

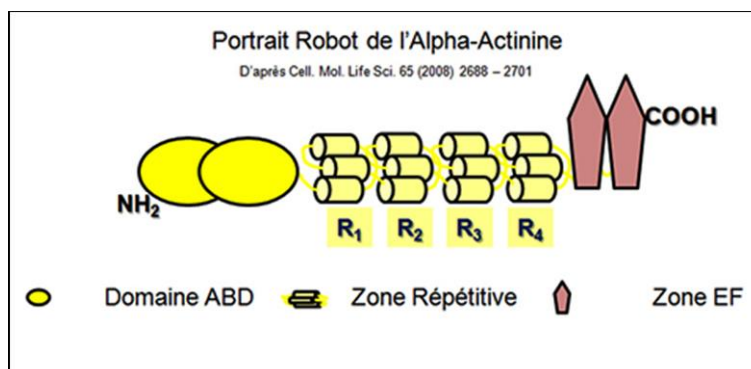
Alpha-Actinine

INTRODUCTION

Tableau récapitulatif des différentes séquences d' Alpha-Actinine			
Alpha-Actinine	PM	Gène	Sites d'expressions
ACTN1	103 kDa	14q22-q24	Muscles squelettique et cardiaque
ACTN2	103 kDa	1q42-q43	Muscles squelettique et cardiaque
ACTN3	103kDa	11q13-q14	Muscles squelettiques
ACTN4	103 kDa	19q13	Noyaux

C'est dans les années 70 que les Japonais décrivent les premiers la protéine qui sera référencée par la suite sous le **terme : Alpha-Actinine**. On détermine tout d'abord que cette protéine s'associe avec le filament d'Actine-F. Cette protéine est alors associée au processus dit de gélation de l'actine.

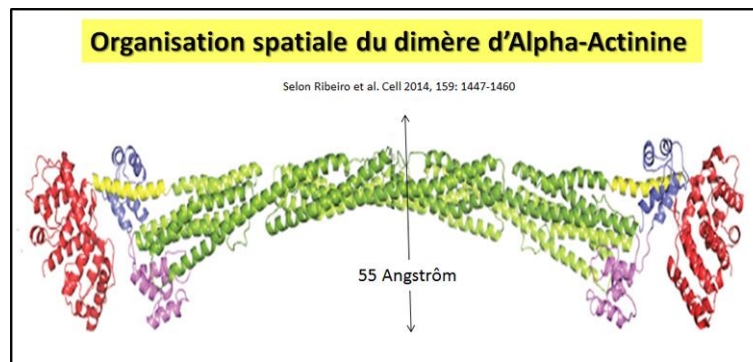
On compte **4 isoformes** d'Alpha-Actinine dont l'abréviation est **ACTN**. Les informations de séquences sont résumées dans le tableau suivant avec les liens respectifs pour chaque isoforme : ([P12814](#) / [P35609](#) / [Q08043](#) / [O43707](#)).



Un portrait robot a ensuite été déduit d'après les analyses et les résultats sur la séquence primaire de ces diverses isoformes des Alpha-Actinines. On y définit plusieurs domaines dont la liste est indiquée ci-dessous :

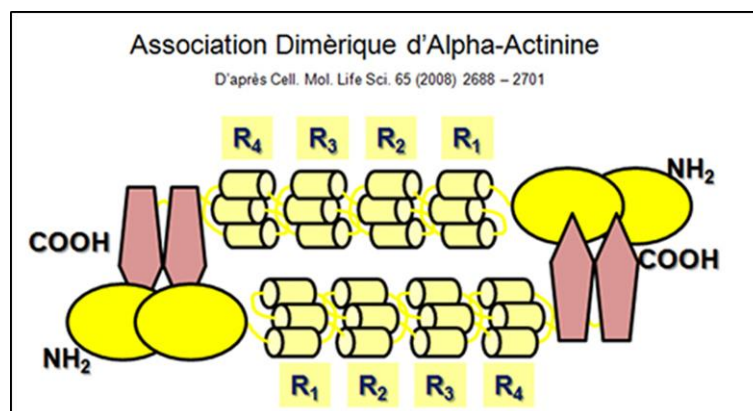
- Du N- au C-terminal on trouve les différents motifs qui permettent des interactions bien spécifiques :
 - Une zone N-terminale dite ABD (Actin Binding Domain) qui permet une association avec le filament d'Actine. Cette zone contient en effet deux motifs dits CH (Calponin Homology) .
- Puis on va progressivement définir 4 zones répétitives centrales au sein de l'Alpha-Actinine. On définira alors ces séquences répétitives comme des structures de type Spectrine (voir chapitre la Spectrine), c.à.d. similaires aux séquences répétitives d'environ une centaine de résidus qui s'organisent en une structure en triple hélice comme cela fut déjà découvert au sein de la Spectrine. C'est cette zone qui permet le contact entre les protéines possédant également ce genre de zones répétitives. .

- Enfin en partie C-terminale, on trouve Deux motifs EF (ou main EF) dont le rôle est de stabiliser le calcium dans une poche peptidique appropriée.



Avec cette organisation l'épaisseur du dimère d'Alpha-Actinine est évaluée à 55 Angström et peut facilement s'orienter pour présenter de façon opposée les zones N-terminales susceptible de s'associer avec des filaments d'Actine F. On trouvera des détails sur cet assemblage et sur la régulation de l'expression de la protéine dans l'[article en référence](#).

