

Palladine

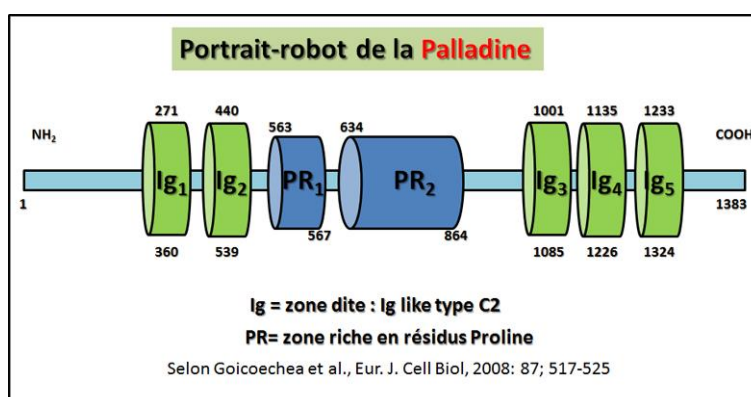
INTRODUCTION

Parmi les protéines de la cellule seulement une faible portion semble avoir un rôle important dans la régulation de l'assemblage de l'actine sur la base de l'existence d'une grande variété de cellules musculaires et non musculaires. Souvent découverte dans l'étude du muscle certaines d'entre elle comporteront dans leur nom le premier terme « Myo ». Cependant avant de faire référence à une nouvelle large famille de protéine, une étude permet d'identifier parmi les protéines autour de l'Actine, au cours de l'année 2000, **une nouvelle protéine** qui co-localise avec l'alpha-Actinine dans la zone des adhérences focales, à la jonction cellule-cellule, mais aussi présente au niveau des stries de la fibre musculaire comme l'était la Myotiline. Les auteurs de cette découverte décrivent cette protéine avec comme nom de baptême le nom de **Palladine**, en l'honneur d'un architecte de la Renaissance, l'**architecte Palladio**, pour ainsi tenir compte de la localisation de cette nouvelle protéine au sein des autres éléments architecturaux de la cellule.

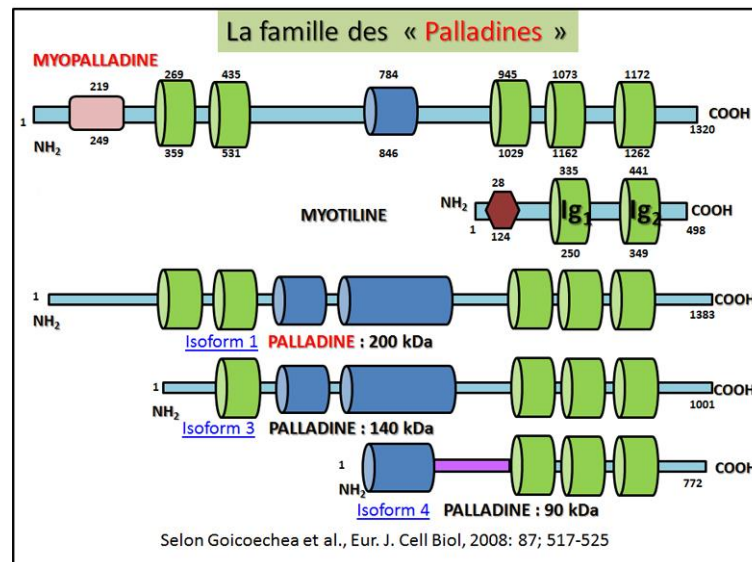
Les « Palladines »

Tableau récapitulatif des séquences des « Palladines »			
Protéine	Taille	Gène	Site(s) d'expression
PALLD	150 kDa	4q32.3	Muscle et non-muscle
MYPN	145 kDa	10q21.3	Muscle Squelettique adulte et cœur fœtal

Si la **Myotiline fut bien une protéine importante** identifiée dès 1999 pour ce qui concerne **chez l'homme la Palladine** ce n'est véritablement qu'en 2001 que cette protéine associée aux microfilaments fut découverte. En fait la même année, on va progressivement recenser une **autre protéine relativement similaire la Myopalladine** et l'on adopte les abréviations suivantes **PALLD pour la Palladine** et **MYPN pour la Myopalladine**, protéines que l'on va progressivement regrouper dans **la même famille des « Palladines »** en y associant la Myotiline (voir fiche correspondante). Les données de séquences sont rassemblées dans le tableau ci-contre avec les liens Swiss Prot respectifs : [Q8WX93](#) et [Q86TC9](#).



