

Caténines

INTRODUCTION

Dès [1989 on identifia 3 protéines indépendantes structurellement](#) dont le poids moléculaire est respectivement de 102, 88 et 80 kDa qui se trouvent dans le cytoplasme de la cellule en relation avec l'extrémité C-terminale de la Cadhérine. Ces nouvelles protéines furent nommées à l'époque les Caténines alpha, bêta et gamma respectivement, non provenant du terme signifiant chaîne en latin = *Catena*) et dont la fonction majeure serait de lier le calcium avec diverses structures du cytosquelette.

Les Caténines

En 1991 il apparait que la forme [alpha de la Caténine](#) possède un certain degré d'homologie avec la **Vinculine**. Progressivement la forme alpha de la Caténine fut identifiée avec plusieurs versions tandis que chez l'homme la version bêta fut trouvée unique avec cependant une autre forme que l'on baptisa Delta fut découverte avec 2 versions relativement similaire.

Tableau récapitulatif des différentes séquences des Caténines			
Protéine	Taille	Gène	Site d'expression
Caténine Alpha-1	100,07 kDa	5q31	Cytoplasme
Caténine Alpha-2	105,31 kDa	2p11.1-p12	Cytoplasme
Caténine Alpha-3	99,81 kDa	10q22.2	Cytoplasme
Caténine Bêta-1	85,50 kDa	3p21.3	Cytoplasme
Caténine Delta-1	108,17 kDa	11q11	Cytoplasme
Caténine Delta-2	132,66 kDa	5p15.2	Cytoplasme

Actuellement, toutes les propriétés répertoriées dans les banques de données sont résumées dans un tableau avec les liens respectifs pour chaque isoforme humaine : [CTNNA1](#) ; [CTNNA2](#) ; [CTNNA3](#) ; [CTNNB1](#) ; [CTNND1](#) ; [CTNND2](#)

Quant à la **Gamma Caténine** elle fut rebaptisée [Plakoglobine car elle ressemble beaucoup à la bêta Caténine](#) mais demeure **clairement distincte**.

Tableau récapitulatif des différentes séquences de la Plakoglobine			
Protéine	PM	Gène	Site d'expression
Caténine-Gamma	81,75 kDa	17q21	Cytoplasme

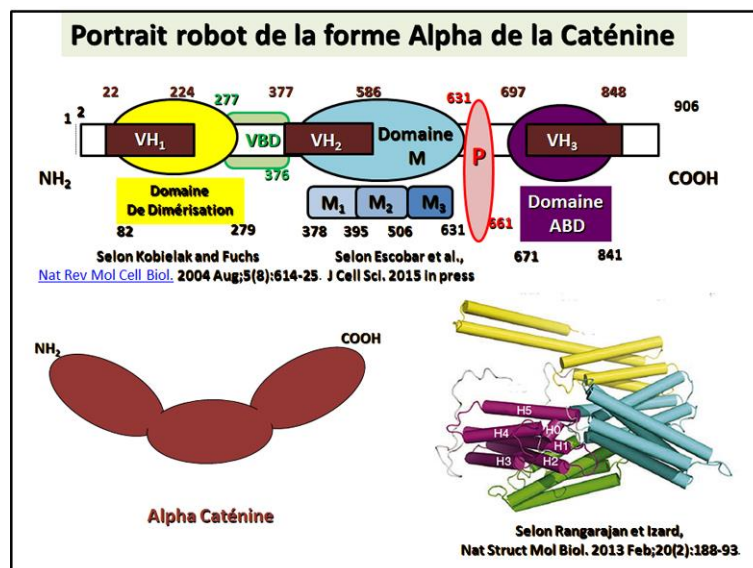
En effet si son poids moléculaire est bien distinct de celui de la **Bêta-Caténine**, mais la **Plakoglobine** a le même PM que celui de la **Gamma Caténine**. IL apparait dans de premières études que certaines [différences existent](#), et il demeure **un doute pour identifier** Plakoglobine et Gamma Caténine. Il faut attendre [1994](#) puis [1995](#) pour que le doute soit levé

et que maintenant le nom de **Plakoglobine** se substitue à celui de la **Gamma Caténine**. Un tableau récapitulatif résume les informations de séquences sur cette protéine qui sera dans un premier temps indiquée comme **CTNNG** mais qui possède maintenant le sigle **JUP**.

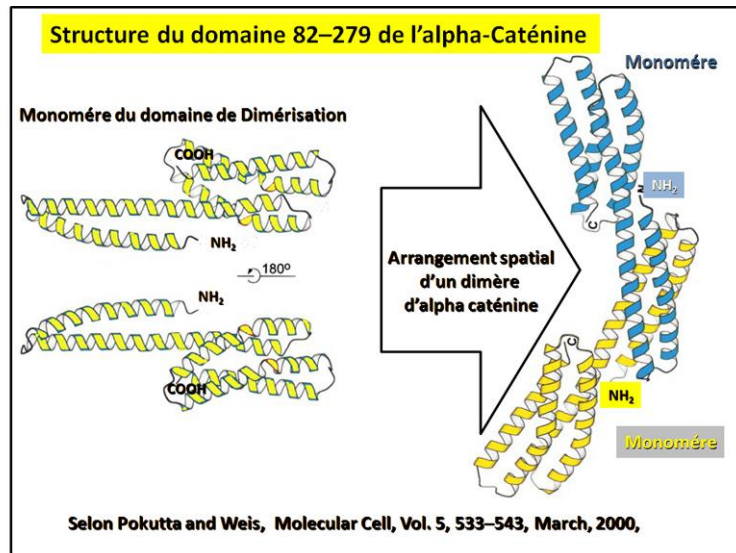
Avec les données dérivant du premier tableau récapitulatif des diverses séquences, et pour plus de clarté dans la suite de cette présentation nous allons présenter successivement le portrait-robot de chacune des formes de **Caténine (alpha, beta et delta)** avec incorporation des données les plus récentes sur chacune d'elles.

Cas de la protéine Alpha-Caténine

Conformément aux précédentes observations on retrouve 3 zones qui présentent de fortes similarités (environ 30%) avec des séquences déjà connue de la **Vinculine**. Pour cette raison ces 3 séquences seront identifiées comme les domaines **VH** (Vinculin-Homology, n° 1, 2 et 3) ; De plus le premier résidu une Méthionine est clivé et l'alpha Caténine possède une partie proche du N-terminale dévolue à une **potentielle homodimérisation**,



Ce **domaine est dit de dimérisation**. Une partie C-terminale qui est capable de se lier au filament d'Actine-F (domaine **ABD**= Actin **B**inding **D**omain), et une portion centrale dite aussi **Domaine M** ayant un rôle **Modulateur** sur l'adhésion intracellulaire. Cependant les dernières études indiquent un domaine supplémentaire sous le terme de **VBD** (capable de lier la Vinculine=**V**inculin **B**inding **D**omain). Le schéma présenté ci-contre illustre ces zones sur la séquence de la protéine. On notera cependant que la zone M se subdivise en trois portions dénommée, M1, M2 et M3 et que la portion de séquence qui lui fait suite, appelée aussi **P** (=Phospho-linker, ellipse cerclée de rouge et colorée en rose), représente dans le travail indiqué en référence la **zone fortement phosphorylable** de l'**alpha-Caténine**.

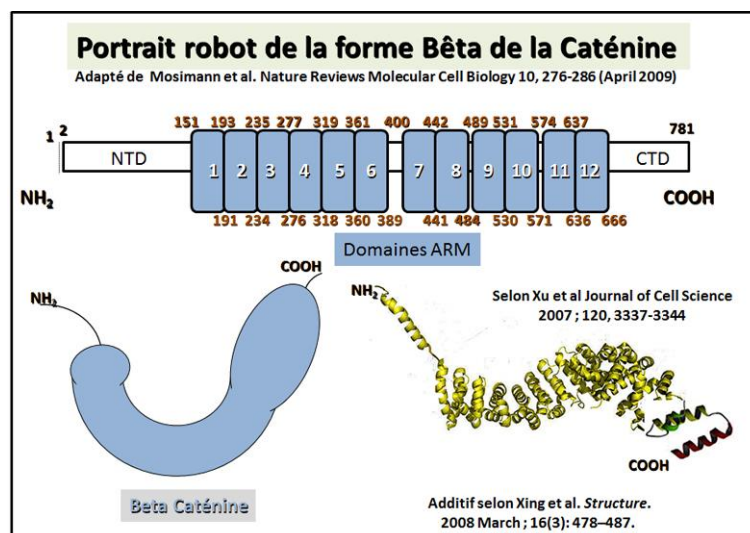


Pour autant des études plus poussées sur le domaine N-terminal montre la possibilité d'un arrangement homodimérique avec présence de 4 hélices alpha qui le composent cette séquence et apporte une organisation spatiale que 2 de ces domaines peuvent prendre pour former une structure dimérique dont le rôle sera [envisagé dans son interaction avec l'actine](#).

