

# Calséquestrine

## Introduction

Parmi les protéines qui furent découvertes comme capables de lier le calcium, il existe bien sûr la possibilité de posséder dans sa séquence un domaine dit « main EF (voir fiche correspondante = domaine EF), mais cela ne se limite pas à cette possibilité. En effet on peut avoir, au sein d'une protéine, une zone spécifique et différente de la main EF qui va posséder une surface relativement chargée (charges négatives) ce qui va permettre de piéger des ions calcium (chargé positivement Ca<sup>++</sup>), en plus ou moins grande quantité.

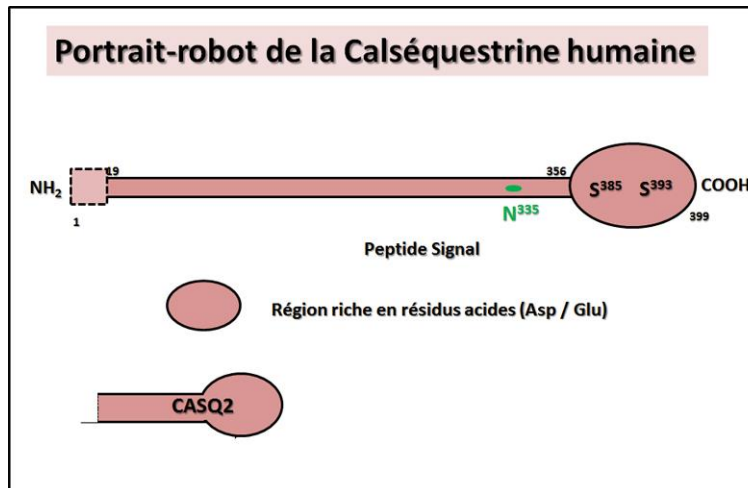
C'est ainsi qu'en 1987 on va caractériser une nouvelle protéine, la Calséquestrine cardiaque. À la suite [d'études sur des muscles de lapins et de chiens](#) une comparaison entre des séquences primaires de différentes protéines à forte capacité de piéger le calcium sera alors possible.

## Les Calséquestrines

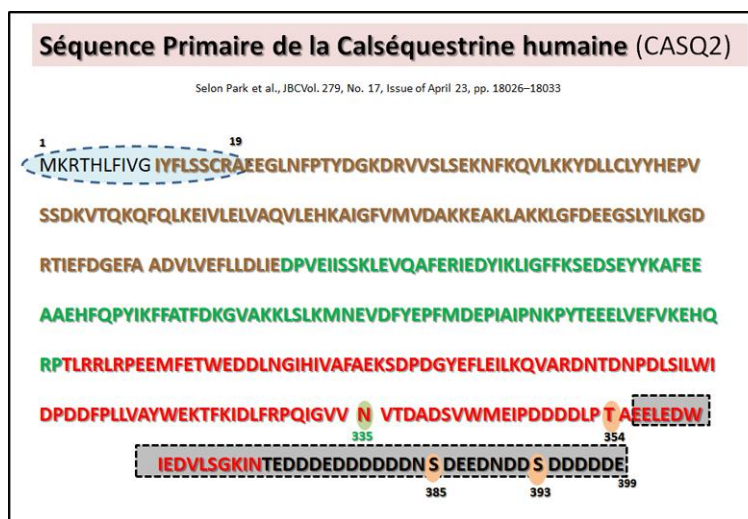
L'utilisation de la [chromatographie sur colonne de Phenyl Sepharose](#) va permettre d'isoler spécifiquement la Calséquestrine d'un muscle squelettique ou d'un muscle cardiaque en 1983. On observera une possibilité de [Phosphorylation de la Calséquestrine cardiaque](#) par la caséine kinase de type II. Ainsi à l'aide de culture de cellules musculaires squelettiques ou cardiaques, les paramètres conduisant à [une phosphorylation seront étudiés dans le détail](#), alors que ce processus de phosphorylation est initié par [la caséine kinase de type I et/ou II](#), la Calséquestrine elle-même semble pouvoir être inhibiteur ou substrat de cette étape, en accord avec les conditions testées. En 2011 une récente étude résume la distribution, la [structure et la fonction des Calséquestrines](#) dans une situation normale et dans une situation pathologique.

Tableau récapitulatif des différentes séquences des <b>Calséquestrines</b>			
Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
Calséquestrine-2 CASQ2	46,43 kDa	1p11-p13.3	cytoplasme muscle, cœur
Calséquestrine-1 CASQ1	45,16 kDa	1q21	cytoplasme, muscles, cœur

Ce bilan fait suite à des études comparatives entre les [formes cardiaques et squelettiques de Calséquestrines](#). Les données de séquences sont réunies dans le tableau ci-dessous et les liens directs sur des fiches détaillées sont respectivement : [Q14958](#) / [P31415](#)

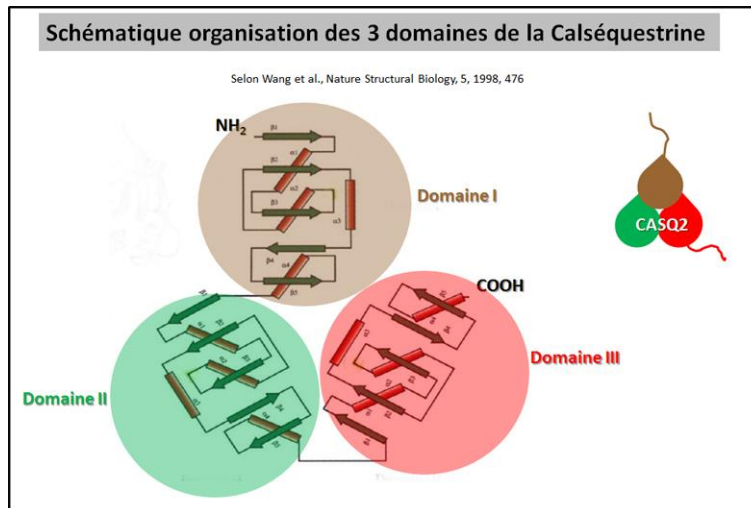


Avec les données de séquences on a pu dresser un portrait-robot linéaire qui indique plusieurs particularités sur cette séquence. On y indique dans la partie N-terminale (19 résidus) que cette portion est relativement sensible à la protéolyse limitée et représente un peptide signal qui peut être éliminé dans la protéine mature (coupure après le résidu arginine (R). On y trouve aussi 1 résidu Asparagine (N, sur fond vert) qui est une cible de glycosylation et dans une zone riche en résidus acide ASP et Glu il y a 2 résidus Sérines en position C-terminale qui peuvent être phosphorylés.

