

核开关结构、机制及应用新进展

何 珊 来鲁华*

(北京大学化学与分子工程学院, 北京 100871)

摘要 核开关(riboswitch)是 Breaker 等在 2002 年发现的一种全新的转录后调节机制. 它可以通过小分子与 mRNA 结合来直接调控基因的表达, 不需要任何蛋白质的参与. 与常见的经由蛋白质的调控方式相比, riboswitch 响应更迅速, 对细胞内代谢物的变化更敏感. 它的发现为 RNA 研究展示了新的领域. 目前在这个领域, 既有基础研究, 如 riboswitch 晶体结构解析、作用机制和动力学研究, 又有前沿应用研究, 如基于 riboswitch 的生物传感器和药物设计. Topp 等通过设计 riboswitch 成功地改变了大肠杆菌的趋化性, 这为合成生物学和人工生物网络的设计提供了新思路. 目前对于 riboswitch 结构、机制及动力学的研究为基于 riboswitch 的合理药物设计奠定了基础, 有望针对这一新的机制开发新一代抗菌药物.

关键词 核开关(riboswitch), 基因调控, 药物设计, 合成生物学

学科分类号 Q756

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2009.00315

自 20 世纪 80 年代起, 随着核酶和 RNA 干扰的发现, RNA 分子研究变得炙手可热. 然而它给科学家们带来的惊喜显然还远未结束, 另一种能够结合到 mRNA 的某个区域从而实现直接调节基因表达的转录后调节机制已经被发现. 它是在 2002 年由 Breaker 领导的研究小组发现的, 被命名为“riboswitch”^[1]. 陈跃磊等^[2]将其译为“核开关”, 并在 2004 年对其结构特点和作用机制做了介绍.

近几年来, 这个领域有了很大进展. 本文主要介绍最近解出的 riboswitch 三维结构和一些特殊的调控机制与动力学研究, 基于 riboswitch 的生物传感器的成功设计和抗菌药物的研发近况, 并对该领域未来可能的发展方向作了展望.

1 Riboswitch 的组成和调节机制

1.1 Riboswitch 的组成

Riboswitch 是基因转录的 mRNA 上的一个区域, 它可以直接与小分子结合来影响相应基因的表达. 这个小分子通常是代谢产物, 而基因是编码与这个小分子代谢相关的酶. 生物体通过 riboswitch 来调节其代谢过程. 如最早通过实验确定为 riboswitch 的焦磷酸硫胺素核开关 (thiamine pyrophosphate riboswitch, TPP riboswitch) 位于大肠杆菌 mRNA 的 5' 端非转录区, 可以直接结合维生

素 B1 或其焦磷酸盐衍生物而不需要蛋白辅酶的参与. 这个 mRNA 是编码维生素 B1 生物合成相关酶的, 这样大肠杆菌就可以通过感受 TPP 含量来调节维生素 B1 的生物合成.

自 2002 年确定了第一个 riboswitch 以来, 通过各种方法, 特别是生物信息学的方法^[3]已经发现了很多种类的 riboswitch. 表 1 总结了部分 riboswitch 的名称、调节小分子和功能.

1.2 Riboswitch 的主要调节机制

Riboswitch 可以位于 mRNA 的 5' 端非翻译区 (untranslated region, UTR), 也可以位于前体 mRNA 的 3' UTR 和内含子区域^[4]. 其结构分为两个关键功能域: 适配子和表达模块. 适配子直接结合小分子, 表达模块根据适配子结合小分子与否变化构象, 从而调节基因的表达. 多数的表达平台响应小分子结合后会抑制基因的表达, 但也有一些是启动基因表达的.

Riboswitch 主要在转录和翻译两大水平上调节基因的表达. 适配子与小分子结合后, 发生 riboswitch 的构象变化, 进而引起适配子所在的

* 通讯联系人.

