

# Spectrine

## INTRODUCTION

Découverte dans un premier temps comme la protéine la plus abondante de l'érythrocyte, la Spectrine fut identifiée comme correspondant à 2 bandes protéiques lors d'une analyse sur gel de polyacrylamide en milieu dénaturant (c.a.d. en présence de SDS = Sodium Dodecyl Sulfate). Rapidement il fut confirmé que l'on avait là 2 sous-unités que l'on identifia comme Alpha (A) et Bêta (B) qui furent identifiées comme codées respectivement par des gènes situés sur des chromosomes différents.

Par ailleurs, parmi les protéines non caractérisées existait également une paire de polypeptides (qui furent dans un premier temps désignés comme entités 26 et 27), qui étaient dotés d'un certain nombre de propriétés intéressantes: à) comme on les trouva avec les autres polypeptides du tissu nerveux, cela suggéra qu'ils pouvaient être des composants structurels du neurone; (b) comme leurs mobilités électrophorétiques indiquaient des poids moléculaires de 250.000 et 240.000 très similaires à celles des Spectrines et/ou Filamines déjà identifiées dans les érythrocytes il fut conçu une certaine parenté entre ces diverses protéines

En fait par la suite des protéines similaires furent alors identifiées dans le cerveau et dans le muscle et furent dans un premier temps baptisées « **Fodrine** », mais bientôt le terme de **Spectrine** sera adopté pour ces protéines.

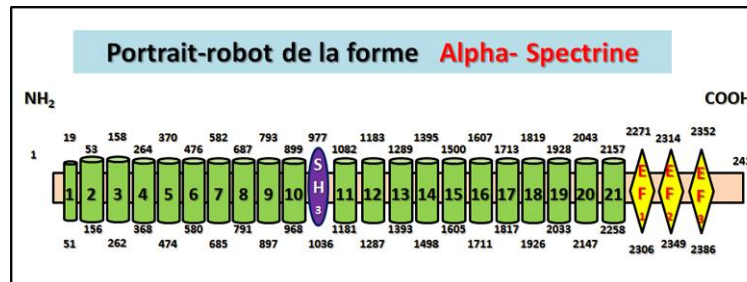
## La Spectrine

Tableau récapitulatif des séquences des Spectrines			
Protéine	PM	Gène	Site d'expression
SPTA1	280 kDa	1q21	Érythrocyte
SPTB1	247 kDa	14q24.1-q24.2	Érythrocyte
SPTAN1	285 kDa	9q33-q34	Muscle-Cerveau
SPTBN1	274 kDa	2p21	Muscle-Cerveau
SPTBN2	271 kDa	11q13	Muscle-Cerveau
SPTBN4	289 kDa	19q13.3	Non-Érythrocytaire
SPTBN5	417 kDa	15q21	Non-Érythrocytaire

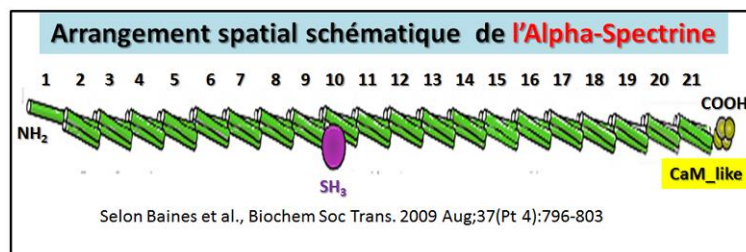
On trouvera le bilan de toutes les formes Alpha et Bêta des Spectrines connues actuellement dans un tableau récapitulatif résumant les données de séquences de ces diverses entités. Les comparaisons de séquences montreront par la suite que ces types de protéines non-érythrocytaires codées SPTN, en opposition aux formes érythrocytaires (SPT), pouvaient être

considérés comme formant une famille unique des protéines que l'on identifie maintenant **comme des protéines de la super famille des Spectrines**. Des informations supplémentaires sont disponibles avec les liens Swissprot suivant : [P02549](#) ; [P11277](#) ; [Q13813](#) ; [Q01082](#) ; [O15020](#) ; [Q9H254](#) ; [Q9NRC6](#).

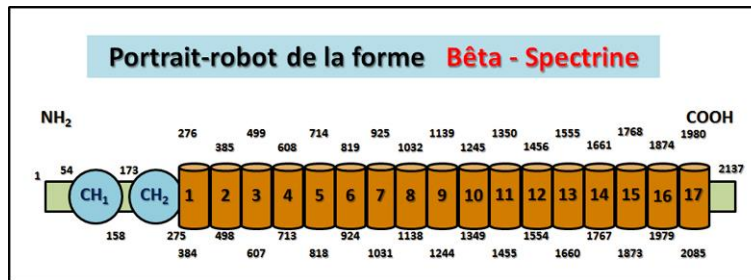
C'est ensuite avec l'aide de la protéolyse limitée que la structure fine de ces protéines, « les Spectrines Alpha et Bêta », furent mieux connue et on peut maintenant établir un portrait-robot pour les formes Alpha et, similaires mais pas identiques, un portrait-robot comparatif pour les formes Bêta.



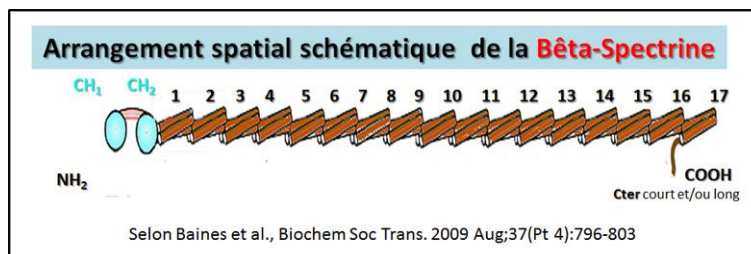
Les Spectrines de formes Alpha sont clivées en cinq régions (nommées Alpha I à Alpha V), tandis que les formes Bêta possèdent seulement quatre régions (nommées Bêta I à Bêta IV). Dans le détail on va identifier au sein de la structure de l' Alpha-Spectrine (A1): 3 domaines de type « main EF » pour la liaison du calcium, situés en partie C-terminale, 1 domaine de type « SH3 » permettant un contact protéine-protéine situé entre les zones R9 et R10, puis 21 séquences répétitives (dites R) d'environ une centaine de résidus. Le schéma du portrait-robot de la chaîne Alpha de Spectrine musculaire est présenté ci-dessous avec seulement 21 séquences répétitives d'environ 100 résidus.



