

УДК 576;616-092.18

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ АКТИН В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Обзор

© 2017 Н.П. Судаков^{1,2,3,4}, И.В. Клименков^{3,4}, В.А. Бывальцев¹,
С.Б. Никифоров¹, Ю.М. Константинов^{3,5*}

¹ Иркутский научный центр хирургии и травматологии,
664003 Иркутск, Россия; электронная почта: npsudakov@rambler.ru

² Иркутский научный центр СО РАН, 664033 Иркутск, Россия

³ Иркутский государственный университет, 664003 Иркутск,
Россия; электронная почта: yikon@sifibr.irk.ru

⁴ Лимнологический институт СО РАН,
664033 Иркутск, Россия

⁵ Сибирский институт физиологии и биохимии растений
СО РАН, 664033 Иркутск, Россия

Поступила в редакцию 29.06.16

После доработки 25.07.16

В соответствии с современными представлениями актин в состоянии выходить во внеклеточную среду, где он: 1) может оставаться связанным с поверхностью клеток, 2) взаимодействовать с внеклеточным матриксом или 3) поступать в системную циркуляцию. Обсуждается текущее состояние исследований роли данного белка в развитии патологических процессов: его непосредственные токсические эффекты и участие в ауто-иммунных процессах в качестве аутоантигена. Охарактеризована система клиренса внеклеточного актина и ее участие в защите от негативного воздействия внеклеточного актина. Рассмотрены возможности определения содержания свободно циркулирующего актина, антител к нему и компонентов системы его клиренса в качестве прогностических биомаркеров различных заболеваний. Проанализированы экспериментальные подходы к защите организма от избыточных количеств свободно циркулирующего F-актина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: актин, молекулярные паттерны риска, гельзолин, Gc-глобулин, антитела к актину, патологические процессы, биомаркеры.

Актин — наиболее распространенный белок в клетках эукариот [1]. Данный белок существует в мономерной (G-актин) и полимеризованной форме (F-актин) и является главным компонентом системы актиновых микрофиламентов — самой динамичной и пластичной части цитоскелета [2]. У млекопитающих известно несколько изоформ актина: α -актин, к которому относятся отдельные формы, специфичные для клеток скелетных и гладких мышц и кардиомиоцитов, γ -актин гладкомышечных клеток, а также убиквитарные изоформы β - и γ -актина, встречающиеся в цитозоле всех клеток [3].

Система актиновых микрофиламентов отвечает за форму [4, 5] и подвижность клеток [6, 7], обеспечивает их взаимодействие друг с другом

[8], компонентами внеклеточного матрикса [9] и различными искусственными подложками в условиях *in vitro* [10]. Актиновый цитоскелет выполняет важные функции в везикулярном транспорте, компартментализации клеток, распределении в них макромолекул [11]. Реорганизация актинового цитоскелета и экспрессия различных изоформ актина тесно связаны с процессами дифференцировки и деления клеток [11, 12]. Важная и достаточно неоднозначная роль актинового скелета продемонстрирована при реализации различных этапов программированной гибели клетки (ПГК) [13–17]. В некоторых случаях система актиновых микрофиламентов играет в этом процессе ведущую роль, что позволяет классифицировать такую форму ПГК как актин-опосредуемый апоптоз [18]. Установлено, что актин также находится в ядре клеток, где он принимает участие в ремоделировании хроматина в процессе транскрипции с помощью РНК-полимераз I, II и III, а также в процессинге мРНК [19].

Принятые сокращения: ПГК — программированная гибель клеток; DAMPs (danger associated molecular patterns) — молекулярные паттерны риска; Ig — иммуноглобулины.

* Адресат для корреспонденции.

Актиновый цитоскелет, помимо выполнения вышеперечисленных фундаментальных функций в жизнедеятельности клетки, оказывает значительное влияние на развитие многих заболеваний. В частности, система актиновых микрофиламентов принимает участие в онкологических процессах (трансформации клеток, инвазии и метастазировании) [20–22], а также формировании фиброзных изменений ткани [23, 24]. Установлено, что ряд внутриклеточных паразитов (бактерии, вирусы) использует актиновый скелет клетки для обеспечения своей жизнедеятельности [25].

Важной особенностью актина является то, что данный белок может присутствовать и во внеклеточной среде организма. Он может обнаруживаться связанным с наружной поверхностью клетки [26], находиться во внеклеточном матриксе [27] или в системной циркуляции: крови, лимфе и ликворе [28–30]. Локализация актина во внеклеточном пространстве ставит перед исследователями целый ряд вопросов, ответы на которые могут иметь ключевое значение для решения актуальных на сегодняшний день проблем клеточной биологии и медицины. Настоящий обзор посвящен анализу состояния исследований роли внеклеточного актина в различных физиологических и патологических процессах.

АКТИН НА ПОВЕРХНОСТИ КЛЕТОК И ВО ВНЕКЛЕТОЧНОМ МАТРИКСЕ

Вопрос о механизмах появления актина во внеклеточной среде в настоящее время остается недостаточно изученным. Наиболее понятный из них состоит в высвобождении данного белка при нарушении целостности клеток [31, 32]. В этом контексте F-актин относят к так называемым «молекулярным паттернам риска» — DAMPs (danger associated molecular patterns) — внутриклеточным макромолекулам, секретируемым, высвобождаемым или экспонируемым на поверхности клеток при их гибели, повреждении или стрессировании [33, 34]. Помимо F-актина к DAMPs относят Bcl-2, кальретикулин, циклофилин А, белки теплового шока, гистоны, HMGB1, HMGN1, митохондриальную ДНК, распознаваемые иммунной системой как адъюванты или «сигналы тревоги» после выхода из клетки [31].

Установлена возможность продукции G- и F-актина в составе экзосом фибробластов в состоянии механического стресса [35], позволяющая предположить, что последующее разрушение данных везикул также играет роль в формировании пула внеклеточного актина. В особен-

ности это актуально для соединительных тканей с обширным и плотным внеклеточным матриксом (например, хрящевой), где утилизации экзосом, погибших клеток и их фрагментов практически не происходит из-за затрудненного доступа фагоцитов [36, 37].

Достоверно установлена возможность высвобождения актина из жизнеспособных неповрежденных клеток [38]. При этом данный белок может оставаться связанным с внешней поверхностью плазматической мембраны или выходить во внеклеточную среду. Сегодня механизм этого феномена остается загадкой [39], т.к. данный белок не содержит в своей структуре сигнального пептида для переноса через мембрану или трансмембранного домена [40]. Тем не менее, нельзя исключать наличия других, более сложных способов появления актина на поверхности клеток. В качестве примера можно привести механизмы импорта и экспорта актина через оболочку ядра. Молекула актина не имеет сигнальных последовательностей для транспорта в ядро, но он переносится в комплексе с кофилином, содержащим соответствующий пептид [41]. Выход из ядра определяется двумя сигналами (leucine-rich nuclear export signals) для экспорта, опосредуемого экспортином-1. Актин также может переноситься в цитозоль экспортином-6 в комплексе с профилином [42, 43]. Несмотря на то что транспорт через ядерную оболочку, осуществляемый посредством ядерных пор, сложно сопоставить с транспортом через плазматическую мембрану, можно допустить существование механизмов транспорта актина в комплексе с другими белками, выполняющими функцию переносчиков. В качестве кандидатов на роль транспортеров актина можно рассматривать актинсвязывающие белки, которые обнаруживаются на поверхности клеток [44], например, гельзолин, способный проходить через мембрану благодаря наличию специального сигнального пептида [45]. В целом вопрос о том, какие механизмы могут быть задействованы в процессе переноса актина через плазматическую мембрану, остается открытым и, безусловно, требует дальнейших исследований.

Как упомянуто выше, молекулы внеклеточного актина могут находиться на поверхности клеток [26, 46], но такая локализация обнаруживается и для других, также не характерных для клеточной поверхности белков [38]. Так, выявлена экспрессия белка теплового шока HSP70 на поверхности клеток эндотелия после их инкубации с окисленными липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) [47]. Такая «неканоническая» локализация установлена и для других компонентов системы актиновых микрофила-

ментов, являющихся актинсвязывающими белками, например, филамина А, обнаруженного на поверхности клеток нейробластомы и других линий клеток человека [48]. Авторы исследования предполагают, что при этом С-конец филамина А экспонирован на поверхности клеток, а N-конец локализован в цитоплазме и связан с активным цитоскелетом. Благодаря наличию RGD-последовательности на С-конце данный белок может принимать участие во взаимодействии с внеклеточным матриксом [48]. На внешней стороне плазматической мембраны активированных фактором роста фибробластов-2 (FGF-2) эндотелиоцитов обнаружен тропомиозин, являющийся рецептором для антиангиогенных пептидов, который подобно актину не имеет трансмембранного домена [44]. Как оказалось, локализация на поверхности клеток характерна и для белков системы микротрубочек, например, существуют данные об экспозиции тубулина на поверхности лимфоцитов линии CCRF-CEM [49]. С какими процессами жизнедеятельности клетки может быть связана такая неканоническая локализация указанных белков, остается пока неясным.

