

Le message censuré ! ou contrôle de qualité et traduction

«*Ribosome Gymnastics- Degree of Difficulty 9.5, Style 10.0*» est le titre d'un article paru dans *Cell* [1]. Dans ce papier, Atkins *et al.* (Salt Lake City, Utah, USA) faisaient pour leurs lecteurs le bilan des différents mécanismes par lesquels les ribosomes étaient impliqués de manière active dans les différentes étapes de la traduction. De plus, les auteurs terminaient leur texte par cette phrase «*The novelty and intricacy of the unfolding insights into these phenomena reinforce the view that translational elongation and termination are proving to be no exceptions to the rich versatility being revealed in nearly every aspect of gene expression*» (La nouveauté et la complexité des mécanismes responsables de ces phénomènes renforce la notion que l'élongation et la terminaison traductionnelles ne constituent pas une exception à la riche flexibilité que révèlent pratiquement tous les aspects de l'expression des gènes).

L'an dernier l'équipe de Tu (Victoria, Australie) [2] observait qu'une fraction de l'interleukine 6 de souris (IL-6) synthétisée chez *E. coli* avait une extrémité COOH anormale : non seulement la protéine était tronquée mais l'extrémité COOH était terminée par un peptide non codé par l'ARNm d'IL-6. Or, cette séquence peptidique ressemble au signal de dégradation de la protéase Tsp (pour *tail specific protease*), activité protéolytique retrouvée chez *E. coli* (Mishima, Japon) [3]. Tu proposa que ce peptide pouvait être le produit de traduction de 10 codons d'un petit ARN de 362b appelé ARN *10Sa*, transcrit du gène *ssr A*. Cet ARN *10Sa* avait été décrit par Komine *et al.* (Kyoto, Japon) [4] comme possédant une caractéristique structurale particulière : 7 nucléotides à l'extrémité 5' ter-

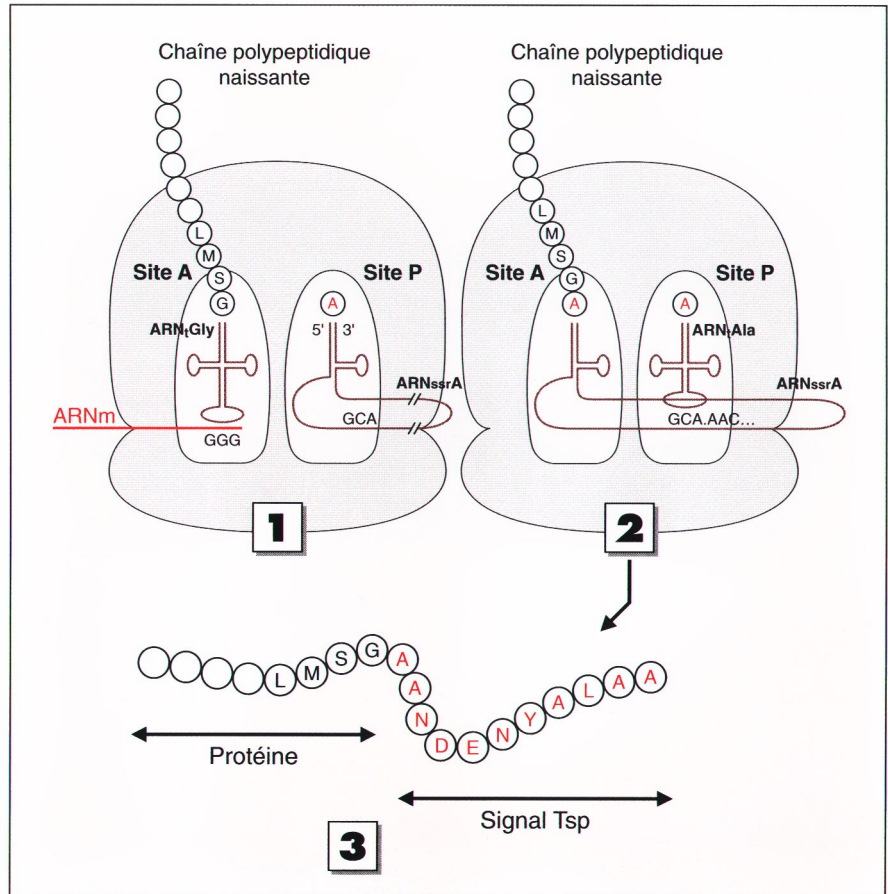


Figure 1. **Traduction ribosomique.** (1) Un ribosome parvient à l'extrémité d'un ARNm dépourvu de codon stop. Les trois dernières bases, GGG, sont complémentaires de l'anticodon de l'ARN de transfert (ARNt)Gly, positionné dans le site A du ribosome. L'ARNssrA, chargé par une Ala, se positionne dans le site P, répondant à un signal inconnu engendré par la terminaison de l'ARNm au-delà du codon Gly. (2) La translocation ribosomique positionne l'ARNssrA dans le site A, avec réaction conjointe catalysée par l'activité peptidyl transférase du ribosome : la chaîne polypeptidique naissante est transférée à l'Ala chargée sur l'ARNssrA qui devient alors un message, avec présence au site P d'un codon Ala reconnu par l'ARNt-Ala. (3) Dix acides aminés, codés par l'ARNssrA sont ainsi ajoutés à la chaîne polypeptidique Tsp (tail-specific protease). La traduction de l'ARNssrA s'arrête de façon conventionnelle au niveau d'un codon stop situé après le codon Ala 3' terminal de la séquence codante.

minale et 28 à l'extrémité 3' terminale pouvaient s'organiser en une structure équivalente à une demi-molécule d'ARN de transfert (ARNt).

