

УДК 6:539.2-022.532:573.6.086.83

**БИОНАНОТЕХНОЛОГИЯ:
ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ
КАФЕДРЫ БИОХИМИИ КАЗАНСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА**

*Р.Ф. Фахруллин, З.И. Абрамова, Т.И. Абдуллин, Н.Н. Кузнецова,
И.С. Газизов, Н.И. Акберова, Д.Г. Ишмухаметова,
Т.А. Невзорова, Д.А. Темников, Ф.К. Алимова*

Аннотация

В статье рассмотрены исследования в области бионанотехнологии, проводимые на кафедре биохимии биолого-почвенного факультета Казанского государственного университета, начиная с первых работ по применению золотых наночастиц, модифицированных антителами в иммунной электронной микроскопии, и заканчивая последними разработками по созданию нанопленок и биосенсоров на основе углеродных нанотрубок.

Введение

Бионанотехнология как раздел нанотехнологии, оперирующий преимущественно комплексами биологических макромолекул или применяющий методы нанотехнологии в изучении биологических объектов, является одной из наиболее динамично развивающихся областей современной нанонауки. Специфические свойства наноразмерных объектов, например электрические свойства углеродных нанотрубок или оптические свойства наночастиц металлов, позволяют с успехом применять данные объекты в сочетании с биологическими макромолекулами, такими как нуклеиновые кислоты и белки, для создания гибридных наноструктур, сочетающих в себе свойства как неорганических нанообъектов, так и биологических макромолекул. Применение подобных материалов в биологических исследованиях и в клинической практике, по всей видимости, позволит решить многие задачи прикладного характера, стоящие перед современной биологией и медициной. В настоящее время основные работы в области бионанотехнологии проводятся в направлении создания новых методов доставки лекарств к пораженным органам и тканям [1, 2], разработки новых путей диагностики и терапии раковых заболеваний [3, 4], а также создания наноструктурированных материалов различной функциональной направленности на основе молекул нуклеиновых кислот и белков [5–7]. Работа кафедры биохимии Казанского государственного университета (КГУ) в области бионанотехнологии также проводится в основном в направлении создания новых методов диагностики различных заболеваний человека и конструирования наноструктурированных материалов и устройств.

**1. Изучение ядерных ДНКаз:
применение иммунной электронной микроскопии**

Бионанотехнология – это в первую очередь набор мощных инструментов, позволяющих изучить объект исследования на значительно более тонком уровне, чем

это было до недавнего времени. Некоторые задачи, которые невозможно было решить, используя традиционную биологическую методологию, могут быть успешно выполнены с привлечением методов нанотехнологии. Примером таких задач могут служить работы заведующего кафедрой биохимии профессора Виктора Георгиевича Винтера (1939–2005), ставшего фактически основателем такого направления, как «бионанотехнология», в Казанском государственном университете. Необходимо особо отметить, что использовать методы нанотехнологии в своих работах профессор В.Г. Винтер и его коллеги стали значительно раньше, чем возник и получил широкую известность сам термин «бионанотехнология». Причиной заинтересованности Виктора Георгиевича нанотехнологией стали его исследования по изучению нуклеиновых кислот и ДНК-связывающих белков (ферментов и иммуноглобулинов). Еще в начале 60-х годов XX века профессор В.Г. Винтер с соавторами впервые исследовали нуклеиновые кислоты и нуклеазы асцитной жидкости карциномы Эрлиха [8]. Позднее ими была выделена и очищена нейтральная Mn^{2+} -зависимая ДНКазы из хроматина нормальных и опухолевых клеток печени крыс и установлена роль РНК в регуляции активности этой ДНКазы. Данные о том, что опухолевые клетки выделяют в среду нуклеиновые кислоты, были представлены на девятом Международном онкологическом конгрессе в Токио [9]. Однако на втором биохимическом съезде СССР возник вопрос о самой возможности локализации ДНКазы в ядре. Действительно, тогда казалось невероятным, чтобы в клеточном ядре там, где сосредоточена генетическая информация клетки, может находиться фермент, гидролизующий ДНК. Биохимические методы, используемые в работе казанских биохимиков, не позволяли показать наличие нуклеаз в ядре *in situ*, что давало почву для спекуляций об ошибках в экспериментах [10]. Потребовался такой метод, который позволил бы показать наличие ДНКазы непосредственно в ядре клетки. Метод должен был быть однозначным и не связанным с химическими реакциями на клеточную фосфатазу и другими цитохимическими методами. В связи с этим был использован высокочувствительный и специфический метод иммунной электронной микроскопии, где в качестве метки использовали конъюгат антител к ДНКазе и ферритина (железосодержащий белок), а также антитела, конъюгированные с частицами коллоидного золота (сегодня коллоидное металлическое золото чаще называют золотыми наночастицами).

