

# STIM

## INTRODUCTION

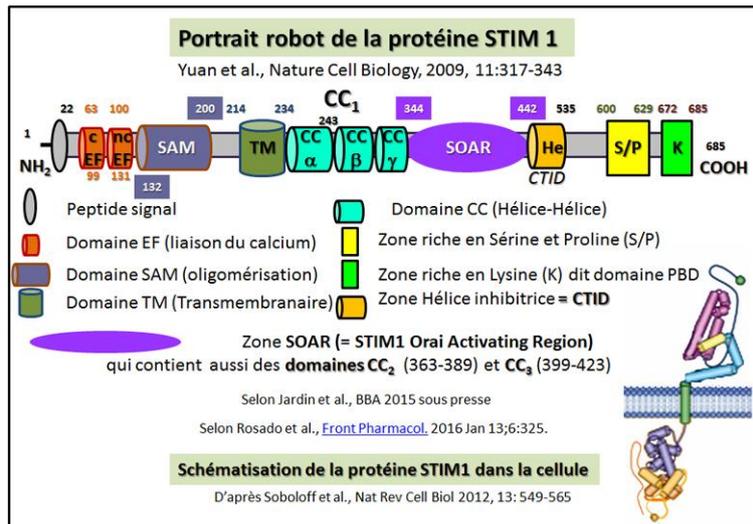
En 1996 une recherche sur de nouveaux gènes indique sous le [terme de GOK l'identification d'une entité](#) dont le locus va se situer chez l'homme sur le chromosome 11 sans que le rôle de la protéine découverte ne soit réellement bien déterminé. Un peu plus tard en 1998 c'est une protéine similaire découverte chez la souris mais dont [le gène est localisé sur le chromosome 7](#) dont le nom va devenir non plus GOK mais STIM1, une protéine qui était susceptible de présenter une portion de séquence transmembranaire, indiquant par la même sa localisation cellulaire dans une structure membranaire.

Puis de multiples études vont permettre de rechercher dans la cellule les protéines responsables des diverses propriétés électro-physiologiques des courants calciques comme l'indique en [2005 le document en référence](#). Il sera ainsi progressivement mis en évidence que pour une gestion cohérente des réserves de calcium au niveau du cytoplasme une protéine spécifique transmembranaire, la protéine dite « **STIM** » ([déjà connue initialement chez la Drosophile](#)

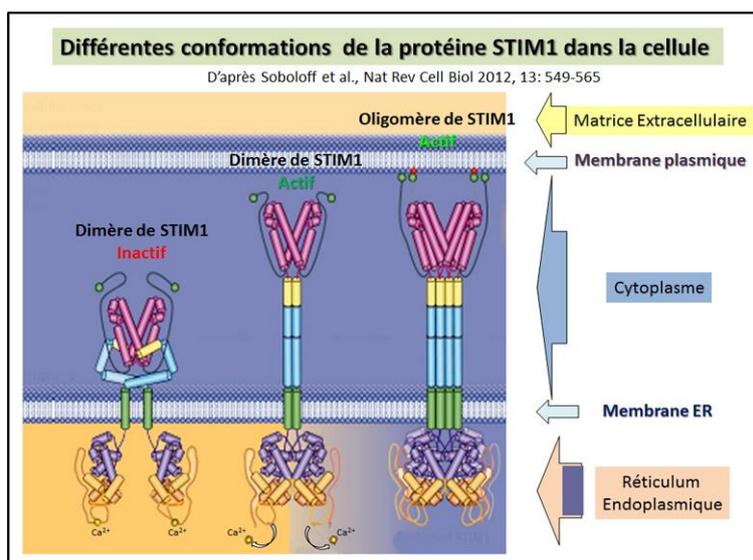
## La protéine STIM

| Tableau récapitulatif des séquences des protéines<br><b>STIM</b> |          |            |                   |
|--|----------|------------|-------------------|
| Protéine   | PM       | gène locus | site d'expression |
| STIM-1   | 77,5 kDa | 11p15.5    | Membrane          |
| STIM-2   | 84 kDa   | 4p15.1     | Membrane          |

Ainsi cela sera l'identification de la protéine [STIM 1](#)(= **ST**romal **I**nteraction **M**olecule 1, identifiée chez l'homme) qui est capable de [former des oligomères](#). Il existe cependant d'autres protéines apparentées comme la protéine STIM 2. Un tableau récapitulatif permet de rassembler l'ensemble des données de séquences sur ces principales protéines et sur les diverses isoformes qui ont été identifiées de nos jours. Les liens correspondants à ces 2 protéines sont accessibles avec SwissProt : [Q13595](#); [Q9P246](#).



Ce type de protéine possède 1 domaine pour piéger le calcium (Domaine EF) et une zone spécifique pour favoriser une oligomérisation avec divers Partenaires (Domaine SAM). Pour plus de détails consulter les fiches concernant de tels domaines (Voir la fiche sur **les divers domaines au sein des protéines**). Pour plus de détails voir la rubrique spécifique sur chacun de ces domaines. Une zone placée après le motif transmembranaire (TM) va participer d'une part à la dimérisation des protéines **STIM 1** mais également va favoriser l'accrochage avec la protéine désormais nommée **ORAI**. C'est le domaine **SOAR (=STIM1 ORAI Activating Region)**, voir fiche correspondante. On note également que ces protéines sont susceptibles d'être glycosylées et phosphorylées de manière prédominante sur des résidus Sérine. Un portrait-robot de la protéine **STIM 1** résume ces informations en y incluant les données les plus récentes. Des détails supplémentaires figurent également dans [la revue détaillée en référence](#)



Puis on va définir une conformation inactive d'un dimère de **STIM 1** ainsi qu'une conformation active qui va alors être capable de s'associer avec le partenaire **ORAI** (voir fiche qui concerne cette protéine). Une illustration très [récente schématise tous ces différentes conformations](#) et se trouve présentée ci-contre.

On verra par ailleurs que la protéine «**STIM 1**» qui est considérée comme une relativement nouvelle phosphoprotéine [se localise à la surface de la cellule](#)

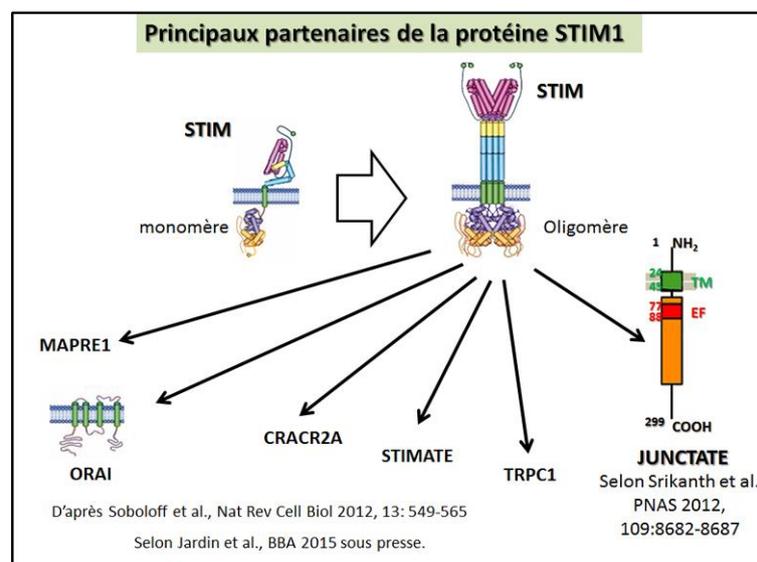
Un rôle différent est associé à la protéine dite «**STIM2**» et cela est présenté [en détail dans la référence indiquée](#).

