

Calmoduline

INTRODUCTION

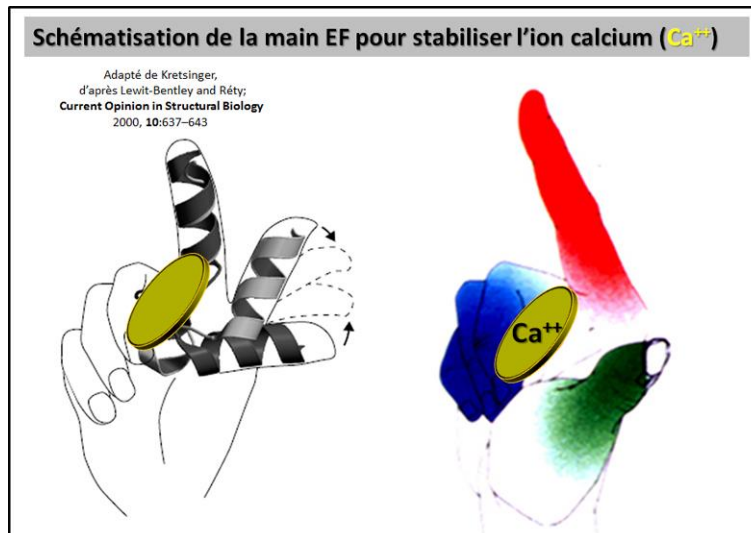
Pour ce qui va concerner la liaison spécifique au sein d'une protéine pour y piéger en quelque sorte un ion calcium on va développer le concept du domaine EF. Mais cette nomenclature qui implique toujours la notion de domaine sera pourtant indiquée souvent sous le terme de « main EF ». Une des premières références à [cette « EF Hand » apparaît dans l'étude de la troponine](#). En fait [ce domaine est bien connu depuis les études du Prof. Kretsinger](#) sur la protéine nommée **Parvalbumine** qui a été isolée dans les années 1970 à partir d'un poisson, la carpe.

Le domaine dit : « EF »

Le concept d'une protéine pouvant piéger le calcium va progressivement être résumé dans une revue ou [la notion de « Main EF »](#) est définie dans le détail.

Progressivement **ce domaine EF** sera étudié et cristallisé à partir de de [la Parvalbumine de Carpe](#) isolée et purifiée. . L'illustration suivante donne sur la séquence primaire de la [Parvalbumine humaine](#) en y incluant l'ensemble des informations présentes dans les divers articles cités plus haut. On va repérer ainsi 2 domaines EF au sein de cette séquence primaire comme schématisé ci-contre. Le **motif main-EF classique**, actuellement référencé comme le **domaine EF**, correspond à une structure **hélice-boucle-hélice d'une trentaine de résidus**. Les **hélices ont été nommées E et F** dans cette structure et contiennent chacune dix acides aminés, ce qui justifie la nomenclature d'un tel domaine. Une image qui provient de l'analyse pionnière du cristal de Parvalbumine, zone de la protéine capable de lier le calcium est fournie dans un premier temps par le Prof. Kretsinger lui-même

La **conformation du domaine EF** permet selon la disposition des hélices formant le site d'ancrage du calcium fut alors **présenté sous la forme d'une main**, dont le pouce et l'index sont tendus (les hélices l'une rouge et l'autre verte) et le majeur est replié (boucle bleue). Cette schématisation était alors proposée pour illustrer la fixation du calcium dans une structure formant une poche avec 6 résidus essentiels (en gras et soulignés) qui étaient nécessaires selon un ordre bien précis qui était codifiés comme suit : (-Z)-x-x-(-Y)-x-(-X)-x-((X)-x-(Y)-x-(Z)). Le calcium est au centre d'une telle structure sous la forme d'une sphère en jaune.



