

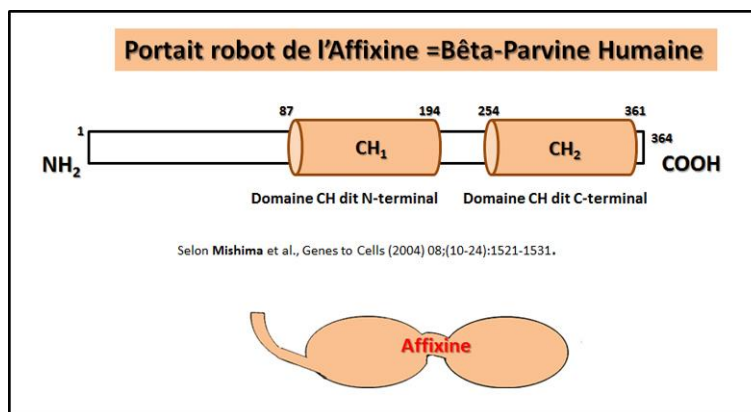
# Affixine

## Introduction

C'est en 2001 que dans la littérature une nouvelle protéine va être identifiée comme pouvant se lier avec l'Intégrine et dans un travail détaillé le nom de baptême pour [cette entité sera l'Affixine](#). Puis l'Affixine également référencée Bêta-Parvine se révéla comme [une protéine liée à une kinase qui interagit avec l'Intégrine](#) (ILK = integrin-linked kinase-binding protein).

Tableau récapitulatif des différentes séquences de l' Affixine				
Protéine	PM	mRNA	Gène	Site d'expression
Affixine = Bêta-Parvine	42 kDa	1,7 kb	22q13	Muscle

Les principales données de séquences de la Bêta-Parvine humaine (**Affixine**) sont réunies dans le tableau suivant. Pour plus d'information, dans la banque de séquences suivante indiquer le nom de la protéine et/ou recopier le numéro d'identification spécifique de la protéine humaine sur le lien suivant : [Swiss Prot](#) (Avec pour l' Affixine: [Q9HB11](#)).



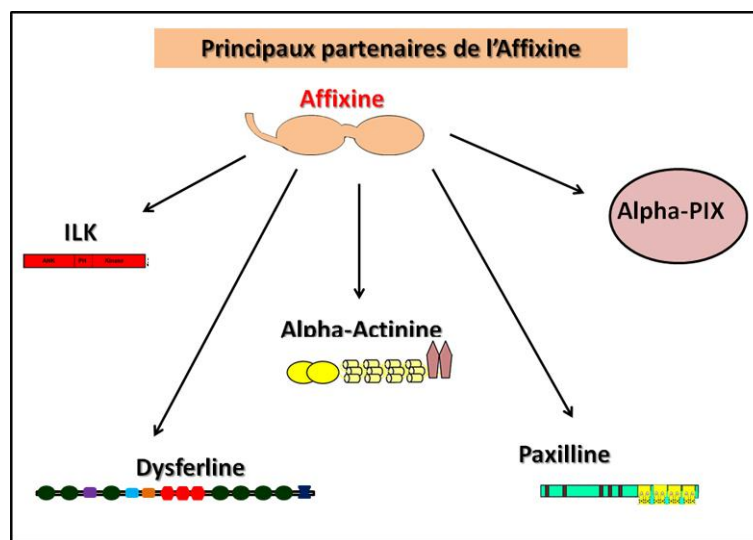
On peut alors rapidement déduire de cette séquence primaire de l'Affixine une potentielle structure. Le portrait-robot de l'Affixine, protéine de 47 kDa, est présenté sous la forme d'un diagramme dans lequel **sont représentés 2 domaines CH**, (CH = [Calponine Homology Domain](#), liant l'Actine), en tandem qui sont respectivement le domaine CH dit N-terminal et le domaine CH dit C-terminal avec respectivement 51% et 56% d'homologies pour le premier domaine CH de la [Spectrine](#). Ces domaines CH sont également prédits comme des zones de liaison potentielle avec l'Actine (Actin-binding Domain), mais contrairement à la Spectrine, l'Affixine ne présente pas de région en triple hélice (voir schéma ci-dessous). On retrouvera également la présence de 2 domaines CH au niveau de l'[Alpha-Actinine](#).

Les études de comparaisons de séquences va démontrer que l'Affixine fait partie de la [famille des Parvines](#) qui sont des éléments essentiels pour une bonne adhésion à la matrice extracellulaire (ECM).

## Propriété de la Bêta-Parvine

Il apparait ainsi que le [premier motif CH](#) de l'**Affixine** se trouve impliqué dans des voies de signalisation relative à l'Intégrine. En ce qui concerne l'attachement d'une cellule à la matrice extracellulaire (ECM = extra cellular Matrix) le cluster autour de l'Intégrine compte donc une kinase ou ILK associée à une protéine adaptatrice la [Paxilline](#), avec [participation des Parvines](#). La Bêta-Parvine est impliquée dans [l'interaction Intégrine-cytosquelette](#) via une association avec [l'alpha-Actinine](#) (dans cet article illustration schématique de cette interaction) et [régule la survie et la morphologie de la cellule](#). Le premier rôle de cette protéine fut décrit comme réalisant un complexe avec l'Intégrine et la revue suivante fait le point sur les complexes entre les [Parvines et différents partenaires, leurs assemblages leurs fonctions et leurs régulations](#).

