

Des précisions sur le mécanisme de l'editing

Le phénomène d'*editing*, que l'on peut aussi appeler correction sur épreuve, a été découvert et particulièrement bien étudié dans les mitochondries de trypanosomes ou d'organismes divers, comme les leishmanies. Il s'agit de la modification, parfois considérable, du transcrit primaire d'un gène mitochondrial par l'addition, beaucoup plus rarement la déletion, de résidus uridyliques (*m/s*, n° 4, vol. 6, p. 396).

Le mécanisme de ce phénomène étrange reste incomplètement compris, encore que des progrès importants aient été faits lors de la découverte des « ARN guides » (ARNg) qui sont transcrits à partir de séquences intergéniques de l'ADN mitochondrial. Ces ARNg possèdent, du côté 5', des régions s'hybridant à l'ARN précurseur non encore édité et des répétitions 3' de poly U (*figure 1*). Deux mécanismes de l'intervention de l'ARNg dans le phénomène d'éditing pouvaient être imaginés. Soit un rôle de matrice pour des phénomènes de polymérisation après clivage du transcrit primitif, comme nous en avons présenté le schéma en 1990 (*m/s* n° 4, vol. 6, p. 396) ; ou bien une addition aux transcrits primitifs de certains nucléotides provenant de l'ARNg. Une telle addition pourrait se faire par le mécanisme ribozymatique bien mis en évidence par le prix Nobel T. Cech dans ses travaux sur le mécanisme de l'épissage (*m/s* n° 2, vol. 1, p. 107 et n° 5, vol. 2, p. 280). Deux équipes viennent maintenant d'apporter d'importants arguments en faveur de ce second mécanisme en mettant en évidence des intermédiaires prévus par cette réaction d'addition [1, 2]. Des molécules hybrides entre un ARN incomplètement édité et des ARNg avaient déjà été mises en évidence chez le trypanosome [3]. Maintenant, c'est grâce à un système *in vitro* mieux contrôlable que de tel-

les espèces ont pu être obtenues. L'apparition de ces molécules hybrides exige que les ARNg aient un hydroxyle 3' libre, ce qui est tout à fait en accord avec un mécanisme de trans-estérification du type de celui décrit par T. Cech : après hybridation partielle de l'ARNg à une séquence complémentaire de l'ARN à éditer, l'extrémité 3'OH de la suite

poly U est responsable d'une attaque hydrophilique de l'ARN au niveau du domaine devant être modifié ; c'est cette réaction qui engendre les molécules hybrides. Dans une seconde réaction de trans-estérification, l'extrémité 3' du fragment d'ARN libéré par le clivage précédent attaque à son tour une liaison de la suite poly U, libérant ainsi un ARNg

