

# Junctophiline

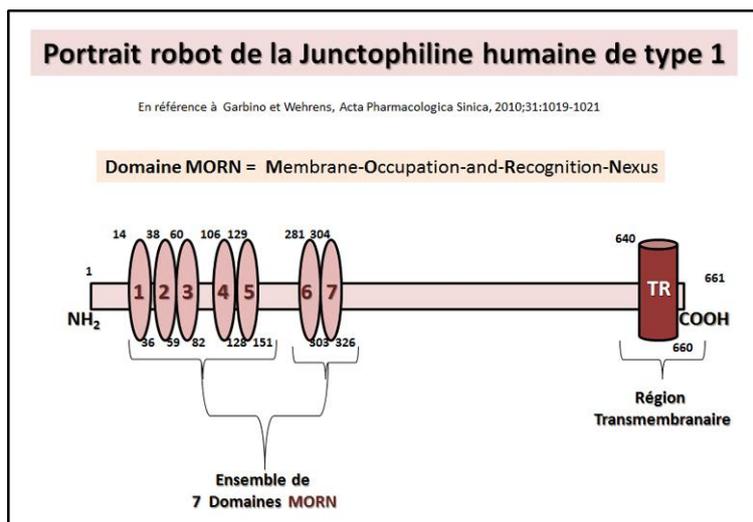
## Introduction

C'est dans les années 2000 que l'on va commencer à parler de nouvelles protéines résidant au sein de la membrane en relation avec l'ancrage d'élément du réticulum sarcoplasmique et qui permettent de **coupler la surface de la cellule musculaire avec les divers canaux intracellulaire**. On va alors parler de ces protéines sous le terme des « **Junctophiline** » (=JPs)

## Les Junctophilines

Tableau récapitulatif des séquences des Junctophilines			
Protéine	Taille	Gène	Distribution
JPH1	72 kDa	8q21	Ubiquitaire
JPH2	74 kDa	20q13.12	Ubiquitaire
JPH3	81,5 kDa	18q24.3	Ubiquitaire
JPH4	66 kDa	14q11	Ubiquitaire

Les Junctophilines représentent une nouvelle classe de protéines avec des particularités bien spécifiques. Chez l'homme il fut progressivement mis en évidence divers gènes codants pour des sous-types de **Junctophilines**. Un tableau permet de résumer les informations sur les diverses protéines de cette famille dont l'abréviation retenue sera souvent **JPH** (Mais parfois aussi seulement **JP**). On trouvera sur SwissProt des informations complémentaires sur ces protéines avec les liens suivants : [Q9HDC5](#) ; [Q9BR39](#) ; [Q8WXH2](#) ; [Q96JJ6](#) .



Un portrait-robot permet de mieux schématiser l'**organisation de la structure de ces Junctophiline**. Ainsi on va identifier également dans les années 2000 une courte séquence qui va se présenter bien souvent de façon répétitive au sein de certaines protéines en rapport avec des structures membranaires et qui fut définie comme capable de favoriser la liaison à la

membrane avec une relative affinité pour les phospholipides. De fait, on rencontre ce motif dans les protéines de la famille des « Junctophilines » par exemple avec chez l'homme selon les isoformes une suite de 7 à 8 domaines dits **MORN** qui correspondent à des répétitions et dont le sigle correspond à : «**M**embrane-**O**ccupation-and-**R**ecognition-**N**exus ». Ainsi on parle par la suite du **domaine MORN**. Le schéma ci-contre représente le portrait-robot des **Junctophilines (JPH)**. Mais comme cela est nouveau la présentation suivante sera une information plus poussée sur ce nouveau type de domaine, Le **domaine MORN**.

## Le domaine MORN

Alignement des domaines MORN au sein de la Junctophiline humaine de type 1	
MORN <sub>1</sub>	<sup>14</sup> YCGWEEGKAHGHGICTGPKGQG <sup>36</sup>
MORN <sub>2</sub>	<sup>38</sup> YSGWSHGFVVG <sup>59</sup> GYTWPSGNT
MORN <sub>3</sub>	<sup>60</sup> YQGYWAQGKRHGLGVETK GKW <sup>82</sup> MY
MORN <sub>4</sub>	<sup>106</sup> YEGTWSNGLQDGYGVETYGDGGT <sup>128</sup>
MORN <sub>5</sub>	<sup>129</sup> YQGQWAGGMRHGYGVRQSVPYGM <sup>151</sup>
MORN <sub>6</sub>	<sup>281</sup> YMG <sup>281</sup> EWKNDKRN <sup>281</sup> GF <sup>281</sup> GV <sup>281</sup> SERS <sup>281</sup> NGMK <sup>303</sup>
MORN <sub>7</sub>	<sup>304</sup> YEGEWANNKRHGYGCTVFPDGSK <sup>326</sup>

MORN = Membrane-Occupation-and-Recognition-Nexus

Cette portion de séquence souvent répétitive au sein des protéines membranaires est une séquence qui est réalisée par **seulement de 22 à 23 résidus**. Cet enchaînement d'acides aminés peut être comparé dans les divers **domaines MORN** que présente la **Junctophiline de type 1** comme le montre la relative similarité de ces zones dans l'illustration présentée ci-dessous. En rouge on indique les résidus qui sont totalement conservés quelque soit la séquence analysée.

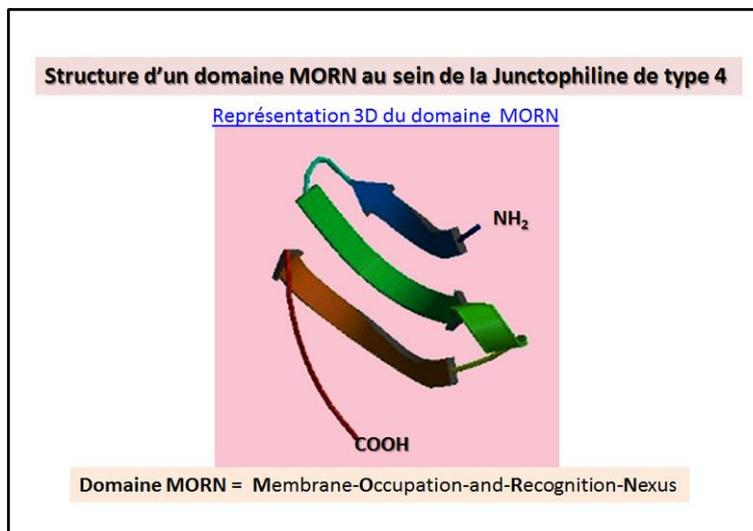
### Alignement de domaines MORN

Le domaine MORN est défini par une séquence consensus qui est bien souvent comme la suivante avec cependant quelques variantes : YxGx(W/F)xxxxxxGxGxxxxxxGxx

