

Nébuline

Introduction

Rapidement après la découverte des filaments d'une part dits « fin » d'**Actine** et « épais » de **Myosine**, l'organisation de ces filaments semblait devoir être stabilisé par d'éventuelles protéines organisatrices de telles structures à multipartenaires. Les recherches furent nombreuses et on fut bientôt capable **en 1982** de proposer une purification de [2 organisateurs spécifiques](#) d'un part pour le filament épais (la **Titine** voir fiche) et pour le filament fin la **Nébuline**.

La Nébuline

| Tableau récapitulatif des séquences de la Nébuline | | | |
|--|---------|------------|---------------------|
| Protéine | Taille | Gène | Site d'expression |
| Nébuline | 775 kDa | 2q21.2-q22 | Muscle squelettique |

Ainsi la Nébuline fut d'abord décrite comme une protéine géante du muscle qui est [étroitement associée avec le filament fin d'actine \(F-Actine\)](#). Elle est connue pour ancrer son extrémité C-terminale au niveau de la ligne Z du sarcomère. Son gène est répertorié sous le sigle NEB. Les informations de séquences concernant cette protéine géante sont réunies dans le tableau ci-contre avec un lien SwissProt pour plus de détails : [P20929](#). La [séquence primaire de la Nébuline](#) est désormais connue et son **portrait-robot** indique la présence :

- de **185 motifs** spécifiques aussi désignés comme des zones répétitives « Nébulines »
- et d'uniquement **1 seul domaine de type SH3**. Les domaines SH3 sont des séquences capables de favoriser l'interaction avec d'autres protéines possédant une séquence riche en Proline, ([voir définition plus complète](#)). Selon un même principe de nomenclature des segments de protéine présentant une relative homologie entre eux et identifiés similaires à ceux identifiés au cours de l'étude plus précisément de la kinase dite SRC (voir fiche spécifique sur sa découverte et son rôle dans la cellule), il sera nommé un nouveau domaine, **le domaine SH3**. (Avec **SH3** = Src Homologie 3 ; (sarcoma (Src)). On pourra consulter une bonne définition du [domaine SH3 dans le document présent sur le lien ici indiqué](#).

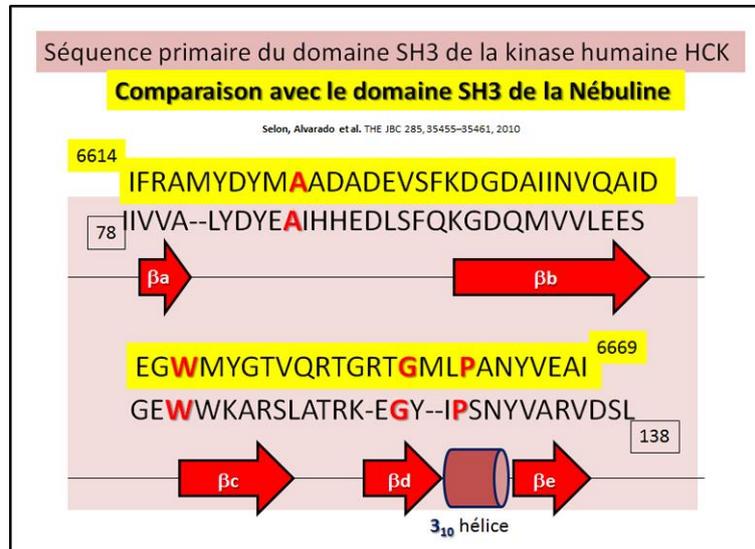
Par ailleurs, et pour éviter une possible confusion, il est généralement d'usage relativement ancien de codifier les **groupements thiols des protéines** sous le terme de **SH** et on aura jusqu' 5 résidus SH (numéroté de 1 à 5) [au sein d'une amylase](#) par exemple.

Le Domaine SH3 de la Nébuline

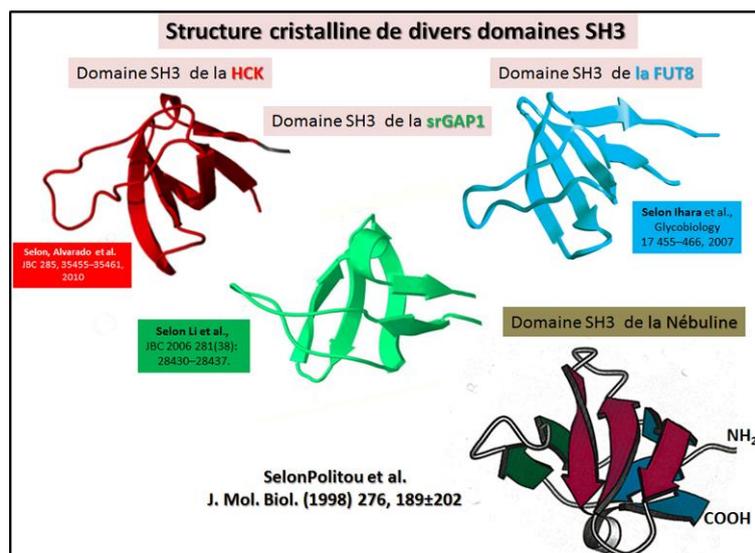
C'est un petit domaine d'environ une soixantaine de résidus susceptibles de se lier à des peptides riches en proline. Le domaine SH3 est situé en général à la surface de protéines

cibles dont on va trouver des informations [détailées sur le site indiqué](#) qui décrit la présence d'un tel domaine SH3 au sein de la protéine nommée Vinexine. (Voir également la fiche).

Parmi les plus [récentes protéines de la famille des SRC kinase](#) les données sur la kinase dont le sigle est « HCK » (= [Hematopoietic Cell Kinase](#)) permettent de bien définir et illustrer ce domaine SH3.



