

Веровка Сергей Викторович
доктор биологических наук, заведующий лабораторией
биохимии Института отоларингологии им. А.И. Коломийченко
НАМН Украины



НАЧНЕМ С ОПРЕДЕЛЕНИЯ:

■

,



КЛАССИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ПАРАМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ - НЕФЕРМЕНТАТИВНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БЕЛКОВ С КАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

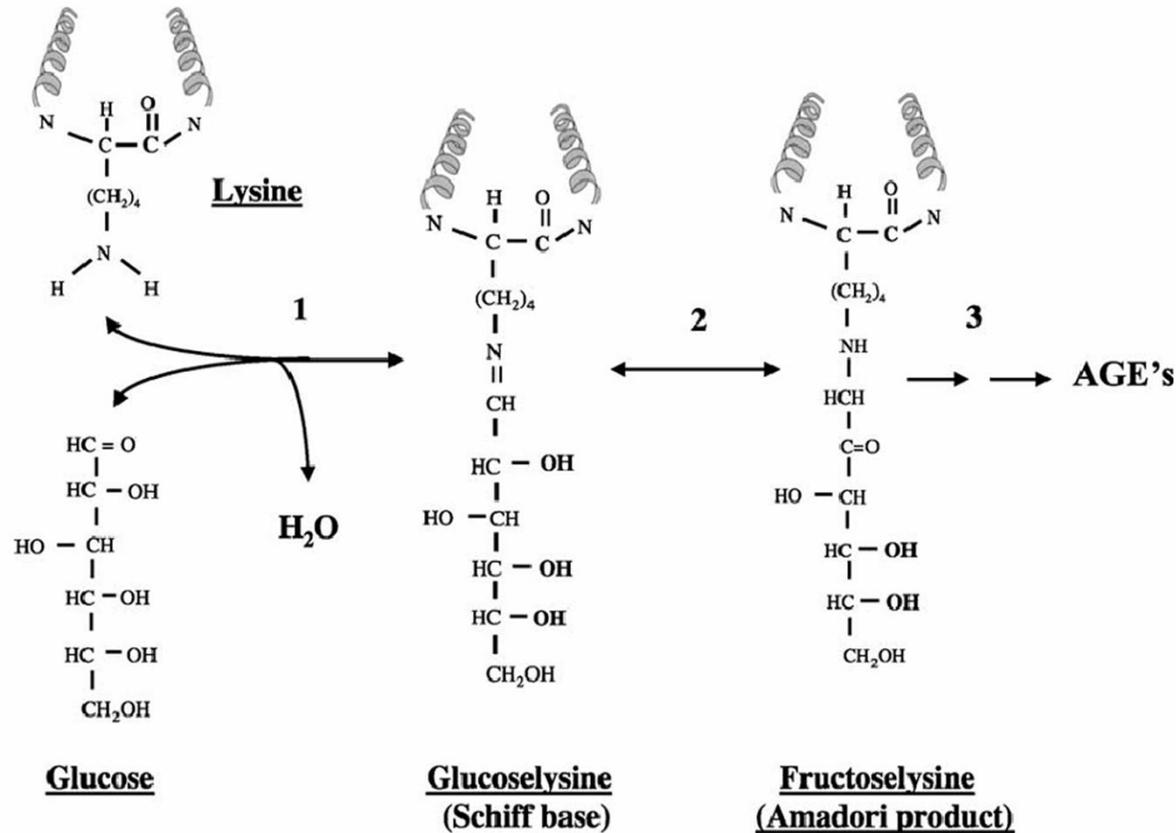
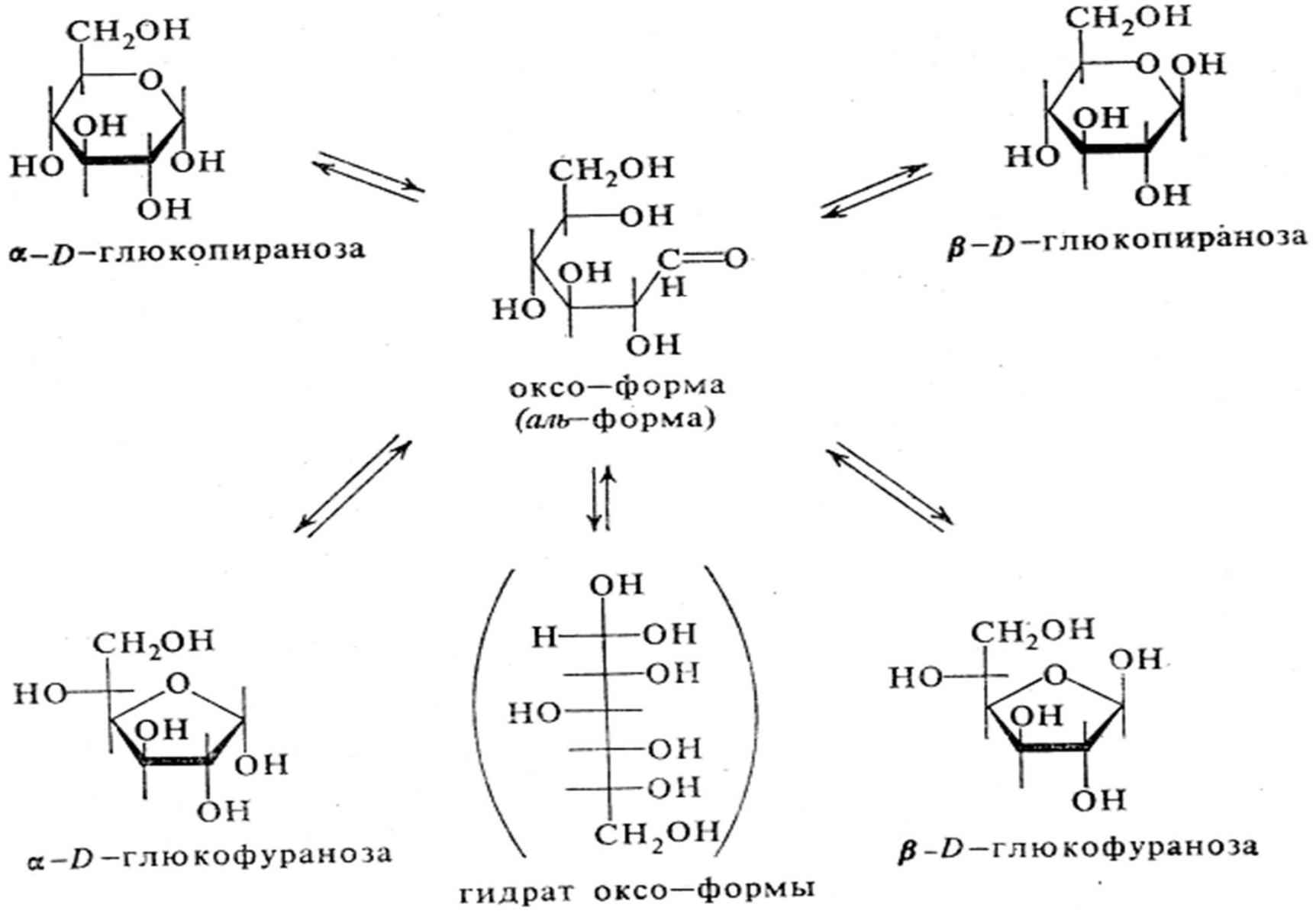
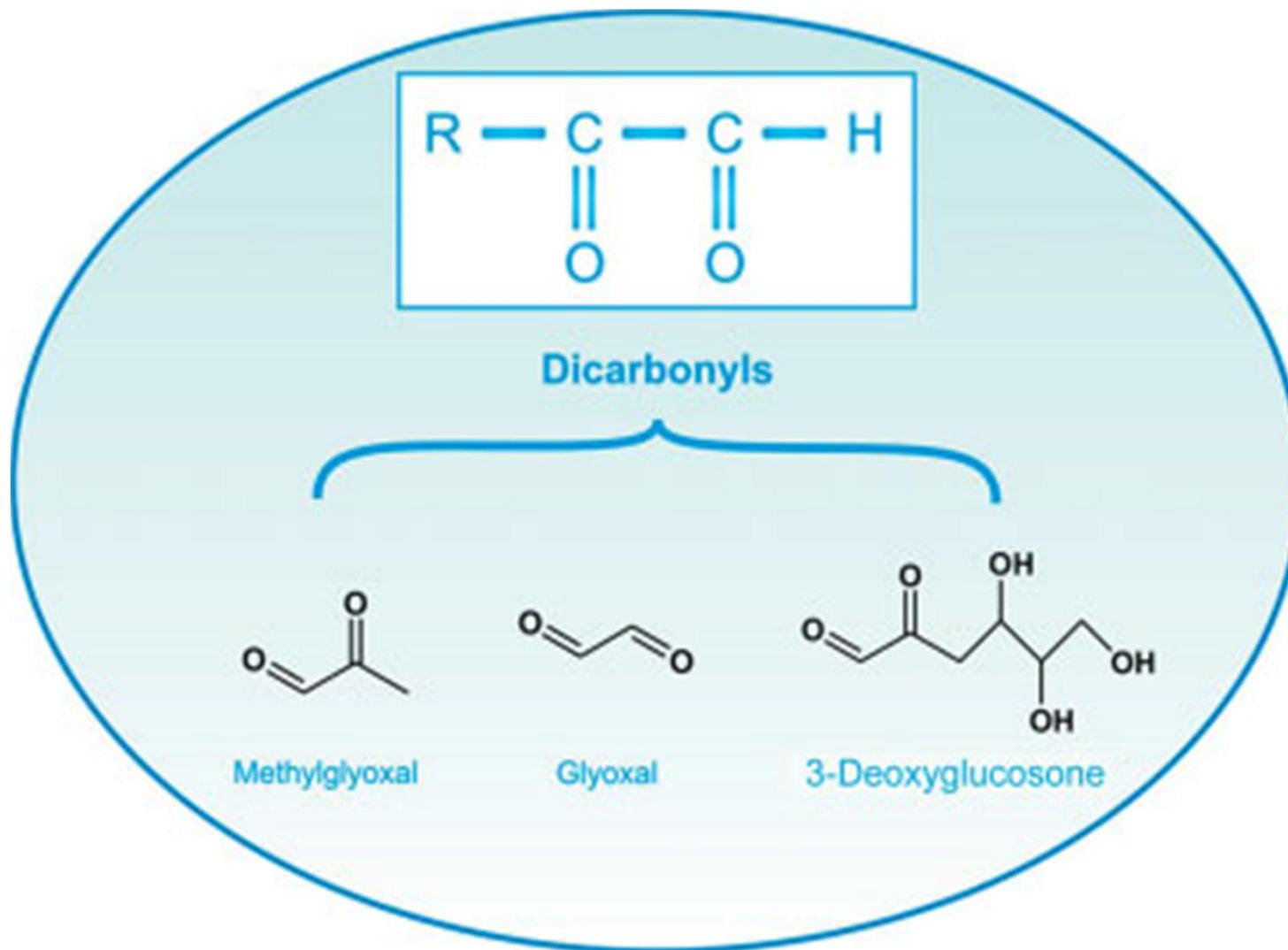


Схема реакции неферментативного гликозилирования остатка лизина в белковой молекуле

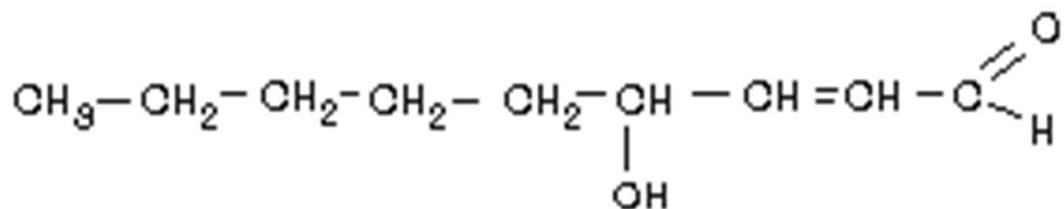


НА АЦИКЛИЧЕСКУЮ ФОРМУ ГЛЮКОЗЫ ПРИХОДИТСЯ
 ОКОЛО 0.1 % ОТ ЕЕ ОБЩЕГО КОЛИЧЕСТВА

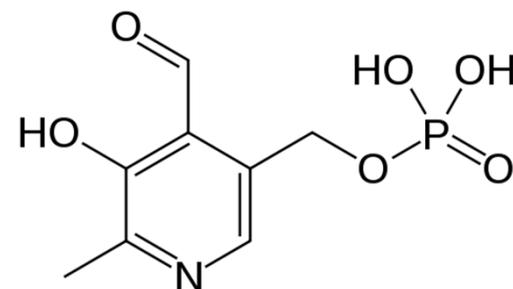


МЕТИЛГЛИОКСАЛЬ, ГЛИОКСАЛЬ И 3-ДЕОКСИГЛЮКОЗОН -
 КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИСУТСТВУЮЩИЕ В
 ОРГАНИЗМЕ И МНОГОКРАТНО ПЕРВОСХОДЯЩИЕ ГЛЮКОЗУ ПО
 РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ

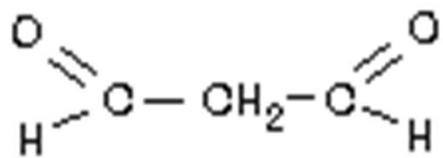
КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ОБРАЗУЮЩИЕСЯ ПРИ ОКИСЛЕНИИ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ СИЛЬНЫМИ ОКИСЛИТЕЛЯМИ



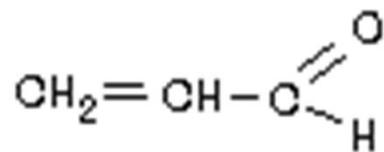
4-гидроксипенталь



ВИТАМИН В₆



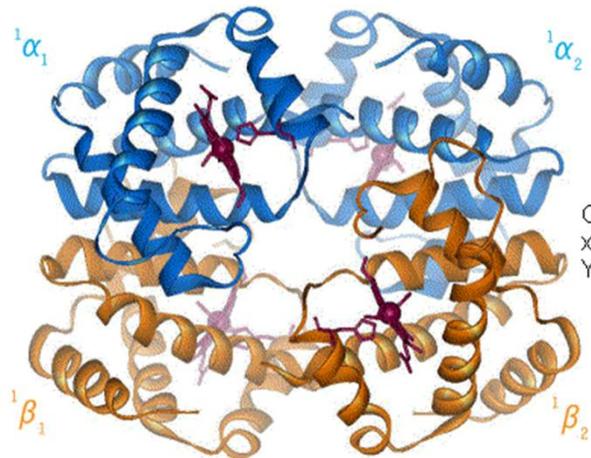
малоновый альдегид



акролеин

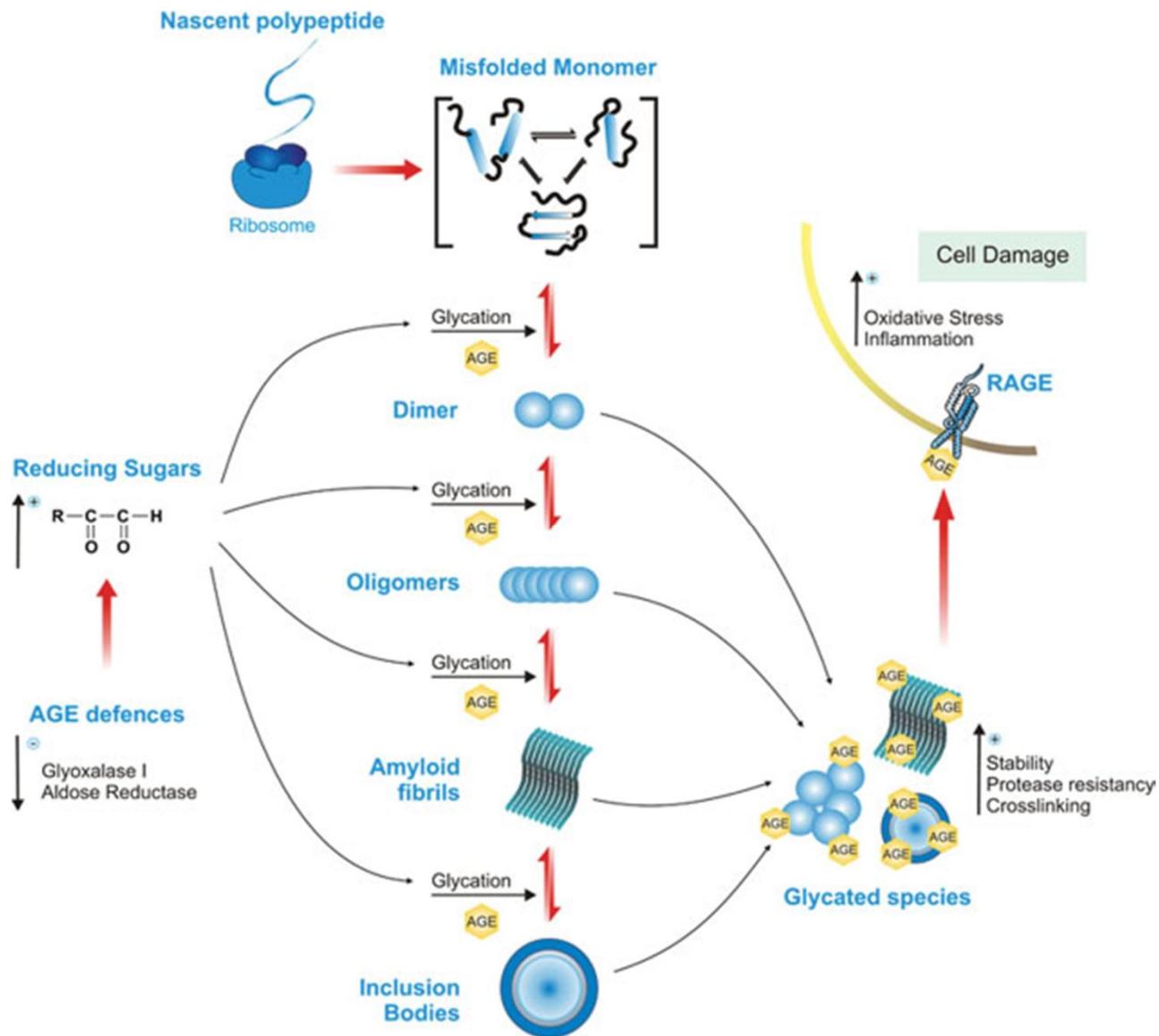
УРОВЕНЬ ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫХ ФОРМ ГЕМОГЛОБИНА И ЕГО ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ :

- до 5 % - в пределах нормы;
- свыше 5.5 % - диагностически значимый;
- до 10 % - удовлетворительный при инсулинзависимом сахарном диабете;
- до 7 – 8 % - удовлетворительный при инсулиннезависимом сахарном диабете



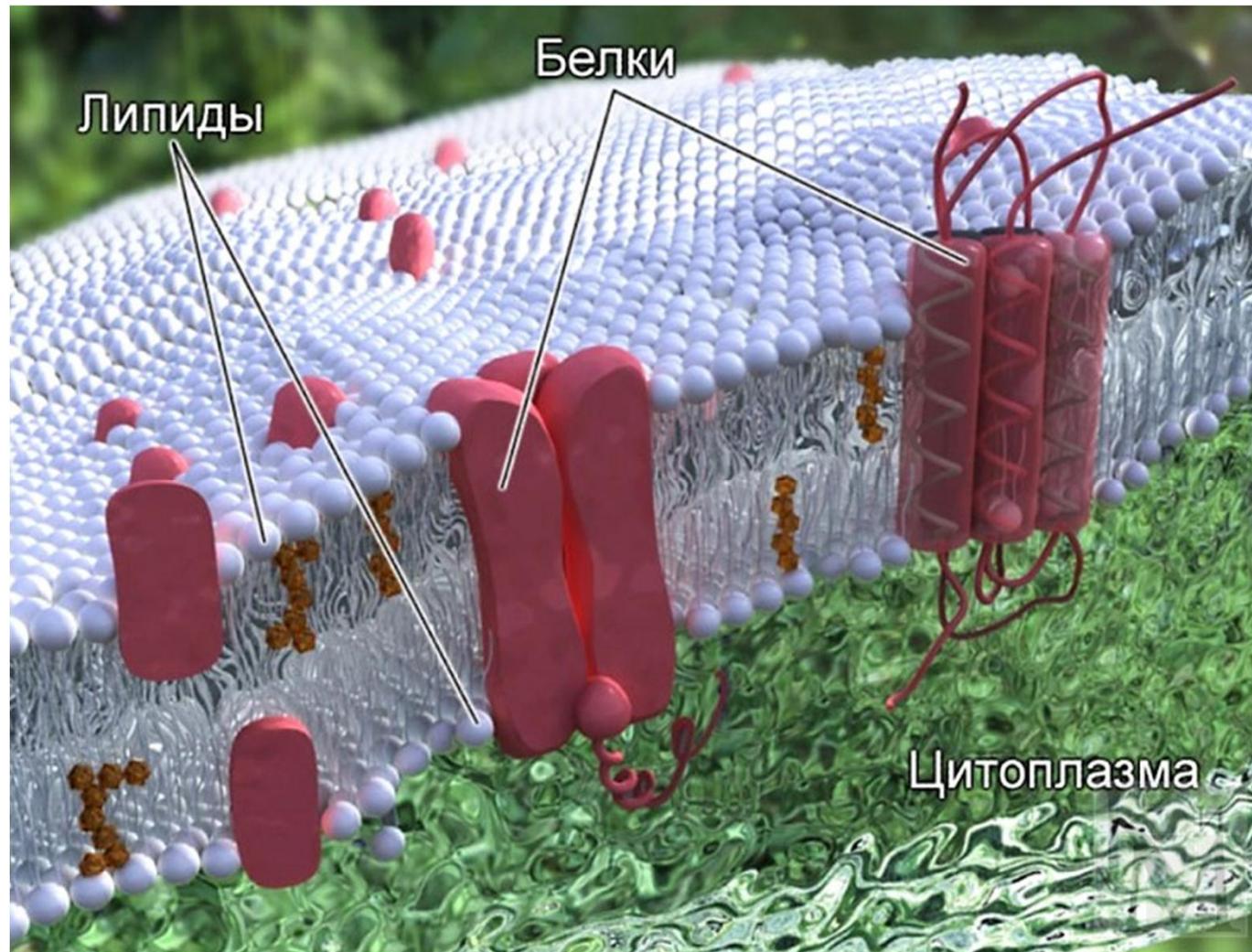
Функциональные последствия неферментативного гликозилирования:

- гемоглобин проявляет повышенное сродство к кислороду;
- альбумин теряет свои транспортные и детоксикационные свойства;
- мембраны эритроцитов теряют гибкость и упругость;
- понижение гибкости интимы сосудов и кровеносных капилляров, что приводит к нарушениям кровообращения и диабетической ангиопатии;
- иммуноглобулины теряют связывающие свойства, что приводит к снижению защиты организма в целом;
- осложняется образование поперечных сшивок между волокнами коллагена, что приводит к снижению эластичности коллагенового волокна в целом;
- α -кристаллин хрусталика глаза теряет свои шапероновые свойства, что ведет к развитию катаракты;
- нарушается взаимодействие инсулина с его рецепторами;
- общее развитие аутоиммунных процессов.



