

УДК 612.82; 616.00.1; 577.112.115
ББК 52.28.707

В.А. КОЗЛОВ, С.П. САПОЖНИКОВ, А.В. ГОЛЕНКОВ,
А.И. ШЕПТУХИНА, О.В. НИКОЛАЕВА

АМИЛОИД – ЭТО ПЛОХО? АМИЛОИД С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОЙ ХИМИИ

Ключевые слова: амилоид, нанотрубки, супрамолекулярные взаимодействия, параметаболизм.

Амилоидная болезнь и процесс амилоидообразования рассмотрены с точки зрения супрамолекулярной химии и адаптационной теории. Сделан вывод, что амилоидоз – саногенетическая реакция, приводящая к болезни в силу избыточности молекулярного ответа. Мы предполагаем, что белки-предшественники амилоида вступают в супрамолекулярное взаимодействие с образованием нанотрубок, только попав в неблагоприятное ионно-молекулярное окружение. Истинная роль синтеза белков-предшественников амилоида при врожденной или приобретенной хронической воспалительной патологии остается неизвестной. Ставится вопрос о необходимости выяснения физиологической роли амилоидных фрагментов.

V. KOZLOV, S. SAPOZHNIKOV, A. GOLENKOV,
A. SHEPTUKHINA, O. NIKOLAEVA

AMILOID – IT IS BAD?

AMILOID FROM THE POINT OF VIEW OF SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY

Key words: amiloid, nanotubes, supramolecular interactions, parametabolism.

The Amiloid illness and process formation of an amiloid are considered from the point of view of supramolecular chemistry and the adaptation theory. The conclusion that amiloidos – the sanogenetic reaction leading to an illness owing to redundancy of the molecular answer is drawn. We assume that squirrels predecessors of an amiloid enter in supramolecular interaction with formation of nanotubes only having got to an adverse ion-molecular environment. What true role of synthesis of proteins of predecessors of an amiloid at the congenital or acquired chronic inflammatory pathology remains to unknown. The question of need of clarification of a physiological role the amiloid of fragments is raised.

Изучение ультрамикроскопического амилоида позволило установить, что эта структура образуется из короткоцепочечных пептидных фрагментов, получающихся в результате —С—С— протеолиза некоторых белков-предшественников, имеющих общую для них аминокислотную последовательность [53], которая и является структурной элементарной единицей амилоида (ЭЕА). Однако, прежде чем эти пептиды образуют амилоид, их трехмерная укладка, представляющая собой β -лист, должна подвергнуться патологической переукладке – дисфолдингу. В результате дисфолдинга, запускаемого, по-видимому, неблагоприятной ионной силой среды, образуются фрагменты с минимально возможной внутренней энергией молекулы – ЭЕА. Этот энергетический минимум становится еще значительнее после прохождения процедуры супрамолекулярного взаимодействия множества ЭЕА, образующих нанотрубку, которая, собственно, и является амилоидом [9, 15, 28, 29, 33, 39, 46, 52]. Более того, амилоидные нанотрубки сами по себе реакционноспособны и вступают в реакцию взаимодействия с полисахаридами межтканевой ткани в результате запуска реакций Майяра с образованием продуктов Амадори [1]. И сами амилоидные белки, являющиеся для себе подобных белков своеобразными шаперонами, вызывающими запуск дисфолдинга, и продукты реакции Амадори, как известно, способны к самовоспроизводству. В целом это приводит в тканях-мишенях к накоплению амилоида с развитием дистрофических процессов, вызывающих гибель органа-мишени и, как следствие, смерть. Таким образом, амилоидогенез представляется исходно (первичной) патологической реакцией организма в ответ на неблагоприятные условия внутренней сре-

ды организма. В этом смысле амилоидоз и очень похожие на него по патогенезу прионовые болезни, также представляющие собой конечный результат дисфолдинга β -листов, являются исключением из общего правила: поскольку не существует грани между нормой и патологией [3], то и не существует первично патологических процессов, есть количественно избыточные или недостаточные физиологические процессы (материальные или функциональные), что вызывает регуляторный десинхронизм и в итоге становится болезнью.

Считается, что амилоидоз – белковая дистрофия, развивающаяся либо первично, как врожденное заболевание, либо вторично – в ответ на гиперактивацию иммунного ответа, вызванную хроническим воспалительным заболеванием. А priori образование амилоидного белка считается заболеванием, поскольку приводит больного к гибели раньше, нежели от основного заболевания. Но так ли это? Исходя из вышесказанного, амилоидогенез – ферментативная супрамолекулярная реакция, промежуточный процесс между некой саногенетической реакцией иммунной системы и самостоятельным патологическим процессом, когда эта реакция стала избыточной.

Целью данной публикации является формирование новых представлений о роли ферментативных (параметаболических) химических процессов, протекающих в живых организмах наряду с ферментативными реакциями, что необходимо для создания новой системы биомедицинских взглядов на механизмы поддержания гомеостаза, основанной на синтезе традиционной биологической химии и нового научного направления – супрамолекулярной химии, как эволюционного этапа, предшествующего энзимному метаболизму.

Строение и структура амилоидных белков. Все амилоидные белки, несмотря на различия аминокислотных последовательностей, имеют общие физико-химические свойства:

1) амилоид – пептидные фрагменты (39–43 аминокислотных остатка) других белков, имеющие структуру β -листа [12], один из пептидов-фрагментов по своим свойствам похож на глобулины плазмы, второй – на коллаген;

2) фрагменты образуют упорядоченные неветвящиеся параллельные фибриллы – 8–10 нм в диаметре и до 100 нм в длину [47], состоящие из белка и нейтральных полисахаридов, переплетенных перпендикулярными по отношению к ним фибриллами из кислых мукополисахаридов, в которых β -слои ориентированы перпендикулярно оси фибриллы [21];

3) амилоидные фибриллы представляют собой уложенные в стопку антипараллельные β -структуры, направленные перпендикулярно оси фибриллы [50];

