

# Myociline

## INTRODUCTION

En 1997 on identifiait [un nouveau gène en relation avec une cause majeure de la cécité](#), le glaucome.

La nouvelle protéine impliquée dans ce type de pathologie était alors considérée comme une [protéine ressemblant à la Myosine = « Myosin-like protein » soit la Myociline](#). On va ainsi adopter le sigle suivant **MYOC** comme abréviation pour cette protéine

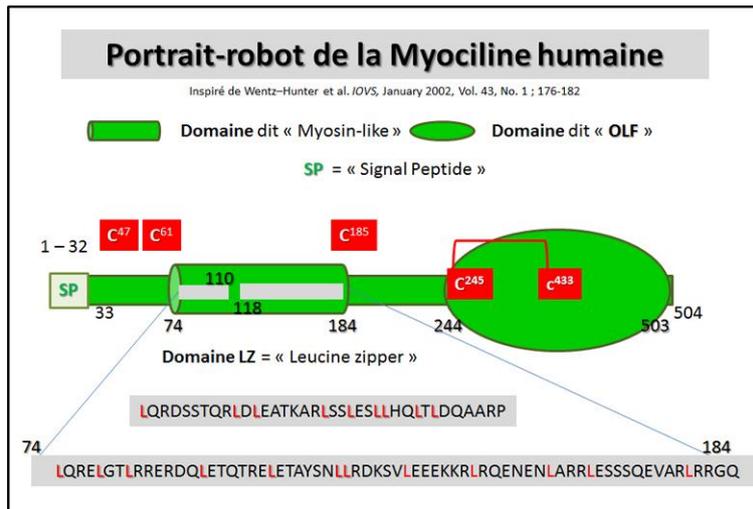
Cependant, dans un premier temps, on va également découvrir une autre protéine [qui portera le sigle de TIGR](#) (=Trabecular meshwork-Inducible Glucocorticoid Response). Mais cette dernière sera vite reconnue comme similaire à la Myociline.

(Cependant un sigle est parfois trompeur comme garant d'une identification unique d'une protéine et [il ne faut pas confondre le terme de TIGR](#) avec le système dit :« Temperature-Inducible Gene Regulation).

## La Myociline

Tableau récapitulatif des séquences de la Myociline			
Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
Myociline	59 kDa	1q24.3	ubiquitaire

On peut consulter toutes les données de séquences sur la Myociline humaine dans le tableau récapitulatif présenté ci-contre avec un lien SwissProt pour plus d'informations : [Q99972](#). On trouvera également des informations complémentaires sur le lien indiqué ([Atlas MYOC](#)).



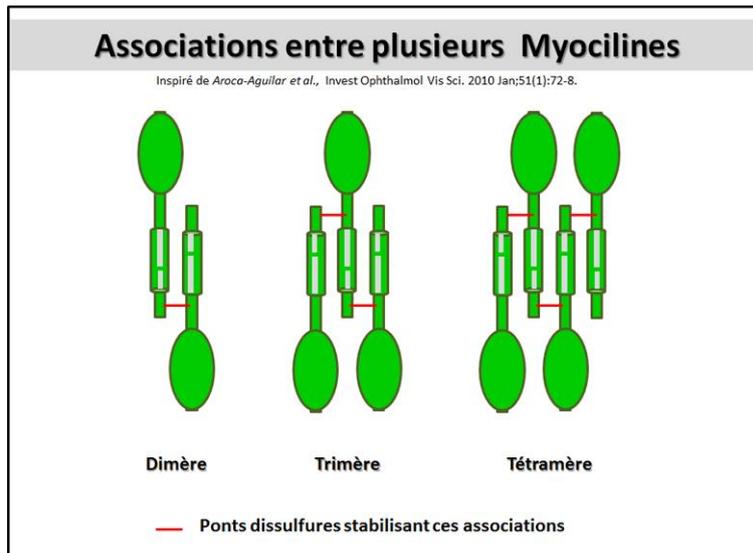
Avec toutes ces données, un portrait-robot peut ainsi être dressé comme indiqué dans le schéma suivant. On y repère ainsi divers motifs qui sont les suivants :

- présence pour 1 domaine dit « OLFactomedin-like Motif » (OLFM).
- présence de 2 zones conçues comme des « Leucine zipper » qui sont identifiées comme des zones riches en résidus Leucines (on en rencontre environ 3 à 8 dans une séquence de 60 résidus). Cette zone est impliquée dans des contacts protéine-protéine.
- de plus il est à noter qu’une hypothèse existe comme quoi l’extrémité N-terminale qui est très hydrophile (résidus 1-32) constituait une séquence primaire qui serait clivée au cours de la maturation de la protéine. Cette zone est donc considérée parfois comme un peptide signal.

