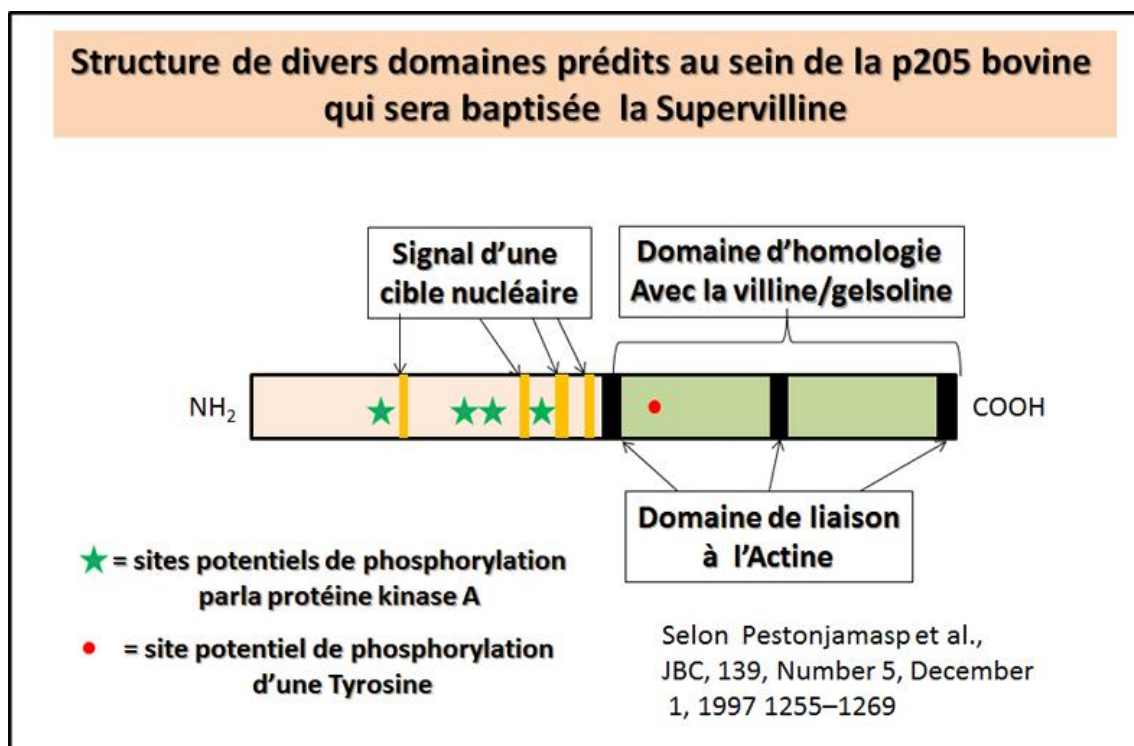


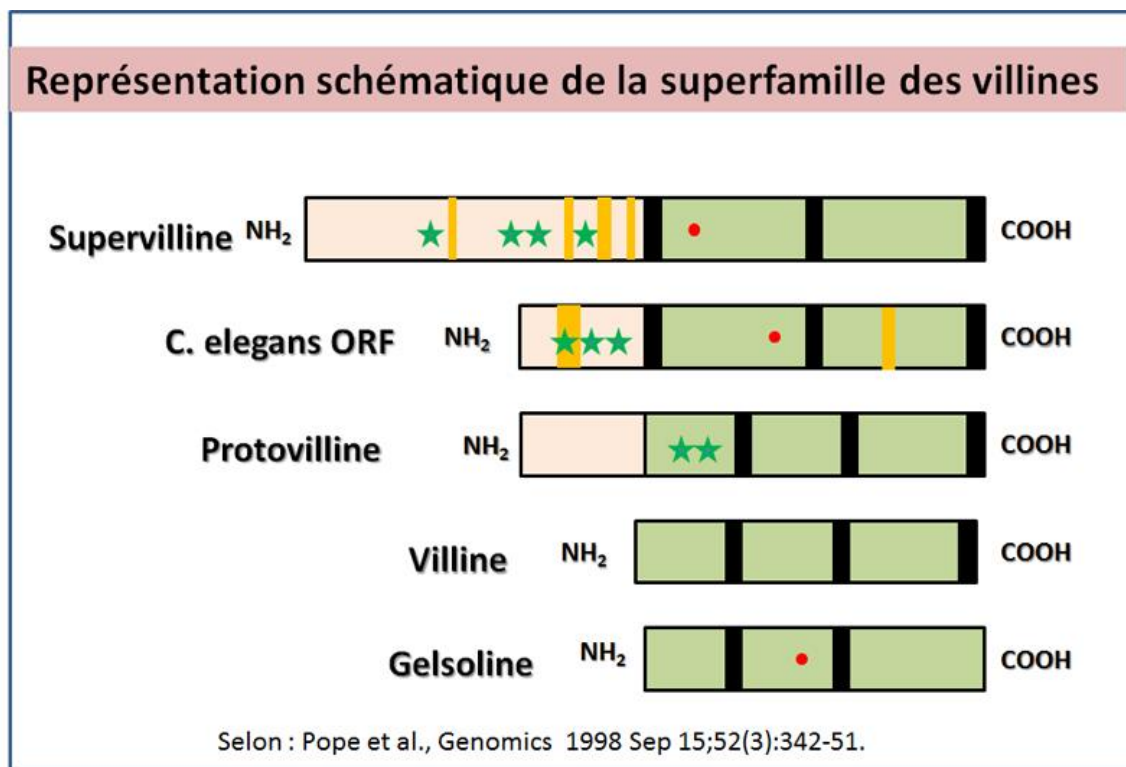
INTRODUCTION

En 1997, une nouvelle recherche permet de découvrir [une nouvelle protéine associée à la membrane et se liant à la F-Actine ce qui lui fait appartenir à la superfamille de la villine/gelsoline.](#) Les protéines membranaires liant l'actine sont impliquées dans les interactions adhésives et les processus mobiles. Il est rapporté ici la purification et la caractérisation initiale d'une protéine baptisée p205, une protéine de 205 kD provenant des membranes plasmiques des neutrophiles bovins qui se lie aux côtés des filaments d'actine dans les superpositions de blot. p205 est une protéine membranaire périphérique étroitement liée qui se coagule avec l'actine endogène dans les gradients de saccharose et les immunoprécipités. Un premier schéma montre la séquence et la structure de divers domaines prédits au sein de la p205 bovine dont il est proposé le nom de "supervillin". (supervilline). Cette illustration indique la représentation schématique de la structure du domaine montrant la région NH₂-terminale avec les régions putatives de ciblage nucléaire (cases orange) juxtaposées aux sites potentiels de phosphorylation de la protéine kinase A (étoiles vertes). Le domaine COOH-terminal (vert pâle) montre une grande similarité avec la villine et la gelsoline, avec trois régions d'homologie particulièrement élevée qui correspondent à des sites potentiels de liaison à la F-actine (cases noires). Le site potentiel de phosphorylation de la tyrosine est aussi indiqué par un cercle rouge



En 1998, un article rapporte la [découverte des ADNc de supervilline humaine clonés à partir de reins humains normaux et du carcinome cervical HeLa S3 qui prédisent une structure bipartite avec trois signaux potentiels de localisation nucléaire dans l'extrémité NH₂ et trois séquences potentielles de liaison à l'actine dans l'extrémité COOH.](#) En fait, sur toute sa longueur, la moitié COOH-terminale de la supervilline est similaire aux segments 2-6 plus la

"tête" COOH-terminale de la villine, une protéine de liaison à l'actine dans les microvillosités intestinales. Une comparaison des séquences bovines et humaines indique que la supervilline est hautement conservée au niveau des acides aminés, avec une identité de 79,2 % de l'extrémité NH₂ et la conservation de trois des quatre signaux de localisation nucléaire trouvés dans la supervilline bovine. L'extrémité COOH est encore plus conservée, avec 95,1 % d'identité d'acides aminés dans l'ensemble et 100 % de conservation de la tête de type villine. Les ARNm de la supervilline sont exprimés dans tous les tissus humains testés, mais sont plus abondants dans les muscles, la moelle osseuse, la glande thyroïde et la glande salivaire ; comparativement, on trouve peu de messages dans le cerveau. L'ARNm de la supervilline humaine est d'environ 7,5 kb ; ce message est particulièrement abondant dans les lignées cellulaires de carcinome cervical HeLa S3, d'adénocarcinome SW480 et de carcinome pulmonaire A549. Le gène humain de la supervilline (SVIL) est localisé sur un seul locus chromosomique à 10p11.2, une région qui est supprimée dans certaines tumeurs de la prostate. Une **nouvelle représentation schématique de la superfamille des villines** est alors disponible. Cette représentation de la structure du domaine montre la nouvelle région NH₂-terminale (régions grises, rayées, en pointillés) avec des régions de ciblage nucléaire putatif (orangée) et des sites de phosphorylation potentiels de la protéine kinase A (étoiles vertes). Le domaine COOH terminal conservé de type villine (région verte pâle) contenant des sites potentiels de liaison à la F-actine (barres noires) et des sites de phosphorylation potentielle de la tyrosine (cercle rouge) est représenté.



Ainsi cette protéine la supervilline, possède bien des ressemblance dans [sa partie C-terminale avec la Villine](#) déjà connue depuis 1979 (voir détails dans la fiche correspondante)

On peut résumer sur un tableau les informations de séquences alors connues avec pour plus de détails consulter **le lien SwissProt** suivant : [O95425](#)

On a pu alors, comme cela est illustré plus haut , dresser [un portrait-robot pour cette protéine la Supervilline](#) en fonction des connaissances acquises **sur la Villine**, mais par ailleurs en 1999 des analyses de séquences peuvent se résumer dans le tableau ci-contre pour ce qui concerne la version **humaine de la Supervilline**.

Tableau récapitulatif des séquences de l'Archvilline = Supervilline			
Protéine	Taille	Gène	site d'expression
SVIL	247 kDa	10p11.2	Ubiquitaire

En 2002

[Supervillin associates with androgen receptor and modulates its transcriptional activity.](#)

Ting HJ, Yeh S, Nishimura K, Chang C. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Jan 22;99(2):661-6. doi: 10.1073/pnas.022469899. Epub 2002 Jan 15. PMID: 11792840

Mammalian two-hybrid and glutathione S-transferase pull-down assays indicate a domain within Supervillin (SV) (amino acids 594-1268) can interact with AR N terminus and DNA-binding domain-ligand-binding domain in a ligand-enhanced manner. Subcellular colocalization studies with fluorescence staining indicate SV can colocalize with AR in the presence of 5 alpha-dihydrotestosterone in COS-1 cells. The functional reporter assays showed full-length SV and the SV peptide (amino acids 831-1281) within the interaction domain can enhance AR transactivation. Furthermore, SV can enhance the endogenous AR target gene, p27(KIP1), expression in prostate PC-3(AR2) cells. SV preferentially enhanced AR rather than other tested nuclear receptors and could be induced by natural androgens better than other steroids. SV can also cooperate with other AR coregulators, such as ARA55 or ARA70, to enhance AR transactivation further. Unlike SRC-1 that can enhance the interaction between AR N terminus and AR C terminus, SV shows a mild suppressive effect on N-C interactions, suggesting SV may go through a different mechanism to enhance AR transactivation. Together, our data demonstrate that SV is an AR coregulator that can enhance AR transactivation in muscle and other cells.

Puis en 2003 on aura la confirmation de la présence de cette Protéine dans le muscle squelettique sous le **terme d'Archvilline**. [L'archvilline, une isoforme de la supervilline spécifique aux muscles, est un composant exprimé précocement du squelette membranaire costamérique](#). Le gène codant pour cette protéine, 'archvilline' (latin, archi ; grec, árchos ; 'principal' ou 'chef'), contient une séquence de tête 5' spécifique aux muscles, conservée au

cours de l'évolution. Les ADNc d'archvilline contiennent également quatre exons qui codent pour environ 47 kDa de séquence protéique supplémentaire spécifique aux muscles, sous la forme de deux insertions dans l'extrémité N-terminale de la supervilline, riche en fonctions. Le premier de ces inserts spécifiques aux muscles contient deux signaux de ciblage nucléaire conservés en plus de ceux trouvés dans les séquences partagées avec la supervilline. L'archvilline, comme la supervilline, se lie directement à la F-actine radiomarquée et se co-fractionne avec les membranes plasmiques. La colocalisation de l'archvilline avec les filaments d'actine associés à la membrane, la myosine II non-musculaire et, dans une moindre mesure, la vinculine a été observée dans les myoblastes. Des localisations frappantes de la protéine et de l'ARNm de l'archvilline ont été observées à l'extrémité des myotubes en cours de différenciation. Des chimères de protéines transfectées contenant des séquences d'insertion d'archvilline ont inhibé la formation de myotubes, ce qui est cohérent avec un effet dominant-négatif pendant la myogenèse précoce. **Ces données suggèrent que l'archvilline fait partie des premières protéines costamériques à s'assembler pendant la myogenèse et qu'elle contribue à la structure et à la différenciation de la membrane myogénique.**

Et une année plus tard en 2004, il y a aussi découverte de cette protéine au sein du muscle lisse. La protéine baptisée Archvilline est découverte dans le muscle lisse et représente un nouveau régulateur de la signalisation et de la contractilité du muscle lisse vasculaire.

