

Calmoduline

INTRODUCTION

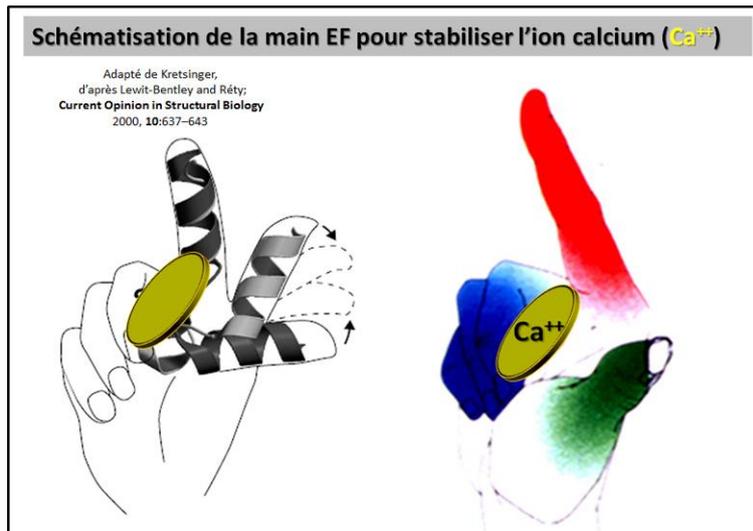
Pour ce qui va concerner la liaison spécifique au sein d'une protéine pour y piéger en quelque sorte un ion calcium on va développer le concept du domaine EF. Mais cette nomenclature qui implique toujours la notion de domaine sera pourtant indiquée souvent sous le terme de « main EF ». Une des premières références à [cette « EF Hand » apparaît dans l'étude de la troponine](#). En fait [ce domaine est bien connu depuis les études du Prof. Kretsinger](#) sur la protéine nommée **Parvalbumine** qui a été isolée dans les années 1970 à partir d'un poisson, la carpe.

Le domaine dit : « EF »

Le concept d'une protéine pouvant piéger le calcium va progressivement être résumé dans une revue ou [la notion de « Main EF »](#) est définie dans le détail.

Progressivement **ce domaine EF** sera étudié et cristallisé à partir de de [la Parvalbumine de Carpe](#) isolée et purifiée. . L'illustration suivante donne sur la séquence primaire de la [Parvalbumine humaine](#) en y incluant l'ensemble des informations présentes dans les divers articles cités plus haut. On va repérer ainsi 2 domaines EF au sein de cette séquence primaire comme schématisé ci-contre. Le **motif main-EF classique**, actuellement référencé comme le **domaine EF**, correspond à une structure **hélice-boucle-hélice d'une trentaine de résidus**. Les **hélices ont été nommées E et F** dans cette structure et contiennent chacune dix acides aminés, ce qui justifie la nomenclature d'un tel domaine. Une image qui provient de l'analyse pionnière du cristal de Parvalbumine, zone de la protéine capable de lier le calcium est fournie dans un premier temps par le Prof. Kretsinger lui-même

La **conformation du domaine EF** permet selon la disposition des hélices formant le site d'ancrage du calcium fut alors **présenté sous la forme d'une main**, dont le pouce et l'index sont tendus (les hélices l'une rouge et l'autre verte) et le majeur est replié (boucle bleue). Cette schématisation était alors proposée pour illustrer la fixation du calcium dans une structure formant une poche avec 6 résidus essentiels (en gras et soulignés) qui étaient nécessaires selon un ordre bien précis qui était codifiés comme suit : (-Z)-x-x-(-Y)-x-(-X)-x-((X)-x-(Y)-x-(Z)). Le calcium est au centre d'une telle structure sous la forme d'une sphère en jaune.



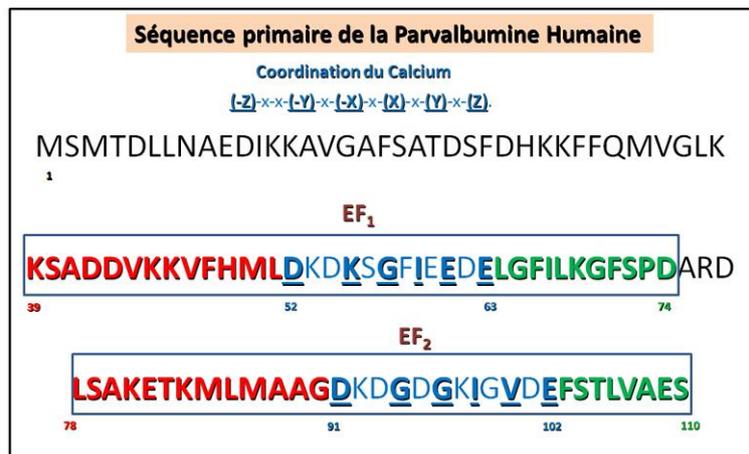
Pour les positions X et Y on va généralement trouver les chaînes latérales d'un résidu neutre mais cela peut être un résidu aspartique ou de l'Asparagine.

La position Z est souvent un acide comme l'acide Aspartique (parfois Sérine, Asparagine).

Le ligand en position -Y et/ou -X est normalement une molécule d'eau.

La position -Z est une position conserve pour réaliser une liaison du calcium avec un acide Glutamique ou Aspartique.

L'ensemble n'est pas figé et possède une relative flexibilité interne comme le montre les diverses position du pouce dans cette représentation.



La coordination pour un cation divalent fait intervenir l'oxygène des résidus acides coordinateurs ou l'oxygène d'une molécule d'eau ([consulter l'article indiqué](#)). Ces résultats furent obtenus par la RMN du proton ([consulter l'article](#)). Pour affiner cette notion il y aura progressivement des mentions sur une [relative évolution](#) concernant les protéines avec une « main EF. Ceci impliquera une [classification progressive des différents types de domaine EF](#). Actuellement on peut consulter [la récente revue sur le concept de ce domaine particulier](#) qu'est le domaine EF.