## Partenaires de la protéine **STIM 1**

Comme indiqué plus haut il y a bien sûr pour la protéine **STIM 1** la susceptibilité de former des dimères homogènes avec elle-même. Cela va ensuite conduire à la formation d'oligomères accrochés la membrane du Réticulum Endoplasmique. On a alors la participation du domaine SOAR et plus de détails sur [cette mise en place des dimère dans la référence indiquée](#)

La protéine **STIM 1** est également identifiée pour s'associer (via son extrémité cytoplasmique [voir illustration Fig 1 de la référence indiquée](#)) avec la protéine **ORAI 1** (protéine qui fut parallèlement [identifiée par Vig et al.](#) et baptisée comme la protéine **CRACM 1**= CalciumRelease-Activated Calcium channel protein 1). En comparant la protéine **STIM 1** et la protéine **STIM 2** [la relation avec la protéine ORAI est cependant différente](#). Les compartiments cellulaires sont en fait différents entre [la distribution de STIM 1 et de STIM 2](#).

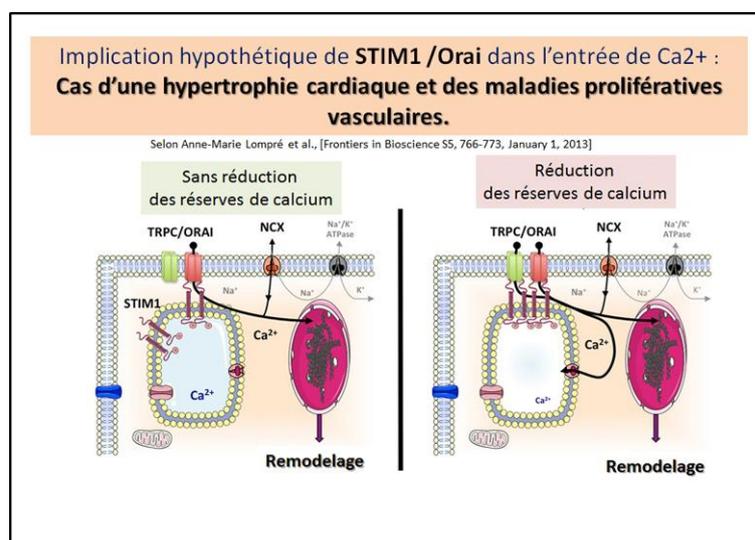
La protéine **STIM1** se lie directement avec [la protéine dite microtubule-plus-end-tracking protein \*\*EB1\*\*](#) dont la nomenclature actuelle a été de l'enregistrer sous [le sigle \*\*MAPRE1\*\*](#).



Une nouvelle protéine qui porte le sigle de **CRACR2A** (=Calcium Release-Activated calcium Channel Regulator 2A), qui possède également un domaine EF se lie directement à la protéine **STIM**. Son association est directe et a lieu [en l'absence de calcium](#). La protéine dite **SARAF** (Store-operated calcium entry-associated regulatory factor) dont la nomenclature actuelle correspond au sigle (**TMEM66**), est un régulateur négatif de la structure dite (SOCE= Store operated calcium entry), et participe au désassemblage des oligomères de **STIM**. L'isoforme 8 de la protéine dite **ASPH** (Aspartyl/asparaginyl beta-hydroxylase) plus connue maintenant sous le terme de **Junctate** est associée [avec la protéine STIM](#). Une illustration schématique de l'ensemble de ces potentielles interactions entre **STIM** et divers partenaires se trouve résumé dans le schéma ci-contre en incluant les données les plus récentes.

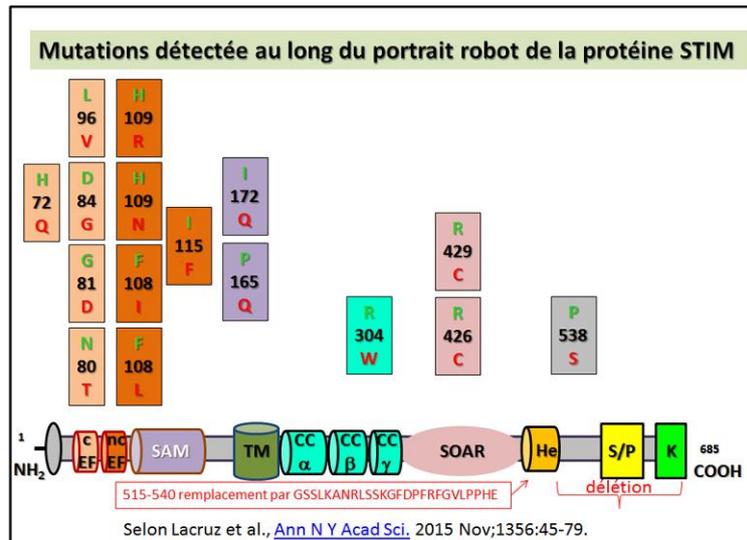
## Rôle de la protéine STIM 1

La protéine **STIM 1** [contrôle la concentration de calcium](#) au sein de la zone de stockage que représente le Réticulum Endoplasmique selon un mécanisme dit SOCE (store-operated  $\text{Ca}^{2+}$  entry). La protéine **ORAI 1**, [baptisée par Feske et al.](#), gère l'ouverture du pore membranaire qui laisse passer le calcium. Son nom provient d'une référence à la mythologie grecque qui nommait [les gardiens des portes du paradis comme les «Orai»](#). (Voir la fiche spécifique sur **ORAI**, la protéine). Pour en connaître d'avantage sur les données actuellement connues et sur les fonctions des protéines STIM dans les cellules [en tant que coordinateurs dynamiques des signaux cellulaires](#) en relation avec la concentration du calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), on peut consulter la revue en référence [sur les nouvelles perspectives concernant les canaux dits «SOCs»](#), (=Store-Operated calcium Channels). De plus, les données récentes sur la structure cristalline de la [protéine Orai](#) sont disponibles sur le lien indiqué.



Une récente revue résume les connaissances actuelles sur l'hypertrophie cardiaque et les maladies prolifératives vasculaires qui sont fréquemment associées à des modifications importantes dans l'homéostasie du calcium et dans les voies de signalisations impliquant le calcium. Un schéma hypothétique provenant de la revue indiquée plus haut résume le rôle potentiel du couple STIM 1 /ORAI dans l'entrée du calcium dans le cas d'une hypertrophie cardiaque et des maladies prolifératives vasculaires.

## La protéine STIM1 et pathologies



Associée avec le [syndrome de l'immunodéficience et la perte de l'auto-immunité](#) une mutation a été rapportée comme affectant plus particulièrement la protéine **STIM**. Des [cas d'immunodéficience](#) sont fréquemment enregistrés avec des mutations au sein de la protéine **STIM**. On va enregistrer une accumulation d'[oligomères de STIM2](#) dans les cas de **tumeurs colorectales**. Un très récent [répertoire des aspects physiopathologiques et des pathologies](#) concernant la protéine **STIM** est [disponible sur le lien indiqué](#). Un bilan en ce qui concerne le cœur et la protéine **STIM** est également présenté dans [le détail dans l'article en référence \(en français\)](#) Le rôle des divers partenaires impliqués dans la [gestion du calcium cellulaire selon un mécanisme dit SOCE](#) (store-operated  $Ca^{2+}$  entry) est résumé à la lumière des connaissances actuelles (**fin 2012**) dans la référence indiquée. Par ailleurs on va cependant enregistrer des situations différentes selon une [comparaison avec la déficience en STIM1](#) et le fait de la présence de la **protéine STIM2**. Un schéma sur le portrait-robot de cette protéine permet de résumer l'ensemble des mutations répertoriées dans la séquence de la protéine **STIM** avec [les données les plus récentes](#) comme indiqué ci-contre.