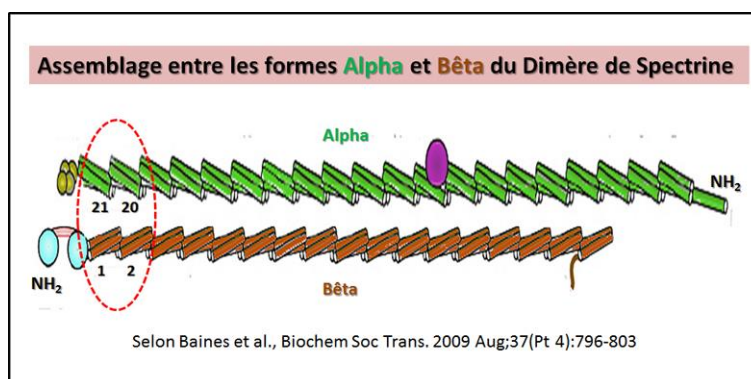
En fait on va finalement découvrir que les séquences répétitives réalisent des structures spécifiques en triple hélice que l'on va par la suite répertorier comme des séquences répétitives de type « Spectrine ». Ces répétitions sont interconnectées par de courts segments non hélicoïdaux. Ces repliements sont impliqués dans toute la partie allongée des structures correspondant aux portraits robots des chaînes Alpha et Bêta de Spectrine. Dans les variantes de forme Alpha (soit non-érythrocytaire = AN1) on va trouver 2 séquences répétitives additionnelles soit au total 23 séquences répétitives. Un schéma général de la forme alpha est présenté ci-contre.



Pour ce qui concerne la Bêta-Spectrine (B1) on va trouver : 2 domaines dits Calponine-like (CH) en tandem qui permettront l'association avec la molécule d'actine, (= domaines de liaison de l'Actine ABD), ce qui constitue la partie N-terminale de cette chaîne de Spectrine. Puis seulement 17 séquences répétitives spécifiques de type « Spectrine » constituant le corps de la protéine. Un portrait robot permet d'illustrer l'organisation légèrement différente de cette forme Bêta par rapport la forme Alpha des Spectrines.

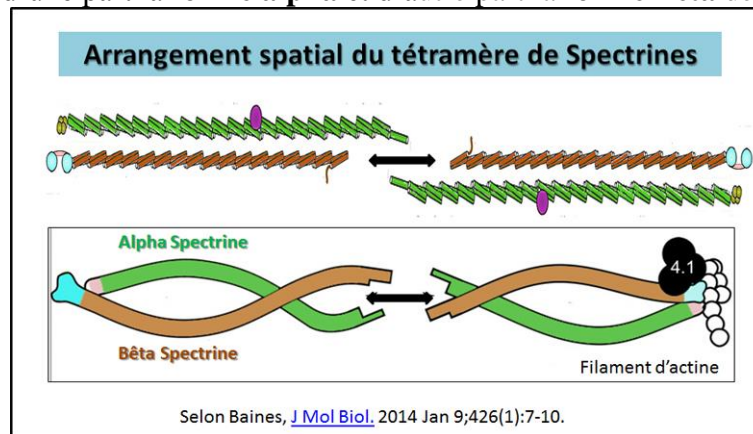


On note cependant qu'»il existe une extrémité C-terminale est plus ou moins longue. On va rencontrer pour ces variantes de forme Bêta, la forme non-érythrocytaire =BN qui comporte la présence d'un domaine supplémentaire de type PH au sein de l'extrémité C-terminale. Plus généralement l'allure générale de la forme Bêta de la Spectrine garde une organisation en structure allongée principalement due à la présence des séquences répétitives organisée en triple hélice dites de type « Spectrine » comme cela est illustré sur le schéma ci-contre.



**En 2009**, on va mettre [en évidence l'assemblage d'un dimère](#) qui résulte d'une association bien stable entre les formes Alpha et Bêta de la Spectrine avec en particulier une forte association entre les triples hélices N° 1 et 2 de la forme Bêta pour un contact avec les triples hélices N° 20 et 21 de la forme Alpha comme cela est indiqué dans l'illustration présentée ci-contre.

En 2010, on va disposer d'une étude détaillée sur [les arbres évolutifs respectifs](#) concernant d'une part la **forme alpha** et d'autre part la **forme Bêta** des Spectrines.



Puis progressivement la mise en place de nouveaux détails sur [les Spectrines sous forme d'un tétramère](#) avec en particulier l'importance dans cette association des extrémités C-terminale des formes Bêta avec une forte implication des triples hélices N°16 et 17 dans l'assemblage tête-bêche des dimères de Spectrines. Une illustration montre ce type d'assemblage avec en particulier la relation avec le filament d'actine mais également la [protéine baptisée protéine 4.1](#) et l'importance dite *CaM-like* comme l'indique le schéma ci-contre.

Par ailleurs, si dans la forme BN3 on trouve 1 séquence répétitive additionnelle, soit 18 répétitions de type »Spectrine » cela va jusqu'à une quantité totale de 31 répétitions pour la forme BN4. Dans cette forme la [Spectrine atteint une taille similaire à celle de la Dystrophine](#) et cela est commenté dans un article où figurent des images en microscopie électronique de cette protéine formant un long filament.

## Rôle des molécules de Spectrines

Les Spectrines sont des composants majeurs du squelette de la membrane qui façonnent activement les propriétés dynamiques (stabilité et déformabilité) de celle-ci. Les Spectrines forment une association entre une chaîne de type Alpha et une chaîne de type Bêta.