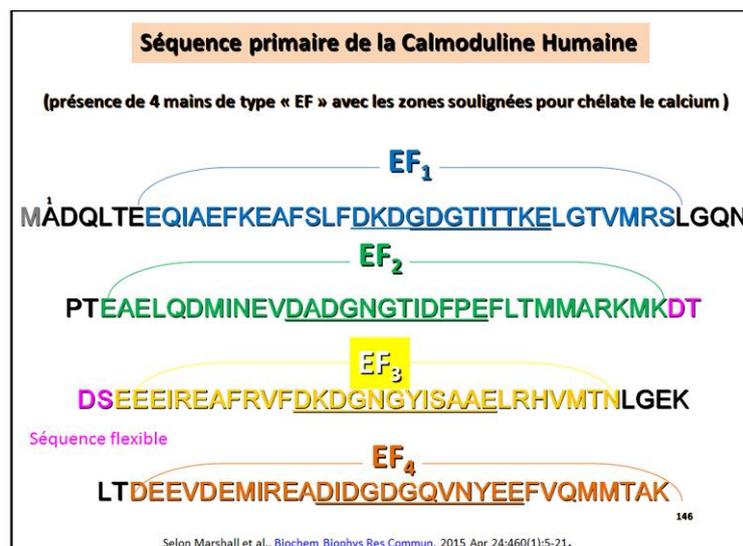
La Calmoduline

On va retrouver la **Calmoduline** dans le contrôle d'un grand nombre d'enzymes, impliquée dans le bon fonctionnement des canaux ioniques, mais également des Aquaporines et comme participant actif avec de multiples autres protéines en relation avec le calcium. La **Calmoduline** présente en effet 4 structures de mains « EF » formant ainsi un complexe dit « complexe **Calmoduline**-Calcium » qui possède 4 atomes de calcium.

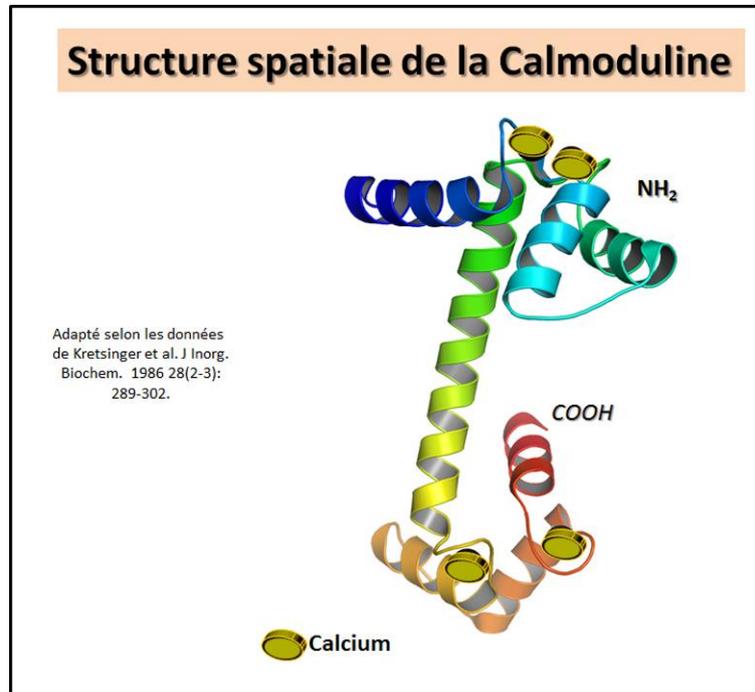
Tableau récapitulatif des différentes séquences des Calmodulines			
Protéine	PM	Gène	Site d'expression
Calmoduline 1	17 kDa	14q32.11	Muscles
Calmoduline-2	16,8 kDa	2p21	Muscles
Calmoduline-3	17kDa	19q13.2-q13.3	Muscles

Pour plus de détails le tableau suivant récapitule les données de séquence sur la **Calmoduline** humaine. On peut consulter divers détails sur la base de données suivante en relation avec **trois différentes versions** de la Calmoduline Humaine [P62158](#), Très tôt c'est dans un premier temps la séquence primaire de la Calmoduline qui permet de bien localiser les 4 mains « EF » et avec un code couleur présenté ci-contre chaque séquence capable de lier un atome de calcium est identifiée.

En 1977 on parle d'une protéine de faible poids moléculaire qui semble capable de lier le calcium. Elle apparait comme stable à la chaleur et jouerait un rôle d'activateur On la baptise AP (=, [low molecular weight activator protein](#)). Puis cette protéine est partiellement séquencée et se présente comme une protéine régulatrice qui est également structurellement [homologue à la troponine C](#) musculaire , avec un rôle le médiateur de la contraction du muscle sous le contrôle du calcium.



Enfin en 1979 son statut est établi et l'on [parle de la Calmoduline](#), protéine d'environ 17 kDa, stable à la chaleur et qui est définie comme une protéine capable de lier plusieurs atomes de calcium et de jouer un rôle dans la régulation du calcium avec un large nombre de systèmes enzymatiques intracellulaires. Un peu plus tard la séquence primaire de la [Calmoduline chez l'homme](#) est séquencée en **1982**. Chez l'homme la [séquence nucléotidique](#) codant pour la Calmoduline est établie seulement en **1984**



Puis une meilleure définition de l'organisation de la Calmoduline et de son allure tridimensionnelle de cette courte chaîne peptidique vis-à-vis de 4 atomes de calcium se trouve révélé par l'obtention de cristaux et leur analyse donne l'image présentée ci-contre en tenant compte des données les plus récentes. Voir illustration [de la Calmoduline](#). En effet les analyses vont se succéder et l'image de la représentation tridimensionnelle de la Calmoduline va être largement affinée avec les [données cristallines obtenues à 1,7 angström](#). Les zones de liaison avec le calcium sont au nombre de 4 et sont indiquées par des pastilles colorées en jaune.

