

Received: 2004.11.02
Accepted: 2005.04.19
Published: 2005.06.03

Rola aktyny w chorobie Alzheimera

The role of actin in Alzheimer's disease

Maciej Ostrowski, Alina Grzanka, Magdalena Izdebska

Katedra i Zakład Histologii i Embriologii Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Choroba Alzheimera jest związana z powstawaniem płytek starczych i wewnątrzkomórkowych splotów neurofibrilarnych. W neuronach pacjentów obserwowano wszystkie cechy morfologiczne apoptozy: uwypuklenie błony komórkowej z wytworzeniem pęcherzyków, powstawanie ciałek apoptotycznych, kondensację chromatyny, a także zauważono reorganizację cytoszkieletu. Filamenty aktynowe oddziałują z białkami charakterystycznymi dla choroby Alzheimera: apolipoproteiną E, białkiem prekursorowym amyloidu, preseniliną oraz białkiem tau. Degeneracja neuronów jest związana z powstawaniem ciałek Hirano, które zawierają m.in. aktynę, kofilinę, tubulinę, białko tau oraz białka z rodziny MAP i białko APP. Obserwowane pośmiertnie w mózgach pacjentów z chorobą Alzheimera pałeczki aktynowe, prawdopodobnie są prekursorami ciałek Hirano.

Słowa kluczowe:

choroba Alzheimera • neurodegeneracja • aktyna • cytoszkielet • apoptoza

Summary

Alzheimer's disease is associated with the formation of extracellular senile plaques and intracellular neurofibrillary tangles. In the neurons of patients, all the morphological features of apoptosis, e.g. blebbing, formation of apoptotic bodies, and chromatin condensation, as well as cytoskeleton reorganization were observed. Actin filaments interact with proteins characteristic of Alzheimer's disease, such as apolipoprotein E, amyloid precursor protein, presenilin, and tau protein. The degeneration of neurons is associated with the formation of Hirano bodies, which contain actin, cofilin, tubulin, tau protein, and proteins of the MAP family and APP. Actin rods are also observed in postmortal brains of patients with Alzheimer's disease. These 'rods' have been shown to play a role in Hirano body precursors.

Key words:

Alzheimer's disease • neurodegeneration • actin • cytoskeleton • apoptosis

Full-text PDF:

http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/7555.pdf

Word count:

1409

Tables:

–

Figures:

–

References:

60

Adres autora:

mgr Maciej Ostrowski, Katedra i Zakład Histologii i Embriologii Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy UMK w Toruniu, ul. Karłowicza 24, 85-092 Bydgoszcz; e-mail: macost2@wp.pl



Wykaz skrótów: **A β** – β amyloid (β -amyloid); **ABP** – białko wiążące aktynę (actin binding protein); **AC** – kompleks ADF-aktyna-kofilina (ADF cofilin complex); **AD** – choroba Alzheimera (Alzheimer's disease); **ADF** – czynnik depolimeryzujący aktynę (actin depolymerizing factor); **AG** – aparat Golgiego (Golgi apparatus); **β ACE** – miejsce proteolizy APP katalizowanej przez β -sekretazę (β -site cleavage enzyme); ApoE – apolipoproteina E (apolipoprotein E); **APP** – białko prekursorowe amyloidu (amyloid precursor protein); **(β)-CTF** – zewnętrzna domena APP, będąca produktem aktywności β -sekreazy (β -cleavage ectodomain stub of APP); **ER** – retikulum endoplazmatyczne (endoplasmic reticulum); **Fh** – filamina (filamin); **HSP27** – białko szoku cieplnego o m.cz. 27 kDa (heat shock protein); **LIM** – białko LIM (LIM protein); **MAP** – białka związane z mikrotubulami (microtubule associated protein); **MAP-2** – izoforma 2 białka MAP (isoform of MAP); **MAPK** – kinaza białek MAP (mitogen activated protein kinase); **MAPKAPK-2** – kinaza białkowa aktywowana przez MAPK (MAPK activated protein); **PS-1** – presenilina 2 (presenilin 2); **TTR** – transtiretyna (transtretin)