NB 1: НЕФЕРМЕНТАТИВНОЕ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ ПРИВОДИТ К ФОРМИРОВАНИЮ β -СКЛАДЧАТЫХ СТРУКТУР

НЕФЕРМЕНТАТИВНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БЕЛКОВ С КЛЕТОЧНЫМИ МЕМБРАНАМИ



**СОВОКУПНОСТЬ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ,
ВЕДУЩИХ К НАКОПЛЕНИЮ В ЖИДКОСТЯХ И ТКАНЯХ
ОРГАНИЗМА НЕФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ КОЛИЧЕСТВ
ПРОМЕЖУТОЧНЫХ И КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ
НОРМАЛЬНОГО ОБМЕНА, А ТАКЖЕ ПРОДУКТОВ
НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА, ЧТО ПРИВОДИТ К
ТОКСИЧЕСКОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ И ДИСФУНКЦИИ
РАЗНООБРАЗНЫХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ**

**NB 2: НЕОТЪЕМЛЕМО СОПУТСТВУЕТ ВЕЛИКОМУ
МНОЖЕСТВУ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

МОЛЕКУЛЫ СРЕДНЕЙ МАССЫ
неоднородная по химическому строению и
биологическим действием группа веществ
молекулярной массой 300 – 5000 Да

**ЕДВА ЛИ НЕ НАИБОЛЕЕ СУЩЕСТВЕННЫМ ПО
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ ПРОЯВЛЕНИЯМ ЧАСТЬЮ
МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ СОСТАВЛЯЮТ
СРЕДНЕМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПЕПТИДЫ (СМП)**

Описано свыше 300 СМП, относящихся к 20 групп согласно
их химической структуры и физиологического действия



СОСТАВ МОЛОКА



Вода – 87.7 %

Сухие вещества – 12.6 %

Молочный жир – 3.5 %

Сухой обезжиренный молочный остаток – 9.0 %

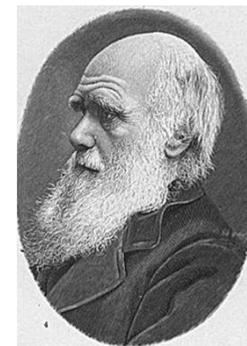
Белки – 3,2 % (казеин – 2.6 %, сывороточные белки – 0.6 %)

Молочный сахар лактоза – 4.7 – 4.9 %

Минеральные вещества – 0.8%

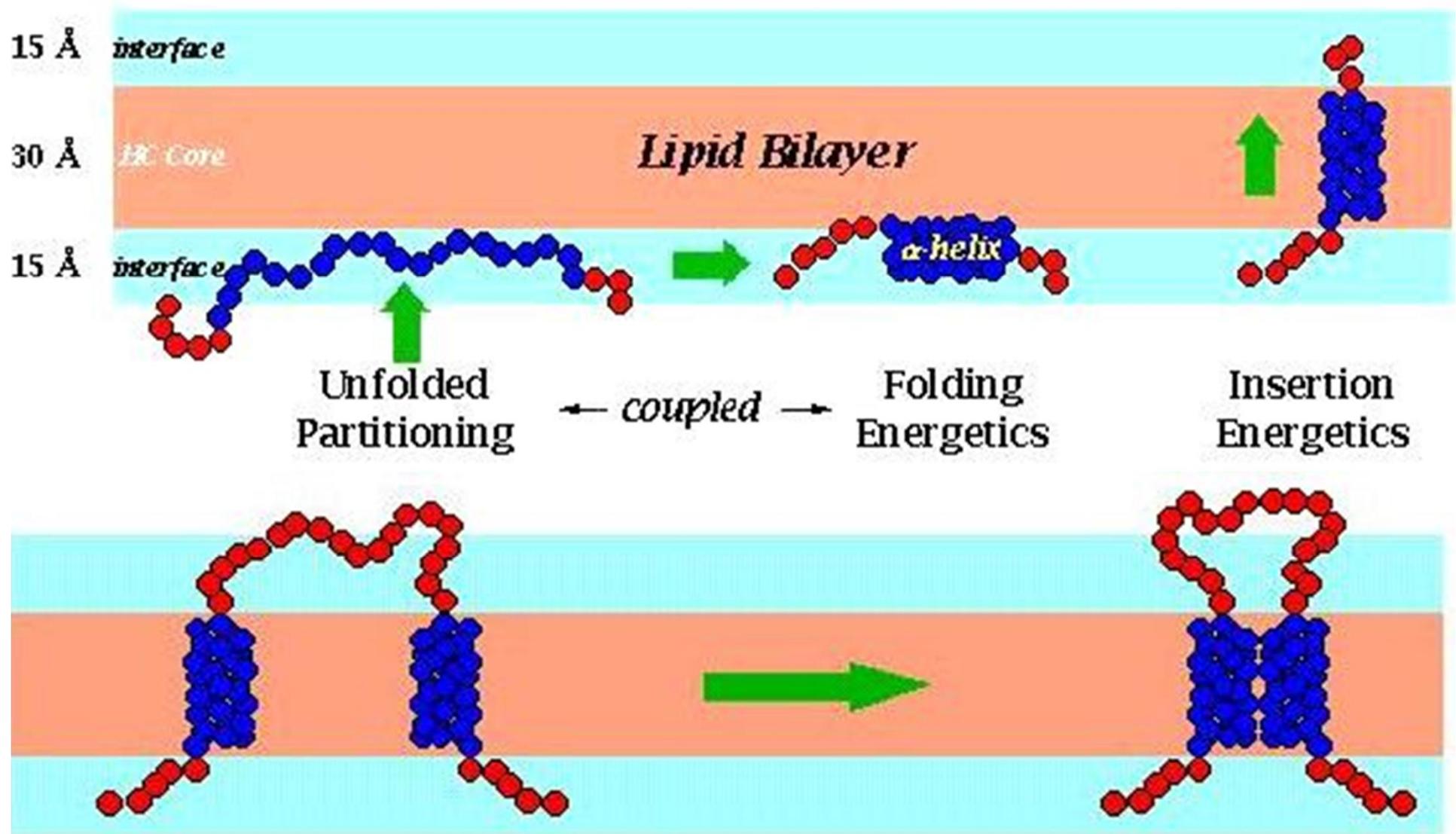
Небелковые азот-содержащие соединения – 0.02-0.08 %

Витамины, пигменты, ферменты, гормоны – в микроколичествах



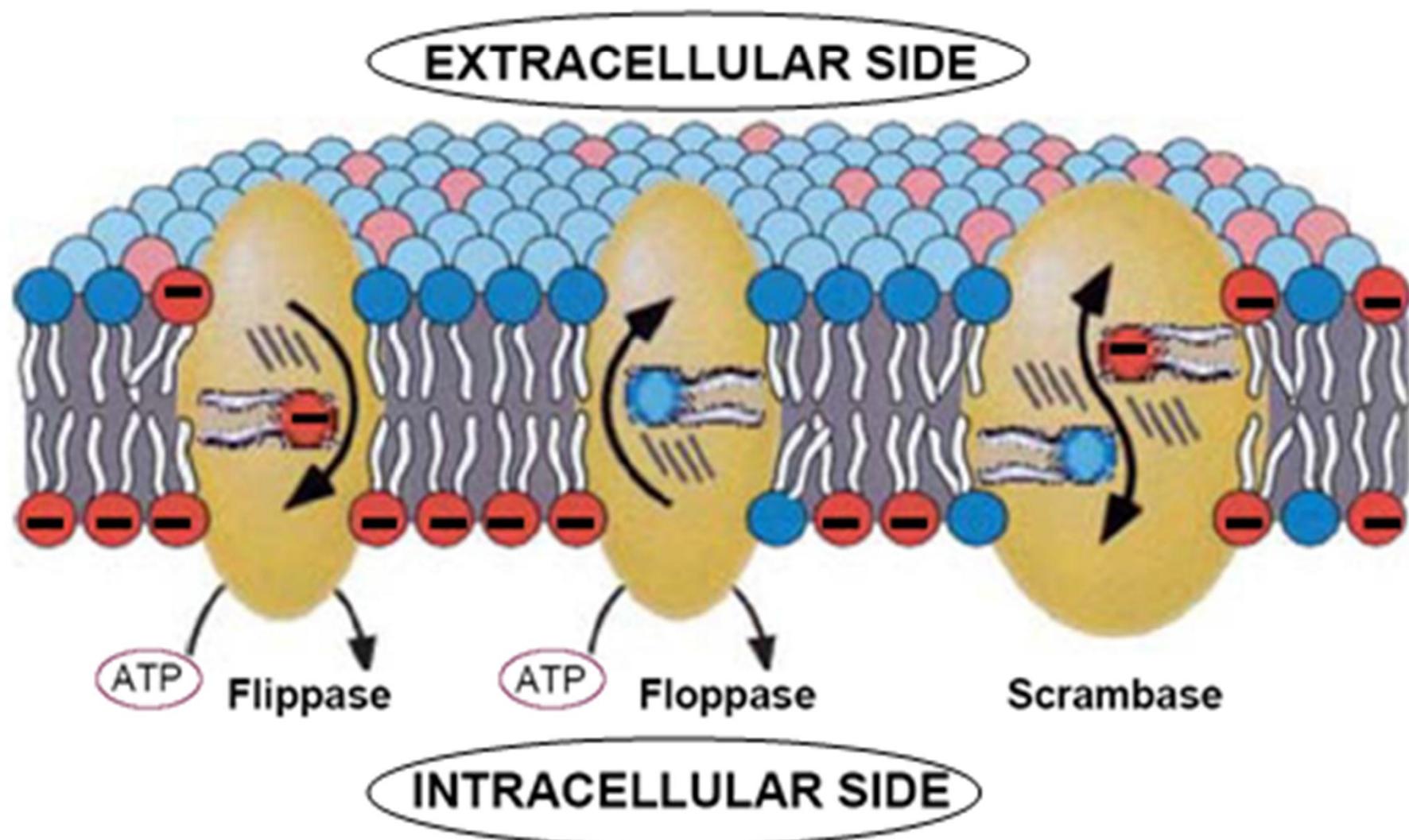
Казеиновые пептиды проявляют антитромботические, антигипертензивные, антиоксидативные, опиоидоподобные, иммуномодулирующие, антибактериальные и противовирусные эффекты, не говоря уже о многостороннем влиянии на пищеварительную систему.

С ЧЕГО БЫ ОНО?

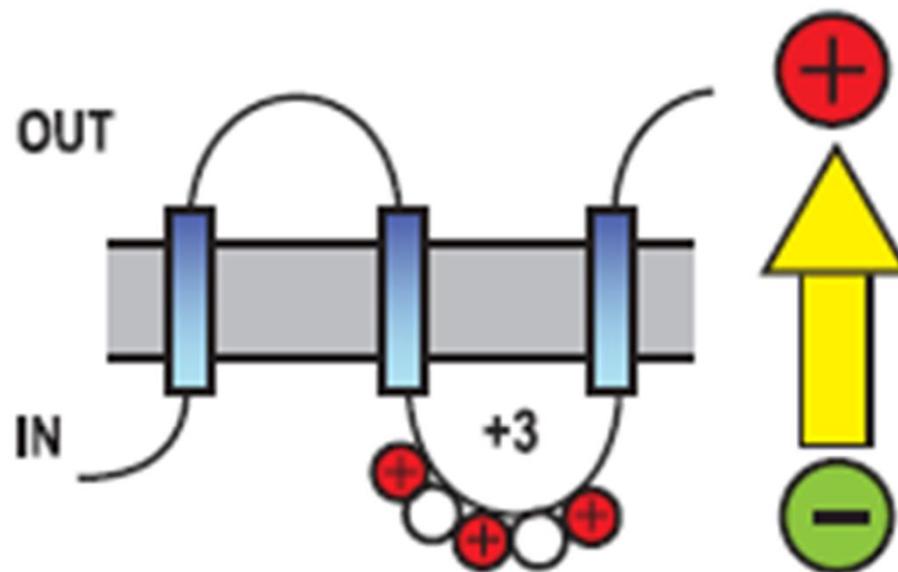


**ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЕПТИДОВ И
 НЕСТРУКТУРИРОВАННЫХ БЕЛКОВ С ФОСФОЛИПИДНЫМ
 БИСЛОЕМ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ ПОДЧИНЯЕТСЯ
 СТРОГО ОПРЕДЕЛЕННЫМ ЗАКОНОМЕРНОСТЯМ**

Phospholipid asymmetry of cellular membrane



1!

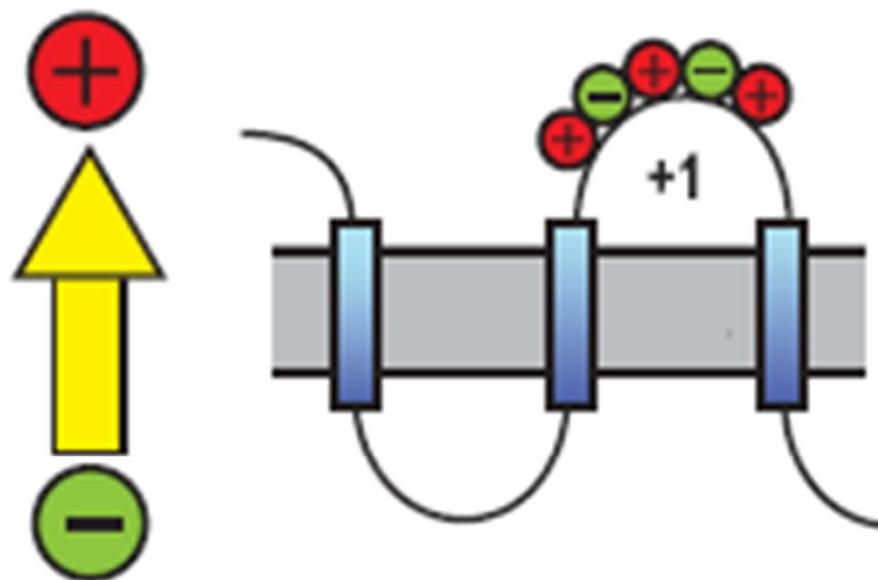


Arg, Lys (NH_3^+)

Asp, Glu (COOH)

ЗАКОНОМЕРНОСТИ МЕМБРАННОГО ФОЛДИНГА ПО ПРАВИЛУ “**POSITIVE-INSIDE**” ПРИВОДЯТ К ОРИЕНТАЦИИ ВНУТРИ КЛЕТКИ НЕКОМПЕНСИРОВАННЫХ ОСТАТКОВ ПОЛОЖИТЕЛЬНО ЗАРЯЖЕННЫХ АМИНОКИСЛОТНЫХ ОСТАТКОВ, ЧТО СОЗДАЕТ ПОЧТИ **ИДЕАЛЬНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ НЕФЕРМЕНТАТИВНОГО ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ**

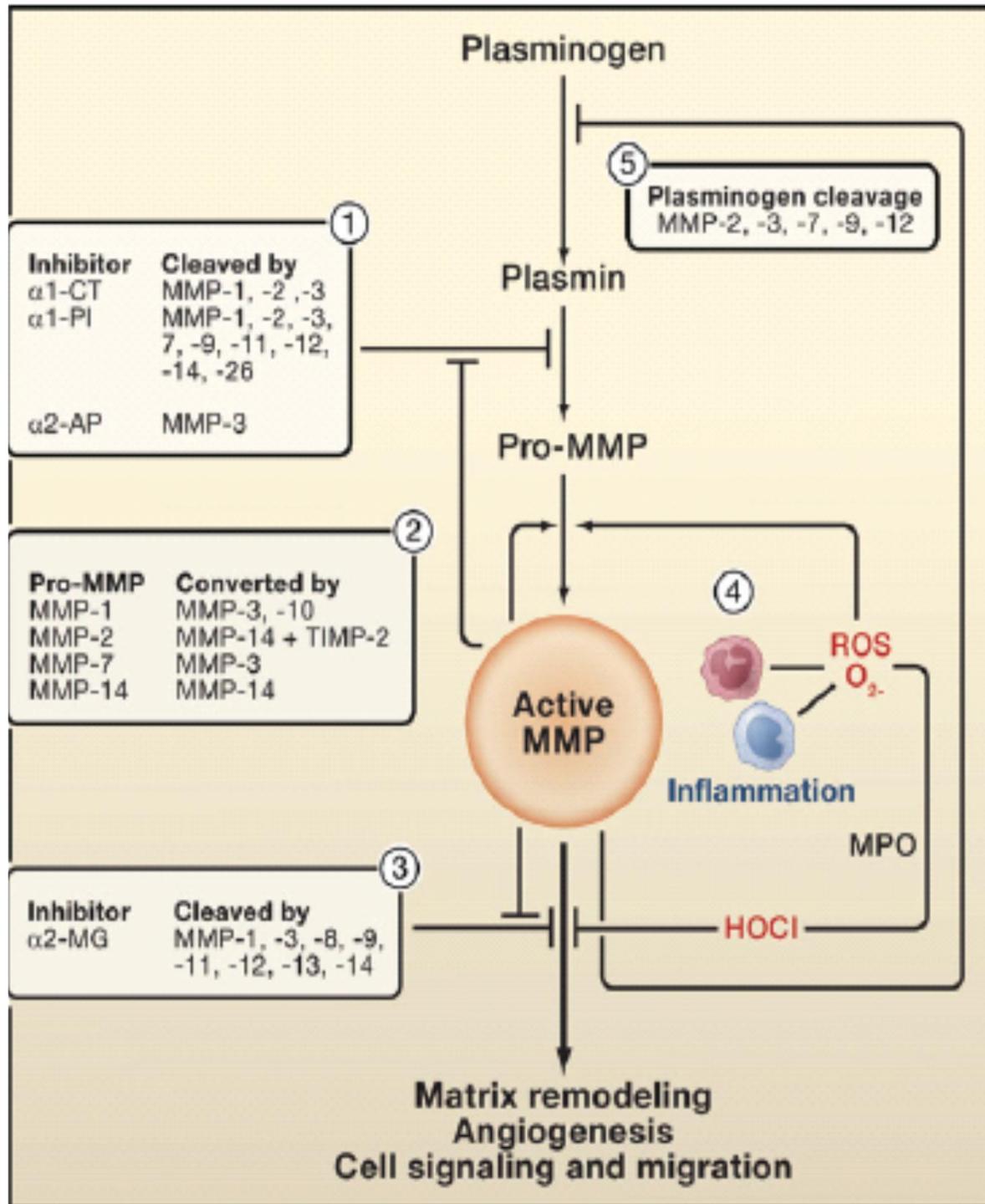
2!



Arg, Lys (NH_3^+)

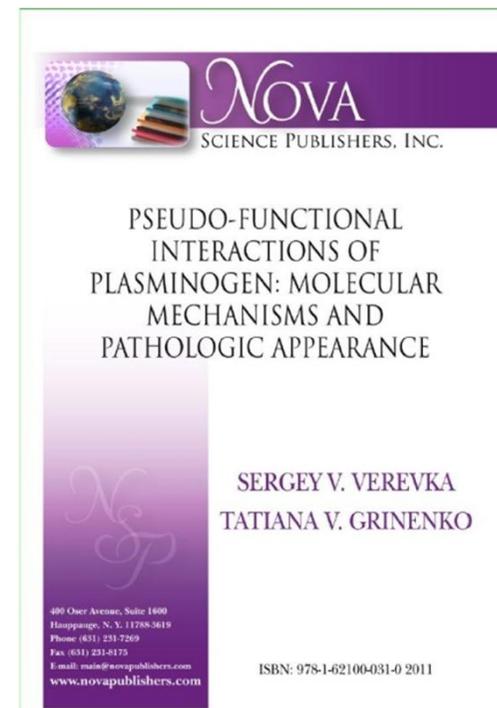
Asp, Glu (COO^-)

ТЕ ЖЕ САМЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ОБЕСПЕЧИВАЮТ ОБРАЗОВАНИЕ НА ПОВЕРХНОСТИ КЛЕТОК ДИПОЛЬНЫХ ПАР, ЭФФЕКТИВНО СВЯЗВАЕМЫХ ПЛАЗМИНОГЕНА, ЕГО АКТИВАЦИЮ В ПЛАЗМИН И ЗАЩИТУ ОТ ИНАКТИВАЦИИ ЦИРКУЛИРУЮЩИМИ В КРОВООБРАЩЕНИИ ИНГИБИТОРАМИ

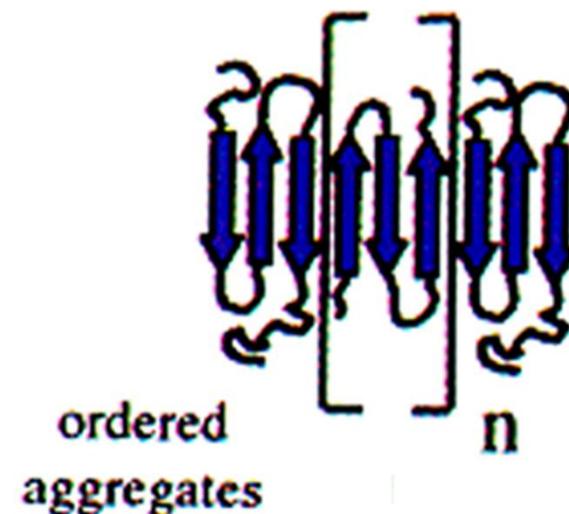
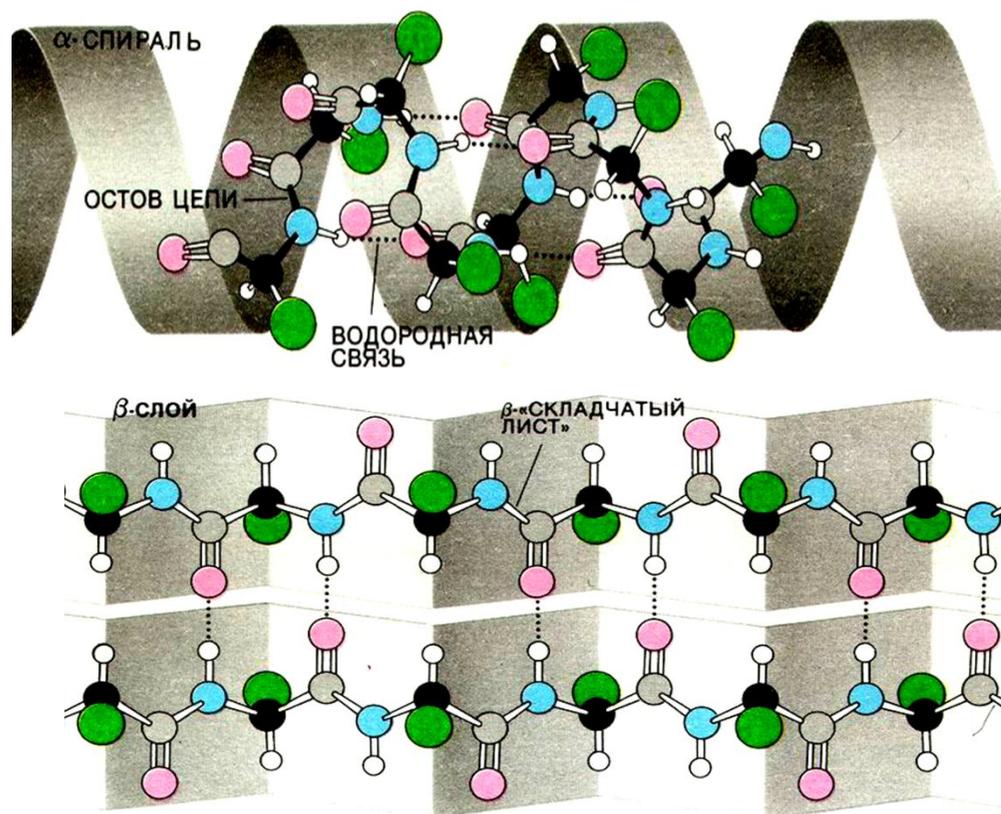


ТЕМ САМЫМ ЗАПУСКАЕТСЯ
КАСКАД ФУНКЦИОНАЛЬНО
НЕОБУСЛОВЛЕННОГО
ПРОТЕОЛИЗА –
НЕОТЪЕМЛЕМАЯ
СОСТАВЛЯЮЩАЯ
ОНКОЛОГИЧЕСКОГО
ПРОЦЕССА

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



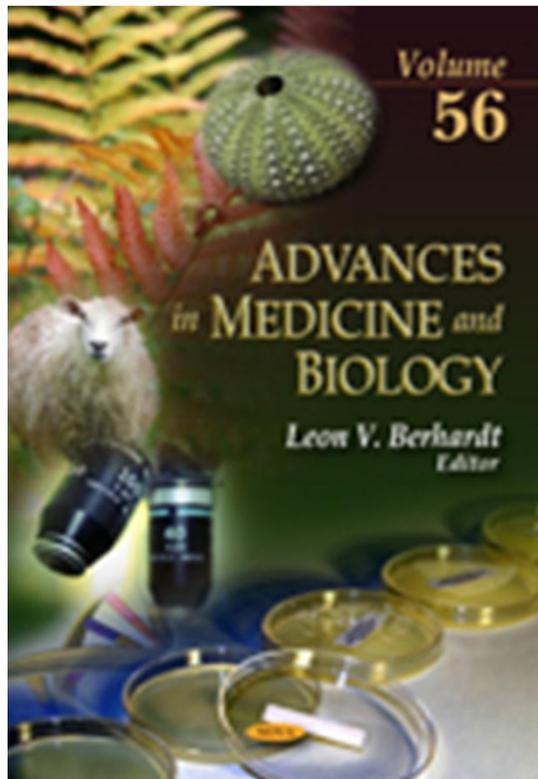
3! КОНФОРМАЦИОННАЯ ИНКОРПОРИРОВАННЫХ В МЕМБРАНУ БЕЛКОВ ИЗ α -СПИРАЛЕЙ В β -УКЛАДКУ



Lee C-C., Sun Y., Huang H.W. Membrane-mediated peptide conformation change from α -monomers to β -aggregates // *Biophys. J.* – 2010. – 98. – P.2236-2245.

