

Vinculine

INTRODUCTION

Isolée à partir d'un muscle lisse (comme le gésier de poulet), une protéine intracellulaire de 130 kDa fut démontrée comme abondamment présente à la surface de la membrane cellulaire sous la forme de microfilaments formant [une structure d'adhésion avec le substrat](#). Cette zone s'identifie comme la zone d'adhésion focale. On va baptisée cette protéine du nom de **Vinculine** car cette protéine et/ou une entité étroitement liée à elle antigéniquement, est trouvée présente dans une large gamme de types cellulaires différents et, dans chaque cas, elle est fortement localisée à proximité des sites membranaires où des faisceaux de microfilaments s'accrochent. Ainsi **la Vinculine** est absente des autres régions de ces mêmes membranes cellulaires, y compris proche d'autres éléments de jonction spécialisés. Ces résultats donnent un appui à la proposition que la fonction de cette protéine serait de participer à la liaison des extrémités des faisceaux que forment les microfilaments à membranes et donc d'être un lien ce qui justifie son **nom dérivé du latin (Vinculum = Lien)**

La Vinculine

Rapidement la Vinculine fut identifiée comme la [cible du virus du sarcome de Rous](#), entraînant la rupture de l'organisation des microfilaments attachés à la membrane. Son action sur [l'Actine, pour réaliser le réseau sous membranaire](#), fut démontrée comme étant opposé à celui de l' Alpha-Actinine. Ainsi **la Vinculine** fut-elle répertoriée comme l'une des protéines les **plus importantes pour la structure de la membrane cellulaire**.

Puis la Vinculine fut isolée du muscle squelettique, mais [également du cerveau](#). On identifia alors une autre protéine de taille plus élevée ([152 kDa](#)) qui fut baptisée [la Vinculine-like](#). Progressivement il y eu identification en fait de **2 protéines apparentées** que l'on a baptisée la Vinculine (correspondant à 1134 AA), d'une part qui sera localisée au niveau des plaques d'adhésions focales et la Méta Vinculine qui lui est très homologue et que l'on trouve chez le poulet (abréviation : VINC1), mais également [au niveau des plaquettes sanguines humaines](#). On a alors comparé [Vinculine, MétaVinculine, et Vinculine-like](#) quant à leurs propriétés de solubilité.

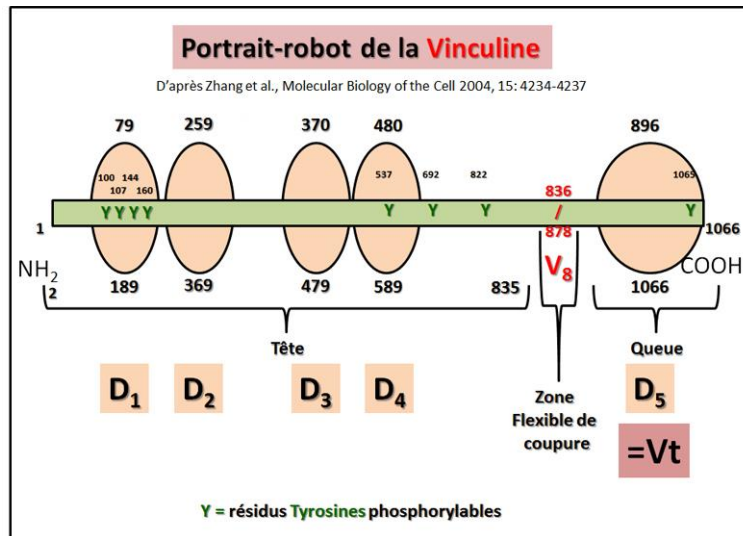
Actuellement on parle de la Vinculine et de ses isoformes. Ainsi la **Vinculine possède 3 isoformes** pour la Vinculine ([isoforme 1](#)), la Métavinculine ([isoforme 2](#)) et une forme courte avec des parties manquantes ([isoforme 3](#)).

Tableau récapitulatif des séquences de la Vinculine

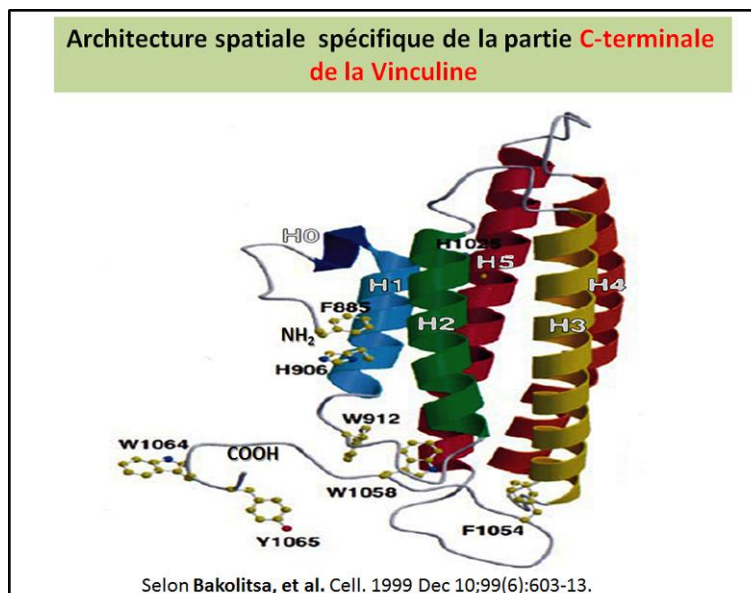
Protéine	Taille	Gène	site d'expression
VLC	124 kDa	10q11.2-qter	Ubiquitaire

La première séquence primaire de la Vinculine de muscle lisse fut obtenue à partir [d'extrait de muscle de poulet](#). On trouvera réunies sous la forme d'un Tableau toutes les données de

séquences concernant cette protéine avec pour abréviation **VLC** pour identifier la Vinculine. On trouvera également plus de détails sur le lien SwissProt suivant: [P18206](#).



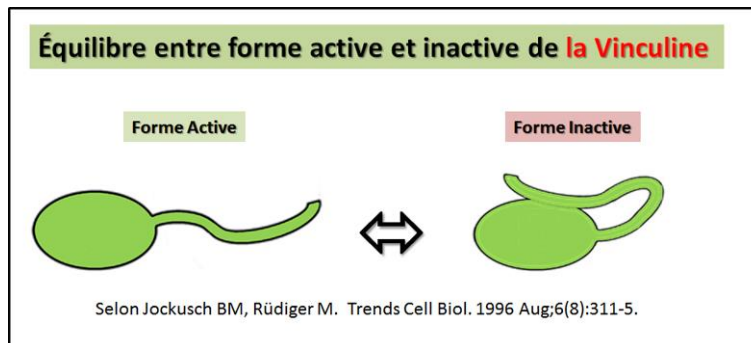
Avec de telles données de séquences, il est présenté ci-contre un portrait-robot de la **Vinculine** selon une représentation linéaire. La Vinculine va présenter **une structure bien identifiable** avec une partie N-terminale globulaire (séquence 2-835), On parlera ensuite de la tête de la Vinculine (Tête) sur le schéma. Puis on va définir une zone riche en proline et sensible aux protéases (exemple V8 = séquence 836-878), c'est en fait une zone de fragilité de la Vinculine qui est donc clivable dans cette région, comme cela est indiqué par l'indication (zone de Coupure) sur ce schéma. La Vinculine se termine par une extrémité C-terminale (séquence 879-1134) qui présente l'allure d'un bâtonnet flexible et que l'on baptise queue avec la lettre (Queue) le ce portrait-robot présenté ci-contre



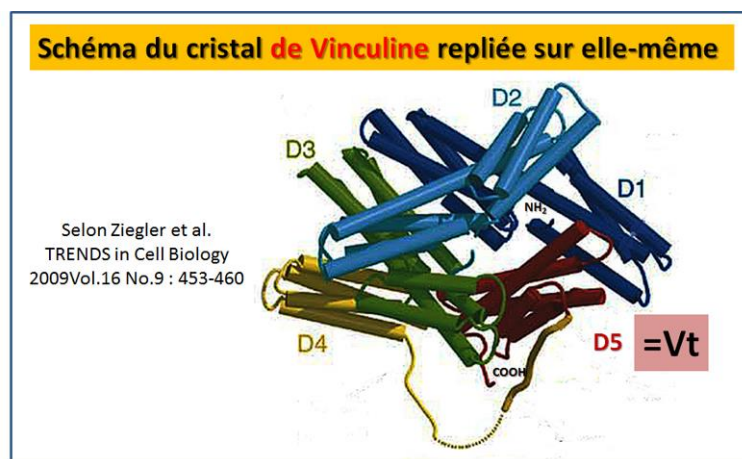
Une autre étude permet de mieux définir **cette extrémité C-terminale comme composée de 5 hélices** qui forment une structure compacte de la Vinculine formée par t une agrégation antiparallèle de ces hélices avec en particulier une zone servant de lien souple avec le reste de la protéine qui se trouve riche en proline avec une zone dite « Trap » mais de plus se termine

par un bras C-terminal moins structuré. Un schéma général reprend les données de l'article en référence

Structure et fonction de la Vinculine



Cette molécule, la Vinculine fut rapidement démontrée comme capable d'auto-association. La Vinculine sera donc trouvée avec 2 conformations comme représenté sur ce schéma avec une forme Inactive incapable de s'autoassocier et une forme Active qui permet son auto association.