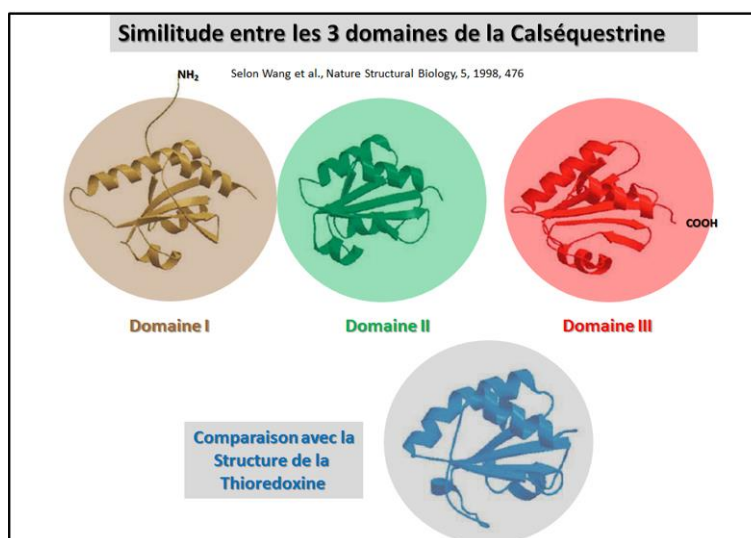


Dans un premier temps [la séquence primaire de la Calséquestrine humaine](#), qui figure dans le schéma ci-contre, cette séquence primaire est reprise en prenant les codes couleur qui vont être utilisés pour la représentation graphique de l'arrangement spatial de la séquence de la **Calséquestrine Humaine**.

Avec l'analyse du cristal de la forme de Calséquestrine de lapin on va permettre d'identifier 3 domaines (brun, vert et rouge). La partie C-terminale est relativement chargée négativement avec une forte proportion de résidus aspartiques et glutamiques. Cette zone semble pouvoir lier le calcium mais également permettre de se lier à un autre partenaire, la Triadine.



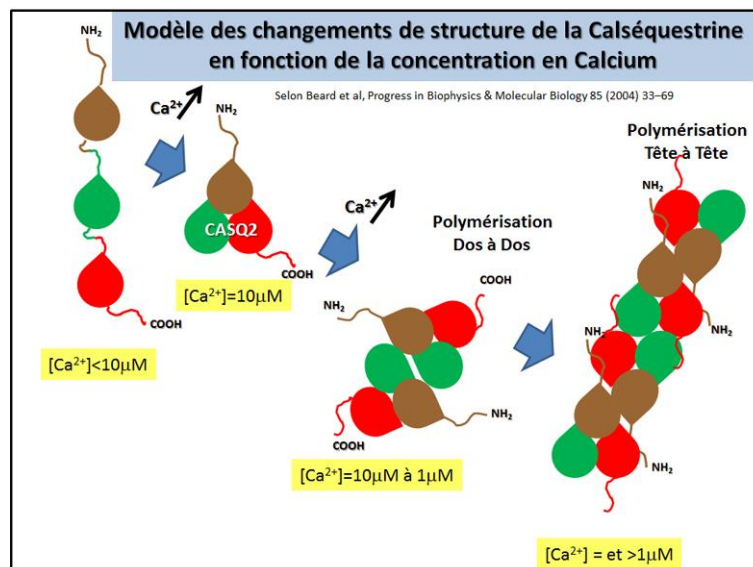
Chaque domaine possède une portion hydrophobe, compacte et centrale, avec des résidus acides en position externe [générant ainsi un potentiel de surface électro-négative](#). Ainsi, la Calséquestrine qui possède selon l'isoforme environ 360-390 résidus, se termine par une zone C-terminale. Elle compte environ 110 résidus acides, ce qui en fait l'une des protéines **les plus acides** actuellement connues. C'est cependant la forme squelettique qui va être capable de lier [environ 2 fois plus d'ions calcium que la forme cardiaque](#). (Voir le portrait-robot). L'allure trilobée de la Calséquestrine figure sur ce schéma, en référence avec l'article indiqué dans un schéma présenté ci-dessous. On parle alors pour chaque lobe d'une structure en domaine.



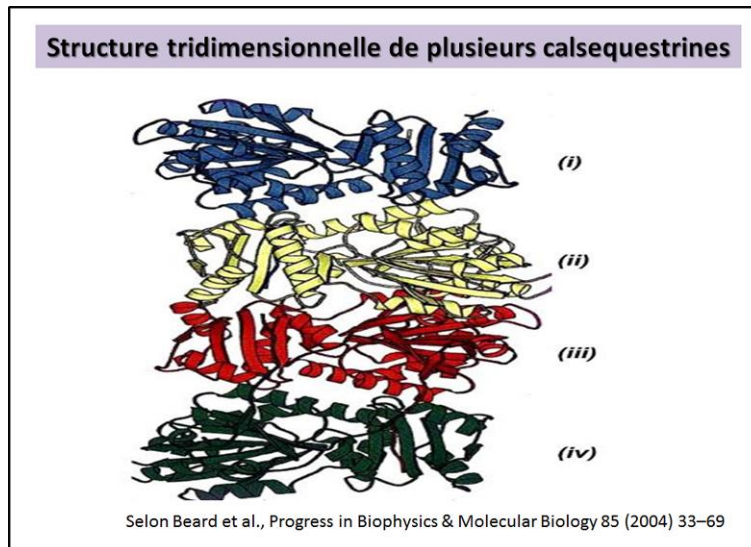
Au fur et à mesure de nos connaissances et avec [l'analyse fine du cristal](#) d'une autre [protéine la Thioredoxine](#) il a été possible de comparer, entre eux et avec cette même protéine, les divers lobes de la Calséquestrine. On peut alors schématiser chaque domaine avec 5 feuilletts bêta et 4 hélices alpha, formant une structure sandwich ce qui donne un aspect relativement compact de chaque lobe constituant la structure totale de la Calséquestrine. Comme indiqué dans l'illustration suivante, chaque lobe ou domaine codifié domaine I,

domaine II et domaine III, se présente avec une allure correspondant à un [domaine de type Thioredoxine](#).

