

Le ribosome à l'échelle atomique

En moins de trois ans, une dizaine d'études fondées sur la diffraction de cristaux aux rayons X, sur la résonance magnétique nucléaire et sur la cryo-microscopie électronique ont permis d'obtenir une résolution à l'échelle atomique de la structure du ribosome bactérien et de comprendre les bases moléculaires de la synthèse des protéines. Il s'en dégage

que l'ARN ribosomique joue un rôle prépondérant dans la structure du ribosome ainsi que dans la formation de la liaison peptidique et le décodage du code génétique. Ces résultats ouvrent la voie à la conception de nouveaux antibiotiques dirigés contre le ribosome bactérien et à d'autres thérapeutiques ayant pour cible la synthèse protéique.

Qui se souvient de l'histoire de la découverte du ribosome [1] et regarde la structure de sa sous-unité 50S à une résolution de 2,4 angströms (Å) peut mesurer le chemin parcouru (figure 1). Après la découverte de particules ribonucléoprotéiques dans le cytoplasme des cellules par Palade [2], il a fallu démontrer que les ribosomes sont le siège de la synthèse protéique [3], puis connaître tous les composants – plus de 50 protéines et trois molécules d'ARN – de ce complexe de 2,5 millions de daltons, et enfin comprendre comment ce complexe décode l'information génétique. La combinaison d'analyses fonctionnelles et structurales a révélé les différentes étapes du processus de traduction ainsi que le rôle central qu'y joue l'ARN ribosomique (ARNr). Une fois la séquence des ARN ribosomiques connue, la biochimie structurale et la génétique ont permis d'établir la structure secondaire fine de ces ARN et de mettre à jour des interactions fonctionnelles à plus grande distance. En même temps, l'accumulation des données biochimiques et les progrès de la biologie moléculaire sont venus à l'appui des modèles structuraux, liant ainsi la complexité des structures à l'inventaire des fonctions du ribosome. Le ribosome est composé de deux sous-unités, les sous-unités 30S et 50S chez les bactéries. De façon schématisée, une fonction principale peut être attribuée à chaque sous-unité: le choix de l'ARN de transfert (ARNt) et le

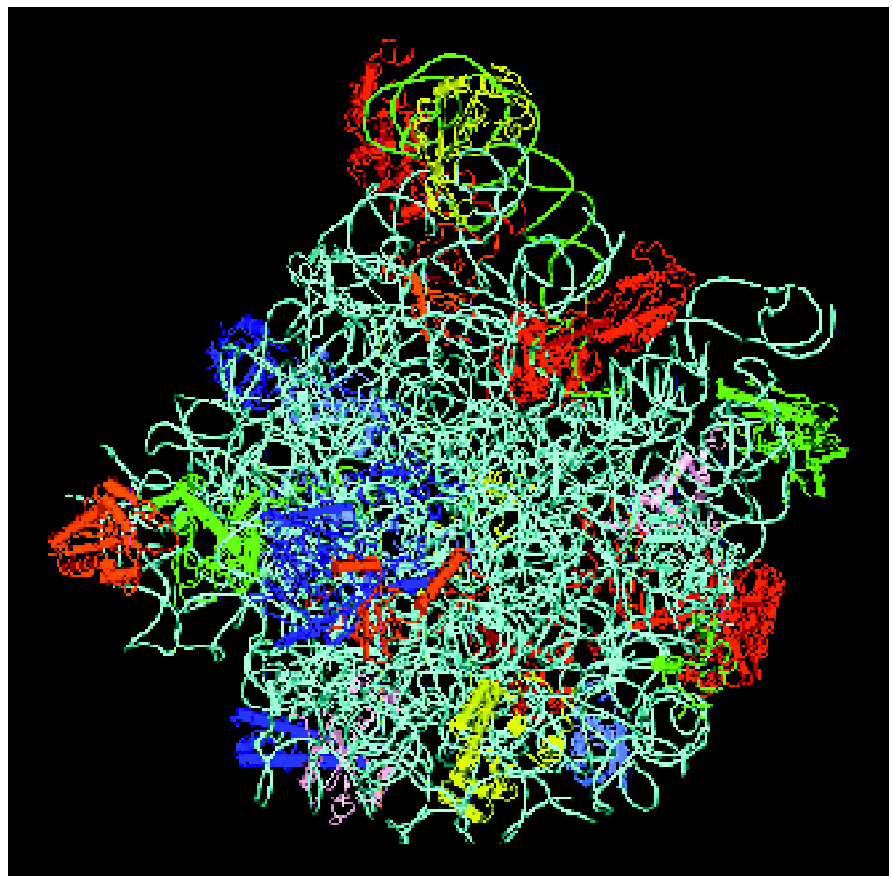


Figure 1. Structure à une résolution de 2,4 Å de la sous-unité 50S du ribosome de l'archaébactérie *Haloarcula marismortui*. Vue de la face interne, l'ARNr 23S est en bleu clair.

décodage de l'information portée par l'ARN messager (ARNm) pour la sous-unité 30S, la formation de la liaison peptidique entre les acides aminés portés par les ARNt pour la sous-unité 50S (figure 2).

