

# Aciculine

## Introduction

Chronologiquement au cours de divers travaux de recherche sur la Phosphoglucomutase on va découvrir des protéines baptisées de type , [PMG-1](#) et/ou [PMG-2](#).

- Leurs identifications dans le muscle et leurs purification et/ou cristallisations furent réalisée dès [1948](#). Bien plus tard en 1994, une autre protéine apparentée fut plus particulièrement identifiée au niveau des jonctions dites zones d'adhésions et dans les tissus non musculaires.
- Avec cette protéine qui a été référencée avec une dénomination proche voire « identique » sous le terme de (= [Phosphoglucomutase-like](#) ). Ainsi durant même année en 1994 on va définir l'expression et la localisation d'une nouvelle protéine du cytosquelette au sein du [muscle squelettique](#) que l'on va baptiser « **Aciculine** ». Mais pour autant cette protéine ne se retrouve pas que dans le muscle squelettique et elle fut aussi [démontrée comme présente](#) au cours du développement du muscle lisse
- On va alors trouver sur le chromosome 5 une nouvelle protéine de cette famille : la [Phosphoglucomutase de type 5](#)

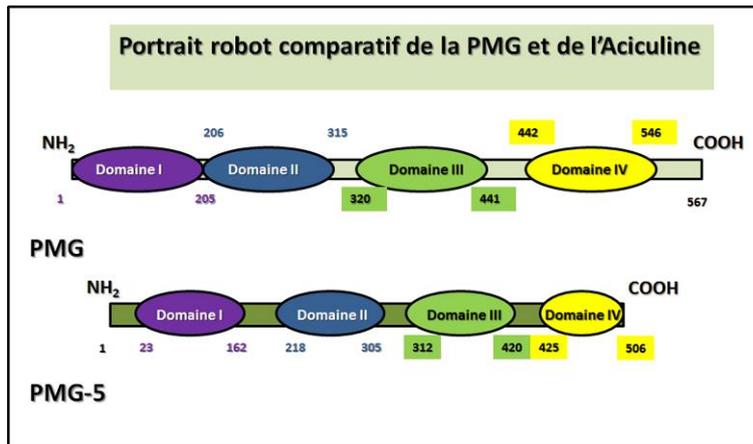
Tableau récapitulatif des différentes séquences de l' <b>Aciculine</b>			
Protéine	PM	Locus gène	Distribution
PMG5	62,2 kDa	9p12-q12	Muscles et non Musculaire

Puis un bilan des diverses informations de séquences qui est résumé dans le tableau suivant indique que la protéine baptisée **Aciculine** correspondait à la forme dite « **Phosphoglucomutase-like protein 5** » avec une abréviation que l'on garde comme: [PGM5](#)

Pour plus d'information, dans la banque de séquences suivante indiquer le nom de la protéine et/ou recopier le numéro d'identification spécifique de la protéine humaine sur le lien suivant : [Swiss Prot](#) (Avec pour l'**Aciculine** le code : [Q15124](#))

L'**Aciculine** est une protéine qui appartient à la famille des protéines dites « [les protéines de la famille des Mutases de la Phosphohexose](#) » et elle se trouve capable de lier au moins un atome de magnésium par sous-unité.

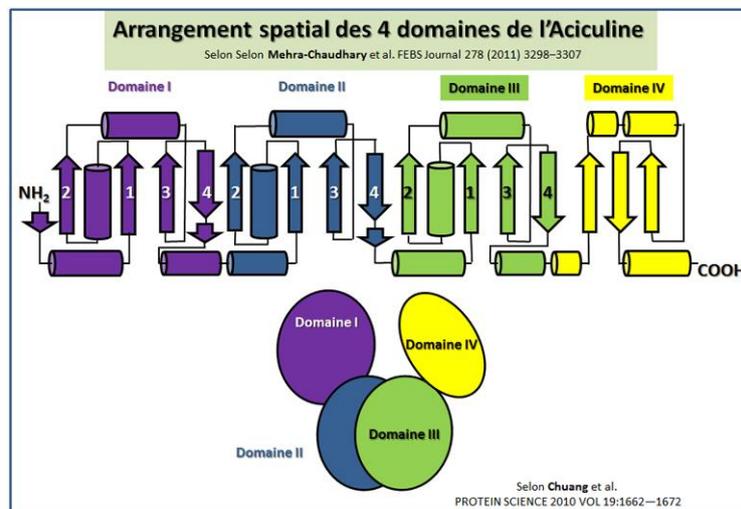
- Cette [superfamille des phosphoglucomutases](#) présentent cependant des fonctionnalités diverses ce qui implique des structure légèrement variables .



