

INTRODUCTION

Ce n'est qu'à partir de l'année 1990 que l'on va trouver sous le nom de baptême la citation d'une nouvelle protéine sous le terme de : [Afadine \(en 1997\)](#) : **une nouvelle protéine de liaison au filament d'actine avec un domaine PDZ localisé à la jonction d'adhérence cellule-cellule basée sur la cadhérine**. Cette nouvelle protéine de liaison au filament d'actine (F-actine) d'une masse moléculaire d'environ 205 kD (p205), concentrée au niveau de la jonction d'adhérence cellule-cellule à base de cadhérine (AJ), a été isolée et caractérisée. p205 a été purifiée à partir de cerveau de rat et son ADNc a été cloné à partir d'une bibliothèque d'ADNc de cerveau de rat. p205 est une protéine de 1 829 acides aminés (aa) avec une masse moléculaire calculée de 207,667 kD. **La p205 possède un domaine de liaison à la F-actine de 1 631 à 1 829 aa et un domaine PDZ de 1 016 à 1 100 aa, un domaine connu pour interagir avec les protéines transmembranaires**. La p205 a été copurifiée à partir du cerveau de rat avec une autre protéine d'une masse moléculaire de 190 kD (p190). p190 est une protéine de 1 663 aa avec une masse moléculaire calculée de 188 971 kD. p190 est une variante d'épissage de p205 avec un domaine PDZ de 1 009-1 093 aa mais sans le domaine de liaison à la F-actine. Une recherche d'homologie a révélé que la séquence d'aa de p190 présentait 90 % d'identité sur l'ensemble de la séquence avec le produit du gène AF-6, qui a été fusionné au gène ALL-1, connu pour être impliqué dans la leucémie aiguë. p190 est probablement une contrepartie rat de la protéine AF-6 humaine. p205 se lie le long des côtés de la F-actine mais ne montre guère d'activité de liaison croisée avec la F-actine. Les analyses Northern et Western blot ont montré que p205 était exprimé de manière ubiquitaire dans tous les tissus de rats examinés, tandis que p190 était spécifiquement exprimé dans le cerveau. Des études d'immunofluorescence et de microscopie immunoélectronique ont révélé que p205 était concentré au niveau de l'AJ de cellule à cellule à base de cadhérine dans divers tissus. Nous avons nommé p205 l-afadine (une variante d'épissage large de la protéine AF-6 localisée à la jonction d'adhérence) et p190 s-afadine (une variante d'épissage petite de l'afadine). Ces résultats suggèrent que la l-afadine sert de lien entre le cytosquelette d'actine et la membrane plasmique à la jonction d'adhérence.

Avec les données de séquences qui sont compilée pour la version humaine dans le tableau suivant

Tableau récapitulatif des différentes séquences de l' AFADINE			
Protéine	PM	Locus gène	Distribution
AFDN	206 Kda	6q27	Membrane

En 1998, on va obtenir [la Structure génomique complète, polymorphismes de l'ADN et épissage alternatif du gène AF-6 humaine](#) = **Afadine**

Cette même année on découvre [dans cet article que la cible de Ras, est la protéine AF-6 \(Afadine\)](#), qui est un substrat de l'enzyme de désubiquitination fam. Il y est également montré que l'AF-6 était ubiquitiné dans des cellules intactes et que **le Fam empêchait l'ubiquitination de l'AF-6**.

En 1999 de nouvelles données [indiquent que la protéine Ponsine/SH3P12 est une protéine liant la I-afadine](#) et la vinculine localisée aux jonctions cellule-cellule et cellule-matrice. Il a été ainsi récemment isolé une nouvelle protéine liant les filaments d'actine (F-actine), l'afadine, qui possède deux iso-formes, l'afadine I et l'afadine s. L'afadine I est exprimée de façon ubiquitaire et localisée spécifiquement au niveau de la zonule d'adhérence (ZA) dans les cellules épithéliales et au niveau de la jonction d'adhérence cellule-cellule (AJ) dans les cellules non épithéliales, tandis que l'afadine s est exprimée de façon abondante dans les tissus neuronaux. **L'-afadine possède un domaine PDZ, trois régions riches en proline et un domaine de liaison à la F-actine, tandis que la s-afadine est dépourvue de la troisième région riche en proline et du domaine de liaison à la F-actine.** Pour comprendre le mécanisme moléculaire de la localisation spécifique de la I-afadine à la ZA dans les cellules épithéliales et à l'AJ dans les cellules non épithéliales, nous avons tenté d'identifier une ou plusieurs protéines de liaison à la I-afadine et nous avons isolé une protéine, appelée ponsine.

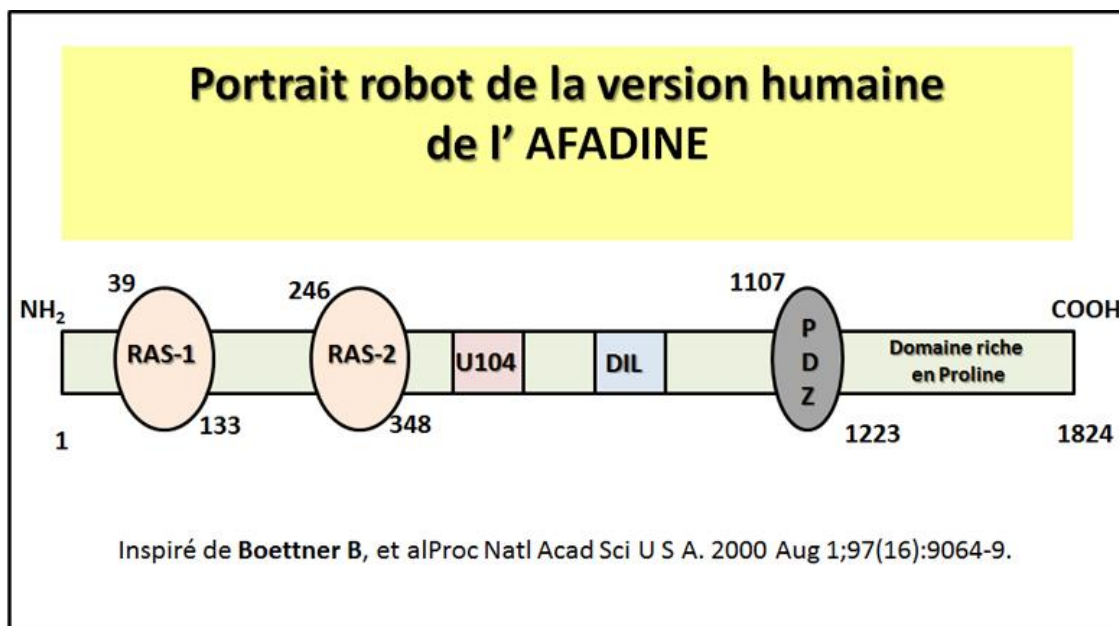
Puis dans cet article il va apparaître [que le comportement est différent pour la I-afadine et la neurabine-II lors de la formation et de la destruction de la jonction d'adhérence cellule-cellule](#). Il a ainsi été récemment isolé deux nouvelles protéines de liaison à l'actine filamenteuse, la I-afadine et la neurabine-II, et montré qu'elles sont localisées au niveau de la jonction d'adhérence cellule-cellule (AJ) dans les cellules épithéliales. Il est découvert ici que la I-afadine, la neurabine-II, ZO-1 et la E-cadhérine ont un comportement similaire et différent pendant la formation et la destruction de la jonction d'adhérence cellule ± cellule dans les cellules MDCK. Dans les cellules MDCK, l'accumulation de I-afadine et de E-cadhérine, mais pas celle de ZO-1, change parallèlement en fonction de l'activité de la petite protéine G Rac. La dissociation des cellules MDCK en les cultivant à 2 mM Ca²⁺ a provoqué une endocytose rapide de l'E-cadhérine, mais pas de la I-afadine ou de ZO-1. L'ajout de phorbol 12-myristate 13-acétate à ces cellules dissociées a formé une structure semblable à une jonction serrée où ZO-1 et I-afadine, mais pas la neurabine-II ou la E-cadhérine, se sont accumulées. **Il est également constaté que, dans les cellules EL non épithéliales, qui expriment la E-cadhérine et sont attachées les unes aux autres, la I-afadine, la neurabine-II, ZO-1 et la E-cadhérine étaient toutes localisées au niveau de l'AJ.** Dans les cellules L dépourvues de cadhérine, la I-afadine était principalement localisée au niveau des sites de contact cellule ± cellule, mais ZO-1 était principalement localisée au niveau de la pointe des processus cellulaires. La neurabine-II ne s'est pas accumulée dans la zone de la membrane plasmique. Ni la I-afadine ni la neurabine-II n'ont interagi de manière significative avec la forme a-, ou b- de la caténine, et de la E-cadhérine, la ZO-1 ou l'occludine.

