

Syntrophine (Alpha)

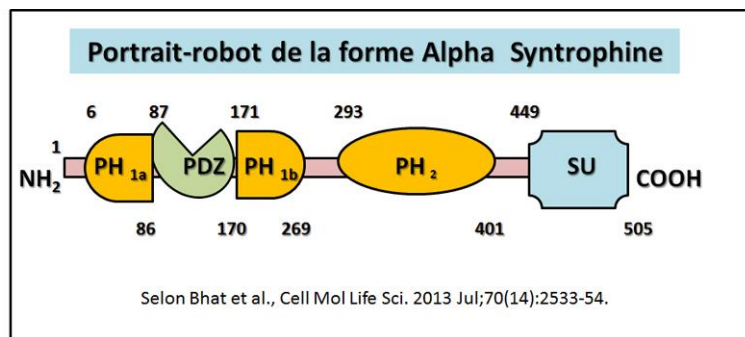
INTRODUCTION

Un ensemble de protéines avec un Poids Moléculaire d'environ 58 kDa furent définies comme **des partenaires compagnons** associés à la Dystrophine et leur **nom de baptême fut dérivé du grec** sous le terme de **Syntrophine**. Une première forme fut identifiée comme la **forme Alpha**

Alpha Syntrophine

Tableau récapitulatif des séquences de la forme Alpha Syntrophine				
Syntrophines	PM	mRNA	Gène	Site d'expression
Alpha	59 kDa	2,3 kb	20q11	muscles

Le tableau ci-dessous résume les informations de séquence sur l' Alpha-Syntrophine avec un lien SwissProt pour plus de détails: [Q13424](#). On parlera alors de la forme Alpha-1-syntrophin avec comme gène SNTA1et parfois tout simplement de la Syntrophine 1, tandis que la Syntrophine 2 sera le terme consacré pour plus spécifiquement les Syntrophines Gamma qui seront indiquées la lettre G tandis que les formes Bêta le seront par la lettre B



Tout d'abord grâce aux comparaisons avec des séquences connues on a établi un portrait-robot de l'Alpha Syntrophine type avec l'identification **de plusieurs domaines** ou motifs comme indiqué dans le schéma présenté ci-contre. On y trouve le domaine unique SU ainsi qu'un domaine PDZ entouré par 2 domaines PH et l'ensemble des indications de séquences figure en termes de position des résidus concernés pour chaque domaine.

Dès 1993, la **Syntrophine alpha** est connue comme la forme acide des Syntrophines, et elle apparaît comme étant **la plus abondante dans le muscle**. Des interactions multiples de l'alpha Syntrophine ont été progressivement identifiées avec d'une part la molécule de **Phosphatidylinositol 4,5-Bisphosphate**, avec la protéine **nNOS**, avec **la Calmoduline** mais aussi avec l'**Actine de façon indépendante**. Une relation spécifique avec participation des motifs PHs implique également une association avec la **Grb2**. La **Syntrophine – jouerait un rôle important dans la régulation de la myogénèse**. C'est en effet un travail dans lequel on trouve la démonstration **que l'Alpha-Syntrophine** est capable d'induire la modulation de

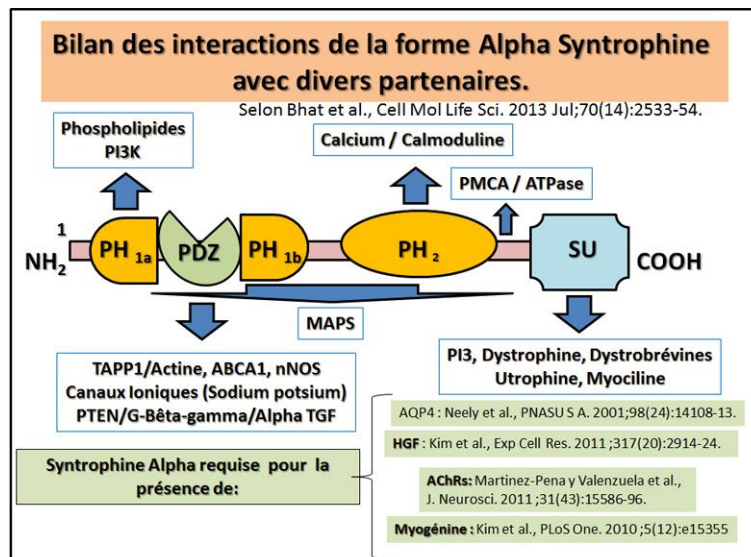
l'expression de la **Myogénine**, un facteur de différenciation encore connu sous le terme **Myf-4** , (l'abréviation est **MYOG**), au niveau du myoblaste.