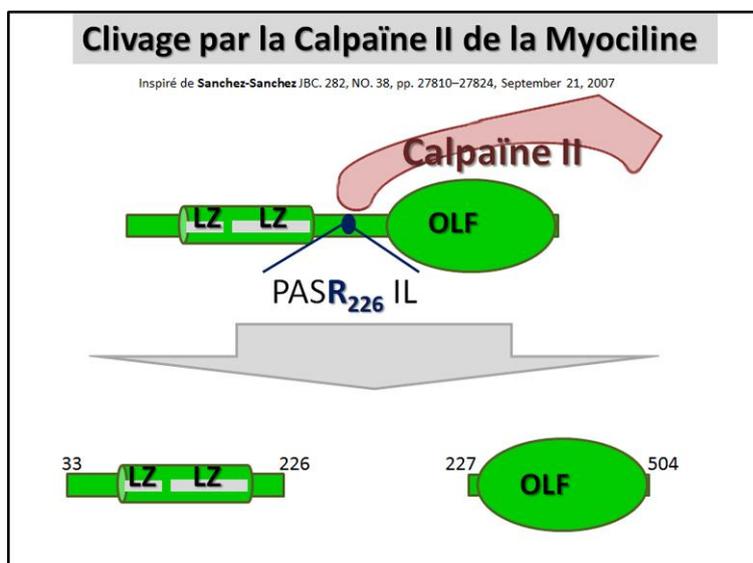
La Myociline est une protéine dite acide (point isoélectrique de (5.2).

## Partenaires de la Myociline

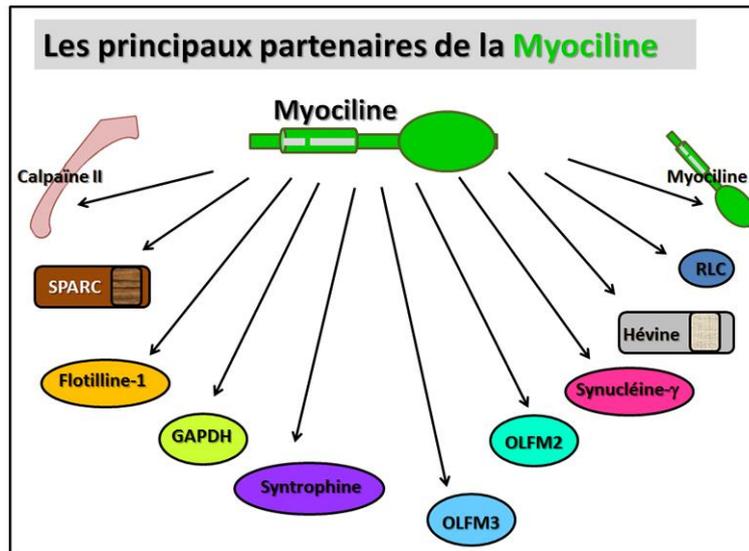
Il va tout d’abord être question de l’organisation de la Myociline elle-même, et de la formation de diverses associations de type [Myociline-Myociline](#).



D'un part il est à noter que l'existence de ponts dissulfures (en rouge sur l'illustration) apparait importante pour la stabilité d'un tel assemblage des Myocilines entre-elles. Les complexes formés par plusieurs Myocilines sont présents dans l'humeur aqueuse humaine et sont en partie créés par la formation de ponts disulfure entre des acides aminés Cystéines. Il existe la formation de Glaucome associé à des mutations qui affectent le nombre de résidus cystéine et peuvent ainsi modifier ces interactions covalentes. Une schématisation de plusieurs Myocilines est présentée ci-contre et illustre ce type de complexe covalent.



