

Received: 26.02.2019
Accepted: 30.08.2019
Published: 20.12.2019

Rola tesminy w fizjologii i patogenezie chorób człowieka*

The role of tesmin in the physiology and pathogenesis of human diseases

Jędrzej Grzegorzóka¹, Marzena Podhorska-Okołów^{1,2}, Zbigniew Krawczuk³, Piotr Dziegiel^{1,4}

¹Zakład Histologii i Embriologii, Katedra Morfologii i Embriologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²Zakład Badań Ultrastrukturalnych, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

³Oddział Chirurgii Ogólnej, Powiatowy Zespół Szpitali w Oleśnicy

⁴Zakład Biologii Człowieka, Katedra Kosmetologii, Akademia Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

Streszczenie

Tesmina (Testis-specific metallothionein-like protein – białko podobne do metalotionein swoiste dla jąder) po raz pierwszy opisano w spermatocytach podczas podziału mejotycznego w jądrach myszy. Ekspresja tesminy była również stwierdzana w komórkach somatycznych różnych narządów. Oprócz sugerowanej funkcji regulacji podziału mejotycznego komórek germinalnych, dzięki domonom bogatym w cysteinę, tesmina może wiązać jony metali ciężkich. Białko to pełni również funkcję koaktywatora jądrowego receptora mineralokortykosteroidów, przez co może wpływać na ekspresję wielu innych genów. Tesmina może potencjalnie pełnić rolę również w stanach chorobowych, takich jak: przewlekła obturacyjna choroba płuc, osteoporoza, encefalopatia AIDS, a także w chorobach nowotworowych, takich jak: ostra białaczka limfoblastyczna, rak stercza czy niedrobnokomórkowy rak płuc. Doniesienia na temat wielokierunkowej roli tesminy w różnych procesach chorobowych sugerują, iż może to być ważny kierunek dalszych badań.

Słowa kluczowe:

tesmina • MTL5 • metalotioneiny

Summary

Tesmin (Testis-specific metallothionein-like protein) was for the first time observed during meiotic division of spermatocytes in mouse testis. Expression of tesmin was also found in somatic cells of various organs. It is suggested that tesmin regulates the meiotic division of germ cells while the cysteine-rich domains in tesmin structure allow to bind heavy metal ions. In addition, this protein acts as a co-activator of the nuclear mineralocorticoid receptor, which may affect the expression of many other genes. Tesmin could also potentially play a role in human disease such as: chronic obstructive pulmonary disease, osteoporosis, AIDS encephalopathy, as well as neoplasms: acute lymphoblastic leukemia, prostate cancer or non-small cell lung cancer. The role of this protein in various pathological processes suggests that tesmin could be an interesting direction for further research.

Keywords:

tesmin • MTL5 • metallothioneins

*Praca została sfinansowana przez Narodowe Centrum Nauki w ramach konkursu „Preludium 12”, projekt nr 2016/23/N/NZ5/02570.

GICID	01.3001.0013.6592
DOI:	10.5604/01.3001.0013.6592
Word count:	2548
Tables:	2
Figures:	2
References:	23

Adres autora: lek. Jędrzej Grzegorzka, Zakład Histologii i Embriologii, Katedra Morfologii i Embriologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Chałubińskiego 6a, 50-368 Wrocław, e-mail: jedrzej.grzegorzka@umed.wroc.pl

WSTĘP

Białka mogące wiązać jony metali ciężkich są ważną dla przeżycia komórek grupą molekuł. Ich zdolność do zapobiegania skutkom stresu oksydacyjnego, wywołanego dużym stężeniem metali ciężkich, takich jak: cynk, kadm czy ołów promuje przeżycie komórek, co jest zjawiskiem pozytywnym [2]. Niestety mechanizmy te są zachowane, a nawet nasilone również w stanach patologicznych, takich jak m.in. choroby nowotworowe, a białka odpowiedzialne za metabolizm metali ciężkich, występujące w komórkach nowotworowych w nadmiarze, wpływają na ich przeżycie, zmniejszając skuteczność chemioterapii czy radioterapii (działających cytotoksycznie w związku z wytwarzaniem wolnych rodników) [3]. Białka takie, także przez wiązanie się z jonami cynku, mogą pośrednio regulować aktywność czynników transkrypcyjnych zależnych od tego metalu (np. zawierających domenę „palców cynkowych”) i w ten sposób regulować ekspresję genów lub aktywność enzymów, wymagających w swoim centrum aktywnym obecności kofaktora w postaci jonów cynku [8]. Białkami mającymi takie zdolności jest rodzina białek o nazwie metalotioneiny (MTs, metallothioneins), a także tesmina (tesmin, **testis-specific metallothionein-like protein**) – stosunkowo niedawno odkryte „białko podobne do metalotionein” (MTL5, metallothionein-like 5 protein) [18].

