

УДК 577.112.7

СТРУКТУРА И ПОЛИМОРФИЗМ АМИЛОИДНЫХ И АМИЛОИДОПОДОБНЫХ АГРЕГАТОВ

Обзор

© 2022 А.Б. Матиив¹, Н.П. Трубицина¹, А.Г. Матвеев¹,
Ю.А. Барбитов^{1,2}, Г.А. Журавлева^{1,3}, С.А. Бондарев^{1,3*}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра генетики и биотехнологии,
199034 Санкт-Петербург, Россия; электронная почта: stanislavspbg@gmail.com

² Институт биоинформатики, 197342 Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет, научная лаборатория биологии амилоидов,
199034 Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 28.09.2021

После доработки 08.04.2022

Принята к публикации 09.04.2022

Амилоиды – это белковые агрегаты с кросс-β-структурой. Интерес к изучению амилоидов, с одной стороны, связан с их ролью в развитии ряда социально значимых нейродегенеративных заболеваний человека, а с другой – с обнаружением функциональных амилоидов, образование которых является неотъемлемой частью некоторых клеточных процессов. На сегодняшний день известно более сотни белков с амилоидными свойствами. Активные исследования структурной организации агрегатов выявляют самые разнообразные варианты конформации белков в их составе. В обзоре мы собрали примеры этого разнообразия, рассмотрев укладку белка в амилоидоподобных агрегатах. Существенная часть статьи посвящена характерным особенностям структуры этих белковых комплексов, которые определяют необычные свойства амилоидов, в том числе их взаимодействие с амилоид-специфическими красителями и стабильность. В обзоре также описаны многочисленные примеры разнообразия амилоидных агрегатов и его значения для живых организмов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кросс-β-структура, амилоиды, амилоидоподобные агрегаты, полиморфизм амилоидов.

DOI: 10.31857/S0320972522050013, **EDN:** ASQTGJ

ВВЕДЕНИЕ. КРОСС-β-СТРУКТУРА

Амилоиды – это белковые агрегаты с кросс-β-структурой, которые могут обладать рядом необычных свойств, таких как устойчивость к обработке детергентами, протеазами, а также взаимодействие с амилоид-специфическими красителями [1–4]. Согласно рекомендациям номенклатуры ISA (International Society of Amyloidosis) [1], именно наличие доказанной кросс-β-структуры является наиболее убедительным параметром, который позволяет называть белковый агрегат амилоидом. Демонстрация других перечисленных свойств позволяет

говорить только об амилоидоподобных агрегатах [1–4].

Амилоидные агрегаты имеют фибриллярную морфологию, при этом отдельные фибриллы могут включать несколько протофибрилл, которые закручены друг относительно друга [5]. В протофибриллах белковые молекулы собраны в «стопки» и формируют так называемую кросс-β-структуру. В её составе β-тяжи ориентированы перпендикулярно оси протофибриллы и расположены на характерном расстоянии друг от друга (рис. 1, а). Просвет между β-тяжами в составе одного β-слоя (β-листа) составляет 4,7–4,8 Å, при этом в протофибрилле присутствует минимум два β-слоя, расстояние между которыми порядка 10 Å (рис. 1, а). Такие повторяющиеся элементы, расположенные на фиксированных расстояниях друг от друга (4,7–4,8 и 10 Å), создают регулярную структуру. В экспериментах по дифракции электронов или рентгеновских лучей она обладает характерной картиной с двумя меридиональными и двумя экваториальными

Принятые сокращения: крио-ЭМ – метод криоэлектронной микроскопии; Aβ – β-амилоид; LARKS – структуры типа изогнутых β-листов, в составе которых преобладают ароматические аминокислотные остатки (от англ. low-complexity aromatic-rich kinked segments); PHF – парные спиральные филаменты; PrP – прионный белок; SF – прямые филаменты; TTR – транстиретин.

* Адресат для корреспонденции.

отражениями, которые соответствуют просветам между β -тяжами и β -листами [6].

Структурные особенности амилоидов также определяют их способность взаимодействовать с амилоид-специфическими красителями (например, тиофлавином Т и Конго красным), хотя точные данные о локализации и организации сайтов связывания этих красителей отсутствуют [6, 7]. Известно, что молекулы этих красителей в комплексе с агрегатами ориентированы

вдоль оси фибрилл [8, 9]. Две основные гипотезы сходятся на том, что красители встраиваются в бороздки вдоль амилоидных фибрилл, но отличаются с точки зрения расположения этих сайтов связывания. Согласно наиболее популярной точке зрения, эти бороздки образованы боковыми группами аминокислот (рис. 1, б, модель 1) [8]. Эта гипотеза согласуется с данными о взаимодействии тиофлавина Т с химерным белком PSAM (от англ. peptide self-assembly

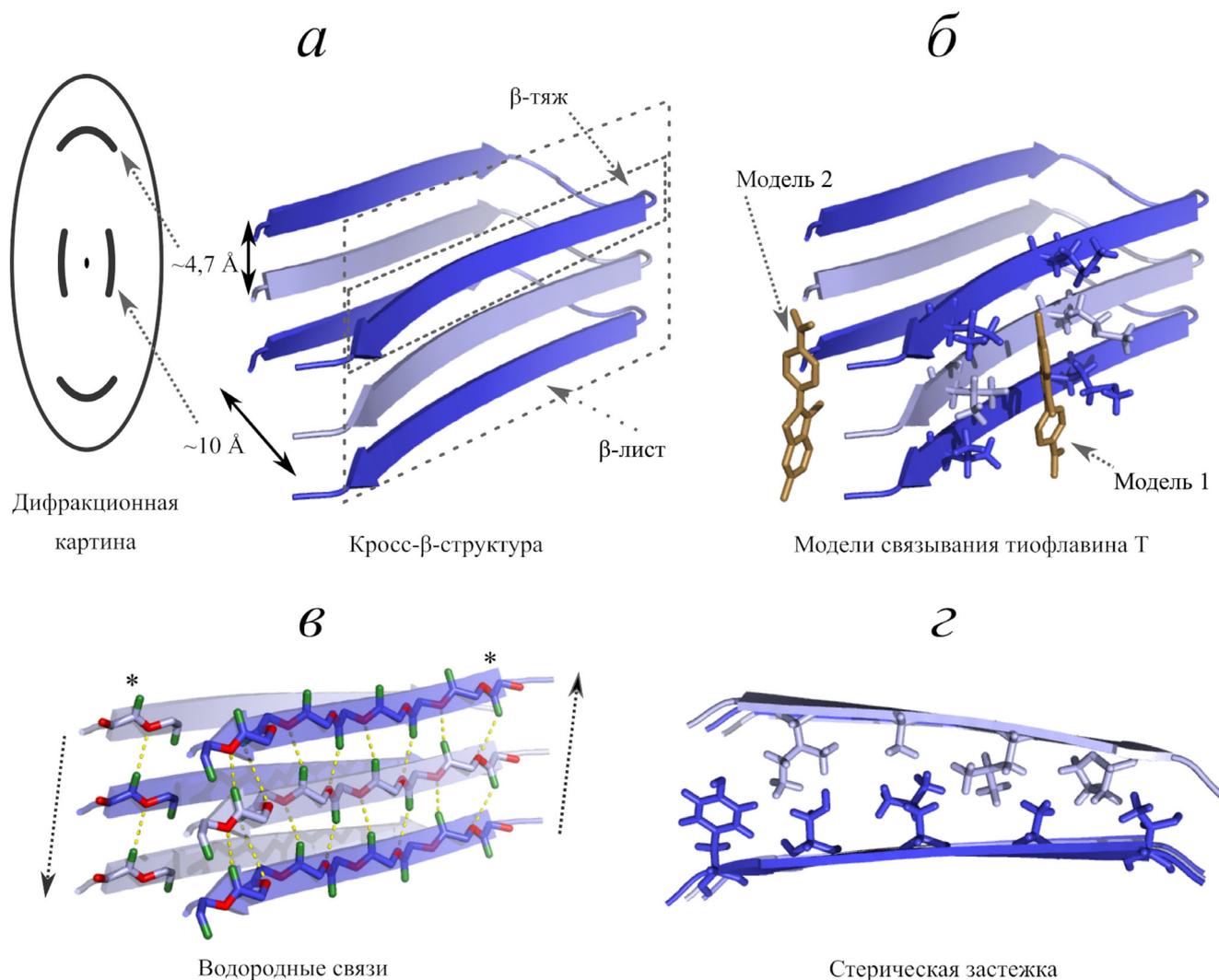


Рис. 1. Структурные основы амилоидных свойств. Расстояния между β -тяжами и β -листами в амилоидных агрегатах с кросс- β -структурой и соответствующая схема дифракционной картины (а). Цветами здесь и далее обозначены разные молекулы белка, чередующиеся в составе фибриллы. Две модели взаимодействия амилоид-специфических красителей с фибриллами на примере тиофлавина Т (б). Сайт связывания может располагаться в бороздке на стыке соседних β -листов (модель 2) либо между боковыми цепями аминокислот в составе одного β -листа (модель 1). Схема расположения водородных связей (жёлтые пунктирные линии) внутри межмолекулярных β -листов, обеспечивающих стабильность всей структуры (в). Соседние β -листы на схеме антипараллельны друг другу с точки зрения ориентации водородных связей между одинаковыми аминокислотами в пептидах, которые отмечены «*». Пунктирные стрелки обозначают условные направления β -листов. Пример плотной упаковки аминокислотных остатков внутри амилоидной структуры, наличие таких стерических застёжек между β -листами увеличивает стабильность всей структуры (г). PDB ID структур, использованных при подготовке рисунка: 2BEG (а и б) и 2M5N (в и г). Оптимальное расположение молекулы тиофлавина Т было рассчитано в программе AutoDock Vina [34]

mitic), в структуре которого присутствует β -лист, имитирующий внешнюю поверхность амилоидной фибриллы [10]. Стоит отметить, что в этой модели повторяющиеся β -тяги в составе β -листа антипараллельны друг другу, что не характерно для большинства амилоидных агрегатов с известной структурой (более подробно это будет освещено далее). Согласно другой гипотезе, аналогичные сайты для связывания красителей могут быть расположены на стыке двух β -листов (рис. 1, б, модель 2) (в частности, такой способ взаимодействия был предложен для красителя Конго красный [11]). Молекулярный докинг (рис. 1, б, модель 2) свидетельствует о том, что эта гипотеза применима и для тирофлавина Т. Кроме этого, существует предположение, что молекулы красителей могут взаимодействовать с амилоидными фибриллами в местах латеральных контактов между протофибриллами [12]. В совокупности существующие экспериментальные данные не позволяют сделать однозначных выводов в пользу одной из перечисленных моделей. Для некоторых амилоидов было предположено наличие разных сайтов связывания тирофлавина Т [13, 14]. Более того, агрегаты одного и того же белка могут отличаться по способности связывать этот краситель. Так, например, агрегаты Sup35(1–61)-GFP, полученные *in vitro* с использованием лизатов дрожжей с разными вариантами приона [PSI^+], отличаются по аффинности к тирофлавиону Т [15]. Тем не менее очевидно, что именно особая структура амилоидных агрегатов даёт им возможность связывать такие красители вне зависимости от последовательности конкретного белка. Однако существуют примеры амилоидных фибрилл, не связывающих тирофлавин Т, например, агрегаты белка Sup35 *Yarrowia lipolytica* [16].

