

# СТРУКТУРНО ПОВРЕЖДЕННЫЕ БЕЛКИ:

ПУТИ ОБРАЗОВАНИЯ,  
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ,  
ИНФОРМАЦИОННАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ  
ЦЕННОСТЬ

Вережка Сергей Викторович  
д-р биол. наук, заведующий лабораторией биохимии  
Институт отоларингологии им. А.С.Коломийченко НАМН Украины

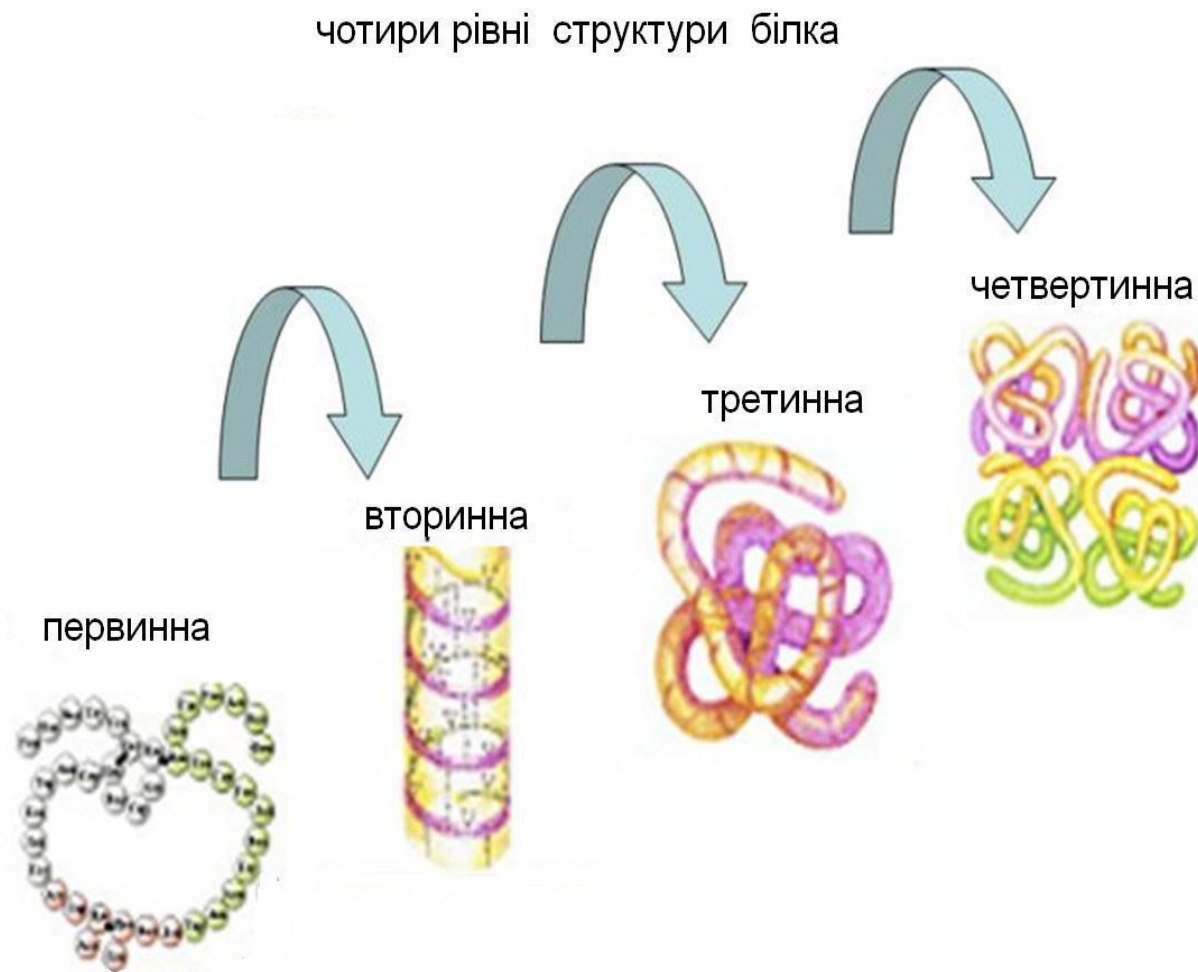
Жизнь есть способ существования белковых тел, чьим существенным моментом является постоянный обмен веществ с окружающей внешней природой, причем с прекращением этого обмена веществ прекращается и жизнь, что приводит к разложению белка.

Фридрих Энгельс, 1878 г.

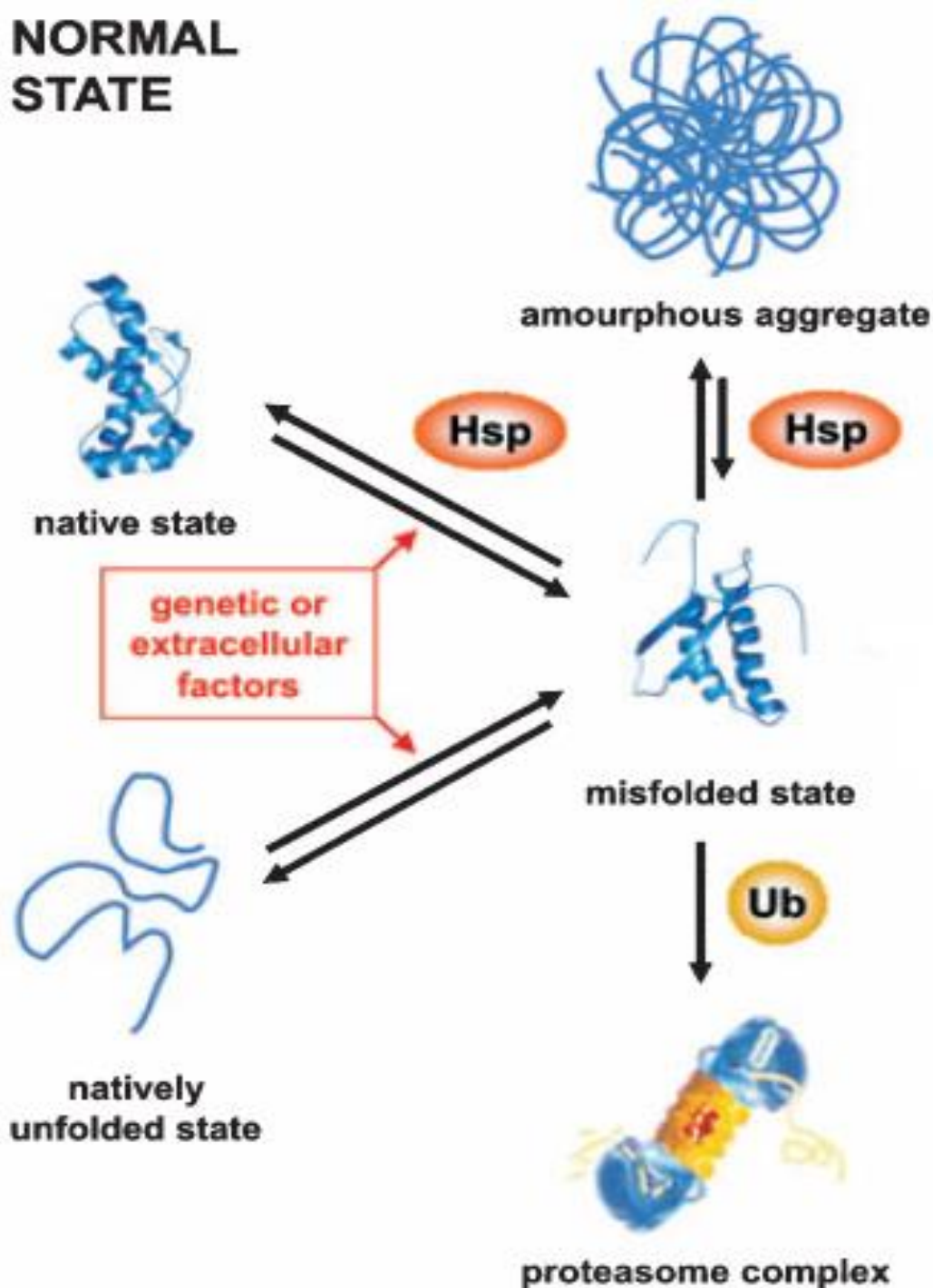
## НЕМНОГО СТАТИСТИКИ (ВМЕСТО ВСТУПЛЕНИЯ):

1. В организме здорового человека весом 70 кг содержится порядка 10 кг белка;
2. Ежедневно в организме расщепляется до аминокислот и заново синтезируется 300 – 400 г белка;
3. Время полужизни большинства белков лежит в диапазоне от нескольких часов до нескольких недель, в среднем порядка 10 – 12 суток;
4. Из-за неминуемой потери аминокислот в организм с пищей ежедневно должно поступать 30 г белка с надлежащим количеством незаменимых аминокислот;
5. Аминокислоты не запасаются в организме и в случае поступления в избытке свыше 100 г в сутки подвергаются превращению в мочевины и утилизации углеродных структур на синтез углеводов, липидов и окислению с образованием АТФ

На протяжении своего существования каждая из белковых молекул подвергается превращениям, связанных с формированием зрелой молекулы...



## NORMAL STATE



... взаимодействует с  
разнообразными  
системами и  
компонентами  
организма, выполняет  
самые разнообразные  
функции...

... и подвергается  
конечному  
расщеплению на  
исходные  
аминокислоты.

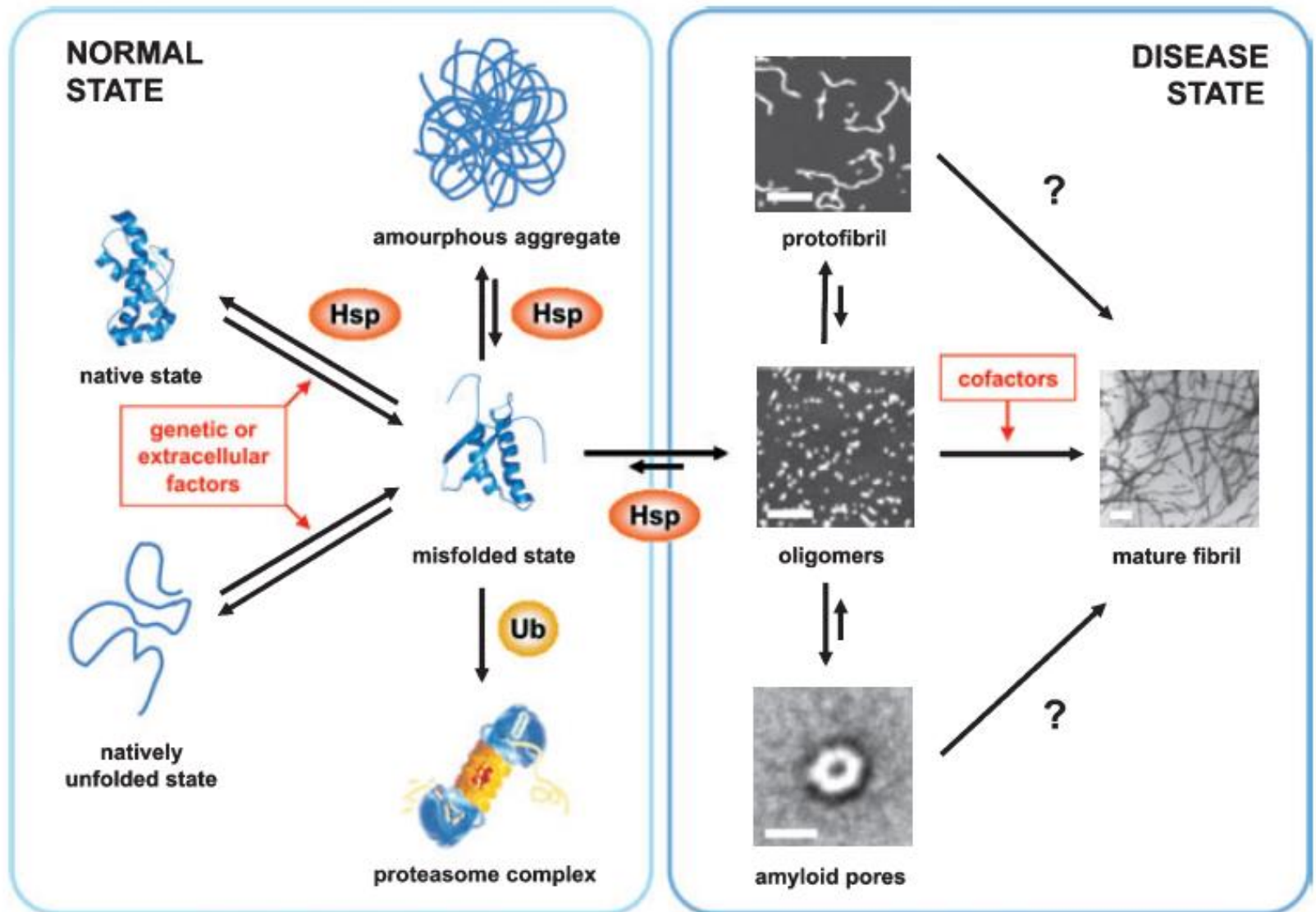




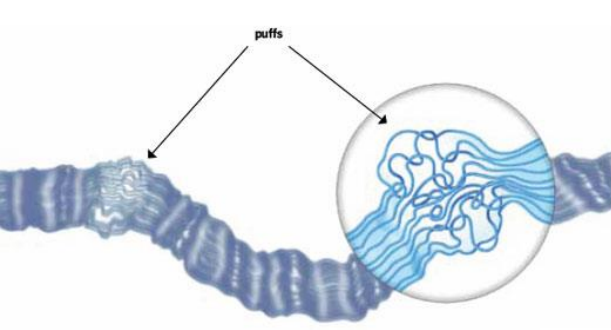
ПРИВЕДЕННАЯ СХЕМА ИМЕЕТ  
ВЕСЬМА ОТДАЛЕННОЕ ОТНОШЕНИЕ К  
ДЕЙСТВИТЕЛЬНОМУ ПРОХОЖДЕНИЮ  
ПРОЦЕССОВ ОБМЕНА БЕЛКА.

ПОЧЕМУ?

# НАРУШЕНИЕ НАТИВНОЙ КОНФОРМАЦИИ БЕЛКОВОЙ МОЛЕКУЛЫ СОЗДАЕТ НЕИСЧИСЛИМЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ОБРАЗОВАНИЯ НОВЫХ СТРУКТУР, СУЩЕСТВЕННО ОТЛИЧНЫХ ОТ ИСХОДНОЙ ФОРМЫ

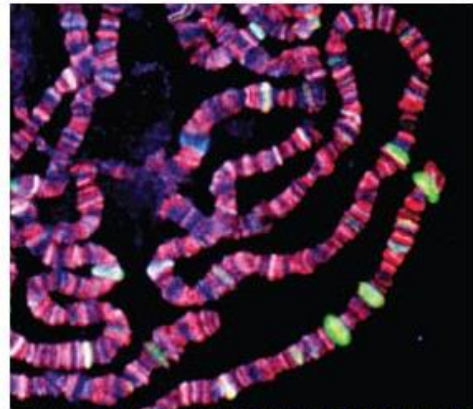






# § 1

## О ПОЛЬЗЕ РАЗГИЛЬДЯЙСТВА

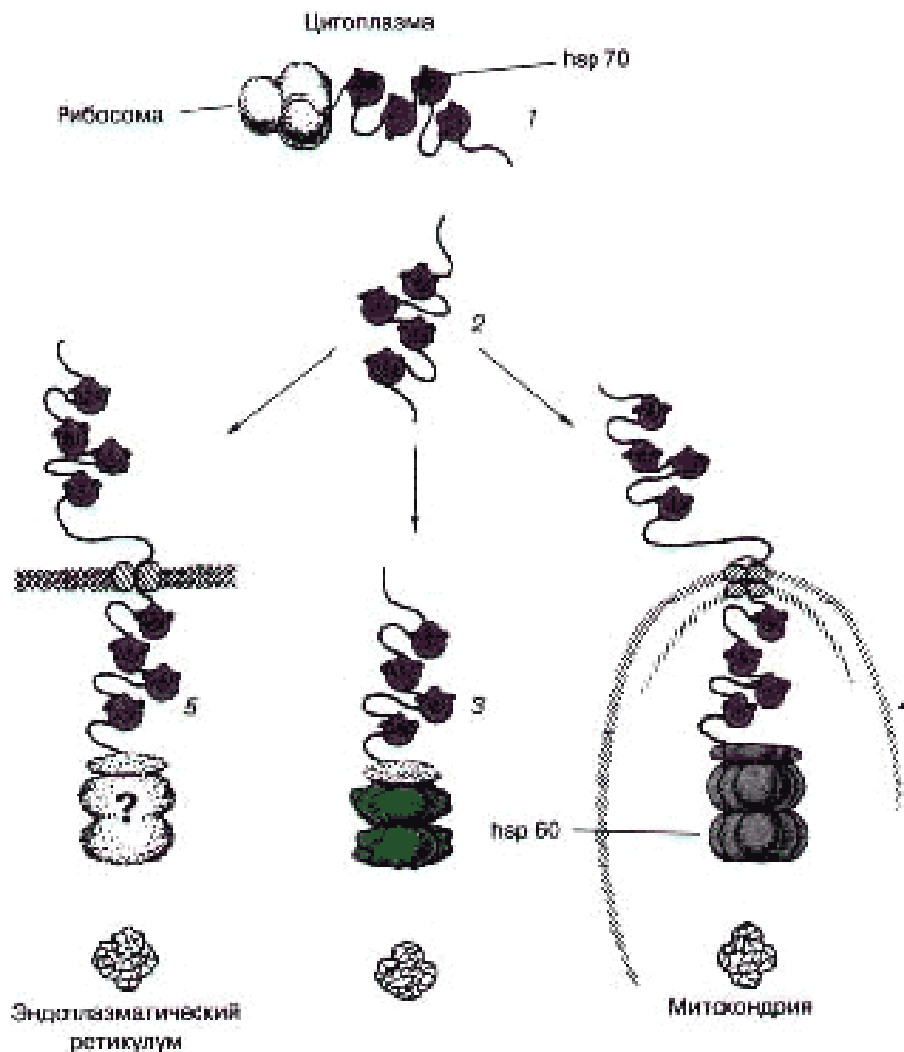


chromosome puffs (active genes) in heat shocked fruit flies - Sci.Am. Jul 2008 pg 52



В 1962 году в Италии молодой генетик **Ферруччио Ритосса (Ferruccio Ritossa)** обнаружил набухание (**puffing**) отдельных участков хромосом клеток дрозофилы при случайном повышении температуры в термостате. Это оказалось проявлением активации генов и получило название «ответа на тепловой шок» (heat shock response), а индуцированные белки были названы белками теплового шока, БТШ (HSP).

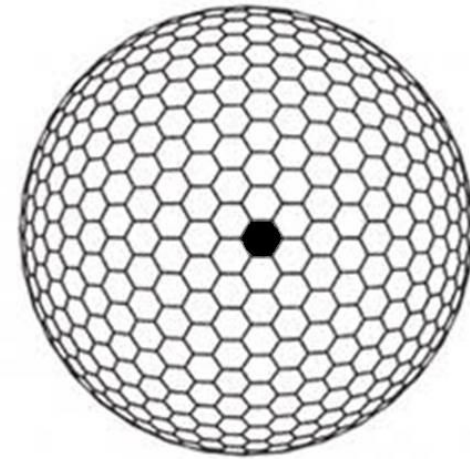
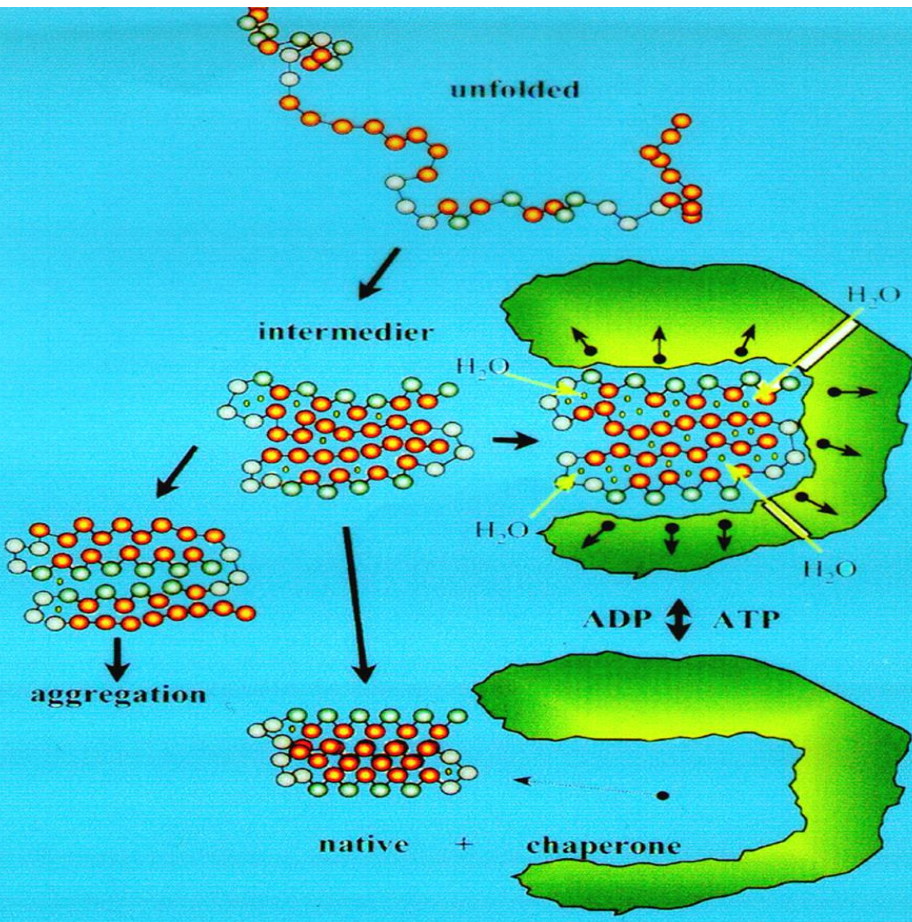




Шапероны энергично взаимодействуют с денатурированными или неструктурированными белками, оставаясь инертными в отношении белков в нативной конформации  
**ИЛИ КАЖУЩИХСЯ ТАКОВЫМИ**



