

# Syntrophines

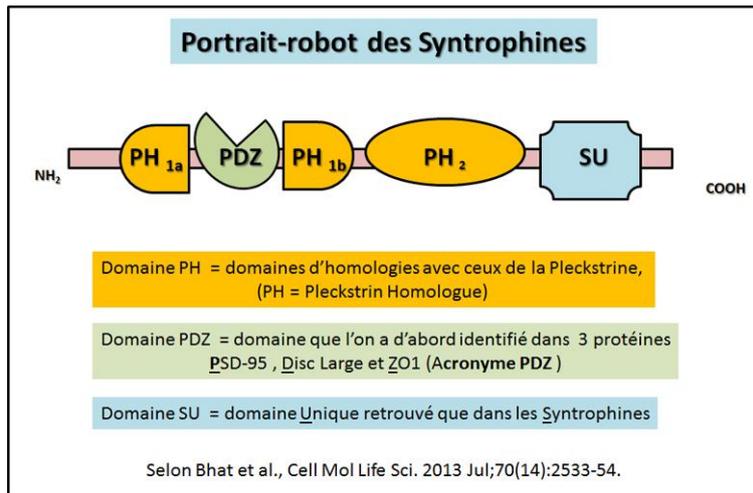
## INTRODUCTION

Dès la première description du complexe des protéines associées à la Dystrophine, il y eut les glycoprotéines (voir chapitres, les Dystroglycanes et les Sarcoglycanes) et les protéines associées (voir chapitre les Dystrobrevines) mais aussi des protéines de poids moléculaire 58 kDa (parfois indiquées avec un PM de 59 kDa). En fait une première protéine avec ce poids moléculaire de 58-59 kDa était déjà bien identifiée car elle fut isolée en 1992 dans le tissu électrique du [poisson torpille](#). En 1984 déjà, sa localisation avait déjà alors été bien identifiée au [niveau des membranes post-synaptiques](#) de l'organe électrique de cet animal. Ces protéines de 58-59 kDa furent alors étudiées à partir de 1994, comme protéines dites « dystrophine-associées » ( **DAP** = Dystrophin Associated Protein) avec une certaine hétérogénéité. Mais pour autant en 1993 ces protéines référencées dans un premier temps comme les protéines A1, des formes alpha puis Bêta avec une controverse sur leur [état de glycosylation / phosphorylation](#) fut d'abord publiée. Puis ces protéines étaient **des partenaires compagnons** associés à la Dystrophine et leur **nom de baptême fut dérivé du grec** sous le terme de **Syntrophine**.

## Les Syntrophines

Tableau récapitulatif des séquences des Syntrophines				
Syntrophines	PM	mRNA	Gène	Site d'expression
Alpha	59 kDa	2,3 kb	20q11	muscles
Bêta1	59 kDa	1,9 kb	8q24	Ubiquitaire,
Bêta2	59 kDa	1,7 kb	16q23	NMJ
Gamma1	59 kDa	3,4 kb	8q11	SNC
Gamma2	59 kDa	1,9 kb	2p25	SNC

Chez la souris, en 1993 la Syntrophine est dans un premier temps découverte avec 2 isoformes, ayant chacune un [poids moléculaires 58 kDa](#), protéines qui accompagnaient la Dystrophine. On identifia ensuite une autre forme, la [bêta Syntrophine dite bêta2](#). Dernièrement ce furent la découverte des [Syntrophines gamma \(gamma1 et gamma2\)](#). Aujourd'hui on compte 5 Syntrophines codifiées, alpha, bêta1 et bêta2, et gamma1 et gamma2. Le tableau ci-dessous résume les informations de séquence de ces différentes protéines avec des liens SwissProt pour plus de détails respectivement: [Q13424](#) ; [Q13884](#) ; [Q13425](#) ; [Q9NSN8](#) ; [Q9NY99](#).