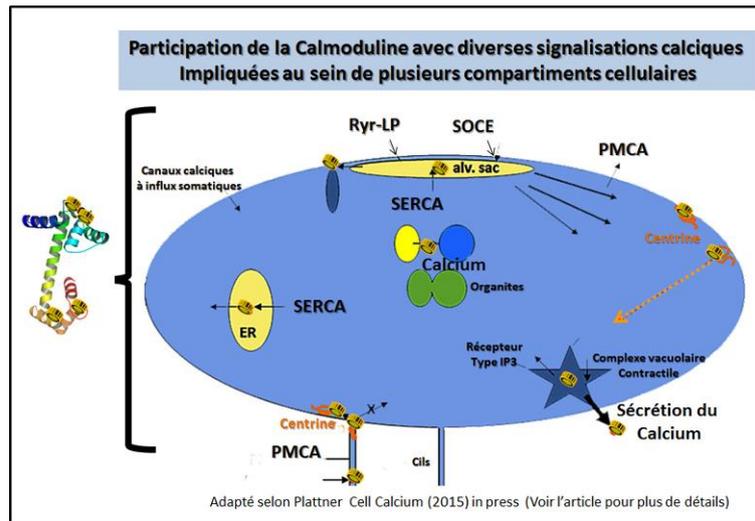
Fonction de la Calmoduline

Depuis les années 2000, de nombreux travaux permettent d'avoir une [meilleure compréhension des potentielles cibles](#) de la Calmoduline. Ainsi la Calmoduline va être impliquée dans de nombreux processus d'activation pour un certain nombre de protéines kinases et de phosphatases. En fait c'est une très large compétence d'association en présence de calcium que réalise la Calmoduline dans la cellule et les cibles de liaison sont multiples et variées. Aujourd'hui on peut dresser un bilan sur cette large diversité de structures avec lesquelles la Calmoduline forme des complexes qui prennent des formes spécifiques comme cela est illustré dans la [référence ici indiquée](#).

On va trouver ainsi de nombreuses informations sur différents types de complexes et plus particulièrement sur 6 protéines formant un complexe avec la Calmoduline et qui sont référencés pour comme suit la [MLCK](#), la CaM-dépendent protéine kinase II ([CaMKII](#)), La

kinase CaM-dépendent protéine kinase ([CaMPK](#)) , le récepteur à la Ryanodine ([Ryr](#)), La Calcium ATPase vacuolaire, ([ATPase Vac](#)) , et la protéine nitric oxyde synthase ([NOS](#)) respectivement (voir figure N°1 de l'article en référence).

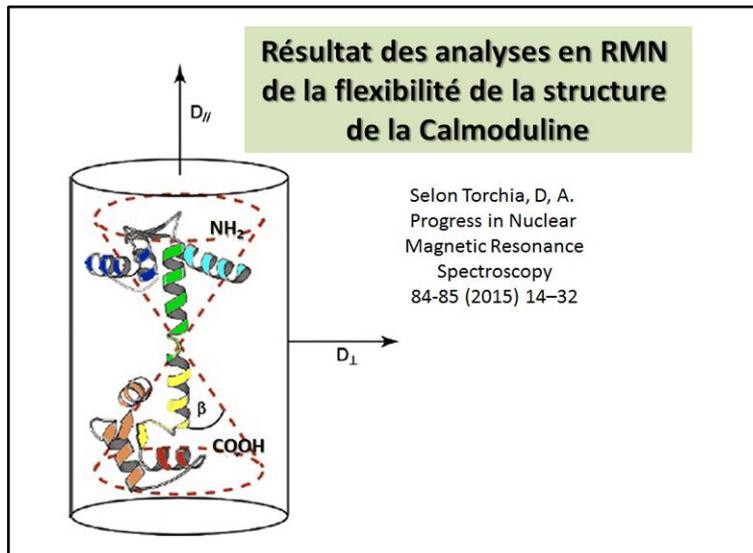
Par ailleurs, on va progressivement découvrir que **les pompes de calcium** stimulées par la Calmoduline qui comprennent la pompe dite « plasma membrane Ca (2 +) – ATPase (=PMCA), sont des régulateurs clés de la concentration intracellulaire du calcium chez les eucaryotes. Les premières données cristallographiques sur ce type de complexe entre la Calmoduline et une pompe à calcium membranaire sont disponibles [dans l'étude en référence](#).



Une étude sur la circulation du [calcium cellulaire et sa régulation dans le processus de signalisation induit est illustrée](#) ci-contre en prenant pour exemple cellulaire **la paramécie** et si des détails particuliers peuvent être consultés dans l'article en référence **une implication de la calmoduline** en fonction de la concentration calcique cellulaire est également mentionnée. Le **modèle de la paramécie** permet ainsi de mieux établir les processus de régulation des flux calciques et la [participation active de la Calmoduline](#).

Mais par ailleurs d'autres types d'associations sont identifiés comme [avec la Calcineurine](#). Ainsi en utilisant [un peptide spécifique](#) pour la liaison à la Calmoduline et présent sur la séquence de la Calcineurine A, la relation **Calmoduline et Calcineurine** est mieux identifiée. Puis en 2013 les bases du [processus d'activation](#) de la Calcineurine par la Calmoduline sont clairement établies. (Voir aussi la fiche Calcineurine)

Par ailleurs, on va progressivement découvrir que **les pompes de calcium** stimulées par la Calmoduline qui comprennent la pompe dite « plasma membrane Ca (2 +) – ATPase (=PMCA), sont des régulateurs clés de la concentration intracellulaire du calcium chez les eucaryotes. Les premières données cristallographiques sur ce type de complexe entre la Calmoduline et une pompe à calcium membranaire sont disponibles [dans l'étude en référence](#).

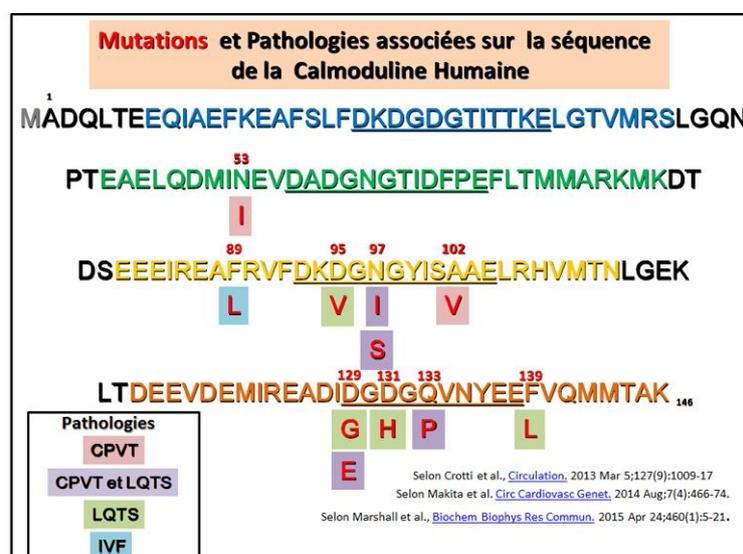


Divers travaux rapportent des avancées sur la meilleure connaissance de la Calmoduline et de ses implications. Des analyses par le biais de la RMN du proton on utilisés la possibilité de muter par exemple une tyrosine (Y99E) ou une asparagine (N111D) pour mieux accéder aux bases de la dynamique d'interaction entre la Calmoduline et la [protéine NOS par exemple](#).