## § 2 "ЧЕРНАЯ МЕТКА" ПРОТЕОМИКИ

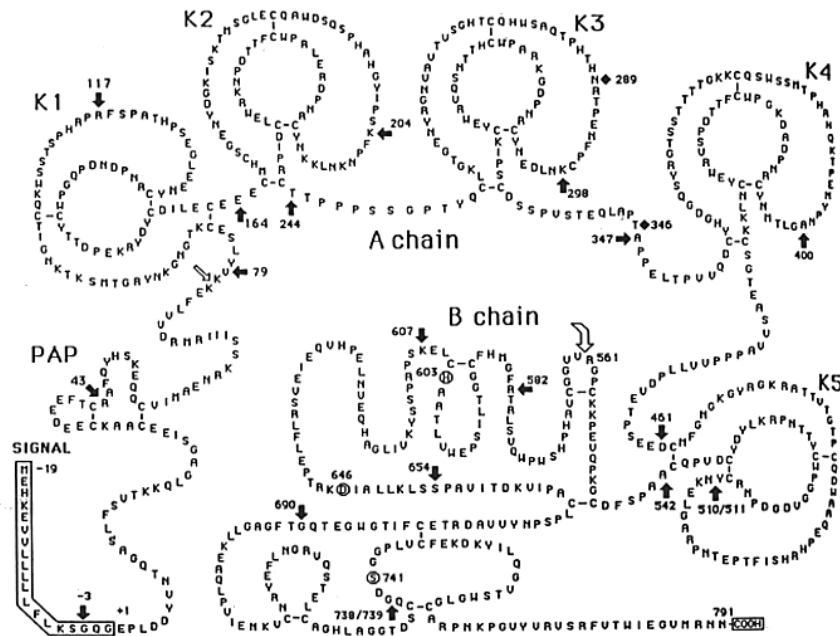


ПРИСУТСТВИЕ НА ПОВЕРХНОСТИ БЕЛКОВОЙ  
МОЛЕКУЛЫ **ФИКСИРОВАННОЙ СТРУКТУРНОЙ**  
**ГРУППЫ, НЕ СООТВЕТСТВУЮЩЕЙ ПРИНЯТЫМ**  
**В ДАННОЙ СИСТЕМЕ ПРАВИЛАМ,**  
ОБУСЛОВЛИВАЕТ ИДЕНТИФИКАЦИЮ ВСЕЙ  
МОЛЕКУЛЫ КАК "ЧУЖОЙ", ПОДЛЕЖАЩЕЙ  
ИСПРАВЛЕНИЮ ИЛИ ИЗЪЯТИИЮ ИЗ  
ОБРАЩЕНИЯ

ИНЫМИ СЛОВАМИ, **НАДО ЛИБО СООТВЕТСТВОВАТЬ**  
**ТРЕБОВАНИЯМ СИСТЕМЫ, ЛИБО НЕ ВЫДЕЛЯТЬСЯ, ЛИБО БЫТЬ В**  
**СОСТОЯНИИ ОКАЗАТЬ СОПРОТИВЛЕНИЕ.**  
В ПРИРОДЕ ПРИСУТСТВУЮТ ВСЕ ТРИ ВАРИАНТА



## § 3 ИЗДЕРЖКИ СТРУКТУРЫ 2+



**АНГИОСТАТИН: 1994 год,**  
**К 1-4**

Позднейшие варианты:

- К 1-3;
- К 2-3;
- К 1-4.85;
- К 1-5;
- Отдельные кринглы плазминогена;

ОТМЕТИМ, ЧТО РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДОБНЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ И  
МЕТОДАМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ГАРАНТИРОВАНО  
ОТЛИЧАЮТСЯ МЕЖДУ СОБОЙ

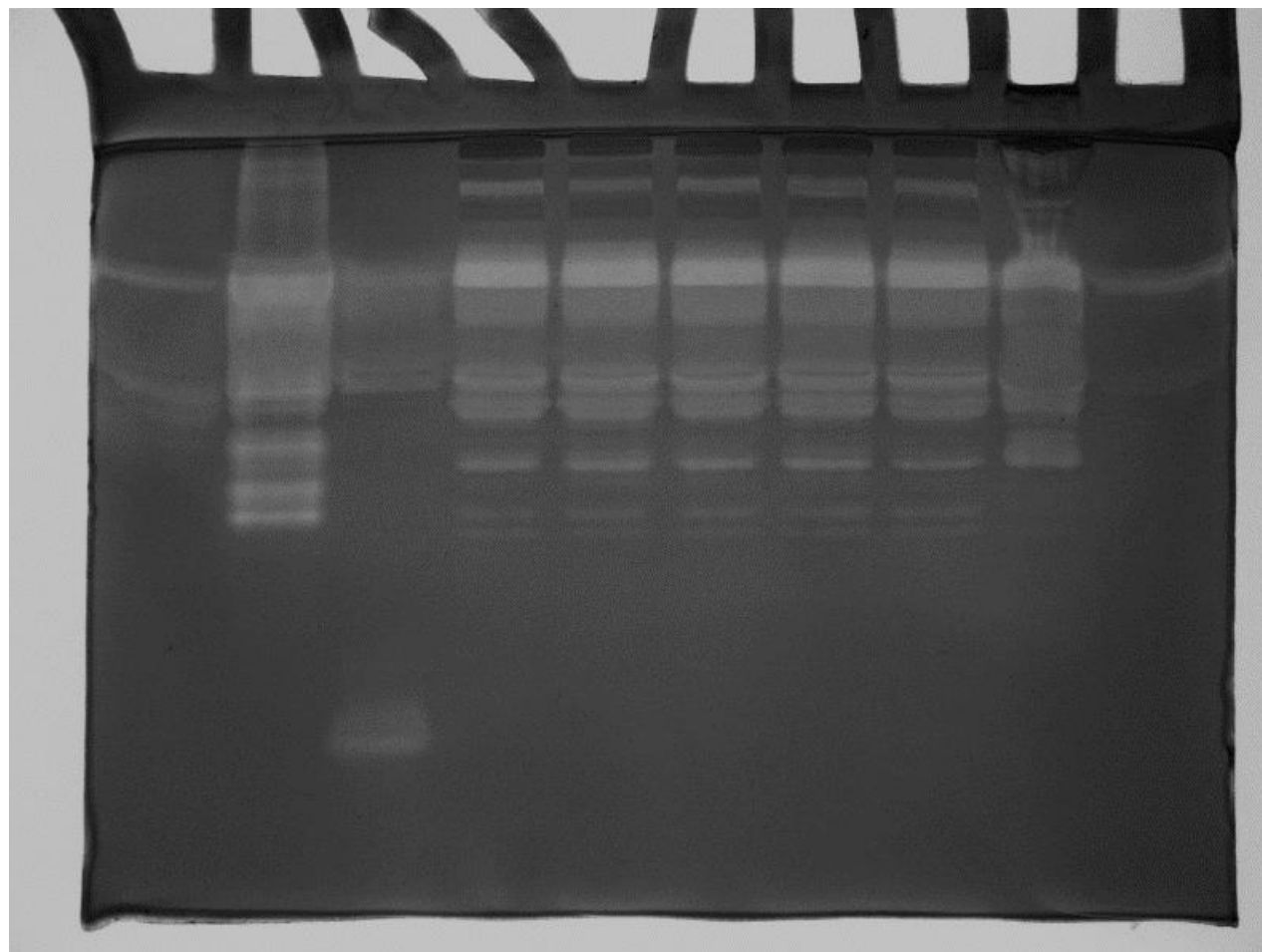
1 2 3 4 5 6 7 8 9

84 кДа →

47 кДа →

38 кДа →

24 кДа →



1 - стрептокиназа - неферментативный активатор плазминогена в плазмин;

2 - плазмин и низкомолекулярные формы, образованные вследствие автолиза);

3 - трипсин; 4 та 5 - III стадии рака, 6 - II стадия рака, 7 - предраковые образования; 8 - доброкачественные образования; 9 - доноры.



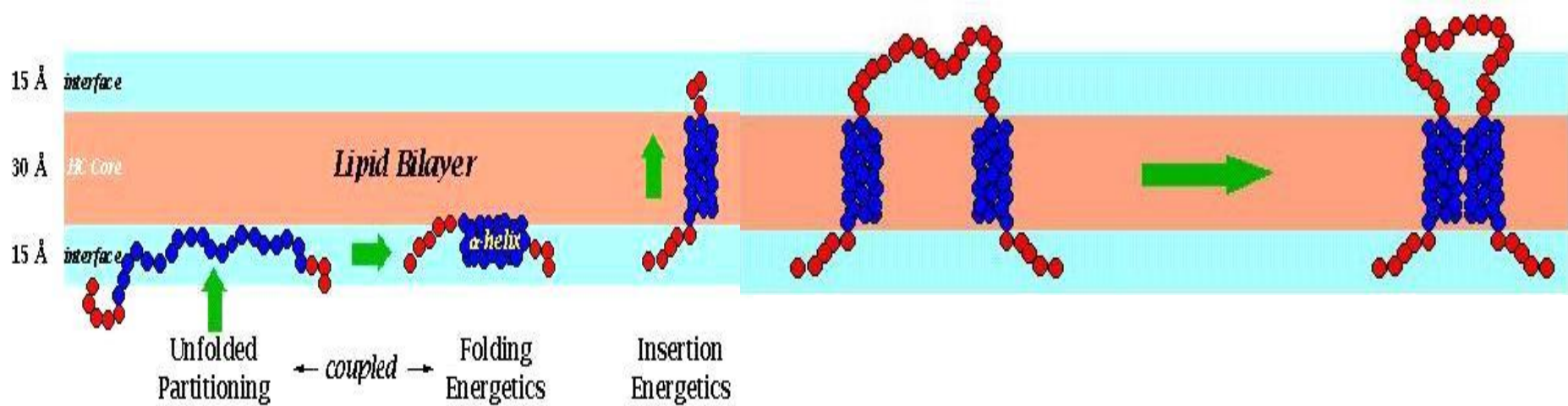
## § 4 НЕ ВЫДЕЛЯЮЩИЕСЯ, НО ПРЕЗЛОБНЫЕ

### ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ -

СОВОКУПНОСТЬ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ, ПРИВОДЯЩИХ К НАКОПЛЕНИЮ В ЖИДКОСТЯХ И ТКАНЯХ ОРГАНИЗМА НЕФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ КОЛИЧЕСТВ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ И КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ НОРМАЛЬНОГО ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ, А ТАКЖЕ ПРОДУКТОВ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИХ ТОКСИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ И ДИСФУНКЦИЮ САМЫХ РАЗНООБРАЗНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ. НАИБОЛЕЕ СУЩЕСТВЕННЫМ КОМПОНЕНТОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИЗНАНЫ СРЕДНЕМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПЕПТИДЫ (СМП). ИЗВЕСТНО СВЫШЕ 300 СМП, ОТНОСЯЩИХСЯ К 20 ГРУППАМ, СООБРАЗНО СТРЕНИИ, ПРОИСХОЖДЕНИЮ И МЕХАНИЗМОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ.

КАЗАЛОСЬ БЫ, КАКОЙ ВРЕД МОГУТ НАНЕСТИ НЕБОЛЬШИЕ - ОТ 500 ДО 4000 Да ПЕПТИДЫ?

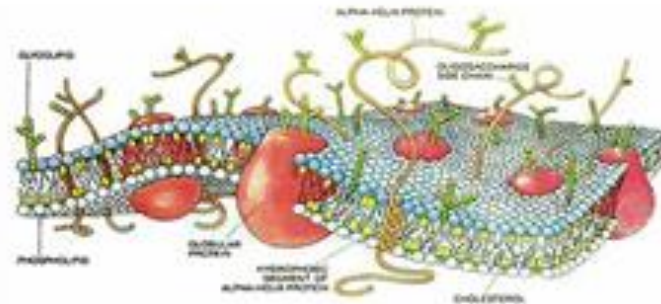
# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДЕСТАБИЛИЗИРОВАННЫХ БЕЛКОВ И ПЕПТИДОВ С КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНОЙ НОСИТ РЕГУЛЯРНЫЙ ХАРАКТЕР И ПРОТЕКАЕТ ПО СТРОГО ОПРЕДЕЛЕННЫМ ПРАВИЛАМ (**МЕМБРАННЫЙ ФОЛДИНГ**)



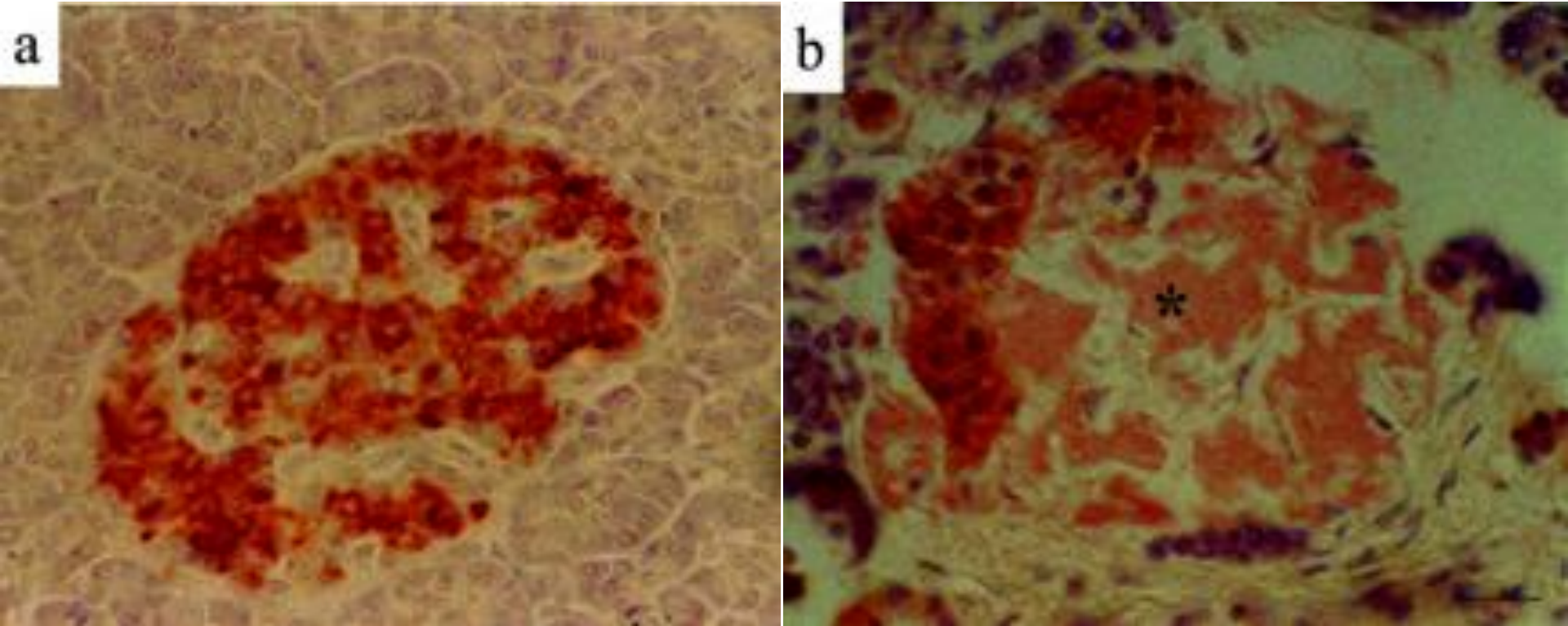
СФОРМИРОВАННЫЕ МЕМБРАННЫМ ФОЛДИНГОМ СТРУКТУРЫ НЕ ТОЛЬКО СУЩЕСТВЕННО НЕ ПОХОЖИ НА НАТИВНУЮ КОНФОРМАЦИЮ, НО И ОТЛИЧАЮТСЯ **ВЫСОКИМ УРОВНЕМ СТАБИЛИЗАЦИИ СТРУКТУРЫ, ПОВЫШЕННОЙ ГИДРОФОБНОСТЬЮ ВНУТРИМЕМБРАННОЙ СТРУКТУРЫ, МЕМБРАНОТРОПНОСТЬЮ И СКЛОННОСТЬЮ К МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОЙ АССОЦИАЦИИ** - КАК МЕЖДУ СОБОЙ, ТАК И С ИНТЕГРАЛЬНЫМИ БЕЛКАМИ МЕМБРАНЫ.

## Следствие № 1:

НЕФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПОДБОБНЫХ ВКЛЮЧЕНИЙ  
С ИНТЕГРАЛЬНЫМИ БЕЛКАМИ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ  
ГАРАНТИРУЕТ НАРУШЕНИЕ НОРМАЛЬНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ  
КЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ, НАСОСОВ И ОРГАНИЗМА В ЦЕЛОМ.



# ПРИМЕР: ЗАГРУЖЕННОСТЬ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ ПРИ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА



Pancreatic islet structures in non-diabetic and type 2 diabetic subjects.

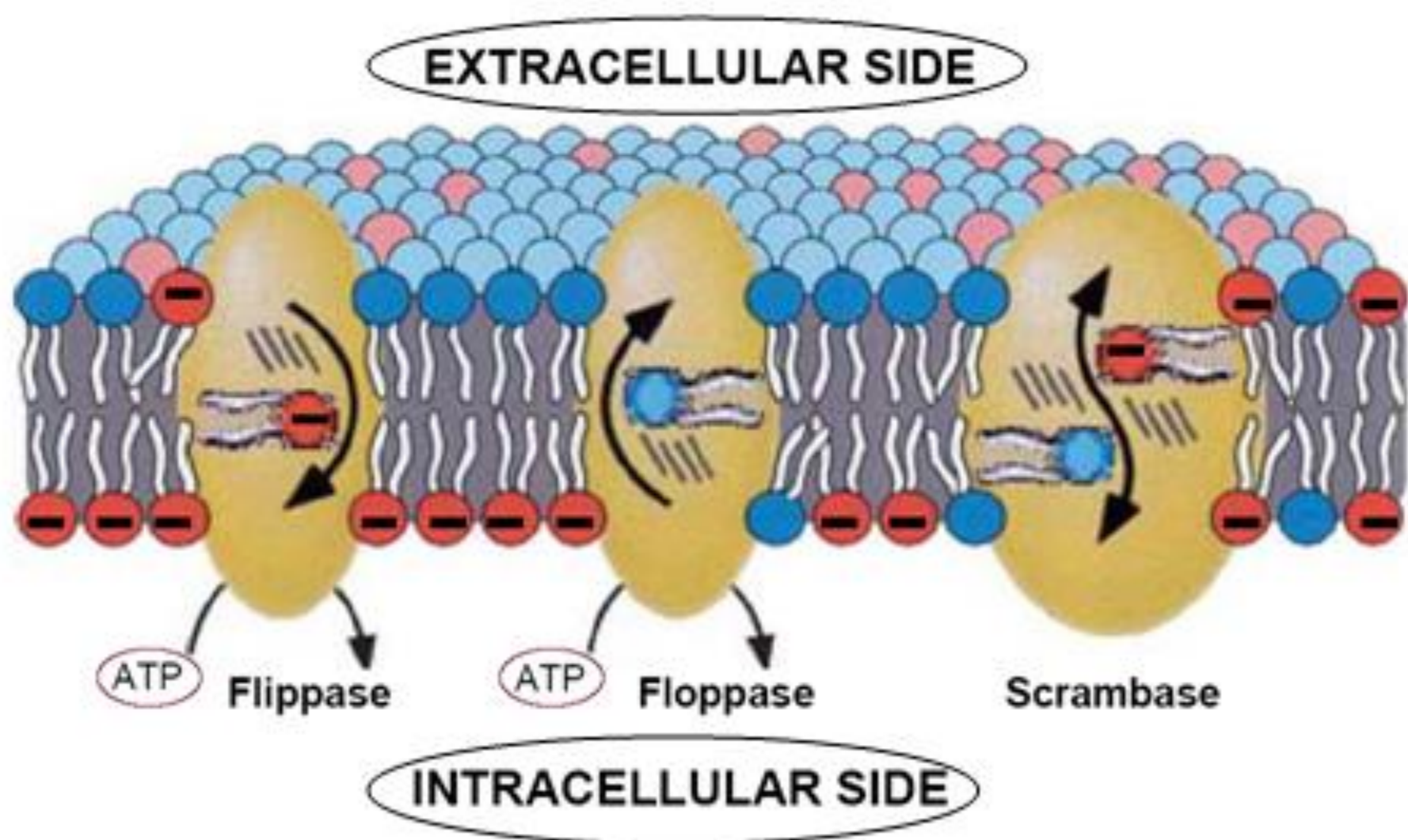
(a) Islet of a non-diabetic subject immunolabeled for insulin (brown); insulin-containing  $\beta$ -cells occupy more than 80 % of the islet space.

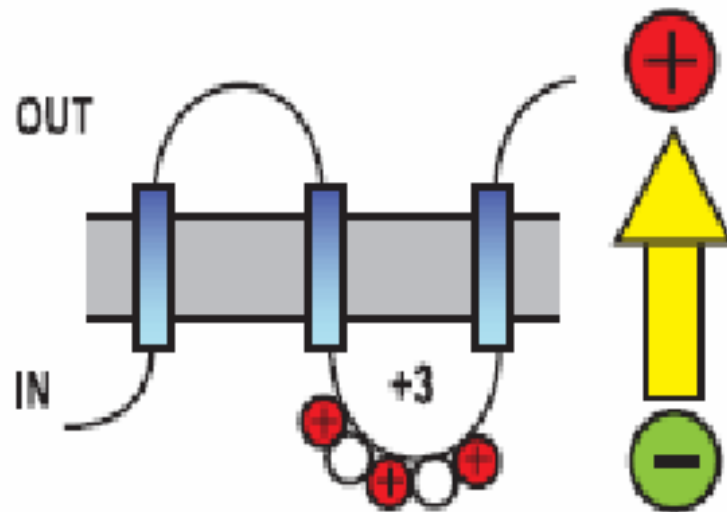
(b) Islet of a diabetic subject labeled for insulin (brown) and stained with Congo red for amyloid (pink); more than 50 % of the islet space is filled with Congo red stained, amorphous amyloid deposit (asterick). The remained  $\beta$ -cells are localised at the end of deposits.

(Jaikaran, E. and Clark, A. (2001) Islet amyloid and type 2 diabetes: from molecular misfolding to islet pathophysiology. *Biochim. Biophys. Acta*, 1537 (3), 179-203.