WSTĘP

W chorobie Alzheimera dochodzi do degeneracji komórek nerwowych, która jest powodowana przez:

- zewnątrzkomórkowe agregaty β -amyloidu, zawierające także inne komponenty, tworzące tzw. płytki starcze (senile plaques),
- wewnątrzkomórkowe sploty neurofibrilarnie (neurofibrillar tangles) tworzone przez nadmiernie ufosforylowane białko tau - jedno z białek związanych z mikrotubulami.

Badania prowadzone nad patogenezą choroby Alzheimera skupiają się na kilku białkach, których profil różni się u osób zdrowych i cierpiących na ten rodzaj demencji. Białkami tymi są: białko prekursorowe amyloidu (APP), białko tau, izoforma apolipoproteiny ApoE4 oraz prese-niliny 1 i 2.

APP jest transmembranową glikoproteiną obecną w błonach komórek. Za przetwarzanie APP odpowiadają sekretaży: α , β i γ [47]. β -amyloid powstaje w wyniku działania γ -sekreazy. Substratem dla γ -sekreazy są peptydy C83 i C99 powstające z APP pod wpływem α - (C83) i β -sekreazy. Efektem działania β -sekreazy na C99 jest powstanie A β 40 i A β 42. A β 40 jest peptydem przeważającym ilościowo, ale uważa się, że istotniejsza rola w tworzeniu złogów zewnątrzkomórkowych przypada A β 42 [6,11]. Produktami aktywności β -sekreazy są dwa fragmenty: β APP – uwalniany na zewnątrz komórki oraz β CTF – zaopatrzony w sekwencję aminokwasów: YENPTY kierującą peptyd do lizosomów za pośrednictwem endocytozy klatrynozależnej [36]. W świetle lizosomów γ -sekreaza uwalnia β -amyloid. Obecność w tym związku drugorzędowej struktury β -harmonijki, którą stabilizują wiązania wodorowe sąsiednich łańcuchów peptydowych, determinuje tworzenie agregatów mogących zawierać oprócz β -amyloidu m.in. także proteoglikany oraz końcowe produkty glikacji białek [50]. Złogi β -amyloidu zaburzają neurotransmisję i promują degenerację neuronów. Warto zaznaczyć, że obecność zewnątrzkomórkowych agregatów β -amyloidu jest charakterystyczna również dla chorób prionowych zaliczanych także do amyloidoz [34].

W neuronach pacjentów z chorobą Alzheimera obserwowane są wszystkie cechy morfologiczne apoptozy: uwypuklenia błony komórkowej z wytworzeniem pęcherzyków (blebbing), powstawanie ciałek apoptotycznych, kondensacja i fragmentacja chromatyny [20]. Błonowym markerem apoptozy jest przemieszczenie się fosfatydyloseryny

z wewnętrznej monowarstwy lipidowej na powierzchnię komórki [8]. Jak w każdej komórce ulegającej apoptozie, również i tutaj następuje zmiana organizacji cytoszkieletu [10,20].

REGULACJA STRUKTURY I FUNKCJI AKTYNY PRZEZ KOFILINĘ

Aktyna jest głównym białkiem mikrofilamentów stanowiących jeden z komponentów cytoszkieletu. Rozróżniano dwie postaci tego białka: G-aktynę, która jest globularnym, monomerycznym białkiem o masie cząsteczkowej 42 kDa oraz F-aktynę, fibrylarną spolimeryzowaną postać G-aktyny, stanowiącą dwa zwinęte heliksy, będące podstawową jednostką strukturalną mikrofilamentów. Mikrofilamenty aktynowe są spolaryzowaną strukturą supramolekularną, w której rozróżnia się koniec (+) („lotkowy”) i (-) („grotowy”). Dołączanie kolejnych monomerów G-aktyny odbywa się zdecydowanie szybciej przy końcu (+) niż (-). Filamenty aktynowe charakteryzują się dużą dynamicznością strukturalną, którą gwarantują białka ABP [20].

