

Desmin as an important cytoskeletal protein of myocytes

Górska M., Wojtysiak D., University Centre of Veterinary Medicine UJ-UR, University of Agriculture, Krakow

The aim of this article was to present cytoskeleton structure and functions in myocytes. Desmin is one of the principal intermediate filament proteins of the myocyte cytoskeleton. It is located peripherally at the Z line and around myofibrils. This protein forms a three-dimensional complex network interlinking adjacent bands with the cellular and nuclear membranes. It also occurs as filaments that connect structural elements within the cell and binds to mitochondria and endoplasmic reticulum. Understanding the complex role of desmin in skeletal muscles appears very important. Mutations of gene(s) encoding desmin or proteins reacting with desmin may result in myopathies, and in rapid weakening of skeletal muscles. The present article gives a general outline of desmin structure, location and functions.

Keywords: striated muscle, intermediate filament, desmin.

Każdy mięsień szkieletowy jest narządem ruchu sterowanym przez układ nerwowy. Ze względu na pełnione funkcje składa się z dwóch elementów: brzośca (zdolny do kurczenia się) i ścięgna (przenosi siłę skurczu na elementy kostne szkieletu). Z kolei pod względem struktury jest on wysoce zorganizowaną tkanką zbudowaną głównie z wielu równoległe ułożonych włókien mięśniowych o zróżnicowanej strukturze, właściwościach i funkcjach (1). W skład tkanki mięśniowej wchodzi głównie woda (75%), znacznie mniejszą część tworzą białka mięśniowe (18–29%), a pozostałą zawartość (5–7%) stanowią węglowodany, tłuszcze, substancje rozpuszczalne oraz składniki mineralne (2, 3).

Białka mięśniowe można podzielić na trzy główne grupy: białka miofibrylarne, białka sarkoplazmatyczne i białka tkanki łącznej. Udział białek frakcji miofibrylarnej kształtuje się na poziomie 50–60% białek ogółem, wśród których można wyróżnić trzy podgrupy: białka kurczliwe

Desmina jako istotne białko cytoszkieletu miocytów*

Magdalena Górska, Dorota Wojtysiak

z Zakładu Anatomii Zwierząt Instytutu Nauk Weterynaryjnych Uniwersytetu Rolniczego im. Hugona Kołłątaja w Krakowie

(miozyna, aktyna) – stanowiące niezbędny element w procesie skurczu i rozkurczu mięśni, białka regulatorowe (tropomiozyna, troponina) – odpowiadające za zapoczątkowanie oraz regulację zjawiska skurczu, białka cytoszkieletowe (desmina, nebulina, dystrofina, α -aktynina) – stanowiące szkielet komórki mięśniowej, zapewniając jej integralność oraz sztywność (4).

Białka cytoszkieletu to gęsta sieć włóknistych struktur stanowiących ponad 85% całości białek komórki eukariotycznej (5). Utworzone są przez trzy typy włókien, takich jak: mikrotubule, mikrofilamenty i filamente pośrednie. Ostatnie z nich występują szczególnie licznie w rejonach narażonych na zewnętrzne oddziaływanie mechaniczne (6), stąd zapewniają komórce wytrzymałość strukturalną. Ponadto mogą one brać udział w stabilizacji organelli komórkowych. Filamenty pośrednie dzielą się na sześć typów w zależności od rodzaju białek wchodzących w ich skład: I, II – białka keratyny; III – desmina, wimentyna, kwasne białka glejowe, peryferyna; IV – neurofilamenty; V – laminy; VI – nestyna (7). Liczne badania wykazały, że desmina, budując filamente pośrednie typu III, stanowi istotne białko cytoszkieletu miocytów mięśni szkieletowych.

