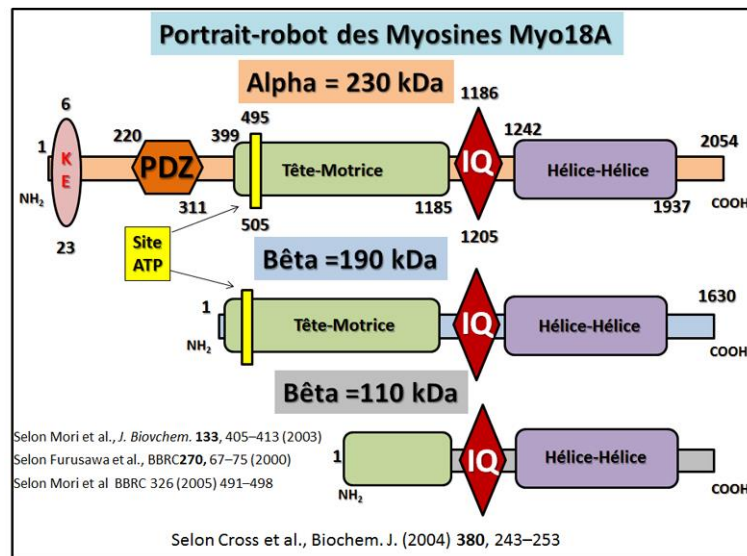




annotée Myo18B avec le lien [Swissprot](#) suivant pour plus de détail ([Q8IUG5](#)) que l'on indique dans le même tableau de séquences.



Dès 2004, cependant [une forme courte de seulement 110 kDa](#) va également être découverte comme provenant du même gène qui code pour la Myosine Myo18A.

Puis progressivement au cours de l'année 2005 les données furent suffisantes pour dresser [un portrait-robot de ces diverses isoformes de Myo18A](#). De plus les diverses données de structures acquises depuis sa découverte vont permettre de dresser un portrait-robot mis à jour comme présenté ci-contre sur lequel les données les plus récentes auront été intégrées.

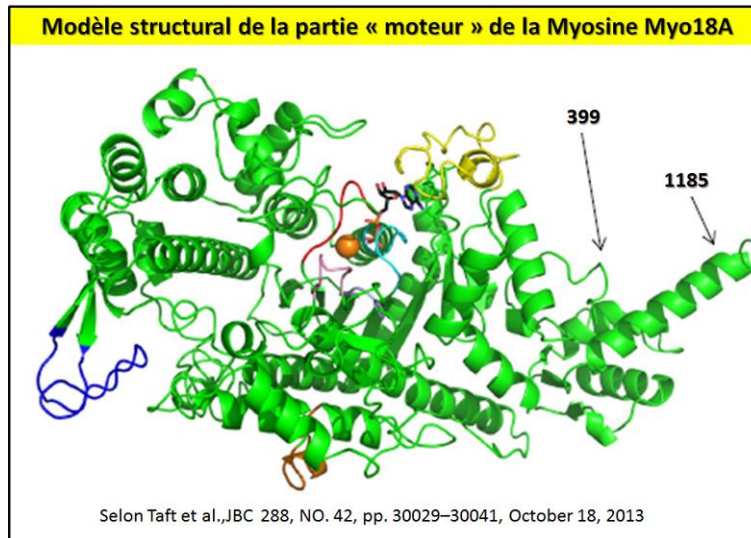
## Structure, rôle et partenaires de la Myo18A

Dès 2005 un [site ATPasique est bien identifié](#) (voir les schémas de l'article en référence) au sein de la structure de la Myosine Mo18A, avec la même année une découverte d'un **récepteur spécifique** de la Myosine Mo18A. tel [la protéine dite « Surfactant protéin A \(SP-A\) »](#).

