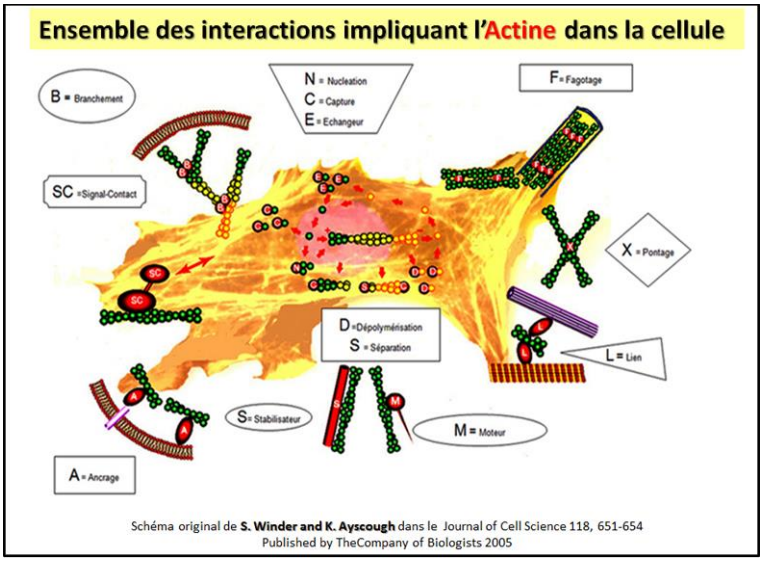
Actine

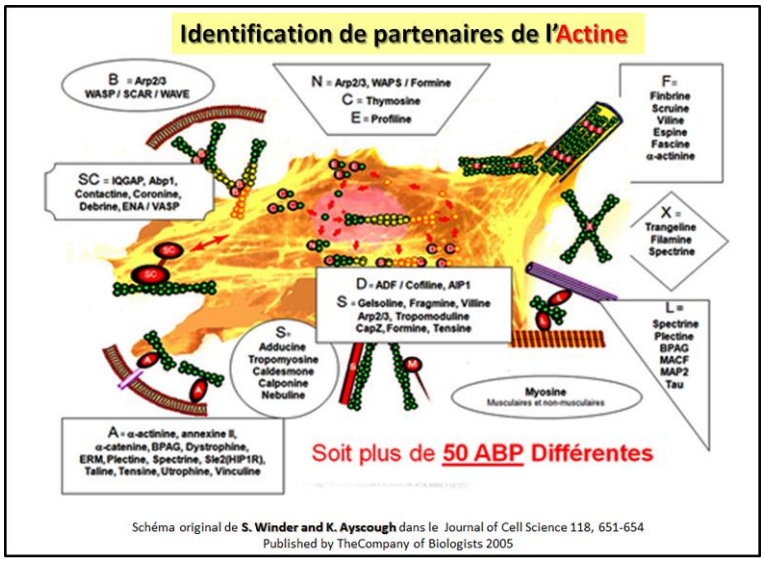
Introduction

Les études sur le muscle sont très anciennes et la découverte de l'Actine est attribuée au Professeur Straub F.B. en 1942 (Actin. In: Studies from the Institute of Medical Chemistry University Szeged, vol. II (Szent-Gyi, A. ed.) pp. 3-15, S. Krager, Basel-New-York : S. Krager). Puis l'Actine fut rapidement identifiée dans les années 60 comme étant l'une des protéines les plus abondantes du cytosquelette des cellules eucaryotes. La première séquence primaire de l'Actine n'est alors connue complète qu'en 1975



L'Actine est une protéine globulaire bilobée que l'on trouve partout dans la cellule et dont le rôle et les partenaires sont multiples. Une récente revue résume l'ensemble de ces interactions (voir schéma ci-dessous).

Actuellement on peut comptabiliser plus de 50 partenaires différents qui s'associent à l'actine comme cela est indiqué dans l'illustration suivante. (voir également l'article original sur ce sujet)



Ainsi l'Actine-F est un filament orienté et « vivant » en ce sens que chacune de ses deux extrémités sera bien différenciées en ; a)une extrémité barbue (barbed end) qui correspond à une zone de croissance rapide du filament, et b) une extrémité pointue (pointed end) qui est plutôt une zone à croissance lente du filament. Ceci a pour conséquence d'avoir un filament d'actine qui peut en permanence être allongé ou raccourci en fonction des demandes de la cellule. On trouvera des informations sur la régulation de la croissance du Filament d'Actine **dans le travail ici cité** .

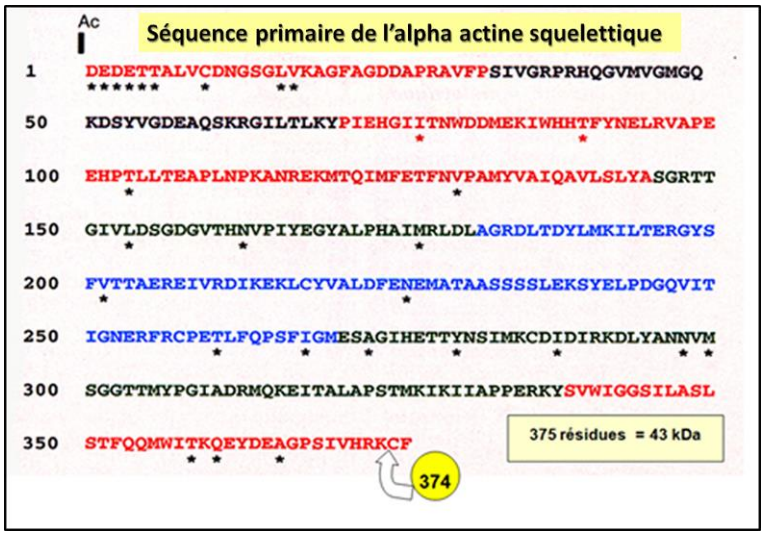
Progressivement seront identifiés les nombreuses protéines spécifiques de ces régions du filament qui vont bloquer ou favoriser l'une de ses extrémités pour jouer un rôle dans l'élongation et la dépolymérisation du filament. (Voir également chapitre « Les protéines spécifiques du Sarcomère »). On va retrouver de telles protéines sous le sigle de « **capping protein = (CP)** » dans plusieurs travaux de références, mais aussi des informations au sujet du **contrôle** , et donc **de l'assemblage et de la destruction** de l'Actine-F plus particulièrement dans le muscle.

On trouve chez les mammifères 7 isoformes d'actine (voir complément d'informations sur les isoformes). Chez l'homme on compte 6 principales isoforme d'Actine bien identifiables dont les données de séquences ont été réunies dans le tableau suivant :

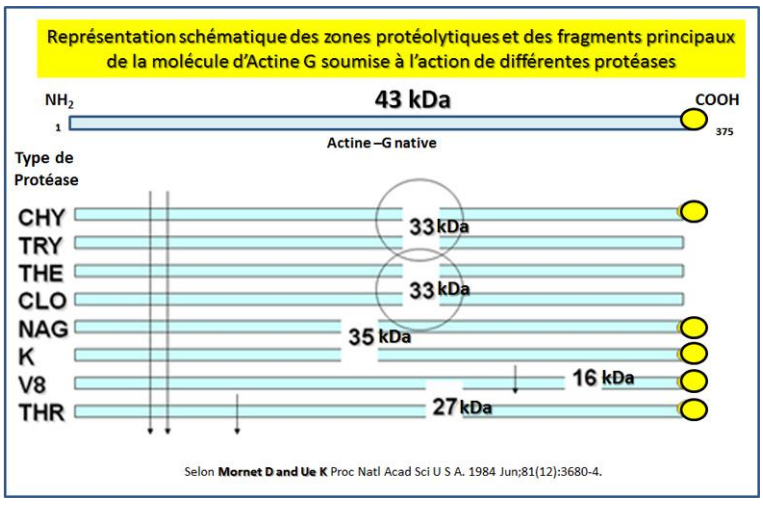
Tableau récapitulatif des différentes séquences d' Actine

Protéines	PM	Gène	Site d'expression
Alpha-Actine 1	42 kDa	1q42.13-q42.2	Muscle Squelettique
Alpha-Actine 2	42 kDa	10q23.3	Muscle Lisse
Bêta-Actine	42 kDa	7p12-p15	Non Musculaire
Alpha-Actine C	42 kDa	15q11-q14	Muscle Cardiaque
Gamma-Actine 1	42 kDa	17q25	Non Musculaire
Gamma-Actine 2	42 kDa	2p13.1	Muscle Lisse

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 les différentes **Actine** respectivement : P68133, P62736, P60709, P68032, P63261, 63267).



L'actine alpha qui est présente dans les muscle striés est la première qui fut isolée et séquencée par la méthode de dégradation et de séquençage des protéines. On identifiera tout d'abord cette protéine comme constituée de 374 résidus (Première séquence) pour finalement découvrir qu'il y avait une sérine supplémentaire conduisant à la séquence primaire de la protéine globulaire nommée Actine-G avec 375 résidus (Séquence définitive) et un poids moléculaire de 43 000 daltons. Progressivement cette protéine se révéla ubiquitaire et distribuée dans toutes les cellules et chez tous les mammifères avec de très petites variations de séquence comme cela est matérialisé par les sigles (*) au dessus de quelques résidus du polypeptide d'actine-G (voir illustration ci-dessous et article correspondant). Il est également indiqué que le résidu cystéine C-374 est très réactif et peut facilement être chimiquement modifié à l'aide d'un réactif chimique parfois fluorescent comme iodoacetamidonaphtalene, réactif fluorescent. (voir marquage fluorescent de l'actine).

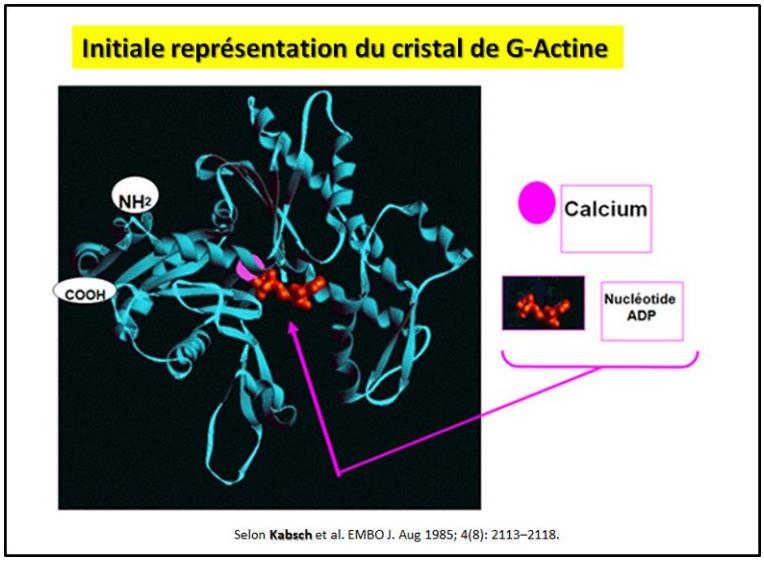


Ce polypeptide monomérique est soluble à faible force ionique. L'utilisation de diverses protéases ayant des spécificités différentes (CHY =chymotrypsine; TRY= trypsine; THE = thermolysine; CLO = clostripaïne; NAG =nagarse; K =Protéine-K; V8 = Staphilococcus Aureus V8; THR = Thrombine) favorisa l'analyse biochimique de cette protéine avant la connaissance de sa séquence complète, et ainsi c'est l'attaque protéolytique de cette protéine, sous la forme actine-G tandis que la forme actine-F se révéla résistante si ce n'est la perte des