Au sein de la molécule de Vinculine on va distinguer 2 domaines en relation avec l'adhésion focale. **Rapidement en 2004**, la structure spatiale de la Vinculine a été obtenue dans sa conformation repliée e on y identifia spécifiquement par des couleurs différentes chacune des séquences dénommée D1 au nombre de 4 tandis que la partie C-terminale dans cette conformation adaptait une configuration spatiale relativement proche que l'on indique par D5 suite à une étude du cristal de la Vinculine.

Puis son rôle est rapidement défini comme important pour la cellule, et l'on va progressivement déterminer que sa structure lui permet de participer à une régulation de l'environnement cellulaire. Il existe par ailleurs, de nombreux sites de phosphorylation de la molécule de Vinculine comme annoté dans le portrait-robot. Une des premières découvertes fut la phosphorylation des Tyrosines (résidu 100 et 1065 en particulier).

Les Partenaires de la Vinculine

Bien évidemment en 1982, des travaux démontrent rapidement que la Vinculine possède une très forte affinité pour [le filament d'Actine](#).

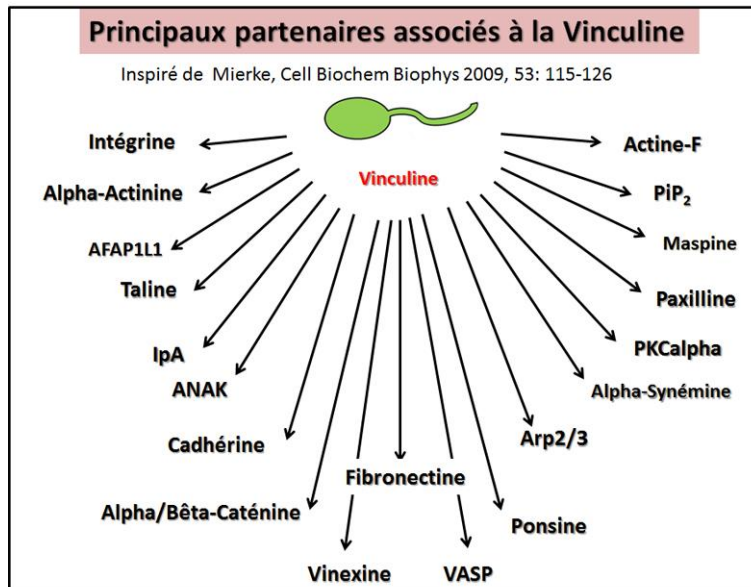
Dès 1986, des travaux décrivent qu'il existe un partenariat essentiel pour la [Vinculine qui est la Taline](#). Puis en 1987 l'on va définir une relation supplémentaire impliquant [Vinculine et Alpha-Actinine](#). C'est en 1993 que la relation membranaire de la Vinculine va s'imposer à cette protéine la description d'une association particulière avec le constituant majeur de la membrane : [les phospholipides](#).

Ensuite **en 2002**, on va trouver une association avec un nouveau partenaire : La Protéine [ARP2/3](#). Cet arrangement autour de la Vinculine a permis une première schématisation montrant le lien entre la matrice extracellulaire dans laquelle plonge les Intégrines et le réseau d'Actine sous membranaire. Ainsi en 2004, si on a décrit en détails dans plusieurs travaux de recherches le [système Vinculine-Taline-Intégrine il existe aussi une relation entre les Sarcoglycane Alpha et Gamma](#) qui indique une interdépendance des deux complexes macromoléculaires à la membrane de la cellule musculaire et qui implique également la Filamine. Cependant depuis 1993 on avait établi qu'il existait une [distribution bien distincte](#) entre le complexe Dystrophine et les zones riches en Vinculine.

En 2008, la Vinculine est confirmée comme faisant partie du complexe membranaire [autour de l'Intégrine](#). Puis progressivement c'est [l'Alpha-Synémine](#) que l'on va découvrir aussi en **association avec la Vinculine**

En 2009 déjà, une **revue résume l'ensemble** de [ces connaissances sur les partenaires de la Vinculine](#) et son rôle dans la régulation des propriétés mécaniques au sein d'une cellule. Ainsi l'accrochage de la Vinculine aux lipides membranaires module les [propriétés mécaniques de la cellule](#).

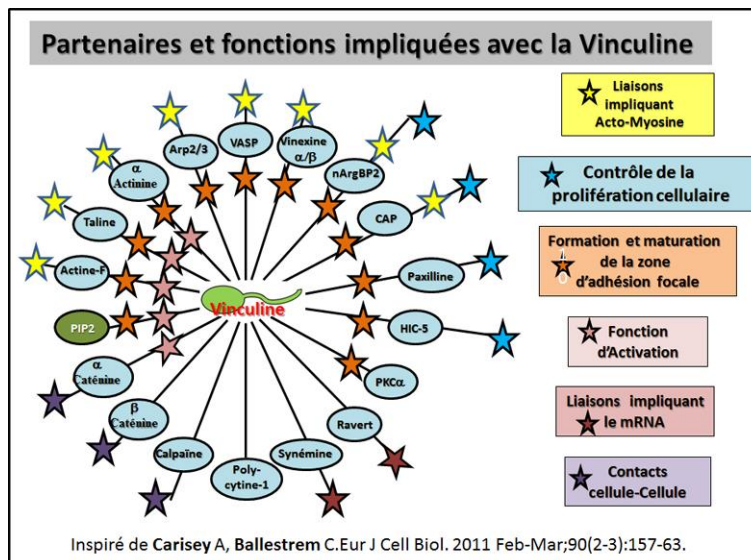
En 2010 une zone particulière de **la Taline correspondant** [aux résidus 1815-1973](#) est définie comme nécessaire à une **association avec la Vinculine**. De plus **toujours en 2010** la Vinculine en tant que protéine majeure participant à l'adhésion cellulaire focale, a la propriété d'exercer une [auto-inhibition de son interaction avec le filament d'Actine](#). Cela implique une interdépendance entre la tête N-terminal (VH) et la queue C-terminale (VT) de la Vinculine vis-à-vis de l'extrémité « barbue » et de son contact au long du filament d'Actine.



Un schéma reprend l'ensemble des partenaires en association avec la Vinculine comme cela est présenté ci-contre, en y intégrant les plus récentes découvertes.

Ainsi, **depuis 2010** les découvertes se succèdent et l'on va identifier différentes protéines associées à la Vinculine. La **Fibronectine** est rapidement identifiée comme le premier partenaire de la Vinculine, ce qui va permettre de définir un rôle fondamental pour la **Fibronectine dans le processus de l'adhésion cellulaire**. On va ensuite commencer à parler des **jonctions adhérentes** de la cellule et des contacts entre la Vinculine, les **Cadhérines** et le recrutement dans ce processus des sites d'accrochages pour le réseau d'Actine sous membranaire. **L' Alpha-Caténine** est également trouvée comme impliquée dans les zones d'adhésions (dites jonctions d'adhésion = Adherens junctions (AJs)) **avec la Vinculine**. La liaison de la Vinculine et de **la Bêta-Caténine régule l'expression** de la Cadhérine à la surface cellulaire. C'est alors que fut mieux définie que la partie **C-terminale de la Vinculine** favorise une association avec les phospholipides membranaires.

Plus récemment au niveau des protéines costamériques on va définir un rôle important entre les protéines répertoriées sous le sigle **AHNAK la raideur des fibres musculaires** et la Vinculine. Puis au cours du temps la Vinculine va voir ses partenaires se multiplier pour s'organiser en une large batterie d'association reliée à des fonctions spécifiques que l'on va définir dans la suite de cette présentation.



On va découvrir et/ou confirmer parmi ces contacts les protéines suivantes : La protéine [VASP](#) ; La protéine [CAP](#) ; La [Paxilline](#) ; La [PKC de type Alpha](#) ; Les [Vinexines de types Alpha et Bêta](#) ; La protéine [Ravère 1](#), La [Polycystine 1](#) ; La [Calpaïne](#). En 2011, une [étude donne un nouveau schéma récapitulatif résume l'ensemble de ces associations](#) et on trouve sur cette représentation une **fonction particulière associée à chaque partenaire**.

Toutes ces interactions ne seront pas simultanées et les travaux de recherche vont progressivement définir un rôle spécifique pour chacun de ces partenaires en corrélation avec, sur la séquence de la Vinculine, les sites de phosphorylations définis plus haut. Des travaux de recherche vont compléter l'identification des différents facteurs qui régulent les fonctions de la Vinculine. Ces derniers sont présentés dans le chapitre suivant.

Les facteurs de Régulation de la Vinculine

La formation des fibres dites de stress implique un rôle pour un facteur de croissance spécifique aux plaquettes sanguines le PDGF (= platelet-derived growth factor). Cela implique un rôle important pour la protéine Rho A dans la régulation de la [zone d'adhésion focale et la formation des fibres de stress](#). Des travaux vont permettre de mieux définir [les voies de signalisation impliquées dans la régulation et la réorganisation du réseau d'actine](#) en rapport avec la Vinculine.. C'est au niveau de la fonction des neurites que l'on va définir une modulation de la dynamique par la Vinculine via le **contrôle** par une protéine de la famille des Rho GTPases, [la protéine Rac](#).