Un tel domaine SH3, est composé par environ 60 résidus avec présence de **5 feuillet bêta** dont l'identification se fait par une lettre de l'alphabet en minuscule correspondant aux lettres suivantes : **a, b, c, d, e**. En alignant la séquences du domaine SH3 de la Nébuline on retrouve relativement facilement une grande homologie entre ces séquences La séquence primaire prise en exemple correspond à la **kinase humaine de type HCK** et le schéma ci-dessous donne la distribution des feuillet dans cette séquence. En [rouge sont indiqué des résidus conservés dans tous les domaines SH3 et ici plus particulièrement la présence d'une hélice codifiée 3₁₀](#).



En analysant diverses séquences classées comme représentant des domaines SH3 au sein d diverses protéines on va constater une forte similarité [dans la distribution des feuillet bêtas](#) et la représentation spatiale de la séquence SH3 de la Nébuline rentre parfaitement dans cette

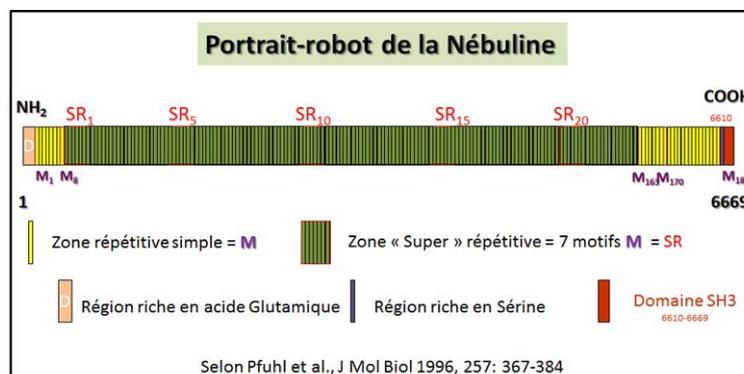
configuration . Ainsi une comparaison entre différents cristaux obtenus à partir de domaine SH3 isolé on peut avoir une bonne idée cette similitude. L'illustration ci-dessous en référence à la kinase « HCK » dont la séquence primaire a été prise en exemple de domaine SH3, est comparée avec la structure cristalline de la protéine « [FUT8](#) » et celle de la protéine « [SRGAP1](#) » pour finir par l'architecture spatiale du **domaine SH3 de la Nébuline**. On peut également pour de plus larges informations, consulter les travaux suivant indiquant la structure des cristaux correspondants à des domaines SH3 présents dans différentes protéines comme par exemple, la Kinase dite « [P13K](#) » et/ou la protéine référencée comme « [p130cas](#) ».

Rôle du domaine SH3

Un domaine SH3 participe activement à la reconnaissance d'un [partenaire possédant une zone riche en proline](#) comme indique dans l'article en référence qui concerne la protéine « Sem-5 ». Des résidus important sont indiqués (segment de Poly Prolines) dans ce travail pour la bonne fonction du domaine SH3. Au niveau du NADPH, son domaine SH3 participe au processus [d'assemblage et d'activation du phagocyte](#) . Le rôle du domaine SH3 est abordé dans un travail concernant la protéine dite « [Murid Herpesvirus-4 \(= MuHV-4\)](#) ». Une comparaison du domaine SH3 est proposée dans une analyse détaillée sur [24 peptides différents relatifs](#) à ce domaine particulier comme cela est indiqué dans l'article en référence. La structure détaillée d'un domaine SH3 présent au [niveau de la Desmoplaskine](#) est rapporté dans l'article indiqué. La [polymérisation via un domaine SH3](#) est documentée dans l'article en référence. La [dynamique des feuilletts bêta](#) constitutifs d'un domaine SH3 est abordée dans un travail sur la formation d'agrégation amyloïde Une [récente revue fait le bilan](#) sur les domaines SH3 en général.

En résumé une étude fait le point sur la relation entre le [domaine SH3 et le domaine PDZ](#) (voir la fiche spécifique à ce domaine). La relation d'un domaine SH3 avec un ligand, ce qui est spécifique et ce que l'on considère comme consensuel est [résumé dans cette référence](#).

Par ailleurs, tout comme le domaine SH2, le domaine SH3 se trouve être une cible pour [lutter contre la prolifération cellulaire](#). La régulation au niveau d'un domaine SH3 particulier est relatée dans l'[étude de la Kinase Crk](#). Une nouvelle protéine baptisée [AHI-1 et le potentiel qu'elle représente pour lutter contre la Leucémie](#) et les troubles cérébraux sont des thèmes abordés dans la référence indiquée. Le rôle du domaine SH3 et sa relation avec des séquences PxxP (riche en Prolines) y est abordé.



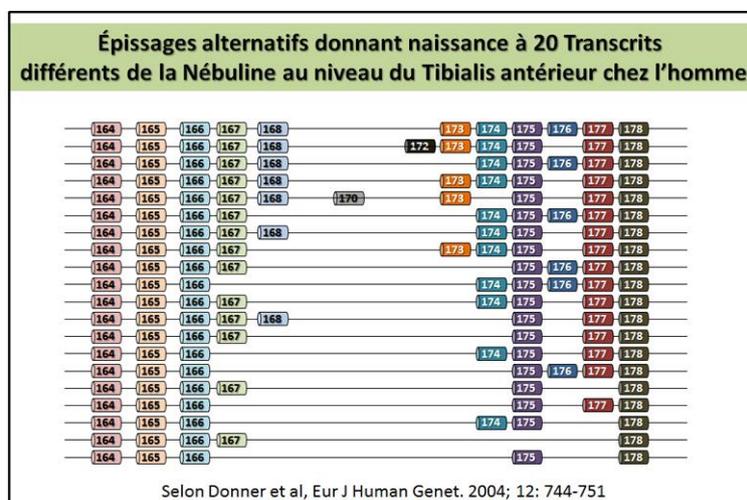
Pour ce qui concerne le **domaine SH3 de la Nébuline** on va progressivement découvrir son rôle par rapport aux nombreuses protéines qui seront associée avec l'extrémité C-terminale de la Nébuline, mais pour l'instant hormis cette portion bien définie de la Nébuline il est

