

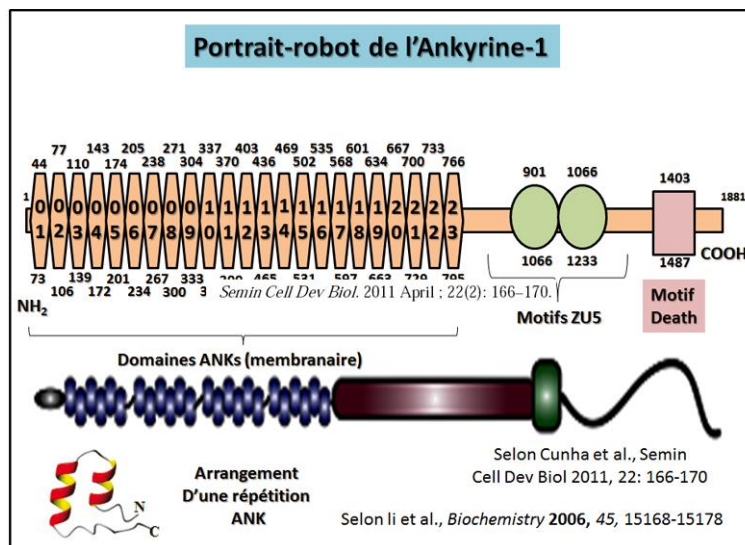
Ankyrines

INTRODUCTION

Depuis un certain nombre d'années autour de la période 1950-1970 des études concernaient les globules rouges et identifiaient cette cellule comme riche en protéines bien spécifiques en particulier en rapport avec une pathologie concernant une maladie héréditaire, [la sphérocytose héréditaire](#). Durant l'année 1975 [une étude sur les cellules épithéliales de mollusque](#) rapporte pour la première fois l'existence au niveau de l'appareil membranaire d'une nouvelle découverte pour une nouvelle protéine avec des poids moléculaires apparents de 230.000 et 250.000 daltons. Cette protéine unique, distincte de tropocollagène ou de divers composants musculaires, a été alors **nommé Ankyrine en raison de sa fonction d'ancrage en forme de crochet dans la cellule**. Puis il faudra attendre l'année 1985, pour que des études concernant le globule rouge et plus particulièrement des protéines constitutives de la [membrane du globule rouge permettent d'identifier sous le nom de globine](#) des protéines capables de stabiliser cette infrastructure et on les impliqua par la suite aussi dans la morphogénèse des neurones. Puis on va constater sous la forme **Alpha** (de taille environ 260 kDa) et sous la forme **Bêta** (PM= 237 kDa) que ces [deux isoformes d'une même protéine](#) sont structurellement proches des protéines déjà décrites précédemment comme les **Ankyrines**.

Les Ankyrines

Progressivement ces protéines prirent **comme sigle** les 3 premières lettres de leur nom de baptême **ANK** et furent au fur et à mesure de leur identification numérotée 1, 2 puis 3, seules formes actuellement connues. Un tableau récapitulatif suivant résume les données de séquences sur les Ankyrines et on pourra trouver plus de détails sur les liens SwissProt respectivement pour les formes ANK 1, 2 et 3 : [P16157](#) : [Q01484](#) : [Q12955](#).



Pour ce qui concerne la forme décrite dans les érythrocytes on trouve une étude pionnière qui rapporte plusieurs informations et [qui date des années 1990](#) avec des détails au niveau des érythrocytes sur la forme la plus courte, la forme ANK-1. En particulier cette forme ANK-1

possède 23 répétitions consécutives d'environ une trentaine de résidus dans sa partie N-terminale, et son portrait-robot figure ci-contre.

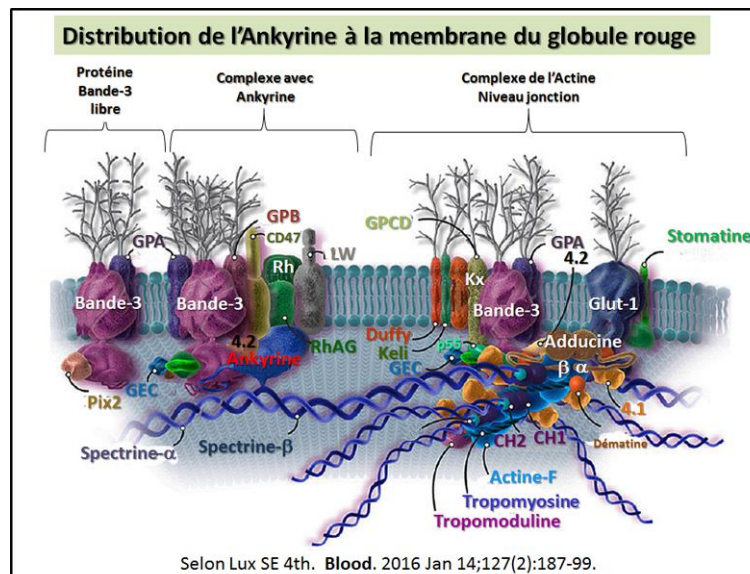
Si l' Ankyrine -3 possède également 23 répétitions ANK la version Ankyrine 2 en possède 24. Progressivement l'arrangement de ces zones répétitives ANK sera déterminée et on aura une allure générale dans l'espace d'une telle organisation

Les partenaires de l' Ankyrine

Mais dès 1984 on va également définir la globine, maintenant référencée [comme étant l' Ankyrine au sein des muscles striés](#) avec comme rôle d'être la protéine réceptrice **des Spectrines** pour une association membranaire. Puis finalement des données justifiant la liaison des Ankyrines avec les Spectrines que ce soit au niveau de la membrane de l'érythrocyte que celle de la cellule musculaire. Puis finalement des données confirment et justifient la liaison des [Ankyrines avec les Spectrines](#) que ce soit au niveau de la membrane de l'érythrocyte que celle de la cellule musculaire. Le contrôle post-traductionnel de [la membrane et du squelette est un ensemble de processus](#) sous l'influence du couple de protéines que forment l' **Ankyrine** et le complexe des **Spectrines Alpha et Bêta** durant la **myogenèse précoce**. La répartition des canaux pour le sodium et des **Ankyrines** au [niveau de la jonction neuromusculaire est complémentaire](#) à celle **des récepteurs de l'acétylcholine** et de la **protéine de 43 Da** .

En 1990, il est clairement déterminé que c'est la distribution des **sous-unités Alpha1 et Alpha2 du récepteur de la dihydropyridine** qui [au niveau des triade du muscle squelettique](#) se trouve à proximité **des Ankyrines**. Puis en 1992, il y a réévaluation de la [pathogenèse de la dystrophie musculaire de Duchenne](#) avec une relation des flux de calcium revisité en fonction de la distribution des **Ankyrines** et de leurs voisinages protéiques associés.

Il faut attendre l'année 1993 pour mieux comprendre l'organisation générale des Ankyrines. Il y a en partie N-terminale une portion d'environ **90 kDa contenant l'ensemble des répétitions ANKs** dont le rôle est une association avec les lipides membranaires. Puis fait suite une portion d'environ **62 kDa qui sera spécialisé pour une association avec les Spectrine**. Enfin la partie C-terminale comprend une zone d'**environ 55 kDa dont le rôle est de réguler** l'organisation de la structure et les interactions tandis que l'**extrémité C-terminale** donne une relative spécificité pour chaque isoforme car cette portion est **le site d'épissage variés**. Ce travail concerne plus [particulièrement comme exemple les transcrit du gène de l' Ankyrine](#) présent **dans les érythrocytes**. L'**échangeur cardiaque pour le sodium et/ou le calcium** est en relation de voisinage avec les [Ankyrines au sein du cytosquelette de la membrane cellulaire](#) comme le rapporte le travail en référence.



Dans cette autre analyse c'est la [relation de l' Ankyrine et de la protéine constitutive dite de la bande-3](#) qui est confirmée comme interagissant avec l' Ankyrine au niveau des globules rouges humains. Pour clarifier la situation de l'organisation membranaire autour de l' Ankyrine plus particulièrement au niveau du globule rouge [une illustration la plus récente \(2016\)](#) permet de visionner l'anatomie de cette agencement particulier comme cela est illustré ci-contre.