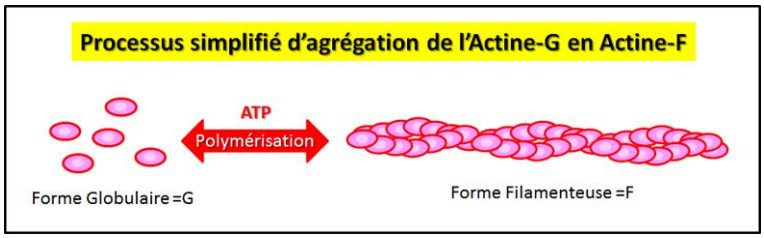
trois derniers acides aminés, qui permit d'obtenir des formes plus courtes de l'Actine relativement stables dont les PM apparents (en kDa = kilo daltons) correspondent aux valeurs indiquées pour les différents fragments stables obtenus possédant ou pas la cystéine réactive **CYS 374** . (schéma de la G-actine et sa résistance aux diverses protéases et article original)

Ces données permirent également d'en obtenir un cristal stable DNAse-G-actine après traitement à la trypsine du complexe. C'est de ces observations que l'actine est apparue bilobée avec une crevasse au sein de laquelle un atome de calcium et le nucléotide ADP (=adénosine di-phosphate) furent essentiels à la stabilité de la molécule. On remarquera que le N-terminal et le C-terminal de la protéine sont tous les deux proches l'un de l'autre dans le petit lobe. (voir d'autres images d'un cristal de G-actine et référence des travaux originaux)

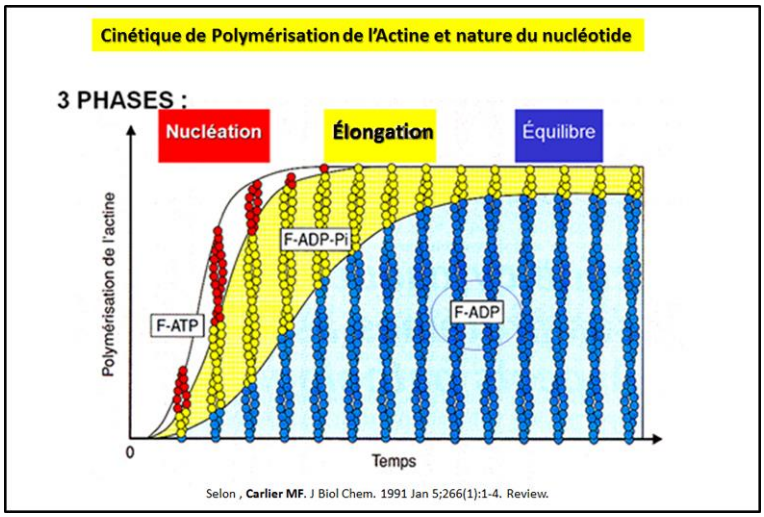
l'illustration ci-dessous présente l'arrangement spatial de la structure primaire de la G-Actine comprenant le nucléotide et le calcium



L'actine-G soluble en solution aqueuse va polymériser en présence de calcium, de magnésium et d'un nucléotide de type ATP (adénosine triphosphate) pour donner l'Actine-F ou filamenteuse (voir l'animation dans le lien en référence et l'illustration simplifiée ci-dessous).



Le filament d'Actine-F résulte d'un arrangement hélicoïdal dextre, dans lequel on trouve par tour d'hélice 13 monomères d'Actine-G sur une longueur de 37 nm et dont la cinétique de polymérisation et la nature du nucléotide présent dans ces structures ont été étudiés en détails (voir illustration ci-dessous en référence à l article original sur le sujet).

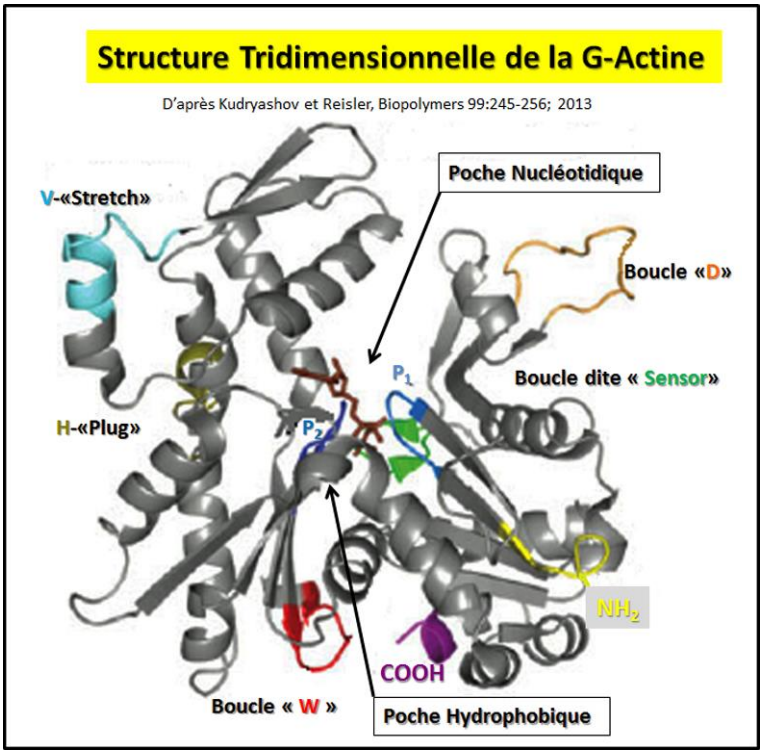


On aura par ailleurs dès 2006 dépistage de mutations qui affectent la séquence de l'Actine squelettique. En 2009 une autre série de mutations sur l'Actine squelettique qui entrainent des pathologies musculaires. (Voir détails dans l'article en référence). Puis l'identification de 2 nouvelles mutations seront rapportée la même année.

L**es données** sur l'actine elle-même et ses potentiels partenaires sont **en permanence remises à jour (2011),** et cela contribue à une vision de plus en plus claire de l'importance des rapports de voisinages que cette protéine ubiquitaire réalise dans la cellule en général, avec plus d'une cinquantaines de partenaires différents Une revue utilise les fibres pelées pour analyser la reconstitution des filaments fin d'actine.Une mise à jour du rôle du filament d'Actine est actuellement disponible. Il y est décrit que selon trois mécanismes distincts, en insistant sur les développements récents concernant l'importance dynamique de la polymérisation de l'actine dans la réponse myogénique de la vascularisation cérébrale. En résumé l'article propose 3 mécanismes ,mettant en jeu les filaments d'Actine, qui sont impliqués dans la réponse myogénique: il s'agit : 1) de la dépolarisation de la membrane : 2) de l'activation de la voie RhoA / Rho-kinase associée (ROCK) ; et 3) de l'activation de la protéine kinase ROCK conduisant à la polymérisation d'actine et la formation de connexions renforcées entre le cytosquelette d'actine, la membrane plasmique, et la matrice extracellulaire pour augmenter la transmission de force.L'importance du filament d'Actine est relativement remise en cause comme élément majeur participant au processus de la contraction du muscle squelettique actuellement en vigueur. Un nouveau concept est proposé sur la base d'un modèle à trois filaments qui va comprendre non qu'un seulement les deux filaments d'Actine et de Myosine, mais qui implique la propriété essentielle d'élasticité (rôle de ressort) que confère au système la présence du troisième filament formé par la Titine.

Un travail original indique, parmi les nombreuses protéines qui constituent les fibres de stress (FS), que les filaments d'Actine participent activement à ces structures qui sont génératrices de force et de tension en réponse à l'environnement physique.Une mini-revue présente le bilan des connaissances actuelles sur les 2 nucléotides importants que l'on trouve associés à la molécule d'actine. Les conformations induites par la présence soit de l'ADP soit de l'ATP, nucléotides complexés avec l'Actine sont résumées dans l'article en référence. Il existe donc un équilibre entre ces 2 conformation avec la G-actine complexée soit avec de l'ATP soit avec de l'ADP et cela en relation directe avec l'extrémité de polymérisation et de dépolymérisation

des Actine globulaire qui forment un filament d'Actine (voir figure 2 de l'article indiqué. Actuellement comme indiqué plus en détail dans l'article chaque portion de l'actine peut être colorée en fonction de sa situation et de sa fonction dans la structure de la G-Actine.



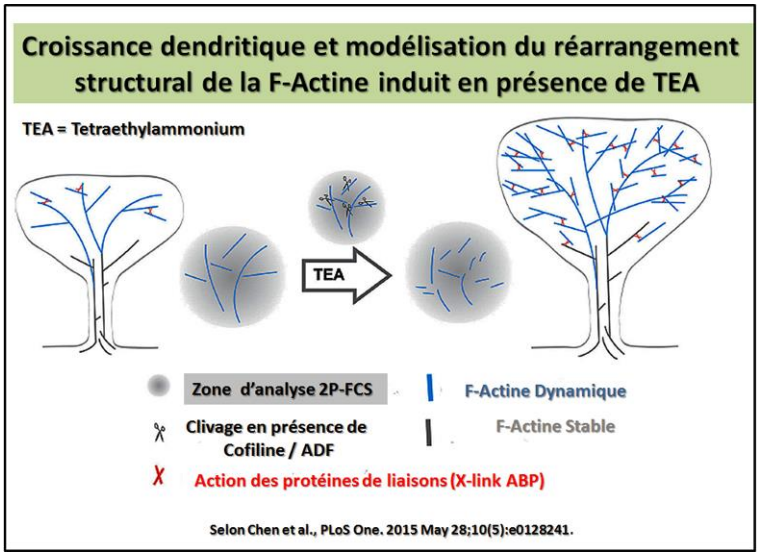
L'illustration ci-contre indique que les parties flexibles dédiées à la liaison des phosphates sont en bleu pâle et bleu foncé (aa : 11-16 =P1) et (aa :154-161 =P2) ; la boucle fragile est en vert (aa :70-78) ; la zone dite « H-plug » est en vert olive (aa :264-271) ; la boucle dite D est en orange (aa : 40-51) ; la boucle dite w est en rouge (aa :165-172) ; la zone dite « V-stretch » est en couleur cyan (aa :227-237) ; et les 2 extrémités Nter et Cter sont respectivement en jaune et en violet.Comme la question de la présence de l'actine dans tous les types cellulaires et dans tous les compartiments cellulaire des connaissances plus poussées proviennent de l'étude de ses diverses associations avec des techniques modernes.C'est ainsi que la microscopie électronique dite "Cryo-EM" permet actuellement de suivre des interactions spécifique de l'**Actine avec par exemple la Coronine**.

En 2013 a pathologie définie comme **Actinopathie** est en totalité analysée quant aux acides aminés mutés sur la séquence de l'Actine squelettique ACTA1et un bilan est dressé pour ce qui concerne l'évolution de cette pathologie. L'étude pour l'assemblage dynamique des molécule d'Actine –G utilise de **nouvelles technologies** en utilisant par exemple la **technique dite « microfluidique ».** Un **mécanisme dit de « ping-pong »** met en opposition les protéines baptises Spire et Formine 2 qui de manière synergique permettent de contrarier la régulation de l'assemblage de l'actine durant la méiose

Cependant dans le domaine des Dystrophies musculaires il apparait de plus en plus évident que l'altération est liée à une altération dans la relation de l'actine avec son partenaire majeur

dans le muscle la myosine. (Analyse précise des implications structurelles que demandent la réalisation au niveau d'un muscle d'une force, **transmission latérale des forces générées au sein du costamère,** voir détails dans l'article en référence). Comme l'âge la maladie implique des adaptations au niveau des fibres musculaires et de la **relation de l'Actine avec ses partenaires.** De nouvelles études de prédictions permettent de dresser les propriétés nécessaires pour avoir une séquence capable de s'associer à la molécule d'**Actine en** relation directe avec les propriétés et l'arrangement spatial de la séquence primaire de 376 AA qui composent **l'Actine squelettique.**

En 2015, Cette revue se concentre sur les données biochimiques sur les effets de la Tropomyosine sur l'**assemblage et la dynamique de l'Actine,** ainsi que sur la modulation de ces effets par des protéines liées à l'actine. Les données indiquent que la Tropomyosine peut réguler efficacement la dynamique de l'Actine par des changements de conformations allostériques au sein des les filaments d'Actine.