important de dresser un portrait-robot de l'ensemble de la séquence constituant le squelette de la Nébuline. Le schéma ci-contre résume l'ensemble des motifs constitutifs. Les zones répétitives d'environ 35 résidus seront identifiées comme des zones de simples résidus tandis que l'on regroupe 7 zones répétitives sous la forme de « super » répétitions. La zone N-terminale comprenant est riche en résidus glutamique tandis que la zone juste avant le domaine SH3 C-terminal est riche en résidus Sérine. L'ensemble de ces données est résumé dans le schéma ci-contre.

Si les zones répétitives sont bien des modules d'environ 35 résidus. Ils possèdent tous la séquence **SDxxYK** ce qui favorise la fixation en particulier sur le filament de F-Actine. Le groupement de 7 modules consécutifs est répertorié comme une zone de « super répétition » (rectangles bleu) au nombre total de 22 qui possèdent la séquence **WLKGIGW**. Cette séquence réalise ainsi un marquage naturel périodique de la Nébuline. Cette région des « super répétitions » se situe en majorité au niveau de la **bande I** du sarcomère. Les « super répétitions » dénotent la duplication du gène de la Nébuline.

Les répétitions simples (rectangles jaunes) qui figurent dans la partie N-terminale se situent proches de la ligne Z tandis que celles proches de l'extrémité C-terminale limitent la fin de la **bande I**. Ce dernier possède une richesse en résidus Serine (S) et en couple Tyrosine-Lysine (YK) typiques des répétitions de type « Nébulines ».

La partie C-terminale de la Nébuline est unique et contient des informations spécifiques avec en son sein un domaine dit SH3 (rectangle rouge) dont la description et l'analyse figure plus haut. On va aussi définir à l'extrémité NH2-terminale, une région riche en résidus « acide Glutamique » (GLU ; rectangle beige) et une région riche en résidus « Sérine » (SER = petit rectangle violet). Pour plus de détails sur cette organisation [consulter l'article original](#).



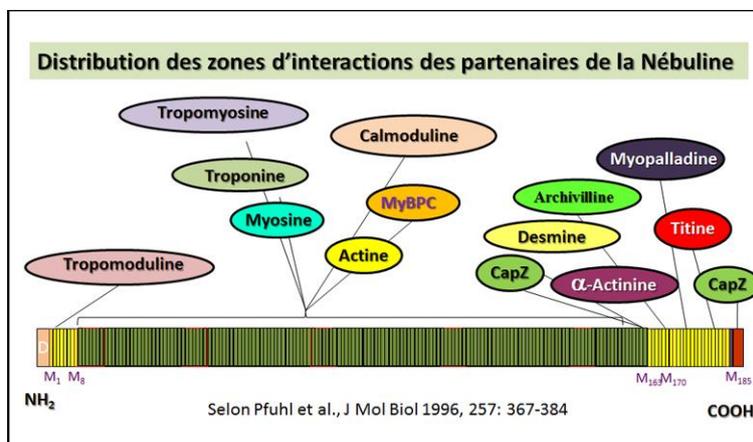
Pour autant si en 2004 on va bien connaître chez l'homme l'[organisation complète du gène donnant naissance à la Nébuline](#) on va constater qu'il existe une vingtaine de transcrits différents issus d'épissage alternatif dans un même muscle. Ci-contre est présentée l'identification de tels transcrits dans un muscle particulier chez l'homme, le tibialis antérieur, et ce schéma est directement issu du diagramme présenté dans l'article en référence.

| Correspondance entre Exons et la séquence de la Nébuline | | | |
|--|----------------------------|----------|------------------------------|
| Exon (s) | Domaine protéique | Exon (s) | Domaine protéique |
| 1-3 | N-ter Domaine riche en Glu | 153-168 | M163-M177/178 |
| 3-5 | M1-M8 | 169-170 | Épissage alternatif M177/178 |
| 5-13 | R1-R11 | 171 | Épissage alternatif M177/178 |
| 13-62 | Épissage alternatif R11 | 172 | Épissage alternatif M178/179 |
| 63-81 | R11-R15 | 173 | M178/179 |
| 82-105 | Épissages alternatifs | 174 | Épissage alternatif M178/179 |
| 106-143 | R15-R21 | 175-180 | M179/185 |
| 144 | Exon alternatif | 181-182 | Domaine riche en Ser |
| 145-153 | R21-R22 | 183 | Domaine SH3 C-ter |

Selon Donne et al., European Journal of Human Genetics (2004) 12, 744-751.