Cependant cette région de la protéine Alpha-Caténine est aussi susceptible de former [un arrangement hétérodimérique](#) en s'associant avec la partie hélicoïdale N-terminale de la Bêta-Caténine pour former un nouveau complexe essentiel pour l'agencement final avec la Cadhérine. On retrouvera également les implication de cette zone dans [les arrangement avec la Vinculine](#) dans le chapitre rôle des Caténines. L'ensemble de ces données sera repris dans les études biochimiques sur la structure [des contacts cellule-cellule](#) impliquant la protéine Alpha Caténine.

Cas de la protéine Bêta-Caténine

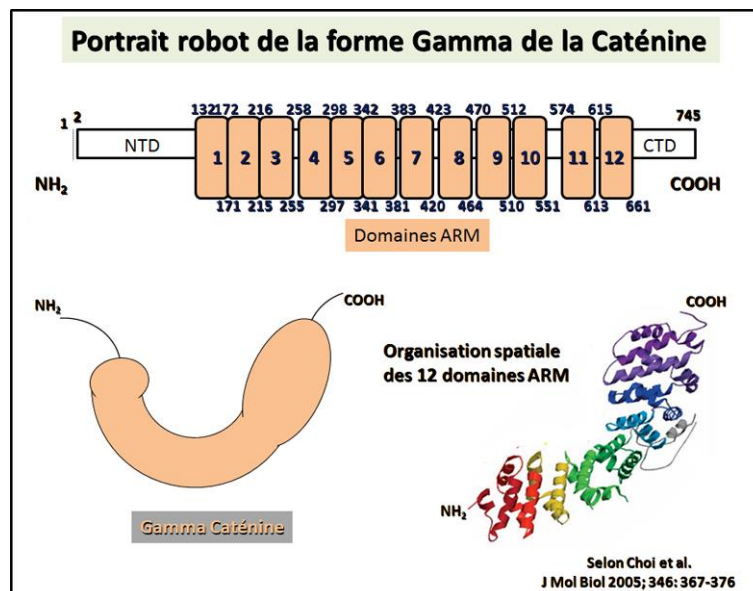
Dès 1992 la Bêta Caténine présentait des similarités avec une autre protéine provenant chez la [Drosophile du gène dit Armadillo](#). Ensuite on va parler d'une séquence homologue retrouvée dans de nombreuses protéines sous le terme de [domaine ARM](#). Ce **domaine joue un rôle** dans l'adhésion cellule-cellule.



L'analyse de la séquence primaire de la Bêta Caténine donne donc un portrait-robot dont la structure figure dans l'illustration ci-contre. Cette structure comporte en effet 2 domaines dits NTD et CTD dont la structure sera mieux définie avec les études de [cristallographie et de NMR en 2008](#) et qui sont situés comme l'indique leur dénomination en N-terminal et C-terminal. Dans sa partie centrale on trouve une zone très structurée et stable formant le cœur de la protéine qui est composé par un ensemble de 12 séquences répétitives d'environ 40 résidus. Ce sont des **domaines dits « ARM »** vont participer [activement au processus d'adhésion](#).

Cas de la protéine Gamma-Caténine

Comme indiqué plus haut cette protéine fut identifiée comme la CTNNG puis maintenant figure avec le sigle **JUP** mais aussi avec le nom de baptême de **Plakoglobine**. Le fait de retrouver des **domaines ARM qui participent activement à l'association avec la cadhérine** montre son appartenance à la famille des **Caténines**. Une comparaison **des séquences primaires** entre ces 2 protéines, la **Bêta-Caténine** et la **Plakoglobine** montre une **structure similaire mais cependant bien distincte**.

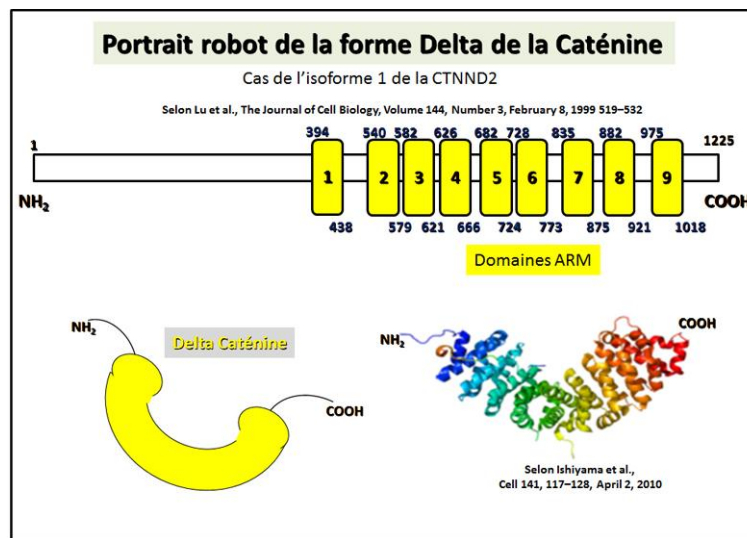


En 1993, la comparaison chez la Drosophile chez le Xenopus et chez l'homme montre la relative similarité entre Plakoglobine et Bêta-Caténine et plus [récemment en 2010](#) une comparaison plus large montre la relative homogénéité entre ces diverses protéines chez l'homme ainsi que plusieurs schémas récapitulatifs qui sont à consulter dans l'article en référence.

En 2009, une structure totale détaillée de la **Plakoglobine** montre un arrangement spatial similaire à celui de la **Bêta-Caténine**, avec l'ensemble des 12 domaines ARM composés de 3 hélices H1, H2 et H3 avec cependant l'absence de domaine H1 en ce qui concerne les domaines répétitifs ARM N°1 et 7 (voir [schéma dans l'article en référence](#)).

Cas de la protéine Delta-Caténine

C'est en 1996 que fut découverte la [protéine référencée CTNND](#) et l'on indique son identité sous le terme de Delta-Caténine. Chez l'homme la protéine correspondante est [clonée en 1998](#).

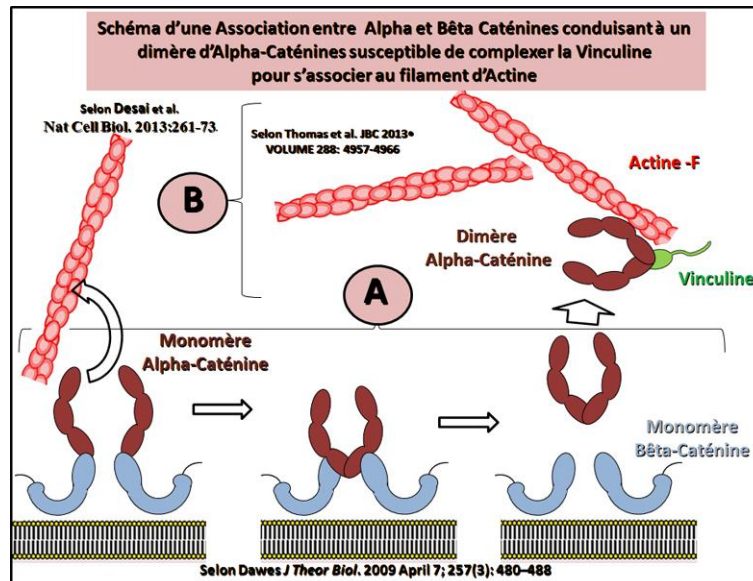


Cette protéine contient de 10 et/ou seulement 9 domaines ARM dans les versions CTNND1 et CTNND2 respectivement. On détermine également sur [son portrait-robot linéaire](#) la présence de particularités comme situé entre les résidus 216 à 226 une zone très riche en résidu proline avec la séquence PEPAPPPPP. Puis on note la présence de 2 Tyrosine (Y) qui sont phosphorylables, résidus 292 et 429. Se présentent ensuite les 9 domaines ARM avec au niveau de la séquence 811-817 une portion comprenant 7 Lysines successives KKKKKKK.

Rôle des Caténines

Dès 1998 les travaux de recherches mettaient en évidence que d'une part la protéine [Alpha-Caténine pouvait s'associer avec la Vinculine](#) et que d'autre part comme illustré plus haut on avait la possibilité de rencontrer une association sous forme d'homodimère alpha-Caténine mais également [hétérodimère alpha et bêta](#) Caténines. L'association avec la cadhérine qui fut l'occasion de découvrir la superfamille des Caténines permet de réaliser un complexe de protéines qui est impliqué dans la [régulation de l'assemblage du filament d'actine](#).

