

Taux de modification des ARNt porteurs de queuosines selon l'origine, l'âge et l'état normal ou transformé de cellules hépatiques de mammifères

par Annie Costa & Jean Desgrès

E.A. « Biochimie, Biologie cellulaire », Faculté de Médecine, Université de Bourgogne, 21034 Dijon.

Reçu le 29 octobre 2001

RÉSUMÉ

Chez les mammifères, on recense quatre ARNt modifiés en queuosine désignés ARNt-Q : les ARNt^{Asn} et ARNt^{His} portant la queuosine (Q), et les ARNt^{Asp} et ARNt^{Tyr} portant respectivement la mannosyl-queuosine (manQ) et la galactosyl-queuosine (galQ) (Katze *et al.*, 1982). Le taux global de modification en queuosine de ces ARNt-Q varie selon l'origine, l'âge ou l'état de développement des tissus étudiés. Ainsi, le foie de rat en régénération, les tissus embryonnaires et les cellules tumorales contiennent de grandes quantités d'ARNt déficients en queuosine (Nishimura 1983). Dans nos études portant sur l'hypomodification en queuosine des ARNt issus de diverses cellules de mammifères, la question était de savoir lequel (ou lesquels) des quatre ARNt-Q est ou sont spécifiquement affecté(s) par cette hypomodification. A ce propos, nous avons développé une méthode d'analyse CLHP permettant le dosage précis de chacune des queuosines et des ARNt-Q correspondants dans des échantillons d'ARNt extraits de différents tissus ou de cellules en culture.

L'étude a porté tout d'abord sur la comparaison des taux de modification des ARNt-Q extraits du foie de différents mammifères adultes ou de cellules hépatiques normales en culture. Nos résultats montrent

que le taux de modification en queuosine de chacun des ARNt-Q est remarquablement constant, quelle que soit l'espèce animale et quelle que soit l'origine (tissulaire ou en culture) des cellules hépatiques. Par contre, si on compare des ARNt de foies de rats adultes à ceux de foies de rats nouveau-nés, on remarque, chez ces derniers, une hypomodification des quatre ARNt-Q, modérée pour les ARNt porteurs de manQ (ARNt^{Asp}) et beaucoup plus marquée pour les ARNt modifiés en Q (ARNt^{Asn}, ARNt^{His}) et en galQ (ARNt^{Tyr}). Cette variabilité d'hypomodification selon l'ARNt-Q considéré est également observée tant dans des cellules hépatiques normales de rat cultivées en milieu pauvre en queuine (précurseur des queuosines) que dans une lignée d'hépatome murin.

Nos résultats suggèrent que l'hypomodification des ARNt-Q serait la conséquence soit d'un déficit de l'apport nutritionnel en queuine, soit d'un dysfonctionnement métabolique propre aux cellules tumorales. Il est remarquable de noter que, dans les deux cas, ce sont toujours les ARNt^{Asp} modifiés en manQ qui sont le moins affectés par l'hypomodification. Des études complémentaires seront nécessaires pour comprendre la signification biologique de ce phénomène.

SUMMARY Modification levels of tRNAs containing queuosine according to origin, age and normal or transformed state of hepatic cells from mammals

In mammals, we found four tRNAs modified with queuosine, called Q-tRNAs : tRNA^{Asn} and tRNA^{His} containing queuosine (Q), and tRNA^{Asp} and tRNA^{Tyr} containing mannosyl-queuosine (manQ) and galactosyl-queuosine (galQ), respectively (Katze *et al.* 1982). The global rate of queuosine modification in Q-tRNAs varies with origine, age, or developmental state of tissues. Thus, regenerating rat liver, embryonic tissues and tumor cells contain high amounts of Q-deficient tRNAs (Nishimura 1983). In our studies dealing with the Q-hypomodification in tRNAs from various mammalian cells, the question arised often which of four Q-tRNA are particulary affected by this hypomodifi-

cation. For this purpose, we developed a HPLC method for the accurate measurement of each queuosine and the corresponding Q-tRNAs in tRNA samples isolated from different tissues or cell cultures.

We first compared the modification levels in Q-tRNAs from liver tissues of different adult mammals and from normal rat liver cells in culture. Our results showed that the modification in each Q-tRNA is constant whatever the animal species or the origin (tissue or cell culture) of hepatic cells. If we compare the tRNAs from adult rat livers with those from newborn rats, we observed in the latter a hypomodifica-

tion of the four Q-tRNAs which was low for the tRNA bearing manQ (tRNA^{Asp}), and highly important for tRNAs bearing Q (tRNA^{Asn}, tRNA^{His}) and galQ (tRNA^{Tyr}). The same variability of hypomodification according to the considered Q-tRNAs was also observed in normal rat liver cells cultured in a low queuine content medium, as well as in a rat hepatoma cell line.

Our data suggest that the hypomodification of Q-tRNAs may be the result either from a decrease in the availability of dietary queuine, or from a metabolic dysfunction specific of tumor cells. It is noteworthy that, in the two cases, the tRNA^{Asp} is always the less affected by the hypomodification. Further studies will be necessary to elucidate the biological significance of this phenomenon.

BIBLIOGRAPHIE

- Katze J.-R., Basile B. & McCloskey J.-A., Queuine, a modified base incorporated posttranscriptionally into eukaryotic transfer RNA : wide distribution in nature. *Science*, 1982, 216, 55-56.
- Nishimura S., Structure, biosynthesis and function of queuosine in transfer RNA *Progress Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, 1983, 28, 49-73.