Tel: 010-62757486, E-mail: hlhai@pku.edu.cn

收稿日期: 2009-05-12, 接受日期: 2009-06-05

Table 1 Known riboswitch class examples

表 1 一些已知的 riboswitch 名称、调节小分子和功能

Riboswitch 名称	小分子	功能
TPP riboswitch	TPP	调节维生素 B1 生物合成和运输
FMN riboswitch	Flavin mononucleotide(FMN)	调节维生素 B2 生物合成和运输
Cobalamin riboswitch	Adenosylcobalamin	调节维生素 B12 生物合成和运输
SAM riboswitch	S-adenosyl methionine (SAM)	调节甲硫氨酸和 SAM 生物合成和运输
PreQ1 riboswitch	Pre-queuosine1	调节 Q 核苷前体合成和运输
SAH riboswitch	S-adenosylhomocysteine(SAH)	调节涉及 SAH 代谢循环的基因表达
Purine riboswitch	Purines	调节嘌呤代谢和运输
Lysine riboswitch	Lysine	调节赖氨酸生物合成、分解代谢和运输
GlmS riboswitch	Glucosamine-6-phosphate	本身是核酶, 在小分子浓度高时自剪切
Glycine riboswitch	Glycine	调节甘氨酸代谢基因
Cyclic di-GMP riboswitch	Cyclic di-GMP	调节一系列由这个第二信使控制的基因

本表部分内容参考维基百科 (<http://en.wikipedia.org/wiki/Riboswitch>).

mRNA 转录终止, 形成一个没有活性的短转录物. 或是构象重排形成的 RNA 二级结构抑制翻译起始, 从而抑制翻译. 除了这两种主要调节机制外, 近年来又发现了本身具有核酶功能的自剪切机制和最近在植物中发现的影响 mRNA 前体的剪切 (splicing) 和 3' 端加工^[6]. 在下一节里将会介绍关于 riboswitch 调节机制的研究进展.

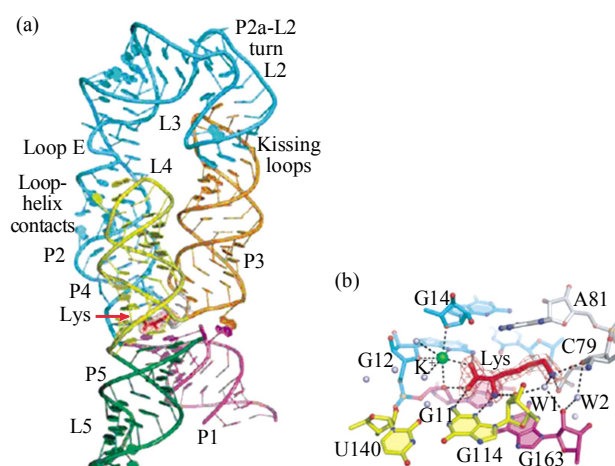
2 Riboswitch 领域目前的主要研究方向

Riboswitch 自发现以来, 一直以其独特而神奇的调控方式吸引着大批科学工作者投入其研究之中. 虽然这个领域才刚刚起步, 却已经形成了百家争鸣, 百花齐放的发展势头. 这其中既有基础研究, 如 riboswitch 晶体结构解析、作用机制和动力学研究, 又有前沿应用研究, 如基于 riboswitch 的生物传感器和药物设计.

2.1 Riboswitch 的三维结构

目前已经解析出 riboswitch 结构的有 SAM-Ⅱ^[6]、SAM-Ⅲ/S-MK riboswitch^[7]、TPP riboswitch^[8]、lysine riboswitch^[9]等. 其中在 2008 年发表于《自然》(Nature)上的 lysine riboswitch 晶体结构中, Serganov 等^[9]在分子水平上研究了依赖于赖氨酸的 riboswitch 结合赖氨酸前后的构象变化. 细菌中许多氨基酸的胞内浓度都是靠 riboswitch 来调节的. Serganov 等具体选择的是 *T. maritima* riboswitch, 这是一个典型的 lysine riboswitch. *T. maritima* riboswitch 通过

翻译衰减机制来抑制天冬氨酸盐 - 半醛脱氢酶 (aspartate-semialdehyde dehydrogenase) 的生成. 这个酶涉及甲硫氨酸, 苏氨酸, 赖氨酸和二氨基庚二酸盐的前体合成. 结合赖氨酸的 *T. maritima* riboswitch 复合物结构如图 1 所示.