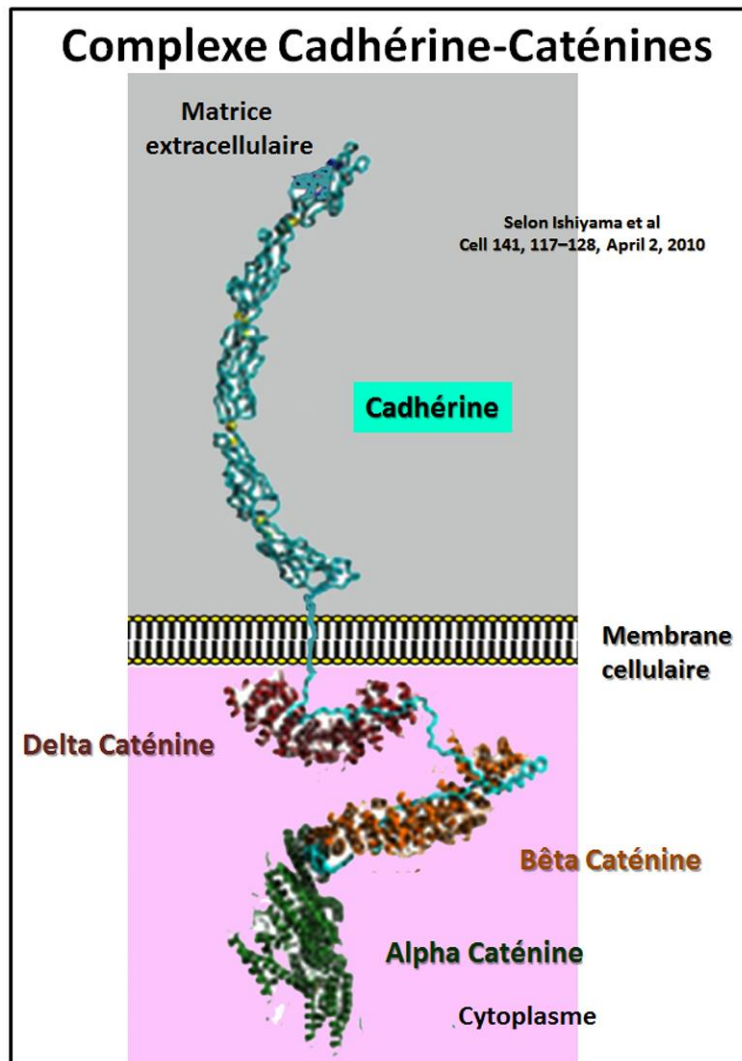
Les analyses biochimiques pour mieux saisir la structure [du dimère de Alpha-Caténines](#) dans le complexe Caténines et Cadhérines en relation avec l'adhésion cellule-cellule et un modèle mathématique permet de donner une interprétation pour les phénomènes d'adhérence [au niveau du tissu épithélial](#).



Associée à la membrane via un contact avec les parties cytoplasmiques de **2 Cadhérines** voisines dont la zone extracellulaire est déjà adhérente les **2 Bêta Caténines voisines sont des cibles d'accrochage pour 2 monomères d'Alpha-Caténines**. Progressivement ces dernières du fait de leur proximité forment un **dimère d'Alpha-Caténines** qui peut alors être libéré dans le cytoplasme (schéma du bas présenté dans la **partie A**). Le dimère d'Alpha-Caténine est alors dans le cytoplasme capable de se lier avec une Vinculine active et finalement s'accrocher sur le réseau d'Actine -F sous membranaire dans le but d'en faire décroître la polymérisation (**partie B** du schéma). La formation d'une chimère Alpha-Bêta Caténines supporte un tel assemblage, avec une implication forte sur la régulation de l'assemblage des **filaments de F-Actine**. Il apparaît ainsi que le complexe des **Caténines avec la Cadhérine** et les Filaments de **F-Actine est un rapport dynamique**.

Cependant il existe aussi la possibilité pour un monomère d'Alpha-Caténine d'entrer en contact avec le filament d'actine, comme cela figure sur le schéma indiqué plus haut.

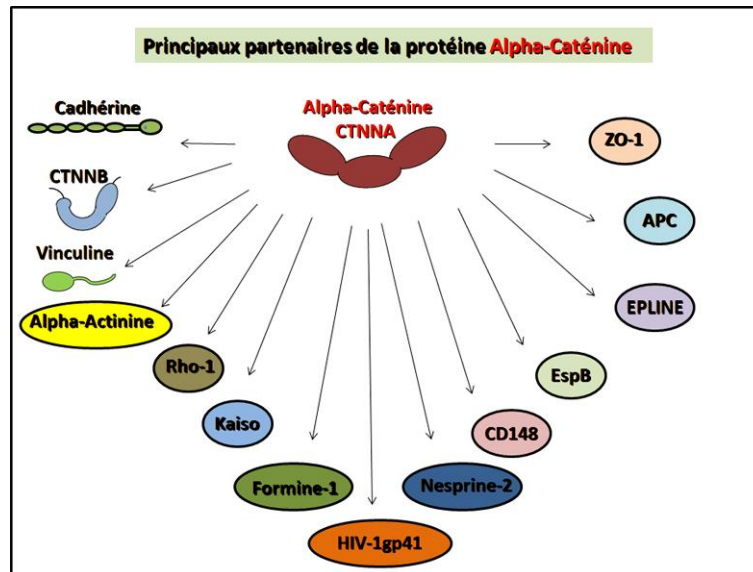
Ainsi si dès 1993 les Caténines sont envisagées comme des médiateurs pour les fonctions cytoplasmiques des Cadhérines, les Caténines participent activement à la régulation de l'adhésion cellulaire.



Actuellement si en 2000 un premier bilan de l'arrangement spatial entre cadhérine et Caténines, montrait déjà bien la relation Bêta et alpha Caténines par rapport à la partie cytoplasmique de la Cadhérine, en 2010 comme le montre le **schéma présenté ci-contre** l'agencement sous membranaire avec la [Cadhérine inclus la présence de la Delta-Caténine](#).

Mais un bilan montre que le complexe Caténines-Cadhérines n'est pas l'unique partenaire des Caténines et de nombreuses autres associations furent détectées avec :

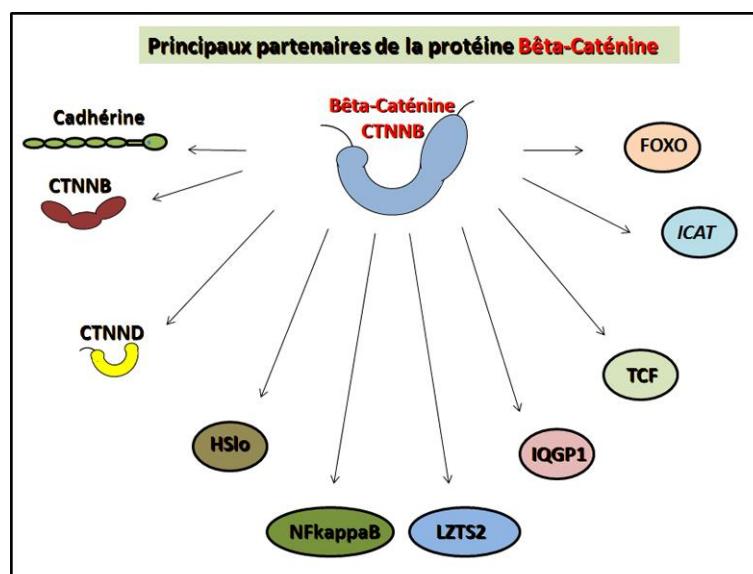
- **Soit entre l'Alpha-Caténine** et les protéines suivantes parmi celles-ci :



- Une association avec la [Bêta-Caténine](#)
- Une association avec la [Vinculine](#)
- Une association avec la [l'Alpha-Actinine et la protéine ZO-1](#)
- Une association avec la [Formine-1](#)
- Une association avec la protéine [EPLINE](#) (=Epithelial Protein Lost In Neoplasm)
- Une association avec le suppresseur de tumeur nommé [APC](#) (Adenomatous Polyposis Coli)
- Une association avec la [Nesprine-2](#)
- Une association avec un récepteur des tyrosine Phosphatase dit [CD148](#) (DEP1)
- Une association avec la protéine [Rho1](#) chez la Drosophile
- Une association avec la protéine [EspB](#) chez E. Coli
- Une association avec le domaine cytoplasmique du virus [HIV-1 gp41](#)
- Une association avec la protéine [Kaiso](#)

Une illustration présentée au dessus résume la multitude de partenaires potentiels selon les tissus analysés.