La cryo-microscopie électronique et l'analyse cristallographique à haute résolution révèlent aujourd'hui les moindres détails de la structure du ribosome bactérien, apportant une vision précise des bases moléculaires

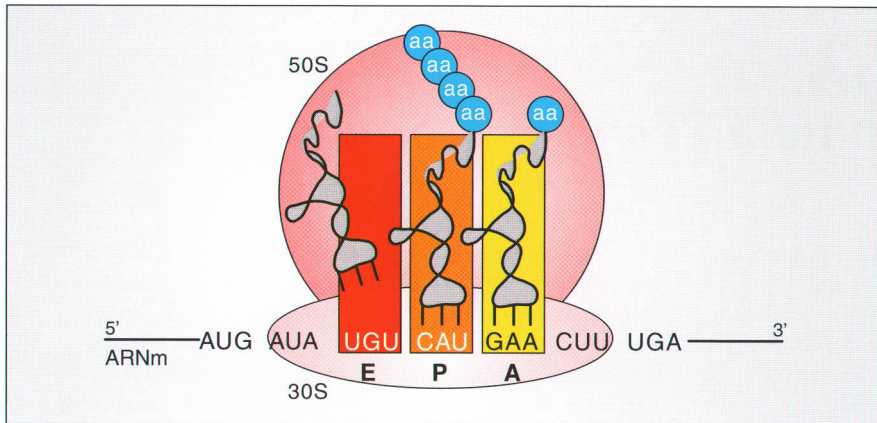


Figure 2. **Représentation schématique du ribosome.** L'aminocyl-ARNt est localisé au site A (site aminocyl), le peptidyl-ARNt qui porte le polypeptide en cours de synthèse au site P (site peptidyl) et l'ARNt désacylé au site E (pour exit).

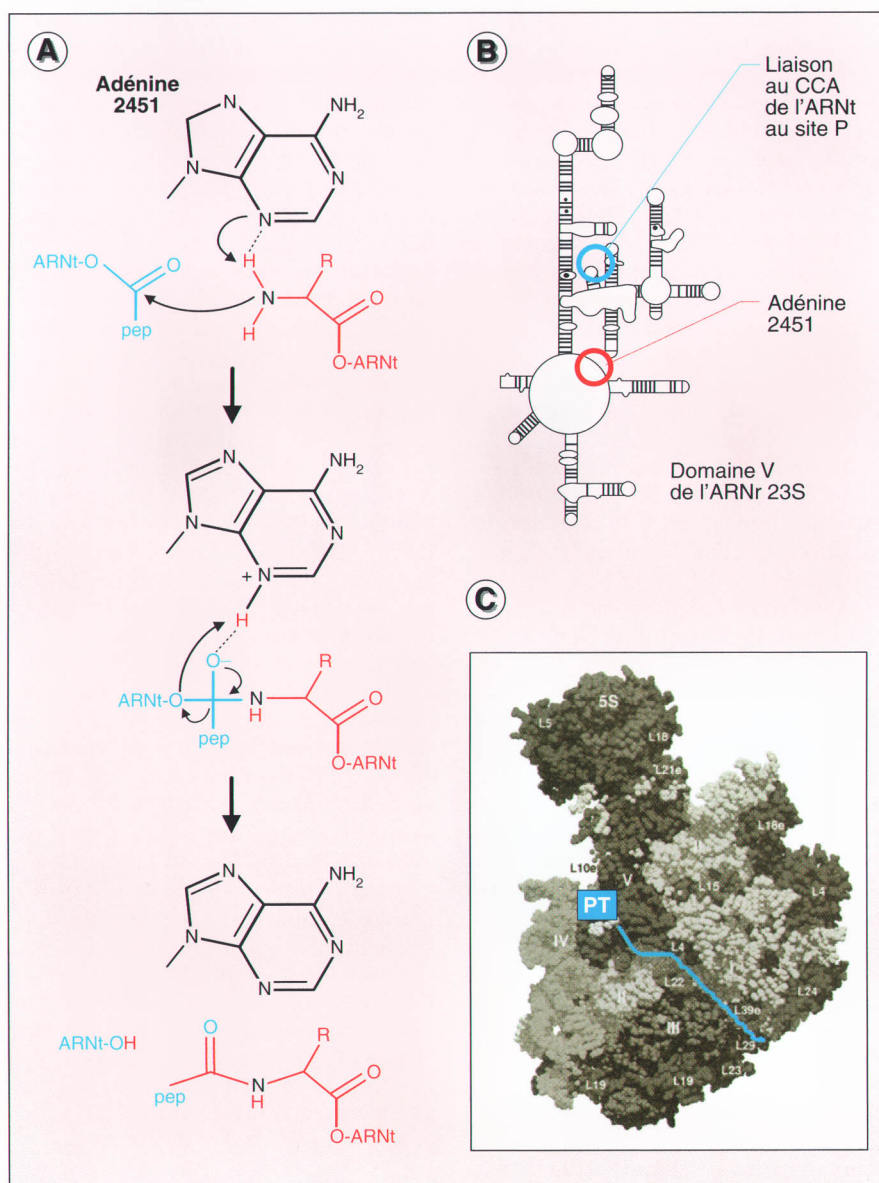
du mécanisme de traduction et confirmant le rôle prépondérant de l'ARNr dans l'activité du ribosome. Dans cette revue, nous décrivons successivement la structure de la sous-unité 50S et le mécanisme de formation de la liaison peptidique, la structure de la sous-unité 30S et ses relations avec le décodage et les antibiotiques, puis, à partir de la structure à 7,8 et 5,5 Å de résolution du ribosome entier (70S) associé aux ARNt et à l'ARNm, nous présenterons le modèle actuel décrivant les interactions entre ces trois partenaires. Nous essayerons, pour conclure, de lire l'avenir de la traduction dans cette boule de cristal.