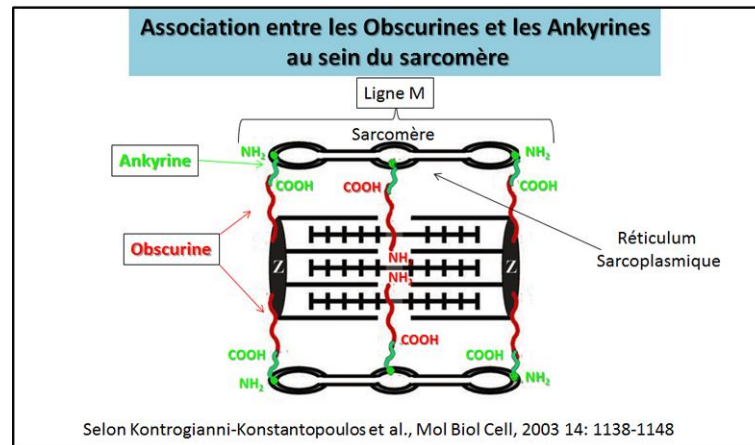
La **forme Ank3** (spécifique de l' Ankyrine épithéliale), est un nouveau membre largement distribué de la [famille du gène Ankyrine et représente la principale forme d' Ankyrine](#) dans **les reins**. Elle va être exprimée sous diverses formes suite à des épissages alternatifs spécifiques, non seulement pour sa partie C-terminale mais également pour le domaine N-terminal comprenant l'ensemble des répétitions ANKs.

En 1997, au sein du muscle cardiaque est identifié [une protéine avec comme sigle CARP](#) qui possède des répétitions ANKs et dont la localisation génique est précisé dans le travail en référence. Par ailleurs, l'analyse des [distributions en trois dimensions de respectivement l' Alpha-Actinine, l' Ankyrine et Filamine](#) au **cours du développement de cœurs** des Axolotls normaux et mutants cardiaques est analysée en détail dans le présent travail. (*Ambystoma mexicanum*)

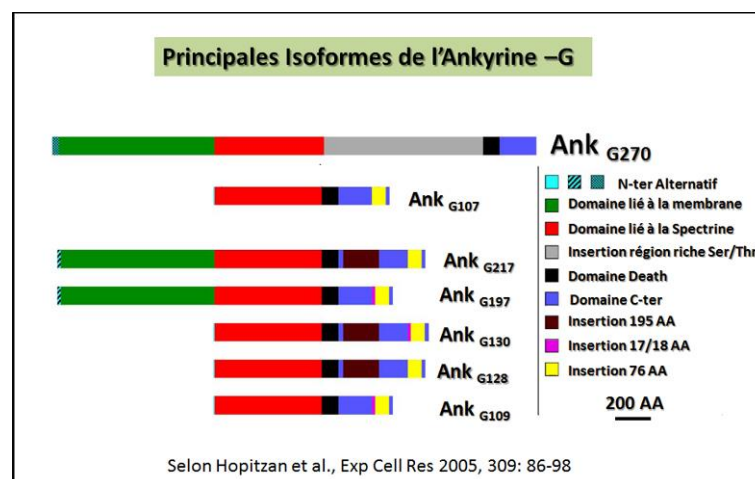
Des versions de petites tailles résultantes d'un [épissage alternatif du gène codant pour la forme de l' Ankyrine 1](#) se trouvent associées au réticulum sarcoplasmique du muscle squelettique chez les mammifères. La distribution **subcellulaire des Ankyrines** dans le développement du cœur chez la lapin est clairement [analysée en relation avec la distribution membranaire](#) de l'échangeur sodium/calcium. Il y a accumulation de transcription pour l' **Ankyrine** musculaire ce qui révèle [une activation locale des myotubes primaires](#) pendant la morphogenèse musculaire, avec une compartimentation de leur site d'expression bien définie

Puis l'année suivante c'est la mise en évidence définitive chez l'homme de l'existence d'un [promoteur alternatif spécifique permettant l'expression d'une isoforme tronquée](#) du gène codant pour l' **Ankyrine 1 au niveau du muscle**. Dans ce travail original il est déterminé que l' [Ankyrine est associée à la membrane post-synaptique et au réticulum sarcoplasmique](#) dans **la fibre musculaire squelettique**. On parle alors de l' **Ankyrine de forme G**. Le contrôle de

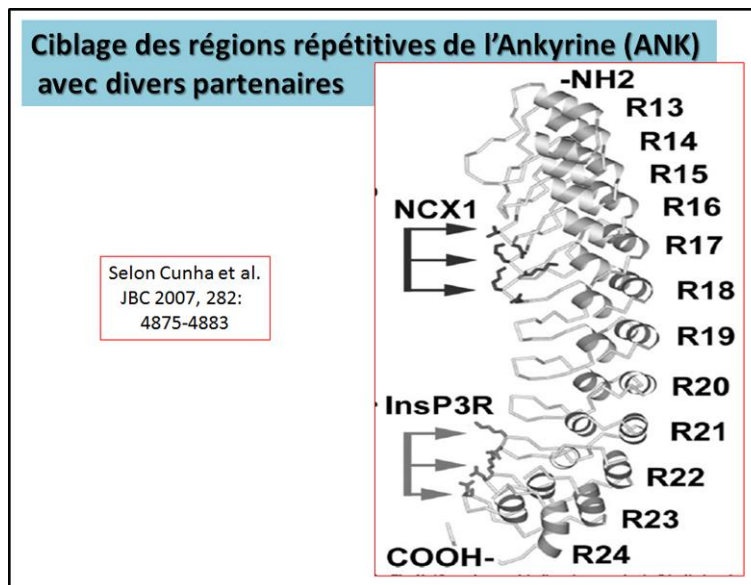
l'expression de l' **Ankyrine** au niveau cardiaque est régulé quant à son nombre de répétitions ANKS par des voies régulatrices distinctes dans le cas de la carcinogenèse chez les animaux comme la souris et le rat. La forme B de l' Ankyrine est nécessaire pour le tri intracellulaire des protéines structurellement diverses **impliquées dans l'homéostasie calcique**.



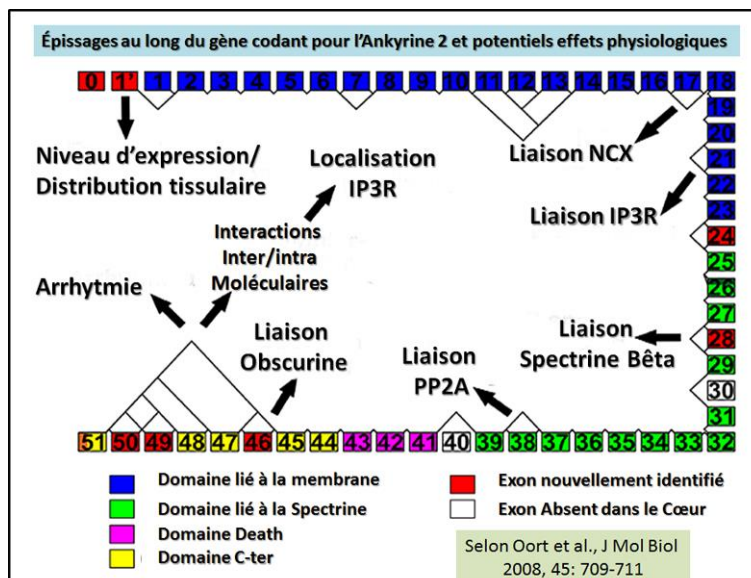
En 2001 un premier bilan relativement récent fait état du rôle de l' Ankyrine dans l'organisation de ces divers domaines en relation avec la membrane musculaire. Puis en 2003 c'est l' **Obscurine qui est démontrée** comme étant un ligand pour les formes courtes de l' Ankyrine 1 dans le muscle squelettique. Une représentation schématique permet de voir que l' Obscurine (en rouge sur le schéma) participe à une association au sein du sarcomère avec l'Ankyrine-1 qui est elle-même pour la version courte de type 1 ancrée dans la membrane du réticulum sarcoplasmique comme cela est présenté ci-contre.



