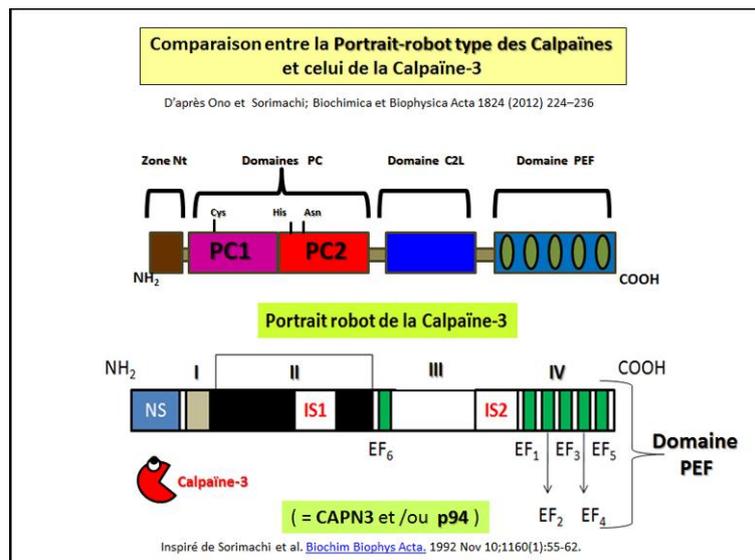


Calpaïne-3

Introduction

Les Calpaïnes forment une large famille de protéases calcium dépendantes qui possèdent une cystéine réactive. La nomenclature de ces protéines a évolué au cours de leurs découvertes et on les classe de type I ou II soit également de type m ou p ([voir revue](#)). Il existe une version musculaire de la Calpaïne dite p94 mais aussi nommée « nCL-1 » ou Calpaïne-3. Il a été développé un anticorps monoclonal disponible commercialement qui détecte la forme non clivée de 94 kDa dont on trouve les références chez [Novocastra](#).



Cette fiche spécifique concerne plus particulièrement la **Calpaïne de type 3**. Sur l'illustration suivante le portrait-robot de la Calpaïne-3 est présenté en comparaison avec le profil type des Calpaïnes avec une nouvelle terminologie plus adaptée à l'évolution de nos connaissances. Cela montre bien que [les Calpaïnes constituent un système protéolytique très élaboré](#).

On va trouver dans toutes les Calpaïnes conventionnelles et une sous-unité un domaine catalytique et une autre régulatrice. Ainsi au sein [de la structure des Calpaïnes](#) les diverses régions sont mentionnées comme suit :

- Un petit tronçon N-terminal (=Nt)
- Les **domaines PC** (Protease Core) dit **PC1** et **PC2** formant le cœur de la partie enzymatique
- Le **domaine C2L**, dit « C2-like » formant la zone catalytique
- Le domaine **PEF (L/S)**, contenant 5 EF-hand (=Penta **EF**), pour ce qui concerne la grande (L) et/ou la petite sous-unité (S).

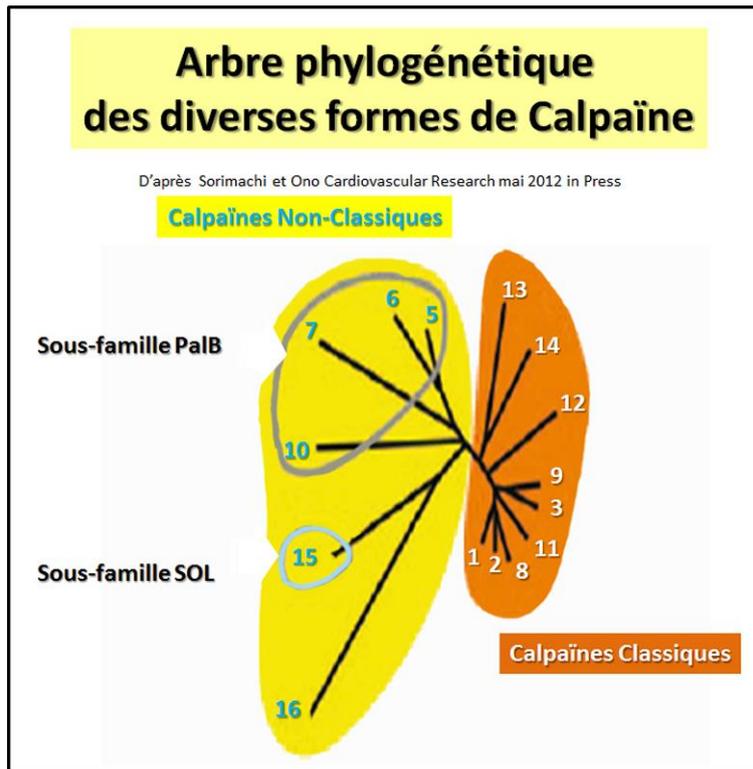
On trouvera également **dans le même article** un portrait-robot récent qui permet de mieux visualiser l'architecture interne de la plus longue des protéines baptisée « [Calpstatine](#) » et en particulier de comparer cette structure avec celle présentée ci-dessous pour l'ensemble de la famille des **Calpaïnes**.

En résumé, la Calpaïne-3 est composée de 4 domaines codés de I à IV. Le domaine II est le domaine possédant l'activité protéasique avec la cystéine réactive (rectangle noir). Le domaine IV est le domaine qui présente le plus de liaisons au calcium sous la forme de main EF (rectangles verts numérotés de 1 à 6). Les fonctions des domaines I et III ne sont pas clairement définies bien que le domaine III possède une main EF de liaison au calcium. La région NS (N-terminale) est unique et riche en résidus Proline mais aucune fonction spécifique ne lui a été attribuée. Les zones dites IS1 et IS2 ne possèdent pas de similarité avec les diverses séquences actuellement connues, mais sont impliquées dans la fonction de la protéine en régulant son autolyse.