Podczas degeneracji neuronów następuje przeorganizowanie kompleksów ADF-kofilina (AC). Actin depolymerizing factor jest zaliczany do grupy ABP kontrolujących depolimeryzację F-aktyny przez odłączenie jej monomerów od końca (-). Kofilina jest niskocząsteczkowym, wszędybylskim białkiem, zdolnym do oddziaływań zarówno z F-, jak i G-aktyną. Dwie zasadnicze funkcje kofiliny, na które głównie zwraca się uwagę to: kontrola procesów polimeryzacji i depolimeryzacji filamentów aktyny stabilizujących postać tzw. pałeczek aktyny (actin rods) – skróconych lecz pogrubionych mikrofilamentów. Druga ważna rola kofiliny wynika z obecności w jej strukturze układu aminokwasów: Lys-Lys-Arg-Lys-Lys, będącego sekwencją sygnałową kierującą białko do jądra komórkowego [17,20]. Translokacja aktyny do jądra komórkowego jest obserwowana podczas stresu termicznego lub oksydacyjnego komórki [44,54]. Aktywność kompleksu ADF-kofilina jest regulowana przez błonowe szlaki transdukcji sygnału z udziałem kinaz oraz przez ładunek energetyczny komórki [31,44]. Fosforylacja seryny 3 kompleksu AC katalizowana przez kinazę LIM znosi aktywność depolimeryzacyjną tego kompleksu [1,31,35]. Z kolei kinaza LIM jest regulowana przez białka z rodziny GTP-az Rho [21,43,57]. Ci sami badacze potwierdzili wcześniejsze obserwacje Shapiro i wsp., że komórki hodowane w warunkach obniżonej fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach, reagowały defosforylacją kompleksów AC, a w jej wyniku powstawały pałeczki aktyny [3,21,27,28,35].

CIĄŁKA HIRANO – STRUKTURY CHARAKTERYSTYCZNE DLA KOMÓREK NERWOWYCH ULEGAJĄCYCH DEGENERACJI

Neurony ulegające degeneracji podczas choroby Alzheimera zawierają parakrystaliczne, eozynofilne filamenty o grubości 7 nm zwane ciąłkami Hirano [16]. Swoją morfologią przypominają ortogonalne struktury obecne w jądrze komórkowym. Ciąłka Hirano zawiera m.in. aktynę, tropomiozynę, winkulinę, tubulinę, białka MAP, α -aktynę, kofilinę oraz inne białka z grupy ABP, a także białko prekursorowe amyloidu [16,18,34,58]. Rossiter i wsp. (2000) wykazali obecność fraktyny, będącej produktem aktywności kaspazy 3 [41]. Kaspaza 3 to proteinaza cysteinowa zaangażowana w inicjację i realizację apoptozy. Enzym ten katalizuje proteolizę cząsteczki F-aktyny przy asparaginianie 244, uwalniając N-końcowy odcinek o masie cząsteczkowej 32 kDa oraz fragment C-terminalny, mający masę cząsteczkową 15 kDa. Otrzymane królicze przeciwciała poliklonalne rozpoznające ostatnie pięć aminokwasów C-końcowego odcinka o masie 32 kDa fraktyny, okazały się przydatne do immunocytochemicznej lokalizacji ciąłek Hirano [58]. Udokumentowana w różnych komórkach aktywność kaspazy 3 [33,58] w obrębie ciąłek Hirano sugeruje związek enzymu z tworzeniem tych struktur. Ze względu na wymaganą obecność ADF, kofiliny i aktyny w ciąłkach Hirano sugerowana jest rola pałeczek aktynowych jako prekursora tych struktur [31].

