

UNIVERZITA KARLOVA

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Maja Šeovićová

Úloha desminu v srdci

The role of desmin in a heart

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Vedoucí práce: RNDr. Daniela Horníková, Ph.D.

Praha, 2018

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu

V Praze, 9. 5. 2018

Podpis

Poděkování:

Na tomto místě bych chtěla upřímně poděkovat paní RNDr. Daniele Horníkové, Ph.D. za vedení mé bakalářské práce, za její ochotu, cenné rady a čas, který mi při zpracování této bakalářské práce věnovala a dále bych chtěla poděkovat své rodině za podporu při studiu.

ABSTRAKT

Desmin tvoří svalově specifická intermediální filamenta podílející se na tvorbě dynamické intracelulární sítě, která propojuje kontraktální filamenta se sarkolemou, mitochondriemi a zajišťuje komunikaci s buněčným jádrem. Tato síť slouží k udržení morfologické a funkční stránky svalových buněk a buněčných organel během svalové kontrakce. Mutace v desminu nebo jeho absence je původem závažných onemocnění desminopatií, které spadají do skupiny myofibrilárních myopatií. Tato onemocnění se projevují ve všech typech svalů, avšak první pozorovatelné defekty lze nalézt v srdečních mitochondriích, a tak srdce vykazuje první klinické příznaky tohoto onemocnění. Cílem této práce bylo shrnout současné poznatky o fyziologických a molekulárních mechanismech, které se podílejí na tvorbě intracelulárních sítí desminu a o patofyziologických stavech desminopatií.

Klíčová slova: desmin, intermediální filamenta, srdce, desminopatie, kardiomyopatie

ABSTRACT

Desmin forms a muscle specific intermediate filament which participates in a formation of a dynamic intracellular network that links contractile apparatus with a sarcolemma, mitochondria and it provides a communication with a cell nucleus. This network serves to maintain morphological and functional aspects of muscle cells and cell organelles during a muscle contraction. Mutation in a desmin or an absence of desmin is causing a serious disease called desminopathy, which belongs among a group of myofibrillar myopathies. This disease manifests itself in all muscle types, however first observable defects occur in cardiac mitochondria, thus heart is a first organ manifesting symptoms of this disease. The purpose of this thesis was to summarize a current knowledge about physiological and molecular mechanisms that involved in a formation of intracellular desmin network and about patho-physiological states of desminopathies.

Key words: desmin, intermediate filaments, heart, desminopathy, cardiomyopathy

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AD	Autozomálně dominantní
ADP	Adenosindifosfát
AMK	Aminokyseliny
ANT	Adenine nucleotide transporter, ATP/ADP Přenašeč
AR	Autozomálně recesivní
ARVC	Arytmogenní dysplazie pravé komory
ATP	Adenosintrifosfát
AVB	Atrioventrikulární blokáda
B-box doména	Doména vázající zinkové prsty, součást TRIM motivu
BLOC1	Biogenesis of lysosome-related organelle complex 1, Komplex asociovaný s proteinovým transportem a biogenezí lysozomů
CK	Kreatin kináza
CM	Kardiomyopatie
CMYA5	Cardiomyopathy associated protein 5, Protein asociovaný s kardiomyopatií čili značení myosprynového genu a proteinu
CNS	Centrální nervová soustava
CryAB	$\alpha\beta$ -crystallinový gen
DAPC	Dystrophin-associated protein complex, Proteinový komplex asociovaný s dystrofinem
DCM	Dilatační kardiomyopatie
<i>des</i>	Desminový gen
<i>des KO</i> ^{-/-}	Genový knock-out <i>des</i>
dpc	Days post coitum (označení stáří embrya)
DRM	Desmin-related myopathy, Myopatie související s desminem
GFAP	Glial fibrillary acidic protein, Gliální fibrilární kyselý protein
HCM	Hypertrofická kardiomyopatie
MAMs	Mitochondria-associated ER membranes, Membrány asociované s mitochondriemi
MK	Mastné kyseliny
MRI	Magnetic resonance imaging, Magnetická rezonance
MTM1	Myotubularin
PTM	Posttranslační modifikace
RCM	Restriktivní kardiomyopatie

RING doména	Doména podobná zinkovým prstům, součást TRIM motivu
VDAC	Voltage-dependent anion carrier, Napětově závislý aniontový kanál
sHSP	Malé heat shock proteiny
TRIM	tripartitní motiv na N-terminálním konci proteinů
ULFs	Unit-length filaments (Protofilamenta)

Obsah

1. Úvod.....	1
2. Cíle práce.....	2
3. Cytoskelet a intermediální filamenta.....	3
3.1. Dělení intermediálních filament.....	3
3.2. Struktura intermediálních filament.....	5
3.3. Principy sestavení cytoplazmatických intermediálních filament.....	6
4. Desmin.....	8
4.1. Funkce desminu.....	9
5. Interakce s desminem.....	11
5.1. Syncoilin.....	13
5.2. Myospryn.....	13
5.3. $\alpha\beta$ -crystallin.....	14
6. Genetické modely.....	15
7. Desminopatie.....	17
7.1. Mechanismy deregulace desminové sítě.....	18
7.2. Patologie.....	19
8. Závěr.....	24
9. Seznam citované literatury.....	25

1. Úvod

Desmin je cytoplazmatický protein intermediálních filament, který se nachází ve všech typech svalových buněk, kde se sestavují do podoby filament. Desminová filamenta vytváří dynamickou síť, která je důležitá pro udržování vnitřní organizace a integrity buňky a buněčných organel během svalové kontrakce. Desmin se totiž podílí na koordinovaném přenosu mechanického působení na kontraktilní aparát svalové buňky, neboť se nachází v oblasti Z linií myofibril, kde napojuje myofibrily k sobě a přes kostamery i k sarkolemě. Současně je tato síť tvořená i dalšími proteiny, se kterými desmin asociuje a umožňují mu interagovat s jinými částmi buňky. Desmin tudíž zajišťuje funkční napojení a interakci ostatních organel buňky s kontraktilním aparátem, kdy především napomáhá udržování správné pozice a tvaru jádra a mitochondrií během kontrakce. U mitochondrií se podílí i na funkčnosti, kdy stimuluje jejich respirační aktivitu při zvýšené fyzické námaze.

Desmin je nejraněji detekovatelným svalově specifickým proteinem při somitogenezi, avšak není zásadní pro vývoj a zrání svalu, což se ukázalo na pokusech s myšmi, u kterých se udělal genový „knock-out“ desminu. Díky těmto myším se jednak zjistila, jaká je úloha desminu v buňkách, ale také jaké patologické symptomy vznikají při neexprimování desminu. Patologické změny se začínají projevovat velice brzy, obzvláště u srdce. V rámci prvního týdne života lze v kardiomyocytech detekovat degeneraci mitochondrií a narušení organizace myofibril, následovanou buněčnou smrtí kardiomyocytů a kalcifikací srdce. Kreatin kinázová aktivita je mnohdy i několikanásobně zvýšená. Nepřítomnost desminu v kosterním svalstvu se projevila oslabováním svalů a náchylností k poškození a myši rychleji podléhaly únavě při fyzické námaze.

Nedostatek funkčního desminu vede k rozvoji myopatie kosterního svalstva, kardiomyopatii a dysfunkcím hladkého svalstva, v podobě dýchacích potíží. Narušení funkčnosti desminu se děje většinou mutacemi v desminovém genu, anebo posttranslačními modifikacemi. Mutantní desmin je pak neschopen vytvářet desminové sítě a neinteraguje s vazebnými molekulami či organelami, nebo postupně indukuje kolaps existující sítě v případě heterozygotních mutací. Drtivá většina mutantních desminů vede k formaci desminových proteinových agregátů. Tyto patologické změny jsou typickými projevy onemocnění označovaného jako desminopatie, kterou způsobují právě mutace v desminovém genu, ale i mutace v jiných genech podílející se na udržování funkční desminové sítě, jako například mutantní $\alpha\beta$ -crystallin. Jedná se o dědičné onemocnění, jehož rozsah projevů, věk manifestace prvního projevu či rychlost rozvoje onemocnění je značně variabilní a závisí na typu poškození desminového genu a na typu dědičnosti. Desminopatie vedou ve výsledku k těžkému zdravotnímu postižení a k předčasné smrti, většinou vlivem srdečního selhání.

2. Cíle práce

Cílem této bakalářské práce je literární rešerše na téma desminu, s důrazem na desmin vyskytující se v srdci. Tato práce by měla shrnout dosavadní poznatky o struktuře desminu obecně i s ohledem na jiné proteiny intermediálních filament a o jeho funkci jako mechanickém integrátoru ve svalových buňkách. Současně tato práce pojednává o dalších možnostech uplatnění desminu díky interogování s různými molekulami a organelami v buňkách. Dalším cílem je charakterizovat dopad genového „knockoutu“ a mutací v desminovém genu na svalové buňky a popsat patologické projevy způsobené těmito změnami. Závěrem, jak se tyto symptomy projevovaly na případech pacientů trpících na důsledky mutantního desminu v podobě onemocnění označovaném jako desminopatie.

3. Cytoskelet a intermediální filamenta

Cytoskelet v buňce hraje významnou roli v buněčných funkcích. Je to dynamický systém trojrozměrných sítí tvořený třemi typy filament, a to z mikrofilament tvořených aktinem, mikrotubulů skládající se z $\alpha\beta$ -tubulinů a z intermediálních filament, které jsou z velké skupiny z fibrózních proteinů. Cytoskelet udržuje tvar buněk a podílí se na koordinovaných pohybech buněčných organel i celých buněk. Intermediální složka cytoskeletu zajišťuje buňce mechanickou odolnost a pružnost (Fuchs et al., 1998; Kreplak et al., 2005).

Intermediální neboli střední filamenta odvozuji svůj název od průměru jejich filament (7 až 12, průměrně však 10 nm), neboť se svým průměrem rozměrově nachází uprostřed mezi aktinovými filamenti (6 nm) a mikrotubulovými filamenti (23 nm). Proteiny intermediálních filament jsou, oproti mikrofilamentům a mikrotubulům, fibrilárního charakteru, mají vláknitý tvar a jsou nerozpustné ve vodě. Intermediální filamenta vytváří v cytoplazmě síť, která se táhne od jádra až po plazmatickou membránu (Stewart, 1990). Mezi hlavní role intermediálních filament patří udržování mechanické integrity buňky a zajišťování odolnosti a pevnosti v tahu v buňkách i tkáních (Fuchs et al., 1994).

Ovšem síť intermediálních filament nejsou omezeny pouze na tyto obecně známé funkce (Buehler, 2013). To je podpořeno faktem, že mnohé nemoci způsobené mutacemi v genech kódujících proteiny intermediálních filament nelze lehce spojit pouze se strukturálními defekty sítě z intermediálních filament, ale dokazují širší spektrum funkcí, jako jsou ovlivňování pozice a funkčnosti organel, signalizace a možná i účast v regulaci transkripce (Chang et al., 2009; Chang et al., 2004; Inada et al., 1999). Také je prokázán vliv intermediálních filament na adhezi, migraci a signální transdukcii (Tsuruta et al., 2003; Zhang et al., 2011; Chung et al., 2013).

3.1. Dělení intermediálních filament

Je známo zhruba 65 proteinů, které tvoří rodinu intermediálních filament (Herrmann et al., 2003). Oproti ostatním cytoskeletálním filamentům, intermediální filamenta mají tkáňově specifické funkce, tedy pro určitý typ tkáně je na stavbu intermediálních filament užíváno určitého typu proteinů z rodiny intermediálních filament. Dle místa výskytu intermediálních filament v buňce je lze rozdělit na filamenta jaderná, která jsou zastoupena pouze laminy, a cytoplazmatická, mezi které se řadí všechny ostatní proteiny z rodiny intermediálních filament, viz Tab. 1. Patří mezi ně zejména keratiny, desmin, vimentin, gliální fibrilární kyselý protein (GFAP), periferin, syncoilin, neurofilamentární proteiny (NF-L, NF-M, NNF-H) či nestin, filensin a fakinin. Do jednotlivých tříd byly proteiny intermediálních filament rozděleny na základě sekvenční homologie mezi jejich helikálními doménami (Fuchs et al., 1994; Herrmann et al., 2000a).

Třída	Názvy proteinů	Výskyt
I.	kyselé keratiny	Epiteliální buňky
II.	bazické keratiny	Epiteliální buňky
III.	Desmin Vimentin GFAP Periferin Syncoilin	Svalové buňky Mesenchym, Fibroblast, Endotel, Leukocyty Gliální buňky, Astrocyty Neurony PNS Svalové buňky
IV.	NF-L, NF-M, NF-H α -Internexin Synemin	Neurony CNS Neurony CNS Svalové buňky
V.	Laminy	Jaderná membrána
VI.	Filensin Fakinin Nestin	Čočka Čočka Neuroepiteliální kmenové buňky

Tab. 1 – Rozdělení proteinů intermediálních filament do 5 hlavních tříd, na základě jejich vzájemné sekvenční homologie a výskytu ve tkáních, s dodatečnou šestou třídou. Převzato a upraveno dle (Chung et al., 2013).

