

# Dystrophine (Superfamille)

## Introduction

Dans un premier temps la **découverte** de la Dystrophine puis progressivement la multiplication des protéines issue du même gène mais avec des promoteurs différents justifia l'appellation de **famille des Dystrophines**. Puis ce fut le découverte d'une protéine distribuée beaucoup plus ubiquitairement que l'on baptisa Utrophine puis finalement au total **4** grands groupes de protéines semblables mais différentes et encore plus récemment **un cinquième** groupe de protéines semblable fait que l'on parle maintenant de la **Superfamille des Dystrophines**. Chacun de ces chapitres sera mis à jour au fur et à mesure des résultats publiés pouvant concerner le thème abordé. Pour conclure la thématique de la Dystrophine un dernier feuillet intitulé **Dystrophine (Nouveautés)** permettra de consulter rapidement **de 2010 à nos jours** les avancées concernant plus particulièrement d'une part **l'aide au diagnostic** et d'autre part les **connaissances sur la Dystrophine** et son environnement cellulaire d'une façon générale.

## La Super-famille « des Dystrophines »

### 1. Le famille des Dystrophines

Tableau récapitulatif des différentes séquences de <b>Dystrophines</b>				
Protéines	Taille	ARN m	Gène	Site spécifique d'expression
Dp 427	427 kDa	14 kb	Xp21	M. Squelettique Cardiaque, SNC
Dp 260	260 kDa	9,8 kb	Xp21	Tissu non musculaire (Rétine)
Dp 140	140 kDa	7,4 kb	Xp21	SNC et tissu non musculaire
Dp 116	116 kDa	5,6 kb	Xp21	SNP (cellule de Schwann)
Dp 71	71 kDa	4,6 kb	Xp21	SNC coeur, tissu non musculaire
Dp 45	45 kDa	1,6 kb	Xp21	SNC (tissus foetaux)

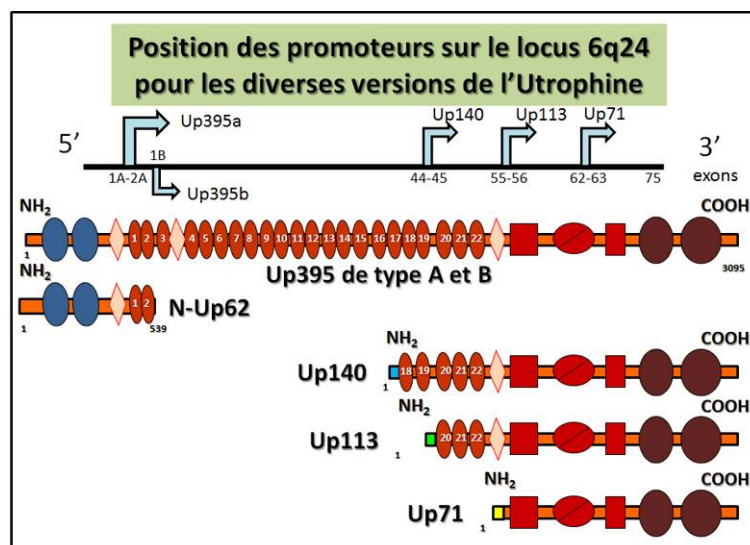
Un chapitre spécifique a déjà permis d'identifier chaque membre de cette déjà grande famille **et avec** le gène du **locus Xp21**, codé par **79 exons** sur une séquence génomique de plus de 2,5 millions de paires de bases ce qui représente environ **0,1% du génome humain**, et **1,5% du chromosome X**, on identifia des zones promotrices multiples. Une systématique générale fait que maintenant les diverses versions de protéines provenant du gène DMD furent plus tard identifiées selon la nomenclature « **Dp = dystrophin product** » avec l'information sur leurs tailles respectives. Un petit tableau récapitulatif des divers « Dps » et de la taille des ARN messagers correspondants est présenté dans le tableau suivant, avec les liens SwissProt respectivement pour chaque Dp selon son Poids moléculaire décroissant : [P 11 532](#) ; [Q 5GN48](#) ; [Q 08947](#) ; [Q7TPH3](#) ; [Q05485](#).