On parle ainsi d'hétérodimère antiparallèle qui va avoir la capacité de s'associer avec des filaments d'Actine du réseau sous-membranaire. De plus, c'est l'organisation tête-bêche de ces dimères de Spectrines qui permet aux Spectrines de constituer leur propre réseau qui se distingue des réseaux d'Actine sous membranaire avec lesquels se réalise un maillage sous-membranaire de filament d'Actine. Le schéma présenté plus haut indique bien que les deux sous-unités Alpha et Bêta sont associées d'une manière antiparallèles, pour former ainsi un hétérodimère puis un tétramère. Une telle association implique des sites de nucléation, et l'information se propage le long des molécules, à peu près comme dans le cas d'une fermeture éclair. Ce sont les structures de triple hélices typiques qui donnent une très grande stabilité aux tétramères de Spectrines.

Une telle organisation implique l'entrée en jeu de partenaires nouveaux en particulier pour l'association membranaire de ce réseau. Dans le chapitre suivant seront indiquées quelques définitions générales des partenaires que l'on va trouver généralement associés aux Spectrines

## Partenaires associés aux Spectrines

En fait c'est l'identification progressive de nouveaux partenaires associés aux Spectrines qui suggère de nouvelles fonctions pour les Spectrines. Tout d'abord si l'association avec les filaments d'Actine sous membranaire fut rapidement une évidence, on identifiera tout d'abord au sein de l'érythrocyte des protéines associées au dimère Alpha-Bêta de Spectrine comme cela est [catalogué dans l'article en référence](#) et dont l'identité est la suivante :

\* La **Protéine 4.1** dont la fonction classique est de [contribuer aux propriétés mécaniques de la membrane du globule rouge](#) en favorisant l'interaction entre Spectrine et Actine. [La structure et la fonction de cette protéine 4.1](#) fut récemment résumée dans l'article indiqué.

De plus au niveau de cette jonction membranaire on trouvera également les protéines comme :

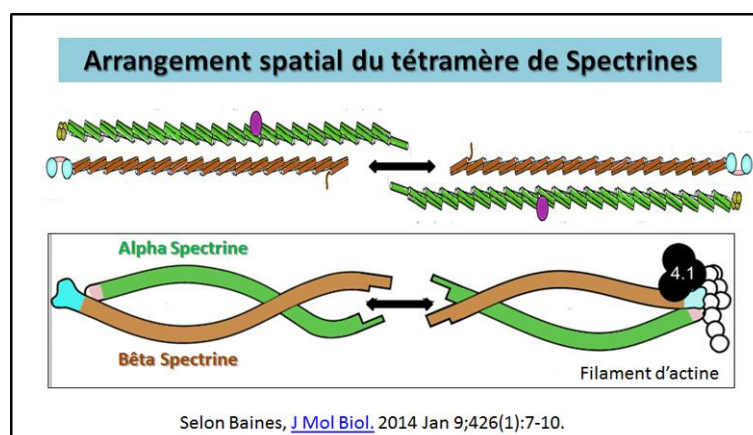
\* La [Tropomyosine](#) associée au filament d'actine qui [module la stabilité membranaire](#)

\* La [Tropomoduline](#) qui est requis pour [l'organisation membranaire](#)

\* L' [Adducine](#) et la [Dématine](#) qui [relie l'ensemble à des protéines membranaires](#) en formant un complexe multi protéique.

\* L' [Ankyrine](#) pour la liaison et la [stabilisation à la membrane](#). Ainsi un grand nombre de [différents transporteurs](#) (en incluant les protéines impliquées dans les pompes ioniques, les canaux et les échangeurs) sont associés physiquement aux Spectrines et réalisent avec les Ankyrines un complexe sous-membranaire.

Plus particulièrement on va trouver que cette liaison de la de la [Spectrine à la membrane via les Ankyrines s'accompagne d'une interaction](#) avec la couche bi-lipidique membranaire et implique des potentielles modulations d'un complexe macromoléculaire autour des transporteurs tels les canaux d'ammonium de [type RH](#) et de [type AE1](#) (=Anion exchange protein 1, i.e. une protéine dimérique qui est un composant majeur de la membrane du globule rouge)



Et bien sur des associations respectivement avec un autre hétérodimère de Spectrine. Un schéma récapitulatif du tétramère de Spectrine, présenté ci-contre, compile sur le Dimère Alpha/bêta de Spectrine les zones d'associations de ces diverses protéines.

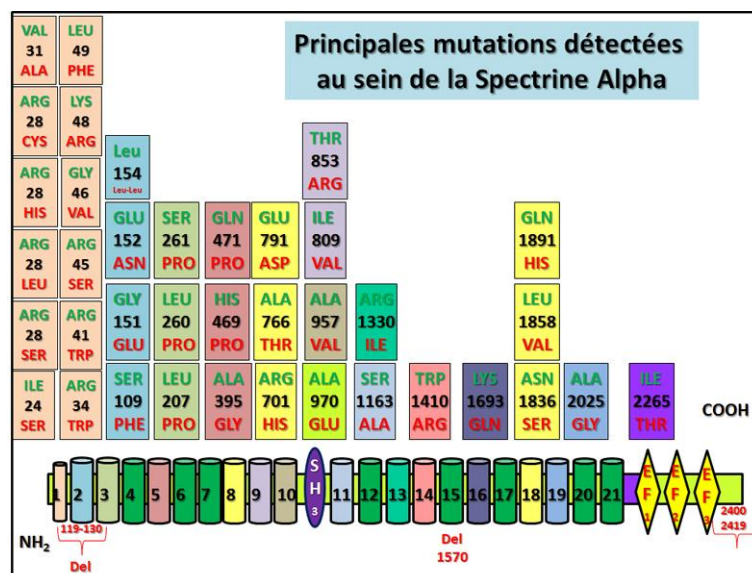


Plus récemment il a également été rapporté que la [Spectrine pouvait avoir une activité de « protéine chaperonne »](#) au sein du globule rouge, i. e. une protéine dont la fonction est d'assister la structure quaternaire d'autres protéines ([voir détails](#)).