D'autre part un processus de protéolyse-limitée via la Calpaïne-2 va permettre d'obtenir une séparation entre la partie d'association des zones riches en Leucine, (structure en bâtonnet comme dans la Myosine), et le domaine dit « OLFM-like ». Une illustration présentée ci-contre indique les résidus ciblés par la Calpaïne de type II pour donner deux fragments stables bien identifiables.



Puis [en 2002 un travail indique la possible interaction](#) de la Myociline avec les chaînes régulatrices de la molécule de myosine (**RLC**).

Progressivement de nombreux autres travaux de recherches rapportent des interactions spécifiques de la Myociline avec divers candidats comme :

- \*- la [Flotilline-1](#)
- \*- La Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase ([GAPDH](#))
- \*- La [Hévine](#) dans sa partie C-terminale. (Également connue comme « SC1 » et protéine «SPARC-like 1 »).
- \*- La [Synucléine](#) de type gamma.
- \*- La [SPARC](#) une protéine dite matri-cellulaire (=Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine)
- \*- Avec la possibilité de potentielles interactions de [même type avec les laminines et la fibronectine](#).
- \*- La protéine OLFactoMédine de type 2 ([OLFM2](#) )
- \*- la protéine baptisée Optimédine ([OLFM3](#) ; = OLFactoMédine de type 3)
- \*- La [Syntrophine](#) en formant un partenaire supplémentaire associé à la Dystrophine

Une représentation permet d'illustrer de manière schématique les principaux partenaires identifiés actuellement autour de la Myociline. Le schéma récapitulatif sur les partenaires de la Myociline est présenté ci-contre.

## Rôle de la Myociline

La Myociline de par sa séquence N-terminale se situe dans le cytoplasme et possède la capacité d'interactions avec les microtubules.

Ainsi on peut donc définir la **Myociline comme étant une protéine du cytosquelette** qui est trouvée impliquée dans la morphogenèse de zone basale des cellules de l'épithélium cilié qui joue un rôle un majeur dans l'organisation des microtubules organisation. La Myociline est en fait une glycoprotéine sécrétée que l'on va trouver de manière abondante associée avec les structures de drainage pour les yeux. La Myociline semble être impliquée dans les processus qui régissent la réorganisation du cytosquelette d'actine lors de la réparation des podocytes.

## **Pathologies associées à la Myociline**

Comme indiqué plus haut les défauts au niveau de la structure de la Myociline sont actuellement associés avec une cause primaire du développement du glaucome à angle ouvert de type 1A (GLC1A)

En fait une forme autosomique récessive du glaucome congénital (PCG), est un évènement primaire à associer avec les altérations que l'on découvre au niveau de la Myociline, ceci en relation plus précise avec une pathologie congénitale correspondant à un glaucome de type 3A(GLC3A), pathologie qui cependant est également mise en relation avec des mutations de la protéine CYP1B1 dont le gène est sur le chromosome 2 (2p22-p21) Chronologiquement, en 1998, il était reconnu que la Myociline était une protéine pratiquement identique à la protéine TIGR rapportée de façon indépendante (Trabecular meshwork-Induced Glucocorticoid Response), qui est responsable d'une pathologie liée au glaucome à angle ouvert (GLC1A) dont la liaison était suspectée avec un gène localisé sur le chromosome 1 en position q.

Ainsi en ce qui concerne la Myociline, c'est bien sur cette pathologie GLC1A que dans une revue indiquée en référence que son implication spécifique est exposée. Plus tard, en 2008, un travail montre que la population japonaise présente certains types de mutations qui concernent uniquement la Myociline. Aujourd'hui on peut constater que cette pathologie implique divers gènes, et plusieurs revues sur le sujet présentent un bilan sur l'ensemble des bases génétiques associées au glaucome. Il est cependant évident que la Myociline demeure une protéine majeure que l'on associe avec le développement d'un glaucome.

De nombreuses mutations concernent donc la Myociline en lien direct avec le développement d'un glaucome (voir liste des nombreuses mutations dans l'article indiqué). De nouvelles mutations sont souvent rapportées comme récemment par exemple, dans une étude comparative entre 2 populations d'Inde du sud. La recherche avance et actuellement certaines pistes de thérapies pourraient apporter des résultats bénéfiques pour ces pathologies relatives à la déficience en Myociline (résultats actuels chez la souris).

