

Chapitre 1

MRTF-A

En 2001, MERCHER, BUSSON-LE CONIAT et al. 2001 décrivent une translocation impliquée dans les leucémies aigües mégacaryocytiques. Il s'agit de la translocation d'un gène du chromosome 1 sur le chromosome 22, le gène fusion est nommé One-Twenty-Two-Megakaryocytic-Acute-Leukemia (OTT-MAL). Les fonctions des deux gènes qui ont fusionné sont alors inconnues.

En 2002, deux homologues de la myocardine sont identifiés dans le génome humain par D.-Z. WANG et al. 2002 et sont nommés Myocardin-Related Transcription Factor A et B (MRTF-A/B). MRTF-A correspond au gène du chromosome 22 MAL (ou MKL1) et MRTF-B à un gène du chromosome 16 (MAL16 ou MKL2). Un homologue est également découvert chez la souris et nommé Basic, SAP et Coil-coil (BSAC) (SASAZUKI 2002).

Alors que cette protéine sera appelée dans la suite de cette thèse MRTF-A, elle pourra être identifiée indifféremment comme MAL, MKL1 ou BSAC dans la bibliographie.

1.1 MRTF-A, cofacteur de Serum Response Factor

La fonction principale des protéines de la famille des myocardines est l'activation du facteur de transcription Serum Response Factor.

1.1.1 Serum Response Factor

Serum Response Factor est un facteur de transcription qui fait partie de la famille MADS (MCM-1, Agamous, Deficiens, SRF). SRF est présent en un seul exemplaire dans le génome humain mais peut être transcrit en 4 isoformes. La protéine SRF comprend un signal de localisation nucléaire (NLS), une boîte MADS composée du site de liaison à l'ADN et d'un domaine de dimérisation, et d'un domaine de transactivation auquel se fixent ses cofacteurs.

Un dimère SRF se fixe sur une séquence consensus de nucléotides sur l'ADN appelée boîte CArG : CC(A/T)₆GG, ou sur une séquence CArG-like, qui diffère du consensus d'une seule base, avec une affinité plus faible. Le gène *srf* contenant lui-même deux boîtes CArG, il est sa propre cible, dans une boucle de rétroaction positive.

1.1.2 Les cofacteurs de SRF : TCF et MRTF

Serum Response Factor n'est lui-même qu'un transactivateur faible, mais il peut être activé par deux grandes familles de cofacteurs : les Ternary Complex Factors, et les Myocardin-Related Transcription Factors.

Les deux familles ne sont pas concurrentes pour se lier à SRF : la plupart des sites sur l'ADN sont spécifiques de l'une ou l'autre des familles de cofacteurs (ESNAULT et al. 2014). Même lorsque les MRTF sont séquestrées dans le cytoplasme, les TCF ne les remplacent pas sur les sites de liaison à SRF.

Un ChIP-seq sur des fibroblastes 3T3 a estimé que 921 gènes sont susceptibles d'être régulés par MRTF/SRF en réponse au sérum, et 76 gènes par TCF/SRF (ESNAULT et al. 2014), ce qui représente entre 3 et 4% du génome. Les MRTF sont donc un élément important de la régulation transcriptionnelle, et l'acteur principal de la régulation de SRF.

Les autres cofacteurs de SRF ?

Ternary Complex Factors

Elk1, Net et SAP-1 sont trois coactivateurs de SRF de la même famille, les TCF. Ils possèdent un domaine qui leur permet de se lier à des sites spécifiques sur l'ADN (Ets Binding Sites). Lorsqu'un site Ets et une boîte CArG sont adjacents, ils forment un Serum Response Element (SRE). La formation d'un complexe TCF-SRF sur un SRE déclenche la transcription du gène cible.

Les TCF sont phosphorylées et activées par les MAPK (Mitogen Activated Protein Kinases).

La famille Myocardine

Cette famille de cofacteurs de SRF comprend la myocardine, MRTF-A et MRTF-B.

La myocardine se présente sous deux isoformes, une forme cardiaque et une forme spécifique au muscle lisse. Les deux sont exclusivement localisées dans le noyau et sont constitutivement actives, en raison de motifs RPEL déficients ou incomplets.

Les Myocardin-Related Transcription Factors A et B sont exprimées dans un grand nombre de tissus : muscles cardiaques, lisses et squelettiques, neurones, cellules épithéliales, mégacaryocytes ... Contrairement à la myocardine, les MRTF peuvent être séquestrées dans le cytoplasme, ce qui les empêche d'activer SRF et la transcription. La régulation de la localisation de MRTF est

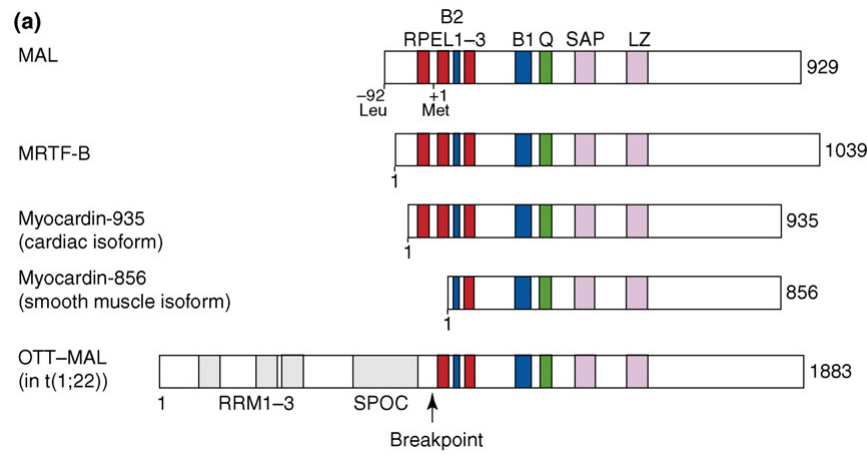


FIGURE 1.1 – La famille de la myocardine d’après POSERN et TREISMAN 2006

assurée par l’actine, qui peut former un complexe avec la partie N-terminale des MRTF.

One-Twenty-Two-Megakaryocytic-Acute-Leukemia (OTT-MAL) est la protéine résultant d’une translocation d’un gène du chromosome 1 à côté du gène MRTF-A. La protéine fusion comprend presque toute la protéine MRTF-A excepté la partie N-terminale.

1.2 MRTF-A, indépendamment de SRF

1.2.1 Transition épithélio-mésenchymateuse et domaine SAP

L’activation de la transcription de la tenascine C en réponse à une stimulation mécanique et à $TGF\beta$ a été liée à MRTF-A (MAIER et al. 2008). Cependant, cette réponse est indépendante de SRF, ou du domaine liant MRTF-A à SRF (ASPARUHOVA et al. 2011), elle dépend du domaine SAP. S’il est possible que SAP soit capable de lier MRTF-A à l’ADN (ARAVIND et KOONIN 2000), savoir si MRTF-A est capable d’être un facteur de transcription à lui seul, ou s’il a un partenaire facteur de transcription encore inconnu est une question ouverte.

1.2.2 NF- κ B

NF- κ B est un facteur de transcription impliqué dans les voies de signalisation de l’inflammation. MRTF-A et NF- κ B peuvent se lier dans le noyau, et s’empêcher l’un l’autre d’activer leurs promoteurs respectifs sur l’ADN (D. WANG et al. 2012). Cette activité dépend uniquement du domaine C-terminal de MRTF-A, où se trouve le domaine TAD. Ainsi l’activation de la voie $TNF\alpha$ /NF- κ B peut être empêchée par l’activation de BMP4/MRTF-A et inversement.