## Les partenaires de la Bêta-Parvine = Affixine



Il va donc être successivement trouvé que l'Affixine était susceptible d'avoir de multiples contacts avec les partenaires suivants :

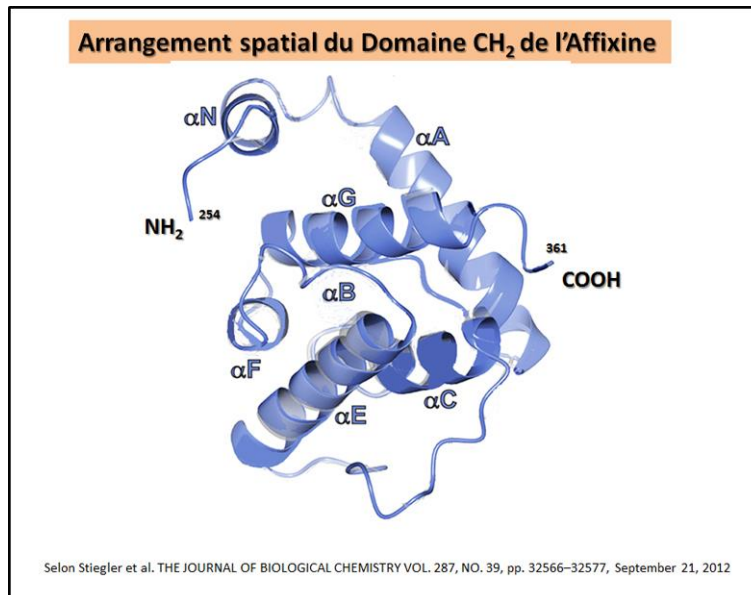
- [ILK](#)
- [Alpha-Actinine](#)
- [Dysferline](#)
- [Paxilline](#)
- [AlphaPIX](#) (=ARHGEF6)

Un schéma récapitulatif avec l'ensemble des associations connues est présenté ci-contre.

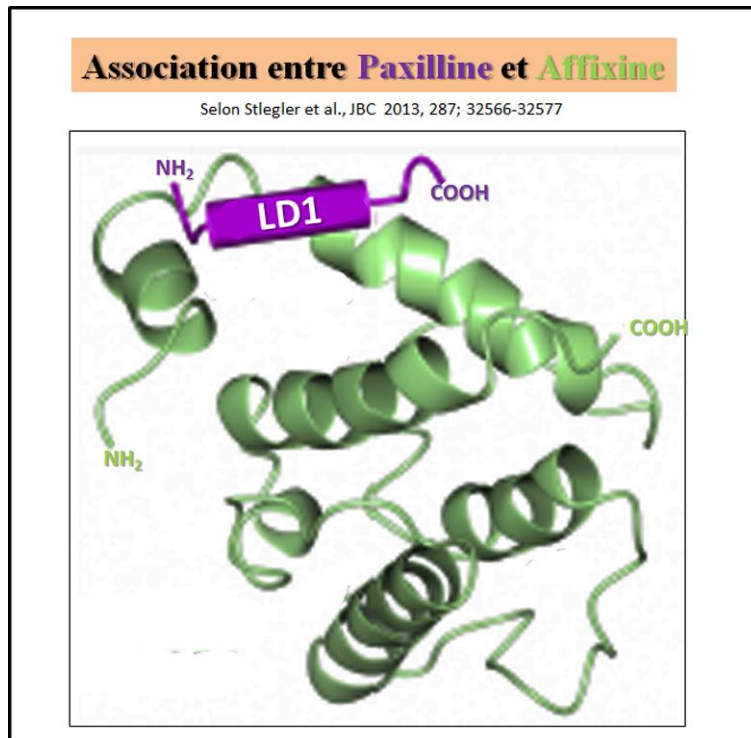
## Implication cellulaire de l'Affixine

Les voies de signalisations impliquant le rôle de la Bêta-Parvine dans la [réorganisation du cytosquelette du réseau](#) d'Actine sous membranaire permettent également de mieux appréhender l'importance de cette protéine dans son rôle pour le maintenir la morphologie de la cellule. De récents travaux donnent une imagerie moléculaire fonctionnelle des cascades de signalisation Akt / PKB qui indiquent le rôle et le type d'association entre la kinase ILK et la bêta-parvine (=Affixine). Il apparait de plus que le complexe [ILK-PINCH -Affixine](#) est impliqué dans **l'activation de l'Intégrine de type  $\alpha$ IIb $\beta$ 3**

En fait [l'assemblage et la signalisation autour des complexes adhésions cellulaires](#) est relativement complexe même si des schémas récapitulatifs ont déjà été proposés avec l'association Dysferline-Affixine (=Bêta-Parvine) , il reste à analyser en détail ces derniers pour mieux définir les possibles relations au sein des costamères entre les divers complexes autour de la Dystrophine, des Intégrines et de la Dysferline.