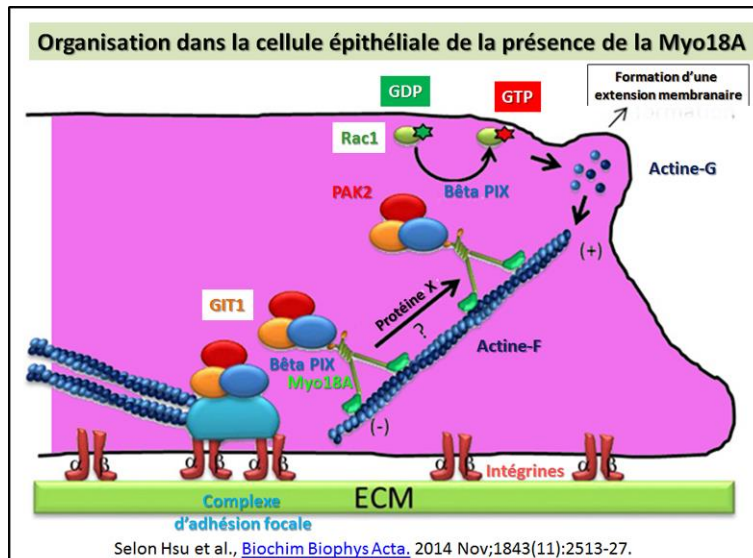
Progressivement les études sont menées en exprimant [divers tronçon de cette myosine Myo18A dans des bactéries](#) via diverses constructions de protéines recombinantes avec ou sans protéines fluorescente intégrée pour finalement **déterminer que la zone de liaison et d'hydrolyse de l'ATP** sur cette protéine était [insensible à la présence d'actine](#).

**En 2010**, de nouveaux partenaires sont découverts pour former un complexe avec la Myosine Myo18A ([cas de PAK2/Bêta-PIX/GIT1](#)) en particulier comme potentiellement impliqués dans la migration des cellules épithéliales. **Puis en 2011**, l'[analyse protéomique de l'Ézrine](#) interactome dans les cellules B révèle une nouvelle association **avec Myo18A de type alpha**.

**En 2012, l'analyse protéomique des complexes d'adhérence** impliquant [l'Intégrine  \$\alpha4\beta1\$  révèle un recrutement de myosines possédant la sous-unité  \$\alpha\$](#) . Le rôle de l'Ezrine dans la liaison de la membrane plasmique au cytosquelette d'actine soulève la possibilité intrigante que l'Ezrine puisse relier Myo18A aux sites d'adhérence de l'Intégrine. Ainsi la Myo18A peut jouer un rôle important dans la médiation de la migration cellulaire par association avec **des complexes d'adhérence spécifiques d'hétérodimères d'Intégrine**. La compréhension de la contribution exacte de ces molécules aux processus d'adhésion cellulaire nécessite une étude plus approfondie.

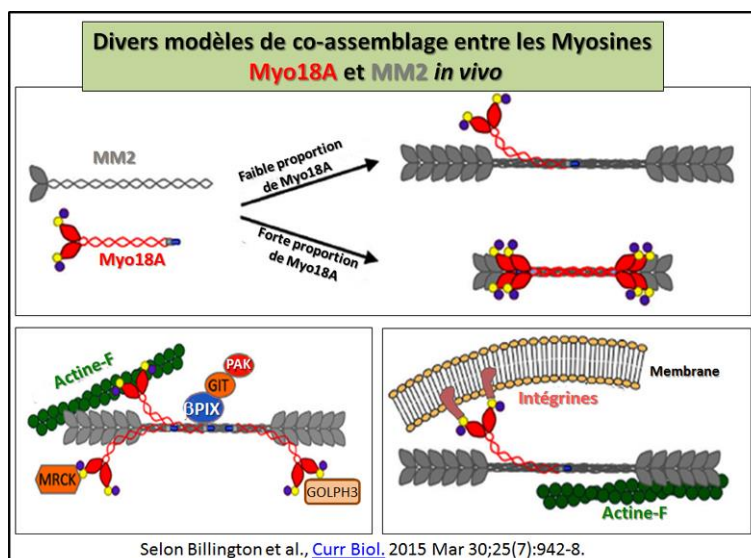


**En 2013, un premier bilan** montre que **la myosine de mammifère de type 18A**, se révèle [comme une myosine très divergente](#). Chez la souris on va identifier les formes Alpha et Bêta qui correspondent aux formes longues **de 230 et 190 kDa**. Chez l'homme la [caractérisation fonctionnelle de la myosine-18A va être analysée](#) et dans ce travail, il sera précisé son interaction avec F-actine et la protéine [baptisée GOLPH3](#) située dans l'appareil de Golgi qui permet un lien entre la membrane et le cytosquelette. On aura alors à disposition l'organisation spatiale de la partie ATPase de cette Myosine aussi dénommée comme étant la tête-motrice de la molécule ou tout simplement le « moteur ». Un schéma de cette organisation spatiale de la partie « moteur » qui correspond à la séquence 399-1185, issue directement de l'article en référence figure ci-contre.