### 2. La famille des Utrophines

Puis chronologiquement après la découverte de la Dystrophine il fut identifié une protéine qui ressemblait à la Dystrophine mais qui était codée par un gène non plus situé sur le chromosome X mais sur un chromosome autosomale numéro 6 ([article](#)). Cette nouvelle protéine baptisée plus tard Utrophine possédait, d'une part, des similarités au niveau de sa structure et d'autre part, des partenaires identiques à ceux trouvés pour la Dystrophine ce qui laissa supposer une certaine redondance fonctionnelle de ces deux protéines ([voir référence](#)).

Ainsi deux ans après la découverte de la Dystrophine, la séquence primaire de cette protéine qui fut connue tout d'abord comme **DRP (dystrophin related protein)**, fut par la suite du fait de sa distribution ubiquitaire, baptisée « **Utrophine** ». ([Article en référence](#)). L'**Utrophine** possède de nombreux exons répartis sur une grande région génomique d'environ 1 Mb ([voir référence](#)). L'ADNc codant pour l'**Utrophine** était issu du locus 6q24 (locus sur le chromosome 6 chez l'homme et sur le chromosome 10 chez la souris). On identifia également plus tardivement plusieurs [transcrits courts](#) de l'**Utrophine**. L'un des premier transcrit court fut nommé [G-Utrophine](#), équivalent de la protéine G-Dystrophine (plus tard Up113 et variant de la Dp116 respectivement). Puis progressivement furent identifiés par l'existence de leurs ARNm respectifs d'autres transcrits courts que l'on va identifier comme des « [Utrophin Product =Ups](#) ».

Au moins [3 autres formes courtes](#) de l'**Utrophine** existent et présentent parfois des séquences N-terminales uniques qui se situent entre les exons 55 et 56. Ces diverses Ups possèdent une distribution spécifique dans le rein (**Up 120**) au niveau de la peau (**Up109**) ou au niveau des testicules (**Up102**). Il est donc vraisemblable qu'il existe chez l'homme d'autres isoformes courtes issues de promoteurs alternatifs. La détection avec un anticorps monoclonal spécifique d'un produit de 71 kDa baptisé **Up71** a été décrite dans le nerf [périphérique de \*Torpedo marmorata\*](#) tandis que le rôle potentiel d'une version Up71 a également été rapportée dans le [diaphragme de la souris mdx](#). Un autre type de transcrit court de l'**Utrophine** se caractérise par une version N-terminale de l'**Utrophine** et seulement les 2 première séquences répétitives, avec un poids moléculaire de seulement 62 kDa et un RNA m de 3,7 kb que les auteurs mentionnent sous l'appellation ([N-Utrophine](#)). Sa distribution spécifique se limite aux cellules C6 (C6 glioma cells). Une mise à jour de [la version courte N-terminale de l' Utrophine](#) (62 kDa) avec sa capacité de lier l'actine est récemment publiée (Début 2012).

