

Desmina – ważne białko strukturalne kardiomiocytu

Desmin – an important structural protein of a cardiac myocyte

Agnieszka Pawlak, Robert J. Gil

Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa

Kardiol Pol 2007; 65: 303-309

Wprowadzenie

Desmina jest białkiem specyficznym dla włókien mięśniowych, zarówno mięśnia sercowego, jak i mięśni poprzecznie prążkowanych oraz gładkich.

Białko to wyizolowali w 1977 r. E. Lazarides i B.D. Hubbard. Nazwali je desminą od greckiego słowa *desmos* (łączenie) z powodu łączenia sarkomerów [1]. W tym samym roku białko to wyizolowali J.V. Small i A. Sobieszek, którzy nazwali ją *skeletin*, jednak ta nazwa się nie przyjęła [2]. Desmina stanowi ok. 2% masy komórki mięśnia sercowego i 0,35% komórki mięśnia szkieletowego i gładkiego. Jest białkiem o masie cząsteczkowej 53 kDa, zbudowanym z 476 aminokwasów. Białko to jest kodowane przez pojedynczy gen (DES) zlokalizowany na chromosomie 2. (prążek 3., podprążek 5.). Składa się z 9 egzonów i 8 intronów [3, 4]. Gen dla desminy opisał Y.G. Capetanaki w 1989 r. [5].

Desmina pojawia się w początkowych etapach miogenezy. W zarodku myszy gen dla tego białka jest aktywowany ok. 7. dnia w zawiązku serca, natomiast w 9. dniu w miotomach i komórkach mięśni gładkich [6]. W czasie różnicowania się mięśni szkieletowych ekspresja desminy nie tylko poprzedza inne białka aparatu kurczliwego, ale także czynniki odpowiedzialne za koordynację ekspresji mięśniowo specyficznych genów w rozwijającym się zarodku (rodzina bHLH czynników transkrypcyjnych – MyoD, Myf 5, Miogenin, MRF4) [7–9]. Tak wczesne pojawienie się desminy dowodzi jej krytycznego znaczenia w rozwoju miocytów z zachowaną prawidłową funkcją.

Budowa desminy

Podjednostką budowy desminy jest monomeryczny peptyd zbudowany z domeny środkowej tzw. rdzenia

centralnego oraz dwu zmiennych globularnych domen C- i N-końcowych. W pierwszym etapie dochodzi do powstania dwułańcuchowych dimerów, a w następnym do tworzenia czterołańcuchowych tetrametrów, które, łącząc się, tworzą filament pośredni [10].

Rdzeń centralny desminy o strukturze α -helisy jest przerwany w trzech miejscach określanych jako „łączniki” – L1, L12 i L2, co powoduje stworzenie 4 oddzielnych α -helikalnych segmentów, nazywanych 1A, 1B, 2A i 2B. Liczba aminokwasów w L1 i L2 desminy jest absolutnie stała [11]. Stabilna sekwencja jest wybitnie zaznaczona w obrębie trzech odcinków α -helisy rdzenia centralnego. Pierwszą jest 30 aminokwasów na początku segmentu 1A, drugą jest tzw. motyw „TYRKLLLEGESRI” zlokalizowany na końcu zwoju 2B. Trzecim fragmentem jest tzw. przerywający (ang. *stutter*) fragment zlokalizowany w środkowej części segmentu 2B, w którego obszarze dwie α -helisy biegną równolegle. Centralne domeny są odpowiedzialne za polimeryzację poprzez boczne przyłączenie (Rycina 1).

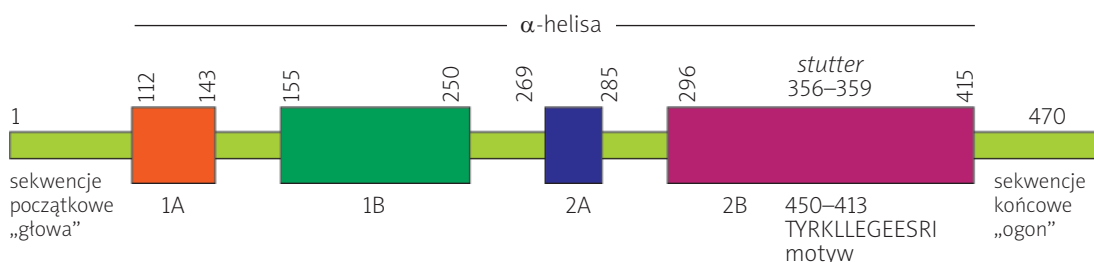
Lokalizacja

Wewnątrzkomórkowe rozłożenie desminy zmienia się w czasie rozwoju – od włókien grubych, rozciągniętych przez całą komórkę, do rozproszonych połączeń z linią Z. Włókna desminowe zlokalizowane wokół miofibryli i dysków Z tworzą gęsto utkaną sieć, w pozostałych miejscach desmina występuje jako nitki łączące poszczególne elementy strukturalne komórki. Desmina otacza prążki Z, łączy sąsiednie prążki ze sobą, z błoną komórkową w obrębie kastomerów i wstawek i z błoną jądrową we włóknach mięśniowych przyjądrowych. W obrębie miofibryli jest odpowiedzialna za ich połą-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Agnieszka Pawlak, Klinika Kardiologii Inwazyjnej CSK MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa,
e-mail: kardiologia.inwazyjna@cskmswia.pl

Praca wpłynęła: 22.08.2006. Zaakceptowana do druku: 06.09.2006.