En 2014, une analyse rapporte que des lésions de l'[ADN déclenchent la dispersion de l'appareil de Golgi](#) ce qui va impliquer la protéine GOLPH3. L'identification de la réponse de Golgi induite par l'ADN révèle une voie de signalisation inattendue. À travers une voie de signalisation via ADN-PK, GOLPH3, et MYO18A il est observé une régulation de la survie cellulaire après des dommages sur l'ADN. Par ailleurs une liaison de la **terminaison carboxyle extrême du facteur d'échange** interagissant avec PAK  $\beta$  ( $\beta$ PIX) avec [la myosine 18A \(MYO18A\) semble nécessaire](#) pour la migration des cellules épithéliales. Un schéma général permet de récapituler l'ensemble de l'organisation dans la cellule épithéliale de la présence de la Myo18A et de ses divers partenaires (voir détails dans l'article en référence).

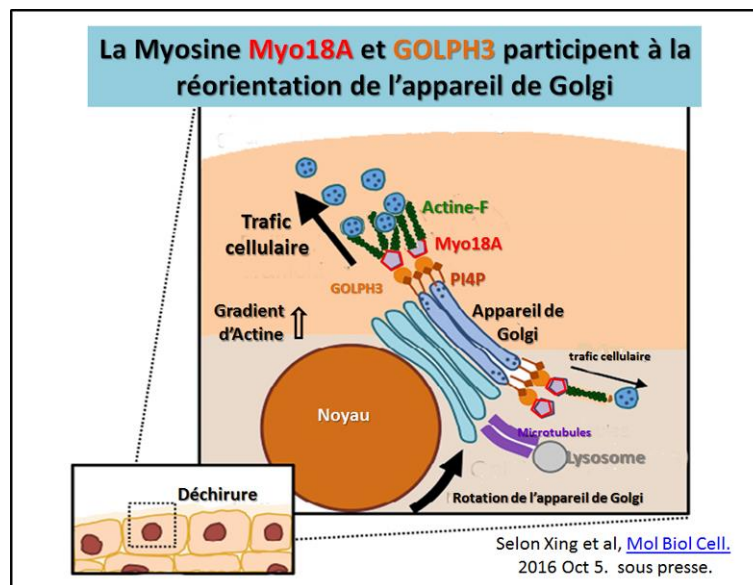
La myosine non conventionnelle contenant le motif PDZ et nommée MyoXVIII A (=Myo18A) [régule l'intégrité musculaire embryonnaire](#) chez le poisson zèbre.



En 2015, la **myosine de type 18A** est présentée comme capable de s'assembler avec la myosine non musculaire de type 2 pour [former des filaments bipolaires mélangés](#). Une telle association via les parties hélicoïdales de ces protéines permet au site de liaison de l'actine et aux sites PDZ de recruter divers partenaires comme cela est résumé dans l'illustration présentée ci-contre et directement issue de l'article en référence

**Trois types de modèles** sont ainsi présentés. La simple addition du filament Myo18A avec un filament de myosine de type NM2 ce qui peut réguler la taille du filament et la mécano-chimie. Sur la base des données obtenues in vitro, les effets de cette association dépendent des concentrations relatives des deux myosines. Avec de **faibles proportions de la Myosine M18A sur la Myosine NM2** (probablement la situation la plus courante in vivo) les effets seront minimes mais avec une **proportion élevée de M18A par rapport à la NM2** cela va réduire significativement la taille du filament et la puissance de la force qui résultera pour un el filament myosine (ensemble de l'image présentée au centre. Une addition de la myosine M18A, avec ses domaines d'interaction protéine / protéine, sur les filaments NM2 peut permettre le recrutement de molécules spécifiques et permettre de **réaliser des filaments hybrides comme cela est illustré dans la partie gauche** du schéma. Pr ailleurs come **présenté à droite dans cette illustration** les domaines d'interaction protéine-protéine peuvent également servir à attacher des filaments hybrides à des structures **ancrées à la membrane contre lesquelles les filaments peuvent alors générer une force contractile**.