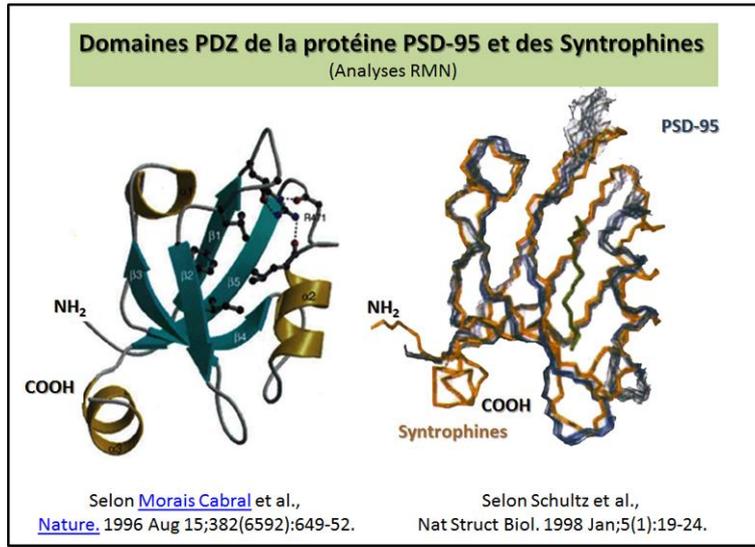
Tout d'abord grâce aux comparaisons avec des séquences connues on a établi un portrait-robot de la Syntrophine type avec l'identification **de plusieurs domaines** ou motifs comme indiqué dans le schéma présenté ci-contre.

En détails on trouve environ **50% d'acides aminés identiques** au sein de ces différentes isoformes et on identifia dans la séquence des Syntrophines **trois types** de motifs ou domaines qui correspondaient aux illustrations qui vont suivre.

### **Le motif ou domaine : PDZ**

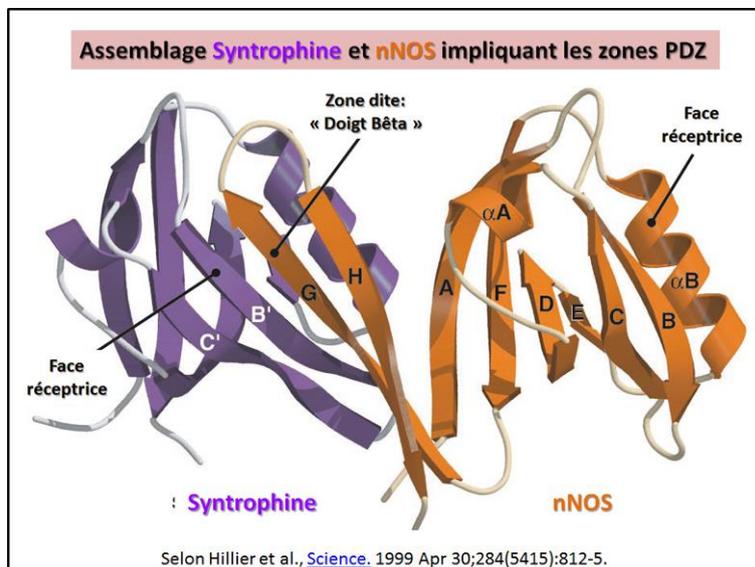
Parmi les séquences que l'on va retrouver au sein de la structure de plusieurs protéines dont on a progressivement la connaissance, on repère environ 90 résidus qui possèdent une relative forte homologie au sein d'entités variées comme la protéine **PSD-95** (= [PostSynaptic Density Protein 95](#)) de poids moléculaire 95 kDa, la protéine baptisée Disc Large ([chez l'homme Discs Large protein = DLG](#)), et la protéine **Zo1** (Zonula Occludens protein 1 avec le sigle [ZO1 et/ou TJP1](#)). On parle alors du **domaine PDZ**, nomenclature correspondant à l'**acronyme** formé à partir du nom de ces 3 protéines.

Cependant après avoir été référencé comme « DHR Domain » (= Discs-large Homology Region), ce domaine était conçu comme pouvant contenir 3 répétitions du motif « GLGF » et donc également référencé comme « GLGF repeats » pour finalement devenir le **domaine PDZ**. On trouvera également un ensemble de données sur les origines [du domaine PDZ dans l'article en référence.](#)