Fig. 1 Lysine-bound *T. maritima* riboswitch^[9]图 1 结合赖氨酸的 *T. maritima* riboswitch 复合物结构^[9]

(a) 结合上的赖氨酸如红色箭头所示. 与赖氨酸结合的 riboswitch 域叫做“L box”, 它有一个三-螺旋(紫色、蓝色和橙色)和二-螺旋(黄色和绿色), 从一个汇合点发散出来, 赖氨酸就结合在这个核心里. (b) 具体的 riboswitch-赖氨酸结合部位. K⁺ 用绿色小球表示, 水分子用紫色小球表示, K⁺ 配位键和氢键用虚线表示.

与赖氨酸结合的 riboswitch 域叫做“L box”，它有三 - 螺旋(紫色、蓝色和橙色)和二 - 螺旋(黄色和绿色)，从一个汇合点发散出来，赖氨酸就结合在这个核心。其结合部位需要 K^+ 的平衡和水桥， K^+ 与赖氨酸带负电的羧基结合，同时形成多个配位键以稳定螺旋汇合点。需要 K^+ 的平衡来介导与赖氨酸的结合，这是 RNA 与蛋白质不同的地方(PDB 库中 20 个与赖氨酸结合的蛋白质都不需要阳离子介导)，这是因为 RNA 没有蛋白质里的带正电侧链。

2.2 Riboswitch 调节基因表达的作用机制

到目前为止，已确定的 riboswitch 调节基因表达的作用机制包括 mRNA 自终止转录和自切，抑制核糖体结合，以及在真核生物中影响 mRNA 可变剪切。关于抑制核糖体结合，Fuchs 等^[10]研究了 SAM riboswitch 的调节机制。在 S-adenosylmethionine 浓度高时，可以使编码 SAM 合酶的 mRNA 结构重排，Shine-Dalgarno(SD)序列和 anti-SD(ASD)元件结合，抑制核糖体的 30 S 亚基结合到 S_{MK} box 起始翻译(图 2)。

