

抗肌萎缩蛋白疏水结构与 DMD/BMD 的关系*

张成¹ 柴建华² 刘焯霖¹ 梁秀龄¹

(1. 神经病学教研室 2. 复旦大学遗传学研究所)

关键词 抗肌萎缩蛋白; 疏水结构; 肌营养不良症; 整码缺失

中图分类号 R746.2

假肥大型肌营养不良症 (duchenne muscular dystrophy, DMD) 是神经肌肉系统最常见的 X 连锁隐性遗传病。患者表现为骨骼肌进行性无力与萎缩, 小腿腓肠肌假性肥大, 通常于 20 岁左右因呼吸衰竭死亡, 至今尚无有效的治疗方法。现知该病是由于缺少编码细胞骨架蛋白—抗肌萎缩蛋白 (dystrophin) 所致^[1]。该蛋白含 3 685 个氨基酸, 分子量 423 626.7u (427 kdalton)^[2]。不同部位的氨基酸缺失出现不同的临床症状, DMD 或 BMD^[3] (Becker 肌营养不良症), 后者症状较轻, 提示抗肌萎缩蛋白有重要的结构功能区。为了探讨 DMD 发病机制, 我们用 Genepro 程序, 窗宽 55, 在计算机上对抗肌萎缩蛋白 3 685 个氨基酸进行疏水性分析。发现在第 95-120, 1 990-2 010, 2 438-2 493, 3 150-3 300 位氨基酸有疏水峰出现。其中第三个峰 (2 438-2 493) 的疏水性最强, 它位于该基因缺失热区外显子 50 和 51 的编码区内, 我们将它命名为缺失热区疏水峰。

抗肌萎缩蛋白 3 685 个氨基酸中疏水氨基酸占 26%。缺失热区疏水峰由 56 个氨基酸组成, 疏水氨基酸占 54%, 故疏水作用强, 疏水氨基酸构成的疏水作用力是维持蛋白质空间结构最主要的作用力, 它的丧

失, 则蛋白空间结构改变, 功能丧失。

为了检验缺失热区疏水峰所属的疏水肽段是抗肌萎缩蛋白的重要结构, 我们统计了 123 例该基因整码缺失病例, 其中 BMD 73 例, 96% 的 BMD 病人缺失热区疏水峰存在; DMD 50 例, 68% 的 DMD 病人缺失热区疏水峰消失。经卡方检验, 具有非常显著性差异 ($P < 0.01$)。未累及缺失热区疏水峰的整码缺失, 对抗肌萎缩蛋白的结构有一定影响, 但不是关键部位, 它只变成了一个缩短的多肽, 还具有一定的功能, 故临床上表现为 BMD。以上结果表明, 缺失热区疏水峰所属的疏水肽段是抗肌萎缩蛋白的重要区域, 它的存在与否直接影响疾病的预后。

参 考 文 献

1. Hoffman EP, et al. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; 51:919
2. Koenig M, et al. The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein. *Cell* 1988; 53:219
3. Koenig M, et al. The molecular basis for Duchenne versus Berker muscular dystrophy: Correlation of severity with type of deletion. *Am J Hum Genet* 1989; 45:498

(1992-12-14 收稿 1992-12-28 修回)

* 本研究为国家自然科学基金和部分 863 高技术科学基金资助项目