

Pikachurine

INTRODUCTION

Dans les premiers travaux qui suivent la découverte de l'Agrine (protéine de 214 kDa, voir fiche correspondante) on va trouver également que [des anticorps développés contre cette protéine détectaient d'autres protéines de taille plus faible](#). On parle alors du terme de protéines dites « Agrin-like ». Les travaux initiaux furent réalisés à partir de l'organe électrique de Torpille (un poisson électrique), et on détecta rapidement les molécules similaires de l'Agrine dans d'autres tissus (Agrin-like proteins) [au niveau des synapses](#). En particulier les [neurones moteurs furent démontrés](#) comme contenant des protéines dites « Agrine-like ». Puis ce fut la généralisation de cette présence des molécules dites « [Agrine-like](#) » au niveau **des jonctions neuromusculaires**.

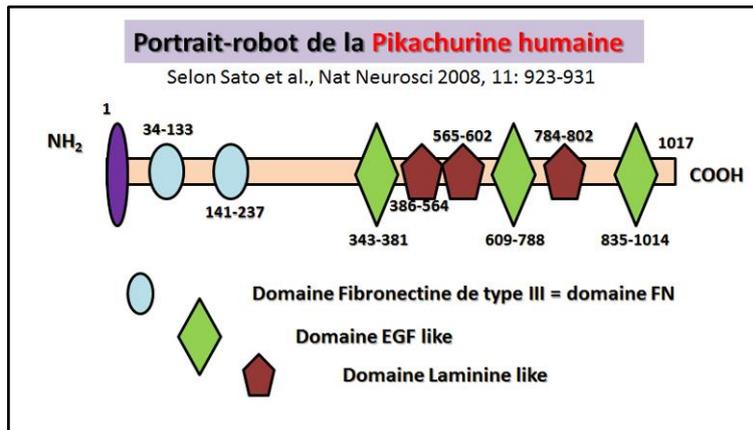
Nos connaissances viennent seulement en 2008-2009 de s'enrichir d'une nouvelle terminologie pour une nouvelle protéine identifiée dans la rétine, [la Pikachurine](#) qui en fait est le premier ligand capable de former des interactions avec l'Alpha-Dystroglycane au niveau présynaptique. Ces résultats sont présentés dans l'article en référence et démontrent que la Pikachurine est impliquée de façon cruciale tant dans la formation des synapses photo réceptrices normales que pour exercer des fonctions physiologiques nécessaires pour réaliser une perception visuelle. En fait le nom **Pikachu** est celui d'un **Pokemon** renommé d'origine japonaise qui est connu pour ses mouvements rapides comme l'éclair et susceptible de provoquer des effets électriques brutaux et cela a inspiré des chercheurs dans le domaine de la vision pour donner le nom de **Pikachurine** à cette nouvelle protéine de la rétine.

La Pikachurine

Une analyse détaillée de cette protéine montre qu'il existe des similarités structurales de la Pikachurine avec les séquences C-terminales de l'Agrine et du Perlécane (voir fiches correspondantes).

Tableau récapitulatif des séquences la Pikachurine			
Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
Pikachurine	111 kDa	5p13.2-p13.1	Rétine

Un tableau présenté ci-dessous résume les données de séquences sur cette protéine, que l'on considère comme une « Agrin-like protein », mais dont l'abréviation sera référencée comme **EGFLAM** (=EGF-like, Fibronectin type-III and LAMinin G-like domain-containing protein). Un tableau récapitulatif permet d'avoir une notion des séquences respectives de la Pikachurine avec le lien SwissProt pour plus de détails sur le lien suivant : [Q63HQ2](#). Un complément d'information figure sur le site atlas « [EGFLAM](#) »



Un Portrait-robot selon les données que l'on trouve dans l'article référencé plus haut indiquent entre autre que l'on dispose dans cette protéine de divers motifs :

- 3 domaines dits EGF like
- 2 domaines Fibronectine de type III= domaines dits « **FN** ».
- 3 domaines Laminine G-like= domaine dits « **LG** ».