## Rôle des domaines MORN

Pour autant si ces **domaines « MORN »** sont bien retrouvés dans l'ensemble des protéines de la famille des Junctophilines, il existe un nombre important de protéines qui sont actuellement répertoriées comme possédant 1 ou **plusieurs domaines MORN**. C'est le cas pour la liste ici présentée comme divers exemples de ces protéines, on peut ainsi citer : a) Chez la Drosophile la protéine nommée Rétinophiline que l'on a également identifiée chez l'homme ; b) C'est le cas d'une protéine du riz nommée « OsPIPK 1 » qui présente une forte homologie avec la kinase dite « phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase (=PIPK) », et dont le domaine kinase se lie aux lipides membranaires. Sa zone N-terminale se trouve posséder de multiples **domaines MORN**. ; c) La protéine nommée «ARC3» qui possède une forte similarité avec la

[kinase PIP5K](#) ne possède pas de domaine dit catalytic mais par contre contient un **domaine MORN**. ; d) Un autre élément de la [famille des « phosphatidylinositol phosphate kinases \(=PIPKs\) », correspondant au type 1B](#) présente également plusieurs domaines MORN. Cependant si de tels domaines MORN se retrouvent dans la version de la protéine dite « AtPIP1 » ce n'est pas le cas dans les versions trouvées chez les Eucaryotes ; e) La [protéine répertoriée chez l'homme comme « TSGA2 »](#) présente également en partie N-terminale un **domaine MORN** ; f) La [protéine baptisée “Alsine” \(=ALS2\)](#) dont le gene est responsable s'il est défectueux de pathologies affectant les Neurones moteurs (MNDs) possède 8 domaines MORN consécutifs ; g) La protéine membranaire [baptisée MORN1](#) que l'on [identifie aussi chez l'homme](#), possède comme son nom l'indique des **domaines MORN** ; h) La [protéine dite MOPT chez la souris](#) (au niveau des testicules ; = [MORN motif Protein in Testis](#)) qui est identifiée chez l'homme sous le terme [de protéine MORN2](#) possède, elle-aussi comme son nom l'indique, des domaines MORN.



Une représentation spatiale d'un domaine MORN a été proposée comme formé par 3 feuillets bêta relativement antiparallèles. (Voir illustration ci-dessous, Analyse d'un **domaine MORN** de la Junctophiline de type 4 = [JPH4](#)). Plus d'illustrations sur le lien suivant [Représentation 3D du domaine MORN](#)

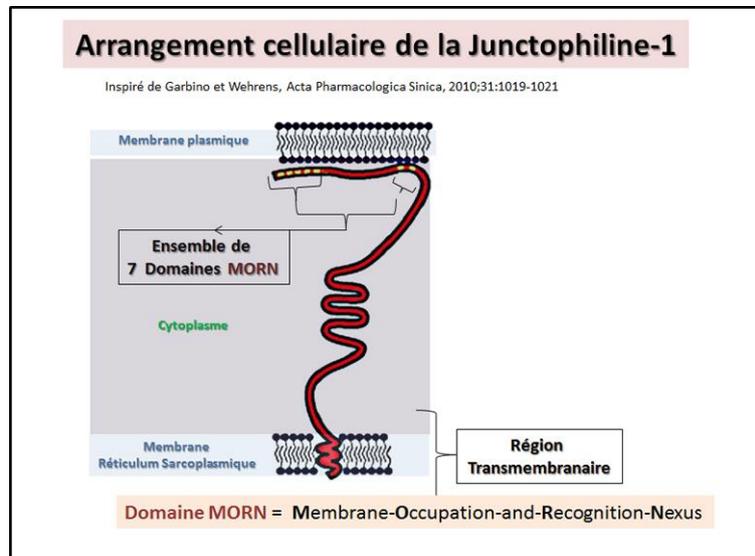
**Ainsi, dans l'ensemble de ces protéines le domaine MORN** se trouve impliqué dans [une relation forte avec les lipides de la membrane](#) pour favoriser la localisation membranaire de la protéine porteuse mais aussi parfois avec un rôle dans l'activation inductible en relation avec l'acide phosphatique (PA). **Mais cependant un rôle supplémentaire pour de tels domaines MORN**, paraît évident [en regard plus particulièrement chez les plantes](#), comme le rapporte en détails le travail en référence sur la surexpression de l'entité «BrMORN ». Plus largement le **domaine MORN** va jouer un rôle important dans la [dynamique de la membrane cellulaire et donc de la cellule elle-même](#).

## **Le domaine MORN et la pathologie**

La protéine MORN1 et son contenu en **domaines MORN** sont nécessaires pour l'assemblage du complexe au niveau de la lame basal et la perte de MORN1 aura pour résultats des défauts dans la division et la ségrégation cellulaire ([détails dans l'article en référence](#)). Le domaine MORN va permettre [de réguler l'activité de la Kinase](#) dite « Phosphatidylinositol Phosphate Kinase 1 ». Un défaut au niveau d'un domaine MORN entraîne une dégénérescence de

l'axone dans le [cas particulier du travail en référence](#). Il y a des [déficits de régénération et de bon développement neuronal](#) si les domaines MORN sont affectés.

## Propriétés des Junctophilines

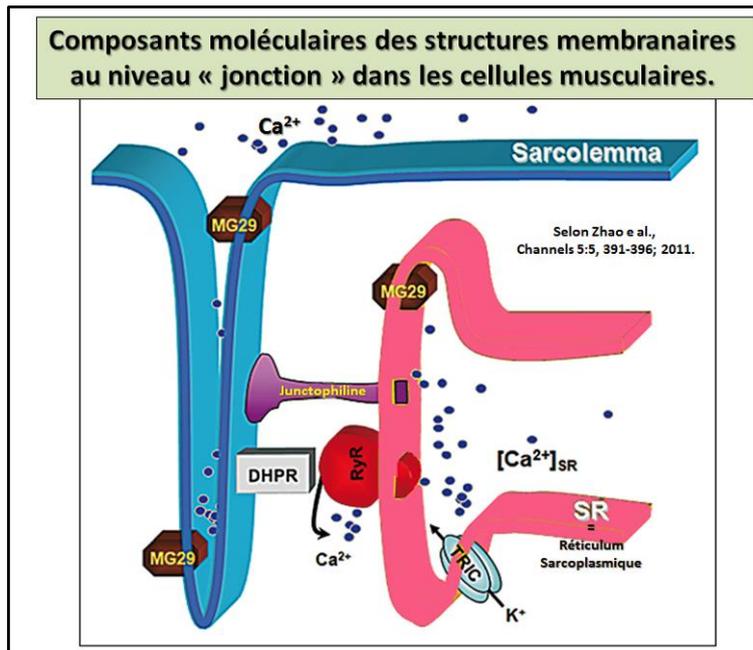


Un [exemple de configuration avec un ancrage membranaire](#) est présenté dans l'illustration ci-dessous avec comme référence le travail présenté dans l'article mentionné ici.