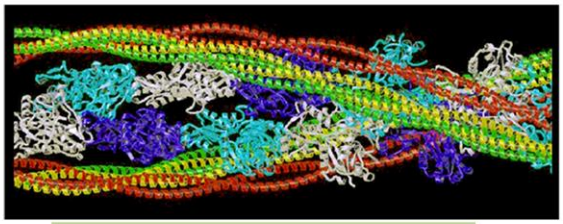


Toujours en 2015 le réarrangement des filaments d'actine cytosquelettique est abordé dans un cas particulier. Ainsi les neurones pyramidaux de l'hippocampe au niveau de ses extension dentritiques peuvent être étudiés vivants et les changements structuraux qui interviennent au niveau des filaments d'Actine-F peuvent être suivi par une méthode originale qui fait appel à la spectroscopie de fluorescence corrélée avec 2 proton (**2P-FCS** = neurones pyramidaux de l'hippocampe). Pour cela on utilise le Tetraethylammonium **(=TEA)** et les données FCS suggèrent que les filaments les moins dynamiques sont clivé en premier créant ainsi des filaments plus courts et plus dynamiques qui vont pouvoir se réorganiser et participer à une extension du cytosquelette comme cela est illustré par le schéma ci-contre qui résume cette croissance dendritiques. Un tel modèle permet d'expliquer comment la croissance des extrémités dendritiques neurones pyramidaux de l'hippocampe est possible avec la population d'actine présente dans le cytoplasme et il n'est pas nécessaire d'augmenter le nombre de filament mais simplement de les réarranger.

Ce nouveau travail rapporte une enquête sur les mécanismes moléculaires des interactions de l'actine-myosine dans le muscle cardiaque. Il s'agit principalement d'étudier sur une plaque avec en solution des filaments d'actine rendu fluorescent pour en détecter ensuite les changements au cours d'une interaction avec des molécules de myosine que l'on ajoute à la solution.

Reconstitution d'un filament fin d'Actine avec l'assemblage des Tropomyosines

Filament d'Actine



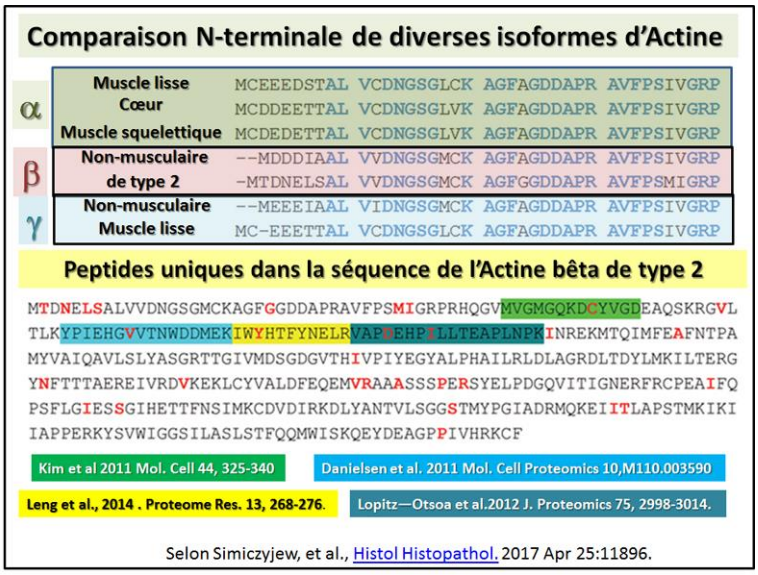
3 positions de la Tropomyosine : états bloquant, fermé et ouvert (respectivement).

Selon Moore et al., *Arch Biochem Biophys*. 2016 March 15; 594: 8–17.

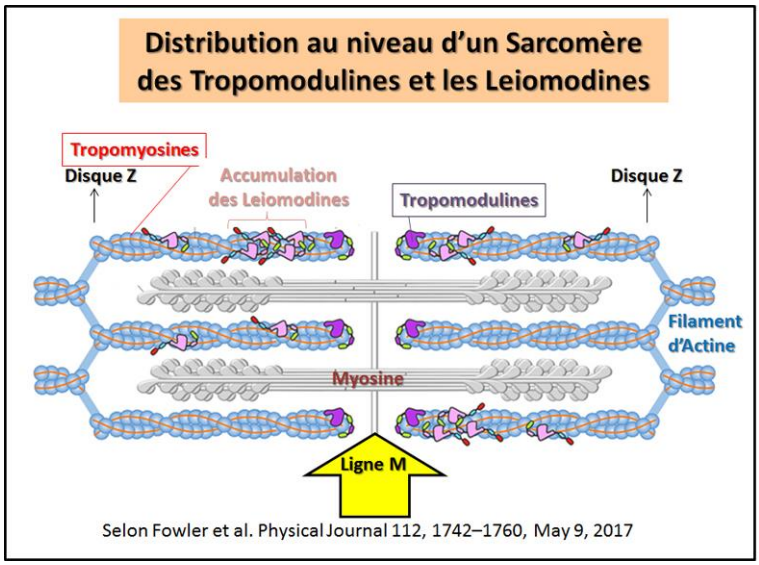
En 2016 cette recherche porte sur les déterminants structuraux qui démontrent une propriété de coopérativité au sein du filament fin d'actine dans un muscle. Une analyse rapporte les informations sur le filament fin d'Actine dans le cadre du modèle de blocage stérique. Dans la représentation suivante le filament d'Actine dite F-actine est représenté dans sa conformation spatiale avec la Tropomyosine. La Tropomyosine dans ses trois positions réglementaires moyennes a été superposée sur un filament d'Actine pour gérer l'interaction avec les têtes globulaires de myosine. La tropomyosine apparaît dans les états bloquant, fermé et ouvert (chaines hélicoïdales colorées rouge, jaune, vert, respectivement). L'illustration ci-contre est directement issue de l'article en référence et résume la situation. Les isoformes de différents types de Calponine CNN1, CNN2 et CNN3 sont présentées comme les troponines du muscle squelettique comme des régulateurs pour **les fonctions de cytosquelette d'actine dans les cellules musculaires lisses et non musculaires.** Les fibres de stress **composées par le complexe entre l'Actine et la Myosine** sont ici analysée selon leurs structures 2D et 3D et présentent des propriétés mécano sensibles en réponse au processus par lequel les cellules transforment des signaux biochimiques qui modulent leur environnement. On parle alors de mecanotransduction cellulaire.

En 2017 C'est une plus large analyse de la Structure, Fonction, Dynamique et Interactions de l'Actine qui est présentée en détail au cours d'une action versus des Toxines Bactériennes. Cet article reprend en détail d'une part la myosine et d'autre part l'actine mais également les 2 protéines géantes qui sous-tendent le filament épais (I.e. la Titine) et les filaments fins (I.e. la Nébuline) pour donner une vue d'ensemble sur les myofilaments avec l'ensemble de leurs constituants (informations incluant la présence de l' Obscurine). C'est en fait un bilan complet en 2017 sur les Filaments de Myosine et d'Actine: tant du point de vue de leurs structures respectives que pour les Interactions existantes au sein du Muscle.

Les rôles et la régulation du cytosquelette d'actine sont repris en détail, et cet article traite des filaments intermédiaires et des microtubules et de leurs implications respectives dans la migration des muscles musculaires lisses.



Les isoformes de l'actine non-musculaire sont-elles fonctionnellement équivalentes? C'est la question que pose ce travail. En fait il est présenté sous forme de 2 tableau complémentaires l'ensemble des mutations affectant les gènes des isoformes non-musculaire de l'actine dite Bêta et Gamma dans un premier temps, puis dans un deuxième temps le tableau qui donne pour ces 2 isoformes d'actine les taux d'expression et les fonctions cellulaires impliquées. Pour résumer la situation il est indiqué la différence dans les séquences N-terminales de ces **diverses isoformes d'actines sur les 40 premiers résidus les plus divergent**s. Puis une liste référencée donne les principales zones de séquences divergentes au sein de la forme dite de type 2 de l'Actine Bêta (=bêta-like 2). Ces informations sont réunies sur l'illustration présentée ci-contre.



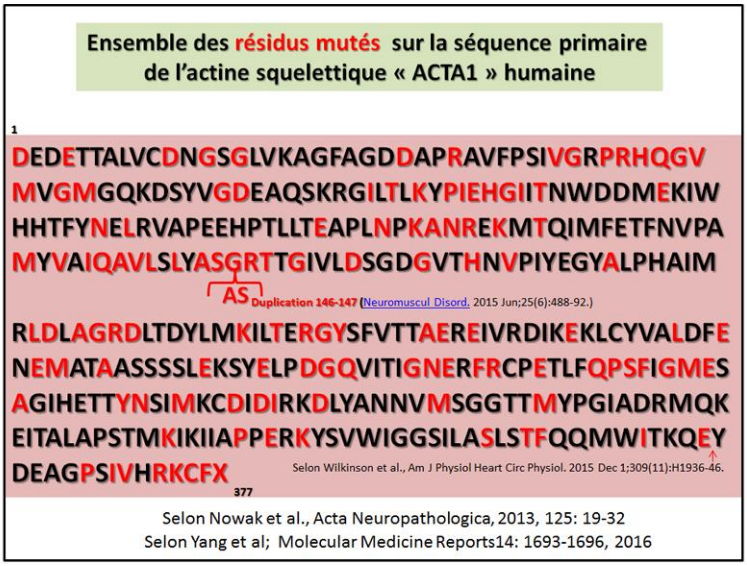
Les Tropomodulines et les Leiomodines représentent des protéines capables de coiffer une des extrémités du filament d'Actine et servent de centre de nucléation pour organiser les filaments fins dans le muscle squelettique. De nombreuses indications de séquences et de propriétés fonctionnelles sont présentées dans cette étude et en particulier des illustrations didactiques supportent ces informations comme le schéma ci-contre qui indique la distribution respectives de ces 2 protéines sur le filament fin d'actine au niveau du sarcomère.

Une reprise simplifiée de la structure musculaire, de la longueur du sarcomère et des influences que cela peut apporter sur la qualité de la viande figure dans cette revue une revue.

L'Actine et les pathologies

On aura par ailleurs dès 2006 dépistage de mutations qui affectent la séquence de l'Actine squelettique. En 2009 une autre série de mutations sur l'Actine squelettique qui entrainent des pathologies musculaires. (Voir détails dans l'article en référence). Puis l'identification de 2 nouvelles mutations seront rapportée la même année.

En 2013 la pathologie définie comme **Actinopathie** est en totalité analysée quant aux acides aminés mutés sur la séquence de l'Actine squelettique ACTA1et un bilan est dressé pour ce qui concerne l'évolution de cette pathologie.

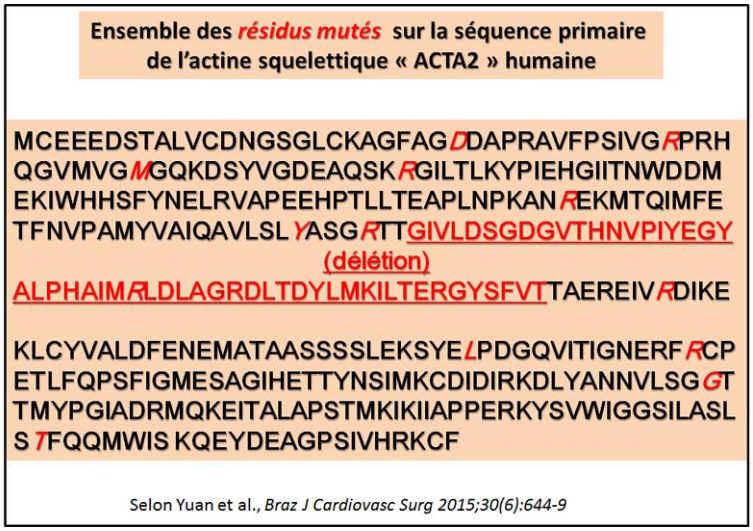


En 2015 il est observé et décrit une pathologie Congénital sévère associée à l'actine et cette myopathie est à relier avec des fonctionnalités trouvées dans les myopathies Myofibrillaires. Dans le détail il est rapporté une duplication de 2 résidus Alanine et Sérine en position 146-147. La duplication 146-147 se trouve située au début du sous-domaine 3 et à l'intérieur de la région charnière. Ces deux acides aminés supplémentaires dans cette région affectent probablement la flexibilité de la protéine et peuvent entraver son interaction avec d'autres protéines. Dans la zone du disque-Z, la F-Actine de deux sarcomères est réticulé par des homodimères d' Alpha-Actinine qui sont positionnés, d'une manière antiparallèle. Le site de liaison entre l'Actine et l' Alpha-Actinine est situé dans ce sous-domaine, et la mutation dans la région charnière peut affecter cette interaction. Comme l' Alpha-Actinine joue le rôle d'épine dorsale principale du disque-Z où il permet une interaction avec de nombreuses protéines, une interaction anormale entre l' Alpha-Actinine et F-actine peut provoquer une accumulation anormale de certaines de ces protéines.

