

Villine

INTRODUCTION

Durant l'année 1979 une **nouvelle protéine relativement richement exprimée** et associée à l'actine a été isolée et purifiée à partir le noyau au niveau des microfilaments dans les microvillosités intestinales. Cette nouvelle protéine, du fait de sa localisation aura pour nom de baptême le nom de **Villine**, avec un **poids moléculaire d'environ 95 000**.

La(les) Villine(s)

| Tableau récapitulatif des séquences des Villines | | | |
|--|----------|------------|--------------|
| Protéine | PM | Gène Locus | Distribution |
| Vil1 | 92kDa | 2q35-q36 | Membrane |
| Vil2 | 69,5 kDa | 6q25. 3 | cerveau |

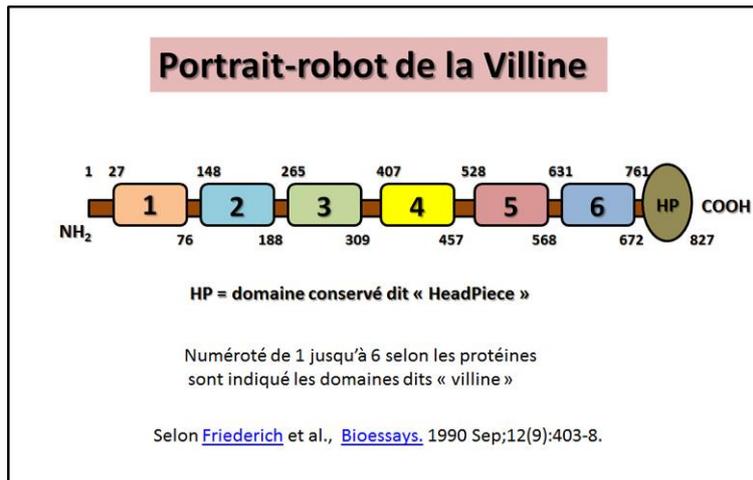
Un tableau récapitulatif permet alors de compiler les informations de séquences sur cette **nouvelle protéine qu'est la Villine**. On aura de plus de plus larges informations complémentaire en consultant le lien SwissProt suivant : [P09327](#). Cette première protéine sera répertoriée comme la Villine1. Ce n'est que quelques années plus tard qu'une autre protéine sera purifiée avec un poids moléculaire de 80 000 daltons comme étant un composant du cytosquelette de microvillus isolé, avec une localisation dans les cellules non musculaires.

En 1986, cette nouvelle protéine sera ensuite identifiée comme une protéine de poids moléculaire aux environs de 81 kDa et qualifiée de « Protein-Tyrosine Kinase Substrate, p81 ».

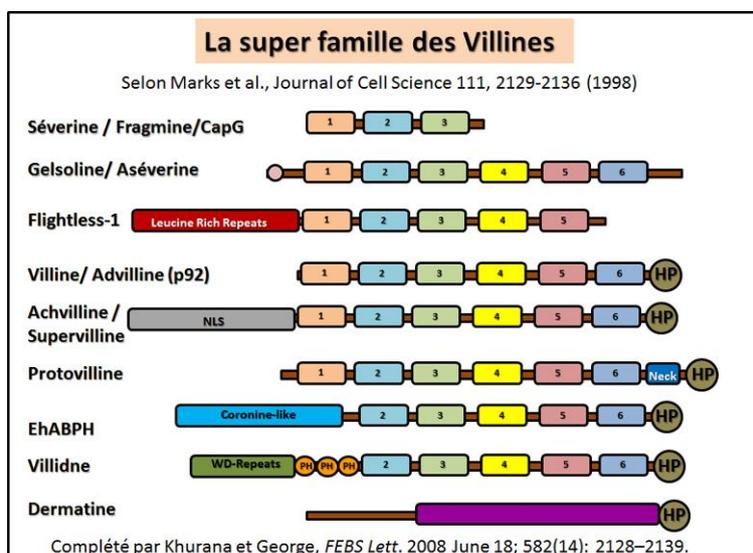
En 1989 on obtient le clonage et le séquençage de l'ADNc de cette protéine alors baptisée, évrine, qui va se révéler avec une homologie avec la protéine référencée 4.1. Un chapitre lui sera consacré par la suite mais sous son nom de **baptême l'évrine on la trouve également indiquée comme la version Vil2** avec son lien SwissProt : [P15311](#)

La Villine (Vil1)

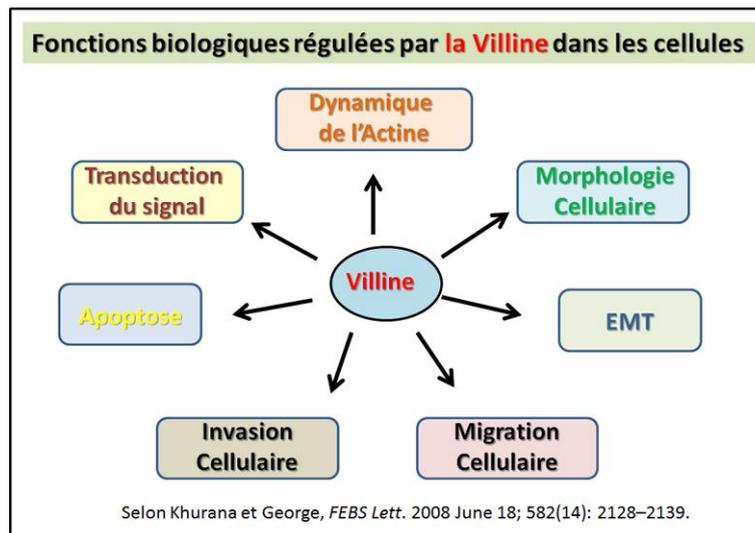
Avec les diverses données acquises et en tenant compte des mises à jour progressive sur la séquence primaire de la Villine un portrait-robot peut en être dressé comme cela est illustré dans le schéma présenté ci-contre.



En particulier il est rapidement démontré que la [Villine est susceptible d'interaction avec les filaments d'Actine](#) et possède au moins 2 sites distincts d'association qui sont régulés par le biais de la concentration en calcium. Puis il y aura des études qui progressivement vont [conduire à mieux cibler les régions](#) permettant **l'association entre l'Actine et la Villine** (utilisation d'anticorps spécifiquement dirigés contre la partie C-terminale de la Villine). Ainsi à partir de 1985 une étude rapporte l'analyse [d'un fragment de Villine de 44 kDa](#) obtenu après clivage avec la staphylococcus protéase V8, qui contient une activité calcium dépendante de rupture du filament d'Actine avec une séquence de 16 résidus particulièrement **similaire à ceux de la Gelsoline**.



Une étude présente alors la caractérisation et [rôle ultra structural des principaux composants du cytosquelette](#) au niveau des microvillosités intestinales. Puis c'est un [bilan autour de la structure à la fonction de la Villine](#). En particulier cette analyse met en évidence les différences entre la Villine et la Gelsoline mais également la similarité entre ces 2 protéines à onction et séquences voisines. C'est la confirmation de cette protéine comme capable de lier l'actine de la bordure en brosse de l'épithélium intestinal. Un schéma récapitulatif permet de mettre en parallèle les 2 protéines et toute une famille de protéines possédant un même arrangement comme cela est présenté dans l'article en référence.