Il est ainsi rapporté [ici que les séquences CaP contenant le domaine d'homologie CaP \(CH\) se lient aux 251 acides aminés C-terminaux de l'archvilline du muscle lisse \(SmAV\), une nouvelle variante d'épissage de la supervilline, qui est une protéine connue de liaison à l'actine et à la myosine-II.](#) L'interaction CaP-SmAV est démontrée par des essais réciproques de double-hybride de levure et de blot-overlay et par la colocalisation dans les cellules COS-7. Dans les muscles lisses différenciés, la SmAV et la CaP endogènes se co-fractionnent et se co-translocalisent vers le cortex cellulaire après stimulation par un agoniste. Le knockdown antisens de SmAV dans les tissus inhibe à la fois l'activation de ERK1/2 et les contractions stimulées par l'agoniste ou l'activation de PKC. Ce défaut de signalisation ERK1/2 et de contraction est similaire à celui observé dans les expériences de knockdown du CaP. Dans les cellules de muscle lisse A7r5, l'activation de la PKC par des esters de phorbol induit la réorganisation de SmAV endogène, localisé dans la membrane, et de CaP associé à des microfilaments en structures de type podosome qui contiennent également de la F-actine, de la myosine IIB non musculaire et ERK1/2. **Ces résultats indiquent que SmAV (Archvilline) contribue à la régulation de la contractilité** par une voie de signalisation médiée par le CaP, impliquant l'activation de la PKC et la phosphorylation de ERK1/2.

Partenaires de la Supervilline

Dès 1999, dans cet article figure [une nouvelle analyse du domaine de la supervilline, une protéine de la membrane plasmique liant la F-actine et présentant des signaux de localisation nucléaire fonctionnels](#). La surexpression de la supervilline pleine longueur dans ces cellules perturbe l'intégrité des plaques d'adhésion focale et entraîne une augmentation des niveaux de F-actine et de vinculine. Les études de localisation des protéines chimériques contenant des séquences de supervilline fusionnées avec la protéine fluorescente verte améliorée indiquent plusieurs évidences. (1) L'extrémité amino-terminale favorise la liaison à la F-actine, le ciblage aux adhésions focales et une localisation nucléaire limitée ; (2) le signal dominant de ciblage nucléaire se trouve au centre de la protéine ; et (3) le domaine d'homologie villine/gelsoline carboxy-terminal de la supervilline ne se lie pas, par lui-même, étroitement au cytosquelette d'actine in vivo. La surexpression de chimères contenant à la fois le(s) site(s) amino-terminal(-aux) de liaison à la F-actine et le signal dominant de ciblage nucléaire entraîne la formation de grands faisceaux nucléaires contenant de la F-actine, de la supervilline et de la laminine. **Ces résultats suggèrent que la supervilline peut contribuer à la cytoarchitecture dans le noyau, ainsi qu'au niveau de la membrane plasmique.**

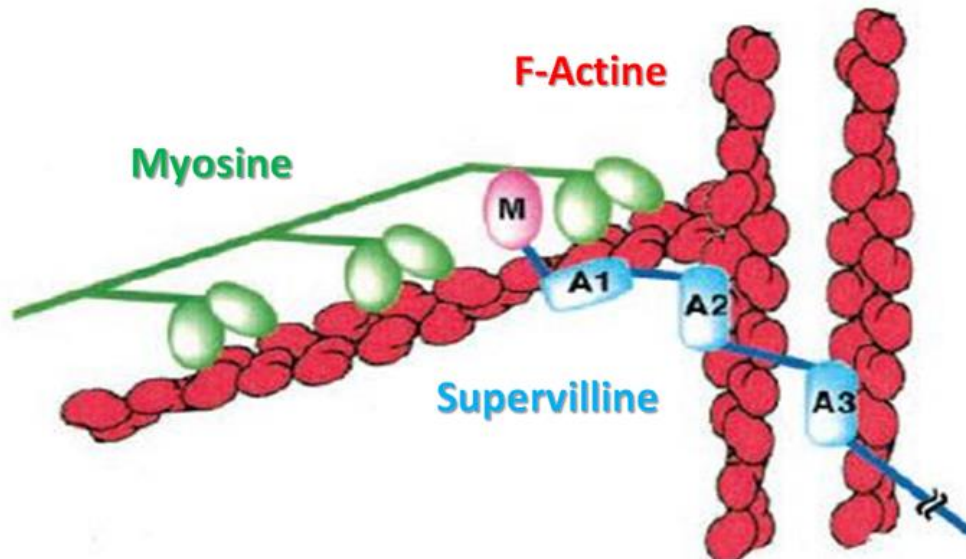
En 2001, il est détecté suite à cette étude une [expression élevée de l'ARNm de la supervilline et du facteur de croissance endothélial vasculaire dans les neutrophiles humains stimulés par le lipopolysaccharide de Porphyromonas gingivalis](#). Les analyses densitométriques ont révélé que 42-100 gènes étaient régulés à la hausse, tandis que 53-116 gènes étaient régulés à la baisse par le P. gingivalis-LPS par rapport à l'E. coli-LPS. Les résultats de l'identification par séquençage ont montré la présence **des gènes de la supervilline (SVIL)** et du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) dans les clones qui étaient régulés à la hausse par P. gingivalis-LPS. Par conséquent, des analyses semi-quantitatives ont prouvé que le niveau d'ARNm pour SVIL et VEGF était significativement plus élevé dans les neutrophiles stimulés par P. gingivalis-LPS que dans d'autres neutrophiles stimulés par LPS bactérien (E. coli, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Prevotella intermedia) ou par le lipide A synthétique. Nos résultats suggèrent **qu'une expression élevée de l'ARNm de la SVIL pourrait être associée à une fonction altérée des neutrophiles** lorsqu'ils sont stimulés par P. gingivalis-LPS. En outre, la surexpression de l'ARNm du VEGF pourrait être liée à la pathogenèse de la parodontite associée à P. gingivalis. La technique RAP-PCR utilisée dans cette étude nous a permis d'identifier un certain nombre de gènes régulés par P. gingivalis-LPS qui n'avaient pas été signalés jusqu'à présent.

En 2002, cette étude permet d'établir que [la supervilline \(SV\) s'associe au récepteur des androgènes \(RA\) et module son activité transcriptionnelle](#). Les essais fonctionnels ont montré que la SV complète et le peptide de la SV (acides aminés 831-1281) dans le domaine d'interaction peuvent augmenter la transactivation du récepteur d'androgène (RA). De plus, le SV peut augmenter l'expression du gène cible endogène de l'AR, p27(KIP1), dans les cellules PC-3(AR2) de la prostate. Le SV renforce préférentiellement le RA plutôt que d'autres récepteurs nucléaires testés et peut être induit par des androgènes naturels mieux que d'autres stéroïdes. SV peut également coopérer avec d'autres corégulateurs de l'AR, tels que ARA55 ou ARA70, pour renforcer davantage la transactivation de l'AR. Contrairement à SRC-1 qui

peut renforcer l'interaction entre l'extrémité N-terminale de l'AR et l'extrémité C-terminale de l'AR, SV montre un léger effet suppressif sur les interactions N-C, ce qui suggère que SV peut passer par un mécanisme différent pour renforcer la transactivation de l'AR. Ensemble, nos données démontrent que SV est un corégulateur de l'AR qui peut renforcer la transactivation de l'AR dans les muscles et d'autres cellules.

En 2003, cette plus récente analyse donne des informations sur les [domaines de liaison de la F-actine et de la myosine II dans la supervilline](#). Pour caractériser les interactions entre les protéines du cytosquelette des membranes résistantes aux détergents (DRM-H), il a été étudié les partenaires de liaison de la nouvelle terminaison N de la supervilline, en particulier les acides aminés 1-830. Il est ainsi découvert que l'extrémité N de la supervilline se lie directement à la myosine II, ainsi qu'à la F-actine. Trois sites de liaison à la F-actine ont été cartographiés aux séquences dans les acides aminés approximativement 280-342, approximativement 344-422, et approximativement 700-830. Les séquences comportant des combinaisons de ces sites favorisent la réticulation et/ou le regroupement de la F-actine. Les acides aminés 1-174 de la supervilline interagissent spécifiquement avec le domaine S2 de la myosine du gésier de poulet et de la myosine IIA non musculaire (MYH-9), mais se lie peu à la myosine II du muscle squelettique. Une liaison directe ou indirecte à la filamine a également été observée. La surexpression des acides aminés 1-174 de la supervilline dans les cellules COS7 a perturbé la localisation de la myosine IIB sans manifestement affecter les filaments d'actine. L'ensemble de ces résultats suggère que la supervilline peut médier l'organisation des filaments d'actine et de myosine II dans les domaines membranaires riches en cholestérol. **Ce schéma résume les sites de liaison identifiés dans cette étude.** A, la conservation de la séquence dans le domaine S2 de la myosine soutient l'hypothèse qu'une grande partie de cette région peut participer à la liaison à SV-(1-174). Un **modèle schématique pour les interactions de la supervilline avec la myosine II** est présenté ici. La myosine (vert) et les filaments d'actine (rouge) sont représentés. Les acides aminés 11-174 (M, magenta) de la supervilline se lient aux domaines S2 de la myosine II lisse et non musculaire, et trois sites de liaison à la F-actine (bleu), situés dans les acides aminés 291-342 (A1), 345-450 (A2) et 748-805 (A3) de la supervilline, respectivement, présentent le potentiel de médier l'organisation des filaments d'actine. L'ensemble de ces interactions suggère que la supervilline peut contribuer à l'organisation des filaments d'actine et de myosine à la surface cytoplasmique de la membrane plasmique.

Interactions de la supervilline avec la myosine



Selon Chen JBC Vol. 278, No. 46, Issue of November 14, pp. 46094–46106, 2003

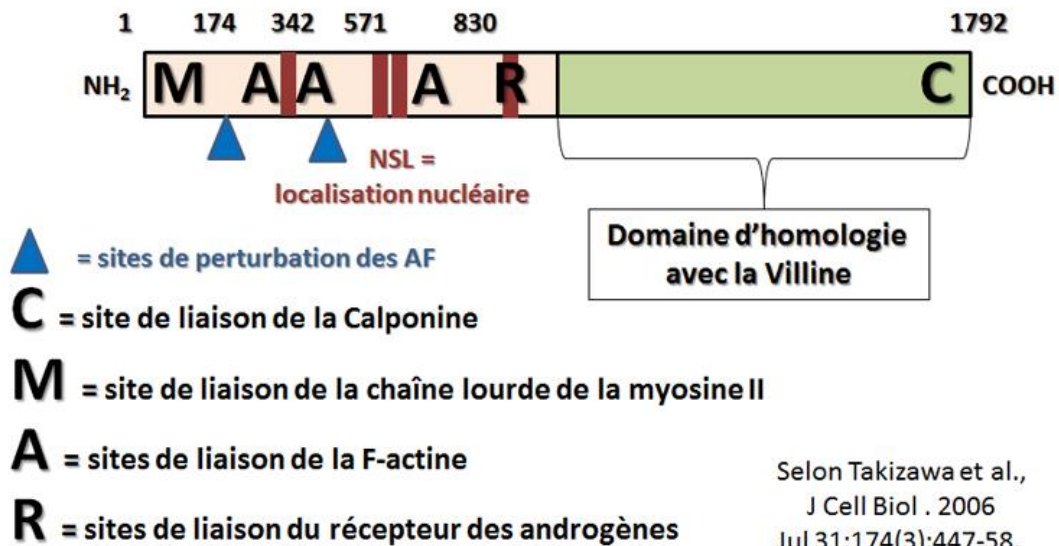
En 2004, une nouvelle information est fournie par cet article sur la [protéine Archvilline du muscle lisse](#). Cette protéine représente un nouveau régulateur de la signalisation et de la contractilité du muscle lisse vasculaire. Il est ainsi rapporté ici que les séquences CaP contenant le domaine d'homologie CaP (CH) se **lient aux 251 acides aminés C-terminaux de l'archvilline du muscle lisse (SmAV)**, une nouvelle variante d'épissage de la supervilline, qui est une protéine connue de liaison à l'actine et à la myosine-II. L'interaction CaP-SmAV est démontrée par des essais réciproques de double-hybride de levure et de blot-overlay et par la colocalisation dans les cellules COS-7. Dans les muscles lisses différenciés, la SmAV et la CaP endogènes se co-fractionnent et se co-translocalisent vers le cortex cellulaire après stimulation par un agoniste. Le knockdown antisens de SmAV dans les tissus inhibe à la fois l'activation de ERK1/2 et les contractions stimulées par l'agoniste ou l'activation de PKC. Ce défaut de signalisation ERK1/2 et de contraction est similaire à celui observé dans les expériences de knockdown du CaP. Dans les cellules de muscle lisse A7r5, l'activation de la PKC par des esters de phorbol induit la réorganisation de SmAV endogène, localisé dans la membrane, et de CaP associé à des microfilaments en structures de type podosome qui contiennent également de la F-actine, de la myosine IIB non musculaire et ERK1/2. **Ces résultats indiquent que SmAV contribue à la régulation de la contractilité** par une voie de signalisation médiée par le CaP, impliquant l'activation de la PKC et la phosphorylation de ERK1/2.

