

# Zaburzenia w białkach kardiomiocytu przyczyną niewydolności serca

## Abnormalities in cardiomyocyte proteins are responsible for heart failure

Agnieszka Pawlak<sup>1</sup>, Robert J. Gil<sup>1</sup> i Irena Walecka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii Inwazyjnej Centralnego Szpitala Klinicznego  
Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Dermatologii Centralnego Szpitala Klinicznego  
Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

### Abstract

*Heart failure is a widely spread clinical and economic problem and a cause of very high morbidity and mortality. Heart failure can be caused by well known factors (secondary cardiomyopathy) or unknown ones (primary cardiomyopathy). Thanks to the technological development it is possible to name the causes of cardiomyopathy so far described as primary. One of the causes that can lead to primary cardiomyopathy development is the abnormality in cardiomyocyte proteins, namely proteins of cytomembrane (sarcoglycan, dystrophin), proteins of cytoskeleton (desmin, tubulin) and sarcomer (actin, myosin, tropomyosin I, T, C). (Folia Cardiol. 2005; 12: 803–810)*

**heart failure, cardiomyopathy, cardiomyocyte proteins**

### Wstęp

Niewydolność serca nadal jest znaczącym problemem klinicznym i ekonomicznym związanym z bardzo wysoką zachorowalnością i śmiertelnością. Odsetek osób przeżywających po postawieniu takiej diagnozy zmniejsza się znacząco wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania choroby ocenianej według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA). Spośród chorych zakwalifikowanych do I–II klasy według NYHA okres 4 lat przeżywa 65%, a spośród pacjentów zaliczonych do IV klasy jedynie 50% przeżywa okres 1 roku [1].

Do niewydolności serca może prowadzić np. choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe, procesy zapalne, nadczynność tarczycy lub zaburzenia hormonalne. Stosując klasyczne techniki diagnostyczne, czyli badanie EKG, ECHO, koronarografię czy biopsję mięśnia sercowego z tradycyjną oceną histopatologiczną niejednokrotnie nie udaje się wyjaśnić przyczyny niewydolności serca. Postępujący rozwój technik molekularnych pozwala na dokładniejszą diagnostykę chorych z zaburzeniami mięśnia sercowego poprzez umożliwienie oceny funkcji i aktywności składowych jego komórek [2]. Badania te pozwalają określić patologię zarówno w białkach czynnościowych i strukturalnych kardiomiocytów, jak i umożliwiają wykazanie nieprawidłowości genetycznych. Dzięki temu coraz częściej możliwe jest wyjaśnienie przyczyny w przypadkach tzw. pierwotnej kardiomiopatii.

Dominującą cechą kardiomiopatii pierwotnej jest nieprawidłowa funkcja mięśnia sercowego, której nie można wytłumaczyć na podstawie znanych

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Robert J. Gil  
Klinika Kardiologii Inwazyjnej CSK MSWiA  
ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa  
tel. (0 22) 508 11 00, faks (0 22) 508 11 77  
e-mail: robert.gil@cskmswia.pl  
Nadesłano: 8.07.2005 r. Przyjęto do druku: 11.08.2005 r.

**Tabela 1.** Kardiomiopatie — propozycja kwalifikacji molekularnej**Table 1.** Qualification of molecular cardiomyopathy proposals

Kardiomiopatia z powodu zaburzeń genetycznych w cytoszkielecie komórki (cytoszkieletopatia)	Kardiomiopatia rozstrzeniowa, arytmogenna dysplazja prawej komory,
Kardiomiopatia z powodu zaburzeń w obrębie sarkomeru (sarkomiopatia)	Kardiomiopatia przerostowa i restrykcyjna
Kardiomiopatia z powodu zaburzeń w obrębie kanałów jonowych (kardiomiopatia kanałów jonowych)	Zespół długiego i krótkiego QT, zespół Brugadów

przyczyn, takich jak nadciśnienie lub wady zastawkowe. Natomiast w kardiomiopatiach wtórnych (np. kardiomiopatia niedokrwienna, zastawkowa, nadciśnieniowa czy zapalna) znany jest czynnik wywołujący uszkodzenie mięśnia sercowego, a w obrazie klinicznym dominują objawy podobne do obserwowanych w kardiomiopatiach pierwotnych [3].

Postęp w diagnozowaniu niewydolności serca jest tak szybki, że obecnie pojawiają się sugestie, aby stworzyć nową klasyfikację kardiomiopatii, uwzględniającą zaburzenia molekularne. Przyjmując takie ujęcie, można mówić o kardiomiopatiach spowodowanych zaburzeniami w obrębie cytoszkieletu, sarkomeru lub kanałów jonowych kardiomyocytu [4] (tab. 1).

W aktualnej klasyfikacji (WHO, 1996) podzielono kardiomiopatie pierwotne na kardiomiopatie rozstrzeniową, przerostową, restrykcyjną oraz arytmogenną dysplazję prawej komory [5].