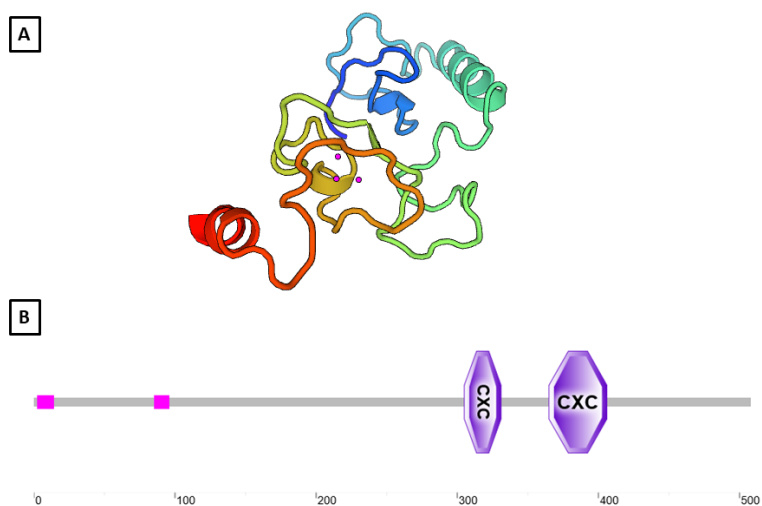
STRUKTURA, PODOBIENSTWO I RÓŻNICE Z RODZINĄ METALOTIONEIN

Tesmina jest białkiem występującym konserwatywnie u wszystkich eukariotów. U człowieka jest kodowane przez gen w *loci* 11q13.3 i składa się z 9 egzonów [19]. Region ten koduje białko zbudowane z 508 aminokwasów o masie cząsteczkowej około 55 kDa – wykazujące główną aktywność biologiczną. Jako produkty alternatywnego składowania (splicing) zidentyfikowano ponadto dwie krótsze izoformy, różniące się C-końcem od najdłuższej izoformy (długości 306 aminokwasów o masie 32,3 kDa oraz długości 251 aminokwasów o masie 26,73 kDa), jednak nie przypisuje się im obecnie żadnej istotnej funkcji [22]. Wśród domen budujących to białko, na uwagę zasługują dwie domeny bogate w cysteinę zawierające trzy kopie sekwencji cysteina-X-cysteina (tesmin/TSO1-like CXC domain, tesmin/

TSO1-like cystein-rich domain), których reszty sulfhydrylowe pozwalają tesminie na przyłączanie jonów metali ciężkich, a także na przyłączanie się do DNA (Ryc. 1). Domeny te są umiejscowione między aminokwasami 305-331 oraz 365-406 w sekwencji peptydu tesminy [22]. Obecność reszt cysteinowych dało podstawę do zaliczania tesminy do rodziny metalotionein (MTs) – białek o funkcji wiązania jonów metali ciężkich. Mimo podobieństw między MTs a tesminą, występują również między nimi wyraźne różnice (Tabela 1). MTs są białkami o niskiej masie cząsteczkowej, natomiast tesmina charakteryzuje się prawie dziesięciokrotnie większą masą cząsteczkową. Geny obu białek występują w innych *loci*, mają również różną liczbę egzonów. W przeciwieństwie do MTs w strukturze tesminy można stwierdzić obecność aminokwasów aromatycznych [3, 5, 19]. Różni te białka również obecność w przypadku MTs regionów promotorowych: kasety TATA oraz regionów promotorowych zależnych od obecności jonów metali [19]. Różnice te są podstawą raczej do wyłączenia tesminy z rodziny MTs, mimo ich funkcjonalnego podobieństwa. Jednak podobnie jak metalotioneiny – tesmina również nie wykazuje aktywności enzymatycznej.