Tableau récapitulatif des différentes séquences de la Calpaïne-3				
Protéine	PM	mRNA	Gène	Site d'expression
Calpaïne-3	94 kDa	3,3 kb	15q15	Muscle

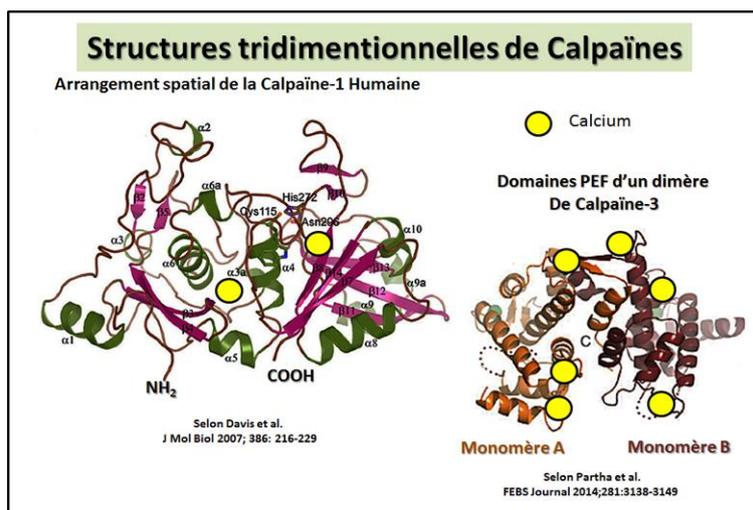
Toutes ces informations sont réunies dans un schéma provenant de la revue précédemment citée comme cela est indiqué ci-dessous. On a réuni les principales données séquentielles sur la Calpaïne-3 dans le tableau suivant et sur lequel plus de détails peuvent être consulté dans le lien suivant : ([P20807](#)).

Ainsi de nos jours les Calpaïnes sont référencées comme un système élaboré de protéolyses qui va intervenir au niveau du muscle en fonction des demandes des remodelages nécessaires. Une nouvelle nomenclature va donc découler de cette nouvelle organisation interne des Calpaïnes On va également trouver dans la littérature un récent article qui fait le bilan de la Calpaïne apicale en utilisant comme animal modèle *C elegans*. Dans cet article on trouvera toutes les références sur **un arbre phylogénétique** résumant l'ensemble des versions de Calpaïnes actuellement connues



Une plus récente illustration propose également [un autre arbre phylogénétique](#) avec la distinction entre les Calpaïnes classiques et les Calpaïne dites non classiques ce qui permet d'en saisir l'immense variabilité. De plus dans le même article on trouvera un **résumé de l'ensemble des fonctions et des régulations des « Calpaïnes »**, en mettant l'accent sur les possibilités de pathologies cardiovasculaires associées aux « Calpaïnes ».

Progressivement plus de 14 différentes versions de Calpaïne ont été décrite et la [conformation de la mini Calpaïne 1](#) est décrite dans le travail ici indiqué.



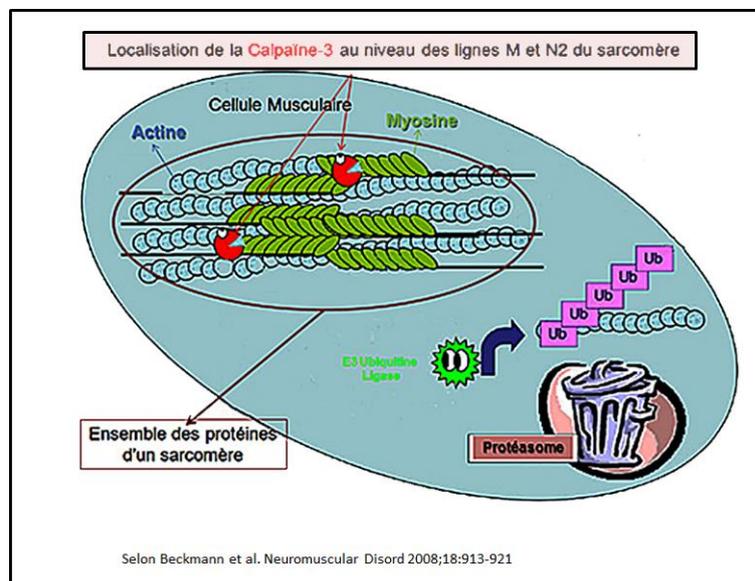
On va ainsi de mieux en mieux connaître avec [des études de RX](#) la structure spatiale **pour la calpaïne-3** au niveau de la liaison du calcium au sein des structures dites « EF= EF Hand ». Le calcium, cercle jaune, permet de plier la séquence dans une conformation spécifique qui

favorise ensuite l'action de protéolyse spécifique que va entraîner la présence de calpaïne-3 sur ses cibles préférentielle, on parle alors du système « calpaïne » induit par le calcium.

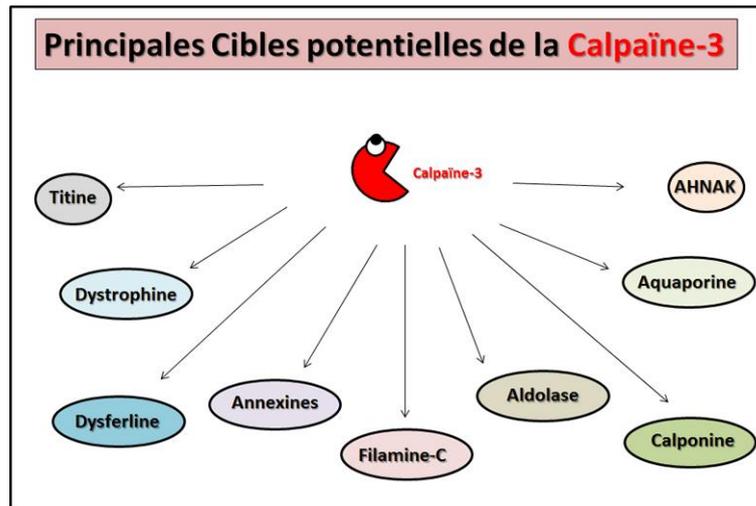
Le système « Calpaïne »