- **Soit entre la bêta-Caténine** et les protéines suivantes :



Une association modulable par phosphorylation avec la [Cadhérine](#)

Une association avec l'[Alpha Caténine](#)

Une association avec la [Delta Caténine](#)

Une association avec la protéine [FOXO](#).

La formation du complexe avec la protéine [ICAT](#).

Une association avec le [canal Potassium HSlo](#).

Une association avec La protéine [LZTS2](#) (=Leucine Zipper Tumor Suppressor 2).

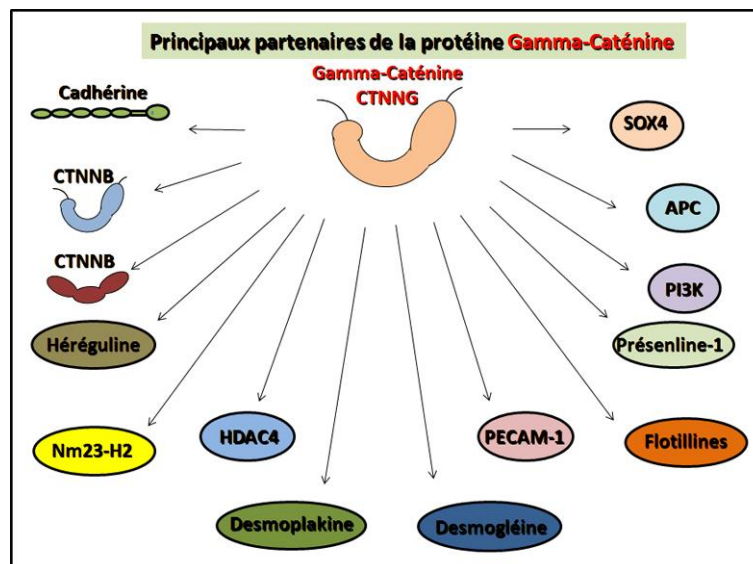
Une association avec la protéine [NFkappaB](#) dans le cas du cancer du colon et/ou du poumon chez l'homme.

Une association avec la protéine [IQGPI](#) (IQ domain GTPase-activating Protein 1)

.Une association avec le facteur de transcription [TCF](#)(T-Cell Factor).

Une illustration présentée au dessus résume la multitude de partenaires potentiels selon les tissus analysés.

- **Soit entre la Gamma Caténine** (Plakoglobine) et les protéines suivantes :



Une association avec la [Bêta-Caténine](#).

Une association avec la [Cadhérine](#).

Une association avec la protéine [APC](#).

Une association avec la protéine [Alpha Caténine](#).

Une association avec la protéine [Desmoplakine](#).

Une association avec la protéine [Héréguline](#).

Une association avec la protéine [PECAM-1](#) (=Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1).

Une association avec la protéine [Préséniline-1](#).

Une association avec la protéine [Nucleoside diphosphate kinase B](#) (Nm23-H2).

Une association avec la protéine [SOX4](#) (facteur de transcription).

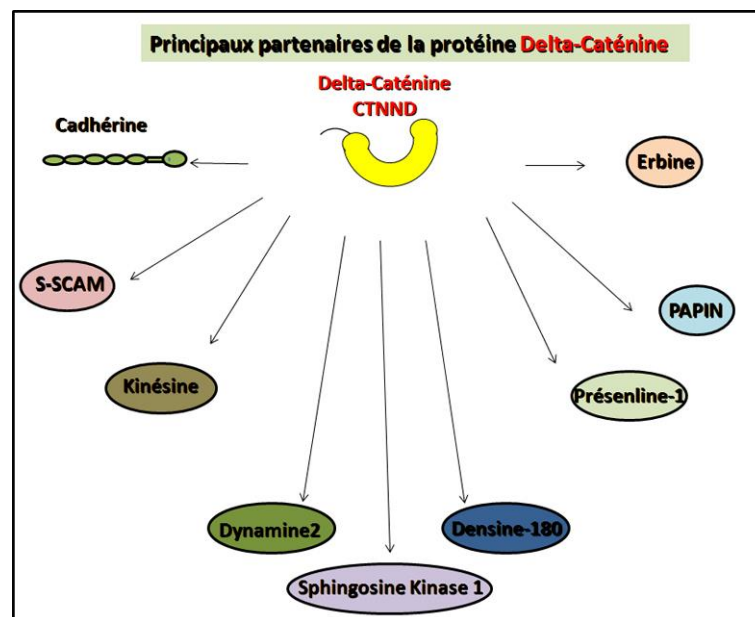
Une association avec la protéine [HDAC4](#) (Histone De-Acetylase protein 4).

Une association avec les protéines baptisées les [Flotillines](#).

Une association avec la kinase [PI3K](#).

Une illustration présentée au dessus résume la multitude de partenaires potentiels selon les tissus analysés.

- **Soit entre la Delta Caténine** et les protéines suivante :



-
- Une association avec la [Cadhérine](#).
- Une association avec la [Kinésine](#).
- Une association avec la protéine [S-SCAM](#) (=Synaptic SCAffolding Molecule).
- Une association avec la [Préséniline1](#).
- Une association avec la protéine [PAPIN](#).(=Plakophilin-related Armadillo repeat Protein-INteracting PDZ protein).
- Une association avec la [Sphingosine Kinase 1](#).

- Une association avec la protéine [Erbine](#).
- Une association avec la [Densine-180](#).
- Une association avec la [Dynamine 2](#)

Une illustration présentée au dessus résume la multitude de partenaires potentiels selon les tissus analysés.

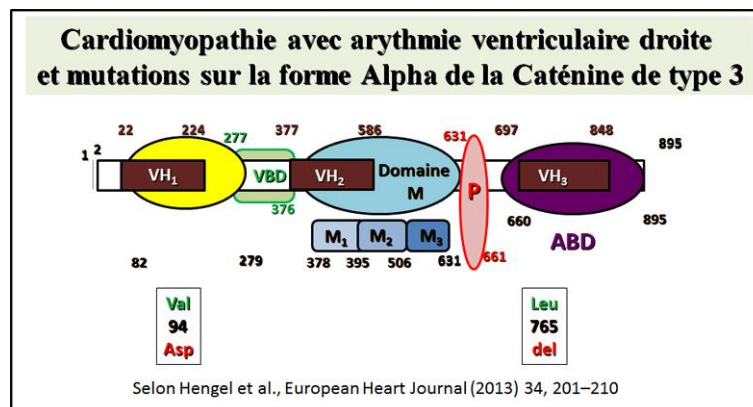
Caténines et Pathologies

On trouve un bilan sur les multiples rôles **des Caténines**, incluant même des nouvelles implications, et de plus les implications en ce qui concerne [le développement des cancer et le bon fonctionnement du cœur](#) en relation avec l'Alpha-Caténine.

Dans le détail on fait le bilan historique suivant par chaque Caténine en fonction des altérations suivies d'une pathologie

- Pour ce qui concerne la protéine **Alpha Caténine** : Implication dans un [type de Cardiomyopathie](#); Implication dans le développement d'une lignée de [cellules cancéreuses humaines](#); Implication suivie d'une [hyper prolifération des cellules de la peau](#) en son absence; Implication dans des [défauts au niveau du cerveau et de l'hippocampe](#).

Réduction de l'[invasion trophoblastique](#) dans le cas de surexpression. Enfin le cas de 2 mutations affectant la CTNNA3 au niveau (p.V94D) and c (p.del765L) associée à [une cardiomyopathie](#) avec **arythmie ventriculaire droite**.



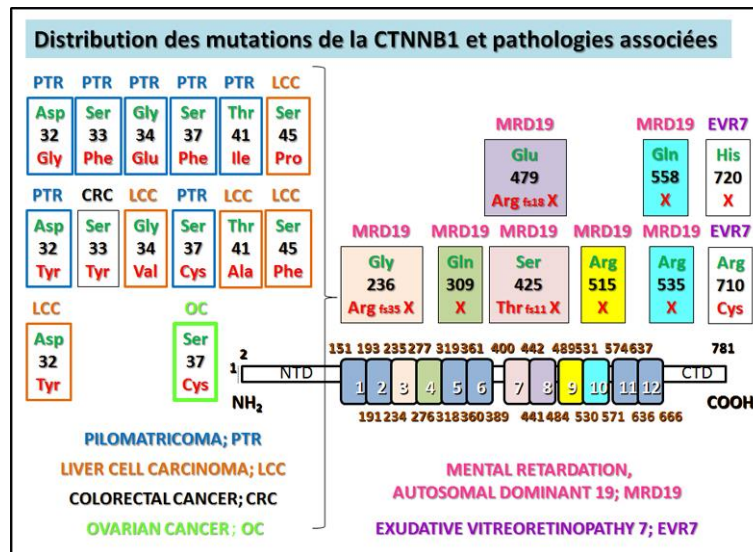
Enfin le cas de 2 mutations affectant la CTNNA3 au niveau (p.V94D) and c (p.del765L) associée à [une cardiomyopathie](#) avec **arythmie ventriculaire droite**. Un schéma récapitulatif présente sur le portrait-robot de la CTNNA3 la distribution des mutations ainsi découvertes.