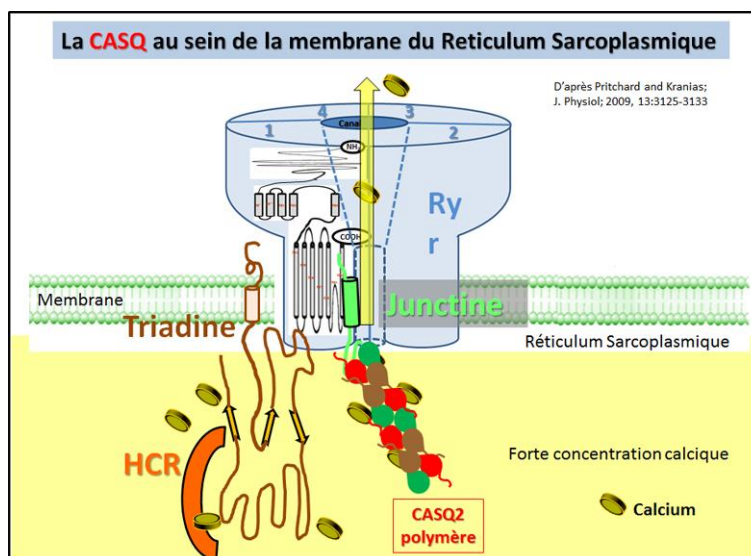
## Partenaires de la Calséquestrine



Selon la concentration en calcium dans le milieu, on aura formation de dimère de Calséquestrine avec des associations **face à face** puis la formation de tétramère de Calséquestrine avec des contacts supplémentaires **dos à dos** des monomères de Calséquestrine. Un tel processus passe donc par plusieurs stades avec dans un premier temps une structuration compacte de la Calséquestrine (1), puis la formation progressive en dimère (2), et ensuite en tétramère (3) pouvant évoluer vers des [ensembles polymériques de très nombreuses Calséquestrines](#). Cela va, entre autre, permettre de réguler la concentration du calcium libre dans la zone dite « lumière » du Réticulum Sarcoplasmique. C'est en fait la concentration en calcium et en conséquence la conformation de la Calséquestrine qui va déterminer son habilité à [réguler les récepteurs à la Ryanodine](#). Ainsi la Calséquestrine représente bien la protéine qui est la plus abondante des protéines au sein du Réticulum Sarcoplasmique. Elle est capable de piéger le Calcium. Elle forme un polymère qui va se trouver d'une part accroché avec le récepteur Ryr mais d'[autre part également lié avec différents partenaires tels la Triadine mais aussi la Junctine](#). Une telle organisation se retrouve aussi bien dans le muscle squelettique que dans le muscle cardiaque.



Durant cette année **2004**, il existe bien selon ce travail une relation entre la [calsequestrine et le canal de libération du calcium des muscles squelettiques et cardiaques](#). On aura alors accès à la structure cristalline de la calsequestrine. Cela est donné par une illustration des interactions entre quatre molécules de calsequestrine chacune montrant la structure cristalline de la calsequestrine du muscle squelettique SR de lapin. Les interactions se révèle front à front et sont montrées entre une molécule cyan (i) et une molécule jaune (ii) et entre lune molécule rouge (iii) et unr molécule verte (iv). Une interaction dos à dos est représentée entre la molécule jaune (ii) et la molécule rouge (iii).



C'est en fait la zone [C-terminale de la Calséquestrine](#) qui, si elle permet de lier le calcium, va de plus lui permettre de se lier à un autre partenaire, la Triadine. Ce résultat est confirmé et mis en évidence par l'existence de [charges électrostatiques entre Calséquestrine \(zone 354-367\) et Triadine](#), ce qui confirme qu'une liaison est possible entre ces 2 partenaires. Une seconde petite protéine, en liaison avec la [Calséquestrine est la Junctine, dont la dynamique de l'interaction](#) est rapportée en rapport avec la formation du polymère de Calséquestrine et cela selon les concentrations variables de calcium. L'ensemble de ces protéines va donc former un [complexe supramoléculaire correspondant aux protéines triadiques](#) autour de la



**Junctine, la Triadine et le récepteur de la Ryanodine (Ryr).** Ce complexe évolue légèrement au cours du développement comme indiqué dans l'article en référence.

## Rôle des Calséquestrines

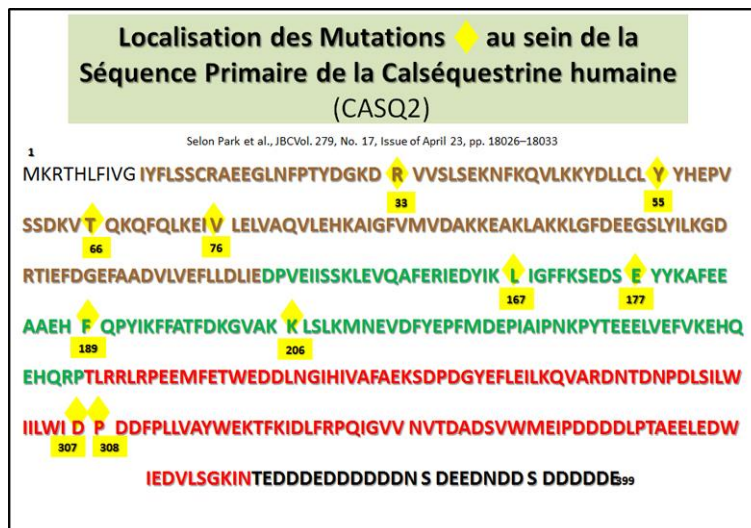
En 2004 il était établi que les monomères de Calséquestrine présentaient une conformation stable en présence de calcium, d'une part comme lié directement sur l'extrémité C-terminale du récepteur Ryr, ou d'autre part avec un contact pour la Triadine et la Junctine. Ainsi il est bien établi que la Calséquestrine joue un rôle majeur dans l'homéostasie Calcique en [régulant la concentration des ions calcium dans la cellule musculaire cardiaque et/ou squelettique](#). La phosphorylation de la Calséquestrine (Thréonine 354) augmente sa [capacité à piéger le calcium](#) et favorise son association avec la Junctine