Une étude donne une mise à jour pour l'[allure général du cytosquelette des cellules épithéliales et du trafic intracellulaire](#). Cela permet de mettre en lumière comment la Villine est-elle impliquée dans la dynamique du cytosquelette d'actine dans les cellules intestinales. Enfin cette étude permet d'envisager les [perspectives pour la distribution la fonction e le rôle d la Villine](#) par rapport aux autres protéines e l même famille dont la régulation et la structure au sein de la cellule sont présenté en détails. Un schéma récapitulatif permet de présenter la Villine au centre d'un réseau de diverses fonctions cellulaires identifiées en date de l'année 2008 comme cela est indiqué ci-contre.

Distribution et rôle de la Villine (Vil1)

Comme cela était annoncé au moment de sa découverte et de sa purification, deux arguments ont alors suggérés que la Villine pouvait-être la protéine au sein des « cross filaments » dans les microvillosités qui relie le noyau de [microfilaments latéralement sur sa longueur au côté cytoplasmique de la membrane plasmique](#), ceci en relation avec les filaments d'Actine. Tout d'abord, la microscopie électronique montre que les cross filaments restent attachés à des noyaux isolés des microvillosités sans connexion à la membrane. Le calcul de l'abondance attendue de cette protéine de ces « cross filaments » montre que seule la Villine est présente en quantité suffisante pour tenir compte de ces structures.

En 1980 la Villine est décrite comme la protéine majeure qui forme la structure des microvillosités de l'intestin et qui [présente une capacité de liaison aux filaments d'Actine](#), propriété sous la dépendance du calcium. Puis c'est la démonstration que la [Villine est susceptible d'interaction avec les filaments d'Actine](#) et possède au moins 2 sites distincts d'association. Dans cette étude il a été abordé le [contrôle du calcium du cytosquelette des microvillosités intestinales](#) et ses implications pour la régulation des organisations des microfilaments. Puis c'est en fait la régulation de la polymérisation de l'actine par la villine qui va permettre de révéler cette protéine comme un [composant cytosquelettique de 95 000 daltons distribuée majoritairement au niveau des bords de la brosse intestinale](#).

En 1981, la [reconstitution et la régulation de la transformation gel-sol d'actine](#) avec de la filamine purifiée et [de la villine](#) sont démontrées biochimiquement dans les [expérience présentées dans ce travail](#). Il est ainsi démontré en détail qu'il existe bien un [assemblage de](#)

[la F actine qui est modulé par la villine](#) avec une nucléation dépendante du calcium et du coiffage de l'extrémité barbue du filament d'actine.

Un contrôle par le calcium des microfilaments passe par un [découplage de l'activité de coupure et de blocage de la F-actine](#) avec la villine selon un procédé de protéolyse limitée in vitro comme cela est présenté dans cette étude. Dans cette présentation figure la démonstration de l'[existence d'au moins deux sites différents de liaison à l'actine](#) impliquant la villine. Cette protéine est donc un modulateur régulé par le calcium de l'organisation de la F-actine au sein de la cellule.

En 1982, il est défini dans cette analyse que l'interaction de la [cytochalasine B avec des filaments d'actine nucléés ou fragmentés par la villine](#) est une étape importante dans le processus cellulaire. Une nouvelle étude porte sur la reconstruction partielle du faisceau de microvillosités ce qui va permettre [une meilleure caractérisation de la villine en tant que protéine dépendant du calcium](#) dans le processus qui implique un groupement des molécules d'actine-G ainsi que la dépolymérisation du filament d'actine-F. Dans ce travail c'est une nouvelle [protéine de liaison à l'actine de 90 000 daltons provenant des plaquettes](#) qui est rapportée. Une comparaison avec villine et la brévine plasmatique est alors décrite en détail.

En 1983, c'est une étude biochimique qui permet de définir et d'apporter [la preuve de l'association de villine](#) avec des filaments d'actine et les radicules **au niveau des microvillosités épithéliales intestinales**. Cette étude permet d'obtenir une [meilleure idée sur les effets de la villine](#) au cours de la polymérisation et l'échange de sous-unités de l'actine. Un ensemble d'études de cinétique de polymérisation de l'actine sont compilées dans cette analyse. Cette analyse utilise [un microscope électronique permet pour visualiser](#) directement le coiffage des extrémités barbues d'un filament d'actine et de la coupe de ces filaments par la protéine distribuée dans **les microvillosités intestinales de 95 kDaltons (la villine)**. Cette analyse présente un nouveau concept pour l'assemblage des molécules d'actine en utilisant le processus acrosomal de Limulus. Le **rôle respectif de la fimbrine et de la villine** est bien démontré dans ce travail qui indique précisément [les distances interfilaments des faisceaux d'actine](#).

En 1984, c'est une étude originale qui permet [d'identifier une protéine liant l'actine et sa similarité avec la villine](#) dans l'épithélium vésical du crapaud. Une étude donne **des précisions** sur les effets de la [villine au cours d'une analyse de la cinétique de la polymérisation de l'actine](#). Il est alors établi dans cette étude la [dépendance au calcium de la dépolymérisation de l'actine induite par la villine](#). Par ailleurs les [effets de la villine sur la polymérisation de l'actine](#) figurent dans ce travail avec de nombreuses conditions et illustrations par des courbes de la cinétique de polymérisation de l'actine.

Une année plus tard (**année 1985**), on va établir une ressemblance **au sein de la séquence de la Villine** d'une région d'association avec l'Actine de manière calcium dépendante qui [ressemble à celle trouvée sur la Gelsoline](#).

En 1986, des informations plus précises sont disponibles pour [mieux comprendre 2 rôles essentiels de la villine](#), c.-à-d. l'activité de clivage et celle de captage du filament d'actine.

En 1988, ce travail concerne plus particulièrement la séquence de la [Villine humaine avec un grand domaine dupliqué homologue](#) avec celui d'autres protéines sélectives spécifiques pour une association avec actine et **un petit domaine carboxy-terminal unique qui donne sa spécificité aux Villines** par rapport à la **Gelsoline qui ne le possède pas**.

En 1989, il est alors établi que la villine est une [protéine capable d'induire une croissance des microvillosités](#) et une **redistribution de l'actine** dans les **fibroblastes que l'on aura transfectés**.

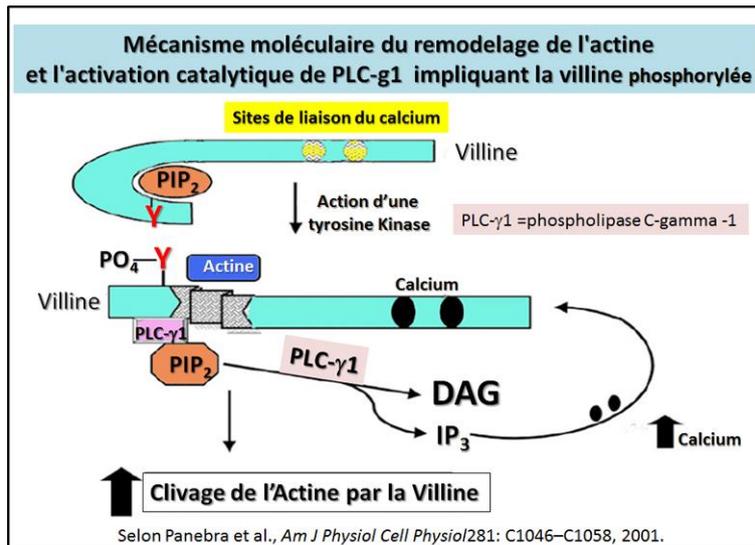
En 1992, des études permettent de [mieux cibler sur la séquence de la Gelsoline comme de la Villine](#) une **région dédiée à la liaison du phosphoinositide**. (Régions possédant de 4 à 6 résidus chargés positivement). En utilisant [diverses constructions permettant d'exprimer la villine](#) ainsi que des mutations au long de sa séquence il fut possible dans cette analyse de définir un site précis pour la liaison à l'actine contenant **un motif conservé de résidus d'acides aminés chargés** qui est essentiel pour l'**effet de morphogène exercé dans la cellule par la villine**.

