Document généré le 23 avr. 2024 22:22

M/S : médecine sciences

La modification par SUMO réprime l'activité transcriptionnelle des protéines Sox
SUMO modification represses transcriptional activity of Sox proteins

Jean Savare et Franck Girard

Volume 21, numéro 11, novembre 2005

Maladies génétiques

URI : https://id.erudit.org/iderudit/011955ar

Aller au sommaire du numéro

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

Découvrir la revue

Citer cet article

Savare, J. & Girard, F. (2005). La modification par SUMO réprime l'activité transcriptionnelle des protéines Sox. *M/S : médecine sciences*, *21*(11), 917–919.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2005

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

https://www.erudit.org/fr/

teurs musculaires et nous avons montré qu'elles contribuent majoritairement à la croissance des muscles embryonnaires et fœtaux *(Figure 1B)*. Nous avons également montré que des cellules exprimant la GFP et présentant des caractéristiques de cellules satellites étaient présentes chez le fœtus. Pour quantifier la contribution de ce compartiment somitique à la population de cellules satellites chez l'adulte, nous avons alors remplacé le dermomyotome central de somites de poulet par une région équivalente de somite de caille. L'analyse de chimères avant ou après éclosion montre que, dans la région de la greffe, environ 95 % des cellules satellites sont d'origine caille. Nos observations permettent donc de répondre aux questions évoquées ci-dessus, en démontrant qu'il existe, lors du développement normal des embryons des vertébrés, une source unique de progéniteurs musculaires, le dermomyotome central, dont sont issus les progéniteurs musculaires embryonnaires et fœtaux ainsi que la quasi totalité des cellules souches musculaires de l'adulte [13] *(Figure 1C)*.

La démonstration selon laquelle les cellules satellites et les progéniteurs musculaires embryonnaires partagent une origine commune ouvre d'importantes perspectives d'application en thérapie cellulaire. Les progéniteurs musculaires embryonnaires étant plus accessibles que les cellules souches musculaires adultes, il est envisageable de les prélever et d'étudier leur propriétés régénératives afin de les utiliser en remplacement des cellules souches adultes. ◊

A common somitic origin for embryonic muscle progenitors

RÉFÉRENCES

1. Hawke TJ, Garry DJ. Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. *J Appl Physiol* 2001 ; 91 : 534-51.
2. Armand O, Boutineau AM, Mauger A, *et al*. Origin of satellite cells in avian skeletal muscles. *Arch Anat Microsc Morphol Exp* 1983 ; 72 : 163-81.
3. Le Douarin NM. Particularités du noyau interphasique chez la caille japonaise (*Coturnix coturnix japonica*). Utilisation de ces particularités comme marquage biologique dans les recherches sur les interactions tissulaires et les migrations cellulaires au cours de l'ontogenèse. *Bull Biol Fr Belg* 1969 ; 103 : 435-52.
4. Brent AE, Tabin CJ. Developmental regulation of somite derivatives: muscle, cartilage and tendon. *Curr Opin Genet Dev* 2002 ; 12 : 548-57.
5. De Angelis L, Berghella L, Coletta M, *et al*. Skeletal myogenic progenitors originating from embryonic dorsal aorta coexpress endothelial and myogenic markers and contribute to postnatal muscle growth and regeneration. *J Cell Biol* 1999 ; 147 : 869-78.
6. Minasi MG, Riminucci M, De Angelis L, *et al*. The meso-angioblast: a multipotent, self-renewing cell that originates from the dorsal aorta and differentiates into most mesodermal tissues. *Development* 2002 ; 129 : 2773-83.
7. Asakura A, Rudnicki MA. Side population cells from diverse adult tissues are capable of *in vitro* hematopoietic differentiation. *Exp Hematol* 2002 ; 30 : 1339-45.
8. Polesskaya AP, Seale, Rudnicki MA. Wnt signaling induces the myogenic specification of resident CD45$^+$ adult stem cells during muscle regeneration. *Cell* 2003 ; 113 : 841-52.
9. Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, *et al*. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 1998 ; 279 : 1528-30.
10. Gussoni E, Soneoka Y, Strickland CD, *et al*. Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. *Nature* 1999 ; 401 : 390-4.
11. Camargo FD, Green R, Capetanaki Y, *et al*. Single hematopoietic stem cells generate skeletal muscle through myeloid intermediates. *Nat Med* 2003 ; 9 : 1520-7.
12. Scaal M, Gros J, Lesbros C, Marcelle C. *In ovo* electroporation of avian somites. *Dev Dyn* 2004 ; 229 : 643-50.
13. Gros J, Manceau M, Thome V, Marcelle C. A common somitic origin for embryonic muscle progenitors and satellite cells. *Nature* 2005 ; 435 : 954-8.