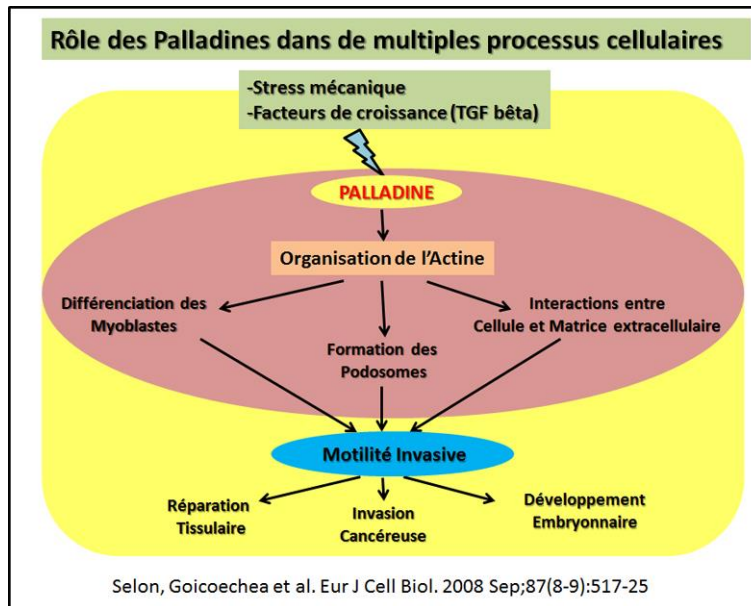
Avec les données incluses dans ce tableau et en incorporant les données acquises depuis leurs découvertes on a maintenant une assez bonne notion du portrait-robot de chacune de ces protéines. Pour ce qui **concerne la Palladine, elle possède 5 domaines Ig de type C2 et 2 régions riches en résidus Prolines** comme indiqué dans le schéma présenté ci-contre.



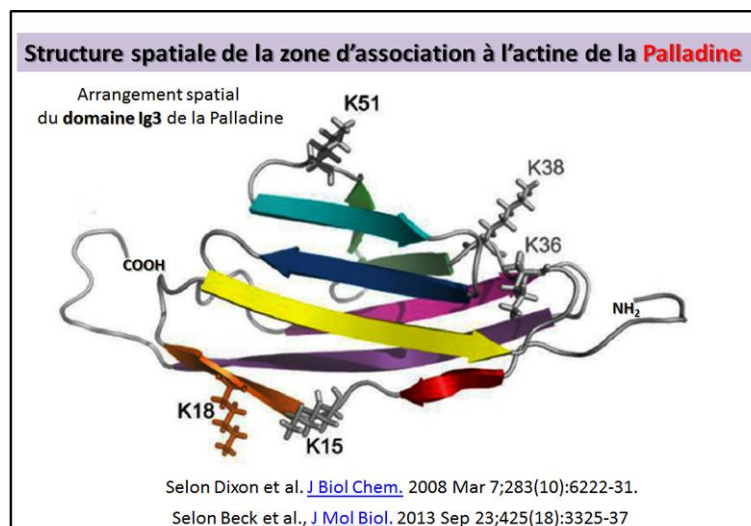
En fait il existe pour la Palladine plusieurs isoformes dont une isoforme n°1 qui fut d'abord notée comme la **protéine 200 kDa** qui est la forme la plus longue et qui correspond à la **PALLADINE**. En gardant les régions riches en prolines mais en perdant le premier domaine Immunoglobuline (Ig2) on obtient une isoforme n°3 notée comme la **protéine 140 kDa** et il existe une autre isoforme n°4 notée comme la **protéine 90 kDa** qui possède seulement les 3 derniers domaines Ig2 puis comme extrémité N-terminale la région riche en proline 2. La version correspondant à l'isoforme n°2 ne fait que 122 kDa ne possède pas la zone 656-879 et se termine par un C-terminal plus court (après le résidu 1326 la séquence YISRH) ce qui lui confère une séquence totale de 1106 résidus. Par ailleurs la Myopalladine présente une forte similarité avec ces précédentes protéines et pour mémoire la Myotiline est également intégrée à cette famille de protéine comme la montre le schéma ci-contre en référence à la revue déjà indiquée en référence.