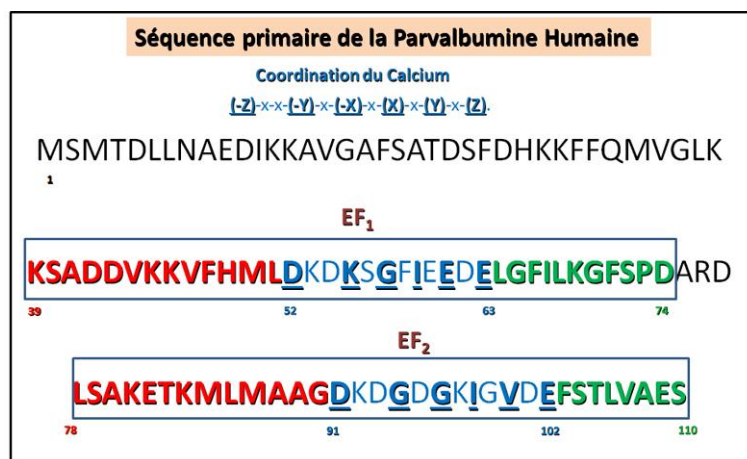
Pour les positions X et Y on va généralement trouver les chaînes latérales d'un résidu neutre mais cela peut être un résidu aspartique ou de l'Asparagine.

La position Z est souvent un acide comme l'acide Aspartique (parfois Sérine, Asparagine).

Le ligand en position -Y et/ou -X est normalement une molécule d'eau.

La position -Z est une position conserve pour réaliser une liaison du calcium avec un acide Glutamique ou Aspartique.

L'ensemble n'est pas figé et possède une relative flexibilité interne comme le montre les diverses position du pouce dans cette représentation.



La coordination pour un cation divalent fait intervenir l'oxygène des résidus acides coordinateurs ou l'oxygène d'une molécule d'eau ([consulter l'article indiqué](#)). Ces résultats furent obtenus par la RMN du proton ([consulter l'article](#)). Pour affiner cette notion il y aura progressivement des mentions sur une [relative évolution](#) concernant les protéines avec une « main EF. Ceci impliquera une [classification progressive des différents types de domaine EF](#). Actuellement on peut consulter [la récente revue sur le concept de ce domaine particulier](#) qu'est le domaine EF.

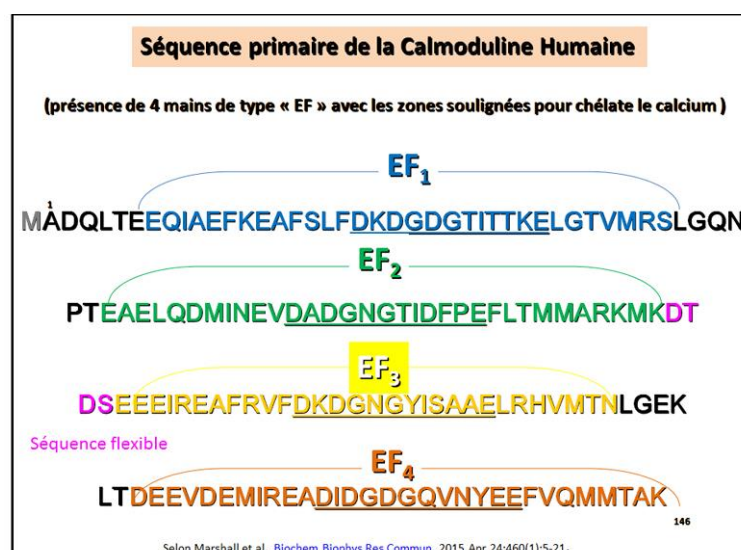
La Calmoduline

On va retrouver la **Calmoduline** dans le contrôle d'un grand nombre d'enzymes, impliquée dans le bon fonctionnement des canaux ioniques, mais également des Aquaporines et comme participant actif avec de multiples autres protéines en relation avec le calcium. La **Calmoduline** présente en effet 4 structures de mains « EF » formant ainsi un complexe dit « complexe **Calmoduline**-Calcium» qui possède 4 atomes de calcium.

