

La tubuline β : contrôle de la stabilité d'un messenger par son produit de traduction

Les tubulines sont le constituant principal des microtubules qui jouent un rôle essentiel dans de nombreux processus cellulaires tels le maintien de la forme, la constitution des flagelles et des cils, ainsi que celle du fuseau mitotique ou méiotique. Les microtubules interviennent aussi dans l'allongement des neurites et des axones. L'expression des gènes codant pour les tubulines est contrôlée à différents niveaux. Tout d'abord, l'activation séquentielle, au cours de la différenciation, des membres d'une « petite » famille multigénique

(composée d'environ 6 gènes) codant pour les sous-unités α et β de la tubuline. Ensuite, la modulation à court terme de la quantité disponible de messagers codant pour ces protéines. Dans la cellule, les molécules de tubuline sont soit polymérisées, formant les microtubules, soit sous forme de dimères α - β libres. Le premier état, correspondant à la construction de nouveaux microtubules, exige la synthèse de nouvelles molécules alors que le second, conséquence d'une dépolymérisation des microtubules préexistants, doit au contraire être asso-

cié à la répression de la synthèse de tubuline pour éviter l'accumulation de molécules inutilisées. De fait, l'administration de drogue dépolymérisant les microtubules entraîne une diminution importante de la synthèse de nouvelles molécules de tubuline (diminution de 10 fois pour un doublement de la concentration de dimères libres α - β). Le mécanisme de ce contrôle est une diminution de la stabilité du messenger sous l'action de la tubuline libre. De très élégantes expériences menées dans le laboratoire de Don W. Cleveland [1, 2], à Baltimore, dans le Maryland aux États-Unis, ont démontré que la cible des processus de déstabilisation activés par les sous-unités ou les dimères libres résidait dans la partie du messenger de la β -tubuline correspondant aux 16 premiers codons, dans le premier exon. Un messenger chimère contenant cette région du message de la β -tubuline en amont d'une toute autre séquence se comporte comme l'ARNm authentique de tubuline en réponse aux variations de tubuline libre. Ce type de régulation est conservé lorsque, dans la construction génétique hybride transférée dans les cellules, le promoteur d'un gène de tubuline est remplacé par un promoteur différent, viral ou cellulaire ; ce dernier résultat confirme que le contrôle est totalement post-transcriptionnel. Les phénomènes en cause restent inconnus mais de récents résultats du même laboratoire suggèrent un mécanisme particulier. L'effet déstabilisateur des molécules libres de tubuline ne s'exerce que sur des molécules d'ARNm en cours de traduction, c'est-à-dire localisées dans les polysomes [3]. Ce fait, associé d'une part à l'observation que le motif responsable de la déstabilisation en présence de

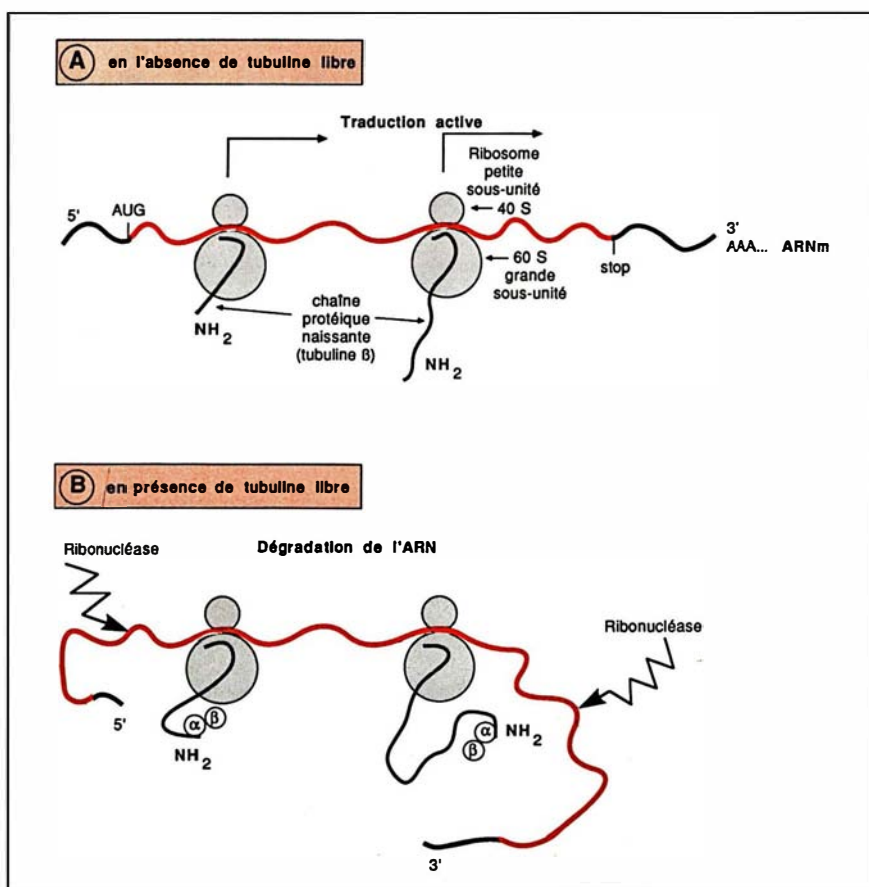


Figure 1. Schéma hypothétique du contrôle de la stabilité du messenger de β -tubuline par les sous-unités libres ou les dimères de tubuline (pour les détails, voir le texte).