Une revue permet d'attribuer un rôle précis à chacun des partenaires du complexe. Il est ainsi constaté que la Triadine et la Junctine exercent des influences indépendantes sur le récepteur de la Ryanodine (Ryr) au sein du muscle squelettique. La [Triadine modifie seulement le couplage excitation-contraction](#), tandis que la Junctine semble quant-à-elle, gérer seule la plupart des interactions fonctionnelles entre Calséquestrine et le récepteur de la Ryanodine (Ryr). Au niveau du muscle cardiaque, la Calséquestrine est ainsi conçue [comme une protéine invitée](#) au sein du Réticulum Sarcoplasmique. De même au niveau du muscle squelettique des Calséquestrines seront associées avec un [rôle inhibiteur d-u récepteur de la Ryanodine](#) (Ryr). On va donc associer dans ces 2 muscles striés, la forte concentration en calcium au sein de la lumière du Réticulum Sarcoplasmique, principalement avec une potentielle régulation de l'activité du Ryr. Cette fonction sera gérée par la Calséquestrine qui va d'une part être [susceptible de se polymériser, et d'autre part être la cible de phosphorylation\(s\)](#).

Si de nombreux résultats confirment l'implication de la Junctine dans le processus de polymérisation de la Calséquestrine en présence de forte concentration de calcium, il est également évident que l'absence de Triadine est corrélée avec une [absence de la formation de polymère de Calséquestrine](#) dans le muscle cardiaque.

## La Calséquestrine et les Pathologies

Une augmentation du volume du Réticulum Sarcoplasmique accompagne l'[absence de Calséquestrine de type 2](#). Les données contenues dans l'article en référence indiquent l'ensemble des conséquences de cette déficience. Chez la souris, on enregistre la [mutation R33Q](#) de la Calséquestrine cardiaque. Les relations d'une telle mutation avec la structure et la fonction de cette protéine sont décrites dans l'article indiqué. Un autre travail rapporte les conséquences de la mutation de la Calséquestrine qui [concerne plus particulièrement le résidu D 307](#)



Par ailleurs on va associer une déficience dans la capacité de piéger le calcium dans le réticulum Sarcoplasmique avec [des mutations sur la Calséquestrine](#) en relation avec la « **Mort soudaine** » **chez l'enfant**. Une mutation ciblée de la Calséquestrine pour le [résidu K206N](#) va provoquer une hyperglycosilation. Les conséquences sont analysées dans l'article indiqué. Un bilan sur ces mutations et sur [divers autres résidus listés ici \(L167H, Y55C, P308L, F189L, E177Q, K206N, T66A\)](#) permet d'obtenir des informations sur l'impact respectif de ces changements sur la structure de la Calséquestrine. Un schéma récapitulatif illustre la position de ces divers résidus quant à leurs distributions respectives dans les divers domaines au sein de la séquence primaire de la Calséquestrine.

En fait il y aura souvent association d'[altération de la Calséquestrine](#) (CALQ2) avec les arythmies cardiaques. Cela va faire de la Calséquestrine cardiaque une cible pour proposer un [nouveau moyen de bloquer les arythmies](#). Pour ce qui concerne le type 1 de la Calséquestrine, un autre rapport mentionne cette protéine comme potentiel nouveau candidat qui pourrait être responsable de l'hyperthermie maligne : Cas de l'étude de la souris déficiente en CASQ1 ([CASQ1-null mice](#)).

## Avancées récentes

- Au [regard de la distribution en Calséquestrine](#), entre autres protéines, la microarchitecture de **la structure dite Dyade** a été ré-analysée soigneusement
- On observe chez le chien, en cas d'**insuffisance cardiaque**, une [altération du processus d'addition de structure glycosylées sur la Calséquestrine](#). (Détails dans l'article en référence)
- La Calséquestrine de type 1 (CASQ1) est [un gène candidat](#) pour des cas particulier d'hypertrophie maligne. (Population d'Amérique du Nord)
- Analyse de [l'effet thérapeutique du 2-cyclohexylthio-AMP](#) chez des souris souffrant d'**insuffisance cardiaque** (IC). (Étude chez la souris CSQ).
- Il est fait mention en 2013 que [la Dysferline compte désormais parmi ses potentiels Partenaires](#) : la Calséquestrine de type 1, la Myoméline de type 2 et la Dynéine, **au niveau des muscles humain**.

Il est observé une [adaptation cardiaque post-natale](#) chez une souris Knock-in pour la protéine Calséquestrine 2 (Pathologie catécholinergique récessive liée à une tachycardie ventriculaire polymorphe. Il existe aussi une association et un polymorphisme concernant

la [CASQ2 avec arrêt cardiaque et l'insuffisance cardiaque](#) chez les patients atteints de maladie coronarienne. La suppression d'élévations spontanées du calcium empêche la fibrillation auriculaire chez des animaux dont le [cœur n'exprime pas la Calséquestrine](#). Analyse de la thérapie CPVT chez des souris possédant des [mutations dans la séquence de la Calséquestrine](#). Le récepteur de la Ryanodine cardiaque est susceptible de réguler les tachyarythmies ventriculaires et l'hypertrophie cardiaque chez des [souris déficiente en Calséquestrine](#). Analyse de l'échange  $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$  et les réponses calciques avec la progression du diabète sucré en [cas d'abondance de Calséquestrine altérée](#). Les motifs désordonnés C-terminaux sensibles au calcium sont susceptibles de [réguler la formation polymérique spécifique](#) de Calséquestrine.