Rycina 1. Budowa cząsteczki desminy. α -helisa zbudowana z 303 aminokwasów otoczona globularnym N- i C-końcem (głową, ogonem)

czenia boczne oraz oplata miofibryle, tworząc szkielet kratowy łączący się z prążkami Z [12, 13]. Uważa się, że dzięki takiej lokalizacji i połączeniu białko to integruje mechaniczną aktywność skurczową włókien mięśniowych [13]. Ponadto desmina przyłącza się do mitochondriów, siateczki sarkoplazmatycznej i kanalików T (w kardiomiocytach) (Rycina 2.). Fizjologicznie zwiększona ilość desminy jest obserwowana we włóknach układu bódźcprzewodzącego [14].

Funkcja

Obecność desminy jest kluczowa dla prawidłowego funkcjonowania wszystkich typów komórek mięśniowych [15]. U zdrowych osób stoi ona „na straży porządku” w komórce poprzez regulowanie wielu procesów. Sugeruje się następujące funkcje desminy: mechaniczną, strukturalną i regulatorową. Spośród nich najwięcej zainteresowania budzi ta ostatnia, na którą składają się: udział w miofibrylogenezie, regulacja ekspresji genu oraz sygnalizacja wewnątrzkomórkowa.

Rola w miofibrylogenezie jest ciągle dyskutowana, gdyż eksperymenty wykonane na myszach z wybitym genem dla desminy wykazują, że podstawowa miogeneza pozostaje niezaburzona [16–18]. Natomiast rola desminy w regulacji ekspresji genów jest dość mocno podnoszona,

jako że białko to wykazuje możliwość bezpośredniego przyłączania się do DNA, przemieszczania się z obwodu do jądra komórki, gdzie reaguje z laminami, które z kolei łączą się z DNA białek transkrypcyjnych. Ponadto, sama desmina wykazuje możliwość łączenia się z MyoD, białkiem łączącym się z regionem regulującym transkrypcję genów [19–21]. Desmina ma też swój udział w przesyłaniu informacji w obrębie elementów strukturalnych komórki poprzez połączenia ze składowymi komórki.

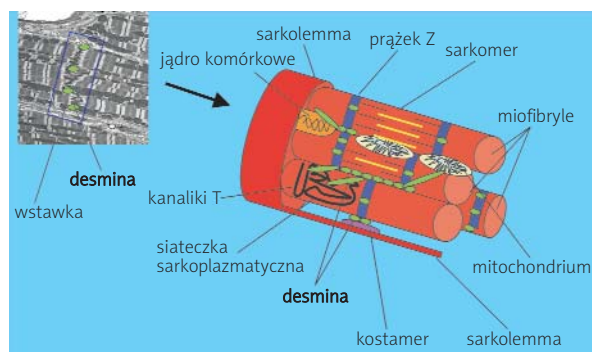
Dwie wcześniej wymienione funkcje desminy, tj. mechaniczna i strukturalna, wynikają między innymi z jej rozmieszczenia w komórce. Do głównych zadań w ich obrębie można zaliczyć:

- regulację położenia składowych komórki (np. lokalizację mitochondriów w obszarze podbłonowym i między fibrylami) oraz ich funkcji [22],
- integrację mechanicznej aktywności skurczowej poprzez regulację ułożenia miofibryli względem siebie oraz względem skruktur w komórce [13],
- regulację kształtu i napięcia ścian komórki i elementów wewnątrzkomórkowych (mitochondriów) [23, 24],
- utrzymanie prawidłowej łączności między komórką a macierzą zewnątrzkomórkową,
- wspieranie pracy dwóch innych białek tworzących cytoszkielet (tubuliny i aktyny).