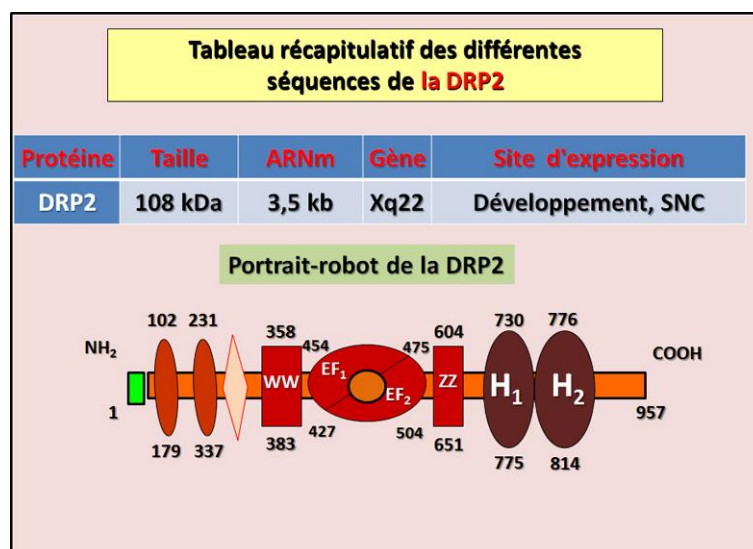


Par ailleurs parmi les 2 types d' **Utrophine** longues les forme dites A et B seule l'**Utrophine de type A** aurait un rôle essentiel et une adaptation fonctionnelle spécifique chez la souris déficiente en Dystrophine voir détail [dans l'article indiqué](#). Un schéma récapitulatif indique l'ensemble de ces versions longues et courtes de l' **Utrophine** et un chapitre spécifiques sur les Utrophines reprendra chronologiquement les données les plus récentes sur chacune de ces transcrits du locus 6q24.

Des **informations nouvelles** relative au gène codant pour la [forme A de l'Utrophine](#) sont disponible en **2015** ainsi que les conséquences que cela implique.

Un complément d'information sur la mise à jour des avancées sur ces partenaires figure dans **la fiche sur les Utrophines**

### 3. Le famille des DRP2s



Puis comme l' **Utrophine** avait été identifiée comme la protéine **DRP1**, la nouvelle famille de protéines homologues fut baptisée **DRP2**. On va identifier le gène codant qui fut également localisé sur le chromosome X (**locus Xq22**) voir article ([référence](#)). La représentation de cette protéine est très homologue à la partie C-terminale de la Dystrophine et le dessin suivant comme le tableau récapitulatif résume les informations sur cette protéine avec le lien Swissprot pour plus de détails : [Q13 474](#). **Le transcrit DRP2** est essentiellement exprimé au niveau du système nerveux central mais on le retrouve également au niveau de l'œil, l'ovaire, les reins, les dents, l'œsophage et le colon ([voir référence](#)).

**En 2012** on va [déterminer que la protéine dite DRP2 et l'isoforme de Périaxine](#) spécifique des bandes de Cajal possèdent une interaction en commun avec **le Dystroglycane** mais **ont un rôle différent** dans la croissance des cellules de Schwann. De plus les protéines associées aux microtubules MAP1B et la forme Alpha1 de la Syntrophine sont partiellement co-localisées dans les cellules de Schwann du nerf sciatique murin pendant le développement post-natal et chez l'adulte. Cependant, la localisation intracellulaire de la Syntrophine-Alpha1 avec d'autres protéines de cellules de Schwann, tels que l' **Ezrine** et la **DRP2** n'est pas affectée chez les [souris déficiente en MAP1B](#).

**En 2015**, une absence de la protéine **DRP2** est indiquée en 2015 comme ayant un **effet de perturbateur des « bandes de Cajal »** chez un [patient avec la maladie de Charcot-Marie-Tooth](#). Un schéma très simple indique dans le travail indiqué plus haut comment l'absence de **DRP2** serait susceptible de rompre le lien entre les Dystroglycane et la Périaxine (perte du complexe Périaxine-DRP2-Dystroglycane =PDG) dans cette structure.

**En 2019**, Une étude portant sur le [séquençage complet d'exomes a révélé une nouvelle délétion de la protéine-2 \(DRP2\)](#) liée à la dystrophine dans une famille iranienne présentant des symptômes de polyneuropathie. Dans cette étude il est en fait présenté une nouvelle variante sur le gène codant pour la **DRP2** chez deux frères d'une famille présentant un symptôme de polyneuropathie. Le variant était la délétion de 3 nucléotides **TTC** dans le gène. En conclusion, cette délétion de **TTC** dans la zone dite **CDS 738** du gène **DRP2**, se trouve située dans un domaine conservé de la protéine **DRP2**. L'analyse in silico permet de prédire que la mutation était pathogène. Les garçons étaient hémizygotés pour la mutation et ont reçu la mutation de leur mère. Au total, cette information met en évidence le gène **DRP2** comme gène candidat pour être responsable de la pathologie référencée comme une **CMT** (= Maladie dite de Charcot-Marie-Tooth) bien que des analyses plus approfondies soient nécessaires.

