

## АМИЛОИДЫ: ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ФУНКЦИИ\*

### Обзор

© 2015 А.А. Нижников<sup>1,2\*\*</sup>, К.С. Антонец<sup>1,2</sup>,  
С.Г. Инге-Вечтомов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет,  
кафедра генетики и биотехнологии, 199034 Санкт-Петербург;  
факс: +7(812)428-773, электронная почта: ant.nizhnikov@gmail.com

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский филиал Института общей генетики  
им. Н.И. Вавилова РАН, 199034 Санкт-Петербург

Поступила в редакцию 03.03.15

После доработки 30.03.15

Амилоидами называют фибриллярные белковые агрегаты, имеющие кросс-бета структуру. Они являются предметом пристального внимания специалистов, начиная с середины двадцатого столетия. Это связано, прежде всего, с тем, что амилоиды ассоциированы с десятками неизлечимых патологий, называемых амилоидозами, которыми страдают сотни миллионов человек. Вместе с тем сейчас наблюдается смена парадигмы восприятия амилоидов как патогенов, связанная с все возрастающим пониманием их роли в качестве специфического варианта четвертичной структуры белка, необходимого для жизнедеятельности клетки. Так, функциональные амилоиды обнаружены во всех доменах живого мира и выполняют самые разнообразные роли: от образования биопленок у бактерий до регуляции долговременной памяти у животных. Многие прионы, т.е. белки, способные в одинаковых условиях существовать в двух и более конформациях, как минимум одна из которых обладает инфекционными свойствами, также обладают амилоидными свойствами. Существуют веские основания полагать, что известные к настоящему времени амилоиды составляют лишь небольшую долю от их реального числа. Настоящий обзор посвящен ретроспективному анализу ключевых этапов развития биологии амилоидов, приведших в последние десять лет, с одной стороны, к переосмыслению их биологического значения, а с другой – к развитию системной биологии амилоидов – амилоидомики.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** амилоид, прион, белок, бета-слой, дрожжи, амилоидомика, амилоидоз.

### НЕОДНОЗНАЧНОСТЬ ПОНЯТИЯ «АМИЛОИД»

Несмотря на то, что изучением амилоидов занимаются сотни лабораторий по всему миру, общепринятое определение понятия «амилоид» до сих пор отсутствует. Во многом это связано с тем, что исследователи, изучавшие амилоиды на ранних этапах развития этого направления, считали таковыми только экстраклеточные фибриллярные белковые включения (преимущественно патологические), образующиеся в тканях человека и животных [1, 2]. Этот подход в ряде случаев используется и сейчас [3, 4].

Исследователи более позднего времени уже не ставили локализацию амилоидов во главу угла, но, по мере накопления данных, уделяли боль-

ше внимания структурным свойствам амилоидных фибрилл. С этой позиции амилоиды могут быть определены как неветвящиеся белковые фибриллы, состоящие из мономеров, сочлененных преимущественно за счет водородных связей между бета-цепями межмолекулярных бета-слоев, расположенных перпендикулярно латеральной оси фибриллы. Такой вариант структуры фибриллы обычно называют «кросс-бета» [5]. Бета-слои в амилоидной фибрилле могут располагаться параллельно друг другу и в регистре (сходные аминокислоты соседних бета-цепей находятся друг над другом и соединены водородными связями) [6–8]. Такое расположение бета-слоев свойственно целому ряду амилоидов, но не всем. Так, установлено, что среди фибрилл, образуемых мутантным вариантом амилоидного пептида-бета человека (1–40 а.о.), присутствуют фибриллы как с параллельной, так и с антипараллельной ориентацией бета-цепей [9, 10], а некоторые короткие амилоидогенные пептиды образуют фибриллы с антипараллель-

\* Первоначально английский вариант рукописи был опубликован на сайте «Biochemistry» (Moscow), Papers in Press, BM 15-067, 26.07.2015.

\*\* Адресат для корреспонденции.

ными бета-слоями [11, 12]. Фибриллы приона (инфекционного амилоидного белка) НЕТ-s аскомицета *Podospora anserina*, по-видимому, представлены специфическим вариантом укладки, называемым бета-спиралями [13]. Таким образом, тонкий анализ амилоидных фибрилл, образуемых различными белками, показывает их структурную разнородность, но позволяет заключить, что действительно универсальным свойством является кросс-бета структура. Следует уточнить, что в реальности амилоидные фибриллы организованы сложнее, поскольку состоят не из одного, а из нескольких белковых полимерных тяжей, называемых протофиламентами, которые латерально связаны между собой водородными связями. При этом в центре фибриллы может быть полость, а протофиламенты располагаются не линейно, а закручиваются по спирали [14, 15].

Еще один вариант определения амилоидов исходит не из структуры, но из уникальных физических свойств амилоидов. Первым из них является то, что истинно амилоидные фибриллы связывают аффинный к бета-слоям краситель конго красный [16, 17], что вызывает двойную рефракцию в поляризованном свете [18]. Второе состоит в том, что анализируемые на предмет амилоидных свойств белковые агрегаты должны иметь фибриллярную структуру и демонстрировать при двумерной рентгеновской дифракции характерную картину, также названную «кросс-бета» [19]. Определение амилоида в качестве фибриллярного белкового агрегата, демонстрирующего кросс-бета картину при рентгеноструктурном анализе и двойное лучепреломление в поляризованном свете при окрашивании конго красным, также вполне допустимо, хотя описывает не причину, а следствие: оба этих свойства амилоидов возникают из-за наличия у них кросс-бета структуры. Есть и другие особенности, которыми обладает, по крайней мере, существенная доля известных амилоидов (для ряда амилоидов эти свойства просто не проверяли). Наиболее важными из них являются устойчивость амилоидных агрегатов к ионным детергентам [20–22], а также способность связывания флуоресцентных красителей: тιοфлавина-Т [23–25] и -S [26]. В целом можно заключить, что наиболее четким и отражающим причинно-следственную связь является определение амилоида в качестве фибриллярного белкового агрегата, имеющего кросс-бета структуру.

Медицинская значимость амилоидов как летальных патогенов, некоторые из которых обладают и инфекционными свойствами, в настоящее время не вызывает сомнений. Вместе с тем целый ряд открытий преимущественно послед-

него десятилетия привел к полному переосмыслению их биологической роли. В настоящее время амилоиды представляются уже не только летальными патогенами, но и одним из вариантов четвертичной структуры белка, необходимым, в некоторых случаях, для реализации ключевых биологических функций. Настоящий обзор посвящен ретроспективному анализу основных этапов и событий в биологии амилоидов, которые привели в последнее десятилетие, с одной стороны, к пониманию их функциональной значимости, а с другой – заложили фундамент для возникновения системной биологии амилоидов – амилоидомики. Описываемые в работе основные открытия, а также их связь с числом и функциями известных амилоидов, показаны на рисунке. Данные по биоразнообразию патологических и функциональных амилоидов, а также прионов, суммированы в табл. 1–3 соответственно.

### ПАТАНАТОМИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ АМИЛОИДОЗОВ (XIX век – настоящее время)

Патологические изменения внутренних органов, являющиеся следствием некоторых амилоидозов, известны уже очень давно. Так, Роберт Кайл сообщает [27], что, возможно, первое описание пораженного амилоидозом органа в литературе относится к 1639 г. и сделано в книге «*Responsionum and Curationum Medicinalium*» медика и драматурга Николао Фонтано (настоящая фамилия Фонтейн) [28]. Фонтано описывает аутопсию подростка, селезенка которого сильно увеличена и содержит крупные белые включения. Чуть позже Томас Бартолин сообщает об аутопсии женщины, чья селезенка была так изменена, что ее можно было с трудом разрезать ножом, а при резке раздавался звук, сходный с тем, что слышен при распиливании древесины [27, 29]. Антуан Порталь, по-видимому, был первым, кто сообщил об амилоидозе печени (1789 г.) [27], а в 1842 г. Карл фон Рокитанский установил, что больные сифилисом, туберкулезом или с ртутным отравлением могут иметь печень, сильно увеличенную в результате инфильтрации серого материала («восковая» печень) [30].

Симптоматические проявления некоторых амилоидозов, особенно нейродегенеративных, также известны уже на протяжении долгого времени. Одним из первых амилоидозов, на который есть достоверные ссылки, является «скрепи» или «почесуха» – летальный инфекционный нейродегенеративный амилоидоз овец, вы-



зываемый PrP<sup>Sc</sup> – амилоидной изоформой прионного белка PrP. Курт Шнайдер с соавт., проводившие анализ исторического контекста описания этой болезни [31], установили, что первая работа, которую действительно можно увидеть в библиотеке, и где упоминается скрепи, датирована 1772 г. [32]. В ней присутствует фраза о том, что скрепи известна в Англии уже на протяжении 40 лет, что отсылает нас в 1732 г., который большинство авторов сейчас трактуют как год описания скрепи. Однако ни в одном из известных нам исследований библиографии работы 1732 г. нет. Тем не менее Шнайдер предполагает [31], что скрепи была известна в Германии задолго до 1772 г., но не биологам и медикам, а, по терминологии того времени, «экономистам» (Okonomen), т.е. фермерам и помещикам, которые всячески пытались скрыть от покупателей факт наличия этой болезни в своих стадах, а также безуспешно выяснять ее причины. Кроме Шнайдера, целый ряд авторов называет временем описания скрепи XVII в. [33] и даже XV в. [34] (опять же без конкретных ссылок), но наиболее интригующей является гипотеза Рида Викнера о том, что скрепи была известна еще в древнем Китае более 2000 лет назад [35]. Викнер выдвинул это предположение, проанализировав иероглиф, означавший «зуд», и установив, что он состоит из трех частей (болезнь, овца и зуд или чесотка) [36]. Эта интересная гипотеза была негативно воспринята китайскими исследователями, которые сообщили, что иероглифы эволюционировали, и их нынешнее значение не соответствует тогдашнему. Кроме того, компонент, значение которого Викнер трактовал как «овца», на самом деле, является фонетическим, и не имеет какого-либо смыслового выражения [36]. Таким образом, можно утверждать, что симптомы прионных амилоидозов животных достоверно описаны в третьей четверти XVIII столетия. Аналогичные заболевания у человека, и, прежде всего, куру, были описаны лишь в середине XX в. [37].

Собственно, термин «амилоид» (крахмало-подобный) представляет собой производное от лат. «*amylum*» и греч. «*amylon*» (крахмал); он был первоначально введен Матиасом Шлейденом в 1838 г. для описания конгломератов крахмала, в норме присутствующих в клетках растений [38]. Рудольф Людвиг Карл Вирхов в 1854 г. [39] установил, что включения, образующиеся в случае «восковой» печени, красятся йодом, так же как и крахмал (реакция открыта в 1814 г. Жан-Жаком Коленом и Анри-Франсуа Готье де Клобри [40]). Поэтому в дальнейшем Вирхов в своих работах преимущественно называет эти депозиты амилоидами, ошибочно полагая, что они имеют

крахмалистую природу [38]. Уже в 1859 г. Карл Фрейдрих и Август Кекуле показали, что амилоиды не содержат материала, химически близкого крахмалу или целлюлозе, но обогащены азотом и сходны с белками [1, 38]. Несмотря на это, Вирхов, по-видимому, до конца жизни продолжал считать амилоиды полисахаридами [41]. Сейчас известно, что амилоидные включения, выделенные из тканей млекопитающих, помимо основного фибриллярного белкового компонента, содержат также протеогликаны [42] и глюкозамингликаны [43, 44], что и объясняет их окрашивание йодом.

В целом патанатомические и гистологические исследования амилоидов стали не только первым и основополагающим этапом развития биологии амилоидов, но активно применялись позднее, уже в XX столетии, и используются до сих пор, приведя к выявлению уже около тридцати различных паталогических амилоидов человека [3] (табл. 1). Значительному прогрессу в этом направлении способствовало внедрение ряда методов детекции амилоидов, биохимических способов их выделения и очистки, а также изучение структуры амилоидных фибрилл, которые будут рассмотрены далее.

#### РАЗВИТИЕ ГИСТОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЕТЕКЦИИ АМИЛОИДОВ (1922 г. – настоящее время)

После факта окрашивания амилоидных включений йодом развитие методологии их исследования с помощью световой микроскопии начало происходить очень активно. В то время был крайне необходим критерий, который мог бы быть использован для доказательства амилоидной природы исследуемого белкового включения. Еще в 1922 г. Герман Беннхольд [16] обнаружил связывание амилоидами анилинового красителя конго красного. Точный механизм связывания неизвестен до сих пор, однако его результатом является двойное лучепреломление яблочно-зеленого цвета в поляризованном свете [17], впервые показанное Диври и Флоркиным в 1927 г. [18]. Метод Беннхольда, улучшенный в 1962 г. Хольде Пютчлером [45], позволил легко диагностировать амилоидозы на гистологических срезах. Именно связывание конго красного является в настоящее время одним из основных критериев при доказательстве амилоидной природы исследуемых белковых агрегатов. Чувствительность метода может быть усилена путем анализа собственной флуоресценции конго красного [46, 47].