Par ailleurs cette analyse indique qu'[un monomère d'actine renforce la transactivation du récepteur d'androgène modulée par la supervilline](#). **La protéine de liaison à l'actine, la**

supervilline, a été identifiée comme un corégulateur du récepteur des androgènes (AR). Bien qu'il ait été suggéré que l'actine participe à la régulation de la transcription, le mécanisme n'est pas clair. Il est ainsi démontré ici que des signaux impliqués dans la dynamique du cytosquelette peuvent moduler la fonction de corégulateur de la supervilline. Trois isoformes d'actine coopèrent avec la supervilline de manière additive pour renforcer la transactivation des AR. La toxine Latrunculine B, un chélateur d'actine, réduit la disponibilité de l'actine monomère et atténue la fonction de la supervilline. Rac, la petite protéine kinase G, est bien étudiée dans la réorganisation du cytosquelette. La surexpression de Rac constitutive-active déclenche le site de remaniement de la membrane **et réduit l'activité corégulatrice de la supervilline**. Ensemble, la disponibilité du monomère d'actine affecte la transactivation AR modulée par la supervilline.

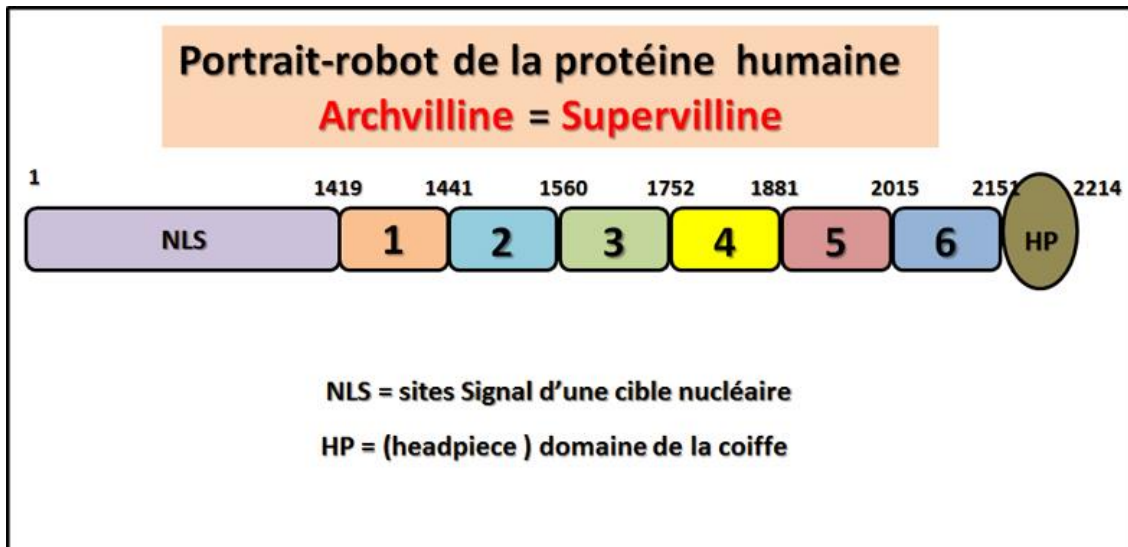
En 2006, cette étude relate que la modulation par [la supervilline des adhésions focales impliquait TRIP6/ZRP-1](#). La principale séquence régulatrice des adhésions focales (AF) au sein de la supervilline SV = SV342-571 se lie aux domaines LIM de deux protéines de la famille des zyxines, la protéine 6 interagissant avec les récepteurs thyroïdiens (TRIP6) et le partenaire préféré des lipomes (LPP), mais pas à la zyxine elle-même. SV et TRIP6 sont colocalisés dans les grandes AF, où TRIP6 peut aider à recruter SV. La diminution de l'une ou l'autre des protéines par ARNi augmente l'adhésion des cellules à la fibronectine. TRIP6 compense partiellement les effets de SV sur les fibres de stress et les FAs, apparemment en éloignant SV des FAs. Ainsi, les interactions de SV avec TRIP6 au niveau des AF favorisent la perte de structure et de fonction des AF. Les partenaires de liaison de SV et de TRIP6 suggèrent plusieurs mécanismes spécifiques par lesquels l'interaction SV-TRIP6 peut réguler la maturation et/ou le désassemblage des AF. Un schéma résume la **perturbation des AF par les séquences SV**, en particulier SV1-174 et SV342-571. (A) Structure SV montrant les limites de la construction par rapport aux sites de liaison de la chaîne lourde de la myosine II (M), de la F-actine (A), du récepteur des androgènes (R), de la calponine (C) et des exons spécifiques au muscle (pointes de flèches), des séquences de localisation nucléaire (NLS) et de la région d'homologie de la villine/gelsoline (homologie de la villine).

Perturbation des adhésions focales (AF) par les séquences de la Supervilline



En 2007, cette nouvelle étude révèle que [la supervilline \(SV\) ralentit l'étalement cellulaire en facilitant l'activation de la myosine II à la périphérie de la cellule](#). La surexpression de la SV réduit le taux d'étalement des cellules, et le knockdown de la SV endogène par ARNi l'augmente. La SV endogène et la SV marqué par l'EGFP sont colocalisés avec les faisceaux corticaux de F-actine et de myosine II activée et favorisent la formation de ces faisceaux au cours de l'étalement précoce des cellules. Les effets de la SV sont inversés par l'inhibition de la chaîne lourde de la myosine (MHC) ATPase (blebbistatine), MLCK (ML-7) ou MEK (U0126), mais pas par l'inhibition de la Rho-kinase avec Y-27632. La L-MLCK marquée d'un drapeau est co-localisée dans les faisceaux corticaux avec l'EGFP-SV, et la L-MLCK sans kinase désorganise ces faisceaux. Le site de liaison de la L-MLCK et de la myosine dans la SV, SV1-171, se réarrange et se colocalise avec la chaîne légère de myosine mono- et di-phosphorylée et avec la L-MLCK, mais pas avec la forme courte de la MLCK (S-MLCK) ou avec la myosine phosphatase. Ainsi, **la protéine membranaire SV contribue apparemment à l'assemblage de la myosine II pendant l'étalement cellulaire** en modulant la régulation de la myosine II par la L-MLCK.

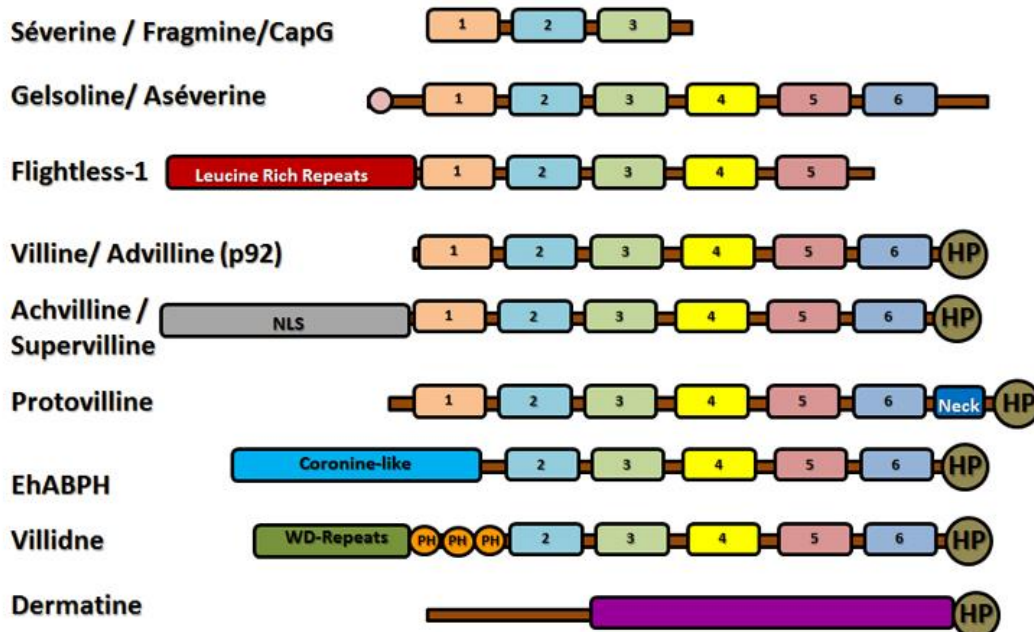
Avec l'ensemble des connaissances accumulées à cette date il fut possible d'établir un portrait-robot de la Supervilline en tenant compte des connaissances accumulées sur la villine en particulier sur la présence **de zones conservées répétitives au nombre de 6** dans la partie C-terminale. Un tel schéma est proposé ci-contre en regard de la version humaine de la supervilline.



En 2008, dans cette étude on trouve des informations sur la [régulation de la structure et de la fonction cellulaires par les protéines de liaison à l'actine en relation avec les protéines de la famille de la villine](#). La villine est une protéine modificateur d'actine spécifique des tissus qui est associée aux filaments d'actine dans les microvillosités et le réseau terminal des cellules épithéliales. Elle appartient à une grande famille de protéines de liaison à l'actine qui comprend des protéines de coiffage, de nucléation et/ou de séparation de l'actine comme la gelsoline, la séverine, la fragmine, l'adséverine/scinderine et des protéines de réticulation de l'actine comme la dématine et la supervilline. Des études réalisées sur des lignées cellulaires épithéliales et des souris knock-out pour la villine ont démontré la fonction de la villine dans la régulation de la dynamique de l'actine, de la morphologie cellulaire, de la transition épithéliale-mésenchymateuse, de la migration cellulaire et de la survie cellulaire. En outre, les propriétés de liaison aux ligands de la villine (F-actine, G-actine, calcium, phospholipides et phospholipase C-gamma1) sont mécaniquement importantes pour l'interaction entre les voies de signalisation et la réorganisation de l'actine dans les cellules épithéliales. Cette illustration, présentée ci-contre, montre **les structures comparatives des domaines de la superfamille des villines**. Les domaines homologues amino-terminaux conservés entre la villine "core" et les autres membres de la superfamille des villines sont numérotés de 1 à 6. Les plus petites protéines de cette famille comprennent la séverine, la fragmine et la CapG qui contiennent trois de ces domaines conservés (S1-S3). La villine et la gelsoline contiennent tous les six de ces domaines (S1-S6), tandis que EhABPH et flightless-1 n'ont pas de domaines S1 et S6 respectivement. En outre, la villine et EhABPH contiennent le domaine "headpiece" (HP). Le domaine "headpiece" (HP), domaine de la coiffe, est également conservé dans des protéines comme la supervilline, l'advilline, la protovilline, la villidine et la dématine.