**Mutations sur la séquences de la Dystrobrévine Alpha**

Selon Uchida et al., *Circulation*. 2001;103:1256-1263., mutation en rapport avec une LVNC-1 )

```

1
MIEDSGKRGNTMAERRQLFAEMRAQDLDRIRLSTYRTACKLRFVQKKCNLHLVDIWNVIE
ALRENALNNLDPNTELNVSRLAVALSTIFYQLNKRMPPTHQIHVEQSISSLNFLAAFD
EGHGKISVFAVKMALATLCGGKIMDKLRYIFSMISDSSGVMVYGRYDQFLREVLPKPTA
121
VFEGPSFGYTEQSARSCFSQKKVTLNGFLDTLMSDPPPQCLVWLP LLHRLANVENVFHP
VECSYCHSEMMGFRYRCQQCHNYQLCQDFWRGHAGGSHSNQHQMKEYTSWKSPAKKLT
NALSLSLSCASSREPLHPMPDQPEKPLNLAHIVDTWPPRPVTSMNDFLFSHSPSSGSP
FITRSSPKDSEVEQNKLLARAAPAFKGGIYSLNVADRLADEHVLIGLYVNMLRNNP
SCMLESSNRLDEEHRLIARYAARLAAESSSSQPPQQRSA PDISFTIDANKQQRQLIAELE
NKNREILQEIQRLREHEQASQPTPEKAQQNPTLLAELRLLRQRKDELEQRMSALQESRR
ELMVQLEGLMKLLKTQGAGSPRSSPSHTISRPIPIPIRSASACSTPHTPQDSLTVGGGD
VQEAFQAQSSRRNLRNDLLVAADSITNTMSSSLVKELNSEVGETESNVDFEARTQFEDLV
PSPTSEKAFLAQIHARKPGYIHS GATTSTMRGDMVTEADADPYVQPEDENYENDSVRQLEN
ELQMEEYLKQKLQDEAYQVSLQG Délétion 743 715

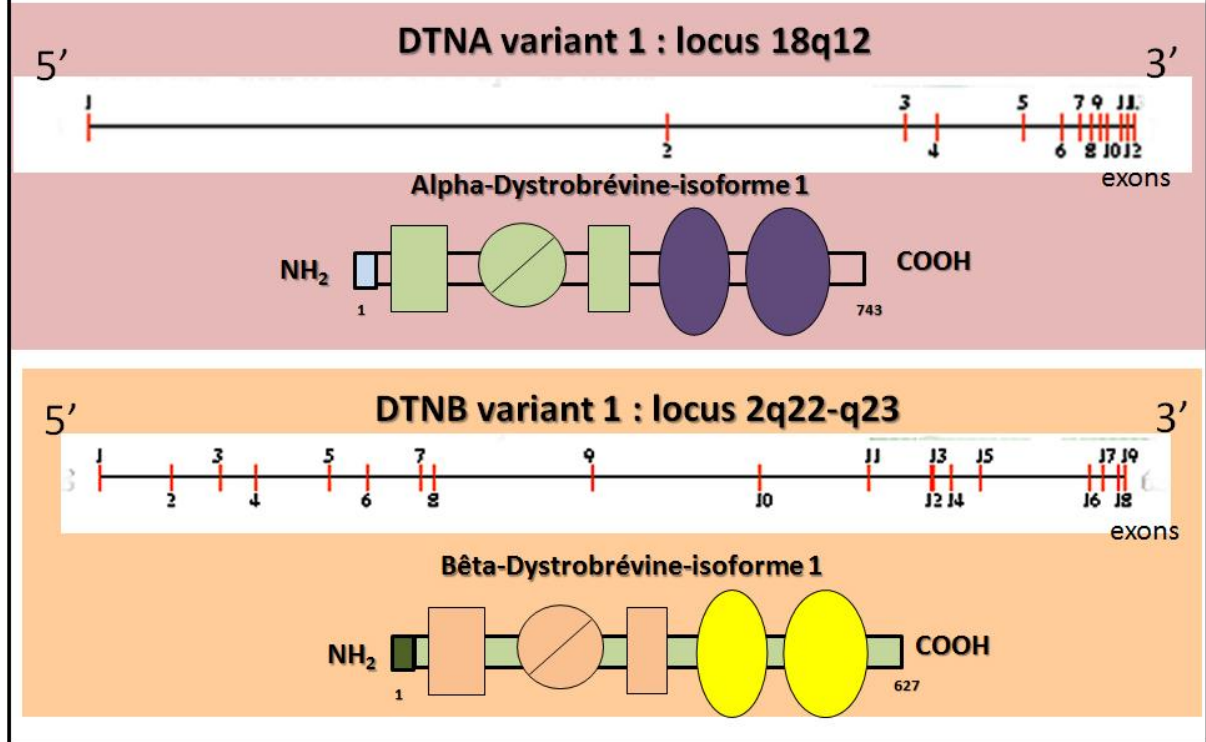
```