4) амилоидные β -листы закручены в спираль диаметром 10–20 нм, с не менее чем 20 аминокислотными остатками на виток, витки соединены водородными связями между амидами основной и боковых цепей, полость внутри спирали (диаметр 11,8 нм) заполнена молекулами воды (рис. 1). В результате сиквенса этих участков их первичная структура была определена как участки, богатые глутамином и аспарагином: H-Asp-Asp-Asn-Asn-Gln-Gln-Asn-Tyr-Gln-Gln-Tyr-Ser-Gln-Asn-Gly-Asn-Gln-Gln-Gln-Gly-Lys-Lys-QH [41];

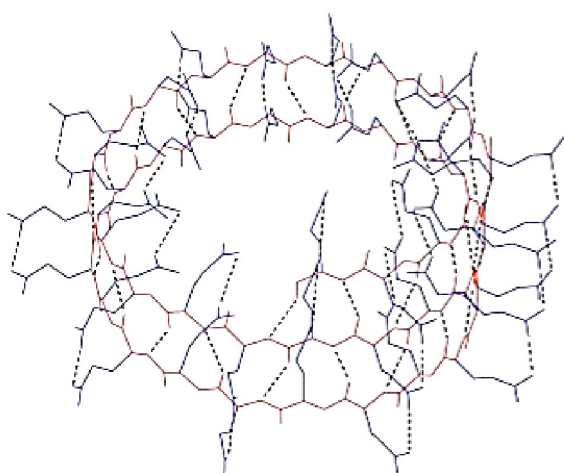
5) во всех типах амилоидных белков присутствует общий структурный фрагмент, названный «стерическая молния», выполняющий функцию, аналогичную застежке-молнии, связывающей расположенные друг напротив друга амилоидные белки [45];

6) для амилоидов характерно окрашивание красным Сириуса [13], а также специфичное окрашивание конго красным, сопровождающееся световой анизотропией и дихроизмом в поляризованном свете (красный цвет конго ме-

няется на светло-зеленый в диапазоне 540-560 нм), являющимися следствием упорядоченной структуры амилоида [43];

7) красная флуоресценция комплекса конго-амилоид ($\lambda=490-500$ нм) и высокоспецифичная зелено-коричневая флуоресценция тιοфлавидами Т или S ($\lambda=450-478$ нм) при люминесцентной микроскопии [2, 10, 14];

8) все типы амилоида нерастворимы при физиологических концентрациях соли и могут быть экстрагированы водой [24].



Аминокислотные остатки соседних витков (показаны красным цветом) соединены водородными связями между их основной цепью и боковой цепью амидных групп остатков глутаминовой кислоты (показаны синим цветом) с каждым кислородом остатка карбоксильной группы в одном спиральном повороте, связываясь с амидной или аминной группой в следующем витке, образуя полярную застежку типа «молния», делающей структуру очень стабильной

Рис. 1. Компьютерная модель поли-L-глутаминового витка амилоида с двадцатью аминокислотными остатками на один виток (по M.F. Perutz et al., 2002 [41])

Исходя из физико-химической характеристики амилоида, можно сделать вывод, что амилоид – супрамолекулярная структура, имеющая гидрофильную полость, с которой могут взаимодействовать малые молекулы по типу взаимодействия «гость–хозяин». Морфологически амилоидные фибриллы, имеющие происхождение из разнообразных белков, обладают сходной первичной и трехмерной структурой. Из этого следует ряд выводов:

1) амилоидная трубка – самостоятельный физический объект (супрамолекула), свойства которого отличны от свойств частей, его образующих;

2) допустимо считать, что амилоид является органической нанотрубкой биологического происхождения;

3) как нанотрубка амилоид может выполнять функции контейнера и, следовательно, иметь некие защитные свойства.

Кроме структурных сходств амилоидные нанотрубки, как и углеродные, обладают свойством флуоресцировать при встраивании в них некоторых молекул флуорофоров, как это происходит при взаимодействии тιοфлавинов Т или S с амилоидом, причем квантовый выход флуорофора возрастает на несколько порядков [2].

Таким образом, если обобщить вышеприведенные сведения, то можно сделать вывод, что амилоид представляет собой фибриллярные белковые агрегаты из β -складчатых листов, в которых β -тяжи расположены перпендикулярно оси фибриллы [18], при этом расстояние между главными цепями внутри листа равно 4,7 Å, а расстояние между соседними β -листами составляет 8-12 Å [26, 34, 35].

Происхождение амилоидных белков. Как уже упоминалось выше, в результате —С—С— протеолиза некоторых белков-предшественников [53], имеющих общую для них аминокислотную последовательность [H-Asp-Asp-Asn-Asn-Gln-Gln-Asn-Tyr-Gln-Gln-Tyr-Ser-Gln-Asn-Gly-Asn-Gln-Gln-Gln-Gly-Lys-Lys-QH [41], происходит высвобождение этого пептида. Его особенностью является отсутствие характерных для белков как N, так и C концов. В результате этот фрагмент становится недоступен для концевых пептидаз, поскольку они не могут обнаружить отсутствующие концевые NH_2 —, либо — COOH группы. Образование амилоида трактуется как дисфолдинг этих пептидных фрагментов, при котором образуются β -листы, уложенные в патологическую конформацию, недоступную для дальнейшего преобразования. Однако процитированные выше сведения, расшифровывающие трехмерную структуру амилоида, показывают, что это не вполне справедливое мнение, поскольку амилоидная фибрилла – это не белок, а агрегат пептидных фрагментов – супрамолекулярная тубулярная наноструктура.

Утверждают, что при соответствующих условиях в это состояние могут переходить очень многие белки, в том числе белки, изменение конформации которых пока не связывают с какими-либо заболеваниями [7]. Очевидно, что по сходству трехмерной структуры к пептидным нанотрубкам могут быть отнесены и шапероны – супрамолекулы трубчатой топологии, участвующие в правильном фолдинге многих белков.

Как оказалось, многие заболевания, которые ранее никак не связывали с амилоидогенезом, в своей основе имеют образование амилоида из каких-либо белков предшественников [5, 8]. По этой причине процесс обнаружения белков, способных образовывать фибриллы, и количество амилоид-ассоциированных заболеваний постоянно растет. Из недавних исследований следует, что амилоидогенные свойства могут иметь короткие пептиды, меняющие свою трехмерную структуру при внешнем воздействии. После экспериментального обнаружения нескольких сотен таких пептидов стало понятно, что традиционные экспериментальные методы поиска пептидов с заданными свойствами требуют значительного количества времени и поэтому неэффективны. В связи с чем для поиска в открытых базах данных, содержащих сведения об аминокислотных последовательностях известных белков, короткоцепочечных пептидов, способных образовывать амилоид, разными группами исследователей разработано несколько специализированных программ [20, 23, 49].

