

En 2001, MERCHER 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 est alors inconnue.

En 2002, deux homologues de la myocardine sont identifiés dans le génome humain par 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 ce document MRTF-A, elle pourra être identifiée indifféremment comme MAL, MKL1 ou BSAC dans la bibliographie.

## 1 Rôle 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.

### 1.1 Embryogenèse

Les MRTF sont exprimées dès le jour 10 du développement de l'embryon (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<sup>-/-</sup> 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, 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).

### 1.2 Régulation de la masse musculaire

### 1.3 Transition EMT

### 1.4 MRTF-A et cancers

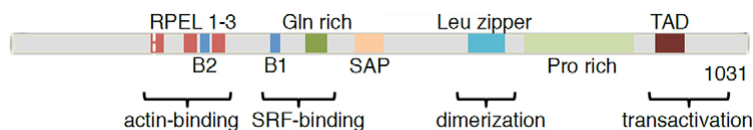


FIGURE 1 – Structure de MRTF-A (SCHARENBERG et al. 2014)

## Structure de MRTF-A

### 1.5 Les motifs RPEL

La partie N-terminale de MRTF-A contient trois motifs RPEL consécutifs, qui peuvent se lier aux monomères d'actine (POSERN 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).

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 $\alpha/\beta$  (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 et al. 2004).

MRTF-A est exportée du noyau par Crm1 (M. K. VARTIAINEN et al. 2007, HAYASHI et 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).

### 1.6 La région basique et SRF

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).

## 1.7 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, 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). OTTMAL est également capable de former des hétérodimères avec les MRTF, et donc de perturber leur équilibre.

## 1.8 SAP et TAD

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)

## 1.9 Phosphorylation

MRTF-A peut être phosphorylée (MIRALLES et al. 2003, 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).

## 1.10 Isoformes

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- $\beta$  ou à une contrainte cyclique dans les cellules épithéliales.

- 2 En amont de MRTF-A : voie de signalisation et régulation de l'actine**
  - 2.1 Régulation de l'actine**
  - 2.2 Les protéines liées à l'actine**
  - 2.3 La voie RhoA**
  - 2.4 MICAL2**
- 3 En aval de MRTF-A : SRF et gènes cibles**