

Mélusine

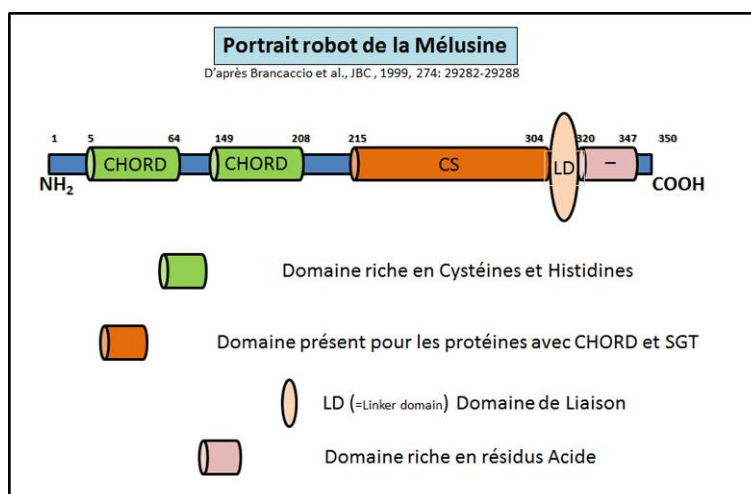
Introduction

Dans le monde des légendes on connaît celui de la [Fée Mélusine](#), la Fée serpent et/ou la Fée des sources et des rivières. En biologie du vivant, au cours du développement musculaire de nouvelles protéines difficilement détectables dans un muscle adulte vont progressivement être découvertes. C'est ainsi que seulement en 1999 que dans la littérature l'on va trouver une nouvelle protéine du muscle dont la propriété est en relation avec une association forte pour les Intégrines. Elle apparait avant la naissance dans le muscle et sera progressivement moins abondante cachée sous les intégrines. Elle sera de nouveau détectée en cas de régénération musculaire et sera référencée sous le [nom de Mélusine](#).

La Mélusine

Tableau récapitulatif des séquences de la Mélusine			
Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
Mélusine	38,5 kDa	Xq12.1-q13	Muscles squelettique et cardiaque

Aujourd'hui toutes les données de séquences sur cette protéine sont largement décrites et son abréviation est : **ITGB1BP2** (ce qui signifie = Integrin beta-1-binding protein 2). Car en effet en 1997 il était découvert une première protéine qui avait la capacité de s'associer avec la même protéine et qui fut alors baptisée [ICAP-1](#) ((Integrin Cytoplasmic domain- Associated Protein-1, également nommée Bodénine) puis [ITGB1BP1](#). On trouvera toutes les informations de séquences sur la **Mélusine** dans le tableau ci-contre avec le lien SwissProt pour plus de détails : [Q9UKP3](#).

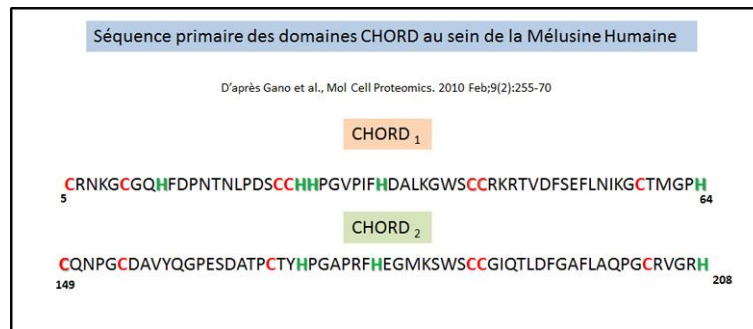


La Mélusine est présente principalement dans les tissus musculaires striés. Son portrait-robot indique la présence de divers motifs : a) Le Motif CHORD dont il existe 2 exemplaires dans sa séquence en position N-Terminale (résidus 5-64 et 149-208), b) un domaine dit CS et c) un

