

Article

« Bases structurales de la régulation de la tubuline par un médicament anticancéreux, la vinblastine / The regulation of tubulin by vinblastine »

Benoît Gigant, Chunguang Wang, Raimond Ravelli et Marcel Knossow

M/S : médecine sciences, vol. 21, n° 10, 2005, p. 814-815.

Pour citer cet article, utiliser l'information suivante :

URI: <http://id.erudit.org/iderudit/011581ar>

DOI: 10.7202/011581ar

Note : les règles d'écriture des références bibliographiques peuvent varier selon les différents domaines du savoir.

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter à l'URI <https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche. Érudit offre des services d'édition numérique de documents scientifiques depuis 1998.

Pour communiquer avec les responsables d'Érudit : info@erudit.org

Bases structurales de la régulation de la tubuline par un médicament anticancéreux, la vinblastine

Benoît Gigant, Chunguang Wang, Raimond Ravelli, Marcel Knossow

> Les microtubules sont des constituants essentiels de l'architecture dynamique de la cellule. Ils sont impliqués dans de nombreuses fonctions cellulaires fondamentales telles que la division cellulaire, le trafic intracellulaire ou la croissance des neurones. Ainsi, pour ce qui est de la division cellulaire, les microtubules s'organisent pour former le fuseau mitotique dont ils sont l'élément de base. Les microtubules sont des cylindres creux dont les parois sont constituées de polymères de tubuline, une protéine cellulaire hétérodimérique abondante comprenant une sous-unité α et une sous-unité β . Ces polymères linéaires et parallèles sont appelés protofilaments. *In vivo*, les microtubules sont constitués majoritairement de treize protofilaments. La cohésion des microtubules est assurée par des contacts longitudinaux entre molécules de tubuline dans les protofilaments, et par des contacts latéraux entre tubulines de protofilaments voisins. Dans la cellule, la dynamique d'assemblage et de désassemblage de la tubuline en microtubules est contrôlée par de nombreuses protéines endogènes (pour revue, voir [1]). Elle peut aussi être perturbée par des composés pharmacologiques exogènes qui, en affectant la formation du fuseau mitotique, arrêtent la division cellulaire et conduisent à l'apoptose [2].

La vinblastine est l'un de ces composés ; elle a été utilisée avec succès depuis plusieurs dizaines d'années pour traiter certains cancers et est à l'origine de l'inversion du pronostic de leucémies

infantiles. Bien que l'on sache depuis longtemps que la vinblastine cible la tubuline, son site de fixation était inconnu et son mécanisme d'action largement incompris. L'une des raisons des difficultés de l'étude du mécanisme d'action de la vinblastine est qu'elle agrège la tubuline et donc que les solutions de tubuline et de vinblastine sont hétérogènes [3]. En déterminant par radiocristallographie la structure de la vinblastine liée à la tubuline, nous avons identifié le site de

fixation de cet alcaloïde et expliqué comment la vinblastine induit la formation de spirales de tubuline aux dépens des microtubules [4].

Pour ce faire, nous avons incubé avec de la vinblastine des cristaux d'un complexe ternaire composé du domaine de type stathmine de la protéine RB3 (RB3-SLD) et de deux hétérodimères de tubuline (ce complexe est appelé T2R). RB3 est une protéine de la famille de la stathmine, une phosphoprotéine dont il a été proposé qu'elle serve de relais intégrateur des voies de signalisation [5]. Comme la stathmine, la protéine RB3 séquestre la tubuline pour former un complexe qui n'est pas incorporé dans les microtubules [6, 7]. L'ensemble des données biochimiques montre que

B. Gigant, C. Wang,
M. Knossow : Laboratoire
d'Enzymologie et Biochimie
structurales, CNRS UPR 9063,
Bâtiment 34, 1, avenue de
la Terrasse, 91198 Gif-sur-
Yvette, France.
R. Ravelli : EMBL, Grenoble
Outstation, 6, rue Jules
Horowitz, BP 181, 38042
Grenoble Cedex 9, France.
knossow@lebs.cnrs-gif.fr

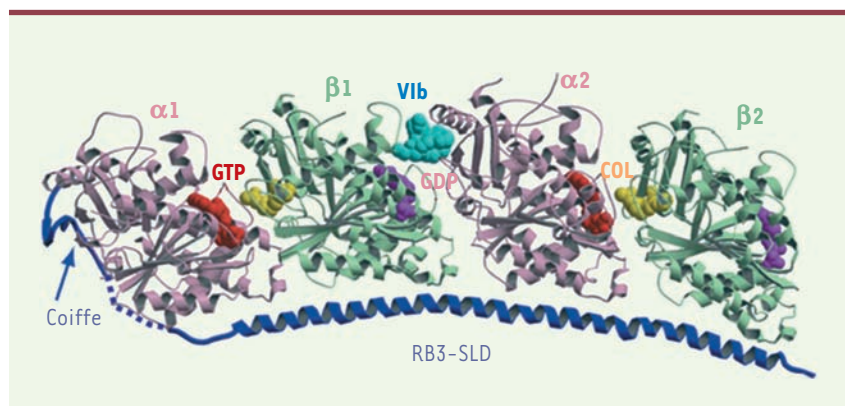


Figure 1. Structure du complexe tubuline-RB3-SLD-vinblastine. La vinblastine (cyan, Vib) est située à l'interface entre deux hétérodimères de tubuline ($\alpha 1$ - $\beta 1$ et $\alpha 2$ - $\beta 2$), chaque monomère complexant un nucléotide (un GTP sur les sous-unités α et un GDP sur les sous-unités β). Outre ces hétérodimères de tubuline, le complexe comprend le domaine de type stathmine de la protéine RB3. Une molécule de colchicine (un autre médicament ciblant la tubuline, représenté en jaune et noté COL) est liée à chaque sous-unité β de la tubuline. La colchicine, ainsi que les nucléotides, sont représentés par le volume que leurs atomes occupent dans l'espace. Les protéines (tubuline et RB3-SLD) sont représentées par des flèches (brins de feuillet β) et des hélices (hélices α) reliées par un ruban fin qui suit la chaîne polypeptidique ; les tirets représentent une zone de la protéine RB3-SLD mal définie dans le cristal et probablement mal ordonnée.