В дальнейшем были разработаны любопытные модификации метода с использованием

конго красного, позволившие первично классифицировать амилоидные включения по принципу дифференциального окрашивания. Так, предварительное автоклавирование образцов тканей (120°, 30 мин) приводит к потере аффинности амилоида-А к конго красному [48], увеличение продолжительности автоклавирования (120 мин) вызывает аналогичный эффект у амилоидов, формируемых легкой цепью иммуноглобулина [48], некоторые другие амилоиды чувствительны к обработке перманганатом калия [49] или щелочным гуанидином [50].

Были также предложены методы окрашивания амилоидных включений метакроматическими красителями метиловым фиолетовым, кристалльным фиолетовым [51], толуидиновым синим и другими [2]. Например, кристалльный фиолетовый окрашивает ряд амилоидов в красный цвет, в то время как прилежащие ткани остаются синими. К сожалению, эти методы имели существенные недостатки, такие как невысокую чувствительность и специфичность, которые не позволили им стать общеупотребительными [52].

Второй группой красителей, получивших широкое распространение в дополнение к конго красному, стали флуоресцентные тиофлавин-Т [23–25] и -S [26]. При связывании тиофлавина-Т с амилоидными фибриллами происходит сдвиг спектра эмиссии в красную область, а в случае тиофлавина-S – усиление флуоресценции [53]. Окрашивание тиофлавином-S дает достаточно высокий уровень фоновой флуоресценции, поэтому он обычно применяется для окрашивания амилоидных включений на гистологических препаратах, но не для количественного анализа кинетики образования амилоидных фибрилл *in vitro*, широко распространенного в настоящее время. Такие эксперименты проводят с использованием конго красного [54] или тиофлавина-Т [55]. Тиофлавин-Т является почти универсальным красителем амилоидов, хотя известны амилоиды, с которыми он связывается относительно слабо [56].

В дальнейшем, начиная с 1980-х гг., происходило активное развитие методов иммунодетекции амилоидов. Были получены антитела к большинству известных патологических амилоидов, что позволило более эффективно диагностировать амилоидозы [57]. Интересным развитием этого направления явилась попытка создания «конформационных» антител [58], а также олигонуклеотидных ДНК-аптамеров [59], которые бы распознавали не последовательность конкретного белка, а все или большинство белков в амилоидной конформации. Эти подходы показали свою эффективность для детекции оп-

ределенных амилоидов, однако говорить об их универсальности представляется преждевременным.

Таким образом, спектр методов детекции амилоидов, основанных на специфическом связывании с ними определенных соединений, сейчас очень широк, и это направление продолжает активно развиваться. Появляются новые эффективные красители [60, 61] и способы их применения для последующей идентификации амилоидов. В частности, существует подход, когда амилоидное включение визуализируют на гистологическом срезе окрашиванием конго красным или каким-либо другим красителем, вырезают с помощью микродиссекционного микроскопа и идентифицируют молекулярный состав с помощью масс-спектрометрии [62]. Ограничением метода является то, что он подходит лишь для идентификации амилоидов, формирующих достаточно крупные включения.

### СТРУКТУРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АМИЛОИДОВ (1959 г. – настоящее время)

Связывание различными амилоидными включениями одних и тех же красителей свидетельствовало в пользу наличия у амилоидов структурного сходства. Первые данные, подтверждающие это предположение, были получены в классической работе Коэна и Калкинса 1959 г., в которой в практику работы с амилоидами была внедрена электронная микроскопия [63]. Авторы исследовали амилоидные включения из гистологических препаратов различных тканей и показали, что все они образованы филаментами (или фибриллами), имеющими в толщину ~75–100 Å, в длину – 1000–16 000 Å [63]. В дальнейшем была выработана общая (на тот момент) модель филамента, состоящего из нескольких белковых тяжей – протофиламентов [1, 64]. Эти протофиламенты имеют диаметр ~30 Å и соединены друг с другом вдоль латеральной оси, образуя трубчатую структуру – филамент. Филаменты могут объединяться друг с другом в виде стопки в фибриллу. В результате можно выделить уже три уровня организации амилоида: протофиламент, филамент, фибрилла [65]. В настоящее время существует некоторая терминологическая путаница, связанная с тем, что современное понятие фибриллы часто соответствует тому, что в старых работах называлось филаментом.

Следующим шагом в изучении структуры амилоидов явилось внедрение методов работы *in vitro*. Развитие методов очистки амилоидов позволило выделять амилоидные фибриллы из

тканей и начать исследование их структуры на молекулярном уровне. Первым важным шагом стала демонстрация того, что после выделения из тканей амилоиды сохраняют фибриллярную структуру, и их можно анализировать *in vitro* [66]. На следующем этапе был внедрен метод рентгеновской дифракции. Он позволил частично изучить расположение бета-слоев белковых молекул в составе амилоидных фибрилл [5, 67–69]. В результате было показано наличие общей кросс-бета структуры у всех изученных амилоидов с сигналами рассеяния приблизительно в  $4,7 \text{ \AA}$  (соответствует расстоянию между соседними бета-цепями в бета-слое) и  $10 \text{ \AA}$  (соответствует расстоянию между бета-слоями) [14]. В дальнейшем стало очевидно, что изучение тонкой структуры амилоидов достаточно затруднительно вследствие того, что они не кристаллизуются и плохо растворяются. По этой причине для них не могут быть применены методы рентгеновской кристаллографии или ядерного магнитного резонанса [7]. Вместе с тем исследования при помощи криоэлектронной микроскопии подтвердили протофиламентную организацию амилоидных фибрилл и показали, что протофиламенты: а) располагаются не линейно, а закручены вдоль латеральной оси и б) фибриллы могут быть образованы различным числом протофиламентов, особенности связывания которых друг с другом существенно варьируют [70–73]. Еще один качественный сдвиг в изучении структуры амилоидов уже на атомном уровне произошел с внедрением метода твердофазного ядерного магнитного резонанса, который не требует кристаллизации исследуемого объекта. Благодаря этому методу были построены детальные структурные модели для нескольких амилоидов, и получено доказательство того, что у ряда амилоидов бета-слои расположены параллельно и в регистре [11, 13, 74–76].

Амилоиды являются достаточно гетерогенной группой на уровне третичной структуры: у различных амилоидов наблюдали параллельное и антипараллельное расположение бета-слоев [9, 10], а также бета-спиральную организацию [13]. По-видимому, общей третичной структуры амилоида не существует, а возможен целый ряд различных структур, некоторые из которых недавно были смоделированы в работе Смауи с соавт. [77]. Необходимо также вернуться к неразрешенному до сих пор вопросу, поднятому в работе Иноэ с соавторами, которые при помощи электронной микроскопии сравнивали организацию амилоидных фибрилл *in situ* с данными, ранее полученными *in vitro* [78]. В результате авторы пришли к выводу, что *in situ* в формировании амилоидных включений принимают учас-

тие хондроитин-сульфат и гепаран-сульфат, которые, по-видимому, изменяют структуру фибрилл. Таким образом, структурные данные, полученные *in vitro*, возможно, не вполне отражают реальную картину организации амилоидных фибрилл *in vivo*. Решение этой проблемы может быть найдено лишь в будущем с развитием новых, более совершенных методов анализа структуры амилоидов.

### БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АМИЛОИДОВ (1964 г. – настоящее время)

Развитие методов биохимической очистки и анализа амилоидов тесно связано с их упорядоченной структурой, придающей амилоидам уникальные свойства. Амилоидные фибриллы нерастворимы в солевых растворах. Это свойство было использовано для выделения и очистки фибрилл при помощи дифференциального центрифугирования [79]. Фактически, это был первый способ экстракции амилоидов. Уже в 1968 г. был предложен метод водной экстракции или метод Праса [66]. Его суть состоит в том, что сначала амилоиды отделяют от белков, растворимых в солевых растворах, осаждением при помощи дифференциального центрифугирования, а затем отделяют от нерастворимых белков путем суспендирования с последующим центрифугированием в водном растворе, в котором амилоиды остаются в надосадочной фракции [66]. С помощью этого метода было установлено, что амилоиды могут быть образованы различными белками [80–84]. Именно 1971 г., когда в работах Гленнера и Бендитта с соавт. были расшифрованы первые последовательности белков, формирующих амилоиды – фрагмента легкой цепи иммуноглобулина и амилоида-А, соответственно [80, 81], можно считать точкой, с которой началось изучение амилоидов уже как конкретных белков.

Следующим важнейшим этапом в биохимической характеристике амилоидов стало обнаружение их нерастворимости в ряде денатурирующих белок агентов, таких как ионные детергенты (додецил-сульфат натрия [85]), хаотропные агенты, муравьиная кислота, хлорид гуанидина [86], а также устойчивости к действию протеиназ [87, 88]. Устойчивость олигомеров амилоидного пептида-бета, вызывающего болезнь Альцгеймера, к обработке додецил-сульфатом натрия, была использована для его выделения и идентификации [86]. Аналогичная устойчивость амилоидов PrP<sup>Sc</sup> к действию протеиназы-К позволила идентифицировать его в качестве источ-

ника инфекционных нейродегенеративных амилоидозов человека и животных [89]. Фактически, многообразие существующих в настоящее время методов выделения и очистки амилоидов можно свести к двум основным приемам, которые используют как вместе, так и по отдельности: дифференциальному центрифугированию и обработке различными денатурирующими белок агентами.

Среди относительно недавних разработок необходимо отметить метод полуденатурирующего гель-электрофореза (SDD-AGE) [21]. В нем также используют обработку амилоидов ионными детергентами, которые, как показали авторы, разрушают амилоидные фибриллы до олигомерного состояния. Такие олигомеры входят в агарозный гель и могут быть визуализированы, например, с помощью антител. Важным преимуществом метода является возможность оценки размера амилоидных олигомеров [21, 90]. С помощью SDD-AGE с последующим дополнительным разделением в двумерном гель-электрофорезе можно анализировать не только сами амилоиды, но и белки, которые включаются в их агрегаты [91].

### АМИЛОИДОМИКА (2000 г. — настоящее время)

Накопление экспериментальных данных по различным белкам, формирующим амилоиды, способствовало развитию системных подходов, направленных на поиски новых амилоидов на протеомном уровне. Эти подходы можно разделить на две группы: теоретические и экспериментальные. Теоретические подходы по предсказанию амилоидных свойств у белков основаны на поиске сходства последовательности аминокислот анализируемого белка и уже известных белков, формирующих амилоиды. Фактически, первым исследованием в этой области стала работа 2000 г. из лаборатории Вейсмана, в которой исследователи обратили внимание на то, что последовательности аминокислот трех известных на тот момент дрожжевых инфекционных амилоидов — прионов — обогащены аспарагином (N) и глутамином (Q). Авторы составили список из 100 наиболее обогащенных этими аминокислотами дрожжевых белков [92]. Позднее был предложен другой алгоритм выявления N/Q-обогащенных участков путем поиска последовательностей с наименьшей вероятностью, названный LPS (lowest probability sequences) [93], оптимизированный в нашей работе за счет оригинального алгоритма ранжирования таких последовательностей, названного SARP (sequence

analysis based on the ranking of probabilities) [94]. В список из 170 дрожжевых белков, полученный при помощи LPS, входят все известные на данный момент N/Q-обогащенные дрожжевые прионы, что говорит о его эффективности. Более того, N/Q-обогащенные участки значительного числа белков из этого списка способны образовывать амилоидоподобные агрегаты при сверхпродукции *in vivo* [22]. Таким образом, выявление в протеоме белков, обогащенных N и Q, является перспективным направлением для поиска новых амилоидов. Напротив, существенной проблемой является предсказание тех амилоидов, последовательности которых не обогащены N/Q-трактами, и которые, в реальности, составляют большинство из известных амилоидов. Особенности последовательностей аминокислот амилоидогенных участков таких белков недостаточно изучены, хотя известны их некоторые особенности, в частности, обогащенность неполярными и полярными незаряженными аминокислотами. На данный момент разработана целая серия алгоритмов для предсказания амилоидных свойств белков, не обогащенных N/Q-трактами [95–97]. К сожалению, они базируются в основном на косвенных данных (например, по агрегации пептидов *in vitro*) и не вполне применимы для анализа амилоидных свойств полноразмерных белков. Совершенствованию этих алгоритмов будет способствовать экспериментальное выявление новых амилоидов.