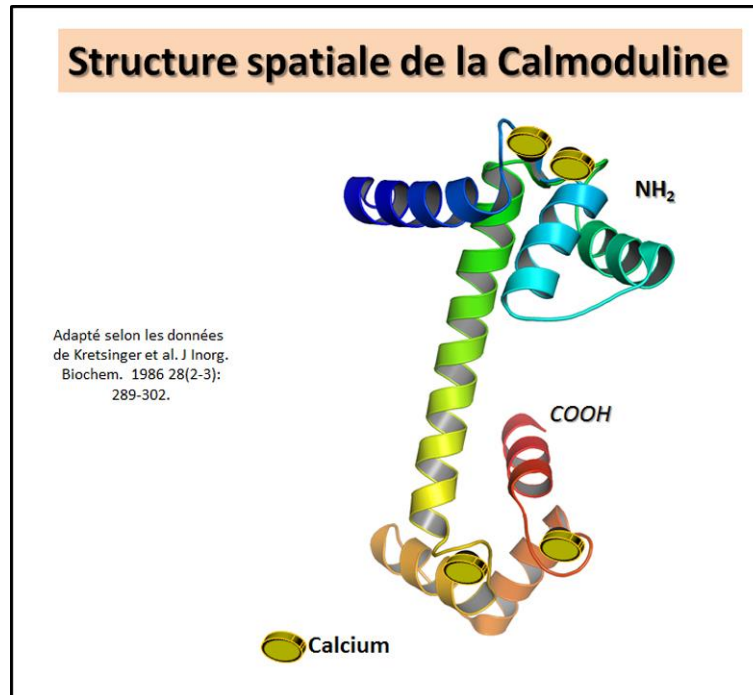
Tableau récapitulatif des différentes séquences des Calmodulines			
Protéine	PM	Gène	Site d'expression
Calmoduline 1	17 kDa	14q32.11	Muscles
Calmoduline-2	16,8 kDa	2p21	Muscles
Calmoduline-3	17kDa	19q13.2-q13.3	Muscles

Pour plus de détails le tableau suivant récapitule les données de séquence sur la **Calmoduline** humaine. On peut consulter divers détails sur la base de données suivante en relation avec **trois différentes versions** de la Calmoduline Humaine [P62158](#), Très tôt c'est dans un premier temps la séquence primaire de la Calmoduline qui permet de bien localiser les 4 mains « EF » et avec un code couleur présenté ci-contre chaque séquence capable de lier un atome de calcium est identifiée.

En 1977 on parle d'une protéine de faible poids moléculaire qui semble capable de lier le calcium. Elle apparait comme stable à la chaleur et jouerait un rôle d'activateur On la baptise AP (=, [low molecular weight activator protein](#)). Puis cette protéine est partiellement séquencée et se présente comme une protéine régulatrice qui est également structurellement [homologue à la troponine C](#) musculaire , avec un rôle le médiateur de la contraction du muscle sous le contrôle du calcium.



Enfin en 1979 son statut est établi et l'on [parle de la Calmoduline](#), protéine d'environ 17 kDa, stable à la chaleur et qui est définie comme une protéine capable de lier plusieurs atomes de calcium et de jouer un rôle dans la régulation du calcium avec un large nombre de systèmes enzymatiques intracellulaires. Un peu plus tard la séquence primaire de la [Calmoduline chez l'homme](#) est séquencée en **1982**. Chez l'homme la [séquence nucléotidique](#) codant pour la Calmoduline est établie seulement en **1984**



Puis une meilleure définition de l'organisation de la Calmoduline et de son allure tridimensionnelle de cette courte chaîne peptidique vis-à-vis de 4 atomes de calcium se trouve révélé par l'obtention de cristaux et leur analyse donne l'image présentée ci-contre en tenant compte des données les plus récentes. Voir illustration [de la Calmoduline](#). En effet les analyses vont se succéder et l'image de la représentation tridimensionnelle de la Calmoduline va être largement affinée avec les [données cristallines obtenues à 1,7](#) angström. les zones de liaison avec le calcium sont au nombre de 4 et sont indiquées par des pastilles colorée en jaune.