Une plus large connaissance est également acquise par la maîtrise de l'outil résonance magnétique nucléaire RMN comme cela est illustré ci-contre. Ainsi ces études démontrent que [les distributions angulaires des orientations](#) des 4 différents domaines de la Calmoduline qui accepte un atome de calcium, peuvent en adoptant plusieurs conformations se révéler capable de faciliter la liaison avec une large variété de molécules cibles.

Relation Calmoduline et pathologies

C'est en 2010 que des [données sur les bases moléculaires](#) que l'on peut corrélérer avec un défaut de la calmoduline dans son rôle de régulateur. Des analyses sur la Calmoduline montrent que si un seul résidu est artificiellement muté, la Liaison entre le calcium et la Calmoduline est compromise de manière significative ou même supprimées, en fonction du type de mutation

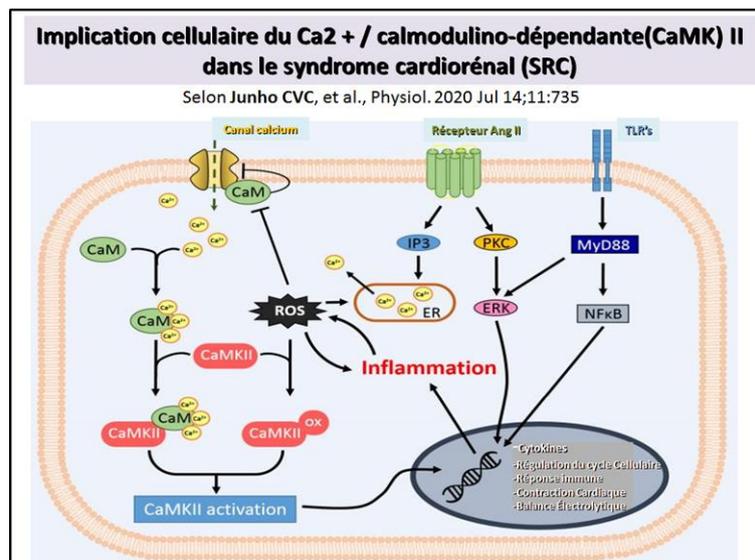


Un travail démontre par ailleurs, que la [Neurogranine est capable de modifier](#) les propriétés de liaison et de structure entre le calcium et la Calmoduline.

Plus récemment dans le domaine du **dépistage de mutations sur la Calmoduline** elle-même on rapporte dans un premier temps une association pour un [arrêt cardiaque récurrente chez les nourrissons](#). Puis ce sont des mutations nouvelles de la Calmoduline qui sont aujourd'hui associés à la pathologie qui concerne une relative sensibilité à de l'arythmie congénitale. De tels mutations sont localisée sur la séquence primaire de la Calmoduline et une illustration présentée ci-contre permet de constater qu'elles se localisent toutes dans les séquences C-terminales des 2 derniers [domaines liants le calcium EF3 et EF4](#).

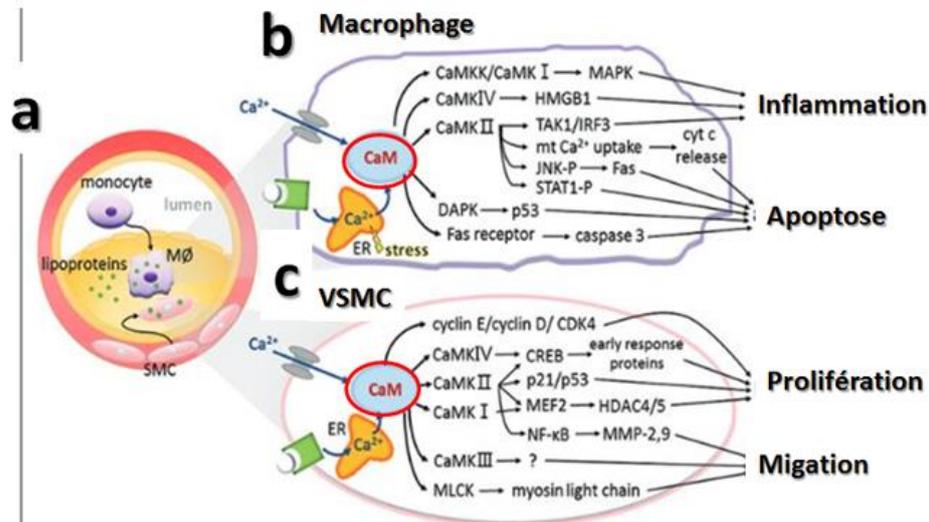
Nouvelles Avancées depuis 2015

On va mieux définir les relations entre [Calcineurine et Calmoduline](#) et en particulier réinvestir la formation du complexe entre ces 2 protéines ce qui implique plus particulièrement la partie régulatrice de la Calcineurine (résidus 381-521). Une illustration indique l'environnement spatial d'une telle association (Voir détails dans l'article en référence et illustration dans le chapitre Calcineurine).



En 2020, un aperçu pour la mise à jour du rôle de la protéine kinase dépendante du calcium / la calmoduline dans le syndrome cardiorénal est maintenant disponible dans l'article en référence [Cette revue. présente dans le détail en fonction des nouvelles données acquises les protéines kinases dépendantes du calcium / calmoduline \(CaMK\)](#) qui sont des régulateurs clés de la signalisation du calcium dans la santé et la maladie. CaMKII est l'isoforme la plus abondante dans le cœur; et se trouve classiquement décrite comme un régulateur du couplage excitation-contraction. Une illustration schématisée de l'implication cellulaire du Ca²⁺ / calmodulino-dépendante (CaMK) II dans le syndrome cardiorénal (SRC) figure dans l'article en référence en tant que figure n°2 de ce document.

