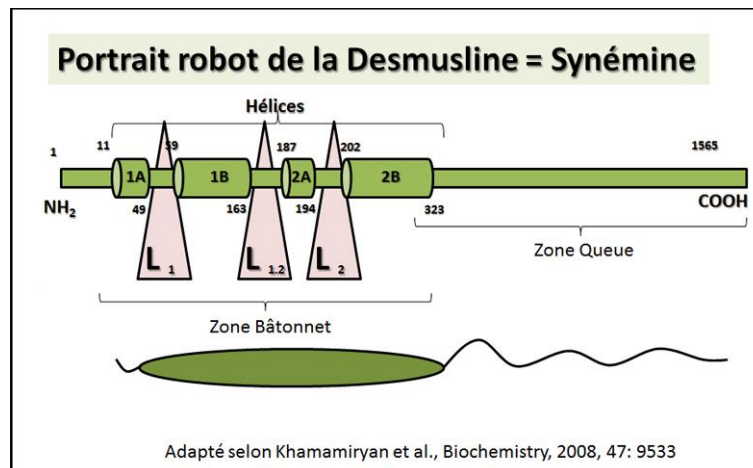


# Desmusline

## Introduction

Comme dans le chapitre sur la Syncoïline (fiche en préparation) la technique du double hybride a permis d'identifier les partenaires associés avec l' **Alpha-Dystrobrevine** (voir chapitre les Dystrobrevines, des protéines découvertes avec la superfamille des Dystrophines) via une immuno-précipitation sélective. Parmi ces protéines le simple poids moléculaire ne suffisait plus à bien identifier une nouvelle protéine qui contenait une séquence signature d'une appartenance à une protéine de la famille des protéines formant le filament intermédiaire (IF) . On va découvrir alors que cette nouvelle protéine, qui possède une zone d'interaction avec la Dystrobrevine, est capable de former un lien entre la **Desmine** et la matrice extracellulaire et donc de fournir un appui structurel important pour le muscle. Ainsi dès sa découverte, cette nouvelle protéine qui fut baptisée : [La Desmusline \(DMN\)](#)

## La Desmusline



Le séquençage du gène donne rapidement la structure primaire de la Desmusline. On dresse alors le portrait-robot et cette nouvelle protéine. Il est rapidement apparu que cette Desmusline possédait une courte séquence N-terminale (10 acides aminés) puis une partie centrale correspondant à une succession attendue de structures en alpha-hélices (1A, 1B, 2A, et 2B) que l'on rencontre chez les protéines de la famille formant un Filament Intermédiaire. avec des zones non hélicoïdales servant les séquences séparatrices correspondantes, puis une portion C-terminale formant un domaine de 931 résidus. Une telle structure classait donc la Desmusline comme une protéine possédant les propriétés des protéines constitutives du **filament intermédiaire (IF)**. Son association avec l'alpha-Dystrobrevine fut confirmée par immuno-précipitation. Puis également comme la Syncoïline la Desmusline fut impliquée dans une [association avec la Desmine](#) .

Des informations sur les protéines constitutives du [filament intermédiaire et associées aux lignes Z](#) apparaissent progressivement et une première liste récapitulative est alors citée dans la littérature. Parmi ces protéines on comptait historiquement seulement les entités suivantes, dont un lien SwissProt est indiqué. Il y a la Vimentine ; [P08670](#), La Desmine ; [P17661](#), La Synémine ; [O15061](#), chez le poulet la Paranémine \* ; [O57613\\*](#), la Nestine ; [P48681](#), chez le Xénope la Tanabine ; [Q01550](#).