Par ailleurs la même année, [ce travail montre l' Afadine comme une molécule clé essentielle pour l'organisation structurale des jonctions cellule-cellule des épithéliums polarisés pendant l'embryogenèse](#). L'afadine est une protéine de liaison au filament d'actine qui se lie à la nectine, une molécule d'adhésion cellulaire de type immunoglobuline, et qui est colocalisée avec la nectine aux jonctions d'adhésion cellule-cellule basées sur la cadhérine (AJ). Pour étudier la fonction de l'afadine dans l'adhésion cellulaire au cours de l'embryogenèse, il est généré des souris afadine(-/-) et des cellules souches embryonnaires. Chez les souris de type sauvage, aux jours embryonnaires 6,5-8,5, l'afadine était fortement exprimée dans l'ectoderme et le mésoderme embryonnaires, mais à peine détectée dans les régions extra-embryonnaires telles que l'endoderme viscéral. Les souris Afadine (-/-) présentent des défauts de développement pendant et après la gastrulation, notamment une désorganisation de l'ectoderme, une migration altérée du mésoderme et une perte de somites et d'autres structures dérivées de l'ectoderme et du mésoderme. **Les corps embryoïdes kystiques dérivés de cellules souches embryonnaires afadine (-/-) présentent une organisation normale de l'endoderme mais une désorganisation de l'ectoderme.** Les AJs cellule-cellule et les jonctions serrées étaient mal organisées dans l'ectoderme des souris afadine (-/-) et dans les corps embryoïdes. Ces résultats indiquent que l'afadine est fortement exprimée dans les cellules dérivées de l'ectoderme pendant l'embryogenèse et qu'elle joue un rôle clé dans l'organisation correcte des

AJ et des jonctions serrées des cellules fortement exprimées, ce qui est essentiel pour une morphogenèse tissulaire correcte.

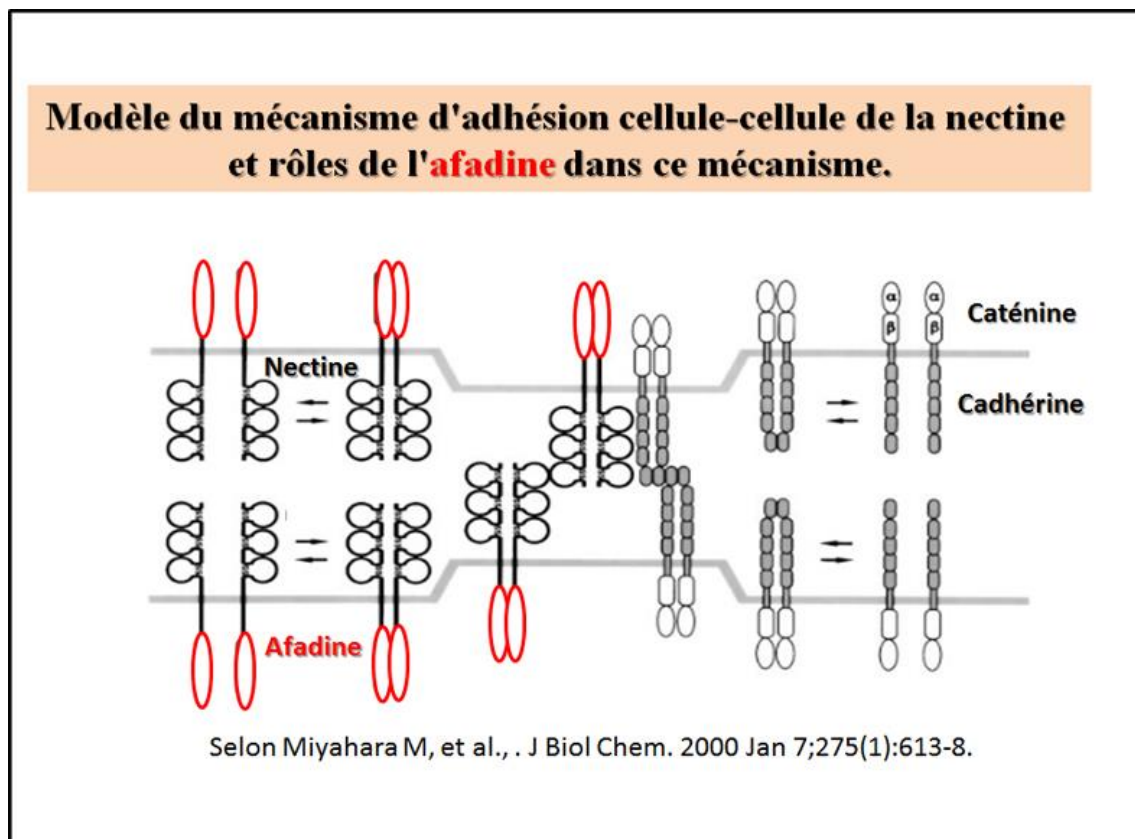
En 2000 cette étude montre [une protéine multidomaine jonctionnelle nommée AF-6 \(Afadine \) qui est un partenaire de liaison de la GTPase Rap1A et s'associe au régulateur du cytosquelette d'actine, la profiline](#). La protéine AF-6 est une protéine multidomaine qui contient deux domaines potentiels de liaison à Ras dans son extrémité N. En raison de cette caractéristique, la protéine AF-6 a été identifiée comme un partenaire de liaison de la GTPase Rap1A. En raison de cette caractéristique, l'AF-6 a été isolée par des approches biochimiques et hybrides et est considérée comme une protéine potentielle de l'effet Ras. Il est montré ici que c'est spécifiquement le premier domaine de liaison à Ras de l'AF-6 qui médie cette interaction et que la protéine Rap1A, liée à Ras, peut s'associer à ce motif encore plus efficacement que les GTPases oncogènes Ha-, K- et N-Ras. Il est aussi démontré que Ras et Rap1 interagissent avec l'AF-6 de pleine longueur in vivo dans des cellules de mammifères et qu'une fraction de Rap1 se colocalise avec l'AF-6 à la membrane. Contrairement à Ras, Rap1A dominant actif, introduit dans les cellules épithéliales MDCK et MCF-7, ne perturbe pas la résidence spécifique de l'AF-6 dans les complexes d'adhésion cellule-cellule. **Afin de mieux comprendre le rôle de l'AF-6 dans les jonctions, il a été identifié la profiline comme une protéine liant l'AF-6. La profiline active les unités d'actine monomériques pour les étapes de polymérisation ultérieures aux extrémités barbelées des filaments d'actine et il a été démontré qu'elle participe à l'assemblage de l'actine corticale.** Il est ainsi fait la démonstration que l'AF-6 est le seul composant intégral des jonctions cellule-cellule découvert jusqu'à présent qui interagit avec la profiline et qui pourrait donc moduler la modélisation de l'actine à proximité des complexes d'adhésion.

Avec ces dernières données il est alors possible de proposer un premier portrait-robot de l'Afiline comme présenté ci-contre



La même année une étude indique [le type d'interaction de la nectine avec l'afadine ce qui est nécessaire pour son regroupement dans les sites de contact cellule-cellule mais pas pour sa dimérisation cis ou son interaction trans](#). Il a été étudié ici un mécanisme d'adhésion cellule-cellule du système nectine-afadine en utilisant une lignée cellulaire L déficiente en cadhérine exprimant de façon stable la forme intacte de la nectine-2alpha de souris, une forme tronquée de la nectine-2alpha incapable d'interagir avec l'afadine (nectine-2alpha-DeltaC), ou une forme ponctuellement mutée de la nectine-2alpha capable d'interagir avec l'afadine et une lignée cellulaire EL exprimant la

cadhérine, qui exprime transitoirement la forme ponctuellement mutée de la nectine-2alpha. Nous avons constaté que l'interaction de la nectine-2alpha avec l'afadine était nécessaire pour leur regroupement aux sites de contact cellule-cellule. **Cependant, la nectine-2alpha-DeltaC a montré une dimérisation en cis et une interaction en trans, toutes deux ne nécessitant pas l'interaction de la nectine-2alpha avec l'afadine.** Il a été précédemment montré dans les cellules EL que l'interaction de la nectine-1 avec l'afadine est nécessaire pour son recrutement aux jonctions d'adhérence. Il est alors constaté que l'interaction trans de la nectine-2alpha était également nécessaire à ce recrutement. Sur la base de ces observations, il est proposé comme ci-contre un modèle pour le mécanisme d'adhésion cellule-cellule de la nectine et les rôles de l'afadine dans ce mécanisme.