Des **isoformes de la Myosine Myo18A** sont susceptible de jouer le rôle de [modulateurs intrinsèques de l'amorçage et de l'activation des macrophages](#) comme cela est indiqué dans l'article en référence.



**En 2016**, la protéine GOLPH3 est capable de stimuler la migration des cellules [en favorisant la réorientation de l'appareil de Golgi](#) et le trafic directionnel vers la pointe de la cellule en impliquant comme partenaire la Myosine Myo18A. Un modèle est présenté dans l'article en référence pour illustrer comment la protéine GOLPH3 participe à la réorientation de l'appareil de Golgi et au trafic directionnel au cours du processus de la cicatrisation des plaies. Lors d'une blessure, il y a déséquilibre au niveau de l'appareil de Golgi impliquant les partenaires GOLPH3 / MYO18A / Actine-F avec une rotation pour favoriser le trafic cellulaire des vésicules vers le bord de la cellule (voir détail dans l'article en référence).

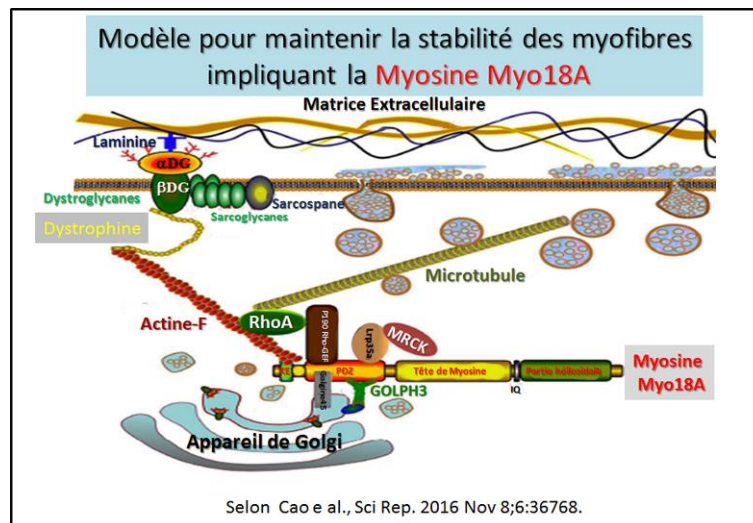
## Pathologies associées à la Myosine Mo18A



En 2008 c'est une [carence pour la Myosine Myo18B chez la souris](#) qui est montrée comme entraînant une létalité embryonnaire avec des aberrations myofibrillaires cardiaques.

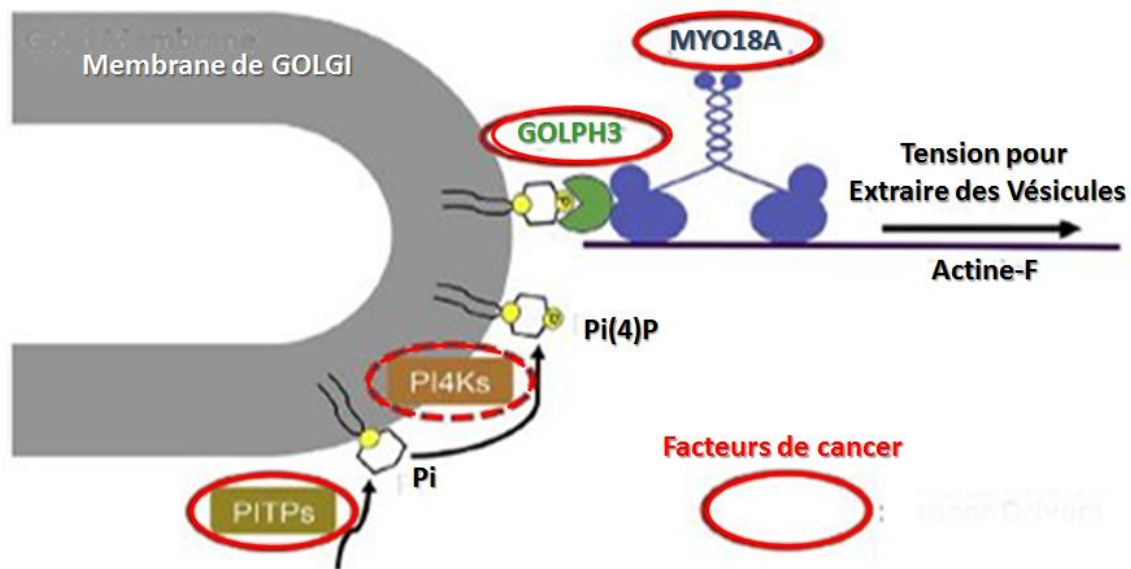
En 2009, dans le cas de la pathogenèse complexe de la [maladie d'Hirschsprung chez un patient atteint d'hydrocéphalie](#), avec reflux vésico-urétéral il est observé une translocation équilibrée (3;17)(p12;q11) qui est en relation en particulier avec un point de rupture sur le **chromosome 17 qui se traduit par une interruption des gènes Myo18A et TIAF1**.