La super famille des Villines

Selon Marks et al., Journal of Cell Science 111, 2129-2136 (1998)

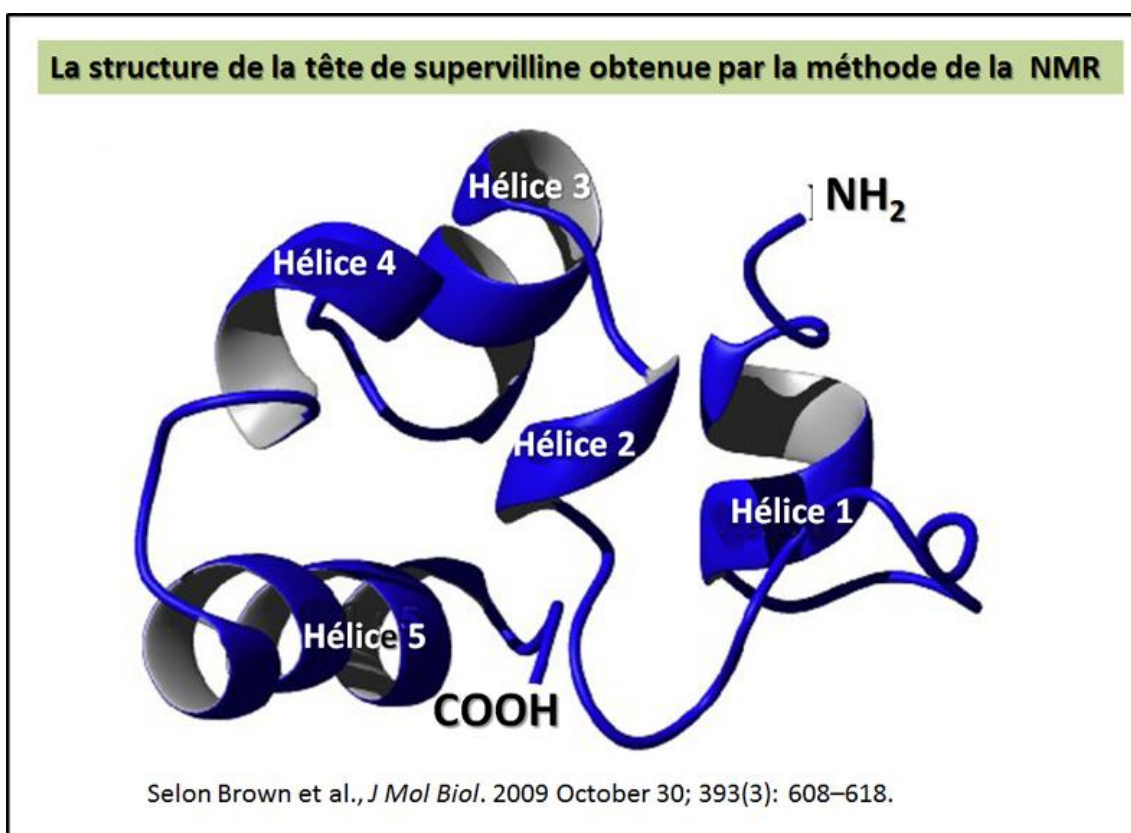


Complété par Khurana et George, *FEBS Lett.* 2008 June 18; 582(14): 2128–2139.

Toujours en 2008, il existe selon cette étude [un ancrage via nébuline vers la ligne Z pour la supervilline/ \(archvilline\)](#). Ainsi selon cet article c'est bien au niveau de la ligne Z du muscle squelettique que se trouve t un réseau protéique complexe qui joue probablement un rôle important dans la signalisation et l'homéostasie musculaire. Il a été utilisé le système de levure à deux hybrides pour rechercher de nouveaux ligands potentiels de la partie de la ligne Z de la nébuline. Ce fut alors la découverte que la région C-terminale de la nébuline (résidus 6457-6528) interagissait avec la partie C-terminale de l'archvilline (résidus 1419-1687). L'archvilline est une protéine membranaire squelettique qui se localise aux costamères, des sites d'adhésion spécialisés dans le muscle. Les sites de liaison entre la nébuline et l'archvilline ont été caractérisés à l'aide du système double-hybride de levure, d'essais de pull-down in vitro et d'expériences de colocalisation dans des cellules COS-7. Ces données suggèrent un modèle dans lequel l'archvilline se fixe directement à la ligne Z par une interaction avec l'extrémité C-terminale de la nébuline. L'interaction entre la nébuline et l'archvilline peut fournir un lien direct entre le sarcolemme et les lignes Z myofibrillaires.

En 2009, cette analyse permet de mieux connaître comment décrire la [supervilline et concevoir une activité de liaison à la F-actine dans un domaine de la supervilline](#). La structure s'est avérée être similaire à celle d'autres domaines de tête qui lient la F-actine. Cette analyse RMN démontre que la SVHP est dépourvue d'une région conformationnellement flexible (boucle en V) présente dans tous les autres domaines de coiffe de type villine et qui est essentielle à la régulation phosphorylée de la coiffe de la dermatine. En comparant la carte du potentiel de surface électrostatique du SVHP à celle

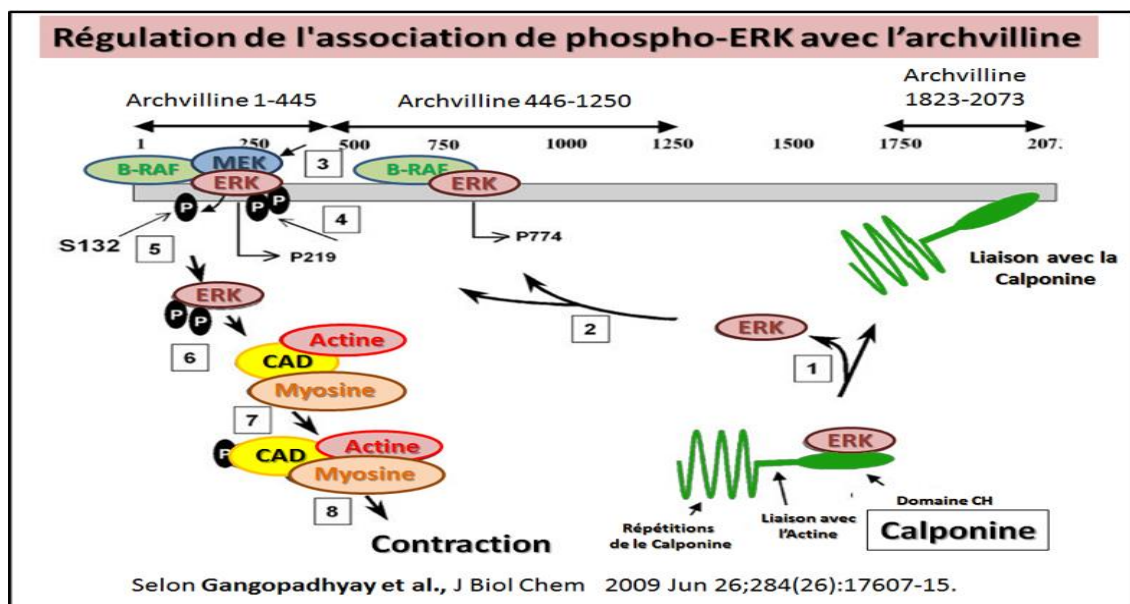
d'autres domaines de tête de type villine ayant une affinité significative pour la F-actine, il a été identifié un potentiel de surface positif conservé parmi les domaines de tête qui se lient à la F-actine mais absent du SVHP. Une mutation ponctuelle unique (L38K) dans le SVHP, qui crée un potentiel de surface positif similaire, a conféré au SVHP une affinité spécifique pour la F-actine qui se situe dans un ordre de grandeur des domaines de tête les plus serrés. Il est proposé que cet effet est probablement conféré par un pont salin spécifique enterré entre la pièce maîtresse et l'actine. Comme il n'existe pas d'information structurale à haute résolution pour le complexe F-actine de type villine, nos résultats démontrent que par mutagenèse positive, il est possible de concevoir une activité de liaison dans des protéines homologues sans information structurale sur la surface de liaison de l'homologue. La structure de solution RMN de la tête de supervilline. **Comme indiqué ci-dessous l'illustration correspond au diagramme en ruban de la structure moyenne minimisée de la tête de supervilline**



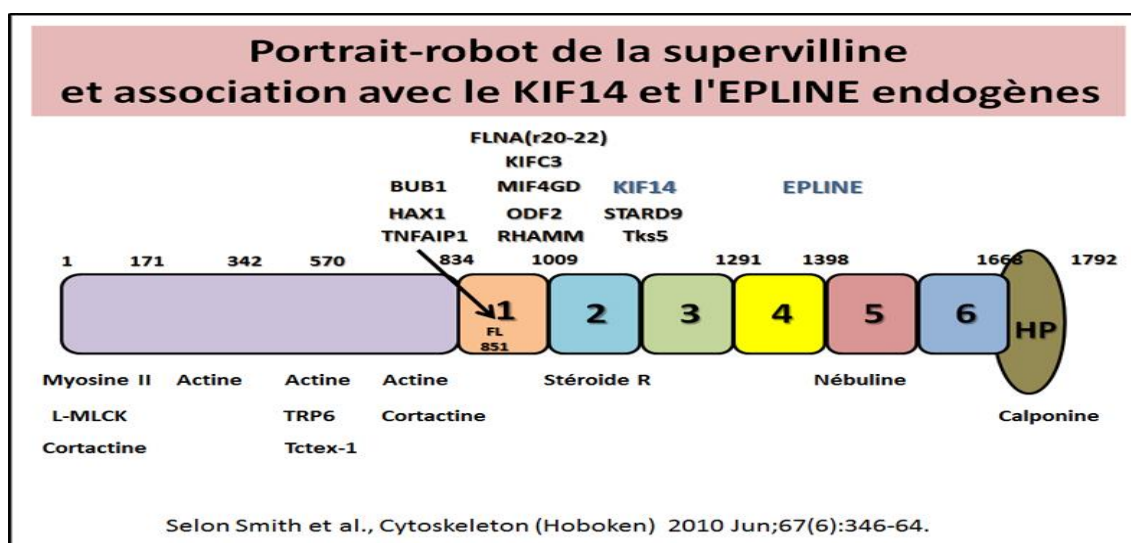
Il s'agit ensuite de mieux décrire le type [de reconnaissance de l'Actine au niveau de la Supervilline](#). La surexpression de la supervilline (SV) induit une redistribution de la cortactine lamellipodiale et de la lamellipodine/RAPH1/PREL1 de la périphérie cellulaire vers des sites internes et augmente de façon concomitante le nombre de ponctuations de F-actine. La plupart des zones dites « punctae » sont très dynamiques et se colocalisent avec les protéines du podosome/invadopodial, la cortactine, Tks5 et cdc42. La cortactine se lie aux séquences de SV *in vitro* et contribue à la formation de ponctuations induites par la protéine fluorescente verte améliorée (EGFP) -SV. SV se localise au cœur des podosomes générés par Src dans les cellules COS-7 et avec les invadopodes dans les cellules MDA-MB-231. La surexpression de l'EGFP-SV augmente le nombre moyen de trous ECM par cellule ; le knockdown de SV par interférence ARN diminue ce nombre. Bien que le knockdown de SV seul n'ait aucun effet, la

régulation simultanée à la baisse de SV et de la protéine étroitement liée gelsoline réduit l'invasion à travers l'ECM. Ensemble, ces résultats montrent que SV est un composant des podosomes et des invadopodes et que SV joue un rôle dans la fonction invadopodiale, peut-être en tant que médiateur de la localisation de la cortactine, de l'état d'activation et/ou de la dynamique des métalloprotéinases à la surface cellulaire ventrale.

Par ailleurs en ce qui concerne l'[archvilline des muscles lisses cette analyse confirme que c'est une protéine d'échafaudage ERK](#). En utilisant des expériences d'immunoprécipitation et de « pulldown » avec des fragments recombinants spécifiques à un domaine, nous montrons que l'archvilline des muscles lisses (SmAV) se lie à une kinase régulée par le signal extracellulaire (ERK= extracellular signal-regulated kinase) et aux membres de la cascade de signalisation ERK d'une manière spécifique à un domaine, dépendante d'un stimulus et spécifique à une voie. MEK se lie spécifiquement aux 445 premiers résidus de SmAV. B-Raf, un régulateur en amont de MEK, interagit de manière constitutive avec les résidus 1-445 et 446-1250. ERK et 14-3-3 se lient aux deux fragments, mais d'une manière spécifique au stimulus. L'ERK phosphorylé est associé uniquement aux résidus 1-445. Un site de phosphorylation d'ERK a été déterminé par spectrométrie de masse comme résidant à Ser132. Un anticorps phosphoré dirigé contre ce site montre que le site est phosphorylé pendant l'activation ERK médiée par les alpha-agonistes dans le tissu musculaire lisse. La phosphorylation de SmAV par ERK diminue l'association de phospho-ERK avec SmAV. Ces résultats, combinés aux observations précédentes, indiquent que SmAV sert de nouvelle protéine d'échafaudage ERK et fournissent un mécanisme de régulation de la liaison, de l'activation et de la libération de l'ERK du complexe de signalisation. Un modèle de la fonction possible de SmAV comme protéine d'échafaudage. est représentée par une barre grise pleine avec les numéros de résidus d'acides aminés indiqués en haut. L'emplacement des deux sites de liaison ERK prédits (basés sur l'analyse de séquence), p219 et p774, est indiqué. Les protéines interagissant avec SmAV d'après les données de ce travail sont indiquées. Le déroulement séquentiel des événements est indiqué par des flèches et des numéros (encadrés) comme décrit dans le texte.