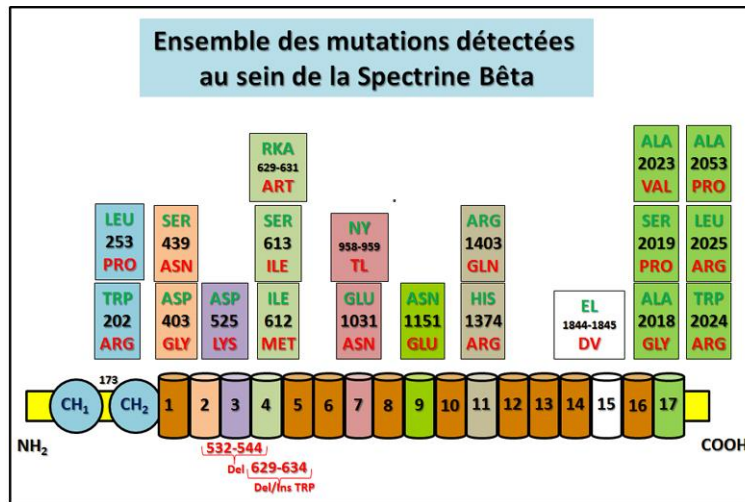
## Pathologies associées aux défauts de structure des Spectrines

L'importance et l'abondance de la Spectrine dans la composition de la membrane de l'érythrocyte a conduit sans grande surprise à ce que des mutations de la Spectrine soient responsables d'une déformation et d'une fragilité accrue de la membrane des globules rouges. C'est ainsi que les défauts de la membrane de [l'érythrocyte sont en grande partie dues aux altérations de la Spectrine](#).

Cependant les [pathologies qui concernent le globule rouge mettent en jeu](#) plusieurs autres partenaires de Spectrine. Les [mécanismes moléculaires de ces pathologies](#) de la membrane du globule rouge sont largement étudiés. On y trouve bien sûr, [au côté de la Spectrine, les Ankyrines](#).



Les pathologies du globule rouge sont identifiées sous divers termes. On va parler de l'[Élliptocytose héréditaire \(EH\)](#). On identifiera également la sphérocytose héréditaire ([Hereditary Spherocytosis =HS](#)), dont le mécanisme moléculaire est résumé dans la littérature. La plupart du temps les mutations concernent soit l'extrémité N-terminale de la chaîne Alpha et pour illustrer cette constatation on trouvera ci-contre une compilation de la plupart des mutations identifiées sur le portrait-robot de la forme Alpha de la Spectrine.



Par ailleurs les études de détections de mutations vont permettre d'identifier plus particulièrement sur l'extrémité C-terminale de la chaîne Bêta des altérations qui conduiront elles aussi des altérations pour l'assemblage avec les formes Alpha et sont reportée ci-contre sur le portrait-robot de la forme Bêta une compilations de la majorité des altérations observées, avec comme conséquence clinique des tableaux variés selon les sujets atteints, et cela aussi bien dans le cas présenté plus haut pour les mutations sur la forme Alpha que pour la forme Bêta ici représentées .

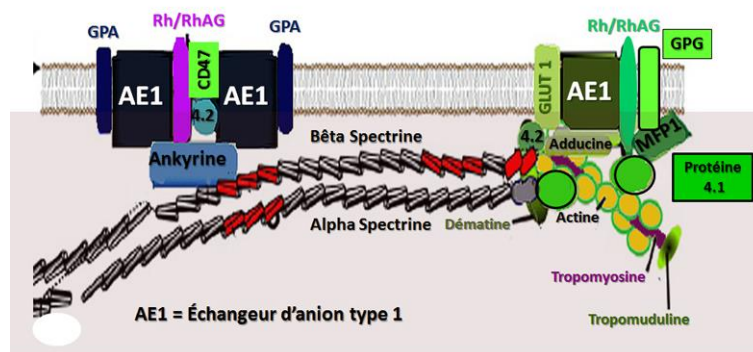
Ces pathologies correspondent parfois à des cas **référéncés [comme des types de Malaria](#)** et de plus des mutations spécifiques de la **Spectrine** furent détectées **[dans des cas d'ataxies \( SpinoCerebellar Ataxia =SCA\)](#)**.

### Avancées depuis 2013

Un récent bilan sur les **[domaines membranaires du tétramère de Spectrines](#)** et les assemblages avec les Ankyrines figure dans ce travail avec une approche complémentaire sur l'évolution de ce type d'organisation en réseau chez les vertébrés. Des Étirements cycliques de myotubes différenciés permettent d'imiter un modèle de surcharge d'un muscle squelettique mature. Le **[travail présenté ici a fournis le moyen de tester](#)** dans ces conditions un modèle de culture cellulaire de C2C12 différenciés en myotubes. On va ainsi observer que le clivage par la Calpaïne agissait préférentiellement sur 2 cibles protéiques, l'Alpha11 – Spectrine (150 kDa) et la Taline. Leurs protéolyse respectives sont augmentées (de 3,5 fois et 2,2 fois), au sein des myotubes, par rapport à des myotubes non-étirés

La **[perte de la Spectrine de type bêta2 dans les cardiomyocytes](#)** permet de contrôler la différenciation et le développement cardiaque. Par ailleurs, un autre **[type de Spectrine la forme dite Bêta \(IV\)](#)** va être définie comme capable de réguler le **ciblage membranaire au niveau du cœur** du canal potassique référéncé sous le sigle de **[TREK-1](#)**.