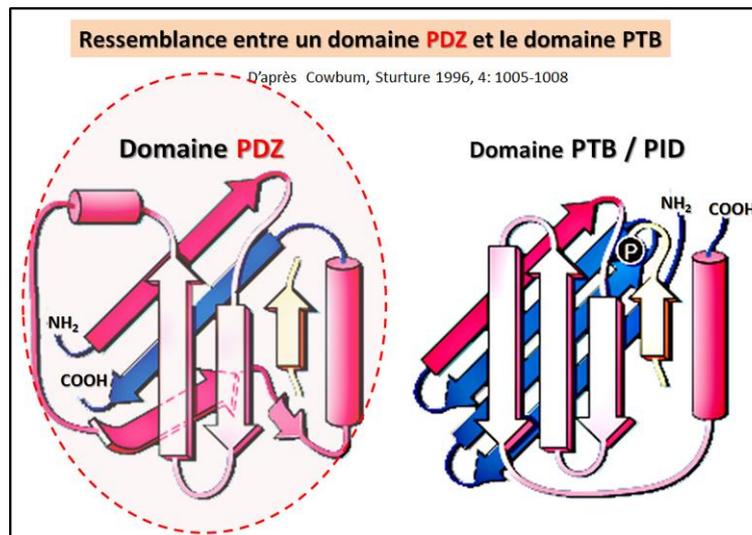
La première structure cristalline d'un domaine PDZ fut publiée en 1996 ([Voir article en référence](#)).

Le **cristal d'un tel domaine PDZ** permet de mieux visualiser l'arrangement interne d'un tel domaine PDZ comme celui, par exemple, obtenue à partir de l'étude comparative entre **le domaine PDZ de la protéine PSD-95 et le domaine PDZ des Syntrophines**. Une illustration montre la [forte analogie entre les domaines PDZ de ces 2 protéines](#) avec en comparaison le [portrait type du premier domaine PDZ cristallisé](#).



Le domaine PDZ de la Syntrophine va être spécifique de la liaison et du rassemblement des récepteurs membranaires et des canaux ioniques. On va ainsi le retrouver pour des associations spécifiques avec des partenaires comme c'est le cas par exemple de la [Syntrophine dont le domaine PDZ est en fait dédié à l'interaction avec une protéine nommée nNOS](#) (Nitric Oxyde Synthase). Ainsi on va rapidement conclure [un rôle d'adaptateur et d'intégrateur pour le domaine PDZ](#) en général, comme le montre cette autre étude en 1999 avec l'assemblage de la **Syntrophine et de la protéine nNOS** et en particulier l'implication

dans les **zones d'assemblages entre les domaines PDZ** comme cela est illustré dans l'article en référence et présenté ci-contre.

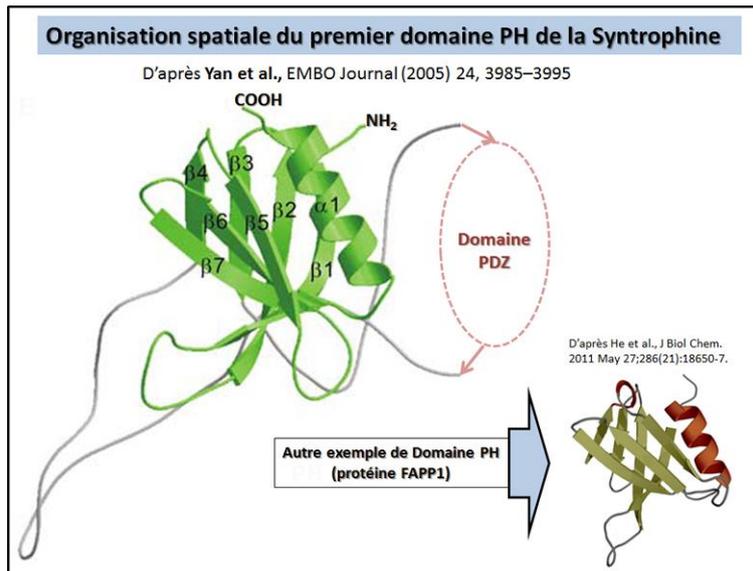


On va également trouver, suite à des comparaisons de structure spatiale, une forte analogie entre un domaine PDZ et le domaine [PTB \(=PhosphoTyrosine-Binding domain\) qui est aussi connu comme le domaine PID \(Phosphotyrosine-Interaction Domain\)](#). Une illustration présentée ci-dessous résume cette ressemblance.

### **Le motif ou domaine dit PH**

Une protéine que l'on a découverte il y a déjà longtemps fut également identifiée chez l'homme et baptisée **Pleckstrine** avec comme abréviation le sigle « **PLEK** ». Elle est organisée avec des zones **homologues d'environ une centaine de résidus** que l'on trouve dans la zone N-terminale et dans sa zone C-terminale. Comme progressivement des séquences très similaires vont être identifiées dans de nombreuses protéines on va parler pour ces séquences de domaines d'homologies avec ceux de **la Pleckstrine**, et donc [domaine PH \(=Pleckstrin Homologue\)](#). Au sein de la Pleckstrine elle-même on parle donc des domaines PH1 (résidus 4 – 101) et PH2 (résidus 244 – 347) chez l'homme.