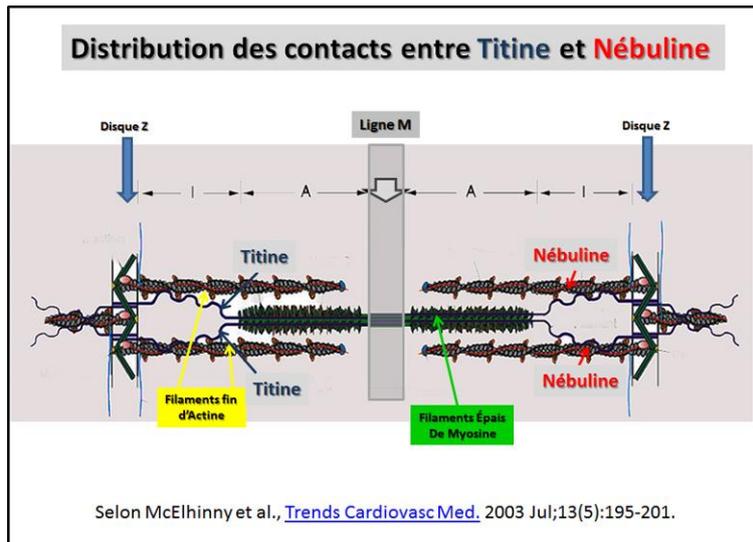
Dans ce travail il est également indiqué que de nombreux épissages alternatifs sont possibles et les divers exons trouvés dans la partie codante du gène donne la possibilité d'établir une correspondance avec les domaines et séquences répétitives que contient la protéine. Cela est résumé par un tableau qui reporte les données de 2004 sur ce gène codant pour la protéine géante baptisée Nébuline.

La structure allongée de **la Nébuline** entraîne que de nombreux partenaires vont être associés avec cette protéine et les zones de contact sont répertoriées sur le diagramme suivant, qui est retranscrit en français par rapport à [l'article original](#).



De la ligne Z à l'extrémité du filament d'actine on va trouver les protéines suivantes : la **Tropomoduline** [Q9NYL9](#), puis **La Tropomyosine** [P09493](#), les **Troponines**, et l'**Actine** (voir chapitre l'**Actine**), c'est-à-dire les composants majeurs du filament fin.

Mais on va rencontrer également, la **Myosine** (composant majeur du filament épais ; Voir chapitre la **Myosine**), la **Calmoduline** [P62158](#), la **MyBPC** (selon les muscles rapide [Q14324](#), lent [Q00872](#) ou cardiaque [Q14896](#)), la **CapZ** [P47756](#), la **Desmine** [P17661](#), L'**Archivilline** [O95425](#), L'**alpha-Actinine** [P35609](#)/ La **Titine** [Q8WZ42](#) et la **Myopalladine** [Q86TC9](#).



Une représentation schématique indique en français parfois plusieurs zones de contacts pour une même entité (voir [détails dans la revue](#) originale). Un autre schéma récapitulatif est présenté ci-dessous en français et on y retrouve les principaux éléments du sarcomère ce qui permet de mieux montrer les rapports entre la Nébuline (en rouge sur ce schéma) et la Titine (en bleu sur ce schéma). Des détails sur ce schéma peuvent être consultés [dans la revue suivante](#).

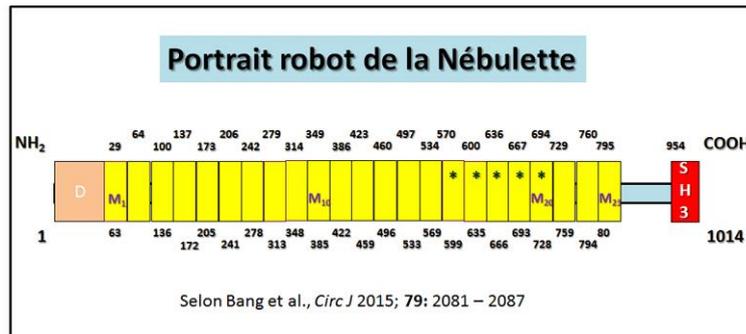
Rôle de la Nébuline

On va rapidement observer que l'absence de la Nébuline va réduire [la taille du Filament Fin et par conséquent altérer les performances contractiles du muscle](#). Des expériences, en utilisant [des souris complètement déficientes en Nébuline](#), confirment que cette protéine renforce la probabilité d'attachement des têtes de Myosine sur le filament d'Actine. En fait la Nébuline maintient l'intégrité du sarcomère durant la contraction. Son [absence va donc se traduire par un déficit des performances contractiles](#) dans un muscle.

Tableau récapitulatif des séquences de la Nébullette

| Protéine | Taille | Gène | Site d'expression |
|------------|---------|-------|-------------------|
| Nébullette | 116 kDa | 10p12 | Muscle cardiaque |

En fait on peut donc affirmer que la Nébuline, [régule la longueur du filament fin et participe au contrôle des performances contractiles](#) d'un muscle. La Nébuline est en fait l'élément qui va préciser [la largeur des disques-Z et déterminer l'arrangement latéral de ces derniers](#) en rapport avec les myofibrilles adjacentes. Au sein du [muscle cardiaque on trouvera une version plus courte de la Nébuline](#) qui sera baptisée la « Nébullette » (référéncée **NEBL** ne contenant seulement que 23 motifs spécifiques, aussi désignés comme des zones répétitives « Nébulines » et 1 domaine de type **SH3**). Les données de séquence sur **cette Nébullette** sont réunies dans le tableau ci-dessous avec un lien Swissprot pour plus de détails : [O76041](#)



L'expression de la Nébullette est essentielle à [la mise en place des filaments fins](#) durant le développement du cœur. Cette protéine moins longue que la Nébuline possède cependant un forte ressemblance avec cette dernière et comme on peut le voir sur le portrait-robot présenté ci-contre on va y retrouver en particulier des séquences répétitives notée M au nombre de 23 un zone N-terminale riche en résidu Glutamique et une partie C-terminale correspondant au domaine SH3. Il existe aussi des zones répétitives susceptibles de donner des versions issues d'épissage alternatifs (indiqué par un *)

Cependant, dans le muscle cardiaque, cette [Nébullette présentera des sites d'interactions différents](#) par rapport à la Nébuline du muscle squelettique, comme cela est indiqué dans le schéma récapitulatif présenté au-dessus. Ces nouveaux contacts concerneront des partenaires tels la Filamine-C [Q14315](#) et la ZASP-1 [O75112](#) .