Un portrait-robot permet de mieux matérialiser l'organisation de la séquence de l'**Aciculine** par rapport aux domaines déjà définis au sein de la protéine découverte la première et baptisée la **Phosphoglucomutase**. (comparaison entre la **PMG** et la **PMG5** et la distribution de 4 domaines principaux au sein de ces séquences).

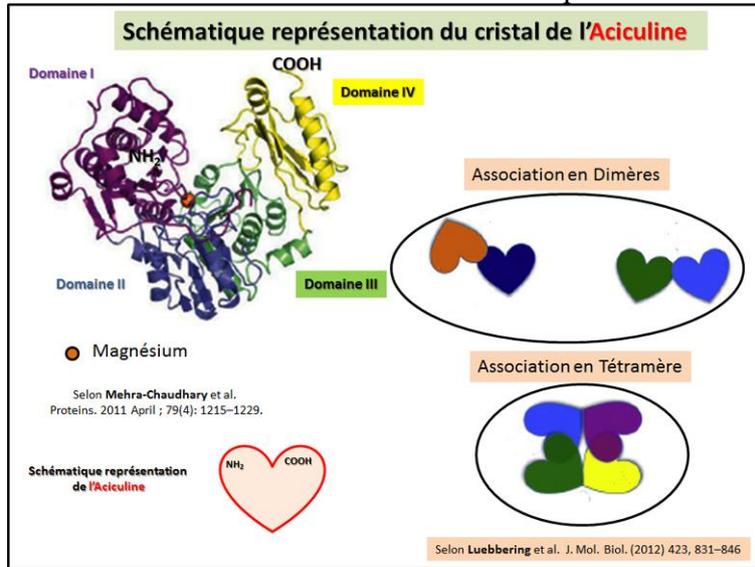
Plus tard on va y localiser trois sites de liaison pour le magnésium (cercle orangé sur l'illustration). La structure quaternaire de l'**Aciculine** fut alors facile à concevoir du fait que l'on connaissait déjà la structure cristalline de la [Phosphoglucomutase](#).

Ainsi les 4 domaines présentent une organisation bien précise avec alternance de portion alpha hélicoïdales et de feuillet bêta comme cela est indiqué dans l'illustration suivante.



L'ensemble de ces données fut obtenu par l'analyse de la structure cristalline de la PMG obtenu dans des travaux précédent et on va définir que l'**Aciculine** possède la capacité de

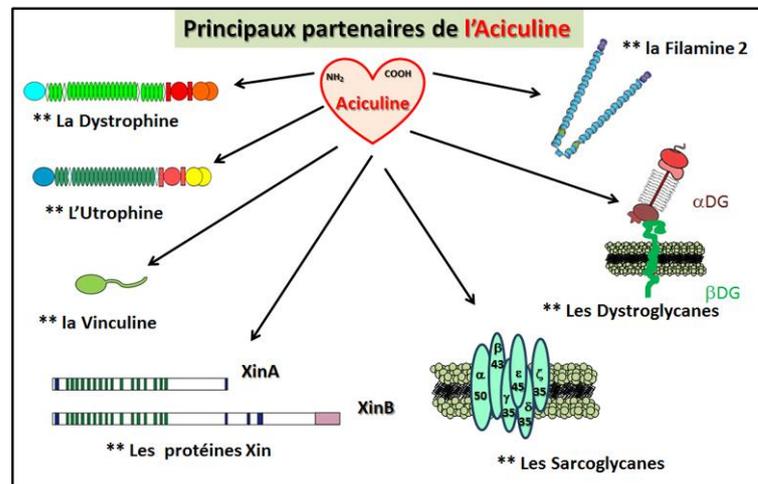
s'organiser en dimère tout comme une association pour former un ensemble



le tétramérique fut également postulé possible comme cela est résumé dans l'illustration suivante. Cela permet d'obtenir **pour l'Aciculine** une structure tridimensionnelle fiable qui donne une image spatiale comme indiqué ci-contre.

