

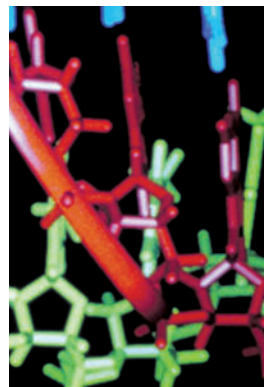
> Plusieurs résultats récents montrent que l'ARN peut réguler l'expression d'un gène en absence de protéines. La liaison d'un métabolite à une séquence spécifique d'ARN, nommée riborégulateur, engendre la réorganisation structurale de cette dernière, permettant ainsi la régulation du gène auquel elle est associée. Les riborégulateurs ont été identifiés dans les trois royaumes du vivant, suggérant ainsi que ces ARN seraient des ancêtres d'un monde primitif constitué exclusivement d'ARN (*RNA world hypothesis*). L'énorme potentiel thérapeutique de ces molécules d'ARN est déjà exploité par plusieurs équipes de recherche puisque la grande majorité des riborégulateurs des procaryotes modulent l'expression de gènes essentiels à leur survie. En effet, des recherches intensives sont en cours afin de comprendre les interactions entre les riborégulateurs et leur métabolite respectif, ce qui pourrait mener à l'élaboration d'analogues permettant la modulation artificielle de gènes essentiels présents chez des pathogènes résistants aux techniques d'éradication traditionnelles. Notre synthèse porte sur le riborégulateur adénine, l'un des plus petits riborégulateurs connus. <

Un contrôle est exercé chez les organismes à chaque étape de l'expression des gènes, que ce soit lors de la transcription génique, de la maturation des ARN messagers (ARNm), du transport des ARNm ou bien en régulant leur stabilité ou leur traduction par le ribosome. Cette multitude de mécanismes permet à la cellule de maintenir son homéostasie et de réagir aux divers facteurs environnementaux qui l'entourent. L'homéostasie de la cellule est principalement maintenue grâce à la détection des changements dans son environnement par des récepteurs protéiques et par les enzymes qui accomplissent leurs rôles à la suite de ces changements. Jusqu'à tout récemment, on pensait que la régulation de l'homéostasie cellulaire était essen-

Le riborégulateur adénine

Un nouveau mode de régulation génétique

Jean-François Lemay, Daniel A. Lafontaine



Département de Biologie,
 Faculté des sciences,
 Université de Sherbrooke,
 2500, boulevard de l'Université,
 Sherbrooke (Québec),
 J1K 2R1 Canada.

Daniel.Lafontaine@
[USherbrooke.ca](mailto:Daniel.Lafontaine@USherbrooke.ca)

tiellement attribuable à l'action de facteurs protéiques. Cependant, la découverte de petits motifs d'ARN, appelés riborégulateurs, a changé cette perception. Aujourd'hui, il est clair que l'ARN est un rouage de la régulation génétique. Il exerce son action par le biais de certains métabolites essentiels propres aux procaryotes et les eucaryotes.

Découverte des riborégulateurs

Afin de comprendre comment les riborégulateurs ont été découverts, il est important de faire un bref survol historique des découvertes scientifiques qui ont pavé la voie au concept de la riborégulation telle qu'on la perçoit aujourd'hui. En effet, depuis le concept du dogme central émis par Francis Crick en 1958 [1], l'ARN messager était considéré comme une simple navette transportant l'information génétique provenant de l'ADN d'une cellule jusqu'aux ribosomes, afin que ceux-ci décodent cette information pour la fabrication de protéines utiles au bon fonctionnement cellulaire. Au début des années 1980, la découverte des ribozymes a montré que l'ARN pouvait avoir une activité enzymatique [2, 3], ce qui a grandement stimulé les recherches sur l'ARN au cours des années suivantes. Un des exemples les plus étonnants provient de l'analyse de la structure cristallographique du ribosome, qui suggère

Article reçu le 31 mai 2006, accepté le 28 août 2006.

que la formation du lien peptidique serait catalysé par l'ARN ribosomique [4]. Cette complexité structurale des acides nucléiques a été développée notamment grâce à certaines techniques d'évolution artificielle qui ont été mises au point afin de permettre leur évolution accélérée en laboratoire [5]. Cela a notamment permis de produire une panoplie de ribozymes capables d'effectuer une diversité de réactions enzymatiques rivalisant avec les protéines [5]. De plus, les techniques d'évolution *in vitro* ont permis de produire des molécules d'acides nucléiques (aptamères) capables de lier de petites molécules manifestant une haute affinité et une grande spécificité [6, 7]. Une étude en particulier a montré qu'il était possible d'implanter un aptamère

dans la région 5' non-traduite d'un gène rapporteur et de moduler son expression dans des cellules de mammifères à l'aide du colorant Hoechst H33258 [8]. L'ensemble des travaux entrepris a fortement stimulé la communauté scientifique et certains groupes de chercheurs ont émis l'hypothèse selon laquelle l'ARN devait posséder les capacités structurales et fonctionnelles requises afin d'exploiter les interactions ARN-ligand dans la modulation de l'expression génétique [9-14]. En parallèle, un nombre grandissant d'exemples ont montré que la régulation génétique de certains opérons ne pouvait pas être expliquée par

les modèles classiques mettant en jeu des facteurs protéiques [15]. Plus précisément, une série de travaux effectués sur le gène *btuB* de *Escherichia coli* et sur l'opéron *cob* de *Salmonella thyphimurium*, qui ont la charge du maintien de la concentration cellulaire adéquate du coenzyme B₁₂, ont établi que ce coenzyme participait au mécanisme de rétro-inhibition de l'expression de *btuB* et *cob* [16-18]. Cependant, plusieurs tentatives destinées à identifier les facteurs protéiques de la régulation génétique ont été vaines [12, 19]. Aucun facteur protéique n'ayant pu être détecté, il apparaissait plausible qu'une interaction directe entre le coenzyme et l'ARNm devait exister. L'équipe de Ronald Breaker à l'Université de Yale a effectivement démontré que la formation d'un complexe entre le coenzyme B₁₂ et la partie 5' non-traduite de *btuB* pouvait induire des changements structuraux dans cet ARN [20,