NB 3: ОБРАЗУЮЩИЕСЯ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С КЛЕТОЧНЫМИ МЕМБРАНАМИ СТРУКТУРЫ АГРЕГИРУЮТ КАК МЕЖДУ СОБОЙ, ТАК И С ИНТЕГРАЛЬНЫМИ БЕЛКАМИ МЕМБРАН

ПОДОБНЫЕ АССОЦИАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ НЕ ТОЛЬКО МЕНЯЮТ ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЕМБРАН, НО И ПРИВОДЯТ К НАРУШЕНИЮ НОРМАЛЬНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МЕМБРАННЫХ БЕЛКОВ



Chapter 7

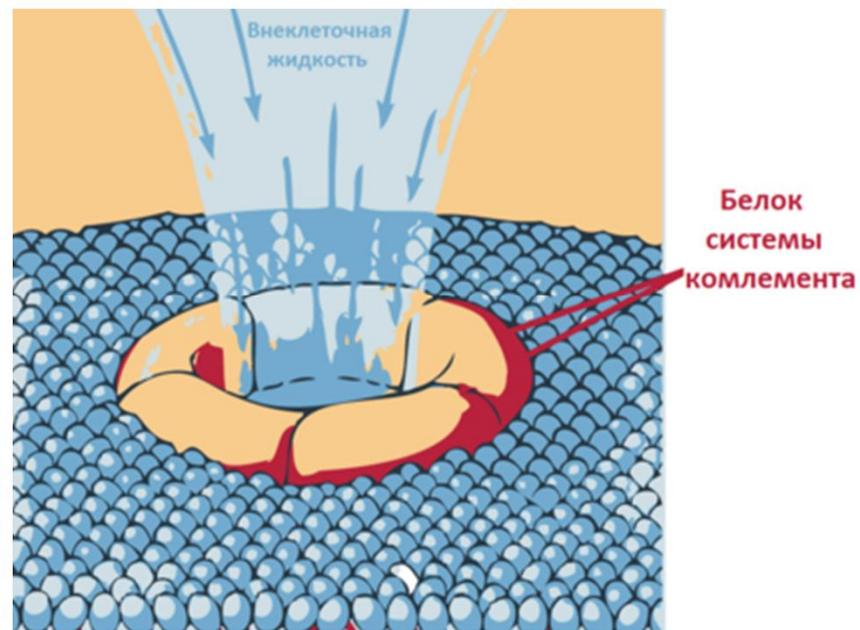
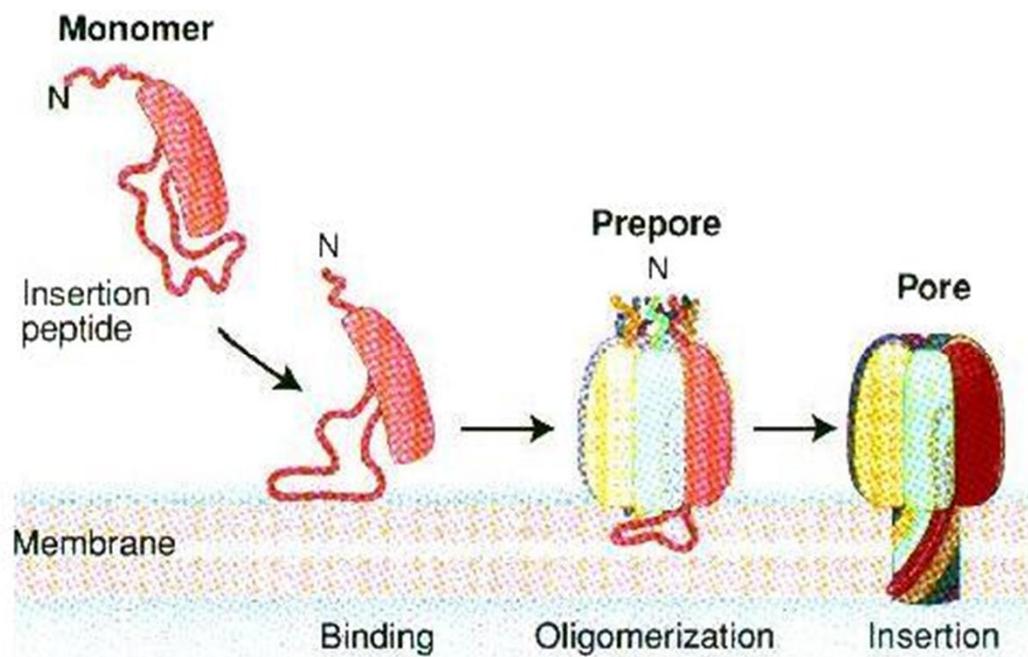
Peptide Contamination of Cell Membranes in Etiology of Chronic Noninfectious Diseases

Sergey V. Verevka

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

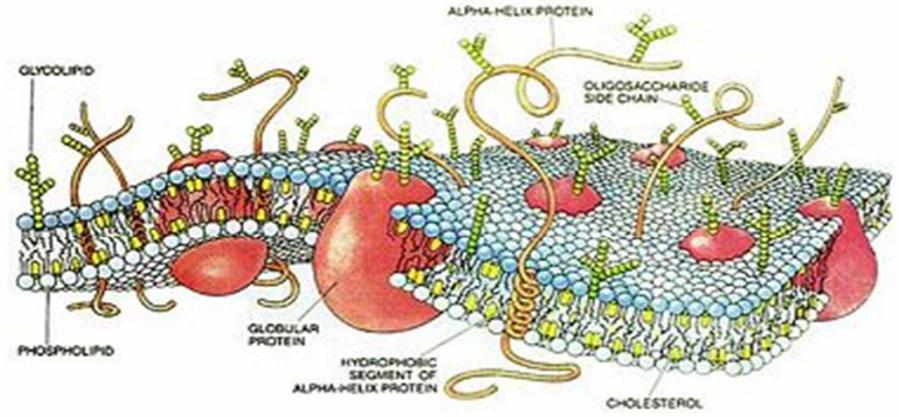
Abstract

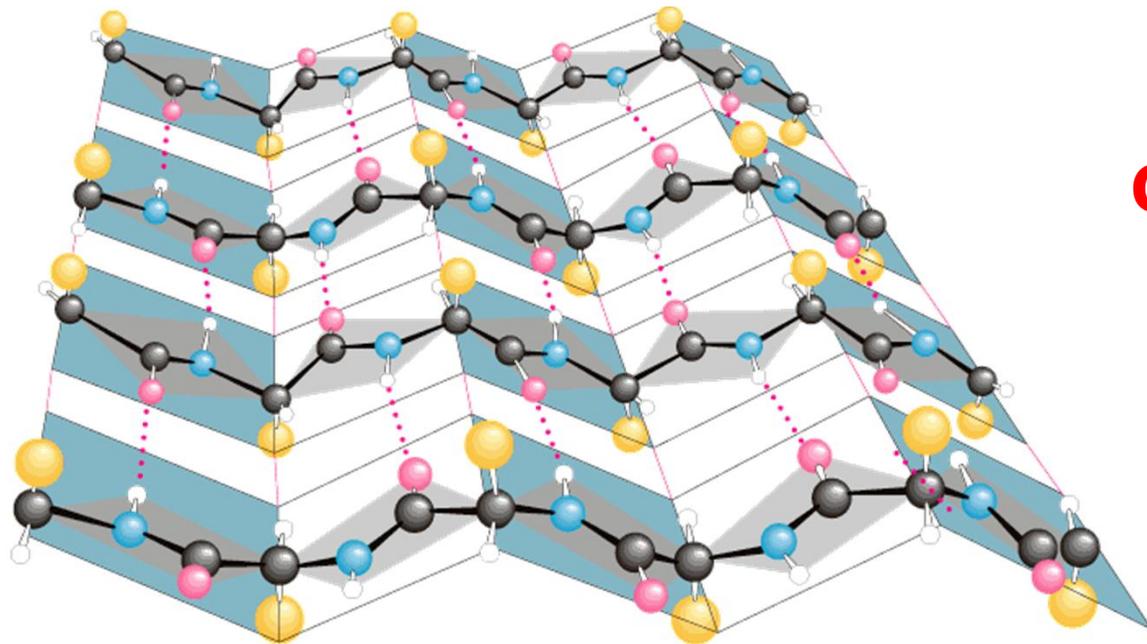
Synchronism in spreading of chronic noninfectious diseases let us suggest the existence of common etiologic factors, leading to the development of a wide circle of derangements, which seem not to be related. It is known, that clinic aspect of the most diseases is in correspondence with the triggered complex of molecular and cellular disruptions. The last ones have different degree of visualization. Some disruptions are clearly marked meanwhile the other ones need more or less complicated observation. Third ones can be only defined using the knowledge of underlying molecular processes. In this paper we have tried to evaluate functional importance of such pathological factor as peptide contamination of cell membranes. Appropriateness of peptide interaction with phospholipid bilayer of cell membranes and properties of the formed structures allow make a suggestion about important or key role of the protein and peptide components of metabolic intoxication in etiology of chronic noninfectious diseases.



From Engelma (1996) *Science* 274:1850. Illustration by K. Sutliff. © 1996 A.A.A.S.

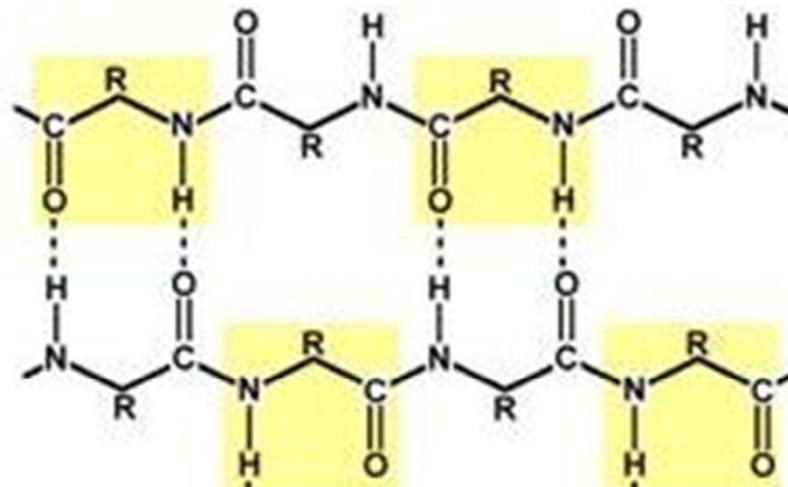
Клеточная мембрана





СТРУКТУРА СОВСЕМ ОСОБЕННОГО СВОЙСТВА

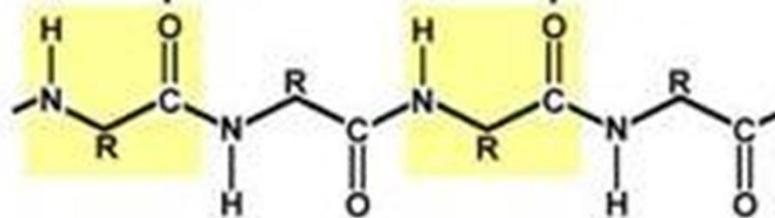
Антипараллельная
ориентация цепей



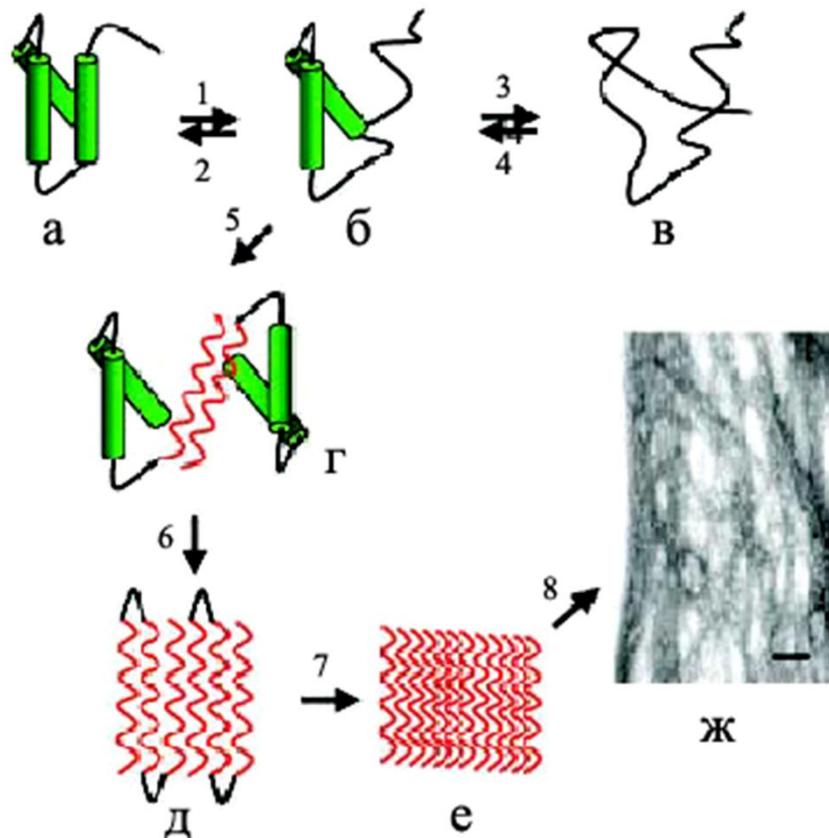
← Направление цепи

→ Направление цепи

Параллельная
ориентация цепей



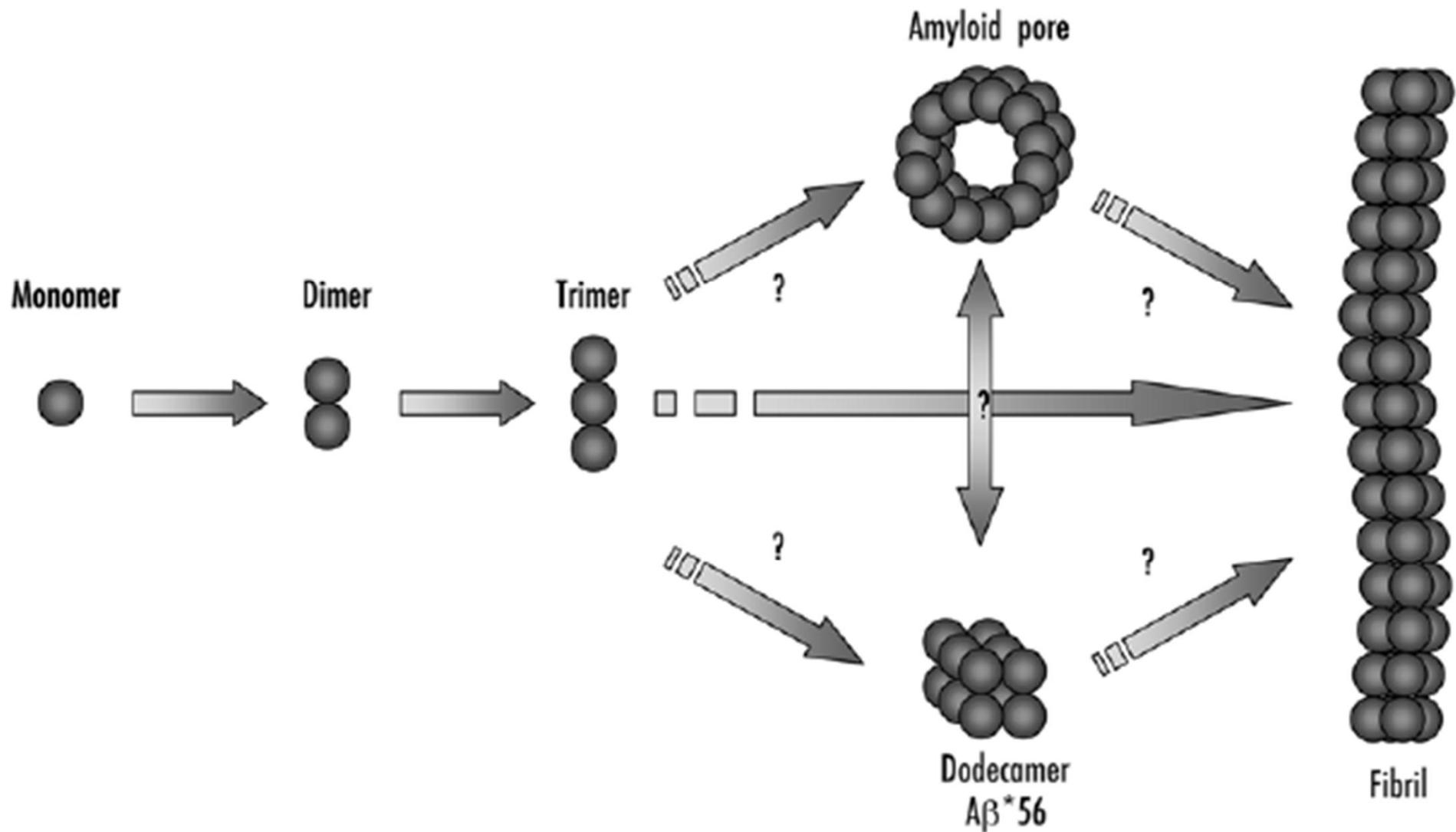
→ Направление цепи



ТРАДИЦИОННАЯ СХЕМА ФОРМИРОВАНИЯ АМИЛОИДНЫХ ФИБРИЛЛ

(а) – нативная структура белка, (б) – промежуточное состояние, при котором часть полипептидной цепи находится в ненативной конформации, (в) – полностью развернутое состояние, (г) – образование внутримолекулярного β -слоя с последующей олигомеризацией белка (д), образование протофибрилл (е) и формирование зрелых фибрилл (ж).

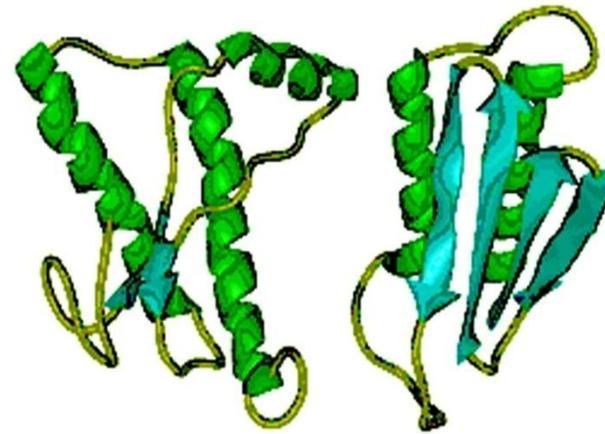
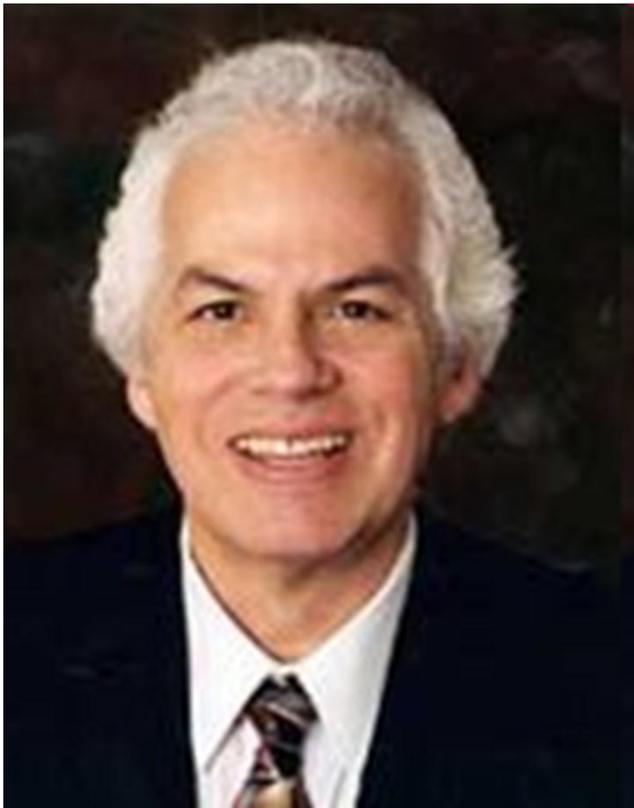
**НИЗКИЙ УРОВЕНЬ СВОБОДНОЙ ЭНЕРГИИ β -УКЛАДКИ
ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЕЕ ВЫСОКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ И
РОСТ ЗА СЧЕТ СОБЦЦИИ И КОНФОРМАЦИОННОЙ
ПЕРЕСТРОЙКИ РАСТВОРЕННЫХ БЕЛКОВ**