En 2012, une translocation à trois voies de MLL, L'[entité MLLT11](#), est le [nouveau partenaire MYO18A](#), formant une association réciproque **chez un enfant atteint de leucémie myéloïde aiguë**. Puis cela sera une identification de nouveaux partenaires d'interaction MYO18A nécessaires à l'adhésion des myoblastes et à l'intégrité musculaire.



**En 2016**, ce travail met en évidence comme partenaires d'interaction nécessaires à l'adhésion des myoblastes et à l'intégrité musculaire, la Myosine baptisée **la Myosine Myo18A**. Cette Myosine de type non conventionnel, [la Myosine MYO18A](#) est située dans l'appareil de Golgi avec une interaction par son domaine PDZ vers les entités GOLPH3 et Golgin45. Cette Myosine se lie également directement avec la F-actine, qui est par ailleurs connectée à la dystrophine. L'interaction entre MYO18A et p190RhoGEF, ainsi que Lurap1, régule l'organisation du cytosquelette et du trafic vers l'appareil de Golgi. Ainsi, la [Myosine MYO18A fait le lien entre l'appareil de Golgi à la dystrophine](#) par l'intermédiaire de la F-actine un schéma récapitulatif illustre ce nouveau concept .

## Myosine 18A composant critique de la voie de communication du GOLPH3 à la membrane de Golgi



Selon Buschman et al., *Advances in Biological Regulation* 67 (2018) 84e92

En 2017, cette revue indique que la Myosine dite MYO18A est une myosine inhabituelle. Historiquement la [MYO18A a été trouvé dans quelques complexes différents impliqués dans les processus de transport intracellulaire](#). Un schéma récapitulatif indique le processus par lequel la myosine dite MYO18A joue également un rôle dans la migration cellulaire en tant que composant clé de la voie GOLPH3 au niveau de la membrane de Golgi.

Toujours en 2018, Il est fait [un bilan des connaissances sur les Myosines XVIII](#). De nombreuses preuves indiquent que cette capacité structurelle est essentielle pour l'organisation, la maturation et la régulation de la machinerie contractile dans les cellules musculaires et non musculaires. La comparaison des séquences des résidus du site actif et les données biochimiques disponibles, jusqu'à présent, indiquent que cette classe de myosine n'a pas d'activité motrice active pilotée par la fonction ATPase, ce qui suggère que ses membres fonctionnent comme des myosines structurelles. Ceci est soutenu par l'association claire de la dysrégulation de la myosine-18A (Myo18A) et de la myosine-18B (Myo18B) avec des maladies telles que le cancer et diverses myopathies.

En 2020, ce travail porte sur l'hétérogénéité intratumorale des variantes de la Myosine MYO18A ce qui [entraîne un impact spécifique sur le résultat clinique du cancer colorectal de stade III](#). Les études in vitro, des cellules HCT-116 transfectées avec le siRNA spécifique de myosine MYO18A ont démontré une réduction significative de l'activité de migration cellulaire de 20 à 40%. Ces résultats indiquent que MYO18A joue un rôle crucial dans la migration des cellules CRC humaines.

