

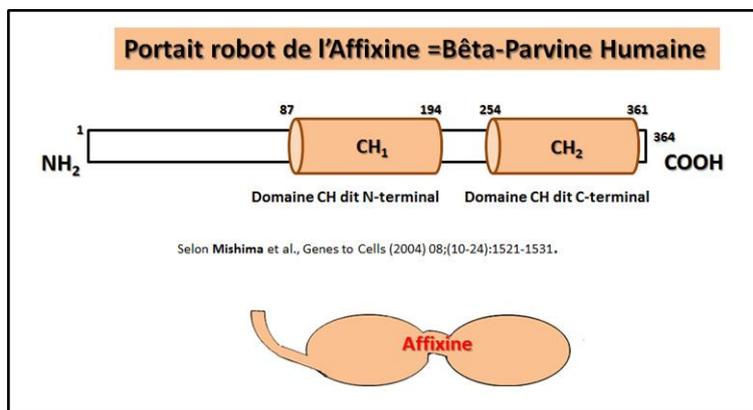
Affixine

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](#)).



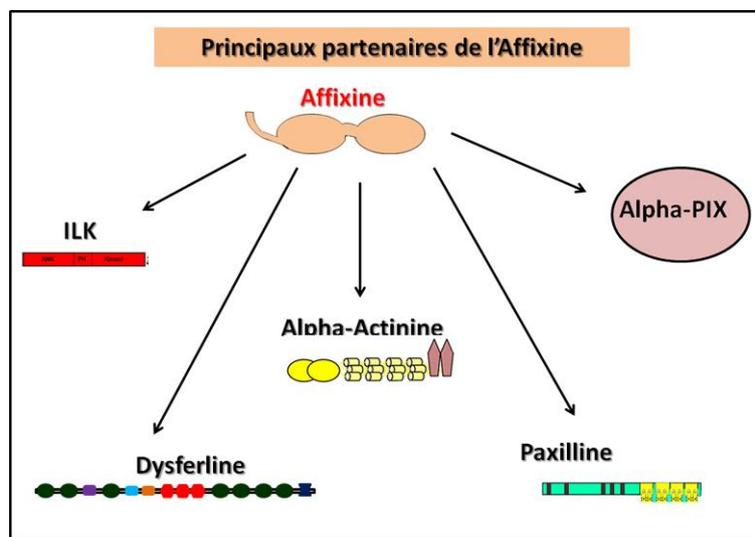
On peut alors rapidement déduire de cette séquence primaire de l'Affixine une potentielle structure. Le portrait-robot de l'Affixine, protéine de 47 kDa, est présenté sous la forme d'un diagramme dans lequel sont représentés 2 domaines CH, (CH = [Calponine Homology Domain](#), liant l'Actine), en tandem 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 apparaît 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 :

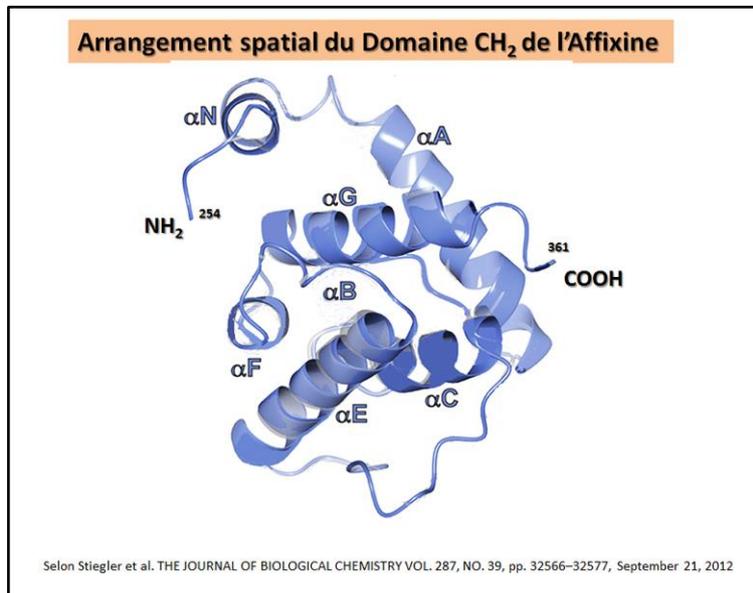
- [ILK](#)
- [Alpha-Actinine](#)
- [Dysferline](#)
- [Paxilline](#)
- [AlphaPIX](#) (=ARHGEF6)