tubuline libre correspond à l'extrémité NH₂-terminale de la protéine et, d'autre part, à l'affinité qu'ont les unes pour les autres les molécules de tubuline, milite en faveur d'une interaction entre les sous-unités non polymérisées de tubuline et l'extrémité NH₂-terminale de la chaîne protéique naissante, en cours de synthèse (figure 1, page 193). Une telle interaction pourrait modifier la conformation de l'ARN, le sensibilisant à l'action d'une ribonucléase. Également en faveur de ce mécanisme hypothétique est l'insensibilité du phénomène aux inhibiteurs de la synthèse protéique qui ne détruisent pas les polysomes (cycloheximide, par exemple). Un tel phénomène de contrôle de l'expression d'un gène par son produit est exceptionnel, l'un des rares autres exemples connus étant celui de l'antigène T du virus SV-40 qui, entre autres effets, inhibe la transcription de son gène. Une autre grande originalité du système tubuline est la localisation dans la séquence codante du motif responsable de l'instabilité du message en présence de sous-unités ou de dimères libres; dans la plupart des autres exemples connus de contrôle de la stabilité d'un message, les motifs conférant cette propriété sont localisés dans l'extension 3' non codante des ARNm [exemples des messages *c-fos*, *c-myc*, du message du facteur de croissance CSF-1 (ou M-CSF)] et la déstabilisation du message nécessite une synthèse protéique active, probablement nécessaire à la production de l'agent « déstabilisant ».

A.K.

1. Gay DA, Yen T J, Lau JTY, Cleveland DW. Sequences that confer β tubulin autoregulation through modulated mRNA stability reside within exon 1 of a β tubulin mRNA. *Cell* 1987; 50 : 671-9.

2. Cleveland DW. The multitubulin hypothesis revisited : what have we learned ? *J Cell Biol* 1987; 104 : 381-3.

3. Pachter JS, Yen TY, Cleveland DW. Autoregulation of tubulin expression is achieved through specific degradation of polysomal tubulin mRNAs. *Cell* 1987; 51 : 283-92.

Réévaluation du risque des radiations

Les normes de protection actuellement en vigueur dans le monde reposent sur l'étude d'environ 90 000 survivants des deux explosions atomiques qui eurent lieu à Nagasaki et à Hiroshima. La dose de radiations reçue par la population lors des explosions ne fut jamais déterminée avec précision; seules des tentatives de dosimétrie furent effectuées en 1965 par les Américains et les Japonais. Quelques années plus tard, on s'aperçut que les modélisations utilisées pour établir les normes de sécurité étaient basées sur des données inexactes. Il fallut, pour des raisons scientifiques et politiques, plus de dix ans pour en apporter la démonstration. C'est aujourd'hui chose faite et les conclusions sont fort inquiétantes : les normes en vigueur sous-estiment le risque de cancer après irradiation gamma, d'un facteur au moins égal à deux [1]. Cette sous-estimation résulte d'une analyse incorrecte de la composition des rayonnements émis par la bombe d'Hiroshima, surestimant la proportion des neutrons sur les rayons gamma. Les cancers survenant dans cette région furent attribués aux effets de ces neutrons que l'on sait être beaucoup plus cancérogènes que les rayons gamma. En réalité, il y avait très peu, voire pas de neutrons si l'on tient compte de la forte humidité qui régnait en ce lieu, les neutrons étant dans ces conditions fortement absorbés par l'air. Ainsi tous les cancers répertoriés dans cette zone doivent être imputés aux rayons gamma. D'autre part les modélisations actuelles montrent qu'un nombre important de survivants ont reçu des doses bien inférieures à celles précédemment estimées. A l'appui de ces nouvelles estimations des risques, il faut ajouter qu'au cours des onze dernières années, le nombre de

décès parmi les survivants a dépassé de 100 à 300 le chiffre prévu. Dans l'ensemble, les gouvernements veulent attendre que soient confrontés et confirmés tous ces résultats avant de modifier, comme le souhaitent de nombreux scientifiques et organismes de contrôle, les normes de protection des travailleurs et du public exposés aux radiations environnementales et médicales; seule la Grande-Bretagne semble d'ores et déjà convaincue de la nécessité d'abaisser le seuil acceptable des radiations.

P.B.

1. Roberts L. Atomic bomb doses reassessed. *Science* 1987; 238 : 1649-51.

■ ■ ■ BRÈVES ■ ■ ■

■ ■ ■ Des souris transgéniques porteuses de lésions héréditaires du cristallin. Une « brève » récente (*m/s* n° 9, vol. 3, p. 557) annonçait le premier succès de destruction élective (ici du pancréas) chez des souris transgéniques et laissait prévoir des développements rapides de la méthode. C'est encore un ADN codant pour la toxine diphtérique qui a été utilisé par une équipe canadienne et américaine, mais il a été placé cette fois sous le contrôle du promoteur de la γ cristalline; introduite dans des œufs fécondés, cette construction provoque chez les souris transgéniques une microphthalmie transmissible sur plusieurs générations, avec des lésions du cristallin de gravité variable, sans aucune anomalie extra-oculaire. Les auteurs appellent cette méthode « ablation génétique ». [Breitman ML, et al. *Science* 1987; 238 : 1563-5.]

m/s n° 3 vol. 4, mars 88