NOUVELLE

La modification par SUMO réprime l'activité transcriptionnelle des protéines Sox

Jean Savare, Franck Girard

Institut de Génétique Humaine, UPR 1142 CNRS, Génétique du développement chez la drosophile, 141, rue de la Cardonille, 34396 Montpellier Cedex 5, France.
jean.savare@igh.cnrs.fr

> Les facteurs de transcription de la famille Sox (*sry related HMG box*) sont des acteurs majeurs du développement chez les métazoaires, en contrôlant des étapes de détermination, prolifération et différenciation cellulaire dans de nombreux tissus, parmi lesquels le système nerveux, l'intestin, les gonades, les os. Les analyses comparatives chez de nombreux organismes modèles, vertébrés et invertébrés, ont montré que les gènes *Sox* du groupe B (*SoxNeuro* et *Dichaete* chez la drosophile et leurs homologues vertébrés *Sox1/2/3*) agissaient comme des médiateurs des inducteurs neuraux précoces dans la formation des cellules souches neuronales (neuroblastes), d'une part en dirigeant les cellules de

l'ectoderme vers un destin neural et, d'autre part, en maintenant ces neuroblastes dans leur état indifférencié (pour revue, *voir* [1]). Ainsi, chez la drosophile, SoxNeuro (SoxN) est requis pour la formation d'environ 70 % des neuroblastes et semble intervenir à différentes étapes de la neurogenèse embryonnaire, lors de la régionalisation dorso-ventrale du neuroectoderme (en partenariat avec les gènes à homéodomaine *vnd*, *ind* et *msh*, et le gène Sox *Dichaete*), et lors de la formation des groupes proneuraux, *via* la régulation de l'expression des gènes proneuraux du complexe *Achaete-Scute* [2, 3].

Le mécanisme d'action moléculaire des facteurs Sox repose sur leur partenariat spécifique avec d'autres facteurs de transcription se fixant sur des sites adjacents au site Sox sur l'ADN ; cette association conduirait à l'élaboration de complexes nucléoprotéiques plus stables, transcriptionnellement actifs (synergie transcriptionnelle) et spécifiques de certains gènes cibles (combinatoire). La fonction des Sox est modulable à plusieurs niveaux *(Figure 1)* : leur propriété de navigation nucléocytoplasmique permet de contrôler leur localisation subcellulaire (pour revue, *voir* [4]), leur partenariat avec d'autres facteurs de transcription dicte leur spécificité d'action, et les modifications post-traductionnelles qui les affectent régulent leur activité transcriptionnelle [5-8]. Parmi ces modifications post-traductionnelles figure la SUMOylation, qui consiste en l'attachement covalent et réversible d'un polypeptide de 97 acides aminés (SUMO, *small ubiquitin-like modifier*) sur une lysine de la protéine cible. La diversité des substrats de la SUMOylation l'implique dans de nombreuses fonctions cellulaires, dont la transcription. En effet, tous les acteurs de la machinerie transcriptionnelle sont des substrats de la SUMOylation, et l'activité transcriptionnelle de nombreux facteurs de transcription est modulée par SUMOylation (pour revue, *voir* [9]).

Récemment, nous avons montré [10], en système cellulaire hétérologue (cellules humaines HeLa) et en système cellulaire homologue (cellules S2 de drosophile), que SoxN était SUMOylé sur sa lysine K439, contenue dans un site consensus de SUMOylation de type ψKXE (où ψ est un résidu hydrophobe et K la lysine cible). Une étude structure-fonction de SoxN, réalisée en mesurant le pouvoir transactivateur de différents mutants de délétion de SoxN, nous a permis de montrer que SoxN contenait dans son extrémité carboxy-terminale deux domaines transactivateurs (TAD) séparés par une courte région contenant le motif ψKXE, capable d'inhiber en *cis* le pouvoir transcriptionnel de ces deux domaines transactivateurs *(Figure 2)*. Nous avons également montré que lorsque la machinerie cellulaire de SUMOylation était partiellement inhibée (par la surexpression d'une forme dominante négative de l'enzyme E2 Ubc9 responsable de la conjugaison de SUMO), SoxN présentait une activité transcriptionnelle plus élevée. De même, une forme « non SUMOylable » de SoxN – où la lysine K439 a été mutée en arginine – présente une activité transcriptionnelle nettement supérieure à celle de la forme sauvage. Ces trois approches complémentaires montrent que la SUMOylation de la lysine K439 de SoxN réprime son activité transcriptionnelle.