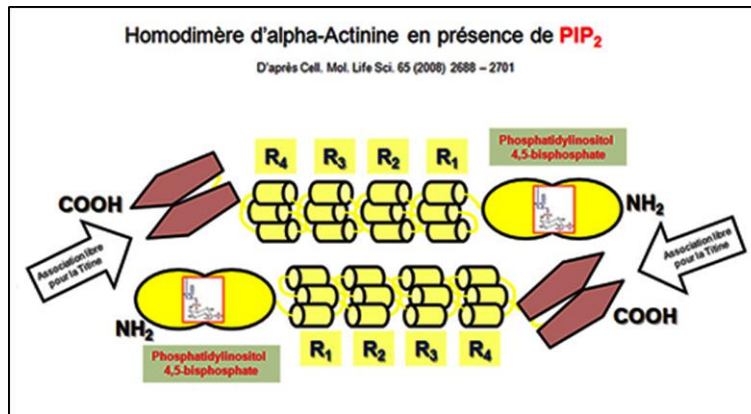
Si l'Alpha-Actinine a bien été identifiée comme une protéine permettant d'ancrer la F-Actine, cette propriété va lui permettre de participer à une grande variété de structure intracellulaire. La distribution de l'Alpha-Actinine sera trouvée riche au sein de structures comme les zones d'adhésion focale ou zones dites de jonctions intermédiaires entre les cellules, mais également au niveau de la [ligne Z du sarcomère](#).



Son étude révélera rapidement que l'Alpha-Actinine se rencontre non pas sous sa forme monomérique mais sous la forme d'un [homodimère antiparallèle](#) au sein de la cellule. (Voir représentation schématique ci contre).

Régulation de la conformation du dimère d'Alpha-Actinine via le PiP2

C'est plus récemment que le [cristal de l'alpha-Actinine](#) est obtenu et analysé et permet de mieux saisir les changements conformationnels de ce dimère d'Alpha-Actinine. La régulation de l'association de l'[Alpha-Actinine avec le filament d'Actine](#) fait intervenir la participation du PiP2 (Phosphatidyl inositol diphosphate = [Définition et Formule](#)).



Un schéma présenté ci-dessous indique comment la liaison du PiP₂ sur le site N-terminal de chaque monomère d'Alpha-Actinine libère chaque domaine de liaison avec l'Actine de l'interaction avec la partie C-terminale du monomère d'Alpha-Actinine en vis-à-vis pour rendre alors possible une association avec le filament d'Actine qui se trouvait auparavant en association avec la partie C-terminale du monomère en vis-à-vis ([voir détails dans la revue de référence](#) et comparer ce schéma avec le précédent).

On indique comme dans l'article en référence que la partie C-terminale contenant les motifs EF se trouve alors libre de s'associer avec les zones répétitives de la Titine. On va donc définir [précisément l'organisation et la distribution](#) de l'Alpha-Actinine dans le muscle strié.

De plus on va progressivement découvrir que la [partie centrale de l'Alpha-Actinine possède la capacité de se plier](#) et même se tordre.

Les partenaires de l'Alpha-Actinine

Ainsi l'ensemble de sa structure rend possible de multiples contacts avec différents partenaires dont les principaux sont présentés ci-dessous. Parmi les associations avec l'Alpha-Actinine et en plus de l'association avec le filament d'Actine, on trouvera dans le muscle cardiaque et squelettique, une localisation similaire au niveau des lignes Z des sarcomères, pour les protéines suivantes :

- La Myozénine-2 ([MYOZ2](#))
- L'isoforme Alpha de la Calcineurine Calmoduline-dépendante ([PPP3CA](#))
- et bien sûr les structures répétitives de la Titine ([TTN](#)).

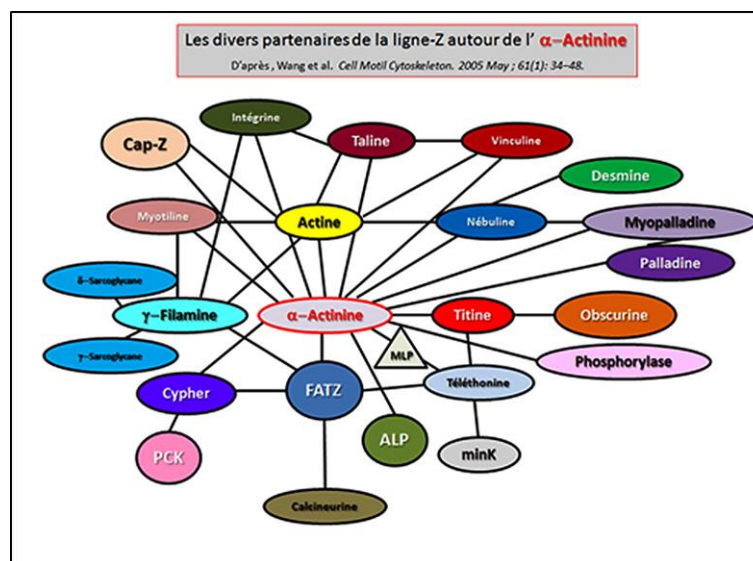
Mais également pour [renforcer la liaison entre les filaments d'Actine et l'Alpha-Actinine](#) au niveau des lignes Z, la participation dans le muscle squelettique de la protéine dite : **PDZ et LIM associée** ([PDLIM3](#) : Synonyme, **ALP**).

Cette association avec l'ALP se localiserait dans la zone répétitive de l'Alpha-Actinine. L'oligomérisation du [Syndécane-4](#), un protéoglycane de la surface cellulaire dit « héparane sulfate protéoglycane », permettrait de réguler son association avec l'Alpha-Actinine. Avec de plus au niveau de la membrane de la cellule, l'existence d'une association [Alpha-Actinine et Intégrine](#) qui demande la participation de la sous-unité Bêta-1 de l'Intégrine.

De même au niveau des structures impliquées dans la jonction cellule-cellule on va identifier la présence de l'Alpha-Actinine et des filaments d'Actine du réseau sous-membranaire mais aussi une liaison avec la Calmoduline, (CaM).

Par ailleurs, il existe des travaux qui mentionnent l'association de la Plectine et de l'Alpha-Actinine formant un complexe avec l'isoforme b de la **Dystonine (BPAG1)**. Une récente étude indique également **qu'une kinase dite** (Bifunctional UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase/N-acetylmannosamine kinase = GNE), réalise une liaison avec l'Alpha-Actinine.

Enfin, on notera que la technique du double – hybride a permis de mettre en évidence une autre association directe de l'Alpha-Actinine avec la Vinculine. L'ensemble de ces complexes protéiques autour de l' Alpha-Actinine permet ainsi un meilleur contrôle des performances contractiles des muscles striés, squelettiques et cardiaques.



