

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.08.019

综述

## 2Q型肢带型肌营养不良症的研究进展

张敏 综述 蓝丹 审校

(广西医科大学第一附属医院儿科, 广西南宁 530021)

**[摘要]** 肢带型肌营养不良症(LGMD)包括一组肌无力主要呈近端分布的肌营养不良,目前已确定一些与此疾病相关的基因。2Q型肢带型肌营养不良症(LGMD2Q)是肢带型肌营养不良症中的一个亚型,与PLEC基因突变有关。PLEC基因突变表型主要包括大疱性表皮松解症伴迟发型肌营养不良和大疱性表皮松解症伴其他病变,而无皮肤病变的LGMD2Q表型目前报道罕见。该文通过对LGMD2Q的致病基因PLEC及临床表现进行综述,以加深对LGMD2Q的致病基因和表型的认识。[中国当代儿科杂志, 2019, 21(8): 839-844]

**[关键词]** 2Q型肢带型肌营养不良; PLEC基因; 基因突变; 大疱性表皮松解症伴迟发型肌营养不良

### Research advances in limb-girdle muscular dystrophy type 2Q

ZHANG Min, LAN Dan. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China (Lan D, Email: land6785@163.com)

**Abstract:** Limb-girdle muscular dystrophy (LGMD) is a group of muscular dystrophies with predominantly proximal muscular weakness, and some genes associated with this disease have been identified at present. LGMD type 2Q (LGMD2Q) is a subtype of LGMD and is associated with PLEC gene mutation. Major phenotypes of PLEC gene mutation include epidermolysis bullosa with late-onset muscular dystrophy and epidermolysis bullosa with other lesions. LGMD2Q without skin lesions is rarely reported. This article reviews the pathogenic gene PLEC and clinical manifestations of LGMD2Q, so as to deepen the understanding of the pathogenic gene and phenotype of LGMD2Q.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(8): 839-844]

**Key words:** Limb-girdle muscular dystrophy type 2Q; PLEC gene; Gene mutation; Epidermolysis bullosa with late-onset muscular dystrophy

肢带型肌营养不良症(limb-girdle muscular dystrophy, LGMD)是一组遗传异质性肌病,突出临床表现为肌无力及肌肉萎缩,主要累及肩胛带肌、近端骨盆带肌或两者均受累<sup>[1]</sup>。总发病率约1/10万~6/10万<sup>[2]</sup>,仅低于抗肌萎缩蛋白病(Duchenne肌营养不良和Becker肌营养不良)、强直性肌营养不良及面肩肱肌营养不良。按遗传方式可分为常染色体显性遗传性肢带型肌营养不良症(LGMD1型)和常染色体隐性遗传性肢带型肌营养不良症(LGMD2型)。每种类型根据致病基因的不同又可分为不同的临床亚型<sup>[3]</sup>,分别在LGMD1与LGMD2后面以字母的排列顺序表示不

同致病基因或不同致病基因位点被发现的顺序。迄今,已有30多个亚型被发现<sup>[4]</sup>。随着更多亚型相继被发现,之前的命名存在一定的局限,在第229届ENMC国际研讨会上提出了最新的命名法<sup>[5]</sup>,即LGMD加字母R(隐性遗传)或字母D(显性遗传),再加数字代表被发现的顺序,最后加上突变基因(如LGMD1D改名为LGMD1DNAJB6-related)。不同亚型LGMD临床表型存在高度异质性及重叠性。此外,一些主要累及近端肢体肌无力的神经肌肉疾病比LGMD更常见,所以了解不同亚型的致病基因及其相关临床表现对临床医生诊断、鉴别诊断有重要意义。2Q型肢带型肌营养