FUNKCJE TESMINY

Występowanie tesminy stwierdzono w wielu gatunkach roślin oraz komórkach zwierzęcych. Po raz pierwszy została opisana w tkance jąder myszy w 8 dniu rozwoju postnatalnego i była związana z wejściem komórek germinalnych w fazę podziału mejotycznego [18]. Potwierdzają to inni autorzy, którzy zanotowali pojawianie się ekspresji tesminy w profazie I podziału mejotycznego, podczas podziałów męskich i żeńskich komórek germinalnych szczurów [14]. Dlatego wysunięto hipotezę o możliwym wykorzystywaniu tesminy jako markera różnicujących się komórek germinalnych. Co więcej, białko to występuje głównie w cytoplazmie spermatocytów i przemieszcza się do jądra komórkowego w fazach G2 i M podziału mejotycznego, co może świadczyć o roli tesminy w regulacji ekspresji innych genów odpowiedzialnych za proces spermatogenezy [11, 19]. Natomiast brak występowania ekspresji tesminy w zorganizowanych chromosomach w czasie podziału mejotycznego może świadczyć o tym, iż białko to nie jest trwale związane z chromatyną [19].



Ryc. 1. Model struktury trzeciorzędowej tesminy (A). W sekwencji tesminy można wyróżnić dwa regiony o niskiej złożoności (LCR, low complexity regions) między 2-14 oraz 85-96 aminokwasami (zaznaczone na ryc. kolorem różowym), natomiast między 305-331 oraz 365-406 aminokwasami znajdują się domeny CXC zawierające motywy bogate w cysteinę (B) [17, 20]

Podwyższona, jądrowa ekspresja tesminy może być również odpowiedzią na stres związany z obecnością wysokich stężeń jonów metali ciężkich. W badaniach *in vitro* zaobserwowano pojawienie się ekspresji tesminy po doświadczalnym stymulowaniu hodowli komórek COS-1 (linia fibroblastów pozyskanych z nerki małpy z gatunku kotawiec jasnonogi) za pomocą chlorku kadmu, a także chlorku cynku [11]. Obserwację potwierdzono w eksperymencie *in vivo* metodą immunohistochemiczną oraz immunofluorescencyjną, stwierdzając umiejscowienie ekspresji tesminy w jądrach myszy, którym wcześniej podawano dożylnie roztwór kadmu [11]. Zmiana umiejscowienia tesminy z cytoplazmatycznej na jądrową pod wpływem roztworu jonów kadmu korelowała z pojawieniem się cech apoptozy w komórkach jąder myszy [11]. Podobne zjawisko odnotowane u szczurów, u których również

wzrastała ekspresja tesminy zarówno w cytoplazmie, jak i jądrze komórkowym spermatogonii pod wpływem suplementacji cynku [10].

Inni autorzy zaobserwowali ekspresję genu *MTL5* (kodującego tesminę) na poziomie mRNA w jądrach oraz jajnikach mysich embrionów. Zaobserwowano ją również w: nerkach, mózgu, wątrobie oraz sercu mysich embrionów, a także dojrzałej tkance mięśniowej serca. Może to świadczyć o tym, że białko to nie jest swoiste wyłącznie dla komórek germinalnych [14, 16].

Uważa się również, że tesmina może być koaktywatorem jądrowego receptora mineralokortykosteroidów, który jest czynnikiem transkrypcyjnym zależnym od obecności ligandów – aldosteronu, kortyzolu oraz deoksykortykosteronu [16]. Ekspresja receptora mineralo-

Tabela 1. Podobieństwa i różnice między tesminą i metalotioneinami

Cechy	Tesmina	Metalotioneiny
Liczba znanych izoform	I–III	I–IV
Masa cząsteczki	27; 32 i 55 kDa	6–7 kDa
<i>Locus</i> genu	11q13.3	16q13
Liczba egzonów	9	3
Aminokwasy aromatyczne	obecne	nieobecne
Region promotora	wyspy CpG	zależny od obecności jonów metali, kasetta TATA