První a druhou proteinovou třídu cytoplazmatických intermediálních filament tvoří keratiny a tyto dvě třídy spolu tvoří největší a nejkompexnější skupinu cytoplazmatických intermediálních filament. Keratiny jsou exprimovány v epiteliálních buňkách a obě třídy tvoří pouze heteropolymery, sestávající se ze zástupců obou tříd keratinů. Naopak proteiny třetí a čtvrté třídy mohou tvořit hetero- i homopolymery v rámci své třídy. Do třetí třídy řadíme například desmin, jež se nachází v hladkém, kosterním i srdečním svalstvu. V příčně pruhovaném svalu je lokalizovaný v Z liniích, kde obkružuje myofibrily a současně svým umístěním v Z liniích spojuje sarkomery v myofibrily (Li et al., 1997). Mezi další proteiny třetí třídy patří vimentin, nacházející se v buňkách mesenchymálního původu, hladkého svalstva cév či pojivové buňky. Vimentin je sekretován aktivovanými monocytárními makrofágy, do extracelulárního prostoru, kde napomáhá monocytům v zabíjení patogenů (Mor-Vaknin et al., 2003). GFAP je exprimován v gliích a astrocytech. Také bylo zjištěno, že GFAP a vimentin spolu vytváří síť nutnou pro tvorbu zralého astrocytu a po úrazu centrální nervové soustavy (CNS) se jejich exprese v astrocytech zvýší, což má zásadní význam pro hojení ran v CNS (Eliasson et al., 1999). Mezi další proteiny třetí třídy patří i periferin, který je přítomen v nervových buňkách periferního nervového systému, specificky ve spinálních gangliích, sympatických nervech, hlavových nervech a v motoneuronech. Poslední protein třetí skupiny, syncoilin, je exprimovaný v kosterním a srdečním

svalstvu, kde se též hojně vyskytuje α -dystrobrevin, se kterým právě syncoilin asociuje. Tato vazba zajišťuje správnou funkci neuromuskulárním spojům v kosterním svalstvu a efektivní neurotransmisí (Newey et al., 2001). Dále se syncoilin koncentruje v oblasti sarkolemy a Z linií, kde interaguje s desminem a poskytuje mu ochranu před mechanickým stresem, tím že je syncoilin schopen zesíťovat s desminovými filamenty (McCullagh et al., 2007). Do čtvrté třídy intermediálních filamentů řadíme obecně neurofilamenta, vyskytující se v axonech, dendritech a v perikaryu. Mezi prvně objevené proteiny spadající do skupiny neurofilament, patří tři proteiny pojmenované na základě odlišných molekulárních hmotností na tzv. NF-L (*light*), NF-M (*medium*) a NF-H (*heavy*). Dále sem patří α -internexin, který jako jediný z této třídy dokáže vytvářet homopolymery, ale pravidelně vytváří heteropolymery s ostatními proteiny čtvrté třídy. Jaderné laminy jsou jediné proteiny intermediálních filamentů, které se nevyskytují v cytoplazmě a tvoří samostatnou, pátou třídu. Lze je najít pravděpodobně u všech vyšších eukaryot a tvoří fibrózní síťovinu, zvanou jaderná lamina, na vnějším povrchu jaderné membrány (Fuchs et al., 1994).

Dodatečně byla vytvořena šestá proteinová třída, kam se řadí další členové superrodiny intermediálních filamentů, které však nelze zařadit do žádné z hlavních pěti tříd, jelikož jejich sekvenční a strukturní rysy nejsou charakteristické přesně pouze pro jednu ze základních tříd. Proto jsou v literatuře proteiny této třídy mnohdy klasifikovány odlišně (Guzenko et al., 2017). Patří sem nestin exprimovaný v savčích neuroepiteliálních kmenových buňkách (Dahlstrand et al., 1995) a také filensin a fakinin, což jsou proteiny oční čočky obratlovců (Goulielmos et al., 1996).

3.2. Struktura intermediálních filamentů

Všechny polypeptidové řetězce, tvořící proteiny intermediálních filamentů, se skládají ze tří strukturních částí: centrální α -helikální doména, která v dimeru tvoří centrální coiled-coil doménu, tedy dvoušroubovici, a dvou nehelikálních globulárních oblastí, hlavy na N-konci a ocasu na C-konci.

Centrální helikální doména je tvořena dvěma šroubovicemi s heptadovými repeticemi, tzv. „coiled coil“ segmenty, pojmenované 1A, 1B, 2A a 2B. Navzájem jsou tyto segmenty spojeny pomocí tří částí, tzv. *linkers*, které nemají šroubovicový charakter a jsou nazvané L1, L12 a L2 (Parry et al., 2007). Obecně se v heptadových repeticích centrální helikální domény nachází na pozicích 1 a 4 aminokyseliny (AMK), které se vyznačují hydrofobním charakterem. Tyto hydrofobní AMK napomáhají tomu, že proteiny intermediálních filamentů tvoří pravidelnou paralelní levotočivou coiled coil strukturu ze dvou α -helikálních vláken (Herrmann et al., 1996).

Molekuly intermediálních filamentů, nehledě na jejich tkáňovou specifitu, obsahují konzervovanou strukturu v podobě konsenzuálních sekvencí. Tedy aminokyselinové řetězce všech proteinů intermediálních filamentů vykazují značnou homologii v oblasti centrálního α -helixu molekuly proteinu, která nemá mnoho odlišností napříč celou rodinou všech proteinů intermediálních filamentů.

Naopak koncové domény centrálního α -helixu, nazývané N-terminální hlava a C-terminální ocas, vykazují značnou variabilitu mezi proteinovými třídami intermediálních filament, ale jsou charakteristické v rámci dané proteinové třídy. Liší se jak ve velikosti domén, tak i v aminokyselinovém složení polypeptidového řetězce (Parry, 2005).

Segmenty centrální helikální domény mají počet AMK téměř stejný napříč rodinou proteinů intermediálních filament. U cytoplazmatických intermediálních filament se počet AMK v centrální doméně pohybuje kolem 310, což je zhruba 45 nm. Jaderná intermediální filamenta se vyznačují delším centrálním α -helixem, neboť mají segment 1B delší o šest heptad. Celková délka řetězce jaderných lamin se pohybuje kolem 354 AMK, což je zhruba 52 nm (Fuchs et al., 1994).

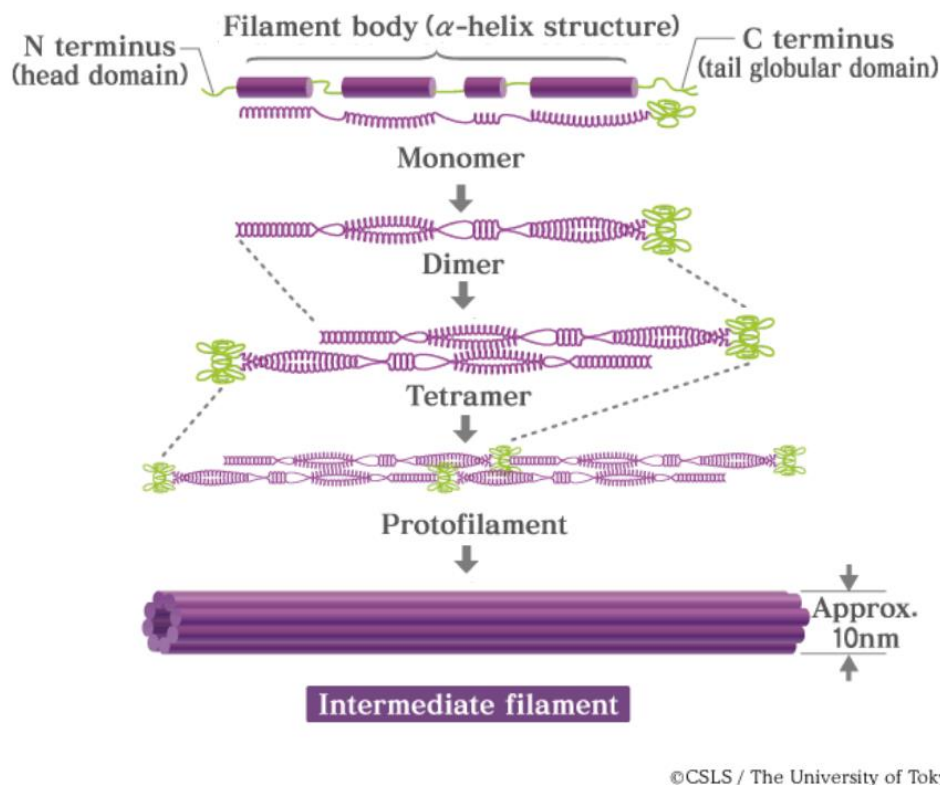
Mezi další charakteristické znaky vyskytující se v primární struktuře proteinů intermediálních filament patří například „*stutter*“ či motiv YRKLLLEGEE, které se nacházejí na centrálním α -helixu. Struktura nazývaná *stutter* představuje diskontinuitu v heptadových repetitcích 2B helixu v podobě delece několika AMK a je charakteristickým rysem všech proteinů intermediálních filament, neboť je vždy přítomna v rámci 2B segmentu centrálního α -helixu (North et al., 1994). Tato diskontinuita vede k lokálnímu rozvinutí coiled-coil molekuly (Brown et al., 1996). Další strukturou vyskytující se u většiny proteinů intermediálních filament, je vysoce konzervovaný aminokyselinový motiv YRKLLLEGEE na C-terminálním konci 2B helixu. Tento motiv významně ovlivňuje správné sestavení dimerů do tetramerů a následných „unit-length filaments“ ULFs a má vliv i na funkci struktur intermediálních filament (Herrmann et al., 2000b).

3.3. Principy sestavení cytoplazmatických intermediálních filament

Princip sestavování u cytoplazmatických a jaderných intermediálních filament se liší. Jaderná intermediální filamenta se sestavují tak, že laminové dimery laterálně asociují ve směru hlava-ocas neboli ocasová doména předešlého dimeru se napojí na oblast hlavové domény následujícího dimeru. Laterální asociace vznikajících laminových filament mnohdy vede až ke vzniku parakrystalinní struktury a vzniká ochotněji, než předpokládaný vznik filament procesem podélné asociace (Foeger et al., 2006). Princip sestavení cytoplazmatických intermediálních filament je popsán níže a je doplněn i schématickým vyobrazením, viz Obr. 1.

Proces sestavení cytoplazmatických intermediálních filament začíná od základní stavební jednotky, kterou je paralelní dimer. Dimer je složen ze dvou α -helikálních monomerů proteinu, které jsou k sobě přiloženy stejnými konci. Tím vzniká coiled coil struktura, takzvaná dvoušroubovice, která je polární. Antiparalelní nepolární tetramer vzniká podélnou asociací dvou dimerů, které jsou k sobě přiloženy opačně koncovými domény, tedy hlava-ocas. Proces sestavování intermediálních filament ze začátku probíhá velice rychle, doslova v hodnotách pár vteřin, pak se tempo zpomalí a filamenta takzvaně zrají, což je fáze trvající v hodnotách minut až jedné hodiny. Sestavení cytoplazmatických

proteinů intermediálních filament lze rozdělit do tří fází. (Fuchs et al., 1994). V první fázi sestavení spolu molekuly tetramerů laterálně asociují a spojují se v ULFs, někdy také označované jako protofilamenta. ULFs vznikají v rámci pár vteřin a výsledkem je získ podélně žíhaných intermediálních filament o délce kolem 60 nm a šířce 16 až 20 nm. Následuje druhá pomalejší fáze, kdy se ULFs prodlužují procesem podélné asociace, kdy dochází k fúzí konců ULFs a během jedné minuty vznikají vlákna o délce 300 nm. V třetí fázi se vytvořené filamentum radiálně stlačí na šíři 10 nm. Tento mechanismus se nazývá radiální kompaktace a jedná se o paprskovité stlačování vytvořených filament, čímž se redukuje průměr. V průběhu následující hodiny filamenta maturují a tím je proces sestavení ukončen (Herrmann et al., 1999; Herrmann et al., 1998).



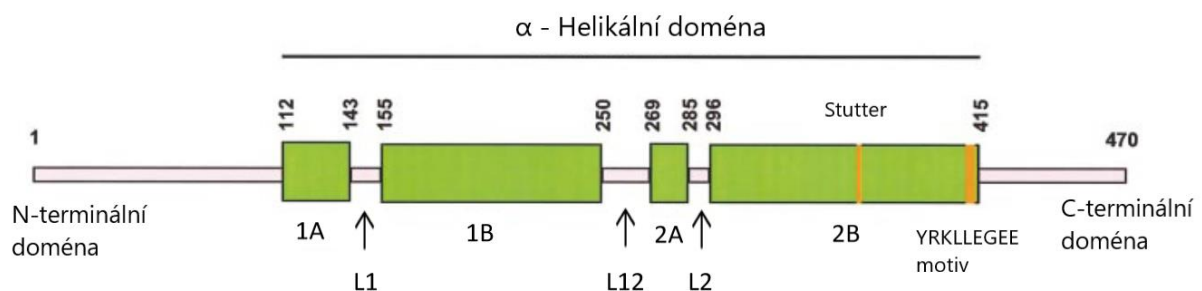
Obr. 1. Schématické zobrazení postupného vzniku intermediálních filament. Jsou zde vyobrazena všechna stádia polymerace modelového proteinu intermediálních filament. Převzato z http://csls-text.c.u-tokyo.ac.jp/active/06_01.html, 5. 4. 2018.

Ke správnému sestavení proteinů do konečné podoby funkčních filament hrají značnou roli koncové části proteinu. Za podmínek optimálních pro sestavování filament byly prováděny pokusy na vimentinu, připraveným bez hlavové části. Tyto pokusy ukázaly neschopnost proteinu bez N-konce vytvářet tetramery, čímž se poukázalo na to, že N-konec proteinu intermediálních filament reguluje

interakce mezi dimery a také formaci ULFs jednotek. Delecí C-konce vimentinu a desminu se zjistila schopnost ocasové domény cytoplazmatických proteinů regulovat šířku a kompaktnost konečného filamenta. Dále poukázala na dovednost zprostředkovávat interakce mezi filamenti a jinými buněčnými komponenty (Herrmann et al., 1996).

4. Desmin

Desmin je významným svalovým proteinem třetí třídy intermediálních filament, dosahující velikosti 53 kDa a exprimovaný v srdečním, kosterním a hladkém svalstvu. Jedná se o jeden z nejranějších markerů myogeneze (Li et al., 1993), kódovaný jediným genem, zvaným *des*, který se nachází na druhém chromozomu v pozici 2q35 (Viegas-Péquignot et al., 1989). Kóduje molekulu desminu organizovanou do 3 domén, a to na hlavovou N-terminální doménu, centrální doménu tvořenou homopolymerní coiled-coil strukturou ze dvou α -helixů o délce 303 AMK a koncovou C-terminální doménu (Fuchs et al., 1994), viz Obr. 2. Strukturální analýzou bylo zjištěno, že v oblasti 2B helixu se nachází více než 50 % známých *des* mutací. V oblasti 2B se také nachází tzv. stutter, diskontinuita v heptadovém vzorci. Další strukturou vyskytující se na konci 2B segmentu je aminokyselinový motiv YRKLEEGEE na jeho C-terminálním konci, které mají vliv na správné sestavení dimerů do tetramerů a následných filament, tvořící desminové sítě (Herrmann et al., 2000b).