En 2010 ces nouvelles données concernent [de nouveaux partenaires et du rôle de la supervilline dans la cytokinèse précoce](#). Les séquences interagissant avec la supervilline au sein de BUB1, FLNA, HAX1 et MIF4GD imitent également la surexpression de la supervilline en inhibant la propagation cellulaire. La plupart des nouveaux partenaires ont des rôles connus dans les processus associés à la supervilline, par exemple la motilité cellulaire, le trafic membranaire, la signalisation ERK et l'invasion de la matrice ; trois (KIF14, KIFC3, STARD9/KIF16A) ont des domaines moteurs de kinésine ; et cinq (EPLIN, KIF14, BUB1, ODF2/cenexine, RHAMM) sont importants pour la division cellulaire. Les fusions GST des répétitions G2-G3 ou G4-G6 de la supervilline co-sédimentent KIF14 et EPLIN, respectivement, ce qui est cohérent avec une association directe. La déplétion de la supervilline entraîne une augmentation du nombre de cellules bi- et multi-nucléées. L'échec de la cytokinèse se produit principalement pendant la cytokinèse précoce. La supervilline se localise avec la myosine II endogène et l'EPLIN dans le sillon de clivage, et se superpose avec la kinésine oncogène, KIF14, au niveau du corps moyen. Il en est conclu que la supervilline, comme ses interactants, est importante pour une cytokinèse efficace. Ces résultats suggèrent également que la supervilline et ses partenaires d'interaction coordonnent les fonctions motrices de l'actine et des microtubules tout au long du cycle cellulaire. Un schéma résume la localisations des nouveaux candidats qui interagissent (en haut, en gras) le long de la séquence d'acides aminés de la supervilline. Les résidus Phe-851 et Leu-852 de la supervilline sont nécessaires aux interactions avec BUB1, HAX1 et TNFAIP1. DN-RHAMM et les fragments de liaison à la supervilline des nouveaux interacteurs induisent une mauvaise localisation de la supervilline dans les cellules de mammifères. Sur le **portrait-robot de la supervilline, l'association avec le KIF14 et l'EPLINE endogènes** complets (bleu) a été confirmée par la technique du pull-down GST. Trois de ces fragments correspondent à des domaines non-moteurs de kinésines (KIF14, KIFC3) ou à une protéine de type kinésine (STARD9). Les partenaires de liaison précédemment signalés pour la supervilline sont indiqués sous le schéma structurel. Il s'agit notamment de la chaîne lourde de la myosine II, de L-MLCK, de la cortactine, de l'actine, de TRIP6, de Tctex-1, de la nébuline, de la calponine et des récepteurs stéroïdes qui se lient aux androgènes (AR), aux œstrogènes (ER α), aux glucocorticoïdes (GR) et aux proliférateurs de peroxysomes (PPAR- γ).



Par ailleurs selon cette analyse, la [protéine associée à la membrane, la supervilline, accélère le recyclage rapide des intégrines dépendant de la F-actine et la motilité cellulaire](#). Il est ainsi démontré ici que la supervilline peut également se localiser avec les marqueurs des endosomes précoces et de tri (EE/SE) et avec les composants surexprimés de la voie de recyclage Arf6 à la périphérie de la cellule. La supervilline marquée par la protéine fluorescente photosensible, tdEos, se déplace à la fois dans et hors des structures dynamiques ressemblant aux podosomes à la surface basale de la cellule. Le recyclage rapide des intégrines à partir de EE/SE est inhibé dans les cellules dont la supervilline est absente, mais les taux d'endocytose des intégrines et de recyclage à partir du centre de recyclage périnucléaire (PNRC) sont inchangés. L'absence de synergie entre le knockdown de la supervilline et l'inhibiteur de l'extrémité barbelée des filaments d'actine, la cytochalasine D, suggère que les deux traitements affectent le recyclage rapide dépendant de l'actine. **La supervilline renforce également la signalisation du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) aux kinases régulées par le signal extracellulaire (ERK) 1 et 2 et augmente la vitesse de translocation des cellules.** Ces résultats suggèrent que la supervilline, la F-actine et les protéines associées coordonnent une voie de recyclage rapide et basolatéral de la membrane qui contribue à la signalisation ERK et à la motilité cellulaire basée sur l'actine.

En 2011, cette nouvelle analyse concerne [l'association de la supervilline avec KIR2DL1 ce qui régule la signalisation inhibitrice des cellules tueuses naturelles \(NK= natural killer\)](#). L'interaction de la supervilline avec KIR2DL1 dépend de la stimulation du récepteur KIR2DL1 et nécessite la phosphorylation de tyrosines dans les deux motifs ITIM. "La suppression de l'expression de la supervilline par interférence ARN (ARNi) restaure la cytotoxicité des cellules NK supprimée par KIR2DL1. L'inhibition de la supervilline par ARNi améliore également la polarisation des granules cytolytiques (granzyme B et perforine) vers la synapse formée entre les cellules NK YTS-GFP-KIR2DL1 et les cellules cibles 721.221-HLA-Cw4. Une étude plus approfondie révèle que la supervilline est nécessaire pour l'inhibition de la phosphorylation de Vav1 et ERK médiée par KIR2DL1. De plus, selon ce travail il a été constaté que la liaison de la supervilline avec KIR2DL1 facilite le recrutement des PSM, en particulier SHP-2, au récepteur KIR2DL1. Ainsi, ces résultats démontrent que **la supervilline est une nouvelle molécule qui s'associe au récepteur KIR2DL1 et régule la signalisation inhibitrice** dans les cellules NK.

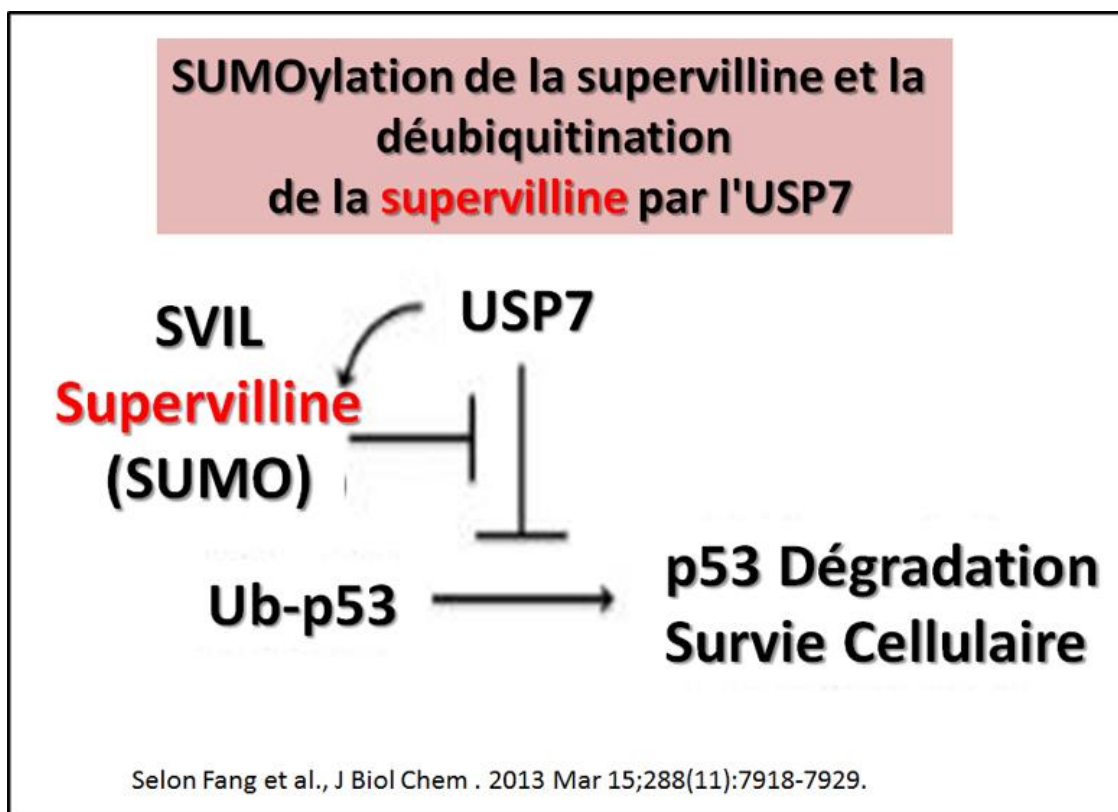
En 2012, il est analysé dans cette étude les diverses [approches d'association pangénomique humaine et de knock-out chez la souris qui permettent d'identifier la supervilline plaquettaire comme un inhibiteur de la formation de thrombus sous contrainte de cisaillement](#). Ce travail démontre pour la première fois que (1) les plaquettes contiennent de la supervilline ; (2) la formation de thrombus plaquettaires dans le PFA-100 est associée à des variantes de SVIL humain et à une faible expression de SVIL ; et (3) les plaquettes murines dépourvues de supervilline présentent une formation accrue de thrombus plaquettaires à une contrainte de cisaillement élevée. Ces données sont cohérentes avec **un rôle inhibiteur de la supervilline dans l'adhésion des plaquettes et la thrombose artérielle.**

Il apparait selon cette analyse que [la supervilline couple la contractilité dépendante de la myosine aux podosomes et permet leur renouvellement.](#) Ce travail démontre ici que la supervilline, protéine associée à la membrane, se localise préférentiellement aux podosomes successeurs et s'enrichit au niveau des précurseurs immédiatement avant leur dissolution. De manière cohérente, le nombre de podosomes est inversement corrélé aux niveaux de protéine supervilline. En utilisant des constructions de délétion, nous trouvons que l'extrémité N-terminale régulatrice de la myosine II de la supervilline [SV(1-174)] est cruciale pour ces effets. La chaîne légère de myosine phosphorylée (pMLC) se localise au niveau des podosomes positifs à la supervilline, et les analyses time-lapse montrent que l'enrichissement de la GFP-supervilline au niveau des podosomes coïncide avec leur couplage aux câbles contractiles positifs à la myosine IIA. Il apparait également que la supervilline se lie uniquement à la myosine IIA activée, et qu'une construction N-terminale dysrégulée [SV(1-830)] augmente les niveaux de pMLC dans les podosomes. Ainsi, le recrutement préférentiel de la supervilline aux sous-populations de podosomes pourrait à la fois nécessiter et induire la contractilité de l'actomyosine. En utilisant le siRNA et l'inhibition pharmacologique, la démonstration est faite que la supervilline et la myosine IIA coopèrent pour réguler la durée de vie des podosomes, la dégradation de la matrice podosomale et la polarisation cellulaire. En somme, l'étude indique ici que les sous-populations de podosomes diffèrent dans leur composition moléculaire et permet d'identifier **la supervilline, en coopération avec la myosine IIA, comme un facteur crucial dans la régulation du renouvellement et de la fonction des podosomes.**

En 2013, cette étude confirme qu'il existe une [région N-terminale de 830 résidus intrinsèquement désordonnée de la protéine régulatrice du cytosquelette, la supervilline, qui contient des sites de liaison à la myosine II et à la F-actine.](#) La supervilline augmente la motilité cellulaire et favorise l'activité invasive des tumeurs. Les principaux interacteurs du cytosquelette, y compris l'actine filamenteuse et la myosine II, se lient dans l'extrémité aminotermine unique de la supervilline, les acides aminés 1 à 830. Les caractéristiques structurales de cette région clé du polypeptide de la supervilline sont inconnues. Ici, il a été utilisé le dichroïsme circulaire et l'analyse de séquence bioinformatique pour démontrer que la partie N-terminale de la supervilline forme une région étendue intrinsèquement désordonnée (IDR). Ces données combinées indiquent que l'extrémité N-terminale des séquences de supervilline humaine et bovine (positions 1-830) représente une IDR, qui est la plus grande IDR connue à ce jour dans la famille de la villine/gelsoline. De plus, ce résultat suggère un mécanisme potentiellement nouveau de régulation de la myosine II et de la F-actine via la région N-terminale intrinsèquement désordonnée de la protéine pivot supervilline.