[收稿日期] 2019-04-15; [接受日期] 2019-07-07

[基金项目] 国家自然科学基金(81760215)。

[作者简介] 张敏,女,硕士研究生。

[通信作者] 蓝丹,女,教授。Email: land6785@163.com。

不良症(LGMD2Q)的致病基因结构复杂以及基因表型具有异质性, 本文将对LGMD2Q致病基因及其表型进行综述, 以加深对LGMD2Q的致病基因和表型的认识。

## 1 PLEC 基因编码 plectin 蛋白的结构

LGMD2Q 是一种常染色体隐性遗传性疾病, 患儿主要表现为起蹲、上楼困难等肌无力症状, 与位于 8q24.3 的 PLEC 基因突变有关, 其含 30 多个外显子, 可编码 plectin 蛋白<sup>[6]</sup>。plectin 蛋白是一种约 500 kDa 的哑铃形分子, 具有多个结构域, 包括位于 N- 和 C- 末端的两个球状结构域, 以及由 31 号外显子所编码的中心螺旋状结构域<sup>[7]</sup>。N- 末端结构域由 2~8 号外显子编码的肌动蛋白结构域 (actin-binding domain, ABD) 和 9~30 号外显子<sup>[8]</sup> 编码的 plakin 结构域组成。在 ABD 上含有两个同源性钙调蛋白 (CH1 和 CH2) 结构域<sup>[9]</sup>。ABD 是钙调蛋白的结合位点, 除此之外它也是肌动蛋白、波形蛋白、整合素  $\beta 4$ 、肌营养不良蛋白和 nesprin-3 的结合位点<sup>[10-11]</sup>。plakin 结构域含 9 个血影蛋白重复结构域, 在第 5 个血影蛋白结构域上有一个 Src- 同源 3 (src-homology3, SH3) 结构域, 是微管相关蛋白 (microtubule-associated proteins, MAPs) 的结合位点<sup>[12]</sup>。plectin 蛋白的 C- 末端结构域由 32 号外显子编码控制, 含有 6 个高度同源的 plectin 重复序列, 每个重复序列包含一个 plectin 模块和两个起连接作用的侧翼部分。中间丝结合区 (intermediate filament binding domain, IFBD) 位于模块 5 和 6 之间<sup>[13]</sup>, 能与多种中间丝蛋白相结合包括波形蛋白、结蛋白、胶质纤维酸性蛋白、I 型和 II 型细胞角蛋白以及核纤层蛋白 B<sup>[14]</sup>。在 plectin 模块 6 中还存有独特的磷酸化位点, 在细胞有丝分裂期, 细胞周期蛋白依赖性激酶 1 靶向于此位点。除此之外, PLEC 基因最显著的特征是其 1 号外显子含有 8 个可变序列, 分别剪接到下游第 2 号外显子上形成功能不同的 plectin 亚型 (plectin1 和 plectin1a-1g)<sup>[15]</sup>。不同的 plectin 亚型以及复杂的结构域决定了 plectin 是一种多功能的蛋白, 能将自身结合形成紧密寡聚结构作为支架信号蛋白, 连接肌动蛋白、中间丝 (intermediate filament) 和微管 (microtubule) 3 个细胞骨架细丝系统, 与中

间丝蛋白亚基结合并将其锚定在特定类型组织细胞而发挥相应的作用<sup>[16-17]</sup>。

## 2 plectin 蛋白的组织分布及功能

plectin 蛋白在皮肤、肌肉等组织中广泛表达<sup>[18]</sup>。但 plectin 亚型的分布却存在组织特异性 (表 1), 在皮肤组织中, 主要发现 plectin1a (p1a)、plectin1c (p1c) 和 plectin1 (p1) 3 个亚型。p1a 与整合素  $\alpha 6 \beta 4$  共同构成半桥粒的核心结构, 其中整合素  $\alpha 6 \beta 4$  与细胞外基质的层粘连蛋白-332 结合, p1a 的 C- 末端的 IFBD 与角蛋白中间丝结合<sup>[15]</sup>, N- 末端的 ABD 与整合素  $\beta 4$  的第二纤连蛋白 III 型结构域结合, plakin 结构域与大疱性类天疱疮抗原 2 结合<sup>[19]</sup>, 形成复杂的网络结构来确保表皮和真皮的稳定粘附, 对维持上皮的完整性有着重要作用<sup>[20]</sup>。p1c 通过 C- 末端的 IFBD 与中间丝结合, N- 末端的 ABD 锚定在微管上, 与此同时 plakin 结构域中的 SH3 结构域与 MAPs 结合, MAPs 与微管直接结合有着稳定微管的作用, 通过 p1c 的介导干扰 MAPs 与微管的结合最终形成一个动态的微管网络。已有研究表明, p1 的 N- 末端 ABD 与外核膜上的蛋白 nesprin 3a 结合, C- 末端 IFBD 与结蛋白中间丝结合, 从而将中间丝与角质形成细胞, 成纤维细胞和其他细胞类型的细胞核连接起来<sup>[21]</sup>。