La structure de la sous-unité 50S et la liaison peptidique

La vision initiale de la sous-unité 50S était celle d'un squelette d'ARN organisant l'arrangement de protéines possédant soit une activité catalytique, soit une fonction de liaison des différents facteurs de traduction. La résolution à l'échelle atomique (2,4 Å) de la structure de la sous-unité 50S [4] permet maintenant de localiser 2 711 des 2 923 nucléotides de l'ARNr 23S, les 122 nucléotides de l'ARNr 5S et 27 des 30 protéines. Deux résultats se dégagent de cette structure tridimensionnelle : l'un est la confirmation éblouissante de la place prépondérante de l'ARNr, et l'autre,

attendu, est la démonstration de l'activité ribozyme de l'ARNr 23S. La structure secondaire de l'ARNr 23S réalisée par Noller *et al.* [5] montrait une organisation en six domaines connectés par des régions souples. La structure tridimensionnelle révèle un grand nombre d'interactions entre les hélices de différents domaines donnant à chaque domaine une structure tertiaire irrégulière. De plus, ces domaines irréguliers sont imbriqués en une masse d'ARN compacte formant un unique domaine monolithique (figure 1). Tout aussi étonnant est la structure des protéines ribosomales ainsi que leur répartition à la surface de cette masse d'ARN. Parmi les 30 protéines de la sous-unité 50S, 17 ont des structures globulaires que l'on pourrait qualifier de classiques et 13 ont, soit une structure globulaire prolongée par des extensions, soit une forme entièrement allongée. Le plus remarquable est que les domaines allongés de ces protéines manquent souvent d'une structure tertiaire définissable et parfois même de structure secondaire. L'étrange manque de structure de ces extensions pourrait être expliqué par leurs nombreuses interactions avec l'ARN. Toutes ces protéines sont réparties de façon uniforme à la surface de l'ARNr, comblant les trous et les crevasses, comme un mortier entre des briques d'ARN, pour reprendre l'expression des auteurs

[4]. Elles couvrent la surface externe (le dos et le bas) de la sous-unité 50S, tapissant en particulier la sortie du tunnel où passe la chaîne polypeptidique néosynthétisée. Les six protéines qui entourent ce tunnel pourraient jouer un rôle important dans le mécanisme de sécrétion assurant l'interface avec la membrane du réticulum et l'appareil de translocation au moment de la synthèse des protéines sécrétées. Les extensions des protéines ribosomiques pénètrent profondément entre les hélices de l'ARNr engageant de nombreux contacts avec ses différents domaines. La protéine L22, par exemple, entre en contact avec les six domaines de l'ARNr 23S. De même, la plupart des domaines de l'ARNr 23S interagissent avec plusieurs des protéines ribosomiques, le domaine V interagissant à lui seul avec 15 protéines. Au total, plus d'un tiers des nucléotides de l'ARNr 23S a un contact, sous forme de liaison de van der Waals, avec une protéine ribosomique. Toutes ces interactions contribuent à former une structure dense et rigide. Si le rôle des protéines qui établissent de nombreux contacts avec l'ARNr semble être de stabiliser la structure tertiaire des différents domaines, les protéines qui n'ont de contact qu'avec un seul domaine de l'ARNr, ou qui interagissent avec d'autres protéines ribosomiques, pourraient participer directement au mécanisme de la synthèse protéique, ou assurer la fixation des différents facteurs de traduction. De toute la surface de la sous-unité 50S, seuls restent découverts la région de contact avec la sous-unité 30S et le sillon contenant le centre peptidyl transférase, véritable site actif de la sous-unité 50S. Le second résultat remarquable lié à l'élucidation de la structure atomique de la sous-unité 50S est que le domaine V de l'ARNr 23S est responsable de l'activité peptidyl transférase du ribosome (figure 3), en d'autres termes, que l'ARNr 23S est un ribozyme dont l'activité catalytique permet la synthèse de la liaison peptidique [6]. Plusieurs découvertes ont amené ce résultat : la conservation de l'activité peptidyl transférase du ribosome après déprotéinisation exten-