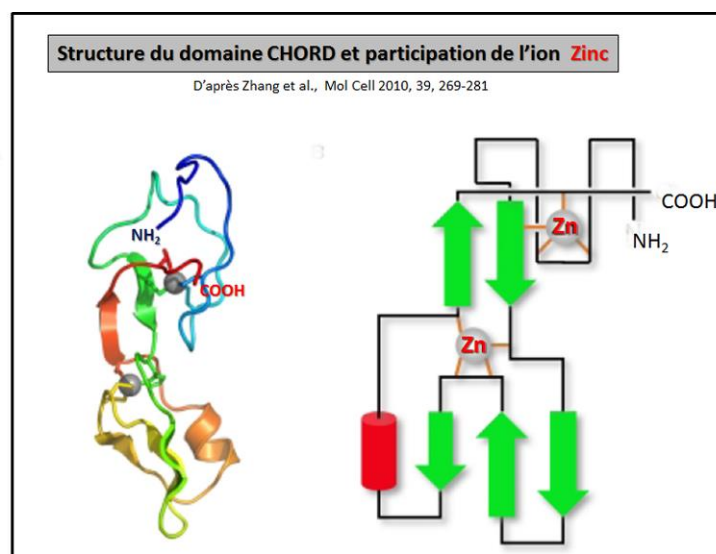
domaine chargé négativement. **Son portrait-robot** est alors dressé comme présenté ci-contre en référence avec l'article original de sa découverte.

Pour plus de détails sur le domaine CHORD un chapitre spécifique lui est consacré dans la suite de cette présentation.

Définition du domaine CHORD.



Avec la découverte de nouvelles protéines un nouveau domaine va être défini et on va ainsi parler du **domaine CHORD = Cystéine and Histidine Original Rich Domain**. Il correspond à un segment capable de lier le calcium d'environ 60 résidus que l'on trouve en particulier au sein de la structure de **la Mélusine** et qui se trouve riche en résidu cystéine (en rouge sur le schéma) et en résidu Histidine (en vert sur le schéma). On va retrouver **ce domaine 2 fois** dans plusieurs protéines ce qui laisse penser que le gène codant pour cette protéine s'est dupliqué précocement au cours de l'évolution. C'est avec nom plus court « [CHORDC1](#) » mais également codifiée « **CHP1** » et l'on a identifié cette zone répétitive comme le **domaine CHORD** dans sa séquence de la Mélusine humaine présentée ci-contre.



Le motif CHORD contient un segment capable de lier le calcium d'environ 30 résidus. On retrouve dans une autre protéine 2 exemplaires du Motif CHORD mais cette dernière [baptisée](#)

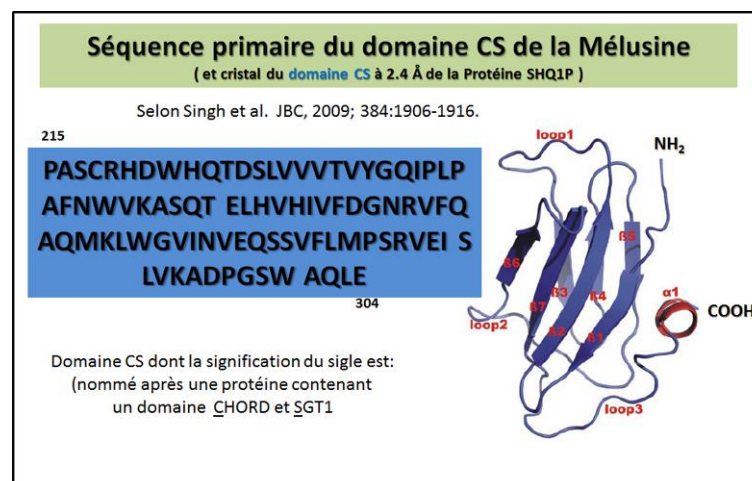
[CHP-1](#) (Cysteine and Histidine-rich domain-containing Protein 1) ne présente pas de séquence capable de lier le calcium. Le fait que l'on trouve 2 exemplaires d'un tel domaine au sein de la Mélusine laisse penser que le [gène codant pour cette protéine s'est dupliqué précocement au cours de l'évolution](#).

On trouvera des détails sur les [Bases structurales de cette association](#) qui impliquent le motif CHORD et en particulier la position des ions Zinc dans cette association. Une illustration résume l'organisation spatiale d'un tel domaine CHORD et la position des ions Zinc associés.