## Les principaux partenaires de l'Aciculine

Ainsi comme cité plus haut dans l'ordre des progressives découvertes on va identifier comme partenaire de l'Aciculine, les protéines suivantes :

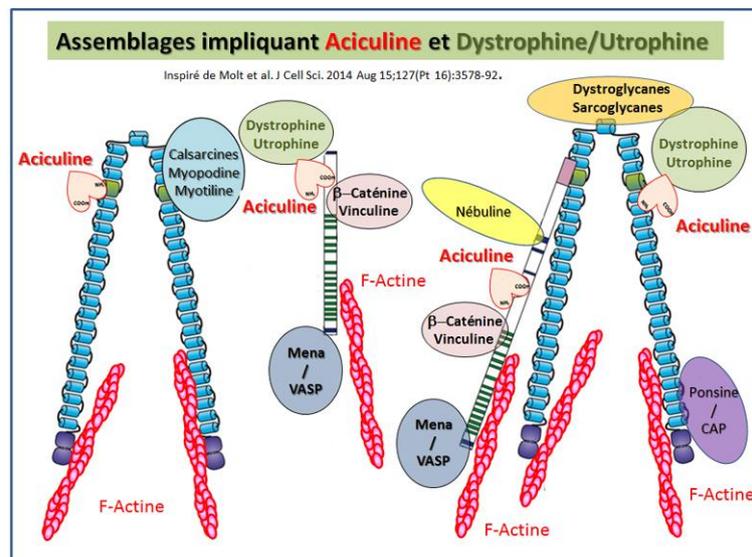


- [L'Utrophine](#)
- La [Dystrophine](#)
- La [Vinculine](#)
- Le [Dystroglycane](#)
- La [Filamine 2 \(=FlnC\)](#)
- Les [protéines Xin de types A et B](#)

Le schéma récapitulatif présenté ci-dessus résume les principaux partenaires de la protéine Aciculine

## Associations de la protéine baptisée Aciculine

Dès 1995 la relation entre [l' Aciculine et l'Utrophine](#) a été établie dans les zones de contact cellule-cellule et au niveau des jonctions cellulaires dites adhérentes. Comme indiqué plus haut une association entre [Aciculine et Utrophine](#), mais aussi avec la **Dystrophine** a dans un deuxième temps été décrite (voir article en référence). Ce genre de contact protéine-protéine qui se trouvait plus particulièrement dans les [zones d'adhésions cellules-cellules](#) va ensuite impliquer une participation de différentes protéines spécifique de la zone de contact cellule-cellule. On parle alors d'un complexe enzymatiquement inactif entre l' [Aciculine et les protéines associées à la Dystrophine/Utrophine](#). Puis plus largement les zones dite d'adhésion cellulaire présentent également une relation de contact pour l' Aciculine avec les [Dystroglycanes et de fait avec les Sarcoglycanes](#).



Enfin **durant l'année 2014** une connexion **Aciculine** et **Dystrophine / Utrophine** va impliquer également [Filamine C et la protéine Xin](#) qui va se révéler comme essentielle pour un bon assemblage de **la maintenance et de la régénération de la myofibrille**. Une illustration présentée ci-dessous résume les différents types de complexes réalisés par l' Aciculine et divers partenaires des zones d'adhésion entre les cellules musculaires. Cela implique les divers complexes cités plus haut. (Voir les détails dans les documents originaux avec les illustrations présentées dans l'article en référence).

**En 2016** une [nouvelle étude confirme que la Filamine C](#) est une protéine hautement dynamique associée à la réparation rapide des micros-altérations du système myofibrillaire, et l' **Aciculine se révèle alors comme un marqueur performant** pour indiquer une micro-lésion myofibrillaire.