Благодаря использованию методов иммунофлуоресцентной и иммуноэлектронной микроскопии установлено наличие актина на поверхности плазматической мембраны эндотелиоцитов различной локализации (гладкомышечный α -актин на поверхности артериальных эндотелиоцитов из легких коровы — CPAE [46]), В-лимфоцитов и в значительно меньшей степени Т-лимфоцитов [50], сперматозоидов [51], тромбоцитов [52]. Однако из результатов цитируемых работ [50–52] остается неясным, в какой форме (G или F) актин присутствует на поверхности этих клеток. Можно предположить, что актин на клеточной поверхности находится преимущественно в мономерной форме. В таком виде он не вызывает активного иммунного ответа, т.к. именно F-актин является представителем DAMPs, и к нему формируются антитела при аутоиммунных процессах. Если это предположение найдет экспериментальное подтверждение, в дальнейшем можно будет ставить вопрос о поиске путей предотвращения полимеризации актина на поверхности клеток. Так, известно, что в цитозоле спонтанному образованию активных микрофиламентов препятствуют различные белки, связывающие G-актин [17]. Дальнейшие исследования в этом направлении должны прояснить, можно ли каким-либо образом использовать эти связывающие G-актин белки для ингибирования полимеризации актина на поверхности клеток. Наличие F-актина достаточно четко продемонстрировано на поверх-

ности головки сперматозоидов [51]. При этом ткани семенников защищены от контакта с компонентами иммунной системы гематотестикулярным барьером [53], что исключает возможность иммунизации по отношению к F-актину. Обнаружено также присутствие актина в составе внеклеточного матрикса миоэпителиальной и гломерулярной мезангии почки [27]. Методом иммуноэлектронной микроскопии установлено, что актин присутствует во внеклеточном матриксе гладкомышечных клеток, локализуясь во внутренней эластической мембране среди фибронектиновых и эластиновых волокон, а также между гладкомышечными клетками. Авторы этого исследования предполагают участие внеклеточного актина во взаимодействиях гладкомышечных клеток: их контактах и взаимном скольжении при сокращении и расслаблении ткани [27]. Показано присутствие актина в составе внеклеточного матрикса аорты [54], в стенках артерий, артериол и капилляров [27]. Кроме того, установлен факт высвобождения с поверхности мышечных клеток (культура, полученная из куриных эмбрионов) комплексов, состоящих преимущественно из β - и γ -актина и в меньшей степени из α -актина и α -актинина [55, 56].

Значительный научно-практический интерес представляют функции актина, ассоциированного с клеточной поверхностью и внеклеточным матриксом. Установлено, что связанный с внешней поверхностью плазматической мембраны актин может принимать участие в различных физиологических и патологических процессах. Показано, что мембранно-связанный актин служит сайтом связывания для плазминогена [40, 57], что имеет большое значение для различных процессов, ассоциированных с функциями пламина. Гладкомышечный α -актин, связанный с поверхностью эндотелиоцитов, является рецептором для ангиогенина [58, 59] и индуктором ангиогенеза [40]. При этом комплекс актина с ангиогенином, подобно актину, может способствовать генерации пламина за счет тканевого активатора плазминогена (tPA, tissue plasminogen activator). Данный комплекс, в отличие от актина, не ингибирует активность пламина [60], за счет чего ангиогенин способствует деградации внеклеточного матрикса, что позволяет эндотелиоцитам проходить через базальную мембрану и мигрировать при ангиогенезе [61]. Механизмы активации плазминогена могут принимать участие и в патологических процессах. Так, при раке молочной железы, сверхэкспрессия компонентов каскада активации плазминогена (урокиназа) приводит к формированию большого количества пламина на поверхности клеток опухоли, спо-

способствуя повышенной метастатической активности данных клеток, что обуславливает неблагоприятный прогноз при этом заболевании. В качестве одного из важных событий в данном процессе рассматривается связывание плазминогена с актином [62]. Показано, что β -актин, экспрессируемый на поверхности ряда опухолевых клеток (PC-3, HT1080, MDA-MB231), может способствовать образованию из плазмина ангиостатина 4.5 [39, 63], являющегося ингибитором пролиферации, миграции эндотелиоцитов и активатором их программированной гибели [64, 65]. Данный механизм, опосредуемый β -актином, может ограничивать прогрессирование опухолевого процесса, поэтому экспрессия β -актина на поверхности опухолевых клеток рассматривается как перспективный прогностический фактор [63]. Установлено, что актин, экспрессируемый на поверхности эндотелиальных клеток, может взаимодействовать с липопротеином (а), конкурирующим с плазминогеном за связывание с актином, что может способствовать снижению продукции плазмина и ослаблять интенсивность фибринолиза [40]. На поверхности катехоламинэргических клеток γ - и β -актин, взаимодействуя с плазминогеном и стимулируя процесс образования из него плазмина, способствуют модуляции высвобождения нейротрансмиттеров [26].

В связи с функциональной значимостью мембранно-связанного актина интересным является факт существования к нему естественных антител. К ним относят аутореактивные антитела, обладающие низкой аффинностью к антигену и выполняющие регуляторную роль в отличие от высокоаффинных антител, продуцируемых при различных патологических процессах [66]. Так, у естественных антител к эндотелиоцитам практически здоровых людей выявлена специфичность по отношению к компонентам цитоскелета: β -актину, виментину, α -тубулину. Предполагается, что данные антитела оказывают противовоспалительный и антитромботический эффект [67].

Интересно, что количество актина на поверхности клетки взаимосвязано с ее функциональной активностью: в различных условиях его содержание изменяется [68]. Так, экспрессия связанного с поверхностью актина клетками лимфобластоидной линии LA350 увеличивается при синтезе ДНК и достигает максимального уровня в промежутке G_1 /ранняя S-фаза клеточного цикла. Авторы предполагают, что внеклеточный актин, экспонируемый на поверхности лимфоцитов, взаимодействует с естественным пулом антител к актину, что может быть одним из механизмов регуляции иммунных процессов [69].

Экспозиция F-актина на поверхности головки сперматозоидов (в особенности на экваториальном сегменте и акросоме) ассоциирована с приобретением ими способности проникать в яйцеклетку [51, 70]. Предполагается, что полимеризация актина происходит на поверхности созревающих сперматозоидов и является критической для реализации данного процесса [71]. Актин экспонируется на поверхности тромбоцитов после активации у них секреции тромбина [72, 73]. Таким образом, экспрессия актина на поверхности клеток и его активность регулируются с помощью различных внутриклеточных и внеклеточных механизмов, что подчеркивает важность его функций именно в данной локализации.

Способность актина к самосборке в микрофиламенты во внеклеточной среде подтверждается результатами исследований *in vivo* [74]. Методом лазерной конфокальной микроскопии препаратов пульпозного ядра межпозвоночного диска, окрашенных на актиновые микрофиламенты фаллоидином—FITC, показано наличие агрегатов F-актина во внеклеточном матриксе данной ткани при дискогенной дорсопатии (LIV-LV) (Sudakov, N.P., Klimenkov, I.V., Byvaltsev, V.A., Nikiforov, S.B., Goldberg, O.A., Kalinin, A.A., Bardanova, L.A., and Belykh, E., неопубликованные данные). Исследованные депозиты состояли из преимущественно радиально ориентированных актиновых микрофиламентов и были в несколько раз крупнее хондроцитов и инфильтрирующих зону некроза нейтрофилов. Таким образом, представляется важным изучение возможного участия внеклеточного F-актина в дегенеративных процессах соединительной ткани в качестве DAMP и потенциального аутоантигена. В этой связи особый интерес представляет вопрос о природе центров нуклеации актиновых агрегатов во внеклеточном матриксе: всегда ли происходит данный процесс спонтанно, или же G-актин также способен полимеризоваться, взаимодействуя с компонентами внеклеточного вещества. Показано, что актин *in vitro* способен связываться с фибронектином [75], который можно рассматривать в качестве одного из потенциальных центров нуклеации при самосборке внеклеточного F-актина.

Таким образом, совершенно очевидно, что механизмы появления актина во внеклеточной среде на сегодняшний день охарактеризованы недостаточно. Вместе с тем из уже имеющихся данных следует, что разные изоформы актина, локализованные на внешней поверхности клеток и во внеклеточном матриксе, принимают участие в различных физиологических и патологических процессах. В связи с этим большое

значение приобретает детальное изучение функций данного белка и механизмов их регуляции.

АКТИН В СИСТЕМНОЙ ЦИРКУЛЯЦИИ И ДРУГИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

Установлено, что актин способен попадать в системную циркуляцию (кровь [76], ликвор [30] и лимфу [29]), а также в мочу [77] и бронхоальвеолярную жидкость [78]. Механизмом проникновения актина в данные внеклеточные среды может быть разрушение эндотелиоцитов или активная продукция ими актина [31, 32, 46], кроме того, не следует исключать и возможность прохождения данного белка через эндотелиальный барьер из окружающих тканей (через фенестры эндотелия, посредством транцитоза и размыкания плотных контактов) [79]. Продemonстрировано наличие α -актина в крови у пациентов с инфарктом миокарда, причем наибольшее количество данного белка выявлено при остром инфаркте передней стенки миокарда [80]. Показано также высвобождение α -актина в системную циркуляцию при стенокардии, при этом большие концентрации циркулирующего актина выявлены у пациентов с классом заболевания III В (по классификации Е. Браунвальда) [28]. Высокое содержание α -актина в сыворотке пациентов с неинсулинзависимым диабетом и нейропатией могут быть маркерами высокого риска развития острого инфаркта миокарда или стенокардии [76]. Выявлено, что α -изоформа актина, характерная для гладкомышечных клеток, высвобождается в плазму крови после обширного повреждения тканей тонкого кишечника у крыс с ишемией-реперфузией тонкого кишечника и пациентов с некротизирующим энтероколитом, что может быть использовано для диагностики повреждения кишечной мускулатуры [81]. В клинической практике показана взаимосвязь высвобождения актина в кровь с летальным эффектом при некрозе печени и септическом шоке [82–85].