Le domaine CHORD et son implication

Progressivement de nombreuses autres protéines apparaissent dans la littérature avec un tel domaine. C'est le cas de la [protéine dite CHPA](#) qui contient également un domaine CHORD. En fait il paraît évident à l'heure actuelle que les protéines possédant un domaine CHORD représentent une nouvelle famille qui seront les "CHORD-containing proteins (CHPs)", c'est-à-dire les **protéines contenant un domaine CHORD**. Ces protéines jouent un rôle important dans le développement animal et [la résistance des plantes aux maladies](#). Les protéines possédant un domaine CHORD apparaissent actuellement comme capable de réaliser un complexe protéine que l'on identifie comme le complexe [Hsp90-Sgt1-\(domaine CHORD\)](#). Une étude protéomique sur l'importance et la fonction du [domaine CHORD figure dans l'article indiqué](#) Par ailleurs un travail récent associe la [protéine CHP-1](#) avec le stress, et son implication dans la protection naturelle de la cellule est présentée en détails dans l'article en référence. Puis cette protéine contenant le domaine CHORD fut également baptisée Morgana et se trouve impliquée dans un complexe avec [les protéines Hsp90 et ROCK](#) en formant une liaison directe avec cette dernière. Ainsi les travaux les plus récents font-ils référence à la légende citée en introduction et dans ce domaine indiquent que [Morgana et Mélusine sont 2 protéines Fées](#) ayant un rôle de protéine chaperonne pour la transduction du signal.

Organisation de la mélusine



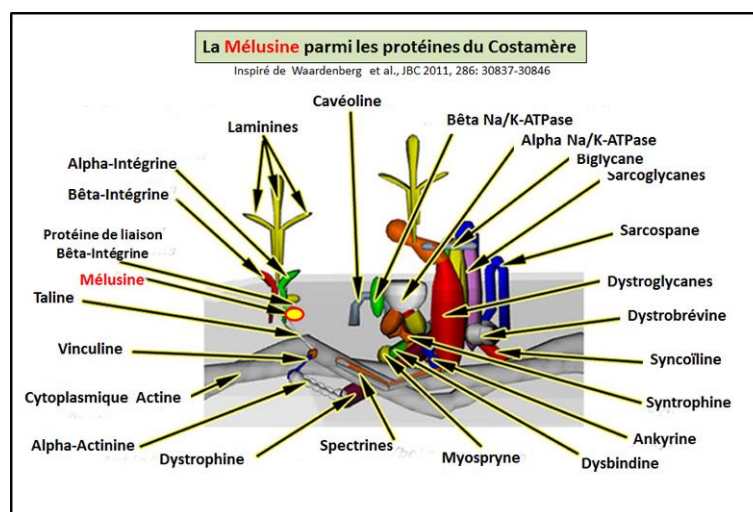
La Mélusine possède à la suite de ses 2 domaines CHORD une séquence associée avec ces derniers qui est dit [domaine CS](#) (domaine uniquement présent chez les protéines contenant le domaine CHORD et chez SGT1*, qui est composé d'une centaine de résidus) qui se situe entre les résidus 215-304. Le domaine CS présente un compact sandwich de structures Bêta-antiparallèles et se compose de sept feuillets Bêta. Ce domaine CS est aussi nommé domaine

similaire à la séquence HSP20 et une illustration provenant de l'étude de la protéine SHQ1P donne une architecture spatiale de ce domaine CS et figure ci-contre.