En 1994, une protéine nommée « **Villin-like protein quail** » exprimée chez la Drosophile se montre comme une [protéine nécessaire pour l'assemblage du faisceau d'actine durant l'ovogenèse](#).

En 1995, cette nouvelle étude porte sur le [comportement conformationnel d'un peptide synthétique de l'extrémité C-terminale de la villine](#) qui interagit avec l'actine. Cette étude utilise la technique de la RMN du proton mais aussi les analyses de Dichroïsme Circulaire pour **mieux définir les conformations possibles de la villine**.

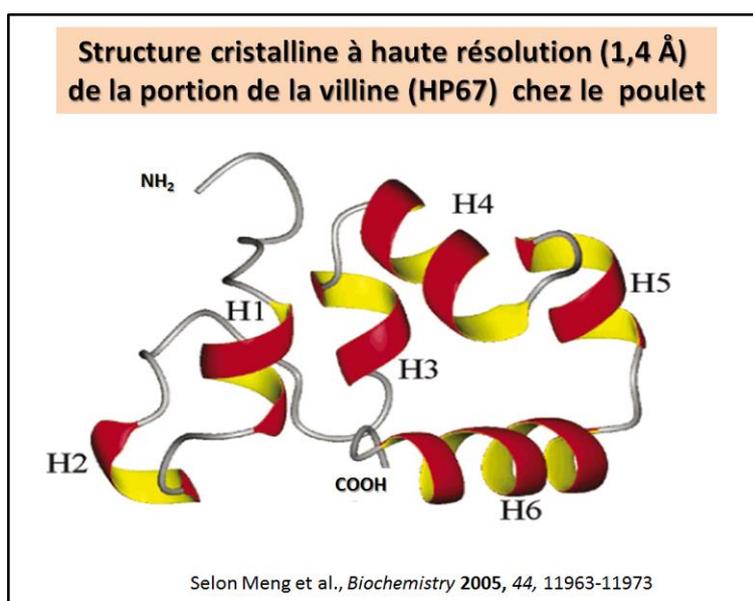
En 1997, la villine qui est distribuée dans les **microvillosités épithéliales intestinales** est phosphorylée sur une tyrosine et associée à PLC-gamma1. Le rôle de cette [phosphorylation spécifique \(révélée par un anticorps spécifique d'une phosphorylation sur une tyrosine\)](#) est responsable du réarrangement du cytosquelette au cours du processus de l'inhibition induite par le carbachol en relation avec l'absorption iléale de NaCl.

En 1999, une **corrélation des effets in vivo de la villine et ses activités biochimiques in vitro sont rapportés en détail** dans cette analyse. On y trouve un bilan à cette date de la façon dont la villine fonctionne pour l'organisation du cytosquelette d'actine. Pour réaliser ces déductions diverses séquences variantes de la villine furent utilisées comme la montre les schémas de la **figure n°1 B de la référence indiquée**.

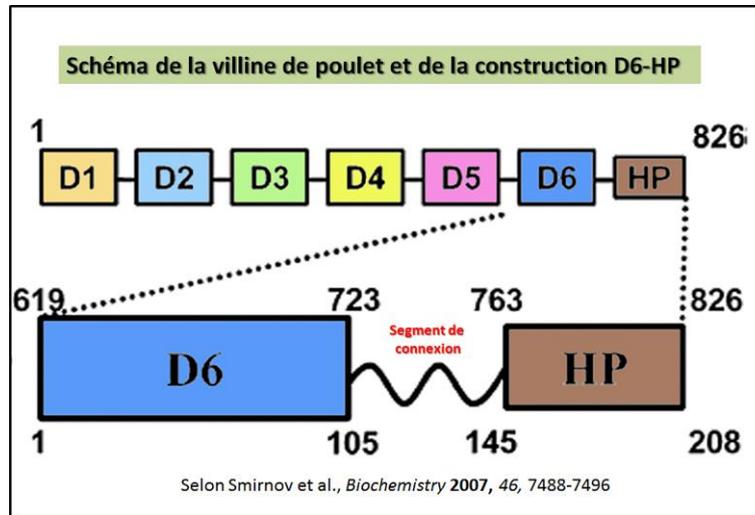


En 2001, ce travail confirme l'existence d'une [phosphorylation d'une tyrosine dans la séquence de la villine](#) ce qui permet d'obtenir une **régulation dans l'organisation du cytosquelette d'actine**. Par ailleurs il semble aussi que la [régulation de la phospholipase C-gamma -1](#), implique la participation de la protéine régulatrice de l'actine qui est actuellement connue comme la villine. Un modèle est alors proposé pour tenter d'expliquer le mécanisme moléculaire du remodelage de l'actine et l'activation catalytique de PLC-g1 par la phosphorylation d'un résidu tyrosine de la villine. Une tentative de schéma présenté ci-contre résulte de cette étude.

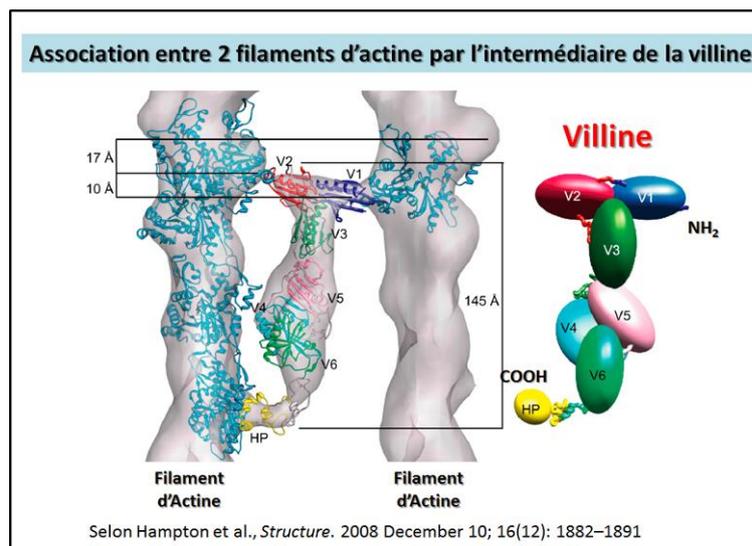
En 2002, il est démontré dans [ce travail que la régulation de la dynamique de l'actine](#) intervient suite à une phosphorylation d'une tyrosine. On va alors identifier plusieurs sites de phosphorylation sur des potentiels résidus tyrosine dans le domaine de la rupture de l'actine de la villine. Une comparaison de séquences dans la super famille des protéines apparentées à la villine révèle une relative stabilité pour la présence des tyrosines suivantes (Y) en position (séquence de la villine ; 46 : 60 : 64 : 81 : 256).