Struktura desminy

Desmina (gr. *desmos* – łączyć, wiązać) została po raz pierwszy wyizolowana w 1977 r. przez Lazarides i Hubbard (8) z mięśni gładkich żołądka mięśniowego kury. Stanowi ona zaledwie 0,35% wszystkich białek w komórkach mięśni szkieletowych (9, 10). Masa cząsteczkowa desminy wynosi 53 kDa. Zbudowana jest ona z 476 aminokwasów i kodowana przez

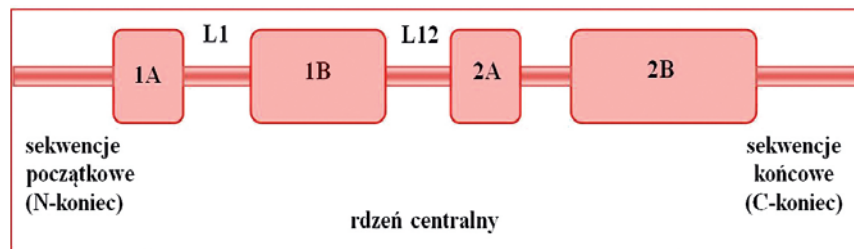
pojedynczy gen (DES) zlokalizowany na 2. chromosomie (11). Wszystkie jej izoformy są w wysokim stopniu homologiczne. Jedynie niewielkie różnice w składzie aminokwasowym powodują, że dla przykładu desmina pochodząca z komórek mięśni ssaków ma charakter silniej kwasowy w porównaniu z desminą wyizolowaną z komórek mięśni ptaków (12).

Pojedyncza cząsteczka desminy jako monomeryczny peptyd składa się z konserwatywnej domeny środkowej tzw. rdzenia centralnego (47 nm) oraz dwóch zmiennych domen końcowych (N-końiec i C-końiec). Rdzeń centralny desminy jest oddzielony w trzech miejscach określanymi jako L1, L12 i L2, co powoduje powstanie czterech α -helikalnych segmentów nazwanych 1A, 1B, 2A i 2B (13). Różnice w sekwencji domeny N-końca determinują występowanie izoform desminy. Wykazano, że trzon filamentów pośrednich o średnicy 8–9 nm stanowią superhelikalne segmenty, a domeny końcowe są wysunięte na zewnątrz, zwiększając w ten sposób średnicę filamentów (ryc. 1).

Desmina powstaje w dwóch etapach. Na początku dochodzi do powstania dimerów o dwóch łańcuchach, a następnie tetramerów o czterech łańcuchach. W ten sposób połączone łańcuchy tworzą filament pośredni tkanki mięśniowej, a za proces polimeryzacji, poprzez przyłączenie boczne, odpowiadają domeny centralne (14).

