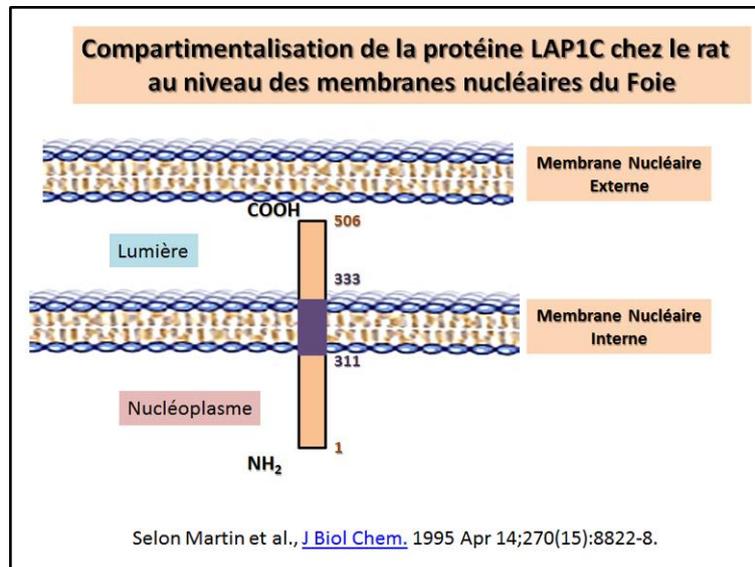


TOR1AIP1

INTRODUCTION



Isolé à partir de la [membrane interne du noyau un nouveau type de protéine est d'abord identifié en 1995](#) sous le sigle de **LAP1C** (Lamina-Associated Protein polypeptide 1C) et son ADNc est alors cloné. Elle possède un court segment transmembranaire et déjà un schéma propose sa distribution au niveau des membranes nucléaires.

(Notons cependant que **déjà en 1996** existe une [confusion possible avec la protéine possédant le sigle LAP](#) (=Latency-associated promoter 1 (LAP1) de l'herpès.)

En 1997, il s'agit d'[études portant sur les formes LAP1 et LAP2](#), versions appartenant à la famille des « Lamina-Associated Protein polypeptide » comme étant bien situées à la membrane interne de l'enveloppe nucléaire. Ces analyses confirment les études de 1995. C'est protéines représentent une classe de protéines membranaires de type II et sont à considérer comme un constituant majeur de l'enveloppe nucléaire de mammifère avec une relation préférentielle pour [former un complexe avec les lamines de type B](#). On va ainsi les retrouver au sein de [la membrane du Réticulum Endoplasmique](#) au cours du **stade de la mitose cellulaire** Par ailleurs le polypeptide associé à Lamina 2 (LAP2) est également [une autre protéine membranaire intégrale de la membrane nucléaire interne](#) qui se lie à la fois à la lamine de type B mais aussi à la chromatine et semble jouer un rôle putatif dans l'organisation de l'enveloppe nucléaire (NE).

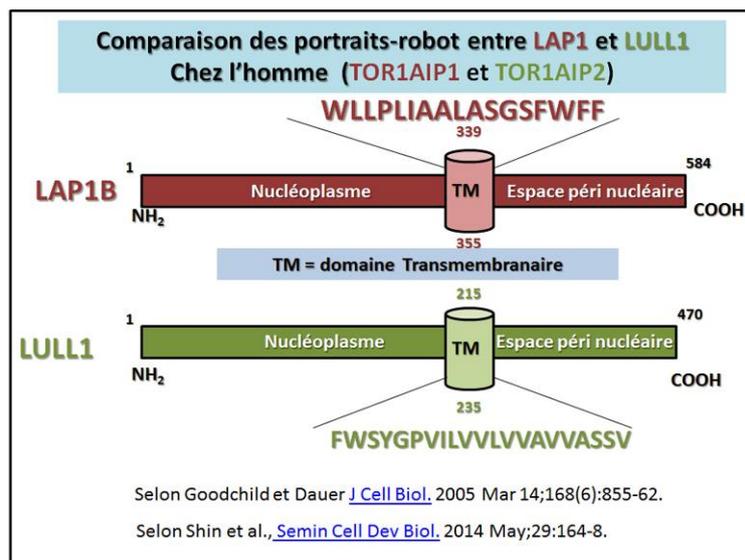
Puis en 2000-2001 il apparaît évident [que l'acronyme LAP](#) est particulièrement inapproprié pour désigner ces protéines comme l'indiquent [plusieurs notes](#).