Rôle des Palladines et de la Myopalladine

Les isoformes 3 et 4 de la Palladine, qui sont associées aux filaments d'actine, sont spécifiquement activées durant [la différenciation du myofibroblaste](#) par l'intermédiaire d'une surexpression du « transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1 = TGF1). Par ailleurs la Palladine [contrôle le rôle](#) de l'angiotensine dans le muscle. On va en effet attribuer à la Palladine un effet de [régulation de l'action de l'angiotensine](#).



En fait les Palladines sont principalement des protéines largement exprimées [dans des fibres de stress](#). Elles se trouvent au niveau des adhésions focales, des cônes de croissance, et au niveau des disques-Z ainsi que dans les autres structures sous-cellulaires où l'on retrouve de l'Actine. Comme illustré plus haut elles appartiennent à une famille de gènes qui comprend parmi elles des gènes codant pour les protéines situées au disque-Z que sont la Myopalladine et la Myotiline, et partagent toutes des domaines analogues dits « Ig-like ». On va donc les retrouver dans le muscle mais également au niveau d'une large variété de cellules en culture ce qui suggère que l'activité de l'organisation d'un complexe impliquant Actine-Palladines joue un rôle central dans la stimulation de la motilité cellulaire. Un schéma très simple indique un tel rôle central.



Dès 2008, rapidement on va établir que la Palladine est en fait une protéine [qui se lie à l'Actine](#). Puis en 2009 et 2010, une association entre Palladine et Actine est démontrée comme importante pour une différenciation correcte de la [cellule musculaire du muscle lisse](#). La Palladine est nécessaire pour le bon développement et la [contraction du muscle lisse](#)

Enfin en confirmation de ces diverses approches la **partie Ig3 de la Palladine** est 2014 analysée soigneusement avec l'identification des résidus qui participe à une association avec l'actine et un schéma récapitulatif indique sur la séquence spatiale de cette zone les acides aminés impliqués. Ainsi **la Palladine** possède [un site de liaison à l'actine](#).

Pour ce qui concerne le rôle de la Myopalladine, sa localisation précise fut identifiée au niveau du sarcomère aussi bien à la périphérie des lignes -Z que dans la zone correspondant au centre de la bande I. **Ainsi la Myopalladine** fonctionne comme une [protéine d'échafaudage qui régit l'organisation des filaments d'Actine](#).

En 2010 il est détecté [un nouveau type de polymorphisme](#) au niveau du gène codant **pour la MYPN** et son analyse détaillée permet d'émettre une corrélation de sa présence avec des caractéristiques de meilleure **qualité de la viande** chez l'ensemble **des bovins domestiques** de l'Ancien Monde issus de l'aurochs sauvage « Bos taurus ». Puis en 2013, es gènes codant pour les 2 protéines dont le sigle est **MYPN** et **TTN** sont également associés [chez les porcs italiens](#) (Large White et Duroc) à une **qualité meilleure de la viande** et des carcasses.

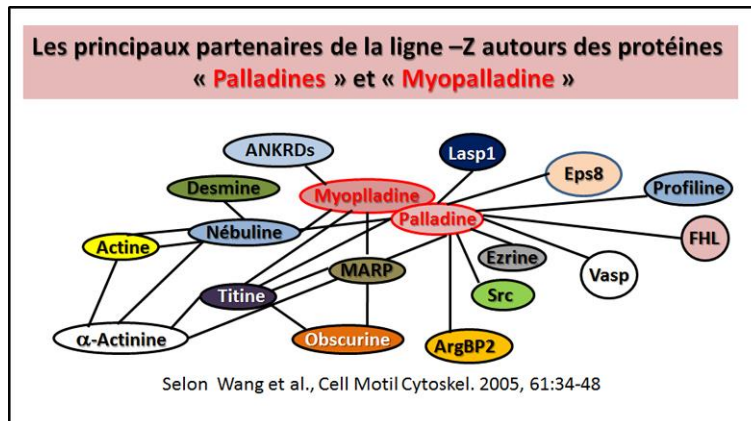
La Palladine est alors considérée comme [un régulateur de faisceaux de filaments d'Actine](#) chez le rat au niveau des testicules, et participe ainsi à la **spécialisation ectoplasmique de cet organe**. La [localisation nucléaire de la Palladine](#) joue un rôle de régulation des **filaments d'actine au niveau des cellules de Sertoli**.