Dans ce travail il est question de [la localisation de la protéine, nommée afadine, aux jonctions de type puncta adhaerentia entre les terminaisons des fibres moussues et les troncs dendritiques des cellules pyramidales dans l'hippocampe de la souris adulte.](#) Dans la présente étude, il est étudié par immunocytochimie la localisation de la l-afadine dans l'hippocampe de la souris. Au microscope optique, l'immunoréactivité de la l-afadine a été démontrée sous forme de disques aplatis dans le stratum lucidum de la zone CA3. **En microscopie immunoélectronique, les signaux pour la l-afadine étaient fortement concentrés de manière symétrique au niveau des jonctions de type puncta adhaerentia entre les terminaisons des fibres moussues et les troncs dendritiques des cellules pyramidales.** Il a été également immunocoloré l'hippocampe avec des anticorps reconnaissant à la fois la l-afadine et la s-afadine, une petite variante d'épissage de la l-afadine qui est identique à l'AF-6. L'immunoréactivité des l- et s-afadines a été démontrée non seulement sous forme de disques aplatis similaires à ceux de la l-afadine, mais aussi sous forme de nombreux points fins largement répartis dans toutes les couches synaptiques des zones CA1 et CA3. Ce dernier résultat pourrait correspondre au rapport récent de Buchert et al. (1999, J. Cell. Biol. 144:361-371), qui ont découvert que la s-afadine (AF-6) et/ou la l-afadine étaient localisées dans les membranes postsynaptiques des jonctions synaptiques asymétriques. Ces résultats actuels indiquent que les l- et s-afadines sont distribuées de manière différentielle dans l'hippocampe et suggèrent que la l-afadine localisée aux

jonctions de type puncta adherentia dans les terminaux des fibres moussues peut réguler la structure et la fonction de l'hippocampe et de l'hippocampe.

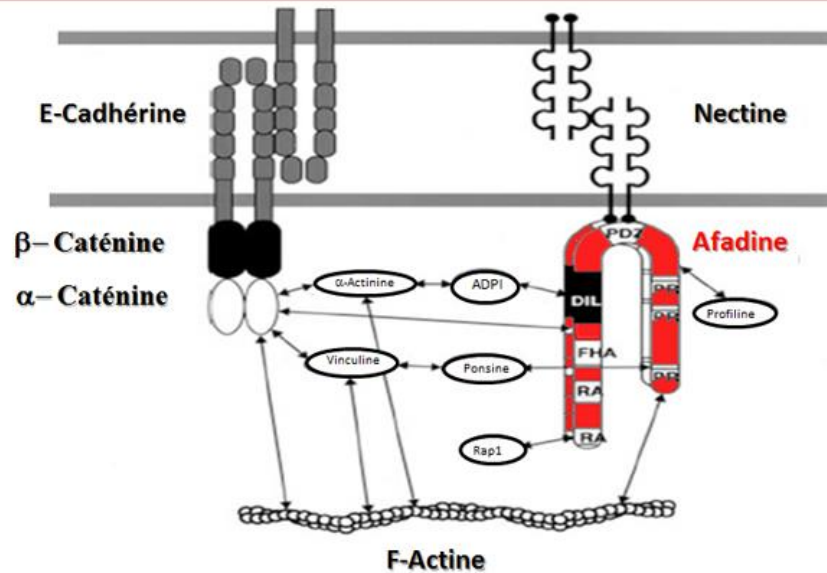
Ce travail présente [un nouveau membre de la famille PVR/PRR/nectine qui interagit avec l'afadine.](#) « Human nectin3/PRR3 » : il fut isolé nectin3/PRR3, le quatrième membre humain de la famille nectin/PRR, également décrite comme la famille des récepteurs du virus de l'herpès alpha. Les membres de la famille nectine/PRR sont des molécules d'adhésion exprimées aux jonctions intercellulaires. Nectin3/PRR3 est une protéine transmembranaire dont la région extracellulaire contient trois domaines de type Ig (V, C et C) et partage environ 30 % d'identité avec les autres membres. Elle est principalement exprimée dans les tissus testiculaires et placentaires. **Les analyses SDS-PAGE démontrent que la nectine3/PRR3 a un poids moléculaire de 83kDa.** La nectine1/PRR1L et la nectine2/PRR2S et L sont spécifiquement exprimées au niveau des jonctions intercellulaires. Cette localisation est en partie due à l'interaction entre la partie C-terminale de ces récepteurs (terminée par la séquence consensus A/EXYV) et le domaine PDZ de l'afadine. Dans ce rapport, nous démontrons que le récepteur nectin3/PRR3 porte la séquence consensus A/EXYV et interagit in vivo avec les isoformes longues et courtes de l'afadine. Ces résultats suggèrent que le récepteur humain nectin3/PRR3 est une nouvelle molécule associée à l'afadine.

En 2002, cette étude porte sur [la définition biochimique et structurale des sites de liaison de l'alpha-caténine à la l-afadine et à l'actine.](#) L'alpha-caténine est un composant intégral des jonctions d'adhérence, où elle relie les cadhérines au cytosquelette d'actine. L'alpha-caténine est également nécessaire à la colocalisation du système d'adhésion nectine/afadine/ponsine aux jonctions d'adhérence, et elle s'associe spécifiquement à l'afadine, la protéine de liaison à la nectine. **Un fragment protéolytique de l'alpha-caténine, dont les résidus sont compris entre 385 et 651, contient le site de liaison à l'afadine.** La structure tridimensionnelle de ce fragment comprend deux faisceaux de quatre hélices côte à côte, tous deux nécessaires à la liaison avec l'afadine. Le fragment 385-651 de l'alpha-caténine lie l'afadine plus fortement que la protéine complète, ce qui suggère que la protéine complète héberge un site de liaison cryptique pour l'afadine. La comparaison de la structure de l'alpha-caténine 385-651 avec la structure récemment résolue du fragment M de l'alpha-caténine (Yang, J., Dokurno, P., Tonks, N. K., et Barford, D. (2001) EMBO J. 20, 3645-3656) révèle une flexibilité surprenante dans l'orientation des deux faisceaux de quatre hélices. L'alpha-caténine et la vinculine, protéine de liaison à l'actine, partagent des similitudes de séquence et très probablement de structure au sein de leurs domaines de liaison à l'actine. Malgré cette homologie, la liaison à l'actine nécessite des séquences supplémentaires adjacentes à cette région.

En 2003, il est découvert dans cette étude la présence [de l'ADIP, une nouvelle protéine de liaison à l'afadine et à l'alpha-actinine localisée aux jonctions cellule-cellule adhérente.](#) L'immunofluorescence et la microscopie immunoélectronique ont révélé que l'ADIP était strictement localisé au niveau des AJ cellule-cellule recouvertes de faisceaux de F-actine dans les cellules épithéliales absorbantes de l'intestin grêle. Ce schéma de localisation était le même que celui de l'afadine et de la nectine. **L'ADIP était indétectable au niveau des AJ de la matrice cellulaire.** L'ADIP a en outre lié l'alpha-actinine, une protéine de liaison F-actine connue pour être indirectement associée à la E-cadhérine par le biais de sa liaison directe à l'alpha-caténine. Ces résultats indiquent que l'ADIP est une protéine de liaison à l'afadine et à l'alpha-actinine qui se localise au niveau des AJ cellule-cellule et qui peut avoir deux fonctions. L'ADIP pourrait relier les systèmes nectine-afadine et E-cadhérine-caténine par l'intermédiaire de l'alpha-actinine, et l'ADIP pourrait être impliquée dans l'organisation du cytosquelette d'actine au niveau des AJ par l'intermédiaire de l'afadine et de l'alpha-actinine.

On trouve ci-dessous un modèle schématique des interactions entre les systèmes nectine-afadine et cadhérine-caténine au niveau des AJ.

un modèle schématique des interactions entre les systèmes nectine-afadine et cadhérine-caténine au niveau des AJ.

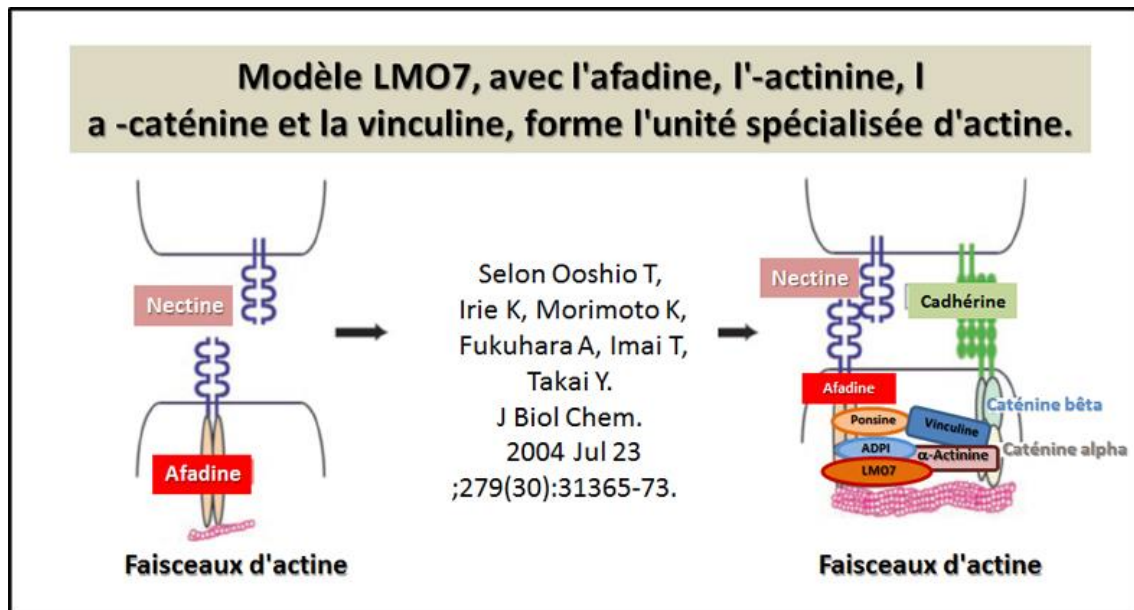


Selon Asada et al., J Biol Chem. 2003 Feb 7;278(6):4103-11.