Relation Nébuline et pathologies associées :

Il existe déjà de nombreux travaux rapportant des [mutations au sein de la Nébuline](#). On a découvert au sein des myopathies congénitales à bâtonnets (Nemaline Myopathy) une forme autosomale récessive (AR) dite également ([Core-rod myopathy](#)), liée à la Nébuline (gène NEB). Les mutations au sein de la Nébuline entraînent une [perturbation de la taille des filaments fins d'Actine](#) ce qui s'accompagne d'une relative faiblesse musculaire.

Tout d'abord rapportée dans une population juive homogène ([Ashkenazi Jewish population](#)), le défaut repéré sur la Nébuline correspond à une [délétion de son exon 55](#). Les [recherches sur les altérations de la Nébuline](#) semblent se concentrer sur un seul type de mutation avec [une distribution ciblée chez certaines populations](#). Même si cela est une myopathie congénitale rare, il en existe [des cas cliniques bien particuliers](#) . Ainsi est-ce souvent [l'absence de la partie C-terminale de la Nébuline](#) qui va conduire à une dystrophie congénitale sévère. On trouvera un bilan plus complet des pathologies concernant la Nébuline qui est généralement compilé dans les revues sur [les pathologies liées à la perte de l'intégrité du Filament Fin](#) .

Pour compléter ces données, des informations et des illustrations très récentes sur le rôle et la fonction de la Nébuline sont également [disponible sur le lien indiqué](#) . De plus des images sont actuellement disponibles pour l'association de la Nébuline isolée et du filament d'actine dans le travail [présenté dans la référence indiquée](#).

Avancées depuis 2013

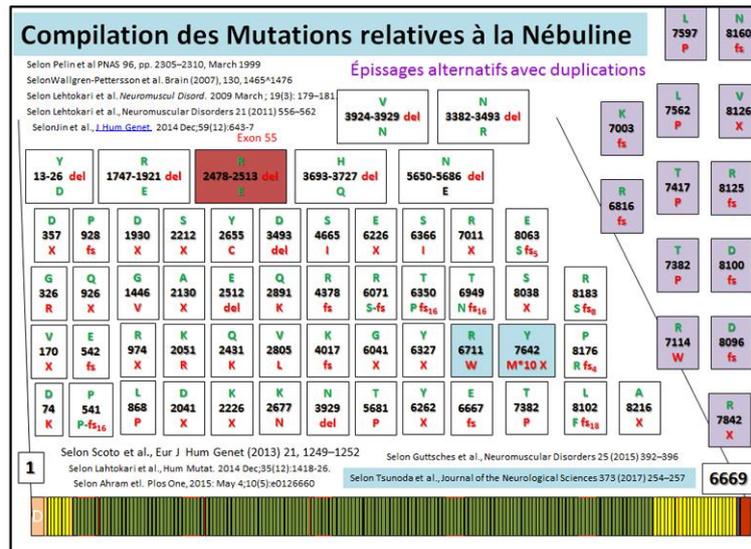
Le cas [particulier des muscles extra oculaires](#) et distribution au cours du développement musculaire de la **Nébuline** au sein du Filament fin d'Actine. Un [récent travail présente](#) dans

un modèle les deux changements de position spécifiques de la dynamique de l'actine comme impliqués dans un principe sous-jacent responsable de la durée de vie générale des filaments d'actine et de leurs stabilités. Des [résultats obtenus dans cette étude suggèrent](#) que des gènes de fusion réciproques de la famille de gènes codant pour les Nébules pourraient avoir une importance biologique. Dans [un autre travail, réalisé « In vivo et in vitro »](#), des souris hétérozygote souris knock-out pour la Nébule présentent un léger phénotype au niveau de ses muscles squelettiques. Les zones dites d'Adhésions focales sont formées par des complexes protéiques multiples qui facilitent la fixation des cellules, la migration et la communication cellulaire. La protéine dite « LASP-2 (=LIM-Nebulette) », est un membre de la famille de protéines dites « Nébules » qui réalise une liaison avec l'actine, est un composant nouvellement identifiés de ces complexes.

Une nouvelle [enquête présentée dans l'article en référence](#) sur la protéine « LASP-2 » dans la zone de l'adhésion cellulaire présente dans cet article ce nouveau partenaire, sa liaison à l'Actine et son rôle dans la motilité cellulaire. Une [activation du muscle squelettique](#), de type fibre rapide, par la Troponine augmente la force du muscle squelettique de type rapide chez la souris et améliore la faiblesse due à une déficience en Nébule. La Nébule (NEB) présente [des mutations dans une myopathie distale débutant dans l'enfance](#) : Analyses et séquençages. Présence de la délétion dite exon 55 avec absence d'une séquence de 35 résidus mais également présence de duplication de parties du gène avec mutations incluses.

La **Troponine** se présente comme un activateur qui va augmenter la force musculaire [chez les patients atteints de myopathie dite « Némaline Myopathie »](#), ceci en rapport avec des mutations au sein de la Nébule. **Des mutants de la Nébule sont identifiés** comme une entrave à une liaison normale pour un assemblage avec le filament de Desmine. Une **activation de la Troponine** de [muscle rapide augmente la force d'un muscle squelettique](#) de souris et améliore la faiblesse de l'animal **déficient en Nébule**. La suppression de l'[exon 55 du gène de la Nébule](#) induit une **faiblesse musculaire sévère** chez un modèle de souris avec une **Myopathie à Némaline**. Bilan sur la [structure des protéines géantes](#) du muscle en particulier la Titine mais aussi **la Nébule**.

