

IPR3

Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 3

En 1981, avec cette analyse on va trouver des [informations sur les propriétés des réserves de calcium intracellulaire dans les neurones cérébelleux de rat en culture](#). Les neurones cérébelleux de Purkinje contiennent un ensemble remarquable de composants cellulaires potentiellement concernés par la régulation de la concentration de Ca^{2+} cytoplasmique libre, $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Il s'agit notamment de concentrations élevées de Ca^{2+} dans le cytoplasme. Il s'agit notamment de concentrations élevées de protéines liant le Ca^{2+} , de récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3R) et de récepteurs de la ryanodine (RyR). On pense que ces deux dernières molécules sont associées à des réserves intracellulaires de Ca^{2+} . Il a été examiné les propriétés de ces réserves dans des cultures de neurones cérébelleux de rat provenant d'embryons de rat de 16 jours. Dans ce système, environ la moitié des neurones ont pu être identifiés comme des cellules de type Purkinje, comme l'indique la coloration de la calbindine D-28k, protéine liant le Ca^{2+} , ainsi que de l'IP3R et du RyR. Dans la double coloration immunofluorescente, l'immunoréactivité de l'IP3R et du RyR était principalement colocalisée avec la coloration de la calbindine. Les cellules ont répondu au glutamate, au kainate et au quisqualate par de fortes augmentations du $[\text{Ca}^{2+}]_i$ somatique mais n'ont pas répondu directement au NMDA (10-50 μM). En outre, les neurones présentaient des conductances membranaires actives, un déclenchement répétitif de potentiels d'action et des schémas de déclenchement spontané similaires à ceux rapportés pour les neurones de Purkinje cérébelleux in vivo. Le déclenchement de potentiels d'action a produit des changements dans le $[\text{Ca}^{2+}]_i$ somatique qui étaient très faibles ou absents dans la plupart des cellules. Cependant, le blocage de la repolarisation des pointes avec du tétraéthylammonium (5 mM) a produit des élévations transitoires substantielles du $[\text{Ca}^{2+}]_i$ somatique, suggérant l'expression de certains canaux Ca^{2+} dans la membrane somatique. La caféine (10 mM) a libéré le Ca^{2+} des réserves intracellulaires dans environ la moitié des neurones cultivés. Cet effet pouvait être répété si les réserves étaient d'abord rechargées par une élévation du $[\text{Ca}^{2+}]_i$ induite par la dépolarisation. Les effets de la caféine ont été réduits par une application prolongée de ryanodine (10 μM). Nous avons également pu démontrer que les réserves de Ca^{2+} sensibles à la caféine pouvaient réguler les événements électrophysiologiques dans certaines cellules, en modifiant les modèles d'activité spontanée. De plus, en présence de caféine, les signaux $[\text{Ca}^{2+}]_i$ induits par un train de pointes évoquées étaient plus importants et accompagnés d'hyperpolarisations postérieures de longue durée. **La conclusion de ce travail est qu'en plus de fournir un pool de Ca^{2+} libérable, les réserves sensibles à la caféine influencent également les événements cellulaires par leur contribution au tamponnement du Ca^{2+} .**

Au cours de nombreuses recherches on v a défini plusieurs type de le récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate et dans le tableau suivant chez l'homme on a fait figurer ces divers types en tant que des entités différentes.

Tableau récapitulatif des différentes séquences des divers récepteurs de l' Inositol 1,4,5-trisphosphate			
Protéine	PM	Locus gène	Distribution
ITPR1	314kDa	3p25-p26	ubiquitaire
ITPR2	308kDa	12p11	Non-musculaire
ITPR3	304 kDa	6p21	Muscles

En 1982, cette analyse concerne [les récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate](#). [Localisation dans le tissu épithélial](#). À l'aide d'un antisérum polyclonal dirigé contre le récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3R) purifié à partir du cervelet de rat, nous avons examiné la distribution subcellulaire de l'IP3R dans les homogénats pancréatiques canins. Lorsque les ribosomes ont été extraits de la fraction RM par traitement à la puromycine/sel élevé, IP3R s'est équilibré à des densités de saccharose considérablement plus faibles. Ce changement de densité indique que l'IP3R qui était présent dans la fraction (haute densité) des microsomes rugueux (RM) est associé aux vésicules du réticulum endoplasmique (RER). En raison d'une quantité significative d'IP3R se fractionnant dans la fraction microsomale lisse (qui contient la membrane plasmique, parmi d'autres membranes " lisses ") et d'une quantité considérable d'IP3R présente dans le culot nucléaire qui est également enrichi en membrane plasmique, nous avons examiné la possibilité que l'IP3R puisse être présent dans la membrane plasmique. Un sous-fractionnement supplémentaire d'un culot brut de membrane plasmique provenant d'un foie de rat a révélé que l'IP3R s'enrichissait avec un marqueur de membrane plasmique, ce qui suggère fortement une association de l'IP3R avec la membrane plasmique. La question de savoir pourquoi le même récepteur se trouve dans plusieurs fractions membranaires biochimiquement et morphologiquement distinctes est discutée en termes de possibilité de sous-compartimentation du RER et de sous-types d'IP3R. **Le modèle de fractionnement de IP3R dans le pancréas est significativement différent de celui précédemment rapporté pour les protéines liant le calcium (Ca²⁺) et une Ca-ATPase intracellulaire, soulevant des questions quant aux liens entre ces dernières protéines et les pools de Ca²⁺ sensibles**

à **IP3**. Néanmoins, bien que les schémas de fractionnement soient différents, toutes ces protéines sont clairement associées au RER.

En 1992, un nouveau travail porte sur [les canaux calciques exprimés dans le muscle lisse vasculaire](#). Le calcium cytoplasmique joue également un rôle dans l'activation d'une foule de fonctions cellulaires, notamment la contraction du muscle lisse et la libération de facteurs de croissance. Les canaux calciques participent à la régulation de la concentration de calcium cytoplasmique dans le muscle lisse vasculaire. Deux grandes classes de canaux calciques sont exprimées dans les cellules du muscle lisse vasculaire : les canaux calciques voltage-dépendants sur le plasmalemme et les canaux de libération du calcium intracellulaire sur le réticulum endoplasmique. Le canal calcique voltage-dépendant est activé par la dépolarisation du plasmalemme. Ce canal calcique appartient à la super famille de gènes qui comprend les canaux potassiques et sodiques voltage-dépendants. Ces trois canaux cationiques partagent une topographie transmembranaire commune. Le principal canal intracellulaire de libération du calcium dans le muscle lisse vasculaire est le récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3R) sur le réticulum endoplasmique. **L'IP3R est activé par l'IP3, un second messenger généré au niveau du plasmalemme, qui intervient dans de nombreuses réponses cellulaires, dont la contraction du muscle lisse. Le récepteur de la ryanodine (RYR)/canal de libération du calcium du réticulum sarcoplasmique est également présent dans les cellules des muscles lisses.** Une illustration en figure n°1 de l'article en référence, indique la représentation schématique des voies de signalisation du calcium et des canaux calciques présents dans le muscle lisse aortique. Deux types majeurs de canaux calciques sont représentés dans une cellule de muscle lisse vasculaire. Sur la membrane plasmatique de la cellule marquée "canal calcique" est le récepteur de la dihydropyridine (DHPR), qui est homologue au canal calcique de type L ou lent du cœur. Sur le réticulum endoplasmique (RE) se trouvent deux formes de canaux de libération du calcium ; la forme prédominante est le récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3R).

En 1993, une revue fait alors [l'état des lieux sur l'expression des récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate dans les myocytes cardiaques](#). Le manque d'informations concernant l'expression et la structure d'un IP3R dans les myocytes cardiaques a entravé l'élucidation de la signification de la signalisation IP3 dans le cœur. Dans la présente étude, il a été utilisé l'hybridation in situ de l'ARNm de l'IP3R et l'immunocytochimie pour démontrer que, en plus du RYR, un IP3R est également exprimé dans les myocytes cardiaques de rat. L'immunoréactivité et la protection par ARNse ont montré que l'IP3R exprimé dans les myocytes cardiaques est structurellement similaire à l'IP3R du cerveau et du muscle lisse vasculaire. Dans les myocytes cardiaques, les niveaux de l'ARNm IP3R étaient environ 50 fois inférieurs à ceux de l'ARNm RYR cardiaque. **L'identification d'un IP3R dans les myocytes cardiaques fournit la base de futures études visant à élucider son rôle fonctionnel en tant que médiateur des influences pharmacologiques et hormonales sur le**

cœur, et en termes d'interaction possible avec le RYR pendant le couplage excitation-contraction dans le cœur.

En 1994, dans cette analyse on trouve que [le récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate est localisé sur des sous-régions spécialisées du réticulum endoplasmique du foie chez le rat](#). Le marquage immunofluorescent d'hépatocytes en culture avec des anticorps anti-InsP3R a indiqué que le récepteur est concentré dans la zone périnucléaire et dans certaines régions proches de la membrane plasmique. La fraction enrichie en InsP3R est également contaminée par des marqueurs du RE et par SERCA2b. Elle a été exposée à un milieu alcalin (pH 10,5) pour extraire l'actine endogène et les protéines associées à la membrane avant d'être sous-fractionnée par centrifugation à gradient de Percoll. Le traitement alcalin a permis de séparer partiellement les marqueurs du RE des marqueurs de la membrane plasmique. **L'InsP3R a été retrouvé dans la sous-fraction lourde, qui était également enrichie en marqueurs du RE et en SERCA2b et contenait de faibles niveaux de marqueurs de la membrane plasmique.** Ces données indiquent que l'InsP3R n'est ni localisé sur la membrane plasmique elle-même ni distribué de façon homogène sur la membrane du RE. Ceci soutient l'idée qu'une partie du récepteur est localisée sur une sous-région spécialisée du RE qui interagit avec la membrane plasmique.

La même année on découvre [des données sur la structure primaire, liaison au ligand et localisation du récepteur humain de type 3 de l'inositol 1,4,5-trisphosphate exprimé dans l'épithélium intestinal](#). La séquence complète du polypeptide InsP3R de type 3 (2 671 acides aminés) est décrite ici. L'analyse de la structure primaire indique un modèle de régions conservées et variables qui est caractéristique de la famille InsP3R. Une protéine de 250 kDa (SDS-PAGE) qui lie spécifiquement l'InsP3 est immunoprécipitée par des anticorps purifiés par affinité et élevés contre une protéine de fusion COOH-terminale. L'expression transitoire dans des cellules COS-7 d'un polypeptide comprenant les 750 acides aminés NH₂-terminaux établit que le domaine de liaison au ligand est localisé dans cette région. Les lysats de cellules COS-7 transfectées lient l'InsP3 avec une haute affinité (K_d = 151 nM) par rapport aux autres phosphates d'inositol (InsP3 >> Ins 1,3,4,5-P₄ > InsP₆ > Ins 1,4-P₂ >> Ins 1-P). La localisation immunocytochimique dans l'intestin révèle une expression dans les cellules épithéliales de la crypte et de la villosité, mais pas dans les cellules des couches de la lamina propria, de la sous-muqueuse ou de la musculuse. La distribution subcellulaire et l'apparence de la coloration sont cohérentes avec une localisation sur le réticulum endoplasmique, la concentration la plus élevée de coloration se produisant près de la bordure en brosse apicale des cellules de la villosité.

En 1995, une nouvelle étude rapporte que [le récepteur humain de type 1 de l'inositol 1,4,5-trisphosphate des lymphocytes T. Structure, localisation et phosphorylation de la tyrosine. Structure, localisation et phosphorylation de la tyrosine](#). Les récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3R) sont des canaux intracellulaires de libération du calcium impliqués dans diverses voies de signalisation. On pense que l'IP3R joue un rôle dans la mobilisation du calcium nécessaire à l'activation des lymphocytes T. L'IP3R est une structure tétramérique

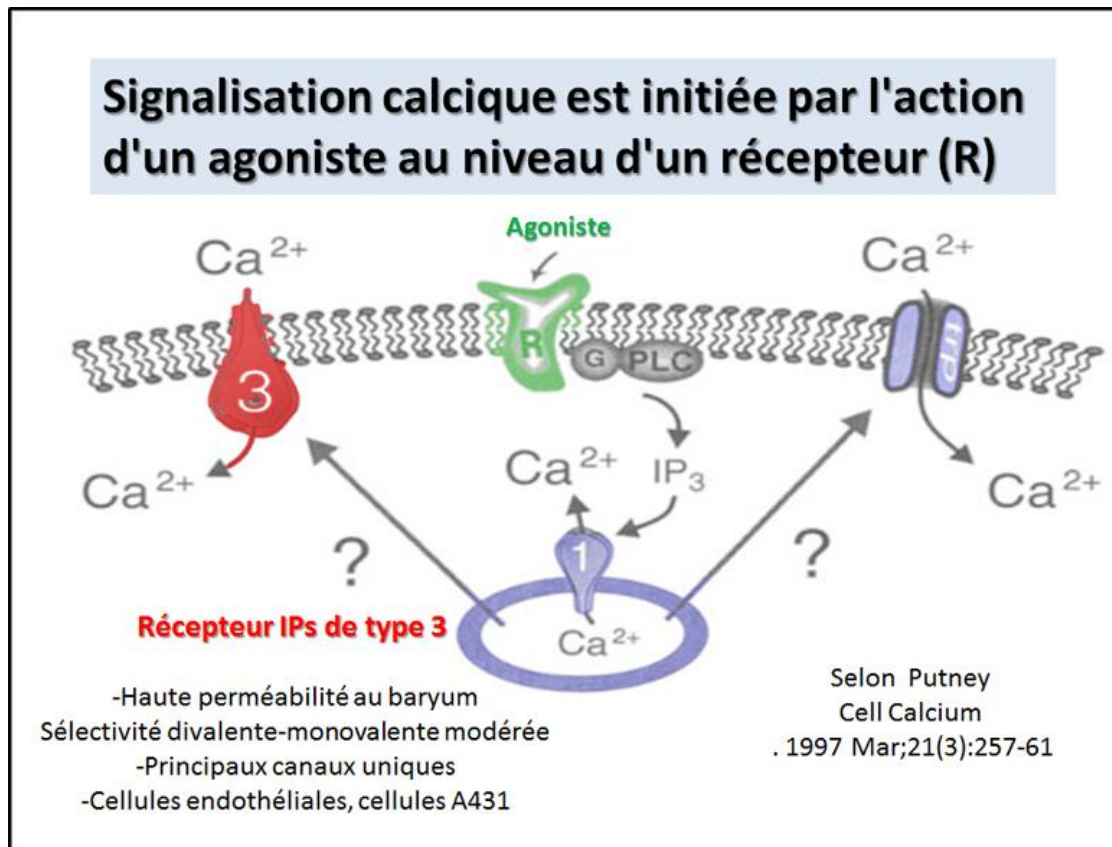
composée de quatre sous-unités d'environ 300 kDa codées par un ARNm d'environ 10 kilobases. Dans la présente étude, il est déterminé la structure de l'IP3R humain de type 1 exprimé dans les lymphocytes T (Jurkats). L'IP3R des cellules T humaines avait une masse moléculaire prédite de 308 kDa et était très similaire à la forme non-neuronale de l'IP3R de type 1 des rongeurs. Deux sites putatifs de phosphorylation de la tyrosine ont été identifiés, l'un près de l'extrémité amino et l'autre près du pore du canal putatif à l'extrémité carboxyle. **Pendant l'activation des cellules T, l'IP3R a été phosphorylé par la tyrosine. Un anticorps anti-IP3R spécifique au site a été utilisé pour localiser l'extrémité carboxyle de l'IP3R dans le cytoplasme des cellules T.**

Puis la présente étude indique [la formation d'un complexe hétérotétramérique de sous-unités du récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate](#). Il est ainsi constaté que les trois types de sous-unités IP3R étaient exprimés dans chaque lignée cellulaire examinée, mais que leurs niveaux d'expression variaient. Pour déterminer si les IP3Rs forment des hétérotétramères, nous avons employé des expériences d'immunoprécipitation en utilisant des cellules ovariennes de hamster chinois (cellules CHO-K1), dans lesquelles les trois types sont abondamment exprimés. Chaque anticorps spécifique à un type a immunoprécipité non seulement le type correspondant, mais aussi les deux autres types. Ce résultat suggère que des types distincts de sous-unités IP3R s'assemblent pour former des hétérotétramères dans les cellules CHO-K1. Il est également détecté des hétérotétramères dans le foie de rat, dans lequel les IP3R de type 1 et de type 2 sont exprimés en abondance. **Des études précédentes ont montré certaines différences fonctionnelles entre les types d'IP3R, suggérant la possibilité que diverses compositions de sous-unités présentent des propriétés de canal distinctes.** La diversité des canaux IP3R peut encore être accrue par le co-assemblage de différentes sous-unités IP3R pour former des homo- ou hétéro-tétramères.

Dans ce travail on trouve [le clonage moléculaire d'un ADNc pour le récepteur humain de l'inositol 1,4,5-trisphosphate de type 1, et identification d'une troisième variante épissée alternativement](#). Le récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3R) est un canal calcique intracellulaire impliqué dans le couplage des récepteurs de la membrane cellulaire aux voies de transduction du signal calcique dans la cellule. Nous avons cloné un ADNc pour le récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate de type 1 humain. La séquence contient le site d'épissage S2 qui semble être la région la plus divergente entre le rat et l'homme. Il est rapporté maintenant une région supplémentaire alternativement épissée dans le domaine de couplage, qui est longue de 9 acides aminés, que nous appelons S3. Des formes alternativement épissées sont trouvées chez l'homme et le rat. **L'analyse PCR du cerveau et des tissus périphériques de l'homme et du rat montre les deux transcrits du récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate de type 1 dans tous les tissus.** La forme longue prédomine dans la plupart des régions du cerveau (à l'exception du cervelet) tandis que la forme courte prédomine dans les tissus périphériques. La séquence de la forme longue chez l'homme semble créer un site de phosphorylation consensus supplémentaire de la protéine kinase C.

