

# Mitsugumine

## Introduction

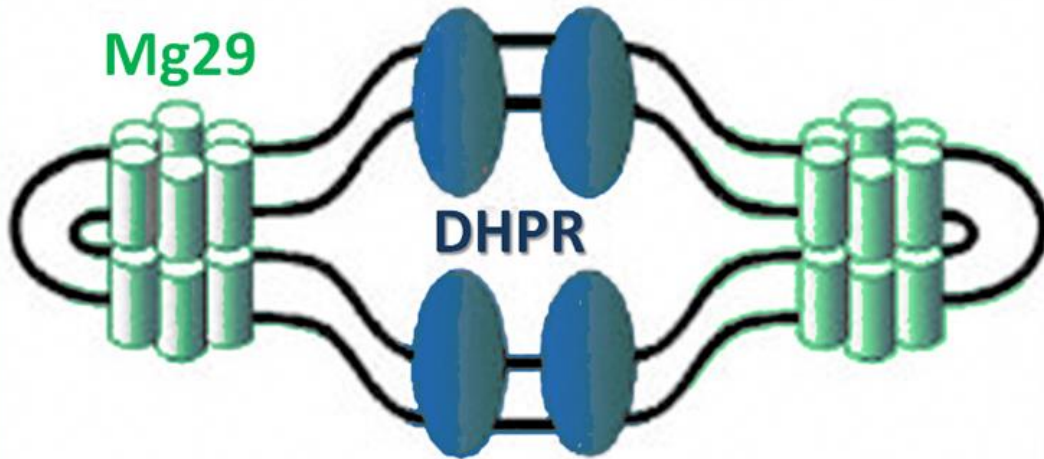
Chaque nouvelle découverte de protéines entraîne parfois la concrétisation de motifs communs et favorise la création de famille de protéines possédant des motifs identiques voire similaires.

Dès 1999, chez le lapin il est réalisé [la localisation de la mitsugumine 29 aux tubules transversaux dans ses muscles squelettiques](#). Cette mitsugumine 29 est un nouveau membre de la famille des synaptophysines exprimé dans les muscles squelettiques et, dans une bien moindre mesure, dans les reins, **mais pas dans les autres tissus excitables**. Cette proposition est cohérente avec la **distribution du récepteur de la dihydropyridine observée dans le muscle adulte** et avec les modèles proposés pour **la formation de la jonction triadique au cours du développement**.

En 2000, il est alors constaté [l'existence d'une sensibilité accrue à la fatigue des muscles à contraction lente et rapide de souris dépourvues du gène MG29](#). Ces résultats indiquent que les muscles mutants EDL et SOL, mais pas DPH, sont plus sensibles à la fatigue que les muscles de type sauvage. Non seulement les muscles mutants se fatiguent davantage, mais ils récupèrent également beaucoup moins que les muscles de type sauvage. Après la fatigue, les muscles mutants EDL et SOL ont produit des forces de contraction plus faibles que les muscles de type sauvage ; en outre, la fatigue a entraîné un déplacement vers le bas de la relation force-fréquence chez les souris mutantes par rapport aux témoins de type sauvage. Ces résultats indiquent que la fatigue affecte les composantes E-C des muscles mutants EDL et SOL, et l'effet de la fatigue dans ces muscles mutants pourrait être principalement dû à une altération de l'homéostasie intracellulaire du Ca.

En 2001, dans ce travail il est abordé le [rôle de la mitsugumin 29 dans les tubules transversaux du muscle squelettique du lapin](#). Les récepteurs de dihydropyridine (DHPr)<sup>2</sup> marquent les deux surfaces où la jonction triadique s'est formée avec le réticulum sarcoplasmique. Les hexamères Mg29 de chaque hémisphère s'imbriquent avec un hexamère opposé d'une manière analogue à la jonction gap. La projection de ce modèle sur le tubule T du muscle intact place **deux rangées parallèles de dodécamères Mg29 sur la longueur du tubule-T et des amas de DHPr (et des jonctions triadiques) périodiquement espacés sur les surfaces aplaties**. Une représentation schématique montre le modèle de coupe transversale (axe mineur) pour le tubule T d'un muscle squelettique isolé montrant Mg29 et le récepteur de la dihydropyridine (DHPr).

## Dodécamères de Mg29 sur la longueur du tubule-T et des amas de DHPR



Selon Brandt et al Arch Biochem Biophys. 2001 Jan 15;385(2):406-9.

En 2004, il apparaît selon ce travail que [la co-expression de la MG29 et du récepteur de la ryanodine entraîne la mort cellulaire apoptotique](#) : effet médié par la libération intracellulaire de  $Ca^{2+}$ . La protéine MG29 purifiée augmente l'activité du canal de libération RyR/ $Ca^{2+}$  incorporé dans la membrane bicouche lipidique. La co-expression de la MG29 et du RyR dans des cellules ovariennes de hamster chinois entraîne la mort cellulaire apoptotique résultant de l'épuisement des réserves intracellulaires de  $Ca^{2+}$ , bien que l'expression de l'une ou l'autre de ces protéines n'ait pas d'effet significatif sur la viabilité cellulaire. Dans les études d'expression transitoire, la présence de RyR dans le réticulum endoplasmique entraîne la rétention du MG29 de la membrane plasmique dans les organites intracellulaires. Cette interaction fonctionnelle entre la MG29 et le RyR pourrait avoir des implications importantes dans les processus de signalisation du  $Ca^{2+}$  des cellules musculaires. Ces données montrent également que la **perturbation de l'homéostasie du  $Ca^{2+}$  intracellulaire peut servir de signal clé dans l'initiation de l'apoptose.**

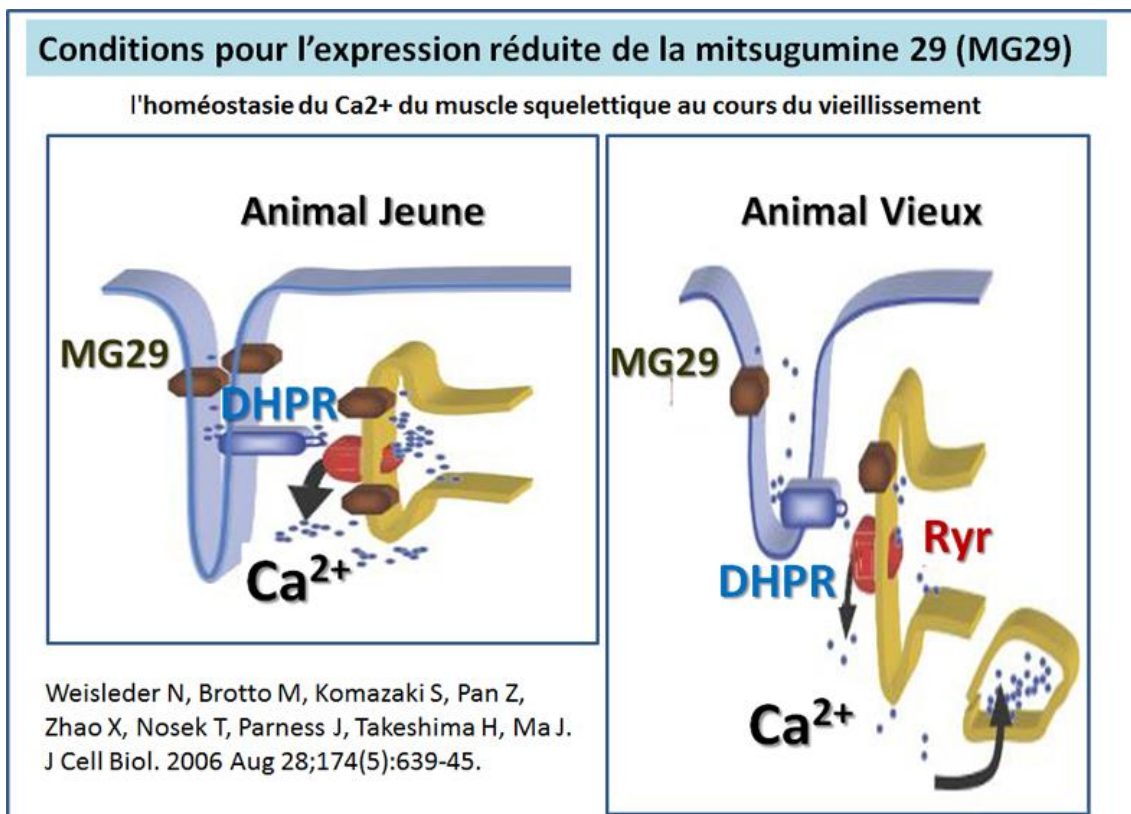
Selon cette étude il existerait [un maintien défectueux de l'homéostasie du  \$Ca^{2+}\$  intracellulaire qui serait lié à une fatigabilité musculaire accrue chez les souris MG29 null.](#) Ces études précédentes ont montré que la délétion ciblée de mg29 dans le muscle squelettique entraînait une anomalie de la structure de la jonction triadique, et augmentait également la sensibilité à la fatigue musculaire. Pour élucider la base de ces effets, Il a été étudié les propriétés de l'absorption et de la libération de  $Ca^{2+}$  dans les fibres musculaires de l'Extensor Digitorum

Longus (EDL) recouvertes de toxine provenant de souris témoins et de souris knock-out mg29. Par rapport au muscle témoin, l'absorption sous-maximale de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le réticulum sarcoplasmique (SR) était plus lente et le stockage de  $\text{Ca}^{2+}$  à l'intérieur du SR était moindre dans le muscle mutant, en raison d'un processus de fuite accru du mouvement du  $\text{Ca}^{2+}$  à travers le SR. La voie de fuite est associée à la sensibilité accrue de la libération de  $\text{Ca}^{2+}$  induite par le  $\text{Ca}^{2+}$ /caféine au  $\text{Ca}^{2+}$  myoplasmique. Par conséquent, **la fatigabilité accrue des muscles EDL mutants peut résulter de la combinaison d'un ralentissement de l'absorption du  $\text{Ca}^{2+}$ , d'une modification de la libération de  $\text{Ca}^{2+}$  induite par le  $\text{Ca}^{2+}$  (CICR) et d'une réduction du contenu total en  $\text{Ca}^{2+}$  du SR.**

**En 2005**, cet article décrit bien qu'il existe une [résistance accrue à la fatigue et altération des propriétés de manipulation du calcium chez les souris knockout à la sarcaluménine](#). En utilisant des souris knock-out pour la sarcaluménine (sar(-/-)), nous avons montré que l'ablation de sar modifie l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  opérée par le stockage (SOCE) et augmente la résistance à la fatigue musculaire. Les souris sar(-/-) se fatiguent moins à l'exercice sur tapis roulant, et les muscles isolés intacts du soléaire et de l'extenseur des doigts de la main des souris sar(-/-) sont plus résistants à la stimulation intermittente de la fatigue que ceux des souris de type sauvage. Une augmentation de la SOCE a été observée dans les muscles sar(-/-). Une **analyse biochimique a révélé que les muscles sar(-/-) contenaient une expression significativement élevée de la mitsugumin 29 (MG29), une protéine membranaire liée à la synaptophysine située dans la jonction triadique du muscle squelettique.** Comme il a été démontré que l'ablation de la MG29 entraîne une fatigabilité accrue et un dysfonctionnement de la SOCE, l'activité accrue de la SOCE observée dans le muscle sar(-/-) peut être corrélée à l'expression accrue de la MG29. Nos données suggèrent que l'ablation systémique de la sarcaluménine a provoqué une résistance accrue à la fatigue musculaire par des changements compensatoires dans les protéines régulatrices du  $\text{Ca}^{2+}$  qui affectent la SOCE. Le phénotype de résistance à la fatigue du muscle de l'ablation du sarcalumène reflète le changement compensatoire dans la signalisation du  $\text{Ca}^{2+}$  et l'expression des protéines. L'ablation du muscle sarclérosé réduit l'absorption de  $\text{Ca}^{2+}$  au niveau du SR longitudinal, ce qui, par un mécanisme de rétroaction positive, améliore la fonction du SOC et le processus de remplissage du SR en  $\text{Ca}^{2+}$ . L'expression élevée de MG29 avec l'ablation systémique du muscle sarclérosé stimule la libération de  $\text{Ca}^{2+}$  du SR par un effet direct sur le canal RyR. L'augmentation de la libération de  $\text{Ca}^{2+}$  par le canal RyR entraîne une déplétion plus efficace du stock de  $\text{Ca}^{2+}$  de la RS, qui active à son tour la SOCE par signalisation rétrograde. Le **renforcement de la SOCE et l'augmentation du taux de MG29** pourraient expliquer le phénotype de résistance à la fatigue dans le muscle/arrière, par un remplissage en  $\text{Ca}^{2+}$  plus efficace par le SOC et une libération de  $\text{Ca}^{2+}$  par le RyR.