Cependant **en dehors du glaucome rien n'est connu** sur l'implication de la Myociline. Actuellement la récente implication d'un **contact entre Syntrophine et Myociline** fait que la présence intracellulaire de cette dernière plaide pour un rôle de régulateur des voies de signalisations conduisant à une hypertrophie musculaire plus particulièrement en agissant par l'intermédiaire des composants associés à la Dystrophine.

## Avancées depuis 2013

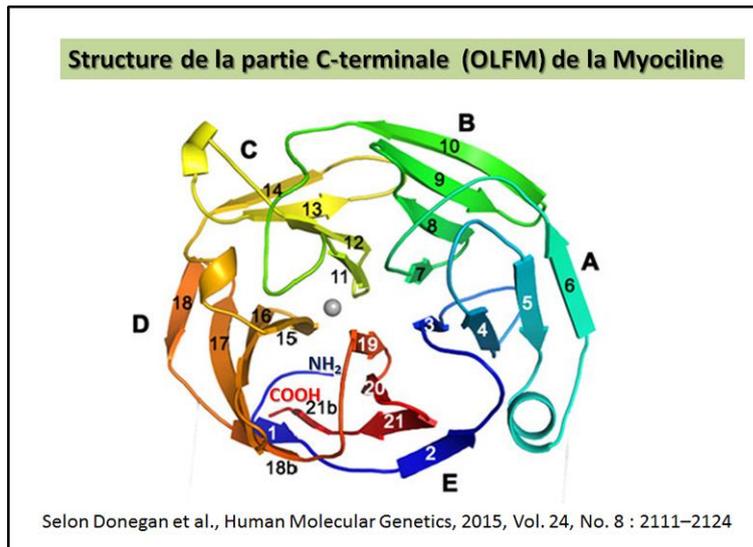
Une [sécrétion de bicarbonate induite de manière dépendante](#) va permettre d'observer et la mise en place d'un processus protéolytique de la Myociline recombinante. (Voir détails dans l'article indiqué).

Les résultats présentés dans ce travail permet d'établir, en utilisant des échantillons de patients humains, qu'il existe un effet dominant négatif de mutations pathogènes sur la sur la sécrétion Myociline. (cas particulier de la mutation Val251Ala. ([Détails dans la référence indiquée](#)). De [Nouvelles mutations dans le gène codant pour la Myociline](#), chez une famille brésilienne. En Particulier, un tel Criblage de mutations a révélé une mutation spécifique située dans le troisième exon du gène MYOC, qui correspond à une insertion de six nucléotides entre les positions 1187 et d'ADNc 1188 (c.1187\_1188insCCCAGA ; soit p.Asp395\_Glu396insAspPro).

**En 2014**, comme le résume le schéma de la figure 1 de l'article en référence la **Myociline** serait impliquée dans les voies de signalisations relatives à **44 gènes** entre 110 différentielle gènes exprimés qui sont associés à la croissance cellulaire et /ou la survie de la cellule et avec **23 gènes** dont le rôle est chevauchant dans deux processus cellulaires. Puis ce sont les effets de la **Myociline** sur l'expression de divers gènes en relation avec les réseaux trabéculaires font l'objet d'une analyse pertinente qui figurent [dans le travail en référence](#). Plusieurs **mutants sont ainsi analysés** plus précisément.

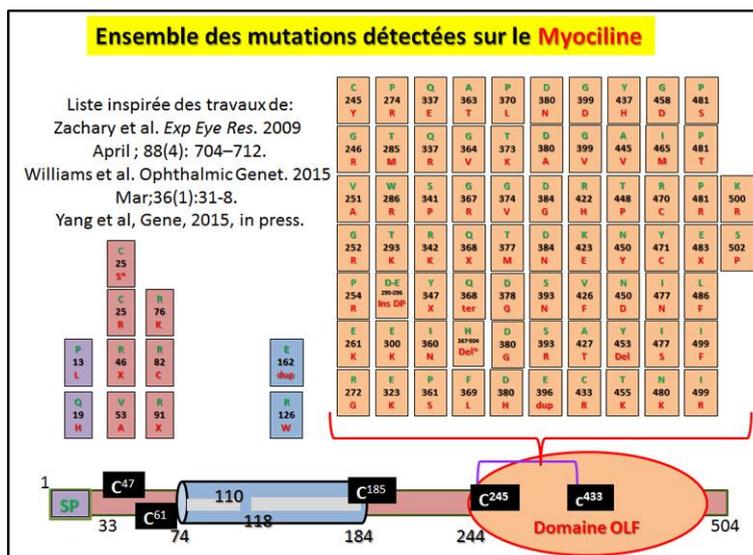
Le phénotype d'une famille chinoise avec le glaucome causé par la mutation de la [Myociline \(Pro370Leu\)](#) est rapporté dans ce travail en réponse à un traitement spécifique dit d'anticipation, anti-glaucome. Une nouvelle étude analyse plus particulièrement l'effet de la [Myociline sur la transformation cellulaire](#). Cette étude rapporte les implications de la Myociline au niveau du réseau trabéculaire humain (TM) ainsi que les cellules dans les lignes cellulaires inductibles, stables RGC5.