De plus, il existe certainement une interférence entre la Glycoprotéine transmembranaire de 72 kDa dite ([Trophoblast glycoprotein = Tpbg](#)), et la Vinculine, car cette glycoprotéine est impliquée dans les processus de remaniement de l'organisation du réseau d'Actine.

Le [remaniement des zones d'adhésions focales](#), qui est mis en œuvre au cours de la mise en place d'une nouvelle vascularisation tissulaire, va faire intervenir entre autres facteurs, les voies de signalisations impliquant les protéines Rac et FAK. De nouveaux travaux démontrent la [présence de la Maspine](#) comme protéine intervenant spécifiquement dans les voies de signalisation autour de la mise en place du système Intégrine.

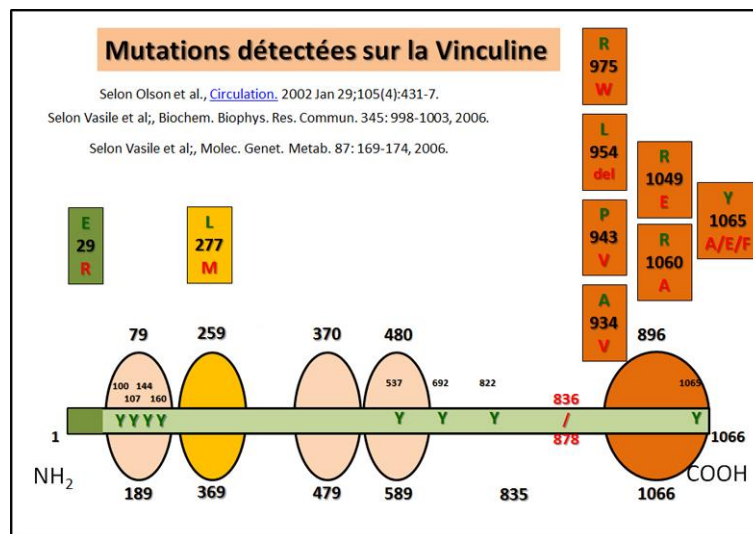
L'activité de la [Myosine de type II régule le recrutement dans la zone d'adhésion focale](#) de la Vinculine. Les cycles de contraction modulent la force [d'adhésion du complexe](#) autour de la Vinculine.

Toutes ces données indiquent que la Vinculine est essentielle pour le contrôle des [voies de signalisation du processus d'adhésion cellulaire](#). On pourra trouver de plus larges informations dans l'article en référence.

Comme indiqué précédemment il y a de nombreuses études qui donnent cependant une idée de la diversité des associations impliquant la Vinculine. Il y a d'abord la cohésion avec la matrice extracellulaire mais également un rôle important de la Vinculine dans les contacts cellules –cellules et cela est illustré en indiquant plus particulièrement les partenaires majeurs que sont la Taline et le filament d'actine. Cette propriété démontre un rôle important de la [Vinculine au niveau des zones d'adhésion focales](#) qui existent entre les cellules voisines.

La Vinculine et les pathologies associées

Il existe pour la Vinculine une version épissée qui présente la particularité de ne plus se lier au filament d'Actine (version dite : [vinculin-DeltaIn20/21 chez la souris](#)). Une publication relate la [mutation de la Métavinculine](#) dans un cas de cœur dit dilaté. On associe ainsi la [Vinculine dans les pathologies référencées](#) sous les termes hypertrophie et cœur dilaté. Une mutation dite [« missense » de la Vinculine](#) a été associée avec un cas d'hypertrophie cardiaque.



Par ailleurs des cas de cancer sont en lien direct avec des anomalies que l'on enregistre au niveau de la fonction de la Vinculine dans [le processus d'adhésion cellulaire](#). **Cependant** ce dernier point met l'accent sur le rôle entre la [Vinculine et la matrice extracellulaire dans son intégrité pour une cellule en bon état](#). Un schéma reprenant le portrait-robot de la Vinculine permet de distribuer les mutations connues déjà détectées sur cette séquence

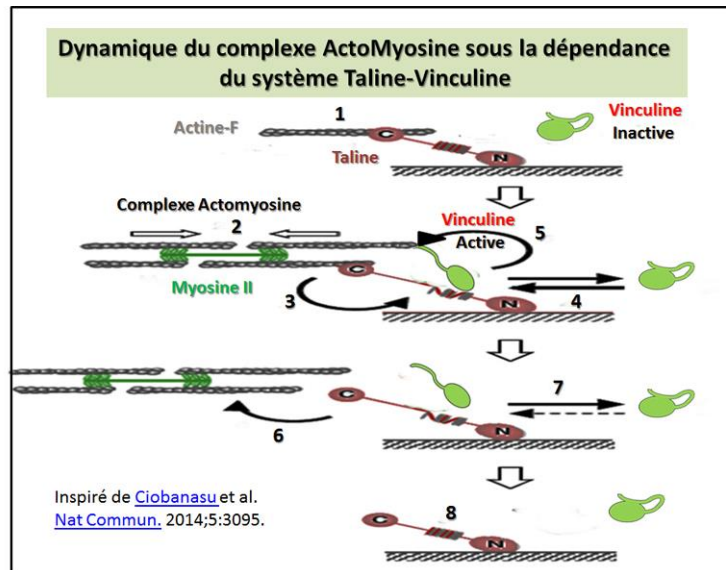
Avancées depuis 2013

La co-immuno précipitation a suggéré une association entre la protéine dite « mXin-Alpha » et les autres protéines telles la Taline, la Vinculine et la Filamine, mais pas la Bêta-Caténine, dans le muscle squelettique adulte. Ces résultats confirment un précédent rapport sur la co-localisation de cette protéine « mXin-Alpha » avec la **Vinculine**. [Ce nouveau travail en référence ici](#), présente avec de nombreux détails la localisation et la fonction des protéines « **Xin-alpha** » dans le muscle squelettique de souris. L'adhérence, la croissance et la maturation des cellules musculaires lisses vasculaires sont analysées dans le cas de greffes sur un support polyéthylène basse densité avec des substances bioactives. Ces conditions de cultures montrent que quand ce milieu estensemencé avec des cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV), [les échantillons greffés en présence de motifs tels](#) Glycine -ou PEG- présentent une augmentation principalement pour la diffusion et la concentration de protéines impliquées dans l'adhésion focale que sont la Taline et la **Vinculine** dans ces cellules.

Un [Rôle spécifique est confirmé](#) dans l'article en référence pour la **Vinculine** (VLC) dans les propriétés mécaniques des myocytes ventriculaires. En effet la perte de la VCL au sein des myocytes cardiaques peut diminuer la tension corticale membranaire, ce qui diminue la compression transversale du réseau augmentant ainsi l'espacement inter filamentaire et la contrainte transversale au niveau des fibres musculaires, ce qui se traduit par un dysfonctionnement systolique du cœur. La dérégulation du cytosquelette des cellules de muscles lisses au niveau des protéines du cytosquelette (**Vinculine** en particulier) touche [particulièrement la couche cellulaire coronarienne humaine](#) concernée par l'athérosclérose.

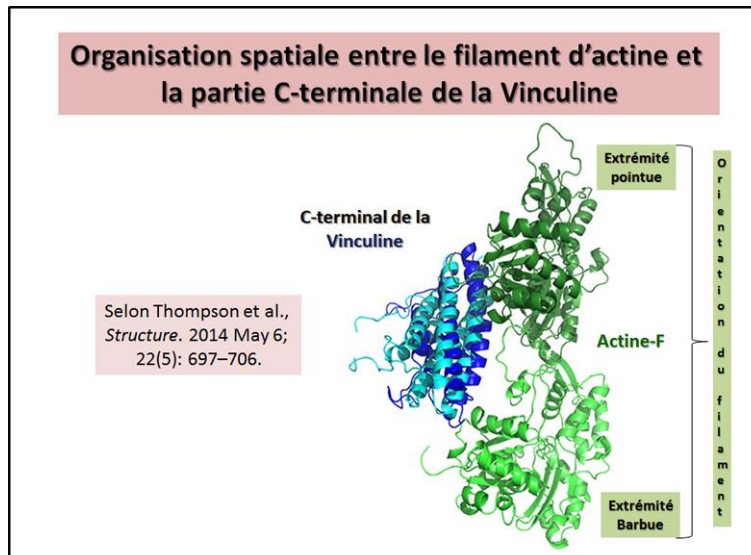
Chez *Caenorhabditis elegans* il n'existe qu'une molécule de Zyxine, la »ZYX-1 ». Cette [protéine est impliquée avec d'autres protéines du cytosquelette](#) (**Vinculine** par exemple) dans la dégénérescence musculaire qui est dystrophine-dépendante. La [Métavinculine présente de propriétés fonctionnelles nouvelles](#) au sein des protéines chargées de l'adhésion au sein d'un muscle. La F-actine se rassemble le long du bord de la cellule et la **Vinculine** (un marqueur des cellules d'adhésion focale) présente une distribution bien dense dans les cellules musculaires lisses des artères pulmonaires (CMLAP) cultivées sur une couche de Laminine ou de Matrigel. Cependant [ce travail démontre que cela était significativement plus faible](#) si on utilise un tampon phosphate salin (PBS, en tant que contrôle), un tampon à base de bromhydrate de poly-D-lysine (PDL). La protéine kinase dite « Rho-associée » [est susceptible de moduler l'extension des neurites](#) en régulant le remodelage des microtubules et **la distribution de la Vinculine**.