Obr. 2. *Struktura molekuly desminu. Molekula je tvořena celkem ze 470 AMK a je složena ze dvou koncových nehelikálních částí, tedy z N-terminální hlavové a C-terminální ocasové. Mezi nimi se nachází centrální α -helikální doména, tvořená ze 303 AMK. Tato doména je rozčleněná do čtyř segmentů označovaných 1A, 1B, 2A a 2B, ty jsou vzájemně odděleny krátkými ne-helikálními částmi L1, L12 a L2. V segmentu 2B se nachází tzv. stutter neboli diskontinuita v heptadové repetici a YRKLEEGEE motiv. Převzato a upraveno dle (Goldfarb et al., 2004).*

4.1. Funkce desminu

Protein desmin byl pojmenován dle slova řeckého původu δεσμος (desmos), což znamená vazba či pouto, aby to poukazovalo na vazebnou funkci, kterou ve svalových buňkách zastává. Zhruba ve stejné době byl popsán protein cytoplazmatických intermediálních filament vyskytující se v hladkém svalstvu, spolu s aktinem, myosinem a tropomyosinem, a byl pojmenován skeletin. Z dalších analýz cytoskeletálních proteinů intermediálních filament se zjistilo, že skeletin a desmin jsou vlastně jedno a totéž, a tak se začal používat pouze název desmin (Lazarides, 1982).

Síť z desminových filament zaručuje správnou lokalizaci a stavbu mnohým buněčným strukturám či organelám, jako jsou například myofibrily a mitochondrie, a to skrze několik rozličných proteinových interakcí. Napojení na mnohé organely je převážně umožněno díky vazbě desminu s plektinem (Hijikata et al., 1999) a tato interakce hraje roli v kontrolování dynamiky mitochondrií a pozice jádra (Winter et al., 2013). Plektin ale též umožňuje vazbu desminu na Z linie a k sarkolemě, čímž oba proteiny mají zásadní úlohu v udržování myofibril laterálně spojených, což je nepostradatelné pro synchronizovanou kontrakci a relaxaci svalových vláken (Hijikata et al., 1999).

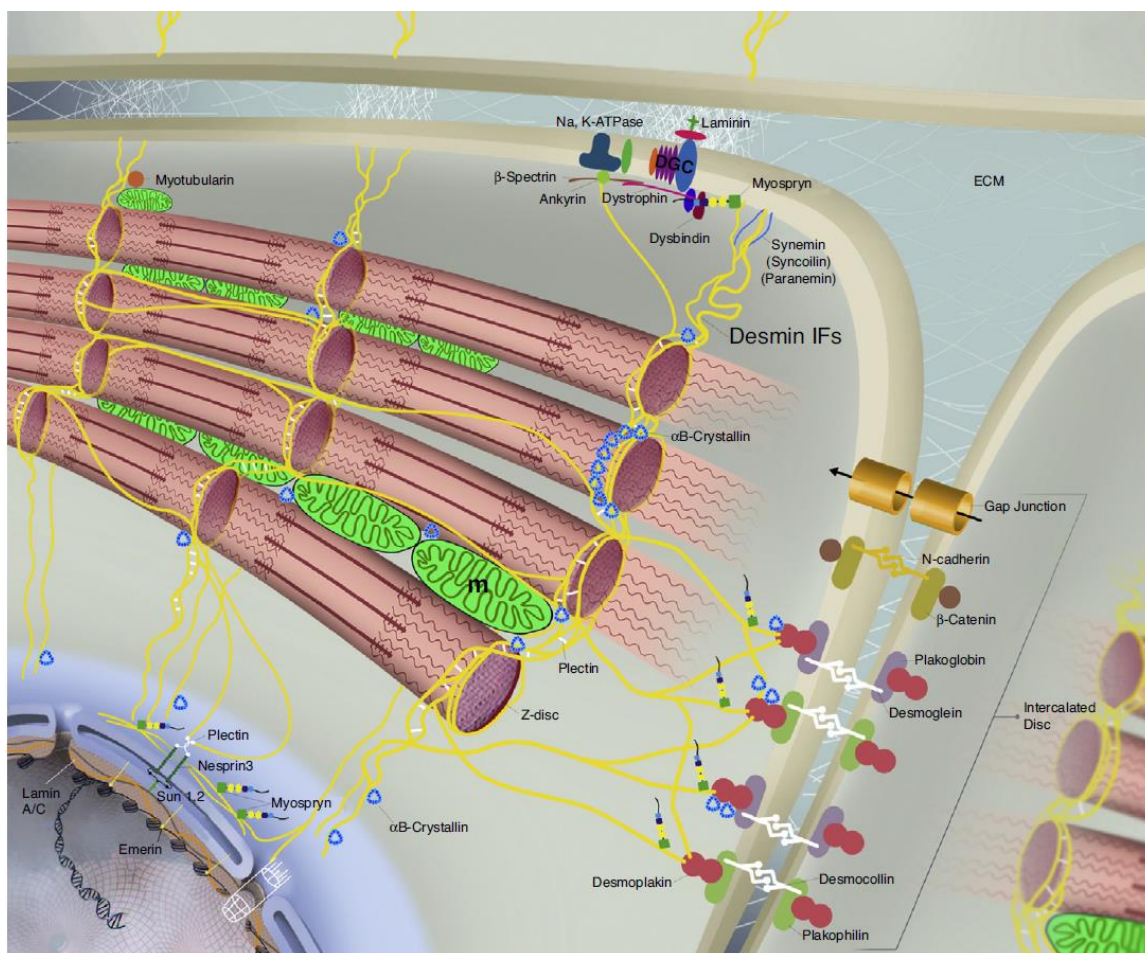
Desmin umí regulovat funkce složek buňky díky zajišťování strukturní stálosti a celistvosti dané struktury, jako je tomu například u myofibril. Avšak jak již bylo řečeno, intermediální filamenta nejsou svým významem omezena pouze na udržování strukturní a mechanické integrity buněk (Buehler, 2013) a desmin je toho dobrým příkladem. Má totiž podíl i na funkčnosti struktur a organel prostřednictvím jeho asociace s různými signálními proteiny, s transkripčním faktorem MyoD, chaperony a s proteiny podílejícími se na proteolýze a posttranslačních modifikacích (Hnia et al., 2015).

Desmin vytváří v buňce homopolymerní filamentózní síť, která obklopuje myofibrily a propojuje myofibrilární kontraktilní aparát se sarkolemou a dalšími buněčnými organelami. Desminová filamenta se váží k Z liniím sarkomer, tím desminová filamenta propojují sousedící sarkomery v myofibrily. Současně desminová filamenta napojují myofibrily do oblasti kostamer na sarkolemě, tedy cytoplazmatické membráně myocytů, viz Obr. 3. Asociací desminu s molekulou plektinu jsou umožněny vazby desminových filament k Z liniím, kostamerám, a i k mitochondriím (Hijikata et al., 1999; Konieczny et al., 2008).

Interkalární disk je místo v myokardu, kde se navzájem spojují sousední kardiomyocyty a vytváří tak síť myokardových vláken, které funguje jako celek. A právě v případě srdeční svaloviny se desmin vyskytuje, jednak v Z liniích srdečních myofibril, ale také se nachází v desmozomálních spojích interkalárních disků, což zmínil již roku 1982 Elias Lazarides ve svém rozsáhlém review (Lazarides, 1982).

V buňkách hladkého svalstva je desmin napojen na denzní tělíska a také skrz ně prochází. Denzní tělíska slouží jako ukotvující a stabilizující struktury, na které se vážou další proteiny aktinových a intermediálních filament, které slouží primárně jako kontraktilní aparát buněk hladkého svalstva.

Desmin v buňkách hladkého svalstva nemá výsadní postavení, ale přispívá ke kontraktilní činnosti buněk a napojování denzních tělísek k cytoplazmatické membráně (Sjuve et al., 1998).



Obr. 3. Síť z desminových filament a dalších proteinů a organel, se kterými desmin přímo či nepřímo asociuje v buňce srdečního svalstva. Znárodnuje propojení Z linií myofibril s membránovými kompartmenty (sarkolema, interkalární disky) a vnitrobuněčnými organelami (jádru, mitochondrie, značené **m**). Převzato z (Capetanaki et al., 2015).

Vedle známých funkcí desminu jako strukturálního a mechanického integrátoru svalových buněk, byly objeveny i další různorodé funkce. V nich se desmin uplatňuje na molekulární úrovni, kde desminová filamenta spojují kontraktilní aparát s různými organelami a mají vliv na jejich pozici, distribuci, morfologii či funkci v buňce během kontrakce a relaxace svalové buňky. Takovými organelami jsou jádro a mitochondrie, viz Obr. 3 (Capetanaki 2000; Shah et al., 2004). Dokonce přes interakci s myosprynem má vliv na pozici lysozomů a potencionálně interaguje desmin i se sarkoplazmatickým retikulem (Kouloumenta et al., 2007).

Mnohé tyto funkce jsou již prokázány, některé se ještě musí potvrdit, avšak není zatím dostatečně známo o mechanismech a přesných molekulárních principech, jak tyto regulace a vazby

s organelami fungují (Schwarz et al., 2016). Na toto téma bylo vyřčeno mnoho domněnek a hypotéz. Jednou z nich, která napomohla objasnit funkci desminu, byla i ta, že proteiny cytoplazmatických intermediálních filament prochází skrze jaderné póry a vytváří tak kontinuální síť se sítí z jaderných laminů (French et al., 1989; Carmo-Fonseca et al., 1990). To se ukázalo být pravdou, neboť desmin, vimentin a periferin se vážou svými C-terminálními konci na protein lamin B, který je součástí jaderného cytoskeletu (Georgatos et al., 1987; Papamarcakis et al., 1991). Tím pádem intermediální filamenta tvoří síťový systém, který propojuje extracelulární matrix s jaderným, a tím se nabízí možnost spoluúčasti proteinů intermediálních filament na mechanicko-chemické signalizaci do jádra, jak z vnějšího prostoru mimo buňku, tak i z kontraktálního aparátu v případě svalových buněk. Je obecně známo, že během svalové kontrakce mění jádro svůj tvar, lze předpokládat, že desminová filamenta, která jsou připevněna k jádru i ke kontraktálnímu aparátu svalových buněk, mohou natahovat jadernou membránu a tím měnit tvar jádra. Pravdivost tohoto názoru byla potvrzena pokusy provedenými na svalových buňkách z upravených modelových organismů s nepřítomným desminem, vytvořené tzv. genovým knockoutem desminu. Na takových buňkách bylo vidět narušení v přirozené distribuci, orientaci a tvaru jader v buňkách myokardu a kosterního svalstva (Shah et al., 2004).

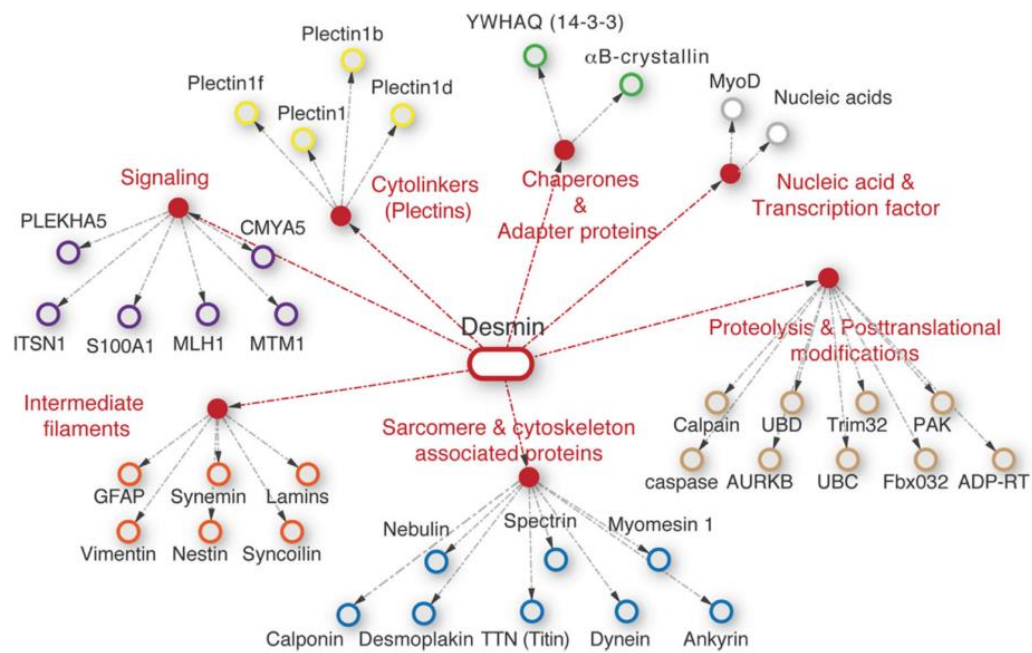
Obdobně tomu bylo v případě mitochondrie. Funkční napojení desminových filament na mitochondrie prostřednictvím plektinu bylo potvrzeno využitím myší s genovým knockoutem, jak desminu, tak plektinu. Zjistilo se, že desmin pomocí plektinu ovlivňuje rozložení a tvar mitochondrií v buňce, a také stimuluje jejich respirační aktivitu (Koniczny et al., 2008). Oba tyto projevy byly pozměněné k horšímu oproti normálu, a to jak v myocytech pomalého typu svalových vláken kosterního svalstva, tak i v kardiomyocytech. Dále byla v buňkách s absencí desminem vyzorována vakuolizace mitochondriální matrix, snížená hustota krist, tvorba mitochondriálních agregátů v blízkosti sarkolemy a také značná mitochondriální proliferace, která nastávala obzvláště po fyzickém přetížení. Tyto abnormality na mitochondriích jsou pozorovatelné ještě dříve, než jakékoliv jiné strukturální defekty u buněk s knockoutem desminu a jsou rozpoznatelné v srdci již od druhého týdne po narození (Kay et al., 1997; Milner et al., 2000). V kosterním svalstvu se desmin místo plektinu může vázat k mitochondriím pomocí myotubularinu (MTM1), což je fosfoinositidová fosfatáza. MTM1 může regulovat sestavování desminových filament i dynamiku a distribuci mitochondrií v myocytech. Desmin nejpravděpodobněji slouží k tomu, aby stabilizoval vazbu MTM1 k organelám (Hnia et al., 2011).

5. Interakce s desminem

Desmin je schopný interagovat s velkým počtem molekul, viz obr. 4, jako jsou proteiny intermediárního původu, membránové, sarkomerické, či s plektinem, který v buňkách váže mnohé proteiny intermediálních filament s buněčnými strukturami a organelami. Dále desmin asociuje

s chaperony, proteiny figurujícími v proteolýze či v posttranslačních modifikacích a v signalizaci. Právě touto vzájemnou vazbou je zajištěno funkční spojení desminu s buněčnými organelami a strukturami, jako jsou jádro, myofibrily, mitochondrie a sarkolema. Z celkového hlediska jsou tyto různorodé interakce důležité pro správnou funkci srdce a kosterního svalstva (Hnia et al., 2015).