Несмотря на широкое использование амилоид-связывающих красителей, вопрос об их специфичности все ещё актуален. Например, тирофлавин Т имеет сродство к фибриллярным агрегатам PSM α 3, которые не обладают кросс- β -структурой [17]. Также флуоресценция этого красителя возрастает при связывании с дву- и однонитевой ДНК, а также РНК [18, 19]. В настоящее время тирофлавин Т используется также в качестве сенсора различных структур нуклеиновых кислот: G-триплексов и квадруплексов, гуанидин-обогащённых участков и др. [20]. Конго красный называют «золотым стандартом» для детекции амилоидов [1–4, 21], однако и для него есть примеры связывания с неамилоидными белками [22–24].

Важным свойством структуры ряда амилоидов является её повышенная стабильность по

сравнению с мономерным белком или другими видами агрегатов при различных воздействиях: нагревании, обработке детергентами или протеазами. Высокая стабильность амилоидных агрегатов основана на двух особенностях. Во-первых, это большое количество межмолекулярных водородных связей между пептидными цепями (рис. 1, в). Взаимодействие между остатками полярных аминокислот, таких как аспарагин и глутамин, дополнительно стабилизируют структуру [5]. Во-вторых, соседние β -листы в составе амилоидов тесно взаимодействуют друг с другом по всей длине благодаря «стерическим застёжкам» (steric zipper) – плотно прилегающим друг к другу поверхностям, образованным боковыми радикалами аминокислот (рис. 1, г), которые заполняют всё пространство между белковыми цепями. В результате между β -листами практически не остаётся «пустого» пространства и каких-либо молекул, в том числе воды, поэтому внутреннюю сторону β -листов в кросс- β -структуре иногда называют «сухой» [5, 25, 26]. Кроме этого, в стабилизации амилоидной структуры могут играть роль ионные взаимодействия между аминокислотными остатками с различными зарядами, расположенными «внутри» фибриллы [5].

С другой стороны, описаны примеры термолabileльных агрегатов с кросс- β -структурой (например, FUS и hnRNPA1 человека). Они принципиально отличаются организацией стерической застёжки. Такие агрегаты сформированы неупорядоченными доменами с низким аминокислотным разнообразием (low complexity domains, LC-домен), а ключевую роль в их обратной агрегации играют остатки тирозина [27].

Трёхмерная структура термолabileльных агрегатов, формируемых отдельными пептидами FUS, была независимо расшифрована в 2018 г. [28, 29]. В отличие от стерической застёжки, пептиды FUS и hnRNPA1 формируют структуры типа изогнутых β -листов, в составе которых преобладают ароматические аминокислотные остатки. Такие изогнутые структуры получили название LARKS (от англ. low-complexity aromatic-rich kinked segments). В фибриллах, сформированных LARKS, взаимодействия между листами в составе фибриллы происходят за счёт полярных остатков серина и тирозина. В то же время изгибы в таких структурах предотвращают плотные взаимодействия между цепями по всей длине, сокращая длину контактной поверхности между соседними белковыми цепями. Присутствие изгибов также позволяет иным молекулам взаимодействовать с белковыми цепями в непосредственной близости от контактной поверхности, что нехарактерно для классической структуры типа стерической застёжки.

Пептиды FUS и hnRNPA1, соответствующие LARKS, формируют амилоидные агрегаты с характерной кросс- β -структурой, которые растворяются при нагревании [29, 30]. В составе одного из таких обратимых амилоидных коров, FUS-RAC2, присутствует молекула воды, формирующая водородные связи с гидроксильными группами остатков тирозина [29]. Наличие воды непосредственно на контактной поверхности подчёркивает значительное отличие структуры фибрилл, сформированных LARKS, от классической структуры амилоидной фибриллы, контактная поверхность которой является «сухой».

LARKS обнаружены в большом количестве белков у различных организмов, причём их представленность в протеомах варьирует [28, 31]. В протеоме человека наибольшее количество LARKS в составе LC-доменов наблюдается в белках, входящих в состав немембранных органелл и способных к фазовым переходам (например, белки стресс-гранул, телец Кахалья и др.) [31]. Такие белки обычно содержат несколько LARKS (9 – в случае hnRNPA2, 11 – в случае FUS). За счёт большого количества таких сегментов эти белки способны к мультивалентным межмолекулярным взаимодействиям, критичным для формирования гидрогелей.

Стерические застёжки и LARKS являются широко известными, но не единственными структурными элементами амилоидных фибрилл. Существует также концепция, согласно которой большинство амилоидных агрегатов состоит из мотивов β -тяж–поворот– β -тяж, названных β -арками [32]. Пример стопки из β -арок

представлен на рис. 1, а. Подобные структурные элементы также часто встречаются среди β -соленоидов [33].

ПОЛИМОРФИЗМ АМИЛОИДНЫХ АГРЕГАТОВ

Разнообразие моделей структуры протофибрилл. Существуют три основные модели, описывающие различные варианты кросс- β -структуры (рис. 2). Примеры белков, агрегаты которых характеризуются различными типами структуры, представлены в таблице. Отличия между ними касаются ориентации β -тяжей в β -листах: они могут быть параллельными и антипараллельными. Кроме этого, в отдельную группу выделяют структуры β -соленоидов или β -спиралей: β -тяжи в них параллельны друг другу и «закручены» вокруг оси фибриллы. Благодаря этому могут образовываться не только меж-, но и внутримолекулярные β -листы. В результате в одном β -листе рядом друг с другом могут быть расположены пептиды как из одной молекулы, так и из разных. В случае параллельной и антипараллельной кросс- β -структуры все β -листы межмолекулярные (рис. 2) [5, 35].

Отдельно хотелось бы отметить, что существует целый ряд белков, которые формируют β -соленоиды сами по себе, т.е. для этого не требуется их агрегация [64]. Белок TSP бактериофага P22 является одним из таких примеров [65]. Полноразмерный белок может формировать тримеры, которые устойчивы к детергентам

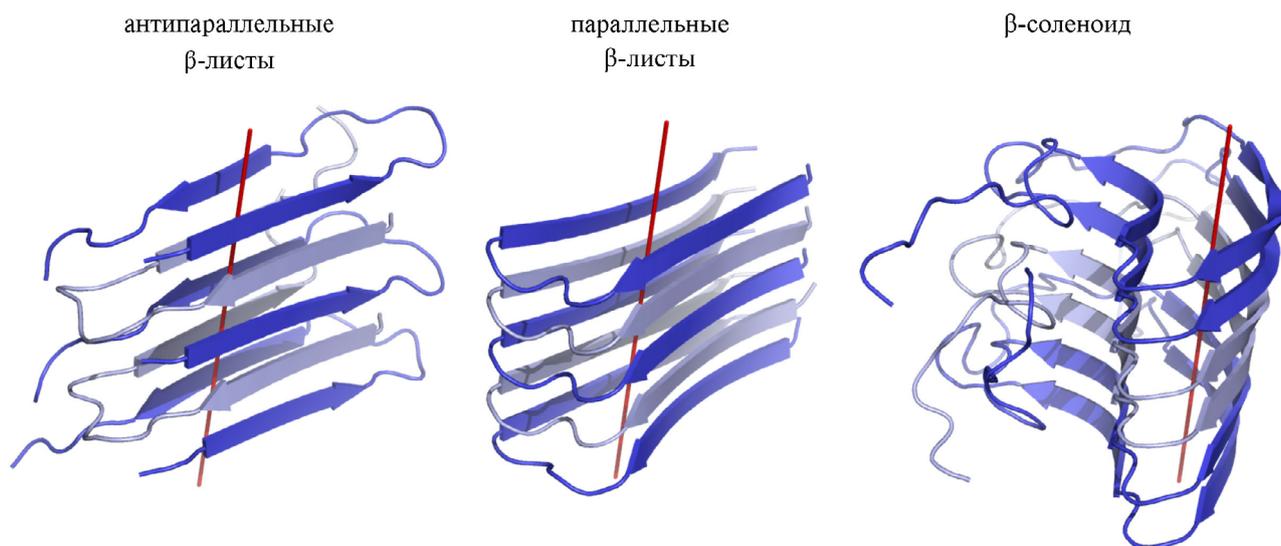


Рис. 2. Примеры моделей кросс- β -структуры амилоидов. Цветами выделены чередующиеся молекулы белка. Красной линией отмечена условная ось фибриллы. Идентификаторы структур, использованных при подготовке рисунка, в базе данных PDB ID: 2LNQ, 2BEG и 2KJ3

Примеры белков и различных типов структур

Белок	Вариант структуры	PDB ID трёхмерной структуры (при наличии) и ссылка
β -амилоид (A β)	антипараллельные β -листы	2KJ3 [36]
A β	параллельные β -листы	5OQV, 2BEG [37]
A β	смешанная (антипараллельные и параллельные β -листы)	[38]
CfAFP-501	β -соленоид	[39]
Прионный белок (PrP)	β -соленоид	[40]
PrP	параллельные β -листы	[41]
NET-s (218–289)	β -соленоид	2RNM, 2KJ3 [40, 42]
Пектат лиаза C (118–285)	β -соленоид	2PEC [40]
Tau	β -соленоид	[43]
Tau	параллельные β -листы	5O3L [40]
Pmel17	β -соленоид	[44]
TDP-43	параллельные β -листы	[45]
Ure2	параллельные β -листы	[46]
α -синуклеин	параллельные β -листы	2N0A [47]
α -синуклеин	антипараллельные β -листы	[47]
CRES (Cystatin-Related Epididymal Spermatogenic)	антипараллельные β -листы	[48]
Кальцитонин	антипараллельные β -листы	[49]
Амилин	смешанная (антипараллельные и параллельные β -листы)	[50]
Легкая цепь иммуноглобулина	параллельные β -листы	[51]
Sup35	параллельные β -листы	[52]
Sup35	β -соленоид	[53]
Rnq1	параллельные β -листы	[54]
Otb2	параллельные β -листы	[55]
IAPP	параллельные β -листы	[56]
Хвостовой шип P22	β -соленоид	[57]
CA150	параллельные β -листы	[58]
β 2-микроглобулин	ядро фибриллы из β -листов	[59]
β 2-микроглобулин (20–41)	параллельные β -листы	[58]
Транстретин (TTR)	параллельные β -листы	2M5N, 2M5K, 2M5M, 3ZPK [60]
SOD1(28–38)	β -штопор	5IHW [61]
PSM α 3	кросс- α -структура	6GQC [62]
MAVS	состыкованные глобулярные молекулы	3J6C [63]

[66], а его домен Vhх, который формирует β -соленоид, способен образовывать фибриллы, окрашивающиеся Конго красным и демонстрирующие яблочно-зелёное двулучепреломление [67], что является характерным свойством амилоидных агрегатов [3].