kortykosteroidów jest potwierdzona przede wszystkim w komórkach nabłonkowych, jednak występuje również w innych tkankach – m.in. układu rozrodczego [12]. Obecność tesminy wpływa na odpowiedź biologiczną połączenia aldosteronu oraz deoksykortykosteronu z receptorem mineralokortykosteroidów. Jednak takiej właściwości tesminy nie stwierdzono w przypadku kortyzolu, który fizjologicznie ma również niewielką aktywność mineralokortykosteroidową i powinowactwo do receptora mineralokortykosteroidów [16]. Obecność tesminy mogłaby tłumaczyć pośrednie, wybiórcze wzmocnienie biologicznego działania aldosteronu przez regulację ekspresji genów efektorowych po połączeniu się aldosteronu ze swoim receptorem. Taka aktywność tesminy może świadczyć o jej znacznie ważniejszej roli (niezwiązanej wyłącznie z podziałami meiotycznymi), przez jej wpływ na aktywność czynników transkrypcyjnych i ekspresję innych genów. Obserwowana przy nadmiarze jonów cynku nadekspresja tesminy i jej translokacja do jądra komórkowego, w pojawiających się doniesieniach na temat wpływu zaburzeń homeostazy cynku na aktywność receptora mineralokortykosteroidów (m.in. w niewydolności serca), mogłaby być istotną hipotezą tłumaczącą wspólną rolę cynku i aldosteronu w różnych procesach patologicznych [16, 21].

TESMINA W PATOGENEZIE CHOROÓB CZŁOWIEKA

W dojrzałym organizmie człowieka ekspresja tesminy poza gonadami występuje śladowo. Obecne są jednak pojedyncze doniesienia na temat potencjalnej roli *MTL5* oraz tesminy w różnych stanach patologicznych.

Tesmina może wpływać na rozwój objawów neurologicznych, będących następstwem infekcji ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności typu 1 (HIV-1, human immunodeficiency virus type 1). W badaniach *in vitro* przeprowadzonych na linii komórkowej astrocytów inkubowanych z zewnątrzkomórkowym białkiem R wirusa HIV-1 (Vpr, viral protein R) wykazano spadek ekspresji mRNA części genów odpowiedzialnych za odpowiedź komórkową na stres oksydacyjny – m.in. *MTL5* [4]. Autorzy sugerują, że może to zmniejszać potencjał proliferacyjny astrocytów podczas wirusii HIV oraz wpływać na zaburzenia funkcji neuronów ośrodkowego układu nerwowego, aż do rozwoju zespołu otępiennego – tzw. encefalopatii AIDS (AIDS, acquired immunodeficiency syndrome) [4].

Locus genu *MTL5* znajduje się w obszarze ludzkiego genomu na chromosomie 11q, w którym występuje kilka tzw. polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP, single nucleotide polymorphism). Z powodu mutacji punktowych, będących istotą SNP, w genie *MTL5* mogą powstawać allele kodujące warianty tesminy różniące się pojedynczym aminokwasem w swojej strukturze. Od niedawna przedmiotem metaanaliz stają się bazy danych z określonym pełnym genomem różnych grup pacjentów. Dotąd w takich badaniach asocjacyjnych całego genomu (GWAS, genome wide association study) opisano

kilka stanów patologicznych ściśle związanych z SNP i rzadkimi wariantami allelów genów zakodowanych na chromosomie 11q (tym samym, na którym leży *MTL5*).

Obecność tzw. „rzadszego allelu” (MAF, minor allele frequency) *MTL5*, wiązała się z większym ryzykiem zachorowalności na niektóre choroby (Tabela 2) [1, 9, 13, 15]. I tak w przypadku przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) wytypowano rzadki allel *MTL5* rs146043252, wywołujący mutację zmiany sensu i zamianę aminokwasu cysteiny na argininę w pozycji 397 w sekwencji aminokwasowej białka. Allel ten występuje częściej w grupie pacjentów, którzy chorują na POChP [13]. Niestety nie wykonano eksperymentów *in vivo* potwierdzających te obserwacje. Podobnie, badania wykonane wśród kobiet po menopauzie wykazały, że ekspresja genu *MTL5* w limfocytach B istotnie różniła się w grupie pacjentek z obniżoną i prawidłową masą kostną, określaną parametrem gęstości mineralnej kości badany metodą densytometryczną (BMD, bone mineral density) [9]. Było to związane z obecnością wariantu chromosomu 11 z allelem rs3736228, wpływającego pośrednio na ekspresję *MTL5*. Wariant rs3736228 koduje gen LRP5 kodujący białko związane z receptorem lipoprotein o małej gęstości 5 (LRP5, low-density lipoprotein receptor-related protein 5), o locus 11q13.2, bezpośrednio sąsiadujący z *MTL5* (o locus 11q13.3) [9].