(Selon Requena et al., *Hum Mol Genet*. 2015 Feb 15;24(4):1119-26.)

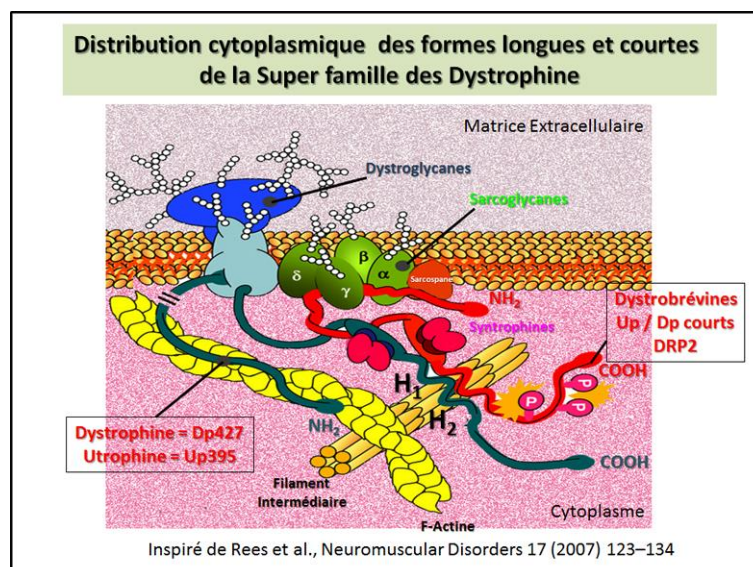
Néanmoins, une [récente expérience de Brennan et al., en 2015](#), a montré une mutation non-sens de **C.805 C> T** dans le gène **DRP2** dans un cas de neuropathie âgé de 60 ans. En plus de ces rapports, il existe également des preuves dans lesquelles des variants de **DRP2** sont observés dans certaines déficiences neurologiques.