В литературе термин «антипараллельная кросс- β -структура», к сожалению, используется в разных значениях. Наиболее популярный вариант описывает взаимную ориентацию β -тя-

жей в составе одного β -листа (рис. 2) [68]. Тем не менее этот же термин можно встретить для обозначения «направления» смежных β -слоёв, если водородные связи в них ориентированы в противоположные стороны (рис. 1, в) [5].

Кроме трёх рассмотренных примеров структурной организации амилоидов, существуют и другие модели, которые скорее характерны для амилоидоподобных агрегатов. Мы также рассматриваем их, поскольку эти фибриллы обла-

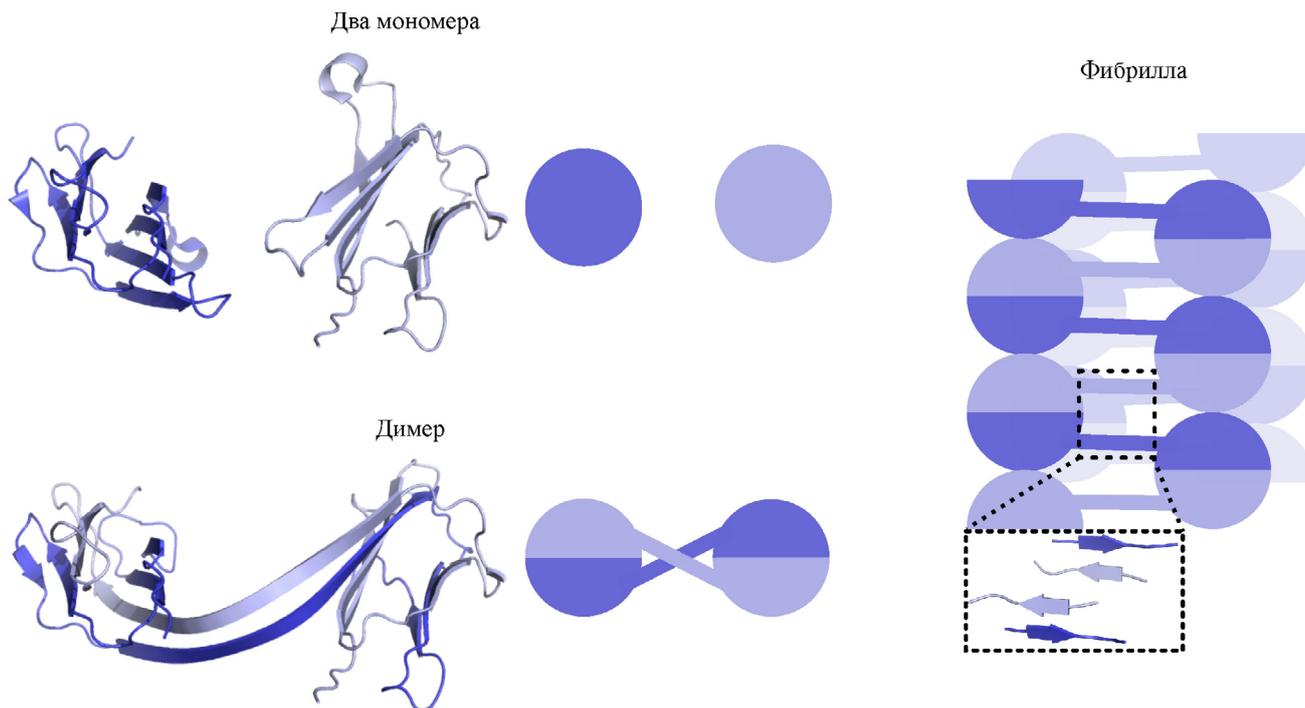


Рис. 3. Модель фибрилл β 2-микроглобулина. Цветами выделены чередующиеся молекулы белка. Идентификаторы структур, использованных при подготовке рисунка, в базе PDB ID: 1LDS, 3LOW и 3LOZ

дают некоторыми общими с амилоидами свойствами, хотя не являются ими с точки зрения традиционного определения. В частности, существует гипотеза, что мономеры β 2-микроглобулина «стыкуются» друг с другом в составе агрегата, сохраняя структуру, характерную для мономеров и димеров этого белка (рис. 3). Расшифровка этих структур показала, что при взаимодействии белки «обмениваются» фрагментами, т.е. участок одной молекулы встраивается в структуру другой и наоборот. Такой механизм взаимодействия не обязательно ограничивается двумя молекулами и может лежать в основе формирования более протяжённых фибрилл. Любопытно, что такие агрегаты полноразмерного белка демонстрируют дифракционную картину, характерную для кросс- β -структуры. Однако в данном случае высокая стабильность таких полимеров обеспечивается не водородными, а дисульфидными связями в участках «обмена» доменами [69]. Отдельно стоит отметить, что для β 2-микроглобулина было убедительно продемонстрировано взаимодействие с амилоид-специфическими красителями (тиофлавином Т и Конго красным) [70]. Аналогичная структура была предложена и для ряда других белков [35], однако споры о её роли именно в образовании амилоидных агрегатов продолжаются.

Для некоторых белковых агрегатов, обладающих рядом амилоидных свойств, экспериментально показаны принципиально другие варианты укладки белка, которые отличаются от описанной выше кросс- β -структуры. В частности, пептиды белка SOD1 формируют структуру, которая получила название β -штопора. Она образована антипараллельными β -тяжами, которые расположены под углом примерно 45° к оси фибриллы (рис. 4, а). Несмотря на то что атомарная модель была получена на агрегатах короткого пептида, компьютерные симуляции показали, что полноразмерный белок может формировать аналогичные агрегаты [61]. По другим данным для агрегатов SOD1 показаны практически все амилоидные свойства: устойчивость к протеазам, образование фибрилл, взаимодействие с тиофлавином Т [71–73].

Отдельно необходимо отметить кросс- α -структуру. Такие агрегаты обогащены α -спиралями, которые ориентированы перпендикулярно оси фибриллы. Эта структура была показана для фибриллярных агрегатов PSM α 3, которые могут связывать тиофлавин Т (рис. 4, б) [17]. Другим примером агрегатов с кросс- α -структурой стали фибриллы из пептидов аполипопротеина А-I [74], хотя для других фрагментов этого белка была показана традиционная кросс- β -структура [75]. Белок MAVS образует агрегаты с

амилоидными свойствами и большим количеством α -спиралей, но в этом случае такие фибриллы состоят из состыкованных глобулярных молекул (рис. 4, в). Формирование филаментов MAVS основано на совместном взаимодействии четырёх поверхностей каждой субъединицы. В результате образуется компактная и плотная упаковка доменов CARD в филаменты. Вероятно, благодаря сильным электростатическим взаимодействиям такие агрегаты обладают устойчивостью к детергентам [76, 77].

В этом подразделе мы представили разные модели, описывающие укладку белка в составе амилоидных и амилоидоподобных протофибрилл, и в заключение хотим также отметить, что внутри каждой из этих моделей может существовать множество разных вариантов даже для одного белка [5, 78].

Полиморфизм структуры фибрилл. Помимо рассмотренного выше многообразия вариантов организации кросс- β -структур амилоидные фибриллы также характеризуются полиморфизмом на молекулярном уровне. Во-первых, разные амилоидные структуры могут возникать в результате таких изменений в первичной аминокислотной последовательности, как точечные мутации или делеции [78, 79]. Во-вторых, полипептидные цепи с идентичной аминокислотной последовательностью могут демонстрировать

разницу в укладке белка в составе протофиламента (полиморфизм протофиламентов), включая различия в областях, образующих β -лист (сегментный полиморфизм), структуру укладки кора (полиморфизм упаковки) и наличие нековалентных кофакторов [78–80]. Сюда также можно отнести гетероамилоиды, возникающие в результате чередования мономеров с разной последовательностью, например, фибриллы RIP1/RIP3 [81]. В-третьих, к разнообразию амилоидных агрегатов могут привести отличия в составе фибрилл. Так, фибриллы могут включать одинаковые или разные протофиламенты, их количество также может варьировать. К тому же фибриллы могут отличаться расположением протофибрилл относительно друг друга (ультраструктурный полиморфизм) [80]. Наконец, структурный полиморфизм может возникать в результате различий направления поворота, шага спирали, позиции оси спирали и длины фибриллы [79].

Впервые детально наличие полиморфизма было продемонстрировано для фибрилл, выделенных посмертно из мозга пациентов с болезнью Альцгеймера, которая была гистологически подтверждена наличием большого количества белковых бляшек в лобной и височной коре [82]. Эти отложения преимущественно состояли из парных спиральных филаментов

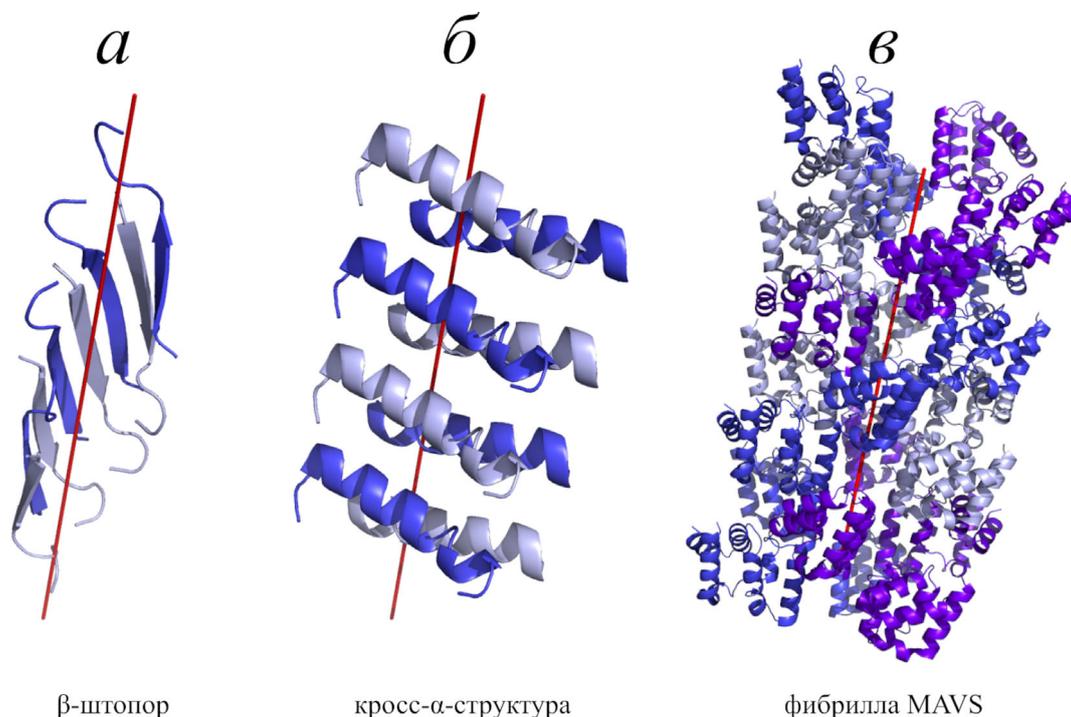


Рис. 4. Модели белковых агрегатов SOD1 (а), PSM α 3 (б) и MAVS (в), обладающих некоторыми амилоидными свойствами. Красной линией отмечена условная ось фибриллы. Цветами выделены чередующиеся молекулы белка. Идентификаторы структур, использованных при подготовке рисунка, в базе данных PDB ID: 5IIW, 6GQC и 3J6C

