

# Myoméline

## INTRODUCTION

Dans la découverte des nouvelles protéines musculaire on va trouver une entité qui apparait avec un poids moléculaire d'environ 190 kDa et qui est dans la littérature associé avec la Connectine ou Titine selon les auteurs (ces 2 noms pour une seule et même protéine maintenant connue sous le terme de Titine). Puis durant les années 2000, on va plutôt parler d'une nouvelle protéine de la bande – M sous le terme de « M-Band Protein » ou de « M-Protein ». Elle va parfois être présentée comme [la gardienne du sarcomère](#), ou comme [le lien élastique qui associe les filaments Épais de Myosine au centre du sarcomère](#). Puis la terminologie actuelle va se fixer non pas sur la **Skélémine** qui en fait on va le découvrir plus tard aura pour origine le même locus sur le chromosome 18 mais sur le terme de **Myoméline**.

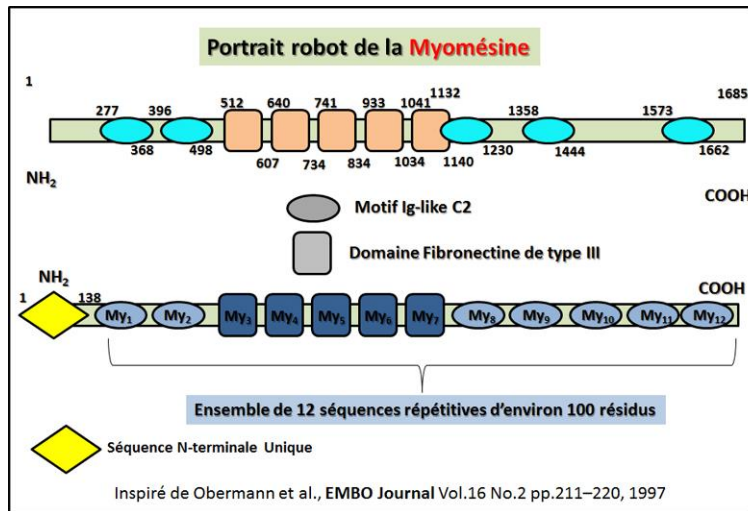
## La Myoméline

La **Myoméline** est donc une protéine de la ligne-M (ou bande-M) structure centrale du sarcomère, qui est principalement composée de l'enchevêtrement des parties en bâtonnets des différentes Myosines constituant le filament épais de la fibre musculaire (Consulter la fiche).

Tableau récapitulatif des séquences de Myomélines			
Protéine	PM	Gène	Site d'expression
Myoméline-1	187 kDa	18p11.31-32	Muscle
Myoméline-2	165 kDa	8p23.3	Muscle
Myoméline-3	162 kDa	1p36.11	non-musculaire

Dans cette zone si l'on trouve bien en majorité les « **rod de Myosine** » on va isoler rapidement diverses protéines dont la [Myoméline est l'un des constituants majeurs](#). Cette protéine va participer à [l'organisation structurale du sarcomère](#) et du fait de sa situation à l'organisation **des filaments épais** entre eux. On trouve dans le tableau ci-dessous les informations de séquences des **diverses Myomélines** (abréviation **MYOM**) actuellement connues. Puis il sera identifié 3 versions de la **Myoméline**. On trouvera également des informations complémentaires sur les liens SwissProt suivants : [P52179](#) ; [P54296](#) ; [Q5VTT5](#).

Progressivement la **Myoméline** va ainsi progressivement être identifiée comme une protéine contenant des motifs répétitifs bien identifiables **tel le motif Ig** (en bleu) ou le motif Fibronectine de type III (en beige). (Cette terminologie sera abordée et répertoriée de manière plus détaillée dans la fiche relative à l'Obscurine).



Un portrait-robot pour les **Myomésines** montre que ces protéines contiennent toutes les éléments suivants : \* Un domaine N-terminal spécifique (losange jaune) \* Au total 5 Motifs Ig (immunoglobuline like) (ellipse bleu). Les domaines structuraux extracellulaires dits « *immunoglobuline* » sont **caractéristiques dans leur structure tertiaire** (soit avec un pont disulfure qui ferme [la boucle caractéristique des Immunoglobulines](#)).

\* 5 domaines [Fibronectine](#) de type II (Carré beige) avec cependant seulement 4 domaines de ce type pour la version MYOM3.