**En 2016** un nouvel article rapporte que [la filamine C est une protéine hautement dynamique associée à la réparation rapide des microdommages myofibrillaires](#). La filamine C (FLNc) est une grande protéine dimérique de liaison à l'actine située au niveau des prémyofibrilles, des disques Z myofibrillaires et des sites d'attachement myofibrillaire des cellules musculaires striées, où elle est impliquée dans la stabilisation mécanique, la mécanosensation et la signalisation intracellulaire. Les mutations du gène codant pour FLNc sont à l'origine de maladies des muscles squelettiques et de cardiomyopathies. Ici, nous démontrons par récupération de fluorescence après photoblanchiment qu'une grande fraction de FLNc est très mobile dans les cardiomyocytes néonataux de souris en

culture et dans les muscles cardiaques et squelettiques d'embryons transgéniques vivants de poisson zèbre. L'analyse des cardiomyocytes d'animaux déficients en Xirp1 et Xirp2 indique que les deux protéines Xin contenant des répétitions de liaison à l'actine stabilisent le FLNc sélectivement dans les prémyofibrilles. En utilisant un nouvel essai pour analyser les microdommages myofibrillaires et la réparation subséquente dans des cardiomyocytes contractés en culture par imagerie de cellules vivantes, nous démontrons que la réparation des myofibrilles endommagées est réalisée en seulement 4 heures, même en l'absence de synthèse protéique de novo. **FLNc est immédiatement recrutée sur ces lésions sarcomériques avec son partenaire de liaison, l'aciculine, et précède l'assemblage détectable de l'actine filamenteuse et le recrutement d'autres protéines myofibrillaires.** Ces données révèlent un degré de flexibilité sans précédent de la machinerie contractile presque cristalline et impliquent que la FLNc est une plaque tournante de signalisation dynamique, plutôt qu'une protéine principalement structurelle. Notre modèle de dommages/réparations myofibrillaires illustre comment les (cardio)myocytes restent fonctionnels dans leur environnement mécaniquement et métaboliquement contraint. Nos résultats permettent de mieux comprendre les mécanismes pathologiques et la physiopathologie des stades précoces de la myopathie myofibrillaire liée à la FLNc et des maladies squelettiques et cardiaques précédant l'agrégation pathologique des protéines.

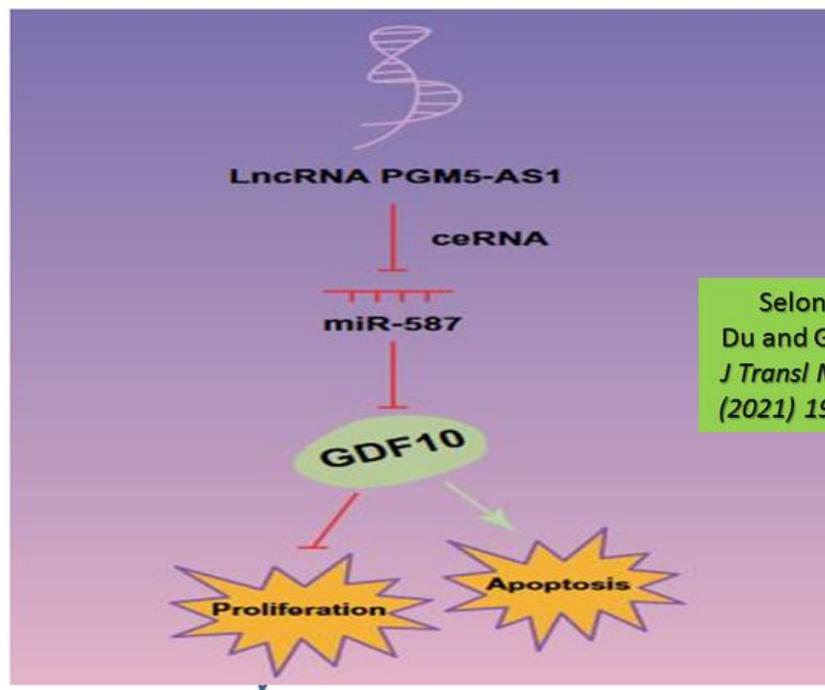
## **Les pathologies associées avec l' Aciculine**

La protéine nommée **Aciculine** va se trouver plus significativement impliquée dans un muscle squelettique soumis à une altération chronique et diffuse ([voir détails dans l'article en référence](#)). Chez le sujet atteint de Dystrophinopathie une attention particulière est maintenant établie entre [l'Aciculine et la déficience en Dystrophine](#).

**En 2019**, la protéine Aciculine **dont le sigle est PGM5** est maintenant à considérer comme étant un [nouveau biomarqueur diagnostique](#) et **pronostique du cancer** du foie.