Cependant on rapporte que la Fesseline , une nouvelle protéine de la famille des Synaptopodines des qui est associée avec le filament d'Actine, se lie étroitement avec l'Alpha-Actine dans le muscle lisse, ce qui affaiblirait la relation de l'Alpha-Actinine avec les filaments d'Actine.

Une illustration directement issue de l'article en référence montre que l'Alpha-Actinine se trouve au centre d'un réseau de partenaire situé au niveau de la ligne-Z et participe activement à la dynamique de cette zone de la fibre musculaire.

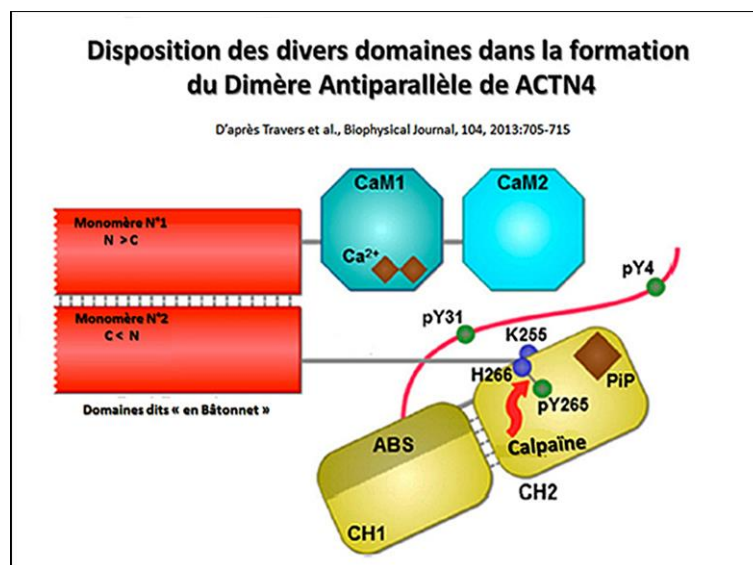
Pathologies associées à des défauts de l'Alpha-Actinine :

Une déficience en Alpha-Actinine de type 3 conduit dans le muscle squelettique à des altérations des flux de calcium et de l'activité de phosphorylation du glycogène. Mais cela ne semble pas s'accompagner d'une désorganisation des protéines de la ligne Z. Par contre l'absence de liaison Alpha-Actinine et Vinculine conduirait à une formation de dépôts de Némaline. Ainsi l'analyse de la pathophysiologie des myopathies du filament Fin indiquerait que des défauts sur le gène codant pour l'Alpha-Actinine pourraient être responsables de la Myopathie à bâtonnet (Nemalin body formation = Nemalin Myopathy = NM)

On aura aussi un récent travail de recherche qui impliquerait [la Kinase GNE](#) (voir la signification du sigle [GNE](#)) dans des myopathies Héréditaires de type [Hereditary inclusion body myopathy \(HIBM\)](#).

- **Avancées en 2013**

Des études [chez le vers *Caenorhabditis elegans*](#) permettent d'identifier la Vinculine (DEB-1) et l'Alpha-Actinine (ATN-1) dans une zone dite du corps dense (niveau Disque Z) en rapport avec l'unique Zyxine (ZYG-1) comme un complexe de protéine qui est impliqué dans la régénération musculaire sous la dépendance du complexe associé à la Dystrophine. Il existe selon [la recherche fondamentale présentée](#) dans l'article en référence une transmission de force musculaire via la matrice extracellulaire sous la dépendance de l'Intégrine qui implique l' α -Actinine comme acteur dans le processus de la maturation de l'adhérence cellulaire.

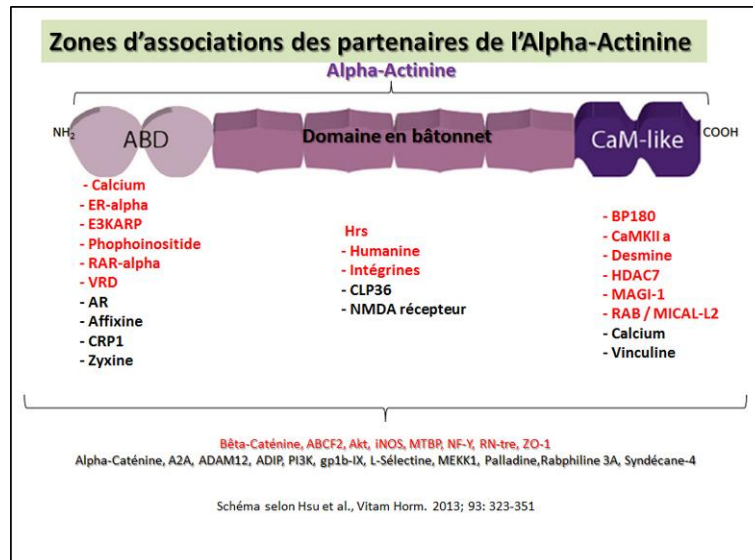


La [protéine baptisée Alpha-Actinine 4](#) (ACTN4) est un co-activateur transcriptionnel de RelA/p65, une sous-unité de NF-kB. L'extrémité C-terminale de l'[Alpha-Actinine 4](#) (ACTN4) est capable de moduler sa sensibilité à la m-Calpaïne et ce qui joue un rôle important dans la migration et la diffusion cellulaire.

Un récent [travail propose une Modélisation nouvelle de l'Assemblage](#) en multiples domaines de la protéine dite Alpha-Actinine-4 et reformule ainsi son rôle dans la réticulation du réseau de filament d'Actine. Un schéma récapitulatif de l'assemblage antiparallèle est présenté ci-contre.

Le processus de phosphorylation soit de l'Alpha-Actinin1 et ou de l'Alpha-Actinine 4 implique une tyrosine essentielle. Cela joue [un rôle important pour](#) : 1) la mise en place des fibres de stress, 2) l'entretien et 3) la maturation de l'adhésion focale. Il est mis en évidence un complexe contenant LPP et Alpha-Actinine comme médiateur du TGF β ce qui est [induit par la migration et l'invasion](#) des cellules exprimant ErbB2 dans le cas d'un cancer du sein.