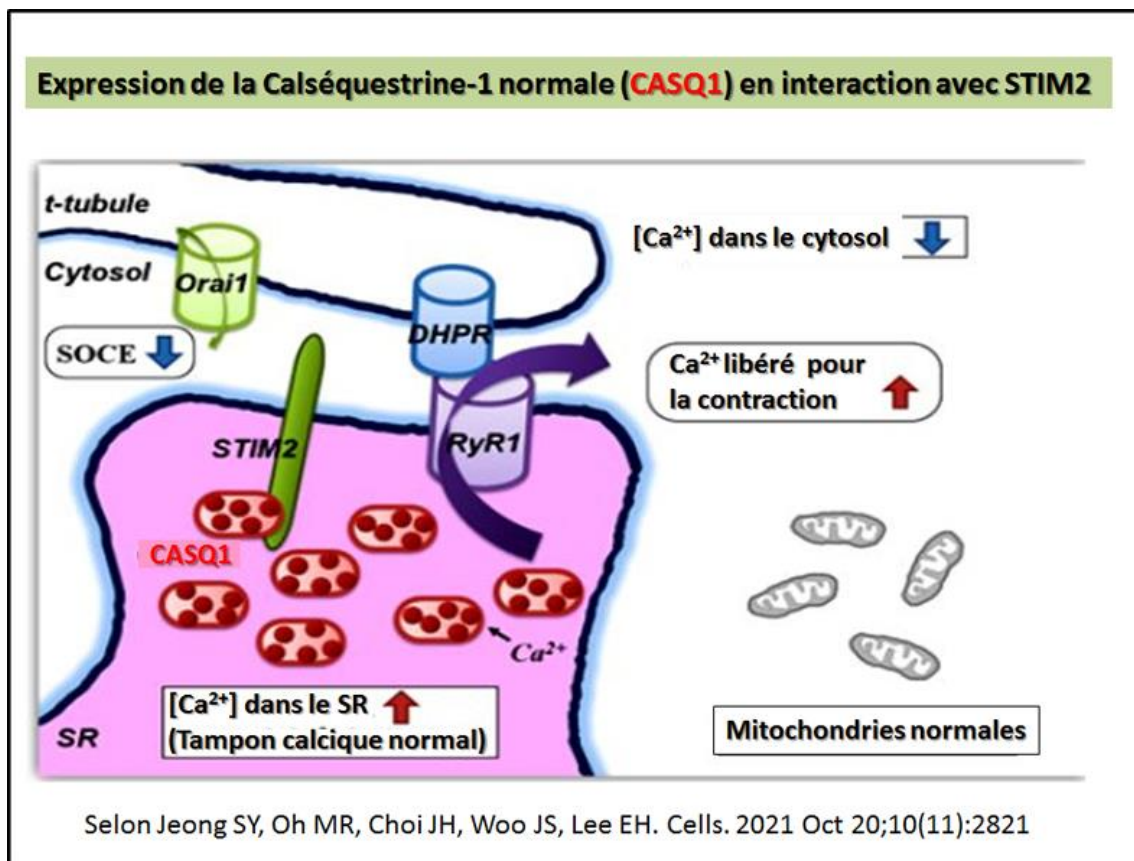
Tout récemment il est possible avec une nouvelle méthode de déterminer [la teneur totale en calcium](#) dans le muscle squelettique avec et sans Calséquestrine. (Détails dans cette référence). Toujours en **2015**, dans cette analyse il est établi que les résidus [C-terminaux de la Calséquestrine](#) du muscle squelettique sont essentiels pour la liaison du calcium et l'inhibition des récepteurs de la Ryanodine.

**En 2020, dans ce travail il est confirmé que la calséquestrine, est une [protéine qui joue un rôle clé dans la santé et la maladie des muscles striés](#).** Cette revue indique que La calséquestrine (CASQ) est la protéine de liaison au  $\text{Ca}^{2+}$  la plus abondante localisée dans le réticulum sarcoplasmique (SR) du muscle squelettique et du muscle cardiaque. ... Cette revue mettra en évidence les développements récents dans la compréhension des formes CASQ1 et CASQ2 dans la santé et au cours du développement des maladies de ces 2 types de muscles striés.

**En 2021, cette analyse porte [sur la calséquestrine 1 qui est un partenaire actif de la molécule d'interaction stromale 2 dans les muscles squelettiques](#).** La calséquestrine 1 (CASQ1) dans le muscle squelettique tamponne et détecte le  $\text{Ca}^{2+}$  dans le réticulum sarcoplasmique (SR). CASQ1 régule également l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  opérée par les réserves (SOCE) en se liant à la molécule d'interaction stromale 1 (STIM1). Une SOCE anormale et/ou une expression anormale ou des mutations de CASQ1, STIM1 ou STIM2 sont associées à des maladies musculaires squelettiques, cardiaques ou lisses chez l'homme. Cependant, la pertinence fonctionnelle de CASQ1 et de STIM2 n'a été étudiée dans aucun tissu, y compris le muscle squelettique. Tout d'abord, dans la présente étude, des approches biochimiques ont permis de découvrir que CASQ1 est lié à STIM2 par ses 92 acides aminés N-terminaux (région C1). Ensuite, pour examiner la pertinence fonctionnelle de l'interaction CASQ1-STIM2 dans le muscle squelettique, la pleine longueur de CASQ1 de type sauvage ou la région C1 a été exprimée dans des myotubes squelettiques primaires de souris, et les myotubes ont été examinés à l'aide d'expériences d'imagerie du  $\text{Ca}^{2+}$  dans un seul myotube et d'observations par microscopie électronique à transmission. **L'interaction CASQ1-STIM2 via la région C1 a diminué la SOCE, augmenté la libération intracellulaire de  $\text{Ca}^{2+}$  pour la contraction du muscle squelettique et modifié les distributions intracellulaires de  $\text{Ca}^{2+}$  (on a observé une forte concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le SR et une faible concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le cytosol).** En outre, la région C1 elle-même (qui n'a pas la capacité de tamponner le  $\text{Ca}^{2+}$  mais qui a la capacité de lier le STIM2) a diminué l'expression des protéines liées au  $\text{Ca}^{2+}$  (canal de cation du récepteur potentiel transitoire de type canonique de type 6 et calmoduline 1) et a induit des anomalies de la forme des mitochondries. Par conséquent, dans le muscle squelettique, CASQ1 joue un rôle actif dans le mouvement et la distribution du  $\text{Ca}^{2+}$  en interagissant avec STIM2, ainsi que dans la détection et le tamponnage du  $\text{Ca}^{2+}$ .