**En 2020**, dans ce travail on trouve [que l'ARN non codant long réduit PGM5-AS1 facilite la prolifération et l'invasion du cancer colorectal par l'intermédiaire du miR-100-5p](#). Il est ainsi découvert que le lncRNA-PGM5-AS1 était faiblement exprimé dans les cellules cancéreuses colorectales humaines, ce qui pourrait favoriser la prolifération, la migration et l'invasion des tumeurs en servant d'éponge moléculaire et en modulant l'effet inhibiteur du miR-100-5p sur le gène suppresseur de tumeur SMAD4.

## Prolifération des cellules PCa et la promotion de l'apoptose des cellules PCa.



Selon  
Du and Gao  
*J Transl Med*  
(2021) 19:12

En 2021, ce travail rapporte que [PGM5-AS1 entrave l'inhibition de GDF10 médiée par miR-587](#) et abroge la progression du cancer de la prostate. Il apparaît donc que le PGM5-AS1 augmente l'expression du gène GDF10 en se liant de manière compétitive au miR-587, inhibant ainsi la prolifération et accélérant l'apoptose des cellules de PCa. Ici figure un résumé graphique montrant que PGM5-AS1 augmente l'expression du gène GDF10 en se liant au miR-587, ce qui entraîne une inhibition de la prolifération des cellules PCa et une promotion de l'apoptose. **Cette illustration présentée ci-contre, résume la prolifération des cellules PCa et la promotion de l'apoptose des cellules PCa.**

**Cette autre étude rapporte** [que l'ARNnc circulant UCA1 et l'ARNnc PGM5-AS1 agissent comme biomarqueurs diagnostiques potentiels pour le cancer colorectal à un stade précoce](#). Les résultats sont les suivants : À partir de quatre ensembles de données GEO, trois lncRNAs régulés à la hausse et onze lncRNAs régulés à la baisse ont été identifiés dans les tissus du CCR, parmi lesquels le lncRNA urothelial carcinoma-associated 1 (UCA1) et le lncRNA phosphoglucomutase 5-antisense RNA 1 (PGM5-AS1) étaient les lncRNAs les plus significativement régulés à la hausse et à la baisse dans le plasma des patients atteints de cancer colorectal (CCR=Colorectal cancer), respectivement. L'aire sous la courbe des caractéristiques de fonctionnement du récepteur (ROC= receiver operating characteristic) a été calculée comme étant de 0,766, 0,754 et 0,798 pour UCA1, PGM5-AS1 et la combinaison de ces deux lncRNA, respectivement. En outre, le potentiel diagnostique de ces deux lncRNA était encore plus élevé pour les stades précoces du CCR. La combinaison d'UCA1 et de PGM5-AS1 a augmenté l'AUC à 0,832, et lorsque les lncRNA ont été utilisés avec l'antigène carcinoembryonnaire (CEA), l'AUC a encore été améliorée à 0,874. En conclusion : Dans la présente étude, **il est identifié deux lncRNA, UCA1 et PGM5-AS1, dans le plasma de**

**patients atteints de CCR, qui ont le potentiel d'être utilisés comme biomarqueurs diagnostiques du CCR.**

**En 2022**, l'analyse suivante révèle [que l'ingénierie des exosomes pour la codélivrance de PGM5-AS1 et d'oxaliplatine afin d'inverser la résistance aux médicaments dans le cancer du côlon](#). Les résultats de cette étude montrent que la faible expression de l'ARN antisens 1 de PGM5 (PGM5-AS1) dans le cancer du côlon est induite par l'inhibiteur de transcription GFI1B. Le PGM5-AS1 empêche la prolifération, la migration et la tolérance acquise à l'oxaliplatine des cellules cancéreuses du côlon. Les exosomes encapsulant l'oxaliplatine et le PGM5-AS1 peuvent inverser la résistance aux médicaments. Le séquençage du transcriptome de l'ARN a permis d'identifier les gènes cibles différentiellement exprimés par le PGM5-AS1. Le mécanisme par lequel PGM5-AS1 régule ses gènes cibles a été exploré en réalisant des expériences telles que l'hybridation fluorescente in situ, l'essai de gène rapporteur à double luciférase et l'immunoprécipitation de l'ARN. **Les résultats montrent qu'en recrutant SRSF3, PGM5-AS1 active l'épissage alternatif pour réguler à la baisse l'expression de la PAEP.** Pour hsa-miR-423-5p, PGM5-AS1 peut également agir comme une éponge pour réguler à la hausse l'expression de NME1.