Des mutations [au niveau de l'Alpha-Actinine 1](#) sont actuellement impliquées comme conduisant à une pathologie connue sous le **terme de Macrothrombocytopenie Congénitale**.

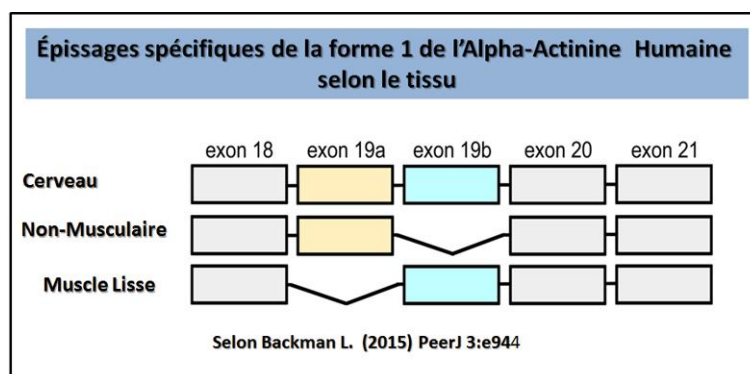


-
- **En fin 2013** une revue fait le bilan sur l'implication de l'Alpha-actinine de type 4 dans le développement du cancer du sein avec un schéma récapitulatif des zones d'interaction de **cette protéine, l'Alpha-Actinine avec ses multiple partenaires** comme cela est schématisé dans l'article et illustré ci-dessous. ([consulter l'article en référence](#) pour d'autres illustrations et plus de détails.)
- **Travaux durant l'année 2014** divers groupes de recherche confirment l'[implication de l'Alpha-Actinine 4](#) dans le développement des cancers.

Une évidence apparait aujourd'hui pour la participation de l'**Alpha-Actinine 4** dans les [phénomènes d'invasion cellulaire](#) dans les cellules

Une analyse originale met en évidence a relation entre l'**Alpha-Actinine** et le [cancer de la thyroïde](#). Un autre travail montre un possible rôle pour des types **Alpha-Actinines** non-musculaires [dans la cellule musculaire](#). Une approche plus détaillée du rôle de l'**Alpha-Actinine de type 4** apparait pour ses relations [avec le réseau d'Actines](#) cytoplasmiques.

- **Autres avancées depuis 2015**



Un nouveau travail analyse plus particulièrement la forme de type 1 de l'Alpha-Actinine humaine.. Il est indiqué dans cet article que selon les tissus observés il y a des différences d'épissage et que cela donne une [forme longue de l'Alpa-Actinine](#) dans le cerveau tandis que

dans les tissus non-musculaires et dans le muscle lisse on trouve des formes plus courtes. Une illustration présentée ci-contre résume la situation.

Distribution des 4 domaine EF (liaison calcium) sur les diverses séquences C-terminales de l' ACTN1 chez l'homme		
EF1		
		Séquences connectrices
Séquence consensus	En**nn**nX*Y*ZG-I-I**-In**nn**n	
ENQILTRDAKGISQEQMN	FRASFNHFDROHSGTLGPEEFKACLISL	GYDIGNDPQKKTGMDDDFRACLISMGYNNMGEA
ENQILTRDAKGISQEQMN	FRASFNHFDROHSGTLGPEEFKACLISL	GYDIGNDPQGEA
ENQILTRDAKGISQEQMN	FRASFNHFDRTKCMDDDFRACLISM	GYNNMGEA
EF2		
Séquence consensus	En**nn**nX*Y*ZG-I-I**-In**nn**n	
Carveau	FARIMSIVDPNR.GVVTFQ.FIDFMSRE	TADTDAD
Non-Musculaire	FARIMSIVDPNR.GVVTFQ.FIDFMSRE	TADTDAD
Muscle Lisse	FARIMSIVDPNR.GVVTFQ.FIDFMSRE	TADTDAD
EF3		
Séquence consensus	En**nn**nX*Y*ZG-I-I**-In**nn**n	
Carveau	VMAFKIL.GQKN-YITMDLRLRLPPD	QA
Non-Musculaire	VMAFKIL.GQKN-YITMDLRLRLPPD	QA
Muscle Lisse	VMAFKIL.GQKN-YITMDLRLRLPPD	QA
EF4		
Séquence consensus	En**nn**nX*Y*Z--G-I-I**-In**nn**n	
Carveau	YCIARMAP.TPDSVPCALDYM.FSTALYGE	SDL
Non-Musculaire	YCIARMAP.TPDSVPCALDYM.FSTALYGE	SDL
Muscle Lisse	YCIARMAP.TPDSVPCALDYM.FSTALYGE	SDL