En 1996, cette [étude porte sur les récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate et signalisation du calcium](#). De nombreuses réponses cellulaires aux stimuli extracellulaires sont médiées par le second messager inositol 1,4,5-trisphosphate (InsP3). L'InsP3 libère le Ca²⁺ des réserves intracellulaires en se liant à un récepteur InsP3 (InSP3R), qui est un canal de libération du

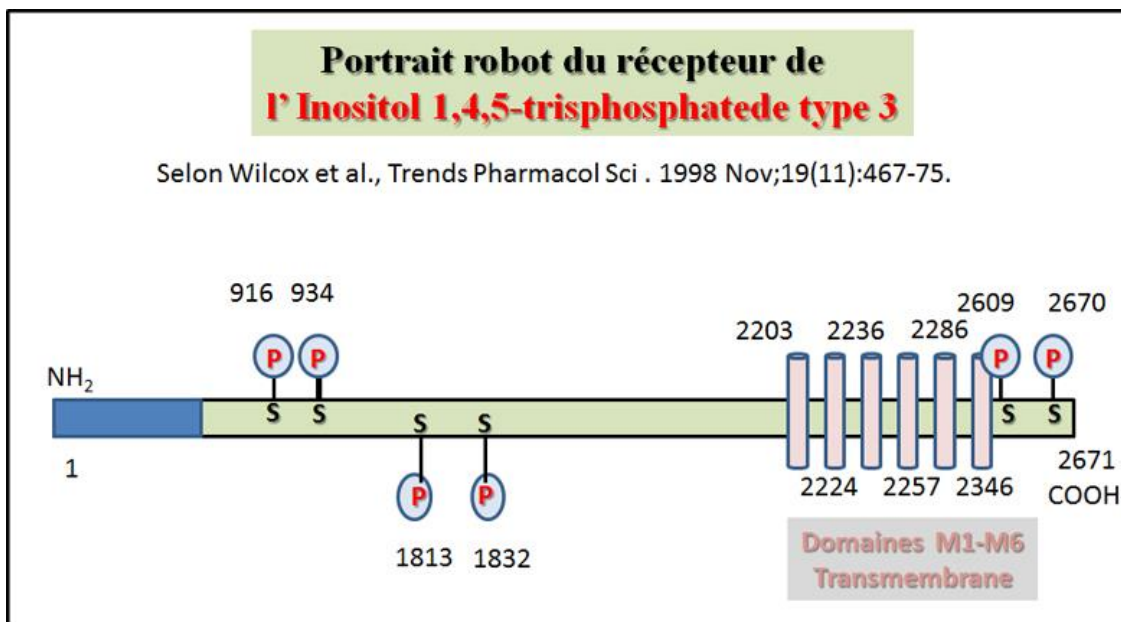
Ca²⁺ activé par l'InsP₃. L'augmentation de la concentration cytoplasmique de Ca²⁺ qui en résulte module diverses fonctions cellulaires, telles que l'expression génétique, le métabolisme, la prolifération, la sécrétion et l'excitation neuronale. Dans ces cascades de signalisation, l'InsP₃R fonctionne comme un convertisseur de signal de l'InsP₃ au Ca²⁺. Il est présenté ici l'ensemble actuellement connu des propriétés structurelles et fonctionnelles ainsi que la localisation de l'InsP₃R, une molécule clé dans la voie de signalisation du Ca²⁺.



En 1997, cette étude concerne [le récepteur de type 3 de l'inositol 1,4,5-trisphosphate et entrée capacitive du calcium](#). Des recherches et des revues récentes se sont concentrées sur les homologues du mutant de la drosophile, trp, comme candidats pour les canaux qui soutiennent ce phénomène. Cependant, il existe des preuves récentes que le récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate {(1,4,5)IP₃} de type 3 peut également fonctionner comme un canal d'entrée capacitif du calcium, en particulier : (i) dans certains types de cellules, les propriétés des courants et des canaux activés par la déplétion des réserves de Ca²⁺ ressemblent à celles d'un récepteur du (1,4,5)IP₃ ;(ii) dans ces mêmes types de cellules, le (1,4,5)IP₃ active directement des canaux dans la membrane plasmique (y compris, dans une étude, les mêmes canaux activés par la déplétion des réserves de Ca²⁺) ; et (iii) l'expression du récepteur de type 3 dans les ovocytes de *Xenopus* a entraîné l'association de ce récepteur avec la membrane plasmique et la facilitation de l'entrée du Ca²⁺ à travers la membrane plasmique. **Le récepteur de type 3 peut représenter un type de canal d'entrée capacitif du calcium exprimé dans certains types de cellules et, dans d'autres types de cellules, des canaux ayant des propriétés nettement différentes (c'est-à-dire trp) peuvent remplir cette**

fonction. De plus, comme il y a peu, voire aucune, homologie entre les familles de protéines IP3 et trp, cela pourrait représenter un exemple d'évolution convergente de la fonction. Un schéma issu de l'article en référence présente dans de nombreux types de cellules, la signalisation calcique est initiée par l'action d'un agoniste au niveau d'un récepteur (R) qui, par l'intermédiaire d'une protéine G (G) active une polyphosphoinositide phospholipase C (PLC). Le (1,4,5)IP libéré qui en résulte (IP₃) se lie à un récepteur (type 1, ou hétérotétramère de type 1 et d'autres types de récepteurs) pour signaler la libération de Ca²⁺ des réserves intracellulaires de Ca²⁺. (voir plus de détails dans l'article original).

En 1998, dans cette étude il est présenté de [nouveaux développements dans la pharmacologie moléculaire du récepteur du myo-inositol 1,4,5-trisphosphate](#). L'activation de la phospholipase C par les récepteurs pour générer l'inositol 1,4,5-trisphosphate [Ins(1,4,5)P₃] est une voie de signalisation omniprésente dans les systèmes mammifères. Une famille de trois monomères du sous-type de récepteur IP₃ forme des tétramères fonctionnels, qui agissent comme effecteurs de l'Ins(1,4,5)P₃, fournissant un canal à porte ligand qui permet aux ions Ca²⁺ de se déplacer entre les compartiments cellulaires. Comme les récepteurs IP₃ sont situés principalement, mais pas exclusivement, dans la membrane réticulaire endoplasmique, l'Ins(1,4,5)P₃ est considéré comme un second messager qui mobilise le Ca²⁺ des réserves intracellulaires. Il a été démontré que la mobilisation des réserves de Ca²⁺ par l'Ins(1,4,5)P₃ contribue à une variété de phénomènes physiologiques et pathophysiologiques, et le récepteur IP₃ représente donc une nouvelle cible pharmacologique potentielle. **Dans cet article, Rob Wilcox et ses collègues passent en revue les développements récents dans la pharmacologie du récepteur IP₃, en mettant l'accent sur la reconnaissance moléculaire du ligand par ce complexe récepteur-canal. Le potentiel de conception d'agonistes et d'antagonistes non basés sur le phosphate d'inositol est également discuté.**



En effet à partir de cette année-là on possède une meilleure connaissance du portrait-robot de cette protéine en particulier pour la forme IPR3 comme le montre le schéma ci-contre. Ici sont présentées les principales caractéristiques de régulation **des protéines réceptrices du D - myo-inositol 1,4,5-trisphosphate protéines réceptrices et en particulier IPR3**. Variations de la structure des récepteurs IP3 selon les espèces (AA, acide aminé). On trouve les sites de consensus pour la phosphorylation (P) par la protéine kinase dépendante de l'AMPc (PKA) et/ou la protéine kinase dépendante du GMPc. protéine kinase dépendante de l'AMPc (PKA) et/ou la protéine kinase dépendante du GMPc (PKG), et les sites de liaison pour l'ATP, le Ca²⁺ et la Ca²⁺-calmoduline (CaM) sont indiqués ; les sites putatifs pour la liaison covalente des modifications/régulateurs sont distingués par l'utilisation de texte rouge 1,8-10. Sept autres domaines putatifs de liaison au Ca²⁺ identifiés dans l'IP3 R1 de la souris ont été omis pour plus de clarté. Les positions des six domaines transmembranaires putatifs de chaque récepteur sont indiquées M1-M6.

En 1999, dans cette revue [il est question de l'expression comparée des récepteurs de l'inositol trisphosphate](#). Les résultats soulignent la similarité considérable de la séquence entre chacun des sous-types de récepteurs IP3 et montrent que **les similarités sont particulièrement marquées dans le domaine de liaison IP3 N-terminal et la région du canal C-terminal**.

La même année il est présenté un travail sur [des souris knock-out du récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate de type 1 : leurs phénotypes et leur signification en neuroscience et en pratique clinique](#). Le récepteur IP3 de "type 1" (IP3R1) est concentré principalement dans les cellules de Purkinje du cervelet et est également largement présent dans d'autres tissus neuronaux et périphériques, mais nombre de ses rôles physiologiques dans ces cellules ne sont toujours pas clairs. Il a été précédemment possible d'obtenir des souris avec une perturbation de ce gène IP3R1, chez lesquelles la libération de calcium induite par l'IP3 cérébral était presque complètement abolie. Elles sont rarement nées vivantes, **ce qui indique que IP3R1 a certaines fonctions pendant le développement embryonnaire**. Les animaux présentaient des symptômes neurologiques graves, ataxie et épilepsie, et il a été démontré qu'ils étaient déficients dans la dépression à long terme du cervelet. Ils nous donnent des indices prometteurs concernant les rôles physiologiques de la libération de calcium à partir des réserves internes et servent de modèle pour les états pathologiques humains pertinents.

En 2000, on va trouver dans cet article [les bases moléculaires de la dynamique spatio-temporelle dans la signalisation du Ca²⁺ médiée par l'inositol 1,4,5-trisphosphate](#). La signalisation Ca²⁺ médiée par l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3) régule de nombreuses fonctions cellulaires importantes, et la dynamique spatio-temporelle de la signalisation Ca²⁺ est un facteur crucial pour sa polyvalence. Les mécanismes moléculaires qui contrôlent la signalisation du Ca²⁺ sont actuellement étudiés, et je décris ici les sous-types de récepteurs IP3 qui ont des propriétés fonctionnelles distinctes et contribuent à la diversité des modèles de signalisation du Ca²⁺. Il y est également abordé des données sur la dynamique spatio-temporelle de la concentration intracellulaire d'IP3, en décrivant les avancées méthodologiques récentes dans le suivi de la concentration intracellulaire d'IP3. **Ces résultats soulignent l'importance potentielle de l'information spatio-temporelle de toute molécule de signalisation.**

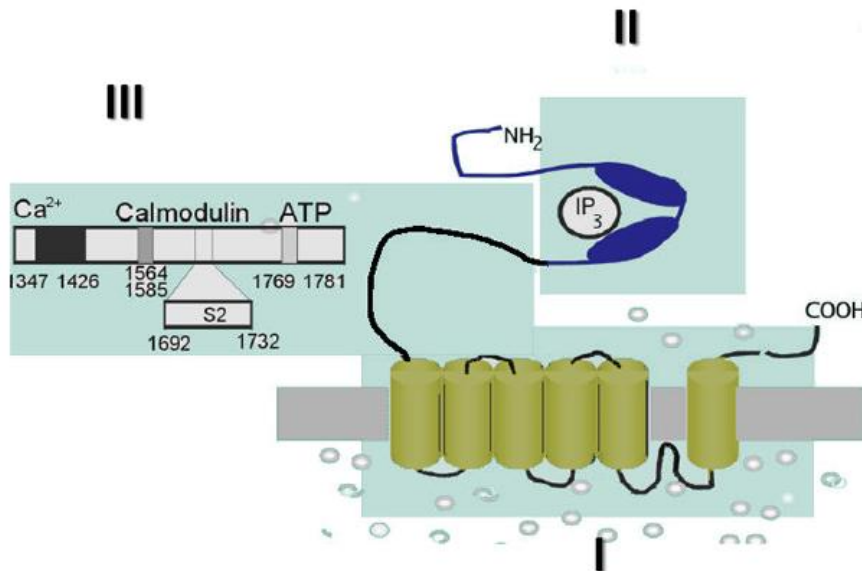
Il existe selon ce travail une [régulation des récepteurs de inositol 1,4,5-trisphosphate par le facteur de croissance transformant bêta](#) : implications pour le dysfonctionnement vasculaire dans le diabète. Il est ainsi postulé que cette action du TGF-beta pouvait être causée par la régulation du canal calcique intracellulaire clé, le récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3R). Les cellules mésangiales et les cellules musculaires lisses contiennent principalement les isoformes IP3R de type I et III. L'exposition à court terme des cellules mésangiales au TGF-beta (15-60 min) entraîne la phosphorylation de l'IP3R de type I sur des résidus sérine spécifiques. L'exposition à long terme des cellules mésangiales au TGF-beta (24 heures) entraîne une régulation négative des niveaux de protéines des IP3Rs de type I et III, évaluée par Western blot et analyse confocale. La perméabilisation des cellules et l'exposition à l'IP3 entraînent une diminution de la mobilisation du calcium si les cellules sont prétraitées par le TGF-beta. À titre de corrélation in vivo, nous avons constaté que les rats et les souris diabétiques induits par la streptozotocine présentent une expression réduite des IP3R de type I rénaux. Par immunomarquage, nous avons trouvé une réduction de l'IP3R de type I dans les cellules glomérulaires et les cellules musculaires lisses artériolaires du rein de rat diabétique. **Le traitement des souris diabétiques avec un anticorps neutralisant anti-TGF-beta prévient complètement l'hypertrophie glomérulaire diabétique.** Il est alors dressé la conclusion suivante que le dysfonctionnement vasculaire du diabète conduisant à l'hypertrophie glomérulaire est médié, en partie, par la régulation des IP3Rs induite par le TGF-beta.

En 2003, on investit [alors dans la pharmacologie des récepteurs de l'inositol trisphosphate](#). Cette revue se concentre sur la modulation pharmacologique des différents sous-domaines fonctionnellement importants de l'IP(3)R, y compris le domaine de liaison à l'IP(3), les sites de liaison à la calmoduline, les sites de liaison aux nucléotides d'adénine et les sites d'interaction pour les protéines de liaison au FK506 et autres régulateurs. Il y est mis en particulier l'accent sur les outils pharmacologiques qui interfèrent avec **ces domaines et la discussion porte sur leur spécificité relative pour l'IP(3)R**, indiquant ainsi leur utilité potentielle pour démêler la régulation fonctionnelle complexe de l'IP(3)R.

Puis dans cette analyse c'est [la régulation transcriptionnelle et modulation par la phosphorylation du récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate qui sont abordées](#). Les récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3R) sont des canaux calciques membranaires intracellulaires essentiels à la libération du calcium des réserves intracellulaires. Ils forment des voies de libération du Ca²⁺ qui amplifient les signaux transmis par les récepteurs de la membrane plasmique et servent ainsi de médiateurs à un large éventail d'événements de transduction de signaux régulés par le calcium, depuis le contrôle de l'expression génétique jusqu'à la mort cellulaire, en passant par la régulation de la prolifération cellulaire et d'autres fonctions. Les propriétés moléculaires, l'expression et la régulation des IP3R ont été récemment passées en revue par d'autres personnes et ces aspects ne seront donc que brièvement mentionnés dans cet article. Cette mini-revue se concentrera sur la régulation transcriptionnelle des IP3Rs et leur modulation par la phosphorylation.

Structure du récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate qui contient trois régions fonctionnellement distinctes

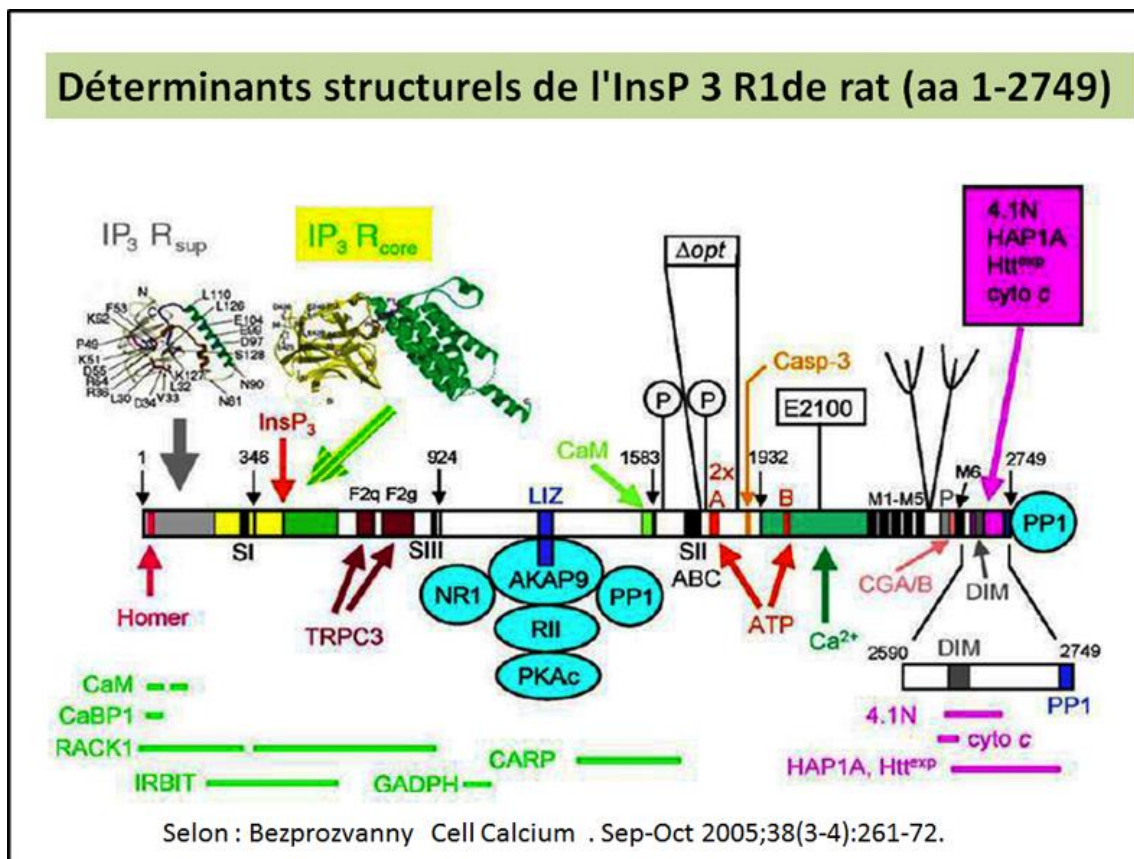
Selon Krizanova et al., Gen Physiol Biophys . 2003 Sep;22(3):295-311.



Le schéma présenté ci-contre montre la structure du récepteur IP₃. IP₃R contient trois régions fonctionnellement distinctes : (I), domaine du pore du canal ionique transmembranaire à l'extrémité C-terminale ; (II), domaine de liaison à l'IP₃ dans la région N-terminale ; et (III), domaine modulateur entre les deux. Le domaine modulateur contient des sites de liaison pour le calcium, l'ATP et la calmoduline, mais aussi une région S2 alternativement épissée.

En 2004, dans cet article il est mieux défini le rôle des récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate dans la régulation de la sécrétion biliaire dans la santé et la maladie. La signalisation du Ca²⁺ via le récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (InsP₃R) est un mécanisme omniprésent de régulation de la fonction cellulaire, mais on sait très peu de choses sur le rôle de l'InsP₃R dans des états pathologiques spécifiques. Des lignes de preuves convergentes suggèrent que le foie peut fournir un modèle pour le rôle de l'InsP₃R dans la santé et la maladie. La signalisation du Ca²⁺ est entièrement médiée par l'InsP₃R dans les hépatocytes et les cholangiocytes, les deux types d'épithéliums du foie. L'examen ici consiste à mieux définir le rôle des isoformes spécifiques de l'InsP₃R et les effets physiologiques des signaux Ca²⁺ médiés par l'InsP₃R dans ces deux types d'épithéliums. En outre, il est précisément présenté les diverses preuves de la perte de l'InsP₃R dans les cholangiocytes dans les formes cholestatiques de la maladie du foie, et la discussion porte sur ce phénomène comme une voie commune finale possible pour la cholestase.