signalisation du  $\text{Ca}^{2+}$ . Cette découverte, associée à une diminution de l'expression de la MG29 dans le muscle squelettique âgé, suggère que l'expression de la MG29 est importante pour le maintien de l'**homéostasie du  $\text{Ca}^{2+}$  du muscle squelettique au cours du vieillissement**. Un diagramme schématique illustrant le processus de libération ségrégative du  $\text{Ca}^{2+}$  dans le muscle squelettique âgé. Dans le muscle squelettique jeune et sain, l'activation plastique des étincelles de  $\text{Ca}^{2+}$  représente une réponse physiologique au stress. Ce processus est réactivé dans le muscle âgé en raison des deux facteurs suivants : premièrement, l'expression réduite de la MG29 peut entraîner une augmentation du seuil d'activation du RyR induite par le  $\text{Ca}^{2+}$  ; et deuxièmement, la fragmentation du SR permet la génération d'un pool de  $\text{Ca}^{2+}$  du SR séparé qui se découple du processus normal de VICR.



En 2008, une étude montre que les [protéines triadiques interagissant avec TRPC3 dans le muscle squelettique](#). Ces études nous ont permis de constater que six protéines triadiques, connues pour réguler la fonction de RyR1 et/ou le couplage EC [TRPC1, JP2 (junctophiline 2), homer, mitsugumine 29, calréticuline et calmoduline], interagissent directement avec TRPC3 de manière indépendante du  $\text{Ca}^{2+}$ . Cependant, nous n'avons pas trouvé d'interaction directe entre TRPC3 et RyR1. TRPC1 a été identifié comme un lien physique potentiel entre TRPC3 et RyR1, car il interagit à la fois avec TRPC3 et RyR1, et les JP ont montré des interactions spécifiques au sous-type avec RyR1 et TRPC3 (JP1-RyR1 et JP2-TRPC3). Ces résultats soutiennent l'hypothèse que TRPC3 et RyR1 sont fonctionnellement engagés via des protéines de liaison dans le muscle squelettique.

Par ailleurs, chez la souris, sans modification d'expression de STIM1 ni d'Orai, il y a bien une entrée capacitative du  $\text{Ca}^{2+}$  qui diminue avec l'âge. Cette diminution est également retrouvée chez la souris KO pour MG29, confirmant le rôle joué par cette protéine dans les modifications de l'homéostasie calcique avec l'âge comme cela est indiqué dans l'article

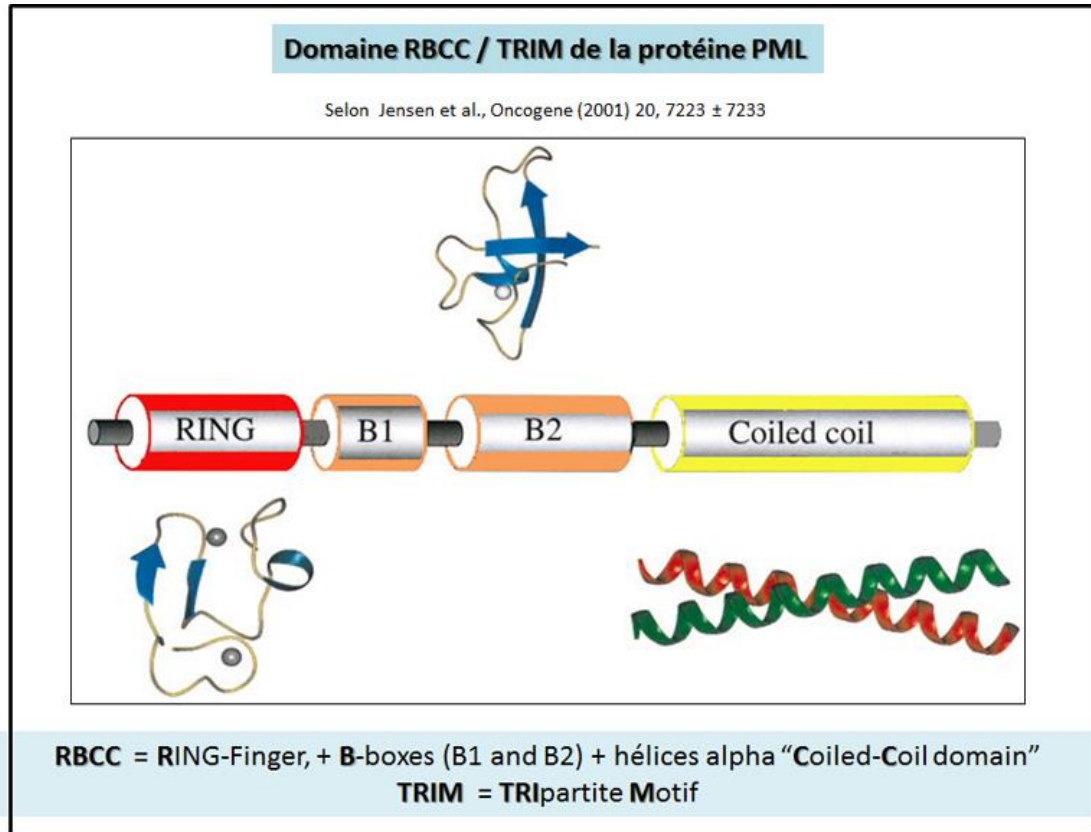


suivant. Ainsi il existe bien un [compromis de l'entrée du Ca<sup>2+</sup> par le stockage dans le muscle squelettique âgé](#). Une modification de l'entrée extracellulaire du Ca(2+) dans les cellules non excitables et excitables âgées ayant été récemment identifiée, nous avons évalué le statut fonctionnel de l'entrée du Ca(2+) opérée par le stockage (SOCE) dans le muscle squelettique de souris âgées. En utilisant l'extinction par le Mn(2+) de la fluorescence du Fura-2 et l'imagerie par microscopie confocale du mouvement du Ca(2+) à partir des tubules transversaux, nous avons déterminé que la SOCE était gravement compromise dans les fibres musculaires isolées de souris âgées (26-27 mois) par rapport à celles de souris jeunes (2-5 mois). Alors que la réduction de la SOCE dans les muscles squelettiques âgés ne semble pas résulter d'une modification des niveaux d'expression de STIM1 ou d'une réduction de l'expression de l'ARNm d'Orai, **cette réduction de la SOCE se reflète dans les fibres isolées de jeunes souris dépourvues de mitsugumin-29**, une protéine liée à la synaptophysine qui présente une expression réduite dans les muscles squelettiques âgés. Ces données suggèrent que la diminution de l'expression de la mitsugumin-29 et la réduction de la SOCE peuvent contribuer à la diminution de la capacité homéostatique du Ca(2+) intracellulaire généralement associée au vieillissement musculaire.

**En 2012**, il apparaît évident dans cet article que [la mitsugumin 29 est transcriptionnellement induite dans les astrocytes associés à la plaque sénile](#). Dans le but d'identifier les molécules dérivées des astrocytes qui pourraient être étroitement associées à l'exacerbation de la MA, il a été identifié un nouveau gène de rat induit par l'Aβ, dont l'équivalent chez la souris, la mitsugumin 29 (MG29), est connu pour être impliqué dans l'homéostasie intracellulaire du Ca<sup>2+</sup> dans le muscle squelettique. Pour évaluer le rôle de la MG29 humaine dans la MA, il a été analysé son expression dans le cerveau de la MA. Dans les cerveaux non MA, l'ARNm de la MG29 a été détecté dans les neurones, mais pas dans les astrocytes quiescents. Au contraire, dans le cerveau de la MA, la MG29 est exprimée dans les astrocytes activés associés aux plaques séniles, mais pas dans les neurones autour des lésions. Les cellules humaines transfectées par la MG29 expriment la protéine dans le réticulum endoplasmique et le niveau d'expression est impliqué dans les mécanismes d'exocytose Ca<sup>2+</sup>-dépendants. L'expression accrue de la MG29 dans les astrocytes activés associés aux plaques séniles suggère que les rotations intracellulaires du Ca<sup>2+</sup> peuvent être modifiées dans ces astrocytes. Ceci pourrait être **lié à l'exocytose soutenue Ca<sup>2+</sup>-dépendante de divers transmetteurs dont le glutamate, conduisant à l'accélération de la neurodégénération dans la lésion observée dans la maladie d'Alzheimer (MA)**.

*\*\*\*\*\*Puis historiquement et de façon générale de nombreuses protéines ont été découvertes avec au sein de leur séquence [un motif RBCC](#) (en anglais = ([RING finger and B-box](#)) avec la structure suivante hélicoïdale dite en « Coiled-Coil domain »), que l'on va également désigner sous le terme de domaine TRIM (en anglais = [TRipartite Motif](#)).*

En fait on parlera chronologiquement des protéines qui possèdent une séquence dite (**Ring finger**). Au sein de plusieurs protéines on va identifier une séquence primaire conservée au niveau de leurs parties N-terminales. Cette séquence qui possède une structure dite en doigt de Zinc de type Krüper (C2H2) est actuellement référencée comme ayant un domaine dit:«**KR**üppel-Associated **B**ox (**KRAB**) ».