или РНФ (от англ. paired helical filament). Их ширина варьировала от 8 до 20 нм, а шаг спирали составлял 80 нм. Другой тип агрегатов, обнаруженный в отложениях, получил название прямых филаментов или SF (от англ. straight filament). Их ширина составила около 15 нм и фактически не отличалась для разных филаментов в отличие от РНФ. Описанные варианты имели общие поверхностные эпитопы, в сечении фибрилл в обоих случаях белок формировал сходные С-образные структуры, относительное расположение которых у РНФ и SF различалось. Также РНФ и SF могли образовывать гибридные филаменты, сочетающие обе морфологии. Таким образом, было выдвинуто предположение, что фибриллы РНФ и SF отличаются расположением протофибрилл с одинаковой структурой. Дальнейшие исследования показали, что РНФ и SF состоят из аномально гиперфосфорилированного белка тау [83]. Впоследствии с использованием метода криоэлектронной микроскопии (крио-ЭМ) были получены модели РНФ и SF с атомарным разрешением, которые подтвердили высказанную гипотезу. В РНФ два протофиламента образуют идентичные структуры со спиральной симметрией, а поверхность раздела образована антипараллельной укладкой остатков ${}_{332}\text{P}\text{G}\text{G}\text{G}\text{Q}_{336}$. В SF два протофиламента укладываются асимметрично.

Структуры филаментов белка тау были также определены с помощью крио-ЭМ в нескольких последующих работах с использованием посмертных препаратов мозга людей с диагностированной болезнью Альцгеймера [84], болезнью Пика [85], хронической травматической энцефалопатией [86] и кортикобазальной дегенерацией [87]. Примечательно, что структуры филаментов тау для этих заболеваний отличаются между собой. Было также проведено крио-ЭМ-исследование структуры филаментов двух рекомбинантных изоформ белка тау, полученных *in vitro*, в присутствии гепарина. Оказалось, что их структура отличается от агрегатов, выделенных из мозга (в частности, уменьшенным размером складок), и для одной из изоформ представляет собой смесь из четырёх конформаций [88]. При этом показано, что амилоиды белка тау, экстрагированные из тканей, более эффективно индуцируют агрегацию мономерного белка по сравнению с препаратами, полученными *in vitro*. По всей видимости, за это отвечают конформационные различия между такими агрегатами [89].

Структуры филаментов А β , выделенных посмертно из мозга пациентов с болезнью Альцгеймера, также отличаются от структур филаментов, собранных *in vitro* из рекомбинантного

белка. Здесь стоит отметить, что филаменты А β , выделенные из мозга, состояли из А β (1–40), в то время как белки, полученные *in vitro*, состояли из А β (1–42) [90, 91]. Подробно полиморфизм фибрилл А β освещён в обзоре Lau et al. [92].

Среди амилоидных агрегатов человеческого α -синуклеина в одних случаях наблюдаются гомогенные закрученные фибриллы [93], а в других – смесь скрученных и прямых фибрилл [94]. Фибриллы α -синуклеина из разных организмов также могут отличаться между собой, что является примером полиморфизма, вызванного последовательностью белка. Например, спонтанная агрегация *in vitro* α -синуклеина человека и мыши приводит к образованию фибрилл с отличающимися морфологическими и биохимическими характеристиками: α -синуклеин человека формирует преимущественно закрученные фибриллы, в то время как фибриллы белка мыши – прямые [93]. Кроме этого, фибриллы мышинного α -синуклеина более чувствительны к обработке протеиназой К [93, 95]. Также морфология фибрилл α -синуклеина человека зависит от аминокислотных замен. Как правило, белок с заменами S87N, L100M и N122S формирует преимущественно скрученный тип фибрилл, с заменой A53T – прямой тип фибрилл, а мутантные варианты с заменами N103G, A107Y и D121G образуют как скрученные фибриллы, так и пучки прямых фибрилл [93]. Варианты α -синуклеина дикого типа могут отличаться структурой протофиламентов, их взаимным расположением и вариантом взаимодействия [79]. Например, интерфейсы двух протофиламентов могут быть образованы гидрофобными стерическими застёжками либо межмолекулярными солевыми мостиками [96].

Фрагменты белка TDP-43 способны образовывать различные агрегаты. Для сегмента SegA (аминокислотные остатки 311–360) можно выделить три типа фибриллярных структур, обозначаемые SegA-sym, SegA-asym и SegA-slow. При этом сегмент SegB (аминокислотные остатки 286–331) образует иной тип фибрилл [97]. Все варианты агрегатов SegA $_{312-346}$ имеют специфическую укладку белка. Этот фрагмент в составе фибрилл образует вытянутую β -арку, напоминающую кинжал (dagger-shape). Разнообразие агрегатов сводится к отличиям в количестве протофиламентов и в их симметрии. Фибриллы SegA-sym содержат два одинаковых протофиламента, тогда как фибриллы SegA-asym содержат два протофиламента с различными конформациями. Фибриллы SegA-slow содержат четыре протофиламента: два протофиламента, включающие по 50 остатков, окружённые двумя другими протофиламентами из 10 остатков в составе

фибриллярной структуры. SegB (с заменой A315E) образует протофибриллы с одинаковой R-образной укладкой белка в поперечном сечении, а каждая фибрилла состоит из четырёх протофиламентов [97].

При получении фибрилл β 2-микроглобулина *in vitro* в одном образце могут образовываться амилоидные агрегаты с широким спектром морфологий, характеризующихся разным количеством протофиламентов, а также отличающихся шагом спирали скрученной фибриллы [98, 99]. Наиболее часто встречающийся тип фибрилл имеет явную скрученность и сформирован двумя протофиламентами. Субъединицы в таких фибриллах имеют упорядоченное L-образное поперечное сечение [98, 99]. Детальный анализ при помощи крио-ЭМ позволяет наблюдать различные морфологии: более тонкие фибриллы, состоящие из одного протофиламента, и более толстые, сформированные четырьмя протофиламентами [99]. Кроме того, β 2-микроглобулин может образовывать фибриллы с разной структурой в зависимости от экспериментальных условий. Например, при различных концентрациях 2,2,2-трифторэтанола формируются амилоидные агрегаты со схожей «игольчатой» морфологией, различающиеся по интервалу между витками фибриллы, интенсивности флуоресценции тиофлавина T и спектрам флуоресценции триптофана даже в одинаковых растворителях, что указывает на формирование различных структур [100].

Инсулин способен формировать большой спектр морфологически различных амилоидных агрегатов. Его фибриллы могут состоять из пары протофиламентов, закручивающихся друг вокруг друга, четырёх протофиламентов в компактной фибрилле, шести протофиламентов, закрученных лент, а также плоских лент параллельных протофиламентов [101]. При низких концентрациях инсулина отмечают образование более мелких, отделённых друг от друга фибрилл, нежели при высоких концентрациях [102]. На образование различных типов фибрилл инсулина также могут влиять соли и температура инкубации [103].

Фрагменты белка PSM α 3 могут формировать агрегаты, обогащённые β -листами, но отличающиеся от «традиционной» кросс- β -структуры. Для них также показан полиморфизм структуры фибрилл [104]. Один вариант принципиально отличается отсутствием сухой поверхности между парами β -листов. Вместо этого гексамеры β -листов образуют цилиндрические каналы, идущие вдоль агрегата. Второй вариант состоит из β -листов «вне регистра». Это означает, что β -тяжи не перпендикулярны оси фиб-

риллы, а находятся под углом $\sim 50^\circ$ [104]. В обоих вариантах β -слои состоят из антипараллельных тяжей. Полноразмерный белок, в свою очередь, собирается в кросс- α -фибриллы. Мутанты полноразмерного PSM α 3 также способны образовывать различные кросс- α -фибриллы [62].

Морфологически отличные структуры были отмечены для фибрилл амилина. Так, они могут состоять из одного, двух, трёх или пяти протофиламентов [105]. Кроме того, отличаются морфологии фибрилл полноразмерного белка и его фрагментов [106]. Амилоидные агрегаты амилина, состоящие из двух протофиламентов, могут, в свою очередь, отличаться их структурой и взаимным расположением [107]. К тому же к изменению морфологических особенностей фибрилл амилина может приводить наличие аминокислотных замен [108].

Необычные структуры могут образовывать фрагменты транстиретина (TTR) *in vitro*. Фибриллы TTR образованы переплетением двух протофиламентов и могут быть представлены тремя разными вариантами, а именно: дуплетными, триплетными и квадруплетными. В поперечном сечении видно, что такие фибриллы вмещают пары из двух, трёх и четырёх взаимосвязанных протофиламентов соответственно [60]. Принципиально другая картина наблюдается для фибрилл, полученных из образцов больных с транстиретиновым амилоидозом. В этом случае фибрилла состоит из одного протофиламента, который образован N-концевым и C-концевым фрагментами транстиретина [109].

Среди фибрилл белка сыровяточного амилоида A (SAA) наблюдаются различные варианты структур как в образцах из тканей мыши, так и в препаратах, полученных *in vitro*. В первом случае фибриллы отличаются количеством протофиламентов (двух или трёх) в своём составе. Выравнивание структур белков, входящих в состав фибрилл с разной морфологией, показывает лишь небольшие конформационные различия в их укладке. В случае агрегатов *in vitro* фибриллы могут состоять из двух или четырёх протофибрилл. Фибриллы *ex vivo* и *in vitro* также отличаются между собой укладкой белка в составе протофиламентов и чувствительностью к протеолизу [110].

Большинство описанных примеров относятся к патологическим амилоидам. В связи с этим может возникнуть вопрос, почему разнообразие возможных амилоидных конформаций для одного белка гораздо больше по сравнению с глобулярными вариантами укладки. В литературе было выдвинуто предположение, что вариативность структур, наблюдаемая в амилоидных фибриллах, возникает из-за отсутствия эволю-

ционного давления, которому подвержены белки, конформация которых важна для выполнения конкретных функций [97].

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СТРУКТУРНЫХ ВАРИАЦИЙ АМИЛОИДНЫХ ФИБРИЛЛ

Наиболее ярким примером взаимосвязи между структурой агрегатов и их биологической ролью являются прионы, которые зачастую являются инфекционными амилоидами. В случае первого описанного приона, PrP, его варианты приводят к развитию разных заболеваний, которые отличаются по зонам поражения головного мозга, скорости развития, патологической картине, возможности передачи другим видам и т.д. Важно отметить, что первичная структура белка PrP остаётся неизменной, а наблюдаемые различия определяются трёхмерной структурой агрегатов этого белка [111–114]. В то же время небольшие вариации в последовательности, связанные с аминокислотными заменами, а также вариации в посттрансляционных модификациях могут приводить к появлению новых структурных вариантов [41, 115, 116].