Puis dès 2004 les cibles de la forme Ankyrine-B pour la forme de Spectrine Bêta2-sont bien identifiées dans un compartiment intracellulaire au niveau des cardiomyocytes néonataux. Puis l'année suivante on dispose d'une étude sur la forme dite **G de l' Ankyrine** dans le tissu musculaire est sujette à des épissages alternatifs qui contribuent à la complexité du cytosquelette sarcolemme. L'ensemble des diverses formes d'épissages est résumée dans un schéma général ou de nouvelles couleurs sont associées avec les principaux domaines de l' Ankyrine ainsi qu'avec les diverses insertions que l'on a identifiées sur ces différentes isoformes comme cela est présenté ci-contre (Voir détails dans l'article original).



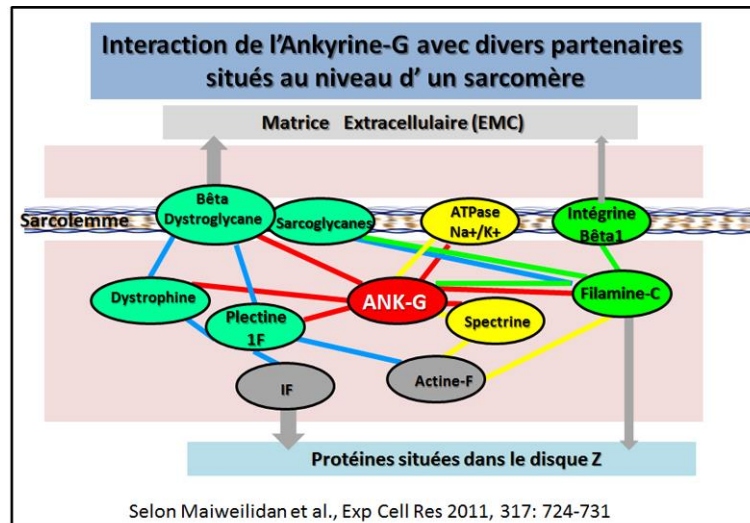
Ce travail publié en 2006, explique l'[évolution moléculaire des Ankyrines avec un gain de fonction chez les vertébrés](#) par l'acquisition d'un domaine pour une liaison avec la Titine et/ou l' Obscurine. Cette étude est complétée par une [autre revue au sujet de l'évolution des Ankyrines dont la référence est 7](#) c'est une étude sur le ciblage et la [stabilité de l'échangeur de type 1 pour le sodium et le calcium](#) au sein des cardiomyocytes qui démontre la nécessité d'une interaction directe avec l'adaptateur de la membrane que représente la forme B de l' Ankyrine. Un **schéma général de la zone des répétitions ANK** permet de définir précisément les zones répétitives concernées pour une association avec divers partenaires comme cela est illustré ci-contre



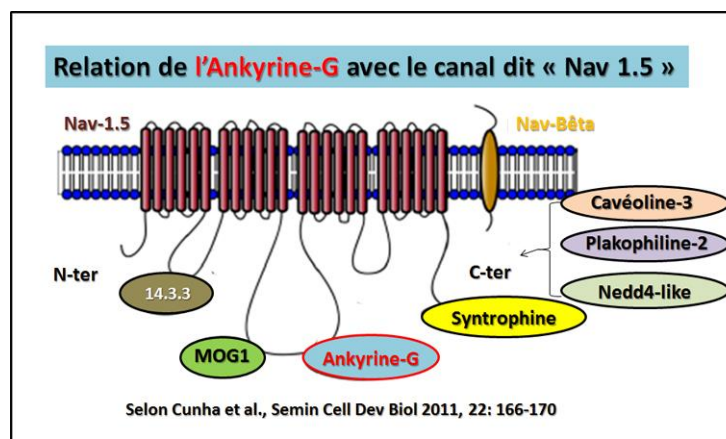
Une année plus tard c'est une cartographie précise du site de liaison sur les [petites formes de l' Ankyrine 1 pour l' Obscurine](#) qui fait l'objet d'une étude dont les détails figurent dans la référence indiquée. Puis en 2008, une autre étude tente de mettre en évidence un [mécanisme clé pour la diversité fonctionnelle de la forme B de l' Ankyrine](#) en étudiant plus

particulièrement les divers types d'épissage que l'on découvre selon les types cellulaires pour la forme dite Ankyrine-2 et un schéma directement issu de ce travail figure ci-contre.

En 2010 de nouvelles données impliquent **les Ankyrines dans la** régulation des canaux dits « K(ATP) » comme le montre les résultats présentés dans l'article en référence, ce qui à l'inverse, si une augmentation du métabolisme cellulaire provoque une augmentation du rapport ATP/ADP ce qui conduit à la fermeture du canal potassium(ATP), il y aura dépolarisation membranaire et stimulation de l'activité électrique des cellules de manière contrôlée par **les Ankyrines**.



En 2011, les diverses voies de signalisations **impliquant les Ankyrines** sont étudiées quant à la régulation induite sur les transporteurs des ions au sein du muscle cardiaque. Un schéma récapitulatif inclus dans ce travail place précisément les zones d'interactions définies au long de la séquence d'**un tel canal et en particulier le région sous membranaire d'interaction avec l' Ankyrine-G** au niveau du muscle cardiaque.



Les interactions électrostatiques impliquées dans la liaison entre l' Obscurine et le petites formes des Ankyrines de type 1, sont analysées et modélisées tant du point de vue biochimique que moléculaire. Mais par ailleurs une étude fait le bilan des partenaires plus spécifiquement situés autour de l' Ankyrine G dans la région constituent le sarcomère au sein d'un muscle et cela est schématisé dans l'illustration ci-contre directement issue du travail en référence.

| Tableau récapitulatif de 3 principales courtes séquences des protéines dites : « ANKyrin Repeat Domain » | | | |
|---|--------|-----------------|-------------------|
| Protéine | Taille | Gène | site d'expression |
| ANKRD1 = CARP | 36 kDa | 10q23.31 | coeur |
| ANKRD2 = ARPP | 40 kDa | 10q23.31-q23.32 | coeur |
| ANKRD23= DARP | 34 kDa | 2q11.2 | coeur |

Par ailleurs déjà en 2008 un premier bilan faisait état de la découverte d'un ensemble de [protéines qui possédaient en commun la présence de répétitions dites ANKs](#) mais situées dans la partie C-terminale de leurs séquences respectives et ces dernières étaient repérées comme ayant un rôle énigmatique au sein du muscle cardiaque durant les étapes du développement. On peut à ce sujet consulter plusieurs portraits-robot de ces protéines comme cela est illustré dans l'article en référence et constaté dans le tableau récapitulatif de ces séquences que ce sont des protéines relativement courtes qui ne possèdent que peu de répétitions ANK (seulement 4).