On trouve dans [ce travail des informations sur la Nectine et l'afadine](#) : **nouveaux organisateurs des jonctions intercellulaires.** La superfamille des cadhérines joue un rôle clé dans l'adhésion intercellulaire. Un nouveau système d'adhésion intercellulaire, composé de la nectine et de l'afadine, joue également un rôle dans l'organisation d'une variété de jonctions intercellulaires, soit en coopération avec la cadhérine, soit indépendamment d'elle. La nectine est une molécule d'adhésion intercellulaire de type immunoglobuline indépendante du Ca^{2+} , et l'afadine est une protéine de liaison à la nectine et aux filaments d'actine qui relie la nectine au cytosquelette d'actine. **Ce nouveau système d'adhésion intercellulaire joue un rôle dans l'organisation des jonctions d'adhérence basées sur la E-cadhérine et des jonctions serrées basées sur la claudine dans les cellules épithéliales.** Le système d'adhésion est en outre impliqué dans la formation de synapses dans les neurones et dans l'organisation de jonctions hétérotypiques entre les cellules de Sertoli et les spermatozoïdes dans le testicule.

En 2004, cette étude présente [une implication de LMO7 dans l'association de deux molécules d'adhésion cellule-cellule, la nectine et la E-cadhérine, par l'intermédiaire de l'afadine et de l'alpha-actinine dans les cellules épithéliales.](#) Il est identifié ici une contrepartie rat du domaine LIM 7 humain (LMO7) en tant que protéine liant l'afadine et l'alpha-actinine. La LMO7 de rat possède deux variantes d'épissage, la LMO7a et la LMO7b, composées respectivement de 1 729 et 1 395 acides aminés. LMO7 possède des domaines d'homologie avec la calponine, PDZ et LIM. Le Western blotting a révélé que LMO7 était exprimé de façon ubiquitaire dans divers tissus de rat. L'immunofluorescence et la microscopie immunoélectronique ont révélé que LMO7 se localise au niveau des AJ cellule-cellule, où se localise l'afadine, dans les cellules épithéliales de la vésicule biliaire de rat. En outre, LMO7 se localise sur les faces cytoplasmiques des membranes apicales dans les mêmes cellules épithéliales. **Il y est en outre révélé que LMO7 liait l'alpha-actinine, une protéine de liaison des filaments d'actine, qui se liait à l'alpha-caténine.** L'analyse par immunoprécipitation a révélé que LMO7 était associé aux systèmes nectine-afadine et E-cadhérine-caténine. LMO7 a été assemblé aux sites d'adhésion cellule-cellule après que les systèmes nectine-

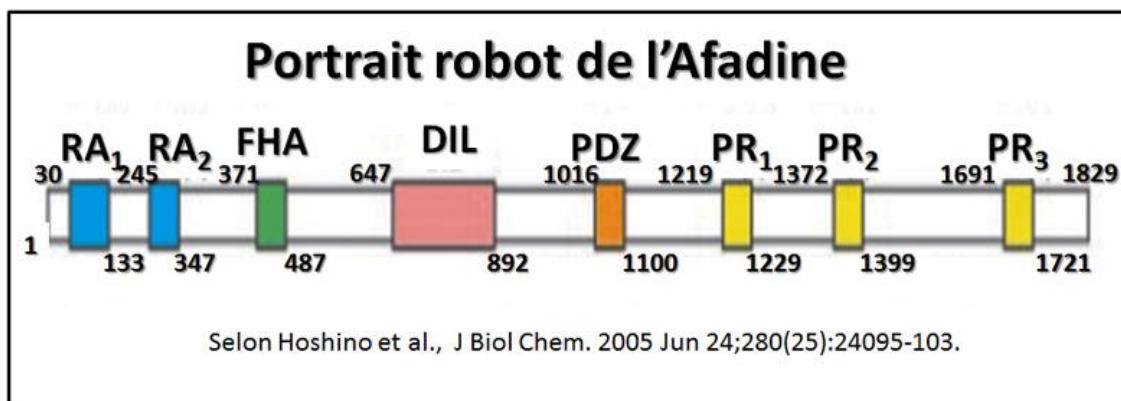
afadine et E-cadhérine-caténine aient été assemblés. Ces résultats indiquent que LMO7 est une protéine de liaison à l'afadine et à l'alpha-actinine qui relie les systèmes nectine-afadine et E-cadhérine-caténine par l'intermédiaire de l'alpha-actinine. Un modèle présent dans ce travail montre l'unité LMO7-actinine qui est assemblée aux sites d'adhésion cellule-cellule à un stade ultérieur et agit comme stabilisateur des systèmes nectine-afadine et cadhérine-caténine. LMO7, avec l'afadine, l'actinine, la -caténine et la vinculine, forme l'unité spécialisée d'actine. vinculine forment la structure d'actine spécialisée au niveau des AJ à base de nectine et de E-cadhérine. Les faisceaux d'actine et les protéines membranaires périphériques représentés dans la cellule latérale inférieure sont omis dans la cellule latérale supérieure.



En 2005 il est question ici [de la Régulation de l'endocytose de la E-cadhérine par la nectine via l'afadine, Rap1 et p120ctn](#). Les jonctions d'adhérence (AJ) sont une structure majeure d'adhésion cellule-cellule dans les cellules épithéliales. Elles sont formées par deux molécules majeures d'adhésion cellule-cellule, la E-cadhérine et la nectine. Il a été précédemment montré que la nectine forme d'abord l'adhésion cellule-cellule et recrute ensuite la E-cadhérine non trans-interagissant vers les sites d'adhésion cellule-cellule basés sur la nectine, qui trans-interagissent graduellement à cet endroit, formant finalement les AJs. Il fut examiné ici l'effet de la nectine trans-interagissant sur l'endocytose de la E-cadhérine non-trans-interagissant. La nectine trans-interagissant capable de s'associer à l'afadine, mais pas la nectine trans-interagissant mutante incapable de s'associer à l'afadine, a inhibé l'endocytose de l'E-cadhérine n'interagissant pas avec la trans dans des cellules intactes. L'afadine est une protéine de liaison à la nectine et au filament d'actine qui relie la nectine au cytosquelette d'actine. Des études sur le mode d'action du système nectine-afadine à l'aide d'un test acellulaire ont révélé que l'afadine associée à la nectine liait Rap1 activé par la nectine trans-interagissant, qui interagit avec p120ctn et renforce la liaison de p120ctn à la E-cadhérine, réduisant finalement l'endocytose de la E-cadhérine qui n'interagit pas avec la trans par l'intermédiaire de l'afadine, de Rap1 et de p120ctn et qu'elle accumule ainsi l'E-cadhérine n'interagissant pas avec la trans dans la zone nécrologique de l'épithélium.