Aussi les termes de LAP1 et de même pour la protéine LULL1 découverte plus tard (Luminal domain-like LAP1) on va parler maintenant de ces protéines en faisant référence à des premiers travaux sur la **Torsine** et indiquer ces protéines sous le terme de « Torsin1A-interacting protein 1 » dont le sigle est alors TOR1AIP1 avec la forme TOR1AIP2.

La protéine TOR1AIP1

Tableau récapitulatif des séquences des protéines TOR1AIP			
Protéine	PM	Gène Locus	Distribution
TOR1AIP1	66kDa	1q24.2	Cytoplasme
TOR1AIP2	51 kDa	1q25.2	Réticulum Endoplasmique

On trouvera des données de séquences sur les 2 protéines TOR1AIP1/2 dans le tableau des séquences inclus ci-contre avec pour plus de détails les liens SwissProt suivant : [Q5JTV8](#) ; [Q8NFO8](#).

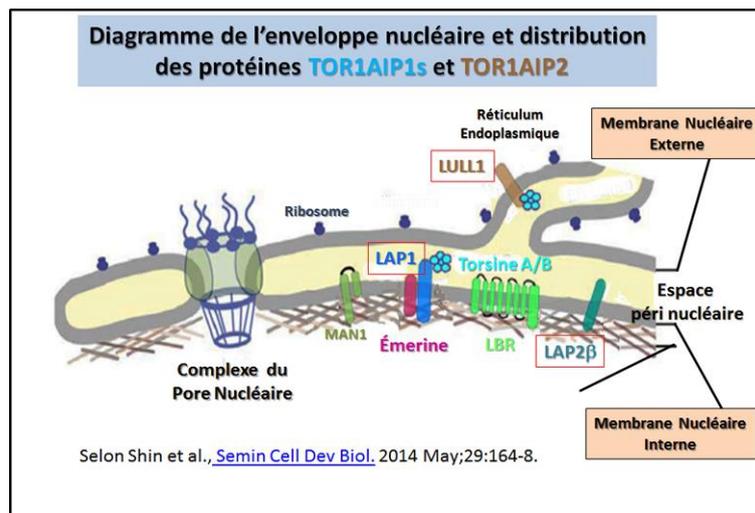


En effet en 2005, une nouvelle protéine réside également au niveau du Réticulum Endoplasmique et se trouve homologue à une protéine dite Torsine-1A et un schéma général permet avec les données de séquences acquises de [dresser un portrait –robot comparatif](#) de ces 2 protéines. Ainsi il est démontré en 2005 que la protéine LULL1 est une protéine résidante du Réticulum Endoplasmique qui possède une forte homologie avec la protéine LAP1.

Le pourcentage d'identité entre les séquences d'acides aminés nucléoplasmique (pour la protéine LAP1), et cytoplasmique (pour la protéine LULL1) sont indiquées sur ce schéma

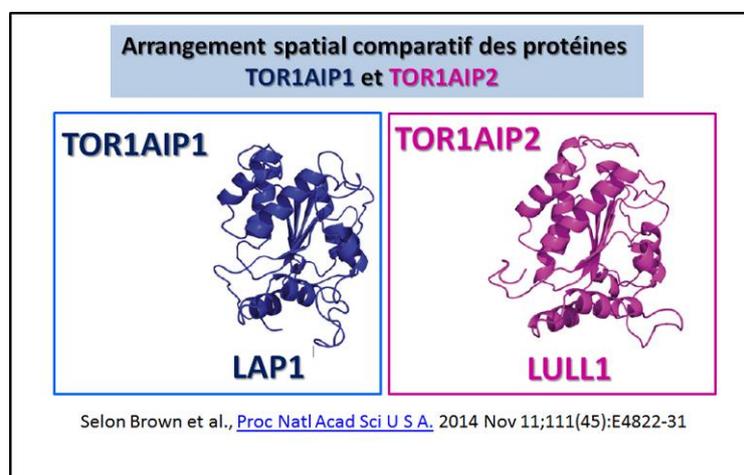
comparatif, ainsi que pour les portions transmembranaires et lumenales pour ce qui concerne les versions humaines des protéines LULL1 et LAP1.