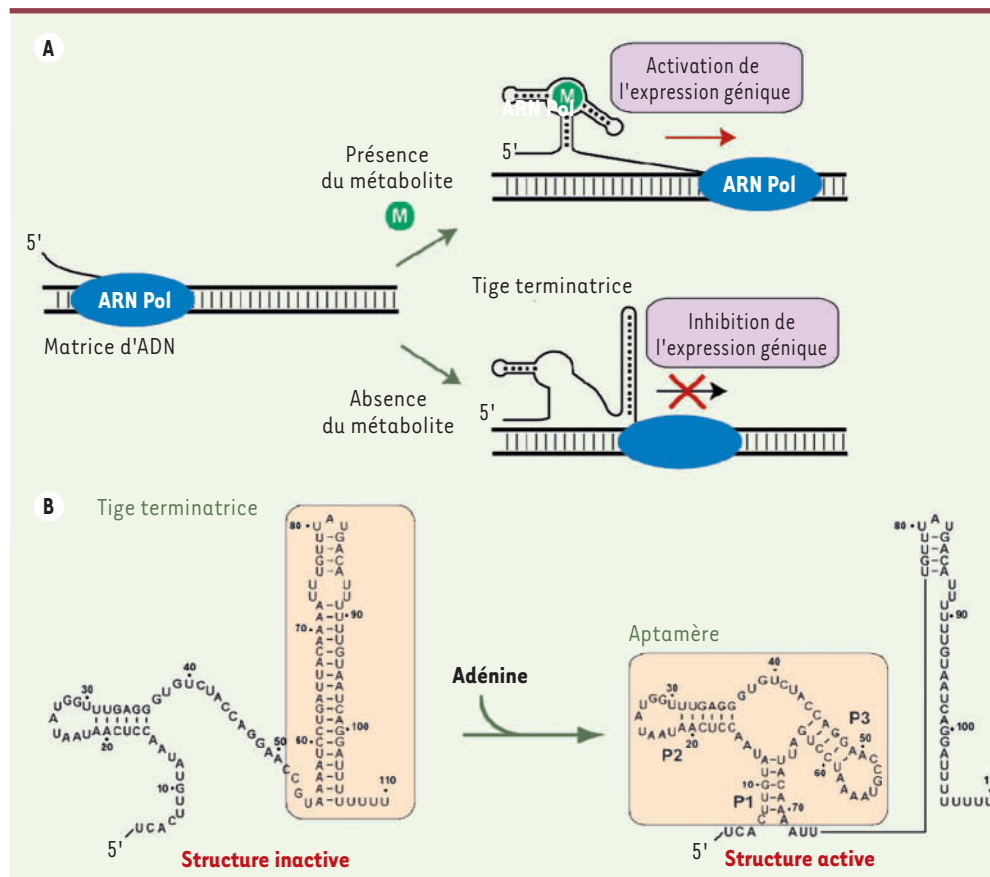


Figure 1. Le mécanisme d'action des riborégulateurs. A. Régulation transcriptionnelle d'un riborégulateur. Pendant la transcription, la partie 5' non-traduite d'un ARNm contenant un riborégulateur forme des structures secondaires spécifiques. Ces structures sont des récepteurs pour des métabolites (M) cellulaires. Si le métabolite est en concentration suffisante, un complexe se forme entre le riborégulateur et le métabolite, ce qui réorganise la structure de l'ARNm et permet la transcription de l'ARNm. En revanche, en l'absence du métabolite, la structure du riborégulateur forme un motif tige-boucle (tige terminatrice), ce qui engendre l'arrêt prématuré de la transcription de l'ARNm et, par le fait même, l'inhibition de l'expression du gène. **B.** Le riborégulateur adénine chez *Bacillus subtilis*. La structure associée à l'inhibition de l'expression est caractérisée par une tige terminatrice connue pour son rôle dans l'atténuation de la transcription. La structure active est caractérisée par la présence de l'aptamère qui est organisé autour d'une jonction 3 voies composées des tiges P1, P2 et P3. Le métabolite adénine est reconnu par la région de l'aptamère. En présence de l'adénine, le complexe aptamère-adénine empêche la formation de la tige terminatrice, ce qui permet l'élongation de l'ARNm.

21]. Plusieurs autres exemples similaires ont été trouvés notamment pour le gène *lysC* de *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*) où l'on observe la réorganisation de la structure de la région 5' non-traduite de l'ARNm lorsque ce dernier forme un complexe avec la lysine, ayant pour effet l'atténuation du niveau de transcription en l'absence de cofacteur protéique [22].