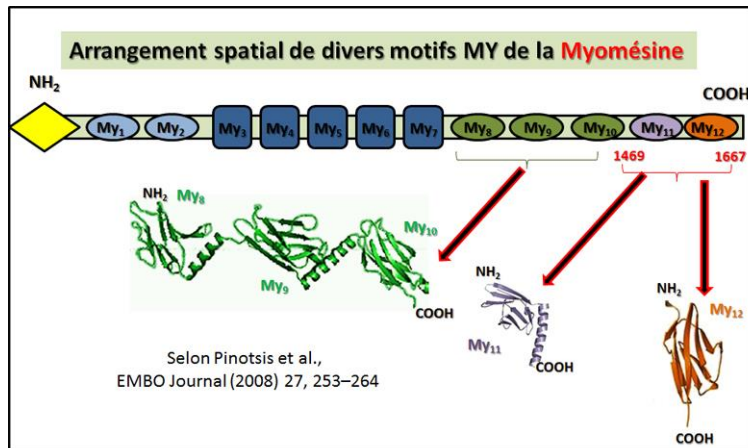
Une illustration présentée plus bas va indiquer la disposition respective de ces séquences le long de la structure type de Myoméline selon les premières informations.

A partir de ces analyses la Myoméline va être classée comme associée à la « [Superfamille des immunoglobuline](#) »

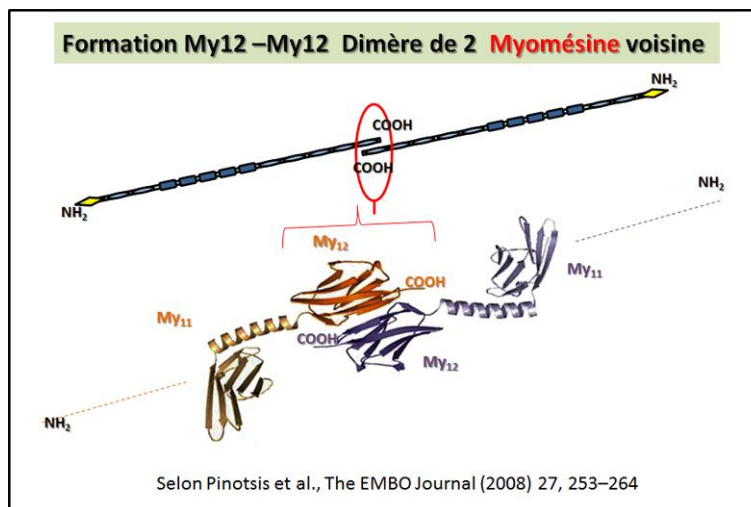
Même si dans un premier temps en travaillant sur des extraits protéiques de muscles qui étaient insolubles et qui furent baptisés [sous le nom de Skélémine](#), il est maintenant établi que [cette protéine nommée actuellement la MYOM1](#) appartient à une famille de protéine spécifique. On parle de la famille des Immunoglobulines ([Ig Superfamille](#)).

Une analyse de la Myoméline donne [actuellement une illustration plus détaillée](#) avec la présence d'une extrémité N-terminale unique de 138 résidus suivie par une succession de 12 parties répétitives qui sont similaires à des structures de type immunoglobuline CII et fibronectine de type III

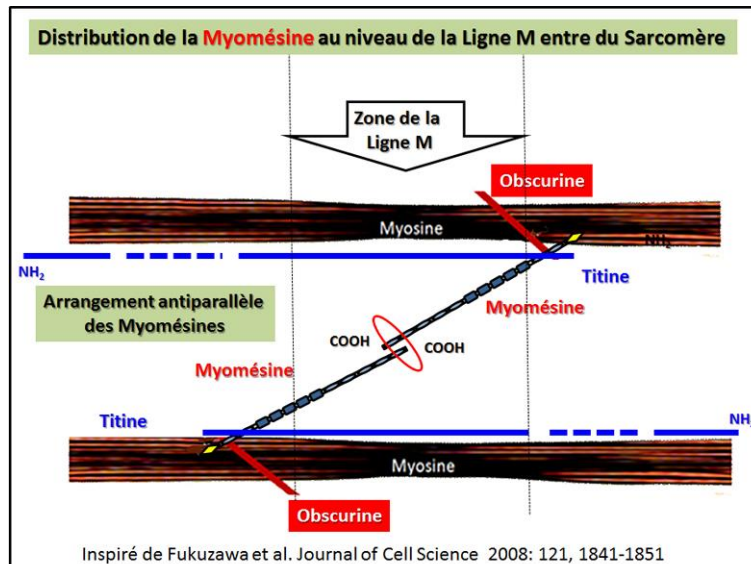
## Propriétés de la Myoméline



On avait ainsi établi l'évolution moléculaire existant entre les immunoglobulines et les domaines Fibronectines parmi de nombreuses protéines appartenant au cytosquelette de la fibre musculaire. Des analyses de ces structures permettent de mieux déterminer leurs arrangements spatiaux et de montrer plus particulièrement dans la zone C-terminale de la Myoméline que ces structures sont reliées par une hélice alpha possédant des propriétés de flexibilité. UN schéma montre l'organisation spatiale des séquences répétitives My11 et My12 (parfois référencée comme les domaines My12 et My13 respectivement en prenant comme départ la séquence N-terminale unique comme domaine My1)