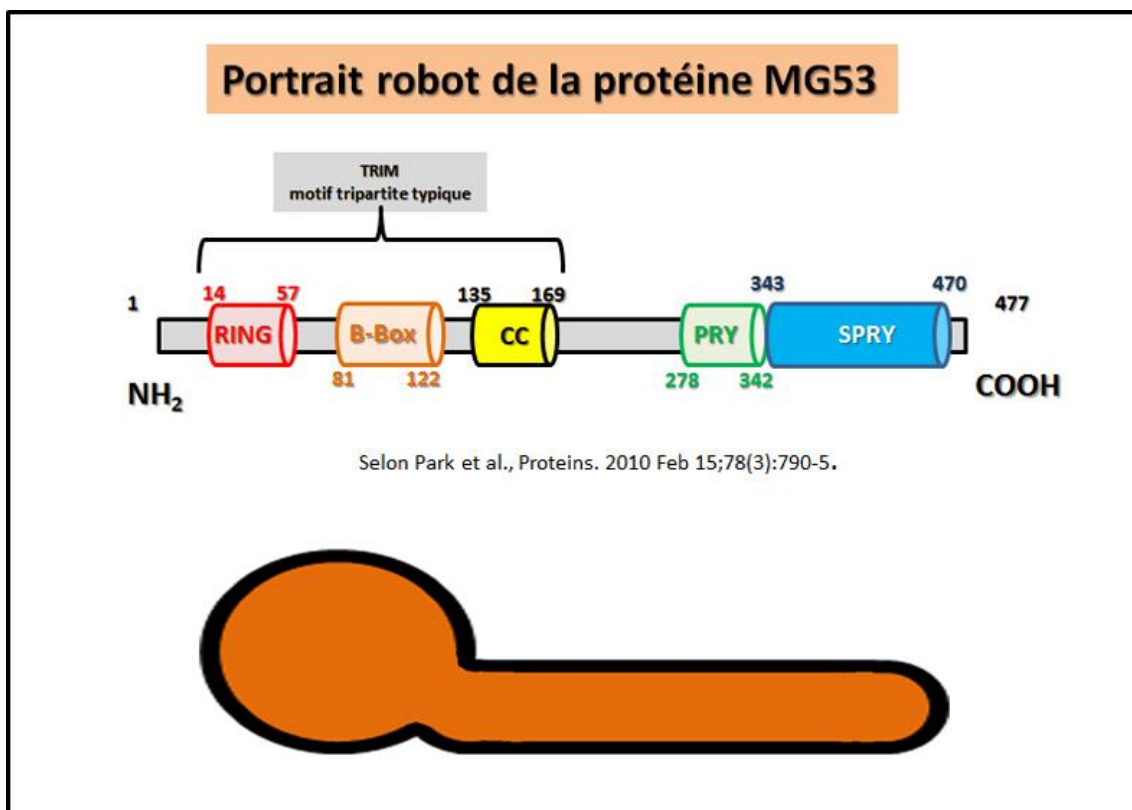
Mais un tel domaine fut pour la première fois identifié dans le facteur de la régulation transcriptionnelle dit [XNF7 chez le Xénope](#) et se compose de plusieurs résidus cystéines associés avec un rôle de liaison pour un atome de Zinc. On va le trouver au sein d'un complexe multi protéique que l'on identifie dans une protéine dite PML qui fut découverte chez des patient souffrant d'une pathologie répertoriée en anglais sous le terme de « haematopoietic malignancy acute promyelocytic leukaemia » =[APL](#). Un tel domaine est relativement fréquent dans les protéines comme [le montre la revue ici indiquée](#). Une illustration donne l'image de la représentation linéaire d'un tel domaine ainsi que l'allure générale de l'organisation spatiale de chacune des zones correspondantes aux divers motifs répertoriés au-dessus.

Ainsi pour résumer, dans cette recherche vers une classification claire et précise pour mieux définir la fonction et le rôle d'une protéine selon sa séquence primaire et l'enchaînement particulier de certaines structures, il est fait mention d'une famille de protéines qui fut baptisée la famille des RBCC/TRIM. Un tel sigle fait appel à des motifs répétitifs que l'on a déjà répertoriés comme le motif RBCC et/ou le motif TRIM. Selon la taille de la protéine on rencontre dans la littérature des protéines sous le terme de **protéine TRIM** et le chiffre indique sa taille, par exemple ce fut la découverte de la protéine dite **TRIM72** dont à l'origine le nom fut **la Mitsugunine 53**.

## La protéine MG53 (Mitsugumine 53).

Tableau récapitulatif des séquences de la Mitsugumine			
Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
Mitsugumine MG-53 / TRIM72	53 kDa	16p11.2	Muscles squelettique et cardiaque

Comme indiqué ici cette protéine est répertoriée maintenant sous le sigle «**MG53**» mais elle est également connue sous le terme de protéine contenant un motif dit «**tripartite motif de taille 72(=TRIM72)**». Son poids moléculaire est de 53 kDa, et elle contient le **motif tripartite typique**, c. à d. la partie référencée comme RING suivie par le B-Box et la zone CC (qui est constituée par un segment hélicoïdal dit CC (coil-coiled)). Un tableau récapitulatif permet d'avoir les principales données de séquences sur cette protéine que l'on a progressivement identifiée comme appartenant à la famille des protéines dites «**TRIM/RBCC family**» en accord avec les informations indiquées plus haut avec comme nom deux termes : **TRIPartite Motif-containing protein 72** et **Mitsugumine-53**. Ce tableau récapitulatif donne toutes les informations ainsi qu'un lien Swissprot pour plus de détails : [Q6ZMU5](#).





À partir de ces données un portrait-robot a été dressé et on va y retrouver divers motifs dont celui qui a participé à son identification comme appartenant à une famille de protéines du même type. Le portrait-robot de la séquence primaire de la **MG53** figure ci-contre avec les zones C-terminales déclinées avec la présence d'une zone également référencée comme domaine «B30.2/SPRY» mais aujourd'hui indiqué comme composé par le domaine PRY suivi par le domaine SPRY proprement dit.

Par ailleurs il y a bien un **domaine KRAB** que l'on trouve dans la **protéine MG 53** et que l'on va décrire ci-dessous comme formé par environ 75 acides aminés qui composent 2 zones distinctes dites :a) la boîte A (A box, environ 40 résidus) ; b) la boîte B (B box, environ 35 résidus).

**Séquences primaires de la zone KRAB au sein de la protéine MG 53**

14 57

**C**PLCLQLFDAPVTA**E**CGHS**F**CRA**C**LGRVAGEPAADGTVL**C**PC**C**Q

Domaine Zinc finger : Ce qui correspond à la partie dite « Ring-type  
et constitue la partie dite « **A-box**»

81 122

VPQGH**C**EEHLDPLSIY**C**EQDRALV**C**GV**C**ASLGSHRGHRL**L**PA

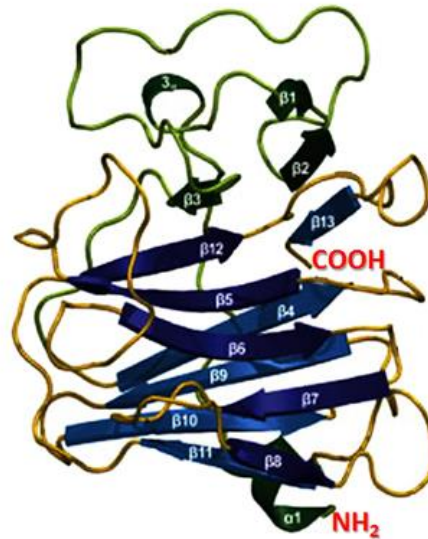
Domaine Zinc finger qui constitue la partie dite « **B-box**»

**Séquences qui forment le domaine KRAB (=KRüppel-Associated Box)  
de la protéine MG 53**

La zone A box, contrairement à la zone B box, est toujours présente dans un **domaine KRAB** et joue un rôle important dans le processus de répression de la Transcription de la protéine qui la possède. Une illustration présente la richesse des résidus cystéines de ces séquences particulières avec comme le montre la région concernée de la **protéine MG 53**. Puis progressivement on va également identifier de nombreux **domaines KRABs** dans de nombreuses protéines découvertes par la suite chez les vertébrés.

## Séquence primaire et structure cristalline de la MG-53 Humaine dans la région des domaines PRY et SPRY

<sup>278</sup> NH<sub>2</sub> **KMFRALMPALEELTDPSSAHPSLVVS**  
**SSGRRVECSEQKAPPAGEDPRQFDKA**  
<sup>342</sup> **VAVVAHQQLSEGEHYWEVDVVGDKPR**  
<sup>343</sup> **WALGVIAAEAPRRGRLHAVPSQGLWL**  
**LGLREGKILEAHVEAKEPRALRSPERRP**  
**TRIGLYLSFGDGVLSFYDASDADALVPL**  
**FAFHERLPRPVYPFFDVCWHDKGKNA**  
**QPLLLV** <sup>370</sup> COOH

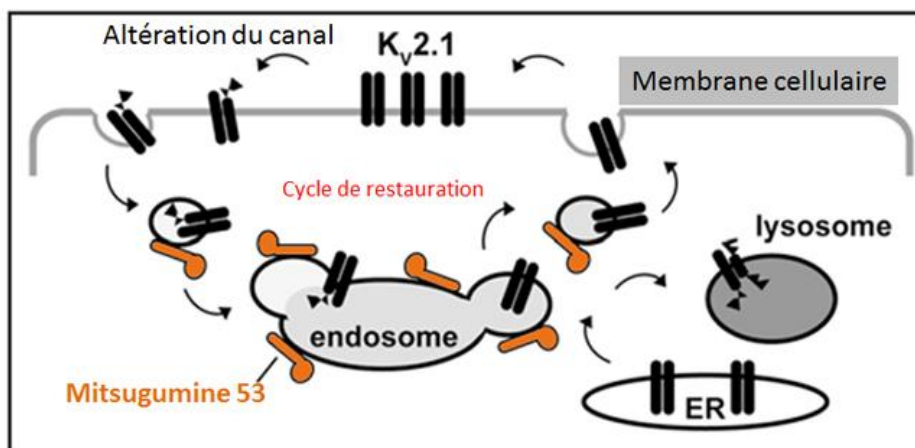


Selon Park et al.  
[Proteins](#). 2010 Feb 15;78(3):790-5.

La partie C-terminale a fait l'objet d'une analyse cristallographique comme cela est [illustré dans l'article en référence](#) que l'on peut consulter pour plus de détails. Une illustration reprend la séquence primaire de cette zone ainsi que la structure spatiale de l'organisation des domaines consécutifs PRY et SPRY.

## Rôle de la MG53

### Potentielle fonction de la Mitsugumine 53 pour la maintenance du canal potassium (Kv2.1) dans les cardiomyocytes



Selon Masumiya et al. *Channels (Austin)*. 2009 ; 3(1): 6–11.

Il apparait alors évident que : **La Mitsugumine 53 (MG53)** est capable de faciliter le trafic vésiculaire dans le muscle strié et ainsi de contribuer à la réparation cellulaire de la membrane. **La Mitsugumine 53 participe ainsi** à la maintenance de l'activité des courants K

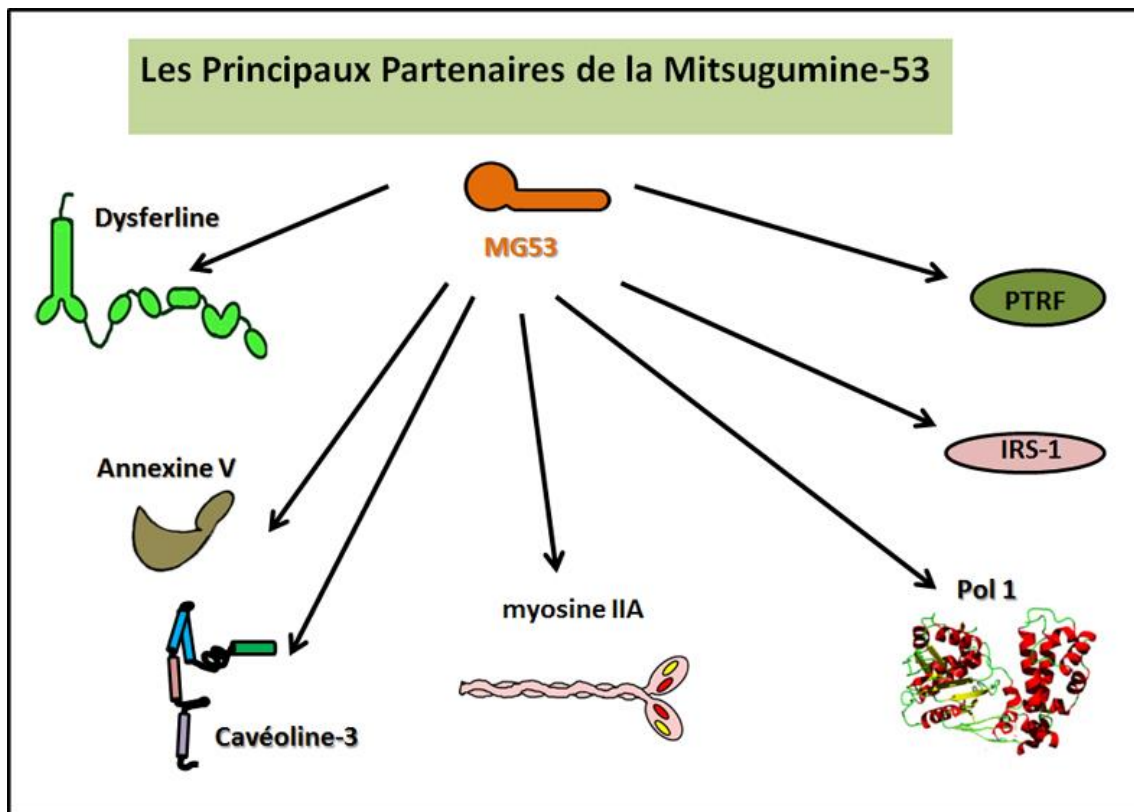
+ dans [les myocytes cardiaques](#). La **Mitsugumine-53** possède un rôle « de réparateur » de la membrane musculaire en aidant à la restauration d'un canal potassium fonctionnel. La **Mitsugumine-53** participe dans [le muscle squelettique à la régulation de la mise en place de la membrane](#) et au phénomène d'exocytose, et réalise une interaction avec la cavéoline-3. Une illustration qui figure ci-contre résume le cycle de restauration du canal potassium dans un cardiomyocyte après lésion membranaire.

