

L'association de la lamine de type A à LAP2 α est nécessaire au fonctionnement nucléaire.

Houkpe B. Wilfried, Yahouedehou S.C. Modeste A.

Laboratoire de Biochimie, Biologie Moléculaire, Faculté des Sciences et Techniques (FAST), Université Abomey-Calavi (UAC), Bénin.

Résumé

Le noyau cellulaire est le siège de plusieurs réactions vitales pour l'organisme. Sa morphologie dépend des protéines de la lamina nucléaire qui se localisent sous la membrane interne du noyau. Parmi ces protéines, une attention particulière est accordée aux lamines de types A du fait de leurs implications dans la survenue de divers syndromes humains. De par leur interaction avec la protéine LAP2 α , les lamines A/C régulent d'importantes fonctions cellulaires. Le complexe LAP2 α -lamines A/C intervient dans la régulation du rétinoblastome. Les dysfonctionnements de ces voies de signalisation sont observés dans la cardiomyopathie dilatée et le cancer.

Mots clés : Lamines de type A, LAP2 α , rétinoblastome, différenciation et prolifération cellulaire, laminopathies.

Introduction

Le noyau cellulaire est un organite complexe des eucaryotes qui héberge, organise et régule le génome. Il est subdivisé en domaines fonctionnels et structuraux tels que l'enveloppe nucléaire et la matrice nucléaire. L'enveloppe nucléaire est constituée de deux membranes, l'une interne et l'autre externe. Le noyau doit sa structure et son architecture à un réseau bien organisé de protéines dont les lamines. Il existe deux types de lamine chez les mammifères, les lamines A et B. La lamine B est constituée des lamines B1 et B2 issues respectivement des gènes LMNB1 et LMNB2. On distingue quatre lamines de type A: la lamine A, la lamine A Δ 10 et les lamines C1 et C2 (Figure1). Ces lamines sont issues d'un épissage alternatif du gène LMNA (1, 2). La traduction de l'ARNm du gène LMNA donne la pré-lamine A qui subit une modification aboutissant à la maturation de cette protéine. Certaines protéines appelées lamin-associated polypeptides (LAP2 α , β , γ , ϵ , δ , ζ) s'associent de façon stable aux lamines. Les lamines et les protéines LAPs sont les composants majeurs de la lamina nucléaire qui est un réseau dense de filaments protéiques se localisant sous la membrane interne du noyau (1, 2, 3, 4). Ces protéines ont une structure et une fonction conservées au cours de l'évolution. Elles jouent un rôle essentiel dans la régulation de plusieurs fonctions telles que l'organisation et le positionnement de la chromatine dans le noyau, la régulation de l'expression des gènes, la transcription, la réplication de l'ADN, la mitose, la différenciation et la prolifération cellulaire ainsi que l'assemblage du noyau (5). Les protéines LAP2s se fixent soit directement ou indirectement aux lamines de type A et B et interviennent fondamentalement dans la détermination de la localisation et des fonctions de la lamine (1, 2, 3,4). Ils permettent de stabiliser la lamina et la lie à la membrane interne du noyau. Les LAPs favorisent aussi la fixation des lamines à la chromatine et aux protéines régulatrices des gènes. Certaines de ces protéines se fixent exclusivement à un type de lamine donné. La protéine LAP2 α (lamine-associated polypeptide 2 α) et les lamines de types A sur lesquelles se focalise notre attention dans cette revue, forment un complexe stable et jouent un rôle très important dans le fonctionnement de la cellule.