1.3 Structure de MRTF-A

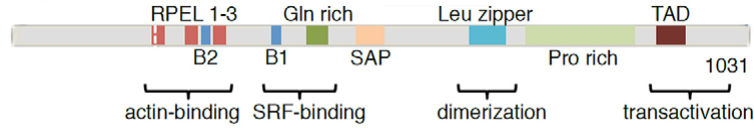


FIGURE 1.2 – Structure de MRTF-A (SCHARENBERG et al. 2014)

1.3.1 Les motifs RPEL

La partie N-terminale de MRTF-A contient trois motifs RPEL consécutifs, qui peuvent se lier aux monomères d'actine (POSERN, MIRALLES et al. 2004, MOUILLERON et al. 2008) avec des affinités variables, les deux premiers motifs se liant plus fortement que le troisième (GUETTLER et al. 2008). La structure détaillée du complexe montre que les trois motifs RPEL se lient à 3 à 5 monomères d'actine selon la concentration en monomères d'actine. (HIRANO et MATSUURA 2011, TREISMAN et al. 2011).

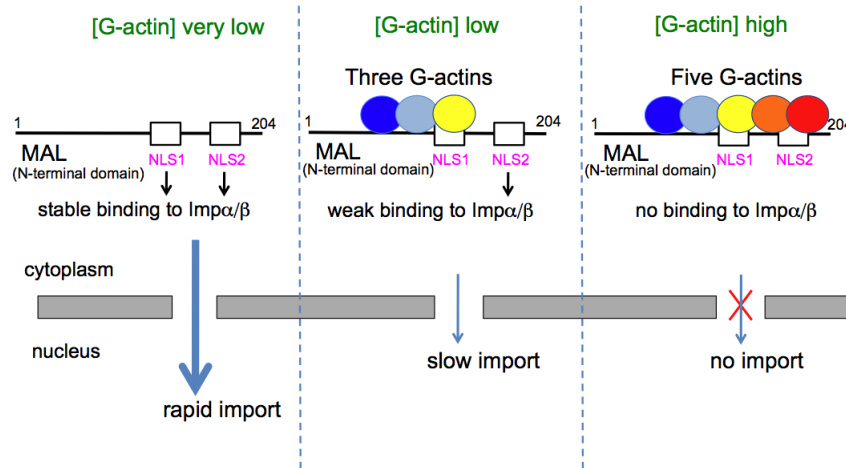


FIGURE 1.3 – D'après HIRANO et MATSUURA 2011

Deux domaines basiques, B2 et B3 sont inclus dans les motifs RPEL et forment un signal de localisation nucléaire (NLS) bipartite (RAJAKYLÄ, Maria K. VARTIAINEN et TREISMAN 2010). Lorsqu'il n'y a pas d'actine sur les motifs RPEL, ce NLS peut se lier au complexe Importine α/β (HIRANO et MATSUURA 2011, RAJAKYLÄ, Maria K. VARTIAINEN et TREISMAN 2010) et MRTF-A est importée dans le noyau de la cellule, où se trouve SRF. En présence de suffisamment de monomères, le NLS est recouvert par l'actine liée aux RPEL, MRTF-A

reste cytoplasmique (Posern 2002, MIRALLES et al. 2003, POSERN, MIRALLES et al. 2004).

MRTF-A est exportée du noyau par Crm1 (M. K. VARTIAINEN et al. 2007, K. HAYASHI et T. MORITA 2013). *Ces deux articles se contredisent sur la question de la liaison à l'actine : le premier prétend qu'elle est indispensable, le second qu'elle empêche l'export*

Les motifs RPEL sont donc la clé de la régulation de MRTF-A par l'actine : selon la concentration en monomères d'actine, MRTF-A est localisée dans le cytoplasme en cas d'excès et dans le noyau, où se trouve SRF, en cas de manque. Lorsque le domaine RPEL est muté ou absent, la protéine est constitutivement nucléaire (MIRALLES et al. 2003), comme la myocardine, dont les motifs RPEL ne sont plus fonctionnels (GUETTLER et al. 2008).

1.3.2 La région basique et SRF

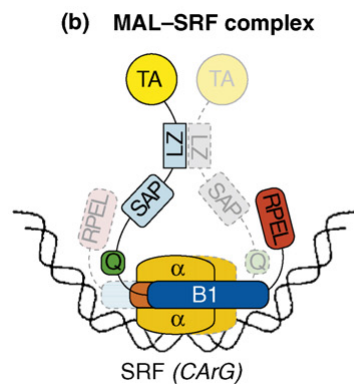


FIGURE 1.4 – D'après POSERN et TREISMAN 2006

La région B1 est le site de liaison de MRTF-A à SRF. MRTF-A s'attache préférentiellement à SRF en dimère (MIRALLES et al. 2003). Le complexe MRTF-A-5actines ne peut pas se lier à SRF et l'activer, la présence de MRTF-A dans le noyau n'est donc pas suffisante pour activer SRF, il faut également que la concentration en G-actine dissocie le complexe (M. K. VARTIAINEN et al. 2007).

1.3.3 Leucine zipper et oligomérisation

MRTF-A/B peuvent former des homo ou des hétérodimères (MIRALLES et al. 2003). Un dominant négatif pourra ainsi bloquer une protéine WT dans un hétérodimère non fonctionnel (A. SELVARAJ et R. PRYWES 2003, Bo CEN, Ahalya SELVARAJ et Ron PRYWES 2004, Shijie LI et al. 2005, RAJAKYLÄ, Maria K. VARTIAINEN et TREISMAN 2010). La formation des dimères n'est pas indispensable à la fonctionnalité de MRTF-A, les mutations dans cette région

réduisent son efficacité sans l'inhiber totalement (A. SELVARAJ et R. PRYWES 2003). OTT-MAL est également capable de former des hétérodimères avec les MRTF, et donc de perturber leur équilibre.

1.3.4 SAP

Dans les cellules épithéliales, il a été montré qu'un groupe de gènes est activé par MRTF-A et nécessite particulièrement la zone SAP, tout en étant indépendant de SRF (ASPARUHOVA et al. 2011, GURBUZ et al. 2014).

1.3.5 TAD

1.3.6 Phosphorylation

MRTF-A peut être phosphorylée (MIRALLES et al. 2003, Bo CEN, Ahalya SELVARAJ et Ron PRYWES 2004). Dans les neurones, la phosphorylation de MRTF-A par ERK1/2 est même la voie principale de régulation de son activité, car la protéine est toujours nucléaire, mais elle n'active SRF qu'une fois phosphorylée (K. KALITA et al. 2006). Il existe donc au moins une voie d'activation de MRTF indépendante de la régulation de l'actine.