Allel *MTL5* oznaczony numerem rs12365708, występujący u matki, może się wiązać z umiarkowanie zwiększonym ryzykiem zachorowania na ostrą białaczkę limfoblastyczną u jej dzieci (ALL, acute lymphoblastic leukemia) [1]. Ten allel *MTL5* koduje białko, w którym występuje mutacja zmiany sensu (powodująca zamianę cysteiny na argininę w pozycji 223 sekwencji polipeptydowej białka) i wpływa na upośledzenie funkcji białka tesminy. O udziale tesminy w patogenezie ostrej białaczki limfoblastycznej może świadczyć to, że w kilku liniach komórkowych białaczek wykrywano ekspresję genów związanych z receptorem mineralokortykosteroidowym oraz błonowym kanałem sodowym – charakterystycznych wyłącznie dla komórek nabłonkowych [1]. Tesmina, będąc modyfikatorem ekspresji genów aktywowanych przez połączenie aldosteronu z receptorem mineralokortykosteroidów mogłaby mieć również wpływ na rozwój ALL [1].

Po przeanalizowaniu ekspresji mRNA w badaniach populacyjnych przeprowadzonych u ponad 73 000 mężczyzn (badania: PHS, Physicians' Health Study oraz HPFS, Health Professionals Follow-up Study) wykazano natomiast, że obecność allelu rs10896449 *MTL5* (niezmieniająca sekwencji aminokwasów) jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka gruczołu krokowego [15]. Badania fragmentów guza nowotworowego oraz bliskiej prawidłowej tkanki stercza u pacjentów z allelem rs10896449 wykazały, że ekspresja mRNA *MTL5* była istotnie niższa zarówno w raku jak i tkance nienowotworowej stercza w porównaniu z grupą pacjentów z innymi allelami *MTL5* [15].

Tabela 2. Związek między polimorfizmem pojedynczego nukleotydu w obrębie genu *MTL5* a chorobami z nimi związanymi

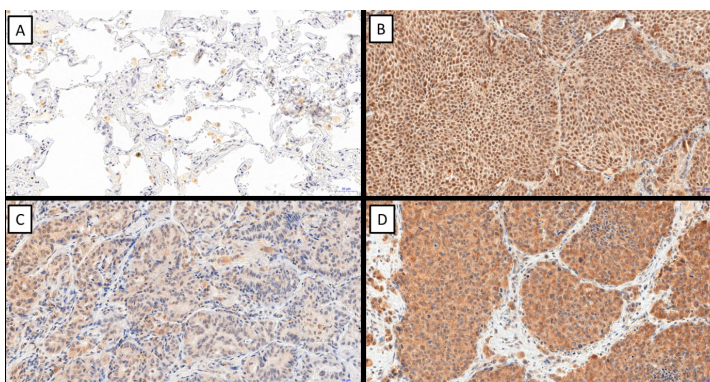
SNP	Częstość allelu na podstawie badań populacyjnych	Mutacja	Aminokwasy	Jednostka chorobowa
rs146043252	0,00–0,00134	mutacja zmiany sensu: TGC>CGC	cysteina>arginina w pozycji 397	POChP
rs12365708	0,047–0,107	mutacja zmiany sensu: TGT>CGT	cysteina>arginina w pozycji 223	ostra białaczka b-komórkowa
rs10896449	0,412–0,497	mutacja niewywołująca zmiany w genomie	–	rak gruczołu krokowego