Les peptides associés aux lamines ou LAPs

Les lamines ont la propriété de se lier à certaines protéines nucléaires. La localisation nucléaire de ces protéines dépend de leur interaction directe ou indirecte avec les lamines. Les protéines LAPs représentent un groupe important de protéines de fixation aux lamines. Elles se fixent directement de façon stable aux lamines au niveau de l'enveloppe nucléaire interne, dans le nucléoplasme et sur la chromatine (1, 6). La famille LAP2 comporte six isoformes (LAP2 α , β , γ , ϵ , δ , ζ). Les LAPs ont des rôles mécaniques et structuraux tels que le renforcement et la liaison du nucléosquelette au cytosquelette, l'assemblage des complexes du pore nucléaire ou NPCs (Nuclear Pore Complex), la fixation de la chromatine à l'enveloppe nucléaire. Certains LAPs nécessitent la lamine pour leur localisation normale, alors que d'autres régulent et facilitent l'assemblage de la lamine (1). Le récepteur des lamines B (Lamin B receptor, LBR) aussi appelé P58 est le premier LAP identifié tandis que les premiers LAPs caractérisés sont LAP1 et LAP2 (1, 8). Ces protéines sont pour la plupart transmembranaires et s'incrudent dans la membrane interne du noyau. LAP2 α , l'isoforme la plus importante de la famille LAP2, n'a pas de domaine transmembranaire ; d'où sa localisation intranucléaire (1, 6). LAP2 α ne partage que son domaine N-terminal composé des domaines LEM (LAP2, Emerin, MAN1) et LEM-like avec les autres membres de la famille LAP2 (Figure 1). Outre ces protéines qui se fixent stablement aux lamines, il existe d'autres protéines qui se fixent de façon transitoire aux lamines en vue d'une régulation probable de leurs activités. Parmi ces protéines partenaires des lamines, nous pouvons citer les protéines PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen), c-Fos, rétinoblastome (Rb) et Oct-1 qui sont des protéines indispensables au bon fonctionnement de la cellule (1). Oct-1 initie la transcription des gènes qui s'expriment pour lutter contre le stress oxydant causé par les espèces réactives de l'oxygène (1).

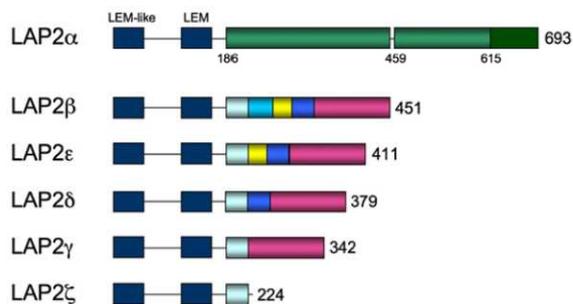


Figure 1: Organisation structurale des isoformes de la famille LAP2 (6).

Les interactions de LAP2 α avec lamine A/C, l'ADN et d'autres protéines

Dans la matrice nucléaire, LAP2 α co-localise avec la lamine A/C et sa distribution est influencée par celle des lamines A/C (8). L'interaction de LAP2 α avec la lamine A/C se fait avec une grande affinité. En effet les résidus 616-693 du domaine C-terminal de LAP2 α se fixent aux résidus 319-566 du domaine C-terminal de la lamine A/C en phase post-mitotique au cours de l'assemblage du noyau. Ce complexe est maintenu en phase G1, en interphase et probablement en phase S (3, 9, 10, 11) et joue un rôle essentiel dans la régulation du cycle cellulaire (12). Grâce à cette interaction, la cellule parvient à réguler diverses fonctions très importantes. Des études réalisées sur un modèle animal de souris déficiente en LAP2 α montre que l'interaction LAP2 α -lamine A/C est nécessaire à une localisation nucléoplasmique de la lamine A (11). La

