

# Une représentation en trois dimensions de l'interface entre l'enveloppe nucléaire et la chromatine

*Camille Samson*

## Résumé

Le noyau est un organe caractéristique des cellules eucaryotes et les propriétés mécaniques de ce dernier jouent un rôle essentiel dans le comportement de la cellule, notamment sa motilité, sa polarité et sa survie. Le noyau est entouré par une enveloppe comprenant une membrane interne et une membrane externe, ainsi que de nombreuses protéines. Mes objectifs de thèse étaient de comprendre des mécanismes moléculaires déficients dans deux types de maladies génétiques causées par des mutations dans les lamines: la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss et les syndromes de type progéroïde. Dans un premier temps, nous avons montré que l'émerine s'auto-associe *in vitro* et en cellules (Herrada et al. ACS Chem. Biol. 2015). J'ai ensuite étudié la structure des oligomères d'émerine, déterminé le fragment protéique minimal nécessaire à la formation de ces oligomères et décrit l'impact de mutations de l'émerine, causant une dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, sur son auto-assemblage (Samson et al. Biomol NMR Assign. 2016 ; Samson et al. FEBS J. 2016). Puis, j'ai montré que seule cette forme auto-assemblée de l'émerine est capable d'interagir avec la lamine A et que la phosphorylation de l'émerine par la kinase Src, observée suite à un stress mécanique, régule cette interaction entre l'enveloppe nucléaire et le nucléosquelette. Pour finir, j'ai montré que la forme monomérique de l'émerine est capable de former un complexe ternaire avec BAF et la lamine A. Après avoir mesuré les affinités protéine-protéine au sein de ce complexe, identifié les fragments minimaux des différentes protéines permettant de former ce complexe et mis au point un protocole robuste de purification de ce complexe, j'ai pu obtenir des cristaux de ce complexe dans plusieurs conditions. Par la suite, nous avons pu résoudre la structure de ce complexe par remplacement moléculaire avec une résolution de 2 Å. Enfin, j'ai montré que les mutations dans les lamines de type A provoquant des syndromes de type progéroïde pouvaient altérer l'interaction avec BAF *in vitro*, et nos collaborateurs, l'équipe du Dr B. Buendia (Paris Diderot), ont montré que ces mêmes mutations induisaient une diminution significative de la proximité entre la lamine A et BAF dans les cellules HeLa. Un article, où je suis premier auteur, vient d'être soumis au journal NSMB.