# Phospholipid asymmetry of cellular membrane

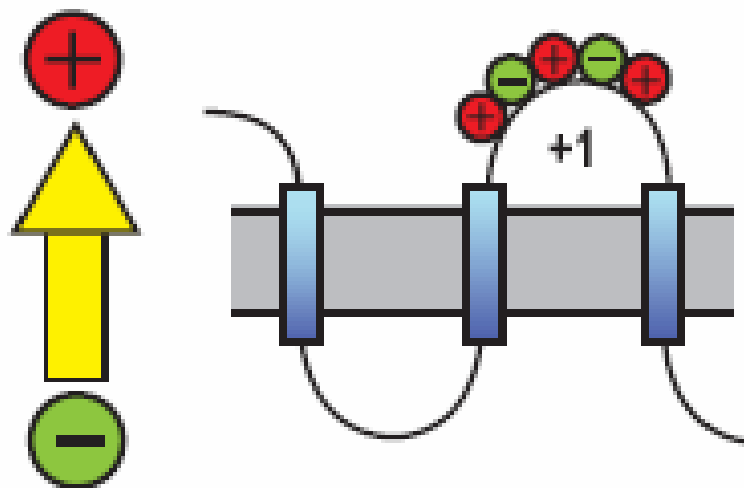




Arg, Lys ( $\text{NH}_3^+$ )

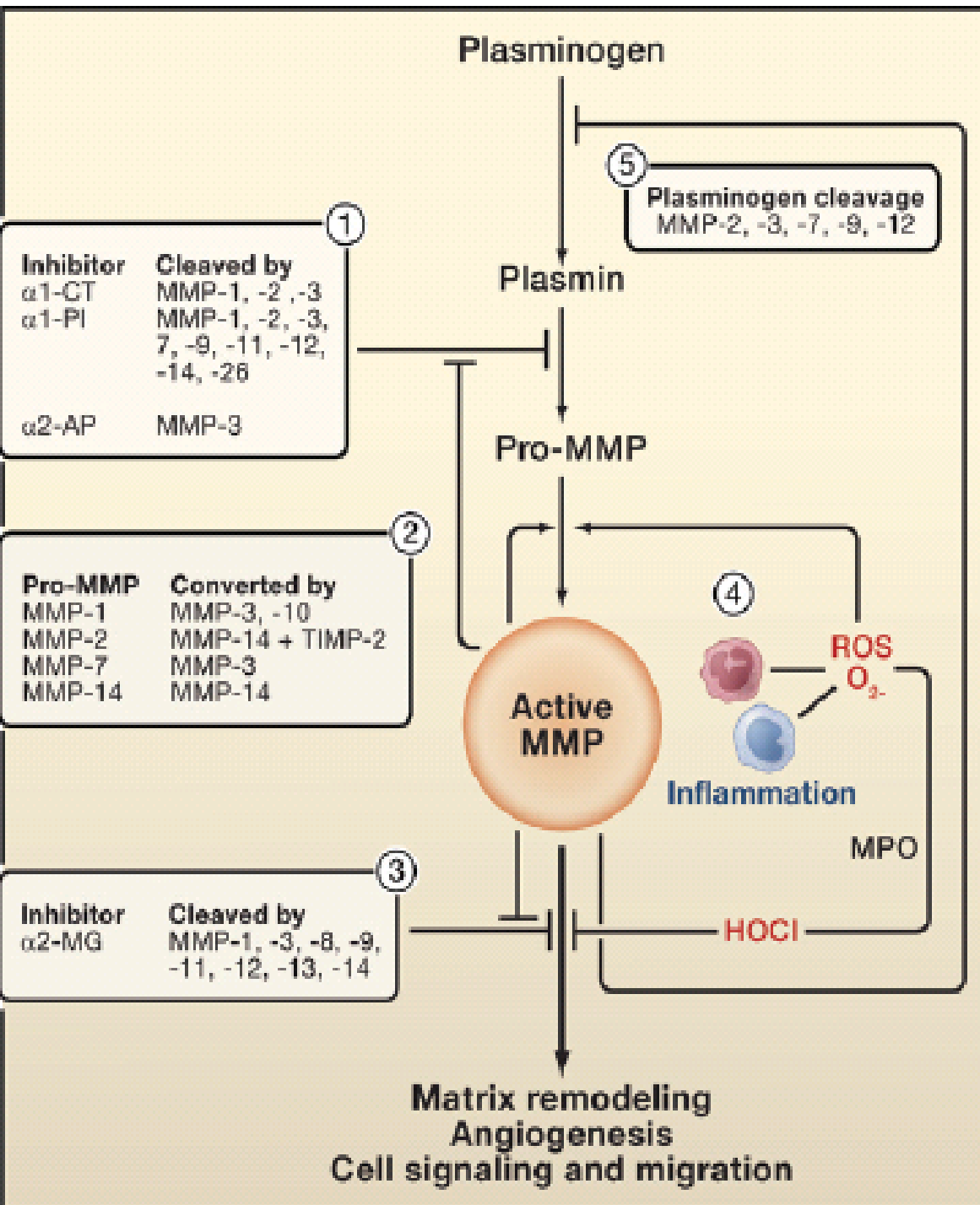
Asp, Glu ( $\text{COOH}$ )

**Следствие № 2:** ИЗ-ЗА АСИМЕТРИЧЕСКОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЗАРЯДА КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ МЕМБРАННЫЙ ФОЛДИНГ ПРОИСХОДИТ ПО ПРАВИЛУ "**POSITIVE-INSIDE**" С ОРИЕНТАЦИЕЙ ВНУТРЬ КЛЕТКИ НЕСБАЛАНСИРОВАННЫХ ПОЛОЖИТЕЛЬНО ЗАРЯЖЕННЫХ АМИНОКИСЛОТНЫХ ОСТАТКОВ, СОЗДАВАЯ ТЕМ САМЫМ **ИДЕАЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ ДЛЯ НЕФЕРМЕНТАТИВНОГО ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ (ГЛИКАЦИИ)...**



Arg, Lys ( $\text{NH}_3^+$ )  
Asp, Glu ( $\text{COO}^-$ )

**Следствие № 3:** ПО ТЕМ ЖЕ ПРИЧИНАМ НА ВНЕШНЕЙ ПОВЕРХНОСТИ КЛЕТКИ ЭКСПОНИРУЮТСЯ ДИПОЛЬНЫЕ ПАРЫ – ЛИГАНДНЫЕ ГРУППЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ СОРБЦИЮ И АКТИВАЦИЮ СОРБИРОВАННОГО ПЛАЗМИНОГЕНА В ПЛАЗМИН И ЗАЩИТУ ПОСЛЕДНЕГО ОТ ИНАКТИВАЦИИ ЦИРКУЛИРУЮЩИМИ В КРОВООБРАЩЕНИИ БЕЛКОВЫМИ ИНГИБИТОРАМИ.

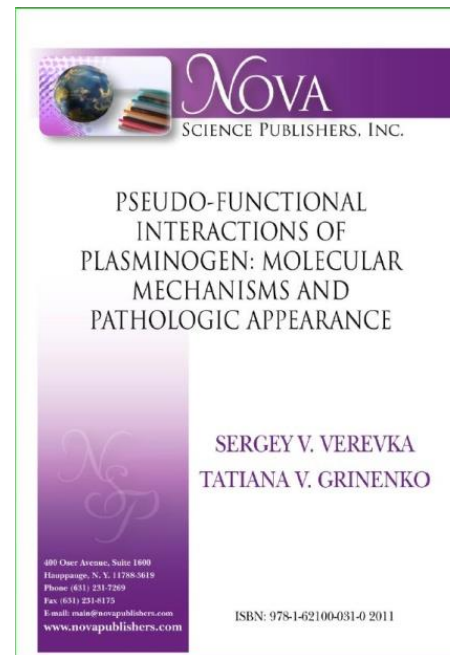
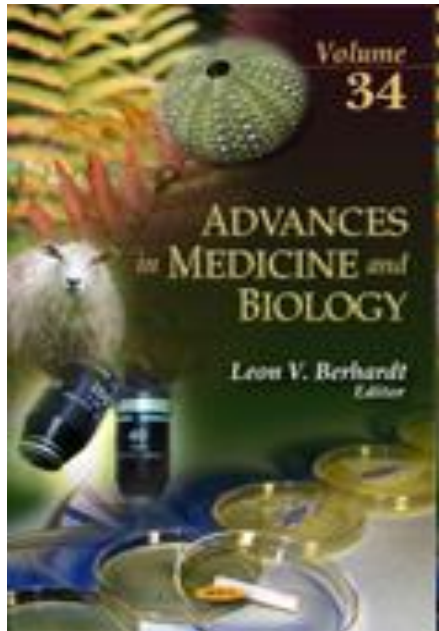


# КАСКАД ФУНКЦИОНАЛЬНО НЕОБУСЛОВЛЕННОЙ АКТИВАЦИИ ПРОТЕИНАЗ - НЕОТЪЕМЛЕМОЕ СОСТАВЛЯЮЩЕЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Kessenbrock K., Plaks V., Werb Z.  
Matrix Metalloproteinases:  
Regulators of the Tumor  
Microenvironment // Cell. - 2010. -  
141. - P.52-67.



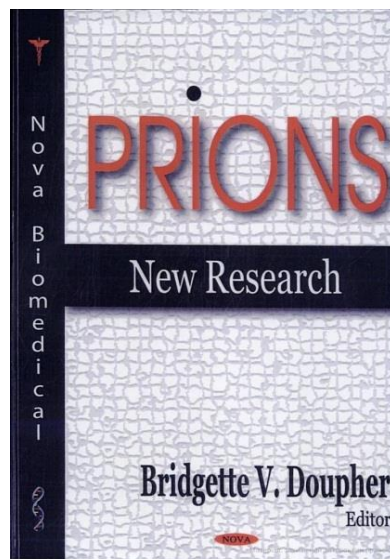
ТЕМ САМЫМ КЛЕТОЧНАЯ МЕМБРАНА, "ЗАСОРЕННАЯ"  
СФОРМИРОВАННЫМИ ПО ЗАКОНОМЕРНОСТЯМ  
МЕМБРАННОГО ФОЛДИНГА ПЕПТИДНЫМИ СТРУКТУРАМИ,  
ОБРЕТАЕТ **ОНКОГЕННЫЕ СВОЙСТВА**



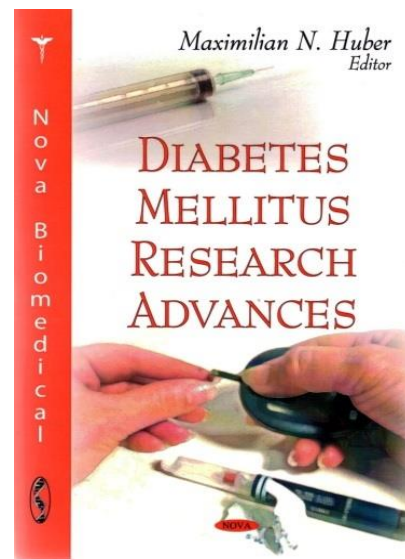
2011

## Следствие № 4:

ФОРМИРОВАНИЕ НА ПОВЕРХНОСТИ КЛЕТКИ БЕЛКОВЫХ ВКЛЮЧЕНИЙ, СФОРМИРОВАННЫХ ПО ПРАВИЛАМ, ОТЛИЧНЫМ ОТ ПРИНЯТЫХ В ДАННОЙ СИСТЕМЕ ГАРАНТИРОВАНО ПРИВОДИТ К РАЗВИТИЮ АУТОИМУННОЙ РЕАКЦИИ НА СООТВЕТСТВУЮЩИЕ КЛЕТКИ (НАПРИМЕР - **ДИАБЕТ 1-ГО ТИПА**).



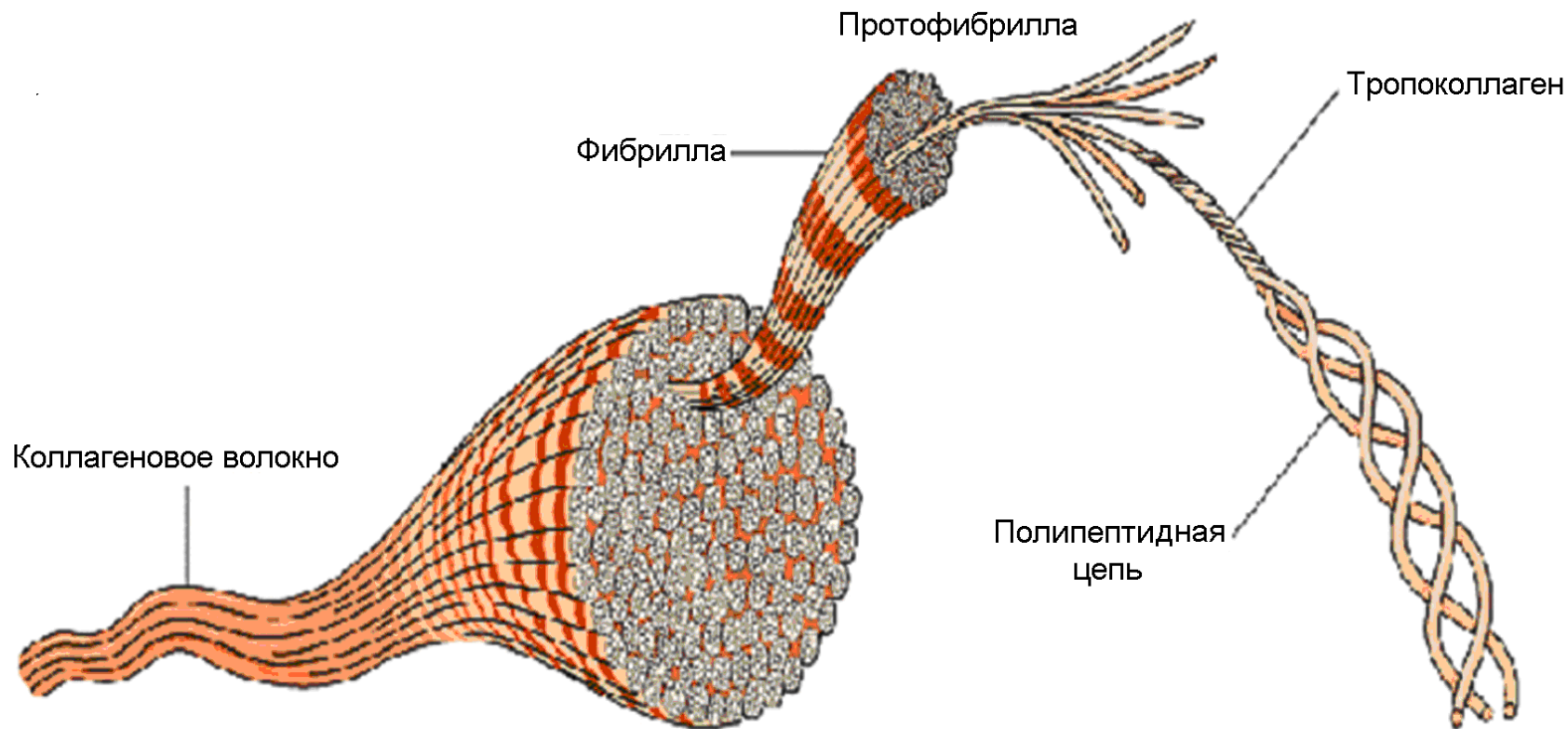
2006



2009

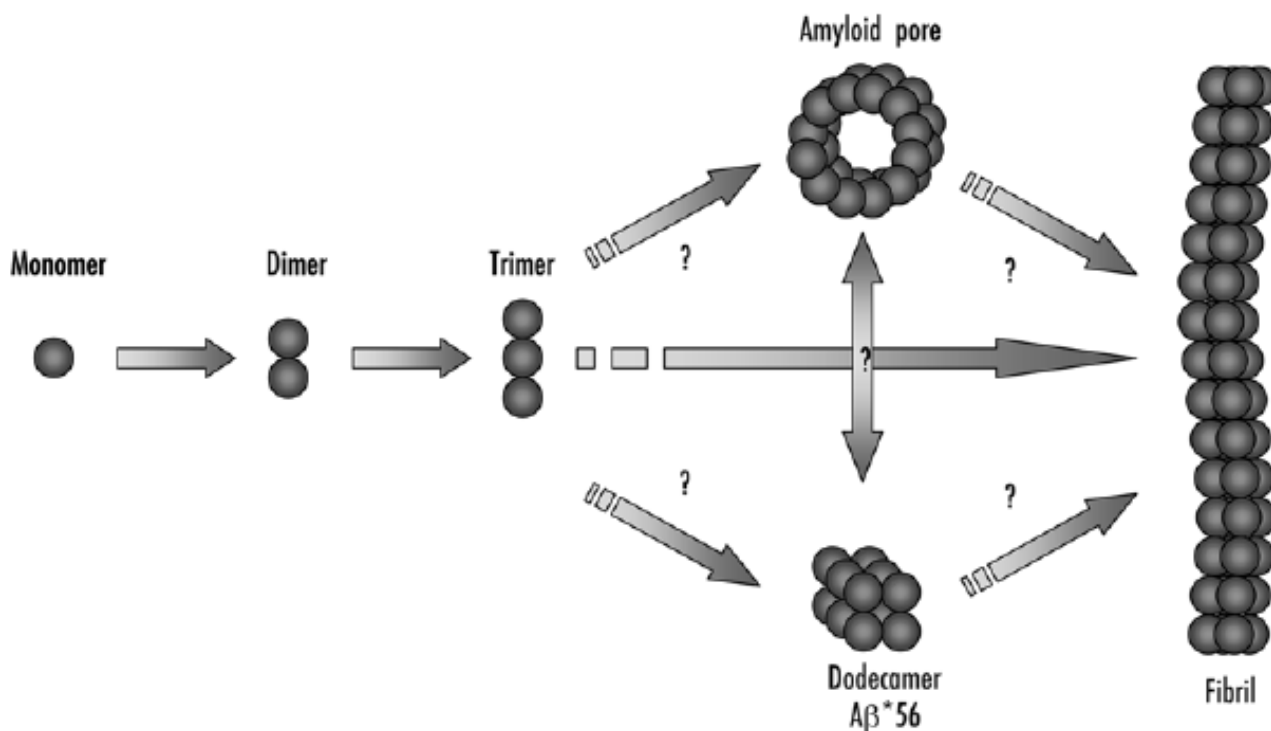
**ПАТОГЕННАЯ ФОРМА ПРИОНОВОГО БЕЛКА - ТИПИЧНЫЙ ПРОДУКТ МЕМБРАННОГО ФОЛДИНГА**

**Следствие № 5: О ВРЕМЕНИ ПОЛУЖИЗНИ - ИЛИ СЛИШКОМ  
МНОГО ХОРОШО ЭТО ТОЖЕ ПЛОХО**



# ВАМ МАЛО? ЛАДНО, ТОГДА ПРОДОЛЖИМ.

**Следствие № 6** ЗАВЕРШАЮЩЕЙ СТАЛИЕЙ МЕМБРАННОГО ФОЛДИНГА ЯВЛЯЕТСЯ ПЕРЕСТРОЙКА АССОЦИИРОВАННЫХ МЕЖДУ СОБОЙ  $\alpha$ -СПИРАЛИЗОВАННЫХ ПРЯДЕЙ В  $\beta$ -СКЛАДЧАТЫЕ СТРУКТУРЫ С ПОСЛЕДУЮЩИМ РАЗВИТИЕМ ФИБРИЛЛООБРАЗОВАНИЯ И ФОРМИРОВАНИЕМ АГРЕГАТОВ.

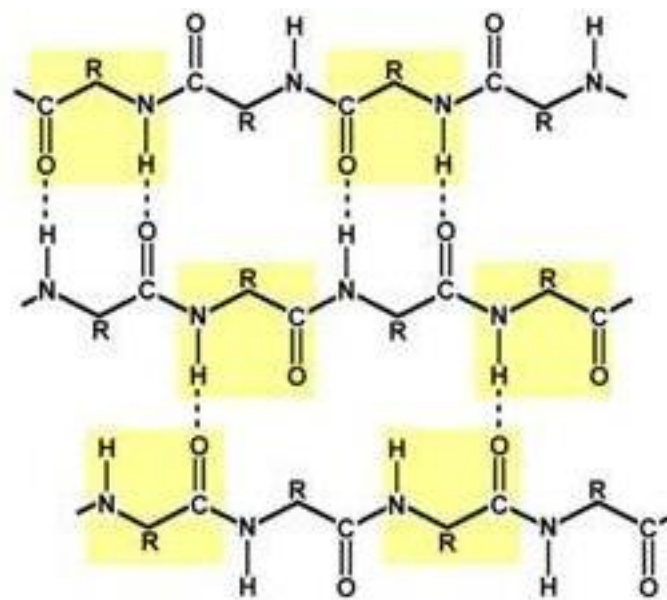
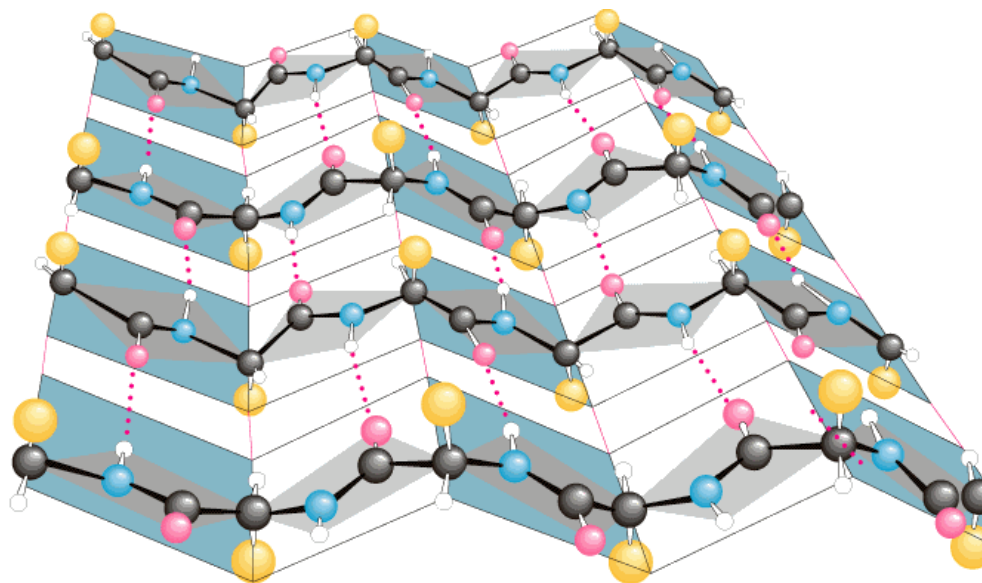


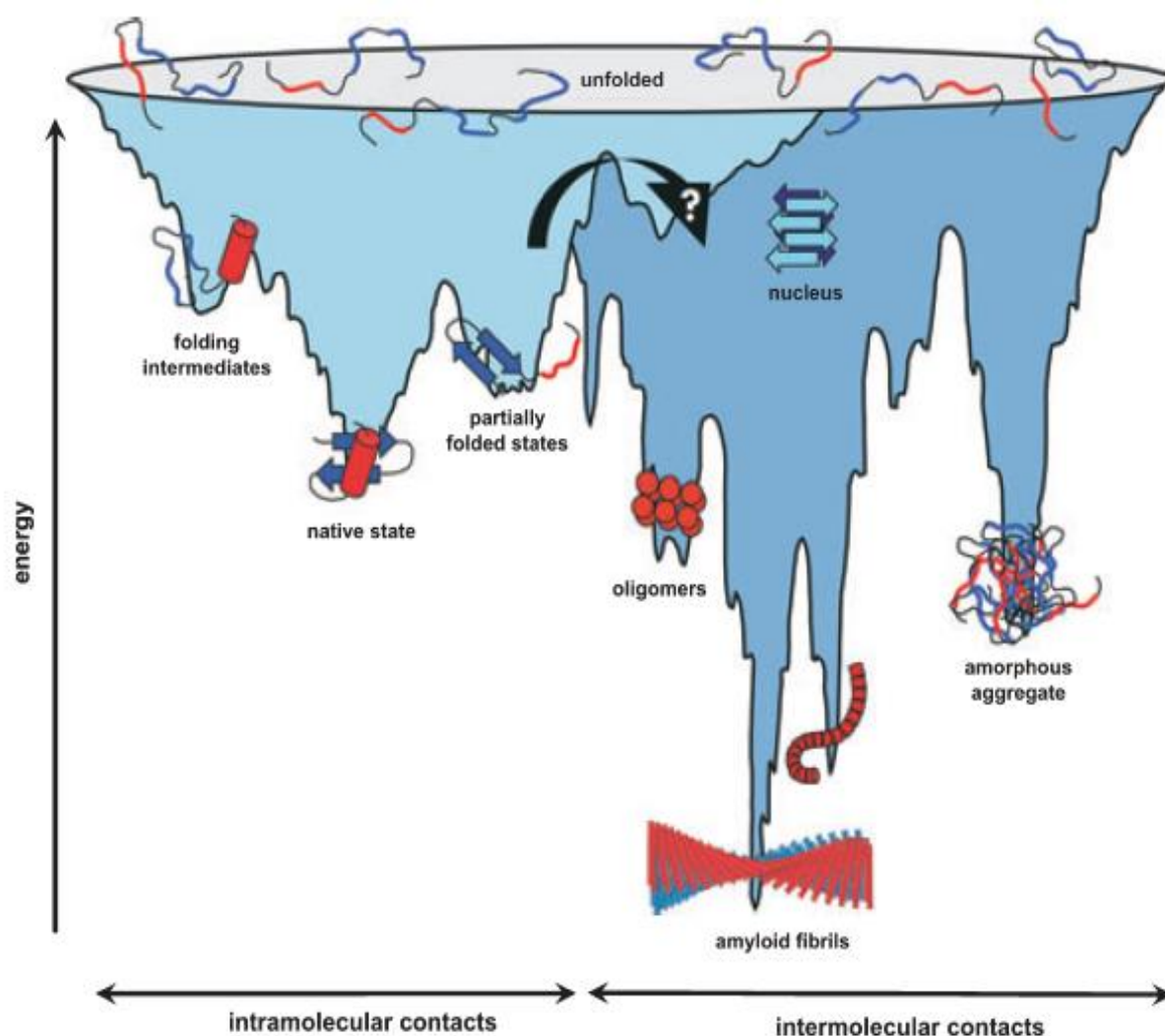
**МОЛЕКУЛЯРНЫЙ  
КАСКАД  
ОБРАЗОВАНИЯ  
АМИЛОИДНОЙ  
ФИБРИЛЛЫ**

Ehud Gazit. Self  
Assembly of Short  
Aromatic Peptides into  
Amyloid Fibrils and  
Related Nanostructures  
// Prion. - 2007. - 1, N  
1. - P.32-35.