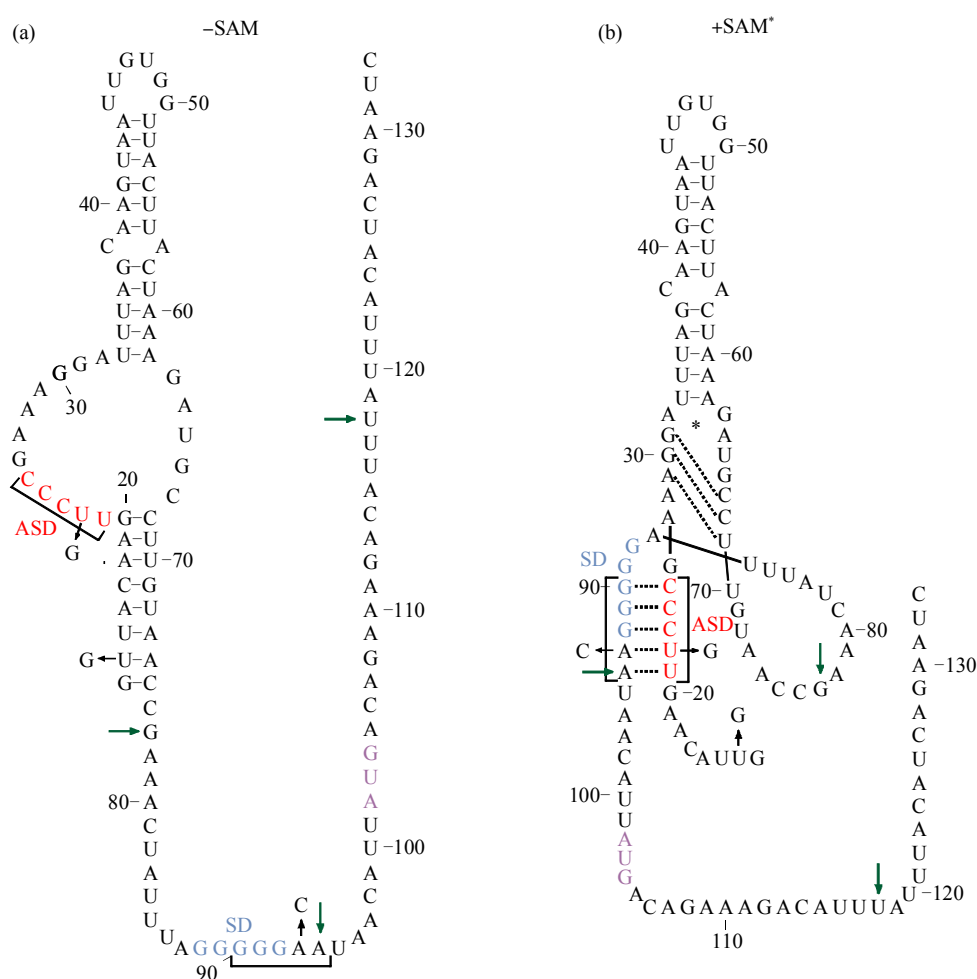


Fig. 2 Assumed structure model for SMK box^[10]

图 2 推测的 SMK box 结构模型^[10]

(a)是没有 SAM 的构象，(b)是有 SAM 的构象。其中红色是 ASD 序列，蓝色是 SD 序列，紫色是 AUG 起始密码子。当 SAM 浓度高时，可以使 mRNA 构象重排，SD 序列和 ASD 序列结合，抑制核糖体的 30 S 亚基结合起始翻译。

还有一类特殊的 riboswitch，称之为 glmS riboswitch，已经有不少有关其作用机理和动力学的研究。GlmS riboswitch 本身是一个核酶，在葡萄糖胺 -6- 磷酸盐(glucosamine-6-phosphate, GlcN6P)

存在时催化 RNA 剪切。GlmS ribozyme 位于 GlcN6P 合酶开放读码框的上游，当 GlcN6P 浓度高时，glmS ribozyme 催化 RNA 剪切，降低 GlcN6P 合成(图 3)。

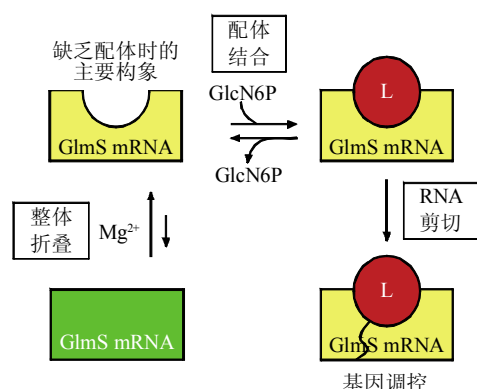


Fig. 3 Mechanism of glmS riboswitch^[11]

图3 GlnS riboswitch 作用循环^[11]

GlnS riboswitch 本身具有核酶功能, 结合 GlcN6P 后, 催化自身剪切. GlnS riboswitch 结合小分子后, 构象并不发生改变, 而是 GlcN6P 直接参与化学反应中. 在这里, 小分子的作用相当于催化辅因子, 就像蛋白酶的辅酶一样.

和其他 riboswitch 不同, glmS riboswitch 结合上 GlcN6P, 构象并不发生改变^[11-13], 而是 GlcN6P 直接参与化学反应. 在 glmS ribozyme 与 GlcN6P 一级胺的复合物晶体结构中, GlcN6P 上的关键基团都在反应基团的氢键距离范围内, 它的近于中性的 pKa(8.2)使其可以很好地参与酸碱催化. 这样, glmS ribozyme 可以使用 GlcN6P 作为催化辅因子 (catalytic cofactor)来催化化学反应, 就像蛋白酶的辅酶一样, 这是核酶的又一新发现^[14].