До последнего времени экспериментальные методы для выявления амилоидогенных белков в масштабах протеома отсутствовали, однако недавно были опубликованы два метода, которые можно отнести к этой группе: TAPI (Technique for Amyloid Purification and Identification) [98] и PSIA (Proteomic Screening and Identification of Amyloids) [99]. Оба метода используют обработку ионными детергентами с дифференциальным центрифугированием для очистки амилоидных фракций. TAPI дополнительно использует очистку от мономерного белка при помощи полиакриламидного гель-электрофореза. В PSIA применен модифицированный вариант подхода к выделению амилоидов, предложенного в работе Кушнирова с соавт. [100]. Для разделения белков в TAPI использована жидкостная хроматография с масс-спектрометрией [98], а в PSIA — двумерный разностный гель-электрофорез (2D-DIGE), позволяющий производить сравнение молекулярного состава двух образцов с высокой точностью [99]. Отметим, что белки, выявляемые обоими методами, являются лишь кандидатами на роль амилоидов, и для доказательства их амилоидных свойств требуются дополнительные эксперименты.

В целом очевидно, что системная биология амилоидов или амилоидомика находится только в начале своего пути. Свой вклад в формирование фундамента для развития этой дисциплины внесли как теоретические, так и экспериментальные исследования, однако важнейшей проблемой остается отсутствие понимания того, какие особенности аминокислотной последовательности белка делают его способным формировать амилоиды. Короткие амилоидогенные фрагменты, которые действительно агрегируют *in vitro*, биоинформатически выявляются во многих белках [95, 96, 97], но полноразмерные белки при этом, в большинстве случаев, *in vivo* к агрегации не способны. Таким образом, сейчас необходимо скорее понять уже не какие последовательности обладают амилоидными свойствами, а какие препятствуют амилоидогенезу. Безусловно, основным условием для решения этой проблемы будет получение большого массива экспериментальных данных по белкам, способным формировать амилоиды *in vivo*, в чем могут быть полезны, в том числе, методы TAP1 и PSIA.

#### ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ФУНКЦИИ: БЕЛКОВАЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ

Изучение амилоидов началось именно с патологий, которые они вызывали, прежде всего, у человека. Однозначно благоприятным обстоятельством для активного развития биологии амилоидов было то, что известные патологические амилоиды, в большинстве случаев, формируют крупные включения, которые на начальных этапах характеризовали гистохимически, а затем для них были разработаны биохимические методы выделения, и прежде всего, метод Праса [66], упоминавшийся ранее. Сейчас показано, что более 30 амилоидов человека ассоциированы с различными патологиями (табл. 1). Кроме того, такие заболевания как болезнь Хантингтона [101], Паркинсона [102] и тауопатии [103] связаны с амилоидоподобной агрегацией белков хантингтина (мутантный вариант с удлиненным полиглутаминовым трактом), синуклина и тау соответственно. Следует отметить, что все амилоидные болезни на данный момент неизлечимы, а некоторые из них имеют высокую частоту встречаемости. Например, диабет второго типа или *Diabetes mellitus*, ассоциированный с образованием амилоидов IAPP в поджелудочной железе, поражает, по некоторым оценкам до 400 млн человек (5% популяции) [104]. Нейродегенеративная болезнь Альцгеймера, при которой наблюдают агрегацию амилоидного пептида-бета, поражает каждого третьего че-

ловека, достигшего 90 лет [105]. При образовании некоторых опухолей также может наблюдаться амилоидогенез определенных белков (табл. 1). Проблема амилоидозов в перспективе может стать еще более острой, поскольку многие из них являются болезнями старческого возраста, которые представляют собой серьезное препятствие на пути к увеличению продолжительности жизни человека.

В целом на протяжении почти всей своей достаточно длительной истории изучения амилоиды воспринимались исключительно в качестве летальных патогенов. Вместе с тем ровно на границе XX и XXI в. (в 2000 г.) эта парадигма была разрушена в результате открытия того, что организмы продуцируют некоторые амилоиды в норме и они (даже) выполняют определенные функции. Фактически первой работой в этом направлении стала демонстрация амилоидных свойств защитных белков хориона яиц тутового шелкопряда *Bombyx mori* [106]. Вслед за ней последовал целый шквал работ, показавший, что, на самом деле, амилоиды выполняют очень важные функции у самых различных организмов, от бактерий до человека (табл. 2). В частности, у человека амилоиды принимают участие в контроле полимеризации меланина [107] и запасании целого ряда гормонов [108]. Даже для биопленок архей показаны амилоидоподобные свойства [109]. Таким образом, функциональные амилоиды, по-видимому, распространены во всех трех доменах жизни. В настоящее время стало вполне очевидным, что амилоиды могут быть не только патогенами, но представляют собой один из распространенных вариантов функциональной четвертичной структуры белка.

Изучение инфекционных белков – прионов, большая часть которых является амилоидами, началось также с исследования патологий. Так, в 1982 г. Стенли Прусинером с соавт. в результате длительных экспериментов был идентифицирован прион PrP<sup>Sc</sup> [89], вызывающий у человека и других млекопитающих летальные инфекционные амилоидозы, включающие куру и болезнь Кройцфельда–Якоба. Позднее оказалось, что прионы есть не только у млекопитающих, но и у грибов-аскомицетов. Прион HET-s аскомицета *Podospora anserina* был описан уже в 1997 г. [110], но его амилоидные свойства были показаны после 2000 г. [111]. Этот прион контролирует несовместимость гифов и может быть рассмотрен как инфекционный функциональный амилоид. У пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* описан целый ряд прионов, которые, в большинстве случаев, не являются патогенными, а в некоторых – их даже можно назвать функциональными (табл. 3). Следует уточнить,



что в настоящее время понятие «прион» вышло за рамки понятия «амилоид»: не все прионы образуют амилоиды, равно как и далеко не все амилоиды являются прионами.

Именно идентификация некоторых цитоплазматических наследственных факторов у дрожжей *S. cerevisiae* как прионов [112, 113] послужила основой для создания концепции белковой наследственности, в основе которой лежит представление о конформационных, или пространственных, матрицах [114, 115]. Матричный принцип был впервые предложен Николаем Константиновичем Кольцовым в 1928 г. для воспроизведения хромосом [116] и позже был распространен Френсисом Криком на транскрипцию и трансляцию в виде центральной догмы молекулярной биологии [117, 118]. Матричный принцип Кольцова–Крика описывал воспроизведение линейной последовательности элементов биологических макромолекул – линейных матриц, или матриц I рода.

Конформационные (пространственные) матрицы (II рода) характеризуют способность некоторых белков служить матрицами пространственной укладки гомологичных или гетерологичных полипептидных цепей. Это положение отнюдь не подразумевает способности белков к воспроизведению их первичной структуры и не противоречит общепринятым представлениям о синтезе полипептидных цепей на рибосомах, направляемом мРНК соответствующих структурных генов. Реальность существования матричных процессов II рода (МП II) опирается на доказательство в нескольких лабораториях т.н. «белковой трансформации» у дрожжей *S. cerevisiae*. Так, белковые экстракты клеток, несущих прион [*PSI*<sup>+</sup>], передавали соответствующий фенотипический признак (способность к omnipotentной нонсенс-супрессии) клеткам [*psi*<sup>-</sup>]. Более того, было показано воспроизведение приона [*PSI*<sup>+</sup>] *in vitro* с последующим введением его в клетки путем трансформации [119–121]. Как заметил наполовину в шутку Джеральд Финк, история молекулярной биологии могла быть совсем другой, если бы белковую трансформацию открыли раньше, чем открыли трансформацию с помощью ДНК [122].

Универсальным свойством МП I является их неоднозначность, т.е. «ошибки» при воспроизведении матрицы, которые уравниваются процессами репарации или коррекции [123, 124]. Баланс неоднозначности и коррекции находит выражение в эволюционной оптимизации точности МП I. Все три МП I (репликация, транскрипция, трансляция) проходят три этапа: инициация, элонгация, терминация. Их и затрагивает неоднозначность, уровень которой оптимизируют процессы коррекции.

Распространяются ли эти характеристики МП I на МП II? Для МП II описаны этапы инициации и элонгации. Инициация, или нуклеация заключается в пространственной перестройке белка-предшественника приона или амилоида без изменения его первичной структуры и последующего присоединения к нему молекулы (молекул) того же (или иного) белка, претерпевающего при этом пространственные превращения «по образу и подобию» молекулы белка-затравки, находящейся в амилоидной конформации. Далее следует элонгация протофиламента путем присоединения и амилоидной конверсии новых молекул белка. Открытым остается вопрос о наличии специфической стадии терминации такого процесса. Терминация, по крайней мере, в случае прионов, может заключаться в расщеплении фибриллы специфическими шаперонами-дезагрегазами, например, Hsp104, как это показано для дрожжевого приона [*PSI*<sup>+</sup>] [125–127]. В результате образуются олигомеры – фрагменты или «семена» приона, которые служат для элонгации новых фибрилл в дочерних клетках. В этом процессе участвуют и другие шапероны [128], роль которых в «размножении» приона не до конца понятна.

О неоднозначности МП II говорит существование так называемых штаммов прионов, состоящих из белка с одинаковой первичной структурой, но различающихся по физико-химическим свойствам и фенотипическому проявлению [129–131 и др.]. Также показана возможность различных конформационных перестроек в зависимости от рН у белка-предшественника амилоидного пептида-β [132, 133]. Связана ли такая неоднозначность только со стадией инициации или и со стадией элонгации МП II, в настоящее время является предметом исследований на модели приона [*PSI*<sup>+</sup>] [134]. Существует ли механизм коррекции при амилоидогенезе, в настоящее время не установлено. В то же время участие шаперонов делает коррекцию при амилоидогенезе потенциально возможной.

Можно предположить, что МП II и их продукты-амилоиды составляют единую систему амилоидома, являющуюся частью протеома клетки. Эти представления восходят к работам Ирины Львовны Деркач с соавт., показавших взаимодействие прионов [*PSI*<sup>+</sup>] и [*PIN*<sup>+</sup>] у дрожжей *S. cerevisiae* [135, 136] и постулировавших существование прионных или амилоидных сетей в клетке. Об этом же говорят данные по взаимодействию различных амилоидов млекопитающих, преимущественно *in vitro*, а также по влиянию прионов дрожжей на частоту индукции друг друга [137]. Кроме того, следует учитывать, что β-слои, потенциально ответственные за образование амило-

Таблица 1. Патологические амилоиды

Амилоид	Белок/ген	Патология и локализация у человека	Функция структурного белка в норме	Виды, у которых выявлены амилоиды	Год	Ссылка
1	2	3	4	5	6	7
AA*	сывороточный амилоид A/ <i>SAA</i>	все органы, кроме (цнс)	аполипопротеин	человек, мышь, кошка, корова, собака, утка	1971	[81]
AL	легкая цепь иммуноглобулина	первичный или ассоциированный с миеломами	компонент иммуноглобулина	человек, кошка, лошадь	1975	[146]
ACal	кальцитонин/ <i>CALCA</i> , мутантный	опухоль щитовидной железы	гормон, снижает количество $Ca^{2+}$	человек	1976	[147]
ATTR	транстиретин/ <i>TTR</i>	наследственный или старческий, системный	доставка гормонов	человек, <i>Chlorocebus pygerythrus</i>	1978	[83]
ACys	цистатин-С/ <i>CST3</i> , мутантный	периферическая нервная система, кожа, наследственный	ингибитор цистеиновых протеаз	человек	1983	[148]
A $\beta$ 2M	$\beta$ 2-микроглобулин/ <i>/<math>\beta</math>2M</i>	суставы	компонент главного комплекса гистосовместимости	человек	1985	[149]
AIAPP	амилин/ <i>IAPP</i>	островки Лангерганса, инсулиномы	гормон, регуляция углеводного обмена	человек, кошка, енот ( <i>Procyon lotor</i> )	1986	[150]
A $\beta$	белок-предшественник амилоида-бета/ <i>/APP</i>	болезнь Альцгеймера	неизвестна, регуляция формирования синапсов	человек, собака, овца, россомаха	1986	[86]
AANF	предсердный натрийуретический фактор/ <i>/ANF</i>	предсердия	гормон-вазодилататор	человек	1987	[151]
AApoAI	аполипопротеин AI/ <i>ApoAI</i>	различные органы, наследственный	аполипопротеин	человек, собака	1988	[152]
AIns	инсулин/ <i>INS</i>	иатрогенный (местная инъекция)	гормон, регуляция углеводного обмена	человек, дегу ( <i>Octodon degus</i> )	1988	[153]
AGel	гельзолин/ <i>GSN</i> , мутантный	периферическая нервная система, роговица, наследственный	регуляция сборки актиновых филаментов	человек	1990	[154]
AH	тяжелая цепь иммуноглобулина G1	первичный или ассоциированный с миеломой	компонент иммуноглобулина G1	человек	1990	[155]
AFib	фибриноген- $\alpha$ / <i>FGA</i> , мутантный	почки, первичный	свертывание крови	человек, куница ( <i>Martes foina</i> )	1993	[156]
ALys	лизозим/ <i>LYZ</i> , мутантный	почки, первичный	гликан-гидролаза с бактерицидными свойствами	человек	1993	[157]
APro	пролактин/ <i>PRL</i>	пролактинома гипофиза	лютеотропный гормон	человек	1997	[158]