Gostyńska 等<sup>[22]</sup>报道了 1 例大疱性表皮松解症 (epidermolysis bullosa simplex, EBS), 患者主要表现为足部水泡, 而无肌肉受累。经免疫荧光检测、电镜等发现皮肤中半桥粒 (hemidesmosome) 结构不完整, 通过 DNA 测序最终在 p1a 的第 1 外显子中发现一个纯合无义突变 (c.46C>T)。Fuchs 等<sup>[23]</sup>使用 p1c 的特异性抗体构建 p1c 缺陷小鼠模型来研究小鼠的大脑发育是否受到 p1c 的调节和 p1c 缺乏是否影响神经细胞的形态或结构, 经研究最终发现 p1c 缺乏导致运动神经传导速度降低, p1c 控制微管动力学是否对运动神经传导速度有所影响, 其中的机制尚不明确。Abrahamsberg 等<sup>[24]</sup>曾用缺乏 p1 的小鼠模型进行研究, 未见小鼠皮肤起泡, 但从小鼠分离出的真皮成纤维细胞显示肌动蛋白骨架异常以及迁移能力受损。

在骨骼肌中主要表达 plectin1d (p1d)、plectin1f (p1f)、plectin1b (p1b) 和 p1<sup>[25]</sup>。p1d

负责将结蛋白中间丝锚定到横纹肌的 Z- 盘上，这是形成肌原纤维骨架的基础。由于 p1d 特异性序列仅包含 5 个氨基酸残基，p1d 本身是如何专门针对 Z- 盘结构的问题仍未得到解决。p1b 用作线粒体靶向和锚定信号，将蛋白质插入线粒体外膜中<sup>[26]</sup>。p1 能将结蛋白中间丝与核 / 内质网膜系统连接起来。p1f 的 N- 端与相应的蛋白结合（如糖蛋白复合物、纤连蛋白等），C- 端与细胞内中间丝相连，在中间丝的介导下将细胞内的细胞器与细胞外基质机械地结合在一起<sup>[8]</sup>。

Gache 等<sup>[27]</sup> 在报道的大疱性表皮松解症伴迟发型肌营养不良（epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy, EBS-MD）患者中，经研究发现患者横纹肌相邻的 Z- 盘之间 plectin 表达量减少，

进而影响肌原纤维的组装和侧向排序，最终引起肌营养不良等症状。Winter 等<sup>[28]</sup> 为了研究 p1b 与线粒体的关系，培育了缺乏 p1b 的小鼠，在小鼠的成纤维细胞和成肌细胞中，他们观察到线粒体网络显著延长，经分析可能因突变小鼠中 p1b 与线粒体相互作用的减弱，从而影响线粒体的形态，最终引起肌纤维变性<sup>[25]</sup>。Mihailovska 等<sup>[29]</sup> 选择性敲除小鼠 p1f 后发现小鼠肌肉组织中的中间丝与乙酰胆碱受体分离导致突触后膜信息的丢失和神经肌肉接头处微环境的紊乱，小鼠表现为身体平衡受损和寿命缩短。

综上，我们可以看出 plectin 蛋白是一种复杂的多功能的细胞骨架连接蛋白，缺失甚至减少将会使细胞骨架破坏，出现相应的症状。

表 1 plectin 亚型的分布及其相关作用

plectin 亚型	表达组织	作用
p1a	皮肤	维持上皮的完整性
p1c	皮肤	介导形成动态的微管网络
p1	皮肤、肌肉	将中间丝与核 / 内质网膜连接起来
p1d	肌肉	将中间丝锚定在横纹肌的 Z- 盘上，以形成肌原纤维骨架
p1f	肌肉	将细胞内的细胞器与细胞外基质机械地结合在一起，形成有序的细胞骨架
p1b	肌肉	将中间丝锚定在线粒体上
p1e	未知	不明
p1g	未知	不明