L'analyse présentée ici porte sur [les récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate \(IP\(3\)\) dans le cœur par rapport à d'autres tissus sont modulés différemment par le stress](#). Les récepteurs IP(3) sont des canaux calciques intracellulaires, libérant le calcium du réticulum sarcoplasmique. Dans le cœur, on a trouvé des récepteurs IP(3) de type 1 et 2. Ces récepteurs prédominent dans les oreillettes, bien qu'ils soient également présents dans les ventricules, comme l'ont déterminé la PCR en temps réel et l'analyse Western blot. On a constaté que le stress d'immobilisation unique augmentait les niveaux d'ARNm et/ou de protéines des récepteurs IP(3) de types 1 et 2 dans les oreillettes cardiaques. Cependant, dans les ganglions stellaires, qui innervent le cœur, aucune modification de l'ARNm des récepteurs IP(3) de type 1 n'a été observée après un stress lié à une seule immobilisation. Dans la médullosurrénale, une diminution modérée des niveaux d'ARNm et de protéines des récepteurs IP(3) a été observée après une exposition à une seule immobilisation. Après une immobilisation répétée, les niveaux d'ARNm et de protéines des récepteurs IP(3) de types 1 et 2 ont diminué de manière significative dans tous les tissus testés. **Ces résultats indiquent un traitement différent du stress unique dans les différents tissus, tandis que le stress répété entraîne une diminution rapide et significative des récepteurs IP(3).**



En 2005, cette [nouvelle revue porte sur les récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate](#). Les récepteurs de l'inositol (1,4,5)-trisphosphate (InsP3R) sont des canaux de libération du calcium (Ca²⁺) intracellulaire qui jouent un rôle clé dans la signalisation du Ca²⁺ dans les cellules. Trois isoformes InsP3R - InsP3R type 1 (InsP3R1), InsP3R type 2 (InsP3R2) et InsP3R type 3 (InsP3R3) - sont exprimées chez les mammifères. Une seule isoforme d'InsP3R est exprimée chez *Drosophila melanogaster* (DmInsP3R) et *Caenorhabditis elegans*

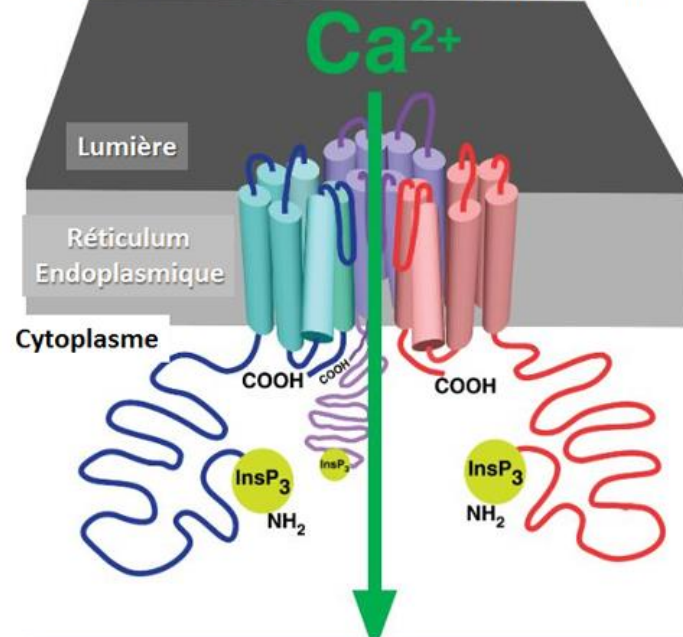
(CeInsP3R). Les progrès réalisés au cours de la dernière décennie pour comprendre la fonction et les propriétés de l'InsP3R sont brièvement passés en revue dans ce chapitre. L'accent est mis sur les études qui ont révélé les déterminants structuraux responsables de la reconnaissance du ligand par l'InsP3R, de la perméabilité ionique de l'InsP3R, de la modulation de l'InsP3R par le Ca^{2+} cytosolique, l'ATP et la phosphorylation PKA, ainsi que sur les partenaires de liaison de l'InsP3R récemment identifiés. **L'accent est mis sur l'InsP3R1, mais les informations récentes sur les propriétés des autres isoformes de l'InsP3R sont également abordées.** Un schéma didactique est présenté dans l'article en référence et **indique les déterminants structuraux de l'InsP 3 R1. L'InsP 3 R1 de rat (aa 1-2749)** qui peuvent être divisé en cinq fragments résultant d'une protéolyse limitée à la trypsine

Par ailleurs on trouve aussi [des informations sur les divers modèles proposés à cette date pour les récepteurs de l'inositol trisphosphate](#). Les récepteurs de l'inositol (1,4,5)-trisphosphate (IPR) jouent un rôle crucial dans la dynamique du calcium dans un large éventail de types de cellules, et sont souvent un élément central dans les modèles quantitatifs d'oscillations et d'ondes calciques. Il est passé en revue les modèles mathématiques déterministes et stochastiques de l'IPR, des plus anciens des années 1970 et 1980 aux plus récents. **Les effets de la stochasticité de la DPI sur la dynamique du Ca^{2+} sont brièvement discutés.**

En 2006, selon cet article [le récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate \(IP3R\) et ses régulateurs participent à un travail d'équipe parfois bon, parfois mauvais](#). Des interactions spécifiques entre ces protéines modulatrices et l'IP(3)R ont été décrites, ce qui montre clairement que la modulation contrôlée de l'IP(3)R par ses partenaires de liaison est nécessaire à la régulation physiologique des cellules. Le couplage fonctionnel de ces modulateurs avec l'IP(3)R peut contrôler l'apoptose, le pH intracellulaire, l'initiation et la régulation de la signalisation neuronale du Ca^{2+} , l'exocytose et l'expression génétique. La pertinence physiopathologique de la modulation de l'IP(3)R est apparente lorsque l'interaction fonctionnelle de ces protéines est renforcée ou supprimée par mutation ou surexpression. La dérégulation subséquente de l'IP(3)R entraîne des modifications pathologiques de la signalisation du Ca^{2+} , de l'initiation du signal, de l'amplitude et de la fréquence des signaux de Ca^{2+} et de la durée de l'élévation du Ca^{2+} . **Les conséquences de cette dérégulation incluent une croissance anormale et l'apoptose.** La régulation complexe de la signalisation du Ca^{2+} est nécessaire pour que la cellule vive et fonctionne, et cette tâche difficile ne peut être accomplie que lorsque l'IP(3)R fait équipe et agit correctement avec ses nombreux partenaires de liaison.

Canal de libération du Ca²⁺ de l'InsP₃R.

Selon Foskett, Physiol Rev . 2007 Apr;87(2):593-658.

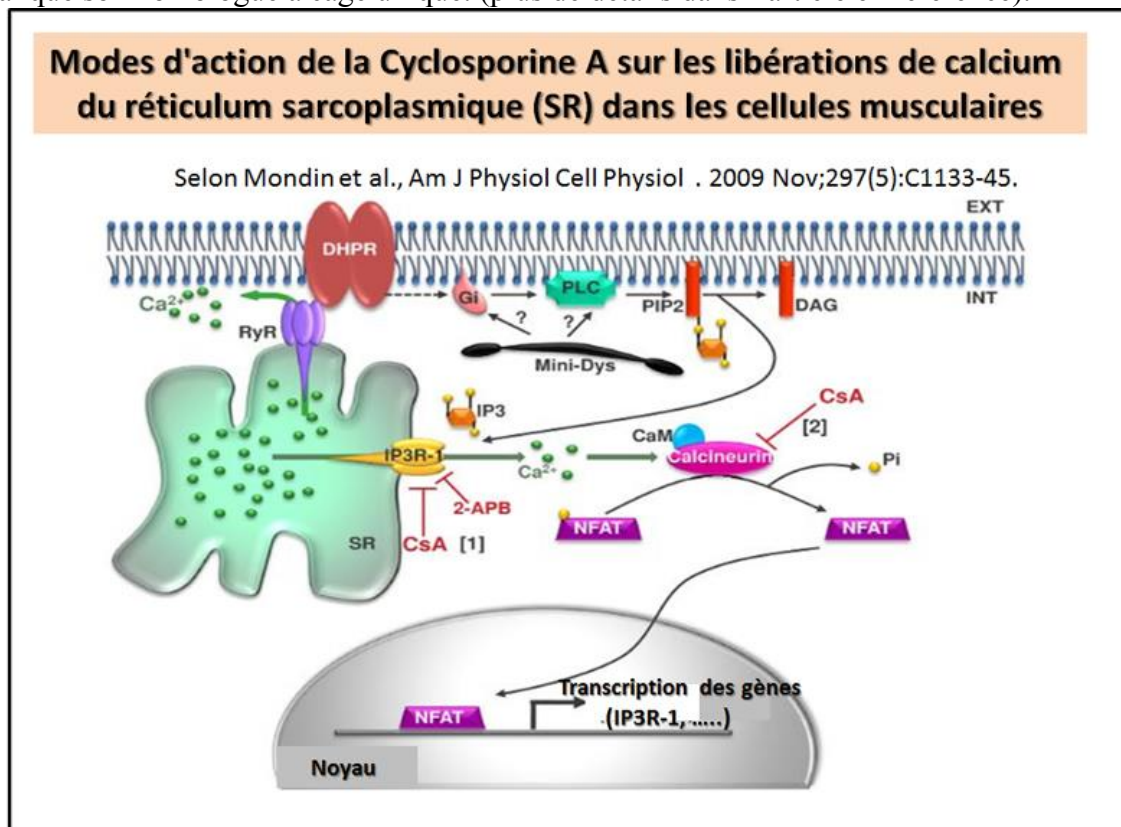


En 2007, avec cette analyse on trouve [des informations nouvelles pour les canaux de libération du Ca²⁺ des récepteurs de l'inositol trisphosphate](#). Les récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (InsP₃) (InsP₃Rs) sont une famille de canaux de libération du Ca²⁺ localisés principalement dans le réticulum endoplasmique de tous les types de cellules. Ils ont pour fonction de libérer du Ca²⁺ dans le cytoplasme en réponse à l'InsP₃ produit par divers stimuli, générant des signaux Ca²⁺ locaux et globaux complexes qui régulent de nombreux processus physiologiques cellulaires allant de la transcription des gènes à la sécrétion en passant par l'apprentissage et la mémoire. L'InsP₃R est un canal cationique sélectif du calcium dont le déclenchement est régulé non seulement par l'InsP₃, mais aussi par d'autres ligands, en particulier le Ca²⁺ cytoplasmique. Au cours de la dernière décennie, des études quantitatives détaillées de la fonction du canal InsP₃R et de sa régulation par les ligands et les protéines d'interaction ont fourni de nouvelles informations sur la richesse remarquable de la régulation du canal et sur les aspects structurels qui sous-tendent la transduction du signal et la perméation. **Le focus est présenté ici sur ces développements et passons en revue et synthétisons la littérature concernant la structure et les propriétés du canal unique de l'InsP₃R.** Un schéma présent dans l'article en référence présente le canal de libération du Ca²⁺ de l'InsP₃R. Cette caricature représentant trois des quatre molécules InsP₃R (de couleurs différentes) dans une structure de canal tétramérique unique. Une partie de la boucle luminale reliant les hélices transmembranaires 5 et 6 de chaque monomère plonge dans l'axe de symétrie quadruple, créant la voie de perméation pour l'efflux de Ca²⁺ depuis la lumière du réticulum endoplasmique.

De nouvelles données figurent [dans cet article sur le récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate, signalisation calcique et maladie de Huntington \(HD\)](#). Le lien entre l'expansion du polyQ dans Htt(exp) et la neurodégénérescence des neurones striataux épineux moyens (MSN) reste insaisissable. Les auteurs de ce laboratoire ont découverts que la protéine

mutante Htt(exp) se lie spécifiquement à la région carboxy-terminale du récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate de type 1 (InsP3R1), un canal intracellulaire de libération du Ca²⁺. De plus, il a été constaté que l'association de Htt(exp) avec InsP3R1 entraîne une sensibilisation de InsP3R1 à l'activation par InsP3 dans des bicouches lipidiques planaires et dans le MSN primaire. Il a également été démontré que le mutant Htt(exp) active les récepteurs NMDA contenant du Ca²⁺-perméable NR2B. Tous ces résultats suggèrent qu'un dérèglement de la signalisation neuronale du Ca²⁺ pourrait jouer un rôle important dans la pathogenèse de la MH. À l'appui de cette idée, il a été démontré un lien entre la signalisation anormale du Ca²⁺ et l'apoptose des MSN cultivés à partir du modèle de souris YAC128 HD (maladie de Huntington). **Ces résultats indiquent que l'InsP3R et d'autres protéines de signalisation du Ca²⁺ devraient être considérées comme des cibles thérapeutiques potentielles pour le traitement de la HD (maladie de Huntington).**

En 2008, ce travail concerne [la cinétique du calcium et les propriétés du récepteur de l'inositol trisphosphate façonnent la fenêtre temporelle asymétrique de la détection des coïncidences](#). Les caractéristiques du récepteur IP 3 qui déterminent la fenêtre temporelle de la détection des coïncidences ne sont pas entièrement comprises. Pour répondre à cette question, les chercheurs ont exploré les propriétés de détection des coïncidences du récepteur IP 3 dans les cellules de Purkinje en photolysant un IP 3 à double cage, qui est moins antagoniste pour le récepteur IP 3 et offre une meilleure résolution spatiale de désengagement focal que son homologue à cage unique. (plus de détails dans l'article en référence).

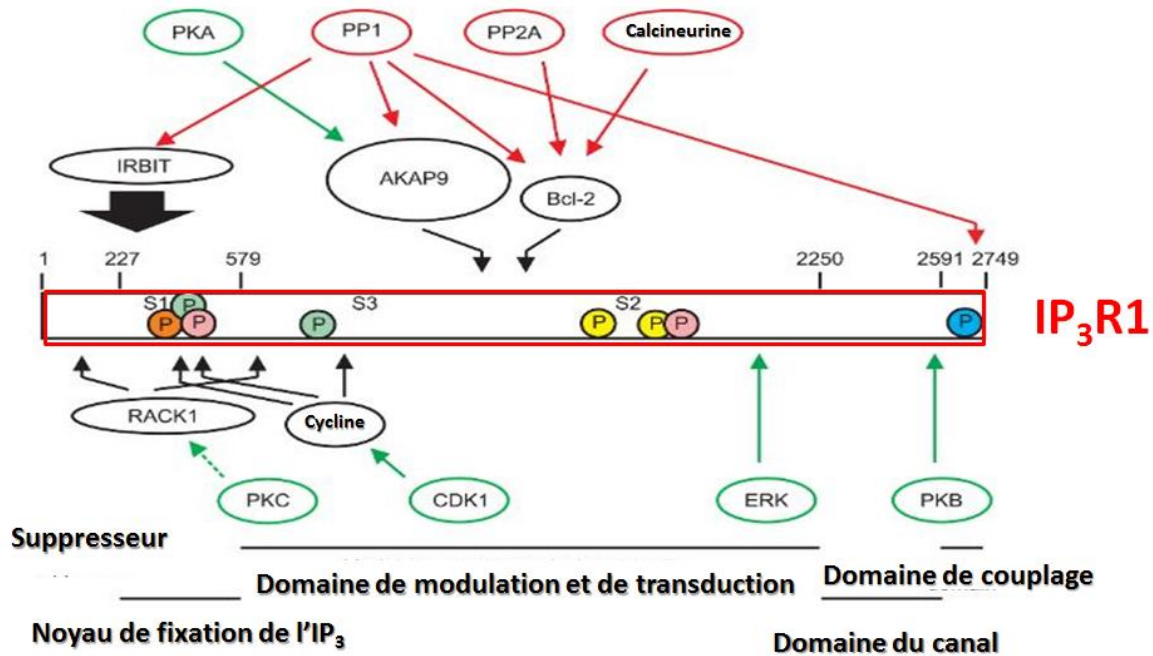


En 2009, l'article présenté relate [la modulation négative de l'expression du récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate de type 1 ce qui prévient la mort des cellules musculaires déficientes en dystrophine](#). L'expression forcée de la mini-dystrophine dans ces cellules a contribué, pendant la stimulation et au repos, à la récupération d'une homéostasie calcique

contrôlée. Dans le présent travail, nous démontrons que l'exposition à la cyclosporine A (CsA) présente un double effet modulateur sur la signalisation calcique dans les cellules déficientes en dystrophine. Une incubation de courte durée a induit une diminution de la libération de calcium dépendant de l'IP3, conduisant à des schémas de libération similaires à ceux observés dans les myotubes exprimant la mini-dystrophine, tandis qu'une incubation de longue durée a réduit l'expression des niveaux d'ARN du type I des récepteurs IP3 (IP3R-1). De plus, le knockdown de IP3R-1 et le blocage par le borate de 2-aminoéthoxydiphényle ou la CsA ont amélioré la survie des myotubes déficients en dystrophine, démontrant la dépendance de la mort cellulaire à la signalisation calcique dépendante de IP3 ainsi que l'effet protecteur de la CsA. L'inhibition de la voie IP3 pourrait être une approche très intéressante pour réduire la mort cellulaire naturelle des cellules déficientes en dystrophine au cours du développement. Le schéma présenté ci-contre est un modèle des **modes d'action de la CsA sur les libérations de calcium du réticulum sarcoplasmique (SR) dans les cellules musculaires** et son rôle modulateur dans les cellules déficientes en dystrophine (Dys). La CsA pourrait interagir directement avec les récepteurs IP3 et moduler la libération de Ca² dépendante des IP3R ([1] : effet à court terme). De plus, la CsA peut inhiber l'activité phosphatase de la calcineurine ([2] : effet à long terme) et par conséquent diminuer la transcription des gènes (IP3R-1) dépendant de la translocation du NFAT. Ces deux modes d'action pourraient contribuer à une diminution de la libération de calcium dépendant de l'IP3 dans le cytoplasme. Une telle modulation de la voie IP3 pourrait jouer un rôle crucial dans les cellules déficientes en dystrophine qui présentent une suractivité de cette voie, car la CsA réduit significativement la mort cellulaire naturelle qui dépend de la surcharge en calcium. (Abréviations dans l'illustration : CaM, calmoduline ; CsA, cyclosporine A ; DAG, diacylglycérol ; DHPR, récepteur de la dihydropyridine ; Gi, protéine Gi ; Mini-Dys, mini-dystrophine ; NFAT, facteur nucléaire des cellules T activées ; Pi, phosphate inorganique ; PIP2, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate ; PLC, phospholipase C ; RyR, récepteur de la ryanodine).