В начале 80-х годов прошлого столетия в лаборатории биохимии нуклеиновых кислот кафедры биохимии КГУ впервые были получены моноклональные и поликлональные моноспецифические антитела к изучаемым ДНКазам. З.И. Абрамовой (ныне доктором биологических наук) были синтезированы золотые наночастицы различных размеров (от 5 до 20 нм) и получены конъюгаты ферритина и коллоидного золота с антителами против исследуемых ДНКаз. Применение комплексов «антитело-наночастица» позволило не только установить ядерную локализацию Mn^{2+} -зависимой ДНКазы [11], но и показать, что расположение фермента в хроматине ядер зависит от степени конденсации хроматина в интерфазных ядрах, при этом количество фермента возрастает в ядрах пролиферирующих клеток, а максимальное количество связано с нуклеосомами активного хроматина [12–14]. В ходе экспериментов был также установлен непроецессивный характер взаимодействия ДНК с Ca^{2+} , Mg^{2+} -зависимой ДНКазой [15]. Таким образом, с помощью конъюгатов антител с ферритином и наноразмерными частицами коллоидного золота было показано, что нейтральная Mn^{2+} -зависимая ДНКазы и Ca^{2+} -, Mg^{2+} -зависимая ДНКазы локализованы в клеточном ядре и участвуют в регуляции роста и деления клеток. Применение методов нанотехнологии в биохимическом исследовании дало возможность однозначно подтвердить полученные ранее данные о роли ДНКаз в клеточном метаболизме.

Параллельно, в конце 80-х – начале 90-х годов прошлого века в лаборатории биохимии нуклеиновых кислот кафедры биохимии КГУ проводили работы по изучению участия различных ферментов в синтезе ДНК. В ходе этих работ кандидатом биологических наук А.Н. Аскаровой был применен другой метод бионанотехнологии – использование наноразмерных липосом в качестве переносчиков. Введение антител к ДНКазе хроматина в клетки культуры первичных мышечных фибробластов проводили с помощью однослойных липосом. В результате было установлено, что антитела, ингибирующие активность ДНКазы, одновременно вызывают остановку синтеза ДНК в клетках и предотвращают их вхождение в S-фазу клеточного цикла, указывая на то, что наряду с другими компонентами репликативного комплекса фермент отвечает за функциональную активность этого комплекса [16].

2. Изучение аутоантител к ДНК: применение атомно-силовой микроскопии и биосенсоров

Дальнейшие исследования кафедры биохимии КГУ были связаны с изучением функций аутоантител к ДНК, являющихся одним из диагностических и прогностических признаков ряда аутоиммунных заболеваний [17–19]. На определенном этапе работы выяснилось, что использование традиционных биохимических методов исследования не позволяет ответить на поставленные вопросы о механизме взаимодействия аутоантител и ДНК, не дает возможности достоверно определить концентрацию антител в сыворотке крови. В связи с этим возникла необходимость применения новых методов для решения поставленных вопросов. Кафедра биохимии в тесном взаимодействии с кафедрой оптики и нанофотоники приступила к использованию атомно-силовой микроскопии и наногравиметрического анализа в биохимических исследованиях.

Атомно-силовая микроскопия позволяет визуализировать и исследовать трехмерную структуру поверхности материалов в наномасштабе. Развитие атомно-силовой микроскопии в последние годы позволяет наблюдать в естественных нативных условиях биохимические процессы и микроскопические структуры в биологических системах, а также получать информацию о взаимодействии макромолекул, иммобилизованных на подложке, с недостижимым ранее разрешением.

Применение атомно-силовой микроскопии позволило зарегистрировать образование стабильного иммунного комплекса антитело-ДНК, размеры которого превышают размеры отдельных макромолекул ДНК и ДНК-гидролизующих антител к нативной ДНК (абзимы к ДНК). Было показано, что ДНКазная активность антител к ДНК отличается от обычных ДНКаз непроецессивным характером действия и взаимодействие абзимов с ДНК сначала происходит по механизмам, характерным для образования иммунных комплексов антиген-антитело, а в дальнейшем проявляются ферментативные свойства антител. Однако, в отличие от обычных ДНКаз, после гидролиза фосфодиэфирной связи не происходит освобождения антитела от молекулы ДНК. Таким образом, применение атомно-силовой микроскопии позволило получить трехмерные изображения комплексов ДНК-антитело с нанометровым разрешением и дало возможность доказать непроецессивный механизм действия абзимов к ДНК на ДНК [20, 21]. В результате этих работ было выдвинуто положение о том, что в активном антигенсвязывающем центре абзимы имеют два участка: первый – «якорная площадка», которая обуславливает специфичность взаимодействия антител с молекулой ДНК, и второй – активный центр, ответственный за проявление энзиматической активности.