Composition structurale des riborégulateurs

On peut donc décrire les riborégulateurs comme des séquences d'ARN situées dans la région non codante de certains ARNm pouvant lier un métabolite de façon spécifique menant à la réorganisation allostérique de sa structure, ce qui permet la régulation du gène situé en aval (Figure 1A). Les riborégulateurs sont composés de deux domaines fonctionnels (Figure 1B) [23]. La première structure formée lors du processus de la transcription est désignée sous le nom d'« aptamère » et se révèle être un module de reconnaissance du métabolite. Toutes les classes de riborégulateurs possèdent un aptamère qui leur est propre et qui est spécifique du métabolite auquel ils sont rattachés. La deuxième structure est désignée par la dénomination « plate-forme d'expression », structure généralement localisée immédiatement en aval de l'aptamère. Cependant, les deux domaines se chevauchent partiellement, ce qui est très important dans le processus de régulation génétique. La fonction de la plateforme d'expression est de traduire le phénomène de liaison entre le métabolite et l'aptamère en une activité de modulation de l'expression génétique du gène en aval. La plate-forme d'expression est beaucoup moins conservée au cours de l'évolution comparative à l'aptamère, ce qui reflète la plasticité de l'ARN à effectuer une fonction similaire à partir de structures diverses [24].

Les différentes familles de riborégulateurs

Le champ de recherche sur les riborégulateurs est en pleine expansion ; il faut dire que plusieurs types de ribo-

régulateurs sont maintenant connus (Figure 2). Ceux-ci sont régulés par les métabolites adénine [24], coenzyme B₁₂ [20, 21], flavine mononucléotide [25, 26], guanine [27], glucosamine-6-phosphate [28], glycine [29], lysine [22, 30], S-adenosylméthionine [31-33] et thiamine pyrophosphate [25, 34]. Certains de ces riborégulateurs possèdent des particularités uniques. Par exemple, le riborégulateur glucosamine-6-phosphate compte une activité de coupure autocatalytique qui se manifeste seulement en présence du ligand. L'ARNm est donc sectionné en amont du riborégulateur empêchant ainsi la traduction du gène régulé [28]. Le riborégulateur glycine est, quant à lui, le seul à compter deux aptamères similaires montrant envers le ligand une liaison coopérative qui est importante pour le mécanisme de régulation génétique [29]. Enfin, le riborégulateur thiamine pyrophosphate est le seul jusqu'à ce jour à avoir été identifié chez les eucaryotes. En effet, il a été repéré chez certains champignons tels que *Aspergillus nidulans* et *Aspergillus fumigatus*, ainsi que chez d'autres végétaux comme *Arabidopsis thaliana* [25, 34]. Chez ce dernier, le riborégulateur est localisé dans la section 3' non-traduite de l'ARNm et laisse donc présager qu'il participerait au processus de stabilisation de l'ARNm.

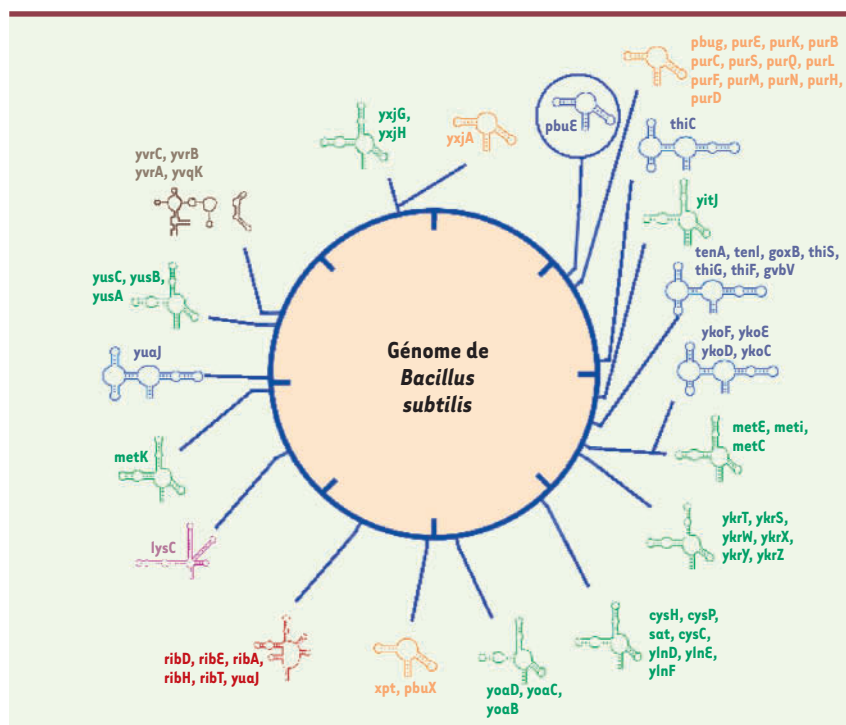


Figure 2. Principaux riborégulateurs contenus dans le génome de *Bacillus subtilis*. Le riborégulateur adénine est encadré en bleu. Les autres riborégulateurs sont représentés comme suit : riborégulateurs liant le coenzyme B₁₂ en brun, liant la flavine mononucléotide en rouge, liant les purines en jaune, liant la lysine en rose, liant le S-adenosylméthionine en vert et liant la thiamine pyrophosphate en bleu. Les riborégulateurs liant la glycine et le glucosamine-6-phosphate ne sont pas représentés.