Przeprowadzone dotychczas badania własne wykazujące nadekspresję białka tesminy w chorobie nowotworowej przeprowadzono w grupie 121 osób z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NSCLC, non small cell lung cancer), wykorzystując fragmenty guzów nowotworowych pozyskanych w czasie zabiegów chirurgicznej resekcji zmian [6]. Wykazano zwiększoną ekspresję tesminy w komórkach nowotworowych NSCLC w porównaniu z tkanką płuc niezmienną nowotworowo z marginesu cięcia chirurgicznego, sugerując rolę tego białka w procesie kancerogenezy tego raka (Ryc. 2) [6]. Oprócz tego analiza ekspresji tesminy oznaczonej metodą immunohistochemiczną dodatkowo korelowała z ekspresją markera proliferacyjnego Ki-67, wskazując na udział tesminy w regulacji procesu proliferacji komórek NSCLC [6]. Analiza przeżyć wykazała natomiast, że pacjenci z wyższą ekspresją tesminy żyją krócej od pacjentów z niską ekspresją tego białka. Obserwacja ta koresponduje z analizami przeżycia pacjentów z różnymi typami nowotworów za pomocą programu Kaplan Meier-plotter [7], która wykazała, iż przypadki NSCLC, w których występuje wysoka ekspresja mRNA *MTL5*, charakteryzują się istotnie krótszym czasem przeżycia – zwłaszcza w grupach o niższym stopniu zaawansowania (w stopniu złośliwości G1 oraz stadium klinicznego zaawansowania I). Może to być przesłanką do prowadzenia dalszych badań nad ekspresją tesminy w tym nowotworze, zwłaszcza że

badania przeprowadzone na przypadkach NSCLC wykazały już podwyższoną ekspresję białek z rodziny metalotionein w komórkach tego nowotworu [23]. Udział białek z rodziny MTs i tesminy w metabolizmie jonów metali ciężkich, oporności na standardową chemioterapię (np. cisplatyną) oraz możliwa rola w ochronie przed stresem oksydacyjnym, może znacznie uzupełnić badania nad chemioopornością komórek NSCLC. Jednak potencjalny udział tesminy w regulacji procesu proliferacji komórek raka płuc sprawia, że badania nad tym białkiem wydają się coraz bardziej zasadne.

PODSUMOWANIE

Udział tesminy w procesie różnicowania i podziału mejotycznego komórek germinalnych, metabolizmie jonów metali ciężkich (głównie kadmu i cynku), odpowiedzi na stres oksydacyjny oraz ekspresja tego białka w innych tkankach niż germinalne, może sugerować jej ważniejsze znaczenie w organizmie człowieka. Związek polimorfizmów pojedynczego nukleotydu genu *MTL5* (wpływających na aktywność lub aktywność ekspresji tesminy) z niektórymi stanami chorobowymi człowieka, a także badania własne wykazujące nadekspresję tesminy w NSCLC i jej związek z proliferacją komórek raka, zachęcają do coraz intensywniejszych, wielokierunkowych badań nad tym białkiem.



Ryc. 2. Analiza ekspresji tesminy metodą immunohistochemiczną. Niska ekspresja tesminy w tkance płucnej niezmienną nowotworowo (A). W niedrobnokomórkowym raku płuc ekspresja tesminy była wyraźnie większa i występowała w jądrze komórkowym i cytoplazmie (B) lub wyłącznie w cytoplazmie komórek nowotworowych w stopniu słabo nasilonym (C) oraz silnym (D) (powiększenie 200×)