Vazba desminu s proteiny intermediálních filament se týká například vimentinu (v oblasti Z linií), GFAP (v myofibroblastech), syneminu a desmuslinu (v Z liniích a v kostamerách), nestinu (ve spoji mezi šlachou a kosterním svalem) a laminy (v jádře) a mnohých dalších (Costa et al., 2004).



Obr. 4. Schematické vyobrazení mapy interakcí desminu s chaperony, transkripčními faktory, plectiny a proteiny zapojenými v signalizaci či regulaci sarkomer a cytoskeletu. Převzato z (Hnia et al., 2015).

Níže budou popsány proteiny Syncoilin, Myospryn a α β -crystallin, které se vyskytují v kosterním a srdečním svalstvu. Interakcí desminu s těmito proteiny se desmin zapojuje do regulace některých dalších buněčných procesů, které se netýkají pouze strukturální funkce či kontraktilního aparátu svalových buněk. Dokonce asociací s α β -crystallinem získávají desminová filamenta ochranu před agregací desminu během stresových podmínek, neboť α β -crystallin vykazuje chaperonovou aktivitu.

5.1. Syncoilin

Syncoilin se nachází v nervosvalovém spoji kosterního svalstva, kde syncoilin asociuje s α -dystrobrevinem a napomáhá mu v efektivní signální transmisi (Newey et al., 2001). V sarkolemě kosterního svalstva je α -dystrobrevin součástí proteinového komplexu asociovaného s dystrofinem, takzvaný *dystrophin-associated protein complex* (DAPC), který slouží k propojení extracelulárního matrix s cytoskeletem z aktinových filament (Ervasti et al., 1993). Vazbou α -dystrobrevinu na syncoilin, který se dále váže na desminová filamenta, umožňuje DAPC vázat se na síť intermediálních filament a tím současně propojit extracelulární prostor s buněčným cytoskeletem během svalové kontrakce (Poon et al., 2002). Dále lze syncoilin najít v okolí Z linií a v sarkolemě kosterního i srdečního svalstva. K sarkolemě je desmin vázán právě díky pomoci syncoilinu a α -dystrobrevinu, kteří ho napojují na strukturu kostamer v sarkolemě. V pokusech s genovým knockoutem desminu se zjistilo, že při absenci desminu zmizel syncoilin z oblasti Z linií, ale v sarkolemě se nadále vyskytoval, což syncoilinu umožnila právě asociace s α -dystrobrevinem. Z tohoto pokusu se určila plná závislost přítomnosti syncoilinu v oblasti Z linií na přítomnosti desminu a jen částečná závislost v oblasti vazby na sarkolemu (McCullagh et al., 2007).

5.2. Myospryn

Protein zvaný myospryn, nebo také *cardiomyopathy associated protein 5* (CMYA5), je součástí rodiny TRIM proteinů, které obsahují charakteristický tripartitní motiv skládající se z RING domény, B-box zinkových prstů a coiled-coil struktury (Reddy et al., 1992). Myospryn se vyskytuje především v srdečním a kosterním svalstvu. Na myších kardiomyocytech s genovým knockoutem desminu bylo zjištěno, že se v okolí jádra vyskytuje protein myospryn, který je napojený svým C-terminálním koncem na N-terminální konec desminu (Benson et al., 2004). Myospryn se umí vázat na protein dysbindin, který je součástí proteinového komplexu *BLOC1 (biogenesis of lysosome-related organelles complex 1)*, který se týká proteinového transportu a biogeneze lysozomů. V nepřítomnosti desminu v buňce ztrácí myospryn svou perinukleární lokalizaci a také se tím pádem nevyskytuje poblíž membrány endoplazmatického retikula, kde v myocytech kosterního svalstva myospryn interaguje s protein kinázou A. Díky interakci s myosprynem se lze domnívat, že desminová filamenta hrají jistou roli ve vezikulárním transportu a organelové biogenezi (Kouloumenta et al., 2007).

5.3. $\alpha\beta$ -crystallin

Protein $\alpha\beta$ -crystallin, jehož gen je označován jako CryAB, je jedním z typů rodiny α -crystallinů, která se dělí na α A-crystalliny a α B-crystalliny. Patří mezi takzvané malé heat shock proteiny (sHSP), což je podskupina proteinů teplotního šoku (HSP). To se zjistilo akumulací $\alpha\beta$ -crystallinu v myších buňkách v reakci na buněčný stres vyvolaný teplem (Klemenz et al., 1991). $\alpha\beta$ -crystallin asociuje se všemi třemi typy cytoskeletu: s mikrofilamenty přes vazbu na aktin, mikrotubuly vazbou na tubulin a s intermediálními filamenty, kdy se váže na vimentin, GFAP či desmin (Arai et al., 1997; Bennardini et al., 1992; Nicholl et al., 1994). Vyskytuje se především v srdečním a kosterním svalstvu, v menší míře byl nalezen i v mitochondriích kardiomyocytů (Fountoulakis et al., 2005), v nervovém systému a v ledvinách (Iwaki et al., 1990), kde se hlavně nachází v cytosolu buněk. V srdci představuje $\alpha\beta$ -crystallin nejrozšířenější typ chaperonu (Nicholl et al., 1994).

$\alpha\beta$ -crystallin se vyznačuje chaperonovou schopností, která se v buňce vystavené stresovým podmínkám (změna teploty či pH) projevuje anti-agregační aktivitou (Horwitz, 1992). V situacích, kdy je buňka vystavena stresu, například ischemie srdce, která se vyznačuje nedostatkem kyslíku, se $\alpha\beta$ -crystallinu zvýší afinita k desminovým a aktinovým filamentům a přemístí se z cytosolu k myofibrilárnímu cytoskeletu, kde se pevně naváže k Z liniím. Tím se projeví chaperonová vlastnost $\alpha\beta$ -crystallinu spočívající ve snaze udržet správnou strukturu a funkčnost myofibrilárních komponent (Bennardini et al., 1992; Golenhofen et al., 1999).

Anti-agregační schopnost $\alpha\beta$ -crystallinu se projevuje při jeho nadměrné expresi. Tato schopnost se prokázala pokusem s mutantním desminem, který byl připraven provedením delece 7 AMK v řetězci desminu. Výsledky ukázaly, že se působením $\alpha\beta$ -crystallinu jednak snížil počet agregátů tvořených abnormálním desminem, ale také při jeho over-expresi se projevil tendence mutantního desminu o tvorbu relativně funkčních desminových filament (Wang et al., 2003). Dále $\alpha\beta$ -crystallin asistuje správné formaci a sestavení cytoskeletální sítě z proteinů intermediálních filament (Der Perng et al., 2004).

Mezi novější poznatky týkající se toho, k jakým dalším buněčným procesům přispívá spoluúčast $\alpha\beta$ -crystallinu s desminem se týkají mitochondriální homeostázy a detekce změn povrchové topologie proteinů intermediálních filament. Membrány asociované s mitochondriemi (MAMs) představují spojení mezi endoplazmatickým retikulem a vnějšími a vnitřními membránami mitochondrií, které slouží především k přenosu vápníku a metabolitů lipidového metabolismu (Rusiñol et al., 1994; Rizzuto et al., 1998). Desminová filamenta v asociaci s $\alpha\beta$ -crystallinem přispívají k udržování nezbytné blízkosti MAMs, tedy mezi mitochondriemi a sarkoplazmatickým retikulem v kardiomyocytech a tím pádem mají protektivní účinek na mitochondriální homeostázu (Diokmetzidou et al., 2016). Povrchová morfologie desminových filament ovlivňuje ochotu $\alpha\beta$ -crystallinu vázat se na ně, což naznačuje schopnost $\alpha\beta$ -crystallinu rozpoznat výslednou topologii desminových filament. To rozšiřuje funkci $\alpha\beta$ -crystallinu o detekci změn povrchové topologie intermediálních filament (Sharma et al., 2017).

6. Genetické modely

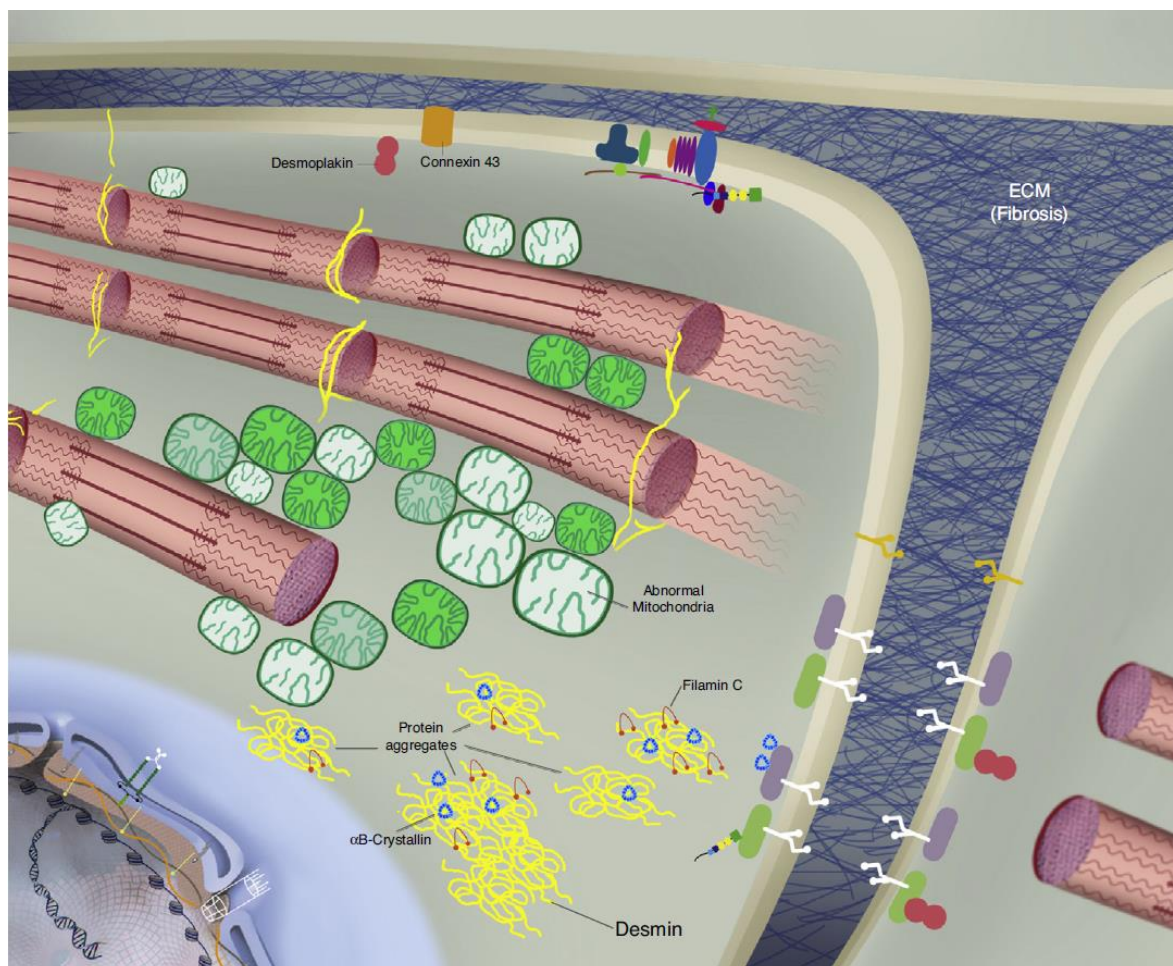
Značná část znalostí o mechanismu fungování desminu, normálního i aberantního, pochází ze studií na myších modelech, s bodovou mutací desminu anebo homozygotní *des* „knock out“ mutací (zkráceně *des* KO^{-/-}).

Mezi první pozorování desminu na myších modelech patřilo to, kdy se zjistilo, že desmin je nejraněji exprimovaným svalově specifickým markerem v době raného embryonálního vývoje. Lze jej prvně detekovat v neuroektodermu, kde se jen přechodně objeví ve stadiu 8,25 dpc (*days post coitum*, označení stáří embrya). Následně se objeví ve stadiu 8,5 dpc v srdečním rudimentu a ve stadiu 9,0 dpc v myotomu. Takto ranou expresí desminu se předpokládala i významná modulační role desminu v myogenní diferenciaci (Li et al., 1993). Avšak to se nepotvrdilo.

Užitím *des* KO^{-/-} myši dvě nezávislé skupiny stanovily, že desmin není důležitý pro myogenezi, neboť se *des* KO^{-/-} myši normálně vyvinuly a narodily se životaschopné a fertlní. Dále také zjistili, že kromě potvrzení zásadní role desminu pro udržování integrity myofibril a svalových buněk během kontrakce, je desmin důležitý pro svalovou regeneraci (Milner et al., 1996; Li et al., 1996). U *des* KO^{-/-} myši se objevily patologické projevy v podobě nestability buněk a následné degenerace tkání na všech typech svalstva, tedy srdečního, kosterního a hladkého. *des* KO^{-/-} měl nejmenší dopad na hladké svalstvo a největší na srdeční svalovinu, kdy se dezorganizace kardiomyocytů mohla detekovat již od 3. týdne po porodu a s věkem se poškození stupňovalo (Milner et al., 1996). Studie Thornella a kolegů (Thornell et al., 1997) se zaměřila na kardiomyocyty a prokázala, že přítomnost desminu je naprosto klíčová pro integritu kardiomyocytů díky tomu, že se první patologické projevy způsobené *des* KO^{-/-} začali v kardiomyocytech objevovat již v době 5 dní po porodu v podobě začínající degenerace kardiomyocytů. Následovalo poškození interkalárních disků a vlivem protržení sarkolemy se degenerace zhoršovala. S postupem času docházelo k lýze kardiomyocytů, fibrotizaci daného místa a kalcifikaci značně poškozených mitochondrií v oblasti pravé komory. Mezi negativní změny srdečních mitochondrií patří bobtnání mitochondriální matrix, vytváření agregátů v oblasti pod sarkolemou a ztráta jejich normální distribuce v buňce, a především ztráta mitochondriálních funkcí, jako je energetické zásobování buňky, viz Obr. 5.