Selon Backman L. (2015) PeerJ 3:e944

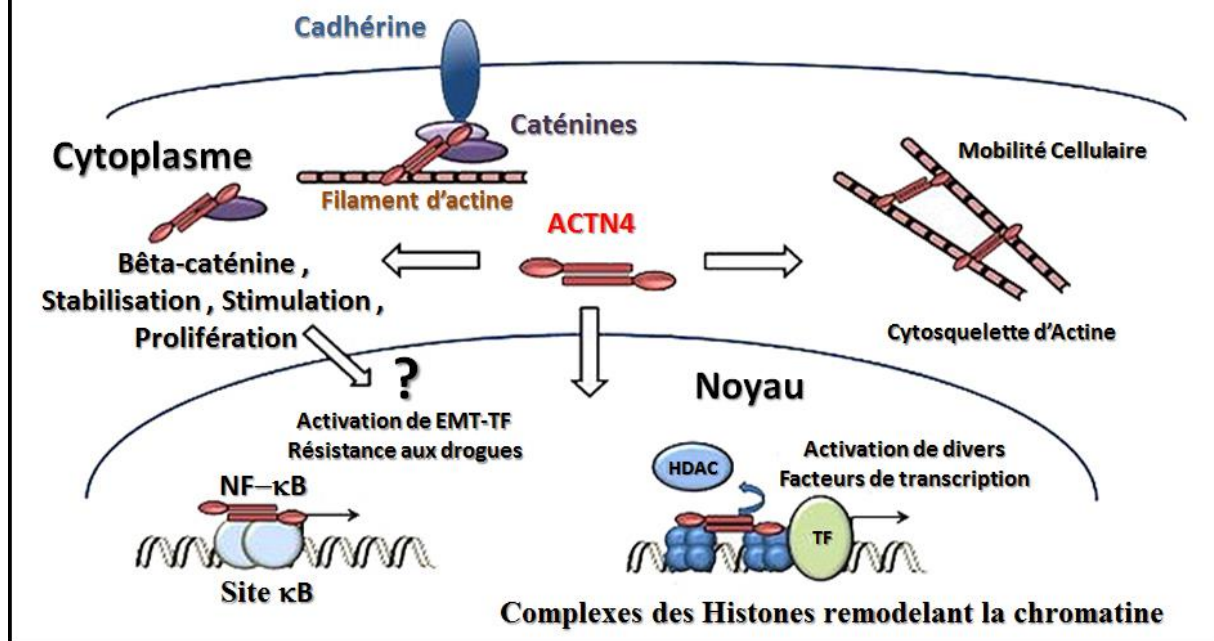
D'autre part les 3 formes de l' **Alpha-Actinine de type 1** sont étudiées quant aux divers domaines EF qui les composent et l'étude propose non pas 2 motifs EF mais bien 4 motifs. Une comparaison des séquences primaires de chaque forme permet de mieux définir leurs Affinités respectives pour le calcium et montre comme cela est illustré ci-contre que les séquences de connexions sont plus ou moins longues selon le domaine EF considéré, avec cependant une bonne affinité pour le calcium seulement pour le domaine EF1.

Il existe par ailleurs, un [tandem de phosphorylation impliquant les résidus Tyrosines \(Tyr4 et Tyr31\)](#) dans une région intrinsèquement désordonnées qui permet de réguler la fonction de la **protéine ACTN4**.

Une nouvelle revue fait [le point sur les connaissances actuelles](#) de l'**Alpha-Actinine** et propose des perspectives génétiques comme axe thérapeutique. La fonction biologique et les implications cliniques sur cette famille de protéines est également abordé dans l'[article en référence](#).

ACTN4 participant à de multiples voies de signalisation et aux divers processus intracellulaires

Selon Tentler et al., Cells . 2019 Nov 13;8(11):1427.

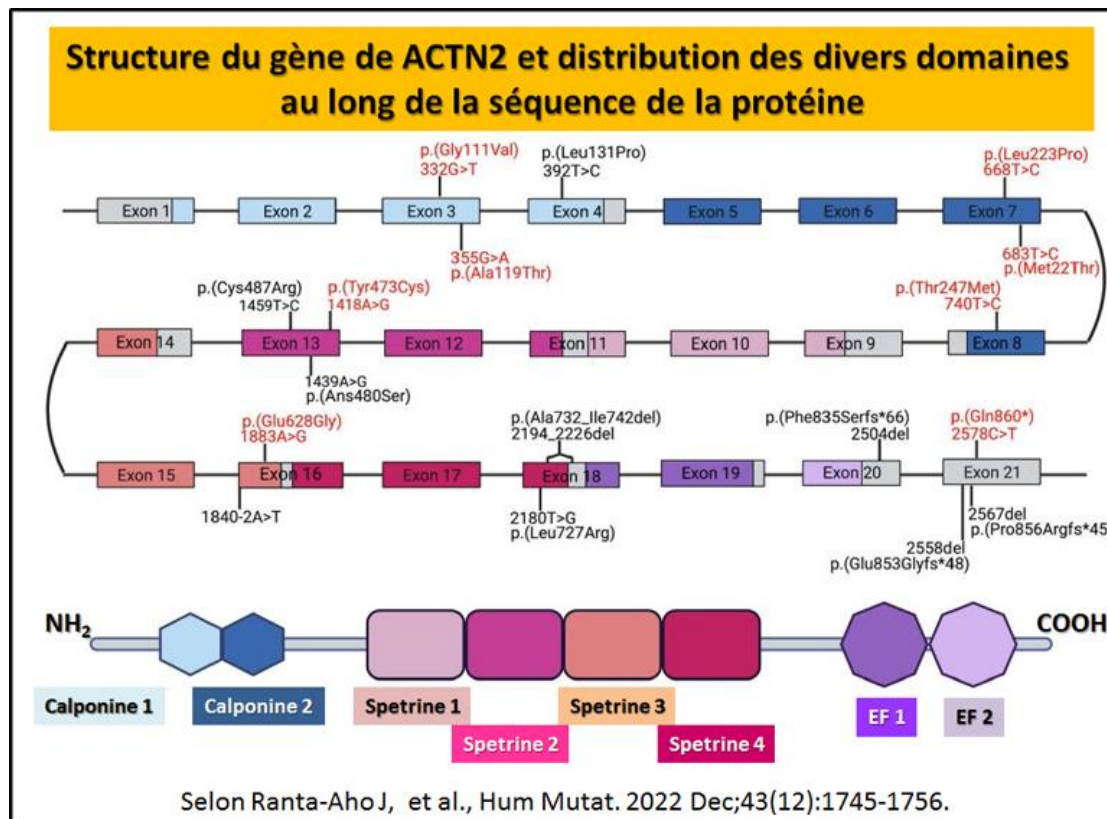


En 2019, Une revue résume [les connaissances sur le rôle d'ACTN4 dans la tumorigenèse, la métastase et l'EMT \(=epithelial-mesenchymal transition\)](#). Cette étude montre l'implication de la forme ACTN4 dans les processus cellulaires. La forme ACTN4 participe à la signalisation de multiples voies et aux divers processus intracellulaires. La fonction principale de l'ACTN4 cytoplasmique est de réticuler les filaments d'actine, affectant ainsi la dynamique de la F-actine et la capacité de migration des cellules cancéreuses. En devenant nucléaire, ACTN4 interagit avec un grand nombre de protéines liées à la transcription, influençant l'expression de divers gènes. Cela inclut l'association d'ACTN4 avec NF-kappaB tout en favorisant la co-activation de la transcription médiée par RelA. Ce dernier, à son tour, peut augmenter la résistance aux médicaments et l'activation du programme EMT. Alternativement, ACTN4 peut améliorer la transcription via l'association avec des complexes de remodelage de la chromatine, affectant ainsi divers aspects du développement du cancer. Une illustration provenant de l'article en référence résume la situation.

