

Особенности кальциевого гомеостаза у кардиомиоцитов с мутацией *FLNC* A1186V

Е.С. Клименко^{1*}, Е.Г. Никитина¹, А.А. Костарева^{1,2}

¹ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Department of Women's and Children's Health and Center for Molecular Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

* bymalvina@gmail.com

Ключевые слова: филамин C; кардиомиопатия; кальциевый имиджинг; электростимуляция

Features of calcium homeostasis in cardiomyocytes with *FLNC* A1186V mutation

E.S. Klimentko^{1*}, E.G. Nikitina¹, A.A. Kostareva^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

² Department of Women's and Children's Health and Center for Molecular Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

* bymalvina@gmail.com

Key words: filamin C; cardiomyopathy; calcium imaging; electrical stimulation

Филамин C, кодируемый геном *FLNC*, играет ключевую роль в поддержании структурной целостности саркомера. Его мутации ассоциированы с различными миопатиями и кардиомиопатиями. Нарушение функции *FLNC* приводит к изменениям кальциевой динамики и клеточного дыхания из-за дезорганизации цитоскелета и повреждения взаимосвязей между саркоплазматическим ретикулом, митохондриями и клеточной мембраной.

Мутации *FLNC* могут провоцировать образование патологических белковых агрегатов, которые нарушают процессы аутофагии и внутриклеточного транспорта. Это, в свою очередь, может влиять на правильную локализацию ионных каналов и изменять экспрессию потенциал-зависимых канальных белков, что потенциально приводит к нарушению дифференцировки кардиомиоцитов, развитию рестриктивной кардиомиопатии и аритмогенных нарушений.

В ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» был обследован пациент с рестриктивной кардиомиопатией и дистальной миопатией на фоне миссенс-мутации A1186V в гене *FLNC* в 10 домене. Полученные от пациента и здоровых доноров клеточные линии индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека дифференцировались в кардиомиоциты (КМ-иПСК) на протяжении 45 дней. Были исследованы кальциевые транзиенты, индуцированные электростимуляцией, с использованием кальций-чувствительного флуоресцентного зонда Fura-2AM на установке IonOptix (IonOptix, USA) и депо-опосредованный вход на фоне химической стимуляции тапсигаргином. Для КМ-иПСК с мутацией *FLNC* A1186V характерно уменьшение амплитуды на 32% и увеличение длительности кальциевого транзиента на 21% по сравнению с КМ-иПСК здоровых доноров. Было обнаружено уменьшение скорости высвобождения и восстановления кальция на 40% по сравнению с КМ-иПСК здоровых доноров. Депо-опосредованный вход кальция был снижен на 34%. Полученные данные свидетельствуют о грубых нарушениях кальциевого гомеостаза у кардиомиоцитов с мутацией *FLNC*, что, вероятно, связано с нарушенной дифференцировкой.

Финансирование: Исследование поддержано грантом РНФ № 25-15-00552.