Puis on a établi que la Myoméline était susceptible de former une association spécifique en dimère en associant l'extrémité C-terminale d'une première **Myoméline** avec une seconde molécule de **Myoméline** selon une association dite (tail to tail). Cette association est ainsi définie comme n'impliquant uniquement que les séquences répétitives référencées comme **les domaines My12**. Une illustration indique l'agencement entre les domaines My11 et My12 et l'hélice de jonction (détails dans l'article en référence).



Cette dimérisation a été largement étudiée et on trouvera des détails pour les implications structurales de la ligne-M dans la référence indiquée. Comme le montre le schéma sur cette association au sein de la Bande-M il existe par ailleurs plusieurs associations spécifiques avec la myosine d'une part mais aussi avec Titine et avec l'Obscurine comme cela sera décrit dans le chapitre des découvertes sur les différents partenaires de la Myoméline en particulier au niveau de la Bande M .

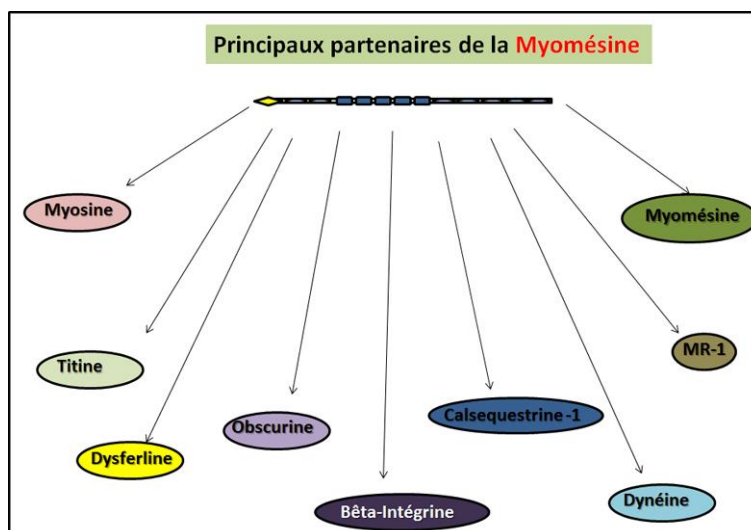
### Les partenaires de la Myoméline

\*\*Dès son isolation, la Skélémine (= Myoméline) était postulée comme interagissant avec la Myosine.

Par la suite, il a été établi que la Myosine au niveau de sa partie en bâtonnet (Light Méro-Myosine =LMM, voir chapitre la Myosine) était associée à **la Myoméline**.

\*\*Puis la Bêta-Intégrine fut démontrée comme associée à la Skélémine.

Un assemblage protéique au niveau de la ligne-M implique La Titine et la Myoméline .



Un [régulateur de la myofibrionogénèse s'associe avec la Myoméline](#). Ce dernier référencé **MR-1 ( Myofibrionogenesis regulator-1) correspond au PNKD )**

\*\*On rencontre également une association de [l' Obscurine et de la Myoméline](#) au sein de la ligne-M. Puis on va également trouver l'arrangement architectural de [l'Obscurine illustré dans l'article en référence](#) (relation avec une isoforme de la protéine [Ank1](#)).

La somme de ces interactions [confère à la Myoméline des propriétés d'élasticité](#) dans cet assemblage protéique au niveau de la ligne-M. Les [propriétés mécaniques de la Myoméline](#) sont ainsi étudiées par des techniques de spectroscopies informatives pour les **propriétés viscoélastiques** de la molécule. Une illustration récapitulative résume les différents partenaires de la Myoméline