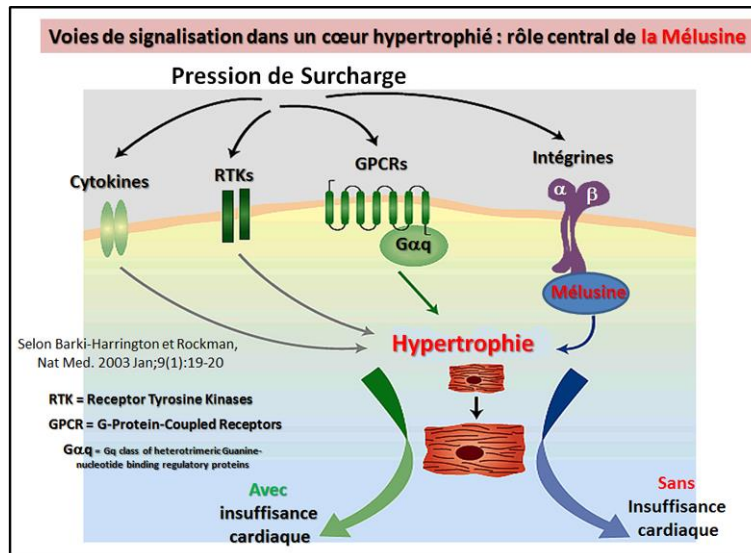
Ainsi le motif [CHORD va engendrer des interactions diverses](#) avec des protéines référencées comme Hsp90 ([Heat Shock Protein](#)) et SGT1 (*=[Suppressor 1 of GCR 2 \(Glycolytic Coding Region\)](#))).

Ainsi avec la technique du double hybride, on accéda rapidement à une propriété essentielle de cette nouvelle protéine « **la Mélusine** ». Il s'agit d'une protéine en interaction avec le domaine intra cytoplasmique de l'Intégrine. La Mélusine possède une zone N-terminale riche en résidus Cystéines avec par ailleurs une extrémité C-terminale chargée négativement.

Rôle de la Mélusine

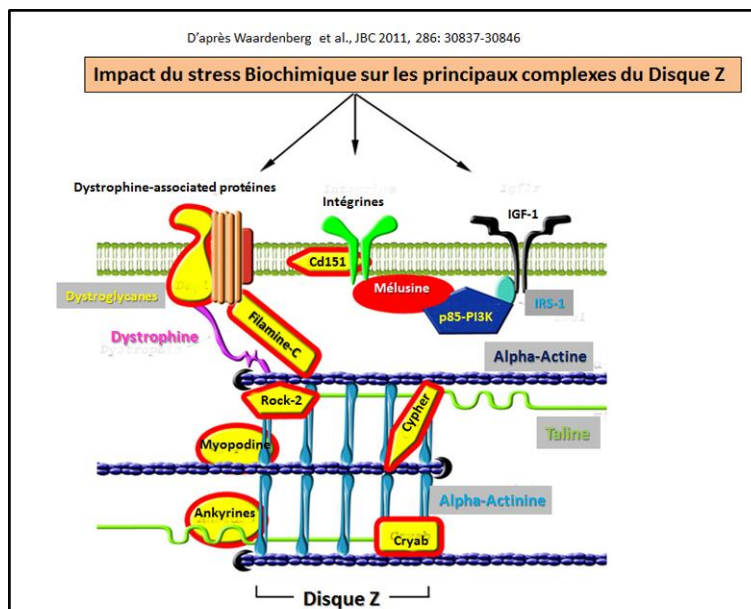


Tout d'abord c'est son association avec l'Intégrine qui a été étudiée en détails [dans l'article ici cité](#). Une étude originale récapitule la distribution de la Mélusine avec divers schéma correspondant à chaque compartiment spécifique de la cellule musculaire avec comme cible les diverses structures autour de l'Intégrine. En référence à l'article indiqué dans l'illustration ci-contre on va donc trouver la **Mélusine au sein du Costamère** avec des relations d'associations multiples et variées (voir fiche correspondante : Costamère).