Une étude sur l'évolution des Junctophilines et sur le motif conservé parmi tous les domaines MORN actuellement trouvés notamment avec la comparaison entre les quatre formes **JPH1**, **JPH2**, **JPH3** et **JPH4** est [consultable sur le lien indiqué](#).

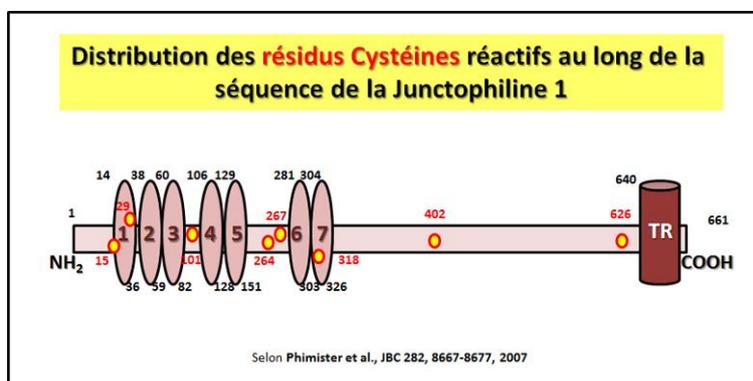
On va identifier les Junctophilines au niveau du muscle squelettique, mais également au niveau du cœur. Une Protéolyse limitée mais spécifique, suite à un paramètre extérieur, au niveau de la Junctophiline va être un facteur important entraînant une faiblesse musculaire et un dysfonctionnement cardiaque dans une série de circonstances qui sont indiquées [dans l'article en référence](#).

Un [rôle émergent pour la Junctophiline-2](#) en tant que régulateur des flux de calcium dans le cœur est actuellement acquis. Ce concept est largement illustré en couleur dans l'article en référence.



Actuellement une **JPH** est une protéine **résidente de la membrane du réticulum sarcoplasmique (SR-résidente)**, qui s'ancre à la membrane du muscle. La protéine MG29 réside à la fois dans les 2 types membranaires, et contribue à l'intégrité de l'ensemble de la structure membranaire des jonctions ainsi qu'à la signalisation efficace du calcium. La protéine TRIC offre une possibilité de contre-courant associé à la sortie rapide de Ca<sup>2+</sup> à travers la membrane SR. Une illustration résume cette disposition comme cela est présenté ci-dessous.

Au niveau d'un muscle squelettique il existe une interaction entre soit la Junctophiline-1 soit la Junctophiline-2 et l'ensemble dit des « L-type Calcium Channel Dihydropyridine Receptors (**DHPRs**) ». Pour autant s'il est bien établi qu'aucune interaction directe entre TRPC3 et RyR1 n'a pu être confirmée à ce jour, la protéine TRPC1 existe cependant comme un lien physique potentiel entre TRPC3 et RyR1, car ce dernier interagit avec chacune des protéines TRPC3 et/ou RyR1. Il existe ainsi des interactions spécifiques qui selon le sous-type engagé permettent une relation avec RyR1 et TRPC3 (on a alors les complexes JPH1-RyR1 et JPH2-TRPC3). Ces résultats appuient l'hypothèse que TRPC3 et RyR1 sont fonctionnellement engagés par ces protéines de liaison, les JPHs, dans le muscle squelettique.

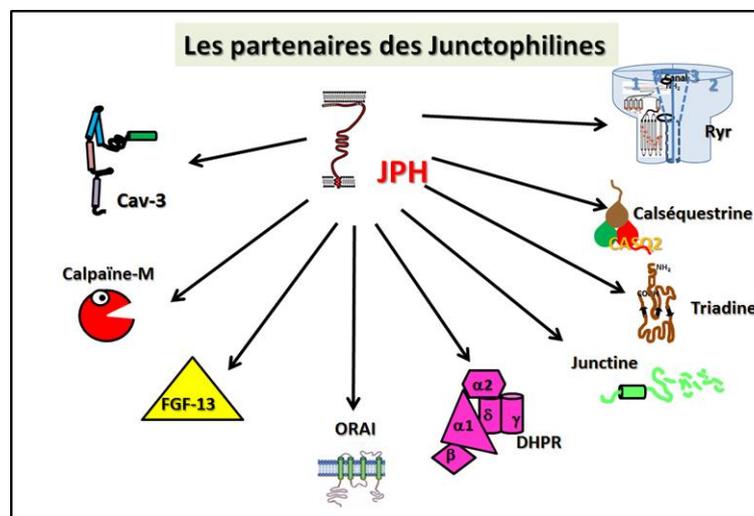


Ainsi la stabilité du complexe JPH1 et RyR1 met en jeu une relative hyperactivité de résidus Thiols. On va dénombrer 8 Cystéines réactives au sein de la protéine JPH1 dont les positions

sont indiquées dans l'illustration suivante, avec cependant une absence pour 3 d'entre elles si on considère la version JPH2. Une récente revue fait le point sur [les implications autour des Junctophilines](#) et le type d'ancrage sur le réticulum Sarcoplasmique. Tout dernièrement dans la littérature sur le sujet, une [étude mentionne une implication des Junctophilines](#) dans un processus d'altération dans la transmission du signal excitation-contraction. Le fait de [rendre silencieux les gènes codants pour les Junctophilines](#) va abolir au niveau du Reticulum Sarcoplasmique les flux de calcium (Voir détails dans l'article indiqué).