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6	7
ABri	Bri2/ <i>BRI2</i> , мутантный	наследственное слабоумие (британский тип)	неизвестна, транс-мембранный	человек	1999	[159]
ACas	казеин/ <i>A-S2C</i>	—	компонент молока	корова (молочные железы)	1999	[160]
AMed	Лактадгерин/ <i>MFGE8</i>	старческий, аорта	контроль клеточной адгезии	человек	1999	[161]
ADan	Bri2/ <i>BRI2</i> , мутантный	наследственное слабоумие (датский тип)	неизвестна, транс-мембранный	человек	2000	[162]
AKer	кератоэпителин/ <i>TGFB1</i>	роговица, наследственный	контроль клеточной адгезии	человек	2000	[163]
AApoAII	аполипопротеин AII/ <i>ApoAII</i> , мутантный	почки, наследственный	аполипопротеин	человек, мышь	2001	[164]
ALac	лактоферрин/ <i>LTF</i>	роговица, наследственный	гликопротеин с бактерицидными и фунгицидными свойствами	человек	2002	[165]
A(tbn)b, c	Tbn/ <i>TBN</i>	опухоль Пиндборга	неизвестна	человек	2003	[166]
AApoAIV	аполипопротеин AIV/ <i>ApoAIV</i>	старческий, медулла почки или системный	аполипопротеин	человек	2004	[167]
ASgI	семеногелин-1/ <i>SEMGI</i>	семенные пузырьки	образование спермы	человек	2005	[168]
ALect2	лейкоцитарный хемотаксический фактор-2/ <i>LECT-2</i>	почки, первичный	хемотаксис нейтрофилов	человек	2008	[169]
AODAM	одонтогенный амелобласт-ассоциированный белок/ <i>ODAM</i>	одонтогенные опухоли	неизвестна, влияет на пролиферацию клеток	человек	2008	[170]
ACor	корнеодесмозин/ <i>CDSN</i> , мутантный	волосяные фолликулы, ороговевший эпителий	отшелушивание верхних слоев эпидермиса	человек	2010	[171]
ASPC	сурфактант-C/ <i>SP-C</i>	легкие	легочный сурфактант	человек	2012	[172]
S100A8/A9	кальгранулин-B/ <i>S100A8/A9</i>	старение простаты	противовоспалительный фактор	человек	2012	[173]
SEVI	кислая фосфатаза, выделенная из простаты/ <i>PAP</i>	ассоциирован с вирусом иммунодефицита	фосфатаза	человек	2012	[174]

\* Номенклатура амилоидов приведена в соответствии с рекомендациями Международного общества по изучению амилоидозов [3, 4].

Таблица 2. Функциональные амилоиды

Амилоид	Ген или белок	Функция амилоида	Функция структурного белка в норме	Вид	Год	Ссылка
Гидрофобины	SC3 и др.	преодоление воздушными гифами поверхностного натяжения воды	функционален в амилоидной конформации	базидиомицет <i>Schizophyllum commune</i> и др.	2000	[175]
A-класс белков хориона	cA	защита зародыша	функционален в амилоидной конформации	шелкопряд <i>Bombyx mori</i>	2000	[106]
Курлины	CsgA	образование биопленок, прикрепление к поверхности	образование фимбрий, функционален в амилоидной конформации	бактерия <i>Escherichia coli</i> и др.	2002	[176]
СРЕВ	nСРЕВ	контроль долговременной памяти	РНК-связывающий	моллюск <i>Aplysia californica</i>	2003	[177]
Чаплины	ChpC, ChpE и др.	преодоление воздушными гифами поверхностного натяжения воды	функционален в амилоидной конформации	бактерия <i>Streptomyces coelicolor</i>	2003	[178]
Микроцин E492	Msc	запасание токсина	бактериальный токсин	бактерия <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2005	[179]
Pmel17	Pmel17	матрица для полимеризации меланина	функционален в амилоидной конформации	человек	2006	[107]
Гарпины	HpaG	реакция сверхчувствительности у растений	функционален в амилоидной конформации	<i>Xanthomonas axonopodis</i>	2007	[180]
МТР	МТР	образование биопленок, связывание белков человека	функционален в амилоидной конформации	бактерия <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2007	[181]
Фенол-растворимые модулины	PSM	образование биопленок	образования пор в мембране фаголизосомы для выхода бактерии в цитозоль и др.	бактерия <i>Staphylococcus aureus</i>	2007	[182]
Пептидные гормоны	GLP-2, VIP и др.	запасание гормонов в секреторных гранулах	гормоны эндокринной системы	человек	2009	[108]
FapC	FapC	образование биопленок	функционален в амилоидной конформации	бактерии <i>Pseudomonas</i> sp.	2010	[183]
TasA	TasA	образование биопленок	бактериальный токсин	бактерия <i>Bacillus subtilis</i>	2010	[184]
Orb2	Orb2	контроль памяти	РНК-связывающий	<i>Drosophila melanogaster</i>	2012	[185]
Листерииолизин	LLO	инактивация листериозина после выхода бактерии в цитозоль хозяина	образования пор в мембране фаголизосомы для выхода бактерии в цитозоль	бактерия <i>Listeria monocytogenes</i>	2012	[186]
Анионный дермасептин	aDts	неясно, возможно, запасание	пептид из секрета кожных желез	лягушка <i>Pachymedusa dacnicolor</i>	2012	[187]
RIP1/RIP3	RIP1/RIP3	регуляция некроза	киназы в каскаде программированного некроза	человек	2012	[188]
Амилоиды матрикса акросомы	CST3, LYZ2 и др.	формирование акросомального матрикса	различные функции	мышь	2014	[189]

Таблица 3. Прионы

Прион	Белок/ген	Эффект прионизации	Функция структурного белка	Вид	Год	Ссылка
PrP <sup>Sc</sup>	PrP/ <i>PRNP</i>	нейродегенеративные амилоидозы	функция неизвестна, экстраклеточный рецептор	человек, млекопитающие	1982	[89]
[ <i>URE3</i> ]	<i>Ure2/URE2</i>	преимущественное потребление бедных источников азота	репрессор катаболизма азота	<i>S. cerevisiae</i>	1994	[112], [190]
[ <i>PSI</i> <sup>+</sup> ]	<i>Sup35/SUP35</i>	снижение эффективности терминации трансляции	фактор терминации трансляции eRF3	<i>S. cerevisiae</i>	1995	[113], [191]
[Het-s]	HET-s/ <i>het-s</i>	контроль несовместимости гифов	функционален в амилонидной конформации	<i>S. cerevisiae</i>	1997	[110]
[ <i>PIN</i> <sup>+</sup> ]	<i>Rnq1/RNQ1</i>	повышение частоты индукции некоторых прионов	неизвестна, влияет на споруляцию	<i>S. cerevisiae</i>	2001	[136]
[ $\beta$ ] <sup>*</sup>	<i>Prb1/PRB1</i>	нарушение деградации белков при азотном голодании	вакуолярная протеиназа	<i>S. cerevisiae</i>	2003	[192]
[ <i>SWI</i> <sup>+</sup> ]	<i>Swi1/SWI1</i>	снижение роста на средах с некоторыми источниками углерода	регулятор хроматина	<i>S. cerevisiae</i>	2008	[193]
[ <i>OCT</i> <sup>+</sup> ]	<i>CYC8/CYC8</i>	увеличение продукции изо-2-цитохрома <i>c</i>	транскрипционный репрессор	<i>S. cerevisiae</i>	2009	[194]
[ <i>MOT3</i> <sup>+</sup> ]	<i>Mot3/MOT3</i>	контроль многоклеточности и генов анаэробного метаболизма	транскрипционный фактор	<i>S. cerevisiae</i>	2009	[22]
[ <i>GAR</i> <sup>+</sup> ] <sup>*</sup>	<i>Pma1, Std1/PMA1, STD1</i>	потребление глицерина в присутствии глюкозамина	<i>Pma1</i> – протонная помпа; <i>Std1</i> – неизвестно	<i>S. cerevisiae</i>	2009	[195]
[ <i>ISP</i> <sup>+</sup> ] <sup>*</sup>	<i>Sfp1/SFP1</i>	антисупрессия некоторых нонсенс-мутаций	транскрипционный фактор	<i>S. cerevisiae</i>	2010	[196]
[ <i>NSI</i> <sup>+</sup> ] <sup>**</sup>	неизвестен	нонсенс-супрессия, дефекты роста, изменение количества мРНК некоторых генов	неизвестна, влияет на количество мРНК некоторых генов	<i>S. cerevisiae</i>	2010	[197–200]
[ <i>MOD</i> <sup>+</sup> ]	<i>Mod5/MOD5</i>	устойчивость к фунгицидам	биосинтез изопентиладенозина	<i>S. cerevisiae</i>	2012	[201]

\* Связь с амилоидогенезом не установлена.

\*\* Прионоподобный фактор.

идов и агрегацию, присутствуют во множестве белков, оставаясь скрытыми в их третичной структуре.  $\beta$ -Слои обычно фланкированы специфическими аминокислотными остатками-привратниками (*gate-keepers*), препятствующими их агрегации и участию в амилоидогенезе [138]. Тем не менее внутренние  $\beta$ -структуры белков спорадически (чаще в зрелом возрасте) могут быть экс-

понированы. В результате этого, по мнению Кристофера Добсона, могут возникать неспецифические амилоидозы [139, 140] или, как нам представляется возможным, «обычные», не способные к амилоидогенезу, белки, таким образом, могут быть вовлечены в структуру амилоидов.

МП I и МП II осуществляются взаимозависимо. Так, неоднозначность МП I в разной сте-

пени влияет на структуру белков и тем самым на МП II. Потенциальная мобильность прионизирующих доменов неоднократно продемонстрирована в эксперименте, когда, сливая прионизирующий домен белка Sup35 с «обычным» белком, делали его способным к прионизации [141, 142]. Подобные перемещения доменов потенциально возможны (правда, до настоящего времени не обнаружены) за счет хромосомных перестроек, обеспечивающих эволюционную динамику амилоида. Это может быть справедливо и для доменов, ответственных за образование неинфекционных амилоидов. По-видимому, между инфекционными и неинфекционными амилоидами гораздо больше общего, чем мы полагаем в настоящее время [143].

Известны примеры влияния МП II на МП I, в частности, наиболее ярко это выражается в случаях прионизации факторов трансляции и транскрипции (табл. 3), что приводит к изменению экспрессии многих генов. Показано также неслучайное изменение экспрессии (транскрипции) 314 генов при болезни Альцгеймера [144], хотя этот эффект может быть вызван не только агрегацией амилоидного пептида-бета, но и другими причинами. Частота нерасхождения хромосом повышена в соматических клетках при болезни Альцгеймера [145]. Несомнен-

но, что примеры плейотропных проявлений амилоидозов будут умножаться.

В целом становится все более очевидным, что амилоидные структуры, описанные поначалу как патологические, представляют собой широко распространенный и, зачастую, функциональный вариант четвертичной структуры белка. Более того, имеющиеся данные свидетельствуют в пользу существования своеобразных прионных и амилоидных сетей, структуру и динамику которых обеспечивают конформационные матрицы. Возможность для изучения этих сетей и их биологической роли появилась уже сейчас благодаря развитию методов теоретической и экспериментальной амилоидомии.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации (МК-4854.2015.4), РФФИ (14-04-31838) и Администрации Санкт-Петербурга.