### Avancées depuis 2013

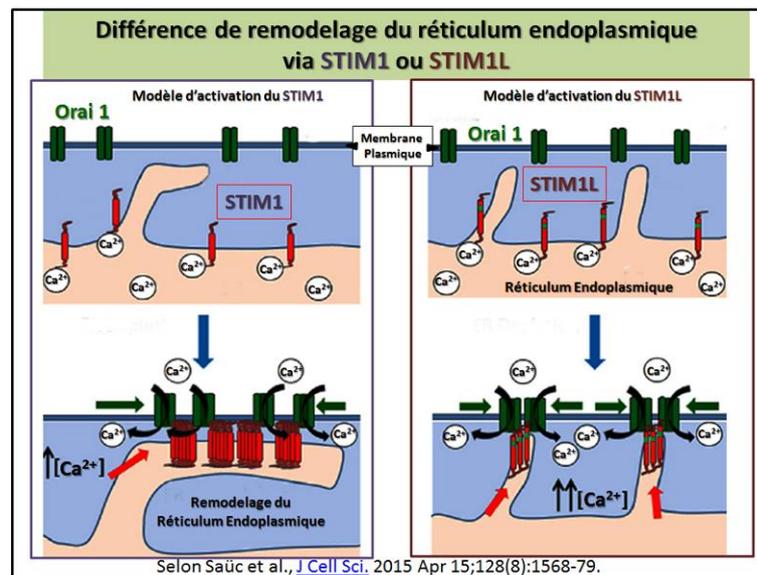
Une analyse récente fait le Bilan sur un [rôle à multifacettes des protéines STIM](#). La [prolifération des cellules mésangiales](#) liée à l'entrée du calcium via les zones de stockage est atténuée chez le rat âgé: Une analyse du rôle respectif des protéines **STIM 1** et **ORAI 1**. De [nouveaux rôles dans le stockage du calcium](#) au cours du processus d'entrée du calcium sont proposés pour mieux gérer la situation via les protéines **STIM** et les protéines **ORAI**s. Le rôle de ces acteurs est rapporté pour la situation du cas de l'immunité, de l'hémostase calcique et du développement d'un cancer. L'activité des protéines **STIM-1** et **ORAI-1** via le canal dit «CRAC » est essentielle d'écrite dans ce travail spécifiquement [durant l'invasion de glioblastomes chez l'homme](#). Le [complexe STIM / Orail](#), avec de nombreuses illustrations sur l'organisation des hélices alpha composants ces protéines, ainsi que le mécanisme d'action de ce complexe et sa relation avec le flux de calcium sont rapporté dans la mise à jour indiquée dans cette référence.

**En 2014**, une augmentation du flux de calcium via la [voie de signalisation STIM1 -Orail](#) [provoque](#) une pathologie musculaire chez des souris modèles de dystrophie musculaire. Au cours d'études sur dans l'ovocyte de *Xenopus*, c'est un rôle de différentiel entre **STIM1** **STIM2** qui est mis en évidence au cours du processus de maturation. Ainsi dans les ovocytes

de Xenopus, c'est [la protéine STIM2, mais pas la version STIM1](#), qui était essentielle dans la réponse endogène des SOCE (store-operated calcium-entry) et son expression était nécessaire pour l'entrée en méiose induite par la progestérone.

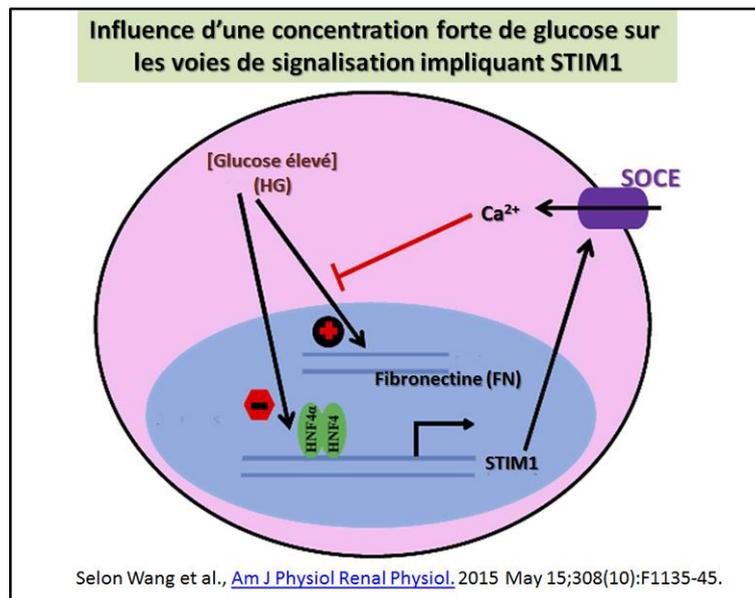
La preuve directe est donnée dans ce travail que les [complexes STIM-Orai sont piégés par leurs connexions physiques](#) au niveau des jonctions endoplasmiques membranaires réticulum-plasma. Mais cette analyse révèle aussi que les complexes STIM-Orai sont étonnamment dynamiques, ce qui suggère que les réactions de liaison sont facilement réversibles permettant une libération pour une protéine STIM1 et une protéine Orai1. (Voir détails dans l'article en référence).

**En 2015, il est mis en évidence que** la survie neuronale après une lésion neuronale traumatique sera obtenue chez la souris **en réalisant une délétion de la protéine STIM1**, ce qui permet de réguler la [signalisation calcique du récepteur mGluR1 au niveau de ses neurones corticaux](#). Par ailleurs une [investigation sur la recherche de potentiels produits chimiques](#) permettant de dissocier un complexe entre STIM1 et Orai1 indique que dans le milieu la présence d'un dimère d'un analogue du Boronate-2-aminophenyl (voir formule dans la référence indiquée) va favoriser un découplage fonctionnel entre ces 2 protéines. Une démonstration est apportée sur une [augmentation de l'entrée du calcium par-expression du système Orai/STIM](#) via la voie de signalisation Calcineurine-NFAT en **présence de concentration élevée en Glucose**. Un bilan est présenté dans ce travail sur la **fonction et l'activation de la microglie purinergique** qui fait intervenir comme **système régulateur des flux calcique** un complexe [de protéines comprenant STIM1, STIM2 et ORAI](#).

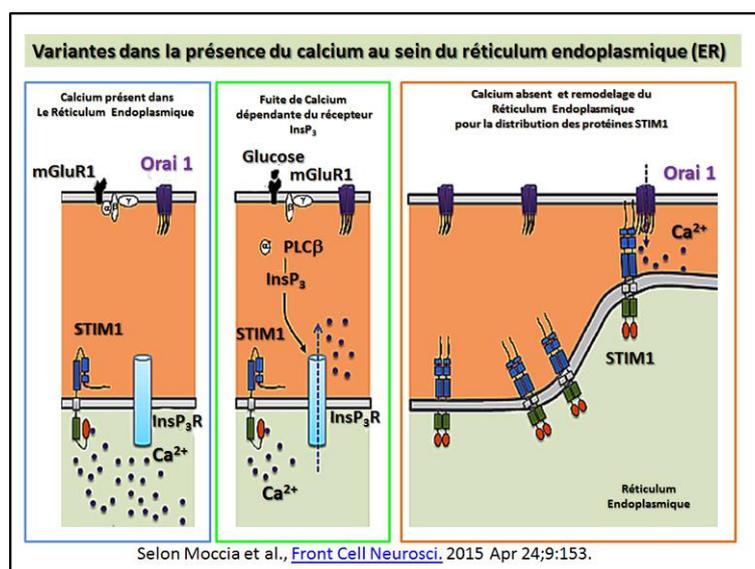


Ce travail original présente un [protocole d'activation particulier de l'entrée du calcium pour un variant de la protéine STIM1, le variant STIM1L](#). Les protéines STIM sont distribuées tout au long du réticulum endoplasmique (ER), tandis que les canaux Orai sont dispersés au long de la membrane plasmique. Une augmentation de la concentration en calcium au niveau ER va nécessiter un remodelage du réticulum endoplasmique avec formation de grosse grappe de STIM1 qui va permettre une entrée de calcium. Dans ce processus c'est la partie riche en Lysine (formant un crochet dans la structure de STIM1) qui jouera un rôle important. Mais l'abondance de STIM1 entraîne une inhibition des canaux Orai du fait de l'apport massif de STIM1-Calcium. Sans cette structure riche en Lysine, la protéine STIM1 ne réalise pas un

tel recrutement des canaux. Dans le cas de STIM1L, la version variante de STIM1, il n'y a pas de remodelage et formation de seulement petite grappe de canaux ce qui permet une entrée massive de calcium via des canaux Orai totalement fonctionnels. Une illustration directement issue de l'article en référence permet d'illustrer et de résumer ce processus.