Данные исследований *in vitro* и *in vivo* характеризуют свободно циркулирующий актин не только как маркер повреждений клеток. Высвобождение в системную циркуляцию F-актина может непосредственно обладать летальным эффектом. Так, после внутривенной инъекции G-актина крысам, происходила внутрисосудистая самосборка актиновых микрофиламентов, что влекло за собой формирование микротромбов и повреждение эндотелия [74]. Данные других исследователей проясняют механизмы событий, описанных в этой работе. Так, продемон-

стрирована активация тромбообразования при формировании актиновых микрофиламентов в кровотоке [84]. В отличие от G-актина, F-актин способен активировать агрегацию тромбоцитов за счет связанного с ним ADP [86, 87]. Выявлена возможность непосредственного взаимодействия F-актина с фибрином (но не с фибриногеном) [88]. При этом включение актиновых микрофиламентов в фибриновый сгусток затрудняет процесс его лизиса за счет связывания плазмина и ингибирования его активности [89]. Предполагается также, что актиновые микрофиламенты непосредственно могут изменять характеристики потока крови в сосудах и даже приводить к обструкции малых сосудов [85]. Установлено, что введение в культуральную среду G-актина или содержащей актин сыворотки пациентов с респираторным дистресс-синдромом оказывает токсический эффект на эндотелиоциты из легочной артерии барана: клетки гибнут по механизму некроза. При этом добавление в культуру гельзолина оказывает защитный эффект [90]. На модели мезангиального пролиферативного гломерулонефрита крыс линии «Вистар» продемонстрировано, что внутривенное введение G-актина индуцирует большее количество микроаневризм и персистентный лизис мезангия. Авторы предполагают, что такой эффект экзогенного актина обусловлен конкуренцией свободно-циркулирующего актина за связывание ангиогенина с актином на поверхности эндотелиоцитов и, таким образом, ингибированием восстановления капилляров [91].

Негативные эффекты актина в системной циркуляции определяют необходимость его выведения из данной среды. Известно, что в плазме крови существует система секвестрации и клиренса (выведения из системной циркуляции, от англ. clearance – очищение, устранение) внеклеточного актина, представленная гельзолином и Gc-глобулином (от англ. Gc-globulin: group-specific component), называемого еще витамин D-связывающим белком [92, 93]. При этом гельзолин осуществляет деполимеризацию актина, а Gc-глобулин захватывает момеры актина и ускоряет его выведение из системной циркуляции [82]. Изучена кинетика выведения из организма циркулирующего G- и F-актина, при этом показано, что нефрэктомия не оказывает существенного влияния на клиренс Gc-глобулина или актина [94, 95]. Основную роль в данном процессе играют клетки печени: G-актин, преимущественно в комплексе с Gc-глобулином, захватывается клетками Купфера, а F-актин – эндотелиальными клетками синусоид печени [96]. При этом клиренс комплексов актин–Gc-глобулин протекает намного быстрее, чем на-

тивного Gc-глобулина [94, 95]. Недостаточность функционирования системы утилизации актина приводит к избыточному формированию F-актина, оказывающего охарактеризованное ранее негативное воздействие на клетки и компоненты внеклеточной среды [85].

Интересным является вопрос о механизмах снижения уровня гельзолина в системной циркуляции, предполагаемой причиной которого может служить как возрастание содержания внеклеточного актина [29], так и модуляция уровня гельзолина под влиянием различных воспалительных медиаторов [97].

Изучены эффекты внутривенных инъекций G-актина мышам с нокаутом гена Gc-глобулина — *DBP null*^(-/-) в сравнении с мышами дикого типа (*DBP*^(+/+)), у которых развивалась более тяжелая форма острого воспаления легких [98]. Авторами этой же работы показано, что в условиях *in vitro* очищенные комплексы актин—Gc-глобулин индуцировали повреждение и гибель культивируемых эндотелиальных клеток из микрососудов легких и из пупочной вены человека. Заслуживает внимания тот факт, что клетки, инкубируемые с комплексами актин—Gc-глобулин, проявляли значительное снижение жизнеспособности уже через 4 ч, но данный эффект был обратим, если далее клетки культивировали в свежей среде в течение 24 ч [98].

Исследования показывают, что при остром повреждении легких во внеклеточное пространство высвобождаются значительные количества актина, и циркулирующие комплексы актин-гельзолин могут быть выявлены в периферической крови [99]. Пациентам отделений интенсивной терапии со сниженным уровнем гельзолина плазмы крови требуется более длительная искусственная вентиляция легких и срок госпитализации в целом, а также для них характерна более высокая вероятность развития летального исхода. Повышение уровня данного белка в крови наблюдается при улучшении состояния больных [100]. Показано, что у пациентов, находящихся на гемодиализе, низкая концентрация гельзолина ассоциирована с развитием системного воспаления [101], а также с более высоким риском смертности в течение первого года наблюдения [102]. Содержание гельзолина понижается после инсульта, его концентрация уменьшается перед развитием мультиорганной недостаточности [97]. Обнаружено, что снижение уровня гельзолина в крови через незначительный период времени после трансплантации стволовых кроветворных клеток может служить предиктором развития идиопатической пневмонии [103].

Установлено, что содержание Gc-глобулина в крови снижено у пациентов с фульминантным

некрозом печени, в особенности у невыживших [104], при этом концентрация комплексов Gc-глобулин—актин в крови существенно возрастает [94, 95, 105]. Понижение уровня Gc-глобулина в сыворотке ассоциировано также с неблагоприятным исходом при острой печеночной недостаточности [106]. Сывороточная концентрация данного белка снижается и у хомячков в модели повреждения печени ацетиминофеном [107]. Истощение пула Gc-глобулина при острых повреждениях печени, по всей видимости, связано с тем, что гепатоциты являются преимущественными продуцентами данного белка в организме [74].

Достоверно известно, что содержание циркулирующего Gc-глобулина немедленно понижается после тяжелых травм [108]. Низкая концентрация гельзолина ассоциирована с высоким риском смертности у пациентов в критическом состоянии при травмах и ожогах [29].

Гипогельзолинемия наблюдается у пациентов с различной активностью острого или хронического воспалительного процесса: при сепсисе, ревматоидном артрите, рассеянном склерозе [109]. Снижение концентрации гельзолина в крови установлено и на модели рассеянного склероза — экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите мышей [110].

Уменьшение уровня гельзолина плазмы обнаружено при сепсисе у человека и на животных моделях, причем степень понижения его концентрации коррелирует с риском смертности [83]. Содержание Gc-глобулина значительно снижено в сыворотке пациентов при септическом шоке, но процент циркулирующего Gc-глобулина в комплексе с актином при этом существенно возрастает, и концентрация данных комплексов четко коррелирует с тяжестью заболевания и смертностью [111]. Высвобождение в системную циркуляцию актина и недостаточность системы его выведения ассоциирована с развитием осложнений при сепсисе и органной недостаточности, в частности, дыхательной недостаточности и тромбоцитопении [108].

Заслуживающими пристального внимания исследователей являются факты взаимодействия компонентов системы клиренса актина с различными липидами — медиаторами воспаления. Показано, что Gc-глобулин может связывать арахидоновую кислоту, которая служит субстратом для генерации эйкозаноидов при септическом шоке, однако при комплексообразовании с актином это взаимодействие нарушается [111]. Гельзолин также может принимать участие в воспалительном ответе, оказывая иммуномодулирующее действие за счет связывания провоспалительных липидов: лизофосфа-

тидной кислоты, сфингозин-1-фосфата и фосфоинозитидов [29, 109, 112, 113]. Кроме того, данный белок способен связывать фактор активации тромбоцитов [114] и бактериальные липополисахариды [115]. Тем не менее, существует и обратная сторона данного феномена: снижение у гельзолина способности деполимеризовать F-актин при связывании сфингозин-1-фосфата [109] и липотейхоевой кислоты (одного из липополисахаридов грамотрицательных бактерий) [116]. В целом, взаимодействие компонентов системы клиренса актина с липидами — медиаторами воспаления — является еще одной гранью патологических эффектов актина, попадающего в системную циркуляцию. По всей видимости, образование комплексов Gc-глобулина и гельзолина с актином может нарушать иммуномодуляторные эффекты этой системы за счет снижения ее способности секвестрировать эти биологически активные липиды [29].

Выявлено наличие актина и гельзолина в лимфе из сосудов брыжейки крыс линии Sprague Dawley в концентрациях, сопоставимых с плазмой крови. Уровень гельзолина значительно снижается в лимфе сосудов брыжейки при геморрагическом шоке, что предположительно может приводить к повышению биологической активности провоспалительных липидов, которые принимают участие в запуске механизмов повреждения капилляров легких и других органов [29].

Свободно циркулирующий актин и компоненты системы его клиренса обнаружены и в цереброспинальной жидкости. Например, у пациентов с нейродегенеративными процессами (рассеянный склероз [30], болезнь Альцгеймера [117]) показан высокий уровень актина в ликворе, динамика которого коррелирует с прогрессированием заболевания [118]. В свою очередь, концентрация гельзолина в цереброспинальной жидкости значительно снижена при различных неврологических заболеваниях, включая рассеянный склероз [119, 120]. При японском энцефалите выявлено существенное возрастание уровня цитоплазматического актина и Gc-глобулина в ликворе, что по предположению авторов является следствием нарушения целостности гематоэнцефалического барьера [121]. Концентрация гельзолина в ликворе значительно снижена при эпилепсии [122]. Показано, что гельзолин способен связывать белок β -амилоида в ликворе пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера [123]. Важно отметить, что при этом гельзолин может не только ингибировать формирование фибрилл из данного белка, но и обладает лизирующей активностью по отношению к β -амилоиду [124]. Можно предположить, что

ранее обсуждаемое возрастание актина в ликворе при болезни Альцгеймера [117] приведет к ослаблению данного защитного эффекта гельзолина и, как следствие, будет способствовать прогрессированию нейродегенеративного процесса.

Проведено исследование влияния провоспалительных цитокинов на состав протеома секрета бронхиального эпителия *in vitro*, что позволило выявить присутствие β - и γ -изоформ актина, актиноподобного белка 3 (Arp3) и гельзолина. Показано, что интерлейкин-4 индуцирует увеличение секреции во внеклеточную среду предшественника гельзолина, что может иметь большое значение для утилизации актиновых филаментов, формирующихся в бронхоальвеолярной жидкости из продуктов распада эпителиальных клеток при воспалительных процессах [78]. В ряде работ обнаружено повышенное содержание гельзолина в бронхоальвеолярном лаваже пациентов с астмой [125], а также присутствие актина в моче после ишемического воздействия на почечный трансплантат [77].