## **Les pathologies associées à la Myoméline**

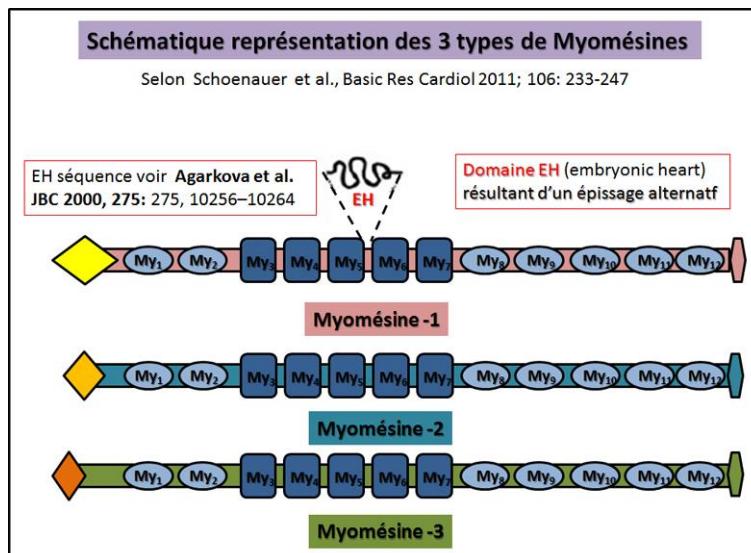
Un bilan sur l'impact du rôle de la Myoméline sur le développement du muscle et sur les pathologies pouvant en dépendre est donné dans la [référence indiquée](#).

[L'atteinte cardiaque](#) est particulièrement étudiée. La déficience en Myoméline est responsable de diverses [formes de Myopathies Héritaires](#).

Des réarrangements au niveau du gène codant pour la [MYOM-2 impliquent des pathologies musculaires](#). Les altérations de la Titine dans la zone de la ligne-M que l'on rencontre dans les cas de TMD ([Tibial muscular dystrophy](#)) entraînent une perturbation de la Myoméline.

La [Titine déficiente de sa région située au niveau de la ligne-M](#) modifie la distribution de la Myoméline.

**En résumé** la Myoméline est une protéine importante pour la bonne mise en place de [l'architecture et de l'organisation des filaments épais de Myosines entre eux](#). Si [des mutations peuvent altérer les 2 types majeurs de filaments](#), **aussi bien** le filament fin (Actine) **que** le filament épais (Myosine), on aura bien des [atrophies musculaires liées spécifiquement](#) à une déficience repérée dans le filament épais. Ainsi on pourra répertorier de manière évidente des altérations fonctionnelles qui seront enregistrées dans **un mauvais fonctionnement du filament épais**.



**En 2011**, une nouvelle forme résultant d'un épissage alternative est découvert au niveau de la Myoméline de type 1. Cela donne naissance à un domaine que l'on baptise EH et dont la situation unique sur cette Myoméline 1 est illustrée ci-contre en comparaison des séquences respectives des Myomélines de type 2 et 3. Cet épissage est à considérer comme un [nouveau marqueur pour une cardiomyopathie dite dilatée](#).

Puis une première mutation de la Myoméline est [associée avec une cardiomyopathie hypertrophique](#) et conduit à une détérioration des propriétés de dimérisation de la Protéine. Par ailleurs un épissage alternatif aberrant (exon 17a) de la Myoméline 1 conduit à une [dystrophie myotonique de type 1](#).

### Avancées depuis 2013

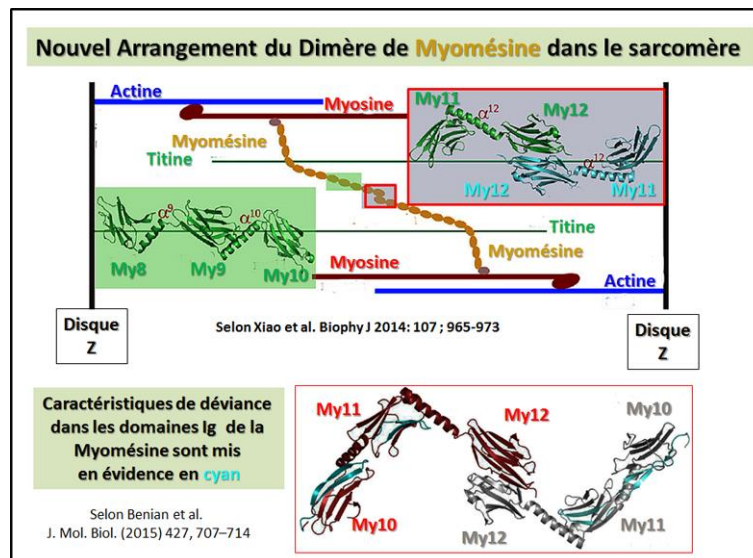
\*\* Une analyse combinée utilisant 2 techniques complémentaires, d'une par la microdissection avec un laser, et d'autre par la spectrométrie de Masse, permet de mieux identifier de nouvelles protéines associées à des pathologies en étudiant les protéines présentes dans des agrégats peptidiques chez des [patients atteints de Filaminopathie](#).