De plus une autre étude montre que la **Myociline** est impliquée dans la [différenciation des oligodendrocytes](#) et la **myélinisation du nerf optique** via la voie de signalisation **NgR1 / Lingo-1**. Ainsi il est établi que la [Myociline est capable de moduler la mort cellulaire](#) programmée au cours du **développement de la rétine**. La création de Souris transgéniques exprimant le [gène muté de la Myociline humaine](#) (Tyr437His) permet d'analyser le développement de la perte progressive de la cellule ganglionnaire rétinienne Cas d'axonopathie avec une « **IOP= intraocular pressure** » normale. (La pathologie dite « open-angle glaucoma » (POAG) est souvent associée avec une augmentation de l' IOP) . Une autre analyse des effets du [facteur de croissance transformant  \$\beta\$ 2](#) sur l'expression et la sécrétion de la **Myociline** au niveau des cellules humaines primaires du de réseau trabéculaire en culture est rapportée en détail dans le travail ici en référence



En 2015, une nouvelle donnée indique que l'activité NFATc1 régule l'expression de la protéine **Myociline** induite par la Dexaméthasone. Dans cette autre publication il est défini selon quelles bases structurales s'effectuent le repliement du domaine OLF de la protéine Myociline qui se trouve associée à un glaucome. Ce travail montre que la zone C-terminale de la Myociline présente d'une par une structure compacte comme tous les différents domaines OLF (Olfactomedine), et d'autre part fut identifié comme le domaine de la Myociline qui comportait la plus forte concentration de mutations ponctuelles affectant cette protéine.

Des tests génétiques prédictifs chez des enfants mineurs montrent que l'apparition juvénile d'un glaucome à angle ouvert se trouve en relation directe avec la **mutation de la Myociline**. (Voir détails dans l'article en référence). Analyse détaillée de la **mutation du gène codant pour la Myociline** au niveau du résidu Ser341Pro chez une famille avec un glaucome primaire à angle ouvert.



Puis cette **même année 2015** il est découvert une nouvelle mutation de la Myociline chez une **famille chinoise** avec glaucome primaire à angle ouvert. Le bilan de l'ensemble des mutations trouvées chez une telle population est indiqué dans l'article en référence. Par ailleurs **de nouvelles analyses** sur les mutations sur la protéine MYOC concernent les



-4) Une ascendance africaine

-5) Une mutation de la Myocilline MYOC

Plus de détails dans l'article en référence.