Do najczęstszych kardiomiopatii należy kardiomiopatia rozstrzeniowa. W ok. 50% przypadków nadal nie udaje się ustalić przyczyny choroby [6]. W takiej sytuacji rozpoznaje się idiopatyczną kardiomiopatię rozstrzeniową (DCM, *dilated cardiomyopathy*). Jest ona najczęstszą przyczyną nagłej śmierci sercowej lub przeszczepu serca. Może charakteryzować się izolowaną dysfunkcją mięśnia sercowego lub dodatkowym zajęciem mięśni szkieletowych. Niejednokrotnie obserwuje się zaburzenia przewodzenia pod postacią bloków przedsionkowo-komorowych lub dysfunkcji węzła przedsionkowo-komorowego. U większości pacjentów DCM jest wynikiem sporadycznej mutacji. W takim przypadku rozpoznaje się tzw. „sporadyczną DCM”. Rodzinne występowanie DCM stanowi 20–35% [6, 7]. Defekty genetyczne w DCM opisywano w obrębie 19 różnych genów kodujących białka sarkomeru: aktyna, łańcuch ciężki  $\beta$ -miozyny,  $\alpha$ -tropomiozyna, troponina I, C i T, miozyna łącząca białko C, tinina, teletonina, aktyna, białko LIM (tab. 2) [8].

Rzadziej występującą kardiomiopatią jest kardiomiopatia przerostowa (HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*). W jej przypadku dużo częściej udaje się

wykazać nieprawidłowości genetyczne. Stwierdzono ponad 240 mutacji w 11 genach kodujących białka sarkomeru w przypadku HCM. U 10% chorych z HCM rozwija się następnie DCM. U takich pacjentów stwierdza się częściej mutacje w obrębie genów dla troponiny T, łańcuchów ciężkich  $\beta$ -miozyny,  $\alpha$ -tropomiozyny, miozyny łączącej białko C, oraz w mitochondrialnym genomie (tab. 2) [9].

Dwie kolejne kardiomiopatie: kardiomiopatia restrykcyjna (RCM, *restrictive cardiomyopathy*) oraz arytmogenna dysplazja prawej komory (ARVD, *arrhythmogenic right ventricular dysplasia*) poznano w dużo mniejszym stopniu.

Kardiomiopatia restrykcyjna charakteryzuje się uszkodzeniem funkcji rozkurczowej serca z zachowaną czynnością skurczową. Zmiany mogą dotyczyć jednej lub obu komór. Charakterystyczne zeszytywnienie ścian może być spowodowane naciekaniami, włóknieniem pierwotnym lub obserwowane jako zjawisko wtórne w hemochromatozie, amyloidozie, sarkoidozie, sklerodermii, carcinoidzie, chorobie Gauchera czy Fabry'ego. Idiopatyczna RCM niemal nie występuje rodzinnie, chociaż w kilku przypadkach takie występowanie odnotowano. Obserwowano wówczas autosomalny dominujący lub recesywny sposób dziedziczenia. Dotychczas udało się zidentyfikować mutacje jedynie w 2 genach kodujących białka, takich jak desmina i troponina I (tab. 2) [10].

Kardiomiopatia rozstrzeniowa, przerostowa i restrykcyjna są zróżnicowane fenotypowo. Mogą być to postaci izolowane, czyli z zajęciem jedynie serca, postaci z zajęciem dodatkowo mięśni obwodowych, mogą również objawiać się zaburzeniami przewodzenia.

Ostatnią jednostką chorobową zaliczaną do kardiomiopatii pierwotnych jest arytmogenna dysplazja prawej komory charakteryzująca się utratą miocytów z powodu apoptozy i zastąpieniem ich komórkami tłuszczowymi lub tłuszczowymi i fibroblastami. Proces chorobowy głównie dotyczy prawej komory, może być ogniskowy lub rozproszony i prowadzi ostatecznie do powiększenia jamy prawej komory

**Tabela 2.** Zaburzenia w obrębie białek prowadzące do rozwoju kardiomiopatii**Table 2.** Abnormalities in proteins leading to cardiomyopathy development

Gen	Białko	DCM	HCM	RCM	ARVD
TNNT2	Troponina T	+	+	-	-
TNNT1	Troponina C	-	+	-	-
TNNT3	Troponina I	-	+	+	-
TTN	Tytyna	+	+	-	-
SGCD	$\delta$ -sarkoglikan	+	-	-	-
DES	Desmina	+	-	+	+
VCL	Metawinculina	+	-	-	-
MYBPC3	Białko C łączące miozynę	+	+	-	-
MYH7	Łańcuch ciężki $\beta$ miozyny	+	+	-	-
ACTC	Aktyna	+	+	-	-
TPM1	Tropomiozyna	+	+	-	-
LMNA	Laminy A i C	+	-	-	-
DMD	Dystrofina	+	-	-	+
G4.5	Tafazyna	+	-	-	-
TEL	Teletonina	+	-	-	-
CLP	Białko LIM	-	+	-	-
MYL2	Regulatorowy łańcuch lekki miozyny	-	+	-	-
PRKAG2	AMP — białko aktywujące kinezę	-	+	-	-
MYL3	Łańcuch lekki miozyny	-	+	-	-
JUP	Plakoglobina	-	-	-	+
	$\gamma$ -sarkoglikan	-	-	-	+

