* 2010. **322**: 2075–80.
70. Gorobets S.V., Gorobets O.Yu., Brukva O.M. Periodic microstructuring of iron cylinder surface in nitric acid in a magnetic field. *Appl. Surf. Sci.* 2005. **252** (2): 448–54.
71. Gorobets S.V., Gorobets O.Yu., Mazur S.P., Slusar A.A. Influence of a steady magnetic field to a steel surface in the presence of an electrolyte. *Phys. Status Solidi C*. 2004. **1**(12): 3686–88.
72. Gorobets O.Yu., Gorobets V.Yu., Derecha D.O., Brukva O.M. Nickel electrodeposition under influence of constant homogeneous and high-gradient magnetic field. *J. Phys. Chem. C*. 2008. **112**(9): 3373–75.
73. Zhu K., Pan H., Li J. Isolation and characterization of a marine magnetotactic spirillum axenic culture QH-2 from an intertidal zone of the China Sea. *Res. Microbiol.* 2010. **161**: 276–83.
74. Frankel R.B., Bazylinski D.A. Structure and function of magnetosomes in magnetotactic bacteria. *Biomimetics. Design and Processing of Materials*. 1995. <http://works.bepress.com/rfrankel/159>.
75. Ruan J., Kato T., Santini C.-L. Architecture of a flagellar apparatus in the fast-swimming magnetotactic bacterium MO-1. *PNAS*. 2012. **109**(50): 20643–48.
76. Friedlaender F.J., Gerber R., Kurz W. Particle Motion Near and Capture on Single Spheres in HGMS. *IEEE Trans. Magn.* 1981. **17**(6): 2801–03.
77. Bazylinski D.A. Synthesis of the bacterial magnetosome: the making of a magnetic personality. *Int. Microbiol.* 1999. **2**: 71–80.
78. Grygorev I.S., Meylikhov E.Z. *Fizicheskiye velichiny. Spravochnik*. (Moscow: Energoatomizdat, 1991). [Григорьев И.С., Мейлихов Е.З. *Физические величины. Справочник*. М.: Энергоатомиздат, 1991].
79. Bazylinski D.A., Frankel R.B., Heywood B.R. Controlled Biomineralization of Magnetite (Fe₃O₄) and Greigite (Fe₃S₄) in a Magnetotactic Bacterium. *Appl. Environ. Microbiol.* 1995. **61**(9): 3232–39.
80. Ganshin V.M., Labas Yu.A., Zinkevich E.P. *Sensornyye sistemy*. 2010. **24**: 74–93 (in Russian). [Ганшин В.М., Лабас Ю.А., Зинкевич Э.П. Возможная роль активных форм кислорода в первичных механизмах обонятельной рецепции. *Сенсорные системы*. 2010. Т. 24. С. 74–93].
81. Kajimura M., Fukuda R., Bateman R.M. Interactions of Multiple Gas-Transducing Systems: Hallmarks and Uncertainties of CO, NO, and H₂S Gas Biology. *Antioxidants & Redox Signalling*. 2010. **13**(2): 157–92.
82. Cui Y., Ge Z., Rizak J.D. Deficits in Water Maze Performance and Oxidative Stress in the Hippocampus and Striatum Induced by Extremely Low Frequency Magnetic Field Exposure. *PLoS ONE*. 2012. **147**(5).
83. Kornig A., Dong J., Bennet M., Widdrat M., Andert J., Muller F.D., Schuler D., Klumpp S., Faivre D. Probing the Mechanical Properties of Magnetosome Chains in Living Magnetotactic Bacteria. *Nano Letters*. 2014. **14**: 4653–59.
84. Wang X., Liang L. Effects of Static Magnetic Field on Magnetosome Formation and Expression of mamA, mms13, mms6 and magA in Magnetospirillum magneticum AMB-1. *Bioelectromagnetics*. 2009. **30**: 313–21.
85. Kobayashi A., Kirschvink J.L., Nash C.Z. Experimental observation of magnetosome chain collapse in magnetotactic bacteria: Sedimentological, paleomagnetic, and evolutionary implications. *Earth and Planetary Science Letters*. 2006. **245**: 538–50.
86. Patyar S., Joshi R., Byrav D.S., Prakash A., Medhi B., Das B.K. Bacteria in cancer therapy: a novel experimental strategy. *J. Biomed. Sci.* 2010. **17**: 21–30.

87. Patzak M., Dostalek P., Fogarty R.V., Safarik I., Tobin J.M. Development of magnetic biosorbents for metal uptake. *Biotechnology Techniques*. 1997. **11**(7): 483–87.
88. Bush A. Copper, zinc, and the metallobiology of Alzheimer disease. *Alz. Dis Assoc. Disord.* 2003. **17**(3): 147–50.
89. Matsunaga T., Suzuki T., Tanaka M., Arakaki A. Molecular analysis of magnetotactic bacteria and development of functional bacterial magnetic particles for nano-biotechnology. *Trends Biotechnol.* 2007. **25**(4): 182–88.

Стаття надійшла 10.05.2015.

О.Ю. Горобець

Институт магнетизма НАН Украины и МОН Украины
бульв. Вернадского, 36б, Киев, 03142, Украина

БИОМАГНЕТИЗМ И БИОГЕННЫЕ МАГНИТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ

В статье проведен анализ общего генетического механизма биоминерализации биогенных магнитных наночастиц (нанокристаллов магнетита, маггемита и грейгита) в одно- и многоклеточных организмах, обсуждаются их функции как природных сильных магнитов.

Ключевые слова: градиентная магнитная сила, эффективная магнитная восприимчивость, магнитный захват, генетический механизм биоминерализации.

O.Yu. Gorobets

Institute of Magnetism of NAS and MES of Ukraine
36-b Vernadskiy Ave., Kyiv, 03142, Ukraine

BIOMAGNETISM AND BIOGENIC MAGNETIC NANOPARTICLES

The common genetic mechanism of biomineralization of biogenic magnetic nanoparticles (nanocrystals of magnetite, maghemite and greigite) in unicellular and multicellular organisms is analyzed in this paper and their functions are discussed as natural strong magnets.

Keywords: gradient magnetic force, effective magnetic susceptibility, magnetic capture, genetic mechanism of biomineralization.