Интересно, что удаление у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, выполняющих функцию белков адгезии белков-предшественников амилоида C-концевого фрагмента, необходимого для присоединения GPI-якоря, приводит к тому, что эти белки начинают секретироваться в среду [51]. Из этого наблюдения следует вывод, что —С—С— протеолиз белков-предшественников амилоида у высших эукариот также может сопровождаться несанкционированным выведением белковых фрагментов во внеклеточную среду, где их ждет неблагоприятное ионное окружение, вызывающее их дисфолдинг и агрегацию в нанотрубки.

Функциональная роль амилоидных белков. В настоящее время появились доказательства, что амилоид может выполнять защитную функцию. Например, установлено, что амилоидные белки защищают клетки мишени от повреждения иммунными комплексами, связывая их, как рецептор связывает лиганд [44]. Также обнаружено, что при рассеянном склерозе в сенильных бляшках присутствует ряд белков амилоидогенов (Tau-белок, α B-кристаллин, белок амилоида β) и прионы. Тогда как введение на фоне экспериментального аутоиммунного энцефалита Tau-белка, амилоида β A4, основных прионных

белков, шаперона HspB5, амилина, сывороточного амилоида Р И Б цепей инсулина сопровождается уменьшением воспаления, снижением серологических уровней интерлейкина-6 и уменьшает симптомы паралича [36].

Невероятно, но обнаружено существование функциональных амилоидов! Таковым является курлин, амилоид, образуемый *E. Coli*, с помощью которого эта бактерия адгезирует к инертным поверхностям и таким образом образует колонии, а также осуществляет связывание с белками других организмов [17]. Бактерии *Streptomyces Coelicolor*, формируя амилоидные фибриллы из белков *chaplin proteins*, образуют гифы, необходимые для распространения их спор [19]. У дрожжей амилоидный белок Whi3 участвует в процессах запоминания неблагоприятной информации: в том случае, если клеточная реакция на феромон не завершилась конъюгацией двух дрожжевых клеток в течение определенного времени (половой процесс обмена генетической информацией), у дрожжевых клеток начинает вырабатываться амилоидный белок, блокирующий в дальнейшем адекватный ответ на феромоны, и такая клетка в дальнейшем будет размножаться только почкованием [16].

В связи с вышесказанным неудивительным кажется мнение ряда авторов, основанное на их собственных экспериментальных исследованиях, о том, что Аβ-амилоид, однозначно трактуемый как причина синдрома Альцгеймера, в естественных условиях участвует в процессах долговременной потенциации нейронов, регулирует транспорт Ca^{2+} в нейронах и в целом участвует в процессах запоминания, в частности, через регуляцию синтеза холестерина [30-32, 37, 38]. Более того, показано, что снижение эндогенного Аβ-амилоида в результате фармакологического ингибирования амилоидогенеза уменьшает жизнеспособность нейронов [42].

У пауков амилоидные фибриллы служат основой паутины [48]. Амилоидные белки оболочки ооцитов людей выполняют защитную роль [27].

У млекопитающих на амилоидной матрице происходит окислительная полимеризация низкомолекулярных хиноновых предшественников с образованием меланина [22]. То есть данную биохимическую реакцию можно рассматривать как темплатный синтез на органической матрице! Предполагается что через кооперацию синтеза амилоид/меланин у млекопитающих осуществляется взаимосвязь между иммунной и нейроэндокринной системами. Кроме того, связь амилоида и меланина в филогенезе, возможно, сформировалась как часть врожденного иммунитета [25].

Интересно, что у некоторых белков – барназа, карбоангидраза, глутатион S-трансфераза, зеленый флуоресцентный белок – β-амилоидный участок может образовываться непосредственно внутри белка, не нарушая его функциональности [11].

В настоящее время доклиническую апробацию проходит ряд препаратов пептидных нанотрубок, блокирующих размножение вируса гепатита С за счет помещения вирусной частицы в полость нанотрубки [40].

Мы не единственные, кто предполагает, что амилоидный белок в физиологических условиях может являться нормальным регулятором, к такому же выводу до нас пришли Н.В. Кудинова и соавт. [6]. Это дает нам возможность утверждать, что продукция амилоида – физиологический регуляторный процесс, в том числе, возможно, обеспечивающий адгезию клеток к поверхности и другим белкам, становящийся в неблагоприятных условиях саногенетической реакцией, приводящей, в силу избыточности, к болезни – различным формам амилоидоза. Такое представление об амилоидозе, высказанное нами ранее [4] хорошо объясняет всю совокупность разнообразных проявлений

амилоидной болезни, от приобретенного генерализованного амилоидоза до его врожденных локальных и генерализованных форм.

Зачем может быть нужен амилоид? Итак, очень похоже, что амилоидная нанофибрилла является функциональным приспособительным образованием. Какова же его функция? Амилоидоз является осложнением значительного ряда (более тридцати на сегодняшний день) заболеваний, внешне никак между собой не связанных, кроме того, имеется значительное число врожденных (семейных, генетически обусловленных локальных и генерализованных) амилоидозов, а также старческий возрастной амилоидоз. Что может объединять все эти состояния? Образование различных токсинов – стимулирующих иммунный ответ. Амилоид, как фактор врожденного иммунного ответа, обладающий значительной адгезивностью к белкам и полисахаридам, может являться фактором неспецифического связывания различных по своей природе и происхождению токсинов.

Известно, что организм в силу программной детерминированности своих ответов (вспомним В.М. Дильмана и Г.Г.Б. Селье) на множество разных внутренних и внешних неблагоприятных изменений отвечает одной генетически и метаболически обусловленной реакцией потому, что по-другому ответить просто не может – из-за отсутствия других механизмов ответа. Поэтому при массивном выделении различных токсинов и ответ может быть только один: если токсины из организма по какой-либо причине не выводятся, их нужно связать. Эту гипотезу можно проиллюстрировать рис. 2.

