

# Obscurine

## INTRODUCTION

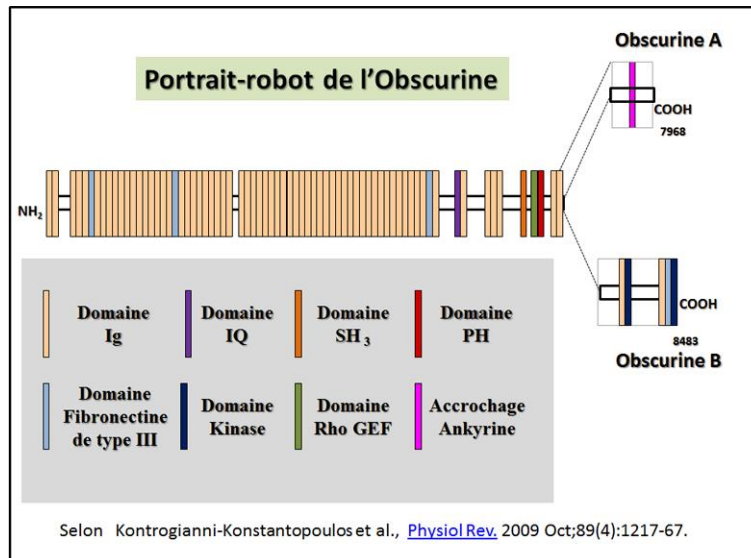
La mise en place des protéines musculaire au niveau des myofibrilles, la Myofibrillogénèse dans les muscles striés est un processus très complexe qui dépend de l'ensemble coordonné et intégré d'un grand nombre de protéines, appartenant au cytosquelette et composant les sarcomères. Cette organisation va nécessiter des relations avec le réticulum sarcoplasmique et les tubules transverses autour de chaque sarcomère et va faire intervenir des protéines qui seront proposées pour jouer un rôle important dans la stabilisation des Sarcomères. Bien sûr dans un premier temps en plus des filaments épais et minces, le sarcomère de muscle strié contenait plusieurs autres types de filaments correspondant à des protéines plus ou moins élastiques, qui furent **baptisées la Titine et la Nébuline**. Puis dans la région du Disque-Z on va découvrir que l'extrémité périphérique de la Titine périphérique contenait un site de liaison pour une **nouvelle protéine l'Obscurine**

## L' Obscurine

Cette nouvelle protéine fut **baptisée Obscurine en 2001**, du fait que la définition de l'adjectif obscur, provenant du Dictionnaire « New Oxford » était avec le sens suivant: (a) difficile à voir ou faire sortir, (b) qui n'est pas bien connu, et/ou (c) pas facile à comprendre. Ces trois définitions sont totalement appropriées à cette nouvelle protéine l' **Obscurine**, qui n'avait pas été identifiée précédemment et qui avait été difficile de caractériser en raison de sa complexité, de sa grande taille, et de sa relativement faible abondance.

Tableau récapitulatif des séquences relative à l' <b>Obscurine</b>			
Protéine	PM	Gène	Sites d'expression
OBSCN	888 kDa	1q42.13	Muscle strié
OBSL1	206 kDa	2q35-q36.1	Cœur

L' **Obscurine**, une protéine de plus de 8000 acides aminés qui constituent la séquence de **la troisième protéine dite « géante »** du sarcomère. Toutes les informations de séquences concernant cette protéine géante et sa version similaire mais plus courte (like) sont réunies dans le tableau ci-dessous. On va par ailleurs trouver des détails supplémentaires sur le site Swiss-Prot indiqué : **Q5VST9**, et **O75147**. Les sigles sont **respectivement : OBSCN et OBSL1**



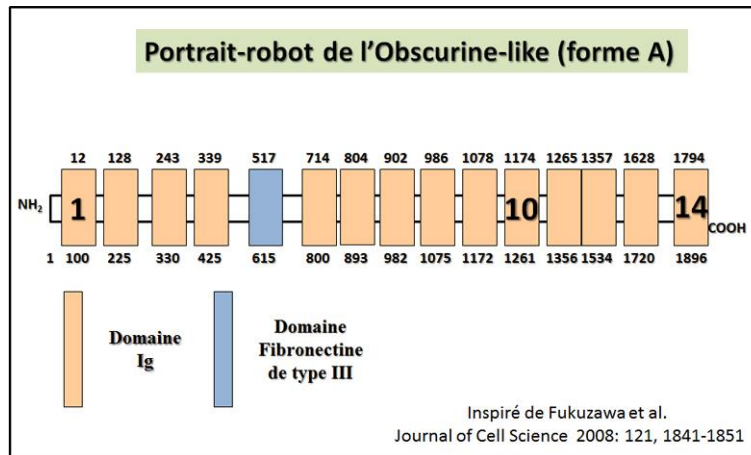
Dans la littérature il est décrit 5 isoformes différentes pour l'**Obscurine** : [Isoforme 1](#), [Isoforme 2](#), [Isoforme 3](#), [Isoforme 4](#), et [Isoforme 5](#), mais on aura surtout des informations sur les formes **A** et **B** de l'**Obscurine**. Un portrait-robot est présenté ci-dessous et correspond à la traduction des informations que l'on trouve [dans l'article original](#).

Au sein de cette structure on peut définir plusieurs domaines et en établir la liste. On trouve dans l'isoforme **B** de l'**Obscurine** :

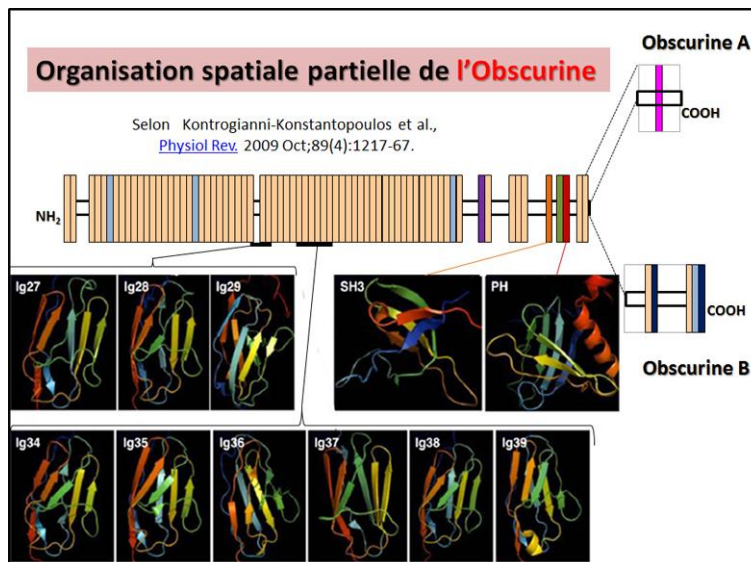
- -55 Motifs Ig (représenté par un rectangle beige clair)
- 3 Domaines Fibronectine de type III (représenté par un rectangle bleu vif)
- 1 Domaine SH<sub>3</sub> (représenté par un rectangle Rouge)
- 2 Domaines Kinase (représenté par un rectangle bleu foncé)
- 1 Domaine PH, comportant environ 120 résidus correspondant à une séquence dite [Pleckstrin Homology](#),. Cette séquence PH peut être phosphorylée et liée à l'inositol. (Représenté par un rectangle brun foncé).