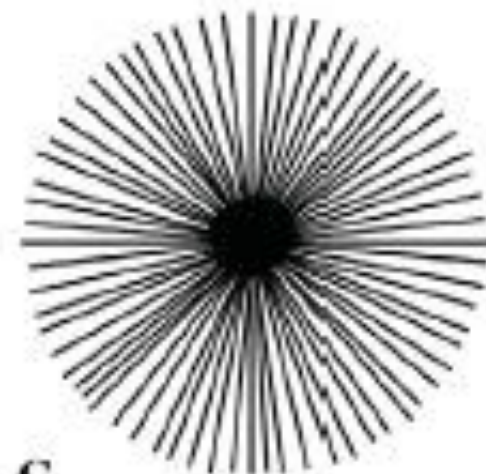
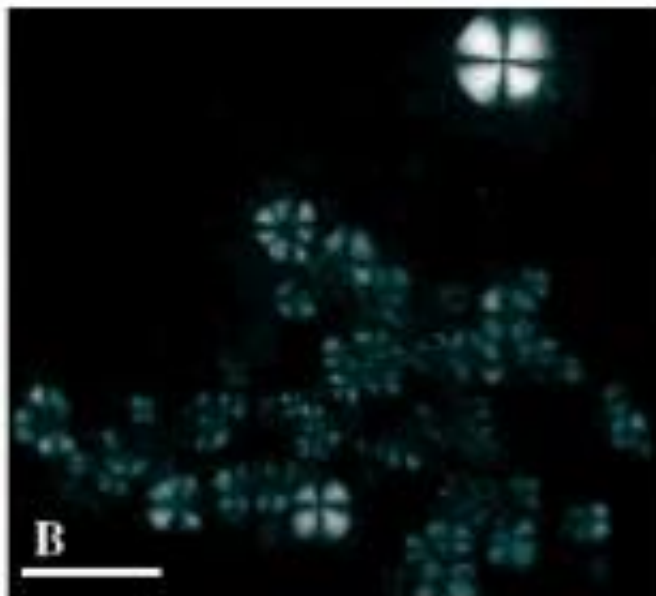
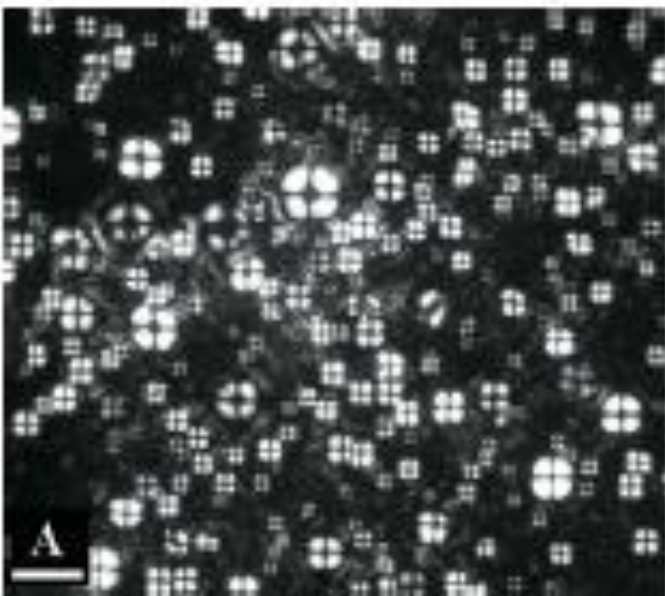


## § 5 ЗЛОВЕЩАЯ $\beta$ -УКЛАДКА





**ФОРМИРОВАНИЕ  $\beta$ -СТРУКТУРИРОВАННЫХ АГРЕГАТОВ  
ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ВЫГОДНО ЭНЕРГЕТИЧЕСКИ И СПОСОБНО  
ПРОТЕКАТЬ **АУТОХТОННО** ЗА СЧЕТ ПЕРЕСТРОЙКИ  
СОБИРУЕМЫХ РАСТВОРЕННЫХ БЕЛКОВ**



**ПО ТОЙ ЖЕ ПРИЧИНЕ СТРУКТУРНО РОЗБАЛАНСИРОВАННЫЕ  
БЕЛКИ И ПЕПТИДЫ СПОСОБНЫ СПОНТАННО И  
АВТОКАТАЛИТИЧЕСКИ ФОРМИРОВАТЬ ЦЕНТРЫ АГРЕГАЦИИ С  
ОБРАЗОВАНИЕМ МИКРО- И НАНОРАЗМЕРНЫХ АГРЕГАТОВ**

Krebs M., Bromley E., Donald A. The binding of thioflavin-T to amyloid fibrils: localisation and implications // J. Struct. Biol. – 2005. – 149. – P.30-37.



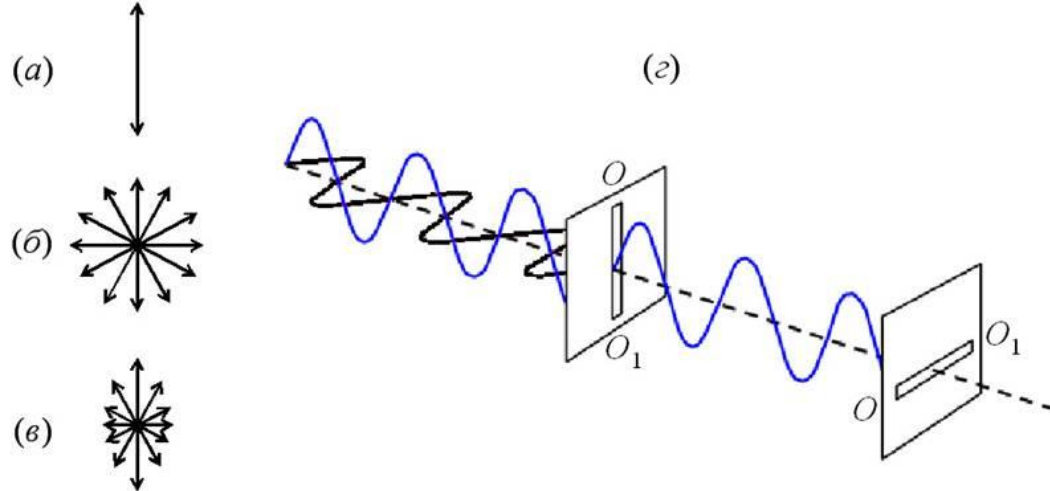
КРАЙНИМ ПРОЯВЛЕНИЕМ  
ПОДОБНОГО КОМПЛЕКСА  
ПРОЦЕССОВ ЯВЛЯЕТСЯ  
**АМИЛОИДОЗ** –  
ТЯЖЕЛЫЙШЕЕ И НЕ  
ПОДДАЮЩЕЕСЯ ЛЕЧЕНИЮ  
ОСЛОЖНЕНИЕ МНОЖЕСТВА  
ЗАБОЛЕВАНИЙ.

An autopsy specimen that demonstrates cardiac amyloid.

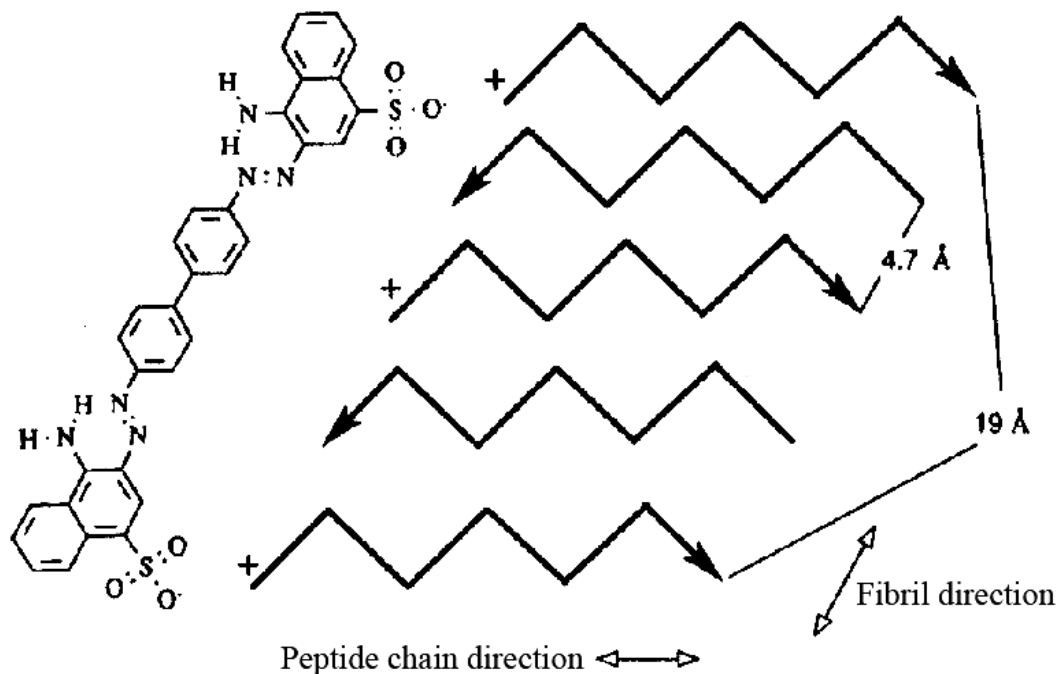
Note the dramatic thickening of the interventricular septum (normal is 10 mm).

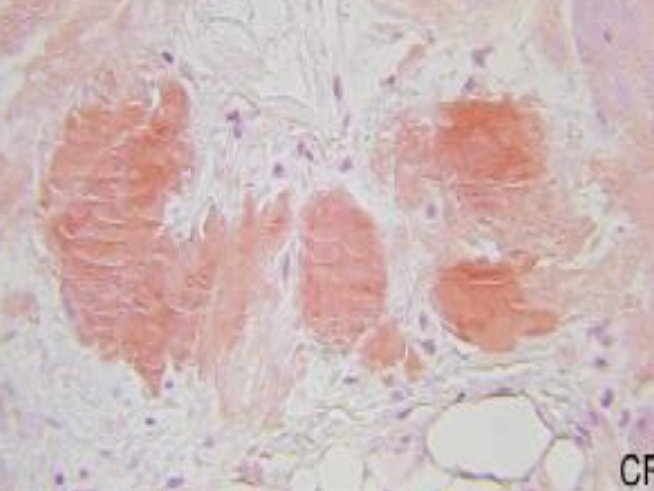
(Gertz M.A. I don't know how to treat amyloidosis // Blood. – 2010. – 116: 507-508.)





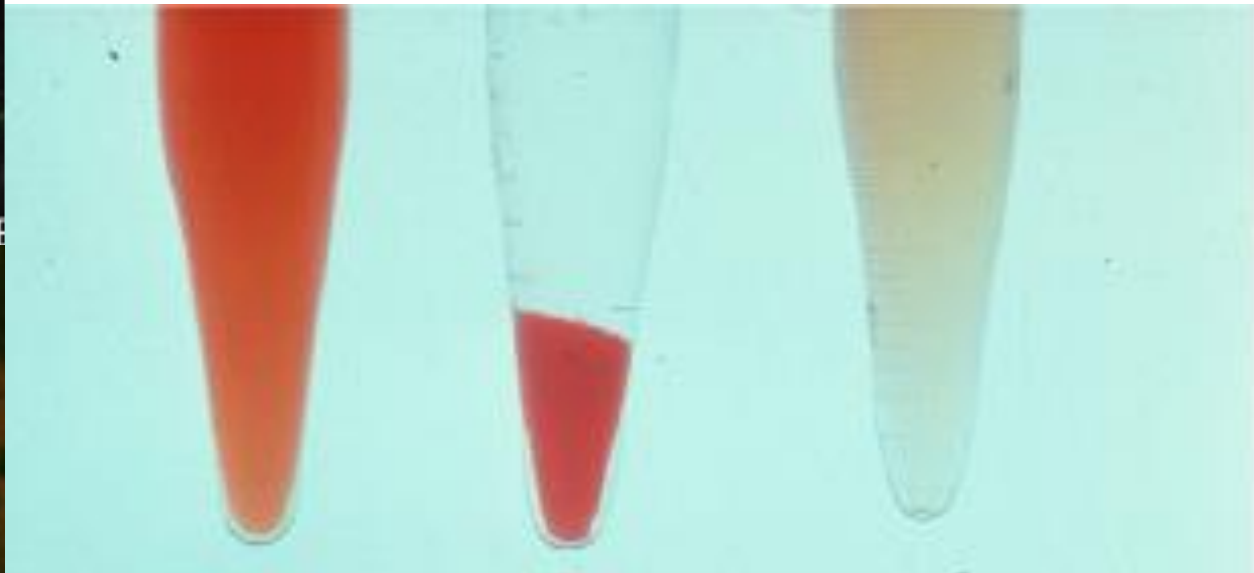
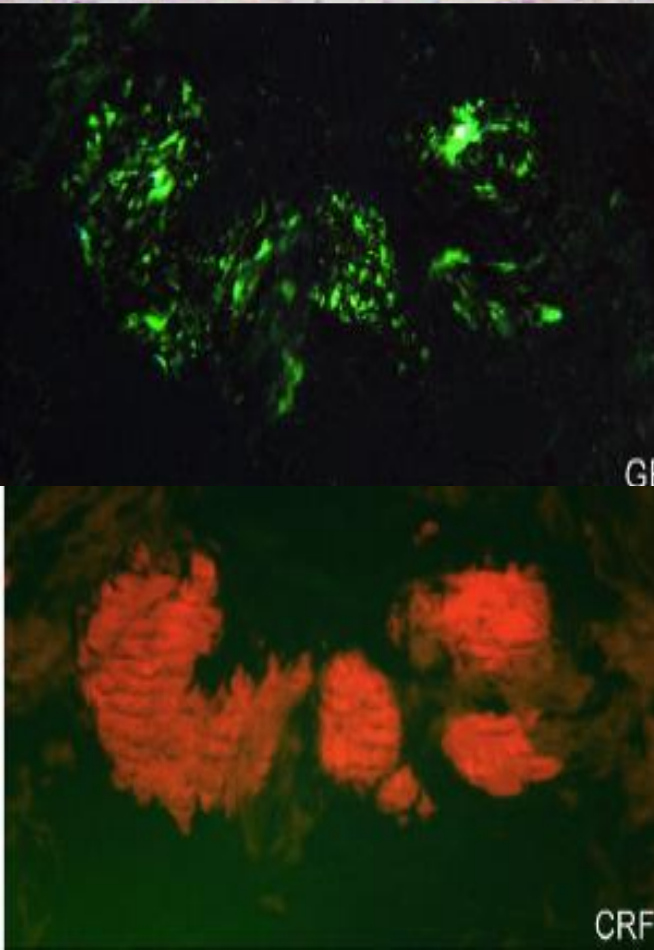
**β-АГРЕГИРОВАННЫЕ БЕЛКИ  
ОБЛАДАЮТ ОПТИЧЕСКОЙ  
АКТИВНОСТЬЮ,  
Т.Е. СПОСОБНЫ ОТКЛОНЯТЬ  
ПОЛЯРИЗОВАННЫЙ СВЕТ. ЭТА  
СПОСОБНОСТЬ РЕЗКО  
УСИЛИВАЕТСЯ ПРИ  
ВЗАИМОДЕЙСТВИИ СО  
СПЕЦИФИЧЕСКИМ КРАСИТЕЛЕМ  
- **КОНГО КРАСНЫМ**.**





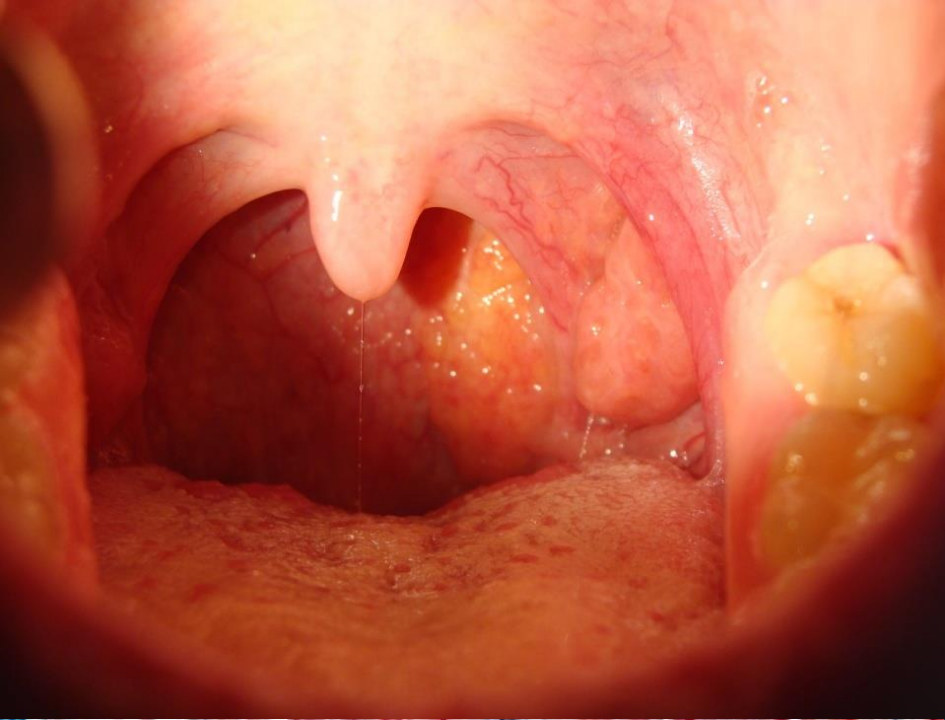
ТИПИЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВЫСОКОСПЕЦИФИЧЕСКОГО  
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КОНГО КРАСНОГО С  $\beta$ -  
АГРЕГИРОВАННЫМИ БЕЛКАМИ:

- ОКРАСКА В ХАРАКТЕРНЫЙ КИРПИЧНО-КРАСНЫЙ ЦВЕТ В ОБЫЧНОМ МИКРОСКОПЕ,
- ЗЕЛЕНАЯ ОКРАСКА В ПОЛЯРИЗАЦИОННОМ МИКРОСКОПЕ
- КРАСНОЕ СВЕЧЕНИЕ В ЛЮМИНИСЦЕНТНОМ МИКРОСКОПЕ;
- КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОСАЖДЕНИЕ МИКРО- И НАНОЧАСТИЦ  $\beta$ -СТРУКТУРИРОВАННЫХ БЕЛКОВЫХ АГРЕГАТОВ.