Si de tels domaines ont bien été identifiés dans [la séquence primaire de la Syntrophine](#) avec une importance particulière de cette zone pour une association correcte avec d'une part le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, mais également pour réaliser sa propre oligomérisation avec la participation de **son domaine PH1** qui se présente en deux parties identifiées désormais [comme PH1a et PH1b, qui entourent son domaine PDZ](#), (voir fiche correspondante au domaine PDZ). Il existe aussi au sein de la Syntrophine, une [association via son autre domaine PH dit PH2](#) pour un partenaire du complexe des protéines associées avec la Dystrophine, la Dystrobrevine (voir également les fiches correspondantes sur ces diverses protéines).



Ainsi une représentation spatiale du domaine PH1, constitué de 2 parties, dans la molécule de Syntrophine, a été obtenue suite à une étude approfondie **en RMN du proton** pour révéler la même structure canonique des domaines PH en général, c. à d. constitué d'une centaine de résidus correspondant à une **structure avec 7 feuillets bêta et une hélice alpha C-terminale**. Les fragments **PH1a** et **PH1b**, également identifié comme **PH<sub>N</sub>** et **PH<sub>C</sub>** (pour segment N-terminal et C-terminal du domaine PH), s'organise de façon à composer avec la portion PH<sub>N</sub> les 3 premiers feuillets bêta (bêta-1-bêta-3), tandis que les 4 derniers feuillets sont apportés par la portion PH<sub>C</sub> qui se termine par une hélice alpha. L'organisation spatiale totale de ce domaine PH « recomposé » issue de la structure de la Syntrophine est présentée ci-dessous, en référence à un travail original sur cette protéine ([voir plus de détails dans l'article en référence](#)).

### le domaine dit « SU ».

Domaine dit « SU » des Syntrophines Alpha et Bêta		
<b>Syntrophine Alpha</b>		
449		505
PFEKLMSSDDGASLLFLDFGGAGEIQLDLHSCPKTIVFIIHSFLSAKVTRLGLLA		
<b>Syntrophine Bêta1</b>		
482		538
PYEKLKMSDDGIRMILYLDFFGGKDGIEIQLDLHSCPKPIVFIHSFLSAKITRLGLVA		
<b>Syntrophine Bêta2</b>		
484		540
PFERLKMSADDGIRNLYLDFFGGPEGELTMDLHSCPKPIVFLHTFLSAKVTRMGLLV		

Comme le **sigle SU** l'indique c'est un domaine spécifique et donc **unique** qui est trouvé au sein de la famille des Syntrophines. Ce domaine pourrait avoir un rôle dans l'accrochage à la membrane. Ce domaine est relativement homologue pour les formes alpha et bêta et un alignement des séquences respectives de ces trois séquences est illustré dans le schéma récapitulatif présenté ci-contre. Ce domaine, comme indiqué dans chaque fiche spécifique sera montré important pour une liaison avec la **Calmoduline et le calcium** mais aussi dans certain cas pour une interaction avec la Dystrophine. Ainsi parmi les 5 différentes Syntrophines, des spécificités de fonction et d'association avec différents partenaires selon