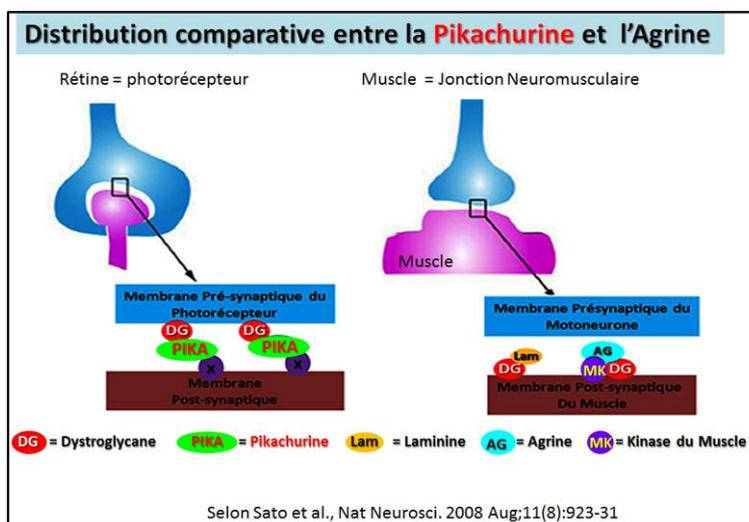
Toutes ces informations sont schématisées dans l'illustration de portrait robot présentée ci-dessous.

Si son association avec l'Alpha-Dystroglycane (aussi référencé **DAG1** ; voir fiche les Dystroglycanes) existe depuis les débuts de sa découverte, ce nouveau partenaire de l'alpha Dystroglycane ne sera réalisable qu'avec la forme mature du Dystroglycane, c.à.d. la modification post-traductionnelle qui est réalisée par l'intermédiaire des gènes LARGE et POMGnT1, est essentielle pour la bonne localisation de bonne liaison de la Pikachurine. Ces résultats suggèrent que leur rupture de la liaison Pikachurine-Alpha-Dystroglycane sous-tend la pathogenèse moléculaire des anomalies oculaires concernant ce groupe de dystrophies musculaires.

Par **ailleurs dès 2009**, la détection d'un motif aberrant de méthylation de l'ADN concernant un cancer épithélial de l'ovaire apparait comme important pour trouver de nouveaux gènes liés à un tel cancer. Parmi les marqueurs tumoraux ainsi hypométhylé de manière spécifiques dans le cas d'un cancer de l'ovaire, **il a été détecté une réponse positive** au niveau du promoteur du gène codant pour l'entité EGFLAM (**Pikachurine**).

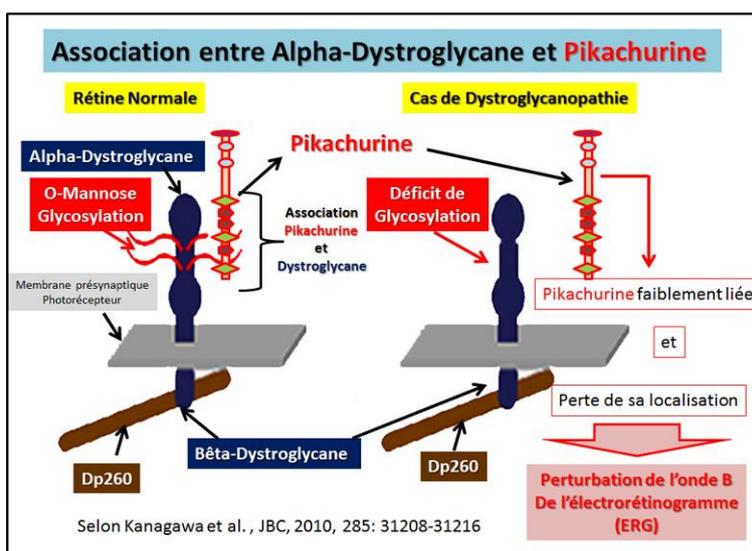
De plus, en 2010, les malformations artério-veineuses (MAV) familiales dans le cerveau est une maladie très rare. Notons ainsi qu'une analyse d'une potentielle liaison génomique a été effectuée en utilisant la technique « Affymetrix GeneChip » pour effectuer une analyse de séquence il a été détecté que **parmi seulement dix gènes candidats sélectionnés** dans la région du locus 5p13.2-q14.1, apparaissait l'entité EGFLAM (**Pikachurine**).

