



Sciences de la Vie et de la Santé
Master BMC, Universités Paris Descartes – Paris Diderot

Parcours : **Biologie et Développement Cellulaires**

<http://www.master2bdc.fr/>

Fiche de Projet de Stage M2, Année 2019-2020

Unité INSERM ou CNRS ou Université : Institut Cochin, inserm U1016 UMR 8104, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité	Responsable du Stage : Hervé Enslén
Intitulé Equipe : Signalisation des Récepteurs et Echafaudages Moléculaires	Contacts Adresse: Institut Cochin, Bat. Gustave Roussy (5 ^{ème} étage) 27 rue du Faubourg St-Jacques, 75014 Paris, France
ED d'appartenance : BioSPC	Email : herve.enslen@inserm.fr
Responsable de l'Equipe : Stefano Marullo	Tel : 01 40 51 65 54

Titre du projet : Fonctions d'échafaudage des β -arrestines de la membrane au noyau

Résumé du Projet de Stage

Notre groupe étudie la manière dont l'information cellulaire initiée par les **Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG)** se propage dans les différents compartiments cellulaires en utilisant des nœuds de signalisation bâtis autour de protéines d'échafaudages. Ces carrefours moléculaires ou « **signalosomes** » permettent une réponse cellulaire efficace, spécifique et adaptée aux changements du milieu extra-cellulaire. Leur formation, leur composition en protéines de signalisation et leur localisation subcellulaire dépend de **protéines d'échafaudage** comme les **β -arrestines** (β arr1 et β arr2) qui sont retrouvées dans de multiples compartiments cellulaires dont la membrane plasmique, le cytoplasme et le noyau. Les β -arrestines initialement caractérisées comme des régulateurs négatifs de la signalisation des RCPG car elles favorisent leur désensibilisation et leur internalisation, sont également des protéines d'échafaudage qui interagissent avec de nombreuses protéines de signalisation. Elles participent ainsi à différentes voies de signalisation et régulent de multiples processus cellulaires comme la prolifération, l'adhésion, la migration cellulaire et les phénomènes d'apoptose. Des résultats récents suggèrent une dérégulation de l'expression, de la localisation subcellulaire et de la fonction des β -arrestines dans différents types de cancer. Notre laboratoire a récemment identifié **une nouvelle protéine partenaire des β -arrestines qui régulent son activité enzymatique**. L'expression de ce partenaire est modifiée dans plusieurs types de cancers. Les objectifs de ce projet sont d'étudier les fonctions d'échafaudage des β -arrestines en relation avec ce nouveau partenaire et de déterminer les conséquences fonctionnelles de leurs interactions. De nombreuses approches expérimentales pourront être utilisées: immunoprécipitation, immuno-empreinte, études de proximité en cellules vivantes (BRET), test de migration cellulaire et prolifération, mutagenèse dirigée, interférence ARN et imagerie cellulaire avec de nouveaux outils du laboratoire.

Publications de l'équipe, relatives au stage proposé

- RA Alexander, I Lot, H Enslén. Methods to Characterize Protein Interaction with β -arrestin in Cellulo. *Methods Mol Biol.* 2019;1957:139-158.
- J.S. Paradis, S. Ly, E. Blondel-Tepaz, J.A. Galan, M.G.H. Scott, H. Enslén, S. Marullo, P.P. Roux, M. Bouvier. 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 (2015).
- H Enslén*, E Lima Fernandes, MGH Scott*. Arrestins as regulatory hubs in cancer signalling pathways. *Handbook in Exp Pharmacol* (HEP), Springer, 219:405-25 (2014). (*) Co-corresponding author.
- Lima Fernandes, H. Enslén, E. Camand, L. Kotelevets, C. Boularan, L. Achour, A. Benmerah, J. A. Pitcher, E. Chastre, S. Etienne-Manneville, S. Marullo and M.G.H. Scott. Distinct functional outputs of PTEN signaling are controlled by dynamic association with β -arrestins. *Embo J*, 30 (13): 2557-68 (2011).
- M. Coureuil, H. Lécuyer, M. G. H. Scott, C. Boularan, H. Enslén, M. Soyer, G. Mikati, S. Bourdoulous, X. Nassif and S. Marullo. Meningococcus Hijacks a β 2-Adrenoceptor/ β -Arrestin Pathway to Cross Brain Microvasculature Endothelium. *Cell*,143 7:1149-60 (2010).
- JM. Corsi, C. Houbron, P. Billuart, I. Brunet, K. Bouvrée, A. Eichmann, JA. Girault, H. Enslén. Autophosphorylation-independent and dependent functions of FAK during development. *J Biol Chem*, 284 (50) p.34769-76 (2009).