Si l'Affixine présente bien une interaction avec la Dysferline qui met en jeu la région C-terminale de la Dysferline et le domaine CH dit N-terminal de la Bêta-Parvine, c'est sur le deuxième motif (=domaine CH) que des analyses plus poussées furent réalisées et que des données de la structure quaternaire furent obtenues (voir schéma récapitulatif ci-contre).

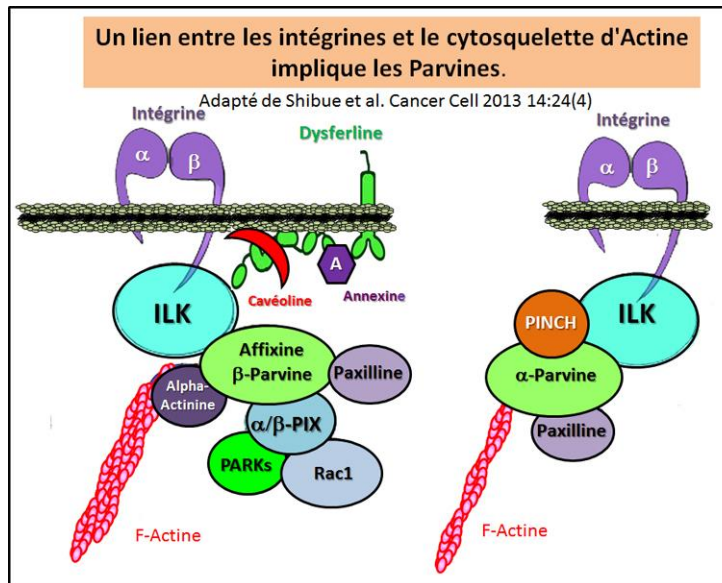


Dernièrement l'adhésion focale de la **Bêta-Parvine** impliquait un contact avec la Paxilline comme le présente [en détail l'article en référence](#). On y trouve comme cela est illustré ci-dessous la zone d'interaction entre la portion du domaine LD1 de la Paxilline avec la molécule de **bêta-Parvine**.

### **Relation entre Affixine et pathologies**

Il est à noter que l'on observe une [répression de la bêta-Parvine dans certains cas de cancer](#). De ce fait l'expression de la **Bêta-Parvine** est à considérer comme un facteur pronostique pour les patients [atteints de carcinome urothélial du l'appareil urinaire](#). Une revue complète et récente sur la [famille des Parvines fait le bilan des pathologies humaines](#) associées à des défauts d'expressions. De plus l'Affixine ( $\beta$ -parvine) est rapportée comme [favorisant la signalisation cardio-protectrice](#) via l'activation de STAT3.

- Une [étude détaillée relate l'implication en particulier de la bêta-Parvine](#), avec d'autres partenaires (**Alpha-Parvine** et **Migfiline**), dans le cadre du développement de tumeur primaire des ovaires. Mise en évidence d'une distribution différentielle selon la zone observée pour ces diverses protéines.



## En conclusion

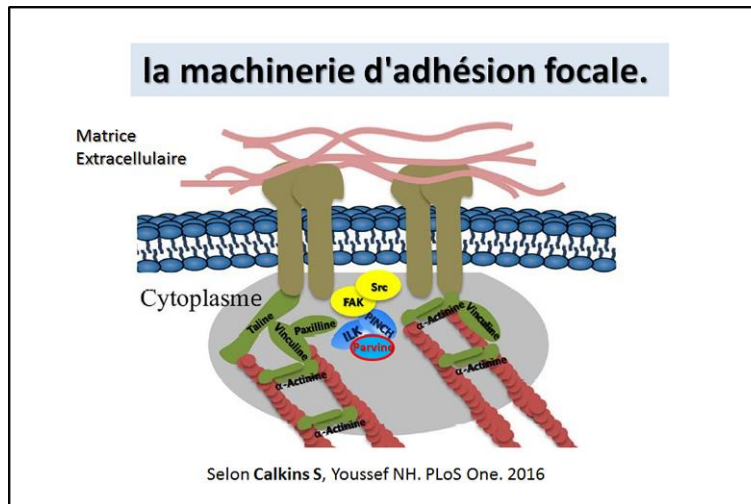
Au sein de la membrane on trouvera [des effets différents sur les comportements cellulaires](#) correspondent aux diverses possibilités qui **existent pour réaliser un lien entre les intégrines et cytosquelette d'Actine**. Dans le myocyte on aura présence de l'**Affixine (Bêta-Parvine)** avec des relations pour l'**intégrine alpha 7** et la **Dysferline** tandis que l'on va trouver l'**Alpha-Parvine** uniquement avec **une autre intégrine** dans des cellules non-musculaire.

Ces deux types d'assemblages passent par un **couplage avec la Kinase ILK** comme cela est résumé dans l'illustration présentée ci-contre.

