

Paris, le 10 mars 2004

Communiqué de presse

La dynamique du squelette intracellulaire éclairée par une structure cristalline

Des équipes du CNRS, de l'Inserm et de l'European Molecular Biology Laboratory ont déterminé la structure cristalline d'un complexe protéique, permettant de mieux comprendre les mécanismes de régulation de la dynamique intracellulaire. Ces travaux, publiés dans la revue Nature du 11 mars 2004, pourraient contribuer à expliquer les causes de pathologies neurodégénératives et de cancers, et ouvrir des perspectives thérapeutiques.

Les microtubules sont des constituants dynamiques essentiels du cytosquelette (le réseau de filaments qui sert de squelette aux cellules) impliqués dans de nombreuses fonctions cellulaires comme la division cellulaire, le trafic intracellulaire ou la croissance des neurones. Ce sont des cylindres creux formés de polymères linéaires de tubuline, une protéine cellulaire abondante. La dynamique d'assemblage et de désassemblage de la tubuline en microtubules est contrôlée par diverses protéines, comme par exemple celles de la famille de la stathmine ; ces dernières sont impliquées dans l'intégration et le relais de voies de signalisation intracellulaire. La dynamique des microtubules peut être également contrôlée par des composés pharmacologiques, comme certains anti-cancéreux. La colchicine est un exemple de composé pharmacologique qui en se liant à la tubuline, empêche sa polymérisation en microtubules. Le mécanisme de cette inhibition demeurerait incompris.

Dans le cadre d'une collaboration entre des équipes du CNRS, de l'Inserm et de l'European Molecular Biology Laboratory, la structure cristalline d'un complexe tripartite composé de tubuline, d'un ligand endogène : une protéine de type stathmine, et d'un composé pharmacologique : la colchicine, a récemment été déterminée. L'élucidation de cette structure permet de mieux comprendre le mode d'action de ces trois composantes dans le contrôle de l'assemblage/désassemblage des microtubules. L'analyse cristallographique a également permis de localiser le site de liaison de la colchicine, révélant le mécanisme par lequel celle-ci inhibe l'assemblage des microtubules. Enfin, ces travaux pourront également contribuer à éclairer l'étiologie de certaines pathologies et à ouvrir des perspectives thérapeutiques, notamment dans le domaine des maladies neurodégénératives ou du cancer.

Référence :

« *Insight into tubulin regulation from a complex with colchicine and a stathmin-like domain* »

Raimond B.G. Ravelli, Benoît Gigant, Patrick A. Curmi, Isabelle Jourdain, Sylvie Lachkar, André Sobel & Marcel Knossow
(2004), Nature, 428, pp 198-202.

Contacts chercheurs :

CNRS : Marcel Knossow - Laboratoire d'enzymologie et de biochimie structurales

Tél : 01 69 82 34 62 - Mél : knossow@lebs.cnrs-gif.fr

Inserm : André Sobel – Unité Inserm 440/UPMC

Tel : 01 45 87 61 33 - Mél : sobel@fer-a-moulin.inserm.fr