La surexpression, *via* le système UAS-GAL4 chez la drosophile, de la forme « non SUMOylable » de SoxN (K439R) provoque de sévères altérations de l'architecture axonale de la corde neurale ventrale, alors que la surexpression de la forme sauvage

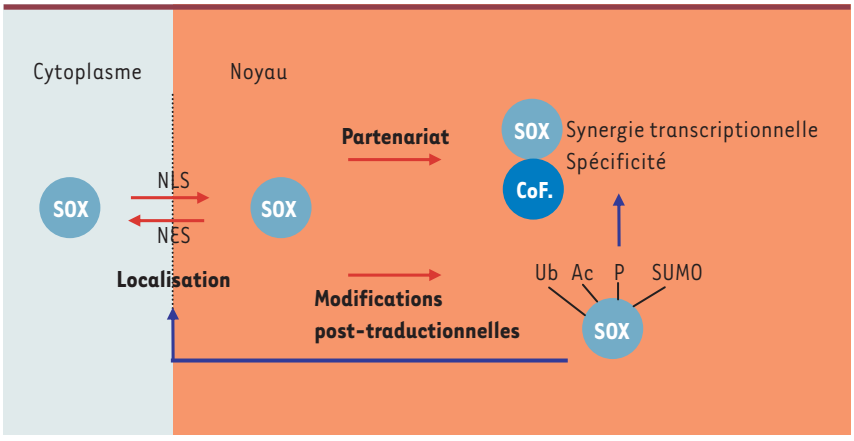

Figure 1. ***Mécanisme d'action moléculaire des facteurs de transcription Sox.*** Après traduction, les protéines Sox entrent dans le noyau, grâce à leur signal de localisation nucléaire (NLS, *nuclear localisation signal*), situé dans leur domaine HMG de liaison à l'ADN. Pour certaines protéines Sox, la présence conjointe d'un signal d'extrusion nucléaire (NES, *nuclear extrusion signal*) leur confère la propriété de naviguer entre le noyau et le cytoplasme, et fournit ainsi un mode de contrôle de leur activité. Une fois dans le noyau, l'affinité du domaine HMG des Sox pour l'ADN est trop faible, et ce n'est que leur partenariat spécifique avec d'autres facteurs de transcription qui conduit à la formation d'un complexe nucléoprotéique stable et transcriptionnellement actif (synergie transcriptionnelle). Les protéines Sox subissent des modifications post-traductionnelles, qui agissent sur leur activité à différents niveaux, en modifiant leur affinité pour l'ADN (phosphorylation), en modulant leur activité transcriptionnelle (phosphorylation, ubiquitinylation et SUMOylation) ou encore en contrôlant leur distribution nucléo-cytoplasmique (acétylation). Ub : ubiquitinylation ; AC : acétylation ; P : phosphorylation ; SUMO : SUMOylation.

de SoxN reste sans effet. Ces résultats suggèrent que la forme « non SUMOylable » de SoxN, qui échappe à la régulation de son activité transcriptionnelle par SUMOylation, est capable d'interférer avec la forme endogène de SoxN, montrant ainsi l'importance de la régulation de l'activité transcriptionnelle de SoxN par la SUMOylation de sa lysine K439 *in vivo*.

La SUMOylation des Sox est conservée chez les mammifères. Ainsi, Sox3, l'homologue humain de SoxN, est également la cible d'une modification par SUMO sur sa lysine K375, elle aussi contenue dans un site consensus. De manière similaire à SoxN, la SUMOylation de Sox3 [10] et de Sox9 [7] réprime leur activité transcriptionnelle. Par ailleurs, des protéines Sox dépourvues de site consensus de SUMOylation ne sont pas SUMOylées [10], d'où l'hypothèse selon laquelle la SUMOylation constituerait un moyen pour contrôler de façon différentielle l'activité transcriptionnelle des protéines Sox, notamment dans le cas où un même gène est la cible transcriptionnelle de différents facteurs Sox. ◊