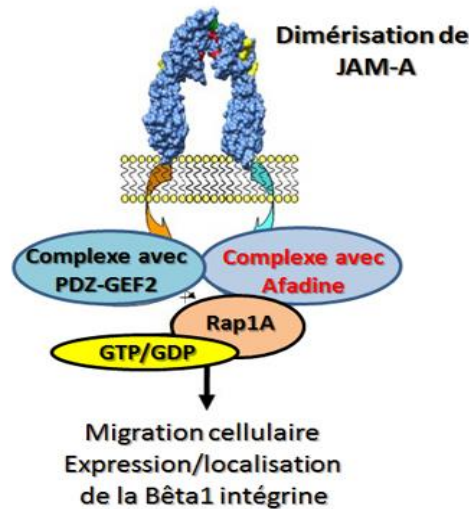
En 2008 ce travail permet [d'établir la polarité cellulaire par l'afadine pendant la formation des corps embryoides](#). L'afadine relie directement la nectine, une molécule d'adhésion cellulaire de type immunoglobuline, aux filaments d'actine (F-actine) aux jonctions d'adhérence (AJ). Le complexe

nectine-afadine est important pour la formation non seulement des jonctions adhérentes mais aussi des jonctions serrées dans les cellules épithéliales. Des études utilisant des souris knock-out pour l'afadine ont révélé que l'afadine est indispensable au développement embryonnaire en organisant la formation des jonctions cellule-cellule. Cependant, le mécanisme moléculaire de la désorganisation des jonctions cellule-cellule au cours du développement embryonnaire chez les souris afadin-knockout est mal compris. Pour y remédier, nous avons utilisé les corps embryoïdes (EB) comme système modèle. La formation des jonctions cellule-cellule, y compris les AJ et les TJ, est altérée dans les EBs afadin-null. L'accumulation correcte du complexe Par et l'activation de Cdc42 et de la PKC atypique (aPKC), qui sont cruciales pour la formation de la polarité cellulaire, ont également été inhibées par l'inactivation de l'afadine. En outre, la perturbation de l'afadine a entraîné le dépôt anormal de laminine et la délocalisation de ses récepteurs, l'intégrine alpha(6) et l'intégrine bêta(1). Ces résultats indiquent que l'afadine organise la formation des jonctions cellule-cellule en régulant la polarisation cellulaire au début du développement embryonnaire. Pour répondre à cette question, nous avons utilisé les corps embryoïdes (CE) comme système modèle. **La formation des jonctions cellule-cellule, y compris les AJ et les TJ, est altérée dans les EBs nuls en afadine.** L'accumulation correcte du complexe Par et l'activation de Cdc42 et de la PKC atypique (aPKC), qui sont cruciales pour la formation de la polarité cellulaire, ont également été inhibées par l'inactivation de l'afadine. En outre, la perturbation de l'afadine a entraîné le dépôt anormal de laminine et la délocalisation de ses récepteurs, l'intégrine alpha(6) et l'intégrine bêta(1). Ces résultats indiquent que l'afadine organise la formation des jonctions cellule-cellule en régulant la polarisation cellulaire au début du développement embryonnaire. Un nouveau portrait robot est alors disponible



En 2009 cette étude présente [la molécule d'adhésion jonctionnelle A \(JAM-A\) interagit avec Afadin et PDZ-GEF2 pour activer Rap1A, réguler les niveaux d'intégrine beta1 et améliorer la migration cellulaire.](#) En outre, l'association de PDZ-GEF2 avec Afadin dépend de l'expression de JAM-A. La perte de JAM-A, d'Afadin ou de PDZ-GEF2, mais pas de ZO-1 ou de PDZ-GEF1, a diminué de façon similaire les niveaux cellulaires de Rap1 activé, de protéine intégrine beta1 et de migration des cellules épithéliales. **Les effets fonctionnels observés étaient secondaires à la diminution des niveaux de Rap1A, car le knockdown de Rap1A, mais pas de Rap1B, a entraîné une diminution des niveaux d'intégrine bêta1 et une réduction de la migration cellulaire.** Ces résultats suggèrent que la dimérisation de JAM-A facilite la formation d'un complexe avec Afadin et PDZ-GEF2 qui active Rap1A, lequel régule les niveaux d'intégrine beta1 et la migration cellulaire. L'illustration suivante montre un modèle de la base moléculaire de la signalisation JAM-A. JAM-A dimérisé interagit avec Afadin et PDZ-GEF2, directement ou indirectement en tant que complexe par le biais d'une liaison médiée par PDZ.

JAM-A dimérisé interagit avec Afadine et PDZ-GEF2, directement ou indirectement en tant que complexe par le biais d'une liaison médiée par PDZ.



Selon Severson et al.,
Molecular Biology of the Cell
Vol. 20, 1916–1925, April 1, 2009

En 2010, dans cette étude il est abordé [le rôle de l'afadine dans l'angiogenèse induite par le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et la sphingosine 1-phosphate](#). Le traitement des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC) avec le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) et la sphingosine 1-phosphate (S1P) a induit l'activation de Rap1. Rap1 activé régule la localisation intracellulaire de l'afadine. La désactivation de Rap1 ou d'afadine par ARN interférent inhibe la formation de réseaux capillaires, la migration et la prolifération induites par le VEGF et le S1P, et augmente l'apoptose des HUVECs induite par la privation de sérum. **La désactivation de Rap1 ou d'afadine a diminué l'accumulation des protéines d'adhérence et de jonction serrée sur les sites de contact cellule-cellule.** Rap1 régule l'interaction entre l'afadine et la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), le recrutement du complexe afadine-PI3K au bord d'attaque et l'activation d'Akt, ce qui indique l'implication de Rap1 et de l'afadine dans la voie de signalisation PI3K-Akt. La liaison de l'afadine à Rap1 régule l'activité de Rap1 de manière positive. In vivo, la délétion conditionnelle de l'afadine dans l'endothélium vasculaire de la souris à l'aide d'un système Cre-loxP a entravé l'angiogenèse induite par le VEGF et le S1P.

En 2011, cette étude mentionne l'existence [d'un réseau contractile d'actomyosine lié aux jonctions d'adhérence par Canoe/afadin contribue à l'extension convergente](#). Il est ainsi étudié les mécanismes de liaison entre les jonctions d'adhérence (AJ) et le cytosquelette ainsi que le rôle du régulateur de liaison Canoe/afadin au cours de l'extension de la gerbille (GBE) chez la drosophile, un processus d'extension convergente qui allonge l'axe du corps. Il fut trouvé des parallèles surprenants entre le GBE et un mouvement morphogénétique tout à fait différent, la constriction apicale du mésoderme. Les cellules de Germband ont un réseau d'actomyosine apical qui subit des contractions cycliques. Celles-ci coïncident avec un nouveau changement de forme de la cellule : l'extension de la cellule le long de l'axe antéro-postérieur (AP). En l'absence de Canoe, le GBE est perturbé. **Le réseau d'actomyosine apical se détache des AJ aux frontières des cellules AP, réduisant la coordination de la contractilité de l'actomyosine et le changement de forme de la cellule.** Le GBE normal nécessite une polarisation planaire des AJ et du cytosquelette. La perte de Canoe améliore subtilement la polarité planaire des AJ et augmente considérablement la polarité planaire des

protéines de polarité apicale Bazooka/Par3 et de la protéine kinase C atypique. Les changements dans la localisation de Bazooka sont parallèles à la rétraction du réseau d'actomyosine. La réduction globale de la fonction AJ n'imité pas la perte de Canoe, mais de nombreux effets sont reproduits par une perturbation globale de l'actine. De fortes interactions génétiques sensibles à la dose entre Canoe et Bazooka sont cohérentes avec le fait qu'elles affectent un processus commun. Il est alors proposé un modèle dans lequel un réseau d'actomyosine relié aux AJ AP par Canoe et couplé aux protéines de polarité apicale régule la convergence des AJ.

En 2012, cette étude porte [sur R-Ras qui contrôle la ramification des axones par l'intermédiaire de l'afadine dans les neurones corticaux](#). La régulation de la croissance, du guidage et de la ramification des axones est essentielle à la construction d'un réseau neuronal correct. R-Ras, une petite GTPase de la famille Ras, joue un rôle essentiel dans la formation et le guidage des axones. Pendant la formation de l'axone, R-Ras active une série de signaux phosphatidylinositol 3-kinase, induisant l'activation d'un promoteur d'assemblage de microtubules - la protéine 2, médiateur de la réponse à la collapsine. Cependant, les molécules de signalisation reliant R-Ras au cytosquelette d'actine et régulant la morphologie axonale restent obscures. **Il est identifié ici l'afadine, une protéine se liant à l'actine et portant des domaines d'association Ras (RA), comme un effecteur de R-Ras induisant la ramification des axones par la réorganisation de la F-actine.** Il est observé une interaction endogène de l'afadine avec R-Ras dans les neurones corticaux pendant la phase de développement axonal. L'expression ectopique d'afadine augmente le nombre de branches axonales, et les domaines RA et le domaine carboxyl-terminal de liaison à la F-actine sont nécessaires à cette action. Des expériences de knockdown par interférence ARN révèlent que le knockdown de l'afadine endogène supprime à la fois la ramification axonale basale et celle médiée par R-Ras dans les neurones corticaux en culture. L'analyse de la localisation subcellulaire montre que la translocation active de l'afadine et de ses domaines RA induite par R-Ras est responsable de la localisation de l'afadine à la membrane et de l'induction du développement des neurites dans les cellules Neuro2a. Dans l'ensemble, ces résultats démontrent une nouvelle voie de signalisation en aval de R-Ras qui contrôle la ramification des axones.