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

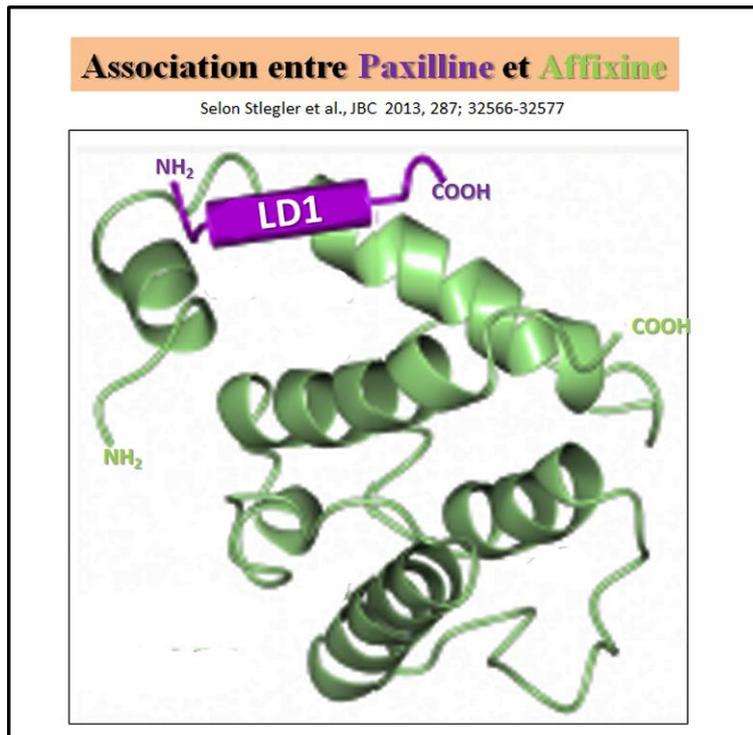
Implication cellulaire de l'Affixine

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 apparaît de plus que le complexe [ILK-PINCH -Affixine](#) est impliqué dans **l'activation de l'Intégrine de type α IIB β 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).

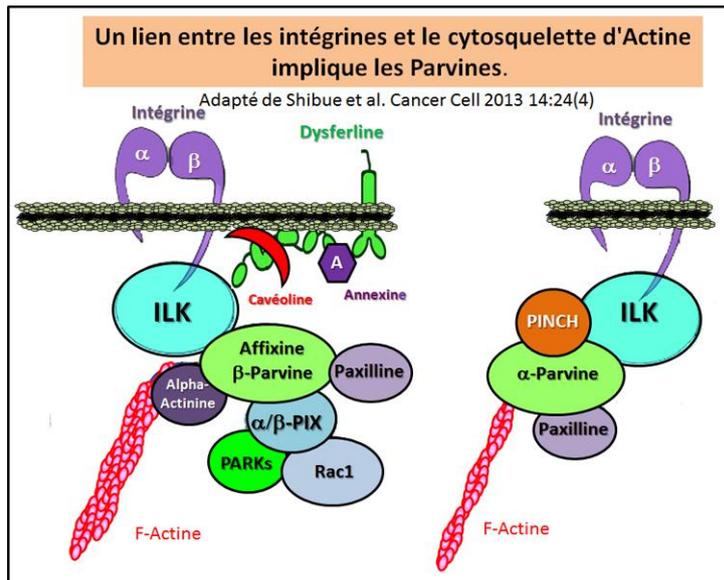


Dernièrement l'adhésion focale de la **Bêta-Parvine** impliquait un contact avec la Paxilline comme le présente [en détail l'article en référence](#). On y trouve comme cela est illustré ci-dessous la zone d'interaction entre la portion du domaine LD1 de la Paxilline avec la molécule de **bêta-Parvine**.