В ходе выполнения данных исследований нами были разработаны методики подготовки образцов ДНК, антител к ДНК и комплексов между ними для

проведения микроскопических исследований биологических образцов с помощью атомно-силового микроскопа Solver P47H (ЗАО «НТ-МДТ», Россия), оптимизированы параметры сканирования биомолекул полуконтактным методом на воздухе [22]. Разработки могут стать теоретической и методической основой для исследований нуклеиновых кислот, белков методом атомно-силовой микроскопии и проблем ферментативной активности антител при аутоиммунных заболеваниях человека, а также для исследований в других областях биохимии, молекулярной биологии, нанобиологии.

Весьма важным моментом в работе с антителами к ДНК являлась разработка эффективных методов определения концентрации антител к ДНК в крови пациентов. В связи с этим были предприняты попытки разработки биосенсоров для определения концентрации антител к ДНК. Применение пьезокварцевых биосенсоров (базой для создания которых служат так называемые кварцевые микровесы) дает возможность определения изменений поверхностной массы в субнанограммовом диапазоне. Важнейшим этапом при конструировании подобных сенсоров является эффективная иммобилизация биологического компонента (в данном случае молекул нативной ДНК) на поверхности металлического электрода. В исследованиях, проведенных на кафедре биохимии, нативная ДНК была закреплена с помощью так называемого метода послойного нанесения противоположно заряженных полиэлектролитов, что позволило сформировать стабильную нанопленку на поверхности электрода биосенсора. Процессы формирования нанопленки были изучены с использованием атомно-силовой микроскопии. Разработанный биосенсор позволил определять концентрацию антител к ДНК в крови пациентов, страдающих такими заболеваниями, как системная красная волчанка и бронхиальная астма [23–25]. Совместные работы с сотрудниками кафедры эндокринологии Казанской государственной медицинской академии показали, что подобный биосенсор также может быть использован для диагностики аутоиммунного тиреоидита [26].

Другой тип биосенсоров, создаваемых на кафедре биохимии, – это электрохимические биосенсоры, которые характеризуются высокой чувствительностью, селективностью и возможностью миниатюризации. Разработка преобразователей (электродов) для электрохимических биосенсоров с использованием наноматериалов является весьма актуальной задачей, так как наноматериалы не только улучшают операционные характеристики электрохимических биосенсоров, но и помогают создавать принципиально новые биосенсоры и биоэлектронные устройства на их основе [27]. Среди таких материалов особый интерес представляют углеродные нанотрубки – наноматериал, обладающий высокоорганизованной структурой и разнообразными физико-химическими свойствами. Впервые в стране на кафедре биохимии КГУ были начаты исследования в области создания наноструктурированных электродов на основе углеродных нанотрубок для биосенсорных приложений [28]. С использованием этих электродов на кафедре разработаны биосенсоры, которые позволяют проводить прямое определение ДНК, комплексную оценку ее структурного состояния и выявлять генотоксические агенты [29, 30]. Эти биосенсоры могут найти применение как в клинических анализах нуклеиновых кислот, так и в фундаментальных исследованиях.

Для изучения физико-химического механизма взаимодействия антител к нуклеиновым кислотам с антигеном (ДНК и РНК) на атомарном уровне актуальным является использование метода ядерного магнитного резонанса. С 2003 года кафедра биохимии успешно сотрудничает с коллективом лаборатории ЯМР Казанского государственного технологического университета. Из наиболее значимых результатов можно отметить разработку протокола снятия ЯМР-спектров высокого разрешения аминокислот, а затем и биологических полимеров (белков и нуклеиновых

кислот) при комнатной температуре с использованием в качестве растворителя дистиллированной воды, а не стандартных растворов с низким содержанием протонов. Весьма вероятно, что данный метод позволит провести наблюдение за процессами образования связей между антителом и антигеном в режиме реального времени и выяснить их природу.