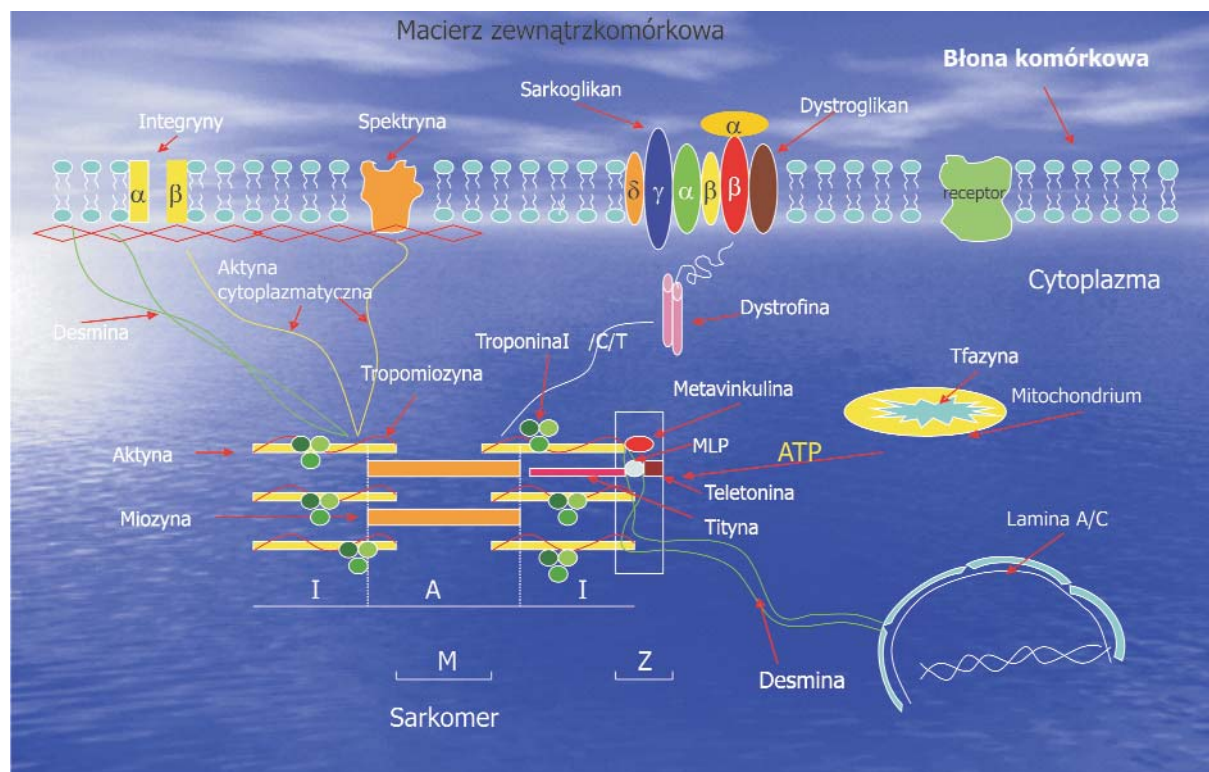
Interakcje molekularne desminy

Pełnienie różnych funkcji w komórce przez desminę nierzadko jest możliwe dzięki wpływowi tzw. białek towarzyszących (ang. *intermediate filaments associated proteins*, IFAP). Białka te wpływają na liczbę włókien desminowych, ich długość i sposób ułożenia, przez co regulują formowanie sieci desminowej (jak np. paranemina, laminy).

Sieć desminowa, oprócz innych elementów cytoszkieletu (mikrotubuli i mikrofilamentów), wpływa na utrzymanie odpowiedniego kształtu komórki. Może to czynić dzięki tworzeniu połączeń bezpośrednich lub pośrednich pomiędzy poszczególnymi elementami strukturalnymi komórki (mitochondrium, błoną komórkową, jądrem,



Rycina 2. Lokalizacja desminy w kardiomiocycie



Rycina 3. Lokalizacja w kardiomiocycie białek wpływających na rozwój DCM

I – prążek izotropowy, A – prążek anizotropowy, M – prążek M, Z – prążek Z

aparatem kurczliwym). Jednocześnie dzięki połączeniom desminy z jednej strony z kompleksem błonowym bezpośrednio poprzez spektrynę, akryrinę, nebulinę, skeleminę lub pośrednie przez synkolinę, desmulinę lub syneminę, a z drugiej strony z jądrem komórkowym poprzez laminę, MoyD, możliwe jest uczestnictwo cytoszkieletu w przesyłaniu sygnałów mechanicznych z macierzy zewnątrzkomórkowej do wnętrza komórki, a następnie do jądra (Rycina 3).

Należy mieć świadomość, że zaburzenia w obrębie tak wielu białek ściśle łączących się z desminą mogą powodować jej dysfunkcję, doprowadzając do powstania podobnego lub identycznego obrazu genotypowego jak w desminopatiach.

Jednostki chorobowe (kliniczne) związane z zaburzeniami desminowymi

Miopatie desminowe (ang. *desmin-related myopathy*, DRM)

Miopatia zależna od desminy po raz pierwszy została opisana w 1995 r. przez Goebela jako schorzenie obejmujące mięśnie szkieletowe i serce. Wiąże się ona z nieprawidłowym gromadzeniem desminy w obrębie włókien mięśniowych, a klinicznie charakteryzuje się zarówno

ostabieniem mięśni szkieletowych, jak i nieprawidłowościami w sercu, które mogą przybierać postać kardiomiopatii restrykcyjnej, przerostu kardiomiocytów, rozstrzeni jam komór, bloków przewodzenia, arytmii czy wreszcie niewydolności serca. Opisywano także hipoplazję aorty i ścięczenie ścian naczyń [25–27].