2.3 调节过程的动力学研究

关于 riboswitch 的适配子区域与小分子的结合

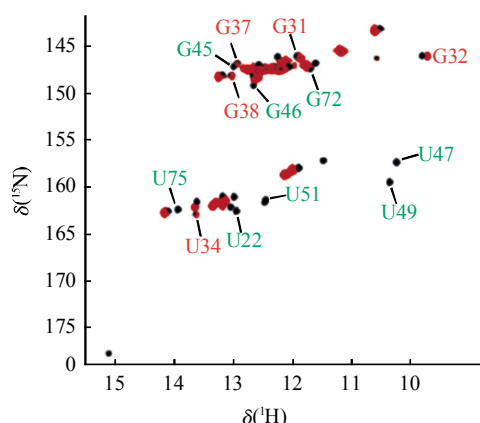


Fig. 4 Conformational changes of the RNA upon binding^[15]

图4 用 NMR 研究 riboswitch 结合前后构象变化^[15]

红色表示结合前, 黑色表示结合后. 位于小分子结合位点的核苷酸用绿色标示, 位于无规区的核苷酸用红色标示. 可以看出, 位于结合中心的核苷酸如 U22、G45、G46、U47、U49、U51、G72 和 U75 的信号只在结合构象出现. 而位于无规区核苷酸 G32、U34、G37 和 G38 的信号在结合和自由构象都可以看到, 且有基本相同的化学位移. 这证明 riboswitch 结合小分子后, 无规区构象变化很小, 但结合中心的构象有很大变化.

动力学也有了研究. Noeske 等^[15]用高分辨核磁共振光谱研究了 guanine riboswitch 的适配子区域结合鸟嘌呤前后的构象变化, 认为其结合过程是“诱导契合”. 实验证实未结合配体的适配子区域很容易被水解酶切, 而结合后则更稳定^[16]. RNA 与配体结合后有很大的构象变化(图 4), 同时热力学实验证实配体结合对自由能有很大的不利熵贡献. 这些都支持“诱导契合”机理.

2.4 人造 riboswitch

Riboswitch 可以通过结合小分子, 实现对基因表达快速且灵敏的调控. 基于这种调控机理, 可以设计人造 riboswitch (artificial riboswitch). Ogawa 等^[17]设计了一个基于适配酶 (aptazyme) 的人造 riboswitch. 所构建的 DNA 模板包括一个报告基因, 核糖体结合位点 (ribosome binding site, RBS), 适配酶 (可以自剪切), 反 RBS 序列 (anti-RBS sequence) 和 T7 启动子. 当没有小分子存在时, RBS 与 anti-RBS 结合, 核糖体不能结合到 mRNA 上, 转录无法起始. 当有小分子存在时, 构象发生改变, 适配酶被激活自剪切, RBS 被释放出来, 转录被激活. 除了这种效应元件的设计外, 已经有人成功地将 riboswitch 调控机制运用于生物传感领域.

改变细菌趋化性是近年来生物传感研究领域的热点之一, 通过重编程细菌使其趋向一个全新的化学信号. 该类研究在生物环境治理, 生物纳米技术和合成生物学方面有着巨大的应用前景. Topp 等^[18]通过设计 riboswitch 来调控一个下游运动蛋白 (mobility protein) CheZ 的基因表达, 实现了改变大肠杆菌趋化性的目的.

他们设计了一个配体诱导表达系统来控制 CheZ 的合成. 所选用的配体, 即相应的化学信号为茶碱. 在没有茶碱时, 编码 CheZ 的 mRNA 所采取的构象中, 核糖体结合位点与一段序列配对, 抑制 CheZ 的表达. CheZ 蛋白可以控制大肠杆菌鞭毛运动方式, 细胞在缺乏 CheZ 时, 不能前进只能原地翻滚. 当茶碱存在时, mRNA 结合茶碱变换构象使核糖体结合位点暴露出来, CheZ 蛋白表达, 此时细胞即可以行前移动. 在试验中, 他们在平板上分别涂了胰蛋白胨、咖啡因和茶碱, 重编程后的大肠杆菌可以准确地只趋向于茶碱(图 5).