Похожий феномен описан и для других амилоидов, прионные свойства которых остаются под вопросом. Например, разные по форме агрегаты α -синуклеина (олигомеры, фибриллы и ленточные агрегаты) приводят к различной гистопатологической картине после инъекции в мозг животных [117]. Показано, что в случае таких синуклеинопатий, как болезнь Паркинсона, множественная системная атрофия (МСА) и деменция с тельцами Леви, структуры филаментов α -синуклеина из мозга больных людей различаются [118–121].

Фибриллы и олигомеры A β (1–40) значительно различались по токсичности в нейрональных культурах клеток. В частности, фибриллы, полученные *in vitro* без перемешивания, более токсичны, чем фибриллы, полученные при перемешивании [122]. Несмотря на полиморфную природу агрегации A β (1–40), фибриллярные структуры у конкретного пациента с болезнью Альцгеймера однородны по всей коре головного мозга и отличаются от таковых у других пациентов [91, 123]. Для агрегированного белка тау также описано существование различных конформаций, определяющих разнообразие клинических проявлений многочисленных подтипов таупатии [124].

Аналогичные примеры описаны и для прионов дрожжей: [PSI⁺], [PIN⁺] и [URE3] [125]. В этих случаях агрегаты с различными варианта-

ми структуры приводят к разным по силе изменениям клеточных процессов. Например, прион [PSI⁺] приводит к нонсенс-супрессии (распознаванию преждевременных стоп-кодонов как значащих), а его варианты отличаются эффективностью этого процесса [126, 127]. Хотя некоторые авторы выделяют множество вариантов [PSI⁺] [128], детальный анализ показывает, что основными являются два варианта, сильный и слабый, в то время как другие варианты являются более редкими [129]. Показано, что NM-домен Sup35, ответственный за образование приона [PSI⁺], в случае сильных и слабых вариантов [PSI⁺] характеризуется различной конформацией. При этом фибриллы, полученные на основе лизатов штамма с сильным [PSI⁺], более тонкие по сравнению с фибриллами из штамма со слабым [PSI⁺] [130]. Тот факт, что именно структура фибрилл определяет фенотип приона, а не наоборот, был впервые наглядно продемонстрирован с помощью метода белковой трансформации дрожжей. Фибриллы Sup35NM, полученные *in vitro* при различных температурах и отличающиеся по структуре, приводили к возникновению различных по силе фенотипа вариантов приона *in vivo* [131]. Позднее эти результаты получили независимое подтверждение [132, 133].

Значительной проблемой, обнаруженной в последние годы, является существование структурных различий между белками, полученными *in vitro* (т.е. белками, наработанными в клетках бактерий или синтезированными химически), и белками, выделенными из тканей. Например, с помощью крио-ЭМ и атомно-силовой микроскопии (АСМ) показано, что неинфекционные рекомбинантные фибриллы PrP, выделенные из клеток *Escherichia coli*, по своей структуре отличаются от инфекционных фибрилл, выделенных из мозга больных мышей [134]. Авторы объясняют эти различия гликозилированием PrP, присутствующим в его нормальном клеточном окружении и отсутствующим в клетках бактерий. Похожий феномен описан для α -синуклеина, при наработке которого в клетках бактерий значительная часть рекомбинантного белка (до 50%) может содержать замену Y136C. Мутантный белок образуется за счёт ошибок трансляции эукариотической мРНК в клетках бактерий, и, в отличие от белка дикого типа, характеризуется низкой способностью к агрегации и отсутствием амилоидных свойств [135]. Также показано, что структуры филаментов α -синуклеина из головного мозга больных МСА отличаются от структур, образованных рекомбинантными белками, выделенными из бактерий; основные отличия заключаются в протяжённых

складках протофиламентов, их асимметричной упаковке и наличии небелковых молекул между протофиламентами [121]. Аналогично, фибриллы A β (1–40), изолированные из тканей головного мозга пациентов, умерших от болезни Альцгеймера, по своей структуре отличались от тех, которые были охарактеризованы в случае химически синтезированного пептида A β (1–40) [91]. Авторы объясняют эти различия тем, что использованные условия образования фибрилл *in vitro* не совсем соответствуют условиям образования фибрилл *in vivo*. Для приона дрожжей [*PSI*⁺] также получены сходные результаты, согласно которым данные, полученные с использованием фибрилл Sup35, спонтанно образующихся *in vitro*, могут значительно отличаться от данных, полученных с вариантами приона [*PSI*⁺] *in vivo* [129].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Амилоиды являются уникальными белковыми комплексами с кросс- β -структурой и рядом необычных свойств. В рамках этой статьи мы рассмотрели возможные модели связывания тиофлавина Т и Конго красного с амилоидными комплексами, а также то, что подобное взаимодействие не всегда является специфическим. Необычная структура амилоидов объясняет по-

вышенную стабильность агрегатов по сравнению с мономерным белком при различных воздействиях. Однако существуют примеры и термолabile амилоидов с кросс- β -структурой, таких как FUS и hnRNP A1. Амилоиды и амилоидоподобные агрегаты характеризуются различными конформациями белков в составе протофиламентов, такими как параллельные и антипараллельные β -листы, β -соленоиды, а также другими, более редкими вариантами. Помимо многообразия вариантов кросс- β -структуры, амилоидные комплексы также характеризуются полиморфизмом на различных уровнях организации фибрилл. Дальнейшее изучение структуры амилоидов, а также систематизация данных об их разнообразии может помочь связать варианты их укладки с молекулярными механизмами развития патологий при амилоидозах.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (научный проект № 20-34-90117).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sipe, J. D., Benson, M. D., Buxbaum, J. N., Ikeda, S., Merlini, G., et al. (2012) Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis, *Amyloid*, **19**, 167-170, doi: 10.3109/13506129.2012.734345.
2. Sergeeva, A. V., and Galkin, A. P. (2020) Functional amyloids of eukaryotes: criteria, classification, and biological significance, *Curr. Genet.*, **66**, 849-866, doi: 10.1007/s00294-020-01079-7.
3. Matiiv, A. B., Trubitsina, N. P., Matveenko, A. G., Barbitoff, Y. A., Zhouravleva, G. A., et al. (2020) Amyloid and amyloid-like aggregates: diversity and the term crisis, *Biochemistry. (Moscow)*, **85**, 1011-1034, doi: 10.1134/S0006297920090035.
4. Rubel, M. S., Fedotov, S. A., Grizel, A. V., Sopova, J. V., Malikova, O. A., et al. (2020) Functional mammalian amyloids and amyloid-like proteins, *Life (Basel)*, **10**, 156, doi: 10.3390/life10090156.
5. Iadanza, M. G., Jackson, M. P., Hewitt, E. W., Ranson, N. A., and Radford, S. E. (2018) A new era for understanding amyloid structures and disease, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **19**, 755-773, doi: 10.1038/s41580-018-0060-8.
6. Groenning, M. (2010) Binding mode of Thioflavin T and other molecular probes in the context of amyloid fibrils-current status, *J. Chem. Biol.*, **3**, 1-18, doi: 10.1007/s12154-009-0027-5.
7. Howie, A. J., and Brewer, D. B. (2009) Optical properties of amyloid stained by Congo red: History and mechanisms, *Micron*, **40**, 285-301, doi: 10.1016/j.micron.2008.10.002.
8. Krebs, M. R. H., Bromley, E. H. C., and Donald, A. M. (2005) The binding of thioflavin-T to amyloid fibrils: Localisation and implications, *J. Struct. Biol.*, **149**, 30-37, doi: 10.1016/j.jsb.2004.08.002.
9. Howie, A. J., Brewer, D. B., Howell, D., and Jones, A. P. (2008) Physical basis of colors seen in Congo red-stained amyloid in polarized light, *Lab. Invest.*, **88**, 232-242, doi: 10.1038/labinvest.3700714.
10. Biancalana, M., Makabe, K., Koide, A., and Koide, S. (2009) Molecular mechanism of thioflavin-T binding to the surface of beta-rich peptide self-assemblies, *J. Mol. Biol.*, **385**, 1052-1063, doi: 10.1016/j.jmb.2008.11.006.
11. Kajava, A. V., Baxa, U., Wickner, R. B., and Steven, A. C. (2004) A model for Ure2p prion filaments and other amyloids: the parallel superpleated β -structure, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 7885-7890, doi: 10.1073/pnas.0402427101.
12. Groenning, M., Norrman, M., Flink, J. M., van de Weert, M., Bukrinsky, J. T., et al. (2007) Binding mode of Thioflavin T in insulin amyloid fibrils, *J. Struct. Biol.*, **159**, 483-497, doi: 10.1016/j.jsb.2007.06.004.
13. Kuznetsova, I. M., Sulatskaya, A. I., Uversky, V. N., and Turoverov, K. K. (2012) A new trend in the experimental methodology for the analysis of the thioflavin T binding to