Une nouvelle étude de 2017 sur [l'alpha T-Caténine qui est une forme variante de l'Alpha-Caténine](#) se trouve actuellement décrite comme capable de relier directement aux filaments d'Actine le complexe réalisé entre Cadhérine et Caténine comme cela est présenté en détail dans l'article en référence.

- Pour ce qui concerne **la Bêta Caténine** : Implication dans une hyperplasie surrénale qui favorise le développement de [cancer des glandes surrénales](#); Révélation d'**une mutation** sur la CTNNB1 avec accumulation de la protéine dans le cas d'[un](#)

[hépatoblastome](#); Dépistage d'**une mutation** dans le cas d'une [tumeur cancéreuse de la peau](#).; Implication dans une [inactivation spécifique](#) en relation avec **une mutation**.

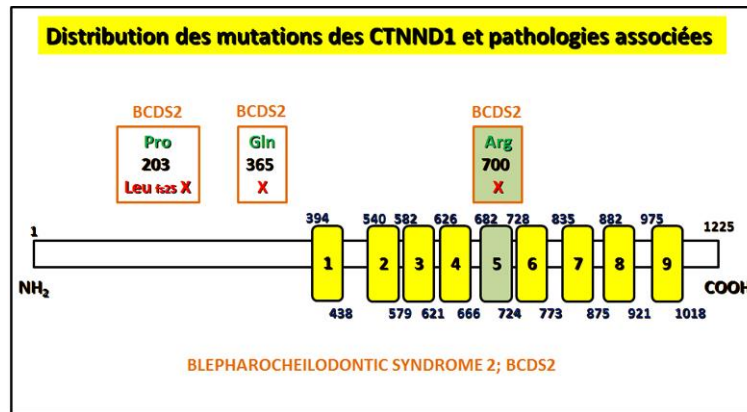
Un impact possible sur le [contrôle des progéniteurs mésenchymateux](#) et **la différenciation des ostéoblastes et des chondrocytes** au cours de la squelettogénèse des vertébrés. Une [activation carcinogène sélective](#) par une bactérie dont la structure externe est hélicoïdale « Helicobacter pylori ». Le dépistage d'une **mutation stable** dans le [cas d'une Polypose intestinale](#) chez la souris. **Des mutations** corrélées avec [un carcinome hépatocellulaire](#) avec un faible taux de perte d'hétérozygotie. Une [absence de la protéine au niveau de l'endoderme embryonnaire](#) de souris avec formation de plusieurs cœurs.



Il existe en fait dans la [littérature comme cela est indiqué en 2014](#) de fréquentes mutations sur le gène de la bêta-caténine dans l'adénomyome polypoïde atypique de l'utérus. La [signalisation WNT / β-caténine](#) module directement ne expression directe du gène Runx2 et **favorise les VSMC** à la transdifférenciation comme la calcification ostéogéniques. Ce travail indique de **nombreuses mutations** sur la [forme CTNNB1 en relation avec l'expression du récepteur des œstrogènes](#) dans le choristome neuromusculaire et sa fibromatose associée. Comme l'illustre le schéma présenté ci-dessous la CTNNB1 est la cible de nombreuses mutations et de par son organisation et ses propriétés va se trouvée impliquée dans de nombreux types de pathologies ce qui rend son diagnostic difficile et le schéma présenté récapitule cet état des lieux.

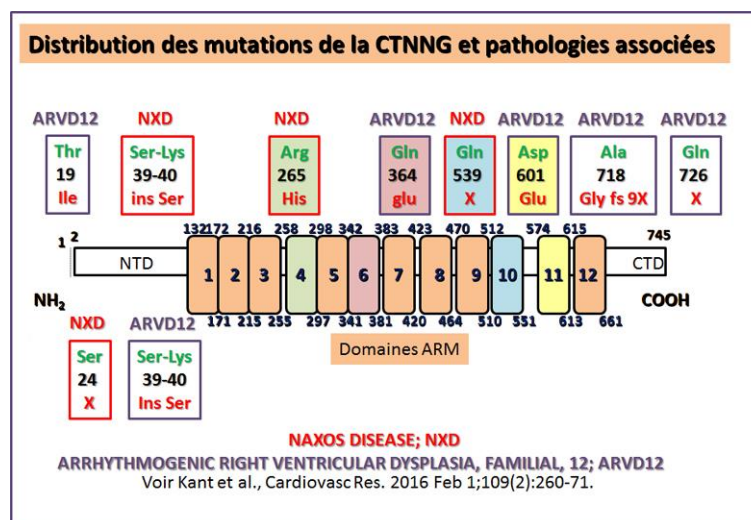
La [Berberine](#) est un produit qui se lie au [RXR de forme alpha pour supprimer la signalisation de β-caténine](#) dans des cellules de cancer du côlon. De plus la surexpression de [bêta-caténine](#) [provoque une augmentation des cytokines inflammatoires](#) et l'activation de NF-κB dans les cardiomyocytes.

- Pour ce qui concerne **la Delta Caténine** : Une expression particulière de la protéine dans le cas d'un [cancer du poumon](#); Implication dans la transmission de la [réponse inflammatoire au niveau de la peau](#); Importance de son rôle dans la maintenance de la structure neuronale et de [la fonction du cortex adulte](#); Corrélation avec [un retard mental sévère](#) associé au syndrome dit « du cri-du-chat ».



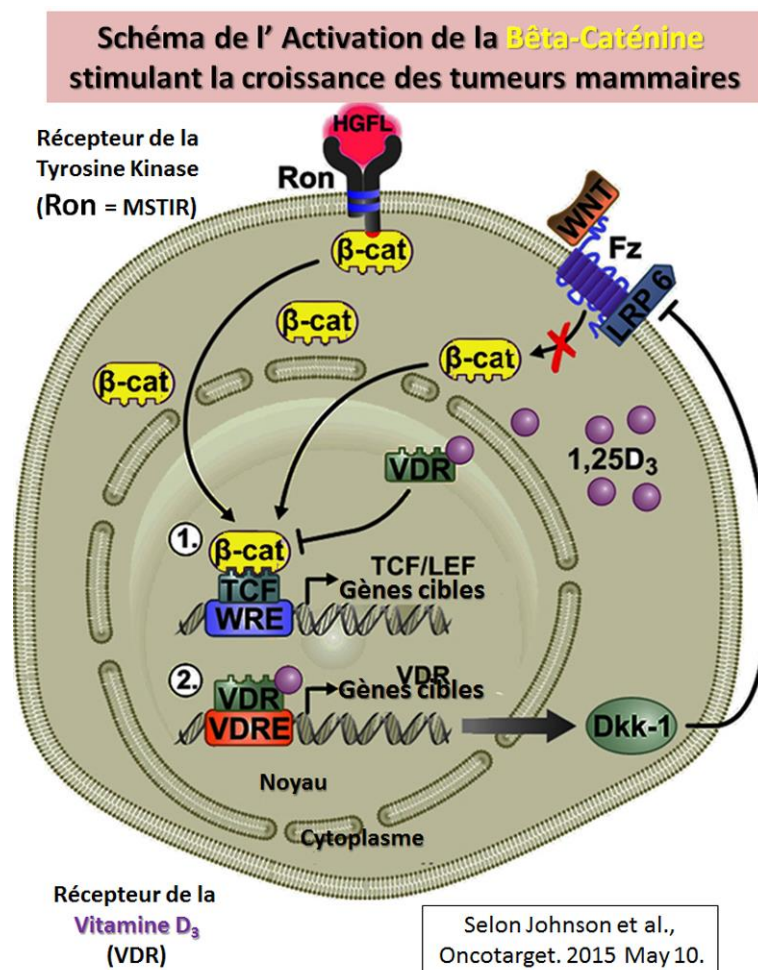
Une récente analyse de la [caténine CTNND](#) chez une [population chinoise](#) montre un polymorphisme au niveau du promoteur en relation avec risque de carcinome pancréatique. Pour illustrer simplement l'ensemble de ces pathologies en relation avec une mutation qui concerne une forme de caténine de type delta un schéma récapitulatif est présenté ci-contre.