En 2014, un autre travail rapporte l'[implication nouvelle de la Vinculine qui aide les cellules à réguler et répondre à des forces mécaniques](#). C'est une protéine d'échafaudage qui régule étroitement ses interactions avec les partenaires de liaison potentiels au sein des structures cytosquellétiques, y compris les zones d'adhérences focales qui relient la cellule de la matrice extracellulaire et forment des jonctions adhérentes qui relient les cellules entre elles. La Vinculine contribue à la cohésion cellule-matrice et transfert de force cellule-cellule en reliant physiquement le cytosquelette d'actine générateur de forces adhésives avec l'environnement extracellulaire.

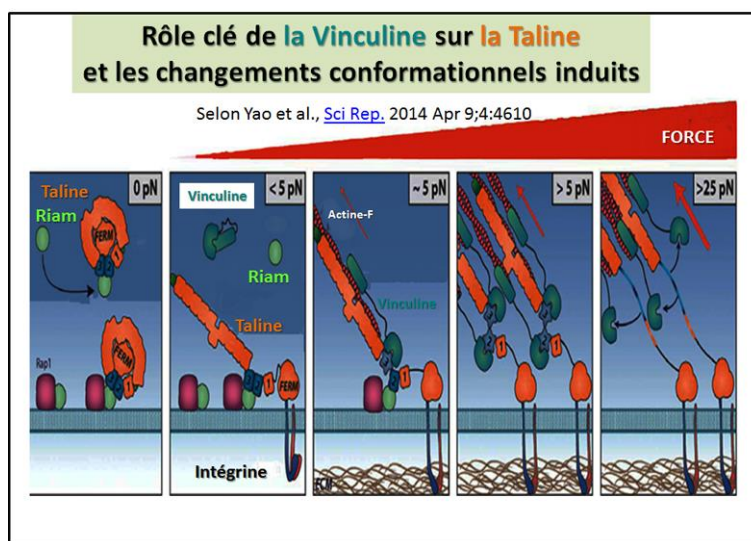


La formation du [complexe mécanosensible entre Taline et Vinculine en relation avec l'organisation du complexe ActoMyosine](#) renforce l'ancrage actine. Dans ce travail on trouve un résumé des résultats présentés sous forme d'un modèle pour la dynamique du complexe ActoMyosine sous la dépendance du complexe Taline-Vinculine qui se présente sous forme **de 8 étapes distinctes** : (1) le filament d'Actine est capturé par la Taline ; (2) il se réalise alors un auto-assemblage avec le complexe ActoMyosine ; (3) il y a étirement de la Taline ; (4) puis intervention d'une association avec une Vinculine activée ; (5) alors la liaison de la Vinculine avec le filament d'Actine provoque un renforcement de l'ancrage ; (6) pour aboutir à un détachement du complexe ActoMyosine ; (7) avec dissociation de la Vinculine ; (8) puis un repliement de la Taline sans réassociation avec la Vinculine.

Dans cet intéressant travail la **Vinculine** est présentée comme [un régulateur de l'assemblage de la Taline](#): avec la forme **Bêta3 de l'Intégrine**. De plus la **Vinculine** se lie directement avec [la zonula occludens-1 et est essentielle pour la stabilisation](#) de la **Connexine-43** contenant des jonctions lacunaires dans **les myocytes cardiaques**. La **Vinculine et sa liaison avec la Taline** dans les cellules vivantes représente une étape cruciale dans [l'ancrage du cytosquelette d'actine à des adhérences focales](#) ce qui aura un impact sur le processus de la **contraction en corrélation avec la force produite**. Une phosphorylation sur le **résidu Tyrosine 1065 de la Vinculine** régule la [conformation et le développement de la tension](#) dans **les tissus des muscles lisses des voies respiratoires**.



Dans ce travail une [identification précise de la surface de liaison entre Actine et Vinculine](#) permet de délimiter la zone dédiée à des **propriétés d'adhérence de ce contact** et induit des propriétés mécaniques à cette organisation. L'ensemble des données contenues dans ce travail se résume par une **illustration spatiale de l'arrangement entre un dimère d'actine** provenant d'un filament et les contacts de la **partie C-terminale de la Vinculine** correspondant à la zone dite Vt (Partie de la **queue de la Vinculine** contenant la **zone D5** en bleu). Un schéma illustre cette association comme présenté ci-contre.



Dans cette étude il est analysé l'ensemble du mécanisme d'[activation mécanique de la liaison entre Taline et Vinculine](#) ce qui conduit à un **verrouillage de la Taline** dans une **conformation dépliée**. En réponse à la force imposée par la contraction musculaire, la Taline change de partenaires et cela induit des changements conformationnels avec un rôle clé de la Vinculine active dans la conduite de la formation dépliée de la Taline dans une gamme de force variant de 0 à plus de 25 pN. Le schéma présenté ci-contre résume cette situation et les changements conformationnels induit par la Vinculine en fonction de la force développée.

La **Protéine AFAP1L1**, est un **nouveau partenaire associé avec la Vinculine**, permettant [de moduler la morphologie cellulaire et de la motilité](#), ce qui va favoriser la progression des

cancers colorectaux. La [phosphorylation de la Vinculine régule de manière différentielle](#) en ce qui concerne la mécanotransduction et les **propriétés d'adhérences cellule-cellule et cellule-matrice.**

La **régulation de la formation d'adhésion focale** est sous la dépendance d'un [complexe hybride-Vinculine Arp2 / 3](#). La **protéine nommée Alpha Caténine** va contrôler la liaison avec la Vinculine et agir comme un [interrupteur pour une conformation en relation avec la force musculaire](#) développée. Une **phosphorylation sur la position Sérine 1033** de la **Vinculine** est analysée en détail dans ce travail en regard de [l'impact que cela va produire sur la mécanique cellulaire](#). De plus une autre phosphorylation sur la Tyrosine (Y1065) de la Vinculine va [défavoriser une agrégation des filaments d'Actine](#), une diffusion cellulaire, et des réponses mécaniques directement en rapport avec la force musculaire développée. Situé dans la partie C-terminale dite en épingle à cheveux des mutations de ce résidus Tyrosine vont défavoriser (Y en E) ou favoriser (Y en A et/ou en F) une agrégation plus ou moins forte respectivement des filaments d'Actines tandis que la phosphorylation naturelle maintiendra éloigné 2 filaments associées avec la Vinculine (Voir schéma et détails dans l'article en référence).

Le développement de la force musculaire va [impliquer la Vinculine dans un processus qui favorise la progression de la tumeur](#) en améliorant l'activation du phosphatidylinositol (3,4,5) triphosphate (PI3K). (En particulier dans l'article original un diagramme présente (Fig 7) la forte implication de la Vinculine dans la progression d'une invasion de cellules cancéreuses).

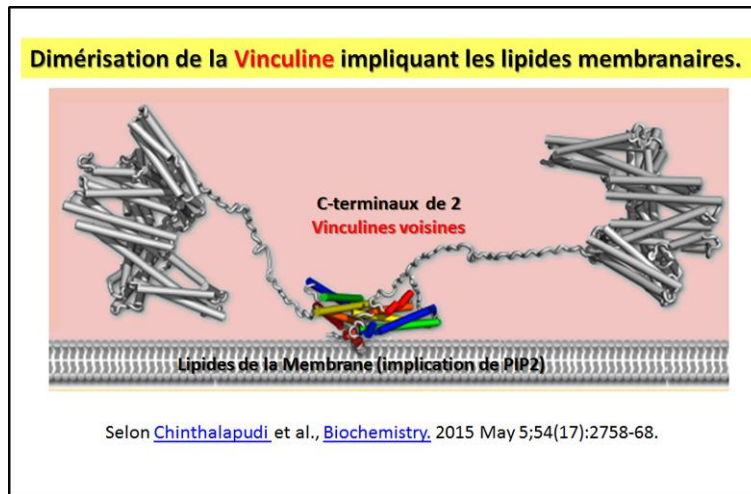
Une **mutation spécifique sur le partie N-terminale de la Vinculine** ([mutation E29R](#)) va conduire à un **changement précis dans la mécanique cellulaire.** (Voir le schéma récapitulatif sur les mutations). Dans cette étude **il est identifié que la Vinculine** se comporte comme un [marqueur plasmatique potentiel de la dégénérescence maculaire](#) liée à l'âge. La [Vinculine est découverte comme un régulateur négatif](#) de la **transcription de MT1-MMP** par la voie de signalisation MEK / ERK.