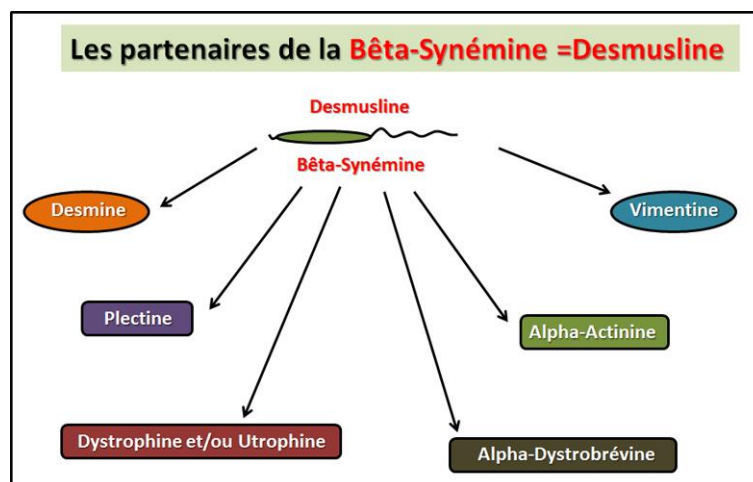
**Tableau récapitulatif des différentes séquences de la **Desmusline =  $\beta$ -Synémine****

Protéine	PM	mRNA	Gène	Site d'expression
Desmusline = Bêta-Synémine	172 kDa	7,3 kb	15q26	Muscle – SNC Cœur

Parmi ces protéines [la Synémine](#) avait été découverte bien avant la Desmusline. Il avait été identifié au sein de la séquence de la Synémine [un domaine central](#) possédant les structures hélicoïdales types des protéines du filament intermédiaire (IF). [Les propriétés](#) et la [caractérisation moléculaire des interactions](#) de la **Synémine** étaient alors bien établies. Ainsi la **Synémine** dans le muscle se liait avec **les lignes Z** et apparaissait comme localisé au [niveau du costamère](#). Dans ce travail une forme Alpha (180 kDa) et une forme Bêta (150 kDa) de la Synémine possèdent une partie en bâtonnet et une extrémité dite « queue » en commun. Finalement chez l'homme les formes [Alpha et Bêta furent déterminée comme issue d'un épissage alternatif du même gène](#) et la forme **Bêta-Synémine** fut identifiée comme similaire à la **Desmusline**. On retrouve les données de séquences correspondant à la Desmusline = Bêta-Synémine sur le lien suivant et dans le tableau récapitulatif ci-contre.

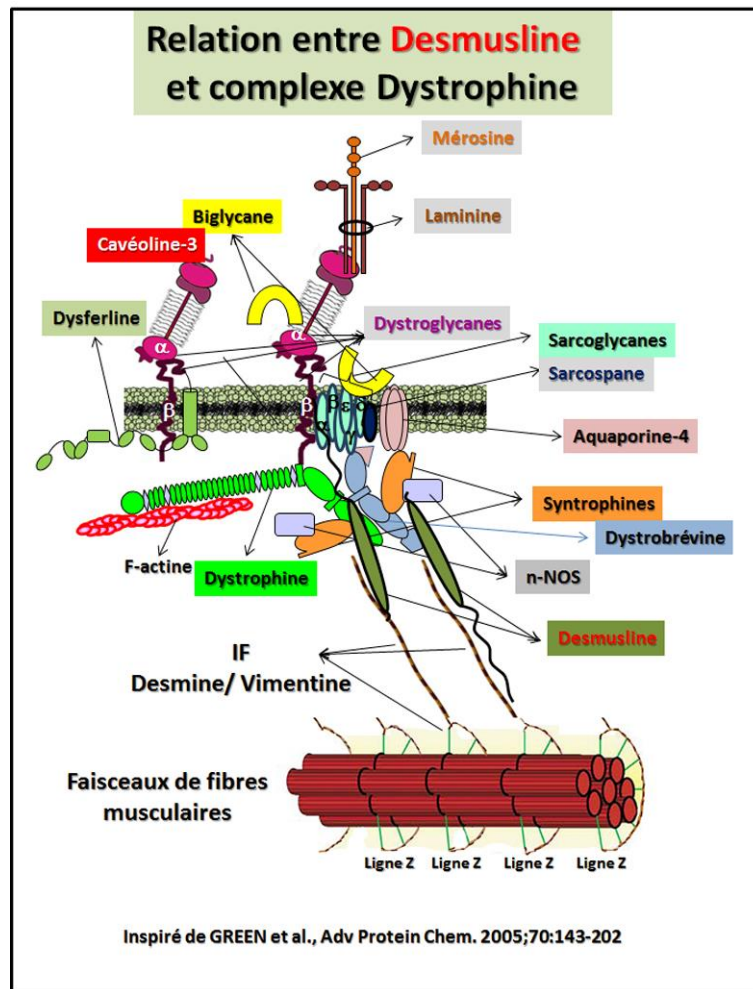
### Propriétés de la Desmusline= Bêta-Synémine

