

Received: 2010.03.09
Accepted: 2010.06.07
Published: 2010.06.17

Gelsolina – różnorodność budowy i funkcji

Gelsolin – variety of structure and functions

Adam Sadzyński¹, Krzysztof Kurek², Tomasz Konończuk³,
Małgorzata Żendzian-Piotrowska²

¹ NZOZ Centrum Zdrowia Psychicznego w Suwałkach

² Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

³ „Viva-Med.” Sp.p. Lekarze i lekarze dentyści w Białymstoku

Streszczenie

Gelsolina należy do rodziny białek, mających zdolność wiązania i skracania filamentów aktynowych. Zbudowana jest z łańcucha 730 aminokwasów, zorganizowanego w sześć homologicznych segmentów G1–G6, z których każdy odpowiada za odmienne funkcje białka. Obecnie opisywane są dwie izoformy gelsoliny, cytoplazmatyczna oraz sekrecyjna. Gelsolina cytoplazmatyczna poprzez oddziaływanie z filamentami aktynowymi bierze udział w reorganizacji struktury cytoszkieletu, warunkując zmianę jego kształtu, chemotaksję i sekrecję, pełni też rolę białka czapczującego szybko rosnące końce filamentów aktynowych. Ponadto ma zdolność do reagowania z mediatorami lipidowymi, wykazuje działanie przeciwbakteryjne, zarówno wobec bakterii Gram-dodatnich jak i Gram-ujemnych, może się wiązać z LPS komórek bakteryjnych hamując reakcje zapalne oraz oddziałuje z ATP. Izofорма sekrecyjna gelsoliny syntetyzowana jest głównie w mięśniach szkieletowych, mięśniach gładkich i mięśniu sercowym. Jej obecność wykazano m.in. we krwi, limfie, wydzielinie drzewa oskrzelowego, płynie stawowym, czy płynie mózgowo-rdzeniowym. Bierze udział w reakcjach immunologicznych, stanowi też element buforu aktynowego krwi i innych płynów ustrojowych. Ze względu na zdolność gelsoliny osoczowej do hamowania agregacji amyloidu, jej działanie antyoksydacyjne i antyapoptotyczne rozważa się wykorzystanie jej w terapii choroby Alzheimer. Zmniejszenie stężenia izoformy osoczowej obserwowano w posocznicy, zawale mięśnia sercowego, niewydolności wątroby, ostrej niewydolności oddechowej, procesach zapalnych oraz w oparzeniach. Przeciwnie, wzrost koncentracji gelsoliny osoczowej we krwi występuje u osób z ostrym uszkodzeniem mięśni szkieletowych oraz z amyloidozą. Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat budowy gelsoliny, pełnionych przez nią funkcji oraz zmian jej aktywności w patomechanizmie różnych procesów chorobowych.

Słowa kluczowe:

gelsolina • cytoszkielet • aktyna • lipidy • wapń • amyloid

Summary

Gelsolin is an actin-binding and an actin-fragmenting protein. It contains 730 amino-acids, organized in six G1–G6 homologous domains which determine different functions of the protein. Two variants of gelsolin, cytoplasmic and secreted (contained in plasma) are described. Cytoplasmic gelsolin re-organizes the structure of cytoskeleton and plays an important role as a capping protein. In addition, cytoplasmic gelsolin binds bacterial lipopolysaccharide and ATP and exhibits antibacterial and anti-inflammatory properties. Plasma gelsolin is synthesized mainly in skeletal and smooth muscles and myocardium. Plasma gelsolin was also found in: blood, lymph, bronchial epithelia, synovial fluids and cerebro-spinal fluid. The protein plays a role in the immune response, moreover it is involved in extracellular and blood actin-scavenger system. Plasma gelsolin has anti-amyloidogenic, anti-oxidant and anti-apoptotic properties and it has a potential for

treatment of Alzheimer disease. Decreased levels of the gelsolin plasma isoform was observed in patients with sepsis, myocardial infarction, liver failure, acute respiratory distress syndrome, inflammations and after burns. On the other hand, after rhabdomyolysis and in amyloidosis gelsolin plasma level are increased. In this review we present recent data on the structure and functions of gelsolin and changes of its activity in some pathological processes.

Key words: gelsolin • cytoskeleton • actin • lipids • calcium • amyloid

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=912572>

Word count: 2900

Tables: –

Figures: –

References: 83

Adres autorki: dr hab. n. med. Małgorzata Żendzian-Piotrowska, Zakład Fizjologii Uniwersytetu Medycznego, ul. Mickiewicza 2c, 15-222 Białystok; e-mail: piotrowm@umwb.edu.pl

STRUKTURA CZĄSTECZKI GELSOLINY

Gelsolinę (GSN) opisali po raz pierwszy w 1979 r. Yin i Stossel, jako białko cytoplazmatyczne komórek żernych o masie cząsteczkowej ~82 kDa [83]. W 1981 r. Harris opisał analogiczne białko [28], które ze względu na zdolność do skracania długości filamentów aktynowych nazwał *brewiną*. Przeprowadzone w kolejnych latach badania wykazały, że istnieją dwie izoformy gelsoliny: cytoplazmatyczna i sekrecyjna [74]. Obie izoformy cechuje zdolność depolimeryzacji filamentów aktynowych. Obecnie mianem *brewiny* określaną jest gelsolina osoczowa [32]. Różni się ona od izoformy cytoplazmatycznej obecnością dodatkowych 23 aminokwasów, stanowiących sekwencję, nazwaną „przedłużeniem osoczym” [82]. GSN wpływa na proces reorganizacji aktyny cytoszkieletu, który warunkuje zmianę kształtu komórki, chemotaksję i sekrecję [4]. Obie izoformy gelsoliny są produktem tego samego genu umiejscowionego w chromosomie 9 [41]. Wspólną sekwencją obu izoform gelsoliny jest łańcuch zawierający 730 aminokwasów, zorganizowany w sześć homologicznych segmentów (G1–G6) [3,53]. Gelsolina opisywana jest również jako białko mające domenę N- i C-końcową, składającą się odpowiednio z segmentów G1–G3 i G4–G6 [40]. Domeny te łączy sekwencja zawierająca 70 aminokwasów, która jest jednocześnie substratem wielu proteaz [42]. Każdy z poszczególnych segmentów odpowiada za odmienne funkcje gelsoliny, których regulacja zachodzi z udziałem jonów Ca^{2+} , H^{+} i niektórych fosfolipidów [13,31,63]. Doświadczenia, w których zaobserwowano zmiany kształtu fibroblastów po mikroiniekcji domeny N-terminalnej gelsoliny potwierdzają, że funkcjonowanie segmentu G1 jest niezależne od jonów wapnia [21]. Segment ten może łączyć monomery aktyny G i inicjujących depolimeryzację filamenty aktyny F [60]. Segment G2 ma zdolność łączenia filamentów aktyny F (GSN 150-173) i czapeczkowania szybko rosnących końców mikrofilamentów aktynowych. W zależności od obecności Ca^{2+} i wartości pH łączy on również tropomiozynę [55] i prawdopodobnie fibronektynę [49]. Segment G4 analogicznie do segmentu G1 wykazuje zdolność łączenia aktyny G. Dotychczasowe badania nie wykazały określonych funkcji, pełniących przez segmenty G5 i G6. Różnice strukturalne między izoformą