Puis de nouvelles recherches identifient des interactions avec le canal spécifique pour les molécules d'eau (**Aquaporine-4 = AQP4**) mais également le canal sodique voltage dépendant (Voltage Gated Sodium Channels = VGSCs) via le motif PDZ, et plus particulièrement dans les cellules gliales avec le canal potassium Kir4.1.

L'alpha Syntrophine est impliquée dans la régulation et la formation / la plasticité de la synapse via son domaine PDZ impliquant une interaction avec le complexe membranaire **ARMS** (= Ankyrin Repeat-rich Membrane Spanning), et jouant ainsi un rôle dans la transduction du signal au travers de la localisation de tyrosine kinase telle EphA4. Il existe également, via le premier PH motif et pour une bonne transduction du signal dans la mise en place des protéines de signalisation au niveau de la membrane, une liaison forte de l'alpha Syntrophine avec de multiples isoformes de **G-protéines** (= Guanine nucleotide-binding proteins).

Plus récemment l'existence d'une phosphorylation de la Syntrophine alpha par l'intermédiaire de la **Calmoduline calcium-dépendante protéine kinase de type II** a été rapportée. Ainsi la présence de l'alpha Syntrophine est impliquée dans la signalisation intracellulaire ce qui permet une stabilisation de l' **ABCA1** (ATP-binding cassette transporter A1) qui intervient pour relarguer du Cholestérol et des phospholipides de la cellule afin de former des lipoprotéines de fortes densités.

De plus, le modèle drosophile permet d'avancer des hypothèses constructives sur le rôle important conduit par les **Syntrophines dans l'organisation et le fonctionnement des synapses**. Ainsi en 2010, on se dirige vers **un rôle essentiel pour la forme Alpha-Syntrophine** comme un élément clé de l'échafaudage réalisé par le complexe Dystrophine au niveau de la jonction Neuromusculaire (NMJ=voir fiche correspondante) afin de servir à stabiliser les récepteurs de l'acétylcholine. Cependant une **étude de la fin de l'année 2010** conduit à la conclusion suivante : L'ARN messager de la Myogénine est réduit en l'absence d' Alpha-Syntrophine, mais il apparaît augmenté dans le cas d'une sur-expression de cette même Alpha-Syntrophine