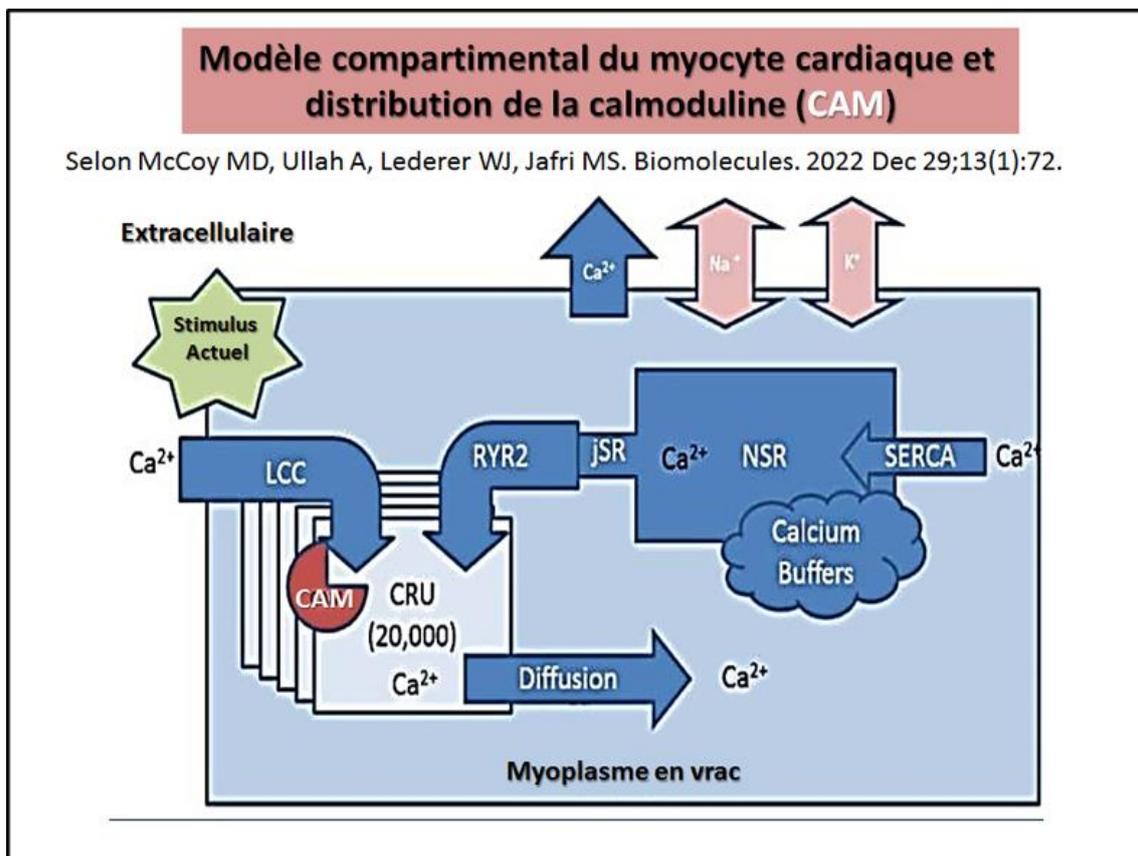
Vue d'ensemble des mécanismes qui sous-tendent la régulation des fonctions des macrophages et des VSMC par CaM et CaMK dans l'athérogenèse.



Selon Chen MF. Tzu Chi Med J. 2021 Oct 5;34(2):160-168

En 2021, il est présenté dans [cette étude le rôle de la calmoduline et des protéines kinases dépendantes de la calmoduline dans la pathogenèse de l'athérosclérose](#). L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique qui déclenche des événements cardiovasculaires thrombotiques graves, tels que les accidents vasculaires cérébraux et les infarctus du myocarde. Dans les processus d'athérosclérose, les macrophages et les cellules musculaires lisses vasculaires (VSMC) sont des composants cellulaires essentiels dans la formation des athéromes par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, l'efférocytose défectueuse, la migration cellulaire et la prolifération, principalement contrôlées par la signalisation dépendante du Ca²⁺. La calmoduline (CaM), en tant que capteur polyvalent du Ca²⁺ dans divers types de cellules, régule un large spectre de fonctions cellulaires dépendantes du Ca²⁺ par l'intermédiaire des actions des protéines kinases en aval. Cette revue se concentre donc sur la façon dont CaM et les kinases dépendantes de CaM (CaMKs) régulent les fonctions des macrophages et des VSMCs dans le développement de la plaque d'athérosclérose en se basant sur la littérature provenant de bases de données ouvertes. **Un thème central de cette revue est un résumé des mécanismes et des conséquences qui sous-tendent l'inflammation et l'apoptose des macrophages médiées par les CaMK, qui sont les processus clés de la formation du noyau nécrotique dans l'athérosclérose. Un autre thème central est le rôle du CaM et des voies dépendantes du CaMK dans la modulation phénotypique, la migration et la prolifération des VSMC dans la progression de l'athérosclérose.** Une compréhension complète des processus individuels contrôlés par CaM et CaMK impliquant les macrophages et les VSMC dans l'athérogenèse pourrait fournir des informations utiles pour développer des cibles et des stratégies thérapeutiques potentielles. Un schéma issue de l'article en référence présente une vue d'ensemble des mécanismes qui sous-tendent la régulation des fonctions des macrophages et des VSMC par CaM et CaMK dans l'athérogenèse. (a) Schéma décrivant l'implication des macrophages et des VSMC dans la formation de la plaque d'athérome. L'accumulation de lipoprotéines sous l'endothélium d'un

vaisseau sanguin induit une infiltration de monocytes myéloïdes et le déplacement des VSMC locales. Les monocytes recrutés se différencient ensuite en macrophages dans les lésions, et les CMLV subissent une modulation phénotypique par l'activation de facteurs de transcription et de molécules de signalisation spécifiques (b) Schéma illustrant les voies de signalisation dépendantes du CaM et du CaMK contribuant à l'inflammation et à l'apoptose des macrophages impliqués dans l'athérosclérose. (c) Voies de signalisation dépendantes du CaM et du CaMK dans un certain nombre de processus se produisant dans les VSMC au cours de la progression de l'athérosclérose.