Distribution structure e fonctions des TOR1AIP1/2

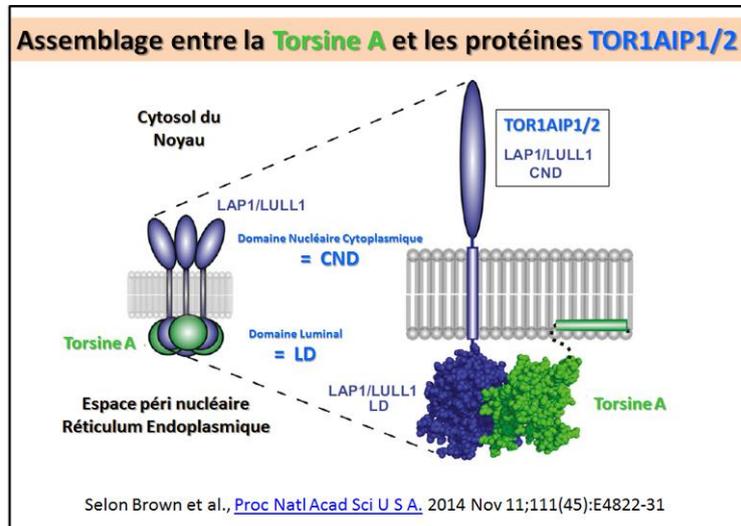


À partir de 2010, une meilleure connaissance des protéines TOR1AIP1/2 permet de définir un [motif sensoriel redox unique II dans la séquence de la Torsine A](#) qui va jouer un rôle critique dans la liaison entre la membrane nucléotidique et divers partenaires. En effet, dans cet article il est défini en fonction du statut redox, qu'un mutant de la Torsine A (et sa fonction d'hydrolyse de l' ATP) est susceptible de diminuer

l'interaction avec aussi bien (LAP1) que (LULL1). Voir dans l'article original l'impact de la substitution de résidu cystéine appartenant à la Torsine A sur ces interactions. En 2013 un supplément d'informations porte sur [la fonction ATPase de la Torsine A](#) et sa régulation par les protéines TOR1AIP1/2. Ainsi la distribution des protéines TOR1AIP1/2 est présenté comme ancrée dans la membrane interne nucléaire et/ou du réticulum endoplasmique avec une association potentielle pour les formes de Torsine A.

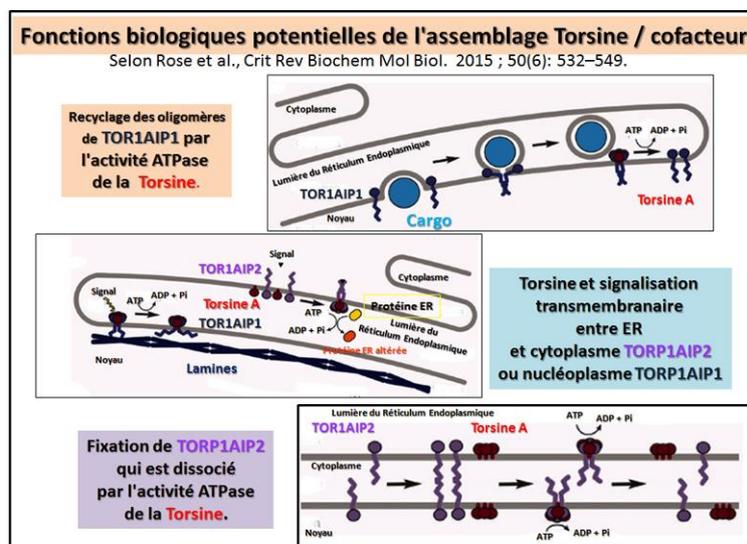


Puis en 2014, une nouvelle étude apporte des détails sur le mécanisme de l'activation de la Torsine ATPase. Dans ce travail un schéma spatial des séquences correspondantes aux protéines TOR1AIP1/2 est représenté [comparativement dans l'illustration issue de cette étude](#) et présenté ci-contre.