l'extrémité CCA de l'ARNt avec les nucléotides 2252 et 2253 du domaine V de l'ARNr 23S qui est situé sur la face interne de la grande sous-unité à l'entrée du tunnel [9]. La confirmation de l'activité peptidyl transférase de l'ARNr 23S a été obtenue par cristallisation de sous-unités 50S complexées avec des analogues d'aminocyl-ARNt tels que le CCdA-phosphate-puromycine [6]. Cette étude montre, d'une part, l'environnement nucléotidique autour des analogues d'aminocyl-ARNt complexés et d'autre part la relativement grande distance (environ 18 Å) des protéines ribosomiques avoisinantes. Le nucléotide le plus proche de l'extrémité réactive de ces analogues est l'adénine 2451, située au cœur du domaine V. Cette base est conservée dans les ribosomes de tous les organismes comme la plupart des bases qui vont jouer un rôle dans le site peptidyl transférase. Le mécanisme de formation de la liaison peptidique décrit sur la *figure 3* repose sur le principe d'une catalyse de type acide-base. L'environnement de l'azote N3 de l'adénine 2451 fait que son pKa est de plus de 7 alors qu'il est ordinairement inférieur à 3. Cette élévation locale du pKa permet à l'azote N3 de fonctionner comme une base et d'attirer un proton du groupe NH₂ de l'acide aminé porté par l'ARNt fixé au site A du ribosome. L'azote de ce groupe attaque alors la fonction ester du peptidyl-ARNt fixé au site P ce qui aboutit à la formation de la liaison peptidique. La résolution atomique de la structure de la sous-unité 50S a permis de montrer que tous ces constituants, azote N3 de l'adénine 2451, oxygène du groupe carbonyle du peptidyl-ARNt et fonction amine de l'aminocyl-ARNt, se trouvent à 3 Å environ les uns des autres, autorisant ainsi le transfert de protons. Le polypeptide néosynthétisé s'engage dans un tunnel pour ressortir sur la face externe du ribosome (*figure 3*). Ce tunnel de 100 Å de long a une largeur moyenne de 15 Å qui interdit tout autre repliement de la chaîne polypeptidique que celui en hélice α .

On voit à travers cette très brève description combien la connaissance de la structure atomique de la sous-unité

Figure 3. Le centre peptidyl transférase de la sous-unité 50S. (A) Formation de la liaison peptidique par l'activité ribozyme de l'ARNr 23S. L'environnement de l'azote N3 de l'adénine 2451 fait que son pKa est de plus de 7. Cette élévation du pKa permet à l'azote N3 de fonctionner comme une base et d'attirer un proton du groupe NH₂ de l'acide aminé porté par l'ARNt fixé au site A. L'azote de ce groupe attaque alors la fonction carbonyle du peptidyl-ARNt fixé au site P et se lie à l'atome de carbone. Le proton de l'azote N3 stabilise la structure en formant une liaison hydrogène avec l'oxyanion porté par le carbone. Le proton est transféré de l'azote N3 sur l'oxygène en 3' de l'ARNt et permet la formation de la liaison peptidique. (B) Structure secondaire du domaine V de l'ARNr 23S montrant la région de l'adénine 2451 (entourée en rouge) et la région de liaison des deux C de l'extrémité 3' CCA du peptidyl-ARNt fixé au site P. (C) Coupe de la sous-unité 50S montrant le passage du peptide néosynthétisé (en bleu) à travers le tunnel. À l'entrée du tunnel se trouve le centre peptidyl transférase (PT) [6].

sive [7], l'activité aminoacyl-estérase du ribozyme de *Tetrahymena* qui équi-

vaut à la formation d'une liaison peptidique [8], et l'appariement de

50S contribue à la compréhension du mécanisme de la synthèse protéique. Le rôle joué par l'ARNr 23S dans cette structure aussi bien que dans la synthèse protéique est un argument de poids en faveur de l'idée d'un monde primitif à ARN.

La sous-unité 30S et la lecture de l'ARN messager

L'une des fonctions essentielles du ribosome est la lecture précise et efficace du message inscrit sur l'ARNm. Le décodage du code génétique est assuré par la sous-unité 30S. Récemment, deux équipes de cristallographes ont déterminé par diffraction aux rayons X la structure de la sous-unité 30S de *Thermus thermophilus* à 3 Å de résolution [10-13].

La sous-unité 30S est composée d'une molécule d'ARNr 16S (1 518 nucléotides) et de 20 protéines. Contrairement à la sous-unité 50S qui est essentiellement ronde et rigide, la sous-unité 30S est plate et flexible. Elle est subdivisée en quatre domaines, la tête, le corps, une plateforme, et un quatrième domaine formé par une longue hélice située à l'interface avec la sous-unité 50S.

