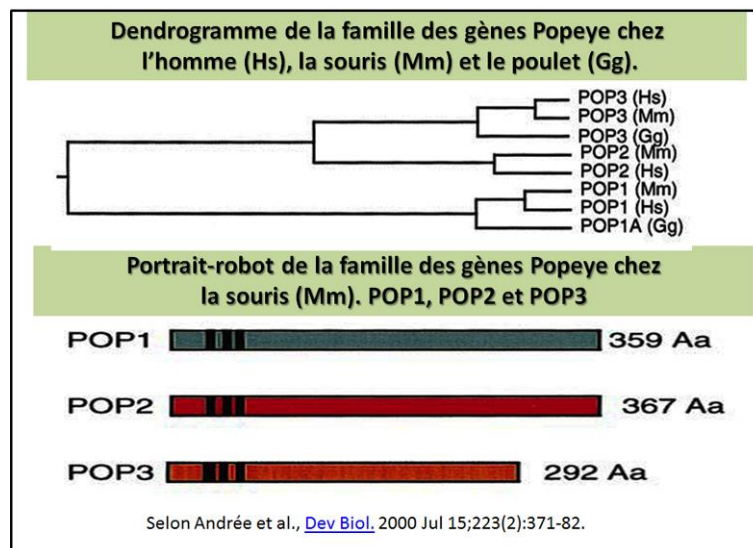


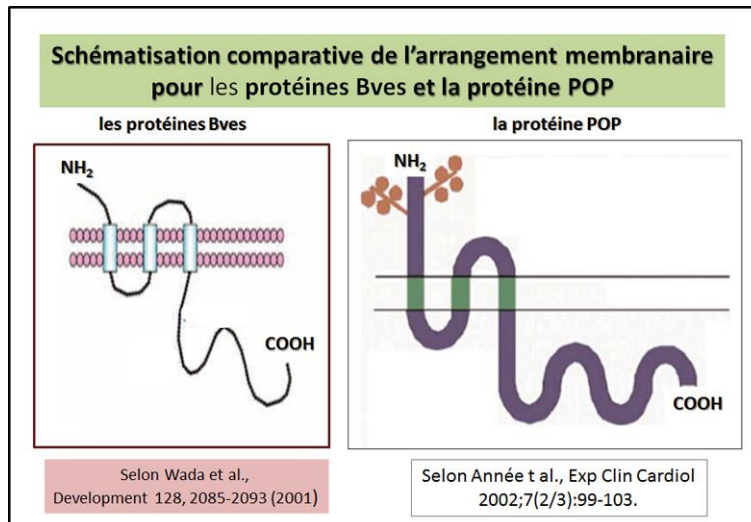
POPDCs

INTRODUCTION

Isolée en 1999 une nouvelle Protéine se trouve identifiée comme provenant d'[un nouveau gène exprimé au cours du développement des vaisseaux sanguins coronariens](#). Cette protéine sera désigné sous le sigle de Bves (= **blood vessel/epicardial substance**). Puis une année plus tard la même équipe de recherche va réaliser le clonage et l'expression d'une [autre protéine désignée comme « hbves » chez l'homme](#) dont le gène est localisé sur le chromosome 6 en q21, avec un nouvel ARNm nouveau. Il se trouve fortement conservé et exprimé dans le développement chez l'homme au niveau du coeur adulte et du muscle squelettique.



Par ailleurs une autre équipe de recherche va quant à elle isoler et caractériser [une famille de gènes désignés sous le terme de « gène Popeye » \(POP\)](#) dont les protéines résultantes se trouvent exprimées dans le muscle squelettique et dans le cœur. Le nom «Popeye» a été attribué à la Famille de ces gènes pour refléter « **l'expression e robuste** » dans ces types de muscles (squelettique et cœur). On aura alors identification de 3 gènes désignés comme POP1, 2 et 3 chez la souris dont le schéma et les portraits-robot respectifs sont présentés ci-contre avec **un Dendrogramme de la famille des gènes Popeye** chez l'homme (Hs), la souris (Mm) et le poulet (Gg). Par ailleurs il sera identifié chez le poulet 6 Transcrits différents (Voir détails dans l'article en référence)



Ainsi d'une part, une revue fait le point sur les **protéines Bves** qui est exprimée dans les [cellules du système vasculaire coronaire en développement](#), en particulier dans le proépicaordium, l'épicaorde épithérial migrant, le mésenchyme vasculaire et les cellules musculaires lisses vasculaires. Ici, nous montrons que les **protéines Bves** subissent une redistribution subcellulaire dynamique au cours de développement des vaisseaux coronaires. Cela fait **des protéines Bves**, [une nouvelle classe de protéines spécialisées dans l'adhésion cellulaire](#) qui se trouvent exprimées au cours du développement des artères coronaires. **Et d'autre part** il va exister une étude approfondie sur la fonction de nouvelles protéines transmembranaires préférentiellement exprimée dans le muscle squelettique et le cœur et que l'on référence comme des protéines POP ([issues des gènes dits Popeye](#)). Une illustration compile et confronte ces deux travaux indépendants et se trouve présentée ci-contre.

Il est alors acquis que ces [2 protéines sont identiques et des anticorps spécifiques](#) sont produits et reconnaissent l'une et l'autre comme cela est analysé rapidement dans divers travaux. Ainsi en 2003 la **topologie membranaire de Bves / Pop1A** (Popeye domain-containing protein 1), sera décrite [comme une molécule d'adhésion cellulaire](#) qui affiche des changements dynamiques dans la distribution cellulaire pendant le développement.

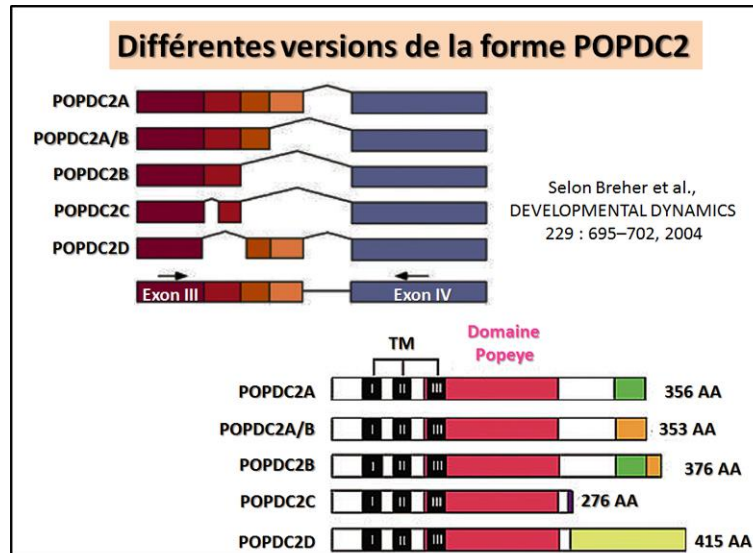
Pour autant la systématique sera de prendre pour l'ensemble des synonymes pris pour ces protéines POPDC1, POP1 et **Bves** e garder ce dernier terme pour désigner ce type de protéine qui est désormais à référencer sous [le sigle de BVES](#).

La protéine BVES / POPDC

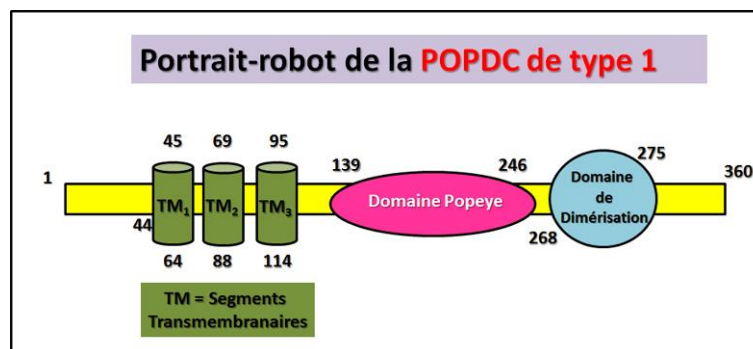
Tableau récapitulatif des séquences des POPDC (POPeYe Domain-Containing protein)

Protéine	PM	Gène Locus	Distribution
POPDC1	41 kDa	6q21	ECM/Cytoplasme
POPDC2	40 kDa	3q13.33	ECM/Cytoplasme
POPDC3	34 kDa	6q21	ECM/Cytoplasme

Si dans une première systématique on n va finalement adopter le sigle **BVES** pour cette nouvelle protéine, il sera préféré de garder le sigle **POPDC** (POPeye Domain-Containing protein) pour les différents membres de cette famille de protéine et un lien permet d'obtenir plus de détails sur chacune d'entre elles chez l'homme comme l'indique la liste suivante : . [Q8NE79](#) ; [Q9HBU9](#) ; [Q9HBV1](#). Ainsi on peut consulter le tableau suivant pour un résumé des séquences concernées.