De plus une mutation de **l'Actine squelettique** sur la **Cystéine 375 en Sérine** est rapportée en détail comme un premier cas d'une telle aussi sévère pathologie MN, (Nemaline myopathy).

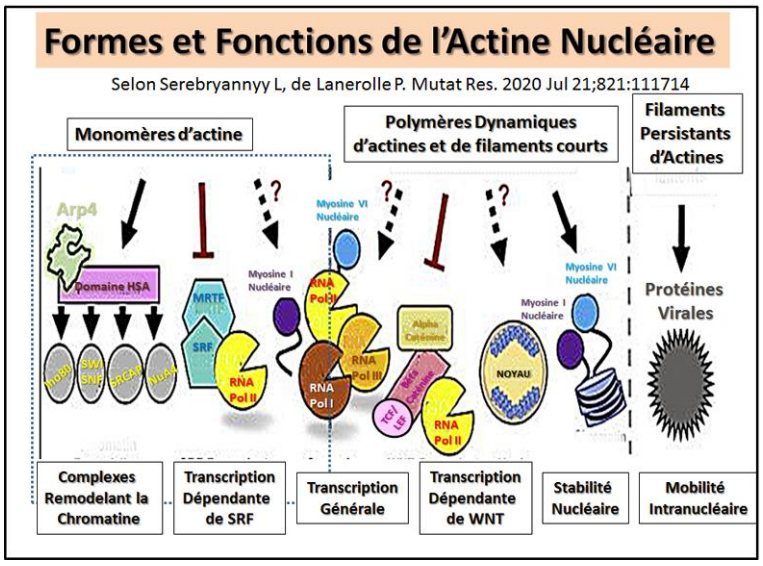
Une analyse originale de la souris modèle de la cardiomyopathie dilatée (mutée sur le résidu E361G) permet de découvrir que le cœur de cet animal possède une réponse adrénergique émoussée et présente un dysfonctionnement dans sa réponse contractile dans le cas d'un stress

chronique provoqué par l'angiotensine II. Ce résidu muté est maintenant indiqué dans la séquence où sont indiquées les nombreuses mutations détectées sur l'Actine et des détails sur cette étude sont consultables dans l'article indiqué.



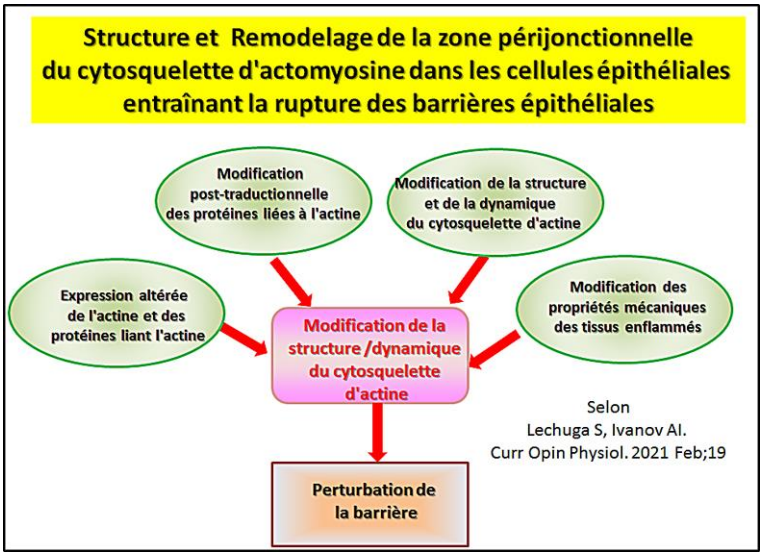
En 2016, c'est une étude sur les diverses mutations (et délétions) connues sur la séquence de l'Actine alpha de muscle lisse et les conséquences des expressions génétiques dans **les vasculopathies.** Un tableau général compile les diverses informations avec le type de mutation rencontrée. Une illustration sur la séquence primaire donne **en rouge et en italique** la position respective des **différents résidus mutés comme cela est présenté ci-contre**. (Voir détails dans l'article original).

En 2017, la mutation faux sens N117S dans l'actine de type 1 (ACTA1) du muscle squelettique et déjà mentionnée dans le schéma de compilations des mutations. Mais ici le travail indique que cette mutation de l'actine est à considérer comme provoquant une forme légère de myopathie congénitale à némaline (NM).



En 2020, cette revue porte plus spécifiquement sur l'Actine nucléaire. Cet article présente l''évolution de l'actine dans le noyau en commençant par des preuves soutenant son implication dans la transcription, le remodelage de la chromatine et les mouvements

intranucléaires. Un schéma présenté ci-contre, est directement issu de l'article en référence résume la situation. Les monomères d'actine se lient aux complexes de remodelage de la chromatine via le domaine associé à l'hélicase-SANT (HSA) avec Arp4 pour générer une activité ATPase. En revanche, la liaison de la G-actine au MRTF inhibe sa capacité à s'hétérodimériser avec le SRF et à induire une transcription dépendant du SRF. Le complexe entre de l'Actine monomèrique avec de la myosine nucléaire réalise une association avec les trois complexes ARN polymérase (Pol) et est nécessaire pour former le complexe de pré-initiation ARN polymérase II. À ce jour, la myosine VI nucléaire a été impliquée uniquement dans la transcription dépendante de l'ARN polymérase II. On ne sait pas quel rôle jouent les actines monomères et polymères dans la régulation générale de la transcription par ces polymérases, mais implique probablement une interaction compliquée entre la régulation de la liaison à l'ADN, la processivité et le regroupement. Par ailleurs, l'actine polymérisée inhibe la transcription médiée par la voie WNT via l'α / β-caténine et a été supposée être la voie de médiation pour la stabilité structurelle du noyau. L'actine polymérisée avec les myosines nucléaires est également nécessaire pour la mobilité intranucléaire de la chromatine, tandis que la subversion des mécanismes qui favorisent la polymérisation de l'actine nucléaire pour former des NAF persistants sont utilisés par certains virus pour leurs propres réplications.



En 2021, par ailleurs cette étude permet la mise à jour sur les notions concernant les mécanismes dynamiques du cytosquelette d'actine pendant l'inflammation de la muqueuse et une vue des barrières épithéliales brisées qui fuient dans les tissus enflammés. En résumé cet article indique les progrès récents dans la compréhension du rôle du remodelage cytosquelettique induit par le filament d'actine. Comme présenté ci-contre, un schéma récapitule l'ensemble des mécanismes multiples qui affectent l'organisation et la dynamique du cytosquelette épithélial d'actine lors de l'inflammation de la muqueuse. Un tel diagramme présente les mécanismes les plus probables par lesquels l'environnement inflammatoire peut modifier la structure et le remodelage de la zone périjonctionnelle du cytosquelette d'actomyosine dans les cellules épithéliales, entraînant la rupture des barrières épithéliales (plus de détails dans l'article en référence.

Cette analyse porte sur le rôle central de la surface de la F-Actine dans la génération de force de la Myosine L'actine est confirmée comme étant l'une des protéines les plus abondantes et

les plus polyvalentes des cellules eucaryotes. Comme l'expliquent de nombreuses contributions, sa transition d'une forme monomérique G-actine à une forme filamenteuse F-actine joue un rôle essentiel dans divers processus cellulaires, y compris le contrôle de la forme et de la motilité des cellules. Une fois polymérisée à partir de la G-actine, la F-actine forme le noyau central des filaments musculaires minces et sert de piste moléculaire pour l'activité motrice basée sur la myosine. Le cycle d'attachement et de détachement de la myosine, dépendant de l'ATP, entraîne le glissement des filaments épais de myosine le long des filaments minces dans les muscles et la translocation des cargaisons dans les cellules somatiques. La variation de la fonction de l'actine dépend de la variation du comportement des isoformes de myosine musculaires et non musculaires, ainsi que des interactions avec une pléthore de protéines supplémentaires liant l'actine. Des travaux approfondis ont été consacrés à la définition de la cinétique de la génération de force basée sur l'actine et alimentée par l'activité ATPase de la myosine. En outre, au cours de la dernière décennie, la cryo-microscopie électronique a révélé les détails au niveau atomique de la liaison des isoformes de myosine à la surface de la F-actine. La plupart des comptes rendus des interactions structurelles entre la myosine et l'actine sont décrits du point de vue de la molécule de myosine. **Il est précisément examiné ici la liaison de la myosine à l'actine du point de vue de la surface de l'actine.** Ensuite figure la description des caractéristiques structurelles conservées de l'actine nécessaires à la liaison de toutes ou de la plupart des isoformes de myosine, tout en notant les interactions spécifiques propres aux isoformes de myosine.

En 2022, ce travail fait la mise à jour sur la Filamine A au sein des plaquettes : Il s'agit de combler le fossé (de signalisation) entre la membrane plasmique et le cytosquelette d'actine. Les plaquettes sont des cellules anucléées essentielles à l'hémostase et à la cicatrisation des plaies. Lors de l'activation des récepteurs de la surface cellulaire par leurs ligands extracellulaires correspondants, les plaquettes subissent un changement de forme rapide entraîné par le cytosquelette d'actine ; cette réaction de changement de forme est modulée par un ensemble diversifié de protéines se liant à l'actine. **Une protéine de liaison à l'actine, la filamine A (FLNA), réticule et stabilise les filaments d'actine sous-corticaux, assurant ainsi la stabilité de la membrane cellulaire.** En outre, la FLNA lie la partie intracellulaire de plusieurs récepteurs de la surface cellulaire et agit comme un échafaudage de signalisation intracellulaire critique qui intègre les signaux entre la membrane plasmique de la plaquette et le cytosquelette d'actine. Cette mini-revue résume la manière dont FLNA transmet des signaux cellulaires essentiels au cytosquelette plaquettaire.

Puis une étude rapporte les découvertes récentes sur le cytosquelette d'actine dans l'angiogenèse. L'actine, l'une des protéines intracellulaires les plus abondantes dans les cellules de mammifères, est un régulateur essentiel de la forme et de la polarité des cellules, de la migration, de la division cellulaire et de la réponse transcriptionnelle. L'angiogenèse, ou la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans l'organisme, est un processus bien coordonné en plusieurs étapes. Les cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins acquièrent plusieurs nouvelles propriétés telles que la polarité avant-arrière, le caractère invasif, la prolifération rapide et la motilité au cours de l'angiogenèse. Pour ce faire, elles modifient la régulation du cytosquelette d'actine. Le remodelage de l'actine est à l'origine du passage de l'état quiescent à l'état angiogénique de l'endothélium. L'actine forme des structures spécifiques à l'endothélium qui soutiennent des fonctions endothéliales uniques. Les régulateurs de l'actine aux jonctions cellule-cellule endothéliale maintiennent l'intégrité de la barrière hémato-tissulaire tout en permettant la migration trans-endothéliale des leucocytes. Cette revue se concentre sur les structures de l'actine endothéliale et les fonctions endothéliales médiées par l'actine qui sont moins reconnues. Les lecteurs sont invités à se reporter à d'autres études récentes pour connaître les rôles bien connus de l'actine dans la motilité endothéliale, les fonctions de barrière et la transmigration des leucocytes. L'actine

génère des forces qui sont transmises à la matrice extracellulaire, ce qui entraîne un remodelage de la matrice vasculaire**. Dans cette revue, il est tenté de synthétiser notre compréhension actuelle des rôles de l'actine dans la morphogenèse vasculaire.** On spécule sur les différences spécifiques au lit vasculaire dans la régulation de l'actine endothéliale et sur son rôle dans la grande hétérogénéité de la morphologie et de la fonction endothéliales dans les différents tissus de notre corps.