Localisation de la Pikachurine.



Dès sa découverte, la **Pikachurine** apparaît comme une protéine essentielle de la vision et son association avec l'alpha-Dystroglycane est facilement comparable à celui de l'Agrine et du Dystroglycane que l'on va trouver au niveau de la jonction neuromusculaire comme l'illustre le schéma très simplifié présenté ci-contre

Avec bien d'autres informations sont disponibles dans le lien indiqué . D'autres travaux réalisés par les japonais font suite à cette découverte et indiquent l'importance de la Pikachurine dans la matrice extracellulaire pour la formation des photorécepteurs au niveau de la synapse.



Ce sont les domaines dits « **LG** » de la Pikachurine qui permettent une bonne liaison sur l'Alpha-Dystroglycane, à condition que cette dernière soit **totale** **ment glycosylée correctement**. Un schéma résume la situation de l'association de ces 2 protéines dans un cas normal et dans le cas d'un défaut de glycosylation, en référence avec le travail en référence (voir illustration présentée ci-contre).

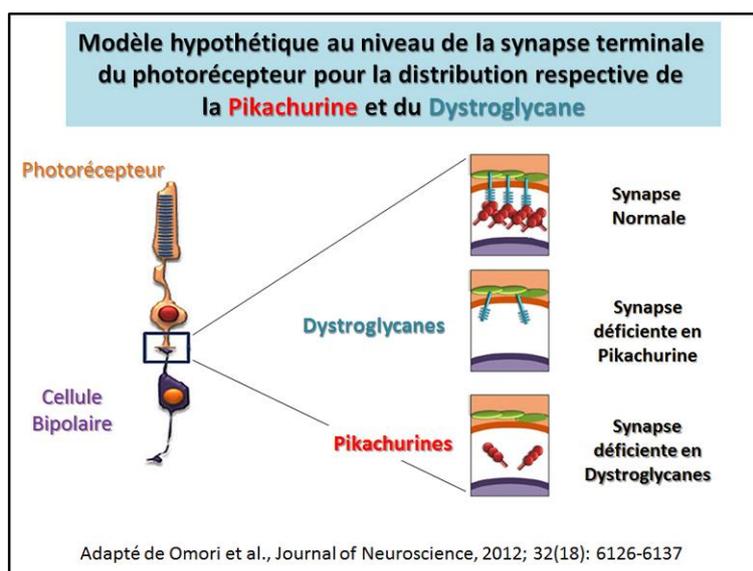
Un défaut de liaison de la Pikachurine, résultat d'une mauvaise glycosylation se traduira par un électrorétinogramme ([ERG](#)) dont l'onde-b sera perturbée.

Il est par ailleurs à noter que chez la souris, la construction d'une [mini-Agrine](#) conservant la partie C-terminale de l'Agrine est une version plus courte de la Pikachurine qui est rapportée comme efficace pour améliorer les cas des Dystrophies Congénitales correspondant à une déficience en Laminine-alpha2 (=DMC1A ; Dystrophie musculaire congénitale avec déficit primaire en Mérosine; Mérosinopathie voir fiche correspondante à la Mérosine)

Puis, en 2011, c'est une étude encore plus détaillée sur la [zone d'interaction entre la Pikachurine et le Dystroglycane](#) qui démontre que la perturbation du processus de O-mannose glycosylation est fortement responsable de la liaison faible avec la Pikachurine et va se trouver être le impliquer dans la faiblesse de l'association pour finalement libéré le contact entre Pikachurine et Dystroglycane alpha.

Avancées depuis 2012

En 2012, notons que environ 1 à 12 millions d'Américains qui sont chaque année affectés par **une dépression ce qui est la principale cause de la charge de morbidité mondiale**, alors que toute une gamme d'antidépresseurs efficaces sont maintenant disponibles,. Il existe ainsi des échecs et des rechutes avec des taux restant importants. Aussi, la compréhension des différences individuelles dans la susceptibilité aux effets secondaires des antidépresseurs au cours de la thérapie seront essentielles pour optimiser le traitement de la dépression. Pour identifier les variations génétiques influençant la [susceptibilité aux effets secondaires induits par le Citalopram](#), dans la présente étude sont fournis des résultats évocateurs qui ont été trouvés pour impliquer entre autre parmi divers gènes celui codant pour l'entité EGFLAM (**Pikachurine**).