**Cependant en 2023 une référence indique** [une déclaration de rétractation : Le long ARN non codant PGM5-AS1 favorise la transition épithéliale-mésenchymateuse, l'invasion et les métastases des cellules d'ostéosarcome en altérant l'inhibition de FBN1 médiée par miR-140-5p](#). Ainsi l'article ci-dessus, publié en ligne le 19 août 2020 dans Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com), a été rétracté par accord entre le rédacteur en chef de la revue, Kevin Ryan, FEBS Press, et John Wiley and Sons Ltd. La rétractation a été décidée à la suite d'une enquête sur les préoccupations soulevées par un tiers, qui a révélé des duplications inappropriées de panneaux d'images dans l'article (2 panneaux de la fig. 4G). Des données brutes convaincantes n'étaient disponibles ni pour les images de microscopie, ni pour les Western Blots des figures 2, 3, 5-8. Par conséquent, **les éditeurs considèrent que les conclusions de ce manuscrit sont substantiellement compromises.** Référence 1 Liu W, Liu P, Gao H, Wang X, Yan M. Long non-coding RNA PGM5-AS1 promotes epithelial-mesenchymal transition, invasion and metastasis of osteosarcoma cells by impairing miR-140-5p-mediated FBN1 inhibition. Mol Oncol. 2020;14:2660-2677.

**En 2024**, cet article indique que [le LncRNA PGM5-AS1 nuit à la résistance du cancer du col de l'utérus au cisplatine en régulant les voies Hippo et PI3K-AKT](#). Le cisplatine, un agent chimiothérapeutique à base de platine, peut être utilisé pour traiter le cancer du col de l'utérus, mais la résistance au cisplatine augmente au cours du traitement. L'ARN long non codant PGM5-AS1 participerait à la tumorigenèse du cancer du col de l'utérus, mais son rôle chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus résistant au cisplatine n'a pas été révélé. La présente étude visait à examiner le rôle de PGM5-AS1 dans la modulation de la résistance au cisplatine chez les patients atteints de CC. L'expression de PGM5-AS1 dans les tissus CC de 29 patients a été quantifiée à l'aide de la transcription inverse quantitative de la réaction en chaîne de la polymérase. Les cellules CC résistantes au cisplatine ont été construites en utilisant des concentrations croissantes de cisplatine. Les effets de la résistance au cisplatine interagissant avec PGM5-AS1 sur la malignité des cellules CC ont été confirmés par l'utilisation du Cell Counting Kit 8, la formation de colonies, la cicatrisation des plaies et les

essais transwell. **Les protéines clés des voies de signalisation Hippo et PI3K-AKT ont été évaluées par Western blotting.** La faible expression de PGM5-AS1 dans les tissus du CC était corrélée à un stade plus élevé de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique, à une faible différenciation, à des métastases ganglionnaires et à une résistance au cisplatine. La surexpression de PGM5-AS1 a supprimé les capacités de prolifération, de migration et d'invasion des cellules CC résistantes au cisplatine. En outre, la surexpression de PGM5-AS1 dans les cellules CC résistantes au cisplatine pourrait induire l'activation de la voie de signalisation Hippo et l'inactivation de la voie de signalisation PI3K-AKT. Le PGM5-AS1 a amélioré la sensibilité des cellules CC au cisplatine en activant la voie de signalisation Hippo et en inactivant la voie de signalisation PI3K-AKT. Les données de cette étude pourraient fournir un nouveau biomarqueur thérapeutique pour surmonter la résistance au cisplatine dans le traitement des cellules CC.