Авторы благодарят Санкт-Петербургский государственный университет за предоставленные гранты (1.50.2543.2013 и 0.37.696.2013) и А.П. Галкина (СПбГУ и ИОГен РАН) за критическое прочтение рукописи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sipe, J.D., and Cohen, A.S. (2000) Review: history of amyloid Fibril, *J. Struct. Biol.*, **130**, 88–89.
2. Buxbaum, J.N., and Linke, R.P. (2000) A molecular history of the amyloidoses, *J. Mol. Biol.*, **421**, 142–159.
3. Sipe, J.D., Benson, M.D., Buxbaum, J.N., Ikeda, S., Merlini, G., Saraiva, M.J., and Westermark, P. (2012) Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis, *Amyloid*, **19**, 167–170.
4. Sipe, J.D., Benson, M.D., Buxbaum, J.N., Ikeda, S., Merlini, G., Saraiva, M.J., and Westermark, P. (2014) Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of amyloidosis, *Amyloid*, **21**, 221–224.
5. Eanes, E.D., and Glenner, J. (1968) X-ray diffraction studies on amyloid filaments, *Histochem. Cytochem.*, **16**, 673–677.
6. Wickner, R.B., Edskes, H.K., Bateman, D.A., Kelly, A.C., Gorkovskiy, A., Dayani, Y., and Zhou, A. (2013) Amyloids and yeast prion biology, *Biochemistry*, **52**, 1514–1527.
7. Tycko, R., and Wickner, R.B. (2013) Amyloid Structure: Conformational Diversity and Consequences, *Acc. Chem. Res.*, **46**, 1487–1496.
8. Toyama, B.H., and Weissman, J.S. (2011) Amyloid Structure: Conformational Diversity and Consequences, in *Annu. Rev. Biochem.* (Kornberg, R.D., Raetz, C.R.H., Rothman, J.E., and Thorner, J.W., eds), **80**, pp. 557–585.
9. Qiang, W., Yau, W.M., Luo, Y.Q., Mattson, M.P., and Tycko, R. (2012) Antiparallel  $\beta$ -Sheet Architecture in Iowa-Mutant  $\beta$ -Amyloid Fibrils, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 4443–4448.
10. Tycko, R., Sciarretta, K.L., Orgel, J., and Meredith, S.C. (2009) Evidence for Novel  $\beta$ -Sheet Structures in Iowa-Mutant  $\beta$ -Amyloid Fibrils, *Biochemistry*, **48**, 6072–6084.
11. Lansbury, P.T., Costa, P.R., Griffiths, J.M., Simon, E.J., Auger, M., Halverson, K.J., Kocisko, D.A., Hendsch, Z.S., Ashburn, T.T., Spencer, R.G.S., Tidor, B., and Griffin, R.G. (1995) Structural Model for the  $\beta$ -Amyloid Fibril Based on Interstrand Alignment of an Antiparallel-Sheet Comprising a C-Terminal Peptide, *Nat. Struct. Biol.*, **2**, 990–998.
12. Nielsen, J.T., Bjerring, M., Jeppesen, M.D., Pedersen, R.O., Pedersen, J.M., Hein, K.L., Vosegaard, T., Skrydstrup, T., Otzen, D.E., and Nielsen, N.C. (2009) Unique Identification of Supramolecular Structures in Amyloid Fibrils by Solid state NMR Spectroscopy, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **48**, 2118–2121.
13. Van Melckebeke, H., Wasmer, C., Lange, A., Eiso, A.B., Loquet, A., Bockmann, A., and Meier, B.H. (2010) Atomic-Resolution Three-Dimensional Structure of Hets(218–289) Amyloid Fibrils by Solid state NMR Spectroscopy, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 13765–13775.
14. Sunde, M., Serpell, L.C., Bartlam, M., Fraser, P.E., Pepys, M.B., and Blake, C.C. (1997) Common core structure of amyloid fibrils by synchrotron X-ray diffraction, *J. Mol. Biol.*, **273**, 729–739.
15. Fitzpatrick, A.W., Debelouchina, G.T., Bayro, M.J., Clare, D.K., Caporini, M.A., Bajaj, V.S., Jaroniec, C.P., Wang, L., Ladizhansky, V., Muller, S.A., MacPhee, C.E., Waudby, C.A., Mott, H.R., De Simone, A., Knowles, T.P., Saibil,

- H.R., Vendruscolo, M., Orlova, E.V., Griffin, R.G., and Dobson, C.M. (2013) Atomic structure and hierarchical assembly of a cross- $\beta$  amyloid fibril, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 5468–5473.
16. Bennhold, H. (1922) Specific staining of amyloid by Congo red (in German), *MuEnchener Medizinische Wochenschrift*, **69**, 1537–1538.
17. Steensma, D.P. (2001) «Congo» red, *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **125**, 250–252.
18. Divry, P., and Florkin, M. (1927) *Comptes. Rendus. Soc. Biol.*, **97**, 1808–1810.
19. Eanes, E.D., and Glenner, G.G. (1968) *J. Histochem. Cytochem.*, **16**, 673–677.
20. Meyer, R.K., McKinley, M.P., Bowman, K.A., Braunfeld, M.B., Barry, R.A., and Prusiner, S.B. (1986) Separation and properties of cellular and scrapie prion proteins, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 2310–2314.
21. Kryndushkin, D.S., Alexandrov, I.M., Ter-Avanesyan, M.D., and Kushnirov, V.V. (2003) Yeast [PSI<sup>+</sup>] prion aggregates are formed by small Sup35 polymers fragmented by Hsp104, *J. Biol. Chem.*, **278**, 49636–49643.
22. Alberti, S., Halfmann, R., King, O., Kapila, A., and Lindquist, S. (2009) A systematic survey identifies prions and illuminates sequence features of prionogenic proteins, *Cell*, **137**, 146–158.
23. Vassar, P.S., and Culling, C.F. (1959) Fluorescent stains, with special reference to amyloid and connective tissues, *Arch. Pathol.*, **68**, 487–498.
24. Hobbs, J.R., and Morgan, A.D. (1963) Fluorescence microscopy with thioflavine-t in the diagnosis of amyloid, *J. Pathol. Bacteriol.*, **86**, 437–442.
25. Naiki, H., Higuchi, K., Hosokawa, M., and Takeda, T. (1989) Fluorometric determination of amyloid fibrils in vitro using the fluorescent dye, thioflavine T1, *Anal. Biochem.*, **177**, 244–249.
26. Schwartz, P. (1967) New patho-anatomic observations on amyloidosis in the aged. Fluorescence microscopic observations, in *Proceedings of the Symposium on Annloidosis* (Mandema, E., Ruinen, L., Scholten, J.H., and Cohen, A.S., eds) Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 400–417.
27. Kyle, R. (2001) Amyloidosis: a convoluted story, *Br. J. Haematol.*, **114**, 529–538.
28. Fonteyn, N. (1639) *Responsionum et Curationum Medicinalium*, Amstelodami, Amsterdam.
29. Bartholin, T. (1641) *Historiarum Anatomicarum Rariorum*, Apud Johannem Henrici, Amsterdam.
30. Rokitsansky, C. (1842) *Handbuch der Speciellen Pathologischen Anatomica*, Braumuller und Seidel, Vienna.
31. Schneider, K., Fangerau, H., Michaelsen, B., and Raab, W.H. (2008) The early history of the transmissible spongiform encephalopathies exemplified by scrapie, *Brain Res. Bull.*, **77**, 343–355.
32. Comber, T. (1772) *Real Improvements in Agriculture*, London.
33. Gajdusek, D.C. (1967) Slow-virus infections of the nervous system, *New Eng. J. Med.*, **276**, 392–400.
34. Brown, D.R. (ed.) (2005) *Neurodegeneration and prion disease*, Springer, N.Y.
35. Wikner, R.B. (2005) Scrapie in ancient China? *Science*, **309**, 874.
36. Li, P., and Xing, H. (2006) Disease but no sheep, *Science*, **311**, 1867.
37. Zigas, V., and Gajdusek, D.C. (1959) Kuru: Clinical, pathological and epidemiological study of a recently discovered acute progressive degenerative disease of the central nervous system reaching epidemic proportions among natives of the Eastern Highlands of New Guinea, *PNG Med. J.*, **3**, 1–31.
38. Kelly, J.J. (1987) Amyloidosis. Topics in the Neurosciences, *Top. Neurosci.*, **5**, 105–127.
39. Virchow, R. (1854) Ueber eine im Gehirn und Rückenmark des Menschen aufgefunde Substanz mit der chemischen Reaction der Cellulose, *Virchows Arch. Path. Anat.*, **6**, 135–138.
40. Colin, J.J., de Claubry, H.F. (1914) Sur les combinaisons de l'iode avec les substances vegetales et animals, *Ann. Chimie*, **90**, 87–100.
41. Tanskanen, M. (2013) *Amyloid – Historical Aspects*, InTech, Rijeka.
42. Niewold, T.A., Flores Landeira, J.M., van den Heuvel, L.P., Ultee, A., Tooten, P.C., and Veerkamp, J.H. (1991) Characterization of proteoglycans and glycosaminoglycans in bovine renal AA-type amyloidosis, *Virchows Arch. B Cell. Pathol. Incl. Mol. Pathol.*, **60**, 321–328.
43. Snow, A.D., Sekiguchi, R., Nochlin, D., Fraser, P., Kimata, K., Mizutani, A., Arai, M., Schreier, W.A., and Morgan, D.G. (1994) An important role of heparan sulfate proteoglycan (Perlecan) in a model system for the deposition and persistence of fibrillar A beta-amyloid in rat brain, *Neuron*, **12**, 219–234.
44. Snow, A.D., Willmer, J., and Kisilevsky, R. (1987) Sulfated glycosaminoglycans: a common constituent of all amyloids? *Lab. Invest.*, **56**, 120–123.
45. Putschler, H., Sweat, F., and Levine, M. (1962) On the binding of congo red by amyloid, *J. Histochem. Cytochem.*, **10**, 355–364.
46. Putschler, H., and Sweat, F. (1965) Congo red as a stain for fluorescence microscopy of amyloid, *J. Histochem. Cytochem.*, **13**, 693.
47. Linke, K. (2000) Highly sensitive diagnosis of amyloid and various amyloid syndromes using Congo red fluorescence, *Virchows Arch.*, **436**, 439–448.
48. Kitamoto, T., Tateishi, J., Hikita, K., Nagara, H., and Takeshita, I. (1985) A new method to classify amyloid fibril proteins, *Acta Neuropathol.*, **67**, 272–278.
49. Wright, J.R., Calkins, E., and Humphrey, R.L. (1977) Potassium permanganate reaction in amyloidosis, *Lab. Invest.*, **36**, 274–281.
50. Tashima, T., Kitamoto, T., and Tateishi, J. (1986) Histochemical classification of systemic amyloid fibril proteins: alkaline guanidine method, *Arch. Pathol. Lab.*, **110**, 885–888.
51. Carnes, W.H., and Forker, B.R. (1956) Metachromasia of amyloid; a spectrophotometric study with particular reference to the dye–chromotrope bond, *Lab. Invest.*, **5**, 21–43.
52. Elghetany, M.T., and Saleem, A. (1988) Methods for staining amyloid in tissues: a review, *Stain Technology*, **63**, 201–212.
53. LeVine, H., 3rd. (1999) Quantification of beta-sheet amyloid fibril structures with thioflavin T, *Methods Enzymol.*, **309**, 274–284.
54. Klunk, W.E., Pettegrew, J.W., and Abraham, D.J. (1989) Quantitative evaluation of congo red binding to amyloid-like proteins with a beta-pleated sheet conformation, *J. Histochem. Cytochem.*, **37**, 1273–1281.
55. LeVine, H., 3rd. (1993) Thioflavine T interaction with synthetic Alzheimer's disease beta-amyloid peptides: detection of amyloid aggregation in solution, *Protein Sci.*, **2**, 404–410.
56. Cloe, A.L., Orgel, J.P.R.O., Sachleben, J.R., Tycko, R., and Meredith, S.C. (2011) The Japanese mutant A $\beta$  ( $\Delta$ E22-A $\beta$ 1–39) forms fibrils instantaneously, with low-thioflavin T fluorescence: seeding of wild-type A $\beta$ 140 into atypical fibrils by  $\Delta$ E22-A $\beta$ 1–39, *Biochemistry*, **50**, 2026–2039.
57. Linke, R.P. (2102) On typing amyloidosis using immunohistochemistry. Detailed illustrations, review and a note on mass spectrometry, *Prog. Histochem. Cytochem.*, **47**, 61–132.