Des informations s'accroissent progressivement sur le complexe entre Dystroglycane et Pikachurine. Rôle dans la régulation de la [connexion entre les photorécepteurs rétiniens et les cellules bipolaires](#) . Ainsi comme les précédentes études le montrait déjà le [complexe](#)

[Présynaptique](#) entre **Dystroglycane-Pikachurine** est désormais démontré comme susceptible de réguler une connexion synaptique appropriée entre photorécepteurs de la rétine et les cellules bipolaires. Une illustration présentée ci-dessous présente une hypothèse de distribution de ce complexe au sein d'une synapse normale (cadre supérieur) et dans le cas de 2 versions KO de déficience respectives en Pikachurine (cadre central) et/ou en Dystroglycane (cadre inférieur) pour cette zone. Directement issus de cette étude la représentation ci-contre illustre schématiquement la situation.

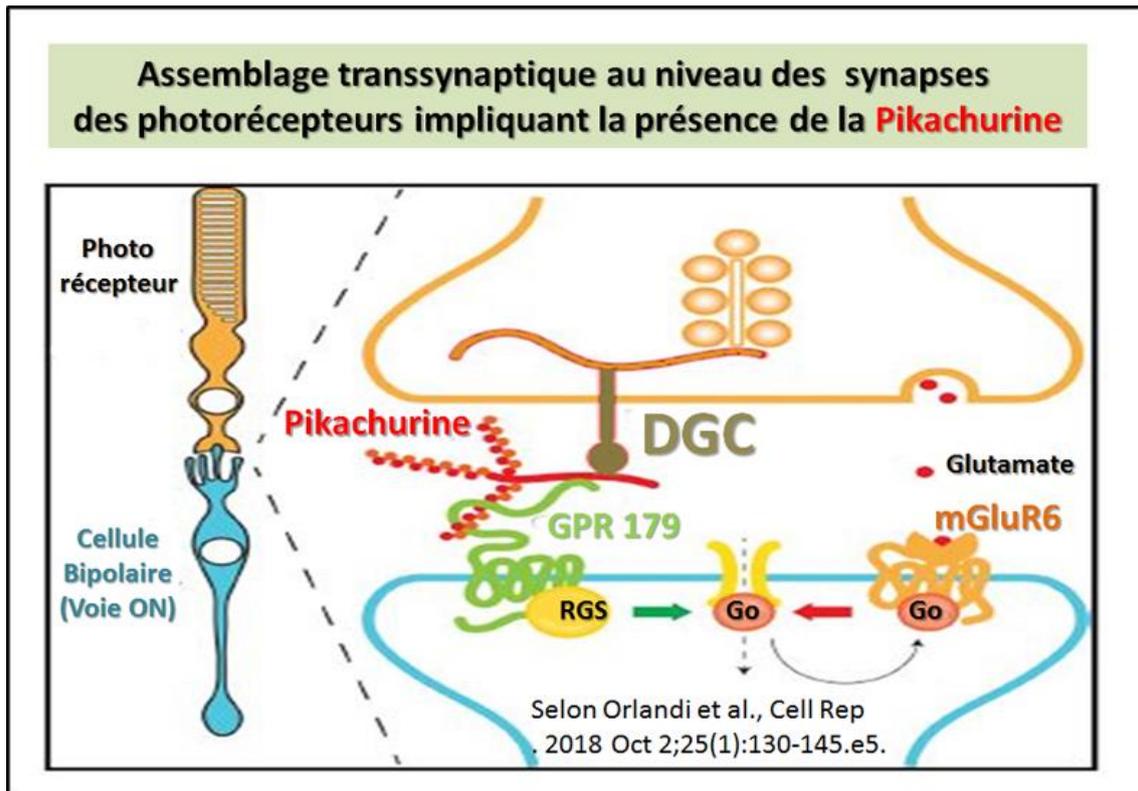
La [maturation cellulaire post-traductionnelle](#) de la **Pikachurine** est relatée comme tout à fait spécifique. Cela conduit à une implication relativement appropriée de cette protéine dans la Synaptogénèse rétinienne. Toujours en 2012, les [chercheurs japonais indiquent](#) un rôle essentiel de la Pikachurine, cette nouvelle protéine associée avec le Dystroglycane =, dans le cadre de dendrites bipolaires du photorécepteur à la synapse dans la rétine.

