

ATIP, une nouvelle superfamille de protéines associées aux microtubules

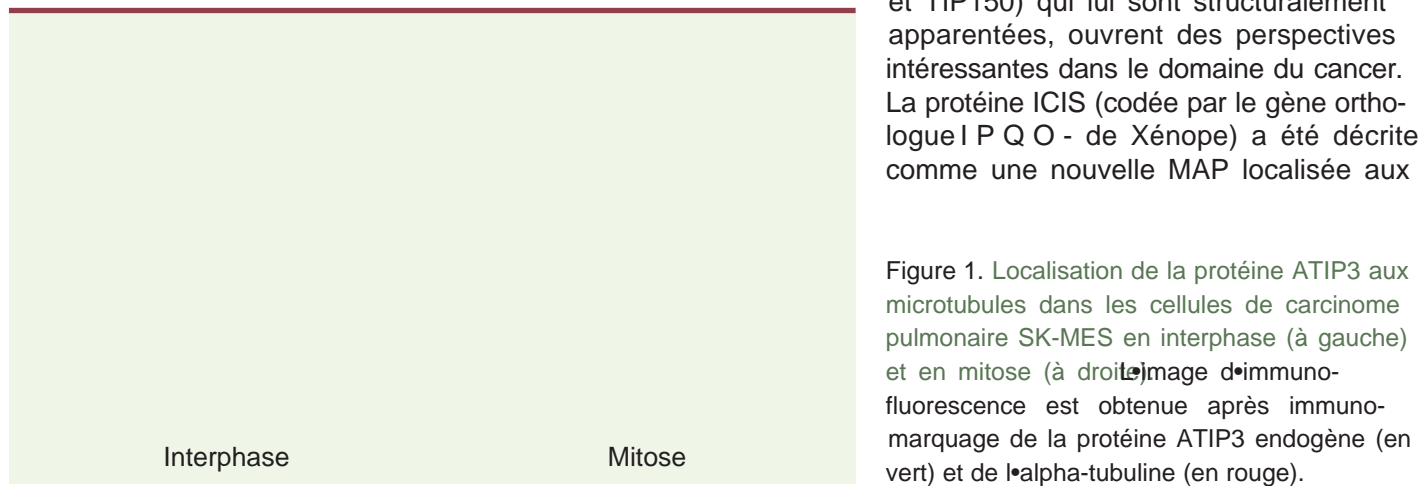
Angie Molina, Sylvie Rodrigues-Ferreira, Anne Di Tommaso, Clara Nahmias

Inserm, U1016, Institut Cochin, Paris, France ;
Cnrs, UMR8104, Paris, France ;
Université Paris Descartes, Paris, France.
Département EMC,
22, rue Méchain, 75014 Paris, France.
clara.nahmias@inserm.fr

> Les microtubules, formés de dimères d'alpha-tubuline et de bêta-tubuline, jouent un rôle essentiel dans l'homéostasie cellulaire. Dans les cellules en interphase, le cytosquelette de microtubules intervient dans le maintien de l'architecture cellulaire, la migration et le trafic intracellulaire de protéines et d'organites ; en mitose, il se réorganise pour former le fuseau mitotique qui permet une répartition correcte des chromosomes [1]. La dynamique de polymérisation des microtubules, essentielle à leur fonction, est sous le contrôle d'un ensemble de protéines agissant de concert : les MAP (Microtubule-Associated Proteins) et les kinesines. En accord avec nos travaux, nos travaux ont montré un effet régulateur d'ATIP3 sur la mitose. En effet, ATIP3 freine la prolifération cellulaire et prolonge le temps de division en maintenant les cellules au stade métaphase [3].

Notre équipe a récemment mis en évidence une nouvelle protéine associée aux microtubules dénommée ATIP3 (ATIP3 = P.) codée par le gène candidat suppresseur de tumeurs *IPQO* dans le cancer du sein, et ce de façon que qui permet une répartition correcte des chromosomes [1]. La dynamique de polymérisation des microtubules, essentielle à leur fonction, est sous le contrôle d'un ensemble de protéines agissant de concert : les MAP (Microtubule-Associated Proteins) et les kinesines. En accord avec nos travaux, nos travaux ont montré un effet régulateur d'ATIP3 sur la mitose. En effet, ATIP3 freine la prolifération cellulaire et prolonge le temps de division en maintenant les cellules au stade métaphase [3].