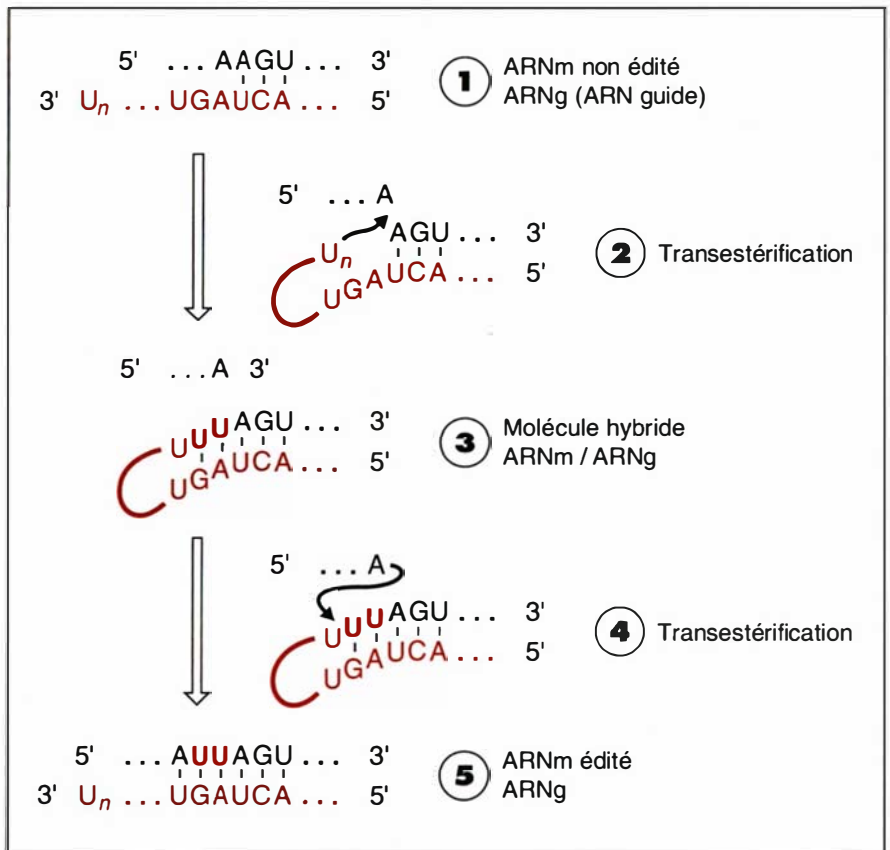


Figure 1. **Schéma de l'éditing d'un ARN précurseur par réactions concertées de clivages et de liaisons.** 1. Un ARNg s'hybride au transcrit à éditer. 2. Par son extrémité 3' OH, cet ARNg attaque le transcrit primaire, le clive et donne une molécule hybride entre l'ARNg et le transcrit en voie d'éditing (3). 4. L'extrémité 3' OH du fragment 5' de l'ARN non édité, clivé lors de la réaction 2, attaque à son tour une liaison dans la suite poly U de l'ARNg. 5. Cela entraîne la libération d'un ARNg tronqué et le rétablissement de la continuité de l'ARN en voie d'éditing auquel des résidus U ont été ajoutés. (D'après [4].)

FLASH

LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE EST UNE RÉACTION RIBOZYMATIQUE

tronqué et rétablissant la continuité du transcrit en voie d'édition, auquel ont été ajoutés des résidus U (figure 1). Beaucoup de travail reste, néanmoins, à accomplir avant que de comprendre dans le détail la spécificité de cette réaction, et notamment le site de clivage. De plus, d'autres mécanismes qu'une trans-estérification par attaque hydrophili- que pourraient être en cause dans ces phénomènes de clivage/liaison : les systèmes acellulaires utilisés contiennent en effet des endonucléases et des ARN ligases qui pourraient effectuer le même travail [4].

Il pourrait sembler au lecteur de *médecine/sciences*, que ces travaux sont bien ésotériques ; leur importance vient en fait de ce que ces phénomènes pourraient être vestigiaux des formes primitives de la vie, au temps où l'ARN cumulait probablement les fonctions catalytiques et informatives et où la précision du codage génétique devait être encore sommaire, nécessitant des ajustements pour parvenir à des messagers fonctionnels.

A.K.