De plus cet article informe sur la dynamique de l'actine dans l'homéostasie des protéines. L'homéostasie cellulaire est maintenue dans tous les organismes par l'ajustement constant des constituants et de l'organisation de la cellule pour tenir compte du contexte environnemental. La mise au point de l'équilibre optimal des protéines en fonction des conditions, ou homéostasie protéique, est essentielle au maintien de l'homéostasie cellulaire. L'actine, l'un des principaux constituants du cytosquelette, forme de nombreuses structures différentes qui sont extrêmement sensibles à l'environnement cellulaire. En outre, les structures d'actine interagissent avec de multiples facteurs impliqués dans la production et la dégradation de l'ARNm et des protéines, ainsi que dans la régulation des protéines, et sont d'une importance cruciale pour la fonction et la régulation de ces facteurs. **Dans l'ensemble, l'actine est un régulateur clé, bien que souvent négligé, de l'homéostasie des protéines chez les eucaryotes**. Dans cette revue, il est mis en évidence ces divers rôles et la façon dont ils sont modifiés à la suite d'un stress cellulaire, de la transcription de l'ARNm à la dégradation des protéines.

En 2023, de nouvelles données portent sur la tyrosyl-ARNt synthétase a une fonction non canonique dans le regroupement de l'actine. Des mutations dominantes de la tyrosyl-ARNt synthétase (YARS1) et de six autres ARNt ligases sont à l'origine de la neuropathie périphérique de Charcot-Marie-Tooth (CMT). La perte de l'aminoacylation n'est pas requise pour leur pathogénicité, ce qui suggère un mécanisme de maladie par gain de fonction. Grâce à un crible génétique non biaisé chez la drosophile, nous avons établi un lien entre le dysfonctionnement de YARS1 et l'organisation du cytosquelette d'actine. Des études biochimiques ont mis en évidence une propriété encore inconnue de YARS1, qui est renforcée par une mutation CMT, conduisant à une désorganisation de l'actine dans le système nerveux de la drosophile, dans les cellules de neuroblastome SH-SY5Y humaines et dans les fibroblastes dérivés de patients. La modulation génétique de l'organisation de la F-actine améliore les caractéristiques électrophysiologiques et morphologiques caractéristiques des neurones des mouches exprimant les mutations YARS1 à l'origine de la CMT. Des effets bénéfiques similaires sont observés chez les mouches exprimant une glycyl-ARNt synthétase responsable de la neuropathie. **Ainsi, dans ce travail, il est démontré que YARS1 est un organisateur de F-actine conservé au cours de l'évolution qui relie le cytosquelette d'actine à la neurodégénérescence induite par l'ARNt-synthétase.**

Il est présenté dans ce travail le rôle de la séparation de phase liquide-liquide dans la polymérisation de l'actine. Jusqu'à présent, il a été démontré que le phénomène de séparation de phase liquide-liquide (LLPS) sous-tend de nombreux processus cellulaires apparemment complètement différents. Cela a donné une nouvelle idée de l'organisation spatio-temporelle de la cellule. **Ce nouveau paradigme permet d'apporter des réponses à de nombreuses questions de longue date, mais toujours non résolues, auxquelles le chercheur est confronté. En particulier, la régulation spatio-temporelle de l'assemblage/désassemblage du cytosquelette, y compris la formation des filaments d'actine, devient plus claire.** Jusqu'à présent, il a été démontré que les coacervats de protéines liant l'actine qui apparaissent

lors de la séparation de phase de type liquide-liquide peuvent intégrer la G-actine et ainsi augmenter sa concentration pour initier la polymérisation. Il a également été démontré que l'intensification de l'activité des protéines de liaison à l'actine qui contrôlent la polymérisation de l'actine, telles que N-WASP et Arp2/3, peut être provoquée par leur intégration dans des coacervats de gouttelettes liquides formés par des protéines de signalisation sur la face interne de la membrane cellulaire.

De plus cette étude indique que le réseau d'actine à l'interface de diverses adhésions médiées par l'intégrine. L'interface entre le réseau d'actine cellulaire et diverses formes d'adhésions cellulaires médiées par les intégrines présente une capacité unique à servir de capteurs chimiques et mécaniques précis du microenvironnement de la cellule. Les structures de type adhésion focale de divers types de cellules, les podosomes des ostéoclastes et les invadopodes des cellules cancéreuses envahissantes présentent des morphologies distinctes et des fonctions apparentes. Pourtant, ces trois structures partagent une composition et un mode de couplage similaires entre une structure saillante (le lamellipodium, le faisceau d'actine central du podosome et la protubérance de l'invadopode, respectivement) et un site d'adhésion situé à proximité. **Les forces cytosquelettiques ou externes appliquées aux sites d'adhésion déclenchent une cascade de dépliage et d'activation des composants clés de l'adhésome (taline, vinculine, intégrine, etc.) qui, à leur tour, déclenchent l'assemblage des sites d'adhésion et la génération de signaux médiés par l'adhésion qui affectent le comportement et le destin des cellules.** Les mécanismes structurels et moléculaires qui sous-tendent la diaphonie dynamique entre le cytosquelette d'actine et le réseau d'adhésomes sont examinés.

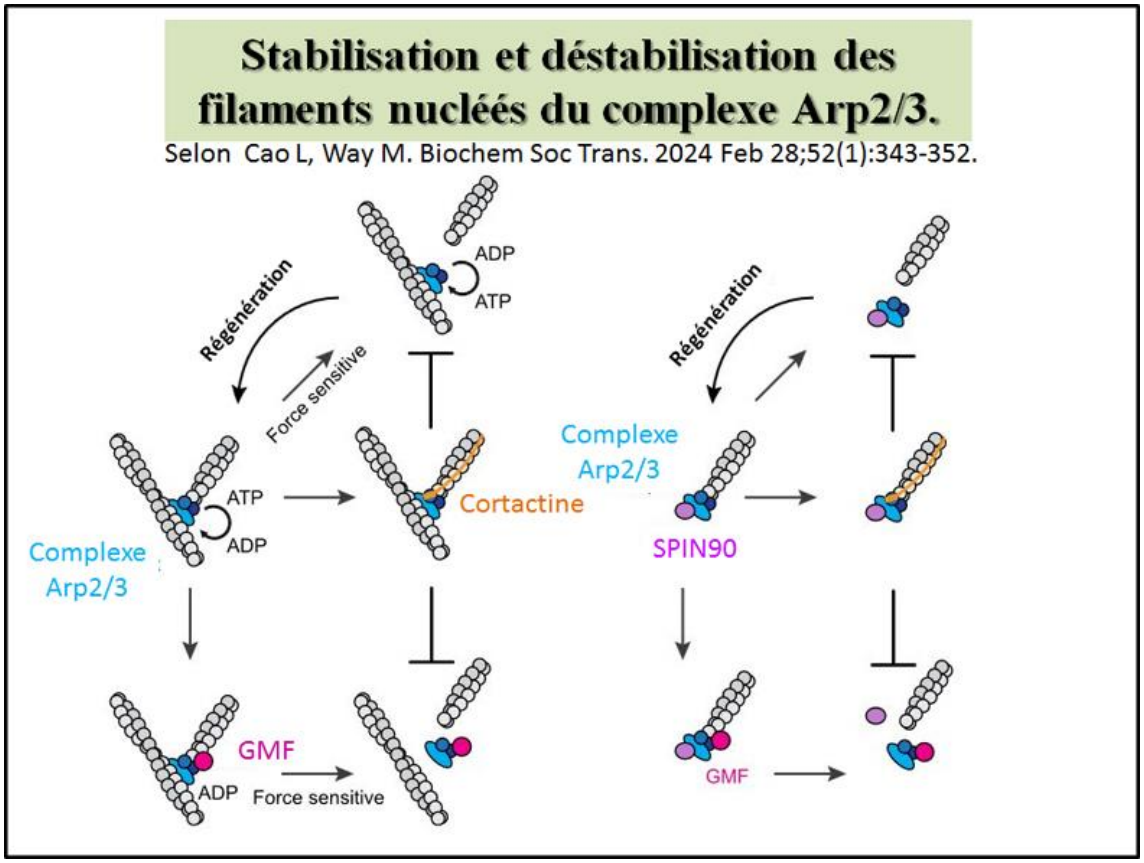
En 2024 une nouvelle étude rapporte la liaisons actine-membrane : **Aperçu des systèmes synthétiques reconstitués.** À la surface des cellules, le cytosquelette d'actine et la membrane plasmique interagissent réciproquement dans une variété de processus liés au remodelage de la surface cellulaire. Le cytosquelette d'actine est connu pour moduler l'organisation de la membrane et la remodeler. À cette fin, les molécules de liaison actine-membrane jouent un rôle majeur dans la régulation de l'assemblage de l'actine et dirigent dans l'espace l'interaction entre le cytosquelette d'actine et la membrane. Bien que les études menées dans les cellules aient permis d'acquérir de nombreuses connaissances sur la composition moléculaire et les interactions de l'interface actine-membrane, les interactions moléculaires complexes rendent difficile l'élucidation des actions précises des molécules de liaison actine-membrane au niveau de l'interface. **Les systèmes synthétiques reconstitués, composés de membranes modèles et de protéines purifiées, ont constitué une approche puissante pour élucider la manière dont les liaisons actine-membrane dirigent l'assemblage de l'actine pour entraîner des changements de forme de la membrane.** Dans cette revue, nous nous concentrerons uniquement sur plusieurs « linkers » actine-membrane qui ont été étudiés en utilisant des systèmes de reconstitution. Nous discuterons des principes de conception de ces systèmes de reconstitution et de la manière dont ils ont contribué à la compréhension des fonctions cellulaires des « linkers » actine-membrane. Enfin, nous donnerons un aperçu des orientations futures de la recherche pour comprendre l'interaction complexe entre l'actine et la membrane.

On indique ici une caractérisation biochimique des mutations de l'alpha-actine cardiaque A21V et D26N impliquées dans la cardiomyopathie hypertrophique. La cardiomyopathie hypertrophique familiale (CMH) touche 0,2 % de la population mondiale et se transmet selon un mode autosomique dominant. Des mutations de l'α-actine cardiaque sont à l'origine de 1 à 5 % de tous les cas observés. On trouve ici une description de la production recombinante, la

purification et la caractérisation des variants p.A21V et p.D26N de l'α-actine cardiaque liée à la CMH. L'analyse par spectrométrie de masse des variants recombinants de l'α-actine cardiaque initialement purifiés et de la protéine de type sauvage a révélé un traitement N-terminal inapproprié dans le système cellulaire de l'insecte Spodoptera frugiperda (Sf-9), compromettant le marquage de la protéine avec des sondes fluorescentes pour les études biochimiques. Il a donc été produit des mutants de délétion N-terminal dépourvus de la cystéine N-terminal (ΔC2). La construction ΔC2 de type sauvage s'est comportée de manière similaire à l'α-actine cardiaque porcine purifiée à partir du tissu cardiaque natif de Sus scrofa et toutes les constructions ΔC2 ont montré un meilleur marquage fluorescent. **Une analyse plus poussée des constructions non tronquées et ΔC2 a montré que si ni la mutation A21V ni la mutation D26N n'affectent la liaison des nucléotides, elles entraînent un ralentissement similaire de la vitesse de formation des filaments ainsi qu'une réduction de la stabilité thermique de l'α-actine cardiaque monomérique et filamenteuse.** Des essais de motilité in vitro et des études cinétiques transitoires portant sur l'interaction des variantes d'actine avec la β-myosine cardiaque ont révélé des interactions perturbées avec l'actomyosine et une réduction de la stabilité thermique de l'α-actine cardiaque monomérique et filamenteuse. Des essais de motilité in vitro et des études cinétiques transitoires sondant l'interaction des variantes d'actine avec la β-myosine cardiaque ont révélé des interactions perturbées avec l'actomyosine et une activité motile réduite pour la variante p.D26N. L'ajout de la petite molécule effectrice EMD 57033, qui cible la β-myosine cardiaque, a permis de remédier à la baisse d'environ 40 % de la vitesse observée avec les constructions p.D26N et d'activer l'activité mobile du type sauvage et de p.D26N au même niveau de 1100 nm s-1 .