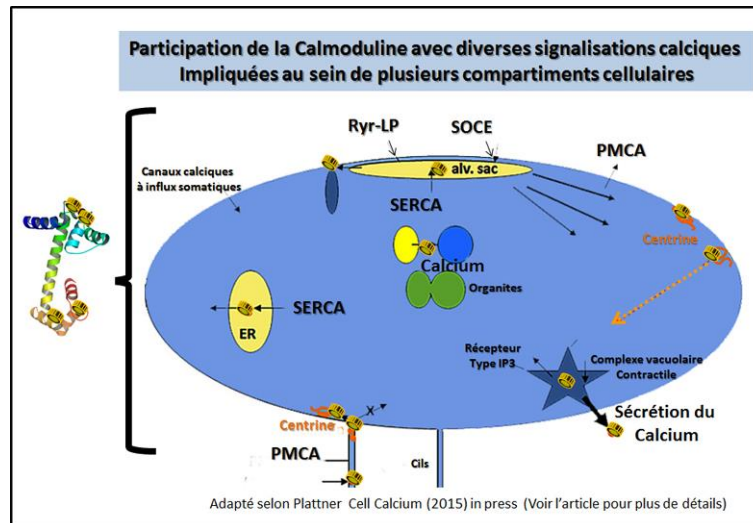
Fonction de la Calmoduline

Depuis les années 2000, de nombreux travaux permettent d'avoir une [meilleure compréhension des potentielles cibles](#) de la Calmoduline. Ainsi la Calmoduline va être impliquée dans de nombreux processus d'activation pour un certain nombre de protéines kinases et de phosphatases. En fait c'est une très large compétence d'association en présence de calcium que réalise la Calmoduline dans la cellule et les cibles de liaison sont multiples et variées. Aujourd'hui on peut dresser un bilan sur cette large diversité de structures avec lesquelles la Calmoduline forme des complexes qui prennent des formes spécifiques comme cela est illustré dans la [référence ici indiquée](#).

On va trouver ainsi de nombreuses informations sur différents types de complexes et plus particulièrement sur 6 protéines formant un complexe avec la Calmoduline et qui sont référencés pour comme suit la [MLCK](#), la CaM-dépendent protéine kinase II ([CaMKII](#)), La

kinase CaM-dépendent protéine kinase ([CaMPK](#)) , le récepteur à la Ryanodine ([Ryr](#)), La Calcium ATPase vacuolaire, ([ATPase Vac](#)) , et la protéine nitric oxyde synthase ([NOS](#)) respectivement (voir figure N°1 de l'article en référence).

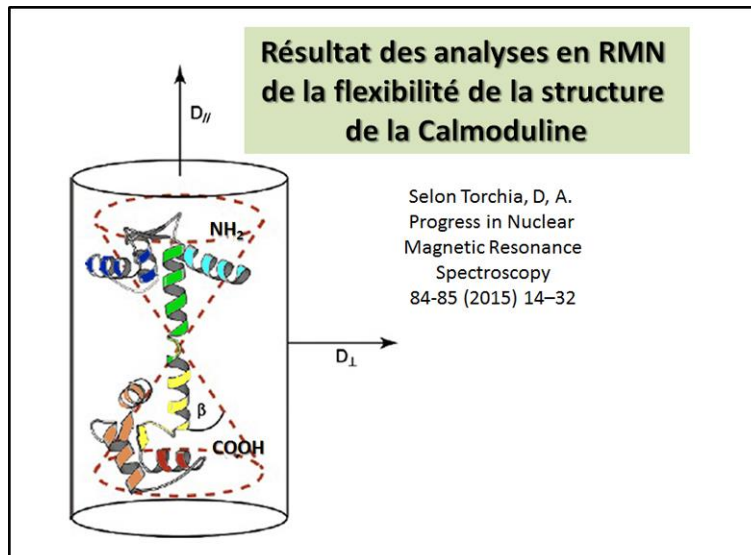
Par ailleurs, on va progressivement découvrir que **les pompes de calcium** stimulées par la Calmoduline qui comprennent la pompe dite « plasma membrane Ca (2 +) – ATPase (=PMCAs), sont des régulateurs clés de la concentration intracellulaire du calcium chez les eucaryotes. Les premières données cristallographiques sur ce type de complexe entre la Calmoduline et une pompe à calcium membranaire sont disponibles [dans l'étude en référence](#).