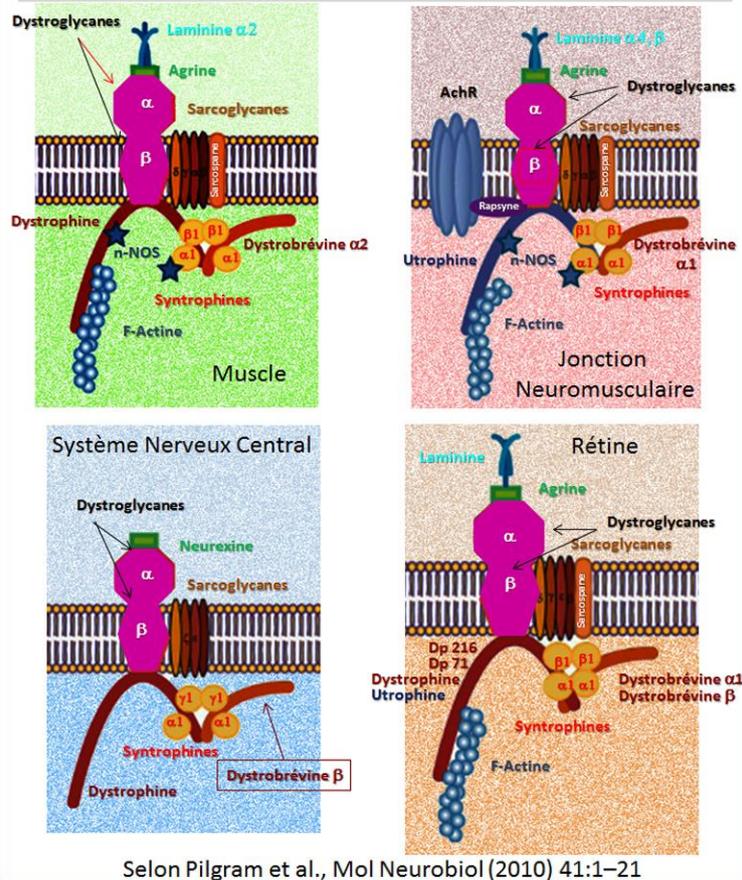
leur site préférentiel d'expression ont été progressivement décrites et un récapitulatif sur chacune d'elles est donné dans des fiches individuelles pour ces différentes entités.

## **La famille des Syntrophines**

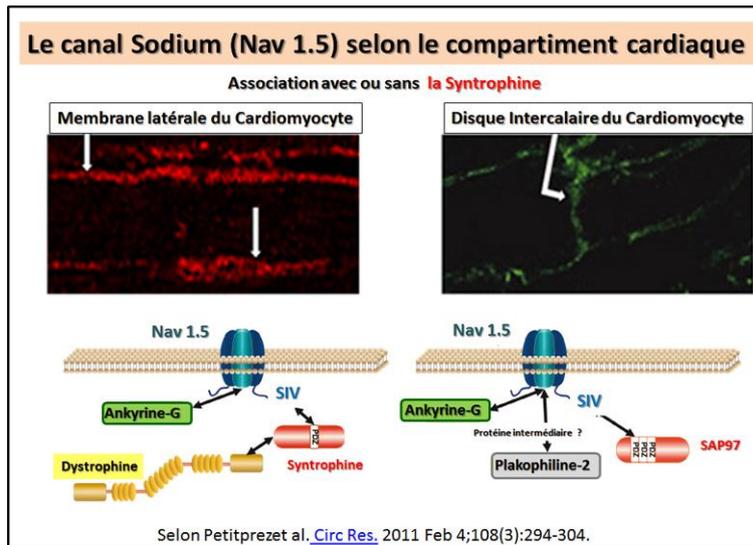
**Les Syntrophines** furent rapidement identifiées comme capable d'interagir avec l'extrémité C-terminale de la [forme longue et des formes tronquées de la dystrophine](#). Son identification comme DAP (Dystrophin Associated Protein) en fait un partenaire essentiel du complexe macromoléculaire avec la Dystrophine. Ceci implique une [association différentielle](#) avec une paire de Syntrophine (alpha et bêta). La technique du [double hybride](#) a permis de confirmer l'interaction [Syntrophine et Dystrophine](#). Plus récemment, les Syntrophines furent impliquées dans une voie de signalisation qui implique des interactions avec [Racl](#).

**On va donc considérer que la famille des Syntrophines** est démontrée comme une famille de protéines ayant des interactions multiples et un rôle essentiel dans la signalisation cellulaire avec une relation privilégiée pour la gestion du NO (ancrage du [nNOS](#)), mais également pour ce qui concerne l'association avec l'Actine. En effet on considère **les Syntrophines** comme des protéines se liant à l'Actine ([Actin Binding Protein](#)) qui régulent l'organisation du cytosquelette des filaments d'Actines dans le muscle via [interaction avec la protéine TAPP1](#) (= Phosphoinositol 3,4-Bisphosphate-binding Protein). Des données récentes indiquent que **certaines isoformes de la famille des protéines TRPC** (=Transient Receptor Potential Channel) qui participent à la formation de structures transmembranaires en relation avec des canaux pour les cations, ceci de manière plus ou moins spécifiques pour le calcium, nécessitent [un lien avec les Syntrophines](#).