3. Молекулярные нанотехнологии – математическое моделирование наноустройств

Фундаментальной задачей молекулярной нанотехнологии (МНТ) является создание средств для производства структур с любым расположением атомов, допускаемым законами физики. На кафедре биохимии КГУ под руководством Н.И. Акберовой с 2005 г. проводятся теоретические исследования в данной области. Показана возможность позиционного механосинтеза силикатов в машинной фазе [31]. Работа направлена на разработку структуры молекулярных инструментов для переноса мономера (H_2SiO_3) на молекулы силикатов и исследование возможности функционирования этих молекулярных инструментов в качестве компонента механосинтетических систем [32]. В работе применяются квантово-химические расчеты с использованием как полумпирического метода РМ3, так и более точного метода теории функционала плотности с использованием гибридного функционала ВЗLYP. Кроме того, на кафедре проводится изучение созданных на сегодняшний день проектов наномашин, исследуются стабильность и возможные способы сборки их частей, например, предложена квантово-химическая оптимизация процесса сборки молекулярного наноподшипника.

Другое направление работ, связанное с МНТ, – это моделирование структуры биологических макромолекул и межмолекулярного взаимодействия. В работе используются квантово-химические расчеты, разрабатываются специализированные алгоритмы и программы для проведения вычислительных экспериментов, направленных, в частности, на выбор оптимальных методов для моделирования структуры биологических молекул [33, 34]. В дальнейшем предполагается продолжить данные исследования, результаты которых могут быть использованы как в области молекулярной фармакологии, так и при создании наноразмерных машин и устройств.

4. Микробные нанотехнологии

Возможность использования микроорганизмов для контролируемого синтеза наноструктур до сих пор остается мало изученной областью. Показано, что нанотрубки можно получать не только химическим, но и биологическим методом. Исследования в этой области открывают новые возможности к более дешевой и существенно более безопасной для окружающей среды технологии производства материалов для нанoeлектроники.

Проводятся исследования по использованию микроорганизмов в контролируемом синтезе наночастиц разного химического состава: бактерий (наноструктуры из серебра, золота, сульфида кадмия, сфалерита, магнетита, сульфида железа), водорослей (наноструктуры из золота), дрожжей (наноструктуры из сульфида свинца, сульфида кадмия) и других видов микроскопических грибов (внеклеточный синтез золотых, серебряных, CdS-квантовых точек, внутриклеточный рост нанокристаллов из золота и серебра).

Существенное внимание в исследованиях кафедры биохимии в плане развития микробных нанотехнологий уделяется скринингу новых наноструктурированных

материалов микробного происхождения. Циклодекстрины – это природные циклические олигосахариды, состоящие из 6, 7 или 8 D-глюкопиранозных единиц, соединенных α -1,4-гликозидной связью. Наиболее стабильная трехмерная конфигурация этих невосстанавливающих циклических олигосахаридов имеет форму тороида, верхнее (большее) и нижнее (меньшее) кольца которого представлены вторичными и первичными гидроксильными группами. Внутреннее пространство тороида гидрофобно как результат наличия богатой электронами среды, образуемой большей частью гликозидными атомами кислорода, внешнее – гидрофильно. Именно эти свойства позволяют эффективно применять циклодекстрины, используя их способность к образованию супрамолекулярных комплексов («гость-хозяин») с самыми различными веществами. Это свойство может быть использовано при хранении, транспорте, разделении и обнаружении активных веществ; для улучшения доставки лекарств в организме; при очистке сточных вод и нахождении вредных веществ в окружающей среде [35]. Современное ферментативное производство циклодекстринов характеризуется низким выходом, большим временем реакции и получением смешанных продуктов. Именно поэтому сейчас наиболее актуальны работы по выделению новых технологичных продуцентов фермента циклодекстринглюканотрансферазы, изучению свойств этого фермента и возможности его модификации, которые проводятся с 2005 года на кафедре биохимии КГУ Н.Н. Кузнецовой и И.С. Газизовым. В результате скрининга и селекции получена лабораторная коллекция микроорганизмов, синтезирующих фермент циклодекстринглюканотрансферазу с удельной активностью $0.8 - 1.6 \cdot 10^{-2}$ ед/мг. Установлена четкая зависимость синтеза фермента циклодекстринглюканотрансферазы от условий культивирования микроорганизмов. Оптимизация условий культивирования штаммов повысила синтез фермента и, соответственно, количество циклодекстринов. В настоящее время изучаются свойства фермента, его специфичность, то есть способность синтезировать преимущественно один вид циклодекстринов [36].

Особое внимание в исследованиях кафедры биохимии с 1985 года уделялось изучению одного из наиболее используемого в биотехнологии гриба рода *Trichoderma*. Первоначально работы, проводимые на кафедре, были направлены на изучение целлюлазного комплекса гриба и его экспрессии в клетки *E. coli* [37].