- amyloid fibrils, *Mol. Neurobiol.*, **45**, 488-498, doi: 10.1007/s12035-012-8272-y.
14. Sulatskaya, A. I., Kuznetsova, I. M., Belousov, M. V., Bondarev, S. A., Zhouravleva, G. A., et al. (2016) Stoichiometry and affinity of thioflavin T binding to Sup35p amyloid fibrils, *PLoS One*, **11**, e0156314, doi: 10.1371/journal.pone.0156314.
 15. Chang, H.-Y., Lin, J.-Y., Lee, H.-C., Wang, H.-L., and King, C.-Y. (2008) Strain-specific sequences required for yeast [*PSI*⁺] prion propagation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 13345-13350, doi: 10.1073/pnas.0802215105.
 16. Kabani, M., and Melki, R. (2020) The *Yarrowia lipolytica* orthologs of Sup35p assemble into thioflavin T-negative amyloid fibrils, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **529**, 533-539, doi: 10.1016/j.bbrc.2020.06.024.
 17. Tayeb-Fligelman, E., Tabachnikov, O., Moshe, A., Goldshmidt-Tran, O., Sawaya, M. R., et al. (2017) The cytotoxic *Staphylococcus aureus* PSM α 3 reveals a cross- α amyloid-like fibril, *Science*, **355**, 831-833, doi: 10.1126/science.aaf4901.
 18. Parker, C. A., and Joyce, T. A. (1973) Prompt and delayed fluorescence of some DNA adsorbates, *Photochem. Photobiol.*, **18**, 467-474, doi: 10.1111/j.1751-1097.1973.tb06451.x.
 19. Cundall, R. B., Davies, A. K., Morris, P. G., and Williams, J. (1981) Factors influencing the photosensitizing properties and photoluminescence of thioflavin T, *J. Photochem.*, **17**, 369-376, doi: 10.1016/0047-2670(81)85379-8.
 20. Verma, S., Ravichandiran, V., and Ranjan, N. (2021) Beyond amyloid proteins: Thioflavin T in nucleic acid recognition, *Biochimie*, **190**, 111-123, doi: 10.1016/j.biochi.2021.06.003.
 21. Sipe, J. D., Benson, M. D., Buxbaum, J. N., Ikeda, S.-I., Merlini, G., et al. (2016) Amyloid fibril proteins and amyloidosis: Chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines, *Amyloid*, **23**, 209-213, doi: 10.1080/13506129.2016.1257986.
 22. Khurana, R., Uversky, V. N., Nielsen, L., and Fink, A. L. (2001) Is Congo red an amyloid-specific dye? *J. Biol. Chem.*, **276**, 22715-22721, doi: 10.1074/jbc.M011499200.
 23. Bousset, L., Redeker, V., Decottignies, P., Dubois, S., Le Marechal, P., et al. (2004) Structural characterization of the fibrillar form of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* prion Ure2p, *Biochemistry*, **43**, 5022-5032, doi: 10.1021/bi049828e.
 24. Yakupova, E. I., Bobyleva, L. G., Vikhlyantsev, I. M., and Bobylev, A. G. (2019) Congo red and amyloids: history and relationship, *Biosci. Rep.*, **39**, BSR20181415, doi: 10.1042/BSR20181415.
 25. Nelson, R., Sawaya, M. R., Balbirnie, M., Madsen, A. Ø., Riek, C., et al. (2005) Structure of the cross-beta spine of amyloid-like fibrils, *Nature*, **435**, 773-778, doi: 10.1038/nature03680.
 26. Sawaya, M. R., Sambashivan, S., Nelson, R., Ivanova, M. I., Sievers, S. A., et al. (2007) Atomic structures of amyloid cross-beta spines reveal varied steric zippers, *Nature*, **447**, 453-457, doi: 10.1038/nature05695.
 27. Kato, M., Han, T. W., Xie, S., Shi, K., Du, X., et al. (2012) Cell-free formation of RNA granules: Low complexity sequence domains form dynamic fibers within hydrogels, *Cell*, **149**, 753-767, doi: 10.1016/j.cell.2012.04.017.
 28. Hughes, M. P., Sawaya, M. R., Boyer, D. R., Goldschmidt, L., Rodriguez, J. A., et al. (2018) Atomic structures of low-complexity protein segments reveal kinked β sheets that assemble networks, *Science*, **359**, 698-701, doi: 10.1126/science.aan6398.
 29. Luo, F., Gui, X., Zhou, H., Gu, J., Li, Y., et al. (2018) Atomic structures of FUS LC domain segments reveal bases for reversible amyloid fibril formation, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **25**, 341-346, doi: 10.1038/s41594-018-0050-8.
 30. Gui, X., Luo, F., Li, Y., Zhou, H., Qin, Z., et al. (2019) Structural basis for reversible amyloids of hnRNP1A elucidates their role in stress granule assembly, *Nat. Commun.*, **10**, 2006, doi: 10.1038/s41467-019-09902-7.
 31. Hughes, M. P., Goldschmidt, L., and Eisenberg, D. S. (2021) Prevalence and species distribution of the low-complexity, amyloid-like, reversible, kinked segment structural motif in amyloid-like fibrils, *J. Biol. Chem.*, **297**, 101194, doi: 10.1016/j.jbc.2021.101194.
 32. Kajava, A. V., Baxa, U., and Steven, A. C. (2010) Beta arcades: Recurring motifs in naturally occurring and disease-related amyloid fibrils, *FASEB J.*, **24**, 1311-1319, doi: 10.1096/fj.09-145979.
 33. Hennetin, J., Jullian, B., Steven, A. C., and Kajava, A. V. (2006) Standard conformations of beta-arches in beta-solenoid proteins, *J. Mol. Biol.*, **358**, 1094-1105, doi: 10.1016/j.jmb.2006.02.039.
 34. Trott, O., and Olson, A. J. (2010) AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading, *J. Comput. Chem.*, **31**, 455-461, doi: 10.1002/jcc.21334.
 35. Shewmaker, F., McGlinchey, R. P., and Wickner, R. B. (2011) Structural insights into functional and pathological amyloid, *J. Biol. Chem.*, **286**, 16533-16540, doi: 10.1074/jbc.R111.227108.
 36. Qiang, W., Yau, W.-M., Luo, Y., Mattson, M. P., and Tycko, R. (2012) Antiparallel β -sheet architecture in Iowa-mutant β -amyloid fibrils, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 4443-4448, doi: 10.1073/pnas.1111305109.
 37. Antzutkin, O. N., Balbach, J. J., Leapman, R. D., Rizzo, N. W., Reed, J., et al. (2000) Multiple quantum solid-state NMR indicates a parallel, not antiparallel, organization of beta-sheets in Alzheimer's beta-amyloid fibrils, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 13045-13050, doi: 10.1073/pnas.230315097.
 38. Gao, Y., Guo, C., Watzlawik, J. O., Randolph, P. S., Lee, E. J., et al. (2020) Out-of-register parallel β -sheets and antiparallel β -sheets coexist in 150-kDa oligomers formed by amyloid- β (1-42), *J. Mol. Biol.*, **432**, 4388-4407, doi: 10.1016/j.jmb.2020.05.018.
 39. Linala, E. K., Davies, P. L., Doucet, D., Tyshenko, M. G., Walker, V. K., et al. (2002) A β -helical antifreeze protein isoform with increased activity, *J. Biol. Chem.*, **277**, 33349-33352, doi: 10.1074/jbc.M205575200.
 40. Flores-Fernández, J., Rathod, V., and Wille, H. (2018) Comparing the folds of prions and other pathogenic amyloids, *Pathogens*, **7**, 50, doi: 10.3390/pathogens7020050.
 41. Kraus, A., Hoyt, F., Schwartz, C. L., Hansen, B., Artikis, E., et al. (2021) High-resolution structure and strain comparison of infectious mammalian prions, *Mol. Cell*, **81**, 4540-4551.e6, doi: 10.1016/j.molcel.2021.08.011.
 42. Van Melckebeke, H., Wasmer, C., Lange, A., Ab, E., Loquet, A., et al. (2010) Atomic-resolution three-dimensional structure of HET-s(218-289) amyloid fibrils by solid-state NMR spectroscopy, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 13765-13775, doi: 10.1021/ja104213j.
 43. Fitzpatrick, A. W. P., Falcon, B., He, S., Murzin, A. G., Murshudov, G., et al. (2017) Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease, *Nature*, **547**, 185-190, doi: 10.1038/nature23002.

44. Louros, N. N., Baltoumas, F. A., Hamodrakas, S. J., and Iconomidou, V. A. (2016) A β -solenoid model of the Pmel17 repeat domain: Insights to the formation of functional amyloid fibrils, *J. Comput. Aided Mol. Des.*, **30**, 153-164, doi: 10.1007/s10822-015-9892-x.
45. Liu, W., Li, C., Shan, J., Wang, Y., and Chen, G. (2021) Insights into the aggregation mechanism of RNA recognition motif domains in TDP-43: a theoretical exploration, *R. Soc. Open Sci.*, **8**, 210160, doi: 10.1098/rsos.210160.
46. Baxa, U., Wickner, R. B., Steven, A. C., Anderson, D. E., Marekov, L. N., et al. (2007) Characterization of beta-sheet structure in Ure2p1-89 yeast prion fibrils by solid-state nuclear magnetic resonance, *Biochemistry*, **46**, 13149-13162, doi: 10.1021/bi700826b.
47. Camino, J. D., Gracia, P., Chen, S. W., Sot, J., de la Arada, I., et al. (2020) The extent of protein hydration dictates the preference for heterogeneous or homogeneous nucleation generating either parallel or antiparallel β -sheet α -synuclein aggregates, *Chem. Sci.*, **11**, 11902-11914, doi: 10.1039/D0SC05297C.
48. Do, H. Q., Hewetson, A., Myers, C., Khan, N. H., Hastert, M. C., et al. (2019) The functional mammalian CRES (Cystatin-Related Epididymal Spermatogenic) amyloid is antiparallel β -sheet rich and forms a metastable oligomer during assembly, *Sci. Rep.*, **9**, 9210, doi: 10.1038/s41598-019-45545-w.
49. Rigoldi, F., Metrangolo, P., Redaelli, A., and Gautieri, A. (2017) Nanostructure and stability of calcitonin amyloids, *J. Biol. Chem.*, **292**, 7348-7357, doi: 10.1074/jbc.M116.770271.
50. Khatun, S., Singh, A., Pawar, N., and Gupta, A. N. (2019) Aggregation of amylin: spectroscopic investigation, *Int. J. Biol. Macromol.*, **133**, 1242-1248, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.04.167.
51. Lecoq, L., Wiegand, T., Rodriguez-Alvarez, F. J., Cadalbert, R., Herrera, G. A., et al. (2019) A substantial structural conversion of the native monomer leads to in-register parallel amyloid fibril formation in Light-chain amyloidosis, *Chembiochem*, **20**, 1027-1031, doi: 10.1002/cbic.201800732.
52. Son, M., and Wickner, R. B. (2018) Nonsense-mediated mRNA decay factors cure most $[PSI^+]$ prion variants, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**, E1184-E1193, doi: 10.1073/pnas.1717495115.
53. Kishimoto, A., Hasegawa, K., Suzuki, H., Taguchi, H., Namba, K., et al. (2004) β -helix is a likely core structure of yeast prion Sup35 amyloid fibers, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **315**, 739-745, doi: 10.1016/j.bbrc.2004.01.117.
54. Wickner, R. B., Dyda, F., and Tycko, R. (2008) Amyloid of Rnq1p, the basis of the $[PIN^+]$ prion, has a parallel in-register beta-sheet structure, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 2403-2408, doi: 10.1073/pnas.0712032105.
55. Cervantes, S. A., Bajakian, T. H., Soria, M. A., Falk, A. S., Service, R. J., et al. (2016) Identification and structural characterization of the N-terminal amyloid core of Orb2 isoform A, *Sci. Rep.*, **6**, 38265, doi: 10.1038/srep38265.
56. Jayasinghe, S. A., and Langen, R. (2004) Identifying structural features of fibrillar islet amyloid polypeptide using site-directed spin labeling, *J. Biol. Chem.*, **279**, 48420-48425, doi: 10.1074/jbc.M406853200.
57. Reich, L., Becker, M., Seckler, R., and Weikl, T. R. (2009) *In vivo* folding efficiencies for mutants of the P22 tailspike β -helix protein correlate with predicted stability changes, *Biophys. Chem.*, **141**, 186-192, doi: 10.1016/j.bpc.2009.01.015.
58. Maji, S. K., Wang, L., Greenwald, J., and Riek, R. (2009) Structure-activity relationship of amyloid fibrils, *FEBS Lett.*, **583**, 2610-2617, doi: 10.1016/j.febslet.2009.07.003.
59. Hoshino, M., Katou, H., Hagihara, Y., Hasegawa, K., Naiki, H., and Goto, Y. (2002) Mapping the core of the β 2-microglobulin amyloid fibril by H/D exchange, *Nat. Struct. Biol.*, **9**, 332-336, doi: 10.1038/nsb792.
60. Fitzpatrick, A. W. P., Debelouchina, G. T., Bayro, M. J., Clare, D. K., Caporini, M. A., et al. (2013) Atomic structure and hierarchical assembly of a cross- β amyloid fibril, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 5468-5473, doi: 10.1073/pnas.1219476110.
61. Sangwan, S., Zhao, A., Adams, K. L., Jayson, C. K., Sawaya, M. R., et al. (2017) Atomic structure of a toxic, oligomeric segment of SOD1 linked to amyotrophic lateral sclerosis (ALS), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114**, 8770-8775, doi: 10.1073/pnas.1705091114.
62. Tayeb-Fligelman, E., Salinas, N., Tabachnikov, O., and Landau, M. (2020) *Staphylococcus aureus* PSM α 3 cross- α fibril polymorphism and determinants of cytotoxicity, *Structure*, **28**, 301-313.e6, doi: 10.1016/j.str.2019.12.006.
63. Xu, H., He, X., Zheng, H., Huang, L. J., Hou, F., et al. (2014) Structural basis for the prion-like MAVS filaments in antiviral innate immunity, *Elife*, **3**, e01489, doi: 10.7554/eLife.01489.
64. Kajava, A. V., and Steven, A. C. (2006) Beta-rolls, beta-helices, and other beta-solenoid proteins, *Adv. Protein Chem.*, **73**, 55-96, doi: 10.1016/S0065-3233(06)73003-0.
65. Steinbacher, S., Seckler, R., Miller, S., Steipe, B., Huber, R., et al. (1994) Crystal structure of P22 tailspike protein: interdigitated subunits in a thermostable trimer, *Science*, **265**, 383-386, doi: 10.1126/science.8023158.
66. Simkovsky, R., and King, J. (2006) An elongated spine of buried core residues necessary for *in vivo* folding of the parallel beta-helix of P22 tailspike adhesin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 3575-3580, doi: 10.1073/pnas.0509087103.
67. Schuler, B., Rachel, R., and Seckler, R. (1999) Formation of fibrous aggregates from a non-native intermediate: the isolated P22 tailspike beta-helix domain, *J. Biol. Chem.*, **274**, 18589-18596, doi: 10.1074/jbc.274.26.18589.
68. Tycko, R., and Wickner, R. B. (2013) Molecular structures of amyloid and prion fibrils: consensus versus controversy, *Acc. Chem. Res.*, **46**, 1487-1496, doi: 10.1021/ar300282r.
69. Liu, C., Sawaya, M. R., and Eisenberg, D. (2011) β -microglobulin forms three-dimensional domain-swapped amyloid fibrils with disulfide linkages, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **18**, 49-55, doi: 10.1038/nsmb.1948.
70. McParland, V. J., Kad, N. M., Kalverda, A. P., Brown, A., Kirwin-Jones, P., et al. (2000) Partially unfolded states of beta(2)-microglobulin and amyloid formation *in vitro*, *Biochemistry*, **39**, 8735-8746, doi: 10.1021/bi000276j.
71. Mateju, D., Franzmann, T. M., Patel, A., Kopach, A., Boczek, E. E., et al. (2017) An aberrant phase transition of stress granules triggered by misfolded protein and prevented by chaperone function, *EMBO J.*, **36**, 1669-1687, doi: 10.15252/embj.201695957.
72. Ida, M., Ando, M., Adachi, M., Tanaka, A., Machida, K., et al. (2016) Structural basis of Cu, Zn-superoxide dismutase amyloid fibril formation involves interaction of multiple peptide core regions, *J. Biochem.*, **159**, 247-260, doi: 10.1093/jb/mvv091.
73. Baumer, K. M., Koone, J. C., and Shaw, B. F. (2020) Kinetic variability in seeded formation of ALS-linked sod1 fibrils across multiple generations, *ACS Chem. Neurosci.*, **11**, 304-313, doi: 10.1021/acscchemneuro.9b00464.