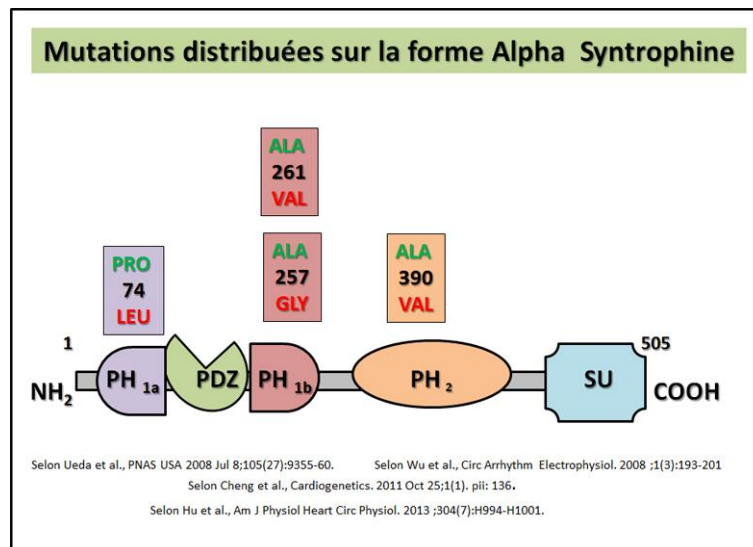


Puis à la fin de l'année 2011, L'alpha Syntrophine apparaît nécessaire pour que le facteur de croissance HGF (hepatocyte growth factor) [induisse la migration normale des myoblastes](#) en culture. . En utilisant un [mini gene codant pour la Dystrophine](#) il est possible via le vecteur [AVV2/9](#) de rétablir une distribution membranaire des protéines associées et en particulier voir le Dystrobrevines et l' Alpha-Syntrophine retrouver leur distribution comme normale. Des expériences menées avec des animaux transgénique ne possédant plus de **Syntrophine Alpha démontrent que cette protéine est nécessaire** à une **bonne localisation et fonction** d'une part dans la cellule hépatique [pour le facteur dit HGF](#) et d'autre part pour les **récepteurs nicotinique à l'acétylcholine** dit « [AChRs](#) ». Un bilan de l'ensemble de ces interactions figure dans un schéma général en relation avec les divers domaines définis au sein de la forme Alpha de Syntrophine. Sur un tel schéma ont été intégré des résultats plus récents indiquant par la même que la Syntrophine Alpha tisse un large éventail de relation avec de multiples partenaires. Mais on peut également consulter l'illustration dans la fiche sur les Syntrophines pour obtenir la distribution respective des Syntrophines Alpha selon les tissus musculaires et nerveux ou consulter directement le lien suivant pour connaître [le type de complexe des glycoprotéines associées à la dystrophine](#) (DGC) selon le tissu considéré.

Relation avec une dystrophie musculaire

Dans la littérature on ne trouve pas de pathologie musculaire clairement en relation avec un déficit en Syntrophine. Par contre des études sur des animaux transgéniques montrent qu'une [déficience en Syntrophine-alpha](#) conduit à un muscle squelettique hypertrophié et à une mise en place de jonctions neuromusculaires qui ont un fonctionnement aberrant. Chez une cohorte de patients atteints du syndrome LQTS (inherited Long QT Syndrome) qui implique 11 gènes codant pour des protéines constitutives des canaux ioniques, Une récente étude démontra une mutation de type conservateur au sein de la séquence de l' [alpha-Syntrophine \(A390V\)](#) et conforte son implication dans la perturbation du canal sodium cardiaque (SCN5A) qui se trouve alors nitrosylé. Il existe aussi une semblable association entre le syndrome LQTS et [la mutation A257G](#) ainsi qu'avec la variant intra génique P74L.

De plus, chez des patients atteints de dystrophies musculaires de [Duchenne ou de Fukuyama](#) on note un **déficit en Alpha-Syntrophine**. Dans les cas de [dystrophie myotonique de type 1](#) (Myotonic Dystrophy type 1 = DM1) on repère également une altération du contact entre Dystrobrevine et Syntrophine.



En 2013, la sous unité alpha du canal sodium si elle est mutée au niveau du cœur, canal dit voltage dépendant (note actuellement SCN5A se trouve parfois associée avec une autre mutation mais sur l'Alpha-Syntrophine en position 261 (Alanine convertie en Valine) et cela [en corrélation avec un syndrome LQTS](#). Les différentes mutations détectées au sein de la forme Alpha de Syntrophine ont été compilées sur le portrait-robot de cette protéine en relation avec les différents domaines connus. Le schéma récapitulatif de ces données figure ci-contre.

Avancées depuis 2012

En 2012, dans un muscle normal, le couple Dystrophine et la **forme Alpha1-Syntrophine** permet de régler l'entrée du calcium dans des myotubes via une cascade de signalisation impliquant les protéines suivantes [STIM1](#) / [Orai1](#) / [TRPC1](#). En réalisant une inhibition de PLC et/ ou de PKC, il est possible dans un muscle **déficient en Dystrophine** de restaurer une entrée de cation élevée proche d'un niveau normal. Ce but sera atteint en utilisant un chélateur du calcium comme BAPTA-AM ou des inhibiteurs spécifiques dirigés contre la phosphodiesterase [PLC](#) ou contre la kinase [PKC](#). Plus de détails sont présentés dans l'étude [indiquée ici](#).