Защитный эффект системы деполимеризации F-актина и клиренса его мономеров предопределяет необходимость восстановления уровня ее компонентов в лечебных целях [83, 97, 101, 126]. Во многих исследованиях показано, что восстановление уровня гельзолина плазмы за счет введения рекомбинантного гельзолина снижает смертность у экспериментальных животных с моделями сепсиса [84, 102, 109], аутоиммунного энцефаломиелита [110], инсульта [100].

Таким образом, свободно циркулирующий актин может служить в качестве биомаркера повреждения различных тканей. Его полимеризованная форма оказывает множественное негативное влияние на организм, воздействуя как на клетки, так и на компоненты его внеклеточной среды. Возрастание уровня актина в системной циркуляции также может ослаблять дополнительные защитные эффекты системы его клиренса, не относящиеся к утилизации актина. В связи с этим система клиренса внеклеточного актина является перспективным объектом для разработки технологий защиты организма от летальных эффектов циркулирующих актиновых микрофиламентов.

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ АКТИН И АУТОИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ

Внеклеточный актин может участвовать в развитии различных патологий как индуктор аутоиммунного процесса [127]. Как упоминалось выше, F-актин относят к DAMPs [33] — внутри-

клеточным макромолекулам и их комплексам, способным при попадании во внеклеточную среду вызывать воспалительный ответ [31, 32]. Важным фактом, подтверждающим возможность участия внеклеточного F-актина в аутоиммунном процессе, является выявление на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов и дендритных клеток рецепторов DNCR-1 (CLEC9A), специфичных к F-актину [33, 128, 129].

Продемонстрирована возможность взаимодействия актина с компонентом системы комплемента C1q (complement component 1, q sub-component), позволившая авторам предположить, что актиновые микрофиламенты могут инициировать каскад комплемента за счет непосредственной (без участия антител) активации C1q [130].

Установлено, что Gc-глобулин принимает участие в активации макрофагов, стимулирует хемотаксис у моноцитов и нейтрофилов [131, 132], при этом комплексы актин–Gc-глобулин оказались не способными активировать комплемент или нейтрофилы *in vitro* [97].

Достаточно широко в научной литературе обсуждаются данные об антителах к актину и их участии в ряде патологических процессов: гепатитах, целиакии, атеросклерозе, остром отторжении трансплантата, остром коронарном синдроме, аутоиммунных заболеваниях почек [133–137].

Наибольшее количество исследований в данном направлении посвящено аутоиммунному гепатиту I типа [138, 139]. Наличие в крови иммуноглобулинов, специфичных к F-актину, с одной стороны, рассматривается в качестве важного диагностического критерия данного заболевания [140, 141], а с другой — является предиктором неблагоприятного исхода [142]. Установлено, что высокие титры антител к актину ассоциированы с активностью гепатита [143]. Наличие антител к актину при аутоиммунном гепатите ассоциировано с меньшей эффективностью терапии кортикостероидами у пациентов [144]. Высокие титры антител к F-актину в сыворотке выявлены и у пациентов с гепатитом C, при этом они отражают более активный аутоиммунный процесс в ткани печени [145]. Показано также формирование антител к актину и при гепатите, индуцированном клометацином [146].

Известно, что актин как аутоантиген может индуцировать Th1 клеточный иммунный ответ у пациентов с атеросклерозом и, таким образом, принимать участие в развитии системного воспаления при данном заболевании [147]. Уровень антител к актину положительно коррелирует с толщиной интимы-медии и адвентиции сонных артерий при атеросклерозе [148].

Выявлены IgG к актину и миозину при остром коронарном синдроме, причем их продукция была ассоциирована с выраженностью повреждения сердечной мышцы [137]. Описан аутоиммунный ответ на тропонин I, тропомиозин и актин при дилатационной кардиомиопатии — одном из основных осложнений мышечной дистрофии Эмери–Дрейфуса [149].

Формирование в крови пациентов IgG к компонентам цитоскелета эндотелия: актину, виментину, тубулину и кератину ассоциировано с острым отторжением трансплантированного сердца [135]. При этом у обследованных пациентов не регистрировали антител к HLA-антигенам трансплантата, которые считаются ведущим и наиболее распространенным фактором в механизмах его гуморального отторжения [150] и обязательно диагностируются на предтрансплантационном этапе [151]. В случае присутствия антител к цитоскелету эндотелия в крови реципиента еще до трансплантации отторжение трансплантата происходило в ранний посттрансплантационный период [135].

Наличие IgA к актину при целиакии тесно связано с атрофией ворсинок тонкого кишечника [152]. По этой причине высокие концентрации данных антител являются маркером выраженности повреждения слизистой оболочки тонкого кишечника и атрофии ворсинок [153, 154].

Появляются данные о формировании иммунного ответа на актин и при других заболеваниях. Среди IgA сыворотки крови пациентов, страдающих нефропатией, были выявлены антитела, связывающие актин [155]. Обнаружены в крови IgM к актину и при идиопатическом нефротическом синдроме [136], а также антитела к β -актину у пациентов с аутоиммунными заболеваниями внутреннего уха (болезнь Меньера, внезапная глухота, быстро прогрессирующая сенсонейральная потеря слуха, отосклероз) [156]. При аутоиммунной нейтропении, гранулематозе Вегенера и микроскопическом полиангиите в крови пациентов формируются антитела к нейтрофилам, одним из аутоантигенов которых является актин [139, 157]. Кроме того, показана возможность формирования антител к актину при боковом амиотрофическом склерозе [158].

В целом, имеющиеся на сегодня данные убедительно свидетельствуют в пользу представлений о том, что внеклеточный F-актин оказывает не только непосредственное токсическое воздействие на клетки, негативно влияет на систему гемостаза, ослабляет противовоспалительные свойства компонентов системы его клиренса, но и принимает также активное участие в

развитии аутоиммунных процессов в качестве одного из аутоантигенов. Формируемые при этом антитела к актину могут быть использованы как прогностические биомаркеры различных патологических процессов.

Анализ многочисленных исследований биологической роли актина в жизни клетки и всего организма показывает, что функции актина не ограничиваются его фундаментальной ролью только в качестве компонента клеточного цитоскелета. За счет различных механизмов, ряд которых еще предстоит установить, данный белок способен выходить во внеклеточную среду, где он: 1) может оставаться связанным с поверхностью клеток, 2) связываться с внеклеточным матриксом или 3) поступать в системную циркуляцию. Находясь в комплексе с поверхностью клетки, актин является сайтом связывания плазминогена, чем определяется его важная и достаточно неоднозначная роль в регуляции ангиогенеза, модуляции высвобождения нейротрансмиттеров. Можно предполагать, что нарушение данных функций внеклеточного актина, связанное с изменением уровня экспрессии его на поверхности клеток, служит причиной развития и/или осложнения течения определенных патологий. Особую роль в развитии достаточно широкого спектра заболеваний играет F-актин,

непосредственно высвобождаемый в системную циркуляцию или формируемый там за счет самосборки из G-актина. Актиновые микрофиламенты способны оказывать негативное влияние как на клетки тканей и органов, так и на компоненты внеклеточной среды (индукция гибели эндотелиоцитов, активация тромбогенеза и ингибирование фибринолиза, изменение реологических свойств крови, ослабление способности системы клиренса актина секвестрировать медиаторы воспаления), что может приводить к летальному исходу заболевания. Являясь представителем DAMPs, F-актин способен индуцировать аутоиммунный ответ, что служит еще одним механизмом его участия в различных патологических процессах. Дальнейшие исследования закономерностей появления внеклеточного актина, его роли в физиологических и патологических процессах помимо фундаментального значения, несомненно, будут способствовать развитию оригинальных технологий диагностики, профилактики и лечения многих социально-значимых заболеваний.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 15-15-30037).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Spudich, J.A. (1974) Biochemical and structural studies of actomyosin-like proteins from non-muscle cells. II. Purification, properties, and membrane association of actin from amoebae of *Dictyostelium discoideum*, *J. Biol. Chem.*, **249**, 6013–6020.
2. Wettero, J., Askendal, A., Tengvall, P., and Bengtsson, T. (2003) Interactions between surface-bound actin and complement, platelets, and neutrophils, *J. Biomed. Mater. Res.*, **66**, 162–175.
3. Khaitlina, S.Yu. (2007) Mechanisms of spatial segregation of actin isoforms, *Tsitologiya*, **49**, 345–354.
4. Levina, E.M., Kharitonova, M.A., Rovensky, Y.A., and Vasiliev, J.M. (2001) Cytoskeletal control of fibroblast length: experiments with linear strips of substrate, *J. Cell Sci.*, **114**, 4335–4341.
5. Gelfand, V.I., Glushankova, N.A., Ivanova, O.Yu., Mittelman, L.A., Pletushkina, O.Yu., Vasiliev, J.M., and Gelfand, I.M. (1985) Polarization of cytoplasmic fragments microscopically detached from mouse fibroblasts, *Cell Biol. Int. Rep.*, **9**, 883–892.
6. Sellers, J.R., Spudich, J.A., and Sheetz, M.P. (1985) Light chain phosphorylation regulates the movement of smooth muscle myosin on actin filaments, *J. Cell Biol.*, **101**, 1897–1902.
7. Miyairi, M., Watanabe, S., and Phillips, M.J. (1985) Cell motility of fetal hepatocytes in short-term culture, *Pediatr. Res.*, **19**, 1225–1229.
8. Gloushankova, N.A., Krendel, M.F., Alieva, N.O., Bonder, E.M., Feder, H.H., Vasiliev, J.M., and Gelfand, I.M. (1998) Dynamics of contacts between lamellae of fibroblasts: essential role of the actin cytoskeleton, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 4362–4367.
9. Singer, I.I., Kawka, D.W., Kazazis, D.M., and Clark, R.A. (1984) *In vivo* co-distribution of fibronectin and actin fibers in granulation tissue: immunofluorescence and electron microscope studies of the fibronexus at the myofibroblast surface, *J. Cell Biol.*, **98**, 2091–2106.
10. Rovensky, Y.A., Domnina, L.V., Ivanova, O.Y., and Vasiliev, J.M. (1999) Locomotory behaviour of epitheliocytes and fibroblasts on metallic grids, *J. Cell Sci.*, **112**, 1273–1282.
11. Kunze, D., and Rustow, B. (1993) Pathobiochemical aspects of cytoskeleton components. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, **31**, 477–489.
12. Popova, E.N., Pletushkina, O.Y., Dugina, V.B., Domnina, L.V., Ivanova, O.Y., Izyumov, D.S., Skulachev, V.P., and Chernyak, B.V. (2010) Scavenging of reactive oxygen species in mitochondria induces myofibroblast differentiation, *Antioxid. Redox Signal.*, **13**, 1297–1307.
13. Suarez-Huerta, N., Mosselmans, R., Dumont, J.E., and Robaye, B. (2000) Actin depolymerization and polymerization are required during apoptosis in endothelial cells, *J. Cell Physiol.*, **184**, 239–245.
14. Domnina, L.V., Ivanova, O.Y., Pletushkina, O.Y., Fetisova, E.K., Chernyak, B.V., Skulachev, V.P., and