L'association de la lamine de type A à LAP2 α est nécessaire au fonctionnement nucléaire

dissociation du complexe LAP2 α -lamine A/C dérègle le cycle cellulaire et induit une hyperprolifération des cellules souches épidermales et érythroïdes (11). LAP2 α se fixe à la protéine Rb hypophosphorylée et le domaine d'interaction se localise sur le domaine C-terminal de LAP2 α entre les résidus d'acides aminés 415-615. Toutefois des résidus se situant en aval de l'acide aminé 615 peuvent aussi contribuer à cette interaction. Ce domaine se localise juste après le domaine d'interaction avec les lamines A/C. Ainsi, LAP2 α , lamine A/C et la protéine Rb peuvent former un complexe trimérique dans la cellule comme l'ont suggéré des études de co-immunoprécipitation des trois protéines (13). LAP2 α peut interagir avec l'ADN. En effet, le motif structural LEM du domaine N-terminal de LAP2 α interagit avec la protéine de liaison à l'ADN, BANF1 ou BAF1 (Barrier-to-Autointegration Factor); ce qui entraîne alors l'association de LAP2 α avec la chromatine (10). LAP2 α coopère ainsi avec les lamines A/C pour une bonne organisation de la chromatine (2).

Le rôle du complexe LAP2 α -lamine A/C dans le fonctionnement des cellules eucaryotes

Les lamines jouent un rôle important dans l'assemblage, la structure, la forme et la stabilité du noyau. Elles interviennent dans la régulation génique, l'organisation de la chromatine et la signalisation cellulaire. Ces fonctions impliquent diverses interactions entre les lamines, la chromatine ainsi que d'autres protéines telles que les protéines régulatrices qui répondent à des signaux internes ou externes (Fig.3). LAP2 α se fixe par exemple à des répresseurs de la transcription et participe ainsi à la régulation génique (2). Le complexe LAP2 α -lamine A/C contrôle l'homéostasie entre la prolifération et la différenciation des cellules souches en intervenant dans la régénération et la maintenance tissulaire (7).

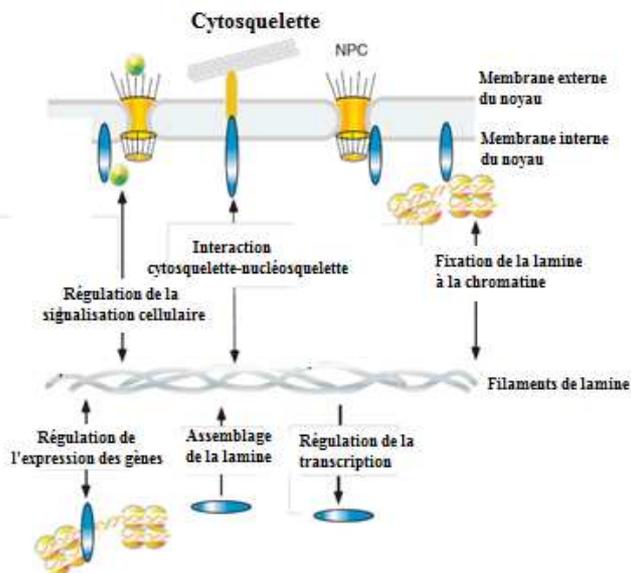


Figure 3 : Rôle des lamines et des protéines associées aux lamines (LAPs) dans le fonctionnement nucléaire (1).

Régulation de la prolifération cellulaire via la voie de signalisation de Rb

Dans les cellules en prolifération, LAP2 α est essentielle pour cibler et maintenir la lamine A/C fixée à la membrane interne du noyau. Le complexe LAP2 α -lamine A interagit aussi directement avec le suppresseur de tumeur Rb sous sa forme phosphorylée (pRb) et régule son activité dans le contrôle de la progression du cycle cellulaire (1,12). LAP2 α est impliquée dans le contrôle de la prolifération des cellules souches précurseurs de différents tissus (12), ainsi que dans la