Cette analyse présente la fragmentation de la F-actine induite par la myosine facilite la contraction des réseaux d'actine. Les forces mécaniques jouent un rôle crucial dans divers processus physiologiques, tels que la migration cellulaire, la cytokinèse et la morphogenèse. Le cytosquelette d'actine génère une grande partie des forces mécaniques par le biais d'interactions moléculaires entre les filaments d'actine (F-actines) et les moteurs de myosine. Des études récentes ont montré que la tendance commune des réseaux d'actomyosine à se contracter en une structure plus petite implique profondément le flambage de la F-actine induit par les activités des moteurs, la fragmentation des F-actines et la déliaison, en fonction de la force, des réticulateurs qui interconnectent les F-actines. Des expériences antérieures sur des molécules uniques ont montré que la fragmentation des F-actines provenait soit du flambage, soit de la force de traction. Alors que le rôle du flambage dans la contraction du réseau a été largement étudié, le rôle de la fragmentation de la F-actine induite par la tension dans la contraction du réseau n'a pas été étudié à ce jour. **Dans cette étude, il est utilisé des expériences in vitro et un modèle informatique basé sur des agents pour déterminer quand et comment la fragmentation de la F-actine induite par la tension facilite la contraction du réseau.** Ces expériences ont démontré que les F-actines peuvent être fragmentées sous l'effet de forces de traction, immédiatement suivies d'une rupture et d'une contraction catastrophiques des réseaux. En utilisant le modèle basé sur les agents, il est montré que la fragmentation de la F-actine par la tension entraîne une dynamique de rupture distincte de celle observée dans les réseaux uniquement avec la non-réticulation de la F-actine. En outre, il est constaté que la fragmentation de la F-actine induite par la tension est particulièrement importante pour la contraction des réseaux à forte connectivité. Les résultats de cette étude mettent en lumière un régulateur important de la contraction des réseaux d'actomyosine qui a été négligé. En outre, ces résultats donnent un aperçu des mécanismes de rupture des structures de réseaux polymères et des matériaux bio-inspirés.

Ce travail porte sur les filaments nucléaires d'actine - une perspective historique. Le point de vue sur les filaments nucléaires formés par la β-actine non squelettique a considérablement changé au cours des décennies. **Au départ, l'actine filamenteuse a été observée dans les noyaux d'ovocytes d'amphibiens et seulement dans des conditions de stress cellulaire spécifiques dans les noyaux de cellules de mammifères.** L'amélioration des technologies de marquage et d'imagerie a permis de mieux comprendre un réseau de filaments transitoire mais microscopiquement apparent qui est important pour l'organisation de la chromatine, la biomécanique du noyau des cellules de mammifères, l'expression des gènes et la réparation des lésions de l'ADN. Il est présenté ici une perspective historique de l'évolution des connaissances sur les filaments d'actine nucléaires.



L'étude suivante concerne la stabilisation du complexe Arp2/3 génère des filaments d'actine. Le complexe Arp2/3, qui génère des filaments d'actine à la fois ramifiés et linéaires via l'activation de SPIN90, est conservé au cours de l'évolution chez les eucaryotes. Plusieurs facteurs régulent la stabilité des filaments générés par le complexe Arp2/3 afin de maintenir la dynamique et l'architecture des réseaux d'actine. Dans cette revue, il est présenté un résumé sur les études récentes sur les mécanismes moléculaires régissant l'accord des filaments d'actine nucléés par le complexe Arp2/3, qui comprennent des investigations utilisant la microfluidique et l'imagerie à molécule unique pour révéler la mécanosensibilité, la dissociation et la régénération des branches d'actine**. Il est également discuté de la structure cryo-EM à haute résolution de la cortactine liée aux branches d'actine, ainsi que des différences et des similitudes entre la stabilité des branches nucléées par le complexe Arp2/3 et celle des filaments linéaires.** Ces nouvelles études fournissent une image plus claire de la stabilisation des filaments nucléés du complexe Arp2/3 au niveau moléculaire. Il est également identifié des lacunes dans notre compréhension de la manière dont les différents facteurs contribuent collectivement à la stabilisation des réseaux d'actine

générés par le complexe Arp2/3. **Un schéma présenté ci-contre résume la stabilisation et déstabilisation des filaments nucléés du complexe Arp2/3.** Panneau de gauche : Le nucléotide du complexe Arp2/3 à la jonction des branches est hydrolysé au fil du temps. Les filaments filles attachés au complexe ADP-Arp2/3 sont plus susceptibles de se dissocier spontanément, tandis que le complexe Arp2/3 lié au filament mère se recharge rapidement en ATP et régénère une autre branche. Le FMV se lie préférentiellement au complexe ADP-Arp2/3 et à la sous-unité d'actine adjacente, ce qui entraîne la séparation des filaments filles par un mécanisme semblable à celui de la cofiline. Cependant, le FMV peut également inciter le complexe Arp2/3 à se dissocier du filament mère afin d'empêcher la régénération d'une branche d'actine. Ces deux processus de dissociation sont accélérés par les forces de traction. La cortactine établit un pont entre le complexe Arp2/3 et le filament fils, empêchant ainsi la désolidarisation spontanée et celle induite par le GMF. Panneau de droite : La dissociation spontanée des complexes SPIN90-Arp2/3 entraîne la régénération des filaments d'actine linéaires, bien que l'échange de nucléotides dans le complexe Arp2/3 ne soit pas clair. Le FMV induit la dissociation du complexe Arp2/3 à la fois du filament d'actine et de SPIN90. Ces deux processus de dissociation ne sont pas mécanosensibles. En se fixant au filament d'actine et au complexe Arp2/3, la cortactine maintient le complexe SPIN90-Arp2/3 à l'extrémité pointue du filament d'actine.

Cette analyse concerne le cytosquelette du filament d'actine axonal : **Structure, fonction et pertinence pour les lésions et la dégénérescence.** Les premières études sur le cytosquelette de filaments d'actine neuronale ont donné lieu à l'idée que, bien que les cônes de croissance présentent des niveaux élevés de filaments d'actine, l'axe de l'axone présente de faibles niveaux de filaments d'actine. Avec le développement de nouveaux outils et de nouvelles techniques d'imagerie, le cytosquelette des filaments d'actine axonaux a connu une renaissance et constitue aujourd'hui un domaine de recherche actif. Cet article passe en revue l'état actuel des connaissances sur le cytosquelette d'actine de l'axe axonal. Les formes les mieux comprises de l'organisation des filaments d'actine le long des axones sont les plaques d'actine axonales et un système sous-membranaire d'anneaux qui confèrent à l'axone une compétence protrusive et une intégrité structurelle, respectivement. D'autres formes d'organisation des filaments d'actine le long de l'axone ont également été décrites et leur rôle est en cours d'élucidation. **Les signaux extracellulaires régulent le cytosquelette de filaments d'actine axonaux et notre compréhension des mécanismes de signalisation impliqués est en cours d'élaboration.** Enfin, ces dernières années, il a été progressé dans notre compréhension de la manière dont le cytosquelette d'actine axonal est affecté par les lésions et la dégénérescence de l'axone et y contribue. Les travaux réalisés à ce jour ont ouvert de nouvelles voies et les recherches futures continueront sans aucun doute à enrichir notre compréhension du cytosquelette des filaments d'actine axonaux.

Le travail ci-dessous informe sur les nanodomaines lipidiques et signalisation des récepteurs **: De l'organisation basée sur l'actine à la mécanique membranaire.** La membrane plasmique constitue la principale barrière entre l'intérieur de la cellule et son environnement extérieur, ce qui la place au premier plan de la communication intercellulaire, de la transduction des signaux des récepteurs et de l'intégration des forces mécaniques provenant de l'extérieur. **La plupart de ces signaux dépendent largement de l'hétérogénéité de la membrane plasmique, qui repose sur les interactions lipides-lipides et lipides-protéines, ainsi que sur la nano-distribution latérale des lipides organisée par le réseau dynamique de l'actine corticale.** Dans cette revue, il est entrepris une exploration approfondie des découvertes récentes qui contribuent de manière significative à l'évolution du modèle des radeaux vers les nanodomaines lipidiques. L'article se concentre plus particulièrement sur

leur rôle dans la signalisation médiée par les récepteurs membranaires dans le contexte de la mécanique des membranes cellulaires.

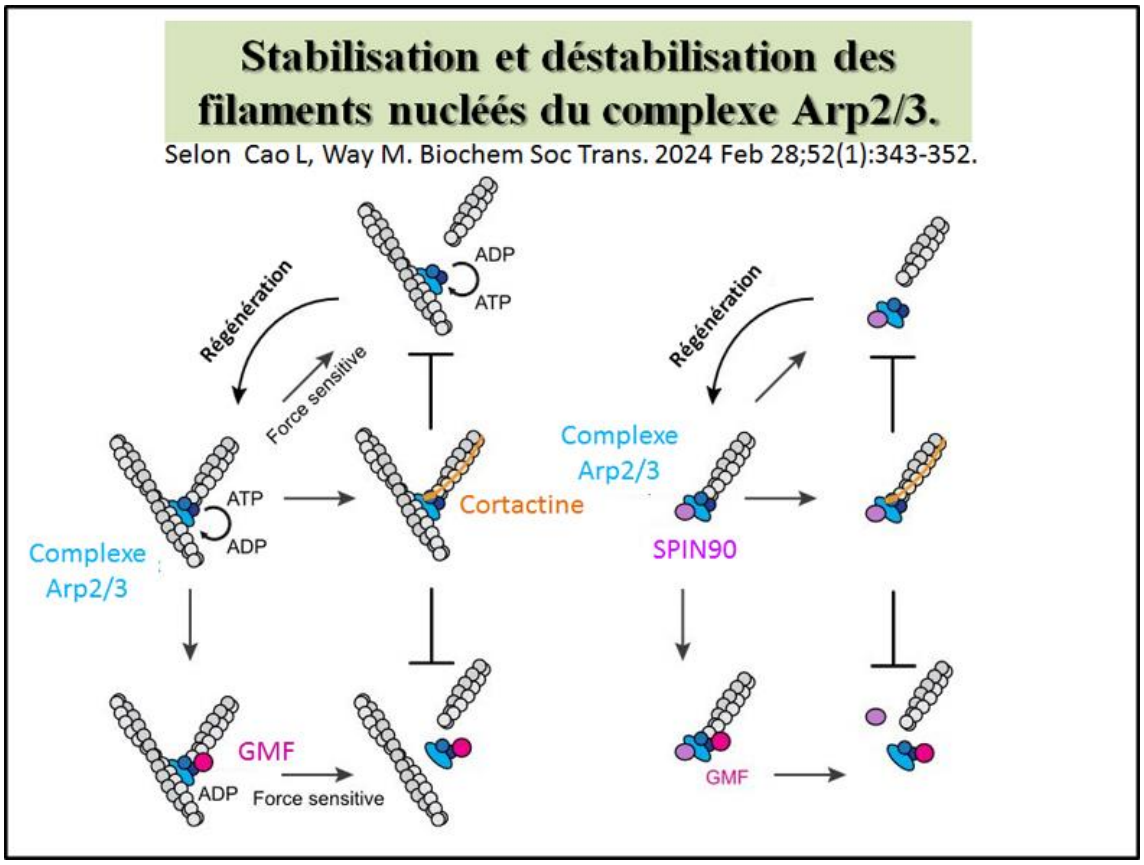
En 2024 une nouvelle étude rapporte la liaisons actine-membrane : **Aperçu des systèmes synthétiques reconstitués.** À la surface des cellules, le cytosquelette d'actine et la membrane plasmique interagissent réciproquement dans une variété de processus liés au remodelage de la surface cellulaire. Le cytosquelette d'actine est connu pour moduler l'organisation de la membrane et la remodeler. À cette fin, les molécules de liaison actine-membrane jouent un rôle majeur dans la régulation de l'assemblage de l'actine et dirigent dans l'espace l'interaction entre le cytosquelette d'actine et la membrane. Bien que les études menées dans les cellules aient permis d'acquérir de nombreuses connaissances sur la composition moléculaire et les interactions de l'interface actine-membrane, les interactions moléculaires complexes rendent difficile l'élucidation des actions précises des molécules de liaison actine-membrane au niveau de l'interface. **Les systèmes synthétiques reconstitués, composés de membranes modèles et de protéines purifiées, ont constitué une approche puissante pour élucider la manière dont les liaisons actine-membrane dirigent l'assemblage de l'actine pour entraîner des changements de forme de la membrane.** Dans cette revue, nous nous concentrerons uniquement sur plusieurs « linkers » actine-membrane qui ont été étudiés en utilisant des systèmes de reconstitution. Nous discuterons des principes de conception de ces systèmes de reconstitution et de la manière dont ils ont contribué à la compréhension des fonctions cellulaires des « linkers » actine-membrane. Enfin, nous donnerons un aperçu des orientations futures de la recherche pour comprendre l'interaction complexe entre l'actine et la membrane.