Parmi les systèmes protéolytiques il existe plusieurs voies qui vont conduire à une atrophie musculaire qui ne résulte pas simplement d'un effet inverse par rapport à l'hypertrophie. Il est par ailleurs confirmé que les Calpaïnes jouent un rôle important dans la maintenance de la masse musculaire et qu'en particulier un contact existe entre Calpaïne et le type 1A des protéines kinase phosphoinositides 3 (=PI3K) en ce qui concerne la [régulation de leurs activités et de leurs rôle dans les voies de signalisations cellulaires](#). Ainsi son activité protéolytique sur [la kinase PI3K](#) a-t-il été mis en évidence plus particulièrement dans les neurones et les conséquences d'une telle activité sont rapportées en détails dans l'article en référence.

Il est par ailleurs établi que l'activité de la Calpaïne était essentielle pour [une bonne réparation de la peau, et contribuait ainsi à la cicatrisation](#). Cependant les changements morphologiques et moléculaires dans le muscle semblent être atténué si les Calpaïnes sont inhibées (cas particulier des rats dits « [experimental allergic encephalomyelitis rats](#) »). Par ailleurs des études récentes rapportent qu'un étirement passif des muscles va réduire l'activité des Calpaïnes par la voie de l'oxyde nitrique (NO) : cas [du muscle Soleus](#). Mais il apparaît selon une étude réalisée [dans différents muscle de bœuf](#) que l'on puisse observer une certaine variabilité dans l'expression des isoformes de Calpaïnes.



En fait, les Calpaïnes sont aujourd'hui référencées comme un système élaboré de protéolyses qui va [intervenir au niveau du muscle en fonction des demandes des remodelages nécessaires](#). On va ainsi localiser la calpaïne-3 dans la cellule musculaire comme largement distribué au niveau de la ligne M et de la ligne N2 au niveau de chaque sarcomère comme cela figure dans une illustration schématique [provenant de l'étude en référence](#). Pour le muscle la calpaïne-3 est le «**gardien**» du sarcomère responsable du bon assemblage, de l'entretien et du remodelage musculaire.



- La [Connectine ou Titine](#) fut la première protéine décrite comme dégradée par la Calpaïne-3 avec la participation spécifique de la région IS2 pour sa liaison avec la Titine,
- La [Dystrophine](#) a également été décrite comme cible de l'activité protéolytique des Calpaïnes et le profil du clivage de la dystrophine a été rapporté.
- Les [Annexines sont également clivées](#) par la Calpaïne-3. Des données publiées indiquent que les [Annexines doivent être régulées par un processus](#) de protéolyse limitée cible sur la partie N-terminale de ces protéines.
- On va constater par ailleurs que la [Calponine](#) peut [dégradée par la Calpaïne](#).
- La [protéine AHNAK](#) est une cible de l'activité protéolytique de la Calpaïne-3. Ces dernières informations impliquent que la Calpaïne-3 est un modulateur du rôle de la [Dysferline](#) dans sa [participation à la réparation de la membrane musculaire](#).
- La [Filamine-C](#) est clivée par la Calpaïne 3 et cela régule l'interaction avec les Sarcoglycanes Delta et Gamma.
- Chez l'homme l'[Aquaporine 0](#) est une cible de la Calpaïne m.

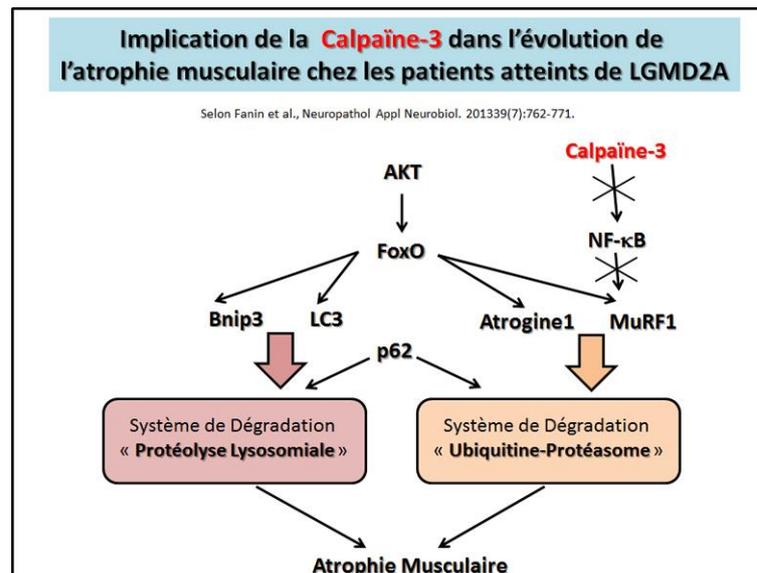
Pour autant un nouveau rôle de la Calpaïne-3 semble d'être impliqué dans la régulation du calcium au niveau des protéines qui réalisent le complexe de la triade où l'on trouve une association de [l'Aldolase et de la Calpaïne-3](#) capable de se lier avec les récepteurs à la ryanodine ([RyR](#)) qui forment les canaux calciques. Cependant la diversité [des types de Calpaïnes montre la relative homogénéité](#) de ce type de protéase et indique bien que l'activité de ce clivage induit par le calcium fait des Calpaïnes une enzyme qui exerce son activité protéolytique dans tous les compartiments cellulaire et dans tous [les types de processus métaboliques](#)

La diversité des substrats potentiels pour la Calpaïne est résumée dans l'article suivant et une illustration donne une potentielle illustration des cibles majoritairement trouvées dans la cellule musculaire (voir détails [des séquences cibles](#)).