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

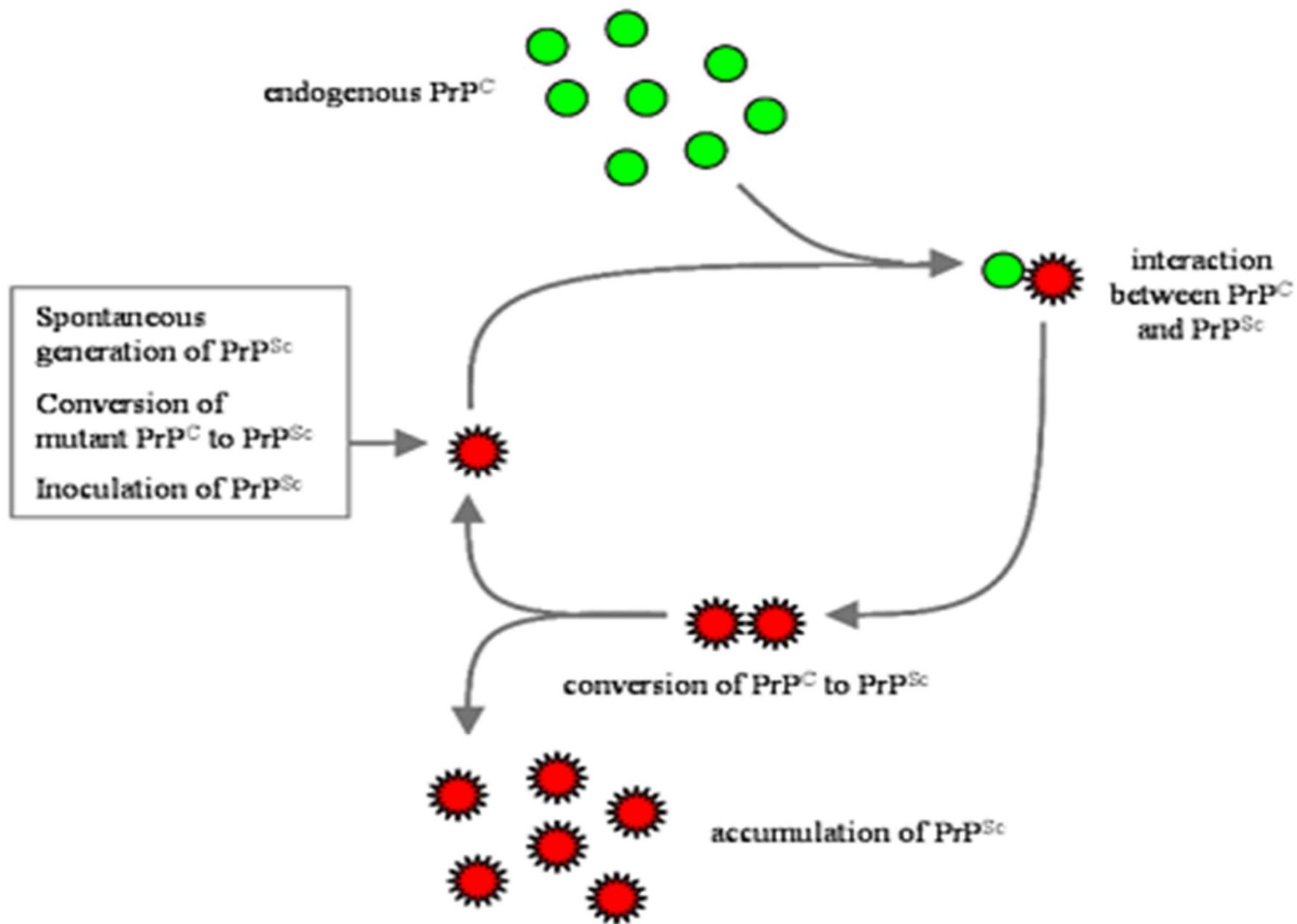
Стенли Бен ПРУЗИНЕР

Нобелевская премия по физиологии и медицине 1997 года
“За открытие прионов – нового биологического
принципа инфекции”



Нормальная и патогенная изоформы
прионового белка

NB 4: Структурные свойства
патогенной изоформы полностью
соответствуют белкам, подвергшихся
мембранному фолдингу



“БЕЛЫЕ ПЯТНА” ПРИОНОВОЙ ГИПОТЕЗЫ:

- Невоспроизводимость патологической формы в условиях *in vitro*;**
- Существование минимальной инфекционной дозы;**
- Существование линий (strains) болезни, способных к переходу друг в друга при повторных инфекционных пассажах;**
- Существование межвидового барьера.**



ПРИОНАМ НЕОБХОДИМ ПРОТЕИН X

А В ЭТО САМОЕ ВРЕМЯ:

- - Доказано обретение патогенной формой белка протеиназоустойчивости и патогенных свойств только после включения в наружную клеточную мембрану;
- - Обнаружена способность патогенной формы прионов ко взаимодействию с дипольными лизин-связывающими участками плазминогена;
- - Показано блокирование патогенной формой прионов протеасомного комплекса;
- - Экспериментально доказана возможность индуцированного формирования патогенной формы без исходного инфекционного материала;
- - Экспериментально показана возможность искусственного переноса амилоидоза болезнью Альцгеймера;

Поймать черного кота в темной комнате очень сложно. Особенно если его там нет.

Дэн Сяопин



Frustra fit per plura quod potest fieri per pauciora



Амилоидоз (амилоидная дистрофия) — нарушение белкового обмена, сопровождающееся образованием и отложением в тканях специфического белково-полисахаридного комплекса - амилоида

Согласно принятой классификации (Мягкова, 2000), существуют следующие формы амилоидозов:

- ПЕРВИЧНЫЙ – возникает из-за невыясненных причин;
- ВТОРИЧНЫЙ, или обретенный – рассматривается как осложнение при хронических заболеваниях, связанных с распадом тканей (туберкулез, бронхоэктатическая болезнь, хронический остеомиелит и многие другие);
- НАСЛЕДСТВЕННЫЙ (генетический, семейный) – врожденное нарушение обмена белков;
- СТАРЧЕСКИЙ.

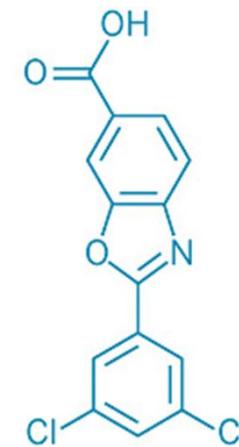
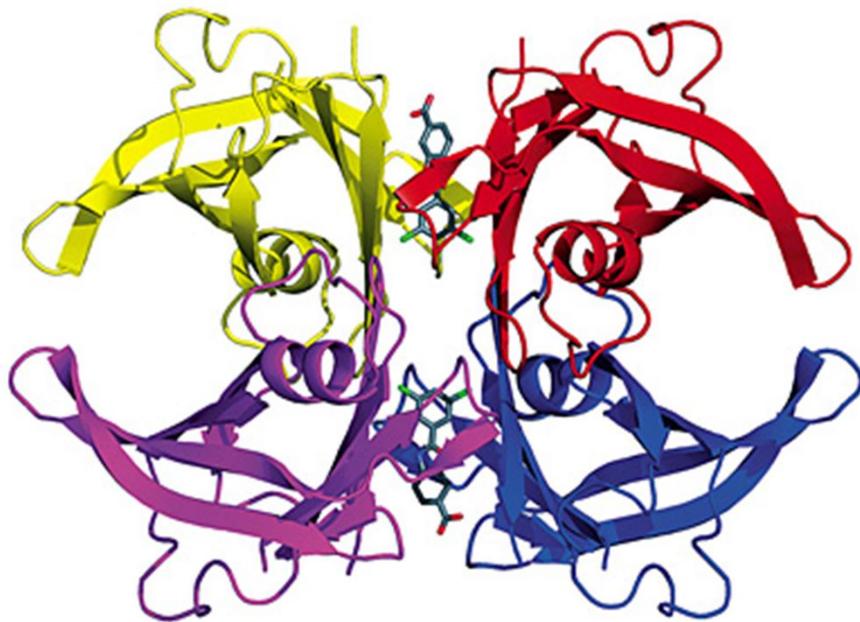
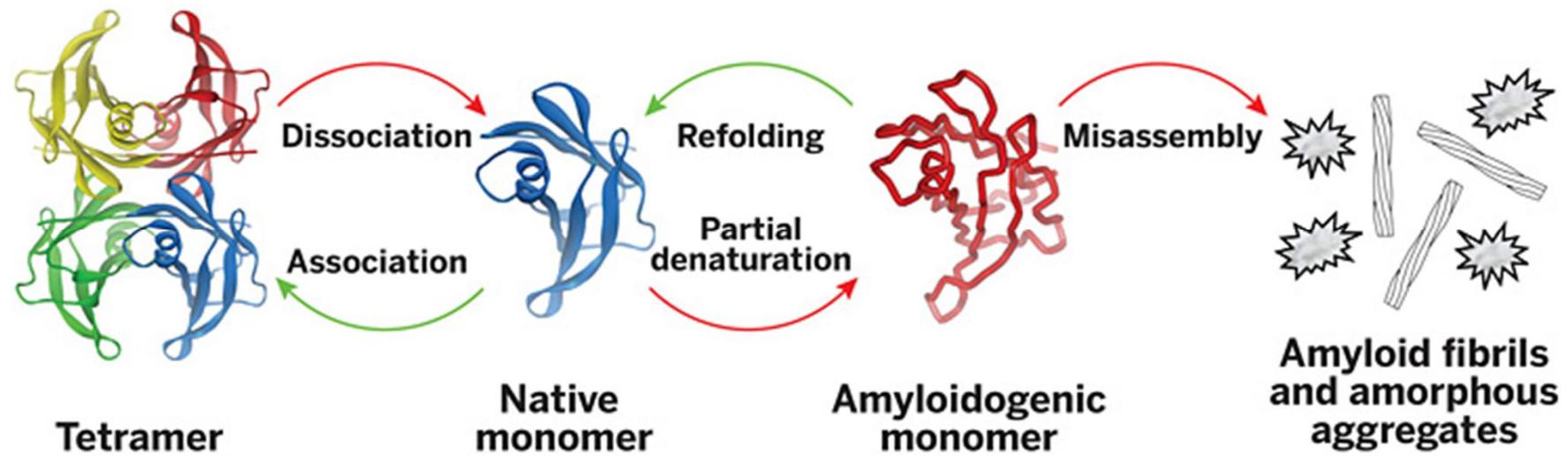
В ТО ЖЕ ВРЕМЯ АМИЛОИДОЗЫ РАЗДЕЛЯЮТ НА СИСТЕМНЫЕ И ЛОКАЛЬНЫЕ.

Table 1. Amyloid fibril proteins and their precursors in humans

Amyloid protein	Precursor	Systemic (S) or localized (L)	Syndrome or involved tissues
AL	Immunoglobulin light chain	S, L	Primary myeloma-associated
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	Primary myeloma-associated
ATTR	Transthyretin	S	Familial Senile systemic
		L?	Tenosynovium
A β 2M	β 2-microglobulin	S	Hemodialysis
		L?	Joints
AA	(Apo)serum AA	S	Secondary, reactive
AApoA1	Apolipoprotein A1	S	Familial
		L	Aortic
AApoA11	Apolipoprotein A11	S	Familial
AGel	Gelsolin	S	Familial
ALys	Lysozyme	S	Familial
AFib	Fibrinogen α -chain	S	Familial
ACys	Cystatin C	S	Familial
ABri*	ABriPP	L, S?	Familial dementia, British
ADan*	ADanPP	L	<i>Familial dementia, Danish</i>
A β	A β protein precursor (A β PP)	L	Alzheimer disease, aging
APrP	Prion protein	L	Spongiform encephalopathies
ACal	(Pro)calcitonin	L	C-cell thyroid tumors
AIAPP	Islet amyloid polypeptide	L	Islets of Langerhans Insulinomas
AANF	Atrial natriuretic factor	L	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	Aging pituitary Prolactinomas
Alns	Insulin	L	Iatrogenic
AMed	Lactadherin	L	Senile aortic, media
AKer	Kerato-epithelin	L	Cornea, familial
A(<i>tbn</i>) [†]	<i>tbn</i> [†]	L	<i>Pindborg tumors</i>
ALac	Lactoferrin	L	<i>Cornea, familial</i>

Table 1. Human amyloid (or aggregate) proteins and their associated diseases

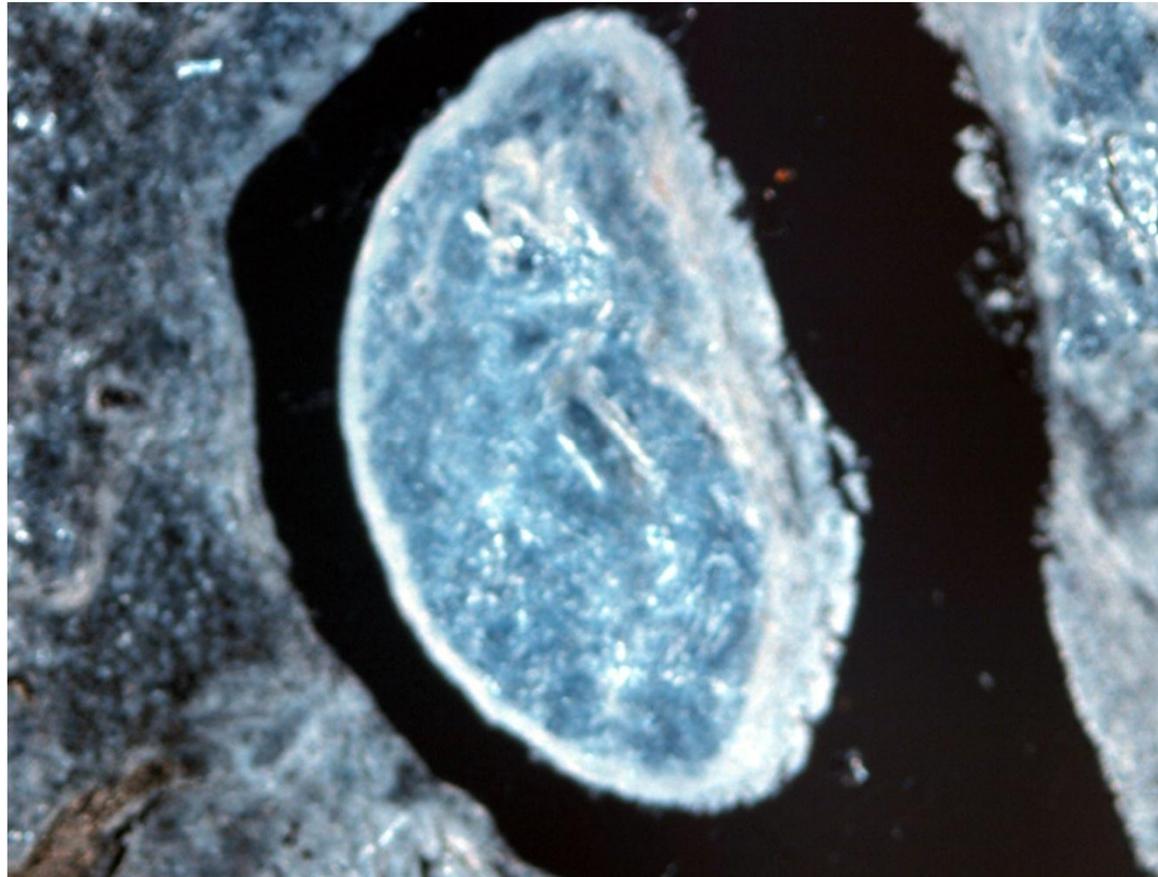
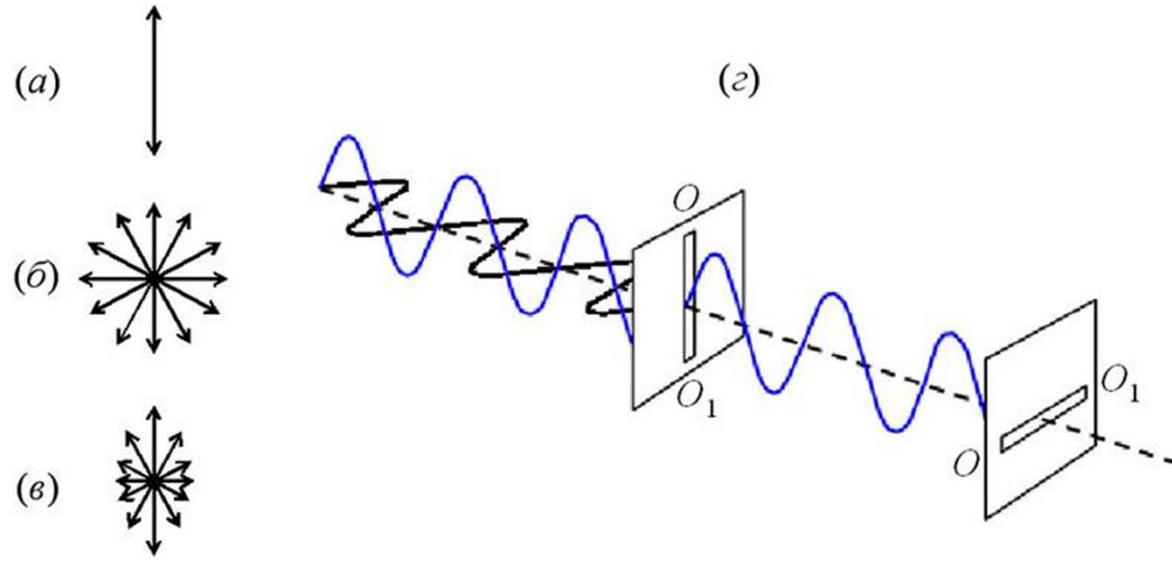
Function	Protein	Associated disease
Transport molecules	Serum amyloid protein A	Secondary systemic amyloidosis
	Apolipoprotein A-I	Familial amyloid polyneuropathy Type II
	Apolipoprotein A-II	Familial amyloid polyneuropathy Type III
	Transthyretin	Familial amyloid polyneuropathy Type I
	Lactoferrin	Corneal amyloidosis
Coagulation factors	Fibrinogen	Fibrinogen amyloidosis
Enzymes	Lysozyme	Lysozyme amyloidosis
Cytoskeletal proteins	Keratin	Cutaneous amyloidosis
	Tau	Alzheimer's disease, frontotemporal dementia
Hormones	Amylin	Type II diabetes
	Calcitonin	Medullary carcinoma of the thyroid
	Prolactin	Aging pituitary prolactinomas
	Insulin	Insulin-related amyloid
	Atrial natriuretic factor	Atrial amyloidosis
Regulatory proteins	Gelsolin	Finnish hereditary amyloidosis
Protease inhibitors	Cystatin C	Icelandic hereditary cerebral amyloid angiopathy
Immune system-related	Immunoglobulin light chains (κ and λ)	Primary systemic amyloidosis, amyloidosis associated with multiple myeloma
	Immunoglobulin heavy chain	Primary systemic amyloidosis
	β 2-Microglobulin	Hemodialysis-related amyloidosis
Cell-adhesion molecules	Kerato-epithelin	Corneal dystrophy
Unknown function	Lactadherin (Medin)	Aortic medial amyloidosis
	Amyloid- β	Alzheimer's disease, cerebral amyloid angiopathy
	Prion protein	Spongiform encephalopathies
	Amyloid British	British familial dementia
	Amyloid Danish	Danish familial dementia
	α -Synuclein	Parkinson's disease



Tafamidis

Borman S.A. Attacking amyloids. Efforts to deter protein misfolding yield promising drug candidates for degenerative diseases // Science & Technology. – 2010. – 88, N 4. – P.30-32.

1



2

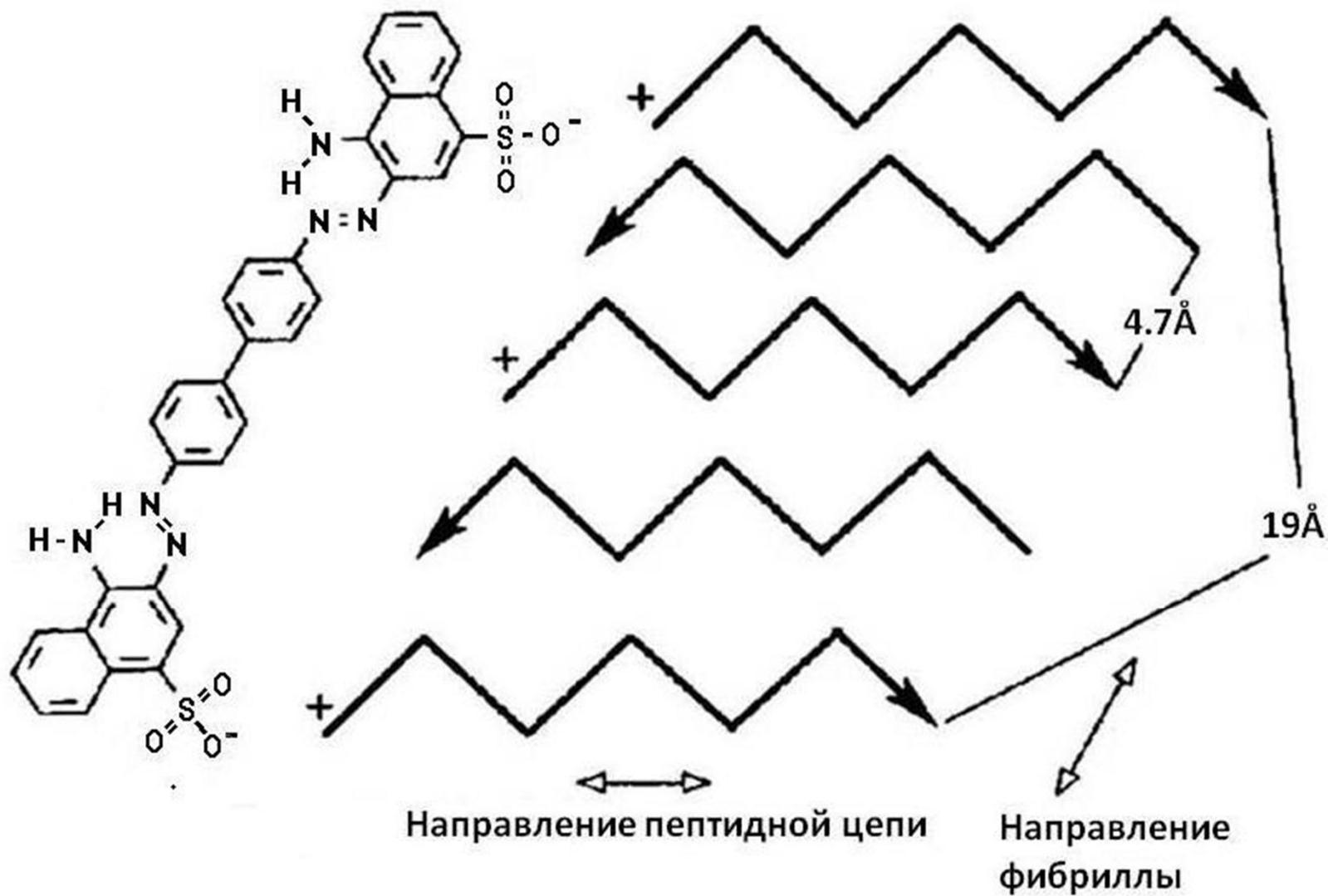
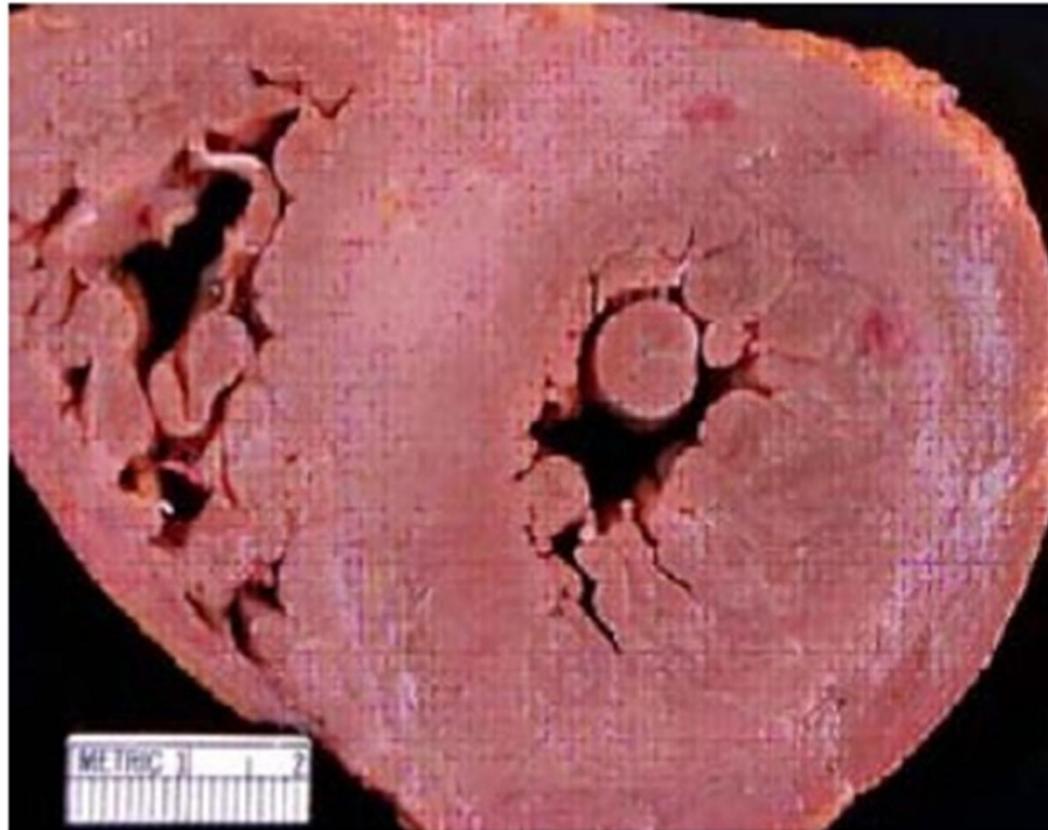
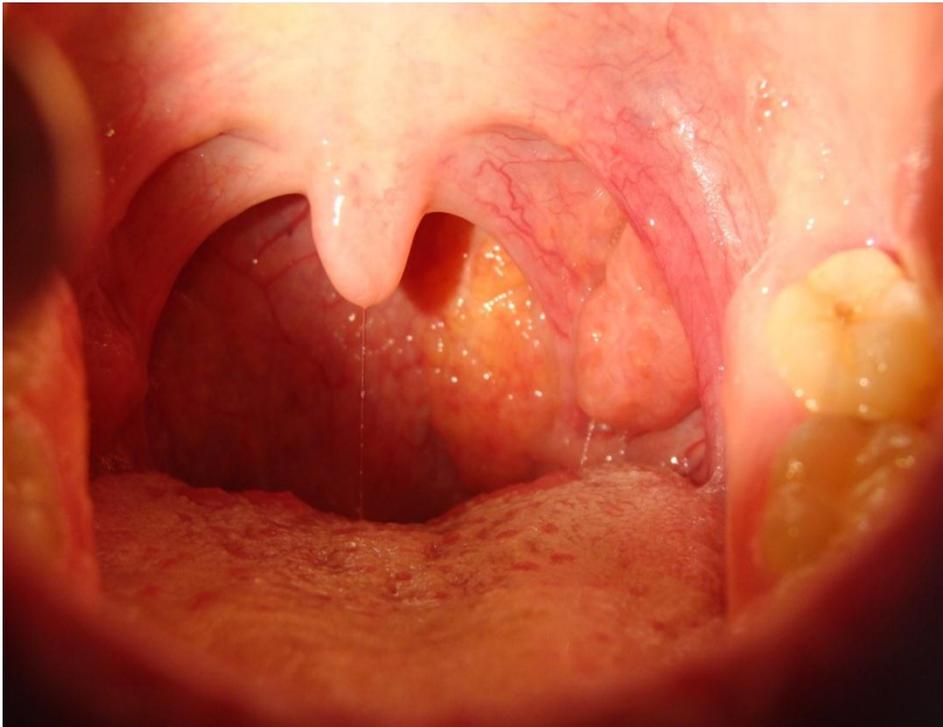