Cette analyse permet de définir dans [le détail comment la Vinculine contribue](#) à un transfert de l'information de l'exercice d'une **force musculaire entre cellule-matrice et cellule-cellule.** La liaison avec des lipides favorise une [oligomérisation et une activité d'adhésion focale](#) pour **rôle principaux de la Vinculine.** La [perte de la liaison entre la Vinculine et la Bêta-Caténine](#) au niveau membranaire va favoriser les métastases et cela peut être une information pour **un mauvais pronostic dans le cas du cancer colorectal.**

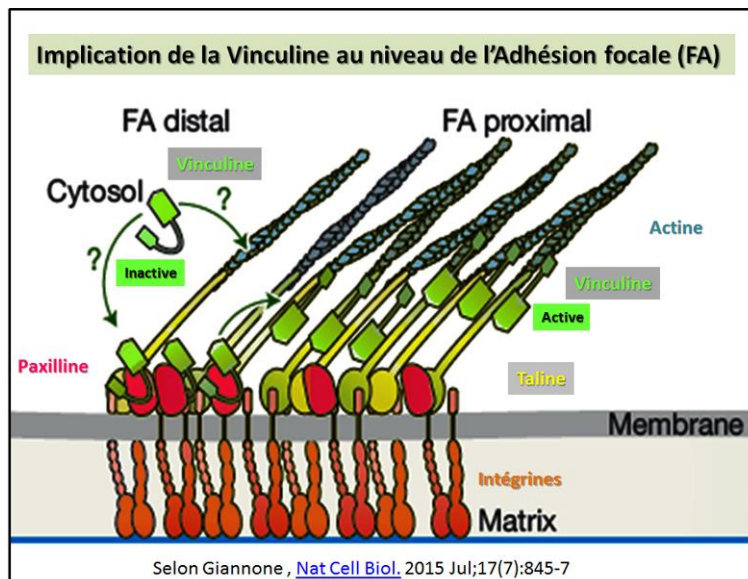
En 2015, ce travail renforce l'idée que la [Vinculine est capable de s'associer avec des filaments d'actine](#) mais aussi de réguler aussi bien la migration cellulaire que les forces de tractions résultantes de la contraction musculaire. Une analyse précise de certains résidus C-terminaux de la Vinculine montre en particulier leurs importances quant à leurs respective proximité des monomère d'actine du filament d'Actine F (cas de R1069 et de V1001)

Les [changements au niveau des protéines suivantes : Intégrine Alpha-V, Vinculine et Connexine 43](#) dans le cortex préfrontal médian chez des rats est soumis à un stress unique prolongée. Ce constat résulte d'une étude qui met en évidence que la pathologie « Post-traumatic stress disorder (=PTSD) » se traduit par une apoptose impliquant **la voie de signalisation passe par la mitochondrie.** La phosphoprotéine ayant un **rôle de Vasodilatateur (=VASP)** si elle est stimulée va réguler la polymérisation de l'actine et de

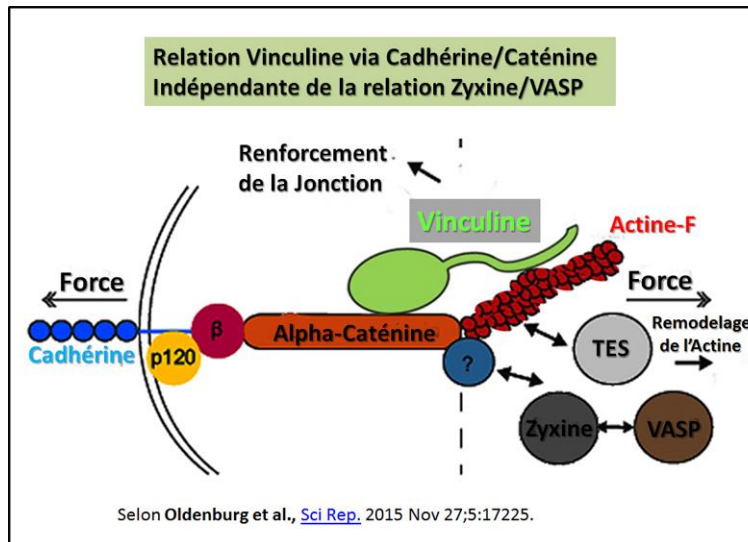
la contraction du muscle lisse des voies aériennes par un mécanisme [impliquant plus particulièrement la Vinculine](#).



La **dimérisation** de la [Vinculine fait en particulier participer les lipides membranaire](#), c'est le constat que dresse l'article en référence. La liaison du PIP2 est nécessaire pour l'adhésion de la Vinculine au niveau d'une zone d'adhésion focale et c'est la partie C-terminale de 2 Vinculines voisines qui entraîne une dimérisation comme l'illustre le schéma présenté ci-contre.

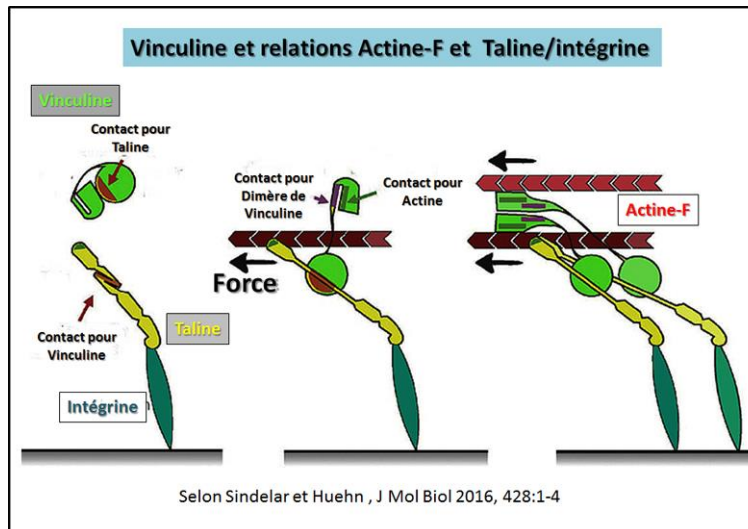


Dans ce travail il est indiqué dans le [détail le mécanisme moléculaire de l'activation de la Vinculine](#) et l'organisation spatiale nanométrique au niveau des **zones dédiées à des adhérences focales**. Le [vieillessement cardiaque est analysé](#) dans cet élégant travail avec les révélations dans le rôle que jouent les arrangements structuraux apportés par la présence de la Vinculine. Un schéma général résume le renforcement apporté par la présence de la Vinculine dans le cœur aussi bien au niveau des costamères que des disques intercalaires avec la Vinculine d'indiquée par une coloration rouge. (Voir détails dans l'article original).



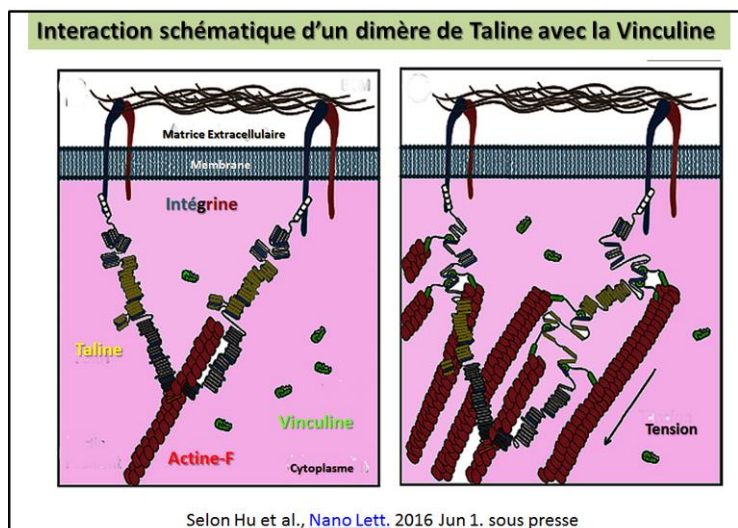
Ainsi comme m'indique cet autre travail, le [réseau impliquant la Vinculine dans le remodelage du cytosquelette](#) est découvert et maintenant bien établi comme pouvant réguler la fonction contractile du **cœur de vieillissement**. Une [relation plastique entre tension et l'adhérence](#) est analysé **en regard de la présence de la Vinculine** et de son rôle dans l'adhérence et la durée de vie de la cellule. Ce travail présente une [Super-résolution des liens de la Vinculine](#) et sa localisation pour faire fonctionner et renforcer les zones des adhérences focales. Le passage d'une Vinculine de forme inactive repliée sur elle-même à une forme active va changer le type d'interaction et favoriser un renforcement de l'adhésion focale avec changement des interaction pour de nouveaux partenaires. Un schéma résume cette situation en distinguant 2 profils de FA comme cela est rapporté avec plus de détails dans l'article original

Un nouvel article discute [les propriétés de flexibilité de la Vinculine](#) et de sa version plus longue du muscle la Métavinculine (addition de 68 acides aminés après le résidu 915) et montre que l'architecture de la Vinculine lui permet d'induire des agrégations au niveau des filaments d'Actine. La [Vinculine est nécessaire](#) pour la **polarisation de la cellule**, la **migration et le remodelage** autour du collagène dans la matrice extracellulaire. La **phosphorylation de la Vinculine au niveau des résidus Y100 et Y1065** est nécessaire pour la transmission de force cellulaire. Cet éditorial fait le [bilan en quelques lignes des interactions membranaires](#) qui impliquent une **participation de la Vinculine** dans une cellule.



Chez les patients atteints **polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique** on va enregistrer la [présence d'auto-anticorps dirigés contre la Vinculine](#). L'ensemble des protéines tels la VASP, la Zyxine et la protéine TES sont acteurs qui participent à [la tension des jonctions des zones d'adhérences focales](#) de manière indépendante au complexe réalisé entre l' Alpha-Caténine et la Vinculine. Un schéma résume la situation avec un profil simple de l'organisation de ces diverses protéines au niveau d'une zone d'adhésion focale.