- Vasiliev, J.M. (2004) Marginal blebbing during the early stages of TNF-induced apoptosis indicates alteration in actomyosin contractility, *Cell Biol. Int.*, **28**, 471–475.
15. Domnina, L.V., Ivanova, O.Y., Cherniak, B.V., Skulachev, V.P., and Vasiliev, J.M. (2002) Effects of the inhibitors of dynamics of cytoskeletal structures on the development of apoptosis induced by the tumor necrosis factor, *Biochemistry (Moscow)*, **67**, 737–746.
16. Rubtsova, S.N., Kondratov, R.V., Kopnin, P.B., Chumakov, P.M., Kopnin, B.P., and Vasiliev, J.M. (1998) Disruption of actin microfilaments by cytochalasin D leads to activation of p53, *FEBS Lett.*, **430**, 353–357.
17. Smethurst, D.G., Dawes, I.W., and Gourlay, C.W. (2014) Actin – a biosensor that determines cell fate in yeasts, *FEMS Yeast Res.*, **14**, 89–95.
18. Gourlay, C.W., and Ayscough, K.R. (2006) Actin-induced hyperactivation of the Ras signaling pathway leads to apoptosis in *Saccharomyces cerevisiae*, *Mol. Cell Biol.*, **26**, 6487–6501.
19. Falahzadeh, K., Banaei-Esfahani, A., and Shahhoseini, M. (2015) The potential roles of actin in the nucleus, *Cell J.*, **17**, 7–14.
20. Pokorna, E., Jordan, P.W., O'Neill, C.H., Zicha, D., Gilbert, C.S., and Vesely, P. (1994) Actin cytoskeleton and motility in rat sarcoma cell populations with different metastatic potential, *Cell Motil. Cytoskeleton*, **28**, 25–33.
21. Verschuere, H., Van der Taelen, I., Dewit, J., De Braekeleer, J., and De Baetselier, P. (1994) Metastatic competence of BW5147 T-lymphoma cell lines is correlated with *in vitro* invasiveness, motility and F-actin content, *J. Leukoc. Biol.*, **55**, 552–556.
22. Shimokawa-Kuroki, R., Sadano, H., and Taniguchi, S. (1994) A variant actin (β m) reduces metastasis of mouse B16 melanoma, *Int. J. Cancer*, **56**, 689–697.
23. Friedman, S.L. (1993) Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies, *N. Engl. J. Med.*, **328**, 1828–1835.
24. Desmouliere, A., and Gabbiani, G. (1994) Modulation of fibroblastic cytoskeletal features during pathological situations: the role of extracellular matrix and cytokines, *Cell Motil. Cytoskeleton*, **29**, 195–203.
25. Janmey, P.A., and Chaponnier, C. (1995) Medical aspects of the actin cytoskeleton, *Curr. Opin. Cell Biol.*, **7**, 111–117.
26. Miles, L.A., Andronikos, N.M., Baik, N., and Parmer, R.J. (2006) Cell-surface actin binds plasminogen and modulates neurotransmitter release from catecholaminergic cells, *J. Neurosci.*, **26**, 13017–13024.
27. Accinni, L., Natali, P.G., Silvestrini, M., and De Martino, C. (1983) Actin in the extracellular matrix of smooth muscle cells. An immunoelectron microscopic study, *Connect. Tissue Res.*, **11**, 69–78.
28. Aranega, A.E., Reina, A., Velez, C., Alvarez, L., Melguizo, C., and Aranega, A. (1993) Circulating alpha-actin in angina pectoris, *J. Mol. Cell Cardiol.*, **25**, 15–22.
29. Jordan, J.R., Moore, E.E., Damle, S.S., Eckels, P., Johnson, J.L., Roach, J.P., Redzic, J.S., Hansen, K.C., and Banerjee, A. (2007) Gelsolin is depleted in post-shock mesenteric lymph, *J. Surg. Res.*, **143**, 130–135.
30. Teunissen, C.E., Dijkstra, C., and Polman, C. (2005) Biological markers in CSF and blood for axonal degeneration in multiple sclerosis, *Lancet Neurol.*, **4**, 32–41.
31. Krysko, D.V., Garg, A.D., Kaczmarek, A., Krysko, O., Agostinis, P., and Vandenabeele, P. (2012) Immunogenic cell death and DAMPs in cancer therapy, *Nat. Rev. Cancer*, **12**, 860–875.
32. Kaczmarek, A., Vandenabeele, P., and Krysko, D.V. (2013) Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance, *Immunity*, **38**, 209–223.
33. Ahrens, S., Zelenay, S., Sancho, D., Hanc, P., Kjek, S., Feest, C., Fletcher, G., Durkin, C., Postigo, A., Skehel, M., Batista, F., Thompson, B., Way, M., Reis e Sousa, C., and Schulz, O. (2012) F-actin is an evolutionarily conserved damage-associated molecular pattern recognized by DNGR-1, a receptor for dead cells, *Immunity*, **36**, 635–645.
34. Garg, A.D., Krysko, D.V., Vandenabeele, P., and Agostinis, P. (2011) DAMPs and PDT-mediated photo-oxidative stress: exploring the unknown, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **10**, 670–680.
35. Lee, T.L., Lin, Y.C., Mochitate, K., and Grinnell, F. (1993) Stress-relaxation of fibroblasts in collagen matrices triggers ectocytosis of plasma membrane vesicles containing actin, annexins II and VI, and beta1 integrin receptors, *J. Cell Sci.*, **105**, 167–177.
36. Polzer, K., Schett, G., and Zwerina, J. (2007) The lonely death: chondrocyte apoptosis in TNF-induced arthritis, *Autoimmunity*, **40**, 333–336.
37. Krysko, D.V., D'Herde, K., and Vandenabeele, P. (2006) Clearance of apoptotic and necrotic cells and its immunological consequences, *Apoptosis*, **11**, 1709–1726.
38. Smalheiser, N.R. (1996) Proteins in unexpected locations, *Mol. Biol. Cell*, **7**, 1003–1014.
39. Wang, H., Doll, J.A., Jiang, K., Cundiff, D.L., Czarnecki, J.S., Wilson, M., Ridge, K.M., and Soff, G.A. (2006) Differential binding of plasminogen, plasmin, and angio-statins to cell surface β -actin: implications for cancer-mediated angiogenesis, *Cancer Res.*, **66**, 7211–7215.
40. Dudani, A.K., and Ganz, P.R. (1996) Endothelial cell surface actin serves as a binding site for plasminogen, tissue plasminogen activator and lipoprotein(a), *Br. J. Haematol.*, **95**, 168–178.
41. Pendleton, A., Pope, B., Weeds, A., and Koffer, A. (2003) Latrunculin B or ATP depletion induces cofilin-dependent translocation of actin into nuclei of mast cells, *J. Biol. Chem.*, **278**, 14394–14400.
42. Wada, A., Fukuda, M., Mishima, M., and Nishida, E. (1998) Nuclear export of actin: a novel mechanism regulating the subcellular localization of a major cytoskeletal protein, *EMBO J.*, **17**, 1635–1641.
43. Stuken, T., Hartmann, E., and Gorlich, D. (2003) Exportin 6: a novel nuclear export receptor that is specific for profilin-actin complexes, *EMBO J.*, **22**, 5928–5940.
44. Donate, F., Juarez, J.C., Guan, X., Shipulina, N.V., Plunkett, M.L., Tel-Tsur, Z., Shaw, D.E., Morgan, W.T., and Mazar, A.P. (2004) Peptides derived from the histidine-proline domain of the histidine-proline-rich glycoprotein bind to tropomyosin and have antiangiogenic and antitumor activities, *Cancer Res.*, **64**, 5812–5817.
45. Li, G.H., Arora, P.D., Chen, Y., McCulloch, C.A., and Liu, P. (2012) Multifunctional roles of gelsolin in health and diseases, *Med. Res. Rev.*, **32**, 999–1025.
46. Moroianu, J., Fett, J.W., Riordan, J.F., and Vallee, B.L. (1993) Actin is a surface component of calf pulmonary artery endothelial cells in culture, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 3815–3819.
47. Leng, X., Wang, X., Pang, W., Zhan, R., Zhang, Z., Wang, L., Gao, X., and Qian, L. (2013) Evidence of a role for both anti-Hsp70 antibody and endothelial surface membrane Hsp70 in atherosclerosis, *Cell Stress Chaperones*, **18**, 483–493.
48. Bachmann, A.S., Howard, J.P., and Vogel, C.W. (2006) Actin-binding protein filamin A is displayed on the surface of human neuroblastoma cells, *Cancer Sci.*, **97**, 1359–1365.
49. Rubin, R.W., Quillen, M., Corcoran, J.J., Ganapathi, R., and Krishan, A. (1982) Tubulin as a major cell surface protein in human lymphoid cells of leukemic origin, *Cancer Res.*, **42**, 1384–1389.

