

# Paxilline

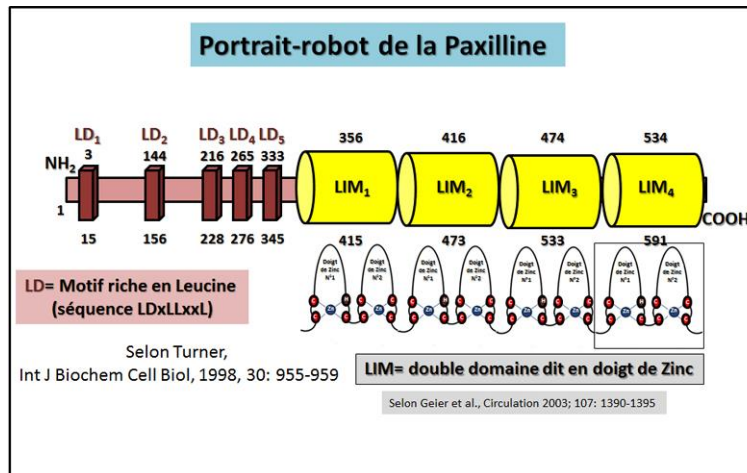
## INTRODUCTION

Dans les années 1980-1990 il était découvert dans le domaine de la cellule et de son adhésion focale de nombreuses protéines et il ne faisait aucun doute, que d'autres protéines étaient encore à découvrir pour réaliser des liens vers la membrane. La recherche d'un certain nombre de protéines supplémentaires, qui se localisent dans les zones dites d'adhérence focale ont alors été décrits. Ainsi c'est via la production [d'anticorps \(mAb\) générés contre des protéines contenant des Phospho tyrosines](#) de un contexte particulier que l'une des protéines détectées, ayant une masse moléculaire d'environ 65-76 kDa, va être identifier comme localisée au niveau des zones d'adhérences focales dans des cellules non transformées Une étude plus approfondie a alors été entreprise sur cette entité d'environ [76 kDa et le nom de baptême fut choisi comme la Paxilline](#) ceci en rapport avec le **nom latin « Paxillus »** ce qui signifie **petite cheville**, nom compatible avec l'idée que cette protéine pouvait participer à un attachement à la membrane dans la zone dites des adhérences focales.

## La Paxilline

Tableau récapitulatif des séquences de la « Paxilline »			
Protéine	Taille	Gène	Site d'Expression
Paxilline	64 kDa	12q24.31	Cytosquelette

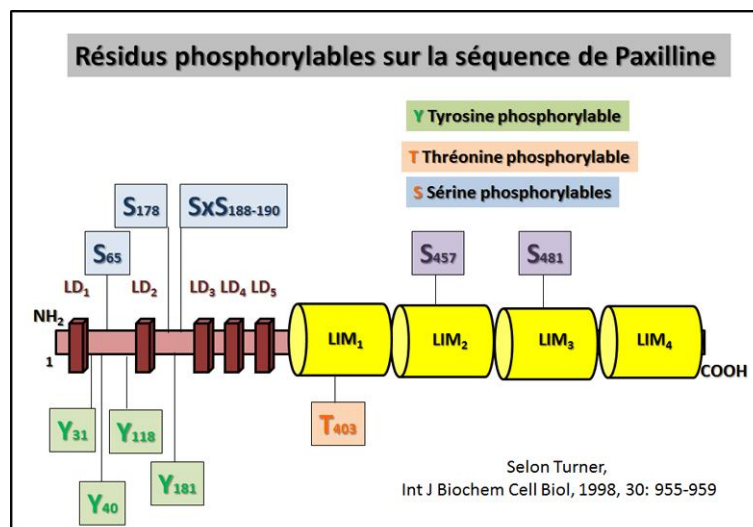
Cette nouvelle protéine que l'on a nommée [« Paxilline »](#) figure depuis les années [1990](#) comme membre récemment identifié dans des complexes de protéines appartenant au cytosquelette. Elle se trouve concentrée dans les cellules en culture et in vivo sur la face cytoplasmique des régions spécialisées pour l'attachement des cellules à la matrice extracellulaire. Son abréviation est **PXN** et le **tableau** ci-dessous donne toutes les indications relatives aux séquences de cette protéine avec pour plus de détails le lien Swissprot correspondant : [P49023](#).