1.3.7 Isoformes

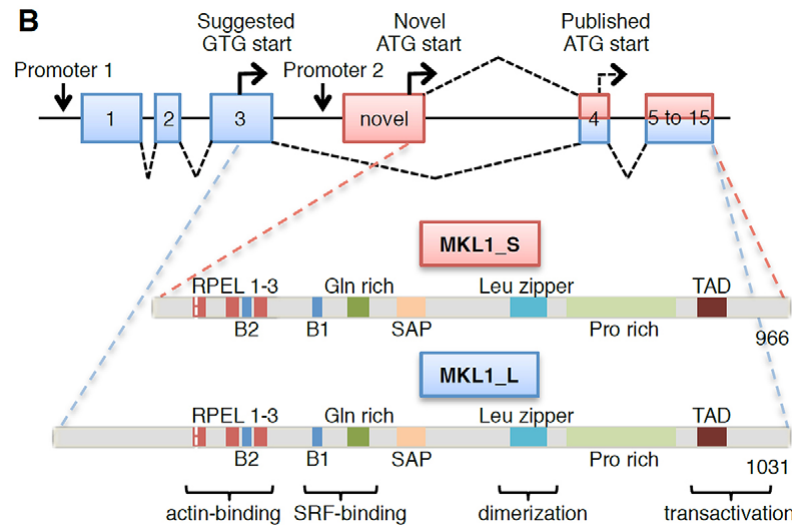


FIGURE 1.5 – D'après SCHARENBERG et al. 2014 : les deux isoformes de MRTF-A

D'après SCHARENBERG et al. 2014, il existe 2 isoformes de MRTF-A chez l'humain, une version longue (MRTF-A_L) et une courte (MRTF-A_S). La

version longue présente 80 acides aminés avant le premier motif RPEL, contre 15 seulement pour la version courte. Cette dernière contient deux TAD de 9 acides aminés (9aaTAD), un à l'extrémité C-terminale, et un à l'extrémité N-terminale spécifique à cet isoforme. Une surexpression de MRTF-A_S est observée en réponse à TGF- β ou à une contrainte cyclique dans les cellules épithéliales.

1.3.8 Conformations

La conformation de MRTF-A en complexe avec cinq actines est très différente de la conformation de MRTF-A liée à l'importine α (HIRANO et MATSUURA 2011). Ddx19 est une protéine capable de remodeler des complexes protéine-ARN, dont le rôle principal est de contribuer à l'export des ARN messagers. Des expériences de FRET ont montré que Ddx19 peut également changer la conformation de MRTF-A, la faisant passer d'une configuration repliée à une configuration dépliée qui permet son attachement à l'importine α/β et son import dans le noyau.

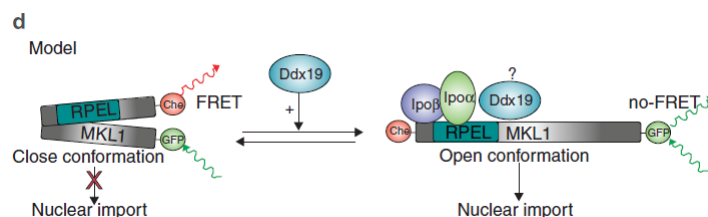


FIGURE 1.6 – Modèle proposé par RAJAKYLÄ, VIITA et al. 2015

1.4 En amont de MRTF-A : voie de signalisation et régulation de l'actine

La régulation de l'activité de MRTF-A se fait principalement par sa localisation intracellulaire qui dépend du réservoir d'actine monomérique disponible. Lorsque l'actine G est disponible pour former un complexe pentamérique avec MRTF-A, ce complexe est confiné dans le cytoplasme où il ne peut jouer aucun rôle dans la transcription. Lorsque l'actine G n'est pas disponible, MRTF-A est importée dans le noyau et peut se lier à SRF pour activer la transcription de ses gènes cibles.

L'actine est le point de convergence d'une grande diversité de signaux extracellulaires ou intracellulaires, biochimiques ou mécaniques, qui vont activer ou inhiber MRTF-A et SRF. Ainsi, tout élément qui va perturber la dynamique de l'actine aura des conséquences sur l'activation de MRTF-A : drogues agissant sur l'actine, protéines liées à l'actine (Actin-Binding Proteins, ABP), voies de signalisations, environnement mécanique.

1.4.1 Actines mutantes

La surexpression d'actine, même sans changer l'équilibre entre les filaments et les monomères, entraîne l'augmentation des monomères disponibles pour former le complexe avec MRTF-A (MIRALLES et al. 2003, M. K. VARTIAINEN et al. 2007). MRTF-A est alors localisée dans le cytoplasme.

La surexpression d'une actine-NLS (M. K. VARTIAINEN et al. 2007, POSERN, SOTIROPOULOS et TREISMAN 2002) a le même effet. Lorsque l'export est bloqué par la Leptomycine B, MRTF-A est *de facto* bloquée dans le noyau, mais comme elle reste complexée par l'actine, SRF n'est pas activé.

Les mutants non-polymérisables comme R62D ont le même effet que la sur-expression de l'actine, mais en plus efficace (POSERN, SOTIROPOULOS et TREISMAN 2002, MIRALLES et al. 2003, M. K. VARTIAINEN et al. 2007, COLLARD et al. 2014).

Les mutants qui polymérisent mieux ou qui forment des filaments plus stables déclenchent l'accumulation nucléaire de MRTF-A et l'activation de SRF (POSERN, MIRALLES et al. 2004).

1.4.2 Drogues agissant sur l'actine

Les drogues agissant sur l'actine sont très souvent utilisées lors des études sur MRTF-A comme contrôles.

La latrunculine B séquestre les monomères d'actine, empêchant leur incorporation dans les filaments. La liaison Latrunculine-Actine est compatible avec l'incorporation dans le complexe avec MRTF-A (MOUILLERON et al. 2008). L'ajout de latrunculine B permet donc de conserver l'actine hors des filaments et de la rendre disponible pour former un complexe avec MRTF-A, qui est alors séquestré dans le cytoplasme et inactif (M. K. VARTIAINEN et al. 2007, ZHAO et al. 2007, SMITH et al. 2013).

La cytochalasine D coiffe les microfilaments d'actine à leur extrémité + et empêche leur polymérisation et leur dépolymérisation. Contrairement à la latrunculine, elle est incompatible avec la formation du complexe car l'organisation de l'actine dans le complexe actines-RPELs est très différente de l'organisation dans les filaments (TREISMAN et al. 2011). Par conséquent, la cytochalasine séquestre l'actine hors de portée à la fois des filaments et de MRTF-A, qui est alors importée dans le noyau et activée. (MIRALLES et al. 2003, M. K. VARTIAINEN et al. 2007, SMITH et al. 2013) Le Swinholide A séquestre des dimères d'actine et fonctionne de manière semblable. (MIRALLES et al. 2003, M. K. VARTIAINEN et al. 2007).

Le Jasplakinolide augmente la polymérisation de l'actine, diminuant la disponibilité de l'actine monomérique et entraînant l'accumulation de MRTF-A dans le noyau (MIRALLES et al. 2003, M. K. VARTIAINEN et al. 2007, SMITH et al. 2013).

1.4.3 Actin-Binding Proteins

L'équilibre dynamique de polymérisation de l'actine dans la cellule est régulée par de nombreuses protéines impliquées dans d'encore plus nombreuses voies de signalisation.

De manière générale, les protéines qui vont favoriser la formation ou la stabilité des filaments, comme la profiline, Arp2/3, les formines mDia (CHAN et al. 2010, BAARLINK, H. WANG et GROSSE 2013) ou l'émerine (HO et al. 2013), seront à l'origine d'une accumulation nucléaire de MRTF-A, car elle vont appauvrir les réserves de monomères d'actine.

Lorsque la voie RhoA est activée, la cofiline est phosphorylée, ce qui l'inactive. L'inactivation de la cofiline stabilise les filaments d'actine, et donc l'accumulation nucléaire de MRTF-A (ZHAO et al. 2007).