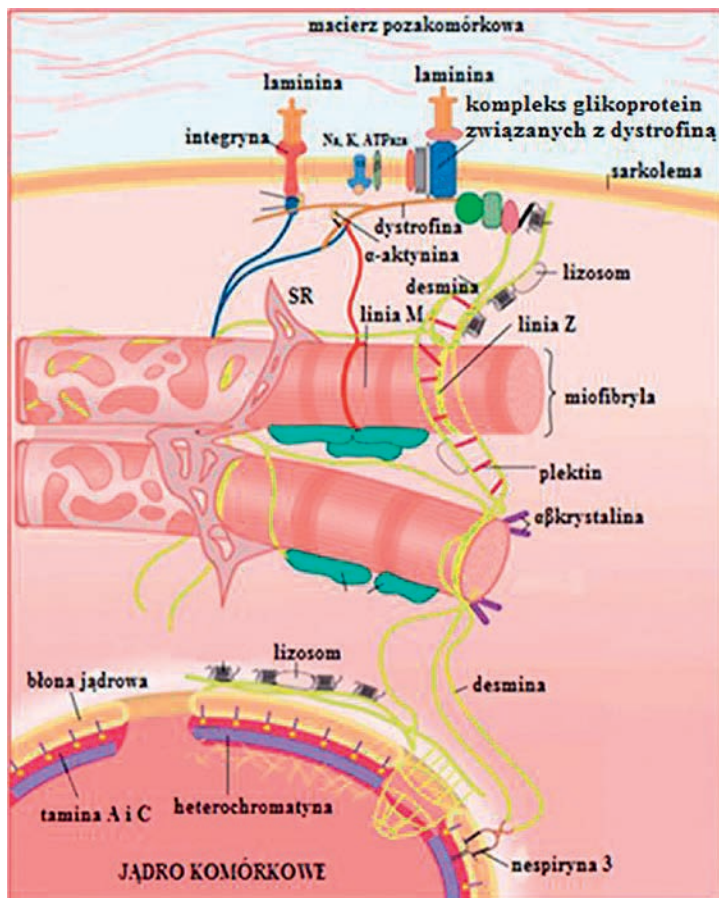
Lokalizacja desminy

Filamenty desminowe są obecne w komórkach pochodzenia mezodermalnego, a więc występują we wszystkich typach mięśni, zarówno w mioblastach, jak i miocytach. W trakcie miogenezy mięśni poprzecznie prążkowanych szkieletowych zmienia się rozłożenie desminy wewnątrz komórki. Początkowo filamente desminowe są rozproszone w cytoplazmie, a z czasem dalszego rozwoju następuje ich kondensacja w obrębie nowo powstałej linii Z. W komórkach mięśni szkieletowych włókna desminowe znajdują się peryferyjnie na poziomie linii

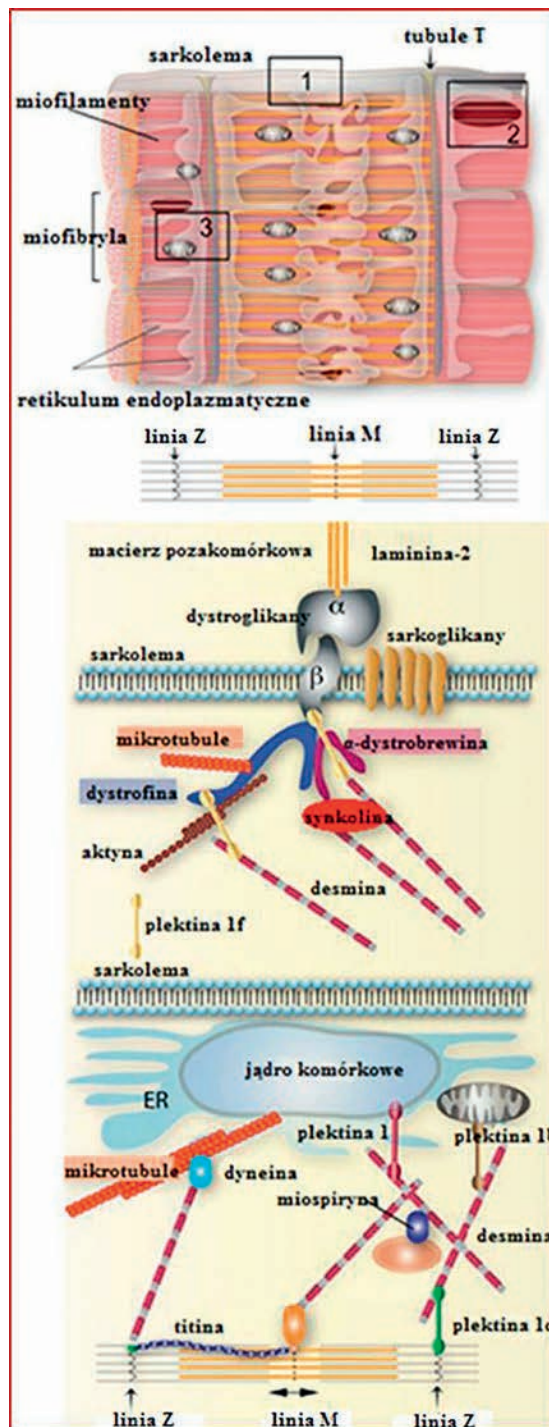


Ryc. 1. Budowa cząsteczki desminy. Elementy wchodzące w skład monomerycznego peptydu desminy: domena środkowa (rdzeń centralny), domeny końcowe (N-końiec, C-końiec), cztery segmenty (1A, 1B, 2A, 2B), trzy odcinki oddzielające segmenty (L1, L12, L2). Źródło: oprac. własne

* Badania w ramach tematu BM-4259/2016 i DS-3253 zostały sfinansowane z dotacji celowej na naukę przyznanej przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego.