La colocalisation de la Desmusline avec la ligne Z et son lien avec **la Desmine** sont connus depuis sa découverte et cela montre que cette protéine avait un rôle potentiel important dans la structure du muscle. De plus sa découverte fut le fruit d'un dépistage d'une potentielle association avec la [Dystrobrévine](#) de forme Alpha. Son identification avec la **Bêta-Synémine** font que les propriétés déjà acquise sur cette protéine sont celle de la Desmusline. La **Bêta-Synémine** fait partie des protéines formant le filament Intermédiaire (IF) mais elle n'est pas capable de se auto-assembler en filaments homo-polymériques in vivo par contre elle va former des filaments avec la [Vimentine](#).



Cela donne des filaments hétéro-polymériques sein des cellules de mammifères avec la [Desmine](#) mais également pouvait réaliser un lien avec [la Plectine-1 et l' Actine](#). Ceci

permet de la localiser au niveau du muscle, dans les jonctions neuromusculaires et les jonctions myotendineuses comme un partenaire central. La bêta-Synémine est rapportée comme formant un contact avec la [Dystrophine et/ou L' Utrophine](#). Une association entre l' [Alpha-Actinine](#) et la Bêta-Synémine permet de favoriser un ancrage avec le type d'hétéro-filament que cette dernière forme. Un schéma récapitulatif résume les partenaires actuellement connu de la Bêta-Synémine (Desmusline).



On va ainsi trouver la Desmusline = Bêta-Synémine localisée dans les [régions cellulaires de la fibre musculaire humaine](#) dites sujettes à de **forte tension** (régions soumise au stress). **En résumé**, les protéines associées au filament intermédiaire ([IFAPs = voir revue](#)) jouent un rôle essentiel dans le muscle et dans l'échafaudage du réseau des protéines du filament intermédiaire (IF) et peuvent à ce titre être considérées comme essentielles à la régulation et au contrôle de l'activité métabolique de la cellule musculaire. Ainsi la bêta-Synémine/Desmusline fait partie des protéines du Filament Intermédiaire (IF de type VI) et la revue indiquée au-dessus montre de plus sa relation avec différents types d'enzymes. La particularité du lien avec [les Costamères](#) et la relation avec le complexe macromoléculaire que forment la Dystrophine et les protéines associées ancrées à la membrane de la cellule musculaire est représenté dans un schéma simplifié présenté ci-contre.

### Pathologies associées à la Desmusline = Bêta-Synémine

Une des maladies les plus communes des veines périphériques est connue sous les termes « d'insuffisance de veine primaire » et une première étude notait chez les patients atteints de cette pathologie une [déficience en Desmusline](#).