La thymosine β , comme la latrunculine, séquestre les monomères d'actine avec une stœchiométrie de 1 :1. Mais contrairement à celle-ci, la thymosine β empêche l'intégration des monomères dans le complexe avec MRTF-A. Lors d'une surexpression de T β 4, MRTF-A est donc nucléaire et SRF activé (Tsuyoshi MORITA et Ken'ichiro HAYASHI 2013).

1.4.4 La voie RhoA

RhoA (Ras homolog gene family, member A) est une protéine de la famille des petites GTPases dont le rôle est de réguler le cytosquelette d'actine. Ce rôle fait de RhoA une voie de signalisation importante pour MRTF-A.

RhoA a deux cibles principales : ROCK (Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase 1) et les formines mDia (mammalian Diaphanous). La phosphorylation de ROCK entraîne la phosphorylation de LIMK (LIM domain kinase) qui désactive la cofiline. L'activation des formines et le blocage de la cofiline concourent à la formation de filaments d'actine plus longs et plus nombreux et à la réduction des réserves de monomères d'actine.

La voie RhoA peut être activée par un grand nombre de signaux biochimiques ou mécaniques. ILK (Integrin Linked Kinase) associée à une stimulation mécanique (MAIER et al. 2008), les androgènes (SCHMIDT et al. 2012), la thrombopoïétine (SMITH et al. 2013), le sérum (SOTIROPOULOS et al. 1999) et les hormones du rythme circadien (GERBER et al. 2013) activent la voie de signalisation RhoA/actine/MRTF-A/SRF. Une déformation mécanique constante (ALBINSSON 2004, ZHAO et al. 2007, CHAN et al. 2010) ou cyclique (KUWAHARA et al. 2010), un substrat dur (HUANG et al. 2012) sont des signaux mécaniques qui vont également activer la voie RhoA.

1.4.5 Un cas particulier : MICAL2

La signalisation par MRTF-A/B est importante pour le développement des neurones (Katarzyna KALITA, KUZNIEWSKA et KACZMAREK 2012), cependant contrairement aux fibroblastes et aux myoblastes, les neurones font l'expérience de contraintes et de réorganisation du cytosquelette beaucoup plus limitées. Il

n'y a que rarement formation de fibres de stress dans les neurones par exemple. La polymérisation d'actine dans ces cellules n'est pas suffisante pour déclencher la voie MRTF-A de la même manière que dans d'autres types cellulaires.

Les protéines de la famille MICAL sont capables d'oxyder la méthionine 44 de l'actine, ce qui l'empêche de faire partie d'un filament. Cette oxydation peut avoir lieu sur l'actine déjà recrutée dans un filament, causant sa dépolymérisation (HUNG, PAK et Terman 2011). L'actine oxydée est également sélectivement exportée du noyau, une actine mutante M44Q constitutivement oxydée est confinée dans le cytoplasme (LUNDQUIST et al. 2014).

MICAL2 est un membre de cette famille particulièrement présent dans le noyau, où il peut contrôler la dépolymérisation de l'actine nucléaire. L'expression d'un mutant dominant négatif de MICAL2 cause l'apparition de longs filaments d'actine dans le noyau, car son activité de dépolymérisation des filaments est interrompue (LUNDQUIST et al. 2014).

L'activation de MICAL2 ou sa surexpression entraîne ainsi paradoxalement une accumulation nucléaire de MRTF-A : l'actine du noyau est oxydée, dépolymérisée puis expulsée du noyau, réduisant ainsi la réserve globale d'actine disponible dans le noyau (LUNDQUIST et al. 2014).

Lorsque une atrophie musculaire est causée par la dénervation, MICAL2 est sous-exprimée dans les fibres musculaires, ce qui participe au maintien de concentrations importantes d'actine monomérique dans le noyau et donc à l'exclusion de MRTF-A (COLLARD et al. 2014).

MICAL2 est donc une voie d'activation de MRTF-A indépendante de RhoA, et donc l'activité se concentre sur le réservoir d'actine nucléaire de la cellule.

1.5 Rôles de MRTF-A

Depuis sa découverte au début des années 2000, de nombreux rôles de MRTF-A ont été mis en évidence dans des types cellulaires et dans des tissus très divers.

1.5.1 Embryogenèse

Les MRTF sont exprimées dès le jour 10 du développement de l'embryon (D.-Z. WANG et al. 2002), dans tous les tissus. La délétion de MRTF-B entraîne l'échec de la gastrulation, et donc une fin précoce de l'embryogenèse (Katarzyna KALITA, KUZNIEWSKA et KACZMAREK 2012). Au contraire, 60% des mutants MRTF-A^{-/-} sont viables et atteignent l'âge adulte, les autres étant perdus pendant l'embryogenèse car souffrant de défauts cardiaques. Les mutants survivants sont dépourvus de ces anomalies cardiaques, et vivent jusqu'à l'âge adulte (S. LI et al. 2006, SUN et al. 2006). Cependant, les femelles souffrent d'un défaut de formation de la glande mammaire, lié à une apoptose précoce des cellules myoépithéliales qui déclenchent l'éjection du lait. Il apparaît donc que chez la souris, tandis que MRTF-B est indispensable à l'embryogenèse, l'absence de MRTF-A peut être compensée dans la plus grande partie des tissus. Les souris possédant un gène mutant dominant négatif de MRTF-A sont en revanche de plus petite

taille, ne bougent pas et ne survivent que quelques jours, principalement à cause des défauts de musculature de leur diaphragme (Shijie LI et al. 2005).

1.5.2 Régulation de la masse musculaire

Serum Response Factor a pour gènes cibles un grand nombre de gènes liés au cytosquelette et à la différenciation musculaire.

Lorsque SRF est désactivé dans le muscle squelettique de souris adulte (souris HSA-Cre-ER^{T2}:srf^{flax/flax}), l'hypertrophie compensatoire de ses muscles est bloquée (GUERCI et al. 2012). Les cellules satellites sont moins nombreuses, et ne fusionnent pas avec les fibres musculaires. Au contraire, un SRF constitutivement actif protège de l'atrophie liée à une immobilisation ou à une dénervation. Suite à une dénervation, MRTF-A est exclue des noyaux des fibres musculaires, et donc incapable d'activer SRF. Une MRTF-A constitutivement nucléaire protège contre l'atrophie induite par la dénervation (COLLARD et al. 2014). C'est donc la régulation de la localisation de MRTF-A dans les fibres musculaires qui régule l'activité de SRF et l'atrophie ou l'hypertrophie en réponse aux contraintes mécaniques.

Dans les myoblastes murins C2C12, un dominant négatif MRTF-B, capable d'interférer avec l'activité des deux MRTF, bloque la différenciation musculaire en myotubes et diminue leur taux de duplication (A. SELVARAJ et R. PRYWES 2003, B. CEN et al. 2003). Les souris DN-MRTF-A montrent d'ailleurs un phénotype myopathique.

1.5.3 Transition épithéliale-mésenchymale

La transition épithélio-mésenchymateuse est le processus par lequel des cellules, sous l'influence de signaux extérieurs, vont perdre leur type épithélial (expression de l'E-cadherine, polarisation, organisation en monocouche jointive...) et acquérir un phénotype mésenchymal (expression de N-cadherine, motilité plus importante, fabrication de matrice extra-cellulaire...). Plusieurs marqueurs de l'EMT, comme la vimentine ou l'actine du muscle lisse α Smooth Muscle Actin sont des cibles de SRF.