DCM (*dilated cardiomyopathy*) — idiopatyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa; RCM (*restrictive cardiomyopathy*) — kardiomiopatia restrykcyjna; HCM (*hypertrophic cardiomyopathy*) — kardiomiopatia przerostowa; ARVD (*arrhythmogenic right ventricular dysplasia*) — arytmogenna dysplazja prawej komory

ze scienieniem jej ścian. Szacuje się, że rodzinne występowanie ARVD dotyczy mniej niż 30% przypadków i występuje przede wszystkim w przypadku dziedziczenia autosomalnego dominującego [11]. Dużo rzadziej obserwuje się dziedziczenie autosomalne recesywne, któremu zwykle towarzyszy rogowacenie skóry w obrębie dłoni i stóp oraz zmatowienie i uszkodzenie struktury włosa (choroba Naxosa). Nieprawidłowości w tej jednostce głównie dotyczą białek, takich jak: desmina, dystrofina,  $\gamma$ -sarkoglikan i plakogloin (tab. 2) [11, 12].

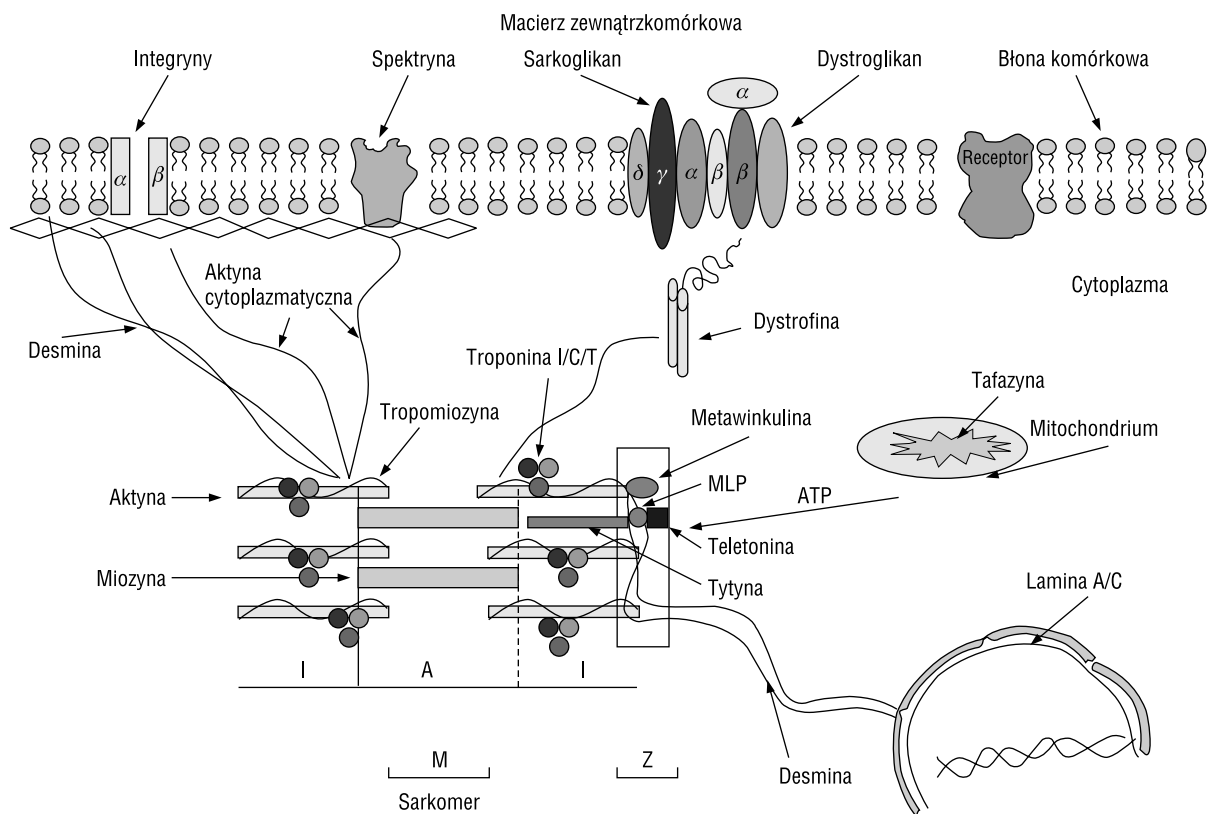
### Elementy kurczliwe kardiomiocytu

Kardiomiocyty są głównym składnikiem masy serca, mimo że stanowią jedynie 30% komórek budujących serce. Ich podstawową funkcją jest regulacja skurczu i rozkurczu mięśnia sercowego.

Cechą wspólną wszystkich kardiomiopatii jest zaburzona kurczliwość komórek miokardium. Nieprawidłowości mogą dotyczyć jedynie fazy skurczu lub fazy rozkurczu, nierzadko jednak obejmują obydwa składowe, szczególnie u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca.