С 2004 года Ф.К. Алимовой для исследования гриба использовалась атомно-силовая микроскопия, что позволило визуализировать и исследовать трехмерную структуру поверхности конидий гриба в наномасштабе, наблюдать поведение покоящихся микроскопических структур в нативных условиях и получать информацию о взаимодействии макромолекул, иммобилизованных на подложке, с недоступным ранее разрешением [38]. Первоначально все исследования гриба были направлены только на использование его как продуцента ферментов – гидролаз, получение биопестицидов и биоудобрений [39]. Дальнейшие исследования показали возможность применения *Trichoderma* и для переработки промышленных и бытовых отходов с высоким содержанием различных металлов.

Известно, что микроорганизмы в биотехнологии часто используются для переработки токсичных металлов, что, как правило, сопровождается восстановлением ионов металла или образованием нерастворимых комплексов с участием ионов металлов в виде наночастиц. Показано, что грибы в присутствии водного раствора ионов металла образуют наночастицы как внутриклеточно, так и внеклеточно [40].

При выращивании гриба рода *Trichoderma* в растворах, содержащих ионы металлов, были выявлены изменения в жизнедеятельности и морфологии [41]. Предполагается продолжение исследований по изучению способности клетками гриба рода *Trichoderma* к внутри- и внеклеточному накоплению кристаллов металлов в виде наночастиц.

5. Преподавание бионанотехнологии

Предпосылкой к преподаванию бионанотехнологии на биолого-почвенном факультете КГУ явилась потребность в знаниях в области нанотехнологии у студентов-биологов. Современные методы нанотехнологии широко применяются в различных областях биологической науки. Студенты-биологи сталкиваются с некоторыми элементами нанотехнологии при изучении химии, физики, методов молекулярной биологии, однако до настоящего времени не существовало собственно курса по нанотехнологии, содержащего систематизированные знания именно в области биологической нанотехнологии. По предложению В.Г. Винтера, идя навстречу пожеланиям студентов кафедры биохимии, с 1998 года доцентом А.Н. Фаттаховой был разработан и введен в учебную программу курс «Биосенсоры». В дальнейшем на кафедре биохимии КГУ был впервые разработан курс «Основы бионанотехнологии» (автор – ассистент кафедры, кандидат биологических наук Р.Ф. Фахруллин). Первоначально курс вошел в учебную программу только для студентов кафедры биохимии КГУ, а с 2008 года – и для студентов других кафедр биолого-почвенного факультета. Курс «Основы бионанотехнологии» включает в себя информацию о различных методах нанотехнологии (сканирующая зондовая микроскопия, электронная микроскопия, методы анализа размера и поверхностного заряда наночастиц и т. д.), подробные сведения о методах синтеза, характеристики и применения металлических и полупроводниковых наночастиц, фуллеренов, углеродных нанотрубок, металлических нанопроводов, нанопленок и микрокапсул. В рамках курса подробно, но в достаточно простом и удобном для восприятия виде рассматриваются физические основы специфических свойств наноразмерных объектов. Особое внимание уделяется медицинским аспектам бионанотехнологии, таким как методы лечения онкологических и вирусных заболеваний, основанные на различных наноматериалах. Учитывая тот факт, что биологические наноматериалы могут стать важнейшими элементами в биоэлектронных устройствах, в рамках курса подробно рассматриваются методы синтеза и варианты практического применения гибридных биологических наноматериалов. В настоящее время готовится к публикации учебное пособие «Основы бионанотехнологии» для студентов биологических специальностей вузов.

6. Перспективы

Благодаря научной проницательности профессора В.Г. Винтера в настоящее время на кафедре сформировался научный коллектив, исследования которого направлены как на практическое применение методов нанотехнологии (создание биосенсоров, тест-систем, микробных технологий, методов диагностики заболеваний), так и на изучение фундаментальных вопросов биохимии и молекулярной биологии (взаимодействие нуклеиновых кислот и белков, механизмы апоптоза). Ряд сотрудников кафедры прошли научную стажировку в ведущих зарубежных и российских научных центрах. Научное оборудование кафедры позволяет проводить исследования в области создания электрохимических и пьезокварцевых биосенсоров, а совместная работа с другими подразделениями КГУ, Казанских научных центров, а также зарубежных университетов позволит существенно расширить область исследований по биологическим нанотехнологиям. В заключение остается лишь отдать должное памяти и таланту Виктора Георгиевича Винтера, его умению видеть перспективу: первые исследования по нанотехнологии на кафедре биохимии КГУ были начаты задолго до того, как нанотехнология приобрела сегодняшнюю популярность, а впоследствии были продолжены и в настоящее время ведутся на высоком научном уровне.