En 2015, la [Palladine favorise l'activation des fibroblastes](#) induit la rigidité dans le microenvironnement tumoral. C'est un [double rôle que possède la Palladine dans la myogénèse](#) in vitro, une inhibition de l'induction précoce mais aussi la promotion de la maturation des myotubes.

Les partenaires de la Palladine et de la Myopalladine

Chez [l'homme la Palladine](#) possède une structure similaire à celle en référence dans le tableau récapitulatif des séquences et diverses associations impliquent la Palladine dans le muscle, on y répertorie : la protéine référencée [EPS8](#) (= Epidermal growth factor receptor kinase substrate 8), et ceci plus [particulièrement dans des structures spécifiques du muscle lisse](#). La protéine baptisée [Ezrine](#). **L' Alpha-Actinine**. Il y a association entre les [régions répétitives R3 et R4 et le motif EF de l' Alpha-Actinine](#) et le segment 101-772 de la **Palladine**. [La Profiline](#). La protéine référencée [LASP1](#)= LIM and SH3 domain protein 1, une nouvelle protéine impliquée avec [la Palladine dans la dynamique du filament d'Actine](#). Des travaux décrivent un contact direct entre la Palladine et [la protéine répertoriée sous le sigle VASP](#) La [CLP36](#) qui fait intervenir une ou plusieurs molécules d'Alpha-Actinines. La protéine [SPIN 90](#) avec une participation de ses domaines SH3 comme contacts pour la Palladine

Les partenaires de la Myopalladine ont progressivement été identifiés et l'on trouve des associations avec : [La Titine](#) ; [La Nébuline](#) et/ou [La Nebulette](#) (protéine plus courte que la Nébuline qui est [spécifique dans le muscle cardiaque](#)) **L' Alpha-Actinine** (avec [une carte des zones d'associations respectives](#)). Les protéines dites (Muscle Ankyrin Repeat Proteins = MARP) parmi lesquelles on trouve : [la CARP](#) = Ankyrin repeat domain-containing protein 1, soit la [ANKRD1](#). [la DARP](#) = Ankyrin repeat domain-containing protein 23, = la [ANKRD23](#).



Pour compiler ces différentes informations un schéma récapitulatif permet de situer les principaux partenaires des «**Palladines** » et des «**Myopalladine** » comme situés dans le muscle au niveau de la ligne -Z, (voir illustration ci-dessous). Cependant notons que la distribution de cette famille de protéine et en particulier les Palladines existent aussi dans des tissus non-musculaires.

La protéine dite [Rai14](#) (= protéine acide rétinolique induite de type 14, également nommée **Ankycorbine**) est une protéine de liaison de l'Actine qui fut d'abord identifié dans le foie. Cette entité est fortement exprimée dans le placenta, les testicules et l'œil. Les résultats présentés [dans le travail ici indiqué](#), démontrent que la **Palladine** est une protéine **associée à l'actine qui va favoriser la réticulation de l'Actine**.