Avec les données précédentes il est possible de dresser un portrait-robot de la Paxilline qui montre la présence de plusieurs motifs parmi lesquels on note : La présence en N-terminal de 5 motifs riches en résidus Leucine que l'on identifie sous le terme **LD** en mentionnant les 2 premiers résidus d'un tel motif (ce qui correspond à une Leucine puis un acide Aspartique).

La présence en C-terminal de 4 motifs dit « **LIM** » (voir la définition et l'illustration au niveau du chapitre « les protéines à motif LIM).

De plus on va trouver dans la séquence de la Paxilline des résidus Tyrosines ( Y , en vert ), des résidus Sérine (S, en bleu et/ou violet) et des résidus Thréonine (T, en orange) qui sont susceptibles d'être phosphorylables.



a) La phosphorylation des « Y » est réalisée par [FAK](#) et/ou [Src](#) qui génère des sites de liaisons du domaine SH2 de la [Crk](#).

b) La phosphorylation des « S » en position 188/190 se réalise durant l'adhésion avec la [Fibronectine](#).

c) La phosphorylation des « S » en position 457 et 481 module le ciblage aux sites d'adhésion cellulaire. d) La phosphorylation du résidu « T » en position 403 module également la ciblage et l'adhésion cellulaire. La localisation de ces divers résidus figure dans le schéma ci-dessous

## La notion de « famille des Paxillines »

Tableau récapitulatif des séquences de la famille des « Paxillines »			
Protéine	Taille	Gène	Site d'Expression
LPXN	43 kDa	11q12.1	cytosquelette
TGFB111	50 kDa	16p11	cytosquelette
Hic-5	51 kDa	nd	cytosquelette
Pax	67 kDa	nd	cytosquelette
DALP	22 kDa	nd	cytosquelette

Progressivement on va découvrir d'autres protéines qui vont posséder 4 motifs LIM en partie C-terminale de leurs séquences respectives. On parlera alors de la **Famille des Paxillines**. Un tableau regroupe de telles protéines qui sont chez l'homme présentées ci-dessous avec leur nomenclature abrégée et dont respectivement un lien Swissprot peut être consulté : [060711](#); [043294](#); [A9JS13](#) ; [O18381](#) ; [Q9U6W9](#).

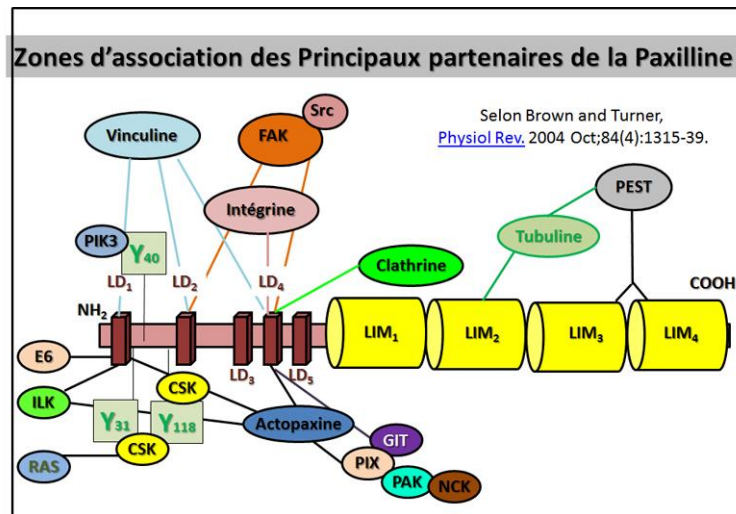
On parle ainsi chez l'homme d'une part de la Leupaxine := **LPXN**, d'autre part d'une protéine de 55 kDa connue comme «Androgen receptor coactivator 55 kDa protein »= **TGFB111**, mais également chez le Xénope de la protéine ara-55 =Hic-5, et chez la drosophile de l' isoforme B de la Paxilline=PaxB. Il existe aussi une **protéine plus courte**, ne possédant que 3 motifs LIM, **répertoriée comme** (death-associated LIM-only protein) = **DALP**, et que l'on trouve chez un papillon communément appelé le **sphinx du tabac** (*Manduca sexta* = tobacco hornworm).