C'est ainsi que **la Mitsugumine-53** est à considérer comme un [partenaire essentiel pour la machinerie de réparation](#) de la membrane selon un mécanisme oxydation-dépendante. On parle alors d'une propriété d'oligomérisation [de type Redox-dépendante](#) pour **la Mitsugumine-53**, qui est établie au moyen [d'un motif dit « Zipper »](#) riche de plusieurs résidus **Leucine**. Cette propriété de **la Mitsugumine-53** est essentielle pour sa participation à la réparation des membranes cellulaires. Par ailleurs cette participation dans la réparation membranaire de **la Mitsugumine-53** a été visualisée aussi bien en utilisant des [systèmes in vivo que in vitro](#).

La **Mitsugumine 53** permet d'atténuer l'activité de la protéine connue sous le terme de [réticulum sarcoplasmique Ca \(2+\)-ATPase](#) connue sous le terme de 1a (**SERCA1a**) dans le muscle squelettique.

### **Les principaux partenaires de la Mitsugumine-53**

La **Mitsugumine-53** joue donc un acteur central dans la réparation des dommages de la membrane. En particulier elle agit en se liant à la phosphatidylserine au niveau de la membrane endommagée et ensuite agit comme un entrepreneur qui va pour recruter un à un les protéines qui formeront le complexe de protéines de réparation. Ce complexe réparateur va être composé par la Dysferline, l'Annexine V, la Cavéoline-3 et la Polymérase I et le facteur de relâchement de la transcription (PTRF).



En fait on sait maintenant que le domaine de [C2A de la Dysferline](#) est celui qui est important pour l'association avec la Mitsugumine-53. Par ailleurs, le trafic vésiculaire de la Mitsugumine-53 nécessite [la participation de la Myosine IIA](#) de type non-musculaire au cours de la médiation réparation de la membrane cellulaire. Il existe également une relation induite entre **Mitsugumine-53** et [le processus d'ubiquitination de l'IRS-1](#) qui va réguler négativement la myogenèse squelettique et la signalisation par l'insuline. C'est le facteur de relâchement de la transcription (**PTRF**) qui va ancrer la protéine **Mitsugumine-53** au niveau du site de [la lésion de la cellule pour l'initiation de la réparation](#) de la membrane.

La **Mitsugumine-53** agit en tant que nouvelle ligase et se trouve ainsi susceptible [de participer à l'ubiquitination de la kinase](#) de l'adhésion focale (**FAK**) au cours de la myogenèse squelettique. Une illustration présentée ci-contre résume les principaux partenaires de la **Mitsugumine-53**.

### Pathologies associées à la protéine MG53

La **MG53** constitue un facteur [déterminant de pré conditionnement](#) au cours d'une ischémie cardiaque. La **MG53** participe également au [post conditionnement ischémique](#) en faisant intervenir la voie de signalisation dite « RISK ». Il existe un rôle central pour **l'entité ubiquitine ligase de type E3 (TRIM31)** de la **MG53** (TRIM 72) qui résulte en une [résistance à l'insuline et provoque des troubles métaboliques](#). L'ensemble de ces résultats définit la **MG53** comme une nouvelle cible thérapeutique pour le traitement des troubles métaboliques et des complications cardiovasculaires associées. Bien que la **MG53**, qu'on trouve régulés à la hausse chez les patients atteints de dystrophie musculaire, actuellement aucune mutation pathogène n'a été identifiée au sein de la **MG53**. Pourtant il y a bien augmentation du taux de présence pour la [Dysferline, l'Annexine A1, et la Mitsugumine-53](#) dans la dystrophie

musculaire et ces dernières sont localisées dans les tubules longitudinaux du système de T-tubules au cours d'un étirement musculaire.

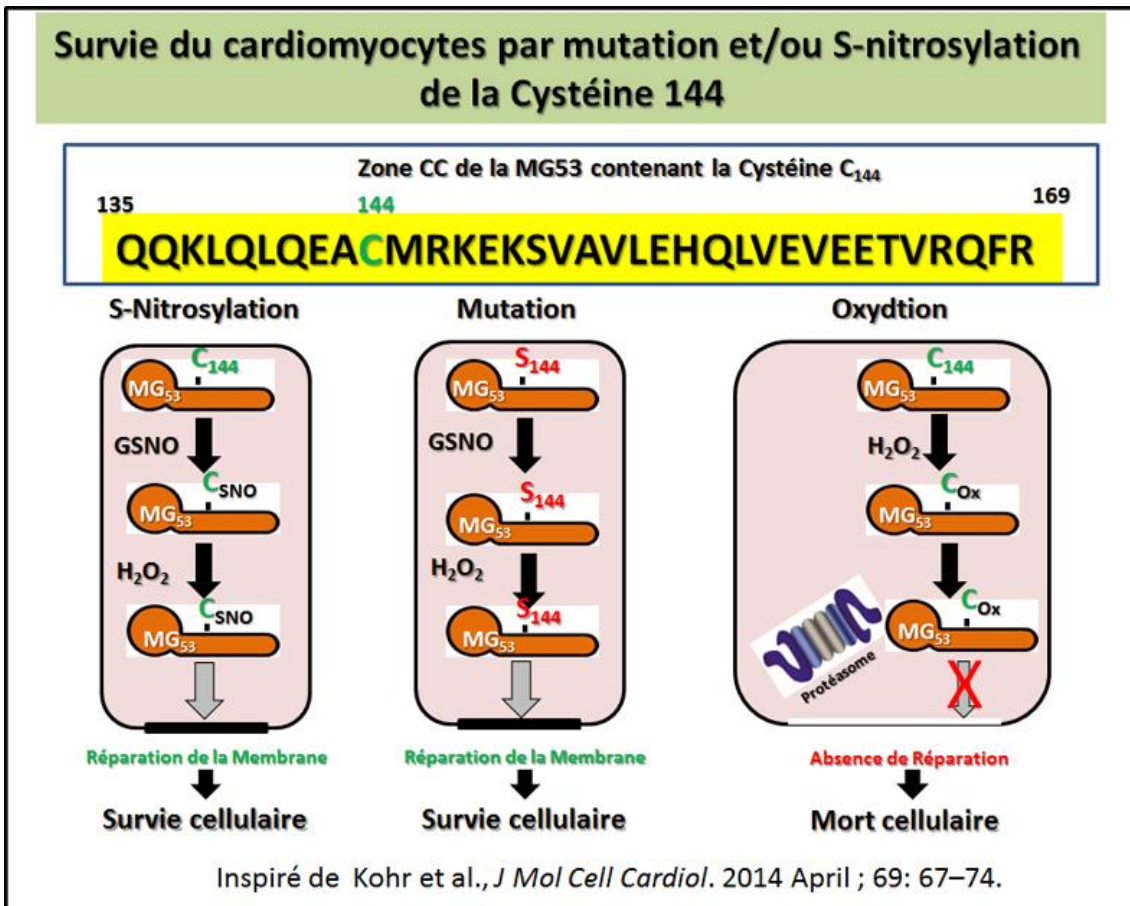
De récents travaux montrent des [défauts de la réparation de la membrane](#) chez des sujets atteints de dystrophie musculaire qui sont liés à des altérations dans l'interaction entre la MG53, la Cavéoline-3, et la Dysferline. L'hypercholestérolémie est bloquée dans le cas de cardioprotection induite par **le sévoflurane**. Cela implique une [altération de la signalisation dans la cascade](#) : MG53/RISK/GSK3 $\beta$ , suite à des lésions au cours du phénomène d'ischémie-reperfusion. Un autre travail rapporte qu'il existe un renforcement de la réparation de la membrane musculaire suite à la délivrance de gène codant pour la MG53. Cet [apport améliore la dystrophie musculaire](#) comme l'insuffisance cardiaque chez les hamsters déficients pour la protéine Sarcoglycane de type delta. Ainsi les données scientifiques démontrent que la protéine recombinante MG53 est un [bon module thérapeutique de réparation de la membrane cellulaire](#) dans le traitement de la dystrophie musculaire. Il sera par ailleurs rapporté un résultat de [Cardioprotection contre le phénomène d'ischémie / reperfusion](#) qui favorise la réparation de la membrane. si on associe le cholestérol avec l'apport de MG53.

**En Résumé**, selon tous ces travaux, il paraît donc évident **qu'une attention toute particulière doit être portée actuellement** sur cette protéine **MG 53** dans le processus de réparations membranaires.

### **Avancées depuis 2013**

Une ubiquitination de la [protéine IRS-1 induite par la MG53](#) permet de réguler négativement la myogenèse squelettique et la signalisation de l'insuline. Le rôle central de l'E3 ubiquitine ligase de la protéine MG53 [conduit à une résistance à l'insuline](#) et provoque des troubles métaboliques. Ces résultats définissent la protéine MG53 comme une nouvelle cible thérapeutique pour le traitement des troubles métaboliques et des complications cardiovasculaires associés. Ainsi en 2013 on va plutôt concevoir une [nouvelle identité pour la MG53](#). Ce constat débouche sur une fonction alternative pour la MG53. Comme la ligase E3 a pour cible le récepteur de l'insuline et que l'insuline est un substrat du récepteur 1 (IRS1) pour sa dégradation, au cours de la régulation de la signalisation de l'insuline des muscles, ce processus indique non seulement un nouveau rôle pour la protéine MG53, mais suggère également que la signalisation de l'insuline dans les muscles a une influence systémique de sur résistance à l'insuline et représente une implication pour cette protéine dans un éventuel syndrome métabolique.