Summary

R.F. Fakhrullin, Z.I. Abramova, T.I. Abdullin, N.N. Kuznetsova, I.S. Gazizov, N.I. Akberova, D.G. Ishmukhametova, T.A. Nevzorova, D.A. Temnikov, F.K. Alimova. Bionanotechnology: stages of the research at the Department of Biochemistry of Kazan State University.

The article reviews the research in the area of bionanotechnology at the Department of Biochemistry of Kazan State University starting from the pioneering works in immune electron microscopy facilitated by antibody-conjugated gold nanoparticles and up to the recent developments of biological nanofilms and carbon nanotubes-based biosensors.

Литература

1. *Arruebo M., Fernández-Pacheco R., Ibarra M.R., Santamaría J.* Magnetic nanoparticles for drug delivery // *Nanotoday*. – 2007. – V. 2. – P. 22–33.
2. *Kumar A., Sahoo B., Montpetit A., Behera S., Lockey R.F., Mohapatra S.S.* Development of hyaluronic acid-Fe₂O₃ hybrid magnetic nanoparticles for targeted delivery of peptides // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. – 2007. – V. 3. – P. 132–137.
3. *Zhang Y., Zhang Y., Chen J., Zhang B., Pan Y., Ren L., Zhao J., Luo Y., Zhai D., Wang S., Wang J.* Polybutylcyanoacrylate nanoparticles as novel vectors in cancer gene therapy // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. – 2007. – V. 3, No 2. – P. 144–153.
4. *Gu F.X., Karnik R., Wang A.Z., Alexis F., Levy-Nissenbaum E., Hong E, Langer R.S., Farokhzad O.C.* Targeted nanoparticles for cancer therapy *Nanotoday*. – 2007. – V. 2. – P. 14–21.
5. *LaBean T.H., Li H.* Constructing novel materials with DNA // *Nanotoday*. – 2007. – V. 2. – P. 26–35.
6. *Liedl T., Sobey T.L., Simmel F.C.* DNA-based nanodevices // *Nanotoday*. – 2007. – V. 2. – P. 36–41.
7. *Niemeyer C.M.* Functional devices from DNA and proteins // *Nanotoday*. – 2007. – V. 2. – P. 42–52.
8. *Винтер В.Г.* Исследование нуклеиновых кислот и нуклеаз асцитной жидкости карциномы Эрлиха // *Методы и некоторые результаты изучения нуклеиновых кислот и ферментов нуклеинового обмена*. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1967. – С. 78–80.
9. *Belyaeva M.I., Wylegzanin N.I., Vinter V.G., Balaban N.P.* On secretion of nucleic acids by cancer cells // *Proc. IX Internat. Cancer Congress*. – Tokio, 1966. – P. 181.
10. *Беляева М.И., Винтер В.Г., Зоткина Н.Л.* Нуклеазы хроматина ядер печени крыс // *II Всесоюз. биохим. съезд*. – Ташкент, 1969. – С. 62.
11. *Абрамова З.И., Дебус Н., Винтер В.Г.* Изучение ультраструктурной локализации нейтральной ДНКазы в гепатоцитах методом иммунной электронной микроскопии с помощью коллоидного золота // *Биол. науки*. – 1988. – Т. 7. – С. 98–105.
12. *Абрамова З.И., Зоткина Н.Л., Винтер В.Г.* Электронное иммуногистохимическое изучение локализации нейтральной Мп-зависимой ДНКазы. I. Синтез конъюгатов моноспецифических антител к нейтральной Мп-зависимой ДНКазе с ферритином и коллоидным золотом // *Цитология*. – 2000. – Т. 42. – С. 681–687.
13. *Абрамова З.И., Зоткина Н.Л., Винтер В.Г.* Электронное иммуногистохимическое изучение локализации нейтральной Мп-зависимой ДНКазы. II. Ультраструктурная локализация ДНКазы на эпоновых срезах различных органов крысы // *Цитология*. – 2000. – Т. 42. – С. 688–695.

