

La kinésine entraîne des catastrophes...

Les microtubules (MT) jouent un rôle de premier plan dans un grand nombre de fonctions de la cellule eucaryote. Ils sont responsables de l'organisation spatiale du cytoplasme, de l'établissement et du maintien de la polarité cellulaire, de nombreux phénomènes de transport, de l'assemblage du fuseau mitotique et de la ségrégation des chromosomes (*m/s* 1993, n° 2, p. 131). La polarité des MT et la reconnaissance spécifique tubuline-kinésine ou tubuline-dynéine, couplée à l'hydrolyse de l'ATP, sont au cœur du mécanisme moléculaire des moteurs impliqués dans les fonctions cellulaires. Le caractère dissipatif de l'assemblage des MT [1, 2] qui est à l'origine du comportement d'instabilité dynamique [3] est également essentiel à leur fonction morphogénétique. L'hydrolyse qui est associée à la polymérisation de la tubuline conduit à une déstabilisation des interactions tubuline-tubuline dans le polymère [1]. En régime de croissance une coiffe de sous-unités GTP/GDP-Pi maintient la stabilité de cet édifice dont le corps est métastable, et devient exposé à une très rapide dépolymérisation lors de la perte de la coiffe de tubuline-GTP par réactions stochastiques d'association-dissociation de la tubuline aux extrémités [2]. Le renouvellement des MT est étroitement réglé *in vivo*, en particulier au cours des processus qui règlent le début et la fin de la mitose, par des facteurs cellulaires qui pourraient par exemple moduler la fréquence de la perte de la coiffe de tubuline-GTP (appelée *catastrophe*) qui précède la dépolymérisation rapide, ou la reconstitution de cette coiffe (*sauvetage*) qui permet l'allongement et la stabilisation du MT.

Deux articles récents parus dans *Cell* [4, 5] enrichissent notre connais-

sance des mécanismes d'action de différents moteurs moléculaires et ouvrent des perspectives pour la conception chimique de nouveaux antimitotiques ou inhibiteurs des facteurs de contrôle de l'instabilité dynamique des MT.

Le premier article [4] analyse la structure de la tubuline par une approche de cristallographie. Les propriétés d'auto-assemblage spontané de la tubuline demeurent un obstacle à la cristallisation tridimensionnelle de la tubuline, nécessaire à la résolution atomique. Néanmoins une étape vient d'être franchie par l'analyse de cristaux bidimensionnels. Cette étude a permis d'obtenir la structure de la tubuline à 4 Å de résolution [6] et, tout récemment, de situer et d'orienter cette molécule de tubuline au sein de la structure du MT à basse résolution [4]. Des trous de 10 nm apparaissent dans la paroi microtubulaire et le site du taxol* se trouve à l'intérieur du MT dans la cavité centrale sur les sous-unités β . Cette structure [6] conforte les conclusions de 30 ans d'études biochimiques et apporte des précisions intéressantes sur la position de différents éléments structuraux, sur la nature des interactions longitudinales et latérales, sur la relation entre hydrolyse du GTP et polymérisation et sur la taille minimale du *cap* GTP au bout « plus » du MT. Cependant comme l'étude structurale ne peut pas nous renseigner sur les vitesses de polymérisation aux deux extrémités du MT, ni sur la vitesse d'hydrolyse du GTP ou sur la vitesse de libération de l'ion phosphate, elle ne permet donc pas de déterminer la taille du *cap* GTP ou GDP-Pi à l'état stationnaire car celle-ci résulte précé-

sément de l'écart entre ces différentes vitesses [2]. La nature exacte du commutateur conformationnel qui cause la déstabilisation des interactions latérales suite à l'hydrolyse du GTP, et augmente la flexibilité des MT, reste à préciser.