En 2021, Cet article présente la [perte d'α-actinine-3 ce qui confère une protection contre les dommages causés par la contraction excentrique dans les muscles EDL à contraction rapide de souris dystrophiques mdx âgées en réduisant la ramification pathologique des fibres](#). Chez la souris dKO âgée, nous avons constaté une réduction marquée de la complexité de la ramification des fibres, corrélée à la protection contre le déficit de force induit par la contraction excentrique. Les branches complexes dans les fibres du LDE de la souris dKO âgée (28 %) étaient considérablement réduites par rapport aux fibres du LDE de la souris mdx âgée (68 %). Ce qui est en corrélation avec une perte de force graduelle sur trois contractions excentriques pour les muscles dKO (~35 % après la première contraction, ~ 66 % dans l'ensemble) par rapport à une chute abrupte chez la souris mdx lors de la première contraction excentrique (~73 % après la première contraction, ~ 89 % après trois contractions). Chez les dKO, la protection contre les dommages causés par les contractions

excentriques était liée à un doublement de la densité de la pompe SERCA1 dans le LDE. Il est ainsi proposé que **l'augmentation du métabolisme oxydatif des fibres glycolytiques à contraction rapide caractéristique du polymorphisme nul (R577X) et l'augmentation des protéines de la pompe SR Ca²⁺ réduisent la ramification des fibres musculaires et diminuent la susceptibilité aux lésions excentriques** dans les dystrophinopathies.

Toujours en 2021, ce travail révèle [une association entre le génotype ACTN3 R577X et le risque de blessure sans contact chez les athlètes entraînés](#). Cette recherche a permis d'identifier 492 enregistrements. Après sélection des titres, des résumés et des textes complets, 13 études examinant l'association entre les génotypes ACTN3 et le taux et la gravité des blessures sans contact ont été incluses dans l'analyse. Ces études ont été réalisées dans 6 pays différents (Espagne, Japon, Brésil, Chine, République de Corée et Italie) et ont porté sur un total de 1 093 participants. Parmi ces études, 2 portaient uniquement sur des femmes, 5 sur des hommes et 6 sur des hommes et des femmes. Toutes les études incluses ont été classées comme des études de haute qualité (≥6 points sur l'échelle de la base de données des preuves en physiothérapie (PEDro)). Dans l'ensemble, les données suggèrent qu'il existe une association entre le génotype ACTN3 R577X et les blessures sans contact dans 12 études. Six études ont observé une association significative entre le polymorphisme ACTN3 R577X et les lésions musculaires induites par l'exercice : deux avec des lésions de la cheville sans contact, trois avec des lésions musculaires sans contact et une avec des lésions globales sans contact. En conclusion : **Les présents résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle la possession du génotype ACTN3 XX peut prédisposer les athlètes à une probabilité plus élevée de certaines blessures sans contact, telles que les blessures musculaires, les entorses de la cheville, et à des niveaux plus élevés de lésions musculaires induites par l'exercice.**