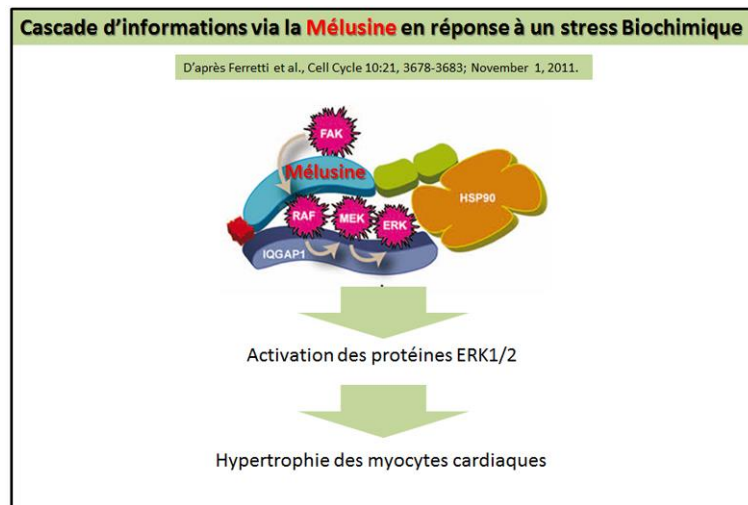
Un premier rôle est assigné à la Mélusine, via la [technique du double hybride](#), comme partenaire participant [à la maturation et à l'organisation](#) de la cellule Musculaire. Ensuite c'est le fait de créer une souris déficiente en Mélusine qui va permettre de mieux approcher [le rôle de la Mélusine](#) en particulier dans le muscle cardiaque. Un schéma résume la situation de la Mélusine et son rôle protecteur dans le cœur comme présenté ci-contre

Au niveau de ce muscle cardiaque on parlera d'un rôle de « Sensing heart stress » et l'on trouvera des détails [dans l'article en référence](#). La même année en 2003 les mêmes auteurs mettront en évidence une [nouvelle protéine apparentée sous le sigle de Chp-1](#), protéine exprimée dans tous les tissus testé dans ce travail contrairement à la Mélusine qui était spécifique des muscles squelettiques et cardiaque.



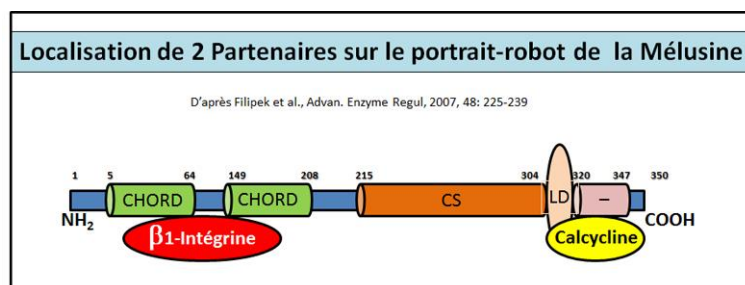
Ce rôle de réponse au **Stress Biochimique** est illustré par la représentation suivante qui correspond à un modèle qui met en lumière les différents éléments qui peuvent être régulés par PI3K et en particulier le fait que plusieurs entités présentées en jaune sont activées ou réprimées parmi lesquels **la Mélusine** qui figure sur fond rouge dans ce schéma

Au cours de la détection des [Protéines S-Nitrosylées](#) on compte parmi les 34 spots les plus importants au niveau de la cellule mésangiale, présence de la Mélusine comme cible majeure.