La conjonction d'un signal biochimique, TGF β (Transforming Growth Factor), et d'un signal mécanique déclenche l'activation de la voie de signalisation RhoA/actine/MRTF-A/SRF. Les signaux mécaniques déclencheurs peuvent être très divers, locaux ou globaux, cycliques ou statiques : membranes étirées cycliquement (MAIER et al. 2008), îlots de fibronectine (GOMEZ et al. 2010, CONNELLY et al. 2010), gels de polyacrylamides de différentes rigidités (HUANG et al. 2012), microbilles magnétiques recouvertes de collagène (CHAN et al. 2010).

Des anomalies dans la transition épithélio-mésenchymateuse ont été liées aux fibroses pulmonaires et hépatiques.

1.5.4 Différenciation des mégacaryocytes

Les souris MRTF-A KO ont une genèse anormale des mégacaryocytes, les cellules de la moelle osseuse qui sont à l'origine des plaquettes. Les gènes contrôlant la différenciation de ces cellules sont sous le contrôle de SRF. La thrombopoïétine active la voie RhoA/MRTF-A/SRF.

1.5.5 Rythme circadien

Les plantes, les animaux et même certains organismes unicellulaires possèdent une horloge biologique d'environ 24h, calquée sur l'alternance jour/nuit. Un certain nombre de processus biologiques dépendent des hormones produites par cette horloge dans le cerveau et propagées dans le sang vers l'ensemble des organes, comme le rythme veille/sommeil, la température corporelle, le péristaltisme de l'intestin, la sécrétion des hormones de croissance ...

SRF fait partie des facteurs de transcription dont la régulation est sensible au rythme circadien et contient dans ses cibles un certain nombre de gènes régulant le rythme circadien (ESNAULT et al. 2014). Une stimulation par ajout de sérum permet de réinitialiser l'horloge biologique.

Dans le foie de rats et de souris, la polymérisation de l'actine est maximale au lever du jour (fin de période d'activité pour les rongeurs nocturnes) et minimale au crépuscule (GERBER et al. 2013). De manière synchronisée, les MRTF sont nucléaires et SRF est activé au lever du jour, et les MRTF sont cytoplasmiques et SRF désactivé au coucher du soleil. Le niveau d'expression de l'actine et de MRTF ne varie pas au cours de la journée. Chez l'humain, espèce diurne, ce rythme est inversé mais également présent.

1.5.6 MRTF-A et cancers

Le rôle de MRTF-A dans l'invasion, les métastases et la prolifération cancéreuse est complexe. Dans l'exemple du cancer du sein, on a attribué à MRTF-A un rôle antiprolifératif en tant que facteur de transcription de l'Eplina α (Epithelial protein lost in Neoplasm), protéine qui est inversement corrélée avec la mortalité et l'invasion cancéreuse (Laura LEITNER et al. 2010). Cependant, dans les cancers du sein sensibles aux œstrogènes, l'activation de MRTF-A favorise la transition vers un type insensible au contrôle hormonal (KERDIVEL et al. 2014) et MRTF et SRF sont nécessaires à l'adhésion, à la motilité et à l'invasion dans des lignées issues de cancers du sein et de mélanomes (MEDJKANE et al. 2009). Les gènes contrôlés par MRTF-A indépendamment de SRF semblent être liés à un mauvais pronostic (GURBUZ et al. 2014).

L. LEITNER et al. 2011 montre bien le rôle complexe que peut avoir la régulation d'un élément du cytosquelette dans différents contextes : MRTF-A augmente l'adhésion dans deux types cellulaires, des cellules épithéliales non-invasives et des cellules tumorales de cancer du sein, mais l'effet sur la motilité est opposé dans les deux types. Dans les cellules mammaires épithéliales, l'augmentation de l'adhésion causée par la surexpression de MRTF-A cloue les

cellules sur place : l'adhésion est trop forte et les cellules ne sont plus capables de se détacher pour avancer. Inversement, l'adhésion était le facteur limitant dans les cellules tumorales. Avec la surexpression de MRTF-A, elles adhèrent mieux et se déplacent plus efficacement.

L'activation de la voie RhoA/MRTF/SRF est liée à l'agressivité des tumeurs de la prostate (SCHMIDT et al. 2012), et une mutation du premier intron de MRTF-A a été identifiée dans des triplets homozygotes dont deux ont développé un lymphome de Hodgkin (BJORKHOLM et al. 2013), sans qu'un lien précis soit établi.

Le cas particulier d'OTT-MAL

OTT-MAL est une protéine issue de la fusion d'un gène du chromosome 1 également nommé RBM15, qui régule le facteur de transcription RBPJ (recombination signal binding protein for immunoglobulin κ J region), et MRTF-A sur le chromosome 22, qui régule SRF. La présence de cette mutation a été reliée à des leucémies à mégacaryoblastes (MERCHER, BUSSON-LE CONIAT et al. 2001). La protéine fusion est toujours localisée dans le noyau et active SRF (DESCOT et al. 2008), elle peut former des hétérodimères avec MRTF-A et donc interférer avec les protéines saines. Mais c'est l'activation de RBPJ qui est déterminante pour ses propriétés oncogènes dans les mégacaryocytes (MERCHER, RAFFEL et al. 2009).

1.5.7 Réorganisation de la chromatine

En plus de son rôle de régulateur de la transcription des cibles de SRF, plusieurs effets de MRTF-A sur l'organisation de la chromatine ont été mis en évidence. L'activation de MRTF-A et de différents mutants montre une augmentation de l'acétylation de l'histone H3, de la quantité d'euchromatine et de l'activité transcriptionnelle (FLOURIOT et al. 2014). Cette fonction de MRTF-A nécessite son domaine C-terminal. Les fibroblastes 3T3 cultivés sur des motifs de grande taille montrent une plus grande quantité de MRTF-A dans le noyau, associée à une histone déacétylase HDAC3 séquestrée dans le cytoplasme et une plus grande activité transcriptionnelle (JAIN et al. 2013).

L'histone méthyltransférase SMYD3 coopère avec MRTF-A, sans interaction direct, pour réguler la transcription du gène MYL9 codant pour la Myosin Light Chain (LUO et al. 2014).

Bibliographie

- ALBINSSON, S. (2004). "Stretch of the Vascular Wall Induces Smooth Muscle Differentiation by Promoting Actin Polymerization". In : *Journal of Biological Chemistry* 279.33, p. 34849–34855. ISSN : 0021-9258, 1083-351X. DOI : [10.1074/jbc.M403370200](https://doi.org/10.1074/jbc.M403370200). URL : <http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M403370200> (visité le 18/11/2013).
- ARAVIND, L. et Eugene V. KOONIN (2000). "SAP—a putative DNA-binding motif involved in chromosomal organization". In : *Trends in biochemical sciences* 25.3, p. 112–114. URL : http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968000499015376/pdf?md5=cedcee99ed900d2aba307d80468151a5&pid=1-s2.0-S0968000499015376-main.pdf&_valck=1 (visité le 05/02/2015).
- ASPARUHOVA, M. B. et al. (2011). "The transcriptional regulator megakaryoblastic leukemia-1 mediates serum response factor-independent activation of tenascin-C transcription by mechanical stress". In : *The FASEB Journal* 25.10, p. 3477–3488. ISSN : 0892-6638, 1530-6860. DOI : [10.1096/fj.11-187310](https://doi.org/10.1096/fj.11-187310). URL : <http://www.fasebj.org/cgi/doi/10.1096/fj.11-187310> (visité le 23/01/2015).
- BAARLINK, C., H. WANG et R. GROSSE (2013). "Nuclear Actin Network Assembly by Formins Regulates the SRF Coactivator MAL". In : *Science* 340.6134, p. 864–867. ISSN : 0036-8075, 1095-9203. DOI : [10.1126/science.1235038](https://doi.org/10.1126/science.1235038). URL : <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1235038> (visité le 21/10/2013).
- BJORKHOLM, M. et al. (2013). "Development of Hodgkin lymphoma in homozygotic triplets with constitutional deletion in MKL1". In : *Blood* 121.23, p. 4807–4807. ISSN : 0006-4971, 1528-0020. DOI : [10.1182/blood-2013-02-469031](https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-469031). URL : <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2013-02-469031> (visité le 11/12/2014).
- CEN, Bo, Ahalya SELVARAJ et Ron PRYWES (2004). "Myocardin/MKL family of SRF coactivators : Key regulators of immediate early and muscle specific gene expression". In : *Journal of Cellular Biochemistry* 93.1, p. 74–82. ISSN : 0730-2312, 1097-4644. DOI : [10.1002/jcb.20199](https://doi.org/10.1002/jcb.20199). URL : <http://doi.wiley.com/10.1002/jcb.20199> (visité le 12/12/2014).
- CEN, B. et al. (2003). "Megakaryoblastic Leukemia 1, a Potent Transcriptional Coactivator for Serum Response Factor (SRF), Is Required for Serum Induction of SRF Target Genes". In : *Molecular and Cellular Biology* 23.18,