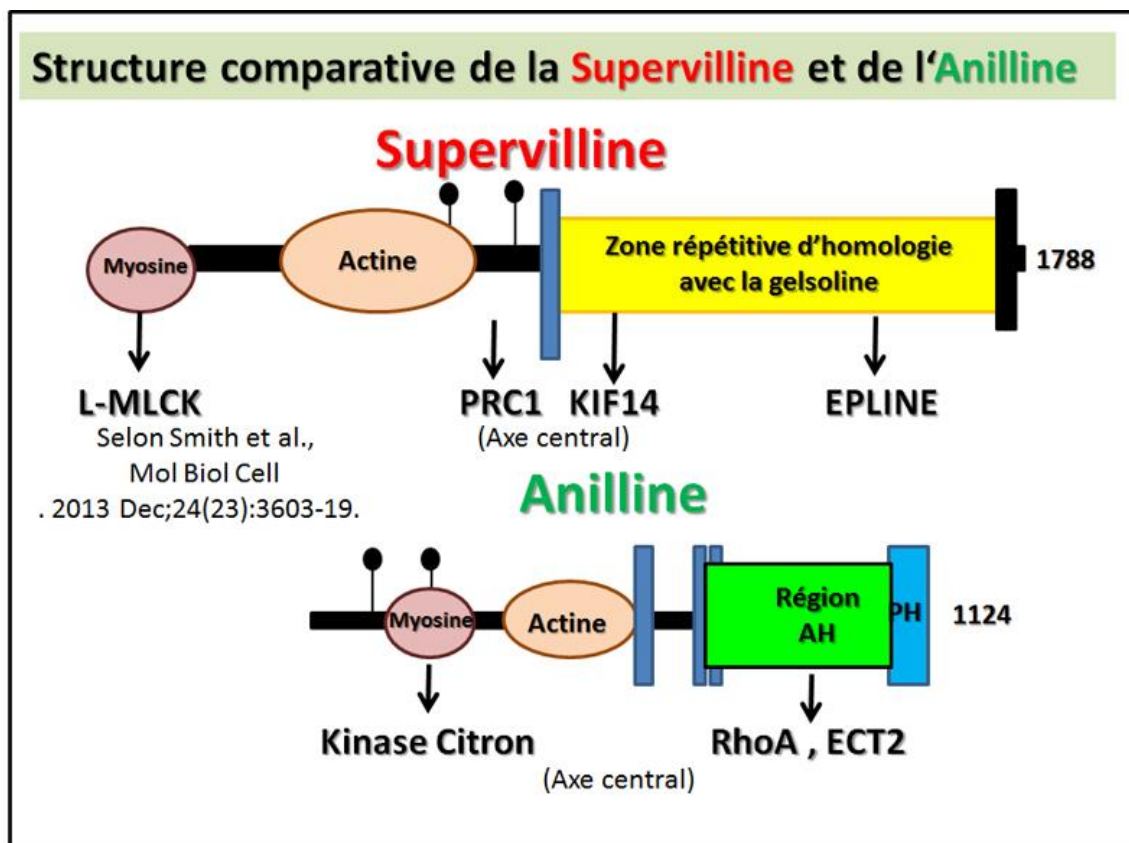
Cette analyse met en évidence que la suppression de [la protéine p53 par la supervilline améliore la survie cellulaire.](#) Les réponses cellulaires aux lésions de l'ADN induites par l'étoposide ou la doxorubicine comprennent une régulation négative de la supervilline endogène coïncidant avec une augmentation de la protéine p53. Dans les cellules dont l'ADN a été endommagé par la supervilline, le knockdown ou l'inhibition de p53 résout partiellement

la perte d'activité métabolique cellulaire, une mesure de la prolifération cellulaire. Le knockdown de l'enzyme de déubiquitination de p53 USP7/HAUSP inverse également le phénotype de la supervilline, bloquant l'augmentation des niveaux de p53 observée après le knockdown de la supervilline et accentuant la diminution des niveaux de p53 déclenchée par la surexpression de la supervilline. Inversement, la surexpression de la supervilline diminue l'association de USP7 et de p53 et atténue la déubiquitination de p53 médiée par USP7. L'USP7 se lie directement à l'extrémité N de la supervilline et peut déubiquitiner et stabiliser la supervilline. La supervilline est également stabilisée par dérivation avec la protéine SUMO1 de type ubiquitine. Ces résultats montrent que la supervilline régule la survie cellulaire par le contrôle des niveaux de p53 et suggèrent que la supervilline et ses partenaires d'interaction aux sites d'adhésion cellule-substrat constituent un lieu de communication croisée entre les voies de signalisation de survie et de motilité cellulaire. En résumé des interactions USP7-supervilline décrites ici. Il est proposé que la relation inverse entre les niveaux de supervilline et de p53 soit causée par l'inhibition directe ou indirecte par la supervilline de la capacité de l'USP7 à déubiquitiner le p53 ubiquitiné (Ub-p53). Une diminution de l'activité enzymatique de l'USP7 ou de son accessibilité à Ub-p53 augmentera la dégradation de p53 et la survie des cellules, en particulier après des facteurs de stress comme les dommages à l'ADN. La **SUMOylation de la supervilline et la déubiquitination de la supervilline par l'USP7 liée pourraient accentuer cet effet** en stabilisant la supervilline elle-même contre la dégradation médiée par l'ubiquitine.



Selon ce travail il est indiqué que [la liaison de la supervilline à la myosine II et la synergie avec l'anilline sont nécessaires à la cytokinèse](#). Le rôle de l'anilline dans l'échafaudage du cortex membranaire avec le fuseau central est bien établi, mais le mécanisme d'action de la supervilline est relativement peu caractérisé. Cet article montre ici que deux régions de la supervilline affectent la division cellulaire : les résidus 831-1281, qui se lient aux protéines du fuseau central, et les résidus 1-170, qui se lient à la chaîne lourde de la myosine II (MHC) et à

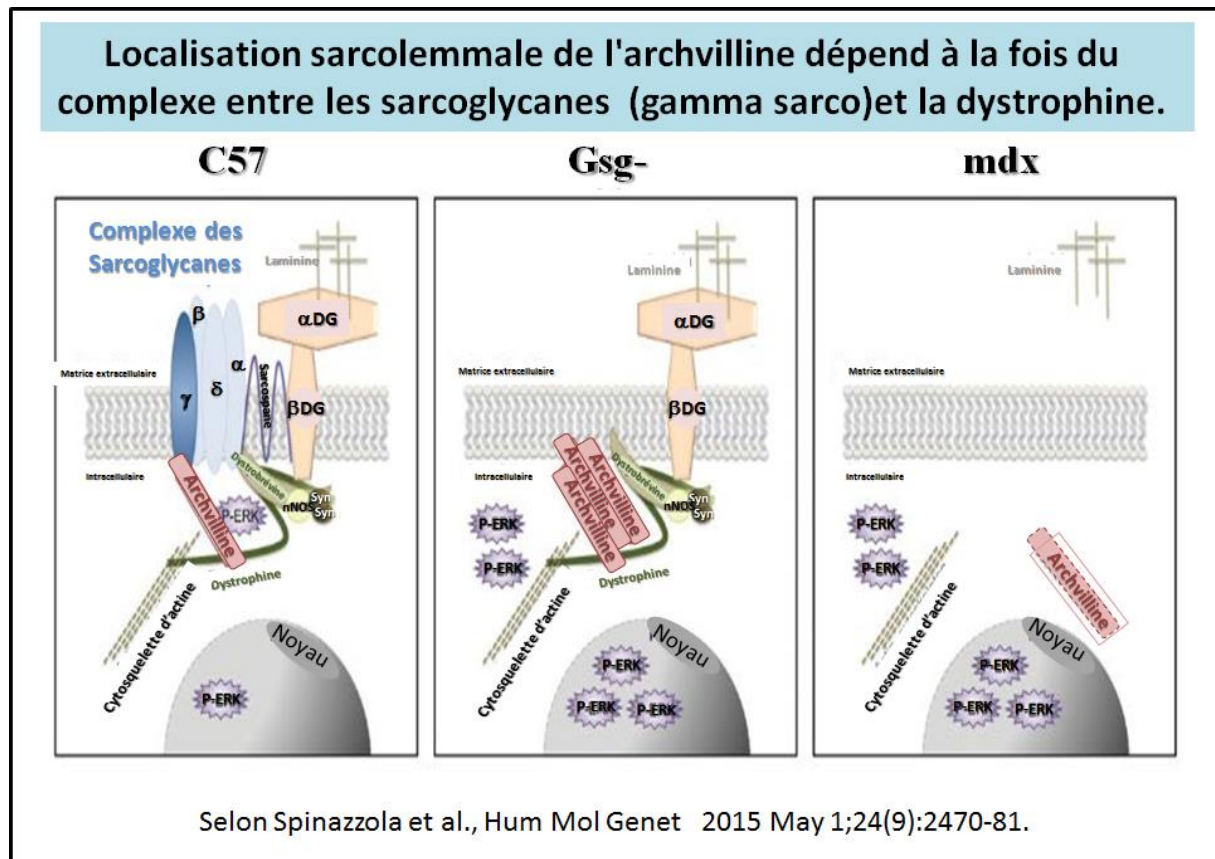
la forme longue de la kinase de la chaîne légère de la myosine. La liaison de la MCH est nécessaire pour sauver la déficience en supervilline, et la mutagenèse de ce site crée un phénotype dominant-négatif. La supervilline concentre la myosine II activée et totale au niveau du sillon, et le knockdown simultané de la supervilline et de l'anilline augmente de façon additive l'échec de la division cellulaire. Le knockdown de l'une ou l'autre protéine entraîne la mauvaise localisation de l'autre, et l'anilline endogène augmente lors du knockdown de la supervilline. L'identification protéomique des partenaires d'interaction retrouvés à l'aide d'un nano-organisme de protéine fluorescente verte de haute affinité suggère que la supervilline et l'anilline régulent les cytosquelettes corticaux de myosine II et d'actine par des voies distinctes. En conclusion il apparaît **que la supervilline et l'anilline jouent des rôles complémentaires pendant la cytokinèse des vertébrés**. La supervilline (SV) et l'anilline régulent de manière synergique la division cellulaire, mais la surexpression de la supervilline ne permet pas de sauver la suppression de l'anilline. Un schéma résume l'organisation comparative similaire des sites de liaison dans la supervilline et l'anilline. Les deux protéines se lient directement à la myosine II (rose), se lient et regroupent la F-actine (orange), et contiennent des signaux de localisation nucléaire (T noirs) et des domaines coiled-coil (bleu foncé). Les deux se lient aux protéines du fuseau central : la supervilline à PRC1 et KIF14, qui se lie également à la kinase « citron » ; et l'anilline à la kinase de citron, RhoA, et le facteur d'échange de nucléotide de guanine de Rho ECT2. L'extrémité N-terminale de la supervilline se lie également à L-MLCK, et son extrémité C-terminale interagit avec EPLIN/LIMA1, un autre régulateur cytokinétique. La zone de répétitions d'homologie de la gelsoline sont en (jaune) ; tête de type villine en (barre noire) ; région d'homologie de l'anilline (AH, en vert) ; domaine PH en (cyan).



En 2015, cette analyse concerne [la supervilline qui se lie au Rac/Rho-GEF Trio et augmente l'activation de Rac1 médiée par Trio](#). La surexpression de l'isoforme 1 (SV1=supervilline de type1) de la supervilline ou, surtout, de l'isoforme 4 (SV4) a augmenté l'activation de Rac1. L'inhibition de l'activité d'échange de guanine nucléotide de Rac1 médiée par Trio avec ITX3 a partiellement bloqué l'augmentation de Rac1-GTP médiée par SV4. SV4 et SV1 se sont co-localisés avec Trio au niveau ou à proximité de la membrane plasmique dans les « ruffles » et les projections de la surface cellulaire. **Deux séquences dans la supervilline se sont liées directement aux répétitions 4-7 de la spectrine de Trio : SV1-171**, qui contient des résidus N-terminaux trouvés à la fois dans SV1 et SV4 et les exons codants épissés différenciellement spécifiques de SV4 3, 4 et 5 dans SV4 (SV4-E345 ; acides aminés 276-669 de SV4). En outre, SV4-E345 a interagi avec la séquence homologue dans la kalirine de rat (répétitions 4-7, acides aminés 531-1101). La surexpression de SV1-174 et de SV4-E345 a affecté la charge de Rac1-GTP, mais seulement dans les cellules avec des niveaux endogènes de Trio. Les résidus 771-1057 de Trio, qui contiennent les deux sites d'interaction avec la supervilline, ont exercé un effet dominant-négatif sur la propagation des cellules. **Le knockdown de la supervilline et de Trio, séparément ou ensemble, a inhibé l'étalement cellulaire, ce qui suggère que la supervilline régule l'activité d'échange de guanine nucléotide de Rac1 de Trio, et potentiellement aussi de la kalirine**, pendant l'étalement cellulaire et l'extension des lamellipodes.