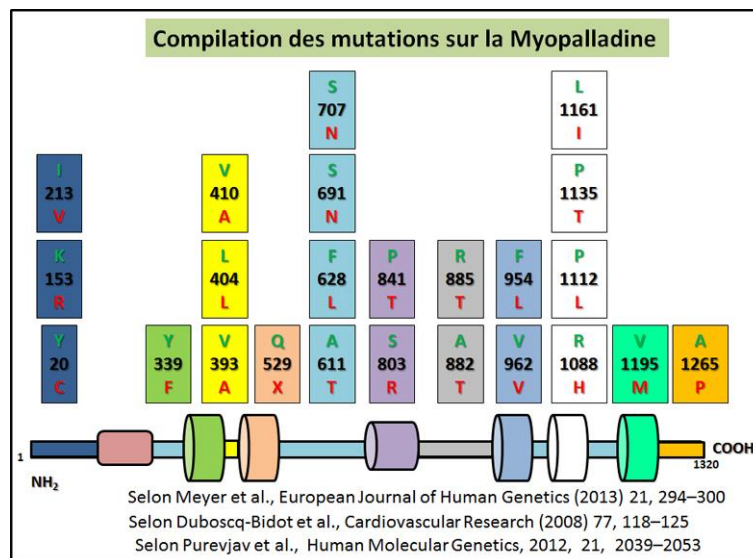
Pathologies associées aux « Palladines »

En 2004, La Palladine est [surexprimée dans des cas de cancer](#), en particulier plus tard progressivement dans les cas de stroma non néoplasiques de [l'infiltration des adénocarcinomes canaux du pancréas](#) l'implication de la Palladine est confirmée. De plus la Palladine contribue à la motilité envahissante des cellules humaines dans [le cas d'un cancer du sein](#).

Dès 2005, chez la souris il existe suite à un défaut de la Palladine, [une rupture de la fermeture du développement du tube neural](#), ce qui permet d'imaginer que la Palladine pourrait être une protéine candidate [impliquée l'étiologie des NTDs](#) (= »cranial neural tube closure defects », soit le développement anormal du tube neural). **En 2007**, **d'autres** données décrivent la Palladine comme une protéine cruciale pour [l'érythropoïèse définitive et la formation des îlots érythroblastiques](#) dans le foie du fœtus de souris. **Puis en 2008**, apparaissent des données sur le cas de [Mutations de la Myopalladine](#) on observe des pathologies cardiaques comme la « [Idiopathic dilated cardiomyopathy \(DCM\)](#) »

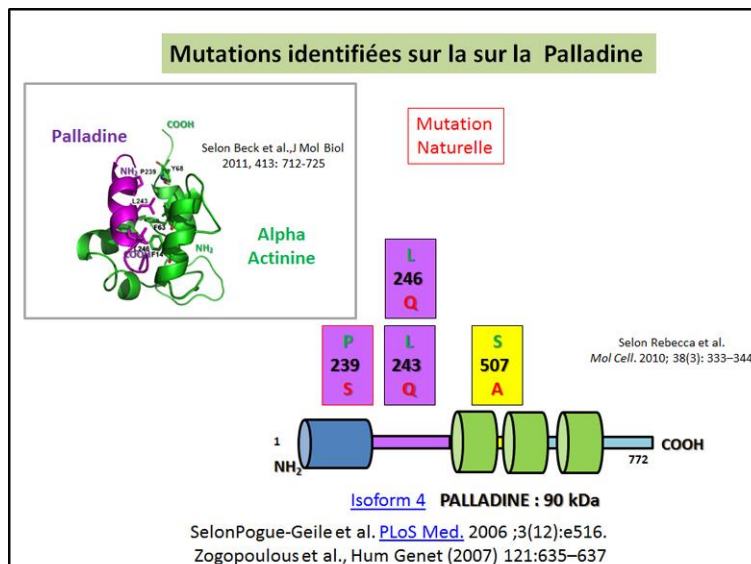
En 2009, il est confirmé que **la Palladine** [va contribuer à une invasion cellulaire](#) et va favoriser la motilité des cellules au niveau d'un cancer du sein Une année plus tard, on va enregistrer un [sur-expression d'isoformes spécifiques](#) de **Palladine** au cours du développement de tumeurs du pancréas chez la souris et chez l'homme. De plus, il a été établi **que la Palladine** pouvait participer à la [régulation de la motilité cellulaire](#), (avec implication de la protéine [Akt1](#)). Une nouvelle étude résume les [bases moléculaires de l'hétérogénéité clinique](#) dans les cardiomyopathies héréditaires dues à des mutations **concernant la Myopalladine**.