Identyfikacji depozytów desminy po raz pierwszy dokonano w przypadku kardiomiopatii rodzinnej. Molekularne badania tej patologii wykazały, że przyczyną nieprawidłowego gromadzenia desminy są w części przypadków mutacje w genie dla desminy (1998 r., Goldfarb i wsp. [28] oraz Munoz-Marmol i wsp. [29]). Niewielka część tych patologii jest spowodowana mutacją w genie dla $\alpha\beta$ -krystaliny, która normalnie pełni funkcję białka opiekuńczego w mięśniach, stabilizując filamenty desminowe i zapobiegając ich agregacji [24, 30]. Mutacje w genie dla desminy i $\alpha\beta$ -krystaliny stanowią ok. 1/3 wszystkich przypadków DRM. Genetyczne podstawy innych form nie są do końca poznane [31]. Niezdiagnozowanie licznych DRM jest wynikiem tego, że jest to grupa zaburzeń wyjątkowo heterogenna.

Terminem „miopatie desminowe” zwykło się określać systemową chorobę spowodowaną mutacjami genu dla desminy, $\alpha\beta$ -krystaliny lub innych białek reagujących z desminą i wywołujących miopatię poprzez zaburzenie

funkcji desminy. Termin „desminopatia” jest raczej pozostawiony dla określenia mutacji jedynie w obrębie genu dla desminy, „ $\alpha\beta$ -krystalinopatia” zaś dla mutacji tylko w obrębie $\alpha\beta$ -krystaliny [32] (Rycina 4.).

Nieprawidłowe gromadzenie desminy dodatkowo może wynikać z:

- mutacji w innych genach kodujących białka, które mogą być krytyczne dla formowania i utrzymania filamentów desminowych lub funkcji desminy (syneminy, selenoproteiny N, synkoliny, miotyliny) [31],
- zaburzonej funkcji ubikwityny odpowiedzialnej za rozkład białek, w tym desminy, w komórce [33],
- nadekspresji genu dla desminy na skutek aktywności tzw. *recycling proteins* – kaspazy i kaspaliny,
- zaburzenia procesu translacji białka desminy (fosforylacja miejsc serynowych przez cAMP-zależną kinazę białkową i kinazę białkową C współistnieje z procesem gromadzenia filamentów desminowych [34]).

Na podstawie dotychczasowych badań wydaje się, że DRM może być relatywnie częstą formą miopatii, jako że patologię tę spotyka się u pacjentów pochodzących z różnych krajów i różnych ras [35]. Obecnie uważa się, że pojęcie nieprawidłowej zawartości desminy w komórce nie odnosi się jedynie do jej nadmiernego gromadzenia, ale także do zmniejszenia jej zawartości w komórce, przy czym częściej spotykaną patologią jest nadmiar desminy w komórce niż jej niedobór [30]. Im-

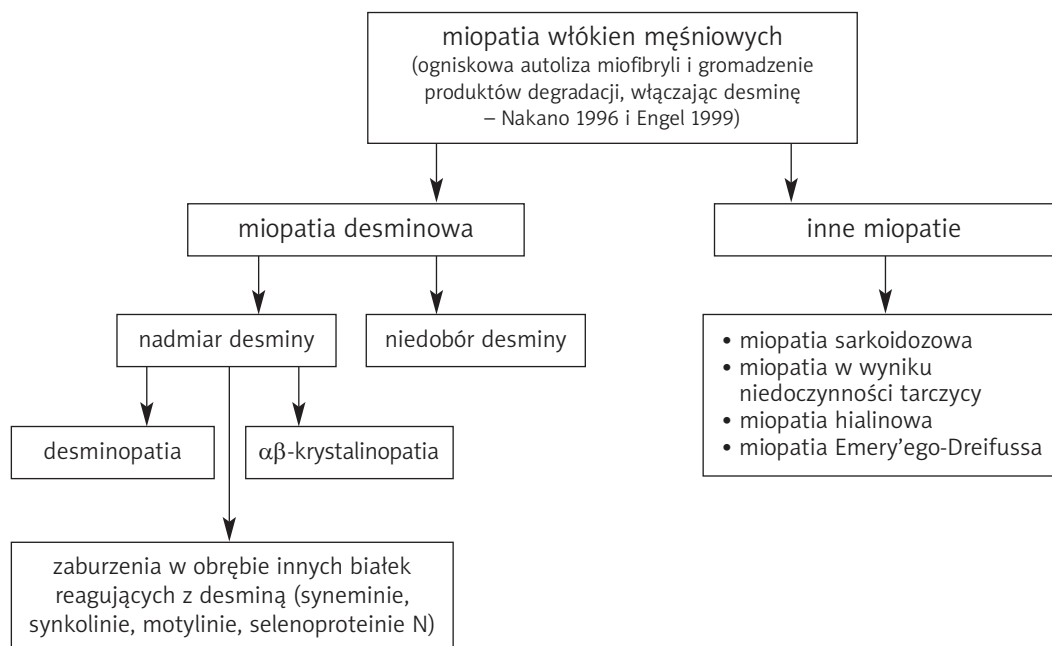
munohistochemiczna oraz immunofluorescencyjna ocena bioptatów mięśnia serca chorych z niewydolnością serca diagnozowanych w naszej klinice wykazała różną zawartość desminy w komórce [36]. Oprócz bioptatów, w których stwierdziliśmy prawidłową zawartość tego białka w komórce, obserwowaliśmy również wy-cinki mięśnia serca, w których ekspresja desminy była zwiększona w kardiomiocycie, i bioptaty, w których ekspresja desminy była zmniejszona.

