

Distrofinopatie

Basi molecolari

1 Introduzione

La distrofina è una **proteina di adesione** coinvolta nella connessione del citoscheletro actinico alla matrice extracellulare.

L'adempimento di tale funzione è garantito dall'interazione con altre proteine nel complesso **DAPC**. La distrofina ha quindi un ruolo strutturale, permettendo il mantenimento del tono muscolare e la contrattilità.

La distrofina è codificata dal gene **DND**, il più lungo (2.4 Mb) del genoma umano, la cui trascrizione e splicing richiedono oltre 16 ore.

2 Isoforme

Tre varianti *full-length* si trovano nel sarcolemma, nel cervelletto e nei neuroni di Purkinje.

Isoforme più brevi sono presenti in rene, polmone, cuore e fegato.

Quella più studiata è la **4**, una *full-length* presente in sarcolemma, guinzioni neuromuscolari e **costameri**. La sua corretta localizzazione richiede anchirina **ANK2** e **ANK3**.

3 Struttura

La distrofina ha 3 domini:

- **N-terminale**: deputato al legame con F-actina, grazie a regioni **CH** omologhe alla calponina, in singola copia o in tandem.
- **Rod-domain**: contiene 24 ripetizioni di regioni **SPEC**, leganti spectrina, ciascuna spiraliforme con tre eliche; presenta inoltre un ulteriore sito di legame per F-actina e una regione **WW** (40 amminoacidi di triptofano) che lega proteine ricche in prolina.
È dotata infine di un motivo **zinc-finger** che grazie a due ioni zinco coordinati partecipa all'interazione con i ligandi o fa da scaffold.
Il *rod-domain* presenta quindi siti di legame per molecole cariche, come i **distroglicani**, o idrofobe, come quelle di ancoraggio alla membrana.
- **C-terminale**: presenta un sito ricco di cisteine per legare il **distroglicano** e la **sintrofina**.

4 DAPC

Il complesso delle proteine associate alla distrofina lega il citoscheletro actinico alla matrice extracellulare, stabilizzando il sarcolemma durante contrazione/rilassamento e trasmettendo la forza generata dai sarcomeri alla matrice.

Inoltre partecipa alla genesi del PdA e alla segnalazione interagendo con CaM, nNOS, Grb2 e canali per Na^+ .

4.1 Distroglicani

In forma α e β partecipano al nucleo di DAPC. Sono derivati dal medesimo peptide e ampiamente glicosilati:

- α è O-glicosilato in **serina**, è legato alla **laminina 2** della matrice e al sarcolemma grazie a β
- β è N-glicosilato in **asparagina**

Loro mutazioni causano **distroglicanopatie**.

4.2 Sarcoglicani

Sono 5 proteine TM, di cui γ è legato alla distrofina e δ ai distroglicani.

Interagiscono con la **distrobrevina**.

4.3 Sintrofina

Lega il C-ter di distrofina.

Possiede domini **PDZ**, grazie a cui ancora i recettori di membrana al citoscheletro e interagisce con i canali di Na^+ (genesi di PdA) e le nNOS (aumento di flusso sanguigno).

4.4 Altre

La **distrobrevina** si lega a distrofina, sintrofina, sarcospano e sarcoglicani, stabilizzando DAPC.

La **sincoilina**, interagendo con la desmina, collega DAPC ai **filamenti intermedi**.

Il **sarcospano**, con 4 domini TM e C/N-ter intracellulari, stabilizza meccanicamente DAPC legandosi alla distrobrevina.

5 Patologie

Mutazioni a componenti di DAPC causano le **distrofie uscolari**.

5.1 Di Duchenne e Becker

Sono malattie neuromuscolari degenerative che portano a progressiva atrofia muscolare. Sono causate da mutazioni recessive di DND sul cromosoma X, e si manifestano dunque prevalentemente nei maschi.

In DMD la mutazione è una frameshift con conseguente assenza totale di distrofina per NMD. Alcune terapie teorizzano l'uso di oligonucleotidi antisenso per riportare la mutazione di DMD in frame. I danni sono molto gravi e l'esordio precoce, con morte attorno a 20 anni.

In DMB la mutazione è in frame, quindi la distrofina è presente in minore quantità, ma non totalmente difettiva. Per questo la sintomatologia è più lieve e l'insorgenza più tardiva.

Dal punto di vista diagnostico queste patologie si caratterizzano con biopsie muscolari, diagnosi molecolari del genoma o dosaggi enzimatici del sangue (CPK elevata).