On va identifier 1à protéines différentes parmi lesquelles on citera les protéines de la bande M du Sarcomère comme la Myoméline-1 et la MYoméline-2.

\*\* Tandis que chez l'homme on va finalement [identifier 3 types de Myomélines](#), la protéine codifiée comme le membre N°1 de la famille des Myoméline est équivalent chez la souris à la protéine [baptisée Skélémine](#). On observe ainsi dans [une nouvelle approche](#) une relation entre Skélémine et Intégrine  $\alpha(\text{Iib})\beta$  au cours du processus d'étalement cellulaire

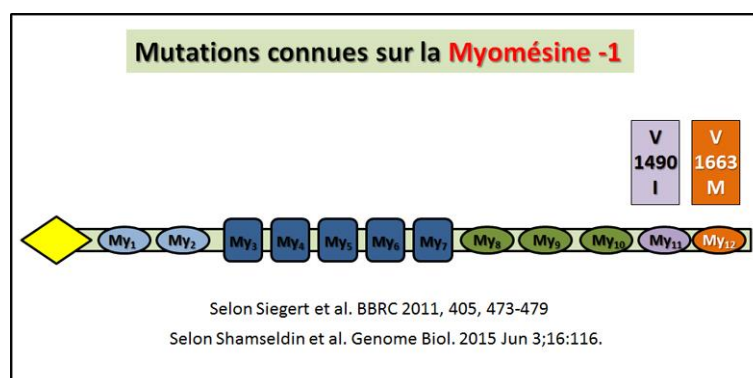
Ainsi dans cette étude, la Skélémine, une protéine associée à la myosine dans le muscle squelettique, a été démontrée comme capable d'interagir avec l' Intégrine  $\alpha(\text{Iib})\beta$  dans les cellules non musculaires ceci plus particulièrement **durant les étapes initiales ou la cellule va se déplacer**. L'importance de cette interaction et le rôle du complexe Intégrine/Skéline dans la réorganisation du cytosquelette et dans le **processus de signalisation cellulaire** est ainsi mieux connue.

\*\* 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 apparaît de plus que la **Myoméline** se trouve être régulée à la [baisse dans l'hypertrophie cardiaque](#) entraîné par l'hormone thyroïdienne chez les rats.



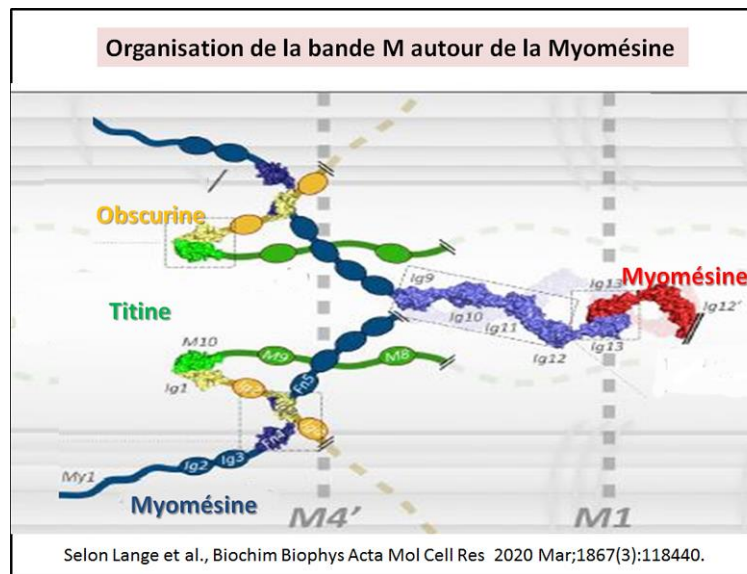
**En 2014**, des informations supplémentaires sont apportées par des études sur les bases moléculaires de la hiérarchie mécanique [pour l'agencement du dimères](#) de **Myoméline** au sein du **sarcomère pour finalement en stabiliser l'intégrité**. Un schéma permet de mieux montrer l'agencement au niveau des zones indiquées en bleu pâle (encadrée en rouge) et en vert pâle respectivement ou s'arrangent d'un part les motifs My12 et My11 pour engendrer la formation d'un **dimère de Myoméline** mais également l'organisation flexible de la zone recouvrant les motifs My8-My10. Une [autre étude montre également](#) que cet arrangement dimérique des Myomeres contient dans sa la structure de ces motifs My des zones caractéristique de déviance.

**En 2015**, Un profilage [protéomique sérique révèle que des fragments de MYOM3](#) peuvent être considérés comme des **biomarqueurs potentiels** pour surveiller les résultats des **interventions thérapeutiques dans les dystrophies musculaires**.