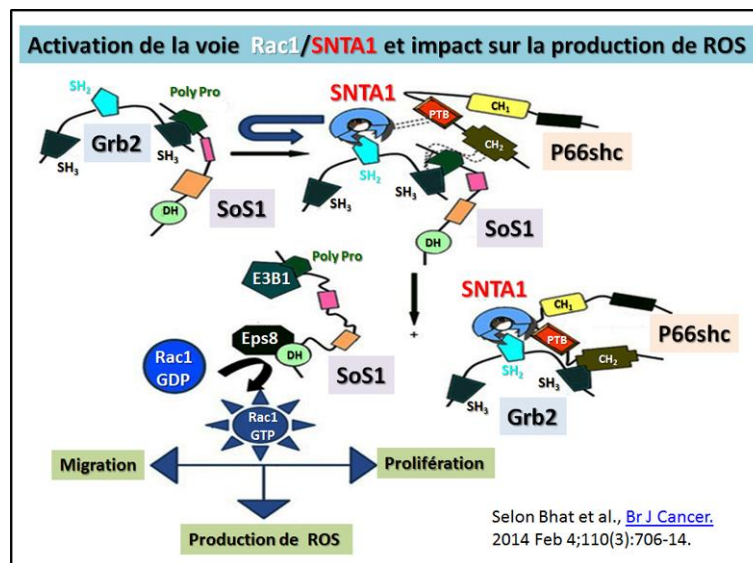
Les associations entre **l'Alpha-Syntrophine** et les MAPs (=Microtubule-Associated Proteins) se précisent. Voir détail sur l'[association des 125 derniers résidus acides de la MAP1 avec les domaines PH2 et PDZ de la Syntrophine](#)). Une **nouvelle interaction** est mise en évidence cette même année 2012 pour une association de la partie [C-terminale de l'Alpha-Syntrophine avec la Myociline](#).

En 2013, la reprise de l'étude dans le cerveau [des canaux de l'eau dit « AQP4 »](#) montrent de relativement important déficit de fonctionnement si l'animal étudié est déficient en Syntrophine Alpha. Ce qui va interférer avec l'homéostasie du potassium comme le rapporte dans le détail l'article en référence. Ce travail permet une analyse régionale de la relation et

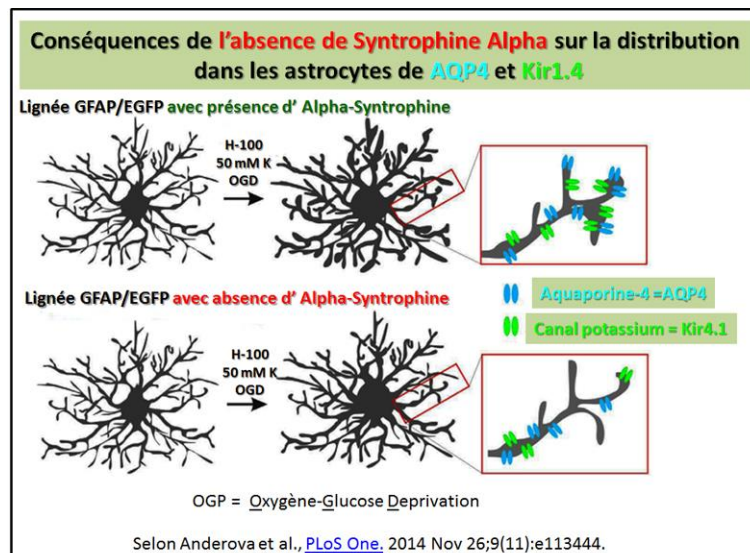
du suivi du métabolisme du glucose durant l'activation de l'activité du cerveau. Ainsi le [rôle de l'Alpha-Syntrophine](#) est de mieux en mieux connu à ce jour (Janvier 2013) pour ce qui concerne la gestion du métabolisme du glucose plus particulièrement au niveau du Cerveau.

Un [autre travail indique](#) que l'Implication des canaux « [TRPV2](#) » (=Transient receptor potential cation channel subfamily V member 2) dans le processus gérant le flux cellulaire du Calcium ; système « SOCE » (=Store-Operated Calcium Entry) sont susceptibles de trouble chez les patients déficients en Dystrophine (=DMD) au niveau des myotubes humains. L'article indique en détail **que l'Alpha-Syntrophine** réalise là une contribution importante au phénomène avec la contribution du couple de protéines Phospholipase C ([PLC](#)) / Protein Kinase C ([PKC](#)) dans la régulation du [SOCE](#).