On indique ici une caractérisation biochimique des mutations de l'alpha-actine cardiaque A21V et D26N impliquées dans la cardiomyopathie hypertrophique. La cardiomyopathie hypertrophique familiale (CMH) touche 0,2 % de la population mondiale et se transmet selon un mode autosomique dominant. Des mutations de l'α-actine cardiaque sont à l'origine de 1 à 5 % de tous les cas observés. On trouve ici une description de la production recombinante, la purification et la caractérisation des variants p.A21V et p.D26N de l'α-actine cardiaque liée à la CMH. L'analyse par spectrométrie de masse des variants recombinants de l'α-actine cardiaque initialement purifiés et de la protéine de type sauvage a révélé un traitement N-terminal inapproprié dans le système cellulaire de l'insecte Spodoptera frugiperda (Sf-9), compromettant le marquage de la protéine avec des sondes fluorescentes pour les études biochimiques. Il a donc été produit des mutants de délétion N-terminal dépourvus de la cystéine N-terminal (ΔC2). La construction ΔC2 de type sauvage s'est comportée de manière similaire à l'α-actine cardiaque porcine purifiée à partir du tissu cardiaque natif de Sus scrofa et toutes les constructions ΔC2 ont montré un meilleur marquage fluorescent. **Une analyse plus poussée des constructions non tronquées et ΔC2 a montré que si ni la mutation A21V ni la mutation D26N n'affectent la liaison des nucléotides, elles entraînent un ralentissement similaire de la vitesse de formation des filaments ainsi qu'une réduction de la stabilité thermique de l'α-actine cardiaque monomérique et filamenteuse.** Des essais de motilité in vitro et des études cinétiques transitoires portant sur l'interaction des variantes d'actine avec la β-myosine cardiaque ont révélé des interactions perturbées avec l'actomyosine et une réduction de la stabilité thermique de l'α-actine cardiaque monomérique et filamenteuse. Des essais de motilité in vitro et des études cinétiques transitoires sondant l'interaction des variantes d'actine avec la β-myosine cardiaque ont révélé des interactions perturbées avec l'actomyosine et une activité motile réduite pour la variante p.D26N. L'ajout de la petite molécule effectrice EMD 57033, qui cible la β-myosine cardiaque, a permis de

remédier à la baisse d'environ 40 % de la vitesse observée avec les constructions p.D26N et d'activer l'activité mobile du type sauvage et de p.D26N au même niveau de 1100 nm s-1 .

Cette analyse présente la fragmentation de la F-actine induite par la myosine facilite la contraction des réseaux d'actine. Les forces mécaniques jouent un rôle crucial dans divers processus physiologiques, tels que la migration cellulaire, la cytokinèse et la morphogenèse. Le cytosquelette d'actine génère une grande partie des forces mécaniques par le biais d'interactions moléculaires entre les filaments d'actine (F-actines) et les moteurs de myosine. Des études récentes ont montré que la tendance commune des réseaux d'actomyosine à se contracter en une structure plus petite implique profondément le flambage de la F-actine induit par les activités des moteurs, la fragmentation des F-actines et la déliaison, en fonction de la force, des réticulateurs qui interconnectent les F-actines. Des expériences antérieures sur des molécules uniques ont montré que la fragmentation des F-actines provenait soit du flambage, soit de la force de traction. Alors que le rôle du flambage dans la contraction du réseau a été largement étudié, le rôle de la fragmentation de la F-actine induite par la tension dans la contraction du réseau n'a pas été étudié à ce jour. **Dans cette étude, il est utilisé des expériences in vitro et un modèle informatique basé sur des agents pour déterminer quand et comment la fragmentation de la F-actine induite par la tension facilite la contraction du réseau.** Ces expériences ont démontré que les F-actines peuvent être fragmentées sous l'effet de forces de traction, immédiatement suivies d'une rupture et d'une contraction catastrophiques des réseaux. En utilisant le modèle basé sur les agents, il est montré que la fragmentation de la F-actine par la tension entraîne une dynamique de rupture distincte de celle observée dans les réseaux uniquement avec la non-réticulation de la F-actine. En outre, il est constaté que la fragmentation de la F-actine induite par la tension est particulièrement importante pour la contraction des réseaux à forte connectivité. Les résultats de cette étude mettent en lumière un régulateur important de la contraction des réseaux d'actomyosine qui a été négligé. En outre, ces résultats donnent un aperçu des mécanismes de rupture des structures de réseaux polymères et des matériaux bio-inspirés.

Ce travail porte sur les filaments nucléaires d'actine - une perspective historique. Le point de vue sur les filaments nucléaires formés par la β-actine non squelettique a considérablement changé au cours des décennies. **Au départ, l'actine filamenteuse a été observée dans les noyaux d'ovocytes d'amphibiens et seulement dans des conditions de stress cellulaire spécifiques dans les noyaux de cellules de mammifères.** L'amélioration des technologies de marquage et d'imagerie a permis de mieux comprendre un réseau de filaments transitoire mais microscopiquement apparent qui est important pour l'organisation de la chromatine, la biomécanique du noyau des cellules de mammifères, l'expression des gènes et la réparation des lésions de l'ADN. Il est présenté ici une perspective historique de l'évolution des connaissances sur les filaments d'actine nucléaires.



L'étude suivante concerne la stabilisation du complexe Arp2/3 génère des filaments d'actine. Le complexe Arp2/3, qui génère des filaments d'actine à la fois ramifiés et linéaires via l'activation de SPIN90, est conservé au cours de l'évolution chez les eucaryotes. Plusieurs facteurs régulent la stabilité des filaments générés par le complexe Arp2/3 afin de maintenir la dynamique et l'architecture des réseaux d'actine. Dans cette revue, il est présenté un résumé sur les études récentes sur les mécanismes moléculaires régissant l'accord des filaments d'actine nucléés par le complexe Arp2/3, qui comprennent des investigations utilisant la microfluidique et l'imagerie à molécule unique pour révéler la mécanosensibilité, la dissociation et la régénération des branches d'actine**. Il est également discuté de la structure cryo-EM à haute résolution de la cortactine liée aux branches d'actine, ainsi que des différences et des similitudes entre la stabilité des branches nucléées par le complexe Arp2/3 et celle des filaments linéaires.** Ces nouvelles études fournissent une image plus claire de la stabilisation des filaments nucléés du complexe Arp2/3 au niveau moléculaire. Il est également identifié des lacunes dans notre compréhension de la manière dont les différents facteurs contribuent collectivement à la stabilisation des réseaux d'actine générés par le complexe Arp2/3. **Un schéma présenté ci-contre résume la stabilisation et déstabilisation des filaments nucléés du complexe Arp2/3.** Panneau de gauche : Le nucléotide du complexe Arp2/3 à la jonction des branches est hydrolysé au fil du temps. Les filaments filles attachés au complexe ADP-Arp2/3 sont plus susceptibles de se dissocier spontanément, tandis que le complexe Arp2/3 lié au filament mère se recharge rapidement en ATP et régénère une autre branche. Le FMV se lie préférentiellement au complexe ADP-Arp2/3 et à la sous-unité d'actine adjacente, ce qui entraîne la séparation des filaments filles par un mécanisme semblable à celui de la cofiline. Cependant, le FMV peut également inciter le complexe Arp2/3 à se dissocier du filament mère afin d'empêcher la régénération d'une branche d'actine. Ces deux processus de dissociation sont accélérés par les forces de traction. La cortactine établit un pont entre le complexe Arp2/3 et le filament fils, empêchant ainsi la

désolidarisation spontanée et celle induite par le GMF. Panneau de droite : La dissociation spontanée des complexes SPIN90-Arp2/3 entraîne la régénération des filaments d'actine linéaires, bien que l'échange de nucléotides dans le complexe Arp2/3 ne soit pas clair. Le FMV induit la dissociation du complexe Arp2/3 à la fois du filament d'actine et de SPIN90. Ces deux processus de dissociation ne sont pas mécanosensibles. En se fixant au filament d'actine et au complexe Arp2/3, la cortactine maintient le complexe SPIN90-Arp2/3 à l'extrémité pointue du filament d'actine.

Cette analyse concerne le cytosquelette du filament d'actine axonal : **Structure, fonction et pertinence pour les lésions et la dégénérescence.** Les premières études sur le cytosquelette de filaments d'actine neuronale ont donné lieu à l'idée que, bien que les cônes de croissance présentent des niveaux élevés de filaments d'actine, l'axe de l'axone présente de faibles niveaux de filaments d'actine. Avec le développement de nouveaux outils et de nouvelles techniques d'imagerie, le cytosquelette des filaments d'actine axonaux a connu une renaissance et constitue aujourd'hui un domaine de recherche actif. Cet article passe en revue l'état actuel des connaissances sur le cytosquelette d'actine de l'axe axonal. Les formes les mieux comprises de l'organisation des filaments d'actine le long des axones sont les plaques d'actine axonales et un système sous-membranaire d'anneaux qui confèrent à l'axone une compétence protrusive et une intégrité structurelle, respectivement. D'autres formes d'organisation des filaments d'actine le long de l'axone ont également été décrites et leur rôle est en cours d'élucidation. **Les signaux extracellulaires régulent le cytosquelette de filaments d'actine axonaux et notre compréhension des mécanismes de signalisation impliqués est en cours d'élaboration.** Enfin, ces dernières années, il a été progressé dans notre compréhension de la manière dont le cytosquelette d'actine axonal est affecté par les lésions et la dégénérescence de l'axone et y contribue. Les travaux réalisés à ce jour ont ouvert de nouvelles voies et les recherches futures continueront sans aucun doute à enrichir notre compréhension du cytosquelette des filaments d'actine axonaux.

Le travail ci-dessous informe sur les nanodomaines lipidiques et signalisation des récepteurs **: De l'organisation basée sur l'actine à la mécanique membranaire.** La membrane plasmique constitue la principale barrière entre l'intérieur de la cellule et son environnement extérieur, ce qui la place au premier plan de la communication intercellulaire, de la transduction des signaux des récepteurs et de l'intégration des forces mécaniques provenant de l'extérieur. **La plupart de ces signaux dépendent largement de l'hétérogénéité de la membrane plasmique, qui repose sur les interactions lipides-lipides et lipides-protéines, ainsi que sur la nano-distribution latérale des lipides organisée par le réseau dynamique de l'actine corticale.** Dans cette revue, il est entrepris une exploration approfondie des découvertes récentes qui contribuent de manière significative à l'évolution du modèle des radeaux vers les nanodomaines lipidiques. L'article se concentre plus particulièrement sur leur rôle dans la signalisation médiée par les récepteurs membranaires dans le contexte de la mécanique des membranes cellulaires.