La [Vinculine contrôle l'engagement de la Taline avec une corrélation](#) pour son action sur la machinerie des complexes entre les filaments d'Actine et les filaments de Myosine. (Voir illustration dans la fiche sur la Taline). De plus [cet article rapporte que la Vinculine va Interagir](#) avec l'Effecteur Chlamydia TarP Via une association impliquant un motif tripartite impliquant le domaine de liaison à l'Actine de la Vinculine ce qui aide au recrutement et à un assemblage correct à la membrane plasmique. Cet autre article rapporte l'expression de [la Vinculine dans les cellules MC3T3-E1](#) en réponse à un stimulus mécanique.

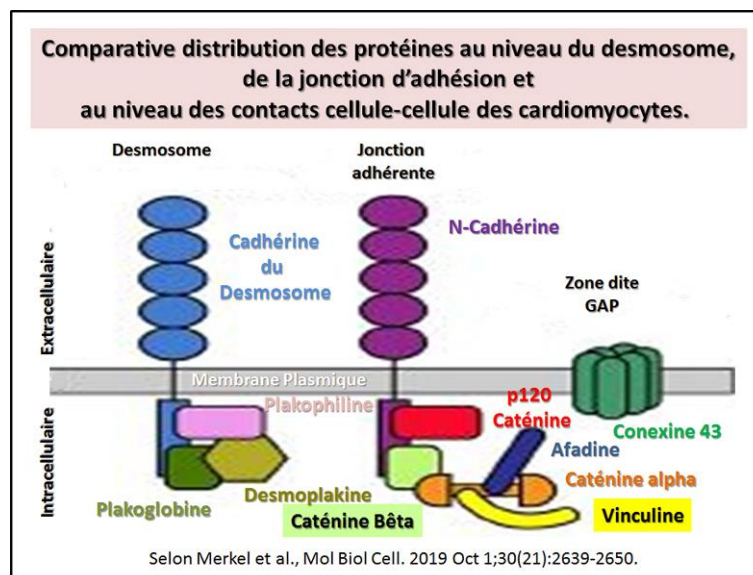


En 2016, cette revue résume les [connaissances acquises sur les bases structurales de l'organisation](#) de l'Actine par **la Vinculine et/ou la Métavinculine**. Ce travail confirme le processus d'association entre Vinculine et filament d'actine et du fait de la dimérisation de 2

Vinculines voisines il y a agrégation de plusieurs filament de F-actine qui se trouvent alors lié à la membrane via la Taline. Une autre étude indique [le rôle du dépliage de la Vinculine](#) d'une conformation inactive repliée sur elle-même vers une conformation active allongée et dépliée comme cela est résumé dans l'article en référence avec les interactions que cela implique avec les autres protéines voisines.

Cette nouvelle analyse fait le bilan actuel sur [les composants mécanosensibles d'adhérences](#) qui impliquent **les Intégrines et le rôle de la Vinculine**. Les Mécanismes et les fonctions des [Vinculines et de ses diverses Interactions avec des phospholipides](#) et des sites d'adhésion cellulaire est également revue en détails dans le travail indiqué en référence. Cela fait intervenir **3 étapes principales** : 1) le recrutement de la Taline par la Vinculine, 2) l'activation de leur association avec le filament d'actine puis la dissociation de la Vinculine avec la Taline 3) tandis que l'association entre Actine et Taline persiste tandis que l'association membranaire Intégrine et Taline demeure confortée par la présence de la Vinculine. Ainsi il est maintenant acquis un [rôle important pour la Vinculine](#) dans la **mécanotransduction cellulaire**. Dans ce travail une illustration résume la situation de la Vinculine au niveau de l'ancrage avec la matrice extracellulaire et/ou au niveau de la gestion du contact étroit nécessaire pour la relation entre cellules. Il existe donc **un double rôle** de la [Vinculine améliorant la protection des cellules endothéliales](#) dans les réponses à une rupture du contact cellule-cellule.

La [Vinculine régule](#) la polarité cellulaire et l'orientation de la migration cellulaire. Il existe un rôle sélectif [des Vinculines dans les mécanismes contractiles](#) impliqués dans la perméabilité endothéliale. Les [interactions tête/ queue de la Vinculine se définissent](#) par plusieurs mécanismes précoces mis en jeu au cours de contacts cellules et substrat. Il y a bien une réaction de [Coopérativité entre la Vinculine et sa relation avec la Taline](#) comme cela est démontré par des études utilisant une technique de microscopie dite « Time Resolved Super Resolution Microscopy ».



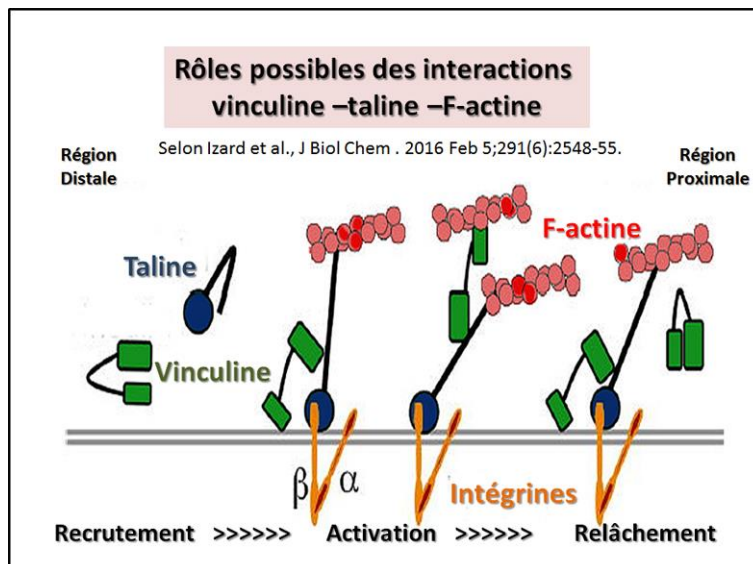
En 2016, le sujet abordé dans cette étude porte sur les [mécanismes et les fonctions des interactions de la vinculine avec les phospholipides aux sites d'adhésion cellulaire](#). Des études structurales, biochimiques et biologiques ont fourni de nombreuses informations sur la manière dont la vinculine se lie aux membranes, quels composants elle reconnaît et comment la liaison lipidique est régulée. Il est plus particulièrement discuté dans cette étude des rôles et des mécanismes des phospholipides

dans la régulation de la structure et de **la fonction de la vinculine et de son variant d'épissage la métavinculine spécifique du muscle**. Une appréciation complète de ces processus est nécessaire pour comprendre comment la vinculine régule la motilité cellulaire, la migration et la cicatrisation des plaies, et pour comprendre son rôle dans le cancer et les maladies cardiovasculaires. Un schéma permet de résumer les rôles possibles des interactions vinculine-PIP2 dans les fonctions zones d'adhésions focales (AF). Bien que cela ne soit pas strictement nécessaire pour le recrutement de la vinculine auprès des zones AF, la liaison de PIP2 à l'extrémité distale des zones AF pourrait stabiliser une molécule de vinculine partiellement ouverte et faciliter une concentration locale de vinculine et de son co-activateur taline, qui se lie également à PIP2. La liaison de la vinculine-PIP2 pourrait alors **stabiliser les interactions de liaison de la vinculine-taline** pendant les premiers stades d'activation des deux protéines.

En 2017, il est ici indiqué comment des effets de la [rigidité du substrat et de la contractilité de l'actomyosine peuvent agir sur le couplage entre la transmission de force et le recrutement de la vinculine-paxilline au niveau des adhésions focales](#). Il a été constaté que la zone d'adhésion focale (AF) entre la vinculine et de la paxilline n'était pas corrélée avec les amplitudes de la force de traction à des zones uniques de type AF, et cela était cohérent à travers différents états de rigidité de l'ECM et de tension du cytosquelette. Cependant, le temps de séjour de la vinculine aux zones AF variait linéairement avec la force appliquée pour les substrats rigides, et cela a été perturbé sur les substrats mous et après l'inhibition de la contractilité. **En revanche, le temps de séjour de la paxilline aux zones AF était indépendant de la force appliquée locale et de la rigidité du substrat**. Cependant, le recrutement de la paxilline et le temps de séjour dans les zones AF dépendaient de la contractilité cytosquelettique des valeurs de rigidité du substrat plus faibles. Enfin, la rigidité du substrat et la contractilité du cytosquelette sont régulable si la dynamique du **renouvellement de la vinculine et de la paxilline est corrélée l'une à l'autre au niveau des zones AF uniques**. Cette analyse apporte de nouvelles perspectives sur le couplage entre la force, la rigidité du substrat et la dynamique des zones AF.