L'organisation générale de l'ARNr et des protéines dans la sous-unité 30S est similaire à celle de la sous-unité 50S. La structure tertiaire de l'ARNr 16S est stabilisée non seulement par des interactions ARN-ARN mais également par des interactions avec les protéines. Les protéines sont localisées sur la surface exposée au solvant plutôt que dans la région qui forme l'interface avec la sous-unité 50S. Comme dans le cas de la sous-unité 50S, certaines protéines possèdent des régions allongées qui s'étendent hors du domaine globulaire et plongent dans le cœur ribonucléotidique de la sous-unité. Ces extensions, dépourvues des motifs habituels de repliement des protéines, interagissent avec l'ARNr 16S de façon à le maintenir dans une conformation qu'une molécule d'ARN pourrait difficilement adopter seule. Les protéines ribosomiques semblent donc servir au réglage fin de la structure de l'ARNr, pour lui permettre d'accomplir ses fonctions plus rapidement et plus efficacement.

Cette vue à l'échelle atomique de la sous-unité 30S permet maintenant d'entrevoir le mécanisme moléculaire du décodage du code génétique. Ce décodage se fait dans le site A par appariement entre l'anticodon de l'aminoacyl-ARNt et le codon de l'ARNm. On sait que l'appariement des trois paires de base du codon et de l'anticodon n'est pas suffisant pour expliquer la fidélité de la synthèse protéique. Une des fonctions majeures de la sous-unité 30S serait de fournir un environnement favorable à un appariement correct entre les codons de l'ARNm et les anticodons des ARNt. En fait, par des contacts avec le complexe ARNt-ARNm, la sous-unité 30S participe activement à la sélection de l'aminoacyl-ARNt. Même en l'absence des ligands ARNt et ARNm, les données cristallographiques montrent que le site P est formé d'éléments de l'ARNr 16S appartenant à plusieurs domaines structuraux et que la surface de contact entre le site P et l'ARNt est importante, témoignant de la nécessité d'une forte affinité pour maintenir l'ARNt dans le site P pendant que s'opère, au site A, la sélection du nouvel aminoacyl-ARNt. Dans la structure cristalline, la surface du site A est plus réduite que celle du site P, en accord avec une affinité plus faible du ribosome pour l'aminoacyl-ARNt. Comme pour le site P, le site A est essentiellement formé par l'ARNr 16S ce qui souligne à nouveau le rôle essentiel de l'ARNr dans la synthèse des protéines. Seule la protéine S12, dont des données biochimiques et génétiques suggéraient un rôle dans la fidélité de la lecture du code génétique, serait en mesure d'interagir avec le complexe ARNt-ARNm.

Le ribosome est la cible de nombreux antibiotiques utilisés en médecine [14]. Certains de ces antibiotiques se fixent au ribosome et interfèrent avec ses fonctions vitales. Ils constituent donc une voie importante pour éclairer les bases moléculaires de la synthèse des protéines. Les aminoglycosides ont pour cible la sous-unité 30S et perturbent la lecture du code génétique. Jusqu'à la détermination de la structure cristalline de la sous-unité 30S complexée à différents antibiotiques, nous n'avions à notre disposition qu'une seule structure de

complexe entre un fragment de l'ARNr formant le site A et un aminoglycoside, déterminée par résonance magnétique nucléaire (RMN) [15]. Grâce à ces données et à celles d'études biochimiques, Yoshizawa *et al.* [16] ont proposé un modèle moléculaire de lecture du code génétique par le ribosome. Le groupe de Ramakrishnan propose un modèle similaire sur la base de la structure cristalline de la sous-unité 30S complexée au même antibiotique [17]. Deux résidus conservés dans toutes les séquences d'ARNr 16S connues à ce jour seraient capables de détecter la présence de l'ARNt correct lié au site A et assureraient ainsi, en partie du moins, la fidélité de la lecture du code génétique. Cependant, pour l'instant, les structures cristallographiques n'ont pas révélé le mécanisme de sélection de l'ARNt.

Les sites actifs de fixation de l'ARNt et de l'ARNm sont localisés dans une crevasse à l'intersection de plusieurs domaines structuraux de la sous-unité 30S. Comme nous allons le voir, les mouvements relatifs de ces domaines sont supposés jouer un rôle important pendant la lecture du code génétique et lors de la translocation du site A vers le site P du peptidyl-ARNt auquel vient d'être attaché un nouvel acide aminé. Ces mouvements du ribosome seraient assistés par les facteurs d'élongation et par l'hydrolyse du GTP.