Ryc. 2. Lokalizacja desminy w mięśni poprzecznie prążkowanym szkieletowym (SR – siateczka śródplazmatyczna). Źródło: zmodyfikowano na podstawie (23)



Ryc. 3. Najważniejsze funkcje desminy w miocytach mięśni szkieletowych. Źródło: zmodyfikowano na podstawie (24)

Z oraz wokół miofibryli, tworząc trójwymiarową, gęsto utkaną sieć filamentów, która biegnie prostopadle do włókien mięśniowych (15). W pozostałych miejscach desmina występuje jako nitki łączące poszczególne elementy strukturalne komórki (ryc. 2). Ścisłe ułożenie włókien mięśniowych powoduje, że w mięśniach szkieletowych dorosłych zwierząt filamety desminowe są prawie niewidoczne w porównaniu z etapem rozwoju (16).

Funkcja desminy

Desmina spełnia różnorodne funkcje, w tym strukturalne, mechaniczne i regulatorowe (ryc. 3). Do głównych zadań w ich obrębie można zaliczyć:

- zapewnienie prawidłowego położenia organelli komórkowych oraz regulację ich funkcji poprzez zdolność wiązania wszystkich typów miofilamentów, tworząc „szkielet kratowy” łączący się z linią Z;
- utrzymanie kształtu i napięcia ścian komórki i elementów wewnątrzkomórkowych – zdolność otaczania linii Z, łączenie sąsiednich prążków ze sobą, z błoną

komórkową, z błoną jądrową oraz innymi błonowymi strukturami komórki, takimi jak: mitochondria czy siateczka śródplazmatyczna;

- utrzymanie prawidłowej komunikacji między komórką a macierzą zewnątrzkomórkową;
- integracja mechaniczna zarówno w trakcie skurczu, jak i rozkurczu mięśni szkieletowych;
- wspieranie pracy dwóch innych białek tworzących cytoszkielet (tubuliny i aktyny);
- przesyłanie informacji w obrębie elementów komórki poprzez połączenia między nimi;
- regulacja sygnalizacji wewnątrzkomórkowej i ekspresji genów – zdolność przemieszczania się z macierzy zewnątrzkomórkowej do wnętrza komórki, a następnie do jądra komórkowego, gdzie desmina łączy się bezpośrednio z DNA i z lamininami, które regulują z DNA białek transkrypcyjnych (17, 18, 19, 20, 21, 22).

Podsumowanie

Jednym z kluczowych białek cytoszkieletu miocytów jest desmina. Odpowiada ona za utrzymanie kształtu komórki, napięcie błon komórkowych, mitochondrialnych i jądrowych. Dodatkowo zapewnia integralność środowiska wewnątrzkomórkowego oraz prawidłowe położenie, regulację i funkcje aparatu kurczliwego, jądra komórkowego i mitochondriów. Występująca u ludzi miopatia zależna od desminy (desmin related myopathy – DRM) to genetycznie uwarunkowana dysfunkcja mięśni szkieletowych. Fenotyp mutacji desminy jest złożony, a przebieg DRM

bardzo różny. Niestety, w większości sytuacji nieuchronnie prowadzi do przedwczesnego zgonu, stąd świadomość dużej roli desminy w funkcjonowaniu układu ruchowego oraz znajomość podłoża genetycznego choroby DRM umożliwi szybkie postawienie diagnozy i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia.