### 3 PLEC 基因突变致 EBS-MD

Gache 等<sup>[27]</sup> 报道了来自 2 个家系的 3 例 EBS-MD 患者。3 例患者自出生起四肢均可见水泡，随后逐渐出现肌营养不良症状。Gache 等<sup>[27]</sup> 对患者 1（其中患者 2 与患者 1 是同胞姐妹）和患者 3 进行研究，发现与正常对照组相比，患者表皮基底膜区及肌肉组织中 plectin 蛋白表达减少，最终证实了 plectin 蛋白表达的减少可以引起 EBS-MD。迄今，关于 plectin 蛋白表达减少所致 EBS-MD 的报道已有 40 多例<sup>[30]</sup>。除 EBS-MD 外，PLEC 基因的突变也越来越多地在 EBS 伴其他病变中出现，如 EBS 伴有幽门闭锁（epidermolysis bullosa simplex with pyloric atresia, EBS-PA）<sup>[31]</sup>、常染色体显性遗传形式的 EBS（epidermolysis bullosa simplex-Ogna type, EBS-Ogna）<sup>[32]</sup>、EBS-MD 伴肌无力综合征（EBS-MD with myasthenic syndrome, EBS-MD-Mys）<sup>[33]</sup>。

Konieczny 等<sup>[34]</sup> 曾在动物模型上选择性敲除 plectin 蛋白，验证了骨骼肌中不同的 plectin 亚型缺失会使中间丝从不同部位脱离，进而导致 Z- 盘错位，肌纤维膜与收缩装置脱离，线粒体聚集等。因此在肌肉组织中 plectin 蛋白的缺乏最终会引起肌营养不良<sup>[33,35-37]</sup>。以上可见 PLEC 基因突变既能引起皮肤病变又能引起肌肉病变，以皮肤病变多见。

### 4 PLEC 基因突变致 LGMD2Q

PLEC 基因突变所致无皮肤病变的临床表型罕见，经查阅 PubMed、中国知网、万方等相关数据库，截止目前仅报道过 5 例 PLEC 基因突变引起无皮肤症状的 LGMD2Q（表 2）。Gundesli 等<sup>[38]</sup> 发现了第 1 例无皮肤病变的 LGMD2Q。患者 3 岁时才能独立行走，偶有摔倒和爬楼困难，血清肌酸激酶（CK）5584 U/L。电镜、苏木素 - 伊红（HE）染

色、肌电图均提示肌源性疾病。Gundesli 等<sup>[38]</sup>最终通过 DNA 测序证实 LGMD2Q 是由 plectin 亚型 1f 的 1 号外显子 c.1\_9del 新发突变所导致。Fattahi 等<sup>[39]</sup>在一个伊朗家庭中报道了 1 例 LGMD2Q。患者表现为下肢近端进行性加重的肌无力，伴吞咽困难、眼睑下垂，30 岁时活动需要依靠轮椅；CK 2000 U/L；电镜呈肌病样改变；经全外显子测序发现在 plectin 的 N-端 (c.3064C>T) 和 C-端球状结构域 (c.11503G>A) 复合杂合突变。患者出现眼睑下垂、吞咽困难等肌无力综合征有报道指出是由于突变发生在 C-端结构域上 (C-端是所有亚型都存在的一个球状结构域<sup>[40]</sup>)，这一结论得到了许多肌无力综合征病例的支持<sup>[40]</sup>。Deev 等<sup>[41]</sup>亦发现了 1 例因 plectin 亚型 p1f (c.58G>T) 新发纯合突变所导致的 LGMD2Q，患儿表现为跟腱进行性挛缩，伴下肢近端肌力进行性减弱，间歇性呼吸困难，CK 3500~4100 U/L，肌电图正常，胸部 CT 可见双肺肺小叶中心病灶区网状结节，基底部节段性肺不张，MRI 提示肌营养不良改变。家有兄弟姐妹，其中姐姐 31 岁死于呼吸衰竭，哥哥 29 岁死于自发性气胸。患者出现严重肺部病变，分析可能与通路 MAPK 和 ERK1/2 有关，它们的激活对细胞有保护作用，由于 plectin 亚型 p1f 的突变使这些通路的激活不充分，最终导致肺泡细胞损伤并引发炎症反应。也有认为肺泡细胞损伤可能是由于基因突变使 plectin 蛋白局灶性粘连接的破坏，不能将肺泡的细胞间基质和细胞骨架连接起来导致<sup>[42]</sup>。这 3 例患者的共同点是除了肌无力症状外均未出现皮肤病变这一特征性改变，他们一致考虑可能的原因是 plectin 蛋白的表达存在组织

