

Le code génétique et la spécificité des ARN de transfert

L'ARN de transfert (ARNt) est un adaptateur universel entre l'ARN messager et les acides aminés dont la succession constituera la protéine. L'importance de sa structure secondaire et tertiaire est attestée par leur très grande conservation au cours de l'évolution (figure 1). La figure 1 montre la structure secondaire classique en trèfle d'un ARNt avec, aux extrémités opposées, l'anticodon complémentaire du codon de l'ARNm et la branche-accepteur sur laquelle se fixe l'acide aminé. Dans l'espace, cette molécule est repliée en L, l'anticodon et le site accepteur étant situés aux extrémités du L et les boucles T et D (figure 1) au niveau de la pliure. Cette molécule d'ARNt possède de nombreuses bases appariées, maintenant la stabilité des tiges double-brin. De nombreux nucléotides sont chimiquement modifiés. Un ARNt possède une double spécificité : pour le codon de l'ARNm d'une part, pour l'acide aminé fixé au site accepteur d'autre part. Les mécanismes de la complémentarité entre le codon et l'anticodon est, dans l'ensemble, bien compris, puisqu'il repose sur la règle générale d'appariement des bases, avec cette particularité déjà longuement discutée dans *médecine/sciences* (suppl. au n° 7, vol. 2, p. 8) que la première position de l'anticodon (correspondant au troisième nucléotide du codon) obéit à des règles plus flexibles que celles gouvernant l'appariement de deux brins d'ADN : un U peut reconnaître un A ou un G, un G peut reconnaître un C ou un U. De plus, certaines modifications des bases de l'anticodon modifient leur spécificité. C'est ainsi que l'inosine

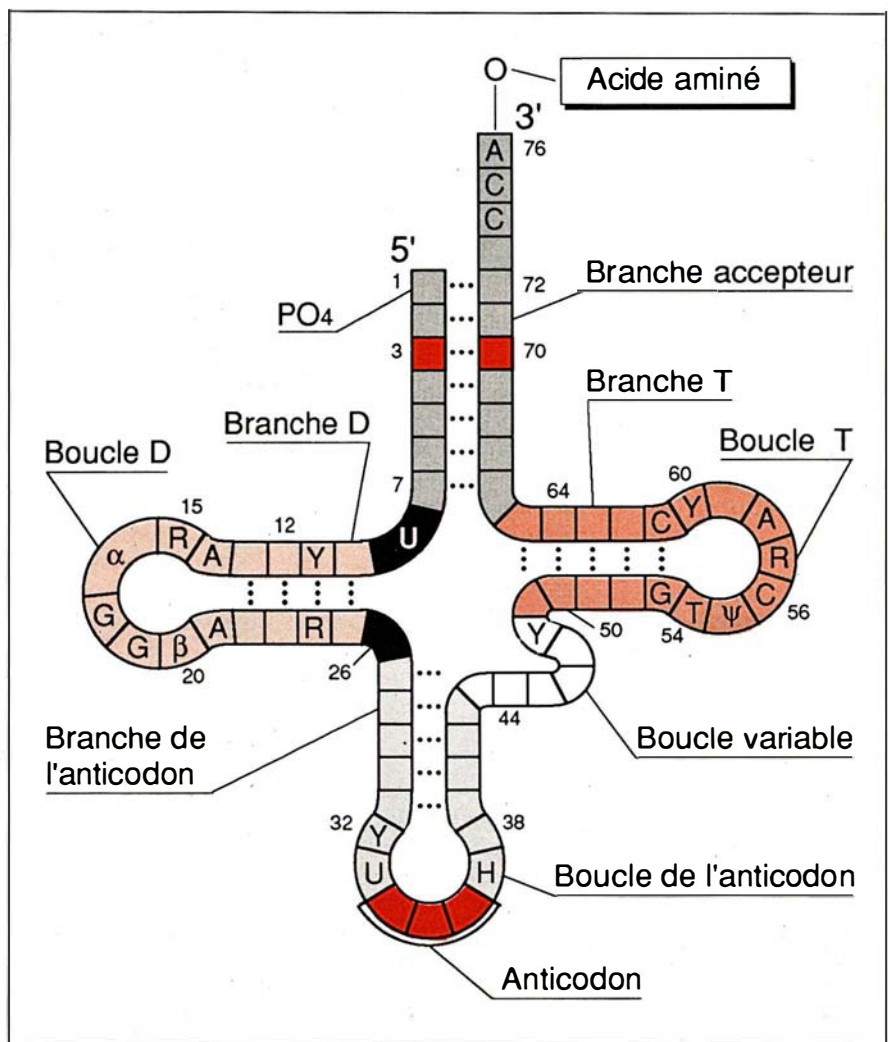


Figure 1. **Structure secondaire en feuille de trèfle d'une molécule d'ARN de transfert.** A = adénosine ; G = guanine ; C = cytosine ; U = uracile ; R = base purique, adénine ou guanine ; Y = base pyrimidique, cytosine ou uracile ; T = ribothymidine ; U = pseudo-uridine ; H = adénine ou guanine modifiées. Les positions invariantes ont été indiquées, de même que les appariements de paires de base (barreaux).