Ce rapport indique un cas d'absence de **Syntrophine-Alpha** chez une souris qui va cependant présenter une [récupération de la force musculaire altérée après un choc osmotique](#). L'impact de la [suppression de la forme Alpha-Syntrophine](#) sur les changements dans la structure du tissu et de la diffusion extracellulaire associée au gonflement de la cellule musculaire est analysé dans ce travail dans **des conditions physiologiques et pathologiques**. Le recrutement nucléaire de la **synthase neuronale de l'oxyde nitrique** (nNOS) par l'Alpha-Syntrophine [apparaît dans ce travail comme essentielle pour l'induction](#) de la biogenèse mitochondriale.



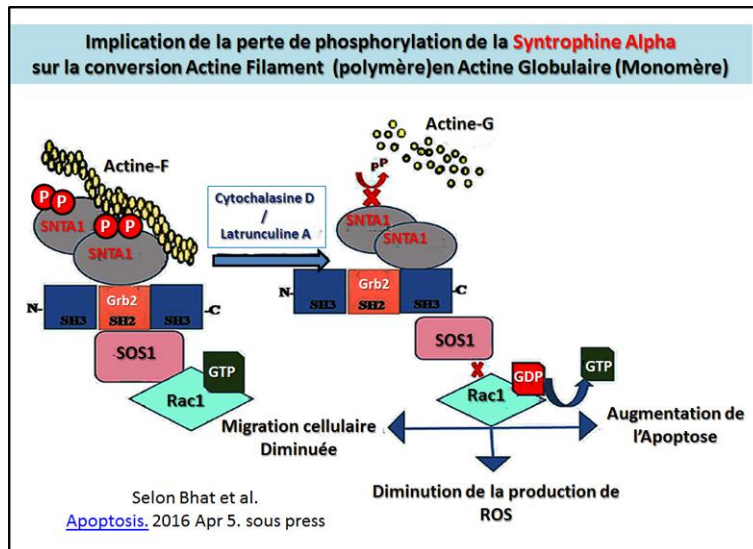
Le rôle dans [l'activation de la voie de signalisation SNTA1/ Rac1](#) dans la modulation de la production de ROS et le potentiel migratoire des cellules de cancer du sein humain est étudiée en détail dans le travail indiqué. Un modèle est proposé pour l'activation de la voie Rac1/SNTA1. Cette représentation schématisée du modèle proposé est directement issue de l'article original, avec les possibles connexions pour l'action médiatrice de la SNTA1 sur la protéine Rac1 pour l'activation et de la signalisation en aval et finalement l'impact sur la production des ROS.



En 2014, chez des souris GFAP / EGFP croisées avec des souris qui présentent une absence de Syntrophine Alpha, il est observé une [altération de l'allure générale des astrocytes dans le cortex](#). En particulier la **distribution des protéines AQP4 et Kir4.1** se trouve altéré. En réponse au stress hypo osmotique sévère, suite à la présence de 50 mM potassium et dans des conditions dites OGD (oxygène-glucose privation), il est mis en évidence que les **astrocytes étaient altérés** et que cela était en fait le résultat d'une distribution modifiée entre les protéines Aquaporine 4 et les canaux Kir4.1. Une illustration présente dans l'article original permet de résumer la situation observée dans cette étude

En 2015, il va être également observé des [anomalies lipidiques qui sont indépendante de la protéine ABCA1](#), dans le cas de l'absence **de la forme Alpha** mais aussi de la forme Bêta 2 de **Syntrophine**. Ce travail montre et illustre sur différents extraits protéiques les différences dans la [détection de la forme Alpha de Syntrophine](#) selon le **type d'anticorps commercial utilisé**. C'est une évaluation de la spécificité des quatre anticorps disponibles dans le commerce dirigés spécifiquement contre l'Alpha-Syntrophine. Les **origines commerciales sont : Abcam, Thermo, LiFespan et Sigma**.

En 2016, dans ce travail sur des cultures de cellules PC12, c'est plus particulièrement la présence de différentes isoformes de la protéine courte de Dystrophine, dites Dp71, qui est analysée. Il y est réalisé une [identification détaillée et une localisation subcellulaire avec colocalisation entre chaque isoforme de Dp71](#) avec soit le Bêta -Dystroglycane et/ou **la forme Alpha de Syntrophine**. Une nouvelle analyse concerne dans cette étude la relation de l'extrémité [N-terminale du canal Nav1.5 avec sa liaison pour la forme Alpha1 de Syntrophine](#) **en regard d'une relative augmentation** de la densité membranaire pour le canal potassium Kir2.1 chez l'homme. La relation entre ces canaux Kir2.2 et Nav1.5 est ainsi clarifiée pour le rôle et la distribution de l'Alpha-Syntrophine.