On trouve également identifié au sein de la structure de l' Obscurine, un domaine d'environ 200 résidus connu sous le terme de domaine DBL-homologue, ou domaine **DH** que l'on retrouve dans 25 protéines connues actuellement ce qui constitue [la famille des protéines DBL](#), et qui est situé au sein de l' **Obscurine** juste avant le domaine PH.

- 1 Domaine IQ, qui est d'environ 25 acides aminés de longueur, qui contient un motif conforme à la séquence consensus [I, L, V] QxxxRGxxx [R, K], et [dont la structure aux rayons X](#) est disponible sur un exemple (représenté par un rectangle violet clair).
- 1 Domaine [Rho GEF](#) (rho-guanine nucleotide exchange factor = RhoGEF) (représenté par un rectangle vert).
- 1 Domaine C-terminal pour l'ancrage [des Ankyrines](#) (représenté par un rectangle rose). Pour plus de détails sur cette organisation [consulter l'article original](#).



Cependant quelques années plus tard (2007) on identifiera une protéine similaire mais plus courte que l'on baptisera « [Obscurin-like](#) » et dont certaines particularités seront indiquée dans cette fiche, mais qui fut découvert avec plusieurs tailles identifiées comme les formes 1a, 1b et 1c. Un portrait robot de cette **Obscurine** plus courte (**OBSL1**) est présenté ci-contre.

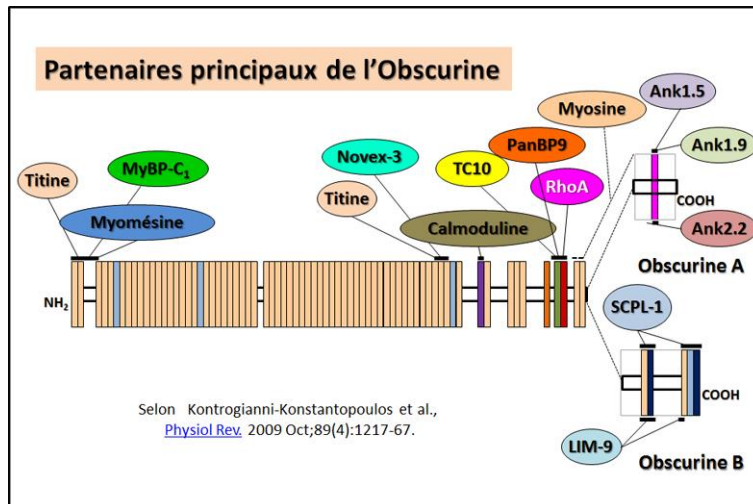


**L'arrangement spatial de différents Motifs Ig** au niveau de l'**Obscurine** « longue » (**OBSCN**) a été bien étudié et la relative homogénéité de ces motifs est évidente pour autant l'allure architecturale du **domaine dit SH3** comme celui de son **domaine voisin dit PH** sont rapporté sur un schéma récapitulatif sur l'arrangement tridimensionnel de cette partie de la molécule d' **Obscurine**.

## Rôle de l' Obscurine

L'Obscurine est [une protéine à multifacettes](#). On va déterminer tout au long de cette séquence de L'Obscurine de type A des sites d'associations pour de nombreux partenaires avec [lesquels elle entre en contact](#) et dont la liste est la suivante :

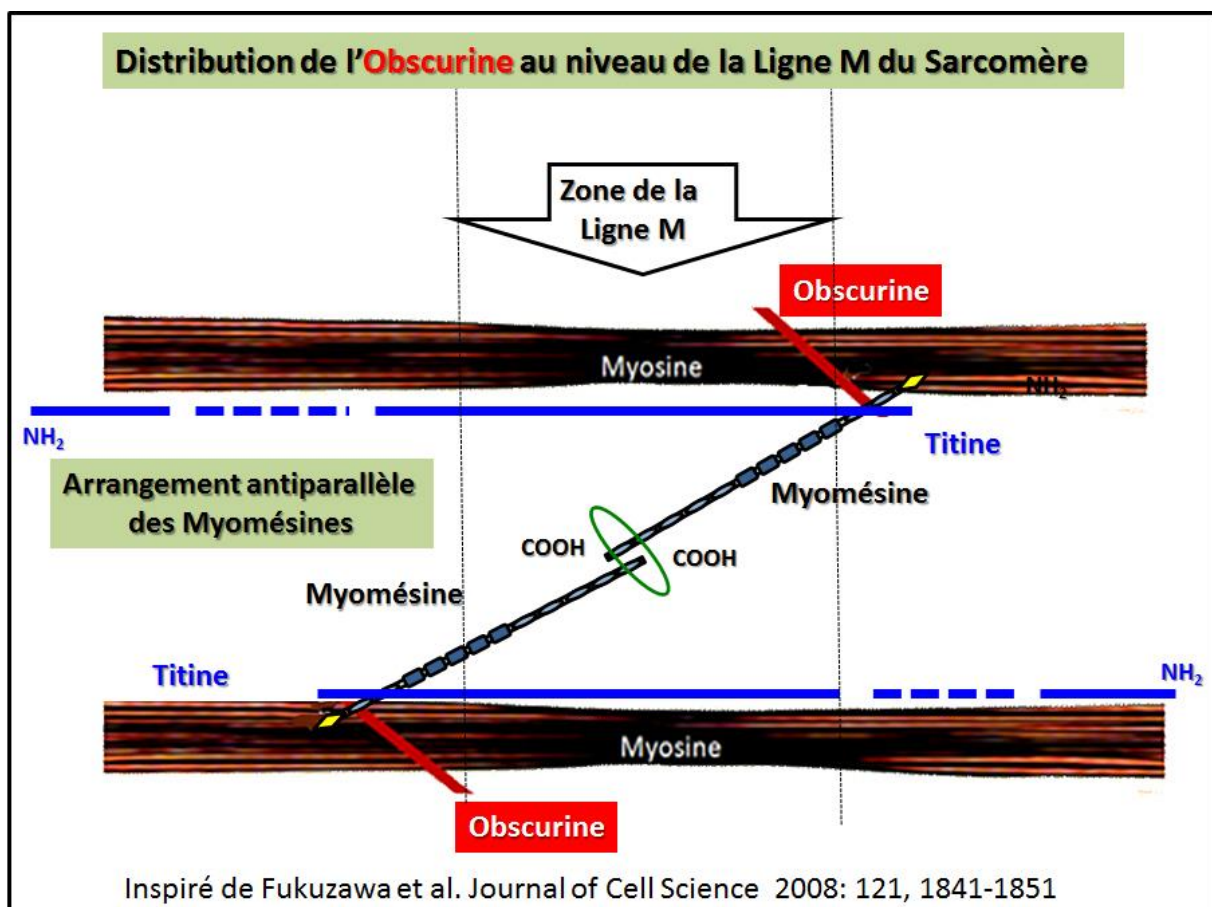
Association avec la Titine [Q8WZ42](#) ou la Novex 3 (une isoforme de la Titine), la Myoméline [Q5VTT5](#), la MyBP-C (muscle lent [Q00872](#)), La Calmoduline [P62158](#) , la RanBP9 [Q96S59](#) , TC10 [P17081](#), la RhoA [P61586](#), les Ankyrines ((1.5 et 1.9) = [P16157](#) et 2.2 [Q01484](#)) et la Myosine (Voir chapitre la **Myosine**).