## Les Partenaires des Junctophilines

Chronologiquement de nombreux partenaires sont en contact avec les Junctophilines, et une liste des principales protéines se compose de : La [Junctophiline de type 2 qui est associée à la Cavéoline-3](#). Dans le muscle squelettique [JPH1 et JPH2 sont en liaison avec le canal dit « \(DHPR\) »](#). Une implication et rôle de la [protéine Orai au niveau d'un myotubes où l'expression de la Junctophiline-1 est altéré](#) (Voir détail dans l'article indiqué).

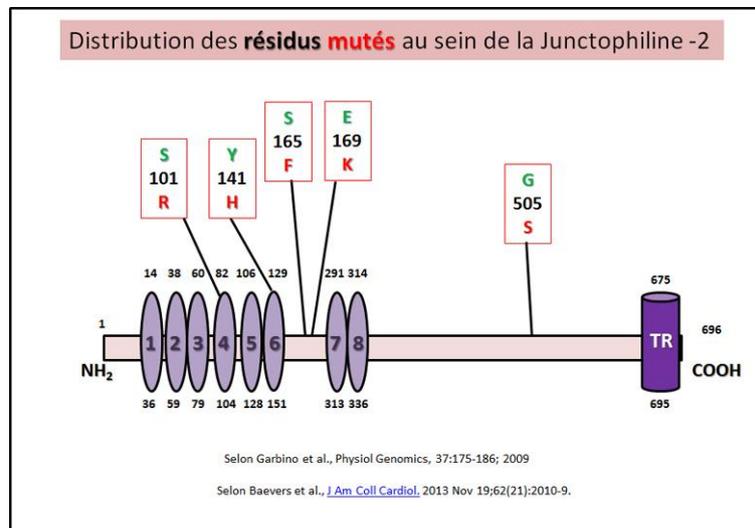


Dans le muscle cardiaque et le muscle squelettique on va observer [une protéolyse limitée dépendante du calcium](#) (**Calpaïne endogène de type M**) pour les entités Junctophiline-1 et Junctophiline-2 (JPH1 et JPH2). On va également définir un rôle essentiel pour [les relations entre Junctophiline-2, Calséquestrine, Triadine et Junctine](#) (voir les fiches correspondantes sur ce site, pour maintenir l'intégrité structurale et fonctionnelle des dyades. (Voir fiche spécifique) On parle alors de la microarchitecture **des Dyades**. La Junctophiline forme un [complexe avec le facteur de croissance fibroblastique](#) de type **FGF-13**. Il y a formation présence de Junctophiline [dans les zones riches en récepteurs à la Ryanodine \(Ryr cluster\)](#). Un schéma récapitulatif illustre ces différentes possibilités d'associations entre Junctophilines et partenaires.

## Relation des Junctophilines et Pathologies

Progressivement au cours des études sur les Junctophilines plusieurs constats sont mis en évidence. Une altération de la [Junctophiline au niveau du cœur](#) va provoquer une hypertrophie des cardiomyocytes. La [rupture de la relation avec la membrane des Junctophilines](#) provoque une hyperactivité des récepteurs à la Ryanodine. Un grand nombre de [mutations relevées au niveau de la Junctophiline de type 2](#) sont à associer avec des cardiomyopathies hypertrophiques. (cas particulier des mutations : S101R, Y141H et S165F). Voir également

les cas conservés qui [sont trouvés chez l'homme](#). On va également détecter plus tard qu'une hypertrophie du muscle squelettique existe avec une mutation au sein de la JPH2 ([Y141H](#)). Implication de la **protéine nommée Orai1** avec hypertrophie des myotubes (voir fiche spécifique).



Une autre mutation spécifique de la Junctophiline-2 ([E169K](#)) va conduire à une fibrillation atriale. Un [schéma illustre les principales mutations trouvées](#) au sein de la structure de la Junctophiline qui ont été détectées chez des patients avec une Cardiomyopathie Hypertrophique. Pour faire le bilan de la distribution de ces diverses mutations une illustration reprend le portrait-robot spécifique de la Junctophiline de type 2 et présente les diverses mutations actuellement connues.

Les patients atteints de la [maladie dite de « Huntington »](#) présentent des altérations impliquant les Junctophilines. Cela se traduit par [une altération \(extension\) au niveau de la forme de Junctophiline de type 3 JHP3](#) et la maladie dite de type « Huntington disease-like 2 ».

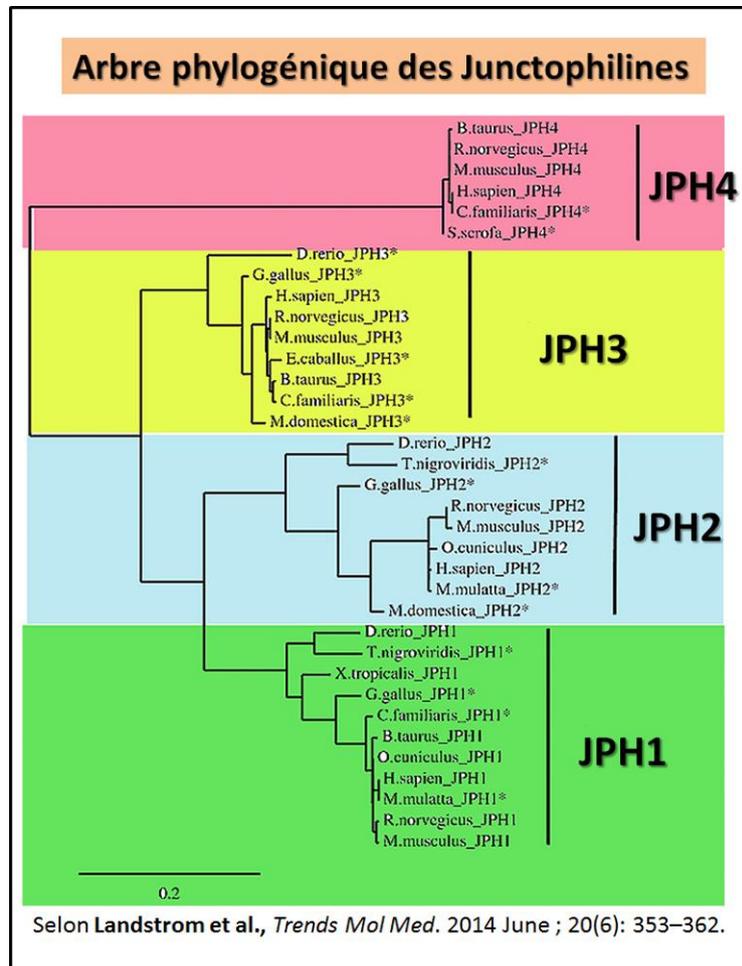
De même, au niveau de la JPH3 on a identifié le [syndrome dit «akinetic-rigid syndrome »](#) avec une démence sévère associée chez une famille Africano-Américaine de 5<sup>ème</sup> Génération. De plus la perte totale de la Junctophiline de type 3 est directement corrélée avec [cette pathologie dite « Huntington disease-like 2 »](#). Chez la souris déficiente en Junctophiline-3 il y a [dis-coordination des muscles](#)