Pour plus de détails on pourra consulter le lien Swissprot pour les exemples cités ANKRD1, ANKRD2 et ANKRD23 respectivement : [Q15327](#) ; [Q9GZV1](#) ; [Q86SG2](#). Pour autant on peut également avoir un plus large éventail chez 'homme de différentes protéines de cette famille avec le lien [ANKRDs](#)

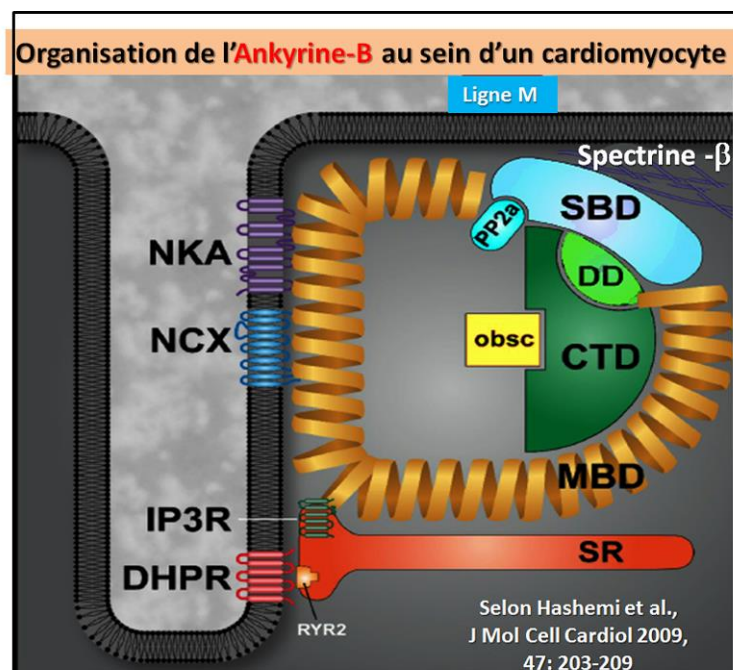
Puis en 2012, et depuis de nombreuses années on va parler d'une nouvelle famille de protéines qui sont en relation avec les Ankyrine et qui de fait se nomment les protéines de la famille du gène [« ANKRD » \(ANKyrin Repeat Domain\)](#) qui ont un rôle dans les muscles et pour certaines d'entre elles plus ou moins longues et particulièrement dans le muscle cardiaque ([CARP](#) = Cardiac Ankyrin Repeat Protein, également dénommée [ANKRD1](#)), par exemple, mais aussi des protéines baptisée ARPP ou [ANKRD2](#), mais parmi ces protéines figurent également des protéines avec plus de répétitions ANKs comme par exemple [PITK](#) ou [ANKRD28](#) (qui présente 30 répétitions ANK) et bien d'autres. Une revue permet d'avoir une idée sur ce type de [protéines possédant des répétitions ANKs](#) et de leur impact et les conséquences de leurs déficiences **dans les pathologies musculaires**. Une autre revue concernant plus [particulièrement le cœur fait également un bilan](#) sur ces protéines.

Pathologies et les Ankyrines

Dès les années 1990 il était connu que la Sphérocytose Hériditaire (HS), était associée à la suppression du [gène érythrocytaire codant pour l' Ankyrine humaine](#) codée sur le chromosome 8 que l'on désigne finalement par le sigle **ANK1**. Puis ce furent des études qui mirent définitivement en évidence que les [mutations concernant l' Ankyrine de type 1](#) étaient bien la cause majeure de sphérocytose héréditaire dominante et récessive.

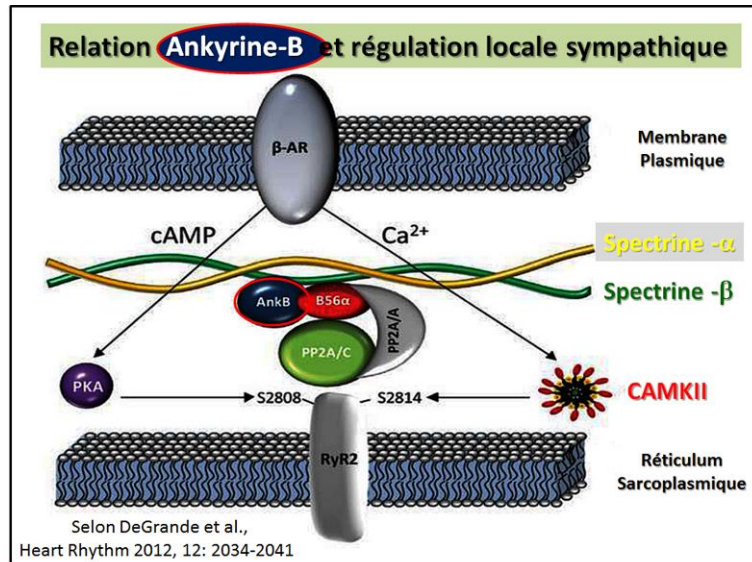
Par ailleurs en 2004 il est démontré que [le syndrome d'arythmie cardiaque causé par la perte de la fonction de l' Ankyrine-B](#) est en fait le résultat de mutations ciblées de cette protéine et concernent la région C-terminale avec les sites suivants pour les résidus E1425G, L1622I, T1626N, R1788W, et E1813K. Un premier bilan existe alors en 2006, pour mieux [définir les paramètres électrophysiologiques](#) qui sont en relation avec des altérations des Ankyrines pour ce qui concerne des pathologies rencontrées chez l'homme. En 2007, une nouvelle étude s'attache à bien définir le phénotype cellulaire du « syndrome Ankyrine-B » et ses variantes humaines associées à des phénotypes cliniques différents. Dans ce travail figure un éventail d'activités concernant les altérations de la [forme de l' Ankyrine B au niveau des cardiomyocytes](#).

D'autre part notons qu'en 2008 il va être impliqué dans [le développement du cancer de l'ovaire](#) une corrélation de l'expression de la protéine ANKRD1 comme nouveau déterminant de la sensibilité au Cisplatine.

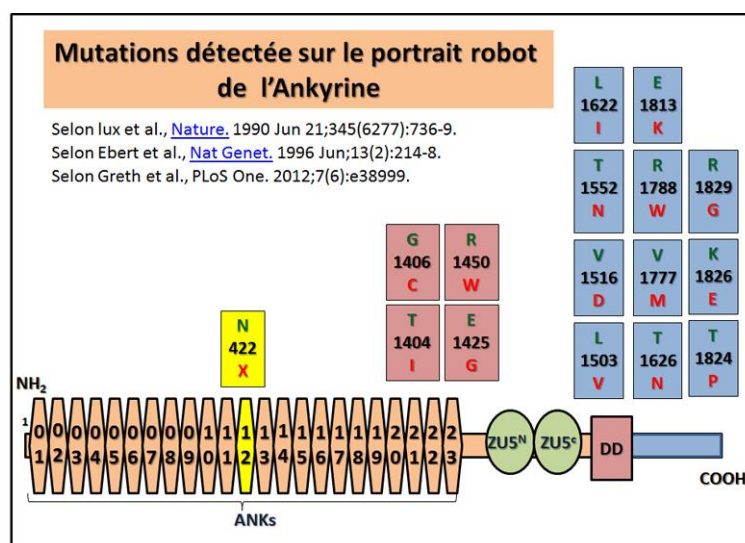


Puis en 2009 c'est un bilan cardiaque quant à la présence et au [taux d'expression des Ankyrines cardiaques](#) qui est abordé dans ce travail aussi bien dans un tissu sain que dans un tissu malade. Les Ankyrines sont présentées schématiquement avec quatre domaines selon un repliement bien spécifique avec un domaine de liaison à la membrane (MBD en orange), un domaine pour la liaison avec la Spectrine (SBD en bleu), un domaine C-terminal (CTD en vert) et le domaine dit « Death » (DD en vert fluorescent). Dans le cœur, la forme de l' Ankyrine-B cible les canaux ioniques et les transporteurs pour le sodium et le potassium Na / K ATPase (NKA), et les échangeurs calcium et sodium Na / Ca (NCX) mais aussi le récepteur IP3 (IP3R) dans les cardiomyocytes. Il existe aussi une interaction Obscure (obsc en jaune), et Ankyrine-B qui implique de plus la protéine phosphatase 2A (PP2A) via la sous-unité PP2A B56α. Un tel ensemble est illustré dans l'article en référence et le schéma résultant est présenté ci-contre. Puis en 2010, une nouvelle définition de l'arythmie atypique est proposée dans cette analyse avec un modèle de calcul permettant de mieux évaluer [le syndrome due à un défaut au niveau de l' Ankyrine-B](#). Analyse précise des profils d'enregistrements correspondant aux relargages du calcium cellulaire.