TRANSTYRETYNA REGULUJE STRUKTURĘ FILAMENTÓW AKTYNOWYCH

Reorganizacja filamentów aktyny jest regulowana także przez hormon tyroksynę (T_4). Związek ten transportowany jest we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym przez transtyretynę (TTR), homotetrameryczne białko o m.cz. 60 kDa. TTR w chorobie Alzheimera wykazuje antagonistyczne działanie w stosunku do apolipoproteiny E4. Apo E4 jest jednym z białek uczestniczących w transporcie cholesterolu [11,14,51]. Gen *apo e* występuje w różnych postaciach allelicznych. Homozygotyczna postać ApoE4,4 jest charakterystyczna dla osób z chorobą Alzheimera [14,34,51]. ApoE4 wiąże się do agregatów β -amyloidów promując dalszą fibrylogenezę prowadzącą do powstawania blaszek starczych. TTR transportująca tyroksynę zapobiega tworzeniu się fibryli β -amyloidowych. Merched i wsp. [31] potwierdzili wcześniejsze przypuszczenia, że tyroksyna hamuje powstawanie blaszek starczych i reguluje w sposób nie do końca poznany polimeryzację filamentów aktyny. Potwierdzono, również, że apolipoproteina E w zależności od izoformy oddziałuje z różnymi komponentami cytoszkieletu: aktyną, białkami tau i MAP2, kontrolując w ten sposób stabilność tych struktur. Przy czym białko kodowane przez allel E4 wpływa na destabilizację filamentów aktyny. Zrozumiała zatem jest zależność notowana u pacjentów z chorobą Alzheimera, między małym stężeniem TTR, odpowiedzialnym za stabilizację polimerów F-aktyny, a dużym ApoE4 destabilizującym tę strukturę [31].

ODDZIAŁYWANIE PRESENILIN Z BIAŁKAMI CYTOSZKIELETU

Preseniliny 1 i 2 są białkami niezbędnymi do proteolitycznej aktywności γ -sekreazy [9,55]. Białka te są kodowane przez geny umiejscowione odpowiednio na 14 i 1 chromo-

somie. Mutacje tych genów są odpowiedzialne za genetycznie uwarunkowane przypadki choroby Alzheimera. Funkcja presenilin nie do końca została poznana. Te transbłonowe konserwatywne w budowie białka są obecne w błonach retikulum endoplazmatycznego, aparatu Golgiego i otoczki jądrowej [13]. Występowanie presenilin w błonach ER i AG niektórzy autorzy [13,34] tłumaczą ich zaangażowaniem w proteolizę sekwencji sygnałowych transportowanych polipeptydów. W neuronach obecność presenilin jest wyraźnie zaznaczona w perikarionach, a ich umiejscowienie w pęcherzykowych strukturach zakończeń nerwowych sugeruje ich udział w rozwoju i plastyczności połączeń synaptycznych [13]. W regulacji aktywności presenilin uczestniczy białko wiążące aktynę: ABP280 zwane filaminą oraz jego strukturalny homolog Fh1. ABP280 jest homodimerycznym białkiem kontrolującym rozgałęzianie się cząsteczek F-aktyny tworzących sieć mikrofilamentów. ABP280 jest zdolne do oddziaływań z hydrofilowymi odcinkami N- i C-końców presenilin [60].

Okazuje się, że oddziaływania te są swoiste dla presenilin i ABP280/Fh1. Doświadczenia zespołu Zhanga [60] potwierdziły przypuszczenia o oddziaływaniu N- i C-końcowych domen presenilin z białkami cytoszkieletu. W toku tych badań wykazano szczególnie dużą ekspresję ABP280/Fh1 i PS1 w astrocytach, które odgrywają rolę w patogenezie choroby Alzheimera. Autorzy badań nie pokusili się jednak o jednoznaczne stwierdzenie, czy ten mechanizm regulacyjny odpowiada za zmianę funkcji cytoszkieletu, czy presenilin w degenerujących astrocytach. Wyniki doświadczeń nie wskazują również konkretnej reakcji komórki na interakcję ABP280-PS.