En 2013, plusieurs études ont analysées en détail, les [dommages structurels et biochimiques induits par cryoconservation](#) qui peuvent conduire à la perte de la viabilité des embryons de lapin, mais très peu d'information sont disponibles sur les altérations de la croissance pendant la gestation et au niveau de l'expression des gènes. Dans une telle étude il a été observé que **les expressions relatives des transcrits d'ARNm a été modifiés de façon significative , et en particulier c'est le cas du gène codant pour l'entité EGFLAM (Pikachurine) .**

Puis en 2015, un rôle en relation avec la Pikachurine, des [photorécepteurs de la rétine est largement étudiés chez la souris](#) , au niveau de la synapse en relation avec le traitement du mouvement visuel pour des réponses optocinétiques. La [Pikachurine est donc établie comme une protéine nécessaire](#) au cours d'une adaptation à la lumière, en relation déductions faites avec les résultats obtenus sur l'onde B de l'électrorétinogramme, (voir détails dans la référence indiquée). Citons cependant en 2015 que dans [le tableau N°5 de l'article en référence](#) on va trouver des données concernant l'entité EGFLAM (Pikachurine) comme figurant parmi les 50 premiers gènes différentiellement régulés à la hausse dans des études utilisant des cellules isolées de la granulosa et de la thèque de l'ovaire, pour démontrer qu'il est important d'évaluer le degré de contamination croisée.

La même année dans ce travail, il est indiqué [que la Pikachurine était requise pour l'augmentation de l'onde B](#) de l'électrorétinogramme du cône **pendant une adaptation à la lumière**. Pour ce faire, nous avons examiné les ERG lors de l'adaptation à la lumière chez les souris de type « Pikachurine null-mutant (Pika - / -) », qui ont un mauvais alignement des extrémités dendritiques des cellules bipolaires aux synapses du ruban photorécepteur. La conclusion est que la connexion synaptique normale entre le photorécepteur et les cellules bipolaires rétiniennes (voie ON), qui est contrôlée par la pikachurine, est nécessaire pour que les ERG augmentent pendant l'adaptation à la lumière. Les contributions des composants post-récepteurs sont essentielles pour l'augmentation photopique de l'onde B lors de l'adaptation à la lumière.

En 2016, cette étude porte sur les [propriétés temporelles des ERG de cône de la souris mutante de type « Pikachurine Null »](#). La pikachurine est une protéine de type matrice extracellulaire située dans la fente synaptique des photorécepteurs. Les souris mutantes déficientes en Pikachurine (Pika - / -) présentent un fonctionnement anormal des cellules bipolaires. .En fait cette étude visait à déterminer la contribution de la voie cellulaire bipolaire ON (voie ON) des souris Pika - / - à la réponse ERG scintillante et, à l'aide de l'analyse vectorielle, et à identifier comment la contribution varie avec la fréquence du stimulus.