Le second groupe s'intéresse au contrôle de l'instabilité dynamique des MT au cours du cycle cellulaire [5]. Celle-ci est en partie sous le contrôle de la fréquence des *catastrophes* et différentes équipes ont entrepris de chercher des agents susceptibles d'accroître le taux de *catastrophe* dans la dynamique d'assemblage des MT. Un de ces agents est une nouvelle kinésine, kinésine 1 (kin 1), découverte dans l'œuf de Xénope [6]. Ces kinésines 1 (XKCM, XKIF2) présentent la particularité de n'avoir pas de fonction motrice à proprement parler. Elles se lient spécifiquement aux deux extrémités des MT et induisent leur dépolymérisation d'une manière catalytique (*figure 1*). L'hydrolyse de l'ATP qui est couplée au processus de dépolymérisation catalysée par kin-1 n'est pas nécessaire à la déstabilisation proprement dite du MT qui conduit à la formation du complexe tubuline-kinésine-ATP, mais permet la dissociation du complexe tubuline-kinésine-ADP et le recyclage de la kinésine. Après échange du nucléotide la kinésine-ATP reconnaît spécifiquement la tubuline aux extrémités du MT, indépendamment du nucléotide (GTP ou GDP) qui est fixé. Il est donc possible que la kinésine 1 reconnaisse spécifiquement une structure particulière qui ne serait exposée qu'aux extrémités, par exemple les extrémités ouvertes et courbes des MT récemment décrites [8]. Les détails de leur mécanisme moléculaire d'interaction avec la tubuline sont d'un intérêt majeur. Bien que la kinésine 1 ne voyage pas

* Le taxol et le taxolère sont de puissants antimitotiques, stabilisant les microtubules et utilisés dans le traitement de certains types de cancers.