Finalemnt ,ce n'est qu'en cette **année 2005** que la [résolution à haute définition du cristal de la portion C-terminale](#) spécifique de la **villine** qui fut **totalemnt déterminé**. Une représentation 3D de cette portion C-terminale de la protéine nommée HD figure en français directement issue de la figure originale de l'article en référence.



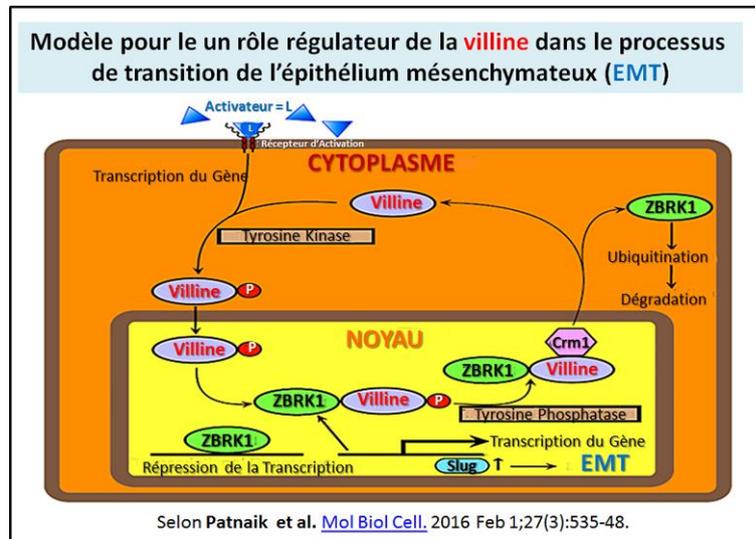
En 2007, une analyse plus précise [présente les 6 répétitions isolées de la gelsoline et de la villine](#). La relation avec la F-actine en présence de calcium est analysée et on identifie que l'extrémité C-ter de la villine se trouve liée par une séquence non structurée de 40 résidus comme cela est schématisé dans la figure ci-dessous. On y trouve dans le schéma ci-contre une représentation graphique de la villine et de la construction D6-HP de 23 kDa. La séquence de la villine se compose de six répétitions de type gelsoline (D1-D6) qui composent le noyau de type gelsoline et le domaine C-terminal qui consiste en une portion dite (HP). Le fragment de villine modulaire D6-HP comprend la dernière répétition de type gelsoline (D6), la séquence de liaison et la portion C-ter (HP). Les chiffres en haut du dessin D6-HP correspondent aux positions dans la séquence de la villine chez le poulet



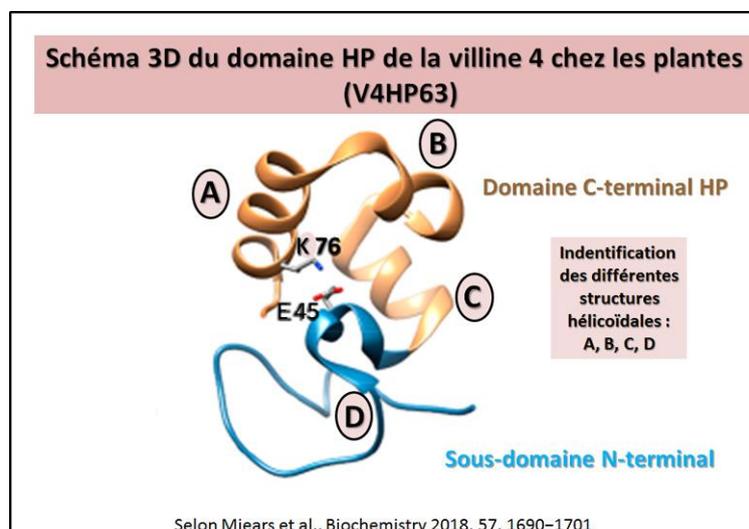
En 2008, c'est la [structure spatiale en 3D de l'association particulière de la villine sur l'actine](#) qui est rapportée dans cette analyse avec une illustration venant directement de l'article en référence comme cela est présenté ci-contre.

En 2009, cette analyse porte sur les [effets différentiels de l'acide lysophosphatidique et du phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate](#) sur la dynamique de l'actine par association directe avec la protéine de liaison à l'actine que représente la Villine.

En 2013, cette analyse confirme une activation de [la villine par la gelsoline et une sensibilité au calcium de l'hélice longue](#) dans le domaine 6 (D6) comme le présente en détail l'article en référence.



En 2016, cette étude dresse une image dans le noyau, de [la villine qui est susceptible de réguler la plasticité épithéliale](#). Un schéma général récapitule qu'en réponse à l'activation du récepteur (R), la villine est phosphorylée sur la tyrosine et dirigée vers le noyau. Dans le noyau, la villine interagit avec le cofacteur transcriptionnel ZBRK1, ce qui empêche l'interaction de ZBRK1 avec Slug. La rupture de l'interaction ZBRK1-Slug entraîne l'activation et l'expression du facteur transcriptionnel Slug. C'est ce processus qui régule la plasticité de l'épithélium (EMT= epithelial-mesenchymal transition). Le rôle de ZBRK1 dans la régulation de Slug reste à caractériser. Nous émettons l'hypothèse que les tyrosine kinases non récepteurs et les tyrosine phosphatases régulent la navette cytoplasmique nucléaire de la villine dans les cellules épithéliales. Illustration rapportée ci-contre et directement traduite de l'article en référence.



En 2018, la présence de villine dans les plantes est illustrée dans un nouveau modèle de charge de surface et une grande affinité pour la F-Actine. Cette étude présente la [première structure RMN de la solution et la dynamique de la partie de la villine chez les plantes](#) baptisée (**V4HP63**). Elle possède une partie de 63 résidus qui présente une conformation spécifique avec un noyau aromatique centré sur le tryptophane dans son sous-domaine C-terminal. Cependant, V4HP63 a un N-terminal distinct sous l'aspect d'un sous-domaine ainsi qu'une nouvelle boucle à haute mobilité due à l'insertion de résidus de sérine dans la séquence canonique qui suit la boucle de longueur variable dans les séquences du domaine HP C-ter. Il existe pour les résidus E45 et K76 un pont salin et les principales hélices de cette structure sont étiquetées avec des lettres indiquées par A, B, C et D. Un schéma récapitulatif présente ci-dessous cette structure.

La villine et la pathologie

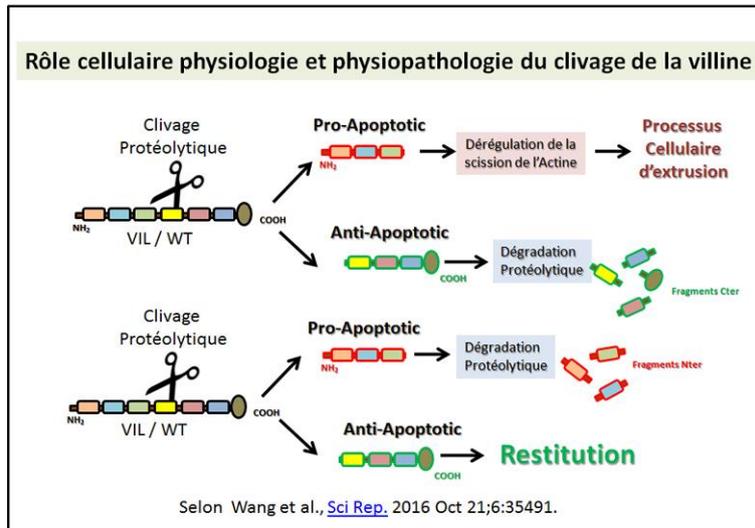
En 2009, la villine1, est une protéine qui se comporte [comme un nouveau marqueur diagnostique](#) de l'**adénocarcinome cervical**.