Dès l'année 2000 on [avait identifié la forme POPDC3](#) dans le muscle et le cœur. Et ensuite en 2004, la [version POPDC2 est découverte chez le poulet](#) avec plusieurs versions en fonction d'épissages variés comme le montre l'illustration directement issue de l'article en référence. Cette version apparaît comme spécifique de la différenciation musculaire et se trouve exprimée dans le cœur en développement. Une illustration présentée ci-contre indique les différents épissages et les protéines résultantes des diverses version de la POPDC2.



Un portrait-robot pour la forme POPDC1 est présenté ci-contre pour illustrer l'organisation type des protéines de la famille POPDC. Le N-terminal correspond aux 43 premiers résidus, puis on aura consécutivement 3 séquences transmembranaires d'environ 20 résidus pour se poursuivre par environ 250 résidus comprenant le domaine Popeye et une séquence dédiée à la dimérisation entre 2 de ces protéines. Une illustration présentée ci-contre résume cette disposition dans un portrait-robot type produit avec la séquence de la POPDC1

Fonction et distribution des protéines POPDCs

Séquence primaire de la BVES / POPDC1 chez le poulet

Selon Osler et al., DEVELOPMENTAL DYNAMICS 229:658–667, 2004

NH₂ 60

MDTTAISPLTPLGVIPDLKNATSVPFNETACENWKEIHHLVHFVANICFAAGLVIPTTLNLHM

100

IFLRGLLTVGCALFHWATLYRCALDIMIWNVSFLVNVLLHFIYLVYKRRPIKIEKELSSLYKR

160

MFEPLHVPELFRQLTGQFCNIQTLLKTGQAYAAEDKTSVDDRLSILLKGMKVSYRGHFLH

200 D033 epitope 280

NIYPCAFIDSPFRSTQMNRGEK FQVTIADDNCKFLOWSRERLTYFLETEPFLYEIFKYLIGK

B846 epitope 300

DITNKLYSLNDPTLNDKASKKIDRQP SLCSQLSVMQMRNSMARSSDSEDGLQMFRLGTSSS

360

SSLRPGRTSPYLRTSAKMKPIEESVEDDVFEAPSAEKLELQRLP*

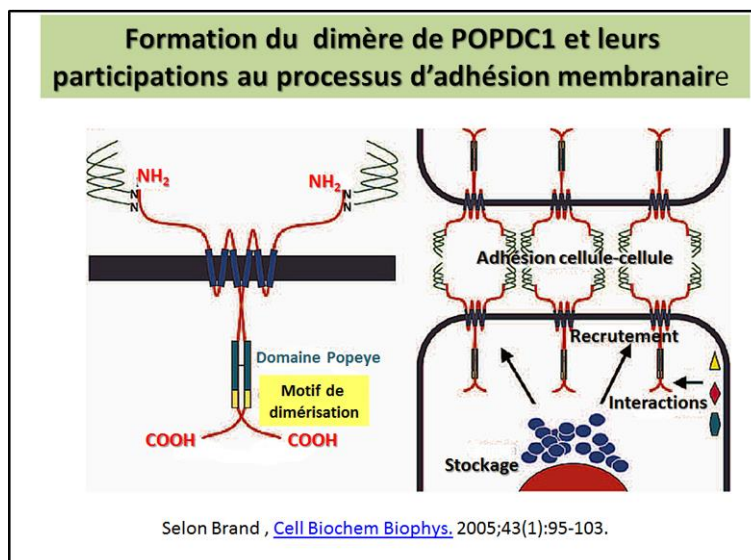
COOH

Résidus en **rouge** et **bleu** correspondent aux séquences antigéniques cibles pour produire les anticorps indiqués

Résidus en **vert** correspondent aux séquences qui correspondent à des segments transmembranaires

À partir de 2004 les études s'accroissent en particulier sur la séquence chez le poulet de la version POP1/ BVES au cours de son expression développementale, avec plus particulièrement son expression pendant embryogenèse aviaire. On y découvre en particulier la distribution des segments transmembranaires ainsi que les zones antigéniques cibles qui ont été utilisées pour obtenir des anticorps spécifiques de références respectives D033 et B846. Une illustration présentée ci-contre permet de montrer la séquence complète chez le poulet de cette version POPDC1 et ces séquences particulières.

La même année un autre travail démontre que la version Bves s'exprime dans les composants épithéliaux de la rétine, de la lentille et de la cornée en particulier chez l'homme.



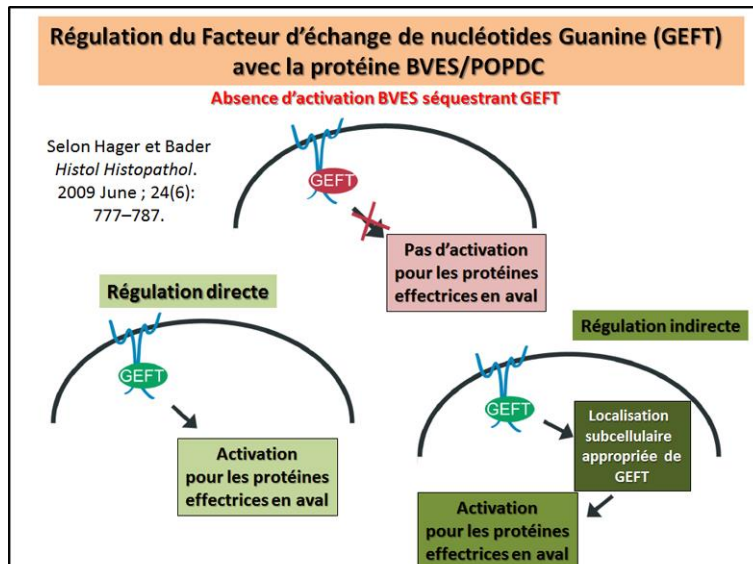
En 2005, une revue propose un modèle protéique et les fonctions potentielles de la protéine Popdc1 / Bves. La protéine POPDC1 se trouve ainsi localisée à la membrane plasmique. L'extrémité amino N-terminale est N-glycosylée sur 2 sites et se localise dans la matrice

extracellulaire puis se succèdent trois domaines transmembranaires sont présents dans les protéines. Ensuite sera présent un autre domaine conservé qui est le domaine Popeye, localisé dans le cytoplasme et qui présente la plus forte homologie de séquence conservée parmi cette famille de protéines. Le motif de dimérisation a ensuite été cartographié à l'extrémité carboxyle terminale du domaine Popeye, et la dimérisation des protéines est stabilisée par la formation d'un pont disulfure. Dans les cellules migratrices, un pool intracellulaire de résidus de Golgi avec la protéine Popdc1 / Bves est présent, qui va être recruté sur la membrane cellulaire lors de la formation de contacts cellule-cellule. L'interaction des dimères de POPDC1 dans les cellules adjacentes est un scénario potentiel. À cette époque en 2004, l'interaction cytoplasmique avec d'autres potentiels partenaires n'est pas encore définie. Une illustration présentée ci-contre montre d'une part la formation du dimère de POPDC1 et leurs participations au processus d'adhésion membranaire cellule-cellule.