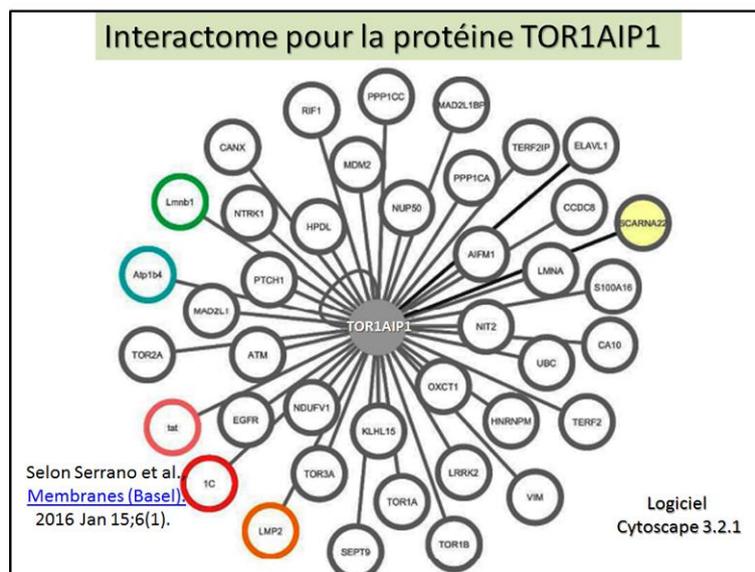
De plus pour une potentielle association entre Torsine A/B et les différentes formes de protéines TOR1AIPs figure dans la même étude une distribution particulière de ces entités avec un contact proche de la membrane dont le détail es présenté dans [l'article original mais dont l'illustration est retranscrite ci-contre](#).

Enfin la même année un travail rapporte une [nouvelle notion sur l'arrêt de la Torsine ATPase](#) qui permet de remodeler le réticulum endoplasmique. On aura par ailleurs de meilleurs notions sur les [interactions protéines et fonctions sélectives](#) des tissus, en rapport avec la forme propre du polypeptide associé à Lamina 1 (=TOR1AIP1). Puis ce sera l'identification d'une [nouvelle isoforme de la LAP1 humaine](#) qui est régulée par la phosphorylation protéique.



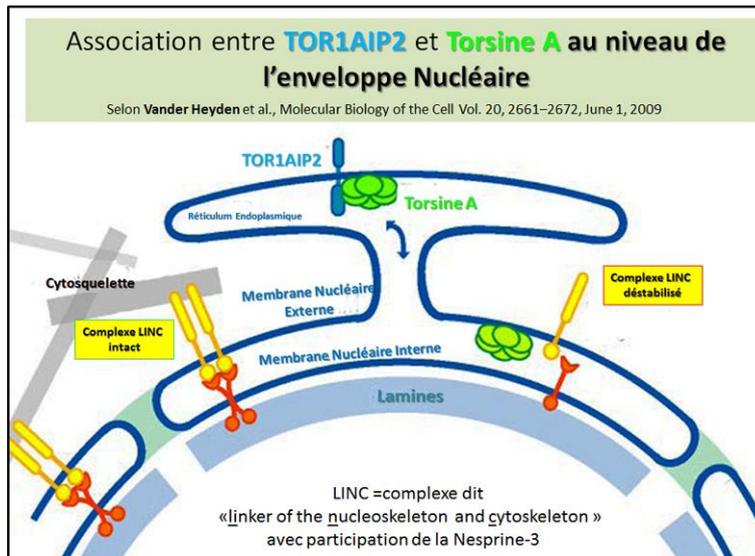
En 2015, la relation de la Torsine A à la membrane nucléaire interne est rapporté en détail et est régulé dans le réticulum endoplasmique comme [cela est présenté dans le travail ici en référence](#). En fait avec l'étude suivante résume en détail les [fonctions biologiques potentielles de l'assemblage Torsine/ cofacteur](#). On trouve en particulier le schéma de la relation Torsine A et soit TOR1AIP1 soit TOR1AIP2 selon 3 modèles distincts. Un premier modèle dit de fission de membrane nucléaire via la TOR1AIP1, avec un désassemblage et un recyclage suivants des oligomères de TOR1AIP1 par l'activité ATPase de la Torsine. Un second modèle pour l'implication de la Torsine dans la signalisation transmembranaire avec une médiation par TOR1AIP2 entre ER et cytoplasme ou ER et nucléoplasme TOR1AIP1. Le troisième modèle avec fixation à la membrane cytoplasmique du domaine nucléaire de TOR1AIP2 qui est dissocié alors par l'activité ATPase de la Torsine. L'ensemble de ces modèles est réuni dans une illustration issue l'article original et figure ci-contre.

En 2016, cette étude reprends [la fonction ATPase de la Torsine](#) en mettant en lumière les perspectives structurelles et perspectives fonctionnelles de son action selon une dissection précise de la fonction entre [Torsine et ses cofacteurs au sein de l'enveloppe nucléaire](#). Ce travail indique sous la forme d'un bilan l'ensemble des données sur [l'interactome et ses caractéristiques fonctionnelles relatives à la protéine LAP1 = TOR1AIP1](#).