répression de l'expression des gènes cibles de la protéine E2F. Ces gènes sont spécifiques de la phase S (13) et cette répression se fait sous le contrôle de Rb (1) qui est une protéine régulatrice du cycle cellulaire. La protéine Rb contrôle l'activité du facteur de transcription E2F et est elle-même régulée par sa phosphorylation sous l'action des Cdk (Cyclines dépendantes des kinases). En début de phase G1, Rb se fixe à E2F, inhibant ainsi la transcription des gènes cibles du facteur de transcription E2F. En phase S, suite à sa phosphorylation par les kinases dépendantes des cyclines D et E (13), pRb se dissocie de la protéine E2F qui active en retour la transcription des gènes cibles (12). La protéine Rb hypophosphorylée est un répresseur de la transcription qui se fixe à E2F pour bloquer son domaine de transactivation. Elle inhibe l'expression des gènes en recrutant directement des protéines de modification de la chromatine telles que l'histone déacétylase HDAC1, la méthyltransférase Suv39h et la protéine de maintenance de l'hétérochromatine HP1 (Heterochromatin Protein 1) qui induisent des modifications épigénétiques. La surexpression de LAP2 α affecte négativement la transition G1/S du cycle cellulaire (12, 13) alors que sa sous expression accélère cette dernière (12). LAP2 α affecte aussi les voies de régulation de la transition de la phase Go/G1 à la phase S (13). Ces travaux suggèrent donc le rôle du complexe nucléoplasmique LAP2 α -lamine A dans la régulation de pRb durant le cycle cellulaire (Figure 4).

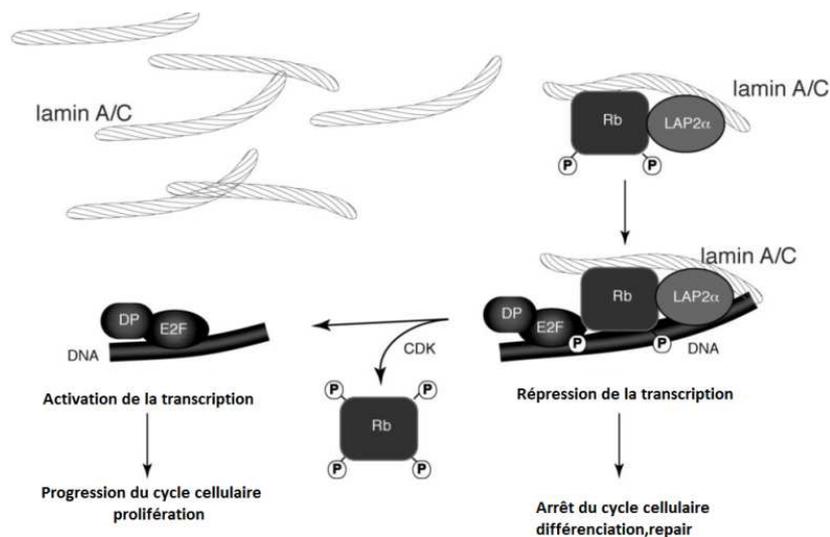


Figure 4 : la régulation de la protéine Rb par le complexe LAP2 α -lamine A/C (14).

Les fonctions régulatrices de LAP2 α dans le muscle strié

Les lamines A/C de par leurs interactions avec LAP2 α , jouent un rôle de régulation dans les cellules musculaires. LAP2 α intervient dans la prolifération, la différenciation, l'homéostasie cellulaire et la réponse au stress dans le muscle strié (10). Outre le contrôle de la progression du cycle cellulaire dans les myoblastes, pRb régulée par le complexe LAP2 α -lamine A/C, contrôle la différenciation myogénique en régulant l'activité de la protéine MyoD (Figure 5). Dans les myoblastes en prolifération, la protéine MyoD est rendue inactive suite à la fixation des histones déacétylases de classe I (HDAC I). Au début de la différenciation, pRb forme un complexe avec les HDAC I, inhibiteurs de la MyoD, permettant ainsi la transcription de ces gènes cibles. De plus, pRb interagit directement avec MyoD et favorise une coopération fonctionnelle entre MyoD et la protéine MEF2c (Myocyte enhancer factor 2c) ; ce qui permet l'exécution du programme