cytoplazmatyczną a osoczną gelsoliny mogą wynikać z obecności mostka siarczkowego między cysteiną Cys¹⁸⁸ a Cys²⁰¹ w segmencie G2 izoformy sekrecyjnej gelsoliny [1]. W obecności aktyny, GSN łączy tylko dwa jony wapniowe. Związanie jonów wapnia inicjuje konformacyjne zmiany domeny C-terminalnej cząsteczki GSN, niezbędne do zachowania zdolności łączenia aktyny [59].

GELSOLINA CYTOPLAZMATYCZNA – BIAŁKO REGULUJĄCE STRUKTURĘ CYTOSZKIELETU

Cytoszkielek stanowi zasadniczą część ciała komórki, zawierającą ponad 85% białek komórek eukariotycznych. Buduje go system krzyżujących się włókien (polimerów białkowych), decydujących o kształcie komórek. Cytoszkielek uczestniczy w istotnych funkcjach komórki, stanowi rusztowanie zapewniające właściwą lokalizację i orientację organelli oraz innych struktur w komórce. W pierwszej połowie XX wieku, zgodnie z ogólnie akceptowanym poglądem, aktyna i miozyna były postrzegane jako białka obecne wyłącznie w komórkach mięśniowych. Wielkim zaskoczeniem okazało się odkrycie przez Hoffmanna-Berlinga w 1954 r. obkurczania się ekstraktu cytoplazmy fibroblastów po dodaniu ATP [30], sugerujące obecność białek kurczliwych w innych niż mięśniowe, typach komórek. Obecnie wiadomo, że białka kurczliwe stanowią istotny składnik szkieletu większości komórek, odpowiadają za aktywność ruchową, w tym za ruchy wewnątrzkomórkowe, cytokinezę, transport substancji i organelli komórkowych [20,47]. Struktury cytoszkieletu łączą się ze sobą oraz z innymi składnikami komórki, tworząc dynamiczny, ulegający nieustannym przemianom system [75]. W zależności od potrzeby, elementy szkieletu komórki mogą ulegać depolimeryzacji w określonej części komórki i reorganizować się ponownie w innej przez polimeryzację. Mikrotubule, filamenty aktynowe i filamenty pośrednie stanowią trzy zasadnicze elementy strukturalne cytoszkieletu [64]. Związane są z nimi liczne białka, które w zależności od rodzaju elementu cytoszkieletu, z którym są związane, dzieli się na: białka towarzyszące mikrotubulom (MAPs), filamentom aktynowym (ABPs) i filamentom pośrednim (IFAPs). Gelsolina zaliczana jest do rodziny białek łączących mikrofilamenty aktynowe. Każdy helikalny polimer aktyny F tworzą dwa, śrubowo

zwiniełe wokół siebie łańcuchy [12,34]. W strukturze filamentu każdy monomer pozostaje w kontakcie z czterema sąsiadującymi monomerami i ma dla nich cztery miejsca wiążące. Mikrofilamenty to filamenti składające się z aktyny, czyli liniowe polimery cząsteczek aktyny globularnej o strukturze spolaryzowanej, tj. o niejednakowych końcach [12]. Ta strukturalna biegunowość wyraża się różną szybkością z jaką monomery aktyny są dobudowywane do obu końców tworzonego filamentu. Koniec, przy którym monomery te wmontowywane są szybciej jest określany jako szybciej rosnący, czyli plus „+”, koniec przeciwnie, wolniej rosnący określa się jako minus „-”. Całkowita długość wszystkich filamentów aktynowych w komórce jest co najmniej 30 razy większa niż całkowita długość wszystkich mikrotubul [79]. Filamenty aktynowe rzadko występują w komórce pojedynczo, najczęściej są zorganizowane w poprzecznie powiązanych pęczkach i sieciach, które są znacznie silniejsze niż pojedyncze filamenti. Nagi filament aktynowy, bez białek towarzyszących, jest z natury niestabilny i może ulegać destrukcji z obu końców [44]. Każdy wolny monomer aktynowy niesie ściśle związany ATP, który jest hydrolizowany do ADP, wkrótce po przyłączeniu monomeru aktyny do filamentu. ATP zapewnia bowiem odpowiednią konformację monomerów aktyny niezbędnych w procesie jej polimeryzacji [81]. Procesy polimeryzacji i depolimeryzacji aktyny są regulowane z udziałem białek wiążących aktynę (ABPs) [82]. W zależności od specjalnych funkcji ABPs podzielono na: białka regulujące polimeryzację filamentów aktynowych (utrzymują równowagę między aktyną G i F), białka czapeczkowe (wiążące się z końcem plus i zapobiegające dalszemu wzrostowi filamentów), białka rozcinające (tną istniejące filamenti na krótsze i regulują ich długość), białka spinające krzyżujące się filamenti, białka motoryczne oraz białka, które zespala ją leżące równoległe do siebie filamenti [22]. W obecności jonów wapnia gelsolina łączy dwa monomery aktyny, dodatkowo może również łączyć filament aktynowy w odmiennym obszarze cząsteczki. Zdolność łączenia monomerów aktyny umożliwia powstawanie jąder stanowiących punkt startu do tworzenia nowych filamentów. Zjawisko to promuje proces polimeryzacji aktyny G, pod warunkiem, że stężenie jej monomerów łączących ATP jest wyższe od ~0,1 mM [68]. Przeciwnym efektem działania gelsoliny, warunkowanym zdolnością łączenia filamentów F, jest promująca depolimeryzację możliwość ich rozcinania [43]. Ta funkcja gelsoliny jest hamowana przez polifosfatydyloinozytole (zwłaszcza fosfatydyloinozytolo-4,5-bisfosforan, PIP2) [33] i faloidynę [68]. Gelsolina łączy filamenti aktynowe znacznie szybciej niż rozcina niekwalencyjne wiązania między monomerami aktyny, formującymi filament. W czasie rozcinania filamentów aktyny, gelsolina blokuje odsłonięty, „szybciej rosnący” koniec filamentu, pełniąc funkcje białka czapeczkującego [68].