Relation de la Calpaïne-3 avec une pathologie humaine

Le groupe de recherche du [Professeur Beckmann](#) a permis d'impliquer des défauts de la Calpaïne-3 dans une dystrophie des ceintures [référéncée sous le sigle LGMD 2A](#). Rapidement des [mutations de la Calpaïne-3](#) furent identifiées en lien direct avec cette pathologie. En fait il existe de nombreuses données relatives à la déficience en Calpaïne-3.

Dans les lignes qui suivent sont référencées les principales observations :



1. La déficience en Calpaïne-3 pourrait entraîner une disproportion dans le type et la taille des fibres musculaires.
2. La déficience en Calpaïne-3 conduit à une fonction mitochondriale anormale avec un déficit énergétique et une plus grande sensibilité au stress oxydant.
3. On observe une activation de la Calpaïne-3 après un exercice excentrique intensif.
4. En général les Calpaïnes jouent un rôle dans la rupture induite par le calcium du couplage excitation-contraction.
5. Puis il a été proposé que les symptômes de la pathologie LGMD 2A soient liés à un défaut de l'auto-protéolyse de la Calpaïne-3 elle-même.
6. La localisation de la Calpaïne-3 au sein du cytoplasme de la cellule musculaire en fit rapidement un facteur clé de la régulation du sarcomère mais également au cours de la myogenèse pour la mise en place de la taille du sarcomère

Ainsi progressivement sa participation dans le remodelage du sarcomère fut établie comme responsable des débris protéolytiques résultant du clivage des protéines constitutives du sarcomère, débris qui seront ensuite traités par le système Ubiquitine/Protéasome.

En résumé on fait actuellement un chapitre spécial pour les pathologies concernant les protéines constitutive du 3° type de filament au sein du sarcomère et dont la protéine centrale est la **Titine** ce qui est donc relatif aux lignes Z et M. Ce nouveau classement intègre des protéines qui ont un lien direct avec la Titine, comme la Calpaïne-3 ou la Téléthonine dont la déficience provoque diverses dystrophies musculaires.

Ainsi la Calpaïne-3 semble jouer le rôle important de « Gardien » de l'assemblage, du renouvellement et de la maintenance et du bon fonctionnement du sarcomère comme illustré dans le schéma suivant directement inspiré de l'article cité. La Calpaïne-3 (en rouge sur cette illustration) se situe aussi bien au niveau de la ligne M qu'à la jonction des bandes A et I (dit N2). (Voir illustration du sarcomère dans le chapitre le Muscle). Les fragments protéolytiques générés par l'action de la Calpaïne-3 sur les protéines du sarcomère sont traités

par la [E3 Ubiquitine-ligase](#), et après les différentes étapes de la cascade d' Ubiquitination des fragments de protéines qui sont ensuite dégradés par le Protéasome.

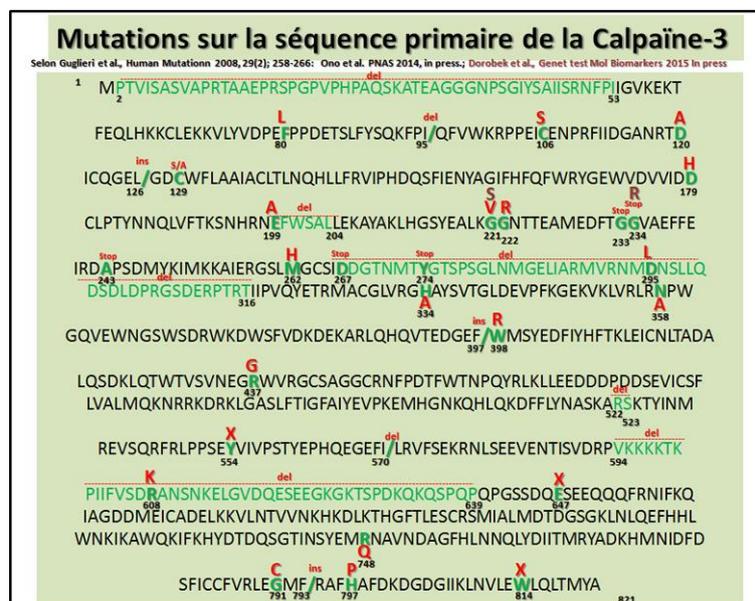
Tout dernièrement un bilan des **déficiences en Calpaïne-3**, est [disponible dans la référence indiquée](#) sous le terme des LGMDs de type 2A. Dans cette nouvelle approche plus récente un schéma récapitulatif montre les conséquences d'une altération de la Calpaïne-3 dans la cascade de processus qui conduisent à une atrophie musculaire chez les patients atteints de la pathologie LGMD2A.

Avancées depuis 2013

L'étude de la FSHD (=Fascio-Scapulo-Humeral Dystrophy) en relation avec le protéine FRG1 présente une [inhibition de la différenciation musculaire](#) qui accompagne une altération de la Calpaïne-3 (absence de l'exon 6) et une déficience en Rbfox1 (= [RNA binding protein fox-1 homolog 1](#)).