## Distribution des diverses formes de **Syntrophines** selon les compartiments cellulaires



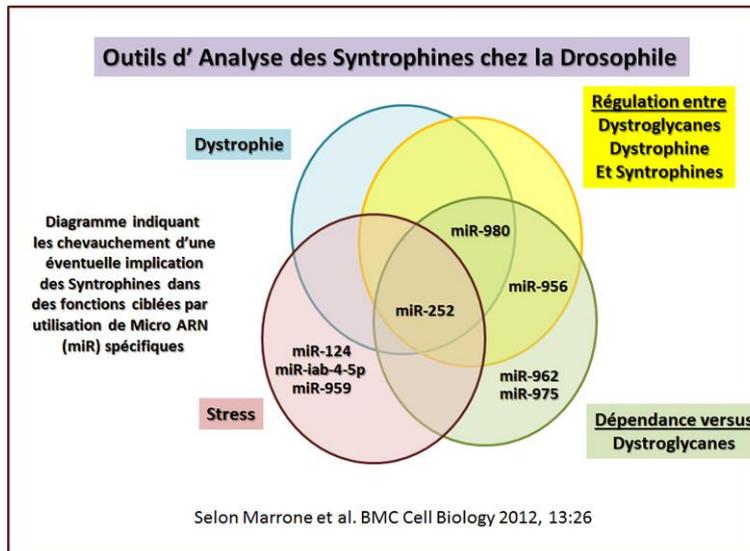
Des études menées en 2010, chez la [Drosophile](#), permettent d'impliquer les **Syntrophines** dans un rôle important pour la **locomotion** et la **régulation de la morphologie des synapses**. Par ailleurs le [couple Syntrophine-Dystrophine](#) permet d'ancrer le canal sodique (**Nav1.5**) à la membrane au niveau de la fibre musculaire cardiaque. [Un bilan du rôle du DGC](#) (Dystrophin Glycoprotein Complex) au niveau des synapses est actuellement clairement établi. En particulier ce travail illustre que chaque compartiment cellulaire possède une organisation bien particulière pour ce complexe et en particulier met en évidence, comme cela va être présenté plus en détails dans des fiches indépendantes, que la distribution des Syntrophines est différents et chaque entité est bien souvent spécifique d'un tissu (muscle , Jonction neuromusculaire, système nerveux central, rétine) comme cela est représenté schématiquement dans un schéma bilan .



Mais de nouvelles données (Décembre 2010), sur la membrane de la fibre musculaire cardiaque et les systèmes d'ancrages pour les canaux ioniques révèlent que pour ce qui concerne le canal dit **Nav 1,5**, il existe 2 assemblages (Ce canal spécifique (également référencé SCN5A) permet de gérer le flux de sodium au niveau cardiaque). Un premier assemblage implique une association avec le complexe **Syntrophine-Dystrophine** au niveau de la membrane latérale de la fibre cardiaque ce qui était déjà connu, mais il existe également une seconde association avec la protéine **SAP 97**, (qui signifie : « **Synapse-associated protein 97** » référencée chez l'homme comme « **Discs large homolog 1** » = DLG1), qui serait spécifique de la connexion cellule-cellule correspondant aux disques intercalaires. Une illustration permet de résumer la situation et la distribution de la Syntrophine au niveau du muscle cardiaque comme cela est présent dans l'article original et présenté ci-contre.

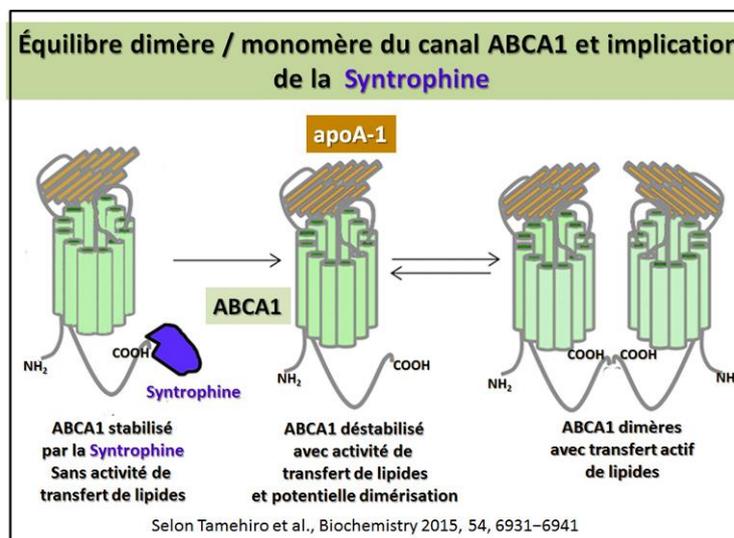
**Pour autant une autre étude** (Août 2011) donne des évidences sur la participation des Syntrophines dans le «**Signalosome**» (complexe protéine multifonctionnelle essentielle pour le développement et éventuellement participant à la régulation de la dégradation des protéines) en impliquant des récepteurs  $\alpha$ -(1D)-Adrénargique, régulateurs clés de la fonction du système cardio-vasculaire qui résident accroché dans la membrane plasmique de la cellule musculaire.