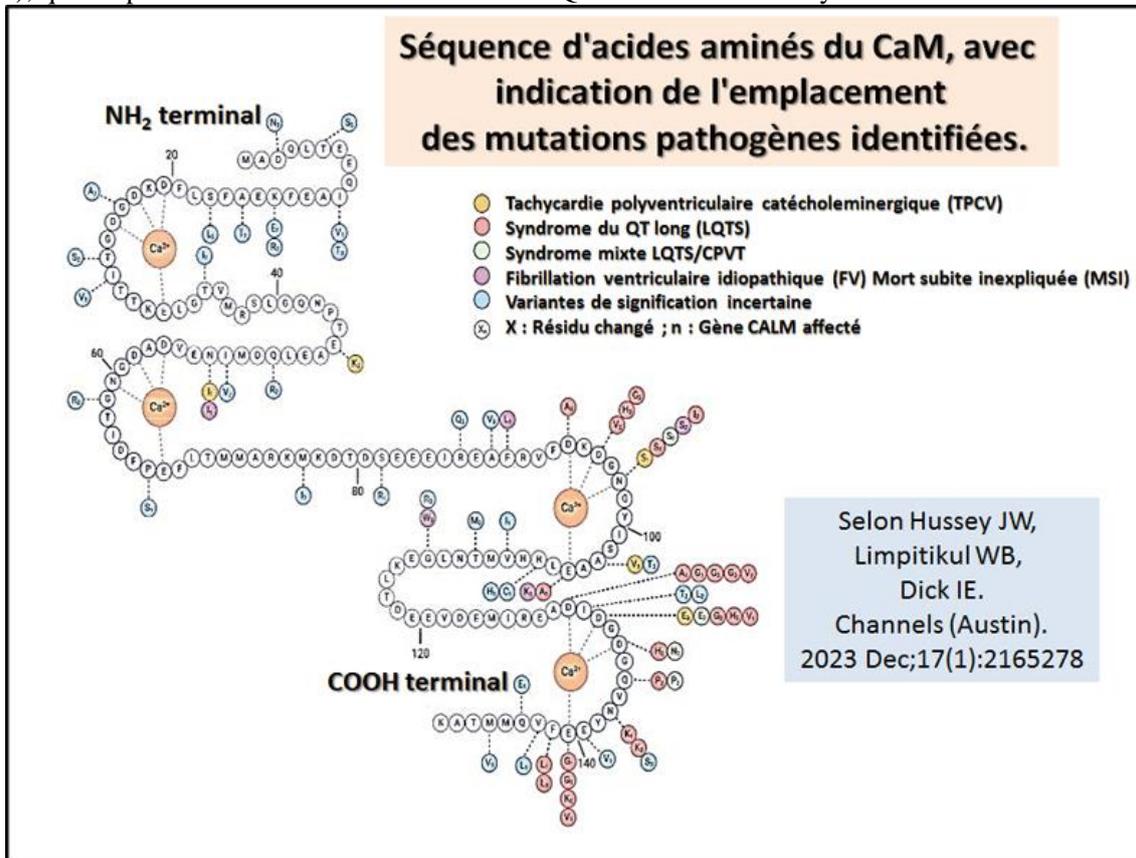
En 2022, cette étude [permet de mieux comprendre les variantes de la calmoduline affectant l'inactivation dépendante du calcium des canaux calciques de type L grâce à la simulation de la cellule entière du myocyte ventriculaire cardiaque](#). Des mutations de la protéine calmoduline (CaM), qui capte le calcium, ont été associées à deux maladies cardiaques arythmiques, le syndrome du QT long 14 (LQT14) et la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique de type 4 (CPVT4), avec des degrés de gravité variables. La caractérisation fonctionnelle des mutants CaM les plus fortement associés à la LQT14 montre une perturbation claire de l'inactivation dépendante du calcium (CDI) du canal calcique de type L (LCC). Les mutants CPVT4, quant à eux, sont associés à des modifications de leur affinité pour le récepteur de la ryanodine. Dans les études cliniques, certains variants ont été associés à la fois à la CPVT4 et à la LQT15. Cette étude utilise des simulations dans un modèle de couplage excitation-contraction dans les myocytes ventriculaires de rat pour comprendre comment la variante LQT14 pourrait donner un phénotype fonctionnel similaire à la CPVT4. En modifiant le taux de transition dépendant du CaM d'un facteur de 0,75 correspondant au variant D96V et d'un facteur de 0,90 correspondant aux variants F142L ou N98S, dans un modèle stochastique basé sur la physiologie de l'allongement du LCC, la durée du potentiel d'action a été légèrement modifiée dans un myocyte cardiaque mais n'a pas

perturbé le CICR à 1, 2 et 4 Hz. Sous simulation bêta-adrénergique, un couplage anormal excitation-contraction a été observé au-dessus de la stimulation à 2 Hz pour le CaM mutant. Les mêmes conditions appliquées sous stimulation bêta-adrénergique ont conduit à l'apparition rapide de l'arythmie dans les simulations du CaM mutant. Les simulations avec les mutations LQT14 dans des conditions de stimulation rapide avec stimulation bêta-adrénergique conduisent le myocyte cardiaque vers un état arythmique connu sous le nom de surcharge en Ca²⁺. Ces simulations établissent un lien mécaniste avec un état pathologique pour les mutations du CaM associées à la LQT14, afin d'obtenir un phénotype CPVT4. Les résultats montrent que de petites modifications de l'inactivation du LCC régulée par CaM favorisent l'arythmie et soulignent l'importance de l'IDC dans le bon fonctionnement du cœur. Ci-contre figure un modèle compartimental du myocyte cardiaque. **Une représentation schématique du modèle compartimental du myocyte cardiaque**, paramétré à l'aide de données expérimentales sur un seul canal, est utilisée pour simuler le flux ionique cellulaire. Le calcium pénètre dans la cellule par 20 000 CRU indépendants, d'abord par le canal calcique de type L (LCC) en réponse à un stimulus de courant, puis par les canaux du Ryanodine Receptor 2 (RYR2) à la surface du réticulum sarcoplasmique jonctionnel (jSR). L'influx de calcium est interrompu par un processus dominé par l'inactivation du LCC dépendant du CaM. Le calcium diffuse dans le myoplasme en vrac, où il est rechargé dans le réticulum sarcoplasmique non fonctionnel (NSR) par la Ca²⁺-ATPase du réticulum sarcoplasmique/endoplasmique (SERCA) pour rediffuser vers le jSR. En outre, les tampons calciques dans le myoplasme et le réticulum sarcoplasmique non fonctionnel prennent en compte les interactions calciques en dehors du champ d'application du CICR et l'homéostasie ionique cellulaire est maintenue par les échangeurs de calcium, de sodium et de potassium dans la membrane cellulaire.