ODDZIAŁYWANIE GELSOLINY CYTOPLAZMATYCZNEJ Z MEDIATORAMI LIPIDOWYMI

Uwzględniając budowę chemiczną polifosfatydyloinozytoli (obecność fosfomonoestru w polarnej grupie zawierającej inozytol) w badaniach czynników łączących i regulujących funkcję gelsoliny stwierdzono, że może ona również preferencyjnie łączyć się z kwasem lizofosfatydowym (LPA) [61]. LPA i kwas fosfatydowy (PA) są fosfolipidami zaangażowanymi w biosyntezę lipidów i przekazywanie sygnału

komórkowego. Stwierdzono, że inhibitory enzymu acylo-transferazy LPA, konwertującej LPA do PA, wykazują silną cytotoxyczność względem komórek szpiku i komórek endotelialnych naczyń krwionośnych [7]. Zdolność gelsoliny do łączenia LPA pozwoliła zasugerować, że efektem tej interakcji może być modulowanie agonistycznego działania LPA na receptory komórkowe. Swoistość łączenia kwasu lizofosfatydowego z gelsoliną jest porównywalna z siłą oddziaływania tego związku z receptorami LPA sprzężonymi z białkiem G [5]. Ponieważ zdolność oddziaływania LPA z gelsoliną jest hamowana w obecności peptydów syntetyzowanych na bazie sekwencji łączących PIP2, należy przypuszczać, że łączenie PIP2 i LPA odbywa się w tych samych obszarach cząsteczki gelsoliny [11,35,71]. Polifosfatydyloinozytole (PPI) wykazują strukturalne podobieństwo do cząsteczek lipopolisacharydy (LPS) i kwasu lipoteichojuowego (LTA). Ich obecność wykazano w błonach bakteryjnych. Stwierdzono również, że pochodzący z sekwencji gelsoliny peptyd PBP10 (GSN 160-169; znakowany rodaminą) wykazuje działanie przeciwbakteryjne zarówno wobec bakterii Gram-dodatnich jak i Gram-ujemnych. Nadało to nowy kierunek badaniom nad oddziaływaniem gelsoliny z cząsteczkami ścian komórkowych bakterii [10,25]. W badaniach tych zaobserwowano, że zdolność gelsoliny osoczowej do depolimeryzacji aktyny F *in vitro* jest hamowana w obecności LPS i LTA [8,9,10]. Stwierdzono jednocześnie hamowanie toksycznego działania metabolitów bakterii w obecności gelsoliny [8,9,10]. Wśród opisanych dotychczas następstw oddziaływania gelsoliny z LPS wymienia się:

1. Hamowanie indukowanej LPS polimeryzacji aktyny w astrocytach i komórkach endotelialnych aorty.
2. Hamowanie zdolności LPS do inaktywacji trombiny [10].
3. Hamowanie indukowanej LPS translokacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B z cytoplazmy do nukleoplazmy komórek endotelialnych.
4. Hamowanie indukowanej LPS lub LTA sekrecji IL-8 z neutrofilów krwi [8].

ODDZIAŁYWANIE GELSOLINY CYTOPLAZMATYCZNEJ Z ATP

Komórkowe efekty działania ATP, zachodzące z udziałem purynergicznym receptorów błonowych, zależą od czynników regulujących stężenie ATP w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, a także od obecności białek, mających zdolność blokowania oddziaływania ATP z tymi receptorami [6]. Białkiem mogącym pełnić taką funkcję jest gelsolina, charakteryzująca się zdolnością oddziaływania z ATP ($K_d=2,4 \mu\text{M}$ w obecności 2 mM Mg^{2+}) [80]. Jednakże swoistość oddziaływania gelsoliny z ATP ulega znacznemu obniżeniu w obecności Ca^{2+} ($K_d=400 \mu\text{M}$), które poprzez wywołanie zmian konformacyjnych cząsteczki gelsoliny hamują jej łączenie się z nukleotydami adenozynowymi [39]. Następstwa i rola oddziaływania gelsoliny z ATP nie są znane. Uwzględniając małe stężenie ATP w przestrzeni zewnątrzkomórkowej (~500 nM) w porównaniu do zewnątrzkomórkowego stężenia gelsoliny (~2 μM) można przypuszczać, że jego następstwem jest hamowanie indukowanego przez ATP sygnału, generowanego z udziałem receptorów purynergicznym [73].

GELSOLINA OSOCZOWA – POCHODZENIE, STĘŻENIE I FUNKCJE

W odróżnieniu od większości białek osocza, które są syntetyzowane w wątrobie, głównym źródłem gelsoliny