transcriptionnel spécifique du muscle. La perte de fonction de la lamine A ou de LAP2 α entraîne une baisse du niveau d'expression de MyoD. MEF2c est un facteur de transcription qui régule la différenciation des tissus musculaire, nerveux, osseux, adipeux et de la peau (10). Elle est un facteur commun aux voies de régulation du développement du cœur au cours de l'embryogenèse et à la différenciation du muscle strié. Dans le muscle cardiaque, elle est sous le contrôle des voies de signalisation de TGF β (Transforming Growth Factor β) et est la cible et cofacteur de la plupart des facteurs de transcription (Nkx2.5, GATA4, Isl1 and FOXH1). MEF2c s'autorégule au cours de la différenciation et son activité peut être affectée directement ou indirectement par LAP2 α (10).

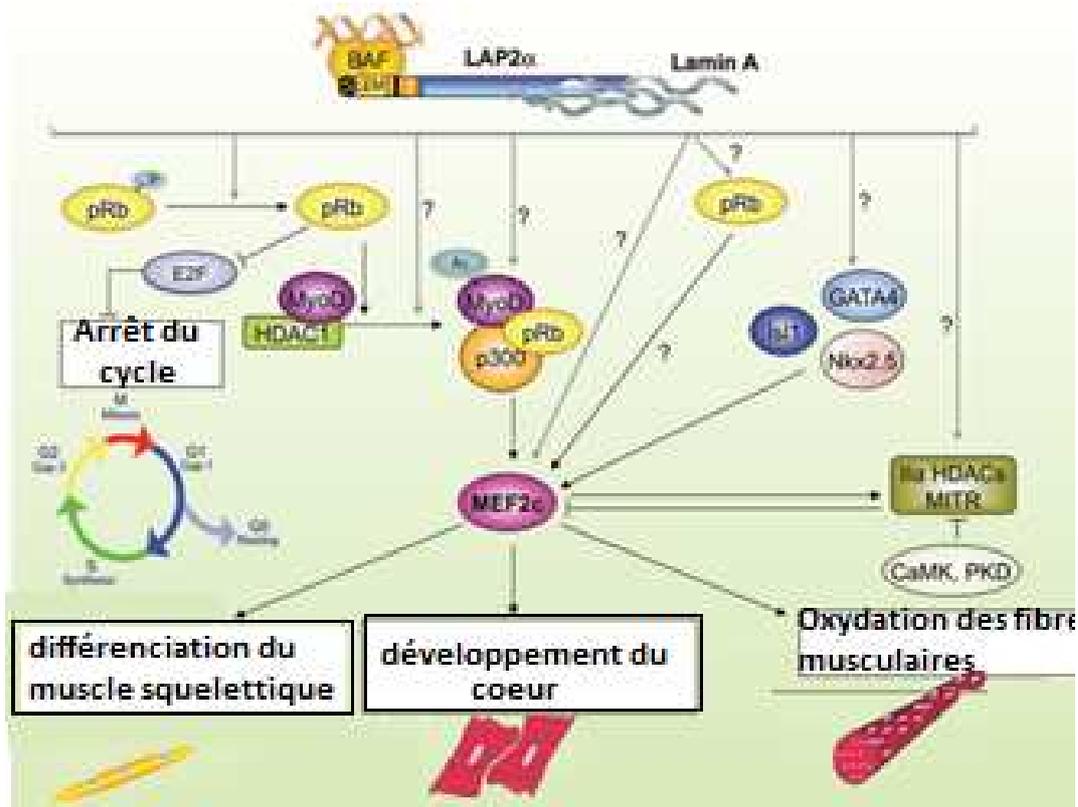


Figure 4: Potentielles fonctions régulatrices de LAP2 α dans le muscle strié (10).