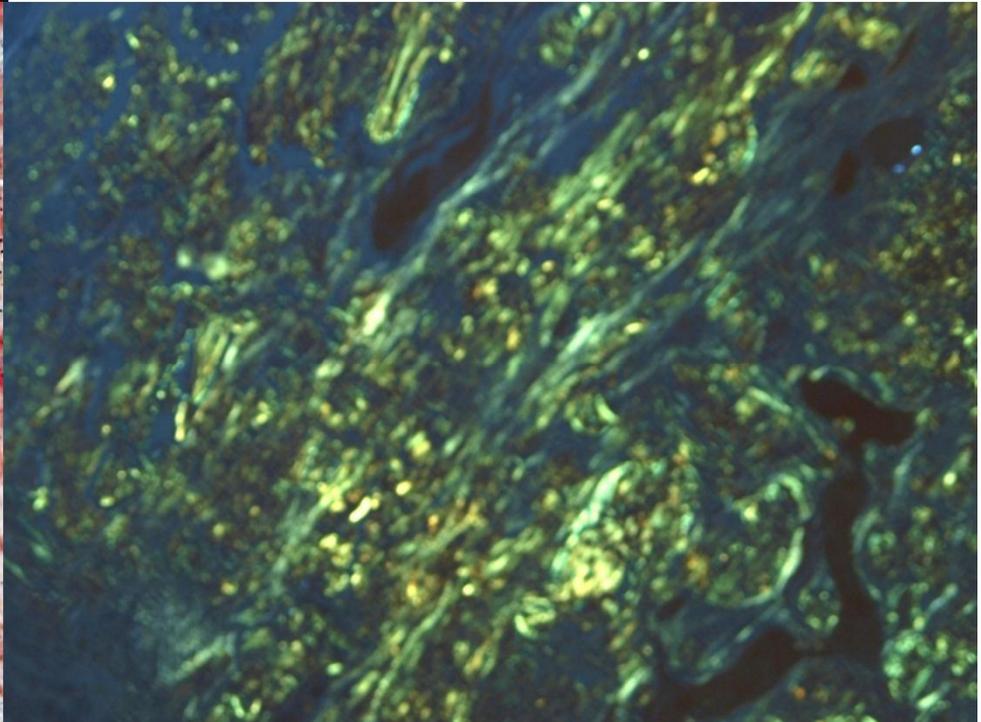
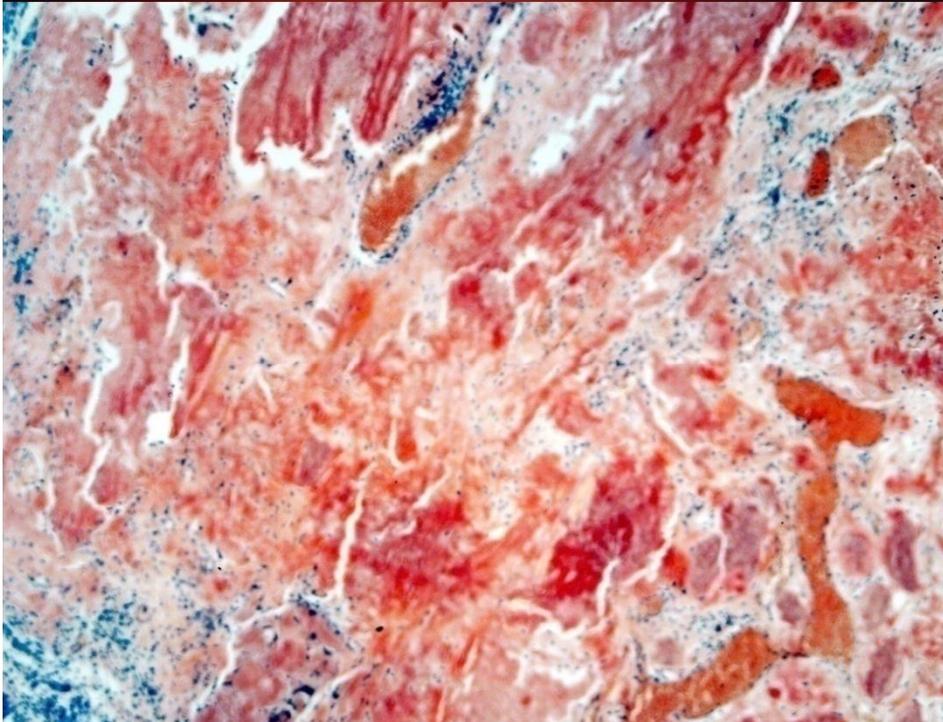
СХЕМА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КОНГО КРАСНОГО
С β -СКЛАДЧАТОЙ СТРУКТУРОЙ

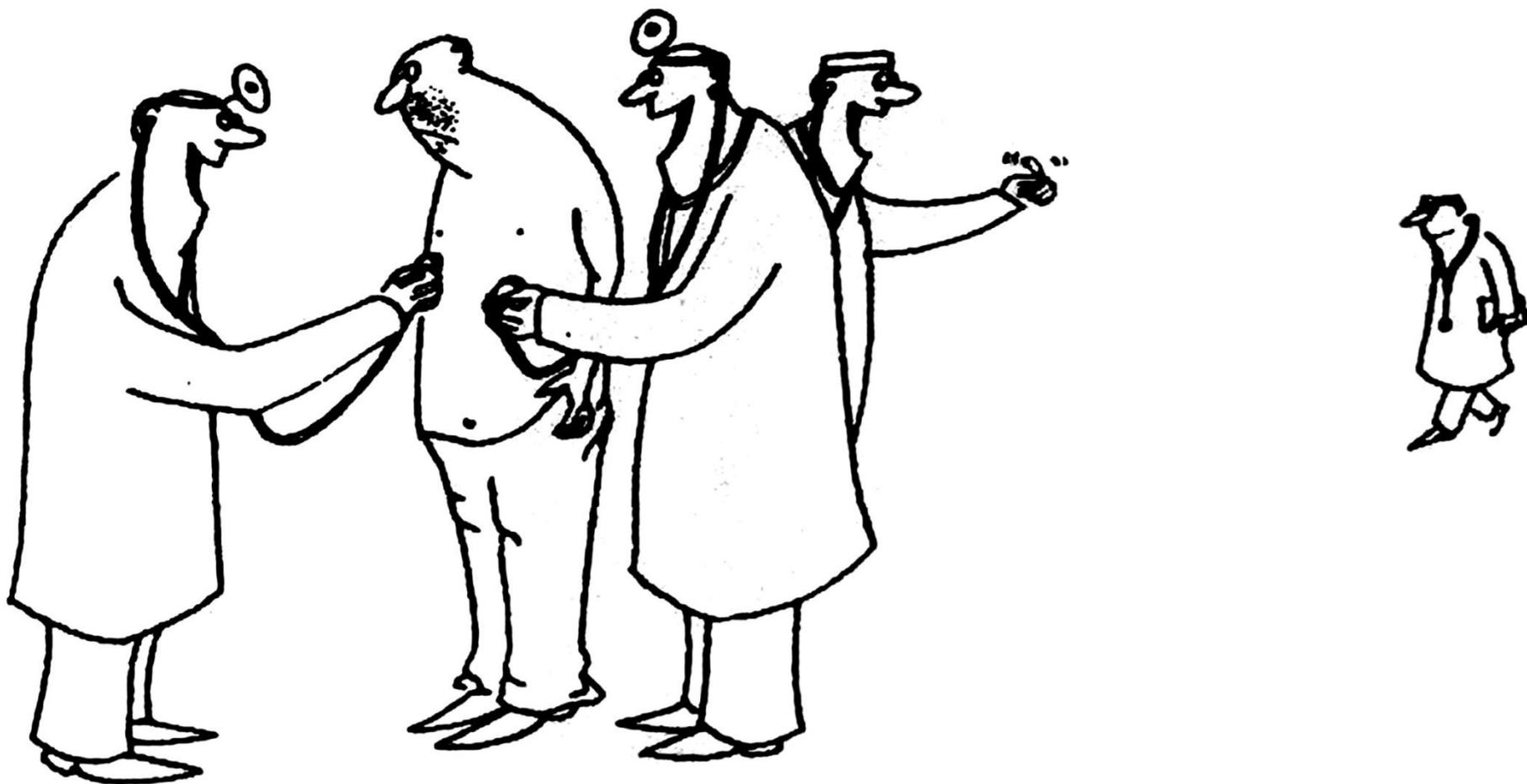


**An autopsy specimen that demonstrates cardiac amyloid.
Note the dramatic thickening of the interventricular
septum (normal is 10 mm).
(Gertz M.A. I don't know how to treat amyloidosis
// Blood. – 2010. – 116: 507-508.)**



**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.**

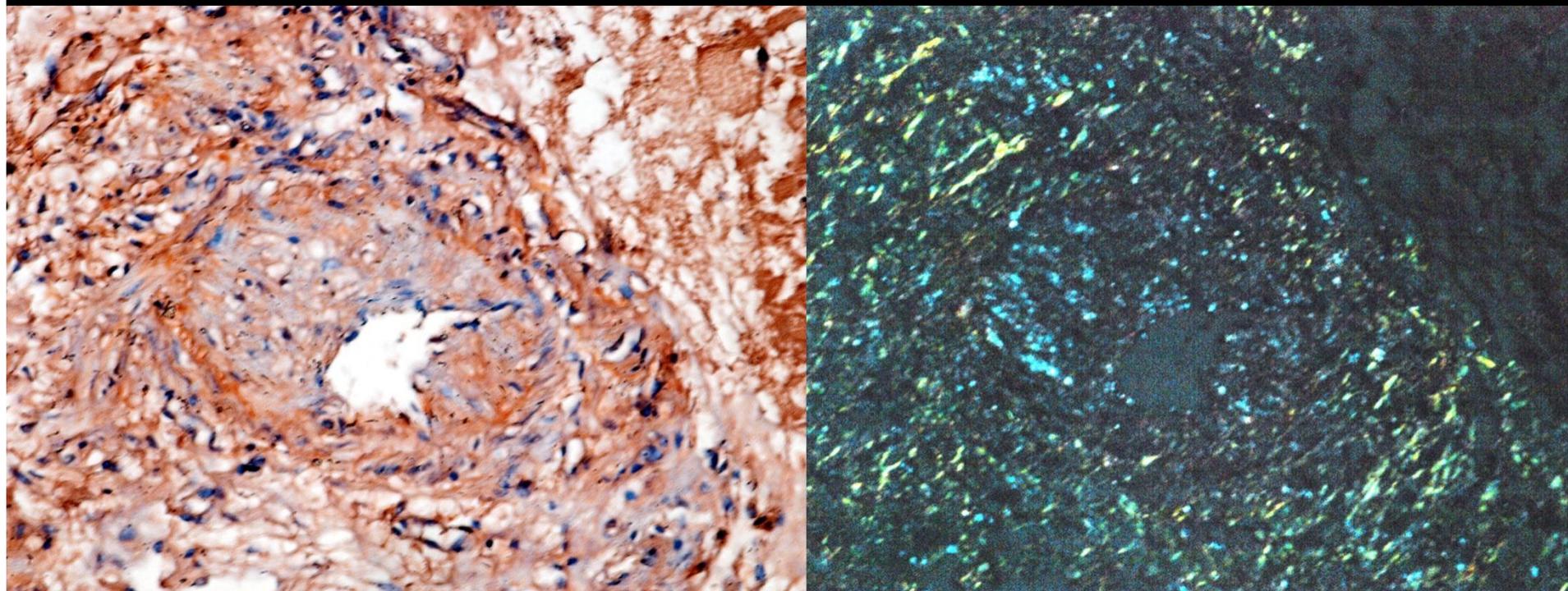


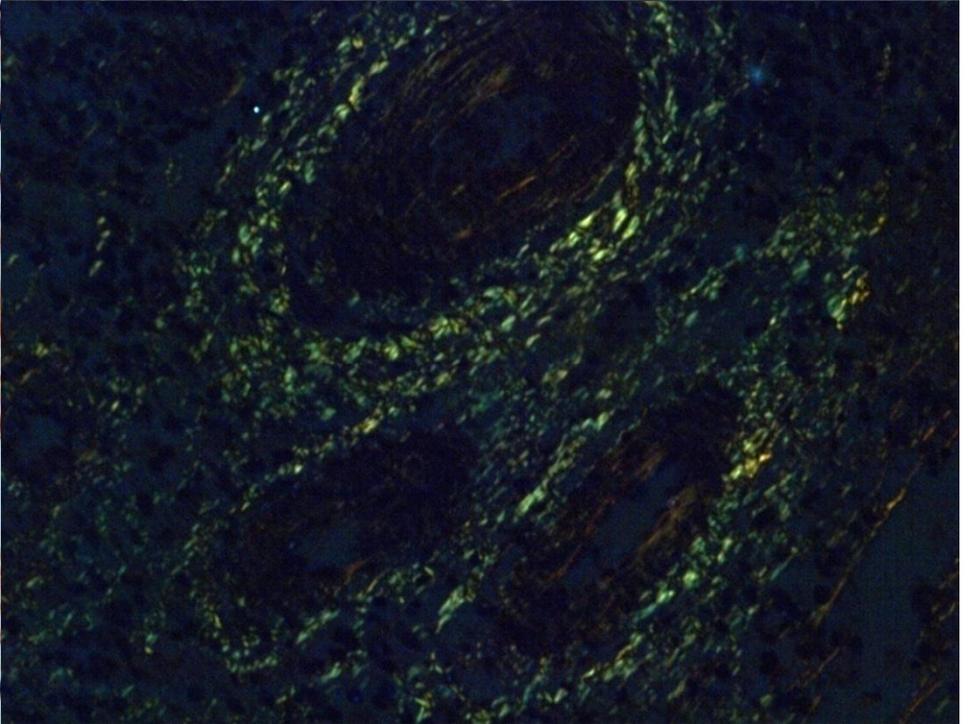
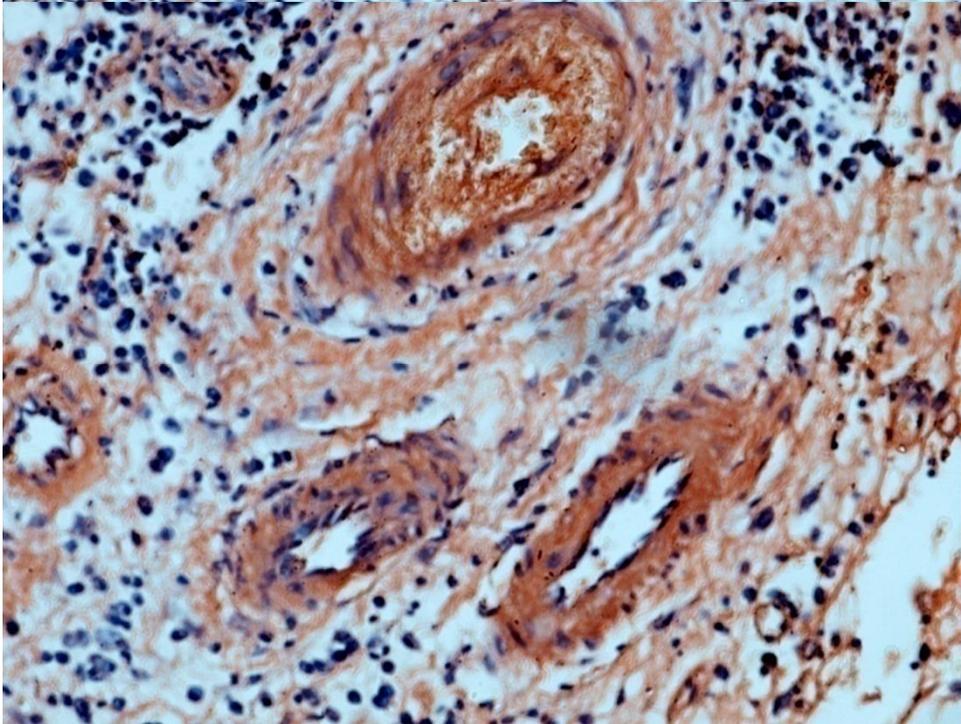
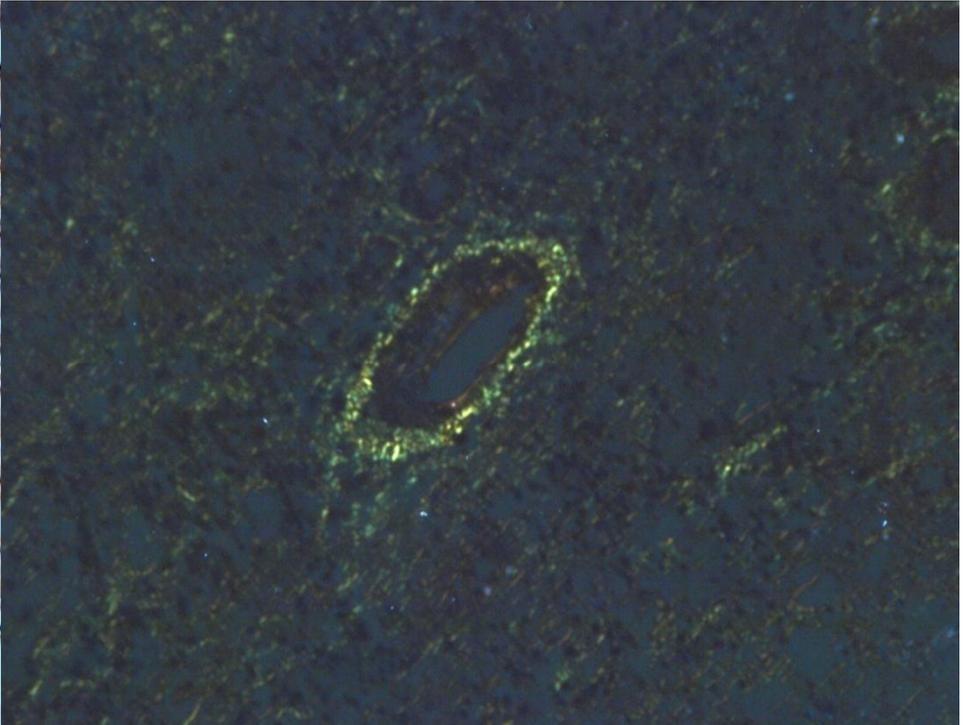
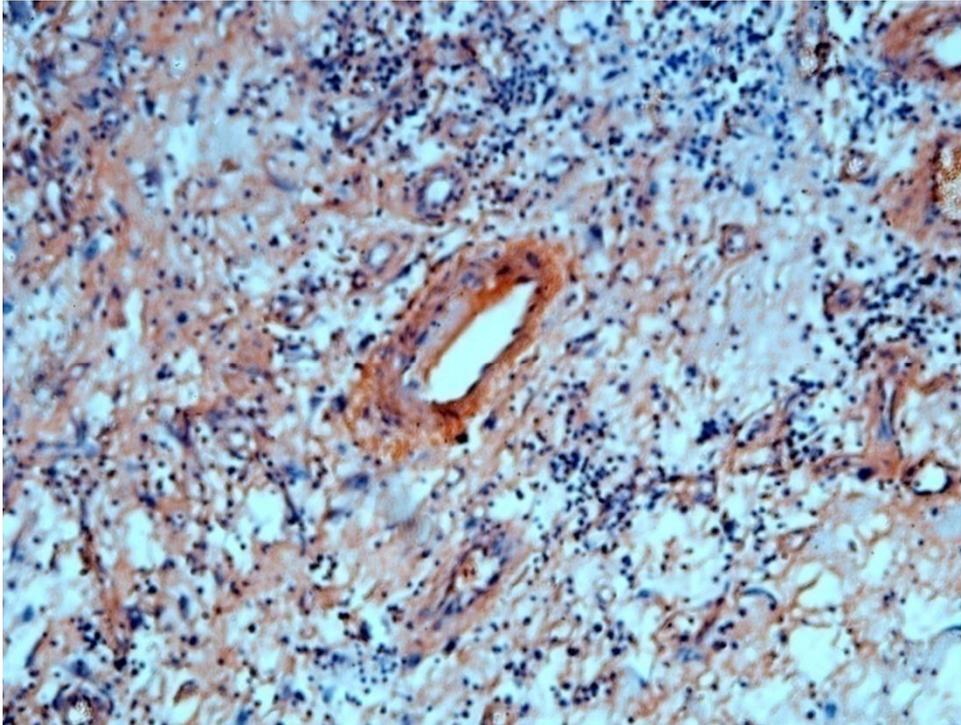