En 2014, cette analyse indique la forme [s-afadine capable de se lier plus préférentiellement aux nectines, molécules d'adhésion cellulaire, que la l-afadine](#). Les propriétés et les rôles de la l-afadine ont fait l'objet d'études approfondies, mais ceux de la s-afadine ont été mal compris. Il est montré ici une différence supplémentaire dans leurs propriétés biochimiques autres que la liaison à la F-actine entre la l-afadine et la s-afadine. **La l-afadine et la s-afadine se lient toutes deux aux nectines, des molécules d'adhésion cellulaire de type immunoglobuline, tandis que la s-afadine se lie plus préférentiellement aux nectines que la l-afadine.** Le domaine PDZ de la l-afadine et de la s-afadine était essentiel pour leur liaison à la nectine-3. Le domaine dilué de la l-afadine régule négativement sa liaison à la nectine-3, mais la suppression du domaine C-terminal de liaison à la F-actine de la l-afadine n'a pas augmenté la liaison de la l-afadine à la nectine-3. Ces résultats indiquent que les inserts C-terminaux spécifiques de la s-afadine peuvent être impliqués dans sa préférence de liaison à la nectine-3 et soulèvent la possibilité qu'il existe des protéines autres que les nectines qui lient plus préférentiellement la s-afadine que la l-afadine.

En 2016 une nouvelle investigation montre l'existence [d'un remodelage de la zonule adhérente en réponse à la tension et rôle de l'afadine dans cette réponse](#). La morphogenèse nécessite une coordination dynamique entre l'adhésion cellule-cellule et le cytosquelette pour permettre aux cellules de changer de forme et de se déplacer sans perdre l'intégrité du tissu. Il est ainsi utilisé des outils génétiques et la microscopie à super-résolution dans une lignée cellulaire épithéliale modèle simple pour définir comment l'architecture moléculaire de la zonule d'adhérence (ZA) cellule-cellule est modifiée en réponse à une contractilité élevée, et comment ces cellules maintiennent l'intégrité des tissus. Il a été précédemment découvert que l'élimination des protéines de la famille ZO-1 (zonula occludens 1) dans les cellules MDCK induit un réseau d'actomyosine contractile hautement

organisé au niveau de la ZA. **Il fut alors découvert que le knockdown de ZO augmente la contractilité par l'intermédiaire d'une voie Shroom3/Rho-associated, coiled-coil containing protein kinase (ROCK).** Ces données suggèrent que chaque frontière bicellulaire est une unité contractile indépendante, avec des câbles d'actine ancrés sur les complexes de cadhérine aux jonctions tricellulaires. Les cellules répondent à une contractilité élevée en augmentant l'afadine jonctionnelle. Bien que le knockdown de ZO/afadine n'ait pas empêché l'assemblage des réseaux contractiles, il a considérablement modifié la forme des cellules et la fonction de barrière en réponse à une contractilité élevée. Il est ainsi proposé que l'afadine agisse comme un échafaudage protéique robuste qui maintient l'architecture des ZA aux jonctions tricellulaires.

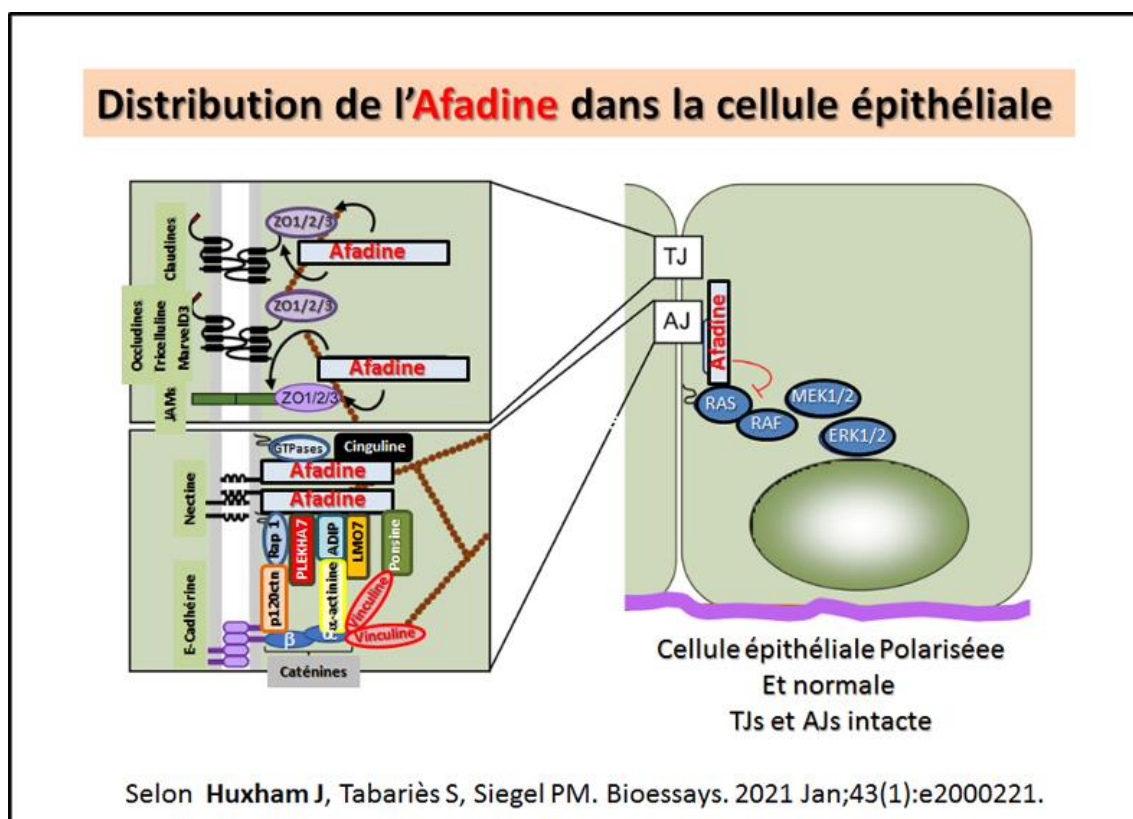
En 2017, cette nouvelle étude indique [les effets protecteurs de la protéine de disque intercalé afadine sur les dommages myocardiques induits par la surcharge de pression chronique](#). Une protéine adaptatrice, l'afadine, l'un des composants des jonctions d'adhérence, est exprimée de manière ubiquitaire, y compris dans les DI. À l'heure actuelle, le rôle précis de l'afadine dans la physiologie ou la maladie cardiaque est inconnu. Pour explorer cette question, il a été généré des souris knock-out conditionnelles (cKO) avec une délétion de l'afadine ciblée sur les cardiomyocytes. Les souris Afadine cKO sont nées selon le ratio mendélien attendu et ne présentent aucun changement détectable dans le phénotype cardiaque. En revanche, la surcharge de pression chronique induite par la constriction aortique transverse (TAC) a provoqué un dysfonctionnement systolique, une fibrogénèse accrue et l'apoptose chez les souris afadine cKO. **La suppression de l'afadine a augmenté l'infiltration des macrophages et l'expression de la protéine chimioattractante monocyttaire-1, et a supprimé la signalisation du récepteur du facteur de croissance transformant (TGF) β peu après la procédure de TAC.** L'afadine est également associée au récepteur I du TGF β au niveau des ID. L'antagoniste pharmacologique du récepteur I du TGF β (SB431542) a augmenté l'infiltration mononucléaire et la fibrose dans les cœurs de souris témoins opérées par TAC. En conclusion, l'afadine est une molécule critique pour la protection cardiaque contre la surcharge de pression chronique. Les effets bénéfiques résultent probablement de la modulation des voies de signalisation du récepteur TGF β par l'afadine.

Une autre analyse rapporte [les effets différentiels de l'afadine myocardique sur l'hypertrophie cardiaque compensée induite par la surcharge de pression](#). Des souris knock-out conditionnelles avec délétion sélective de l'afadine (afadine cKO) dans les cardiomyocytes ont été générées. Les souris opérées par TAC et perfusées à l'Ang II à 4 semaines présentaient un degré similaire de surcharge de pression et d'hypertrophie cardiaque dans le cœur. **Chez les souris afadine cKO, l'opération TAC a provoqué un dysfonctionnement progressif du ventricule gauche et une insuffisance cardiaque, alors que la perfusion d'Ang II n'a pas détérioré la fonction cardiaque.** En outre, l'opération TAC a produit plus de fibrose et d'apoptose dans le cœur que la perfusion d'Ang II, et l'expression du facteur de différenciation de la croissance 15, qui peut favoriser l'apoptose, dans le cœur afadin cKO était plus élevée chez les souris opérées par TAC que chez celles ayant reçu une perfusion d'Ang II. **Conclusions :** Dans les deux modèles de surcharge de pression, l'afadine myocardique est impliquée dans l'hypertrophie cardiaque compensée induite par le stress mécanique, mais pas dans l'hypertrophie cardiaque compensée liée à l'Ang II pharmacologique.