## Relation Spectrines et phospholipides membranaires



Selon [Bogustawska et al., Cell Mol Biol Lett. 2014 Mar;19\(1\):158-79](#)

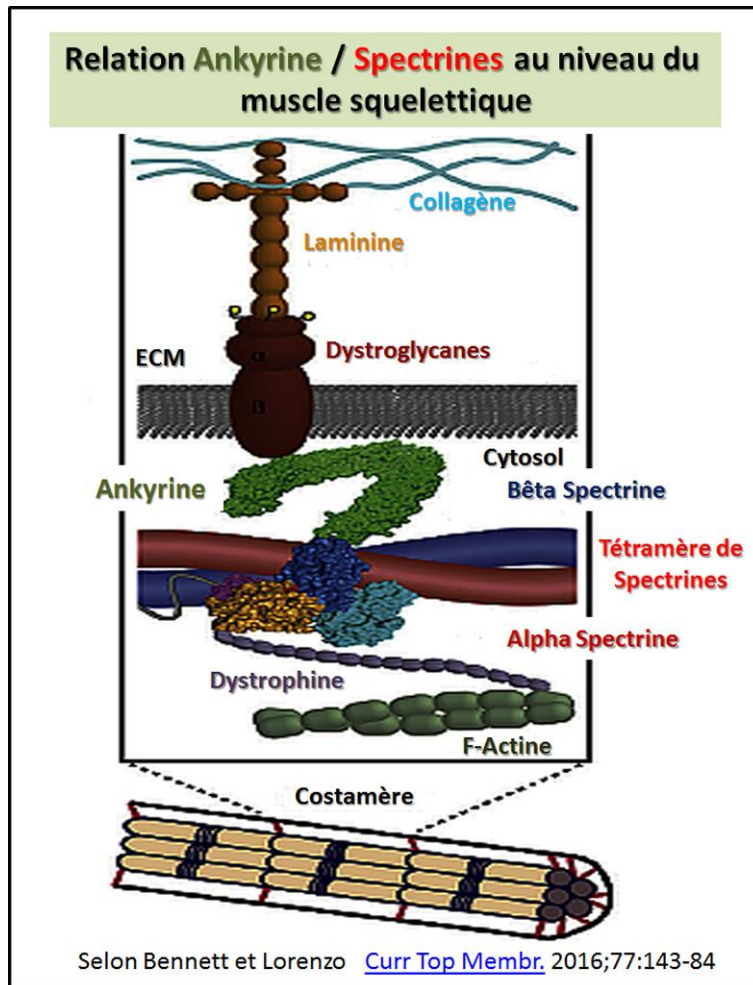
Dans ce travail il est plus particulièrement abordé la relation entre le [réseau des Spectrines et les phospholipides](#) présents au niveau membranaire. Dans ce travail le rôle de l'Ankyrine et sa relation avec la membrane pour un ancrage des Spectrines est analysé en détails (voir les informations dans l'article original). Un schéma récapitulatif montre l'assemblage des Spectrines alpha et Bêta et les zones des triples hélices en rouge indique les zones en contact avec des phospholipides.

En 2015, une étude démontre une [corrélation entre un dysfonctionnement au niveau du cytosquelette](#) impliquant plus particulièrement la Spectrine de type Bêta II et le développement d'une arythmie chez l'homme. Dans ce travail il est illustré et démontré qu'une **mutation au niveau de l'Ankyrine B (R990Q)** va conduire à une mauvaise interface avec la Spectrine Bêta II ce qui permet d'expliquer l'origine de l'arythmie enregistrée.

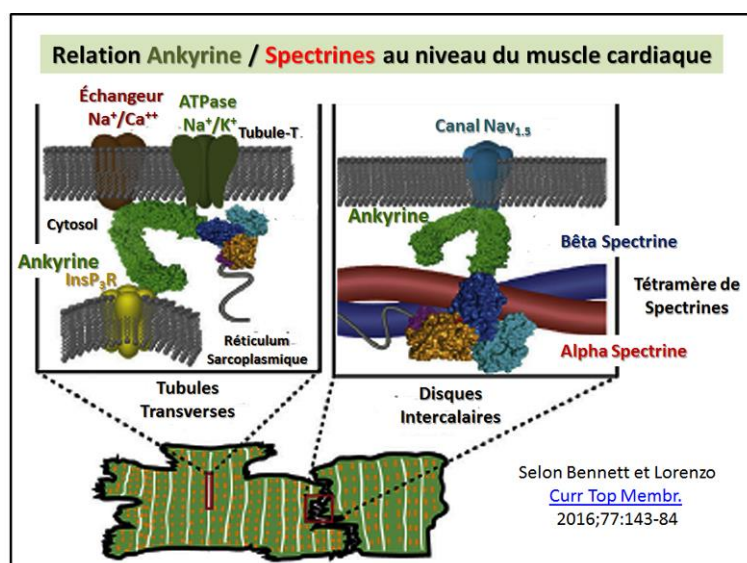
Un bilan est proposé dans ce travail quant à **différent type de mutations rencontrées sur la séquence de la Spectrine Alpha** (SPTAN1) et de potentielle **encéphalopathies** (Approches distinctes entre les phénotypes et les génotypes). Cette [mini revue pointe en avant une nouvelle activité enzymatique](#) qui concerne plus particulièrement une protéine chimère entre Ubiquitine E2 / E3 et la Spectrine. Cela semblerait impliquer un nouveau champ d'investigation en relation avec cette activité en particulier en biologie expérimentale. Cela met l'accent sur la découverte de l'impact que cette activité enzymatique a sur les interactions protéine-protéine, le renouvellement des protéines, la signalisation cellulaire, et de nombreuses autres fonctions touchées impliquant la Spectrine, y compris la réparation d'ADN.

En 2016, c'est une étude qui, au niveau des mutations concernant les Ankyrines, plus particulièrement la forme ANK1 mais également les Spectrines de forme Bêta (SPTB) mais pas la forme Alpha, aborde les [diverses relations avec les cas de sphérocytoses héréditaires](#). Au niveau de la [Spectrine Bêta de type III il existe des mutations](#) qui vont s'accompagner d'une **forte affinité de liaison avec la F-actine** en relation avec une ataxie spinocérébelleuse chez l'homme.