Piśmiennictwo

1. Craig R.W., Padron R.: Molecular structure of the sarcomere. W: Engel AG, Franzini-Armstrong C, ed. *Myology: Basic and Clinical*, McGraw-Hill, New York. 2004, 129–166.
2. Schreurs F.J.G.: Post-mortem changes in chicken muscle. Somekey biochemical processes involved in the conversion of muscle to meat. *Phd thesis. Agricultural University of Wageningen*. 1999.
3. Aberle E.D., Forrest J.C., Gerrard D.E., Mills E.W.: Con- version of muscle to meat and development of meat quality. In: *Principles of meat science*, Dubuque, Iowa: Kendall/Hunt Publishing Company. 2001, 83–108.
4. Schreurs F.J.G.: Post-mortem changes in chicken muscle. Somekey biochemical processes involved in the conversion of muscle to meat. *Phd thesis. Agricultural University of Wageningen*. 1999.
5. Florowski T., Pisula A.: Rola czynników genetycznych w kształtowaniu jakości tusz i mięsa wieprzowego. *Przemysł Spożywczy*. 2006, **9**, 36–39.
6. Solomon E.P., Berg L.R., Martin D.W., Vilee C.A.: *Bio- logia*. VII Wydanie, Oficyna Wydawnicza Multioco, War- szawa. 2007, **717**, 87–90.
7. Carlsson L., Thornell L.E.: Desmin-related myopathies in mice and man. *Acta Physiol. Scand*. 2001, **171**, 341–348.
8. Pawlak A., Gil R.J.: Desmina – ważne białko struktural- ne kardiomiocytu. *Kardiol. Pol*. 2007, **65**, 303–309.
9. Paulin D., Li Z.: Desmin: a major intermediate filament protein essential for the structural integrity and function of muscle. *Exp. Cell Res*. 2004, **301**, 1–7.
10. Gil M., Delday M.I., Gispert M., Furnols M.F., Maltin C.M., Plastow G.S., Klont R., Sosnicki A.A., Carrión D.: Rela- tionship between biochemical characteristic and meat quality of longissimus thoracis and semimembranous mus- cles in five porcine lines. *Meat Sci*. 2008, **80**, 927–933.
11. Bär H., Strelkov S.V., Sjöberg G., Aebi U., Herrmann H.: The biology of desmin filaments: how do mutation affect their structure, assembly and organization? *J. Struct. Biol*. 2004, **148**, 137–152.
12. Geisler N., Weber K. Purification of smooth-muscle des- min and a protein-chemical comparison of desmins from chicken gizzard and hog stomach. *Eur. J. Biochem*. 1980, **111**, 425–433.
13. Pawlak A., Gil R.J. Desmina – ważne białko strukturalne kardiomiocytu. *Kardiol. Pol*. 2007, **65**, 303–309.
14. Weber K., Geisler N.: Intermediate filaments: structural conservation and divergence. *Ann. NY Acad. Sci*. 1985, **455**, 126–143.
15. Paulin D., Li Z.: Desmin: a major intermediate filament protein essential for the structural integrity and function of muscle. *Exp. Cell Res*. 2004, **301**, 1–7.
16. Dąbrowska R., Grążewicz M.A.: Cytoskielet komórek mięśniowych. W: *Polish Biochemical Society, ed. Postępy Biologii Komórki*. 1995, **41**, 165–174.
17. Granger B.L., Lazardies E.: Synemin: a new high mole- cular weight protein associated with desmin and vimen- tin filaments in muscle. *Cell*. 1980, **22**, 727–738.
18. Milner D.J., Mavroidis M., Weisleder N., Capetanaki Y.: Desmin cytoskeleton linked to muscle mitochondrial dis- tribution and respiratory function. *J. Cell. Biol*. 2000, **150**, 1283–1298.
19. Tolstonog G.V., Sabasch M., Traub P.: Cytoplasmic inter- mediate filaments are stably associated with nuclear ma- trices and potentially modulate their DNA-binding func- tion. *DNA Cell Biol*. 2002, **21**, 213–239.
20. Hutchison C.J.: Lamins: building blocks or regulations of gene expression? *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2002, **3**, 848–858.
21. Pawlak A., Gil R.J.: Desmina – ważne białko struktural- ne kardiomiocytu. *Kardiol. Pol*. 2007, **65**, 303–309.
22. Gil M., Delday M.I., Gispert M., Furnols M.F., Maltin C.M., Plastow G.S., Klont R., Sosnicki A.A., Carrión D.: Rela- tionship between biochemical characteristic and meat quality of longissimus thoracis and semimembranous mus- cles in five porcine lines. *Meat Sci*. 2008, **80**, 927–933.
23. Capetanaki Y., Bloch R.J., Kouloumenta A., Mavroidis M., Psarras S.: Muscle intermediate filamenty and their links to membranes and membranous organelles. *Exp Cell Res*. 2007, **313**, 2063–2076.
24. Hnia K., Ramspacher C., Vermot J.: Desmin in muscle and associated diseases: beyond the structural function. *Cell Tissue Res*. 2015, **360**, 591–608.