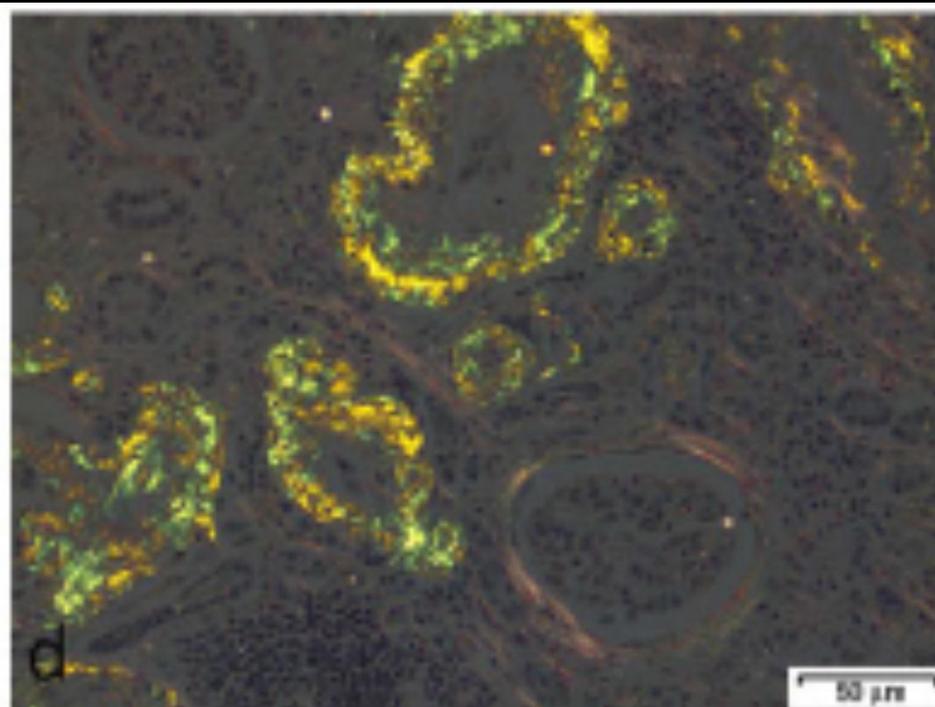
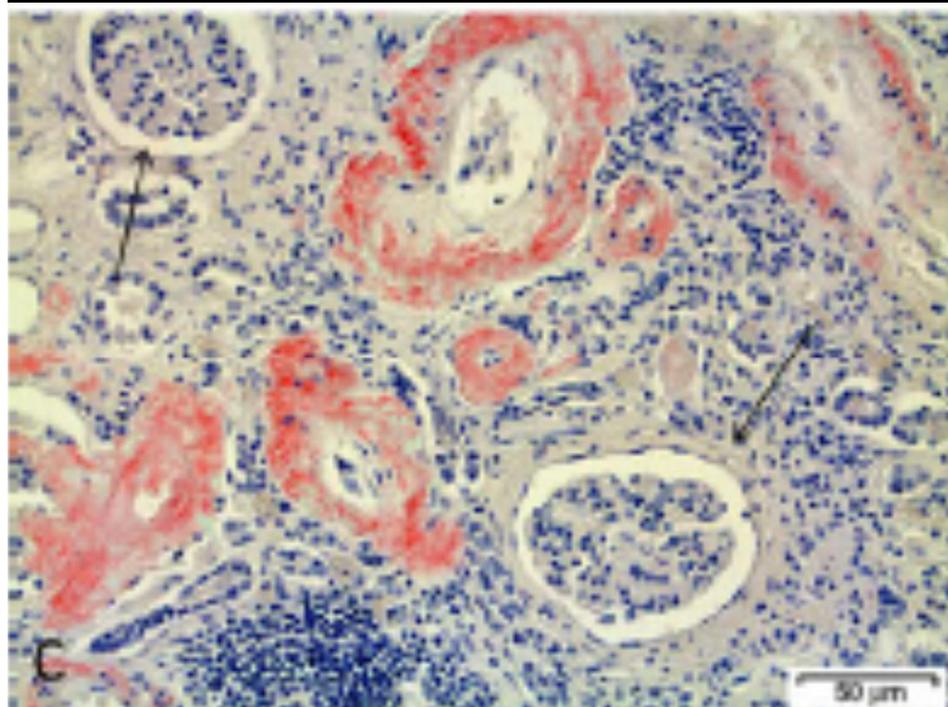
МОНАХ-ФРАНЦИСКАНЕЦ НЕ БЫЛ БЫ МОНАХОМ-ФРАНЦИСКАНЦЕМ,
ЕСЛИ БЫ ВИДЕЛ НЕ ТО, ЧТО ЕМУ ПРЕДПИСАНО ВИДЕТЬ

Умберто Эко

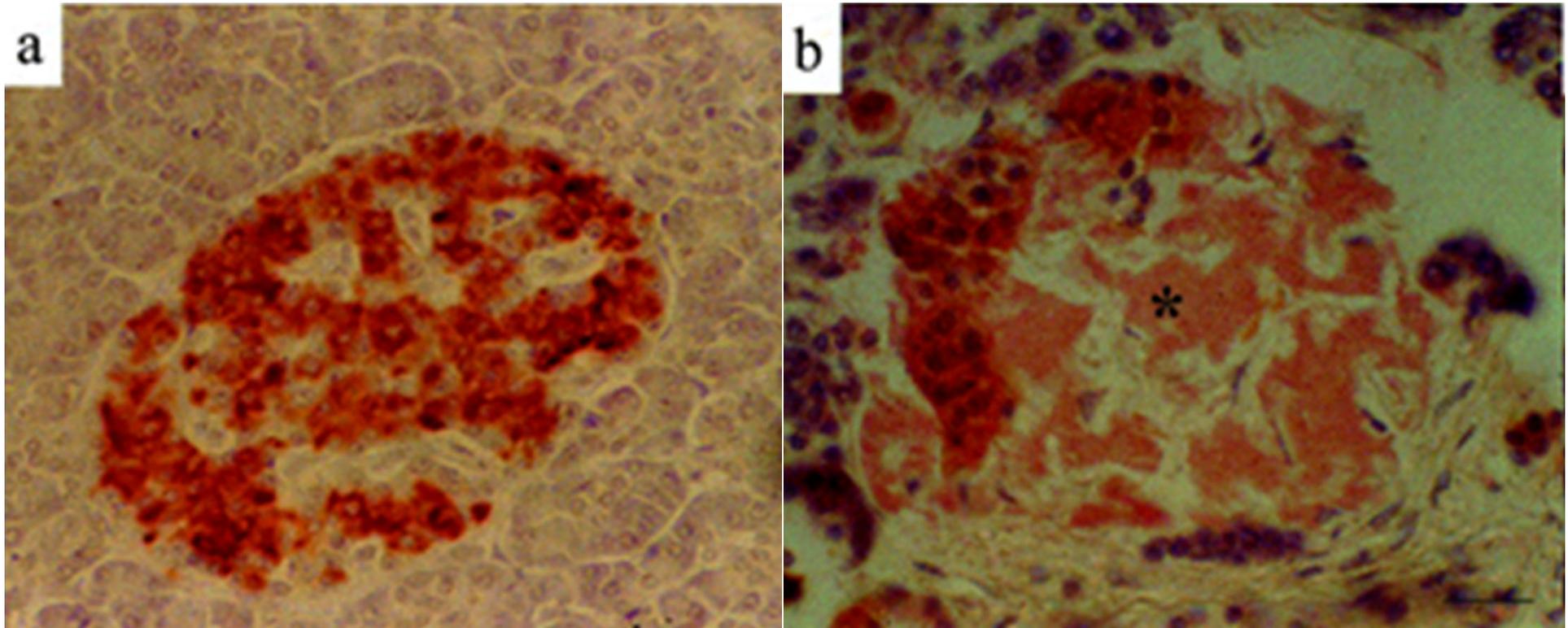
**ЕСЛИ ОБРАЗОВАНИЕ БЕЛКОВЫХ β -АГРЕГАТОВ
ЯВЛЯЕТСЯ ЗАКОНОМЕРНЫМ СЛЕДСТВИЕМ
НАРУШЕНИЯ ПРОЦЕССОВ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ С
ОБРАЗОВАНИЕМ СТРУКТУРНО УЩЕРБНЫХ БЕЛКОВ,
ТО НЕ СТОИТ ЛИ ПРОВЕРИТЬ ПРИСУТСТВИЕ
 β -СТРУКТУР В ПАТОЛОГИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННЫХ
ТКАНЯХ САМОГО РАЗНООБРАЗНОГО ЭТИОГЕНЕЗА?**







СОСУДИТАЯ ФОРМА АМИЛОИДОЗА ПОЧЕК, ОКРАШЕННЫХ КОНГО КРАСНЫМ В ОБЫЧНОМ (СЛЕВА) И В ПОЛЯРИЗОВАННОМ СВЕТЛЕ (СПРАВА)

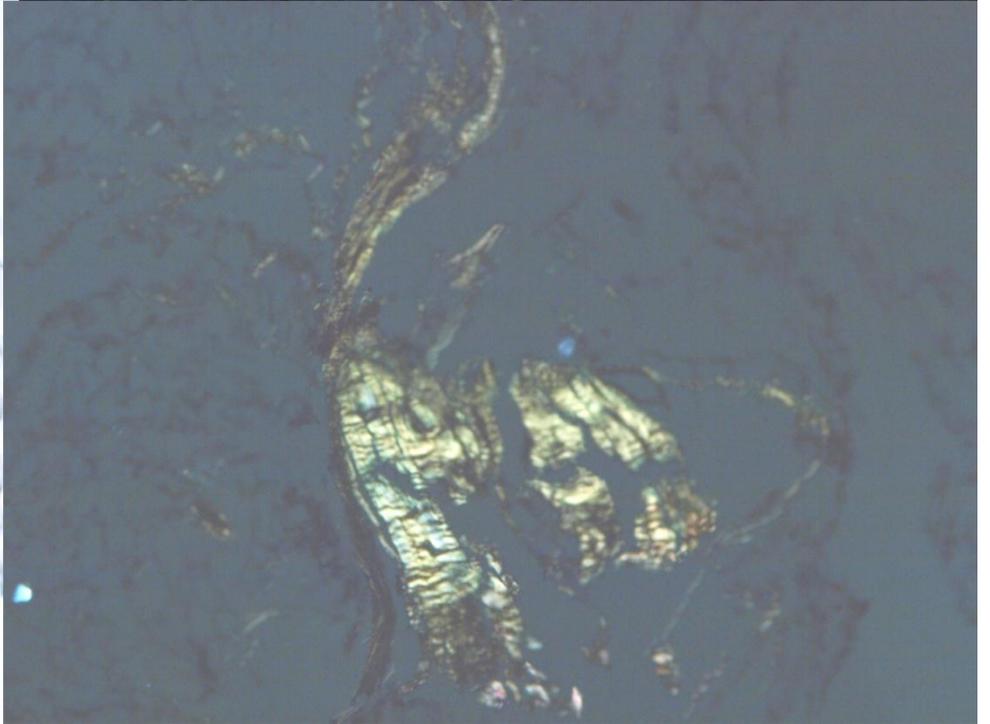
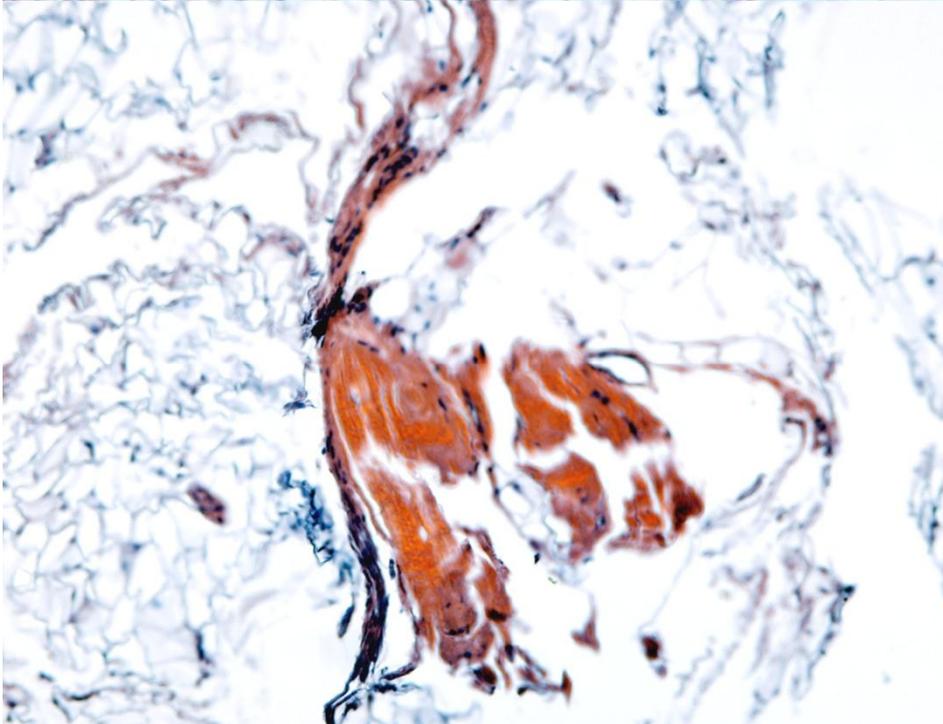
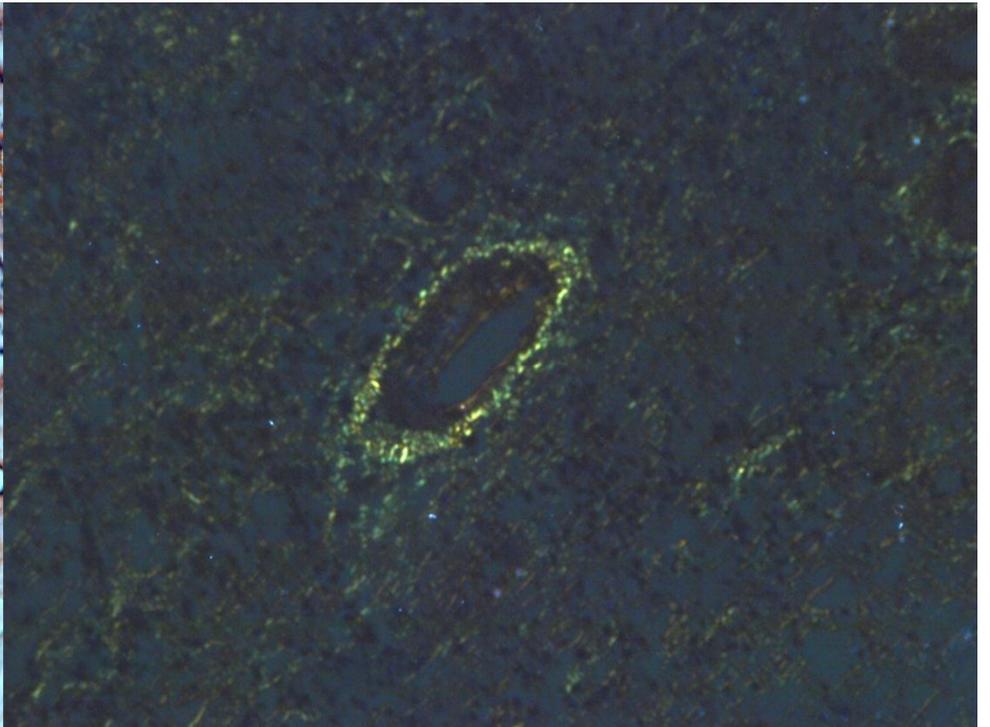
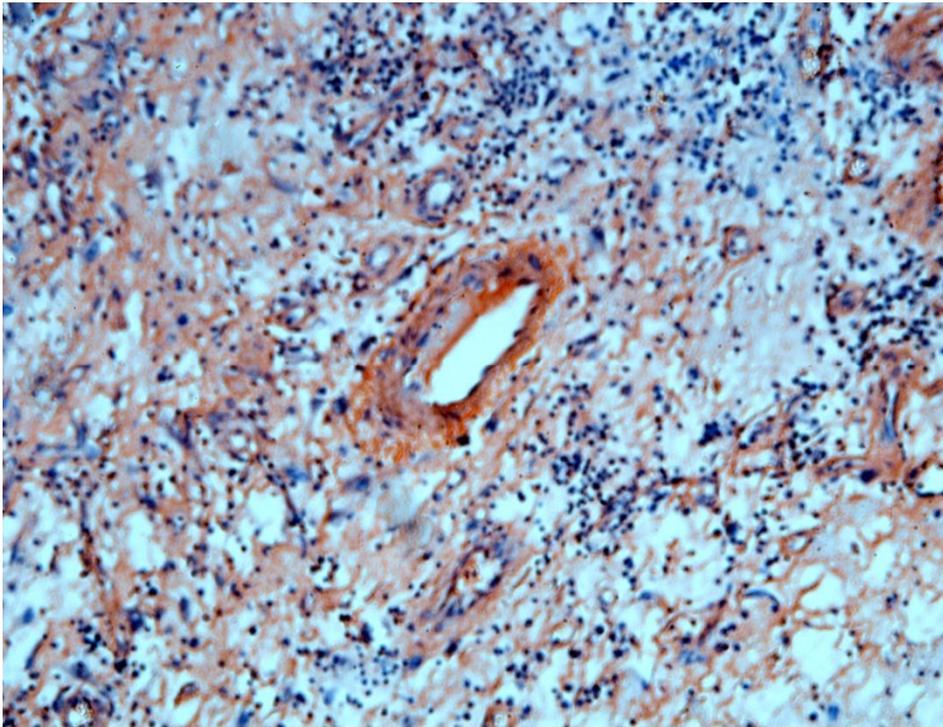


Pancreatic islet structures in non-diabetic and type 2 diabetic subjects.

(a) Islet of a non-diabetic subject immunolabeled for insulin (brown); insulin-contained β -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 β -cells are localised at the end of deposits.

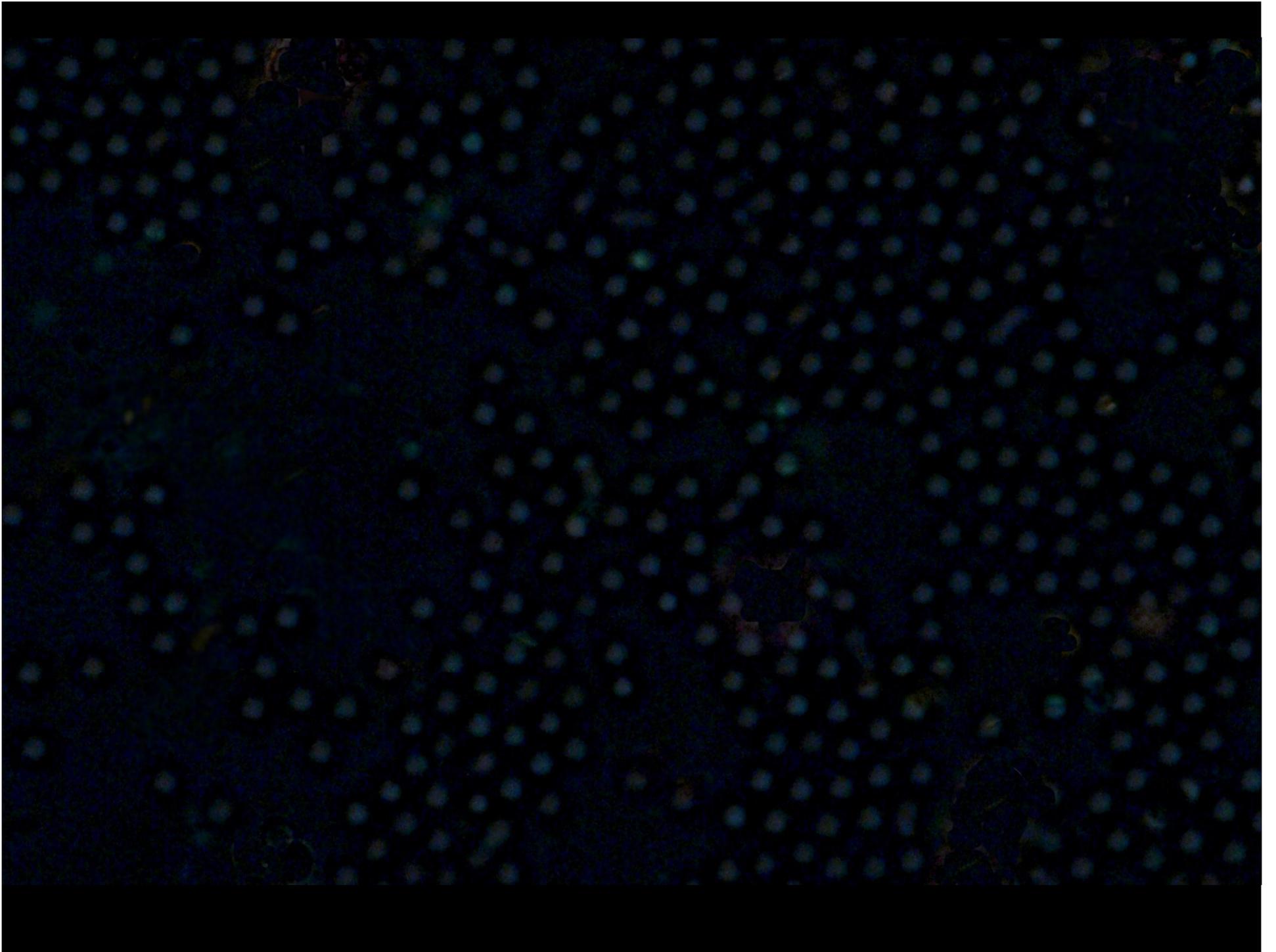
(Jaikaran, E. and Clark, A. (2001) Islet amyloid and type 2 diabetes: from molecular misfolding to islet pathophysiology. *Biochim. Biophys. Acta*, 1537 (3), 179-203.