50. Owen, M.J., Auger, J., Barber, B.H., Edwards, A.J., Walsh, F.S., and Crumpton, M.J. (1978) Actin may be present on the lymphocyte surface, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 4484–4488.
51. Liu, D.Y., Clarke, G.N., and Baker, H.W. (2005) Exposure of actin on the surface of the human sperm head during *in vitro* culture relates to sperm morphology, capacitation and zona binding, *Hum. Reprod.*, **20**, 999–1005.
52. George, J.N., Lyons, R.M., and Morgan, R.K. (1980) Membrane changes associated with platelet activation. Exposure of actin on the platelet surface after thrombin-induced secretion, *J. Clin. Invest.*, **66**, 1–9.
53. Cheng, C.Y., and Mruk, D.D. (2012) The blood-testis barrier and its implications for male contraception, *Pharmacol. Rev.*, **64**, 16–64.
54. Bach, P.R., and Bentley, J.P. (1980) Structural glycoprotein, fact or artefact, *Connect. Tissue Res.*, **7**, 185–196.
55. Denning, G.M., Kim, I.S., and Fulton, A.B. (1988) Shedding of cytoplasmic actins by developing muscle cells, *J. Cell Sci.*, **89**, 273–282.
56. Rubenstein, P., Ruppert, T., and Sandra, A. (1982) Selective isoactin release from cultured embryonic skeletal muscle cells, *J. Cell Biol.*, **92**, 164–169.
57. Tykhomyrov, A.A. (2012) Interaction of actin with plasminogen/plasmin system: mechanisms and physiological role, *Biopolym. Cell*, **28**, 413–423.
58. Hu, G.F., Strydom, D.J., Fett, J.W., Riordan, J.F., and Vallee, B.L. (1993) Actin is a binding protein for angiogenin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 1217–1221.
59. Moroianu, J., and Riordan, J.F. (1994) Nuclear translocation of angiogenin in proliferating endothelial cells is essential to its angiogenic activity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 1677–1681.
60. Hu, G.F., and Riordan, J.F. (1993) Angiogenin enhances actin acceleration of plasminogen activation, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **197**, 682–687.
61. Sheng, J., and Xu, Z. (2016) Three decades of research on angiogenin: a review and perspective, *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*, **48**, 399–410.
62. Andronicos, N.M., and Ranson, M. (2001) The topology of plasminogen binding and activation on the surface of human breast cancer cells, *Br. J. Cancer*, **85**, 909–916.
63. Wang, H., Schultz, R., Hong, J., Cundiff, D.L., Jiang, K., and Soff, G.A. (2004) Cell surface-dependent generation of angiostatin4.5, *Cancer Res.*, **64**, 162–168.
64. Lucas, R., Holmgren, L., Garcia, I., Jimenez, B., Mandriota, S.J., Borlat, F., Sim, B.K., Wu, Z., Grau, G.E., Shing, Y., Soff, G.A., and Bouck, N., Pepper M.S. (1998) Multiple forms of angiostatin induce apoptosis in endothelial cells, *Blood*, **92**, 4730–4741.
65. Hanford, H.A., Wong, C.A., Kassan, H., Cundiff, D.L., Chandel, N., Underwood, S., Mitchell, C.A., and Soff, G.A. (2003) Angiostatin(4.5)-mediated apoptosis of vascular endothelial cells, *Cancer Res.*, **63**, 4275–4280.
66. Lobo, P.I., Brayman, K.L., and Okusa, M.D. (2014) Natural IgM anti-leucocyte autoantibodies (IgM-ALA) regulate inflammation induced by innate and adaptive immune mechanisms, *J. Clin. Immunol.*, **34**, S22–S29.
67. Servettaz, A., Guilpain, P., Tamas, N., Kaveri, S.V., Camoin, L., and Mouthon, L. (2008) Natural anti-endothelial cell antibodies, *Autoimmun. Rev.*, **7**, 426–430.
68. Bachvaroff, R.J., Miller, F., and Rapaport, F.T. (1980) Appearance of cytoskeletal components on the surface of leukemia cells and of lymphocytes transformed by mitogens and Epstein–Barr virus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 4979–4983.
69. Bach, M.A., Lewis, D.E., McClure, J.E., Parikh, N., Rosenblatt, H.M., and Shearer, W.T. (1986) Monoclonal anti-actin antibody recognizes a surface molecule on normal and transformed human B lymphocytes: expression varies with phase of cell cycle, *Cell Immunol.*, **98**, 364–374.
70. Castellani-Ceresa, L., Brivio, M.F., and Radaelli, G. (1992) F-actin in acrosome-reacted boar spermatozoa, *Mol. Reprod. Dev.*, **33**, 99–107.
71. Castellani-Ceresa, L., Mattioli, M., Radaelli, G., Barboni, B., and Brivio, M.F. (1993) Actin polymerization in boar spermatozoa: fertilization is reduced with use of cytochalasin D, *Mol. Reprod. Dev.*, **36**, 203–211.
72. Tykhomyrov, A.A. (2014) Dynamics of thrombin-induced exposition of actin on the platelet surface, *Ukr. Biochem. J.*, **86**, 74–81.
73. George, J.N., Lyons, R.M., and Morgan, R.K. (1980) Membrane changes associated with platelet activation. Exposure of actin on the platelet surface after thrombin-induced secretion, *J. Clin. Invest.*, **66**, 1–9.
74. Haddad, J.G., Harper, K.D., Guoth, M., Pietra, G.G., and Sanger, J.W. (1990) Angiopathic consequences of saturating the plasma scavenger system for actin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 1381–1385.
75. Keski-Oja, J., Sen, A., and Todaro, G.J. (1980) Direct association of fibronectin and actin molecules *in vitro*, *J. Cell Biol.*, **85**, 527–533.
76. Prados, J., Melguizo, C., Aranega, A.E., Escobar-Jimenez, F., Cobo, V., Gonzalez, R., and Aranega, A. (1995) Circulating alpha-actin in non-insulin-dependent diabetics with autonomic dysfunction, *Int. J. Cardiol.*, **51**, 127–130.
77. Kwon, O., Molitoris, B.A., Pescovitz, M., and Kelly, K.J. (2003) Urinary actin, interleukin-6, and interleukin-8 may predict sustained ARF after ischemic injury in renal allografts, *Am. J. Kidney Dis.*, **41**, 1074–1087.
78. Candiano, G., Bruschi, M., Pedemonte, N., Musante, L., Ravazzolo, R., Liberatori, S., Bini, L., Galletta, L.J., and Zegarra-Moran, O. (2007) Proteomic analysis of the airway surface liquid: modulation by proinflammatory cytokines, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **292**, L185–L198.
79. Claesson-Welsh, L. (2015) Vascular permeability—the essentials, *Ups. J. Med. Sci.*, **120**, 135–143.
80. Aranega, A.E., Reina, A., Muros, M.A., Alvarez, L., Prados, J., and Aranega, A. (1993) Circulating alpha-actin protein in acute myocardial infarction, *Int. J. Cardiol.*, **38**, 49–55.
81. Evennett, N., Cerigioni, E., Hall, N.J., Pierro, A., and Eaton, S. (2014) Smooth muscle actin as a novel serologic marker of severe intestinal damage in rat intestinal ischemia-reperfusion and human necrotising enterocolitis, *J. Surg. Res.*, **191**, 323–330.
82. Otterbein, L.R., Cosio, C., Graceffa, P., and Dominguez, R. (2002) Crystal structures of the vitamin D-binding protein and its complex with actin: structural basis of the actin-scavenger system, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 8003–8008.
83. Lee, P.S., Patel, S.R., Christiani, D.C., Bajwa, E., Stossel, T.P., and Waxman, A.B. (2008) Plasma gelsolin depletion and circulating actin in sepsis: a pilot study, *PLoS One*, **3**, e3712.
84. Lee, P.S., Waxman, A.B., Cotich, K.L., Chung, S.W., Perrella, M.A., and Stossel, T.P. (2007) Plasma gelsolin is a marker and therapeutic agent in animal sepsis, *Crit. Care Med.*, **35**, 849–855.
85. Lee, W.M., and Galbraith, R.M. (1992) The extracellular actin-scavenger system and actin toxicity, *N. Engl. J. Med.*, **326**, 1335–1341.
86. Scarborough, V.D., Bradford, H.R., and Ganguly, P. (1981) Aggregation of platelets by muscle actin. A multivalent interaction model of platelet aggregation by ADP, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **100**, 1314–1319.