osoczowej są mięśnie szkieletowe, gładkie i mięsień sercowy. Wykorzystują około 0,5–3% swych możliwości metabolicznych do syntezy tego białka [41]. Połowiczny okres półtrwania gelsoliny w krwiobiegu jest porównywalny do połowicznego okresu półtrwania albuminy. Gelsolina osoczowa nie jest zaliczana do białek ostrej fazy. Brak jest danych na temat czynników regulujących jej wytwarzanie i wydzielanie do krwi [32]. Poza krwią obecność gelsoliny wykazano w limfie [36], wydzielinie drzewa oskrzelowego jako produkt stymulacji nabłonka dróg oddechowych IL-4 [14], wydzielinie ran pooperacyjnych [26], płynie mózgowo-rdzeniowym [9] i płynie stawowym [65]. Aby dokładniej ocenić funkcje gelsoliny w organizmie, posłużono się modelem myszy transgenicznej z mutacją „null” w obrębie genu kodującego to białko. Stwierdzono, że mutacja *Gsn⁻* nie jest letalna (prawidłowy rozwój zarodkowy), a myszy pozbawione gelsoliny żyły tyle samo jak osobniki szczepów wyjściowych, charakteryzujących się pełnym genomem [78]. Jednakże w organizmie myszy pozbawionych wytwarzania gelsoliny, zaobserwowano dysfunkcję procesu hemostazy, która objawiała się przedłużonym czasem krwawienia (ze 160 ± 101 s do 348 ± 214 s) i wynikała z nieprawidłowej reaktywności płytek krwi. Obserwowano również zaburzenia odpowiedzi immunologicznej, uwarunkowanych nieprawidłową migracją komórek żernych. U myszy pozbawionych gelsoliny, z indukowanym iniekcją tioglikolanu zapaleniem otrzewnej, stwierdzono ponad 90% obniżenie rekrutacji neutrofilów do przestrzeni otrzewnej [78]. Na poziomie komórkowym zaobserwowano zmiany w organizacji cytoszkieletu, zwłaszcza komórek cechujących się dużym stężeniem gelsoliny cytoplazmatycznej, tj. komórek mających zdolność lokomocji [78] (np. makrofagi płucne, fibroblasty czy neutrofile, w których gelsolina stanowi 1% całkowitej zawartości białka) i zdolnością szybkiej zmiany kształtu np. płytki krwi czy neurony hipokampa [83]. Komórki nerwowe pozbawione gelsoliny cechuje również większa wrażliwość na niedotlenienie i brak zdolności utrzymania homeostazy wapnia, co koreluje z częstotścią występowania udarów mózgu obserwowanych u myszy *Gsn⁻*, w porównaniu do grup kontrolnych [24]. W izolowanych fibroblastach skóry, uzyskanych od ośmiotygodniowych myszy z mutacją *Gsn⁻*, zaobserwowano znacznie większą liczbę agregatów aktyny F (stress fibers). Komórki te dodatkowo cechowała słaba wrażliwość na eliminację surowicy z medium hodowlanego. Ponieważ u myszy transgenicznych z mutacją *Gsn⁻* brak ekspresji dotyczy obu izoform gelsoliny, nie można jednoznacznie skorelować braku określonej izoformy z powyższymi zaburzeniami. To iż brak ekspresji gelsoliny nie jest mutacją letalną i nie zaburza procesu onkogenezy pozwala przypuszczać, że zdolność komórki do modulowania cytoszkieletu, za pośrednictwem redundancji (fizjologicznie niezbędna do jej przeżycia), jest kompensowana w organizmie myszy *Gsn⁻* z udziałem innych białek wiążących aktynę. Proponowana kompensacja może zachodzić z udziałem białek czapeczkujących: b-aktyniny, białka CapZ, białek tnących mikrofilamenty ADF/destryny, kofiliny i białek modyfikujących szybko rosnący koniec filamentów aktynowych Cap 32/34 lub CapG [83]. Wyniki doświadczeń z wykorzystaniem modelu myszy transgenicznej *Gsn⁻* pozwalają na wysunięcie wniosku, że gelsolina może być punktem uchwytu leków terapii przeciwzakrzepowej i przeciwzapalnej [31,34]. Pozyskanie myszy transgenicznej z brakiem sekrecyjnej

izoformy gelsoliny pozwoliłoby na sprecyzowanie roli tej izoformy białka w organizmie.

GELSOLINA OSOCZOWA JAKO CZYNNIK KONTROLUJĄCY STĘŻENIE AKTYNY F

Gelsolina osoczowa wraz z Gc-globuliną (białkiem wiążącym witaminę D) pełnią funkcję buforu aktynowego we krwi, a prawdopodobnie też w innych płynach ustrojowych [31,48]. Aktyna to jedno z najbardziej rozpowszechnionych białek występujących w przyrodzie, stanowiących 2–20% białek komórek eukariotycznych. Duże stężenie i obecność w większości komórek sprawia, że w czasie uszkodzenia tkanek znaczna ilość aktyny zostaje uwolniona do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Ze względu na skład jonowy płynów ustrojowych i brak systemu wewnątrzkomórkowej kontroli polimeryzacji tego białka aktyna ulega polimeryzacji w przestrzeni zewnątrzkomórkowej [50,58]. Aktyna w środowisku zewnątrzkomórkowym, a zwłaszcza we krwi działa toksycznie, co potwierdziły obserwacje wielu zmian morfologicznych, występujących po dodaniu tego biopolimeru do medium hodowlanego komórek endotelialnych. Aktyna ma zdolność wbudowywania się do skrzepu, zwiększając gęstość krwi, a tym samym powodując wzrost oporu naczyniowego [48,50]. Białko to wykazuje ponadto zdolność niekompetycyjnego hamowania aktywności plazminy. Stwierdzono, że warunkowana aktywnością enzymatyczną plazminy hydroliza substratu S-2251 w warunkach *in vitro*, ulega zahamowaniu w obecności aktyny, uzyskanej z różnych tkanek [51]. Obserwowana akumulacja aktyny w mikrokrążeniu płucnym stanowi istotny element patogenezы rozwoju ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), towarzyszącej urazom i reakcjom wstrząsowym [77]. Zespół ten charakteryzuje się zapaleniem mięszu płucnego, prowadzącym do upośledzenia wymiany gazowej, z towarzyszącym uwalnianiem mediatorów procesu zapalnego i hipoksemią. Proces ten często doprowadza do zespołu niewydolności wielonarządowej (MOF) [69]. W tym kontekście pierwotne uszkodzenie tkanek jest przyczyną ekspozycji innych komórek na toksyczne działanie polimerów aktyny, co predysponuje do rozwoju uszkodzeń wtórnych [48]. Obecność aktyny w krążeniu była obserwowana u myszy po sześciu godzinach od iniekcji LPS, a jej stężenie osiągnęło wartość 250–500 µg/ml. Iniekcja gelsoliny nie spowodowała zmiany stężenia aktyny we krwi tych zwierząt, ale po ultrawirowaniu próbek krwi zaobserwowano znacznie mniej filamentów aktyny F w osadzie [47]. Mechanizm usuwania aktyny G i aktyny F z krwiobiegu jest różny. Badania przeprowadzone na szczurach pozwoliły stwierdzić, że aktyna G jest usuwana przez komórki Kupffera, a aktyna F przez komórki endotelialne wątroby [29]. Zdolność gelsoliny do depolimeryzacji aktyny F umożliwia komórkom Kupffera eliminację monomerów aktyny z krwi. Pośrednim dowodem wskazującym na udział gelsoliny w usuwaniu aktyny z krwiobiegu jest obserwowane obniżenie stężenia gelsoliny we krwi w następstwie urazów lub innych chorób, którym towarzyszy uszkodzenie tkanek [47]. Drugim istotnym elementem buforu aktynowego jest syntetyzowane w wątrobie białko wiążące witaminę D (DBP), o masie cząsteczkowej 58 kDa występujące we krwi w stężeniu 5–6 µM [27]. Funkcja białka wiążącego witaminę D jako składnika buforu aktynowego polega na wiązaniu monomerów aktyny G i ich separowaniu, co zapobiega formowaniu filamentów aktynowych

i jednocześnie potęgują depolimeryzujące działanie gelsoliny [47,52].