14. *Абрамова З.И., Зоткина Н.Л., Винтер В.Г.* Электронное иммуногистохимическое изучение локализации нейтральной Мп-зависимой ДНКазы. III. Визуализация связывания ДНКазы с изолированным хроматином // *Цитология.* – 2000. – Т. 42. – С. 696–701.
15. *Абрамова З.И., Косарева Т.И., Винтер В.Г.* Взаимодействие Са, Mg-зависимой ДНКазы эмбрионов морского ежа *Strongylocentrotus intermedius* с ДНК. Иммунное электронно-гистохимическое изучение // *Цитология.* – 1995. – Т. 37. – С. 894–900.
16. *Винтер В.Г., Аскарлова А.Н., Зоткина Н.Л., Куликов В.В., Дризе О.Б., Шляпников М.А.* Зависимость репликации ДНК от активности нейтральной Мп-зависимой ДНКазы хроматина // *Биохимия.* – 1990. – Т. 55. – С. 109–113.
17. *Темников Д.А.* ДНК-гидролизующие аутоантитела и их влияние на рост клеток in vitro: Автореф. дис. . . канд. биол. наук. – Казань, 2001. – 20 с.
18. *Невзорова Т.А., Темников Д.А., Винтер В.Г.* Особенности ДНК-гидролизующей активности антител при системной красной волчанке // *Биохимия.* – 2003. – Т. 68, Вып. 12. – С. 1616–1623.
19. *Невзорова Т.А., Винтер В.Г.* Происхождение и биологическая роль аутоантител к ДНК // *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки.* – 2006. – Т. 148, кн. 3. – С. 35–64.
20. *Винтер В.Г., Невзорова Т.А., Коновалова О.А., Салахов М.Х.* Применение атомно-силовой микроскопии для исследования ДНК-гидролизующей активности антител к ДНК // *Докл. РАН.* – 2005. – Т. 405. – С. 409–411.
21. *Невзорова Т.А., Винтер В.Г., Коновалова О.А., Салахов М.Х.* Механизм действия ДНК-гидролизующих антител к ДНК из крови больных системной красной волчанкой // *Биохимия.* – 2006. – Т. 71, № 11. – С. 1524–1533.
22. *Коновалова О.А., Невзорова Т.А., Винтер В.Г., Салахов М.Х.* Оптимизация методики визуализации ДНК на атомно-силовом микроскопе Solver P47H // *Приборы и техника эксперимента.* – 2005. – № 6. – С. 110–114.
23. *Фахруллин Р.Ф., Винтер В.Г., Абрамова З.И., Анчикова Л.И., Подшивалина Е.Ю., Коновалова О.А., Нагулин К.Ю., Салахов М.Х.* Наногравиметрический ДНК-биосенсор: формирование биорецепторной пленки и определение АТ к ДНК // *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника.* – 2006. – № 8–9. – С. 67–79.
24. *Фахруллин Р.Ф., Абрамова З.И., Коновалова О.А., Салахов М.Х.* Изучение межмолекулярного взаимодействия ДНК и полилизина методами наногравиметрического анализа и атомно-силовой микроскопии // *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки.* – 2006. – Т. 148, кн. 3. – С. 160–172.
25. *Fakhrullin R.F., Vinter V.G., Zamaleeva A.I., Matveeva M.V., Kourbanov R.A., Temesgen B.K., Ishmuchametova D.G., Abramova Z.I., Konvalova O.A., Salakhov M.K.* Quartz crystal microbalance immunosensor for the detection of antibodies to double-stranded DNA // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2007. – V. 388. – P. 367–375.
26. Пат. 2315313 С2 Российская Федерация. Способ определения аутоантител и способ диагностики аутоиммунного тиреоидита / Коновалова О.А., Анчикова Л.И., Нагулин К.Ю., Подшивалина Е.Ю., Фахруллин Р.Ф., Вагапова Г.Р., Винтер В.Г., Салахов М.Х. – опубл.: 20.01.2008, Бюл. № 2.
27. *Wang J.* Nanomaterial-based electrochemical biosensors // *Analyst.* – 2005. – V. 130. – P. 421–426.
28. *Абдуллин Т.И., Никитина И.И., Бондарь О.В., Ишмухаметова Д.Г., Коновалова О.А., Салахов М.Х.* Конструирование и тестирование электродов на основе многостенных углеродных нанотрубок // *Российские нанотехнологии.* – 2007. – Т. 2. – С. 156–160.