87. Cohen, I., Kaminski, E., and Glaser, T. (1976) Actin and myosin from blood platelets or muscle are potent aggregating agents, *Thromb. Res.*, **8**, 383–392.
88. Laki, K., and Muszbek, L. (1974) On the interaction of F-actin with fibrin, *Biochim. Biophys. Acta*, **371**, 519–525.
89. Lind, S.E., and Smith, C.J. (1991) Actin is a noncompetitive plasmin inhibitor, *J. Biol. Chem.*, **266**, 5273–5278.
90. Erukhimov, J.A., Tang, Z.L., Johnson, B.A., Donahoe, M.P., Razzack, J.A., Gibson, K.F., Lee, W.M., Wasserloos, K.J., Watkins, S.A., and Pitt, B.R. (2000) Actin-containing sera from patients with adult respiratory distress syndrome are toxic to sheep pulmonary endothelial cells, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **162**, 288–294.
91. Janssen, U., Eitner, F., Kunter, U., Ostendorf, T., Wolf, G., Chaponnier, C., Gabbiani, G., Kerjaschki, D., and Floege, J. (2003) Extracellular actin impairs glomerular capillary repair in experimental mesangioproliferative glomerulonephritis, *Nephron Exp. Nephrol.*, **93**, 158–167.
92. Janmey, P.A., and Lind, S.E. (1987) Capacity of human serum to depolymerize actin filaments, *Blood*, **70**, 524–530.
93. Meier, U., Gressner, O., Lammert, F., and Gressner, A.M. (2006) Gc-globulin: roles in response to injury, *Clin. Chem.*, **52**, 1247–1253.
94. Goldschmidt-Clermont, P.J., Van Baelen, H., Bouillon, R., Shook, T.E., Williams, M.H., Nel, A.E., and Galbraith, R.M. (1988) Role of group-specific component (vitamin D binding protein) in clearance of actin from the circulation in the rabbit, *J. Clin. Invest.*, **81**, 1519–1527.
95. Goldschmidt-Clermont, P.J., Williams, M.H., and Galbraith, R.M. (1987) Altered conformation of Gc (vitamin D-binding protein) upon complexing with cellular actin, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **146**, 611–617.
96. Herrmannsdorfer, A.J., Heeb, G.T., Feustel, P.J., Estes, J.E., Keenan, C.J., Minnear, F.L., Selden, L., Giunta, C., Flor, J.R., and Blumenstock, F.A. (1993) Vascular clearance and organ uptake of G- and F-actin in the rat, *Am. J. Physiol.*, **265**, G1071–G1081.
97. DiNubile, M.J. (2008) Plasma gelsolin as a biomarker of inflammation, *Arthritis Res. Ther.*, **10**, 124.
98. Ge, L., Trujillo, G., Miller, E.J., and Kew, R.R. (2014) Circulating complexes of the vitamin D binding protein with G-actin induce lung inflammation by targeting endothelial cells, *Immunobiology*, **219**, 198–207.
99. Smith, D.B., Janmey, P.A., and Lind, S.E. (1988) Circulating actin-gelsolin complexes following oleic acid-induced lung injury, *Am. J. Pathol.*, **130**, 261–267.
100. Peddada, N., Sagar, A., and Garg, A.R. (2012) Plasma gelsolin: a general prognostic marker of health, *Med. Hypotheses*, **78**, 203–210.
101. Lee, P.S., Bhan, I., and Thadhani, R. (2010) The potential role of plasma gelsolin in dialysis-related protein-energy wasting, *Blood Purif.*, **29**, 99–101.
102. Lee, P.S., Sampath, K., Karumanchi, S.A., Tamez, H., Bhan, I., Isakova, T., Gutierrez, O.M., Wolf, M., Chang, Y., Stossel, T.P., and Thadhani, R. (2009) Plasma gelsolin and circulating actin correlate with hemodialysis mortality, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **20**, 1140–1148.
103. DiNubile, M.J., Stossel, T.P., Ljunghusen, O.C., Ferrara, J.L., and Antin, J.H. (2002) Prognostic implications of declining plasma gelsolin levels after allogeneic stem cell transplantation, *Blood*, **100**, 4367–4371.
104. Goldschmidt-Clermont, P.J., Lee, W.M., and Galbraith, R.M. (1988) Proportion of circulating Gc (vitamin D-binding protein) in complexed form: relation to clinical outcome in fulminant hepatic necrosis, *Gastroenterology*, **94**, 1454–1458.
105. Young, W.O., Goldschmidt-Clermont, P.J., Emerson, D.L., Lee, W.M., Jollow, D.J., and Galbraith, R.M. (1987) Correlation between extent of liver damage in fulminant hepatic necrosis and complexing of circulating group-specific component (vitamin D-binding protein) Gc, *J. Lab. Clin. Med.*, **110**, 83–90.
106. Antoniadou, C.G., Berry, P.A., Bruce, M., Cross, T.J., Portal, A.J., Hussain, M.J., Bernal, W., Wendon, J.A., and Vergani, D. (2007) Actin-free Gc globulin: a rapidly assessed biomarker of organ dysfunction in acute liver failure and cirrhosis, *Liver Transpl.*, **13**, 1254–1261.
107. Lee, W.M., Emerson, D.L., Young, W.O., Goldschmidt-Clermont, P.J., Jollow, D.J., and Galbraith, R.M. (1987) Diminished serum Gc (vitamin D-binding protein) levels and increased Gc:G-actin complexes in a hamster model of fulminant hepatic necrosis, *Hepatology*, **7**, 825–830.
108. Dahl, B., Schiodt, F.V., Ott, P., Wians, F., Lee, W.M., Balko, J., and O'Keefe, G.E. (2003) Plasma concentration of Gc-globulin is associated with organ dysfunction and sepsis after injury, *Crit. Care Med.*, **31**, 152–156.
109. Bucki, R., Kulakowska, A., Byfield, F.J., Zendzian-Piotrowska, M., Baranowski, M., Marzec, M., Winer, J.P., Ciccarelli, N.J., Gorski, J., Drozdowski, W., Bittman, R., and Janmey, P.A. (2010) Plasma gelsolin modulates cellular response to sphingosine 1-phosphate, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **299**, C1516–C1523.
110. Li-ChunHsieh, K., Schob, S., Zeller, M.W., Pulli, B., Ali, M., Wang, C., Chiou, T.T., Tsang, Y.M., Lee, P.S., Stossel, T.P., and Chen, J.W. (2015) Gelsolin decreases actin toxicity and inflammation in murine multiple sclerosis, *J. Neuroimmunol.*, **287**, 36–42.
111. Lee, W.M., Reines, D., Watt, G.H., Cook, J.A., Wise, W.C., Halushka, P.V., and Galbraith, R.M. (1989) Alterations in Gc levels and complexing in septic shock, *Circ. Shock*, **28**, 249–255.
112. Kulakowska, A., Ciccarelli, N.J., Wen, Q., Mroczko, B., Drozdowski, W., Szmikowski, M., Janmey, P.A., and Bucki, R. (2010) Hypogelsolinemia, a disorder of the extracellular actin scavenger system, in patients with multiple sclerosis, *BMC Neurol.*, **10**, 107.
113. Christofidou-Solomidou, M., Scherpereel, A., Solomides, C.C., Christie, J.D., Stossel, T.P., Goelz, S., and DiNubile, M.J. (2002) Recombinant plasma gelsolin diminishes the acute inflammatory response to hyperoxia in mice, *J. Invest. Med.*, **50**, 54–60.
114. Osborn, T.M., Dahlgren, C., Hartwig, J.H., and Stossel, T.P. (2007) Modifications of cellular responses to lysophosphatidic acid and platelet-activating factor by plasma gelsolin, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **292**, C1323–C1330.
115. Bucki, R., Georges, P.C., Espinassous, Q., Funaki, M., Pastore, J.J., Chaby, R., and Janmey, P.A. (2005) Inactivation of endotoxin by human plasma gelsolin, *Biochemistry*, **44**, 9590–9597.
116. Bucki, R., Byfield, F.J., Kulakowska, A., McCormick, M.E., Drozdowski, W., Namiot, Z., Hartung, T., and Janmey, P.A. (2008) Extracellular gelsolin binds lipoteichoic acid and modulates cellular response to proinflammatory bacterial wall components, *J. Immunol.*, **181**, 4936–4944.
117. Merched, A., Serot, J.M., Visvikis, S., Aguilon, D., Faure, G., and Siest, G. (1998) Apolipoprotein E, transthyretin and actin in the CSF of Alzheimer's patients: relation with the senile plaques and cytoskeleton biochemistry, *FEBS Lett.*, **425**, 225–228.
118. Gressner, O.A., Schiffers, M.C., Kim, P., Heuts, L., Lahme, B., and Gressner, A.M. (2009) Questioning the role of actin-free Gc-Globulin as actin scavenger in neurodegenerative central nervous system disease: relationship to S-100B levels and blood-brain barrier function, *Clin. Chim. Acta*, **400**, 86–90.
119. Kulakowska, A., Drozdowski, W., Sadzynski, A., Bucki, R., and Janmey, P.A. (2008) Gelsolin concentration in cerebro-