Puis en 2011, [cette même protéine, la villine-1](#), qui est considérée comme un marqueur diagnostique de l'adénocarcinome de l'endomètre est trouvée avec **une spécifique atypie nucléaire**.

En 2012, c'est un travail autre original concernant la [Villine 1 qui est à considérer comme un facteur prédictif](#) de la **récurrence du carcinome hépatocellulaire** associé à l'alpha-fétoprotéine sérique dont le taux d'expression apparaît élevé après hépatectomie.

En 2014, les [diverses entités BAI3, CDX2 et VIL1](#) forment un panel dont les anticorps spécifiques sont répertoriés pour distinguer entre les petites cellules et les grandes cellules neuroendocrines des carcinomes pulmonaires. Cela fait de tels outils un complément utile dans le diagnostic de ces types de tumeurs.

En 2015, c'est le domaine D3 de type [Gelsoline-Like qui semble jouer des rôles essentiels](#) dans la régulation des activités respectives de la Superfamille des Villine / Gelsoline / Fragmine.



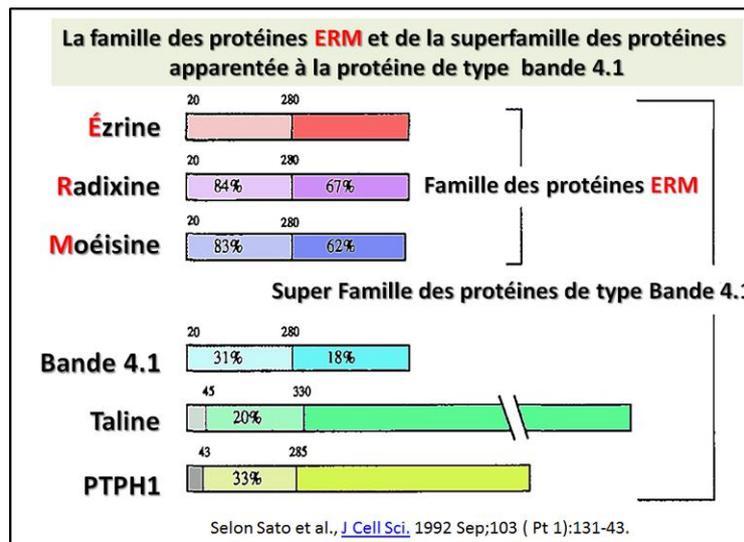
En 2016, le clivage de la villine donne lieu à l'obtention des [deux fonctions anti-et pro-apoptotiques de la villine](#) régulent le renouvellement cellulaire et l'homéostasie intestinale. Un modèle schématisé directement issu du travail en référence, montre comment le clivage de la villine en physiologie et physiopathologie intervient dans la cellule. Le modèle montre un clivage protéolytique de la villine pleine longueur qui génère un fragment NH₂-terminal pro-apoptotique susceptible de réguler une extrusion de pointes de villosités. Dans l'infection par *Giardia*, le clivage protéolytique génère un fragment COOH-terminal anti-apoptotique qui régule la restitution. Le schéma didactique de ce procédé est présenté ci-contre.

En 2017, c'est la protéine HpSlyD qui va [induire l'expression de CDX2 et de VIL1 médiée par la protéine TCTP](#) qui peut ainsi contribuer à la métaplasie intestinale dans l'estomac.

En 2018, une [double détection des protéines SATB2 et CK20 / Villine est utile](#) pour distinguer les **carcinomes colorectaux** d'autres tumeurs.

La Villine de type 2 (Vil2), ou Ézrine

Comme indiqué plus haut sa découverte et sa purification **datent de 1983**. Puis répertoriée comme ayant le nom de baptême, l'ézrine, il est [confirmé en 1991 sa présence chez l'homme](#). Il sera alors réalisé l'identification d'un clone d'ADNc codant pour une protéine-tyrosine-phosphatase humaine avec une homologie avec la bande de protéines analogues aux protéines cytosquelettiques comme la protéine de type 4.1, **l'ézrine** et la taline.



En 1992, une famille de gènes codant pour des [protéines similaires composées de l'ézrine, la radixine et la moésine](#) sont indiquée ici comme similaires et forment la famille des protéines ERM. Une localisation spécifique au niveau des sites d'association avec les filaments d'actine mais aussi avec un ancrage dans la membrane plasmique. Il est ainsi dressé un portrait très schématisé de la famille des protéines ERM et de la superfamille des protéines apparentées à la protéine de type bande 4.1 comme cela est présenté ci-contre.

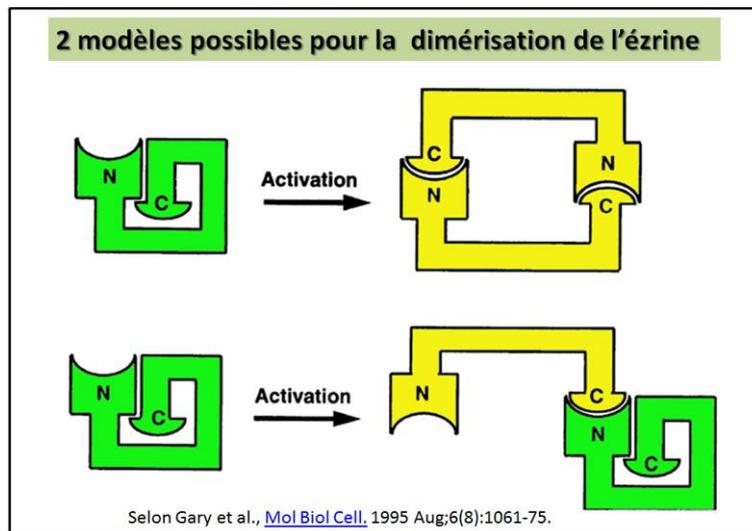
Puis c'est l'identification de l'ézrine en tant que [protéine tyrosine-phosphorylée de 81 kDa](#) dans les lymphocytes T.

En 1993, une étude bien menée [indique que la moésine, comme l'ézrine, se colocalisent avec l'actine](#) dans le cytosquelette cortical des cellules en culture, mais son expression est plus variable.

Il est alors observé l'[existence d'associations hétérotypiques et homotypiques](#) entre l'ézrine et la moésine, deux protéines présumées importantes pour la liaison membrane-cytosquelette. Par ailleurs on va également découvrir [que l'ézrine et l'ostéonectine, deux protéines associées à la forme et à la croissance des cellules](#), sont enrichies dans le locus dit du *coeruleus*. Puis on va définir [que l'ézrine contient des domaines de liaison au cytosquelette et à la membrane](#) expliquant son rôle proposé en tant que capable de former un lien dans la relation membrane-cytosquelette. Enfin cette même année 1993 il est bien établi que l'ézrine est concentrée dans les microvillosités apicales d'une grande variété de cellules épithéliales, tandis que la moésine se trouve principalement dans les cellules endothéliales. On trouve dans ce travail un nouveau **diagramme schématisé illustrant la séquence de toutes les protéines** qui se révèlent comme ayant une homologie avec la forme de l'ézrine humaine. (consulter le précédent schéma).

