

# STIMATE

## INTRODUCTION

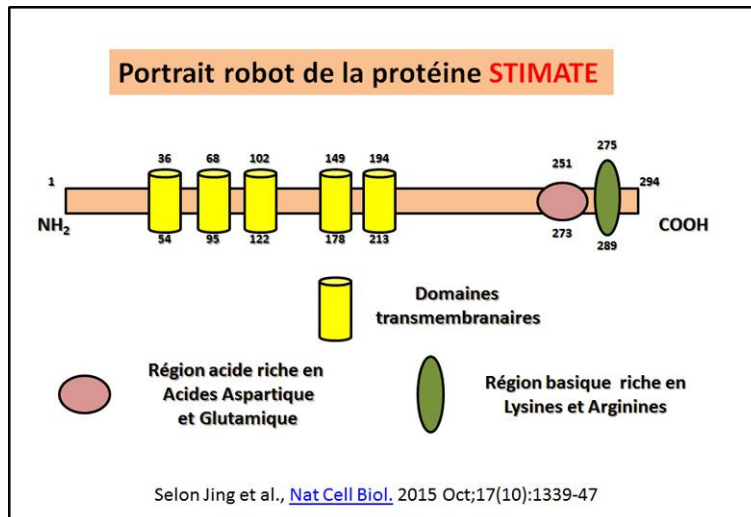
Connu dès 1996 chez l'homme à l'origine sous le [terme de GOK l'identification d'une entité](#) protéique transmembranaire qui prendra finalement le nom de la protéine STIM1, c'est progressivement une succession de découvertes qui vont identifier sa localisation au sein du Réticulum Endoplasmique et d'en mieux saisir le rôle et sa participation aux flux de calcium via une association avec la protéine Orail. . **C'est en 2012** que l'on trouve dans la littérature la notion d'une protéine localisée au sein du réticulum sarcoplasmique et qui va jouer un rôle dans le flux de calcium et une interaction avec la protéine STIM. On parle [alors de la protéine SARAF](#) que l'on désignait dans un premier temps par le nom du gène correspondant à **savoir TMEM110**. Cette protéine **SARAF** (=SOCE-Associated RegulAtory Factor) semblait jouer un rôle dans la régulation de l'homéostasie calcique.

Mais des études plus récente (année 2015) vont permettre d'identifier une nouvelle protéine avec la nom de « [STIMATE](#) » (= STIM-Activating enhancer, encoded by TMEM110) En fait c'est suite à des recherches consistant à découvrir s'il existait en plus du couple STIM-ORAI, une autre protéine résidente de la membrane du réticulum endoplasmique (RE), qui pouvait participer à une régulation positive du flux de calcium de la membrane plasmique vers le réticulum endoplasmique, et ce fut **l'identification de la protéine STIMATE**

## La protéine STIMATE

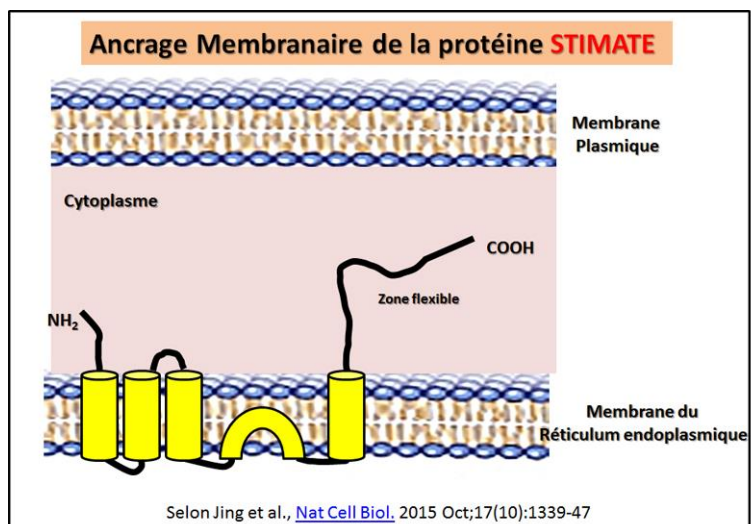
Tableau récapitulatif des séquences de la protéine <b>STIMATE</b>			
Protéine	PM	gène locus	site d'expression
STIMATE	25 kDa	3p21.1	Membrane ER
TMEM110-MUSTN1	41 kDa	-	Membrane ER
SARAF	37 kDa	8p12	Membrane ER

Les informations sur **cette protéine STIMATE** sont relativement récente et les données de séquences ont été réunies dans un tableau récapitulatif avec pour plus de détails le lien Swissprot suivant : [Q86TL2](#). Complémenté par les données suivantes [A8MSY1](#) et [Q96BY9](#)