Une étude sur la circulation du [calcium cellulaire et sa régulation dans le processus de signalisation induit est illustrée](#) ci-contre en prenant pour exemple cellulaire **la paramécie** et si des détails particuliers peuvent être consultés dans l'article en référence **une implication de la calmoduline** en fonction de la concentration calcique cellulaire est également mentionnée. Le **modèle de la paramécie** permet ainsi de mieux établir les processus de régulation des flux calciques et la [participation active de la Calmoduline](#).

Mais par ailleurs d'autres types d'associations sont identifiés comme [avec la Calcineurine](#). Ainsi en utilisant [un peptide spécifique](#) pour la liaison à la Calmoduline et présent sur la séquence de la Calcineurine A, la relation **Calmoduline et Calcineurine** est mieux identifiée. Puis en 2013 les bases du [processus d'activation](#) de la Calcineurine par la Calmoduline sont clairement établies. (Voir aussi la fiche Calcineurine)

Par ailleurs, on va progressivement découvrir que **les pompes de calcium** stimulées par la Calmoduline qui comprennent la pompe dite « plasma membrane Ca (2 +) – ATPase (=PMCAs), sont des régulateurs clés de la concentration intracellulaire du calcium chez les eucaryotes. Les premières données cristallographiques sur ce type de complexe entre la Calmoduline et une pompe à calcium membranaire sont disponibles [dans l'étude en référence](#).

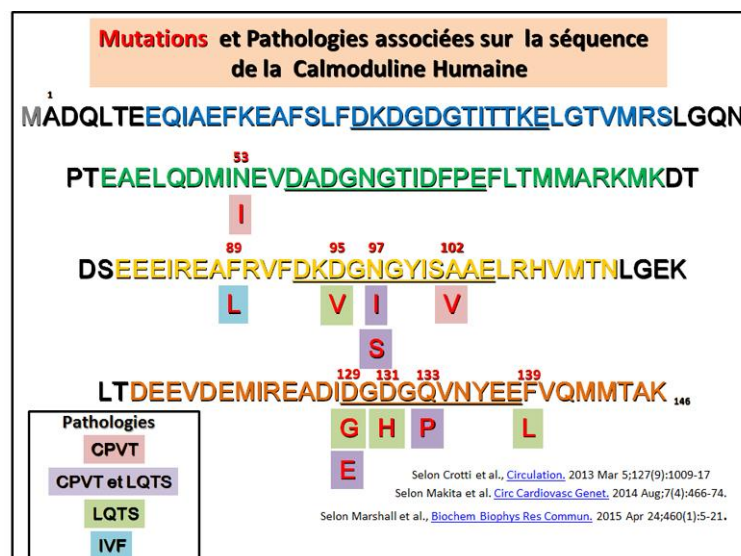


Divers travaux rapportent des avancées sur la meilleure connaissance de la Calmoduline et de ses implications. Des analyses par le biais de la RMN du proton on utilisés la possibilité de muter par exemple une tyrosine (Y99E) ou une asparagine (N111D) pour mieux accéder aux bases de la dynamique d'interaction entre la Calmoduline et la [protéine NOS par exemple](#).

Une plus large connaissance est également acquise par la maîtrise de l'outil résonance magnétique nucléaire RMN comme cela est illustré ci-contre. Ainsi ces études démontrent que [les distributions angulaires des orientations](#) des 4 différents domaines de la Calmoduline qui accepte un atome de calcium, peuvent en adoptant plusieurs conformations se révéler capable de faciliter la liaison avec une large variété de molécules cibles.