74. Lazar, K. L., Miller-Auer, H., Getz, G. S., Orgel, J. P. R. O., and Meredith, S. C. (2005) Helix-turn-helix peptides that form alpha-helical fibrils: turn sequences drive fibril structure, *Biochemistry*, **44**, 12681-12689, doi: 10.1021/bi0509705.
75. Sunde, M., Serpell, L. C., Bartlam, M., Fraser, P. E., Pepys, M. B., et al. (1997) Common core structure of amyloid fibrils by synchrotron X-ray diffraction, *J. Mol. Biol.*, **273**, 729-739, doi: 10.1006/jmbi.1997.1348.
76. Wu, B., Peisley, A., Tetrault, D., Li, Z., Egelman, E. H., et al. (2014) Molecular imprinting as a signal-activation mechanism of the viral RNA sensor RIG-I, *Mol. Cell*, **55**, 511-523, doi: 10.1016/j.molcel.2014.06.010.
77. Xu, H., He, X., Zheng, H., Huang, L. J., Hou, F., et al. (2015) Correction: Structural basis for the prion-like MAVS filaments in antiviral innate immunity, *Elife*, **4**, e07546, doi: 10.7554/eLife.07546.
78. Gallardo, R., Ranson, N. A., and Radford, S. E. (2020) Amyloid structures: much more than just a cross- β fold, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **60**, 7-16, doi: 10.1016/j.sbi.2019.09.001.
79. Lutter, L., Aubrey, L. D., and Xue, W.-F. (2021) On the structural diversity and individuality of polymorphic amyloid protein assemblies, *J. Mol. Biol.*, **433**, 167124, doi: 10.1016/j.jmb.2021.167124.
80. Zielinski, M., Röder, C., and Schröder, G. F. (2021) Challenges in sample preparation and structure determination of amyloids by Cryo-EM, *J. Biol. Chem.*, **297**, 100938, doi: 10.1016/j.jbc.2021.100938.
81. Li, J., McQuade, T., Siemer, A. B., Napetschnig, J., Moriwaki, K., et al. (2012) The RIP1/RIP3 necrosome forms a functional amyloid signaling complex required for programmed necrosis, *Cell*, **150**, 339-350, doi: 10.1016/j.cell.2012.06.019.
82. Crowther, R. A. (1991) Straight and paired helical filaments in Alzheimer's disease have a common structural unit, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 2288-2292, doi: 10.1073/pnas.88.6.2288.
83. Lee, V. M., Goedert, M., and Trojanowski, J. Q. (2001) Neurodegenerative tauopathies, *Annu. Rev. Neurosci.*, **24**, 1121-1159, doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.1121.
84. Falcon, B., Zhang, W., Schweighauser, M., Murzin, A. G., Vidal, R., et al. (2018) Tau filaments from multiple cases of sporadic and inherited Alzheimer's disease adopt a common fold, *Acta Neuropathol.*, **136**, 699-708, doi: 10.1007/s00401-018-1914-z.
85. Falcon, B., Zhang, W., Murzin, A. G., Murshudov, G., Garringer, H. J., et al. (2018) Structures of filaments from Pick's disease reveal a novel tau protein fold, *Nature*, **561**, 137-140, doi: 10.1038/s41586-018-0454-y.
86. Falcon, B., Zivanov, J., Zhang, W., Murzin, A. G., Garringer, H. J., et al. (2019) Novel tau filament fold in chronic traumatic encephalopathy encloses hydrophobic molecules, *Nature*, **568**, 420-423, doi: 10.1038/s41586-019-1026-5.
87. Zhang, W., Tarutani, A., Newell, K. L., Murzin, A. G., Matsubara, T., et al. (2020) Novel tau filament fold in corticobasal degeneration, *Nature*, **580**, 283-287, doi: 10.1038/s41586-020-2043-0.
88. Zhang, W., Falcon, B., Murzin, A. G., Fan, J., Crowther, R. A., et al. (2019) Heparin-induced tau filaments are polymorphic and differ from those in Alzheimer's and Pick's diseases, *Elife*, **8**, e43584, doi: 10.7554/eLife.43584.
89. Eisenberg, D., and Jucker, M. (2012) The amyloid state of proteins in human diseases, *Cell*, **148**, 1188-1203, doi: 10.1016/j.cell.2012.02.022.
90. Gremer, L., Schölzel, D., Schenk, C., Reinartz, E., Labahn, J., et al. (2017) Fibril structure of amyloid- β (1-42) by cryo-electron microscopy, *Science*, **358**, 116-119, doi: 10.1126/science.aao2825.
91. Kollmer, M., Close, W., Funk, L., Rasmussen, J., Bsoul, A., et al. (2019) Cryo-EM structure and polymorphism of A β amyloid fibrils purified from Alzheimer's brain tissue, *Nat. Commun.*, **10**, 4760, doi: 10.1038/s41467-019-12683-8.
92. Lau, H. H. C., Ingelsson, M., and Watts, J. C. (2021) The existence of A β strains and their potential for driving phenotypic heterogeneity in Alzheimer's disease, *Acta Neuropathol.*, **142**, 17-39, doi: 10.1007/s00401-020-02201-2.
93. Tanaka, G., Yamanaka, T., Furukawa, Y., Kajimura, N., Mitsuoka, K., et al. (2019) Sequence- and seed-structure-dependent polymorphic fibrils of alpha-synuclein, *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis Dis.*, **1865**, 1410-1420, doi: 10.1016/j.bbadis.2019.02.013.
94. Li, B., Ge, P., Murray, K. A., Sheth, P., Zhang, M., et al. (2018) Cryo-EM of full-length α -synuclein reveals fibril polymorphs with a common structural kernel, *Nat. Commun.*, **9**, 3609, doi: 10.1038/s41467-018-05971-2.
95. Luk, K. C., Covell, D. J., Kehm, V. M., Zhang, B., Song, I. Y., et al. (2016) Molecular and biological compatibility with host alpha-synuclein influences fibril pathogenicity, *Cell Rep.*, **16**, 3373-3387, doi: 10.1016/j.celrep.2016.08.053.
96. Guerrero-Ferreira, R., Taylor, N. M., Arteni, A.-A., Kumari, P., Mona, D., et al. (2019) Two new polymorphic structures of human full-length alpha-synuclein fibrils solved by cryo-electron microscopy, *Elife*, **8**, e48907, doi: 10.7554/eLife.48907.
97. Cao, Q., Boyer, D. R., Sawaya, M. R., Ge, P., and Eisenberg, D. S. (2019) Cryo-EM structures of four polymorphic TDP-43 amyloid cores, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **26**, 619-627, doi: 10.1038/s41594-019-0248-4.
98. White, H. E., Hodgkinson, J. L., Jahn, T. R., Cohen-Krausz, S., Gosal, W. S., et al. (2009) Globular tetramers of beta(2)-microglobulin assemble into elaborate amyloid fibrils, *J. Mol. Biol.*, **389**, 48-57, doi: 10.1016/j.jmb.2009.03.066.
99. Iadanza, M. G., Silvers, R., Boardman, J., Smith, H. I., Karamanos, T. K., et al. (2018) The structure of a β 2-microglobulin fibril suggests a molecular basis for its amyloid polymorphism, *Nat. Commun.*, **9**, 4517, doi: 10.1038/s41467-018-06761-6.
100. Chatani, E., Yagi, H., Naiki, H., and Goto, Y. (2012) Polymorphism of β 2-microglobulin amyloid fibrils manifested by ultrasonication-enhanced fibril formation in trifluoroethanol, *J. Biol. Chem.*, **287**, 22827-22837, doi: 10.1074/jbc.M111.333310.
101. Groenning, M., Frokjaer, S., and Vestergaard, B. (2009) Formation mechanism of insulin fibrils and structural aspects of the insulin fibrillation process, *Curr. Prot. Pept. Sci.*, **10**, 509-528, doi: 10.2174/138920309789352038.
102. Sakalauskas, A., Ziaunys, M., and Smirnovas, V. (2019) Concentration-dependent polymorphism of insulin amyloid fibrils, *PeerJ*, **7**, e8208, doi: 10.7717/peerj.8208.
103. Ishigaki, M., Morimoto, K., Chatani, E., and Ozaki, Y. (2020) Exploration of insulin amyloid polymorphism using raman spectroscopy and imaging, *Biophys. J.*, **118**, 2997-3007, doi: 10.1016/j.bpj.2020.04.031.
104. Salinas, N., Colletier, J.-P., Moshe, A., and Landau, M. (2018) Extreme amyloid polymorphism in *Staphylococcus aureus* virulent PSM α peptides, *Nat. Commun.*, **9**, 3512, doi: 10.1038/s41467-018-05490-0.