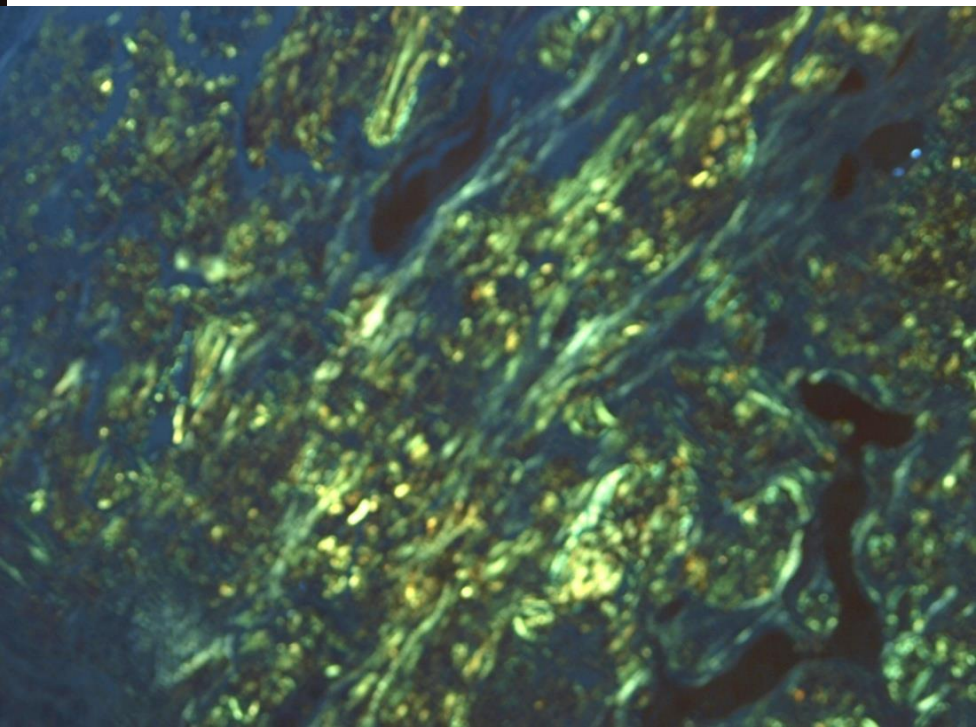
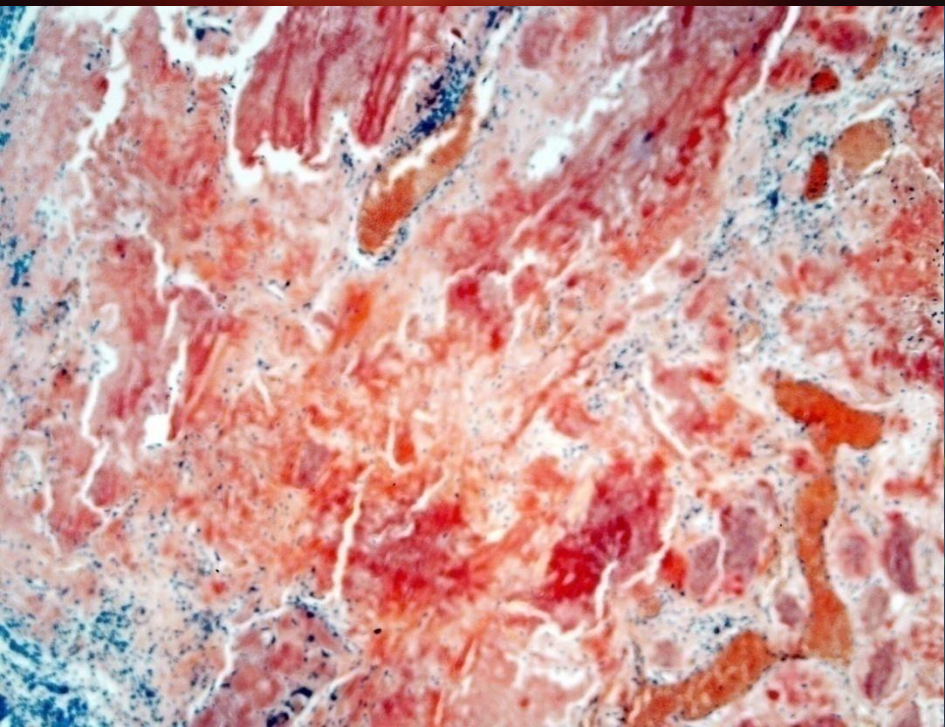


*Buxbaum J., Linke R. A Molecular History of Amyloidosis  
// J.Mol.Biol. (2012) 421, 142-159.*





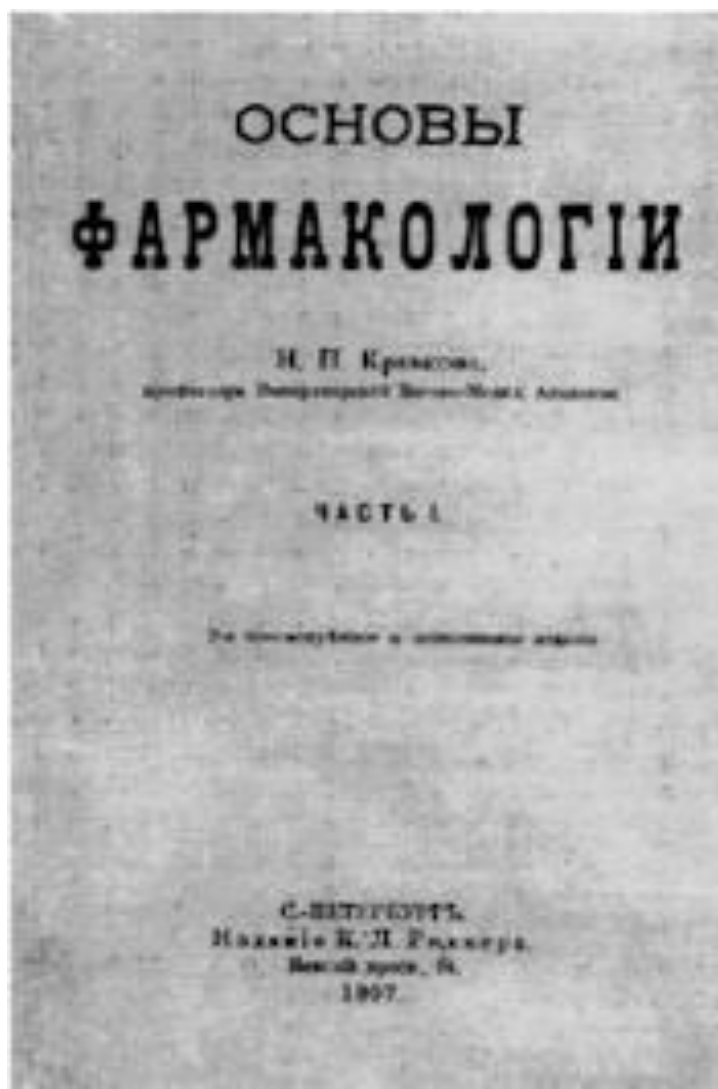
Заболотный Д.И., Белоусова А.А.,  
Савченко Т.Д., Драгомырик Ю.В.,  
Веревка С.В. Случаи локального  
амилоидоза верхних дыхательных  
путей // Журнал вушних, носових і  
горлових хвороб. - 2013. - № 5. -  
С.75-79.



ОДНАКО АМИЛОИДОЗ  
ПРЕДСТАВЛЯЕТСЯ ДАЛЕКО НЕ  
ЕДИНСТВЕННЫМ И, ПО СЧАСТЬЮ,  
ДАЛЕКО НЕ САМЫМ  
РАСПРОСТРАНЕННЫМ  
ПРОЯВЛЕНИЕМ АУТОХТОННОЙ  
 $\beta$ -АГРЕГАЦИИ БЕЛКОВ.



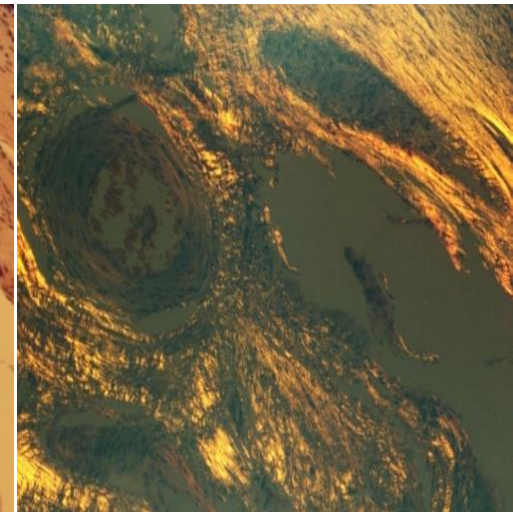
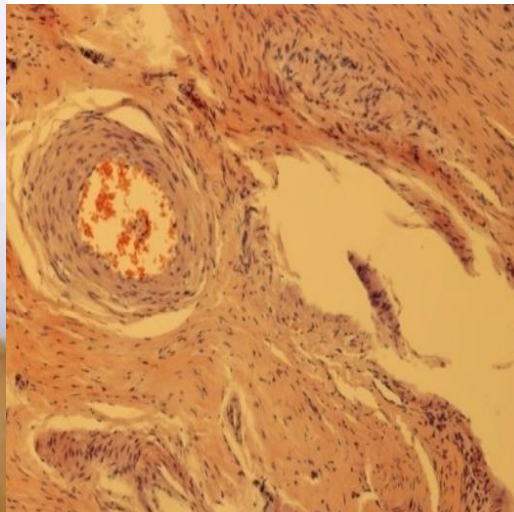
**Кравков Н.П. \_Об амилоиде, экспериментально  
вызываемом у животных: дис. д-ра медицины ,  
1894.**



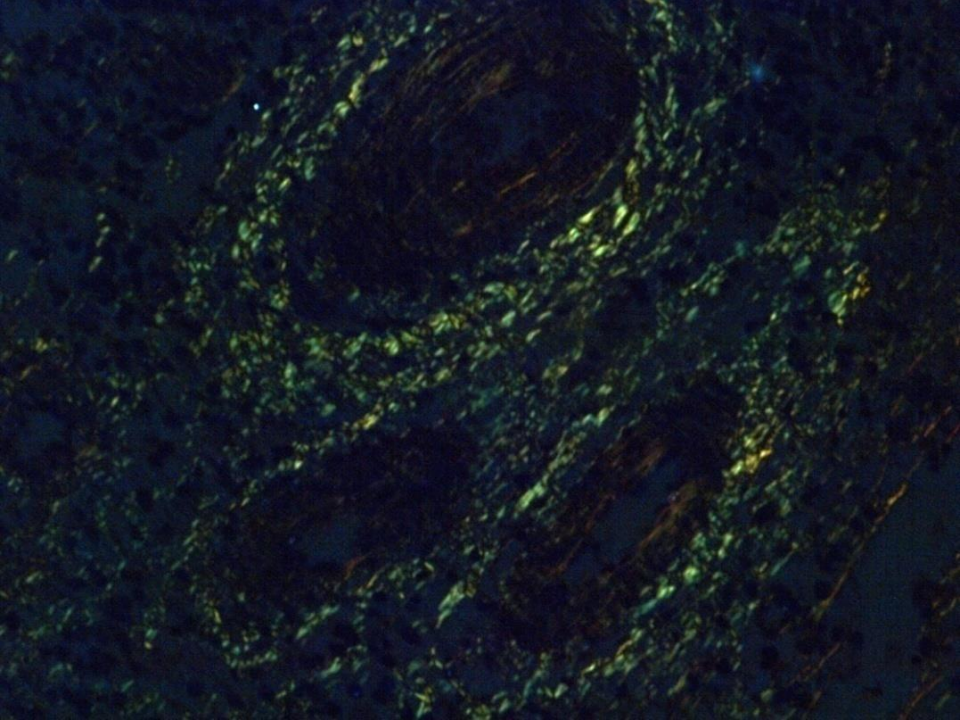
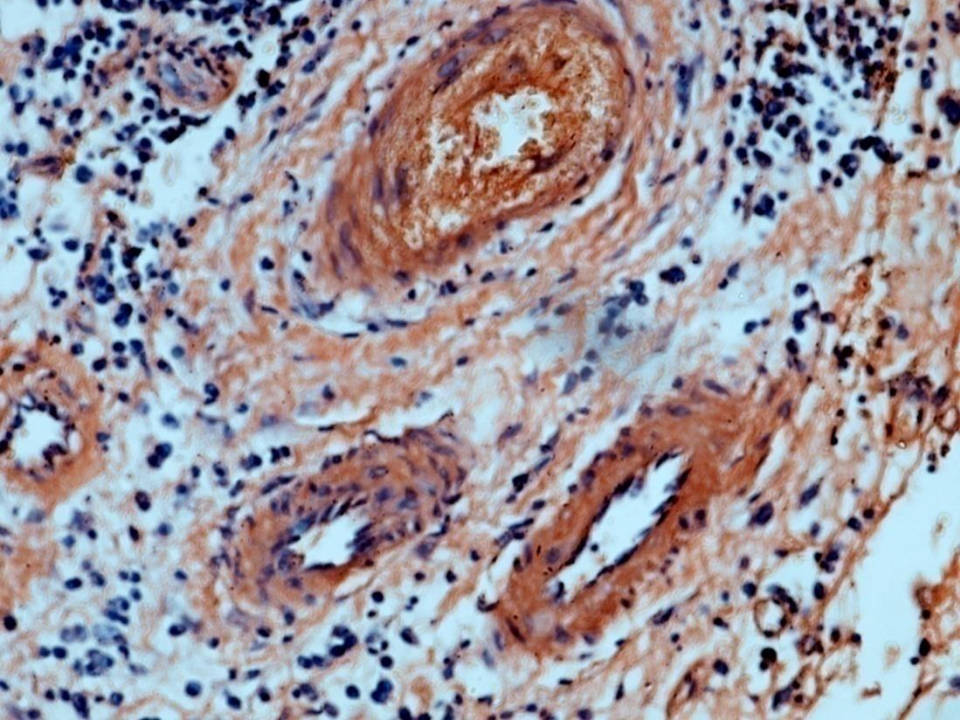
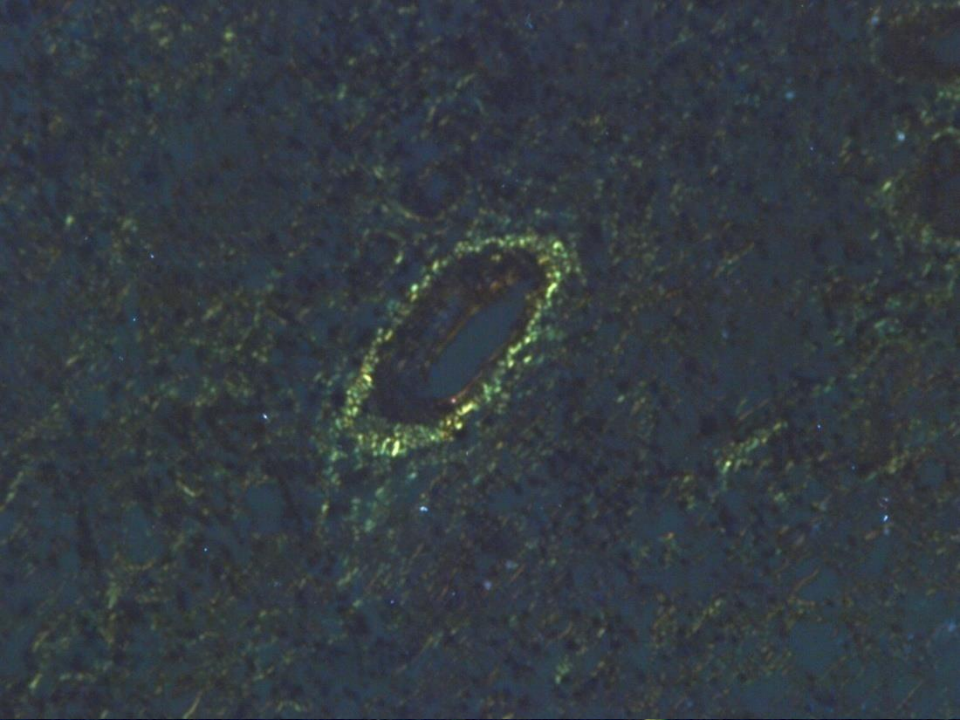
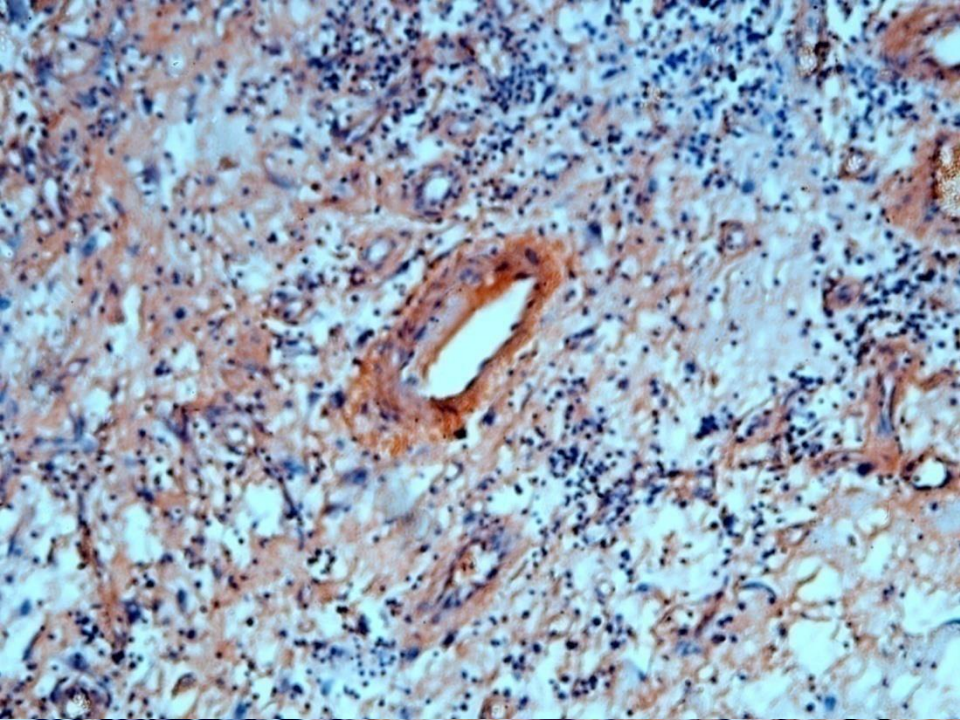


... У ЛОШАДЕЙ АМИЛОИД ВСТРЕЧАЕТСЯ  
МЕСТНО ПРИ СВОЕОБРАЗНОМ  
ЗАБОЛЕВАНИИ СЛИЗИСТОЙ НОСА: ПРИ  
МИКРОСКОПИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ  
НАРОСТОВ, ПОЯВЛЯЮЩИХСЯ ПРИ ЭТОЙ  
БОЛЕЗНИ НА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ  
НОСА, ЗАМЕЧАЕТСЯ АМИЛОИДНОЕ  
ПЕРЕРОЖДЕНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОГО  
ОСТОВА, СОБСТВЕННОЙ ОБОЛОЧКИ  
СЛИЗИСТЫХ ЖЕЛЕЗ И СТЕНОК МЕЛКИХ  
СОСУДОВ .

**Jahresbericht der Thierarzneischule  
zu Hannover, 188<sup>3</sup>/4**





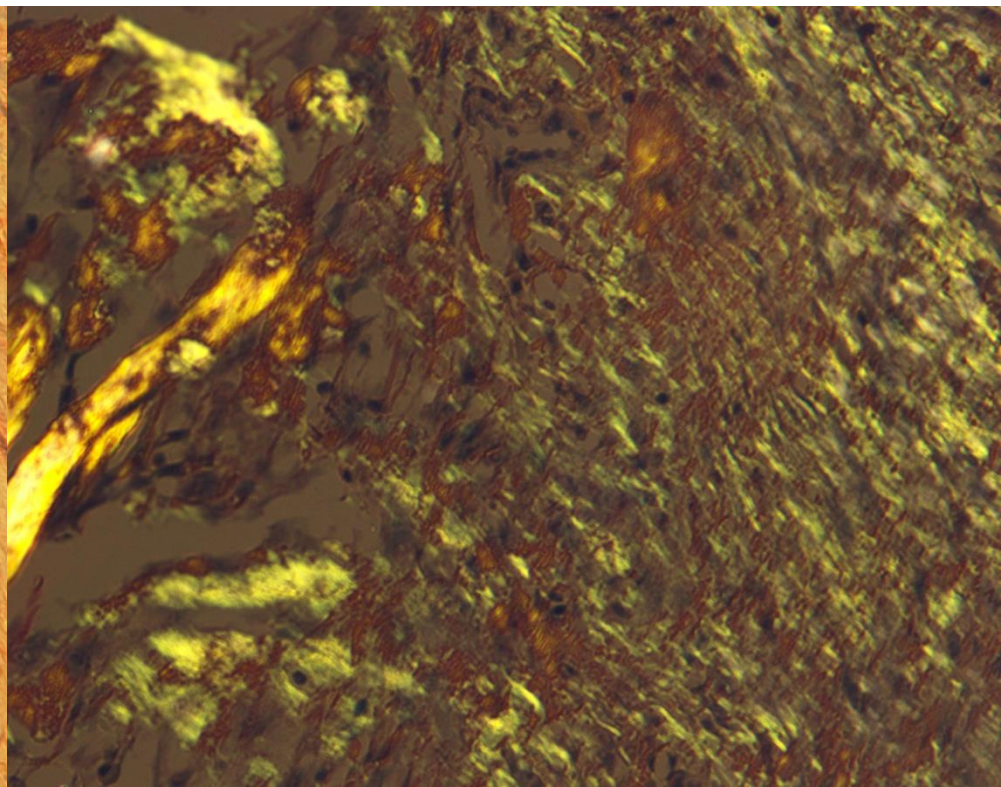
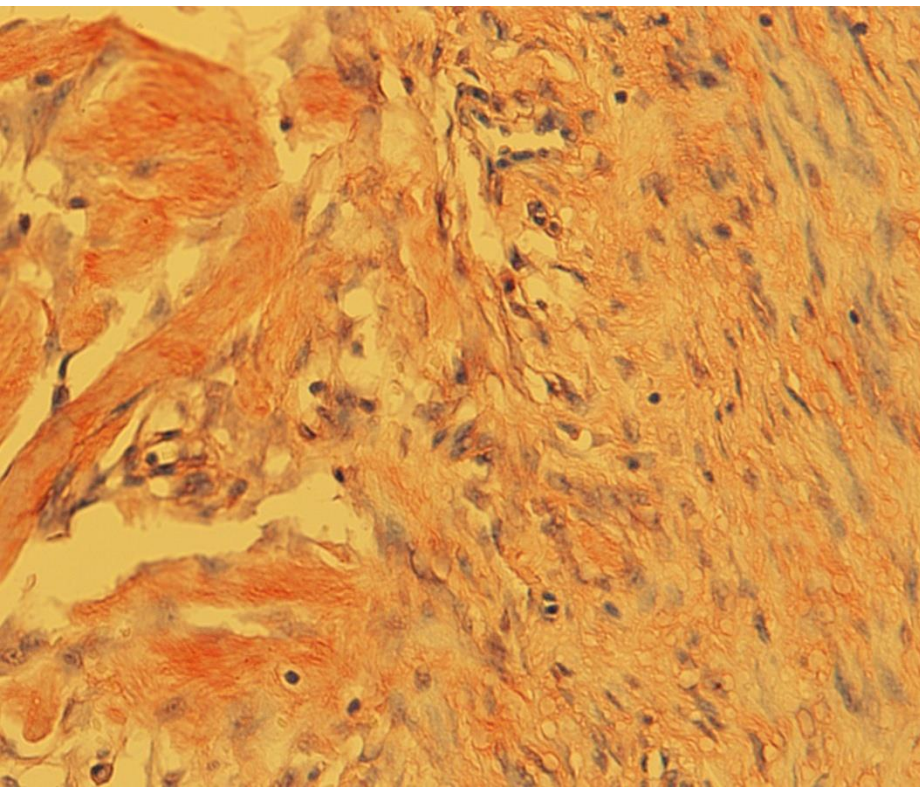




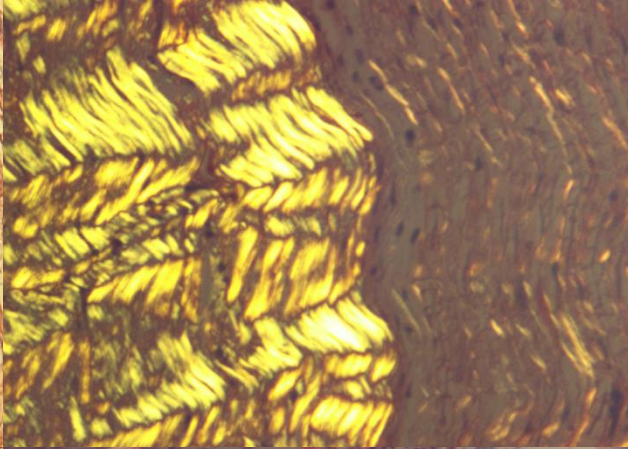
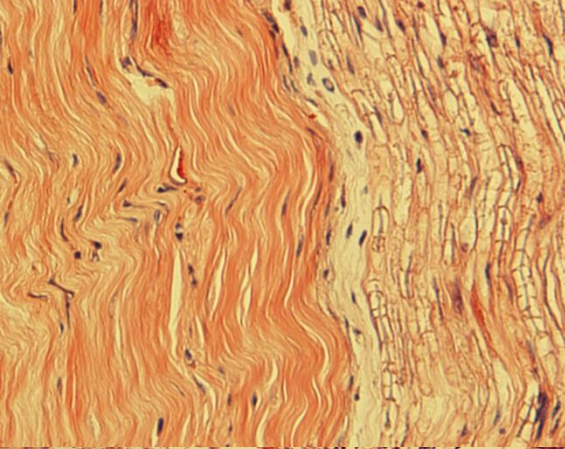
**Келоид** (келоидный рубец) — опухолевидное разрастание грубой соединительной ткани кожи.