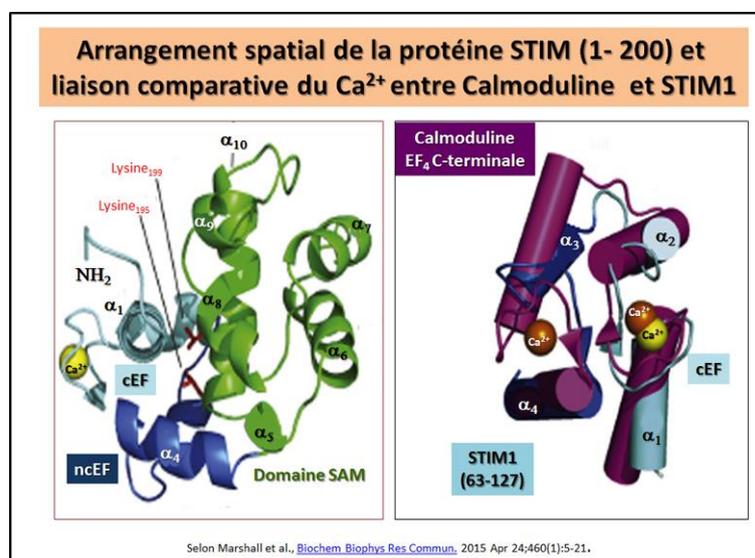


Cette étude est conduite sur des cellules mésangiales glomérulaires d'origine humaine (MC = Mesangial Cell) dans des conditions de régulation induites par une concentration forte en glucose, HG (=High Glucose). Il est alors observé une liaison plus faible du facteur nucléaire hépatique de type 4-Alpha (HNF type 4 alpha (= Hepatic Nuclear Factor) sur le promoteur de la protéine STIM1 avec comme conséquence une sur-expression de cette protéine STIM1. Un schéma récapitulatif indique les effets de la forte concentration en glucose sur diverses cibles nucléaires avec stimulation de l'entrée du calcium, voie de signalisation SOCE (= « Store Operated Calcium Entry », via les canaux dits «SOCs» (= Store Operated Channel)) qui aura pour effet un blocage de l'expression de FN (=Fibronectine) stimulée par le taux élevé de glucose (HG)



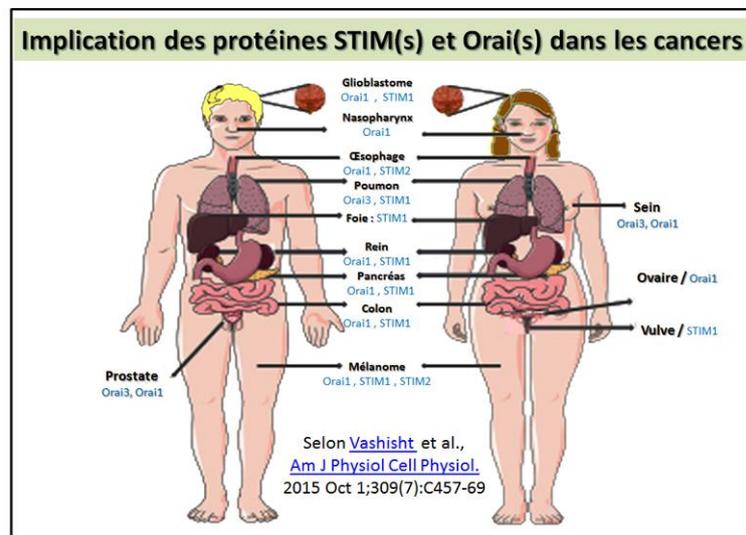
La protéine dite Énolase-1 associée à la membrane (=ENO1) qui permet une régulation de la migration et de l'invasion des cellules cancéreuses peut se trouver externalisé de la membrane par un flux accru de calcium dépendant du complexe entre STIM1 et Orai1. Dans un tel cas [il y aura aggravation du comportement malin des cellules cancéreuses](#) et cela va contribuer ainsi à la formation de métastases. Une analyse de la localisation des protéines STIM1 et Orai1 dans les [cellules isolées du nœud sino-auriculaire chez la souris](#) indique et illustre le remodelage au niveau d'une seule cellule de ce type pour une redistribution entre les protéines STIM1 et Orai1. Pour cette étude c'est la situation quand le réticulum endoplasmique est saturé de calcium que l'on observe la distribution des protéines STIM1 et Orai1 indépendantes, tandis que la situation où l'on a un relargage du calcium via la voie de signalisation dépendante de InsP3 ne changera pas cette distribution. Mais dans le cas où on observe une concentration faible (diminuée) en calcium, le réticulum endoplasmique est vidé de calcium il y aura alors remodelage progressif de la [distribution des protéines STIM1 qui se rassemblent puis migrent vers les protéines Orai](#) de manière à permettre une entrée de calcium dans la cellule. Ces 3 cas sont réunis dans une seule illustration qui résume ces scénarios comme présenté ci-contre.

Un épissage alternatif spécifique de la protéine STIM2 se traduit par une régulation négative de l'entrée du calcium via les canaux dits SOCs. En fait ce rapport [présente l'existence de deux variantes](#) supplémentaires pour l'épissage de la protéine STIM2 avec soit un exon supplémentaire 9 pour la version STIM2.1 et une alternative pour l'exon 13 conduisant à une extrémité en amont de la traduction et une transcription raccourcie de 444 pb (~ 17 kDa) pour la version STIM2.3. Ces diverses versions de STIM2 sont analysées en détails dans l'article en référence.

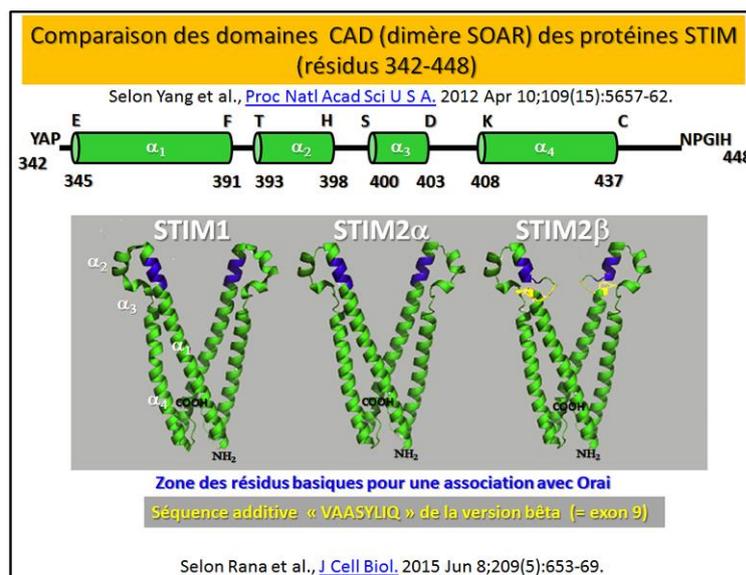


Deux [principaux capteurs du calcium, à savoir la Calmoduline et la protéine STIM](#), existent dans le cytoplasme et le réticulum endoplasmique(ER) de la cellule et une analyse comparative est rapportée dans ce document. Il y est présenté en particulier l'arrangement spatial autour du domaine SAM et de la main EF dite cEF (= canonique) et du second site dit ncEF (=non canonical) pour la protéine STIM1 (résidus 1à200), données obtenues selon les résultats d'analyses RMN. La comparaison de l'arrangement spatial pour la liaison du calcium est illustrée dans une comparaison pour la main EF 4 de la Calmoduline (en partie C-

terminale de la protéine) et les zones requise pour le calcium au sein de la protéine STIM1. Les schémas correspondant figurent ci-contre, tandis que dans ce travail on trouve également une comparaison entre les structures STIM1 et STIM2.