特异性。2018 年林新富等<sup>[17]</sup>报道了 1 例因 PLEC 基因 33、26 号外显子 c.12728G>A 和 c.3314G>T 复合杂合错义突变所致的 LGMD2Q，患儿表现为肌酶升高、起坐困难、步态不稳、翼状肩胛、双上下肢近远端肌力差，电镜、肌电图及病理结果均符合肌源性改变，在文中对无皮损未进行相应的讨论，仅结合患儿症状、肌电图、基因检测、电镜及病理结果考虑 PLEC 基因 c.12728G>A 和 c.3314G>T 复合杂合突变为 LGMD2Q 的遗传病因。

本研究小组前期也报道了 1 例无皮肤病变的 LGMD2Q<sup>[6]</sup>。患儿主要表现为运动发育落后，2 岁时才能独立行走，随着肌无力症状的加重，患儿偶有摔倒和爬楼困难等；CK 2408 U/L；HE 染色可见肌纤维大小不等和坏死；超声心动及肺功能正常。根据临床表现、生化检查、影像学、病理等相关检查结果，初步诊断此患儿为肌营养不良。为了明确患儿具体诊断，应用肌病 panel 进行二代测序对可疑基因进行全面筛查，利用一代测序进一步验证。最终，该患儿确诊为 PLEC 基因 31、32 号外显子复合杂合错义突变 (c.5995C>T 和 c.9940T>A) 引起的无皮肤病变的 LGMD2Q。无皮肤病变考虑可能与 31、32 号外显子错义突变，仅改变氨基酸序列而未改变其长度，最终未产生截短的蛋白有关。

以上 5 例 LGMD2Q 虽均与 PLEC 基因突变有关，但因基因突变的位点所在的亚型或突变的方式不同，最终引起的临床表现会有所区别。此外，5 例 LGMD2Q 临床诊断指向特定亚型不仅有利于明确其致病机制，还能进一步预测将来可能出现的症状、体征及预后等。

表 2 LGMD2Q 一般资料及相关检查结果

病例	来源	PLEC 基因突变	亚型	独立行走年龄	起病年龄	球肌受累情况	功能丧失年龄	治疗和预后
1	土耳其 <sup>[38]</sup>	c.1_9del	p1f	3 岁	>3 岁	呼吸、吞咽功能均未受影响	尚未丧失	不详
2	伊朗 <sup>[39]</sup>	c.3064C>T 和 c.11503G>A	p1c	1 岁	4 岁	吞咽困难，呼吸功能未受影响	30 岁	对抗肌萎缩药物不敏感
3	俄罗斯 <sup>[41]</sup>	c.58G>T	p1f	2.5 岁	21 岁	间歇性呼吸困难，吞咽功能未受影响	尚未丧失	不详
4	中国 <sup>[17]</sup>	c.12728G>A 和 c.3314G>T	p1c	不详	3 岁	呼吸、吞咽功能未受影响	尚未丧失	不详
5	中国 <sup>[6]</sup>	c.5995C>T 和 c.9940T>A	p1f	2 岁	>2 岁	呼吸、吞咽功能均未受影响	尚未丧失	不详

## 5 结语

综上所述, LGMD2Q 是 LGMD 的一个亚型, 与编码 plectin 蛋白的 PLEC 基因突变有关。PLEC 基因突变主要引起 EBS-MD、EBS-PA、EBS-Ogna 及 EBS-MD-Mys 等伴有皮肤病变的疾病, 其所致无皮肤病变的临床表型罕见, 目前仅有 LGMD2Q。LGMD2Q 主要表现为下肢进行性加重的肌无力症状, 且不伴有皮肤损害, 但其临床表型可能会因 PLEC 基因的突变位点及所在的亚型不同而有所区别。因此, 了解 LGMD2Q 致病基因和表型之间的联系, 有助于临床明确其致病机制, 还能对病人可能出现的症状、体征及预后进行预测, 更好地进行诊疗。目前, LGMD2Q 的治疗只是支持性的, 尚无改变病情的治疗方法, 但随着对 PLEC 基因逐渐全面的了解, 相信在不久的将来会像治疗 DMD 的基因修饰疗法一样取得进展。