Ce schéma présente le modèle d'adaptation aux situations de contractions répétitives et/ou à long terme des muscles squelettiques. Les résultats globaux de cette étude sont résumés sous forme de diagrammes schématiques.

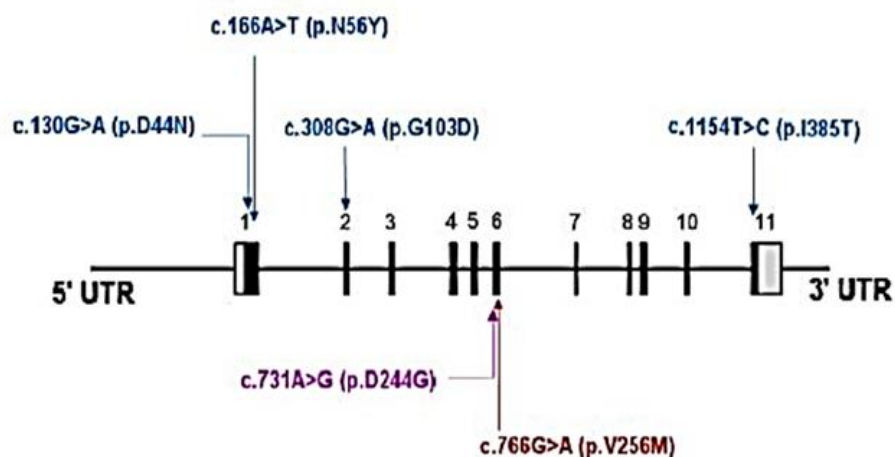


**En 2021**, cette analyse porte [sur la calsequestrine 1 qui est un partenaire actif de la molécule d'interaction stromale 2 dans les muscles squelettiques.](#) La calsequestrine 1 (CASQ1) dans le muscle squelettique tamponne et détecte le  $\text{Ca}^{2+}$  dans le réticulum sarcoplasmique (SR). CASQ1 régule également l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  opérée par les réserves (SOCE) en se liant à la molécule d'interaction stromale 1 (STIM1). Une SOCE anormale et/ou une expression anormale ou des mutations de CASQ1, STIM1 ou STIM2 sont associées à des maladies musculaires squelettiques, cardiaques ou lisses chez l'homme. Cependant, la pertinence fonctionnelle de CASQ1 et de STIM2 n'a été étudiée dans aucun tissu, y compris le muscle squelettique. Tout d'abord, dans la présente étude, des approches biochimiques ont permis de découvrir que CASQ1 est lié à STIM2 par ses 92 acides aminés N-terminaux (région C1). Ensuite, pour examiner la pertinence fonctionnelle de l'interaction CASQ1-STIM2 dans le muscle squelettique, la pleine longueur de CASQ1 de type sauvage ou la région C1 a été exprimée dans des myotubes squelettiques primaires de souris, et les myotubes ont été examinés à l'aide d'expériences d'imagerie du  $\text{Ca}^{2+}$  dans un seul myotube et d'observations par microscopie électronique à transmission. **L'interaction CASQ1-STIM2 via la région C1 a diminué la SOCE, augmenté la libération intracellulaire de  $\text{Ca}^{2+}$  pour la contraction du muscle squelettique et modifié les distributions intracellulaires de  $\text{Ca}^{2+}$  (on a observé une forte concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le SR et une faible concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le cytosol).** En outre, la région C1 elle-même (qui n'a pas la capacité de tamponner le  $\text{Ca}^{2+}$  mais qui a la capacité de lier le STIM2) a diminué l'expression des protéines liées au  $\text{Ca}^{2+}$  (canal de cation du récepteur potentiel transitoire de type canonique de type 6 et calmoduline 1) et a induit des anomalies de la forme des mitochondries. Par conséquent, dans le muscle

squelettique, CASQ1 joue un rôle actif dans le mouvement et la distribution du  $\text{Ca}^{2+}$  en interagissant avec STIM2, ainsi que dans la détection et le tamponnage du  $\text{Ca}^{2+}$ . Le schéma présente le modèle d'adaptation aux situations de contractions répétitives et/ou à long terme des muscles squelettiques. Les résultats globaux de cette étude sont résumés sous forme de diagrammes schématiques, avec le cas normal présenté ci-contre ou l'on trouve la calsequestrine -1 en association avec STIM-2.

En 2022, dans [cette analyse on trouve l'explication de l'assemblage constitutif des unités d'entrée de  \$\text{Ca}^{2+}\$  dans le muscle soléaire de souris knock-out pour la calsequestrine](#). L'ablation de la calsequestrine-1 (CASQ1) induit un assemblage constitutif compensatoire de CEUs dans les fibres EDL, résultant en une SOCE constitutive et maximale améliorée qui contrebalance l'épuisement du SR  $\text{Ca}^{2+}$  pendant l'activité répétitive. Cependant, on ne sait pas si les CEU se forment dans les fibres à contraction lente, qui expriment à la fois les isoformes CASQ1 squelettique et CASQ2 cardiaque. Il est comparé la structure et la fonction des muscles du soléaire de souris WT et de souris knock-out dépourvues de CASQ1 (CASQ1-null) ou des deux CASQ (dCASQ-null). Les analyses ultrastructurales ont montré que les jonctions SR/Tubules au niveau de la bande I, pratiquement identiques aux CEU dans le muscle EDL, étaient présentes et plus fréquentes chez les souris CASQ1-null que chez les souris WT, les souris dCASQ-null présentant l'incidence la plus élevée. L'incidence plus élevée des CEU dans le muscle soléaire des souris dCASQ-null est corrélée à une augmentation de la production de force spécifique lors d'une stimulation répétitive à haute fréquence, qui dépend de l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$ . **En accord avec cela, l'expression d'Orail était significativement augmentée dans le soléaire des souris CASQ1-nulles, mais encore plus dans les souris dCASQ-nulles, par rapport à la WT.** L'ensemble de ces résultats renforce l'idée que l'assemblage de la CEU dépend fortement de l'expression de CASQ et fournit une source alternative de  $\text{Ca}^{2+}$  nécessaire pour remplir les réserves de SR  $\text{Ca}^{2+}$  afin de maintenir une production de force spécifique au cours d'une activité musculaire soutenue.