Des analyses chez l'homme permettent de découvrir [de nouvelles mutations chez des familles consanguines](#) et en particulier une altération dans le zone de dimérisation de la Myoméline

qui permet de dresser actuellement le bilan des mutations trouvée actuellement sur cette protéine. Cela est résumé sur un schéma récapitulatif présenté ci-contre.

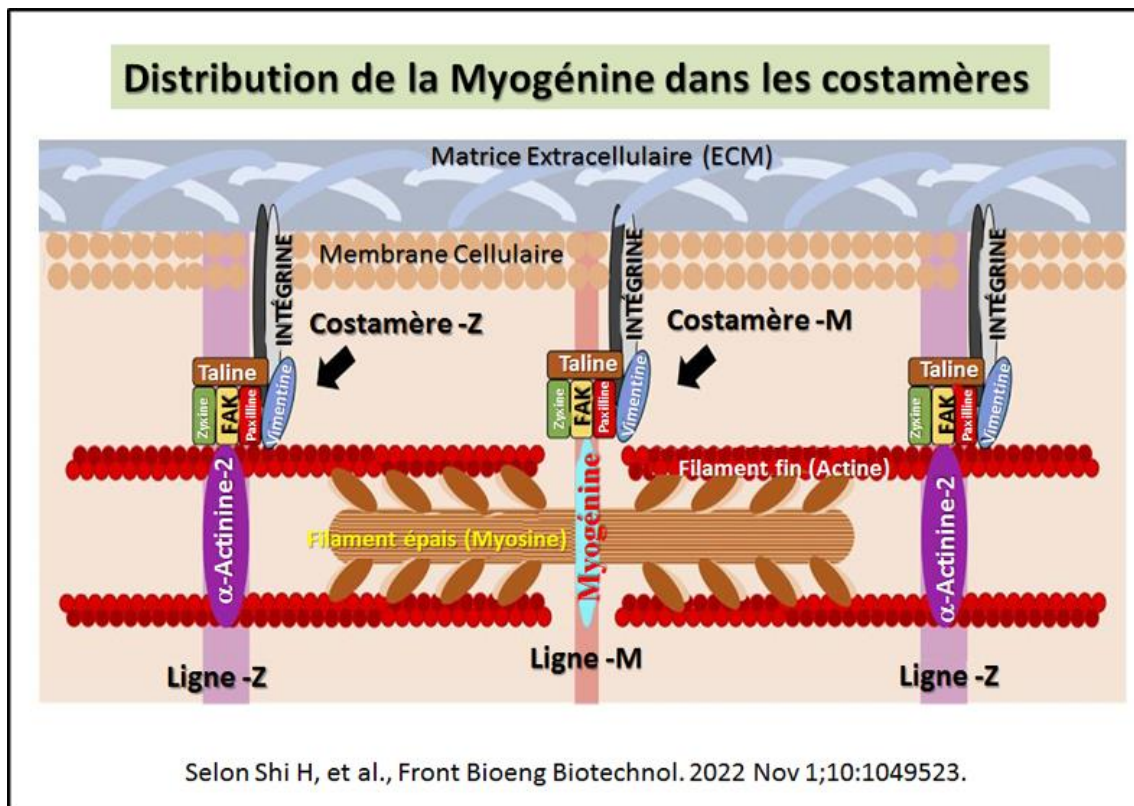


**En 2020**, dans cette étude il évident que l'o a [sous-estimée l'importance de la bande M au sein du sarcomère](#). Sa composition moléculaire est affinée, en particulier en ce qui concerne les lieux structuraux codés par **les membres de la famille des myomélines** et dont dépendent des caractéristiques mécaniques spécifiques pour chaque type de fibre musculaire en particulier. Les données présentées ici suggèrent que la bande M est importante pour gérer les déséquilibres des forces pendant la contraction musculaire. Sa composition moléculaire est affinée, notamment en ce qui concerne les lieux structuraux codés par les membres de la famille des myomélines et dépendent des caractéristiques mécaniques spécifiques de chaque type particulier de fibre musculaire. L'activité musculaire signale de la bande M vers le noyau et affecte la transcription de gènes sarcomériques, en particulier via le facteur de réponse sérique (SRF). En raison de son rôle important d'amortisseur durant la contraction du muscle, la bande M est également de plus en plus reconnue comme **contribuant si altérées à diverses maladies musculaires**. Un schéma figurant dans l'article en référence permet d'illustrer **l'organisation de la bande M et de ces constituants** comme cela est présenté ci-contre.