Dwoma podstawowymi białkami odgrywającymi główną rolę w cyklu skurczowo-rozkurczowym serca są miozyna i aktyna. Towarzyszą im inne białka regulatorowe, takie jak tropomiozyna, troponiny C, T i I, charakteryzujące się istotną rolą w wywoływaniu skurczu. Jednak okazuje się, że równie ważne jest białko C łączące miozynę i białko LIM, których znaczenia dotychczas nie rozpatrywano. Ponadto coraz częściej stwierdza się, że kluczowe w wywoływaniu zaburzeń kurczliwości są nieprawidłowości nie tylko w obrębie aktyny czy miozyny, ale także patologie w obrębie pozostałych białek związanych bezpośrednio lub pośrednio z aparatem kurczliwym serca, np. zaburzenia dotyczące białka C łączącego miozynę już są wystarczające dla wywołania kardiomiopatii.

Jeszcze ciekawszym zagadnieniem jest wpływ białek strukturalnych na funkcję aparatu kurczliwego. Do podstawowych białek w tej grupie można zaliczyć desminę lub tytynę. Szczególnie istotne wydają się zaburzenia w obrębie desminy, które mogą wpływać na funkcje aparatu kurczliwego na różnym poziomie komórkowym. Nie bez znaczenia pozostają również białka wchodzące w skład błon komórkowych jak  $\gamma$ -sarkoglikan czy dystrofina (ryc. 1).



**Rycina 1.** Lokalizacja białek wpływających na rozwój kardiomiopatii rozstrzeniowej w kardiomiocycie; I — prążek izotropowy; A — prążek anizotropowy; M — prążek M; Z — prążek Z

**Figure 1.** Localization of cardiomyocyte proteins and their influence on the progress of dilated cardiomyopathy; I — isotropic band; A — anisotropic band; M — line M; Z — disc Z

## Miozyna, aktyna i białka regulatorowe kardiomyocyty

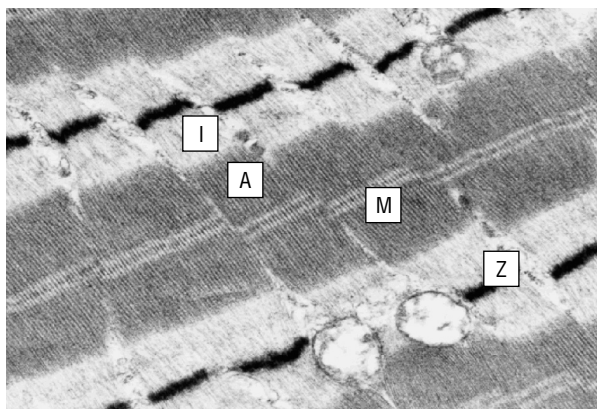
### Miozyna

Jest białkiem o cząsteczce długości ok. 200 nm i średnicy około 3 nm. Składa się ono z 2 łańcuchów polipeptydowych, nazwanych łańcuchami ciężkimi, które tworzą  $\alpha$ -helisę (meromiozyna lekka), oraz 2 par łańcuchów lekkich. Każdy łańcuch ciężki zakończony jest strukturą mającą postać „główki”. Mikrocząstka ma zatem 2 „główki” wykazujące aktywność ATP-azy oraz wiążące aktynę F. Każdy monomer miozyny składa się z meromiozyny lekkiej i meromiozyny ciężkiej (2 pary łańcuchów lekkich oraz dwóch „główek”). Dotychczas w pełni nie poznano roli łańcuchów lekkich w regulacji skurczu. Wydaje się, że łańcuch lekki miozyny (MLC-1 — położony bliżej główki miozyny) odgrywa rolę w blokowaniu skurczu poprzez reakcję z aktyną, zaś MLC-2 jest potencjalnym miejscem fosforylacji w odpowiedzi na stymulację  $\beta$ -adrenergiczną. Wiadomo, że należą one do rodziny białek wiążących wapń, do której zalicza się troponinę C [13].

Mikrocząstki miozyny układają się w pęczki, wytwarzając miofilamenty grube zwane prążkiem A (anizotropowym) [14].

### Aktyna

Aktyna stanowi do 20% białek komórek mięśniowych, a także niemięśniowych. Filamenty aktynowe oprócz funkcji podporowych dla wielu organeli tworzą wspólnie z miozyną elementy kurczliwe odpowiedzialne za różne rodzaje aktywności ruchowej komórek. W komórce występuje w dwóch postaciach — jako aktyna globularna (aktyna G), będąca polipeptydem o masie cząsteczkowej 43 kD lub polimeryzuje, tworząc łańcuchy polipeptydowe aktyny fibrylarnej (aktyny F). Polimeryzacja aktyny wymaga obecności ATP oraz jonów  $K^+$  i  $Mg^{2+}$ . Dwa łańcuchy polipeptydowe okręcają się wokół siebie, tworząc cienki miofilament o średnicy 5–8 nm. Filamenty aktynowe cechuje biegunowość, wynikająca z polarności monomerów G-aktyny, które polimeryzując, łączą się w sposób uporządkowany („ogon” do „głowy”). Na całej długości filamentu cienkiego rozmieszczone są kompleksy troponinowe