58. Greiner, E.R., Kelly, J.W., and Palhano, F.L. (2014) Immunoprecipitation of amyloid fibrils by the use of an antibody that recognizes a generic epitope common to amyloid fibrils, *PLoS One*, **9**, e105433.
59. Mitkevich, O.V., Kochneva-Pervukhova, N.V., Surina, E.R., Benevolensky, S.V., Kushnirov, V.V., and Ter-Avanesyan, M.D. (2012) DNA aptamers detecting generic amyloid epitopes, *Prion*, **6**, 400–406.
60. Chang, W.M., Dakanali, M., Capule, C.C., Sigurdson, C.J., Yang, J., and Theodorakis, E.A. (2011) ANCA: A family of fluorescent probes that bind and stain amyloid plaques in human tissue, *ACS Chem. Neurosci.*, **2**, 249–255.
61. Schmued, L., Raymick, J., Tolleson, W., Sarkar, S., Zhang, Y.H., and Bell-Cohn, A. (2012) Introducing Amylo-Glo, a novel fluorescent amyloid specific histochemical tracer especially suited for multiple labeling and large scale quantification studies, *J. Neurosci. Methods*, **209**, 120–126.
62. Sethi, S., Vrana, J.A., Theis, J.D., Leung, N., Sethi, A., Nasr, S.H., Fervenza, F.C., Cornell, L.D., Fidler, M.E., and Dogan, A. (2012) Laser microdissection and mass spectrometry-based proteomics aids the diagnosis and typing of renal amyloidosis, *Kidney Int.*, **82**, 226–234.
63. Cohen, A.S., and Calkins, E. (1959) Electron microscopic observation on a fibrous component in amyloid of diverse origins, *Nature*, **183**, 1202–1203.
64. Cohen, A.S., Shirahama, T., and Skinner, M. (1982) Electron Microscopy of Amyloid, in *Electron Microscopy of Proteins* (Harris, J.R., ed.) Academic Press, New York.
65. Shirahama, T., and Cohen, A.S. (1967) High resolution electron microscopic analysis of the amyloid fibril, *J. Cell Biol.*, **33**, 679–708.
66. Pras, M., Schubert, M., Zucker-Franklin, D., Rimon, A., and Franklin, E.C. (1968) The characterization of soluble amyloid prepared in water, *J. Clin. Invest.*, **47**, 924–933.
67. Bonar, L., Cohen, A.S., and Skinner, M.M. (1969) Characterization of the amyloid fibril as a cross-beta protein, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **131**, 1373–1375.
68. Glenner, G.G., Eanes, E.D., Bladen, H.A., Linke, R.P., and Termine, J.D. (1974) Betapleated sheet fibrils A comparison of native amyloid with synthetic protein fibrils, *J. Histochem. Cytochem.*, **22**, 1141–1158.
69. Sunde, M., and Blake, C.C.F. (1998) From the globular to the fibrous state: protein structure and structural conversion in amyloid formation, *Q. Rev. Biophys.*, **31**, 1–39.
70. Jimenez, J.L., Nettleton, E.J., and Saibil, H.R. (2002) The protofilament structure of insulin amyloid fibrils, *PNAS*, **99**, 9196–9201.
71. Goldsbury, C., Goldie, K., Pellaud, J., Seelig, J., Frey, P., Muller, S.A., Kistler, J., Cooper, G.J., and Aebi, U. (2000) Amyloid fibril formation from full-length and fragments of amylin, *J. Struct. Biol.*, **130**, 352–362.
72. Goldsbury, C.S., Wirtz, S., Muller, S.A., Sunderji, S., Wicki, P., Aebi, U., and Frey, P. (2000) Studies on the in vitro assembly of a  $\beta$  1-40: implications for the search for a  $\beta$  fibril formation inhibitors, *J. Struct. Biol.*, **130**, 217–231.
73. Mizuno, N., Baxa, U., and Steven, A.C. (2011) Structural dependence of HET-s amyloid fibril infectivity assessed by cryoelectron microscopy, *PNAS*, **108**, 3252–3257.
74. Benzinger, T.L., Gregory, D.M., Burkoth, T.S., Miller-Auer, H., Lynn, D.G., Botto, R.E., and Meredith, S.C. (1998) Propagating structure of Alzheimer's  $\beta$ -amyloid(10–35) is parallel  $\beta$ -sheet with residues in exact register, *PNAS*, **95**, 13407–13412.
75. Petkova, A.T., Yau, W.M., and Tycko, R. (2006) Experimental constraints on quaternary structure in Alzheimer's  $\beta$ -amyloid fibrils, *Biochemistry*, **45**, 498–512.
76. Paravastu, A.K., Leapman, R.D., Yau, W.M., and Tycko, R. (2008) Molecular structural basis for polymorphism in Alzheimer's  $\beta$ -amyloid fibrils, *PNAS*, **105**, 18349–18354.
77. Smaoui, M.R., Poitevin, F., Delarue, M., Koehl, P., Orland, H., and Waldispühl, J. (2013) Computational assembly of polymorphic amyloid fibrils reveals stable aggregates, *Biophys. J.*, **104**, 683–693.
78. Inoue, S., Kuroiwa, M., Saraiva, M.J., Guimaraes, A., and Kisilevsky, R. (1998) Ultrastructure of familial amyloid polyneuropathy amyloid fibrils: Examination with high-resolution electron microscopy, *J. Struct. Biol.*, **124**, 1–12.
79. Cohen, A.S., and Calkins, E. (1964) The isolation of amyloid fibrils and a study of the effect of collagenase and hyaluronidase, *J. Cell. Biol.*, **21**, 481–486.
80. Glenner, G.G., Terry, W., Harada, M., Isersky, C., and Page, D. (1971) Amyloid fibrils proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analysis, *Science*, **172**, 1150–1153.
81. Benditt, E.P., Eriksen, N., Hermodson, M.A., and Ericsson, L.H. (1971) The major proteins of human and monkey amyloid substance: Common properties including unusual N-terminal amino acid sequences, *FEBS Lett.*, **19**, 169–173.
82. Benditt, E.P. (1976) The structure of amyloid protein AA and evidence for a transmissible factor in the origin of amyloidosis, in *Amyloidosis* (Wegelius, O., and Pasternack, A., eds) Academic Press, London, pp. 323–337.
83. Costa, P.P., Figueira, A.S., and Bravo, F.R. (1978) Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy, *PNAS*, **75**, 4499–4503.
84. Skinner, M., and Cohen, A.S. (1981) The prealbumin nature of the amyloid protein in familial amyloid polyneuropathy (FAP), *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **99**, 1326–1332.
85. Selkoe, D.J., Ihara, Y., and Salazar, F.J. (1982) Alzheimer's disease: insolubility of partially purified paired helical filaments in sodium dodecyl sulfate and urea, *Science*, **215**, 1243–1235.
86. Selkoe, D.J., Abraham, C.R., Podlisny, M.B., and Duffy, L.K. (1986) Isolation of low-molecular-weight proteins from amyloid plaque fibers in Alzheimer's disease, *J. Neurochem.*, **46**, 1820–1834.
87. Selkoe, D.J., Ihara, Y., Abraham, C., Rasool, C.G., and McCluskey, A.H. (1983) Biochemical and immunocytochemical studies of Alzheimer paired helical filaments, in *Banbury: Report 15: Biological aspects of Alzheimer's disease* (Katzman, R., ed.) Cold Spring Harbor, N.Y., pp. 125–134.
88. Yen, S.-H., and Kress, Y. (1983) The effect of chemical reagents or proteases on the ultratructure of paired helical filaments, in *Banbury: Report 15: Biological aspects of Alzheimer's disease* (Katzman, R., ed.) Cold Spring Harbor, N.Y., pp. 155–165.
89. Bolton, D.C., McKinley, M.P., and Prusiner, S.B. (1982) Identification of a protein that purifies with the scrapie prion, *Science*, **218**, 1309–1311.
90. Bagriantsev, S.N., Kushnirov, V.V., and Liebman, S.W. (2006) Analysis of amyloid aggregates using agarose gel electrophoresis, *Methods Enzymol.*, **412**, 33–48.
91. Nevzglyadova, O.V., Artemov, A.V., Mittenberg, A.G., Solovyov, K.V., Kostyleva, E.I., Mikhailova, E.V., Kuznetsova, I.M., Turoverov, K.K., and Soidla, T.R. (2009) Prion-associated proteins in yeast: comparative analysis of isogenic [PSI(+)] and [psi(-)] strains, *Yeast*, **26**, 611–631.
92. Michelitsch, M.D., and Weissman, J.S. (2000) A census of glutamine/asparagine-rich regions: implications for their conserved function and the prediction of novel prions, *PNAS*, **97**, 11910–11915.
93. Harrison, P.M., and Gerstein, M. (2003) A method to assess compositional bias in biological sequences and its application to prion-like glutamine/asparagine-rich domains in eukaryotic proteomes, *Genome Biol.*, **4**, R40.



94. Antonets, K.S., and Nizhnikov, A.A. (2013) A Novel Algorithm to Assess Compositional Biases in Protein Sequences, *Evol. Bioinform.*, **9**, 263–273.
95. Conchillo-Sole, O., de Groot, N.S., Aviles, F.X., Vendrell, J., Daura, X., and Ventura, S. (2007) AGGRESCAN: a server for the prediction and evaluation of «hot spots» of aggregation in polypeptides, *BMC Bioinformatics*, **8**, 65.
96. Maurer-Stroh, S., Debulpaepe, M., Kuemmerer, N., Lopez de la Paz, M., Martins, I.C., Reumers, J., Morris, K.L., Copland, A., Serpell, L., Serrano, L., Schymkowitz, J.W., and Rousseau, F. (2010) Exploring the sequence determinants of amyloid structure using position-specific scoring matrices, *Nat. Methods*, **7**, 237–242.
97. Tsolis, A.C., Papandreou, N.C., Iconomidou, V.A., and Hamodrakas, S.J. (2013) A consensus method for the prediction of «aggregation-prone» peptides in globular proteins, *PLoS One*, **8**, e54175.
98. Kryndushkin, D., Pripuzova, N., Burnett, B.G., and Shewmaker, F. (2013) Non-targeted identification of prions and amyloid-forming proteins from yeast and mammalian cells, *J. Biol. Chem.*, **288**, 27100–27111.
99. Nizhnikov, A.A., Alexandrov, A.I., Ryzhova, T.A., Mitkevich, O.V., Dergalev, A.A., Ter-Avanesyan, M.D., and Galkin, A.P. (2014) Proteomic screening for amyloid proteins, *PLoS One*, **9**, e116003.
100. Kushnirov, V.V., Alexandrov, I.M., Mitkevich, O.V., Shkundina, I.S., and Ter-Avanesyan, M.D. (2006) Purification and analysis of prion and amyloid aggregates, *Methods*, **39**, 50–55.
101. DiFiglia, M., Sapp, E., Chase, K.O., Davies, S.W., Bates, G.P., Vonsattel, J.P., and Aronin, N. (1997) Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain, *Science*, **277**, 1990–1993.
102. Ueda, K., Fukushima, H., Masliah, E., Xia, Y., Iwai, A., Yoshimoto, M., Otero, D.A., Kondo, J., Ihara, Y., and Saitoh, T. (1993) Molecular cloning of cDNA encoding an unrecognized component of amyloid in Alzheimer disease, *PNAS*, **90**, 11282–11286.
103. Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Quinlan, M., Tung, Y.C., Zaidi, M.S., and Wisniewski, H.M. (1986) Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments, *J. Biol. Chem.*, **261**, 6084–6089.
104. Meetto, D., McGovern, P., and Safadi, R. (2007) An epidemiological overview of diabetes across the world, *Br. J. Nurs.*, **16**, 1002–1007.
105. Brookmeyer, R., Evans, D.A., Hebert, L., Langa, K.M., Heeringa, S.G., Plassman, B.L., and Kukull, W.A. (2011) National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States, *Alzheimers Dement.*, **7**, 61–73.
106. Iconomidou, V.A., Vriend, G., and Hamodrakas, S.J. (2000) Amyloids protect the silkworm oocyte and embryo, *FEBS Lett.*, **479**, 141–145.
107. Fowler, D.M., Koulov, A.V., Alory-Jost, C., Marks, M.S., Balch, W.E., and Kelly, J.W. (2006) Functional amyloid formation within mammalian tissue, *PLoS Biol.*, **4**, e6.
108. Maji, S.K., Perrin, M.H., Sawaya, M.R., Jessberger, S., Vadodaria, K., Rissman, R.A., Singru, P.S., Nilsson, K.P., Simon, R., Schubert, D., Eisenberg, D., Rivier, J., Sawchenko, P., Vale, W., and Riek, R. (2009) Functional amyloids as natural storage of peptide hormones in pituitary secretory granules, *Science*, **325**, 328–332.
109. Chimileski, S., Franklin, M.J., and Papke, R.T. (2014) Biofilms formed by the archaeon *Haloferax volcanii* exhibit cellular differentiation and social motility, and facilitate horizontal gene transfer, *BMC Biol.*, **12**, 65.
110. Coustou, V., Deleu, C., Saupe, S., and Begueret, J. (1997) The protein product of the *het-s* heterokaryon incompatibility gene of the fungus *Podospira anserina* behaves as a prion analog *PNAS*, **94**, 9773–9778.
111. Maddelein, M.L., Dos Reis, S., Duvezin-Caubet, S., Couly-Salin, B., and Saupe, S.J. (2002) Amyloid aggregates of the HET-s prion protein are infectious, *PNAS*, **99**, 7402–7407.
112. Wickner, R.B. (1994) [URE3] as an altered Ure2 protein: evidence for a prion analog in *Saccharomyces cerevisiae*, *Science*, **264**, 566–569.
113. Wickner, R., Masison, D.C., and Edskes, H.K. (1995) [PSI] and [URE3] as yeast prions, *Yeast*, **11**, 1671–1685.
114. Инге-Вечтомов С.Г. (2000) Прионы дрожжей и Центральная догма молекулярной биологии, *Вестник РАН*, **70**, 195–202.
115. Инге-Вечтомов С.Г. (2003) Матричный принцип в биологии (прошлое, настоящее, будущее?) *Экологическая генетика*, **1**, 6–15.
116. Кольцов Н.К. (1936) Наследственные молекулы, в сб. *Организация клетки*. Гос. Изд. биол и мед. лит., Москва, Ленинград, стр. 585–620.
117. Crick, F.H.C. (1958) On protein synthesis, *Symp. Soc. Exp. Biol.*, **12**, 138–163.
118. Crick, F.H.C. (1970) Central dogma of molecular biology, *Nature*, **227**, 561–563.
119. Paushkin, S.V., Kushnirov, V.V., Smirnov, V.N., and Ter-Avanesyan, M.D. (1997) *In vitro* propagation of the prion-like state of yeast Sup35 protein, *Science*, **277**, 381–383.
120. Sparrer, H.E., Santoso, A., Szoka, F.C., and Weissman, J.S. (2000) Evidence for the prion hypothesis: induction of the yeast [PSI<sup>+</sup>] factor by *in vitro*-converted Sup35 protein, *Science*, **289**, 595–599.
121. Tanaka, M., Chien, P., Naber, N., Cooke, R., and Weissman, J.S. (2004) Conformational variations in an infectious protein determine prion strain differences, *Nature*, **428**, 323–328.
122. Fink, G. (2005) A transformation principle, *Cell*, **120**, 153–154.
123. Инге-Вечтомов С.Г. (2013) Матричный принцип как парадигма современной генетики, *Генетика*, **49**, 1–7.
124. Инге-Вечтомов С.Г. (2015) От хромосомной теории к матричному принципу, *Генетика*, **51**, 323–333.
125. Chernoff, Y.O., Lindquist, S.L., Ono, B., Inge-Vechtomo, S.G., and Liebman, S.W. (1995) Role of the chaperone protein Hsp104 in propagation of the yeast prion-like factor [PSI<sup>+</sup>], *Science*, **268**, 880–884.
126. Paushkin, S.V., Kushnirov, V.V., Smirnov, V.N., and Ter-Avanesyan, M.D. (1996) Propagation of the yeast prion-like [psi<sup>+</sup>] determinant is mediated by oligomerization of the SUP35-encoded polypeptide chain release factor, *EMBO J.*, **15**, 3127–3134.
127. Kushnirov, V.V., and Ter-Avanesyan, M.D. (1998) Structure and replication of yeast prions, *Cell*, **94**, 13–16.
128. Liebman, S.W., and Chernoff, Y.O. (2012) Prions in yeast, *Genetics*, **191**, 1041–1072.
129. Krishnan, R., and Lindquist, S. (2005) Structural insights into yeast prion illuminate nucleation and strain diversity, *Nature*, **435**, 765–772.
130. Tanaka, M., Collins, S.R., Tayama, B.H., and Weissman, J.S. (2006) The physical basis of how prion conformation determine strain phenotypes, *Nature*, **442**, 585–589.
131. Foo, C.K., Ohhashi, Y., Kelly, M.J.S., Tanaka, M., and Weissman, J.S. (2011) Radically different amyloid conformation dictate the seeding specificity of a chimeric Sup35 prion, *J. Mol. Biol.*, **408**, 1–8.
132. Raychaudhuri, R., Lomakin, A., Bernstein, S., Zheng, X., Condron, M.M., Benedek, G.B., Bowers, M., and Teplow, D.B. (2014) Gly25-Ser26 amyloid  $\beta$ -protein structural isomorphs produce distinct A $\beta$ 42 conformational dynamics and assembly characteristics, *J. Mol. Biol.*, **426**, 2422–2441.
133. Hoefgen, S., Dahms, S., Oertwig, K., and Than, M. (2015) The amyloid precursor protein shows a pH-depen-