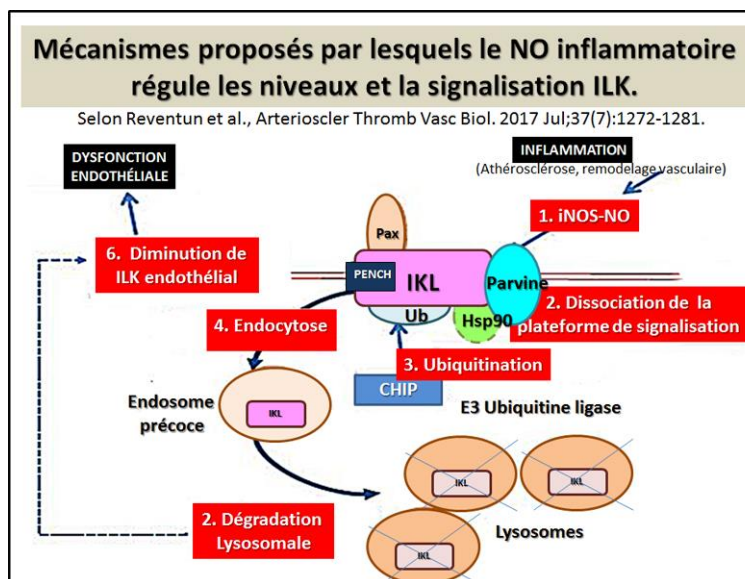
Dans [ce travail il s'agit de l'alpha-Parvin](#), et une étude basée sur des images d'immunofluorescence permet de personnaliser cette protéine comme étant un constituant pseudopodique, qui favorise la motilité cellulaire et est associé à une métastase des ganglions lymphatiques du carcinome lobulaire des seins.

La forme [PARVA favorise la métastase en modulant la voie de signalisation de l'ILK](#) dans l'adénocarcinome pulmonaire comme cela est présenté avec **de nombreux détails dans l'article en référence**.

[L'alpha-parvin endothélial contrôle l'intégrité de la vascularisation](#) durant la phase du développement vasculaire et est nécessaire pour la maintenance des jonctions cellule-cellule. Cette étude montre de belles images obtenues en immunofluorescence.



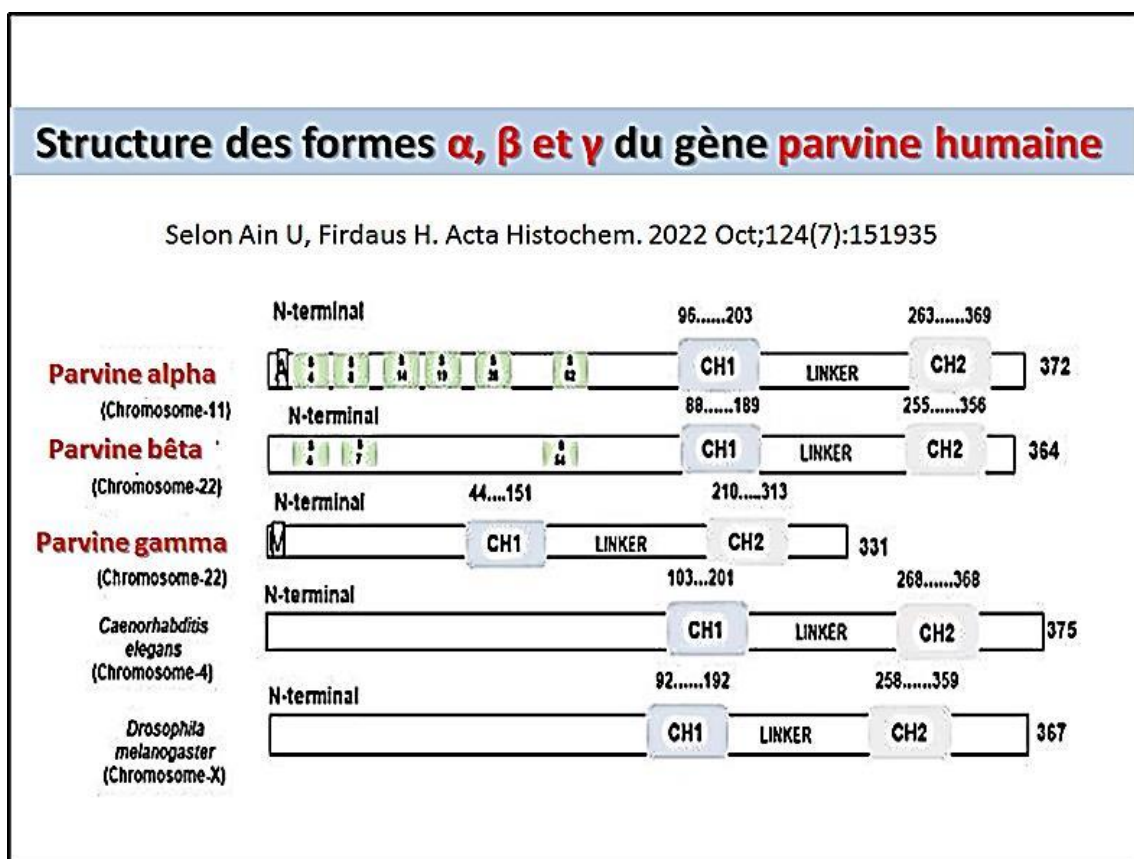
Des connaissances nouvelles sur l'utilité [des protéines d'adhérence focale dans le champignon anaérobie \*Orpinomyces sp C1A\*](#) sont présentées dans ce travail original impliquant les Parvines. Un schéma simplifié, issu de l'article en référence, permet d'illustrer la machinerie d'adhésion focale. Les protéines d'adhésion focale sont colorées comme suit: les intégrines (récepteurs ECM) sont brunes, les protéines d'échafaudage sont vertes, les protéines du complexe IPP sont en bleu et parmi ces dernières la parvine est encadrée en rouge, les kinases de signalisation sont jaunes. Les polymères de F-actine sont représentés en rouge et les protéines de la matrice extracellulaire sont indiquées en rose.