- Pour ce qui concerne la **Gamma Caténine (Plakoglobine)** : Une mutation détectée impliquant une [cardiomyopathie](#) ; Une [absence qui entraîne](#) des défauts au niveau du coeur et de la peau de l'embryon chez la souris; Une déficience qui conduit dans l'épiderme à [une kératodermie](#); Une [épidermolyse bulleuse congénitale:létale](#) due à son absence qui représente alors une nouvelle entité clinico-génétique; Une implication suite à une délétion dans l' [arythmogène cardiomyopathie ventriculaire droite](#) avec kératodermie palmo-plantaire et cheveux crépus; Une mutation qui implique des [fonctions essentielles des desmosomes dans le coeur embryonnaire](#); Un rôle de suppresseur de la [motilité des kératinocytes](#); Un rôle dans la [régénération osseuse du Maxillaire](#); Une implication dans les [cellules cancéreuse de la prostate](#); Une corrélation avec la croissance et l'invasion cancéreuse; Une [association avec HDAC-4 et son implication](#) dans la régulation de l'**oncogène K-Ras**.



Mais aussi plus récemment, ce rapport qui indique que [la plakoglobine réduit la croissance](#), la migration et l'invasion in vitro des cellules cancéreuses de l'ovaire exprimant la N-Cadherine et le Mutant p53. Un bilan de 2016 fait état de la [signification clinique de la présence ou non de la gamma-caténine](#) dans la leucémie myéloïde aigüe. Il existe selon cette étude [une perte de l'immunoréactivité de la plakoglobine](#) dans les disques intercalaires dans la

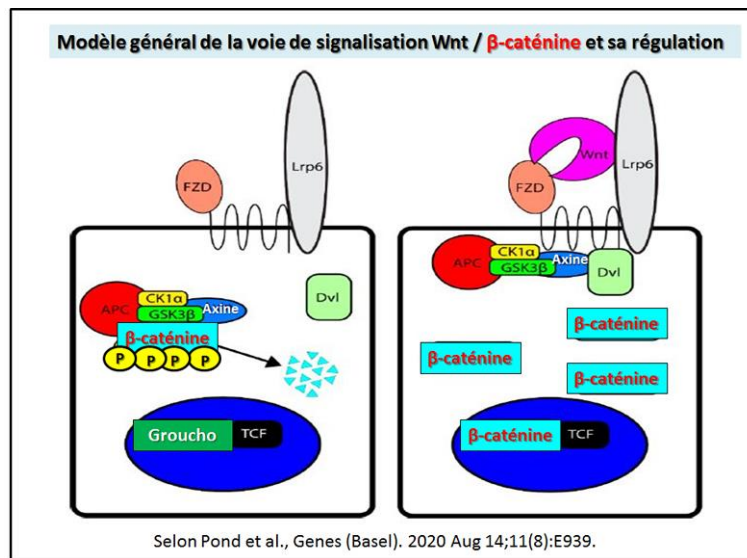
cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit. Cette étude démontre qu'il y a une mislocalisation par rapport au masquage des épitopes dirigés contre ce type de caténine. De plus ce travail montre que la [gamma -Caténine agit comme un suppresseur de tumeur](#) par des mécanismes dépendants du contexte dans le cancer colorectal. Au-delà de l'adhésion cellulaire cette [étude replace le rôle de la Plakoglobine](#) en fonction de la **régulation de la tumorigénèse et des métastases**. Ainsi il est admis que la plakoglobine joue un [rôle essentiel au niveau du maintien l'intégrité des jonctions vasculaires](#) des cellules endothéliales et régule la phosphorylation induite par le VEGF de la VE-cadhérine. Devant l'abondance de pathologies concernées par des altération de la Gamma Caténine une schéma récapitulatif apporte un support pour la distribution des mutations sur le portrait robot de cette protéine et cela en relation avec les diverses maladies actuellement détectées comme associées



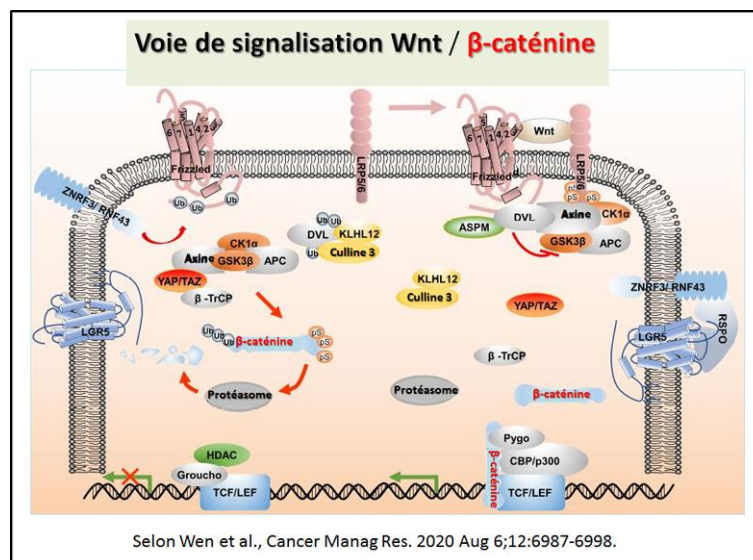
En 2015, la voie de [signalisation voie Wnt / β-Caténine](#) est inhibée par le facteur EGF ce qui va induire –une différenciation des ostéoblastes en favorisant la dégradation de la β-Caténine dégradation. [Vitamin D3-dependent VDR signaling delays ron-mediated breast tumorigenesis through suppression of β-catenin activity.](#)

Le récepteur de la vitamine D (VDR) agit comme antagoniste sur l'expression aberrante de la Bêta-Caténine. Dans [ce travail les auteurs démontrent](#) un rôle protecteur pour la **voie de signalisation VDR dans développement des tumeurs mammaire** induite par le récepteur Ron qui est capable d'induire une perturbation de l'activation de l'expression de la protéine

Bêta-Caténine. Le schéma ci-contre résume une telle situation et indique l'implication des récepteurs VRD dans ce processus.



En 2020, un récent bilan est fait sur la voie de signalisation [Wnt / β-caténine dans l'auto-organisation tissulaire](#). Directement issu de l'article en référence, il est présenté ci-contre un modèle général de la voie de signalisation Wnt / β-caténine et sa régulation par le complexe de destruction. Ce complexe de destruction est composé par les diverses protéines suivantes, Axine, Polyose adénomateuse coli (APC), caséine kinase 1 α (CK1α), glycogène synthase kinase 3 (GSK3), protéine phosphatase 2A (PP2a) et l'ubiquitine ligase βTrCP. Figurent également sur ce schéma les récepteurs membranaires Frizzled (FZD) et les récepteurs des lipoprotéines de basse densité la protéine 6 (Lrp6).

