

Le code génétique : variations sur un thème universel

De récents travaux, qui ont bénéficié d'un grand retentissement, ont sérieusement ébranlé le dogme de l'universalité du code génétique édicté voici vingt-cinq ans. Pour évaluer les limites comme les implications de ces découvertes, il est nécessaire de rappeler les données de base.

● Le code génétique

Il fut élucidé en 1960, principalement par M. Nirenberg, à l'aide d'oligonucléotides de synthèse fonctionnant dans un système de synthèse protéique provenant du colibacille. L'ARN messenger est découpé en triplets, suites de trois nucléotides; les quatre bases, combinées trois à trois, peuvent former 4³, soit 64 combinaisons différentes. Le code ainsi défini présente plusieurs caractères :

(a) le code est universel « du colibacille à l'éléphant ». Il est le témoin de l'unicité du vivant;

(b) le code est « dégénéré ». Sur les 64 triplets possibles, 61 codent pour un acide aminé, et un seul. Mais, puisque il n'y a que 20 acides aminés, la plupart d'entre eux (en fait, tous sauf méthionine et tryptophane) sont sous la dépendance de plusieurs codons, jusqu'à six pour leucine, sérine et arginine (*figure 1*);

(c) trois triplets TAA, TAG, TGA — ou, en dialecte ARN, UAA, UAG, UGA — ne codent pour

aucun acide aminé et leur présence sur le messenger signifie « stop » ou « fin de synthèse ». Un seul codon AUG (méthionine) permet l'initiation de la synthèse protéique;

(d) il n'y a pas de correspondance chimique entre codon et acide aminé. Il faut entre eux un adaptateur, l'ARN de transfert. Ces ARN, qui comptent de 73 à 93 nucléotides, ont une structure secondaire en feuille de trèfle. Chacun d'eux est doté d'une double spécificité : à l'une de ses extrémités il peut se charger en un acide aminé déterminé; en une autre partie de sa molécule il possède un triplet appelé anticodon, complémentaire du codon correspondant du messenger. Le nombre des anticodons est inférieur à celui des codons. Seules les deux premières bases de chaque codon ont une signification rigoureuse; la troisième est, partiellement ou totalement selon les cas, indifférente. Pour en rendre compte Crick a formulé en 1966 sa théorie des oscillations (*wobble hypothesis*). La base de l'anticodon qui se trouve en face de la troisième base du codon est capable d'osciller et d'accepter ainsi des appariements qui sortent des règles classiques. Par exemple, U peut s'accorder avec G en plus de A, et G avec U en plus de C. On trouve en outre, dans certains anticodons, des bases modifiées : c'est ainsi que la base I, hypoxanthine, résultant de la désamination de l'adénine, peut reconnaître U et A. Un même

ARNt peut ainsi se fixer sur 2 ou même 3 codons ayant une troisième base différente. Le calcul a montré que le nombre minimum d'ARNt différents est de 32. Par contre, une mutation qui affecterait une base de l'anticodon correspondant à une des deux premières bases du codon provoquerait un changement du code.

● Mutations non-sens et supresseurs

Des mutations, reconnues d'abord chez les bactéries, mais identifiées récemment en pathologie humaine (certaines thalassémies) font apparaître un triplet « stop » au milieu d'un messenger, bloquant sa traductibilité. Ces mutants « non-sens » ont été appelés ocre pour UAA, ambre pour UAG et opale pour UGA. On a découvert chez les bactéries et la levure des ARNt modifiés capables de « lire » ces triplets. Ce sont les ARNt supresseurs; la protéine peut à nouveau être synthétisée, mais l'acide aminé inséré grâce au supresseur n'est pas nécessairement celui qui était présent dans la protéine initiale. Très récemment des ARNt supresseurs ont été découverts chez des mammifères, dont l'homme.

On sait également, depuis peu, en fabriquer à volonté au laboratoire par mutagenèse dirigée. Un supresseur rend inefficace le triplet de terminaison qu'il « supprime » et donc change le code génétique.

● Les Protozoaires Ciliés

C'est de leur étude, développée depuis un an, qu'est venue la mise en cause de l'universalité du code. Ces organismes unicellulaires, dont la paramécie est le type, ont un cycle de vie original. Ils possèdent deux noyaux, le macronucleus et le micronucleus. Le micronucleus n'intervient qu'au cours de la phase sexuelle du cycle : il s'organise en chromosomes, se divise par méiose avant de subir une conjugaison. Dans la cellule nouvelle, une copie du micronucleus va générer un macronucleus, à la suite de remaniements très amples de l'ADN. Dans la phase végétative, seul fonctionne le macronucleus; il ne forme pas de chromosomes et se divise sans mitose. Toutes les recherches sur les séquences d'ADN des gènes et les protéines dont ils gouvernent la synthèse portent sur les gènes du macronucleus [3-7].