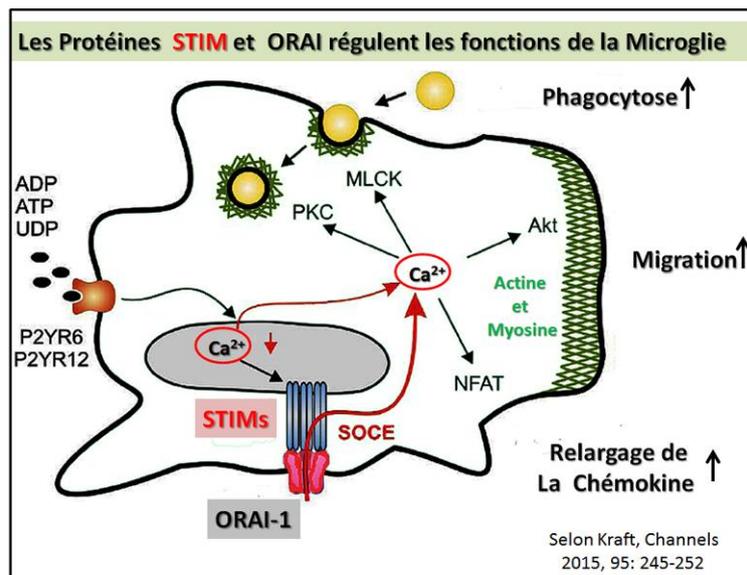
Les processus du [développement des métastases dans les cancers](#) est analysé ici dans une revue complète qui compile les connaissances acquises **en regard des protéines STIM(s) et Orai(s)** et de leurs implications respectives selon le tissu .Cela ouvre la perspective de lancer de nouvelles stratégies en rapport avec ces protéines comme cible préférentielles pour de nouvelles thérapies. Une illustration indique l'ensemble des organes susceptibles d'être concernés aussi bien chez l'homme que chez la femme comme cela est présenté ci-contre.



Cette investigation est centrée sur une [analyse détaillée de la différence entre STIM1 et STIM2](#) et en particulier les différences pour les versions Alpha et Bêta de la forme STIM2. Il existe comme cela est illustré dans le schéma présenté ci-contre, un épissage alternatif qui

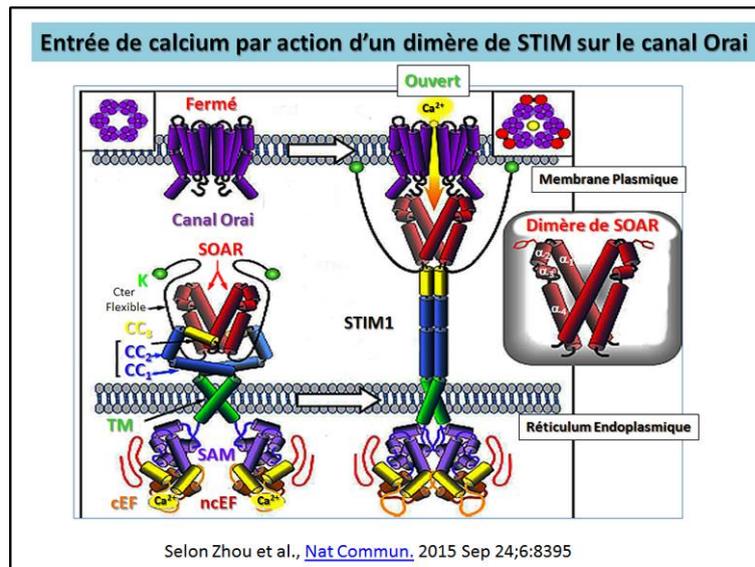
donne un exon additionnel (exon9) avec une insertion de 8 résidus. Cela va convertir la forme STIM2 d'un rôle activateur vers un rôle inhibiteur sur les canaux calciques, (Voir détails dans l'article en référence).

De nombreuses études apportent des données supplémentaires sur des [changements de conformations au niveau de l'extrémité C-terminale de la protéine Orai1](#) en rapport avec la liaison avec la protéine STIM1 (des détails supplémentaires sont disponible dans la fiche sur la protéine Orai). Il y a ainsi **remodelage modeste de la partie e la protéine STIM1** suite à son contact avec la protéine Orai. On va ainsi progressivement [définir des micro-domaines au sein du complexe Orai1-STIM1](#). Cette revue pointe en avant plusieurs points important. D'abord, l'existence d'une **faible densité de canaux Orai** au niveau des jonctions membranaires entre le réticulum endoplasmique et plasmique. Cette faible concentration serait insuffisante pour aider au remplissage en calcium. Ensuite la géométrie des micros domaines entre la protéine STIM et la protéine ORAI doivent être capable de façonner en aval les **voies de signalisation impliquant les protéines ORAI**. Enfin certaines informations qui sont nécessaires pour obtenir une description complète de la formation de ces micros domaines impliquant le complexe STIM-ORAI sont toujours manquantes, en particulier **l'organisation du complexe formé par les protéines ORAI** lui-même pour former un canal, **l'identité et le nombre de sites de de contacts** dans le complexe STIM-ORAI, l'activité et la régulation dont les partenaires sont à mieux définir

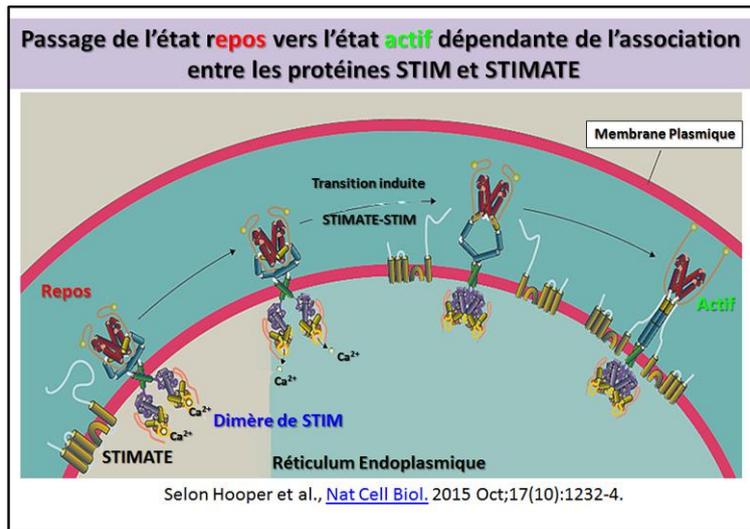


Dans cette analyse c'est plus précisément la distribution des protéines STIM et Orai qui est rapportée dans le système nerveux. Plus précisément les **protéines STIM1, STIM2, et Orai1 dans la microglie** représentent les composant majeurs impliqués dans le passage membranaire du calcium. C'est la protéine STIM2 qui est la principale protéine pour capter le calcium au sein du réticulum endoplasmique. Mais il existes par ailleurs plusieurs fonctions au sein de la cellules fonctions microgliales, à savoir, la libération de cytokines, la chimiotaxie, et la stimulation de la phagocytose, qui peuvent être altérées. Un tel type de dysfonction va provoquer une neurodégénérescence et une altération du développement neuronale Par conséquent, les protéines STIM1, STIM2, et Orai1 représentent des cibles potentielles pour le traitement de dysfonction de la microglie qui peuvent sous-tendre une phase neurodégénérative et des troubles neurodéveloppementaux. Un schéma résume l'état des [lieux au sein de la microglie en rapport avec la distribution de ces protéines](#).