La structure du ribosome 70S et le mouvement des ARNt

La structure du ribosome entier (70S) associé aux ARNt a été déterminée avec une résolution de quelques angströms seulement grâce à la cristallographie (7,8 Å d'abord puis très récemment 5,5 Å) et à la cryo-microscopie électronique à trois dimensions (11,5 Å) [18-20]. Si l'analyse cristallographique donne une plus grande précision, la cryo-microscopie électronique qui consiste en la congélation des complexes en moins d'une seconde, apporte un aspect plus dynamique en fixant les structures dans des conditions physiologiques. De plus, elle ne fait pas intervenir d'atomes lourds qui pourraient modifier certains détails structuraux.

Comparées à la taille du ribosome, les régions de contact entre les sous-unités ribosomales sont relativement restreintes – la résolution à 5,5 Å de la structure du ribosome permet de recenser une douzaine de ponts seulement. Les contacts entre ARNr 16S et 23S s'établissent à proximité des sites de liaison des ARNt, alors que les contacts de l'ARNr avec les protéines sont périphériques, à distance des sites fonctionnels. Un des éléments qui lie les deux sous-unités est une longue hélice de l'ARNr 16S qui s'étend sur toute la longueur de l'interface. Cette hélice entre en contact avec des protéines de la sous-unité 50S et avec l'ARNr 23S. Des modifications dans l'appariement de certains nucléotides de l'ARN 16S ont été observées lorsque la sous-unité 30S passe de l'état où elle contient l'aminoacyl-ARNt au site A à celui où elle ne le contient pas [21]. Ces modifications entraînent des changements de conformation qui affectent la topographie de la sous-unité 30S, celle de l'espace entre les sous-unités, et le réseau complexe d'interactions le long de l'hélice de l'ARN 16S située à l'interface entre les sous-unités. Ces changements de conformation permettraient le déplacement de l'ARNm.

Par ailleurs, des expériences de reconstitution de ribosomes et de mutations dirigées ont montré que la protéine L2, qui interagit en deux sites distincts de l'ARNr 16S, est non seulement indispensable à l'interaction entre les deux sous-unités mais intervient aussi dans l'activité peptidyl transférase [22]. La protéine L2 jouerait le rôle de relais entre la région d'interaction des ARNt sur la sous-unité 30S et le centre peptidyl transférase sur la sous-unité 50S.

Les trois ARNt qui occupent respectivement les sites A, P et E (site de sortie de l'ARNt), chevauchent les deux sous-unités du ribosome (figure 4). Ils se situent dans un espace créé entre les sous-unités, espace à travers lequel se glisse également l'ARNm. Les extrémités acceptrices des ARNt positionnés sur les sites A et P de la sous-unité 50S sont proches du tunnel de sortie du polypeptide. Sur la sous-unité 30S, au site P, six doigts agrippent fermement la boucle anticodon de l'ARNt et