GELSOLINA OSOCZOWA JAKO CZYNNIK WARUNKUJĄCY AGREGACJE AMYLOIDU BETA

Obecne w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym białko amyloidu beta (A β) ulega włóknieniu i odkładaniu w postaci płytek w mózgu osób cierpiących na chorobę Alzheimera (AD) [2,18,70]. Wykazano, że sekrecyjna postać gelsoliny preferencyjnie i zależnie od koncentracji łączy się z A β (K_d w granicach 1,35–2,55 μ M) w warunkach, w których nie obserwuje się interakcji A β z aktyną G, kinazą białkową C lub kwasem glutaminowym [18]. Warto podkreślić, że oddziaływanie gelsoliny z białkiem A β jest właściwością obu jej izoform. Ze względu na zdolność gelsoliny do hamowania agregacji A β , jej działanie antyoksydacyjne i antyapoptotyczne, zasugerowano podawanie egzogennej gelsoliny lub zwiększenie jej ekspresji metodą terapii genowej, jako strategię do leczenia AD i zmian mózgowych, obserwowanych u osób dorosłych z zespołem Downa [17].

GELSOLINA OSOCZOWA W PATOGENEZIE FIŃSKIEJ DZIEDZICZNEJ AMYLOIDOZY

Końcowym etapem amyloidozy jest wytwarzanie włókienek amyloidu w macierzy pozakomórkowej [16,72]. Dotąd co najmniej 21 różnych białek uznano za czynniki przyczynowe odmiennych postaci amyloidozy. Mimo to, że mają one różnorodną budowę i funkcję, mogą generować morfologicznie zbliżone włókienka amyloidowe. Istota amyloidozy leży w zdolności tych białek do przyjmowania więcej niż jednej konformacji – cechy, która warunkuje przydomek tych białek – „białka kameleony” [37,38]. Proces, w którym białka prekursorowe przechodzą we włókienka, ma charakter wieloczynnikowy i różni się między poszczególnymi typami amyloidu. Fińska dziedziczna amyloidozą (FAF), opisana po raz pierwszy przez Meretoja w populacji fińskiej w 1973 r. [60], jest przykładem amyloidozy rodzinnej dziedziczonej autosomalnie dominująco, w której spowodowana mutacją mniej stabilna termodynamicznie konformacja gelsoliny czyni białko podatnym na działanie proteaz z następowym uwalnianiem wysoce amyloidogennych polipeptydów [57]. Stanowią je 8 i 5 KD fragmenty uwalniane ze zmutowanej postaci gelsoliny osoczowej D187Y/N (mutacja FAF Asp¹⁸⁷→Asn/Tyr), z której jako substrat furyny [19] powstaje fragment C-końcowy gelsoliny o masie ~68 kDa (GSN-c68). Z niego amyloidogenne peptydy są uwalniane z udziałem zewnątrzkomórkowej metaloproteinazy 1 (MT1) [66]. Można przypuszczać, że obserwowane w przebiegu FAF powikłania, takie jak

dystrofia rogówki i neuropatia nerwów czaszkowych, będą mogły być leczone z wykorzystaniem inhibitorów MT1.

ZMIANY STĘŻENIA GELSOLINY OSOCZOWEJ WE KRWI W RÓŻNYCH PROCESACH CHOROBYCH

Zmiany stężenia gelsoliny we krwi zaobserwowano w przebiegu różnych chorób charakteryzujących się bezpośrednim zagrożeniem życia lub przewlekłym procesem zapalnym. Najlepiej udokumentowanym przykładem obniżenia osoczowego stężenia gelsoliny jest ARDS [56,77], w przebiegu którego jej stężenie wynosi poniżej 30% wartości stwierdzanych u osób zdrowych. Zmniejszenie koncentracji gelsoliny we krwi zaobserwowano również w przebiegu sepsy, zawału serca, martwicy wątroby [76] i poważnych urazów [62], opisano również prawie 50% spadek stężenia gelsoliny u dzieci w przebiegu infekcji *Plasmodium falciparum* [69]. Stwierdzono ponadto, że znaczne obniżenie stężenia gelsoliny we krwi jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym [62]. Badania przeprowadzone w grupie osób poddanych przeszczepowi szpiku, pozwoliły stwierdzić, że obniżenie poziomu gelsoliny poniżej 100 μ g/ml w pierwszym tygodniu od wykonania zabiegu, koreluje z rozwojem powikłań płucnych, zakończonych zgonem w 78% w okresie 3 miesięcy od wykonania przeszczepu [23]. W porównaniu do populacji zdrowej obniżenie stężenia gelsoliny stwierdzono w krwi osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) (odpowiednio: 196±40 i 141±32 μ g/ml) [65]. Dodatkowo, badania płynu stawowego pobranego od osób z rozpoznanym RZS, wykazało obecność kompleksów gelsolina-aktyna, co wskazuje na lokalne zużywanie gelsoliny w procesie zapalnym [65]. Molekularny mechanizm prowadzący do obniżenia stężenia gelsoliny we krwi nie jest znany. Z kilku zaproponowanych hipotez warto przytoczyć możliwość oddziaływania gelsoliny z filamentami aktyny, odkładanymi na błonie plazmatycznej komórek w miejscu uszkodzenia tkanek [15], usuwanie kompleksów aktyna-gelsolina przez komórki żerne wątroby [29], czy też kompleksów gelsoliny z lipidowymi mediatorami [8]. Kontrargumentem dla ostatniej z wymienionych hipotez są doświadczenia, w których nie obserwowano obniżenia stężenia gelsoliny u myszy transgenicznych C3H/HeJ z mutacją receptora TLR4 po podaniu LPS [47]. Niezależnie od przyczyn i mechanizmu obniżenia osoczowego stężenia gelsoliny, iniekcje tego białka w celu przywrócenia stężenia fizjologicznego, zostały zaproponowane jako możliwość leczenia i prewencji ARDS i posocznicy [23]. W odróżnieniu od zanotowanego obniżenia koncentracji gelsoliny we krwi w przebiegu procesów zapalnych, wzrost stężenia tego białka był obserwowany u osób z FAF [67] i ostrym uszkodzeniem mięśni szkieletowych [54].