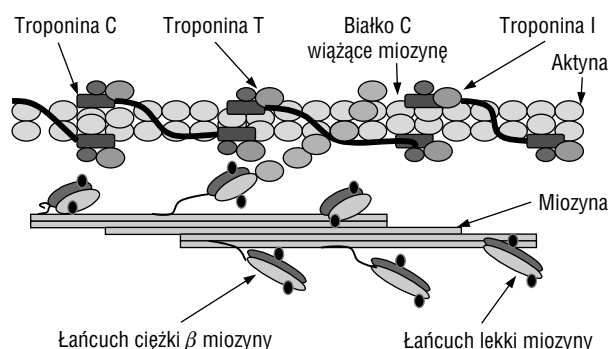
**Rycina 2.** Budowa sarkomeru — zdjęcie z mikroskopu elektronowego; I — prążek izotropowy; A — prążek anizotropowy; M — prążek M; Z — prążek Z

**Figure 2.** The ultrastructure of the sarcomer — image by elektron microscopy; I — isotropic band; A — anisotropic band; M — line M; Z — disc Z

w odstępach wynoszących 40 nm [15]. Miofilamenty cienkie wiążą się z prążkiem Z, odchodząc prostopadle od jego powierzchni i tworzą prążek I (izotropowy) (ryc. 2).

Do tej grupy można zaliczyć również białka regulatorowe, takie jak:

- troponina — białko kompleksowe globularne, wiążące się z tropomiozyną i aktyną F; kompleks składa się z 3 jednostek: C — wiążącej  $Ca^{2+}$ , I — hamującej wiązanie aktyny F do miozyny, T — wiążącej się z tropomiozyną [16];
- tropomiozyna — białko włóknikowe składające się z 2 łańcuchów polipeptydowych, zwiniętych dookoła siebie i tworzących helisę o długości ok. 40 nm i średnicy ok. 2 nm; w stanie rozkurczu znajduje się nieco poniżej spiralnego rowka miofilamentu cienkiego (ryc. 3).



**Rycina 3.** Budowa aparatu kurczliwego kardiomiocytu

**Figure 3.** The structure of the contractile apparatus in cardiomyocyt

Powyższe białka są ścisłymi elementami tworzącymi aparat kurczliwy. Prawidłowe ich funkcjonowanie nie byłoby możliwe bez udziału innych białek, powodujących prawidłowe zakotwiczenie białek kurczliwych w komórce, utrzymujących prawidłowe kształty błony komórkowej czy jądrowej, wreszcie bez białek odpowiedzialnych za prawidłowy poziom energetyczny w komórce niezbędny do wygenerowania efektywnego skurczu. Do tych białek zalicza się:

- tytynę — olbrzymie białko ciągnące się od linii Z w głąb filamentu grubego; w pobliżu środka filamentu grubego tytyna łączy się z miozyną za pośrednictwem białka C, wiążącego miozynę (MyBPC), a w pobliżu linii Z — z filamentem cienkim za pośrednictwem połączeń tytanowo-aktynowych [17];
- desminę — należącą do rodziny włókien pośrednich (IF, *intermediate filament*); do tej grupy zalicza się ponad 60 różnych białek; podzielono je na 6 różnych typów na podstawie homologii sekwencji aminokwasów [18]; mają one względnie trwałą, włóknistą strukturę i są z reguły umiejscowione w tych częściach komórki, które narażone są na działanie sił mechanicznych np. wzdłuż wypustek komórek nerwowych, w obrębie desmosomów przylegających do siebie komórek nabłonkowych oraz hemidesmosomów, we włosach i w paznokciach, a także w pobliżu błony granicznej Z w mięśniach; głównym IF w mięśniach jest desmina, która stanowi około 2% masy mięśniowej komórki.

Desmina jest białkiem o masie cząsteczkowej 53 kDa, zbudowanym z 476 aminokwasów. Podjednostką budowy desminy jest monomeryczny peptyd składający się z domeny środkowej oraz dwóch zmiennych globularnych domen C- i N-końcowych [19]. Centralne domeny są odpowiedzialne za polimeryzację poprzez boczne przyłączenie. Nadal nie poznano dokładnej struktury filamentu.

Desmina łączy się z innymi IF, tworząc wewnątrz cytoplazmatyczną sieć utrzymującą relacje między aparatem kurczliwym a innymi elementami strukturalnymi komórki (np. przyłącza miofibrylle do sarkolemy i do otoczki jądra). W komórkach serca szczególnie wiele jej występuje w okolicach prążka Z, nieco mniej wokół jądra i mitochondriów oraz pod błoną komórkową — w kastomerach. Zbudowane z kilku białek kastomery są miejscami, w których filamenty pośrednie i aktyna łączą się z błoną komórkową. Desminowa sieć włókien pośrednich zależy od połączenia z małym białkiem opiekuńczym  $\alpha\beta$  krystaliną [20].

Desmina łączy się z kompleksem błonowym bezpośrednio i pośrednio. Pośrednio przez białka syncoilin, desmulin, synemin, a bezpośrednio przez spektrynę, ankirynę, nebulinę i skemielinę. Są to białka również należące do grupy IF [21].

Desmina występuje w mięśniach szkieletowych, gładkich oraz w mięśniu sercowym we wczesnym okresie ich formowania. Wewnątrzkomórkowe rozłożenie desminy zmienia się w czasie rozwoju — od włókien grubych rozciągniętych przez całą komórkę, do rozproszonych połączeń z linią Z. Fizjologicznie zwiększone stężenie desminy obserwuje się we włóknach układu bodźco-przewodzącego.