C'est en 2011, qu'une [revue propose l'analyse et la mise à jour des données sur le rôle](#) concernant dans le muscle squelettique sain et malade plus particulièrement les protéines qui comportent des **répétitions de type ANK** et parmi lesquelles sont particulièrement analysées **les protéines dites ANKRDs**. Puis en 2012, **une autre étude sur les [Ankyrines-B dans l'insuffisance cardiaque](#)** indique que ces protéines sont identifiées comme un nouveau composant de cardioprotection métaboliques.



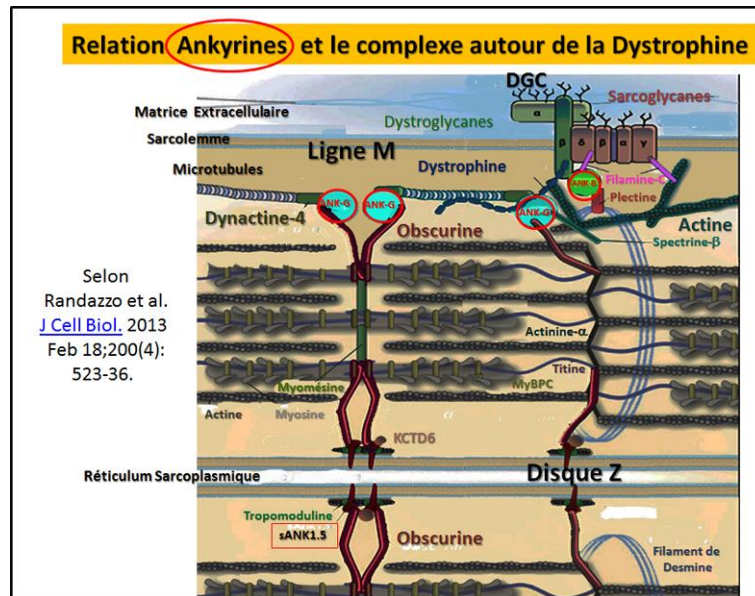
Ce travail indique qu'une inhibition de la kinase dite « **CaMKII** » permet de sauver un phénotype pro arythmique dans [le modèle du syndrome due à une altération de l' Ankyrine-B](#) chez l'homme. Au niveau d'un myocyte, l' Ankyrine B a pour cible l'activité locale de la PP2A via une association avec la protéine B56 Alpha, Une sous-unité régulatrice de cet enzyme PP2A. Si l' Ankyrine-B est altérée, le mécanisme de ciblage est interrompu ce qui va favoriser l'activité de la Kinase CAMKII conduisant alors à une dysfonction électrique pouvant impliquer le récepteur Ryr2 dans le cœur. Une illustration directement issue de l'article en référence permet d'illustrer ce processus. (voir détails dans l'article original).



Par ailleurs durant la même année, cette étude rapporte une nouvelle mutation sur [la forme de l' Ankyrine 1 perturbe la maturation](#) du parasite du paludisme dans les globules rouges des

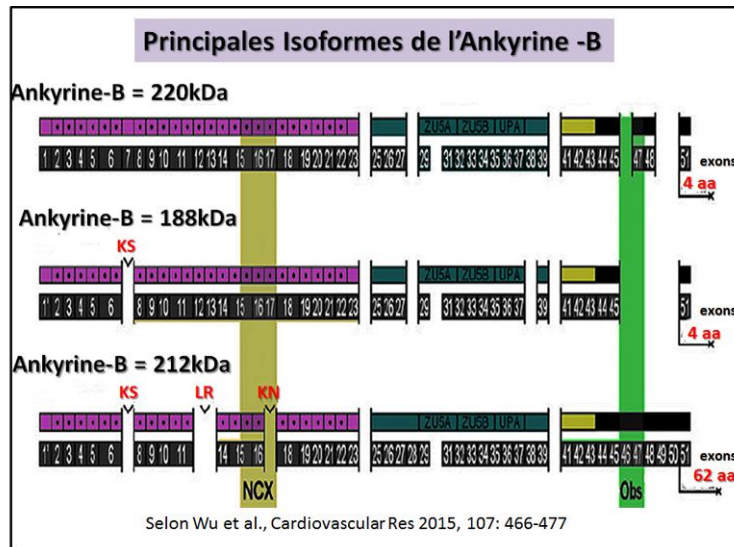
souris. Et de plus une nouvelle mutation intronique entre l'exon13 et l'exon 14 [dans le gène codant pour l'Ankyrine-1](#) provoque l'expression réduite de la protéine, entraînant une anémie hémolytique chez la souris. Un schéma récapitulatif permet sur le portrait-robot de l'Ankyrine de compiler l'ensemble des mutations détectées sur cette protéine.

Avancées depuis 2013



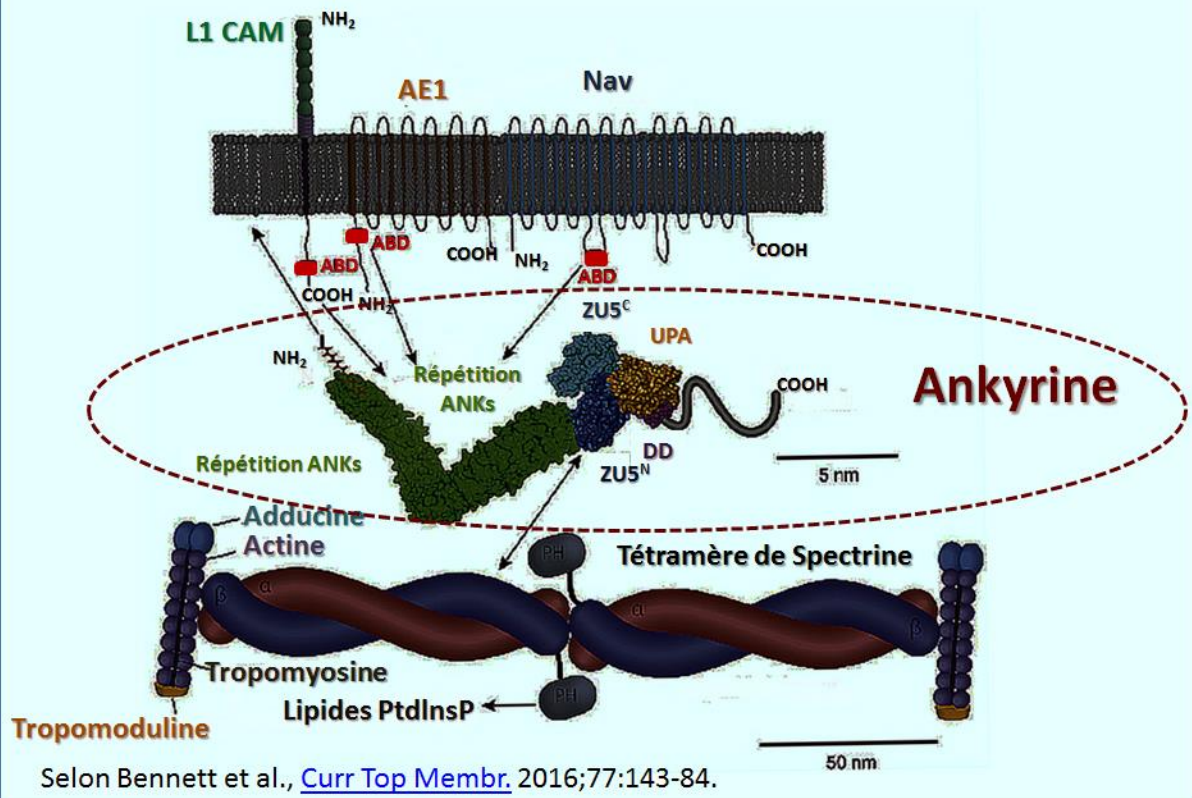
En 2013, il est confirmé dans une large étude que [l'Obscurine est nécessaire pour que la localisation complète de la Dystrophine](#) à la membrane nécessite **la présence de l'Ankyrine B** favorisant ainsi l'intégrité de sarcolemme. Une large illustration résume cette situation et en particulier l'arrangement membranaire de la Dystrophine et la participation de l'Ankyrine-B pour une intégrité membranaire de qualité comme cela est schématisé ci-contre en accord avec les données de l'article en référence.