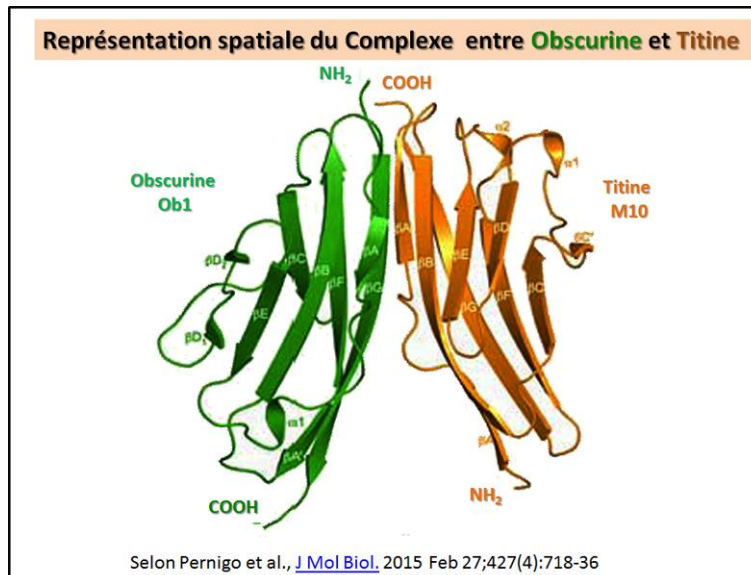
Dans le cas de l'**Obscurine** de type B on trouve une variation C-terminale qui permet l'ancrage des protéines suivantes :

– la LIM -9 [Q9NQ69](#) qui est une phosphatase initialement trouvée chez *Caenorhabditis elegans*, et la SCPL-1 [Q8T3G2](#).

L'ensemble de ces sites d'associations se trouve illustré ci-dessous et on pourra consulter des [informations plus détaillées dans l'article original](#).

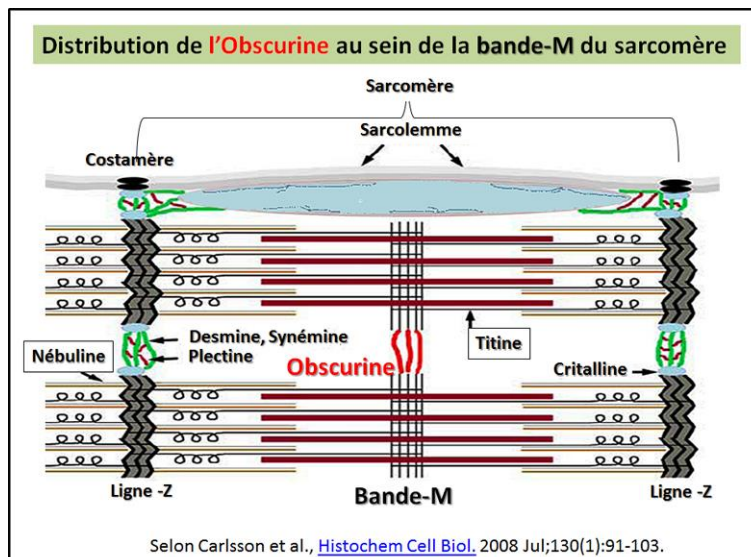


Comme le montre le schéma sur la Bande-M, il existe plusieurs associations spécifiques avec la myosine d'une part mais aussi avec Titine et avec l' **Obscurine** comme cela est décrit dans le chapitre des découvertes sur les différents partenaires de la Myoméline. C'est en fait avec un dimère de Myoméline que des implications structurales au niveau de la ligne-M révèlent en particulier la présence de l' **Obscurine** comme cela est illustré dans le schéma ci-contre.



Pour autant il existe aussi dans cette même zone des détails sur l'assemblage de l'Obscurine et de la Titine au niveau de la ligne M qui ont récemment été mieux compris. En particulier grâce à des données en 3D une illustration permet de montrer comment la portion de la Titine « domaine M10 » forme un complexe avec le N terminus des **Obscurines** « domaine Obs11 et/ou Obs1 ». Dans myofibrilles cardiaques il existe une grande stabilité mécanique pour les complexes entre la Titine et l' **Obscurine** et en 2015 des détails supplémentaires figurent dans l'article en référence sur la stabilité du complexe illustré dans le diagramme présenté ci-contre.





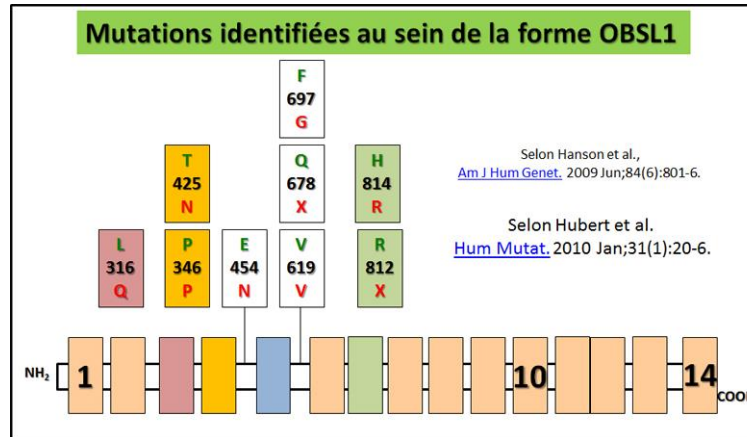
Par ailleurs, c'est dans [l'assemblage des fibres cardiaques que le rôle de l' Obscurine](#) a plus particulièrement été mis en évidence. L'incorporation de l'Obscurine est une étape très précoce durant la myogénèse cardiaque pour [un bon agencement des myofibrilles](#) au sein d'un tel muscle. Mais ce rôle existe également [dans le muscle squelettique](#). En effet il y a grâce à la présence de **l'Obscurine** dans le muscle strié un assemblage autour des myofibrilles au niveau de la bande-M et ainsi **l'Obscurine** ancre les myofibrilles au sarcolemme, alors que la **Desmine** et la **Synémine** réalisent des liens intermédiaires entre les myofibrilles au niveau des disques-Z-disques ce qui va permettre de connecter les myofibrilles périphériques avec le sarcolemme. Par ailleurs il y aura une association spécifique pour le sarcolemme et le noyau via la Plectine et la Cristalline, mais aussi dans le cas d'une jonction neuromusculaire distribution de l'Obscurine dans la zone post synaptique autour des plis de jonctions (voir détails dans l'article en référence). Un schéma récapitulatif permet d'illustrer la présence au niveau de la bande -M de l'[Obscurine au niveau d'un sarcomère](#).

