

УДК 57.085.2:57.041

## ВЛИЯНИЕ МУТАЦИИ *L345P* В ГЕНЕ ДЕСМИНА НА ПРОЦЕСС АУТОФАГИИ В МЫШЕЧНЫХ КЛЕТКАХ ЛИНИИ C2C12

© 2020 г. К. С. Сухарева<sup>1</sup>, \*, Н. А. Смолина<sup>1</sup>, А. А. Князева<sup>1</sup>, К. К. Калугина<sup>2</sup>,  
А. А. Худяков<sup>1</sup>, А. А. Костарева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт молекулярной биологии и генетики Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, 197341 Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

\*E-mail: k.sukhareva@gmail.com

Поступила в редакцию 23.10.2019 г.

После доработки 14.04.2020 г.

Принята к публикации 27.04.2020 г.

Процесс аутофагии играет важную роль в жизнедеятельности клетки, в частности, в процессе поддержания протеостаза. В мышечных клетках процесс аутофагии является высоко динамичным в связи с необходимостью постоянного обновления разрушающихся белков области Z-диска при мышечном сокращении. При этом цитоскелет и, в частности промежуточные филаменты, играют основную роль в поддержании структурной и функциональной целостности мышечной клетки. Нами было предположено, что нарушение структуры промежуточных филаментов мышечной клетки, в частности десмина, ведет к изменению динамики процесса аутофагии. Мы продемонстрировали, что в клетках линии C2C12 мутация гена десмина (*DES L345P*) приводит к значительному увеличению базового уровня аутофагии и скорости деградации клеточных компонентов за счет процесса аутофагии. Было показано, что в клетках с мутацией *DES L345P* по сравнению с клетками дикого типа после стимуляции процесса аутофагии сывороточным голоданием в течение 2 и 4 ч количество белка LC3-II снижается в два раза относительно клеток с десмином дикого типа. При этом скорость конверсии формы LC3-I в LC3-II остается неизменной. Это наблюдение может быть связано с увеличением базового уровня процесса аутофагии и скорости деградации аутофагосом для удаления из клетки мутантных агрегантных форм белка десмина вследствие мутации *L345P*.

**Ключевые слова:** аутофагия, промежуточные филаменты, мышечные клетки, десмин, мутации, LC3, *L345P*

**DOI:** 10.31857/S0041377120070081

Промежуточные филаменты являются одним из компонентов клеточного цитоскелета и необходимы для поддержания структурной и функциональной целостности клетки (Paulin, Li, 2004). Они образуют прочную сеть, волокна которой по диаметру занимают промежуточное положение между нитями актина и микротрубочками, что и обуславливает их название. Основываясь на структуре, выделяют несколько классов промежуточных филаментов, представителями которых являются кератины, ламины, десмин, нейрофиламенты, глиальный фибриллярный белок и другие (Paulin, Li, 2004; Herrmann, Aebi, 2016). В большинстве случаев промежуточные филаменты являются тканеспецифичными, и каждый их тип экспрессируется в определенных клетках и тканях. Исключения составляют белки ламины, которые являются структурным компонентом всех ядер, а также белок синемин, способный кополимеризоваться с большинством других представителей промежуточных филаментов. В настоящее время известно множество заболеваний, связанных с мутациями генов, кодирующих белки промежуточных

филаментов (Dalakas, 2000; Worman, Courvalin, 2004). С учетом тканеспецифичной экспрессии данных белков, в случае их структурных нарушений патологический процесс затрагивает преимущественно одну систему органов. Так, например, мутации генов кератинов приводят к развитию кожного заболевания – буллезного эпидермиолиза, а в случае мутаций в гене глиального ацидофильного белка GFAP развивается болезнь Александра – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание (Omaru, 2009; Jerabkova, Marek et al., 2010).

Основным промежуточным филаментом скелетно-мышечных, а также гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов является белок десмин. Его филаменты формируют трехмерную сеть, которая обеспечивает взаимодействие сократительного аппарата мышечной клетки с ядром, лизосомами, митохондриями и другими клеточными органеллами (Sapet-anaki, Bloch et al., 2007). Десмин участвует в процессе механотрансдукции посредством тесного структурного взаимодействия десминовых филаментов с компонентами Z-диска. Эта структура обеспечивает