Anatomie du riborégulateur adénine

Le riborégulateur adénine est l'un des plus petits riborégulateurs identifiés jusqu'à présent (Figure 1B). Il est très similaire au riborégulateur guanine ; il montre cependant une grande spécificité et une grande affinité envers l'adénine [24]. Contrairement à la plupart des autres, le riborégulateur adénine active l'expression génétique lorsque son ligand est présent en concentration suffisante dans le milieu cellulaire. Jusqu'à présent, trois représentants de ce riborégulateur ont été recensés, soit chez *B. subtilis*, *Clostridium perfringens* et *Vibrio vulnificus* [24]. Le riborégulateur adénine possède deux types de plateforme d'expression pouvant réguler les processus de transcription ou de traduction. La plate-forme d'expression engagée dans la régulation de la transcription est caractérisée par une structure en forme de tige-

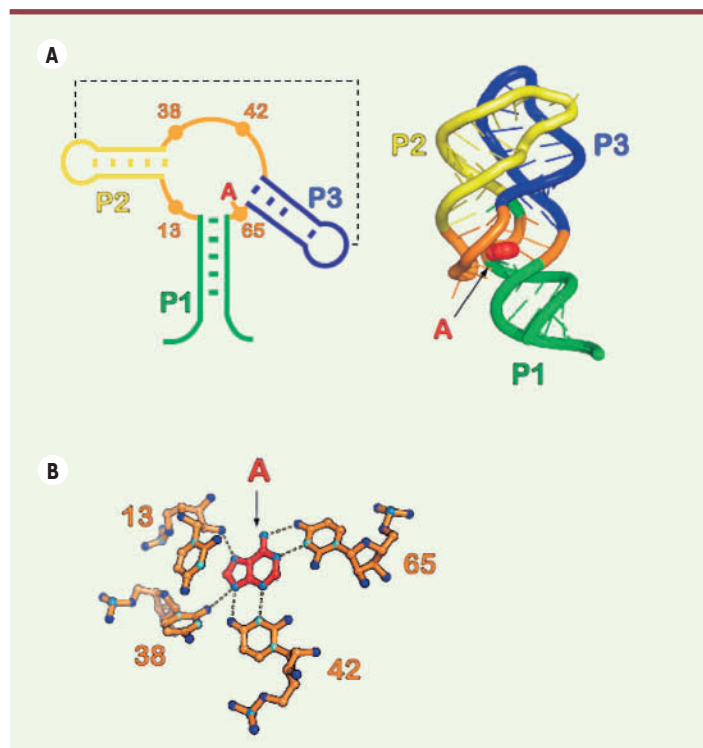


Figure 3. Structure cristalline du complexe adénine-aptamère. **A.** Représentation de la structure secondaire et tertiaire du complexe. La structure secondaire de l'aptamère est représentée à gauche. Les nucléotides importants pour la liaison de l'adénine (A) sont représentés (nucléotides 13, 38, 42 et 65). L'adénine est représentée près du nucléotide 65 puisque ces deux éléments interagissent *via* une interaction de type Watson-Crick. La ligne pointillée représente les deux régions impliquées dans l'interaction de type boucle-boucle. À droite, la structure tertiaire du complexe montre une structure compacte ainsi que la localisation du ligand au cœur de l'aptamère. Le cœur de la jonction se replie sur la tige P1 pour bien entourer le ligand : 97,8 % de la surface du ligand est inaccessible au solvant. Les tiges P1, P2 et P3 sont en vert, en jaune et en bleu, respectivement. L'adénine est représentée en rouge. **B.** Interactions entre les bases de l'aptamère et l'adénine. Les bases importantes à la liaison de l'adénine sont représentées ainsi que les ponts hydrogènes effectués avec l'adénine (rouge). La base en position 65 forme une paire de base Watson-Crick avec l'adénine, ce qui lui confère un rôle essentiel pour la liaison du ligand.

boucle appelée « terminateur » tandis que celle engagée au niveau de la traduction module l'accessibilité du motif *Shine-Dalgarno* et le codon de démarrage de la traduction. Que ce soit pour la régulation de la transcription ou de la traduction, le principe qu'emploie le riborégulateur afin de réguler l'expression génétique repose sur la modulation de la structure secondaire de la partie 5' non-traduite de l'ARNm (Figure 1A). En effet, dans le cas du riborégulateur adénine, une structure « inactive » sera adoptée en l'absence d'adénine tandis qu'une structure « active » sera adoptée en sa présence (Figure 1B). Cette régulation, dite positive, est possible puisque la formation du complexe ligand-aptamère permet l'adoption d'une structure empêchant la présence du terminateur (anti-terminateur). En revanche, pour la grande majorité des riborégulateurs, une régulation négative est observée où la stabilisation du terminateur est favorisée par la présence du ligand.

Regard cristallographique sur le complexe aptamère-ligand

La région aptamère peut être considérée comme l'antenne du riborégulateur : elle permet de détecter la concentration d'un métabolite donné, ce qui atteste son importance dans le bon fonctionnement du mécanisme de régulation génétique. Afin de comprendre comment l'aptamère réussit à former un complexe de haute affinité et de grande spécificité envers l'adénine, plusieurs groupes de recherche ont produit des cristaux de ces complexes montrant une haute diffraction aux rayons X [35-37]. Les résultats obtenus montrent que l'aptamère adopte une structure compacte dans laquelle se manifeste une interaction de type boucle-boucle (Figure 3A) pouvant expliquer la conservation des bases dans les boucles [24, 27]. Des mutations empêchant la création de cette interaction empêchent aussi par conséquent la formation d'un complexe entre le ligand et l'aptamère [35, 41], ce qui suggère fortement que l'élaboration de l'interaction boucle-boucle est essentielle pour la reconnaissance du ligand par l'aptamère.