Cechą charakterystyczną DRM jest obecność w komórce złogów desminowych, którym często towarzyszą inne białka. Nieprawidłowa akumulacja białek przyczynia się w różnym stopniu do degradacji miofibrili, dlatego DRM jest także określana mianem miopatii miofibrilarnej [33, 35].

Opisywane są trzy typy nieprawidłowego gromadzenia się złogów desminowych w komórce:

- 1) duże, ograniczone wtręty niepołączone z błoną,
- 2) depozyty, które są zlokalizowane dookoła wielkich sferoidalnych (kulistych) ciał, zwykle w cytoplazmie pod sarkolemmą,
- 3) w przestrzeni między miofibrilami, zaburzają rozmieszczenie filamentów, często związane są z prążkiem Z.

Powyższe zaburzenia gromadzenia spotyka się we wszystkich typach kardiomiopatii, tj. kardiomiopatii przerostowej, restrykcyjnej oraz rozstrzeniowej [37, 38].



Rycina 4. Podział miopatii włókien mięśniowych

Nadal pozostaje wątpliwe, czy akumulacja desminy jest przyczyną choroby, czy konsekwencją. Jednak dzisiaj przeważa pogląd, że gromadzenie tubuliny, desminy oraz białek związanych z błoną jest kompensującym mechanizmem typowym dla uszkodzenia serca, niezależnym od podstawowej choroby serca. Na podstawie obecnej wiedzy mówi się o dwóch etapach przejścia z przerostu do niewydolności serca:

- 1) wczesny, odwracalny etap (obserwacje na zwierzętach), w którym akumulacja białek cytoszkieletu jest wynikiem odpowiedzi na wzrastające napięcie miokardium;
- 2) nieodwracalna utrata włókien kurczliwych w obecności zwiększonej gęstości mikrotubul i dezorganizacji desminy. Taki proces może być korzystny, ponieważ kompensuje utratę miofilamentów, ale również może zgubnie wpływać na komórkę, gdyż powoduje wewnętrzne przeladowanie i tak uszkodzonej komórki [39].

Nadmiar desminy

Desminopatie

Wynikiem mutacji zlokalizowanych w różnych miejscach genu dla desminy są tzw. desminopatie. Mutacje w egzonach 5. i 6. genu dla desminy zlokalizowanego w obrębie chromosomu 2. są najbardziej krytyczne [21, 35]. 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. Mutacje te powodują powstanie nieco odmiennych objawów klinicznych, jak np. kardiomiopatii, miopatii mięśni gładkich, neuropatii, dysfunkcji układu oddechowego czy zaćmy. Zarówno początek, jak i postęp choroby są bardzo różne. Różne fenotypy desminopatii można wytłumaczyć następującymi mechanizmami genetycznymi:

- 1) dziedziczenie autosomalne dominujące, autosomalne recesywne, mutacje *de novo* – powodują odmiennie objawy,
- 2) ekspresja desminy w mięśniu serca, mięśniach szkieletowych i gładkich – kombinacja patologii w różnych tkankach,
- 3) typ i lokalizacja mutacji – może wpływać dodatkowo na modyfikację fenotypu.

Udokumentowano, że znaczna liczba mutacji jest generowana *de novo*, przy czym w genie dla desminy występują tzw. gorące punkty, które łatwo ulegają mutacji. Większość znanych mutacji jest dziedziczona autosomalnie dominująco, kilka z nich jest dziedziczonych autosomalnie recesywnie. Pierwsze charakteryzują się

późniejszym początkiem i wolniejszym postępem choroby, natomiast drugi typ zaburzeń charakteryzuje się wczesnym początkiem choroby (dzieciństwo lub okres wczesnej młodości), obecnością kardiomiopatii w młodym wieku, a następnie miopatii mięśni szkieletowych i dużo rzadziej mięśni gładkich. Zwykle obserwuje się nagłą śmierć sercową [26, 29].