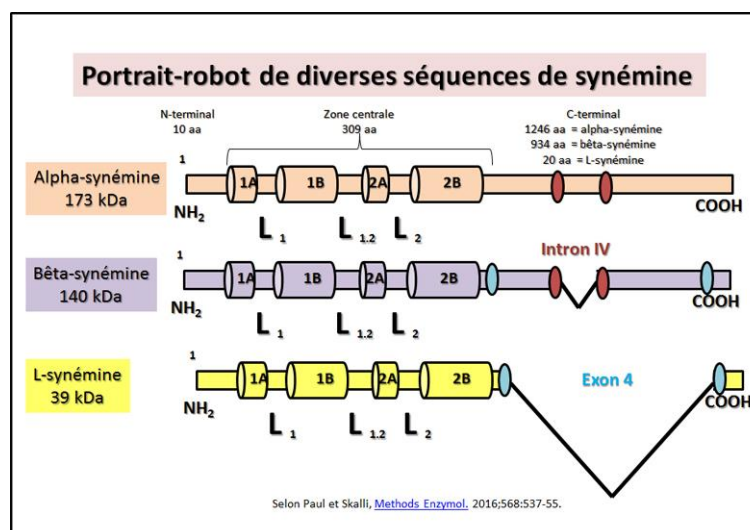
Par ailleurs, la [Desmusline devint-elle naturellement un candidat](#) pour être responsable des pathologies humaines impliquant les protéines appartenant au filament intermédiaire (IF). Un défaut au niveau de la Bêta-Synémine va ainsi se traduire dans de nombreuses pathologies du muscle ([voir revue](#)). **En conséquence** de nombreuses pathologies associées aux protéines du filament intermédiaire (IF) ont été référencées dans la [revue suivante](#) et où l'on trouve la classification des différentes protéines associées aux filaments intermédiaires selon leurs types (**type I à type VI**). La consultation du répertoire sur ces protéines et les pathologies associées est possible dans la banque de données : [Human Intermediate Filament Database](#).

Les [altérations du système nerveux](#) et les pathologies en corrélation montrent l'importance de la Desmusline entre autre protéine dans l'agencement du Filament Intermédiaire (IF) , au niveau du muscle et de la jonction neuromusculaire.

### Avancées depuis 2014

Pour ce qui concerne [les Synémines depuis 2014](#), un nouveau rôle lui est attribué dans la croissance et la progression tumorale.

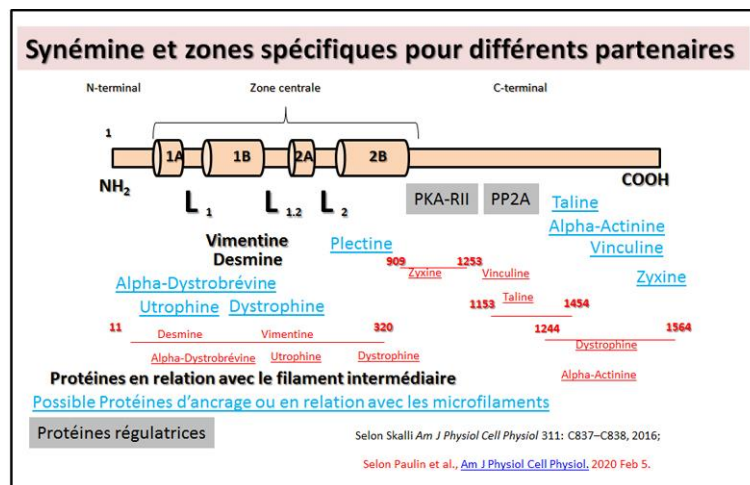
En fait on a établi que la Synémine agit comme un [régulateur de molécules de signalisation](#) au cours de l'hypertrophie musculaire plus spécifiquement au niveau des muscles squelettiques. Par ailleurs il est Synémine se localise au niveau de la bande-M du sarcomère grâce à une **'interaction spécifique avec la région M10 de la Titine**. Ainsi il existe bien des changements Myopathiques au niveau du muscle squelettique chez [une souris qui ne possède pas de Synémine](#).