Mais progressivement il va être découvert de **nombreuses liaisons directes entre l'Obscurine** et certains partenaires dans le muscle squelettique. Parmi les protéines les plus récemment mises en évidence, on citera son rôle pour une association avec : l'[Ankyrine Ank1.5](#), la [TC10](#), la [MyBP-C](#) et le complexe [LIM-9 \(FHL\)/SCPL-1 \(SCP\)](#).

Actuellement les associations de l'Obscurine se situent principalement au niveau de la Bande-M et les relations étroites entre la **Titine**, la **Myoméline** et **l'Obscurine** mis il existe aussi une mise en place plus [précise des Ankyrines](#) (plus particulièrement la forme **Ank1.5**). En 2012 des études sur le **modèle Drosophile** montraient que **l'Obscurine** était indispensable à [la bonne symétrie des sarcomères](#) au sein des muscle spécifiques du vol (IFM= indirect flight muscle). Puis une année plus tard une étude précise sur la distribution de la [forme musculaire de l'Ankyrine, ankB](#) qui est dirigé de façon ciblée par l'Obscurine à la bande de M, va contribuer à mieux déterminer l'organisation des microtubules subsarcolemmales, à une meilleure localisation de la Dystrophine au sein des costamères, et au maintien de l'intégrité du sarcolemme.

## **Relation entre l'Obscurine et les Pathologies.**

Du fait de son importance dans le muscle cardiaque, c'est dans le cadre [des cardiomyopathies hypertrophiques](#) (Hypertrophic cardiomyopathy = HCM), que des défauts de l'Obscurine sont actuellement recherchés. Les [myopathies héréditaires](#) sont ainsi des champs de recherche pour d'éventuels défauts entraînés par des anomalies de l'Obscurine.

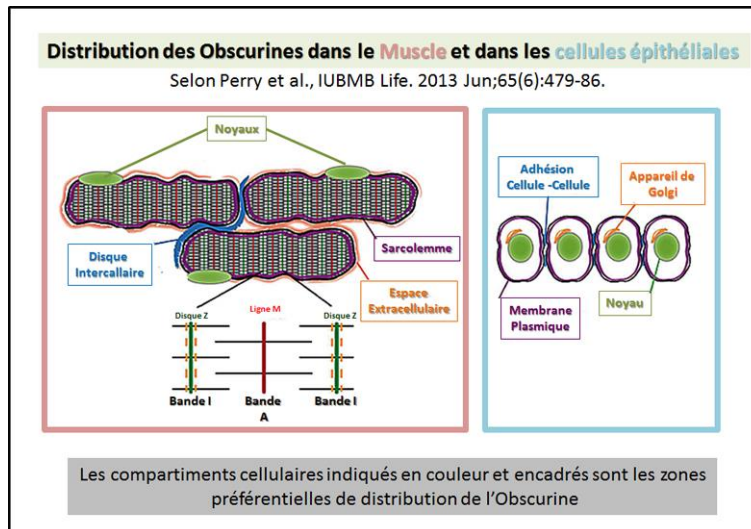


En ce qui concerne **des pathologies associées** Il était connu que la forme du syndrome dit “3-M syndrome (MIM [273750](#)) “ était caractérisée par un retard de croissance prénatal en l'absence de pathologie maternelle ou placentaire reconnaissable et par l'échec de la croissance de rattrapage postnatale entraînant une petite taille. Pour autant dès 2009 la forme OBSL1 était proposé comme susceptible de jouer un rôle dans cette pathologie et les résultats présenté dans cette étude démontrent que **la perte de OBSL1** conduit à une régulation négative de CUL7, ce qui implique un rôle pour OBSL1 dans le maintien de niveaux des protéines et de CUL7 ce qui suggère que les [deux protéines sont impliquées dans la même voie moléculaire](#). En 2010 de **nombreuses mutations** furent détectées sur [la protéine Obscurine-like](#) en relation avec un tel syndrome. La mutation sur le résidu [Arginine 812 présent dans le motif Ig7](#) est cause du syndrome dit « 3M-syndrome » et ce site présent à la surface pourrait avoir une relation avec un possible contact protéine-protéine. Les mutations détectées au sein du gène codant pour la forme OBSL1 sont retranscrites de l'article en référence et présentées ci-contre.

Plus récemment ce trouble de la croissance est maintenant trouvé comme pouvant [être associé à une mise au silence](#) du **facteur IGF2**, mais également la détection d'une [nouvelle mutation au sein de la protéine CUL7](#).

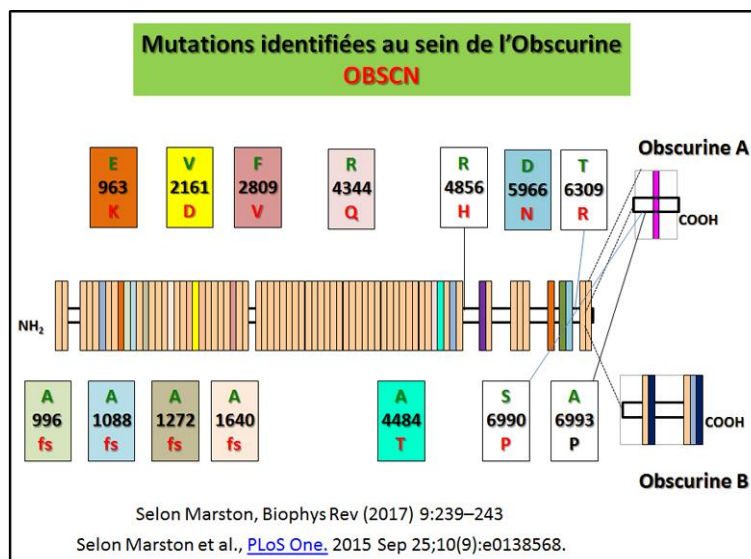
### Avancées depuis 2013

Chez *Caenorhabditis elegans* la protéine baptisée [CPNA-1](#) (= copine domain protein atypical-1 ) participe aux sites d'adhésion de l'Intégrine et de ses protéines associées. Dans [le travail ici référencé](#), il est indiqué son rôle nécessaire avec comme protéine de la bnde-M la protéine **UNC-89 (=Obscurine)**, pour la stabilité des myofilaments Les [domaines kinases de l'Obscurine](#) sont capables de former une association avec les protéines d'adhésion cellulaire.



Les **Obscurines** sont des protéines géantes mais actuellement leur rôle modeste mérite le dans [le feu des projecteurs comme le démontre la revue en référence](#). Cet aperçu sur les Obscurines met l'accent sur de nouveaux résultats qui démontrent une importance insoupçonnée jusqu'ici pour ces protéines géantes en particulier dans la signalisation cellulaire et dans la progression de diverses la maladie. On va trouver l' **Obscurine**, soit dans le muscle, soit au sein des cellules épithéliales, uniquement dans les zones colorées qui sont clairement identifiées comme l'indique l'illustration ci-dessous.