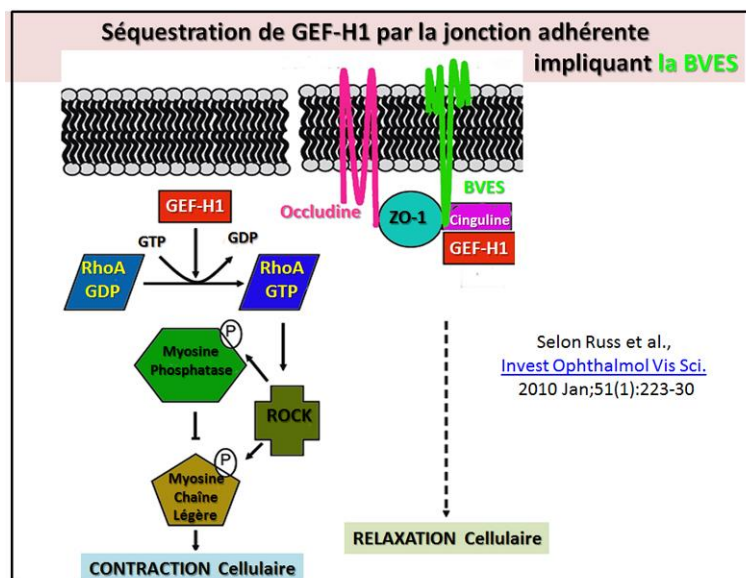
En 2006, l'analyse comparative de la [protéine BVES et de l'entité POPDC1](#) est reprise avec confirmation de son organisation dimérique au sein de la membrane ainsi que son rôle dans un processus d'adhésion entre cellules voisines. Une étude présente la caractérisation de son [expression durant le développement chez la souris](#). Une analyse comparative de l'expression de l'ARNm et des **protéines de type POPDC1 / (Bves)** au cours [du développement précoce chez l'embryon de poulet](#) permet de bien visualiser qu'il y a absence d'expression cette protéine dans l'épicarde ou les artères coronaires et les cœurs en phase tardive. Tandis qu'une analyse en coupe transversale d'un embryon de poulet au stade embryonnaire de 7 jours donne une confirmation de **l'expression dans les myocytes cardiaques**, mais aucune présence de POPDC1 n'est observée dans la région du septum atrioventriculaire (AVS), du tissu valvulaire, ou dans l'épicarde comme cela est illustré dans l'article en référence.

En 2007, la famille de [gènes de POPDC chez le rat est systématiquement analysée](#) avec le clonage moléculaire, et la caractérisation comme l'analyse de leurs expressions respectives dans le cœur et les cardiomyocytes en culture. Puis c'est l'expression dans les vaisseaux sanguins et les structures épicaudiques de la protéine BVES, qui est alors mise en évidence comme essentielle au développement embryonnaire. Son expression est alors découverte comme [régularisée par la voie de signalisation impliquant GRK / EFGR](#).

En 2008, c'est en fait l'identification d'un [nouveau domaine d'interaction intracellulaire essentiel](#) pour la fonction de Bves qui est présenté dans cet élégant travail. Ainsi il est mis en évidence que juste après le domaine « Popeye » il existe une zone importante pour la dimérisation (résidus 268-275) avec les résidus **lysines 272 et 273** qui jouent un rôle essentiel pour une homodimérisation et aussi pour l'adhésion cellulaire. La protéine BVES est maintenant définie comme [capable d'interagir directement avec la protéine GEFT](#) et contrôle la forme cellulaire et le mouvement par la régulation de l'activité de Rac1 / Cdc42. Ce travail implique la production de nombreuses protéines recombinantes expriment seulement des segments ciblés de cette protéine. La même année, c'est un modèle d'[expression de PPOPDC2 qui est proposé pendant l'embryogenèse de la souris](#) et chez l'adulte, avec de nombreuses illustrations sur les différents stades du développement.

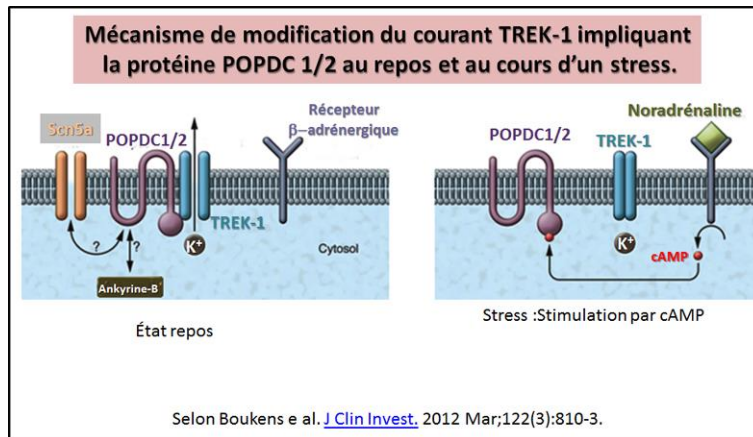


En 2009, il est réalisé un premier bilan des connaissances acquises sur les protéines BVES/POPDC et cela 10 années après leurs découvertes respectives. En particulier le bilan concerne la relation entre cette protéine et l'entité active du facteur d'échange de nucléotides guanine (GEFT = **G**uanine nucleotide **E**xchange **F**actor) comme cela est illustré ci-contre d'après un [schéma directement issu de l'article en référence](#).



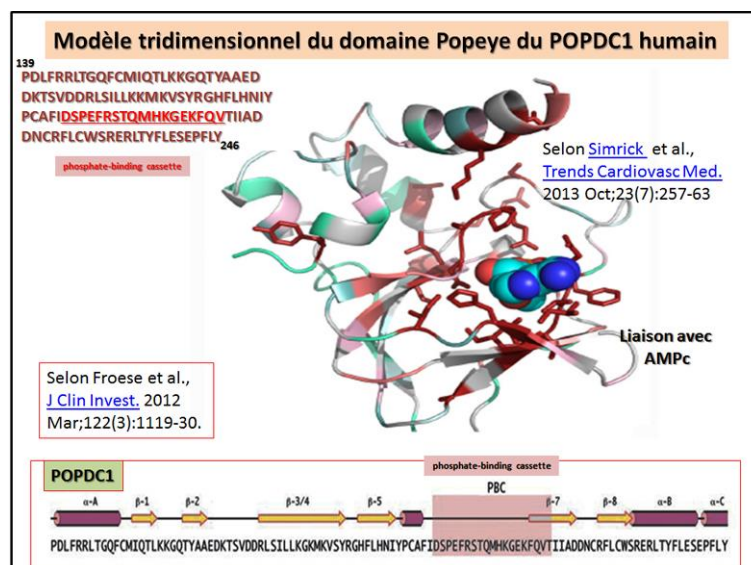
En 2010, une tape de la contraction musculaire met en jeu un processus de phosphorylation des chaînes légères de myosine avec intervention de RhoA ce qui implique GEF-H1. Les jonction d'adhésion cellulaires via les protéines BVES et Occludine réalise une séquestration de la protéine GEFH1 ce qui conduit à une relaxation musculaire. Ce type d processus est illustré dans le schéma c(contre directement issu de l'article en référence. Il y a alors inhibition [de la signalisation RhoA avec augmentation de Bves](#) dans les cellules trabéculaires. La même année une autre étude permet l'identification d'une [nouvelle fonction de Bves en relation avec la régulation du transport vésiculaire](#).

En 2011, il est alors évident que la protéine BVES est spécialisée dans la modulation de la [signalisation associée à la jonction serrée](#).



Puis en 2012, la [modulation du stimulus cardiaque par le stress chez la souris](#) va être démontrée comme résultant de l'intervention active des protéines possédant le domaine Popeye. Et cette autre étude démontre de plus que la **protéine POPDC2** chez le poisson zèbre est [nécessaire pour le développement](#) des **muscles cardiaque et squelettique**. Ainsi les **protéines POPDC1/2** apparaissent nécessaires au bon fonctionnement du muscle et plus [particulièrement pour le nœud sinusal vieillissant](#). Cela est illustré en détail avec un **Mécanisme de modification du courant TREK-1 impliquant la protéine POPDC2** au repos et au cours d'un stress (voir détails dans l'article original).