On va observer [une diminution du contact entre la Junctophiline-3 et la cavéoline-3](#) dans les cardiomyopathies dilatées avec hypertrophie cardiaque. Au niveau des cardiomyocytes si l'on détecte [une expression ectopique de la Junctophiline de type 1](#) cela s'accompagne d'une altération des structures membranaires spécifiques des zones dites de Jonctions. La formation de la zone spécifique dite de la «Triade» [se trouve déficiente au cours du développement du muscle squelettique](#) dans le cas d'une absence de Junctophiline de type 1. Il y a Association entre les altérations sur la Junctophiline de type 2 et de nombreuses pathologies relatives à des hypertrophies rencontrées dans [des cardiomyopathies. \(HCM\)](#).

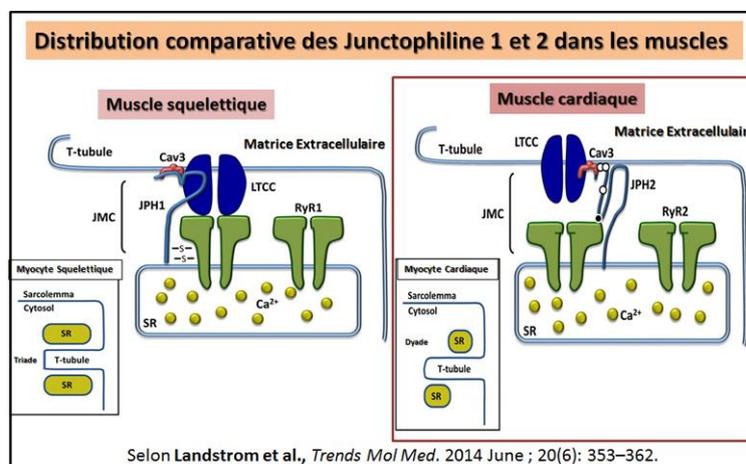
**En addition**, même si son identification est relativement récente , il est évident que la [Junctophiline stabilise le récepteur de la Ryanodine](#) , que cette protéine participe à [la mise en place des tubules T dans le cœur](#), et que la démonstration de son association avec un

facteur de croissance de type FGF ([FGF-13](#), voir schéma dans l'article en référence) en fait un acteur important pour un fonction cardiaque correcte.

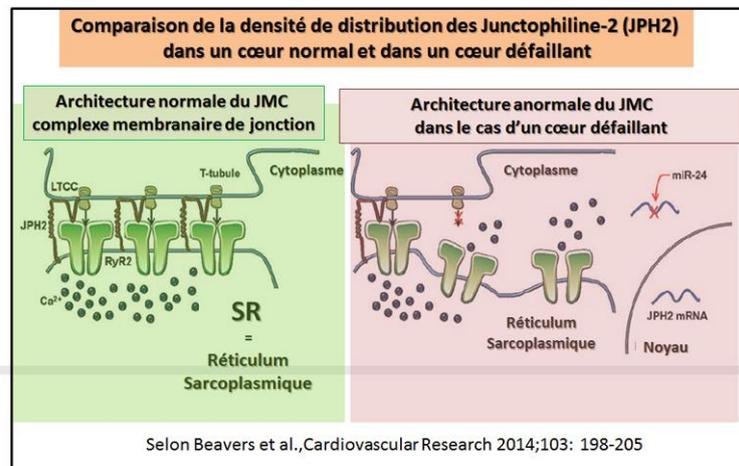
## Avancées depuis 2014



Des défauts concernant la [Junctophiline-2](#) contribuent à un remodelage du tubule transverse au niveau des myocytes et conduisent à une dysfonction calcique dans l'insuffisance cardiaque. La famille des Junctophilines est analysée dans une revue avec comme cela est illustré ci-contre un [arbre phylogénétique de la distribution](#) des diverses isoformes JPH1-4.



On trouvera également dans cet article la distribution respectives des diverses formes de Junctophilines au sein du muscle lisse (JPH2) des muscles squelettiques (JPH1 et JPH2 au niveau des Triades) et cardiaque (JPH2 au niveau des Dyades) ainsi que dans les neurones (JPH3 et JPH4)



Un [bilan figure dans ce travail pour les Rôles de la Junctophiline-2](#) dans le cœur et les implications émergentes pour les maladies cardiaques. Un schéma récapitulatif montre que l'absence de Junctophiline-2 dans un cœur défaillant contribue à la fuite du calcium qui au lieu de rester stocké dans le réticulum Sarcoplasmique va s'échapper via les Ryrs

L'activité de l'échangeur Na<sup>+</sup> / Ca<sup>++</sup> se trouve réduite et contribue à une fuite du calcium au niveau du Réticulum Sarcoplasmique chez [une souris déficiente en Junctophiline-2](#). Par opposé [une surexpression de la Junctophiline-2](#) ne renforce pas la fonction de base, mais atténue le développement de l'insuffisance cardiaque après un stress. Le [clivage spécifique de la Junctophiline-2 par la Calpaïne](#) au niveau du résidu 202 (comparé au clivage par la trypsine au résidu 216) va provoquer un remodelage des T-tubules chez un modèle de souris avec une l'insuffisance cardiaque réversible.