En 2014, on trouvera ainsi comme illustré en couleur dans la Figure n°1 du travail en référence, un bilan complet de toutes les isoformes de protéines nommées les Obscurines, indiquant par là même que cette large famille de protéines peuvent avoir un poids moléculaire [qui varie de 900 kDa à 50 kDa](#), justifiant ainsi qu'au sein d'une cellule musculaire et/ou non musculaire de telles entités peuvent y jouer le rôle d'un Goliath et/ou d'un David. De plus une nouvelle étude sur le modèle [Drosophile permet de mieux cerner le rôle de la partie C-terminale](#) de l' Obscurine et en particulier les zones dédiée à la fonction kinase.

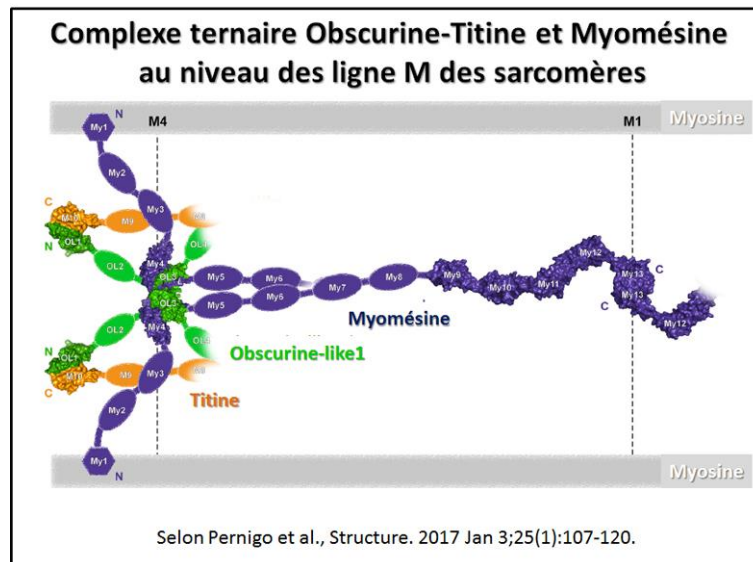


Un tout récent travail rapporte [des mutations au sein de l' Obscurine \(OBSCN\)](#) qui sont associées à une cardiomyopathie dilatée avec haplo-insuffisance. Ces résultats sont compilés sur le portrait-robot de l' Obscurine comme cela est présenté dans le schéma ci-contre.

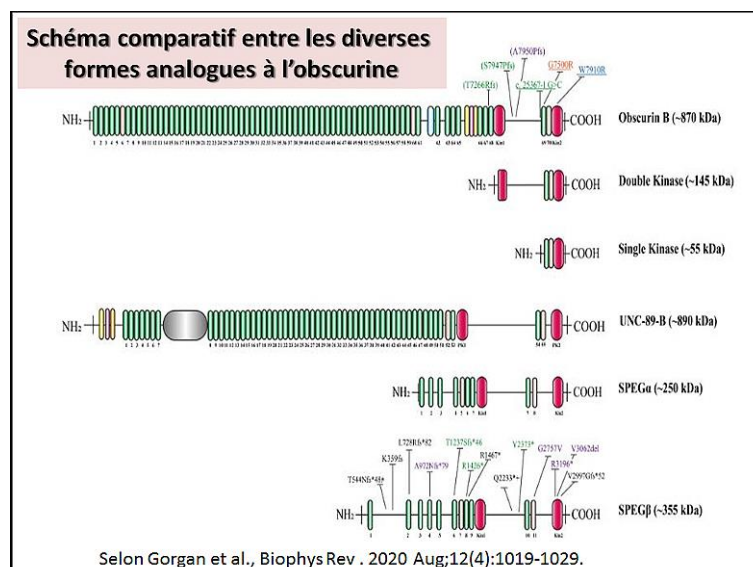


En 2016 une nouvelle étude indique une **modification et une perte de l'organisation du sarcomère au niveau de la ligne-M** est induite par l'exercice dans le muscle du diaphragme [des souris qui est modifiée pour ne pas exprimer l'Obscurine](#).

De plus en 2017, de [nouvelles séquences variantes](#) de la séquence de l'Obscurine furent identifiées ainsi que de ce que le montre les résidus mutés distribués au long des répétitions colorées comme cela est représenté dans l'illustration ci-contre en référence au plus récent travail sur ce sujet .



Par ailleurs c'est la liaison de la [Myoméline avec l'Obscurin-Like-1 et la Titine au niveau de la ligne-M](#) qui offre une protection mécanique du sarcomère comme semble l'illustrer les plus récents travaux dans ce domaine, ce qui permet de résumer la situation par l'illustration présentée ci-dessous.



En 2020, l'obscurine et son homologue, le gène exprimé préférentiellement par le muscle strié (SPEG), constituent un groupe unique de protéines uniques et géantes. Le problème: de ces protéines géantes est la présence d'une double activité kinase dans le cœur. L'ensemble

des résultats présentés dans ce [travail figure dans une représentation schématique comparative de l'architecture](#) des diverses formes d'obscurines, avec le domaine modulaire de l'obscurine B géante, la structure ne possédant qu'un double site kinase de l'obscurine, la structure correspondant à une simple unité kinase de l'obscurine, la forme l'UNC-89-B, celle de la SPEG  $\alpha$  et celle de la SPEG  $\beta$ . Les mutations pathogènes actuellement connues localisées au voisinage des domaines kinases sont également présentées; les mutations présentes dans l'obscurine sont désignées selon les numéros d'accession. Ce schéma indique ci-contre

**En 2021**, une nouvelle [étude présente l'Obscurine](#) : un géant multitâche dans la lutte contre le cancer. Les obscurines géantes (720-870 kDa), codées par OBSCN, ont été initialement découvertes dans les muscles striés en tant que protéines du cytosquelette jouant un rôle d'échafaudage et de régulation. Récemment, elles sont devenues des acteurs clés du développement et de la progression du cancer. Il est présenté ici un synopsis opportun et prudent de l'étendue des mutations OBSCN dans 16 types de cancer. Compte tenu des nombreux travaux sur le rôle de l'OBSCN dans l'épithélium mammaire, Il est résumé les études fonctionnelles impliquant les obscurines comme de puissants suppresseurs de tumeurs dans le cancer du sein et nous nous plongeons dans une analyse in silico de son profil mutationnel et de sa (dé)régulation épigénétique à l'aide de différentes plateformes de données et d'outils informatiques sophistiqués. Enfin, il est décrit formellement le gène OBSCN-Antisense-RNA-1, qui appartient à la famille des longs ARN non codants, et discutons de son rôle potentiel dans la modulation de l'expression de l'OBSCN dans le cancer du sein. Collectivement, il est souligné l'implication croissante des obscurines dans la biologie du cancer et décrit de nouveaux mécanismes potentiels de (dé)régulation de l'OBSCN qui méritent d'être étudiés plus en détail.