**Avancées depuis 2012**



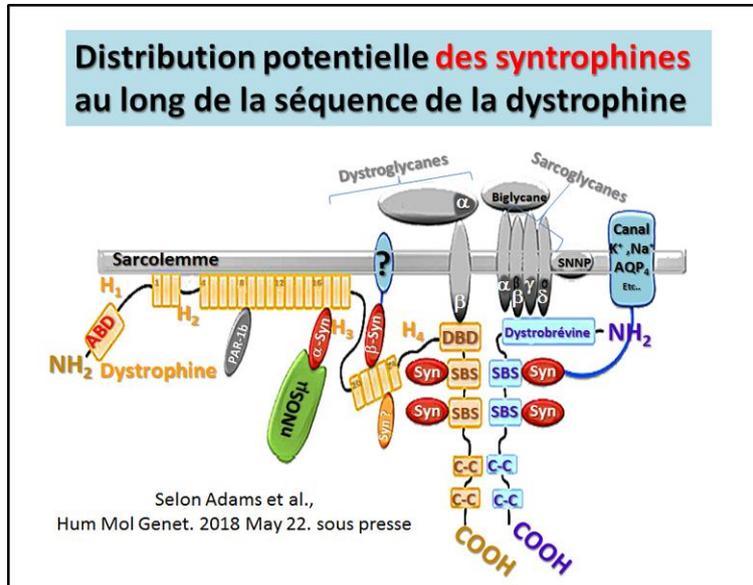
Toujours chez l'[animal modèle la Drosophile](#) c'est l'[utilisation de micro ARN](#) qui permet d'analyser spécifiquement l'**impact des Syntrophine au sein de divers processus** et en relation avec des fonctions bien définies. L'ensemble des détails est consultable dans l'article indiqué et un diagramme permet de résumer quels sont les types de MiR utilisé en relation avec une fonction spécifique comme cela est présenté ci-contre.

En 2013, il est alors acquis et bien indiqué **une particulière importance** des [Syntrophines dans les voies de signalisation](#) : relation avec le rôle du père Noël. De plus, il est maintenant établi que le [motif PDZ des Syntrophines](#) est susceptible de favoriser une **association avec la partie C-terminale du récepteur de l'Adiponectine** de type 1C (Adiponectin receptor 1 = [AdipoR1](#)).



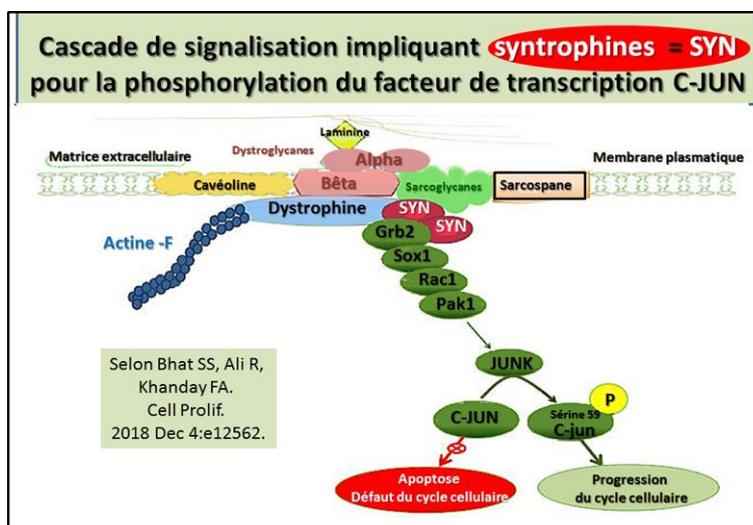
Cette étude menée au niveau des macrophages, utilise la méthode des mi-RNAs pour moduler l'expression de diverses formes de Syntrophines ce qui permet de proposer un nouveau modèle pour une [association entre la Syntrophine et protéine ABCA1](#), ((**ATP-binding cassette sub-family A member 1**)). Ce modèle de l'interaction entre la protéine [ABCA1](#) et la Syntrophine qui suppose une augmentation du pool de monomère stable d'ABCA1 est capable interaction directe avec l'apoA-I (= [Apolipoprotein A-I](#), participe au transport inverse du cholestérol), mais n'est pas actif pour un efflux lipidique. Par conséquent, lorsqu'il