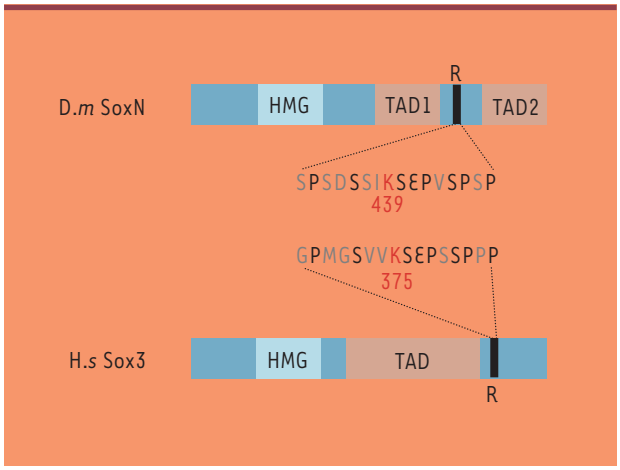

Figure 2. ***Analyse structure fonction de SoxN et de Sox3.*** SoxN possède dans sa partie carboxy-terminale deux domaines transactivateurs (TAD) séparés par un court domaine (R), contenant le site consensus de SUMOylation et capable d'inhiber le pouvoir transactivateur des deux TAD. Sox3 possède lui aussi dans sa partie carboxy-terminale un court domaine contenant le site consensus de SUMOylation (R) capable de réprimer l'activité de son domaine transactivateur (TAD). Une comparaison de la séquence en acides aminés entre SoxN et Sox3 révèle entre eux une importante conservation de séquence au voisinage de la lysine SUMOylée (en rouge), notamment les sérines en position – 3, + 1 et + 5 par rapport à la lysine SUMOylée. Plus particulièrement, les sérines « S + 1 » et « S + 5 » se situent respectivement dans des sites consensus de phosphorylation par la *glycogen synthase kinase* 3 (GSK3) et la *mitogen activated protein kinase* (MAPK) ERK1.

SUMO modification represses transcriptional activity of Sox proteins

RÉFÉRENCES

1. Pevny L, Placzek M. *SOX* genes and neural progenitor identity. *Curr Opin Neurobiol* 2005 ; 15 : 7-13.
2. Buescher M, Hing FS, Chia W. Formation of neuroblasts in the embryonic central nervous system of *Drosophila melanogaster* is controlled by SoxNeuro. *Development* 2002 ; 129 : 4193-203.
3. Overton PM, Meadows LA, Urban J, Russell S. Evidence for differential and redundant function of the *Sox* genes Dichaete and SoxN during CNS development in Drosophila. *Development* 2002 ; 129 : 4219-28.
4. Smith JM, Koopman PA. The ins and outs of transcriptional control: nucleocytoplasmic shuttling in development and disease. *Trends Genet* 2004 ; 20 : 4-8.
5. Huang W, Zhou X, Lefebvre V, de Crombrugghe B. Phosphorylation of SOX9 by cyclic AMP-dependent protein kinase A enhances SOX9's ability to transactivate a Col2a1 chondrocyte-specific enhancer. *Mol Cell Biol* 2000 ; 20 : 4149-58.
6. Akiyama H, Kamitani T, Yang X, *et al*. The transcription factor Sox9 is degraded by the ubiquitin-proteasome system and stabilized by a mutation in a ubiquitin-target site. *Matrix Biol* 2005 ; 23 : 499-505.
7. Komatsu T, Mizusaki H, Mukai T, *et al*. Small ubiquitin-like modifier 1 (SUMO-1) modification of the synergy control motif of Ad4 binding protein/steroidogenic factor 1 (Ad4BP/SF-1) regulates synergistic transcription between Ad4BP/SF-1 and Sox9. *Mol Endocrinol* 2004 ; 18 : 2451-62.
8. Thevenet L, Mejean C, Moniot B, *et al*. Regulation of human SRY subcellular distribution by its acetylation/deacetylation. *EMBO J* 2004 ; 23 : 3336-45.
9. Hay RT. SUMO: a history of modification. *Mol Cell* 2005 ; 18 : 1-12.
10. Savare J, Bonneaud N, Girard F. SUMO represses transcriptional activity of the Drosophila SoxNeuro and human Sox3 central nervous system-specific transcription factors. *Mol Biol Cell* 2005 ; 16 : 2660-9.

Tarifs d'abonnement M/S - 2005

Abonnez-vous à Médecine/Sciences

> 1985-2005, depuis 20 ans, grâce à *m/s*, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 997 dans ce numéro de *m/s*