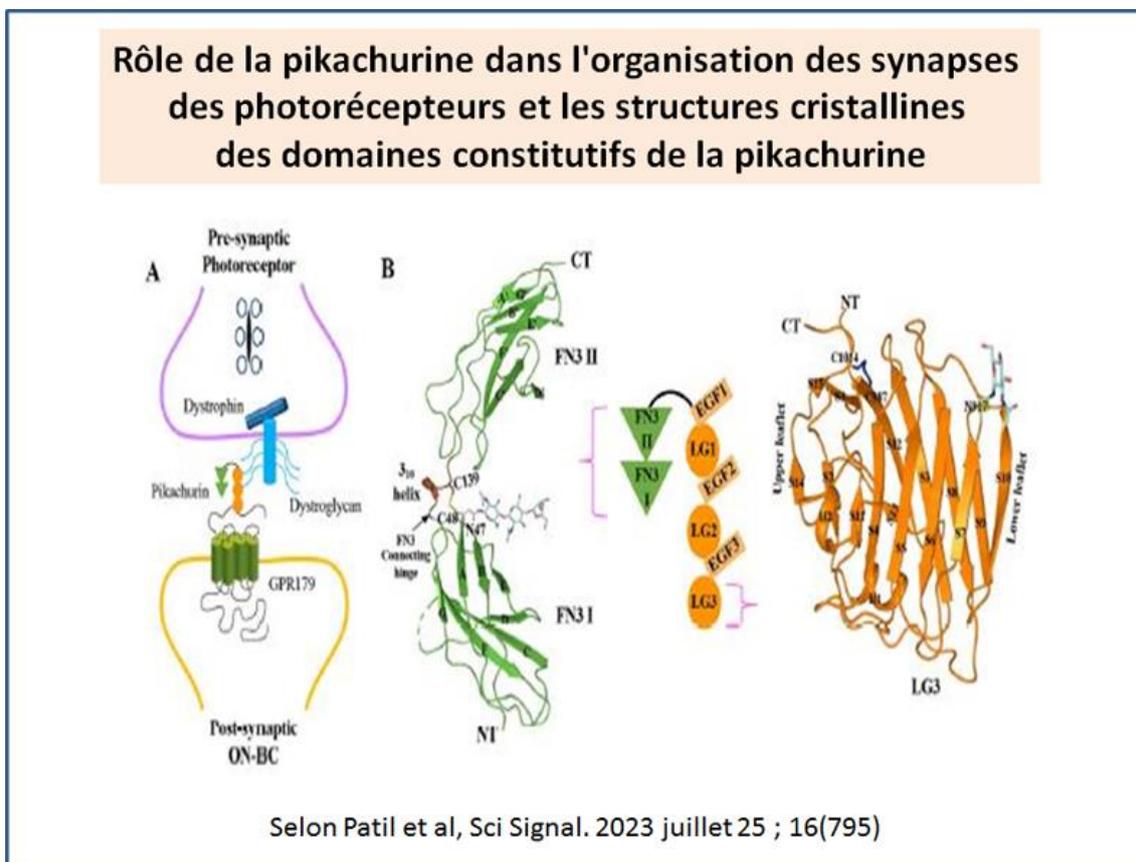


En 2018, l'étude présentée dans ce travail indique une [liaison transsynaptique du récepteur orphelin GPR179 avec le complexe dystroglycane-pikachurine](#) ce qui est essentielle pour l'organisation synaptique des photorécepteurs. Ainsi en utilisant la rétine de mammifère comme système modèle, nous démontrons que le membre HSPG Pikachurine, libéré par des photorécepteurs, recrute un complexe de signalisation post-synaptique clé de neurones bipolaires (voie ON) en aval et en coordination avec le complexe de glycoprotéine dystroglycane pré-synaptique. Un schéma didactique permet de résumer l'assemblage transsynaptique au niveau des synapses des photorécepteurs impliquant le complexe dystrophine-dystroglycane pré-synaptique et post-synaptique en relation avec **le récepteur orphelin GPR179 ponté par la protéine HSPG Pikachurine dans la fente synaptique** et de démontrer son rôle dans mise en forme de la transmission des signaux du photorécepteur, comme cela est présenté ci-contre.

En 2020, ce manuscrit porte sur la [pikachurine qui est partiellement impliquée dans la connexion synaptique entre les cellules donneuses et hôtes chez les souris rd1](#) au stade avancé après transplantation de photorécepteurs spécifiques. Les résultats présentés ont montré que la forme pleine longueur de la pikachurine pouvait encore être détectée dans la rétine dégénérée. Après que les photorécepteurs ont été transplantés dans l'espace sous-rétinien de souris rd1 ou de type sauvage, la pikachurine a été détectée dans le cytoplasme de la plupart des photorécepteurs donneurs. De plus, $54,12 \pm 8,45\%$ des punctas de bassons étaient appariés avec des zones de présence de pikachurine et $45,5 \pm 6,33\%$ ne l'étaient pas, indiquant qu'il y avait moins de pikachurines punctas que de bassons. Ces résultats suggèrent que la pikachurine n'est impliquée que dans une partie de la connexion synaptique entre le photorécepteur donneur et la rétine de l'hôte.