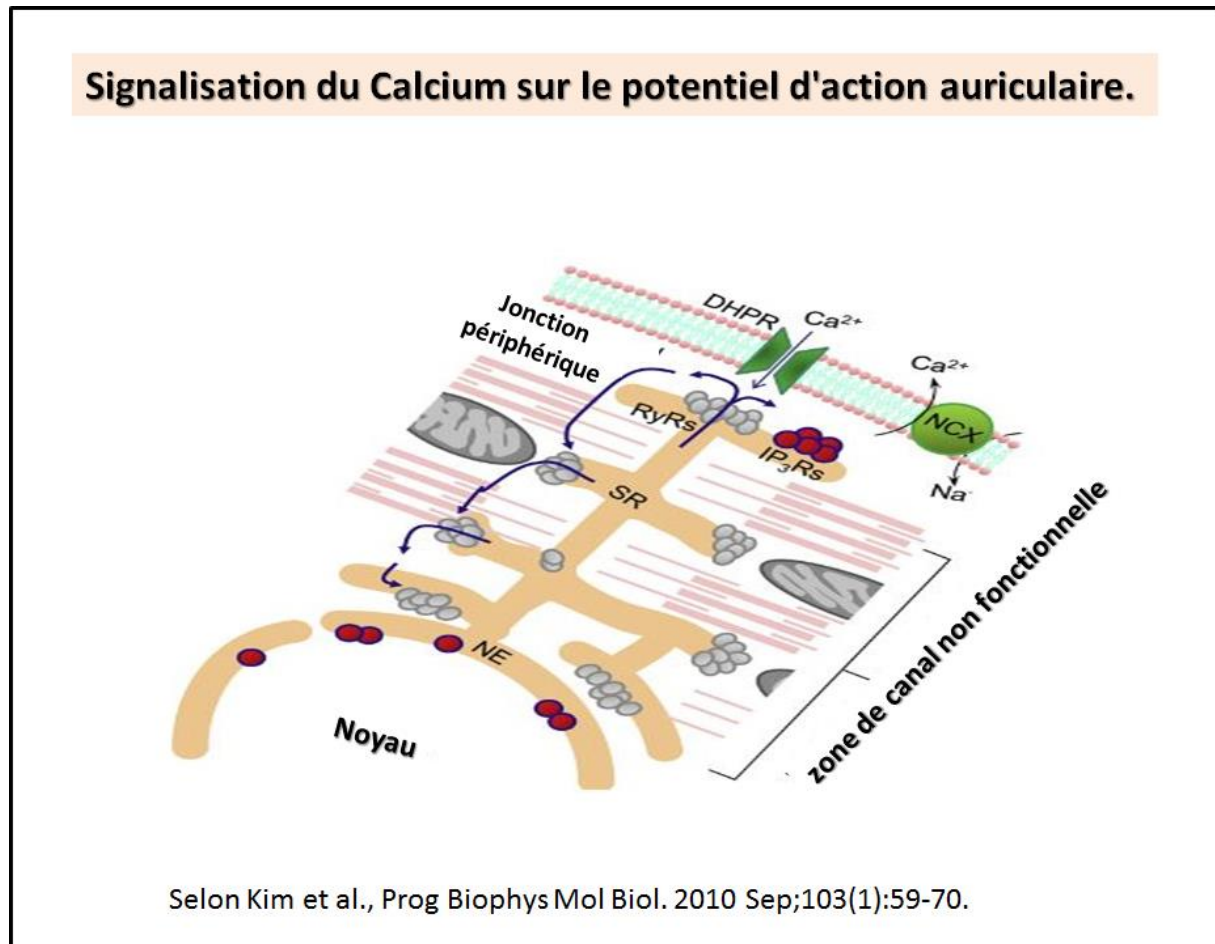
Structure du canal IP_3R1/Ca^{2+} -release montrant les protéines et les sites impliqués dans sa régulation par phosphorylation/libération

Selon Vanderheyden et al., Biochim Biophys Acta 2009 Jun;1793(6):959-70.



La même année il existe des [données sur la régulation de la libération de \$Ca^{2+}\$ induite par l'inositol 1,4,5-trisphosphate par phosphorylation et déphosphorylation réversibles](#). Le récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP_3R) est un canal intracellulaire universel de libération du Ca^{2+} . Il est activé après une stimulation cellulaire et joue un rôle crucial dans l'initiation et la propagation des signaux complexes spatiotemporels de Ca^{2+} qui contrôlent des processus cellulaires aussi différents que la fécondation, la division cellulaire, la migration cellulaire, la différenciation, le métabolisme, la contraction musculaire, la sécrétion, le traitement neuronal et finalement la mort cellulaire. Pour réaliser ces diverses fonctions, souvent dans une seule cellule, un contrôle exquis de la libération de Ca^{2+} est nécessaire. Cette revue a pour but de mettre en évidence la façon dont les protéines kinases et les protéines phosphatases peuvent interagir avec l' IP_3R ou avec des protéines associées et ainsi fournir un grand potentiel pour le réglage fin de l'activité de libération du Ca^{2+} et pour créer des signaux Ca^{2+} efficaces dans des microdomaines subcellulaires. Un schéma présent dans l'article en référence montre la **structure du canal IP_3R1/Ca^{2+} -release montrant les protéines et les sites impliqués dans sa régulation par phosphorylation/libération**. Les différents domaines fonctionnels sont indiqués en bas de la figure. Les sites d'épissage (S1, S2 et S3) sont indiqués. Docking (noir), les protéines kinases (vert) et les protéines phosphatases (rouge) sont représentées avec leurs sites d'interaction identifiés sur IP_3R1 . L'interaction d'IRBIT (flèche large) avec l' IP_3R s'étend sur l'ensemble du noyau de liaison à l' IP_3 , et peut englober également le domaine suppresseur. également. Le couplage de la PKC par l'intermédiaire de RACK1 n'a pas encore été décrit et est donc indiqué par une ligne pointillée. **Les protéines dont le site d'interaction avec**

l'IP3R1 n'a pas encore été déterminé avec certitude ne sont pas représentées. Déterminé avec certitude ne sont pas représentées. Les sites de phosphorylation identifiés sont indiqués en jaune. (phosphorylation par PKA/PKG), bleu (par PKB), vert pâle (par CDK1), rose (par ERK) et orange (par Fyn). orange (par Fyn). Pour plus de détails, veuillez consulter le texte.



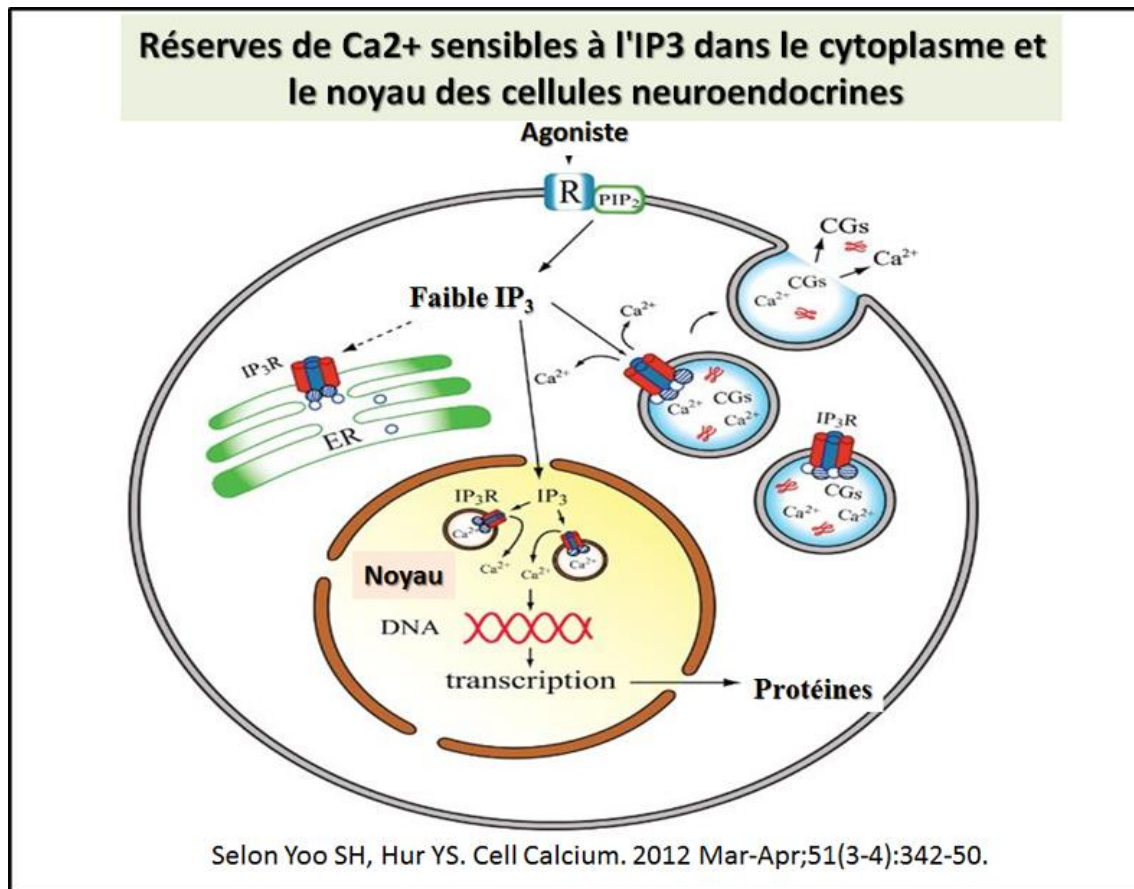
En 2010, cette [étude porte sur la signalisation locale auriculaire du Ca²⁺ et récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate.](#) Le présent article décrit les preuves croissantes sur la signalisation locale auriculaire du Ca²⁺ et sur les fonctions des récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP₃R) dans les myocytes auriculaires, et présente nos nouvelles découvertes sur le rôle du sous-type IP₃R dans la régulation des libérations focales spontanées de Ca²⁺ dans les zones compartimentées des myocytes auriculaires. Les étincelles de Ca²⁺, qui représentent les libérations focales de Ca²⁺ du réticulum sarcoplasmique (SR) par les groupes de récepteurs de la ryanodine (RyR), se produisent le plus fréquemment aux jonctions périphériques des cellules auriculaires isolées au repos. Les étincelles de Ca²⁺ qui étaient plus sombres et plus durables que les étincelles périphériques et non fonctionnelles (centrales), ont été trouvées aux sites péri-nucléaires dans les myocytes auriculaires de rat. Les étincelles péri-nucléaires étaient plus fréquentes que les étincelles centrales. Les cellules auriculaires expriment de plus grandes quantités d'IP₃R par rapport aux cellules ventriculaires et possèdent des niveaux significatifs d'IP₃R de type 1 (IP₃R1) et d'IP₃R de type 2 (IP₃R2). Au cours de la dernière décennie, les rôles de l'IP₃R auriculaire sur l'augmentation de la libération de Ca²⁺ induite par le Ca²⁺ et les

libérations arythmiques de $\text{Ca}(2+)$ sous stimulations hormonales ont été bien documentés. En utilisant la méthode de knock-down de la protéine et l'imagerie confocale du $\text{Ca}(2+)$ en conjonction avec l'immunocytochimie dans la lignée cellulaire auriculaire adulte HL-1, il a pu être démontré l'existence d'un rôle de IP(3)R1 dans le maintien des étincelles de $\text{Ca}(2+)$ péri-nucléaires et non-jonctionnelles via la stimulation d'une organisation post-traductionnelle des clusters RyR. Un modèle de **signalisation du Calcium sur le potentiel d'action auriculaire**. Les flèches de couleur marine indiquent la libération de Calcium induite dans le SR jonctionnel périphérique lors de l'activation du DHPR, suivie par une activation séquentielle dépendante de la diffusion du Calcium des sites de libération de Calcium non fonctionnels (RyRs) dans un mode saltatoire (voir le texte pour plus de détails).

En 2011, dans cet article il est [question de la libération de calcium médiée par les récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate dans les cellules de Purkinje](#) : du mécanisme moléculaire au comportement. Diverses études récentes ont déjà démontré les mécanismes de régulation du récepteur IP(3), révélant une activation via IP(3) et $\text{Ca}(2+)$, une inactivation via de fortes concentrations de $\text{Ca}(2+)$, et une modulation par diverses protéines qui se lient au récepteur IP(3). De nouvelles techniques d'imagerie calcique et des composés en cage permettent d'analyser les signaux calciques au niveau de la colonne unique en relation avec l'induction de la dépression à long terme. Des indicateurs génétiquement codés pour le calcium ou l'IP(3) pourraient fournir une imagerie alternative du $\text{Ca}(2+)$ ou de l'IP(3), en particulier pour les observations in vivo. La libération de calcium induite par l'IP(3) participe au développement précoce de la formation des branches dendritiques, et des mutations de perte de fonction ou une hyperactivation pourraient entraîner diverses maladies. **Le récepteur IP(3) joue un rôle central dans la signalisation calcique des cellules de Purkinje, affectant une grande variété de fonctions cellulaires, dont le développement, la plasticité, le maintien des fonctions synaptiques et le contrôle moteur cérébelleux.**

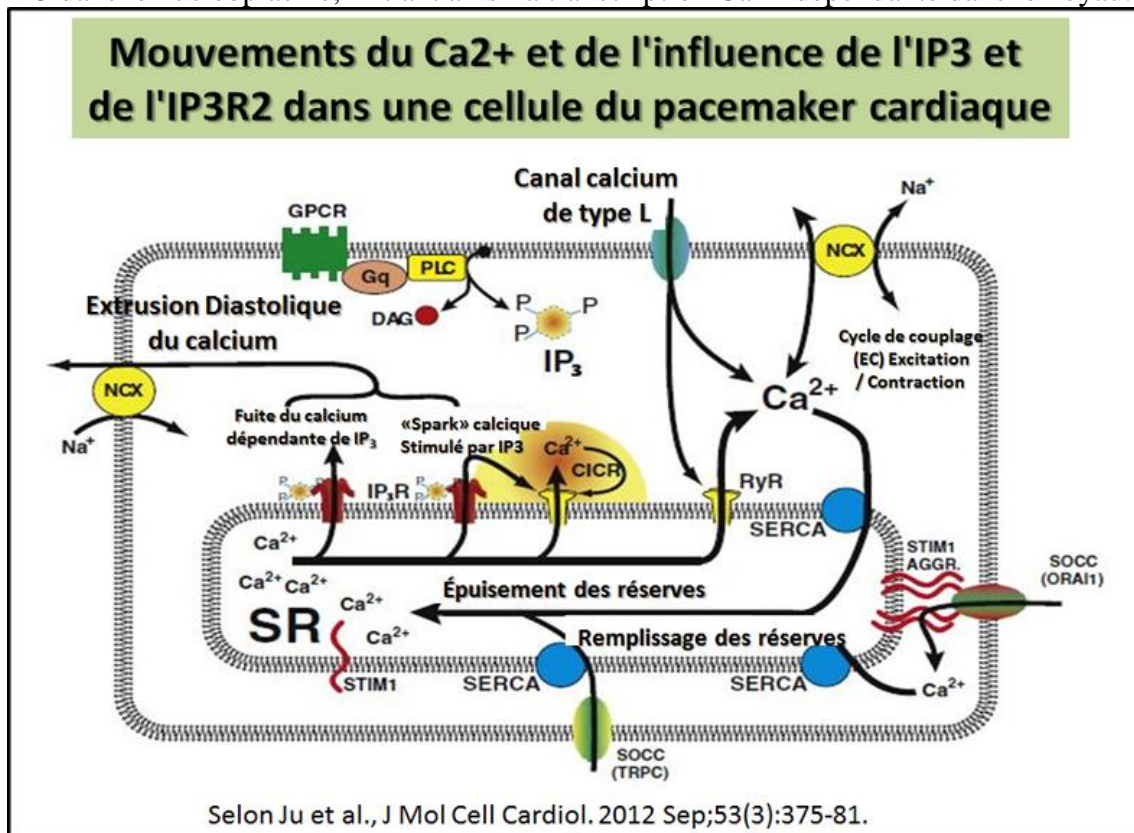
Cette nouvelle étude donne des [informations supplémentaires sur le rôle des récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate dans la pathogenèse de la maladie de Huntington et des ataxies](#). Les raisons du dysfonctionnement et de la mort des neurones dans la maladie de Huntington (MH) et les ataxies spinocérébelleuses (ACS) restent mal comprises et aucun traitement n'est disponible pour les patients. Notre laboratoire a découvert que les protéines mutantes huntingtine, ataxine-2 et ataxine-3 se lient spécifiquement à la région carboxy-terminale du récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate de type 1 (IP(3)R1), un canal intracellulaire de libération du $\text{Ca}(2+)$. De plus, nous avons constaté que l'association de huntingtines ou d'ataxines mutantes avec IP(3)R1 entraîne une sensibilisation de IP(3)R1 à l'activation par IP(3) dans des bicouches lipidiques planes et dans des cellules neuronales. Ces résultats suggèrent qu'un dérèglement de la signalisation neuronale du $\text{Ca}(2+)$ pourrait jouer un rôle important dans la pathogenèse de la HD, du SCA2 et du SCA3. À l'appui de cette idée, nous avons démontré un lien entre la signalisation anormale du $\text{Ca}(2+)$ et la mort des cellules neuronales dans des expériences menées sur des modèles de souris transgéniques HD, SCA2 et SCA3. D'autres données de la littérature indiquent que la signalisation neuronale anormale du $\text{Ca}(2+)$ pourrait également jouer un rôle important dans la pathogenèse du SCA1, SCA5, SCA6, SCA14 et SCA15/16. **Sur la base de ces résultats, l'auteur propose que**

l'IP(3)R et d'autres protéines de signalisation du Ca(2+) soient considérées comme des cibles thérapeutiques potentielles pour le traitement de la HD et des SCA.



En 2012, cette analyse concerne [l'enrichissement du récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate/canaux Ca²⁺ dans les granules sécrétoires et rôles essentiels des chromogranines](#). Il est en effet proposé que le couplage CGB-IP(3)R joue un rôle clé dans les mécanismes de signalisation du Ca(2+) médiés par l'IP(3) dans le cytoplasme par le biais des granules sécrétoires et du RE, et dans le noyau par le biais des petites vésicules de stockage du Ca(2+) nucléoplasmique sensibles à l'IP(3). Il est également suggéré que la chromogranine B participe au contrôle de la transcription et qu'elle cible les composants des granules sécrétoires, y compris les IP(3)R, vers les granules sécrétoires nouvellement formés. Les déficiences des fonctions liées aux granules sécrétoires sont directement liées à des maladies humaines majeures telles que la maladie d'Alzheimer, les cancers des cellules sécrétoires, la mucoviscidose, la pancréatite aiguë et l'hypertrophie cardiaque. Par conséquent, la réalisation des granules sécrétoires en tant que principal organelle intracellulaire de stockage et de contrôle du Ca(2+) dans les cellules sécrétoires promet d'ouvrir de nouveaux horizons dans la compréhension des mécanismes de stockage, de signalisation et de contrôle du Ca(2+) dans l'ensemble du biokidome. Un schéma représente les réserves de Ca²⁺ sensibles à l'IP₃ dans le cytoplasme et le noyau des cellules neuroendocrines. Les chromogranines A et B sont représentées respectivement dans des cercles ouverts et hachurés, et d'autres protéines ou hormones stockées dans des granules sécrétoires sont représentées dans des structures rouges torsadées. La concentration d'IP₃ produite au niveau de la membrane plasmique à la suite d'une stimulation agoniste est généralement très faible (10-30 nM), ce qui est néanmoins suffisant pour provoquer la libération de Ca²⁺ à partir des granules sécrétoires et des vésicules de stockage du Ca²⁺ nucléoplasmique sensibles à l'IP₃, mais pas assez élevée pour

provoquer la libération de Ca^{2+} à partir du RE. Puisque l'IP₃ peut diffuser ~24 m à l'intérieur de la cellule, l'IP₃ produit à la membrane plasmique pourra se déplacer jusqu'au nucléoplasme et provoquer la libération de Ca^{2+} des vésicules de stockage de Ca^{2+} sensibles à l'IP₃ dans le nucléoplasme, initiant ainsi la transcription Ca^{2+} dépendante dans le noyau.