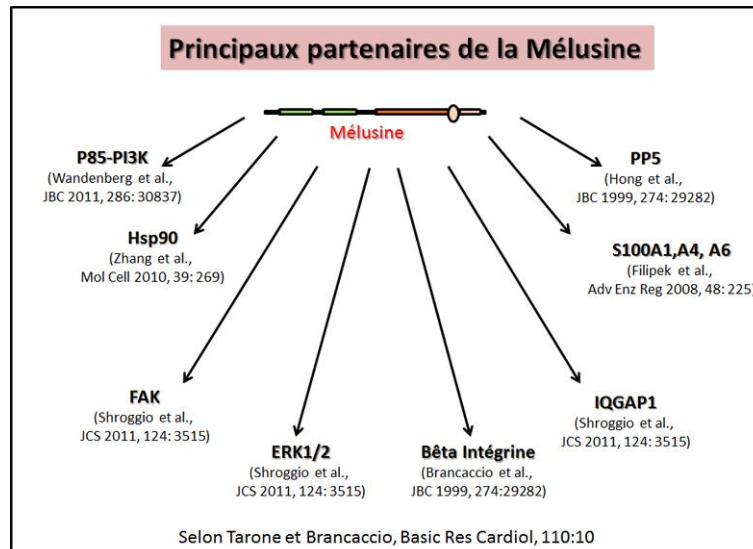


Dans un travail sur le ventricule gauche du cœur, réalisé chez le chien, il est rapporté que les paramètres de mécano-conduction et l'intégrité du cytosquelette sont modifiés suite à une [surcharge volumique aiguë et durable](#). Mais si par ailleurs un travail récent associe la présence du domaine CHORD dans certaines protéines avec le stress, [il apparait que son implication dans la protection naturelle de la cellule](#) est de plus en plus à considérer. Avec les travaux les plus récents dans ce domaine, les résultats indiquent que Morgana et Mélusine sont 2 protéines Fées ayant un rôle de protéine chaperonne pour la transduction du signal comme cela est schématisé dans l'illustration présentée ci-dessous, ([Voir détails dans l'article en référence](#)).

Les partenaires de la Mélusine



Un site d'interaction particulier existe au sein de la Mélusine pour [l'association avec la chaîne Bêta 1 de l'Intégrine](#). Son interaction est régulée par les cations divalents et n'a lieu qu'en absence de calcium.



Une revue résume les [interactions du complexe macromoléculaire](#) réalisées autour de l'Intégrine. Progressivement les recherches menées permettent de définir un rôle clé de la mélusine à la fois dans la structure du [muscle Cardiaque et plus particulièrement autour du Disque Z](#). En 2008 c'est le Cas de la S1006 (Le [Calcycline](#)) qui est désormais démontrée comme [capable de s'associer avec la partie C-terminale](#) de la Mélusine. Un schéma résume la **distribution de ces principales interactions** avec la Mélusine, interaction dont la localisation est actuellement bien définie

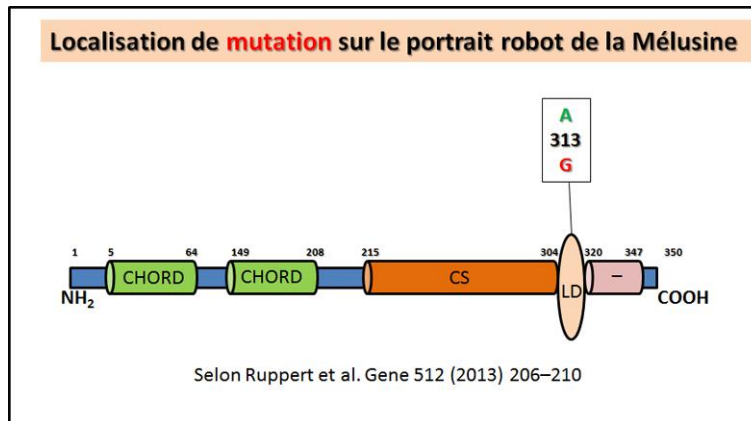
On ajoutera cependant qu'avec son domaine CHORD, la [Mélusine réalise une association avec les protéines Hsp90 et Sgt1](#), Cela en fait un partenaire majeur de la réponse au stress.

La Mélusine et la pathologie

Rapidement après la découverte de la Mélusine, une sur-expression de cette protéine va être rapportée dans le cas de [Cardiomyopathie dilatée](#). Progressivement la mélusine se trouve aussi impliquée dans les cas d'une [Hypertrophie cardiaque](#). Un autre travail rapporte une expression altérée de la Mélusine dans le cœur de patients avec [une sténose aortique](#). Plus généralement on va parler du rôle important de la Mélusine dans les cas de [cardiomyopathies ischémiques humaines](#). Ainsi on associe facilement [Mélusine et Hypertension](#).