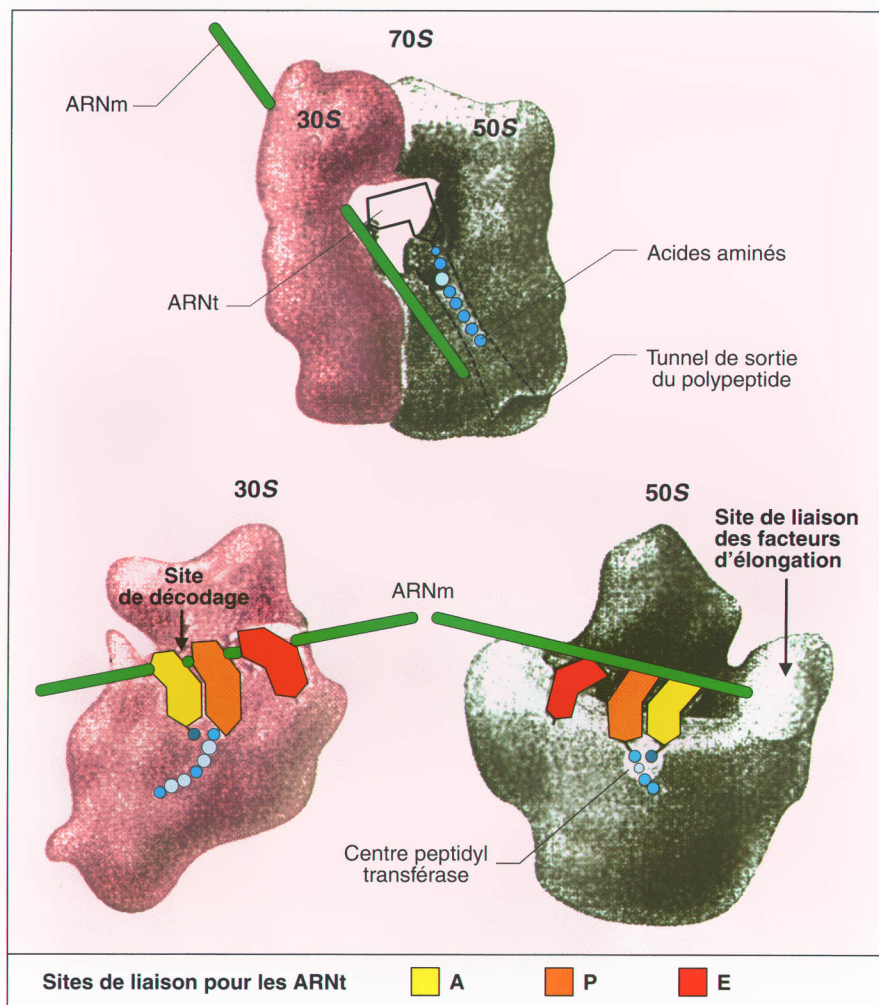


Figure 4. **Les centres fonctionnels du ribosome.** (En haut) Représentation schématique du ribosome 70S montrant le canal où passent les ARNt et l'ARNm et le tunnel de sortie du polypeptide. Au-dessous, la séparation des deux sous-unités montre la position de l'ARNm et des trois ARNt fixés aux sites A, P et E, au niveau du site de décodage sur la sous-unité 30S (à gauche) et au niveau du centre peptidyl transférase de la sous-unité 50S (à droite) (adapté de Liljas A., Science 1999; 285: 2077-8).

l'ARNm. Ces contacts empêchent le départ du peptidyl-ARNt et stabilisent l'appariement codon-anticodon, maintenant ainsi la phase de lecture quand le site A est vacant. Au site A, en revanche, la boucle anticodon de l'aminoacyl-ARNt est beaucoup plus exposée, ce qui lui donne une flexibilité suffisante pour orienter l'extrémité acceptrice de l'ARNt vers le centre peptidyl transférase, après le départ du facteur d'élongation EF-Tu (figure 4). Quant au site E, les contacts les plus importants se font avec l'extrémité CCA libre de l'ARNt désacylé.

La translocation des ARNt du site A vers le site P et du site P vers le site E implique un mouvement de l'interface entre les sous-unités. La résolution à 5,5 Å de la structure du ribosome met en évidence de façon nette la proximité entre les sites de fixation des ARNt et les régions de contact entre les sous-unités [19]. Elle montre même, pour la première fois, que des contacts s'établissent entre les ARNt et les ponts qui lient les sous-unités. La flexibilité de ces ponts semble donc être la clé du mouvement des ARNt.

Tout ce système de relais permettrait de lier les événements qui se déroulent au site de décodage de la sous-unité 30S à ceux qui ont lieu sur la sous-unité 50S. Ainsi passerait, dans un sens, le signal d'un appariement correct entre codon et anticodon et, dans l'autre, celui de la formation de la liaison peptidique.

Conclusions

Que peut-on espérer dans le futur ? Avoir une meilleure vision du passage de l'ARNm à travers le ribosome, comprendre comment interviennent les facteurs de traduction ou encore obtenir la structure atomique du ribosome eucaryote. Dès à présent, la connaissance de la structure à l'échelle atomique du ribosome ouvre tout un monde de nouvelles possibilités non seulement pour la conception rationnelle d'antibiotiques dirigés contre le ribosome bactérien mais aussi pour celle de drogues agissant sur la synthèse protéique. Il a été montré qu'en provoquant des erreurs de décodage, les aminoglycosides permettent le passage de codons stop, corrigeant lors de la traduction l'effet de mutations non sens responsables de certaines maladies héréditaires telles que la maladie de Duchenne [23].

Les travaux que nous venons de décrire ne constituent donc pas un point final, mais au contraire le début d'une nouvelle ère dans l'exploration du ribosome. Sur le plan fondamental, ils apportent enfin la réponse à une question qui taraudait les spécialistes depuis des décennies : quel composant, ARN ou protéine, catalyse la formation de la liaison peptidique ? A côté de l'argument évolutionniste, on peut trouver des raisons biochimiques convaincantes à l'utilisation d'ARN catalytiques pour la synthèse des protéines. Les substrats des ribosomes sont en partie des ARN, or, *via* la formation de paires de bases ou d'empilements de triplets de bases, l'ARN est particulièrement adapté à la reconnaissance spécifique d'autres ARN. De plus, l'ARN accomplit efficacement les changements de conformation à très grande échelle, qui sont requis pour les mouvements de l'énorme structure du ribosome. On

doit se souvenir que le ribosome est une machine, dont la dynamique n'a pas encore été capturée par les études cristallographiques. Il nous faut passer à présent des instantanés au film entier de la synthèse protéique. Film à voir au ralenti, car ne l'oublions pas, chaque seconde, le ribosome bactérien est capable de lire 17 codons et donc de synthétiser 17 liaisons peptidiques ! ■