En 2020 une étude relate le fait que [Abl et Canoe/Afadine médient la mécanotransduction aux jonctions tricellulaires](#). La structure épithéliale est générée par la réorganisation dynamique des cellules en réponse aux forces mécaniques. Les jonctions d'adhérence transmettent les forces entre les cellules, mais la façon dont les cellules perçoivent ces forces et y répondent in vivo n'est pas bien comprise. Il fut alors identifié une voie de mécanotransduction impliquant la tyrosine kinase Abl et

Canoe/Afadine qui stabilise l'adhésion cellulaire sous tension aux jonctions tricellulaires dans l'embryon de drosophile. Canoe est recruté aux jonctions tricellulaires en réponse à la contractilité de l'actomyosine, et cette mécanosensibilité nécessite la phosphorylation dépendante d'Abl d'une tyrosine conservée dans le domaine de liaison à l'actine de Canoe. **L'empêchement de la phosphorylation de la tyrosine de Canoe déstabilise l'adhésion tricellulaire, et l'ancrage de Canoe aux jonctions tricellulaires indépendamment des apports mécaniques stabilise de manière aberrante l'adhésion, arrêtant le réarrangement cellulaire.** Ces résultats identifient un mécanisme répondant à la force qui stabilise l'adhésion tricellulaire sous tension pendant le remodelage épithélial.

En 2021 il est montré dans ce travail que la protéine nommée [Afadine \(AF6\) est impliquée dans la progression du cancer](#) : Une protéine d'échafaudage multidomaine aux rôles complexes et contradictoires. Les jonctions d'adhérence (AJ) et les jonctions serrées (TJ) maintiennent les adhésions cellule-cellule et la polarité cellulaire dans les tissus normaux. L'afadine, une protéine d'échafaudage à plusieurs domaines, est communément présente dans les jonctions adhérentes et serrées, où elle joue un rôle à la fois structurel et de modulation des signaux. **La protéine Afadine est un modulateur complexe des processus cellulaires impliqués dans la progression du cancer, y compris la transduction des signaux, la migration, l'invasion et l'apoptose.** Conformément aux complexités associées aux rôles des jonctions adhérentes et serrées dans le cancer, l'afadine présente à la fois des fonctions suppressives de tumeurs et des fonctions pro-métastatiques. Dans cette revue, nous explorerons les rôles dichotomiques que joue l'afadine au cours de la progression du cancer. Voir le schéma ci-dessous de la distribution de l'Afadine dans la cellule épithéliale



En 2022 ce travail rapporte [une interaction dynamique entre la phosphorylation de l'Afadine \(S1795\) et le régime alimentaire régule l'homéostasie du glucose chez les souris obèses](#). Dans la présente étude, il est indiqué que la phosphorylation d'AfadinS1795 stimulée par l'insuline n'est pas limitée

aux tissus adipeux, mais qu'il s'agit d'un événement de signalisation commun dans les tissus répondant à l'insuline, notamment les muscles, le foie, le pancréas et le cœur. En outre, une régulation dynamique de l'abondance de l'afadine s'est produite au cours de la progression de l'obésité induite par l'alimentation, tandis que sa phosphorylation était progressivement atténuée. Pour étudier le rôle de la phosphorylation d'AfadinS1795 dans la régulation de l'homéostasie métabolique du corps entier, nous avons généré un modèle de souris phospho-déficiente (Afadine SA) dans lequel le site de phosphorylation d'Afadine a été réduit au silence (S1795A) au niveau du corps entier à l'aide de l'édition de gènes par CRISPR-Cas9. **La caractérisation métabolique de ces souris dans des conditions physiologiques de base ou au cours d'un régime alimentaire riche en graisses a révélé que la prévention de la phosphorylation d'AfadinS1795 améliorait la sensibilité à l'insuline et la tolérance au glucose et augmentait le stockage de glycogène dans le foie au stade précoce de la dysrégulation métabolique induite par l'alimentation, sans affecter le poids corporel.** L'ensemble de ces résultats révèle que la phosphorylation de l'AfadinS1795 dans les tissus métaboliques est essentielle au cours de la progression de l'obésité et contribue à promouvoir la résistance systémique à l'insuline et l'intolérance au glucose dans la phase précoce de l'obésité induite par l'alimentation.

En 2023 Il est révélé que la protéine [Rap1 coordonne l'adhésion cellule-cellule et la réorganisation du cytosquelette pour conduire la migration collective des cellules in vivo](#). Il est ainsi étudié les mécanismes de la migration collective des cellules pendant la cicatrisation épidermique chez les embryons de drosophile. Lors de la cicatrisation, les cellules adjacentes à la plaie internalisent les molécules d'adhésion cellule-cellule et polarisent l'actine et la protéine motrice myosine II non musculaire pour former un câble supracellulaire autour de la plaie qui coordonne les mouvements cellulaires. Le câble s'ancre aux anciennes jonctions tricellulaires (JCT) le long du bord de la plaie, et les JCT sont renforcées pendant la fermeture de la plaie. **Il fut alors découvert que la petite GTPase Rap1 était nécessaire et suffisante pour une réparation rapide de la plaie. Rap1 favorise la polarisation de la myosine vers le bord de la plaie et l'accumulation de E-cadhérine au niveau des TCJ.** En utilisant des embryons exprimant une forme mutante de l'effecteur Rap1 Canoe/Afadine qui ne peut pas lier Rap1, il est constaté que Rap1 signale à travers Canoe pour le remodelage de la jonction d'adhérence, mais pas pour l'assemblage du câble d'actomyosine. Au contraire, Rap1 est nécessaire et suffisant pour l'activation de RhoA/Rho1 au bord de la plaie. Le RhoGEF Ephexine se localise au bord de la plaie de manière dépendante de Rap1, et l'Ephexine est nécessaire à la polarisation de la myosine et à la réparation rapide de la plaie, mais pas à la redistribution de l'E-cadhérine. L'ensemble de ces données montre que Rap1 coordonne les réarrangements moléculaires qui conduisent à la cicatrisation des plaies embryonnaires, en favorisant l'assemblage des câbles d'actomyosine par Ephexin-Rho1, et la redistribution de la E-cadhérine par Canoe, permettant ainsi une migration collective rapide des cellules.

En 2024 il apparaît dans cette étude que [l'afadine de C. elegans est nécessaire à la morphogenèse épidermique et s'interface fonctionnellement avec le complexe cadhérine-caténine et l'actomyosine corticale](#). Le complexe jonctionnel cadhérine-caténine (CCC), qui relie les cellules épithéliales entre elles et à l'actomyosine corticale, est essentiel pour la morphogenèse épidermique de C. elegans. Les cribles d'amélioration génétique RNAi ont identifié plusieurs gènes codant pour des protéines qui interagissent avec le CCC pour promouvoir la morphogenèse épidermique, y compris la protéine d'échafaudage Afadine (AFD-1), dont la déplétion seule n'entraîne que des défauts mineurs de morphogenèse. Ici, en créant une mutation nulle dans l'afd-1, nous montrons que l'afd-1 contribue de manière significative à l'enclos ventral et à l'élongation à lui seul. **De façon inattendue, il est alors constaté que les phénotypes des mutants afd-1 sont fortement modifiés par le régime alimentaire, ce qui révèle un apport nutritionnel parental à la morphogenèse qui n'avait pas été apprécié jusqu'à présent.** Il est alors identifié des interactions fonctionnelles entre l'AFD-1 et le CCC en démontrant que la E-cadhérine est nécessaire pour la distribution polarisée de l'AFD-1 aux sites de

contact cellulaire dans les embryons précoces. Enfin, il est démontré que l'AFD-1 favorise l'enrichissement du régulateur de polarité et de la protéine interagissant avec le CCC, PAC-1/ARHGAP21, dans les sites de contact cellulaire, et nous identifions des interactions génétiques suggérant que l'AFD-1 et PAC-1 régulent la morphogenèse épidermique, au moins en partie, par des mécanismes parallèles. Ces résultats révèlent que l'AFD-1 de *C. elegans* contribue de manière significative à la morphogenèse épidermique et s'interface fonctionnellement avec les protéines de base et les protéines associées de *C. elegans*.