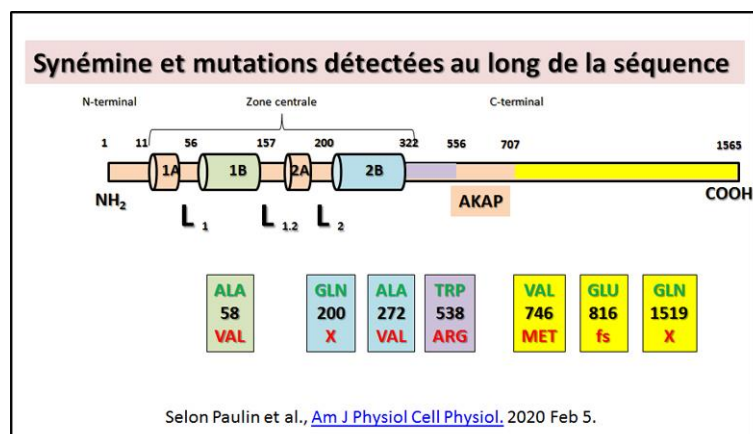
**En 2016**, une [revue de mise à jour est disponible sur la Synémine](#). On y trouve les principales caractéristiques moléculaires et les conditions pour utiliser une nouvelle technique de ligature pour étudier ses interactions. Dans ce travail il est fait mention que la synémine existe sous trois versions variantes résultants d'épissages différentiels ( $\alpha$ ,  $\beta$  et L) avec des domaines identiques au niveau N-terminal et central mais avec une extrémité C-terminale variable. Les

formes  $\alpha$  et  $\beta$  sont plus grandes que la plupart des protéines appartenant aux filaments intermédiaires IF(1565 et 1253 acides aminés, respectivement), avec cependant pour la L-synémine une séquence plus courte (339 acides aminés). Les isoformes de synémines ne s'auto-assemblent pas en filaments mais peuvent co-polymériser avec la vimentine et la desmine. La synémine est présente dans tous les types de cellules musculaires, mais aussi dans quelques types de cellules neuronales et dans divers autres types de cellules néphropathiques. Un schéma général récapitule leurs structures respectives.

La modélisation phénotypique [des cellules musculaires lisses dans l'athérosclérose](#) est associée à une régulation négative qui semble **concerner parmi d'autres protéines la synémine**, (SYNM). Une **déficience** en [synémine au niveau d'un filament intermédiaire](#) réduit la masse osseuse in vivo.

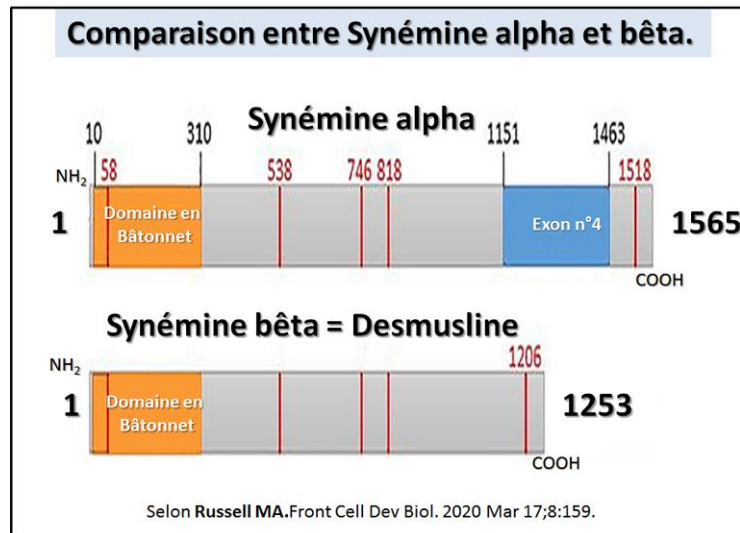


Cette étude permet de mettre le Focus sur «La déficience de la synémine au niveau des filaments intermédiaires ce qui se traduit par une réduction de la masse osseuse in vivo». On trouve en particulier dans ce travail une [compilation qui permet de situer les zones potentielles d'interactions](#) que peut réaliser la synémine avec des partenaires bien référencés mais également d'autres partenaires désignés comme possible pour une association. Cela est illustré dans le diagramme présenté ci-contre et directement issu de l'article en référence.