W 1989 r. Capetenaki opisał gen dla desminy. Modele zwierzęce pozbawione genu dla desminy uzyskano po raz pierwszy w 1996 r. (Paulin i Capetenaki). Białko to jest kodowane przez pojedynczy gen (DES) zlokalizowany na chromosomie 2 (prążek 3, podprążek 5). Składa się z 9 egzonów. Mutacje w egzonach 5 i 6 są najbardziej krytyczne. Zebrane dane wskazują, że w pojedynczych przypadkach zaburzenia w obrębie chromosomu 10 i 12 wiązały się z osłabieniem i kardiomiopatią oraz z obecnością depozytów wybarwiających się barwieniem na desminę [22, 23] (ryc. 4).

Nadal do końca nie wyjaśniono roli desminy w komórce. Przypisuje się jej funkcje mechaniczną, strukturalną i regulatorową [32].

Białko  $\gamma$ -sarkoglikan jest przezbłonową glikoproteiną, jedną z czterech (abgd) wchodzących w skład kompleksu sarkoglikanu. Kompleks sarkoglikanu łączy się z dystrofina, tworząc przezbłonowy kompleks glikoproteinowy. Białko to występuje w mięśniach poprzecznie prążkowanych i gładkich, jednak w najwyższym stężeniu w mięśniu sercowym. Mutacje w genie dla sarkoglikanu powo-

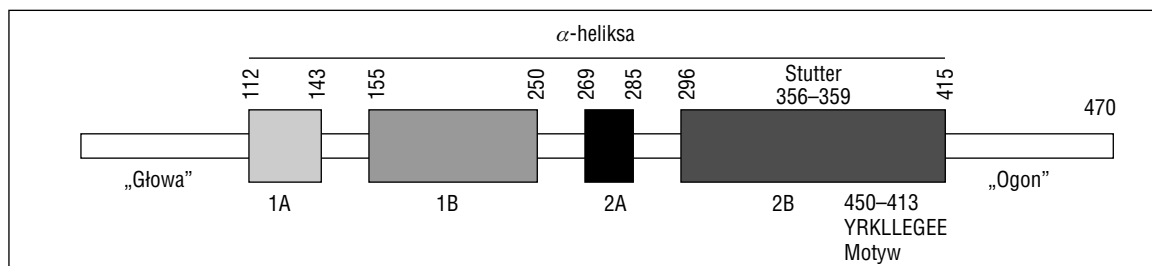
dują rozwój DCM, która jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący i przyczynia się do wystąpienia nagłej śmierci u osób w młodym wieku.

Dystrofina jest dużym białkiem cytoszkieletu komórki, występującym w mięśniach szkieletowych, gładkich, mięśniu sercowym oraz mózgu. Łączy się ona z aktyną oraz z glikoproteinowym kompleksem obecnym w błonie komórkowej. Uważa się, że jest odpowiedzialna za prawidłową organizację wewnątrzkomórkową, w tym stabilność błony. Gen dla dystrofiny jest największym znanym genem. Nieprawidłowości w tym genie prowadzą do wystąpienia dystrofii Duchenna i Beckera, a w późniejszym okresie choroby mogą przyczynić się do wystąpienia kardiomiopatii z zaburzeniami przewodzenia [26].

Metawinkulina jest obecna w mięśniach szkieletowych, gładkich i mięśniu sercowym. W sercu zlokalizowana jest pod błoną komórkową tworzącą kastomer. Ponadto, łącząc się z aktyniną i aktyną, tworzy sieć zespalającą cytoszkielet z błoną komórkową. Białko to jest również obecne we wstawkach mięśnia sercowego. Brak metawinkuliny w komórce przyczynia się do wystąpienia DCM, w której obserwuje się zaburzenia w obrębie tego białka we wstawkach mięśnia sercowego [25].

Laminy A/C — należące do IF — zlokalizowane są w otoczce jądrowej. Laminy A, C i B2 występują w sercu. Nieprawidłowości w tym białku prowadzą do rozwoju DCM z zaburzeniami przewodzenia w układzie bodźco-przewodzącym [27]. Mogą także powodować wystąpienie miopatii szkieletowych (m.in. dystrofia mięśniowa) [28].

Tafazyny to grupa białek o nieznannej funkcji, których budowa nie przypomina innych białek. W dużym stężeniu występuje w mięśniu sercowym



**Rycina 4.** Budowa cząsteczki desminy.  $\alpha$ -helisa zbudowana z 303 aminokwasów otoczona globularnym N- i C-końcem („głowa”, „ogon”) [33];  $\alpha$ -helisa jest przerwana w kilku miejscach, przez co tworzy 4 segmenty 1A, 1B, 2A, 2B połączone wstawkami aminokwasów niewchodzących w skład  $\alpha$ -helisy. Segmenty 1A, 2B zawierają regiony charakterystyczne dla filamentów pośrednich [34–37]

**Figure 4.** The structure of desmin molecule.  $\alpha$ -helical rod of 303 amino acid residues is flanked by globular N-, C-terminal („head” and „tail”) structure [33].  $\alpha$ -helical rod is divided in several places resulting in four consecutive segments 1A, 1B, 2A, 2B connected by short non- $\alpha$ -helical amino acids. Segments 1A, 2B contain regions highly conserved among intermediate filaments [34–37]

oraz mięśniach szkieletowych. Mutacje genu powodują powstanie zespołu Barth's charakteryzującego się wystąpieniem DCM, a następnie miopatii szkieletowej, neutropenii, nieprawidłowości w obrębie mitochondriów, polegających na nieprawidłowym ułożeniu grzebieni mitochondrialnych i obecności ciałek wtrętowych [29].