WPLYW $A\beta$ NA POLIMERYZACJĘ AKTYNY

Ciekawych wyników dostarczyły badania Puig [38] oraz Songa i wsp. [49] Wykazały one mianowicie, że wydzielony poza neuron β -amyloid aktywuje poprzez kinazy p38 MAPK, MAPKAPK-2 i białko szoku cieplnego HSP 27, polimeryzację aktyny z wytworzeniem włókien stresowych. Włókna te są obecne na powierzchni komórek i charakteryzują się dużo mniejszym uporządkowaniem niż filamenty aktynowe obserwowane w lamellopodiach. Badania z wykorzystaniem inhibitorów kinaz MAPK wykazały całkowite hamowanie powstawania włókien stresowych. Podobne wyniki otrzymano stosując inhibitory γ -sekreazy [38,48].

PODSUMOWANIE

W pracy omówiono kilka przykładów funkcji jakie spełniają mikrofilamenty aktynowe i białka im towarzyszące w chorobie Alzheimera. O wyborze tej substruktury cytoszkieletu jako przedmiotu artykułu zdecydowały bardzo różnicowana rola filamentów aktynowych w chorobie Alzheimera, a także mała liczba doniesień o roli aktyny w literaturze przeglądowej w porównaniu z obfitością publikacji na temat roli mikrotubul i białka tau w tym schorzeniu [2,10,23,39,52]. Spowolnienie procesów otepiennych opiera się m.in. na stosowaniu inhibitorów acetylocholinesterazy, leków przeciwwzapalnych [25,53] oraz przeciwutleniaczy [25]. Interwencja w mechanizmy regulujące strukturę mikrofilamentów jest kolejnym potencjalnym środkiem hamującym neurodegenerację.