L'oxyde nitrique dérivé de l'[entité iNOS induit une dégradation via le lysosome endocytaire](#) par la kinase liée à l'intégrine dans l'endothélium vasculaire et **cela est illustré par un schéma récapitulatif** que l'on trouve dans l'article original. Un tel schéma, présenté ci-contre, récapitule l'ensemble des mécanismes proposés par lesquels le NO inflammatoire régule les niveaux et la signalisation ILK. Premièrement, il est observé une inflammation de la paroi vasculaire pendant l'athérosclérose et le remodelage vasculaire induit par iNOS qui libère de grandes quantités de NO. Cela perturbera ILK dans ses interactions avec Hsp90 et eNOS conduisant à un découplage eNOS et donc à des dommages nitrosatifs qui dissocieront davantage le complexe de signalisation ILK. Mécaniquement, il y a une augmentation de l'ubiquitination de ILK ce qui active un mécanisme d'endocytose de ILK. L'endocytose de

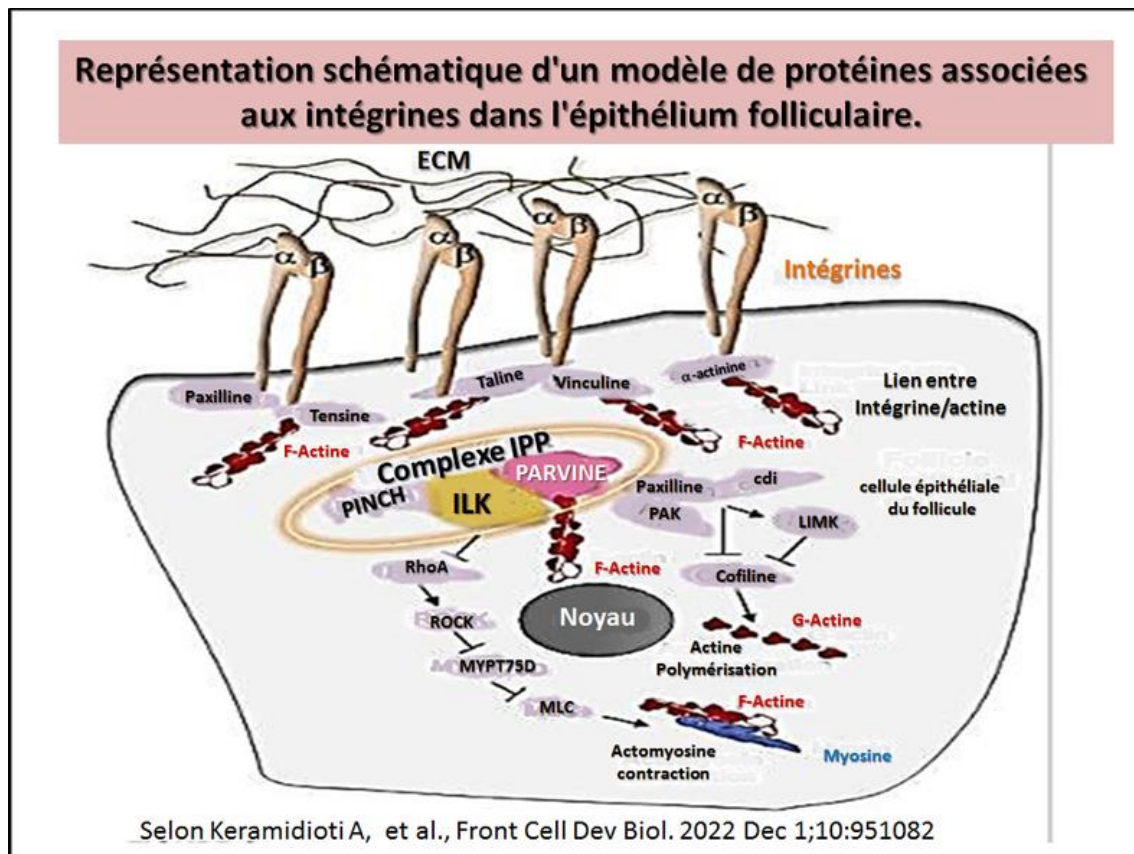
ILK induite par NO conduit à une dégradation de l'ILK dans les lysosomes. Ainsi, il en résulte une teneur réduite en ILK dans les cellules endothéliales ce qui entraîne un dysfonctionnement endothélial et est en corrélation avec la progression de l'athérosclérose.