Il est identifié dans ce travail que [la gamma-sarcoglycane est nécessaire à la réponse de l'archvilline pour la stimulation mécanique dans le muscle squelettique](#). Pour découvrir les composants de la voie de signalisation de la gamma-sarcoglycane (γ -SG), il a été effectué des cribles de levure à deux hybrides et identifié la protéine archvilline spécifique au muscle comme une protéine interagissant avec la γ -SG et la dystrophine. Les niveaux de protéines et de messages d'archvilline étaient significativement régulés au niveau du sarcolemme des muscles murins avec une γ -SG-nuls (gsg(-/-)) mais délocalisés dans les muscles mdx déficients en dystrophine. Une élévation similaire de la protéine archvilline a été observée dans le muscle quadriceps humain dépourvu de γ -SG. La réintroduction de la γ -SG dans le muscle gsg(-/-) par injection de rAAV a rétabli les niveaux d' archvilline à ceux du muscle C57 témoin. La contraction excentrique in situ de muscles tibialis anterior (TA) de souris C57 a provoqué la phosphorylation de ERK1/2, l'activation nucléaire de P-ERK1/2 et l'association stimulus-dépendante d'archvilline avec P-ERK1/2. En revanche, les muscles TA des souris gsg(-/-) et mdx ont présenté une augmentation de P-ERK1/2 et une augmentation de la localisation nucléaire de P-ERK1/2 après des contractions excentriques, mais l'association archvilline-P-ERK1/2 a été complètement supprimée. **Ces résultats positionnent l'archvilline comme un composant mécaniquement sensible du complexe de la dystrophine** et démontrent que les défauts de signalisation causés par la perte de la γ -SG se produisent à la fois au sarcolemme et dans le noyau. Modèle de signalisation archvilline- γ -SG. **La localisation sarcolemmale de l'archvilline dépend à la fois du complexe entre les sarcoglycanes et la dystrophine**. Le muscle déficient en complexe sarcoglycane seul dans le muscle gsg(-/-) présente des niveaux d'archvilline fortement régulés et concentrés au niveau du

sarcolemme. Cependant, en l'absence des partenaires de liaison du gamma-sarcoglycane et de la dystrophine dans le muscle mdx, l'archvilline n'est plus détectée au niveau du sarcolemme. L' archvilline présente une association dépendante du stimulus et du sarcoglycane avec P-ERK1/2. Archvilline s'associe uniquement à P-ERK dans le muscle C57 soumis à un ECC in situ ; cette association est absente dans le muscle gsg-/- et mdx avec ou sans stimulation mécanique.



En 2016, ce travail indique une méthode [de préparation et de purification par affinité des anticorps polyclonaux spécifiques de l'isoforme 4 de la supervilline \(SV4\)](#). L'isoforme 4 de la supervilline humaine (SV4), une isoforme d'épissage plus importante de la supervilline, contient des exons codants supplémentaires 3, 4 et 5 (E345), par rapport à l'isoforme 1 de la supervilline. Bien que des études antérieures aient montré que la SV4 est associée à la membrane et au cytosquelette, qu'elle régule la migration et la survie des cellules, ses fonctions sont encore largement inconnues. Pour élargir notre compréhension, l'anticorps spécifique de SV4 est important pour une étude plus approfondie de la voie de signalisation. Les protéines de fusion His-SV4 (E345) et GST-SV4 (E345), qui contiennent le domaine spécifique E345 du SV4, ont été purifiées à partir de bactéries. Les protéines His-SV4 (E345) ont été injectées à des lapins comme immunogène pour produire du sérum anti-SV4, et les anticorps anti-SV4 ont été purifiés par les protéines GST-SV4 (E345) réticulées à des résines d'affinité. Les anticorps anti-SV4 ont reconnu exclusivement la protéine SV4 à la fois in vitro et in vivo par des tests en plusieurs étapes par ELISA, western blot, immunoprécipitation et immunofluorescence. Dans l'ensemble, **ces données démontrent l'existence d'un nouvel anticorps polyclonal spécifique du SV4** qui constituera un outil utile pour une caractérisation plus poussée de la fonction du SV4.

Il est par ailleurs découvert dans cette analyse que [la supervilline est un composant de la plaque cuticulaire de la cellule ciliée et des plaques de tête des cellules de soutien de l'organe de Corti.](#) L'organe de Corti a évolué une panoplie de cellules avec des spécialisations morphologiques extraordinaires pour capter, diriger et transposer l'énergie mécanique en signaux électriques. Les cellules ciliées et les cellules de soutien voisines comptent parmi les cellules présentant des spécialisations apicales importantes. À la surface apicale de chaque cellule ciliée se trouve un faisceau mécanosensible de stéréocils à base d'actine filamenteuse (F-actine), qui insère des radicelles dans le maillage de F-actine de la plaque cuticulaire sous-jacente, un organite rigide considéré comme maintenant les stéréocils en place. On sait peu de choses sur la composition protéique et le développement de la plaque cuticulaire ou sur les spécialisations apicolatérales des cellules de soutien de l'organe de Corti. Il est ainsi démontré que **la supervilline, une protéine de réticulation de la F-actine, se localise aux plaques cuticulaires des cellules ciliées de la cochlée et du vestibule de la souris et des épithéliums sensoriels du poisson zèbre.** De plus, la supervilline se localise près des marges apicolatérales dans les plaques cuticulaires des cellules de Deiters et des cellules du pilier externe, et à proximité des marges apicolatérales des cellules phalangiennes internes, adjacentes aux jonctions avec les cellules ciliées voisines. Globalement, la localisation de la supervilline suggère que cette protéine peut façonner la structure de surface de l'organe de Corti.

En 2017, selon ce travail il existerait [une nouvelle variante d'épissage de la supervilline, SV5, qui va favoriser la prolifération et la migration des cellules de carcinome.](#) Deux variantes d'épissage de la Supervilline humaine (SV1 et SV4) ont été rapportées dans les cellules non-musculaires ; SV1 est dépourvue de 3 exons présents dans la plus grande isoforme SV4. La SV2, également appelée archvilline, est présente dans le muscle strié ; la SV3, également appelée archvilline du muscle lisse ou SmAV, a été clonée à partir du muscle lisse. Dans la présente étude, il est identifié une nouvelle variante d'épissage de la Supervilline (SV5). SV5 contient un nouveau modèle d'épissage. Dans les tissus et les lignées cellulaires de souris examinés, **SV5 était principalement exprimé dans les muscles squelettiques et cardiaques et dans les cellules en prolifération, mais était pratiquement indétectable dans la plupart des tissus normaux.** En utilisant l'ARNi et des expériences de sauvetage, nous montrons ici que SV5 présente des propriétés fonctionnelles modifiées dans les cellules cancéreuses, et régule la prolifération et la migration cellulaire.

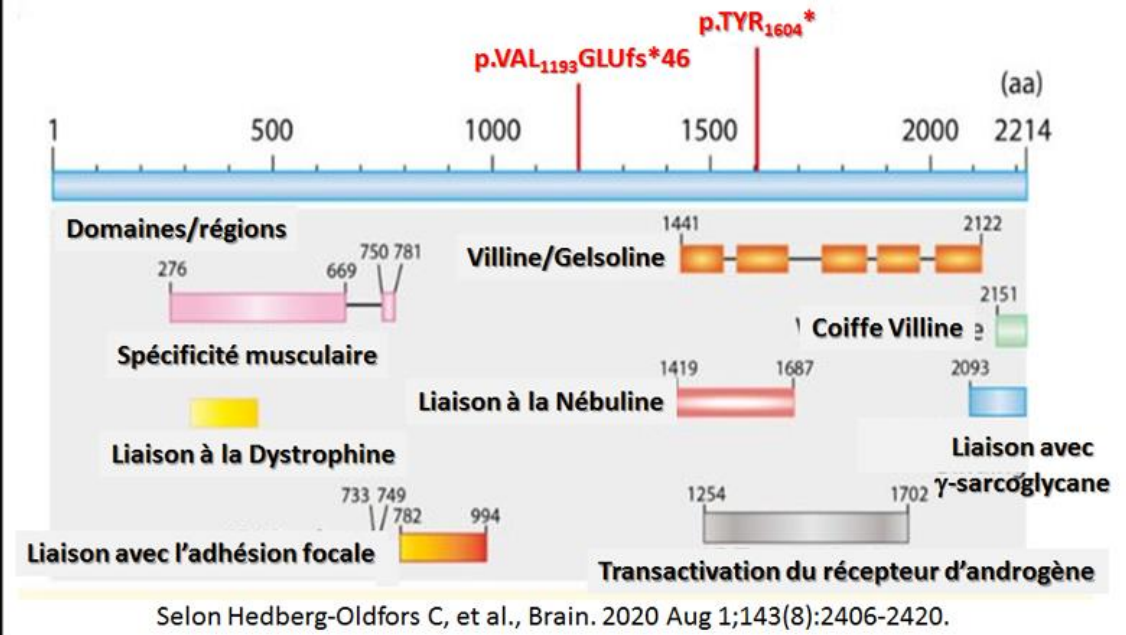
En 2018, cette étude propose une méthode de [génération et caractérisation d'anticorps monoclonaux qui reconnaissent les isoformes de la protéine supervilline humaine et murine.](#) Pour faciliter la recherche sur les fonctions biologiques de la supervilline, des anticorps monoclonaux ont été générés contre l'extrémité N-terminale de la supervilline humaine exprimée par voie bactérienne. Deux anticorps monoclonaux chimériques avec des domaines Fc de lapin (clones 1E2/CPTC-SVIL-1 ; 4A8/CPTC-SVIL-2) et deux anticorps monoclonaux de souris (clones 5A8/CPTC-SVIL-3 ; 5G3/CPTC-SVIL-4) ont été caractérisés quant à leurs sites de liaison, leurs affinités et leur efficacité en immunoblotting, immunoprécipitation, microscopie à immunofluorescence et coloration immunohistochimique. Deux anticorps (1E2, 5G3) reconnaissent une séquence présente uniquement dans les supervillines de primates, tandis que les deux autres anticorps (4A8, 5A8) sont spécifiques d'un ou plusieurs épitopes conformationnels plus largement conservés. **Tous les anticorps fonctionnent en immunoblotting, immunoprécipitation et en microscopie à immunofluorescence dans les conditions de fixation identifiées ici.** Il est également montré que l'anticorps 5A8 fonctionne

sur des coupes immunohistologiques. Ces anticorps devraient fournir des outils utiles pour l'étude des supervillines de mammifères.

Par ailleurs il est confirmé dans cette analyse que [la supervilline favorise la transition épithélio-mésenchymateuse et les métastases du carcinome hépatocellulaire en hypoxie via la régulation à la hausse de la supervilline induite par l'hypoxie](#) a favorisé la migration et l'invasion des cellules cancéreuses via l'activation de la voie ERK/p38 en aval de la signalisation RhoA/ROCK. De plus, la supervilline régule l'expression des gènes EMT pendant l'hypoxie et accélère les métastases du CHC in vivo. En conclusion **l'augmentation de l'expression de la supervilline induite par l'hypoxie est un facteur prédictif significatif et indépendant de la métastase cancéreuse**, qui entraîne une mauvaise survie des patients atteints du carcinome hépatocellulaire (CHC=Hepatocellular carcinoma (HCC)). Nos résultats suggèrent que la supervilline pourrait être un facteur pronostique candidat pour le CHC et une cible précieuse pour la thérapie.