Il apparaît dans cet article de [nouvelles données sur les récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate et rythmes du pacemaker](#). Un deuxième type de canal de libération du Ca^{2+} du réticulum sarcoplasmique (RS), le récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP₃R), peut libérer le Ca^{2+} des réserves du RS dans de nombreux types de cellules, y compris les myocytes cardiaques. Cependant, on ne sait toujours pas si les IP₃R jouent un rôle fonctionnel dans la régulation de la fréquence cardiaque. Les preuves accumulées montrent que l'IP₃ et l'IP₃R sont impliqués dans le contrôle du rythme dans les tissus pacemakers non cardiaques et dans le cœur embryonnaire. Dans cette revue, le focus est fait sur les oscillations intracellulaires de Ca^{2+} générées par la libération de Ca^{2+} de l'IP₃R qui initie la dépolarisation de la membrane et fournit un mécanisme commun produisant une activité spontanée dans une série de cellules ayant une fonction de stimulateur cardiaque. De nouvelles preuves émergentes suggèrent également que les IP₃/IP₃R jouent un rôle fonctionnel dans les cœurs normaux et malades et dans le contrôle du rythme cardiaque. Plusieurs courants membranaires, y compris un courant Ca^{2+} activé par le stockage, pourraient être activés par la libération de Ca^{2+} par les IP₃Rs. IP₃/IP₃R pourrait donc ajouter une autre dimension à la régulation complexe du rythme cardiaque. Un schéma présente **les mouvements du Ca^{2+} et de l'influence de l'IP₃ et de l'IP₃R2 dans une cellule du pacemaker cardiaque**. De nombreux ligands, comme l'endothéline-1, se lient à des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) et produisent une activation rapide des sous-types de PLC β et la génération d'IP₃. Pendant la phase systolique du potentiel d'action, l'activation des IP₃Rs peut augmenter le Ca^{2+} dans le micro domaine autour des RyRs pour augmenter le niveau de Ca^{2+} produit par le canal Ca^{2+} de type L et ainsi augmenter l'ouverture des RyRs et augmenter le transitoire de Ca^{2+} . Pendant le potentiel diastolique, les étincelles de Ca^{2+}

produites par l'IP₃ et la fuite de Ca²⁺ dépendante de l'IP₃ vont augmenter le courant d'échange Na⁺/Ca²⁺ entrant qui contribue à la dépolarisation diastolique et augmente donc la fréquence cardiaque. La libération de Ca²⁺ par les IP₃R et l'ouverture accrue des RyRs conduisent également à l'épuisement des réserves de Ca²⁺ du SR. En réponse à la déplétion des réserves de Ca²⁺, la molécule d'interaction stromale 1 (STIM1), un capteur de Ca²⁺ du RS/RE, s'agrège et migre près de la membrane du sarcolemme, ce qui entraîne l'activation du canal Ca²⁺ activé par les réserves (SOCC), qui est lié soit à TPRC, soit à Orai1. L'afflux de Ca²⁺ par le SOCC va à la fois remplir le stock de Ca²⁺ de la SR et fournir un courant pacemaker entrant supplémentaire qui va augmenter la fréquence cardiaque.

Dans cette étude il [est indiqué de nouvelles informations sur l'inositol 1,4,5-trisphosphate et ses récepteurs](#). Le récepteur (IP₃R) est un canal de libération du Ca(2+) situé sur les membranes intracellulaires, notamment le réticulum endoplasmique (RE). L'IP₃R a une affinité pour l'IP(3) de l'ordre du nanomolaire. Un des principaux régulateurs de l'IP₃R est l'ion Ca(2+) lui-même. Le Ca(2+) cytosolique est considéré comme un co-agoniste de l'IP₃R, car il augmente fortement l'activité de l'IP(3)R à des concentrations allant jusqu'à environ 300 nM. En revanche, à des concentrations plus élevées, le Ca(2+) cytosolique inhibe l'IP₃R. De même, le Ca(2+) luminal sensibilise l'IP₃R. Chez les organismes supérieurs, trois gènes codent pour un IP₃R et une diversité supplémentaire existe en raison de mécanismes d'épissage alternatif et de la formation d'homo- et d'hétérotétramères. **Les diverses isoformes d'IP₃R ont une structure et une fonction similaires, mais en raison de différences dans leur affinité pour IP₃, leur sensibilité variable aux paramètres de régulation, leur interaction différentielle avec les protéines associées, et la variation de leur localisation subcellulaire, elles participent différemment à la formation des signaux intracellulaires Ca(2+) et cela affecte donc les conséquences physiologiques de ces signaux.**

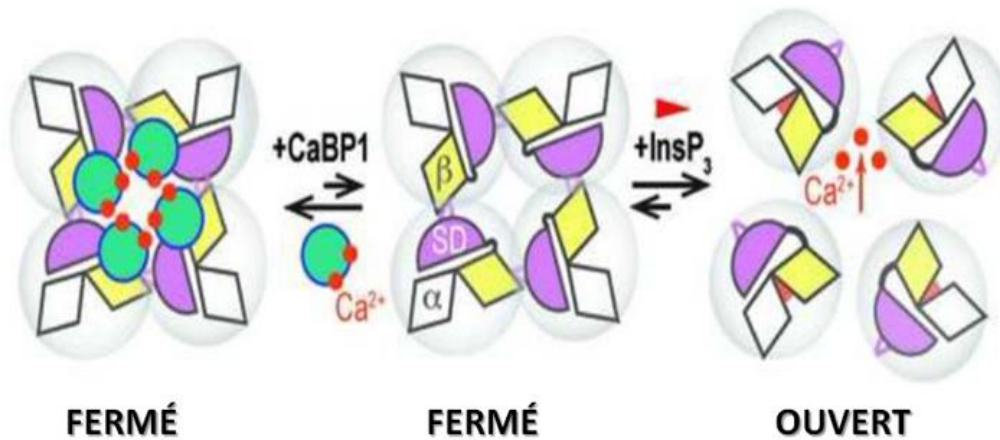
En 2013, ici il est confirmé une [relative régulation des récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate pendant le stress du réticulum endoplasmique](#). Le récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP₃) (IP₃R) et la signalisation Ca(2+) induite par l'IP₃ sont des acteurs importants de ces processus. Non seulement l'activité de l'IP₃R est modulée de manière double pendant le stress du réticulum endoplasmique (RE), mais d'autres protéines clés impliquées dans la signalisation du Ca(2+) sont également modulées. **Des changements se produisent également au niveau structurel avec un renforcement des contacts entre le RE et les mitochondries**, qui sont des déterminants importants de l'absorption mitochondriale de Ca(2+). Les signaux Ca(2+) cytoplasmiques et mitochondriaux qui en résultent vont contrôler les décisions cellulaires qui favorisent la survie des cellules ou provoquent leur élimination par apoptose.

En 2014, les résultats de la présente étude soulignent [la nécessité d'une régulation du Cai2+ parla libération séquentielle du Ca2+ par le RyR durant la phase précoce de la régénération musculaire](#), afin de permettre l'activation et la prolifération des cellules souches. Les signaux Ca(2+) cytosoliques sont fondamentaux pour les étapes précoces et tardives de la différenciation des myoblastes et sont, comme dans de nombreuses cellules, générés par la libération de Ca(2+) à partir de réserves internes ainsi que par l'entrée de

Ca(2+) dans la membrane plasmique. Nos études récentes ont identifié les canaux Ca(2+) opérés par les réserves, Orai1 et TRPC1&C4, comme étant cruciaux pour les étapes précoces de la myogenèse humaine et pour les événements de fusion tardifs. Dans le présent travail, il a été évalué le rôle du récepteur de l'inositol-1,4,5 tris-phosphate (IP3R) de type 1 pendant la différenciation des myoblastes humains. La démonstration est faite, en utilisant une stratégie de siRNA, que IP3R1 est nécessaire pour l'expression de facteurs de transcription spécifiques aux muscles tels que la myogénine et le MEF2 (myocyte enhancer factor 2), et pour la formation de myotubes. Le knockdown de IP3R1 a fortement réduit les transitoires spontanés endogènes de Ca(2+), et a atténué l'entrée de Ca(2+) opérée par le stockage. De plus, deux enzymes clés de la différenciation musculaire dépendantes du Ca(2+), NFAT et CamKII, sont régulées à la baisse après traitement par siIP3R1. Au contraire, la surexpression de IP3R1 accélère la différenciation des myoblastes. Ces résultats identifient la libération de Ca(2+) médiée par IP3R1 comme un mécanisme essentiel pendant les premières étapes de la différenciation des myoblastes.. En plus du RyR, la sortie de Ca²⁺ du RS peut également être permise IP3R, essentiellement dans le cadre de transferts calciques vers la mitochondrie. Ceci contrairement à d'autres données qui rapportent la nécessité du canal IP3R durant les stades précoces de la différenciation du muscle squelettique humain fœtal.

Le contrôle de l'homéostasie calcique durant la régénération semble majoritairement dépendante du RyR, laissant suggérer des processus de cycles calciques distincts durant le développement musculaire précoce et la régénération . En fait l'article suivant mentionne [que les transitoires calciques spontanés se manifestent dans le muscle en régénération et sont nécessaires à la reconstitution du muscle squelettique.](#) En effet, chez l'homme adulte, la capacité d'autoréparation de la moelle épinière et du muscle lésés est limitée. En revanche, la larve d'amphibien peut régénérer sa queue après amputation avec une récupération complète des muscles, de la notocorde et de la moelle épinière. Les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent ce phénomène ne sont toujours pas clairs. Il est démontré ici que lors d'une blessure, les précurseurs des cellules musculaires présentent des transitoires de Ca(2+) qui dépendent de la libération de Ca(2+) à partir de réserves actionnées par le récepteur de la ryanodine. Le blocage de ces transitoires entrave la régénération musculaire. De plus, l'inhibition des transitoires Ca(2+) dans la queue en régénération empêche l'activation et la prolifération des cellules satellites musculaires, ce qui entraîne une reconstitution musculaire déficiente. **Ces résultats suggèrent que l'activité médiée par le Ca(2+) est essentielle aux premiers stades de la régénération musculaire, ce qui pourrait conduire au développement de thérapies efficaces pour la réparation des tissus.**

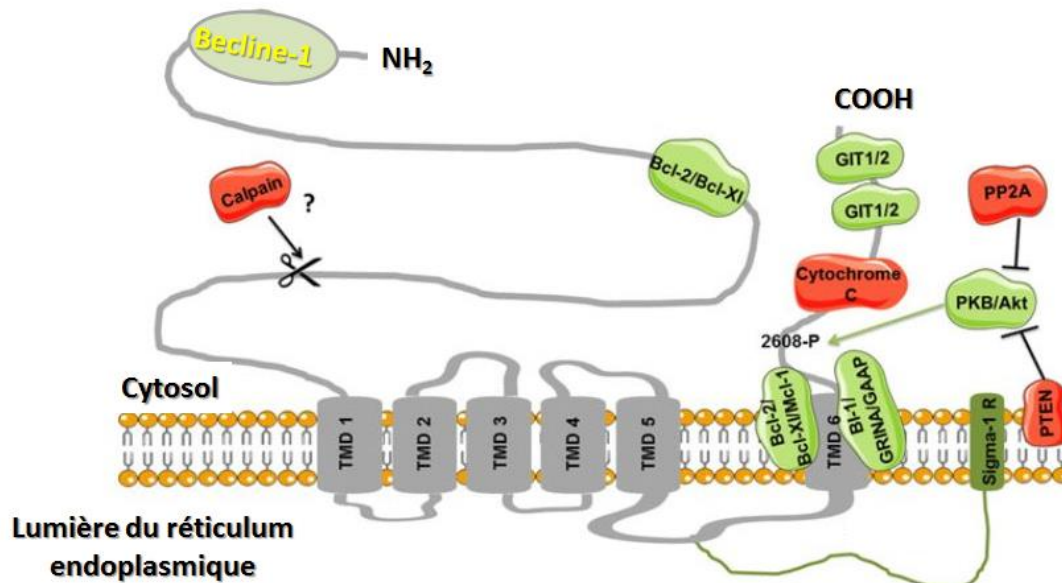
**Schématiques Interactions entre les InsP3R1-NTs adjacents
qui sont médiées par l'IBC- β et la boucle HS du SD**



Selon Fedorenko et al., . Eur J Pharmacol. 2014 Sep 15;739:39-48

Cette nouvelle revue concerne [les canaux calciques intracellulaires : récepteurs de l'inositol-1,4,5-trisphosphate](#). Dans cette revue, le but de l'étude est principalement ciblé sur l'InsP3R de type 1. L'InsP3R1 est une isoforme prédominante dans les neurones et c'est l'isoforme la plus étudiée. La combinaison de méthodes biophysiques et structurales a révélé les mécanismes clés de la fonction et de la modulation de l'InsP3R. Des études de biologie cellulaire et de biochimie ont conduit à l'identification d'un grand nombre de protéines de liaison InsP3R. Les InsP3Rs sont impliqués dans la régulation de nombreux processus physiologiques, notamment l'apprentissage et la mémoire, la prolifération, la différenciation, le développement et la mort cellulaire. Le dysfonctionnement des InsP3R1 joue un rôle dans un certain nombre de troubles neurodégénératifs et d'autres états pathologiques. Les InsP3Rs représentent une cible médicamenteuse potentiellement intéressante pour le traitement de ces troubles et pour la modulation de l'activité des neurones et d'autres cellules. Les études futures permettront de mieux comprendre les fonctions physiologiques des InsP3Rs dans la santé et la maladie. Un schéma issu de l'article en référence montre les interactions entre les InsP3R1-NTs adjacents qui sont médiées par l'IBC- β (jaune) et la boucle HS du SD (magenta) qui maintiennent l'InsP3R1 tétramérique dans un état fermé (voir détails dans l'article original) . **La liaison de l'InsP3 ferme l'IBC- β , perturbant ces interactions intersous-unitaires, et permettant l'ouverture du canal. CaBP1 bloque les interactions intersous-unitaires associées à l'état fermé, inhibant ainsi l'ouverture du canal.**

Schéma de la **Beclin-1** qui cible l'extrémité N-terminale de IP3R3



Selon Ivanova et al., Biochim Biophys Acta. 2014 Oct;1843(10):2164-83

Dans cette revue il est fait mention de [la diversité des isoformes du récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate dans la mort et la survie cellulaires](#). Une mise en lumière est réalisée sur la façon dont les différentes isoformes d'IP3R (IP3R1, IP3R2 et IP3R3) contrôlent la mort et la survie cellulaire. Tout d'abord, il est présenté une vue d'ensemble de la régulation des IP3Rs par des facteurs cellulaires tels que l'IP3, le Ca(2+), les protéines de liaison au Ca(2+), l'adénosine triphosphate (ATP), la modification des thiols, la phosphorylation et les protéines d'interaction, ainsi que des modèles d'expression spécifiques des IP3Rs. Deuxièmement la discussion porte sur le rôle du RE en tant que réservoir de Ca(2+) dans la mort et la survie cellulaire et de la façon dont les IP3R et les protéines pro-survie/pro-mort peuvent moduler la fuite basale de Ca(2+) du RE. Troisièmement, il est réalisé une large revue sur la régulation des propriétés de flux de Ca(2+) des isoformes IP3R par les protéines résidant dans le RE et par les protéines cytoplasmiques impliquées dans la mort et la survie cellulaire, ainsi que par la régulation redox. Il est donc mis en évidence les rôles spécifiques des différentes isoformes IP3R dans la signalisation de la mort et de la survie cellulaires. Dans ce schéma ciblé sur la forme IP3R3, il y a la **Bécline-1 qui cible l'extrémité N-terminale de IP3R3**. Il a été proposé que cette isoforme soit clivée par les calpaïnes, mais le site de clivage exact n'est pas connu. Le site phosphorylé par PKB/Akt est indiqué, ainsi que l'action inhibitrice de PP2A et PTEN sur la fonction PKB/Akt. Le cytochrome C se lie également à l'extrémité C-terminale de cette isoforme. Dans des conditions de stress du RE, le récepteur sigma-1 libéré de IP 3 R1 se lie à IP 3 R3 et le stabilise sur les MAM. Ce dernier conduit à une signalisation Ca²⁺ pro-survivante via IP 3 R3.

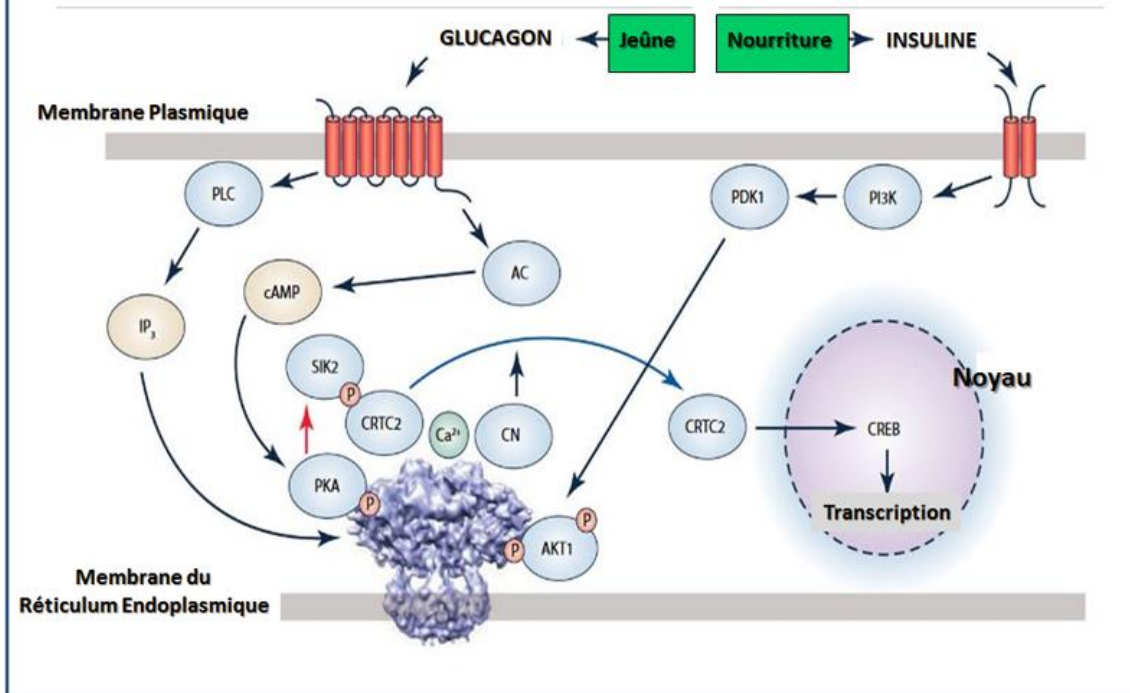
En 2015, avec ce travail on possède de [nouvelles notions sur les récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate dans le réticulum endoplasmique](#) .En tant que canal de libération intracellulaire du Ca(2+) à la membrane du réticulum endoplasmique, le récepteur ubiquitaire de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (InsP3) (InsP3R) joue un rôle crucial dans la génération, la propagation et la régulation des signaux Ca(2+) intracellulaires qui régulent de nombreux processus physiologiques et physiopathologiques. Cette revue fournit un compte-rendu concis des propriétés fondamentales du canal InsP3R : **ses propriétés de conductance et sa régulation par l'InsP3 et le Ca(2+)**, ses ligands physiologiques, étudiés à l'aide de l'électrophysiologie par patch clamp nucléaire.

Il est question ici d'une étude sur [le récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate de type 2, des fonctions émergentes pour un intrigant canal de libération du Ca²⁺](#). Le **canal IP3R2** joue un rôle crucial dans la fonction des types de cellules sécrétoires (par exemple, les cellules acineuses pancréatiques, les hépatocytes, la glande salivaire, la glande sudoripare eccrine). Dans les myocytes cardiaques, le rôle de IP3R2 semble plus complexe, car, avec IP3R1, il est nécessaire pour une cardiogenèse normale, tandis que son activité aberrante est impliquée dans l'hypertrophie et les arythmies cardiaques. Plus important encore, sa haute sensibilité à l'IP3 fait de IP3R2 une cible pour les protéines anti-apoptotiques (par exemple, Bcl-2) dans les cancers des cellules B. La perturbation de l'interaction IP3R/Bcl-2 conduit donc dans ces cellules à une libération accrue de Ca²⁺ et à l'apoptose. **De manière intrigante, le canal IP3R2 n'est pas seulement impliqué dans l'apoptose mais aussi dans l'induction de la sénescence, un autre mécanisme suppresseur de tumeurs.** Ces résultats ont été les premiers à dévoiler le rôle physiologique et physiopathologique de IP3R2 et nous prévoyons que d'autres progrès seront bientôt réalisés dans la compréhension de la fonction de IP3R2 dans divers tissus et organes.