Obecně lze říci, že v *des* KO^{-/-} myokardu a pomalých oxidativních kosterních svalech, které obsahují nejvíce mitochondrií ze všech typů svalů, je patrná ztráta mitochondriálního počtu, distribuce, morfologie a funkce, kdy se snížila respirační funkce mitochondrií. A právě negativní změny v mitochondriích jsou nejranější pozorovatelnou odchylkou, kterou lze detekovat v *des* KO^{-/-} myších. Všechny tyto patologické projevy na mitochondriích úměrně narůstaly s vyšší svalovou námahou a s věkem (Milner et al., 2000), což potvrdily i testy s *des* KO^{-/-} myšmi při zátěžových testech formou běhání. Tyto *des* KO^{-/-} myši běhaly kratší vzdálenost pomaleji, nedokázaly udržet tempo a dříve se unavily oproti zdravým myším (Haubold et al., 2003).

Změny v hladinách mitochondriálních proteinů byly analyzované a prokázaly další časté příznaky v *des* KO γ myších srdcích. Pozměněné hladiny vykazují proteiny účastníci se metabolických drah, vápníkové homeostázy, apoptózy, kalcifikace, fibrotizace a signalizačních drah. Negativně narušenými metabolickými drahami jsou lipidová β -oxidace, metabolismus ketolátek a acetátu, malát-aspartátový člunek a respirační řetězec (Fountoulakis et al., 2005).



Obr. 5. Znárodnění následků nedostatku desminových filament vlivem KO-*des* či přítomnosti mutantního desminu (vzniklého mutací v desminovém genu) v kardiomyocytu, které vedou k postupnému rozrušení celé desminové sítě interagující s jeho vazebnými proteiny. Proteinové agregáty a degenerující mitochondrie jsou typickými znaky myopatických chorob způsobených aberantním desminem, tzv. desminopatií. (Capetanaki et al., 2015).

Funkčnost *des* KO γ srdce byla studována za použití magnetické rezonance (*magnetic resonance imaging*, MRI) a ta potvrdila předchozí histologické pozorování, která ukazovala na nedostatečnou výkonnost, hypertrofii a nekrózu srdce. Pomocí MRI vizualizovali lokální ztenčení srdeční stěny a akinezi (tedy nepohyblivost) levé komory, což naznačuje nekrózu srdeční tkáně a

hypertrofii srdeční tkáně naznačující fibrotizaci daného místa. Dále potvrdili rozsáhlou funkční nedostatečnost pravé a levé komory vlivem snížené ejekční frakce obou komor a vlivem nižšího minutového objemu (Sprinkart et al., 2012).

V *des* KO γ -kardiomyocytech dochází ke spuštění pre-apoptotických signálů, což se projeví uvolněním cytochromu c z mitochondrií a současným přesunem antiapoptotického proteinu Bcl-2 k vnější mitochondriální membráně a do cytoplazmy (Lindén et al., 2001). Dále však bylo zjištěno, že výraznou overexpresí proteinu Bcl-2 v *des* KO γ -srdci lze pozitivně ovlivnit mitochondriální funkci a přežití mitochondrií, a to způsobem zlepšení regulace a zacházení s vápníkem v buňce, a celkově lze zmírnit patologické projevy způsobené absencí desminu v srdci (Weisleder et al., 2004). Při pokusech s overexpresí Bcl-2 v srdci na myších, které trpěli sekundární desminopatií (blíže vysvětleno bude v následující kapitole) způsobenou mutací v genu pro $\alpha\beta$ -crystallin, se potlačila apoptóza kardiomyocytů, bohužel jen dočasně, neboť proces buněčné smrti se změnil z apoptotického způsobu na nekrotický. Avšak overexprese Bcl-2 na nějakou dobu vedla k zabránění mitochondriálního bobtnání a up-regulovala autofagii v buňce, což vedlo ke zvýšení eliminace patologických proteinových agregátů a k celkovému snížení akumulace proteinů v buňce (Maloyan et al., 2010).

7. Desminopatie

Narušení funkčnosti desminové sítě ve svalových buňkách vlivem mutací v *des* a exprimování mutantního desminu nebo posttranslačními modifikacemi (zkráceně PTM) desminu, vede ke vzniku onemocnění projevujícího se myopatií kosterního svalstva a kardiomyopatií (CM), souhrnně označované jako desminopatie či myopatie související s desminem (*desmin-related myopathy*, DRM) (Capetanaki et al., 2015). Desminopatie patří do klinicky a geneticky heterogenní skupiny myofibrilárních myopatií a morfologicky jsou charakterizované přítomností sarkoplazmatických agregátů tvořených patologickým desminem a degenerativními změnami v myofibrilárním aparátu (de Bleecker et al., 1996). Buňky exprimující mutantní desmin produkují proteinové agregáty tvořené desminem a dalšími cytoskeletálními proteiny, viz Obr. 5. Ovšem přítomnost těchto agregátů nekoreluje se závažností postižení svalů, což ukazuje na to, že ztráta funkce desminu a desminové sítě je hlavní příčinou svalové slabosti a patologického mechanismu vedoucího k onemocnění. Typ a umístění desminové mutace v rámci strukturálně komplexní molekuly desminu může ovlivnit závažnost a výsledek nemoci (Dalakas et al., 2000). Prozatím bylo identifikováno na 159 nositelů mutantního desminu (Van Spaendonck-Zwarts et al., 2011) a na 67 patologických mutací v *des*, které vedou k rozvoji desminopatie, z toho drtivá většina jsou mutace typu missense (substituční bodová mutace) (Clemen et al., 2013).

7.1. Mechanismy deregulace desminové sítě

V rámci desminopatií jsou patogenní efekty desminových mutací nápadně odlišné u různých jedinců. To je dané závislostí na různém umístění mutace ve struktuře molekuly desminu, typu mutace a jakou novou AMK byla vyměněna původní AMK v případě missense mutací, které jsou nejčastější. Dále patogenní efekty mutací závisí na tom, které strukturální vztahy v buňce dané mutace narušují a na typu dědičnosti (Goudeau et al., 2006).

Drtivá většina mutací v *des* vedoucí k rozvoji desminopatie se nachází poblíž C-terminální části centrální domény, specificky v 2B segmentu. Až 90 % všech mutací, které se vyskytují v 2B segmentu, jsou především asociované s fenotypem izolované myopatie, tedy svalové slabosti a atrofie kosterního svalstva bez žádných dalších patologických symptomů. Zato mutace, které se vyskytují v ocasové či hlavové části *des*, byli až z 65 % případů vázané na izolované příznaky kardiomyopatie. Obecně kardiomyopatické symptomy jsou přítomné u 74 % všech nositelů mutantního desminu (Van Spaendonck-Zwarts et al., 2011).

Ocasová doména je důležitá pro správné sestavování desminových filament, ale i pro interakci s ostatními cytoskeletálními proteiny. Těmito asociacemi pomáhá tvorbě sítě z cytoplazmatických intermediálních filament ve svalové buňce (Dalakas et al., 2003). V případě mutací v ocasové doméně se však zjistilo, že ve většině případů je desmin nadále schopen sestavovat funkční filamentózní síť. Naopak negativně to ovlivnilo flexibilitu desminových filament, což mělo dopad na zhoršení schopnosti převádět a zpracovávat mechanické působení na vnitřní prostředí svalové buňky (Bär et al., 2010).

Hlavová doména desminu je považována za rozhodující část molekuly, která je potřebná pro správné sestavení funkčních desminových filament. In vitro pokusy s 5 různými bodovými mutacemi ukázaly na dva možné následky pro buňku, a to buď znemožnění tvorby filament ve fázi sestavování ULFs jednotek, či tvorbou nesourodých filament o nepravidelných průměrech s potenciálem vytvářet agregáty (Sharma et al., 2009).

Mutace nacházející se v centrálním α -helixu desminu buď narušují správnou tvorbu desminových filament v různých fázích procesu sestavování, anebo vytvářejí nefunkční desminová filamenta. V případě heterozygotní mutace *des* dochází k tomu, že funkční desmin a mutantní desmin spolu vytváří směs málo či úplně nefunkčních desminových filament. Dále tyto mutace centrálního helixu mnohdy vedou k tvorbě agregátů tvořených patologickým desminem či filamentózním materiálem buňky (Bär et al., 2005).

Analýzou myokardia transgenických myší, které exprimovaly lidský mutantní desmin, se objevily vnitrobuněčné agregáty obsahující desmin a další cytoskeletální proteiny. U *des* KO $\%.$ myší se žádné agregáty neobjevovaly, neboť pouze mutantní špatně složené proteiny iniciují formaci proteinových agregátů. Také se prokázalo, že tyto proteinové agregáty jasně narušují celistvost a celkovou organizaci desminové sítě v buňce. Mutantní desmin dokáže uniknout proteolýze a začne se v buňce hromadit.

Současně přitahuje další cytoskeletální proteiny a tím tvoří nerozpustné agregáty, které takto rostou a nabývají toxického účinku na své okolí v buňce (Yu et al., 1994; Wang et al., 2001a).

Formace desminových agregátů v srdci může nastat i za přítomnosti funkčních desminových filament, a to vlivem ztráty protektivní anti-agregační funkce $\alpha\beta$ -crystallinu. K tomu dochází při expresi mutantního $\alpha\beta$ -crystallinu označovaného R120G-CryAB, neboť arginin 120 je vyměněn za glycin (Vicart et al., 1998). Tato R120G-CryAB mutace vede k produkci nejen desminových agregátů, ale i agregátů tvořených samotným $\alpha\beta$ -crystallinem či směsí desminu a $\alpha\beta$ -crystallinu. Exprimováním samotné R120G-CryAB mutace u myši došlo během prvních 3 měsíců k rozvoji srdeční hypertrofie, která následně vedla k dilataci srdce a ke smrti vlivem srdečního selhání do doby pátého až sedmého měsíce života (Wang et al., 2001b). Tvorba hojných patologických agregátů tvořených mutantním desminem i mutantním $\alpha\beta$ -crystallinem vede k rozvoji závažnější hypertrofie srdce a myši exprimující tyto dvě mutace uhynuly během prvních 2 měsíců života na městnavé srdeční selhání, kdy se krev hromadila v síni a nerozváděla se dostatečně do těla (Wang et al., 2003).

Novější studie zjistily to, že desminové agregáty způsobují lokální zvýšení tuhosti buněk a tím i vyšší zranitelnost buněk při kontrakci. Současně mají buňky menší sílu stahu a nevykonávají dostatečné kontrakce kosterního a srdečního svalstva (Even et al., 2017).

Mezi známé PTM desminu patří především hyperfosforylace, ADP-ribosylace a ubiquitylace, které jsou kontrolovány enzymovou aktivitou. Další PTM desminu mohou být glykace (neenzymaticky probíhající glykosylace), oxidace a nitrace. Tyto PTM způsobují rozpad desminové filamentózní sítě, kromě ubiquitylace, která vede k degradaci desminu (Winter et al., 2014). Hyperfosforylovaný desmin v kardiomyocytech vede k rozpuštění desminových filament a tím usnadní proteolytické štěpení desminu, což přispívá k porušení organizace sarkomer v kardiomyocytech. Bylo potvrzeno, že působením TNF- α na desmin se stimulovalo jeho štěpení a toto štěpení by mohlo usnadnit degeneraci kardiomyocytů prostřednictvím mitochondriálního kolapsu a tvorbu agregátů. Kromě toho se zjistilo, že overexpresí TNF- α se podpořila hyperfosforylační modifikace desminu. Předpokládá se, že tato modifikace desminu může být výsledkem apoptotické kaskády, kterou právě nadměrná exprese TNF- α spouští (Panagopoulou et al., 2008).

7.2. Patologie

Desminopatie či myopatie související s desminem (*desmin-related myopathy*, DRM) je poměrně vzácné dědičné genetické onemocnění, neboť výskyt v populaci je méně než 5 osob z 10 000, a na které neexistuje specifická léčba (Clemen et al., 2013). Desminopatie se projevuje různými fenotypy, které zahrnují myopatii kosterního svalstva, hladkého svalstva i kardiomyopatii, dále respirační dysfunkce, obličejové paralýzy v podobě potíží s polykáním a katarakty (šedý zákal). Tyto klinické symptomy se nemusí vyskytovat vždy u všech případů, naopak vytváří různé kombinace projevů desminopatií. Tato

fenotypová variabilita je dána typem dědičnosti a umístěním mutace v rámci desminové molekuly. Věk nástupu onemocnění je taktéž velice variabilní, většinou se však první klinické příznaky objevují kolem 30. roku života (Goldfarb et al., 2004).

Starší studie týkající se desminopatií popsaly několik pravidelně se vyskytujících morfologických znaků. Jednalo se o aktivaci degradačních procesů, které narušily funkčnost myofibril a akumulaci zdegradovaných složek myofibrilárního aparátu a desminu. Ovšem docházelo k akumulaci i mnohých dalších proteinů, jako je lamin B, $\alpha\beta$ -crystallin, gelsolin, ubiquitin či dystrofin. Z toho důvodu se vytvořil pojem myofibrilární myopatie (Engel, 1999) a desminopatie jsou tedy jen specifickou podskupinou myofibrilárních myopatií (Dalakas et al., 2000). Molekulární studie ukázaly, že charakteristické patologické rysy desminopatií jsou způsobeny mutacemi v *des* (Goldfarb et al., 1998). Avšak některé DRM jsou způsobeny mutacemi v jiných proteinech, například mutantním chaperonem $\alpha\beta$ -crystallinem, který normálně stabilizuje desminová filamenta ve svalu a brání agregaci desminu (Vicart et al., 1998). Desminopatie způsobená právě mutací v *des* se někdy označuje jako primární desminopatie. Mezi sekundární desminopatie pak patří desminopatie způsobené mutacemi v proteinech jako jsou $\alpha\beta$ -crystallin, myotilin, ZASP, filamin C či selenoprotein 1. Předpokládá se ale, že mnohé sekundární desminopatie způsobují defekty v ještě neidentifikovaných genech. Myopatické projevy nemoci způsobené desminem či jinými proteiny jsou ve výsledku stejné (Schröder et al., 2007).

Mezi symptomy sekundární desminopatie způsobené mutantním $\alpha\beta$ -crystallinem, či v samotných $\alpha\beta$ -crystallinopatiích, lze zařadit i vrozenou neprůhlednost jedné či obou očních čoček, tedy kataraktu. Spekulovalo se, zda jsou tyto kongenitální katarakty způsobené mutací v *CryAB* (Olivé et al., 2004) a to také potvrdila studie čínské čtyř-generační rodiny. Všichni postižení členové rodiny podstoupili operaci šedého zákalu před naplněním 10 let a zrak byl ve velmi dobré míře navrácen (Liu et al., 2006).