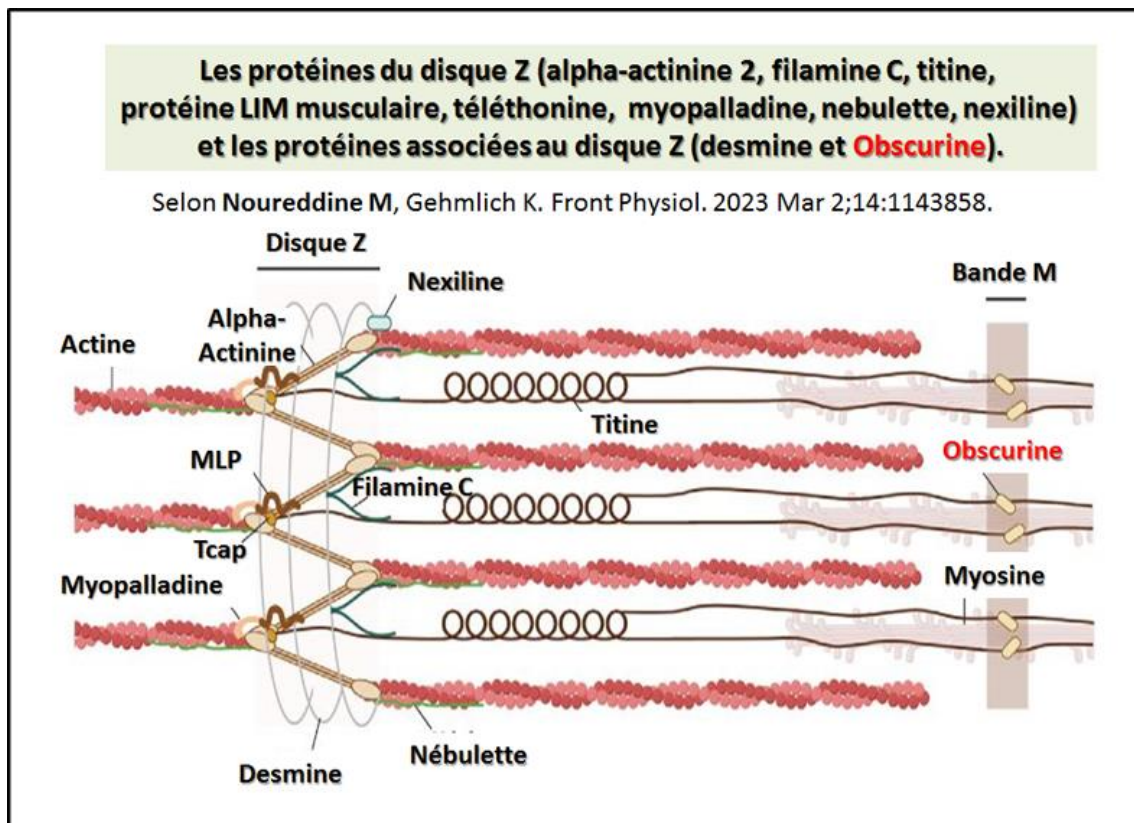
**En 2022**, figure dans cet article la présence [de l'obscurine qui régule la formation du complexe macromoléculaire de l'ankyrine](#). Dans cette étude, nous démontrons que deux ankyrines différentes interagissent avec l'extrémité carboxyle de l'obscurine par l'intermédiaire de domaines de liaison à l'ankyrine (ABD) indépendants. En utilisant des tests de liaison in vitro, des tests de co-précipitation et une analyse FLIM-FRET, il est montré que l'obscurine interagit avec la petite ankyrine 1.5 (sAnk1.5) et l'isoforme ankyrine-G spécifique du muscle (AnkG107). Bien qu'il n'y ait pas d'interaction directe entre sAnk1.5 et AnkG107, l'obscurine relie les deux ankyrines à la fois in vitro et dans les cellules. De plus, AnkG107 recrute la  $\beta$ -spectrine dans ce complexe protéique macromoléculaire et la mutation des ABD de l'obscurine perturbe la formation du complexe. Pour mieux caractériser l'interaction d'AnkG107 avec l'obscurine, il est mesuré la liaison de l'obscurine à différentes isoformes d'AnkG107 exprimées dans le cœur et nous constatons que le premier domaine de liaison de l'obscurine dans AnkG107 est le principal médiateur de cette interaction. Il est constaté également qu'AnkG107 ne se lie pas à la filamine-C et présente une liaison minimale à la plectine-1 par rapport à l'obscurine. Enfin, les protéines sAnk1.5-GFP et AnkG107-CTD-RFP sont ciblées sur les lignes M des cardiomyocytes ventriculaires et la mutation de leurs domaines de liaison à l'obscurine perturbe la localisation de ces constructions d'ankyrine sur la ligne M. Dans l'ensemble, ces résultats soutiennent un modèle dans lequel l'obscurine peut interagir via des domaines de liaison indépendants avec deux complexes protéiques d'ankyrine différents pour les cibler sur la ligne M sarcomérique des cardiomyocytes ventriculaires.

**En 2023**, cette analyse retrace [la distribution des protéines structurales et de signalisation dans le disque Z et leur rôle dans les cardiomyopathies](#). Le sarcomère est la plus petite unité fonctionnelle de la contraction musculaire. Il est délimité par une structure riche en protéines connue sous le nom de disque Z, alternant avec des bandes M. Le disque Z ancre l'acte de contraction dans le tissu musculaire. Le disque Z ancre les filaments fins riches en actine et joue un rôle crucial dans le maintien de la stabilité mécanique du muscle cardiaque. Une multitude de protéines interagissent entre elles au niveau du disque Z et régulent les propriétés mécaniques des filaments fins. Au cours des deux dernières décennies, le rôle du disque Z dans la contraction du muscle cardiaque a été largement évalué, mais l'impact des variantes génétiques des protéines du disque Z n'a pas encore été entièrement élucidé. Cette revue traite des **différentes protéines du disque Z (alpha-actinine, filamine C, titine, protéine LIM musculaire, téléthonine, myopalladine, nebullette et nexiline) et des protéines associées au disque Z (desmine et obscurine) et de leur rôle dans la stabilité structurale du muscle cardiaque et la signalisation intracellulaire**. Cette revue explore également la manière dont les variantes génétiques des protéines du disque Z sont liées à des pathologies cardiaques héréditaires appelées cardiomyopathies. Issue de l'article en référence une représentation schématique des protéines du disque Z (alpha-actinine 2, filamine C, titine, protéine LIM musculaire, téléthonine, myopalladine, nebullette, nexiline) et des protéines associées au disque Z (desmine et obscurine) est présentée.