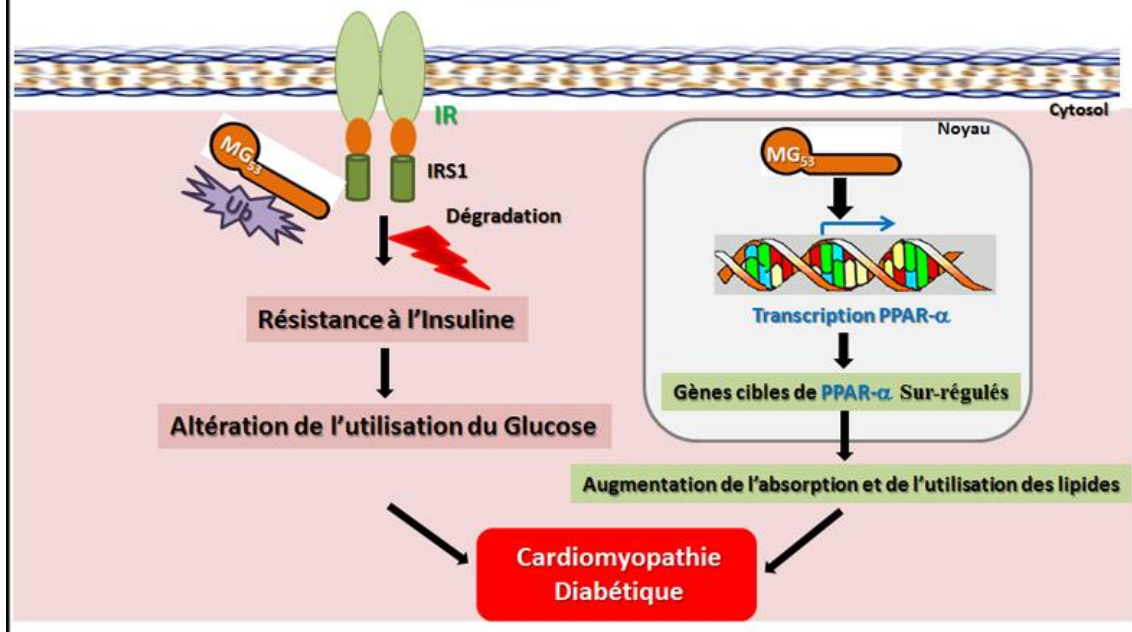


La Mitsugumine 53 (MG53) ligase conduit à une ubiquitination de la kinase [focale responsable de l'adhérence cellulaire](#) au cours de la myogenèse squelettique. L'utilisation d'une [protéine recombinante](#) correspondant à la version humaine de la MG53 permet de réaliser un effet positif sur un phénomène d'ischémie-reperfusion induite par un garrot chez le rat au niveau de son muscle squelettique. Une S-nitrosylation de la [protéine MG53 \(TRIM72\) sur sa cystéine 144](#) est critique pour la protection contre la dégradation induite par oxydation des protéines et la mort cellulaire. Il est ainsi possible d'observer une protection induite sur la protéine MG53 au niveau de sa cystéine 144, cela bloque le résidu cystéine dans le poursuite de l'oxydation, empêchant ainsi la dégradation des protéines et cela va provoquer une amélioration de la survie des cardiomyocytes. (De même, la mutation de cette cystéine 144 va empêcher l'oxydation de se produire sur ce site et imite l'état SNO bloqué. Par contre en l'absence de l'action de nitrosylation et/ ou de la mutation à la cystéine 144, un traitement avec H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induit l'oxydation irréversible de la protéine MG53, ce qui va se traduire par la dégradation de la protéine MG53 et entraîner une la perte subséquente de la viabilité du cardiomyocyte. Une illustration présentée ci-contre résume les 3 cas de figure décrits plus haut ;

Ainsi plusieurs travaux [démontrent que le processus de S-nitrosylation](#) de la protéine MG53 va permettre de réparer un cœur altéré et cela représente un axe de cardioprotection via une modification de la médiation moléculaire. Par ailleurs on enregistre [une efficacité du traitement](#) des lésions pulmonaires aiguës en ciblant la réparation via la protéine MG53 de la membrane cellulaire.

## Voies de signalisation impliquées dans le processus de cardiomyopathie diabétique

Selon Liu et al., *Circulation*. 2015 Mar 3;131(9):795-804.



En 2014, pour cette étude il est établi que des étapes transitoires calciques spontanées se manifestent dans le muscle en régénération et sont nécessaires à la reconstitution du muscle squelettique. En fait, pour une larve d'amphibien qui peut régénérer sa queue après amputation il existe une récupération complète du muscle, de la notochorde et de la moelle épinière. Les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent ce phénomène ne sont toujours pas clairs. Nous montrons ici que lors d'une blessure, les précurseurs des cellules musculaires présentent des transitoires de  $\text{Ca}^{2+}$  qui dépendent de la libération de  $\text{Ca}^{2+}$  à partir de réserves actionnées par le récepteur de la ryanodine. Le blocage de ces étapes transitoires entrave la régénération musculaire. De plus, l'inhibition des transitoires  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{Ca}^{2+}$  est essentielle aux premiers stades de la régénération musculaire, ce qui pourrait conduire au développement de thérapies efficaces pour la réparation des tissus. Les transitoires  $\text{Ca}^{2+}$  sont nécessaires à l'activation des cellules satellites musculaires et à la prolifération des précurseurs de cellules musculaires dans la queue en régénération. Des têtards amputés ont été fixés, sectionnés coronalement et traités pour immunomarquage après 24 et 48 heures avec anti-Pax7, marqueur de cellules satellites musculaires, anti-MyoD, marqueur de précurseurs de cellules musculaires et anti-PCNA, marqueur de prolifération. Il est présenté ci-contre, modèle de participation des transitoires  $\text{Ca}^{2+}$  à la progression de la génération et de la différenciation des cellules musculaires dans processus de régénération. RyR : récepteur de ryanodyne

Ce schéma, présenté ci-dessus, résume les connaissances actuelles sur la régulation calcique durant la régénération musculaire. En fait, la régulation de l'homéostasie calcique est également nécessaire dès les premiers stades de régénération musculaire. Cela est valable dans les cellules musculaires de *Xenopus laevis*, et des transitoires calciques spontanés sont enregistrés dès les premières heures suivant une lésion. L'inhibition de ces transitoires au sein du tissu musculaire en régénération par la ryanodine, qui provoque une ouverture du RyR, entraîne une diminution du nombre de progéniteurs myogéniques et des cellules souches (CS) activées. L'ensemble de tous ces résultats soulignent la nécessité d'une régulation du calcium.

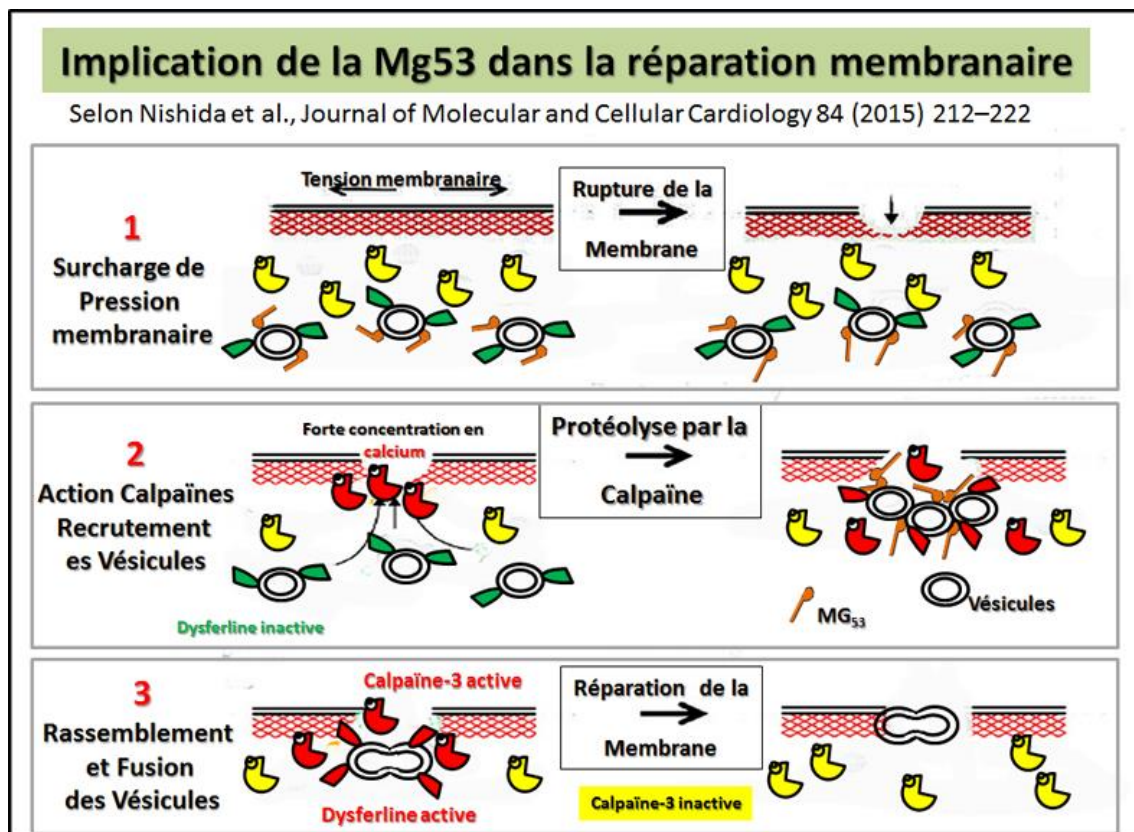
En 2015, cet article rapporte les troubles de l'unité de libération du calcium des muscles squelettiques. La libération des réserves du réticulum sarcoplasmique (SR) est assurée par un complexe multiprotéique appelé unité de libération du calcium et composé du récepteur de la dihydropyridine ou DHPR, du récepteur de la ryanodine ou RYR, de la calsequestrine ou CASQ, de la junctine, de la triadine, de la junctophiline et de la mitsugumine 29. L'hyperthermie maligne (HM), la maladie du noyau central (MCC), le coup de chaleur d'effort/environnemental (EHS) et la maladie multiminicore (MmD) sont des troubles héréditaires de l'homéostasie du calcium dans les muscles squelettiques directement liés à des mutations de gènes codant pour des protéines de l'URC, principalement le récepteur de la ryanodine (RYR1). Pour comprendre la physiopathologie de l'HM et de la DCC, quatre lignées murines portant des mutations ponctuelles du RYR1 humain ont été développées : Y524S, R163C, I4898T et T4826I. Les souris portant ces mutations présentent un phénotype avec les caractéristiques de la MH et/ou de la CCD. Il est intéressant de noter que l'ablation de la calsequestrine du muscle squelettique (CASQ1) conduit également à un phénotype avec des épisodes létaux de type MH en réponse à l'halothane et au stress thermique et au développement de noyaux centraux. Dans cette revue, l'objectif principal est de décrire les lignées murines avec des mutations RYR ou l'ablation de CASQ, qui présentent un phénotype similaire à la MH ou au CCD humain, de souligner leurs phénotypes spécifiques et leurs différences et de discuter de leur contribution à la compréhension de la physiopathologie des troubles et au développement de stratégies thérapeutiques.

Par ailleurs cette étude fait le point sur l'interaction entre la mitsugumine 29 et le TRPC3 qui participe à la régulation des transitoires de  $Ca^{2+}$  dans le muscle squelettique. La mitsugumine 29 (MG29) est liée aux processus de fatigue et de vieillissement des muscles squelettiques. Afin d'examiner les rôles de la MG29 en conjonction avec sa protéine de liaison, le canal cationique potentiel transitoire de type canonique 3 (TRPC3), dans le muscle squelettique, la région de liaison de la MG29 à TRPC3 a été étudiée ainsi que la pertinence fonctionnelle de la liaison dans les myotubes squelettiques primaires de souris en utilisant des essais de co-immunoprécipitation et des expériences d'imagerie  $Ca^{2+}$ . L'extrémité N-terminale et la boucle I-II de la MG29 constituent la région de liaison pour TRPC3. Les myotubes qui ont exprimé le mutant MG29 auquel il manque toute la région de liaison à TRPC3 ont montré une liaison perturbée entre la MG29 endogène et TRPC3 et une réduction des transitoires de  $Ca^{2+}$  en réponse à la dépolarisation de la membrane sans affecter l'activité du récepteur 1 de la ryanodine, le niveau de  $Ca^{2+}$  cytosolique au repos et la quantité de  $Ca^{2+}$  libérable du réticulum sarcoplasmique. Parmi les protéines médiant les mouvements de  $Ca^{2+}$  dans le muscle squelettique, l'expression de TRPC4 a été significativement réduite par le mutant

**MG29.** Par conséquent, la MG29 pourrait être un nouveau facteur de régulation des transitoires de Ca(2+) pendant la contraction du muscle squelettique, probablement via une corrélation avec TRPC3 et TRPC4.