Par ailleurs une nouvelle étude démontre que la forme de l'[Ankyrine-G participe quant à elle au remodelage des myocytes](#) au niveau des canaux sodium du cœur dans les zones du cœur altérées par un infarctus selon une analyse portant sur le chien comme animal modèle. En fait en 2014, une autre analyse indique une [distribution de l'Ankyrine-G au niveau des disques intercalaires](#) qui permettent de réguler l'excitabilité cardiaque in vivo.

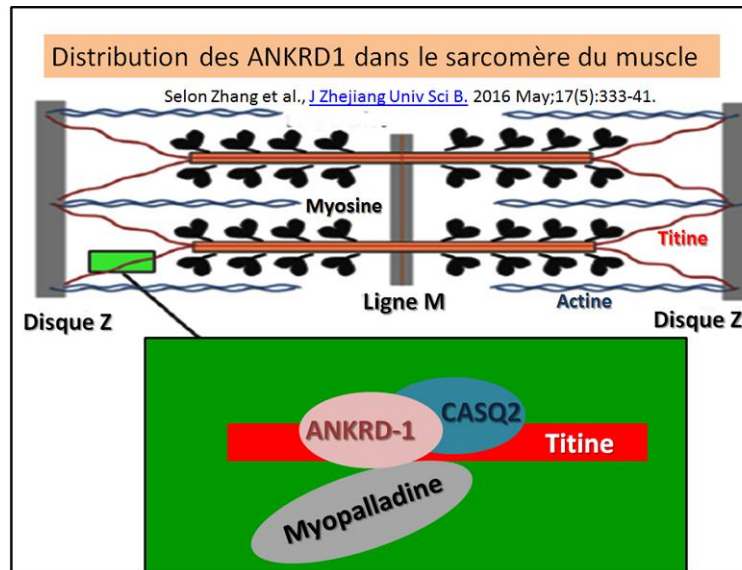


Puis en 2015, une intéressante étude démontre que des altérations structurales et fonctionnelles dans le vieillissement des fibres musculaires squelettiques sont rapportées si une suppression de l'expression de la forme courte des ANKRD (**shANK1**) est programmée. Puis on observe finalement que la forme courte de l'Ankyrine-1 est à considérer comme une **nouvelle protéine régulatrice de la SARCA1** une calcium ATPase spécifique des réticulum Sarco (Endo) plasmique dans le muscle squelettique Cette nouvelle analyse permet de mieux définir l'identification et la caractérisation de deux isoformes de l' Ankyrine-B au niveau **du cœur** chez les mammifères. Un schéma récapitulatif illustre les diverses formes de l' Ankyrine-B tant sur le plan de la taille de la protéine que sur le nombre et l'épissage des exons qui conduisent à ces 2 versions comme l'indique le schéma issue de ce travail (Voir détails dans l'article original).

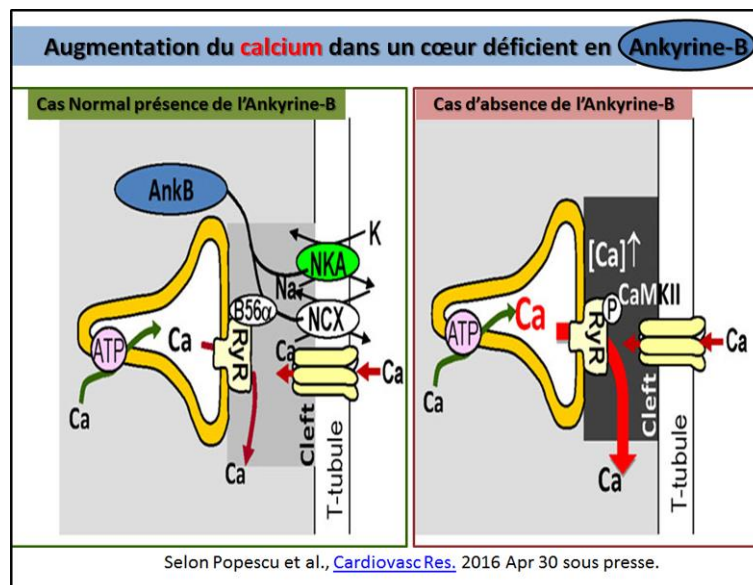
Ankyrine et son environnement au sein d'un muscle



En 2016, une nouvelle conséquence dans le diabète type-2 est une augmentation de l'activité du promoteur de la petite Ankyrine 1 [ANKRD1](#) au niveau des muscles. Un [mécanisme Adaptable de l'association entre Spectrine / Ankyrine](#) est basé sur une organisation à longue distance des membranes plasmique ai niveau de divers tissus chez les vertébrés, comme le rapporte l'étude présenté dans cette référence. Plusieurs protéines transmembranaires sont couplées à la Spectrine avec les réseaux d'actine grâce à l'association de courtes séquences peptidiques non structurées qui ont évoluées indépendamment par rapport aux répétitions ANKs. Ces protéines, y compris des protéines d'adhésion cellulaire, les canaux ioniques et des transporteurs membranaires participent à l'intégrité membranaire et les répétitions ANKs de l' Ankyrine est en interaction d'une part avec ses partenaires de la membrane mais se trouve également est couplée à la Spectrine qui via les réseaux d'actine est étroitement associée à la membrane plasmique. Cette organisation et l'environnement protéique autour de l' Ankyrine est présenté dans le schéma ci-contre en référence au travail indiqué plus haut. (Voir détails dans l'article original).



Ainsi cette revue résume le fait **que l' Ankyrine courte (ANKRD1) est aussi une protéine multifonctionnelle, en particulier au sein du muscle cardiaque** Un schéma simplifié permet au sein du réseau d' Acto-Myosine représenté ici par la matérialisation d'un sarcomère d'indiquer l'environnement de l' Ankyrine et de ses partenaires principaux au sein du muscle cardiaque (voir détails dans l'article en référence).

