

Изучение мутантных форм тропомиозина медленных скелетных мышц, приводящих к наследственной диспропорции мышечных волокон (CFTD)

Научный руководитель – Матюшенко Александр Михайлович

Гончар Анастасия Дмитриевна

Студент (магистр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биохимии, Москва, Россия

E-mail: goncharad@gmail.com

Тропомиозин (Трм) - это актин-связывающий белок, один из ключевых участников регуляции мышечного сокращения. В мышечных клетках экспрессируется три основных изоформы этого белка: Трм1.1 - основная изоформа быстрых скелетных мышц и сердца (ген TPM1), Трм3.12 - основная изоформа медленных мышц (ген TPM3) и Трм2.2 - экспрессируемый в быстрых и медленных мышцах (ген TPM2) [2]. Было показано, что мутации в генах TPM2 и TPM3 приводят к тяжелым наследственным заболеваниям - немалиновым миопатиям и CFTD [1]. CFTD является наиболее загадочным наследственным заболеванием, характеризующимся гипотрофией медленных мышечных волокон. Оно не имеет ярких гистологических проявлений, однако вызывает мышечную слабость, сколиоз, а также проблемы с ходьбой и дыханием. Изучению молекулярных механизмов этого заболевания и посвящена наша работа. Для этого мы выбрали две мутации в Трм Arg91Pro и Arg245Gly, ассоциированные с CFTD [3]. Используя различные биохимические и биофизические методы, мы изучили структурные и функциональные эффекты этих мутаций. Методами дифференциальной сканирующей калориметрии и кругового дихроизма мы показали, что мутации R91P и R245G приводят к структурным изменениям в молекуле Трм и снижают термостабильность N-концевой части молекулы. Методом регистрации температурной зависимости светорассеивания было показано, что эти мутации приводят к нарушению взаимодействия Трм с актиновым филаментом и снижают температуру диссоциации комплексов Трм с F-актином. Любопытно, что этот эффект не связан с аффинностью Трм к фибриллярному актину, что было показано с помощью метода коседиментации. Эксперименты в системе, имитирующей клеточную подвижность (*in vitro motility assay*), показали, что мутации R91P и R245G приводят к изменениям в актин-миозиновом взаимодействии. Так, в этой системе в два раза снижалась скорость движения реконструированных тонких филаментов по миозиновой подложке, изменялась кальциевая чувствительность миозин-актинового взаимодействия и существенно снижалась его кооперативность, что свидетельствует о нарушении регуляции мышечного сокращения. Результаты нашей работы по крайней мере отчасти объясняют патогенные эффекты исследуемых мутаций и приближают нас к пониманию молекулярного механизма возникновения наследственного заболевания CFTD.

Работа поддержана грантом РФФ 16-14-10199

Источники и литература

- 1) Clarke N.F., Kolski H., Dye D.E. et al. Mutations in TPM3 are a common cause of congenital fiber type disproportion // *Annals of Neurology*. 2008. Vol. 63. Pp. 329-337
- 2) Khaitlina S.Y. Tropomyosin as a regulator of actin dynamics // *International Review of Cell and Molecular Biology*. 2015. Vol. 318. Pp. 255-291

- 3) Marttila M., Lehtokari V., Marston S. Mutation update and genotype-phenotype correlations of novel and previously described mutations in TPM2 and TPM3 causing congenital myopathies // Human Mutation. 2014. Vol. 35(7). Pp. 779-790