Niedobór desminy w komórce

Do niedawna uważano, że desmina musi być obecna w komórce, gdyż jest to białko istotne w procesie miofibrilogenezy i różnicowania się komórek mięśniowych. Obecnie wiadomo, że nie jest niezbędna dla tego pierwszego procesu, ale ważna w utrzymaniu prawidłowej funkcji komórek mięśnia. Dowodem na to jest fakt, że transgeniczne myszy nie tylko przeżywają okres życia płodowego, ale dopiero po urodzeniu rozwijają zaburzenia w obrębie mięśni i innych układów. Większość informacji, które posiadamy na temat zachowania się komórek mięśniowych ze zmniejszoną ilością desminy lub jej brakiem, pochodzi z eksperymentów na zwierzętach. Ostatnio pojawiły się pojedyncze doniesienia opisujące brak desminy w ludzkich kardiomiocytach z bardzo zaawansowaną niewydolnością serca [40].

Mięsień serca bez desminy charakteryzuje się częstszą apoptozą komórkową, bardziej nasilonym włóknieniem, obecnością zwapnień, zwiększoną proliferacją mitochondriów i jednocześnie ich degeneracją oraz odmienną dystrybucją, rozptylaniem się prążków Z i wstawek, zaburzoną organizacją miofibrili. Pozostające miocyty są rozproszone i otoczone komórkami śródmiąższowymi i tkanką włóknistą [41].

Te nieprawidłowości strukturalne powodują pojawienie się zaburzeń czynnościowych, wśród których dominują zaburzenia funkcji mitochondriów oraz zaburzenia generowania siły skurczu.

W komórkach pozbawionych desminy pierwszą obserwowaną nieprawidłowością, pojawiającą się bardzo wcześnie po urodzeniu (w kilka dni), jest uszkodzenie mitochondriów. Główne zmiany dotyczące mitochondriów to utrata ich właściwego rozmieszczenia, zmiana liczby, nieprawidłowości morfologiczne oraz zaburzenia funkcji [24, 42]. W komórkach bez desminy nasila się gromadzenie mitochondriów pod błoną komórkową, zaś mitochondria zlokalizowane między miofibrilami wykazują zwiększoną zawartość cytochromu C – oddechowego, oraz zwiększoną aktywność łańcucha oddechowego. Zaburzenia funkcji łańcucha oddechowego dotyczą mięśni pozbawionych desminy i bogatych w mitochondria, nie stwierdza się zaś tej patologii w mięśniach ubogich w mitochondria. Dlatego wydaje się, że cytoszkielet wpływa na aktywność oddechową mitochondriów w mięśniach bogatych w mitochondria,

takich jak mięsień serca i mięśnie szkieletowe. Przyczyna proliferacji mitochondriów nie jest wyjaśniona.

Uważa się, że mitochondria są głównym egzekutorem śmierci komórki poprzez wpływ na aktywację mechanizmów – zarówno apoptotycznych, jak i nieapoptotycznych. Mechanizmy proapoptotyczne, aktywując mitochondrialny kompleks przepuszczający przez pory (mtPTP), kompleks Bcl-2-Bax oraz kaskady kaspaz, powodują zaburzenia integralności błony mitochondrialnej [43]. Mitochondria zmieniają swój kształt i napięcie, uszkodzona zostaje macierz wewnątrzmitochondrialna, dochodzi do ich obrzęku. Substratem dla kaspaz są nie tylko mitochondria, ale także włókna pośrednie, jak lamininy, keratyny, wimentyna. A więc w wyniku aktywacji tych enzymów uszkodzeniu mogą ulec struktury utrzymujące integralność komórki i jej funkcję, to jest błona komórkowa i jądrowa. Degeneracja kardiomiocytów spowodowana uszkodzeniem błony komórkowej prowadzi do wyciekania składników komórki i napływu jonów Ca^{2+} do komórki.

Te nieprawidłowości obserwowane w mitochondriach są czynnikami sprawczymi kolejnych patologii pojawiających się w sercu. Dalsze zmiany w obrębie kardiomiocyta dotyczą zaburzeń ułożenia miofibrili, a przez to generowanie ich nieprawidłowej funkcji, czego efektem są trudności w generowaniu siły skurczu [44]. Ta nieprawidłowa funkcja wynika z jednej strony z bezpośredniego braku desminy, co przyczynia się do nieprawidłowego ułożenia sarkomerów oraz zaburzenia przesyłania sygnałów zewnątrzkomórkowych i wewnątrzkomórkowych, a także z niewłaściwej ilości ATP wymaganej dla generowania prawidłowego skurczu, na skutek uszkodzenia połączeń między miofibrilami i mitochondrium, jak i uszkodzenia samych mitochondriów.

Mechanizm powodujący powstanie niedoboru desminy w kardiomiocyte nie został poznany. Wydaje się wielce prawdopodobne, że w późnej fazie niewydolności serca dochodzi do utraty zdolności komórki do zapewnienia kompensacyjnego wzrostu desminy, mimo powiększającego się rozmiaru kardiomiocyta. Wynikiem tego jest stwierdzenie mniejszej ilości lub nawet braku desminy w komórce w stosunku do normy. Inną przyczyną zmniejszonej ilości desminy w kardiomiocyte może być nadekspresja proteaz. Taką zależność wykazano w stosunku do kalpainy-1 [45].