### Les Partenaires de la Paxilline

Chronologiquement la [Paxilline fut identifiée comme une nouvelle protéine pouvant se lier avec la Vinculine](#) (voir la fiche détaillée de cette protéine), quand certains résidus Tyrosine se trouvent sous forme phosphorylés. (voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué=[VCL](#) ) Progressivement des travaux décrivent de multiples autres associations comme : Une association de l' [Intégrine](#) (Alpha4) avec la Paxilline qui est indispensable durant l' embryogénèse. (Voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué = [ITGA4](#))

Un recrutement au niveau de la zone d'adhésion focale cellulaire pour la protéine nommée [PAG3](#) (paxillin-associated protein with ADP-ribosylation factor [ARF] GTPase-activating protein [GAP] activity, number 3). En fait il existe une liaison de la Paxilline avec la famille des protéines connues sous [le sigle des protéines ARF-GAPs](#) (ARF = ADP-ribosylation factor). (voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué=[ARFGAP3](#)). Une interaction avec la protéine [GIT1](#) qui réalise un complexe cytoplasmique avec la Paxilline différent de celui que réalise la protéine Hic-5 (voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué = [GIT1](#)). Un lien entre la Paxilline et la [bêta-Caténine](#). (voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué = [CTNB1](#)). Une relation au sein de la zone de l'adhésion focale

entre la Paxilline et la protéine dite [Syndesmose](#). (Voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué = [SDOS](#)).



Un type de contact particulier entre l'[alpha-Parvine](#) ( mais on parle également dans ce cas del' **Actopaxine**) et la Paxilline. (voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué =[PARVA](#) ). Une régulation de la motilité cellulaire via la Paxilline et sa relation avec une protéine à doigt de Zinc numéro 5, [ring finger number 5](#) (voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué = [RNF5](#) ) – Mais il existe également d'autres partenaires plus ou moins importants tels :- [FAK/PYK2 une kinase spécifique](#) de la zone de l'adhésion focale (Focal Adhesion Kinase) (voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué = [PTK](#) ). [Le Proto-oncogène c-Crk](#), dit aussi p38 (voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué = [CRK](#) ). [La « Tyrosine-protein kinase »](#) (voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué =[CSK](#), ). [Une kinase associée à l' Intégrine](#) (Integrin Linked Kinase) (voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué = [ILK](#) ). [La « Phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit alpha »](#) (voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué = [PIK3R1](#) ). [La « Sérine/Thréonine-protein kinase »](#) (voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué =[PLK](#) ). [La « p21 activated kinase » et la « guanine nucleotide exchange factor, Pix»](#). (voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué = [PAK](#) et [ARHGEF7](#) respectivement). [La protéine cytoplasmique NCK](#) (voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué=[NCK](#) ). [La Tubuline](#) (voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué = [TUB](#) ). [Une Tyrosine phosphatase, la PEST](#) (voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué=[PTNP](#) ). [La Merline](#) (voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué = [NF2](#) ). [La Schwannomine](#) (voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué = [SCHIP1](#) ). L 'Oncoprotéine de type 1 dit «[bovine papillomavirus E6](#) » (voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué =[E6](#) ). Puis également plus récemment, une possibilité d'influence de la [Cytochalasine D](#) sur le cytosquelette d'Actine impliquant la Paxilline mais excluant la [Clathrine](#) (voir des détails sur cette protéine dans le site indiqué =[CLTC](#)). Un récapitulatif des principales associations figure sur l'illustration ci-dessous en référence aux nombreux travaux et revues sur le sujet ([consulter l'article original pour de nombreuses autres schémas et plus de détails](#)).

Cependant depuis 2002 de nombreuses études analysent l'architecture spatiale de cette protéine la Paxilline. Avec de nombreux détails sur l'adhésion focale ciblant la [région de](#)

[la kinase d'adhésion focale \(FAT\)](#), il est démontrée la présence d'un faisceau de quatre hélices alpha qui sont en contact avec la Paxilline. Ainsi une étude permet de résumer la base structurelle ciblée sur la localisation et la signalisation de la [région dite domaine focal adhérence](#).

En 2011, la Paxilline est décrite comme [associée avec le cytosquelette de microtubules](#) et fait partie de la synapse via ses domaines LD riches en résidus aspartique et leucine, ce qui contribue à faire de cette protéine un centre organisateur pour la réorientation des microtubules réorientation.