PIŚMIENICTWO

- [1] Allen P.G.: Functional consequences of disulfide bond formation in gelsolin. *FEBS Lett.*, 1997; 401: 89–94
- [2] Anan I., Kiuru-Enari S., Obayashi K., Ránlov P.J., Ando Y.: Investigation of AGE, their receptor and NF-kappaB activation and apoptosis in patients with ATTR and gelsolin amyloidosis. *Histol. Histopathol.*, 2010; 25: 691–699
- [3] Arai M., Kwiatkowski D.J.: Differential developmentally regulated expression of gelsolin family members in the mouse. *Dev. Dyn.*, 1999; 215: 297–307
- [4] Beaulieu V., Da Silva N., Pastor-Soler N., Brown C.R., Smith P.J., Brown D., Breton S.: Modulation of the actin cytoskeleton via gelsolin regulates vacuolar H⁺-ATPase recycling. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 8452–8463
- [5] Becker P.M., Kazi A.A., Wadgaonkar R., Pearse D.B., Kwiatkowski D., Garcia J.G.: Pulmonary vascular permeability and ischemic injury in gelsolin-deficient mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2003; 28: 478–484
- [6] Bours M.J., Swennen E.L., Di Virgilio F., Cronstein B.N., Dagnelie P.C.: Adenosine 5'-triphosphate and adenosine as endogenous signaling molecules in immunity and inflammation. *Pharmacol. Ther.*, 2006; 112: 358–404