PIŚMIENICTWO

- [1] Arber S., Barbayannis F.A., Hanser H., Schneider C., Stanyon C.A., Bernard O., Caroni P.: Regulation of actin dynamics through phosphorylation of cofilin by LIM-kinase. *Nature*, 1998; 393: 805–809
- [2] Baksalerska-Pazera M., Niewiadomska G.: Budowa i rola białka tau. *Post. Bioch.*, 2002; 48: 287–295
- [3] Bamburg J.R.: Proteins of the ADF/cofilin family: essential regulators of actin dynamic. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.*, 1999; 15: 185–230
- [4] Birkner E., Zaleska-Fiolka J., Antoszewski Z.: Aktywność enzymów antyoksydacyjnych i rola witamin o charakterze antyoksydacyjnym w chorobie Alzheimera. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2004; 58: 264–269
- [5] Brown S.B., Bailey K., Savill J.: Actin is cleaved during constitutive apoptosis. *Biochem. J.*, 1997; 323: 233–237
- [6] Bryan B., Kumary V., Stafford L.J., Cai Y., Wu G., Liu M.: GEFT, a Rho family guanine nucleotide exchange factor, regulates neurite outgrowth and dendritic spine formation. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 45824–45832
- [7] Choi J., Malakowsky C.A., Talent J.M., Conrad C.C., Carroll C.A., Weintraub S.T., Gracy R.W.: Anti-apoptotic proteins are oxidized by Aβ25–35 in Alzheimer's fibroblast. *Biochim. Biophys. Acta*, 2003; 1637: 135–141
- [8] Cox K.H., Tate J.J., Cooper T.G.: Actin cytoskeleton is required for nuclear accumulation of Gln3 in response to nitrogen limitation but not rapamycin treatment in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 19294–19301
- [9] De Simone R., Majone-Cat M.A., Tirassa P., Minghetti L.: Apoptotic PC12 cells exposing phosphatidylserine promote the production of anti inflammatory and neuroprotective molecules by microglial cells. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2002; 62: 208–216
- [10] De Strooper B., Annaert W.: Proteolytic processing and cell biological functions of the amyloid precursor protein. *J. Cell Sci.*, 2000; 113: 1857–1870
- [11] Dickson D.W.: Apoptotic mechanism in Alzheimer neurofibrillary degeneration: cause or effect? *J. Clin. Invest.*, 2004; 114: 23–27
- [12] Ehehalt R., Keller P., Haass C., Thiele C., Simons K.: Amyloidogenic processing of the Alzheimer β-amyloid precursor protein depends on lipid rafts. *J. Cell. Biol.*, 2003; 160: 113–123
- [13] Ervin I.F., Pannell C., Szymanski M., Welsh-Bohmer K., Schmechel D.E., Hulette C.M.: Vascular smooth muscle actin is reduced in Alzheimer disease brain: A quantitative analysis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2004; 63: 735–741
- [14] Fraser P.E., Yang D.S., Yu G., Levesgue L., Nishimura M., Arawaka S., Serpell L.C., Rogava E., St George-Hyslop P.: Presenilin structure, function and role in Alzheimer disease. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000; 1502: 1–15
- [15] Hall A.: Rho GTP-ases and the actin cytoskeleton. *Science*, 1998; 279: 509–514
- [16] Harigaya Y., Shoji M., Shirao T., Hirai S.: Disappearance of actin-binding protein, drebrin, from hippocampal synapses in Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Res.*, 1996; 43: 87–92
- [17] Hirano A.: Hirano bodies and related neuronal inclusions. *Neuropath. Appl. Neurobiol.*, 1994; 20: 3–11
- [18] Iida K., Matsumoto S., Yahara I.: The KKRKK sequence is involved in heat shock induced nuclear translocation of the 18-kDa actin-binding protein, cofilin. *Cell Struct. Funct.*, 1992; 17: 39–46
- [19] Jordan-Sciutto K., Dragich J., Walcott D., Bowser R.: The presence of FAC1 protein in Hirano bodies. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 1998; 24: 359–366
- [20] Kangas N., Ulmanen J., Paunio T., Kwiatkowski D.J., Lehtovirta M., Jalanko A., Peltonen L.: Functional consequences of amyloidosis mutation for gelsolin polypeptide-analysis of gelsolin-actin interactions and gelsolin processing in gelsolin knock-out fibroblasts. *FEBS Lett.*, 1999; 454: 233–239
- [21] Klyszejko-Stefanowicz L.: *Cytobiochemia*. PWN, Warszawa, 2002
- [22] Kuhn T.B., Meberg P.J., Brown M.D., Bernstein B.W., Minamide L.S., Jensen J.R., Okada K., Soda E.A., Bamburg J.R.: Regulating actin filament dynamics in neuronal growth cones by ADF/cofilin and rho family GTPases. *J. Neurobiol.*, 2000; 44: 126–144
- [23] Lee J.T., Xu J., Lee J.M., Ku G., Han X., Yang D.J., Chen S., Hsu C.Y.: Amyloid-β peptide induces oligodendrocyte death by activating the neutral sphingomyelinase-ceramide pathway. *J. Cell Biol.*, 2004; 164: 123–131