W naszych obserwacjach chorzy z niedoborem desminy w porównaniu z chorymi z nadmiarem i normą wydają się mieć najbardziej nasiloną patologię w obrębie komórki. Chorzy, u których rozpoznawano zmniejszoną zawartość desminy, tworzyli grupę z najniższą frakcją wyrzutową, największym wymiarem lewej komory, czy wreszcie z najwyższą umieralnością [36].

Odmianą kwestią, również trudną do rozstrzygnięcia, jest to, czy zmiany, które są obserwowane u zwierząt bez genu dla desminy, są wynikiem jedynie nieobecności tego białka w komórce, czy też efektem współistnienia dysfunkcji naczyniowej (stwierdzone uszkodzenie ściany naczyń również w wyniku niedoboru desminy), nieprawidłowej odpowiedzi mikrokrążenia i jednocześnie zwiększonego zapotrzebowania na energię w kardiomiocytach z niedoborem desminy [46, 47].

Zmiany w miokardium, takie jak nasilona apoptoza komórki, włóknienie, zwapnienia, proliferacja mitochondriów i degeneracja, wydają się w znacznym stopniu podobne do typowych zmian w miokardium obserwowanych podczas niedokrwienia i reperfuzji.

Podsumowanie

Zaburzenia w obrębie desminy, podstawowym białku cytoszkieletu odpowiedzialnym za prawidłową funkcję komórki mięśniowej, mogą być interesującym wyznacznikiem zaawansowania uszkodzenia kardiomiocyta, które może mieć bezpośredni wpływ na rokowanie. Wydaje się, że informacja dotycząca zawartości desminy w kardiomiocyte może być bardziej przydatna klinicznie niż nawet określenie mutacji genowej, ze względu na bardzo duże rozbieżności w obrazie klinicznym tej ostatniej.

Piśmiennictwo

1. Lazarides E, Hubbard BD. Immunological characterization of the subunit of the 100 A filaments from muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 4344-8.
2. Small JV, Sobieszek A. Studies on the function and composition of the 10-NM (100-A) filaments of vertebrate smooth muscle. *J Cell Science* 1977; 23: 243-68.
3. Bar H, Strelkov SV, Sjoberg G, et al. The biology of desmin filaments: how do mutation affect their structure, assembly, and organization? *J Struct Biol* 2004; 148: 137-52.
4. Viegas-Pequignot E, Li ZL, Dutrillaux B, et al. Assignment of human desmin gene to band 2q35 by nonradioactive in situ hybridization. *Hum Genet* 1989; 83: 33-6.
5. Capetanaki YG, Ngai J, Lazarides E. Characterization and regulation in the expression of a gene coding for the intermediate filament protein desmin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 6909-13.
6. Gao J, Li Z, Paulin D. A novel site, Mt, in the human desmin enhancer is necessary for maximal expression in skeletal muscle. *J Biol Chem* 1998; 273: 6402-9.
7. Arnold HH, Braun T. The role of Myf-5 in somitogenesis and the development of skeletal muscles in vertebrates. *J Cell Biol* 1993; 104: 957-60.
8. Sassoon DA. Myogenic regulatory factors: dissecting their role and regulation during vertebrate embryogenesis. *Dev Biol* 1993; 156: 11-23.
9. Smith TH, Kachinsky AM, Miller JB. Somite subdominans, muscle cell origins, and the four muscle regulatory factor proteins. *J Cell Biol* 1994; 127: 95-105.
10. Weber K, Geisler N. Intermediate filaments: structural conservation and divergence. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 455: 126-43.