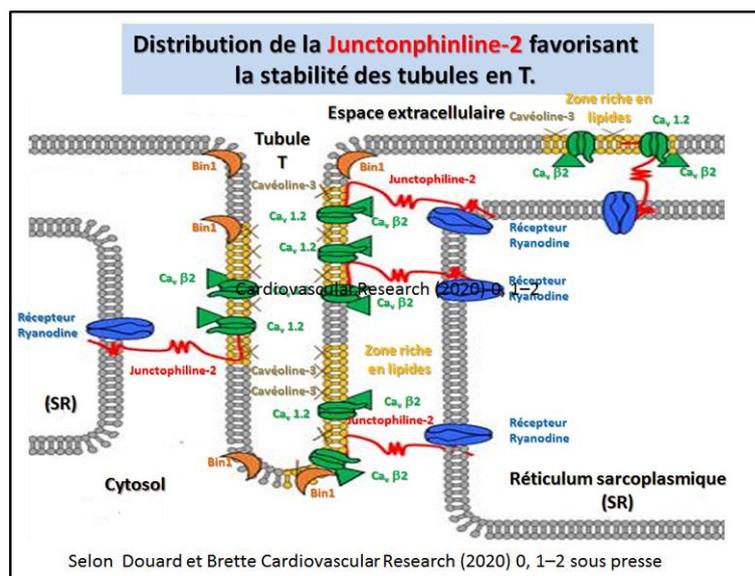
En 2015, la **Junctophiline-1** est un [gène modificateur de la GDAP1](#) dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth. Des [micros domaines dédiés au calcium](#) sont organisés par les Junctophilines. Chez une souris déficiente en Junctophilines ([JP-DKO](#) = déficience en JPH3 et JPH4), on observe une sensibilisation comportementale aberrante suite à l'injection de Méthamphétamine ([METH](#), voir formule) ce qui altère la neurotransmission dans le striatum. L'absence de Junctophiline entraîne la perte de l'activité de CaMKII, fuite du calcium de la réserve du Réticulum Sarcoplasmique et hyperactivité des voies de signalisation calmoduline dépendante (dépolérisation membranaire). Les effets médicaux des **flavonoïdes** « *Smilax glabra* » agissent [sur le complexe entre JPH2 et RyR2](#) dans le cadre d'une hypertrophie des cardiomyocytes provoquée par l'angiotensine-II. En cas d'Activité sportive on observe une [atténuation des dommages des fibres musculaires](#) après un processus d'ischémie et la reperfusion.

**En 2020**, cette analyse porte [sur l'entraînement par l'exercice inverse et son impact sur la cardiomyopathie induite](#) par la lipotoxicité en inhibant HMGCS2 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthetase 2). Les niveaux de HMGCS2 ont augmenté, mais **les niveaux de junctophiline-2 (JPH2)** ont diminué dans les cœurs de souris HFD (souris avec 60% high-fat diet). Ces effets ont été atténués par l'exercice de natation.

Le travail présenté ici indique que la [génération d'une lignée de cellules souches embryonnaires humaines homozygotes Junctophilin-2 knock-out](#) (WAe009-A-36) est possible en utilisant un système CRISPR / Cas9 à base de vecteur épisomique. Les mutations du **gène Junctophilin-2 (JPH2)** sont la cause de la cardiomyopathie hypertrophique (HCM) et la principale cause héréditaire de l'hypertrophie ventriculaire gauche et du désarroi des myofilaments. La protéine JPH2, membre de la famille **des Junctophilines**, est principalement exprimée dans le cœur et son rôle est indiqué en détail dans l'article en référence.

Dans ce travail il est question [plus particulièrement de l'obscure kinase 1](#) qui est proposée pour réguler l'adhésion **des cardiomyocytes** via la phosphorylation de la N-cadhérine, tandis que les SPEG kinases 1 et 2 régulent le cycle du Ca (2+) **en phosphorylant la junctophilin-2** et la sarco-endoplasmique Ca (2+) ATPase 2 (SERCA2).

Ce travail permet de mieux connaître la [localisation nucléaire d'un nouveau peptide de clivage C-terminal médié](#) par la calpaïne-2 de la Junctophilin-2 ce qui favorise le remodelage des cardiomyocytes. L'étude porte sur des patients atteints d'IC qui présentent **une perte de junctophilin-2 (JPH2)**, une protéine structurale essentielle à la formation de complexes membranaires jonctionnels dans lesquels une excitation-contraction a lieu.

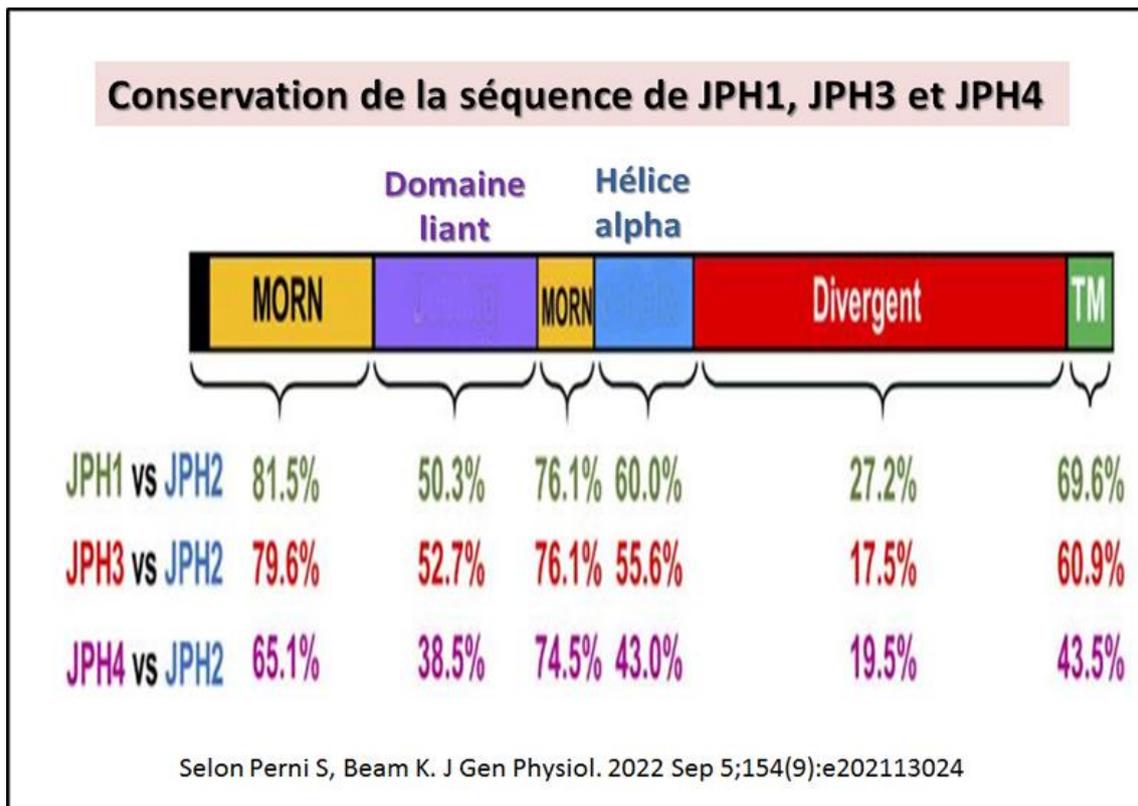


Cette analyse démontre que les [tubules transversaux sont susceptibles de riposter](#) en impliquant la **participation de la junctophilin-2**. Une **nouvelle illustration didactique indique que la Junctophilin-2** favorise la stabilité des tubules en T. La Junctophilin-2 recrute des canaux Ca fonctionnels de type L, composés d'une sous-unité Cav1.2 formant des pores et sous-unité accessoire Cavb2. Le cholestérol est impliqué dans la liaison de la Junctophilin-2 aux tubules T via des zones lipidiques avec le support de Caveoline 3. Le rôle de bin1 n'est pas clair et mérite une enquête plus approfondie. Cette illustration issue de l'article en référence est présentée ci-contre