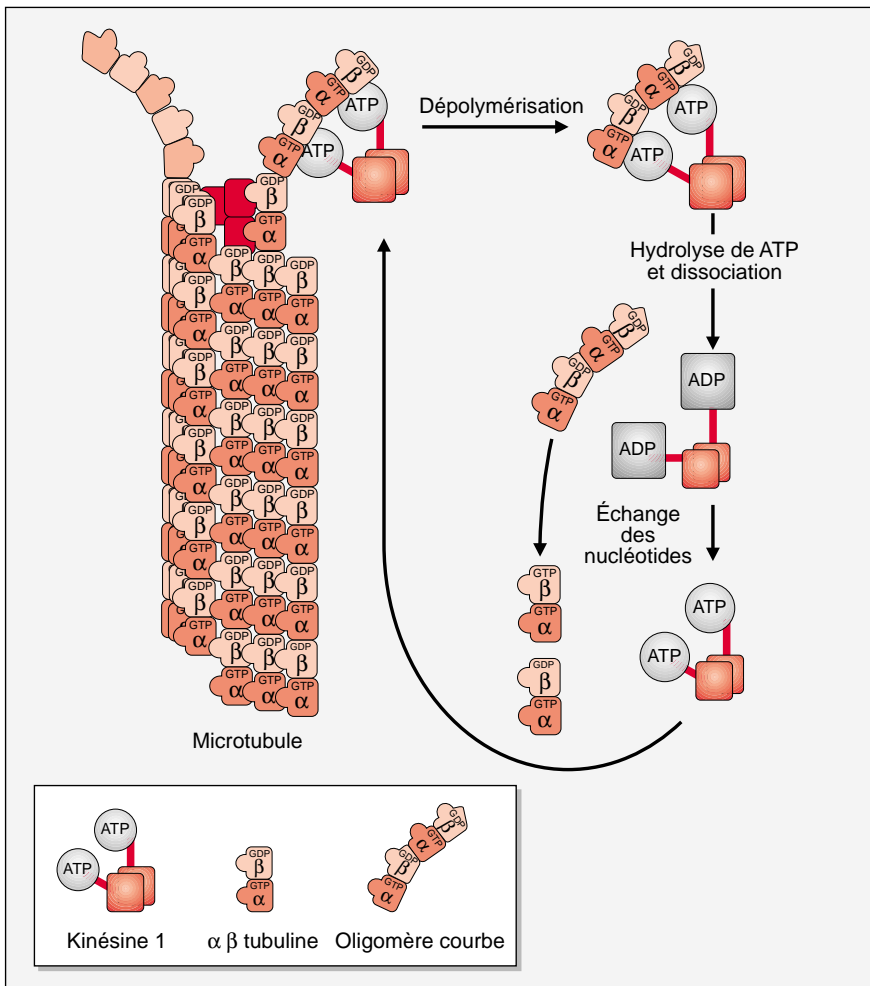


Figure 1. **Dépolymérisation catastrophique des microtubules catalysée par la kinésine 1.**

le long des MT comme les autres kinésines de la famille [9], leur grande homologie de structure avec les autres kinésines conduit à anticiper que les particularités de leurs interactions avec le réseau microtubulaire peuvent mettre en lumière des aspects fondamentaux du fonctionnement des kinésines motrices.

**D.P.
M.F.C.**

1. Carlier MF, Pantaloni D. Assembly of microtubule protein: role of guanosine di- and tri-phosphate nucleotides. *Biochemistry* 1982; 21: 1215-24.
2. Carlier MF. Role of nucleotide hydrolysis in the dynamics of actin filaments and microtubules. *Int Rev Cytol* 1989; 115: 139-70.
3. Mitchison T, Kirschner M. Dynamic instability of microtubule growth. *Nature* 1984; 312: 237-42.
4. Nogales E, Whittaker W, Miligan RA, Downing KH. High-resolution model of the microtubule. *Cell* 1999; 96: 79-88.
5. Desai S, Verma T, Mitchison J, Walczack CE. Kin I kinesins are microtubule-destabilizing factors. *Cell* 1999; 96: 69-78.
6. Nogales E, Wolf G, Downing KH. Structure of the $\alpha\beta$ tubulin dimer by electron crystallography. *Nature* 1998; 391: 199-203.
7. Melki R, Carlier MF, Pantaloni D, Timasheff SN. Cold depolymerization of microtubules to double rings: Geometric stabilization of assemblies. *Biochemistry* 1989; 28: 9141-52.
8. Janosi IM, Chrétien D, Flyvbjerg H. Modeling elastic properties of microtubule tips and walls. *Eur Biophys J* 1998; 27: 501-13.
9. Hirokawa N. Kinesin and dynein superfamily proteins and the mechanism of organelle transport. *Science* 1998; 279: 519-26.

OFFRE D'EMPLOI

Le laboratoire « Génétique des eucaryotes-endocrinologie moléculaire », UMR 6547 Cnrs/Université Blaise-Pascal, Clermont-Ferrand, propose 2 postes à pourvoir en septembre 1999 :

- un poste de Professeur de Biologie et Physiologie moléculaires (65^e section CNU)
- un poste de Maître de Conférences de Physiologie (66^e section CNU)

Les candidats assureront des enseignements de physiologie (MCF) et de biologie et physiologie cellulaire et moléculaire (PR) en 1^{er} et 2^e cycles. La recherche s'effectuera dans l'équipe « Reproduction et Développement » de l'UMR 6547. L'équipe travaille actuellement sur des gènes modèles dont l'expression est régulée par une restriction tissulaire (tractus génital - surrénales), le stade de développement (pré ou postnatal) et des stimuli hormonaux empruntant la voie des récepteurs nucléaires (androgènes notamment) et/ou membranaires.

L'équipe souhaite étendre ses recherches à d'autres gènes dont l'expression, au cours de la morphogénèse et dans différentes conditions physiologiques, est contrôlée par des facteurs utilisant les récepteurs nucléaires. Une expérience dans le domaine de la transgénèse et de l'inactivation de gènes par recombinaison homologe sera appréciée.

Contacts : G. Veyssière : Tél. : 04.73.40.74.15
Email : veyssiere@cicsun.univ-bpclermont.fr
Cl. Jean : Tél. : 04.73.40.74.14
Email : jean@cicsun.univ-bpclermont.fr