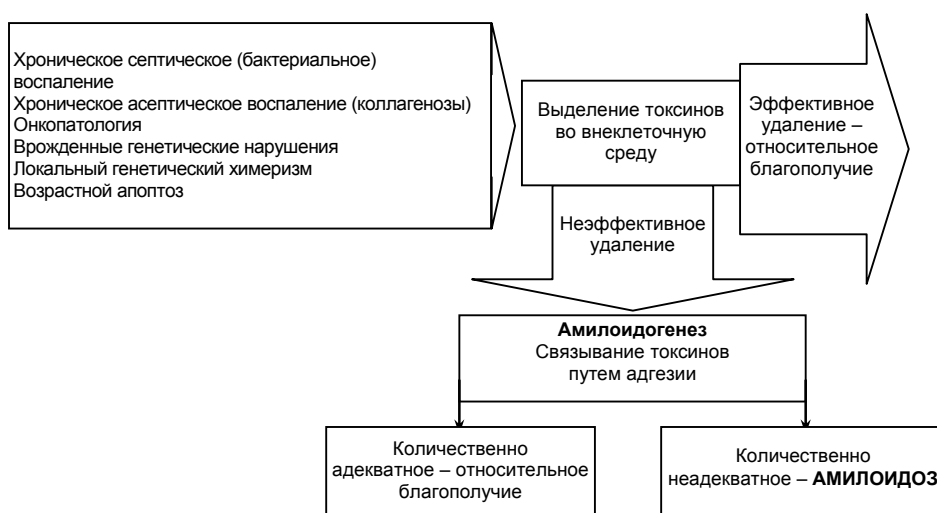


Рис. 2. Гипотеза амилоидогенеза

При таком понимании амилоидогенеза становится понятно, что это обычная саногенетическая реакция, вышедшая из-под регуляторного контроля.

Исходя из вышесказанного, напрашиваются два пути исследований:

– первый – изучение особенностей иммунного ответа у больных с врожденным и приобретенным амилоидозом, поскольку далеко не у всех больных с хроническими аутоиммунными заболеваниями или туберкулезом развивается вторичный амилоидоз. А это означает, что больные амилоидозом имеют некую общую детерминанту, способствующую развитию данного осложнения, тогда как у других ее нет. Коррекция иммунного ответа даст возможность предотвратить образование повреждающего количества амилоидного белка;

– второй – изучение свойств амилоидных белков, подбор соединений, меняющих их упаковку и делающих амилоидные нанофибриллы доступными для протеаз либо разрушающих до ЭЕА, которые в силу своих малых размеров могут хорошо удаляться почками.

Литература

1. Ансари Н.А., Рашид З. Неферментативное гликирование белков: от диабета до рака // Биомедицинская химия. 2010. Т. 56, вып. 2. С. 168–178.
2. Воропай Е.С., Самцов М.П., Каплевский К.Н., Маскевич А.А., Степура В.И., Поварова О.И., Кузнецова И.М., Туроверов К.К., Финк А.Л., Уверский В.Н. Спектральные свойства тиофлавина Т и его комплексов с амилоидными фибриллами // Журнал прикладной спектроскопии. 2003. Вып. 70, № 6. С. 767–773.
3. Дильман В.М. Четыре модели медицины. М.: Медицина, 1987. 288 с.
4. Козлов В.А., Сапожников С.П., Шептухина А.И., Голенков А.В. Параметаболизм как неспецифический модификатор супрамолекулярных взаимодействий в живых системах // Вестник РАМН. 2015. № 4. С. 397–402.
5. Козлов В.А., Сапожников С.П., Шептухина А.И., Голенков А.В. Сравнительный анализ различных моделей амилоидоза // Вестник РАМН. 2015. № 1. С. 5–11.
6. Кудинова Н.В., Кудинов А.Р., Березов Т.Т. Амилоид бета: функциональный белок или биологический мусор? // Биомедицинская химия. 2007. Т. 53, вып. 2. С. 119–127.
7. Кузнецова И.М. Механизмы возникновения и свойства промежуточных, неправильно свернутых и агрегированных форм белков: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. СПб., 2006. 40 с.
8. Николаева О.В., Шептухина А.И., Козлов В.А., Сапожников С.П. Морфологические изменения паренхиматозных органов при экспериментальной модели амилоидоза // Международный студенческий научный вестник. 2015. № 2. С. 58–59 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.eduherald.ru/pdf/2015/2/12155.pdf> свободный.
9. Baldwin A.J., Knowles T.P., Tartaglia G., Fitzpatrick A., Devlin G., Shammas S., Waudby C.A., Mossuto M.F., Gras S.L., Christodoulou J., Anthony-Cahill S.J., Barker P.D., Vendruscolo M., Dobson C.M. Metastability of native proteins and the phenomenon of amyloid formation. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, vol. 133, pp. 14160–14163.
10. Bancroft J.D., Stevens A. Theory and practice of histological techniques. 2nd ed. Edinburgh, London, Churchill Livingstone, 1982.
11. Baxa U., Speransky V., Steven A.C., Wickner R.B. Mechanism of inactivation on prion conversion of the *Saccharomyces cerevisiae* Ure2 protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, vol. 99, pp. 5253–5260.
12. Bonar L.C., Cohen A.S., Skinner M. Characterization of the amyloid fibril as a cross-beta protein. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1969, vol. 131, no. 4, pp. 1373–1375.
13. Brigger D., Muckle T. Comparison of Sirius red and Congo red as stains for amyloid in animal tissues. *J. Histochem. Cytochem.*, 1975, vol. 23, no. 1, pp. 84–88.
14. Burns J., Pennock C.A., Stoward P.J. The specificity of the staining of amyloid deposits with thioflavine T. *J. pathology and bacteriology*, 1967, vol. 94, p. 337.
15. Carotta R., Manno M., Bulon, D., Martorana V., San Biagio P. L. Protofibril formation of amyloid beta-protein at low pH via a non-cooperative elongation mechanism. *J. Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, pp. 30001–30008.
16. Caudron F., Barral Y. A Super-Assembly of Whi3 Encodes Memory of Deceptive Encounters by Single Cells during Yeast Courtship. *Cell.*, 2013, vol. 155, no. 6, pp. 1244–1257.
17. Chapman M.R., Robinson L.S., Pinkner J.S., Roth R., Heuser J., Hammar M., Normark S., Hultgren S.J. Role of *Escherichia coli* curli operons in directing amyloid fiber formation. *Science (New York)*, 2002, vol. 295, pp. 851–855.
18. Chiti F., Dobson C.M. Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. *Ann. Rev. Biochem.*, 2006, vol. 75, pp. 333–366.
19. Claessen D., Rink R., de Jong W., Siebring J., de Vreugd P., Boersa F.G.H., Dijkhuizen L., Wosten H.A.B. A novel class of secreted hydrophobic proteins is involved in aerial hyphae formation in *Streptomyces coelicolor* by forming amyloid-like fibrils. *Genes & development*, 2003, no. 17, pp. 1714–1726.
20. David M.P., Concepcion G.P., Padlan E.A. Using simple artificial intelligence methods for predicting amyloidogenesis in antibodies. *BMC Bioinformatics*, 2010, vol. 11, no. 79, 13 p.
21. Dobson C.M. Protein folding and misfolding. *Nature*, 2003, vol. 426(6968), pp. 884–890.
22. Fowler D.M., Koulov A.V., Alory-Jost C., Marks M., Balch W.E., Kelly J.W. Functional amyloid formation within mammalian tissue. *PLoS Biol.*, 2006, no. 4, pp. 6–26.
23. Gasior P., Kotulska M. FISH Amyloid a new method for finding amyloidogenic segments in proteins based on site specific co-occurrence of aminoacids. *BMC Bioinformatics*, 2014, vol. 15, no. 54, 8 p.