**En 2021**, une nouvelle [étude présente l'Obscurine : un géant multitâche dans la lutte contre le cancer. Les obscurines géantes \(720-870 kDa\), codées par OBSCN, ont été initialement découvertes dans les muscles striés en tant que protéines du cytosquelette jouant un rôle d'échafaudage et de régulation](#). Récemment, elles sont devenues des acteurs clés du développement et de la progression du cancer. Il est présenté ici un synopsis opportun et prudent de l'étendue des mutations OBSCN dans 16 types de cancer. Compte tenu des nombreux travaux sur le rôle de l'OBSCN dans l'épithélium mammaire, il est résumé les études fonctionnelles impliquant les obscurines comme de puissants suppresseurs de tumeurs dans le cancer du sein et nous nous plongeons dans une analyse in silico de son profil mutationnel et de sa (dé)régulation épigénétique à l'aide de différentes plateformes de données et d'outils informatiques sophistiqués. Enfin, il est décrit formellement le gène OBSCN-Antisense-RNA-1, qui appartient à la famille des longs ARN non codants, et discutons de son rôle potentiel dans la modulation de l'expression de l'OBSCN dans le cancer du sein. Collectivement, il est souligné l'implication croissante des obscurines dans la biologie du cancer et décrit de nouveaux mécanismes potentiels de (dé)régulation de l'OBSCN qui méritent d'être étudiés plus en détail.

**En 2022**, figure dans cet article la présence [de l'obscurine qui régule la formation du complexe macromoléculaire de l'ankyrine](#). Dans cette étude, nous démontrons que deux ankyrines différentes interagissent avec l'extrémité carboxyle de l'obscurine par l'intermédiaire de domaines de liaison à l'ankyrine (ABD) indépendants. En utilisant des tests de liaison in vitro, des tests de co-précipitation et une analyse FLIM-FRET, il est montré que l'obscurine interagit avec la petite ankyrine 1.5 (sAnk1.5) et l'isoforme ankyrine-G spécifique du muscle (AnkG107). Bien qu'il n'y ait pas d'interaction directe entre sAnk1.5 et AnkG107, l'obscurine relie les deux ankyrines à la fois in vitro et dans les cellules. De plus, AnkG107 recrute la  $\beta$ -spectrine dans ce complexe protéique macromoléculaire et la mutation des ABD de l'obscurine perturbe la formation du complexe. Pour mieux caractériser l'interaction d'AnkG107 avec l'obscurine, il est mesuré la liaison de l'obscurine à différentes isoformes d'AnkG107 exprimées dans le cœur et nous constatons que le premier domaine de liaison de l'obscurine dans AnkG107 est le principal médiateur de cette interaction. Il est constaté

également qu'AnkG107 ne se lie pas à la filamine-C et présente une liaison minimale à la plectine-1 par rapport à l'obscurine. Enfin, les protéines sAnk1.5-GFP et AnkG107-CTD-RFP sont ciblées sur les lignes M des cardiomyocytes ventriculaires et la mutation de leurs domaines de liaison à l'obscurine perturbe la localisation de ces constructions d'ankyrine sur la ligne M. Dans l'ensemble, ces résultats soutiennent un modèle dans lequel l'obscurine peut interagir via des domaines de liaison indépendants avec deux complexes protéiques d'ankyrine différents pour les cibler sur la ligne M sarcomérique des cardiomyocytes ventriculaires.



En 2023, cette analyse retrace [la distribution des protéines structurales et de signalisation dans le disque Z et leur rôle dans les cardiomyopathies](#). Le sarcomère est la plus petite unité fonctionnelle de la contraction musculaire. Il est délimité par une structure riche en protéines connue sous le nom de disque Z, alternant avec des bandes M. Le disque Z ancre l'acte de contraction dans le tissu musculaire. Le disque Z ancre les filaments fins riches en actine et joue un rôle crucial dans le maintien de la stabilité mécanique du muscle cardiaque. Une multitude de protéines interagissent entre elles au niveau du disque Z et régulent les propriétés mécaniques des filaments fins. Au cours des deux dernières décennies, le rôle du disque Z dans la contraction du muscle cardiaque a été largement évalué, mais l'impact des variantes génétiques des protéines du disque Z n'a pas encore été entièrement élucidé. Cette revue traite des **différentes protéines du disque Z (alpha-actinine, filamine C, titine, protéine LIM musculaire, téléthonine, myopalladine, nebullette et nexiline) et des protéines associées au disque Z (desmine et obscurine) et de leur rôle dans la stabilité structurelle du muscle cardiaque et la signalisation intracellulaire**. Cette revue explore également la manière dont les variantes génétiques des protéines du disque Z sont liées à des pathologies cardiaques héréditaires appelées cardiomyopathies. Issue de l'article en référence une représentation schématique des protéines du disque Z (alpha-actinine 2, filamine C, titine, protéine LIM



musculaire, téléthonine, myopalladine, nebullette, nexiline) et des protéines associées au disque Z (desmine et obscurine) est présentée.

**En 2024, il est question ici de [l'Obscurine une protéine qui maintient l'identité des myofibrilles dans les muscles extraoculaires](#).** Le schéma de distribution de l'obscurine était similaire dans les MOE de l'homme et du poisson zèbre. La proportion de myofibrilles lentes et rapides était réduite dans les MOE du poisson zèbre obscn<sup>-/-</sup>;obscnb<sup>-/-</sup> mais pas dans le muscle du tronc, alors que le nombre de myofibrilles contenant la myosine cardiaque myh7 était significativement augmenté dans les MOE des doubles mutants de l'obscurine. **La perte de l'obscurine a entraîné une diminution des OKR chez les larves de poisson zèbre, mais pas chez le poisson zèbre adulte.** Conclusions : L'expression de l'obscurine est conservée dans les OME normales de l'homme et du poisson zèbre. La perte de l'obscurine induit un changement de type de myofibrille dans les OME, avec une régulation à la hausse de la chaîne lourde de myosine cardiaque, myh7, ce qui montre une stratégie d'adaptation dans les OME. Ce modèle facilitera les études ultérieures sur les conditions liées à l'obscurine.

Cet article rapporte [l'existence de nouveaux variants OBSCN associés à un risque d'intolérance à l'exercice et de rhabdomyolyse](#). L'obscurine, codée par le gène OBSCN, est une protéine musculaire composée de trois isoformes d'épissage principales, l'obscurine-A, l'obscurine-B et l'obscurine kinase-only protein (également connue sous le nom de KIAA1639 ou Obsc-kin). L'obscurine est située au niveau de la bande M et des disques Z et interagit avec la titine et la myoméline. Elle joue un rôle important dans la stabilité et le maintien des bandes A et M et dans l'organisation sous-sarcolemmale du réseau de microtubules. En outre, l'obscurine est impliquée dans la régulation du Ca<sup>2+</sup> et la fonction du réticulum sarcoplasmique et est liée à plusieurs autres protéines musculaires. Les variantes du gène OBSCN sont relativement fréquentes dans les cardiomyopathies héréditaires. **Il est rapporté ici le cas de deux jeunes patients présentant des antécédents de crampes, de myalgies, d'intolérance à l'effort, de rhabdomyolyse et de myoglobulinurie sans aucun signe de cardiomyopathie concomitante en association avec de nouveaux variants du gène OBSCN (c.24822C>A et c.2653+1G>C).** Les fibres musculaires déficientes en obscurine semblent avoir une susceptibilité accrue aux dommages déclenchés par l'exercice, ce qui peut conduire à une rhabdomyolyse. D'autres études sont nécessaires pour clarifier les divers phénotypes cliniques et la physiopathologie des variantes du gène OBSCN.