En 2023, il est découvert avec [cette analyse une nouvelle variante de la calmoduline p.E46K associée à une tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique sévère produit une arythmogénicité robuste dans les cardiomyocytes humains dérivés de cellules souches pluripotentes induites](#). Il a ainsi été identifié une nouvelle variante hétérozygote de novo, CALM2 p.E46K, chez deux patients non apparentés atteints de CPVT accompagnée de troubles neurodéveloppementaux. Les cardiomyocytes E46K présentaient des excitations électriques anormales et des ondes de Ca²⁺ plus fréquentes que les autres lignées, en association avec une fuite accrue de Ca²⁺ du réticulum sarcoplasmique via RyR2. En outre, le test de liaison à la [3H]ryanodine a révélé que l'E46K-CaM facilitait la fonction de RyR2, notamment en l'activant à de faibles niveaux de [Ca²⁺]. L'analyse en temps réel de la liaison CaM-RyR2 a montré que l'affinité de liaison de l'E46K-CaM à RyR2 était 10 fois plus élevée que celle du CaM de type sauvage, ce qui pourrait expliquer l'effet dominant du CaM mutant. **En outre, le CaM E46K n'a pas affecté la liaison CaM-Ca²⁺ ni la fonction du canal calcique de type L.** Enfin, les agents antiarythmiques, le nadolol et la flécaïnide, ont supprimé les ondes Ca²⁺ anormales dans les cardiomyocytes E46K. Les conclusions sont : Pour la première fois, nous avons établi un modèle iPSC-CM de CPVT lié à la CaM qui récapitule les caractéristiques arythmogènes graves résultant de la liaison dominante du CaM E46K et de la facilitation du RyR2. En outre, les résultats des tests de médicaments basés sur les iPSC contribueront à la médecine de précision.

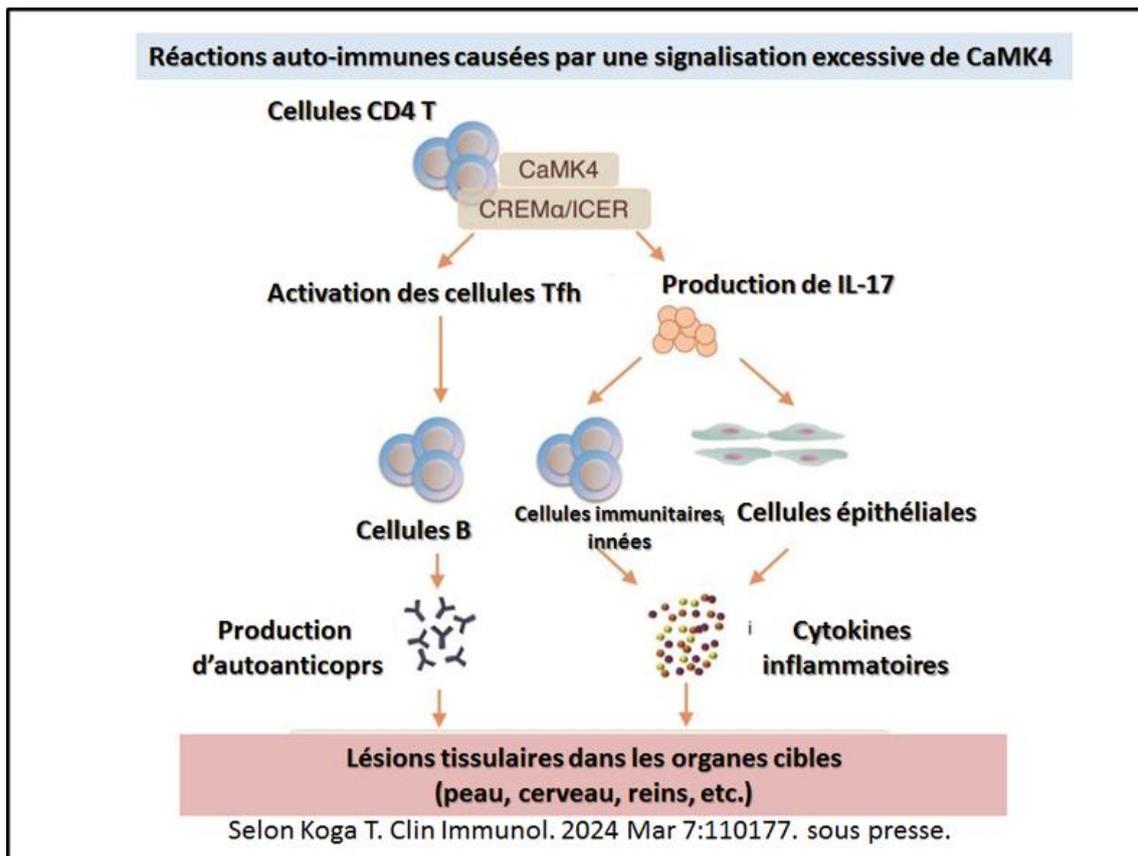
Par ailleurs cette étude [révèle la présence de variants de la calmoduline associés à l'arythmie congénitale altèrent la sélectivité des récepteurs de la ryanodine](#). Parmi ses nombreuses cibles moléculaires, la calmoduline (CaM), protéine capteur de calcium omniprésente, reconnaît et régule l'activité des récepteurs de la ryanodine de type 1 (RyR1) et 2 (RyR2), principalement exprimés dans les muscles squelettiques et cardiaques, respectivement. Cette régulation est essentielle pour obtenir une contraction contrôlée des cellules musculaires. Pour élucider les mécanismes moléculaires qui sous-tendent le processus de reconnaissance de la cible, il a été mené une étude biophysique complète de l'interaction entre deux variantes de calmoduline associées à l'arythmie congénitale, à savoir N97I

et Q135P, et une région de liaison à la calmoduline hautement conservée dans RyR1 et RyR2. Les propriétés structurales, thermodynamiques et cinétiques des interactions protéine-peptide ont été évaluées en même temps qu'une étude structurale et topologique approfondie basée sur des simulations de dynamique moléculaire. **Cette approche intégrée permet d'identifier les acides aminés qui sont cruciaux dans la médiation des processus allostériques, ce qui implique une grande sélectivité dans la reconnaissance des cibles moléculaires.** Ces résultats suggèrent que la capacité de la calmoduline à distinguer les cibles RyR1 et RyR2 dépend de la discrimination cinétique et d'une communication allostérique robuste entre les sites de liaison au Ca^{2+} (paires EF1-EF3 et EF3-EF4), qui est perturbée dans les variantes N97I et Q135P associées à l'arythmie.