En 2016, avec ce travail on dispose de données sur [la signalisation Ca²⁺ dépendante de l'Inositol 1,4,5-trisphosphate \(IP3\) est responsable du retard de la myogénèse dans le muscle fœtal de la dystrophie musculaire de Duchenne](#). Parce que le muscle fœtal n'est pas influencé par la gravité et ne souffre pas de charge mécanique et/ou d'inflammation, nous avons étudié les muscles squelettiques fœtaux DMD âgés de 12 semaines, mettant en évidence pour la première fois des altérations précoces des voies de signalisation médiées par l'absence de dystrophine elle-même. Il a été découvert que la signalisation PLC/IP3/IP3R/Ryr1/Ca(2+) est largement active dans les muscles squelettiques fœtaux DMD et, par le biais de la protéine PKC α dépendante du calcium, exerce un rôle régulateur fondamental dans le retard de la myogénèse et dans l'engagement des myofibres. **Ces données apportent un nouvel éclairage sur l'origine de la pathologie DMD au cours du développement musculaire.** Ainsi le canal IP3R joue donc un rôle central dans la régulation des transferts calciques du RS vers la mitochondrie. Farini et al. ont constaté un retard de myogénèse durant le développement embryonnaires de foetus DMD de 12 semaines, sous la régulation d'une voie PLC/IP3R/Ca²⁺/PKC.

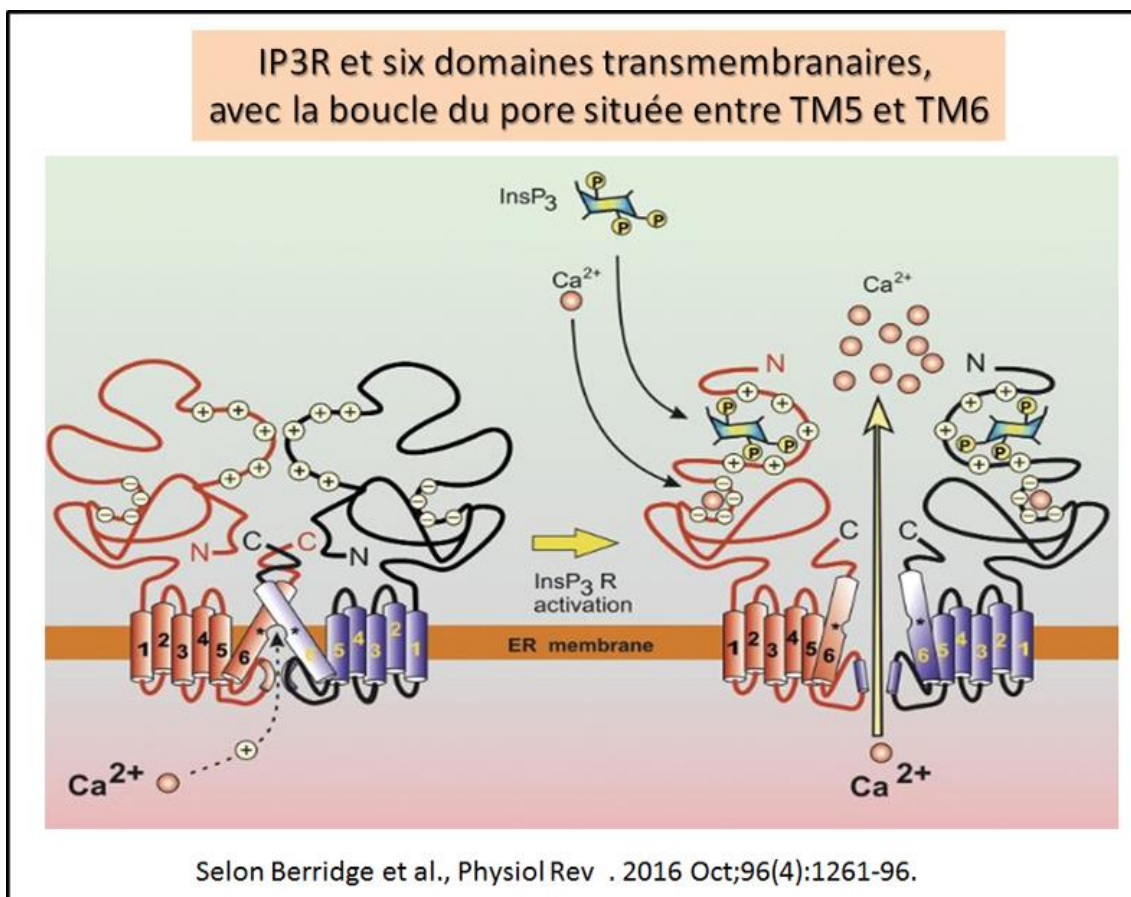
Les récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate et leurs partenaires protéiques qui forment comme plaques tournantes de la signalisation.

Selon Prole et al., J Physiol . 2016 Jun 1;594(11):2849-66.



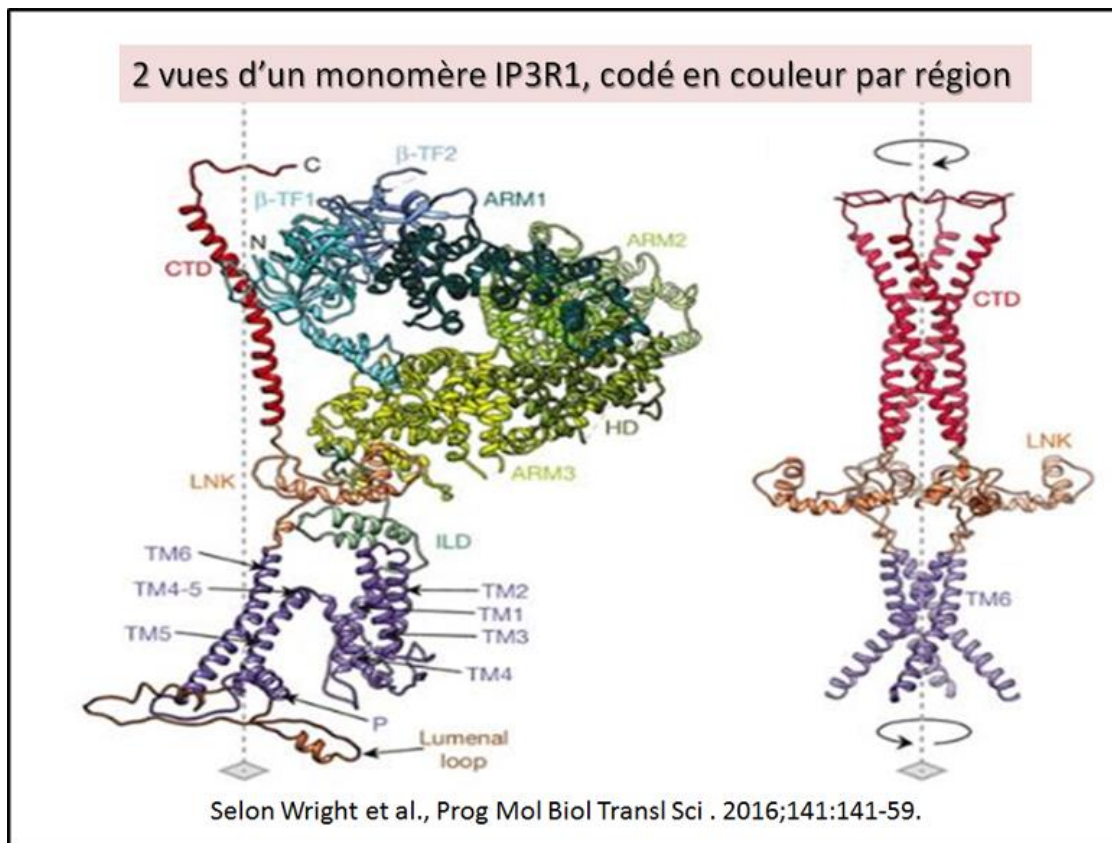
Au cours de cette nouvelle étude ce sont [les récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate et leurs partenaires protéiques qui forment comme plaques tournantes de la signalisation](#). L'organisation spatiale et temporelle complexe des signaux Ca²⁺ intracellulaires qui en découlent permet la régulation sélective de diverses réponses physiologiques. Les interactions des IP3 Rs avec d'autres protéines contribuent à la spécificité et à la rapidité des voies de signalisation du Ca²⁺, ainsi qu'à leur capacité à intégrer des informations provenant d'autres voies de signalisation. Dans cette revue, il est présenté un aperçu complet des protéines proposées pour interagir avec les Rs IP3 et des effets fonctionnels que ces interactions produisent. Les protéines qui interagissent peuvent déterminer l'activité des IP3 R, faciliter leur régulation par de multiples voies de signalisation et diriger le Ca²⁺ qu'ils libèrent vers des cibles spécifiques. Une suggestion est faite comme quoi **les IP3 R fonctionnent comme des plaques tournantes de signalisation** par lesquelles diverses entrées sont traitées et émergent ensuite comme des signaux de Ca²⁺ cytosolique. Un complexe de signalisation assemblé autour des IP3 R contrôle la gluconéogenèse. Le glucagon et l'insuline exercent des effets opposés sur la gluconéogenèse hépatique. Leurs voies de signalisation convergent vers un complexe protéique assemblé autour de IP3 Rs, dont l'activité contrôle la phosphorylation du facteur de transcription CRTC2. CRTC2 déphosphorylé transloque vers le noyau, où il s'associe à CREB et stimule la transcription des gènes nécessaires à la gluconéogenèse. Le SIK2 phosphoryle CRTC2, tandis que la calcineurine le déphosphoryle. Le glucagon, via un GPCR, stimule à la fois le PLC et l'AC. L'IP3 produit par le PLC stimule l'IP3 Rs. L'AMPc généré par l'AC stimule la PKA et celle-ci favorise la déphosphorylation de CRTC2 en phosphorylant à la fois SIK2 (inhibant son activité) et IP3 Rs, sensibilisant ces derniers à IP3. Le signal Ca²⁺ plus important active alors la calcineurine. L'insuline provoque l'activation d'AKT1, qui phosphoryle les IP3 R et inhibe leur activité ; elle s'oppose ainsi aux effets du glucagon et atténue l'activité de la calcineurine. La phosphorylation est indiquée par des cercles rouges, les flèches noires indiquent la stimulation et la flèche rouge l'inhibition. Abréviations et autres détails dans le texte et les tableaux

Cette analyse révèle que [la fragmentation protéolytique des récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate](#) est associée avec un nouveau mécanisme régulant l'activité des canaux. Les propriétés des récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate sont, à leur tour, considérées comme pivotales pour l'activation physiologique sélective et spécifique des effecteurs Ca^{2+} -dépendants. Les R IP₃ sont également des substrats pour les protéases à cystéine intracellulaires, la calpaïne et la caspase. Il a été proposé que le clivage de l'IP₃ R joue un rôle dans la mort cellulaire apoptotique en découplant les régions importantes pour la liaison de l'IP₃ du domaine du canal, laissant un pore de Ca^{2+} non régulé. Contrairement à cette hypothèse, Il est démontré après protéolyse que les extrémités N- et C-terminales de IP₃ R1 restent associées, vraisemblablement par des interactions non covalentes. De plus, il est montré que des fragments complémentaires de IP₃ R1 s'assemblent en structures tétramériques et conservent leur capacité à être régulés de manière robuste par IP₃. Alors que la continuité peptidique n'est clairement pas nécessaire pour le déclenchement du canal par l'IP₃, il est proposé que le clivage de la chaîne peptidique de l'IP₃ R puisse modifier d'autres événements régulateurs importants pour moduler l'activité du canal. Dans ce scénario, la stimulation de l'IP₃ R clivé peut soutenir des signaux calciques spatio-temporels distincts et l'activation d'effecteurs spécifiques. Notamment, dans de nombreux événements physiologiques adaptatifs, il a été démontré que les activités non apoptotiques de la caspase et de la calpaïne sont importantes, mais les substrats des protéases sont mal définis. **Une supposition est que la fragmentation protéolytique peut représenter une nouvelle forme de régulation de l'IP₃ R, qui joue un rôle dans divers processus physiologiques adaptatifs.**



Il est présenté dans ce travail [de nouvelles informations sur la voie de signalisation Inositol Trisphosphate/Calcium dans la santé et la maladie](#). De nombreuses fonctions cellulaires sont régulées par des signaux calciques (Ca^{2+}) qui sont générés par différentes voies de

signalisation. L'une d'entre elles est la voie de signalisation inositol 1,4,5-trisphosphate/calcium (InsP3/Ca(2+)) qui opère par des mécanismes primaires ou modulateurs. Dans son rôle primaire, elle génère le Ca(2+) qui agit directement pour contrôler des processus tels que le métabolisme, la sécrétion, la fécondation, la prolifération et la contraction des muscles lisses. Son rôle modulateur se produit dans les cellules excitables où il module le signal Ca(2+) primaire généré par l'entrée du Ca(2+) par les canaux voltage-opérés qui libère le Ca(2+) des récepteurs de ryanodine (RYRs) sur les réserves internes. En jouant ce rôle modulateur, la voie de signalisation InsP3/Ca(2+) induit des changements subtils dans la génération et la fonction du signal Ca(2+) primaire dépendant du voltage. Les changements dans la nature des rôles primaire et modulateur de la signalisation InsP3/Ca(2+) sont un facteur contributif responsable de l'apparition d'un grand nombre de maladies humaines. **L'InsP3R se compose de quatre sous-unités, dont deux sont illustrées ici.** Il y a six domaines transmembranaires, avec la boucle du pore située entre TM5 et TM6. **Il y a une longue région NH2-terminale qui s'étend dans le cytoplasme.** L'InsP3 et le Ca²⁺ se lient à des sites proches de la région NH2-terminale et induisent un changement de formation qui est transmis à la région transmembranaire pour ouvrir le pore et permettre au Ca²⁺ d'entrer dans le cytoplasme.



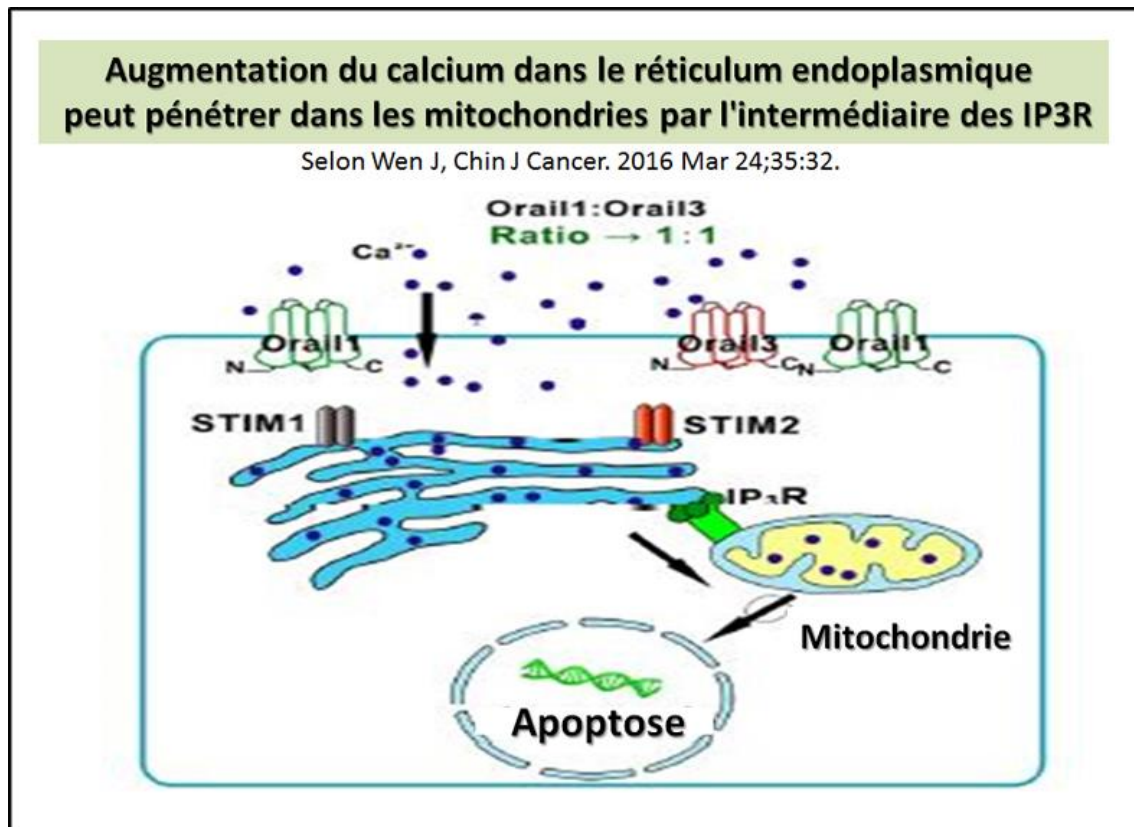
Ce nouveau travail porte sur [l'ubiquitination des récepteurs de l'inositol 1,4,5-Trisphosphate](#). Les récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3R) sont de grandes protéines (~300kDa) qui s'associent en canaux ioniques tétramériques dans la membrane du réticulum endoplasmique (RE). L'activation et l'ouverture du canal lors de la liaison de l'IP3 et du Ca(2+) permettent la circulation des ions Ca(2+) des réserves situées dans la lumière du RE vers le cytosol, favorisant ainsi un certain nombre d'événements cellulaires dépendant du Ca(2+), tels que la sécrétion, la libération de neurotransmetteurs et la division cellulaire. De façon intrigante, il semble que le même changement de conformation que les IP3Rs subissent

lors de l'activation en fait une cible pour la dégradation par la voie ubiquitine-protéasome et que ce mode de traitement permet à la cellule d'ajuster sa réponse interne en Ca^{2+} aux signaux extracellulaires. Il est ainsi passé en revue ici les études récentes montrant que les IP3R activés interagissent avec un ensemble de protéines qui médient leur dégradation, que les IP3R sont modifiés par un ensemble complexe de conjugués d'ubiquitine, que cette ubiquitination et cette dégradation ont pour fonction de réguler les réponses Ca^{2+} médiées par les IP3 dans la cellule, et que les mutations de différentes protéines impliquées dans la dégradation des IP3R entraînent un ensemble de maladies similaires. Un monomère IP3R1, codé en couleur par région pour correspondre au modèle linéaire présenté dans l'article original en référence Le noyau isolé d'un tétramère IP3R1, comprenant les domaines TM6, LNK et CTD qui délimitent le pore.