11. Geisler N, Weber K. The amino acid sequence of chicken muscle desmin provides a common structural model for intermediate filament proteins. *EMBO J* 1982; 1: 1649-56.
12. Thornell LE, Eriksson A, Johansson B, et al. Intermediate filament and associated proteins in heart Purkinje fibers: a membrane-myofibril anchored cytoskeletal system. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 455: 213-40.
13. Granger BL, Lazarides E. Synemin: a new high molecular weight protein associated with desmin and vimentin filaments in muscle. *Cell* 1980; 22: 727-38.
14. Price MG. Molecular analysis of intermediate filament cytoskeleton – a putative load-bearing structure. *Am J Physiol* 1984; 246: H566-72.
15. Fuchs E, Weber K. Intermediate filaments: structure, dynamics, function and disease. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 345-82.
16. Li Z, Mericskay M, Agbulut O, et al. Desmin is essential for the tensile strength and integrity of myofibrils but not for myogenic commitment, differentiation, and fusion of skeletal muscle. *J Cell Biol* 1997; 139: 129-44.
17. Milner DJ, Waitzer G, Tran D, et al. Disruption of muscle architecture and myocardial degeneration in mice lacking desmin. *J Cell Biol* 1996; 134: 1255-70.
18. Schultheiss T, Lin ZX, Ishikawa H, et al. Desmin/vimentin intermediate filaments are dispensable for many aspects of myogenesis. *J Cell Biol* 1991; 114: 953-66.
19. Cartaud A, Jaśmin BJ, Changeux JP, et al. Direct involvement of a lamin-B-related (54 kDa) protein in the association of intermediate filaments with the postsynaptic membrane of the Torpedo marmorata electrocyte. *J Cell Sci* 1995; 108: 153-60.
20. Tolstonog GV, Sabasch M, Traub P. Cytoplasmic intermediate filaments are stably associated with nuclear matrices and potentially modulate their DNA-binding function. *DNA Cell Biol* 2002; 21: 213-39.
21. Hutchison CJ. Lamins: building blocks or regulators of gene expression? *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 848-58.
22. Palmer JW, Tandler B, Hoppel CL. Heterogeneous response of subsarcolemmal heart mitochondria to calcium. *Am J Physiol* 1986; 250: H741-8.
23. Milner DJ, Mavroidis M, Weisleder N, et al. Desmin cytoskeleton linked to muscle mitochondrial distribution and respiratory function. *J Cell Biol* 2000; 150: 1283-98.
24. Thornell L, Carlsson L, Li Z. Null mutation in the desmin gene gives rise to cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 2107-24.
25. Vajsar J, Becker LE, Freedom RM, et al. Familial desminopathy: miopathy with accumulation of desmin-type intermediate filaments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 644-8.
26. Ariza A, Coll J, Fernandez-Figueras MT, et al. Desmin myopathy: a multisystem disorder involving skeletal, cardiac, and smooth muscle. *Hum Pathol* 1995; 26: 1032-7.
27. Goebel HH. Desmin – related neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 1995; 18: 1306-20.
28. Goldfarb LG, Park KY, Cervenakova L, et al. Missense mutation in desmin associated with familial cardiac and skeletal myopathy. *Nat Genet* 1998; 19: 402-3.
29. Munoz-Marmol AM, Strasser G, Isamat M, et al. A dysfunctional desmin mutation in a patient with severe generalized myopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 11312-7.
30. Kumarapeli AR, Wang X. Genetic modification of the heart: chaperones and the cytoskeleton. *J Mol Cell Card* 2004; 37: 1097-109.
31. Paulin D, Huet A, Khanamyrian L, et al. Desminopathies in muscle disease. *J Pathol* 2004; 204: 418-27.
32. Goebel HH, Warlo IA. Progress in desmin-related myopathies. *J Child Neurol* 2000; 15: 565-72.
33. Goebel HH. Congenital myopathies at their molecular dawn. *Muscle Nerve* 2003; 27: 527-48.
34. Kitamura S, Ando S, Shibata M, et al. Protein kinase C phosphorylation of desmin at four serine residues within the non-alpha-helical head domain. *J Biol Chem* 1989; 264: 5674-8.
35. Goldfarb LG, Vicart P, Geobele HH, et al. Desmin myopathy. *Brain* 2004; 127: 723-34.
36. Pawlak A. „Zaburzenia desminowe” w badaniu immunohistochemicznym biopsjatu mięśnia sercowego a rozwój niewydolności serca. Praca doktorska. Warszawa 2006.
37. Abraham SC, DeNofrio D, Loh E, et al. Desmin myopathy involving cardiac, skeletal, and vascular smooth muscle: report of a case with immunoelectron microscopy. *Hum Pathol* 1998; 29: 876-82.
38. Pellissier Jf, Pouget J, Charpin C. Myopathy associated with desmin type intermediate filaments. An immunoelectron microscopic study. *J Neurol Sci* 1989; 89: 49-61.
39. Hein S, Kostin S, Heling A, et al. The role of the cytoskeleton in heart failure. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 273-8.
40. Di Somma S, Di Benedetto MP, Salvatore G, et al. Desmin-free cardiomyocytes and myocardial dysfunction in end stage heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 389-98.
41. 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.
42. Milner DJ, Weitzer G, Tran D, et al. Disruption of muscle architecture and myocardial degeneration in mice lacking desmin. *J Cell Biol* 1996; 134: 1255-70.
43. Weisleder N, Taffet GE, Capetanaki Y. Bcl-2 overexpression corrects mitochondrial defects and ameliorates inherited desmin null cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 769-74.
44. Balogh J, Mericskay M, Li Z, et al. Hearts from mice lacking desmin have a myopathy with impaired active force generation and unaltered wall compliance. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 439-50.
45. Barta J, Toth A, Edes I, et al. Calpain-1-sensitive myofibrillar proteins of the human myocardium. *Mol Cell Biochem* 2005; 278: 1-8.
46. Wede OK, Lofgren M, Li Z, et al. Mechanical function of intermediate filaments in arteries of different size examined using desmin deficient mice. *J Physiol* 2002; 540: 941-9.
47. Loufrani L, Matrougui K, Li Z, et al. Selective microvascular dysfunction in mice lacking the gene encoding for desmin. *FASEB J* 2002; 16: 117-9.