

## 上海光源生物大分子晶体学线站用户成果发表在《Science》杂志

上海光源用户香港科技大学 (科大) 生命科学部讲座教授张明杰及他的研究团队在 2011 年 2 月 11 日《科学》(Science 2011, 331, 757) 杂志上发表了题为“Structure of MyTH4-FERM Domains in Myosin VIIa Tail Bound to Cargo”的论文, 该论文研究了肌动蛋白 7a 的突变如何导致先天性失聪失明。

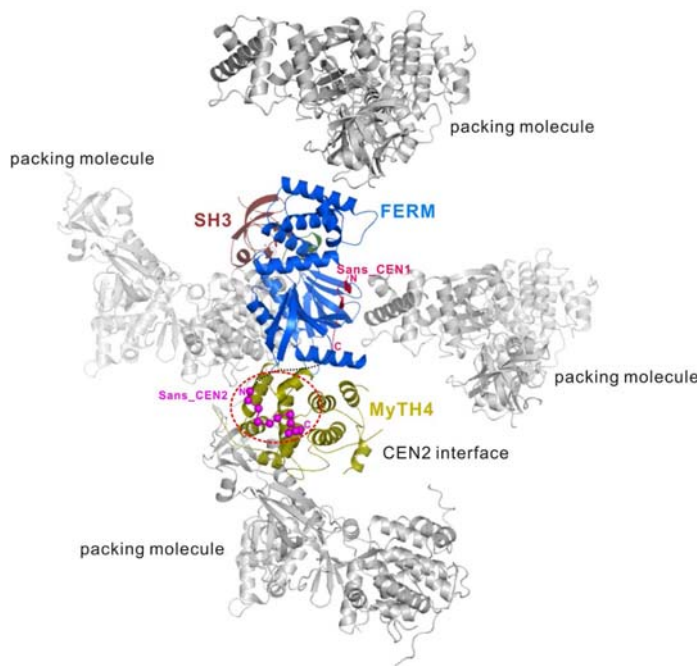
根据医学统计数字, 听力障碍在新生婴儿中相当普遍——每 1,000 个新生婴儿中就有几个病例。在失聪或弱听的儿童中, 有 3%至 6%是 Usher 综合症患者。Usher 综合症是一种基因失调的病症, 它会导致病人在生命不同阶段蒙受不同程度的听力或视觉丧失。

肌动蛋白 7a 是一类在细胞体内负责运输的分子, 它的功能对于人类听力毛细胞和眼睛的发育尤为重要。肌动蛋白 7a 的基因变异可以导致严重的失聪和失明, 这就是常见于新生婴儿和儿童的 Usher 综合症。在所有 Usher1 综合症患者中, 约一半是由肌动蛋白 7a 变异所引起的。

经过大批量遗传学调查, 已发现 160 余种肌动蛋白

7a 基因变异会导致失聪。同时, 一些能够与肌动蛋白 7a 相互结合的蛋白的基因突变也会造成 Usher 综合症。尽管有了这些信息, 但是肌动蛋白 7a 及其运输物体的变异为何会造成失聪失明, 至今还是一个谜团。

张明杰教授及他的研究团队, 利用在上海光源生物大分子晶体学线站 BL17U 采集的晶体 X 光衍射数据, 成功解析了肌动蛋白 7a 与 Sans (另外一种可导致 Usher 综合症的蛋白质, 其功能主要是充当桥连蛋白, 将肌动蛋白 7a 的运输物体与其链接在一起) 蛋白质复合物 2.8 分辨率晶体结构。结合核磁共振技术得到的结果, 解释了肌动蛋白 7a 在不同细胞中是如何进行运输, 也解释



利用上海光源生物大分子光束线站(BL17U)采集得到的数据解析的肌动蛋白 7a 与 Sans 蛋白复合物晶体结构

了其在内耳细胞中是如何维持耳毛细胞结构的。

非常重要的一点是, 肌动蛋白 7a 与 Sans 的分子结构, 直观清晰地解释了在肌动蛋白 7a 的「装货区域」发现的大量致病突变是如何影响到其正常的运载功能。同时, 由于蛋白质结构的相似性, 这项发现同样可以用于解释在肌动蛋白 15a 上发现的许多致病突变而造成非综合症型耳聋性遗传病。