Il est question ici de l'expression [altérée de la molécule d'interaction stromale \(STIM\), de la protéine du canal calcique activé par la libération de calcium \(ORAI\) et des récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate \(IP3R\) dans le cancer](#). Avec la question : sont-ils devenir un nouveau champ de bataille pour l'oncothérapie ? La protéine du canal calcique activé par la libération de calcium (ORAI) de la molécule d'interaction stromale (STIM) et les récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3R) jouent un rôle central dans la modulation des voies régulées par le Ca^{2+} , de la transcription des gènes à l'apoptose cellulaire, en pilotant des processus de signalisation dépendant du calcium. Des preuves de plus en plus nombreuses impliquent la dérégulation de STIM-ORAI et des IP3R dans la tumorigenèse et la progression tumorale. En contrôlant les activités, la structure et/ou les niveaux d'expression de ces protéines de transport du Ca^{2+} , les cellules cancéreuses malignes peuvent les détourner pour piloter des fonctions biologiques essentielles au développement tumoral. Cependant, les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la participation de STIM-ORAI et des IP3Rs dans le comportement biologique du cancer restent insaisissables. Dans cette revue, nous résumons les avancées récentes concernant les STIM-ORAI et les IP3Rs et discutons de la manière dont ils favorisent la prolifération cellulaire, l'évitement de l'apoptose et la migration cellulaire par le biais de réarrangements temporels et spatiaux dans certains types de cellules malignes. **La compréhension des rôles essentiels des STIM-ORAI et des IP3Rs pourrait fournir de nouvelles cibles pharmacologiques permettant d'obtenir un meilleur effet thérapeutique en inhibant leurs actions dans les voies de signalisation intracellulaires clés.**

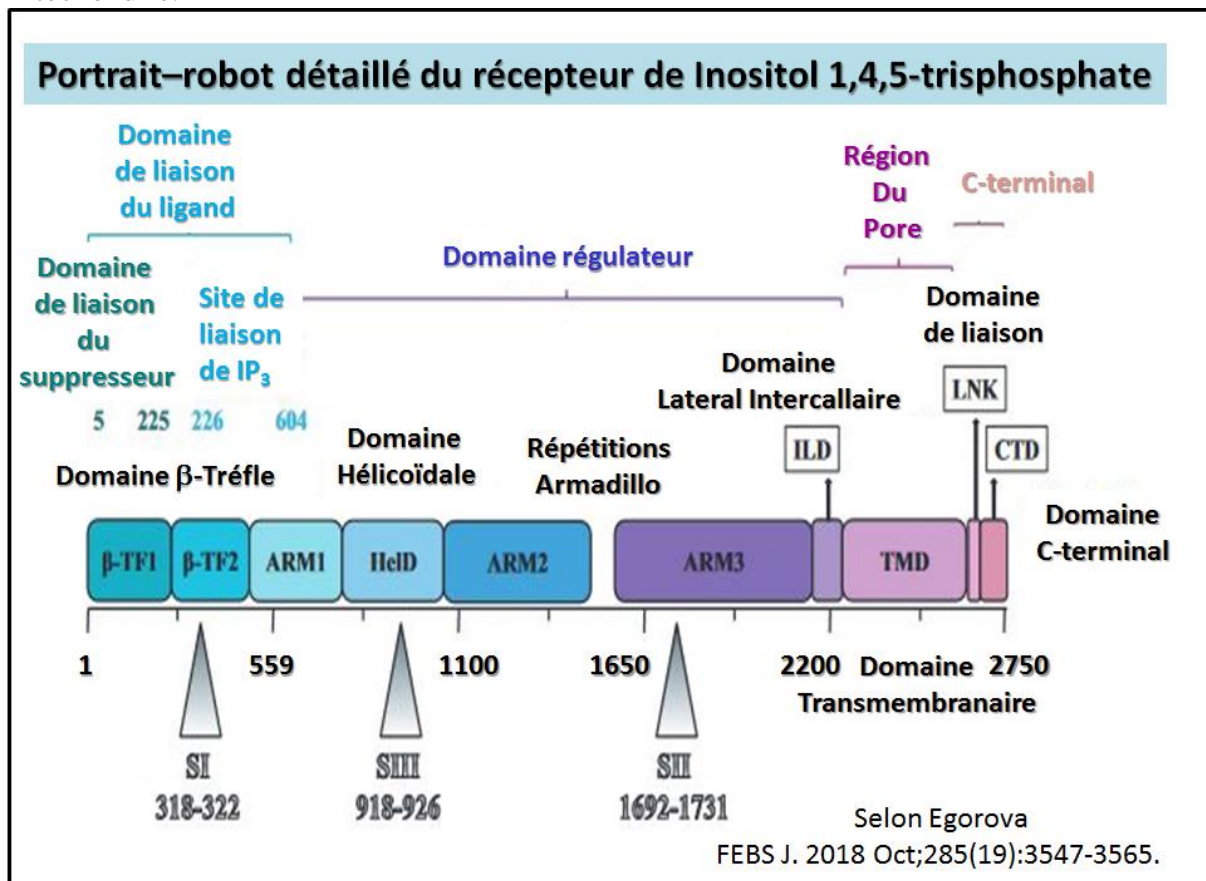
En 2017, il s'agit ici [de mieux déterminer les rôles des récepteurs de l'Inositol Trisphosphate dans la neurodégénération](#) : Perspectives interdisciplinaires sur un sujet complexe. diverses études récentes ont montré que la localisation subcellulaire, l'identité moléculaire et la densité des IP3Rs affectent profondément le transit du Ca^{2+} dans les neurones. Par conséquent, la régulation des produits génétiques des IP3R dans des vicinités cellulaires spécifiques semble être cruciale dans un large éventail de processus cellulaires allant de la neuroprotection à la neurodégénération. À cet égard, les microARN semblent régir non seulement les niveaux de traduction des IP3R, mais aussi leur accumulation subcellulaire. En combinant de nouvelles données issues de la biologie cellulaire moléculaire et de la modélisation mathématique, il est possible de résumer l'état de l'art sur ce sujet. En plus de présenter comment la dynamique du Ca^{2+} médiée par l'activation des IP3Rs suit un régime

stochastique, il a été intégré une approche théorique d'une manière facile à appliquer et cohérente avec la biologie cellulaire. Suivant les prémisses présentées et contrairement aux hypothèses précédemment testées, **le calcium libéré par les IP3Rs pourrait jouer des rôles différents dans des maladies neurologiques spécifiques**, notamment la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson.



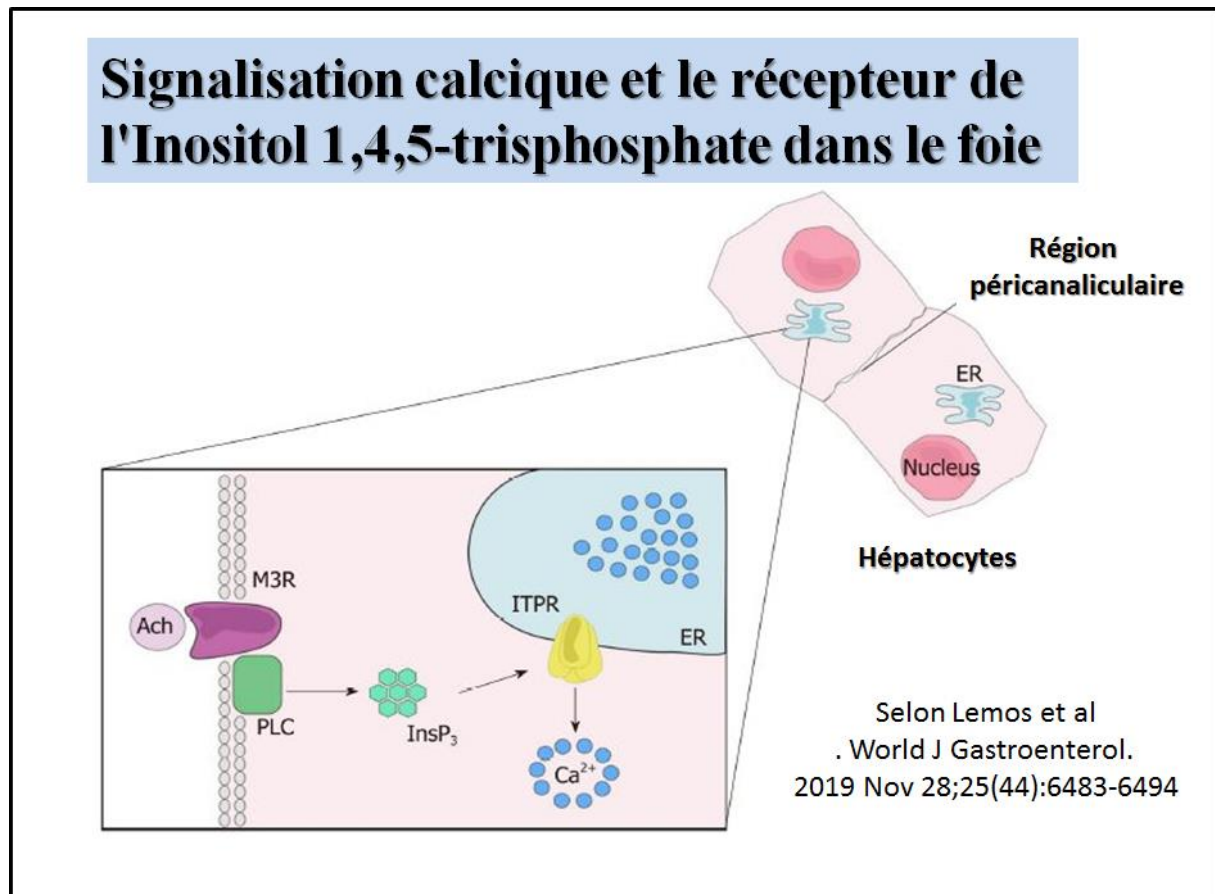
Il est présenté selon cette analyse [une expression altérée de la molécule d'interaction stromale \(STIM\), de la protéine du canal calcique activé par la libération de calcium \(ORAI\) et des récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate \(IP3R\) dans le cancer](#). La question étant : vont-ils devenir un nouveau champ de bataille pour l'oncothérapie ? De plus en plus de preuves ont impliqué la dysrégulation des STIM-ORAI et des 3R IP dans la tumorigenèse et la progression tumorale. En contrôlant les activités, la structure et/ou les niveaux d'expression de ces protéines de transport du Ca²⁺, les cellules cancéreuses malignes peuvent les détourner pour piloter des fonctions biologiques essentielles au développement tumoral. Cependant, les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la participation de STIM-ORAI et des IP3Rs dans le comportement biologique du cancer restent insaisissables. Dans cette revue, il est fait un résumé sur les avancées récentes concernant les STIM-ORAI et les IP3Rs et discutons de la manière dont ils favorisent la prolifération cellulaire, l'évitement de l'apoptose et la migration cellulaire par le biais de réarrangements temporels et spatiaux dans certains types de cellules malignes. La compréhension des rôles essentiels des STIM-ORAI et des IP3R pourrait fournir de nouvelles cibles pharmacologiques permettant d'obtenir un meilleur effet thérapeutique en inhibant leurs actions dans des voies de signalisation intracellulaires clés. Un schéma montre l'équilibre dynamique perturbé de la molécule d'interaction stromale 1 (STIM1)-protéine 1 du canal calcique activé par la libération de calcium (ORAI1) et du récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3R)-signalisation Ca²⁺ médiée dans la biologie tumorale. Dans les cellules normales, STIM1 existe en tant que protéine monotransmembranaire dans le réticulum

endoplasmique (RE). La **main EF canonique de STIM1 se liant au Ca²⁺** (un motif EF conventionnel en forme d'hélice-boucle-hélice) peut détecter de manière sensible la diminution du Ca²⁺ luminal du RE, ce qui entraîne l'oligomérisation de STIM1 et des interactions avec l'extrémité C-terminale d'ORAI1. Le complexe STIM1-ORAI1 contrôle l'ouverture du canal ORAI1 d'entrée du Ca²⁺ par stockage (SOCE), permettant ainsi l'entrée du Ca²⁺. L'augmentation du Ca²⁺ dans le RE peut pénétrer dans les mitochondries par l'intermédiaire des IP₃R, ce qui entraîne une surcharge mitochondriale en Ca²⁺ et provoque indirectement l'apoptose. La perméabilisation de la membrane externe de la mitochondrie est considérée comme une étape critique de l'apoptose au point de non-retour dans la mitochondrie.



En 2018, cet article présente [de nouveau une mise à jour sur les récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate et troubles neurodégénératifs](#). Le récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP₃R) est un canal ionique intracellulaire qui médie la libération des ions calcium du réticulum endoplasmique. Il joue un rôle dans les fonctions biologiques de base, telles que la division, la différenciation, la fécondation et la mort cellulaire, et est impliqué dans les processus de développement, notamment l'apprentissage, la mémoire et le comportement. La dérégulation de la signalisation calcique neuronale entraîne une perturbation de l'homéostasie cellulaire, une perte et un dysfonctionnement synaptiques, conduisant finalement à la mort cellulaire. Trois sous-types de R IP₃ ont été identifiés dans les cellules de mammifères et l'isoforme prédominante dans les neurones est le R IP₃ de type 1. Le dysfonctionnement de l'IP₃R de type 1 pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse de certaines maladies neurodégénératives, car une activité accrue de l'IP₃R a été observée dans des modèles de la maladie de Huntington, des ataxies spinocérébelleuses et de la maladie d'Alzheimer. Ces résultats suggèrent que la signalisation médiée par l'IP₃R est une cible potentielle pour le

traitement de ces troubles. Dans cette revue, l'étude concerne la structure, les fonctions et la régulation de l'IP3 R dans les neurones sains et dans les conditions de neurodégénérescence. Structure du domaine de l'IP3R. (A) Quatre régions clés sont mises en évidence : la région N-terminale de liaison au ligand, la grande région régulatrice, la région transmembranaire/poréiforme et la région C-terminale. Dix domaines détectés par cryo-EM sont codés en couleur. **SI, SIII et SII font référence aux trois sites d'épissage.**



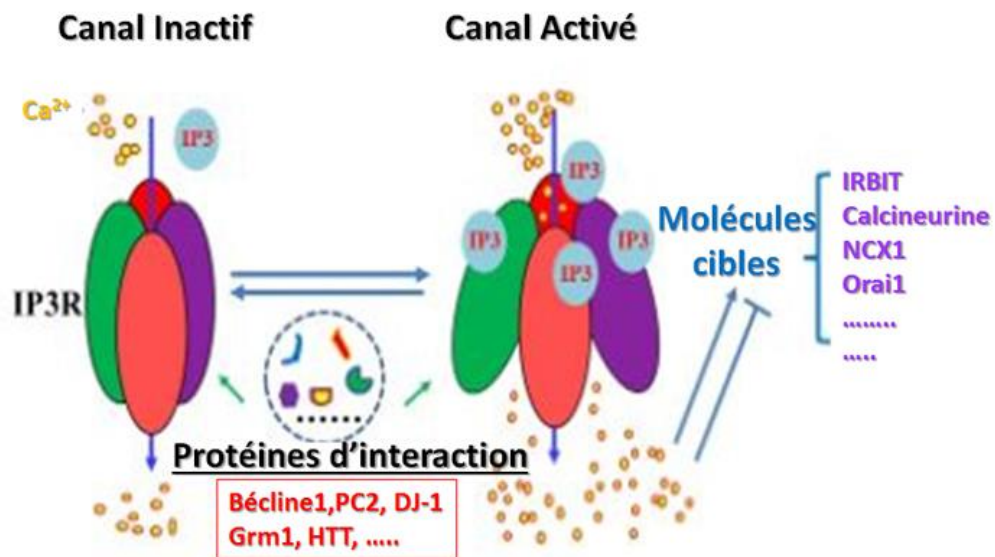
En 2019, cette [nouvelle étude porte sur le récepteur de l'Inositol 1,4,5-trisphosphate dans le foie](#) : Expression et fonction. Le foie est un organe complexe qui remplit plusieurs fonctions pour maintenir l'homéostasie. Ces fonctions sont modulées par le calcium, un second messenger qui régule plusieurs événements intracellulaires. Dans les hépatocytes et les cholangiocytes, qui sont les types de cellules épithéliales du foie, les récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (InsP₃) (ITPR) sont les seuls canaux intracellulaires de libération du calcium. **Trois isoformes de l'ITPR ont été décrites**, nommées type 1, type 2 et type 3. Ces isoformes ITPR sont exprimées de manière différentielle dans les cellules du foie où elles régulent des fonctions physiologiques distinctes. Les changements dans le niveau d'expression de ces récepteurs sont en corrélation avec plusieurs maladies et dysfonctionnements hépatiques. Dans cette revue, il est souligné comment le niveau d'expression, la modulation et la localisation des isoformes ITPR dans les hépatocytes et les cholangiocytes jouent un rôle dans l'homéostasie hépatique et la pathologie du foie. Signalisation calcique. Après la ligature d'un agoniste à son récepteur, représenté ici par la ligature de l'acétylcholine au récepteur muscarinique de l'acétylcholine, la phospholipase C est activée et produit de l'inositol 1,4,5

triphosphate. **L'inositol 1,4, 5-trisphosphate se lie à son récepteur, le récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate, qui est exprimé principalement le long du réticulum endoplasmique, ce qui entraîne la libération de Ca²⁺ dans le cytosol.**

En 2020, Il apparaît évident que [le récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate de type 3 est un canal calcique pour toutes les saisons](#). Les récepteurs de l'inositol 1,4,5 trisphosphate (ITPR) constituent une famille de canaux Ca²⁺ du réticulum endoplasmique essentiels au contrôle des niveaux de Ca²⁺ intracellulaires dans pratiquement tous les types de cellules de mammifères. Les trois isoformes (ITPR1, ITPR2 et ITPR3) sont hautement homologues en termes de séquence d'acides aminés, mais ils diffèrent considérablement en termes de propriétés biophysiques, de localisation subcellulaire et de distribution tissulaire. Ces différences soulignent la variété des réponses cellulaires déclenchées par chaque isoforme et suggèrent que l'expression/activité d'isoformes spécifiques pourrait être liée à des états pathophysiologiques particuliers. En effet, des découvertes récentes démontrent que des changements dans l'expression des isoformes de l'ITPR sont associés à un certain nombre de maladies humaines allant de la stéatose hépatique au cancer. **L'ITPR3 apparaît comme l'isoforme particulièrement importante dans la pathogenèse de diverses maladies humaines.** Il est examiné ici les rôles physiologiques et physiopathologiques de l'ITPR3 dans divers tissus et les mécanismes par lesquels l'expression de cette isoforme est modulée dans la santé et la maladie.

Puis dans cette étude il est [fait un bilan sur les récepteurs de l'Inositol 1,4,5-Trisphosphate dans les maladies humaines](#). Les récepteurs de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (ITPR) sont des canaux intracellulaires de libération du calcium situés sur le réticulum endoplasmique de pratiquement toutes les cellules. Nous présentons ici un résumé systématique actualisé des connaissances actuelles sur le rôle fonctionnel des ITPR dans les troubles humains. Plus précisément, il est décrit l'implication de ses mutations de perte de fonction et de gain de fonction dans la pathogenèse des maladies humaines neurologiques, immunologiques, cardiovasculaires et néoplasiques. **Les résultats récents des études d'association pangénomique sont également discutés.**

Régulation de l'IP3R par l'IP3, le Ca²⁺ et les protéines d'interaction.