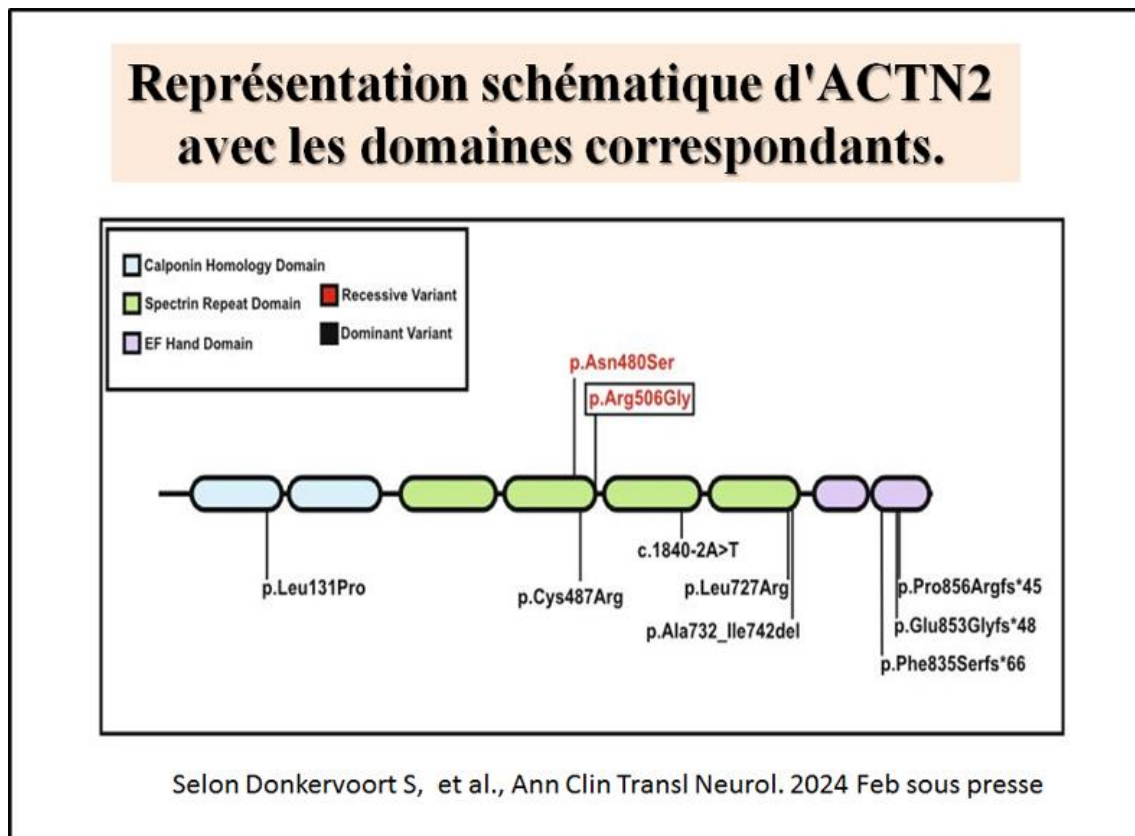


En 2022, [cette analyse consiste en une mise à jour des mutations du gène ACTN2](#). Auparavant, les mutations ACTN2 étaient uniquement associées à la cardiomyopathie, sans maladie des muscles squelettiques. Récemment, cependant, des mutations ACTN2 ont été associées à de nouvelles myopathies congénitales et distales. Les variants précédemment signalés se trouvent à différents endroits du gène, mais l'effet de regroupement potentiel des localisations pathogènes n'est pas clairement compris. En outre, les corrélations génotype-phénotype de ces variantes ne sont pas claires. Il est passé ici en revue les résultats moléculaires et cliniques précédemment rapportés concernant l'ACTN2 et présentons une variante supplémentaire, c.1840-2A>T, qui élargit encore la mutation et le spectre phénotypique. **Ces résultats montrent un nombre croissant de preuves cliniques, génétiques et fonctionnelles, qui soulignent le rôle central de l'ACTN2 dans le tissu musculaire et la myopathie.** Cependant, on ne dispose que de données fonctionnelles et de ségrégation limitées pour étayer la pathogénicité de la plupart des variants faux-sens précédemment signalés, et des corrélations génotype-phénotype claires ne sont actuellement démontrées que pour certaines myopathies liées à l'ACTN2. Un schéma représente le gène ACTN2 ainsi que le portrait robot actuel avec les différents domaines présents sur cette protéine.

En 2023, [de nouvelles informations sur le génotype ACTN3 R577X associé à l'amplitude des mouvements](#) : une revue systématique et une méta-analyse. **Le polymorphisme R577X du gène de l' α -actinine-3 (ACTN3) est associé à la force et à la puissance musculaire** ; il existe une association entre le polymorphisme R577X de l'ACTN3 et l'amplitude des mouvements. Il est ici examiné l'effet du polymorphisme ACTN3 R577X sur l'amplitude des mouvements par le biais d'une méta-analyse et d'une revue systématique. Les études pertinentes publiées avant le 14 avril 2022 ont été identifiées dans la base de données PubMed à l'aide des mots-clés et des opérateurs booléens suivants : ("flexibility" ou "Joint Range of Motion" ou "Joint Flexibility" ou "Range of motion") et ("ACTN3" ou "alpha-actinin 3"). Les études répondant aux critères suivants ont été incluses : (1) avoir été publiées en anglais, (2) avoir inclus des sujets humains, (3) avoir fourni des mesures de l'amplitude du mouvement et (4) avoir analysé le génotype ACTN3 R577X. Au total, 2908 participants issus de 7 études ont été inclus dans la méta-analyse. Le modèle génétique additif a été évalué à l'aide d'un modèle de méta-régression, et les modèles dominants et récessifs ont été analysés à l'aide d'un modèle à effets aléatoires. La ROM dans le génotype XX + RX était significativement plus élevée que dans le génotype RR (modèle récessif : $p < 0,001$), et elle augmentait de manière additive dans l'ordre $XX > RX > RR$ (modèle additif : $p = 0,029$). Cependant, aucune association significative n'a été observée dans le modèle dominant. Ces résultats permettent de mieux comprendre l'association entre la flexibilité et le génotype ACTN3 R577X.

En 2024, il est présenté ici [que l' \$\alpha\$ -actinine-1 régulée nuit à l'adhésion des cellules épithéliales de l'endomètre en régulant à la baisse la NEBL dans l'échec récurrent de l'implantation](#). Une mauvaise réceptivité endométriale entraîne l'échec de l'implantation de l'embryon. L'acquisition de la réceptivité endométriale implique des modifications structurelles substantielles du cytosquelette et de la membrane plasmique des cellules épithéliales, qui facilitent l'adhésion de l'embryon. Cependant, le mécanisme moléculaire sous-jacent reste largement inconnu. **Dans cette étude, il est identifié que l' α -actinine-1 (ACTN1) était significativement régulée à la baisse dans la phase mi-sécrétoire de l'endomètre par rapport aux autres phases ; cependant, l'ACTN1 augmentait significativement chez les femmes présentant un échec d'implantation récurrent (RIF).** Dans les

cellules épithéliales d'Ishikawa et de l'endomètre humain (HEEC), la surexpression de l'ACTN1 a significativement diminué les niveaux de NEBL, augmenté les niveaux de fibres de F-actine et provoqué une altération notable de l'adhésion du blastocyste, qui imite le processus d'adhésion de l'embryon. Cependant, la surexpression de NEBL a considérablement restauré l'adhésion. De plus, l'expression de NEBL était réduite chez les patients atteints de FRR par rapport aux témoins. Enfin, ces données ont montré que l'augmentation de l'ACTN1 nuisait à la réceptivité de l'endomètre chez les femmes atteintes de FRR, peut-être en régulant l'expression de NEBL et la capacité d'adhésion cellulaire qui s'ensuit.