Parmi toutes ces possibilités pour des interactions entre TOR1AIP1 et des partenaires variés, 36 ont été vérifiées chez l'homme (cercles gris); un seul chez la souris et le rat (cercle bleu); un seul chez le rat (cercle vert); et trois avec des protéines virales (rose pour HIV-1, rouge pour HRSVA et orange pour HHV-4). L'ensemble de ces interactions figure dans l'illustration présentée ci-contre avec la TOR1AIP1 au centre. Construction de **cet interactome pour la protéine TOR1AIP1** en utilisant le **logiciel Cytoscape 3.2.1**

Pathologie associée à la protéine *TOR1AIP1*

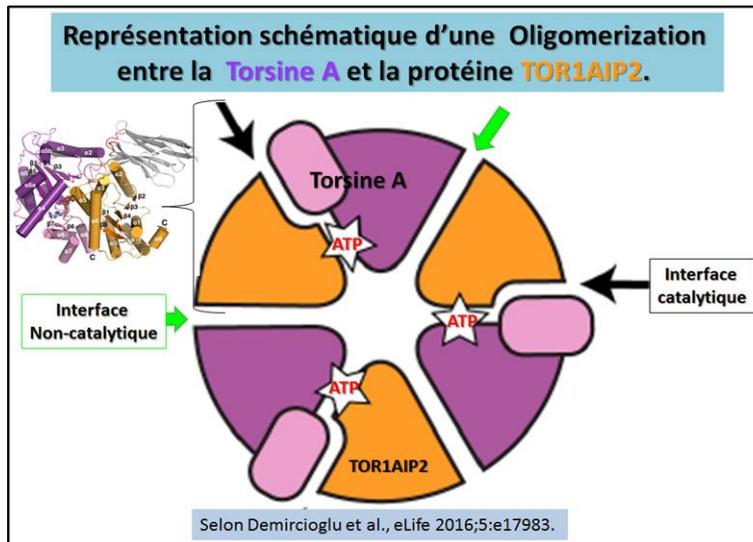


Dès l'année 2005, c'est une étude sur le Dystonie de type 1 (DYT1) qui met en évidence que la [protéine TOR1AIP2 présente une activité qui est altérée](#) pour un ciblage de la Torsine A à l'enveloppe nucléaire. Ainsi la même année la perte de la protéine TOR1AIP2 est associée avec une [rupture d l'enveloppe nucléaire due à une perturbation de la Torsine A](#). Un modèle est alors proposé pour tenter d'expliquer la déstabilisation du complexe dit LINC (**L**inker of **t**he **N**ucleoplasm and **C**ytoskeleton) avec participation de la Nesprine-3. L'illustration est présentée ci-contre en accord avec le précédent travail en référence.

En 2009, c'est l'interaction de la Torsine A avec ses principaux partenaires de liaison est [altérée par la délétion DeltaGAG](#) associée à une dystonie.

En 2014, des [mutations hétérogènes dans la séquence de la Torsine A](#) altèrent une interaction avec la protéine 1 (TOR1AIP1) ont été précédemment rapportés chez deux familles: une famille turque consanguine avec un profil LGMD, une cardiomyopathie dilatée légère, une maladie pulmonaire restrictive et une autre famille consanguine marocaine avec de sévères symptômes de Dystonie, une atrophie cérébelleuse et une cardiomyopathie. Puis c'est une Dystonie sévère, avec atrophie cérébelleuse et cardiomyopathie qui semble probablement causée par une mutation missense dans la protéine TOR1AIP1. . La mutation c.1448 A>C provoque une [altération induisant un changement non conservatif de \(p E 482 A\)](#).

En 2015, une étude confirme que l'[activateur de la Torsine A qu'est la protéine TOR1AIP2](#), se trouve être nécessaire pour une croissance efficace du virus de l' herpès. Puis il y aura détection de mutations génétiques qui [renforcent l'association fonctionnelle de TOR1AIP1](#) avec la **dystonie DYT1** et la **dystrophie musculaire des ceintures**.



En 2016, les structures de la Torsine A et de son mutant révèlent les bases moléculaires de la dystonie primaire, avec l'impact que cela induit vis-à-vis de ses partenaires TOR1AIPs. Un schéma indique la représentation spatiale d'[un tel complexe entre Torsine-A et TOR1AIP2](#) par exemple, ainsi que l'allure générale de l'oligomérisation entre les 2 entités avec la formation *de facto* de 2 types d'interfaces, l'une catalytique avec l'ATP en son sein et l'autre non-catalytique, comme cela est présentée ci-contre.