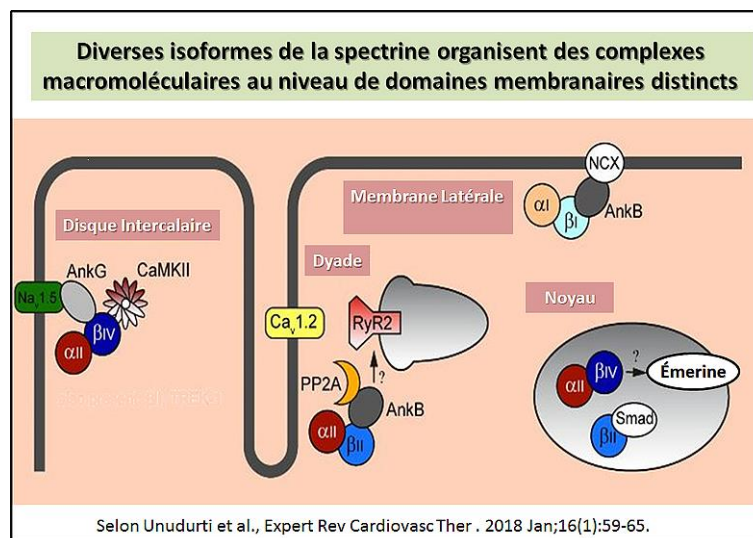


Un nouveau mécanisme d'adaptation du complexe entre Spectrine et Ankyrine est rapporté dans ce travail pour une **organisation à longue distance des Membranes plasmatique** au niveau de divers tissus chez les vertébrés. En particulier il est illustré le type de relation via les Ankyrines que va établir le tétramère de Spectrine dans le muscle squelettique avec une relation étroite au niveau des costamère avec le complexe réalisé avec la dystrophine et les Dystroglycans comme cela est figuré sur le schéma ci-contre.



D'autres tissus sont également étudiés comme les neurones photorécepteur ou les différentes parties de cette cellule (parties interne et externe) présentent une organisation relativement similaire. Une étude porte également sur la distribution du tétramère de Spectrines au niveau de la fibre musculaire cardiaque avec selon la zone, au niveau d'un disque intercalaire et/ou au niveau des tubules T avec les relation Spectrine Ankyrine et divers canaux membranaires comme cela est illustré dans une figure présentée ci-contre.

Dans ce travail on trouve une revue sur les plus [récentes connaissances relatives aux protéines jouant le rôle «d'Intégrateur du cytosquelette»](#). Il s'agit de la superfamille des Spectrines Superfamille. On y trouve en particulier un schéma général de la superfamille des protéines de liaison avec le cytosquelette que sont les Spectrines, mais aussi l'alpha Actinine, les Dystrophines, les Spectraplakines (chez les invertébrés et les vertébrés), les Plectines, et les Nesprines.



**En 2018**, cette étude explore les [voies de signalisations à base de spectrine sous-jacentes qui sont impliquées dans aux dysfonctionnements électriques et mécaniques](#) et se déclarent comme **des maladies cardiaques**. Il apparaît ainsi des isoformes de la spectrine organisent des complexes macromoléculaires au niveau de domaines membranaires distincts pour réguler la fonction des myocytes. et du noyau. **Dans un schéma de synthèse 3 profils sont présentés**. On va trouver les complexes formés entre  $\alpha$ II /  $\beta$ IV-spectrine associés avec Nav1.5 (via ankyrine-G) et CaMKII au niveau du disque intercalé ( $\beta$ II-spectrine et TREK-1 sont également exprimés dans cette région. Par ailleurs au niveau de la dyade cardiaque, l' $\alpha$ II /  $\beta$ II-spectrine, cible la protéine phosphatase 2A (PP2A, via l'ankyrine-B) et régule l'expression / localisation des canaux de libération de  $Ca^{2+}$  + du récepteur sarcoplasmique du réticulum ryanodine (RyR2). L' $\alpha$ I- et la  $\beta$ I-spectrine se trouvent exclusivement au niveau de la membrane latérale où elles contrôlent probablement le ciblage membranaire de l'échangeur  $Na^{+} / Ca^{2+}$  (NCX via l'ankyrine-B) et  $Na^{+} / K^{+}$  ATPase. Il existe aussi plusieurs isoformes de spectrine, y compris l' $\alpha$ II-, la  $\beta$ II- et la  $\beta$ IV-spectrine, se trouvent dans le noyau où elles sont impliquées dans la régulation transcriptionnelle (par exemple en faisant la navette des protéines Smad dans le noyau) et dans le support du nucléosquelette via l'émerine.

**En 2019** dans ce travail on trouve [la définition de nouveaux rôles mécanistes pour la spectrine alpha II](#) dans la fonction cardiaque. Au niveau moléculaire, il est ainsi démontré que la spectrine II joue un rôle nodal pour la régulation globale de la spectrine cardiaque, car les cœurs II spectrine cKO (sans présence de cette spectrine particulière), présentaient un

remodelage de la spectrine I et une expression et une localisation modifiées de la spectrine. Au niveau cellulaire, une carence en spectrine II a entraîné une modification de l'expression, du ciblage et de la régulation des canaux ioniques cardiaque. Dans un schéma de synthèse figurent également NaV1.5 et KV4.3. **En résumé, ces résultats définissent les rôles critiques et inattendus de la protéine spectrine** multifonctionnelle II dans le cœur. De plus, nce travaux fournissent un nouveau modèle animal in vivo pour étudier les rôles de la spectrine II dans le cardiomyocyte.

**En 2020** l'étude ici présentée indique [les contributions musculaires et épidermiques de la protéine structurelle qu'est la bêta-spectrine](#). Ces **conditions favorisent les anomalies axonales des motoneurones induites par l'hypergravité chez C. elegans**. Il est ainsi montré que la localisation des défauts axonaux est corrélée à la taille de la cellule musculaire traversée par l'axone. Le travail démontre également que les mutations qui compromettent les protéines clés des structures hémidesmosomiques suppriment les défauts axonaux induits par l'hypergravité. Ces structures hémidesmosomiques jouent un rôle crucial dans le couplage de la force mécanique entre le muscle, l'épiderme et la cuticule externe. Il est alors proposé un modèle dans lequel l'organisation rigide des couches musculaires, épidermiques et cuticulaires sous haute pression de gravité comprime les voies de migration axonales étroites dans la matrice extracellulaire empêchant la bonne localisation axonale des motoneurones.