La structure cristalline du complexe révèle que le ligand est presque totalement entouré par l'aptamère puisque 97,8 % de la surface du ligand est inaccessible au solvant [37]. Cela suggère que la reconnaissance spécifique du ligand par l'aptamère provient du fait que ce dernier utilise tous les atomes du ligand dans la formation du complexe. D'une façon étonnante, le résidu en position 65 de l'aptamère effectue un appariement de base de type Watson-Crick avec le ligand (Figure 3B) [37]. Cette interaction est primordiale pour la reconnaissance spécifique du ligand par l'aptamère, et il a

été montré que cette interaction constitue le facteur de discrimination principal [24]. D'ailleurs, la conversion en un aptamère spécifique envers la guanine peut être effectuée en échangeant cette base contre une cytosine [24]. De plus, la liaison du ligand est aussi effectuée par trois bases uraciles situées à sa périphérie, le complexant ainsi par des ponts hydrogènes (Figure 3B).

Dynamique de l'aptamère

Notre laboratoire a récemment montré à l'aide de techniques biophysiques le rôle de l'adénine et des ions bivalents dans l'interaction de type boucle-boucle [41]. Plus particulièrement, nous avons utilisé la technique FRET (*fluorescence resonance energy transfer*) pour étudier la formation de cette interaction sous différentes conditions expérimentales. La technique FRET permet d'obtenir de l'information en solution sur la distance séparant deux fluorophores, un donneur et un accepteur (Figure 4A). Au cours de nos études portant sur le riborégulateur adénine, nous avons déterminé que l'interaction

de type boucle-boucle se forme indépendamment de la présence de l'adénine. De plus, en utilisant la technique FRET de façon à étudier une unique molécule (*single molecule FRET*), il nous a été possible d'observer en solution la dynamique de formation de l'interaction boucle-boucle (Figure 4B). Nous avons déterminé qu'un intermédiaire structural caractérise le repliement de la molécule et que l'adénine participe à l'adoption de la structure naissante. Un tel intermédiaire pourrait être caractérisé par l'empilement des tiges P1 et P3 (Figure 1B), comme on l'observe dans la structure cristalline [37].

Mécanisme de régulation du riborégulateur adénine

Pour l'instant, peu d'études ont été réalisées sur le mécanisme de régulation du riborégulateur adénine. Par exemple, des études *in vivo* ont montré que ce riborégulateur modulait positivement l'expression d'un gène rapporteur chez *B. subtilis* en présence d'une concentration suffisante d'adénine [24]. En revanche, des expériences *in vitro* ont montré que la séquence complète du riborégulateur ne pouvait lier de façon productive l'adénine [38, 41]. Ces résultats en apparence contradiction avec le concept général de réversibilité des riborégulateurs ont été publiés dans deux articles récents [38, 39].

Ces études montrent que la vitesse à laquelle la transcription est effectuée joue un rôle prépondérant dans le mécanisme de régulation du riborégulateur. Ce facteur additionnel de régulation provient du fait que la tige-boucle terminatrice est intrinsèquement très stable, empêchant la formation de l'aptamère (Figure 1). Donc, après la formation de cette tige-boucle, l'adénine ne peut plus être liée par le riborégulateur puisque l'aptamère ne peut se former. Le ligand peut donc se lier au riborégulateur uniquement lorsque l'aptamère seul est transcrit; la liaison de l'adénine par la séquence partiellement transcrite du riborégulateur pourra ainsi donner naissance à un complexe stable. Lorsque l'élongation ultérieure du riborégulateur est effectuée, la structure tige-boucle terminatrice ne pourra être adoptée à cause de la présence du complexe aptamère-ligand. En résumé, ces études suggèrent que le fonctionnement du riborégulateur adénine chez *B. subtilis* est contrôlé par la cinétique de liaison du ligand et la vitesse de la transcription de l'ARN plutôt que par la simple affinité du ligand. Ce mode de fonctionnement se manifeste aussi avec d'autres riborégulateurs

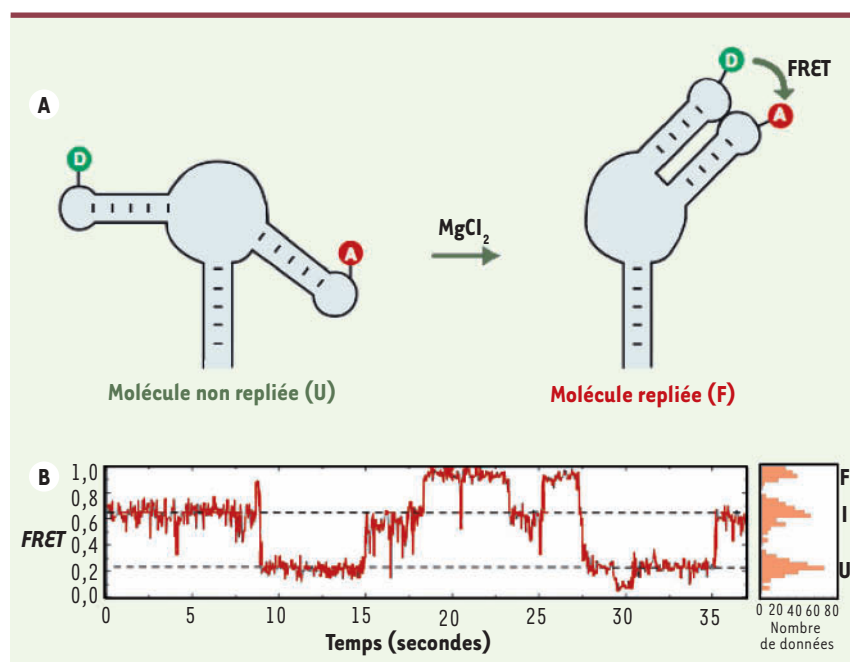


Figure 4. Dynamique de l'aptamère. A. Représentation de la molécule utilisée pour les études de FRET. Les fluorophores, donneur (D) et accepteur (A), sont représentés en vert et en rouge, respectivement. Une molécule ayant une structure non-repliée (U) adoptera une structure repliée (F) sous l'effet d'ions magnésium. La structure repliée est caractérisée par la formation de l'interaction de type boucle-boucle qui est détectable par FRET. B. Exemple d'un résultat obtenu grâce à la technique *single molecule FRET*. La dynamique de l'interaction de type boucle-boucle peut être étudiée dans le temps. On peut voir que le repliement de l'aptamère se fait de la forme non repliée (U) à la forme repliée (F) via un état intermédiaire (I). Le tableau de droite représente la proportion de chacun des états structuraux.