En 2010 et durant l'année suivante [des études sur la Palladine](#) représente donc une protéine qui est associée au filament d'actine ce qui va favoriser l'invasion des cellules tumorales par des liaisons extracellulaires avec dégradation de la matrice du cytosquelette de la cellule. Elle représente également [un substrat spécifique de la kinase Akt1](#) ce qui permet une régulation de la migration des cellules de cancer du sein. C'est en fait l'analyse détaillée de l'association entre l' [Alpha-Actinine et la Palladine](#) qui permet de comprendre et de mieux définir les résidus impliqués dans cette association et les conséquences versus le développement d'un cancer du sein.



En 2013, un nouveau bilan permet de résumer l'ensemble [des connaissances sur les mutations](#) au niveau de la **Myopalladine** chez des patients atteints de cardiomyopathie dilatée. Une compilation des diverses mutations connues sur la molécule de Myopalladine permet de résumer sur la figure présentée ci-contre les zones susceptibles de mutations sur le portrait-robot de la protéine.

Les études sur la **Palladine démontrent que cette protéine est capable de favoriser l'invasion des cellules cancéreuses** au niveau du pancréas en améliorant la formation des structures baptisées « Invadopodes » dans les fibroblastes associés au cancer ; ([voir détails dans l'article en référence.](#)) **En 2014** C'est un nouveau travail qui indique que la Palladine va favoriser l'invasion des cellules du cancer du pancréas par l'amélioration de la formation des Invadopodes dans les fibroblastes associés au cancer.



Puis, c'est un nouveau travail qui **indique que la Palladine** va favoriser l'invasion des [cellules du cancer du pancréas](#) par l'amélioration de la formation des Invadopodes dans les fibroblastes associés au cancer. Une perturbation des [protéines du disque- Z dites mécano sensibles](#) peuvent être induites par une version mutante de la Myopalladine de manière persistante va provoquer une cardiomyopathie restrictive familiale. En 2015, l'expression de **la Palladine** est une [caractéristique conservée du microenvironnement tumoral](#) au niveau de la membrane des Desmosomes ce qui contribue à l'expression du gène altéré. Un schéma récapitulatif du portrait-robot de de la zone ou fut répertorié une mutation de la Palladine en association avec le développement d'un cancer figure ci-contre pour mieux matérialise son importance. En insert figure la zone de la séquence de la Palladine (en violet) en association avec l' Alpha-Actinine (en vert) qui porte les résidus mutés présentés dans ce schéma.

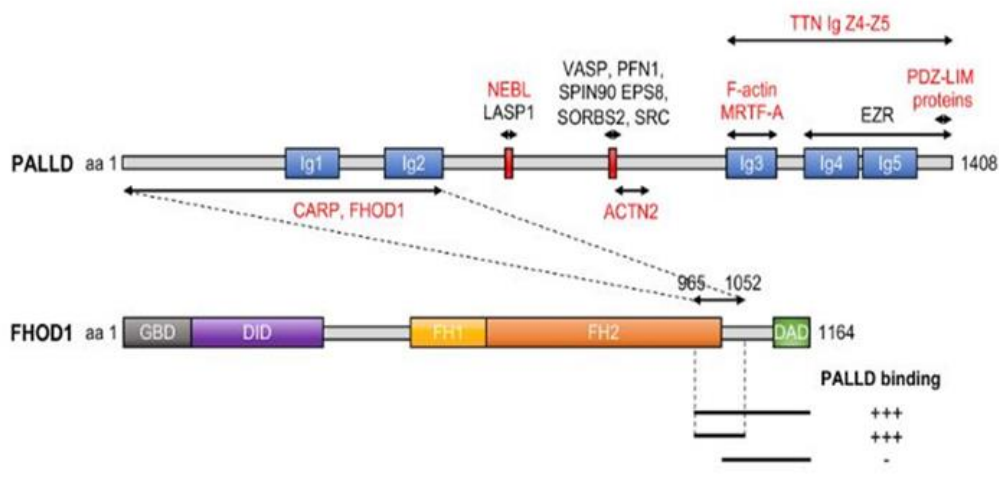
En 2020, dans ce travail il est démontré [que l'expression de la palladine est associée à une progression de la maladie dans le carcinome séreux métastatique de haut grade](#). Quinze épanchements de mésothéliome malin (MM) et 18 échantillons chirurgicaux de carcinome séreux de haut grade (HGSC=high-grade serous carcinoma) provenant de l'ovaire ont été étudiés à des fins de comparaison. L'expression de la protéine la palladine (PALLD) par immunohistochimie a été analysée dans une autre série composée de 261 épanchements de HGSC. . L'ARNm de la PALLD est surexprimé dans les HGSC par rapport aux épanchements de MM, et son produit protéique est surexprimé en post-chimiothérapie par rapport aux épanchements de HGSC pré-chimiothérapie, suggérant une régulation à la hausse le long de la progression tumorale. La présence de cette molécule dans les épanchements des HGSC, au niveau de l'ARNm ou de la protéine, n'est pas liée à l'issue de la maladie.