- [7] Brault S., Gobeil Jr.F., Fortier A., Honoré J.C., Joyal J.S., Sapiéha P.S., Kooli A., Martin E., Hardy P., Ribeiro-da-Silva A., Peri K., Lachapelle P., Varma D., Chemtob S.: Lysophosphatidic acid induces endothelial cell death by modulating the redox environment. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2007; 292: R1174–R1183
- [8] Bucki R., Byfield F.J., Kulakowska A., McCormick M.E., Drozdowski W., Namiot Z., Hartung T., Janmey P.A.: Extracellular gelsolin binds lipoteichoic acid and modulates cellular response to proinflammatory bacterial wall components. *J. Immunol.*, 2008; 181: 4936–4944
- [9] Bucki R., Georges P.C., Espinassou Q., Funaki M., Pastore J.J., Chaby R., Janmey P.A.: Inactivation of endotoxin by human plasma gelsolin. *Biochemistry*, 2005; 44: 9590–9597
- [10] Bucki R., Janmey P.A.: Interaction of the gelsolin-derived antibacterial PBP 10 peptide with lipid bilayers and cell membranes. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006; 50: 2932–2940
- [11] Bucki R., Janmey P.A., Vegners R., Giraud F., Sulpice J.C.: Involvement of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate in phosphatidylserine exposure in platelets: use of a permeant phosphoinositide-binding peptide. *Biochemistry*, 2001; 40: 15752–15761
- [12] Burlacu S., Janmey P.A., Borejdo J.: Distribution of actin filament lengths measured by fluorescence microscopy. *Am. J. Physiol.*, 1992; 262: C569–C577
- [13] Burtnick L.D., Koepf E.K., Grimes J., Jones E.Y., Stuart D.I., McLaughlin P.J., Robinson R.C.: The crystal structure of plasma gelsolin: implications for actin severing, capping, and nucleation. *Cell*, 1997; 90: 661–670
- [14] Candiano G., Bruschi M., Pedemonte N., Caci E., Liberatori S., Bini L., Pellegrini C., Vigano M., O'Connor B.J., Lee T.H., Galletta L.J., Zegarra-Moran O.: Gelsolin secretion in interleukin-4-treated bronchial epithelia and in asthmatic airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005; 172: 1090–1096
- [15] Cano M.L., Cassimeris L., Fechheimer M., Zigmond S.H.: Mechanisms responsible for F-actin stabilization after lysis of polymorphonuclear leukocytes. *J. Cell Biol.*, 1992; 116: 1123–1134
- [16] Carro E.: Gelsolin as therapeutic target in Alzheimer's disease. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2010; 14: 585–592
- [17] Chauhan V., Ji L., Chauhan A.: Anti-amyloidogenic, anti-oxidant and anti-apoptotic role of gelsolin in Alzheimer's disease. *Biogerontology*, 2008; 9: 381–389
- [18] Chauhan V.P., Ray I., Chauhan A., Wisniewski H.M.: Binding of gelsolin, a secretory protein, to amyloid β -protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999; 258: 241–246
- [19] Chen C.D., Huff M.E., Matteson J., Page L., Phillips R., Kelly J.W., Balch W.E.: Furin initiates gelsolin familial amyloidosis in the Golgi through a defect in Ca^{2+} stabilization. *EMBO J.*, 2001; 20: 6277–6287
- [20] Cingolani L.A., Goda Y.: Actin in action: the interplay between the actin cytoskeleton and synaptic efficacy. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2008; 9: 344–356
- [21] Cooper J.A., Bryan J., Schwab B.3rd, Frieden C., Loftus D.J., Elson E.L.: Microinjection of gelsolin into living cells. *J. Cell Biol.*, 1987; 104: 491–501
- [22] Cooper J.A., Sept D.: New insights into mechanism and regulation of actin capping protein. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.*, 2008; 267: 183–206
- [23] DiNubile M.J., Stossel T.P., Ljunghusen O.C., Ferrara J.L., Antin J.H.: Prognostic implications of declining plasma gelsolin levels after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 2002; 100: 4367–4371
- [24] Endres M., Fink K., Zhu J., Stagliano N.E., Bondada V., Geddes J.W., Azuma T., Mattson M.P., Kwiatkowski D.J., Moskowitz M.A.: Neuroprotective effects of gelsolin during murine stroke. *J. Clin. Invest.*, 1999; 103: 347–354
- [25] Gonçalves A.F., Dias N.G., Moransard M., Correia R., Pereira J.A., Witke W., Suter U., Relvas J.B.: Gelsolin is required for macrophage recruitment during remyelination of the peripheral nervous system. *Glia*, 2010; 58: 706–715
- [26] Grinnell F., Baxter C.R., Zhu M., Yin H.L.: Detection of the actin scavenger system in burn wound fluid. *Wound Repair Regen.*, 1993; 1: 236–243
- [27] Haddad J.G.: Plasma vitamin D-binding protein (Gc-globulin): multiple tasks. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1995; 53: 579–582
- [28] Harris D.A., Schwartz J.H.: Characterization of brevin, a serum protein that shortens actin filaments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1981; 78: 6798–6802
- [29] Herrmannsdoerfer A.J., Heeb G.T., Feustel P.J., Estes J.E., Keenan C.J., Minnear F.L., Selden L., Giunta C., Flor J.R., Blumenstock F.A.: Vascular clearance and organ uptake of G- and F-actin in the rat. *Am. J. Physiol.*, 1993; 265: G1071–G1081
- [30] Hoffmann-Berling H.: Glycerin water extracted telophase cells as a model of cytokinesis. *Biochim. Biophys. Acta*, 1954; 15: 332–339
- [31] Janmey P.A., Chaponnier C., Lind S.E., Zaner K.S., Stossel T.P., Yin H.L.: Interactions of gelsolin and gelsolin-actin complexes with actin. Effects of calcium on actin nucleation, filament severing, and end blocking. *Biochemistry*, 1985; 24: 3714–3723
- [32] Janmey P.A., Iida K., Yin H.L., Stossel T.P.: Polyphosphoinositide micelles and polyphosphoinositide-containing vesicles dissociate endogenous gelsolin-actin complexes and promote actin assembly from the fast-growing end of actin filaments blocked by gelsolin. *J. Biol. Chem.*, 1987; 262: 12228–12236
- [33] Janmey P.A., Stossel T.P.: Modulation of gelsolin function by phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *Nature*, 1987; 325: 362–364
- [34] Janmey P.A., Xian W., Flanagan L.A.: Controlling cytoskeleton structure by phosphoinositide-protein interactions: phosphoinositide binding protein domains and effects of lipid packing. *Chem. Phys. Lipids*, 1999; 101: 93–107
- [35] Ji L., Chauhan A., Wegiel J., Essa M.M., Chauhan V.: Gelsolin is proteolytically cleaved in the brains of individuals with Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.*, 2009; 18: 105–111
- [36] Jordan J.R., Moore E.E., Damle S.S., Eckels P., Johnson J.L., Roach J.P., Redzic J.S., Hansen K.C., Banerjee A.: Gelsolin is depleted in post-shock mesenteric lymph. *J. Surg. Res.*, 2007; 143: 130–135
- [37] Julius R.L., Hawthorne M.F.: Amyloid disease prevention by thymyretin native state complexation with carborene derivatives lacking cyclooxygenase inhibition. *Drug News Perspect.*, 2008; 21: 258–266
- [38] Jurczynski A.S., Skotnicki A.B.: Postępy w badaniach nad molekularną patogenezą amyloidozy oraz implikacje kliniczne. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2004; 13: 669–676
- [39] Kambe H., Ito H., Kimura Y., Okochi T., Yamamoto H., Hashimoto T., Tagawa K.: Human plasma gelsolin reversibly binds Mg-ATP in $Ca(2+)$ -sensitive manner. *J. Biochem.*, 1992; 111: 722–725
- [40] Kothakota S., Azuma T., Reinhard C., Klippel A., Tang J., Chu K., McGarry T.J., Kirschner M.W., Koths K., Kwiatkowski D.J., Williams L.T.: Caspase-3-generated fragment of gelsolin: effector of morphological change in apoptosis. *Science*, 1997; 278: 294–298
- [41] Kwiatkowski D.J., Mehl R., Izumo S., Nadal-Ginard B., Yin H.L.: Muscle is the major source of plasma gelsolin. *J. Biol. Chem.*, 1988; 263: 8239–8243
- [42] Kwiatkowski D.J., Stossel T.P., Orkin S.H., Mole J.E., Colten H.R., Yin H.L.: Plasma and cytoplasmic gelsolins are encoded by a single gene and contain a duplicated actin-binding domain. *Nature*, 1986; 323: 455–458
- [43] Larson L., Arnaudeau S., Gibson B., Li W., Krause R., Hao B., Bamburg J.R., Lew D.P., Demaurex N., Southwick F.: Gelsolin mediates calcium-dependent disassembly of *Listeria* actin tails. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102: 1921–1926
- [44] Le Clairche C., Carlier M.F.: Regulation of actin assembly associated with protrusion and adhesion in cell migration. *Physiol. Rev.*, 2008; 88: 489–513
- [45] Lee H., Ferrer J.M., Nakamura F., Lang M.J., Kamm R.D.: Passive and active microrheology for cross-linked F-actin networks *in vitro*. *Acta Biomater.*, 2010; 6: 1207–1218
- [46] Lee P.S., Bhan I., Thadhani R.: The potential role of plasma gelsolin in dialysis-related protein-energy wasting. *Blood Purif.*, 2010; 29: 99–101
- [47] Lee P.S., Drager L.R., Stossel T.P., Moore F.D., Rogers S.O.: Relationship of plasma gelsolin levels to outcomes in critically ill surgical patients. *Ann. Surg.*, 2006; 243: 399–403
- [48] Lee W.M., Galbraith R.M.: The extracellular actin-scavenger system and actin toxicity. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 326: 1335–1341
- [49] Lin K.M., Wenegieme E., Lu P.J., Chen C.S., Yin H.L.: Gelsolin binding to phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate is modulated by calcium and pH. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 20443–20450
- [50] Lind S.E., Smith C.J.: Actin stimulates plasmin generation by tissue and urokinase-type plasminogen activators. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1993; 307: 138–145
- [51] Lind S.E., Smith C.J.: Actin is a noncompetitive plasmin inhibitor. *J. Biol. Chem.*, 1991; 266: 5273–5278