lateurs, comme celui modulé par le métabolite flavine mononucléotide (FMN) [26, 39]. Chez ce dernier, il a été démontré qu'il existe deux sites de pause transcriptionnelle, ce qui permettrait au ligand de se lier à l'aptamère au cours d'une durée plus longue. La mutation de ces sites de pause engendre une diminution de la formation du complexe ligand-aptamère [39]. En ce qui concerne le riborégulateur adénine, deux sites de pause ont été prédits, ce qui expliquerait la dépendance de la régulation génétique envers la cinétique de liaison du ligand et la vitesse de transcription [38].

Conclusions et perspectives

Les études sur le riborégulateur adénine ont permis d'éclaircir la complexité de fonctionnement de cette petite séquence d'ARN dans la régulation de certains gènes. Malgré sa petite taille, l'aptamère adopte une structure tertiaire complexe qui pourrait expliquer sa haute affinité pour son propre ligand et son haut pouvoir de discrimination vis-à-vis des molécules analogues. Le mécanisme de régulation se révèle beaucoup plus complexe et ne repose pas simplement sur l'affinité du ligand envers le riborégulateur. La cinétique de liaison et la vitesse de transcription constituent des facteurs importants pour le fonctionnement du riborégulateur adénine. Ces résultats viennent soutenir l'idée de l'existence de sites de pause de l'ARN polymérase qui favoriseraient la formation de complexes riborégulateur-ligand ; ils offrent donc un nouveau regard sur le phénomène de régulation transcriptionnelle [26, 39].

La plupart des riborégulateurs modulent des gènes engagés dans plusieurs voies métaboliques essentielles [15]. Le recours à des métabolites analogues modulant artificiellement l'expression de gènes essentiels à la survie d'agents microbiens pourrait offrir une nouvelle arme face à la résistance accrue des bactéries aux antibiotiques. Récemment, il a été démontré qu'un tel analogue, la pyrithiamine, inhibe le fonctionnement du riborégulateur relié à la production de la vitamine B₁ [40]. Afin de bénéficier du potentiel très considérable qu'offre l'utilisation des riborégulateurs comme moyens thérapeutiques, les études à venir devront approfondir les connaissances sur les interactions entre les riborégulateurs et leurs métabolites naturels. ♦

SUMMARY

The adenine riboswitch: a new gene regulation mechanism

It has long been known that gene regulation is mostly achieved via protein-nucleic acid interactions. However, the role of RNA factors in gene control has been recently growing given the implication of new RNA-based gene regulation mechanisms such as microRNAs and related short-interfering RNAs gene expression inactivation mechanisms. Recent studies have demonstrated that the involvement of RNA in fundamental gene-control processes is even more extensive. Prokaryotic messenger RNAs carry highly structured domains known as riboswitches within their 5'-untranslated regions. Each riboswitch is able to bind with high specificity their cellular target metabolite, without the involvement of a protein cofactor. Upon metabolite binding, the messenger RNA undergoes structural change that will ultimately lead to the modulation of its genetic expression. Riboswitches can alter gene expression at the level of transcription attenuation or

translation initiation, and can up- or down-regulate gene expression by harnessing appropriate changes in the mRNA structure. Here, we provide an overview of the adenine riboswitch, one of the smallest riboswitch and one of the few that activates gene expression upon ligand binding. Several crystal structures have been obtained for the ligand-binding domain of this riboswitch providing us with an unprecedented glimpse about how riboswitches use their ligand to regulate gene expression. Moreover, mechanistic studies have recently shed light on the transcriptional regulation mechanisms of the adenine riboswitch suggesting that riboswitches may rely on the kinetics of ligand binding and the speed of RNA transcription, rather than simple ligand affinity. Riboswitches are particularly interesting because RNA-ligand interactions are potentially very important in the elaboration of antimicrobial agents. ♦