Les maladies liées au déficit de LAP2 α

La cardiopathie dilatée

Les laminopathies ou envelopathies sont des maladies liées aux gènes codant pour les lamines ou les protéines de liaison aux lamines. Les études des mécanismes moléculaires qui sous-tendent ces maladies révèlent un dysfonctionnement des voies de régulation impliquant le complexe LAP2 α -lamine A/C (1). La cardiomyopathie dilatée ou DCM (dilated cardiomyopathy) est la plus fréquente des laminopathies liées au déficit en LAP2 α . Elle est une maladie cardiaque causée par la mutation des gènes codant pour les lamines A/C ou pour leurs protéines de liaison telles que LAP2 α (1, 14). LAP2 α joue un rôle de régulation en début de la phase du développement du cœur ou plus tard au cours de l'homéostasie cardiaque. La déficience en LAP2 α entraîne un dysfonctionnement systolique et la dérégulation de GATA4 et MEF2c qui sont les facteurs de transcription majeurs des tissus cardiaques (14). L'absence de LAP2 α dans les cellules en

L'association de la lamine de type A à LAP2 α est nécessaire au fonctionnement nucléaire

prolifération affecte négativement le potentiel de régénération cardiaque. Il en résulte un dysfonctionnement du cœur pouvant conduire à une cardiomyopathie dilatée.

Le cancer

Le processus de carcinogenèse est initié lorsqu'une cellule ayant acquis une mutation d'un gène suppresseur de tumeur échappe au contrôle et arrive à se diviser indéfiniment. Les lamines ainsi que les protéines associées aux lamines interagissent avec les protéines majeures des voies de régulation du processus de carcinogenèse et assurent l'homéostasie cellulaire. Ces interactions peuvent avoir des effets pro ou anticancéreux selon le cas et peuvent être spécifiques à un tissu, un organe et/ou une tumeur (7). Les lamines sont impliquées dans les processus d'apoptose et de sénescence qui provoquent la suppression de tumeurs. Ainsi les altérations des lamines et de leurs protéines de liaison permettent aux cellules cancéreuses d'échapper au contrôle antiprolifératif ainsi qu'à l'apoptose. Une altération des interactions LAP2 α -lamine A/C conduit à une dérégulation des voies de signalisation dépendantes des protéines Rb, TGF- β , E2F et MyoD qui initient en temps normal l'arrêt du cycle cellulaire, la sénescence ou la différenciation selon le cas. Une autre voie pouvant amener au cancer est celle des modifications épigénétiques (7). En effet, une défaillance du complexe LAP2 α -lamine A/C peut être à l'origine des modifications épigénétiques de l'expression des gènes entraînant la réorganisation de l'hétérochromatine. Ces phénomènes inhibent l'expression des gènes cibles et peuvent ainsi provoquer la cancérogenèse (Figure 6).

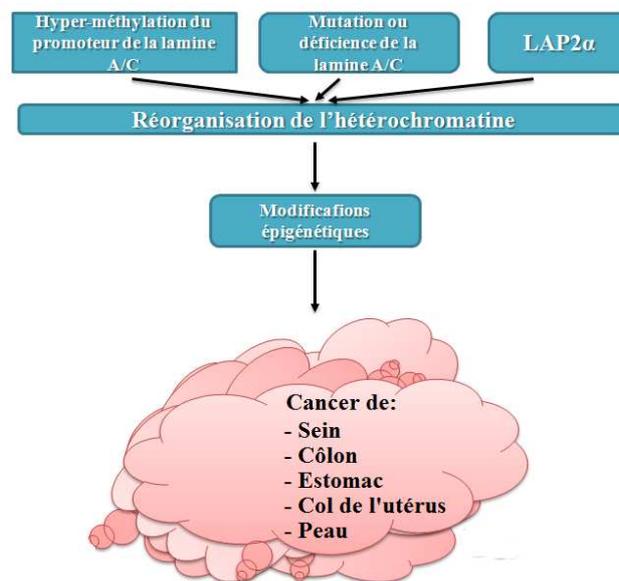


Figure 6: L'implication du complexe LAP2 α -lamine A/C dans la cancérogenèse.