**En 2021**, cette analyse porte sur la délétion du [facteur d'épissage Srsf5 ce qui perturbe l'épissage alternatif et provoque la non-compaction du myocarde ventriculaire](#). La famille des facteurs d'épissage riches en sérine/arginine (SR) joue un rôle important dans l'activation, la répression, l'exportation, la stabilisation et la traduction de l'épissage des ARNm. Le facteur d'épissage SR 5 (SRSF5) est une protéine inductible par le glucose qui favorise la croissance des cellules tumorales. Cependant, le rôle fonctionnel de SRSF5 dans le développement des tissus et les maladies reste inconnu. Ici, des souris knock-out Srsf5 (Srsf5 -/-) ont été générées à l'aide de CRISPR-Cas9. Les souris mutantes étaient létales en période périnatale et présentaient un dysfonctionnement cardiaque avec une non-compaction du myocarde ventriculaire. **Le diamètre interne et le volume du ventricule gauche ont augmenté chez les souris Srsf5 -/- pendant la systole**. Les souris nulles présentaient un électrocardiogramme anormal, indiquant un léger bloc auriculo-ventriculaire. **Mécaniquement, Srsf5 a favorisé l'épissage alternatif de Myom1 (myoméline-1), une protéine qui relie les filaments de**



**myosine à la ligne M sarcomérique.** Le passage entre les isoformes embryonnaires et adultes de Myom1 n'a pas pu être réalisé dans le cœur déficient en Srsf5. Ces résultats indiquent que l'épissage alternatif régulé par Srsf5 joue un rôle critique au cours du développement cardiaque.



**En 2022**, selon ce travail la coopération entre [la croissance des myofibrilles et la maturation des costamères existe dans les cardiomyocytes humains](#). Les costamères, en tant qu'adhésions cellulaires spécifiques aux muscles striés, ancrent les lignes M et Z des sarcomères à la matrice extracellulaire. Des études antérieures ont démontré que les costamères participent intimement à l'assemblage initial des myofibrilles. Cependant, la façon dont la maturation des costamères coopère avec la croissance des myofibrilles n'a pas encore été étudiée. Dans ce travail, il est analysé la zyxine (costamères), l' $\alpha$ -actinine (lignes Z) et la myomésine (lignes M) pour suivre les comportements des costamères et des myofibrilles dans les cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSC-CMs). Il a été quantifié l'assemblage et la maturation des costamères associés au processus de croissance des myofibrilles dans les CM hiPSC en fonction du temps. **Il fut constaté qu'il existait un asynchronisme non seulement entre la maturation des myofibrilles et des costamères, mais aussi entre la formation des costamères Z et des costamères M qui sont associés à différents composants structurels des sarcomères.** Cette étude nous aide à mieux comprendre comment les costamères s'assemblent et s'incorporent dans les cMyofibrilles et costamères dans les cardiomyocytes (A) Schémas montrant les **composants des sarcomères et des costamères dans les cardiomyocytes**. (sarcomères des cardiomyocytes, ce qui jette une lumière sur la mécanobiologie des cardiomyocytes.

**En 2023**, cette étude présente [la régulation indépendante des lignes Z et M pendant l'assemblage des sarcomères dans les myocytes cardiaques est révélée par le logiciel d'analyse automatique d'images « sarcApp »](#). Les sarcomères sont les unités contractiles de base des myocytes cardiaques, et le raccourcissement collectif des sarcomères alignés le long des myofibrilles génère la force qui entraîne le battement du cœur. L'alignement des sarcomères individuels est important pour une génération correcte de la force, et les sarcomères mal alignés sont associés à des maladies telles que les cardiomyopathies et le COVID-19. La protéine de regroupement de l'actine, l' $\alpha$ -actinine-2, se localise sur les "corps en Z" des précurseurs des sarcomères et sur les "lignes en Z" des sarcomères, et a été utilisée précédemment pour évaluer l'assemblage et la maintenance des sarcomères. Les mesures précédentes de l'organisation de l' $\alpha$ -actinine-2 ont été en grande partie réalisées manuellement, ce qui prend du temps et a entravé les progrès de la recherche. Il est présenté ici « sarcApp », un outil d'analyse d'images qui quantifie plusieurs composants du sarcomère cardiaque et leur alignement dans les cellules et les tissus musculaires. Il fut d'abord développé sarcApp pour utiliser la segmentation basée sur l'apprentissage profond et la quantification en espace réel afin de mesurer les structures  $\alpha$ -actinine-2 et de déterminer l'organisation des précurseurs et des sarcomères/myofibrilles. Il est ensuite étendu « sarcApp » pour analyser les "lignes M" en utilisant la localisation de la myoméline et d'une protéine qui relie les lignes Z à la ligne M (titine). « sarcApp » produit 33 mesures distinctes par cellule et 24 par myofibrille qui permettent une quantification précise des changements dans les sarcomères, les myofibrilles et leurs précurseurs. Il fut validé ce système en perturbant l'assemblage des sarcomères. De manière surprenante, il est trouvé des perturbations qui affectaient différemment les Z-Lines et les M-Lines, ce qui suggère qu'elles peuvent être régulées de manière indépendante pendant l'assemblage des sarcomères.