#### 4. La famille des Dystrobrévines.

## Portrait robot des diverses versions des Dystrobrévines

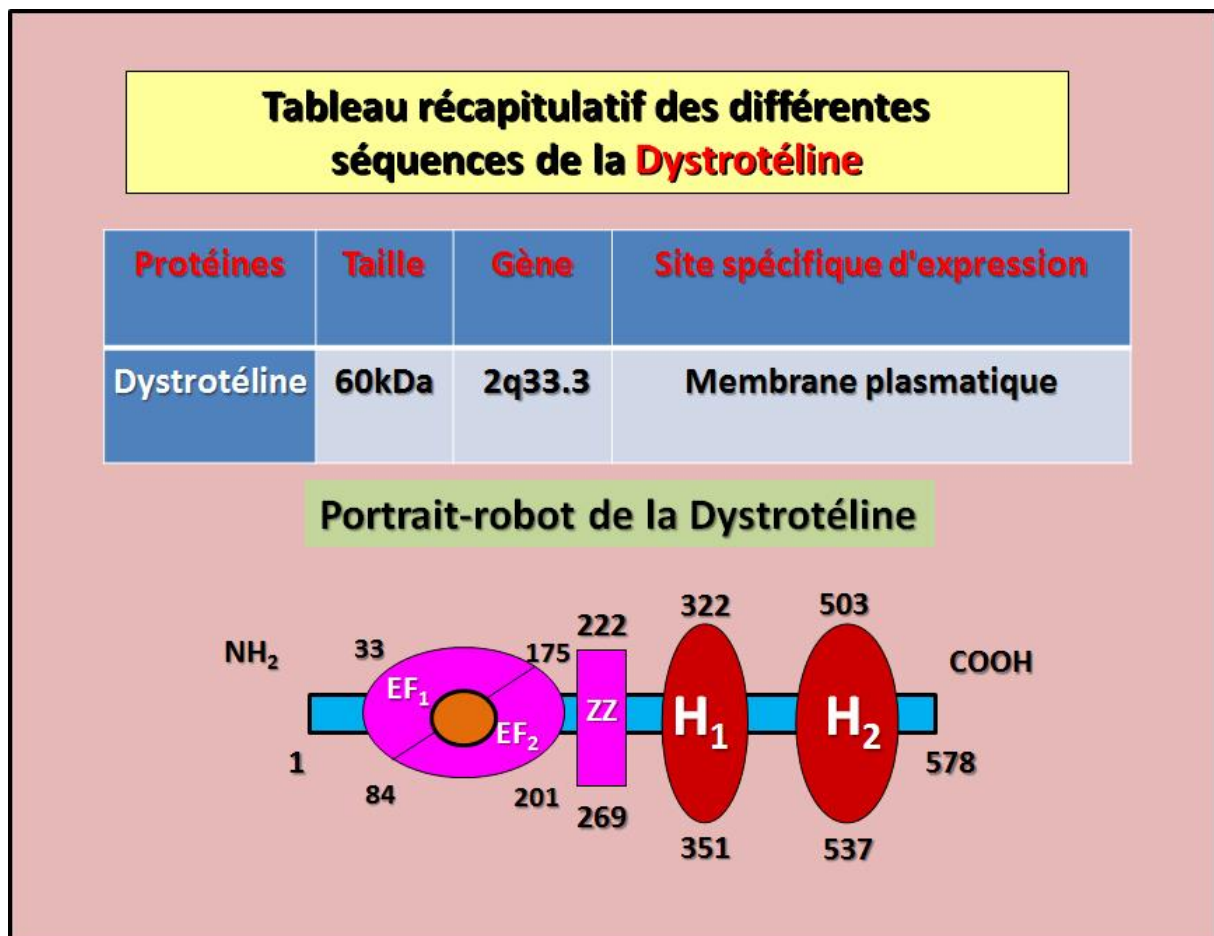


Cette famille de protéines fut découverte par l'identification d'une protéine de **87 kDa dite postsynaptique**, et comme cela est indiqué dans la fiche sur les Dystrobrévines elle fut isolée au niveau de l'organe électrique de *Torpedo californica* ([référence](#)). Les homologues humain et murin de cette protéine de **87 kDa** furent rapidement clonés et caractérisés ([article](#)). Ainsi la Dystrobrévine fut identifiée avec 86% d'identité avec la Dystrophine. Elle possédait la partie riche en cystéines (Domaine CYS) et le Carboxy-terminal de la molécule de Dystrophine (domaine C-Ter). Comme étant la première version découverte la forme Alpha-Dystrobrévine fut aussi **nommée DRP3**. On a identifié les Dystrobrévines de type Alpha ([Q9Y4J8](#)) et celles de type Bêta ([O60941](#)), qui possèdent de nombreuses isoformes déjà répertoriées dans le fiche correspondant aux Dystrobrévines.