Conclusion

Le bon fonctionnement du noyau est nécessaire à la régulation des fonctions cellulaires. Sa structure et son architecture sont sous le contrôle de diverses protéines telles que les lamines et les protéines associées aux lamines qui interviennent aussi dans la régulation génique. Ainsi, le complexe nucléoplasmique LAP2 α -lamine A/C a une importance capitale dans la régulation des fonctions cellulaires. Ce dernier régule l'activité du rétinoblastome ainsi que d'autres facteurs de

transcription. Cependant, son dysfonctionnement est mis en cause dans l'apparition de plusieurs physiopathologies chez l'homme. Au regard de ces dysfonctionnements physiologiques, il est opportun de porter une attention particulière à ces protéines nucléaires.

Références

1. Wilson KL, Foisner R. Lamin-binding Proteins. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2010.
2. Zastrow MS, Vlcek S and Wilson KL. Proteins that bind A-type lamins: integrating isolated clues. Journal of Cell Science, 117: 979-87, 2004.
3. Dechat T, Korbei B, Vaughan OA, Vlcek S, Hutchinson CJ, Foisner R. Lamina-associated polypeptide 2 α binds intranuclear A-type lamins. Journal of Cell Science, 113: 3473-84, 2000.
4. Dahl KN, Ribeiro AJ, Lammerding J. Nuclear shape, mechanics, and mechano transduction. Circulation Research, 102: 1307-18, 2008.
5. Bank EM, Gruenbaum Y. Caenorhabditis elegans as a model system for studying the nuclear lamina and laminopathic diseases. Landes Bioscience Nucleus; 2: 350-57, 2011.
6. Bradley CM, Jones S, Huang Y, Suzuki Y, Kvaratskhelia M, Hichman QB, Craigie R, Dyda F. Structural Basis for Dimerization of LAP2 α , a Component of the Nuclear Lamina. Structure 15: 643-53, 2007.
7. Prokocimer M, Davidovich M, Nissim-Rafinia M, Ziesel-Motiuk N, Bar DZ, Barkan R, Meshorer E, Gruenbaum Y. Nuclear lamins: key regulators of nuclear structure and activities. J. Cell. Mol. Med, 13:1059-85, 2009.
8. Hutchinson CJ, Alvarez-Reyes M, Vaughan OA. Lamins in disease: why do ubiquitously expressed nuclear envelope proteins give rise to tissue-specific disease phenotypes? Journal of Cell Science, 114: 9-19, 2001.
9. Dechat T, Vlcek S, Foisner R. Lamina-Associated Polypeptide 2 isoforms and related proteins in cell cycle-dependent nuclear structure dynamics. Journal of Structural Biology, 129: 335-45, 2000.
10. Gotic I, Foisner R. Multiple novel functions of lamina associated polypeptide 2 α in striated muscle. Landes Bioscience Nucleus ,1: 397-401, 2010.
11. Chi Y, Chen Z, Jeang K. The nuclear envelopathies and human diseases. Journal of Biomedical Science, 16: 1-8, 2009.
12. Naetar N, Foisner R. Lamin complexes in the nuclear interior control progenitor cell proliferation and tissue homeostasis. Cell Cycle 8: 1488-93, 2009.
13. Dorner D, Vlcek S, Foeger N, Gajewski A, Makolm C, Gotzmann J, Hutchinson CJ, Foisner R. Lamina-associated polypeptide 2 α regulates cell cycle progression and differentiation via the retinoblastoma-E2F pathway. The Journal of Cell Biology, 173: 83-93, 2006.
14. Verstraeten VL, Lammerding J. Another broken heart – Loss of LAP2 α causes systolic dysfunction. NIH, 106: 1-7, 2010.
15. Dechat T, Pfliegerhaer K, Sengupta K, Shimi T, Shumaker DK, Solimando L, Goldman RD. Nuclear lamins: major factors in the structural organization and function of the nucleus and chromatin. GENES & DEVELOPMENT, 22:832-53, 2008.