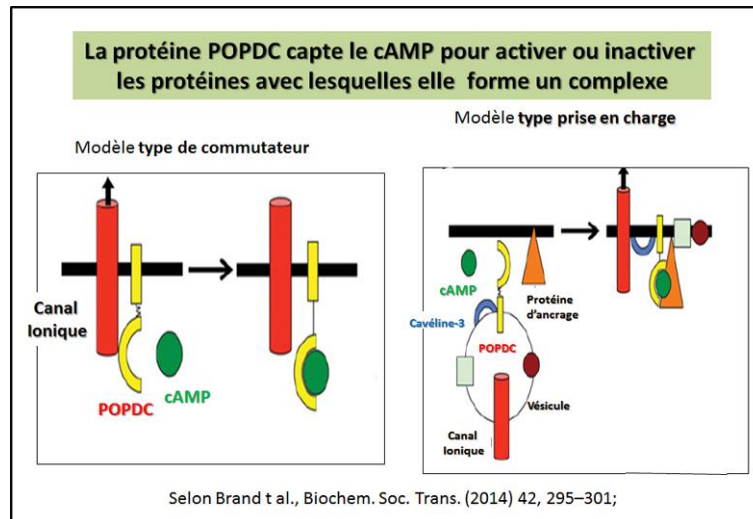
Au niveau des vaisseaux sanguins la [protéine Bves/POPDC régule l'intégrité de la jonction étanche épidermique](#) via la **protéine kinase C atypique** comme cela est rapporté par cette élégante étude qui met en association possible une relation de la **protéine BVES/POPDC avec la Claudine**.



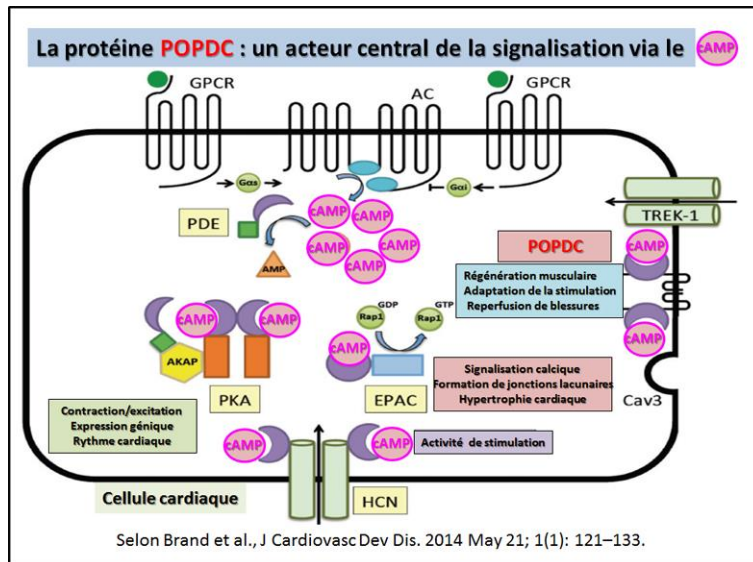
En 2013, c'est la modulation du stimulus cardiaque par le stress qui est confirmée via la protéine POPDC. En détail il est repris dans ce travail le modèle structurel du domaine Popeye du POPDC1 humain. Ce domaine Popeye est à considérer comme un domaine pour une liaison avec un nucléotide. Les acides aminés conservés sont colorés en rouge et agissent principalement autour du site présumé de liaison au cAMP. Sur [la séquence primaire correspondant au domaine Popeye](#), les structures Alpha hélicoïdales sont indiquées comme les structures en feuillets dit bêta et la zone de liaison au nucléotide est annotée PBC (=

phosphate-binding cassette) en rose/violet pale et contient les séquences de résidus donneurs de liaison hydrogènes pour stabiliser le nucléotide.

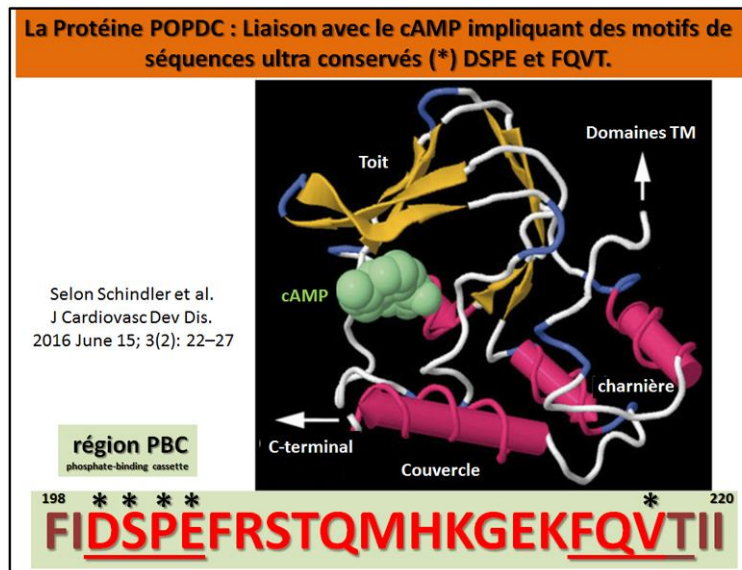
La protéine Popdc1 / Bves est [une protéine associée aux caveolae](#) qui est impliquée dans la tolérance à l'ischémie. La protéine [POPDC/BVES est en liaison avec la NDRG4 pour réguler la migration directionnelle](#) des cellules épicrodiques ce qui **conduit à un dépôt autocrine de la matrice extracellulaire**.



En 2014, dans le cadre d'une modélisation de la fonction de la [protéine POPDC on envisage 2 processus pur expliquer le rôle de la liaison avec le cAMP](#). L'un serait **comme un type de commutateur**, avec la protéine POPDC qui en captant le cAMP active ou inactive les protéines avec lesquelles elle forme un complexe. L'exemple représenté est le cas du canal potassium TREK-1, qui forme un complexe avec la protéine POPDC. Un changement dans la conformation de la protéine est alors favorisé par la liaison avec le cAMP. L'autre serait une sorte de prise en charge et déplacement d'un partenaire, les protéines POPDC se trouvent dans le cytoplasme ancrée à la membrane d'une vésicule et peuvent alors réguler le transport de protéines effectrices vers la membrane plasmique, ce qui peut également impliquer la Cavéoline-3, avec laquelle la protéine POPDC forme un complexe. Ces deux modèles sont présentés ci-contre en référence aussi avec les travaux sur la protéine REK-1 que la Cavéoline-3 déjà présentés.



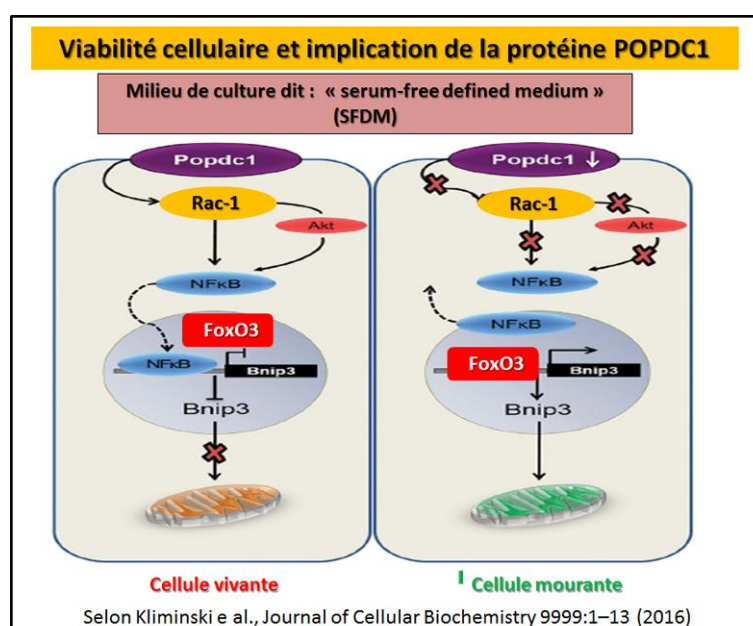
Il est ainsi définitivement acquis que la [protéine POPDC est un élément central de la signalisation via le cAMP](#). Cette revue propose une vue schématisée des éléments de la voie de transduction du signal du cAMP dans les myocytes cardiaques. Les récepteurs couplés à la protéine G (GPCR) tels que le récepteur β -adrénergique activent les $G\alpha_s$ provoquant une stimulation de la production de cAMP par l'adénylate cyclase (AC). D'autres GPCR tels que le récepteur d'acétylcholine muscarinique se couplent avec l'entité $G\alpha_i$ provoquant une inhibition de l'AC. La production du cAMP est fortement contrôlée de manière spatio-temporelle. Le principal contrôle de la compartimentalisation est une dégradation rapide du cAMP par les phosphodiésterases (PDE) qui hydrolyse le cAMP en adénosine monophosphate (AMP). Les PDE sont souvent présentes à proximité de la protéine kinase A (PKA) par association avec des protéines d'ancrage de la kinase A (AKAP), qui sont responsables de la localisation de la PKA dans différents compartiments de la cellule. D'autres protéines contenant un domaine de liaison avec le cAMP (CNBD) sont les canaux activés par hyperpolarisation via des nucléotides cycliques (HCN), qui jouent un rôle majeur dans la stimulation cardiaque. Le facteur d'échange activé directement par le cAMP (EPAC) est un facteur d'échange de nucléotides guanine, qui module la protéine liée à Ras (Rap1), une petite protéine de liaison au GTP. Les protéines POPDC représentent ainsi une autre classe de protéines pour une liaison avec le cAMP, qui jouent un rôle important dans le muscle cardiaque.