PIŚMIENICTWO

- [1] Archer N.P., Perez-Andreu V., Scheurer M.E., Rabin K.R., Peckham-Gregory E.C., Plon S.E., Zabriskie R.C., De Alarcon P.A., Fernandez K.S., Najera C.R., Yang J.J., Antillon-Klussmann F., Lupo P.J.: Family-based exome-wide assessment of maternal genetic effects on susceptibility to childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia in Hispanics. *Cancer*, 2016; 122: 3697–3704
- [2] Durkalec M., Kolenda R., Owczarek T., Szkoda J., Nawrocka A., Grzegorzka J., Dziegiel P., Socha P., Kołacz R., Schierack P., Żmudzki J., Posyński A.: Expression of metallothionein in the liver and kidneys of the red deer (*Cervus elaphus* L.) from an industrial metal smelting area of Poland. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 2017; 137: 121–129
- [3] Dziegiel P., Puła B., Kobierzycki C., Stasiolek M., Podhorska-Okolow M.: Metallothioneins in normal and cancer cells. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.*, 2016; 218: 1–117
- [4] Ferrucci A., Nonnemacher M.R., Wigdahl B.: Extracellular HIV-1 viral protein R affects astrocytic glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase activity and neuronal survival. *J. Neurovirol.*, 2013; 19: 239–253
- [5] Fic M., Puła B., Rogala K., Dziegiel P.: Rola ekspresji metalotionein w rakach przewodu pokarmowego. *Postępy Biol. Kom.*, 2013; 40: 5–20
- [6] Grzegorzka J., Gomulkiewicz A., Olbromski M., Glatzel-Plucinska N., Piotrowska A., Ratajczak-Wielgomas K., Rzechonek A., Podhorska-Okolow M., Krawczuk Z., Dziegiel P.: Expression of tesmin (MTL5) in non-small cell lung cancer: A preliminary study. *Oncol. Rep.*, 2019; 42: 253–262
- [7] Györffy B., Surowiak P., Budczies J., Lanczyk A.: Online survival analysis software to assess the prognostic value of biomarkers using transcriptomic data in non-small-cell lung cancer. *PLoS One*, 2013; 8: e82241
- [8] Kimura T., Okumura F., Oguro I., Nakanishi T., Sone T., Isobe M., Tanaka K., Itoh N.: Metal response element-binding transcription factor-1 is activated by degradation of metallothionein. *J. Health Sci.*, 2009; 55: 72–76
- [9] Liu K., Tan L.J., Wang P., Chen X.D., Zhu L.H., Zeng Q., Hu Y., Deng H.W.: Functional relevance for associations between osteoporosis and genetic variants. *PLoS One*, 2017; 12: e0174808
- [10] Maremanda K.P., Khan S., Jena G.: Zinc protects cyclophosphamide-induced testicular damage in rat: involvement of metallothionein, tesmin and Nrf2. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2014; 445: 591–596
- [11] Matsuura T., Kawasaki Y., Miwa K., Sutou S., Ohinata Y., Yoshida F., Mitsui Y.: Germ cell-specific nucleocytoplasmic shuttling protein, tesmin, responsive to heavy metal stress in mouse testes. *J. Inorg. Biochem.*, 2002; 88: 183–191
- [12] Mirshahi M., Golestaneh N., Valamanesh F., Agarwal M.K.: Paradoxical effects of mineralocorticoids on the ion gated sodium channel in embryologically diverse cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 270: 811–815
- [13] Nedeljkovic I., Terzikhan N., Vonk, J.M., van der Plaat D.A., La-housse L., van Diemen C.C., Hobbs B.D., Qiao D., Cho M.H., Brusselle G.G., Postma D.S., Boezen H.M., van Duijn C.M., Amin N.A.: Genome-wide linkage study for chronic obstructive pulmonary disease in a Dutch genetic isolate identifies novel rare candidate variants. *Front. Genet.*, 2018; 9: 133
- [14] Olesen C., Møller M., Byskov A.G.: Tesmin transcription is regulated differently during male and female meiosis. *Mol. Reprod. Dev.*, 2004; 67: 116–126
- [15] Penney K.L., Sinnott J.A., Tyekucheva S., Gerke T., Shui I.M., Kraft P., Sesso H.D., Freedman M.L., Loda M., Mucci L.A., Stampfer M.J.: Association of prostate cancer risk variants with gene expression in normal and tumor tissue. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2015; 24: 255–260
- [16] Rogerson F.M., Yao Y.Z., Young M.J., Fuller P.J.: Identification and characterization of a ligand-selective mineralocorticoid receptor coactivator. *FASEB J.*, 2014; 28: 4200–4210
- [17] Simple Modular Architecture Research Tool. <https://smart.embl.de> (10.12.2018)
- [18] Sugihara T., Wadhwa R., Kaul S.C., Mitsui Y.: A novel testis-specific metallothionein-like protein, tesmin, is an early marker of male germ cell differentiation. *Genomics*, 1999; 57: 130–136
- [19] Sutou S., Miwa K., Matsuura T., Kawasaki Y., Ohinata Y., Mitsui Y.: Native tesmin is a 60-kilodalton protein that undergoes dynamic changes in its localization during spermatogenesis in mice. *Biol. Reprod.*, 2003; 68: 1861–1869
- [20] Swiss-Model. <https://swissmodel.expasy.org> (10.12.2018)
- [21] Thomas M., Vidal A., Bhattacharya S.K., Ahokas R.A., Sun Y., Gerling I.C., Weber K.T.: Zinc dyshomeostasis in rats with aldosteronism. Response to spironolactone. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2007; 293: H2361–H2366
- [22] Uniprot. <https://www.uniprot.org> (10.12.2018)
- [23] Werynska B., Puła B., Kobierzycki C., Dziegiel P., Podhorska-Okolow M.: Metallothioneins in the lung cancer. *Folia Histochem. Cytobiol.*, 2015; 53: 1–10

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.