Des implications sur la [production de ROS](#), la [migration cellulaire](#) et l'[apoptose](#) sont révélées en directe corrélation la dépolymérisation de l'actine suite à une perte de la phosphorylation de la Syntrophine Alpha et de l'activité de la protéine Rac1. Un état non phosphorylé de la Syntrophine Alpha va se traduire par 3 axes principaux qui seront perturbés. On aura une diminution de la migration cellulaire et une baisse de la production des ROS, tandis que le processus d'apoptose sera intensifié. Le schéma ci-contre résume les conséquences indiquées plus haut en corrélation avec la dépolymérisation des filaments d'Actine.

Un nouveau travail indique que la [forme de syntrophine Alpha](#) est impliquée dans la **voie de signalisation de survie des myoblastes soumis un stress oxydatif** induit par l'utilisation de la [Ménadione](#).

En fin 2016, les facteurs déterminant de la **densité des molécules d'AQP4** un canal pour H₂O se situe à [l'interface avec les vaisseaux sanguin au niveau du cerveau](#). Ce travail porte sur le cerveau de la souris et **implique l'alpha Syntrophine** comme partenaire nécessaire.

En 2017, ce travail démontre que l' **Alpha-Syntrophine stabilise** la catalase ce qui va conduire à [mieux réduire les niveaux d'espèces réactives endogènes d'oxygène](#) pendant la différenciation des myoblastes.

En 2018, dans cette nouvelle étude, il est [significativement indiqué et démontré que l'expression de l'alpha-syntrophine](#) est sous la dépendance de la protéine tubuline de type alpha 8 dans les hépatocytes.

Cette nouvelle étude porte sur l'implication de l'aquaporine-4 dans la formation du processus amélioré par la laminine des astrocytes de souris en culture 2D. il y est recherché les [rôles respectifs du dystroglycane et de l'alpha-syntrophine dans l'expression de l'aquaporine-4](#). Le fait de provoquer une déficience en Aquaporine « Knockdown de l'AQP4 » conduit à diminuer la phosphorylation de la kinase d'adhésion focale (FAK) qui est fortement impliquée dans le remodelage de l'actine. Collectivement, ces résultats indiquent que l'axe laminine-dystroglycane- α -syntrophine-AQP4 est important pour la formation du processus et la ramification des astrocytes en culture 2D.

En 2020, l'étude rapporte que la [carence en alpha-syntrophine \(SNTA\) protège contre l'augmentation des macrophages](#), des lymphocytes T CD8 (+) et de la galectine-3 dans le foie associée à la stéatohépatite non alcoolique. Dans l'ensemble, la perte de SNTA permet d'améliorer la NASH (=Non-alcoholic steatohepatitis) sans provoquer d'effets majeurs sur les lignées de cellules étoilées macrophages, hépatocytaires et hépatiques. Les souris nulles SNTA nourries avec le régime MCD (=methionine-choline-déficient) ont perdu moins de poids corporel et cela semble contribuer à améliorer la santé du foie des souris mutantes.

En 2021, dans cette analyse il est rapporté que [l' \$\alpha\$ 1-syntrophine \(SNTA1\) interagit avec le complexe SCN5A et nNOS-PMCA4b dans les cardiomyocytes](#). Le SNTA1 est un locus de susceptibilité pour l'arythmie et la cardiomyopathie. Il a ainsi été généré une cellule souche embryonnaire humaine homozygote SNTA1 knockout (H9SNTA1KO) en utilisant le système CRISPR / Cas9. H9SNTA1KO ce qui a permis de maintenir la pluripotence et un caryotype normal et s'est différencié en trois couches germinales in vivo. Plus de détails dans l'article en référence.