105. Goldsbury, C. S., Cooper, G. J., Goldie, K. N., Müller, S. A., Saafi, E. L., et al. (1997) Polymorphic fibrillar assembly of human amylin, *J. Struct. Biol.*, **119**, 17-27, doi: 10.1006/jsbi.1997.3858.
106. Goldsbury, C., Goldie, K., Pellaud, J., Seelig, J., Frey, P., et al. (2000) Amyloid fibril formation from full-length and fragments of amylin, *J. Struct. Biol.*, **130**, 352-362, doi: 10.1006/jsbi.2000.4268.
107. Röder, C., Kupreichyk, T., Gremer, L., Schäfer, L. U., Pothula, K. R., et al. (2020) Cryo-EM structure of islet amyloid polypeptide fibrils reveals similarities with amyloid- β fibrils, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **27**, 660-667, doi: 10.1038/s41594-020-0442-4.
108. Gallardo, R., Iadanza, M. G., Xu, Y., Heath, G. R., Foster, R., et al. (2020) Fibril structures of diabetes-related amylin variants reveal a basis for surface-templated assembly, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **27**, 1048-1056, doi: 10.1038/s41594-020-0496-3.
109. Schmidt, M., Wiese, S., Adak, V., Engler, J., Agarwal, S., et al. (2019) Cryo-EM structure of a transthyretin-derived amyloid fibril from a patient with hereditary ATTR amyloidosis, *Nat. Commun.*, **10**, 5008, doi: 10.1038/s41467-019-13038-z.
110. Bansal, A., Schmidt, M., Rennegarbe, M., Haupt, C., Liberta, F., et al. (2021) AA amyloid fibrils from diseased tissue are structurally different from *in vitro* formed SAA fibrils, *Nat. Commun.*, **12**, 1013, doi: 10.1038/s41467-021-21129-z.
111. Baskakov, I. V., Katorcha, E., and Makarava, N. (2018) Prion strain-specific structure and pathology: a view from the perspective of glycobiology, *Viruses*, **10**, 723, doi: 10.3390/v10120723.
112. Vörberg, I. M. (2019) All the same? The secret life of prion strains within their target cells, *Viruses*, **11**, 334, doi: 10.3390/v11040334.
113. Bartz, J. C. (2016) Prion strain diversity, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **6**, a024349, doi: 10.1101/cshperspect.a024349.
114. Carta, M., and Aguzzi, A. (2021) Molecular foundations of prion strain diversity, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **72**, 22-31, doi: 10.1016/j.conb.2021.07.010.
115. Glynn, C., Sawaya, M. R., Ge, P., Gallagher-Jones, M., Short, C. W., et al. (2020) Cryo-EM structure of a human prion fibril with a hydrophobic, protease-resistant core, *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **27**, 417-423, doi: 10.1038/s41594-020-0403-y.
116. Cortez, L. M., Nemani, S. K., Duque Velásquez, C., Sriraman, A., Wang, Y., et al. (2021) Asymmetric-flow field-flow fractionation of prions reveals a strain-specific continuum of quaternary structures with protease resistance developing at a hydrodynamic radius of 15 nm, *PLoS Pathog.*, **17**, e1009703, doi: 10.1371/journal.ppat.1009703.
117. Peelaerts, W., Bousset, L., Van der Perren, A., Moskalyuk, A., Pulizzi, R., et al. (2015) α -synuclein strains cause distinct synucleinopathies after local and systemic administration, *Nature*, **522**, 340-344, doi: 10.1038/nature14547.
118. Van der Perren, A., Gelders, G., Fenyi, A., Bousset, L., Brito, F., et al. (2020) The structural differences between patient-derived α -synuclein strains dictate characteristics of Parkinson's disease, multiple system atrophy and dementia with Lewy bodies, *Acta Neuropathol.*, **139**, 977-1000, doi: 10.1007/s00401-020-02157-3.
119. Schweighauser, M., Shi, Y., Tarutani, A., Kametani, F., Murzin, A. G., et al. (2020) Structures of α -synuclein filaments from multiple system atrophy, *Nature*, **585**, 464-469, doi: 10.1038/s41586-020-2317-6.
120. Shahnavaz, M., Mukherjee, A., Pritzkow, S., Mendez, N., Rabadia, P., et al. (2020) Discriminating α -synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy, *Nature*, **578**, 273-277, doi: 10.1038/s41586-020-1984-7.
121. Lövestam, S., Schweighauser, M., Matsubara, T., Murayama, S., Tomita, T., et al. (2021) Seeded assembly *in vitro* does not replicate the structures of α -synuclein filaments from multiple system atrophy, *FEBS Open Bio*, **11**, 999-1013, doi: 10.1002/22111-5463.13110.
122. Petkova, A. T., Leapman, R. D., Guo, Z., Yau, W.-M., Mattson, M. P., et al. (2005) Self-propagating, molecular-level polymorphism in Alzheimer's beta-amyloid fibrils, *Science*, **307**, 262-265, doi: 10.1126/science.1105850.
123. Ghosh, U., Thurber, K. R., Yau, W.-M., and Tycko, R. (2021) Molecular structure of a prevalent amyloid- β fibril polymorph from Alzheimer's disease brain tissue, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **118**, e2023089118, doi: 10.1073/pnas.2023089118.
124. Kang, S.-G., Eskandari-Sedighi, G., Hromadkova, L., Safar, J. G., and Westaway, D. (2020) Cellular biology of tau diversity and pathogenic conformers, *Front. Neurol.*, **11**, 590199, doi: 10.3389/fneur.2020.590199.
125. Liebman, S. W., and Chernoff, Y. O. (2012) Prions in yeast, *Genetics*, **191**, 1041-1072, doi: 10.1534/genetics.111.137760.
126. Derkatch, I. L., Bradley, M. E., Zhou, P., and Liebman, S. W. (1999) The *PNM2* mutation in the prion protein domain of SUP35 has distinct effects on different variants of the [*PSI⁺*] prion in yeast, *Curr. Genet.*, **35**, 59-67, doi: 10.1007/s002940050433.
127. King, C. Y. (2001) Supporting the structural basis of prion strains: induction and identification of [PSI] variants, *J. Mol. Biol.*, **307**, 1247-1260, doi: 10.1006/jmbi.2001.4542.
128. Huang, Y.-W., and King, C.-Y. (2020) A complete catalog of wild-type Sup35 prion variants and their protein-only propagation, *Curr. Genet.*, **66**, 97-122, doi: 10.1007/s00294-019-01003-8.
129. Dergalev, A. A., Alexandrov, A. I., Ivannikov, R. I., Ter-Avanesyan, M. D., and Kushnirov, V. V. (2019) Yeast Sup35 prion structure: two types, four parts, many variants, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 2633, doi: 10.3390/ijms20112633.
130. Ghosh, R., Dong, J., Wall, J., and Frederick, K. K. (2018) Amyloid fibrils embodying distinctive yeast prion phenotypes exhibit diverse morphologies, *FEMS Yeast Res.*, **18**, foy059, doi: 10.1093/femsyr/foy059.
131. 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, doi: 10.1038/nature02392.
132. King, C.-Y., Wang, H.-L., and Chang, H.-Y. (2006) Transformation of yeast by infectious prion particles, *Methods*, **39**, 68-71, doi: 10.1016/j.jymeth.2006.04.003.
133. Krishnan, R., and Lindquist, S. L. (2005) Structural insights into a yeast prion illuminate nucleation and strain diversity, *Nature*, **435**, 765-772, doi: 10.1038/nature03679.
134. Terry, C., Harniman, R. L., Sells, J., Wenborn, A., Joiner, S., et al. (2019) Structural features distinguishing infectious *ex vivo* mammalian prions from non-infectious fibrillar assemblies generated *in vitro*, *Sci. Rep.*, **9**, 376, doi: 10.1038/s41598-018-36700-w.
135. Barinova, K. V., Kuravsky, M. L., Arutyunyan, A. M., Serebryakova, M. V., Schmalhausen, E. V., et al. (2017) Dimerization of Tyr136Cys alpha-synuclein prevents amyloid transformation of wild type alpha-synuclein, *Int. J. Biol. Macromol.*, **96**, 35-43, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.12.011.

STRUCTURE AND POLYMORPHISM OF AMYLOID AND AMYLOID-LIKE AGGREGATES

Review

**A. B. Matiiv¹, N. P. Trubitsina¹, A. G. Matveenko¹,
Y. A. Barbitoff^{1,2}, G. A. Zhouravleva^{1,3}, and S. A. Bondarev^{1,3*}**

¹ *Department of Genetics and Biotechnology, Saint Petersburg State University,
199034 Saint Petersburg, Russia; E-mail: stanislavspbg@gmail.com*

² *Bioinformatics Institute, 197342 Saint Petersburg, Russia*

³ *Laboratory of Amyloid Biology, Saint Petersburg State University, 199034 Saint Petersburg, Russia*

Amyloids are protein aggregates with a cross- β structure. Interest in the study of amyloids, on the one hand, is associated with their role in the development of a number of socially significant neurodegenerative diseases in humans, and on the other hand, with the discovery of functional amyloids, the formation of which is an integral part of some cellular processes. To date, more than a hundred proteins with amyloid or amyloid-like properties are known. Active studies of the structural organization of aggregates reveal a wide variety of protein conformations in their composition. In the review, we collected examples of this diversity, also considering protein conformation in amyloid-like aggregates. An important part of the article is devoted to the characteristic features of the structure of these protein complexes, which determine the unusual properties of amyloids, including their interaction with amyloid-specific dyes and stability. The review also describes numerous examples of the diversity of amyloid aggregates and its significance for living organisms.

Keywords: cross- β structure, amyloids, amyloid-like aggregates, amyloid polymorphisms