Toujours en 2015, on va [réaliser une cardioprotection](#) via protéine recombinante MG53 humaine chez un modèle porcin de l'ischémie / reperfusion du cœur. Une [sur-régulation positive de la protéine MG53](#) induit une cardiomyopathie diabétique grâce à l'activation transcriptionnelle des récepteurs  $\alpha$  des peroxysomes (PPAR-alpha) et une activation de la prolifération cellulaire. Un schéma montrant les voies de signalisation impliquées dans le processus de cardiomyopathie diabétique induite par la protéine MG53 et présenté ci-contre.

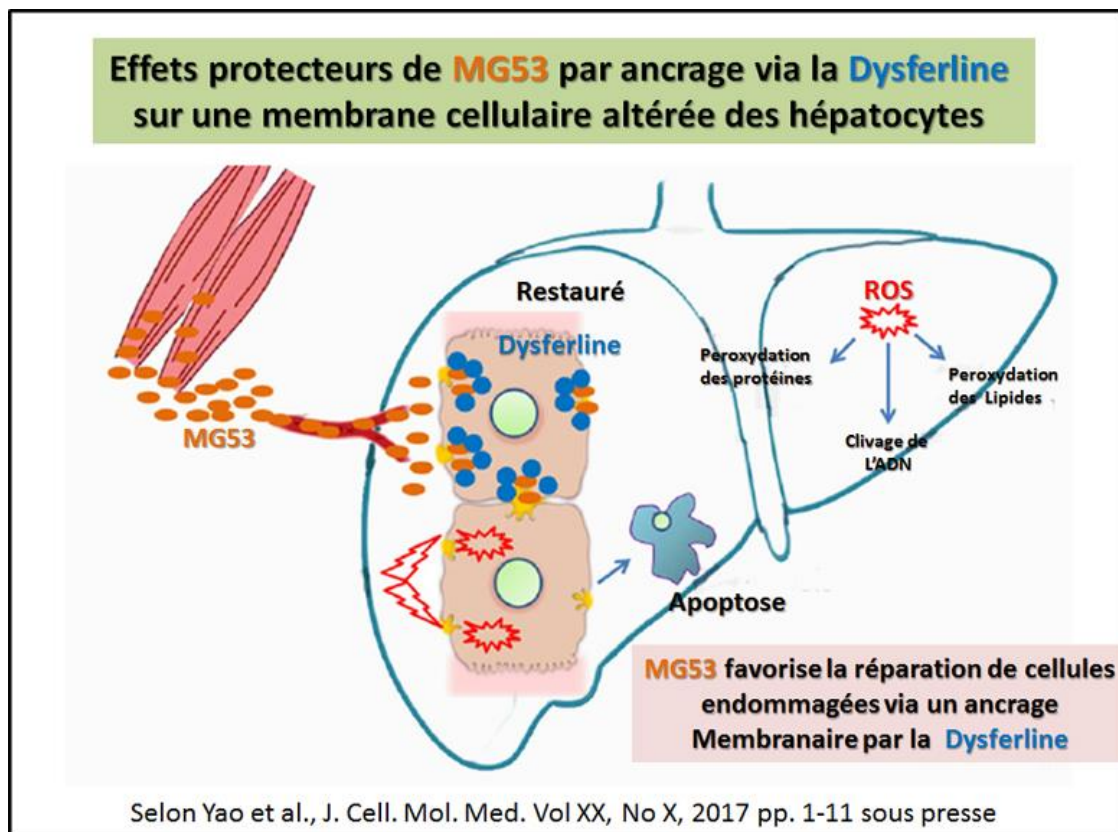
On va dans le [travail ici en référence](#) confirmer une amélioration de la lésion d'ischémie-reperfusion du muscle cardiaque via le recours à une version protéine recombinante humaine de la protéine MG53. La liaison [du zinc sur la protéine à MG53](#) permet de faciliter la réparation des altérations sur les membranes.



Une revue fait le bilan sur l'[expression et la fonction de la Mitsugumine 53](#) dans le cadre large des syndromes métaboliques. On réalise alors un bilan des [systèmes de dégradation dans l'insuffisance cardiaque](#). Parmi les diverses informations résumées dans ce travail on trouve en particulier un modèle qui propose un rôle **des Calpaïnes** dans l'entretien de la membrane. Il est évident que la tension membranaire soumise à une surcharge de pression va provoquer une rupture de la membrane (étape 1). L'exposition à la concentration de calcium intracellulaire et une rupture de la membrane se trouve sous la dépendance des Calpaïnes intracellulaires. Des vésicules membranaires sont transportées vers le site de la lésion via les microtubules et la protéine kinase (étape 2). Ces **vésicules intracellulaires recrutent les protéines MG53** vers le site de la lésion. Les Calpaïnes activées par le calcium dégradent les composants du cytosquelette, mais aussi clivent et activent la **Dysferline** au niveau de ces



vésicules. Les vésicules sont alors capable de se rassembler (étape 3), de former un ensemble patch de vésicules qui lui-même fusionne avec la membrane. Il y a processus de **réparation membranaire** comme le montre en plusieurs étapes le schéma présenté ci-contre.



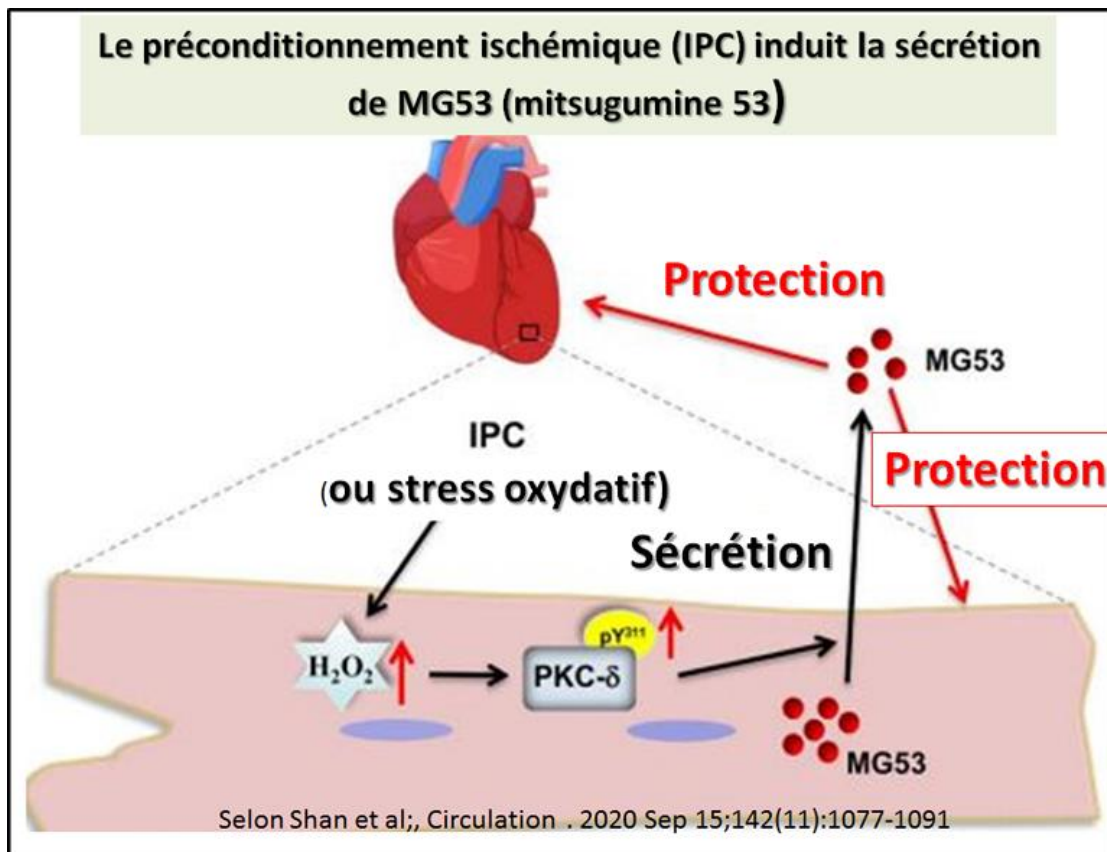
Puis **progressivement en 2017**, un complément d'information concerne le MG53 (Mitsugunine) ancré via la [Dysferline à la membrane cellulaire réduit l'apoptose des hépatocytes](#) induite par une lésion ischémique / reperfusion in vivo et in vitro. Un schéma récapitulatif issu de l'article en référence permet de résumer l'entrée du MG53 dans la cellule musculaire et son potentiel rôle pour réparer la membrane d'un hépatocyte. .

**La même année en 2017**, une mise à jour concerne [la mitsugumin 29 qui régule l'architecture des t-tubules dans le cœur défaillant](#). Il a déjà été précédemment observé que la mitsugumin 29 (Mg29), une importante protéine d'organisation des t-tubules dans le muscle squelettique, était induite dans le cœur de la souris pour la première fois au cours de la cardiomyopathie dilatée avec insuffisance cardiaque. Il a ainsi été généré des souris transgéniques spécifiques du cœur exprimant Mg29 pour modéliser cette induction observée dans le cœur défaillant. De manière intéressante, l'expression de Mg29 dans le cœur de souris Csrp3 nulles (codant pour la protéine LIM musculaire, MLP) a partiellement restauré la structure des t-tubules et préservé la fonction cardiaque telle que mesurée par l'hémodynamique invasive, sans altérer la fréquence des étincelles de Ca<sup>2+</sup>. À l'inverse, les souris dépourvues du gène Mg29 et de la protéine MLP ont présenté une réduction supplémentaire de l'organisation des t-tubules et une accélération de l'insuffisance cardiaque. Ainsi, l'induction de Mg29 dans le cœur défaillant est une réponse compensatoire qui contrecarre directement la perte bien caractérisée de la complexité des t-tubules et l'expression



réduite des protéines d'ancrage telles que la junctophiline-2 (Jph2) qui se produit normalement dans cette maladie. De plus, **la préservation de la structure des tubules-T par l'induction de Mg29 augmente significativement la fonction du cœur défaillant.**

**En 2020 ce nouveau travail indique que [la MG53 protège contre la dysfonction myocardique induite](#)** par la septicémie en régulant à la hausse le récepteur  $\alpha$  activé par les proliférateurs de peroxysomes. La Mitsugumin-53 (MG53) a attiré l'attention dans la recherche en raison de sa fonction cardioprotectrice. Cependant, le rôle du MG53 dans la dysfonction myocardique induite par la septicémie (SIMD) reste inconnu et cela fait le sujet de l'article en référence et la figure 8 résume la situation.



Cette analyse porte sur [le préconditionnement ischémique cardiaque qui va favoriser la sécrétion de MG53](#) grâce à la signalisation de la protéine kinase C- $\delta$  activée par H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Des études antérieures ont montré qu'une protéine multifonctionnelle de la famille TRIM, MG53 (mitsugumine 53; également appelée TRIM72), joue non seulement un rôle essentiel **dans la cardioprotection** à médiation IPC contre les lésions d'ischémie / reperfusion, mais améliore également les dommages mécaniques. Plus de détails dans l'article en référence. Une présentation schématique montrant que le préconditionnement ischémique (IPC) induit la sécrétion de MG53 (mitsugumine 53) par action dépendante de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sur la kinase-C- $\delta$  (PKC- $\delta$ ) pour médier la cardioprotection IPC. En réponse à l'IPC répétitive à court terme, les espèces oxydantes réactives cardiaques (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) a été augmentée, ce qui a induit la phosphorylation du site Y311 de PKC- $\delta$  et conduit par la suite à la sécrétion de MG53 intracellulaire. Le MG53 extracellulaire, similaire à ses espèces intracellulaires, participe à la protection IPC cardiaque. Cette illustration figure ci-contre.