**En 2020**, dans ce travail, les transitions phénotypiques induites par des stimuli mécaniques dans le muscle lisse des voies respiratoires sont régulées par des interactions différentielles des isoformes de la parvine avec la paxilline et l'Akt. En effet selon l'hypothèse que les stimuli mécaniques sont transduits de manière différentielle vers des voies de signalisation médiées par Akt qui régulent l'expression phénotypique par des [complexes de signalisation kinase / PINCH / parvine \(IPP\) liés à l'intégrine  \$\alpha\$ -parvine et  \$\beta\$ -parvine](#) dans les adhésomes d'intégrine. La haute tension ou ACh a déclenché la phosphorylation de la paxilline et la liaison de la **phospho-paxilline aux complexes  $\beta$ -parvine IPP** est réinvestie dans l'étude en référence. En consultant l'article en référence un modèle est proposé pour les rôles des formes  $\alpha$ -parvine et  $\beta$ -parvine complexées avec la kinase / PINCH / liée à l'intégrine ( **$\beta$ -parvine IPP**) pour la modulation phénotypique dans le muscle lisse des voies respiratoires selon les conditions de faible ou de forte tension musculaire



**En 2022**, comme présenté dans [ce travail les protéines baptisées « Parvine » est une plaque tournante des voies de signalisation intracellulaires régulant le comportement cellulaire et la progression de la maladie](#). La superfamille  $\alpha$ -actinine abrite la famille des parvines, comprenant les isoformes  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  chez les vertébrés et un seul orthologue chez les invertébrés. En tant que protéine adaptatrice, les Parvines sont des membres du complexe ternaire IPP, qui comprend l'Intégrine Linked Kinase (ILK) et la protéine particulièrement intéressante, riche en Cys-His (PINCH). Chacune des protéines du complexe a montré une lignée conservée et a été principalement utilisée par la machinerie intégrine-adhésome primitive au cours de l'évolution pour réguler le comportement cellulaire et les voies de

signalisation. Les parvines facilitent l'intégration de la matrice extracellulaire et du cytosquelette par l'intermédiaire des intégrines, ce qui permet de réguler l'adhésion et l'étalement cellulaires, la réorganisation du cytosquelette et la survie des cellules. Des études ont établi le rôle de la parvine dans la grossesse, la lactation, la dégradation de la matrice, la formation des vaisseaux sanguins et dans plusieurs maladies telles que le cancer, la NAFLD et les maladies cardiaques, etc. Cette revue retrace l'histoire de la découverte de la parvine, la structure élaborée de son gène et sa conservation à travers les phylums, y compris l'expression cellulaire, la localisation et les partenaires d'interaction chez les vertébrés et les invertébrés. L'article explique également comment la parvine agit en tant qu'épicentre des voies de signalisation, les mutants qui lui sont associés et les conditions pathologiques. Une illustration présentée ci-contre montre **la structure des formes  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  du gène parvine chez l'homme** montre les domaines CH et les sites de phosphorylation de la sérine dans la région N terminale (S4, S7, S8, S14, S19, S28, S54, S62). L' $\alpha$ -parvine a une alanine (A) tandis que l' $\gamma$ -parvine a une méthionine (M) comme sites d'acétylation. Le gène unique de la parvine chez *C. elegans* et la drosophile présente des domaines conservés comme chez les vertébrés.



De nouvelles informations figure dans cet article [sur la morphogenèse épithéliale dans la chambre d'œufs de la drosophile nécessite la Parvine et la protéine nommée ILK](#). La fonction des intégrines dépend largement de la connexion indirecte de la queue cytoplasmique de l'intégrine au cytosquelette d'actine par l'intermédiaire d'un réseau protéique intracellulaire, l'adhésome de l'intégrine. Le rôle des composants individuels de l'adhésome de l'intégrine dans la réorganisation dynamique de l'épithélium est actuellement inconnu. La chambre ovulaire de la drosophile est constituée de l'ovocyte entouré d'une monocouche de cellules épithéliales folliculaires somatiques qui subissent des changements de forme spécifiques. La morphogenèse de la chambre d'œufs dépend d'un ensemble d'événements de signalisation cellule-cellule et cellule-matrice. Des travaux récents et élégants sur le rôle des intégrines dans la chambre ovulaire de la drosophile ont indiqué leur rôle essentiel dans les premiers