En 2020, une revue récente porte sur les [Myopathies squelettiques et cardiaques liées à Synémine](#). Ceci représente un aperçu des variantes pathogènes. On trouve ainsi une liste des mutations connues, une illustration sur le portrait-robot ainsi que la présence d'une forme

H(de PM =170 kDa , dite grande) une forme intermédiaire dite M de pm=140 kDa et une forme de faible poids moléculaire (L de PM 41 kDa). Le gène SYNМ possède 5 exons dont seulement les exons 3 et 4a figurent dans la forme M et les exons 3 et 5 pour la forme L. Les zones d'interactions avec de nombreuses protéines squelettiques sont de nouveau définies quant à la zone sur la séquence de la protéine synémine qu'elles prennent en charge. Ainsi que les principales mutations détectées au long de sa séquence et connue à ce jour(Voir illustration ci-contre).

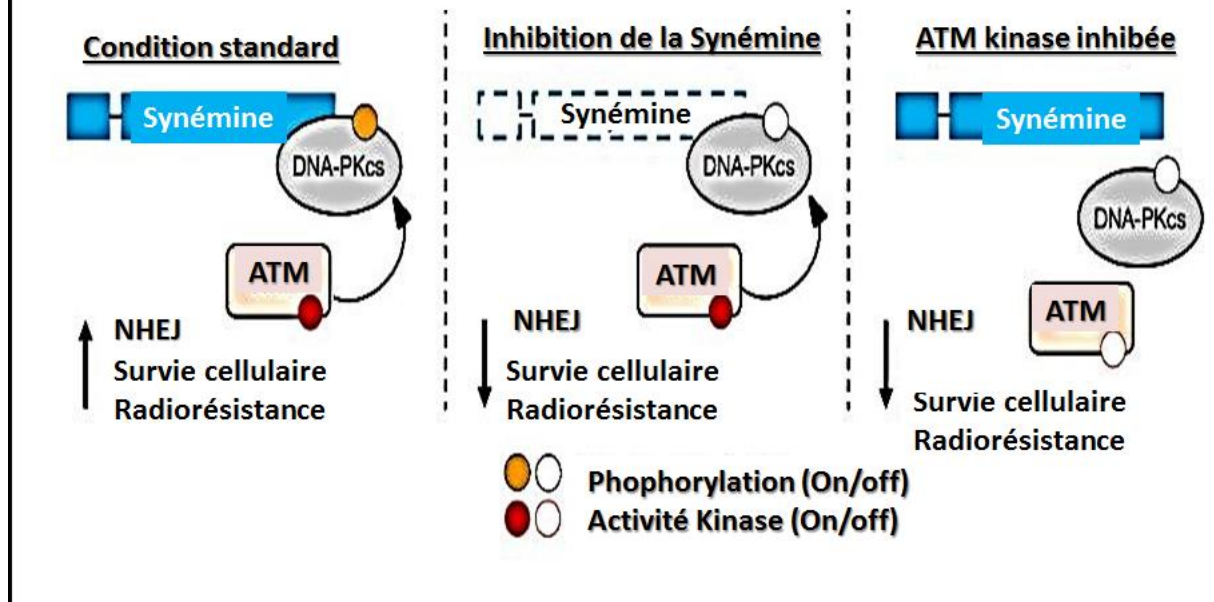


Dans ce travail il s'agit de redéfinir [la synémine par rapport à sa relation avec plusieurs partenaires](#) dont la liaison va se traduire par une multifonctionnalité spécifique. Historiquement, la synémine a été étudiée en tant que protéine de filament intermédiaire. Cependant, la synémine se lie également à la sous-unité de régulation de type II (R)  $\alpha$  de la protéine kinase A (PKA) et de la protéine phosphatase de type 2A, participant ainsi à la PKA et à la phosphoinositide 3-kinase (PI3K). L'ensemble de ces données est rapporté avec de nombreux détails dans l'article en référence. L'exon trouvé uniquement dans la forme alpha de la synémine, l'exon 4b, est en bleu. Les régions de liaison pour les partenaires de liaison de la synémine sont indiquées par des barres noires dont le nom de protéine indique que l'interaction entre cette protéine et les deux isoformes a été démontrée pour cette région et cela figure en détail dans l'article en référence. Le nouveau portrait-robot des synémine est présenté comparativement dans le schéma ci-contre avec le domaine en bâtonnet coloré en orange et l'exon 4 en bleu.

Cette analyse porte sur [les astrocytes dans le cortex préfrontal de patients âgés déprimés non suicidaires](#). On y porte un intérêt particulier sur les niveaux d'expression des marqueurs astrocytaires (protéine acide fibrillaire gliale (GFAP), **synémine- $\alpha$** , **synémine- $\beta$** , vimentine, nestine) dans la matière grise isolée de l'ACC post-mortem et du DLPFC qui ont été déterminés pour étudier l'implication possible des astrocytes dans la dépression.