Причины возникновения келоидов остаются необъясненными.

Склонны к разрастанию, рецидивности, а при неправильном лечении - и к озлокачествлению. Никогда не исчезают сами по себе.

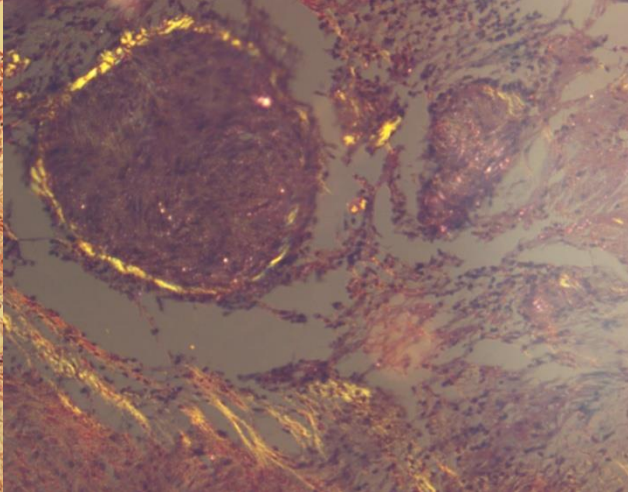
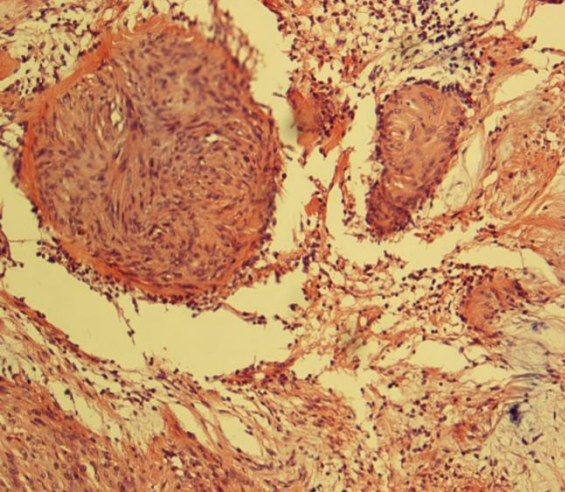






## **Неврилемома**

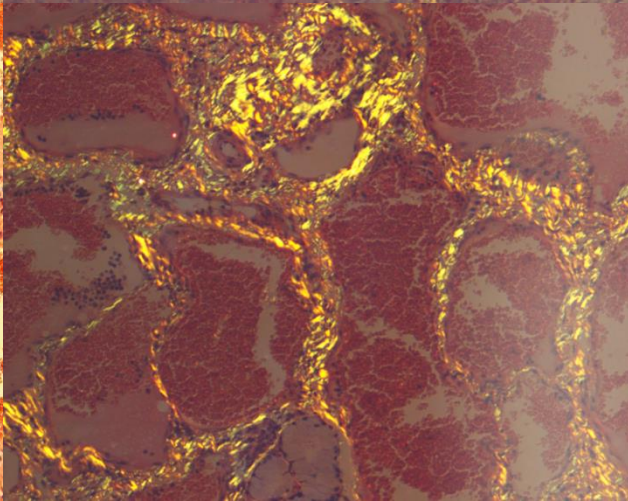
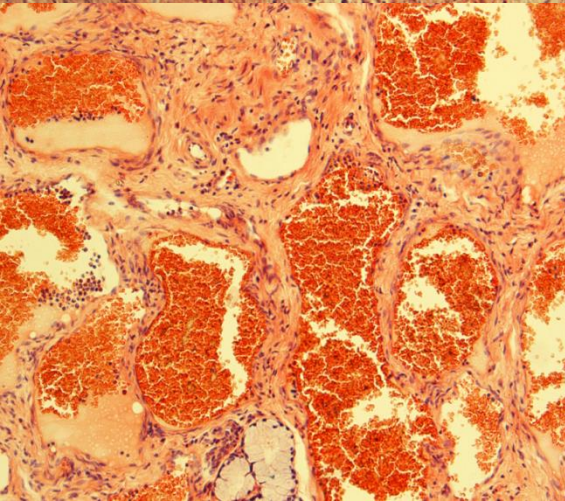
Светооптическая (слева) и  
поляризационная (справа)  
микроскопия.  
Конго красный. X100



## **Меланома.**

**Опухолевый комплекс  
с кровеносным  
сосудом.**

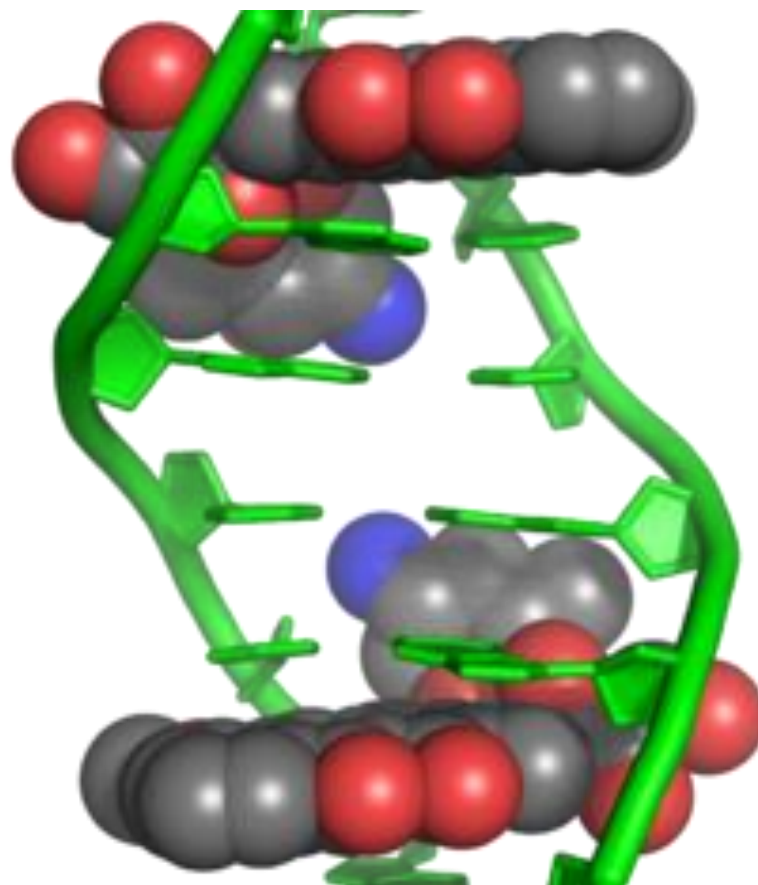
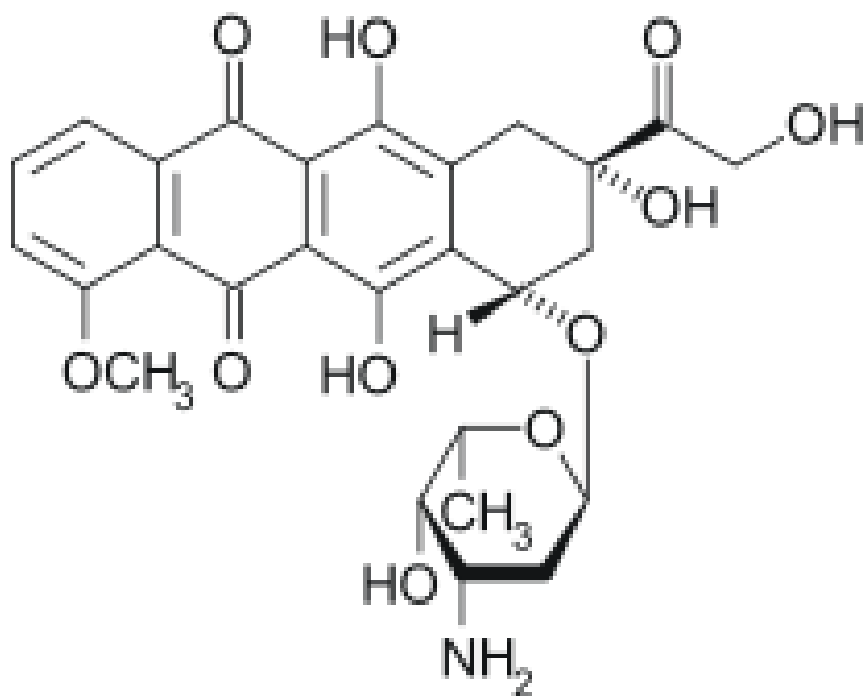
Светооптическая (слева) и  
поляризационная (справа)  
микроскопия.  
Конго красный. X200



## **Кавернозная гемангиома**

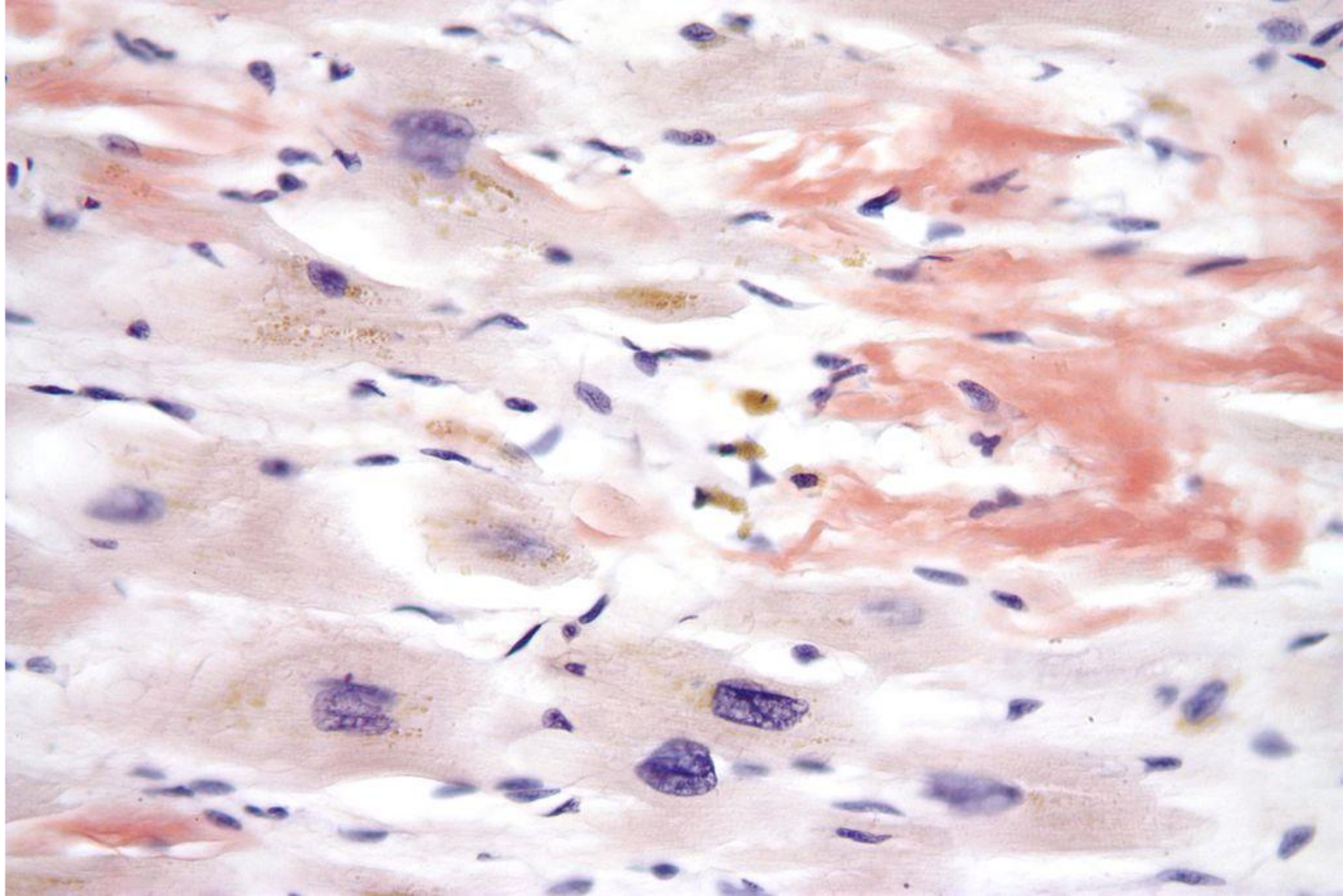
Светооптическая (слева) и  
поляризационная (справа)  
микроскопия.  
Конго красный. X200

## § 6 ПОВРЕЖДЕНИЕ ДНК КАК ПРЕДПОСЫЛКА $\beta$ -АГРЕГИРОВАНИЯ



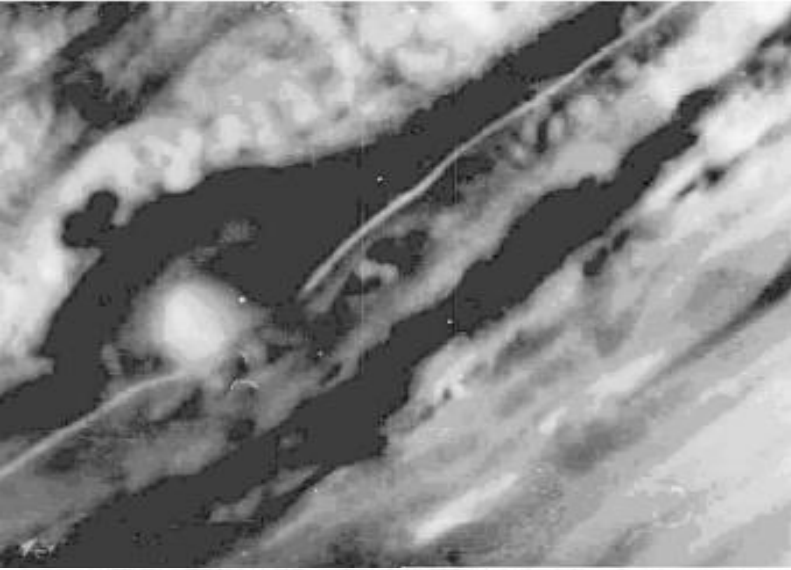
Доксорубицин - антрациклиновый антибиотик, цитостатический препарат, известный с конца 1960-х років



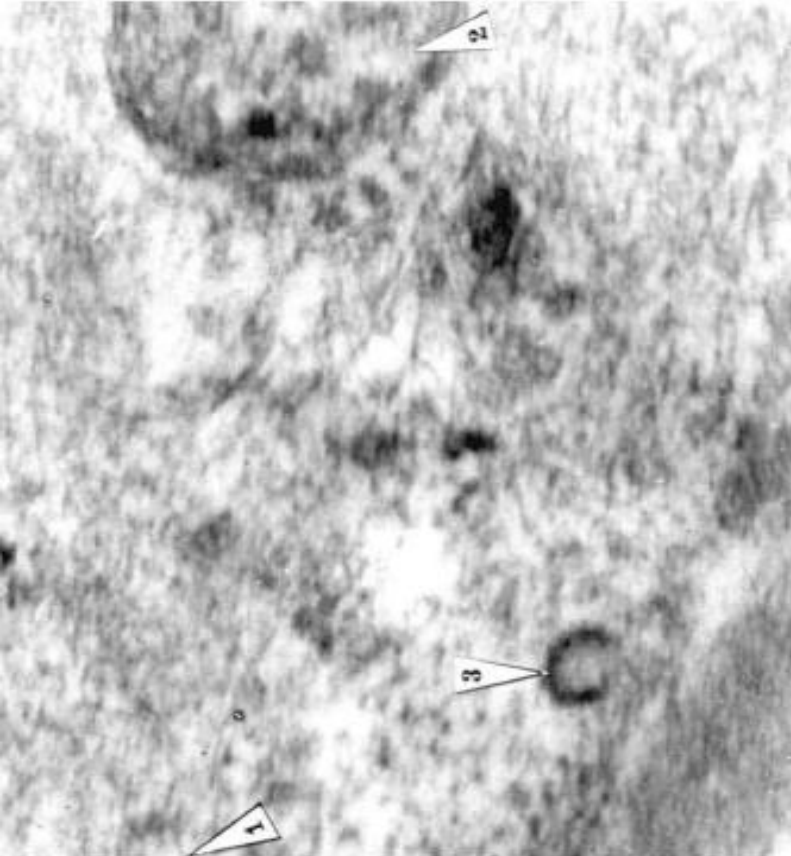


Микрофотография, демонстрирующая амилоидоз сердца, причину рестриктивной кардиомиопатии. Окраска Конго красным.

**ОЖИДАНИЕ БИОСИНТЕЗА ПОЛНОЦЕННОГО БЕЛКА ПРИ  
ПОВРЕЖДЕНИИ КОДИРУЮЩЕЙ ЕГО ДНК ХАРАКТЕРИЗУЕТ  
ОЖИДАЮЩЕГО КАК БЕЗНАДЕЖНОГО ОПТИМИСТА**



## § 7. АМИЛОИДОЗ POST MORTEM...



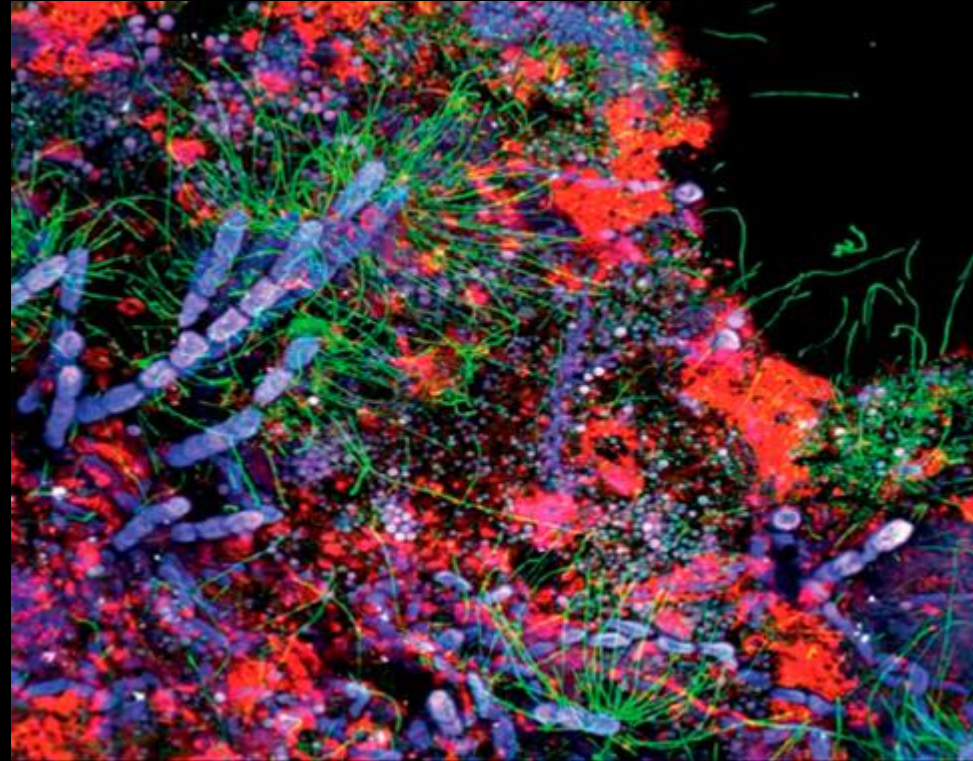
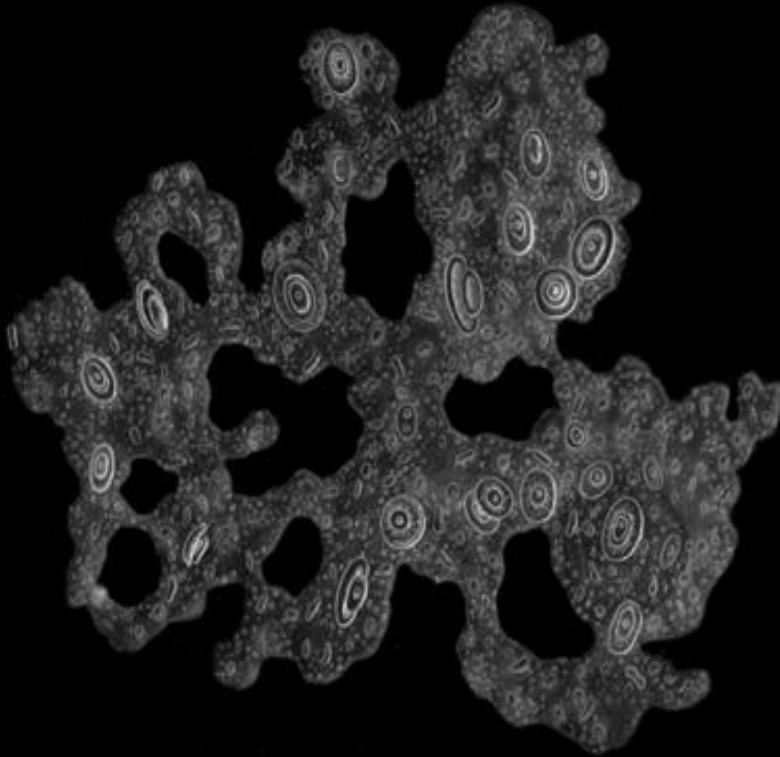
СВЕЧЕНИЕ АМИЛОИДА В ЦЕНТРЕ МЯГКОЙ ДРУЗЫ И  
МЕМБРАНЕ БРУХА ПРИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ  
ДЕГЕНЕРАЦИИ. Реакция с тиюфлавином Е, ув. X 400.

ФИБРИЛЛА АМИЛОИДА ВО ВНУТРАННЕМ  
КОЛЛАГЕНОВОМ СЛОЕ МЕМБРАНЫ БРУХА (1) С  
НАЛИЧИЕМ АПОПТОЗНЫХ ТЕЛЕЦ (2,3) ПРИ  
ЛОКАЛЬНОМ СТАРЧЕСКОМ АМИЛОИДОЗЕ С  
РАЗВИТИЕМ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ  
ДЕГЕНЕРАЦИИ, УВ. X 24000.

Ермилов В.В., Махонина О.В. Корреляция метаболических  
нарушений в структурах глаза со старением, апоптозом и  
зависимыми от возраста заболеваниями // Вестник ВолгГМУ. –  
2011. – 1 (37). – С.67-70.