Postižení kosterního svalstva je přítomné u 74 % všech nositelů *des* mutace, z toho je u 67 % postižených přítomná slabost proximálních i distálních svalů (Van Spaendonck-Zwarts et al., 2011). Poškození většinou začíná u dolních končetin v podobě svalové slabosti a šíří se směrem od distálních svalů k proximálním. Svalová slabost a atrofie pokračuje na horní končetiny a mnohdy se dále šíří na svaly trupu, krku a obličeje. V pokročilém stadiu nemoci (v rozmezí několika let, až 20 let od prvního projevu nemoci) bývají často všechny čtyři končetiny postiženy a pacient je odkázaný na invalidní vozík (Goldfarb et al., 2004). Charakteristickým znakem desminopatií u myocytů kosterního svalstva a kardiomyocytů je akumulace filamentózního materiálu v oblasti pod sarkolemou, mezi sarkomerami a myofibrilami. Ve stejných místech vznikají následně desminové agregáty (Claeys et al., 2008). Hladina kreatin kinázy (CK) v krevním séru se často užívá jako další diagnostické kritérium kardiomyocytů. U téměř 60 % nositelů *des* mutace bývá zvýšená oproti normálu, z toho přes 90 % pacientů vykazuje čtyř i vícenásobné zvýšení hladiny. Avšak hladina CK je v normálu u zhruba 30 % pacientů (Van Spaendonck-Zwarts et al., 2011), tzn., že u nich nedochází k poškození kardiomyocytů.

Srdeční patologické symptomy jsou přítomné u 74 % všech nositelů *des* mutace, z toho mělo 22 % postižených izolovanou kardiomyopatii bez jakékoliv poruchy kosterního svalstva a 49 % kardiomyopatii spojenou s myopatií kosterního svalstva. Vyskytovaly se kardiomyopatie dilatační (DCM, 17 %), restriktivní (RCM, 12 %), hypertrofické (HCM, 6 %), arytmogenní dysplazie pravé komory (ARVC, 1 %) a u 13 % není známo, jaký typ kardiomyopatie daní lidé vykazovali, viz Tab. 2. Průměrný věk vyzorování prvních příznaků je 35 let. Mezi nositeli *des* mutace bylo 62 % pacientů, kteří vykazovali znaky srdečního onemocnění spojeného s poruchou převodního systému a u 61 % pacientů byla stanovena atrioventrikulární blokáda (AVB) (Van Spaendonck-Zwarts et al., 2011). Srdečním fenotypem desminopatií je RCM, mnohdy doprovázené projevy AVB (tedy narušení funkce elektrického převodu z atrioventrikulárního uzlu do zbytku srdce), která se projevuje sníženou elasticitou a kompliancí myokardu, způsobenou fibrotizací, a poruchou diastolického plnění komor (Arbustini et al., 1998). Byly objeveny čtyři desminové mutace, které způsobují rozvoj RCM spolu s AVB, a to díky desminovým akumulacím v myokardu. Obecně AVB vyskytující se u desminopatií je asociovaná jednak mnohdy s RCM, ale i s DCM či HCM (Arbustini et al., 2006).

Také bylo identifikováno několik desminových mutací, které ovlivňují pouze funkci srdce a vedou k rozvoji dilatační kardiomyopatie (DCM). Klinicky je DCM charakterizována zvětšením srdečních komor, systolickou dysfunkcí a častými případy srdečního selhání, které vedou u 75 % pacientů s DCM k náhlé smrti v rámci 5 let od prvních kardiologických symptomů. Mezi zmiňované mutace patří například mutace Ile451Met v ocasové části a několik mutací v 2B doméně. Mutace Ile451Met vzniká záměnou isoleucinu za methionin (Li et al., 1999), a podporuje specifické proteolytické štěpení v hlavové části desminu, což vede k neschopnosti desminu interagovat se Z disky a jinými proteiny intermediálních filament (Mavroidis et al., 2008). Byly objeveny tři desminové mutace v 2B segmentu, které způsobují závažné narušení procesu sestavování desminových filament, což naznačuje fakt, že patogenní mechanismy desminopatií a dilatační kardiomyopatie vykazují jisté podobnosti (Taylor et al., 2007).

Dechová insuficience může být významnou příčinou postižení a smrti u DRM pacientů. Způsobuje totiž noční hypoventilaci (mělké a pomalé dýchání, které způsobuje nedostatek kyslíku v těle) a nakonec i respirační selhání (Dagvadorj et al., 2003). Bránice potřebuje přenášet silové působení v podélném i příčném směru a desmin je jedinou zatím známou molekulou, která toto dokáže (Boriek et al., 2001). Dechovou nedostatečností trpí 26 % všech DRM pacientů, ovšem předpokládá se vyšší četnost, neboť v mnohých případových studiích nebyla respirační funkce dostatečně zmapována (Van Spaendonck-Zwarts et al., 2011).

Typ svalstva	Prezentace	Nositelé <i>des</i> mutace v (%)	Průměrný věk prvních projevů DRM
Kosterní	Celkem	74	35
	Proximální + Distální	67	-
	Distální	27	-
	Proximální	6	-
Srdeční	Kardiomyopatie		-
	Celkem	74	35
	- DCM	17	46
	- RCM	12	33
	- HCM	6	28
	- ARVC	1	29
	- Nespecifikovaná CM	13	37
	Jiné kardiální příznaky		34
	Poruchy převodního systému	62	34
	- AVB	61	-
Kosterní a srdeční	Celkem	49	-
	Kosterní	22	-
	Srdeční	25	-

Tab. 2. Přehled výskytu klinických příznaků a průměrný věk, kdy se diagnostikovaly první symptomy desminopatií. Převzato a upraveno dle (Van Spaendonck-Zwarts et al., 2011).

Většina známých mutací v *des* jsou autozomálně dominantního (AD) charakteru, některé jsou i autosomálně recesivní (AR) a značnou část tvoří dokonce i *de novo* mutace. Pacienti s AD dědičností vykazují pozdější nástup prvních klinických projevů desminopatie a pomalejšího rozvoje onemocnění. AD se dá rozdělit do 5 skupin na základě různých kombinací projevů myopatie kosterního svalstva, kardiomyopatie a respirační nedostatečnosti (Goldfarb et al., 2004):

1) *Izolovaná myopatie kosterního svalstva.* V pozorované rodině byly postižené dvě dcery s matkou. Prvním příznakem byla svalová slabost v dolních končetinách mezi 20. až 30. rokem života, která se pomalu šířila do horních končetin. Matka a jedna dcera měly zhoršenou schopnost polykání a dýchání a v rámci 20 let od nástupu projevu nemoci byly odkázány na invalidní vozík (Dalakas et al., 2003).

2) *Myopatie kosterního svalstva následovaná rozvojem kardiomyopatie.* Svalová slabost dolních končetin se rozšířila na ruce a na dýchací, polykací a obličejové svaly. U některých se našly desminové

agregáty mezi myofibrilami a u sarkolemy, a objevily se arytmie a poruchy převodního systému zhruba 12 let od prvního příznaku (Sjöberg et al., 1999).

3) *Myopatie kosterního svalstva následovaná rozvojem respirační nedostatečnosti* (za nepřítomnosti jakýchkoliv kardiomyopatií). Generalizovaná svalová slabost kosterních svalů a bránice se vyvinula ve ztížené polykání a zadýchávání se při zvýšené námaze (Dagvadorj et al., 2003).

4) *Kardiomyopatie následovaná rozvojem myopatie kosterního svalstva*. U zkoumaných jedinců došlo k rozvoji AVB, která vyžadovala implantaci kardiostimulátoru. Mezi další symptomy patří DCM, zvětšení pravé komory, srdeční selhání a plicní arteriální hypertenze. U některých pacientů došlo po několika letech k rozvoji svalové slabosti dolních končetin, která pokračovala na ruce (Park et al., 2000).

5) *Izolovaná kardiomyopatie*. Analyzovaná rodina s Ile451Met mutací v ocasové doméně desminu projevovala známky DCM v podobě dilatace levé komory, což po nějaké době vedlo k srdečnímu selhání, a to mnohdy bylo i příčinou smrti (Li et al., 1999).

Autozomálně recesivní (AR) dědičnosti desminových mutací vykazují nejranější nástup nemoci (v dětství či v pubertě) a tempo rozvoje onemocnění je nejrychlejší. Doposud byla AR dědičnost objevena jen u 3 rodin (Goldfarb et al., 2004). V jedné rodině se vyskytovali 3 sourozenci trpící kombinací dvou heterozygotních substitučních mutací, Ala360Pro a Asn393Ile, které vedou k rozvoji velice závažné myopatie kosterního svalstva i kardiomyopatie. Jiní členové rodiny nesoucí pouze jednu z daných mutací, nejevili žádné znaky onemocnění. U všech tří sourozenců došlo k úplnému narušení funkčnosti převodního systému v srdci, což vedlo k nutnosti implantace kardiostimulátoru ve věku 2, 9 a 10 let. Ve věku 20 až 24 let všichni vykazovali pokročilou myopatii kosterního i hladkého svalstva, projevující se v končetinách, trupu, krku i obličeje, z čehož plynuly potíže s dýcháním a polykáním. Dva sourozenci zemřeli na následky výrazné fibrotizace srdce a kardiomyopatie ve věku 28 a 30 let, poslední zemřel ve věku 32 let z důvodu kongestivního srdečního selhání, které se vyvinulo sekundárně vlivem působení RCM. U všech byli nalezeny desminové agregáty v oblasti mezi svalovými vlákny a pod sarkolemou (Dalakas et al., 2000; Goldfarb et al., 1998).

Desminopatie způsobené de novo mutacemi v *des* se vyznačují ještě větší fenotypovou variabilitou. Jako de novo desminová mutace je vnímána ta, která vznikla nově a nelze najít mutantní alelu u rodičů. Ovšem de novo mutaci již lze zdědit, jak lze vidět na příkladu matky a syna vykazující de novo Asn342Asp mutaci v 2B segmentu *des*. U obou se pomalu rozvíjela svalová slabost dolních končetin, pokračující na ruce a paže a nejevili žádné známky srdečních patologií (Dalakas et al., 2003). Jiná de novo substituční bodová mutace Arg406Trp byla objevena u čtyř Evropanů, kteří ve věku od 15 do 24 let jeví první klinické symptomy, především arytmie a narušení převodního systému v srdci. Brzy na to následovala svalová slabost a atrofie končetin, a pak trupu, krku a obličeje, dva pacienti měli potíže s dýcháním a polykáním, u všech bylo detekováno hojné množství desminových agregátů. Dále se u nich objevily znaky dilatované síně a dysfunkčních komor. Všem se musel implantovat kardiostimulátor a dva byli odkázáni na invalidní vozík v době kolem 30. roku života, jeden z nich zemřel v 28 letech na srdeční selhání (Dagvadorj et al., 2004).

8. Závěr

Tato práce nejprve shrnula známé informace o struktuře desminu a desminových filament, následně poznatky o funkcích desminu ve svalových buňkách. Poslední část pojednávala o různých způsobech narušení desminové sítě, vlivem tvorby abnormálního desminu či nepřítomností desminu způsobenou genovým knockoutem, a jakými projevy se toto narušení manifestuje na živých organismech.

Co zatím není známo je fakt, zda-li základní příčinou rozvoje klinických příznaků desminopatie je ztráta funkčnosti desminu a s tím i narušení desminové sítě figurující v kontraktlní aktivitě svalu či akumulace filamentózního materiálu spolu s formací toxických proteinových agregátů ve svalových buňkách. Osobně se přikláním k prvnímu názoru, ovšem kde leží pravda ukáže pouze další výzkum a budoucí objevy zaměřující se především na osvětlení mechanismů vedoucích k rozvoji těchto defektů, počínaje především mitochondriemi, na kterých se patologický stav projeví jako u prvních.

Obecně je desmin v současné době jedním z nejstudovanějších proteinů ze všech, které se podílejí na rozvoji myofibrilární myopatie. Je známo, že mutantní desmin způsobuje narušení formace filament a tvorby funkční desminové sítě, avšak důležitou otázkou zůstává to, proč trvá tak dlouhou dobu, než se začnou projevovat klinické symptomy svalového poškození. Jednou z hypotéz je ta, že procesy degradace defektních proteinů jsou příliš zahlceny narůstajícím množstvím sarkoplazmatických agregátů, které již nestíhají odstraňovat. Tím dochází k rozvoji dysfunkce svalových vláken, které ve výsledku vedou k myofibrilární smrti. V případě kosterního svalstva nastupuje regenerační proces pomocí satelitních buněk, který se ovšem po neustálé činnosti po dobu spousty let vyčerpá a svalové patologické symptomy se začnou rozvíjet. V případě srdce, kde nedochází k regeneračním procesům, se rovnou začnou rozvíjet fibrotizace a kalcifikace, které narušují elasticitu. Bylo zjištěno, že kinázy PAK1 a protein kináza C (PKC) a α -tokoferol (jeden z typů vitamínu E) redukuje až o 50 % formaci agregátů. V kombinaci těchto látek by mohla spočívat budoucí léčba desminopatií, pokud hlavní příčina spočívá ve formaci agregátů.

V budoucnu se tedy dá očekávat objevení přesných mechanismů způsobujících defekty ve svalové buňce a zavedení specifické léčby, která bude zaměřená přímo na primární důvody desminopatie a nebude pouze zmírňovat a zpomalovat výsledné projevy.

