

## 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 phosphodiesters) 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.]