De nombreux travaux, dont ceux de l'équipe française de Caron et Meyer, ont abouti à une même conclusion. Dans quatre espèces de ciliés, dont deux variétés de paramécies et sur des gènes aussi variés que ceux d'histones, de tubulines, ou d'antigènes de surface, on ne trouve qu'un seul triplet « stop », UGA. Les deux autres, UAA et moins souvent UAG, sont devenus signifiants et paraissent coder pour l'acide aminé glutamine, qui garde cependant ses codons réguliers CAA et CAG. On conçoit que le changement de sens de la première base d'un codon, et son extension apparente à toutes les protéines de l'organisme, prennent une signification beaucoup plus ample que les observations antérieures faites sur les mitochondries.

Mais voici [8] que des divergences avec le code classique sont signalées chez un procaryote, *Mycoplasma capricolum*. Un triplet UGA code pour le tryptophane, exactement comme dans les mitochondries, bien que le mécanisme soit différent (figure 2). Il a été démontré, et c'est d'importance capitale, que *M. capricolum* possède deux gènes différents d'ARNt de tryptophane dont les anticodons sont distincts. Il s'est donc probablement produit une duplication d'un gène d'ARNt.

Quand et comment les divergences par rapport au code standard sont-elles apparues? La séparation des ciliés d'avec les autres eucaryotes a été très précoce; a-t-elle précédé la fixation définitive du code, ou l'a-t-elle suivie? On ne possède pas actuellement de réponse à cette question.

Quant au mécanisme, on en trouve probablement la clef au niveau des ARN de transfert; deux modalités au moins peuvent être invoquées (explicitées dans la figure 2).

Finalement il ne nous semble pas que l'universalité du code soit réellement en cause. On conçoit qu'un grain de sable dans les rouages de l'évolution puisse altérer le code pour un acide aminé dans une espèce ou un groupe d'espèces, sans remettre en question les principes généraux.

J.-C.D.

1. Borst P, Grivell LA. Small is beautiful - portrait of a mitochondrial genome. *Nature* 1981; 290 : 443-4.
2. Heckman JE, Sarnoff J, Alzner-Deweerd, et al. Novel features in the genetic code and codon reading patterns in *Neurospora crassa* mitochondria based on sequences of six mitochondrial tRNAs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77 : 3159-63.
3. Fox TD. Diverged genetic codes in protozoans and a bacterium. *Nature* 1985; 314 : 132-3.
4. Caron F, Meyer E. Does *Paramecium primaurelia* use a different genetic code in its macronucleus? *Nature* 1985; 314 : 185-8.
5. Preer JR, Preer LB, Rudman BM, Barnett AJ. Deviation from the universal code shown by the gene for surface protein in *Paramecium*. *Nature* 1985; 314 : 188-90.
6. Helftenbein E. Nucleotide sequence of a macronuclear DNA molecule coding for alpha tubulin from the Ciliate *Stylonychia lemnae*. Special codon usage: TAA is not a translation termination codon. *Nucl Ac Res* 1985; 13 : 415-33.
7. Horowitz S, Gorovsky MA. An unusual genetic code in nuclear genes of *Tetrahymena*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82 : 2452-55.
8. Yamao F, Muto A, Kawauchi Y, et al. UGA is read as tryptophan in *Mycoplasma capricolum*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82 : 2006-9.
9. Kuchino Y, Hanyu N, Tashiro F, Nishimura S. *Tetrahymena thermophila* glutamine tRNA and its gene that corresponds to UAA termination codon. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82 : 4758-62.

Un peptide de l'anxiété dans le cerveau?

C'est en se fixant à un récepteur des benzodiazépines que des médicaments comme le Valium (diazépam) calment l'anxiété. Ce récepteur fait partie lui-même d'un ensemble plus vaste, le récepteur de l'acide gamma aminobutyrique (GABA), neurotransmetteur cérébral qui joue un rôle inhibiteur en réduisant l'activité de ses neurones cibles.

Un matériel susceptible de s'opposer à la liaison du diazépam à un récepteur avait été obtenu, mais on ne parvenait pas à en évaluer le rôle physiologique. Depuis un an, des progrès importants ont été réalisés par des chercheurs du National Institute of Mental Health (Ferrero P, et al. *Neuropharmacology* 1984; 23 : 1359. Marx JL. *Science* 1985; 227 : 934). Ils ont extrait du cerveau d'homme et de rat un peptide dont la distribution et les propriétés ont pu être définies chez les animaux utilisés comme modèles dans ces expériences. Ce peptide, appelé DBI (diazepam binding inhibitor) paraît concentré dans les zones du cerveau riches en récepteurs du GABA. Non seulement il se lie au récepteur des benzodiazépines et inhibe leur action, mais il se montre capable de provoquer l'apparition d'anxiété. Le poids moléculaire du peptide DBI est de 11 000, et ses 105 acides aminés constitutifs lui donnent une taille supérieure à celle de la plupart des peptides cérébraux, suggérant qu'il pourrait n'être que le pré-curseur du composé actif. Son découpage par des enzymes protéolytiques a fourni des fragments plus petits; l'un d'eux, de 18 acides aminés, qui semble présent deux fois dans la molécule et dont la formule a été confirmée par synthèse, est un bon candidat car il possède une activité supérieure à celle du peptide entier. Il reste toutefois à en montrer la présence dans le cerveau.

J.-C.D.