- p. 6597–6608. ISSN : 0270-7306. DOI : [10.1128/MCB.23.18.6597-6608.2003](https://doi.org/10.1128/MCB.23.18.6597-6608.2003). URL : <http://mcb.asm.org/cgi/doi/10.1128/MCB.23.18.6597-6608.2003> (visité le 11/12/2014).
- CHAN, M. W. C. et al. (2010). “Force-induced Myofibroblast Differentiation through Collagen Receptors Is Dependent on Mammalian Diaphanous (mDia)”. In : *Journal of Biological Chemistry* 285.12, p. 9273–9281. ISSN : 0021-9258, 1083-351X. DOI : [10.1074/jbc.M109.075218](https://doi.org/10.1074/jbc.M109.075218). URL : <http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M109.075218> (visité le 21/10/2013).
- COLLARD, L. et al. (2014). “Nuclear actin and myocardin-related transcription factors control disuse muscle atrophy through regulation of Srf activity”. In : *Journal of Cell Science* 127.24, p. 5157–5163. ISSN : 0021-9533, 1477-9137. DOI : [10.1242/jcs.155911](https://doi.org/10.1242/jcs.155911). URL : <http://jcs.biologists.org/cgi/doi/10.1242/jcs.155911> (visité le 16/01/2015).
- CONNELLY, John T. et al. (2010). “Actin and serum response factor transduce physical cues from the microenvironment to regulate epidermal stem cell fate decisions”. In : *nature cell biology* 12.7, p. 711–718. URL : <http://www.nature.com/ncb/journal/vaop/ncurrent/full/ncb2074.html> (visité le 21/10/2013).
- DESCOT, A. et al. (2008). “OTT-MAL Is a Deregulated Activator of Serum Response Factor-Dependent Gene Expression”. In : *Molecular and Cellular Biology* 28.20, p. 6171–6181. ISSN : 0270-7306. DOI : [10.1128/MCB.00303-08](https://doi.org/10.1128/MCB.00303-08). URL : <http://mcb.asm.org/cgi/doi/10.1128/MCB.00303-08> (visité le 21/01/2015).
- ESNAULT, C. et al. (2014). “Rho-actin signaling to the MRTF coactivators dominates the immediate transcriptional response to serum in fibroblasts”. In : *Genes & Development* 28.9, p. 943–958. ISSN : 0890-9369. DOI : [10.1101/gad.239327.114](https://doi.org/10.1101/gad.239327.114). URL : <http://genesdev.cshlp.org/cgi/doi/10.1101/gad.239327.114> (visité le 13/01/2015).
- FLOURIOT, Gilles et al. (2014). “The actin/MKL1 signalling pathway influences cell growth and gene expression through large-scale chromatin reorganization and histone post-translational modifications”. In : *Biochemical Journal* 461.2, p. 257–268. ISSN : 0264-6021, 1470-8728. DOI : [10.1042/BJ20131240](https://doi.org/10.1042/BJ20131240). URL : <http://www.biochemj.org/bj/461/bj4610257.htm> (visité le 05/02/2015).
- GERBER, Alan et al. (2013). “Blood-Borne Circadian Signal Stimulates Daily Oscillations in Actin Dynamics and SRF Activity”. In : *Cell* 152.3, p. 492–503. ISSN : 00928674. DOI : [10.1016/j.cell.2012.12.027](https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.12.027). URL : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867412015498> (visité le 21/10/2013).
- GOMEZ, Esther W. et al. (2010). “Tissue geometry patterns epithelial-mesenchymal transition via intercellular mechanotransduction”. In : *Journal of Cellular Biochemistry*, n/a–n/a. ISSN : 07302312, 10974644. DOI : [10.1002/jcb.22545](https://doi.org/10.1002/jcb.22545). URL : <http://doi.wiley.com/10.1002/jcb.22545> (visité le 03/03/2014).
- GUERCI, Aline et al. (2012). “Srf-Dependent Paracrine Signals Produced by Myofibers Control Satellite Cell-Mediated Skeletal Muscle Hypertrophy”. In :

- Cell Metabolism* 15.1, p. 25–37. ISSN : 15504131. DOI : [10.1016/j.cmet.2011.12.001](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.12.001). URL : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413111004591> (visité le 10/12/2014).
- GUETTNER, S. et al. (2008). “RPEL Motifs Link the Serum Response Factor Cofactor MAL but Not Myocardin to Rho Signaling via Actin Binding”. In : *Molecular and Cellular Biology* 28.2, p. 732–742. ISSN : 0270-7306. DOI : [10.1128/MCB.01623-07](https://doi.org/10.1128/MCB.01623-07). URL : <http://mcb.asm.org/cgi/doi/10.1128/MCB.01623-07> (visité le 17/12/2014).
- GURBUZ, Irem et al. (2014). “SAP domain-dependent Mkl1 signaling stimulates proliferation and cell migration by induction of a distinct gene set indicative of poor prognosis in breast cancer patients”. In : *Molecular cancer* 13.1, p. 22. URL : <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1476-4598-13-22.pdf> (visité le 11/12/2014).
- HAYASHI, K. et T. MORITA (2013). “Differences in the Nuclear Export Mechanism between Myocardin and Myocardin-related Transcription Factor A”. In : *Journal of Biological Chemistry* 288.8, p. 5743–5755. ISSN : 0021-9258, 1083-351X. DOI : [10.1074/jbc.M112.408120](https://doi.org/10.1074/jbc.M112.408120). URL : <http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M112.408120> (visité le 30/01/2015).
- HIRANO, Hidemi et Yoshiyuki MATSUURA (2011). “Sensing actin dynamics : Structural basis for G-actin-sensitive nuclear import of MAL”. In : *Biochemical and Biophysical Research Communications* 414.2, p. 373–378. ISSN : 0006291X. DOI : [10.1016/j.bbrc.2011.09.079](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.09.079). URL : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X11016834> (visité le 21/10/2013).
- HO, Chin Yee et al. (2013). “Lamin A/C and emerin regulate MKL1–SRF activity by modulating actin dynamics”. In : *Nature* 497.7450, p. 507–511. ISSN : 0028-0836, 1476-4687. DOI : [10.1038/nature12105](https://doi.org/10.1038/nature12105). URL : <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature12105> (visité le 21/01/2015).
- HUANG, Xiangwei et al. (2012). “Matrix Stiffness–Induced Myofibroblast Differentiation Is Mediated by Intrinsic Mechanotransduction”. In : *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 47.3, p. 340–348. ISSN : 1044-1549, 1535-4989. DOI : [10.1165/rcmb.2012-00500C](https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-00500C). URL : <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1165/rcmb.2012-00500C> (visité le 21/10/2013).
- HUNG, R.-J., C. W. PAK et J. R. TERMAN (2011). “Direct Redox Regulation of F-Actin Assembly and Disassembly by Mical”. In : *Science* 334.6063, p. 1710–1713. ISSN : 0036-8075, 1095-9203. DOI : [10.1126/science.1211956](https://doi.org/10.1126/science.1211956). URL : <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1211956> (visité le 26/05/2014).
- JAIN, Nikhil et al. (2013). “Cell geometric constraints induce modular gene-expression patterns via redistribution of HDAC3 regulated by actomyosin contractility”. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110.28, p. 11349–11354. URL : <http://www.pnas.org/content/110/28/11349.short> (visité le 21/10/2013).
- KALITA, Katarzyna, Bożena KUZNIEWSKA et Leszek KACZMAREK (2012). “MKLs : Co-factors of serum response factor (SRF) in neuronal responses”. In : *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 44.9, p. 1444–1447.

