

## Une protéine révélatrice de l'organisation conjointe du cytosquelette et de la membrane plasmique dans les cellules vivantes

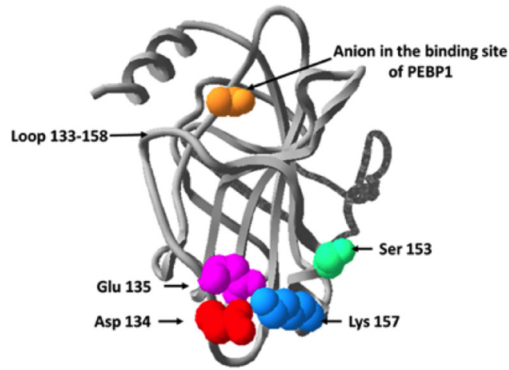
***Une petite protéine soluble et bien structurée, appelée PEBP1 (Phosphatidyl Ethanolamine Binding Protein) ou RKIP (Raf Kinase Inhibitory Protein), est impliquée dans de nombreux processus de la vie cellulaire. Chez les humains, la diminution de la quantité de PEBP1 à l'intérieur des cellules conduit à des pathologies majeures comme la formation des métastases dans le cancer, le développement de maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, démence) ou encore à l'installation de la néphropathie diabétique. Pour comprendre la fonctionnalité de cette protéine étonnante, des membres de l'équipe Bioinformatique et BioPhysique (BIBIP) de l'IMPMC ont mené une vaste étude bibliographique pour comparer entre eux les processus cellulaires gérés par PEBP1. L'équipe a constaté que l'organisation du cytosquelette associée au remodelage membranaire gouverne la grande majorité des processus régis par PEBP1 et suggère que, suivant l'état de la cellule et de son environnement, PEBP1 participe à l'organisation du matériel hybride cytosquelette-membrane, ce qui explique son apparente multifonctionnalité.***

PEBP1 est impliquée dans la croissance, la division, la différenciation, la motilité cellulaire et elle joue un rôle important dans l'adaptation de la cellule à son environnement. Nos études bibliographiques ont révélé qu'il existe de nombreux points communs entre ces différents processus, en voici quelques exemples.

Les photorécepteurs sont des neurones sensoriels de la rétine qui dégèrent lorsque la protéine Cep290 est mutée et qu'elle ne peut plus s'associer à PEBP1. Il y a alors accumulation de PEBP1 qui se lie à la GTPase Rab8, empêchant la formation du cil des photorécepteurs. Cep290 est aussi une protéine du centrosome, organe essentiel de la division cellulaire. Le cycle cellulaire est lié directement à la formation ou la résorption du cil primaire. Le cil primaire est également une antenne cellulaire riche en récepteurs et en canaux ioniques qui transmettent des signaux mécaniques et chimiques à la cellule.

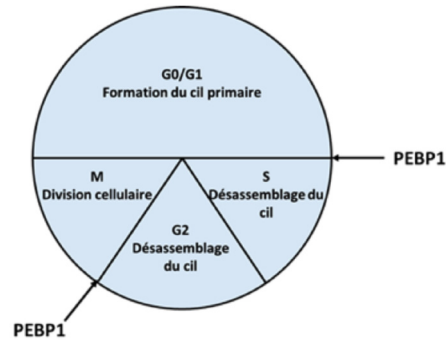
PEBP1 régule l'autophagie en interagissant physiquement avec une protéine, appelée LC3, qui est liée à la membrane plasmique. Pour permettre l'autophagie, l'acide aminé Ser153 de PEBP1 est phosphorylé, ce qui libère LC3 et lui permet d'agir. On peut noter que les protéines Rab8 et LC3 citées ci-dessus gouvernent respectivement le trafic des vésicules allant à la membrane et venant de la membrane.

Des protrusions formées par le cytosquelette d'actine et appelées invadopodes sont développées par les cellules cancéreuses durant leur migration. Les invadopodes dégradent la matrice extracellulaire en libérant des metalloprotéines matricielles solubles et une metalloprotéine liée à la membrane (MT1-MMP). La polymérisation de l'actine dans l'invadopode exerce une forte poussée sur la membrane plasmique, forçant la cellule à pénétrer dans la matrice extracellulaire dégradée. Dans différents types de cancer, le transport des vésicules de MT1-MMP vers la membrane est régulé par Rab8. En absence de PEBP1, Rab8 fonctionne à plein régime et favorise le développement des métastases.



**Figure 1**

Structure 3D de PEBP1/RKIP. Ser153 (en vert) est phosphorylable. Dans sa forme non phosphorylée Asp134 (en rouge) et Glu135 (en magenta) interagissent avec Lys157 (en bleu), PEBP1 est alors capable de se lier à Raf1 (sa première cible connue), ou à LC3. Dans sa forme phosphorylée, Ser153 interagit avec Lys157 et PEBP1 ne se lie plus à Raf1 ou LC3 mais peut se lier à d'autres protéines. Le site de liaison de PEBP1 envers les anions est indiqué par un ion acétate (en orange). La boucle 133-158 de PEBP1 qui contient Asp134, Glu135 et Lys157 a été identifiée comme la zone d'interaction possible avec Raf1.



**Figure 2**

PEBP1 et le cil primaire dans le cycle cellulaire. Durant les phases G0 et G1 le cil primaire est assemblé. Quand la cellule entre en phase S, le désassemblage du cil commence, entraînant la résorption du cil. Dans la phase M les centrioles sont dupliqués et migrent vers les pôles du fuseau mitotique pour former les centrosomes et le fuseau mitotique qui conduiront la fin de la division de la cellule. PEBP1 contrôle le cycle cellulaire lors des 2 interphases G1/S et G2/M.

L'essentiel des fonctions de PEBP1 s'explique par ses interactions physiques avec des protéines qui régissent l'organisation de l'actine et le remodelage membranaire. Dans le futur, l'étude de PEBP1 sera un fil conducteur pour comprendre la dynamique du matériel composite formé par le cytosquelette d'actine et la membrane.

### Références

- 1- PEBP1/RKIP behavior: a mirror of actin-membrane organization. Schoentgen F, Jonic S. Cell Mol Life Sci. 77(5):859-874. doi: 10.1007/s00018-020-03455-5 (2020)
- 2- PEBP1/RKIP: from multiple functions to a common role in cellular processes. Schoentgen F, Jonic S arXiv:1802.02378 [q-bio.SC] (2018)
- 3- Insight on the role of RKIP in cancer through key protein partners and cellular protrusions. Schoentgen F in : Prognostic and therapeutic applications of RKIP in cancer. Bonavida B, Baritaki S (ed), academic press Elsevier. p3-p35. doi.org/10.1016/B978-0-12-819612-0.00001-8 (2020)

### Contacts

francoise.schoentgen@upmc.fr; slavica.jonic@upmc.fr