24. Glenner G.G., Terry W., Harada M., Isersky C., Page D. Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses. *Science*, 1971, vol. 172, no. 3988, pp. 1150–1151.
25. Grimaldi A., Girardello R., Malagoli D., Falabella P., Tettamanti G., Valvassori R., Ottaviani E., de Eguileor M. Amyloid/Melanin distinctive mark in invertebrate immunity. *ISJ*, 2012, no. 9, pp. 153–162.
26. Hamley I.W. Peptide fibrillization. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, 2007, vol. 46, no. 43, pp. 8128–8147.
27. Hamodrakas S.J., Hoenger A., Ikonomidou V.A. Amyloid fibrillogenesis of silkworm chorion protein peptide-analogues via a liquid-crystalline intermediate phase. *J. Struct. Biol.*, 2004, vol. 145, pp. 226–235.
28. Hurshman A.R., White J.T., Powers E.T., Kelly J.W. Transthyretin aggregation under partially denaturing conditions is a downhill polymerization. *Biochemistry*, 2004, vol. 43, pp. 7365–7381.
29. Knowles T.P.J., Vendruscolo M., Dobson C.M. The amyloid state and its association with protein misfolding diseases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2014, vol. 15, no. 6, pp. 384–396.
30. Koudinov A.R., Berezov T.T., Koudinova N.V. The Levels of Soluble Amyloid Beta in Different High Density Lipoprotein Subfractions Distinguish Alzheimer's and Normal Aging Cerebrospinal Fluid Implication for Brain Cholesterol Pathology. *Neurosci. Lett.*, 2001, vol. 314, pp. 115–118.
31. Koudinov A.R., Koudinova N.V. Amyloid beta protein restores hippocampal long-term potentiation: a central role for cholesterol? *Neurobiol. Lipids.*, 2003, vol. 1, no. 8. Available at: <http://neurobiologyoflipids.org/content/1/8>.
32. Koudinova N.V. Alzheimer's amyloid beta oligomers and lipoprotein apoAb: mistaken identity is possible. *Bioessays.*, 2003, vol. 25, p. 1024.
33. Kumar S., Udgaonkar J.B. Conformational conversion may precede or follow aggregate elongation on alternative pathways of amyloid protofibril formation. *J. Mol. Biol.*, 2009, vol. 385, no. 4, pp. 1266–1276.
34. Kumar S., Udgaonkar J.B. Structurally distinct amyloid protofibrils form on separate pathways of aggregation of a small protein. *Biochemistry*, 2009, vol. 48, no. 27, pp. 6441–6449.
35. Kumar S., Udgaonkar J.B. Structurally distinct amyloid protofibrils form on separate pathways of aggregation of a small protein. *Biochemistry*, 2009, vol. 48, pp. 6441–6449.
36. Kurnellas M.P., Adams C.M., Sobel R.A., Steinman L., Rothbard J.B. Amyloid Fibrils Composed of Hexameric Peptides Attenuate Neuroinflammation. *Sci. Transl. Med.*, 2013, vol. 5, Issue 179, p. 179ra42.
37. Malin D.H., Crothers M.K., Lake J.R., Goyarzu P., Plotner R.E., Garcia S.A., Spell S.H., Tomasic B.J., Giordano T., Kowall N.W. Hippocampal injections of amyloid beta-peptide 1-40 impair subsequent one-trial/day reward learning. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 2001, vol. 76, no. 2, pp. 125–137.
38. McDonald M.P., Dahl E.E., Overmier J.B. Effects of an exogenous beta-amyloid peptide on retention for spatial learning. *Behav. Neural. Biol.*, 1994, vol. 62, no. 1, pp. 60–67.
39. Modle, A.J., Gast K., Lutsch G., Damaschun G. Assembly of amyloid protofibrils via critical oligomers—a novel pathway of amyloid formation. *J. Mol. Biol.*, 2003, vol. 325, pp. 135–148.
40. Carrotta R., Manno M., Bulon D., Martorana V., San Biagio P.L. Protofibril formation of amyloid beta-protein at low pH via a non-cooperative elongation mechanism. *J. Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, pp. 30001–30008.
41. Montero A., Gastaminza P., Law M., Cheng G., Chisari F.V., Ghadiri M.R. Self-assembling peptide nanotubes with antiviral activity against hepatitis C virus. *Chem. Biol.*, 2011, vol. 18, no. 11, pp. 1453–1462.
42. Perutz M.F., Finch J.T., Berriman J., Lesk A. Amyloid fibers are water-filled nanotubes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, vol. 99, no. 8, pp. 5591–5595.
43. Plant L.D., Boyle J.P., Smith I.F., Peers C., Pearson H.A. The production of amyloid beta peptide is a critical requirement for the viability of central neurons. *J. Neurosci.*, 2003, vol. 23, pp. 5531–5535.
44. Romhányi G. Selective demonstration of amyloid deposits and methodical possibilities of analysis of their ultrastructural differences. *Zentralbl. Allg. Pathol.*, 1979, vol. 123, no. 1-2, pp. 9–16.
45. Rothbard J.B., Zhao X., Sharpe O., Strohmman M.J., Kurnellas M., Mellins E.D., Robinson W.H., Steinman L. Chaperone activity of α , β -crystallin is responsible for its incorrect assignment as an autoantigen in multiple sclerosis. *J. Immunol.*, 2011, vol. 186, no. 7, pp. 4263–4268.
46. Sawaya M.R., Sambashivan S., Nelson R., Ivanova M.I., Sievers S.A., Apostol M.I., Thompson M.J., Balbirnie M., Wiltzius J., McFarlane H.T., Madsen A., Riekel C., Eisenberg D. Atomic structures of amyloid cross- β spines reveal varied steric zippers. *Nature*, 2007, vol. 447, pp. 453–457.
47. Serio T.R., Cashikar A.G., Kowal A.S., Sawicki J., Moslehi J.J., Serpell L., Arnsdorf M.F., Lindquist S.L. Nucleated conformational conversion and the replication of conformational information by a prion determinant. *Science*, 2000, vol. 289, pp. 1317–1321.
48. Shirahama T., Cohen A.S. High-resolution electron microscopic analysis of the amyloid fibril. *J. Cell. Biol.*, 1967, vol. 33, no. 3, pp. 679–708.
49. Slotta U., Hess S., Spiess K., Stromer T., Serpell L., Scheibel T. Spider silk and amyloid fibrils: a structural comparison. *Macromol. Biosci.*, 2007, no. 7, pp. 183–188.