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 (β -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

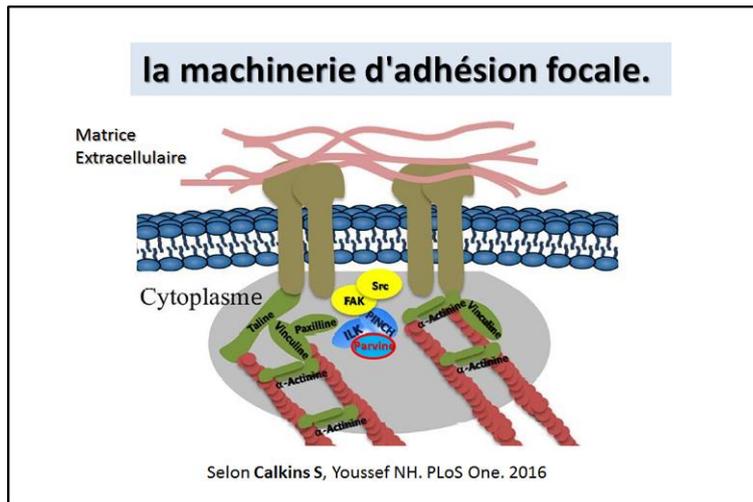
Au sein de la membrane on trouvera [des effets différents sur les comportements cellulaires](#) correspondent aux diverses possibilités qui **existent pour réaliser un lien entre les intégrines et cytosquelette d'Actine**. Dans le myocyte on aura présence de l'**Affixine (Bêta-Parvine)** avec des relations 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.

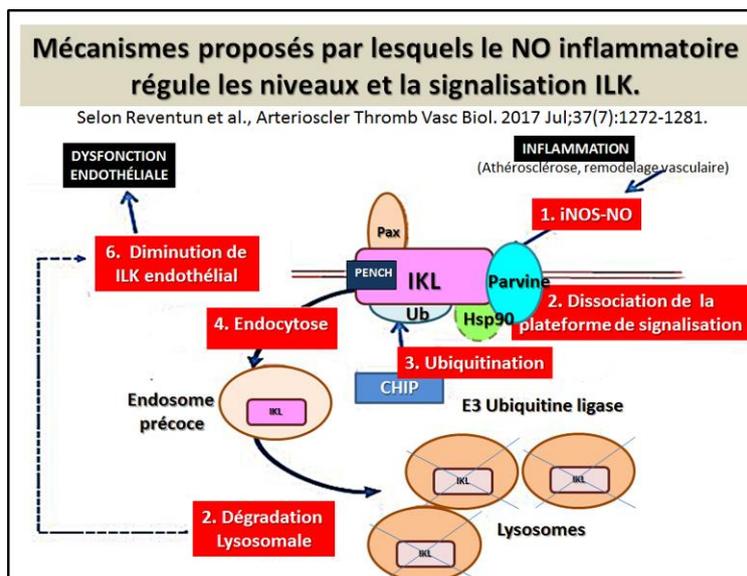
Dans [ce travail il s'agit de l' \$\alpha\$ -Parvin](#), et une étude basée sur des images d'immunofluorescence permet de personnaliser cette protéine comme étant un constituant pseudopodique, qui favorise la motilité cellulaire et est associé à une métastase des ganglions lymphatiques du carcinome lobulaire 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 CIA*](#) 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 endocytique](#) 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 β -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 bêta parvine complexées avec la kinase / PINCH / liée à l'intégrine (**β -parvine IPP**) pour la modulation phénotypique dans le muscle lisse des voies respiratoires selon les conditions de faible ou de forte tension musculaire

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.