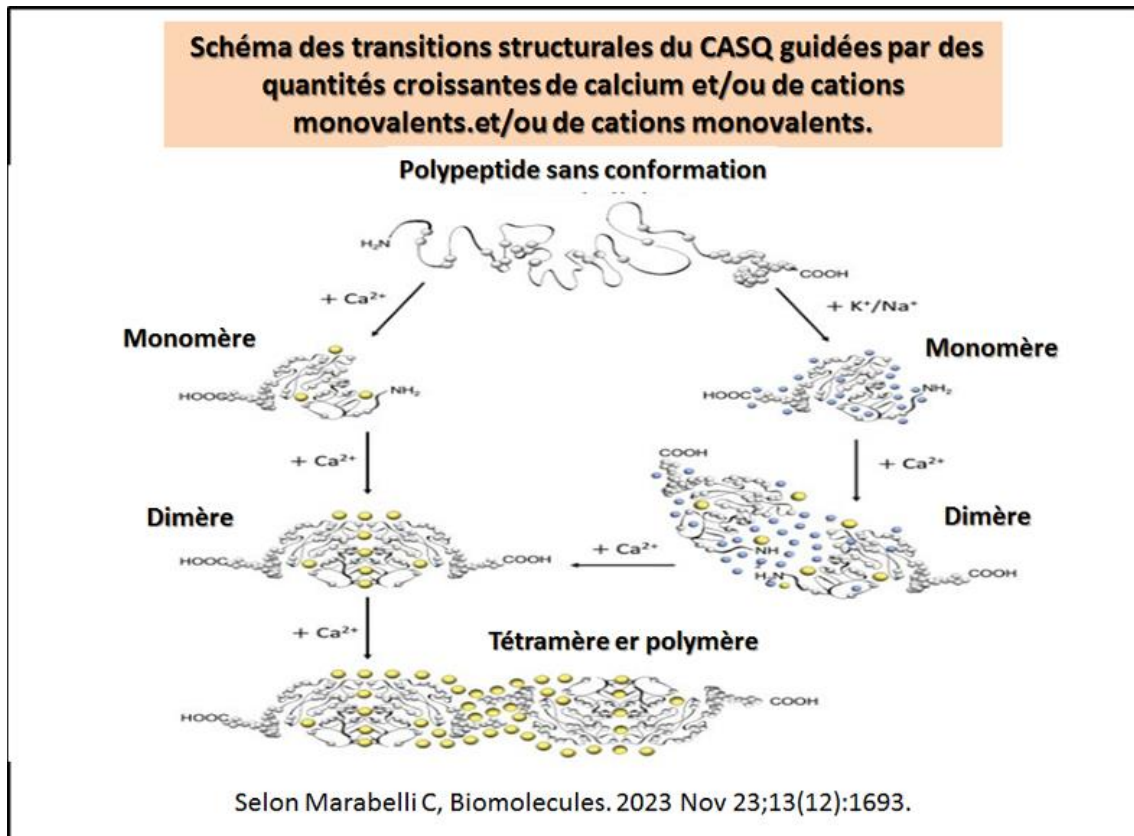
### Structure schématique du gène CASQ1.



Selon Zhang KY, et al., Clin Case Rep. 2022 Dec 8;10(12):e6689

Ce travail [présente une Myopathie liée au CASQ1 : premier rapport en Chine et revue de la littérature](#). La calsequestrine 1 (CASQ1) est la protéine de liaison du Ca<sup>2+</sup> la plus importante, localisée dans le réticulum sarcoplasmique (SR) du muscle squelettique. Avec une capacité élevée et une faible affinité pour le Ca<sup>2+</sup>, CASQ1 joue un rôle important dans le maintien d'une grande quantité de Ca<sup>2+</sup> nécessaire à la contraction musculaire. Cependant, seules cinq mutations de CASQ1 ont été identifiées à ce jour. Nous rapportons ici le cas d'une femme chinoise de 42 ans qui présentait depuis 12 ans une faiblesse lentement progressive des membres supérieurs, affectant principalement les muscles distaux, ce qui était rare par rapport à d'autres patients atteints d'une maladie liée à CASQ1. L'analyse par séquençage de nouvelle génération (NGS) a révélé une nouvelle mutation hétérozygote (c.766G > A, p.Val256Met) dans CASQ1. Des études fonctionnelles ont confirmé la pathogénicité probable de cette variante. L'histopathologie musculaire a révélé de rares vacuoles optiquement vides dans les myofibrilles et des granules éosinophiles atypiques dans le cytoplasme, ce qui n'avait jamais été observé auparavant. Nous avons également effectué une revue de la littérature sur toutes les mutations pathogènes de CASQ1 et résumé leurs caractéristiques génétiques et cliniques. Il s'agit du premier rapport sur la myopathie liée au gène CASQ1 en Chine, qui élargit le spectre des mutations du gène CASQ1 et fournit de nouvelles informations sur la fonction du gène CASQ1. Ci-contre **figure la structure schématique du gène CASQ1**. Les exons sont représentés par des boîtes, les régions traduites sont représentées en noir et les régions non traduites sont représentées en gris clair. La mutation p.Val256Met a été trouvée dans l'exon 6. (L'étiquette rouge représente la nouvelle mutation, les étiquettes violettes représentent les mutations liées à la myopathie à agrégats de protéines (PAM) dans CASQ1, et les étiquettes bleues représentent les mutations liées à la myopathie à agrégats tubulaires (TAM) dans CASQ1).