### [参 考 文 献]

- [1] Liewluck T, Milone M. Untangling the complexity of limb-girdle muscular dystrophies[J]. *Muscle Nerve*, 2018, 58(2): 167-177.
- [2] Iyadurai SJ, Kissel JT. The limb-girdle muscular dystrophies and the dystrophinopathies[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2016, 22(6): 1954-1977.
- [3] Khadilkar SV, Patel BA, Lalkaka JA. Making sense of the clinical spectrum of limb girdle muscular dystrophies[J]. *Pract Neurol*, 2018, 18(3): 201-210.
- [4] Witherick J, Brady S. Update on muscle disease[J]. *J Neurol*, 2018, 265(7): 1717-1725.
- [5] Straub V, Murphy A, Udd B, et al. 229th ENMC international workshop: Limb girdle muscular dystrophies - Nomenclature and reformed classification Naarden, the Netherlands, 17-19 March 2017[J]. *Neuromuscul Disord*, 2018, 28(8): 702-710.
- [6] Zhong J, Chen G, Dang Y, et al. Novel compound heterozygous PLEC mutations lead to early-onset limb-girdle muscular dystrophy 2Q[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(5): 2760-2764.
- [7] Ortega E, Manso JA, Buey RM, et al. The structure of the plakin domain of plectin reveals an extended rod-like shape[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(36): 18643-18662.
- [8] Castañón MJ, Walko G, Winter L, et al. Plectin-intermediate filament partnership in skin, skeletal muscle, and peripheral nerve[J]. *Histochem Cell Biol*, 2013, 140(1): 33-53.
- [9] Iwamoto DV, Huehn A, Simon B, et al. Structural basis of the filamin A actin-binding domain interaction with F-actin[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2018, 25(10): 918-927.
- [10] Murphy S, Dowling P, Zweyer M, et al. Proteomic profiling of giant skeletal muscle proteins[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2019, 16(3): 241-256.
- [11] Ni Y, Wang X, Yin X, et al. Plectin protects podocytes from adriamycin-induced apoptosis and F-actin cytoskeletal disruption through the integrin  $\alpha 6 \beta 4$ /FAK/p38 MAPK pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(11): 5450-5467.
- [12] Daday C, Kolšek K, Gräter F. The mechano-sensing role of the unique SH3 insertion in plakin domains revealed by molecular dynamics simulations[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11669.
- [13] Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, et al. Plectin deficiency leads to both muscular dystrophy and pyloric atresia in epidermolysis bullosa simplex[J]. *Hum Mutat*, 2010, 31(10): E1687-E1698.
- [14] Osmanagic-Myers S, Rus S, Wolfram M, et al. Plectin reinforces vascular integrity by mediating crosstalk between the vimentin and the actin networks[J]. *J Cell Sci*, 2015, 128(22): 4138-4150.
- [15] Wiche G, Osmanagic-Myers S, Castañón MJ. Networking and anchoring through plectin: a key to IF functionality and mechanotransduction[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2015, 32: 21-29.
- [16] De Pascalis C, Pérez-González C, Seetharaman S, et al. Intermediate filaments control collective migration by restricting traction forces and sustaining cell-cell contacts[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(9): 3031-3044.
- [17] 林新富, 朱耀彬, 骆杰伟, 等. 肢带型肌营养不良 2Q 型一家系遗传学诊断探讨 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2018, 39(17): 1987-1992.
- [18] Rezniczek GA, Winter L, Walko G, et al. Functional and genetic analysis of plectin in skin and muscle[J]. *Methods Enzymol*, 2016, 569: 235-259.
- [19] Nahidiazar L, Kreft M, van den Broek B, et al. The molecular architecture of hemidesmosomes, as revealed with super-resolution microscopy[J]. *J Cell Sci*, 2015, 128(20): 3714-3719.
- [20] Chaudhari PR, Vaidya MM. Versatile hemidesmosomal linker proteins: structure and function[J]. *Histol Histopathol*, 2015, 30(4): 425-434.
- [21] Roman W, Gomes ER. Nuclear positioning in skeletal muscle[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 82: 51-56.
- [22] Gostyńska KB, Nijenhuis M, Lemmink H, et al. Mutation in exon 1a of PLEC, leading to disruption of plectin isoform 1a, causes autosomal-recessive skin-only epidermolysis bullosa simplex[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(11): 3155-3162.
- [23] Fuchs P, Zörer M, Reipert S, et al. Targeted inactivation of a developmentally regulated neural plectin isoform (plectin 1c) in mice leads to reduced motor nerve conduction velocity[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(39): 26502-26509.
- [24] Abrahamsberg C, Fuchs P, Osmanagic-Myers S, et al. Targeted ablation of plectin isoform I uncovers role of cytolinker proteins in leukocyte recruitment[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(51): 18449-18454.
- [25] Winter L, Kuznetsov AV, Grimm M, et al. Plectin isoform P1b and P1d deficiencies differentially affect mitochondrial morphology and function in skeletal muscle[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(16): 4530-4544.
- [26] Mado K, Chekulayev V, Shevchuk I, et al. On the role of tubulin, plectin, desmin, and vimentin in the regulation of mitochondrial energy fluxes in muscle cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(5): C657-C667.
- [27] Gache Y, Chavanas S, Lacour JP, et al. Defective expression of plectin/HD1 in epidermolysis bullosa simplex with muscular