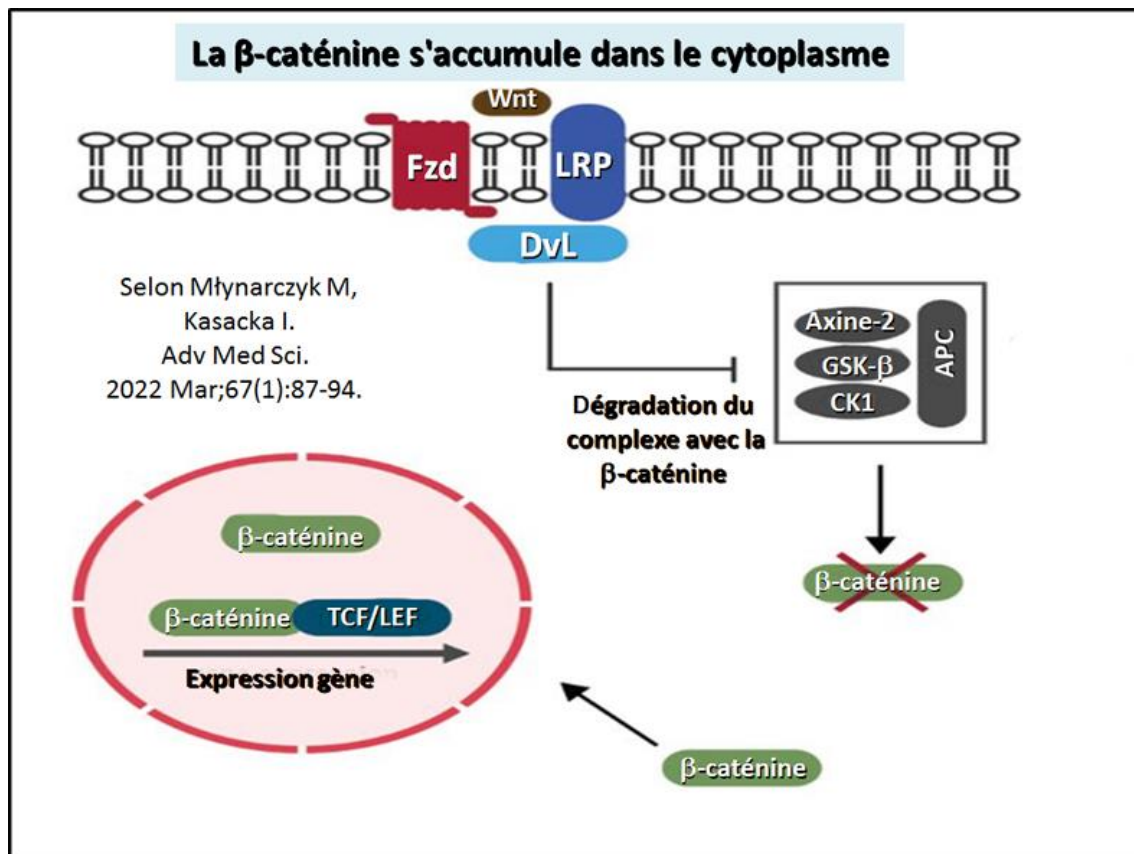


De plus, il est rapporté dans cette autre analyse toutes les nouvelles avancées dans la signalisation canonique Wnt / β-caténine en ce [qui concerne le développement du cancer](#). Un aperçu général de la voie de signalisation Wnt est présenté ci-contre et résume, comme cela est illustré, qu'en l'absence de ligand Wnt, le complexe de destruction induit la phosphorylation de la β-caténine, et la β-caténine phosphorylée est reconnue et ubiquitinée par le β-TrCP recrutée par YAP / TAZ, puis soumise à une dégradation protéasomale. Pour

plus de détail, le commentaire précédent porte principalement sur la partie gauche du schéma tandis que la partie droite apporte des informations complémentaires consultables dans l'article en référence.

Une analyse précise figure dans ce travail pour [la voie non canonique de la bêta-caténine](#) qui est maintenant clairement identifiée comme une cible potentielle de l'état inflammatoire et de hyperprolifératif via l'expression de la transglutaminase 2 au niveau des kératinocytes cutanés psoriasiques.

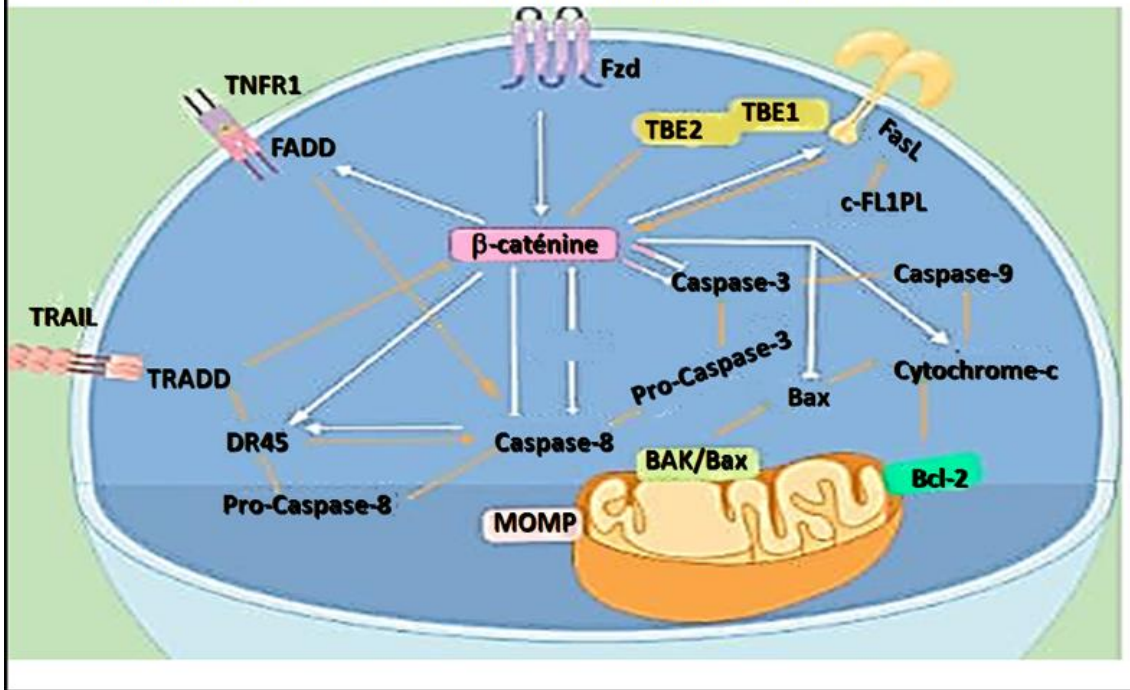
En 2021, dans cet article [il est question de la \$\beta\$ -Caténine qui est nécessaire pour une absorption optimale du glucose stimulée par l'exercice et la contraction du muscle squelettique](#). Le remodelage de l'actine peut être un point de convergence entre l'insuline et l'absorption de glucose stimulée par l'exercice ou la contraction. Il a été recherché à savoir si la β -caténine était impliquée dans la régulation de la consommation de glucose stimulée par l'exercice et la contraction. Ce travail rapporte que la délétion musculaire spécifique de la β -caténine induite chez les souris adultes (BCAT-mKO) altère la consommation de glucose induite par l'exercice et la contraction (muscle isolé) sans affecter la performance de course ou les voies de signalisation canoniques de l'exercice. En outre, l'exercice de haute intensité chez les souris et la contraction des myotubes et des muscles isolés ont conduit à la phosphorylation de la β -caténine-S675, et cela a été altéré par l'inhibition de Rac1. L'exercice d'intensité modérée chez les souris témoins et les souris knock-out Rac1 spécifiques au muscle n'a pas induit la phosphorylation de la β -caténine S675 dans le muscle, ce qui suggère une régulation de la β -caténine S675 dépendante de l'intensité de l'exercice. L'introduction d'un mutant S675A non phosphorylable de la β -caténine dans les myoblastes a altéré la translocation de GLUT4 et le remodelage de l'actine stimulés par le carbachol, un activateur de Rac1 et de RhoA. Les augmentations induites par l'exercice de la coloration transversale à la phalloïdine (marqueur F-actine) du muscle gastrocnémien ont été altérées dans le muscle de souris BCAT-mKO. **L'ensemble de ces résultats suggère que la β -caténine est nécessaire pour un transport optimal du glucose dans le muscle pendant l'exercice/contraction, potentiellement en facilitant le remodelage du cytosquelette d'actine.**



En 2022, il est présenté dans cette [revue le rôle de la voie Wnt / \$\beta\$ -caténine et le fonctionnement du cœur dans l'hypertension artérielle](#). De nombreux facteurs et voies moléculaires sont impliqués dans la pathogenèse de l'hypertension artérielle. L'augmentation de la pression artérielle peut être déterminée par les propriétés de produits génétiques spécifiques et leur action associée à des facteurs environnementaux. **Ces dernières années, une grande attention a été accordée à la voie de signalisation Wnt/ β -caténine**, qui est essentielle pour la réparation des lésions organiques et l'homéostasie. La dérégulation de l'activité de la voie Wnt/ β -caténine peut être directement ou indirectement liée à l'hypertrophie du myocarde, ainsi qu'au remodelage des cardiomyocytes et aux processus de remodelage dans les états pathologiques de cet organe. Certains rapports soulignent le rôle de la voie Wnt/ β -caténine dans l'évolution et le développement des complications organiques dans les conditions d'hypertension artérielle. Cet article présente l'état actuel des connaissances sur le rôle de la voie Wnt/ β -caténine dans la régulation de la pression artérielle et son impact sur la physiologie et le développement des complications de l'hypertension artérielle dans le cœur. Une illustration présentée ci-contre montre la voie canonique qui est activée lorsque le ligand Wnt se fixe au récepteur Fzd et au corécepteur LRP. **La protéine Dvl inhibe le complexe de destruction de la β -caténine**. La β -caténine s'accumule dans le cytoplasme et se fraye un chemin jusqu'au noyau, où elle s'attache à des facteurs de transcription (TCF/LEF), ce qui entraîne l'expression des gènes. Lorsque le complexe de destruction de la β -caténine n'est pas inhibé, il en résulte une dégradation de la β -caténine.

Relation entre la voie de signalisation Wnt/ β -caténine et l'apoptose.