- spinal fluid from patients with multiple sclerosis and other neurological disorders, *Eur. J. Neurol.*, **15**, 584–588.
120. Kulakowska, A., Ciccarelli, N.J., Wen, Q., Mroczo, B., Drozdowski, W., Szmitkowski, M., Janmey, P.A., and Bucki, R. (2010) Hypogelsolinemia, a disorder of the extracellular actin scavenger system, in patients with multiple sclerosis, *BMC Neurol.*, **10**, 107.
 121. Sengupta, N., Mukherjee, S., Tripathi, P., Kumar, R., Suryavanshi, A., and Basu, A. (2015) Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Japanese Encephalitis, *F1000Res.*, **4**, 334.
 122. Peng, X., Zhang, X., Wang, L., Zhu, Q., Luo, J., Wang, W., and Wang, X. (2011) Gelsolin in cerebrospinal fluid as a potential biomarker of epilepsy, *Neurochem. Res.*, **36**, 2250–2258.
 123. Chauhan, V.P., Ray, I., Chauhan, A., and Wisniewski, H.M. (1999) Binding of gelsolin, a secretory protein, to amyloid beta-protein, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **258**, 241–246.
 124. Ray, I., Chauhan, A., Wegiel, J., and Chauhan, V.P. (2000) Gelsolin inhibits the fibrillization of amyloid beta-protein, and also defibrillizes its preformed fibrils, *Brain Res.*, **853**, 344–351.
 125. 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., and Zegar-Moran, O. (2005) Gelsolin secretion in interleukin-4-treated bronchial epithelia and in asthmatic airways, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **172**, 1090–1096.
 126. Yang, M., Qin, Z., Zhu, Y., Li, Y., Qin, Y., Jing, Y., and Liu, S. (2013) Vitamin D-binding protein in cerebrospinal fluid is associated with multiple sclerosis progression, *Mol. Neurobiol.*, **47**, 946–956.
 127. De Scheerder, I., Vandekerckhove, J., Robbrecht, J., Algoed, L., De Buyzere, M., De Langhe, J., De Schrijver, G., and Clement, D. (1985) Post-cardiac injury syndrome and an increased humoral immune response against the major contractile proteins (actin and myosin), *Am. J. Cardiol.*, **56**, 631–633.
 128. Hanc, P., Fujii, T., Iborra, S., Yamada, Y., Huotari, J., Schulz, O., Ahrens, S., Kijr, S., Way, M., Sancho, D., Namba, K., and Reis e Sousa, C. (2015) Structure of the complex of F-Actin and DNGR-1, a C-type lectin receptor involved in dendritic cell cross-presentation of dead cell-associated antigens, *Immunity*, **42**, 839–849.
 129. Durant, L.R., Pereira, C., Boakye, A., Makris, S., Kausar, F., Goritzka, M., and Johansson, C. (2014) DNGR-1 is dispensable for CD8⁺ T-cell priming during respiratory syncytial virus infection, *Eur. J. Immunol.*, **44**, 2340–2348.
 130. Nishioka, M., Kobayashi, K., Uchida, M., and Nakamura, T. (1982) A binding activity of actin with human C1q, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **108**, 1307–1312.
 131. Chishimba, L., Thickett, D.R., Stockley, R.A., and Wood, A.M. (2010) The vitamin D axis in the lung: a key role for vitamin D-binding protein, *Thorax*, **65**, 456–462.
 132. Nagasawa, H., Uto, Y., Sasaki, H., Okamura, N., Murakami, A., Kubo, S., Kirk, K.L., and Hori, H. (2005) Gc protein (vitamin D-binding protein): Gc genotyping and GcMAF precursor activity, *Anticancer Res.*, **25**, 3689–3695.
 133. Schotte, H., Willeke, P., Schmalhorst, J., and Schluter, B. (2014) Diagnostic performance of an anti-actin autoantibody binding enzyme immunodot blot in autoimmune hepatitis type 1, *J. Clin. Lab. Anal.*, **30**, 1–6.
 134. Schirru, E., Danjou, F., Cicotto, L., Rossino, R., Macis, M.D., Lampis, R., Jores, R.D., and Congia, M. (2013) Anti-actin IgA antibodies identify celiac disease patients with a Marsh 3 intestinal damage among subjects with moderate anti-TG2 levels, *Biomed. Res. Int.*, **2013**, 630463.
 135. Alvarez-Marquez, A., Aguilera, I., Blanco, R.M., Pascual, D., Encarnacion-Carrizosa, M., Alvarez-Lopez, M.R., Wichmann, I., and Nunz-Roldan, A. (2008) Positive association of anticytoskeletal endothelial cell antibodies and cardiac allograft rejection, *Hum. Immunol.*, **69**, 143–148.
 136. Musante, L., Candiano, G., Bruschi, M., Santucci, L., Carnemolla, B., Orecchia, P., Giampuzzi, M., Zennaro, C., Sanna-Cherchi, S., Carraro, M., Oleggini, R., Camussi, G., Perfumo, F., and Ghiggeri, G.M. (2005) Circulating anti-actin and anti-ATP synthase antibodies identify a sub-set of patients with idiopathic nephrotic syndrome, *Clin. Exp. Immunol.*, **141**, 491–499.
 137. Dangas, G., Konstadoulakis, M.M., Epstein, S.E., Stefanadis, C.I., Kymionis, G.D., Toutouza, M.G., Liakos, C., Sadaniantz, A., Cohen, A.M., Chesebro, J.H., and Toutouzas, P.K. (2000) Prevalence of autoantibodies against contractile proteins in coronary artery disease and their clinical implications, *Am. J. Cardiol.*, **85**, 870–872.
 138. Kellner, R., Orth, T., and Mayet, W.J. (1997) Characterization of target antigens from anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune hepatitis type-1, *Electrophoresis*, **18**, 507–510.
 139. Orth, T., Gerken, G., Kellner, R., Meyer zum Buschenfelde, K.H., and Mayet, W.J. (1997) Actin is a target antigen of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune hepatitis type-1, *J. Hepatol.*, **26**, 37–47.
 140. Aubert, V., Pisler, I.G., and Spertini, F. (2008) Improved diagnoses of autoimmune hepatitis using an anti-actin ELISA, *J. Clin. Lab. Anal.*, **22**, 340–345.
 141. Soares, A., Cunha, R., Rodrigues, F., and Ribeiro, H. (2009) Smooth muscle autoantibodies with F-actin specificity, *Autoimmun. Rev.*, **8**, 713–716.
 142. Czaja, A.J. (2007) Autoimmune hepatitis. Part B: diagnosis, *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, **1**, 129–143.
 143. Couto, C.A., Bittencourt, P.L., Porta, G., Abrantes-Lemos, C.P., Carrilho, F.J., Guardia, B.D., and Cancado, E.L. (2014) Antismooth muscle and antiactin antibodies are indirect markers of histological and biochemical activity of autoimmune hepatitis, *Hepatology*, **59**, 592–600.
 144. Czaja, A.J., Cassani, F., Cataleta, M., Valentini, P., and Bianchi, F.B. (1996) Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis, *Hepatology*, **24**, 1068–1073.
 145. Hudacko, R.M., Alvarez, G.A., Talal, A.H., Jacobson, I., Wan, D.W., Zhou, X.K., and Yantiss, R.K. (2010) Clinical and biologic importance of F-actin autoantibodies in HCV monoinfected and HCV-HIV coinfecting patients, *Am. J. Clin. Pathol.*, **134**, 228–234.
 146. Islam, S., Mekhloufi, F., Paul, J.M., Islam, M., Johanet, C., Legendre, C., Degott, C., Abuaf, N., and Homberg, J.C. (1989) Characteristics of clometacin-induced hepatitis with special reference to the presence of anti-actin cable antibodies, *Autoimmunity*, **2**, 213–221.
 147. Profumo, E., Buttari, B., Petrone, L., Lacroce, G., Tesori, M.C., Capovano, R., Salvati, B., and Rigano, R. (2013) Actin is a target of T-cell reactivity in patients with advanced carotid atherosclerotic plaques, *Mediators Inflamm.*, 261054.
 148. Kazmierski, R., Baumann-Antczak, A., and Kozubski, W. (2003) Serum autoantibodies to actin are associated with carotid artery wall adventitial thickness assessed using B-mode ultrasound, *Folia Neuropathol.*, **41**, 145–148.
 149. Niebroj-Dobosz, I., Dorobek, M., Marchel, M., and Hausmanowa-Petrusewicz, I. (2006) Evidence for autoimmunity to heart-specific antigens in patients with Emery-Dreifuss muscular dystrophy, *Acta Myol.*, **2**, 568–572.
 150. Thomas, K.A., Valenzuela, N.M., and Reed, E.F. (2015) The perfect storm: HLA antibodies, complement, FcγRs,

- and endothelium in transplant rejection, *Trends. Mol. Med.*, **21**, 319–329.
151. Piazza, A., Ozzella, G., Poggi, E., Caputo, D., Manfreda, A., and Adorno, D. (2014) Virtual crossmatch in kidney transplantation, *Transplant Proc.*, **46**, 2195–2198.
 152. Porcelli, B., Ferretti, F., Vindigni, C., Scapellato, C., and Terzuoli, L. (2013) Detection of autoantibodies against actin filaments in celiac disease, *J. Clin. Lab. Anal.*, **27**, 21–26.
 153. Achour, A., Thabet, Y., Sakly, W., Mankai, A., Sakly, N., Ayadi, A., Sfar, M.T., Amri, F., Harbi, A., Essoussi, A.S., Krifa, A., Ajmi, S., Ghedira, I. (2010) IgA anti-actin antibodies in celiac disease, *Gastroenterol. Clin. Biol.*, **34**, 483–487.
 154. Bazzigaluppi, E., Parma, B., Tronconi, G.M., Corsin, P., Albarello, L., Mora, S., and Barera, G. (2010) IgA anti-actin antibodies in children with celiac disease: comparison of immunofluorescence with Elisa assay in predicting severe intestinal damage, *Ital. J. Pediatr.*, **36**, 25.
 155. Matsiota, P., Dosquet, P., Louzir, H., Druet, E., Druet, P., and Avrameas, S. (1990) IgA polyspecific autoantibodies in IgA nephropathy, *Clin. Exp. Immunol.*, **79**, 361–366.
 156. Boulassel, M.R., Tomasi, J.P., Deggouj, N., and Gersdorff, M. (2000) Identification of beta-actin as a candidate autoantigen in autoimmune inner ear disease, *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.*, **25**, 535–541.
 157. Hartman, K.R., Mallet, M.K., Nath, J., and Wright, D.G. (1990) Antibodies to actin in autoimmune neutropenia, *Blood*, **75**, 736–743.
 158. Niebroj-Dobosz, I., Dziewulska, D., and Janik, P. (2006) Auto-antibodies against proteins of spinal cord cells in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS), *Folia Neuropathol.*, **44**, 191–196.

EXTRACELLULAR ACTIN IN HEALTH AND DISEASE

N. P. Sudakov^{1,2,3,4}, I. V. Klimenkov^{3,4}, V. A. Byvalt'sev¹,
S. B. Nikiforov¹, and Yu. M. Konstantinov^{3,5*}

¹ Irkutsk Surgery and Traumatology Research Center,
664003 Irkutsk, Russia; E-mail: npsudakov@rambler.ru

² Irkutsk Research Center, Siberian Branch,
Russian Academy of Sciences, 664033 Irkutsk, Russia

³ Irkutsk State University, 664003 Irkutsk,
Russia; E-mail: yukon@sifibr.irk.ru

⁴ Limnological Institute, Siberian Branch,
Russian Academy of Sciences, 664033 Irkutsk, Russia

⁵ Siberian Institute of Plants Physiology and Biochemistry,
Siberian Branch, Russian Academy of Sciences,
664033 Irkutsk, Russia

Received June 29, 2016

Revision received July 25, 2016

This review considers the functions of extracellular actin (cell-surface bound, extracellular-matrix associated, or free circulating). The role of this protein in different pathological processes is analyzed, e.g. its toxic effects and participation in autoimmune diseases as autoantigen. The extracellular actin clearance system and its role in protection against negative effects of actin are characterized. The levels of free circulating actin, anti-actin immunoglobulins, and components of the actin clearance system as prognostic biomarkers for different diseases are reviewed. Experimental approaches for protection against excessive amounts of free circulating F-actin are discussed.

Key words: actin, danger associated molecular patterns, gelsolin, Gc-globulin, anti-actin-antibodies, pathological processes, biomarkers