**En 2025** il est analysé en [détail La séquence juxtamembranaire de la petite ankyrine 1 est le médiateur de la liaison de son domaine cytoplasmique à SERCA1 et est nécessaire pour l'activité inhibitrice](#). La Ca<sup>2+</sup>-ATPase1 du réticulum sarcoplasmique/endoplasmique (SERCA1) est responsable de l'élimination du Ca<sup>2+</sup> cytosolique dans les muscles squelettiques. En raison de son importance vitale dans la régulation de l'homéostasie du Ca<sup>2+</sup>, la régulation de la SERCA1 a fait l'objet d'études approfondies. La petite ankyrine 1 (sAnk1, Ank1.5), une isoforme musculaire spécifique de 17 kDa de l'ANK1, se lie directement à SERCA1 via ses domaines transmembranaire et cytoplasmique et inhibe l'activité ATPase de SERCA1. Il est ainsi caractérisé ici l'interaction entre le domaine cytoplasmique de sAnk1 (sAnk1(29-155)) et SERCA1. L'affinité de liaison de sAnk1 (29-155) à SERCA1 était de 444 nM par superposition de blot, environ 7 fois plus faible que la liaison de sAnk1(29-155) à l'obscurine, une protéine géante du cytosquelette musculaire. **La mutagenèse dirigée a permis d'identifier K38, H39 et H41, dans la région juxtamembranaire, comme des résidus susceptibles d'assurer la liaison avec SERCA1.** Ces résidus ne sont pas nécessaires



à la liaison avec l'obscurine. Les résidus R64-K73, qui contribuent à la liaison avec l'obscurine, sont également nécessaires pour la liaison avec SERCA1, mais seuls les résidus hydrophobes de cette séquence sont nécessaires, et non les résidus chargés positivement nécessaires à la liaison avec l'obscurine. L'analyse par dichroïsme circulaire de sAnk1(29-155) indique que la plupart des mutants présentent des changements structuraux significatifs, à l'exception de ceux qui contiennent des alanines à la place de K38, H39 et H41. Bien que le domaine cytoplasmique de sAnk1 n'inhibe pas l'activité  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase de SERCA1, avec ou sans mutations dans la séquence juxtamembranaire, l'activité inhibitrice de sAnk1 pleine longueur nécessite la séquence juxtamembranaire WT. Il est utilisé ces données pour modéliser sAnk1 et le complexe sAnk1-SERCA1. Ces résultats suggèrent qu'en plus de son domaine transmembranaire, sAnk1 utilise sa séquence juxtamembranaire et peut-être une partie de son site de liaison à l'obscurine pour se lier à SERCA1, et que cette liaison contribue à leur association robuste in situ, ainsi qu'à la régulation de l'activité de SERCA1.

L'analyse suivante concerne [La délétion constitutive des domaines obscurin-Ig58/59 induit un remodelage auriculaire et une arythmogénèse basée sur le  \$\text{Ca}^{2+}\$](#) . Pour explorer la signification physiopathologique des Ig58/59, nous avons généré le modèle de souris Obscn- $\Delta$ Ig58/59, exprimant l'obscurine dépourvue de manière constitutive d'Ig58/59. Les mâles de cette lignée développent une fibrillation auriculaire à l'âge de 6 mois, avec une dilatation auriculaire et ventriculaire à l'âge de 12 mois. Comme les ventricules gauches Obscn- $\Delta$ Ig58/59 à 6 mois ne présentent pas de déficits dans l'ultrastructure sarcomérique ou la signalisation du  $\text{Ca}^{2+}$ , il est alors émise l'hypothèse que la susceptibilité à l'arythmie pourrait émaner des oreillettes. L'évaluation ultrastructurale des oreillettes mâles Obscn- $\Delta$ Ig58/59 a permis de mettre en évidence un alignement important des disques en Z à l'âge de 6 mois et un désalignement supplémentaire à l'âge de 12 mois. De même, les cardiomyocytes auriculaires isolés Obscn- $\Delta$ Ig58/59 présentaient une fréquence accrue d'étincelles de  $\text{Ca}^{2+}$  et des altérations spécifiques à l'âge dans la dynamique du cycle de  $\text{Ca}^{2+}$ , coïncidant avec l'apparition et la progression de l'arythmie. L'analyse quantitative du réseau de tubules transverse-axial (TAT) à l'aide de la microscopie à super-résolution a démontré un appauvrissement significatif des TAT dans les oreillettes Obscn- $\Delta$ Ig58/59. Ces déficits structuraux et de signalisation du  $\text{Ca}^{2+}$  s'accompagnent d'altérations spécifiques à l'âge de l'expression et/ou de la phosphorylation du T-cap, qui relie les tubules transverses aux disques Z, et de la junctophiline-2, qui relie les tubules transverses au réticulum sarcoplasmique. Collectivement, le présent travail établit le modèle Obscn- $\Delta$ Ig58/59 comme un modèle génétique réputé pour la cardiomyopathie auriculaire et fournit des informations mécanistiques sur la fibrillation auriculaire et le remodelage.

**En 2025**, cet article porte sur la [perte combinée d'Obsc et d'Obsl1 dans les cœurs murins entraîne un dysfonctionnement diastolique, une altération du métabolisme et une dérégulation de la mitophagie](#). Il est démontré que les souris à double knock-out sont viables mais présentent des déficits postnataux dans l'architecture et la fonction du réticulum sarcoplasmique et des mitochondries du muscle cardiaque aux niveaux microscopique, biochimique et cellulaire. L'altération de la structure du réticulum sarcoplasmique a entraîné une perturbation du cycle du calcium, tandis que les déficits de l'ultrastructure mitochondriale ont été liés à une diminution des niveaux de Chchd3 (coiled-coil-helix-coiled-helix domain containing 3), une protéine du complexe Micos (mitochondrial contact site and cristae organizing system). **Les cœurs des souris doublement knock-out présentent également des niveaux altérés de protéines Atg4, de nouveaux interacteurs d'Obsl1, ce qui entraîne une**

**mitophagie anormale et une augmentation de la réponse aux protéines dépliées.** Au niveau physiologique, la perte de l'obscurine et de l'Obsl1 entraîne un retard profond de la relaxation cardiaque, associé à des signes métaboliques d'insuffisance cardiaque. Conclusions : L'ensemble de nos données suggère que Obsc et Obsl1 jouent un rôle crucial dans la structure du réticulum sarcoplasmique cardiaque, le cycle du calcium, la fonction mitochondriale, le renouvellement et le métabolisme.

## **En conclusion**

Pour suivre l'évolution des connaissances sur l'**Obscurine et sa version courte mais similaire (like)** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) **L'Obscurine et l'Obscurine-like** 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 :** OBSCURIN; [OBSCN](#)

**Pathologies associées:** Pas de mutation décrite à ce jour (2015).\*\* Voir une [analyse de la déficience](#) en Obscurine chez la souris.

**Protéine :** OBSCURIN-LIKE 1; [OBSL1](#)

**Pathologies associées:** THREE M SYNDROME 2; [3M2](#)