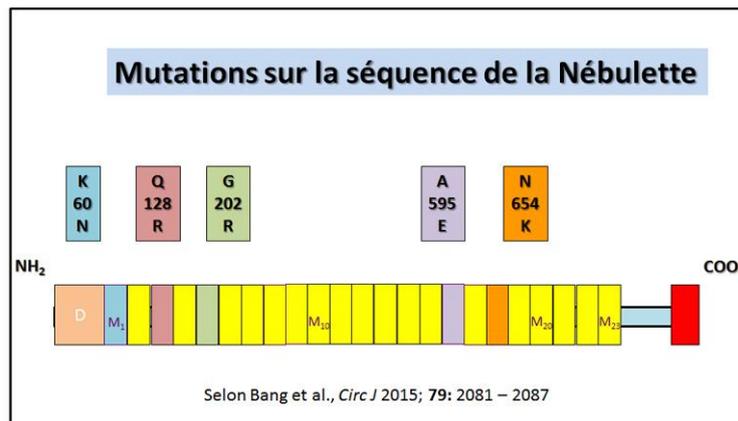
En 2014, une histopathologie musculaire liée à une myopathie à Némaline ([absence de Nébule](#)) est ici étudiée en détail et des données sur l'ultrastructure musculaire sont corrélées à la sévérité de la maladie et au génotype. Les [interactions entre Nébule, Actine](#) et **Tropomyosine** sont modifiées par des mutations pathogènes spécifiques. Les 2 séquences répétitives de « [type Nébule](#) » contenues au sein de la protéine LASP-1 ([Voir séquence](#)) régulent l'architecture de la Bande-I et l'espacement des filaments au niveau des myofibrilles.



Une récente Mise à jour des [mutations au sein de la Nébuline](#) ainsi que des [myopathies associées](#) est maintenant disponible dans l'article en référence. En tenant compte des informations apportées par ce travail une tentative de compilation des mutations connues est proposée dans le schéma ci-contre en indiquant que du fait d'épissage alternatifs nombreux et des duplications de séquences qui en résultent parfois la taille de la protéine de type Nébuline se trouve modifiée avec inclusion d'un site supplémentaire de résidus mutés.

En addition il existe aussi de [nouvelles identifications](#) des **rares variantes hétérozygotes composites** au niveau du gène de la Nébuline par exemple chez une famille coréenne avec une déficience intellectuelle, de l'épilepsie et dès la petite enfance une apparition faiblesse musculaire généralisée.

En 2015, chez le modèle animal, [le poisson zèbre](#), dans le cas d'une myopathie à Némaline ces animaux permettent de révéler un large spectre de cas **contribuant à une fonction musculaire réduite**. De nouveaux [variants de Nébuline](#) sont corrélés avec un développement Familial primaire de glaucome à angle fermé chez le **Basset Hound**. Une autre étude révèle sur les effets du [Levosimendan](#) sur la contractilité des fibres musculaires de patients atteints de [myopathie à Némaline](#) ayant des **mutations au niveau du gène codant pour la Nébuline**. L'absence de Nébuline dans un muscle adulte provoque des [malformations et des changements d'organisation des sarcomères](#). Cette étude ouvre de nouvelles perspectives dans le **traitement des myopathies à Némaline**. Une relative [diminution comparative des profils protéiques](#) par rapport à la quantité de Nébuline dans le muscle est analysée en réponse à une dénervation dans un muscle squelettique.



Au niveau du Cœur une récente étude analyse plus particulièrement la séquence de la Nébulette et identifie au niveau de plusieurs séquences répétitives de type «Nébuline» des **mutations affectants la fonction** de cette protéine. Un schéma récapitulatif reprend sur le portrait-robot de la Nébulette la localisation de ces mutations et cela est présenté ci-contre.

En 2016, il est acquis **que la Nébuline** est en fait une protéine géante qui possède de multiples fonctions. Dans cette étude il y a un bilan sur l'identification de nouveaux partenaires susceptible d'association pour lesquels sont fournies des preuves que la nébuline **n'est pas seulement une protéine structurale**. La nébuline joue un ainsi rôle dans de nombreux processus cellulaires, y compris la régulation de la contraction du muscle mais aussi dans la formation des disques Z et dans l'organisation et assemblage de son architecture. Ainsi le profil de la Nébuline indique la présence de plus de 200 sites d'associations avec les molécules d'actine distribuées sur le filament fin et participe ainsi au glissement des tête globulaire de myosine au cours du processus de contraction du muscle squelettique (voir détails dans l'article en référence).

La Nébulette quant à elle se présente comme est **un partenaire de liaison des protéines cytosquelettiques** favorisant l'interaction entre la Desmine et l'Actine comme cela est démontré par cette étude sur un cœur chez la souris.

En 2017, Un nouveau **patient souffrant d'une myopathie à progression lente** est analysé et permet d'informer sur de nouvelles mutations hétérozygotes dans le **gène codant pour la nébuline**. Il s'agit d'une part d'une mutation faux sens c.20131CNT: p.Arg6711Trp. D'autre part une autre mutation correspond à une suppression de 1 pb de c.22924delT: p.Tyr7642Metfr * 10 qui a abouti à un court déplacement de cadre de lecture (avec neuf acides aminés) puis résultant en un codon stop. Le schéma de compilation des mutations sur la nébuline inclus maintenant cette nouvelle information

Chez une femme égyptienne enceinte, mariée à un cousin du premier degré, va avorter à la 20^{ème} semaines de son enfant. Le fœtus décède et sera diagnostiqué avec une mutation de la Nébuline (c.10872+1G>T), enregistrée comme une mutation déjà connue. Ainsi ce type de mutation est confirmée ainsi comme capable de provoquer un phénotype sévère et léthal à associer avec un Syndrome de Ptérygium multiple.