En 2024, un article porte sur la Régulation de la dynamique de l'actine par la Twinfiline. La twinfiline est une protéine de liaison à l'actine conservée au cours de l'évolution, initialement mal caractérisée comme une tyrosine kinase, mais reconnue par la suite comme un régulateur clé de la dynamique de l'actine cellulaire. En tant que membre de la famille ADF-H, la twinfiline se lie à la fois aux monomères et aux filaments d'actine. Son rôle dans la séquestration de la G-actine est bien établi, mais ses effets sur les filaments d'actine ont été débattus. **Alors que les premières études suggéraient que la twinfiline coiffe les extrémités barbelées des filaments, des recherches**

ultérieures ont démontré son rôle dans la dépolymérisation des extrémités barbelées spécifiques aux nucléotides. En outre, on a d'abord pensé qu'il s'agissait d'une dépolymérase processive. De récentes études structurales et de molécules uniques ont toutefois remis en question ce point de vue, indiquant que les événements de liaison de la twinfiline entraînent l'élimination d'une ou deux sous-unités d'actine seulement de l'extrémité barbelée. En outre, la twinfiline se lie directement à la protéine de coiffe (CP) et facilite la désolidarisation des extrémités barbelées liées à la CP. Il est ainsi résumé ici la localisation cellulaire et tissulaire spécifique de la twinfiline et de plus examiné son rôle évolutif dans la régulation de la dynamique de l'actine cellulaire à la lumière de ses fonctions biochimiques connues.

En 2025, ce travail présente L'actine de l'intérieur - **comment les myosines nucléaires et l'actine régulent l'architecture et la mécanique nucléaires.** Au cours des deux dernières décennies, des progrès significatifs ont été réalisés dans la compréhension de la mécanotransduction vers le noyau. Néanmoins, la plupart des recherches se sont concentrées sur la signalisation extérieure orchestrée par des stimuli mécaniques externes. De nouvelles données soulignent l'importance des mécanismes nucléaires intrinsèques dans la mécanoréponse. **La découverte de l'actine et des protéines motrices associées, telles que les myosines, dans le noyau, ainsi que les progrès de la recherche sur l'organisation de la chromatine, ont soulevé de nouvelles questions sur la contribution de l'architecture et de la mécanique intranucléaires.** L'actine nucléaire et les myosines sont présentes dans divers compartiments du noyau, en particulier sur les sites de traitement et de modification de l'ADN. Ces protéines peuvent fonctionner comme des plaques tournantes et des échafaudages, reliant entre elles des régions éloignées de la chromatine et influençant ainsi la forme locale et globale de la membrane nucléaire. Il est important de noter que les myosines nucléaires sont sensibles à la force et que l'actine nucléaire coopère avec des mécanosenseurs, ce qui suggère une contribution à plusieurs niveaux à la mécanique nucléaire. La diaphonie entre les myosines nucléaires et l'actine a des implications significatives pour la plasticité mécanique des cellules et la prévention des conditions pathologiques. Il est ainsi passé ici en revue les découvertes récentes qui mettent en évidence les rôles de l'actine et des myosines nucléaires dans l'organisation du noyau. En outre, la discussion porte sur des liens potentiels entre ces protéines et souligne l'importance d'utiliser de nouvelles méthodologies pour élucider les mécanismes de régulation d'origine nucléaire distincts du cytosquelette.

Ce travail présente un Aperçu de la structurel du renouvellement des filaments d'actine. Le renouvellement dynamique des filaments d'actine est à l'origine de la morphogenèse et de la migration de toutes les cellules eucaryotes. Cette revue résume les connaissances récentes sur les mécanismes moléculaires de la polymérisation et du désassemblage de l'actine obtenues grâce à des structures à haute résolution d'assemblages de filaments d'actine. Il est ainsi decrit d'abord comment, lors de la polymérisation, les sous-unités d'actine vieillissent dans le filament par des changements dans leur nucléotide d'adénine associé. **L'étude se concentre ensuite sur la base moléculaire de la croissance du filament d'actine à l'extrémité barbelée et sur la façon dont ce processus est modulé par des régulateurs centraux tels que la profiline, la formine et la protéine de coiffe (CP).** Enfin, les mécanismes qui sous-tendent la dépolymérisation de l'extrémité pointue du filament d'actine par les facteurs de désassemblage que sont la cofiline/protéine associée à la cyclase

(CAP) ou la DNase I sont discutés. Ces résultats contribuent à une compréhension structurelle de la régulation de la dynamique des filaments d'actine dans un environnement cellulaire complexe.

Toujours en 2025, il est question du cytosquelette d'actine à la synapse : **Une perspective de la maladie d'Alzheimer.** L'actine, protéine ubiquitaire et hautement conservée du cytosquelette, joue un rôle essentiel dans diverses fonctions cellulaires telles que le soutien structurel, la facilitation de la motilité cellulaire et la contribution aux processus dynamiques de la fonction synaptique. Outre son rôle établi dans l'induction de changements morphologiques, des développements récents dans ce domaine indiquent une implication active de l'actine dans la modulation de la structure et de la fonction des terminaux pré- et postsynaptiques. **Dans la présynapse, elle participe à l'organisation et au trafic des vésicules synaptiques, contribuant ainsi à la libération des neurotransmetteurs. Dans la postsynapse, l'actine module dynamiquement les épines dendritiques, influençant l'organisation de la densité postsynaptique et l'ancrage des récepteurs de neurotransmetteurs**. En outre, l'interaction dynamique de l'actine au niveau de la synapse souligne son rôle essentiel dans la régulation de la communication neuronale. Cette revue s'efforce d'offrir une vue d'ensemble des avancées récentes dans la compréhension du rôle multiforme du cytosquelette d'actine dans les fonctions synaptiques. En mettant l'accent sur sa régulation aberrante, nous souhaitons apporter un **éclairage précieux sur les mécanismes sous-jacents de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.**

En 2026, dans cette étude on trouve de nouvelles informations sur la régulation multicouche de l'abondance des protéines cytosquelettiques : **mécanismes autorégulateurs de l'actine et de la tubuline.** Les protéines structurales telles que l'actine et la tubuline forment le cadre fondamental du cytosquelette et sont essentielles pour divers processus cellulaires, y compris la morphogenèse, le transport intracellulaire et la division cellulaire. Le maintien de niveaux intracellulaires précis est crucial pour l'homéostasie cellulaire car l'excès et la carence peuvent conduire à la cytotoxicité. Bien que la régulation transcriptionnelle établisse les niveaux d'expression basale, des études récentes ont mis en évidence le rôle crucial des mécanismes post-transcriptionnels et post-traductionnels dans l'ajustement de l'abondance des protéines cytosquelettiques en réponse aux demandes cellulaires dynamiques. **L'actine et la tubuline utilisent des stratégies autorégulatrices distinctes.** L'ARNm de la tubuline subit une désintégration cotranslationnelle, médiée par TTC5 et étroitement régulée par CARM1-PI3KC2<« PH_0 »>, liant le contrôle de qualité associé au ribosome avec des modifications post-traductionnelles. Inversement, la régulation de l'actine implique une localisation de l'ARNm via ZBP1 et une traduction spatialement restreinte, couplée à une boucle de rétroaction transcriptionnelle G-actin-MRTF/SRF. De plus, le système ubiquitine-protéasome module le renouvellement des protéines cytosquelettiques et ajuste la dynamique des microtubules. Le dérèglement de ces voies a été impliqué dans diverses maladies humaines, y compris les tubulinopathies, le cancer et les myopathies. Dans cette revue, il est résumé l'ensemble dles réseaux de régulation multicouches qui contrôlent l'actine et l'abondance de la tubuline, soulignons les progrès récents dans les circuits autorégulateurs et leur pertinence pour la maladie, et discutons des futures orientations de la recherche pour le ciblage thérapeutique de la protéostase cytosquelettique.

Avec cette étude on obtient de nouvelles infotrmations sur la délétion de la β/γ-actine cytoplasmique dans le cœur de souris protège contre la maladie en renforçant la stabilité du sarcolemme. Les filaments fins sarcomériques, constitués principalement d'α-actine cardiaque

(αCA), génèrent la force contractile, tandis qu'un réseau cytoplasmique subsarcolemmal distinct, constitué de β-actine (gène Actb) et de γ-actine (gène Actg1), se trouve sous le sarcolemme et reste relativement peu étudié dans le cœur mature. Il est ainsi émis l'hypothèse que ce réseau d'actine cytoplasmique est nécessaire à l'intégrité de la membrane sarcolemmale, à la transduction des signaux et à la mécanodétection dans le cardiomyocyte adulte, et Il fut alors généré des souris présentant une double délétion spécifique des gènes Actb et Actg1 dans les cardiomyocytes, en utilisant des allèles Actb fl/fl et Actg1 fl/fl ciblés par loxP (fl) combinés à un transgène de Cre-recombinase dirigé par le promoteur αMHC (Myh6), afin de tester directement cette hypothèse. La délétion de la β-actine et de la γ-actine cytoplasmiques dans les cardiomyocytes (souris Actb/g1 fl/fl-Myh6-Cre) a induit une augmentation compensatoire d'une réponse au stress de type interféron-γ, avec une augmentation compensatoire des protéines d'α-actine squelettique (αSKA) et d'α-actine du muscle lisse (αSMA) dans les cardiomyocytes adultes, sans modifier la structure ou la fonction cardiaque basales. Pour déterminer si la perte de β-actine et de γ-actine dans le cœur de souris affecte la stabilité du sarcolemme, Il est croisé les souris Actb/g1 fl/fl-Myh6-Cre avec le fond génétique mdx déficient en dystrophine, caractérisé par un sarcolemme fragile. De manière inattendue, les cœurs des souris Actb/g1 fl/fl-Myh6- Cre ; mdx présentaient une plus grande stabilité membranaire que les cœurs mdx seuls avec Actb / Actg1 intacts. **Il fut également observé que les souris Actb/g1 fl/fl-Myh6-Cre soumises à une surcharge de pression chronique par constriction de l'aorte transverse (TAC) étaient protégées et développaient moins d'hypertrophie cardiaque, présentaient une meilleure préservation de la fonction systolique et une survie améliorée**. Dans l'ensemble, ces données indiquent que l'induction du réseau de β-actine/γ-actine cytoplasmiques dans le cœur lors d'une stimulation pathologique est délétère et affaiblit le sarcolemme, et 2 mécanismes en aval sont envisagés comme pouvant médier cet effet.

En conclusion

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

1.) chaque isoforme d'actine avec son lot de références historiques.
2.) les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

- **Protéine :** ACTIN, ALPHA, CARDIAC MUSCLE ; ACTC1

- **Pathologies associées :** ATRIAL SEPTAL DEFECT 5 ; ASD5 ; CARDIOMYOPATHY, DILATED, 1R; CMD1R ; CARDIOMYOPATHY, FAMILIAL HYPERTROPHIC, 11 ; CMH11

- **Protéine :** ACTIN, ALPHA-2, SMOOTH MUSCLE, AORTA; ACTA2

- **Pathologies associées :** AORTIC ANEURYSM, FAMILIAL THORACIC 6 ; AAT6 ; MOYAMOYA DISEASE 5; MYMY5

MULTISYSTEMIC SMOOTH MUSCLE DYSFUNCTION SYNDROME

- **Protéine :** ACTIN, BETA ; ACTB

- **Pathologies associées:** BARAITSER-WINTER SYNDROME 1 ; BRWS1 ; DYSTONIA, JUVENILE-ONSET

- **Protéine :** ACTIN, GAMMA-1 ; ACTG1

- **Pathologies associées:** BARAITSER-WINTER SYNDROME 2 ; BRWS2 ; DEAFNESS, AUTOSOMAL DOMINANT 20 ; DFNA20