Par ailleurs il va être enregistré une Altération de la Mélusine dans le cas d'un [remodelage cardiaque après un infarctus aigu du myocarde](#) De plus dans les cas de la [pathologie référencée LGMD2A](#) qui concerne plus particulièrement la Calpaïne3 et ses mutations, (voir chapitre Calpaïne-3), il existe une potentielle **relation avec la Mélusine**. En effet les divers processus impliqués dans le développement du muscle sont régulés par la Calpaïne-3 et **comme la Mélusine** est une structure participante (avec d'autres, myosines, collagènes, Fibronectine...) cette dernière sera altérée lors d'une déficience en Calpaïne-3

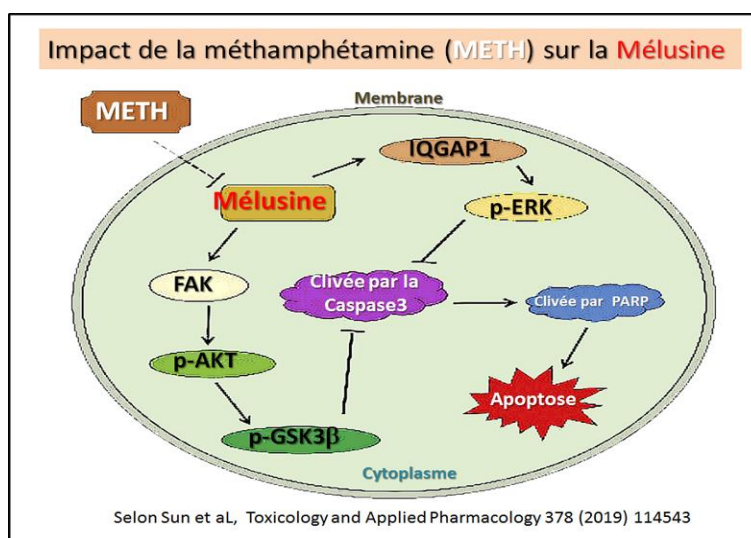
Avancées depuis 2013



L'identification d'une mutation faux-sens dans la Mélusine (gène codant ITGB1BP2) a été découverte chez un patient atteint d'une cardiomyopathie dilatée. La mutation se situe proche de la région acide C-terminale dans un domaine qui sert de lien « LD » avec le reste de la molécule en particulier le domaine CS. Un schéma récapitulatif présenté ci-contre montre cette localisation.

Le domaine riche en Cystéines et en histidines (dit domaine CHORD ; voir la fiche correspondante) qui se trouve localisé dans la structure de la protéine « Hsp90 » avec comme co-chaperonne « Chp-1 » et de la Mélusine avec comme co-chaperonnes « PP5 et SGT1 », va favoriser les interactions dynamiques dépendantes avec les nucléotides. Des stimuli hypertrophiques observés chez le rat permettent une régulation de l'expression génique cardiaque de la Mélusine.

Progressivement en 2014, les études montrent que la Mélusine protège de la rupture cardiaque et améliore le **remodelage fonctionnel après un infarctus** du myocarde. Puis dans une nouvelle expérience, la surexpression de la protéine spécifique du muscle, la Mélusine, se révèle **capable de protéger le muscle cardiaque** contre les lésions d'ischémie / reperfusion. **En 2015**, La protéine chaperonne Mélusine est confirmée et reconnue comme spécifique du muscle et capable de se comporter comme un agent cardioprotecteur puissant. Un bilan est actuellement proposé avec une représentation schématique de la Mélusine et on trouve le résumé des connaissances sur les partenaires principaux que l'on a identifié en association avec la Mélusine comme le montre déjà l'illustration présentée plus haut.



En 2019 le sujet de cette étude est [la méthamphétamine qui produit des dommages cardiaques et de l'apoptose](#) en diminuant l'expression de la mélusine. La protéine mélusine est un mécano-transducteur qui joue un rôle important dans le maintien d'une fonction cardiaque normale. Cependant, le rôle de la mélusine dans la cardiotoxicité induite par la METH n'a pas encore été rapporté. Cette étude permet d'établir un modèle cellulaire sur exprimant la mélusine. Un schéma illustrant le rôle de la mélusine dans l'apoptose des cardiomyocytes induite par METH est présenté ci-contre. L'exposition au METH peut réduire l'expression de la mélusine. La mélusine agit en se combinant avec FAK et IQGAP1 pour activer la phosphorylation des voies AKT / GSK3 β et ERK, qui peuvent toutes deux réduire l'expression de la caspase-3 clivée et du PARP clivé, réduisant ainsi l'apoptose des cardiomyocytes.