- dystrophy[J]. *J Clin Invest*, 1996, 97(10): 2289-2298.
- [28] Winter L, Abrahamsberg C, Wiche G. Plectin isoform 1b mediates mitochondrion-intermediate filament network linkage and controls organelle shape[J]. *J Cell Biol*, 2008, 181(6): 903-911.
- [29] Mihailovska E, Raith M, Valencia RG, et al. Neuromuscular synapse integrity requires linkage of acetylcholine receptors to postsynaptic intermediate filament networks via rapsyn-plectin 1f complexes[J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25(25): 4130-4149.
- [30] Bourhis T, Buche S, Fraitag S, et al. Laryngeal lesion associated with epidermolysis bullosa secondary to congenital plectin deficiency[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2019, 136(3): 203-205.
- [31] Kayki G, Bozkaya D, Ozaltin F, et al. Epidermolysis bullosa with pyloric atresia and aplasia cutis in a newborn due to homozygous mutation in ITGB4[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2017, 36(4): 332-339.
- [32] Has C. Advances in understanding the molecular basis of skin fragility[J]. *F1000Res*, 2018, 7: 279.
- [33] Argyropoulou Z, Liu L, Ozoemena L, et al. A novel PLEC nonsense homozygous mutation (c.7159G>T; p.Glu2387\*) causes epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy and diffuse alopecia: a case report[J]. *BMC Dermatol*, 2018, 18(1): 1.
- [34] Konieczny P, Fuchs P, Reipert S, et al. Myofiber integrity depends on desmin network targeting to Z-disks and costameres via distinct plectin isoforms[J]. *J Cell Biol*, 2008, 181(4): 667-681.
- [35] Al-Thawabieh W, Lucky AW, Wong B, et al. Pediatric ophthalmoplegia and ptosis in epidermolysis bullosa simplex associated with muscular dystrophy[J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2018, 55: e26-e29.
- [36] Kyrova J, Kopeckova L, Buckova H, et al. Epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy. Review of the literature and a case report[J]. *J Dermatol Case Rep*, 2016, 10(3): 39-48.
- [37] Winter L, Türk M, Harter PN, et al. Downstream effects of plectin mutations in epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4(1): 44.
- [38] Gundesli H, Talim B, Korkusuz P, et al. Mutation in exon 1f of PLEC, leading to disruption of plectin isoform 1f, causes autosomal-recessive limb-girdle muscular dystrophy[J]. *Am J Human Genet*, 2010, 87(6): 834-841.
- [39] Fattahi Z, Kahrizi K, Nafissi S, et al. Report of a patient with limb-girdle muscular dystrophy, ptosis and ophthalmoparesis caused by plectinopathy[J]. *Arch Iran Med*, 2015, 18(1): 60-64.
- [40] Rodríguez Cruz PM, Sewry C, Beeson D, et al. Congenital myopathies with secondary neuromuscular transmission defects; a case report and review of the literature[J]. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24(12): 1103-1110.
- [41] Deev RV, Bardakov SN, Mavlikeev MO, et al. Glu20Ter variant in PLEC 1f isoform causes limb-girdle muscle dystrophy with lung injury[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 367.
- [42] Eisenberg JL, Beaumont KG, Takawira D, et al. Plectin-containing, centrally localized focal adhesions exert traction forces in primary lung epithelial cells[J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 16): 3746-3755.

( 本文编辑: 邓芳明 )