La découverte des ribozymes, molécules d'ARN dotées d'activités catalytiques, a valu à ses auteurs (Sidney Altman et Thomas R. Cech) l'attribution du Prix Nobel de chimie 1989 (m/s n° 9, vol. 5, p. 703). C'est qu'il s'agissait là d'une grande révélation conceptuelle montrant, pour la première fois, qu'une même molécule pouvait stocker de l'information génétique et agir comme catalyseur biologique. La catalyse ribozymatique caractérisée jusqu'alors ne concernait guère, cependant, que des réactions de clivage-épissage de molécules d'acides nucléiques, via, notamment un mécanisme de trans-estérification (m/s n° 2, vol. 1, p. 107 ; n° 5, vol. 2, p. 280 ; n° 8, vol. 7, p. 847). Or une telle activité était insuffisante pour comprendre comment l'ARN aurait pu être une molécule originelle de la vie, puisque celle-ci nécessite le code (par exemple, la molécule d'ARN) et un système permettant de le traduire en protéine. La synthèse protéique est effectuée par les ribosomes qui sont constitués de molécules d'ARN et de nombreuses protéines. L'acte fondamental de cette synthèse est l'enchaînement des acides aminés par formation des liens peptidiques. Cette réaction semblait être assurée par la grande sous-unité ribosomique en elle-même, sans qu'il ait été possible jusqu'alors de dissocier avec certitude le rôle de l'ARN ribosomique et celui des protéines associées [1, 2]. Deux articles publiés dans le numéro de Science du 5 juin 1992 démontrent maintenant de façon quasi irréfutable que la « peptidyl transférase » est l'ARN ribosomique en lui-même. Noller et al. (Santa Cruz, CA, USA) rapportent que l'ARN ribosomique de E. coli débarrassé de ses protéines par protéolyse enzymatique et extraction au phénol est encore capable de transférer un peptide modèle (la L-formyl méthionine) d'un fragment d'ARNt à la puromycine, un analogue d' aminoacyl-ARNt, c'est-à-dire d'effectuer un cycle complet de réaction peptidyl transférase [3]. Cette réaction est bloquée par les antibiotiques inhibiteurs de la peptidyl transférase. La responsabilité de protéines résiduelles dans l'activité de la préparation d'ARN utilisée par Noller et al. semble pouvoir être écartée [4, 5]. Piccirilli et al., au laboratoire de Thomas R. Cech (Boulder, CO, USA) rapportent, quant à eux, que leur ribozyme favori, l'intron autoépissable de Tetrahymena thermophila (m/s n° 5, vol. 2, p. 280) est dotée d'une très légère activité de clivage de la liaison ester unissant le peptide à l'ARNt dans le peptidyl ARNt [6]. Ce résultat est remarquable compte tenu de la nature très différente des réactions de trans-estérification (clivage et reconstitution de liens phosphodiester) normalement catalysées par le ribozyme de Cech et le clivage d'un pont aminoacyl ester ici décrit, première étape de la réaction peptidyl transférase. Ainsi ne manque-t-il plus aucune pièce pour comprendre comment un ARN codant (ARN messager ou génomique) a pu être traduit en protéine par un ARN catalytique (ARN ribosomique), les acides aminés étant apportés par des ARN de transfert... créant ainsi, à l'aurore de la vie [7], tous les constituants nécessaires à l'édification de la cellule moderne, les protéines relayant et diversifiant le pouvoir catalytique des ARN originels. Reste à comprendre comment ont été initialement synthétisés les ARN... Reste aussi à faire l'inventaire des activités catalytiques de l'ARN persistant dans les cellules vivantes « modernes ». Rien que dans le ribosome, des activités biologiques fondamentales et multiples restent à la recherche de leurs catalyseurs : la translocation, la détection et la correction des erreurs, la fin de la traduction, etc. Les molécules d'ARN ribosomiques sont-elles des « multi-ribozymes » responsables de l'essentiel de l'activité biologique du ribosome, ou bien certaines protéines ribosomiques, à côté de leur rôle structural, ont-elles été admises dans le cénacle des artisans de la synthèse protéique ?

Axel Kahn

1. Harris M, Hajduk S. Kinetoplastic RNA editing : *in vitro* formation of cytochrome b gRNA-mRNA chimeras from synthetic substrate RNAs. *Cell* 1992 ; 68 : 1091-9.
2. Koslowski DJ, Göringer HU, Morales TH, Stuart K. *In vitro* guide RNA/mRNA chimera formation in *Trypanosoma brucei* RNA editing. *Nature* 1992 ; 356 : 807-9.
3. Blum B, Sturm NR, Simpson AM, Simpson L. Chimeric gRNA-mRNA molecules with oligo U tails covalently linked at site of RNA editing suggest that U addition occurs by trans-esterification. *Cell* 1991 ; 65 : 543-50.
4. Sollner-Webb B. Guides to experiments. *Nature* 1992 ; 356 : 743-4.

- [1. Di Giambattista M, Cocito C. Le ribosome bactérien : structure et fonctions. *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 662-9.]
- [2. Cocito C, Di Giambattista M. Les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 46-54.]
- [3. Noller HF et al. Unusual resistance of peptidyl transferase to protein extraction procedures. *Science* 1992 ; 256 : 1416-20.]
- [4. Waldrop MM. Finding RNA makes proteins gives "RNA world" a big boots. *Science* 1992 ; 256 : 1396-7.]
- [5. Pace NR. New horizons for RNA catalysis. *Science* 1992 ; 256 : 1402-3.]
- [6. Piccirilli JA et al. Aminoacyl esterase activity of the tetrahymena ribozyme. *Science* 1992 ; 256 : 1420-4.]
- [7. Kahn A. A l'aurore de la vie. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 723-5.]