Par ailleurs on va trouver dans [ce travail l'ensemble des mutations de la calmoduline impliquées dans les maladies humaines.](#) Les ions calcium (Ca^{2+}) sont à la base d'une gamme unique et puissante de réponses cellulaires. La calmoduline (CaM) est une protéine petite mais vitale, capable de transmettre rapidement des informations sur les changements de concentration de Ca^{2+} à ses cibles régulatrices. La CaM joue un rôle essentiel dans la signalisation cellulaire du Ca^{2+} et interagit avec une myriade de protéines cibles. La modulation dépendante du Ca^{2+} par CaM est une composante majeure d'un ensemble diversifié de processus, allant de l'expression des gènes dans les neurones à la formation du potentiel d'action cardiaque dans les cellules cardiaques. En outre, la séquence protéique de CaM est très conservée au cours de l'évolution, et des protéines CaM identiques sont codées par trois gènes indépendants (CALM1-3) chez l'homme. Les mutations de l'un de ces trois gènes peuvent entraîner des déficits cardiaques graves, notamment le syndrome du QT long (LQTS) et/ou la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholéminergique (CPVT). Les recherches sur les variants de CaM associés à la maladie ont permis d'identifier plusieurs protéines modulées par CaM qui sont susceptibles **de sous-tendre la pathogenèse de ces calmodulinopathies**, notamment le canal Ca^{2+} de type L (LTCC) cardiaque $CaV1.2$ et le canal de libération du Ca^{2+} du réticulum sarcoplasmique, le récepteur de la ryanodine 2 (RyR2). Il est indiqué ici dans cette revue les recherches menées pour identifier les mutations

calmodulinopathiques du CaM et évaluer les mécanismes qui sous-tendent leur rôle dans la maladie. Un schéma révèle les mutations missens identifiées au sein de la calmoduline humaine. Schéma présentant la séquence d'acides aminés du CaM, avec indication de l'emplacement des mutations pathogènes identifiées. Les ions calcium (orange) sont coordonnés dans chacune des quatre mains EF (en bleu). Les mutations de résidus identifiées chez des patients souffrant de CPVT sont en orange, les résidus LQTS sont en rouge, les CPVT et LQTS mixtes sont en vert, les FIV et/ou SUD sont en violet, et les variantes de signification incertaine enregistrées dans Gnomad sont en bleu. Les numéros à l'intérieur de chaque cercle de mutation indiquent le gène CALM spécifique où la mutation a été identifiée.



En 2024, cet article permet [de mieux comprendre l'importance pathogène de l'altération de la signalisation calcium-calmoduline dans les cellules T dans les maladies auto-immunes](#). La protéine kinase IV dépendante du calcium et de la calmoduline (CaMK4) joue un rôle central dans la régulation de l'expression génétique, en influençant l'activité des facteurs de transcription dans une variété de cellules immunitaires, y compris les cellules T. Une signalisation altérée de la CaMK4 dans les cellules T peut avoir une incidence sur les maladies auto-immunes. L'altération de la signalisation CaMK4 est impliquée dans les maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis, qui se caractérisent par des réponses immunitaires dérégulées et une complexité clinique. **Ces maladies ont en commun des perturbations de la fonctionnalité des cellules immunitaires, de la production de cytokines et de la production d'autoanticorps, toutes associées à une signalisation calcium-calmoduline perturbée.** Cette revue souligne **les conséquences d'une signalisation CaMK4 dérégulée** dans ces maladies, en mettant l'accent sur son impact sur la différenciation des Th17 et le métabolisme des cellules T - des processus essentiels au maintien de l'homéostasie immunitaire. Une compréhension globale des rôles de CaMK4 dans la régulation des gènes dans diverses maladies auto-immunes est prometteuse pour le développement de thérapies ciblées, en particulier pour les maladies entraînées par la dysrégulation des cellules

Th17. Une illustration résume les réactions auto-immunes causées par une signalisation excessive de CaMK4

En 2025 ce travail porte [sur l'instabilité structurelle du récepteur 2 de la ryanodine entraîne un dysfonctionnement du réticulum endoplasmique \(RE\) et du réticulum sarcoplasmique \(RS\)](#). Le récepteur de la ryanodine de type 2 (RyR2) est un canal géant libérant du Ca²⁺ (Ca) sur la membrane du réticulum sarcoplasmique (SR), avec des sous-unités composées de 5000 acides aminés constituant un canal homotétramérique. Les interactions des domaines N-terminal (1-220) et central (2300-2500) au sein de RyR2 sont situées à proximité les unes des autres entre différentes sous-unités voisines et jouent un rôle important de « pierre angulaire » dans le maintien de la structure tétramérique de RyR2. Un stress externe tel que le stress oxydatif provoque une fuite de Ca en déstabilisant RyR2 (instabilité de la structure tétramérique) en raison d'une rupture de domaine entre les domaines N-terminal (1-220) et central (2300-2500), **suivie d'une dissociation de la calmoduline (CaM : se lie à RyR2 et stabilise RyR2) de RyR2**. La fuite de Ca du SR provoque des arythmies et un dysfonctionnement du myocarde. RyR2 est également présent dans le réticulum endoplasmique (RE), il n'est donc pas surprenant que la libération indésirable de Ca par RyR2 sur le RE soit étroitement associée à diverses maladies impliquant un dysfonctionnement du RE, telles que les maladies neurodégénératives, le diabète, les maladies hépatiques stéatosiques associées à un dysfonctionnement métabolique, les maladies rénales chroniques et les maladies auto-immunes. Pharmacologique ou génétique (mutations ponctuelles au sein de RyR2 qui augmentent l'affinité CaM-RyR2 : knock-in V3599K) La stabilisation structurelle de RyR2 a montré des effets thérapeutiques potentiels non seulement pour les maladies liées à la défaillance du SR (hyperthermie maligne, arythmie, insuffisance cardiaque) mais aussi pour les maladies liées à la défaillance du RE. Les stabilisateurs de RyR2 pourraient constituer une panacée pour les maladies liées au vieillissement.

En conclusion

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

A) **Calmoduline** 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).

- **Protéines** : CALMODULIN 1; [CALM1](#); CALMODULIN 2; [CALM2](#); CALMODULIN 3; [CALM3](#)
- **Pathologies associées** : Ventricular tachycardia, catecholaminergic polymorphic, [4 CPVT4](#)