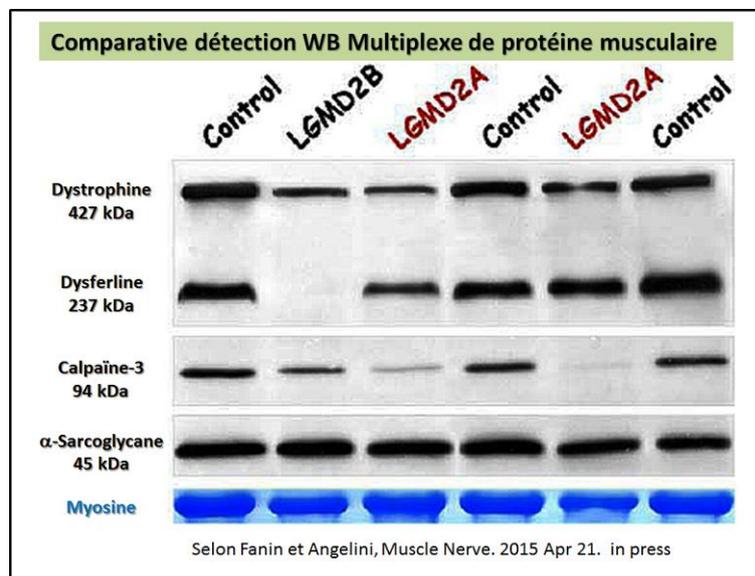
Les Calpaïnes référencées CAPN1 et CAPN3 présentent [respectivement un relatif polymorphisme](#). Ces protéines possèdent ainsi des gènes candidats liés aux performances musculaires et finalement à la qualité de la viande chez le poulet. Des informations sur l'[hétérogénéité des mutations](#) sur le gène codant pour la calpaïne-3 est analysé chez une population chinoise atteinte de LGMD2A Un récent travail indique chez un homme marfanoïde une [relative faiblesse des muscles des ceintures](#). Ce travail indique une technique pour distinguer Calpaïnopathie de dystrophie musculaire de Becker. Actuellement pour **lutter contre l'action de protéolyse associée à l'action de la Calpaïne-3** en présence de calcium [une large batterie d'inhibiteurs](#) a été synthétisée et un bilan de ces produits est disponible dans la revue suivante. Au cours du temps le répertoire des mutations sur la séquence primaire de la **Calpaïne-3** est largement étoffé par rapport à une [étude exhaustive produite en 2008](#) sur une population italienne,

En 2014, la Calpaïne-3 enzyme spécifique au muscle, est phosphorylée de [façon majeure sur le résidu Sérine 629](#), et cela doit influencer sur la fonction de la Calpaïne-3 dans la fibre musculaire. Ce travail décrit **un état redox et une fonction spécifique de la chaîne respiratoire mitochondriale** dans le muscle squelettique [chez des patients LGMD2A](#).

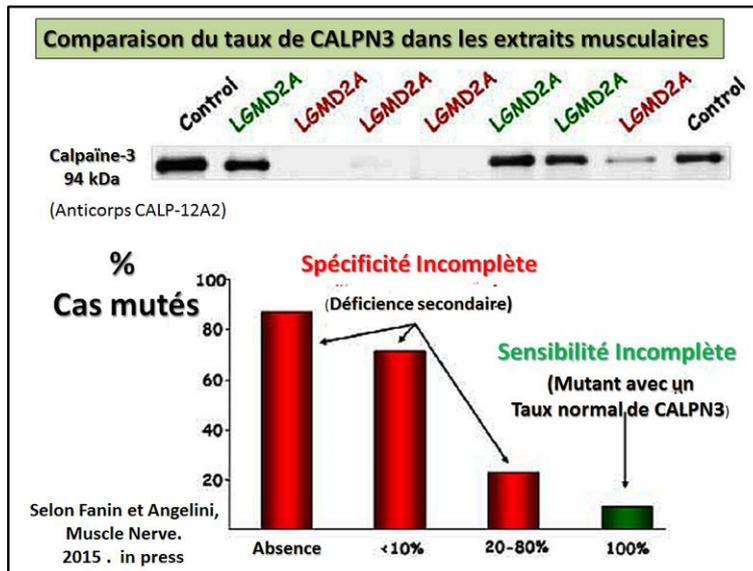


Puis publié [en 2015 on peut avoir un bilan général](#) plus récent des pathologies entraînées avec l'identification des mutations. Cela est ici résumé sous forme de la retranscription de la séquence primaire de la Calpaïne-3 humaine selon le code 1 lettre avec les résidus mutés et/ou éliminés qui sont indiqués en rouge.

Ensuite en 2015, une étude détaillée sur la pathologie LGMD2A permet de suivre le profil d'expression des pathologies où l'on peut trouver une implication directe ou secondaire de la Calpaïne-3. Ce travail présente dans un premier temps le type standard de multiplexe qui peut être utilisé lorsqu'on dispose d'un extrait musculaire pour analyser avec la technique du Western Blot la présence des protéines à intérêt dans le cas de suspicion de la présence ou de l'absence de calpaïne-3 dans un muscle de patient dystrophique. On va alors tenter de révéler comparativement le taux de présence dans l'extrait de muscle pathologique pour les protéines suivantes : Dystrophine, Dysferline, Calpaïne-3, Alpha-Sarcoglycane et en contrôle interne la myosine (Voir détails des anticorps utilisés dans l'article en référence). Une illustration de l'analyse est présentée ci-contre.

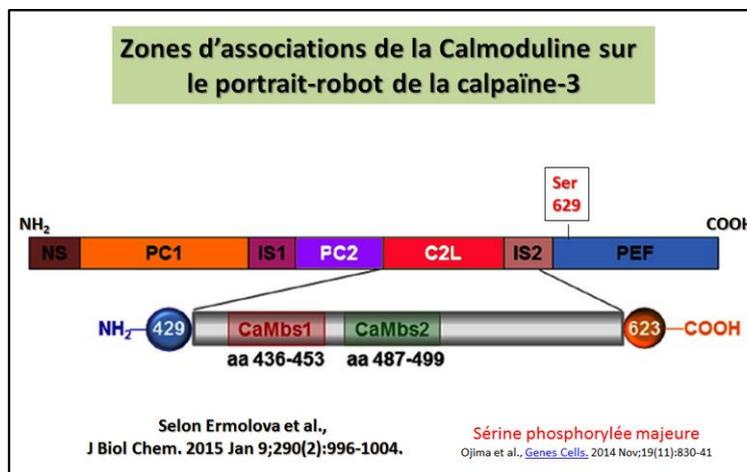


Puis dans le cas d'une analyse ciblée sur la Calpaïne-3, la comparaison du [taux d'expression est essentiel pour établir une évaluation](#) avec l'anticorps spécifique Calp12A2, de la proportion relative de la protéine. Un diagramme permet de voir que si les cas de déficience indirecte peuvent présenter des taux variable de l'expression de Calpaïne-3 il peut exister des mutations qui se traduisent par la présence à 100% de la protéine avec un taux normal d'expression. Le diagnostic génétique de la LGMD2A présente ainsi des pièges que l'illustration ci-contre met en avant pour alerter le clinicien sur ces diverses éventualités.