2.5 将 riboswitch 作为药物靶点

Riboswitch 可以作为新一代的抗菌药物靶标. 将 riboswitch 作为药靶相比传统药物作用靶标有很多优势: 由于 riboswitch 本身结构是为结合小分子

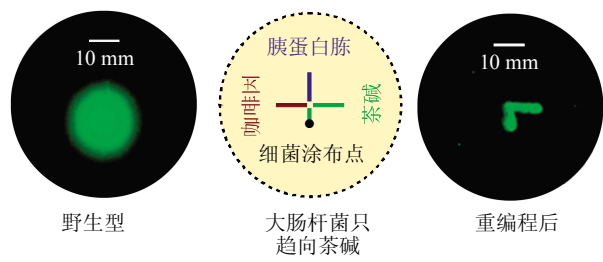


Fig. 5 Reprogrammed cells will follow a discrete pathway of theophylline^[18]

图5 重编程后的大肠杆菌可以只趋向于茶碱^[18]
平板上分别涂了胰蛋白胨(蓝色), 咖啡因(红色)和茶碱(绿色). 重编程的大肠杆菌可以只趋向于茶碱. 它所趋向的茶碱轨迹可以是非直线的(L形转角), 证明这种化学趋向性是非常准确的.

而进化的, 因而进化出了具有足够高复杂性和特异性的小分子受体结合表面. 可以更方便地设计出特异性很好的小分子类药物, 小分子类药物相比大分子药物, 如蛋白质药物, 具有高转运速度和不易分解等优点. 一些 riboswitch 如 TPP 或 FMN riboswitch, 在不同类的细菌中都有发现, 可以作为广谱抗菌药物的靶标. 而其他一些 riboswitch 则是特异性更强的, 可以作为选择性药物靶标. 由于 riboswitch 在人类细菌性病原体体内分布广泛, 预示着将 riboswitch 作为药靶将会有广阔的应用前景^[19] (表 2).

Table 2 The distribution of known riboswitch classes in selected bacterial pathogens^[19]
表 2 一些含有 riboswitch 调控的人类细菌性病原体^[19]

Riboswitch 靶标	TPP	FMN	AdoCbl	Purine	SAM1	SAM2	SAM3	Lysine	GlcN6p	Glycine	PreQ1
鲍曼不动杆菌	1(3)	1(1)	1(1)	-	-	-	-	-	-	1*(1)	-
炭疽芽孢杆菌	6(19)	2(5)	1(1)	6(9)	17(36)	-	-	4(4)	1(2)	1(1)	2(5)
布鲁氏杆菌	2(11)	1(1)	2(5)	-	-	1(1)	-	-	-	1*(3)	-
粪肠球菌	2(5)	-	2(4)	1(2)	-	-	1(1)	1(1)	1(1)	-	2(3)
埃希氏菌	3(11)	1(1)	1(2)	-	-	-	-	1(1)	-	-	-
土拉热弗朗西斯菌	1(1)	1(5)	-	-	-	1(1)	-	-	-	-	1(1)
感冒嗜血杆菌	3(11)	1(1)	-	-	-	-	-	1(1)	-	1*(1)	1(1)
幽门螺旋杆菌	1(2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
单核细胞增生李斯特氏菌	2(5)	1(1)	2(20)	2(3)	7(14)	-	-	1(1)	1(1)	1(3)	1(1)
结核分枝杆菌	2(6)	-	2(4)	-	-	-	-	-	-	2*(3)	-
绿脓杆菌	1(1)	1(2)	5(24)	-	-	-	-	-	-	-	-
肠沙门氏菌	3(11)	1(1)	2(22)	-	-	-	-	-	-	-	-
金黄葡萄球菌	2(7)	2(5)	-	1(2)	4(6)	-	-	2(2)	1(1)	1(3)	2(4)
肺炎链球菌	4(11)	1(4)	-	1(2)	-	-	-	-	-	1(1)	-
霍乱弧菌	2(7)	1(1)	1(1)	-	-	-	-	3(3)	-	1(1)	-
鼠疫耶尔森氏菌	3(8)	1(1)	1(2)	-	-	-	-	-	-	-	-

表格中数字表示在这种细菌中含有这类 riboswitch 的具体不同亚类, 括号内数字表示这类 riboswitch 调控的基因数. 红色数字表示在这种 riboswitch 调控的基因中至少有一个对于细菌存活和毒性是至关重要的^[18].