La [distribution de la PDLIM1 \(PDZ-LIM family protein 1, que l'on a aussi baptisée sous le sigle de CLP36 ou nommée Elfine\) au niveau des structures riches en actine](#) générées par des pathogènes bactériens invasifs et adhérents. Le répertoire actuel des composants hôtes enrichis au sein de ces structures est vaste et diversifié. Dans ce catalogue de protéines, nous et d'autres avons découvert que les agents de réticulation de l'actine hôte, tels que la palladine et l' α -actinine-1, sont couramment exploités. Pour développer cette liste, nous avons entrepris d'étudier la distribution de la PDLIM1 , une protéine d'échafaudage et partenaire de liaison de la palladine et de l' α -actinine-1, lors d'infections bactériennes. Nous montrons que la PDLIM1 se localise sur le site de l'entrée initiale de *Listeria* dans les cellules. Suite à cela,

PDLIM1 se localise dans les nuages de filament d'actine entourant les bactéries immotiles, puis colocalise avec l'actine une fois que les queues de comète / fusée sont générées. Contrairement à la palladine ou à l' α -actinine-1, la PDLIM1 est maintenu dans le noyau riche en actine des saillies membranaires. Inversement, l' α -actinine-1, mais pas la PDLIM1 (ou la palladine), est enrichi lors de l'invagination membranaire qui intériorise la protrusion membranaire contenant *Listeria*. Nous montrons également que la PDLIM1 est un composant du noyau de piédestal de la bactérie EPEC (enteropathogenic *Escherichia coli*) et que son recrutement dépend de l'effecteur bactérien Tir. Ces résultats mettent en évidence la PDLIM1 comme une autre protéine présente dans les structures riches en actine induites par les agents pathogènes.

En 2023, cette analyse [présente l'ablation de la palladine dans le cœur adulte ce qui provoque une cardiomyopathie dilatée associée à des anomalies du disque intercalaire.](#) La palladine (PALLD) appartient à la famille PALLD/myopalladine (MYPN)/myotiline de protéines contenant des immunoglobulines associées à l'actine dans la ligne Z sarcomérique. PALLD est exprimée de manière ubiquitaire sous plusieurs isoformes, et sa plus longue isoforme de 200 kDa, principalement exprimée dans les muscles striés, présente une forte homologie structurelle avec MYPN. Les mutations du gène MYPN sont associées à des cardiomyopathies humaines, alors que le rôle de PALLD dans le cœur reste inconnu, en partie à cause de la létalité embryonnaire des souris knock-out pour PALLD. Dans un criblage de levure à deux hybrides, CARP/Ankrd1 et FHOD1 ont été identifiés comme de nouveaux partenaires d'interaction de la région N-terminale de PALLD. Pour étudier le rôle de PALLD dans le cœur, il fut généré des souris knock-out PALLD conditionnelles (cPKO) et inductibles (cPKOi) spécifiques des cardiomyocytes. Alors que les souris cPKO ne présentaient aucun phénotype pathologique, l'ablation de PALLD chez les souris cPKOi adultes a entraîné une dilatation cardiaque progressive et un dysfonctionnement systolique, associés à une contractilité réduite des cardiomyocytes, à des anomalies du disque intercalaire et à une fibrose, ce qui démontre que PALLD est essentiel pour une fonction cardiaque normale. **Les souris doublement cPKO et MYPN knockout (MKO) ont présenté un phénotype similaire à celui des souris MKO, ce qui suggère que MYPN ne compense pas la perte de PALLD chez les souris cPKO.** Des niveaux de transcription altérés des isoformes MYPN et PALLD ont été trouvés dans le tissu myocardique de patients humains atteints de cardiomyopathie dilatée et ischémique, alors que leurs niveaux d'expression protéique n'étaient pas altérés, **alors que leurs niveaux d'expression protéique n'étaient pas altérés.**