en première position (issue d'une modification de l'adénine) peut s'apparier à U, C et A. Chez *E. coli*, il existe deux ARNt^{Ile} spécifiques de l'isoleucine; dans l'espèce majoritaire (ARNt^{Ile-1}) l'anticodon \overline{UAG}_3 , reconnaît les codons \overline{AUC}_3 , et \overline{AUU} . Dans l'espèce minoritaire (ARNt^{Ile-2}), l'anticodon \overline{UAL} reconnaît le codon \overline{AUA} . L est la lysidine, dérivée de la cytosine par fixation d'une lysine (amino-acylation). Le gène de cet ARNt^{Ile-2} minoritaire code donc pour un anticodon \overline{UAC} qui est transformé en \overline{UAL} par amino-acylation. \overline{UAC} non modifié devrait reconnaître le codon méthionine \overline{AUG} ..., la transformation de C en L étant responsable de la reconnaissance en troisième position du codon d'un A au lieu d'un G. Pour prouver cela, une équipe japonaise de Tokyo a modifié une molécule d'isoleucyl-ARNt minoritaire pour transformer l'anticodon \overline{UAL} en \overline{UAC} (réalisant donc l'inverse de la modification survenant spontanément dans la cellule). Le résultat attendu était que l'ARNt ainsi modifié reconnaisse le codon méthionine tout en restant chargé à son site accepteur par une isoleucine dans la séquence protéique. En réalité, le résultat de la modification fut double: d'une part, la spécificité de l'anticodon fut bien changée comme il était attendu (d'isoleucine en méthionine). D'autre part, l'ARNt modifié devint un mauvais substrat pour l'isoleucyl ARNt synthétase... et un très bon substrat pour la méthionyl ARNt synthétase. Les ARNt synthétases sont les enzymes qui chargent les acides aminés sur le site accepteur des ARNt et sont donc à la base du deuxième type de spécificité de l'ARNt, celle qui aboutit à ce que des ARNt^{Met} ou ARNt^{Ile} ne soient chargés que par, respectivement, la méthionine et l'isoleucine. Le résultat de l'équipe japonaise indique par conséquent que le changement de la spécificité de l'anticodon (Ile → Met) change également la spécificité pour l'amino-acyl ARNt synthétase. Une conclusion du même ordre a été tirée par une équipe américaine (L. Schulman et H. Pelka, cités dans [2]) qui a démontré que la modification

de l'anticodon \overline{CAU} de l'ARNt^{Val} (reconnaissant le codon \overline{GUA} de la valine) en \overline{UAC} (anticodon méthionine) amenait également l'ARNt^{Val} à être chargé par la méthionine au lieu de la valine. Inversement, la mutation de l'anticodon méthionine en anticodon valine amène l'ARNt^{Met} à être chargé par la valine. Ainsi, au moins pour les méthionyl, isoleucyl et valyl ARNt synthétases, apparaît-il que la première base de l'anticodon est un déterminant essentiel de spécificité ou, en d'autres termes, qu'un événement unique change de manière coordonnée la spécificité de l'anticodon et du site accepteur de l'acide aminé. Ce phénomène est évidemment très avantageux pour la cellule bactérienne puisqu'une modification de l'anticodon (ou, dans le cas de l'ARNt^{Ile-2}, une transformation insuffisante de \overline{UAC} en \overline{UAL}) va en même temps changer la reconnaissance du codon et le chargement par l'acide aminé; de ce fait, l'ARNt^{Ile-2} incomplètement transformé va, par exemple, s'apparier avec un codon méthionine... ce qui n'est pas grave puisqu'il sera alors chargé par une méthionine! Les bases moléculaires de cet effet de l'anticodon sur la reconnaissance par l'amino-acyl ARNt synthétase sont inconnues; elles impliquent probablement plus une reconnaissance de la structure globale de l'ARNt que la séquence particulière de l'anticodon. Les mécanismes de reconnaissance par les amino-acyl ARNt synthétases ne sont, de plus, probablement pas univoques. En mai 1988, en effet, W.H. McClain et K. Foss, de Madison dans le Wisconsin (USA) rapportaient qu'une modification de bases à la troisième position de la tige double-brin du bras accepteur de l'ARNt^{Phe}, (spécifique de la phénylalanine) (*figure 1*) modifiait la reconnaissance par la synthétase, sans toucher naturellement à l'appariement avec le codon. Dans l'ARNt^{Ala}, cette position (bases 3 et 70) est occupée par la paire variante G-U (les bases G-C échangent entre elles trois liaisons, hydrogènes, G et U, une seule), alors qu'elle est CG dans l'ARNt^{Phe}. Le changement de CG en GU dans ce dernier ARNt^{Phe} l'amène à être

maintenant chargé par l'alanine de préférence à la phénylalanine. Il faut remarquer qu'un tel remplacement d'une paire à trois liaisons hydrogènes (GC) en une paire à une seule liaison peut en effet avoir d'importantes conséquences conformationnelles qui pourraient être le véritable signal de cette modification de spécificité. Ainsi est-ce lentement — mais, maintenant, sûrement — que, près de 30 ans après l'élucidation du code génétique que l'on pourrait appeler de stockage de l'information (les codons...), on en arrive à comprendre quelques-unes des règles et des lois du «second code génétique», celui par lequel chaque ARNt est reconnu par une amino-acyl ARNt synthétase particulière qui le charge avec l'acide aminé correct à l'exclusion de tout autre.

Axel Kahn

RÉFÉRENCES

1. Muramatsu T, Nishikawa K, Nemoto F, et al. Codon and amino-acid specificities of a transfer RNA are both converted by a single post-transcriptional modification. *Nature* 1988; 336: 179-81.
2. RajBhandary UL, Genetic code: modified bases and amino-acylation. *Nature* 1988; 336: 112-3.
3. McClain WH, Foss K. Changing the identity of a tRNA by including a G-U wobble pair near the 3' acceptor end. *Science* 1988; 240: 793-6.