Białko LIM jest obecne w życiu płodowym i pełni rolę regulatora różnicowania mięśniowego. Łączy się z aktyną i prążkiem Z. Nieprawidłowości w obrębie tego białka obserwowano u chorych z HCM [30].

Plaktoglobina jest kluczową składową desmosomów i obwódek przylegania w sercu, skórze i włosach. Łącząc się z desmogleiną — jednym z przez błonowych białek desmosomalnych — tworzy kompleks kadherynowo-kateninowy, co prawdopodobnie jest istotne w tworzeniu adhezji międzkomórkowej i sygnalizacji pomiędzy komórkami. Delecję tego genu stwierdza się u członków rodzin z dziedziczną w sposób autosomalny recesywny arytmogenną dysplazją prawej komory serca [31].

### Podsumowanie

Prawidłowa funkcja mięśnia sercowego zależy od odpowiednich reakcji w obrębie wielu wchodzą-

cych w jego skład białek, a nie tylko, jak dotychczas sądzono, białek tworzących aparat kurczliwy (miozyna, aktyna). Białka te tworzą w komórce sieć, która wzajemnie na siebie oddziałuje. Patologia w obrębie jednego białka zaburza prawidłowe funkcjonowanie pozostałych białek, a w konsekwencji czynność komórek mięśnia sercowego. Obecnie wydaje się, że wiele różnych czynników (takich jak niedokrwienie, zapalenie, mutacje, zaburzone translacje białek) w konsekwencji powoduje nieprawidłową funkcję białka kardiomiocytu.

Obecnie identyfikacja poszczególnych białek pozostaje głównie w strefie zainteresowań laboratoriów badawczych. Jednak wydaje się, że w najbliższym czasie będzie ona standardowo wykorzystywana w praktyce klinicznej. Wskazuje na to fakt, że pozwala wyjaśnić w wielu przypadkach przyczynę niewydolności serca, w niektórych patologich białkowych można już określić rokowanie pacjenta lub też zapobiec poważnym powikłaniom (poprzez uprzedzenie wystąpienia zaburzeń np. układu bódźco-przewodzącego). Nie bez znaczenia pozostaje dynamiczny rozwój techniki molekularnej, który pozwala coraz skuteczniej, precyzyjniej i szybciej zidentyfikować patologie wewnątrzkomórkowe.

### Streszczenie

*Niewydolność serca nadal stanowi znaczący problem kliniczny i ekonomiczny związany z bardzo dużą zachorowalnością i śmiertelnością. Niewydolność serca mogą wywoływać znane czynniki, prowadzące do powstania kardiomiopatii wtórnej lub czynniki nieznane, powodujące kardiomiopatię pierwotną. Dzięki rozwojowi techniki molekularnej możliwe staje się określenie przyczyn kardiomiopatii dotychczas określanych mianem pierwotnych. Jedną z takich przyczyn są zaburzenia w obrębie białek kardiomiocytu, tworzących błonę komórkową (sarkoglikany, dystrofina), cytoszkielet (desmina, tubulina) czy sarkomer (aktyna, miozyna, troponina I, T, C). (Folia Cardiol. 2005; 12: 803–810)*

**niewydolność serca, kardiomiopatia, białka kardiomiocytu**

### Pismienictwo

1. Alpert N.R., Mulieri L.A., Warshaw D. The failing human heart. *Cardiovasc. Res.* 2002; 54: 1–10.
2. Soler R., Rodriguez E., Remuinana C., Bello M.J., Diaz A. Magnetic resonance imaging of primary cardiomyopathies. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2003; 27: 724–734
3. Nigro G., Comi L.I., Palladino A., Petretta V.R., Politano L. Cardiomyopathies: diagnosis of types and stages. *Acta Myol.* 2004; 23: 97–102.
4. Thiene G., Corrado D., Basso C. Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1772–1775.
5. Richardson P., McKenna W.J., Bristow M. i wsp. Report of the 1995 WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841–842.
6. Michels V.V., Moll P.P., Miller F.A. i wsp. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series