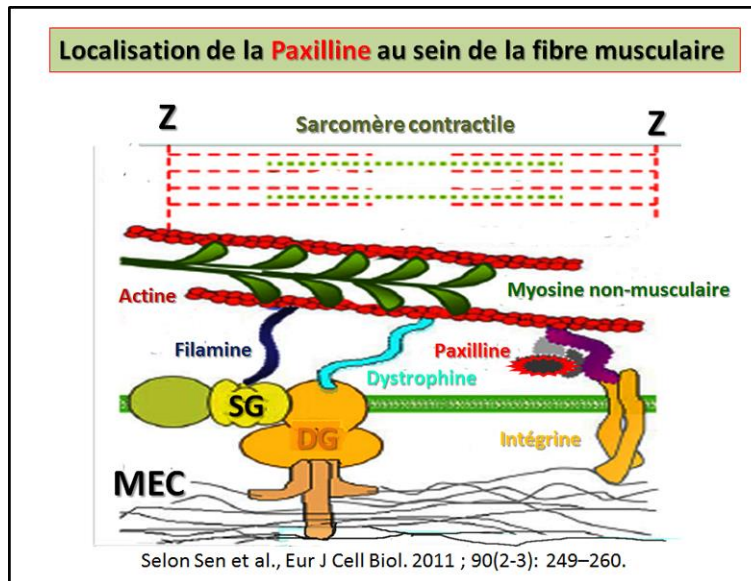
En 2012, des données sont disponibles sur les bases structurelles de la [Paxilline au niveau de la liaison et du ciblage avec les  \$\beta\$ -Parvine](#) avec participation des motifs LD. Puis une analyse structurale de l'interaction [entre Paxilline et Alpha-Parvine](#) indique que cette association implique également les motifs LD de la Paxilline. De même, une analyse RMN permet d'obtenir la structure de la [queue cytosolique de l'alpha 4 Intégrine](#) et de ses interactions avec la Paxilline.

En 2014, ce sont les bases structurelles et mécanistiques de l'interaction entre la [protéine Pyk2 et la Paxilline](#) avec mise en jeu des motifs LD.

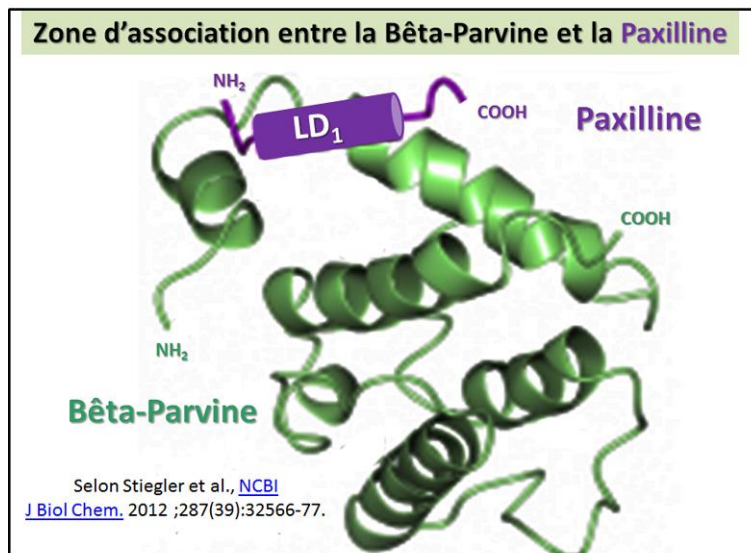
En 2015 ce sont les approches pour produire des [anticorps inhibiteurs dirigés contre les motifs LD2 ou LD4 de la Paxilline](#) qui sont rapportées en détails comme l'indique l'article en référence.

## **Rôles de la Paxilline**

Comme présenté dans les lignes précédentes, la Paxilline est une protéine qui possède différents motifs, incluant les motifs **LD** et les motifs **LIM** **ainsi que des domaines de liaison dits SH3 et SH2**. La Paxilline est en fait une protéine qui est associée à la zone dite de « l'adhésion focale ». Elle possède des résidus tyrosines phosphorylables qui jouent un rôle dans divers processus de signalisation cellulaire. Ainsi la Paxilline sert de protéine d'accueil pour recruter des molécules de signalisation dans un compartiment cellulaire spécifique, comme par exemple les adhésions focales. La Paxilline peut-être également impliquée dans des combinaisons spécifiques de recrutement de molécules de signalisation cellulaire entre le cytosquelette et le noyau de la cellule musculaire. La fonction biologique de la Paxilline est de coordonner la signalisation cellulaire, elle est donc susceptible de réguler la diffusion cytoplasmique d'organelles et la motilité cellulaire.