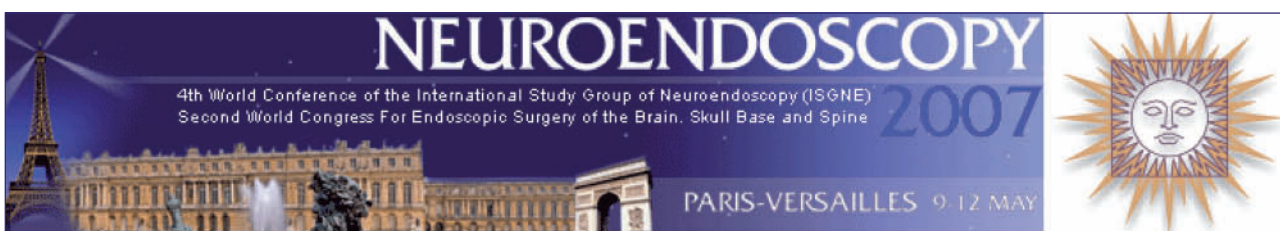
RÉFÉRENCES

1. Crick FH. On protein synthesis. *Symp Soc Exp Biol* 1958 ; 12 : 138-63.
2. Guerrier-Takada C, Gardiner K, Marsh T, et al. The RNA moiety of ribonuclease P is the catalytic subunit of the enzyme. *Cell* 1983 ; 35 : 849-57.
3. Kruger K, Grabowski PJ, Zaug AJ, et al. Self-splicing RNA: autoexcision and autocyclization of the ribosomal RNA intervening sequence of *Tetrahymena*. *Cell* 1982 ; 31 : 147-57.
4. Ban N, Nissen P, Hansen J, et al. The complete atomic structure of the large ribosomal subunit at 2.4 Å resolution. *Science* 2000 ; 289 : 905-20.
5. Breaker RR. *In vitro* selection of catalytic polynucleotides. *Chem Rev* 1997 ; 97 : 371-90.
6. Uphoff KW, Bell SD, Ellington AD. *In vitro* selection of aptamers: the dearth of pure reason. *Curr Opin Struct Biol* 1996 ; 6 : 281-8.
7. Wallis MG, Schroeder R. The binding of antibiotics to RNA. *Prog Biophys Mol Biol* 1997 ; 67 : 141-54.
8. Werstuck G, Green MR. Controlling gene expression in living cells through small molecule-RNA interactions. *Science* 1998 ; 282 : 296-8.
9. Gold L, Brown D, He Y, et al. From oligonucleotide shapes to genomic SELEX: novel biological regulatory loops. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 59-64.
10. Gold L, Singer B, He YY, et al. SELEX and the evolution of genomes. *Curr Opin Genet Dev* 1997 ; 7 : 848-51.
11. Gelfand MS, Mironov AA, Jomantas J, et al. A conserved RNA structure element involved in the regulation of bacterial riboflavin synthesis genes. *Trends Genet* 1999 ; 15 : 439-42.
12. Nou X, Kadner RJ. Adenosylcobalamin inhibits ribosome binding to btuB RNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 7190-5.
13. Stormo GD, Ji Y. Do mRNAs act as direct sensors of small molecules to control their expression? *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 9465-7.
14. Miranda-Rios J, Navarro M, Soberon M. A conserved RNA structure (thi box) is involved in regulation of thiamin biosynthetic gene expression in bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 9736-41.
15. Mandal M, Breaker RR. Gene regulation by riboswitches. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004 ; 5 : 451-63.
16. Lundrigan MD, Koster W, Kadner RJ. Transcribed sequences of the *Escherichia coli* btuB gene control its expression and regulation by vitamin B12. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 1479-83.
17. Ravnum S, Andersson DI. Vitamin B12 repression of the btuB gene in *Salmonella typhimurium* is mediated via a translational control which requires leader and coding sequences. *Mol Microbiol* 1997 ; 23 : 35-42.
18. Richter-Dahlfors AA, Ravnum S, Andersson DI. Vitamin B12 repression of the cob operon in *Salmonella typhimurium*: translational control of the cbiA gene. *Mol Microbiol* 1994 ; 13 : 541-53.

19. Ravnum S, Andersson DI. An adenosyl-cobalamin (coenzyme-B12)-repressed translational enhancer in the cob mRNA of *Salmonella typhimurium*. *Mol Microbiol* 2001 ; 39 : 1585-94.
20. Nahvi A, Sudarsan N, Ebert MS, et al. Genetic control by a metabolite binding mRNA. *Chem Biol* 2002 ; 9 : 1043.
21. Nahvi A, Barrick JE, Breaker RR. Coenzyme B12 riboswitches are widespread genetic control elements in prokaryotes. *Nucleic Acids Res* 2004 ; 32 : 143-50.
22. Sudarsan N, Wickiser JK, Nakamura S, et al. An mRNA structure in bacteria that controls gene expression by binding lysine. *Genes Dev* 2003 ; 17 : 2688-97.
23. Winkler WC, Breaker RR. Genetic control by metabolite-binding riboswitches. *Chem Biochem* 2003 ; 4 : 1024-32.
24. Mandal M, Breaker RR. Adenine riboswitches and gene activation by disruption of a transcription terminator. *Nat Struct Mol Biol* 2004 ; 11 : 29-35.
25. Mironov AS, Gusarov I, Rafikov R, et al. Sensing small molecules by nascent RNA: a mechanism to control transcription in bacteria. *Cell* 2002 ; 111 : 747-56.
26. Winkler WC, Cohen-Chalamish S, Breaker RR. An mRNA structure that controls gene expression by binding FMN. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 15908-13.
27. Mandal M, Boese B, Barrick JE, et al. Riboswitches control fundamental biochemical pathways in *Bacillus subtilis* and other bacteria. *Cell* 2003 ; 113 : 577-86.
28. Winkler WC, Nahvi A, Roth A, et al. Control of gene expression by a natural metabolite-responsive ribozyme. *Nature* 2004 ; 428 : 281-6.
29. Mandal M, Lee M, Barrick JE, et al. A glycine-dependent riboswitch that uses cooperative binding to control gene expression. *Science* 2004 ; 306 : 275-9.
30. Grundy FJ, Lehman SC, Henkin TM. The L box regulon: lysine sensing by leader RNAs of bacterial lysine biosynthesis genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 12057-62.
31. Epshtein V, Mironov AS, Nudler E. The riboswitch-mediated control of sulfur metabolism in bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 5052-6.
32. McDaniel BA, Grundy FJ, Artsimovitch I, et al. Transcription termination control of the S box system: direct measurement of S-adenosylmethionine by the leader RNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 3083-8.
33. Winkler WC, Nahvi A, Sudarsan N, et al. An mRNA structure that controls gene expression by binding S-adenosylmethionine. *Nat Struct Biol* 2003 ; 10 : 701-7.
34. Winkler W, Nahvi A, Breaker RR. Thiamine derivatives bind messenger RNAs directly to regulate bacterial gene expression. *Nature* 2002 ; 419 : 952-6.
35. Batey RT, Gilbert SD, Montagne RK. Structure of a natural guanine-responsive riboswitch complexed with the metabolite hypoxanthine. *Nature* 2004 ; 432 : 411-5.
36. Gilbert SD, Stoddard CD, Wise SJ, et al. Thermodynamic and kinetic characterization of ligand binding to the purine riboswitch aptamer domain. *J Mol Biol* 2006 ; 359 : 754-8.
37. Serganov A, Yuan YR, Pikovskaya O, et al. Structural basis for discriminative regulation of gene expression by adenine- and guanine-sensing mRNAs. *Chem Biol* 2004 ; 11 : 1729-41.
38. Wickiser JK, Cheah MT, Breaker RR, et al. The kinetics of ligand binding by an adenine-sensing riboswitch. *Biochemistry* 2005 ; 44 : 13404-14.
39. Wickiser JK, Winkler WC, Breaker RR, et al. The speed of RNA transcription and metabolite binding kinetics operate an FMN riboswitch. *Mol Cell* 2005 ; 18 : 49-60.
40. Sudarsan N, Cohen-Chalamish S, Nakamura S, et al. Thiamine pyrophosphate riboswitches are targets for the antimicrobial compound pyrithiamine. *Chem Biol* 2005 ; 12 : 1325-35.
41. Lemay JF, Penedo JC, Tremblay R, et al. Folding of the adenine riboswitch. *Chem Biol* 2006 ; 13 : 857-68.