# ...И В ОСНОВНОЙ ФОРМЕ ЖИЗНИ

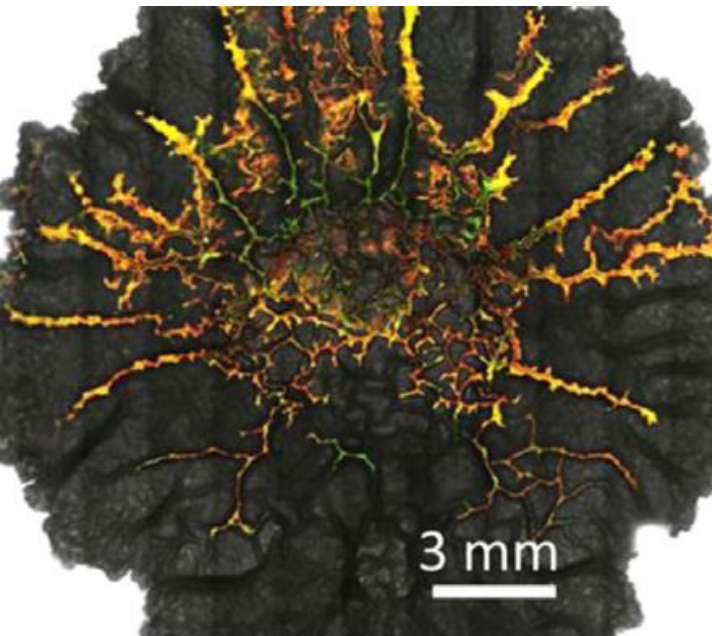


**РАННЕЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ БИОТПЛЕНКИ *Bathybius Haeckelii* (1870) И  
СОВРЕМЕННОЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЕ ОКРАШИВАНИЕ БИОТПЛЕНКИ  
ЦИАНОБАКТЕРИЙ.**

Соответственно использованных красителей, нуклеиновые кислоты окрашены в  
зеленый цвет, лектины – в красный, хлорофил – синий, сами же бактерии –  
фиолетовые. Н-С Flemming. EPS - Then and Now // Microorganisms, 2016 4, 41.

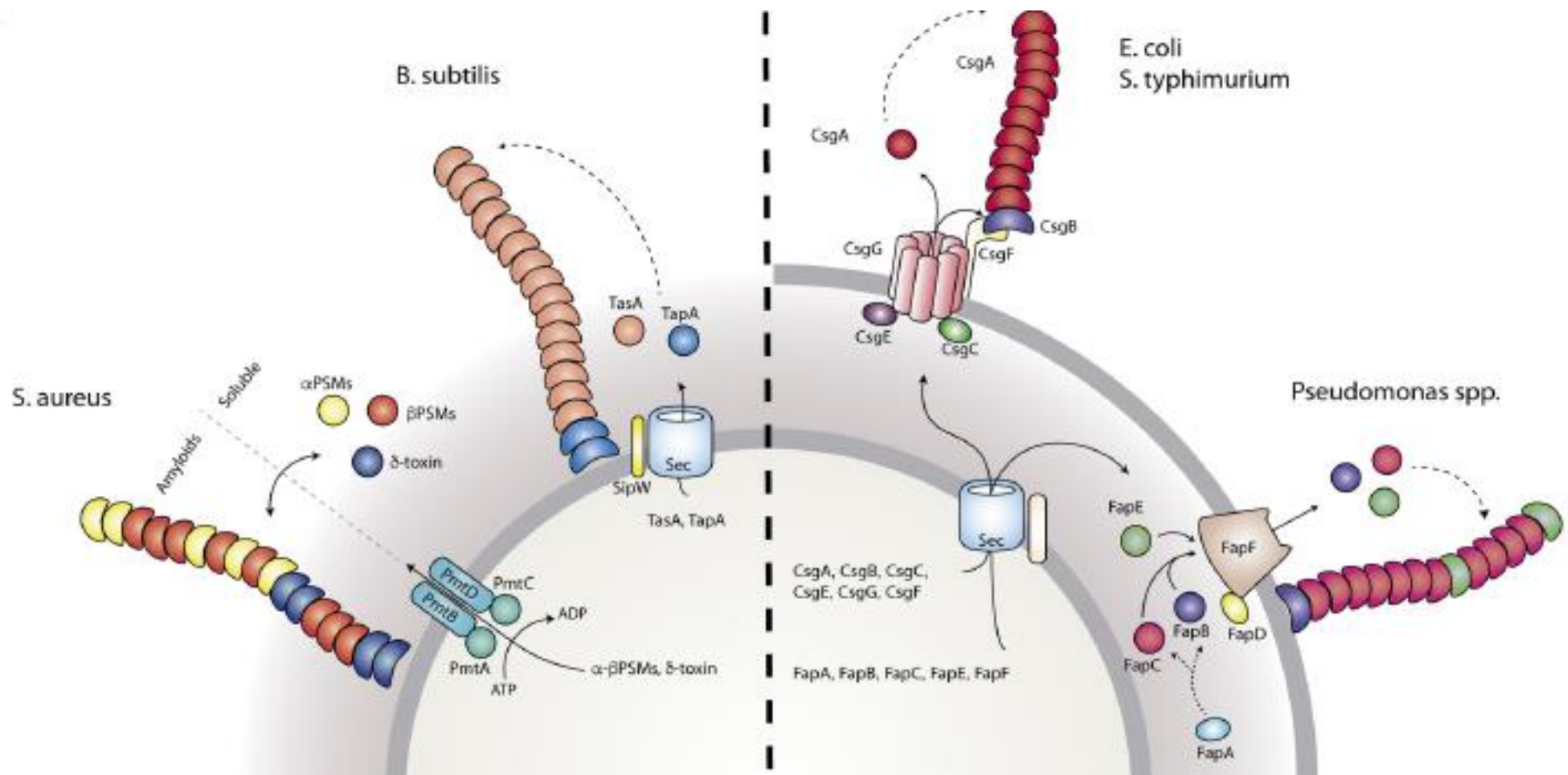
НЕОТЪЕМЛЕМОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ БИОПЛЕНОК ЯВЛЯЕТСЯ  
МЕЖКЛЕТОЧНОЕ ПОЛИМЕРНОЕ ВЕЩЕСТВО (МТВ) –  
ВЫСОКОГИДРАТИРОВАННАЯ ТРЕХМЕРНАЯ СЕТКА,  
ОБРАЗОВАННАЯ ПОЛИМЕРНЫМИ ЦЕТЯМИ УГЛЕВОДОВ И  
АМИЛОИДНЫХ БЕЛКОВЫХ ФИБРИЛЛ, ИГРАЮЩИХ РОЛЬ  
СВОЕОБРАЗНОГО МАТРИКСА, СОДЕРЖАЩЕГО РАЗНООБРАЗНЫЕ  
БИОЛОГИЧНО АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА.

НА ОПРЕДЕЛЕННОЙ СТАДИИ СОЗРЕВАНИЯ ПРОИСХОДИТ  
ФОРМИРОВАНИЕ КАНАЛОВ ПИТАНИЯ.



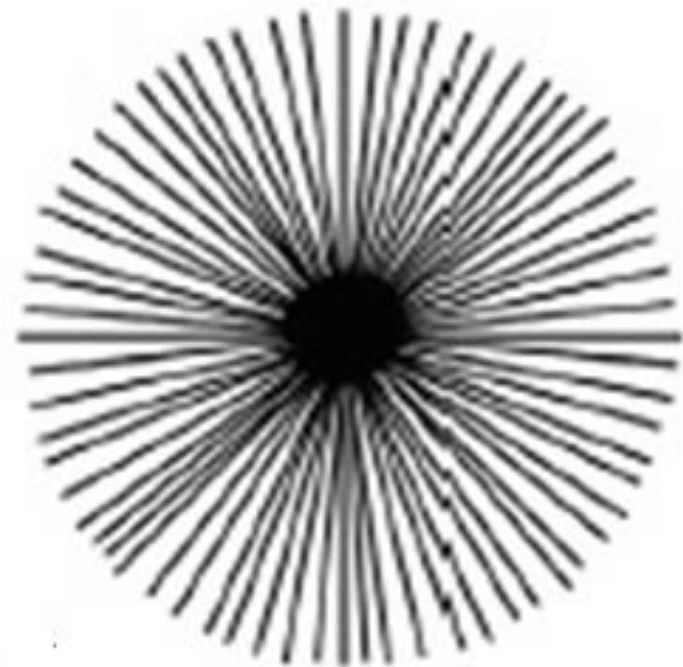
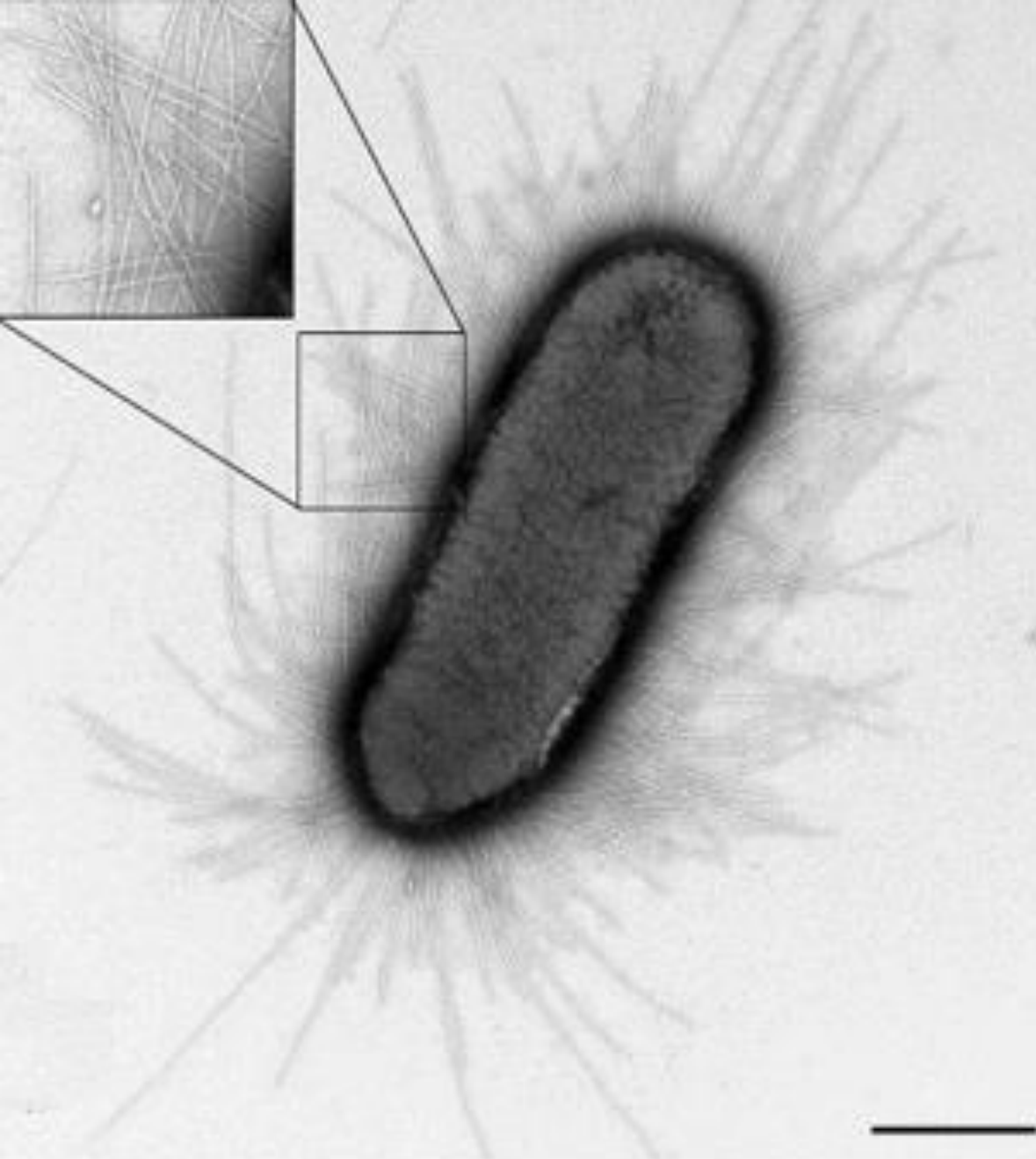
БИОПЛЕНКА *Bacillus subtilis* НА ПОВЕРХНОСТИ АГАРА С  
ВИЗУАЛИЗАЦИЕЙ КАНАЛОВ ПРИ ПОМОЩИ  
ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО КРАСИТЕЛЯ

Billings N, Birjiniuk A, Samad TS, Patrick S Doyle P, Ribbeck K.  
Material properties of biofilms — a review of methods for  
understanding permeability and mechanics // Rep. Prog. Phys. 78  
(2015) 036601



## ОБРАЗОВАНИЕ АМИЛОИДОПОДОБНЫХ ФИБРИЛ ГРАМ-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ (СЛЕВА) И ГРАМ-ОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ (СПРАВА) БАКТЕРИЯМИ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ БИОПЛЕНКИ

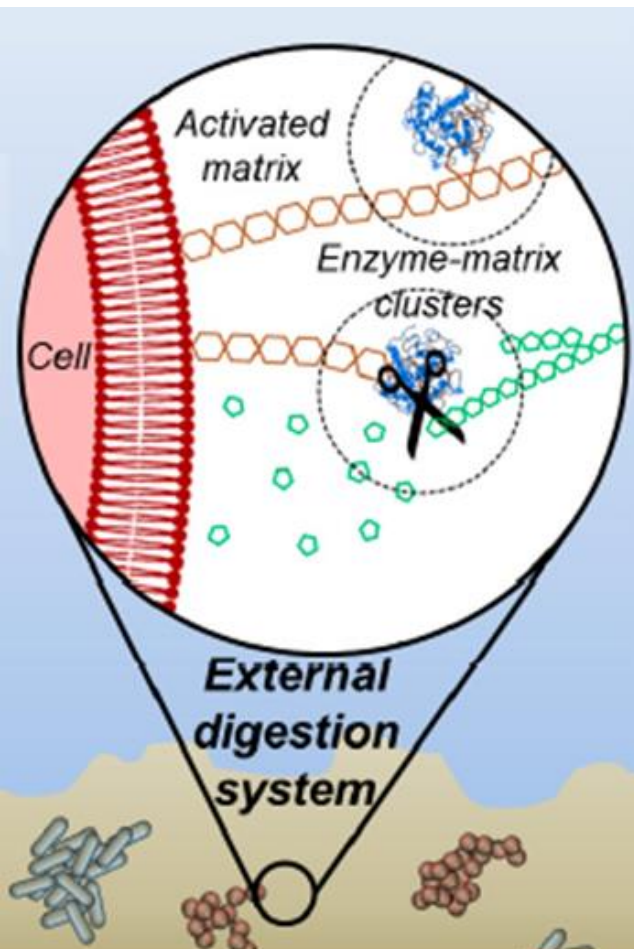




**НИЧЕГО НЕ  
НАПОМИНАЕТ?**

Exploring the 3D molecular architecture of Escherichia coli type 1 pili.  
*J Mol Biol.* 323(5),845-57.





СУЩЕСТВЕННОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ  
СКЛАДОВОЮ **МТВ** ЯВЛЯЮТСЯ  
ИММОБИЛИЗОВАННЫЕ ГИДРОЛАЗЫ,  
ЗАЧАСТУЮ ПРИЗНАВАЕМЫЕ **ВНЕШНЕЙ**  
**ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМОЙ.**

МОЖНО УВЕРЕННО ГОВОРИТЬ НЕ ТОЛЬКО  
О ЗАЩИТНОЙ И ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ  
ФУНКЦИИ МТВ, НО И ОБ ОБУСЛОВЛЕННОМ  
ЕЮ ПРЕКРАЩЕНИИ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ И  
ГЕНОТИПИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ КЛЕТКИ.  
ИНЬМИ СЛОВАМИ, **МТВ ОБЕСПЕЧИВАЕТ**  
**ЗАЩИТУ, ПИТАНИЕ И СТАГНАЦИЮ**  
**БИОПЛЕНКИ.**

# А ПОЧЕМУ БЫ НЕ ВОСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ПОДОБНОЙ ПОДСКАЗКОЙ ПРИРОДЫ?



ГЛУБОКИЙ ПРОТЕОЛИЗ ПРОДУКТОВ РАСТПАДА ТКАНЕЙ МОЖЕТ БЫТЬ  
ОСУЩЕСТВЛЕН ИММОБИЛИЗАЦИЕЙ ПОЛИВАЛЕНТНОГО ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОГО  
КОМПЛЕКСА В ТРЕХМЕРНОЙ МАКРОСЕТЧАТОЙ СТРУКТУРЕ!





**ЗАПРОПОНОВАНЕ НАМИ**  
**НЕКРОЛІТИЧНЕ ФЕРМЕНТ-ВМІСНЕ**  
**РАНЬОВЕ ПОКРИТТЯ, ВІДМІННЕ ТИМ,**  
**ЩО ПРОТЕОЛІТИЧНИЙ**  
**МУЛЬТИФЕРМЕНТНИЙ КОМПЛЕКС**  
**ІММОБІЛІЗОВАНО В НЕРОЗЧИННОМУ**  
**НАНОПОРІСТОМУ НОСІЇ ТА**  
**ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ В КОМБІНАЦІЇ З**  
**ПОЛІМЕРНИМ ГІДРОФІЛЬНИМ ГЕЛЕМ**  
**ЯВЛЯЄ СОБОЮ НЕ ЩО ІНШЕ,**  
**ЯК МОДЕЛЬ ПОЗАКЛІТИННОЇ**  
**ПОЛІМЕРНОЇ РЕЧОВИНИ**  
**БІОПЛІВОК, ВІРНИШЕ -**  
**РЕАЛІЗАЦІЇ ЗАХИСНОЇ**  
**ФУНКЦІЇ ІММОБІЛІЗОВАНИХ**  
**ПОЛІСПЕЦИФІЧНИХ ГІДРОЛАЗ**



# ВОПРОСЕЦ ПОД ЗАНАВЕС:

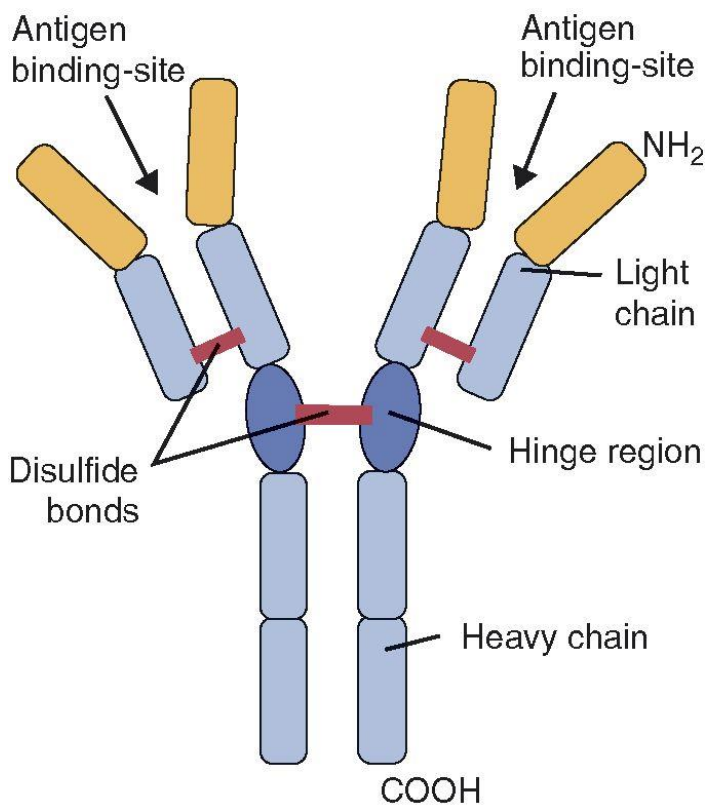
**А НЕ ИЗВЕСТНЫ ЛИ КОМУ-НИБУДЬ ИЗ СЛУШАТЕЛЕЙ КАКИЕ-НИБУДЬ МНОГОКЛЕТОЧНЫЕ СТРУКТУРЫ, ПОДОБНО БИОПЛЕНКАМ СООТВЕТСТВУЮЩИХ СЛЕДУЮЩИМ ТРЕБОВАНИЯМ:**

1. СУЩЕСТВОВАНИЕ НА ГРАНИЦЕ РАЗДЕЛА ФАЗ;
2. ОТЛИЧАЕТСЯ ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОСТИ КЛЕТОК ВНЕШНЕГО И ВНУТРЕННЕГО СЛОЯ;
3. В ЗНАЧИТЕЛЬНОЙ СТЕПЕНИ СОСТОИТ ИЗ ВЫСОКОГИДРАТИРОВАННОГО ТРЕХМЕРНОГО ПОЛИМЕРНОГО ВЕЩЕСТВА, ОБРАЗОВАННОГО ПРЕИМУЩЕСТВЕННО УГЛЕВОДАМИ И БЕЛКАМИ, В ЧАСТНОСТИ - В ФОРМЕ  $\beta$ -СТРУКТУРИРОВАННЫХ АГРЕГАТОВ;
4. СОДЕРЖЕТ В ЭТОМ МЕЖКЛЕТОЧНОМ ВЕЩЕСТВЕ РАЗНООБРАЗНЫЕ ЛИТИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТЫ;
5. СОДЕРЖИТ ВЫРАЖЕННЫЙ ИЗБЫТОК АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА;
6. НА ЗРЕЛОЙ СТАДИИ РАЗВИТИЯ ФОРМИРУЕТ КАНАЛЫ ПИТАНИЯ.

## Множественная миелома

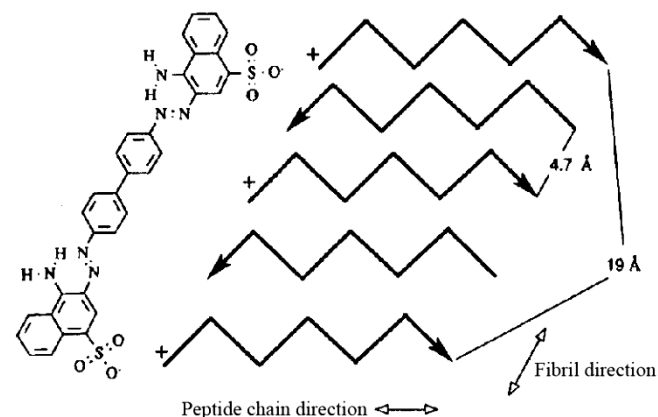
- ❖ Миелома – это злокачественное заболевание плазматических клеток костного мозга.
- ❖ Локализация:
  - в костном мозге
  - в костном мозге и вне его (в мягких тканях)
- ❖ ММ – вторая по распространенности гематологическая опухоль (1% от всех опухолей и 10% от гематологических опухолей)
- ❖ Заболевание чаще встречается среди мужчин
- ❖ Уровень заболеваемости колеблется от 0,5 до 12 на 100 000 чел.