Le gène *IPQO* a initialement été nommé *IPQO* à la base des résultats de séquençage. En 2010, lorsqu'il s'est avéré qu'ATIP3, ICIS et TIP150, produits des gènes *IPQO* et *IPQO* (sont associés aux microtubules [7, 8], le comité de nomenclature de la base de données NCBI (J. Pekj) a renommé *IPQO* : *IPQO* (look_ejpa) dans le cancer du sein [3]. Bien que les mécanismes d'action d'ATIP3 demeurent inconnus à ce jour, des études récentes réalisées sur deux protéines (ICIS et TIP150) qui lui sont structurellement apparentées, ouvrent des perspectives intéressantes dans le domaine du cancer. La protéine ICIS (codée par le gène orthologue *IPQO* de Xénope) a été décrite comme une nouvelle MAP localisée aux



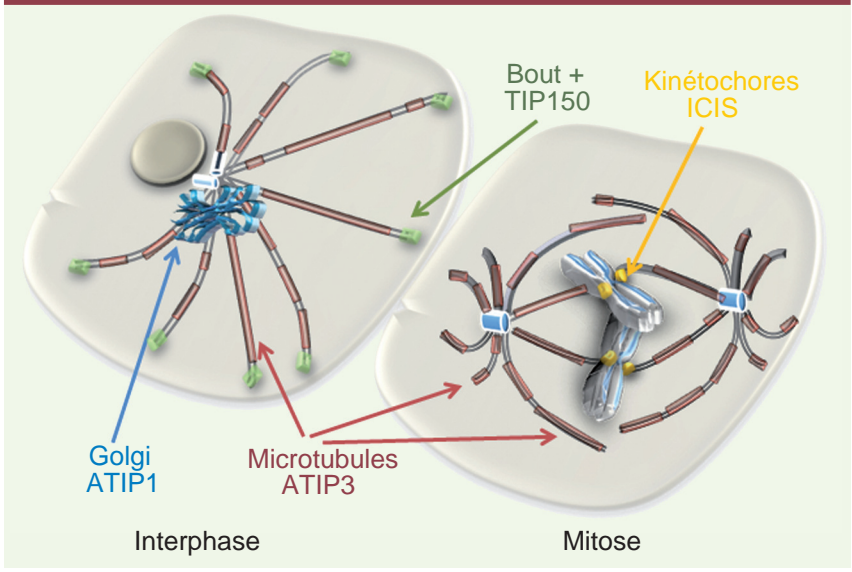


Figure 2. Localisation cellulaire des protéines ATIP et de leurs analogues structuraux ICIS et TIP150. Schéma représentant l'association d'ATIP3, ICIS et TIP150 avec les microtubules dans une cellule en interphase (à gauche) ou en mitose (stade métaphase, à droite). En interphase, ATIP3 (en rose) est localisée tout le long des microtubules alors que TIP150 (en vert) est exclusivement présente aux extrémités des microtubules (bout +). ATIP1 (en bleu) est localisée au Golgi. Dans une cellule en mitose, on retrouve ATIP3 (en rose) le long des microtubules du fuseau mitotique et ICIS (en jaune) au niveau des kinétochores.

kinétochores [6], structure qui relie les centromères aux microtubules lors de la mitose. ICIS interagit avec la kinésine MCAK et contribue à la dépolymérisation des microtubules des voies de signalisation de ce récepteur. Plus récemment, la mise en évidence d'une interaction entre ICIS et une autre kinésine 13 (Kif2A) conforte le rôle de cette protéine dans la dépolymérisation des microtubules [7]. D'autre part, la protéine TIP150 (produit du gène *PQO*) a récemment été identifiée comme une MAP interagissant avec MCAK aux deux extrémités des microtubules. La colocalisation d'ATIP1 avec les autres membres de la famille ATIP favorise leur dépolymérisation [8]. Ainsi, l'interaction de ATIP1 avec les autres membres de la famille ATIP par analogie avec ses homologues intracellulaires du récepteur AT2 suggère un rôle d'ATIP3 dans la dynamique des microtubules et son association à des molécules associées aux microtubules. Localisées dans différents compartiments intracellulaires d'organites ou de récepteurs, les protéines ATIP pourraient contribuer aux fonctions essentielles de cette hypothèse mérite d'être examinée.

Fonctions

des autres membres de la famille ATIP. Qu'en est-il des autres membres de la famille ATIP ? L'épissage alternatif du gène *PQO* génère en effet deux autres protéines - ATIP1 et ATIP4 - identiques à ATIP3 dans leur portion carboxy-terminale cytosolique mais dont le lien avec le cytosquelette de microtubules n'a pas encore été évalué. ATIP1, initialement identifié comme partenaire d'interaction du récepteur AT2 dans le cerveau [4]. On peut noter que les acides aminés carboxy-terminaux de ATIP1 sont identiques à ceux d'ATIP3 et fortement conservés dans les séquences des protéines ICIS et TIP150, ce qui pose la question de l'association potentielle d'ATIP4 avec le cytosquelette de microtubules. Une autre étude a démontré que l'interaction de ATIP1 avec MCAK est essentielle à la dépolymérisation des microtubules [9].