**En 2023**, ici figure [la distribution de la Calsequestrine dans les cellules de Purkinje au niveau du cervelet des mammifères](#). Le cervelet est dédié à la coordination motrice et aux fonctions cognitives. Le réticulum endoplasmique est la plus grande réserve de calcium intracellulaire impliquée dans toutes les fonctions neuronales. Les protéines intraluminales de liaison au calcium jouent un rôle central dans le stockage du calcium et contribuent à la fois à la libération et à l'absorption du calcium. La calsequestrine, une protéine clé de liaison au calcium du réticulum sarco-endoplasmique dans les muscles squelettiques et cardiaques, a été identifiée dans les cellules de Purkinje du cervelet de poulet et de poisson, mais son expression chez les mammifères et sa contrepartie humaine n'ont pas été étudiées en profondeur. L'objectif du présent article était d'étudier l'expression et la localisation de la calsequestrine dans le cervelet des mammifères. La calsequestrine est exprimée à un faible niveau dans le cervelet, mais elle est spécifiquement concentrée dans les cellules de Purkinje immunopositives à la calbindine D28 et à la zébrine. Deux autres marqueurs fondamentaux des réserves de calcium, l'isoforme 2 de la pompe à calcium sarco-endoplasmique (SERCA2) et l'isoforme 1 du récepteur de l'inositol-trisphosphate (IP3R1), étaient co-exprimés dans la région, avec certaines particularités de localisation. **En conclusion, un nouveau marqueur a été identifié pour les cellules de Purkinje chez les mammifères adultes, y compris les humains**. Ce marqueur pourrait contribuer à la spécification des cellules neuronales staminales et à la dissection des effets neurodégénératifs et physiopathologiques encore inconnus d'une homéostasie calcique dérégulée.



Avec cet article on trouve [une dialectique structurelle-fonctionnelle du système de la calsequestrine](#) : **Perspectives et implications pathologiques.** Les mutations de la calsequestrine (CASQ) sont liées à des pathologies potentiellement mortelles, notamment la myopathie à agrégats tubulaires, l'hyperthermie maligne et la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (CPVT). La variabilité de la pénétration de ces phénotypes et l'absence de compréhension claire des mécanismes pathologiques associés aux mutations du gène CASQ constituent un défi majeur pour le développement de stratégies thérapeutiques efficaces. Les études in vitro se sont principalement concentrées sur les propriétés de polymérisation et de tamponnement du Ca<sup>2+</sup> de la CASQ, mais n'ont fourni que peu d'informations sur l'interaction complexe des changements structuraux et fonctionnels qui sous-tendent la maladie. Dans cette revue, les natures biochimiques et structurales de la CASQ sont explorées en profondeur, tout en soulignant leurs conséquences directes et indirectes sur la physiologie du Ca<sup>2+</sup> dans le muscle. **Il est proposé une nouvelle classification fonctionnelle des mutations faux-sens pathologiques de la CASQ, basée sur la stabilité structurelle du monomère, du dimère ou de la conformation du polymère linéaire.** Il est également souligné des similitudes émergentes entre les CASQ polymères et les systèmes polyélectrolytes, en mettant l'accent sur le potentiel d'utilisation de ce paradigme pour guider les recherches futures. Ci-contre figure un schéma des transitions structurales du CASQ guidées par des quantités croissantes de calcium et/ou de cations monovalents. et/ou de cations monovalents.

En 2025 une [revue présente la Cardiomyopathie hypertrophique](#) : **aperçu de la pathophysiologie et nouvelles stratégies thérapeutiques issues d'études cliniques.** Cette revue s'est attachée à comprendre le rôle des protéines contractiles et de relaxation dans la pathogenèse de la cardiomyopathie hypertrophique. Les mutations des protéines contractiles telles que la myosine, l'actine, la tropomyosine et la troponine sont associées à une hypercontractilité et à une sensibilité accrue du muscle cardiaque, ce qui conduit à la CMH. En outre, la relaxation altérée du muscle cardiaque, liée à des anomalies dans des protéines telles que le phospholamban, la sarcolipine, la titine, la protéine C de liaison à la myosine **et la calsequestrine**, contribue de manière significative à

la maladie. La revue a également exploré l'impact des approches thérapeutiques ciblées visant à moduler ces protéines afin d'améliorer les résultats pour les patients. Les progrès récents dans les stratégies thérapeutiques, y compris les nouveaux agents pharmacologiques comme le mavacamten et l'aficamten, ont été examinés pour leur potentiel à aider les patients à gérer la maladie et à mener des styles de vie plus accommodants. Conclusions : L'examen a souligné l'importance d'un diagnostic précoce et d'approches thérapeutiques personnalisées dans la gestion de la CMH. La recherche future devrait donner la priorité au développement de biomarqueurs robustes pour la détection précoce et la stratification du risque, en particulier dans diverses populations, afin d'améliorer les résultats cliniques. En outre, il est impératif d'approfondir les mutations génétiques et les mécanismes moléculaires associés à la CMH, en se concentrant sur l'exploration des rôles des protéines de relaxation myocardique moins étudiées et de leurs interactions avec les constituants du sarcomère.

## En conclusion

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

- A) Chaque isoforme de **Calséquestrine** 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** : CALSEQUESTRIN 1; [CASQ1](#)
  - **Pathologies associées**: MYOPATHY, VACUOLAR, WITH CASQ1 AGGREGATES; [VMCQA](#)
  - 
  - (Une mutation faux-sens dans le gène calséquestrine-1 (CASQ1) a été récemment trouvée (2014) dans un groupe de patients avec une myopathie caractérisée par une faiblesse, de la fatigue, et la présence de grandes vacuoles contenant des inclusions caractéristiques résultant de l'agrégation des protéines du réticulum sarcoplasmique (SR). La mutation affecte un acide aspartique conservé en position 244 ([p.Asp244Gly](#)) situé dans l'un des sites de haute affinité liant le Calcium ce qui modifie la cinétique d'échange du calcium dans les fibres musculaires. Voir aussi une analyse de [la perte de la Calséquestrine-1 chez la souris.](#))
  - **Protéine** : CALSEQUESTRIN 2; [CASQ2](#)
  - **Pathologies associées**: VENTRICULAR TACHYCARDIA, CATECHOLAMINERGIC POLYMORPHIC, 2; [CPVT](#)