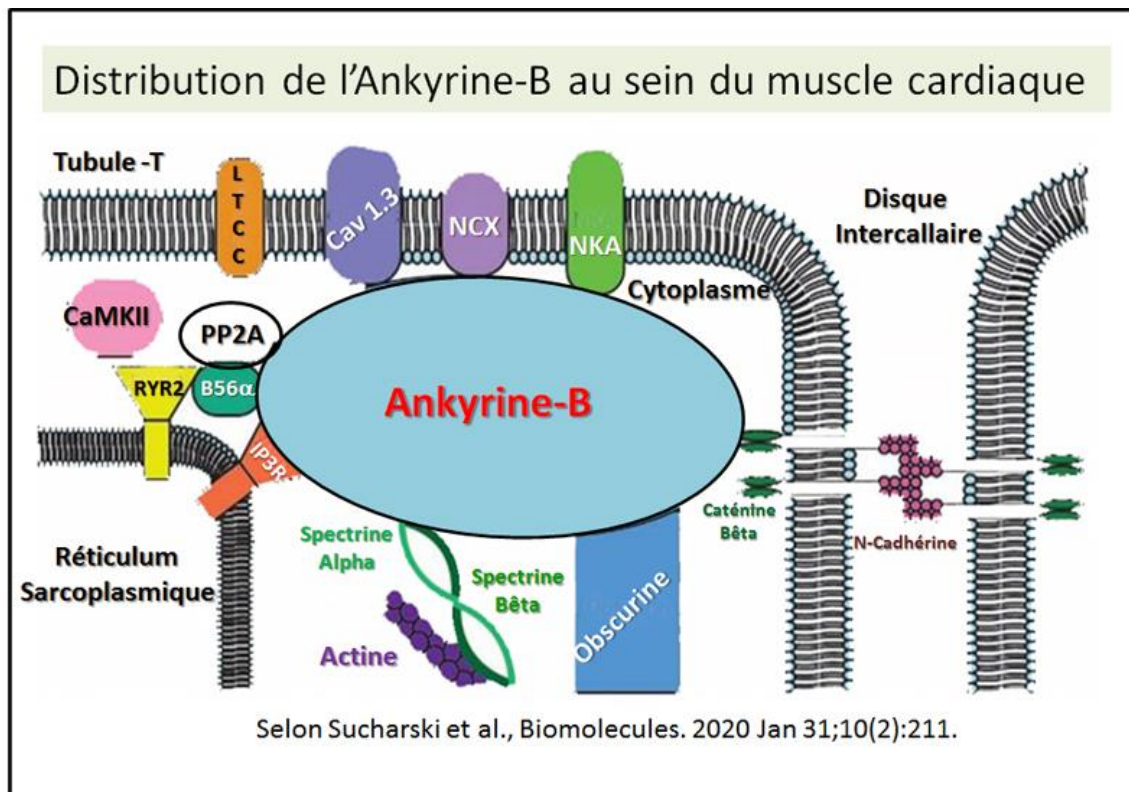


Une augmentation locale de la concentration en calcium et la kinase de type CaMKII sont les acteurs d'une libération spontanée du calcium au sein d'un muscle cardiaque déficient en Ankyrine. L'absence de l' Ankyrine B va favoriser l'impact de la forte concentration en calcium sur l'activité du récepteur Ryr via une influence directe et d'autre part une action indirecte sur l'activation locale de la Kinase de type CaMKII. (Détails dans l'article original).

Dans ce travail c'est la forme dite de l' Ankyrine-B qui permet une maintenance membranaire de la Périaxine et ce contact est nécessaire pour le maintien de **forme hexagonale et de la mécanique de ces cellules particulières** que sont les cellules de la lentille de l'œil.

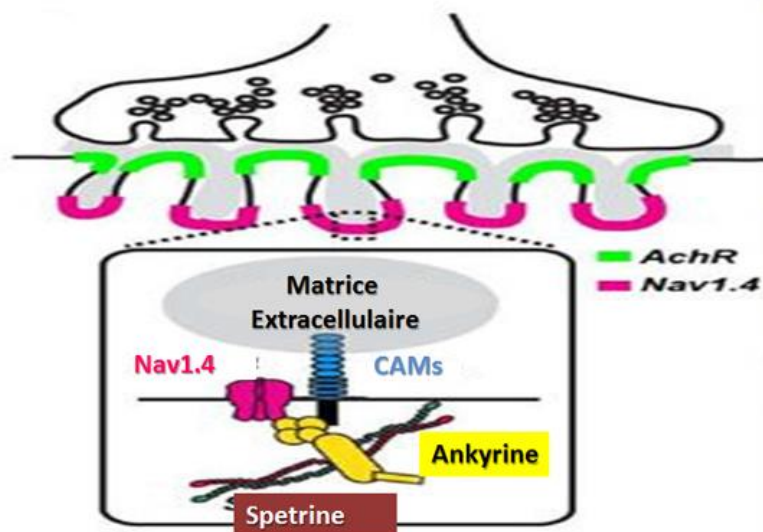
En 2020, une récente mise à jour sur [le type de répétition d'ankyrin et domaine Kinase](#) contenant 1 gène et vulnérabilité à la dépendance.

Toujours en 2020, Une [revue porte sur le terme de soude et livraison de une cargaison](#): comprenant les protéines suivantes : Ankyrines et spectrines . Cela se résume par une étude approfondie de leur structuration fonctionnelle au niveau des neurones. En rupture avec leurs rôles d'échafaudage, les ankyrines et les spectrines permettent également l'apport de matière à la membrane plasmique en facilitant le transport intracellulaire. Il n'est donc pas surprenant que des déficits en ankyrines et spectrines soient à la base de plusieurs neurodéveloppeurs comme le pointe en avant le présent travail.



Puis la même année, cette nouvelle étude porte sur [les mécanismes et altérations des canaux ioniques cardiaques menant à une maladie](#): spécifique où le rôle de l'Ankyrine-B est mis en évidence au niveau de la fonction cardiaque. Le rôle de l'ankyrine-B dans la fonction cardiaque normale est illustré dans des modèles animaux dépourvus d'expression de l'ankyrine-B, et qui présentent des phénotypes électriques et structuraux significatifs et des arythmies potentiellement mortelles. Dans cette présente étude figure une revue sur les divers rôles de l'ankyrine-B (AnkB). Comme illustré ci-contre et provenant de l'article en référence, un diagramme représentatif des partenaires de liaison à l'ankyrine-B est présenté pour souligner l'importance de l'AnkB pour la localisation des canaux ioniques, des transporteurs, et des pompes et des protéines structurales spécifiques de chaque fonction cardiomyocytaire appropriée.

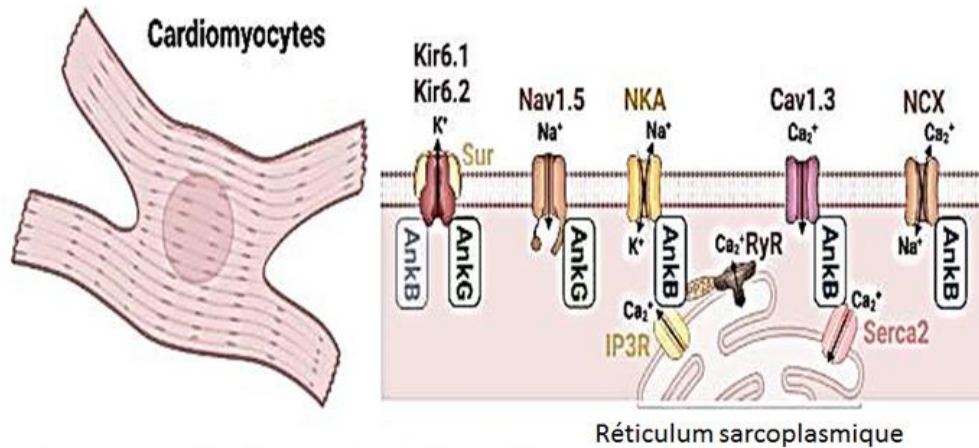
NMJ montrant les interactions moléculaires proposées responsables du regroupement de Nav1.4 dans les plis jonctionnels.



Selon Zhang C, et al., Curr Biol. 2021 Sep 13;31(17):3810-3819.e4.

En 2021, cet article démontre [l'existence d'un regroupement des canaux Na⁺ dépendant de l'ankyrine prévient la fatigue des synapses neuromusculaires.](#) La contraction des muscles squelettiques dépend de l'activation des récepteurs de l'acétylcholine (AChRs) et des canaux Na⁺ (Nav1.4) spécifiques au muscle. Certains canaux Nav1.4 sont fortement enrichis à la jonction neuromusculaire (NMJ), et on pense que leur regroupement est essentiel pour une excitation musculaire efficace. Cependant, cette hypothèse n'a pas été testée expérimentalement et la manière dont les canaux Na⁺ de la JNM sont regroupés n'est pas connue. Ici, en utilisant des souris knock-out ankyrineR, ankyrineB et ankyrineG à simple, double et triple condition, il est montré que les canaux Nav1.4 ne se regroupent pas seulement après la suppression des trois ankyrines. Il est remarquable que les muscles déficients en ankyrine présentent une morphologie normale de la NMJ, un regroupement des AChR, des niveaux sarcolemmaux de Nav1.4 et une force musculaire normale, et qu'ils ne présentent aucun signe de dégénérescence. **Cependant, les souris dépourvues de canaux Na⁺ regroupés au niveau de la NMJ présentent des niveaux d'activité motrice considérablement réduits et leurs NMJ se fatiguent rapidement après une stimulation nerveuse répétée.** Ainsi, la triple redondance des ankyrines facilite le regroupement des canaux Na⁺ de la NMJ pour prévenir la fatigue des synapses neuromusculaires. Ci-contre figure un dessin de la NMJ montrant les interactions moléculaires proposées responsables du regroupement de Nav1.4 dans les plis jonctionnels.