Dans un travail récent [5], Keiler *et al.* (Cambridge, MA, USA) ont démontré que, chez *E. coli*, des transcrits sans codon stop étaient traduits en protéines possédant le peptide signal de protéolyse codé par l'ARN *10Sa*. En conséquence, ces protéines subissaient une dégradation intracellulaire rapide.

Il proposa d'appeler cet ARN «ARNtm» car cet ARN *10Sa* possède les propriétés d'ARN de transfert et d'ARN messenger. Le domaine «ARNt» permet au ribosome qui parvient à l'extrémité d'un messenger sans avoir rencontré de codon stop de catalyser le transport de la chaîne peptidique croissante sur l'ARN *10Sa*. L'ARNm défectueux est ensuite détaché du ribosome qui utilise alors le message de l'ARN *10Sa* codant pour le peptide de reconnaissance de protéolyse.

Un tel mécanisme est remarquable puisque: (1) il a un double but: libérer l'ARNm anormal et détruire la protéine pour laquelle il codait; (2) il représente un contrôle de qualité de la traduction; (3) il a une action très précoce: la protéine est détruite dès sa synthèse; (4) il montre un nouveau mécanisme de traductionnel, la «trans-traduction».

Cette observation amène à soulever les questions suivantes:

- Ce processus n'existe-t-il que chez les bactéries par suite (peut-être) du couplage transcription-traduction? S'il était démontré être présent dans d'autres situations et surtout chez les eucaryotes, il s'agirait d'une observation tout à fait novatrice démontrant alors un concept d'ARN associant les deux fonctions de transfert et de messenger (*figure 1*).
- Un processus de même type existe-t-il chez les eucaryotes? De très nombreux travaux ont montré le rôle du système ubiquitine-protéasomes dans la dégradation protéique mais ce système intervient de manière plus tardive, bien après la traduction.
- Ce mécanisme de «trans-traduction» peut-il avoir un rôle plus large et par exemple engendrer des protéines de fusion à partir de deux ARNm?
- Quelles sont les protéines régula-

trices d'un tel mécanisme et, en particulier, quels sont les constituants qui détectent l'anomalie de l'ARNm et mettent donc en place ce système d'étiquetage protéique?

• Y a-t-il (à très long terme!) une possibilité thérapeutique spécifique? En effet, si l'on connaissait le système de mise en route de cet étiquetage, pourrait-on envisager d'intervenir en fin de traduction pour qu'une chaîne polypeptidique synthétisée à partir d'un ARNm anormal soit libérée?

B.D.

1. Atkins JF, Weiss RB, Gesteland RF. Ribosome gymnastics. Degree of difficulty 9.5, Style 10.0. *Cell* 1990; 62: 413-23.
2. Tu GF, Reid GE, Zhang JG, Moritz RL, Simpson RJ. C-terminal extension of truncated recombinant proteins in *Escherichia coli* with a 10SaRNA decapeptide. *J Biol Chem* 1995; 270: 9322-6.
3. Hara H, Yalnamoto Y, Higashitani A, Suztki H, Nishimura Y. Cloning, mapping, and characterization of the *Escherichia coli* *prc* gene, which is involved in C-terminal processing of penicillin-binding protein 3. *J Bacteriol* 1991; 173: 4799-813.
4. Romine Y, Kitabatake M, Yokogawa T, Nishikawa K, Inokuchi H. A tRNA-like structure is present in 10Sa RNA, a small stable RNA from *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9223-7.
5. Keiler KC, Waller PRH, Sauer RT. Role of a peptide tagging system in degradation of proteins synthesized from damaged messenger RNA. *Science* 1996; 271: 990-3.

■■■■ Les immunoglobulines dans les phénomènes d'adhérence du globule rouge infecté par le *P. falciparum*. Deux complications sévères sont majoritairement responsables de la mortalité du paludisme à *P. falciparum*; ce sont les formes cérébrales et les déglobulisations aiguës (*m/s n° 8, vol. 11, p. 1177*). Le mécanisme en cause, cytoadhérence à l'endothélium de la microvasculature et formation de rosettes, touche massivement l'ensemble des globules rouges et pas seulement ceux qui sont infectés, et est directement lié à la virulence du parasite. Des molécules spécifiques d'adhérence existent sur l'endothélium, elles sont inexistantes ou rares à la surface de l'érythrocyte. Un travail d'une équipe suédoise a exploré par quel mécanisme se forment les rosettes qui sont la première étape du processus [1]. La microscopie électronique de transmission révèle la présence de structures denses, organisées en fibrilles de longueur variable (5 à 83 nm), prenant leur origine au niveau des bourgeonnements du globule rouge infecté ou au hasard quand la cellule ne bourgeonne pas, partout où il y a formation de rosettes. Le phénomène, observé sur des prélèvements frais, persiste dans des cultures *in vitro* à long terme. Ces structures contiennent des immunoglobulines, de type M ou M et G, qui semblent indispensables à l'adhérence. On dissocie en effet les rosettes par des anticorps anti-immunoglobuline; elles ne se développent pas si le parasite est cultivé dans un sérum de nouveau-né dénué d'IgM, et se forment à nouveau par addition d'IgM purifiée, même venant de donneurs n'ayant jamais été en rapport avec le parasite. Seuls les érythrocytes ayant formé des rosettes sont secondairement susceptibles d'adhérer à l'endothélium. Il est probable que les immunoglobulines ne sont pas seules en cause dans ces structures d'adhérence, mais que d'autres protéines sériques, fibrinogène, complément, pourraient être impliquées.

[1. Scholander, *et al.* *Nature Med* 1996; 2: 204-8.]