Représentation schématique de la structure du domaine de PALLD



Selon Mastrototaro G, et al Elife. 2023 Mar 16;12:e786

Cet article rapporte [les conséquences de l'ablation de la palladine dans le cœur d'un adulte provoque une cardiomyopathie dilatée associée à des anomalies du disque intercalaire](#). La palladine (PALLD) appartient à la famille PALLD/myopalladine (MYPN)/myotiline des protéines associées à l'actine et contenant des immunoglobulines dans la ligne Z sarcomérique. PALLD est exprimée de manière ubiquitaire sous plusieurs isoformes, et sa plus longue isoforme de 200 kDa, principalement exprimée dans les muscles striés, présente une forte homologie structurelle avec MYPN. **Les mutations du gène MYPN sont associées à des cardiomyopathies humaines, alors que le rôle de PALLD dans le cœur reste inconnu, en partie à cause de la létalité embryonnaire des souris knock-out pour PALLD.** Dans un criblage de levure à deux hybrides, CARP/Ankrd1 et FHOD1 ont été identifiés comme de nouveaux partenaires d'interaction de la région N-terminale de PALLD. Pour étudier le rôle de PALLD dans le cœur, il est généré des souris knock-out PALLD conditionnelles (cPKO) et inductibles (cPKOi) spécifiques des cardiomyocytes. Alors que les souris cPKO ne présentaient aucun phénotype pathologique, l'ablation de PALLD chez les souris cPKOi adultes a entraîné une dilatation cardiaque progressive et un dysfonctionnement systolique, associés à une contractilité réduite des cardiomyocytes, à des anomalies du disque intercalaire et à une fibrose, ce qui démontre que PALLD est essentiel pour une fonction cardiaque normale. Les souris doublement cPKO et MYPN knockout (MKO) présentaient un phénotype similaire à celui des souris MKO, ce qui suggère que MYPN ne compense pas la perte de PALLD chez les souris cPKO. Des niveaux de transcription altérés des isoformes MYPN et PALLD ont été trouvés dans le tissu myocardique de patients humains atteints de cardiomyopathie dilatée et ischémique, alors que leurs niveaux d'expression protéique n'étaient pas altérés. Une représentation schématique de la structure des domaines de PALLD est présentée ci-contre. Les domaines d'immunoglobuline (Ig) sont représentés en bleu et les régions riches en proline sont indiquées en rouge. Les sites de liaison pour les partenaires d'interaction connus et nouveaux sont indiqués, ceux en commun avec la myopalladine (MYPN) étant en rouge. Lors d'un criblage par hybridation à deux levures, la région N-

terminale de PALLD, comprenant deux domaines Ig, s'est avérée se lier à CARP et à FHOD1, comme illustré. La région d'interaction avec FHOD1 a été réduite à une région située dans la région C-terminale de FHOD1 (résidus 965-1052), comme indiqué. GBD, domaine de liaison à la GTPase ; DID, domaine inhibiteur diaphane ; FH1, domaine d'homologie de la formine 1 ; FH2, domaine d'homologie de la formine 2 ; DAD, domaine autorégulateur diaphane.

En conclusion

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

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

Protéine : PALLADIN, MOUSE, HOMOLOG OF; [PALLD](#)

Pathologies associées: PANCREATIC CANCER, [SUSCEPTIBILITY TO, 1](#)

Protéine : MYOPALLADIN; [MYPN](#)

Pathologies associées: CARDIOMYOPATHY, DILATED, 1KK; [CMD1KK](#) également répertoriée comme CARDIOMYOPATHY, FAMILIAL HYPERTROPHIC, 22, INCLUDED; CMH22, INCLUDED et/ou CARDIOMYOPATHY, FAMILIAL RESTRICTIVE, 4, INCLUDED; RCM4, INCLUDED