Plus tard un Cas de Titinopathie (altération de la Titine) est rapporté dans un travail sur les conséquence d'un [clivage enzymatique sous la dépendance de la CAPN3](#) qui concerne plus spécifiquement l'extrémité C-terminale de la protéine Titine.

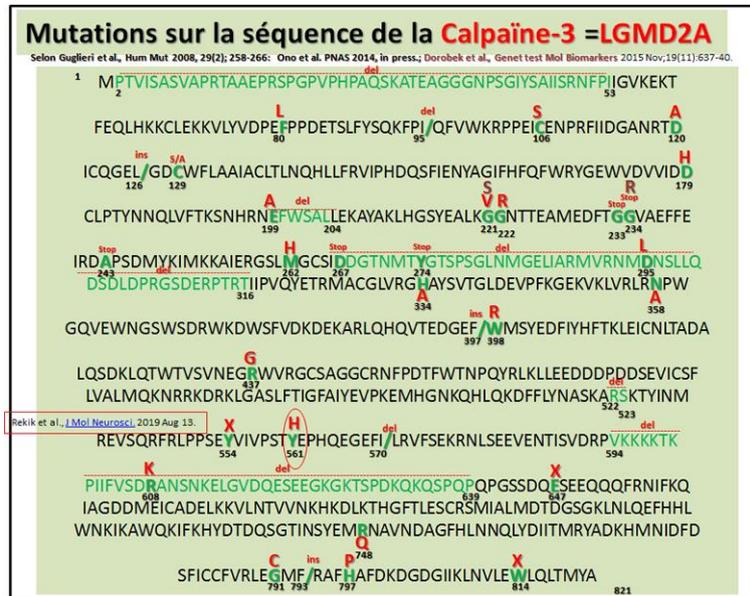
La Calpain-3 est également trouvée comme affectant la prolifération cellulaire et [stimulant l'oxydation cellulaire mortelle](#) suite à un stress dans les cellules de mélanome.



Il existe bien avec ce travail une activation autolytique de la Calpaïne 3 qui va se trouver stimulée par la protéine Calmoduline. Un tel résultat fait mention de l'identification sur la séquence de la Calpaïne-3 de la portion notée C2L (résidus 429-623) qui présente une association avec la Calmoduline comme cela est illustré sur le schéma présenté ci-contre et directement issu de l'article en référence (Voir [détails dans l'article](#)).

Une mutation particulière sur la Calpaïne-3 (c.550delA) est la mutation la plus fréquemment rapportée dans la pathologie des ceintures dite LGMD2A, et la prévalence de cette mutation dans la population polonaise a été étudiée dans ce travail. Il est [par ailleurs rapporté dans ce travail](#), l'existence de 2 nouvelles mutations qui figurent actuellement sur le schéma de compilations des mutations dans la séquence primaire de la Calpaïne présentée plus haut.

Sur [une étude concernant des patients originaires de Lettonie et de Lituanie](#) il est détecté de nouvelles altérations au niveau de la Calpaïne (c.2288A > G, c.550delA) ; mais également au niveau de la Dysferline (c.5028delG, c.4872delG) de la Fukutine (c.135C > T. ; c.826C > A, ; c.826C > A/c.404_405insT et c.826C > A/c.204_206delCTC) et de l' Anoctamine (c.191dupA ; Voir détails dans l'article en référence).



En 2019, une nouvelle mutation dite « mis sense (= faux sens)» de la protéine référencée sous le sigle **CAPN3 est responsable de la dystrophie musculaire des ceintures** qui apparaissait à l'âge adulte avec hypertrophie des muscle du mollet,(situés à l'arrière de la jambe, qui est constitué de deux muscles ; le gastrocnémien et le soléus). L'étude génétique a révélé [une mutation faux-sens homozygote \(c.T1681C\) du 13ème exon du gène CAPN3](#). La mutation trouvée chez un patient (c.T1681C / p.Y561H) décrit dans ce travail et qui n'a pas été rapportée auparavant. Il est responsable d'une carence complète en calpaïne-3 et du δ-sarcoglycane et d'une expression réduite de la dysferline. L'étude génétique est obligatoire dans les cas présentant un déficit en plusieurs protéines et des résultats ambigus d'études immuno-histologiques et Western Blot. (voir la séquence de la CAPN3 et la présence incluse de cette nouvelle mutation présentée ci-contre dans un encadré rouge).

Il est rapporté en détail dans cette étude [l'existence d'un épissage au niveau de la séquence de la Titine](#) qui est susceptible de réguler la cardiotoxicité associée à la **thérapie génique par la calpaïne 3** au cours d'un traitement de la dystrophie musculaire du ceinturon-membre de type 2A.

En 2020, le [déficit en Capn3 est capable de provoquer une accumulation de Chk1 et Wee1](#) et perturbe la synchronisation de la réentrée du cycle cellulaire pendant la régénération du foie après une hépatectomie partielle.