En 2016, la protéine POPDC est analysée pour sa fonction dans le muscle strié. En détail se trouve analysé dans ce travail la séquence canonique de liaison nucléotidique mono phosphate (cNMP). La liaison avec le cAMP implique [des motifs de séquences ultra conservés DSPE et FQVT](#). Une illustration permet de résumer l'ensemble des données sur cette liaison en indiquant dans une représentation spatiale les différentes séquences (alpha hélice et/ou feuillet bêta) qui forment le site d'ancrage au sein de la POPDC de ce type nucléotide. (voir détails dans l'article original).

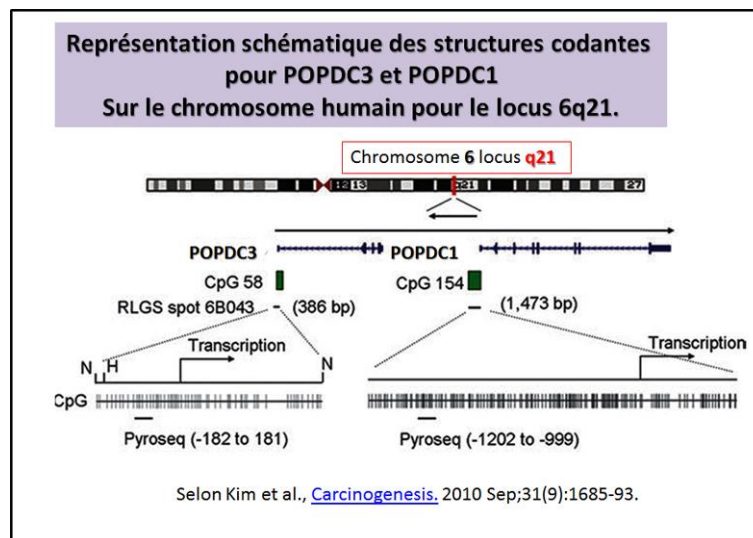
La protéine POPDC est également découverte comme étant susceptible de [réguler les programmes des cellules souches intestinales](#) et la viabilité de la crypte intestinale après irradiation.

Les fonctions de Popdc1 / Bves sont analysées dans ce travail dans [son rôle pour la préservation de la viabilité des cardiomyocytes](#) tout en affectant l'activité Rac1 et l'expression Bnip3.



Un modèle est alors proposé pour délimiter l'impact de l'association de la protéine POPDC1 avec la viabilité cellulaire. Deux cardiomyocytes sont montrés chacun dans un milieu de culture dit SFDM. Un schéma récapitulatif illustre la situation comme cela est présenté ci-contre. **À gauche**, une cellule vivante est présentée comme contenant des quantités suffisantes de POPDC1 ce qui maintient Rac1 actif avec une GTPase suffisante pour supporter l'activation d'Akt et retenir le NFkB lié au Bnip3 ce qui empêche alors FoxO3 de se lier au promoteur Bnip3. Les niveaux d'expression de Bnip3 restent faibles, les mitochondries sont intactes, et la viabilité cellulaire est préservée. **Par contre à droite**, c'est une cellule mourante qui possède une faible teneur en POPDC1 (cas d'un traitement avec un siRNA spécifique) dans laquelle le Rac1 est faible, alors la protéine Akt est sous-activée et le NFkB se déplace sur le promoteur du Bnip3. Cela permet la liaison de FoxO3 et conduit à l'activation de la transcription du Bnip3. Le Bnip3 nouvellement synthétisé se translate aux mitochondries et induit une lésion mitochondriale suivie d'une mort cellulaire.

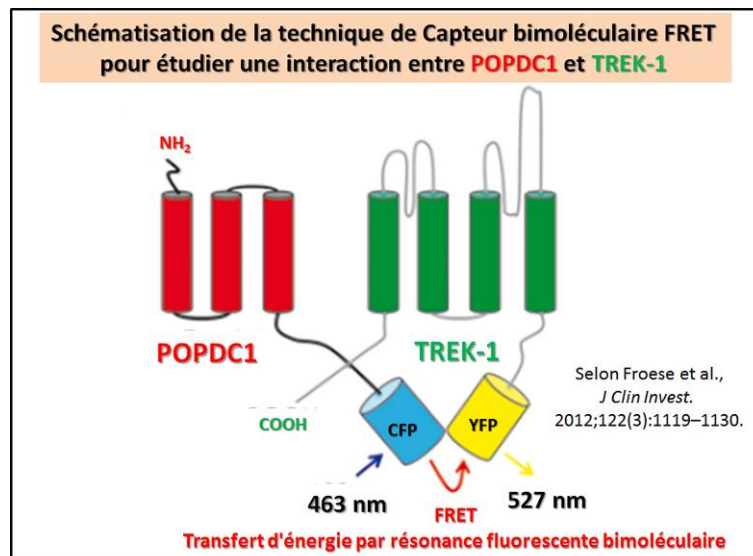
Pathologies associée à la protéine POPDC1



À partir de l'année 2010 le fait que l'on détecte une [altération des protéines POPDC3 et POPDC1](#) qui est associé à l'hyperméthylation du promoteur de ces protéines et se traduit par un cancer gastrique. Dans ce travail il est observé une décroissance de l'expression des protéines POPDC1 et POPDC3 73% des lignées cellulaires cancéreuses gastriques et dans 69% (POPDC1) et 87% (POPDC3) au niveau des tissus cancéreux gastriques. Les régions promotrices de POPDC1 et POPDC3 ont été hyperméthylées dans les lignées cellulaires de cancer gastrique dans lesquelles elles ont été ainsi réduites au silence. Dans cette étude, un schéma indique sur le chromosome 6 humain la localisation du locus 6q21 et présente les séquences respectives pour les formes POPDC3 et POPDC1 respectivement (Pour plus de détails voir le document original) Une illustration présentée ci-contre résume cette situation. POPDC3, est associé à l'hyperméthylation du promoteur dans le cancer gastrique.

En 2011, il est découvert que la **protéine POPDC1** dans les cellules humaines de la cornée et dans le cas d'un cancer du côlon se trouve [réduite au silence via la méthylation du promoteur](#) dans le cancer colorectal humain. Ainsi la protéine POPDC1 régule au niveau des zones d'adhésions le processus dit de transition mésenchymateuse EMT (= epithelial-

mesenchymal transition). Par ailleurs il est indiqué dans cette [étude que la protéine POPDC1 est régulée à la baisse dans les cœurs humains défailants](#).

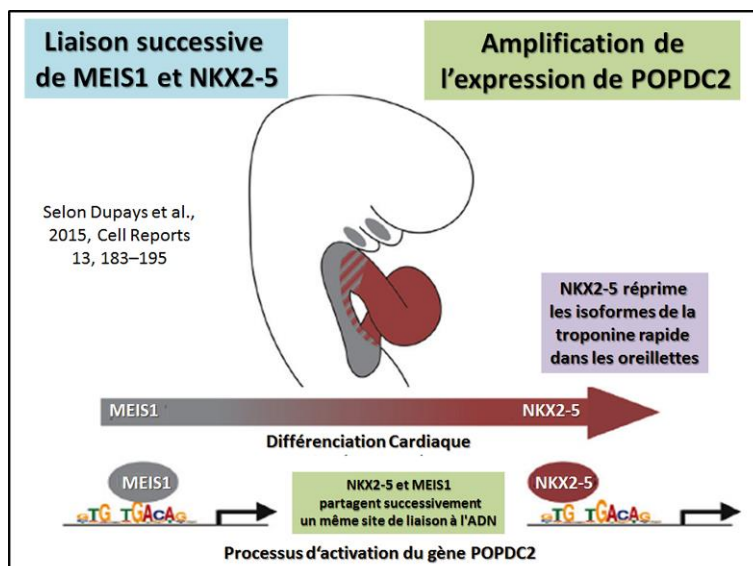


En 2012, il y a confirmation pour le fait qu'une [expression réduite de la protéine POPDC3](#) est en corrélation avec un risque élevé et une survie médiocre chez les **patients atteints d'un cancer gastrique**. De plus les données contenues dans cette étude montrent que les protéines POPDCs sont essentielles pour la modulation du stimulus cardiaque induit par le stress chez la souris. En particulier cela est à associer avec les études de transfert d'énergie biomoléculaire réalisées (FRET) pour une relation clé entre la protéine POPDC partie C-terminale (marquage fluorescent CFP) et la protéine TREK (marquage de l'extrémité N-terminale via YFP) comme cela est indiqué dans le schéma suivant directement issu de l'article de référence.