**En 2021**, il est présenté ici [l'élimination de la myociline ce qui permet de prouver le rôle de la myociline dans la détermination du sexe chez le poisson zèbre](#). La myociline est une glycoprotéine sécrétée dont la fonction biologique est mal comprise et qui est principalement connue comme le premier gène du glaucome. Afin d'explorer le rôle normal de cette protéine in vivo, il est développé une lignée de poisson zèbre knock-out (KO) de la myociline en utilisant l'édition du génome CRISPR/Cas9. Cette lignée porte un variant homozygote (c.236\_239delinsAAAGGGGAAGGGGA) qui devrait entraîner une perte de fonction de la protéine en raison d'un codon de terminaison prématuré p.(V75EfsX60) qui a entraîné une réduction significative des niveaux d'ARNm de myoc. L'immunohistochimie a montré la présence de myociline dans les structures oculaires du segment antérieur et les muscles caudaux de l'embryon de type sauvage (96 h après la fécondation). La protéine a également été détectée dans différents tissus oculaires et non oculaires adultes. Aucune altération macroscopique ou microscopique n'a été identifiée chez le poisson zèbre KO, mais nous avons remarquablement observé l'absence de femelles parmi les animaux KO adultes et l'apoptose dans la gonade juvénile immature (28 dpf) de ces animaux, ce qui est caractéristique du développement mâle. L'analyse transcriptomique a montré que les mâles adultes KO surexpriment des gènes clés impliqués dans la détermination du sexe mâle et présentent des gènes de signalisation Wnt différenciellement exprimés. **Ces résultats montrent que la myociline est nécessaire à la différenciation des ovaires chez le poisson zèbre et confirment in vivo le rôle de la myociline en tant que modulateur de la voie de signalisation Wnt.** En résumé, cette lignée de poisson zèbre myoc KO peut être utile pour étudier la fonction insaisissable de cette protéine et fournit des preuves de la fonction inattendue de la myociline en tant que facteur clé dans la détermination du sexe chez le poisson zèbre.

**En 2022**, cet article [présente la fibrillation amyloïde de la protéine myociline associée au glaucome est inhibée par le gallate d'épicatéchine \(ECG\)](#). Le glaucome héréditaire est un ajout récent à l'inventaire des maladies dues à un mauvais repliement des protéines. Les mutations dans le domaine olfactoméline (OLF) de la myociline sont la cause génétique la plus fréquente de cette maladie. Les variantes de m-OLF associées à la maladie sont prédisposées au mauvais repliement et à l'agrégation dans le tissu du réseau trabéculaire de l'œil. Ces dernières années, la nature de ces agrégats a été révélée comme présentant les caractéristiques des amyloïdes. Les agrégats amyloïdes sont des structures très stables qui se forment, souvent avec des conséquences toxiques, dans un certain nombre de maladies débilitantes. Malgré sa pertinence clinique, la nature amyloïdogène du m-OLF n'a pas été étudiée de manière adéquate. Il est étudié ici la fibrillation amyloïde du m-OLF et présenté l'ECG comme un inhibiteur de cette fibrillation. En utilisant des tests biophysiques et biochimiques, couplés à des évaluations microscopiques avancées, nous montrons que l'ECG se lie et stabilise le m-OLF natif et empêche ainsi son agrégation en fibrilles amyloïdes. En outre, il fut utilisé des simulations REMD pour délimiter les effets stabilisateurs de l'ECG sur la structure du m-OLF. Collectivement, il a été présenté l'ECG comme un échafaudage moléculaire permettant de concevoir et de tester de nouveaux inhibiteurs contre la fibrillation amyloïde du m-OLF

**En 2023**, ce travail porte sur [la différenciation quantitative des variantes bénignes et mal repliées de la myociline à l'origine du glaucome sur la base de la stabilité thermique de la protéine](#). La prédiction précise de la pathogénicité des mutations associées aux maladies génétiques est la clé du succès de la médecine de précision. Les mutations faux-sens héritées du gène de la myociline (MYOC), dans son domaine olfactoméline (OLF), constituent le lien génétique le plus fort avec le glaucome primaire à angle ouvert par le biais d'un gain de fonction toxique, et MYOC est donc une cible attrayante pour la médecine de précision. Cependant, toutes les mutations de MYOC ne provoquent pas de glaucome, et les variantes courantes devraient être des polymorphismes neutres. La base de données d'agrégation des génomes (gnomAD) répertorie ~100 variants faux sens documentés dans l'OLF, qui sont tous relativement rares (fréquence des allèles <0,001 %) et dont la pathogénicité est presque toujours inconnue. Pour distinguer les variants OLF pathogènes des variants OLF bénins, il fut d'abord caractérisé les variants les plus répandus dans la population à l'aide d'une série de tests cellulaires et biophysiques, et il est identifié deux variants présentant des caractéristiques de variants de maladies familiales sujettes à l'agrégation. Ensuite, il fut pris en compte toutes les données biochimiques et cliniques disponibles pour démontrer que les variants pathogènes et bénins peuvent être différenciés statistiquement sur la base d'une seule mesure : la stabilité thermique de l'OLF. **Ces résultats motivent le génotypage du MYOC chez les patients pour le suivi clinique de cette maladie oculaire répandue, indolore et irréversible.**