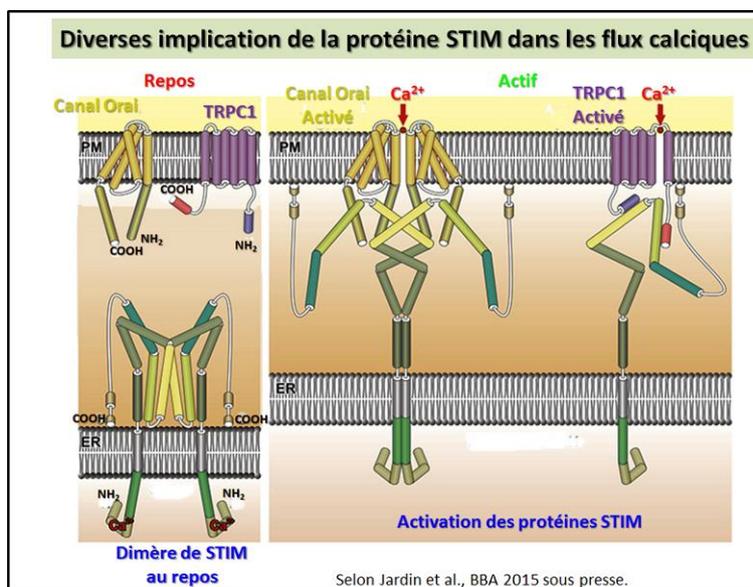
Une nouvelle étude est menée sur [les troubles de la mémoire spatiale](#) et le renforcement de la potentialisation à long terme suite à une ablation spécifiques au niveau prosencéphale des gènes codant pour les protéines STIM. Les résultats démontrent que les **protéines STIM1 et STIM2 sont des régulateurs clés** de la voie de signalisation impliquant la kinase PKA. Ces 2 protéines sont importantes pour la plasticité synaptique dans les circuits neuronaux codant pour la mémoire spatiale. Les méthodes utilisées dans ce travail permettent une vue directe sur [l'agrégation et le regroupement entre les protéines STIM1 et Orai1](#) dans les cellules. Ces images fournissent des preuves de l'interaction d'un canal Orai1 unique avec de petits amas de molécules STIM1 ce qui se traduit par une entrée de calcium dans la cellule. (Voir détails sur ces études à l'échelle de temps de la Nanoseconde).



Le modèle présenté dans cette étude prédit que [seulement une présence d'un dimère de protéine STIM1](#), réalisé par l'association des domaines SOAR de chaque monomère de protéine STIM, est susceptible d'être impliqués dans la réticulation avec les canaux Orai1. C'est seulement ce type d'association qui est présenté dans cette analyse avec comme résultat les analyses cinétiques correspondantes pour une ouverture du canal Orai1 ce qui permet l'entrée de calcium pour compenser l'absence de calcium au sein du réticulum endoplasmique. Un schéma récapitulatif illustre le changement de conformation des protéines STIM et leurs contacts avec les protéines Orai



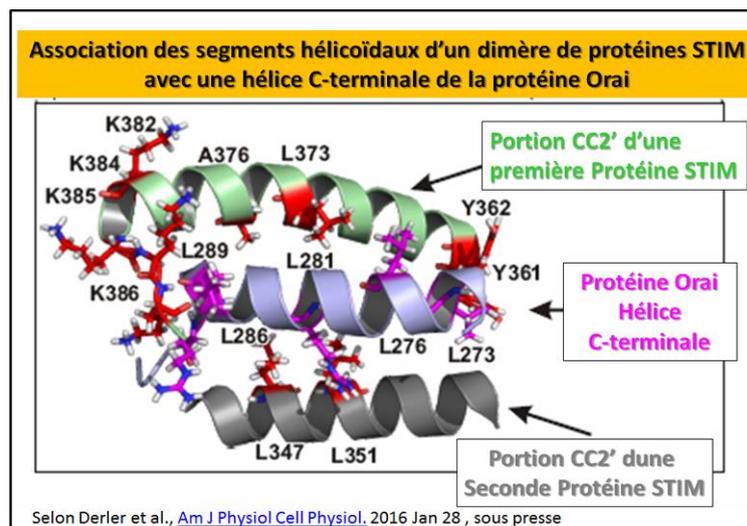
Cet autre travail va investir dans le détail les [fonctions coopératives et alternatives des protéines STIM1 et STIM2](#) au niveau de **l'activation des macrophages** et dans le **contexte de l'inflammation**. Il existe un processus de [régulation du passage repos du dimère de protéines STIM vers un état dit actif](#) qui va être dirigé par la présence d'une nouvelle protéine nommée **STIMATE**. Dans cette étude c'est l'état de transition qui est mis en évidence avec **approche de part et d'autre du dimère de protéine STIM de 2 protéines STIMATE** qui va être l'épate dominante. Une schématisation de cette évolution au long de la membrane du réticulum endoplasmique est présentée ci-contre



Dans le développement d'un cancer, cette étude s'attache plus particulièrement à la présence et au rôle de la protéine STIM. En particulier ce travail met en évidence des changements dans l'expression des éléments clés l'homéostasie calcique et des remodelages membranaires susceptibles de jouer un rôle important dans les changements phénotypiques observés dans les cellules transformées. En fait il existe des différences dans le niveau d'expression des composants moléculaires telles les protéines STIM, Orai et TRPC dans l'organisation des canaux calciques et la tumorigénèse qui prend place dans les divers types de cellules cancéreuses. Ce travail présente un [ensemble de preuves soutenant un rôle important pour la protéine STIM](#) et les divers canaux calcium ce qui désigne cette protéine comme candidat

cible pour les futures stratégies à visées soit pronostique et/ou thérapeutique. Un schéma montre l'implication de la protéine STIM dans les 2 types de canaux impliquant soit Orai soit TRPC.

Une identification précise [des résidus d'acides aminés clés responsables de la sensibilité au pH interne et externe](#) au **niveau de la protéine Orai1** et permet de voir leurs implications respectives vis-à-vis de l'association avec la protéine STIM. Des données complémentaires donnent [l'importance du partenaire STIMATE](#) dans le changement de conformation des dimères de protéines STIM et dans le maintien de l'ouverture des canaux Orai. TMEM 110 réglemente l'entretien et le remodelage des mammifères ER-plasma jonctions membranaires compétentes pour la signalisation STIM-ORAI.

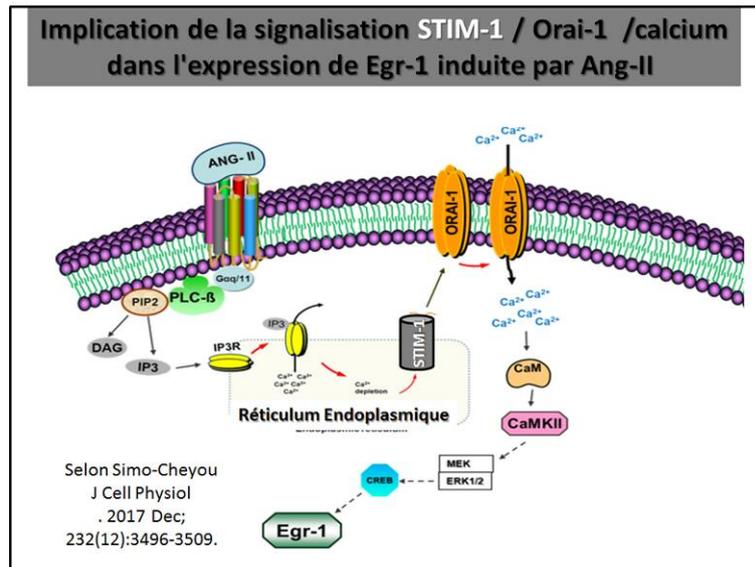


**En 2016** ce sont des notions plus précises qu'apporte un nouveau travail sur le [rôle des protéines STIM et Orai dans le processus phagocytaire](#) des cellules immunitaires. Mais on va également trouver durant ce début d'année 2016 un [ensemble de revue](#) sur la fonction du couple Orai /STIM1 en [relation avec le cancer](#), avec de souligné le rôle crucial de ces protéines dans le développement des cancers. Mais aussi un important travail sur la [communication entre les zones hélicoïdales](#) d'un dimère de protéines STIM qui seront à l'origine de l'ancrage sur une protéine Orai comme cela est résumé par le schéma en gros plan des résidus constituant ces différents segments hélicoïdaux.