D'autre part une expression anormale de [la protéine POPDC1 est de nouveau confirmée](#) comme associée à une **progression du cancer gastrique et à une survie médiocre** dans un travail élégant qui reprend les données préalablement acquises dans ce domaine.

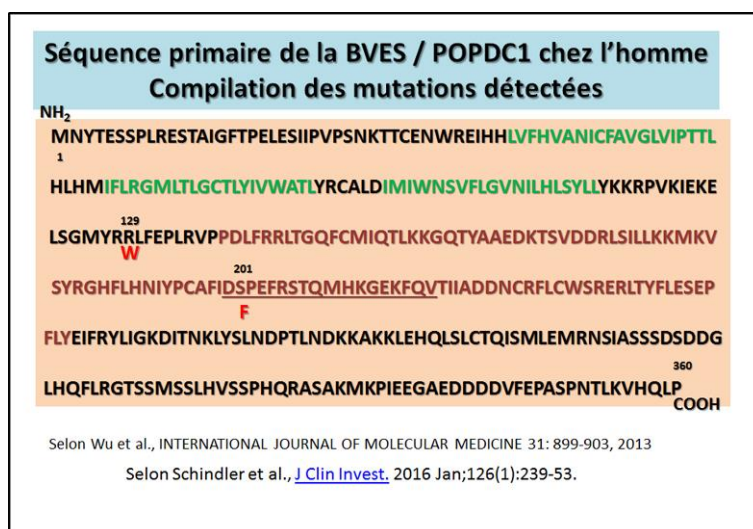
En 2013, c'est une analyse mutationnelle et fonctionnelle détaillée qui fait l'objet de ce travail sur [la région codante du gène POPDC1](#) chez des patients chinois atteints de [tétralogie non syndromique de Fallot](#). De plus **la protéine POPDC1** est définie dans ce travail comme [une protéine associée aux caveolae](#) et impliquée **dans la tolérance à l'ischémie**.

En 2014, une étude reprend et démontre qu'une inhibition de la protéine **POPDC1** déclenche une [transition épithéliale-mésenchymateuse dans le carcinome hépatocellulaire](#) humain.



Puis en 2015, c'est la mise en évidence que la relation séquentielle de [MEIS1](#) et de [NKX2-5](#) sur le gène de [la protéine POPDC1](#) est un mécanisme pour la régulation spatio-temporelle des amplificateurs pendant la cardiogenèse. Une illustration résume l'impact de ces 2 activateurs **des protéines POPDCs au cours du développement cardiaque**. Il existe au cours du développement cardiaque une même préférence sur un site similaire pour une liaison sur l'>ADN de MKX2-5 et de MEIS1. Ainsi les 2 amplificateurs que sont MEIS1 et NKX2-5 se lient successivement pour stimuler l'expression de POPDC2. La liaison successive par MEIS1 et NKX2-5 est un mécanisme de régulation, en effet le facteur NKX2-5 va réprimer les isoformes de la troponine rapide dans les oreillettes. Une illustration figure dans ce travail résume la situation et est présenté ci-contre.

Ce travail bien mené démontre que [la Netrine-1 favorise la migration et l'invasion cellulaire](#) par régulation négative de l'expression de la protéine POPDC1 dans le carcinome hépatocellulaire humain.



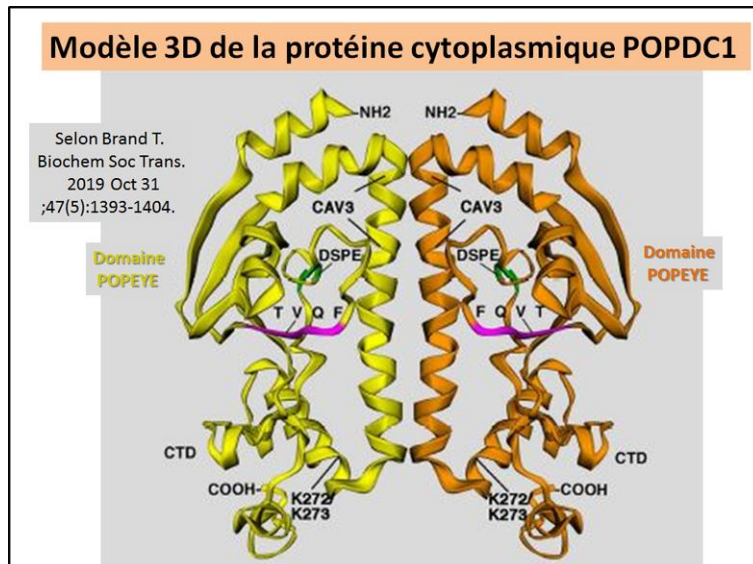
En 2016, il est admis comme cible thérapeutique de se diriger sur une [modulation de l'expression des protéines POPDCs](#) dans le cas du **développement d'un cancer**. Puis grâce aux [techniques de séquençage de nouvelle génération](#), un nouveau gène impliqué dans une forme de [myopathie des ceintures](#) a été identifié : le gène *POPDC1*. Il vient compléter la liste

des gènes impliqués dans les formes [autosomiques récessives](#) (LGMD2). Cette forme prend donc le nom de LGMD2X. Le gène *POPDC1* code la protéine POPDC1 qui est impliquée dans l'adhésion et la mobilité cellulaires et dans le transport intracellulaire des vésicules. Les 4 membres d'une famille chez lesquels le gène a été identifié présentaient une myopathie des ceintures associée à une arythmie cardiaque. Des anomalies dans le gène *POPDC1* n'ont en revanche pas été retrouvées chez 104 personnes présentant les mêmes manifestations cliniques. Par ailleurs une nouvelle analyse la [protéine POPDC1 indique la présence d'une mutation \(S201F\)](#) qui provoque une dystrophie musculaire et une arythmie en affectant le trafic des protéines au sein de ces cellules musculaires. En résumé les mutations connues sur la séquence de la protéine POPDC1 figure sur un schéma compilant les données actuellement **disponibles et présenté ci-contre.**