50. Stanislawski J., Kotulska M., Unold O. Machine learning methods can replace 3D profile method in classification of amyloidogenic hexapeptides. *BMC Bioinformatics*, 2013, vol. 14, no. 21, 9 p.
51. Sunde M., Blake C. The structure of amyloid fibrils by electron microscopy and X-ray diffraction. *Advances in protein chemistry*, 1997, vol. 50, pp. 123–159.
52. Wojciechowicz D., Lu C.F., Kurjan J., Lipke P.N. Cell surface anchorage and ligand-binding domains of the *Saccharomyces cerevisiae* cell adhesion protein alpha-agglutinin, a member of the immunoglobulin superfamily. *Mol. Cell Biol.*, 1993, vol. 13, no. 4, pp. 2554–2563.
53. Xu S., Bervis B., Arnsdorf M.F. The assembly of amyloidogenic yeast sup35 as assessed by scanning (atomic) force microscopy: an analogy to linear colloidal aggregation? *Biophys. J.*, 2001, vol. 81, pp. 446–454.
54. Zhang C., Khandelwal P.J., Chakraborty R., Cuellar T.L., Sarangi S., Patel S.A., Cosentino C.P., O'Connor M., Lee J.C., Tanzi R.E., Saunders A.J. An AICD-based functional screen to identify APP metabolism regulators. *Mol. Neurodegener.*, 2007, vol. 2, no. 15, 19 p.

References

1. Ansari N.A., Rashid Z. *Nefermentativnoe glikirovanie belkov: ot diabeta do raka* [No fermentative glykiration of proteins: from diabetes to a cancer]. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical chemistry], 2010, vol. 56, iss. 2, pp. 168–178.
2. Voropai E.S., Samtsov M.P., Kaplevskii K.N., Maskevich A.A., Stepuro V.I., Povarova O.I., Kuznetsova I.M., Turoverov K.K., Fink A.L., Uverskii V.N. *Cpektral'nye svoystva tioflavina T i ego kompleksov s amiloidnymi fibrillami* [Spectral properties of a tioflavin of T and its complexes with amyloid fibrilla]. *Zhurn. prikl. Spekr* [Journal of applied spectroscopy], 2003, vol. 70, no. 6, pp. 767–773.
3. Dil'man V.M. *Chetyre modeli meditsiny* [Four models of medicine]. Moscow, Meditsina Publ., 1987, 288 p.
4. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Sheptukhina A.I., Golenkov A.V. *Parametabolizm kak nespecificheskii modifikator supramolekulyarnykh vzaimodeystvii v zhivykh sistemakh* [Parametabolism as the nonspecific modifier of supramolecular interactions in live systems]. *Vestnik RAMN* [Bulletin of the Russian Academy of Medical Science], 2015, no. 4, pp. 397–402.
5. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Sheptukhina A.I., Golenkov A.V. *Sravnitel'nyi analiz razlichnykh modelei amiloidoza* [Comparative analysis of various models of an amyloidosis]. *Vestnik RAMN* [Bulletin of the Russian Academy of Medical Science], 2015, no. 1, pp. 5–11.
6. Kudina N.V., Kudinov A.R., Berezov T.T. *Amiloid beta: funktsional'nyi belok ili biologicheskii musor?* [Amyloid beta: functional protein or biological garbage?]. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical chemistry], 2007, vol. 53, iss. 2, pp. 119–127.
7. Kuznetsova I.M. *Mekhanizmy vozniknoveniya i svoystva promezhutochnykh, nepravil'no svernutykh i agregirovannykh form belkov: avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk* [Mechanisms of emergence and property of the intermediate, incorrectly curtailed and aggregated forms of proteins. Doct. Diss.]. St. Petersburg, 2006, 40 p.
8. Nikolaeva O.V., Sheptukhina A.I., Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P. *Morfologicheskie izmeneniya parenkhimatoznykh organov pri eksperimental'noi modeli amiloidoza* [Morphological changes of parenchymatous bodies at experimental model of an amyloidosis]. *Mezhdunarodnyi studentcheskii nauchnyi vestnik* [International student's scientific bulletin], 2015, no. 2, pp. 58–59. Available at: <http://www.eduherald.ru/pdf/2015/2/12155.pdf>.
9. Baldwin A.J., Knowles T.P., Tartaglia G., Fitzpatrick A., Devlin G., Shammas S., Waudby C.A., Mossuto M.F., Gras S.L., Christodoulou J., Anthony-Cahill S.J., Barker P.D., Vendruscolo M., Dobson C.M. Metastability of native proteins and the phenomenon of amyloid formation. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, vol. 133, pp. 14160–14163.
10. Bancroft J.D., Stevens A. *Theory and practice of histological techniques*. 2nd ed. Edinburgh, London, Churchill Livingstone, 1982.
11. Baxa U., Speransky V., Steven A.C., Wickner R.B. Mechanism of inactivation on prion conversion of the *Saccharomyces cerevisiae* Ure2 protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, vol. 99, pp. 5253–5260.
12. Bonar L.C., Cohen A.S., Skinner M. Characterization of the amyloid fibril as a cross-beta protein. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1969, vol. 131, no. 4, pp. 1373–1375.
13. Brigger D., Muckle T. Comparison of Sirius red and Congo red as stains for amyloid in animal tissues. *J. Histochem. Cytochem.*, 1975, vol. 23, no. 1, pp. 84–88.
14. Burns J., Pennock C.A., Stoward P.J. The specificity of the staining of amyloid deposits with thioflavine T. *J. pathology and bacteriology*, 1967, vol. 94, p. 337.
15. Carotta R., Manno M., Bulon D., Martorana V., San Biagio P.L. Protofibril formation of amyloid beta-protein at low pH via a non-cooperative elongation mechanism. *J. Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, pp. 30001–30008.