L'accrochage à la membrane de la cellule musculaire implique 2 types principaux de molécules transmembranaires pour connecter les myofilaments avec la matrice extracellulaire. On trouve le complexe réalisé par l'Intégrine à base adhérences focales, mais également un montage autre en parallèle de protéines membranaires intrinsèques et périphériques appelé le complexe Dystrophine ancré à la membrane via les Dystroglycannes. Comme le montre un récent travail la [Paxilline pourrait avoir un rôle préminent dans la maintenance de l'intégrité membranaire](#) dépendante du complexe Dystrophine. Une illustration inspirée de l'article cité schématise ce rôle.

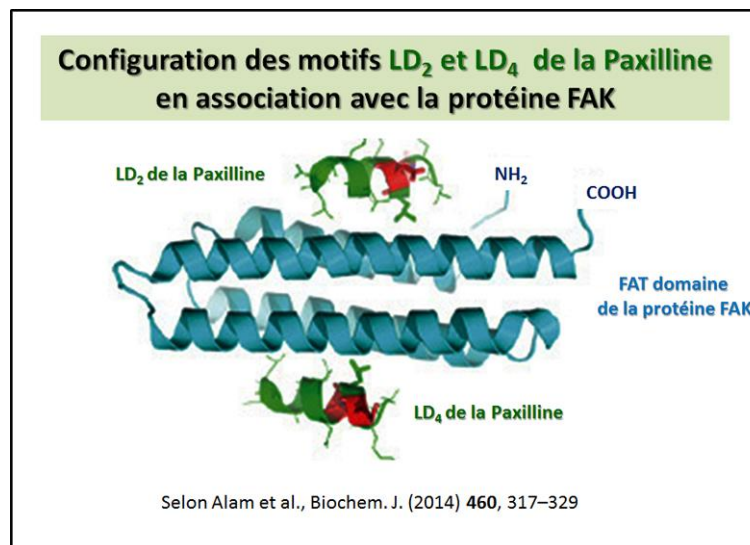


Dernièrement l'adhésion focale de la **Paxilline** impliquait un contact avec la bêta-Parvine comme le présente [en détail l'article en référence](#). On y trouve comme cela est illustré ci-dessous la zone d'interaction entre la portion du domaine **LD<sub>1</sub>** de la **Paxilline** avec la molécule de bêta-Parvine.

Dans cet article une description détaillée révèle qu'un agoniste de l'AMPK, produit chimique correspondant à la formule » 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- $\beta$ -d-ribofuranoside (= AICAR) :est d'une part susceptible de stimuler l'activité de l'AMPK mais aussi d'augmenter

le taux de phosphorylation de la Tyrosine 278 de la protéine baptisée « actin anticapping vasodilator-activated serum phosphoprotein », ce qui conduit à une conversion stimulée de l'Actine G- en filament de F-Actine ratios ce qui favorise la formation de fibres de stress. On observe alors une accumulation cytoplasmique de la Paxilline ainsi qu'une protéolyse stimulée de la matrice extracellulaire par la métalloprotéinase matricielle-9, ([Voir détail dans l'article en référence](#)).

Les effets de l'homocystéine agissent en réduisant l'expression des kinases AKT1, et FAK, mais aussi **de la Paxilline**. Les mécanismes moléculaires sous-jacents des effets antiprolifératifs et anti migratoires de l'acide folique sur l'homocystéine sont analysés [dans ce travail et cela représente un nouveau challenge](#) pour les cellules aortiques de rat (cellules musculaires lisses).