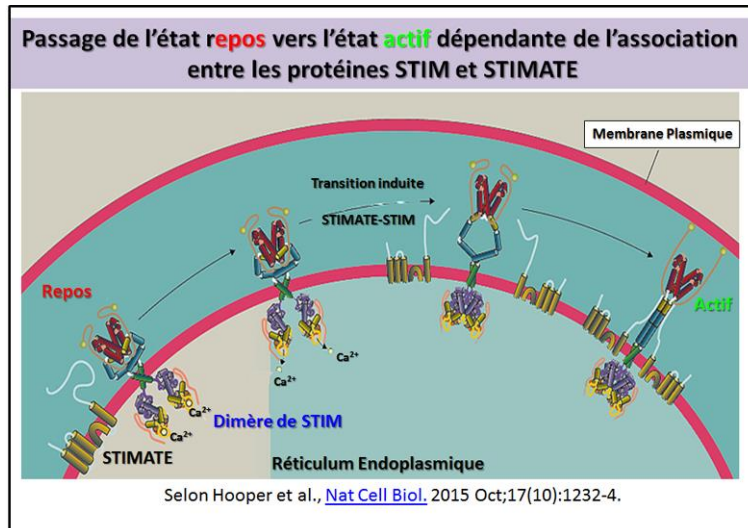


Avec les données de séquences il est prédit la présence dans [la structure de la protéine STIMATE](#), 4 à 5 séquences transmembranaires d'environ 21 résidus avec pour particularité la séquence TM4 qui ne semblait pas traverser la membrane. Puis on identifia que le segment N-terminal des 28 premiers résidus et le fragment C-terminal comprenant les 80 derniers résidus se situaient dans le cytoplasme. De plus au niveau de l'extrémité C-terminale, séquence relativement flexible on identifia une première zone basique (riche en résidus Arginine et Lysine) pour finir vers l'extrémité finale de la protéine par une séquence acide (riche en résidus Glutamique et Aspartique). Un portrait-robot de la protéine présenté ci-contre donne une illustration sur un tel profil.

## Rôle de la Protéine STIMATE



En fait on va rapidement identifier que cette protéine s'ancre à la membrane du réticulum endoplasmique et que son allure générale va présenter une alternative de tronçon transmembranaire qui va finalement favoriser la présence aussi bien de son extrémité N-terminale que de son extrémité C-terminale dans le cytoplasme cellulaire à l'extérieur du réticulum endoplasmique avec en particulier le tronçon transmembranaire N°4 qui se présente complètement intramembranaire sans former une portion transmembranaire comme cela est présenté dans le schéma ci-contre.



Comme déjà indiqué dans la fiche sur la Protéine STIM c'est surtout l'implication dans le changement de conformation de la Protéine STIM que la Protéine STIMATE va jouer tout son rôle. Dans le détail un processus de [régulation du passage repos du dimère de protéines STIM vers un état dit actif](#) 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

**En 2015**, une analyse supplémentaire [conforte le rôle de la protéine STIMATE](#) (TMEM110) comme étant l'artisan de la régulation du maintien au sein de la membrane et du remodelage de la structure autour des protéines STIM ce qui va permettre d'obtenir un **couple STIM-Orai fonctionnel**.

**En 2017**, une [étude sur l'évolution de la famille de gènes STIMATE](#). Sur la base de trois algorithmes d'inférence phylogénétique existants, il a été construit l'histoire évolutive d'une famille de gènes donnés; cette méthode peut permettre de modéliser l'évolution des séquences de gènes, la duplication-perte de gènes, le transfert de gènes et les processus de coalescence multi-espèces. À titre d'étude une telle approche a été appliquée à la famille de gènes STIMATE (TMEM110), qui a récemment été signalée comme jouant un rôle important dans l'entrée de  $Ca^{2+}$  qui conduit à son stockage (SOCE) médiée par les protéines ORAI et STIM. Il est alors déduit leurs arbres phylogénétiques pour un total de 69 génomes totalement séquencés.

Par ailleurs cet article porte sur [une étude de cas sur la famille de gènes STIMATE](#). Histoire évolutive d'une famille de gènes intégrée dans l'arbre des espèces : Song J, Zheng S, Nguyen Sur la base de trois algorithmes d'inférence phylogénétique existants, nous avons construit un pipeline intégré pour inférer l'histoire évolutive d'une famille de gènes donnée ; cette approche permet de modéliser l'évolution de la séquence des gènes, la duplication-perte de gènes, le transfert de gènes et les

processus de coalescence multi-espèces. **Comme étude de cas, nous avons appliqué ce pipeline à la famille de gènes STIMATE (TMEM110), dont on a récemment signalé qu'elle jouait un rôle important dans l'entrée de Ca<sup>2+</sup> opérée par les réserves (SOCE) et médiée par les protéines ORAI et STIM.** Il est déduit leurs arbres phylogénétiques dans 69 génomes de chordés séquencés. Les conclusions sont : En intégrant trois algorithmes de reconstruction d'arbres à divers modèles évolutifs, un pipeline permettant de déduire l'histoire évolutive d'une famille de gènes a été mis au point et son application a été démontrée. (consulter les illustrations de l'article en référence).

**En 2024 l'article** rapporte [un Impact de la pollution de l'air ambiant sur le risque de cancer colorectal et la survie : aperçu d'une cohorte prospective et d'une étude de randomisation mendélienne épigénétique.](#) Cette étude suggère une association entre la pollution de l'air et l'incidence et la survie du cancer colorectal, soulignant les rôles modificateurs possibles des facteurs épigénomiques. **La méthylation peut en partie médier les effets pathogènes de la pollution de l'air sur le CCR, avec une annotation aux altérations épigénétiques dans les gènes codant pour les protéines TMBIM1/PNKD, CXCR5 et TMEM110.**

## **En conclusion**

Pour suivre l'évolution des connaissances autour de **la protéine STIMATE** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) Autour de **la protéine STIMATE** 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 :** TRANSMEMBRANE PROTEIN 66; [TMEM66](#)

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