En 1994, il est identifié que [l'ézrine possède un site de liaison à l'actine COOH-terminal qui est conservé](#) dans la famille des protéines de type « ézrine ». Il est enregistré dans cette étude que l'on est susceptible d'obtenir une perturbation de l'adhésion cellulaire et de la formation de microvillosités par des [oligonucléotides antisens spécifiquement dirigés pour une expression de différents membres de la famille ERM](#). Une [ligature de l'antigène de surface CD4 induit une phosphorylation rapide de la tyrosine](#) de la protéine cytosquelettique baptisée ézrine. En utilisant la [possibilité de produire divers fragments de l'ézrine](#) il est

possible de démontrer que cette protéine a des propriétés d'auto-association à la membrane plasmique.



En 1995, cette propriété d'auto-association à l'ézrine est reprise dans ce travail. Et cela implique [la liaison d'un domaine N-terminal à un domaine C-terminal normalement masqué qui comprend le site de liaison à l'actine F](#). Cette étude permet de proposer **2 modèles possibles pour une dimérisation de l'ézrine**.

Les [oligomères d'ézrine sont les principaux composants cytosquelettiques des microvillosités placentaires](#). Dans ce travail on trouve une proposition pour **leur implication dans la morphogénèse corticale**. Ainsi on observe que [l'ézrine soluble purifiée à partir du placenta](#) existe sous la **forme de monomères stables et dormants** mais aussi sous **forme de dimères allongés avec des domaines d'association C-terminale masqués** ce qui ne peut plus être disponible pour une association avec l'actine. Le domaine [NH₂-terminal de l'ézrine inhibe l'activité d'extension cellulaire](#) du **domaine COOH-terminal**. Il est par ailleurs [défini une association indirecte de l'ézrine avec la F-actine](#). Cela dépend de la spécificité de l'isoforme et de sa sensibilité au calcium.

En 1996, c'est une **meilleure compréhension pour la [caractérisation biochimique de l'interaction entre ézrine et actine](#)** qui est abordée dans ce travail. Dans cette étude il est démontré que la protéine [ICAM-2 est redistribuée par l'action de l'ézrine](#) comme cible pour les cellules tueuses.

Puis en 2000, une nouvelle recherche indique l'existence d'une interaction entre deux isoformes de la protéine suppresseur de tumeur NF2, **la Merline et l'Ézrine**. Cela suggère la possibilité d'[une modulation des protéines classées dans le groupe des protéines « ERM »](#) pour être aussi susceptible d'entrer en association avec la Merline. Il est alors totalement établi que les [protéines du groupe ERM \(Ézrine, Radixine Moésine\) sont des composants à part entière des microvillosités](#) des cellules de Schwann.

Par ailleurs en 2004, il sera démontré que [le bêta-dystroglycane joue un rôle important dans la régulation de l'actine cytosquelettique](#) sous **la dépendance de l'Ézrine**. • •

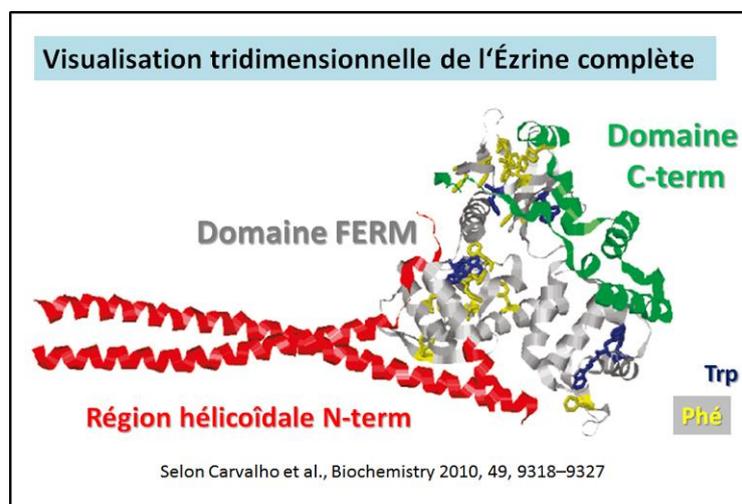
En 2005 c'est une **confirmation sur la caractérisation d'une association** entre de la protéine NF2 baptisée Merline et de la protéine de type ERM l'Ézrine dans le système **nerveux central** chez l'homme, le rat et la souris.

En 2006, l'analyse des membranes et de leur contenu en PIP2 permet de noter un effet coopératif pour ce qui concerne l'adsorption de l'Ézrine dans la membrane.

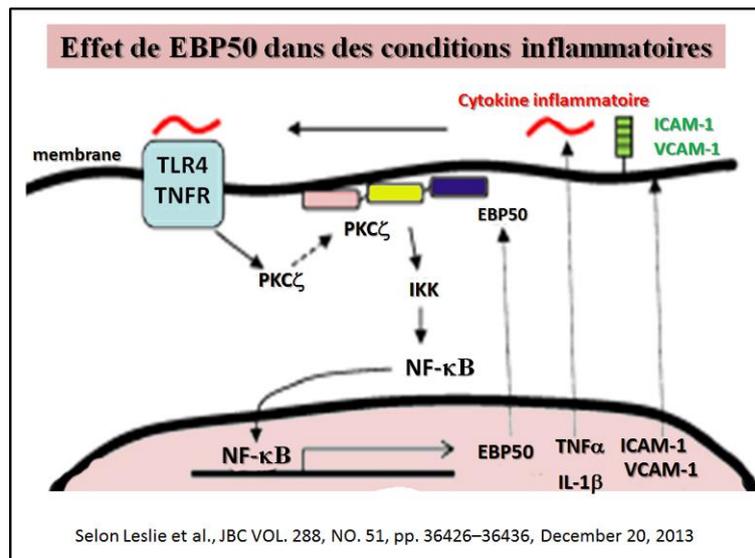


En 2008, c'est une reprise de l'analyse qui implique la liaison entre l'actine et l'Ézrine qui est activée par une reconnaissance spécifique des bicouches lipidiques comme par exemple le PIP2. Des images de fluorescence de l'Ézrine liée à POPC /PIP2 (9: 1) montrent dans ce travail une association avec la fluorescéine F-actine. Un dessin schématique reprend ce processus de l'activation de l'Ézrine si elle est liée à PIP2 (produit chimique dont la structure figure dans ce schéma). Le scénario si l'Ézrine est liée à DOGS-Ni-NTA (structure chimique ci-dessous), ce qui préserve l'état dormant et **empêche ainsi l'interaction avec la F-actine**.