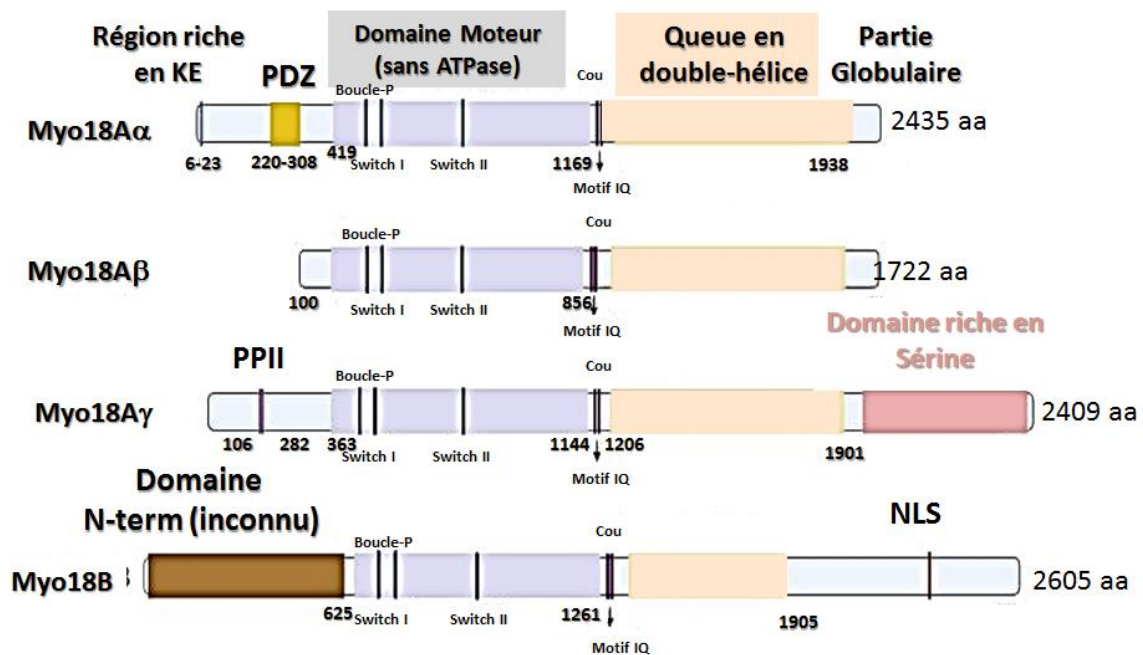
En 2021, il est indiqué dans [cette étude que la présence de la Myosine18B est susceptible de permettre un pronostic favorable pour prédire la présence d'un carcinome épidermoïde](#)

[cutané](#). La famille des Myosines de type 18, y compris Myosin18A (MYO18A) et Myosin18B (MYO18B), sont des Myosines nouvellement identifiées comme formant une superfamille de myosines. Les pourcentages **de MYO18A et MYO18B élevés dans le cSCC** (=cutaneous squamous-cell carcinoma) comme étant de 43,75% et 36,25%, respectivement. Une expression élevée de MYO18A (P = 0,035) et MYO18B (P = 0,032) étaient tous deux associés à une taille de tumeur moindre. MYO18A n'a eu aucune influence significative sur le pronostic sSCC (P = 0,686), mais une faible expression de MYO18B s'est avérée être significativement associée à un mauvais résultat de cSCC (P = 0,014). MYO18B a été confirmé comme un biomarqueur pronostique indépendant de cSCC (P = 0,002), indiquant un résultat favorable. En conclusion l'expression de **la myosine de type MYO18B** était un biomarqueur pronostique indépendant du cSCC, prédisant indépendamment d'un pronostic favorable. L'étude de l'expression de MYO18B peut aider à stratifier le sous-ensemble de patients cSCC à haut risque pour un traitement plus puissant et une surveillance postopératoire.