En 2019, cet article porte sur [la vinculine et la métavinculine qui présentent des effets distincts sur les propriétés d'adhésion focale, la migration cellulaire et la mécanotransduction](#). Ces résultats selon lesquels l'expression de la métavinculine (MVcn) conduit à des zones d'adhésion focale (AF) plus grandes mais moins nombreuses par cellule, en conjonction avec l'incapacité de MVcn à regrouper la F-actine in vitro et à sauver la réponse de rigidification cellulaire, sont cohérents avec les résultats précédents sur les variantes de la vinculine (Vcn) déficientes sur les capacité d'association d'actine, suggérant qu'une association d'actine déficiente peut expliquer certaines des différences entre la vinculine et la métavinculine. Un tel article indiqué en référence, montre dans un schéma les différences séquentielles entre vinculine et métavinculine

Cette analyse [reprend l'étude de l'hélice amphipathique de vinexine alpha \(H2\) qui est nécessaire pour un changement conformationnel dépendant de la rigidité du substrat dans la vinculine](#). Il est connu que l'hélice H2 interagit avec le sous-domaine vinculine D1b et **favorise la formation d'un complexe ternaire α taline-vinculine-vinexine**. Les mutations dans la région H2 affectent non seulement la capacité de la vinexine α à induire le changement conformationnel dépendant de la rigidité de l'ECM dans la vinculine, mais également à promouvoir la localisation nucléaire de YAP / TAZ sur une ECM rigide. Pris ensemble, ces résultats démontrent que **l'hélice H2 dans la vinexine α joue un rôle critique dans la régulation dépendant de la rigidité ECM** avec la vinculine et dans les divers comportements cellulaires.

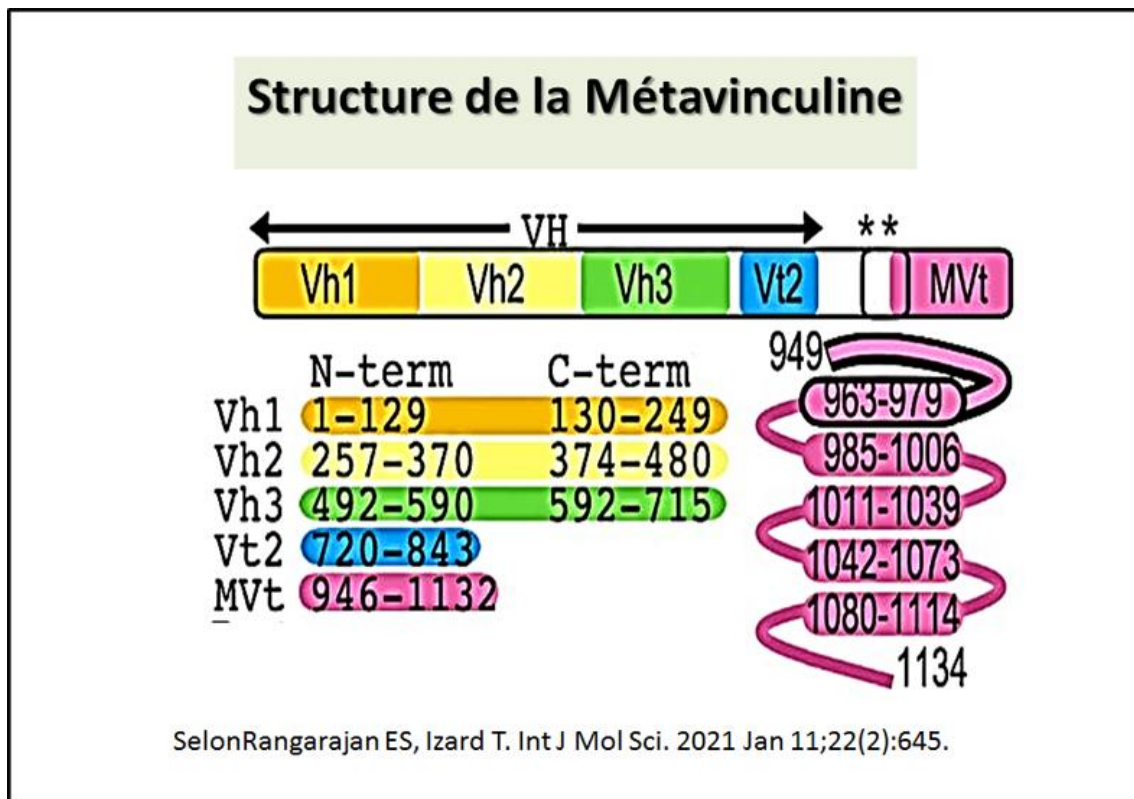


Il est aussi confirmé que la [Vinculine ancre l'actine contractile à la jonction adhérente du cardiomyocyte](#). Dans ce système, le recrutement de la vinculine était nécessaire pour sauver l'intégration des myofibrilles au niveau des contacts naissants. En revanche, la perte de vinculine de la jonction adhérente (AJ=adherens junction) a perturbé la morphologie de la jonction et bloqué l'intégration des myofibrilles aux contacts cellule-cellule. Ces résultats permettent d'identifier la vinculine comme un lien critique avec l'actomyosine contractile et offrent un aperçu de la façon dont l'intégration de l'actine à l'AJ est régulée pour assurer la stabilité sous une charge mécanique. **La perte de N-cadhérine perturbe la localisation des protéines d'adhésion.** Dans cet article il est présenté un schéma du desmosome, avec la zone AJ et les protéines de jonction lacunaire aux contacts cellule-cellule au sein du cardiomyocyte.

En 2020, cette étude porte sur la [métavinculine qui est capable de moduler la transduction de force dans les sites d'adhésion cellulaire](#). Les expériences présentées révèlent que la métavinculine porte des forces moléculaires plus élevées mais **qu'elle est moins fréquemment engagée que la vinculine, ce qui entraîne une modification** de la propagation de la force dans les zones d'adhérences cellulaires. En outre, dans cette étude il a été généré des souris knock-out pour étudier les conséquences de la perte de métavinculine in vivo. De manière inattendue, ces animaux présentent une réponse tissulaire inchangée dans un modèle d'hypertrophie cardiaque. Ensemble, les données révèlent que la transduction des forces d'adhésion cellulaire est modulée par l'expression de la métavinculine, mais son rôle pour la fonction du muscle cardiaque semble plus subtil qu'on ne le pensait auparavant.

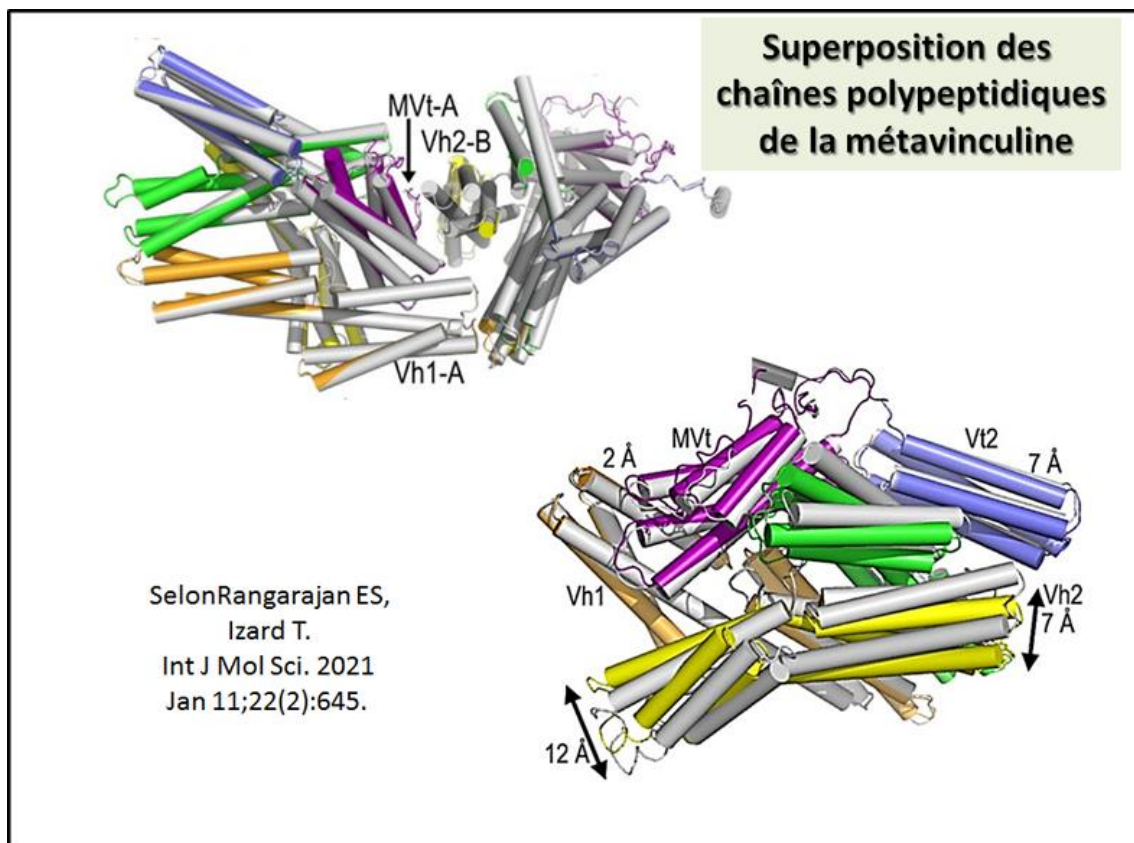
Une plus récente étude indique que la [Taline se dissocie du RIAM et s'associe à la vinculine séquentiellement en réponse à la force produite par le complexe d'actomyosine](#). Cette analyse démontre que l'actomyosine déclenche la dissociation RIAM de plusieurs domaines de la taline. L'actomyosine provoque également l'échange séquentiel de RIAM contre de la vinculine sur la taline. L'effet du RIAM sur cette liaison de la vinculine à la taline dépendante de la force varie d'un domaine de la taline à l'autre. Ce mécanisme pourrait permettre à la taline de coder biochimiquement un large éventail de forces en sélectionnant différentes combinaisons de partenaires. La présentation d'un schéma résume des rôles possibles des

interactions vinculine-PIP2 dans les fonctions d'adhésions focales (AF). Bien que cela ne soit pas strictement nécessaire pour le recrutement de la vinculine auprès des zones dites AF, la liaison de PIP2 à l'extrémité distale des zones AF pourrait stabiliser une molécule de vinculine partiellement ouverte et faciliter une concentration locale de vinculine et de son co-activateur taline, qui se lie également à PIP2. La liaison de la vinculine-PIP2 pourrait alors stabiliser les interactions de liaison de la vinculine-taline (VT) pendant les premiers stades d'activation des deux protéines ; la liaison ultérieure de l'actine à VT pourrait interrompre l'interaction vinculine-PIP2 pour terminer l'activation. À l'extrémité proximale des zones AF, ces étapes pourraient être inversées pour favoriser la libération de vinculine.