**En 2024, avec ce travail** on trouve [les signes d'oxydation de la cystéine sur les protéines structurelles et contractiles du muscle sont associés à la performance physique et à la fonction musculaire chez les adultes plus âgés. Études sur le muscle](#). Il est alors émise l'hypothèse que des niveaux plus élevés d'oxydation de la cystéine (Cys) sur les protéines musculaires sont associés à une diminution des mesures de la mobilité. Cela a appliqué une nouvelle approche protéomique redox pour mesurer l'oxydation réversible de la Cys des protéines dans des biopsies du muscle vaste latéral prélevées sur 56 sujets de l'étude « Study of Muscle, Mobility and Aging (SOMMA) », une étude de cohorte communautaire portant sur des personnes âgées de 70 ans et plus. **Il y est vérifié si les niveaux d'oxydation de la Cys sur les protéines musculaires clés impliquées dans la structure et la contraction musculaires étaient associés à la fonction musculaire (puissance et force des jambes), à la vitesse de marche et à la condition physique (pic de VO<sub>2</sub> lors d'un test d'effort cardio-pulmonaire) en utilisant des modèles de régression linéaire ajustés pour l'âge, le sexe et le poids corporel.** Des niveaux d'oxydation plus élevés de certains sites Cys de la nébuline ont été associés à un pic de VO<sub>2</sub> plus faible, tandis qu'une oxydation plus importante **des sites Cys de la myoméline-1, de la myoméline-2** et de la nébuline a été associée à une vitesse de marche plus lente. Une oxydation plus importante des sites Cys dans des protéines clés telles que la myoméline-2, l' $\alpha$ -actinine-2 et l' $\alpha$ -actine du muscle squelettique était associée à une puissance et à une force des jambes plus faibles. Nous avons également observé une corrélation inattendue ( $R = 0,48$ ) entre un niveau d'oxydation plus élevé de huit sites Cys dans l' $\alpha$ -actinine-3 et une plus grande puissance des jambes. Malgré cette observation, les résultats soutiennent généralement l'hypothèse selon laquelle l'oxydation de la Cys des protéines musculaires nuit à la puissance et à la force musculaires, à la vitesse de marche et à l'aptitude cardio-pulmonaire avec le vieillissement.

**En 2025**, ce travail permet [d'Élucider le mécanisme de dégradation des protéines myofibrillaires de bœuf sous l'effet de l'oxydation par le radical hydroxyle à travers l'objectif des modifications d'oxydation de la cystéine](#). Cette étude visait à évaluer le comportement de modification oxydative des cystéines (Cys) des protéines myofibrillaires bovines (MPs) par le radical hydroxyle (-OH) en construisant un système de réaction de Fenton in vitro. Le -OH généré par la réaction de Fenton a induit une modification oxydative à grande échelle des Cys, et la protéomique redox a identifié un total de 1192 sites d'oxydation différentielle (Dos), 59 Dos étant situés dans la structure des MPs. Les Cys de l'actine (17 Dos), de la myosine/myoméline (16 Dos), de la ténascine (12 Dos) et du sarcomère (10 Dos) dans la structure des MPs ont montré un comportement actif de modification oxydative vers -OH, en particulier avec la séquence d'acides aminés de la structure « -C-X-X-X-W- » qui a montré une grande sensibilité. **Notamment, la modification oxydative de la Cys par -OH était un processus irréversible, comme le montre principalement une diminution significative ( $p < 0,05$ ) des groupes sulfhydryle des protéines et le dépliage des structures secondaires et tertiaires des protéines.** Les forces intermoléculaires des MP ont été modifiées, le résultat le plus direct étant la dégradation des MP, qui a eu un effet positif sur la tendreté de la viande et un effet négatif sur la capacité de rétention d'eau.

## En conclusion

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

1. A) Les **Myomélines** avec son lot de références historiques.
2. B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

**Protéine :** MYOMESIN 1; [MYOM1](#)

**Pathologies associées:** .....

**Protéine :** MYOMESIN 2; [MYOM2](#)

**Pathologies associées:** .....