**En 2021**, dans cet article on trouve [des informations sur la plastine et la spectrine qui coopèrent pour stabiliser le cortex d'actomyosine pendant la cytokinèse](#). La cytokinèse, le processus qui sépare la cellule mère en deux cellules filles, nécessite l'assemblage et la constriction d'un réseau équatorial d'actomyosine. Différents types de réticulateurs de F-actine non moteurs se localisent dans le réseau, mais leur contribution fonctionnelle reste mal comprise. Il est décrit ici une synergie entre la plastine, un petit réticulant rigide, et la spectrine, un grand réticulant flexible, dans l'embryon unicellulaire de C. elegans. Contrairement aux inhibitions simples, la co-inhibition de la plastine et de la  $\beta$ H-spectrine (SMA-1) entraîne l'échec de la cytokinèse en raison de la désorganisation progressive et de l'effondrement final du réseau équatorial d'actomyosine. La dynamique de localisation corticale de la myosine II non musculaire dans les embryons co-inhibés imite celle observée après la dépolymérisation de la F-actine induite par des médicaments, ce qui suggère que l'action combinée de la plastine et de la spectrine stabilise la F-actine dans l'anneau contractile. **Un modèle in silico prédit que la spectrine est plus efficace que la plastine pour stabiliser l'anneau et que la formation de l'anneau est relativement insensible à la longueur de la  $\beta$ H-spectrine, ce qui est confirmé in vivo avec un mutant sma-1 auquel il manque 11 de ses 29 répétitions de spectrine**. Ces résultats fournissent la première preuve que la spectrine contribue à la cytokinèse et soulignent l'importance de l'interaction des réticulateurs pour l'intégrité du réseau d'actomyosine.

**En 2022**, ce travail porte [sur des analyses protéomiques et fonctionnelles du squelette membranaire périodique dans les neurones](#). L'actine, la spectrine et les molécules associées forment un squelette périodique associé à la membrane (MPS) dans les neurones. La composition moléculaire et les fonctions du MPS restent incomplètement comprises. Ici, en utilisant la co-immunoprécipitation et la spectrométrie de masse, il est identifié des centaines de protéines candidates potentielles interagissant avec le MPS qui couvrent diverses catégories fonctionnelles. Il est examiné des protéines représentatives de plusieurs de ces catégories en utilisant l'imagerie de super-résolution, y compris des composants structurels de la MPS précédemment inconnus, ainsi que des protéines motrices, des molécules d'adhésion cellulaire, des canaux ioniques et des protéines de signalisation, et il est observé des

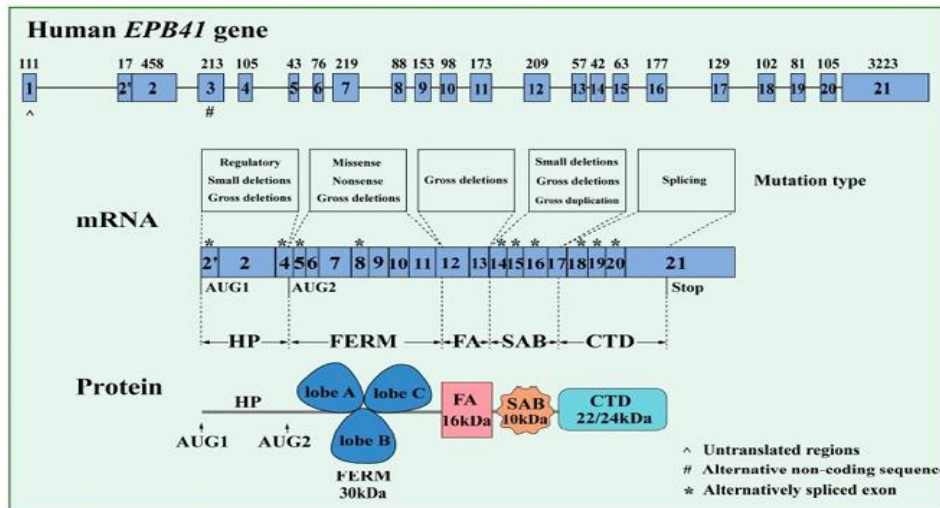
distributions périodiques caractéristiques de la MPS le long des neurites pour ~20 protéines. **Des perturbations génétiques de la MPS et de ses protéines d'interaction ont suggéré des rôles fonctionnels de la MPS dans les interactions axone-axone et axone-dendrite et dans la régulation du diamètre de l'axone, et ont impliqué les interactions de la MPS avec les molécules d'adhésion cellulaire et la myosine non musculaire dans ces rôles.** Ces résultats donnent un aperçu de l'interactome de la MPS et suggèrent des fonctions précédemment inconnues de la MPS dans les neurones.

**En 2023**, cette analyse [concerne l'ataxie progressive, troubles de la mémoire et crises d'épilepsie chez la souris Spna2 R1098Q](#), variante affectant la stabilité de l'échafaudage de la spectrine Alpha II. **Les spectrinopathies SPTAN1** désignent un groupe de maladies héréditaires rares associées à des lésions de la spectrine  $\alpha$ -II ( $\alpha$ -II) non érythrocytaire. Elles sont liées à une série de neuropathologies légères à sévères des systèmes nerveux central et périphérique, telles que l'encéphalopathie épileptique infantile précoce de type 5, l'ataxie cérébelleuse, la neuropathie périphérique héréditaire et la paraplégie spastique. La modélisation des encéphalopathies SPTAN1 humaines chez les animaux de laboratoire s'est avérée difficile, en partie parce qu'aucun phénotype lié à l'haploinsuffisance ne se manifeste chez les souris hétérozygotes déficientes en Spna2 et qu'aucune lignée transgénique stable de souris imitant les mutations missens SPTAN1 humaines n'a été créée jusqu'à présent. Ici, il est évalué les performances motrices et mnésiques d'un variant dominant-négatif de Spna2 murin (SPTAN1) portant une mutation ponctuelle spontanée remplaçant une arginine 1098 dans la répétition 10 de l' $\alpha$ -II par une glutamine (R1098Q). En comparant des groupes de souris hétérozygotes R1098Q à différents âges, nous constatons une ataxie progressive et une détérioration liée à l'âge des performances motrices et de la force musculaire. Il est documenté également les épisodes de crises épileptiques de longue durée induits par le stress chez les souris R1098Q, ainsi que leurs faibles performances dans les tests de mémoire de reconnaissance d'objets nouveaux. **Dans l'ensemble, il est proposé que la complexité des phénotypes liés à la neuropathologie présentés par les souris R1098Q récapitule un certain nombre de symptômes observés chez les patients humains porteurs de mutations SPTAN1 affectant la stabilité de l'échafaudage  $\alpha$ -II.** Cela fait des souris R1098Q un modèle animal précieux pour la recherche préclinique.