- dent conformational switch in its E1 domain, *J. Mol. Biol.*, **427**, 433–442.
134. Satput-Krishnan, P., and Serio, T.R. (2005) Prion protein remodelling confers an immediate phenotypic switch, *Nature*, **437**, 262–265.
  135. Derkatch, I.L., Bradley, M.E., Masse, S., Zadorsky, S.P., Polozkov, G.V., Inge-Vechtomov, S.G., and Liebman, S.W. (2000) Dependence and independence of  $[PSI^+]$  and  $[PIN^+]$ : A two prion system in yeast? *EMBO J.*, **19**, 1942–1952.
  136. Derkatch, I.L., Bradley, M.E., Hong, J.Y., and Liebman, S.W. (2001) Prions affect the appearance of other prions. The story of  $[PIN]$ , *Cell*, **106**, 171–182.
  137. Sarell, C.J., Stockley, P.G., and Radford, S.E. (2013) Assessing the causes and consequences of co-polymerization in amyloid formation, *Prion*, **7**, 359–368.
  138. De Baets, G., Van Dare, J., Rousseau, F., and Schymkowitz, J. (2014) A genome-wide sequence-structure analysis suggests aggregation gate-keepers constitute evolutionary constrained functional class, *J. Mol. Biol.*, **426**, 2405–2412.
  139. Dobson, C.M. (2013) The Amyloid Phenomenon and Its Significance, in *Amyloid Fibrils and Prefibrillar Aggregates: Molecular and Biological Properties* (Otzen, D., ed.) Wiley-VCH, Weinheim.
  140. Schnabel, J. (2010) Protein folding: The dark side of proteins, *Nature*, **464**, 828–829.
  141. Борхсениус А.С., Саснаускас К., Гедвилайте А., Инге-Вечтомов С.Г. (2002) Химерные прионы дрожжей с нестабильным наследованием, *Генетика*, **38**, 300–305.
  142. Погода А.А., Аленин В.В., Борхсениус А.С., Задорский С.П., Маңухов В.В., Инге-Вечтомов С.Г. (2010)  $[PIN^+]$  – зависимая индукция протеазоустойчивых амилоидов белками Ade2p, слитыми с прионизующим доменом NM белка Sup35 дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, *ДАИ*, **433**, 414–418.
  143. Rick, R. (2006) Infectious Alzheimer disease, *Nature*, **444**, 429–430.
  144. Ricciarelli, R., d'Abramo, C., Massone, S., Marinardi, U.M., Pronzato, M.A., and Tabaton, M. (2004) Microarray analysis in Alzheimer's disease and normal aging, *IUBMB Life*, **56**, 349–354.
  145. Granic, A., Padmanabham, J., Norden, M., and Potter, H. (2010) Alzheimer A $\beta$  peptide induces chromosome mis-segregation and aneuploidy, including trisomy 21: requirement for tau & APP, *Mol. Biol. Cell*, **21**, 511–520.
  146. Westermark, P. (1975) Amyloid of medullary carcinoma of the thyroid: partial characterization, *Uppsala J. Med. Sci.*, **80**, 88–92.
  147. Sletten, K., Westermark, P., and Natvig, J.B. (1976) Characterization of amyloid fibril proteins from medullary carcinoma of the thyroid, *J. Exp. Med.*, **143**, 993–998.
  148. Cohen, D.H., Feiner, H., Jenson, O., and Frangione, B. (1983) Amyloid fibril in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (HCHWA) is related to the gastroenteropancreatic neuroendocrine protein, gamma trace, *J. Exp. Med.*, **158**, 623–628.
  149. Gejyo, F., Yamada, T., Odani, S., Nakagawa, Y., Arakawa, M., Kunitomo, T., Kataoka, H., Suzuki, M., Hirasawa, Y., Shirahama, T., Cohen, A.S., and Schmidt, K. (1985) A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as 2-microglobulin, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **129**, 701–706.
  150. Westermark, P., Wernstedt, C., Wilander, E., and Sletten, K. (1986) A novel peptide in the calcitonin gene related peptide family as an amyloid fibril protein in the endocrine pancreas, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **140**, 827–831.
  151. Johansson, B., Wernstedt, C., and Westermark, P. (1987) Atrial natriuretic peptide deposited as atrial amyloid fibrils, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **148**, 1087–1092.
  152. Nichols, W.C., Dwulet, F.E., Liepnieks, J., and Benson, M.D. (1988) Variant apolipoprotein AI as a major constituent of a human hereditary amyloid, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **156**, 762–768.
  153. Dische, F.E., Wernstedt, C., Westermark, G.T., Westermark, P., Pepys, M.B., Rennie, J.A., Gilbey, S.G., and Watkins, P.J. (1988) Insulin as an amyloid-fibril protein at sites of repeated insulin injections in a diabetic patient, *Diabetologia*, **31**, 158–161.
  154. Maury, C.P., and Baumann, M. (1990) Isolation and characterization of cardiac amyloid in familial amyloid polyneuropathy type IV (Finnish): relation of the amyloid protein to variant gelsolin, *Biochim. Biophys. Acta*, **1096**, 84–86.
  155. Eulitz, M., Weiss, D.T., and Solomon, A. (1990) Immunoglobulin heavy-chain-associated amyloidosis, *PNAS*, **87**, 6542–6546.
  156. Benson, M.D., Liepnieks, J., Uemichi, T., Wheeler, G., and Correa, R. (1993) Hereditary renal amyloidosis associated with a mutant fibrinogen alpha-chain, *Nat. Genet.*, **3**, 252–256.
  157. Pepys, M.B., Hawkins, P.N., Booth, D.R., Vigushin, D.M., Tennent, G.A., Soutar, A.K., Totty, N., Nguyen, O., Blake, C.C., Terry, C.J., Feest, T.G., Zalin, T.G., and Hsuan, J.J. (1993) Human lysozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis, *Nature*, **362**, 553–557.
  158. Westermark, P., Eriksson, L., Engstrom, U., Enestrom, S., and Sletten, K. (1997) Prolactin-derived amyloid in the aging pituitary gland, *Am. J. Pathol.*, **150**, 67–73.
  159. Vidal, R., Frangione, B., Rostagno, A., Mead, S., Revesz, T., Plant, G., and Ghiso, J. (1999) A stop-codon mutation in the BRI gene associated with familial British dementia, *Nature*, **399**, 776–781.
  160. Niewold, T.A., Murphy, C.L., Hulskamp-Koch, C.A., Tooten, P.C., and Gruys, E. (1999) Casein related amyloid, characterization of a new and unique amyloid protein isolated from bovine corpora amyloacea, *Amyloid*, **6**, 244–249.
  161. Haggqvist, B., Naslund, J., Sletten, K., Westermark, G., Mucchiano, G., Tjernberg, L., Nordstedt, C., Engstrom, U., and Westermark, P. (1999) Medin: an integral fragment of aortic smooth muscle cell-produced lactadherin forms the most common human amyloid, *PNAS*, **96**, 8669–8674.
  162. Vidal, R., Revesz, T., Rostagno, A., Kim, E., Holton, J.L., Bek, T., Bojsen-Moller, M., Braendgaard, H., Plant, G., Ghiso, J., and Frangione, B. (2000) A decamer duplication in the 3' region of the BRI gene originates an amyloid peptide that is associated with dementia in a Danish kindred, *PNAS*, **97**, 4920–4925.
  163. Korvatska, E., Henry, H., Mashima, Y., Yamada, M., Bachmann, C., Munier, F.L., and Schorderet, D.F. (2000) Amyloid and non-amyloid forms of 5q31-linked corneal dystrophy resulting from kerato-epithelin mutations at Arg-124 are associated with abnormal turnover of the protein, *J. Biol. Chem.*, **275**, 11465–11469.
  164. Benson, M.D., Liepnieks, J.J., Yazaki, M., Yamashita, T., Hamidi, A.S., Guenther, B., and Kluge-Beckerman, B. (2001) A new human hereditary amyloidosis: the result of a stop-codon mutation in the apolipoprotein AII gene, *Genomics*, **72**, 272–277.
  165. Ando, Y., Nakamura, M., Kai, H., Katsuragi, S., Terazaki, H., Nozawa, T., Okuda, T., Misumi, S., Matsunaga, N., Hata, K., Tajiri, T., Shoji, S., Yamashita, T., Haraoka, K., Obayashi, K., Matsumoto, K., Ando, M., and Uchino, M. (2002) A novel localized amyloidosis