En 2023, cette analyse permet d'identifier [la Dp140 et la \$\alpha\$ 1-syntrophine comme nouveaux interacteurs moléculaires du canal CaV2.1 neuronal](#). L'analyse protéomique de l'ensemble du cerveau des rongeurs a mis en évidence le rôle de certains composants du complexe glycoprotéique associé à la dystrophine (DGC) en tant que protéines potentielles interagissant avec les canaux Ca²⁺ voltage-gated de la sous-famille CaV2. L'interaction de CaV2 avec des protéines de signalisation et d'échafaudage, telles que les composants du DGC, peut influencer leur fonction, leur stabilité et leur localisation dans les neurones. Ce travail vise à étudier l'interaction entre la dystrophine et le CaV2.1. Nos données d'immunoprécipitation ont montré la présence d'un complexe formé par CaV2.1, CaV α 2 δ -1, CaV β 4e, Dp140, et α 1-syntrophine dans le cerveau. En outre, les essais de ligature de proximité (PLA) ont montré que CaV2.1 et CaV α 2 δ -1 interagissent avec la dystrophine dans l'hippocampe et le cervelet. Notamment, Dp140 et α 1-syntrophine augmentent la stabilité de la protéine CaV2.1, sa demi-vie, sa permanence dans la membrane plasmique et la densité du courant à travers les canaux CaV2.1 recombinants. **Il a donc été identifié la Dp140 et l' α 1-syntrophine comme de nouveaux partenaires d'interaction des canaux CaV2.1 dans le cerveau des mammifères.** En accord avec les résultats précédents, notre travail fournit des preuves du rôle du DGC dans l'ancrage et le regroupement des canaux CaV dans un complexe macromoléculaire.

En 2025, cette étude porte sur [l'impact des conditions de stress associées aux glucocorticoïdes sur l'aquaporine-4 dans les astrocytes cultivés et sa modulation par les récepteurs A2A de l'adénosine](#). Les astrocytes participent à l'élimination des protéines extracellulaires et des métabolites dans le cerveau grâce à l'activité de l'aquaporine-4 (AQP4), qui peut être dérégulée dans les troubles liés au stress, ce qui nuit à l'élimination des déchets cérébraux. **La présente étude examine l'impact de la dexaméthasone (Dexa), un glucocorticoïde synthétique utilisé comme modèle simplifié de stress in vitro, sur l'AQP4 astrocytaire et sa modulation par les récepteurs A2A de l'adénosine (A2AR), dont le blocage inverse les conditions liées à un stress inadapté, telles que l'anxiété et la dépression.** La clairance des protéines dans les cultures astrocytaires primaires, évaluée en utilisant le FITC-dextran de 5 kDa et l'absorption du TRITC-dextran de 45 kDa, a été diminuée par une exposition de 24 heures à 100 nM de Dexa. L'exposition à la Dexa a diminué la densité de l' α -syntrophine, une protéine ciblant l'AQP4 dans les processus astrocytaires, affectant potentiellement la localisation de l'AQP4 et, par conséquent, son activité. En conséquence, l'exposition à la Dexa a diminué l'influx d'eau astrocytaire (évalué par la fluorescence de la calcéïne), parallèlement à l'altération de la clairance du dextran. La

diminution de l'absorption des protéines extracellulaires induite par la Dexa a été évitée par l'activateur de l'AQP4 TGN-073 et par l'antagonisme des A2AR avec le SCH58261, ce qui montre que l'altération de la clairance des protéines médiée par l'AQP4 est contrôlée par les A2AR dans ce modèle de stress in vitro simplifié par la Dexa. En outre, les effets de la Dexa sur la localisation et l'activité de l'AQP4 ont été empêchés par le SCH58261, ce qui confirme que les A2AR modulent la fonction de l'AQP4. **Cette conclusion a été renforcée par l'interaction physique AQP4/A2AR observée dans les astrocytes.** Dans l'ensemble, les données indiquent que les conditions in vitro liées au stress affectent la localisation de l'AQP4 astrocytaire et son rôle dans l'absorption des protéines extracellulaires, qui est modulé par les A2AR. Ces résultats dévoilent un nouveau mécanisme thérapeutique permettant de prévenir l'accumulation de protéines extracellulaires dans le cerveau et les troubles neurologiques qui y sont associés en jouant sur l'AQP4 et l'A2AR.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur la **forme Alpha de la Syntrophine** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) **L'Alpha Syntrophine** 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 : SYNTROPHIN, ALPHA-1; [SNTA1](#)

Pathologies associées: LONG QT SYNDROME 12; [LQT12](#)