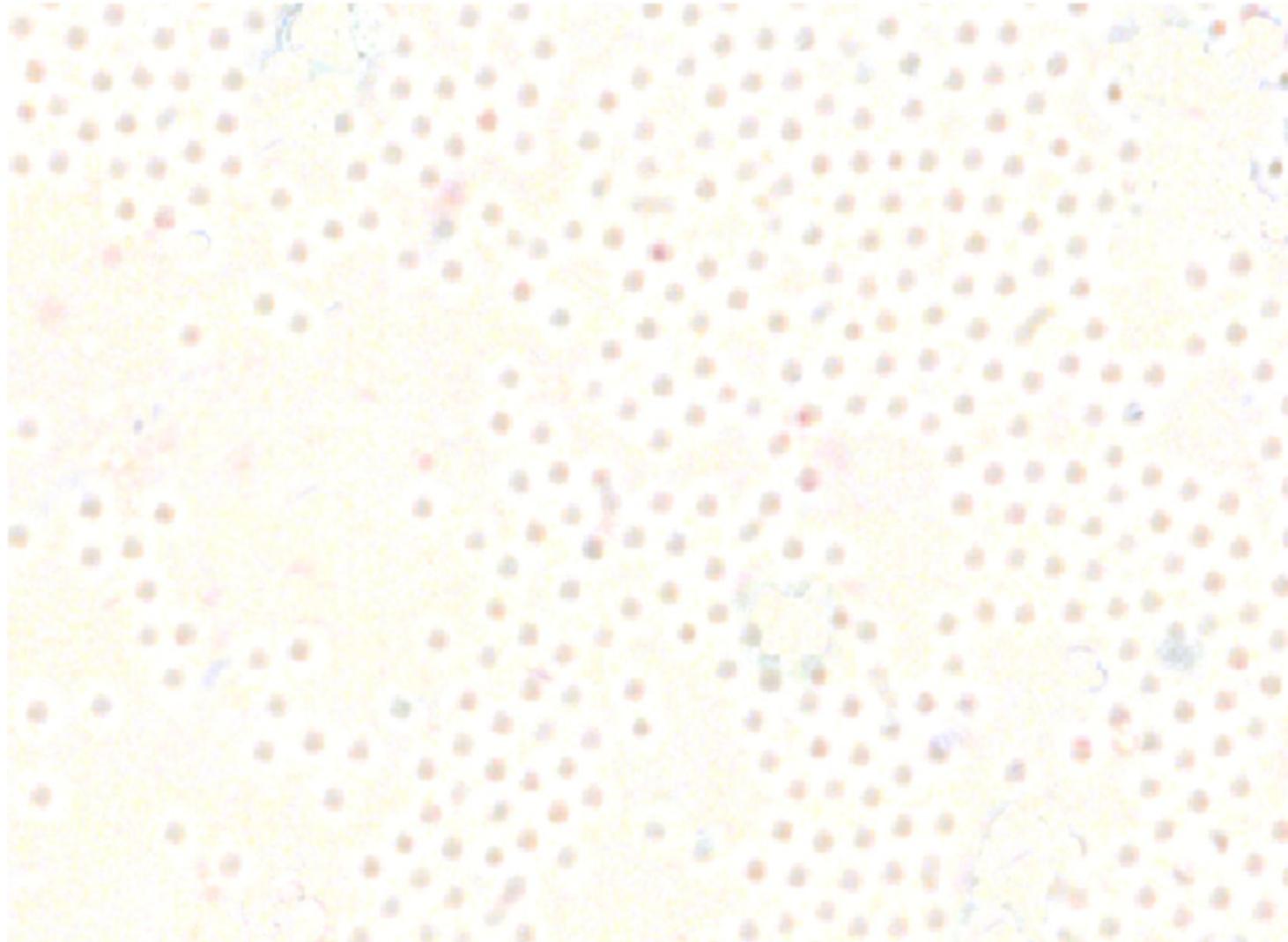


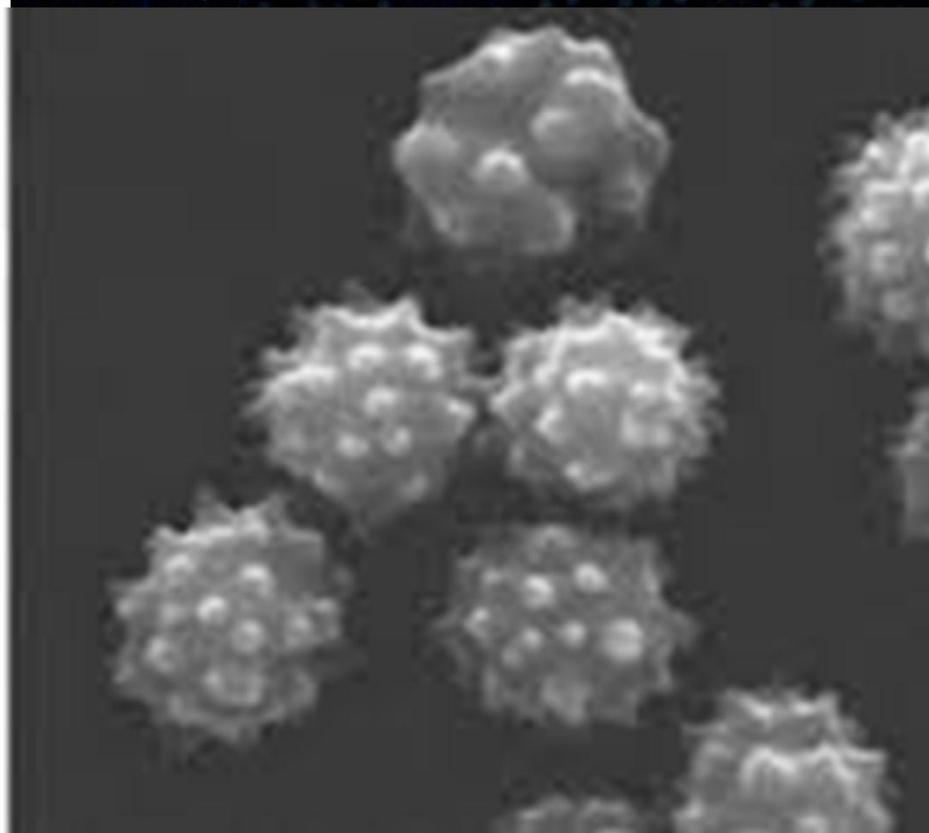
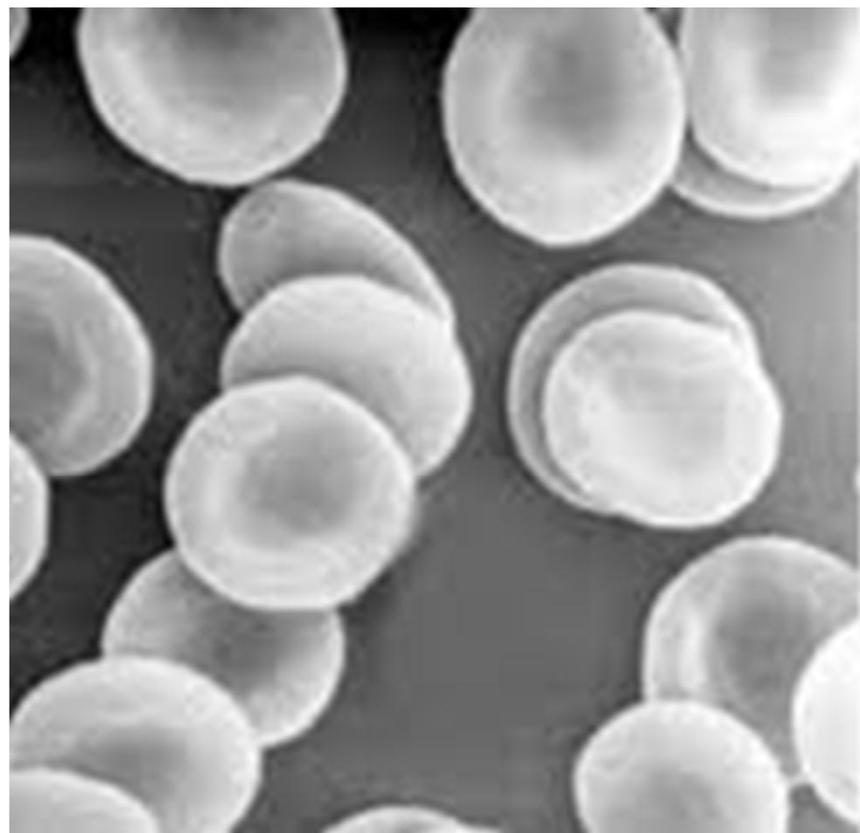
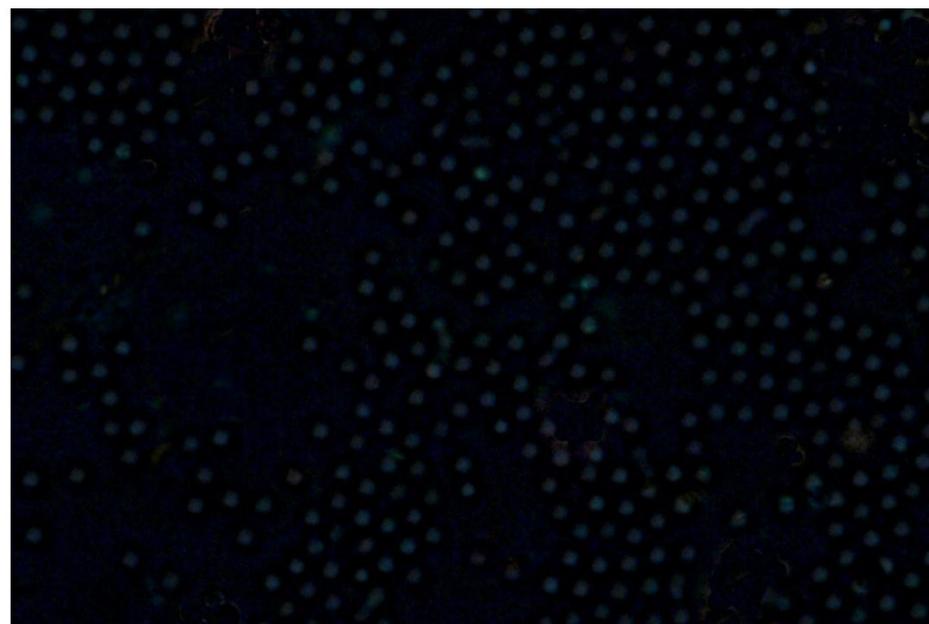
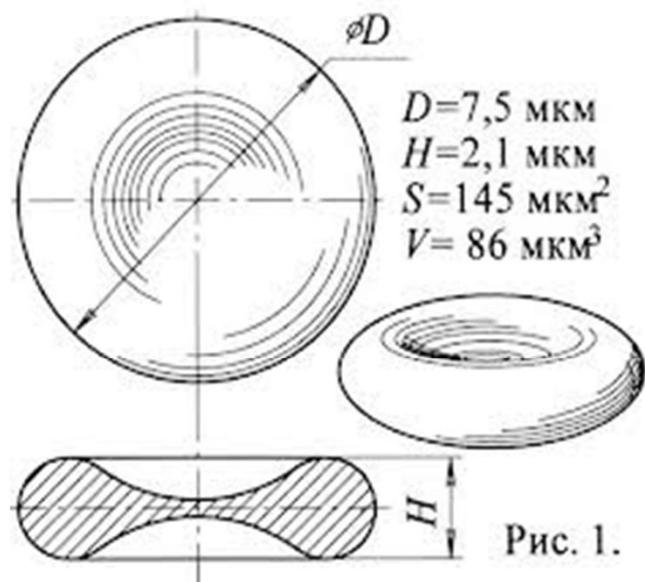


Я изучаю эритроциты, мой отец изучал
эритроциты, мой дед изучал эритроциты...

Эритроциты- это у нас в крови





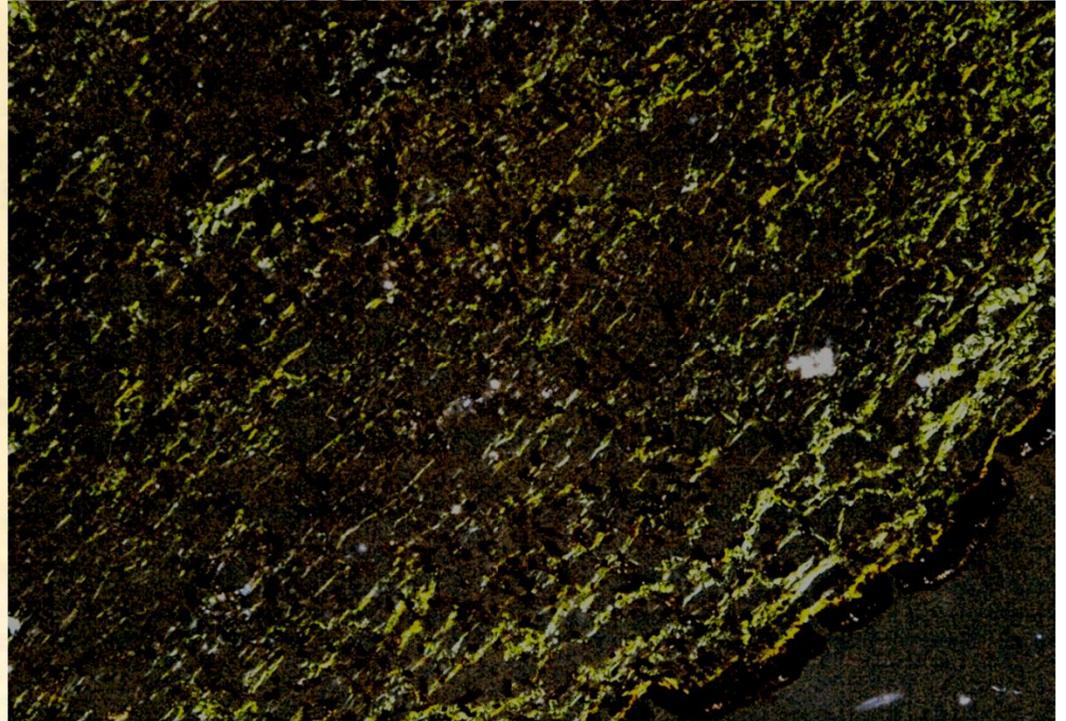
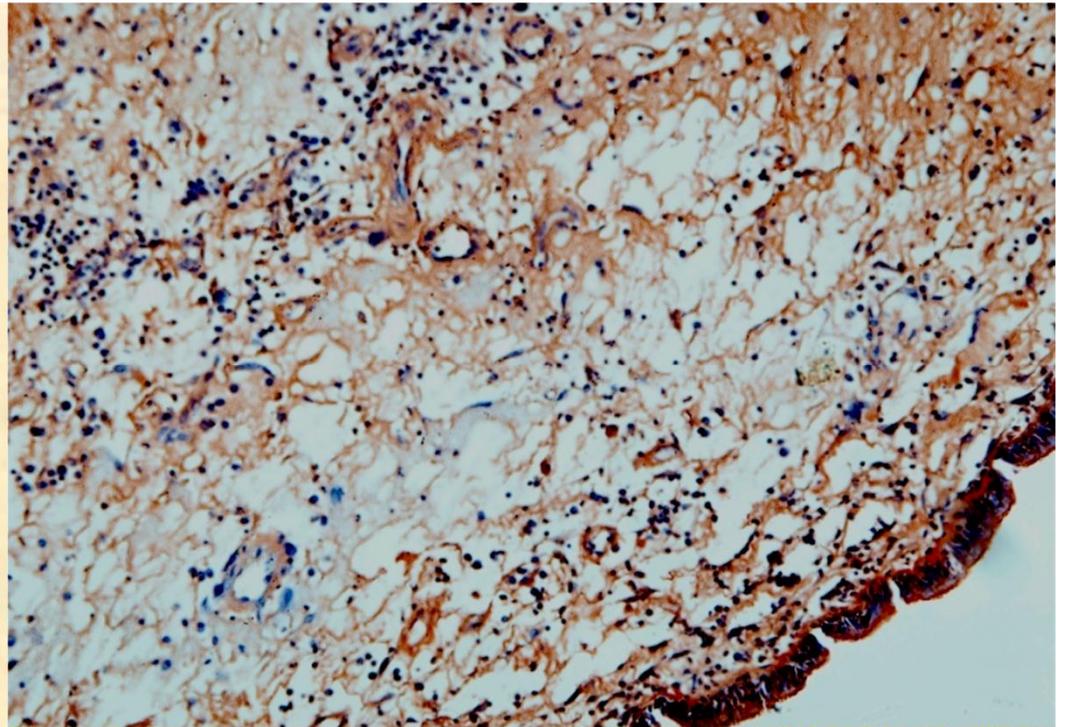


ERNST ABBE.



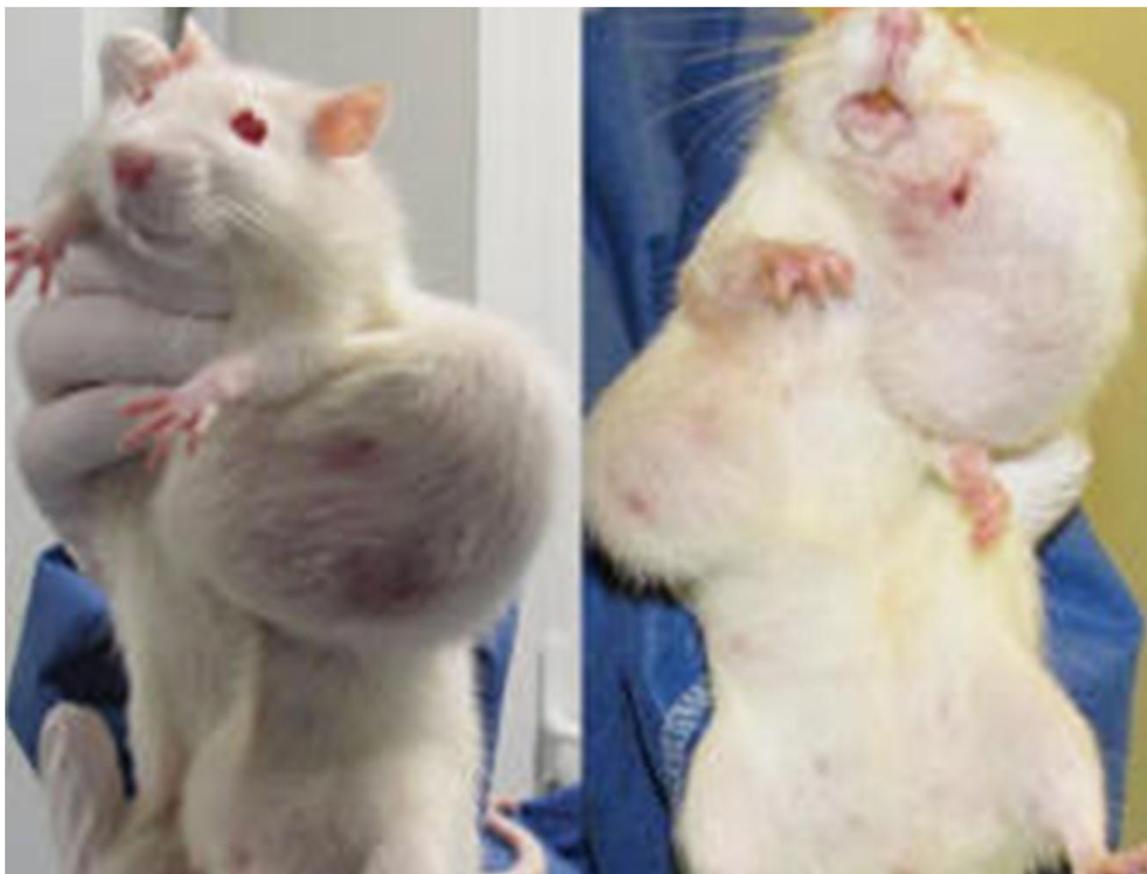
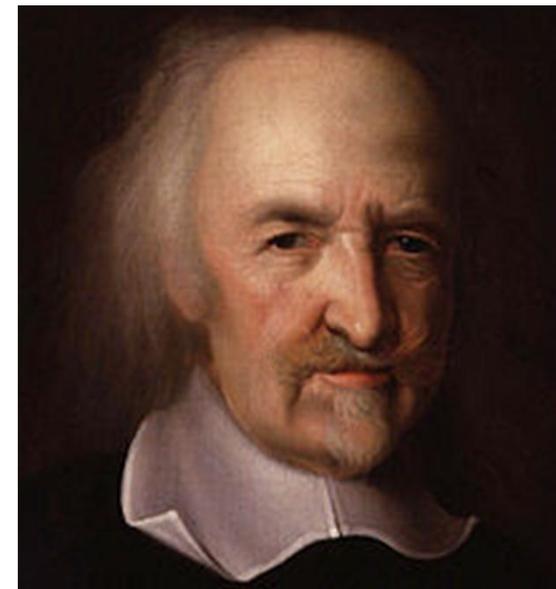
0,61 λ

J. S. Abbe



Seralini G-E, Clair E, Mesnage R, Gress S, Defarge N, Malatesta M, Hennequin D, de Vendomois, J. Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize // Food and Chemical Toxicology. – 2013. – 53. – P.476-83. Available online 19 September 2012.

В НОЯБРЕ 2013 ГОДА ОТОЗВАНА РЕДАКЦИЕЙ



“Журнал НАМН України”, 2012, т. 18, № 3. — С.379–383.

УДК 604.6:612.01+577.122+577.345

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

Д. І. Заболотний, С. В. Верьовка

*Державна установа “Інститут отоларингології ім. професора О.С. Коломійченка НАМН України”,
03680 Київ*

ТРАНСГЕННІ БІЛКИ У ГМО-ВМІСНИХ ПРОДУКТАХ ХАРЧУВАННЯ: ОЦІНКА РИЗИКУ

Розглянуто молекулярні механізми формування структури трансгенних білків в еволюційно чужорідних клітинах. Обґрунтовано положення про закономірність засмічення ГМО-вмісних продуктів харчування стабілізацією білками. Розглянуто вплив на здоров'я людини внаслідок негативного впливу вчужорідних білків на організм людини. Розглянуто новітніші здобутки вітчизняних вчених у галузі обґрунтованої оцінки ризику трансгенних продуктів харчування та створюють методичні рекомендації.