stades de l'ovogenèse, lorsque les cellules pré-folliculaires s'assemblent pour former l'épithélium folliculaire. Ici, les données sont concentrées sur les exigences fonctionnelles de deux composants clés de l'adhésome de l'intégrine, Parvine et Intégrine-Linked Kinase (ILK). Ces deux protéines sont exprimées dans l'ovaire en développement, de la nymphe au stade adulte, et présentent une expression enrichie dans les cellules du filament terminal et du pédoncule, tandis que leur élimination génétique des germes précoces entraîne une grave perturbation de l'ovogenèse ultérieure, conduisant à la stérilité femelle. En combinant l'analyse génétique en mosaïque des allèles nuls disponibles pour Parvine et ILK avec un sauvetage conditionnel utilisant le système UAS/Gal4, nous avons découvert que Parvine et ILK sont nécessaires dans les cellules pré-folliculaires pour l'encapsulation des kystes germinaux et la morphogenèse des cellules du pédoncule. **Collectivement, il est découvert de nouvelles fonctions développementales pour Parvine et ILK, qui sont en étroite synergie avec les intégrines dans les épithéliums.** L'adhésome de l'intégrine dans l'épithélium folliculaire de la drosophile figure dans cette **représentation schématique d'un modèle de protéines associées aux intégrines dans l'épithélium folliculaire.** Plusieurs protéines de l'adhésome de l'intégrine ont été identifiées comme s'exprimant et fonctionnant dans les cellules du follicule. Le complexe tripartite IPP est un complexe protéique conservé contenant Intégrine-Linked Kinase (ILK), Parvine et PINCH et joue un rôle central dans l'assemblage et la fonction de l'adhésome de l'intégrine.

**En 2023**, cette étude porte [sur l'analyse de risque pour le contrôle de la qualité Partie 1 : L'impact des hypothèses de transition dans le modèle de Parvine](#). L'établissement de limites de contrôle de qualité (CQ) implique d'équilibrer le risque de résultats faussement positifs et de résultats faussement négatifs. Les approches récentes du CQ se sont concentrées sur l'évaluation des résultats faussement négatifs. Le modèle de Parvine est le plus utilisé pour l'analyse des risques. Le modèle de Parvine suppose que le système effectue une transition d'un état maîtrisé à un état non maîtrisé, mais qu'il n'effectue pas d'autres transitions après être passé à l'état non maîtrisé. Les implications de cette hypothèse ne sont pas claires. Il est ainsi utilisé des expériences de simulation pour comparer les performances des systèmes de contrôle de la qualité basés sur l'absence de transitions OOC (NOOCTA) par rapport aux systèmes où les transitions OOC sont autorisées (OOCTA). Les résultats présentés sont L'hypothèse NOOCTA conduit à des courbes de compromis paradoxales entre les résultats faussement positifs et les résultats faussement négatifs. Les prédictions d'un résultat faussement négatif basées sur l'hypothèse NOOCTA étaient environ 10 fois plus faibles que les modèles basés sur l'hypothèse OOCTA. Les conclusions indiquent que : **Les modèles les plus courants pour l'analyse des risques de CQ sous-estiment les résultats faussement négatifs. Il est nécessaire de développer de meilleures méthodes basées sur le risque pour l'analyse du contrôle de qualité (CQ).**

Il est question dans ce travail de [l'analyse des interactions directes de la dysferline avec les protéines de réparation putatives relie la signalisation apoptotique à l'élévation du Ca<sup>2+</sup> via PDCD6 et FKBP8](#). La résonance plasmonique de surface (SPR) quantitative a été utilisée pour déterminer la force de liaison et la dépendance au calcium des interactions directes entre la dysferline et les protéines susceptibles d'intervenir dans la réparation des muscles squelettiques, interrompue dans la dystrophie musculaire des ceintures de type 2B/R2. Les domaines C2A (cC2A) et C2F/G de la dysferline interagissent directement avec l'annexine A1, la calpaïne-3, la cavéoline-3, **l'affixine**, **l'AHNAK1**, la syntaxine-4 et la mitsugumine-53, la cC2A étant la cible principale et la C2F moins impliquée, avec une dépendance positive au calcium dans l'ensemble. Les paires de dysferline C2 seules ont montré une dépendance négative au calcium dans presque tous les cas. Comme l'otoferline, la dysferline interagit directement via son extrémité carboxy avec FKBP8, une protéine

anti-apoptotique de la membrane mitochondriale externe, et via son domaine C2DE avec le gène lié à l'apoptose (ALG-2/PDCD6), reliant l'anti-apoptose à l'apoptose. L'immunofluorescence confocale en Z a confirmé la co-compartimentation de PDCD6 et de FKBP8 à la membrane sarcolemmale. **Ces données soutiennent l'hypothèse selon laquelle, avant la lésion, les domaines C2 de la dysferline s'auto-interagissent et donnent naissance à une structure pliée et compacte, comme c'est le cas pour l'otoférine.** Avec l'élévation du Ca<sup>2+</sup> intracellulaire lors de la blessure, la dysferline se déplierait et exposerait le domaine cC2A pour l'interaction avec l'annexine A1, la calpaine-3, la mitsugumine 53, l'affixine et la **cavéoline-3**, et la dysferline se réalignerait par rapport à son domaine cC2A. Voir également le schéma de la figure N°3.