9. Seznam citované literatury

- Arai, H., & Atomi, Y. (1997). Chaperone activity of alpha B-crystallin suppresses tubulin aggregation through complex formation. *Cell Structure and Function*, 22(5), 539–544.
- Arbustini, E., Morbini, P., Grasso, M., Fasani, R., Verga, L., Bellini, O., dal Bello, B., Campana, C., Piccolo, G., Febo, O., Opasich, C., Gavazzi, A., & Ferrans, V. J. (1998). Restrictive cardiomyopathy, atrioventricular block and mild to subclinical myopathy in patients with desmin-immunoreactive material deposits. *Journal of the American College of Cardiology*, 31(3), 645–653.
- Arbustini, E., Pasotti, M., Pilotto, A., Pellegrini, C., Grasso, M., Previtalli, S., Repetto, A., Bellini, O., Azan, G., Scaffino, M., Campana, C., Piccolo, G., Vigano, M., & Tavazzi, L. (2006). Desmin accumulation restrictive cardiomyopathy and atrioventricular block associated with desmin gene defects. *European Journal of Heart Failure*, 8(5), 477–483.
- Bär, H., Mücke, N., Kostareva, A., Sjöberg, G., Aebi, U., & Herrmann, H. (2005). Severe muscle disease-causing desmin mutations interfere with in vitro filament assembly at distinct stages. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(42), 15099–15104.
- Bär, H., Schopferer, M., Sharma, S., Hochstein, B., Mücke, N., Herrmann, H., & Willenbacher, N. (2010). Mutations in desmin's carboxy-terminal "tail" domain severely modify filament and network mechanics. *Journal of Molecular Biology*, 397(5), 1188–1198.
- Bennardini, F., Wrzosek, A., & Chiesi, M. (1992). Alpha B-crystallin in cardiac tissue. Association with actin and desmin filaments. *Circulation Research*, 71(2), 288–294.
- Benson, M. A., Tinsley, C. L., & Blake, D. J. (2004). Myospryn Is a Novel Binding Partner for Dysbindin in Muscle. *Journal of Biological Chemistry*, 279(11), 10450–10458.
- Boriek, A. M., Capetanaki, Y., Hwang, W., Officer, T., Badshah, M., Rodarte, J., & Tidball, J. G. (2001). Desmin integrates the three-dimensional mechanical properties of muscles. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 280(1), C46-52.
- Brown, J. H., Cohen, C., & Parry, D. A. D. (1996). Heptad breaks in α -helical coiled coils: Stutters and stammers. *Proteins: Structure, Function and Genetics*, 26(2), 134–145.
- Buehler, M. J. (2013). New and Notable Mechanical Players—The Role of Intermediate Filaments in Cell Mechanics and Organization. *Biophysical Journal*, 105, 1733–1734.
- Capetanaki, Y. (2000). Desmin Cytoskeleton in Healthy and Failing Heart. *Heart Failure Reviews*, 5, 203–220.*

- Capetanaki, Y., Papathanasiou, S., Diokmetzidou, A., Vatsellas, G., & Tsikitis, M. (2015). Desmin related disease: A matter of cell survival failure. *Current Opinion in Cell Biology*, *32*, 113–120.*
- Carmo-Fonseca, M., & F., D.-F. J. (1990). Interactions of intermediate filaments with cell structures. *Electron Microscopy Reviews*, *3*(1), 115–141.
- Claeys, K. G., Fardeau, M., Schröder, R., Suominen, T., Tolksdorf, K., Behin, A., Dubourg, O., Eymard, B., Maisonobe, T., Stojkovic, T., Faulkner, G., Richard, P., Vicart, P., Udd, B., Voit, T., & Stoltenburg, G. (2008). Electron microscopy in myofibrillar myopathies reveals clues to the mutated gene. *Neuromuscular Disorders*, *18*(8), 656–666.
- Clemen, C. S., Herrmann, H., Strelkov, S. V., & Schröder, R. (2013). Desminopathies: Pathology and mechanisms. *Acta Neuropathologica*, *125*(1), 47–75.*
- Costa, M. L., & Escalera, R. (2004). Desmin : molecular interactions and putative functions of the muscle intermediate filament protein. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *37*, 1819–1830.
- Dagvadorj, A., Goudeau, B., Hilton-Jones, D., Blancato, J. K., Shatunov, A., Simon-Casteras, M., Squier, W., Nagle, J. W., Goldfarb, L. G., & Vicart, P. (2003). Respiratory insufficiency in desminopathy patients caused by introduction of proline residues in desmin C-terminal α -helical segment. *Muscle and Nerve*, *27*(6), 669–675.
- Dagvadorj, A., Olivé, M., Urtizberea, J. A., Halle, M., Shatunov, A., Bönnemann, C., Park, K. Y., Goebel, H. H., Ferrer, I., Vicart, P., Dalakas, M. C., & Goldfarb, L. G. (2004). A series of West European patients with severe cardiac and skeletal myopathy associated with a de novo R406W mutation in desmin. *Journal of Neurology*, *251*, 143–149.
- Dahlstrand, J., Lardelli, M., & Lendahl, U. (1995). Nestin mRNA expression correlates with the central nervous system progenitor cell state in many, but not all, regions of developing central nervous system. *Developmental Brain Research*, *84*(1), 109–129.
- Dalakas, M. C., Dagvadorj, A., Goudeau, B., Park, K.-Y., Takeda, K., Simon-Casteras, M., Vasconcelos, O., Sambuughin, N., Shatunov, A., Nagle, J. W., Sivakumar, K., Vicart, P., & Goldfarb, L. G. (2003). Progressive skeletal myopathy, a phenotypic variant of desmin myopathy associated with desmin mutations. *Neuromuscular Disorders*, *13*, 252–258.
- Dalakas, M. C., Park, K.-Y., Semino-Mora, C., Lee, H. S., Sivakumar, K., & Goldfarb, L. G. (2000). Desmin Myopathy, a Skeletal Myopathy with Cardiomyopathy Caused by Mutations in the Desmin Gene. *New England Journal of Medicine*, *342*, 770–780.
- De Bleecker, J. L., Engel, A. G., & Ertl, B. B. (1996). Myofibrillar myopathy with abnormal foci of desmin positivity II. Immunocytochemical analysis reveals accumulation of multiple other proteins. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *55*(5), 563–577.

- Der Perng, M., Fang Wen, S., van der Ijssel, P., Prescott, A. R., & Quinlan, R. A. (2004). Desmin aggregate formation by R120G α B-Crystallin is caused by altered filament interactions and is dependent upon network status in cells. *Molecular Biology of the Cell*, *15*, 2335–2346.
- Diokmetzidou, A., Soumaka, E., Kloukina, I., Tsikitis, M., Makridakis, M., Varela, A., Davos, C. H., Georgopoulos, S., Anesti, V., Vlahou, A., & Capetanaki, Y. (2016). Desmin and α B-crystallin interplay in the maintenance of mitochondrial homeostasis and cardiomyocyte survival. *Journal of Cell Science*, *129*, 3705–3720.
- Eliasson, C., Sahlgren, C., Berthold, C.-H., Stakeberg, J., Celis, J. E., Betsholtz, C., Eriksson, J. E., & Pekny, M. (1999). Intermediate filament protein partnership in astrocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, *274*(34), 23996–24006.
- Engel, A. G. (1999). Myofibrillar Myopathy. *Annals of Neurology*, *46*(5), 681–683.
- Ervasti, J. M., & Campbell, K. P. (1993). A role for the dystrophin-glycoprotein complex as a transmembrane linker between laminin and actin. *Journal of Cell Biology*, *122*(4), 809–823.
- Even, C., Abramovici, G., Delort, F., Rigato, A. F., Bailleux, V., de Sousa Moreira, A., Vicart, P., Rico, F., Batonnet-Pichon, S., & Briki, F. (2017). Mutation in the Core Structure of Desmin Intermediate Filaments Affects Myoblast Elasticity. *Biophysical Journal*, *113*, 627–636.
- Foeger, N., Wiesel, N., Lotsch, D., Mücke, N., Kreplak, L., Aebi, U., Gruenbaum, Y., & Herrmann, H. (2006). Solubility properties and specific assembly pathways of the B-type lamin from *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Structural Biology*, *155*(2), 340–350.
- Fountoulakis, M., Soumaka, E., Rapti, K., Mavroidis, M., Tsangaris, G., Maris, A., Weisleder, N., & Capetanaki, Y. (2005). Alterations in the heart mitochondrial proteome in a desmin null heart failure model. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *38*(3), 461–474.
- French, S. W., Ohta, M., Kawahara, H., Katsuma, Y., & Swierenga, S. H. H. (1989). Interaction of intermediate filaments with nuclear lamina and cell periphery. *Electron Microscopy Reviews*, *2*, 17–51.
- Fuchs, E., & Cleveland, D. W. (1998). A Structural Scaffolding of Intermediate Filaments in Health and Disease. *Science*, *279*, 514–519.*
- Fuchs, E., & Weber, K. (1994). Intermediate Filaments: Structure, Dynamics, Function, and Disease. *Annual Review of Biochemistry*, *63*(1), 345–382.*
- Georgatos, S. D., Webert, K., Geislert, N., & Blobel, G. (1987). Binding of two desmin derivatives to the plasma membrane and the nuclear envelope of avian erythrocytes: Evidence for a conserved site-specificity in intermediate filament-membrane interactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *84*(19), 6780–6784.

- Goldfarb, L. G., Park, K. Y., Cervenáková, L., Gorokhova, S., Lee, H. S., Vasconcelos, O., Nagle, J. W., Semino-Mora, C., Sivakumar, K., & Dalakas, M. C. (1998). Missense mutations in desmin associated with familial cardiac and skeletal myopathy. *Nature Genetics*, *19*(4), 402–403.
- Goldfarb, L. G., Vicart, P., Goebel, H. H., & Dalakas, M. C. (2004). Desmin myopathy. *Brain*, *127*, 723–734.*
- Golenhofen, N., Htun, P., Ness, W., Koob, R., Schaper, W., & Drenckhahn, D. (1999). Binding of the stress protein α B-crystallin to cardiac myofibrils correlates with the degree of myocardial damage during ischemia/reperfusion in vivo. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *31*(3), 569–580.
- Goudeau, B., Rodrigues-Lima, F., Fischer, D., Simon-Casteras, M., Sambuughin, N., de Visser, M., Laforet, P., Ferrer, X., Chapon, F., Sjöberg, G., Kostareva, A., Sejersen, T., Dalakas, M. C., Goldfarb, L. G., & Vicart, P. (2006). Variable pathogenic potentials of mutations located in the desmin alpha-helical domain. *Human Mutation*, *27*(9), 906–913.
- Goulielmos, G., Gounari, F., Remington, S., Müller, S., Häner, M., Aebi, U., & Georgatos, S. D. (1996). Filensin and Phakinin Form a Novel Type of Beaded Intermediate Filaments and Coassemble De Novo in Cultured Cells. *Journal of Cellular Biology*, *132*, 643–655.
- Guzenko, D., Chernyatina, A. A., & Strelkov, S. V. (2017). Crystallographic studies of intermediate filament proteins. *Subcellular Biochemistry*, *82*, 151–170.
- Haubold, K. W., Allen, D. L., Capetanaki, Y., & Leinwand, L. a. (2003). Loss of desmin leads to impaired voluntary wheel running and treadmill exercise performance. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *95*, 1617–1622.
- Herrmann, H., & Aebi, U. (1998). Intermediate filament assembly: Fibrillogenesis is driven by decisive dimer-dimer interactions. *Current Opinion in Structural Biology*, *8*(2), 177–185.
- Herrmann, H., & Aebi, U. (2000a). Intermediate filaments and their associates: Multi-talented structural elements specifying cytoarchitecture and cytodynamics. *Current Opinion in Cell Biology*, *12*(1), 79–90.
- Herrmann, H., Häner, M., Brettel, M., Ku, N. O., & Aebi, U. (1999). Characterization of distinct early assembly units of different intermediate filament proteins. *Journal of Molecular Biology*, *286*(5), 1403–1420.
- Herrmann, H., Häner, M., Brettel, M., Müller, S. A., Goldie, K. N., Fedtke, B., Lustig, A., Franke, W. W., & Aebi, U. (1996). Structure and Assembly Properties of the Intermediate Filament Protein Vimentin: The Role of its Head, Rod and Tail Domains. *Journal of Molecular Biology*, *264*, 933–953.

- Herrmann, H., Hesse, M., Reichenzeller, M., Aebi, U., & Magin, T. M. (2003). Functional complexity of intermediate filament cytoskeletons: From structure to assembly to gene ablation. *International Review of Cytology*, 223, 83–175.
- Herrmann, H., Strelkov, S. V., Feja, B., Rogers, K. R., Brettel, M., Lustig, A., Häner, M., Parry, D. A. D., Steinert, P. M., Burkhard, P., & Aebi, U. (2000b). The intermediate filament protein consensus motif of helix 2B: its atomic structure and contribution to assembly. *Journal of Molecular Biology*, 298(5), 817–832.
- Hijikata, T., Murakami, T., Imamura, M., Fujimaki, N., & Ishikawa, H. (1999). Plectin is a linker of intermediate filaments to Z-discs in skeletal muscle fibers. *Journal of Cell Science*, 112, 867–876.
- Hnia, K., Ramspacher, C., Vermot, J., & Laporte, J. (2015). Desmin in muscle and associated diseases: beyond the structural function. *Cell and Tissue Research*, 360, 591–608.*
- Hnia, K., Tronchère, H., Tomczak, K. K., Amoasii, L., Schultz, P., Beggs, A. H., & Payrastre, B. (2011). Myotubularin controls desmin intermediate filament architecture and mitochondrial dynamics in human and mouse skeletal muscle. *The Journal of Clinical Investigation*, 121(1), 70–85.
- Horwitz, J. (1992). Alpha-crystallin can function as a molecular chaperone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(21), 10449–10453.
- Chang, L., Barlan, K., Chou, Y.-H., Grin, B., Lakonishok, M., Serpinskaja, A. S., Shumaker, D. K., Herrman, H., Gelfand, V. I., & Goldman, R. D. (2009). The dynamic properties of intermediate filaments during organelle transport. *Journal of Cell Science*, 122, 2914–2923.
- Chang, L., & Goldman, R. D. (2004). Intermediate filaments mediate cytoskeletal crosstalk. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 5, 601–613.*
- Chung, B. M., Rotty, J. D., & Coulombe, P. A. (2013). Networking galore: Intermediate filaments and cell migration. *Current Opinion in Cell Biology*, 25, 600–612.*
- Inada, H., Togashi, H., Nakamura, Y., Kaibuchi, K., Nagata, K.-I., & Inagaki, M. (1999). Balance between Activities of Rho Kinase and Type 1 Protein Phosphatase Modulates Turnover of Phosphorylation and Dynamics of Desmin/Vimentin Filaments. *Journal of Biological Chemistry*, 274, 34932–34939.
- Iwaki, T., Kume-Iwaki, A., & Goldman, J. E. (1990). Cellular Distribution of α B-Crystallin Tissues ' in B2. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 38(1), 31–39.
- Kay, L., Li, Z., Mericskay, M., Olivares, J., Tranqui, L., Fontaine, E., Tiivel, T., Sikk, P., Kaambre, T., Samuel, J. L., Rappaport, L., Usson, Y., Leverve, X., Paulin, D., & Saks, V. A. (1997). Study of regulation of mitochondrial respiration in vivo An analysis of influence of ADP diffusion and possible role of cytoskeleton. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1322, 41–59.