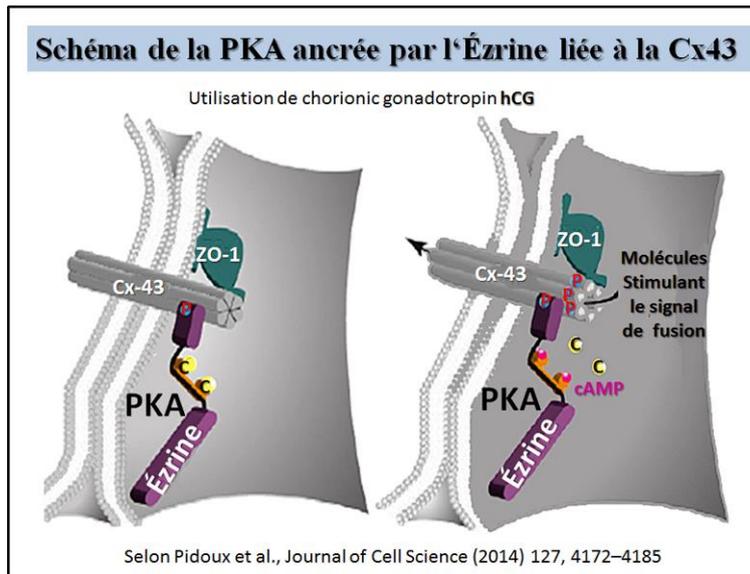
La même année, les interactions entre la molécule d'adhésion cellulaire L1 et l'Ézrine soutiennent la génération de la force de traction et peuvent être régularisées par la phosphorylation de la tyrosine (T567) de l'Ézrine.



En 2010, il est mieux indiqué le processus par lequel il y a des **changements conformationnels induit par le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2)** [au niveau de la structure 3D de l'Ézrine](#) et au cours de la formation d'oligomères d'ézrine. Une illustration détaillée présentée ci-contre donne la visualisation tridimensionnelle de l'ézrine complète. Le domaine FERM qui consiste en 3 lobes (F1, F2 et F3) est coloré en gris, la région-hélicoïdal est en rouge, et l'extrémité C-terminale est en verte. Les résidus de tryptophane (Trp) sont colorés en bleu et les résidus de phénylalanine (Phé) en jaune. Le domaine C-terminal est dans une conformation qui masque en partie le domaine FERM et les résidus tryptophane dans le domaine FERM.



En 2013, la [phosphoprotéine liant l'Ézrine-radixine-moésine-50 \(EBP50\)](#) et le [facteur nucléaire-κB \(NF-κB\)](#) sont impliqués dans une boucle d'injection pour l'inflammation systémique et vasculaire. Une représentation schématique de l'effet de l'entité EBP50 dans des conditions inflammatoires est proposée dans ce travail. En réponse à des stimuli inflammatoires, le complexe dit EBP50 recrute la protéine baptisée PKC au niveau de la membrane cellulaire et cela va favoriser la phosphorylation de IKK ainsi que l'activation de NF-κB. L'étape suivante implique NF-κB qui induit l'expression de EBP50, des cytokines inflammatoires et favorise l'adhérence des molécules qui participent à une réponse inflammatoire supplémentaire. Le schéma suivant résume ce processus.



En 2014, la [protéine ICAM-2 régule la perméabilité vasculaire et la localisation de la N-cadhérine](#) à travers les protéines **Erin-radixine-moesin (ERM)** et la **signalisation Rac-1** comme le démontre cet élégant travail. **La même année** un complexe [de signalisation PKA-ezrin-Cx43 est découvert](#) comme participant à un contrôle la communication entre les jonctions lacunaires et ainsi la fusion des cellules trophoblastiques. Dans cette étude figure une représentation schématique d'un trophoblaste au niveau de la jonction lacunaire avec Cx43 et ZO-1, avec un pool compartimenté de la PKA ancré par l'Ézrine liée à Cx43 (à gauche). Sur la stimulation hCG, il y a augmentation de la concentration d'AMPc ce qui active la PKA, conduisant à une phosphorylation contrôlée spatio-temporellement de Cx43. Ce processus augmente la communication à travers l'espace de la jonction lacunaire. Des points roses représentent les molécules d'AMPc dans ce schéma résumé d'un tel processus qui est rapporté ci-dessous.

En 2015, c'est une [analyse fine de l'Ézrine capable de réguler le remodelage du cytosquelette](#) qui est décrite comme nécessaire pour la prolifération et la migration des myofibroblastes induits par l'hypoxie Puis **la même année** une étude sur La phosphorylation de la [phosphoprotéine de liaison à l'ézrine-radixine-moésine 50 \(EBP50\) par la protéine Akt](#) qui est mise en évidence comme capable de favoriser la stabilité et la fonction mitogène de la protéine-2 associée à la phase S (Skp2).

En 2017, il est maintenant établi que [l'Ézrin améliore la tension](#) de ligne le long des bords du tunnel transcellulaire via la formation de câble d'actomyosine entraînée par NMIIa. Puis une nouvelle étude permet d'établir une relation nouvelle de [l'Ézrine qui va interagir directement avec le canal de l'eau AQP2](#), et ainsi favoriser son endocytose.

En 2018, il est découvert que **le miR-148b** régulé à la baisse et participe alors à l'augmentation de la résistance à CHOP dans les cellules de [lymphome à grandes cellules B diffuses en sauvant l'action de l'Ézrine](#).

Les pathologies associée avec la famille ERM

En 1996, c'est l'[expression de l'Ézrine dans les cellules stromales de l'hémangioblastome capillaire](#) qui fait l'objet d'une étude immunohistochimique dans les tumeurs cérébrales. En conclusion de ce travail représente la première étude immunocytochimique sur l'expression de l'Ézrine dans le système nerveux central (SNC) et les tumeurs. Ainsi cette expression est limitée aux cellules stromales des capillaires de l'hémangioblastome et aux tumeurs du SNC en relation avec la différenciation de l'épithélium.

En 1997, La **famille des protéines d'Ézrine** est analysée en détail dans ce rapport (schéma récapitulatif de la famille et situation au niveau de la membrane cellulaire). C'est une étude sur les interactions [membrane-cytosquelette et les associations](#) avec des maladies.

En 1998, les relations structure-fonction [dans la famille des Ézrines et l'effet des mutations ponctuelles associées](#) aux tumeurs pour la protéine responsable de la de neurofibromatose de type 2, la Merline (voir schéma, tableau des mutations et autres détail dans l'article en référence).

En 2005, ce travail indique en [particulier l'importance d'une mutation au sein de la structure de l'Ézrine \(T567 D\)](#) en relation avec le processus d'activation et de dimérisation de cette protéine.

En 2006, c'est la révélation que [l'homéoprotéine six1 active de manière transcriptionnelle](#) plusieurs gènes protumorigènes mais nécessite l'ézrine **pour favoriser la métastase**.

En 2007, cette étude indique que [l'Ézrine et l'actine du muscle lisse alpha](#) peuvent être considérés comme des **marqueurs pronostiques immun histochimiques dans les ostéosarcomes conventionnels**.

En 2009, ce travail rapporte une [surexpression de l'Ézrine dans les tumeurs stromales gastro-intestinales](#). Il est fait alors un pronostic indépendant associé à la localisation non gastrique.

En 2010, il y a bien présence de l'Ézrine en tant que protéine fortement exprimée dans les premiers thymocytes, mais elle ne [peut pas être utilisée pour suivre le développement des cellules T](#) chez la souris. **Il y a pourtant bien , une implication en tant que marqueur de pronostique de la surexpression de l'Ézrine** dans les myxofibrosarcomes. **De plus on observe aussi [une expression immunohistochimique de l'Ézrine](#)** dans les chondrosarcomes, les ostéosarcomes et en ce qui concerne la famille des tumeurs du sarcome d'Ewing.(études principalement d'immuno-détections de la présence et de l'absence d'Ézrine dans les tissus analysés, voir détail dans l'article original en référence).