Cette étude concerne [le CircPGM5 qui régule la phosphorylation de Foxo3a via l'axe MiR-21-5p/MAPK10 pour inhiber la progression du cancer de la vessie.](#) Cette étude a permis d'examiner un nouvel ARN circPGM5 parmi des milliers d'ARN circ par séquençage à haut débit. Nous avons découvert que circPGM5, provenant du gène PGM5, était significativement moins exprimé dans les tissus de la CB. La PCR quantitative en temps réel (qRT-PCR) a permis de vérifier que circPGM5 présentait une expression relativement faible dans 50 paires de tissus de la CB et dans les cellules EJ et T24. Notamment, l'expression de circPGM5 était corrélée avec le stade, le grade et les métastases lymphatiques du cancer du col utérin. Grâce à l'analyse RNA-FISH, il est ainsi confirmé que circPGM5 était principalement localisé dans le cytoplasme. Sur le plan fonctionnel, la surexpression de circPGM5 a inhibé la prolifération, la migration et l'invasion des cellules de CB in vitro. Remarquablement, circPGM5 a démontré une suppression significative de la croissance tumorale et des métastases in vivo. D'un point de vue mécanique, il fut découvert que circPGM5 augmentait l'expression de la protéine kinase 10 activée par les mitogènes (MAPK10) en influençant l'activité du miR-21-5p oncogène par le biais de l'absorption du miR-21-5p. Cette modulation de MAPK10 a eu un impact sur la phosphorylation du suppresseur de tumeur Foxo3a dans le cancer de la vessie. En conclusion, ces résultats ont mis en évidence le rôle suppresseur de tumeurs de circPGM5 dans le cancer de la vessie via l'axe miR-21-5p/MAPK10/Foxo3a.

L'analyse suivante indique que [le PGM5-AS1 favorise la progression du lymphome diffus à grandes cellules B et l'échappement immunitaire en régulant le miR-503-5p.](#) Dans les tissus et cellules tumoraux de DLBCL, on a observé une augmentation de l'expression de PGM5-AS1, une diminution de l'expression de miR-503-5p et une augmentation de l'expression de PD-L1. Le PGM5-AS1 a joué un rôle de régulateur dans le contrôle de la prolifération, de l'apoptose et de l'invasion des cellules DLBCL en régulant à la baisse l'expression du miR-503-5p. Lorsque les cellules T CD8+ sont cocultivées avec des cellules transfectées avec si-PGM5-AS1, la sécrétion de facteurs immunorégulateurs augmente, ainsi que la cytotoxicité des cellules T CD8+. Ces effets ont été atténués par les inhibiteurs de miR-503-5p. **Conclusion :**

**PGM5-AS1 a accéléré le développement du DLBCL et a facilité l'échappement immunitaire de la tumeur par l'intermédiaire du miR-503-5p.** Ces découvertes ont donné un aperçu du lncRNA PGM5-AS1 en tant que cible thérapeutique potentielle pour le DLBCL.

Il est montré ici [que l'ARNnc PGM5-AS1 inhibe la progression du cancer du poumon non à petites cellules en ciblant l'axe miRNA-423-5p/SLIT2](#). Il a été découvert que la surexpression de PGM5-AS1 inhibait la prolifération cellulaire et les métastases, et induisait l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire G0/G1 dans les lignées cellulaires du cancer du poumon non à petites cellules. À l'aide de tests d'immunoprécipitation de l'ARN et d'un double rapporteur de gène luciférase, il est confirmé que le miR-423-5p interagissait avec le PGM5-AS1 et que leurs niveaux d'expression étaient négativement corrélés dans les tissus des CBNPC. En outre, il est également identifié le gène SLIT2 (Slit Guidance Ligand 2) comme un gène cible du miR-423-5p. **À l'aide d'un test de rapporteur à double luciférase, il est confirmé la relation de régulation entre SLIT2 et miR-423-5p et démontré que leurs niveaux d'expression étaient négativement corrélés.** Ces expériences de sauvetage ont montré que le knockdown de SLIT2 inversait les effets médiés par miR-423-5p. Dans l'ensemble, cette étude identifie PGM5-AS1 comme un biomarqueur pronostique potentiel pour le CPNPC et montre que PGM5-AS1 supprime le développement du CPNPC en régulant l'axe miR-423-5p/SLIT2.

## En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur la **protéine de type PGM5** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

1. ) La [protéine PGM5](#) avec son lot de références historiques.
  2. ) La principale maladie actuellement connue qui résulte d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).
- **La Protéine :** [PGM5](#)
  
  - **La Pathologie :** En 2023 et associée à l'**Aciculine**, **cette protéine semble en relation avec le cancer de la prostate.**