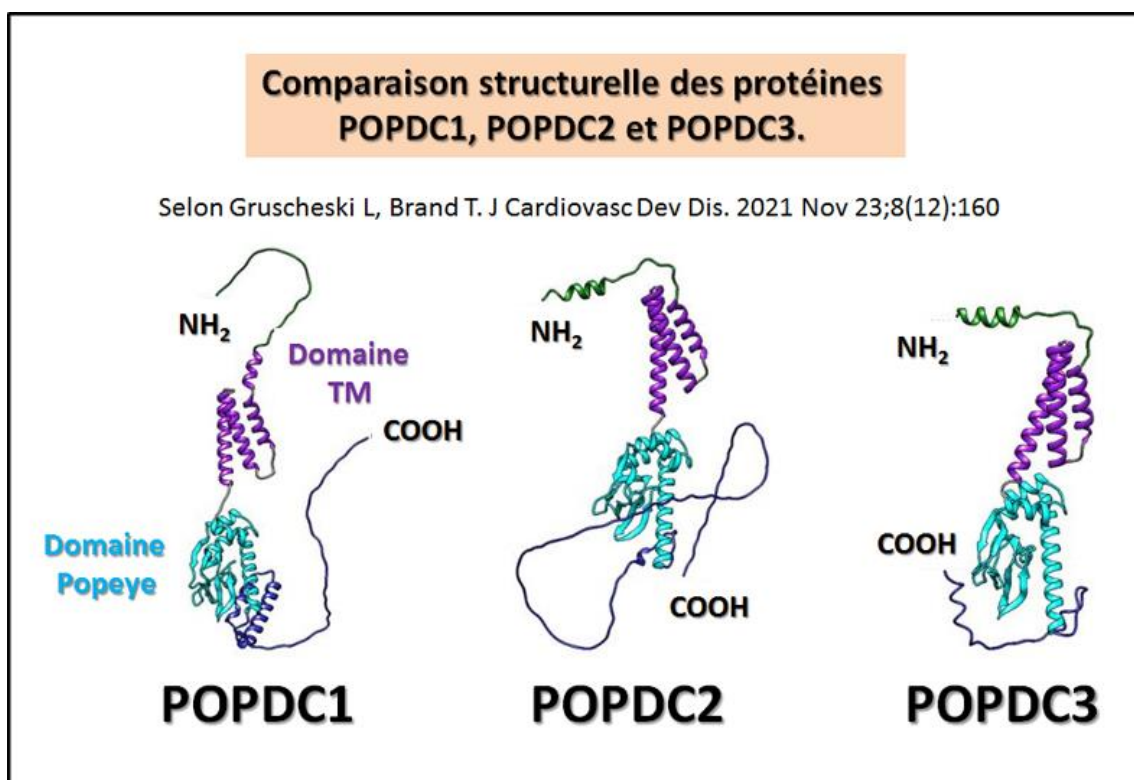
Toujours en 2016, une analyse rapporte [des informations sur le domaine de Popeye contenu dans divers gènes](#) et leur fonction dans le muscle strié. Sous forme d'un catalogue actualisé, il est présenté des interactions protéine-protéine bien établies. Ces dernières années, le nombre de protéines interagissant avec POPDC est en augmentation et comprend actuellement des canaux ioniques (TREK-1), des protéines associées au sarcolemme servant des fonctions de stabilité mécanique (Dystrophine), de compartimentation (Caveoline 3), d'échafaudage (ZO-1), de trafic (NDRG4, VAMP2 / 3) et de réparation (Dysferline), ou agissant comme facteur d'échange de nucléotides guanine pour les GTPases de la famille Rho (GEFT). Des preuves récentes suggèrent que les protéines POPDC pourraient également contrôler le niveau cellulaire de la proto-oncoprotéine nucléaire c-Myc. Ces données suggèrent que cette famille de protéines se liant à l'AMPc joue probablement plusieurs rôles dans le muscle strié.

En 2017, ce nouveau travail comporte un [résumé mis à jour sur la famille de protéines POPDC](#) (domaine Popeye) agissant comme une nouvelle classe de protéines effectrices de l'AMPc dans le muscle strié. Les protéines POPDC sont des protéines transmembranaires, qui sont abondamment présentes dans les cellules musculaires striées et lisses. Les protéines POPDC se lient à l'AMPc avec une affinité élevée comparable à la PKA. Actuellement, leur activité biochimique est mal connue. Cependant, l'analyse mutationnelle dans des modèles animaux ainsi que le phénotype de la maladie observé chez les patients porteurs de mutations faux-sens suggèrent que les protéines POPDC agissent en modulant le trafic membranaire des protéines en interaction. Dans cette revue, il est indiqué quelles sont les connaissances actuelles sur cette famille de gènes mais également les lacunes apparentes dans notre compréhension de leur rôle dans la signalisation de l'AMPc et au-delà.

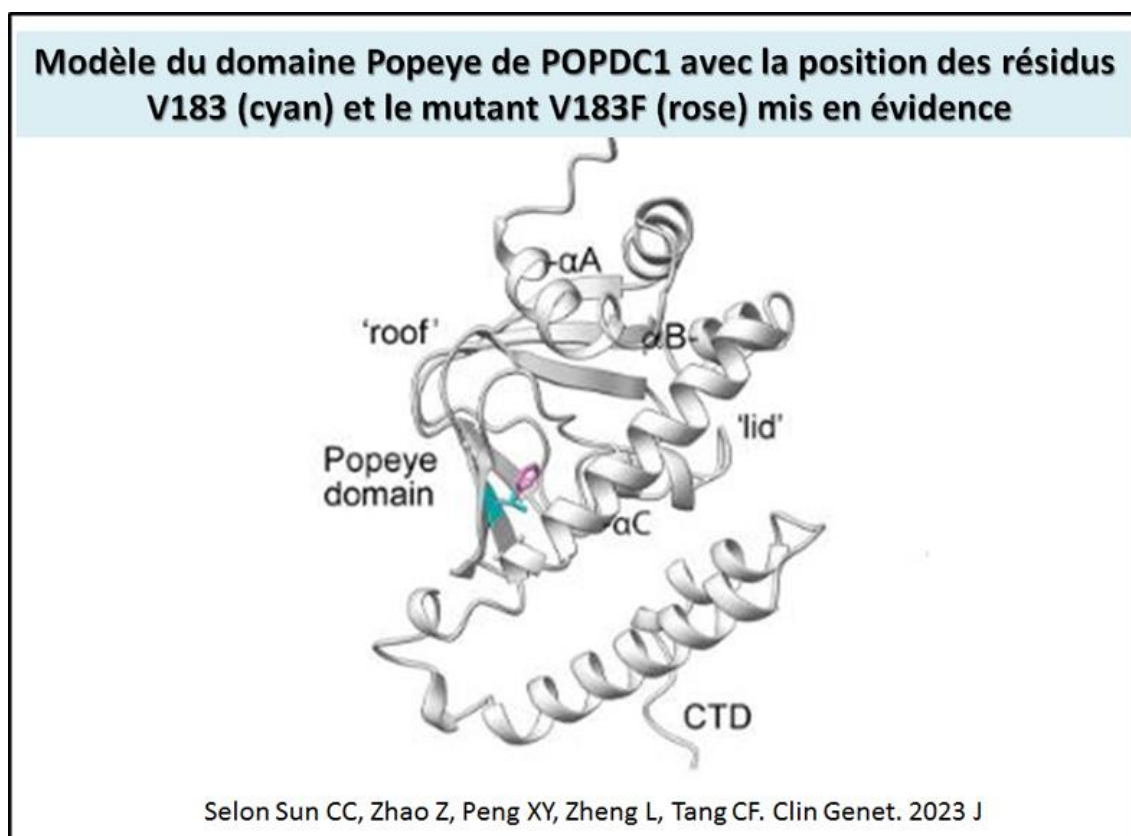
En 2018, cette nouvelle étude [confirme l'existence d'un domaine de Popeye contenu des gènes](#) et leur fonction en tant que protéines effectrices de l'AMPc dans le muscle strié. Le domaine Popeye contenant les gènes (POPDC) codent pour des protéines transmembranaires, qui sont abondamment exprimées dans les cellules musculaires striées. Fait intéressant, malgré la prédiction de la similitude structurelle entre le domaine Popeye et d'autres domaines de liaison de l'AMPc, au niveau de la séquence protéique, ils diffèrent fortement les uns des autres suggérant une origine évolutive indépendante des protéines POPDC. Les expériences de perte de fonction chez le poisson zèbre et la souris ont établi un rôle important des protéines POPDC pour la conduction cardiaque et l'adaptation de la fréquence cardiaque après un stress. Des mutations de perte de fonction chez les patients ont été associées à une dystrophie musculaire des ceintures et à un bloc AV. Ces données suggèrent un rôle important de ces protéines dans le maintien de la structure et de la fonction des cellules musculaires striées.



En 2019, cette [étude porte sur les protéines POPDC et la fonction cardiaque](#). Un objectif majeur de cette revue est le rôle récemment découvert des gènes POPDC en tant que gènes de la maladie du muscle strié, qui ont été associés à l'arythmie cardiaque et à la dystrophie musculaire. Les phénotypes pathologiques observés chez les patients seront comparés aux phénotypes présents dans les mutations nulles et knockin chez le poisson zèbre et la souris. Un certain nombre de partenaires d'interaction protéine-protéine ont été découverts et le rôle potentiel des protéines POPDC pour contrôler la localisation subcellulaire et la fonction de ces protéines en interaction sera discuté. Enfin, cet article montre plusieurs domaines où des recherches sont urgentes. Cela est complété par un modèle 3D de la protéine cytoplasmique POPDC1 comme cela est présenté ci-contre en référence à l'article en indiqué.