En 2019, c'est dans cet article une approche sur une myopathie némaline de l'enfance causée par de nouveaux variants hétérozygotes dans le gène de la nébuline avec revue de la littérature. Un patient présentant une faiblesse musculaire proximale progressivement détériorée et des structures en forme de bâtonnets trouvées dans les fibres musculaires a été suspecté d'avoir une myopathie à la némaline,

suite au séquençage de nouvelle génération. Nous rapportons deux nouveaux variants hétérozygotes composés dans le gène de la nébuline chez ce patient et de plus larges informations sont disponibles dans l'article en référence

En 2020, une revue présente [la Nébuline comme une grosse protéine avec de grandes responsabilités](#). Ces dernières années, la connaissance autour de cette protéine la nébuline a été largement développée, ce qui a permis de découvrir que la nébuline est essentielle pour un certain nombre de tâches dans le muscle squelettique. Dans cette revue, nous avons d'abord discuté du rôle de la nébuline en tant que composant structurel du filament fin d'actine et de larges détails figurent dans l'article en référence

En 2021, on trouve dans cet article [l'émergence des répétitions de nébuline et l'évolution des protéines de la famille lasp](#). La famille des protéines à domaine LIM et SH3 (lasp), les plus petites protéines de la superfamille des nébulines, comprend la lasp-1 vertébrée exprimée dans divers tissus non musculaires, la lasp-2 vertébrée exprimée dans le cerveau et le muscle cardiaque, et la lasp invertébrée dont les fonctions ont été analysées chez les Ascidiacea et les Insecta. L'évolution des gènes des protéines de la famille lasp a été étudiée par des alignements multiples, la comparaison de la structure des gènes et des analyses de synténie chez les eucaryotes dans lesquels l'expression de l'ARNm a été confirmée. Tous les invertébrés analysés dans cette étude appartenant au clade Filasterea, à l'exception des Placozoa, possèdent au moins un gène lasp. La région minimale de liaison à l'actine (domaine LIM et première répétition de nébuline) et le domaine SH3 détectés dans le lasp-2 des vertébrés se sont avérés conservés parmi les protéines de la famille lasp, et nous avons montré que le lasp des nématodes a une activité de liaison à l'actine. **Les séquences de liaison varient entre les protéines lasp des invertébrés, ce qui implique que les protéines de la famille lasp ont des fonctions universelles et diverses.** Les structures des gènes et les analyses synténiques suggèrent qu'un fragment de gène codant pour deux répétitions de nébuline et un linker est apparu chez les Filasterea ou les Holozoa, et que le premier gène lasp a été **généralisé à la suite de la combinaison de trois fragments de gènes codant pour le domaine LIM, deux répétitions de nébuline avec un linker, et le domaine SH3.**

En 2022, il est présenté dans [cet article l'existence des effets des acides aminés à chaîne ramifiée sur la voie Akt/mTOR et la protéine Nébuline](#) dans l'atrophie musculaire induite par la fixation des articulations. Il est bien connu que les acides aminés à chaîne ramifiée (BCAA) favorisent la synthèse des protéines dans le muscle squelettique et peuvent provoquer une hypertrophie musculaire. Cependant, il a également été rapporté qu'ils peuvent inhiber l'atrophie musculaire induite par la charge et les changements liés à l'âge. Dans cette étude, nous avons étudié les effets de l'apport en BCAA pendant la fixation des articulations sur les niveaux de la protéine kinase B (Akt), de la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR) et de la nébuline dans un modèle de fixation des articulations chez le rat. Akt et mTOR sont des facteurs de signalisation de la synthèse des protéines, tandis que la nébuline est une protéine structurelle du muscle. Les effets des BCAA sur l'atrophie musculaire ont également été étudiés. Le taux de phosphorylation de mTOR était plus élevé que celui d'Akt et augmentait avec l'apport en BCAA dans les muscles des membres postérieurs du rat (soléaire) lorsque l'articulation de la cheville était fixée. Le niveau relatif de nébuline et le taux de phosphorylation de la protéine du syndrome de Neural Wiskott-Aldrich (N-WASP) ont également augmenté suite à la prise de BCAA pendant la fixation. Ceci est important car la nébuline et la N-WASP sont impliquées dans la formation de la structure des filaments fins des sarcomères. **En outre, lorsque les surfaces de section transversale (CSA) de différents types de fibres musculaires ont été mesurées lors de l'évaluation histologique de l'atrophie musculaire, il a été constaté que l'effet inhibiteur des BCAA sur l'atrophie musculaire était plus important dans les fibres de type 1.** En outre, une corrélation positive a été trouvée entre le niveau de nébuline et les CSA des fibres musculaires. Il a été constaté qu'il existe une relation étroite entre la teneur en protéines structurelles et l'atrophie musculaire.

Par ailleurs cette analyse présente [des données sur les structures de myofibrilles intactes qui révèlent le mécanisme de régulation des filaments fins par la nébuline](#). Dans le muscle squelettique, la nébuline stabilise et régule la longueur des filaments fins, mais le mécanisme sous-jacent reste nébuleux. Dans ce travail, nous avons utilisé la tomographie cryo-électronique et la moyenne des sous-tomogrammes pour révéler les structures de la nébuline native liée aux filaments fins à l'intérieur de sarcomères intacts. Cette reconstruction in situ a fourni des détails à haute résolution de l'interaction entre la nébuline et l'actine, démontrant le rôle stabilisateur de la nébuline. La myosine liée aux filaments fins présentait différentes conformations du domaine du cou, soulignant sa variabilité structurale inhérente dans le muscle. **De façon inattendue, la nébuline n'a pas interagi avec la myosine ou la tropomyosine, mais elle a interagi avec un linker de la troponine T par le biais de deux motifs de liaison potentiels sur la nébuline, ce qui explique son rôle régulateur.** Ces structures confirment le rôle de la nébuline en tant que "règle moléculaire" des filaments minces et fournissent une base moléculaire pour l'étude des myopathies némalines.