Selon Ma Q, Yu J, Zhang X, Wu X, Deng G. Biochimie. 2023 Mar 11;211:57-67



En 2023, il est présenté ici [la voie de signalisation Wnt/ \$\beta\$ -caténine - un acteur polyvalent dans l'apoptose et l'autophagie](#). La voie de signalisation Wnt/ β -caténine est une voie hautement conservée qui est impliquée dans le développement cellulaire, la prolifération, la différenciation, l'apoptose et l'autophagie. Parmi ces processus, l'apoptose et l'autophagie interviennent physiologiquement lors de la défense de l'hôte et du maintien de l'homéostasie intracellulaire. De plus en plus de preuves suggèrent que la dialectique entre l'apoptose et l'autophagie régulées par Wnt/ β -caténine a une grande importance fonctionnelle dans diverses maladies. Il est résumé ici les études récentes visant à comprendre le rôle de la voie de signalisation Wnt/ β -caténine dans l'apoptose et l'autophagie, et tirons les conclusions suivantes : a) En ce qui concerne l'apoptose, la régulation de Wnt/ β -caténine est généralement positive. Cependant, un petit nombre de preuves indiquent la présence d'une relation régulée négativement entre Wnt/ β -caténine et l'apoptose ; b) Wnt/ β -caténine influence l'apparition et le développement de l'autophagie en régulant les facteurs liés à l'autophagie, et ces facteurs affectent à leur tour la voie Wnt/ β -caténine ; c) Wnt/ β -caténine équilibre toujours les dommages moléculaires causés par la dialectique entre l'autophagie et l'apoptose d'une manière compensatoire. La compréhension du rôle spécifique de la voie de signalisation Wnt/ β -caténine au cours des différentes étapes de l'autophagie et de l'apoptose peut fournir de nouvelles informations sur la progression des maladies connexes régulées par la voie de signalisation Wnt/ β -caténine. Le schéma ci-contre présente la relation entre la voie de signalisation Wnt/ β -caténine et l'apoptose. Wnt/ β -caténine régule l'expression de plusieurs facteurs liés à l'apoptose dans différentes conditions environnementales. La voie de l'apoptose extrinsèque commence par la réception de signaux d'apoptose par des récepteurs de mort à la surface de la membrane cellulaire, et Wnt/ β -caténine affecte la transmission des signaux de mort.

En ce qui concerne l'apoptose intrinsèque, Wnt/ β -caténine contrôle cette voie principalement par l'intermédiaire de la famille des caspases. (La ligne blanche représente la régulation des facteurs associés à l'apoptose par Wnt/ β -caténine et la ligne orange représente la régulation inverse de Wnt/ β -caténine par les facteurs associés à l'apoptose). Cette figure a été dessinée à l'aide de la plateforme « Figdraw ».

Il est question dans ce travail de [l'analyse des interactions directes de la dysferline avec les protéines de réparation putatives relie la signalisation apoptotique à l'élévation du \$Ca^{2+}\$ via PDCD6 et FKBP8](#). La résonance plasmonique de surface (SPR) quantitative a été utilisée pour déterminer la force de liaison et la dépendance au calcium des interactions directes entre la dysferline et les protéines susceptibles d'intervenir dans la réparation des muscles squelettiques, interrompue dans la dystrophie musculaire des ceintures de type 2B/R2. Les domaines C2A (cC2A) et C2F/G de la dysferline interagissent directement avec l'annexine A1, la calpaïne-3, la cavéoline-3, l'affixine, l'AHNAK1, la syntaxine-4 et la mitsugumine-53, la cC2A étant la cible principale et la C2F moins impliquée, avec une dépendance positive au calcium dans l'ensemble. Les paires de dysferline C2 seules ont montré une dépendance négative au calcium dans presque tous les cas. Comme l'otoferline, la dysferline interagit directement via son extrémité carboxy avec FKBP8, une protéine anti-apoptotique de la membrane mitochondriale externe, et via son domaine C2DE avec le gène lié à l'apoptose (ALG-2/PDCD6), reliant l'anti-apoptose à l'apoptose. L'immunofluorescence confocale en Z a confirmé la co-compartimentation de PDCD6 et de FKBP8 à la membrane sarcolemmale. **Ces données soutiennent l'hypothèse selon laquelle, avant la lésion, les domaines C2 de la dysferline s'auto-interagissent et donnent naissance à une structure pliée et compacte, comme c'est le cas pour l'otoferline.** Avec l'élévation du Ca^{2+} intracellulaire lors de la blessure, la dysferline se déplierait et exposerait le domaine cC2A pour l'interaction avec l'annexine A1, la calpaïne-3, la mitsugumine 53, l'affixine et la **cavéoline-3**, et la dysferline se réalignerait par rapport à son domaine cC2A. Voir également le schéma de la figure N°3.

En 2024, dans cette analyse on trouve que [le peptide MP1 dérivé de la protéine Beclin-1 atténue la fibrose rénale en inhibant la voie Wnt/bêta-Caténine](#). Diverses découvertes indiquent que le MP1 améliore la fonction physiologique rénale et atténue la progression de la fibrose en inhibant la voie Wnt/ β -Caténine. Cette étude suggère que le MP1 représente un nouveau précurseur prometteur pour le traitement de la fibrose rénale. **Déclaration d'importance cette étude indique que le peptide MP1, dérivé de la protéine Beclin-1, atténue efficacement la fibrose rénale induite par l'UO en inhibant les voies Wnt/ β -Caténine et TGF- β /Smad, améliorant ainsi la fonction physiologique rénale.** Fait important, contrairement à d'autres peptides dérivés de la protéine Beclin-1, le MP1 n'a pas eu d'impact significatif sur l'autophagie dans les cellules normales. MP1 représente un nouveau précurseur prometteur pour le traitement de la fibrose rénale en se concentrant sur les dérivés de Beclin-1 et la voie Wnt/ β -Caténine.

Il apparaît dans ce travail [de nouvelles données sur les adénomes hépatocellulaires mutés à la bêta-caténine à la phase hépatobiliaire de l'IRM](#) : **Une revue systématique et une méta-analyse.** L'iso- à l'hyperintensité de la PBH était associée aux β -HCA (la prévalence regroupée était de 72,3 % dans les β -HCA et de 6,3 % dans les non- β -HCA). La sensibilité et la spécificité regroupées étaient respectivement de 72,3 % (intervalle de confiance à 95 % : 54,1-85,3) et de 93,7 % (93,8-97,7). La spécificité présentait une hétérogénéité substantielle avec un I2 de 83 % en raison d'une étude, mais pas pour la sensibilité (I2 = 0). Après exclusion de cette étude, la sensibilité et la spécificité regroupées étaient de 77,4 % (59,6-88,8) et 94,1 % (88,9-96,9), sans hétérogénéité substantielle. Une étude présentait un risque élevé de biais pour la sélection des patients et deux études ont été jugées peu claires pour deux

domaines. Conclusion des données : **L'iso- ou l'hyperintensité à l'IRM de la PBH peut aider à distinguer le sous-type β -HCA des autres HCA avec une spécificité élevée.** Cependant, les estimations regroupées sont hétérogènes.

En conclusion

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

- A) Chaque isoforme de **Caténine** 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 : CATENIN, ALPHA-1; [CTNNA1](#)

Pathologies associées : MACULAR DYSTROPHY, PATTERNED, 2; [MDPT2](#)

Protéine : CATENIN, ALPHA-2; [CTNNA2](#)

Pathologies associées : Cependant aucune corrélation avec une pathologie à ce jour

Protéine : CATENIN, ALPHA-3; [CTNNA3](#)

Pathologies associées : ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA, FAMILIAL, 13; [ARVD13](#) ;

Protéine : CATENIN, BETA-1; [CTNNB1](#)

Pathologies associées : COLORECTAL CANCER; [CRC](#) ; EXUDATIVE VITREORETINOPATHY 7; [EVR7](#) ; LIVER CELL CARCINOMA; [LCC](#) ; MEDULLOBLASTOMA; [MDB](#) ; MENTAL RETARDATION, AUTOSOMAL DOMINANT 19; [MRD19](#) ; PILOMATRICOMA; [PTR](#) ; [OVARIAN CANCER](#) .

Protéine : PLAKOGLOBIN; CATENIN, GAMMA; JUNCTION PLAKOGLOBIN; [JUP](#)

Pathologies associées : ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA, FAMILIAL, 12; [ARVD12](#) ; NAXOS DISEASE; [NXD](#) .

Protéine : CATENIN, DELTA-1; [CTNND1](#)

Pathologies associées : BLEPHAROCHEILODONTIC SYNDROME 2; [BCDS2](#) ;

Protéine : CATENIN, DELTA-2; [CTNND2](#)

Pathologies associées : Cependant aucune corrélation avec une pathologie à ce jour