Interactions entre canaux et transporteurs d'ankyrine dans la périphérie AnkB et AnkG dans les cardiomyocytes



Selon Stevens SR, Rasband MN. Channels (Austin). 2022 Dec;16(1):216-229

En 2022, il est présenté dans [cet article l'existence des Ankyrines pléiotropes, un échafaudages pour les canaux ioniques et les transporteurs](#). Les protéines ankyrines (Ankyrine-R, Ankyrine-B et Ankyrine-G) sont une famille de protéines d'échafaudage ou d'adaptateurs membranaires nécessaires à la régulation et au ciblage de plusieurs types de canaux ioniques et de transporteurs membranaires dans l'ensemble de l'organisme. Il s'agit notamment des canaux sodiques, potassiques et calciques « voltage-gaté » du système nerveux, du cœur, des poumons et des muscles. Sur ces sites, les ankyrines recrutent des canaux ioniques et d'autres protéines membranaires dans des domaines subcellulaires spécifiques, qui sont ensuite stabilisés par l'interaction de l'ankyrine avec le cytosquelette sous-membranaire à base de spectrine. Plusieurs études récentes ont élargi notre compréhension de l'expression de l'ankyrine et de ses partenaires de liaison aux canaux ioniques. Cette revue fournit une vue d'ensemble actualisée des protéines ankyrines et de leurs interactions connues avec les canaux et les transporteurs. **Il y est également discuté de plusieurs pistes potentielles de recherche future qui permettraient d'élargir notre compréhension de ces importantes protéines organisationnelles.** Un schéma des interactions entre les canaux et les transporteurs d'ankyrine dans la périphérie AnkB et AnkG dans les cardiomyocytes est également présenté.

Cet autre travail présente [l'expression et la distribution du canal cationique ankyrine 1 \(TRPA1 =transient receptor potential cationic channel ankyrin 1\) dans les vésicules séminales humaines](#). La RT-PCR a révélé des signaux liés à la taille moléculaire attendue de 656 pb. L'immunohistochimie a démontré que TRPA1 est localisé dans les nerfs traversant la partie musculaire lisse du SV. Ici, la protéine est en partie colocalisée avec nNOS et CGRP, alors qu'aucune colocalisation avec le polypeptide "VIP =vasoactive intestinal polypeptide" n'a été enregistrée. Des signaux en forme de points spécifiques de TRPA1 ont été observés dans le cytoplasme des cellules épithéliales qui tapissent la lumière des espaces glandulaires. La couche épithéliale présentait également une coloration pour la eNOS. La musculature lisse semblait exempte de signaux immunologiques pour TRPA1. En conclusion : **Les résultats montrent de façon convaincante l'expression de TRPA1 dans les terminaisons nerveuses ainsi que dans les cellules épithéliales du SV.** Sur la base de sa localisation dans les cellules épithéliales, TRPA1 pourrait être impliqué dans le mécanisme de signalisation médié par le NO/guanosine monophosphate cyclique (GMP) et également dans le

contrôle de la fonction sécrétoire (médié par le GMP cyclique) dans les "human seminal vesicles" (SV humain).

En 2023, des [nouvelles données figurant dans cet article relative à la méthylation du récepteur potentiel transitoire de l'anhydrine 1 \(TRPA1\) et douleur chronique](#) : **une revue systématique** Six articles ont été divisés en deux groupes (groupe 1 : comparaison des niveaux moyens de méthylation entre des sujets sains et des patients souffrant de douleurs chroniques ; groupe 2 : corrélation entre les niveaux moyens de méthylation et la sensation de douleur). Une différence moyenne non significative a été obtenue à partir de l'analyse du groupe 1 avec une valeur de 3,97 (95% C.I. -7,79 ; 15,73). L'analyse du groupe 2 a montré un niveau élevé de variabilité entre les études (corrélation = 0,35, 95% C.I. -0,12 ; 0,82) en raison de leur hétérogénéité ($I^2 = 97\%$, $p < 0,01$). Les conclusions présentées sont : **Malgré la grande variabilité observée dans les différentes études analysées, ces résultats suggèrent que l'hyperméthylation et l'augmentation de la sensibilité à la douleur pourraient être liées, probablement en raison de la variation de l'expression de TRPA1.**

En 2025 cette analyse donne [une Réévaluation des variantes ANK2 dans les maladies cardiovasculaires](#) : **Découverte des mécanismes et orientations futures.** Les arythmies cardiaques héréditaires, qui peuvent entraîner une mort cardiaque subite, représentent un risque important pour la santé, les facteurs génétiques jouant un rôle clé dans leur développement. Le gène de l'anhydrine 2 (ANK2), qui code pour l'anhydrine-B, est impliqué dans plusieurs syndromes d'arythmie héréditaires. Des variantes du gène ANK2 ont été associées à une maladie héréditaire connue sous le nom de « syndrome de l'anhydrine-B », qui se manifeste par un spectre d'arythmies cardiaques et de cardiomyopathie. **La présente étude examine la relation entre les variantes d'ANK2 et des affections cardiaques spécifiques, en résumant les découvertes récentes sur les mécanismes génétiques et moléculaires qui sous-tendent les arythmies et les anomalies structurelles liées à ANK2.** En soulignant la nécessité de poursuivre les recherches, cette revue vise à améliorer la compréhension du rôle d'ANK2 dans les maladies cardiaques et à guider le développement de thérapies efficaces.

En 2026, avec cet article de nouvelles données sur [la version ANKRD62 qui module la signalisation NF- \$\kappa\$ B pour favoriser la prolifération et la migration dans UCEC](#) Les membres de la famille des domaines répétés de l'anhydrine (ANKRD) sont impliqués dans de multiples fonctions cellulaires, y compris la régulation du cycle cellulaire, l'adhésion cellulaire et la signalisation, et ont été impliqués dans la pathogenèse de divers cancers. Cependant, la fonction d'ANKRD62, un membre récemment identifié de cette famille, reste largement inexplorée. Cette étude a examiné la signification clinique et la fonction biologique d'ANKRD62 dans le carcinome de l'endomètre du corps utérin (UCEC). Grâce au profilage de l'expression génique, il est ainsi identifié la régulation positive ANKRD62 dans les tissus UCEC par rapport aux tissus normaux adjacents appariés. En utilisant la surexpression et le knockdown médié par l'ARNsh dans des lignées cellulaires et des modèles murins, il fut alors démontré que ANKRD62 est significativement surexprimé dans les tissus UCEC, avec des niveaux d'expression positivement corrélés au grade tumoral et inversement associés à la survie du patient. Les tests fonctionnels in vitro ont révélé que la surexpression d'ANKRD62 augmentait de manière significative la prolifération et la migration des cellules UCEC, tandis que le knockdown d'ANKRD62 supprimait ces phénotypes malins sans affecter significativement l'apoptose. En accord avec ces résultats, des expériences in vivo ont montré que les cellules surexprimant ANKRD62 présentaient une croissance tumorale accélérée et un

potentiel métastatique accru. Mécaniquement, ANKRD62 s'est avéré être associé à la modulation de la voie NF- κ B, favorisant la translocation nucléaire et la phosphorylation de p65, affectant ainsi la fonction cellulaire. **En résumé, cette étude fournit la première preuve que ANKRD62 agit comme un facteur oncogène critique dans la progression de l'UCEC et dévoile son association fonctionnelle avec la signalisation NF- κ B.** Ces résultats mettent en évidence le potentiel d'ANKRD62 en tant que nouvelle cible thérapeutique et offrent de nouvelles perspectives sur les mécanismes moléculaires sous-jacents à la pathogenèse de l'UCEC.

En Conclusion

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

- A) **Les Ankyrines** 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 : ANKYRIN 1; [ANK1](#)

Pathologies associées: SPHEROCYTOSIS, TYPE 1; [SPH1](#)

Protéine : ANKYRIN 2; [ANK2](#)

Pathologies associées: LONG QT SYNDROME 4, INCLUDED; [LQT4](#)

Protéine : ANKYRIN 3; [ANK3](#)

Pathologies associées: MENTAL RETARDATION, AUTOSOMAL RECESSIVE 37; [MRT37](#)