临床上一些常用抗菌药物的毒性机制已经被证实是以 riboswitch 为药靶的. 例如吡啶磺胺 (pyrithiamine), 一种常用的硫胺代谢对抗物, 是维生素 B1 的类似物. 它在细胞内很容易磷酸化成吡啶磺胺焦磷酸盐 (PTPP). PTPP 可以与许多 TPP riboswitch 结合 (其亲和性与 TPP 类似), 从而抑制由 TPP riboswitch 控制的基因表达^[20].

3 小结和展望

Riboswitch 的发现为整个生命科学展示了新的研究领域. 它为调控基因表达提供了新的工具, 也为合成生物学和人工生物网络设计提供了新的思路. 就像在改变细菌趋化性上, 一直以来, 人们的思路都是改造趋化相关通路的蛋白, 但是细菌信号

传导过程的复杂性和目前蛋白质工程技术的局限性给相关研究带来了很大困难. Topp 等完全绕开化学受体, 采用在上游调控与运动相关蛋白表达的方法, 终于取得了突破性的进展. 威斯康星大学麦迪逊分校的 Laura Kiessling 教授评价这一研究为“控制细菌定位的革新性方法”. Topp 等希望将这项技术扩展到与环境保护和药物输送更相关的分子上去. 最终实现“用任意小分子调控任何基因的表达”^[21].

另外一个极具应用前景, 但目前还没有受到重视的方向是基于 riboswitch 的合理药物设计, 将 riboswitch 作为抗菌药物靶标的优势是明显的, riboswitch 的调控机制更迅速、灵敏且分布广泛. 现在虽然已经有药物设计方面的报道, 但是还没有运用现代技术, 如计算机辅助药物设计和高通量筛选方面的研究, 这些技术可以最大程度地提高药物开发的成功率. 现在已经有一些常用抗菌药物的毒性机制被证实是以 riboswitch 为药靶的, 这就确定了这个方法的可行性. 对 riboswitch 调控机制和动力学的研究有助于更加深入地了解 riboswitch 作用, 更多的高分辨 riboswitch- 小分子复合物晶体结构为计算机辅助药物设计提供了坚实基础. 我们期待基于 riboswitch 的新型抗菌药物能够早日被开发出来, 这将是抗菌药物研发的一个全新思路.