En 2011, c'est l'**expression** en tant que [lien entre membrane et cytosquelette que réalise l'Ézrine](#) dans le carcinome adénoïde des glandes salivaires qui est principalement analysé en détail dans cet élégant travail. Puis cette autre travail permet de mettre [en évidence une augmentation de la phosphorylation](#) des protéines **Ézrine / Radixine / Moésine** ce qui contribue à la prolifération des synoviocytes de type fibroblastes rhumatoïdes. Enfin la même année, ce sont [des changements d'expression de l'Ézrine](#) en tant que facteur pronostique dans l'ostéosarcome primaire qui sont principalement mise en lumière et peuvent aider à mieux suivre et mieux interpréter les variations du taux d'expression de l'Ézrine dans les tissus.

En 2012, ceci est une étude fonctionnelle de la protéine baptisée Villine 2 (voir tableau initial de l'**ezrine** pour son identification), est exprimée dans le [muscle longissimus dorsi de bovins natifs coréens](#) à différents stades de leurs croissances.

En 2013, **une nouvelle étude porte sur l'expression de HMGA1** et de l'Ézrine dans [le carcinome épidermoïde laryngé](#).

En 2014, la [voie de signalisation qui implique la cascade d'Akt / Ezrin Tyr353 / NF-κB](#) est démontrée comme susceptible de réguler l'EMT et la favorise ainsi métastase induites par le facteur EGF dans le carcinome épidermoïde de la langue. Il y a aussi cette année-là, une reprise de **l'information sur une phosphorylation accrue de l'Ézrine**. Cette [phosphorylation serait associée à la migration et à l'invasion des synoviocytes](#), cellules similaire à des fibroblastes et provenant de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

En 2016, les [effets de la répression du gène codant pour l'Ézrine](#) (knockdown) sont analysés sur la structure de l'épithélium glandulaire gastrique comme cela est décrit en détail dans ce travail.

En 2017, l'expression de l'Ézrine est altérée dans [le carcinome hépatocellulaire métastatique lymphatique](#) chez la souris et dans les fractions subcellulaires **lors de la modulation de l'Annexine 7** in vitro. Il existe bien selon ce travail une [activation de la voie de signalisation qui implique Ézrine / NF-κB](#) et qui régule la transition épithélio-mésenchymateuse **induite par l'EGF** tout en favorisant les métastases du cancer colorectal.

En 2018, il est également démontré que l'Ézrine intervient à la fois dans la métastase induite par la signalisation autocrine et non autocrine, [en impliquant la voie de signalisation HGF / Met](#) dans le mélanome. Le [miR-148b régulé à la baisse](#) augmente la résistance à CHOP dans les cellules diffuses de lymphome à grandes cellules B **en sauvant l'Ézrine**. C'est en fait l'entité nommée « [LncRNA KCNQ1OT1](#) » qui régule la prolifération et la résistance au cisplatine dans le cancer de la langue via la **voie de signalisation Ézrine / Fak / Src médiée par miR-211-5p**.

Avancée depuis 2018

En 2021, cette étude concerne une [évaluation de la relation entre l'expression des gènes codant pour la Villine et la Gelsoline](#) en relation avec la **métastase des ganglions lymphatiques axillaires chez les patients atteints d'un cancer du sein**. Le niveau d'expression moyen de la Villine dans les groupes avec et sans métastase axillaire des ganglions lymphatiques était de $3,33 \pm 1,35$ et $0,87 \pm 0,88$, respectivement ($p < 0,001$). Les niveaux d'expression moyens de la gelsoline dans les deux groupes (avec et sans métastase axillaire des ganglions lymphatiques) étaient de $4,13 \pm 2,40$ et $1,00 \pm 0,35$, respectivement ($p < 0,001$). Les relations significatives étaient indépendantes de l'âge des individus. En conclusion, cet article indique que les patients présentant des métastases axillaires des ganglions lymphatiques peuvent exprimer un **niveau significativement plus élevé de gènes codant pour la**

En 2023, selon cet article [il existe des mouvements lents des axes méthyliques dans le sous-domaine de la tête de la villine perdeutéree, sondés par des mesures de relaxation RMN intercorrélées](#). Les groupes méthyles des protéines peuvent participer à de multiples modes de mouvement à différentes échelles de temps. Les mouvements des axes méthyliques à l'échelle

de temps de la sub-nanoseconde à la nanoseconde sont particulièrement difficiles à détecter pour les petites protéines en solution. Dans ce travail, il est utilisé l'interférence de relaxation RMN entre les interactions dipôle-dipôle méthyle H-H/H-C pour caractériser les mouvements des axes méthyle en fonction de la température dans une petite protéine modèle, le sous-domaine de la tête de la villine (HP36), dans laquelle tous les protons non échangeables sont deutérés à l'exception des groupes méthyle des résidus de leucine et de valine. Les données indiquent l'existence de modes de mouvement lents des axes méthyle sur des échelles de temps allant de la sous-nanoseconde à la nanoseconde. En outre, à des températures élevées pour lesquelles le mouvement global de la protéine est de l'ordre de 2 ns, nous observons un couplage entre le mouvement interne lent et le mouvement moléculaire global, sur la base des paramètres d'ordre anormal et de leurs tendances en fonction de la température. L'ajout de 28% (w/w) de glycérol-d8 augmente la viscosité du solvant et sépare les échelles de temps du mouvement interne et du mouvement global, permettant ainsi une autre vision de la nécessité de l'hypothèse de couplage pour ces sites à des températures élevées.

Par ailleurs, une [analyse rétrospective de l'expression des protéines et de l'ARNm de l'ézrine \(Vil2\) dans le cancer du sein](#) : L'expression de l'ézrine est associée à la survie des patientes et à la survie des patientes présentant une maladie à récepteurs positifs. Des analyses rétrospectives montrent que l'ézrine est un marqueur pronostique indépendant, une expression plus élevée étant associée à une survie plus courte chez les patientes porteuses de récepteurs (ER, PgR ou HER2). **L'expression de l'ézrine est associée à une maladie plus agressive et pourrait avoir une utilité clinique en tant que biomarqueur du pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce.**

En 2025, cette étude montre les [Effets des remplacements d'acides aminés D sur la stabilité conformationnelle des miniprotéines](#). Pour de nombreuses protéines, le bon fonctionnement nécessite l'adoption d'une structure tertiaire spécifique. Cette étude explore les effets des substitutions d'acides aminés L vers D sur la stabilité de la structure tertiaire de deux miniprotéines bien connues, une variante à site unique du sous-domaine de la pièce maîtresse **de la villine de poulet (VHP)** et le domaine WW de Pin1 humain (WW). **Pour VHP, qui présente une structure tertiaire riche en hélices α , les substitutions ont conduit à une déstabilisation significative, détectée par des mesures de dichroïsme circulaire (CD) à température variable.** Pour WW, qui a une structure tertiaire riche en feuilletts β , la plupart des changements L-to-D semblent entraîner un dépliage complet à température ambiante, d'après les mesures CD. Ces résultats suggèrent que les changements de configuration des résidus d'acides aminés sur un seul site s'avèrent souvent délétères en termes de stabilité de la structure tertiaire et, dans certains cas, dramatiquement déstabilisants.

En conclusion

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

1. A) Les **Villines** avec leurs lot de références historiques.
2. B) La principale maladie actuellement connue qui résulte d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

Cas de la Protéine : Villine 1 [VIL1](#)

Pathologie : Cholestasis, progressive canalicular

Cas de la Protéine : PVILLIN 2; [VIL2](#)

Pathologie : non identifiée

en cours