**En 2024 c'est un article sur [la protéine 4.1R du cytosquelette, capable de réaliser une interaction avec la spectrine-actine et impliquée dans la santé et les maladies.](#)** La protéine 4.1R est un composant essentiel du squelette de la membrane érythrocytaire, servant d'élément structurel clé et contribuant à la régulation des propriétés physiques de la membrane, y compris la stabilité mécanique et la déformabilité, grâce à son interaction avec la spectrine-actine. **Des recherches récentes ont mis en évidence d'autres rôles de la 4.1R, au-delà de sa fonction de lien entre la membrane plasmique et le squelette membranaire.** Il s'est avéré qu'elle joue un rôle crucial dans divers processus biologiques, tels que la détermination du destin cellulaire, la régulation du cycle cellulaire, la prolifération cellulaire et la motilité cellulaire. En outre, la protéine 4.1R a été impliquée dans le cancer, de nombreuses études ayant démontré son potentiel en tant que biomarqueur diagnostique et pronostique pour les tumeurs. Dans cette revue, nous fournissons une vue d'ensemble actualisée du gène et de la structure de la protéine 4.1R, ainsi que de ses fonctions cellulaires dans des contextes physiologiques et pathologiques. Un schéma montre le gène, l'ARNm et le diagramme protéique de 4.1R. Type de mutation : Mutation du gène EPB41 associée à une maladie humaine. Domaines protéiques : FERM-4.1 domaine ezrine radixin moésine, FA domaine adjacent à FERM, SAB domaine de liaison à la spectrine et à l'actine, et CTD domaine carboxyl terminal.



## Le gène, l'ARNm et le diagramme protéique de 4.1R.



Selon Liu J, Ding C, Liu X, Kang Q. Biomolecules. 2024 Feb

En 2025, cette analyse [porte sur une Abondance de la spectrine betaIV, distribution cellulaire et sensibilité à la régulation AKT/GSK3 dans la schizophrénie](#). La schizophrénie est un trouble psychiatrique complexe dont les mécanismes biologiques ne sont pas clairs. Les spectrines, protéines du cytosquelette liées aux troubles du développement neurologique, sont régulées par la voie AKT/GSK3, qui est impliquée dans la SCZ. Cependant, l'impact de la dysrégulation de cette voie liée à la SCZ sur l'expression et la distribution des spectrines reste inexploré. Ici, il est montré que les niveaux de protéines  $\beta$ IV de la spectrine sont réduits dans les neurones du cortex préfrontal dorsolatéral dans les échantillons post-mortem de SCZ par rapport au contrôle sain (HC) du Human Brain Collection Core (HBCC). Pour étudier les liens potentiels entre la  $\beta$ IV spectrine et la voie AKT/GSK3, il est analysé l'ensemble de données PsychEncode, révélant des niveaux élevés d'ARNm SPTBN4 et AKT2 avec une transcription génique corrélée à la fois chez les HC et les individus atteints de SCZ. Ensuite, des outils informatiques ont été utilisés pour identifier les sites potentiels de phosphorylation AKT et GSK3 sur la  $\beta$ IV spectrine, et deux sites GSK3 ont été validés par des essais in vitro. Pour évaluer si la distribution de la  $\beta$ IV spectrine et sa sensibilité à l'AKT/GSK3 sont modifiées dans la SCZ, il est utilisé des neurones dérivés d'iPSC provenant de deux cohortes indépendantes de patients présentant un risque génétique familial significativement accru pour la maladie. Une altération des niveaux de  $\beta$ IV spectrine et de la sensibilité aux inhibiteurs d'AKT/GSK3 a été observée de manière cohérente dans les deux cohortes. Il est important de noter qu'un classificateur Random Forest appliqué à l'imagerie de la  $\beta$ IV spectrine a atteint une précision de 98 % dans la classification des cellules selon le diagnostic dans les échantillons post-mortem, et selon le diagnostic ou le diagnostic  $\times$  perturbation dans les échantillons iPSC. **Ces résultats révèlent une altération des niveaux de  $\beta$ IV spectrine et de la sensibilité à l'AKT/GSK3 dans le SCZ, identifiant les endophénotypes basés sur l'imagerie de la  $\beta$ IV spectrine comme des biomarqueurs prédictifs robustes et généralisables du SCZ, avec un potentiel d'applications cliniques évolutives.**

**En conclusion**



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

- A) Chaque isoforme **de Spectrine** 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** : SPECTRIN, ALPHA, ERYTHROCYTIC 1; [SPTA1](#)

**Pathologies associées**: ELLIPTOCYTOSIS 2; [EL2](#) ; PYROPOIKILOCYTOSIS, HEREDITARY; [HPP](#) ; SPHEROCYTOSIS, TYPE 3; [SPH3](#)

**Protéine** : SPECTRIN, BETA, ERYTHROCYTIC; [SPTB](#)

**Pathologies associées**: Anemia, neonatal hemolytic, fatal and near fatal; Elliptocytosis-3 ; SPHEROCYTOSIS, TYPE 2; [SPH2](#)

**Protéine** : SPECTRIN, BETA, NONERYTHROCYTIC, 1; [SPTBN1](#)

**Pathologies associées**: Pas de mutation connue à ce jour

**Protéine** : SPECTRIN, ALPHA, NONERYTHROCYTIC 1; [SPTAN1](#)

**Pathologies associées**: EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY, EARLY INFANTILE, 5; [EIEE5](#)