est perturbé, bien que le niveau d'expression de la protéine ABCA1 totale soit réduit, l'équilibre est déplacé d'un **état monomérique vers un état dimérique** qui sera lui actif pour l'efflux des lipides, ainsi que l'activité d'efflux de la cellule globale reste inchangée. Un schéma récapitulatif permet de résumer ces divers types de situations comme cela est présenté ci-contre.



**En 2018**, Une nouvelle étude détermine que la syntrophine se lie directement à de multiples régions au long de la séquence de dystrophine et intervient en particulier en impliquant les zones répétitives R16-R17 pour une liaison avec nNOS . Un schéma général reprend l'ensemble de ces informations et démontre la multiplicité des zones d'interaction entre syntrophine et dystrophine comme cela est présenté ci-contre.

Ce travail indique que des **souris artificiellement dépourvues des syntrophines de types  $\alpha$ ,  $\beta 1$  et  $\beta 2$**  présentent une fonction musculaire diminuée et une expression réduite de la dystrophine aussi bien au niveau du muscle cardiaque et des muscles squelettiques.



**En 2018**, les syntrophines sont impliquées dans diverses pathologies telles que la maladie d'Alzheimer, la dystrophie musculaire, et le cancer. Leur rôle dans l'organisation et la modulation du cytosquelette les rend susceptibles d'être de parfaits candidats pour des études supplémentaires dans divers cancers et autres maux qui impliquent une modulation cytosquelettique. Le rôle des syntrophines dans l'organisation du cytosquelette et la modulation n'a pas encore été complètement compris et défini jusqu'à maintenant. Cette revue se concentre sur les syntrophines et souligne leur rôle dans l'organisation du cytosquelette, comme cela est présenté dans un premier schéma ou la différence entre les formes alpha/bêta montre une différence par rapport à la forme Gamma. De plus la modulation et la dynamique de la [syntrophine via son implication dans différents réseaux de signalisation cellulaire est maintenant mieux comprise](#) comme le montre un schéma récapitulatif sur la cascade de signalisation présenté ci-contre dont une altération va conduire à une apoptose. Cette illustration montre comment la phosphorylation du facteur de transcription c-Jun au niveau de son résidu Ser65 par la cascade de signalisation impliquant les syntrophines va conduire à une progression normale du cycle cellulaire. Ainsi **l'inhibition de** la phosphorylation peut conduire à un défaut au niveau du cycle cellulaire et se traduire par un phénomène d'apoptose.

Les mises à jours plus récentes sur les diverses isoformes de syntrophines figurent dans les fiches qui les concernent

## **En conclusion**

Pour suivre l'évolution des connaissances sur chaque membre de la famille **des Syntrophines** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) Chaque isoforme de **Syntrophine** avec son lot de références historiques.
- B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

**Protéine** :SYNTROPHIN, ALPHA-1; [SNTA1](#)

**Pathologies associées**:LONG QT SYNDROME 12; [LQT12](#)

**Protéine** :SYNTROPHIN, BETA-1; [SNTB1](#)

**Pathologies associées**:Pas de mutation décrite à ce jour (2016). \*voir chez [la souris mdx le rôle](#) de la **Syntrophine bêta1**

**Protéine** :SYNTROPHIN, BETA-2; [SNTB2](#)

**Pathologies associées**:Pas de mutation décrite à ce jour (2016). \*voir analyse au [niveau de la jonction cellule-cellule](#) de la **Syntrophine Bêta2**

**Protéine** :SYNTROPHIN, GAMMA-1; [SNTG1](#)

**Pathologies associées:** Pas de mutation décrite à ce jour (2016). \*voir Le [trafic cellulaire en rapport](#) avec la **Gamma1 Syntrophine**

**Protéine :** SYNTROPHIN, GAMMA-2; [SNTG2](#)

**Pathologies associées:** Pas de mutation décrite à ce jour (2016). voir [Une revue récente](#) sur les **Syntrophines**