- ISSN : 13572725. DOI : [10.1016/j.biocel.2012.05.008](https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.05.008). URL : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357272512001744> (visité le 21/10/2013).
- KALITA, K. et al. (2006). "Role of Megakaryoblastic Acute Leukemia-1 in ERK1/2-Dependent Stimulation of Serum Response Factor-Driven Transcription by BDNF or Increased Synaptic Activity". In : *Journal of Neuroscience* 26.39, p. 10020–10032. ISSN : 0270-6474, 1529-2401. DOI : [10.1523/JNEUROSCI.2644-06.2006](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2644-06.2006). URL : <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.2644-06.2006> (visité le 02/02/2015).
- KERDVEL, Gweneg et al. (2014). "Activation of the MKL1/actin signaling pathway induces hormonal escape in estrogen-responsive breast cancer cell lines". In : *Molecular and Cellular Endocrinology* 390.1, p. 34–44. ISSN : 03037207. DOI : [10.1016/j.mce.2014.03.009](https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.03.009). URL : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303720714001014> (visité le 11/12/2014).
- KUWAHARA, K. et al. (2010). "Myocardin-Related Transcription Factor A Is a Common Mediator of Mechanical Stress- and Neurohumoral Stimulation-Induced Cardiac Hypertrophic Signaling Leading to Activation of Brain Natriuretic Peptide Gene Expression". In : *Molecular and Cellular Biology* 30.17, p. 4134–4148. ISSN : 0270-7306. DOI : [10.1128/MCB.00154-10](https://doi.org/10.1128/MCB.00154-10). URL : <http://mcb.asm.org/cgi/doi/10.1128/MCB.00154-10> (visité le 21/10/2013).
- LEITNER, Laura et al. (2010). "Epithelial Protein Lost in Neoplasm a (Eplina) is transcriptionally regulated by G-actin and MAL/MRTF coactivators". In : URL : <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1476-4598-9-60.pdf> (visité le 09/02/2015).
- LEITNER, L. et al. (2011). "MAL/MRTF-A controls migration of non-invasive cells by upregulation of cytoskeleton-associated proteins". In : *Journal of Cell Science* 124.24, p. 4318–4331. ISSN : 0021-9533, 1477-9137. DOI : [10.1242/jcs.092791](https://doi.org/10.1242/jcs.092791). URL : <http://jcs.biologists.org/cgi/doi/10.1242/jcs.092791> (visité le 10/12/2014).
- LI, Shijie et al. (2005). "Requirement for serum response factor for skeletal muscle growth and maturation revealed by tissue-specific gene deletion in mice". In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102.4, p. 1082–1087. URL : <http://www.pnas.org/content/102/4/1082.short> (visité le 11/12/2014).
- LI, S. et al. (2006). "Requirement of a Myocardin-Related Transcription Factor for Development of Mammary Myoepithelial Cells". In : *Molecular and Cellular Biology* 26.15, p. 5797–5808. ISSN : 0270-7306. DOI : [10.1128/MCB.00211-06](https://doi.org/10.1128/MCB.00211-06). URL : <http://mcb.asm.org/cgi/doi/10.1128/MCB.00211-06> (visité le 17/12/2014).
- LUNDQUIST, Mark R. et al. (2014). "Redox Modification of Nuclear Actin by MICAL-2 Regulates SRF Signaling". In : *Cell* 156.3, p. 563–576. ISSN : 00928674. DOI : [10.1016/j.cell.2013.12.035](https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.035). URL : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867413016048> (visité le 22/05/2014).
- LUO, Xue-Gang et al. (2014). "Histone methyltransferase SMYD3 promotes MRTF-A-mediated transactivation of MYL9 and migration of MCF-7 breast

- cancer cells". In : *Cancer Letters* 344.1, p. 129–137. ISSN : 03043835. DOI : [10.1016/j.canlet.2013.10.026](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.10.026). URL : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304383513007556> (visité le 31/10/2014).
- MAIER, Silke et al. (2008). "Tenascin-C induction by cyclic strain requires integrin-linked kinase". In : *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 1783.6, p. 1150–1162. ISSN : 01674889. DOI : [10.1016/j.bbamcr.2008.01.013](https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.01.013). URL : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167488908000335> (visité le 12/01/2015).
- MEDJKANE, Souhila et al. (2009). "Myocardin-related transcription factors and SRF are required for cytoskeletal dynamics and experimental metastasis". In : *Nature Cell Biology* 11.3, p. 257–268. ISSN : 1465-7392, 1476-4679. DOI : [10.1038/ncb1833](https://doi.org/10.1038/ncb1833). URL : <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ncb1833> (visité le 09/02/2015).
- MERCHER, Thomas, Maryvonne BUSSON-LE CONIAT et al. (2001). "Involvement of a human gene related to the Drosophila spen gene in the recurrent t (1; 22) translocation of acute megakaryocytic leukemia". In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98.10, p. 5776–5779. URL : <http://www.pnas.org/content/98/10/5776.short> (visité le 12/12/2014).
- MERCHER, Thomas, Glen D. RAFFEL et al. (2009). "The OTT-MAL fusion oncogene activates RBPJ-mediated transcription and induces acute megakaryoblastic leukemia in a knockin mouse model". In : *Journal of Clinical Investigation*. ISSN : 0021-9738. DOI : [10.1172/JCI35901](https://doi.org/10.1172/JCI35901). URL : <http://www.jci.org/articles/view/35901> (visité le 21/01/2015).
- MIRALLES, Francesc et al. (2003). "Actin dynamics control SRF activity by regulation of its coactivator MAL". In : *Cell* 113.3, p. 329–342. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867403002782> (visité le 21/10/2013).
- MORITA, Tsuyoshi et Ken'ichiro HAYASHI (2013). "G-actin sequestering protein thymosin- β 4 regulates the activity of myocardin-related transcription factor". In : *Biochemical and Biophysical Research Communications* 437.3, p. 331–335. ISSN : 0006291X. DOI : [10.1016/j.bbrc.2013.06.069](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.06.069). URL : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X1301067X> (visité le 23/05/2014).
- MOUILLERON, Stephane et al. (2008). "Molecular basis for G-actin binding to RPEL motifs from the serum response factor coactivator MAL". In : *The EMBO journal* 27.23, p. 3198–3208. URL : <http://www.nature.com/emboj/journal/vaop/ncurrent/full/emboj2008235a.html> (visité le 21/10/2013).
- POSERN, Guido, Francesc MIRALLES et al. (2004). "Mutant actins that stabilise F-actin use distinct mechanisms to activate the SRF coactivator MAL". In : *The EMBO journal* 23.20, p. 3973–3983. URL : <http://www.nature.com/emboj/journal/v23/n20/abs/7600404a.html> (visité le 21/10/2013).
- POSERN, Guido, Athanassia SOTIROPOULOS et Richard TREISMAN (2002). "Mutant actins demonstrate a role for unpolymerized actin in control of transcription by serum response factor". In : *Molecular biology of the cell* 13.12,