En ce début d'année 2016, il va être mis [en évidence l'implication de la protéine TOR1AIP1](#) comme cause d'insuffisance cardiaque et de dystrophie musculaire des ceintures de type récessive (LGMD2).

Avancées depuis début 2017

Séquence primaire de la protéine humaine TOR1AIP1 et principales mutations connues

```

1  MAGDGRRAEAVREGWGVVYTPRAPIREGRGLAPQNGGSSDA43PAYRTPPSRQGRREVR
                                     X
62  FSDEPPEVYGDPEPLVAKERSPVGKRTRLEEFRSDSAKEEVRESAYLRSRQRPRPQETE
   X
EMKTRRTRRLQQHSEQPPLQSPVMTRRGLRDSHSSEDEASSQTDLSQTISKKTVRSI
QEAPVSEDLVIRLRPLRYPRYEATSVQQKVNFEGETEEDDQSSHSVTTVKARSRD
SDESGDKTRSSSQYIESFWQSSQSNFTAHDKQPSVLSSGYQKTPQEWAPQTARIRTRM
                                     339  transmembrane  355
QNDSILKSELGNQSPSTSSRQVTGQPQNASFVKRNRW339WLLPLIAALASGSFWFF355STPEVE
                                     394
TTAVQEFQNMNQLKNKYQGQDEKLWKRSTFL394EKHLNSSHPRSQPAILLTAARDAEE
ALRCLSEQIADAYSSFRSVRAIRIDGTDKATQSDTVKLEVDQELSNQNGFNQNAAVVHR
482  FESFPAGSTLIFYKYCDHENA482AFKDVALLVTLVLEETLGTSLGLKEVEEKVRDFLKVKFTNS
   A
NTPNSYNHMDPKLNLWSRISHLVLPVQPENALKRGICL
                                     584

```

Selon Dorboz et al., *Orphanet J Rare Dis*, 2014 Nov 26;9:174. Selon Ghaoui et al., *Neuromuscul Disord*, 2016 Aug;26(8):500-3.
Selon Kayman-Kurekci, et al., *Neuromuscul Disord*, 2017 Mar;27(3):269-277

Cette année-là, en 2017, on va ainsi définir un nouveau type de Dystrophie musculaire avec [comme acteur central la protéine TOR1AIP1](#) avec comme sigle LGMD 2Y .Par ailleurs une nouvelle mutation sur la séquence de la protéine TOR1AIP1 (forme dite LAP1B) avec une

forme de dystrophie musculaire ce qui à partir de cette date va représenter un nouveau gène lié **aux enveloppathies nucléaires**. La mutation c.186delG qui induit un déplacement du cadre de lecture en provoquant un codon d'arrêt prématuré (p.E62fsTer25). Ainsi pour compléter ces proches sur la séquence primaire de la protéine TOR1AIP1 sont portées les différentes mutations actuellement connues.

Cette nouvelle étude présente une analyse du réseau de co-expression génique de la dysferlinopathie: avec des processus cellulaires modifiés et une prédiction fonctionnelle pour la protéine TOR1AIP1, un nouveau gène en relation avec la dystrophie musculaire. Les résultats présentés suggèrent que **la protéine LAP1 codée par TOR1AIP1 pourrait jouer un rôle dans la dégradation des protéines** éventuellement par le biais de la régulation transcriptionnelle dans le tissu musculaire. Ces résultats étendent la pathogenèse de la dysferlinopathie en présentant des gènes clés et suggèrent également une nouvelle fonction pour un gène mal caractérisé.

En 2019, un travail de recherche porte sur les caractéristiques d'imagerie par résonance magnétique en cas de dystrophie musculaire relative à la protéine TOR1AIP1. Les résultats d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont montré une atteinte plus proximale des membres inférieurs et aucune atrophie du tibia antérieur, **faisant de TOR1AIP1 la cause génétique la plus probable**. Les résultats de la biopsie musculaire ont soutenu la dystrophie musculaire des ceintures TOR1AIP1. Bien que rare, la mutation du gène TOR1AIP1 se produit chez les patients pédiatriques et l'IRM peut aider au diagnostic et aider à se différencier des autres types de dystrophie musculaire. Le bilan génétique et pathologique est également crucial pour un diagnostic précis et un traitement éventuel de ces patients.