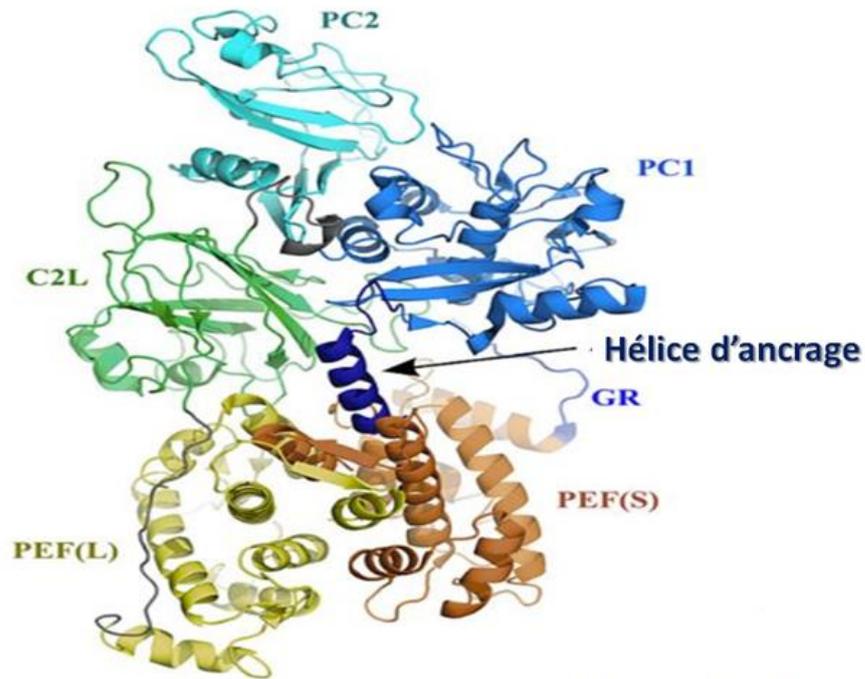
Un autre article montre l'existence d'un seul variant du gène de la calpaïne 3 c.1715G> C provoque une [calpaïnopathie dominante avec perte d'expression et d'activité de la calpaïne 3](#). L'expression totale de la protéine calpaïne 3 était de 4 ± 3% de la normale. L'analyse in vitro de c.1715G> C et du variant c.643_663del précédemment décrit a indiqué que les protéines mutantes manquent d'activité autolytique et protéolytique et diminuent la quantité de CAPN de type sauvage.

IL est confirmé par une récente étude que **la calpaïne spécifique du muscle, CAPN3, forme un homotrimère** au sein de la cellule.

En 2022 Le sujet de cette étude porte sur [l'altération de l'activation de la \$\mu\$ -calpaïne par le rhTNFR:Fc](#) ce qui réduit la perturbation membranaire induite par « les lésions graves » dans le cœur. La cardiomyopathie de stress est une complication clinique majeure après une lésion grave. Les brûlures ont considérablement augmenté l'absorption cellulaire du bleu Evans, indiquant une perturbation de l'intégrité de la membrane, et cet effet a également été inversé par le MDL28170. Comparées à celles du groupe témoin, les cellules cardiaques du groupe traité au plasma de brûlé étaient plus sujettes aux dommages, comme l'indique une diminution marquée de la viabilité cellulaire et une augmentation de la libération de LDH et de l'apoptose. Il est à noter que ces altérations ont été atténuées par le siRNA CAPN1. De plus, après avoir **neutralisé le TNF- α avec le rhTNFR:Fc, l'activité des calpaïnes a été bloquée et la fonction cardiaque a été améliorée**. En conclusion, Cette étude permet **d'identifier la μ -calpaïne comme un déclencheur de la perturbation membranaire grave induite par les lésions dans le cœur** et fourni des preuves pour l'application de rhTNFR:Fc pour inhiber la calpaïne pour la cardioprotection.

En 2023, L'étude présentée ici, [a montré que la température de pré-rigueur du muscle longissimus de porc est liée à l'activité de la calpaïne liée à la myofibrille et à la dégradation de la protéine](#). L'effet de l'incubation à la température de pré-rigueur sur l'activité et la distribution des calpaïnes dans les fractions sarcoplasmiques et myofibrillaires, ainsi que sur les attributs de qualité de la viande, a été étudié. Les muscles longissimus thoracis de porc ont été incubés avant le triage à 14, 22, 30 et 38 °C jusqu'à 6 heures après la mort, suivies d'une autre incubation de 2 heures à 14 °C. Ensuite, les muscles ont été stockés à 2 °C pendant 1 ou 4 jours. Avec une température de pré-rigueur plus élevée, la concentration de Ca²⁺ sarcoplasmique, la perte de purge et la teneur en calpaïne-1 liée à la myofibrille augmentent, tandis que la force de cisaillement diminue. La capacité de rétention d'eau des myofibrilles isolées était plus faible après une incubation à 38 °C. La dégradation de la desmine et de la troponine T, ainsi que la fragmentation des myofibrilles étaient plus importantes après incubation de myofibrilles isolées avec du Ca²⁺ ajouté dans l'ordre 800 μ M Ca²⁺ > 40 μ M Ca²⁺ > pas de Ca²⁺, suggérant que la calpaïne-1 et la calpaïne-2 étaient associées aux myofibrilles et actives protéolytiquement avec suffisamment de Ca²⁺. L'activité de la calpaïne-1 liée aux myofibrilles dans le muscle incubé avant le triage à 22 et 30 °C était plus élevée que lorsqu'il était incubé à 14 et 38 °C. **Ces résultats indiquent que les calpaïnes se déplacent du sarcoplasme vers les myofibrilles à mesure que la température du pré-rigor augmente jusqu'à 30 °C et que le potentiel protéolytique des calpaïnes associées aux myofibrilles est ainsi augmenté.**

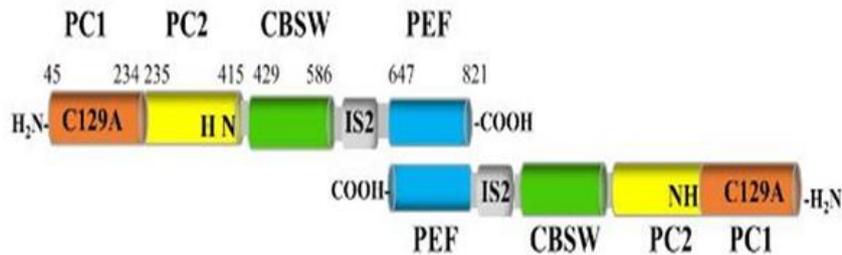
Structure du domaine de la m-calpaïne humaine



Selon Kotova IM, et al., Biochim Biophys Acta Gen Subj. 2023 Mar 6;1867(5):130345.