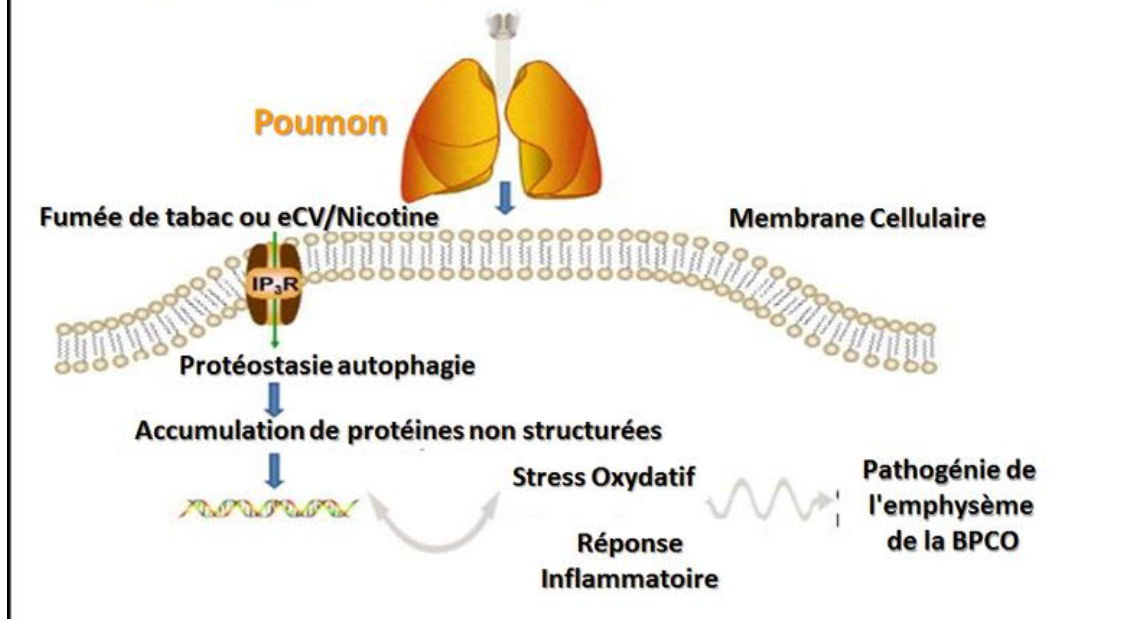


Selon Zhang X, Huang R, Zhou Y, Zhou W, Zeng X. Int J Mol Sci. 2020 Dec 2;21(23):9179

Avec cette [analyse on obtient plus de détails sur les canaux IP3R dans la reproduction masculine](#). Après avoir été activé par l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3) et la signalisation calcique à une concentration plus faible, IP3R peut réguler la libération de Ca²⁺ des réserves dans le cytoplasme, et éventuellement déclencher des événements en aval. La fermeture du canal IP3R provoquée par une augmentation des signaux calciques intracellulaires et l'activation de la pompe à calcium rétablissent conjointement le stock de calcium à un niveau normal. Dans cette revue, la discussion porte sur des caractéristiques structurales des canaux IP3R et du mécanisme sous-jacent de la signalisation calcique médiée par les canaux IP3R, puis l'analyse se concentre sur les progrès de la recherche sur l'expression et la fonction des IP3R dans le système reproducteur masculin. Enfin, il est proposé des orientations et des stratégies clés pour la recherche sur les IP3R dans la spermatogenèse et la régulation de la fonction des spermatozoïdes afin de mieux comprendre la fonction et le mécanisme des actions des canaux IP3R dans la reproduction masculine. Cette représentation montre le schéma de la **structure et de la régulation du récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3R)**.

IP3 R exerce un rôle protecteur contre le stress oxydatif et les lésions inflammatoires induits par une solution de fumée extraite

Selon Zhang et al., J Cell Mol Med. 2021 May 31;25(13):6174-87.

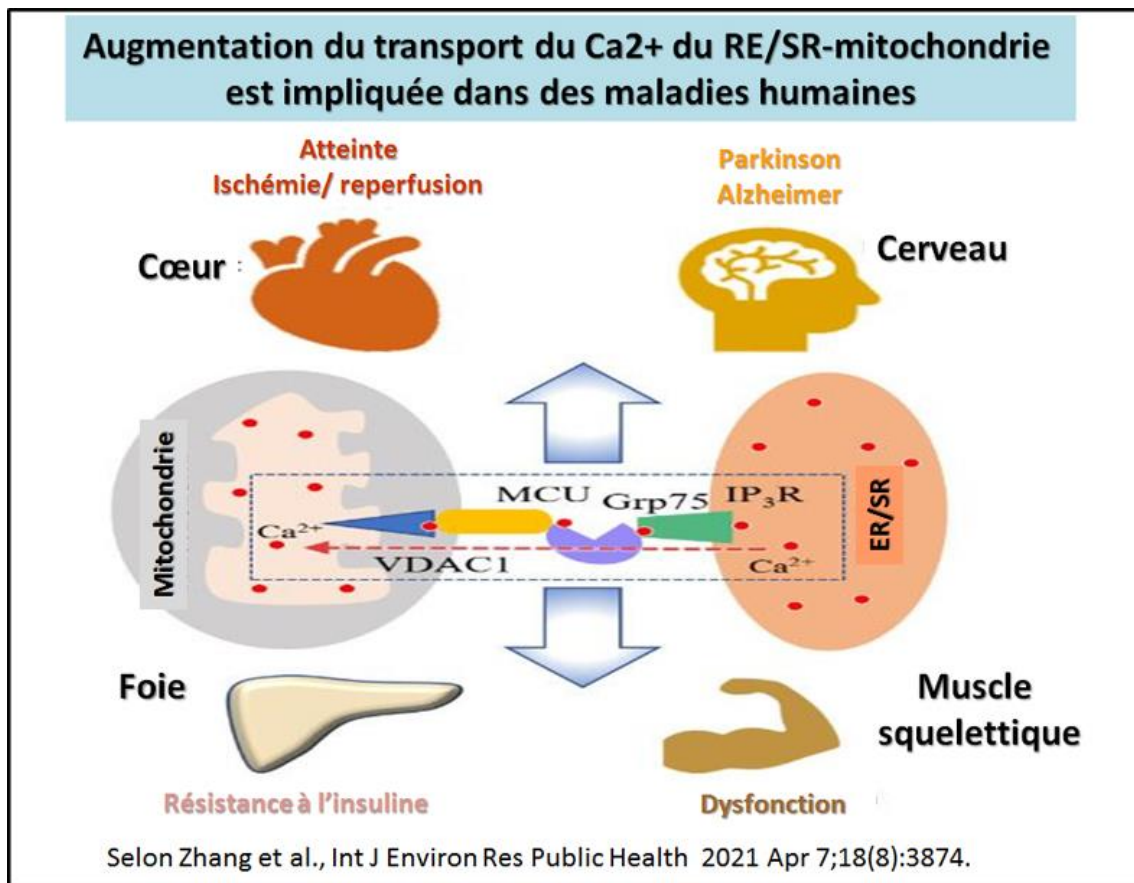


En 2021, une [nouvelle étude originale concerne le récepteur de l'IP₃R qui apparait capable d'atténuer le stress oxydatif et l'inflammation dans la BPCO induite par le tabagisme en favorisant l'autophagie.](#) Le tabagisme est l'un des facteurs de risque les plus importants de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Cependant, les gènes et les protéines les plus critiques restent mal connus. Cette recherche a consisté à étudier ces gènes et protéines pivots dans la BPCO induite par la fumée de tabac, ainsi que le ou les mécanismes potentiels. Les gènes exprimés de manière différentielle (DEG= Differentially expressed genes) ont été analysés entre les fumeurs et les patients atteints de BPCO. L'expression de l'ARNm et l'expression de la protéine IP₃R ont été confirmées chez les patients atteints de BPCO et dans les cellules épithéliales bronchiques humaines (HBE= human bronchial epithelial) traitées par une solution de fumée extraite (ESS= extracted smoke solution). De plus, l'expression du stress oxydatif, des cytokines inflammatoires et/ou des protéines liées à l'autophagie a été testée lorsque IP₃R était réduit au silence ou surexprimé dans des cellules traitées par ESS et/ou par 3-MA. Un total de 30 DEG a été obtenu entre les échantillons de patients atteints de BPCO et de fumeurs. IP₃R a été identifié comme l'une des cibles clés dans la BPCO induite par la fumée de tabac. En outre, l'IP₃R était significativement diminué chez les patients atteints de BPCO et dans les cellules traitées par l'ESS. La perte de l'IP₃R a statistiquement augmenté l'expression du stress oxydatif et des cytokines inflammatoires dans les cellules HBE traitées par ESS, et la surexpression de IP₃R a inversé les fonctions ci-dessus. De plus, les protéines liées à l'autophagie (Atg5, LC3 et Beclin1) ont été statistiquement diminuées, et la p62 a été augmentée par l'extinction des cellules IP₃R, tandis que la surexpression de l'IP₃R a montré des résultats contraires. De plus, il a été détecté que l'administration de 3-MA inversait de manière significative les effets protecteurs de la surexpression de IP₃R sur le stress oxydatif et les lésions inflammatoires induits par l'ESS.

Ces résultats suggèrent que l'IP₃R pourrait exercer un rôle protecteur contre le stress oxydatif et les lésions inflammatoires induits par l'ESS dans les cellules HBE. **Ces effets protecteurs pourraient être associés à la promotion de l'autophagie.**

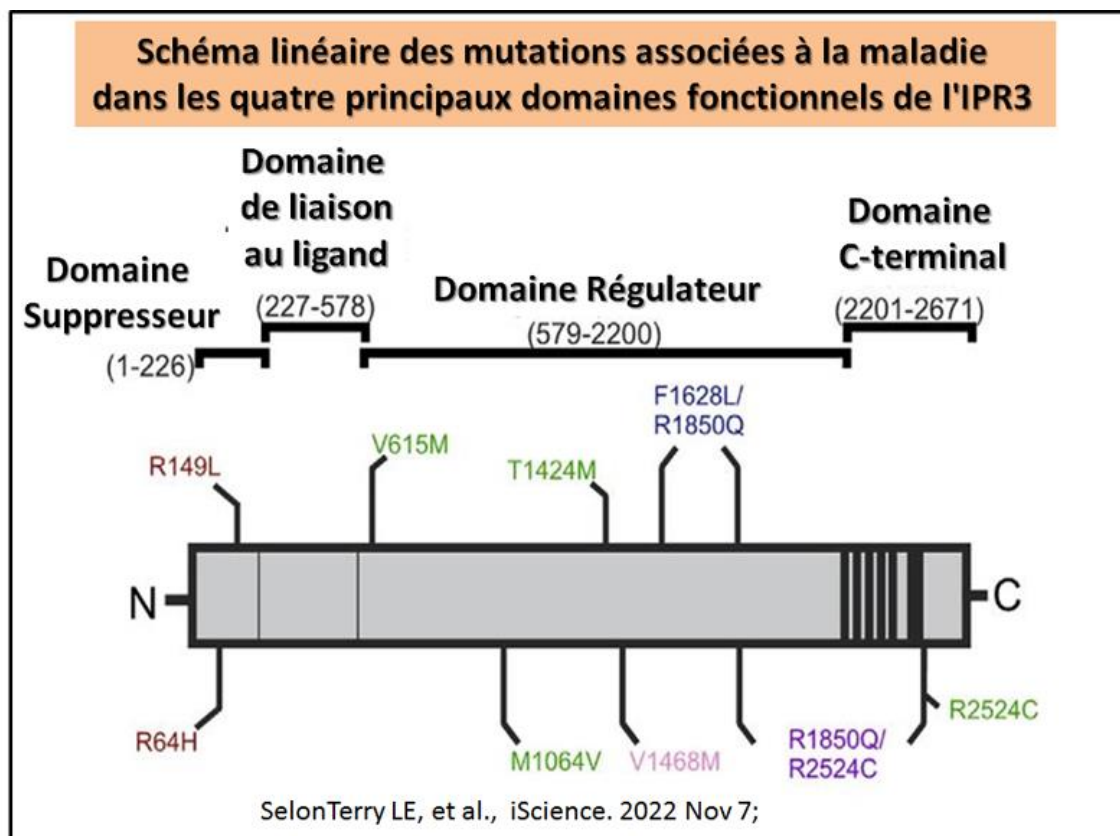
On dispose alors [d'une revue qui présente un examen du rôle du transport Endo/Sarcoplasmic Reticulum-Mitochondrie Ca²⁺ dans les maladies et la fonction musculaire squelettique](#). Le site de contact physique entre une mitochondrie et le réticulum endoplasmique (RE), appelé membrane associée à la mitochondrie (MAM), est apparu comme une plateforme fondamentale pour la régulation des fonctions des deux organites et de plusieurs processus cellulaires. Cela inclut le transport du Ca²⁺ du RE vers les mitochondries, la dynamique mitochondriale, l'autophagie, la signalisation de l'apoptose, la signalisation du stress du RE, la réaction redox et le maintien de la structure membranaire. Par conséquent, il est suggéré que la MAM est impliquée dans certaines maladies courantes et dans l'altération de la fonction des muscles squelettiques, comme l'insulinorésistance et le diabète, l'obésité, les maladies neurodégénératives, la dystrophie musculaire de Duchenne, l'atrophie musculaire liée à l'âge et les lésions musculaires induites par l'exercice, et qu'elle pourrait constituer une cible thérapeutique. Au cours de la dernière décennie, des preuves suggèrent que les altérations du transport du Ca²⁺ du RE vers les mitochondries, médiées par le complexe macromoléculaire formé par IP₃R, Grp75 et VDAC1, pourraient constituer un mécanisme universel expliquant comment la diaphonie RE-mitochondrie est impliquée dans les différentes conditions physiologiques/pathologiques mentionnées ci-dessus. Une meilleure compréhension du système de transport du Ca²⁺ entre le RE (ou le réticulum sarcoplasmique dans le muscle) et la mitochondrie peut fournir une nouvelle perspective pour explorer le mécanisme par lequel le MAM est impliqué dans la pathologie des maladies et le dysfonctionnement du muscle squelettique. Cette revue fournit un résumé des résultats de recherches récentes dans ce domaine.

des changements dans le transport ER/SR-mitochondrie Ca²⁺ médié par IP₃R-Grp75-VDAC1 qui sont impliqués dans les maladies et le dysfonctionnement du muscle squelettique. Dans des conditions physiologiques normales, certaines parties de la membrane mitochondriale sont physiquement connectées au RE/SR. Le transport de Ca²⁺ entre le RE/SR et les mitochondries est médié par le complexe macromoléculaire IP₃R-Grp75-VDAC1 et fournit du Ca²⁺ aux mitochondries pour la production d'ATP. Cependant, une augmentation de l'ER/SR-mitochondrie Figure 1. Les changements dans le transport du Ca²⁺ du RE/SR-mitochondrie médiés par IP₃R-Grp75-VDAC1 qui sont impliqués dans les maladies et le dysfonctionnement du muscle squelettique. Dans des conditions physiologiques normales, certaines parties de la membrane mitochondriale sont physiquement connectées au RE/SR. Le transport du Ca²⁺ du RE/SR vers les mitochondries est médié par le complexe macromoléculaire IP₃R-Grp75-VDAC1 et fournit du Ca²⁺ aux mitochondries pour la production d'ATP. **Cependant, une augmentation du transport du Ca²⁺ du RE/SR-mitochondrie est impliquée dans des maladies telles que la maladie d'Alzheimer, le diabète hépatique, les lésions d'ischémie/reperfusion cardiaque et les déficiences des muscles squelettiques.** Une diminution du transport du Ca²⁺ par le RE/SR-mitochondrie est également un facteur contribuant à la maladie de Parkinson, à la résistance à l'insuline dans le foie et à la réduction des performances musculaires.



Ainsi parmi ces protéines cet article cité au-dessus montre que l'IP3R est d'un intérêt tout particulier : ce récepteur localisé sur la membrane du RS permet une sortie de Ca²⁺ du RS sous la régulation d'IP₃, du Ca²⁺ et de l'ATP. Le transfert de ce Ca²⁺ au sein de la mitochondrie est permis par le complexe IP3R-Grp75- VDAC1, l'activation d'IP3R permettant une augmentation de la concentration de Ca²⁺ mitochondrial 20 fois supérieure à celle du Ca²⁺

L'ensemble de ces études met bien en relief le rôle important de la régulation calcique médiée par IP3R au sein des mitochondries dans la concentration de Ca²⁺ mitochondrial et la fonction mitochondriale dans la DMD. Il est vraisemblable que les modifications d'expression de RyR, IP3R et de la pompe SERCA ainsi que de leurs régulateurs altèrent profondément la signalisation calcique au niveau de ces microdomaines, et de ce fait le métabolisme et la survie cellulaires dans la DMD.



En 2022, ce travail présente [des mutations « missense » dans le récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate de type 3 qui entraînent des fuites des canaux Ca²⁺ et l'activation de l'entrée du Ca²⁺ opérée par les réserves.](#) Des mutations dans tous les sous-types du canal de libération du récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate Ca²⁺ sont associées à des maladies humaines. Dans ce rapport, il est étudié la fonctionnalité de trois mutations faux-sens associées à la neuropathie dans l'IP3R3 (V615M, T1424M et R2524C). Les mutants ne sont fonctionnels que lorsqu'ils sont fortement surexprimés par rapport à l'hIP3R3 endogène. Tous les variants ont entraîné des niveaux élevés de Ca²⁺ cytosolique basal, une diminution du contenu des réserves de Ca²⁺ du réticulum endoplasmique et une entrée constitutive de Ca²⁺ opérée par les réserves en l'absence de tout stimulus, ce qui est cohérent avec un pore de canal IP3R qui fuit. Ces variantes diffèrent dans la fonction du canal ; lorsqu'il est surexprimé de façon stable, le mutant R2524C est essentiellement mort, V615M est peu fonctionnel et T1424M présente une activité supérieure à celle du type sauvage correspondant à la suite d'une stimulation de seuil. **Ces résultats démontrent qu'une caractéristique commune à ces mutations est la diminution de la fonction de l'IP3R3.** En outre, ces mutations présentent un nouveau phénotype qui se manifeste par un canal ouvert de manière constitutive, qui ouvre de manière inappropriée la SOCE en l'absence de stimulation. Un schéma linéaire des mutations associées à la maladie dans les quatre principaux domaines fonctionnels de l'IP3R3 sont ainsi illustrées. Ces mutations associées à la maladie dans l'IP3R3 ont été identifiées dans le domaine suppresseur, le domaine régulateur et de couplage, et le domaine canal C-terminal. Ces maladies comprennent le carcinome épidermoïde de la tête et du cou (rouge), la neuropathie (vert), l'immunopathie (bleu) et l'immunopathie et la neuropathie (violet). Une famille présentant des mutations dans l'IP3R3 a présenté de multiples maladies, dont le syndrome de fatigue chronique, la neuropathie des petites fibres et le déficit en IgG3 (rose).

En 2023, cet article porte sur [la visualisation des sites de liaison au Ca²⁺ dans le récepteur de l'inositol trisphosphate \(IP3R\)](#). Le Ca²⁺ est un ligand majeur du canal de libération du Ca²⁺ du récepteur de l'inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3R). Fan et al [1] ont récemment résolu d'autres structures de cryo-microscopie électronique (cryo-EM) de l'IP3R dans différents états de liaison au ligand, révélant de nouveaux sites de liaison du Ca²⁺. (voir l'illustration en couleur dans l'article en référence.).

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur la **protéine IPR3**, il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

1.) la protéine IP3R son lot de références historiques.
 2.) La principale maladie actuellement connue qui résulte d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).
- **La Protéine : INOSITOL 1,4,5-TRISPHOSPHATE RECEPTOR, TYPE 3; [ITPR3](#)**
 - **La Pathologie : TYPE 1 DIABETES MELLITUS; [T1D](#)**
 - Mais aussi
 -
 - **La Protéine INOSITOL 1,4,5-TRIPHOSPHATE RECEPTOR, TYPE 1; [ITPR1](#)**
 - **Les Pathologies**
 - **GILLESPIE SYNDROME; [GLSP](#); SPINOCEREBELLAR ATAXIA 15; [SCA15](#); SPINOCEREBELLAR ATAXIA 29; [SCA29](#)**