**De plus en 2020**, il apparaît dans [cette étude que le TRIM72 favorise la réparation de la membrane des cellules épithéliales alvéolaires et améliore la fibrose pulmonaire](#). Il est ainsi démontré que TRIM72 était régulé à la hausse à la suite de diverses blessures et dans les poumons humains de la FPI. Cependant, l'expression de TRIM72 dans les cellules ATII des poumons de la FPI avait une localisation subcellulaire aberrante. Des études in vitro ont montré que TRIM72 répare les lésions membranaires des cellules ATII primaires et immortalisées, ce qui entraîne une inhibition de l'activation de p53 induite par le stress et une réduction de l'apoptose cellulaire. **Des études in vivo ont montré que TRIM72 protège l'intégrité de la couche épithéliale alvéolaire et réduit la fibrose pulmonaire.** En Conclusion : Ces résultats suggèrent que TRIM72 protège les poumons blessés et améliore la fibrose en favorisant la réparation post-lésionnelle des cellules épithéliales alvéolaires.

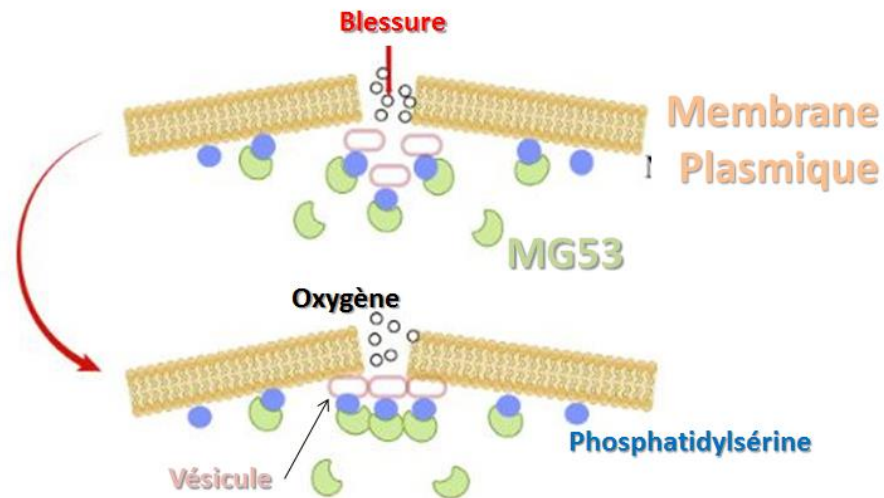
**En 2021**, il est indiqué ici que les [cellules souches mésenchymateuses dérivées des villosités choriales induisent l'expression de l'E3 ligase TRIM72 et régulent les comportements cellulaires par l'ubiquitination de p53 dans les trophoblastes](#). La question de savoir si les cellules souches mésenchymateuses dérivées des villosités choriales (CVMSC) pourraient affecter la fonctionnalité des trophoblastes est encore à l'étude. Dans cette étude, des exosomes dérivés de CVMSC ont été isolés ; leur effet sur les trophoblastes a été étudié sur la base du test CCK8, du test de migration et de la détection de l'apoptose. Le mécanisme sous-jacent de cet effet a été étudié à l'aide du séquençage de l'ARNm, du western blot, de la co-immunoprécipitation, du test de la luciférase et du test d'ubiquitination. Les résultats montrent que les exosomes dérivés de CVMSC favorisent la migration et la prolifération des trophoblastes et réduisent également l'apoptose cellulaire. **Le séquençage de l'ARNm a confirmé qu'après traitement par les exosomes dérivés de CVMSC, l'expression de Tripartite Motif Containing 72 (TRIM72) était régulée à la hausse et l'expression de la protéine tumorale P53 (P53) était régulée à la baisse, toutes deux de manière significative dans les trophoblastes.** Une étude ultérieure confirme que TRIM72 peut interagir directement avec P53 et promouvoir l'ubiquitination et la dégradation protéasomique de P53, réduisant le taux d'apoptose et augmentant la prolifération et la migration dans les trophoblastes. Cette étude confirme que les exosomes dérivés des CVMSC favorisent la migration et la prolifération des trophoblastes en régulant l'expression de TRIM72, puis en favorisant l'ubiquitination et la dégradation protéasomique de P53.

**En 2022**, l'étude présentée [porte sur l'ubiquitination et la dégradation de MGMT par TRIM72 ce qui augmentent la sensibilité des cellules de mélanome uvéal au traitement par la dacarbazine](#). Le mélanome uvéal (UM) est la tumeur maligne intraoculaire primaire la plus fréquente chez les adultes, avec des taux de métastases élevés. L'O6-méthylguanine ADN méthyltransférase (MGMT) est impliquée dans la chimiorésistance au traitement par la dacarbazine (DTIC). Cette étude précédente a montré que la combinaison de l'adénovirus oncolytique H101 et du DTIC dans le traitement des cellules UM a un effet antitumoral synergique, principalement grâce à la régulation négative de la MGMT. Le knockdown de MGMT par shRNAs augmente la sensibilité des cellules de mélanome uvéal au traitement par DTIC. L'hémostase protéique de MGMT est importante pour l'effet antitumoral du DTIC. La protéine 72 contenant des motifs tripartites (TRIM72) appartient à la famille des protéines à motifs tripartites (TRIM) et a été identifiée comme une nouvelle E3 ligase de MGMT, qui interagit avec l'ubiquitination de MGMT et en est le médiateur. **Le knockdown de TRIM72 augmente les niveaux de protéines de MGMT, tout en réduisant l'ubiquitination de MGMT.** Une étude plus approfondie a indiqué que MGMT est fortement exprimé dans les

cellules UM, et que les niveaux de protéines de MGMT et de TRIM72 présentent une corrélation négative. Les cellules UM qui expriment TRIM72 de manière ectopique montrent une sensibilité accrue au traitement par DTIC, ce qui est cohérent avec l'effet antitumoral présenté par H101. Ces résultats suggèrent que TRIM72 est une cible thérapeutique prometteuse pour le traitement des tumeurs malignes.

Par ailleurs, cette analyse [indique que TRIM72 exerce des effets antitumoraux sur le cancer du sein et module la production de lactate et l'activité du promoteur de MCT4 en interagissant avec PPP3CA](#). La protéine TRIM72 (Tripartite motif-containing 72) peut protéger les cellules contre divers stress, y compris l'hypoxie. Récemment, une faible expression de TRIM72 a été impliquée dans la progression du cancer. Toutefois, le rôle biologique et le mécanisme moléculaire de TRIM72 dans le cancer du sein restent flous. Il est analysé l'expression de TRIM72 dans les tissus et les lignées cellulaires du cancer du sein par western blot (WB) et par transcription inverse quantitative-PCR. Il est établi la surexpression de TRIM72 à l'aide de plasmides et la régulation lentivirale, ainsi que la régulation négative de la sous-unité catalytique alpha de la protéine phosphatase 3 (PPP3CA) à l'aide d'ARNsi. Les rôles de suppression des tumeurs de TRIM72 ont été évalués sur les cellules BT549 et MDA-MB-231 par des essais MTS, Transwell et cytométrie de flux in vitro et sur des tumeurs xénotransplantées in vivo. Le mécanisme moléculaire de TRIM72 a été étudié à l'aide d'un rapporteur de luciférase et d'un test de co-immunoprécipitation (Co-IP). La production de lactate a été mesurée par ELISA dans des environnements hypoxiques induits par CoCl<sub>2</sub>. En outre, l'expression des protéines associées à la voie PI3K/Akt/mTOR a été détectée par WB dans les cellules BC. **Les résultats ont montré que TRIM72 était régulé à la baisse dans les cellules BC.** La surexpression de TRIM72 a inhibé la prolifération et l'invasion des tumeurs in vitro et dans un modèle de xénotransplante. Mécaniquement, PPP3CA a modifié les effets inhibiteurs de TRIM72 sur la production de lactate induite par l'hypoxie et l'activité du promoteur du transporteur de monocarboxylate 4, ainsi que l'effet de la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR. Cette étude suggère que TRIM72 module la TME et joue un rôle suppresseur de tumeurs dans la progression de la CB. Par conséquent, TRIM72 pourrait servir de cible thérapeutique potentielle dans la CB.

**MG53 détecte l'environnement extracellulaire oxydé en se combinant à la phosphatidylsérine adhère à la membrane plasmique et aux vésicules intracellulaires, puis se rassemble sur le site de la lésion pour sceller la membrane endommagée.**



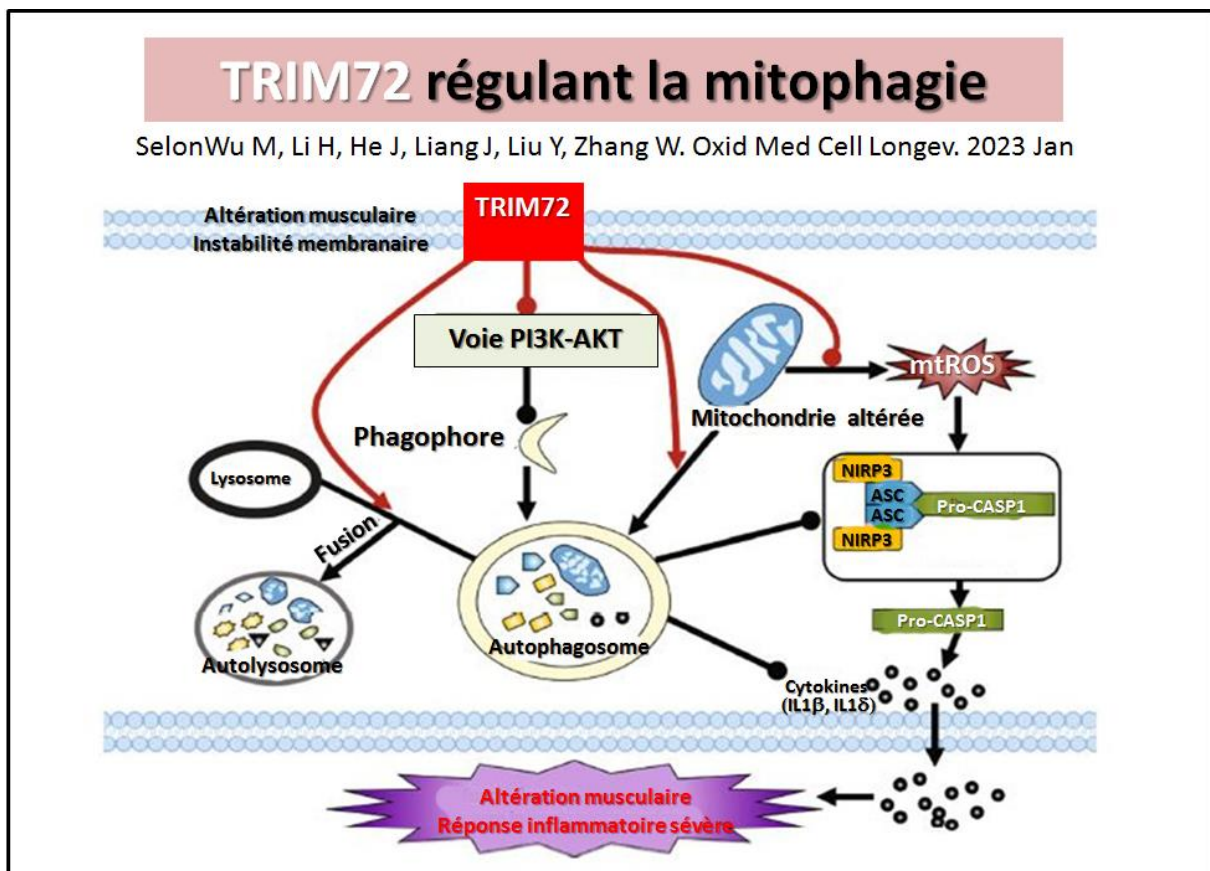
Selon Xu B, et al Front Physiol. 2022 Nov 21;13:1018971.