- [24] Maas T., Eidenmüller J., Brandt R.: Interaction of Tau with the neural membrane cortex is regulated by phosphorylation at sites that are modified in paired helical filaments. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 15733–15740
- [25] Maciver S.K., Harrington C.R.: Two actin binding proteins, actin depolymerizing factor are associated with Hirano bodies. *Neuroreport*, 1995; 6: 1985–1988
- [26] Marx J.: Searching for drugs that combat Alzheimer's. *Science*, 1996; 273: 50–53
- [27] Matsuzaki F., Matsumoto S., Yahara J., Yonezawa N., Nishida E., Sakai H.: Cloning and characterization of porcine brain cofilin cDNA. Cofilin contains the nuclear transport signal sequence. *J. Biol. Chem.*, 1988; 263: 11564–11568
- [28] Mc Gough A., Chiu W.: ADF/Cofilin weakens lateral contacts in the actin filament. *J. Mol. Biol.*, 1999; 291: 513–519
- [29] Mc Gough A., Pope B., Chiu W., Weeds A.: Cofilin changes the twist of F-actin: implications for actin filament dynamics and cellular function. *J. Cell Biol.*, 1997; 138: 771–781
- [30] Meng J.J., Khan S., I.P.W.: Intermediate filament protein domain interaction as revealed by two-hybrid screens. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 1599–1604
- [31] Merched A., Serot J.-M., Visvikis S., Aguilon D., Faure G., Siest G.: Apolipoprotein E, transthyretin and actin in the CSF of Alzheimer's patients: relation with the senile plaques and cytoskeleton biochemistry. *FEBS Lett.*, 1998; 425: 225–228
- [32] Minamide L.S., Striegl A.M., Boyle J.A., Meberg P.J., Bamburg J.R.: Neurodegenerative stimuli induce persistent ADF/cofilin-actin rods that disrupt distal neurite function. *Nat. Cell. Biol.*, 2000; 2: 628–636
- [33] Morishima Y., Gotoh Y., Zieg J., Barrett T., Takano H., Flavell R., Davis R.J., Shirasaki Y., Greenberg M.E.: β-amyloid induces neuronal apoptosis via a mechanism that involves the c-Jun N-terminal kinase pathway and the induction of Fas ligand. *J. Neurosci.*, 2001; 21: 7551–7560
- [34] Munoz D.G., Wang D., Greenberg B.D.: Hirano bodies accumulate C-terminal sequences of beta-amyloid precursor protein (beta-APP) epitopes. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1993; 52: 14–21
- [35] Nalepa J.: O wspólnych korzeniach chorób neurodegeneracyjnych. *Wszczęwiat*, 2002; 103: 14–21
- [36] Nishida E., Jida E., Yonezawa N., Koyasu S., Yahara I., Sakai H.: Cofilin is a component of intranuclear and cytoplasmic actin rods induced in cultured cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987; 84: 5262–5266
- [37] Pollak D., Cairns N., Lubec G.: Cytoskeleton derangement in brain of patients with Down syndrome and Alzheimer's disease and Pick's disease. *J. Neural. Transm. Suppl.*, 2003; 67: 149–158
- [38] Puig B., Gomez-Isla T., Ribe E., Cuadrado M., Torrejon-Escribano B., Dalfo E., Ferrer I.: Expression of stress-activated kinases c-Jun N-terminal kinase (SAPK/JNK-P) and p38 kinase (p-38P), and tau hyperphosphorylation in neurites surrounding βA plaques in APP Tg2576 mice. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2004; 30: 491–502
- [39] Rissman R.A., Poon W.W., Blurton-Jones M., Oddo S., Torp R., Vitek M.P., LaFerla F.M., Rohn T.T., Cotman C.W.: Caspase-cleavage of tau is an early event in Alzheimer disease tangle pathology. *J. Clin. Invest.*, 2004; 114: 121–130
- [40] Rivas F. V., O'Keefe J.P., Alegre M.L., Gajewski T.F.: Actin cytoskeleton regulates calcium dynamics and NFAT nuclear duration. *Mol. Cell. Biol.*, 2004; 24: 1628–1639
- [41] Rossiter J.P., Anderson L.L., Yang F., Cole G.M.: Caspase-cleaved actin (fractin) immunolabelling of Hirano bodies. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2000; 26: 342–346
- [42] Rybakina V., Stumpf M., Schulze A., Majoul I.V., Noegel A.A., Hasse A.: Coronin7, the mammalian POD-1 homologue, localizes to the Golgi apparatus. *FEBS Lett.*, 2004; 573: 161–167
- [43] Santos Da Silva J., Schubert V., Dotti C.G.: RhoA, Rac1, and cdc42 intracellular distribution shift during hippocampal neuron development. *Mol. Cell Neurosci.*, 2004; 27: 1–7
- [44] Shapira A.H.: Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Biochim. Biophys. Acta*, 1998; 1366: 225–233
- [45] Schmidt M.L., Lee V.M., Trojanowski J.Q.: Analysis of epitopes shared by Hirano bodies and neurofilament proteins in normal and Alzheimer's disease hippocampus. *Lab. Invest.*, 1989; 60: 513–522