Ключові слова: генетичні



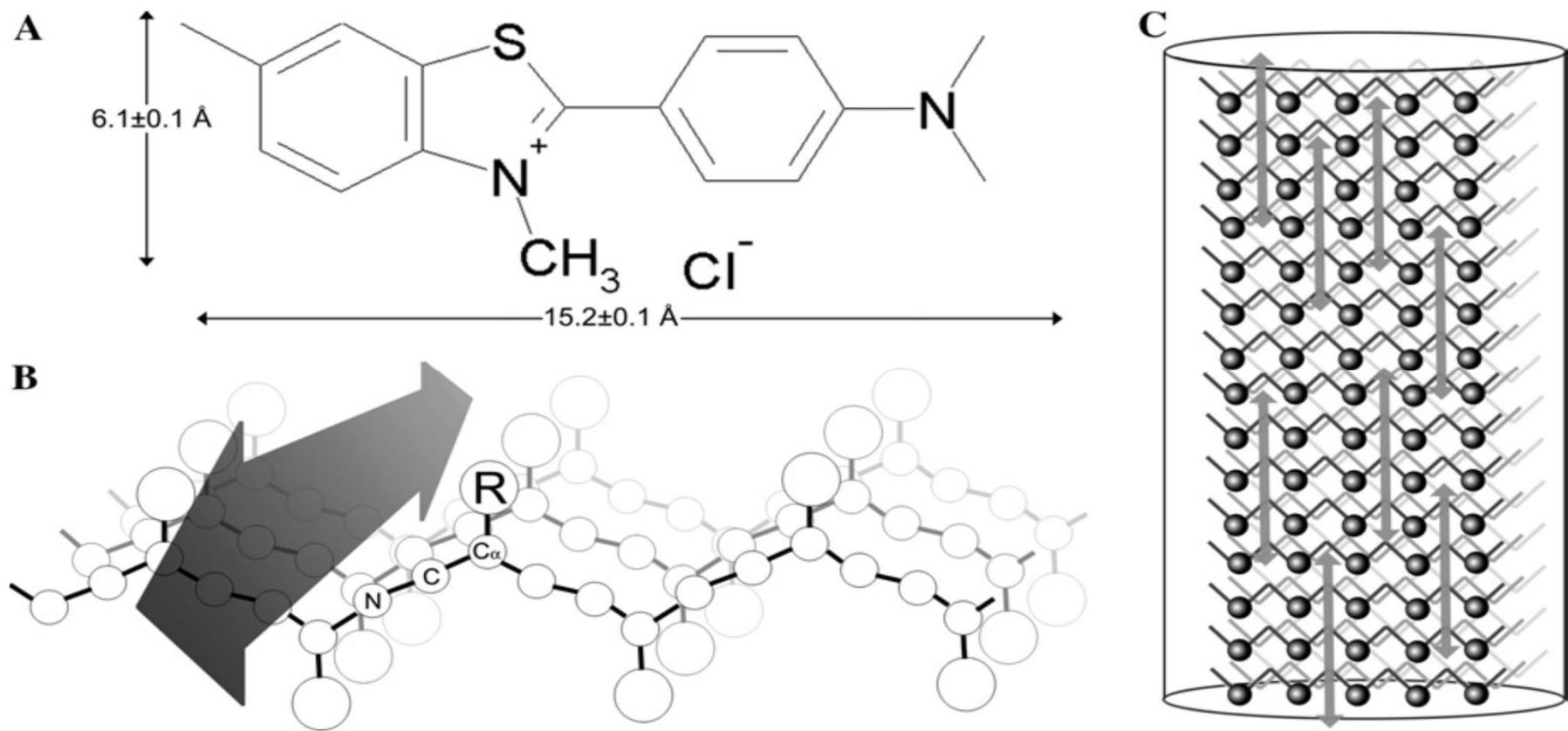
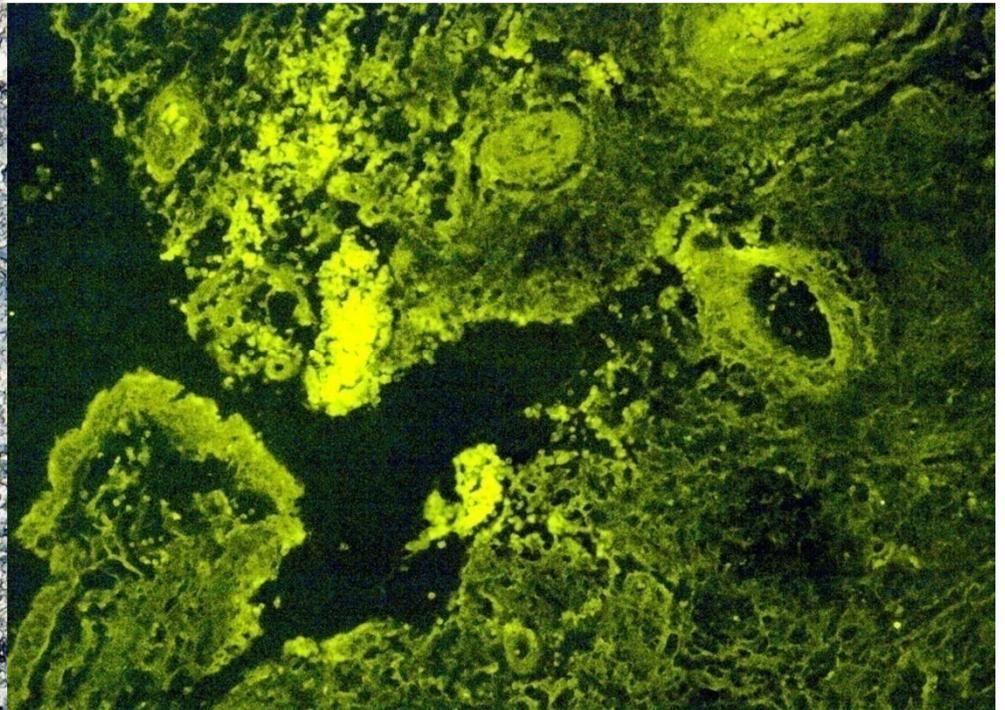
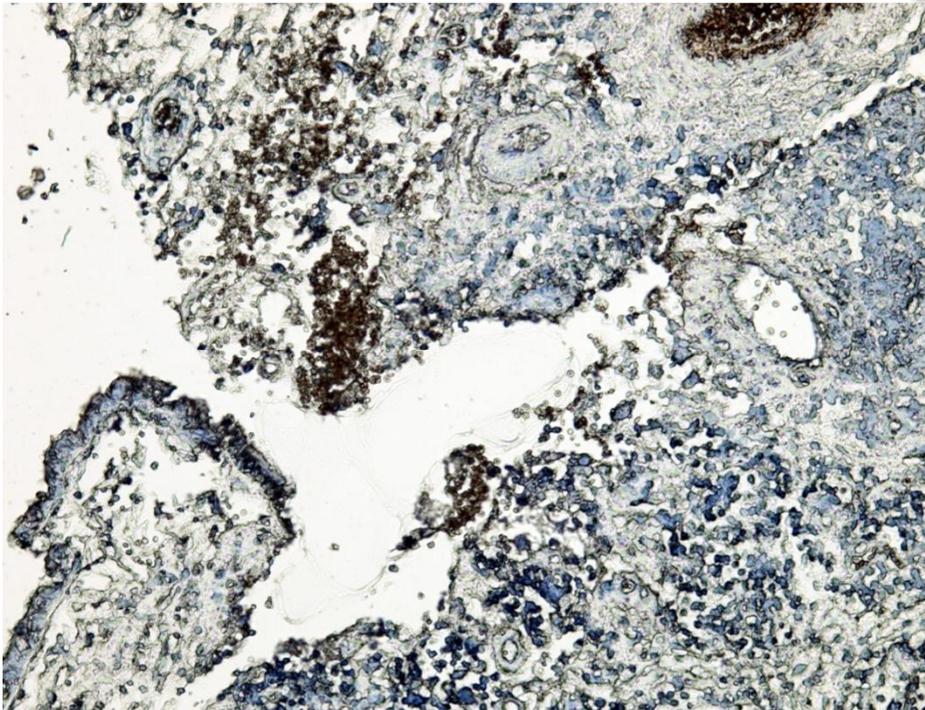
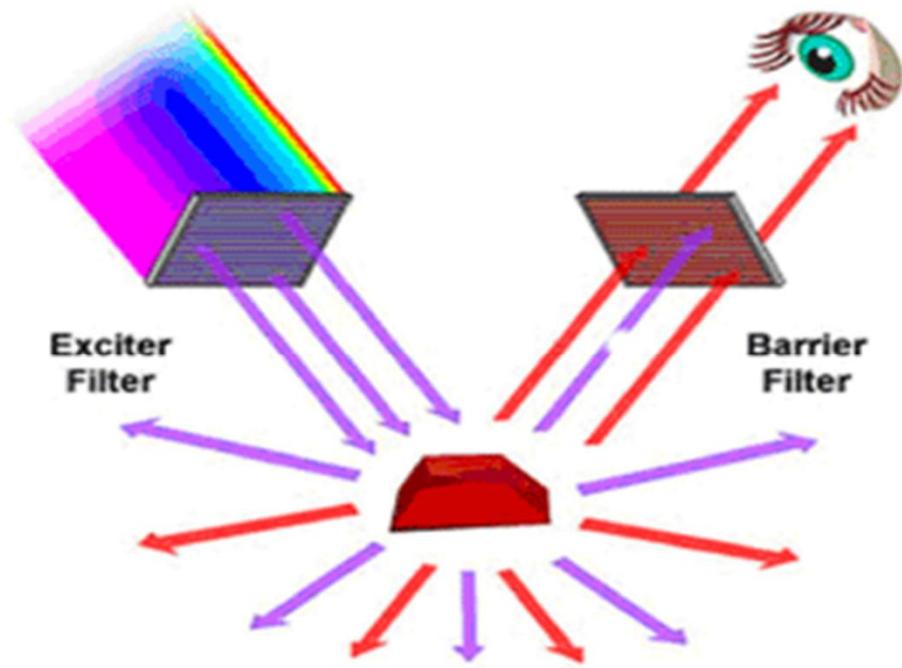


СХЕМА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТИОФЛАВИНА Т
С β -СКЛАДЧАТОЙ СТРУКТУРОЙ



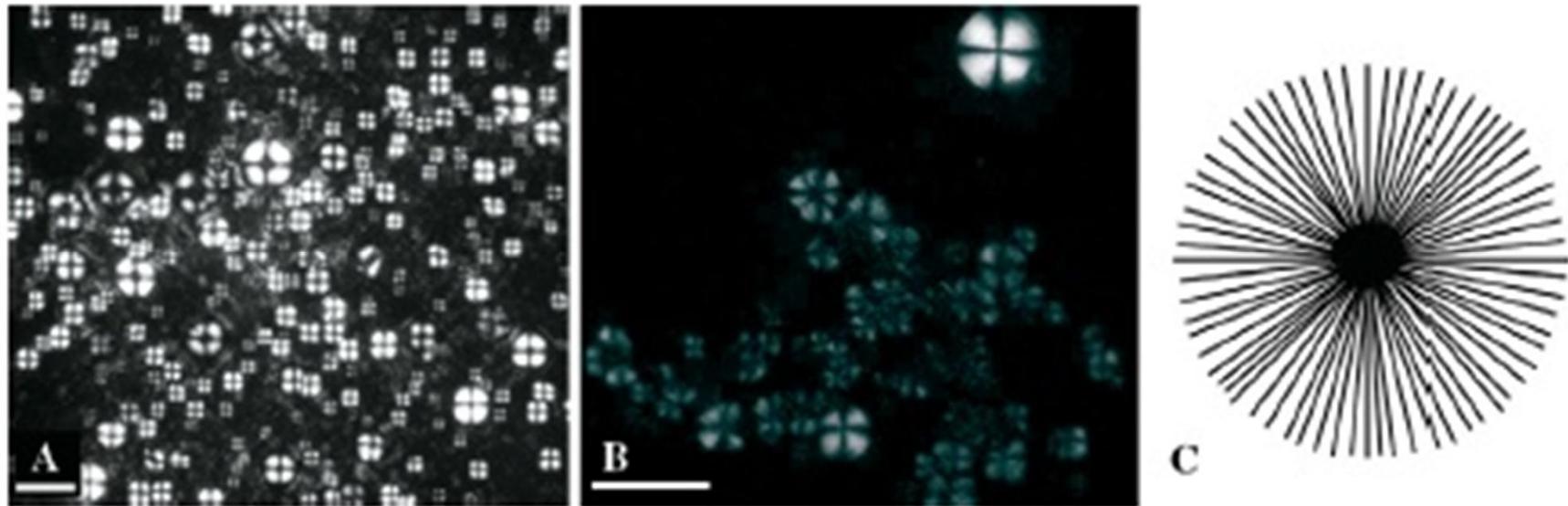


Fig. 1. Optical microscopy images of spherulites. Spherulites formed from (A) bovine insulin and (B) bovine β -lactoglobulin. Images taken under crossed polars. Scale bar in both images represents 100 μ m. (C) Schematic representation of the structure of a spherulite, containing radially oriented amyloid fibrils (black lines) and an irregular core (black central area).

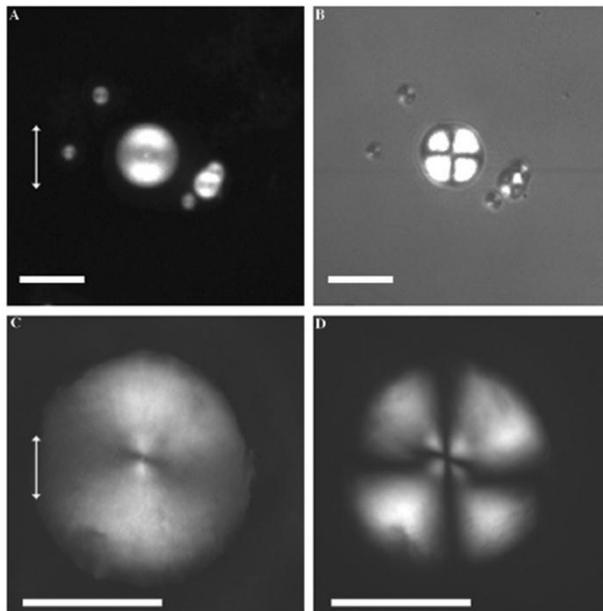
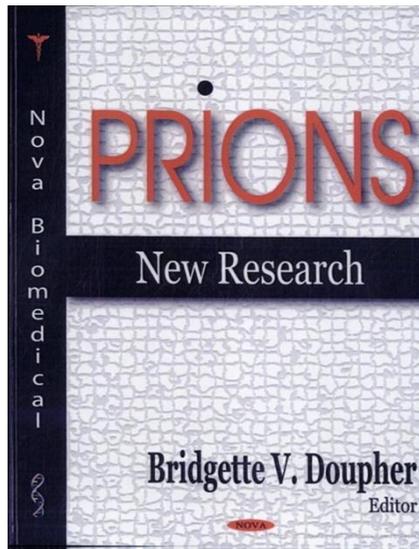
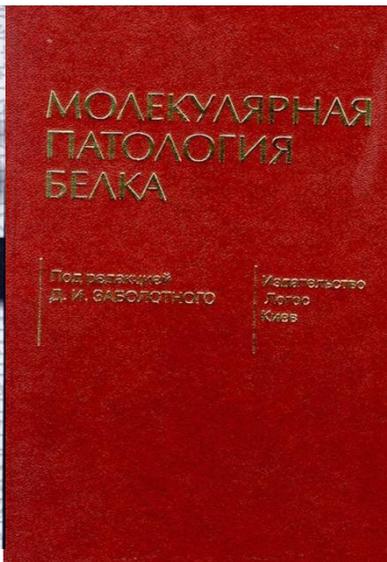


Fig. 2. Spherulites by confocal microscopy. Solutions containing thioflavin-T and bovine insulin or bovine β -lactoglobulin spherulites were imaged using a confocal microscope. In confocal imaging mode ((A) bovine insulin and (C) bovine β -lactoglobulin), the dye was excited using the 458 nm line from an Argon ion laser. The laser beam was polarised in the direction indicated by the arrow in the images. Simultaneously, an image was collected in transmission imaging mode ((B) bovine insulin and (D) bovine β -lactoglobulin) using the 633 nm line of a HeNe laser, with the sample between crossed polars. The scale bar on all images represents 20 μ m.

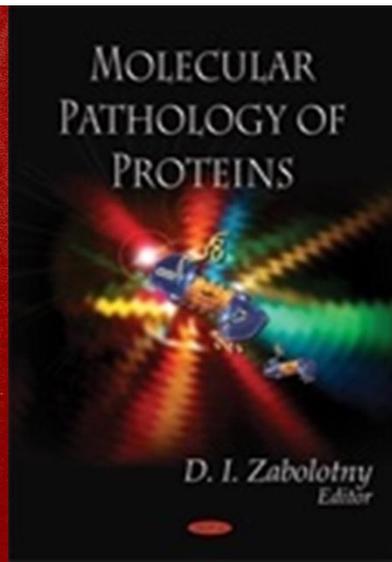
Krebs M., Bromley E., Donald A. The binding of thioflavin-T to amyloid fibrils: localisation and implications // J. Struct. Biol. – 2005. – 149. – P.30-37.



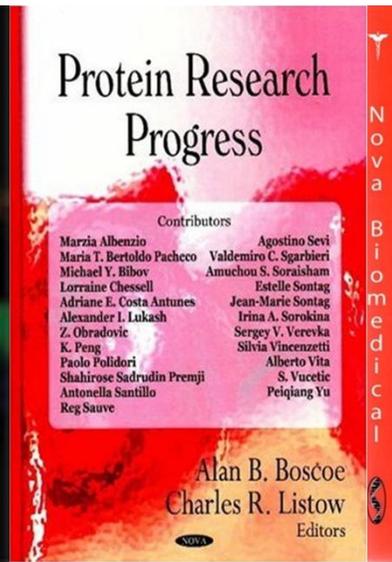
2006



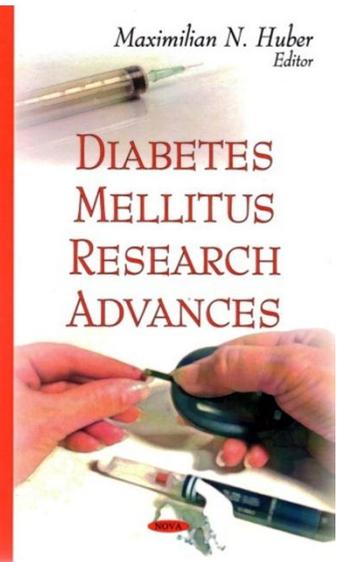
2008



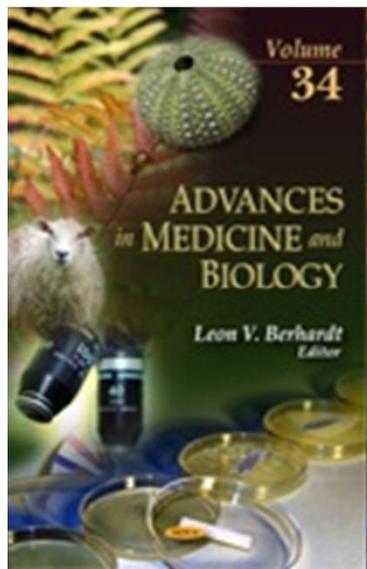
2009



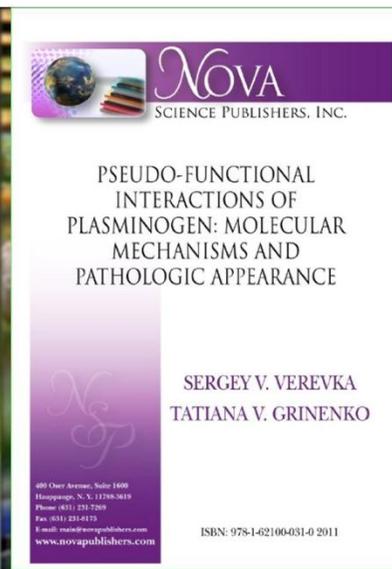
2008



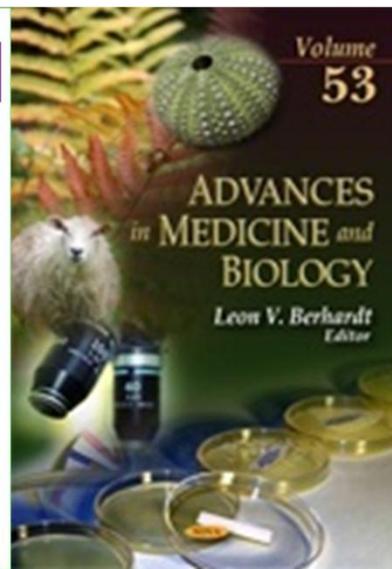
2009



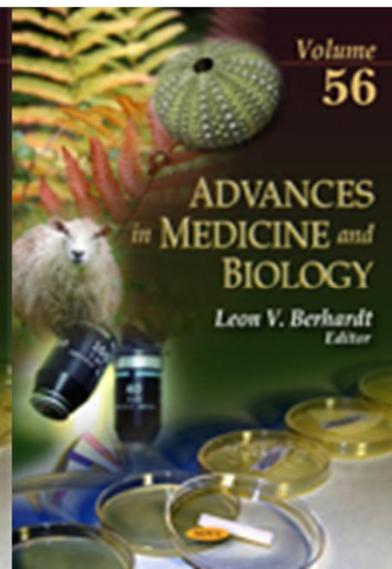
2011



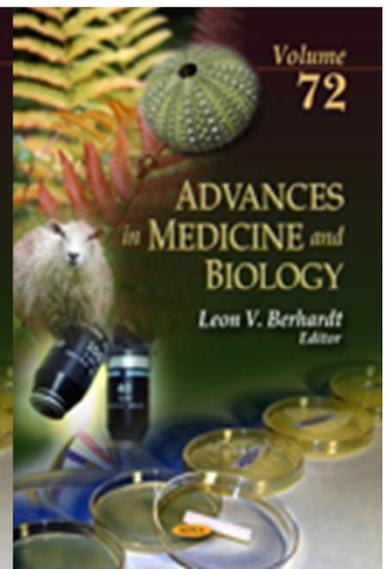
2011



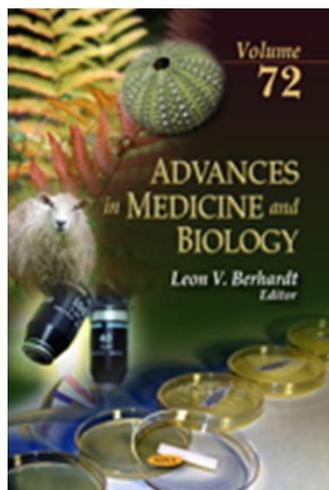
2012



2012



2013



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

Chapter 2

Parametabolic β -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 β -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 β -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 β -structures are able to absorb and rebuild dissolved proteins being a template for this process. Therefore, pathological β -aggregation should be considered as virtually irreversible metabolic process caused by metabolic impairments that develops in peculiar paths and results in complex organism malfunction.

УДК 616-008.6:616-002-008.6

С.В. Веревка

**β-АГРЕГИРОВАННЫЕ БЕЛКИ
В ПАТОЛОГИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННЫХ
ТКАНЯХ**

*ГУ "Институт отоларингологии
имени проф. А.С. Коломийченко НАМН Украины",
г. Киев,*

**Часть I. Молекулярные предпосылки
и механизмы формирования
β-структурированных белковых
агрегатов**

Как известно, функциональная активность белков определяется нативной, правильной лишь для каждой из неисчислимого множества молекул конформацией. Способом...

так и на взаимодействии со структурообразующими и клиренсовыми системами организма. Формирование нативной структуры белков представляет собой сложный, многостадийный и энергоемкий процесс, получивший название нативного фолдинга белков и опосредованный комплексом специфических — так называемых шапероновых — белков. Шапероновые белки энергично взаимодействуют с неструктурированными и денатурированными белками, однако в отношении собственных белков в нативной конформации они инертны, вступая с ними во взаимодействие лишь для исправления скольконибудь значительных отклонений структуры от нативной (рис. 1). Подобная селективность объясняется закономерностями межбелкового распознавания, трактующими поверхность любого белка как набор сформированных несколькими аминокислотными остатками микрокла-

ВЫВОДЫ:

- **β-АГРЕГАЦИЯ СТРУКТУРНО РАЗБАЛАНСИРОВАННЫХ БЕЛКОВ ЯВЛЯЕТСЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИ ВЫГОДНЫМ ПРОЦЕССОМ, ПРОТЕКАЮЩИМ ПО СВОИМ ЗАКОНАМ И ПРОИСХОДЯЩИМ ПРИ СИСТЕМНОМ ИЛИ ЛОКАЛЬНОМ НАРУШЕНИИ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА ВСЛЕДСТВИЕ НЕДОСТАТОЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КЛИРЕНСОВЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА;**
 - **ОБРАЗОВАНИЕ β-АГРЕГАТОВ ЯВЛЯЕТСЯ НЕ ТОЛЬКО СЛЕДСТВИЕМ, НО И ВЕСОМОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ КОМПЛЕКСА МОЛЕКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ, ЛЕЖЩИХ В ОСНОВЕ СООТВЕТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ;**
- **ВЫЯВЛЕНИЕ β-АГРЕГИРОВАННЫХ ВКЛЮЧЕНИЙ НЕОБХОДИМО НЕ ТОЛЬКО ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ, НО И ОЦЕНКИ БИОСОВМЕСТИМОСТИ САМЫХ РАЗНООБРАЗНЫХ БЕЛКОВ ПИЩЕВОГО И МЕДИЦИНСКОГО ПРЕДНАЗНАЧЕНИЯ;**
 - **СУЩЕСТВУЮЩАЯ МЕТОДИЧЕСКАЯ БАЗА БОЛЕЕ ЧЕМ ДОСТАТОЧНА ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО РЕШЕНИЯ ЭТИХ ЗАДАЧ**



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