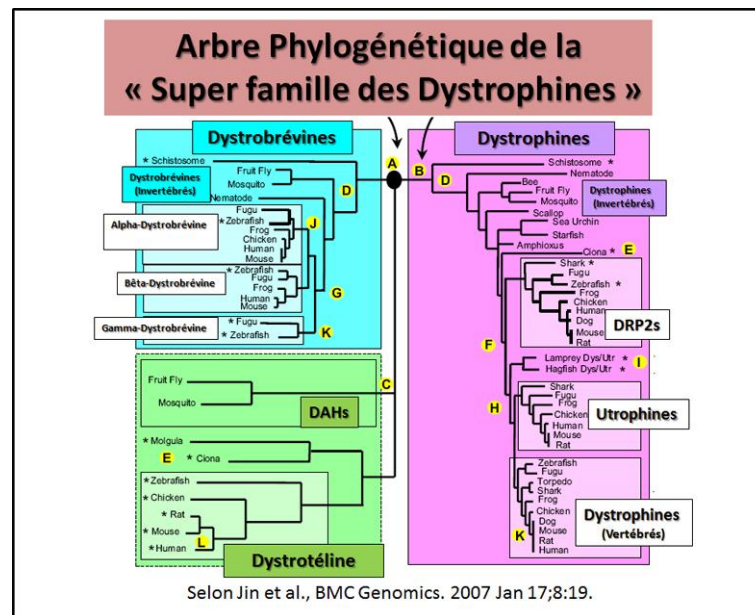
Une revue parue en 2007 fait un bilan sur ces protéines et des détails sur ces différents composants peuvent être consultés dans le [travail en référence](#). Les 4 versions cités plus haut de la famille des Dystrophines : les Dystrophines, les Utrophines, les DRP2s et les Dystrobrevines se distribuent dans le cytoplasme de la cellule avec des associations qui sont compartimentalement différentes selon le type cellulaire. Cependant on a toujours pour les formes les plus longues un ancrage à la membrane via les Dystroglycane et pour les formes les plus courtes une association avec les formes longues via la structure C-terminale composée de 2 hélices dénommées H1 et H2. Un schéma récapitulatif indique les formes longues en bleu tandis que les formes courtes sont en rouge sur le schéma récapitulatif de leurs distributions respectives dans le cytoplasme de la cellule comme indiqué ci-contre.

## 5. Le famille des Dystrotélines



Puis plus récemment **une 5<sup>ème</sup> classe de protéines** s'est ajoutée comme nouveau membre de la Super famille "des Dystrophines". Ces dernières se nomment [les Dystrotélines](#). Ce sont des protéines courtes ayant en commun le motif EF, le motif ZZ et la partie terminale en double hélices avec un poids moléculaire au environ de 60 kDa. Cette super famille de protéines présente ainsi une complexité qui va croissante au fil des découvertes et dont la raison d'être et la fonction biologique fondamentale de chacun des membres n'est encore aujourd'hui que pauvrement comprise. Les détails sur la protéine composée de 578 acides aminés se trouvent dans la banque de données suivante sous l'identification [A2CJ06](#). Un portrait-robot de cette forme courte de protéine est présenté ci-contre selon la même systématique que précédemment.

## Bilan



Ainsi ces 5 groupes de protéines sont codées par des gènes distincts du Gène DMD mais partagent des homologies de séquences avec la Dystrophine. On parle désormais de la super famille « des Dystrophines », et ceci permet de rechercher à les rattacher à un ancêtre commun pour les protéines Dystrophine et Utrrophine. Des études ont ainsi permis de dresser un arbre phylogénétique (voir [article original](#)) avec les DRPs (dystrophin related proteins) et même d'identifier chez les invertébrés une protéine (IDL) dite Invertebrate Dystrophine like Protein et des Dystrotélines, avec une homologie pour 2 protéines trouvées chez les insectes sous le terme de DAH ([Discontinuous Actin Hexagon](#)). Plus de détails sont indiqués également dans [une récente revue](#). Ces protéines ne contiennent que la partie C-terminale des Dystrophines. L'ensemble de ces données est résumé dans un **arbre phylogénétique** inspiré de ces articles et qui permet sous forme d'un schéma récapitulatif d'intégrer toutes ces informations. Les lettres majuscules indiquées en jaune dans ce schéma sont en référence avec les différents commentaires figurant dans la partie conclusion de l'article en référence.