Un complément d'information sur [les liaisons coopératives entre la région N terminale de la protéine STIM et la connexion avec la zone hélicoïdale C-terminale de la protéine Orai](#) est apporté dans cette étude. Il y est analysé en particulier l'impact sur le flux de calcium que cela va entraîner. En addition cette autre étude révèle une [amplification des signaux des voies de communication](#) suite à une entrée du calcium via le couplage entre les protéines STIM et Orai (= CRAC). Un récapitulatif sur les [différents variants de la protéine STIM](#) avec en particulier une version sans la partie C-terminale comprenant les derniers résidus constituant la zone riche en résidus Lysine (Basique). De plus le rôle des canaux calciques et **la présence du complexe entre les protéines STIM et Orai** est analysé dans le détail au sein du développement des mélanomes et dans l'analyse détaillées de l'[organisation membranaire des mélanocytes](#).

Ce nouveau travail met en évidence que des [taux élevés de protéines STIM1](#) au niveau du plasma, se révèlent indépendants du [taux d'ostéoprotégérine \(OPG\) présent](#) en tant que

facteurs à risque pour les patients en réstenose (IRS= in stent restenosis) après une intervention coronaire (PCI= Percutaneous coronary intervention. Par ailleurs, il existe bien [des changements dans les flux de calcium au niveau du canal](#) (Orai et STIM) en fonction des taux d'expression variables, mais aussi selon divers épissages et modifications post-traductionnelles du gène. Un schéma récapitulatif à consulter dans l'article original donne la distribution des exons codant pour diverses versions de la protéine STIM avec les correspondances des résidus correspondant à chaque début et fin d'exon.



**En 2017**, l'étude présentée rapporte des informations mises à jour sur les [canaux STIM-1 et ORAI-1 qui impliquent l'expression d'Egr-1 induite par l'angiotensine II](#) dans les **cellules musculaires lisses vasculaires (VSMC)**. Il est ainsi présenté le rôle de la signalisation calcique dans l'expression de Egr-1 induite par l'Ang-II dans les VSMC et **étudié la contribution de STIM-1 ou Orai-1 dans la médiation de cette réponse**. Le borate de 2-aminoéthoxydiphényle (2-APB), un double antagoniste non compétitif de l'IP3R et un inhibiteur de SOCE, a diminué la libération de Ca<sup>2+</sup> induite par l'Ang-II et atténué l'expression améliorée induite par l'Ang-II de la protéine Egr-1 et des niveaux d'ARNm. La régulation à la hausse de Egr-1 a également été supprimée après le blocage de la calmoduline et du CaMKII. En outre, l'appauvrissement médiée par l'interférence ARN de STIM-1 ou Orai-1 atténué l'expression de Egr-1 induite par Ang-II ainsi que la phosphorylation induite par Ang-II de ERK1 / 2 et CREB. Par ailleurs, le silençage induit par l'ARNsi de CREB a entraîné une réduction de l'expression de Egr-1 stimulé par Ang-II. En résumé, ces données démontrent que **l'expression de Egr-1 induite par l'Ang-II est médiée par les voies de signalisation STIM-1 / Orai-1 / Ca<sup>2+</sup> dans les cellules dites VSMC**. Un modèle schématique de l'implication de la signalisation STIM-1 / Orai-1 et Ca<sup>2+</sup> dans l'expression de Egr-1 induite par Ang-II est présenté dans les cellules dites VSMC. L'Ang-II se lie à son récepteur couplé à la protéine G, active la sous-unité Gq et augmente les niveaux intracellulaires d'inositol-1,4,5-trisphosphate (IP3) par une hydrolyse du phosphatidylinositol dépendante de la phospholipase C-β (PLC-β), 4,5-bisphosphate (PIP2) en diacylglycérol (DAG) et IP3. IP3 se lie à son récepteur activé par le ligand (IP3R) situé dans la membrane du réticulum endoplasmique (ER) et déclenche l'efflux de Ca<sup>2+</sup> à l'intérieur du cytosol. La déplétion de l'ER Ca<sup>2+</sup> qui en résulte active la molécule d'interaction stromale 1 (STIM1) connue pour favoriser l'entrée de Ca<sup>2+</sup> via un changement de conformation qui entraîne son



passage de STIM2.1 à STIM2.2 indique une amplification de SOCE et pourrait contribuer au développement de l'hypertrophie dans le cœur.

Cette autre étude analyse la déplétion de [STIM1 spécifique aux niveaux des cardiomyocytes](#) (molécule d'interaction stromale 1) dans le cœur adulte ce qui favorise le développement d'alternances discordantes arythmogènes. L'examen du substrat électrophysiologique a révélé une diminution de la vitesse de conduction et une augmentation de l'hétérogénéité de la durée AP (APD) dans STIM1-KD. Ces caractéristiques, cependant, étaient comparables dans les cœurs VT / VF (+) et VT / VF (-). Cette étude permet aussi de faire la découverte de l'existence d'une augmentation marquée de l'amplitude des alternances APD pendant la stimulation rapide, et l'émergence d'un profil d'alternances spatialement discordant dans les cœurs STIM1-KD. Contrairement au ralentissement de la vitesse de conduction et à l'hétérogénéité APD, l'amplitude des alternances APD était plus grande (de 80%,  $P < 0,05$ ) dans les cœurs VT / VF (+) par rapport aux cœurs VT / VF (-) STIM1-KD. Une cartographie de phase détaillée pendant les battements initiaux de VT / VF a identifié un ou plusieurs rotors qui étaient localisés le long de la ligne nodale séparant les régions d'alternance déphasées. En conclusion, pour un modèle murin adulte avec déplétion inductible et spécifique aux myocytes de STIM1, il est démontré pour la première fois l'existence d'une **régulation d'alternance spatialement discordante par STIM1**. La mortalité précoce chez les souris STIM1-KD est probablement liée à une sensibilité accrue à la TV / FV secondaire à des alternances APD discordantes.

**En 2020**, cette étude porte sur les bloqueurs des [canaux calcique de type L qui favorisent le remodelage vasculaire](#) par l'activation **des protéines STIM**. Les résultats présentés dévoilent un mécanisme d'action des LCCB sur la signalisation du  $Ca^{2+}$  et démontrent que les LCCB favorisent le remodelage vasculaire par l'activation médiée par STIM de l'ORAI. Ces données indiquent la prudence contre l'utilisation des LCCB chez les patients âgés ou les patients souffrant d'hypertension avancée et / ou d'apparition d'un remodelage cardiovasculaire, où les niveaux de STIM et d'ORAI sont élevés.

**En 2021**, dans ce travail il est indiqué que le [complexe Orai1-STIM1 régule la mobilisation accrue du  \$Ca^{2+}\$ , conduisant à des phénotypes de dystrophie musculaire de Duchenne contractiles dans les cellules souches pluripotentes induites dérivées de patients](#). Il a ainsi été découvert que plusieurs inhibiteurs des canaux  $Ca^{2+}$  fonctionnant par stockage (SOC) empêchaient efficacement la surcharge en  $Ca^{2+}$  et identifié que STIM1-Orai1 est une cible moléculaire des SOC. Ces résultats ont été confirmés en démontrant que les inhibiteurs de STIM1-Orai1, CM4620, AnCoA4 et GSK797A, empêchaient la surcharge en  $Ca^{2+}$  dans les myotubes dystrophiques. Enfin, il est évalué dans ce travail l'ensemble des activités du CM4620, de l'AnCoA4 et du GSK7975A à l'aide d'un modèle précédemment rapporté qui récapitule un déclin de la performance contractile des muscles, semblable à la fatigue, dans la DMD. Les trois produits chimiques ont amélioré le déclin des performances contractiles, ce qui indique que la modulation de la surcharge en  $Ca^{2+}$  médiée par STIM1-Orai1 est efficace pour corriger les phénotypes contractiles. **En conclusion, les SOC sont des contributeurs majeurs à la surcharge en  $Ca^{2+}$  dépendant de la déficience en dystrophine par l'intermédiaire de STIM1-Orai1** comme médiateurs moléculaires. La modulation de l'activité de STIM1-Orai1 a permis d'améliorer le déclin de la performance contractile dans la DMD.