Cette étude concerne [la structure de l'assemblage synaptique du photorécepteur de la protéine de la matrice extracellulaire pikachurine avec le récepteur orphelin GPR179](#). Le système nerveux, les

photorécepteurs de la rétine établissent des contacts sélectifs avec les cellules bipolaires, alignant l'appareil de libération des neurotransmetteurs sur les cascades de signalisation postsynaptiques. Cela implique l'assemblage transsynaptique entre le complexe dystroglycane-dystrophine sur le photorécepteur et le récepteur orphelin GPR179 sur la cellule bipolaire, qui est médié par la protéine de la matrice extracellulaire pikachurine (également connue sous le nom d'EGFLAM). Ce complexe joue un rôle essentiel dans l'organisation synaptique des photorécepteurs et la transmission des signaux, et les mutations affectant ses composants provoquent des troubles de la cécité chez l'homme. Ici, il a été étudié l'organisation structurelle et les mécanismes moléculaires par lesquels la pikachurine orchestre l'assemblage transsynaptique et résolu les structures des domaines humains de la pikachurine par cristallographie aux rayons X et du complexe GPR179-pikachurine par cryomicroscopie électronique à particule unique. **Les structures révèlent les principes de reconnaissance moléculaire de la pikachurine par les domaines Cache du GPR179 et montrent comment l'interaction est impliquée dans l'alignement transsynaptique de la machinerie de signalisation.** Ensemble, ces données fournissent une base structurelle pour comprendre l'organisation synaptique des photorécepteurs et la pathologie oculaire.



Cette analyse [porte sur la Structure de l'assemblage synaptique du photorécepteur de la protéine de la matrice extracellulaire pikachurine avec le récepteur orphelin GPR179.](#) **La formation précise de synapses est essentielle au fonctionnement normal du système nerveux.** Les photorécepteurs de la rétine établissent des contacts sélectifs avec les cellules bipolaires, alignant l'appareil de libération des neurotransmetteurs sur les cascades de signalisation postsynaptiques. Cela implique l'assemblage transsynaptique entre le complexe dystroglycane-dystrophine sur le photorécepteur et le récepteur orphelin GPR179 sur la cellule bipolaire, qui est médié par la protéine de la matrice extracellulaire pikachurine (également connue sous le nom d'EGFLAM). Ce complexe joue un rôle essentiel dans l'organisation synaptique des photorécepteurs et la transmission des signaux, et les mutations affectant ses composants provoquent des troubles de la cécité chez l'homme. Ici, il est étudié l'organisation structurelle et les mécanismes moléculaires par lesquels la pikachurine

orchestre l'assemblage transsynaptique et résolu les structures des domaines humains de la pikachurine par cristallographie aux rayons X et du complexe GPR179-pikachurine par cryo-microscopie électronique à particule unique. Les structures révèlent les principes de reconnaissance moléculaire de la pikachurine par les domaines Cache du GPR179 et montrent comment l'interaction est impliquée dans l'alignement transsynaptique de la machinerie de signalisation. Ensemble, ces données fournissent une base structurale pour comprendre l'organisation synaptique des photorécepteurs et la pathologie oculaire. **Un schéma montre le rôle de la pikachurine dans l'organisation des synapses des photorécepteurs et les structures cristallines des domaines constitutifs de la pikachurine.** (A) La pikachurine forme une connexion transsynaptique en interagissant avec le complexe dystroglycane pré-synaptique du photorécepteur (DGC) et le récepteur post-synaptique GPR179 au niveau de la cellule ON-bipolaire (ON-BC). (B) La pikachurine est composée d'un tandem FN3 N-terminal suivi de trois tandems EGF-LG (au milieu). À gauche : une représentation caricaturale de la structure cristalline du tandem FN3 N-terminal est représentée en vert. La boucle de connexion FN3 abritant l'hélice 310 et le pont disulfure assure la rigidité de l'assemblage tandem FN3 courbé. La glycosylation au niveau de l'Asn47 (N47) est représentée par des groupements glucidiques colorés en cyan. À droite : La structure cristalline du domaine LG3 C-terminal est représentée en orange. Les sites de glycosylation et de pont disulfure sont représentés en cyan et en bleu, respectivement. CT, extrémité C ; NT, extrémité N.

En conclusion

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

- A) **La Pikachurine** 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 : En préparation