参 考 文 献

- [1] Winkler W, Nahvi A, Breaker R R. Thiamine derivatives bind messenger RNAs directly to regulate bacterial gene expression. *Nature*, 2002, **419**(6910): 952-956
- [2] 骆迎峰, 陈跃磊. 核开关: 一个新的基因调控元件, 一类潜在的药靶点. *生物化学与生物物理进展*, 2004, **31**(8): 684-687
Luo Y F, Chen Y L. *Prog Biochem Biophys*, 2004, **31**(8): 684-687
- [3] Barrick J E, Corbino K A, Winkler W C, *et al.* New RNA motifs suggest an expanded scope for riboswitches in bacterial genetic control. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(17): 6421-6426
- [4] Sudarsan N, Barrick J E, Breaker R R. Metabolite-binding RNA domains are present in the genes of eukaryotes. *RNA*, 2003, **9**(6): 644-677
- [5] Wachter A, Tunc-Ozdemir M, Grove B C, *et al.* Riboswitch control of gene expression in plants by splicing and alternative 3' end processing of mRNAs. *Plant Cell*, 2007, **19**(11): 3437-3450
- [6] Gilbert S D, Rambo R P, Van Tyne D, *et al.* Structure of the SAM- II riboswitch bound to S-adenosylmethionine. *Nat Struct Mol Biol*, 2008, **15**(2): 177-182
- [7] Lu C, Smith A M, Fuchs R T, *et al.* Crystal structures of the SAM- III /S-MK riboswitch reveal the SAM-dependent translation inhibition mechanism. *Nat Struct Mol Biol*, 2008, **15**(10): 1076-1083
- [8] Edwards T E, Ferre-D'Amare A R. Crystal structures of the thi-box riboswitch bound to thiamine pyrophosphate analogs reveal adaptive RNA-small molecule recognition. *Structure*, 2006, **14**(9): 1459-1468
- [9] Serganov A, Huang L L, Patel D J. Structural insights into amino acid binding and gene control by a lysine riboswitch. *Nature*, 2008, **455**(7217): 1263-U76
- [10] Fuchs R T, Grundy F J, Henkin T M. S-adenosylmethionine directly inhibits binding of 30 S ribosomal subunits to the S-MK box translational riboswitch RNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(12): 4876-4880
- [11] Hampel K J, Tinsley M M. Evidence for preorganization of the glmS ribozyme ligand binding pocket. *Biochemistry*, 2006, **45**(25): 7861-7871
- [12] Klein D J, Ferre-D'Amare A R. Structural basis of glmS ribozyme activation by glucosamine-6-phosphate. *Science*, 2006, **313**(5794): 1752-1756
- [13] Tinsley R A, Furchak J R W, Walter N G. Trans-acting glmS catalytic riboswitch: Locked and loaded. *RNA*, 2007, **13**(4): 468-477
- [14] Cochrane J C, Strobel S A. Riboswitch effectors as protein enzyme cofactors. *Chem Biol*, 2008, **14**(6): 993-1002
- [15] Noeske J, Buck J, Furtig B, *et al.* Interplay of 'induced fit' and preorganization in the ligand induced folding of the aptamer domain of the guanine binding riboswitch. *Nuc Acids Res*, 2007, **35**(2): 572-583
- [16] Mandal M, Boese B, Barrick J E, *et al.* Riboswitches control fundamental biochemical pathways in *Bacillus subtilis* and other bacteria. *Cell*, 2003, **113**(5): 577-586
- [17] Ogawa A, Maeda M. An artificial aptazyme-based riboswitch and its cascading system in *E. coli*. *Chembiochem*, 2008, **9**(2): 206-209
- [18] Topp S, Gallivan JP. Guiding bacteria with small molecules and RNA. *J Am Chem Soc*, 2007, **129**(21): 6807-6811
- [19] Blount KF, Breaker RR. Riboswitches as antibacterial drug targets. *Nat Biotechnol*, 2006, **24**(12): 1558-1564
- [20] Sudarsan N, Cohen-Chalamish S, Nakamura S, *et al.* Thiamine pyrophosphate riboswitches are targets for the antimicrobial compound pyrithiamine. *Chem Biol*, 2005, **12**(12): 1325-1335
- [21] Griffiths J. Programming bugs-Bacterial motility responses are redesigned with a riboswitch. *Anal Chem*, 2007, **79**(17): 6441-6441

Recent Advances in RNA Riboswitch

HE Shan, LAI Lu-Hua*

(College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China)

Abstract Riboswitch is a novel type of posttranscriptional regulatory elements discovered by Breaker *et al.* in 2002. It can regulate gene expression by binding directly to small metabolites without the aid of protein molecules. Compared to normal protein-mediated regulation, riboswitch responds to metabolites more rapidly and sensitively. Its discovery opens a new world for RNA research. The recent advances in riboswitch researches were summarized, including crystal structure determination, mechanism and dynamics study, biosensor and antibacterial drug design. Topp *et al.* successfully reprogrammed *E. coli* to detect, follow, and precisely localize to a completely new chemical signal by using a synthetic riboswitch. This work provided new ideas for synthetic biology and artificial biology network. The advances in riboswitch 3D structure determination, reaction mechanism and dynamics provide useful information for rational drug design towards new generation of riboswitch-targeting antibacterials.

Key words riboswitch, gene regulation, rational drug design, synthetic biology

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2009.00315

*Corresponding author.

Tel: 86-10-62757486, E-mail: lhlai@pku.edu.cn

Received: May 12, 2009 Accepted: June 5, 2009