En 2023, selon ce travail [la réduction de la NRAP répare les défauts du sarcomère dans la myopathie nemaline liée à la nébuline](#). La myopathie nemaline est une maladie neuromusculaire rare associée à une faiblesse musculaire squelettique et à une hypotonie congénitales ou apparaissant pendant l'enfance, qui entraînent une limitation de la fonction motrice. La myopathie nemaline est une maladie génétique et des mutations dans 12 gènes sont connues pour contribuer aux formes autosomiques dominantes ou récessives de la maladie. Les mutations récessives de la nébuline (NEB) sont la cause la plus fréquente de la myopathie némaline, affectant environ 50 % des patients. En raison de la taille importante du gène NEB et de l'absence de points chauds mutationnels, il est difficile de mettre au point des thérapies susceptibles de bénéficier à un large groupe de patients. Bien que plusieurs thérapies prometteuses soient à l'étude, il n'existe pas de traitement curatif de la myopathie nemaline. Par conséquent, le ciblage des modificateurs de la maladie qui peuvent stabiliser ou améliorer la fonction du muscle squelettique peut représenter des stratégies thérapeutiques alternatives. Ces études ont identifié l'augmentation de la régulation de Nrap dans la déficience en nébuline qui contribue aux déficits structurels et fonctionnels dans la myopathie à némaline. **Il est montré que l'ablation génétique de Nrap dans la déficience en nébuline rétablit la désorganisation sarcomérique, réduit les agrégats de protéines et améliore la fonction du muscle squelettique chez le poisson zèbre.** Ces résultats suggèrent que Nrap est un modificateur de la maladie qui affecte la structure et la fonction du muscle squelettique dans la myopathie à nébuline. Le ciblage thérapeutique de Nrap dans la myopathie à nébuline liée à la nébuline et dans les maladies apparentées pourrait donc être bénéfique pour les patients.

En 2024, l'article suivant indique que [la régulation négative de NEBL favorise la migration et l'invasion du carcinome rénal à cellules claires en induisant une transition épithélio-mésenchymateuse](#). En tant que membre de la famille des protéines nébulines et protéine structurelle du cytosquelette, NEBL joue un rôle important dans les maladies cardiaques. Récemment, la littérature a rapporté l'implication de NEBL dans l'apparition et le développement de divers cancers, à l'exception du carcinome rénal à cellules claires (ccRCC). **Dans cette étude, il est constaté que l'ARNm et la protéine de NEBL sont remarquablement régulés à la baisse dans les tissus du ccRCC d'après la base de données TCGA et les échantillons cliniques que nous avons recueillis.** Les valeurs de l'aire sous la courbe de NEBL analysées à partir de la base de données TCGA, des résultats de la qRT-PCR et de l'IHC étaient respectivement de 0,9376, 0,9733 et 0,9807. Le faible niveau d'ARNm de NEBL a été associé à des résultats plus défavorables chez les patients atteints de CCR. La surexpression de NEBL dans les lignées cellulaires du CCR, la prolifération, la migration et l'invasion des cellules du CCR ont été supprimées de manière significative, ce qui suggère un rôle de suppresseur de tumeur de NEBL. En outre, il est identifié que NEBL est étroitement lié à la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT), réduisant ainsi la motilité des cellules ccRCC. En outre,

l'expression plus faible de NEBL était corrélée avec les patients atteints de ccRCC présentant des métastases dans des organes distants. En résumé, il est décrit pour la première fois l'expression aberrante de NEBL et révélé son rôle de suppresseur de tumeur dans le CCR. Nos données confirment que NEBL pourrait servir de biomarqueur diagnostique et pronostique précieux dans le CCR, ainsi que de thérapie prometteuse.

En 2024, selon cette étude [il existe une Variation structurelle de la nébuline et ses implications sur le phénotype et l'hérédité](#) : **établissement d'un phénotype distal dominant causé par de grandes délétions**. Dans 23 familles, des délétions et duplications intragéniques récessives ou des gains pathogènes de la région triplicative ségrégeant avec la maladie sous forme hétérozygote composée, ainsi qu'un petit variant en trans, ont été identifiés. Dans deux familles, le SV était cependant homozygote. Huit familles n'ont pas été décrites précédemment. Dans 12 familles présentant un phénotype de myopathie distale, huit grandes délétions uniques englobant de 52 à 97 exons ont été identifiées à l'état hétérozygote (n = 10) ou en mosaïque (n = 2). En revanche, tous les patients présentant de grandes délétions dominantes dans le NEB présentaient une faiblesse musculaire plus légère, principalement distale. Discussion : **Pour la première fois, il est ainsi établi une association claire et statistiquement significative entre les grandes délétions du NEB et une forme de myopathie distale**. En outre, nous fournissons la plus grande vue d'ensemble à ce jour du spectre des SV dans le NEB.

En conclusion

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

- A) **La Nébuline et/ou la Nébulette** 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 :NEBULIN; [NEB](#)

Pathologies associées:NEMALINE MYOPATHY 2; [NEM2](#)

Protéine apparentée:NEBULETTE; [NEBL](#)

Pathologies associées: en 2015 voir [mutations découvertes](#).