Cette analyse porte [sur la variante homozygote récurrente de ACTN2 \(p.Arg506Gly\) provoque une myopathie récessive.](#) Il est rapporté le cas de sept patients issus de cinq familles présentant un **variant biallélique récurrent de l'ACTN2 : c.1516A>G (p.Arg506Gly)**, qui se manifestent tous par un phénotype cohérent de faiblesse musculaire asymétrique, progressive, proximale et distale, prédominant au niveau des membres inférieurs. Aucun des patients ne présente de cardiomyopathie ou d'insuffisance respiratoire. En particulier, tous les patients sont d'origine palestinienne, ce qui suggère la possibilité d'une variante fondatrice de l'ACTN2, confirmée par l'analyse des haplotypes dans deux familles. Les biopsies musculaires révèlent un processus myopathique sous-jacent avec une perturbation de l'architecture intermyofibrillaire, une prédominance des fibres de type I et une atrophie. L'IRM des membres inférieurs montre un modèle distinct d'atteinte musculaire asymétrique avec une atteinte sélective des ischio-jambiers et des adducteurs dans la cuisse, et du groupe tibial antérieur et du soléaire dans la partie inférieure de la jambe. En utilisant un test d'épissage in vitro, nous montrons que c.1516A>G ACTN2 n'altère pas l'épissage normal. Interprétation : Cette série établit davantage ACTN2 comme un gène de maladie musculaire, incluant maintenant aussi des variantes avec un mode d'hérédité récessif, et élargit le spectre

clinique des actinopathies à la maladie musculaire progressive de l'adulte. **Un schéma présente les Variants pathogènes de ACTN2(NM_001103.2) pour les muscles squelettiques.** Représentation schématique d'ACTN2 avec les domaines correspondants. Les variantes pathogènes récessives (en haut) et dominantes (en bas) associées à la maladie des muscles squelettiques sont répertoriées.

En 2025, cette [revue indique un Aperçu structurel et fonctionnel des isoformes de l' \$\alpha\$ -actinine et de leurs implications dans les maladies cardiovasculaires.](#) L' α -actinine (ACTN) est un membre essentiel de la famille des protéines de liaison à l'actine, qui joue un rôle crucial dans l'ancrage et l'organisation des filaments d'actine au sein du cytosquelette. Il existe quatre isoformes d' α -actinine : deux isoformes non musculaires (ACTN1 et ACTN4) principalement associées aux fibres de stress d'actine et aux adhésions focales, et deux isoformes spécifiques aux muscles (ACTN2 et ACTN3) localisées dans le disque Z du muscle strié. **Bien que ces isoformes partagent des similitudes structurelles, elles présentent des caractéristiques fonctionnelles distinctes qui reflètent leurs rôles spécialisés dans différents tissus.** Des variantes génétiques des isoformes de l' α -actinine ont été impliquées dans une série de pathologies, notamment les cardiomyopathies, la thrombocytopenie et les maladies non cardiovasculaires, telles que la néphropathie. Cependant, l'impact précis de ces variantes génétiques sur la structure de l' α -actinine et leur contribution à la pathogenèse de la maladie restent mal compris. Cette revue donne un aperçu complet des attributs structurels et fonctionnels des quatre isoformes de l' α -actinine, en mettant l'accent sur leurs rôles dans la réticulation de l'actine et la stabilisation des sarcomères. En outre, il est présenté une modélisation structurelle détaillée de certains variants d'ACTN1 et d'ACTN2 afin d'élucider les mécanismes sous-jacents à la pathogenèse des maladies, avec un accent particulier sur la macrothrombocytopenie et la cardiomyopathie hypertrophique. En faisant progresser notre compréhension du rôle de l' α -actinine dans les fonctions cellulaires normales et les états pathologiques, cette revue jette les bases de futures recherches et du développement d'interventions thérapeutiques ciblées.

En 2026, ce travail traite [de la molécule L2,6-diaminopurine comme capable d' induire la lecture du codon de terminaison prématurée de l'actinine alpha3 \(ACTN3\).](#) Chez l'ACTN3 humain, une mutation non-sens qui remplace un codon CGA pour le résidu de 577e arginine (R) par un codon de terminaison prématurée TGA (PTC; spécifié comme X) produit le polymorphisme R577X. Étant donné que l'ARNm ACTN3 577X est ciblé et dégradé par un système de désintégration cellulaire de l'ARNm médié par des non-sens (NMD), les individus ayant le génotype homozygote ACTN3 577XX n'expriment pas de protéine α -actinin-3 dans les muscles, ce qui entraîne une diminution de la performance athlétique et de la masse musculaire orientées vers la vitesse. Le CTP a été une cible pour la lecture translationnelle à l'aide d'antibiotiques aminosides, qui permettent de produire la protéine α -actinin-3 de pleine longueur à partir du gène ACTN3 577X. Cependant, cet effet nécessite une dose supraphysiologique (taux de mM) et une inhibition de la NMD. **En utilisant des plasmides d'expression et des cellules cultivées HEK293, dans cet article il est montré que la 2,6-diaminopurine (DAP), un composé naturel récemment identifié avec une activité de lecture translationnelle, peut produire une protéine α -actinin-3 de pleine longueur à partir du gène ACTN3 577X, même lorsqu'elle est utilisée seule et à une concentration relativement faible (μ M levels).** La plupart des allèles ACTN3 577X contiennent probablement trois mutations faux-sens (Q523R, R628C et R776Q). Les protéines α -actinin-3 de pleine longueur dérivées du gène ACTN3 577X ont formé plus d'homodimères que les protéines α -actinin-3 dérivées du gène ACTN3 577R. Ces résultats indiquent que la lecture translationnelle induite par le DAP a le potentiel de restaurer la fonction du gène perdu ACTN3 577X chez l'homme.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur chaque membre de la famille **des Alpha-Actinines** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

A) Chaque isoforme d'**Alpha-Actinine** 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** : ACTININ, ALPHA-1 ; [ACTN1](#)
- **Pathologies associées** : BLEEDING DISORDER, PLATELET-TYPE, 15 ; [BDPLT15](#)
- **Protéine** : ACTININ, ALPHA-2 ; [ACTN2](#)
- **Pathologies associées** : CARDIOMYOPATHY, DILATED , 1AA; [CMD1AA](#)
- **Protéine** : ACTININ, ALPHA-3 ; [ACTN3](#)
- **Pathologies associées** : Relation entre la déficience en Alpha-Actinine3 et le glycogène [** [Alpha-actinin-3 deficiency](#)] ; La Relation entre les performances des Athlètes et le gène ACTN3 [**[Sprinting performance- ACTN3](#)]
- **Protéine** : ACTININ, ALPHA-4 ; [ACTN4](#)
- **Pathologies associées** : FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS 1 ; [FSGS1](#)