En 2020, Cette étude porte sur la [perte de mélusine qui apparait comme un nouveau commutateur principal neuronal](#) indépendant de la NO synthase / FoxO3 de l'atrophie musculaire induite par le déchargement. L'expression de la mélusine a été étudiée au niveau des protéines et du transcrite et après le traitement de rats suspendus à la queue avec des inhibiteurs d'initiation de l'atrophie. Ce travail montre l'interférence in vivo de la mélusine exogène avec des kinases dominantes négatives et d'autres atténuateurs d'atrophie. Plus de détails dans l'article en référence.

En 2021, cet article porte [sur les régulateurs principaux de l'atrophie musculaire : Rôle of Costamere Components](#). La perte de masse et de force musculaires caractérise l'atrophie musculaire dans plusieurs conditions différentes, qui ont en commun l'expression d'atrogènes et l'activation de leurs régulateurs transcriptionnels. Cependant, les tentatives d'antagoniser le développement de l'atrophie musculaire dans différents contextes expérimentaux en ciblant les contributeurs de la voie des atrogènes ont montré des effets partiels dans la plupart des cas. D'autres régulateurs principaux pourraient contribuer indépendamment à l'atrophie musculaire, **comme le suggèrent des preuves récentes de la nécessité de la protéine chaperonne spécifique du muscle, la mélusine, pour inhiber le développement de l'atrophie musculaire due à la décharge**. En outre, la mélusine et d'autres régulateurs de la masse musculaire, tels que la nNOS, appartiennent aux costamères, les complexes macromoléculaires qui relient le sarcolemme aux myofibrilles et à la matrice extracellulaire, en correspondance avec des sites sarcomériques spécifiques. Les costamères détectent une charge mécanique et la transmettent sous forme de force latérale et de signaux biochimiques. Des données récentes élargissent encore cette vision classique en révélant la participation cruciale des costamères à un "hub de signalisation" sarcolemmal intégrant les stimuli mécaniques et humoraux, où les signaux mécaniques sont couplés à la stimulation de l'insuline et/ou du facteur de croissance analogue à l'insuline pour réguler la masse musculaire. Par conséquent, cette revue vise à rassembler les preuves disponibles concernant l'implication précoce des composants des costamères et d'autres régulateurs principaux putatifs dans le développement des principaux types d'atrophie musculaire.

En 2022, selon ce travail il existe [une modulation des voies des canaux calciques de type L \(LTCC\) par un mimétique de la mélusine qui augmente la contractilité ventriculaire au cours de la cardiomyopathie induite par le lipopolysaccharide \(LPS\)](#). L'impact de ces thérapies sur les interactions protéine-protéine, la fonction cardiaque et la survie a été évalué. Les souris surexprimant la mélusine (MelOV) présentaient un dérèglement limité de la fonction cardiaque après une exposition au LPS. La protection était associée à une phosphorylation

plus élevée d'Akt et de Gsk3-b et à une restauration de la densité des canaux calciques de type L (LTCC). L'inhibition pharmacologique de l'activité Akt a inversé la protection cardiaque dépendante de la mélusine. Le traitement par l'inhibiteur allostérique de l'Akt Arq092 et un peptide mimétique (R7W-MP) a préservé la fonction cardiaque chez les souris de type sauvage après une exposition au lipopolysaccharide (LPS) et a amélioré de manière significative la survie. Les conclusions sont : **Cette étude identifie l'AKT / Mélusine comme une voie clé pour la préservation de la fonction cardiaque à la suite d'une exposition au LPS. Le peptide mimétique perméable aux cellules (R7W-MP) représente une thérapie potentielle pour la cardiomyopathie induite par le sepsis.**

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **La Mélusine** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

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

Protéine: MELUSIN = INTEGRIN, BETA-1, BINDING PROTEIN OF, 2; [ITGB1BP2](#)

Pathologies associées: non décrite à ce jour.

** Voir les cas [d'hypertension et de cardiomyopathie](#) Avec **un cas dans la littérature de mutation faux-sens** qui concerne **la Mélusine** chez un [patient Cardiomyopathe](#)