En 2021, cette analyse présente [la structure en microscopie électronique cryogénique de la métavinculine, régulateur de l'adhésion cellulaire, révèle une hélice pliée spécifique à l'isoforme dans son domaine de liaison au cytosquelette](#). La vinculine et sa variante d'épissage spécifique au cœur, la métavinculine, sont des régulateurs clés des processus d'adhésion cellulaire. Ces protéines du cytosquelette liées à la membrane régulent la forme de la cellule en se liant à plusieurs autres protéines aux jonctions cellule-cellule et cellule-matrice. La vinculine et la métavinculine relient les molécules d'adhésion des intégrines au réseau d'actine filamenteuse. La perte de ces deux protéines empêche l'adhésion et l'étalement des cellules et réduit la formation de fibres de stress, d'adhérences focales ou d'extensions des lamellipodes. La liaison de la taline aux jonctions cellule-matrice ou de l' α -caténine aux jonctions cellule-cellule active la vinculine et la métavinculine en libérant leur interaction auto-inhibitrice tête-queue. Une fois activées, la vinculine et la métavinculine lient la F-actine par l'intermédiaire de leurs domaines de queue en faisceau à cinq hélices. **Contrairement à la vinculine, la métavinculine présente une insertion de 68 acides aminés avant la deuxième hélice α de ce domaine de liaison à la F-actine à cinq hélices.** Il est présenté ici la structure complète de la métavinculine obtenue par microscopie électronique cryogénique, qui capture la dynamique de ses domaines individuels et dévoile une caractéristique structurale caractéristique, à savoir une hélice α pliée spécifique à l'isoforme dans son domaine de liaison à la F-actine. Le

paysage conformationnel de la métavinculine que nous avons identifié suggère un mécanisme d'amorçage structural qui est cohérent avec les fonctions d'adhésion cellulaire de la métavinculine en réponse à des signaux mécaniques et cellulaires. Ces résultats élargissent notre compréhension de la fonction de la métavinculine dans le cœur, avec des implications pour les étiologies des cardiomyopathies. Ci-contre est présenté la **structure de la métavinculine**. Le schéma présente la structure du domaine de la métavinculine. La métavinculine est organisée en quatre domaines colorés spectralement (Vh1, orange ; Vh2, jaune ; Vh3, vert ; Vt2, bleu) qui constituent le domaine de la tête de la vinculine (VH) relié au domaine de la queue de la métavinculine (MVt, violet). L'insert spécifique de la métavinculine entre les résidus 915 et 916 de la vinculine couvrant une partie du linker et du domaine MVt est encadré et indiqué par deux astérisques. Gauche, bas : Vh1, Vh2 et Vh3 ont chacun deux sous-domaines, et leur gamme de résidus est indiquée sous les étiquettes N-terminal et C-terminal (pour les sous-domaines N-terminal et C-terminal, respectivement). À droite, en bas : MVt est un domaine à cinq hélices (la plage de résidus de chaque hélice α est indiquée) avec un enroulement spécifique à l'isoforme (bordures noires) et la première hélice α H1'.



Une autre illustration issue de l'article en référence indique la superposition des chaînes polypeptidiques de la métavinculine $\Delta 954$ dérivée du patient dans l'unité asymétrique du cristal (en gris) avec les deux chaînes polypeptidiques de type sauvage dans l'unité asymétrique (Vh1, orange ; Vh2, jaune ; Vh3, vert ; Vt2, bleu ; MVt, violet). Les interactions intermoléculaires sont indiquées. Une autre vue pour cette superposition des deux chaînes polypeptidiques de l'unité asymétrique à partir de la structure de la métavinculine $\Delta 954$ dérivée du patient. La sous-unité A est représentée en gris et la sous-unité B est colorée de manière spectrale (Vh1, orange ; Vh2, jaune ; Vh3, vert ; Vt2, bleu ; MVt, violet) et sa région

de liaison qui ne pouvait être construite que dans la sous-unité B est représentée en noir (résidus 840-857). Les différences relatives entre les domaines sont indiquées

En 2022, on possède avec [ce travail des données sur l'expressions spécifiques des fibres musculaires squelettiques au niveau des mécanosenseurs que sont la kinase liée à l'intégrine, la taline et la vinculine, et leur modulation par la charge et les conditions environnementales chez l'homme](#). Il est soumis au hasard 28 hommes en bonne santé à l'un des groupes suivants (n = 7 chacun) comprenant neuf sessions de chargement en 3 semaines : normoxie modérée (NM), normoxie intensive (NI), hypoxie modérée (HM) et hypoxie intensive (HI). Il a été prélevé six biopsies : avant (T0), 4 h (T1) et 24 h (T2) après la troisième séance d'entraînement ainsi que 4 h (T3), 24 h (T4) et 72 h (T5) après la neuvième séance d'entraînement. Il est analysé la consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_2$ max), la puissance maximale de sortie (Pmax), les types de fibres musculaires et les surfaces de section transversale (CSA), les localisations de la kinase liée à l'intégrine (ILK) spécifiques à chaque type de fibre, ainsi que les expressions des protéines et des gènes ILK, vinculine et taline en fonction de la charge et des conditions environnementales. La $\dot{V}O_2$ max a augmenté sous l'effet de la NM et de la HM, et la Pmax sous l'effet de toutes les interventions. Les types de fibres n'ont pas changé, tandis que la CSA a augmenté avec NI et HI, mais a diminué avec HM. ILK a montré une localisation spécifique au type de fibre 2. **L'expression des protéines et des gènes de l'ILK, de la vinculine et de la taline diffère en fonction de la charge et des conditions environnementales.** Ces données démontrent que les mécanosenseurs présentent des distributions spécifiques aux types de fibres et que les intensités d'exercice plutôt que les variables environnementales influencent leurs profils dans les muscles humains. Ces données sont les premières de ce type dans les muscles humains et indiquent que les mécanosenseurs gèrent la mécanodétection à une résolution spécifique au type de fibre et que l'intensité de la stimulation mécanique a un impact majeur.

Cette étude présente les rôles des protéines d'adhésion focale dans le squelette et les maladies. Le système squelettique, qui comprend les os, les articulations, les tendons, les ligaments et d'autres éléments, joue un grand nombre de rôles dans la formation, le soutien et le mouvement du corps, la protection des organes internes, la production de cellules sanguines et la régulation du métabolisme du calcium et du phosphate. **La prévalence des maladies et des troubles du squelette, tels que l'ostéoporose et les fractures osseuses, l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la dégénérescence des disques intervertébraux, augmente avec l'âge, entraînant des douleurs et une perte de mobilité et créant un énorme fardeau social et économique à l'échelle mondiale.** Les adhérences focales (AF) sont des assemblages macromoléculaires composés de la matrice extracellulaire (MEC), d'intégrines, du cytosquelette intracellulaire et d'autres protéines, notamment la kindlin, la taline, la vinculine, la paxilline, la pinch, Src, la kinase d'adhérence focale (FAK) et la protéine kinase liée à l'intégrine (ILK), entre autres. La FA agit comme un lien mécanique reliant l'ECM et le cytosquelette et joue un rôle clé dans la médiation des communications cellule-environnement et module des processus importants, tels que l'attachement cellulaire, l'étalement, la migration, la différenciation et la mécanotransduction, dans différentes cellules du système squelettique en influençant des voies de signalisation extérieures-intérieures et intérieures-extérieures distinctes. Cette revue vise à intégrer les connaissances les plus récentes sur les rôles des protéines FA dans la santé et la maladie du système squelettique et se concentre sur les mécanismes moléculaires spécifiques et les cibles

thérapeutiques sous-jacentes pour le système squelettique. Voir également la figure 1 la distribution des protéines indiquées dans l'article en référence.

En conclusion

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

- A) **La Vinculine** 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 : VINCULIN; [VCL](#)

Pathologies associées: CARDIOMYOPATHY, DILATED, 1W; [CMD1W](#);
CARDIOMYOPATHY, FAMILIAL HYPERTROPHIC, 15; [CMH15](#)