29. *Абдуллин Т.И., Никитина И.И., Ишмухаметова Д.Г., Будников Г.К., Коновалова О.А., Салахов М.Х.* Электроды, модифицированные углеродными нанотрубками, для электрохимических ДНК-сенсоров // Журн. аналит. химии. – 2007. – Т. 62. – С. 667–671.
30. *Абдуллин Т.И.* Адсорбция и окисление дезоксирибонуклеиновых кислот на электродах, модифицированных углеродными нанотрубками: Дис. ... канд. биол. наук. – Казань: Казан. гос. ун-т, 2007. – 142 с.
31. *Тарасов Д.С., Акберова Н.И.* О позиционно-управляемом механосинтезе силикатов // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2005. – Т. 147, кн. 3. – С. 124–131.
32. *Тарасов Д.С., Акберова Н.И.* Возможность позиционного механосинтеза силикатов в машинной фазе // Бутлеровские сообщения (Butlerov Communications). – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 20–27.
33. *Тарасов Д.С., Акберова Н.И.* Виртуальные машины для исследования молекулярно-биологических процессов // Георесурсы. – 2006. – Т. 21, № 4. – С. 45–48.
34. *Алишева Д.А., Тарасов Д.С., Акберова Н.И.* Оптимизация метода квантово-химических расчетов биологических макромолекул // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2007. – Т. 149, кн. 2. – С. 169–178.
35. *Singh M., Sharma R., Vanerjee U.C.* Biotechnological applications of cyclodextrins // Biotechnol. Adv. – 2002. – V. 20. – P. 341–359.
36. *Винтер В.Г., Газизова Н.И., Газизов И.С., Кузнецова Н.Н.* Выделение из почвы продуцентов циклодекстринглюканотрансфераз и их селекция с помощью УФ-облучения // Вестн. Харьков. нац. аграрн. ун-та. Сер. «Биология». – 2006. – Т. 2, № 9. – С. 99–105.
37. *Винтер В.Г., Кузнецова Н.Н., Уразов Н.Г., Королева Л.И., Новикова Т.В.* Клонирование генов целлюлазного комплекса *Trichoderma viride* F-90 и его экспрессия в клетках *E. coli* IF1125 // Сб. тез. «Новые направления биотехнологии». – Пушкино-на-Оке: ИБФ МАН СССР, 1986. – С. 115.
38. *Алимова Ф.К.* *Trichoderma/Нуроцреа (Fungi, Ascomycetes, Нуроцреалес)*: таксономия и распространение. – Казань: Казан. гос. ун-т, 2005. – 263 с.
39. *Алимова Ф.К.* Промышленное применение грибов рода *Trichoderma*. – Казань: Казан. гос. ун-т, 2006. – 208 с.
40. *Murali Sastry, Absar Ahmad, M. Islam Khan, Rajiv Kumar* Microbial Nanoparticle Production // Nanobiotechnology. – Wiley-VCH Verlag GmbH, 2004. – P. 126–135.
41. *Alimova F., Askarova A., Kiyamova S., Selivanovskaya S., Fattachova F.* Application of PCR for agriculture needs // Meded. Rijksuniv. Gent. Fak. Landbouwk. Toegep. Biol. Wet. – 2001. – V. 66, No 3b. – P. 389–392.

Поступила в редакцию
10.09.07

Фахруллин Равиль Фаридович – кандидат биологических наук, ассистент кафедры биохимии Казанского государственного университета.

E-mail: biosensor@bk.ru

Абрамова Зинаида Ивановна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нуклеиновых кислот кафедры биохимии Казанского государственного университета.

E-mail: zina.abramova@mail.ru

Абдуллин Тимур Илдарович – кандидат биологических наук, ассистент кафедры биохимии Казанского государственного университета.

E-mail: *timur.abdullin@ksu.ru*

Кузнецова Наталья Николаевна – старший научный сотрудник лаборатории биохимии нуклеиновых кислот при кафедре биохимии Казанского государственного университета.

E-mail: *natalya.kuznetsova@ksu.ru*

Газизов Ильдар Сабирович – начальник отдела координации научных исследований и разработок Министерства образования и науки Республики Татарстан, г. Казань.

E-mail: *igazizov@mail.ru*

Акберова Наталья Ивановна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории нуклеиновых кислот кафедры биохимии Казанского государственного университета.

E-mail: *nakberova@mail.ru*

Ишмухаметова Диляра Галимовна – доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии Казанского государственного университета.

E-mail: *DIshmuchametova@ksu.ru*

Невзорова Татьяна Александровна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии Казанского государственного университета.

E-mail: *Tatyana.Nevzorova@ksu.ru*

Темников Дмитрий Алексеевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии Казанского государственного университета.

E-mail: *dozhdin@yandex.ru*

Алимова Фарида Кашифовна – доктор биологических наук, заведующий кафедрой биохимии Казанского государственного университета.

E-mail: *farida_alimova@hotmail.com*