la vinblastine se fixe au complexe tubuline-RB3-SLD de la même façon qu'à la tubuline. Dans le complexe T2R-vinblastine, la vinblastine se fixe à l'interface des deux hétérodimères de tubuline, en contact avec la sous-unité α de l'un et la sous-unité β de l'autre (Figure 1).

L'analyse des résidus de la tubuline interagissant avec la vinblastine montre qu'une partie d'entre eux est impliquée dans les contacts longitudinaux des microtubules. En se fixant à la tubuline, la vinblastine empêche certains de ces contacts de s'établir et agit comme un coin qui force la formation de protofilaments courbes, par opposition aux protofilaments droits qui constituent les parois des microtubules. De ce fait, les contacts latéraux entre protofilaments, qui sont cruciaux pour la stabilité des microtubules, ne peuvent plus s'établir, avec pour conséquence principale le fait qu'à forte concentration de vinblastine, lorsque la perte de contacts microtubulaires devient importante, la tubuline s'assemble en spirales aux dépens de la formation de microtubules. Dans ces spirales, la liaison entre hétérodimères de tubuline est renforcée

par des contacts avec des molécules de vinblastine, chaque molécule de vinblastine interagissant avec la sous-unité α d'un hétérodimère et la sous-unité β de l'autre, comme dans le complexe tubuline-RB3-SLD-vinblastine [4].

D'un point de vue plus proche des applications, le complexe T2R est un outil précieux pour l'étude biochimique du mécanisme d'action de la vinblastine et des composés qui se fixent au même site de la tubuline. En effet, comme on l'a vu, la vinblastine se fixe à T2R comme à la tubuline ; de plus, elle ne l'agrège pas. La structure que nous avons déterminée permet d'expliquer cette propriété : une partie de RB3-SLD, appelée coiffe (Figure 1) [8], occupe le site de la vinblastine sur la sous-unité $\alpha 1$ de la tubuline dans le complexe [4]. La vinblastine ne peut donc pas se fixer simultanément à deux complexes et n'agrège pas T2R.

La structure que nous avons déterminée clarifie le mécanisme d'action de la vinblastine. Elle ouvre la voie à la conception rationnelle de nouveaux composés à visée thérapeutique se fixant au même site de la tubuline que ce médicament.

Le défi à relever dans cette démarche est de conserver l'efficacité de la vinblastine comme composé antimétabolite mais d'en diminuer, voire d'en éliminer, deux propriétés indésirables : sa neurotoxicité et sa susceptibilité aux mécanismes de résistance de la cellule aux composés exogènes [2]. ♦

The regulation of tubulin by vinblastine

RÉFÉRENCES

1. Desai A, Mitchison TJ. Microtubule polymerization dynamics. *Ann Rev Cell Dev Biol* 1997 ; 13 : 83-117.
2. Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer* 2004 ; 4 : 253-65.
3. Weisenberg RC, Timasheff SN. Aggregation of microtubule subunit protein. Effects of divalent cations, colchicine and vinblastine. *Biochemistry* 1970 ; 9 : 4110-6.
4. Gigant B, Wang C, Ravelli RB, et al. Structural basis for the regulation of tubulin by vinblastine. *Nature* 2005 ; 435 : 519-22.
5. Sobel A. Stathmin: a relay phosphoprotein for multiple signal transduction ? *Trends Biochem Sci* 1991 ; 16 : 301-5.
6. Gigant B, Curmi PA, Martin-Barbey C, et al. The 4 A X-ray structure of a tubulin: stathmin-like domain complex. *Cell* 2000 ; 102 : 809-16.
7. Charbaut E, Curmi PA, Ozon S, et al. Stathmin family proteins display specific molecular and tubulin binding properties. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 16146-54.
8. Ravelli RB, Gigant B, Curmi PA, et al. Insight into tubulin regulation from a complex with colchicine and a stathmin-like domain. *Nature* 2004 ; 428 : 198-202.

Un centre multidisciplinaire de développement de génie tissulaire vient d'être créé au Québec

Ce centre sera l'un des trois plus grands laboratoires au monde après celui de Singapour et celui du *Georgia Tech Institute* d'Atlanta. D'un coût de plus de 25 millions de dollars, il concentrera l'ensemble de l'activité de génie tissulaire, recherche fondamentale, recherche évaluative en matière de haute technologie et recherche appliquée avec réalisation d'essais cliniques.

Le centre multidisciplinaire de développement de génie tissulaire sera dirigé par le Docteur François Auger, fondateur et directeur du Laboratoire d'organogénèse expérimentale (LOEX), qui fut le premier au monde, avec son équipe affiliée à l'université Laval, à produire un vaisseau sanguin *in vitro* entièrement reconstruit avec des cellules humaines.

Tous les membres du Comité de direction et du Comité éditorial de la partie française de *médecine/sciences* saluent cette importante nomination et adressent leurs félicitations à François Auger, qui a été Rédacteur en chef de la revue *médecine/sciences* pour sa partie Amérique du Nord de 2003 à 2005.