RÉFÉRENCES

1. Tissières A. Ribosome research: historical background. In: Nomura M, Tissières A, Lengyel P eds, *Ribosomes*. Cold Spring Harbor Monograph Series, Cold Spring Harbor, NY 1974.
2. Palade GE. A small particulate component of the cytoplasm. *J Biophys Biochem Cytol* 1955; 1: 59.
3. Littlefield JW, Keller EB, Gros J, Zamecnik PC. Studies on cytoplasmic ribonucleoprotein particles from the liver of the rat. *J Biol Chem* 1955; 217: 111.
4. Ban N, Nissen P, Hansen J, Moore PB, Steitz TA. The complete atomic structure of the large ribosomal subunit at 2.4 Å resolution. *Science* 2000; 289: 905-20.
5. Noller HF, Kop J, Wheaton V, et al. Secondary structure model for 23S ribosomal RNA. *Nucleic Acids Res* 1981; 9: 6167-89.
6. Nissen P, Hansen J, Ban N, Moore PB, Steitz TA. The structural basis of ribosome activity in peptide bond synthesis. *Science* 2000; 289: 920-30.
7. Noller HF, Hoffarth V, Zimniak L. Unusual resistance of peptidyl transferase to protein extraction procedures. *Science* 1992; 256: 1416-9.
8. Piccirilli JA, McConnell TS, Zaugg AJ, Noller HF, Cech TR. Aminoacyl esterase activity of the *Tetrahymena* ribozyme. *Science* 1992; 256: 1420-4.
9. Samaha RR, Green R, Noller HF. A base pair between tRNA and 23S rRNA in the peptidyl transferase centre of the ribosome. *Nature* 1995; 377: 309-14.
10. Wimberly BT, Brodersen DE, Clemons WM, et al. Structure of the 30S ribosomal subunit. *Nature* 2000; 407: 327-39.
11. Brodersen DE, Clemons WM, Carter AP, Morgan-Warren RJ, Wimberly BT, Ramakrishnan V. The structural basis for the action of the antibiotics tetracycline, pactamycin, and hygromycin B on the 30S ribosomal subunit. *Cell* 2000; 103: 1143-54.
12. Carter AP, Clemons WM, Brodersen DE, et al. Crystal structure of an initiation factor bound to the 30S ribosomal subunit. *Science* 2001; 291: 498-501.
13. Schlutzen F, Tocilj A, Zarivach R, et al. Structure of functionally activated small ribosomal subunit at 3.3 Å resolution. *Cell* 2000; 102: 615-23.

14. Gale EF, Cundliffe E, Reynolds PE, Richmond MH, Waring MJ. *The molecular basis of antibiotic action*. John Wiley & Sons, London 1981.

15. Fourmy D, Recht M, Blanchard S, Puglisi J. Structure of the A site of *E. coli* 16S rRNA complexed with an aminoglycoside antibiotic. *Science* 1996; 274: 1367-71.

16. Yoshizawa S, Fourmy D, Puglisi JD. Recognition of the codon-anticodon helix by ribosomal RNA. *Science* 1999; 285: 1722-5.

17. Carter AP, Clemons WM, Brodersen DE, Morgan-Warren RJ, Wimberly BT, Ramakrishnan V. Functional insights from the structure of the 30S ribosomal subunit and its interactions with antibiotics. *Nature* 2000; 407: 340-8.

18. Cate JHD, Yusupov MM, Yusupova GZ, Earnest TN, Noller HF. X-ray crystal structures of 70S ribosome functional complexes. *Science* 1999; 285: 2095-104.

19. Yusupov MM, Yusupova GZ, Baucom A, et al. Crystal structure of the ribosome at 5.5 Å resolution. *Science* 2001; 292: 883-96.

20. Gabashvili IS, Agrawal RK, Spahn CMT, et al. Solution structure of the *E. coli* 70S ribosome at 11.5 Å resolution. *Cell* 2000; 100: 537-49.

21. Gabashvili IS, Agrawal RK, Grassucci RA, Squires CL, Dahlberg AE, Frank J. Major rearrangements in the 70S ribosomal 3D structure caused by a conformational switch in the 16S ribosomal RNA. *EMBO J* 1999; 18: 6501-7.

22. Diedrich G, Spahn CM, Stelzl U, et al. Ribosomal protein L2 is involved in the association of the ribosomal subunits, tRNA binding to A and P sites and peptidyl transfer. *EMBO J* 2000; 19: 5241-50.

23. Howard MT, Shirts BH, Petros LM, Flanigan KM, Gesteland RF, Atkins JF. Sequence specificity of aminoglycoside-induced stop codon readthrough: potential implications for treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2000; 48: 164-9.

Olivier Jean-Jean

Unité de biochimie cellulaire, Cnrs FRE 2219, Université Paris-6, 9, quai Saint-Bernard, 75005 Paris, France.

Dominique Fourmy

Laboratoire de RMN à Haut-Champ, ICSN Cnrs, 1, avenue de la Terrasse, 91190 Gif-sur-Yvette, France.

Anne-Lise Haenni

Institut Jacques-Monod, 2, place Jussieu, 75005 Paris, France.

TIRÉS À PART

O. Jean-Jean.