**En 2021**, il est rapporté dans ce [travail que la calpaïne-2 clive spécifiquement la Junctophilin-2 au même endroit que la calpaïne-1 mais avec moins d'efficacité](#). Un substrat, la Junctophilin-2 (JP2), est essentiel au maintien des dyades cardiaques jonctionnelles et du couplage excitation-contraction. Il a été précédemment démontré que la JP2 de souris est clivée par la calpaïne-1 (CAPN1) entre l'arginine 565 (R565) et la thréonine 566 (T566).

Récemment, il a été rapporté que la calpaïne-2 (CAPN2) clive JP2 sur un nouveau site entre la glycine 482 (G482) et la thréonine 483 (T483). Il est ici cherché à comparer directement les contributions de chaque isoforme de calpaïne, leur sensibilité au Ca<sup>2+</sup> et leur sélection du site de clivage pour JP2. Il fut constaté que CAPN1, CAPN2 et leur sous-unité régulatrice CAPNS1 requise sont induites par un stress de surcharge de pression qui est concomitant au clivage de JP2. En utilisant des essais de clivage calpaïne in vitro, nous démontrons que CAPN1 et CAPN2 clivent JP2 en fragments N-terminal de 75 kD (JP2NT) et C-terminal de 25 kD (JP2CT) similaires, la coexpression de CAPNS1 renforçant la protéolyse. La mutagenèse par délétion montre que CAPN1 et CAPN2 ont besoin de R565/T566 mais pas de G482/T483. Lorsqu'il est exprimé de façon hétérologue, le peptide JP2CT correspondant au clivage R565/T566 correspond à peu près à l'espèce de 25 kD trouvée pendant le stress cardiaque, tandis que le peptide C-terminal provenant du clivage potentiel à G482/T483 produit un produit de 35 kD. **Des résultats similaires ont été obtenus pour la JP2 humaine. Enfin, nous montrons que CAPN1 a une sensibilité au Ca<sup>2+</sup> et une efficacité de clivage supérieures à celles de CAPN2 sur JP2 et d'autres substrats cardiaques, notamment la cTnT, la cTnI et la β2-spectrine.** La conclusion de ce travail est que CAPN2 clive JP2 sur le même site fonctionnellement conservé R565/T566 que CAPN1 mais avec une efficacité moindre et suggérons que l'insuffisance cardiaque pourrait être ciblée par l'inhibition spécifique de CAPN1.

**En 2022**, il est présenté dans [cet article la présence d'une dissociation des domaines SH3 et riches en cystéine 3 et de la junctophiline 1 du récepteur de la dihydropyridine dans les muscles déficients en dystrophine](#). Les mécanismes qui sous-tendent la perturbation du couplage excitation-contraction (EC) dans les muscles déficients en dystrophine ne sont pas bien compris. **Ici, en utilisant des modèles animaux de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), il est montré une protéolyse médiée par la protéase dépendante du Ca<sup>2+</sup> (calpain-1) des domaines SH3 et riches en cystéine 3 (STAC3) et de la junctophiline 1 (JP1), des protéines essentielles du couplage CE, dans les muscles déficients en dystrophine**, et il est mis en évidence la dissociation de STAC3 et JP1 du récepteur de la dihydropyridine comme un facteur causal du découplage CE dans les muscles dystrophiques.



Cette revue montre [les junctophilines 1, 2 et 3 comme candidats pour soutenir toutes la libération de Ca<sup>2+</sup> induite par le voltage malgré des divergences considérables.](#) Dans le muscle squelettique, les junctophilines (JPH) 1 et 2 forment les jonctions SR-PM au niveau desquelles se produit la libération de calcium induite par le voltage. Des travaux antérieurs ont démontré que JPH2 est capable de récapituler la libération de calcium induite par le voltage lorsqu'elle est exprimée dans des cellules HEK293 avec CaV1.1,  $\beta$ 1a, Stac3 et RYR1. Cependant, on ne sait pas si JPH1 et les JPH3 et JPH4 neuronaux, plus éloignés, pourraient également fonctionner de cette manière, une question intéressante car les différentes isoformes de JPH divergent dans leurs interactions avec RYR1. Il est montré ici que, comme JPH2, JPH1 et JPH3, coexprimés avec CaV1.1,  $\beta$ 1a, Stac3 et RYR1 dans des cellules HEK293, provoquent la colocalisation de CaV1.1 et de RYR1 aux jonctions ER-PM. **En outre, la dépolarisation potassique a provoqué des transitoires de calcium cytoplasmique dans des cellules où le CaV1.1 WT a été remplacé par le mutant CaV1.1(N617D) imperméable au calcium, ce qui indique que JPH1, JPH2 et JPH3 peuvent tous soutenir la libération de calcium induite par le voltage, malgré une divergence de séquence et des différences dans l'interaction avec RYR1.** Inversement, les jonctions ER-PM induites par JPH4 contiennent CaV1.1 mais pas RYR1, et les cellules exprimant JPH4 sont incapables de produire des transitoires calciques induits par la dépolarisation. Ainsi, les JPH semblent agir principalement pour former des jonctions ER-PM et pour recruter les protéines de signalisation nécessaires à ces jonctions, mais ne semblent pas être directement impliqués dans les interactions fonctionnelles entre ces protéines. Ce schéma indique la conservation de la séquence de JPH1, JPH3 et JPH4 avec JPH2 et comparaison de la capacité des quatre isoformes de JPH à recruter CaV1.1 dans les jonctions ER-PM. (A) Représentation schématique de l'architecture des domaines des JPH, y compris les domaines MORN, responsables de l'association avec la MP et le domaine TM C-terminal qui intègre ces protéines dans la membrane du RE. Les nombres sous le schéma indiquent le pourcentage de

résidus identiques pour chaque domaine entre JPH1 et JPH2 (vert), JPH3 et JPH2 (rouge), et JPH4 et JPH2 (violet).