En 2020, selon cette étude il existe un syndrome myasthénique congénital qui serait dû à une mutation de la protéine TOR1AIP1: Cette étude représente une nouvelle voie pathologique pour une transmission synaptique altérée. Les syndromes myasthéniques congénitaux sont des troubles héréditaires caractérisés par une faiblesse musculaire fatigable résultant d'une altération de la transmission du signal au niveau de la jonction neuromusculaire. **Des mutations causales ont été identifiées dans des gènes qui peuvent affecter la fonction ou la structure synaptique**. Cette étude permet d'identifier **une délétion homozygote par décalage de cadre c.127delC, p. Pro43fs dans la protéine TOR1AIP1** chez deux frères et sœurs présentant une faiblesse des ceintures et une transmission altérée au niveau de la synapse neuromusculaire. Suite à ces résultats, une électromyographie a été réalisée sur des cas d'autres enveloppathies nucléaires provoquées par des mutations dans la LaminA / C ou la protéine éméline, mais une diminution sur la stimulation nerveuse répétitive ou d'autres indications de transmission neuromusculaire défectueuse n'ont pas été observées. Ainsi, ce rapport met en évidence la première protéine membranaire nucléaire dans laquelle une fonction défectueuse peut entraîner une altération de la transmission synaptique.

En 2021, cet article porte sur la génération et la caractérisation de lignées iPSC provenant de deux patients atteints d'enveloppement nucléaire avec une mutation homozygote non-sens dans le gène TOR1AIP1. LAP1 est une protéine de la membrane nucléaire interne codée par TOR1AIP1. Une mutation homozygote c.961C > T de perte de fonction dans TOR1AIP1 qui affecte les deux isoformes de LAP1 a été récemment décrite. Cette mutation entraîne le développement d'un syndrome d'enveloppement nucléaire multisystémique sévère. Il est décrit ici la génération et la caractérisation de deux lignées de cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSC) dérivées de fibroblastes de peau de deux patients porteurs de la mutation homozygote c.961C > T. Ces nouvelles lignées peuvent être utilisées comme outil

de recherche et de développement. Ces nouvelles lignées peuvent être utilisées comme un outil puissant pour étudier le mécanisme moléculaire par lequel la déficience en LAP1 conduit au développement de cette maladie héréditaire sévère.

En 2022, cette étude présente [une variante de TOR1AIP1 en ségrégation avec une myasthénie précoce des ceintures](#) - Soutien du rôle de LAP1 dans la fonction NMJ et la maladie. Des variantes pathogènes rares de TOR1AIP1 (OMIM 614512), codant la protéine de la membrane nucléaire interne lamin-associated protein 1 (LAP1), ont été associées à un spectre de troubles comprenant la dystrophie musculaire des ceintures avec atteinte cardiaque et un phénotype multisystémique sévère. Récemment, Cossins et al ont rapporté deux frères et sœurs atteints de dystrophie musculaire des ceintures et d'une altération de la transmission de la synapse neuromusculaire, démontrant qu'une LAP1 défectueuse peut conduire à un syndrome myasthénique congénital. **Il est décrit ici l'association d'un déficit en TOR1AIP1 avec un syndrome myasthénique congénital chez trois frères et sœurs.**

En 2023, cette étude [indique que L'analyse génétique intégrative « multi-ancestry » de la régulation des gènes dans les artères coronaires permet de prioriser les loci de risque de maladie](#). Les études d'association à l'échelle du génome (GWAS) ont permis d'identifier des centaines de locus de risque génétique pour la maladie coronarienne. Cependant, les populations non européennes sont sous-représentées dans les études d'association pangénomique et les mécanismes de régulation génétique causale de ces loci de risque au cours de l'athérosclérose ne sont pas clairs. Il est intégré des informations sur l'ascendance locale et les haplotypes afin d'identifier des loci de traits quantitatifs (QTL) pour l'expression et l'épissage des gènes dans les artères coronaires de 138 Américains d'ascendance diverse. Sur les 2 132 gènes associés aux eQTL (eGenes), 47 % n'avaient jamais été signalés dans les artères coronaires et 19 % présentaient une expression spécifique à un type de cellule. L'analyse de colocalisation avec l'étude d'association pangénomique a permis d'identifier des sous-groupes d'eGènes propres à la maladie coronarienne et à la pression artérielle. La cartographie fine a mis en évidence d'autres eGènes d'intérêt, notamment TBX20 et IL5. **Des (s)QTL d'épissage pour 1 690 gènes ont également été identifiés, parmi lesquels les sQTL TOR1AIP1 et ULK3 ont démontré l'importance de l'évaluation des événements d'épissage pour identifier avec précision l'expression des gènes pertinents pour la maladie.** Ce travail fournit la première ressource eQTL de l'artère coronaire humaine à partir d'un échantillon de patients et illustre la nécessité de populations d'étude diverses et d'approches multi-omiques pour caractériser la régulation des gènes dans les processus pathologiques critiques.