**En 2024**, il est [présenté une pression intraoculaire au cours de la vie des souris Tg-MYOCY437H](#). Les souris transgéniques C57BL/6 exprimant la myociline humaine Y437 (Tg-MYOCY437H) constituent un modèle bien établi de glaucome primaire à angle ouvert (GPAO). Bien que la réduction de la cellularité du réseau trabéculaire due à un stress sévère du réticulum endoplasmique (RE) ait été caractérisée comme l'étiologie de ce modèle, la compréhension de l'évolution des phénotypes glaucomateux au cours de la vie des souris Tg-MyocY437H est limitée. **Dans cette étude, il est compilé les données de pression intraoculaire (PIO) du modèle enregistrées dans notre laboratoire de 2017 à 2023 et sélectionné des yeux représentatifs pour mesurer la facilité d'écoulement (Cr), un paramètre critique indiquant l'état de la voie TM conventionnelle.** Il est alors constaté que les souris Tg-MYOCY437H âgées de 4 à 12 mois présentaient des PIO significativement plus élevées que les souris C57BL/6 appariées selon l'âge. Notamment, une baisse de la PIO a été observée chez les souris Tg-MYOCY437H à l'âge de 17-24 mois, un phénomène qui n'est pas attribuable au dosage du gène de la myociline mutante. Les mesures de la Cr des souris Tg-MYOCY437H ont indiqué que la réduction de la PIO liée à l'âge n'était pas le résultat d'une lésion continue de la MT. Au contraire, la coloration à l'hématoxyline et à l'éosine, l'analyse immunohistochimique et l'examen au microscope électronique à transmission ont révélé que cette réduction pourrait être induite par des dégénérescences de l'épithélium non pigmenté dans le corps ciliaire des souris Tg-MYOCY437H âgées. Dans l'ensemble, ces résultats fournissent un profil complet des changements oculaires induits par la myociline mutante au cours de la vie de la souris Tg-MYOCY437H et suggèrent une fenêtre temporelle spécifique d'élévation de la PIO qui pourrait être idéale à des fins expérimentales.

Cette analyse présente [les mutations somatiques de la myociline dues au vieillissement pourraient constituer un facteur de risque potentiel pour le glaucome](#). Les programmes basés sur les réseaux neuronaux profonds peuvent être appliqués à la modélisation de la structure des protéines en introduisant des séquences d'acides aminés. Ici, nous avons cherché à évaluer les structures protéiques de type sauvage et de variante de la myociline modélisées par AlphaFold2 et à les comparer aux structures protéiques déterminées expérimentalement. La dynamique moléculaire et les propriétés de liaison aux ligands des structures protéiques

déterminées expérimentalement et modélisées par AlphaFold2 ont également été analysées. Les structures des protéines variantes de la myociline modélisées par AlphaFold2 ont montré de grandes similitudes dans leur structure globale avec les structures des protéines mutantes déterminées expérimentalement, mais les orientations et les géométries des chaînes latérales des acides aminés étaient légèrement différentes. Le domaine de type olfactoméline des structures protéiques modélisées de la variante faux-sens a montré moins de changements de repliement que la variante faux-sens par rapport à la structure prédite de la protéine de type sauvage. **Des différences ont également été observées au niveau de la dynamique moléculaire et des sites de liaison aux ligands entre les structures modélisées par AlphaFold2 et les structures déterminées expérimentalement, ainsi qu'entre les structures de type sauvage et les structures variantes.** En résumé, le repliement des structures protéiques de la variante MYOC modélisées par AlphaFold2 pourrait être similaire à celui déterminé par les expériences, mais avec des différences dans les orientations et les géométries des chaînes latérales des acides aminés. Des comparaisons minutieuses avec les structures déterminées expérimentalement sont nécessaires avant d'appliquer les structures modélisées in silico de la protéine MYOC.

## **En conclusion**

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

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

**Protéine :** MYOCILIN; [MYOC](#)

**Pathologies associées:** GLAUCOMA 1, OPEN ANGLE, A; [GLC1A](#)

[Université de Montpellier](#) - 163 rue Auguste Broussonnet - 34