- [46] Schwarzman A.L., Singh N., Tsiper M., Gregori L., Dranovsky A., Vitek M.P., Glabe C.G., St. George-Hyslop P.H., Goldgaber D.: Endogenous presenilin 1 redistributes to the surface of lamellipodia upon adhesion of Jurkat cells to a collagen matrix. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96: 7932–7937
- [47] Selkoe D.J.: Alzheimer's disease: genes, proteins and therapy. *Physiol. Rev.*, 2001; 81: 741–766
- [48] Song C., Perides G., Wang D., Liu Y.F.: β -Amyloid peptide induces formation of actin stress fibers through p38 mitogen - activated protein kinase. *J. Neurochem.*, 2002; 83: 828–836
- [49] Söderberg L., Zhukareva V., Bogdanovic N., Hashimoto T., Winblad B., Iwatsubo T., Lee V.M., Trojanowski J.Q., Näslund J.: Molecular identification of AMY, an Alzheimer disease amyloid-associated protein. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2003; 62: 1108–1117
- [50] Staniszevska M., Gamian A.: Właściwości biochemiczne i znaczenie kliniczne produktów glikacji białek. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2003; 57: 123–147
- [51] Strittmatter W.J., Saunders A.M., Schmechel D., Pericak-Vance M., Enghild J., Salvesen G.S., Roses A.D.: Apolipoprotein E: high avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993; 90: 1977–1981
- [52] Takeda M., Nishimura T., Hariguchi S., Tatebayashi Y., Tanaka T., Tanimukai S., Tada K.: Study of cytoskeletal proteins in fibroblast cultured from familial Alzheimer's disease. *Acta Neurol. Scand.*, 1991; 84: 416–420
- [53] Vetulani J.: Perspektywy terapii choroby Alzheimerera. *Wszechświat*, 2003; 104: 7–8, 13–18
- [54] Wada A., Fukuda M., Mishima M., Nishida E.: Nuclear export of actin: a novel mechanism regulating the subcellular localization of a major cytoskeletal protein. *EMBO J.*, 1998; 17: 1635–1641
- [55] Weihofen A., Binns M., Lemberg M.K., Ashman K., Martoglio B.: Identification of signal peptide peptidase, a presenilin-type aspartic protease. *Science*, 2002; 296: 2215–2218
- [56] Widlak P., Palyvoda O., Kumala S., Garrard W.T.: Modeling apoptotic chromatin condensation in normal cell nuclei. Requirement for intranuclear mobility and actin involvement. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 21683–21690
- [57] Wood W.G., Schroeder F., Avdulov N.A., Chochina S.V., Igbavboa U.: Recent advances in brain cholesterol dynamics: transport, domains and Alzheimer's disease. *Lipids*, 1999; 34: 225–234
- [58] Yang F., Sun X., Beech W., Teter B., Wu S., Sigel J., Vinters H.V., Frautschy S.A., Cole G.M.: Antibody to caspase-cleaved actin detects apoptosis in differentiated neuroblastoma and plaque-associated neurons and microglia in Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.*, 1998; 152: 379–389
- [59] Yu K.R., Hijikata T., Lin Z.X., Sweeney H.L., Englander S.W., Holtzer M.: Truncated desmin in PtK2 cells induces desmin-vimentin-cytokeratin coprecipitation, involution of intermediate filament networks, and nuclear fragmentation: A model for many degenerative diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994; 91: 2497–2501
- [60] Zhang W., Woohan S., Mc Keel D.W., Goate A., Wu J.Y.: Interaction of presenilins with the filamin family of actin-binding proteins. *J. Neurosci.*, 1998; 18: 914–922