Cette analyse présente [les fonctions et la distribution des composants du système calpaïne-calpastatine dans le cerveau au cours de l'ontogenèse des mammifères.](#) La calpaïne et la calpastatine sont les composants clés du système protéolytique dépendant du calcium. Les calpaïnes sont des protéinases cytoplasmiques régulatrices, dépendantes du calcium, et la calpastatine est l'inhibiteur endogène des calpaïnes. En raison de la corrélation entre les changements dans l'activité du système calpaïne-calpastatine dans le cerveau et les états pathologiques du système nerveux central (SNC), ce système protéolytique est au centre des recherches sur les processus pathologiques du SNC, généralement caractérisés par une augmentation de l'activité des calpaïnes. La présente étude vise à généraliser les données existantes sur la distribution et la fonction des calpaïnes cérébrales au cours de l'ontogenèse des mammifères. Une attention particulière est accordée aux études les plus récentes sur le sujet, étant donné que davantage d'informations sur l'implication du système calpaïne-calpastatine dans le développement et le fonctionnement normaux du SNC sont désormais disponibles. Il est également discuté des données sur l'activité et la production de calpaïne et de calpastatine dans différentes régions du cerveau au cours de l'ontogenèse, car l'analyse comparative de ces résultats en association avec les processus de l'ontogenèse peut révéler des régions du cerveau et des stades de développement avec une fonction prononcée du système de calpaïne. **Ce schéma présente la structure du domaine de la m-calpaïne humaine** (code PDB 1KFU) produite dans un insecte infecté par un baculovirus.

Structure de l'homodimère AlphaFold2 de la calpaïne-3 (C129A) ΔNS&IS1
Carte des domaines de l'homodimère calpaïne-3 (C129A)
ΔNS&IS1 apparié antiparallèlement par les domaines PEF.



Selon Ye Q, et al., 2024 Mar 3:2024.02.28.582628. doi: 10.1101/2024.02.28.582628.

En 2024, cet article présente [de nouvelles données sur la calpaïne-3 humaine et sa plasticité structurale](#) : **dissociation d'un homohexamère en dimères lors de la fixation de la titine**. La calpaïne-3 est une protéase à cystéine intracellulaire dépendante du Ca²⁺, abondante dans les muscles squelettiques. Son rôle physiologique dans le sarcomère comprendrait l'élimination des protéines musculaires endommagées après l'exercice. Des mutations de perte de fonction dans son gène à copie unique provoquent une dystrophie des muscles des ceintures. Ces mutations, dont il existe plus de 500 chez l'homme, sont réparties tout au long de cette protéine multidomaine de 94 kDa qui comprend trois séquences de plus de 40 résidus (NS, IS1 et IS2). Ces dernières séquences sont uniques à cette isoforme de la calpaïne et sont hypersensibles à la protéolyse. Afin d'étudier la structure complète de l'enzyme et la façon dont les mutations peuvent affecter son activité, nous produisons la forme 85-kDa de la calpaïne-3 ΔNS ΔIS1, protéolytiquement plus stable, avec une mutation inactivante C129A en tant que protéine recombinante dans *E. coli*. Lors de la chromatographie d'exclusion de taille, cette calpaïne-3 a été éluée de manière cohérente sous la forme d'un complexe de 0,5-MDa beaucoup plus grand que le dimère de 170-kDa attendu. Sa taille, qui a été confirmée par SEC-MALS, Blue Native PAGE et AUC, a permis au complexe de faire l'objet d'une analyse cryo-EM à particule unique. À partir de deux ensembles de données, il a été obtenu une carte de reconstruction de 3,85 Å **qui montre que le complexe est un trimère de dimères de calpaïne-3 avec six domaines penta-EF-hand en son centre**. Il a été rapporté que la calpaïne-3 se lie à la région N2A de la protéine musculaire géante titine. Lorsque cette région de titine de 37 kDa a été co-exprimée avec la calpaïne-3, le multimère a été réduit à une particule de 320 kDa, qui semble être le dimère de la calpaïne lié à plusieurs copies du fragment de titine. **Cela suggère que la calpaïne-3 nouvellement synthétisée est conservée sous forme d'hexamère inactif jusqu'à ce qu'elle se lie à la région N2A de la titine dans le sarcomère**, après quoi elle se dissocie en dimères fonctionnels. Un schéma présente ci-contre la structure de l'homodimère AlphaFold2 de la calpaïne-3 (C129A) ΔNS&IS1. L'article en référence contient de nombreuses illustrations qui montrent l'arrangement hexamérique possible de cette protéine

En 2024, on trouve dans [ce travail la description d'une variante homozygote rare de CAPN3 avec des caractéristiques cliniques distinctes dans des familles non apparentées d'origine juive irakienne](#). CAPN3 code pour une protéase spécifique du muscle squelettique activée par le calcium. Des variantes pathogènes de CAPN3 sont associées à la dystrophie musculaire des ceintures autosomique récessive et dominante. **Il est ici rapporté le cas de trois enfants et d'un adulte issus**

de quatre familles juives irakiennes non apparentées, qui portent le même variant homozygote dans CAPN3, p.Gln123Lys. Les patients avaient en commun des caractéristiques reconnaissables de marche sur les orteils et une élévation de la créatine phosphokinase depuis l'enfance. La variante affecte un domaine protéique conservé, commun à la super-famille des calpaïnes, et représente probablement une mutation fondatrice chez les individus d'ascendance juive irakienne. Ces résultats ont des implications potentielles sur le dépistage dans les populations concernées, permettant des diagnostics plus rapides et des thérapies futures.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances de la **Calpaïne-3** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) La **Calpaïne-3** 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** : CALPAIN 3; [CAPN3](#)
 - **Pathologies associées**: MUSCULAR DYSTROPHY, LIMB-GIRDLE, TYPE 2A; [LGMD2A](#)