- p. 4167–4178. URL : <http://www.molbiolcell.org/content/13/12/4167.short> (visité le 02/02/2015).
- POSERN, Guido et Richard TREISMAN (2006). “Actin’ together : serum response factor, its cofactors and the link to signal transduction”. In : *Trends in Cell Biology* 16.11, p. 588–596. ISSN : 09628924. DOI : [10.1016/j.tcb.2006.09.008](https://doi.org/10.1016/j.tcb.2006.09.008). URL : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0962892406002698> (visité le 21/10/2013).
- RAJAKYLÄ, Eeva Kaisa, Maria K. VARTIAINEN et Richard TREISMAN (2010). “An actin-regulated importin α/β -dependent extended bipartite NLS directs nuclear import of MRTF-A”. In : *The EMBO journal* 29.20, p. 3448–3458. URL : <http://www.nature.com/emboj/journal/v29/n20/abs/emboj2010216a.html> (visité le 21/10/2013).
- RAJAKYLÄ, Eeva Kaisa, Tiina VIITA et al. (2015). “RNA export factor Ddx19 is required for nuclear import of the SRF coactivator MKL1”. In : *Nature Communications* 6, p. 5978. ISSN : 2041-1723. DOI : [10.1038/ncomms6978](https://doi.org/10.1038/ncomms6978). URL : <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ncomms6978> (visité le 30/01/2015).
- SASAZUKI, T. (2002). “Identification of a Novel Transcriptional Activator, BSAC, by a Functional Cloning to Inhibit Tumor Necrosis Factor-induced Cell Death”. In : *Journal of Biological Chemistry* 277.32, p. 28853–28860. ISSN : 00219258, 1083351X. DOI : [10.1074/jbc.M203190200](https://doi.org/10.1074/jbc.M203190200). URL : <http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M203190200> (visité le 30/01/2015).
- SCHARENBERG, M. A. et al. (2014). “TGF- β -induced differentiation into myofibroblasts involves specific regulation of two MKL1 isoforms”. In : *Journal of Cell Science* 127.5, p. 1079–1091. ISSN : 0021-9533, 1477-9137. DOI : [10.1242/jcs.142075](https://doi.org/10.1242/jcs.142075). URL : <http://jcs.biologists.org/cgi/doi/10.1242/jcs.142075> (visité le 31/10/2014).
- SCHMIDT, L. J. et al. (2012). “RhoA as a Mediator of Clinically Relevant Androgen Action in Prostate Cancer Cells”. In : *Molecular Endocrinology* 26.5, p. 716–735. ISSN : 0888-8809. DOI : [10.1210/me.2011-1130](https://doi.org/10.1210/me.2011-1130). URL : <http://mend.endojournals.org/cgi/doi/10.1210/me.2011-1130> (visité le 21/10/2013).
- SELVARAJ, A. et R. PRYWES (2003). “Megakaryoblastic Leukemia-1/2, a Transcriptional Co-activator of Serum Response Factor, Is Required for Skeletal Myogenic Differentiation”. In : *Journal of Biological Chemistry* 278.43, p. 41977–41987. ISSN : 0021-9258, 1083-351X. DOI : [10.1074/jbc.M305679200](https://doi.org/10.1074/jbc.M305679200). URL : <http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M305679200> (visité le 12/12/2014).
- SMITH, Elenoe C. et al. (2013). “Induction of megakaryocyte differentiation drives nuclear accumulation and transcriptional function of MKL1 via actin polymerization and RhoA activation”. In : *Blood* 121.7, p. 1094–1101. URL : <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/121/7/1094.short> (visité le 11/12/2014).
- SOTIROPOULOS, Athanassia et al. (1999). “Signal-regulated activation of serum response factor is mediated by changes in actin dynamics”. In : *Cell* 98.2,

- p. 159–169. URL : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867400810119> (visité le 10/12/2014).
- SUN, Y. et al. (2006). “Acute Myeloid Leukemia-Associated Mkl1 (Mrtf-a) Is a Key Regulator of Mammary Gland Function”. In : *Molecular and Cellular Biology* 26.15, p. 5809–5826. ISSN : 0270-7306. DOI : [10.1128/MCB.00024-06](https://doi.org/10.1128/MCB.00024-06). URL : <http://mcb.asm.org/cgi/doi/10.1128/MCB.00024-06> (visité le 17/12/2014).
- TREISMAN, Richard et al. (2011). “Structure of a Pentavalent G-Actin* MRTF-A Complex Reveals How G-Actin”. In : URL : http://www.researchgate.net/profile/Stephane_Mouilleron2/publication/51219331_Structure_of_a_pentavalent_G-actin*MRTF-A_complex_reveals_how_G-actin_controls_nucleocytoplasmic_shuttling_of_a_transcriptional_coactivator/links/0912f5065bb6d82872000000.pdf (visité le 02/02/2015).
- VARTIAINEN, M. K. et al. (2007). “Nuclear Actin Regulates Dynamic Subcellular Localization and Activity of the SRF Cofactor MAL”. In : *Science* 316.5832, p. 1749–1752. ISSN : 0036-8075, 1095-9203. DOI : [10.1126/science.1141084](https://doi.org/10.1126/science.1141084). URL : <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1141084> (visité le 21/10/2013).
- WANG, D. et al. (2012). “Bone Morphogenetic Protein Signaling in Vascular Disease : ANTI-INFLAMMATORY ACTION THROUGH MYOCARDIN-RELATED TRANSCRIPTION FACTOR A”. In : *Journal of Biological Chemistry* 287.33, p. 28067–28077. ISSN : 0021-9258, 1083-351X. DOI : [10.1074/jbc.M112.379487](https://doi.org/10.1074/jbc.M112.379487). URL : <http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M112.379487> (visité le 11/12/2014).
- WANG, Da-Zhi et al. (2002). “Potentiation of serum response factor activity by a family of myocardin-related transcription factors”. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99.23, p. 14855–14860. URL : <http://www.pnas.org/content/99/23/14855.short> (visité le 11/12/2014).
- ZHAO, X.-H. et al. (2007). “Force activates smooth muscle -actin promoter activity through the Rho signaling pathway”. In : *Journal of Cell Science* 120.10, p. 1801–1809. ISSN : 0021-9533, 1477-9137. DOI : [10.1242/jcs.001586](https://doi.org/10.1242/jcs.001586). URL : <http://jcs.biologists.org/cgi/doi/10.1242/jcs.001586> (visité le 21/10/2013).