## Réparation de l'ADN médiée par la synémine dépend du site de phosphorylation S1114 de la synémine

Selon Deville SS, et al Cancers (Basel). 2020 Jun 28;12(7):1717.



Toujours en 2020, [cette analyse porte sur le filament intermédiaire synémine qui régule la jonction non homologue d'une manière dépendante d'ATM \(=Ataxia telangiectasia mutated\)](#). La résistance au traitement des cellules cancéreuses est un processus à multiples facettes dans lequel la réparation de l'ADN est apparue comme une cible thérapeutique potentielle. La réparation de l'ADN est principalement effectuée par des événements nucléaires ; cependant, la manière dont les signaux extra-nucléaires influencent la réponse aux dommages de l'ADN est largement inconnue. Ici, à l'aide d'un criblage à haut débit basé sur l'ARNi dans des cultures cellulaires tridimensionnelles de carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC), il a été identifié de nouvelles protéines d'adhésion focale contrôlant la réparation de l'ADN, y compris la protéine de filament intermédiaire, la synémine. La démonstration est faite que la synémine régule de manière critique la réponse aux dommages de l'ADN par la réparation de la jonction non homologue. **Mécaniquement, la synémine forme un complexe protéique avec la DNA-PKcs par l'intermédiaire de son domaine de queue C-terminal pour déterminer les processus de réparation de l'ADN en amont de cette enzyme d'une manière dépendante de l'ATM (=Ataxia telangiectasia mutated)**. Cette étude découvre une fonction critique de la protéine de filament intermédiaire, la synémine, dans la réponse aux dommages de l'ADN, soutenant fondamentalement le concept d'éléments cytoarchitecturaux en tant que corégulateurs des événements nucléaires. La réparation de l'ADN médiée par la synémine dépend du site de phosphorylation S1114 de la synémine. Ci-contre figure une représentation schématique de la manière dont la synémine interagit avec DNA-PKcs et ATM pour contrôler le NHEJ (=Non-homologous end joining), la survie cellulaire et la radiorésistance dans les cellules HNSCC, et le ciblage de la synémine ou de l'ATM rend les cellules également radiosensibles. Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  SD ( $n = 3$  ; ANOVA à sens unique suivie d'un test post hoc (comparaisons multiples de Tukey) ; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*\*\*  $p < 0,0001$  ; n.s., non significatif ( $p \geq 0,05$ )).