Relation Calmoduline et pathologies

C'est en 2010 que des [données sur les bases moléculaires](#) que l'on peut corrélérer avec un défaut de la calmoduline dans son rôle de régulateur. Des analyses sur la Calmoduline montrent que si un seul résidu est artificiellement muté, la Liaison entre le calcium et la Calmoduline est compromise de manière significative ou même supprimées, en fonction du type de mutation

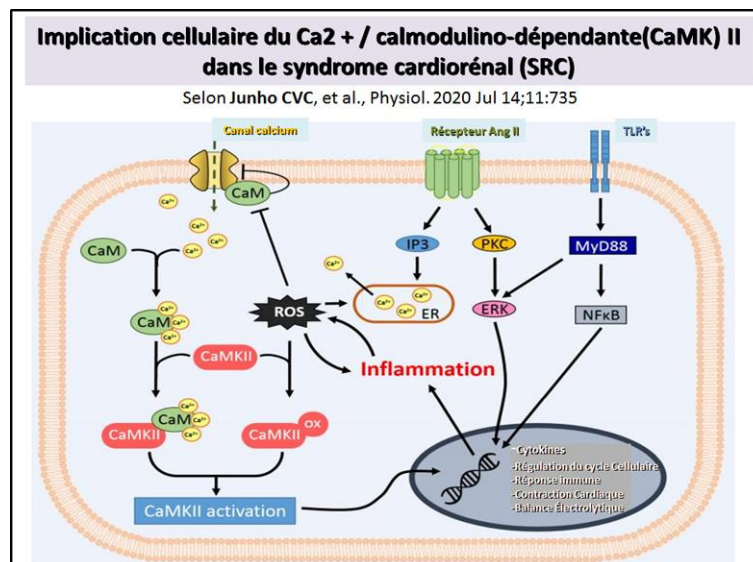


Un travail démontre par ailleurs, que la [Neurogranine est capable de modifier](#) les propriétés de liaison et de structure entre le calcium et la Calmoduline.

Plus récemment dans le domaine du **dépistage de mutations sur la Calmoduline** elle-même on rapporte dans un premier temps une association pour un [arrêt cardiaque récurrente chez les nourrissons](#). Puis ce sont des mutations nouvelles de la Calmoduline qui sont aujourd'hui associés à la pathologie qui concerne une relative sensibilité à de l'arythmie congénitale. De tels mutations sont localisée sur la séquence primaire de la Calmoduline et une illustration présentée ci-contre permet de constater qu'elles se localisent toutes dans les séquences C-terminales des 2 derniers [domaines liants le calcium EF3 et EF4](#).

Nouvelles Avancées depuis 2015

On va mieux définir les relations entre [Calcineurine et Calmoduline](#) et en particulier réinvestir la formation du complexe entre ces 2 protéines ce qui implique plus particulièrement la partie régulatrice de la Calcineurine (résidus 381-521). Une illustration indique l'environnement spatial d'une telle association (Voir détails dans l'article en référence et illustration dans le chapitre Calcineurine).



En 2020, un aperçu pour la mise à jour du rôle de la protéine kinase dépendante du calcium / la calmoduline dans le syndrome cardiorénal est maintenant disponible dans l'article en référence [Cette revue. présente dans le détail en fonction des nouvelles données acquises les protéines kinases dépendantes du calcium / calmoduline \(CaMK\)](#) qui sont des régulateurs clés de la signalisation du calcium dans la santé et la maladie. CaMKII est l'isoforme la plus abondante dans le cœur; et se trouve classiquement décrite comme un régulateur du couplage excitation-contraction.

Une illustration schématisant de l'implication cellulaire du Ca²⁺ / calmodulino-dépendante (CaMK) II dans le syndrome cardiorénal (SRC) figure dans l'article en référence en tant que figure n°2 de ce document.

En conclusion

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

A) **Calmoduline** 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).

- **Protéines** : CALMODULIN 1; [CALM1](#); CALMODULIN 2; [CALM2](#); CALMODULIN 3; [CALM3](#)
- **Pathologies associées** : Ventricular tachycardia, catecholaminergic polymorphic, [4 CPVT4](#)