

Responsable du Stage : **Dr Hervé Enslen, DR Inserm**
Equipe Signalisation des Récepteurs et Echafaudages Moléculaires
Institut Cochin, Bat. G Roussy (5^{ème} étage), 27 rue du Faubourg St-Jacques, 75014 Paris, France
Contacts : herve.enslen@inserm.fr, tel: 01 40 51 65 54

Titre du projet de stage Master2 : **Fonction d'échafaudage des β -arrestines de la membrane au noyau**

Résumé du Projet de Stage de Master2

Notre étude explore la manière dont l'information cellulaire initiée par les **Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG)** se propage dans les différents compartiments cellulaires par des protéines d'échafaudage assurant une réponse cellulaire spécifique et adaptée aux changements du milieu extracellulaire. **Les protéines d'échafaudage β -arrestines (β arr1 et β arr2)**, initialement caractérisées comme des régulateurs négatifs de la signalisation des RCPG, **organisent et déterminent la composition et la localisation subcellulaire de complexes multimoléculaires formés de protéines de signalisation avec lesquelles elles interagissent**. Les β arrs sont retrouvées dans de multiples compartiments cellulaires dont la membrane plasmique, le cytoplasme et le noyau où elles régulent des voies de signalisation et processus cellulaires comme la prolifération, l'adhésion, la migration cellulaire et l'apoptose (1-3). L'expression et la localisation subcellulaire des β arrs sont modifiées dans le cancer (4). **La tyrosine kinase des adhésions focales (FAK) est une protéine d'échafaudage dérégulée dans le cancer** (5-6). Nous avons récemment montré que **les β arrs interagissent avec FAK, régulent son activité et sa localisation subcellulaire, et ainsi le renouvellement des adhésions focales en aval des RCPGs** (7). **Des résultats récents du laboratoire montrent que les β arrs régulent d'autres kinases de façon similaire**. Nous avons auparavant montré que β arr2 régule la présence de certains partenaires dans le noyau et leurs effets dans ce compartiment (8-9). FAK et d'autres kinase partenaires des β arrs sont également présente dans le noyau et régule les mêmes partenaires. **Les objectifs de ce projet sont d'étudier les fonctions d'échafaudage des β arrs, FAK et d'autres partenaires des β arrs et de déterminer les conséquences fonctionnelles de leurs interactions dans différents compartiments cellulaires**. Les approches expérimentales utilisées: immunoprécipitation, empreinte, études de proximité en cellules vivantes (BRET), test de migration cellulaire et prolifération, mutagenèse dirigée, interférence ARN et imagerie cellulaire avec notamment de nouveaux anticorps caractérisés au laboratoire ciblant les β -arrestines. Ce projet de M2 pourra être poursuivi en doctorat.

Publications de l'équipe relatives au projet de stage et citées ci-dessus

1. Lima-Fernandes E, **Enslen H**, Camand E, Kotelevets L, Boullaran C, Achour L, Benmerah A, Gibson LC, Baillie GS, Pitcher JA, Chastre E, Etienne-Manneville S, Marullo S, Scott MG (2011). Distinct functional outputs of PTEN signalling are controlled by dynamic association with beta-arrestins. *EMBO J* 30 (13):2557-2568. doi:10.1038/emboj.2011.178. **Highlights in Embo J and Science Signalling.**
2. Paradis JS, Ly S, Blondel-Tepaz E, Galan JA, Scott MGH, **Enslen H**, Marullo S, P.P. Roux PP, Bouvier M (2015). GPCR sequestration in response to β -arrestin-2 phosphorylation by ERK1/2-phosphorylated β -arrestin-2 redistributes cell surface GPCRs into intracellular vesicles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 112(37):E5160-8.
3. Alexander RA, Lot I, and **Enslen H** (2019) Methods to Characterize Protein Interaction with β -arrestin in Cellulo. *Methods Mol Biol*. 1957:139-158.
4. **Enslen H**, Lima-Fernandes E, Scott MG (2014). Arrestins as regulatory hubs in cancer signalling pathways. *Handb Exp Pharmacol* 219:405-425. doi:10.1007/978-3-642-41199-1_21
5. Corsi JM, Rouer E, Girault JA, **Enslen H** (2006). Organization and post-transcriptional processing of focal adhesion kinase gene. *BMC Genomics* 7:198. doi:10.1186/1471-2164-7-198
6. Corsi JM, Houbroun C, Billuart P, Brunet I, Bouvree K, Eichmann A, Girault JA, **Enslen H** (2009). Autophosphorylation-independent and -dependent functions of focal adhesion kinase during development. *J Biol Chem* 284 (50):34769-34776. doi:10.1074/jbc.M109.067280. **Couverture.**
7. Alexander RA, Lot I, Saha K, Abadie G, Lambert M, Decosta E, Kobayashi H, Beautrait A, Borrull A, Asnacios A, Bouvier M, Scott MGH, Marullo S and **Enslen H** (2020). Beta-arrestins operate an on/off control switch for focal adhesion kinase activity. *Cell Mol Life Sci*. 77(24):5259-5279. doi: 10.1007/s00018-020-03471-5. **Highlights F1000 (M. Schwartz 03/03/2020).**
8. Scott MG, Le Rouzic E, Perianin A, Pierotti V, **Enslen H**, Benichou S, Marullo S, Benmerah A (2002). Differential nucleocytoplasmic shuttling of beta-arrestins. Characterization of a leucine-rich nuclear export signal in beta-arrestin2. *J Biol Chem* 277 (40):37693-37701. doi:10.1074/jbc.M207552200
9. Blondel-Tepaz E, Leverve M, Sokrat B, Paradis JS, Kosic M, Saha K, Auffray C, Lima-Fernandes E, Zamborlini A, Poupon A, Gaboury L, Findlay J, Baillie GS, **Enslen H**, Bouvier M, Angers S, Marullo S and Scott MGH (2021). The RanBP2/SUMO-RanGAP1 complex gates β -arrestin2 nuclear entry to regulate the Mdm2-p53 signalling axis. *Oncogene*. 40(12):2243-2257. doi: 10.1038/s41388-021-01704-w.