**Ensuite toujours en 2021**, cet article porte [sur la Myosin18B qui permet de prédire un pronostic favorable du carcinome épidermoïde cutané](#). Les pourcentages de MYO18A et MYO18B élevés dans les cSCC étaient respectivement de 43,75 % et 36,25 %. Une forte expression de MYO18A (P = 0,035) et de MYO18B (P = 0,032) était associée à une taille de tumeur plus petite. MYO18A n'avait pas d'influence significative sur le pronostic du sSCC (P = 0,686), mais une faible expression de MYO18B s'est avérée être associée de manière significative à un mauvais résultat du cSCC (P = 0,014). **MYO18B a été confirmée comme biomarqueur pronostique indépendant du cSCC (P = 0,002), ce qui indique une issue favorable.** En conclusion : L'expression de MYO18B est un biomarqueur pronostique indépendant du cancer du col de l'utérus, prédisant de manière indépendante un pronostic favorable. L'étude de l'expression de MYO18B peut aider à stratifier le sous-ensemble de patients à haut risque pour un traitement plus efficace et une surveillance post-opératoire.



## Structures protéiques de toutes les isoformes connues de la myosine-18A et de la myosine-18B.



Selon Ouyang Z, et al., Front Cell Dev Biol. 2021 Feb 9;9:632445

Cet autre article présente [la fonction multifacette de la myosine-18, une classe non conventionnelle de la superfamille des myosines](#). La myosine-18A participe à plusieurs processus de transport intracellulaire, tels que le trafic de Golgi, et joue de multiples rôles dans les adhésions focales, les fibres de stress et la formation des lamellipodes. La myosine-18B, quant à elle, participe à l'alignement de l'actomyosine et à l'assemblage des sarcomères, et est donc liée à la migration cellulaire et à la contractilité musculaire. Les mutations de Myo18a ou Myo18b provoquent des défauts de développement cardiaque chez la souris, ce qui souligne leur rôle crucial dans le développement musculaire et les maladies cardiaques. Dans cette revue, nous revenons sur l'histoire de la découverte des myosines-18 et résumons l'évolution de la compréhension des fonctions moléculaires de la myosine-18A et de la myosine-18B, en mettant l'accent sur leurs fonctions distinctes, mais étroitement liées, dans la motilité et la contraction cellulaires. **En outre, il est discuté des maladies étroitement associées aux myosines-18, en particulier les anomalies cardiovasculaires et le cancer**, et il est souligné les questions restées sans réponse et les perspectives de recherche futures sur les myosines-18. Le schéma ci-contre résume la structures protéiques de toutes les isoformes connues de la myosine-18A et de la myosine-18B. Toutes les isoformes connues de la myosine-18A et de la myosine-18B contiennent un domaine moteur central et une queue hélicoïdale. moteur central et un domaine de queue en spirale relié par un court domaine de cou avec deux motifs IQ, alors que les différentes isoformes se distinguent par leurs extensions N-terminales et C-terminales distinctes. C-terminales distinctes. La myosine-18Aα possède une région riche en KE et un domaine PDZ dans son extension N-terminale, et la myosine-18Aγ contient un domaine PPII riche en proline dans son extension N-terminale et un long domaine sérine dans son extension C-terminale. N-terminal et un long C-terminal riche en sérine. La myosine-18B possède de longs N- et C-terminaux, et un domaine NLS dans l'extension C-terminale est le seul domaine ayant une fonction prédite.

En 2022, il est présenté ici [le complexe Smad4-MYO18A-PP1A qui régule la phosphorylation de la  \$\beta\$ -caténine et la résistance au pemigatinib en inhibant PAK1 dans le cholangiocarcinome](#). Les patients présentant une coexpression de MYO18A et de Smad4 ont un pronostic plus favorable que les autres patients. Smad4 améliore l'efficacité du Pemigatinib, et le knockdown de Smad4 entraîne une résistance au Pemigatinib. En conclusion, la coexpression de Smad4 et de MYO18A est un indicateur pronostique favorable pour les sous-types intrahépatique (iCCA) et périhilaire (pCCA). **Le complexe Smad4-MYO18A-PP1A déphosphoryle PAK1-T423 et inhibe ainsi la phosphorylation de la  $\beta$ -caténine-S675 et sa localisation intranucléaire. Smad4 supprime la prolifération, la migration, l'invasion et la sensibilité des CCA au Pemigatinib en gouvernant la phosphorylation et la localisation intracellulaire de la  $\beta$ -caténine. (voir illustration didactique de la fig 7)**