- associated with lactoferrin in the cornea, *Lab. Invest.*, **82**, 757–766.
166. Solomon, A., Murphy, C.L., Weaver, K., Weiss, D.T., Hrcic, R., Eulitz, M., Donnell, R.L., Sletten, K., Westermark, G., and Westermark, P. (2003) Calcifying epithelial odontogenic (Pindborg) tumor-associated amyloid consists of a novel human protein, *J. Lab. Clin. Med.*, **142**, 348–355.
  167. Bergstrom, J., Murphy, C.L., Weiss, D.T., Solomon, A., Sletten, K., Hellman, U., and Westermark, P. (2004) Two different types of amyloid deposits – apolipoprotein A-IV and transthyretin – in a patient with systemic amyloidosis, *Lab. Invest.*, **84**, 981–988.
  168. Linke, R.P., Joswig, R., Murphy, C.L., Wang, S., Zhou, H., Gross, U., Rocken, C., Westermark, P., Weiss, D.T., and Solomon, J. (2005) Senile seminal vesicle amyloid is derived from semenogelin I, *Lab. Clin. Med.*, **145**, 187–193.
  169. Benso, M.D., James, S., Scott, K., Liepnieks, J.J., and Kluge-Beckerman, B. (2008) Leukocyte chemotactic factor 2: A novel renal amyloid protein, *Kidney Int.*, **74**, 218–222.
  170. Murphy, C.L., Kestler, D.P., Foster, J.S., Wang, S., Macy, S.D., Kennel, S.J., Carlson, E.R., Hudson, J., Weiss, D.T., and Solomon, A. (2008) Odontogenic ameloblast-associated protein nature of the amyloid found in calcifying epithelial odontogenic tumors and unerupted tooth follicles, *Amyloid*, **15**, 89–95.
  171. Caubet, C., Bousset, L., Clemmensen, O., Sourigues, Y., Bygum, A., Chavanas, S., Coudane, F., Hsu, C.Y., Betz, R.C., Melki, R., Simon, M., and Serre, G. (2010) A new amyloidosis caused by fibrillar aggregates of mutated corneodesmosin, *FASEB J.*, **24**, 3416–3426.
  172. Willander, H., Askarieh, G., Landreh, M., Westermark, P., Nordling, K., Keranen, H., Hermansson, E., Hamvas, A., Noguee, L.M., Bergman, T., Saenz, A., Casals, C., Aqvist, J., Jornvall, H., Berglund, H., Presto, J., Knight, S.D., and Johansson, J. (2012) High-resolution structure of a BRICHOS domain and its implications for anti-amyloid chaperone activity on lung surfactant protein C, *PNAS*, **109**, 2325–2329.
  173. Gharibyan, A.L., Raveh, D., and Morozova-Roche, L.A.M. (2012) S100A8/A9 amyloidosis in the ageing prostate: relating *ex vivo* and *in vitro* studies, *Mol. Biol.*, **849**, 387–401.
  174. Munch, J., Rucker, E., Standker, L., Adermann, K., Goffinet, C., Schindler, M., Wildum, S., Chinnadurai, R., Rajan, D., Specht, A., Gimenez-Gallego, G., Sanchez, P.C., Fowler, D.M., Koulou, A., Kelly, J.W., Mothes, W., Grivel, J.C., Margolis, L., Keppler, O.T., and Forssmann, W.G., and Kirchhoff, F. (2007) Semen-derived amyloid fibrils drastically enhance HIV infection, *Cell*, **131**, 1059–1071.
  175. de Vocht, M.L., Reviakine, I., Wosten, H.A., Brisson, A., Wessels, J.G., and Robillard, G.T. (2000) Structural and functional role of the disulfide bridges in the hydrophobin SC3, *J. Biol. Chem.*, **275**, 28428–28432.
  176. Chapman, M.R., Robinson, L.S., Pinkner, J.S., Roth, R., Heuser, J., Hammar, M., Normark, S., and Hultgren, S.J. (2002) Role of *Escherichia coli* curli operons in directing amyloid fiber formation, *Science*, **295**, 851–855.
  177. Si, K., Giustetto, M., Etkin, A., Hsu, R., Janisiewicz, A.M., Miniaci, M.C., Kim, J.H., Zhu, H., and Kandel, E.R. (2003) A neuronal isoform of CPEB regulates local protein synthesis and stabilizes synapse-specific long-term facilitation in *aplysia*, *Cell*, **115**, 893–904.
  178. Claessen, D., Rink, R., de Jong, W., Siebring, J., de Vreugd, P., Boersma, F.G.H., Dijkhuizen, L., and Wosten, H.A. (2003) A novel class of secreted hydrophobic proteins is involved in aerial hyphae formation in *Streptomyces coelicolor* by forming amyloid-like fibrils, *Genes Dev.*, **17**, 1714–1726.
  179. Bieler, S., Estrada, L., Lagos, R., Baeza, M., Castilla, J., and Soto, C. (2005) Amyloid formation modulates the biological activity of a bacterial protein, *J. Biol. Chem.*, **280**, 26880–26885.
  180. Oh, J., Kim, J.-G., Jeon, E., Yoo, C.-H., Moon, J.S., Rhee, S., and Hwang, I. (2007) Amyloidogenesis of type III-dependent harpins from plant pathogenic bacteria, *J. Biol. Chem.*, **282**, 13601–13609.
  181. Alteri, C.J., Xicohtencatl-Cortes, J., Hess, S., Caballero-Olin, G., Giron, J.A., and Friedman, R.L. (2007) *Mycobacterium tuberculosis* produces pili during human infection, *PNAS*, **104**, 5145–5150.
  182. Wang, R., Braughton, K.R., Kretschmer, D., Bach, T.-H.L., Queck, S.Y., Li, M., Kennedy, A.D., Dorward, D.W., Klebanoff, S.J., Peschel, A., DeLeo, F.R., and Otto, M. (2007) Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA, *Nat. Med.*, **13**, 1510–1514.
  183. Dueholm, M.S., Petersen, S.V., Sonderkaer, M., Larsen, P., Christiansen, G., Hein, K.L., Enghild, J.J., Nielsen, J.L., Nielsen, K.L., Nielsen, P.H., and Otzen, D.E. (2010) Functional amyloid in *Pseudomonas*, *Mol. Microbiol.*, **77**, 1009–1020.
  184. Romero, D., Aguilar, C., Losick, R., and Kolter, R. (2010) Amyloid fibers provide structural integrity to *Bacillus subtilis* biofilms, *PNAS*, **107**, 2230–2234.
  185. Majumdar, A., Cesario, W.C., White-Grindley, E., Jiang, H., Ren, F., Khan, M.R., Li, L., Choi, E.M., Kannan, K., Guo, F., Kannan, K., Guo, F., Unruh, J., Slaughter, B., and Si, K. (2012) Critical role of amyloid-like oligomers of *Drosophila* Orb2 in the persistence of memory, *Cell*, **148**, 515–529.
  186. Bavdek, A., Kostanjsek, R., Antonini, V., Lakey, J.H., Dalla Serra, M., Gilbert, R.J., and Anderluh, G. (2012) pH dependence of listeriolysin O aggregation and pore-forming ability, *FEBS J.*, **279**, 126–141.
  187. Gossler-Schofberger, R., Hesser, G., Reif, M.M., Friedmann, J., Duscher, B., Toca-Herrera, J.L., Oostenbrink, C., and Jilek, A. (2012) A stereochemical switch in the aDrs model system, a candidate for a functional amyloid, *Arch. Biochem. Biophys.*, **522**, 100–106.
  188. Li, J., McQuade, T., Siemer, A.B., Napetschnig, J., Moriwaki, K., Hsiao, Y.S., Damko, E., Moquin, D., Walz, T., McDermott, A., Chan, F.K., and Wu, H. (2012) The RIP1/RIP3 necrosome forms a functional amyloid signaling complex required for programmed necrosis, *Cell*, **150**, 339–350.
  189. Guyonnet, B., Egge, N., and Cornwall, G.A. (2014) Functional amyloids in the mouse sperm acrosome, *Mol. Cell. Biol.*, **34**, 2624–2634.
  190. Lacroute, F.J. (1971) Non-Mendelian mutation allowing ureidosuccinic acid uptake in yeast, *J. Bacteriol.*, **106**, 519–522.
  191. Cox, B.S. (1965) Psi, a cytoplasmic suppressor of super-suppressors in yeast, *Heredity*, **20**, 505–521.
  192. Roberts, B.T., and Wickner, R.B. (2003) Heritable activity: a prion that propagates by covalent autoactivation, *Genes Dev.*, **17**, 2083–2087.
  193. Du, Z., Park, K.W., Yu, H., Fan, Q., and Li, L. (2008) Newly identified prion linked to the chromatin-remodeling factor Swi1 in *Saccharomyces cerevisiae*, *Nat. Genet.*, **40**, 460–465.
  194. Patel, B.K., Gavin-Smyth, J., and Liebman, S.W. (2009) The yeast global transcriptional co-repressor protein Cyc8 can propagate as a prion, *Nat. Cell Biol.*, **11**, 344–349.
  195. Brown, J.C., and Lindquist, S. (2009) *Genes Dev.*, **23**, 2320–2332.

196. Rogoza, T., Goginashvili, A., Rodionova, S., Ivanov, M., Viktorovskaya, O., Rubel, A., Völkov, K., and Mironova, L. (2010) Non-Mendelian determinant [*ISP*<sup>+</sup>] in yeast is a nuclear-residing prion form of the global transcriptional regulator Sfp1, *PNAS*, **107**, 10573–10577.
197. Saifitdinova, A.F., Nizhnikov, A.A., Lada, A.G., Rubel, A.A., Magomedova, Z.M., Ignatova, V.V., Inge-Vechtomov, S.G., and Galkin, A.P. (2010) [*NSI*<sup>+</sup>]: A novel non-Mendelian nonsense suppressor determinant in *Saccharomyces cerevisiae*, *Curr. Genet.*, **56**, 467–478.
198. Nizhnikov, A.A., Magomedova, Z.M., Rubel, A.A., Kondrashkina, A.M., Inge-Vechtomov, S.G., and Galkin, A.P. (2012) [*NSI*<sup>+</sup>] determinant has a pleiotropic phenotypic manifestation that is modulated by *SUP35*, *SUP45*, and *VTS1* genes, *Curr. Genet.*, **58**, 35–47.
199. Nizhnikov, A.A., Magomedova, Z.M., Saifitdinova, A.F., Inge-Vechtomov, S.G., and Galkin, A.P. (2012) Identification of genes encoding potentially amyloidogenic proteins that take part in the regulation of nonsense suppression in yeast *Saccharomyces cerevisiae*, *Rus. J. Genet.: Appl. Res.*, **2**, 398–404.
200. Nizhnikov, A.A., Kondrashkina, A.M., and Galkin, A.P. (2013) Interactions of [*NSI*<sup>+</sup>] prion-like determinant with *SUP35* and *VTS1* genes in *Saccharomyces cerevisiae*, *Rus. J. Genet.*, **49**, 1004–1012.
201. Suzuki, G., Shimazu, N., and Tanaka, M. (2012) A yeast prion, Mod5, promotes acquired drug resistance and cell survival under environmental stress, *Science*, **336**, 355–359.

## AMYLOIDS: FROM PATHOGENESIS TO FUNCTION

A. A. Nizhnikov<sup>1,2\*</sup>, K. S. Antonets<sup>1,2</sup>,  
S. G. Inge-Vechtomov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State University, Department of Genetics and Biotechnology, St. Petersburg, 199034 Russia;  
E-mail: ant.nizhnikov@gmail.com

<sup>2</sup> St. Petersburg Branch, N. I. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg 199034, Russia

Received March 3, 2015

Revision received March 30, 2015

Amyloids are ordered fibrillar protein aggregates. They are the subject of intense scrutiny since the mid-twentieth century. This is primarily because they are associated with dozens of incurable human diseases called amyloidosis. Various amyloidosis affect hundreds of millions of people. In the last decade, however, there has been a change of paradigm of the perception of amyloids as the pathogens solely to specific variants of quaternary protein structure essential for living cells. So, functional amyloids were found in all the domains of the living world and fulfill a variety of roles, ranging from biofilm formation in bacteria to long-term memory formation in higher eukaryotes. Prions are proteins that can exist in the same conditions in two or more conformations, of which at least one has infective properties. Most prions, pathogenic and functional, have amyloid properties. There are reasonable grounds to believe that the currently known amyloids are only a minority of their real number. This review provides a retrospective analysis of the stages of development of amyloid biology that have led in the past ten years, on one hand, to reinterpretation of the biological role of amyloids, and on the other hand to the development of systems biology of amyloids – amyloidomics.

**Key words:** amyloid, prion, protein, beta-sheet, yeast, amyloidomics, amyloidosis