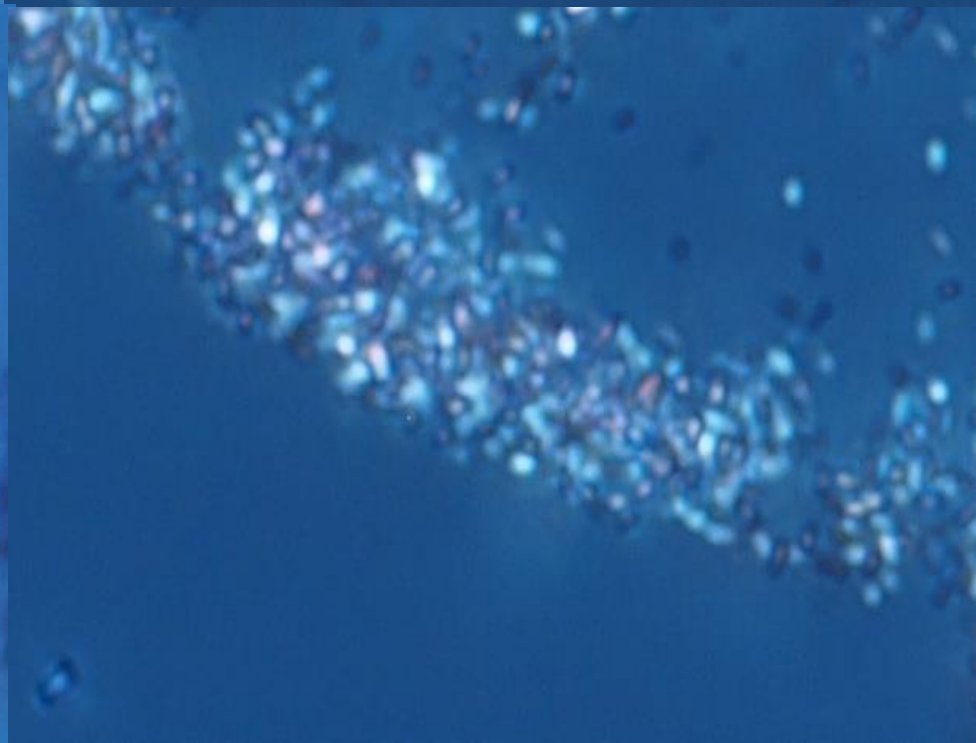
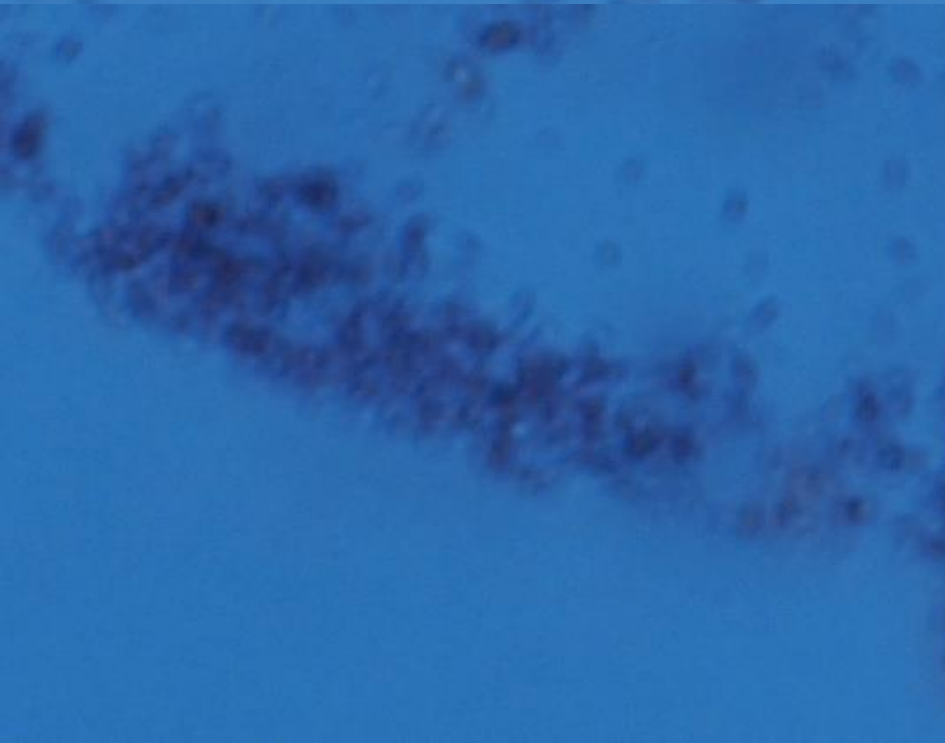
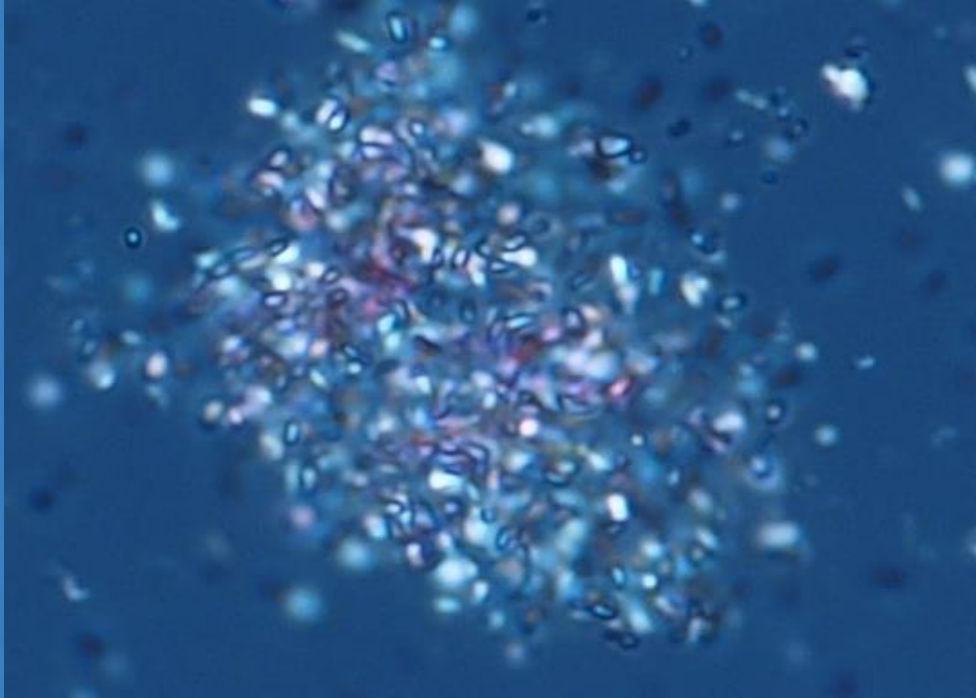
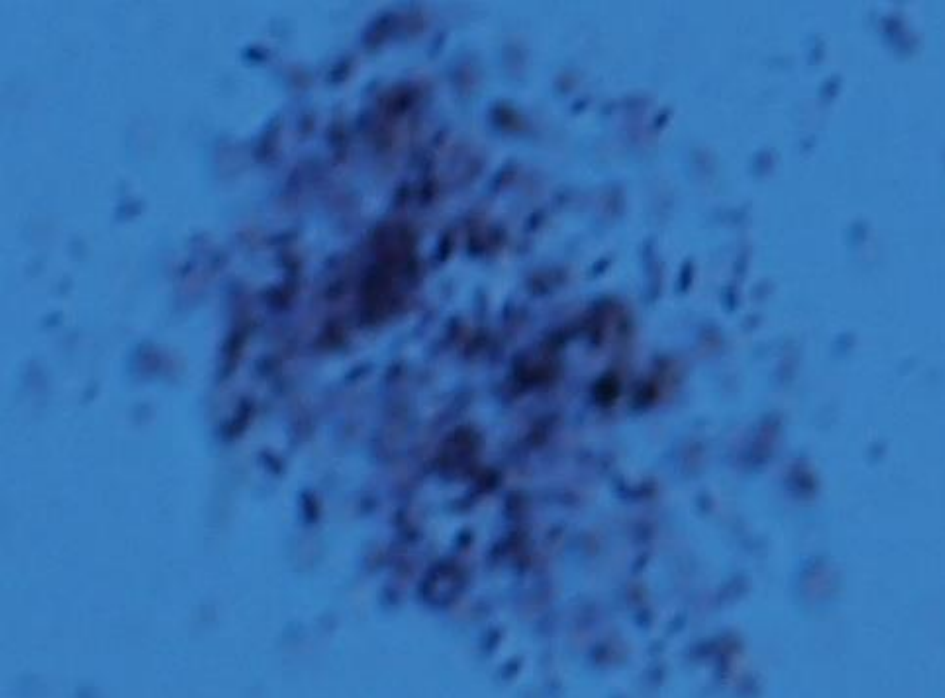






# ИНДУКЦИЯ ОСАЖДЕНИЯ КОНГО КРАСНЫМ КАК ПОДХОД К КОЛИЧЕСТВЕННОМУ ОПРЕДЕЛЕНИЮ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ?



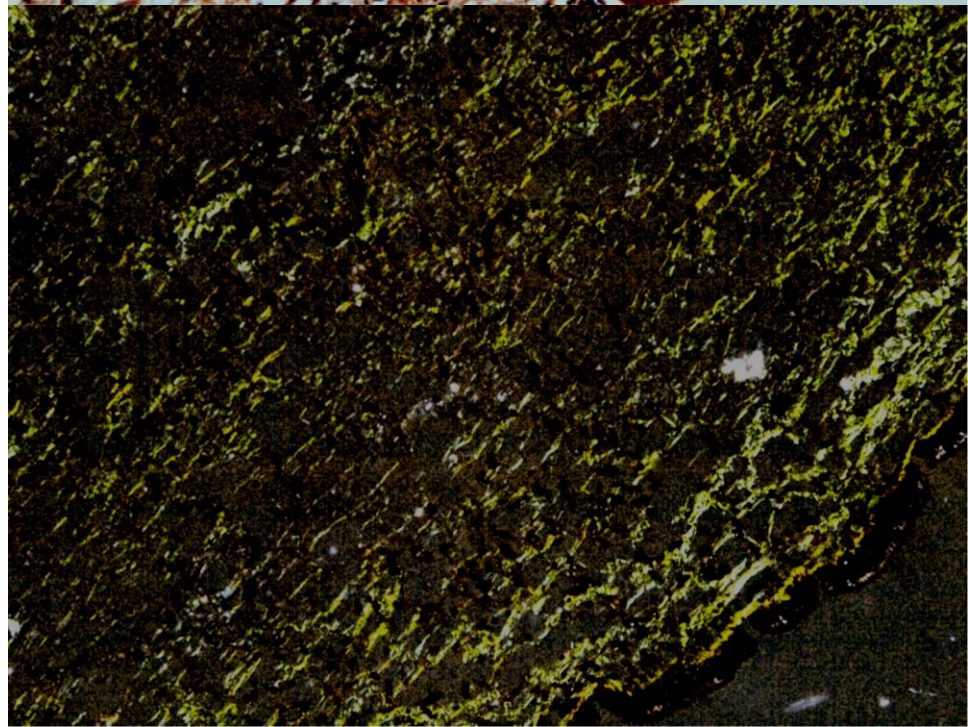
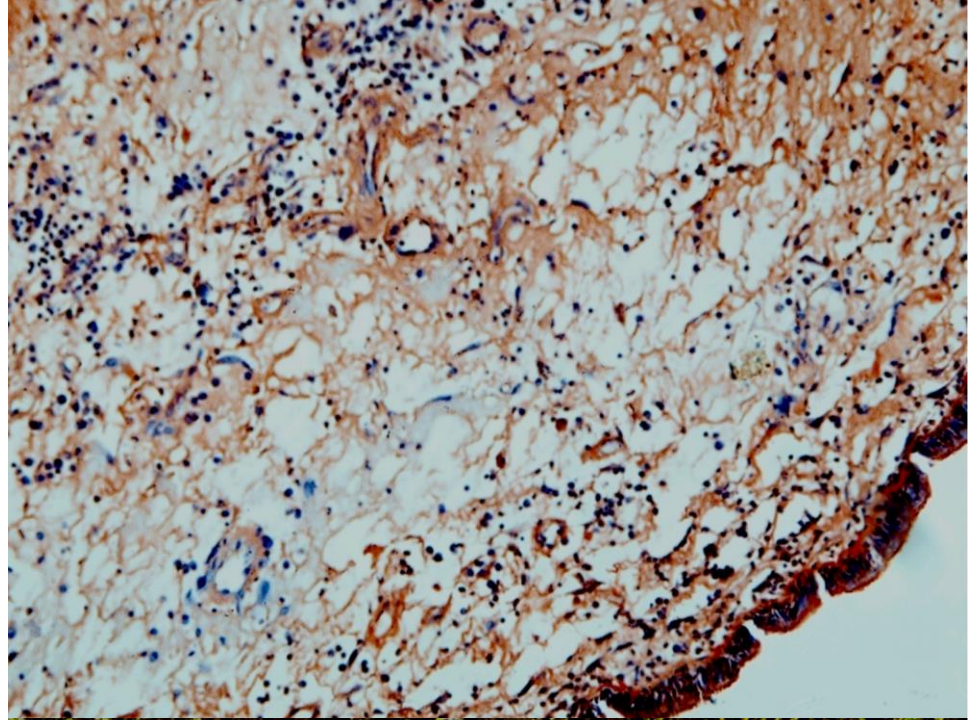




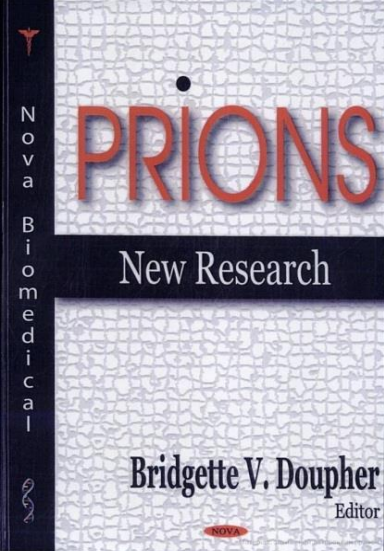
ERNST ABBE.



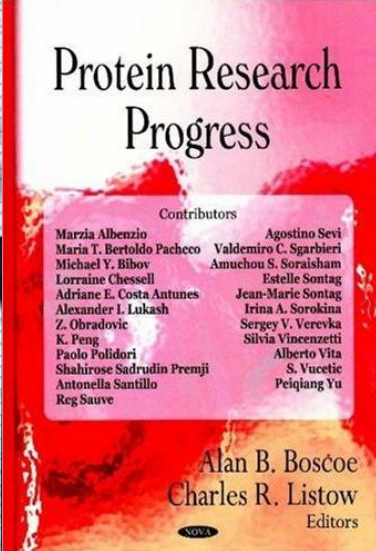
*Dr. E. Abbe*



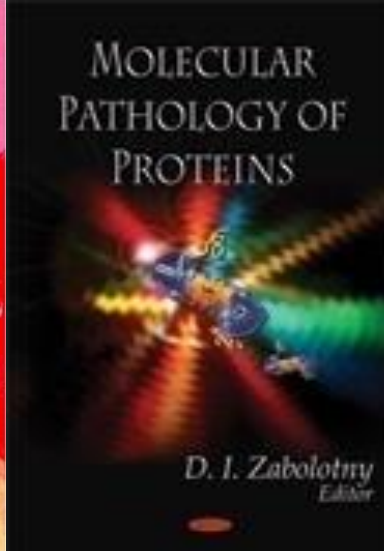




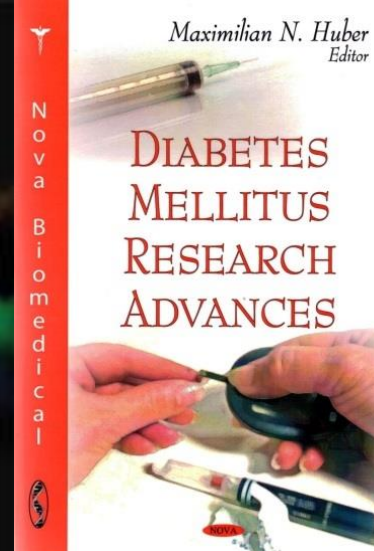
2006



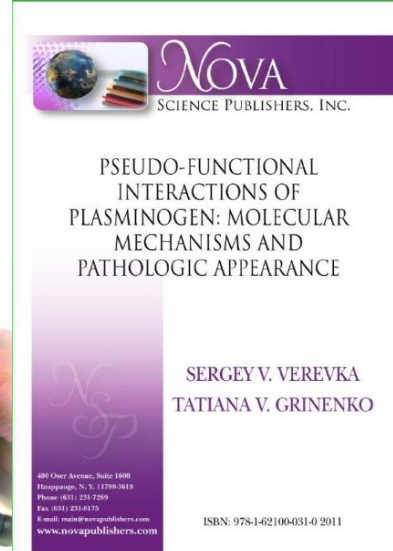
2008



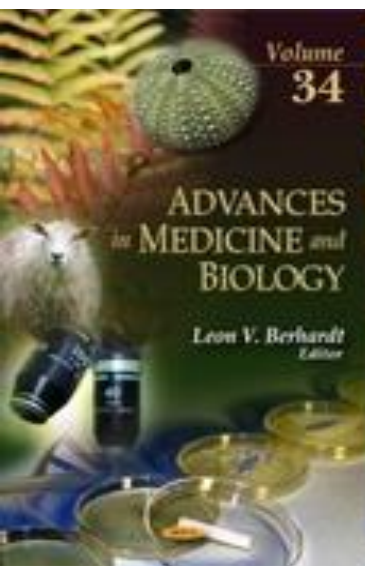
2009



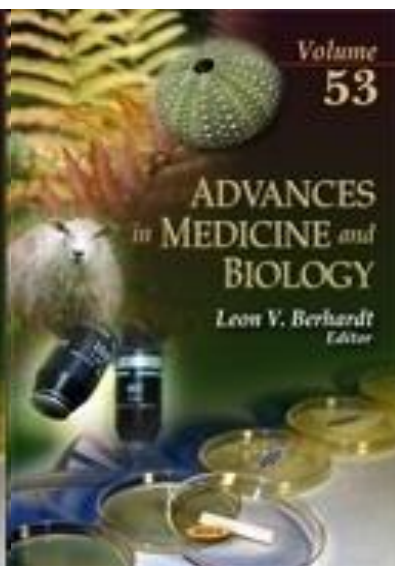
2009



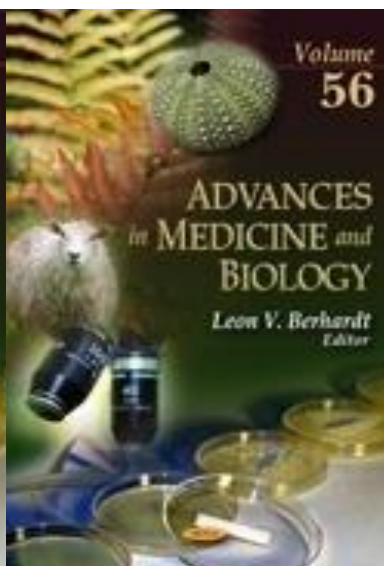
2011



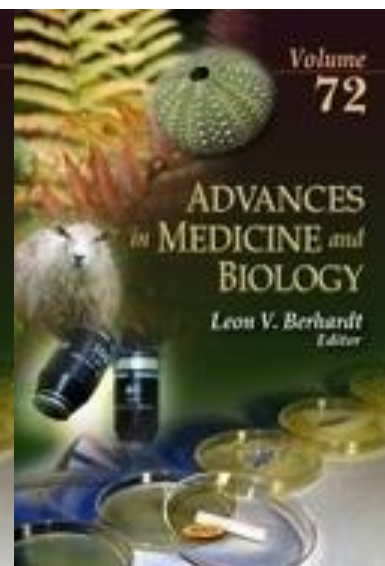
2011



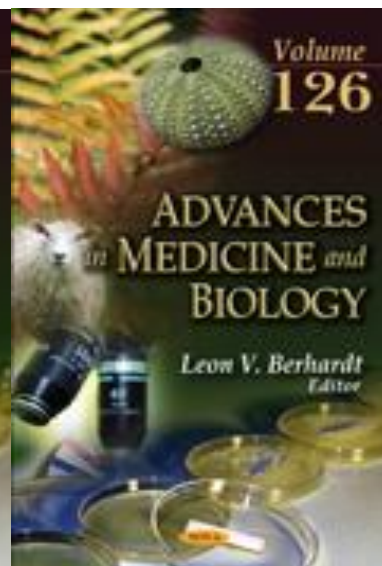
2012



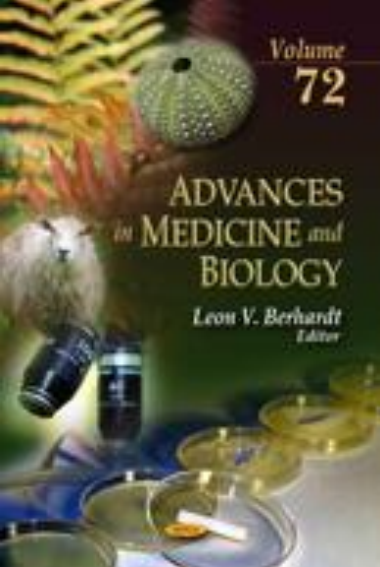
2012



2013



2017



**In: Advances in Medicine and Biology (Berhardt L.V., Ed.),  
Nova Science Publishers, NY, 2013, Vol. 72, P.29-48.**

**Chapter 2**

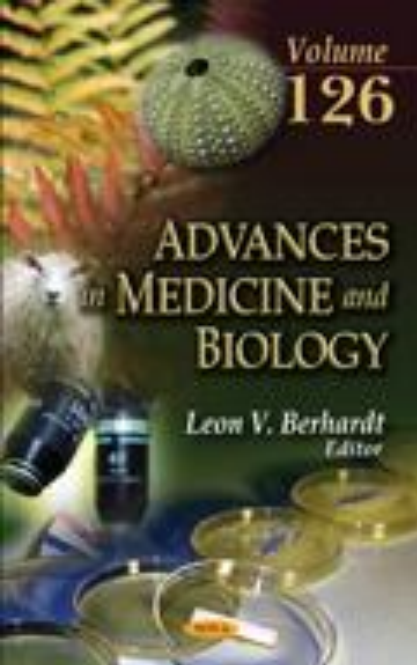
**Parametabolic  $\beta$ -Aggregation of Proteins: Familiar Mechanisms with Diverse Sequels**

**Sergey V. Verevka**

*Department of Biochemistry of prof. O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology,  
National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine*

*Introduction*

*Forming of  $\beta$ -structured protein aggregates is still poorly explainable complication of a number of pathologies, which is known to lead to serious and practically incurable consequences. Molecular composition of these aggregates is highly diverse, however, for all pathologies high level of  $\beta$ -sheet packing in the structure of aggregated proteins is a common feature. This work is an attempt to summarize accumulated data about the patterns that underlie these proteinopathies as well as mechanisms of aggregate formation and functional impairments caused by the latest. Stabilized  $\beta$ -structures are able to absorb and rebuild dissolved proteins being a template for this process. Therefore, pathological  $\beta$ -aggregation should be considered as virtually irreversible metabolic process caused by metabolic impairments that develops in peculiar paths and results in complex organism malfunction.*



**In: Advances in Medicine and Biology (Berhardt L.V., Ed.),  
Nova Science Publishers, NY, 2017, Vol. 126, P. 177-198.**

## **Chapter 5**

# **The Main Parametabolic Complex** **Sergey V. Verevka**

*Prof. O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology,  
National Academy of Medical Sciences of Ukraine,  
Kiev, Ukraine*

### *Abstract*

*The existence of the majority of microorganisms in the form of three-dimensional associates on the phase interface proves the significant survivable advantages as compare with selective ones. The reasons of such advantages are the object of this chapter. The parametabolic processes taking place in leaving organisms without participation of enzymes are in the focus of this research. Being incommensurable to enzymatic processes by speed, parametabolic reactions pass in itself, toward minimizing of the free energy of the system. Products of such reactions interfere substantially with various biochemical processes and play important roles in biofilms forming and development. Generalization of the known data about mechanisms of forming and development of biofilms allows to make a case for the complex of associate parametabolic reactions that provide survival advantages for biofilms.*



***БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!***