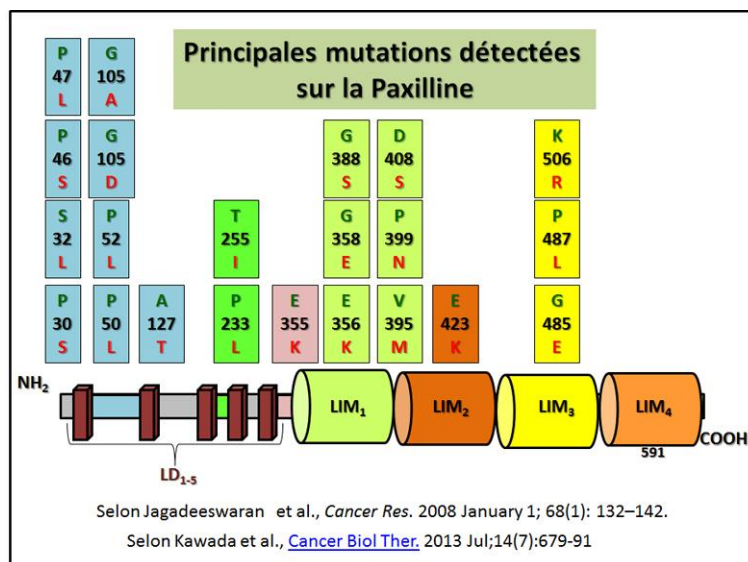


**En 2014, la Paxilline** et la Kinase de l'Adhésion Focale (**FAK**) colocalisent dans le muscle squelettique humain [au niveau des micro vaisseaux](#). Un bilan sur la conformation des **domaines LD de la Paxilline** et en particulier l'[organisation spatiale des motifs LD2 et LD4 de la paxilline](#) autour de la protéine FAK figure dans l'article en référence ainsi que de nombreuses autres configurations selon les partenaires associés.

Par **ailleurs en 2015**, une étude démontre que la déphosphorylation au niveau de la [Tyrosine 554 de la protéine dite « Git1 »](#) (G-protein-coupled receptor kinase-interactor 1 =Git1) va avoir un impact essentiel sur la dynamique et la motilité cellulaire via **l'implication de la Paxilline**.

## Les pathologies associées aux défauts des Paxillines

Dans un [muscle hypertrophié on observe une sur-expression](#) de la Paxilline. Un [muscle lisse ou la matrice extracellulaire se dégrade](#) (détérioration du collagène) on trouve un clivage enzymatique de la Paxilline. L'altération de la [régulation des protéines de la zone « adhésion focale »](#) se traduit par des cardiomyopathies. Des données suggèrent que la Paxilline joue probablement un rôle dans la transduction du signal au niveau de l'[adhésion focale intermédiaire entre les cellules tumorales et la matrice extracellulaire](#) dans le cas des tumeurs rénales. Il existe une relation entre les [cellules musculaires cardiaques la fonction de la Paxilline](#) dans le cas de l'**apoptose** des cardiomyocytes.



Il existe depuis [2008 des mutations qui affectent la Paxilline](#) dans des cancers du poumon et plus récemment, par ailleurs une analyse [de nouvelles mutations affectant spécifiquement la Paxilline](#) a été réalisée chez l'homme atteint d'un tel cancer. Un schéma récapitulatif indique la localisation sur le portrait –robot de la Paxilline la présence des résidus mutés identifiés.

**En 2011**, une [analyse de la reconnaissance moléculaire](#) de répétition leucine-aspartate (**LD**) au niveau de l'adhésion focale semble à corrélérer avec la présence de malformation cérébrale cavernreuse de type 3 (CCM3).

**En 2012** un bilan est réalisé quant à [l'implication de la Paxilline](#) (et de diverses protéines de cette famille comme la Leupaxine et/ou Hic-5) dans le développement d'un cancer.

**En 2015** un travail confirme que parmi les protéines du cytosquelette impliquées dans l'adhésion focale une perturbation de l'expression de la Fascine-1 **mais aussi la Paxilline** sont des [facteurs prédictifs de la progression maligne](#) et de mauvais pronostic dans le cancer du sein chez l'homme.

**En 2020**, le rôle caché de [la paxilline: sa localisation au noyau favorise l'angiogenèse tumorale](#) comme le rapporte le présent travail. La paxilline (PXN), un composant clé du complexe d'adhésion focale, a été associée à la progression du cancer, mais les mécanismes sous-jacents sont encore mal compris. Dans ce travail il est analysé la désactivation de la PXN dans des modèles murins de cancer de l'ovaire a réduit l'angiogenèse, la croissance tumorale et les métastases. Ces résultats fournissent une nouvelle compréhension du rôle de la PXN dans la régulation de l'angiogenèse et de la croissance tumorales.

## En conclusion

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

A) **La Paxilline** avec son lot de références historiques.



B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

**Protéine :** PAXILLIN; [PXN](#)

**Pathologies associées:** Pas de mutation décrite à ce jour (2015).