16. Caudron F., Barral Y. A Super-Assembly of Whi3 Encodes Memory of Deceptive Encounters by Single Cells during Yeast Courtship. *Cell.*, 2013, vol. 155, no. 6, pp. 1244–1257.
17. Chapman M.R., Robinson L.S., Pinkner J.S., Roth R., Heuser J., Hammar M., Normark S., Hultgren S.J. Role of *Escherichia coli* curli operons in directing amyloid fiber formation. *Science (New York)*, 2002, vol. 295, pp. 851–855.
18. Chiti F., Dobson C.M. Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. *Ann. Rev. Biochem.*, 2006, vol. 75, pp. 333–366.
19. Claessen D., Rink R., de Jong W., Siebring J., de Vreugd P., Boersa F.G.H., Dijkhuizen L., Wosten H.A.B. A novel class of secreted hydrophobic proteins is involved in aerial hyphae formation in *Streptomyces coelicolor* by forming amyloid-like fibrils. *Genes & development*, 2003, no. 17, pp. 1714–1726.
20. David M.P., Concepcion G.P., Padlan E.A. Using simple artificial intelligence methods for predicting amyloidogenesis in antibodies. *BMC Bioinformatics*, 2010, vol. 11, no. 79, 13 p.
21. Dobson C.M. Protein folding and misfolding. *Nature*, 2003, vol. 426(6968), pp. 884–890.
22. Fowler D.M., Koulov A.V., Alory-Jost C., Marks M., Balch W.E., Kelly J.W. Functional amyloid formation within mammalian tissue. *PLoS Biol.*, 2006, no. 4, pp. 6–26.
23. Gasior P., Kotulska M. FISH Amyloid a new method for finding amyloidogenic segments in proteins based on site specific co-occurrence of aminoacids. *BMC Bioinformatics*, 2014, vol. 15, no. 54, 8 p.
24. Glenner G.G., Terry W., Harada M., Iversky C., Page D. Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses. *Science*, 1971, vol. 172, no. 3988, pp. 1150–1151.
25. Grimaldi A., Girardello R., Malagoli D., Falabella P., Tettamanti G., Valvassori R., Ottaviani E., de Eguileor M. Amyloid/Melanin distinctive mark in invertebrate immunity. *ISJ*, 2012, no. 9, pp. 153–162.
26. Hamley I.W. Peptide fibrillization. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, 2007, vol. 46, no. 43, pp. 8128–8147.
27. Hamodrakas S.J., Hoenger A., Ionomidou V.A. Amyloid fibrillogenesis of silkworm chorion protein peptide-analogues via a liquid-crystalline intermediate phase. *J. Struct. Biol.*, 2004, vol. 145, pp. 226–235.
28. Hurshman A.R., White J.T., Powers E.T., Kelly J.W. Transthyretin aggregation under partially denaturing conditions is a downhill polymerization. *Biochemistry*, 2004, vol. 43, pp. 7365–7381.
29. Knowles T.P.J., Vendruscolo M., Dobson C.M. The amyloid state and its association with protein misfolding diseases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2014, vol. 15, no. 6, pp. 384–396.
30. Koudinov A.R., Berezov T.T., Koudimova N.V. The Levels of Soluble Amyloid Beta in Different High Density Lipoprotein Subfractions Distinguish Alzheimer's and Normal Aging Cerebrospinal Fluid Implication for Brain Cholesterol Pathology. *Neurosci. Lett.*, 2001, vol. 314, pp. 115–118.
31. Koudinov A.R., Koudinova N.V. Amyloid beta protein restores hippocampal long-term potentiation: a central role for cholesterol? *Neurobiol. Lipids.*, 2003, vol. 1, no. 8. Available at: <http://neurobiologyoflipids.org/content/1/8>.
32. Koudinova N.V. Alzheimer's amyloid beta oligomers and lipoprotein apoAb: mistaken identity is possible. *Bioessays.*, 2003, vol. 25, p. 1024.
33. Kumar S., Udgaonkar J.B. Conformational conversion may precede or follow aggregate elongation on alternative pathways of amyloid protofibril formation. *J. Mol. Biol.*, 2009, vol. 385, no. 4, pp. 1266–1276.
34. Kumar S., Udgaonkar J.B. Structurally distinct amyloid protofibrils form on separate pathways of aggregation of a small protein. *Biochemistry*, 2009, vol. 48, no. 27, pp. 6441–6449.
35. Kumar S., Udgaonkar J.B. Structurally distinct amyloid protofibrils form on separate pathways of aggregation of a small protein. *Biochemistry*, 2009, vol. 48, pp. 6441–6449.
36. Kurnellas M.P., Adams C.M., Sobel R.A., Steinman L., Rothbard J.B. Amyloid Fibrils Composed of Hexameric Peptides Attenuate Neuroinflammation. *Sci. Transl. Med.*, 2013, vol. 5, Issue 179, p. 179ra42.
37. Malin D.H., Crothers M.K., Lake J.R., Goyarzu P., Plotner R.E., Garcia S.A., Spell S.H., Tomasic B.J., Giordano T., Kowall N.W. Hippocampal injections of amyloid beta-peptide 1-40 impair subsequent one-trial/day reward learning. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 2001, vol. 76, no. 2, pp. 125–137.
38. McDonald M.P., Dahl E.E., Overmier J.B. Effects of an exogenous beta-amyloid peptide on retention for spatial learning. *Behav. Neural. Biol.*, 1994, vol. 62, no. 1, pp. 60–67.
39. Modle, A.J., Gast K., Lutsch G., Damaschun G. Assembly of amyloid protofibrils via critical oligomers—a novel pathway of amyloid formation. *J. Mol. Biol.*, 2003, vol. 325, pp. 135–148.
40. Carotta R., Manno M., Bulon D., Martorana V., San Biagio P.L. Protofibril formation of amyloid beta-protein at low pH via a non-cooperative elongation mechanism. *J. Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, pp. 30001–30008.
41. Montero A., Gastaminza P., Law M., Cheng G., Chisari F.V., Ghadiri M.R. Self-assembling peptide nanotubes with antiviral activity against hepatitis C virus. *Chem. Biol.*, 2011, vol. 18, no. 11, pp. 1453–1462.