Cette autre approche [montre le rôle protecteur du MG53 contre les lésions d'ischémie/reperfusion sur plusieurs organes.](#) Les lésions d'ischémie/reperfusion (I/R) constituent un problème clinique courant après l'angioplastie coronaire, la réanimation cardiopulmonaire et la transplantation d'organes, et peuvent entraîner des lésions cellulaires et la mort. La mitsugumine 53 (MG53), également connue sous le nom de Trim72, est un membre conservateur de la famille TRIM. Elle est fortement exprimée dans les muscles squelettiques et cardiaques de la souris, mais en quantités minimales chez l'homme. Il a été prouvé que le MG53 participe à la réparation des lésions de la membrane cellulaire. Il a un effet protecteur sur les lésions I/R dans de nombreux organes dépendant de l'oxygène, tels que le cœur, le cerveau, les poumons, les reins et le foie. Le MG53 humain recombinant joue également un rôle unique dans l'I/R, la septicémie et d'autres aspects, ce qui devrait apporter de nouvelles idées pour le traitement de ces maladies. Cet article passe brièvement en revue la physiopathologie des lésions I/R et la façon dont la MG53 atténue les lésions I/R de plusieurs organes. Un schéma issu de l'article en référence résume que lorsque la membrane plasmique est endommagée, **MG53 détecte l'environnement extracellulaire oxydé et, en se combinant à la phosphatidylsérine**, il adhère à la membrane plasmique et pénètre dans l'organisme, mais aussi il adhère à la membrane plasmique et aux vésicules intracellulaires, puis se rassemble sur le site de la lésion pour sceller la membrane endommagée.

**En 2023**, selon ce travail il apparaît que [le motif tripartite 72 inhibe l'apoptose et la dysfonction mitochondriale dans les cellules souches neurales induites par l'anesthésique sévoflurane en activant la voie PI3K/AKT.](#) L'exposition aux anesthésiques induit des déficits neurocognitifs pendant le développement du cerveau et nuit à l'autorenouvellement et à la



différenciation des cellules souches neurales (CSN). Le motif tripartite 72 (TRIM72, également connu sous le nom de mitsugumine 53, MG53) est impliqué dans la réparation des tissus et des lésions de la membrane plasmique. L'effet neuroprotecteur de TRIM72 contre la neurotoxicité des CSN induite par le sévoflurane a été étudié dans cette étude. Tout d'abord, des CSN humaines ont été exposées à différentes concentrations de sévoflurane. Les résultats ont montré que TRIM72 était régulé à la baisse dans les CSN traitées au sévoflurane. L'exposition au sévoflurane a réduit la viabilité cellulaire des CSN. Deuxièmement, les CSN traitées au sévoflurane ont été stimulées avec du TRIM72 humain recombinant (rhTRIM72). Le traitement avec la rhTRIM72 a augmenté la viabilité cellulaire des CSN traitées au sévoflurane. En outre, le traitement par la rhTRIM72 a atténué l'augmentation de l'activité de la caspase-3 induite par le sévoflurane dans les CSN. Troisièmement, les agrégats de JC-1 ont diminué et le monomère de JC-1 a augmenté dans les CSN traitées au sévoflurane, ce qui a été inversé par la rhTRIM72. **De plus, la rhTRIM72 a également atténué la diminution de la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase induite par le sévoflurane, ainsi que l'augmentation du malondialdéhyde et des espèces réactives de l'oxygène dans les CSN.** Enfin, les niveaux de phosphorylation réduits de la protéine kinase B (AKT) et de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) dans les CSN traitées au sévoflurane ont été régulés à la hausse par la rhTRIM72. En conclusion, TRIM72 a inhibé l'apoptose cellulaire et réduit le potentiel membranaire des mitochondries des CSN traitées au sévoflurane par l'activation de la voie PI3K/AKT.

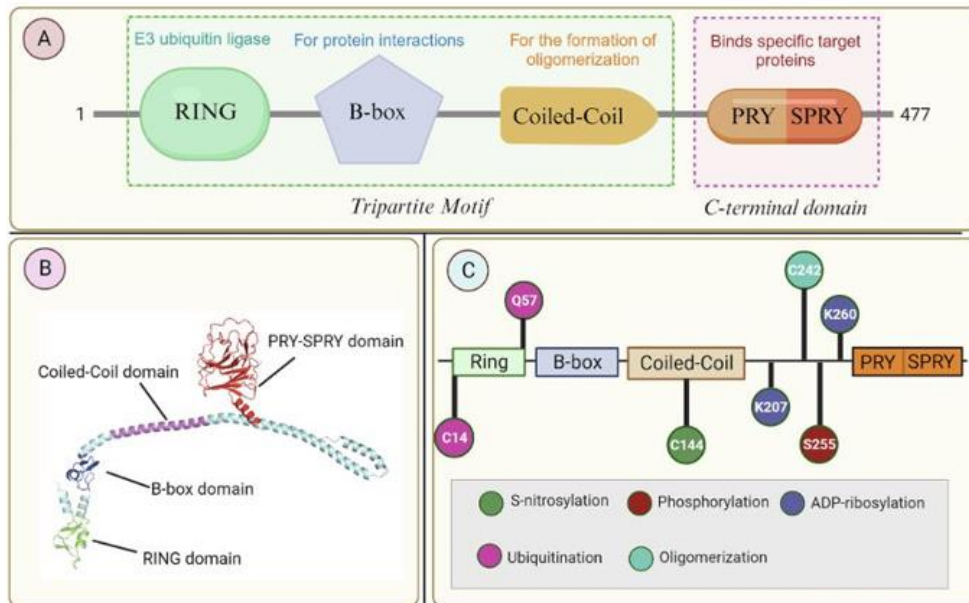


De plus cette étude [montre que TRIM72 atténue l'inflammation musculaire chez les souris mdx en favorisant l'inactivation de l'inflammasome NLRP3 médiée par la mitophagie.](#) L'inflammation musculaire chronique exacerbe la pathogenèse de la dystrophie musculaire de



Duchenne (DMD), qui se caractérise par une dégénérescence et une faiblesse musculaires progressives. L'inflammasome NLRP3 (nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat pyrin domain containing 3) joue un rôle clé dans le processus inflammatoire, et son activation anormale conduit à une variété de maladies inflammatoires ou immunitaires. TRIM72 (MG53) est une myokine protectrice pour la réparation et la régénération des tissus. Cependant, on sait peu de choses sur l'impact potentiel de TRIM72 dans la dialectique entre la mitophagie et le processus inflammatoire de la DMD. Ici, des souris mdx mâles âgées de 10 semaines ont reçu une injection intramusculaire du virus adéno-associé (AAV-TRIM72) pour surexprimer la protéine TRIM72 pendant 6 semaines. Des échantillons de muscle squelettique ont ensuite été prélevés et les paramètres pertinents ont été mesurés par analyse histopathologique et par des techniques de biologie moléculaire. La lignée cellulaire C2C12 a été transfectée avec un lentivirus (LV-TRIM72) pour surexprimer ou un siRNA (si-TRIM72) pour supprimer l'expression de TRIM72 pour l'expérience suivante. **Ces données ont d'abord montré que l'expression de TRIM72 était diminuée dans les muscles squelettiques des souris mdx.** Ensuite, nous avons observé une augmentation de l'inflammasome NLRP3 et une altération de la mitophagie chez les souris mdx par rapport aux souris de type sauvage. Chez les souris mdx, l'administration de l'AAV-TRIM72 a atténué l'accumulation de l'inflammasome NLRP3 et la maturation consécutive de l'IL-18 et de l'IL1 $\beta$  en induisant l'autophagie, tandis que cet effet protecteur a été annulé par la chloroquine. Les espèces réactives de l'oxygène mitochondrial (mtROS), un activateur reconnu de l'inflammasome NLRP3, ont été atténuées par TRIM72 grâce à l'induction de la mitophagie dans les cellules C2C12. En outre, nous avons proposé que la surexpression de TRIM72 puisse promouvoir la mitophagie à la fois au stade précoce par la voie PI3K-AKT et au stade tardif par la fusion des autolysosomes. En conclusion, l'étude actuelle suggère que TRIM72 prévient l'inflammation de la DMD en diminuant les inflammasomes NLRP3 et en augmentant la mitophagie. Collectivement, notre étude donne un aperçu de TRIM72 en tant que cible prometteuse pour une intervention thérapeutique dans la DMD. Une représentation schématique de TRIM72 régulant la mitophagie, le mtROS et l'inflammasome NLRP3 chez les souris mdx. Les lésions musculaires et l'instabilité membranaire des souris mdx se traduisent par des mitochondries endommagées, qui produisent un activateur endogène de l'inflammasome NLRP3, tel que le mtROS. D'une part, TRIM72 pourrait éliminer le mtROS par l'induction de la mitophagie. D'autre part, TRIM72 pourrait faciliter l'autophagie à la fois au début et à la fin de la maladie. l'autophagie aux stades précoces et tardifs, un processus indispensable pour éliminer les activateurs de l'inflammasome (mtROS), les composants de l'inflammasome et les cytokines. Les lignes rouges représentent le rôle de TRIM72. La flèche pointue et la tête ronde représentent respectivement les effets positifs et négatifs.

## Schéma des domaines structuraux de la protéine MG53.



Selon Zhao Q, et al., *Biochem Pharmacol.* 2024 Feb 15;222:116057

En 2024, avec ce travail on obtient [des nouvelles données sur MG53 : un nouveau protagoniste dans le traitement précis des cardiomyopathies](#). Les cardiomyopathies (CM) sont des maladies cardiaques progressives très hétérogènes caractérisées par des anomalies structurelles et fonctionnelles du cœur, dont la pathogenèse complexe a entraîné un manque d'options thérapeutiques efficaces. La mitsugumine 53 (MG53), également connue sous le nom de protéine à motif tripartite 72 (TRIM72), est une protéine de la famille des motifs tripartites issue de la bibliothèque immunoprotéomique et exprimée principalement dans le cœur et les muscles squelettiques. Des études récentes ont identifié le MG53 comme une protéine cardioprotectrice potentielle qui pourrait jouer un rôle crucial dans les CM. **L'objectif de cette revue est donc d'examiner en détail les mécanismes sous-jacents médiés par la MG53 et responsables de la protection du myocarde, d'élucider le rôle potentiel de la MG53 dans diverses CM ainsi que son statut dominant dans le diagnostic et le pronostic des lésions myocardiques humaines, et d'évaluer la valeur thérapeutique potentielle de la MG53 humaine recombinante (rhMG53) dans les CM.** Cette étude devrait ouvrir de nouvelles perspectives en matière de diagnostic clinique et de traitement thérapeutique des lésions myocardiques. Un Schéma des domaines structuraux de la protéine MG53 est présenté ci-contre. (A) La MG53 se compose d'un domaine RING avec une activité E3 ubiquitine ligase, d'un domaine B-box pour les interactions avec les protéines et d'un domaine coiled-coil pour l'oligomérisation, en plus des domaines PRY et SPRY dans la région C-terminale, qui sont principalement utilisés pour lier des protéines cibles spécifiques et transmettre la sélectivité et la spécificité de leur activité E3 ligase. (B) La structure de MG53 est prédite par AlphaFold, et ses domaines sont marqués de différentes couleurs par PyMOL : Domaine RING (résidus d'acide aminé 14-57, vert), domaine B-box (résidus d'acide aminé 81-122, bleu), domaine Coiled-Coil (résidus d'acide aminé 135-169, magenta) et domaine PRY-SPRY (résidus d'acide aminé 271-475, rouge) (C) Principaux sites de modification post-traductionnelle de la MG53. Les modifications post-traductionnelles telles que la phosphorylation et la S-nitrosylation modulent de façon complexe les fonctions de MG53.

## **En conclusion**

Pour suivre l'évolution des connaissances sur la **Mitsugumine-53** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) la **Mitsugumine-53** avec son lot de références historiques.
- B) la principale maladie actuellement connue qui résulte d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

**Protéine :** MG53 : [TRIM72](#)

**Pathologies associées:** Pas de mutation décrite à ce jour (2022).