En 2021, ce travail présente [le rôle des protéines POPDC dans le pacage et la conduction cardiaques](#). La famille de gènes contenant le domaine de Popeye (POPDC), composée de Popdc1 (également connu sous le nom de Bves), Popdc2 et Popdc3, code pour des protéines transmembranaires abondamment exprimées dans le muscle strié. Les protéines POPDC ont récemment été identifiées comme des protéines effectrices de l'AMPc et ont été proposées comme faisant partie du réseau de protéines impliquées dans la signalisation de l'AMPc. Cependant, leur activité biochimique exacte est actuellement mal comprise. Des mutations avec perte de fonction dans des modèles animaux entraînent des anomalies dans la régénération des muscles squelettiques, la conduction et l'adaptation de la fréquence cardiaque après un stress. **De même, les patients porteurs de mutations faux-sens ou non-sens dans les gènes POPDC ont été associés à des arythmies cardiaques et à la dystrophie musculaire des ceintures.** Dans cette revue, il est présenté la famille des protéines POPDC et décrivons leur structure, leur fonction et leur rôle dans la signalisation de l'AMPc. En outre, il est décrit les phénotypes pathologiques observés dans les modèles de poisson zèbre et de souris, ainsi que les pathologies cliniques et moléculaires chez les patients porteurs de mutations POPDC. Une modélisation structurale des protéines POPDC humaines. Les modèles structuraux ont été générés par AlphaFold. Comparaison structurale des protéines POPDC1, POPDC2 et POPDC3. Chaque protéine POPDC se compose de quatre régions distinctes : l'extrémité aminée extracellulaire (vert), trois domaines transmembranaires (violet), le domaine Popeye hautement conservé (bleu clair) et l'extrémité carboxy, qui est censée être désordonnée (bleu foncé).



Cette étude [montre les progrès dans l'étude de la protéine 3 à domaine Popeye \(POPDC3\) dans les tumeurs malignes et dans la fonction et l'homéostasie du muscle strié](#). La protéine 3 à domaine Popeye (POPDC3), une protéine transmembranaire dotée d'un site unique de liaison à l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), est largement exprimée dans les tissus

des mammifères, les niveaux d'expression les plus élevés étant observés dans les muscles squelettiques. POPDC3 joue un rôle clé dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques et est considéré comme un biomarqueur candidat et une cible thérapeutique potentielle du cancer. **En outre, des variantes du gène POPDC3 ont été associées à la dystrophie musculaire des ceintures (LGMD) de type 26.** Cependant, il n'existe que peu d'études sur le rôle biologique de POPDC3, les protéines qui interagissent, les cibles potentielles en aval et les voies de signalisation régulées. Par conséquent, cette revue se concentre sur la structure de la protéine POPDC3, les molécules qui interagissent, le rôle et le mécanisme dans le cancer, le muscle cardiaque et le muscle squelettique, et passe en revue les progrès actuels de la recherche sur POPDC3 et propose des orientations possibles pour les études futures. Un schéma montre un modèle du domaine Popeye de POPDC1 avec la position des résidus V183 (cyan) et le mutant V183F (rose) mis en évidence. La position de la chaîne latérale de la phénylalanine a été déterminée à l'aide de la bibliothèque de rotamères de Dynameomics.

Selon ce travail il [existe une nouvelle variante biallélique de la protéine 1 contenant le domaine de Popeye \(POPDC1\) est à l'origine de la dystrophie musculaire des ceintures de type 25.](#) POPDC1, également connue sous le nom de BVES, est une protéine transmembranaire hautement conservée, importante pour la fonction et l'homéostasie des muscles striés. Des variantes pathogènes du gène POPDC1 sont associées à la dystrophie musculaire des ceintures de type 25 (LGMDR25). **Dans la présente étude, il est effectué un triple séquençage de l'exome entier (WES) suivi d'un séquençage Sanger sur une seule famille présentant les caractéristiques cliniques de la LGMD.** La modélisation protéique de tous les variants faux sens de POPDC1 (POPDC1Pro134Leu , POPDC1Ile193Ser , et POPDC1Ser201Phe) associés à la LGMDR25 a été réalisée à l'aide d'une simulation de dynamique moléculaire (MD). Il est identifié un variant faux-sens homozygote (c.401C>T ; p.Pro134Leu) dans le gène POPDC1. Une structure 3D altérée, une fluctuation perturbatrice, une moindre compacité et une instabilité ont été observées dans les trois variantes des modèles de protéines POPDC1. En comparaison, la dynamique de la protéine POPDC1Ser201Phe était plus instable que celle des autres variantes. L'étude fonctionnelle de la variante nouvellement identifiée apporterait des réponses essentielles aux mécanismes sous-jacents de la maladie.

En 2024 cet article indique que [Des variantes bialléliques de POPDC2 sont à l'origine d'un nouveau syndrome autosomique récessif présentant des défauts de conduction cardiaque et une cardiomyopathie hypertrophique variable.](#) POPDC2 code pour la protéine 2 contenant le domaine de Popeye, qui joue un rôle important dans le rythme et la conduction cardiaques, en partie grâce à sa liaison dépendante de l'AMPc et à la régulation des canaux potassiques TREK-1. La perte de Popdc2 chez la souris entraîne des pauses sinusales et une bradycardie, et le knockdown morpholino de Popdc2 chez le poisson zèbre entraîne un bloc auriculo-ventriculaire (AV). Il est identifié des variantes bi-alléliques de POPDC2 dans 4 familles qui présentaient un spectre phénotypique composé d'un dysfonctionnement du nœud sinusal, de défauts de conduction AV et d'une cardiomyopathie hypertrophique. En utilisant la modélisation homologique, nous montrons que les variants POPDC2 identifiés devraient diminuer la capacité de POPDC2 à lier l'AMPc. Dans des études électrophysiologiques in vitro, il est démontré que la coexpression de POPDC2 de type sauvage avec TREK-1 augmentait la densité du courant TREK-1, alors que les variantes de POPDC2 trouvées chez les patients n'augmentaient pas la densité du courant TREK-1. Bien que la biopsie musculaire du patient n'ait pas révélé de maladie myopathique évidente, elle a montré une réduction significative de l'expression de POPDC1 et POPDC2, suggérant que la stabilité et/ou le trafic membranaire du complexe POPDC1-POPDC2 sont altérés par des variantes pathogènes de l'une des deux protéines. Le séquençage de l'ARN unicellulaire de cœurs humains a démontré que la co-expression des POPDC1

et 2 était la plus répandue dans les cellules du nœud AV, du pacemaker du nœud AV et du faisceau AV. Les cellules du nœud sinusal exprimaient abondamment POPDC2, mais l'expression de POPDC1 était rare. **Ces résultats concordent avec la prédisposition à la maladie du nœud AV chez l'homme avec des variantes de perte de fonction dans POPDC1 et POPDC2 et la présence de la maladie du nœud sinusal dans POPDC2, mais pas dans la maladie liée à POPDC1 chez l'homme.** En utilisant des données génétiques au niveau de la population de plus d'un million d'individus, il est montré qu'aucun des variants familiaux n'était associé à des résultats cliniques à l'état hétérozygote, ce qui suggère que les membres hétérozygotes de la famille sont peu susceptibles de développer des manifestations cliniques et pourraient donc ne pas nécessiter de suivi clinique. Ces résultats apportent la preuve que POPDC2 est à l'origine d'un nouveau syndrome cardiaque autosomique récessif mendélien, en accord avec des travaux antérieurs montrant que des souris et des poissons zèbres déficients en POPDC2 fonctionnel présentent un dysfonctionnement du sinus et du nœud AV.

En conclusion

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

- A) **Les diverses POPDCs** 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 : BLOOD VESSEL EPICARDIAL SUBSTANCE; BVES; [POPDC1](#)

Pathologies associées : MUSCULAR DYSTROPHY, LIMB-GIRDLE, TYPE 2X; [LGMD2X](#)

Protéine : POPEYE DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 2; [POPDC2](#)

Pathologies associées : non connue en 2017

Protéine : POPEYE DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 3; [POPDC3](#)

Pathologies associées : non connue en 2017