42. Perutz M.F., Finch J.T., Berriman J., Lesk A. Amyloid fibers are water-filled nanotubes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, vol. 99, no. 8, pp. 5591–5595.
43. Plant L.D., Boyle J.P., Smith I.F., Peers C., Pearson H.A. The production of amyloid beta peptide is a critical requirement for the viability of central neurons. *J. Neurosci.*, 2003, vol. 23, pp. 5531–5535.
44. Romhányi G. Selective demonstration of amyloid deposits and methodical possibilities of analysis of their ultrastructural differences. *Zentralbl. Allg. Pathol.*, 1979, vol. 123, no. 1-2, pp. 9–16.
45. Rothbard J.B., Zhao X., Sharpe O., Strohmman M.J., Kurnellas M., Mellins E.D., Robinson W.H., Steinman L. Chaperone activity of α , β -crystallin is responsible for its incorrect assignment as an autoantigen in multiple sclerosis. *J. Immunol.*, 2011, vol. 186, no. 7, pp. 4263–4268.
46. Sawaya M.R., Sambashivan S., Nelson R., Ivanova M.I., Sievers S.A., Apostol M.I., Thompson M.J., Balbirnie M., Wiltzius J. W., McFarlane H.T., Madsen A., Riekel C., Eisenberg D. Atomic structures of amyloid cross- β spines reveal varied steric zippers. *Nature*, 2007, vol. 447, pp. 453–457.
47. Serio T.R., Cashikar A.G., Kowal A.S., Sawicki J., Moslehi J.J., Serpell L., Arnsdorf M.F., Lindquist S.L. Nucleated conformation conversion and the replication of conformational information by a prion determinant. *Science*, 2000, vol. 289, pp. 1317–1321.
48. Shirahama T., Cohen A.S. High-resolution electron microscopic analysis of the amyloid fibril. *J. Cell. Biol.*, 1967, vol. 33, no. 3, pp. 679–708.
49. Slotta U., Hess S., Spiess K., Stromer T., Serpell L., Scheibel T. Spider silk and amyloid fibrils: a structural comparison. *Macromol. Biosci.*, 2007, no. 7, pp. 183–188.
50. Stanislawski J., Kotulska M., Unold O. Machine learning methods can replace 3D profile method in classification of amyloidogenic hexapeptides. *BMC Bioinformatics*, 2013, vol. 14, no. 21, 9 p.
51. Sunde M., Blake C. The structure of amyloid fibrils by electron microscopy and X-ray diffraction. *Advances in protein chemistry*, 1997, vol. 50, pp. 123–159.
52. Wojciechowicz D., Lu C.F., Kurjan J., Lipke P.N. Cell surface anchorage and ligand-binding domains of the *Saccharomyces cerevisiae* cell adhesion protein alpha-agglutinin, a member of the immunoglobulin superfamily. *Mol. Cell Biol.*, 1993, vol. 13, no. 4, pp. 2554–2563.
53. Xu S., Bervis B., Arnsdorf M.F. The assembly of amyloidogenic yeast sup35 as assessed by scanning (atomic) force microscopy: an analogy to linear colloidal aggregation? *Biophys. J.*, 2001, vol. 81, pp. 446–454.
54. Zhang C., Khandelwal P.J., Chakraborty R., Cuellar T.L., Sarangi S., Patel S.A., Cosentino C.P., O'Connor M., Lee J.C., Tanzi R.E., Saunders A.J. An AICD-based functional screen to identify APP metabolism regulators. *Mol. Neurodegener.*, 2007, vol. 2, no. 15, 19 p.

КОЗЛОВ ВАДИМ АВЕНИРОВИЧ – доктор биологических наук, профессор кафедры фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pooh12@yandex.ru).

KOZLOV VADIM – Doctor of Biological Sciences, Professor of Biology and Microbiology Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

САПОЖНИКОВ СЕРГЕЙ ПАВЛОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологии и микробиологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (adaptogon@mail.ru).

SAPOZHNIKOV SERGEY – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Biology and Microbiology Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

ГОЛЕНКОВ АНДРЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, медицинской психологии и неврологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (golenkovav@inbox.ru).

GOLENKOV ANDREI – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Psychiatry, Medical Psychology and Neurology Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

ШЕПТУХИНА АЛЕНА ИГОРЕВНА – студентка VI курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (priffetik@bk.ru).

SHEPTUKHINA ALENA – Student of the sixth course, Medical Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

НИКОЛАЕВА ОКСАНА ВЛАДИСЛАВОВНА – студентка VI курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (lovely667@mail.ru).

NIKOLAEVA OXSANA – Student of the sixth course, Medical Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.