TIRÉS À PART

D.A. Lafontaine



Congrès: NEUROENDOSCOPY 2007

Dates: 9 - 12 MAI 2007

Lieu: Paris, Versailles, FRANCE

Secrétariat du congrès:

NEUROENDOSCOPY 2007 c/o MCI France

24 rue Chauchat - 75009 Paris - FRANCE

Téléphone: +33 (1) 53 85 82 53 - **Fax:** +33 (1) 53 85 82 83

Email: neuroendo2007info@mci-group.com

Thèmes:

- hydrocéphales
- tumeurs ventriculaires
- l'approche Endoscopique de base de crâne

www.neuroendoscopy2007.com





> Depuis 20 ans, grâce à m/s, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Chaque mois, avec les articles de référence de M/S

Chaque jour, sur www.medecinesciences.org



Médecine/Sciences

est indexé dans
Index Medicus/Medline

Current Contents, série Life Sciences
EMBASE/Excerpta Medica
PASCAL
CABS
BIOSIS

- > Des articles rédigés par des médecins et des chercheurs reconnus sur la scène internationale qui posent avec rigueur les bases des débats scientifiques.
- > Des synthèses, éditoriaux, dossiers techniques et analyses toujours replacés dans leur contexte pour que l'information soit la plus exacte, intelligible et objective.
- > La dimension humaine privilégiée, avec l'analyse des retombées diagnostiques, thérapeutiques, la prévention et l'éthique liées aux nouvelles avancées.

- > Un panorama clair et concis de l'actualité scientifique : des nouvelles, des brèves, des données chiffrées, des repères et perspectives pour qu'aucun fait significatif ne vous échappe.



Tarifs d'abonnement pour M/S - 2007

Abonnez-vous à Médecine/Sciences

Mon règlement:-

Par mail edk@edk.fr

Uniquement pour les paiements par carte bancaire

Par fax en envoyant ce bulletin au 05 61 37 16 01

Uniquement pour les paiements par carte bancaire

N°

Date d'expiration Signature:-

Par chèque à l'ordre de Médecine/Sciences, en envoyant ce bulletin à :

Interconnexion-Éditions EDK

BP 78

31151 Fenouillet Cedex, France

Pour recevoir une facture, cochez cette case

Tarifs Canada-USA-Mexique:-

Contactez

Médecine/Sciences

500, rue Sherbrooke Ouest,

bureau 800, Montréal, Québec H3A 3C6, Canada

medecine.sciences@bellnet.ca

Je souhaite m'abonner à M/S :

Nom : Prénom :

Adresse :

Code postal Ville :

Pays :

E-mail-obligatoire :

Je choisis l'abonnement :

	Particuliers		Institutions			Étudiants*		Enseignants*	
	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier + Électronique	Électronique seul
France	<input type="checkbox"/> 168 €	<input type="checkbox"/> 118 €	<input type="checkbox"/> 375 €	<input type="checkbox"/> 235 €	<input type="checkbox"/> 365 €	<input type="checkbox"/> 78 €	<input type="checkbox"/> 62 €	<input type="checkbox"/> 112 €	<input type="checkbox"/> 86 €
UE + autres	<input type="checkbox"/> 220 €	<input type="checkbox"/> 118 €	<input type="checkbox"/> 455 €	<input type="checkbox"/> 235 €	<input type="checkbox"/> 433 €	<input type="checkbox"/> 112 €	<input type="checkbox"/> 62 €	<input type="checkbox"/> 168 €	<input type="checkbox"/> 86 €

* Joindre un justificatif