En 2023, présentation dans [ce travail des protéines de signalisation de Golgi GOLPH3, MYO18A, PITPNC1 et RAB1B : implications dans le pronostic et la survie des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë \(LAM\)](#). Les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) ont montré des niveaux sériques plus élevés de GOLPH3, MYO18A, PITPNC1 et RAB1B par rapport au contrôle ( $p < 0,001$ ). Une corrélation négative significative a été trouvée entre la survie globale des patients et GOLPH3 ( $p = 0,001$ ), MYO18A ( $p = 0,011$ ), PITPNC1 ( $p = 0,001$ ) et RAB1B ( $p = 0,042$ ). **Les résultats ont été confirmés par l'analyse de survie de Kaplan-Meier montrant des estimations de survie plus faibles chez les patients ayant des niveaux sériques plus élevés de GOLPH3 ( $p = 0,014$ ), MYO18A ( $p = 0,047$ ), PITPNC1 ( $p = 0,008$ ) et RAB1B ( $p = 0,033$ ).** En discussion : L'appareil de Golgi agit comme un cerveau maître dans le trafic membranaire et les événements de signalisation qui affectent la polarité cellulaire nécessaire à la migration, à la division ou à la différenciation. Cette étude vise à explorer l'association entre les protéines de signalisation et le diagnostic, le pronostic et la survie des patients atteints de LAM.

En 2024, avec ce travail [des données sont disponibles sur les isoformes SP-R210 de la Myosine18A modulent le tri endosomal et la reconnaissance de l'infection par le virus de la grippe A dans les macrophages](#). Le récepteur 210 de la protéine A du surfactant (SP-R210) se compose de deux isoformes, une longue (L) SP-R210L et une courte (S) SP-R210S codée par épissage alternatif du gène de la myosine 18A. Il est rapporté que la perturbation de SP-R210L renforce les voies de réponse antivirale cytosolique et endosomale. Ici, il est démontré que SP-R210L antagonise l'interféron  $\beta$  de type I (IFN $\beta$ ), car la déplétion de SP-R210L potentialise la sécrétion d'IFN $\beta$ . Les anticorps anti-SP-R210 augmentent et atténuent la sécrétion d'IFN $\beta$  dans les macrophages SP-R210L et déficients, respectivement, ce qui indique que la stœchiométrie de l'isoforme SP-R210 modifie intrinsèquement la fonction des macrophages. Cette réponse réciproque est couplée à une expression libre et restreinte des gènes viraux dans les macrophages témoins et déficients en SP-R210L, respectivement. Les cellules monocytaires humaines avec une expression sub-stoichiométrique de SP-R210L résistent à l'infection par IAV, tandis que les macrophages alvéolaires avec une abondance accrue de SP-R210L permettent l'expression de gènes viraux similaires à ceux des macrophages murins. **Des études d'absorption et de liaison membranaire montrent que l'absence des isoformes SP-R210 n'entrave pas la liaison et l'internalisation de l'IAV. L'absence de SP-R210L, cependant, entraîne une rétention macropinocytaire du virus qui dépend à la fois de SP-R210S et de la protéine transmembranaire inductible à l'interféron-3 (IFITM3).** Des analyses par spectrométrie de masse et Western blot indiquent que les isoformes de SP-R210 modulent le recrutement différentiel de la

GTPase de la famille Rho RAC1 et des facteurs d'échange de nucléotides de guanine. Notre étude suggère que les isoformes SP-R210 modulent le tri macropinosomal dépendant du RAC de l'IAV vers des compartiments endosomaux et lysosomaux distincts qui permettent ou empêchent l'échappement endolysosomal et la détection inflammatoire des génomes viraux dans les macrophages.

## **En conclusion**

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **La Myo18A** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) **La Myo18A** avec son lot de références historiques.
- 1. B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

**Protéine :** MYOSIN XVIII A; [MYO18A](#)

**Pathologies associées :** sans référence actuellement

**Protéine:** MYOSIN XVIII B; [MYO18B](#)

**Pathologies associées :** KLIPPEL-FEIL SYNDROME 4, AUTOSOMAL RECESSIVE, WITH NEMALINE MYOPATHY AND FACIAL DYSMORPHISM; [KFS4](#)