- Klemenz, R., Fröhli, E., Steiger, R. H., Schäfer, R., & Aoyama, A. (1991). Alpha B-crystallin is a small heat shock protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(9), 3652–3656.
- Konieczny, P., Fuchs, P., Reipert, S., Kunz, W. S., Zeöld, A., Fischer, I., Paulin, D., Schröder, R., & Wiche, G. (2008). Myofiber integrity depends on desmin network targeting to Z-disks and costameres via distinct plectin isoforms. *Journal of Cell Biology*, 181(4), 667–681.
- Kouloumenta, A., Mavroidis, M., & Capetanaki, Y. (2007). Proper Perinuclear Localization of the TRIM-like Protein Myospryn Requires Its Binding Partner Desmin. *The Journal of Biological Chemistry*, 282(48), 35211–35221.
- Kreplak, L., Bär, H., Leterrier, J. F., Herrmann, H., & Aebi, U. (2005). Exploring the mechanical behavior of single intermediate filaments. *Journal of Molecular Biology*, 354(3), 569–577.
- Lazarides, E. (1982). Intermediate Filaments: A Chemically Heterogeneous, Developmentally Regulated Class of Proteins. *Annual Review of Biochemistry*, 51(1), 219–250.*
- Li, D., Tapscoft, T., Gonzalez, O., Burch, P. E., Quinones, M. A., Zoghbi, W. A., Hill, R., Bachinski, L. L., Mann, D. L., & Roberts, R. (1999). Desmin Mutation Responsible for Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*, 100, 461–464.
- Li, H., & Capetanaki, Y. (1993). Regulation of the mouse desmin gene: Transactivation by MyoD, myogenin, MRF4 and Myf5. *Nucleic Acids Research*, 21(2), 335–343.
- Li, Z., Colucci-Guyon, E., Pincón-Raymond, M., Mericskay, M., Pournin, S., Paulin, D., & Babinet, C. (1996). Cardiovascular Lesions and Skeletal Myopathy in Mice Lacking Desmin. *Developmental Biology*, 175, 362–366.
- Li, Z., Mericskay, M., Agbulut, O., Butler-Browne, G., Carlsson, L., Thornell, L. E., Babinet, C., & Paulin, D. (1997). Desmin is essential for the tensile strength and integrity of myofibrils but not for myogenic commitment, differentiation, and fusion of skeletal muscle. *Journal of Cell Biology*, 139(1), 129–144.
- Lindén, M., Li, Z., Paulin, D., Gotow, T., & Leterrier, J. F. (2001). Effects of desmin gene knockout on mice heart mitochondria. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 33(4), 333–341.
- Liu, M., Ke, T., Wang, Z., Yang, Q., Chang, W., Jiang, F., Tang, Z., Li, H., Ren, X., Wang, X., Wang, T., Li, Q., Yang, J., Liu, J., & Wang, Q. K. (2006). Identification of a CRYAB mutation associated with autosomal dominant posterior polar cataract in a Chinese family. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 47(8), 3461–3466.
- Maloyan, A., Sayegh, J., Osinska, H., Chua, B. H. L., & Robbins, J. (2010). Manipulation of death pathways in desmin-related cardiomyopathy. *Circulation Research*, 106(9), 1524–1532.

- Mavroidis, M., Panagopoulou, P., Kostavasili, I., Weisleder, N., & Capetanaki, Y. (2008). A missense mutation in desmin tail domain linked to human dilated cardiomyopathy promotes cleavage of the head domain and abolishes its Z-disc localization. *The FASEB Journal*, 22(9), 3318–3327.
- McCullagh, K. J. A., Edwards, B., Poon, E., Lovering, R. M., Paulin, D., & Davies, K. E. (2007). Intermediate filament-like protein syncoilin in normal and myopathic striated muscle. *Neuromuscular Disorders*, 17(11–12), 970–979.
- Milner, D. J., Mavroidis, M., Weisleder, N., & Capetanaki, Y. (2000). Desmin cytoskeleton linked to muscle mitochondrial distribution and respiratory function. *Journal of Cell Biology*, 150(6), 1283–1297.
- Milner, D. J., Weitzer, G., Tran, D., Bradley, A., & Capetanaki, Y. (1996). Disruption of muscle architecture and myocardial degeneration in mice lacking desmin. *Journal of Cell Biology*, 134(5), 1255–1270.
- Mor-Vaknin, N., Punturieri, A., Sitwala, K., & Markovitz, D. M. (2003). Vimentin is secreted by activated macrophages. *Nature Cell Biology*, 5(1), 59–63.
- Newey, S. E., Howman, E. V., Ponting, C. P., Benson, M. A., Nawrotzki, R., Loh, N. Y., Daview, K. E., & Blake, D. J. (2001). Syncoilin, a Novel Member of the Intermediate Filament Superfamily That Interacts with α -Dystrobrevin in Skeletal Muscle. *Journal of Biological Chemistry*, 276(9), 6645–6655.
- Nicholl, I. D., & Quinlan, R. A. (1994). Chaperone activity of alpha-crystallins modulates intermediate filament assembly. *The EMBO Journal*, 13(4), 945–953.
- North, A. C. T., Steinert, P. M., & Parry, D. A. D. (1994). Coiled-coil stutter and link segments in keratin and other intermediate filament molecules: A computer modeling study. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 20(2), 174–184.
- Olivé, M., Goldfarb, L., Moreno, D., Laforet, E., Dagvadorj, A., Sambuughin, N., Martinez-Matos, J. A., Martinez, F., Alio, J., Farrero, E., Vicart, P., & Ferrer, I. (2004). Desmin-related myopathy: Clinical, electrophysiological, radiological, neuropathological and genetic studies. *Journal of the Neurological Sciences*, 219, 125–137.
- Panagopoulou, P., Davos, C. H., Milner, D. J., Varela, E., Cameron, J., Mann, D. L., & Capetanaki, Y. (2008). Desmin mediates TNF-alpha-induced aggregate formation and intercalated disk reorganization in heart failure. *The Journal of Cell Biology*, 181, 761–775.
- Papamarcakis, T., Kouklis, P. D., & Georgatoss, S. D. (1991). The “Lamin B-fold.” *The Journal of Biological Chemistry*, 266(31), 21247–21251.

- Park, K. Y., Dalakas, M. C., Goebel, H. H., Ferrans, V. J., Semino-Mora, C., Litvak, S., Takeda, K., & Goldfarb, L. G. (2000). Desmin splice variants causing cardiac and skeletal myopathy. *Journal of Medical Genetics*, 37(11), 851–857.
- Parry, D. A. D. (2005). Microdissection of the sequence and structure of intermediate filament chains. *Advances*, 70(4), 113–142.*
- Parry, D. A. D., Strelkov, S. V., Burkhard, P., Aebi, U., & Herrmann, H. (2007). Towards a molecular description of intermediate filament structure and assembly. *Experimental Cell Research*, 313(10), 2204–2216.*
- Poon, E., Howman, E. V., Newey, S. E., & Davies, K. E. (2002). Association of Syncoilin and Desmin. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(5), 3433–3439.
- Reddy, B. A., Etkin, L. D., & Freemont, P. S. (1992). A novel zinc finger coiled-coil domain in a family of nuclear proteins. *Trends in Biochemical Sciences*, 17(9), 344–345.
- Rizzuto, R., Pinton, P., Carrington, W., Fay, F. S., Fogarty, K. E., Lifshitz, L. M., Tuft, R. A., & Pozzan, T. (1998). Close contacts with the endoplasmic reticulum as determinants of mitochondrial Ca²⁺ responses. *Science*, 280(5370), 1763–1766.
- Rusiñol, A. E., Cui, Z., Chen, M. H., & Vance, J. E. (1994). A unique mitochondria-associated membrane fraction from rat liver has a high capacity for lipid synthesis and contains pre-Golgi secretory proteins including nascent lipoproteins. *Journal of Biological Chemistry*, 269(44), 27494–27502.
- Shah, S. B., Davis, J., Weisleder, N., Kostavassili, I., McCulloch, A. D., Ralston, E., Capetanaki, Y., & Lieber, R. L. (2004). Structural and Functional Roles of Desmin in Mouse Skeletal Muscle during Passive Deformation. *Biophysical Journal*, 86(5), 2993–3008.
- Sharma, S., Conover, G. M., Elliott, J. L., Der Perng, M., Herrmann, H., & Quinlan, R. A. (2017). α B-crystallin is a sensor for assembly intermediates and for the subunit topology of desmin intermediate filaments. *Cell Stress and Chaperones*, 22, 613–626.
- Sharma, S., Mücke, N., Katus, H. A., Herrmann, H., & Bär, H. (2009). Disease mutations in the “head” domain of the extra-sarcomeric protein desmin distinctly alter its assembly and network-forming properties. *Journal of Molecular Medicine*, 87(12), 1207–1219.
- Schröder, R., Vrabie, A., & Goebel, H. H. (2007). Primary desminopathies. *J. Cell. Mol. Med*, 11(3), 416–426.
- Schwarz, N., & Leube, R. (2016). Intermediate Filaments as Organizers of Cellular Space: How They Affect Mitochondrial Structure and Function. *Cells*, 5(30).

- Sjöberg, G., Saavedra-Matiz, C. A., Rosen, D. R., Wijsman, E. M., Borg, K., Horowitz, S. H., & Sejersen, T. (1999). A missense mutation in the desmin rod domain is associated with autosomal dominant distal myopathy, and exerts a dominant negative effect on filament formation. *Human Molecular Genetics*, 8(12), 2191–2198.
- Sjuve, R., Arner, A., Li, Z., Mies, B., Paulin, D., Schmittner, M., & Small, J. V. (1998). Mechanical alterations in smooth muscle from mice lacking desmin. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 19(4), 415–429.
- Sprinkart, A. M., Block, W., Träber, F., Meyer, R., Paulin, D., Clemen, C. S., Schröder, R., Gieseke, J., Schild, H., & Thomas, D. (2012). Characterization of the failing murine heart in a desmin knock-out model using a clinical 3 T MRI scanner. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 28(7), 1699–1705.
- Stewart, M. (1990). Intermediate filaments: structure, assembly and molecular interactions. *Current Opinion in Cell Biology*, 2(1), 91–100.
- Taylor, M. R., Slavov, D., Ku, L., Di Lenarda, A., Sinagra, G., Carniel, E., Haubold, K., Boucek, M. M., Ferguson, D., Graw, S. L., Zhu, X., Cavanaugh, J., Sucharov, C. C., Long, C. S., Bristow, M. R., Lavori, P., & Mestroni, L. (2007). Prevalence of Desmin Mutations in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*, 115(10), 1244–1252.
- Thornell, L.-E., Carlsson, L., Li, Z., Mericskay, M., & Paulin, D. (1997). Null Mutation in the Desmin Gene Gives Rise to a Cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*, 29, 2107–2124.
- Tsuruta, D., & Jones, J. C. R. (2003). The vimentin cytoskeleton regulates focal contact size and adhesion of endothelial cells subjected to shear stress. *Journal of Cell Science*, 116, 4977–4984.
- Van Spaendonck-Zwarts, K. Y., Van Hessem, L., Jongbloed, J. D. H., De Walle, H. E. K., Capetanaki, Y., Van der Kooi, A. J., Van Langen, I. M., Van den Berg, M. P., & Van Tintelen, J. P. (2011). Desmin-related myopathy. *Clinical Genetics*, 80(4), 354–366.
- Vicart, P., Caron, A., Guicheney, P., Li, Z., Prévost, M.-C., Faure, A., Chateau, D., Chapon, F., Tomé, F., Dupret, J. M., Paulin, D., & Fardeau, M. (1998). A missense mutation in the α B-crystallin chaperone gene causes a desmin-related myopathy. *Nature Genetics*, 20(1), 92–95.
- Viegas-Péquignot, E., Lin, L. Z., Dutrillaux, B., Apiou, F., & Paulin, D. (1989). Assignment of human desmin gene to band 2q35 by nonradioactive in situ hybridization. *Hum Genet*, 83, 33–36.
- Wang, X., Klevitsky, R., Huang, W., Glasford, J., Li, F., & Robbins, J. (2003). α B-Crystallin Modulates Protein Aggregation of Abnormal Desmin. *Circulation Research*, 93(10), 998–1005.
- Wang, X., Osinska, H., Dorn, G. W., Nieman, M., Lorenz, J. N., Gerdes, A. M., Witt, S., Kimball, T., Gulick, J., & Robbins, J. (2001a). Mouse Model of Desmin-Related Cardiomyopathy. *Circulation*,

103, 2402–2407.

- Wang, X., Osinska, H., Klevitsky, R., Gerdes, A. M., Nieman, M., Lorenz, J., Hewett, T., & Robbins, J. (2001b). Expression of R120G-alphaB-crystallin causes aberrant desmin and alphaB-crystallin aggregation and cardiomyopathy in mice. *Circulation Research*, 89(1), 84–91.
- Weisleder, N., Taffet, G. E., & Capetanaki, Y. (2004). Bcl-2 overexpression corrects mitochondrial defects and ameliorates inherited desmin null cardiomyopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(3), 769–774.
- Winter, D. L., Paulin, D., Mericskay, M., & Li, Z. (2014). Posttranslational modifications of desmin and their implication in biological processes and pathologies. *Histochemistry and Cell Biology*, 141(1), 1–16.*
- Winter, L., & Wiche, G. (2013). The many faces of plectin and plectinopathies: Pathology and mechanisms. *Acta Neuropathologica*, 125(1), 77–93.*
- Yu, K. R., Hijikata, T., Lin, Z. X., Sweeney, H. L., Englander, W., & Holtzer, H. (1994). Truncated desmin in PtK2 cells induces desmin-vimentin-cytokeratin coprecipitation, involution of intermediate filament networks, and nuclear fragmentation: a model for many degenerative diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(7), 2497–2501.
- Zhang, H., Landmann, F., Zahreddine, H., Rodriguez, D., Koch, M., & Labouesse, M. (2011). A tension-induced mechanotransduction pathway promotes epithelial morphogenesis. *Nature*, 471, 99–103.

Sekundární citace jsou značené s *