En 2022, il est proposé dans [cet article que la synémine favorise le changement phénotypique des cellules musculaires lisses de l'artère pulmonaire dans l'hypertension artérielle pulmonaire induite par le shunt](#). Des virus adéno-associés (AAV) ont été utilisés pour supprimer l'expression de SYN dans les artérioles pulmonaires de rats. Ces rats ont ensuite été utilisés pour construire un modèle animal d'HTAP induite par shunt afin d'étudier la fonction de la SYN dans l'HTAP et le remodelage vasculaire pulmonaire. Par rapport au groupe de contrôle normal, l'expression de la SYN a été clairement régulée à la hausse dans les artérioles pulmonaires remodelées des modèles de rat CHD-PAH et d'HAP induite par le shunt. En outre, la suppression de la SYN a augmenté l'expression des marqueurs du phénotype contractile des hPASMC et a diminué l'expression des marqueurs du phénotype synthétique, contrairement au groupe témoin. La suppression de la SYN a également atténué de façon spectaculaire la capacité de prolifération et de migration des hPASMC. **Inversement, la surexpression de la SYN a favorisé le changement phénotypique, la prolifération et la migration des hPASMC, tandis que ces effets ont été considérablement atténués par l'inhibiteur de la protéine kinase B (AKT) MK-2206.** En outre, nous avons confirmé que la suppression de SYN atténuait l'HTAP et le remodelage vasculaire pulmonaire induit par un débit sanguin élevé in vivo.

Cet article porte [sur l'agrégation de l' \$\alpha\$ -Synucléine provoque une atrophie musculaire par la dégénérescence de la jonction neuromusculaire](#). La protéine h $\alpha$ -Syn surexprimée se localise dans les axones des motoneurones et les NMJ dans les muscles et forme des agrégats. L'agrégation d' $\alpha$ -Syn a augmenté le nombre de mitochondries anormales dans les axones intramusculaires et les NMJ de plus de 60 % ( $P < 0,01$ ), ce qui a inhibé la libération d'acétylcholine (ACh) des vésicules présynaptiques dans les NMJ ( $P < 0,05$ ). L'expression des gènes associés à l'activité de la NMJ, à la neurotransmission et à la régulation du processus métabolique des espèces réactives de l'oxygène (ROS) a été significativement réduite chez les souris mThy1-hSNCA, ce qui a entraîné une augmentation de la production de ROS d'environ 220 % ( $P < 0,05$ ), exacerbant ainsi le stress oxydatif. Ce processus a altéré les relations spatiales des mitochondries avec les structures sarcomériques, a diminué l'espacement des lignes Z de 36 % ( $P < 0,05$ ) et a augmenté l'apoptose des myofibres de ~10 % ( $P < 0,05$ ). La surexpression de l' $\alpha$ -Syn a modifié le profil métabolique des cellules satellites musculaires (MuSC), y compris la capacité respiratoire basale (réduction de ~170%) et la capacité glycolytique (réduction de ~150%) ( $P < 0,05$ ) et a diminué la migration et la fusion des cellules pendant la régénération musculaire (~60% et ~40%, respectivement) ( $P < 0,05$ ). **Il a été démontré que le traitement par Mito-TEMPO pouvait restaurer l'état de stress oxydatif (les activités protéiques et enzymatiques du complexe I/V ont augmenté de ~200% et ~150%, respectivement), causé par l'agrégation de l' $\alpha$ -Syn, et améliorer la capacité de régénération musculaire après une lésion.** En outre, la fragmentation des récepteurs de la NMJ et la sécrétion d'ACh ont également été améliorées. Conclusions : Ces résultats révèlent que l'agrégation de l' $\alpha$ -synucléine joue un rôle important dans la régulation de la libération d'acétylcholine par les jonctions neuromusculaires et induit un stress oxydatif mitochondrial intramusculaire, ce qui peut permettre de mieux comprendre l'étiologie de l'atrophie musculaire chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

## En conclusion

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

- A) La **Desmusline** 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** : DESMUSLIN; [DMN = SYN](#)



- **Pathologies associées:** Pas de mutation décrite à ce jour  
\*\* Voir implication dans [certains types de proliférations cellulaires](#)