Cette analyse indique [de nouvelles données sur les enveloppes nucléaires associées à TOR1AIP1](#). Le gène humain TOR1AIP1 code pour LAP1, une protéine d'enveloppe nucléaire exprimée dans la plupart des tissus humains, qui a été associée à divers processus biologiques et maladies humaines. Le spectre clinique des maladies liées à des mutations de TOR1AIP1 est large, incluant la dystrophie musculaire, le syndrome myasthénique congénital, la cardiomyopathie et la maladie multisystémique avec ou sans caractéristiques progeroïdes. **Bien que rares, ces maladies à transmission récessive entraînent souvent une mort prématurée ou un handicap fonctionnel considérable.** Il est essentiel de mieux comprendre les rôles de LAP1 et des phénotypes associés aux mutants TOR1AIP1 pour permettre le développement de thérapies. Pour faciliter les études ultérieures, cette revue donne un aperçu des interactions connues de LAP1 et résume les preuves de la fonction de cette protéine dans la santé humaine. Il est ensuite passé en revue les mutations du gène TOR1AIP1 et les caractéristiques cliniques et pathologiques des sujets porteurs de ces

mutations. Enfin, il y est discuté des défis à relever à l'avenir. Voir dans l'article en référence les nouveaux portrait-robot de cette protéine

[Quantitative proteome analysis of LAP1-deficient human fibroblasts: A pilot approach for predicting the signaling pathways deregulated in LAP1-associated diseases.](#)

En 2025, on trouve dans cet article une Analyse quantitative du protéome des fibroblastes humains déficients en LAP1 : Une approche pilote pour prédire les voies de signalisation dérégulées dans les maladies associées à LAP1. Le polypeptide associé à la lamine 1 (LAP1), une protéine d'enveloppe nucléaire exprimée de façon ubiquitaire, semble être essentiel au maintien de l'homéostasie cellulaire. Bien que rares, les mutations du gène humain TOR1AIP1 codant pour la LAP1 provoquent des maladies graves et peuvent entraîner la mort prématurée des individus concernés. Malgré les preuves croissantes de la pathogénicité des mutations de TOR1AIP1, les connaissances actuelles sur les rôles physiologiques de LAP1 chez l'homme sont limitées. Des recherches sont donc nécessaires pour élucider les fonctions critiques de cette protéine, ce qui peut être réalisé en découvrant les conséquences moléculaires de l'épuisement de LAP1, un sujet qui reste largement inexploré. **Dans ce travail, le protéome de fibroblastes déficients en LAP1 issus de patients et porteurs d'une mutation pathologique de TOR1AIP1 (LAP1 E482A) a été analysé quantitativement afin d'identifier les changements globaux dans les niveaux d'abondance des protéines par rapport aux fibroblastes de contrôle.** Une analyse d'enrichissement fonctionnel in silico des protéines différentiellement exprimées identifiées par spectrométrie de masse a également été réalisée, ainsi que des essais fonctionnels in vitro supplémentaires, afin de dévoiler les processus biologiques qui sont potentiellement dysfonctionnels dans les fibroblastes LAP1 E482A. Collectivement, nos résultats suggèrent que la déficience en LAP1 peut induire des altérations significatives dans diverses activités cellulaires, y compris la réparation de l'ADN, la dégradation/traduction de l'ARN messager, la protéostase et le métabolisme du glutathion/la réponse antioxydante. Cette étude met en lumière de nouvelles fonctions possibles de LAP1 humain et pourrait servir de base à des recherches mécanistiques approfondies ultérieures. De plus, en identifiant des voies de signalisation dérégulées dans les cellules déficientes en LAP1, ce travail pourrait offrir des cibles moléculaires précieuses pour de futures thérapies de modification de la maladie pour les enveloppes nucléaires associées à TOR1AIP1.

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **La TOR1AIP1** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

- A) **La TOR1AIP1** avec son lot de références historiques.
- B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

Protéine : TORSIN A-INTERACTING PROTEIN 1; [TOR1AIP1](#)

Pathologies associées: MUSCULAR DYSTROPHY, LIMB-GIRDLE, TYPE 2Y; [LGMD2Y](#)

Protéine : TORSIN A-INTERACTING PROTEIN 2; [TOR1AIP2](#)

Pathologies associées: Pas disponible en 2017