Par ailleurs selon ce travail de nouvelles [données concernent l'expression altérée des isoformes ORAI et STIM dans les fibroblastes cardiaques humains activés](#). L'élément clé est

l'activation excessive des fibroblastes cardiaques, leur transdifférenciation en myofibroblastes, l'augmentation de la production et l'accumulation des protéines de la matrice extracellulaire, ce qui entraîne une rigidité cardiaque. Les mécanismes cellulaires exacts et les composants moléculaires impliqués dans le processus ne sont pas entièrement élucidés, mais le mécanisme SOCE pourrait jouer un rôle important. Ses molécules clés sont le capteur moléculaire de calcium dans ER/SR - **STIM** et les canaux calciques hautement sélectifs Orai situés dans la membrane plasmique. Cette étude vise à évaluer certains gènes associés à la SOCE dans l'activation de la culture cellulaire HCF par plusieurs substances connues (phényléphrine, isoprénaline) qui représentent une surcharge cardiovasculaire. Après la culture des cellules, le milieu cellulaire a été prélevé pour mesurer la teneur en collagène soluble. À partir des cellules récoltées, une qRT-PCR a été réalisée pour déterminer les niveaux d'ARNm des gènes correspondants. L'activation des cellules a été basée sur les changements dans l'expression relative des gènes du collagène ainsi que sur la teneur en collagène dans le milieu de la culture cellulaire. **Il est détecté une augmentation de l'expression de l'isoforme Orai2, une modification du rapport Orai1/Orai3 et également une augmentation de l'expression de l'isoforme STIM2.** Ces résultats suggèrent une activation accrue du mécanisme SOCE dans des conditions de stress des fibroblastes, ce qui soutient l'hypothèse de l'activation des fibroblastes dans des processus pathologiques en altérant l'homéostasie calcique par le mécanisme SOCE.

**En 2022**, cette étude [concerne la sécurité et l'efficacité de la stimulation électrique pour la faiblesse musculaire des membres inférieurs chez les patients de l'unité de soins intensifs relatifs au Coronavirus](#) : Un essai contrôlé randomisé en double aveugle de phase I. **Cette étude confirme l'innocuité et l'efficacité d'une thérapie E-Stim précoce pour prévenir potentiellement la détérioration des conditions musculaires des membres inférieurs chez les patients COVID-19 gravement malades récemment admis en USI.** Si elle est confirmée dans un échantillon plus large, l'E-Stim peut être utilisée comme thérapie adjuvante pratique.

**En 2023**, une revue systématique [examinant si la restriction du flux sanguin peut améliorer l'efficacité des stimulations électriques est alors disponible.](#) Quatre études ont répondu aux critères d'inclusion. Il n'y a pas eu d'effet additif de l'E-STIM sous BFR (=blood flow restriction) par rapport à l'E-STIM en l'absence de BFR [ES : 0,88 (95% CI : -0,28, 2,05) ; P=0,13]. L'augmentation de la force était plus importante lorsque l'E-STIM était effectuée sous BFR que le même protocole sans BFR [ES : 0,88 (IC 95% : 0,21, 1,54) ; P=0,01]. Les conclusions sont : **Le manque d'efficacité du BFR pour améliorer la croissance musculaire peut être lié au recrutement non ordonné des unités motrices lors de l'exécution de l'E-STIM.** La capacité du BFR à augmenter la force peut également permettre aux individus d'utiliser des amplitudes plus faibles pour réduire l'inconfort des participants.

Dans ce travail [on trouve un contrôle multiforme de la différenciation des cellules T par STIM1.](#) Dans les cellules T, la molécule d'interaction stromale (STIM) et l'Orai sont indispensables pour le développement conventionnel des cellules T, mais critiques pour l'activation et la différenciation. **Cette revue se concentre sur les nouveaux mécanismes dépendants de la STIM pour le contrôle des signaux Ca<sup>2+</sup> pendant l'activation des cellules T et son impact sur la fonction mitochondriale et l'activation transcriptionnelle**

**pour le contrôle de la différenciation et de la fonction des cellules T.** Il est mis l'accent sur les domaines qui nécessitent des travaux supplémentaires, y compris le contrôle de la différenciation des cellules T. Il y est souligné les domaines qui nécessitent des travaux supplémentaires, notamment les rôles de la Ca<sup>2+</sup> ATPase de la membrane plasmique (PMCA) et du partenaire de STIM1 (POST) dans le contrôle de la fonction d'Orai. Il existe également une lacune importante dans les connaissances concernant l'indépendance du développement des cellules T par rapport à STIM et Orai, malgré les preuves irréfutables qu'il nécessite des signaux Ca<sup>2+</sup>. La résolution de ces questions et d'autres encore garantit que le domaine restera actif pendant de nombreuses années.

**En 2025**, cet article parle d'un traitement combiné ciblant la libération de Ca<sup>2+</sup> médiée par les réserves et l'entrée de calcium opérée par les réserves réduit la dégénérescence axonale secondaire et améliore les résultats fonctionnels après une lésion médullaire. L'entrée du calcium dans les réserves (SOCE) est cruciale pour les processus cellulaires, y compris l'homéostasie du calcium cellulaire et la signalisation. Cependant, l'activation incontrôlée de la SOCE est impliquée dans les troubles neurologiques et les traumatismes du SNC, mais les mécanismes sous-jacents restent obscurs. Il est alors émis l'hypothèse que l'inhibition de la SOCE améliore la récupération neurologique après une lésion contusive de la moelle épinière. Pour étudier les principaux effecteurs de la SOCE, les molécules d'interaction avec le stroma (STIM) et les canaux Orai sur la récupération neurologique après une lésion de la moelle épinière (LM), il est utilisé des souris Stim1KO neuronales conditionnelles mâles et femelles pour étudier le rôle de STIM1 neuronale dans les résultats de la LM après une contusion légère (30 kdyn) à T13. **Pour étudier l'épuisement des réserves de Ca<sup>2+</sup> médié par les magasins de Ca<sup>2+</sup> et le remplissage médié par la SOCE dans les résultats de la SCI, il a été inhibé l'IP3R avec le 2-APB et découplé l'activation de STIM/Orai avec le DPB162-AE, respectivement.** La microscopie intravitale a démontré que la Stim1KO spécifique aux neurones augmentait la survie axonale après le traumatisme médullaire. De même, le découplage pharmaceutique de l'activation STIM1/Orai, seul ou combiné à l'inhibition de l'IP3R, a augmenté la survie axonale 24 heures après la contusion T13 chez les souris mâles et femelles Thy1YFP+. L'évaluation comportementale de souris femelles C57BL/6 J a révélé que le DPB162-AE, seul ou associé au 2-APB, améliorerait la récupération neurologique 4 à 6 semaines après une contusion T9 modérée (50 kdyn). L'analyse immunohistochimique a montré que le traitement combiné améliore l'épargne axonale, augmente l'astroglie et réduit la densité des microglies/macrophages à l'épicentre de la blessure 6 semaines après la contusion. Ces résultats révèlent un nouveau rôle pour le STIM1 neuronal dans la dégénérescence axonale secondaire « bystander » et présentent le découpleur fonctionnel STIM/Orai DPB162-AE, combiné à l'inhibiteur IP3R 2-APB, comme une nouvelle approche thérapeutique pour améliorer la récupération neurologique à la suite d'une lésion médullaire.

## **En conclusion**

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

A) Chaque isoforme de **protéine STIM** 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 :** STROMAL INTERACTION MOLECULE 1; [STIM1](#)

**Pathologies associées:** IMMUNODEFICIENCY 10; [IMD10](#); MYOPATHY, TUBULAR AGGREGATE; [TAM](#)

**Protéine :** STROMAL INTERACTION MOLECULE 2; [STIM2](#)

**Pathologies associées:** Pas de mutation décrite à ce jour (2016).