- [52] Lind S.E., Smith D.B., Janmey P.A., Stossel T.P.: Role of plasma gelsolin and the vitamin D-binding protein in clearing actin from the circulation. *J. Clin. Invest.*, 1986; 78: 736–742
- [53] Liu Z., Kilaunniemi T., Ono S.: Distinct roles of four gelsolin-like domains of *Caenorhabditis elegans* gelsolin-like protein-1 in actin filament severing, barbed end capping, and phosphoinositide binding. *Biochemistry*, 2010; 49: 4349–4360
- [54] Löfberg M., Paunio T., Tähtelä R., Kiuru S., Somer H.: Serum gelsolin and rhabdomyolysis. *J. Neurol. Sci.*, 1998; 157: 187–190
- [55] Maciver S.K., Ternent D., McLaughlin P.J.: Domain 2 of gelsolin binds directly to tropomyosin. *FEBS Lett.*, 2000; 473: 71–75
- [56] Maniatis N.A., Harokopos V., Thanassopoulou A., Oikonomou N., Mersinias V., Witke W., Orfanos S.E., Armaganidis A., Roussos C., Kotanidou A., Aidinis V.: A critical role for gelsolin in ventilator-induced lung injury. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2009; 41: 426–432
- [57] Maury C.P.: Gelsolin-related amyloidosis. Identification of the amyloid protein in Finnish hereditary amyloidosis as a fragment of variant gelsolin. *J. Clin. Invest.*, 1991; 87: 1195–1199
- [58] Mazur A.J., Gremm D., Dansranjav T., Litwin M., Jockusch B.M., Wegner A., Weeds A.G., Mannherz H.G.: Modulation of actin filament dynamics by actin-binding proteins residing in lamellipodia. *Eur. J. Cell Biol.*, 2010; 89: 402–413
- [59] McLaughlin P.J., Gooch J.T., Mannherz H.G., Weeds A.G.: Structure of gelsolin segment 1-actin complex and the mechanism of filament severing. *Nature*, 1993; 364: 685–692
- [60] Meretoja J.: Inherited Systemic Amyloidosis with Lattice Corneal Dystroph. *Acad. Dissertation: Helsinki*, 1973
- [61] Mintzer E., Sargsyan H., Bittman R.: Lysophosphatidic acid and lipopolysaccharide bind to the PIP2-binding domain of gelsolin. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006; 1758: 85–89
- [62] Mounzer K.C., Moncure M., Smith Y.R., Dinubile M.J.: Relationship of admission plasma gelsolin levels to clinical outcomes in patients after major trauma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 160: 1673–1681
- [63] Nag S., Ma Q., Wang H., Chumnarnsilpa S., Lee W.L., Larsson M., Kannan B., Hernandez-Valladares M., Burtnick L.D., Robinson R.C.: Ca²⁺ binding by domain 2 plays a critical role in the activation and stabilization of gelsolin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 13713–13718
- [64] Oakley B.R.: Microtubule mutants. *Can. J. Biochem. Cell Biol.*, 1985; 63: 479–488
- [65] Osborn T.M., Verdrengh M., Stossel T.P., Tarkowski A., Bokarewa M.: Decreased levels of the gelsolin plasma isoform in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2008; 10: R117
- [66] Page L.J., Suk J.Y., Huff M.E., Lim H.J., Venable J., Yates J., Kelly J.W., Balch W.E.: Metalloendoprotease cleavage triggers gelsolin amyloidogenesis. *EMBO J.*, 2005; 24: 4124–4132
- [67] Paunio T., Kangas H., Kalkkinen N., Haltia M., Palo J., Peltonen L.: Toward understanding the pathogenic mechanisms in gelsolin-related amyloidosis: *in vitro* expression reveals an abnormal gelsolin fragment. *Hum. Mol. Genet.*, 1994; 3: 2223–2229
- [68] Sampath P., Pollard T.D.: Effects of cytochalasin, phalloidin, and pH on the elongation of actin filaments. *Biochemistry*, 1991; 30: 1973–1980
- [69] Smith D.B., Janmey P.A., Lind S.E.: Circulating actin-gelsolin complexes following oleic acid-induced lung injury. *Am. J. Pathol.*, 1988; 130: 261–267
- [70] Tian J., Shi J., Mann D.M.: Cerebral amyloid angiopathy and dementia. *Panminerva Med.* 2004; 46: 253–264
- [71] Tomas A., Yermen B., Regazzi R., Pessin J.E., Halban P.A.: Regulation of insulin secretion by phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate. *Traffic*, 2010; 11: 123–137
- [72] Uversky V.N.: Amyloidogenesis of natively unfolded proteins. *Curr. Alzheimer Res.*, 2008; 5: 260–287
- [73] Van den Abbeele A., De Clercq S., De Ganck A., De Corte V., Van Loo B., Soror S.H., Srinivasan V., Steyaert J., Vandekerckhove J., Gettemans J.: A llama-derived gelsolin single-domain antibody blocks gelsolin-G-actin interaction. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2010; 67: 1519–1535
- [74] Vargas T., Antequera D., Ugalde C., Spuch C., Carro E.: Gelsolin restores A β -induced alterations in choroid plexus epithelium. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2010; ID 805405
- [75] Vartiainen M.K.: Nuclear actin dynamics – from form to function. *FEBS Lett.*, 2008; 582: 2033–2040
- [76] Wang H., Cheng B., Chen Q., Wu S., Lv C., Xie G., Jin Y., Fang X.: Time course of plasma gelsolin concentrations during severe sepsis in critically ill surgical patients. *Crit. Care*, 2008; 12: R106
- [77] Ware L.B., Matthay M.A.: The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2000; 342: 1334–1349
- [78] Witke W., Sharpe A.H., Hartwig J.H., Azuma T., Stossel T.P., Kwiatkowski D.J.: Hemostatic, inflammatory, and fibroblast responses are blunted in mice lacking gelsolin. *Cell*, 1995; 81: 41–51
- [79] Wong G.C., Tang J.X., Lin A., Li Y., Janmey P.A., Safinya C.R.: Hierarchical self-assembly of F-actin and cationic lipid complexes: stacked three-layer tubule networks. *Science*, 2000; 288: 2035–2039
- [80] Yamamoto H., Ito H., Nakamura H., Hayashi E., Kishimoto S., Hashimoto T., Tagawa K.: Human plasma gelsolin binds adenosine triphosphate. *J. Biochem.*, 1990; 108: 505–506
- [81] Yin H.L., Janmey P.A.: Phosphoinositide regulation of the actin cytoskeleton. *Annu. Rev. Physiol.*, 2003; 65: 761–789
- [82] Yin H.L., Kwiatkowski D.J., Mole J.E., Cole F.S.: Structure and biosynthesis of cytoplasmic and secreted variants of gelsolin. *J. Biol. Chem.*, 1984; 259: 5271–5276
- [83] Yin H.L., Stossel T.P.: Control of cytoplasmic actin gel-sol transformation by gelsolin, a calcium-dependent regulatory protein. *Nature*, 1979; 281: 583–586

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.