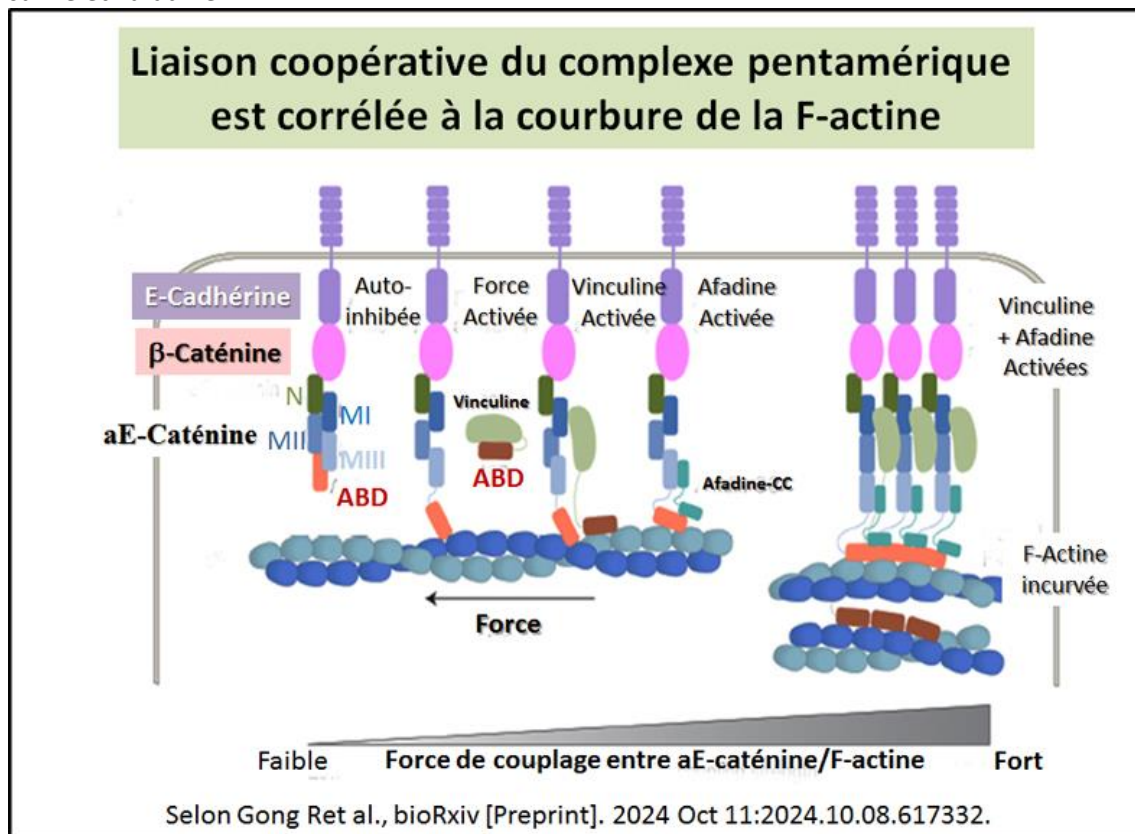
La même année [cette étude porte sur le complexe afadine-nectine qui se fraye un chemin jusqu'au front](#). **La transmission des forces au niveau des jonctions cellule-cellule régule de manière critique l'embryogenèse, l'homéostasie tissulaire et les maladies, y compris le cancer.** La liaison cadhérine-caténine a été considérée comme la clé de voûte de la transmission des forces au niveau des jonctions, mais de nouvelles découvertes remettent en question ce paradigme, arguant plutôt que la liaison nectine-afadine joue un rôle plus important dans les jonctions matures de l'épithélium intestinal.

Cette autre étude révèle la [protéomique de proximité fournit une nouvelle ressource pour explorer la fonction de l'Afadine et la complexité des jonctions d'adhérence cellule-cellule](#). Alors que l'on pensait initialement qu'il s'agissait d'une simple connexion linéaire via les cadhérines classiques et les caténines qui leur sont associées, il est maintenant compris que de nombreuses autres protéines sont impliquées, assurant la robustesse et la mécanosensibilité. Définir le réseau complet de protéines dans ce réseau reste un objectif clé dans notre domaine. La protéomique de proximité permet de définir ces réseaux. **L'Afadine des mammifères et son homologue Canoe de la drosophile sont des éléments clés de ce réseau de protéines, facilitant divers changements de forme des cellules au cours de la gastrulation et d'autres événements de la morphogenèse embryonnaire.** Il est alors présenté ici les résultats de plusieurs cribles protéomiques de proximité, définissant les protéines dans le voisinage des extrémités N et C de l'Afadine mammalienne dans le premier modèle épithélial, les cellules MDCK. Ces résultats sont comparés avec des cribles antérieurs réalisés dans d'autres types de cellules, et avec des efforts de protéomique de proximité avec d'autres protéines de jonction. Ils révèlent la valeur des cribles multiples dans la définition du réseau complet de voisins et offrent des aperçus intéressants sur le chevauchement de la composition des protéines entre les différentes jonctions des cellules épithéliales.

En 2025, une analyse présente la protéine [Afadine capable de trier différents types de neurones rétiniens en couches cellulaires précises](#). Pourtant, on sait peu de choses sur la cascade de signalisation intracellulaire qui régit la reconnaissance des CAM à la surface des cellules dans les différents types de neurones. Dans cette étude, il est étudié le rôle du développement neuronal de Afadin1-4, une protéine adaptatrice cytosolique qui relie plusieurs familles de CAM à la F-actine intracellulaire. Il a été introduit le mutant conditionnel Afadin5 dans un Cre rétinien embryonnaire, Six3-Cre6-8. Ce modèle brouillé a été rapporté pour la première fois ici à la résolution du type de neurones. Il est important de noter que les mutants ne présentent pas de déficits pour les BC, les AC ou les CGR en termes de spécification du destin neuronal ou de survie. **De plus, les types de CGR affichés maintiennent toujours des partenaires synaptiques avec des types d'AC putatifs, ce qui indique que d'autres déterminants moléculaires instruisent les choix synaptiques indépendamment de l'Afadine.** Enfin, on observe un déclin significatif de la fonction visuelle et un mauvais ciblage des axones des CGR vers des zones incorrectes du colliculus supérieur, l'une des principales zones rétino-réceptrices.

Avec cette étude il apparaît que l'afadine est le médiateur du regroupement du complexe cadhérine-caténine sur la F-actine, lié à la liaison coopérative et à la courbure du filament. La force mécanique

et les partenaires de liaison auxiliaires convergent pour stabiliser la liaison intrinsèquement faible du complexe cadhérine-caténine aux filaments d'actine (F-actine) par des mécanismes peu clairs. Il est montré ici que le domaine coiled-coil (CC) de l'afadine et la vinculine renforcent de manière synergique l'engagement du complexe cadhérine-caténine sur l'actine. La structure cryo-EM d'un supra-complexe E-cadhérine- β -caténine- α E-caténine-vinculine-afadine-CC lié à la F-actine révèle que l'afadine-CC établit des ponts entre les domaines de liaison à l'actine de l' α E-caténine adjacents le long du filament, stabilisant les segments flexibles de l' α E-caténine impliqués dans la régulation mécanique. **Ces contacts de liaison coopératifs favorisent la formation d'amas supra-complexes le long de la F-actine.** De plus, l'analyse de variabilité par cryo-EM relie la liaison des supra-complexes le long des brins individuels de F-actine à la courbure des filaments à l'échelle nanométrique, un mode de déformation associé aux forces du cytosquelette. Collectivement, ce travail élucide un cadre mécaniste par lequel la vinculine et l'afadine accordent le couplage complexe cadhérine-caténine-cytosquelette pour soutenir la fonction AJ à travers des régimes mécaniques variables. Une illustration présentée ci-contre résume la liaison coopérative du complexe pentamérique est corrélée à la courbure de la F-actine. Ceci est un modèle schématisé de la force de couplage réglable entre le complexe cadhérine-caténine et la F-actine, modulée par la force mécanique, la vinculine et l'afadine.



Ce nouvel article porte sur [les rétines de souris déficientes en afadine présentent de graves défauts de lamination neuronale mais préservent les fonctions visuelles](#). La stratification neuronale est une caractéristique commune du SNC, avec plusieurs structures subcellulaires, telles que les jonctions adhérentes (JA), jouant un rôle dans ce processus. La rétine est également fortement stratifiée, mais on ne sait pas encore clairement comment la formation de laminaires affecte la morphologie des cellules rétinienne, l'intégrité des synapses et la fonction rétinienne globale. Dans cette étude, nous démontrons que la perte d'afadine, un composant clé des AJs, chez la souris conduit à des changements pathologiques significatifs. Ceux-ci comprennent la perturbation de la lamination rétinienne externe et une diminution notable ainsi qu'une mauvaise localisation des

photorécepteurs, de leurs segments externes et des synapses de photorécepteurs. **Fait intéressant, malgré ces graves déficiences, nous avons enregistré de petits potentiels de champ locaux, y compris les ondes a et b.** il a également été classé les cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR) en types ON, ON-OFF et OFF en fonction de leurs schémas de tir en réponse à des stimuli lumineux. De plus, il fut ainsi réussi à caractériser les champs réceptifs de certains CGR. Dans l'ensemble, ces résultats montrent que la fonction du circuit rétinien peut être partiellement préservée même en cas de perturbations significatives de la lamination rétinienne et des synapses photoréceptrices. Ces résultats indiquent que les rétines dont la morphologie est gravement altérée conservent encore une certaine capacité à traiter les stimuli lumineux.

En conclusion

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

1.) La **Protéine AFADINE** avec son lot de références historiques.
2.) La principale maladie actuellement connue qui résulte d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

La Protéine : AFADINE; AFDN (AF6/MLL FUSION GENE, INCLUDED

)

- <https://www.omim.org/entry/159559?search=AFADIN&highlight=afadin>
-
- **La Pathologie :** En 2025 pas de pathologie spécifique n'est à l'heure actuelle associée à la protéine AFADINE