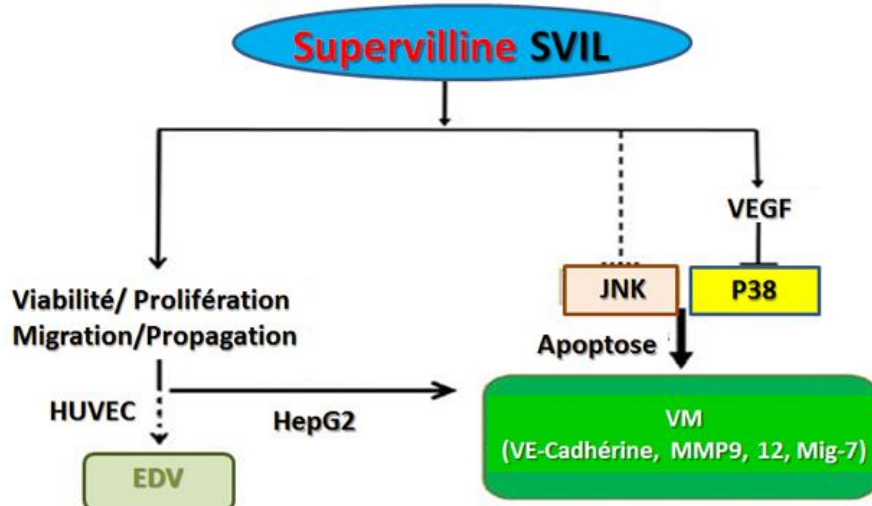
En 2020, cette nouvelle investigation concerne [la perte de supervilline ce qui provoque une myopathie avec désorganisation myofibrillaire et vacuoles autophagiques](#). Il est rapporté ici une étude sur quatre patients issus de deux familles non apparentées et consanguines avec un début d'enfance/adolescence d'une myopathie associée à des mutations homozygotes de perte de fonction dans SVIL. Un cou large, des épaules antéversées et des muscles trapèzes proéminents ainsi que des contractures variables étaient des traits caractéristiques. Tous les patients présentaient des taux accrus de créatine kinase sérique mais aucune faiblesse musculaire ou une faiblesse mineure. Des manifestations cardiaques légères ont été observées. Les biopsies musculaires ont montré une perte complète des grandes isoformes de la supervilline dans les fibres musculaires par des analyses de western blot et immunohistochimiques. Les examens au microscope optique et électronique ont révélé une myopathie structurale avec de nombreuses fibres musculaires lobulées et des altérations myofibrillaires considérables avec un réseau intermyofibrillaire grossier et irrégulier. Des vacuoles autophagiques, ainsi que des dépôts fréquents et étendus de lipoprotéines, y compris de lipofuscine immature, ont été observés. Plusieurs protéines associées au sarcolemme, dont la dystrophine et les sarcoglycanes, étaient partiellement mal localisées. Les résultats démontrent l'importance de la protéine supervilline (SV2) pour l'intégrité structurale des fibres musculaires chez l'homme et montrent que les mutations récessives de perte de fonction dans la SVIL provoquent une myopathie distincte et nouvelle. 32779703 On trouve ici une illustration présentée ci-contre, sur un aperçu de la **structure protéique de l'isoforme 2 de la supervilline (SV2, p250)** et sur la **localisation précise des mutations de la SVIL** décrites dans cette étude.

Structure protéique et localisation précise des mutations de l'isoforme 2 de la supervilline (SV2, p250)



Par ailleurs cette analyse montre que la [supervilline favorise l'angiogenèse tumorale dans le cancer du foie](#). La présente étude était basée sur une analyse bioinformatique, la détection d'échantillons de tissus de patients, la formation de vaisseaux sanguins simulés en trois dimensions, une série d'expériences cytologiques et des modèles de souris. Les résultats ont démontré le rôle important de SVIL dans la progression du cancer malin du foie et l'angiogenèse tumorale, tant en termes de mimétisme vasculogénique (VM) que de développement de vaisseaux dépendants de l'endothélium (EDV). Le knockdown de SVIL a inhibé la formation de VM et induit l'apoptose des cellules tumorales via l'axe de signalisation VEGF-p38 et par le biais de divers facteurs de transcription associés aux VM, notamment la cadhérine endothéliale vasculaire, la métalloprotéinase matricielle 9/12 et la protéine 7 induisant la migration. Le SVIL peut donc être considéré comme un biomarqueur vasculaire tumoral potentiel et une cible thérapeutique prometteuse pour les patients atteints de cancer du foie. Ci-dessous est présenté un **diagramme des voies associées à l'angiogenèse du cancer du foie (VM et EDV) qui sont affectées par la SVIL**. ↓ indique une accélération et ⊥ une suppression. Avec pour légendes : VM, mimétisme vasculogénique ; EDV, vaisseau dépendant de l'endothélium ; SVIL, supervilline.

**Voies associées à l'angiogenèse du cancer du foie
(mimétisme vasculogénique = VM et vaisseau dépendant de l'endothélium = EDV)
affectées par la **supervilline SVIL**.**

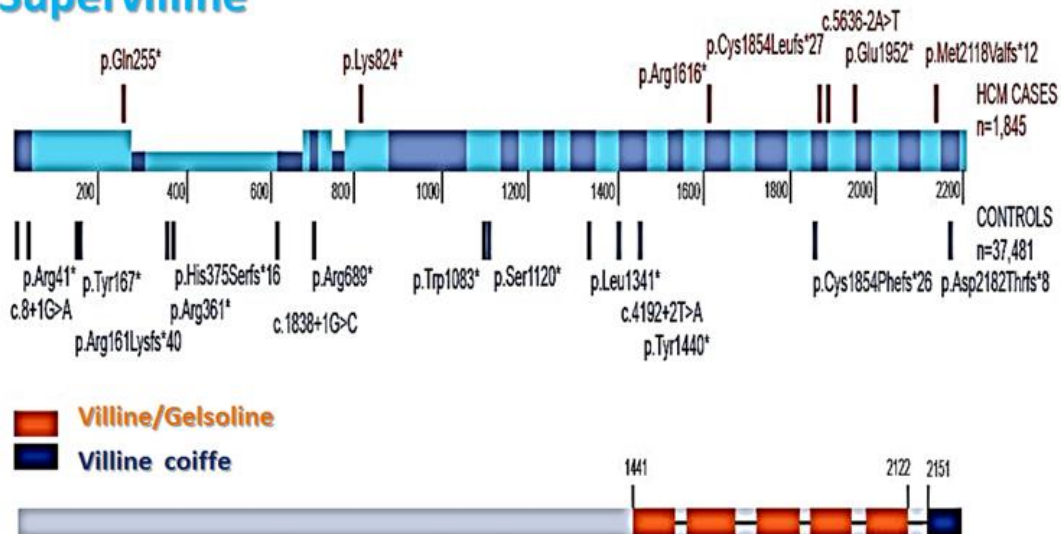


Selon Zhao et al., Oncol Rep . 2020 Aug;44(2):674-684.

En 2022, il est de nouveau [confirmé que la supervilline \(SVIL\) contribue à la réponse inflammatoire induite par les liposaccharides \(LPS\) dans les macrophages dérivés de cellules THP-1](#). Ce travail a étudié les mécanismes moléculaires sous-jacents des oligosaccharides (LPS= lipopolysaccharide) régulant l'expression de SVIL dans les macrophages et donc le rôle possible de SVIL dans l'inflammation induite par le LPS. Nous avons constaté que dans les macrophages dérivés de THP-1, le LPS augmentait manifestement l'expression de l'ARNm et de la protéine de la SVIL. L'inhibition de TLR4 par Resatorvid (Res) a remarquablement inversé l'expression de SVIL induite par le LPS. De plus, l'inhibition de la voie de signalisation ERK1/2 (par U0126 ou GDC-0994) et de NF- κ B (par BAY) a réduit de manière significative l'expression des SVIL induite par le LPS. De manière intéressante, la régulation négative de SVIL par des shRNA spécifiques à SVIL a atténué de manière significative l'expression d'IL-6, IL-1 β et TNF- α induite par LPS au niveau de l'ARNm et des protéines. De plus, il a également été observé que le knockdown de SVIL diminuait la proportion de cellules en phase G2/M et augmentait la proportion de cellules en phase S & G0-1 des macrophages dérivés de THP-1, mais n'influçait pas la viabilité cellulaire. Dans l'ensemble, **la démonstration est faite que le LPS induit l'expression de SVIL via l'activation des voies TLR4/NF- κ B et ERK1/2 MAPK**, et que SVIL participe à la réponse inflammatoire de l'IL-6, IL-1 β et TNF- α induite par le LPS dans les macrophages.

Divers variants de la supervilline (SVIL)

Supervilline



Selon Tadros et al., medRxiv . 2023 Feb 6;2023.01.28.23285147.

En 2023, cette étude [montre des analyses d'association à grande échelle sur le génome identifiant de nouveaux loci et mécanismes génétiques dans la cardiomyopathie hypertrophique](#). La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est une cause importante de morbidité et de mortalité, avec des composantes monogéniques et polygéniques. Il est rapporté ici les résultats de la plus grande étude d'association pangénomique (GWAS) et analyse multi-traités (MTAG) sur la CMH, incluant 5 900 cas de CMH, 68 359 témoins et 36 083 participants de la UK Biobank (UKB) ayant bénéficié d'une imagerie par résonance magnétique cardiaque (CMR). Il est identifié un total de 70 loci (50 nouveaux) associés à la CMH et 62 loci (32 nouveaux) associés à des caractéristiques structurelles ou fonctionnelles pertinentes du ventricule gauche (VG). Parmi les loci variants communs de la CMH, nous avons identifié un nouveau gène de la maladie de la CMH, supervilline (SVIL), qui code pour la protéine de liaison à l'actine supervilline, montrant que de rares variants tronquants de SVIL provoquent la CMH. **Les analyses de randomisation mendélienne confirment le rôle causal de l'augmentation de la contractilité du ventricule gauche dans les formes obstructives et non obstructives de la CMH, suggérant des mécanismes communs de la maladie et anticipant une réponse partagée à la thérapie.** Dans l'ensemble, ces résultats améliorent considérablement notre compréhension de la base génétique et des mécanismes moléculaires de la CMH, avec des implications potentielles pour la gestion de la maladie. Cet article présente un schéma des variantes de la SVIL dans les cas de CMH (en haut, total N=1 845) et les témoins (en bas, total N=37 481) le long de la structure linéaire du SVIL. Les coordonnées reflètent les numéros de codons, et les barres colorées sont les exons. La hauteur des exons reflète l'expression des isoformes cardiaques et n'est pas à l'échelle.

En 2025 cet article relate [l'existence de La régulation ZO-1 médiée par la supervilline ce qui facilite la migration des cellules cancéreuses colorectales HCT116 résistantes à la cisplatine](#). La supervilline (SVIL), le plus grand membre de la superfamille des villines/gelsolines, a récemment été signalée comme favorisant la métastase du carcinome hépatocellulaire en stimulant la transition épithélio-mésenchymateuse (EMT). Toutefois, on sait peu de choses sur le rôle de la SVIL dans la migration des

cellules cancéreuses colorectales. Ici, il est étudié les effets de la SVIL sur la migration des cellules cancéreuses colorectales résistantes au cisplatine. Le modèle de cellules HCT116 résistantes à la cisplatine (HCT116/DDP) a été établi. **La migration a été évaluée après l'élimination de SVIL.** Les métastases tumorales ont été évaluées à l'aide d'un modèle de souris avec injection de cellules cancéreuses colorectales dans la veine de la queue. Les résultats ont montré que l'expression de SVIL était régulée à la hausse dans les cellules HCT116/DDP par rapport aux cellules parentales. De plus, les cellules HCT116/DDP ont montré une augmentation de la migration cellulaire et des métastases pulmonaires. En outre, nous avons révélé que l'expression de SVIL était associée à la migration des cellules HCT116/DDP. La réduction de l'expression de SVIL a inhibé la migration et les métastases pulmonaires dans les cellules HCT116/DDP. D'autres travaux ont montré que le knockdown de SVIL bloquait la migration cellulaire en ciblant le remodelage des jonctions serrées médié par la zone occludens-1 (ZO-1). L'expression de ZO-1, mais pas celle de l'occludine et de la cludine5, a été régulée à la baisse après l'abaissement du SVIL. L'immunofluorescence a indiqué que la ligne ZO-1 était interrompue et que le knockdown de SVIL inversait l'interruption. Cette étude a mis en évidence la relation entre SVIL et ZO-1 dans les cellules cancéreuses du côlon résistantes au cisplatine, apportant un nouvel éclairage sur le mécanisme de migration du cancer colorectal.

En conclusion

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

- A) **La Supervilline** 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 :

SUPERVILLIN; [SVIL](#)

Pathologies associées:

MYOFIBRILLAR MYOPATHY 10; [MFM10](#)