-

**En 2023**, selon cette étude il y a [réduction de l'expression de la Junctophiline 2 dans le tissu ganglionnaire cardiaque ce qui entraîne une augmentation de l'automatisme des cellules ganglionnaires induite par le calcium intracellulaire](#). Des études électrophysiologiques intracardiaques in vivo et une cartographie optique ex vivo ont démontré un rythme jonctionnel accéléré provenant du nœud auriculo-ventriculaire. Les cellules nodales Hcn4:shJph2 ont montré une génération accrue et irrégulière de transitoires de Ca<sup>2+</sup> avec une fréquence accrue d'étincelles de Ca<sup>2+</sup> et une fuite de Ca<sup>2+</sup> du réticulum sarcoplasmique. **Ce phénomène est associé à une augmentation du taux de déclenchement de l'AP des cellules nodales, à un taux de repolarisation diastolique plus rapide et à une réduction de l'activité de l'échangeur sodium-calcium pendant les états repolarisés, par rapport au contrôle.** Des études d'association à l'échelle du phénotype du locus JPH2 ont identifié une association avec la maladie du nœud sinusal et le bloc nodal auriculo-ventriculaire.

Selon cet article il y a [dissociation des domaines SH3 et riches en cystéine 3 et de la junctophiline 1 du récepteur de la dihydropyridine dans les muscles déficients en dystrophine](#). Les mécanismes qui sous-tendent la perturbation du couplage excitation-contraction (EC) dans les muscles déficients en dystrophine ne sont pas bien compris. Ici, en utilisant des modèles animaux de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), il est montré ici une protéolyse médiée par la protéase dépendante du Ca<sup>2+</sup> (calpain-1) des domaines SH3 et riches en cystéine 3 (STAC3) et de la junctophiline 1 (JP1), des protéines essentielles du couplage CE, dans les muscles déficients en dystrophine, et nous mettons en évidence la dissociation de STAC3 et JP1 du récepteur de la dihydropyridine comme facteur causal du découplage CE des muscles dystrophiques.

Par ailleurs cette analyse révèle [la réduction de l'expression de la Junctophiline 2 dans le tissu ganglionnaire cardiaque entraîne une augmentation de l'automatisme des cellules ganglionnaires induite par le calcium intracellulaire](#). Des études électrophysiologiques intracardiaques in vivo et une cartographie optique ex vivo ont démontré un rythme jonctionnel accéléré provenant du nœud auriculo-ventriculaire. Les cellules nodales Hcn4:shJph2 ont montré une génération accrue et irrégulière de transitoires de Ca<sup>2+</sup> avec une fréquence accrue d'étincelles de Ca<sup>2+</sup> et une fuite de Ca<sup>2+</sup> du réticulum sarcoplasmique. Ce phénomène est associé à une augmentation du taux de déclenchement de l'AP des cellules nodales, à un taux de repolarisation diastolique plus rapide et à une réduction de l'activité de l'échangeur sodium-calcium pendant les états repolarisés, par rapport au contrôle. **Des études d'association à l'échelle du phénotype du locus JPH2 ont identifié une association avec la maladie du nœud sinusal et le bloc nodal auriculo-ventriculaire.** Les conclusions sont : Le knockdown de Jph2 spécifique du nœud provoque une augmentation de l'automatisme nodale par le biais d'une fuite accrue de Ca<sup>2+</sup> des réserves intracellulaires. Le dérèglement du Ca<sup>2+</sup> intracellulaire est à l'origine de l'arythmogénèse nodale dans ce modèle de souris.

**En 2024**, il est rapporté [une altération de la régulation des lipides du myocarde dans les cardiomyopathies familiales associées à la junctophiline-2](#). Les variantes génétiques du gène JPH2 peuvent provoquer une cardiomyopathie hypertrophique (CMH) et, dans certains cas, une cardiomyopathie dilatée (CMD). Dans cette étude, il est testé l'hypothèse selon laquelle

les variantes du gène JPH2 identifiées chez les patients atteints de CMH et de CMD, respectivement, entraînent des altérations distinctes des profils lipidiques du myocarde. L'échocardiographie a révélé un dysfonctionnement cardiaque cliniquement significatif dans les deux modèles de souris knock-in de cardiomyopathie. **L'analyse lipidomique non biaisée du myocarde a montré des niveaux significativement réduits d'acides gras insaturés totaux, de céramides et de divers phospholipides chez les souris atteintes de CMH et de CMD, ce qui suggère une altération métabolique commune dans les deux modèles.** Au contraire, une augmentation significative des di- et triglycérides et une diminution des coenzymes n'ont été trouvées que chez les souris atteintes de CMH. En outre, les souris atteintes de CMD présentaient uniquement des niveaux élevés d'ester de cholestérol. Une analyse plus approfondie a révélé des métabolites significativement modifiés dans toutes les classes de lipides, avec des tendances similaires ou opposées chez les souris mutantes JPH2 atteintes de CMH ou de CMD. Ensemble, ces études ont révélé, pour la première fois, des altérations uniques dans la composition des lipides cardiaques - y compris des augmentations distinctes des lipides neutres et des diminutions des lipides membranaires polaires - chez des souris atteintes de CMH et de CMD, causées par des variantes distinctes de JPH2. Ces études pourraient contribuer au développement de nouveaux biomarqueurs ou de nouvelles thérapies pour ces maladies héréditaires.

## **En conclusion**

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

- A) Chaque isoforme de **Junctophiline** 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 :** JUNCTOPHILIN 1; [JPH1](#)

**Pathologies associées:** Pas de mutation décrite à ce jour (2013). \*\* Voir [l'effet de l'absence](#) en **Junctophiline-1**

**Protéine :** JUNCTOPHILIN 2; [JPH2](#)

**Pathologies associées:** CARDIOMYOPATHY, FAMILIAL HYPERTROPHIC, 17; [CMH17](#)

**Protéine :** JUNCTOPHILIN 3; [JPH3](#)

**Pathologies associées:** HUNTINGTON DISEASE-LIKE 2; [HDL2](#)