**En 2024**, cet article montre [La déficience en PARVB atténue les lésions tubulaires induites par le cisplatine en inhibant la signalisation TAK1](#). Les lésions tubulaires rénales induites par le cisplatine limitent largement l'utilisation répandue du cisplatine dans le traitement des tumeurs malignes. L'identification des voies de signalisation clés qui régulent les lésions tubulaires rénales induites par le cisplatine est donc cliniquement importante. PARVB, une protéine d'adhésion focale, joue un rôle crucial dans la tumorigenèse. **Cependant, la fonction de PARVB dans les maladies rénales est largement inconnue.** Pour déterminer si et comment PARVB contribue aux lésions tubulaires rénales induites par le cisplatine, un modèle de souris (PARVB cKO) a été créé dans lequel le gène PARVB a été spécifiquement supprimé des cellules épithéliales tubulaires proximales à l'aide du système Cre-LoxP. Dans cette étude, il est constaté que la déplétion de PARVB dans les cellules épithéliales tubulaires proximales atténue considérablement les lésions tubulaires rénales induites par le cisplatine, y compris la mort des cellules tubulaires et l'inflammation. D'un point de vue mécanique, PARVB s'associe à la kinase 1 activée par le facteur de croissance transformant- $\beta$  (TAK1), un régulateur central de la survie cellulaire et de l'inflammation qui joue un rôle critique dans la médiation des lésions tubulaires rénales induites par le cisplatine. La déplétion de PARVB favorise la dégradation de TAK1 induite par le cisplatine, inhibe la signalisation en aval de TAK1 et, en fin de compte, atténue les lésions des cellules tubulaires induites par le cisplatine. La restauration de PARVB ou de TAK1 dans les cellules déficientes en PARVB aggrave les lésions des cellules tubulaires induites par le cisplatine. **Enfin, il est démontré que PARVB régule l'expression de la protéine TAK1 par une voie E3 ligase ITCH-dépendante. PARVB empêche l'association d'ITCH avec TAK1 pour bloquer son ubiquitination.** Cette étude révèle que la déficience en PARVB protège contre les lésions tubulaires induites par le cisplatine grâce à la régulation de la signalisation TAK1 et indique que le ciblage de cette voie pourrait constituer une nouvelle stratégie thérapeutique pour atténuer les lésions rénales induites par le cisplatine.

**En 2026**, un nouvel [article présente la protéine nommée alpha-Parvine comme favorisant l'absorption du glucose et le métabolisme dans le muscle squelettique avec une influence minimale sur la sensibilité à l'insuline hépatique](#). La résistance des muscles squelettiques et du foie à l'insuline est une caractéristique précoce des séquelles du diabète de type 2. Les intégrines sont des récepteurs matriciels extracellulaires exprimés sur les cellules musculaires squelettiques et les hépatocytes, qui ont été impliqués dans la modulation de la résistance à l'insuline associée à l'obésité. Les intégrines régulent la fonction cellulaire à travers les

protéines intracellulaires, y compris le **complexe ILK-PINCH-Parvine (IPP)**. **La signalisation ILK amplifie la résistance des muscles squelettiques et du foie à l'insuline dans l'obésité induite par l'alimentation chez les souris, mais le rôle de  $\alpha$ -Parvine n'est pas exploré.** La pince hyperinsulinémique-euglycémique a été utilisée pour évaluer l'action de l'insuline hépatique et musculaire. Nous démontrons que la délétion du  $\alpha$ -Parvine spécifique des hépatocytes n'a qu'une influence minime sur la résistance hépatique ou à l'insuline du corps entier induite par l'obésité. En revanche, la délétion de  $\alpha$ -Parvine dans le muscle squelettique a provoqué une réduction frappante de l'absorption de glucose musculaire lors d'un clamp d'insuline chez les souris maigres qui n'a pas été exacerbée par l'obésité induite par le régime alimentaire. La diminution de l'absorption de glucose musculaire chez les souris maigres était due à une diminution du recrutement de la membrane GLUT4 médiée par l'insuline, qui était associée à des anomalies morphologiques significatives, y compris un dysfonctionnement du cytosquelette d'actine. De plus, une dysfonction musculaire sévère, une capacité oxydative mitochondriale émoussée et une capacité d'exercice aérobie réduite ont été observées chez des souris  $\alpha$ -Parvine KO musculaires. Ainsi,  $\alpha$ -Parvine a un rôle mineur dans l'action de l'insuline hépatique mais est nécessaire pour l'absorption de glucose stimulée par l'insuline dans le muscle squelettique chez les souris maigres en raison de son rôle dans la régulation du cytosquelette d'actine. Ces données suggèrent que les protéines complexes IPP individuelles lient la structure cellulaire au métabolisme via des mécanismes distincts d'une manière spécifique aux tissus.

## **En conclusion**

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

1. ) Chaque isoforme de Parvine 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).
- **Protéine** : PARVIN, ALPHA ; [PARVA](#) ; Régulation des [zones d'adhésions](#)
  - **Protéine** : PARVIN, BETA ; [PARVB](#)
  - **Protéine** : PARVIN, GAMMA ; [PARVG](#) ; Implication [dans la cellule](#)

\*\* Voir également l'analyse de la [fonction des Parvines](#).

- **Pathologies associées** : Pas de mutation décrite à ce jour.