- of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 77–82.
7. Grunig E., Tasman J.A., Kucherer H. i wsp. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 186–194.
  8. Osterziel K.J., Perrot A. Dilated cardiomyopathy: more genes means more phenotypes. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 751–754.
  9. Karkkainen S., Helio T., Jaaskelainen P. i wsp. Two novel mutations in the  $\beta$ -myosin heavy chain gene associated with dilated cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.* 2004; 6: 861–868.
  10. Goldfarb L.G., Park K.Y., Cervenakowa L. Missense mutations in desmin associated with familial cardiac and skeletal myopathy. *Nat. Genet.* 1998; 19: 402–403.
  11. Thiene G., Basso C., Danieli G., Rampazzo A., Corrido D., Nava A. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Trends Cardiovasc. Med.* 1997; 7: 84–90.
  12. McKoy G., Protonotarios N., Crosby A. i wsp. Identification of a deletion in placoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000; 355: 2119–2124.
  13. Katz A.M. *Physiology of the heart.* Wyd 2. Raven Press, New York 1992.
  14. Katz A.M. Congestive heart failure: role of altered myocardial cellular control. *N. Engl. J. Med.* 1975; 293: 1184–1191.
  15. Suurmeijer A.J., Clement S., Francesconi A. i wsp. Alpha-actin isoform distribution in normal and failing human heart: a morphological, morphometric, and biochemical study. *J. Pathol.* 2003; 199: 387–397.
  16. Parmacek M.S., Solaro R.J. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2004; 47: 159–176.
  17. Small J., Furst D.O., Thornrell L.E. The cytoskeletal lattice of muscle cells. *Eur. J. Biochem.* 1992; 209: 559–572.
  18. Fuchs E., Cleveland DW. A structural scaffolding of intermediate filaments in health and disease. *Science* 1998; 279: 514–519.
  19. Lazarides E. Intermediate filaments as mechanical integrators of cellular space. *Nature* 1980; 238: 249–256.
  20. Evrasti J.M. Castomers: the Achilles' heel of Herculean muscle. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 13591–13594.
  21. Larsen T.H., Dalen H., Sommer Jr., Boyle R., Lieberman M. Membrane skeleton in cultured chick cardiac myocytes revealed by high resolution immunocytochemistry. *Histochem. Cell Biol.* 1999; 112: 307–316.
  22. Capentanki Y.G., Ngai J., Lazarides E. Characterization and regulation in the expression of gene coding for the intermediate filament protein desmin. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1984; 81: 6909–6913.
  23. Li Z., Merickay M., Agbulut O. i wsp. Desmin is essential for the tensile strength and integrity of myofibrilid but not for myogenic commitment, differentiation and fusion of skeletal muscle. *J. Cell Biol.* 1997; 139: 1–16.
  24. Nigro V. Molecular bases of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Acta Myol.* 2003; 22: 35–42.
  25. Heling A., Zimmermann R., Kostin S. i wsp. Increased expression of cytoskeletal linkage and extracellular proteins in failing human myocardium. *Circ. Res.* 2000; 86: 846–853.
  26. Yue Y., Li Z., Harper S.Q., Davisson R.L., Chamberlain J.S., Duan D. Microdystrophin gene therapy of cardiomyopathy restores dystrophin-glycoprotein complex and improves sarcolemma integrity in the mdx mouse heart. *Circulation* 2003; 30: 1626–1632.
  27. Buckely A.E., Dean J., Mahy I.R. Cardiac involvement in Emery Dreifuss muscular dystrophy: a case series. *Heart* 1999; 82: 105–108.
  28. Emery A.E.H. Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a 40 year retrospective. *Neuromusc. Disord.* 2000; 10: 228–232.
  29. Bione S., D'Adamo P., Maestri E., Gedeon A.K., Bolhuis PA., Toniolo D. A novel X-linked gene, G4.5, is responsible for Barth syndrome. *Nat. Genet.* 1996; 12: 385–389.
  30. Geier C., Oezcelik C., Perrot A., Bit-Avragim N., Scheffo D.T., Osterziel K.J. Muscle LIM protein: a novel disease gene for hypertrophic cardiomyopathy: a  $\beta$ -cardiac myosin heavy chain missense mutation. *Cell* 1990; 62: 999–1006.
  31. Hertig C.M., Butz S., Koch S., Eppenberger-Eberhardt M., Kemler R., Eppenberger HM. N-cadherin in adult rat cardiomyocytes in culture. Spatio-temporal appearance of proteins involved in cell-cell contact and communication. Formation of two distinct N-cadherin/catenin complex. *J. Cell Sci.* 1996; 109: 11–20.
  32. Costa M.L., Escaleira R., Cataldo A., Oliveira F., Mermelstein C.S. Braz J. Desmin: molecular interactions and putative functions of the muscle intermediate filament protein. *Med. Biol. Res.* 2004; 37: 1819–1830.
  33. Weber K., Geisler N. Intermediate filaments: structural conservation and divergence. *Ann. NY Acad. Sci.* 1985; 455: 126–143.
  34. Herrmann H., Strelkov S.V., Feja B. i wsp. The intermediate filament protein consensus motif of helix 2B: its atomic structure and contribution to assembly. *J. Mol. Biol.* 2000; 298: 817–832.
  35. Strelkov S.V., Herrmann H., Geisler N. i wsp. Divide-and-conquer crystallographic approach towards an atomic structure of intermediate filaments. *J. Mol. Biol.* 2001; 306: 773–781.
  36. Strelkov S.V., Herrmann H., Geisler N. i wsp. Conserved segments 1A and 2B of the intermediate filament dimer: their atomic structures and role in filament assembly. *EMBO J.* 2002; 21: 1255–1266.
  37. Strelkov S.V., Herrmann H., Aebi U. i wsp. Molecular architecture of intermediate filaments. *BioEssays* 2003; 25: 243–251.